

Le corps est protégé par deux types d'immunité :

Inné	Adaptative
------	------------

### Les cellules du système immunitaire

Les cellules du système immunitaire sont issues de cellules souches de la moelle osseuse. Elles donneront naissances à deux grandes lignées de cellules :

Lymphocytes impliqués dans l'immunité adaptative	Myélocytes impliqués dans l'immunité innée (et adaptative)
--------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

### Le système inné

Le système immunitaire inné est constitué des myélocytes.

### Les myélocytes

**Leucocytes** cellules produites par la moelle osseuse présente dans le sang. Elles sont impliquées dans le système immunitaire.

Les cellules du systèmes immunitaires innés se trouvent :

Dans le sang (leucocytes)	Dans les tissus épithéliales
Monocyte	Cellules dendritiques
Éosinophiles	Mastocytes
Neutrophile	Macrophages

Les monocytes se transforment lorsqu'ils passent dans les tissus en :

Les macrophages	Les cellules dendritiques
-----------------	---------------------------

### Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques font la jonction entre le système immunitaire inné et adaptatif en apportant les antigènes aux lymphocytes T naïfs. Elles capturent des macromolécules sur le site d'infection et migrent vers les tissus lymphoïdes.

### Le mécanisme du système immunitaire inné

**Épithélial** tissus de revêtements et des glandes constitués de cellules jointives reposant sur une lame basale (cellules mortes).

**Endothélial** type de tissus épithéliaux qui recouvrent le circuit vasculaire.

La réaction immunitaire se déclenche généralement lorsque du franchissement de la barrière épithéliale.

1. Les cellules résidentes reconnaissent la présence de pathogènes grâce à leurs récepteurs (PRR).
2. Libération de molécules
  - a. Mastocytes libèrent de l'histamine ce qui provoque la dilation des vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales libèrent des médiateurs vasoactifs qui provoquent une dilatation des capillaires sanguins et une augmentation de leur perméabilité.
  - b. Macrophages et cellules dendritiques libèrent des cytokines et des chimiokines qui attirent les leucocytes.
3. La vasodilation permet aux leucocytes de traverser la paroi et d'aller sur le site d'infecté. C'est ce que l'on appelle la réaction inflammatoire.

**Diapédèse** mécanisme de franchissement par lequel de la barrière endothéliale des leucocytes.

**Chimiotactisme** phénomène d'attraction des phagocytes par différentes molécules dont les chimiokines.

### Résistance des pathogènes au système immunitaire inné

Certains pathogènes ont développés des résistances au système immunitaire inné :

- Certaines bactéries sont entourées d'une capsule qui empêchent la reconnaissance.
- Résistance à la destruction notamment aux lysosomes.

### Le système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif concerne uniquement les vertébrés. Il est matérialisé par les lymphocytes. Le pathogène est reconnu par l'intermédiaire de récepteurs d'antigènes présent à la surface des lymphocytes. Ces cellules sont spécifiques c'est-à-dire qu'ils ne réagissent qu'à un seul agent pathogène.

**Antigène** macromolécules reconnu par les anticorps et les cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes, comme un corps étranger c'est-à-dire une menace.

**Répertoire des lymphocytes** ensemble des lymphocytes.

### Efficacité du système immunitaire adaptatif

Plusieurs études réalisées sur des jumeaux ont montré que l'efficacité du système immunitaire adaptatif n'est pas liée à l'ADN mais aux différents environnements et rencontres qu'un individu a faites durant sa vie.

Une activité physique modérée favorise son efficacité.

Le système immunitaire devient moins performant avec l'âge.

### Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules ovales avec un noyau de grande taille appartenant aux globules blancs (les leucocytes) qui sont produits dans la moelle osseuse. Il existe deux types de lymphocytes qui se distinguent notamment :

- par la nature des récepteurs présents à leur surface.
- Le lieu de leur maturation.

	Lymphocyte B	Lymphocyte T
Lieu de maturation	Moelle osseuse	Thymus
Forme des récepteurs	En Y	En I
Nbre moyen dans l'organisme	1 million	10 millions

**Épitope** partie de l'antigène qui se lie au récepteur.

### Généralités sur les récepteurs des lymphocytes

En moyenne, chaque lymphocyte possède 100 000 récepteurs de reconnaissance ancrés à sa membrane plasmique.

Chaque récepteur est spécifique à un seul antigène. Leur production est faite par un mécanisme de réorganisation des gènes appelé recombinaison somatique. Certains segments d'ADN sont supprimés aléatoirement pour permettre de générer un nouveau gène. Ce mécanisme permet de produire une grande diversité de récepteurs (de l'ordre de  $3,5 \times 10^6$ ).

Les lymphocytes qui réagissent aux antigènes du soi sont éliminés avant de devenir matures. C'est ce que l'on appelle la tolérance au soi.

La sélection des lymphocytes se fait par l'association des récepteurs membranaires avec un antigène présenté par une cellule dendritique.

### Activation des lymphocytes

Un lymphocyte s'active lorsqu'un antigène vient se fixer sur un de ses récepteurs. Il entre alors dans une phase de clonage. Les lymphocytes produits deviendront soit

Des cellules effectrices	Des cellules mémoires
--------------------------	-----------------------

**Cellules effectrices** cellules qui combattent l'antigène.

Les cellules effectrices sont pour les lymphocytes :

## Les cellules mémoires

Les cellules mémoires ont persisté longtemps dans l'organisme.

Elles permettront une réponse immunitaire plus rapidement en cas de nouvelle exposition au même pathogène. Lors de la :

Première exposition, il faut entre 10-17 jours avant	Seconde exposition 2-7 jours
------------------------------------------------------	------------------------------

## **Les lymphocytes B**

Les lymphocytes B fabriquent les anticorps et les relâchent dans le milieu extracellulaire.

Les cellules effectrices des lymphocytes B sont les plasmocytes. Elles produisent une version soluble des récepteurs membranaires appelé des anticorps. Leur appareil de Golgi est extrêmement développé et occupe une surface importante dans la cellule.

Les plasmocytes sont dépourvus de récepteurs membranaires.

Les anticorps se lient au pathogène pour permettre de :

- Favoriser la reconnaissance des pathogènes
- Aide à contenir les pathogènes en les agglomérant (opsonisation) en se liant aux deux récepteurs.
- Neutraliser les pathogènes. Ils empêchent les pathogènes (comme les virus) de rentrer dans une cellule hôte.
- Compléter l'action de protéines. Certaines protéines viennent s'associer aux anticorps pour former un complexe d'attaque membranaire qui perce la membrane de la cellule étrangère et provoque sa mort.

**Anticorps** (ou immunoglobuline Ig) version du récepteur membranaire soluble (libre dans le milieu extracellulaire). Il est capable de réagir avec un antigène.

## **La structure des récepteurs des lymphocytes B**

Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B sont en forme de Y. On trouve deux sites de reconnaissance identique à chaque extrémité.

Chaque récepteur est composé de quatre chaînes peptidiques :

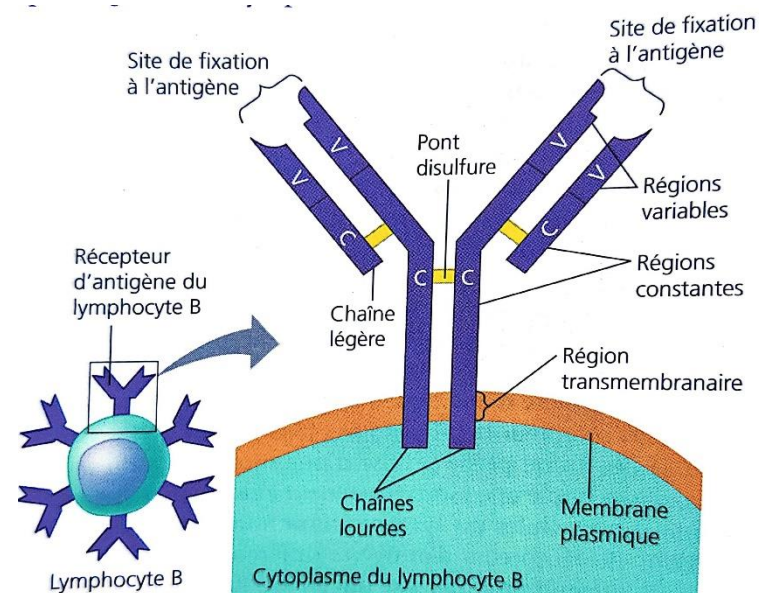
- 2 sont dites lourdes. Elles sont ancrées à la membrane plasmique.
- 2 légères

Chaque chaîne est composée de deux régions :

Constante	Variable
-----------	----------

L'activité du lymphocyte s'active

Les récepteurs B et les anticorps se lient à l'antigène intact



## **Les lymphocytes T**

Il existe deux types de cellules effectrices chez les lymphocytes T :

LT auxiliaire	LT cytotoxique
---------------	----------------

### Les LT auxiliaires

Les LT auxiliaires produisent des molécules qui stimulent les LT cytotoxiques et les plasmocytes (LB effectrices).

Activation uniquement lorsque présentation d'un antigène par une cellule présentatrice d'antigène. Les cellules présentatrice d'antigènes possède un CMH

### Les LT cytotoxiques

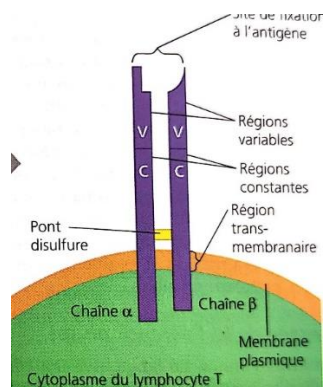
Les LT cytotoxiques injectent des produits toxiques qui altèrent la membrane de la cellule hôte infecté et qui provoque son apoptose.

**Apoptose** (ou mort cellulaire programmée) processus par lequel une cellule déclenche son autodestruction en réponse à un signal.

### La structure des récepteurs des lymphocytes T

Les récepteurs des lymphocytes T sont constitués de deux chaînes peptidiques alpha et beta.

L'extrémité forme le site de fixation. Il ne peut se lier qu'à un seul antigène.



## **Tolérance immunitaire**

Le système immunitaire maintient son absence de réponse aux antigènes du soi grâce à deux types de tolérance :

PA

Centrale	Périphérique
----------	--------------

L'échec de la tolérance centrale ou périphérique peut aboutir à une auto-immunité c'est-à-dire une maladie auto-immune.

**Auto-antigène** antigène du soi.

**Auto-immunité** état de non-réponse immunitaire à un antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène.

Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi.

### **Le soi et le non soi**

Les cellules du soi sont identifiées grâce à des récepteurs présent sur leur membrane que l'on appelle complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) propre à chaque individu (hormis chez les vrais jumeaux). Ces récepteurs se nomme HLA chez l'Homme. Les cellules qui ne possèdent pas la bonne version du récepteur sont considéré par le système immunitaire comme appartenant au non soi.

C'est parce que les cellules cancéreuses ne sont pas reconnues comme un corps étranger qu'elles ne sont pas détruites par l'organisme et qu'elles peuvent proliférer dans l'organisme.

### La tolérance centrale

La tolérance centrale est le processus d'élimination des lymphocytes T et B qui réagissent au soi (c'est-à-dire possédant des auto-antigènes). C'est un processus de maturation des précurseurs des lymphocytes T ou B

Elle a lieu dans les organes lymphoïdes primaires :

Moelle osseuse pour les B	Thymus pour les T
---------------------------	-------------------

70% des lymphocytes auto réactifs sont éliminées.

### Tolérance périphérique

Autoantigène présenté par des cellules dendritiques

reconnaissance

Les 30% des lymphocytes autoréactifs sont détruits

Reconnaissance de l'autoantigène.

Pas d'activation du lymphocyte état anergie. Inactivation définitive du lymphocyte

Induite par les lymphocytes T régulateur

Lymphocyte T régulateur cytokine anti inflammatoire qui inhibe la cytokine inflammatoire produite par la cellule dendritique avec un auto-antigène et bloque l'expression des molécules de co-stimulation.

### **Auto-immunité : causes et origine**

Elle peut être provoqué par des facteurs :

Génétique	environnementaux
-----------	------------------

On a deux types de facteurs environnementaux :

- Xénobiotiques : U.V, cigarette...
- Les pathogènes.

### **Les pathogènes**

Paradoxalement, certaines pathogènes peuvent avoir :

- Protégé : Une exposition insuffisante durant l'enfance à des agents infectieux favoriserait le développement de maladies auto-immunes et allergiques.
- Initié : Certains pathogènes comme le virus Epstein Barr provoquent des maladies auto-immunes.

### **Les pathogènes initiateurs**

Mimétisme moléculaire : il existe des similitudes entre certains antigènes de pathogènes et des antigènes du soi. Des clones T dirigés contre un antigène du pathogène vont réagir de façon croisée avec des antigènes du soi.

Lésion tissulaire : les lésions tissulaires engendrées par le microbe entraînent la libération d'autoantigènes normalement non accessibles (antigènes cryptiques). Les lymphocytes auto réactifs ont alors accès à des sites normalement non accessibles

Libération d'autoantigène, de cytokine inflammatoire d'éléments intracellulaire activité les cellules dendritiques prolifération des lymphocytes T auto réactifs

Effet adjuvant : Certains pathogènes induisent la production de cytokines et de molécules co-stimulatrices qui pourraient entraîner la présentation de peptides du soi sous forme immunogénique

### **Traitement des maladies auto-immune**

Il n'existe aucun traitement curatif mais on a recourt à plusieurs méthodes pour limiter la réponse auto-immunes :

- anti-inflammatoire qui vont agir sur la cytokine
- anticorps thérapeutique bloque récepteur + la production de cytokine au niveau des lymphocytes naïfs. Plus de prolifération
- immunodépresseurs bloque la production de lymphocytes.

### **Le cas des greffes**

Il existe 3 types de greffes :

- Autogreffe (donneur et receveur sont la même personne)
- Allogreffe (donneur et receveur sont de la même espèce)
- Xénogreffe (donneur et receveur appartiennent à des espèces différentes).

**Allo-immunité** réponse immunitaire dirigée contre les antigènes du greffon (allo-antigènes) qui aboutit à la mort du greffon c'est-à-dire au rejet de la greffe. Les antigènes des allogreffes (=allo antigènes) qui constituent les cibles principales du rejet sont les protéines du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

### **L'allogreffe**

La reconnaissance des allo antigènes par les lymphocytes T allo réactifs peut être :

directe (CPA du donneur)	indirecte (CPA du receveur qui présente des antigènes du donneurs).
--------------------------	---------------------------------------------------------------------

**Cellule auto réactive** cellule qui reconnaît les autoantigènes.

### **Rejet du greffon**

Il existe 3 types de rejets :

Hyper aigu	Présence d'anticorps contre les vaisseaux du greffon.
Aigu	Lymphocytes T et B dirigés contre le CMH du greffon
Chronique	Inflammation chronique liée aux cytokines inflammatoires.