

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 naissance à deux grandes lignées de cellules :

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

Rmq. L'immunité adaptative ne se déclenche que lorsque l'infection a atteint une valeur seuil.

## Le système inné

L'immunité innée résulte de l'apprentissage génétique de la lutte contre les organismes infectieux. Elle a été transmise et enrichie au cours de l'évolution. Les cellules identifient les pathogènes par leurs caractéristiques. Par exemple, :

- Les bactéries sont reconnues à cause des lipopolysaccharides (LPS) qui constituent leur membrane plasmique.
- Les virus à cause de leur ARN double brin.
- Les champignons par leur paroi de chitine.

Le système immunitaire inné est incarné par les myélocytes.

Rmq. les macrophages sont également responsables de la dégradation des cellules mortes.

## 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
Monocytes	Cellules dendritiques
Éosinophiles	Mastocytes
Neutrophiles	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 (par opposition à mature). Elles capturent des macromolécules sur le site d'infections et migrent vers les tissus lymphoïdes.

## Le mécanisme du système immunitaire inné

**Épithélial** tissu de revêtement et des glandes constitués de cellules jointives reposant sur une lame basale.

**Endothélial** type de tissus épithéliaux qui recouvre 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 par les :
  - a. Mastocytes libèrent de l'histamine 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 vasodilatation 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 de la barrière endothéliale par les 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.

### Les étapes de la phagocytose par les macrophages

Mécanisme de la phagocytose

1. Reconnaissance
2. Induction de la phagocytose
3. Dégradation
4. Rejet des déchets dans le milieu extracellulaire.

### Détection de l'activité anormale

Les cellules de l'immunité innée s'activent ou augmentent leur activité lorsqu'elles détectent des :

- Motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP)
- Motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMP). Lorsqu'une cellule est endommagée, certaines molécules présentes uniquement dans le milieu intracellulaire peuvent se retrouver dans le milieu extracellulaire, par exemple l'ATP, urée, actine.

## 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 reconnues 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 fait 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 produites dans la moelle osseuse. Il existe deux types de lymphocytes qui se distinguent notamment :

	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

Formes reconnues par les récepteurs	Sucres, protéines, lipides	Peptides antigéniques
Lieu de reconnaissance	Extracellulaire	Intracellulaire

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

**Immunité humorale** immunité donnée par les molécules et non par les cellules (par opposition à cellulaire).

### **Généralités sur les récepteurs des lymphocytes**

En moyenne, chaque lymphocyte possède 100 000 récepteurs de reconnaissance ancrés dans la membrane plasmique.

La présentation de l'antigène aux lymphocytes a lieu dans le système lymphatique par l'intermédiaire des CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

Chaque récepteur est spécifique à un seul antigène. Leur production est se fait 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 mature. 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 qui est présenté par les cellules dendritiques.

### **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 (plasmocytes)	Des cellules mémoires
--	-----------------------

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

Cette phase de multiplication permet de donner naissance d'un lymphocyte B à la présence de 1 à  $10^5$  à  $10^6$ .

**Amplification clonale** processus de réplication des lymphocytes à la suite de leur activation.

Les cellules mémoires persistent 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	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 appelée anticorps. Leur appareil de Golgi est extrêmement développé et occupe une surface importante dans la cellule.

Les plasmocytes sont dépourvus de récepteurs membranaires. Ils vivent entre trois et cinq jours.

Les anticorps se lient aux pathogènes pour permettre de :

- Favoriser la reconnaissance des pathogènes.
- Aider à contenir les pathogènes en les agglomérant (opsonisation). Chaque récepteur est capable de se lier à de deux antigènes.
- Neutraliser les pathogènes. Ils empêchent les pathogènes (comme les virus) de rentrer dans une cellule hôte.
- Provoquer la destruction du pathogène grâce à l'association de protéines (ce processus est appelé système du complément).

Certaines protéines viennent s'associer aux anticorps pour former un complexe d'attaque membranaire qui perce la membrane du pathogène 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

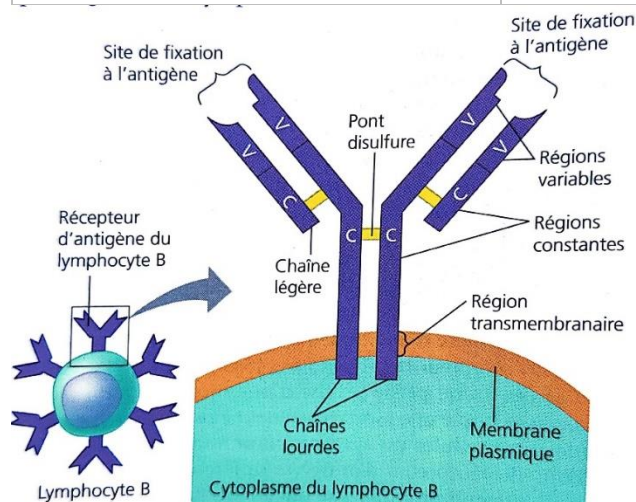
Les récepteurs d'antigènes des lymphocytes B sont en forme de Y. On trouve deux sites de reconnaissance identiques à chaque extrémité.

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
-----------	----------



Rmq : Les unités qui forment les chaînes sont appelées motifs immunoglobulines.

## **Les lymphocytes T**

Il existe deux types de cellules chez les lymphocytes T :

LT auxiliaire ou LT CD <sub>4</sub>	LT cytotoxique ou LT CD <sub>8</sub>
-------------------------------------	--------------------------------------

### Les LT auxiliaires

Lorsqu'ils sont activés, les LT auxiliaires se différencient en

Activé (appartient aux LT effectrices)	À mémoire
--	-----------

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

Activation des macrophages

Activation des LB

Mobilisation des polynucléaires neutrophiles, un type de leucocytes.

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

Stimulent ?

La prolifération des lymphocytes (le nombre).

L'activité des ?

Aide les macrophages (à détecter les cellules à éliminer ?)

### Les LT cytotoxiques

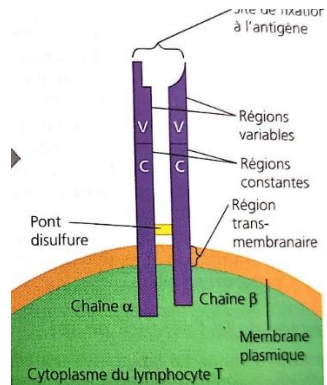
Les LT cytotoxiques injectent des produits toxiques qui altèrent la membrane de la cellule hôte infectée et qui provoque son apoptose.

**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 (TCR)

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

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



Le lymphocyte actif présente sur ses récepteurs TCR un peptide antigénique.

1. Le LT vérifie l'intégrité des cellules en se liant par les TCR aux CMD de ces dernières.
2. Vérification de la présence d'antigène à l'intérieur de la cellule.
3. Si la présence a été trouvée. Le LT déclenche une voie métabolique dans la cellule amarrée qui conduit à son apoptose.

Des voies métaboliques peuvent être déclenchées dans les LT par la réponse à trois types de signal :

- Un antigène : le lymphocyte T devient actif.
- Une molécule de co-stimulation (uniquement pour les LT matures) : provoquer stimule la production du LT ou l'inhibe. Point de contrôle ?
- Des molécules de type cytokines sécrétées par les cellules dendritiques. Le lymphocyte T devient alors :
  - LT<sub>4</sub> 1 en réponse à l'interleukine 12 (noté IL-12) qui activeront les macrophages.

- LT<sub>4</sub> 2 en réponse à IL-4 qui activeront les LB.
- LT régulateur en réponse à Tumor Growth Factor noté TGF qui inhibe la réponse immunitaire.

Rmq. : les molécules co-stimulatrices sont en partie responsables de la tolérance au soi en désactivant les LT auto-réactifs.

## Tolérance immunitaire

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

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 présents sur leur membrane que l'on appelle complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) propre à chaque individu (hormis chez les vrais jumeaux). Ces récepteurs se nomment HLA chez l'Homme. Les cellules qui ne possèdent pas la bonne version du récepteur sont considérées 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.

### **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) appelé processus de maturation des précurseurs des lymphocytes. Elle a lieu dans les organes lymphoïdes primaires :

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

Rmq. : lors de cette étape, environ 70% des lymphocytes auto réactifs sont éliminées.

### **Tolérance périphérique**

Cette deuxième étape de la tolérance permet d'éliminer les 30% restant de lymphocytes auto réactifs. A la reconnaissance de l'autoantigène, les lymphocytes sont inactivés définitivement 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 provoquée 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 pour effet de :

- Protéger : Une exposition insuffisante durant l'enfance à des agents infectieux favoriserait le développement de maladies auto-immunes et allergiques.

- Initier : 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 recours à plusieurs méthodes pour limiter la réponse auto-immunes par l'utilisation de :

- anti-inflammatoire qui vont agir sur la production de cytokine.
- anticorps thérapeutiques qui bloquent les récepteurs. la production de cytokine au niveau des lymphocytes naïfs. La prolifération des lymphocytes est alors bloquée.
- immunodépresseur qui 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 donneur).
--------------------------	--

**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.

### **Méthodes d'étude du rôle d'un type cellulaire**

Pour déterminer le rôle d'un type cellulaire, on détruit le type cellulaire étudié. Il existe deux méthodes, l'utilisation :

- D'animaux dont l'expression des gènes qui fabriquent le type cellulaire étudié a été bloqué.

- La filtration par l'utilisation d'antigènes qui cible des récepteurs membranaires spécifiques de la cellule étudiée. Cette méthode peut être réalisée soit.

À l'intérieur de l'organisme. La fixation des anticorps conduit à la mort cellulaire.	À l'extérieur de l'organisme. Les cellules sont filtrées par exemple par l'ajout d'aimant aux anticorps.
---	--

**PFU** méthode pour mesurer la quantité de molécules virales. Lors d'expériences, les quantités virales utilisées sont définies autour de celle qui conduit à un taux de mortalité de 50%.

L'activation des LB se fait par la présentation d'un antigène par les polynucléaires neutrophiles (un type de leucocytes).

Stimulent en produisant de molécules stimulatrices (IL-4) qui vont conduire à l'augmentation :

Nombre de LB	Activité des LB
--------------	-----------------

### **Complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH)**

Les CMH sont les protéines qui servent à faire la différence entre les cellules du soi et du non-soi. Ils sont uniques entre chaque individu sauf chez les vrais jumeaux.

### **Structure du CMH**

Les CMH sont des molécules de présentation antigénique. Il en existe deux types de CMH :

- CMH I présent à la surface de toutes les cellules sauf chez quelques types comme les globules rouges. Les chaînes peptidiques sont issues de la dégradation de protéines du milieu intracellulaire c'est-à-dire de protéines synthétisées par la cellule.
- CMH II présent à la surface des cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes, macrophages...). Les chaînes



peptidiques sont issues de la dégradation de protéines provenant du milieu extracellulaire phagocytées et dégradées.

Rmq. : c'est pour cette raison que les transferts de sang ne produisent pas de réaction de rejet.

Le CMH possède 10 sites de présentation associé à certains séquences peptidiques. Les peptides des CMH résultent de la dégradation des protéines par des immunoprotéosomes.

Le complexe de vérification des CMH des lymphocytes :

B est le B-cell receptor (BCR).	T est le T-cell receptor (TCR).
---------------------------------	---------------------------------

### Présentation des antigènes et activations des lymphocytes

Les CMH servent de lymphocytes T contrôlent les cellules

- CMH I sont reconnus par les LT4 équipés des complexes de contrôle de type CD8.
- CMH II sont reconnus par les LT équipés de CD4.

#### Les lymphocytes LT4 (CD8)

Les PAMP phagocytés sont présentés sur les CMH II des cellules dendritiques et seront présentés aux lymphocytes. Si un lymphocyte a suffisamment d'affinité avec le CMH II alors il deviendra actif et se mettra à proliférer. Une partie de ses descendants ira combattre l'infection.

### Combat de l'infection par les lymphocytes

Lorsqu'une cellule est infectée ou qu'elle devient tumorale son métabolisme est modifié. Elle produira des protéines non habituelles qui lorsqu'elles seront dégradées et apparaitront à la surface des CMH. Ils serviront de marques, de repères qui la signaleront comme ayant une activité anormale et permettront aux lymphocytes effectrices d'identifier la cellule et la détruire.

Il existe trois situations qui permettent aux cellules malades d'échapper à leur reconnaissance par les lymphocytes T :

- Isolement des CMH dans la cellule.
- L'inactivation des CMH.
- Lors de l'appareillage du CMH avec un lymphocyte, la cellule produit des molécules qui inhibent l'activité des lymphocytes.

### Tolérance centrale

La fixation entre les BC et les CMH est graduelle. On parle de degré d'affinité entre les deux protéines. Lors d'une infection, le degré d'affinité entre le complexe de vérification et les lymphocytes augmentent au cours du temps par la provocations de mutations dans la séquence qui codent pour les parties variables des CR des lymphocytes. Si un nouveau lymphocyte apparait par hasard avec un degré d'affinité plus élevé avec l'antigène alors ils se multipliera plus vite et envahira la population de lymphocytes qui combattent l'infection.

La tolérance centrale élimine les lymphocytes qui ont une affinité forte et moyenne au CMH-peptidique du soi soit en :

Provoquant la mort du lymphocyte notamment pour les lymphocytes ayant une très forte affinité avec le soi.	Contraignant le lymphocyte a réédité son CR
--	---