

LES MECANISMES DE L'IMMUNITE

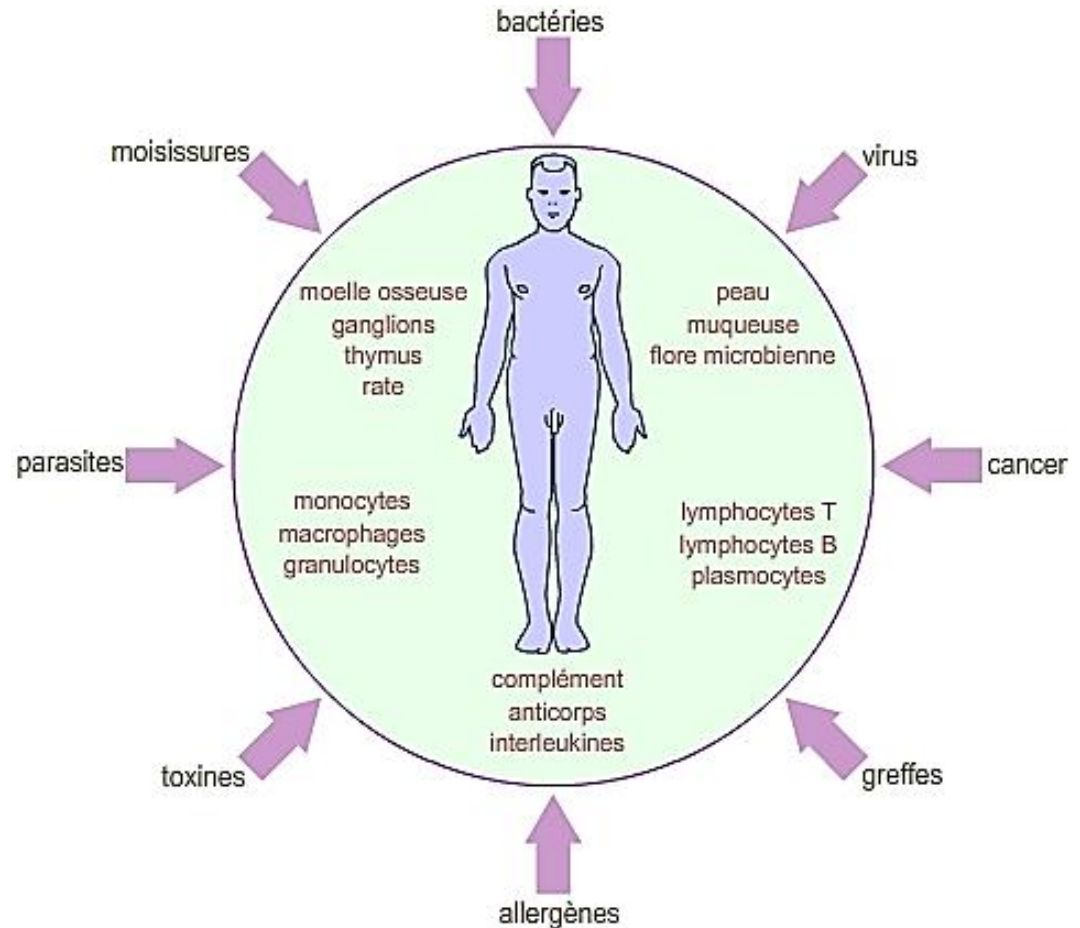
Révisions ESPE



INTRODUCTION

- La présence d'un **élément étranger** dans l'organisme perturbe l'homéostasie.

Agresseurs variés :



- **IMMUNITE** = Capacité de l'organisme à résister à une agression.

LES BASES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

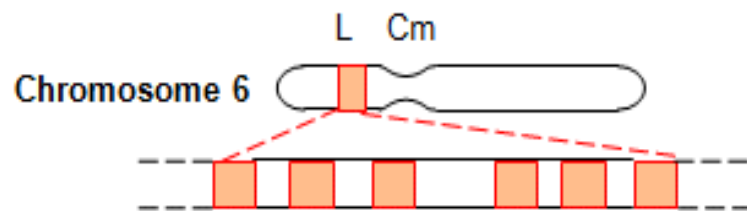
- **LE SOI ET LE NON SOI**

Nécessité d'un système de reconnaissance pour :

- tolérer le soi
- combattre le non soi

Exemples de marqueurs du soi

- **Marqueurs sanguins** à la surface des globules rouges
(**système ABO** et **système rhésus**)
- **Marqueurs du CMH** (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)
appelés **chez l'Homme HLA** (Human Leucocyte Antigene)



L = locus du CMH
Cm = centromère

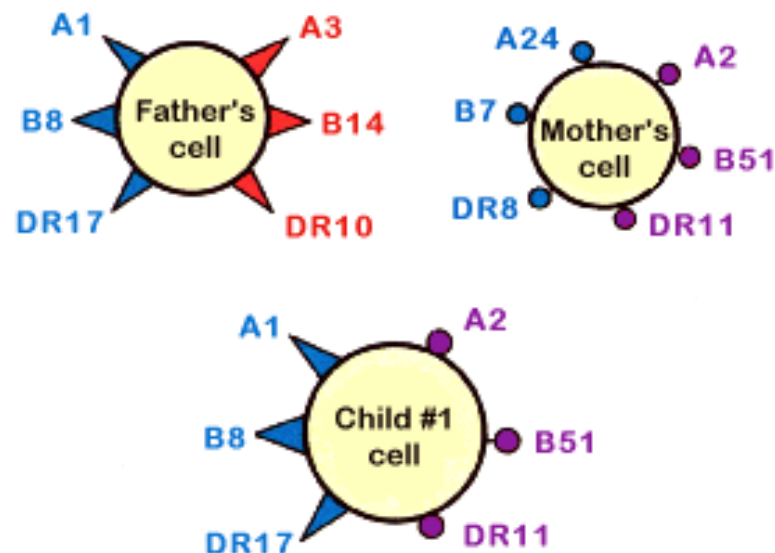
Gène HLA	A	B	C	DR	DQ	DP
Nombre d'allèles	25	50	10	45	10	6

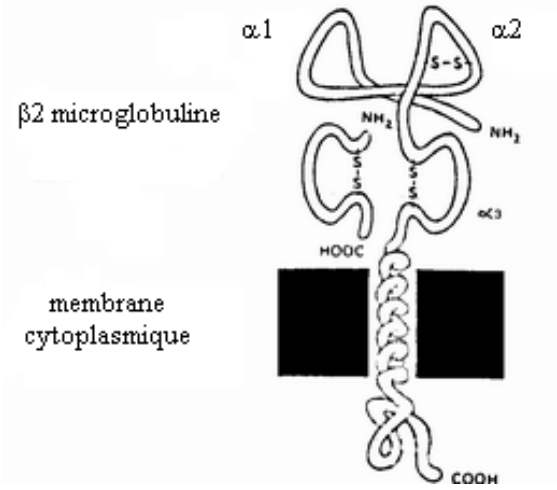
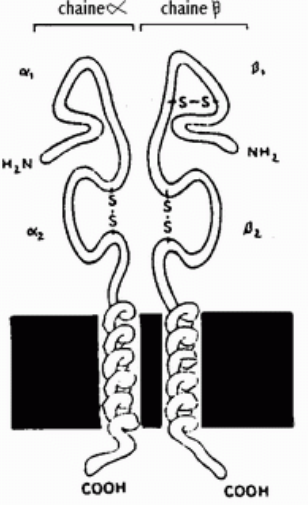
Exemple pour un individu X :
A1 - A3 ; B7 - B8 ; CW1 - CW3 ;
DR1 - DR3. HLA-DQ et HLA-DP
sont rarement déterminés, mais
il y a 2 types de molécules,
comme pour les autres groupes.

Classe 1 : sur
toutes les
cellules à noyau

Classe 2 : sur
les lymphocytes
et les
macrophages

Les marqueurs du CMH

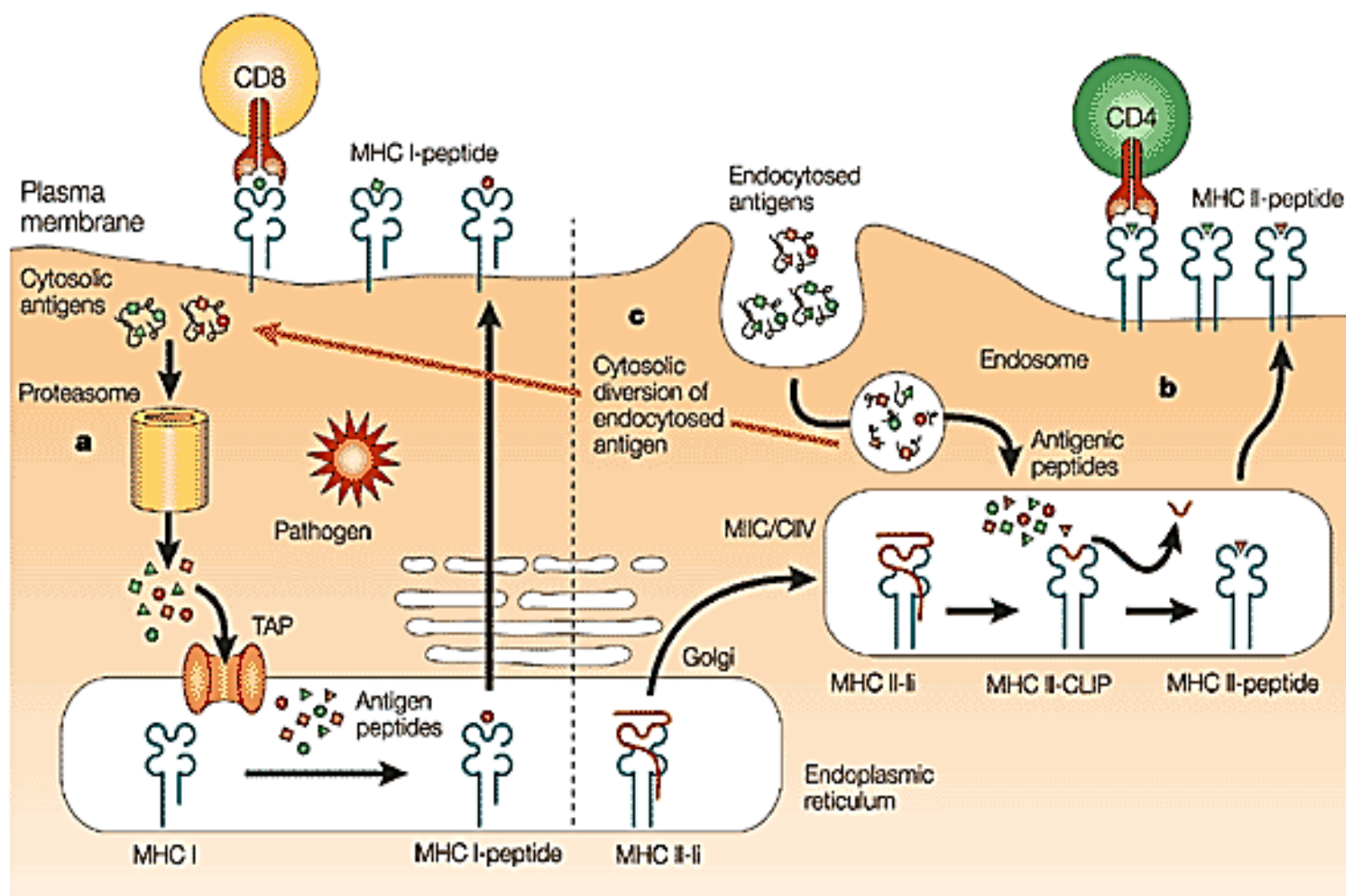


	Localisation	Organisation moléculaire
Molécule du CMH de classe I	En surface de la plupart des cellules nucléées de l'organisme	 The diagram illustrates the structure of a Class I MHC molecule. It features a heavy chain (α3) and a light chain (β2 microglobuline). The heavy chain has three extracellular domains (α1, α2, α3) and a transmembrane domain. The light chain (β2 microglobuline) has two extracellular domains (β1, β2) and a transmembrane domain. The molecule is anchored in the cytoplasmic membrane. Labels include: α1, α2, α3, β2 microglobuline, NH₂, HOOC, membrane cytoplasmique, and COOH.
Molécule du CMH de classe II	En surface de certaines cellules immunitaires : lymphocytes et macrophages	 The diagram illustrates the structure of a Class II MHC molecule. It consists of two chains: α (α1, α2) and β (β1, β2). Both chains have two extracellular domains and a transmembrane domain. The molecule is anchored in the cytoplasmic membrane. Labels include: chaîne α, chaîne β, α1, α2, β1, β2, NH₂, COOH, and S-S.

Rôles du CMH

- présentation des antigènes aux lymphocytes T: elles exposent à la surface des cellules les peptides issus de la dégradation des antigènes, formant des complexes CMH-peptide qui sont reconnus spécifiquement par les récepteurs TCR des lymphocytes T.
 - reconnaissance des cellules étrangères ou anormales (activité cytotoxique NK et rejet des greffes).
- Les peptides (9 aa) issus de la dégradation ménagée des antigènes protéiques sont associés aux protéines du CMH:
- les antigènes présents dans le cytoplasme de cellules donnent lieu à une association peptide-CMH 1 (dans le cas d'infections intracellulaires..)
 - les antigènes récupérés par phagocytose par les cellules présentatrices d'antigène donnent lieu à une association peptide-CMH 2 (cellules dendritiques, monocytes- macrophages et cellules apparentées..)

Nb théorique peptides possible : 20^9



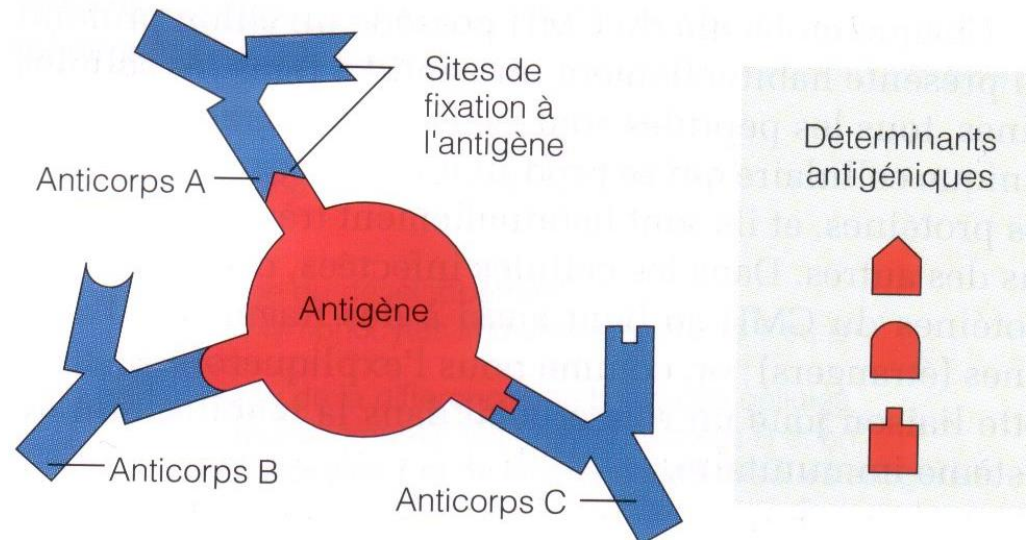
NOTION D'ANTIGENE

Vient se l'anglais « **generate antibodies** »

Un antigène est une molécule naturelle ou synthétique **reconnue par le système immunitaire** (spécificité) et **capable de déclencher une réponse immunitaire** contre cet antigène (immunogénicité).

Il s'agit en général de macromolécules de type protéines ou polysaccharides et leurs dérivés lipidiques.

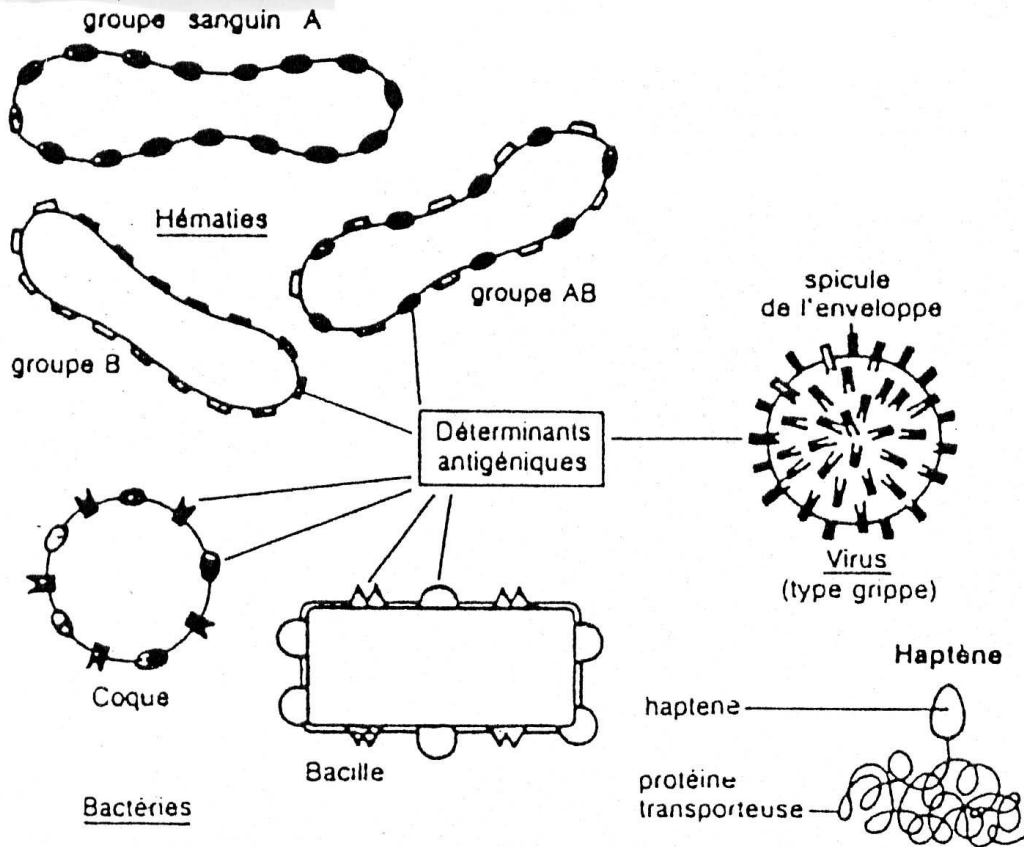
Antigène et déterminants antigéniques



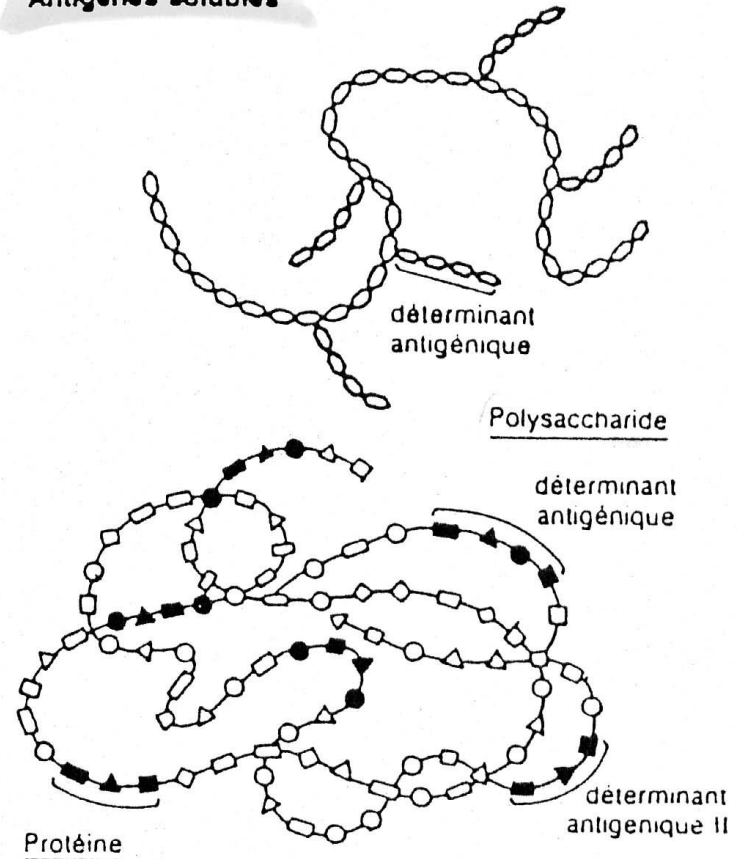
Un **déterminant antigénique** (ou **épitope**) est un motif structural présent à la surface de l'antigène reconnu spécifiquement par un effecteur de la réponse immunitaire.

Rappel nature Ag : particulaire ou soluble

Antigènes particuliers



Antigènes solubles



Les différents types d'antigènes. Le caractère antigénique d'un élément figuré (antigène particulaire) est le résultat de l'association d'antigènes non figurés (ou solubles) disposés le plus souvent à sa surface. Dans les 2 cas, les déterminants antigéniques assurent la spécificité de l'antigène, c'est-à-dire la liaison à un anticorps déterminé. Un déterminant est constitué de quelques molécules d'oses ou acides aminés. Les haptènes sont des antigènes incomplets. Ce sont de petites molécules, incapables d'induire seules la formation d'anticorps. En se liant avec une grosse protéine transporteuse, l'haptène entraîne la production d'un anticorps spécifique, avec lequel il peut réagir, même seul. L'haptène se comporte comme un déterminant antigénique.

• LES MOYENS DE DEFENSE

S'organisent en plusieurs lignes de défense, successivement sollicitées au fur et à mesure de la progression de l'agresseur :

1. **Barrières superficielles** (peau et muqueuses)

2. **Réponse immunitaire non spécifique**

- Identique quelle que soit la nature de l'agresseur
- Fait intervenir la **réaction inflammatoire**
= mobilisation de cellules agissant sur le site de l'agression

⇒ **IMMUNITE NON SPECIFIQUE (ou naturelle ou innée)**

3. **Réponse immunitaire spécifique**

- Adaptée à un agresseur donné reconnu comme étranger (= antigène)
- Fait intervenir des cellules immunitaires spécialisées (lymphocytes)
- Immunité non restreinte au site de l'agression
- Mémoire immunitaire

⇒ **IMMUNITE SPECIFIQUE (ou acquise)**

IMMUNITE NON SPECIFIQUE



1) LES BARRIERES SUPERFICIELLES (ou naturelles)

Moyens de défense	PEAU	MUQUEUSES
Mécaniques	- Epithélium pluristratifié - Cellules jointives - Couches kératinisées (imperméables) - Desquamation (élimination des bactéries)	- Salive (évite l'adhérence) - Mucus nasal et bronchique (emprisonne les microorganismes + nombreux anticorps retenus) - Toux, cils (font remonter le mucus et les microorganismes) - Péristaltisme intestinal - Nettoyage de la muqueuse urétrale par le flux urinaire
Chimiques	- Acidité de la sueur - Sécrétions sébacées (riche en acides gras insaturés) → Activité antibactérienne	- Enzyme (lysozyme) contenue dans la salive, les larmes et les sécrétions nasales (activité bactéricide) - Acidité du suc gastrique ou de la muqueuse vaginale
Écologiques (biologiques)	- Flore commensale cutanée (en compétition avec la flore éventuellement pathogène)	- Flores commensales (nasales, du pharynx, intestinale, vaginale...)

2) LA REACTION INFLAMMATOIRE (ou inflammation)

= Réaction **non spécifique**, **rapide** et **locale** de l'organisme suite à une lésion tissulaire (coup, brulure, irritation, coupure, infection).

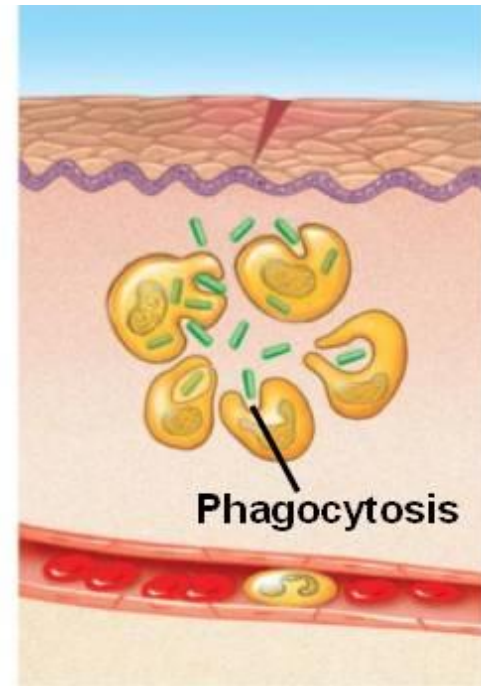
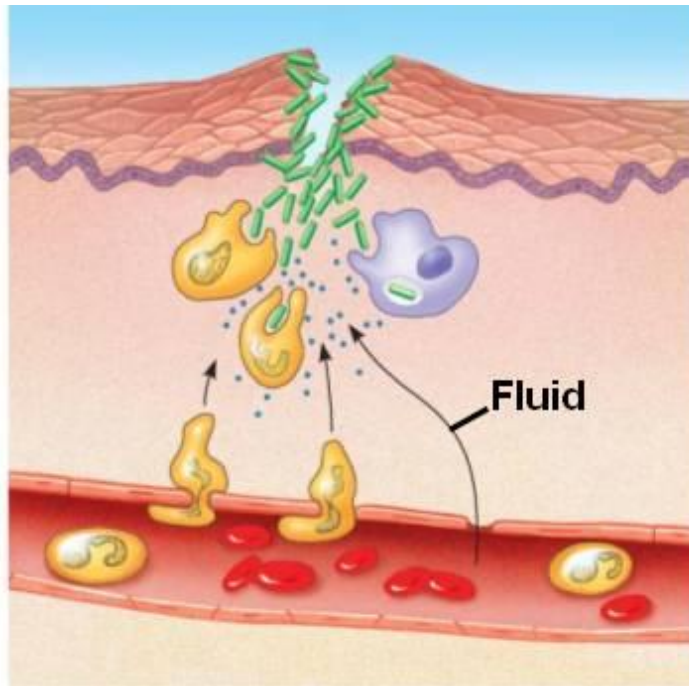
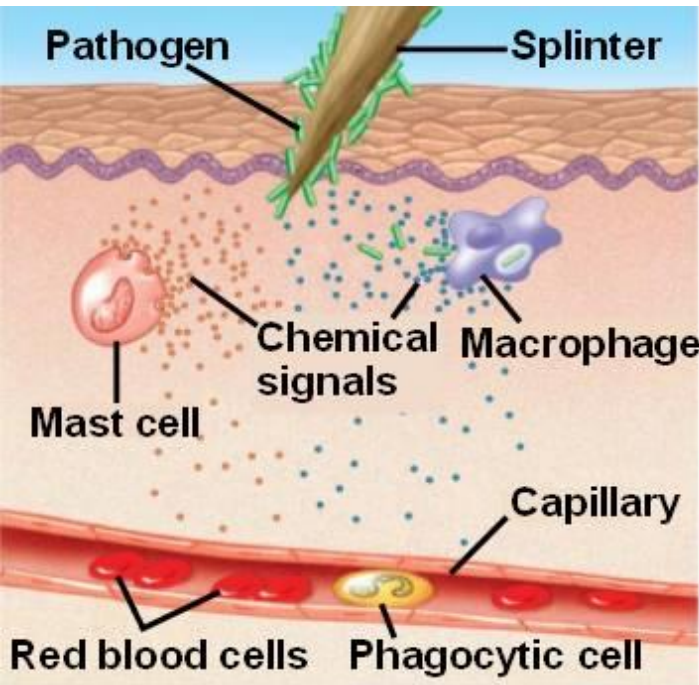
- Signes majeurs :
rougeur, chaleur, douleur, œdème.



- Trois rôles :
 - Empêche la propagation des agents toxiques dans les tissus environnants.
 - Elimine les agents pathogènes et les débris cellulaires.
 - Amorce les premières étapes du processus de réparation.
- Deux temps :
 - Phénomènes vasculaires : **vasodilatation** et **augmentation de la perméabilité vasculaire.**
 - Phénomènes cellulaires: **mobilisation des phagocytes** et **phagocytose.**

Etapes de la réaction inflammatoire

Doc



Lésion
→ **signaux chimiques**
(ex: histamine)
responsables des
phénomènes
ultérieurs.

[Rôle des PRR](#)

- **Vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire.**
→ Exsudation plasmatique (protéines de la coagulation et du complément).
- **Mobilisation des phagocytes** (polynucléaires neutrophiles, monocytes).

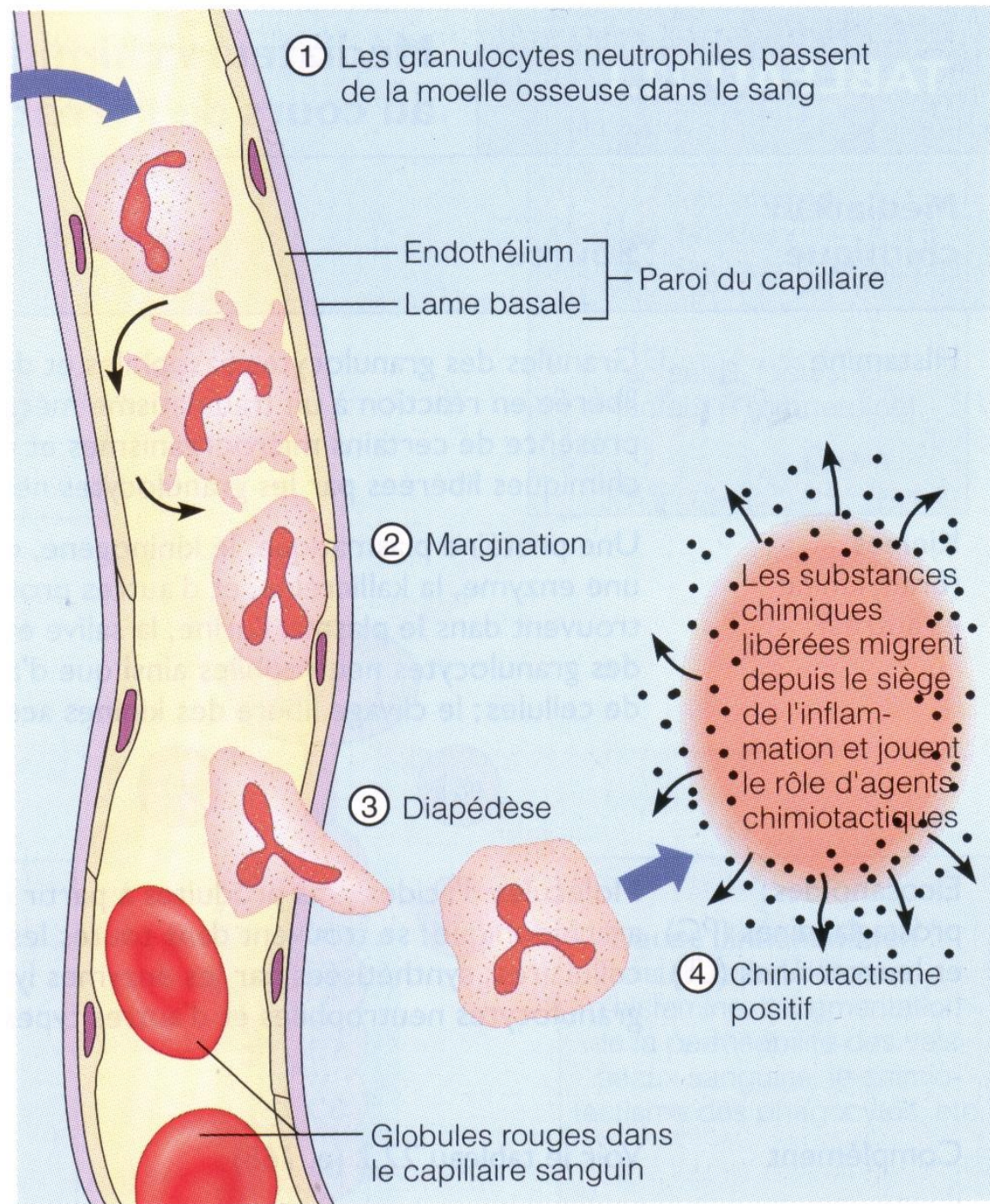
Phagocytose
et **réparation**
des **tissus**.

Mobilisation des phagocytes

(Exemple des granulocytes neutrophiles)

- Chimiotactisme
- Margination
- Diapédèse

Doc



LES PHAGOCYTES

Les agents pathogènes qui pénètrent dans le tissu conjonctif situé sous la peau et les muqueuses font face à des cellules appelées phagocytes, capables de phagocytose :

- **Macrophages** (issus des monocytes sanguins)
- **Granulocytes neutrophiles**

Remarque : Les macrophages, véritables « éboueurs » de l'organisme sont présents dans la plupart des tissus :

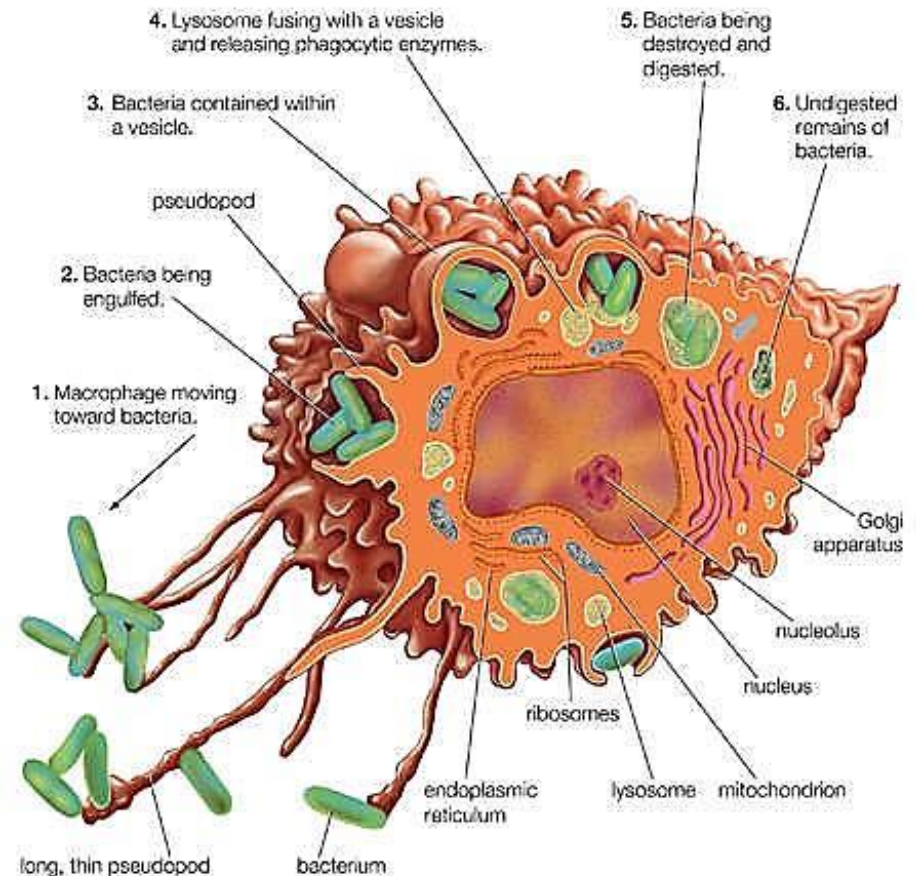
- *Cellules de Langerhans dans la peau*
- *Plaques de Peyer dans l'intestin*
- *Cellules de Kupffer dans le foie*
- *Microgliocytes dans le cerveau*

3) LA PHAGOCYTOSE « *phage* » = *manger*

= Ingestion et digestion intracellulaire de particules de grande taille (débris cellulaires, bactéries, virus) par les phagocytes.

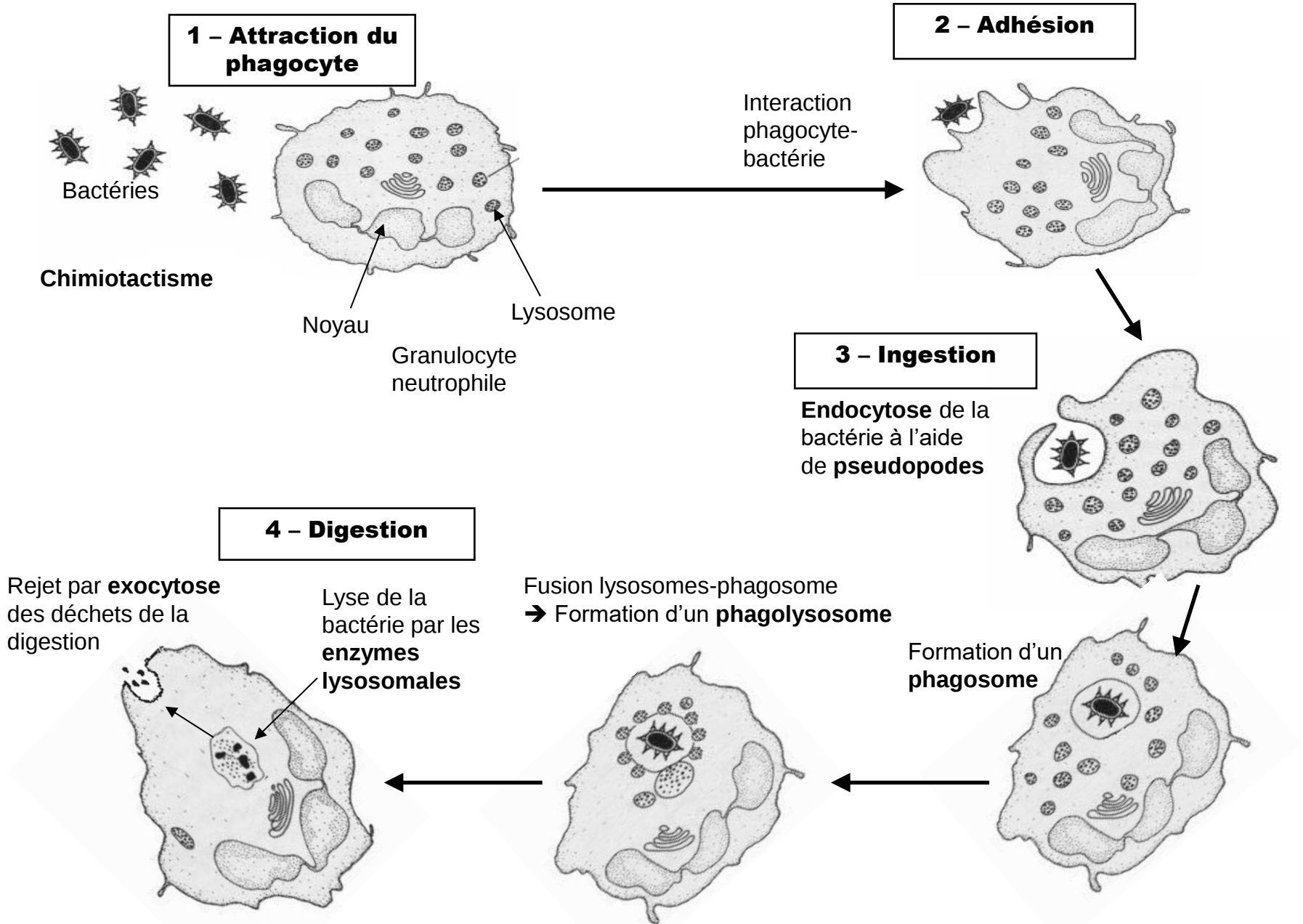


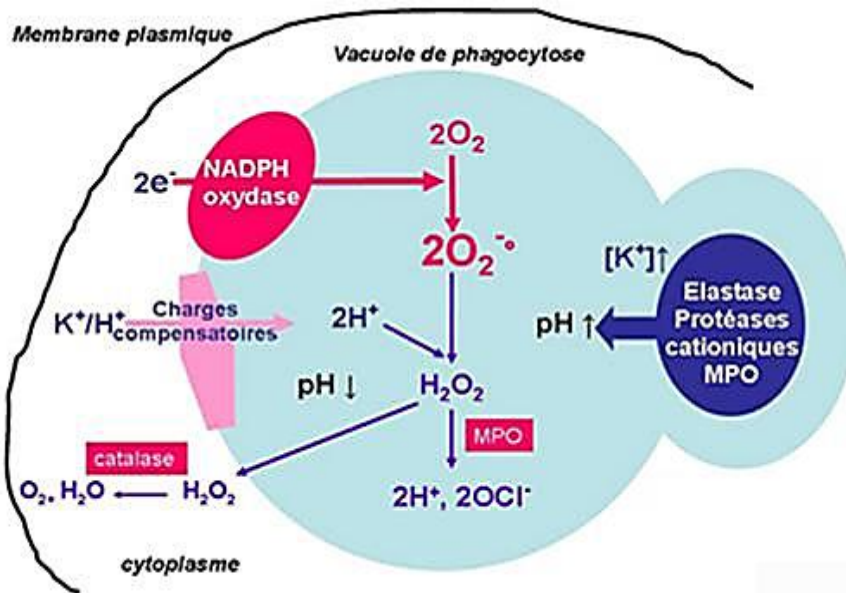
Macrophages



Les étapes de la phagocytose

Doc

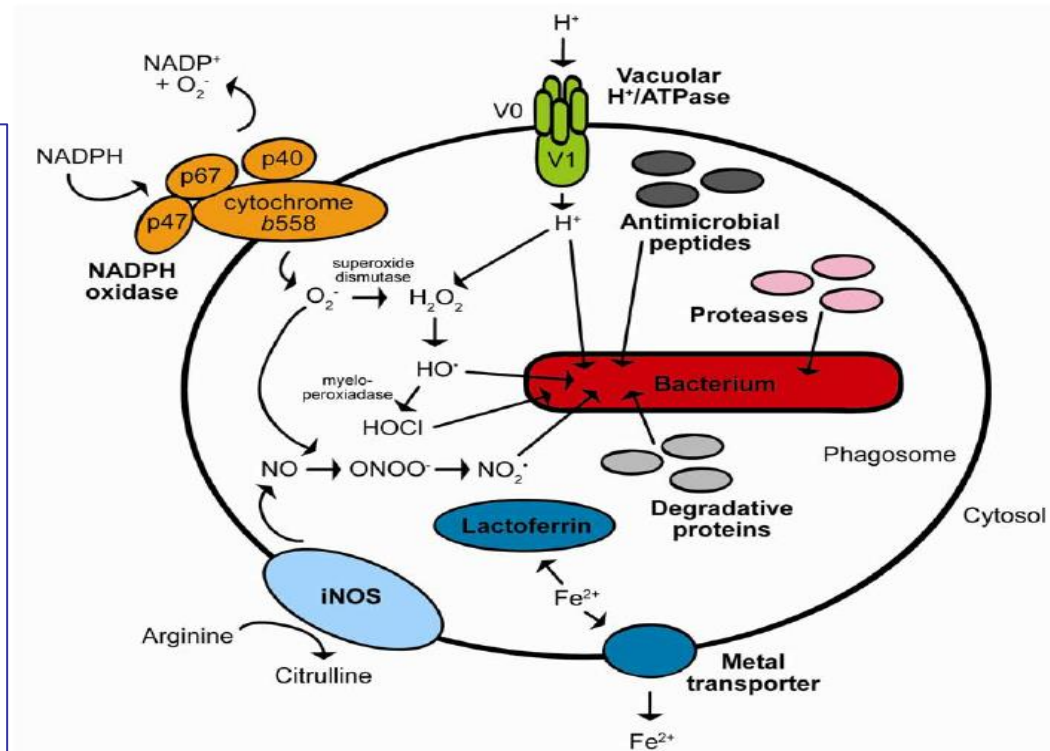




Explosion respiratoire
Et autres mécanismes de
digestion dans phagosome

The major antimicrobial mechanisms of the macrophage phagolysosome.

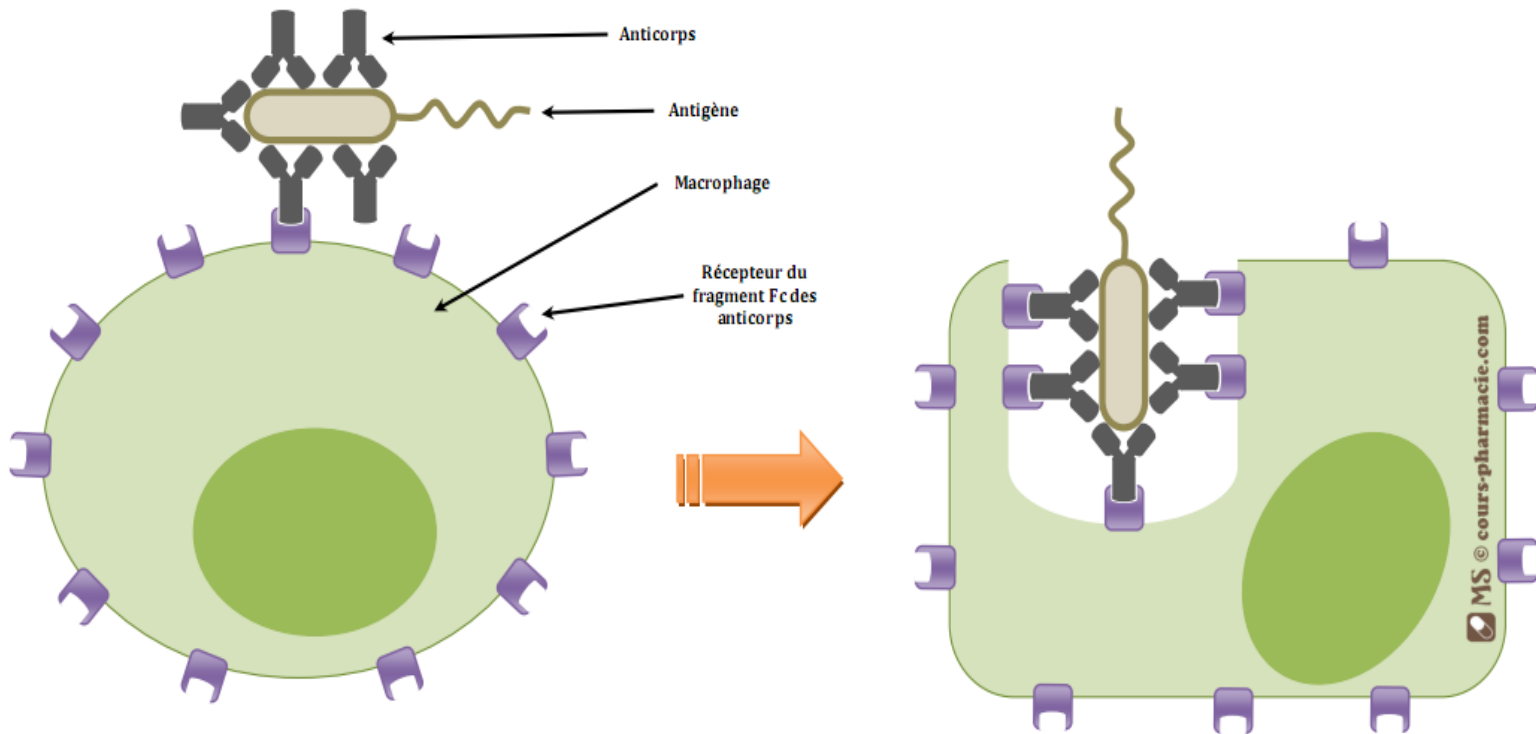
- The low pH,
- RNI and ROS,
- antimicrobial peptides,
- damaging proteins and proteases,
- iron- depriving mechanisms contribute to the hostile environment in the mature phagosome



❖ **Remarque :**

La **phase d'adhésion** est beaucoup plus efficace si l'agent étranger est recouvert de protéines du complément ou d'anticorps (reconnus par le phagocyte)

= phénomène d'**OPSONISATION**.

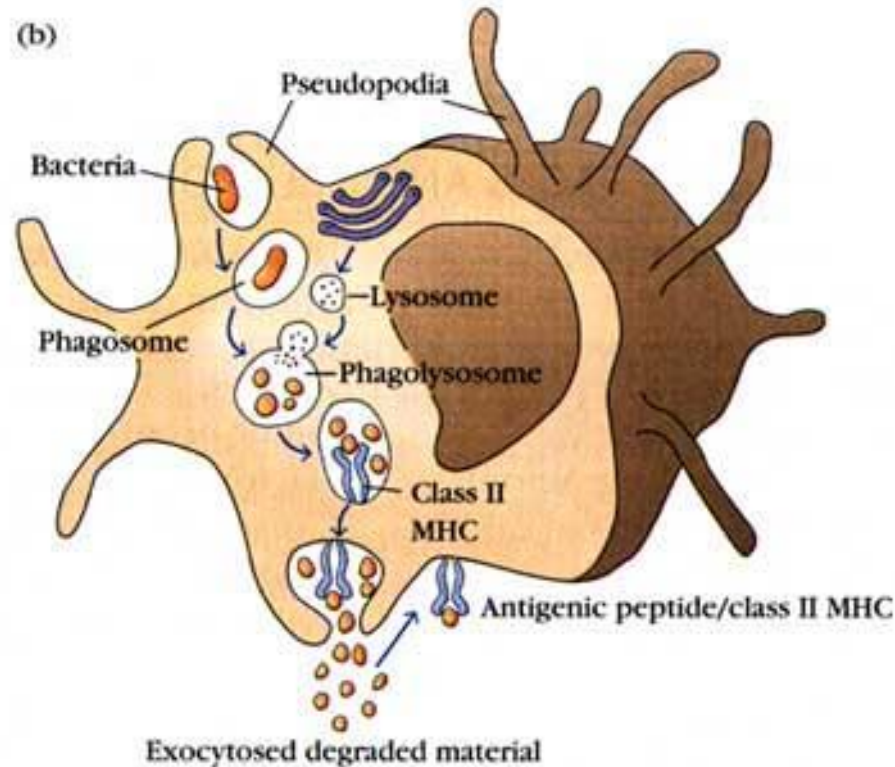


❖ **Remarque :**

La phagocytose permet également d'apprêter l'antigène et de l'associer en surface à une molécule du CMHII.

La **molécule de CMHII** est le **présentoir de l'antigène**.

Le **macrophage** est la **cellule présentatrice de l'antigène (CPA)** (voir présentation de l'antigène aux lymphocytes T).



Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Toute cellule qui exprime des molécules du CMH est capable de présenter un peptide antigénique aux lymphocytes T et peut prétendre s'appeler une cellule présentatrice d'antigène ou CPA.

Cependant, **par convention**, les cellules qui présentent des peptides antigéniques associés aux molécules **CMH de classe I** sont appelées des **cellules-cibles** car elles sont reconnues par les lymphocytes T-cytotoxiques.

Seules les cellules qui présentent des peptides antigéniques associés aux molécules **CMH de classe II** sont appelées des **cellules présentatrices d'antigènes** (les CPA). Elles sont reconnues par les lymphocytes T-auxiliaires Th1 et Th2.

Une cellule présentatrice d'antigène doit en outre être capable de **délivrer des signaux de co-stimulation**, soit sous la forme d'interactions cellulaires (entre la CPA et le Th), soit sous la forme de cytokines.

On distingue des cellules présentatrices d'antigènes **professionnelles** exprimant les molécules CMH de classe II et capables de délivrer les signaux de co-stimulation :

- les **cellules dendritiques**,
- les monocytes et les macrophages,
- les lymphocytes B.

et des cellules présentatrices d'antigènes **non professionnelles**.

Détails :

la première étape est la **capture de l'antigène** qui est possible grâce aux récepteurs de l'immunité innée (**TLR** Toll Like Récepteur) .

La CD internalise ensuite l'antigène, puis, grâce à son équipement enzymatique, le fragmente en petits peptides immunogènes (on parle de "processing" de l'antigène) qu'elle charge sur des molécules du CMH de classe II.

la deuxième étape est la **maturation** des CD . Elles perdent alors leurs récepteurs de cytokines inflammatoires qui les maintenaient dans un tissu et elles acquièrent de nouveaux récepteurs leur permettant de répondre à l'attraction émise par les cellules lymphatiques.

Les CD perdent alors leur fonction d'endocytose . Elles expriment alors toute une série de molécules de co-stimulation.

la troisième étape est la **migration** de leur lieu de surveillance vers les organes lymphoïdes secondaires où elles vont rencontrer les lymphocytes T.

la quatrième étape est l'**interaction** entre la CD et le lymphocyte T . Pour activer le lymphocyte T , la CD doit établir un contact direct , étroit et stable pendant plusieurs heures. La stabilité du contact est assuré par des molécules d'adhérence qui permettent la constitution d'une synapse immunologique entre les 2 cellules. Les longs prolongements cytoplasmiques de la cellule dendritique mature favorise le contact avec le lymphocyte naïf.

Doc 1 Comment se déclenche la deuxième ligne de défense de l'organisme

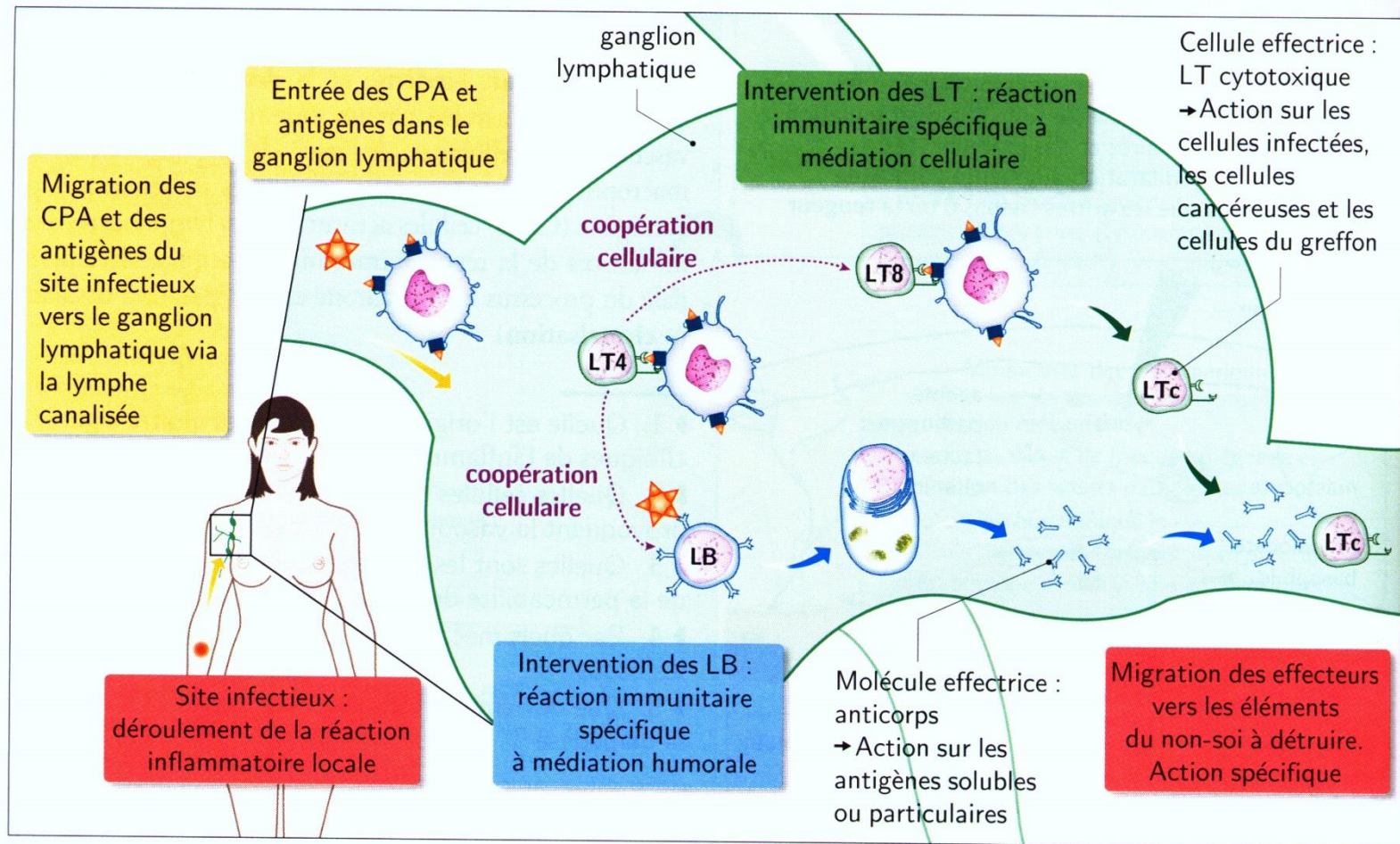


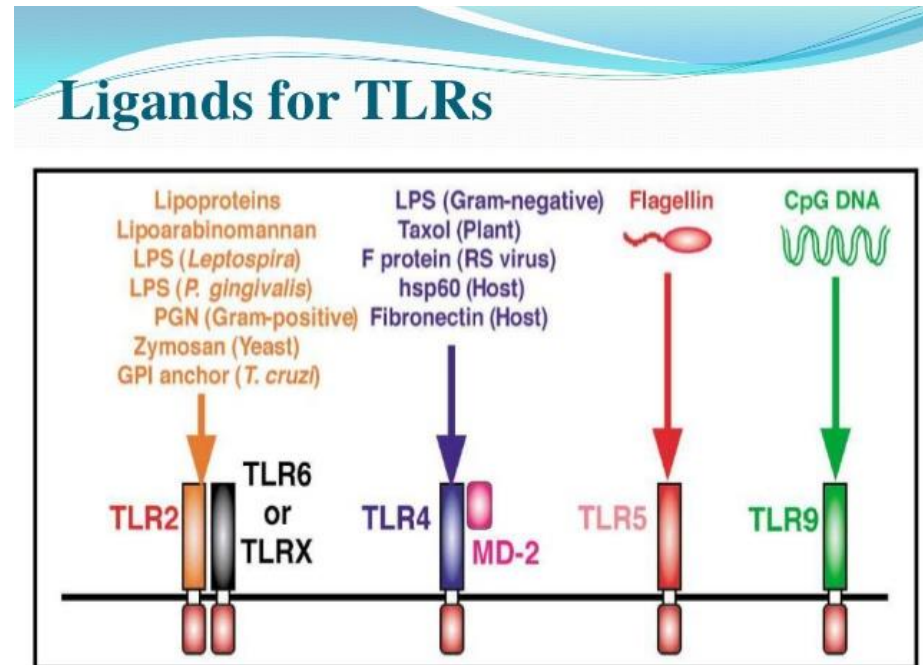
Figure 1. Le déclenchement des réactions immunitaires spécifiques dans un ganglion lymphatique.

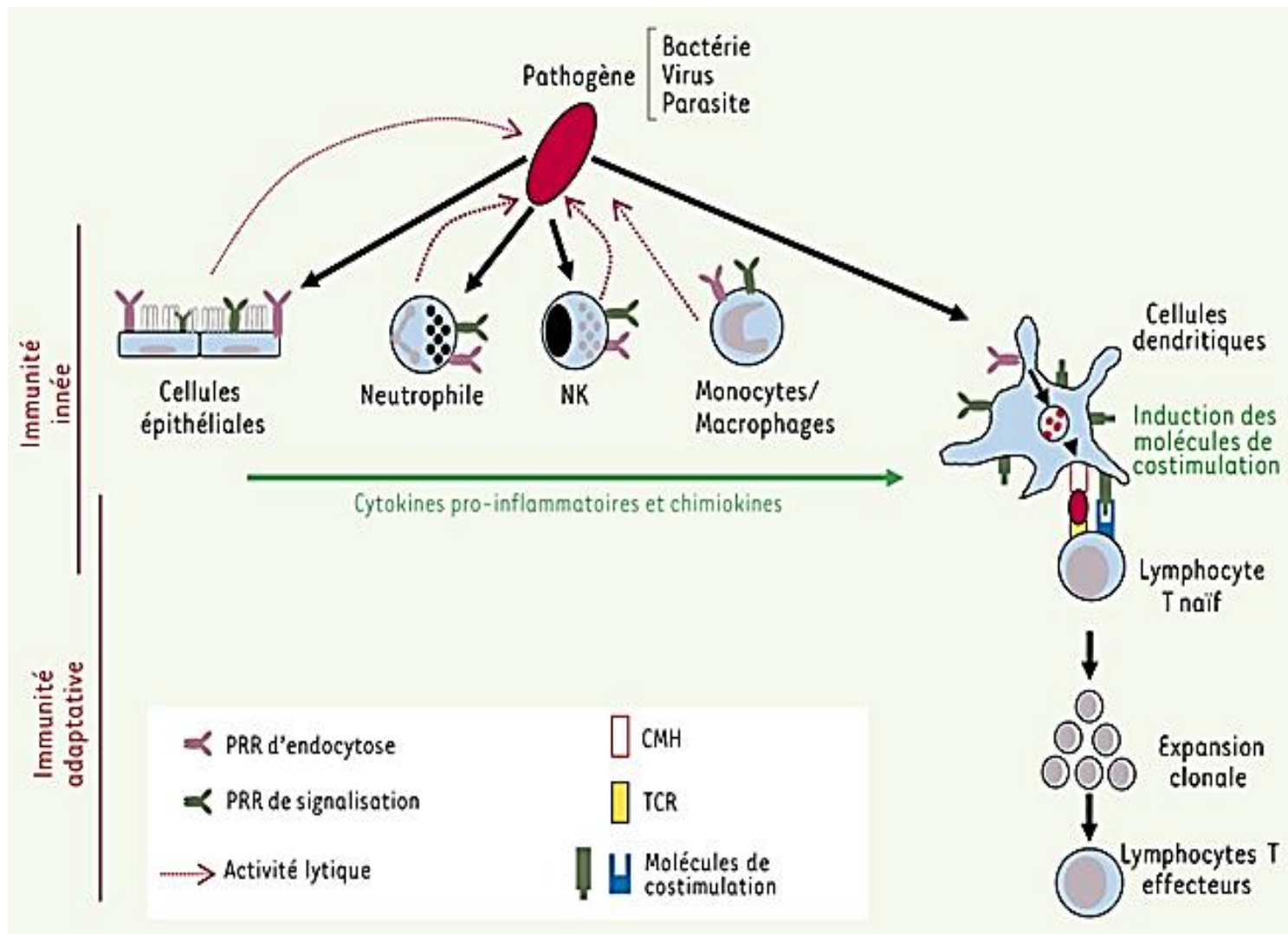
Les récepteurs TLR ("Toll-like receptor") sont des récepteurs présents à la surface de certains types cellulaires (cellules immunitaires, épithéliales) et qui sont homologues au produit du gène de drosophile Toll. Ces récepteurs très conservés par l'évolution jouent un **rôle important** dans l'**immunité innée** et notamment dans les **défenses contre les microorganismes**.

Ils peuvent reconnaître des **motifs moléculaires** uniquement présents chez ces microorganismes pathogènes dénommés PAMP pour "pathogen-associated microbia pattern". Parmi ces PAMPs on trouve :

- des composants des parois bactériennes comme les lipopolysaccharides (LPS) et les peptidoglycans ou la flagelline composant du flagelle de certaines bactéries,
- de l'ADN bactérien,
- de l'ARN viral double brin.

[En savoir plus](#)





PRR (Pattern recognition receptor) = récepteurs de l'immunité innée

Ils déclenchent l'activation (maturation) de ces cellules qui sécrètent alors des médiateurs de l'inflammation (histamine, cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, dérivés lipidiques par exemple), eux-mêmes responsables de l'activation des cellules endothéliales et de l'initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire. Les cellules résidentes des tissus jouent donc le rôle de cellules "sentinelles" puisqu'elles réagissent rapidement suite à la détection d'un danger.

Résumé

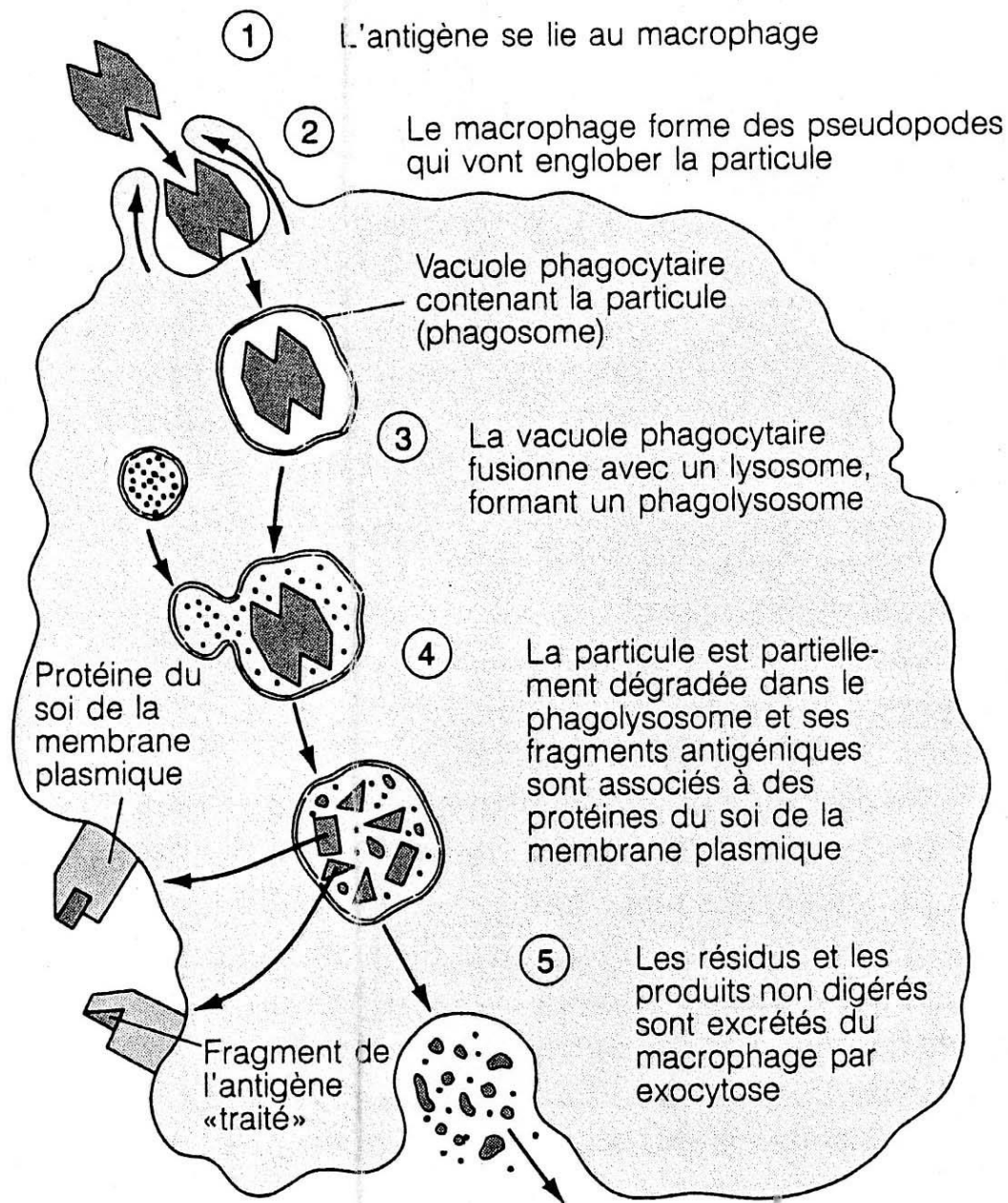


Figure 22.6 Rôle du macrophage dans l'immunité: phagocytose (assimilation de l'antigène), transformation et présentation de l'antigène.

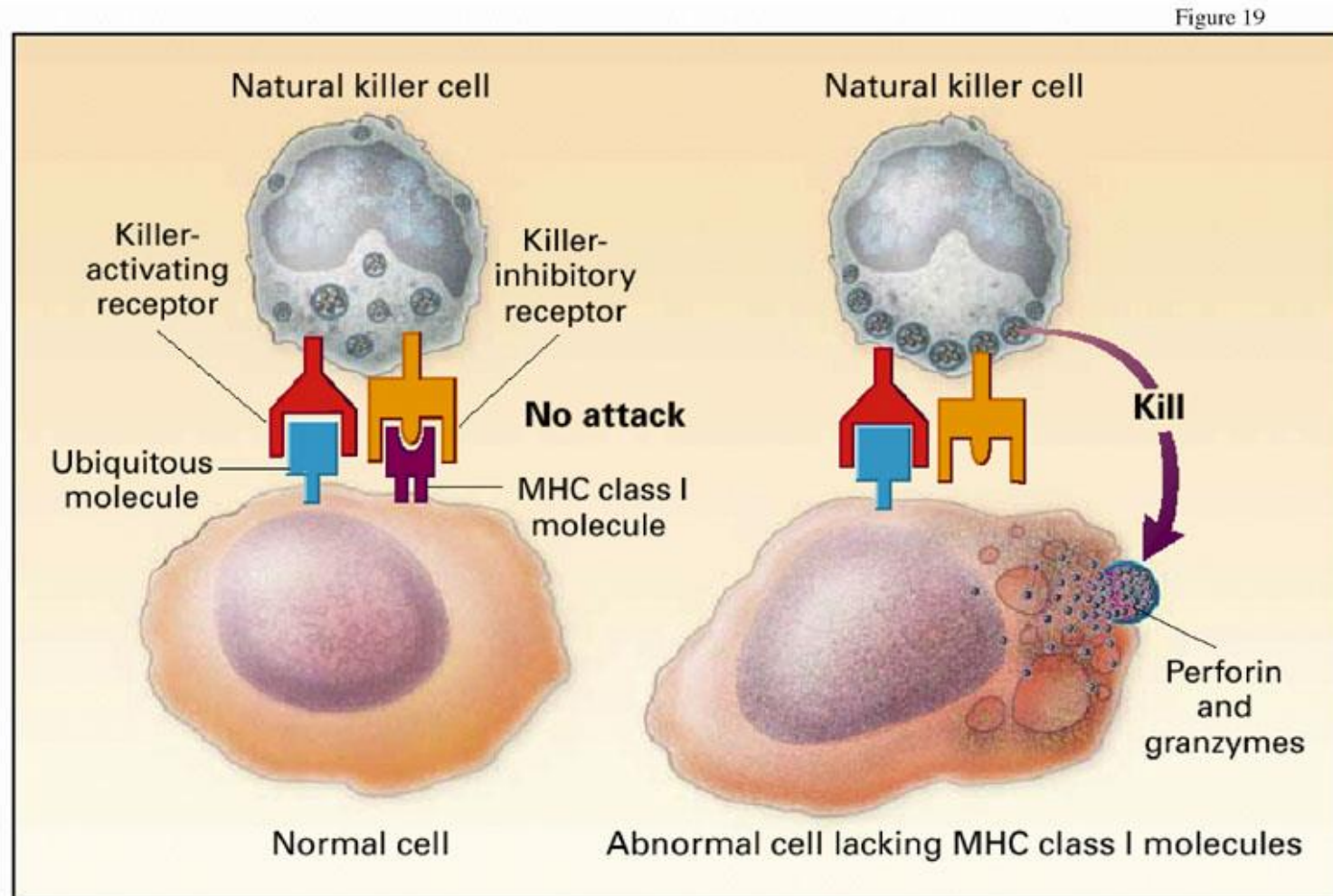
4) Les conséquences de la phagocytose

- Le phagocyte devient CPA qui active la réaction immunitaire spécifique
- Échecs :
 - Résistance à la phagocytose : bactéries avec paroi résistante ou capsule empêchant l'adhérence (pneumocoque, BK) *Listeria* lyse le phagosome et se développe dans le phagocyte...
 - Particules inertes (amiante, charbon...)
 - Voir site résistances

Autres mécanismes de défense non spécifique

1) Les cellules tueuses naturelles = Cellules NK (Natural Killer)

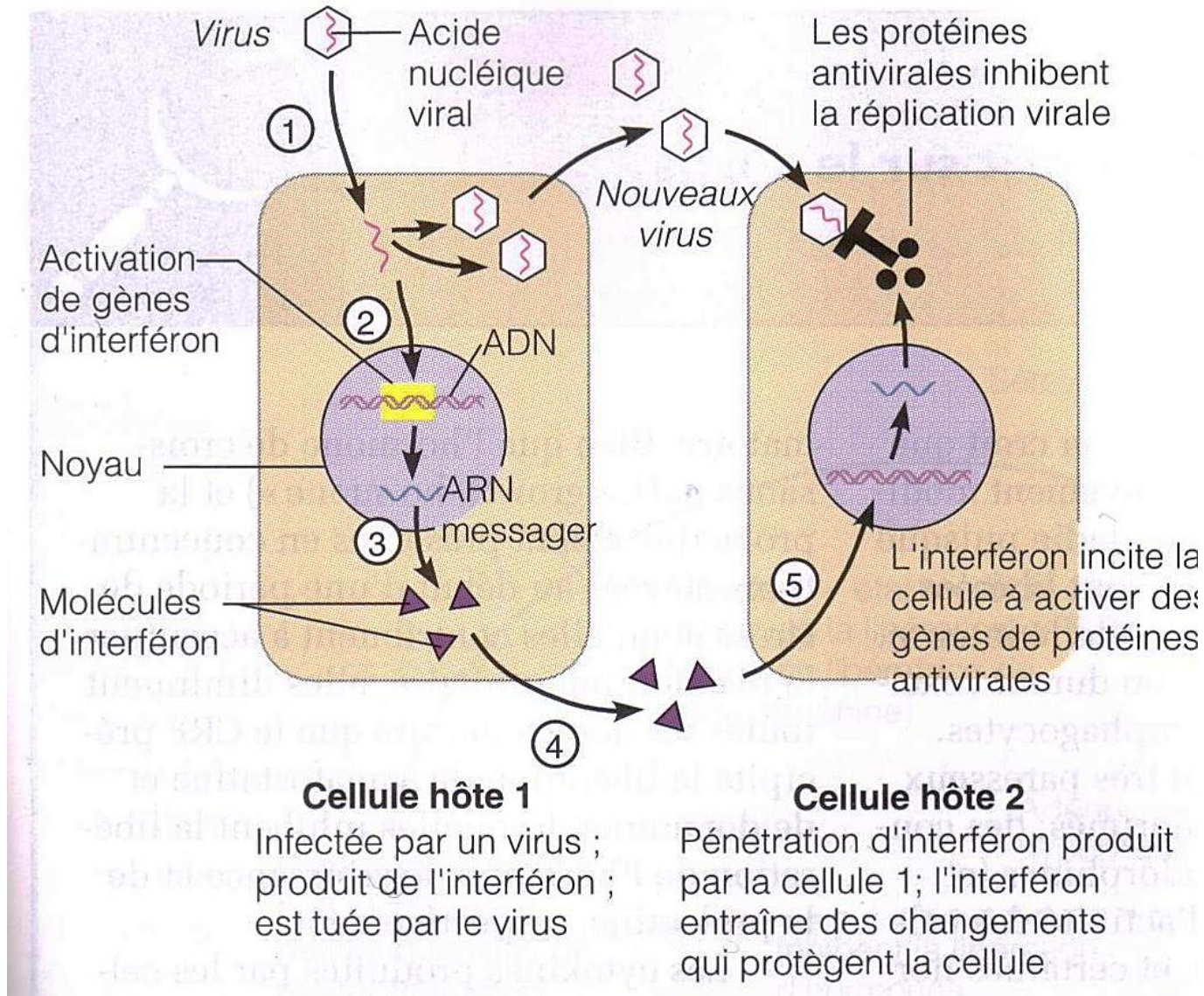
Doc



Modèle de fonctionnement des lymphocytes NK dit du missing self

2) L'interféron, protéine antivirale

Doc



3) Le système du complément = **PRR soluble**

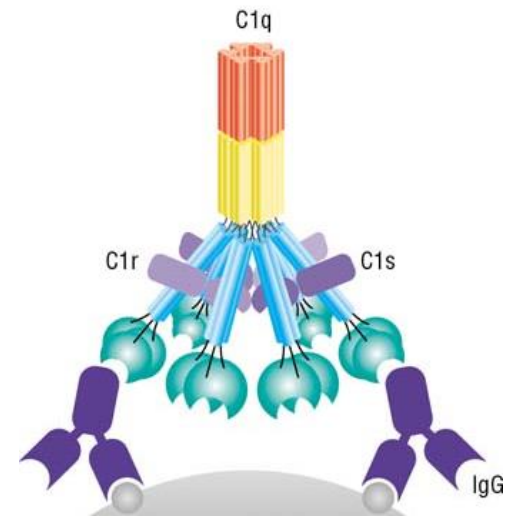
- Groupe d'au moins **20 protéines plasmatiques** notées C et numérotées C1, C2... (groupe des β -globulines), thermolabile.

- Présentes **dans le sang sous forme inactive.**

- Activées de deux façons :
 - **Voie classique**
 - **Voie alterne**

- Etapes finales communes :

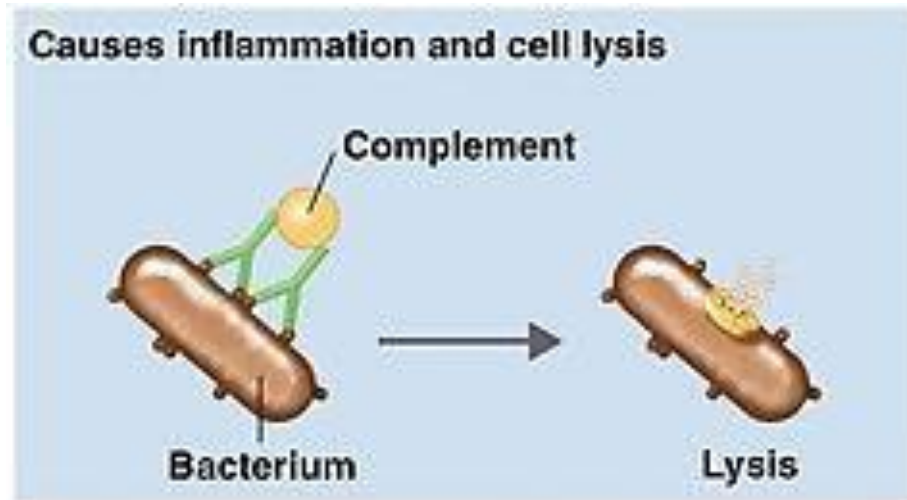
- Formation de **Complexes d'Attaque Membranaire (CAM)**
- Destruction d'un germe par **cytolyse**.



Activation du complément

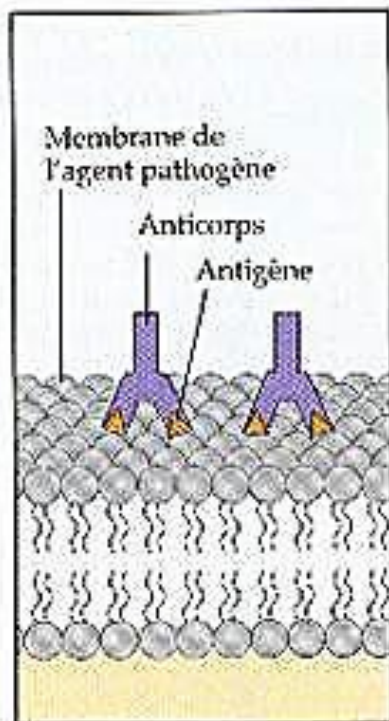
Doc

- Par voie classique : Déclenchement par les anticorps fixés sur leur antigène (**complète le système de défense spécifique**).

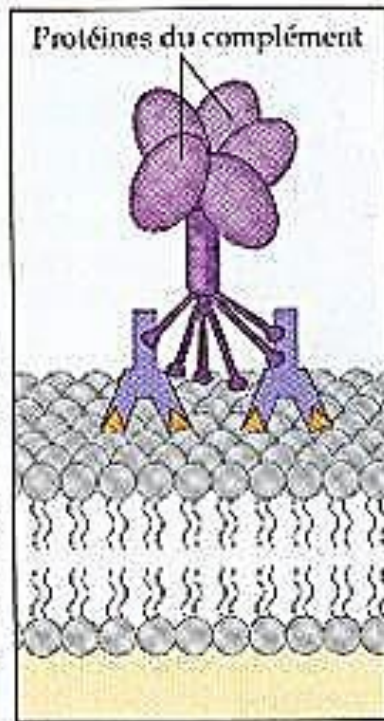


- Par voie alterne : Déclenchement directement par des molécules polysaccharidiques présentes à la surface de certaines bactéries LPS (il s'agit d'un **système de défense non spécifique**).

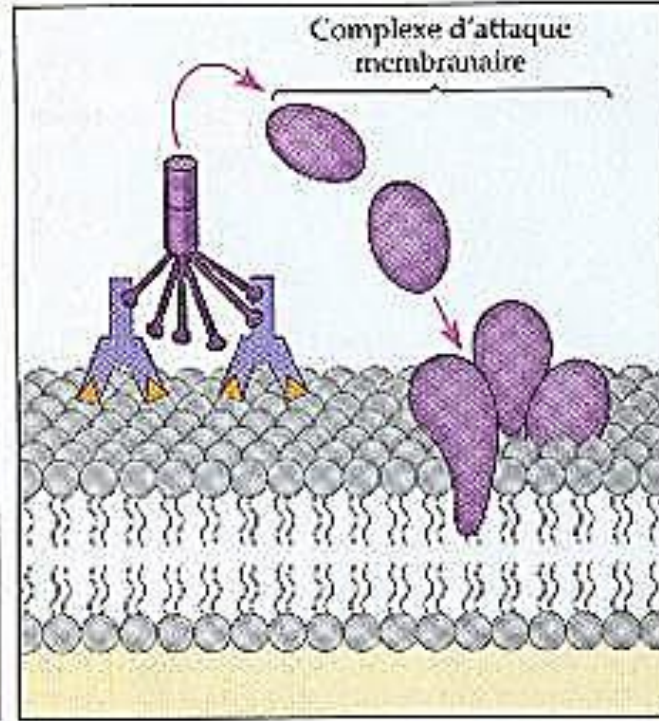
Voie classique



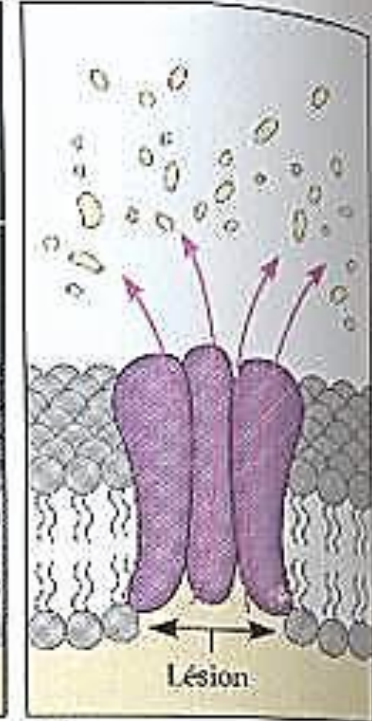
① Les molécules d'anticorps se fixent aux antigènes sur la membrane plasmique de l'agent pathogène.



② Les protéines du complément se fixent à une paire d'anticorps.

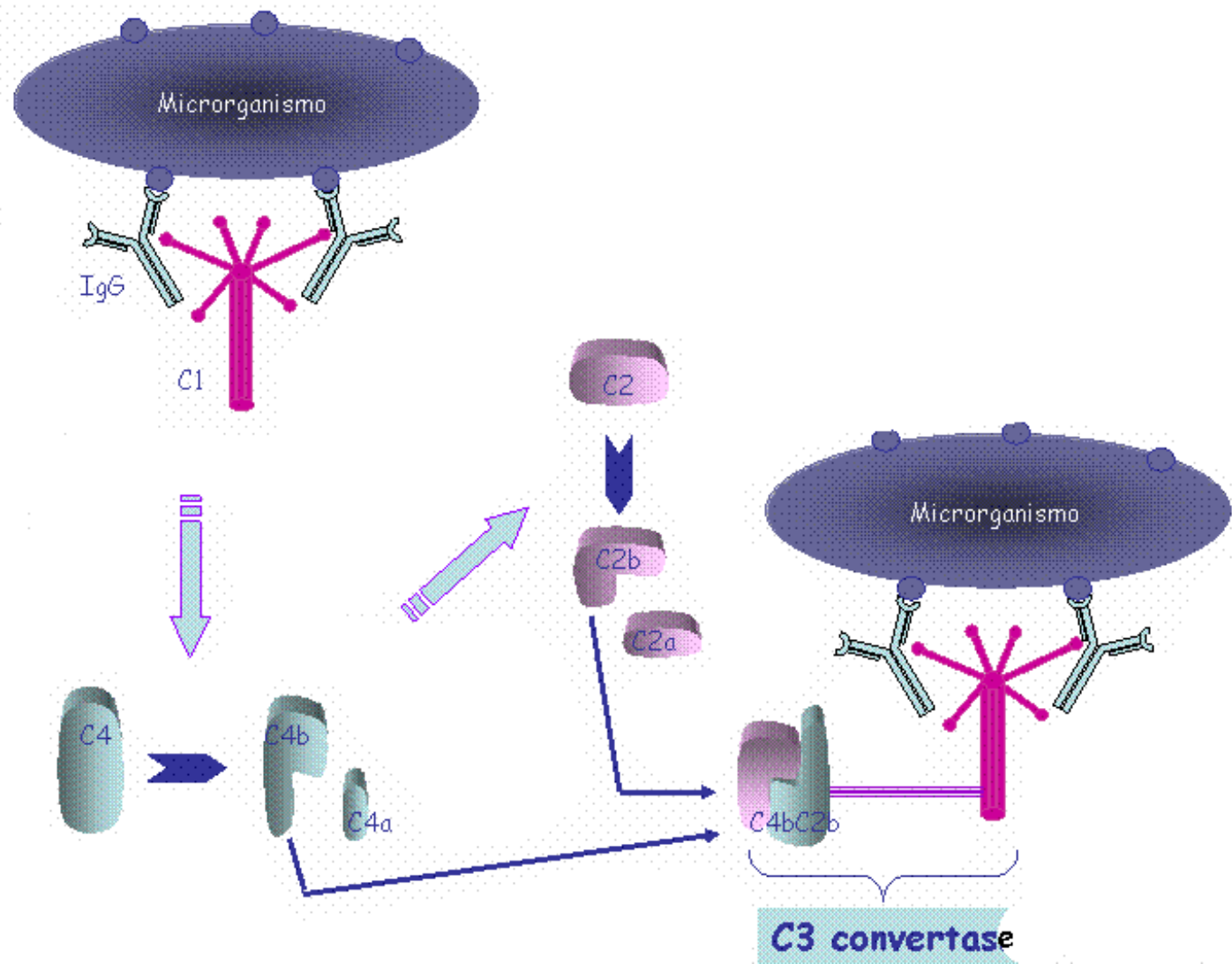


③ Les protéines du complément activées se fixent à la membrane de l'agent pathogène dans une réaction en chaîne, formant un complexe d'attaque membranaire.

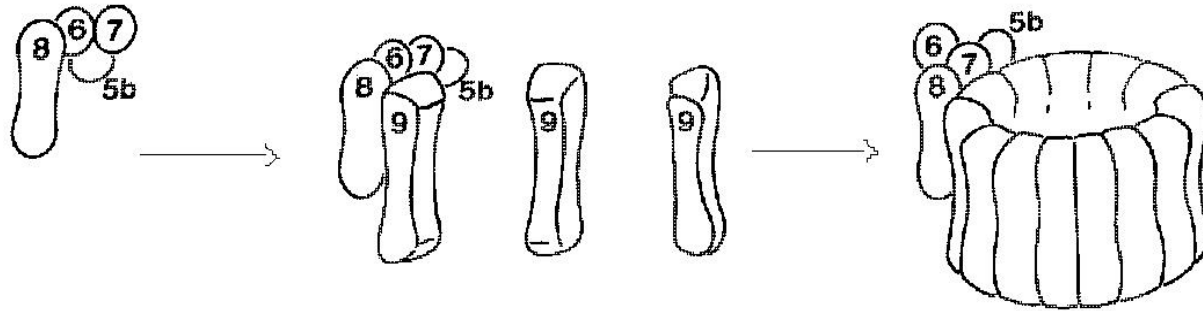


④ Les protéines du complément lysent la membrane de l'agent pathogène et causent ainsi la mort de l'agent pathogène.

Détails premières phases voie classique



voie effectrice commune : CAM



Complexe
d'Attaque
Membranaire

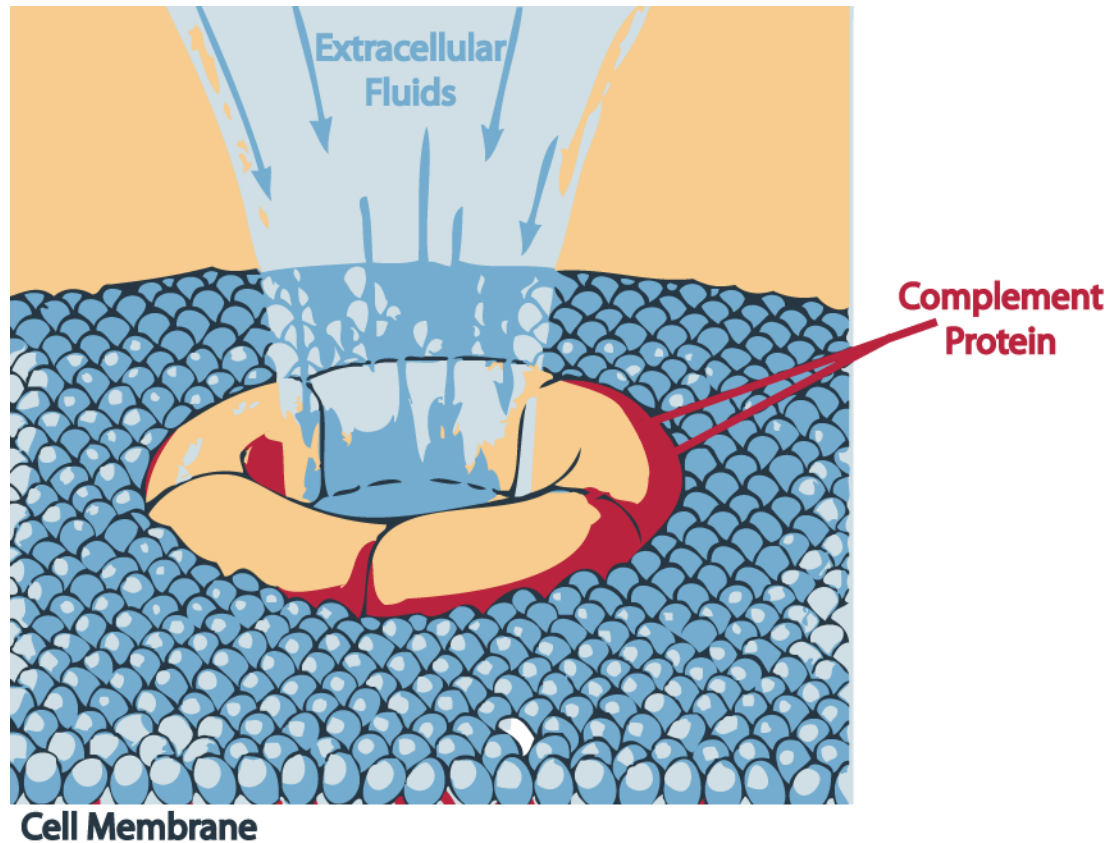
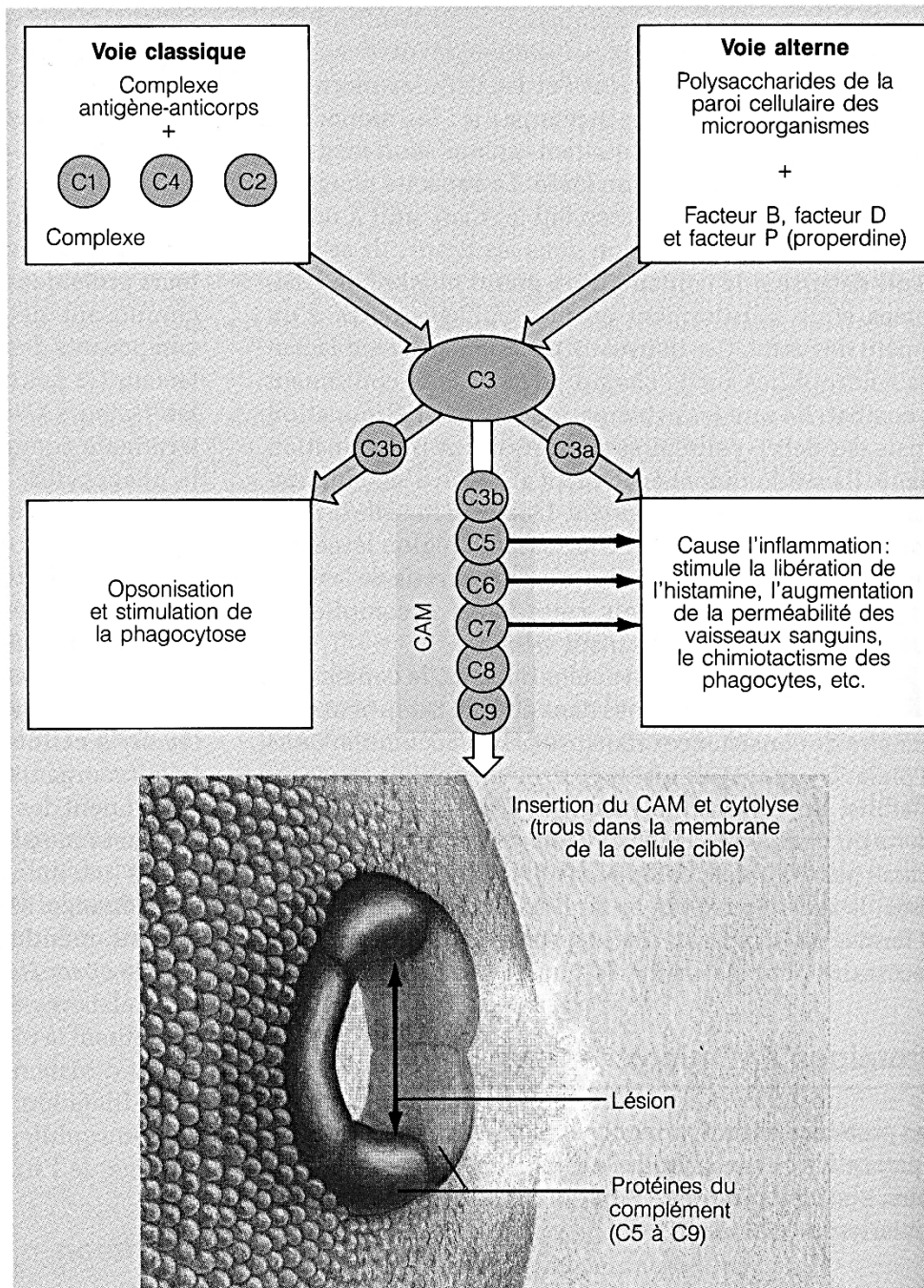
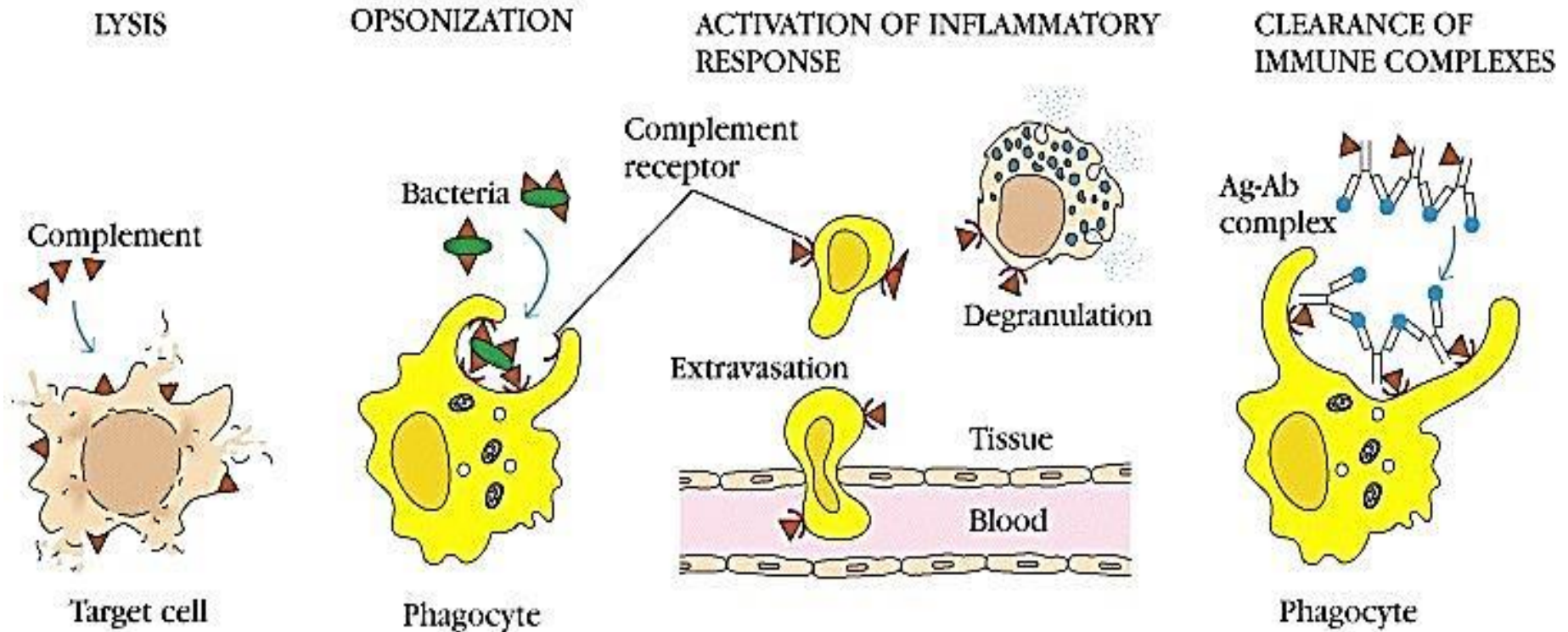


Figure 22.4 Phases d'activation des facteurs du complément et leurs résultats.

Le facteur C3 du complément peut être activé soit par la voie classique soit par la voie alterne. L'activation de la voie classique, avec comme médiateurs onze protéines complémentaires désignées C1 à C9 (le complexe C1 est constitué de trois protéines), requiert la stimulation d'un complexe antigène-anticorps. La voie alterne se produit lorsque les protéines plasmatiques, nommées B, D et P, entrent en interaction avec les polysaccharides des parois cellulaires de certaines bactéries et champignons. Les deux voies convergent pour activer le facteur C3 (par clivage en C3a et en C3b), ce qui amorce une séquence terminale commune responsable de la majeure partie des activités biologiques du complément. Une fois que le C3b s'est fixé à la surface de la cellule cible, il met en marche, à l'aide d'enzymes, les étapes subséquentes de l'activation du complément. Ces étapes aboutissent à l'incorporation, dans la membrane de la cellule cible, du CAM, le complexe d'attaque membranaire (facteurs C5 à C9); il se crée alors une lésion en forme d'entonnoir qui induit la cytolyse. Le C3b fixé stimule aussi la phagocytose (une fonction appelée opsonisation). Le C3a libéré et les autres produits de l'activation du complément favorisent les événements bien connus de l'inflammation (libération d'histamine, augmentation de la perméabilité vasculaire, etc.).



activités biologiques du complément



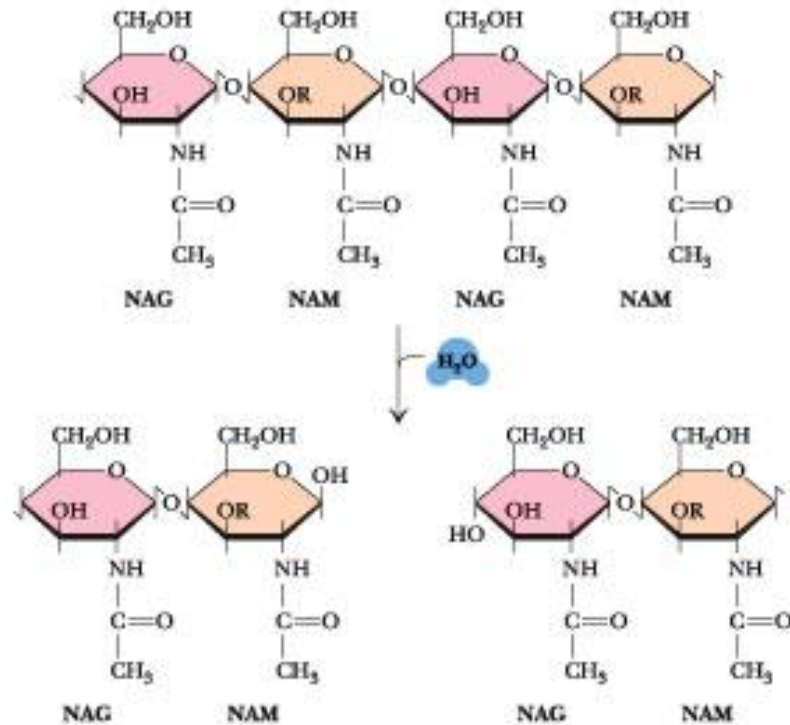
4) La CRP

La **protéine C réactive** (abrégée **CRP**, de l'anglais *C-reactive protein*) est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie, qui joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci.(active complément, opsonisation...)

5) L'IL1 et le TNF

- Le **facteur de nécrose tumorale** (**TNF** de l'anglais : *tumor necrosis factor*, aussi appelé **cachexine** ou **cachectine**) est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation (facteur chimiotactique, stimule phagocytose macrophage, apoptose...)
- **IL1**, libérée entre autre par macrophages, favorise transmigration (diapédèse) des GB

6) Le lysosyme



7) Fièvre

7) Peptides antimicrobiens cationiques

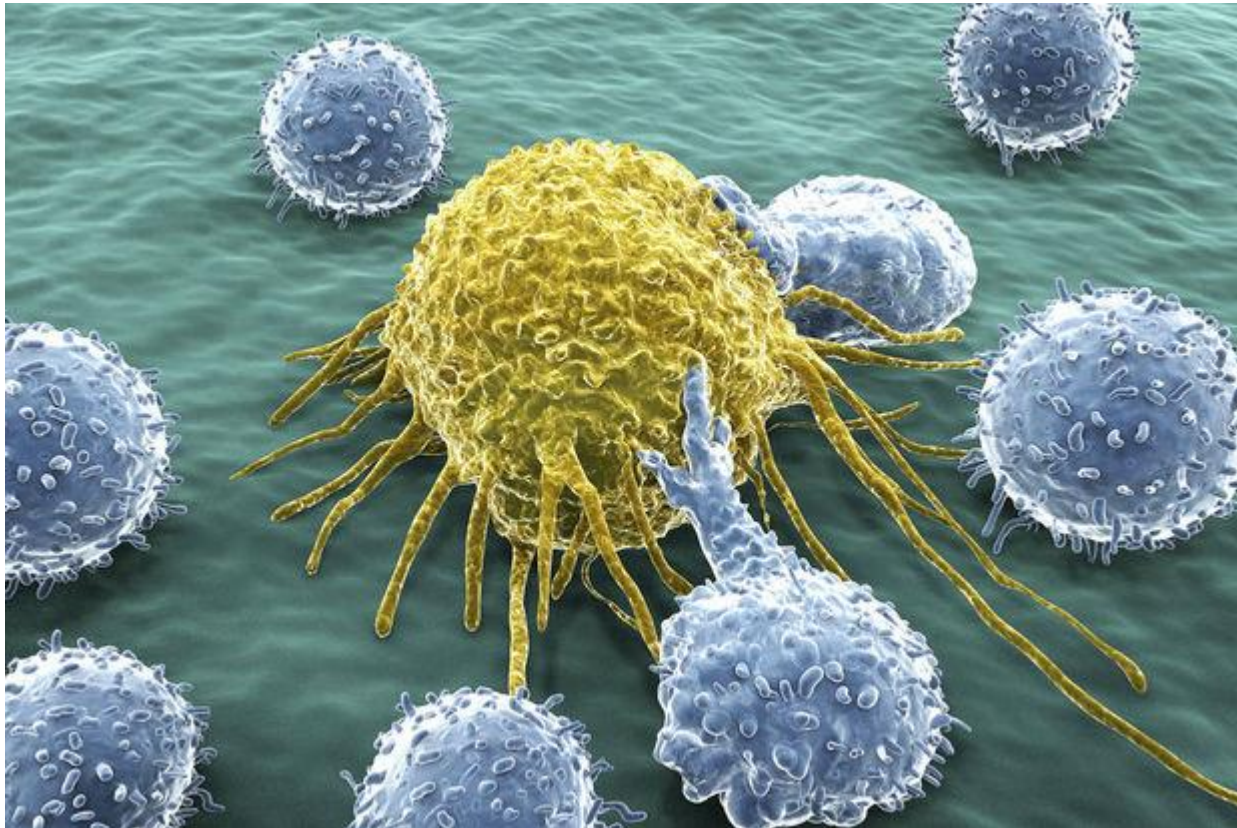
Ex : clavanine-MO : Les chercheurs ont commencé avec un peptide antimicrobien naturel appelé clavanine-A, isolée d'un animal marin connu sous le nom de tunicate.

La forme originale du peptide tue de nombreux types de bactéries, mais les chercheurs l'ont transformé par ingénierie pour rendre le peptide encore plus efficace.

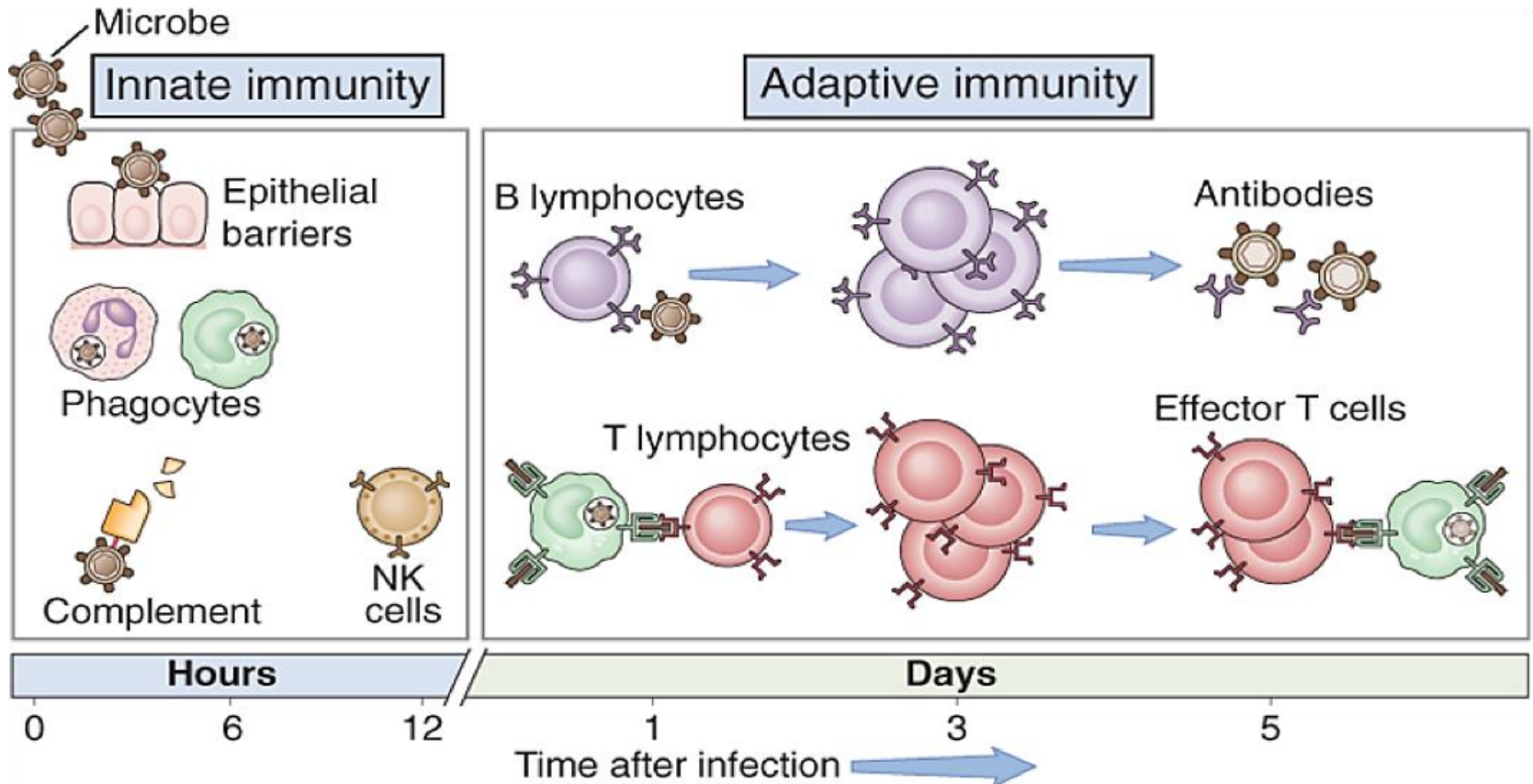
En particulier, les chercheurs ont doté le peptide d'une séquence de 5 acides aminés qui renforce son interaction avec la membrane cellulaire et augmente sa capacité destructrice.

Ce nouveau peptide, appelé clavanine-MO s'avère très puissant contre de nombreuses souches bactériennes. Testé chez la souris, il se montre capable de tuer des souches de *Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus* résistantes à la plupart des antibiotiques.

IMMUNITE SPECIFIQUE



Délai d'apparition des réponses non spécifique et spécifique



Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

IMMUNITE SPECIFIQUE

- **QUATRE GRANDES ETAPES :**

- Reconnaissance et activation ou sélection clonale
- Prolifération clonale
- Différenciation
- Phase effectrice

Les grandes étapes de la réponse immunitaire spécifique

Des millions de lymphocytes de spécificité différente

BcR si LB
TcR si LT

▲
Antigène
= 1^{er} contact
(direct ou par
l'intermédiaire
d'une CPA)

**1-
RECONNAISSANCE
ET ACTIVATION
= Sélection**

**2-PROLIFERATION
CLONALE**

= Amplification

3-DIFFERENCIATION

**REPONSE
PRIMAIRE**

**4-PHASE
EFFECTRICE**

▲
Antigène
= 2^{ème}
contact

Cellules mémoires

Cellules effectrices

**PROLIFERATION
CLONALE
(+ rapide et +
importante)**

Cellules effectrices
plus nombreuses et
plus efficaces

Cellules mémoires
plus nombreuses et plus
efficaces

**REPONSE
SECONDAIRE**

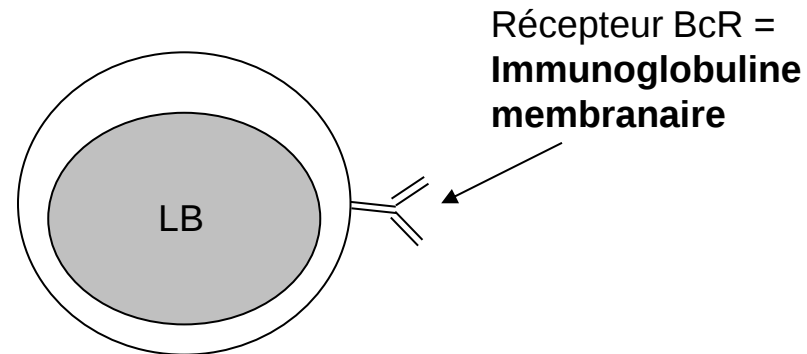
IMMUNITE SPECIFIQUE

DEUX TYPES

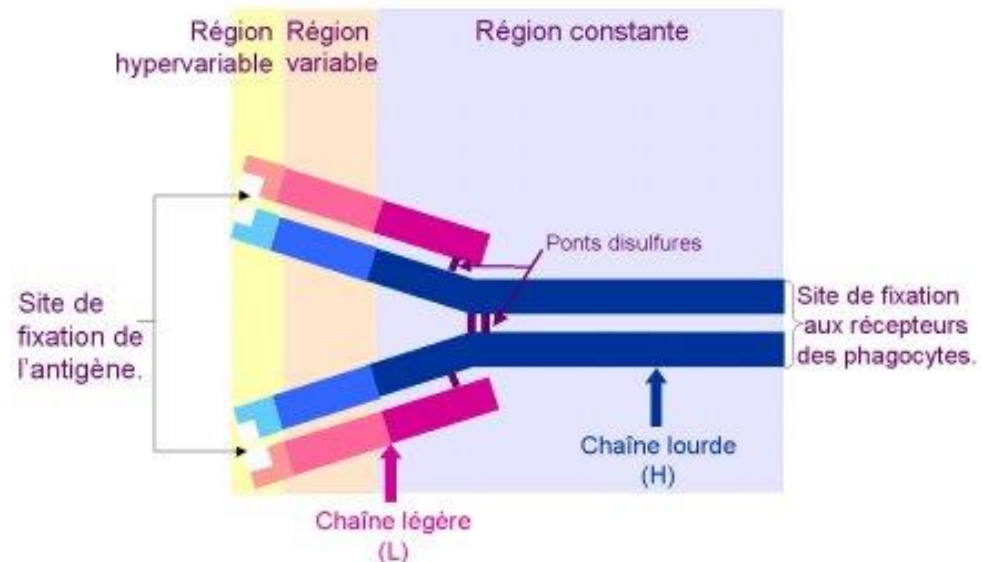
- **Immunité à médiation humorale :**
 - Assurée par les ANTICORPS circulant dans le sang et la lymphe.
 - Les anticorps se fixent principalement aux bactéries, aux toxines, aux virus.
 - Les anticorps sont produits par les LYMPHOCYTES B
- **Immunité à médiation cellulaire :**
 - Assurée par des cellules, les LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES.
 - Ces cellules agissent par contact direct en lysant les cellules cibles.
 - Les principales cellules cibles sont :
 - les cellules infectées par un virus,
 - les cellules cancéreuses,
 - les cellules de greffons étranger.

Immunité à médiation humorale : Lymphocytes B et anticorps

Lymphocyte B :

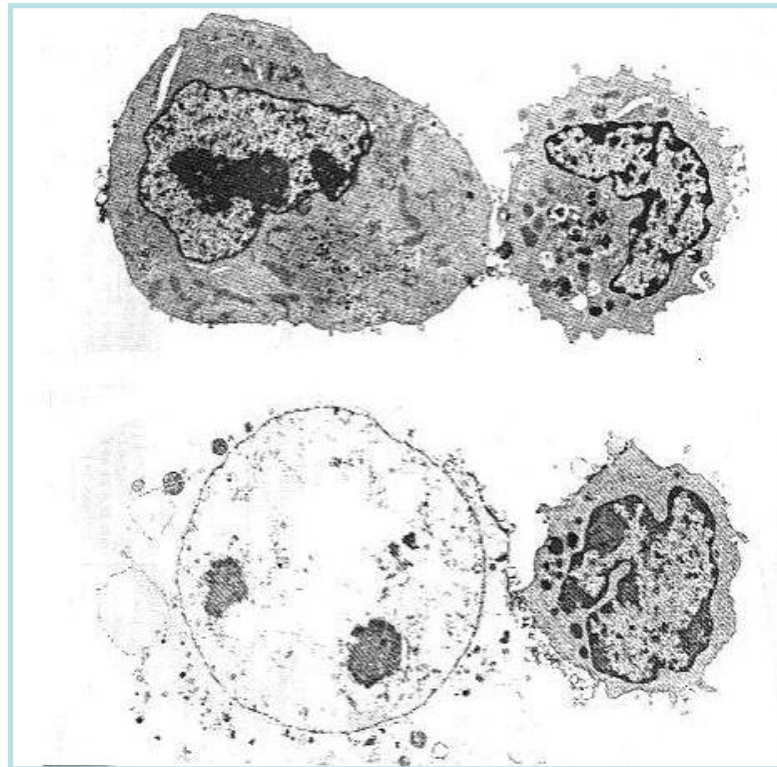
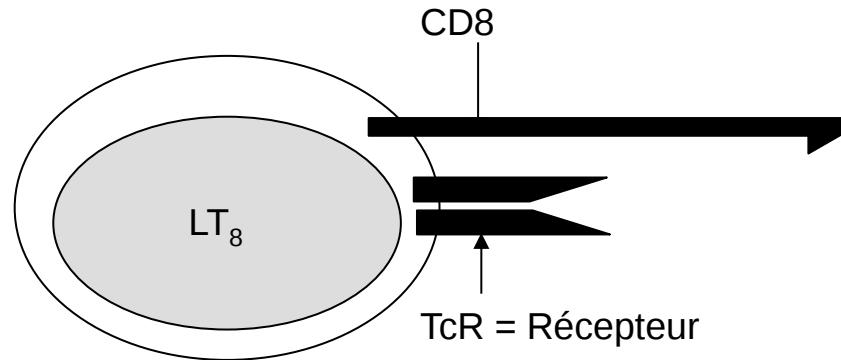


Immunoglobuline ou anticorps (structure identique sous forme libre ou membranaire) :



Immunité à médiation cellulaire :

Lymphocytes T cytotoxiques (T_c) ou T CD8 (T8)



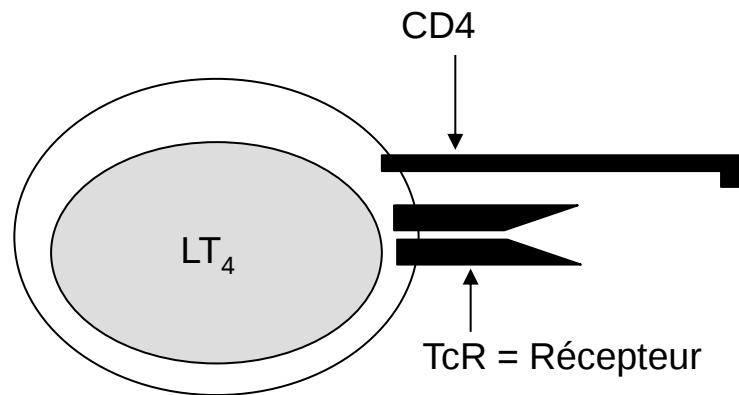
IMMUNITE SPECIFIQUE

Immunité à médiation humorale
Immunité à médiation cellulaire

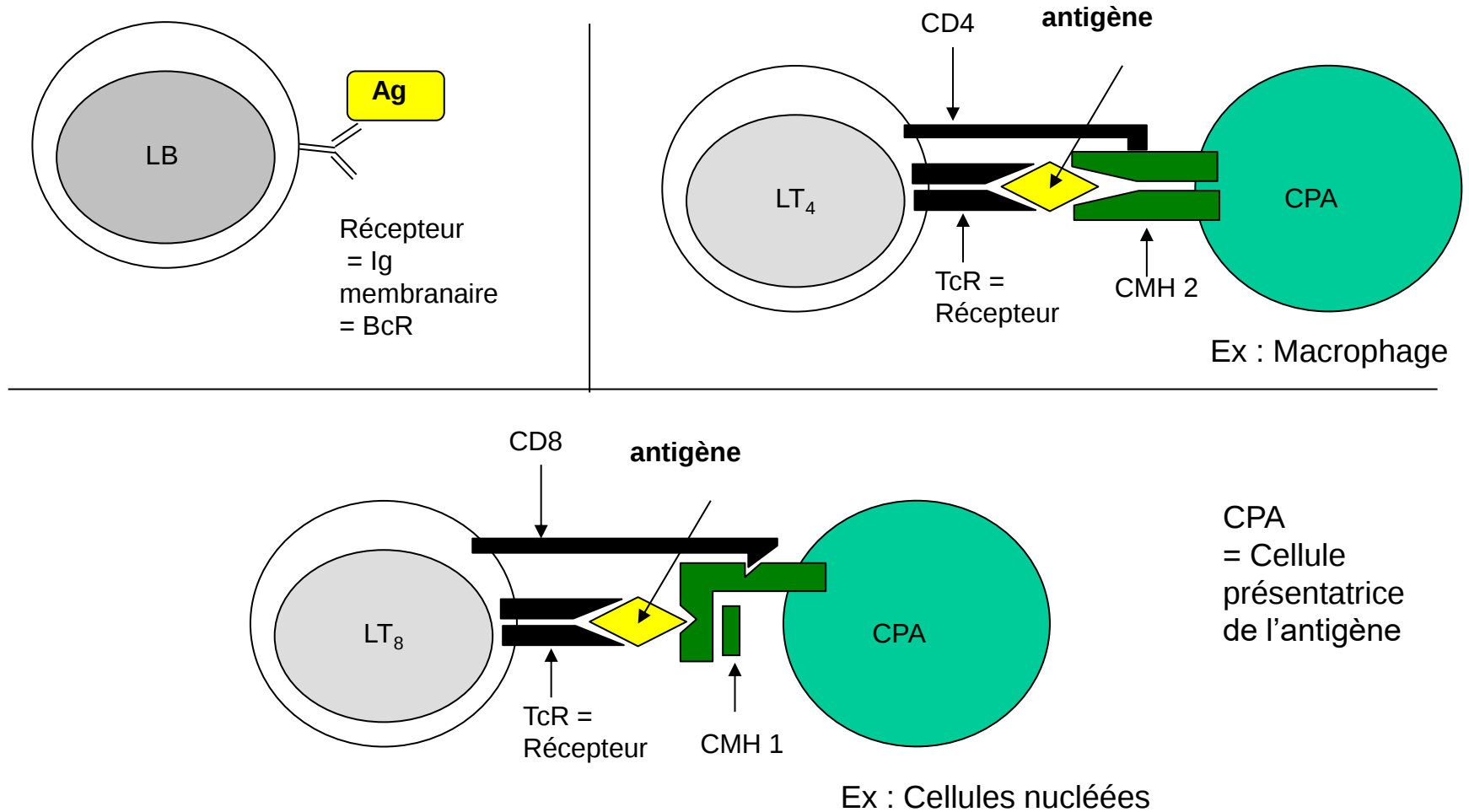


Chefs d'orchestre :
les lymphocytes T
auxiliaires

**Les chefs d'orchestre de l'immunité spécifique :
Lymphocytes T auxiliaires (T_a) ou T helper (T_h) T CD4 (T4)**



La reconnaissance de l'antigène



Cellules capables de reconnaître spécifiquement un antigène grâce à un récepteur membranaire = **Cellules immunocompétentes**.

IMMUNITE SPECIFIQUE

- **QUATRE GRANDES ETAPES** (SPECIFICITE, MÉMOIRE)
- **DEUX TYPES D'IMMUNITE SPECIFIQUE**
 - Immunité à médiation humorale
 - Immunité à médiation cellulaire

LES ORGANES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE = Système immunitaire

- ✓ **Organes lymphoïdes primaires (ou centraux)**
- ✓ **Organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques)**
 - Lieu de fabrication et de maturation des cellules immunitaires
 - Lieu de stockage des cellules immunitaires
 - Point de rencontre privilégié entre Ag et cellules de l'immunité

pénétration de l'antigène par
les voies aériennes

organes lymphoïdes centraux

BALT
(bronchus associated
lymphoid tissue)

amygdales
végétales

tissus lymphoïdes
lâches

thymus

foie (chez le fœtus
puis uniquement
moelle osseuse
après la naissance)

**tissus
lymphoïdes
associés aux
muqueuses**

(MALT : mucosae
associated
lymphoid tissue)

moelle rouge
des os longs

rate

ganglions
lymphatiques

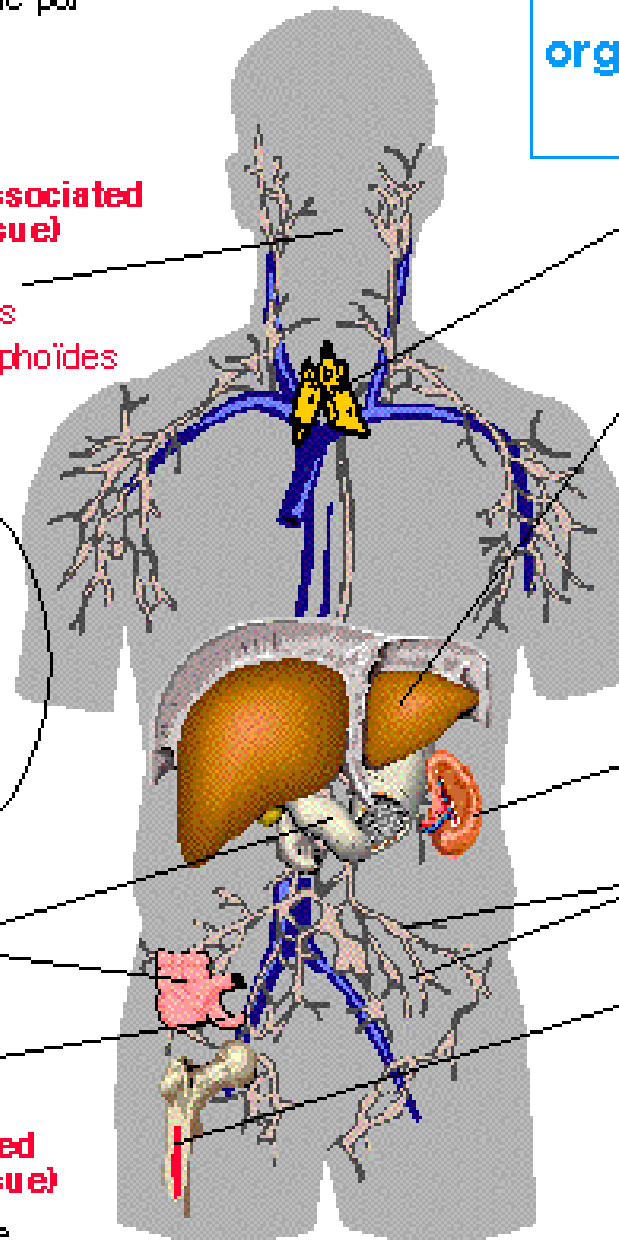
intestin
(plaques de
Peyer)

appendice

GALT
(gut associated
lymphoid tissue)

pénétration de l'antigène
par les voies digestives

organes
lymphoïdes
périphériques



Organes lymphoïdes primaires

→ THYMUS et MOELLE OSSEUSE

- **Production des lymphocytes**

- Toutes les cellules sanguines sont produites par la **moelle osseuse rouge**.
- Les lymphocytes ne sont pas encore immunocompétents.

- **Acquisition de l'immunocompétence**

= Mise en place des récepteurs de l'antigène.
(1 cellule / 1 type de récepteur)

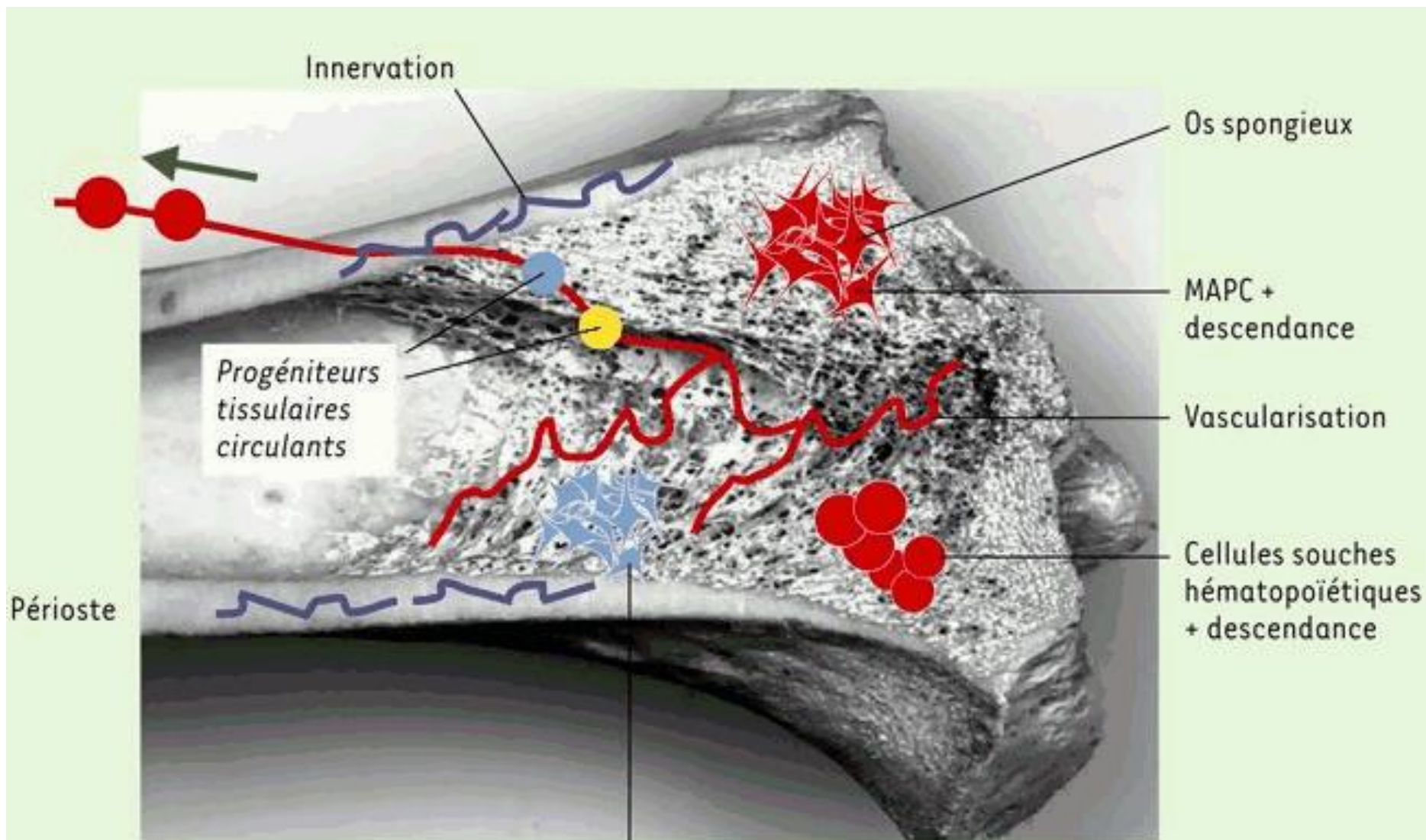
LB : dans **moelle osseuse**.

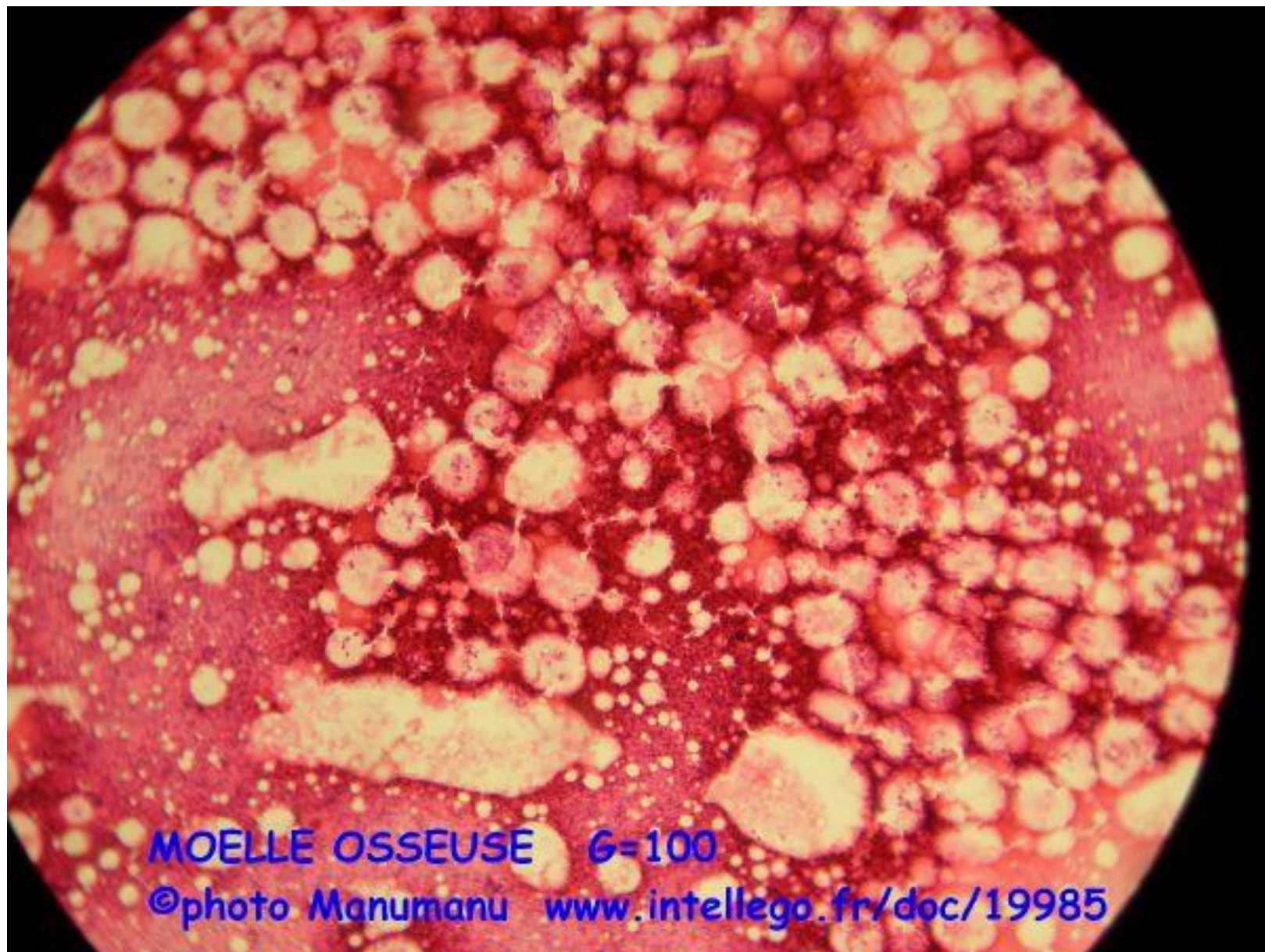
LT : dans **thymus** (après migration par voie sanguine).

- **Acquisition de la tolérance du soi**

= Destruction des lymphocytes capables de se lier aux antigènes du soi.

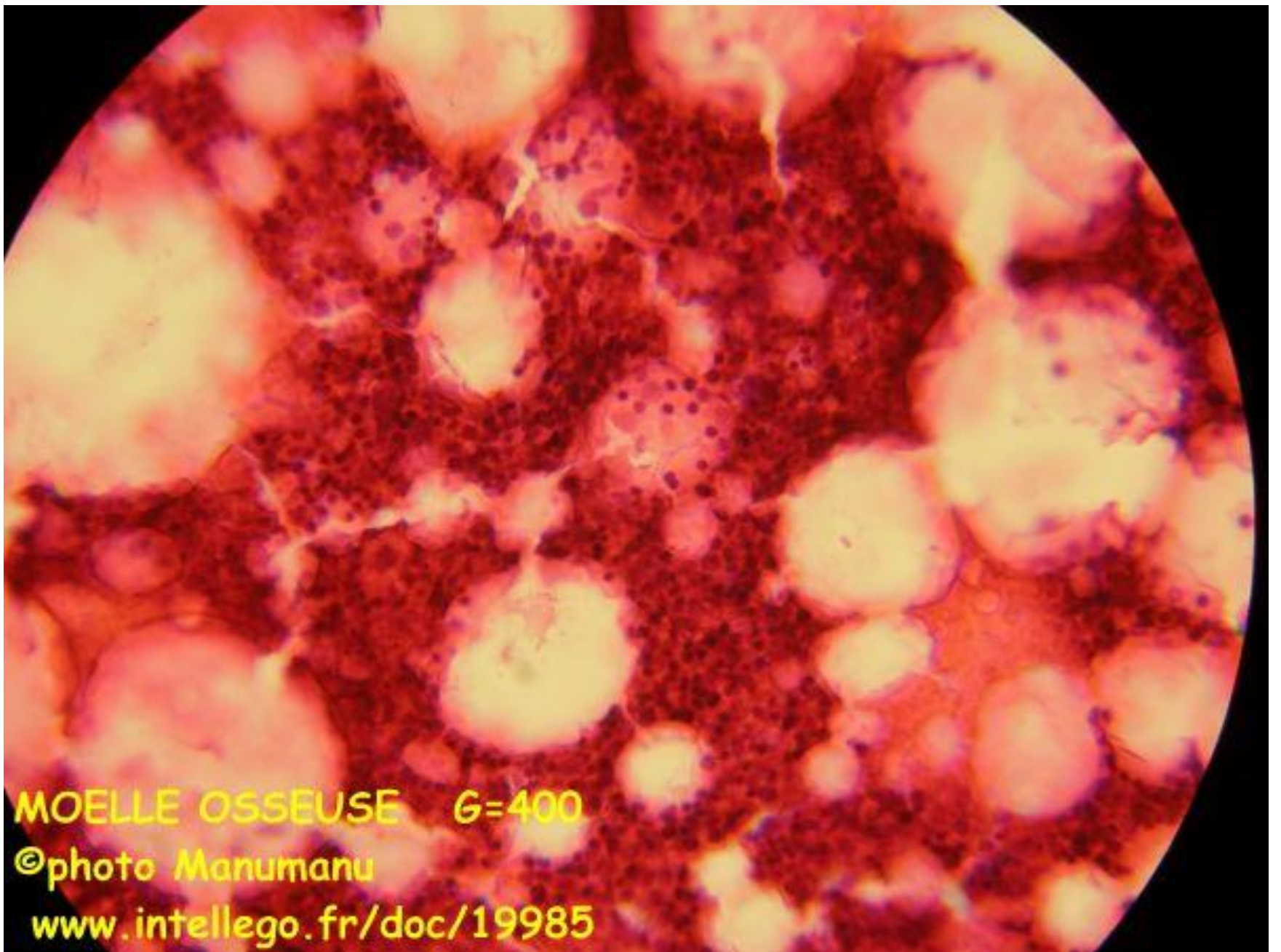
Bilan : Production au hasard d'une **grande variété de lymphocytes** spécifiques de nombreux antigènes, **sans les rencontrer**.





MOELLE OSSEUSE G=100

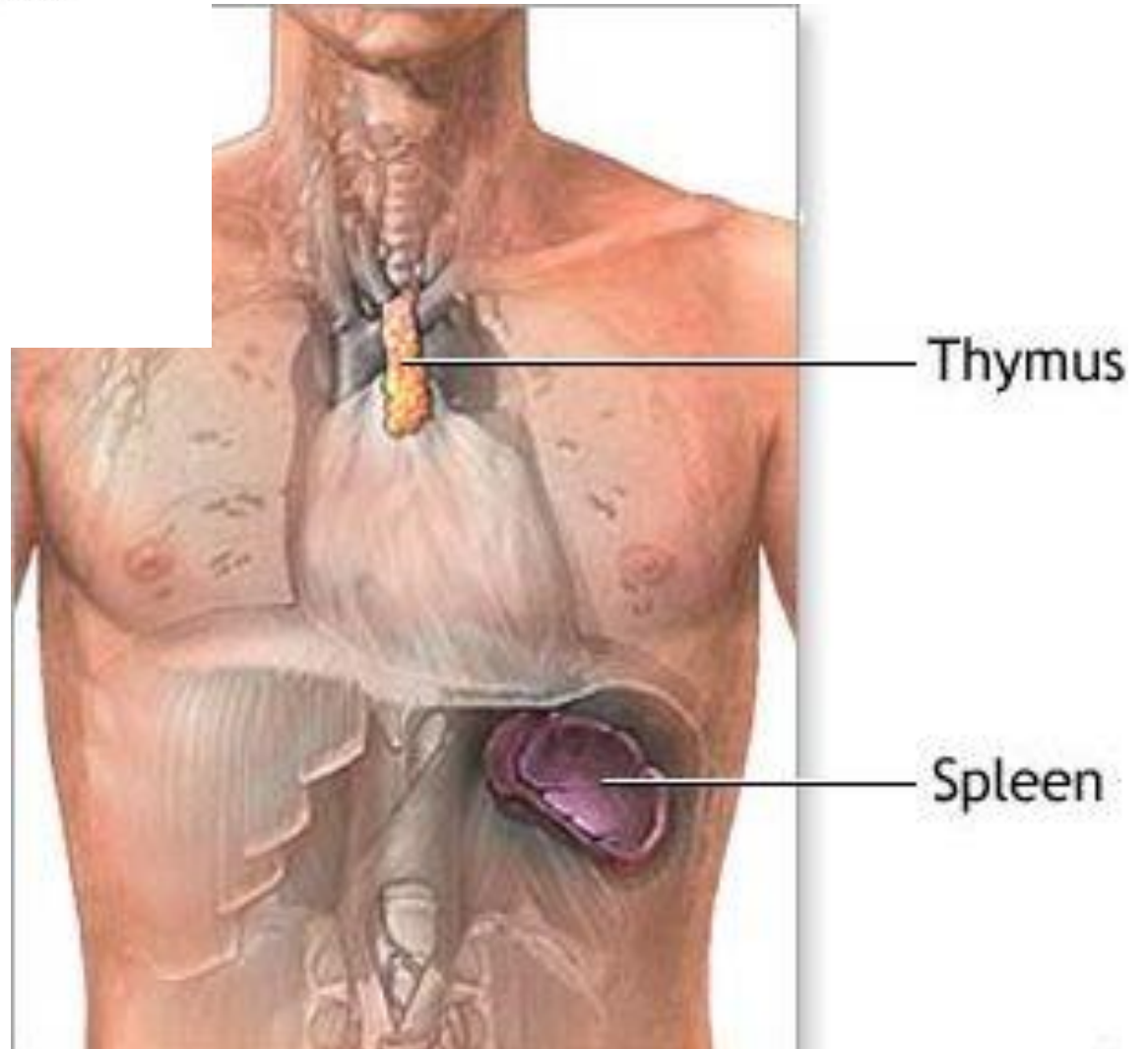
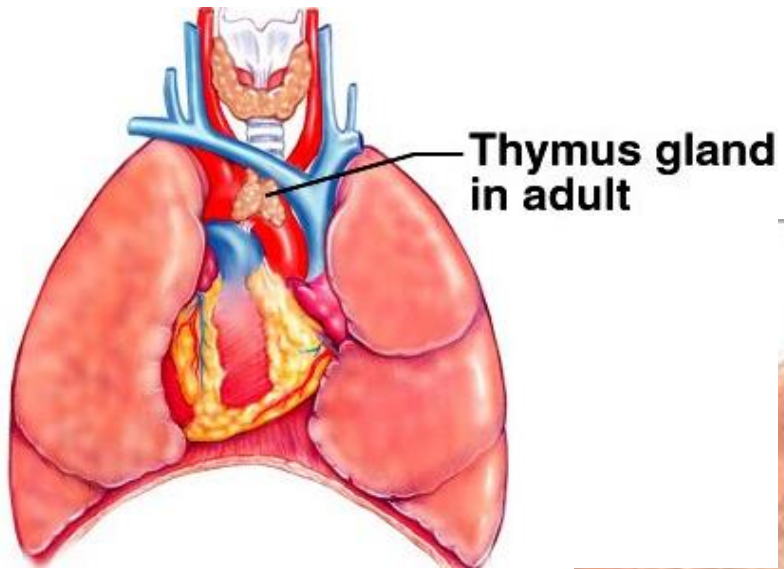
©photo Manumanu www.intellego.fr/doc/19985

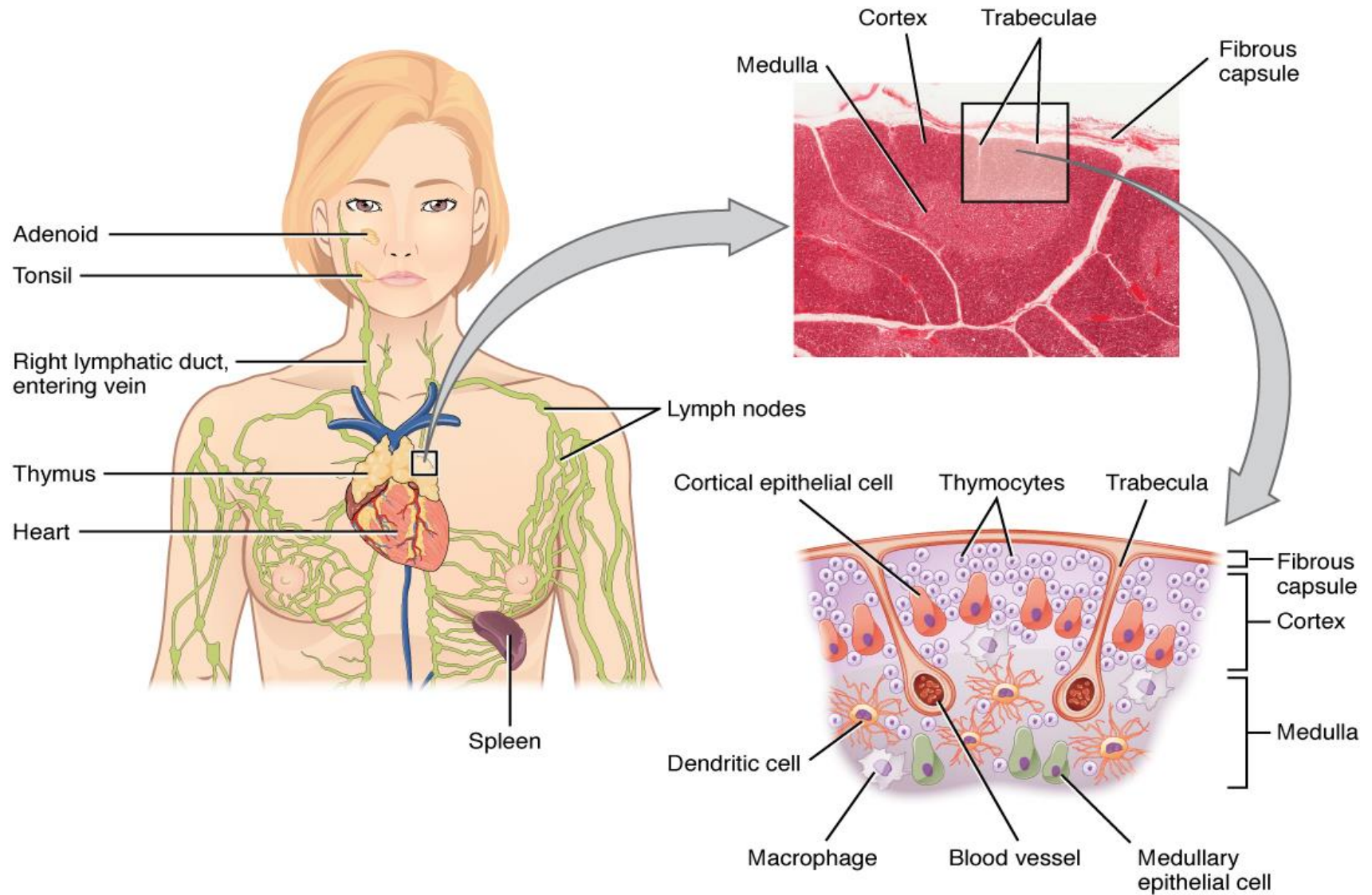


MOELLE OSSEUSE G=400

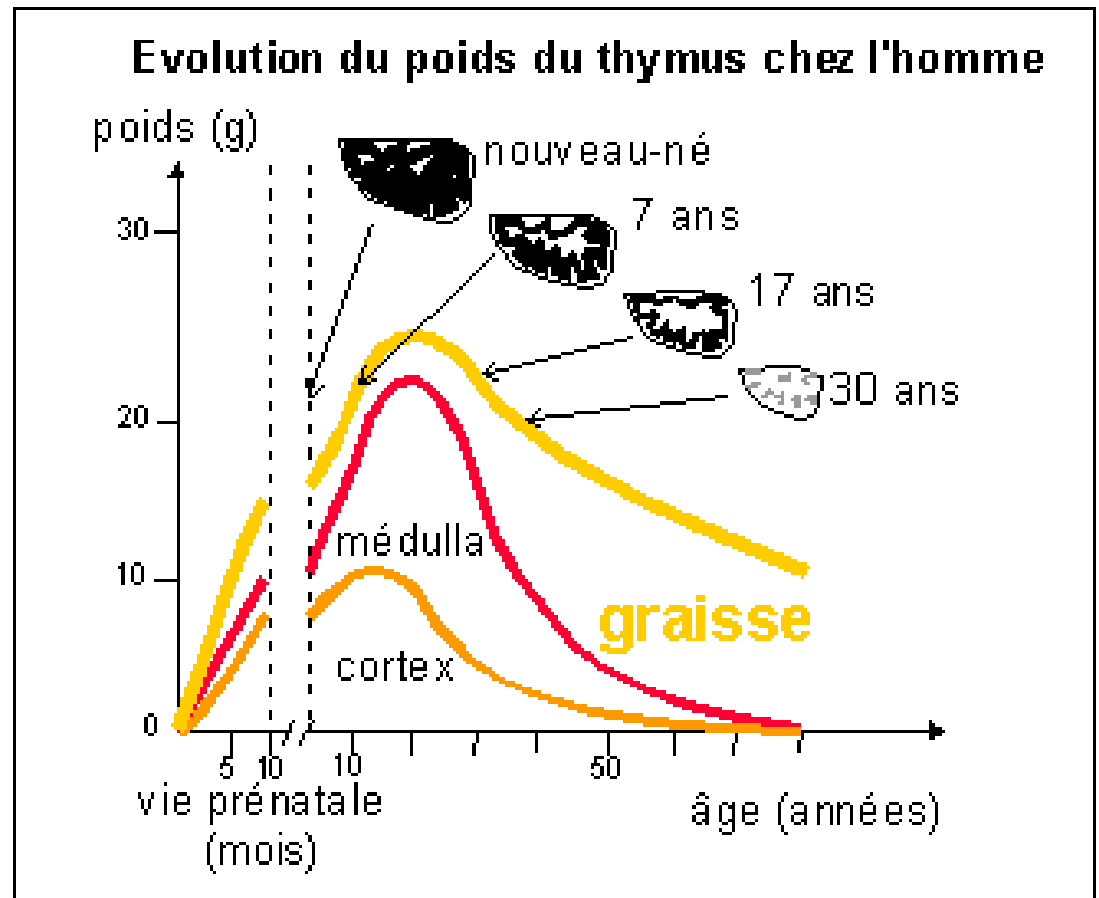
©photo Manumanu

www.intellego.fr/doc/19985





Le thymus ne change pas significativement, mais le tissu lymphoïde est remplacé peu à peu par du tissu adipeux.



Il est identifiable scanographiquement jusqu'à 35 ans. Au scanner, le thymus apparaît comme une structure bilobée triangulaire localisée dans le médiastin antérieur, le plus souvent antérieur à l'aorte ascendante, à la veine cave supérieure et aux voies pulmonaires. Différencier le thymus des autres structures médiastinales comme les nœuds lymphatiques ou le sinus supérieur du péricarde peut s'avérer difficile.

Organes lymphoïdes secondaires

- Lieux de stockage des cellules immunitaires

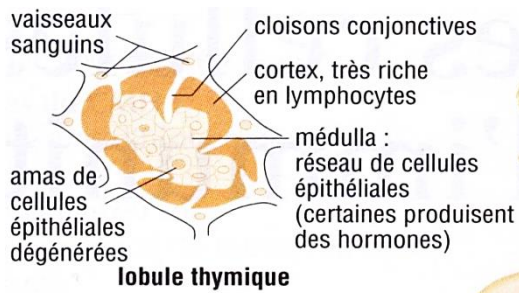
Après être devenus **immunocompétents**, les **lymphocytes se dispersent** dans les organes lymphoïdes secondaires.

Des **lymphocytes « mémoire »** sont également présents.

- Lieux privilégiés de rencontre avec l'antigène

- **RATE** : Rencontre des antigènes sanguins.
- **GANGLIONS LYMPHATIQUES** : Rencontre des antigènes tissulaires.
- **AMYGDALES** : Rencontre des antigènes des cavités buccales et nasales.
- **PLAQUES DE PEYER** : Rencontre des antigènes du tube digestif.

À partir de ces « postes de garde », les lymphocytes « **patrouillent** » dans le sang et la lymphe.



lobule thymique

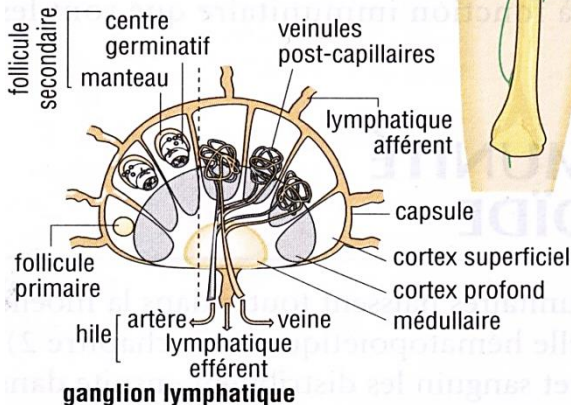
ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES

thymus

Constitué de lobules bourrés de lymphocytes chez le nouveau-né et le jeune enfant. Il régresse avec l'âge. Poids moyen : 60 g à la puberté 10 g chez l'adulte.

Moelle osseuse

La moelle rouge est à l'origine des lymphocytes (et des autres cellules sanguines) masse : environ 4 kg.



ganglion lymphatique

* Les amygdales, les plaques de Peyer à l'extrémité de l'intestin grêle, l'appendice, sont riches en tissus lymphoïdes. Les muqueuses digestives et respiratoires possèdent également des formations lymphoïdes.

amygdales*

ganglions lymphatiques axillaires

L'homme possède plusieurs centaines de ganglions lymphatiques dispersés sur les voies lymphatiques. Ils sont obligatoirement traversés par la lymphe.

canal thoracique

Principale voie de circulation de la lymphe.

rate

Organe unique (200 g env.) placé sur le courant sanguin. La rate est constituée de lobes contenant une pulpe blanche et une pulpe rouge.

plaques de Peyer*

appendice*

ganglions lymphatiques inguinaux

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES

pulpe blanche

manchon de tissu lymphoïde (follicules)

artère

veine

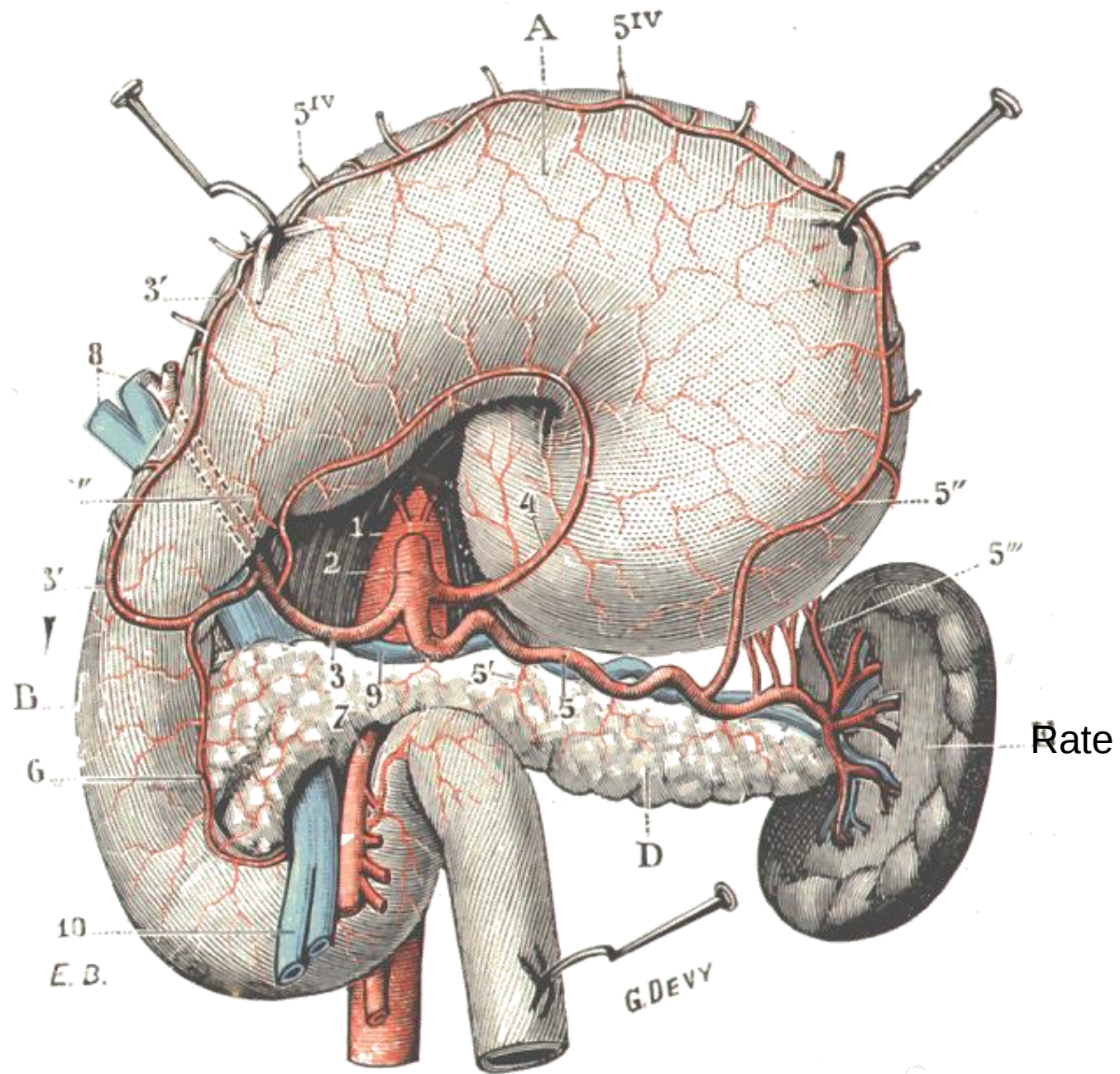
pulpe rouge

réseau de cordons cellulaires, riche en macrophages, hématies...

lobe de la rate

— La pulpe blanche, riche en follicules lymphoïdes comparables à ceux des ganglions.

— La pulpe rouge, structure en réseau, autour des cavités sanguines, riche en macrophages.

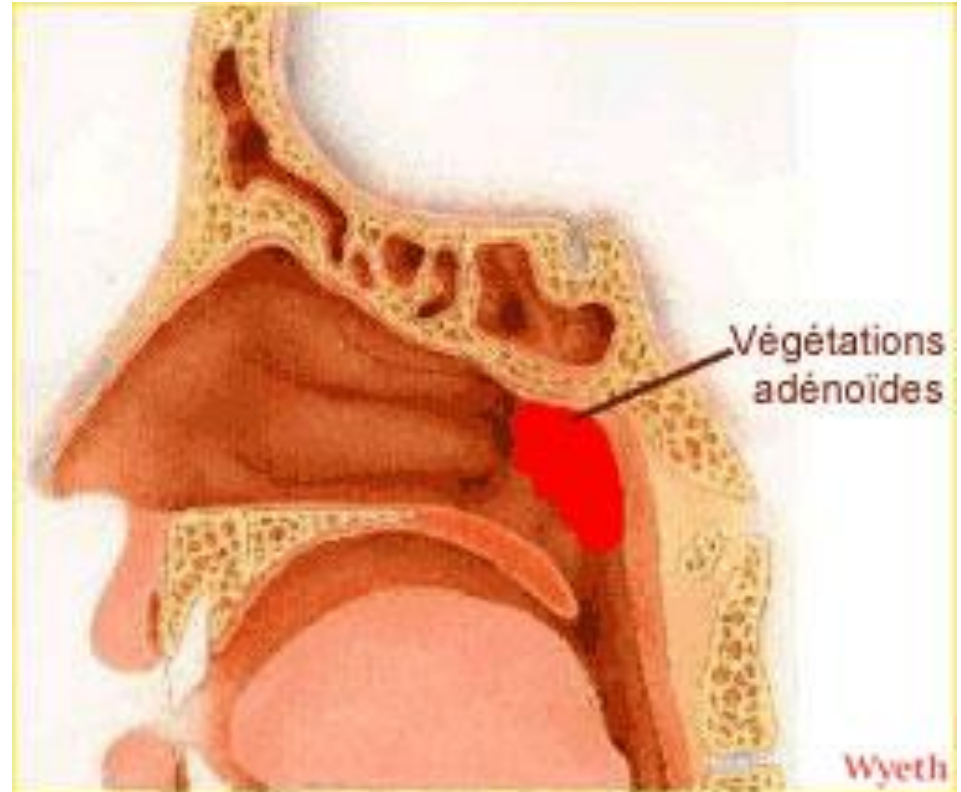




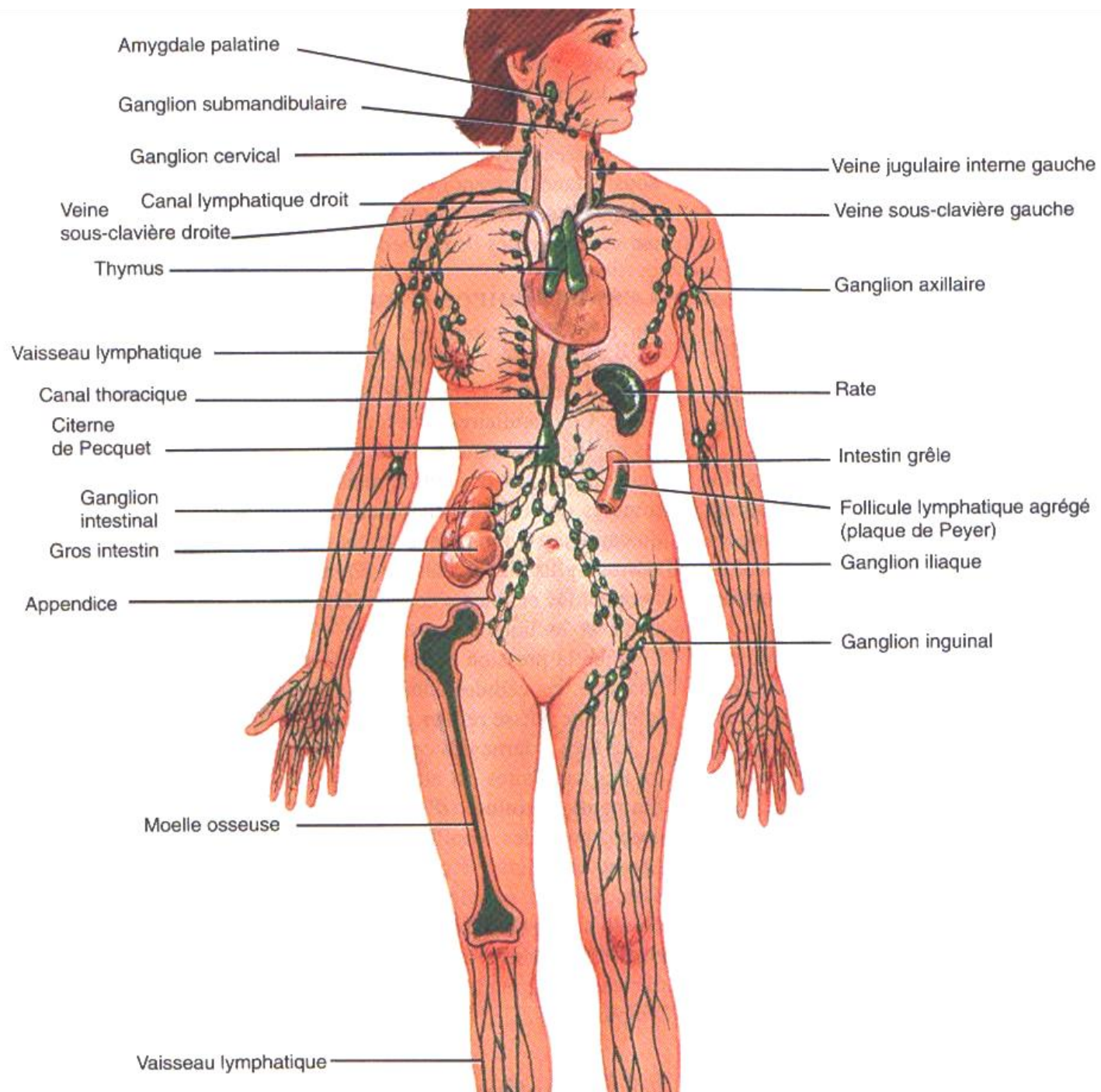
Plaque de Peyer, intestin



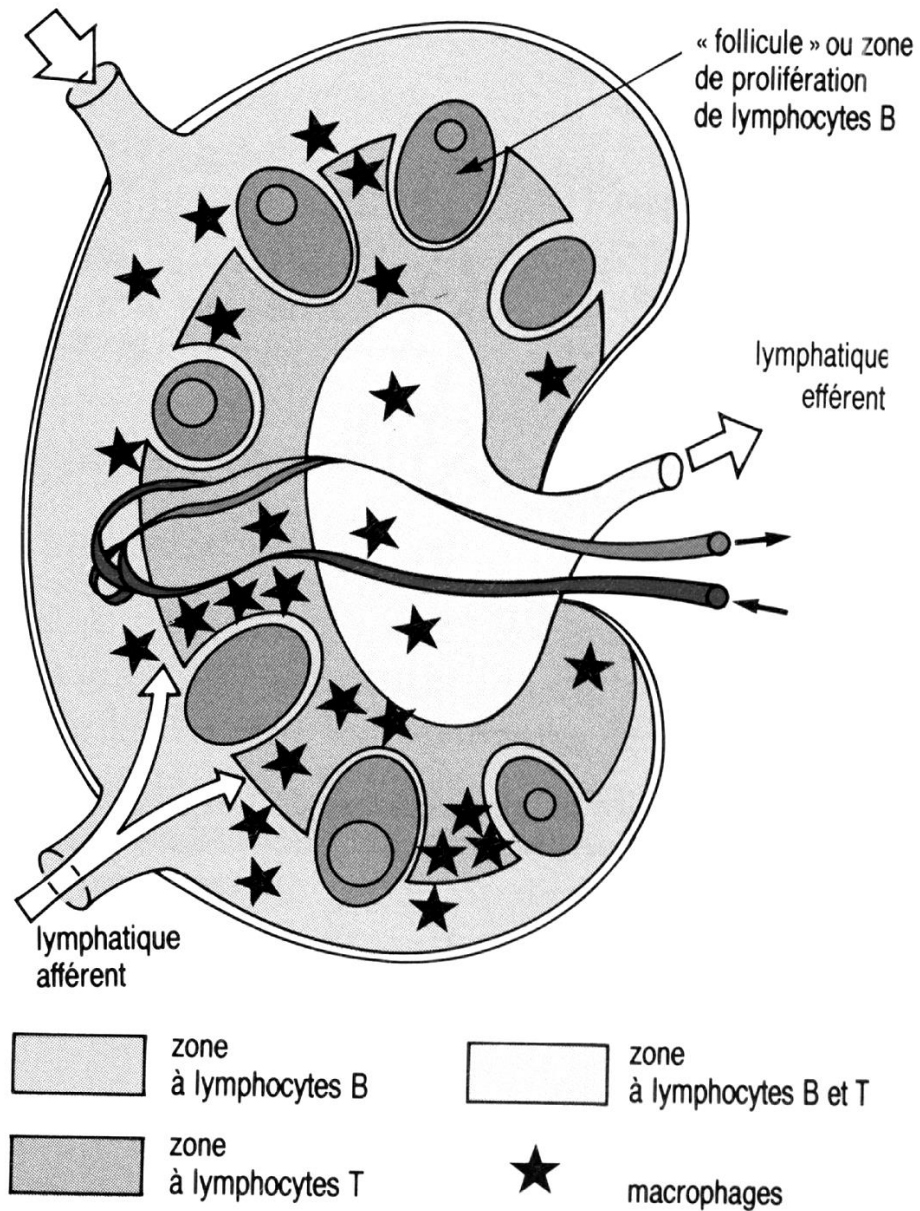
Amygdale, angine



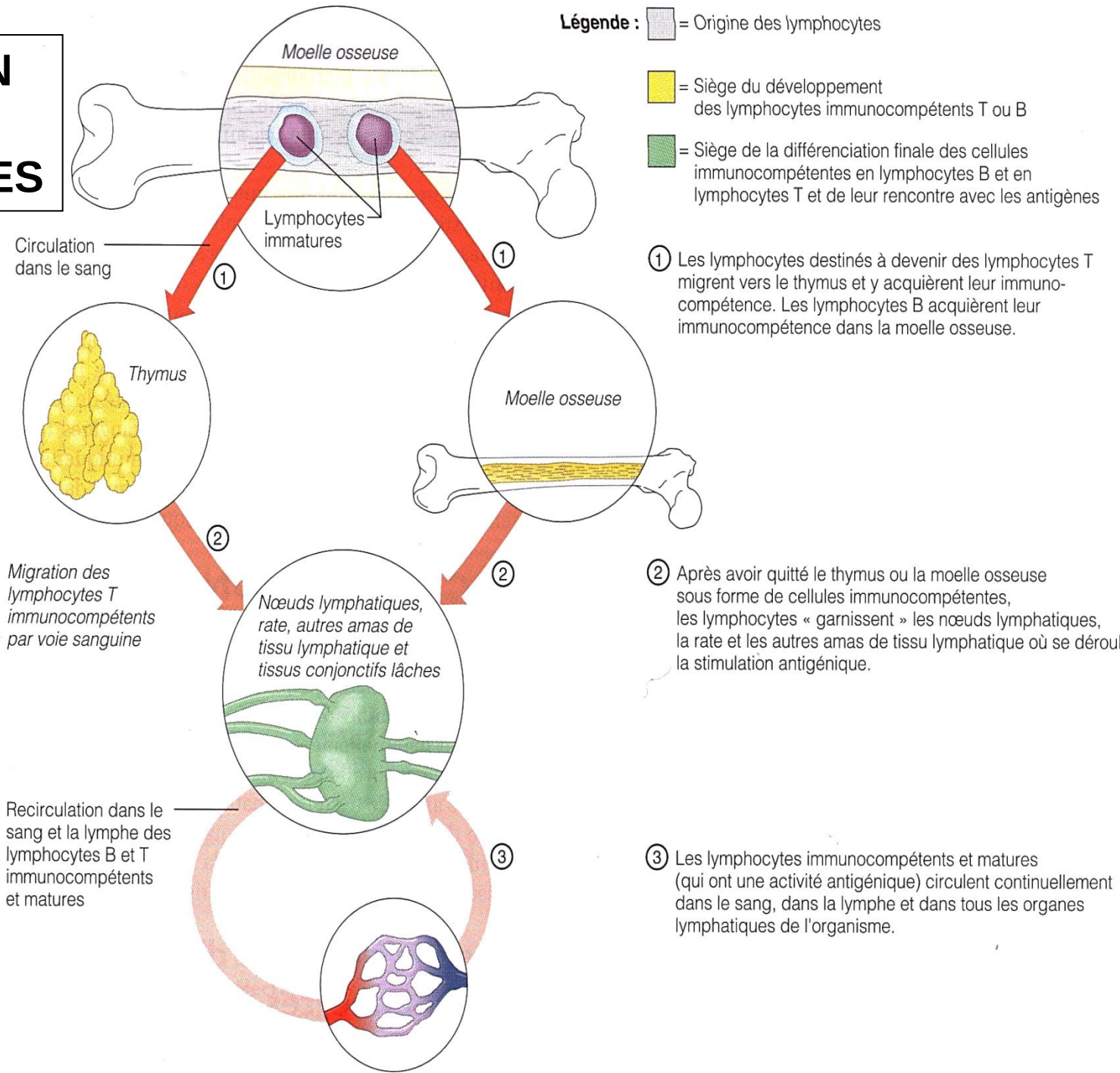
végétations



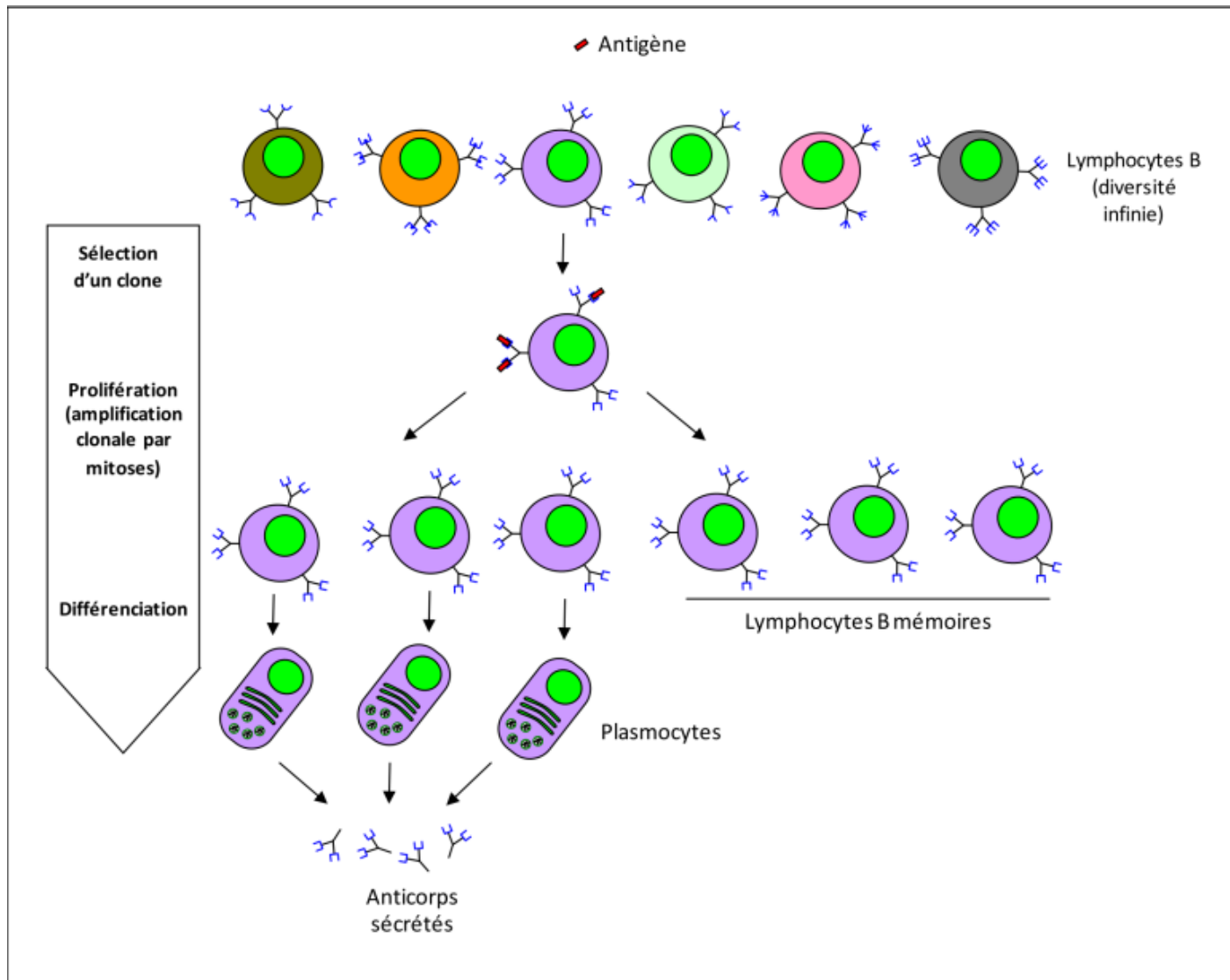
Coupe de ganglion lymphatique observée au microscope optique ($\times 8$) et dessin d'interprétation.



CIRCULATION DES LYMPHOCYTES

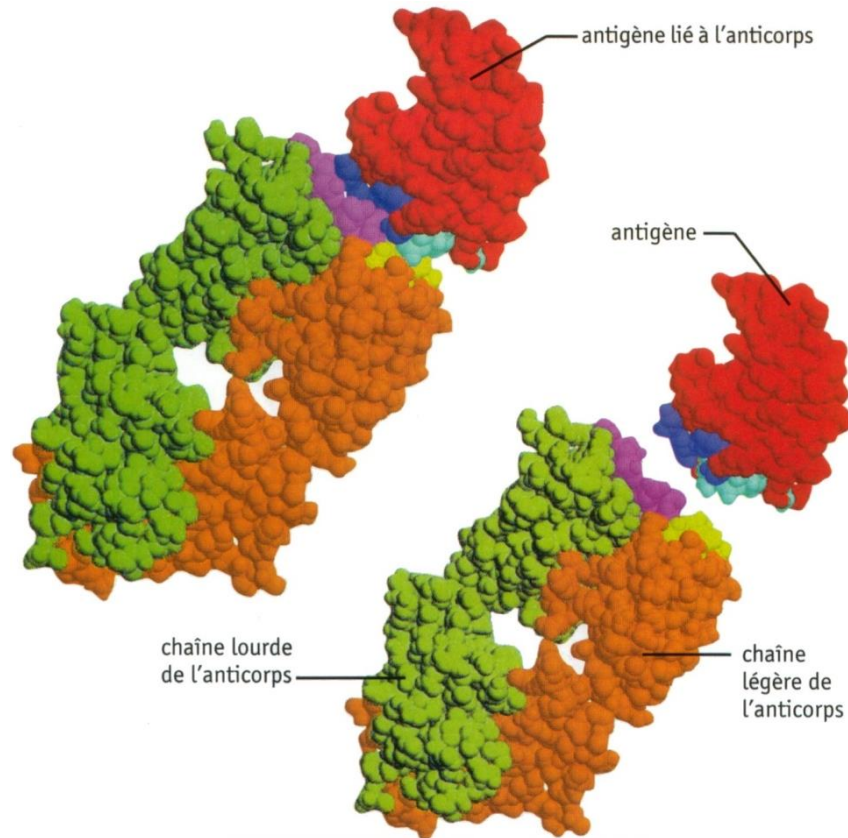


IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE



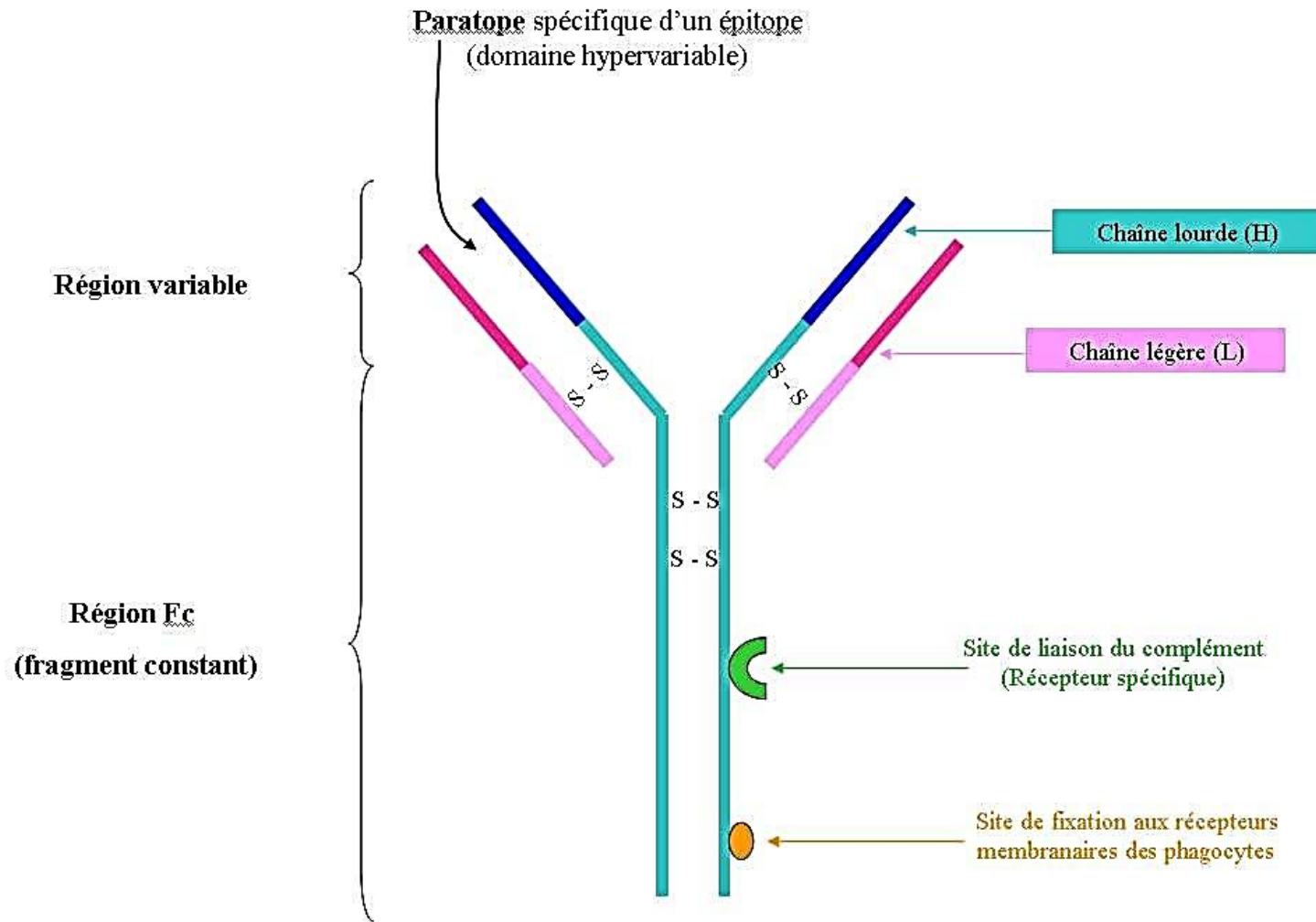
LES ANTICORPS

- Aussi appelés **immunoglobulines Ig** (gamma-globulines plasmatiques),
- Glycoprotéine soluble capable de se combiner spécifiquement avec un antigène pour former un **complexe immun** = Ag / Ac



Complémentarité antigène/anticorps.

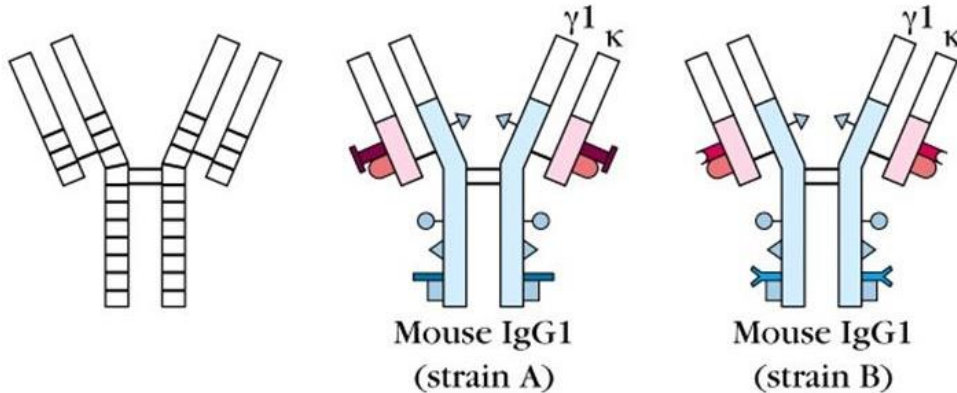
Structure des anticorps



Allotypie

Déterminants antigénique présents sur les domaines *constants* des Igs

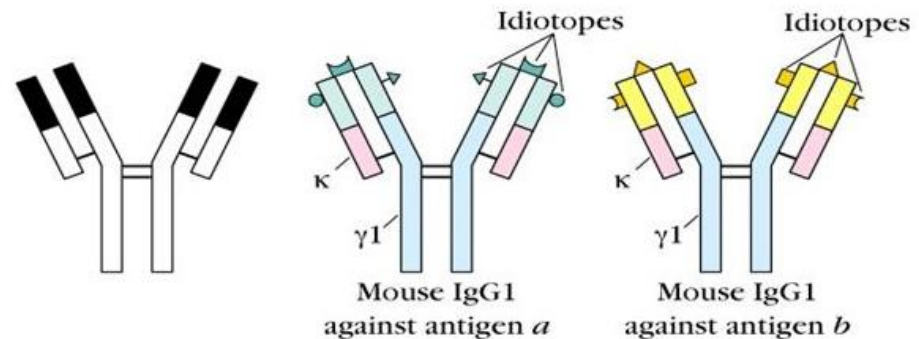
Permettent de définir des groupes d'individus (épidémiologie)



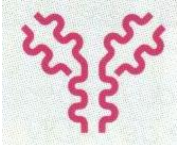
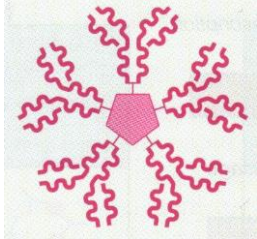
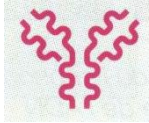
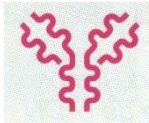
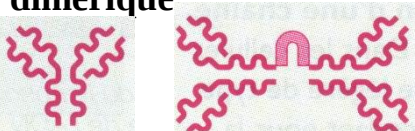
Idiotypie

Déterminants antigénique présents sur les domaines *variables* des Igs

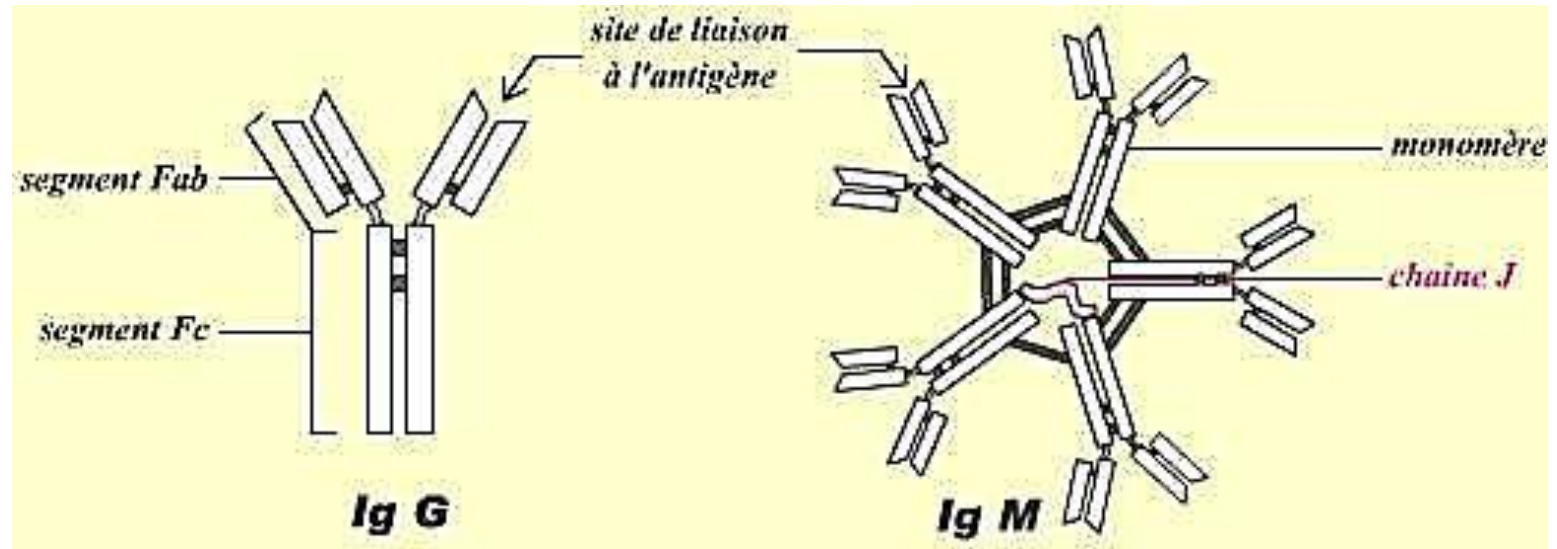
Reconnaissance de l'antigène +++



Les différentes classes d'anticorps (**isotypies**)

	Localisation	Rôles
Ig D 	Membrane des lymphocytes B	Corécepteur de l'antigène des lymphocytes B Induction de la différenciation lymphocytaire
Ig M pentamérique 	Plasma	Activation du complément Anticorps de la réponse primaire
Ig M monomérique 	Membrane des lymphocytes B	Récepteur de l'antigène des lymphocytes B
Ig G 	Plasma	Activation du complément Neutralisation des sites antigéniques dangereux Opsonisation Anticorps de la réponse secondaire
Ig A monomérique ou dimérique 	Sécrétions (larmes, salive, colostrum, mucus)	Défense anti-infectieuse locale (protection des muqueuses)
Ig E 	Traces dans le plasma Fixés sur les mastocytes et les globules blancs	Rôle dans l' immunité anti-parasitaire Rôle dans les phénomènes d'allergie

Les principales Ig



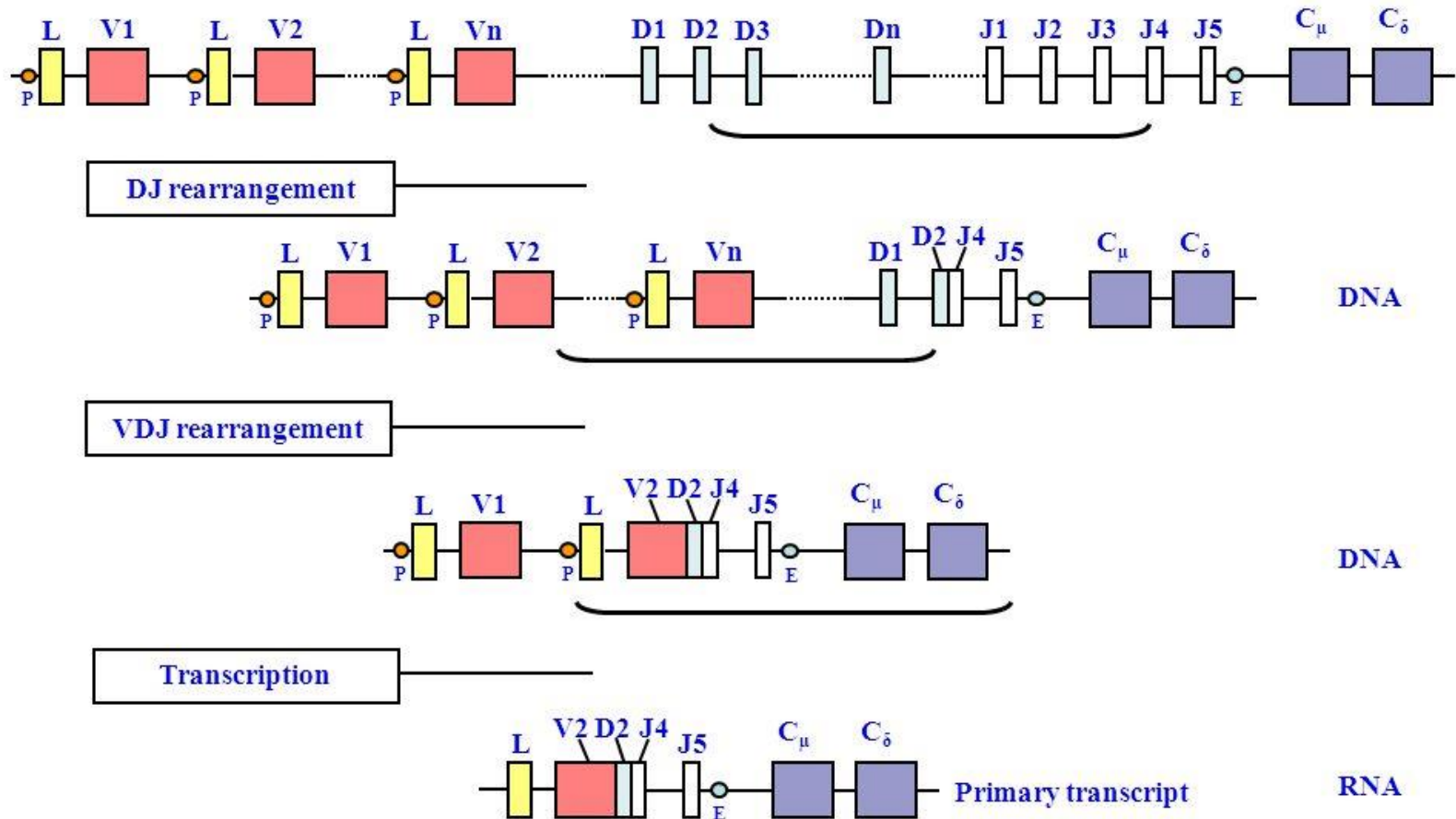
Ig G

75% des Ig sériques
traverse placenta,
opsonisation

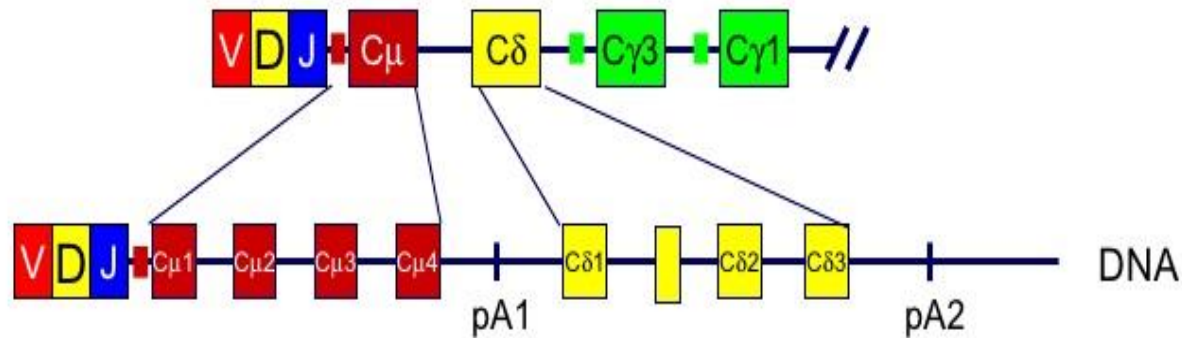
Ig M

pentamère, agglutinant
le premier libéré,
fixation complément

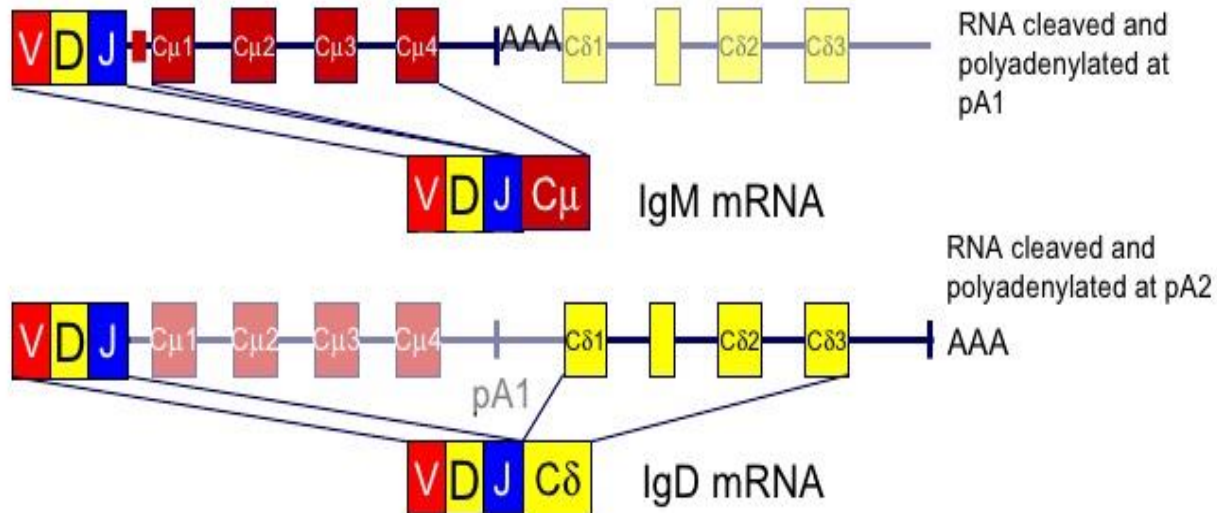
Réarrangement du locus des chaînes lourdes (1)



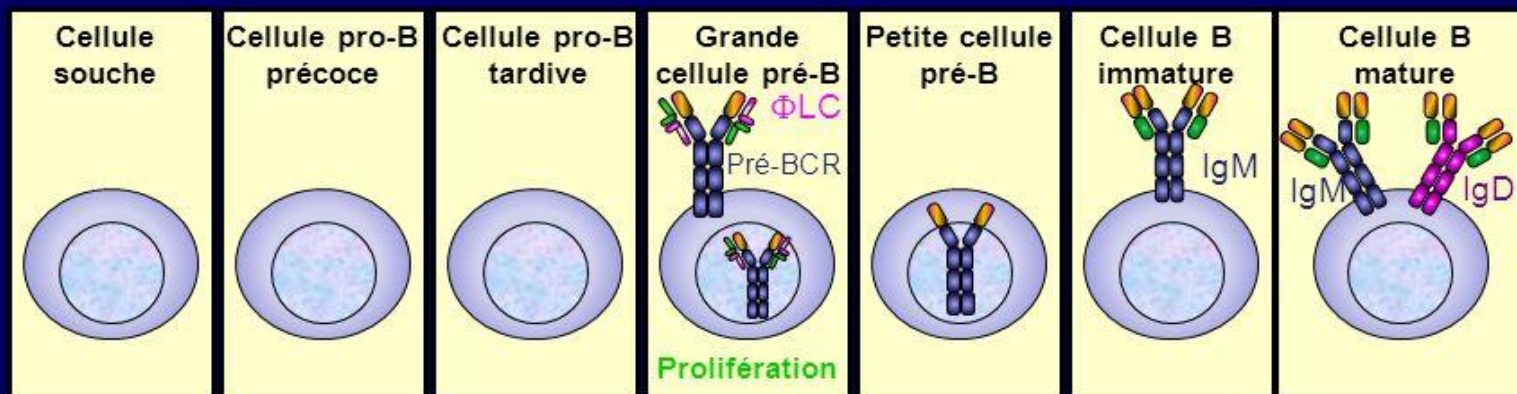
Splicing of IgM and IgD RNA



Two types of mRNA can be made simultaneously in the cell by differential usage of alternative polyadenylation sites and splicing of the RNA

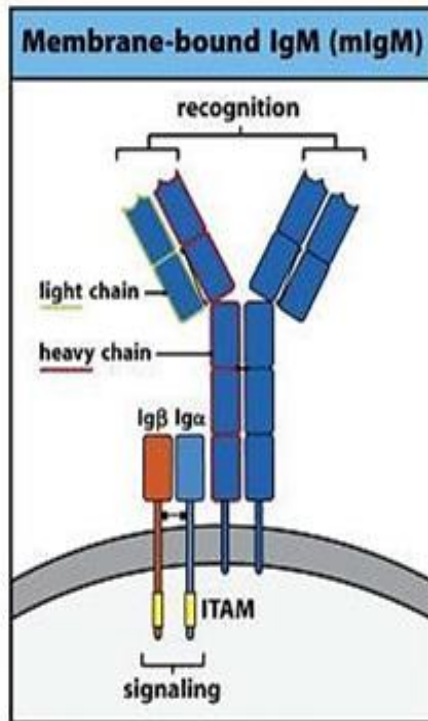


Réarrangement des gènes des immunoglobuline et développement des cellules B



Locus IGH	CG	Réarrangement D-J	Réarrangement V-DJ	VDJ Réarrangé	VDJ Réarrangé	VDJ Réarrangé	VDJ Réarrangé
Locus IGL	CG	CG	CG	CG	Réarrangement V-J	VJ Réarrangé	VJ Réarrangé
Ig de surface	Absente	Absente	Absente	Pré-BCR	Chaîne μ intracellulaire	IgM membranaire	IgM et IgD Membranaire épissage

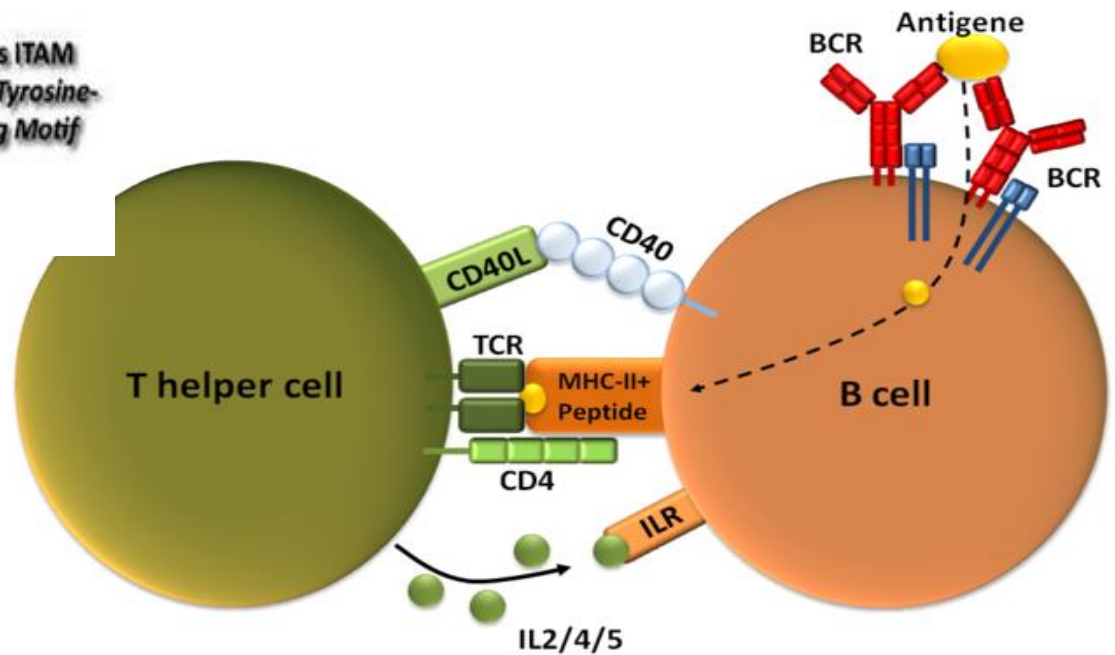
L'activation des lymphocytes B



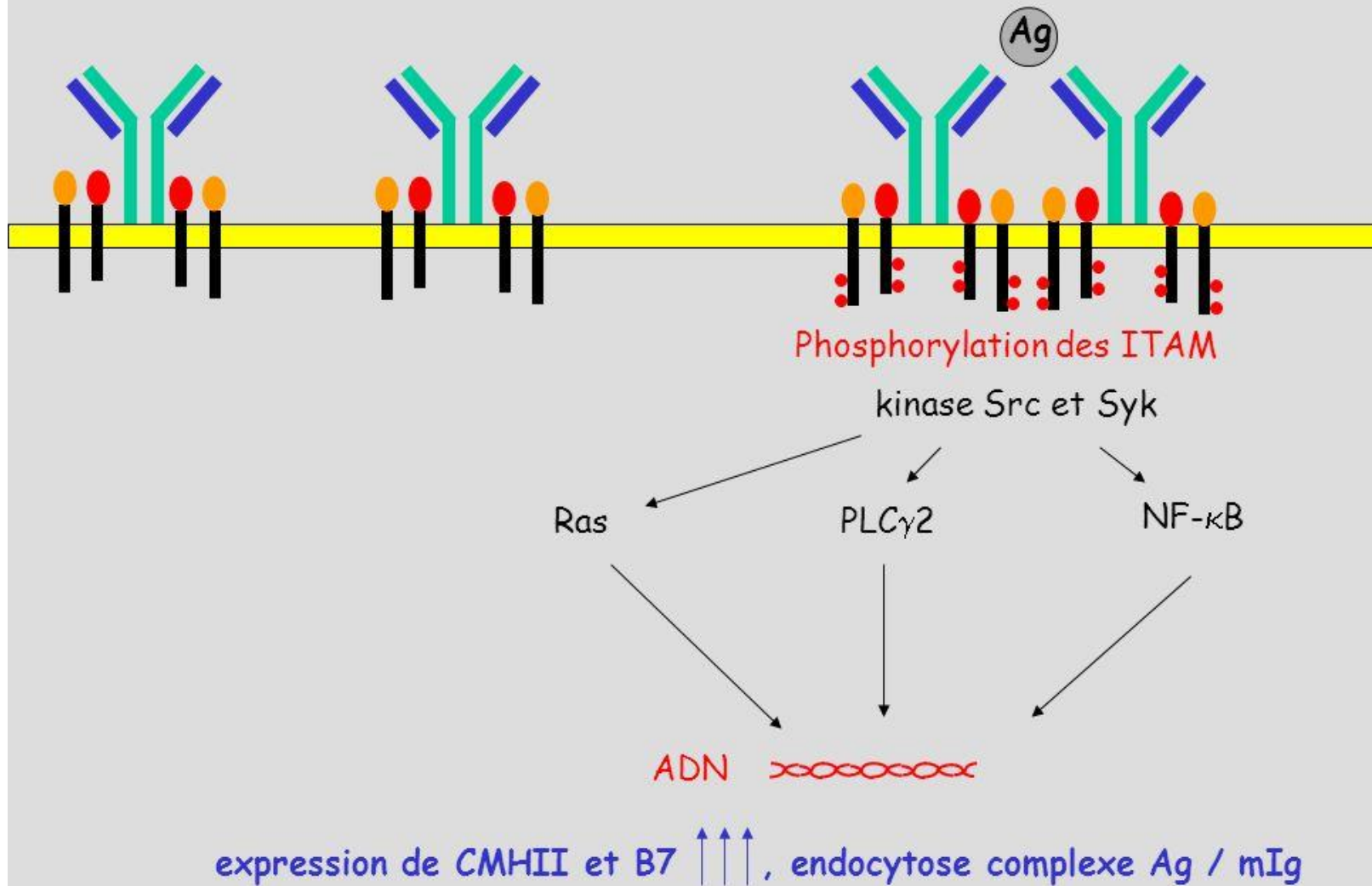
Association de mIg avec un hétérodimère Igα/Igβ

Contiennent des ITAM
Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif

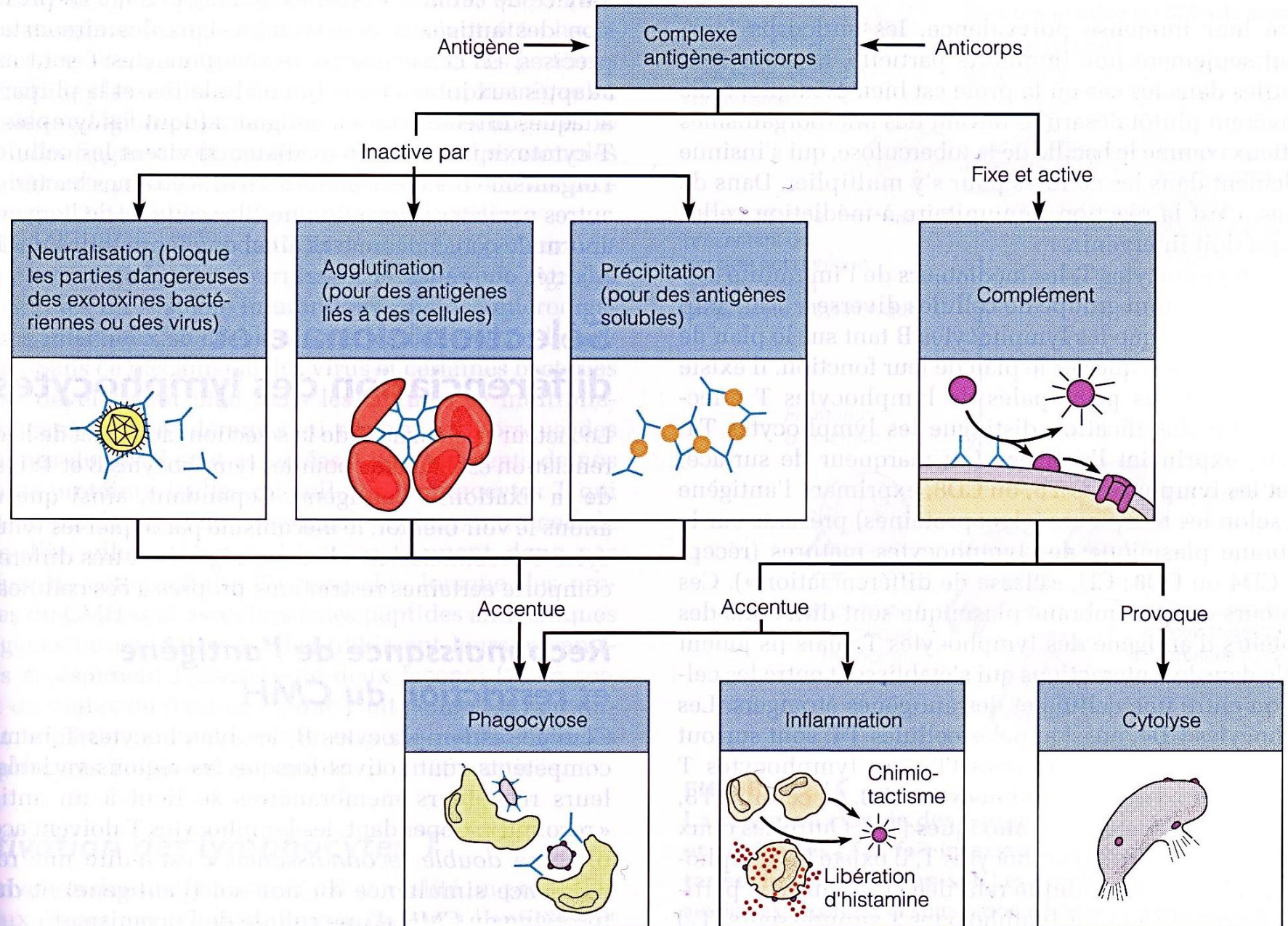
Figure 6-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



IV. L'activation des LB par l'Ag

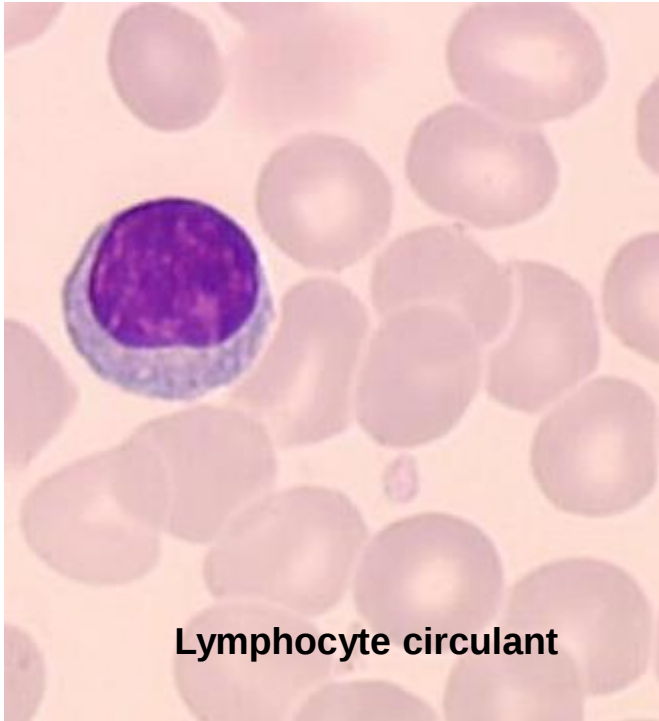


Mécanismes d'action des anticorps

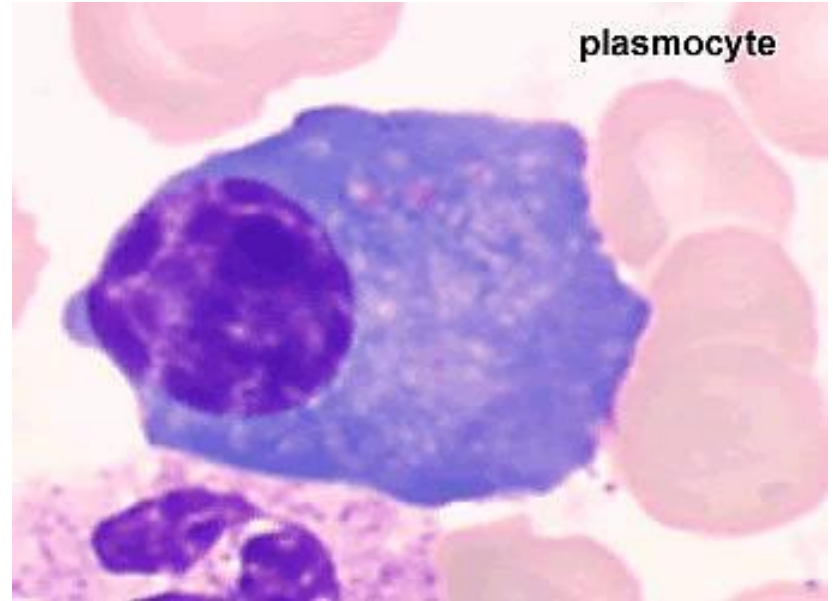


Production des anticorps

Les anticorps sont sécrétés par des **plasmocytes**, issus de la **différenciation des lymphocytes B**.

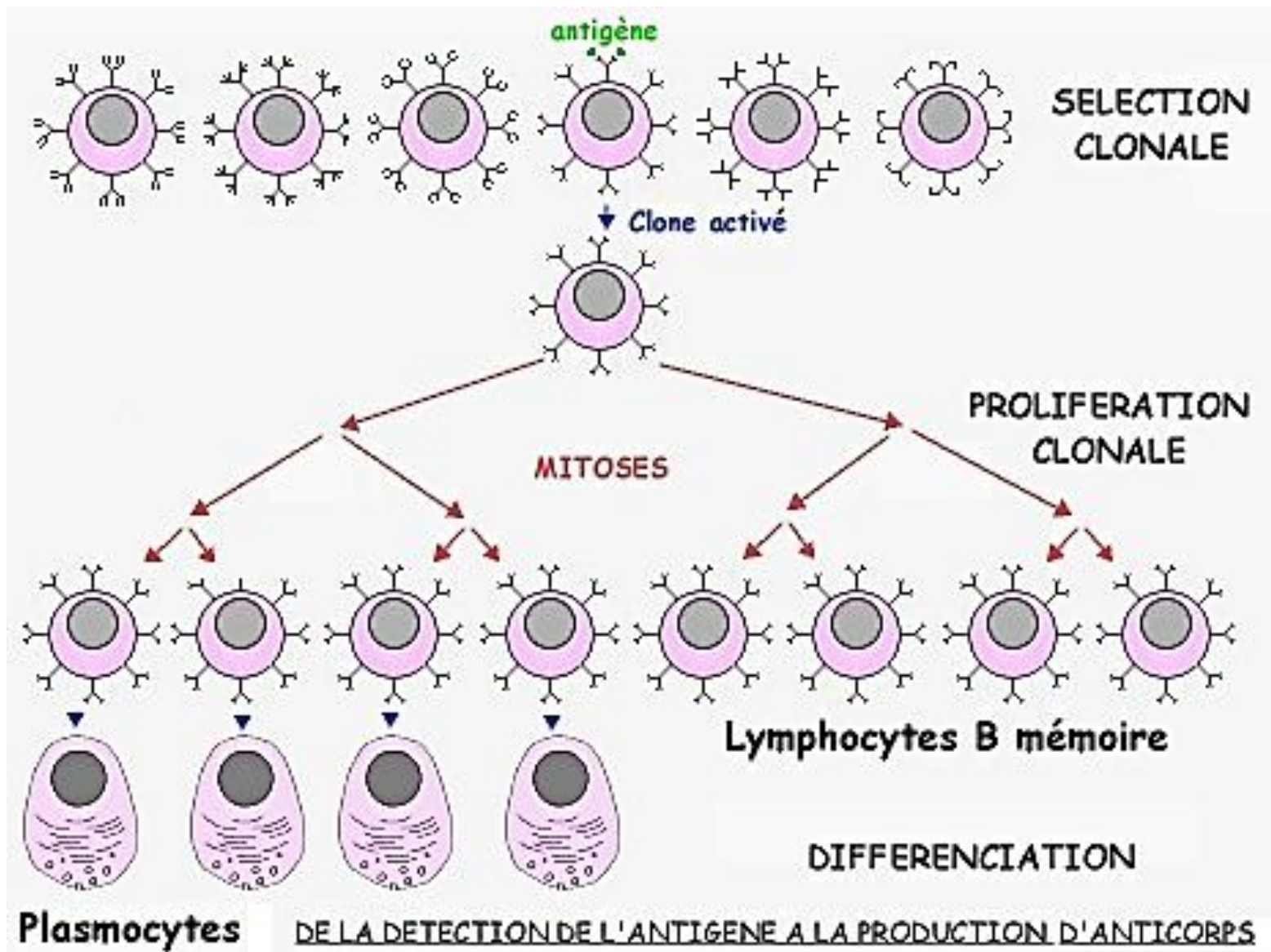


Lymphocyte naïf ou
lymphocyte mémoire
(à longue durée de vie)



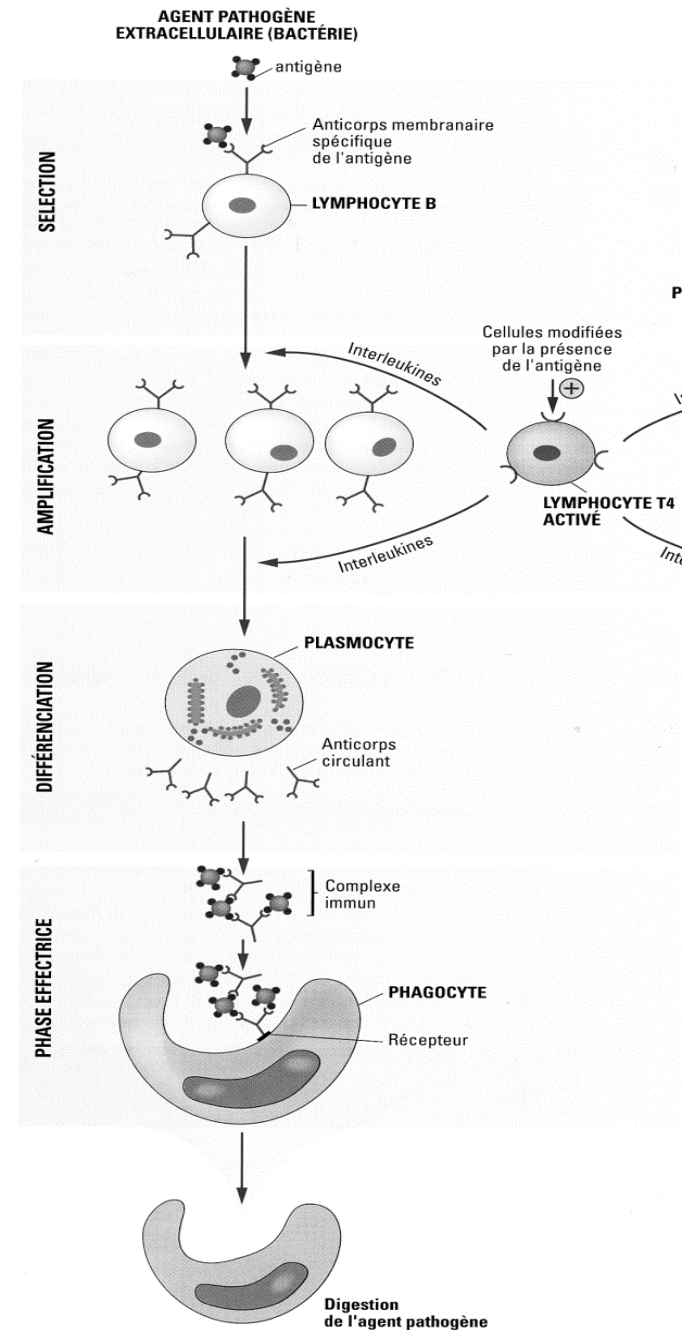
- Augmentation du volume du cytoplasme (REG)
- Sécrète un seul type d'anticorps, environ 2000/sec pendant 4 à 5 jours avant de mourir

Déroulement de la réponse à médiation humorale

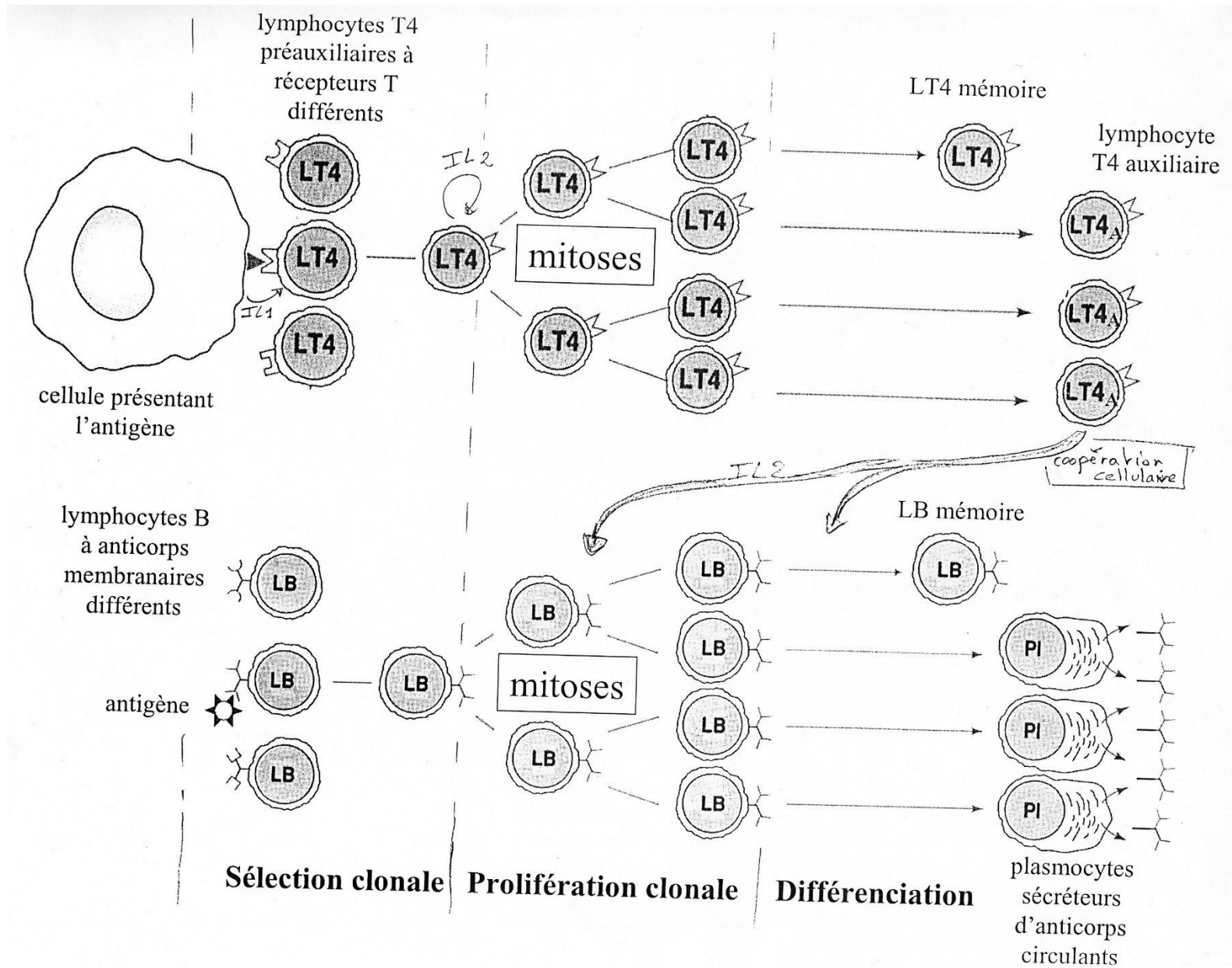


sécréteurs d'anticorps

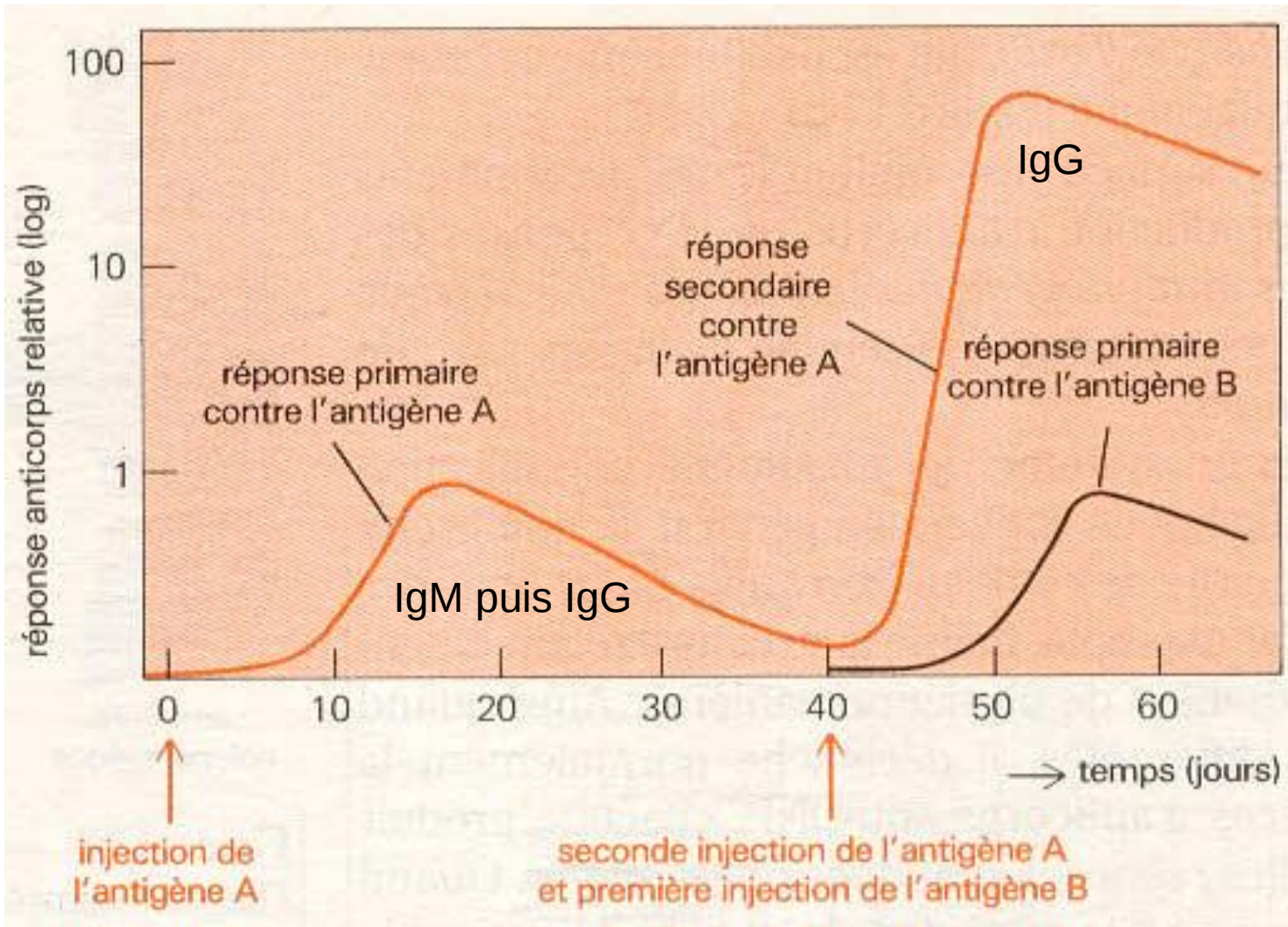
L'activation du LB
sélectionné
nécessite la plupart
du temps une
**coopération
cellulaire** avec les
LT qui reconnaissent
le même antigène et
qui vont stimuler le
LB



Immunité spécifique à médiation humorale



Réponses immunitaires primaire et secondaire



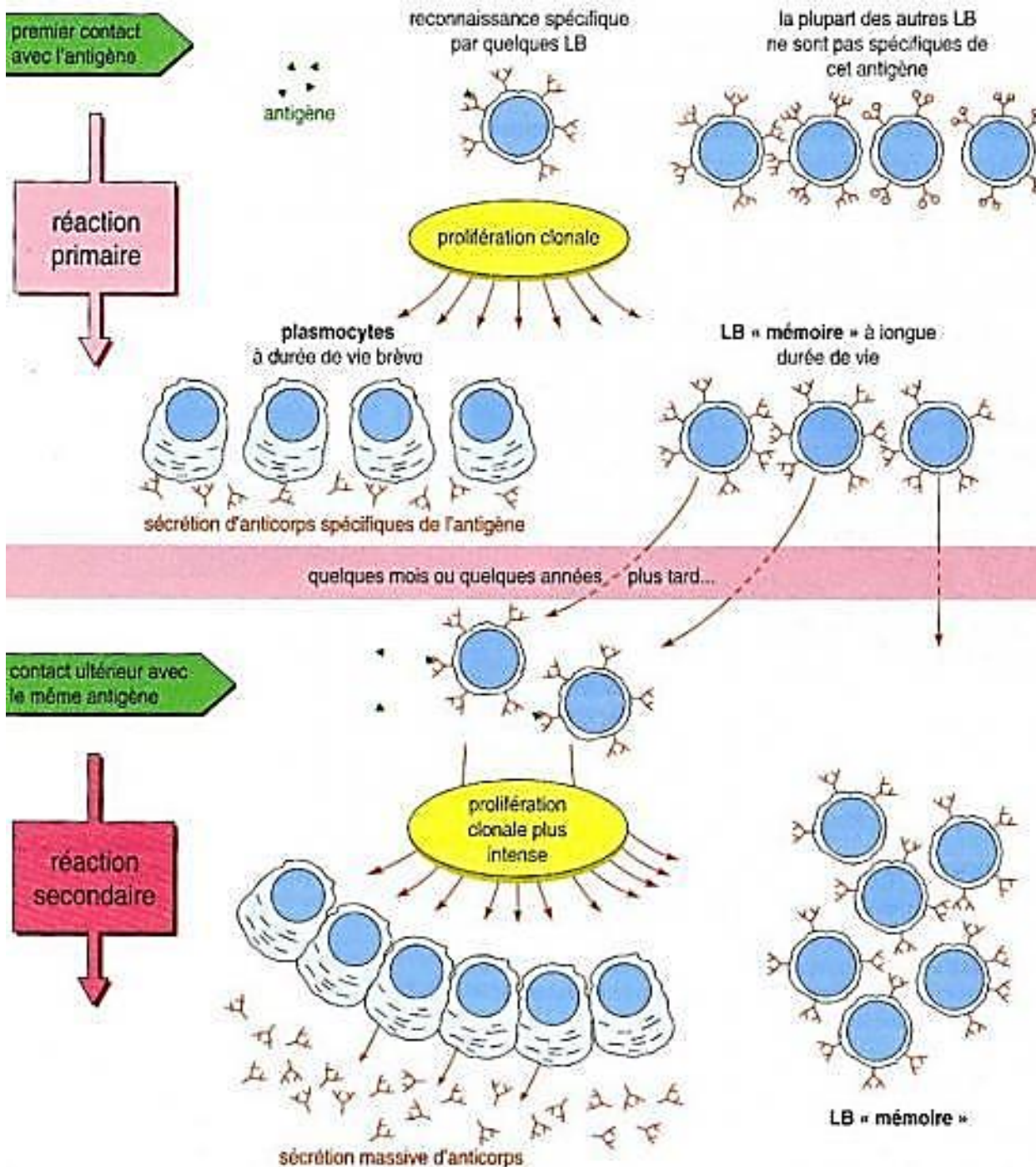
Plus rapide
Plus forte
Prolongée
Plus efficace

Réponses primaire et secondaire : mémoire immunitaire

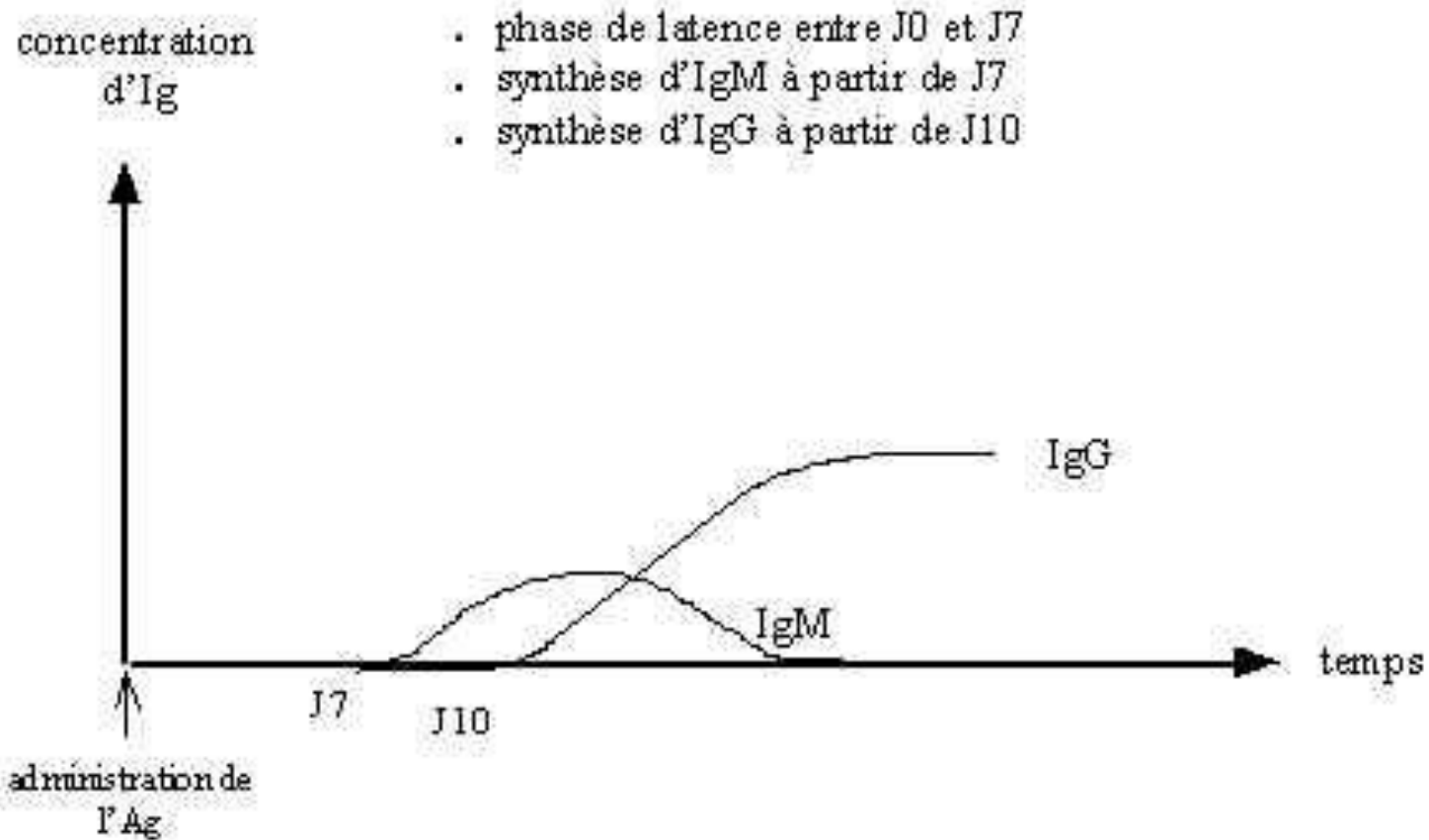
- Primaire : lente , tardive, faible
- Secondaire : + rapide, + efficace,
+ prolongée

La réponse évolue et devient de plus en plus performante par sélection des L les plus adaptés

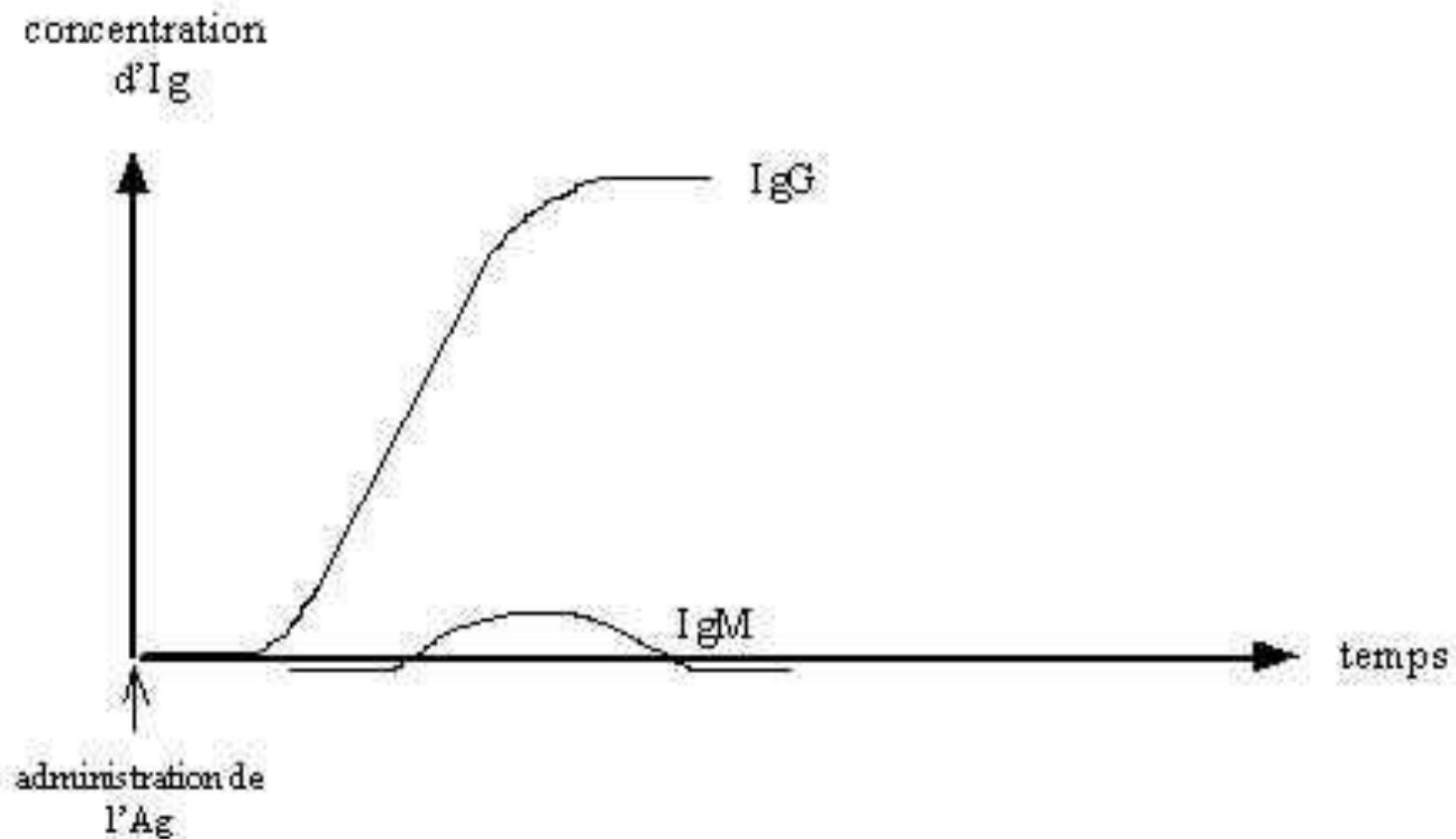
Le principe de la vaccination est fondé sur l'existence de cellules mémoire



Réponse primaire, dose forte

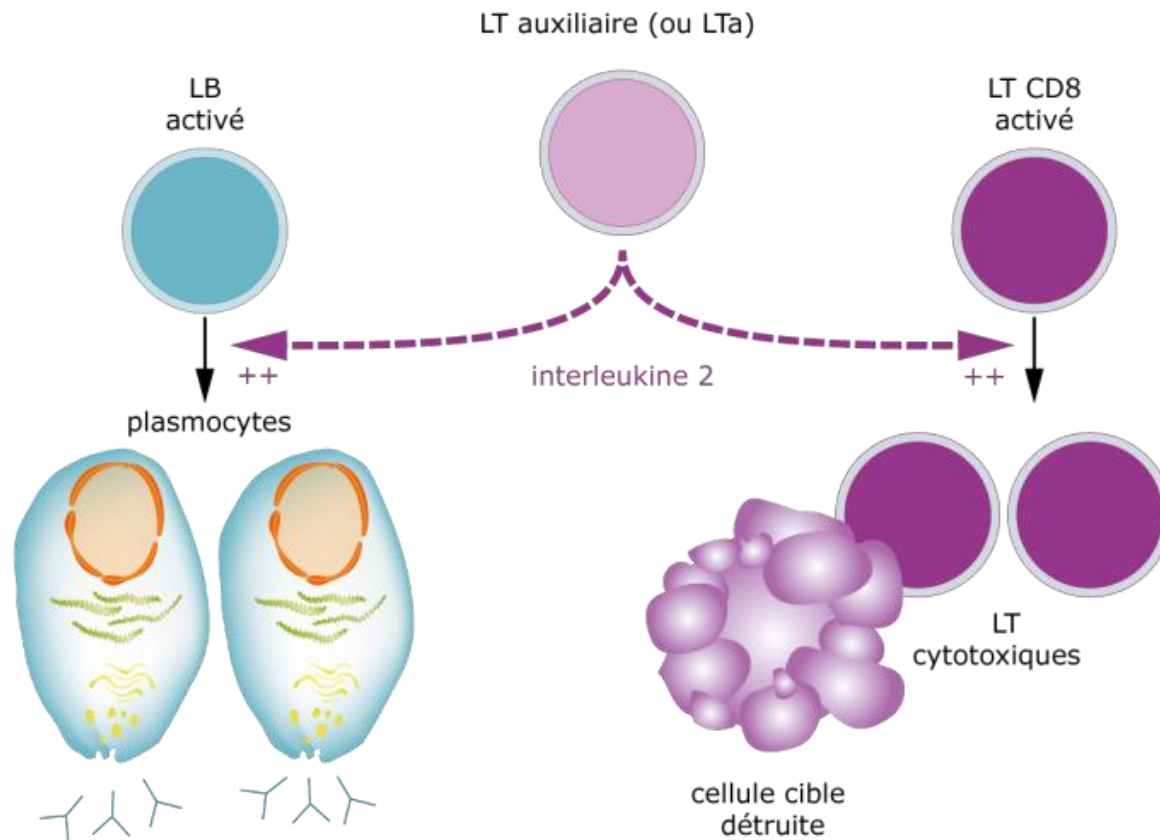


Réponse secondaire



- différence quantitative :
 - réponse plus rapide : **phase de latence beaucoup plus courte**
 - quantité d'IgG plus importante même pour de petite quantité d'Ag
- différence qualitative :
 - peu d'IgM
 - augmentation IgG de grande affinité pour l'Ag
- peut se produire longtemps après la réponse primaire → **réponse anamnétique** (grâce aux lymphocytes mémoires)

IMMUNITE À MEDIATION CELLULAIRE

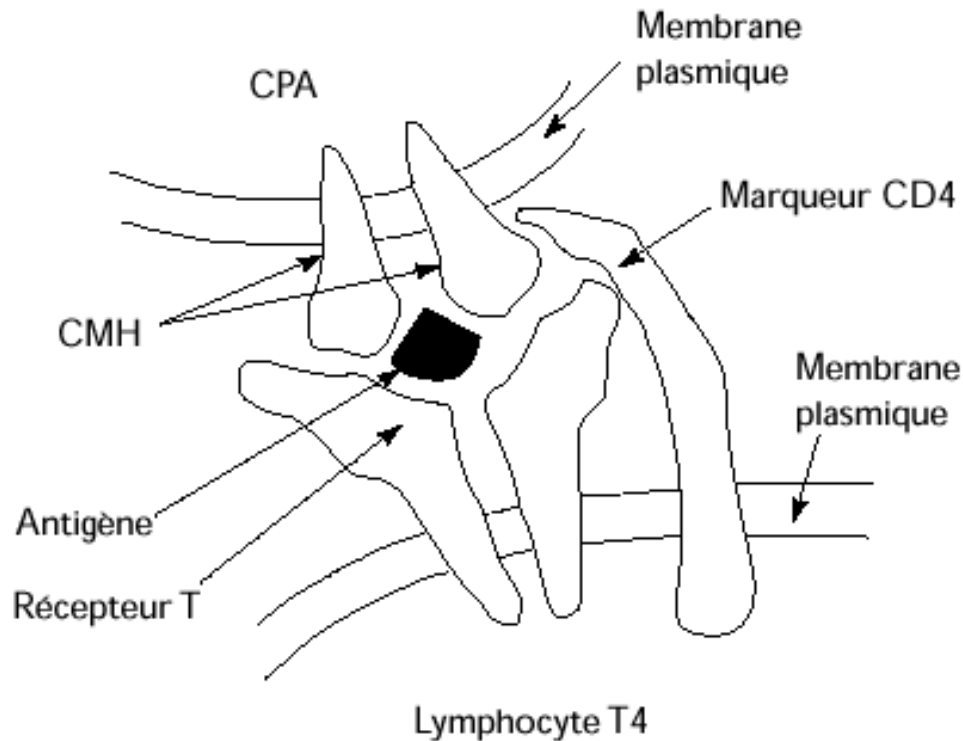


RI à médiation cellulaire

1) Les acteurs : LT et CPA

les LT sont activés par une CPA

(LT incapable de reconnaître antigène natif)

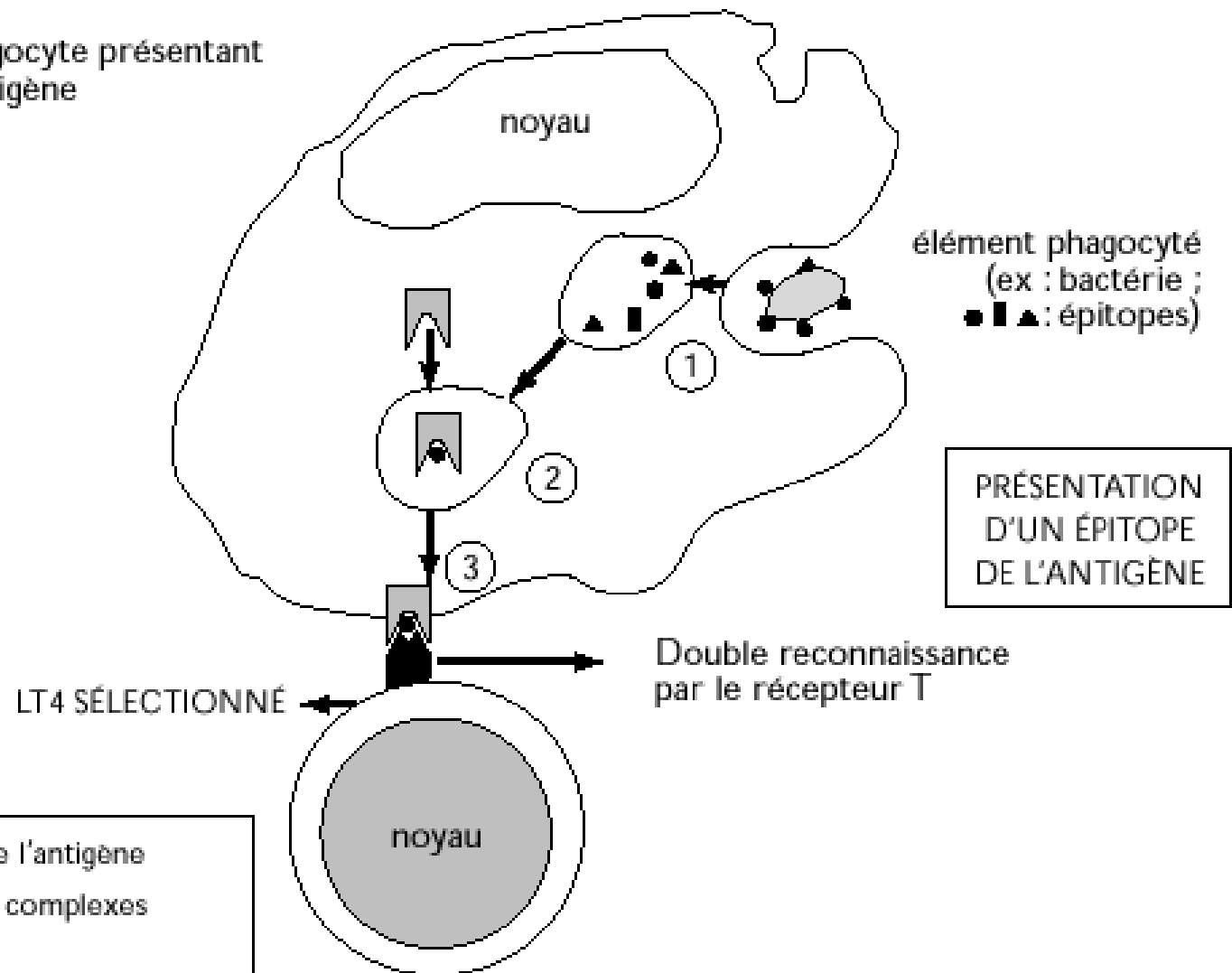


Mécanisme de la double reconnaissance

2) Sélection clonale = présentation de l'antigène = phase d'induction

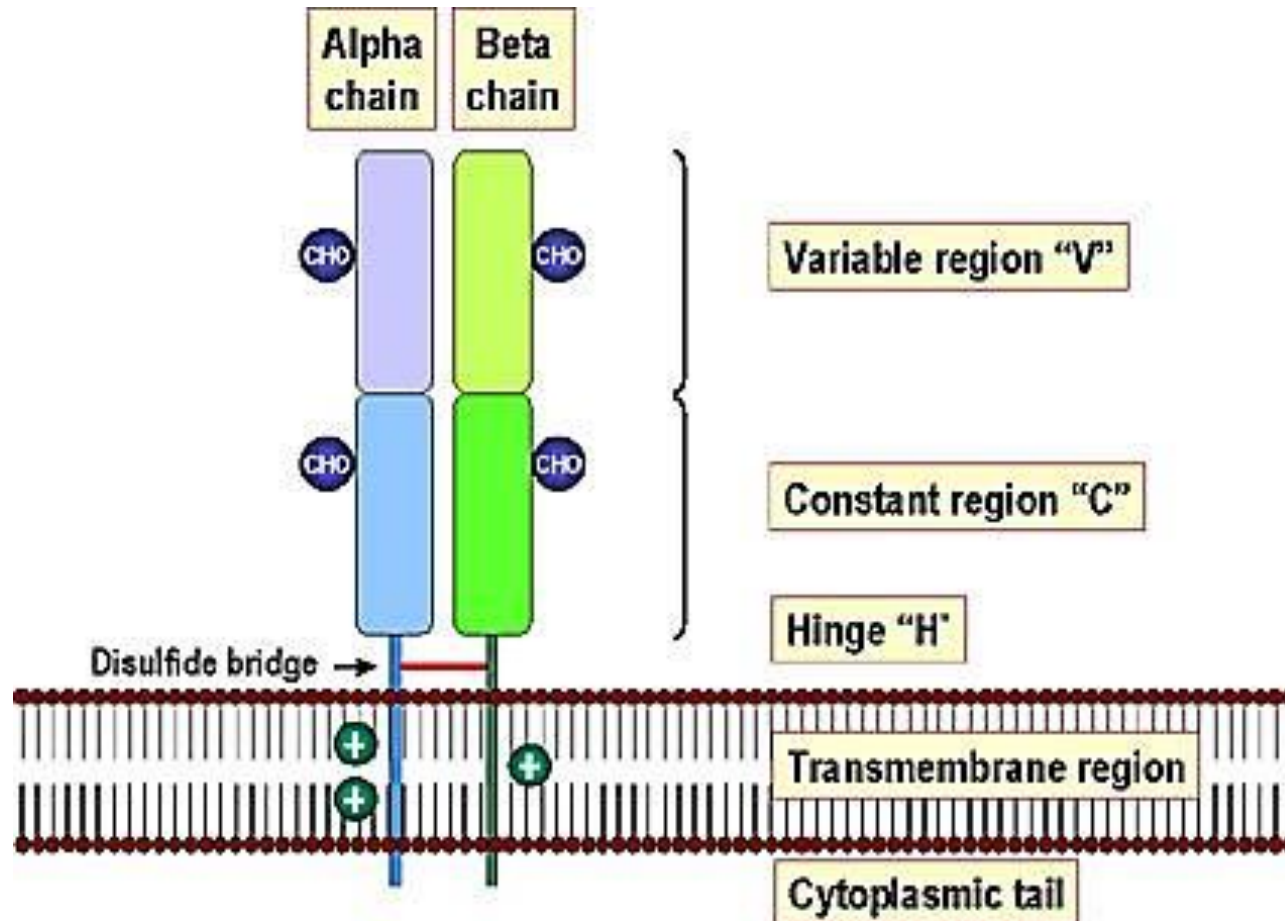
- Un peptide de 9 aa appartenant à l'Ag est présenté par les CPA après phagocytose sur le CMH II, ou par les cellules anormales (infectées, étrangères, cancéreuses) sur leur CMH I
- La rencontre CPA/LT a lieu dans les ggl lymphatiques et la rate
- L'association CMH-épitope est reconnue par le TCR d'un LT particulier, ce qui a pour effet de le « sélectionner »

Phagocyte présentant
l'antigène



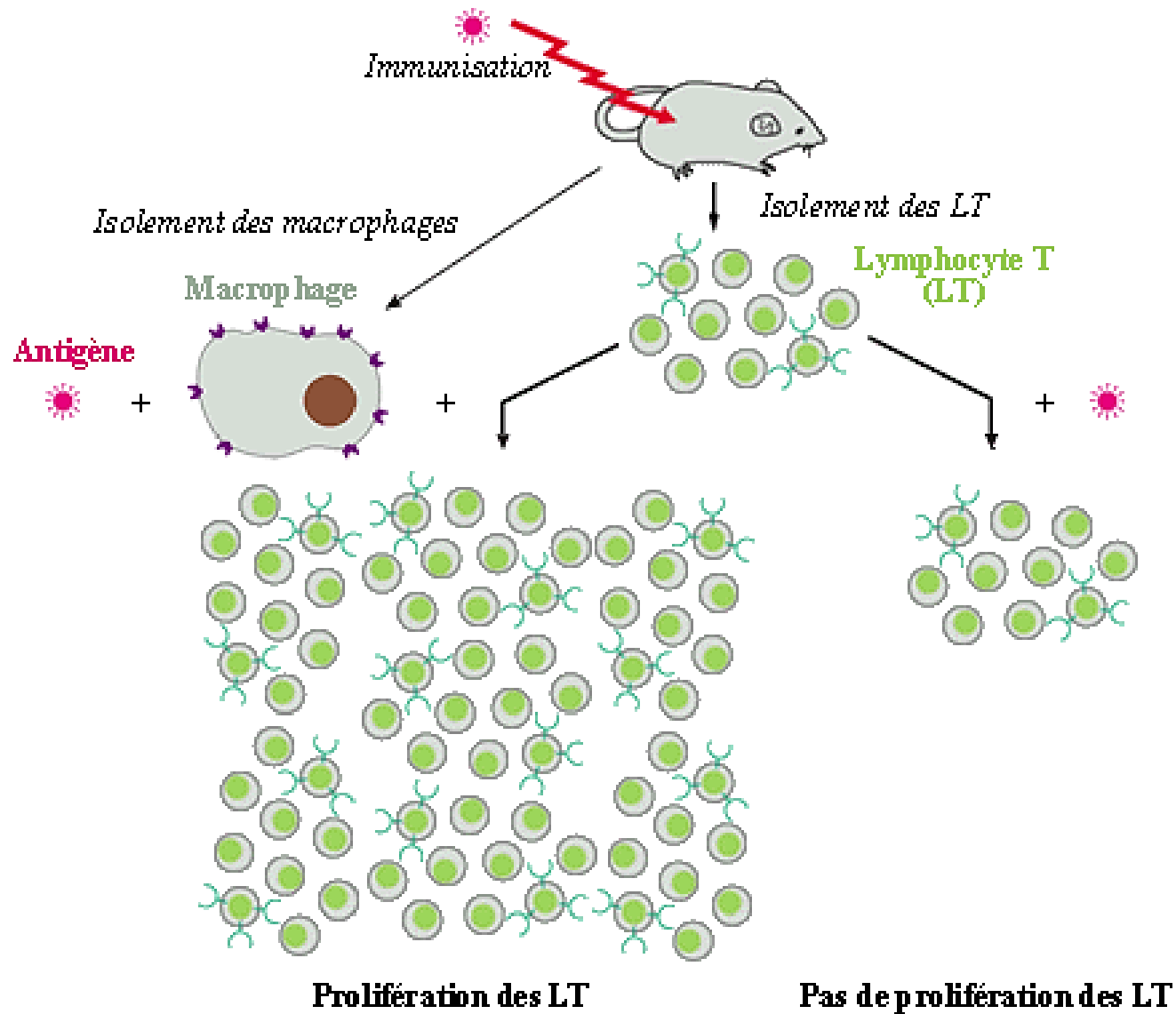
- 1 : dégradation de l'antigène
- 2 : formation des complexes
HLA-épitope
- 3 : incorporation de ces complexes
à la membrane

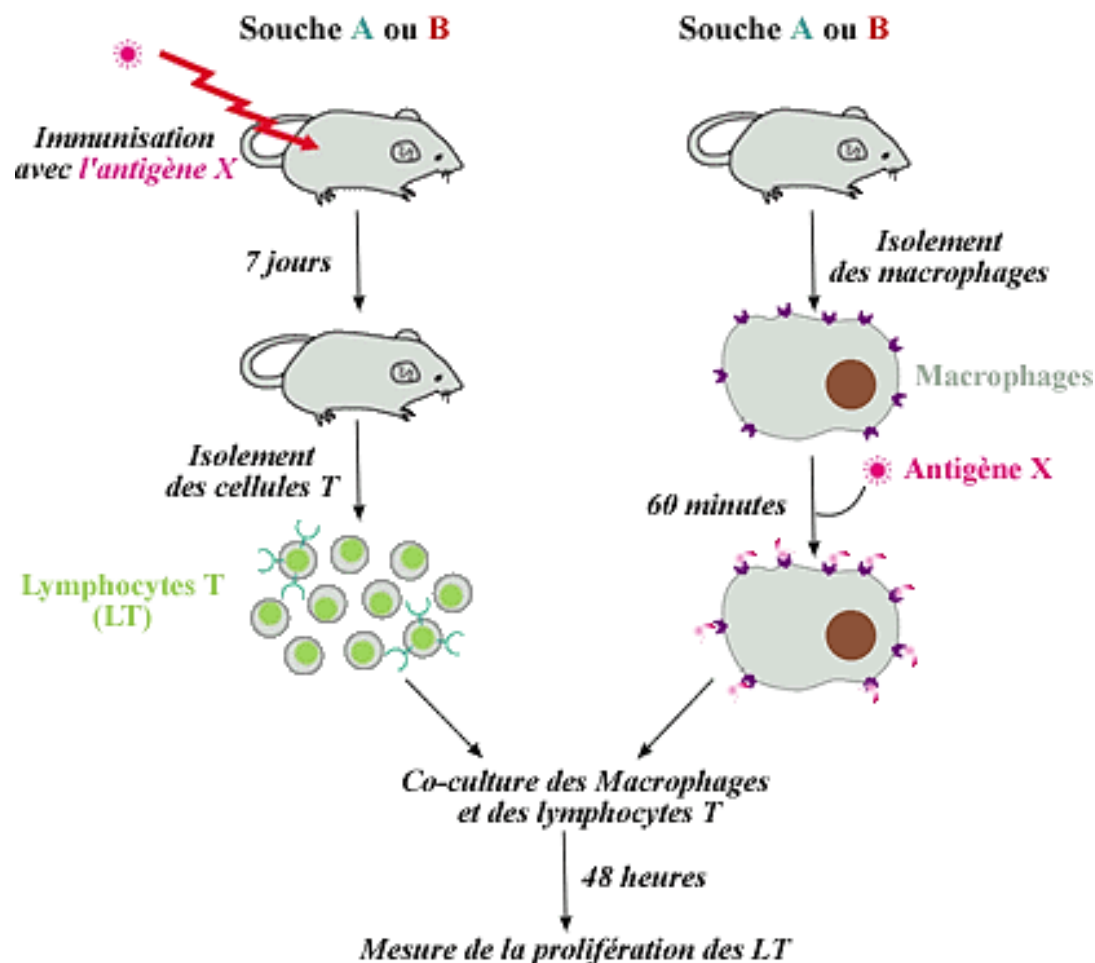
Schéma du TCR



Comparaison du BCR et du TCR

Property	BCR	TCR
Genes		
Many VDJs, Few Cs	Yes	Yes
VDJ rearrangement	Yes	Yes
V regions generate Ag-binding site	Yes	Yes
Allelic exclusion	Yes	Yes
Somatic mutation	Yes	No
Proteins		
Transmembrane form	Yes	Yes
Secreted form	Yes	No
Isotypes with different functions	Yes	No
Valence	2	1

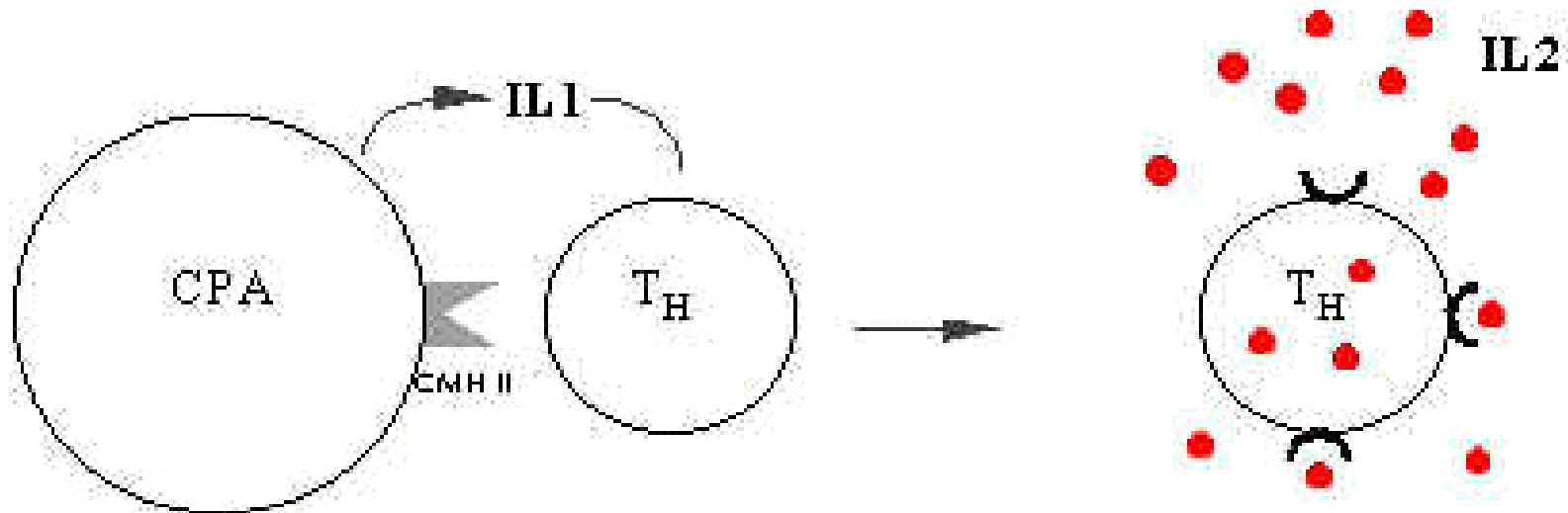




Macrophages	Cellules T	Induction de la prolifération des LT par l'antigène X
Souche A	Souche A	+
Souche B	Souche B	+
Souche A	Souche B	-
Souche B	Souche A	-

Production de cytokine : 2^{ème} signal

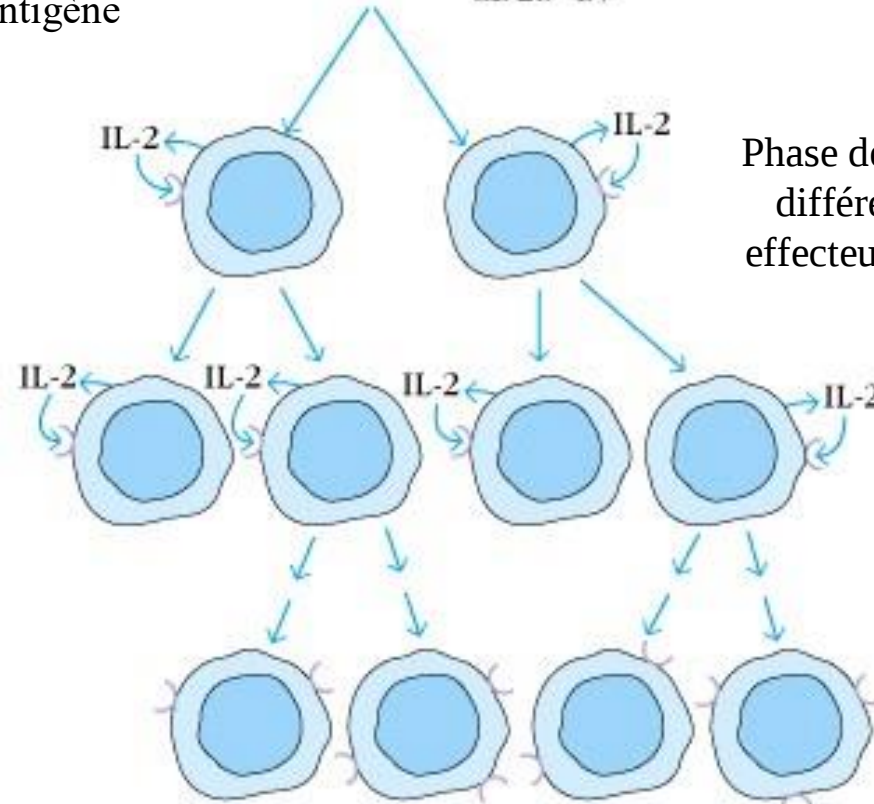
- sécrétion IL1 par les CPA
- sécrétion de IL2 par les T_H
- production de récepteur IL2 activation **autocrine + paracrine**



3) Multiplication clonale ou phase d'amplification

- Après le contact LT/CPA, le LT correspondant est activé
- Il prolifère par de nombreuses mitoses successives
- Formation d'un clone en moins d'une semaine (puis décroissance) sauf persistance de L mémoire
- Favorisée par sécrétions d'IL1 par macrophage et IL2 par LT activé

The diagram illustrates the regulation of IL-2 gene expression by a normal Antigen Presenting Cell (APC). On the left, a T cell is shown with an IL-2 gene and an IL-2R gene. IL-2 is secreted by the T cell and binds to its receptor (IL-2R) on the APC. The APC also expresses CD28 and B7 molecules. The interaction between CD28 and B7 is shown to regulate the IL-2 gene expression in the T cell, with two pathways labeled 1 and 2.



Cellules T à mémoire et cellules T effectrices

4) Phase effectrice

- **T4** ou Th ou
Tauxiliaire

Cellule régulatrice qui stimule l'ensemble des mécanismes immunitaires grâce à la sécrétion de lymphokines

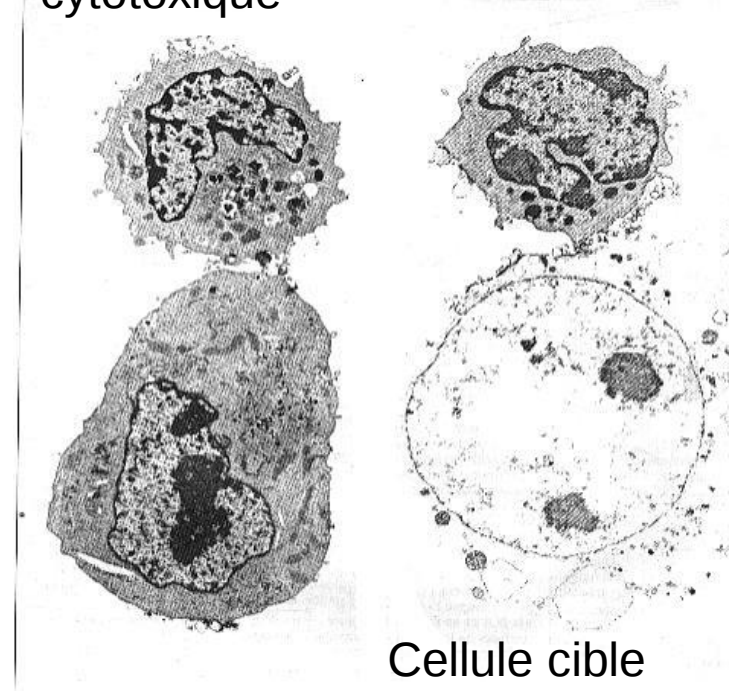
- **T8** devient **T cytotoxique**

Reconnaissent la cellule anormale et la détruisent

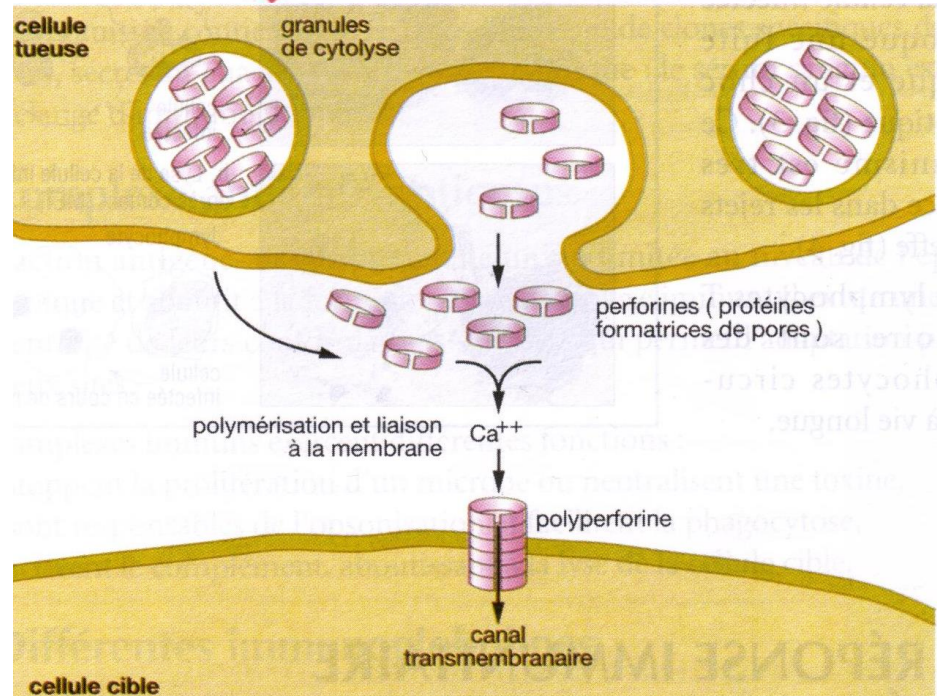
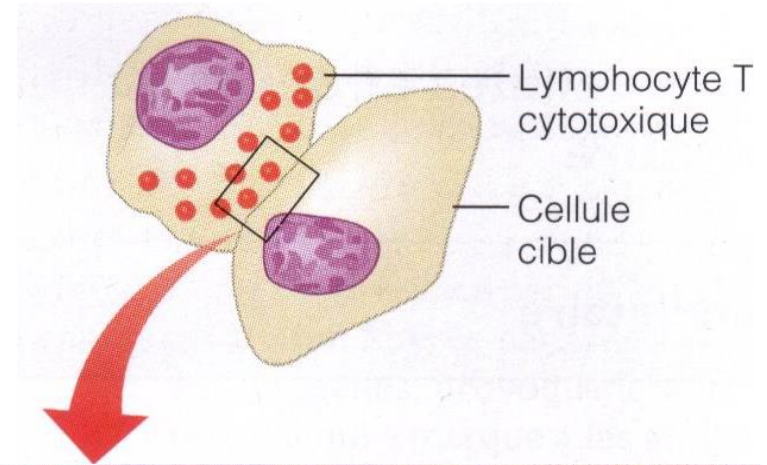
- **T suppresseur**
inhibent l'action des LB et T pour arrêter la réponse immunitaire

Mode d'action des lymphocytes T cytotoxiques: « Le baiser de la mort »

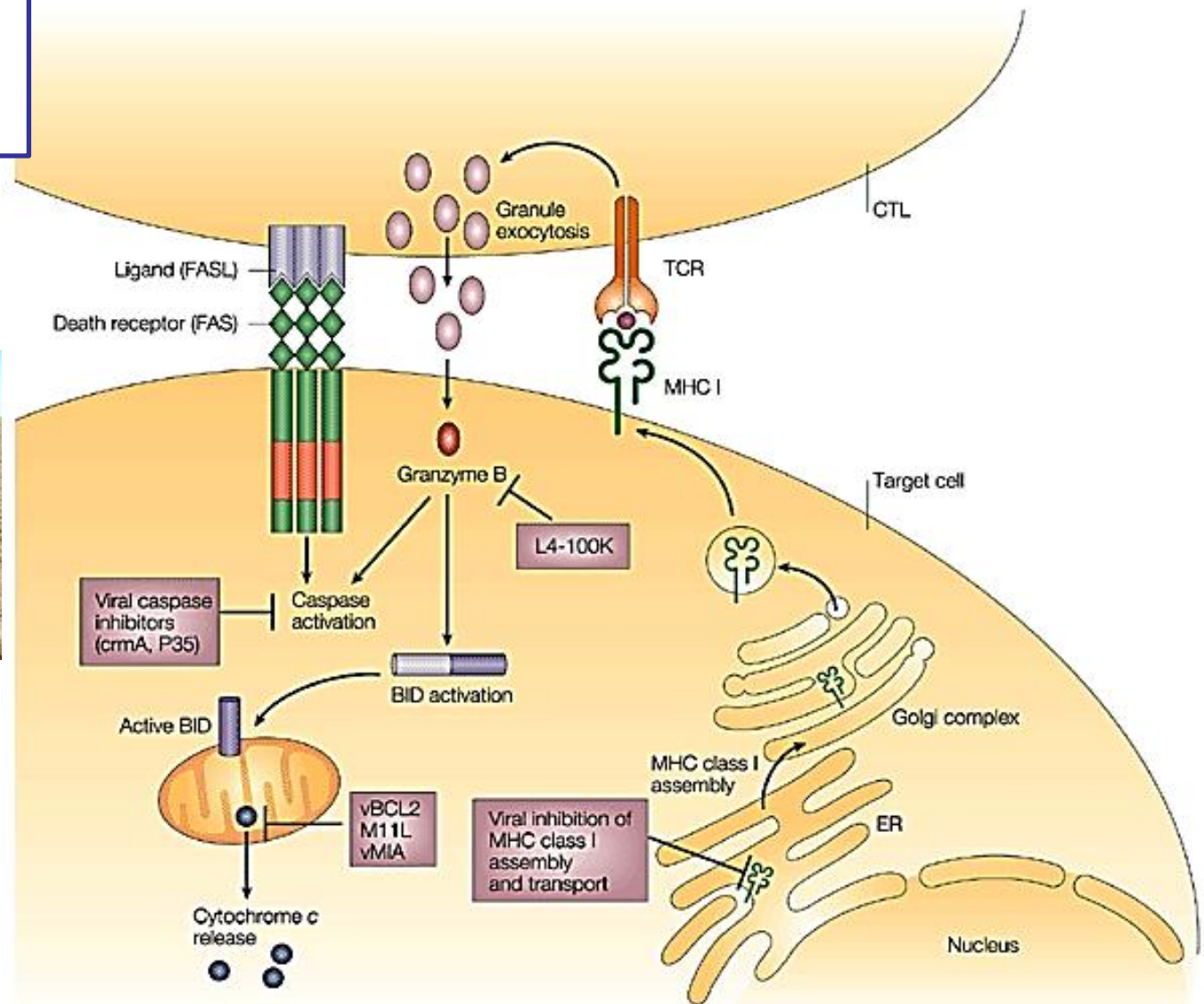
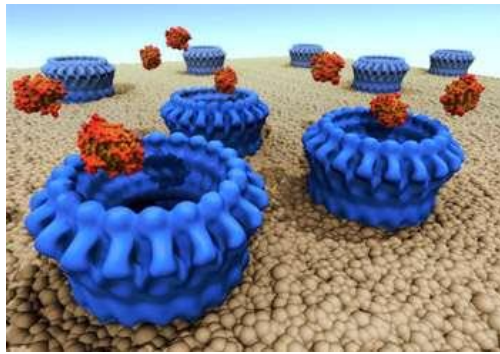
Lymphocyte T
cytotoxique



Cellule cible
(ex: cellule
infectée par
un virus)



Autre mécanisme :
Molécule FAS pour
déclencher apoptose



5) Les LT mémoire

Ces lymphocytes T mémoires sont circulant et ont une durée de vie très longue.

Ils "patrouillent" dans la lymphe, ganglions lymphatiques, sang, rate...

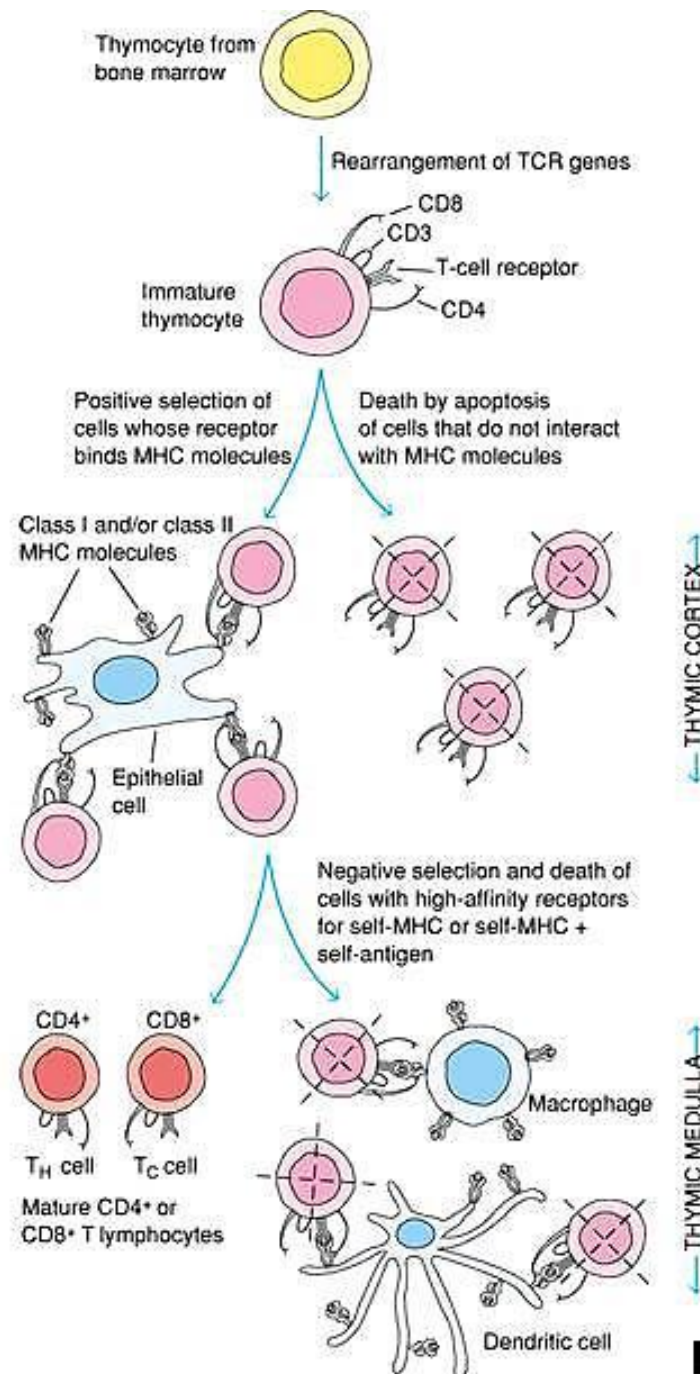
Leur seuil d'activation est plus faible comparé au LT naïf ce qui rend la réponse mémoire bien plus rapide et efficace.

Il y a également dans le cas de la réponse mémoire plus de LT mémoire (spécifique du même antigène) que lors de la première infection

Maturation des LT

Tolérance

Sélection positive et négative



Immunité spécifique à médiation cellulaire

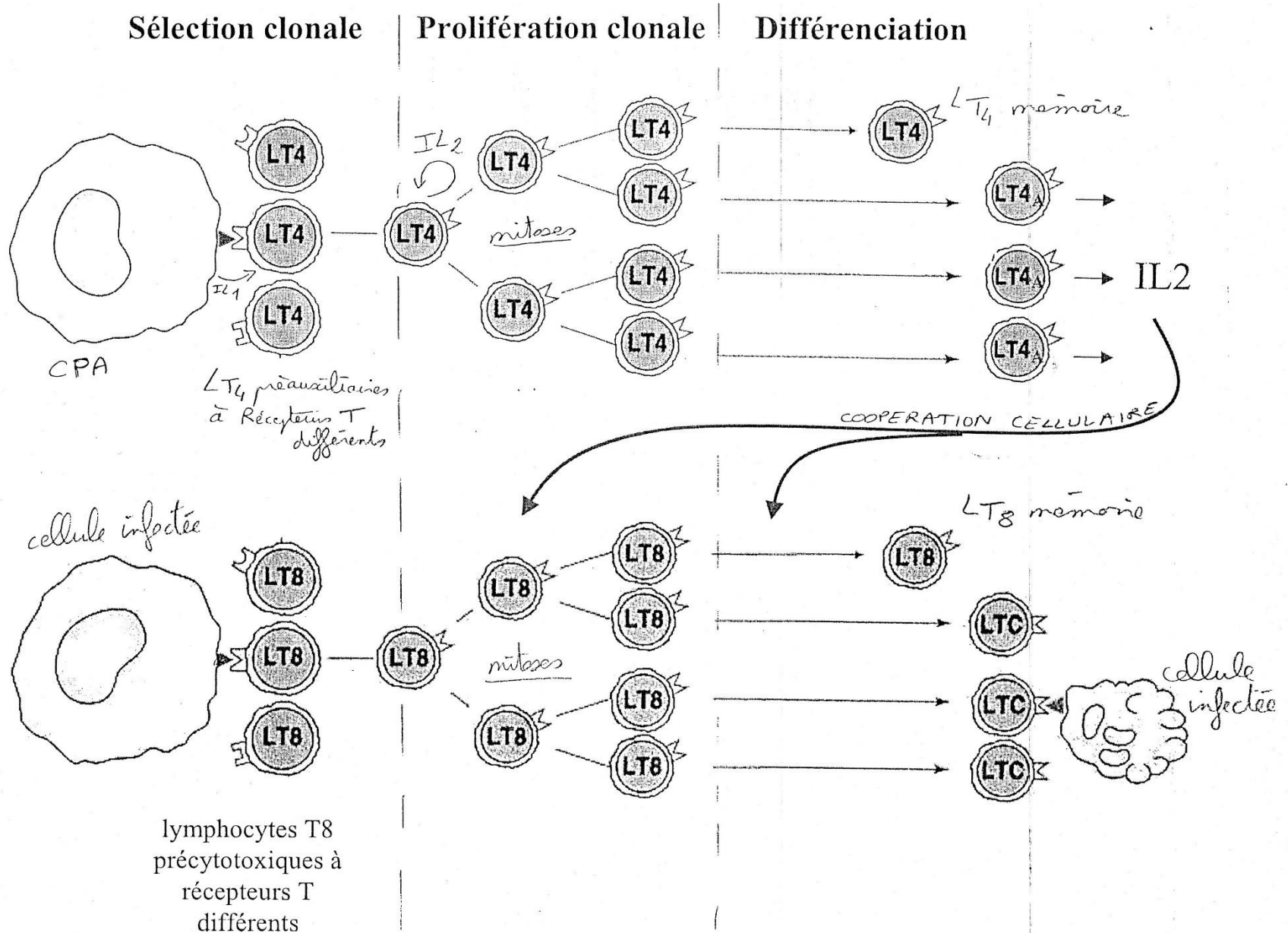
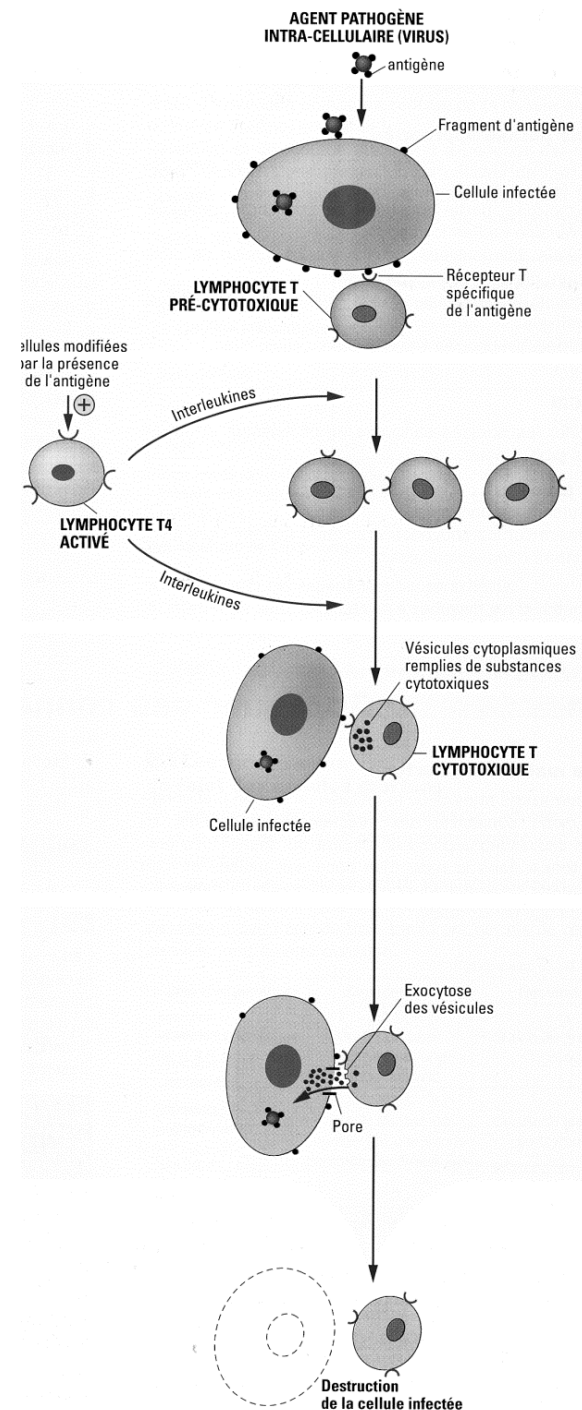
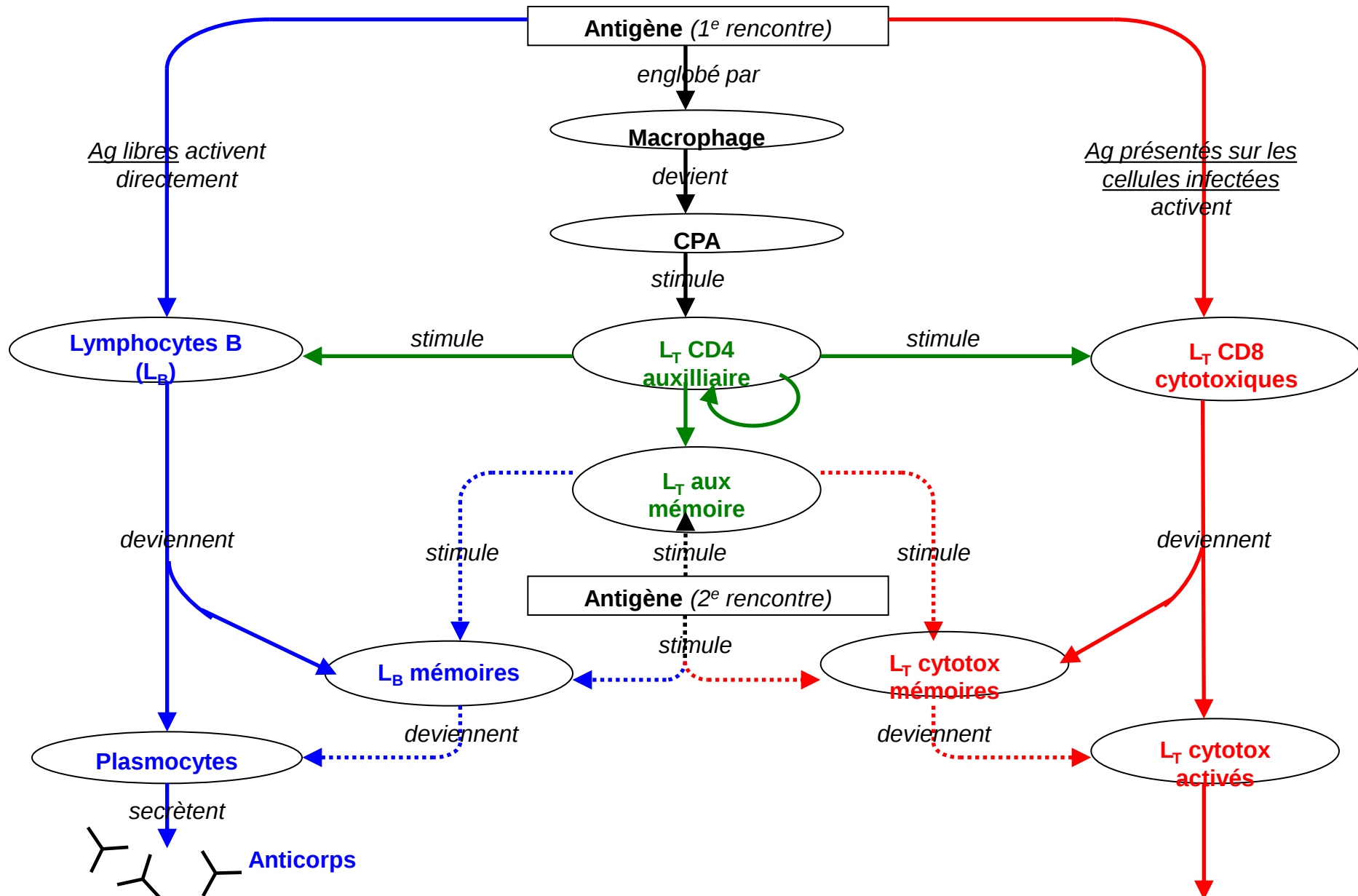


Schéma général du déroulement de la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire



Réponse à Médiation Humorale

Réponse à Médiation Cellulaire



Défense contre les agents pathogènes extracellulaires : les AC s'unissent aux Ag, et font des complexes qui sont des cibles plus faciles pour les macrophages et le complément

Défense contre les agents pathogènes intracellulaires : les L_T tueurs (cytotoxiques) se lient aux cellules infectées et les détruisent (valable aussi pour les cellules cancéreuses)

APPLICATIONS MEDICALES



Types d'immunité acquise

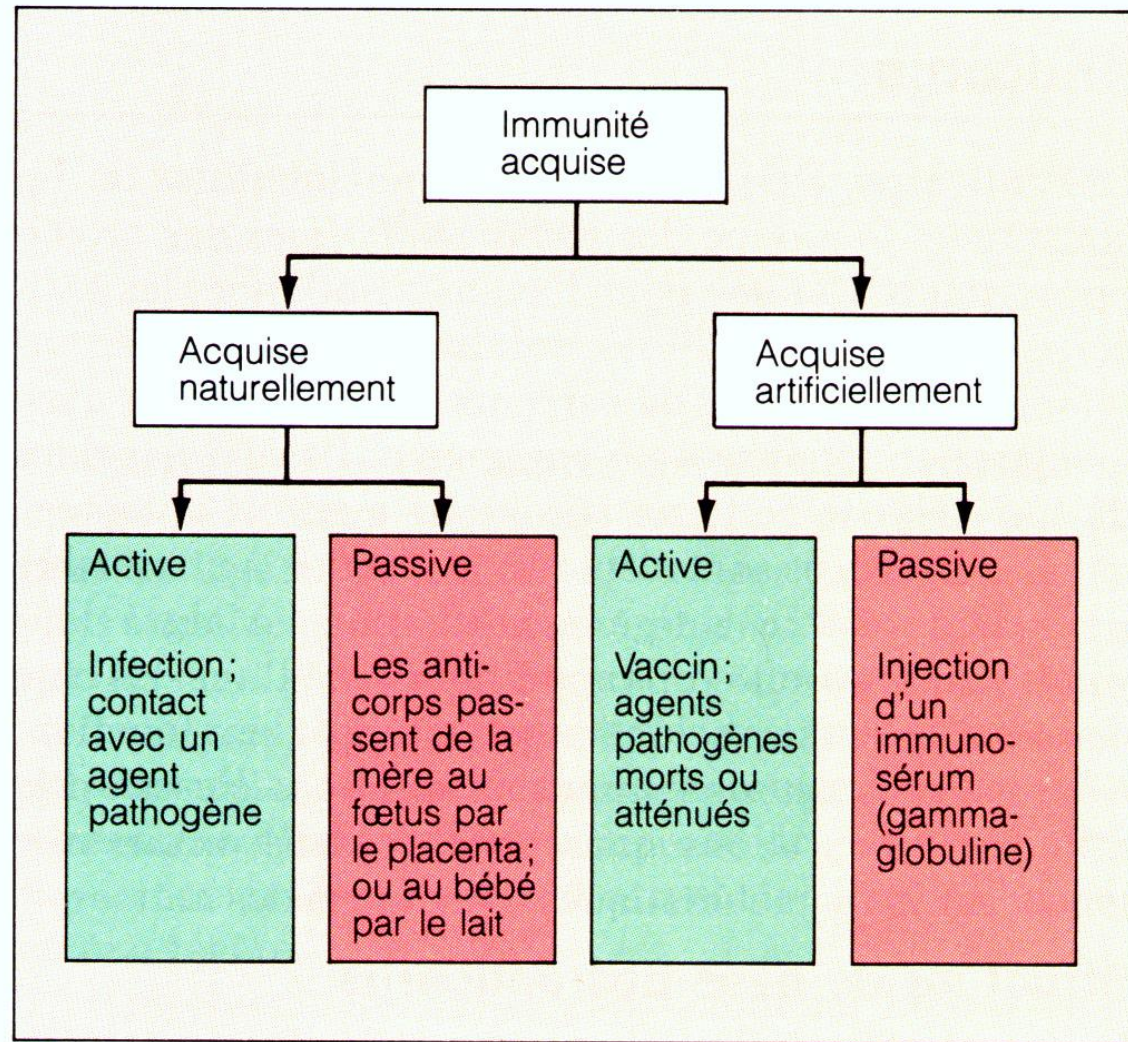
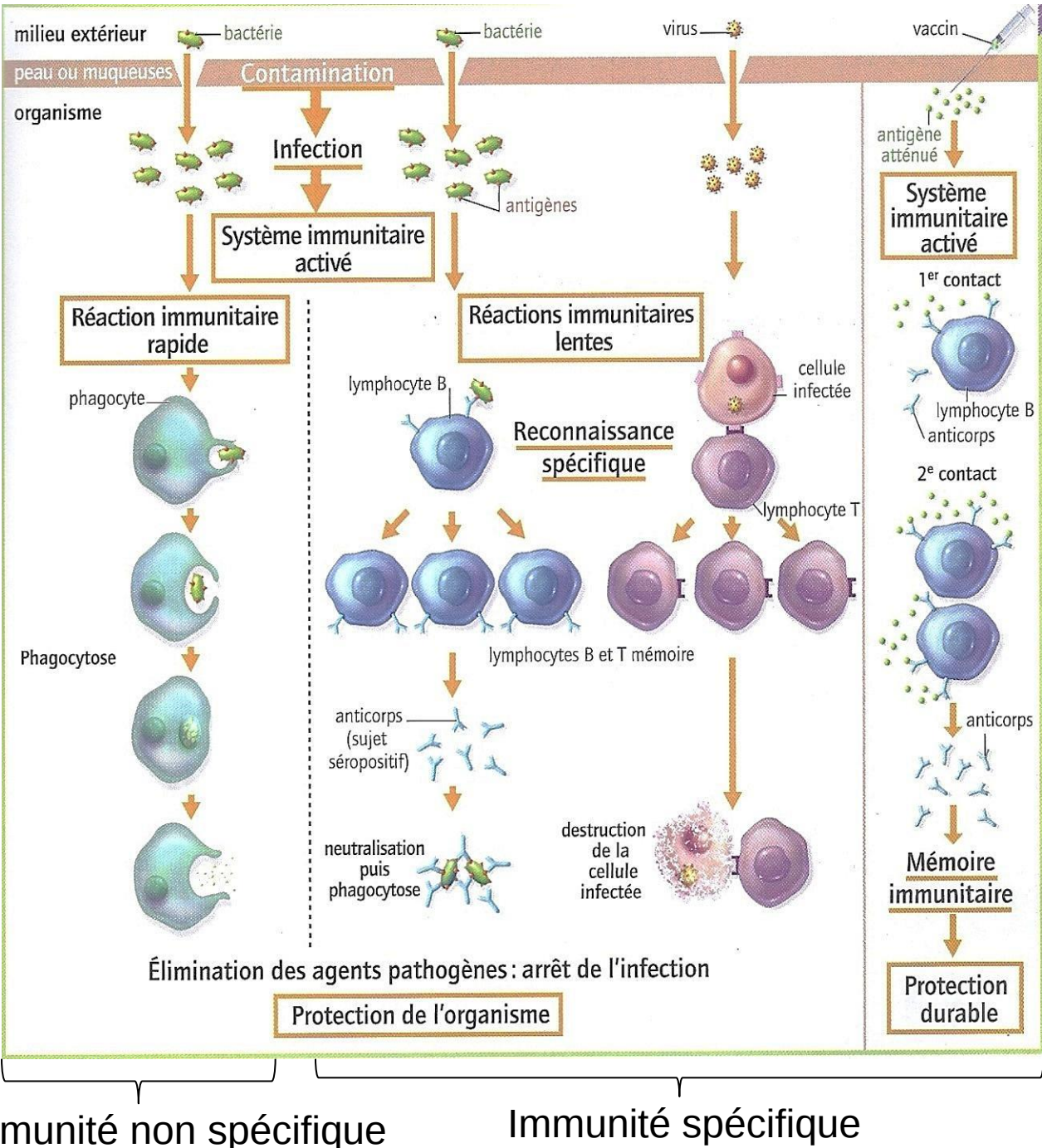


Figure 22.11 Types d'immunité acquise. Les carrés verts représentent les types actifs d'immunité dans lesquels s'établit la mémoire immunitaire. Les carrés orangés représentent les types passifs d'immunité de courte durée; aucune mémoire immunitaire ne se constitue.

Immunité anti-virale
et anti-bactérienne

Vaccination



1) Vaccination et sérothérapie

VACCINATION

Protection	ACTIVE
	DIFFEREE
	DURABLE

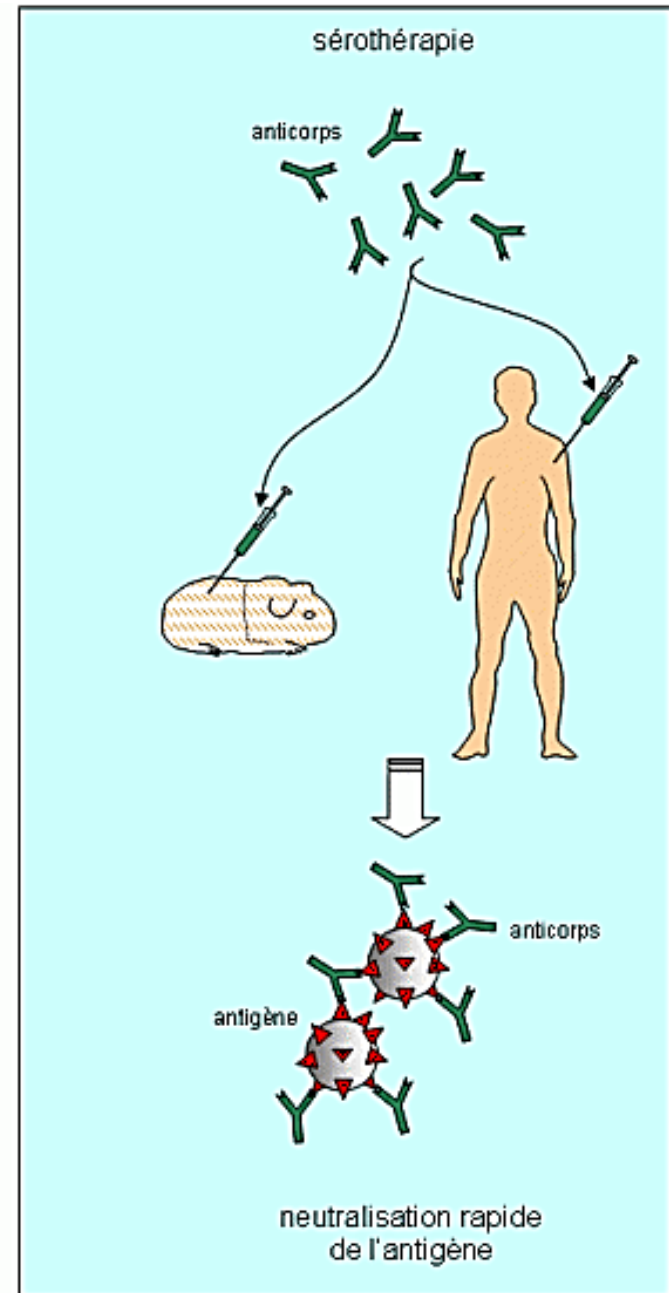
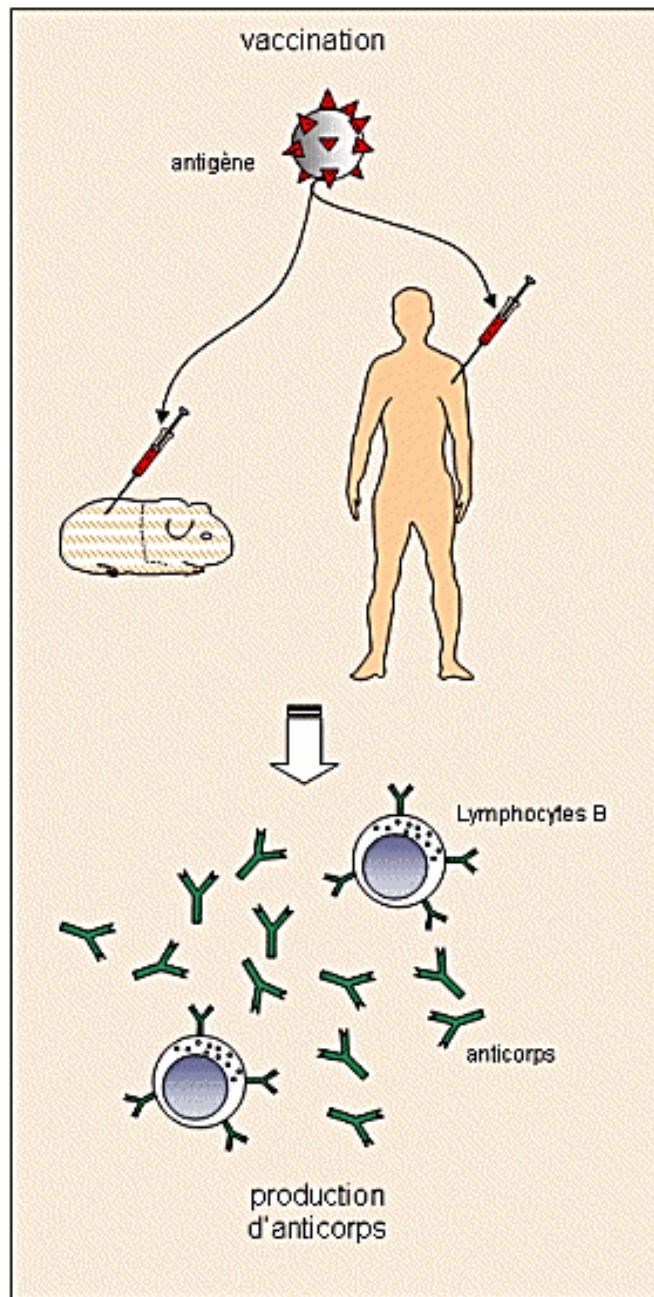
Injection antigène
Repose sur spécificité,
mémoire



SEROTHERAPIE

Protection	PASSIVE
	IMMEDIATE
	TEMPORAIRE

Injection d'anticorps.
Durée action courte (3 sem)
Préventif ou curatif
Rage, tétanos, antivenin



Les différents types de vaccin

Contenu (types de vaccin, vivant, atténué, fractions...voir tableau

Adjuvant: est une substance qui - quand elle est administrée (avalée, inhalée, injectée...) conjointement avec un antigène - stimule, active, prolonge, renforce ou module le système immunitaire, bien que cette substance n'ait pas elle-même de vertu antigénique

contre-indications: immunodéprimés et femme enceinte, allergie à certains constituants (ovalbumine dans virus grippe-cultivé sur œufs embryonnés de poule)

Types de vaccins		Exemples	Réponse immunitaire	Inconvénients : I Avantages : A
Vaccins vivants atténués (agents pathogènes atténués artificiellement mais qui conservent leurs qualités antigéniques)	Bactériens (très limités)	BCG (Bacille Calmette-Guérin)	Exclusivement cellulaire	I - retour à l'état virulent possible A - une seule inoculation est en général suffisante - peu onéreux I - une mutation inverse du virus peut apparaître
	Viraux	- Anti-poliomyélite oral (vaccin Sabin) - Anti-amaril (contre la fièvre jaune) - Anti-rougeole, - Anti-oreillons, - Anti-rubéole		
Vaccins à fraction antigéniques inertes (inactivées par la chaleur, le formol)	Antigènes protéiniques ou anatoxines	- Toxine microbienne diphtérique - Toxine microbienne tétanique	Réponse immunitaire en deux temps - primaire, peu intense de courte durée, IgM) - secondaire plus rapide, prolongée avec production d'IgG (dite anamnétique)	I - Plusieurs injections suivies de rappels A - Aucun risque et pouvoir immunogène convenable
	Antigènes polysaccharidiques par fraction bactérienne	- Anti-méningocoque A + C - Anti-pneumocoque	- Réponse immunitaire unique, sans réponse anamnétique	
Vaccins à germes tués ou vaccins inactivés (stérilisés par la chaleur, traités par le formol ou l'acétone)	Bactérien	- Anti-coqueluche - Anti-typhoïde - Anti-choléra		I - Protection de courte durée sauf pour le TAB
	Viraux	- Antirabique, anti-poliomyélite injectable (vaccin Lépine), anti-grippe		I - Retour à l'état virulent est toujours possible A - peu onéreux

Les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués en cas de déficience immunitaire et chez la femme enceinte.

Inoculation : action d'introduire un germe dans un organisme vivant par injection.

Anatoxine : toxine microbienne atténuée par la chaleur ou le formol qui a conservé ses propriétés antigéniques mais perdu son pouvoir pathogène.

Doc nouveau calendrier vaccination 2018

4.1 Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents - 2018

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.7

Vaccins contre :		Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16-18 ans
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP			DTCaP			
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib						
	Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
	Pneumocoque (Pn C) ¹		PnC	PnC		PnC						
	Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2				
	diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ²									dTcaP		
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									2 doses (0, 6 mois) : vaccin quadrivalent ou vaccin bivalent ou vaccin nonvalent (11/14 ans)		
Rattrapage	Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ³				
	Méningocoque C (vaccin conjugué)							1 dose jusqu'à 24 ans ⁴				
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes filles de 14 ou 15 à 19 ans révolus) selon le vaccin utilisé		
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)								2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure			

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond bleu sont obligatoires pour les enfants à partir du 1^{er} janvier 2018. Encadrés verts : co-administration possible.

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

Vaccins contre :		Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16 - 18 ans
Populations particulières et à risque	Tuberculose (BCG)	1 dose recommandée dès l'âge de 1 mois sauf situation particulière ⁹										
	Grippe					1 dose annuelle si personne à risque ⁶ , à partir de l'âge de 6 mois						
	Hépatite A					2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ⁷ , à partir d'un an						
	Hépatite B	Nouveau-né de mère Ag HBs positif ⁹ 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois									3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois si risque ⁹	
	Méningocoque B (si risque particulier ¹⁰)	Entre 2 et 5 mois, 3 doses espacées d'un mois et rappel entre 12 et 23 mois. Entre 6 et 11 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel entre 12 et 24 mois. Entre 12 et 23 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel 12 à 23 mois plus tard. Entre 2 et 10 ans, 2 doses espacées de 2 mois								À partir de 11 ans : 2 doses espacées d'un mois		
	Méningocoque C (si risque particulier ou au contact d'un cas)	2 doses ou 1 dose selon les vaccins et les âges (plus rappel au cours de la 2 ^e année de vie) ¹¹					1 dose au contact d'un cas ¹¹					
	Méningocoque ACYW (si risque particulier ou au contact d'un cas)	1 dose ¹² à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou 2 ans (Menveo®)										
	Pneumocoque		Prématurés et enfants à risque ¹³ : 1 dose de PnC à 2, 3 et 4 mois et rappel à 11 mois				Si à risque, entre 24 et 59 mois ¹⁴ : - N'ayant jamais reçu de VPC 13 : 2 VPC 13 espacés de 2 mois, puis VPP 23 au moins 2 mois après le dernier VPC Ayant reçu un VPC13 avant l'âge de 2 ans : 1 dose de VPC 13		Si risque à partir de 5 ans ¹⁵ : - Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (S8) - Vaccinés antérieurement : - Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 - Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans par rapport au dernier VPP 23			
	Varicelle					2 doses chez des enfants contacts de personnes à risque ou candidats à une greffe ⁶					2 doses chez adolescents ¹⁷ de 12 à 18 ans sans antécédent et séronégatifs (sérologie facultative)	

Nota bene : Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal, ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

4.2 Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes - 2018 (en dehors des vaccinations réalisées en milieu professionnel)

	Vaccins contre :	18-24 ans	25 ans	35 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans
Recommandations générales	Diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)		Rappel dTcaP ¹ ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans		Rappel	Rappel	Rappel à 75, 85 ans...
	Coqueluche acellulaire (ca)						
	Grippe					1 dose annuelle	
	Zona					Entre 65 à 74 ans : une dose ²	
Rattrapage	Coqueluche acellulaire (ca)		1 dose dTcaP chez l'adulte jusqu'à 39 ans révolus, n'ayant pas reçu de rappel à 25 ans				
	Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose ³					
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes femmes	3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes femmes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus)					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes nées depuis 1980					
	Rubéole			1 dose de ROR chez les femmes non vaccinées en âge de procréer			
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	Cocooning ⁴ : personnes non vaccinées depuis l'enfance ou pour les adolescents ou adultes de moins de 25 ans dont la dernière injection remonte à plus de 5 ans : 1 dose de dTcaP ¹ . Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning, revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal d'un mois entre 1 dose de dTP et 1 dose de dTcaP) ⁵					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier ⁶					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁷					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁸ . Pour certains cas particuliers, cf. infra ⁸					
	Méningocoque ACYW (conjugué)	1 dose au contact d'un cas ⁹ 2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Méningocoque B	2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Pneumocoque	Pour les adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque ¹⁰ , voir les différents schémas vaccinaux et tableau (paragraphe 2.11)					
	Varicelle	2 doses ¹¹ si risque particulier					
	Fièvre jaune	1 dose pour les résidents du département de la Guyane ou les personnes issues de la métropole qui y séjournent ou souhaitent s'y rendre sauf cas particuliers cf. chap 2.3 ¹²					
	Papillomavirus humains (HPV)	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans					

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond jaune existent sous forme combinée. Encadrés verts : co-administration possible.

4.6 Tableau de correspondances entre les valences vaccinales dans le calendrier des vaccinations et les vaccins commercialisés en France

(sans préjuger de problèmes de disponibilité, temporaires ou définitifs entre deux publications, dont certains pourraient nécessiter une adaptation transitoire de la stratégie de vaccination)

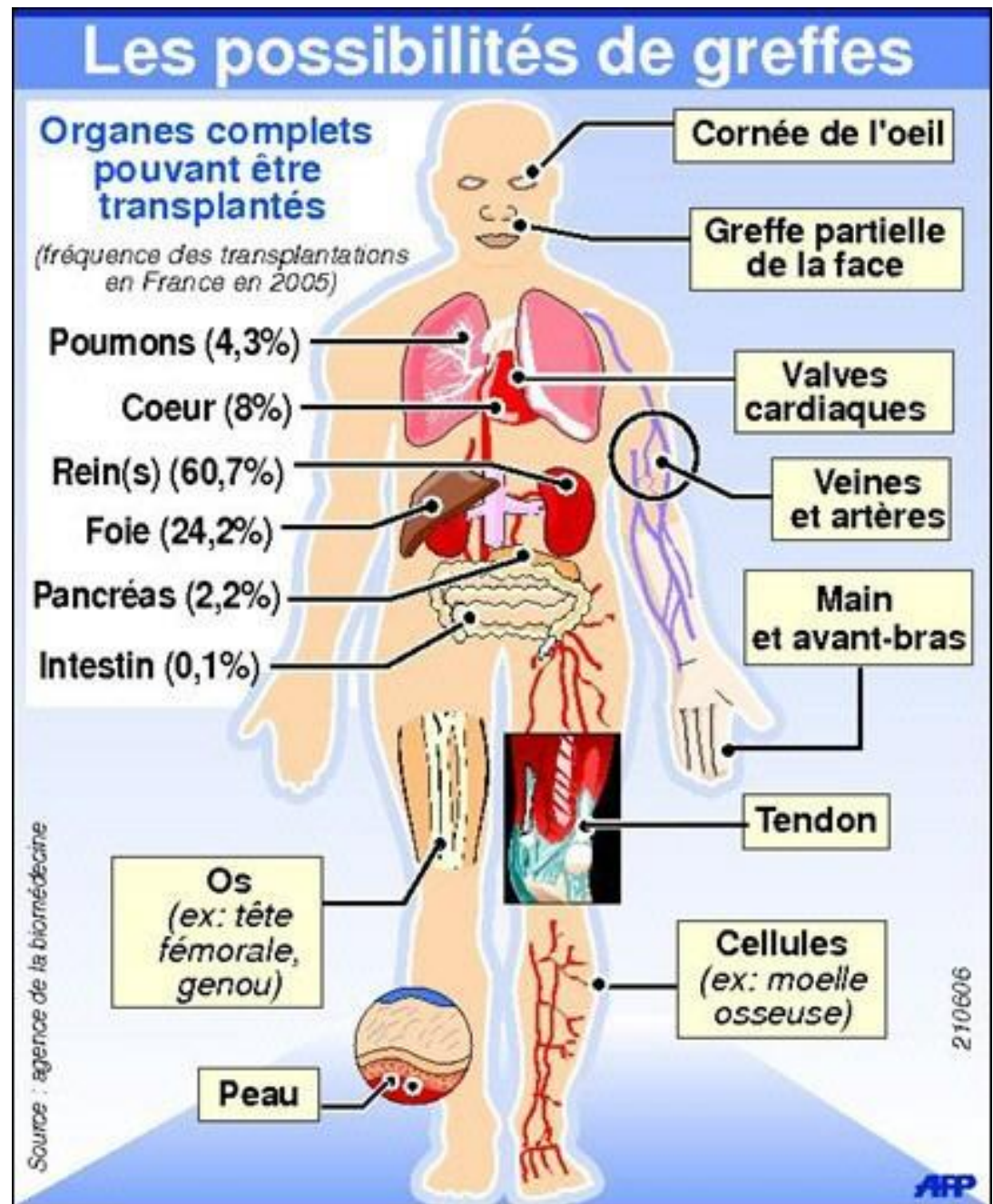
Nota bene : Les vaccins indiqués en gras sont des vaccins vivants atténués.

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	Vaccin BCG SSI / Vaccin BCG BIOMED-LUBLIN
Diphthérie / Tétanos	<i>vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant</i>
Diphthérie / Tétanos / Poliomyélite	Revaxis® (valences dTP)
Diphthérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	Enfants (valences DTcAP) : InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire® Adolescents et adultes (valences dTcAP) : BoostrixTetra® / Repevax®
Diphthérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / <i>Haemophilus influenzae</i> b	InfanrixQuinta® Pentavac®
Diphthérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / <i>Haemophilus influenzae</i> b / Hépatite B	Infanrix Hexa® Hexyon® Vaxelis®
Fièvre jaune	Stamaril®
Grippe saisonnière	Immugrip® / Influvac® / Vaxigrip® FluarixTetra® Vaxigriptetra® Influvac tetra®
<i>Haemophilus influenzae</i> b	Act-Hib®
Hépatite A	Enfants (12 mois à 15 ans) : Havrix® 720 U / Avaxim® 80 U Adolescents (à partir de 16 ans) : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U Adultes : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U / Vaqta® 50 U
Hépatite B	Enfants : Engerix® B10 µg / HBVaxpro® 5 µg Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Engerix® B20 µg, HBVaxpro® 10 µg
Hépatite A & Hépatite B	Enfants (entre 1 et 15 ans) : Twinrix® Enfant Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Twinrix® Adulte
Leptospirose	Spirolept®
Méningocoque A, C, Y, W	À partir de l'âge de 6 semaines : Nimenrix® (conjugué) À partir de l'âge de 2 ans : Menveo® (conjugué)
Méningocoque C	Menjugate® / Neisvac® (vaccins conjugués)
Méningocoque B	Bexsero®
Papillomavirus humains (HPV)	Cervarix® (vaccin bivalent) Gardasil® (vaccin quadrivalent) Gardasil9® (vaccin nonavalent)
Pneumocoque	Prevenar 13® (conjugué) Pneumovax® (non conjugué)
Poliomyélite	Imovax Polio®
Rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®
Rougeole / Oreillons / Rubéole	M-M-RVaxPro® Priorix®
Tétanos	Vaccin tétanique Pasteur®
Typhoïde (fièvre)	Typhim Vi® Typherix®
Typhoïde et Hépatite A	Tyavax®
Varicelle	Varilrix® Varivax®
Zona	Zostavax®

2) Les greffes

a) Définitions

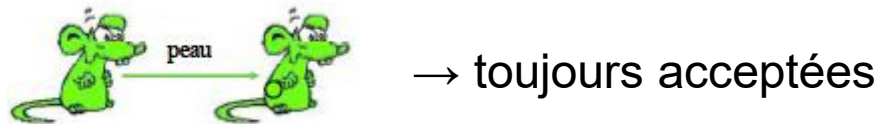
- Transplantation :
prélèvement d'organe
chez un donneur et
implantation chez un
receveur avec
rétablissement d'une
continuité vasculaire
(organe : rein, cœur,
poumon...)
- Greffe : pour les tissus,
quand pas d'anastomose
vasculaire (peau, cornée,
moelle osseuse...).



b) Les différents types de greffe

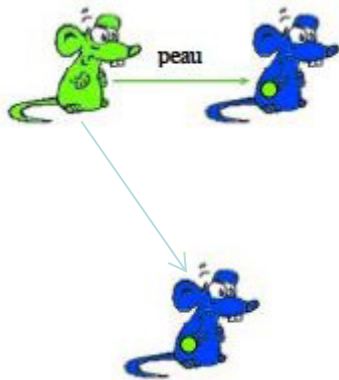
expérience de greffe de peau chez la souris

(1) **autogreffes** ainsi qu' **isogreffes** (greffes syngéniques, jumeaux monozygotes)



(2) **allogreffe**

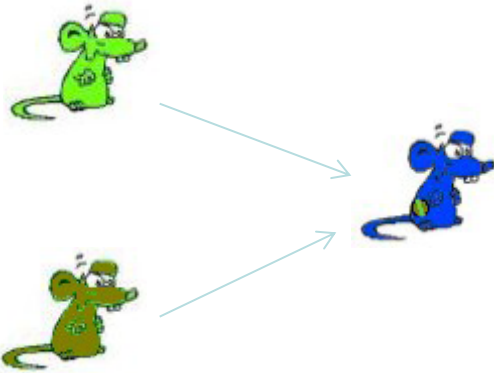
Animaux de même espèce, génétiquement différents :



Dans un premier temps, acceptation, puis après environ 2 semaines, manifestation d'une réaction de rejet.

Souris sans LT (souris nude) : **acceptation**

► **Rôle des LT, responsable du rejet de greffe**



Nouvelle greffe à souris qui a déjà rejeté A
→ rejet beaucoup plus rapide 4-5 jours

Grefe peau C
→ rejet 10-15 jours

Si on continue l'expérience, en greffant de la peau de la même souris, rejet en 4-5 jours. Si on greffe à partir d'une autre souris, 10-15j

► existence d'une réponse immunitaire **spécifique, avec mémoire**

Remarque : on parle de **xénogreffe** lorsque donneurs et receveurs ne sont pas de la même espèce

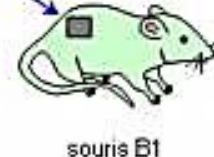
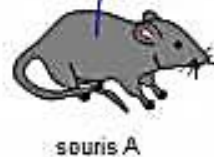
Résumé : Les différents types de greffe:

Auto, iso, allo et xéno (ou hétéro)

c) Rejet de greffe

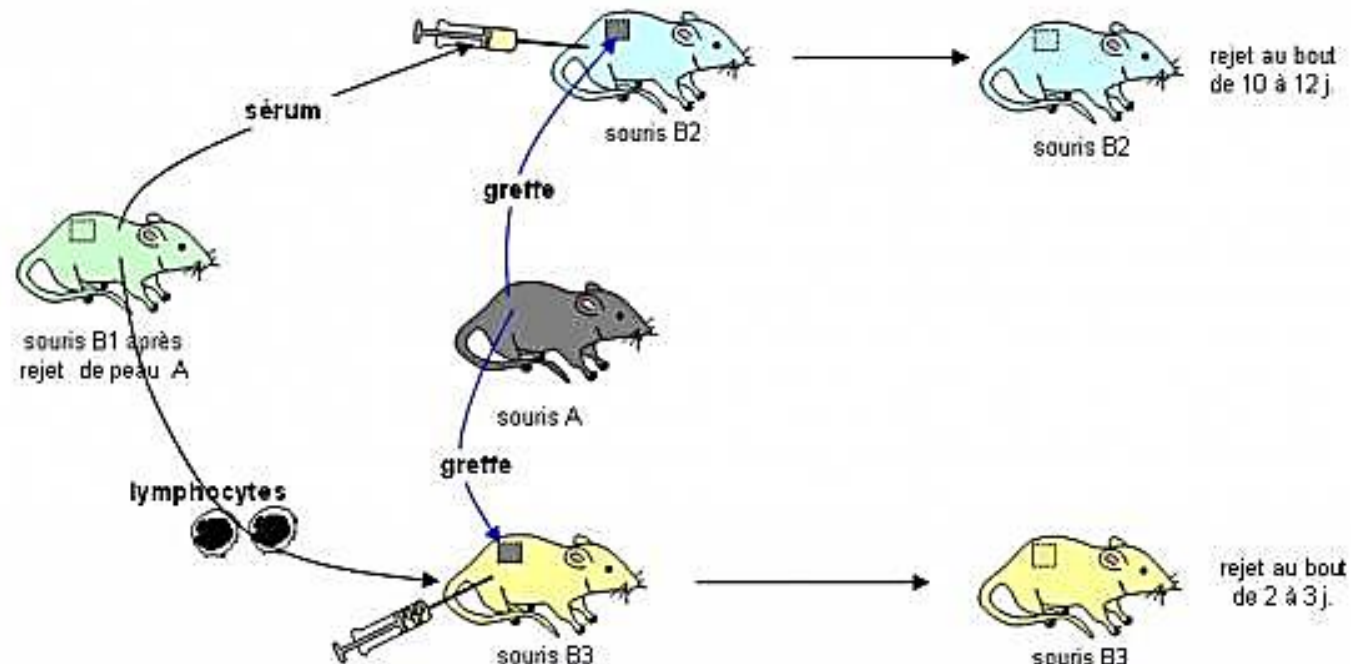
expérience 1: (souris A et B de souches différentes)

greffe de peau



rejet au bout de 10 à 12 j.

expérience 2: (souris A et B de souches différentes ; souris B1, B2 et B3= même souche)



Rejet après vascularisation, par LT_8 , en 10 à 15 j

d) Lutte contre le rejet :

- compatibilité CMH
- immunosuppresseur: Les glucocorticoïdes agissent par inhibition de gènes codant les cytokines; Les cytostatiques inhibent la division cellulaire; Les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2; La ciclosporine est un inhibiteur de la production d'IL2; la rapamycine bloque la transduction du signal du R IL2

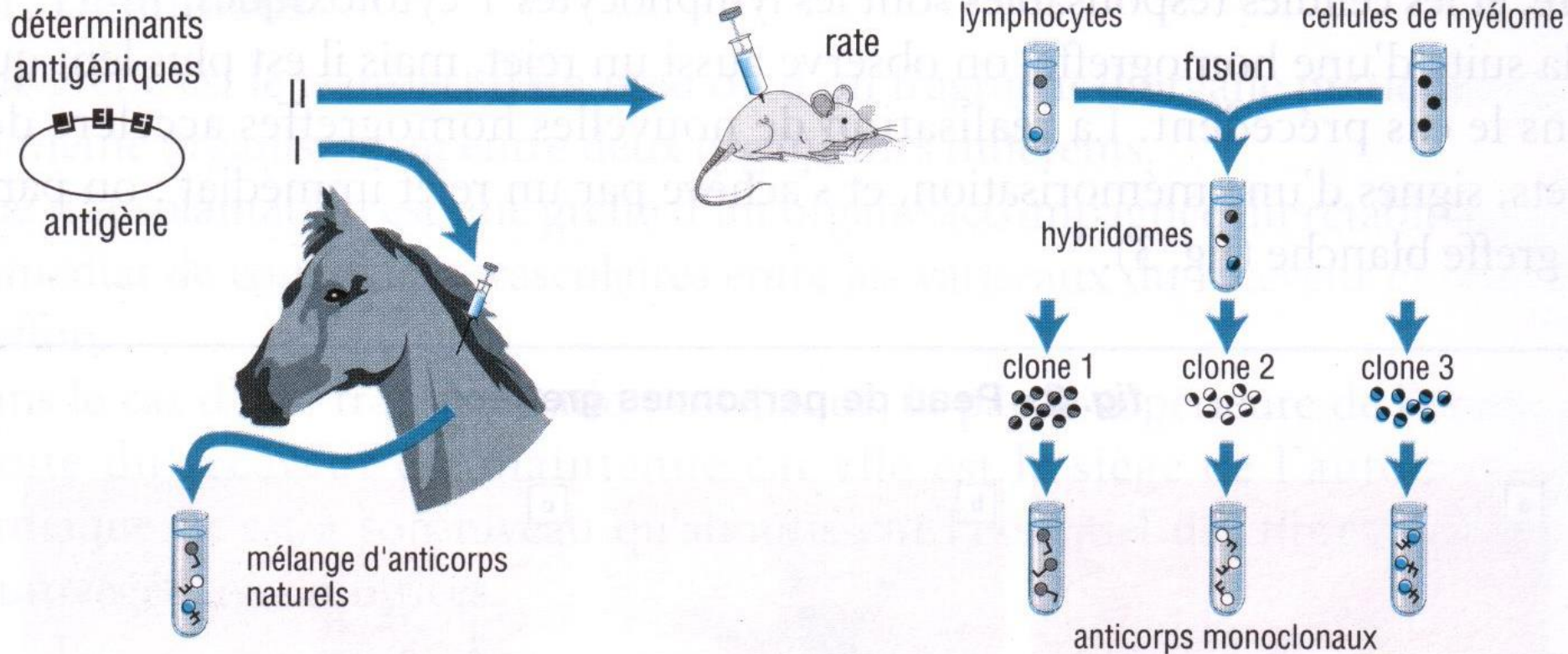
e) Cas particulier des transfusions sanguines

Compatibilité groupes sanguins (ABO Rhésus et non pas CMH)

f) cas de la greffe de moelle osseuse:

Rejet de greffe classique mais aussi réaction du greffon contre l'hôte (GVH, Greffon Versus Hôte) car les LT apportés avec la moelle osseuse considèrent l'hôte comme du non soi et le détruisent.

3) Anticorps polyclonaux et monoclonaux



Les anticorps "chimériques" sont obtenus par greffage des parties constantes d'immunoglobuline humaine sur les parties variables d'un anticorps de souris. **les anticorps "humanisés"** sont produits par fermentation microbienne ou par des souris transgéniques contenant seulement une partie des gènes humains à l'origine des Anticorps.

4) autres

- Utilisation de molécules de l'immunité (Interféron, IL, anticorps...) comme médicaments
- Stimulation de l'immunité cellulaire dans le traitement des cancers = immunothérapie

L'immunothérapie [lien vidéo](#)

mobiliser le système immunitaire pour qu'il détruise les cellules tumorales.
Plusieurs stratégies :

- **Eduquer le système immunitaire**
- **Déverrouiller la réponse immunitaire**

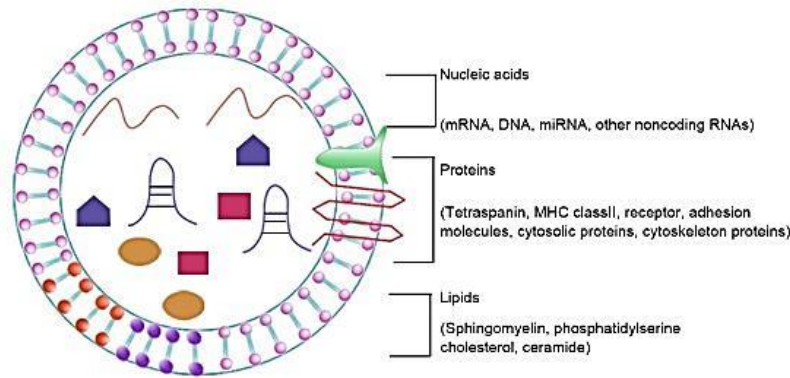
➤ **Eduquer le système immunitaire.**

C'est le principe du vaccin thérapeutique, qui consiste en l'administration d'une préparation d'antigènes tumoraux associés à un adjuvant, avec pour objectif le développement d'une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales porteuses de l'antigène ciblé.

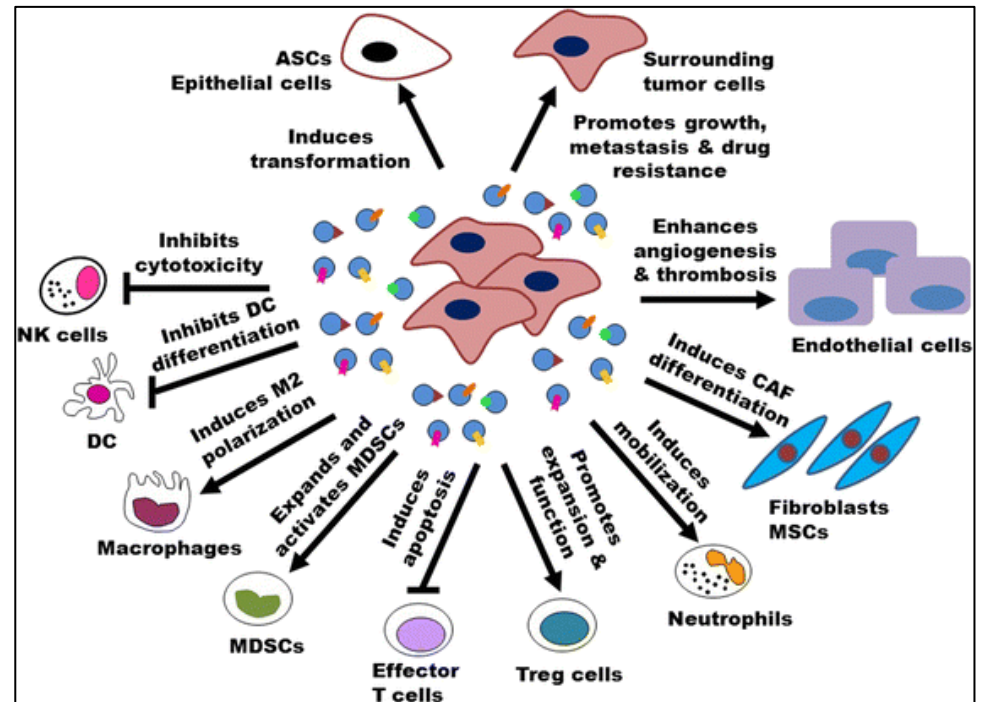
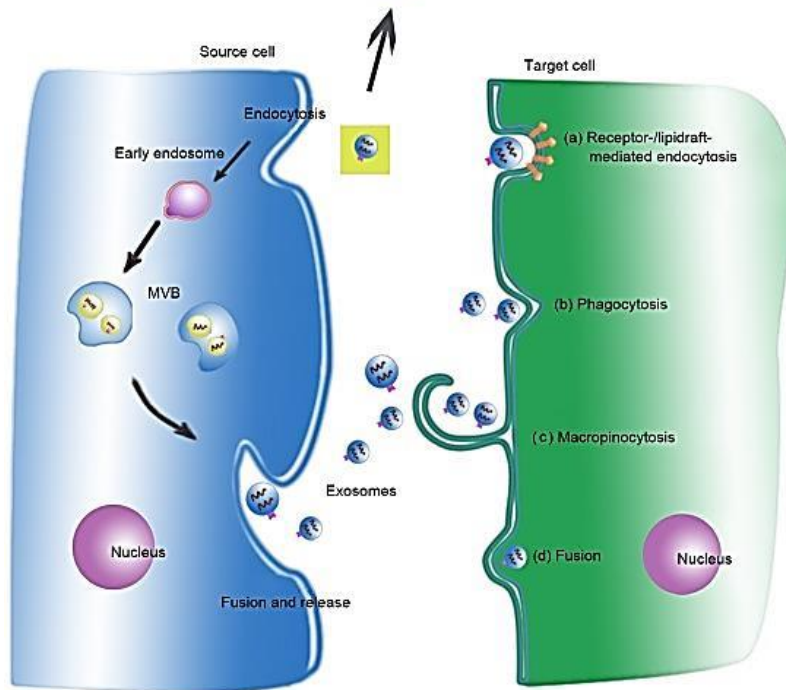
Certains vaccins ont obtenus des autorisations de mise sur le marché (comme Provenge ® pour des formes métastatiques de cancers de la prostate résistants au traitement hormonal).

Pour en savoir plus sur cette approche, découvrez la vidéo très bien vulgarisée de l'Institut Curie : "[Un vaccin contre le cancer, est-ce possible ?](#)".

Approche récente : vaccin avec exosomes dérivés de cellules dendritiques, en particulier par cellules dendritiques

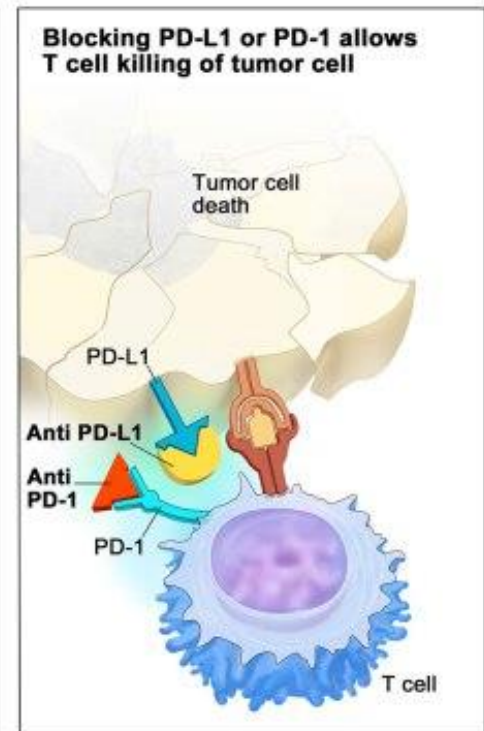
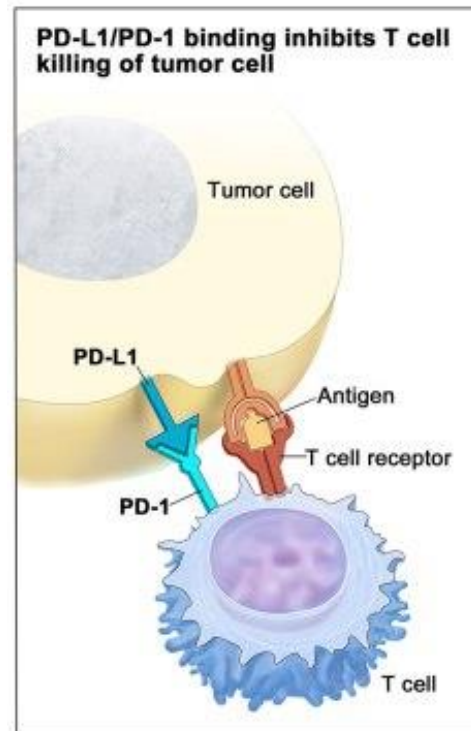
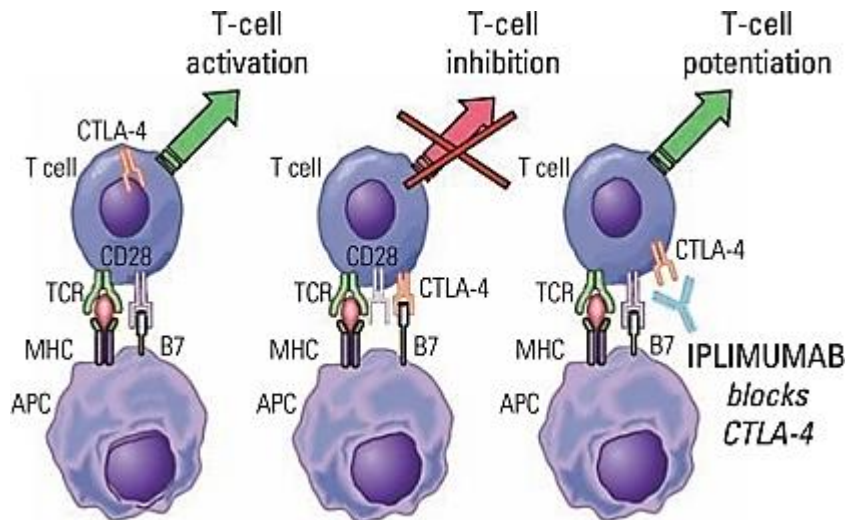


Les **exosomes** sont de petites vésicules (30 à 150 nm) contenant des charges de protéines et d'ARN complexes. On considère désormais que les exosomes sont des vésicules spécifiquement sécrétées qui permettent la communication intercellulaire



- **Déverrouiller la réponse immunitaire.** L'immunomodulation anti-tumorale est la stratégie qui est aujourd'hui la plus prometteuse. La cellule tumorale est capable d'échapper à la vigilance du système immunitaire notamment en inhibant l'activation des lymphocytes T (soldats de l'immunité).

Exemple de cibles thérapeutiques : les protéines CTLA-4, présente à la surface des lymphocytes T, (interrupteur qui les maintient inactifs) et la molécule PD-1 qui se lie à une autre molécule présente à la surface de certaines cellules tumorales, PD-L1. Cette interaction rend, en quelque sorte, la cellule tumorale invisible au système immunitaire, en désactivant (ou désarmant) le lymphocyte T. Des anticorps qui bloquent leur activité ont été mis au point.



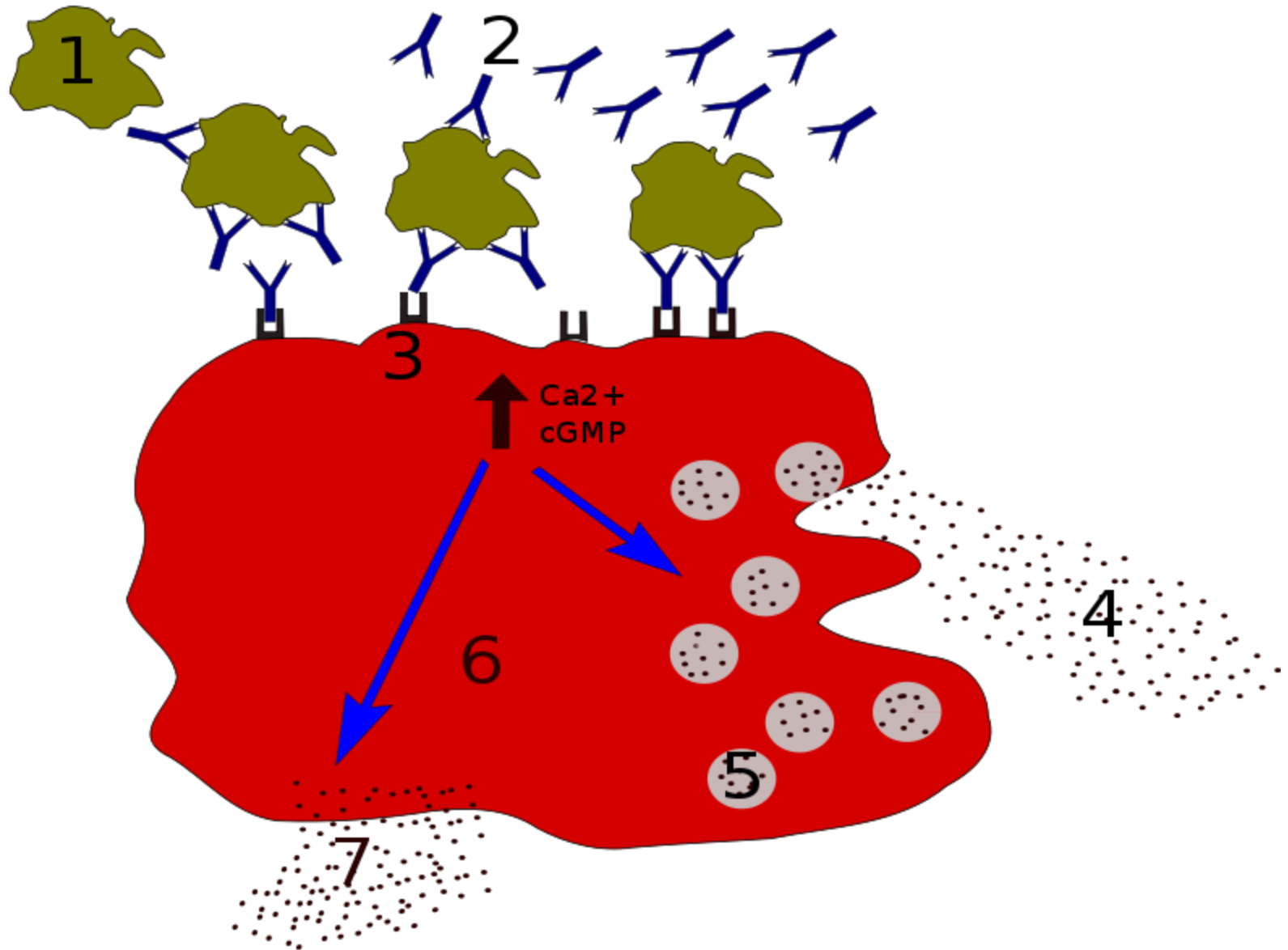
Défaillances de l'immunité et applications médicales

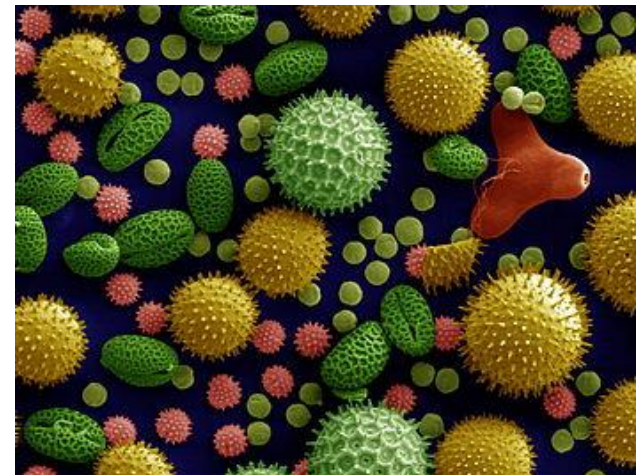
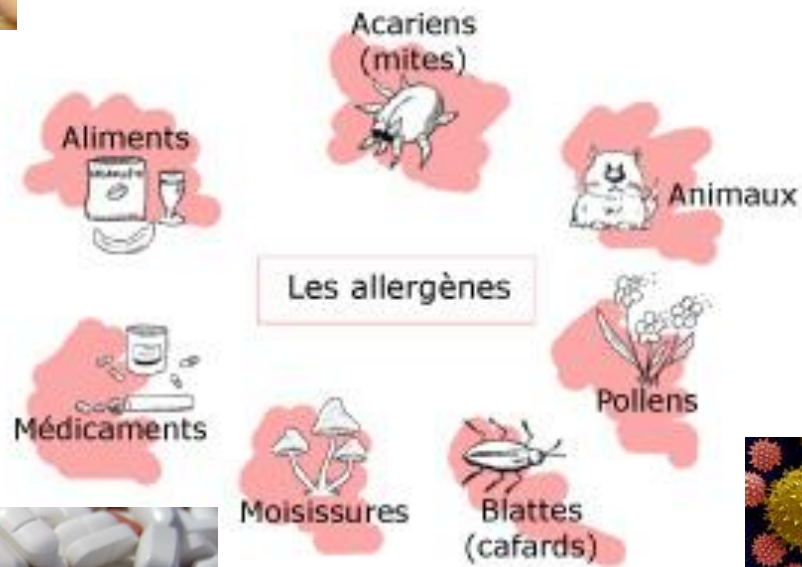
I/ Défaillances

1) Hypersensibilité de type I ou allergie

L'**allergie** est une réaction anormale, inadaptée, exagérée et excessive du système immunitaire de l'organisme, consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme, l'allergène

Dégranulation des mastocytes en présence du complexe allergène-IgE

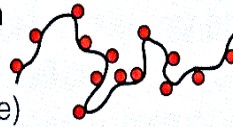




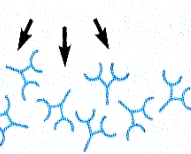
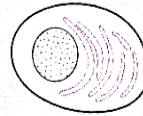
Hypersensibilité de type 1

Étape de sensibilisation

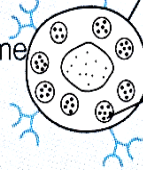
- ① L'antigène (allergène) pénètre dans l'organisme



- ② Les plasmocytes fabriquent de grandes quantités d'anticorps de la classe IgE contre l'allergène



- ③ Les anticorps IgE s'attachent aux mastocytes dans les tissus de l'organisme (et aux granulocytes basophiles circulants)



Mastocyte avec des anticorps IgE fixés sur sa membrane plasmique

IgE

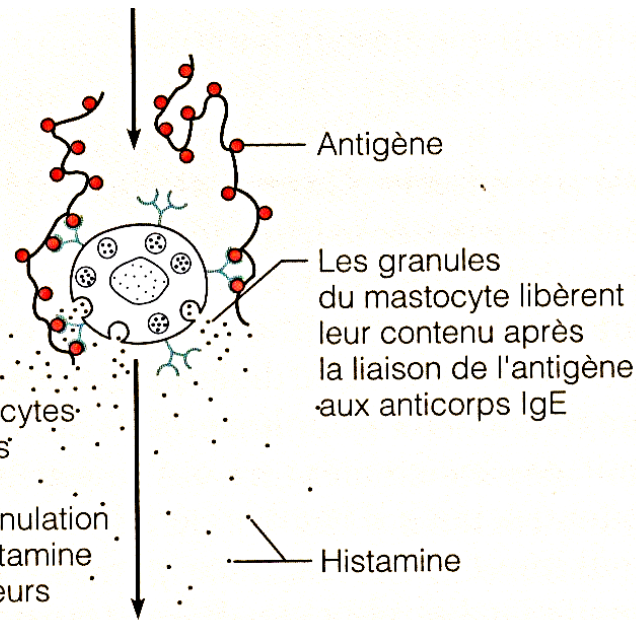
Granules contenant de l'histamine



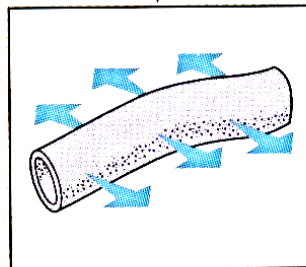
Réponses subséquentes (secondaires)

- ④ D'autres particules
du même allergène
pénètrent dans
l'organisme

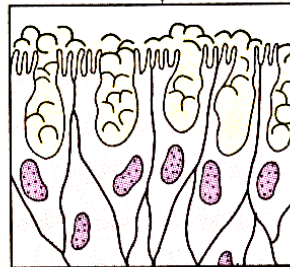
- ⑤ L'allergène se
combine avec l'IgE
attachée aux mastocytes
(et aux granulocytes
basophiles), ce qui
déclenche la dégranulation
et la libération d'histamine
(et d'autres médiateurs
chimiques)



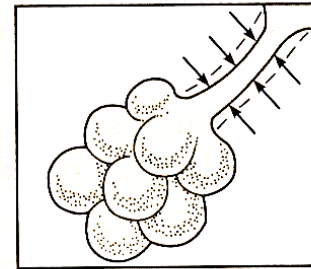
- ⑥ L'histamine cause la dilatation des artérioles et augmente la perméabilité des capillaires, ce qui provoque la formation d'un œdème ; elle stimule la sécrétion d'une grande quantité de mucus ; elle entraîne aussi la contraction des muscles lisses des bronchioles (l'entrée de l'allergène par le système respiratoire peut provoquer de l'asthme)



Sortie de liquides
des capillaires



Libération de mucus



Constriction des petits
conduits respiratoires
(bronchioles)

La crise d'allergie grave peut se caractériser par :

- Le choc anaphylactique, réaction allergique extrême, brutale, et pouvant conduire à la mort.
- L'œdème de Quincke (La peau du visage, normalement autour de la bouche et la muqueuse buccale et / ou la gorge, ainsi que la langue enflent pendant quelques minutes ou plusieurs heures)



- la gêne respiratoire
- de l'urticaire (piqûre d'insecte, médicament, latex...)
- des éternuements : rhinite allergique (ou « rhume des foins »)

Le choc anaphylactique peut entraîner une chute de la pression artérielle, une accélération du rythme cardiaque (tachycardie). S'y associent des troubles respiratoires et des troubles digestifs.

La mort peut survenir par arrêt circulatoire qui désamorce la pompe cardiaque, ou par un spasme majeur au niveau des bronches, entraînant un état d'asphyxie, ou encore par œdème pulmonaire.

Principaux allergènes pouvant provoquer un choc anaphylactique

- Les agents anesthésiques et apparentés (24% des cas)
- Les piqûres d'insectes (17% des cas), notamment des hyménoptères,
- Les antalgiques (15% des cas),
- Les dérivés iodés (13% des cas),
- Les antibiotiques (9% des cas : notamment les bêta lactamines),
- Certains aliments comme les poissons, fruits de mer, noix, œufs, l'arachide (cacahuètes)...

Traitements

- Les antihistaminiques H1 qui agissent sur le mécanisme de l'allergie.
- Traitement symptomatique :
essentiellement anti-inflammatoires locaux (solution nasale, collyre), éventuellement corticoïdes, bronchodilatateur en cas de gêne respiratoire, et dans les cas extrêmes (choc anaphylactique) adrénaline (disponible sous forme de « stylo », seringue contenant une dose unique auto-injectable).
- La **désensibilisation** qui agit sur le système immunitaire en induisant une tolérance de l'organisme vis à vis de l'allergène responsable des symptômes.
- Réduction et suppression des causes de l'allergie

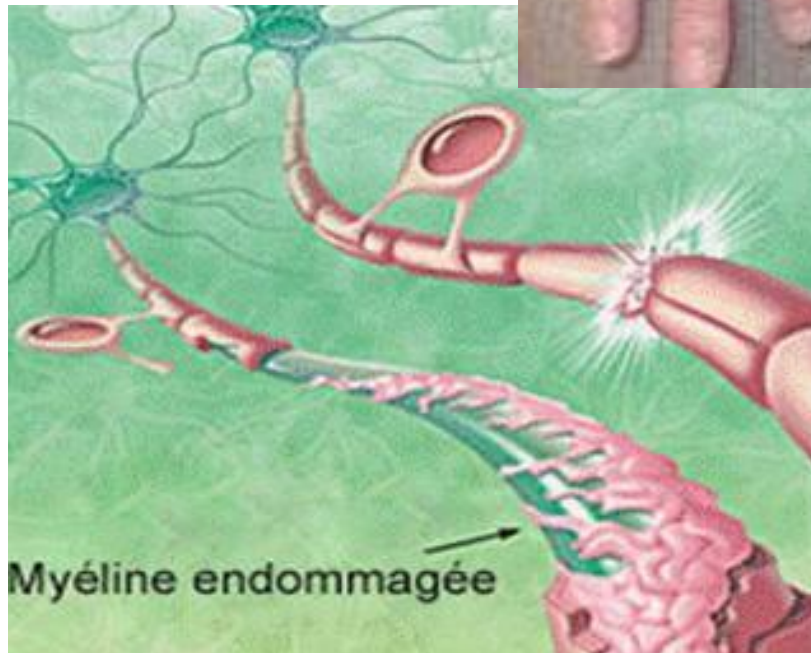
2) Immunodéficiences congénitales ou acquises

Ex : agammaglobulinémie (maladie de Bruton) SIDA



3) Maladies auto-immunes

Ex : Polyarthrite rhumatoïde, DID, sclérose en plaque...



Adam et EVE ?

<https://sciencetonnant.wordpress.com/2016/05/06/leve-mitochondriale-et-ladam-chromosome-y/#more-7930>