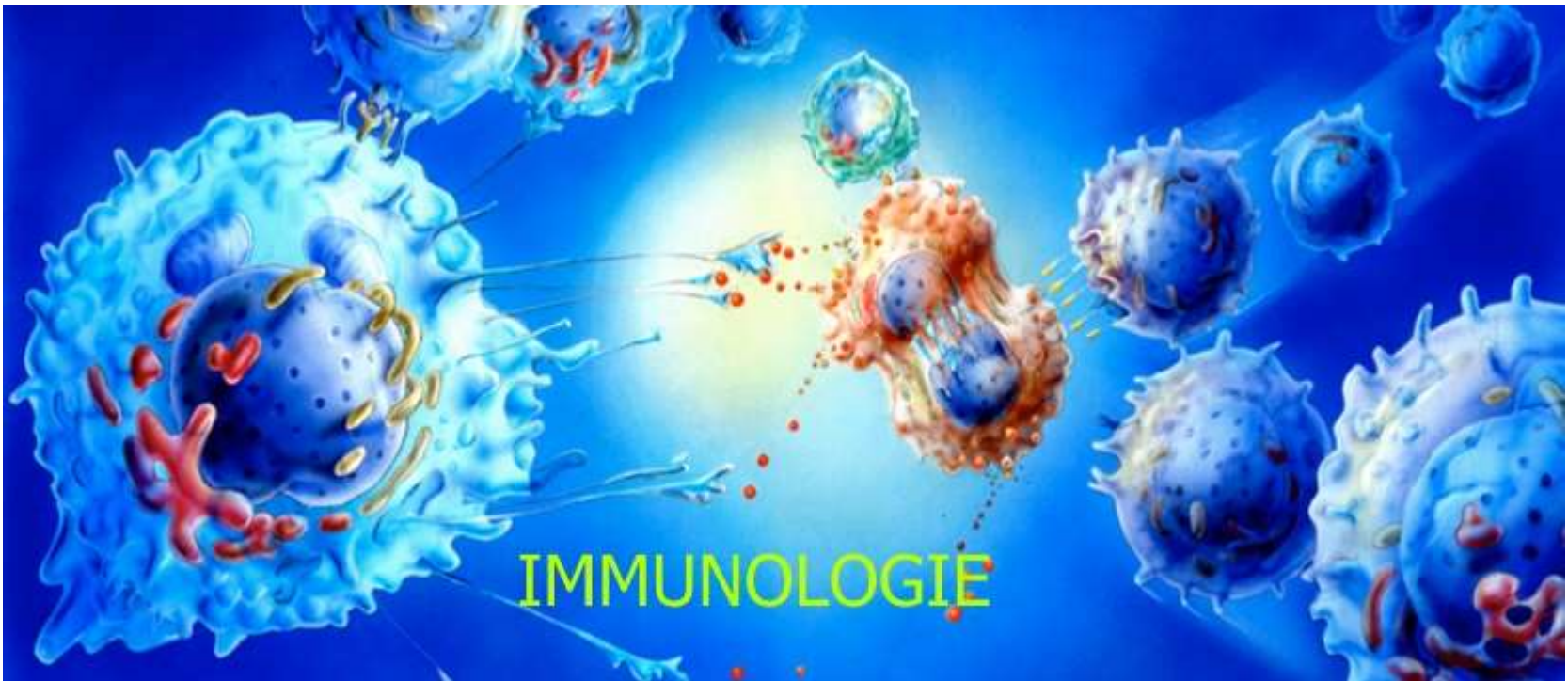


IMRT – UE 2.5

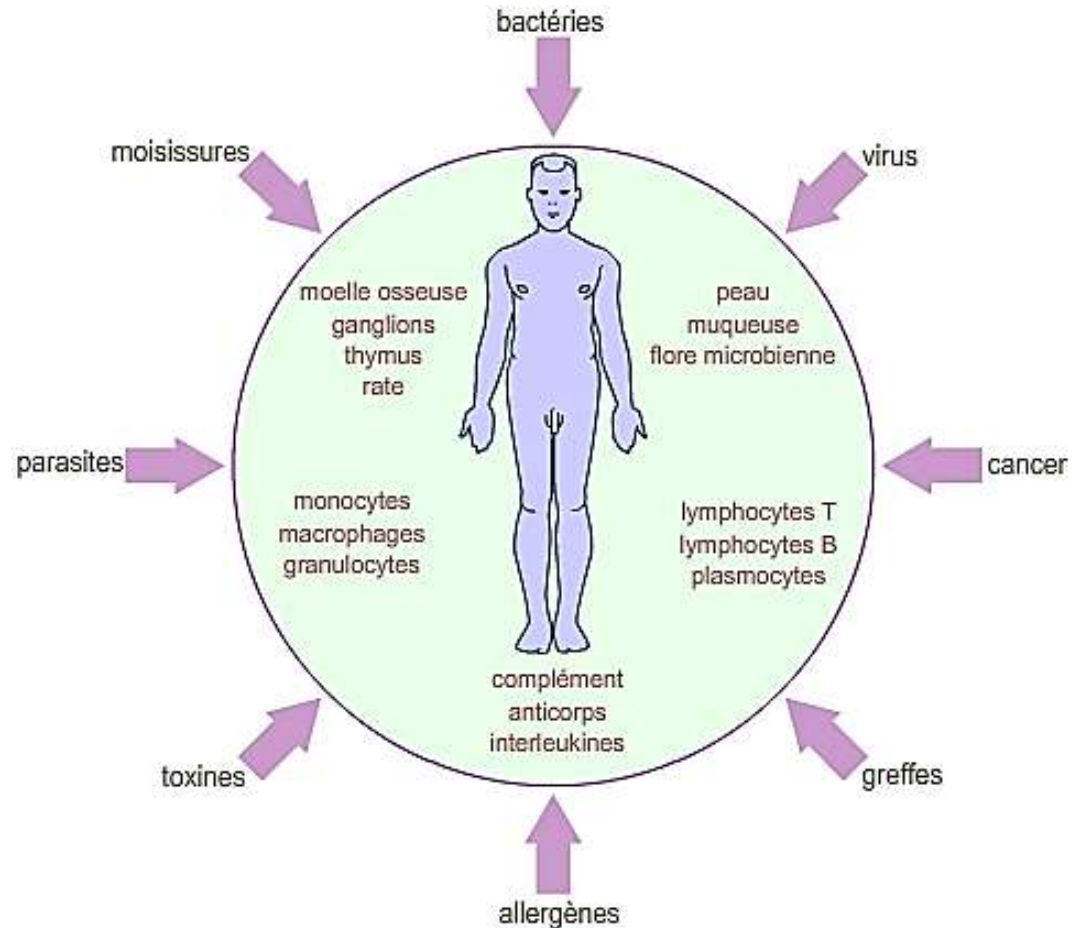
Chap 2 : LES MECANISMES DE L'IMMUNITE



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

LES BASES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

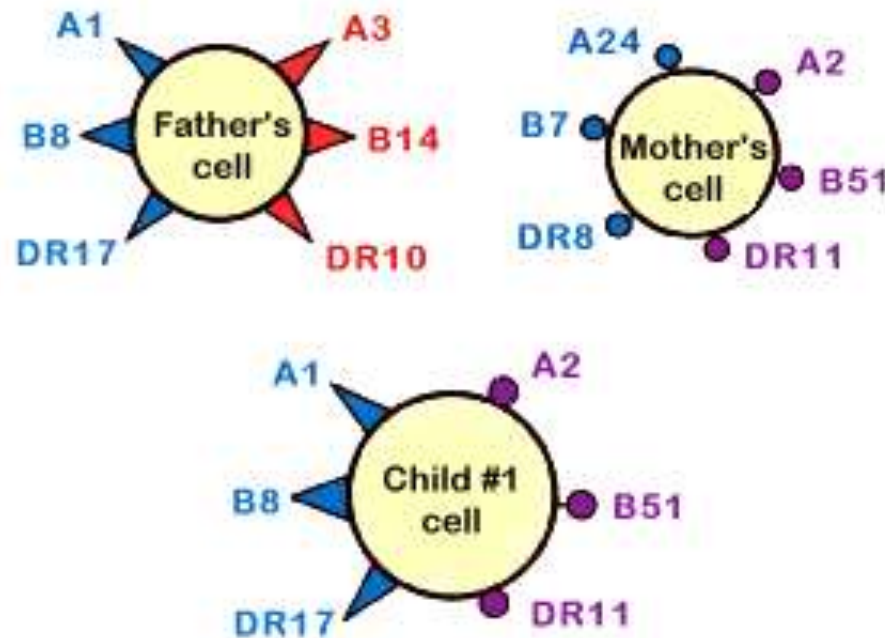
- LE SOI ET LE NON SOI

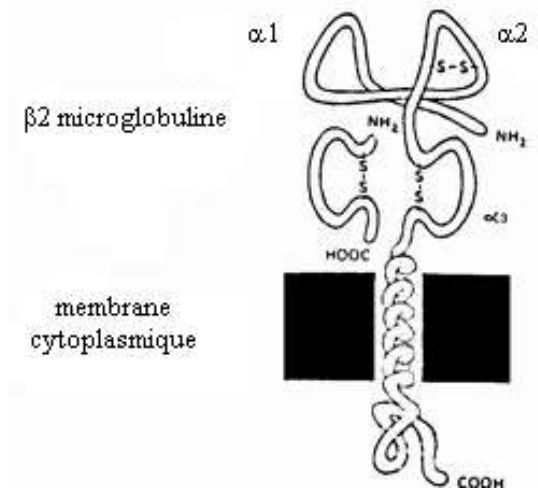
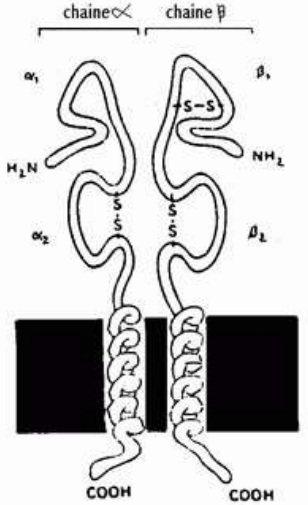
Nécessité d'un système de reconnaissance pour :

- 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)



	Localisation	Organisation moléculaire
Molécule du CMH de classe I	En surface de la plupart des cellules nucléées de l'organisme	 β2 microglobuline membrane cytoplasmique
Molécule du CMH de classe II	En surface de certaines cellules immunitaires : lymphocytes et macrophages	 chaîne α chaîne β α₁ α₂ β₁ β₂ NH₂ COOH

LES BASES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

- LE SOI ET LE NON SOI
- NOTION D'ANTIGENE

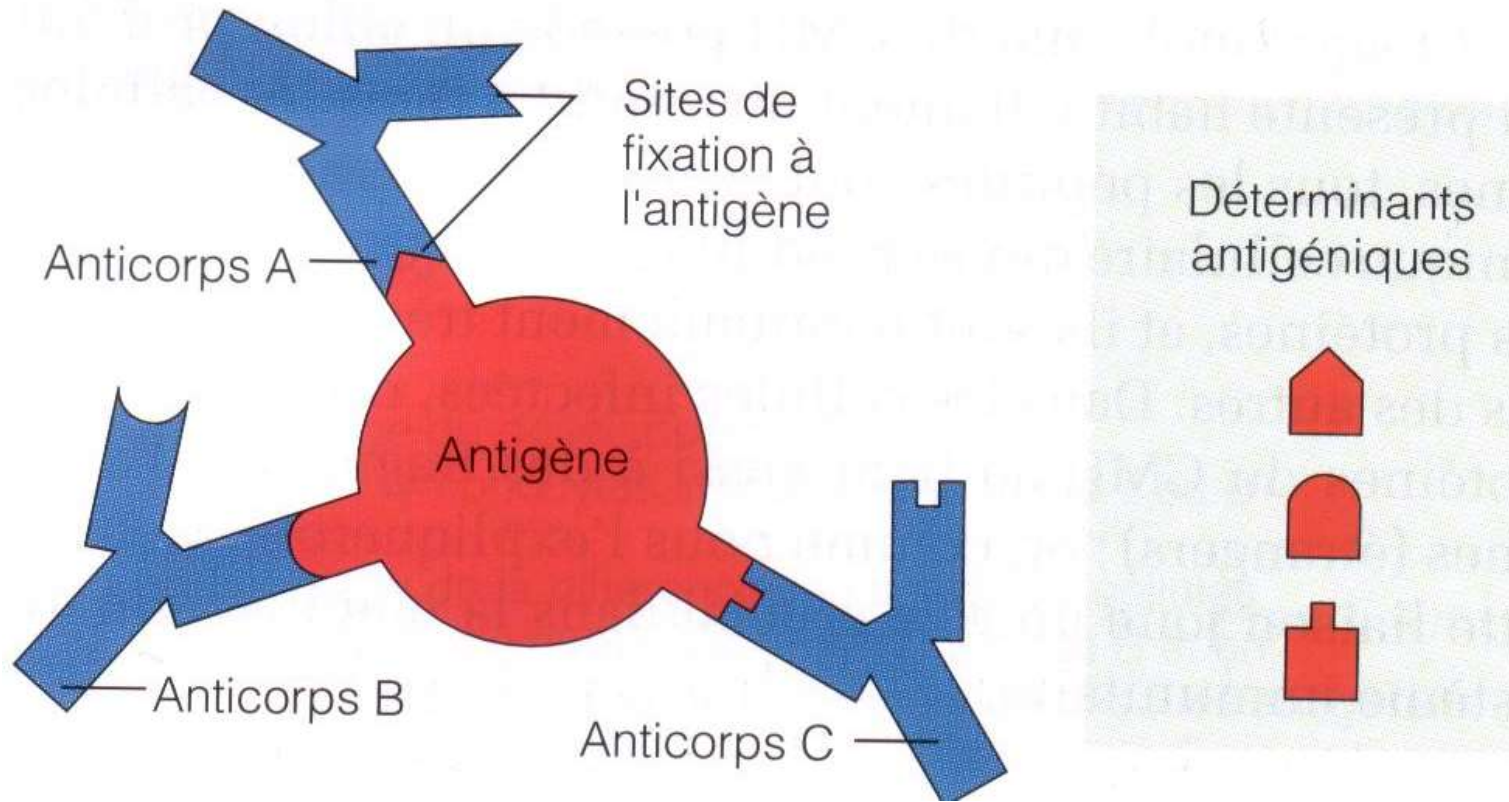
*Vient se l'anglais « **generate antibodies** »*

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

Doc



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.

LES BASES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

- LE SOI ET LE NON SOI
- NOTION D'ANTIGENE
- LES MOYENS DE DEFENSE

• 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)

Doc

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).

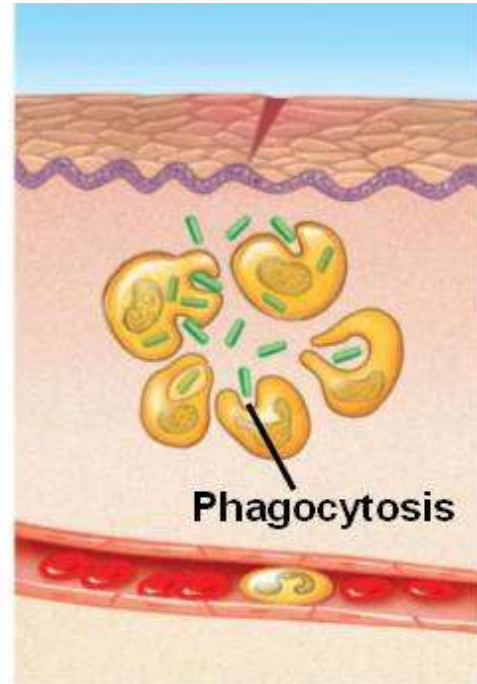
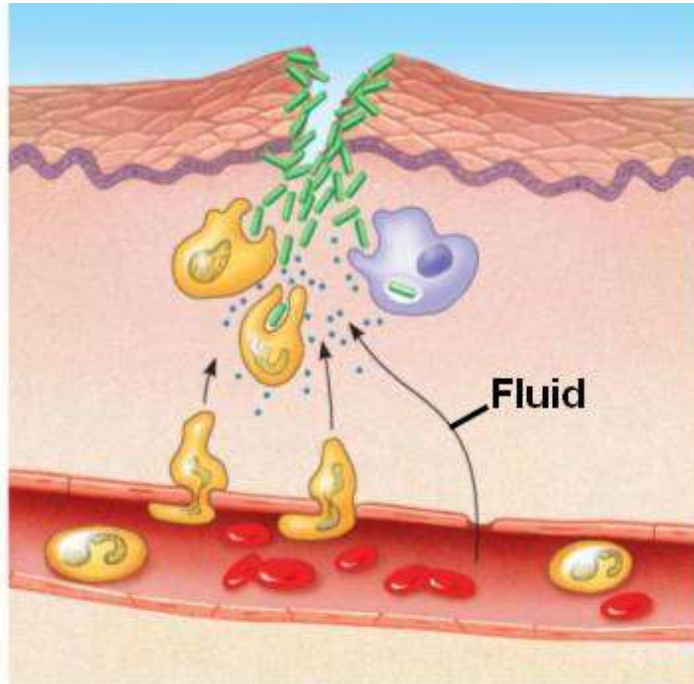
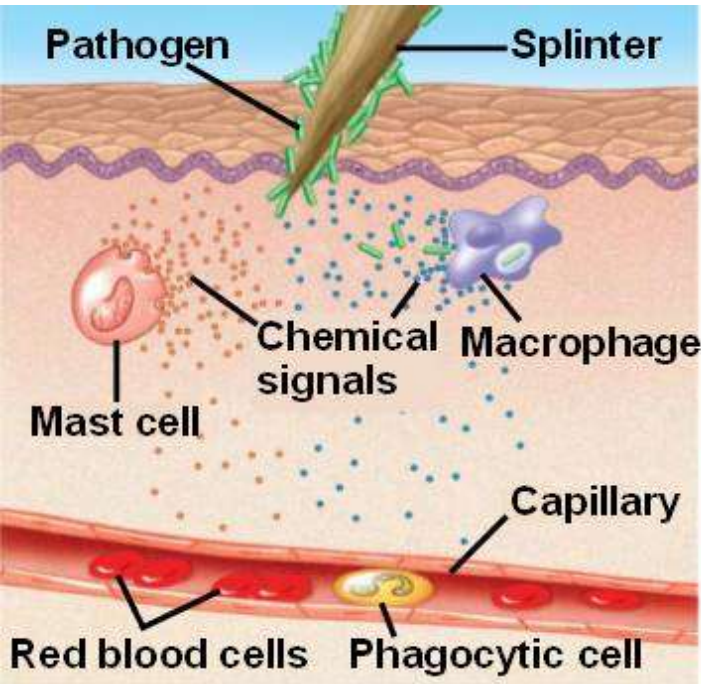
- Signes majeurs :
rougeur, chaleur, douleur, œdème.



- 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.

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

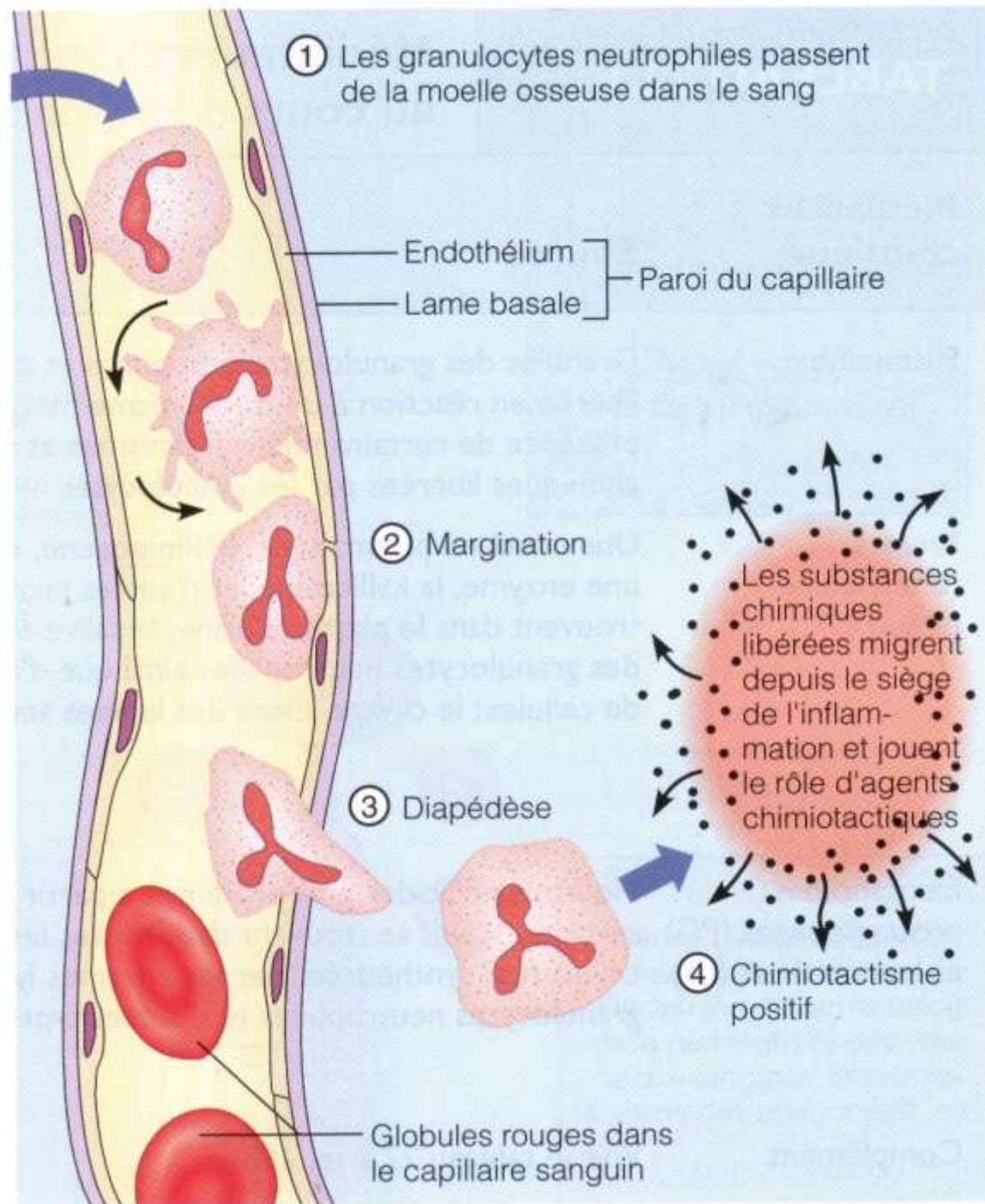
Phagocytose et réparation des tissus.

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 :

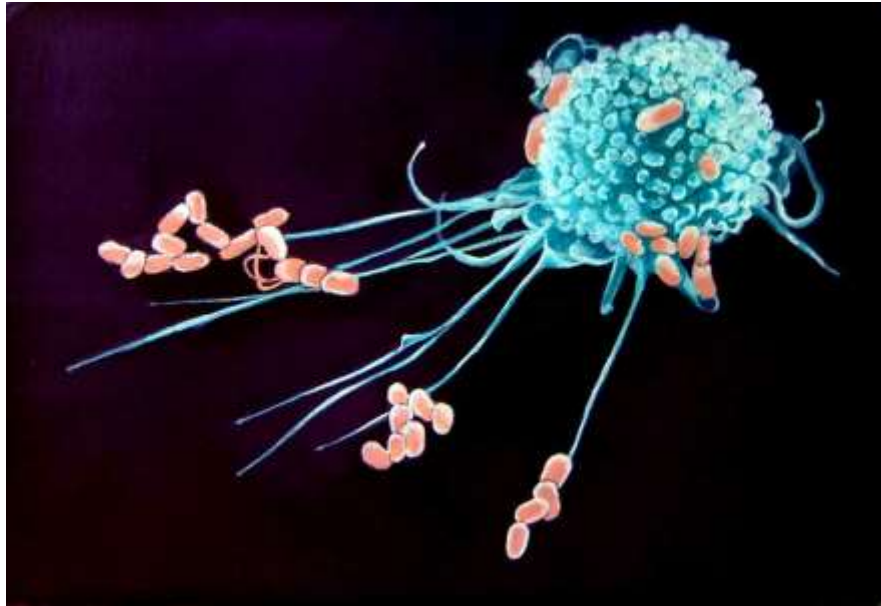
- **Macrophages** (issus des monocytes sanguins)
- **Granulocytes neutrophiles**

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

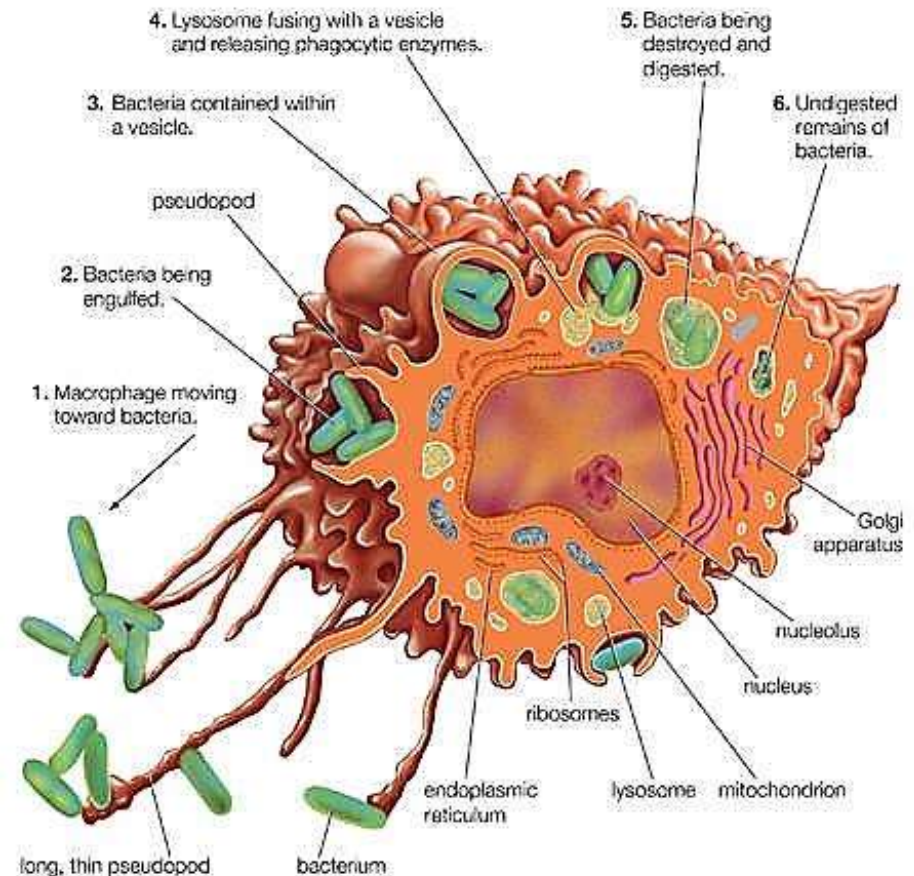
- *Cellules de Langerhans dans la peau*
- *Plaques de Peyer dans l'intestin*
- *Cellules de Kupffer dans le foie*
- *Microgliocytes dans le cerveau*

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

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

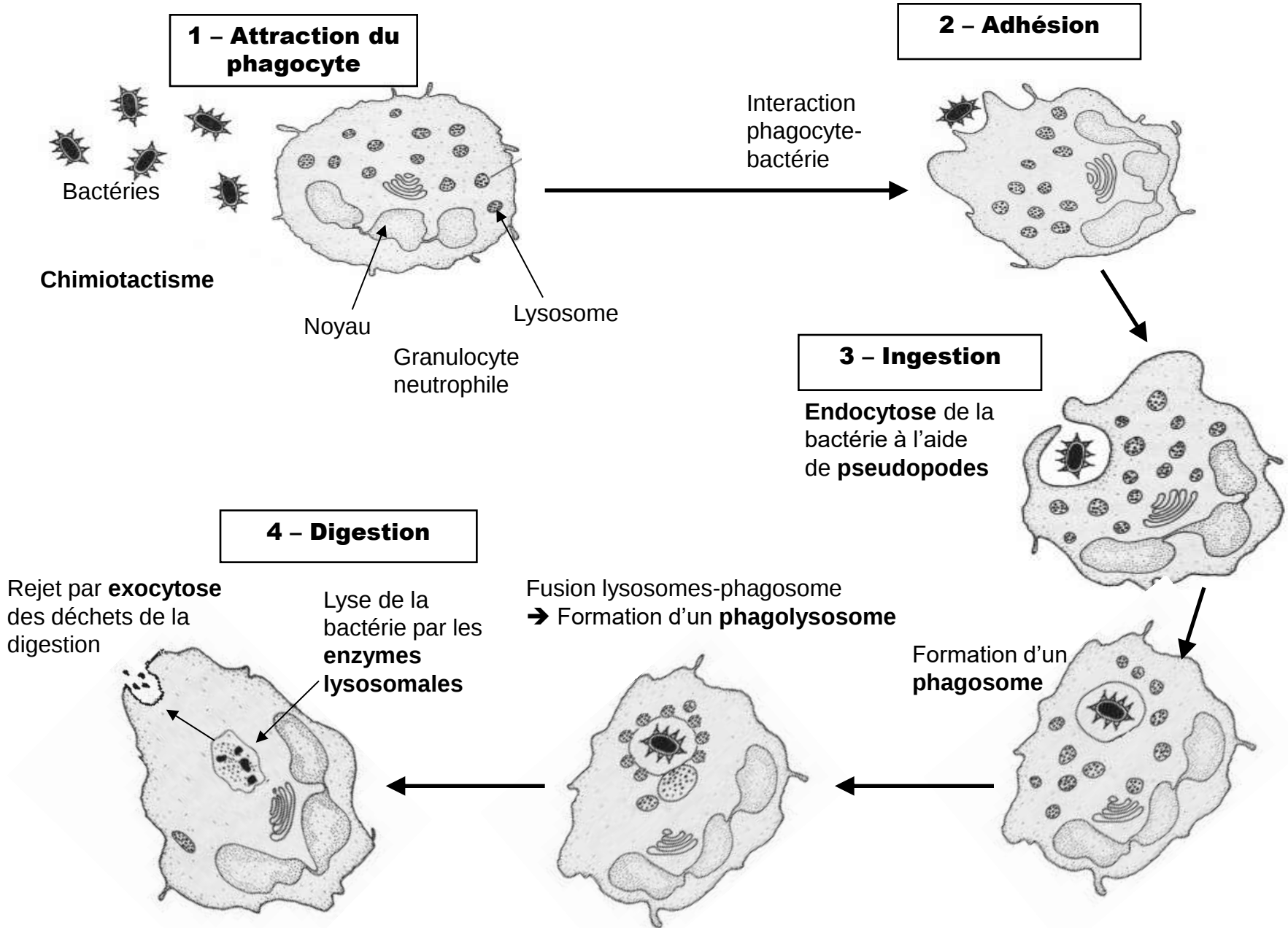


Macrophages



Les étapes de la phagocytose

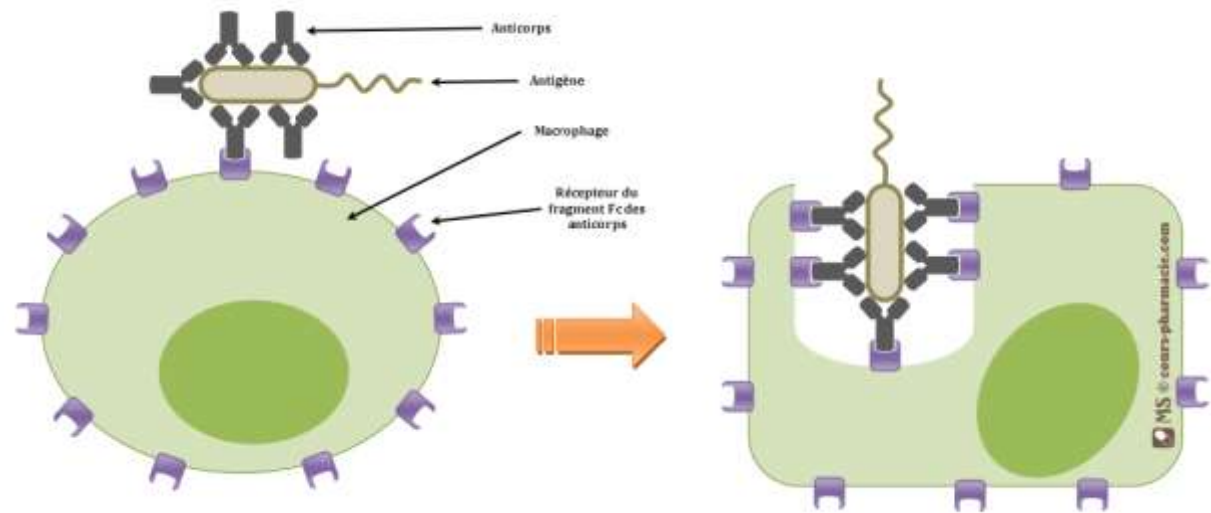
Doc



❖ **Remarque 1 :**

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 2 :**

Autre mécanisme de destruction de l'agent étranger par le phagocyte : production de **radicaux libres, dérivés très toxiques de l'oxygène** (ex : ion hypochlorite ClO^- , semblable à l'eau de javel)

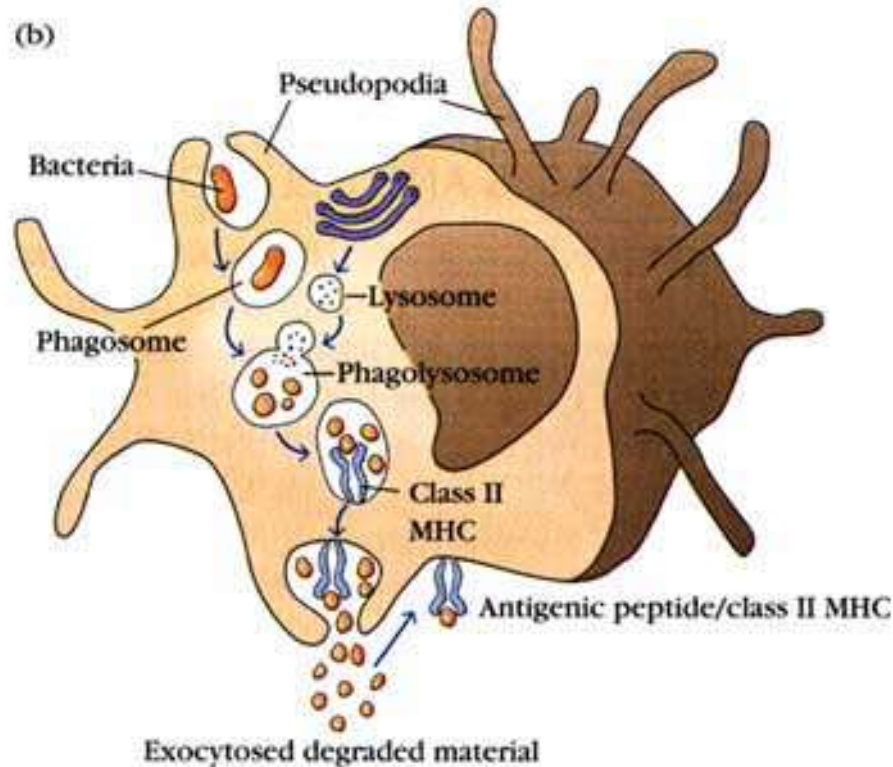
= phénomène d'**EXPLOSION RESPIRATOIRE**.

❖ **Remarque 3 :**

La phagocytose par un macrophage 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).



Rq : D'autres cellules peuvent servir de CPA.

Résumé

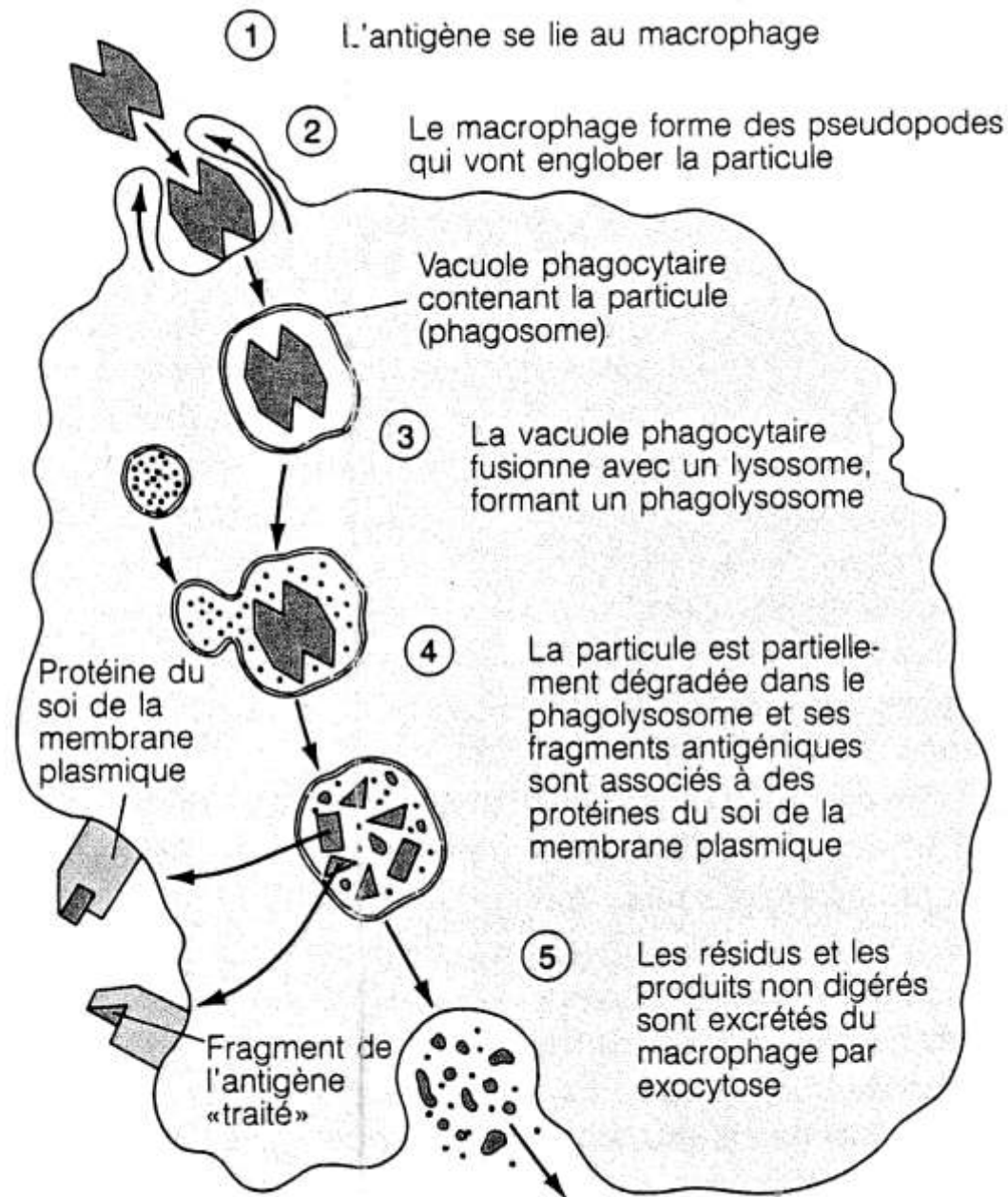


Figure 22.6 Rôle du macrophage dans l'immunité: phagocytose (assimilation de l'antigène), transformation et présentation de l'antigène.

4) Les conséquences de la phagocytose

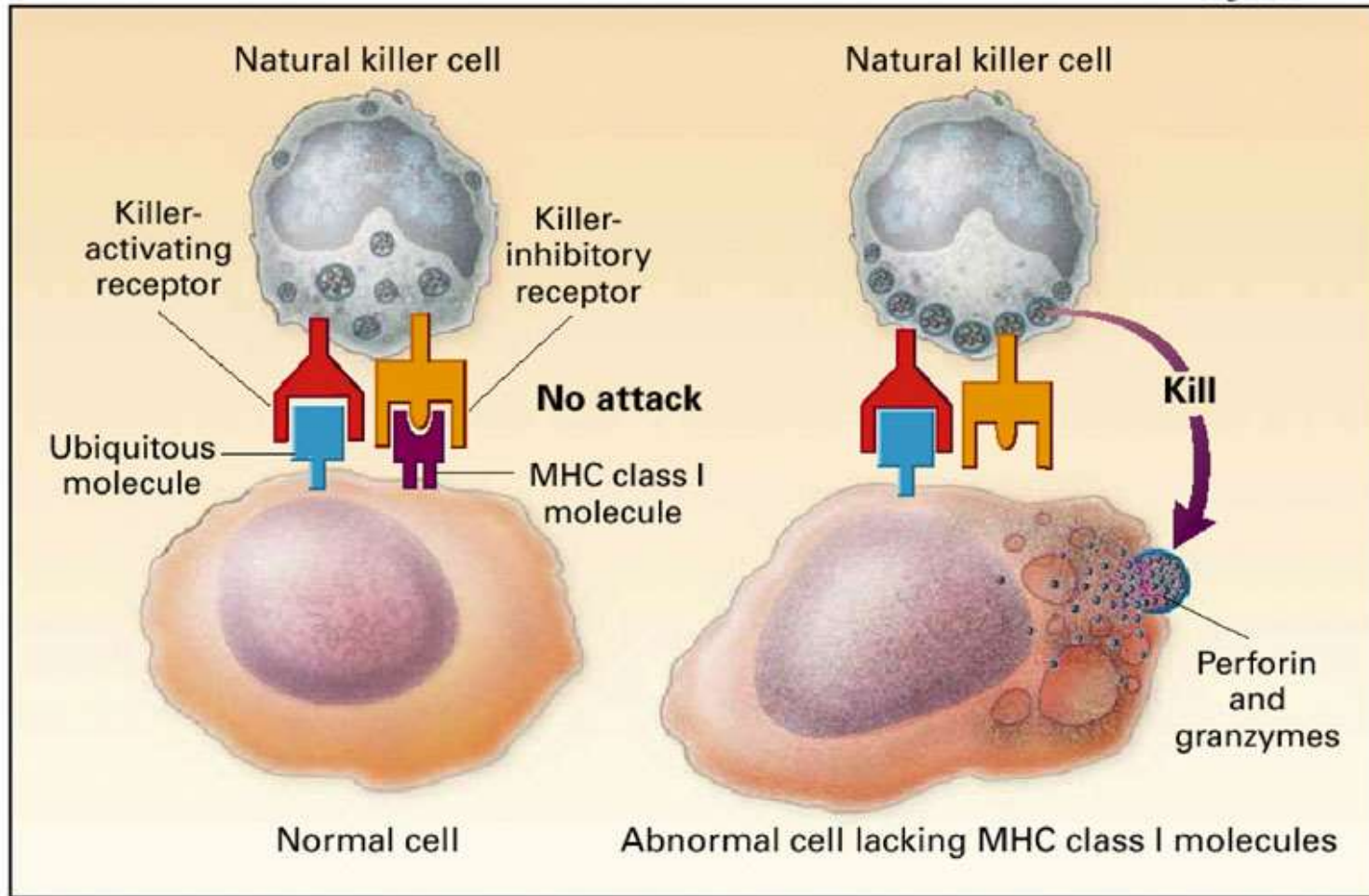
- Le phagocyte devient CPA qui active la réaction immunitaire spécifique
- Échecs :
 - Résistance à la phagocytose : bactéries avec paroi résistante ou capsule empêchant l'adhérence (pneumocoque, BK) *Listeria* lyse le phagosome et se développe dans le phagocyte...
 - Particules inertes (amiante, charbon...)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

Autres mécanismes de défense non spécifique

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

Doc

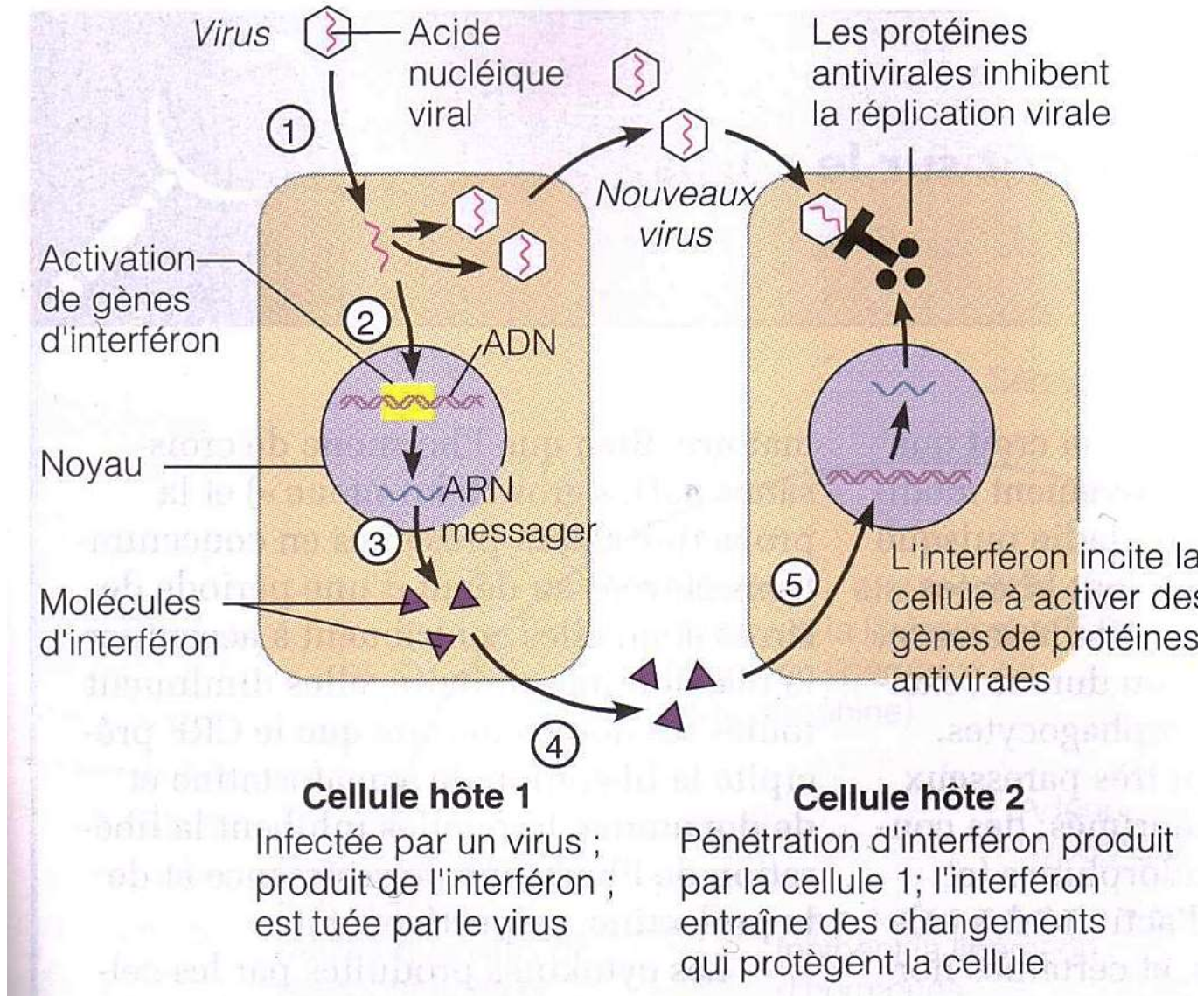
Figure 19



Modèle de fonctionnement des lymphocytes NK dit du missing self

2) L'interféron, protéine antivirale

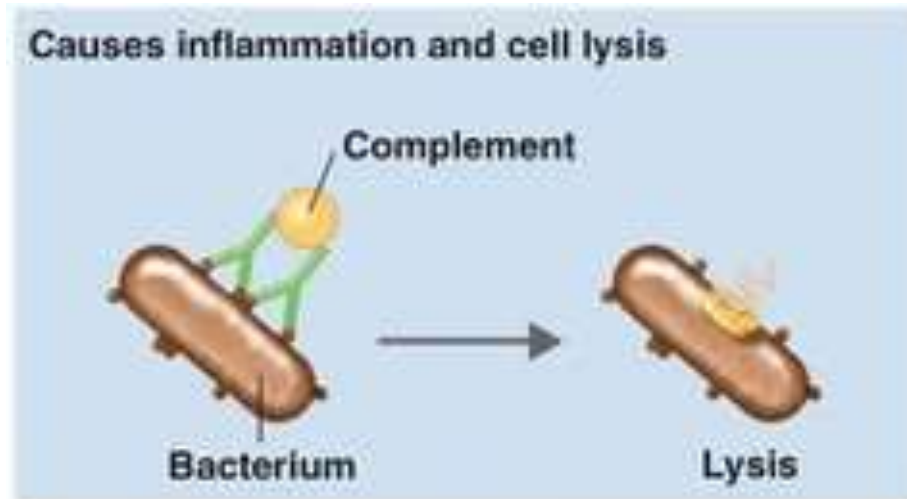
Doc



Activation du complément

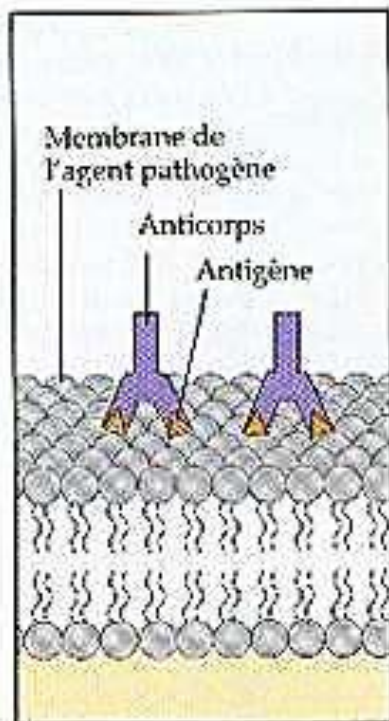
Doc

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

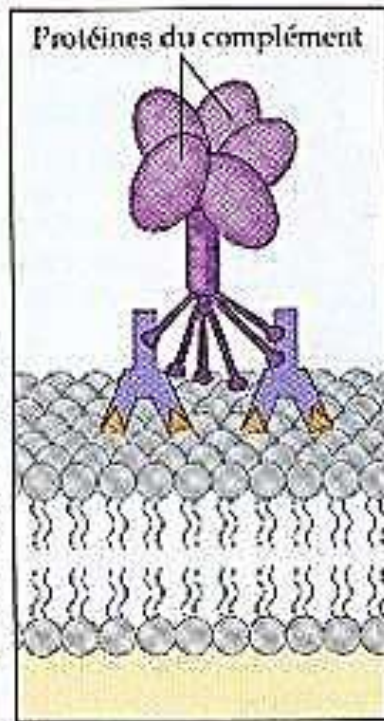


- Par voie alterne : Déclenchement directement par des molécules polysaccharidiques présentes à la surface de certaines bactéries LPS (il s'agit d'un **système de défense non spécifique**).

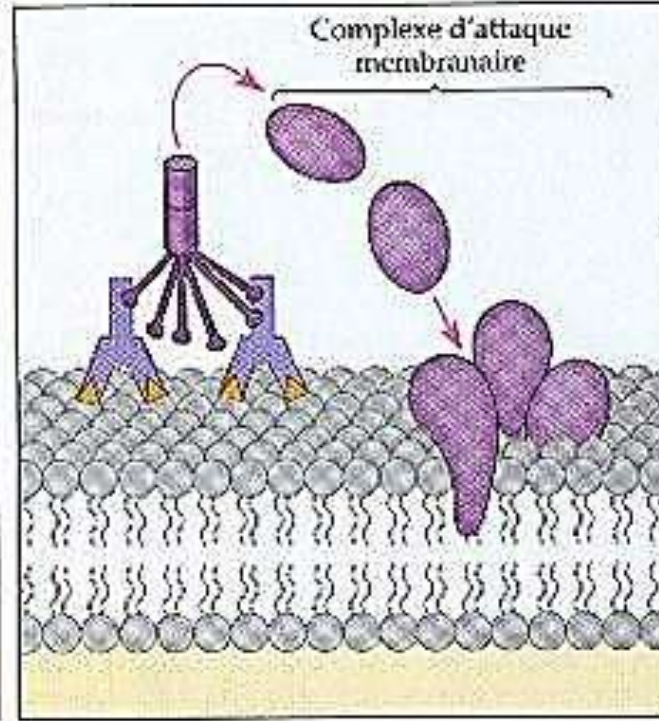
Voie classique



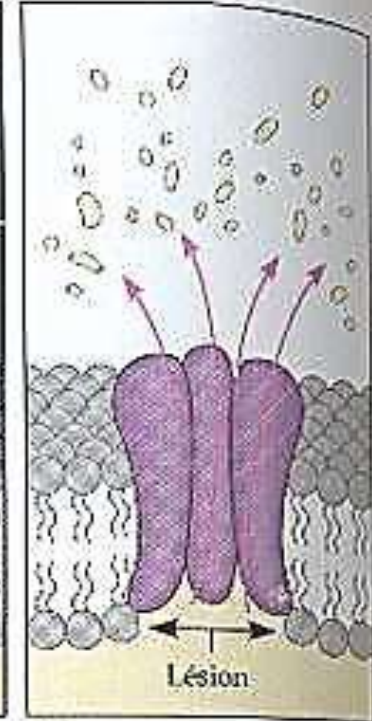
① Les molécules d'anticorps se fixent aux antigènes sur la membrane plasmique de l'agent pathogène.



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

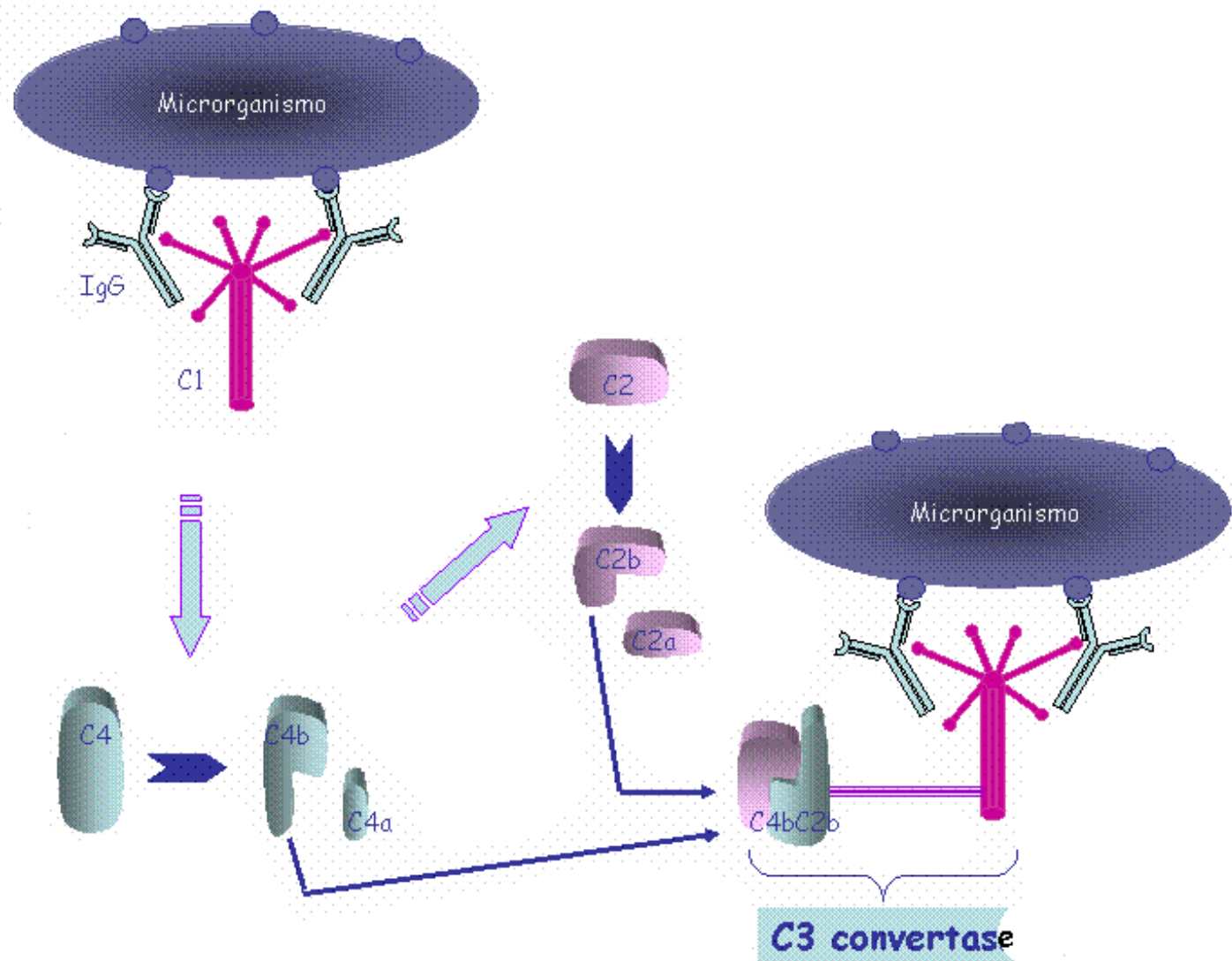


③ Les protéines du complément activées se fixent à la membrane de l'agent pathogène dans une réaction en chaîne, formant un complexe d'attaque membranaire.

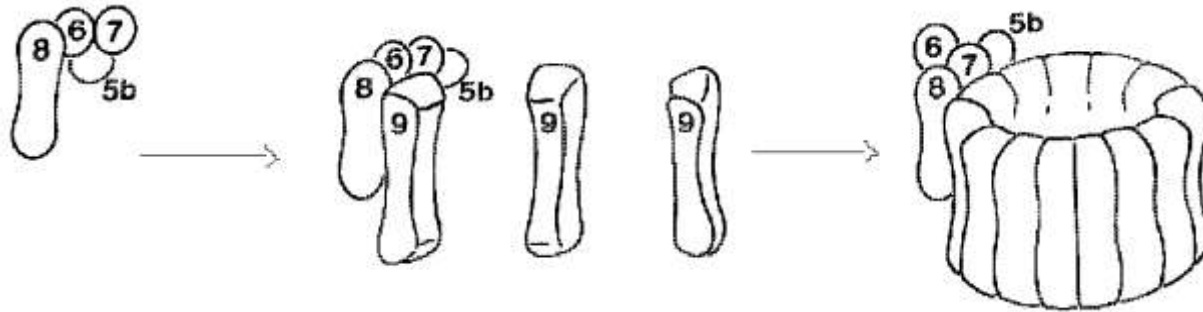


④ Les protéines du complément lysent la membrane de l'agent pathogène et causent ainsi la mort de l'agent pathogène.

Détails premières phases voie classique



voie effectrice commune : CAM



Complexe
d'Attaque
Membranaire

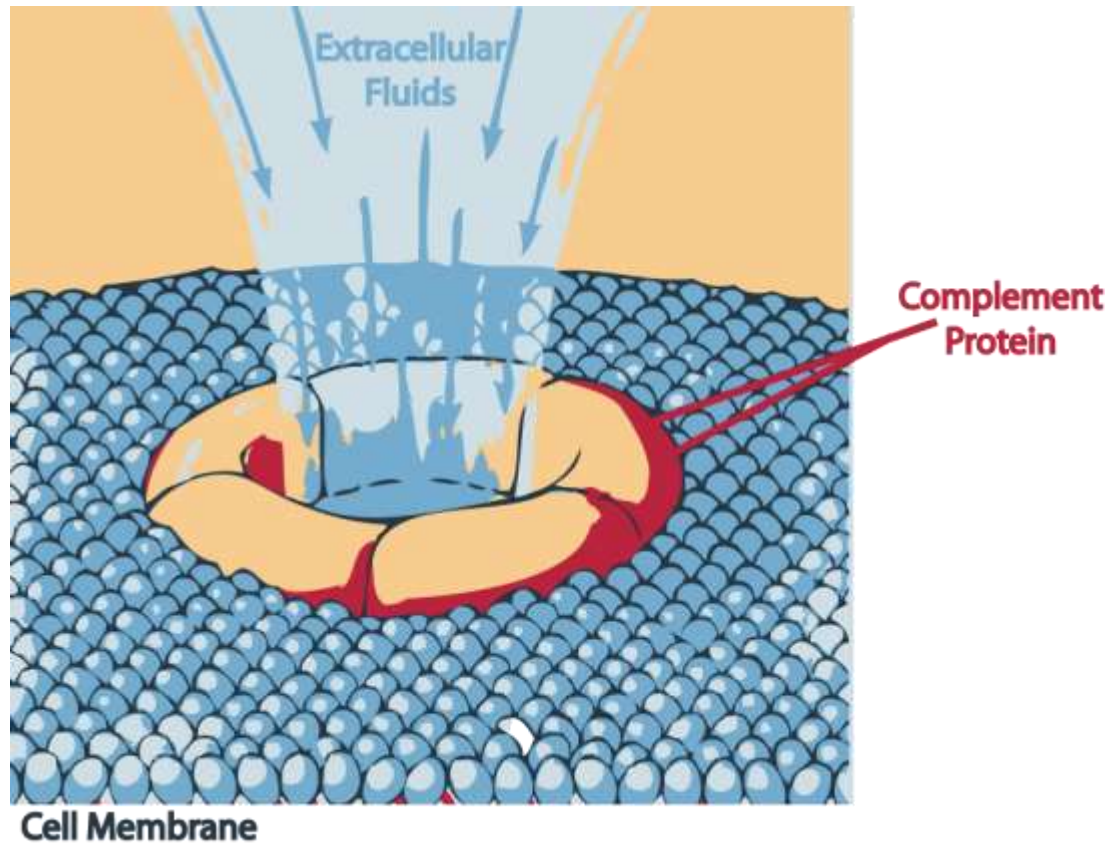
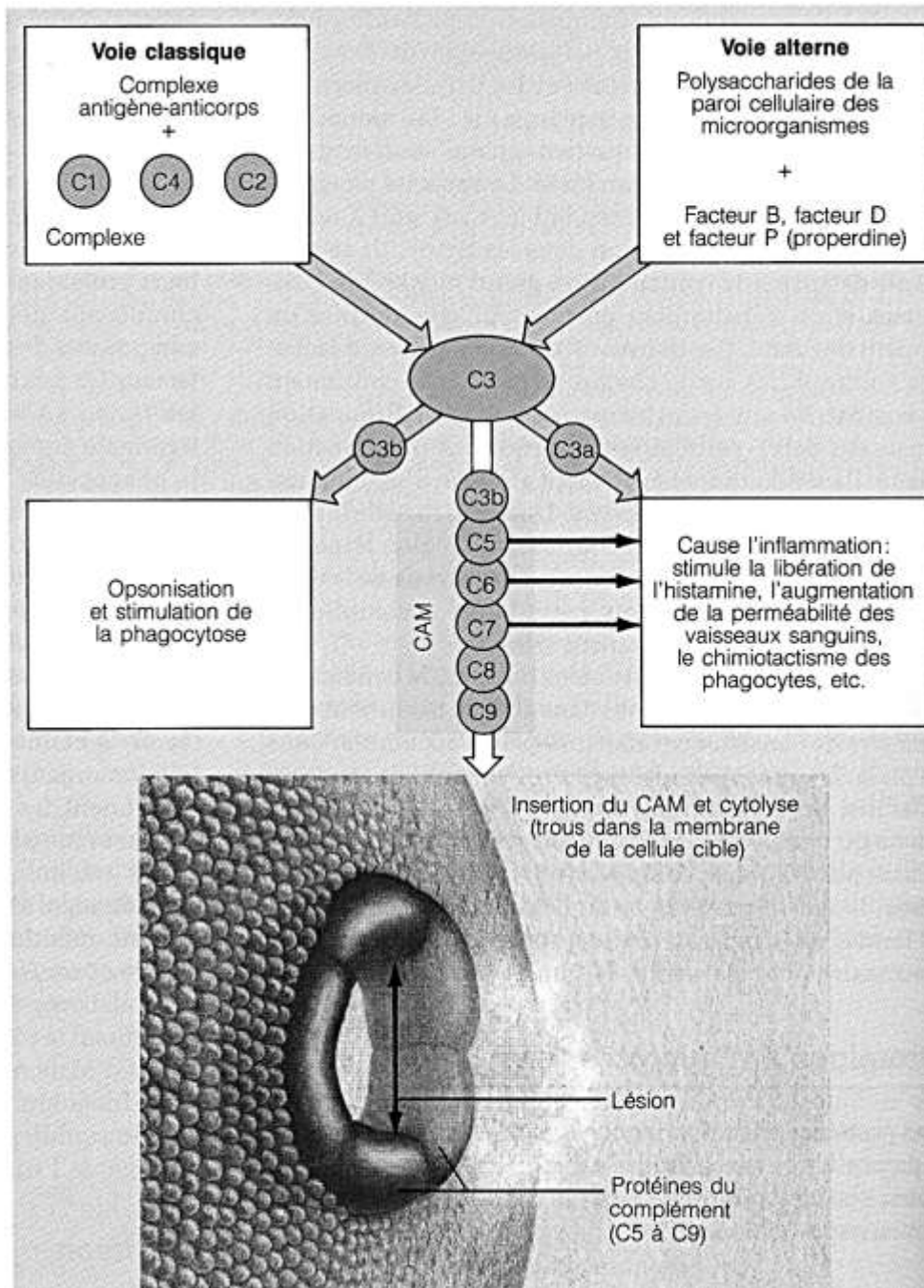
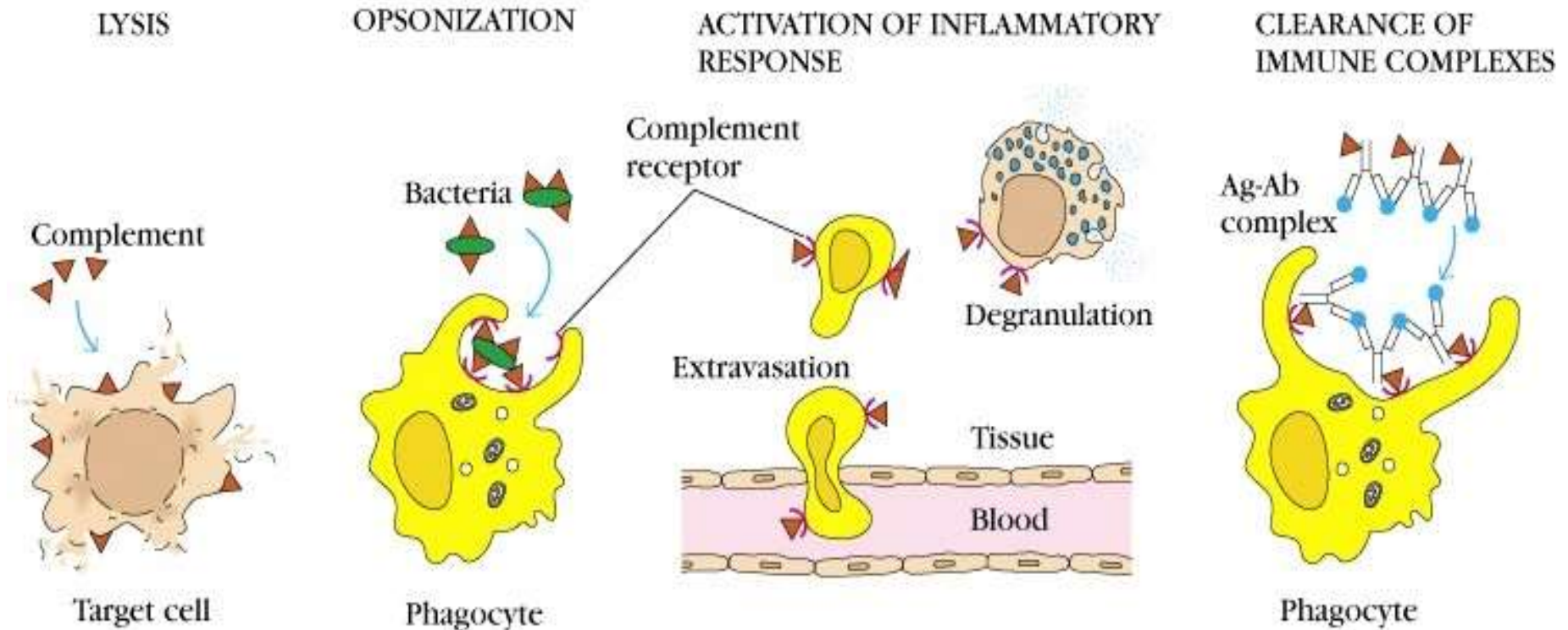


Figure 22.4 Phases d'activation des facteurs du complément et leurs résultats. Le facteur C3 du complément peut être activé soit par la voie classique soit par la voie alterne. L'activation de la voie classique, avec comme médiateurs onze protéines complémentaires désignées C1 à C9 (le complexe C1 est 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

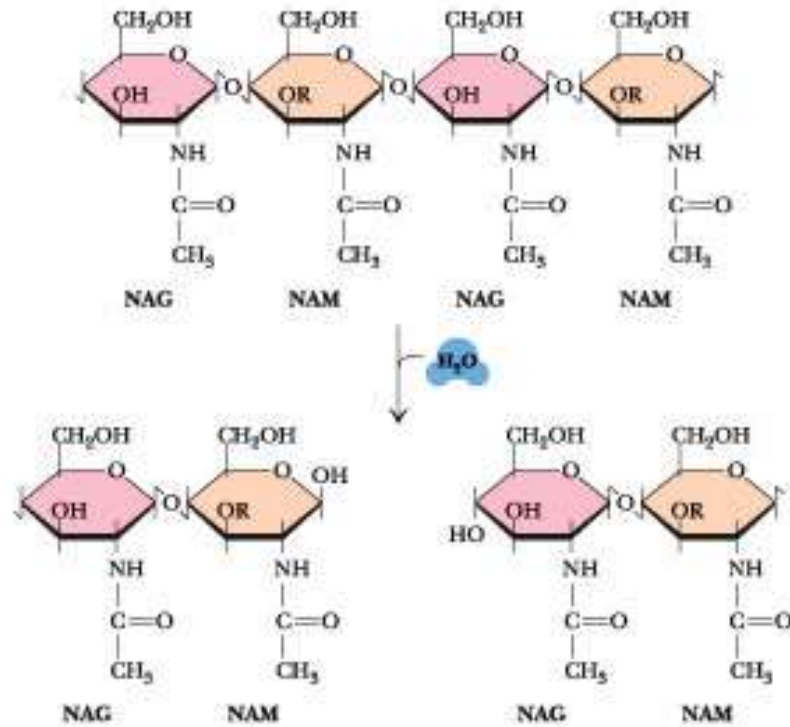
La **protéine C réactive** (abrégée **CRP**, de l'anglais *C-reactive protein*) est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie, qui joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci.

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



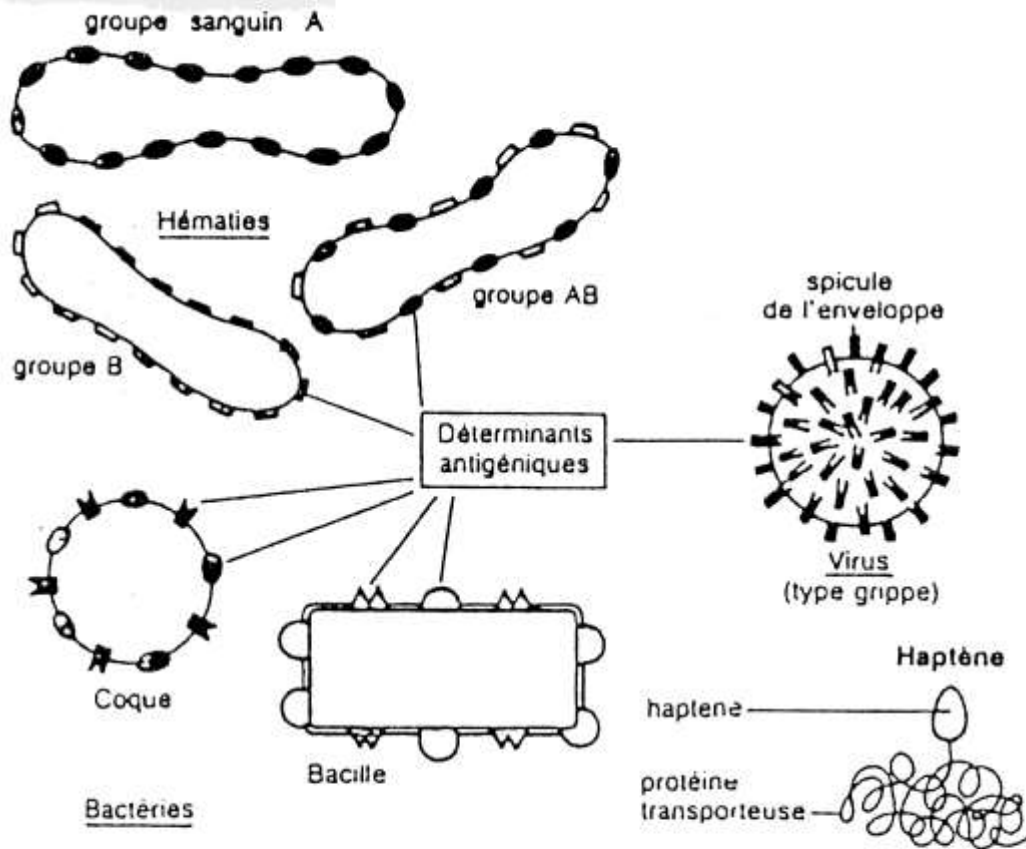
7) Fièvre

Tableau 22.1 Résumé des défenses non spécifiques de l'organisme

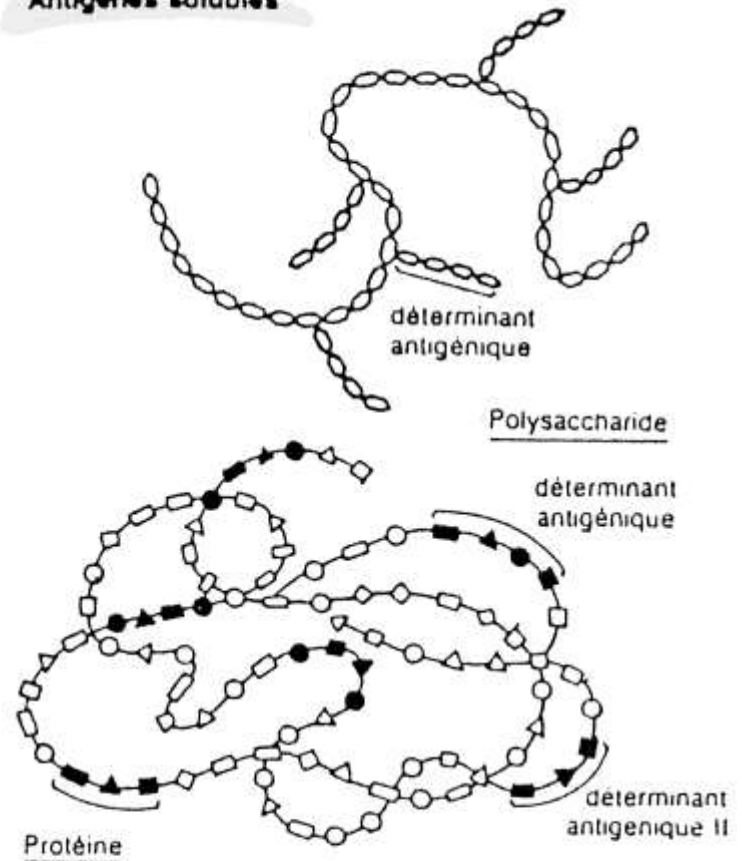
Catégorie/éléments associés	Mécanisme de protection
Barrières superficielles: la peau et les muqueuses	
Épiderme de la peau intacte	Forme une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes et d'autres substances nocives dans l'organisme
• Acidité de la peau	Les sécrétions de la peau (sueur et sébum) rendent la surface de l'épiderme acide, ce qui inhibe la croissance des bactéries; le sébum contient aussi des agents chimiques bactéricides
• Kératine	Assure la résistance contre les acides, les alcalis et les enzymes bactériennes
Muqueuses intactes	Forment une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes
• Mucus	Emprisonne les microorganismes dans les voies respiratoires et digestives
• Poils des narines	Filtrent et emprisonnent les microorganismes dans les narines
• Cils	Font remonter le mucus chargé de débris vers la partie supérieure des voies respiratoires
• Suc gastrique	Contient de l'acide chlorhydrique concentré et des enzymes qui hydrolysent les protéines et détruisent les agents pathogènes dans l'estomac
• Acidité de la muqueuse vaginale	Inhibe la croissance des bactéries et des champignons dans les voies génitales de la femme
• Sécrétion lacrymale (larmes); salive	Lubrifiant et nettoient constamment les yeux (larmes) et la cavité orale (salive); contiennent le lysozyme, une enzyme qui détruit les microorganismes
• Urine	Le pH normalement acide inhibe la croissance bactérienne; nettoie les voies urinaires inférieures lorsqu'elle est éliminée de l'organisme
Défenses cellulaires et chimiques non spécifiques	
Phagocytes	Ingèrent et détruisent les agents pathogènes qui percent les barrières superficielles; les macrophages contribuent aussi à la réaction immunitaire
Cellules tueuses naturelles (NK)	Attaquent directement les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses et provoquent leur lyse; leur action ne repose pas sur la reconnaissance d'un antigène spécifique
Réaction inflammatoire	Empêche les agents nocifs de se propager aux tissus adjacents, élimine les agents pathogènes et les cellules mortes, et permet la réparation des tissus; les médiateurs chimiques libérés attirent les phagocytes (et les cellules immunocompétentes) au siège de la lésion
Protéines antimicrobiennes	Protéines que libèrent les cellules infectées par des virus et qui protègent les cellules des tissus non infectés de l'envahissement par des virus; stimulent le système immunitaire
• Interférons	
• Système du complément	Provoque la lyse des microorganismes, favorise la phagocytose par opsonisation et intensifie la réaction inflammatoire
Fièvre	Réaction systémique déclenchée par des substances pyrogènes; la température corporelle élevée inhibe la multiplication microbienne et favorise le processus de réparation de l'organisme

Rappel nature Ag : particulaire ou soluble

Antigènes particuliers

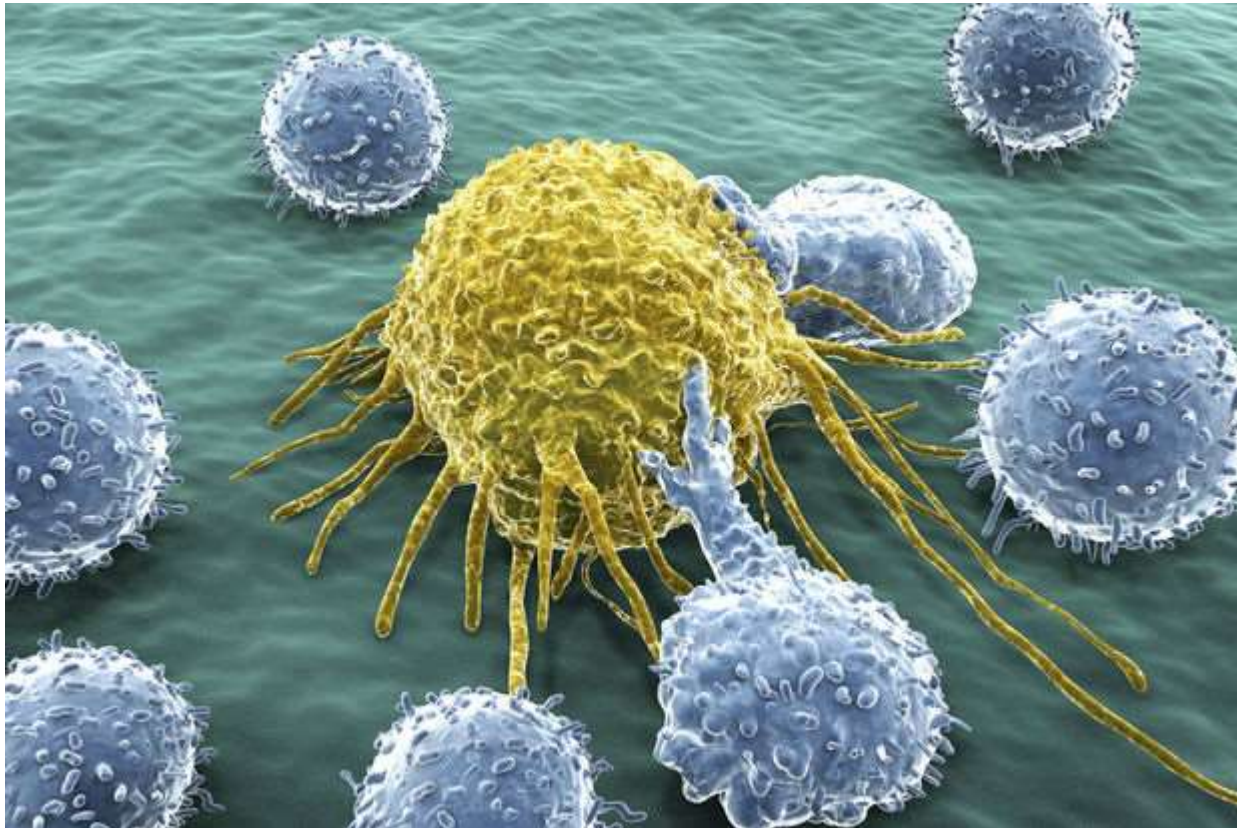


Antigènes solubles

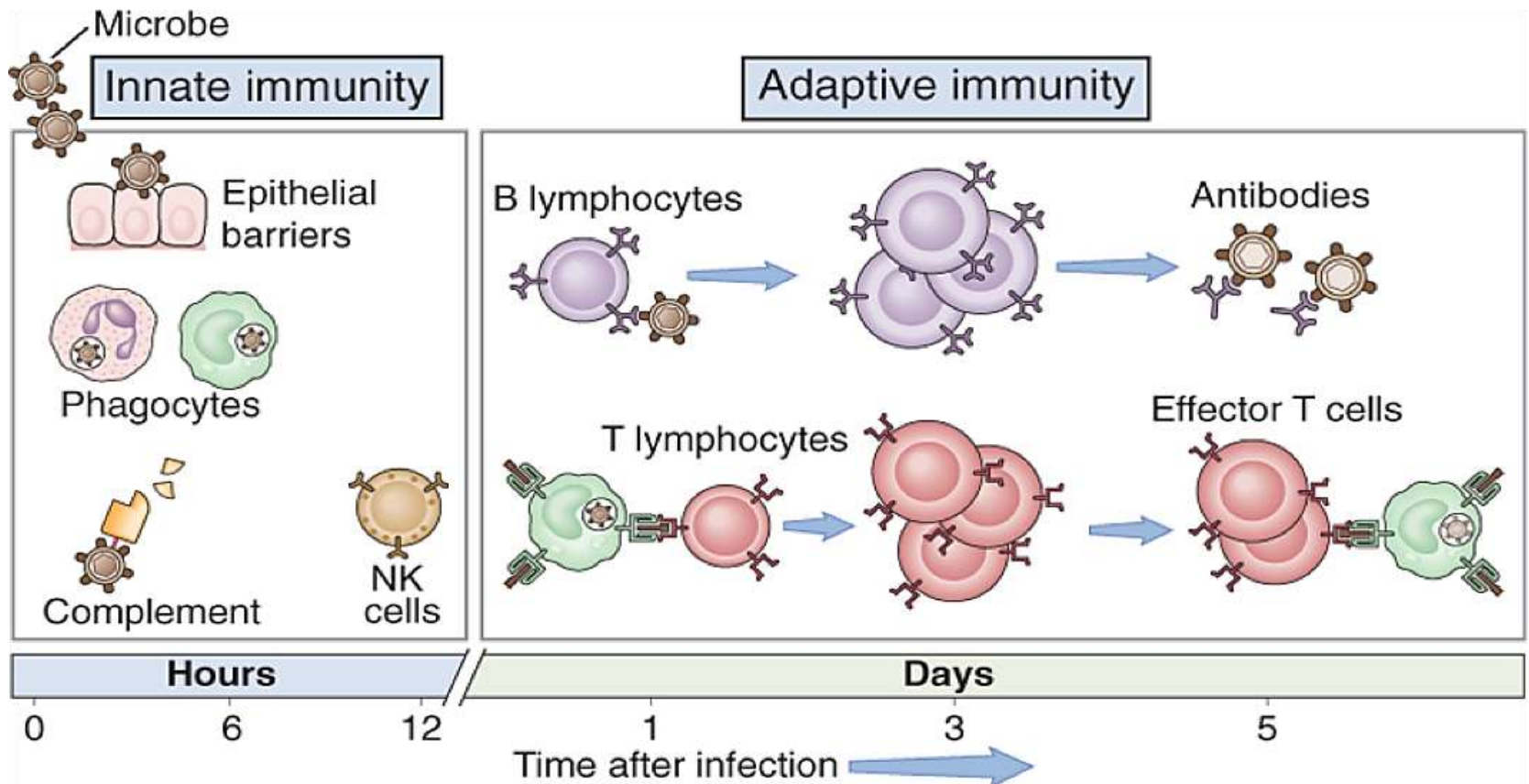


Les différents types d'antigènes. Le caractère antigénique d'un élément figuré (antigène particulaire) est le résultat de l'association d'antigènes non figurés (ou solubles) disposés le plus souvent à sa surface. Dans les 2 cas, les déterminants antigéniques assurent la spécificité de l'antigène, c'est-à-dire 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.

IMMUNITE SPECIFIQUE



Doc 20 : 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

Doc

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

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

Cellules effectrices

Cellules effectrices
plus nombreuses et
plus efficaces

Cellules mémoires
plus nombreuses et plus
efficaces

**REPONSE
SECONDAIRE**

IMMUNITE SPECIFIQUE

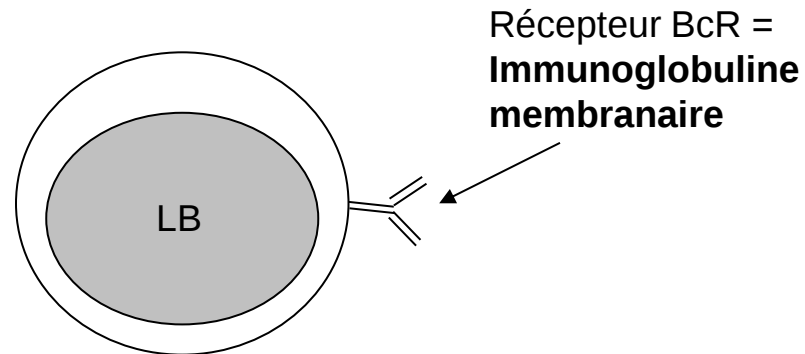
- **DEUX TYPES D'IMMUNITE SPECIFIQUE**

- **Immunité à médiation humorale :**

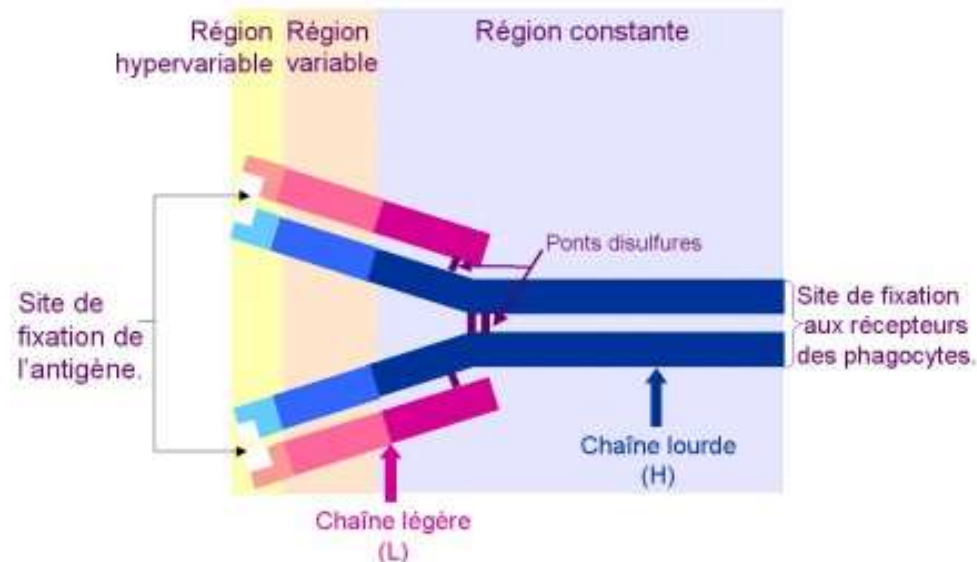
- Assurée par les ANTICORPS circulant dans le sang et la lymphe.
 - Les anticorps se fixent principalement aux bactéries, aux toxines, aux virus.
 - Les anticorps sont produits par les LYMPHOCYTES B

Immunité à médiation humorale : Lymphocytes B et anticorps

Lymphocyte B :



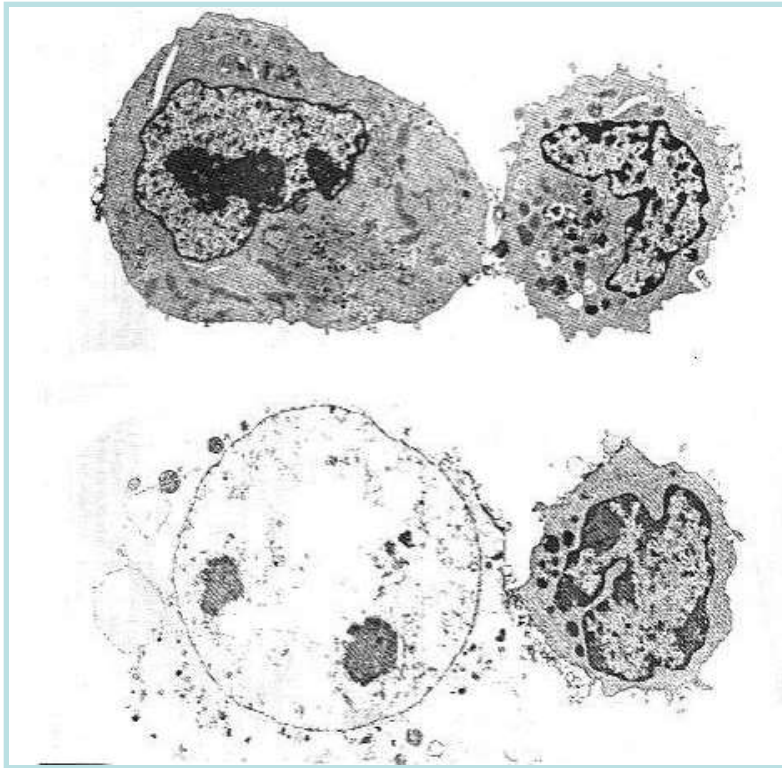
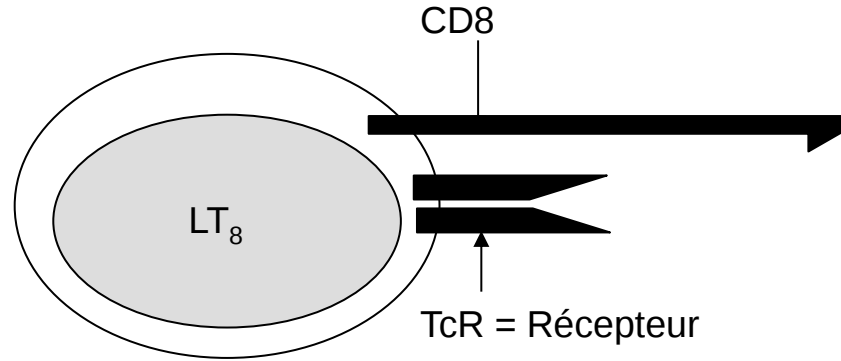
Immunoglobuline ou anticorps (structure identique sous forme libre ou membranaire) :



IMMUNITE SPECIFIQUE

- **QUATRE GRANDES ETAPES** (SPECIFICITE, MÉMOIRE)
- **DEUX TYPES D'IMMUNITE SPECIFIQUE**
 - Immunité à médiation humorale
 - 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 cellulaire : Lymphocytes T cytotoxiques (T_c) ou T CD8 (T8)



IMMUNITE SPECIFIQUE

- QUATRE GRANDES ETAPES (SPECIFICITE, MÉMOIRE)

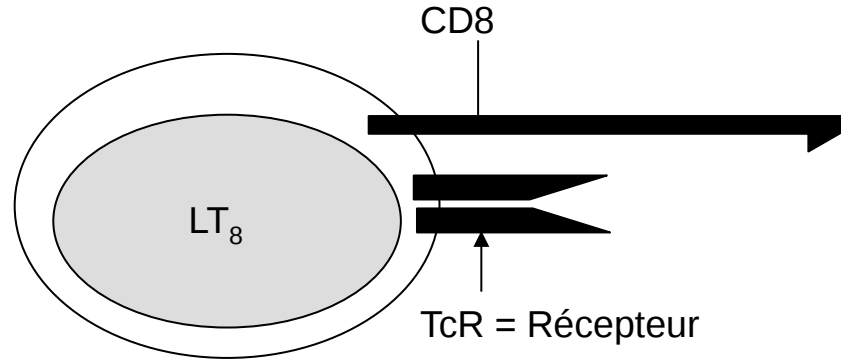
- DEUX TYPES D'IMMUNITE SPECIFIQUE

- Immunité à médiation humorale
- Immunité à médiation cellulaire

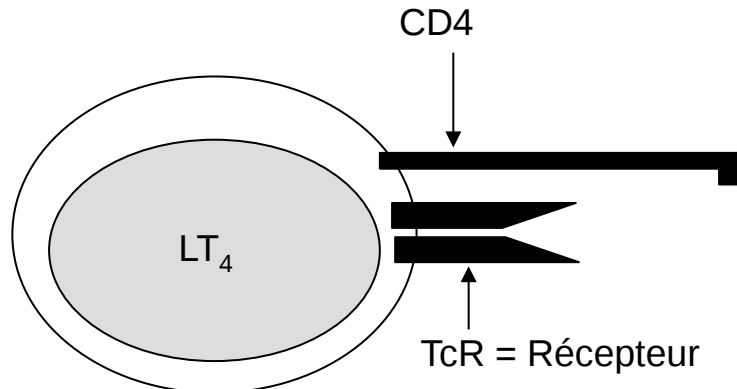


Chefs d'orchestre :
les **lymphocytes T**
auxiliaires

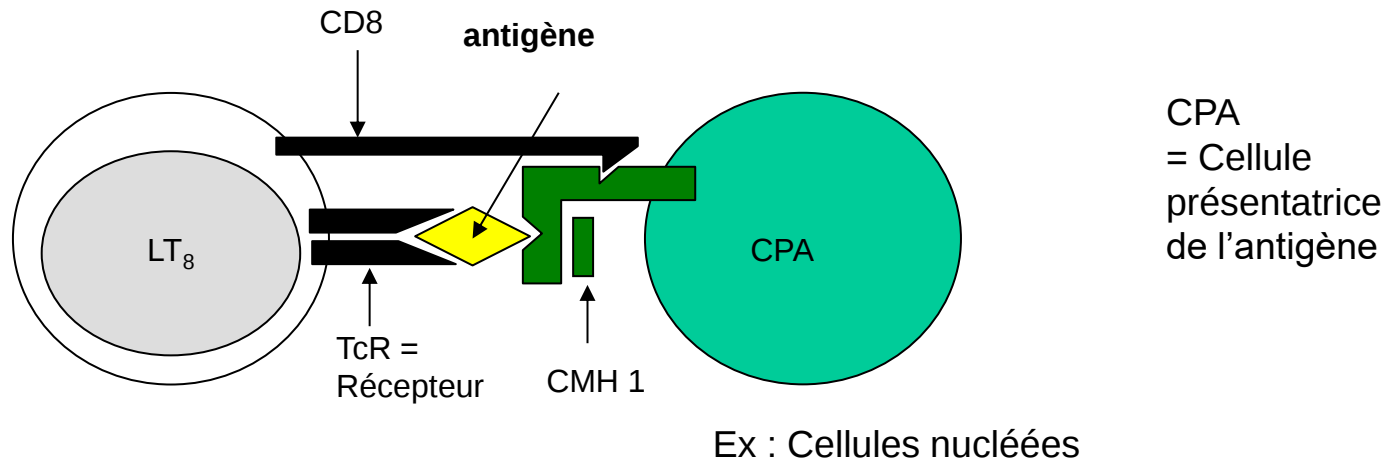
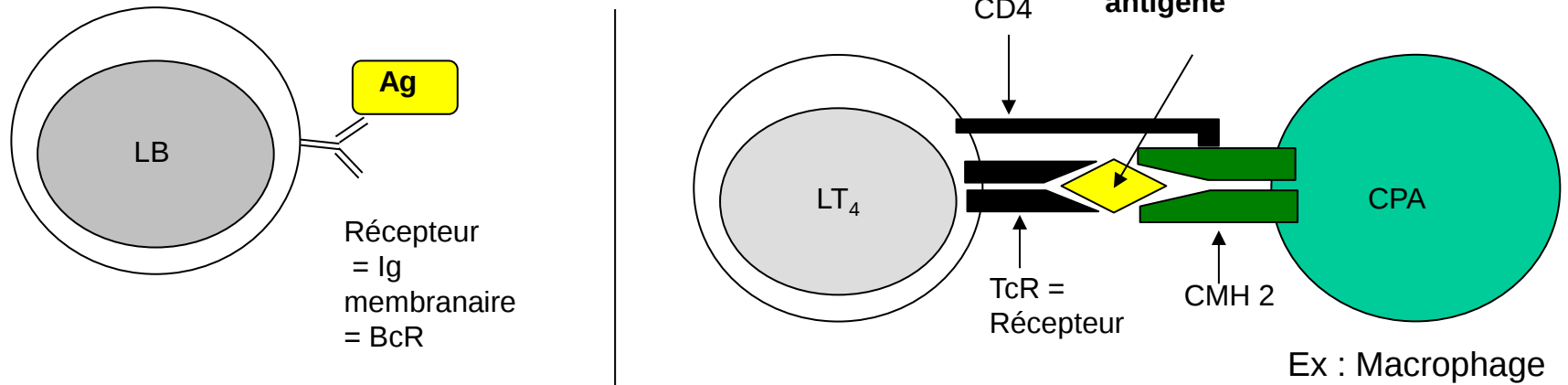
Immunité à médiation cellulaire : Lymphocytes T cytotoxiques (T_c) ou T CD8 (T8)



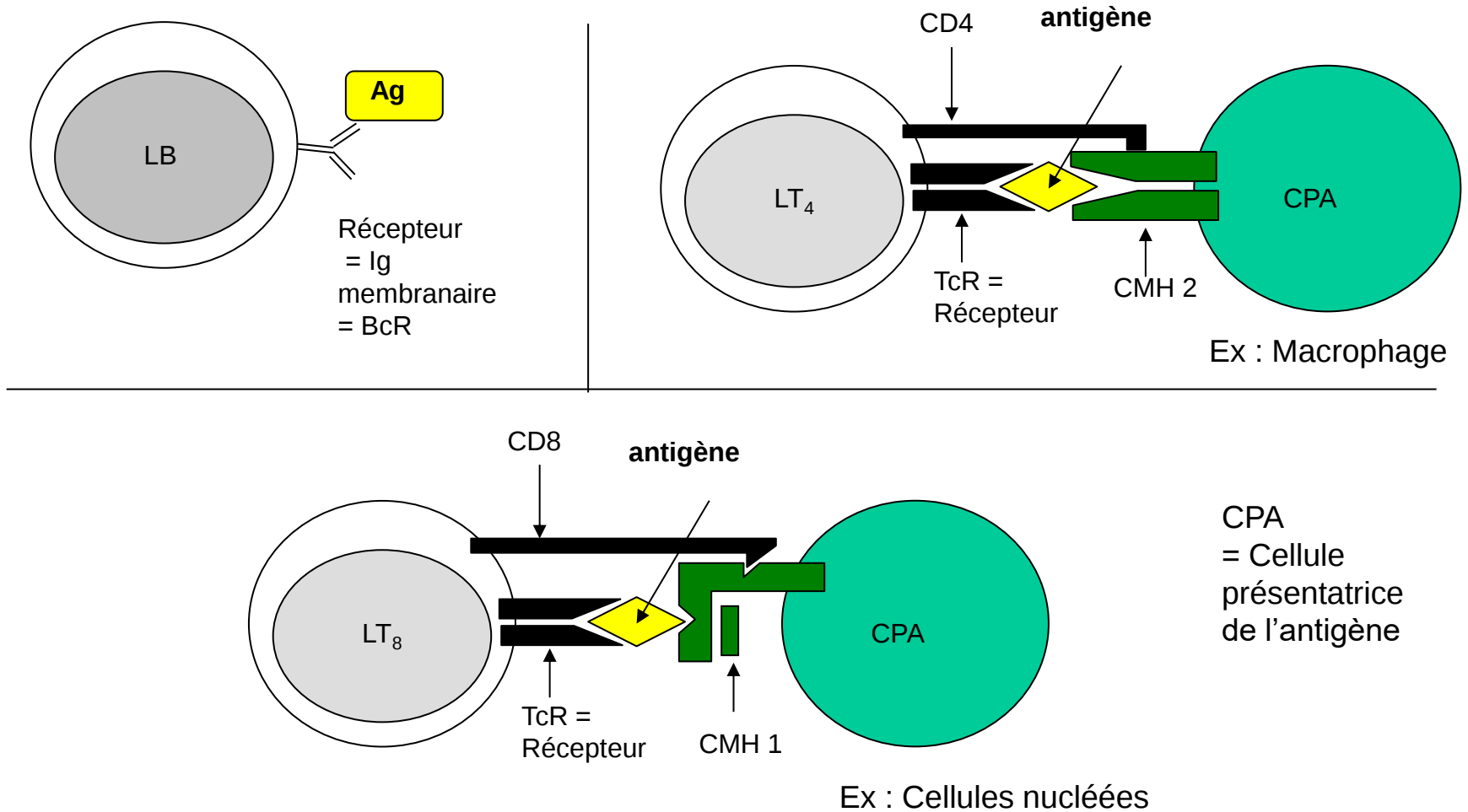
Les chefs d'orchestre de l'immunité spécifique : Lymphocytes T auxiliaires (T_a) ou T helper (T_h) T CD4 (T4)



La reconnaissance de l'antigène



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**

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 = Organes intervenant dans la production des lymphocytes.

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**
 - Organes lymphoïdes primaires (ou centraux)
 - Organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques)

Organes de l'immunité

1) Présentation:

- 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

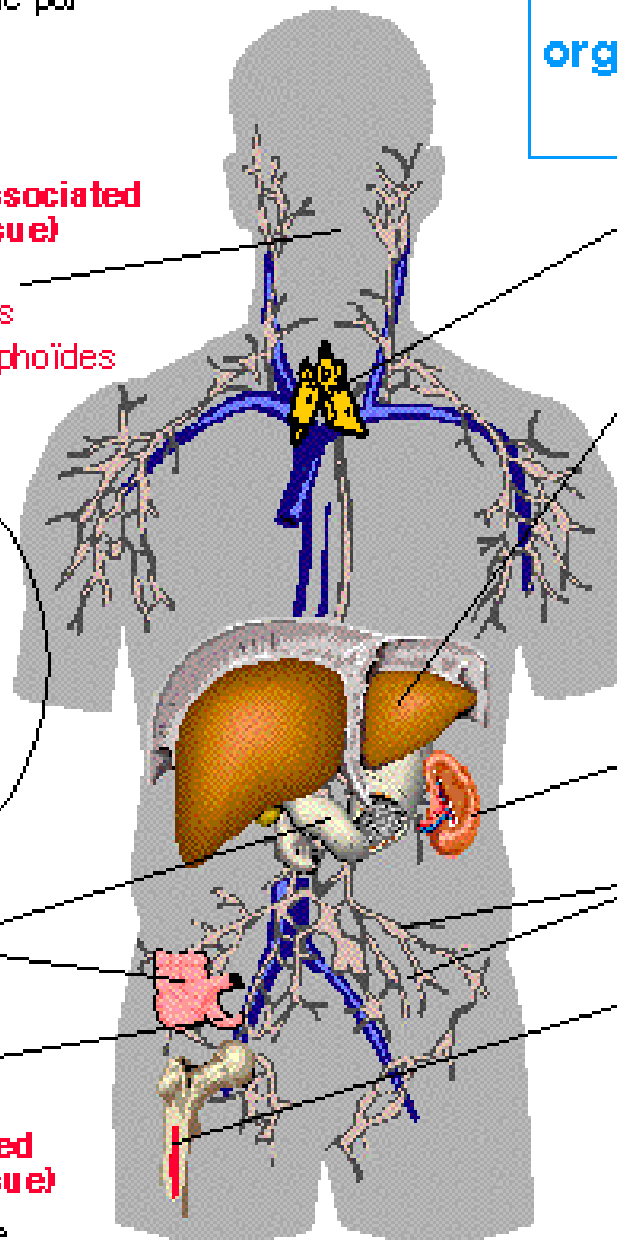
intestin
(plaques de
Peyer)

appendice

GALT
(gut associated
lymphoid tissue)

pénétration de l'antigène
par les voies digestives

organes
lymphoïdes
périphériques



➤ Organes lymphoïdes primaires ou centraux

- Lieu de formation des cellules immunitaires
- Lieu de maturation pour certaines (LB pour Bone marrow, LT pour Thymus)

➤ Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques

- Lieu de stockage des cellules immunitaires
- Point de rencontre privilégié avec l'Ag et lieu de déclenchement de la réponse immunitaire spécifique.

2) 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)

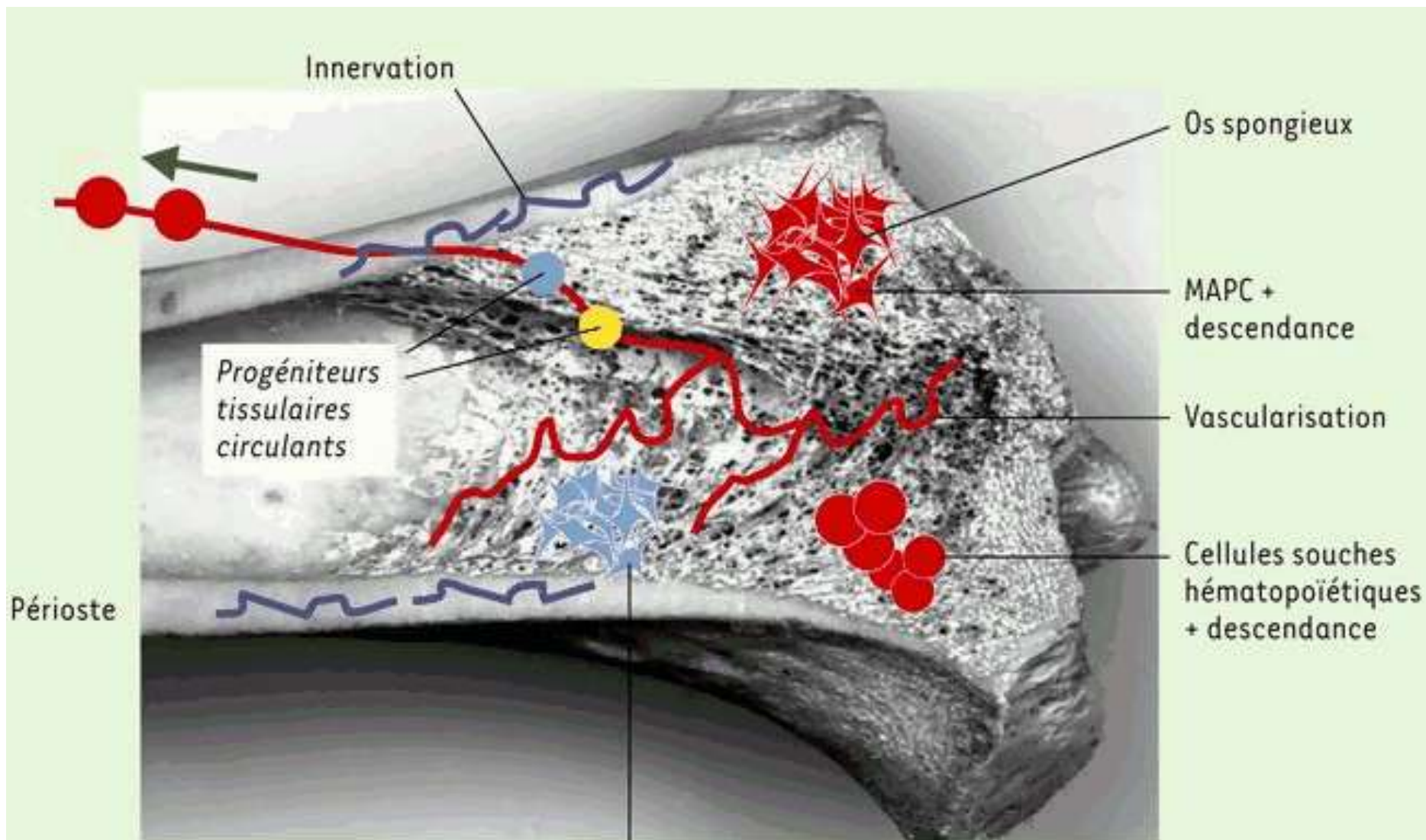
LB : dans **moelle osseuse**.

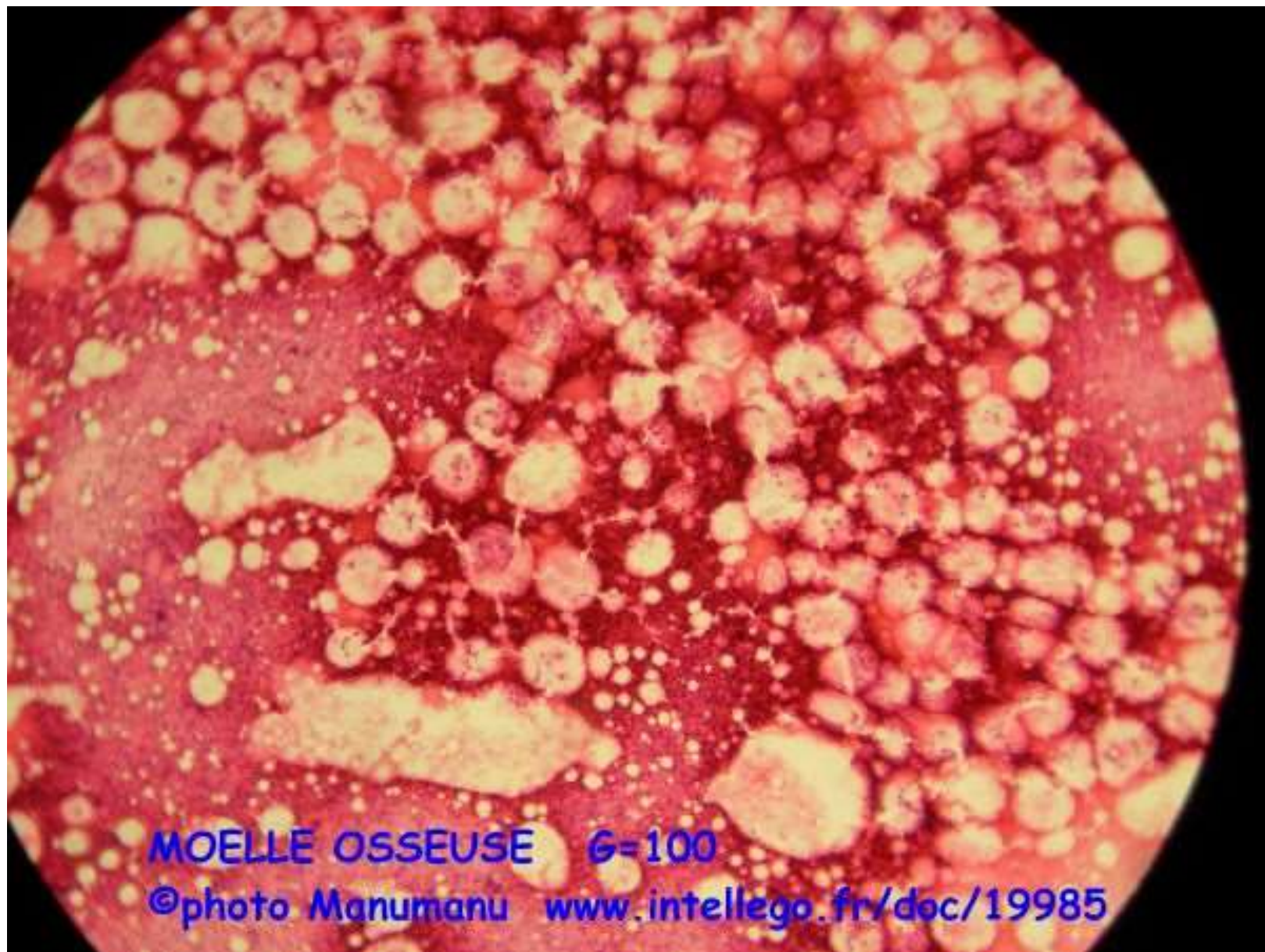
LT : dans **thymus** (après migration par voie sanguine).

- **Acquisition de la tolérance du soi**

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

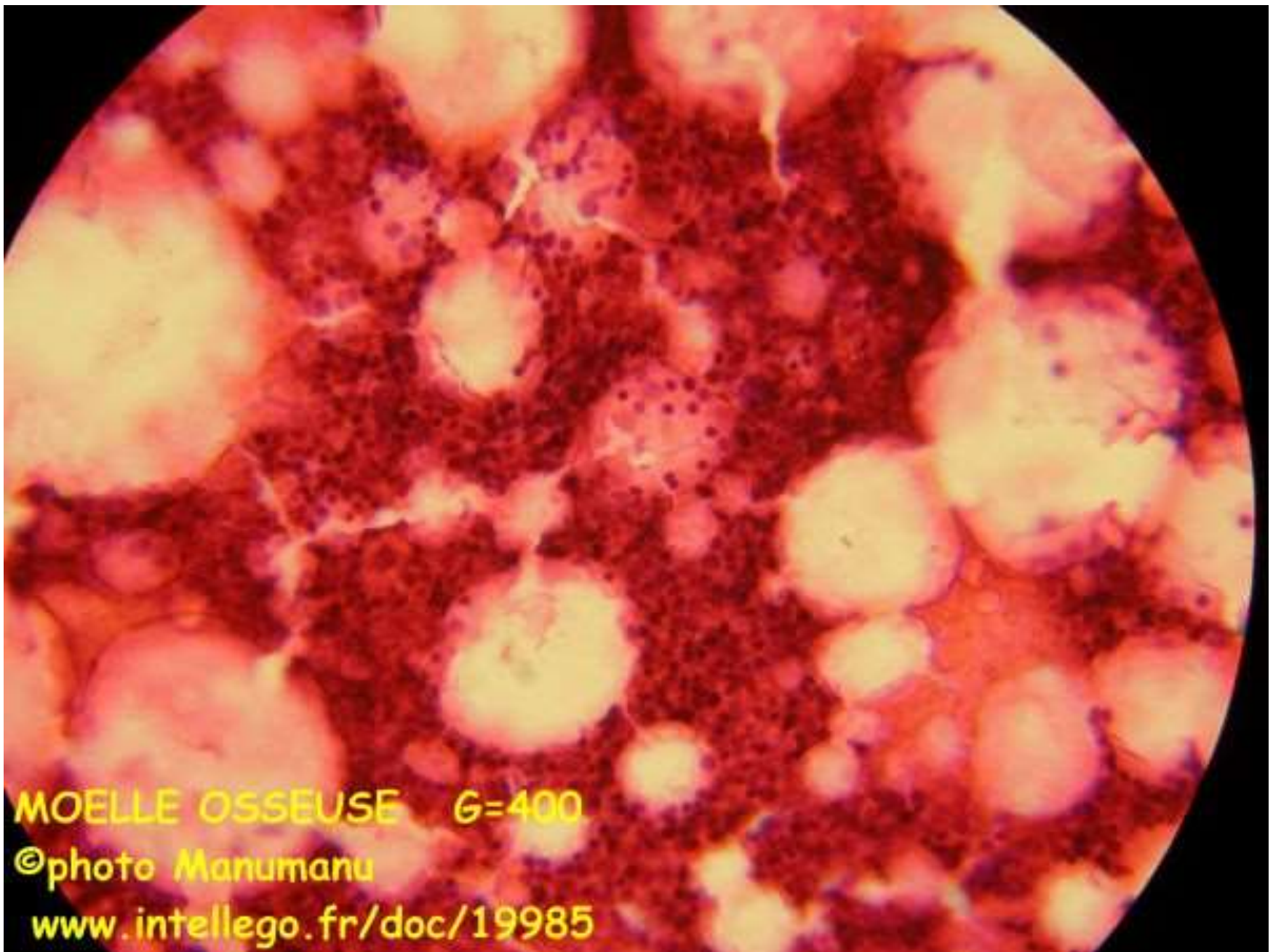
Bilan : Production au hasard d'une **grande variété de lymphocytes** spécifiques de nombreux antigènes, **sans les rencontrer**.





MOELLE OSSEUSE G=100

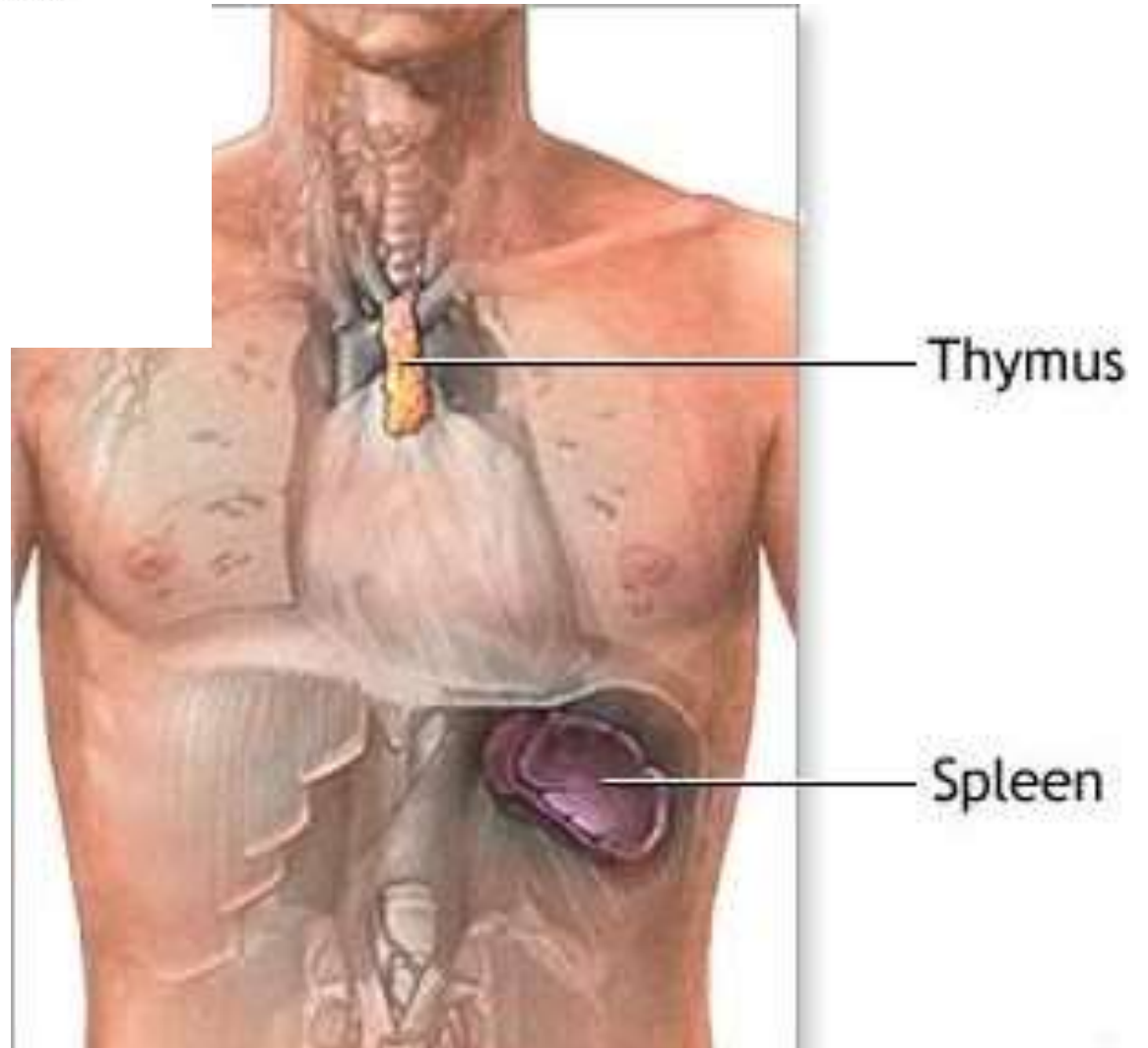
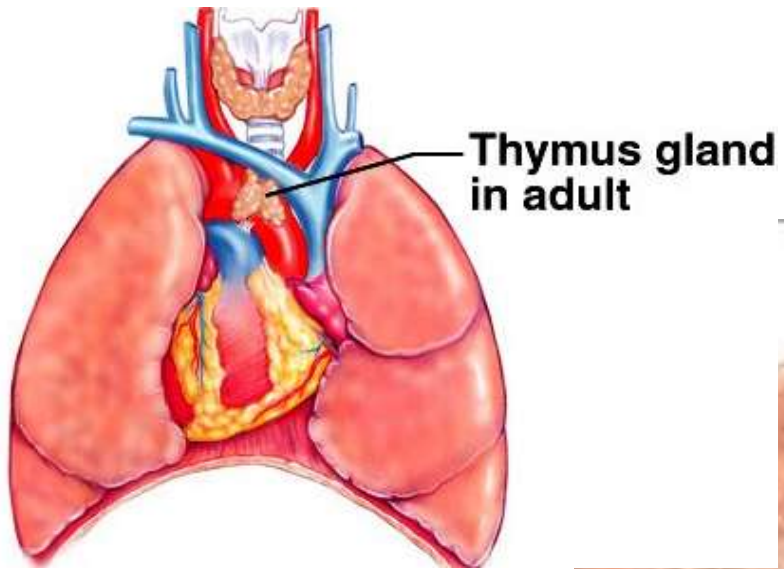
©photo Manumanu www.intellego.fr/doc/19985

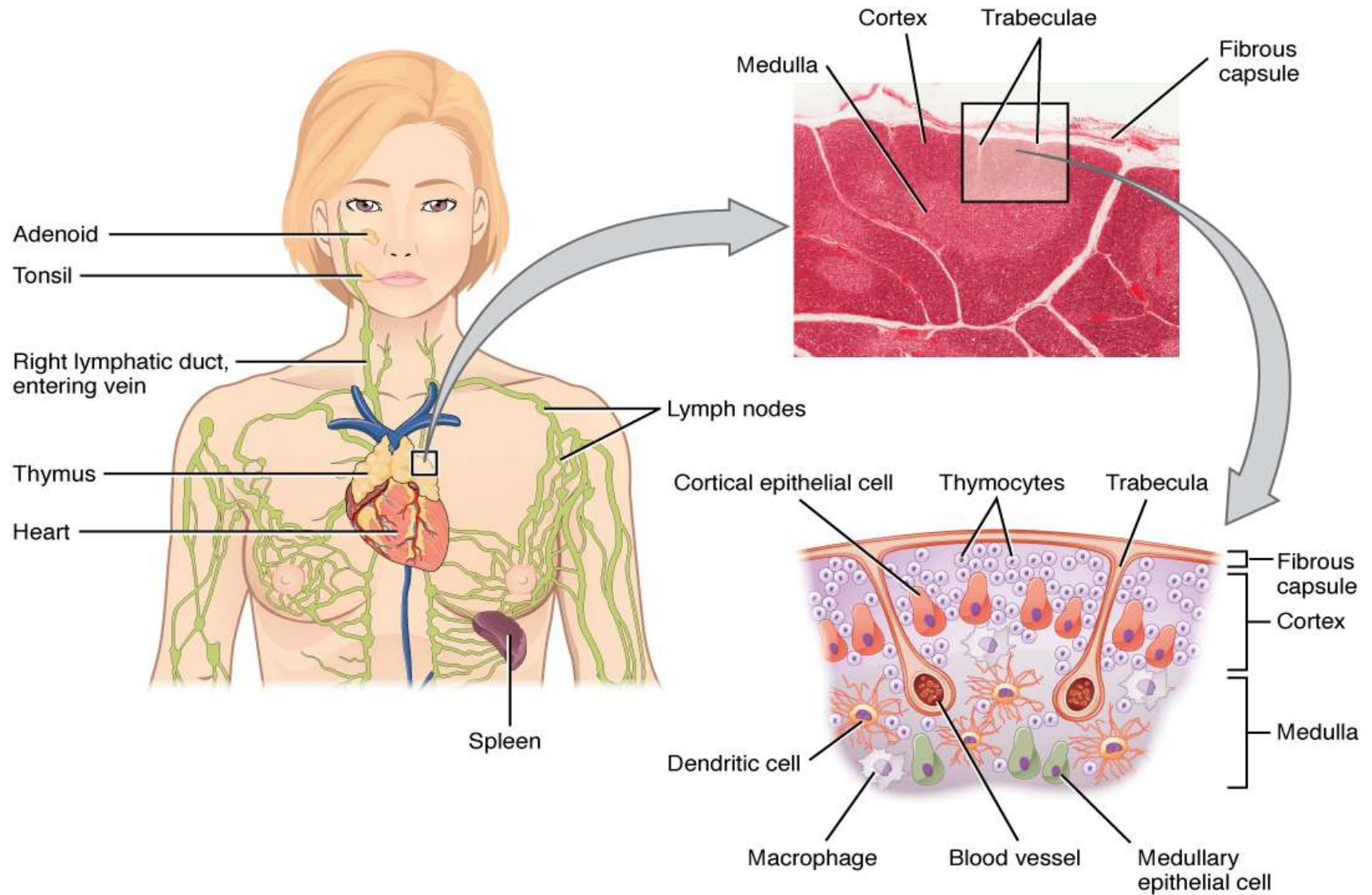


MOELLE OSSEUSE G=400

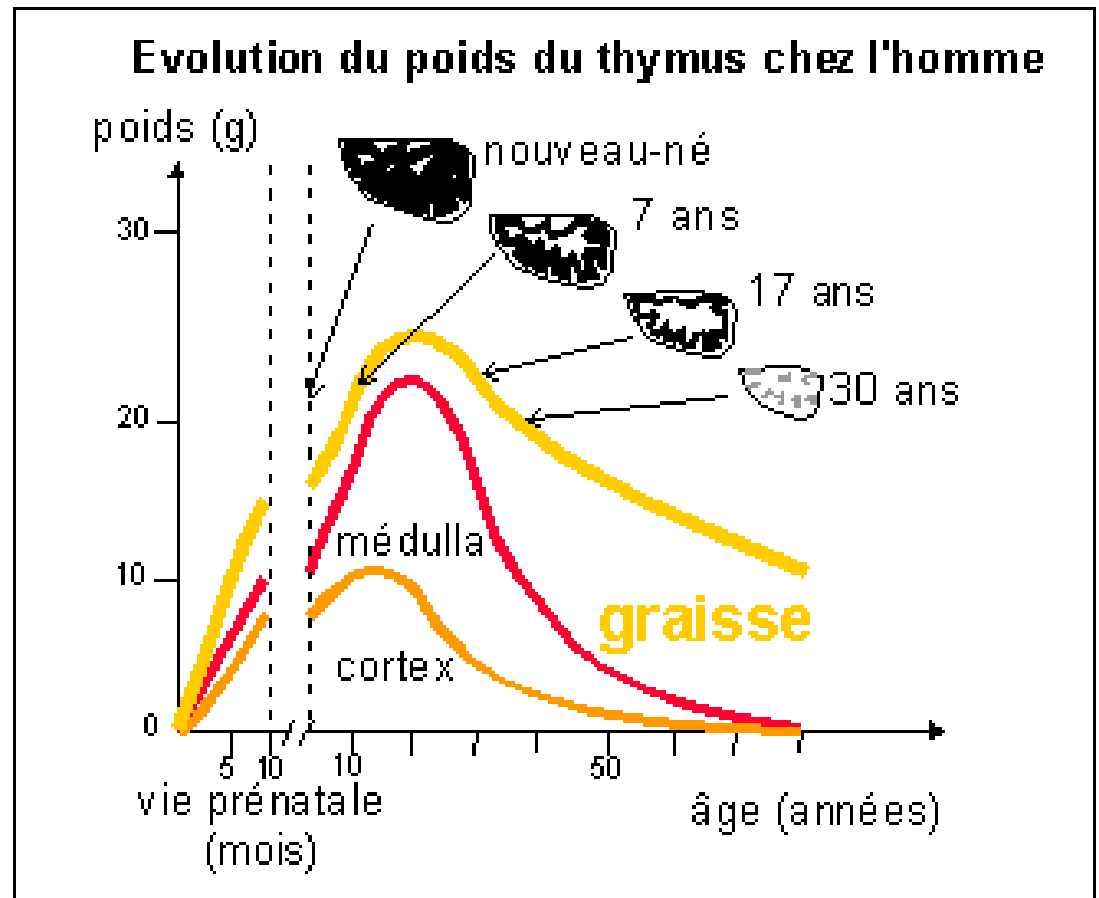
©photo Manumanu

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.

3) Organes lymphoïdes secondaires

- Lieux de stockage des cellules immunitaires

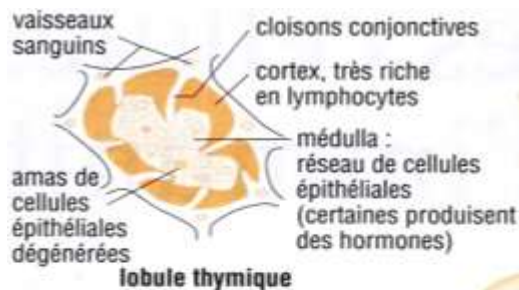
Après être devenus **immunocompétents**, les **lymphocytes se dispersent** dans les organes lymphoïdes secondaires.

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

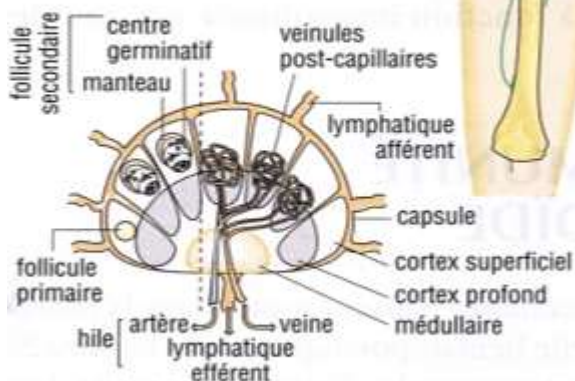
ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES

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...

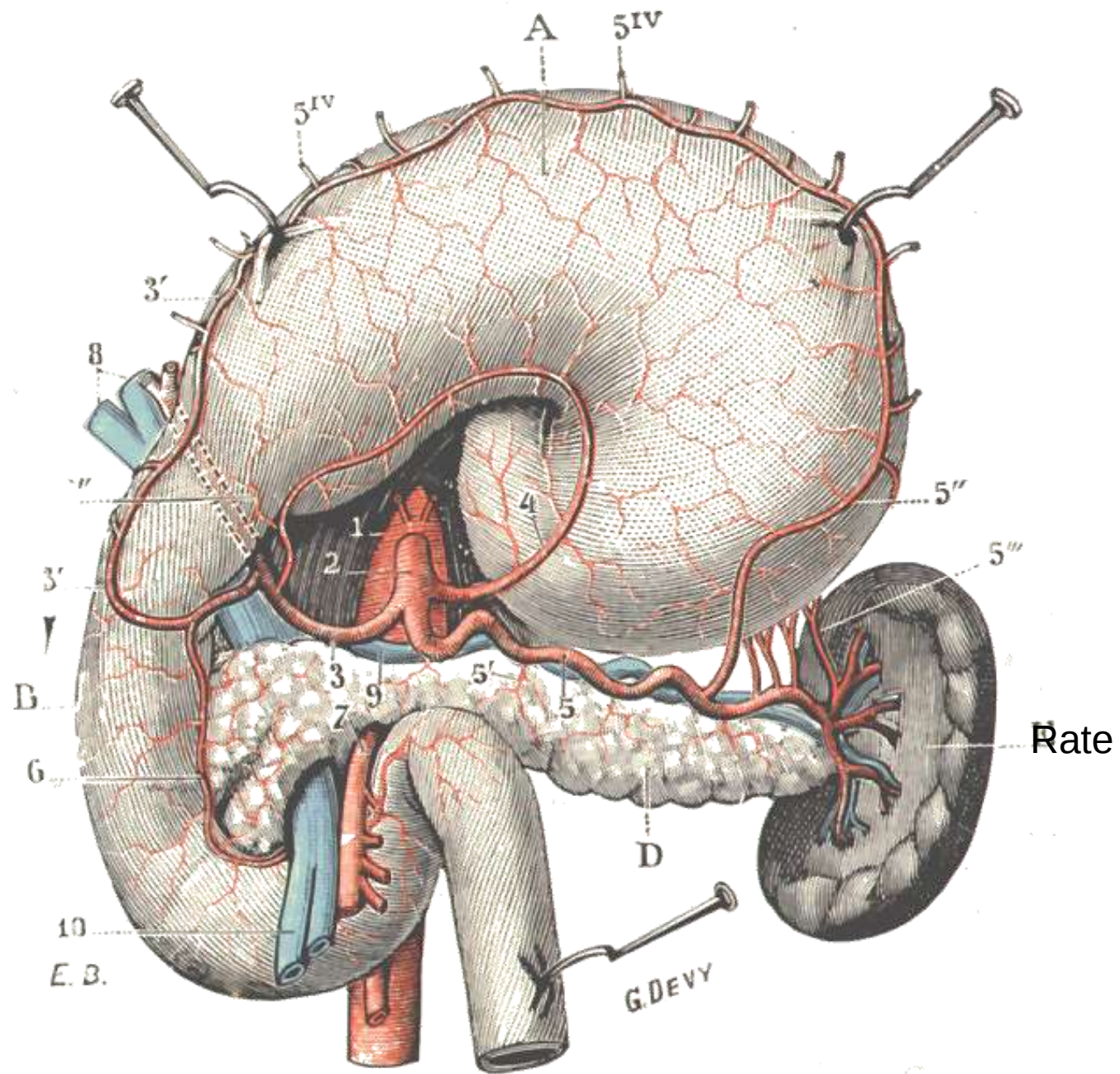
lobe de la rate

- 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.

Organes lymphoïdes secondaires

- Lieux de stockage des cellules immunitaires
- Lieux privilégiés de rencontre avec l'antigène
- Mise en place de la réponse immunitaire
 - Quatre étapes :
 - Sélection
 - Prolifération
 - Différenciation
 - Phase effectrice
 - Environnement favorable à cette mise en place
(rôle des coopérations cellulaires et des interleukines)

Bilan : Lieux privilégiés de **rencontre** des lymphocytes **avec les antigènes** et **mise en place de la réaction immunitaire**.





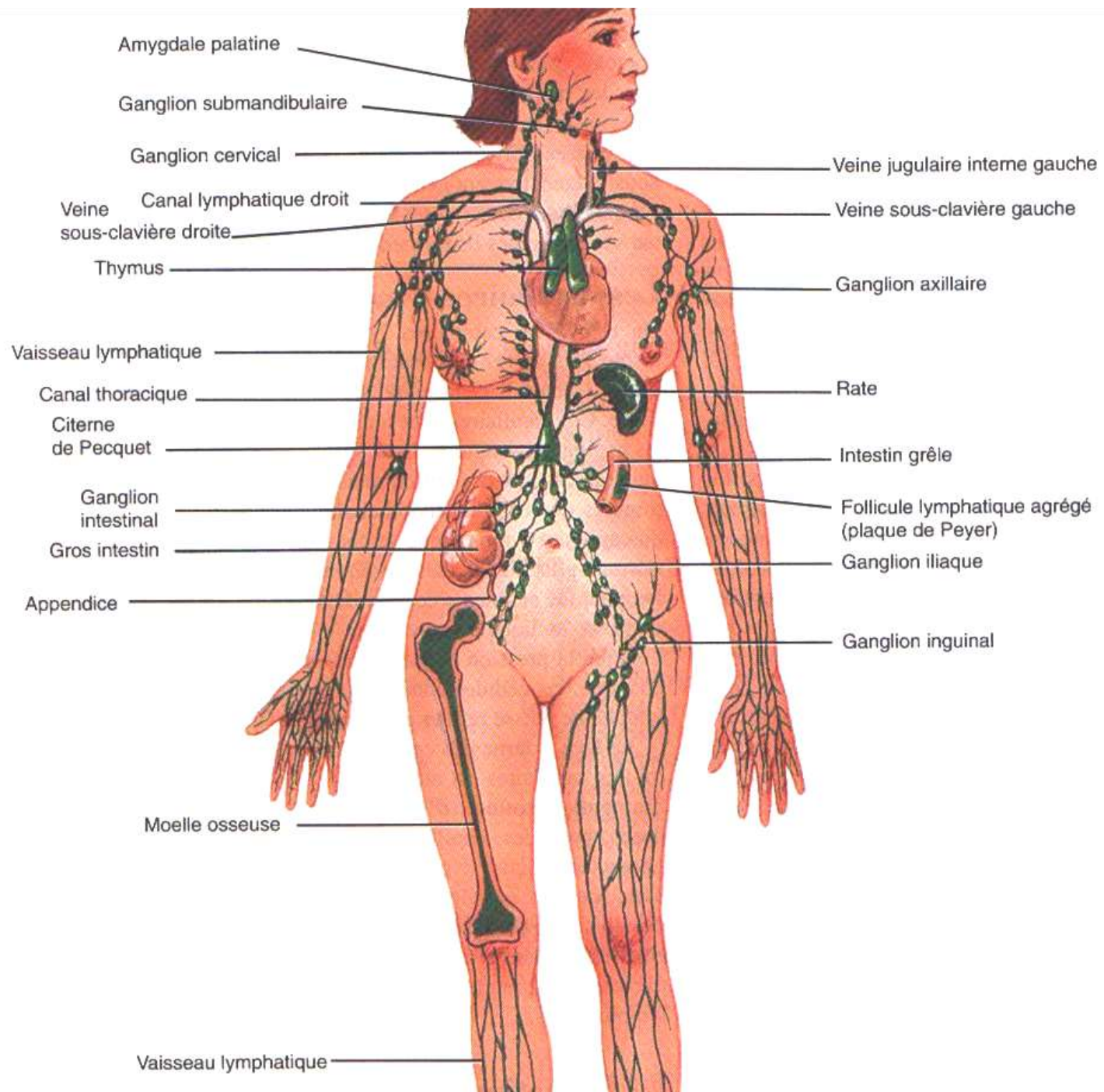
Plaque de Peyer, intestin



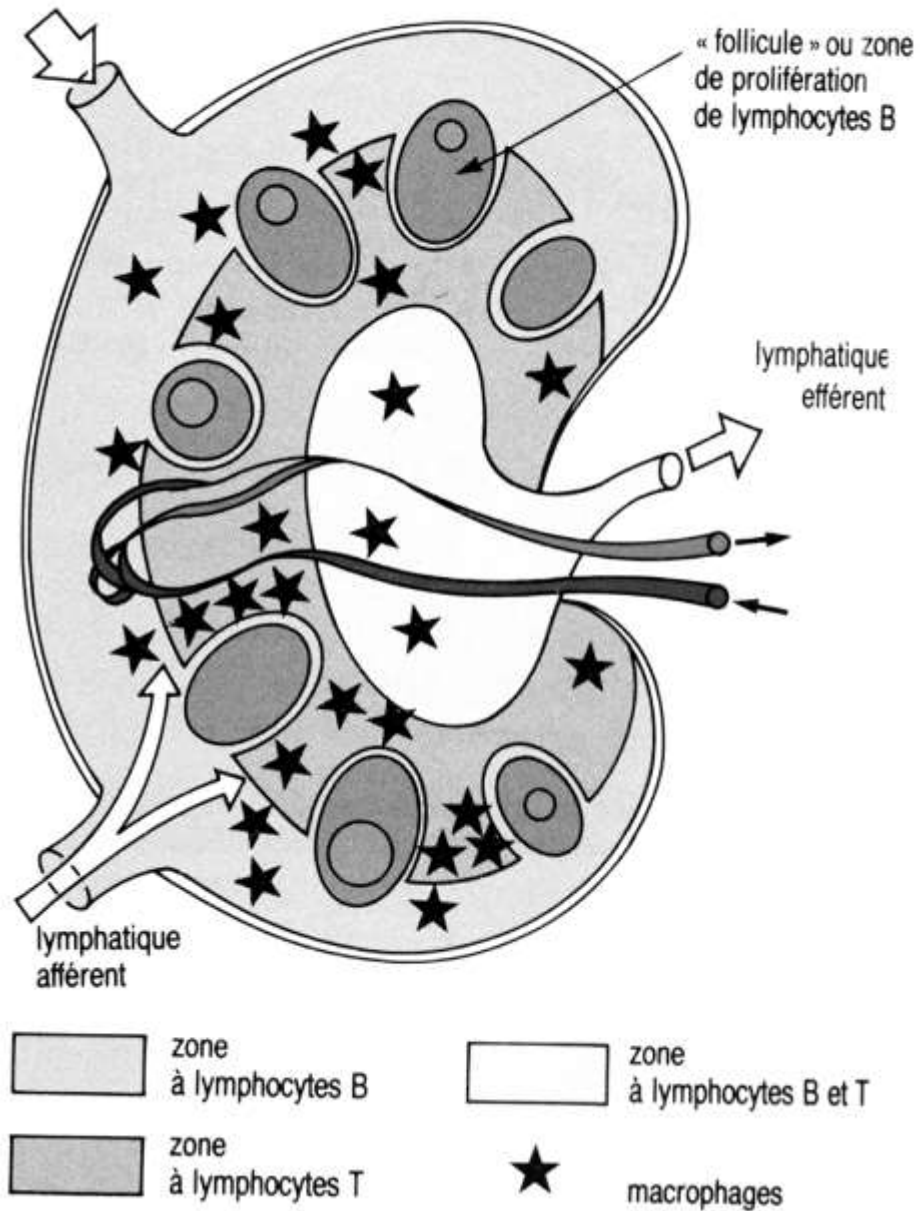
Amygdale, angine

végétations

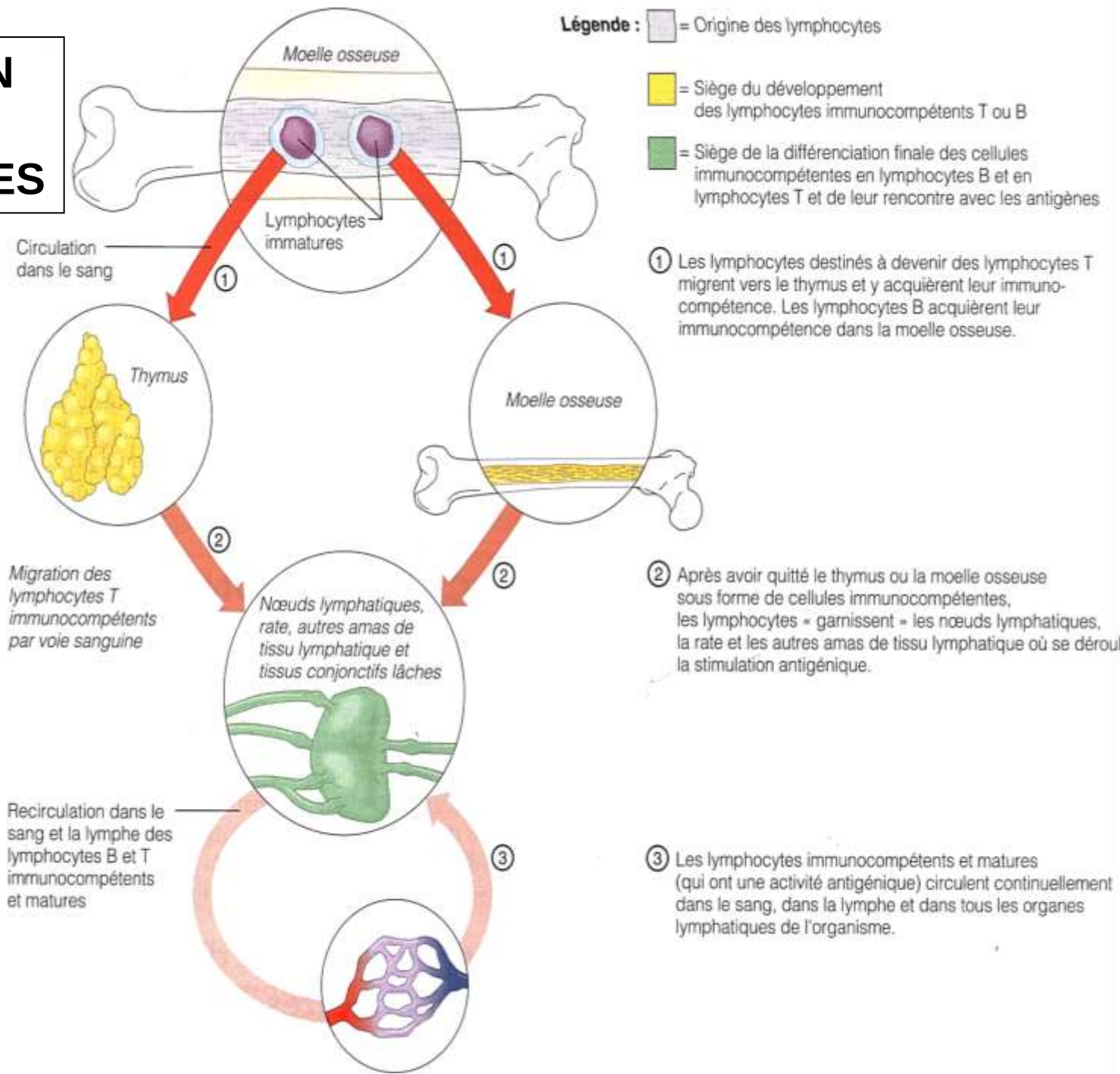




Coupe de ganglion lymphatique observée au microscope optique ($\times 8$) et dessin d'interprétation.

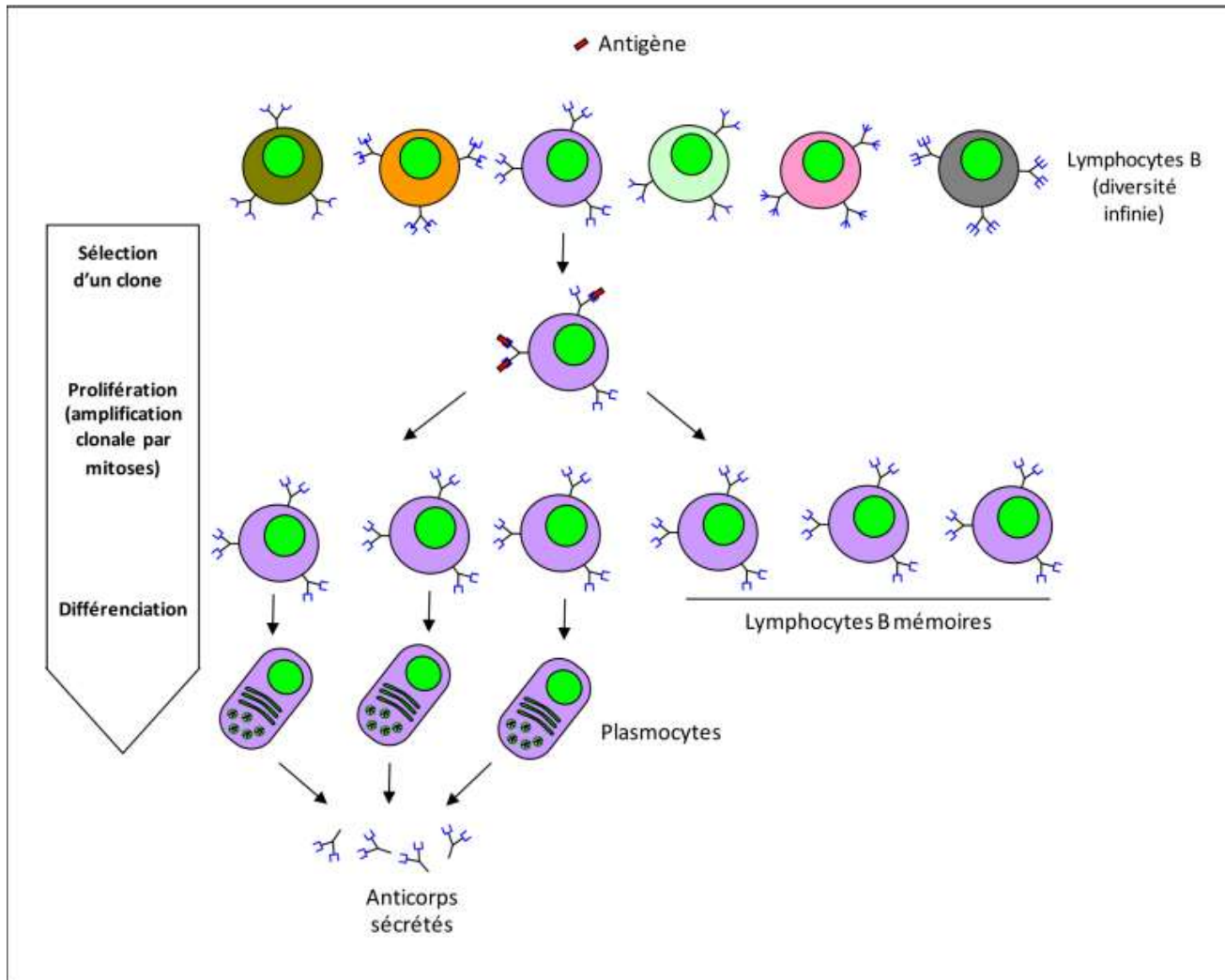


CIRCULATION DES LYMPHOCYTES



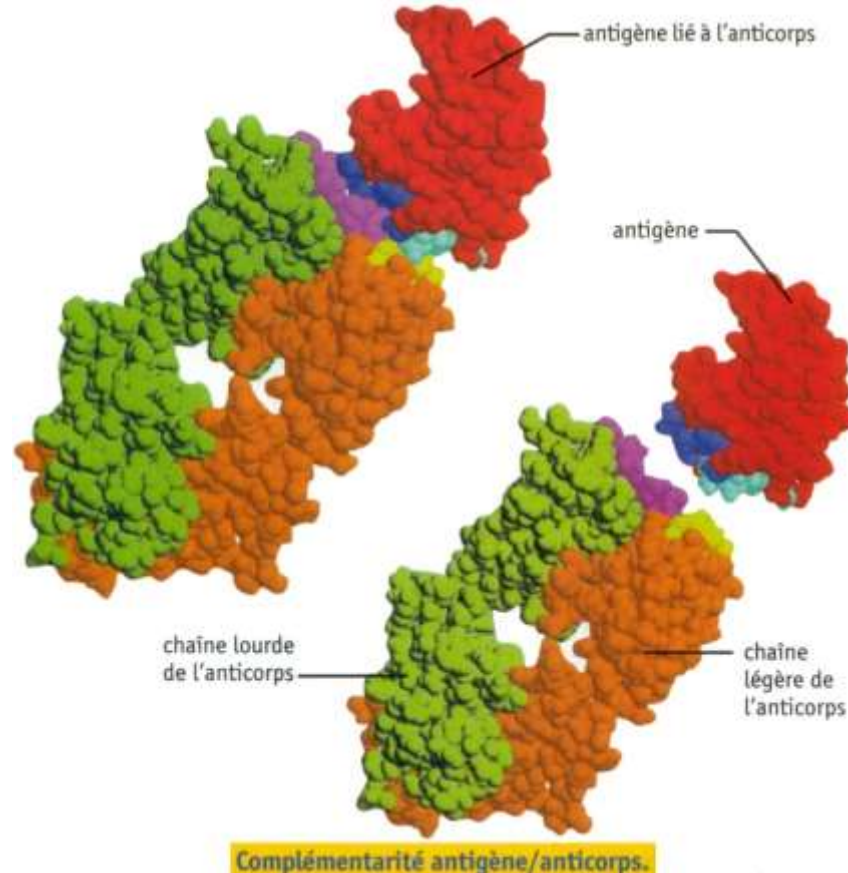
IMMUNITÉ

A MÉDIATION HUMORALE



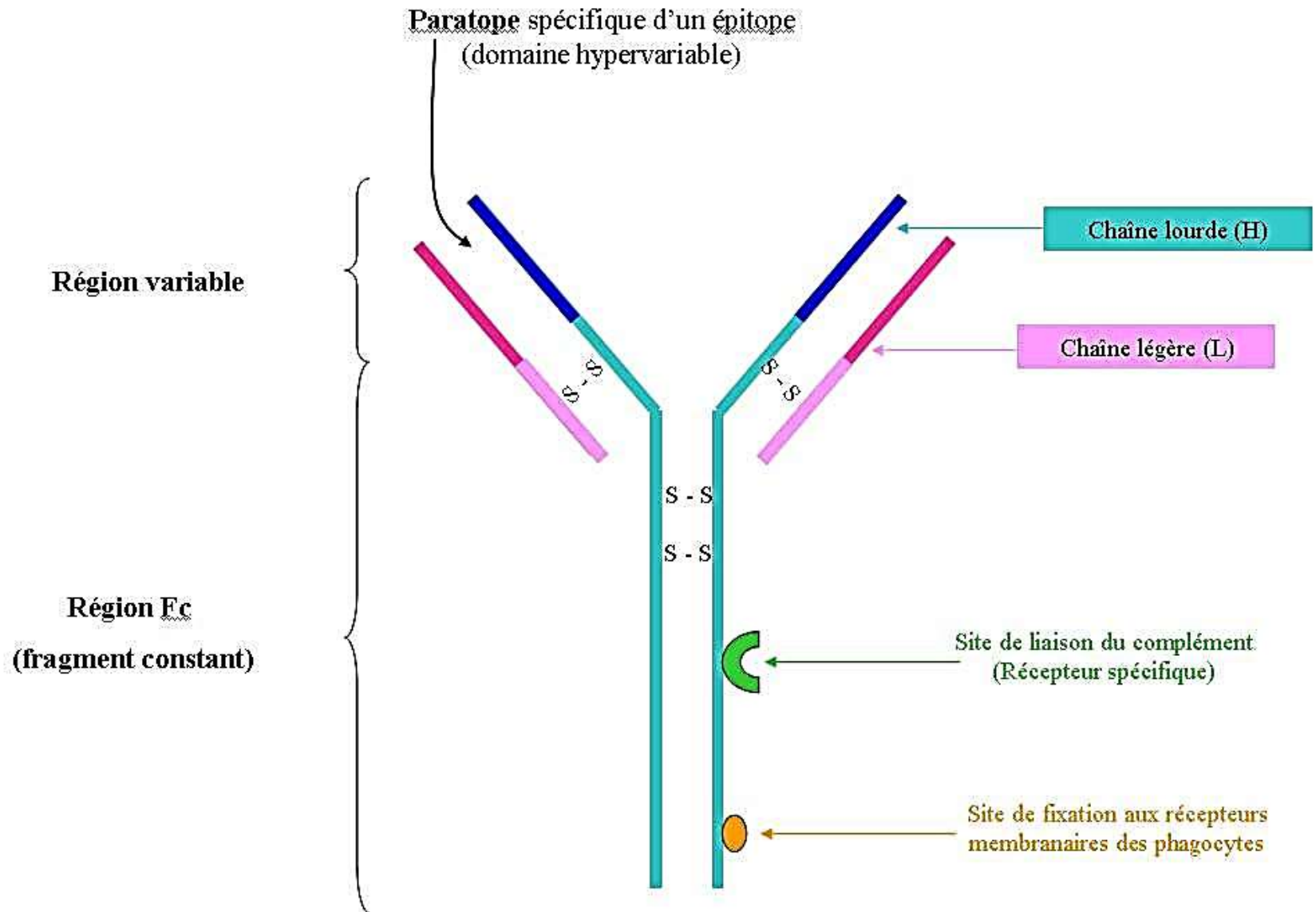
LES ANTICORPS

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

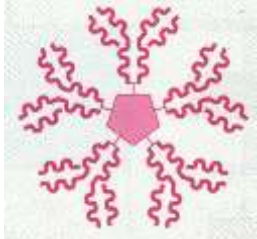
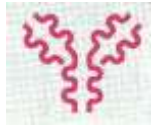
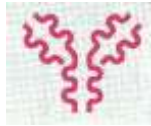
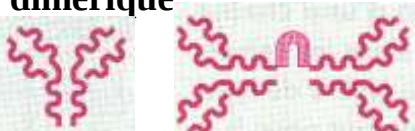


Structure des anticorps

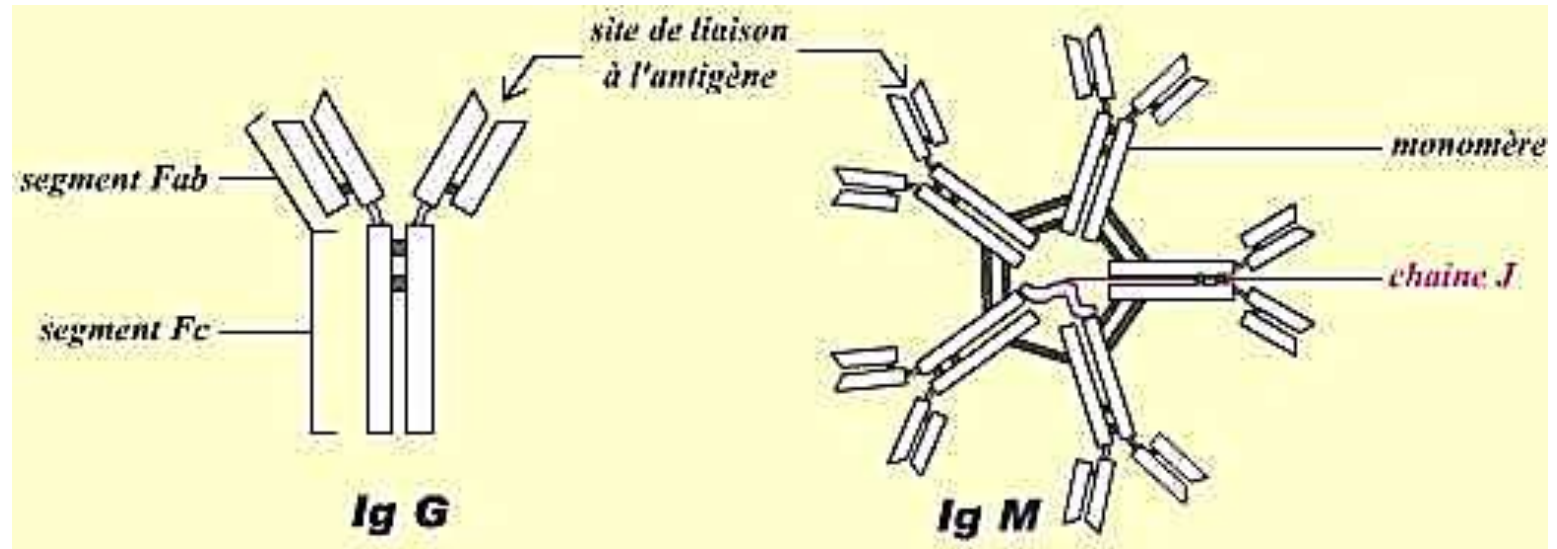
Voir présentation Ag-Ac.ppt
de académie Créteil



Les différentes classes d'anticorps (isotypes)

	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



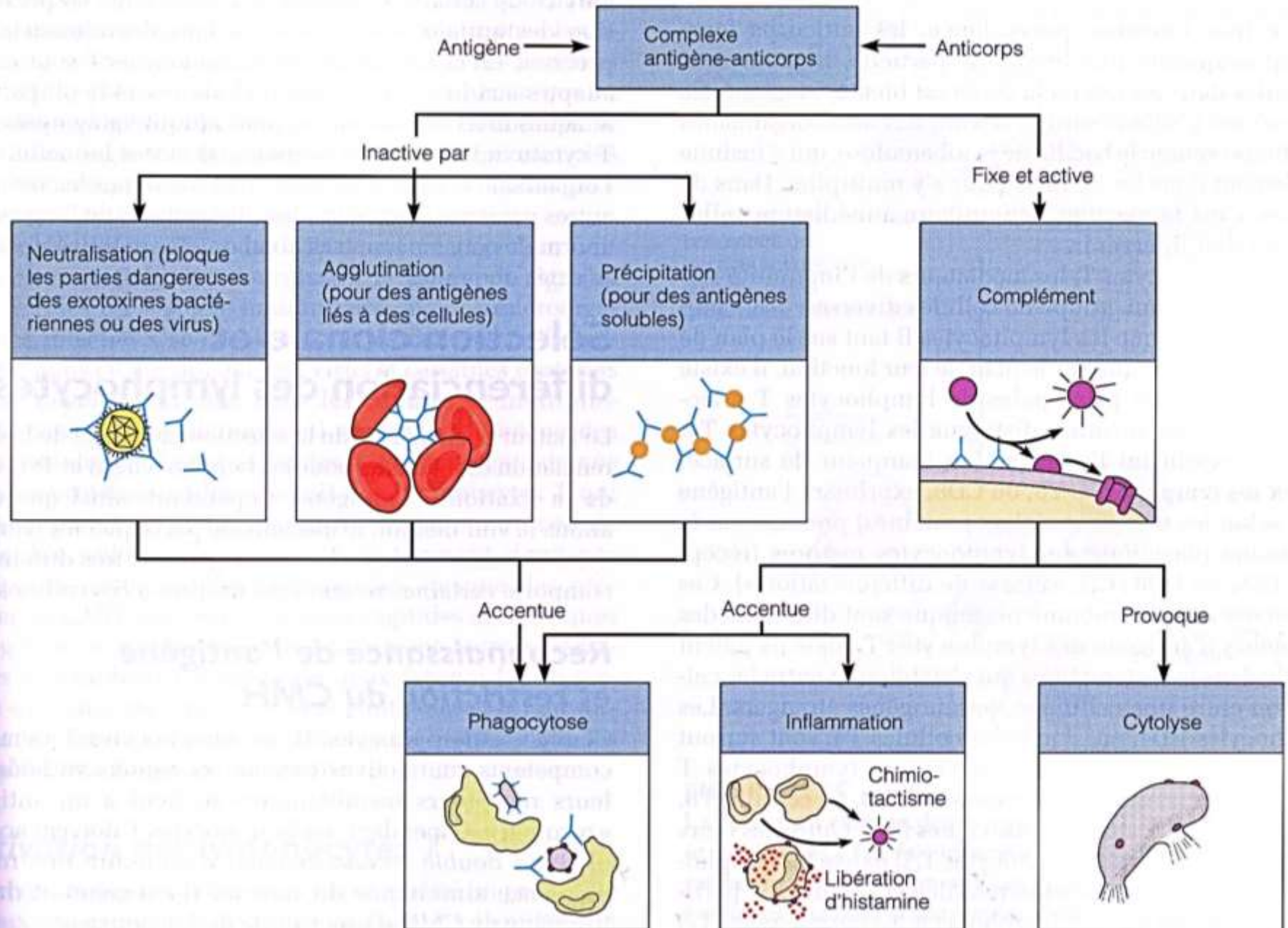
Ig G

75% des Ig sériques
traverse placenta,
opsonisation

Ig M

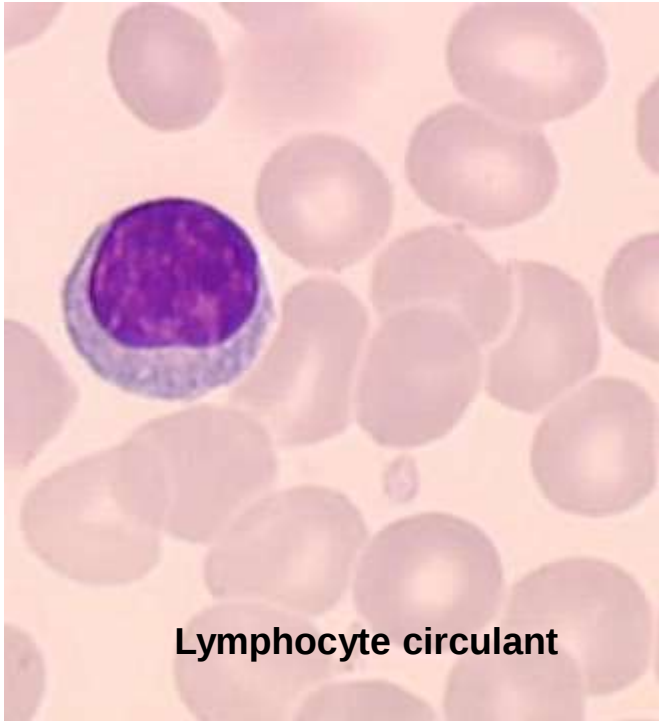
pentamère, agglutinant
le premier libéré,
fixation complément

Mécanismes d'action des anticorps

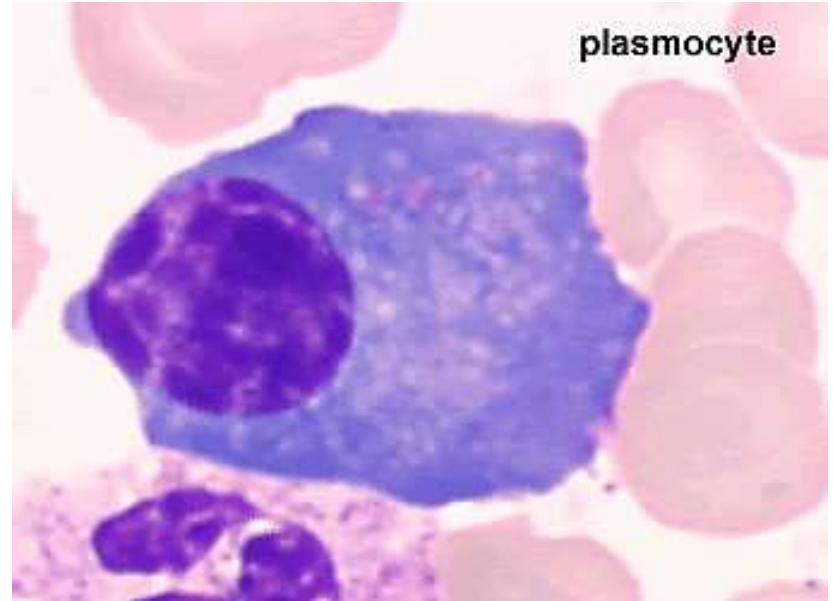


Production des anticorps

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

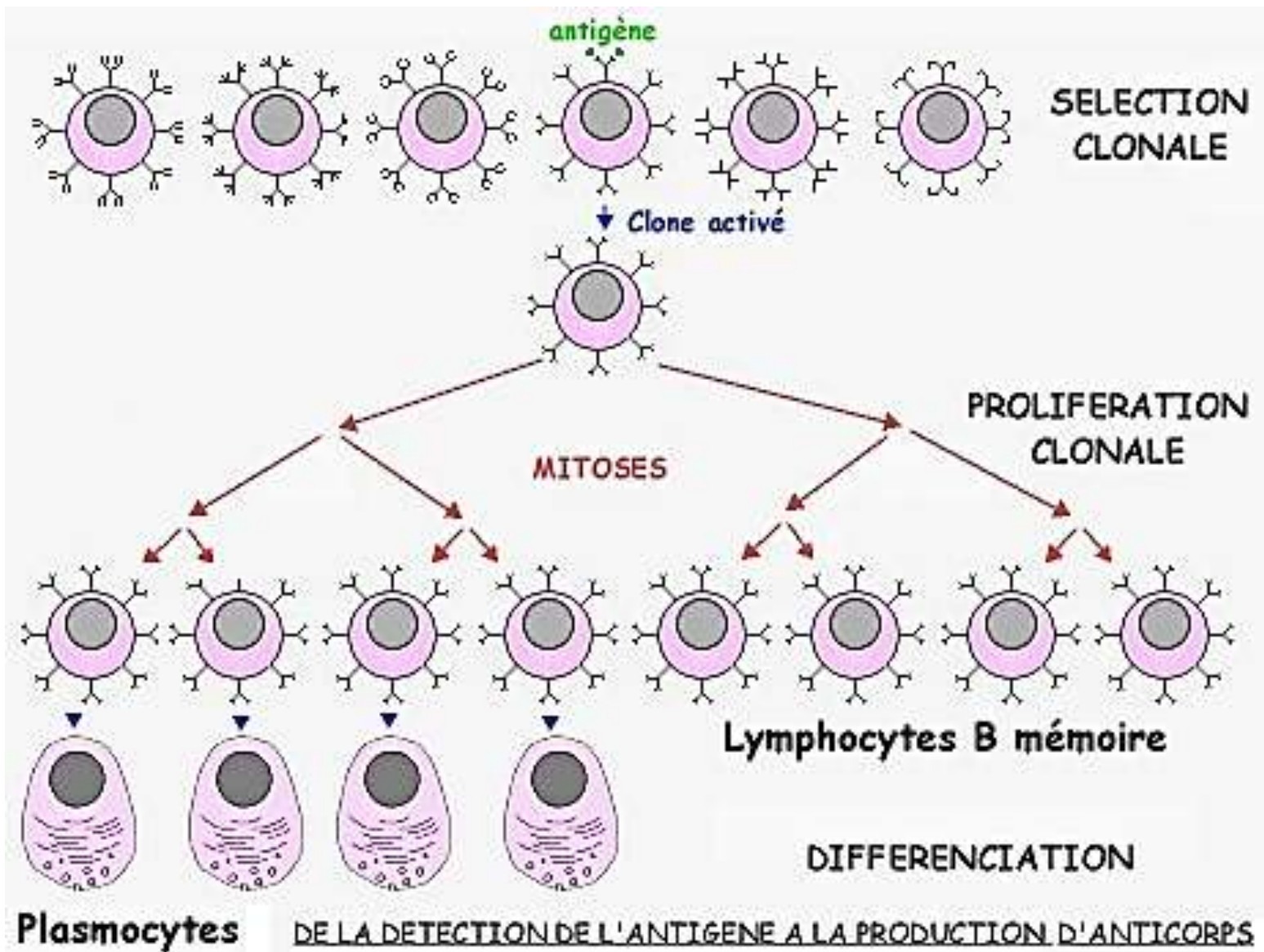


Lymphocyte naïf ou
lymphocyte mémoire
(à longue durée de vie)



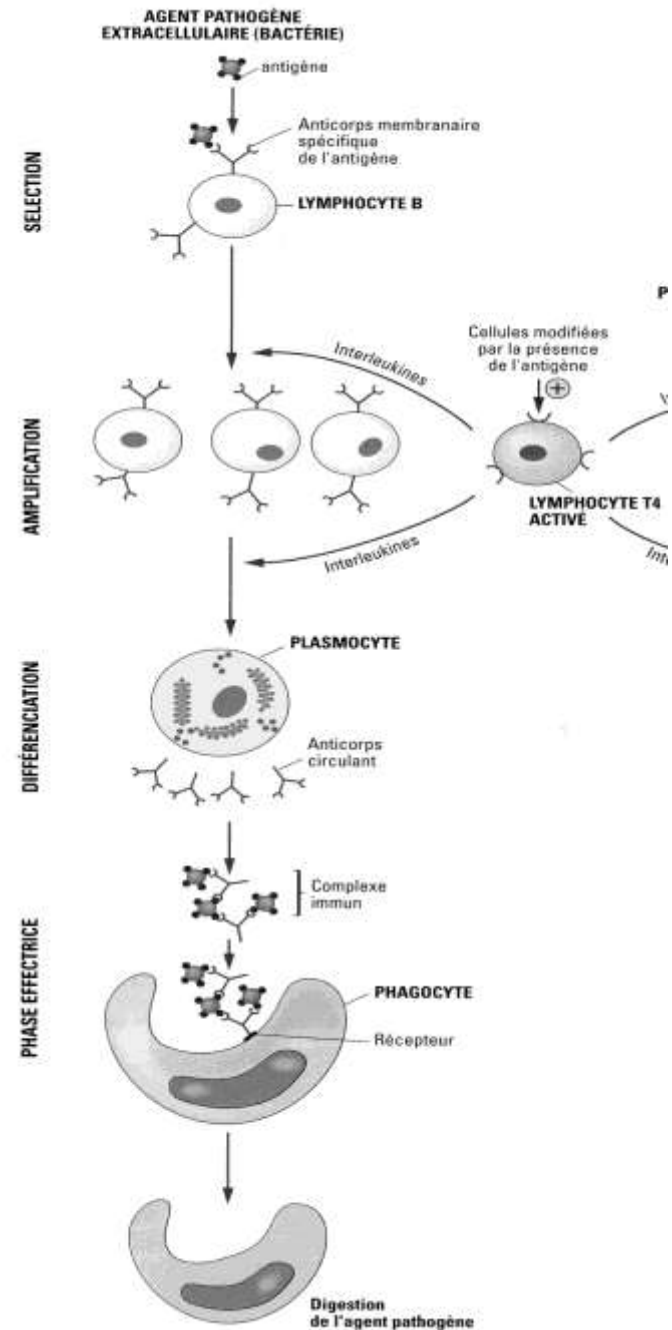
- Augmentation du volume du cytoplasme (REG)
- Sécrète un seul type d'anticorps, environ 2000/sec pendant 4 à 5 jours avant de mourir

Déroulement de la réponse à médiation humorale

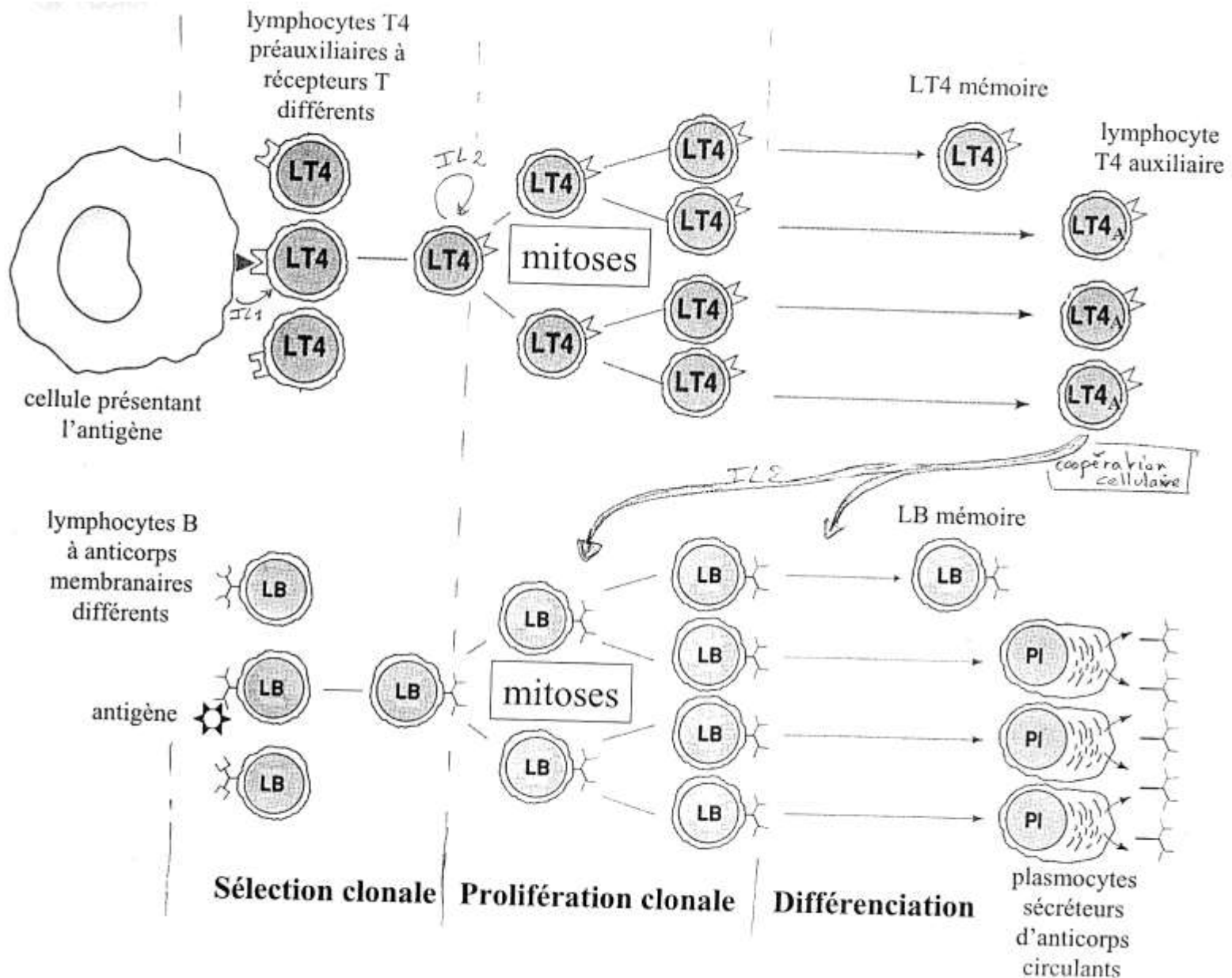


sécréteurs d'anticorps

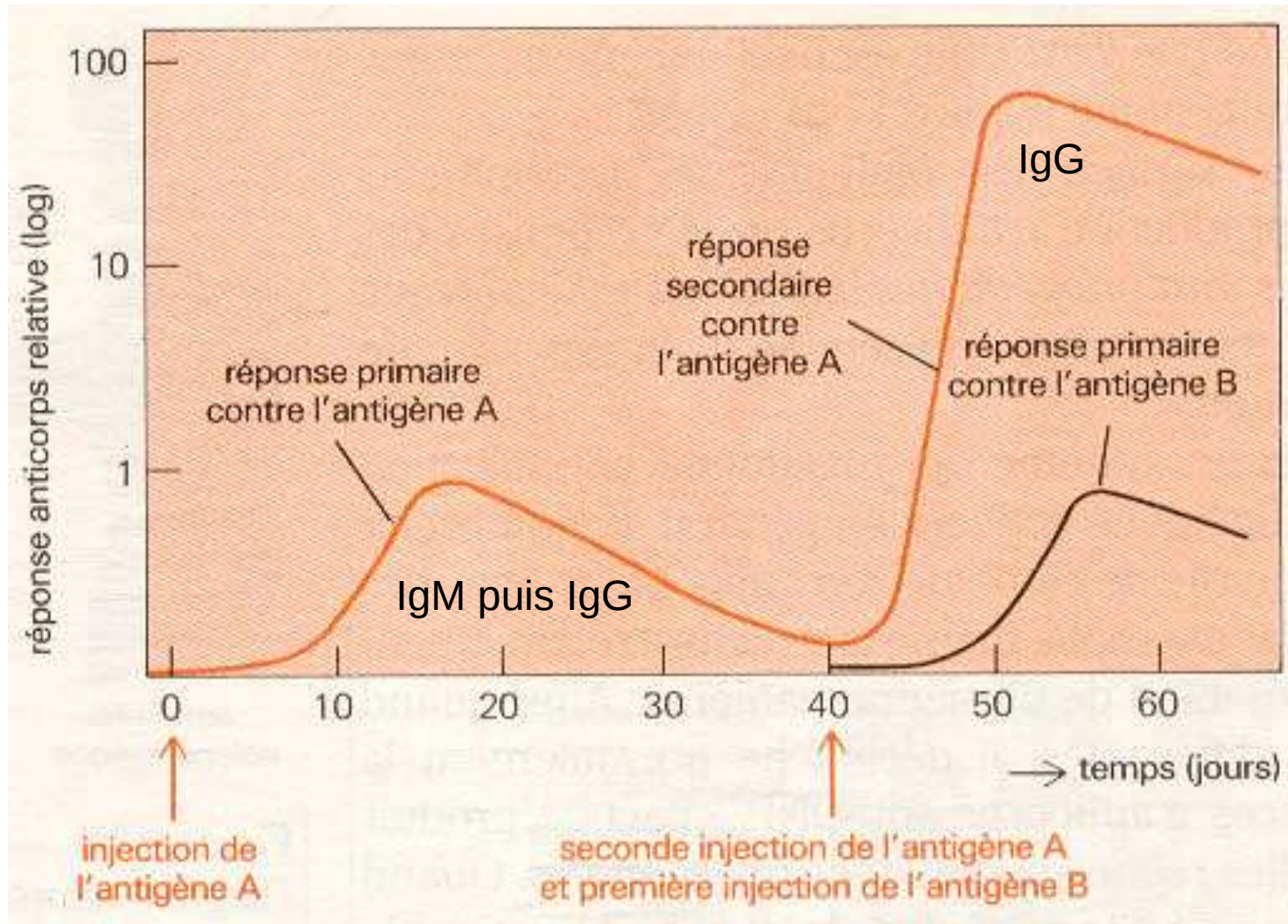
L'activation du LB
sélectionné
nécessite la plupart
du temps une
**coopération
cellulaire** avec les
LT qui reconnaissent
le même antigène et
qui vont stimuler le
LB



Immunité spécifique à médiation humorale



Réponses immunitaires primaire et secondaire



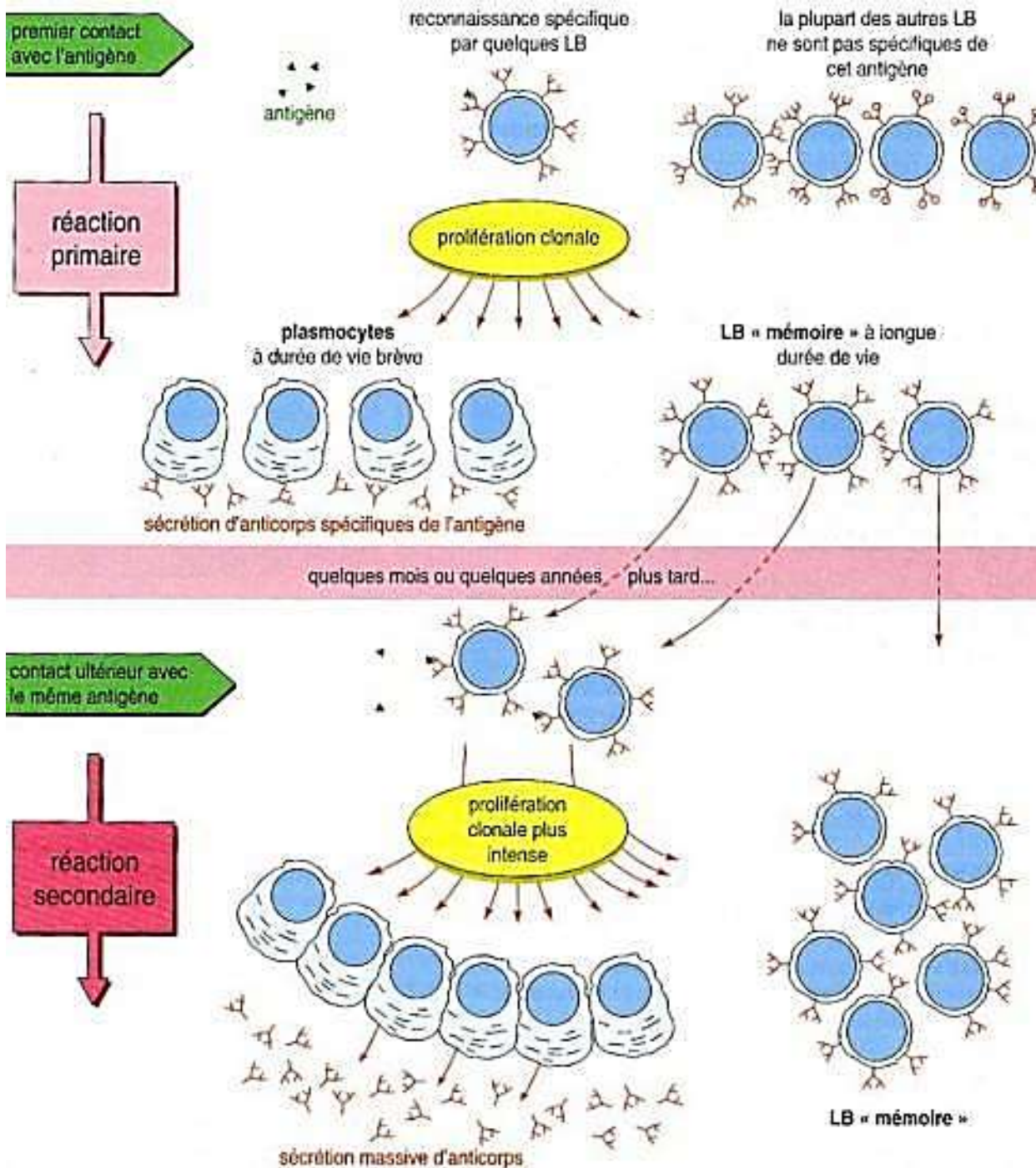
Plus rapide
Plus forte
Prolongée
Plus efficace

Réponses primaire et secondaire : mémoire immunitaire

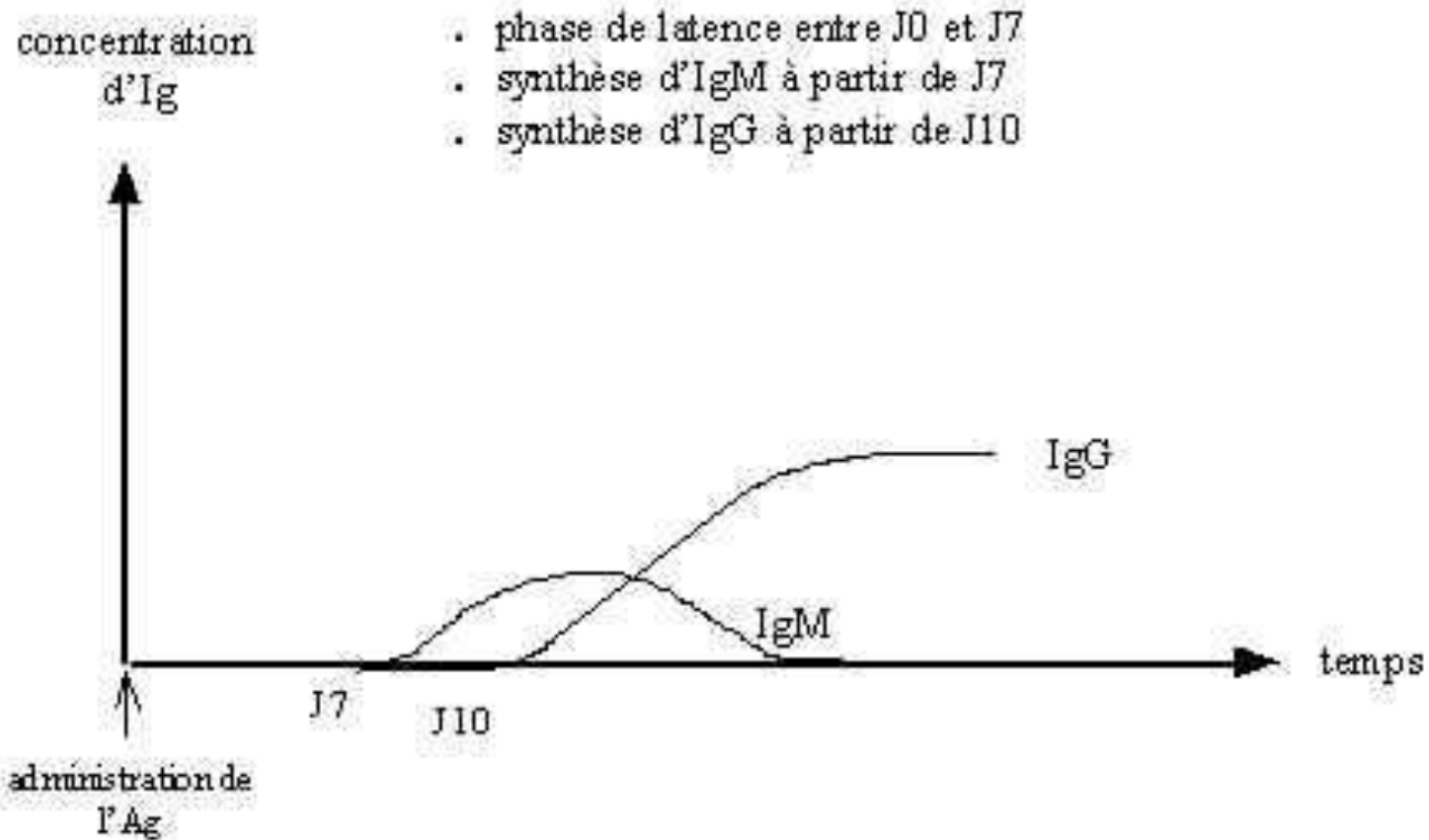
- Primaire : lente , tardive, faible
- Secondaire : + rapide, + efficace,
+ prolongée

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

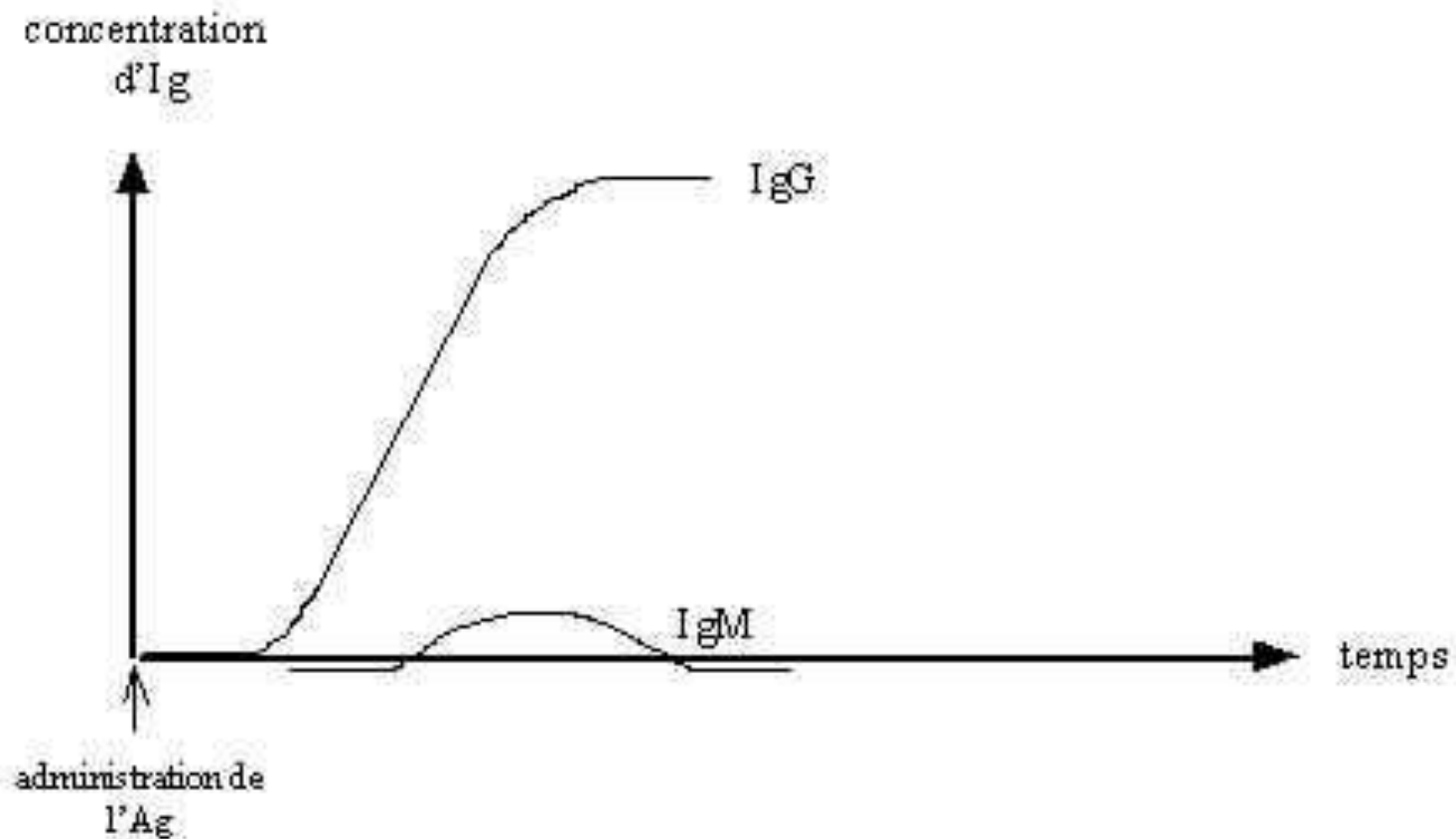
Le principe de la vaccination est fondé sur
l'existence de cellules mémoire



Réponse primaire, dose forte

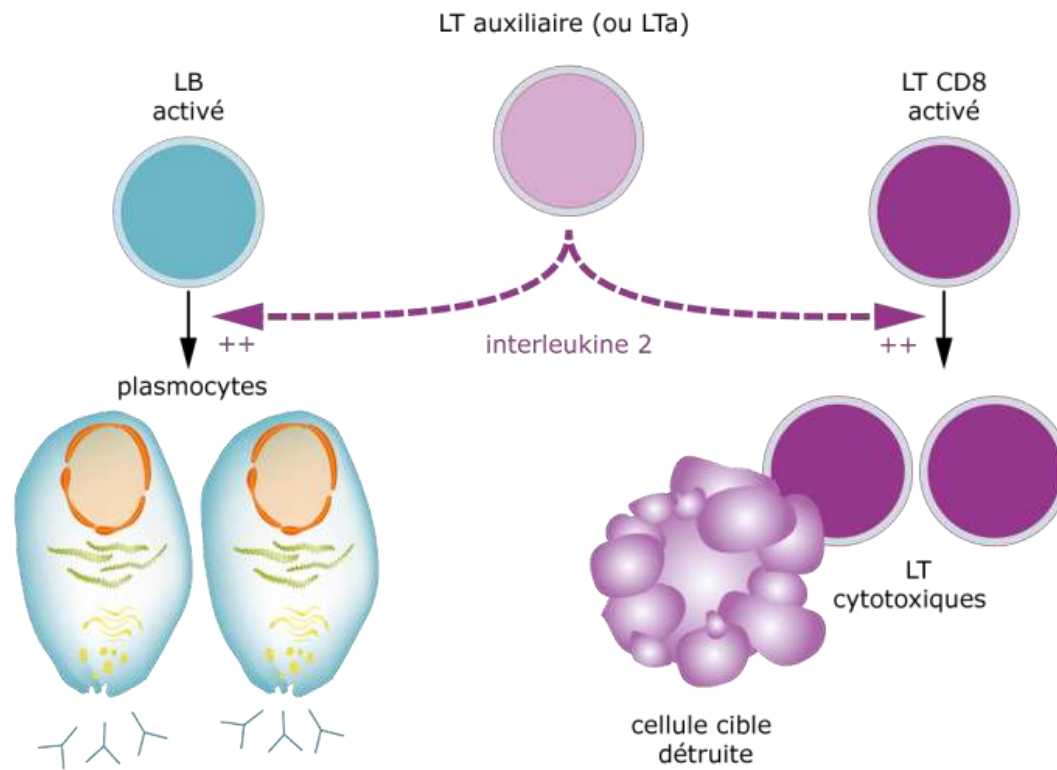


Réponse secondaire



- 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)

IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

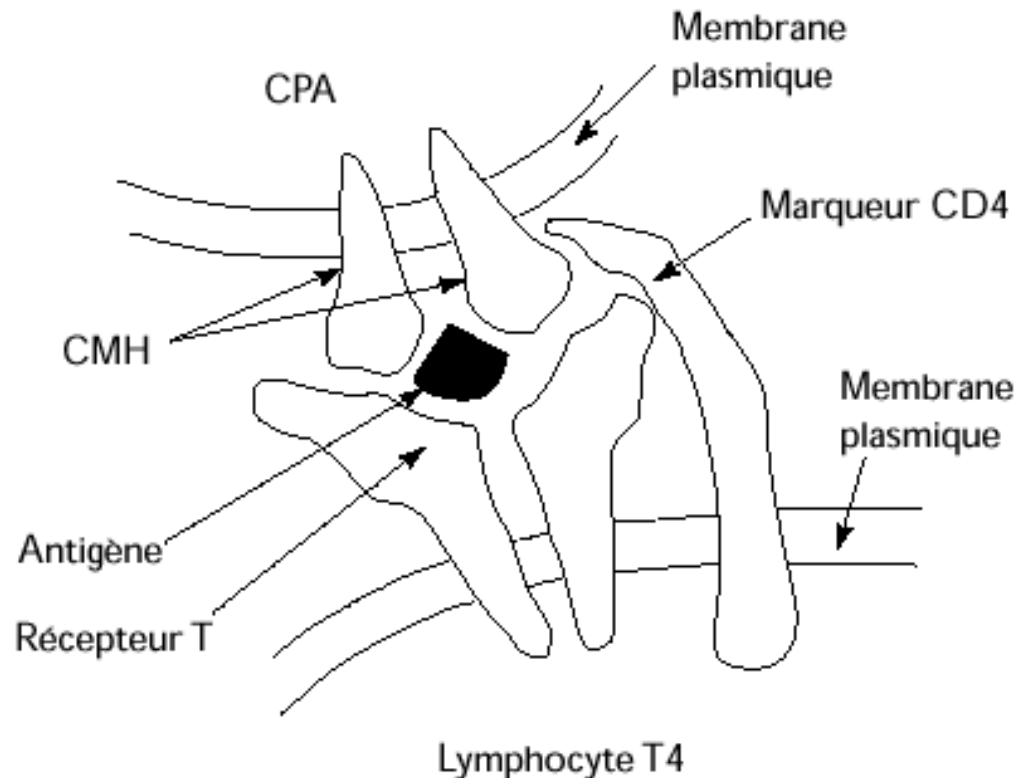


RI à médiation cellulaire

1) Les acteurs : LT et CPA

les LT sont activés par une CPA

(LT incapable de reconnaître antigène natif)

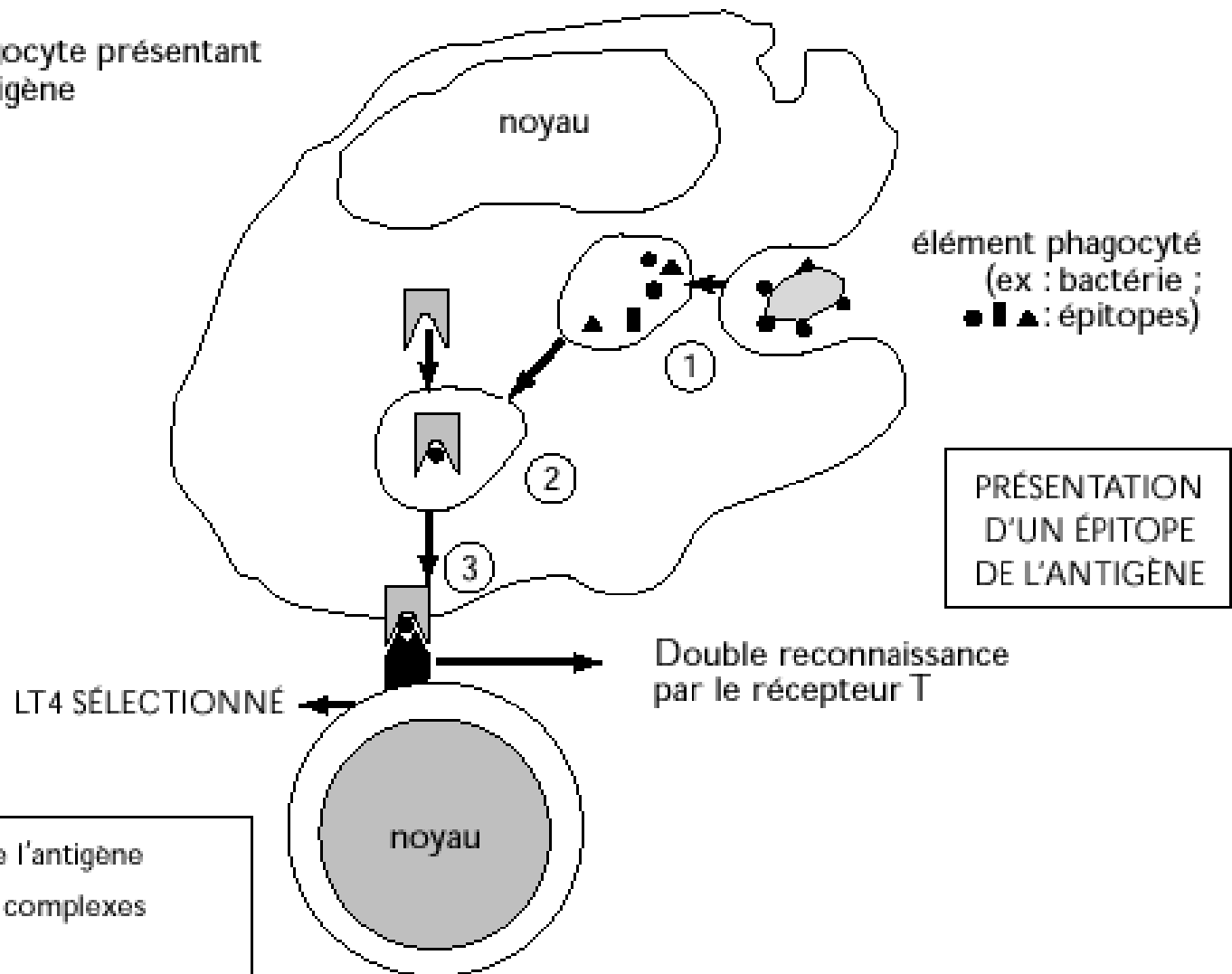


Mécanisme de la double reconnaissance

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

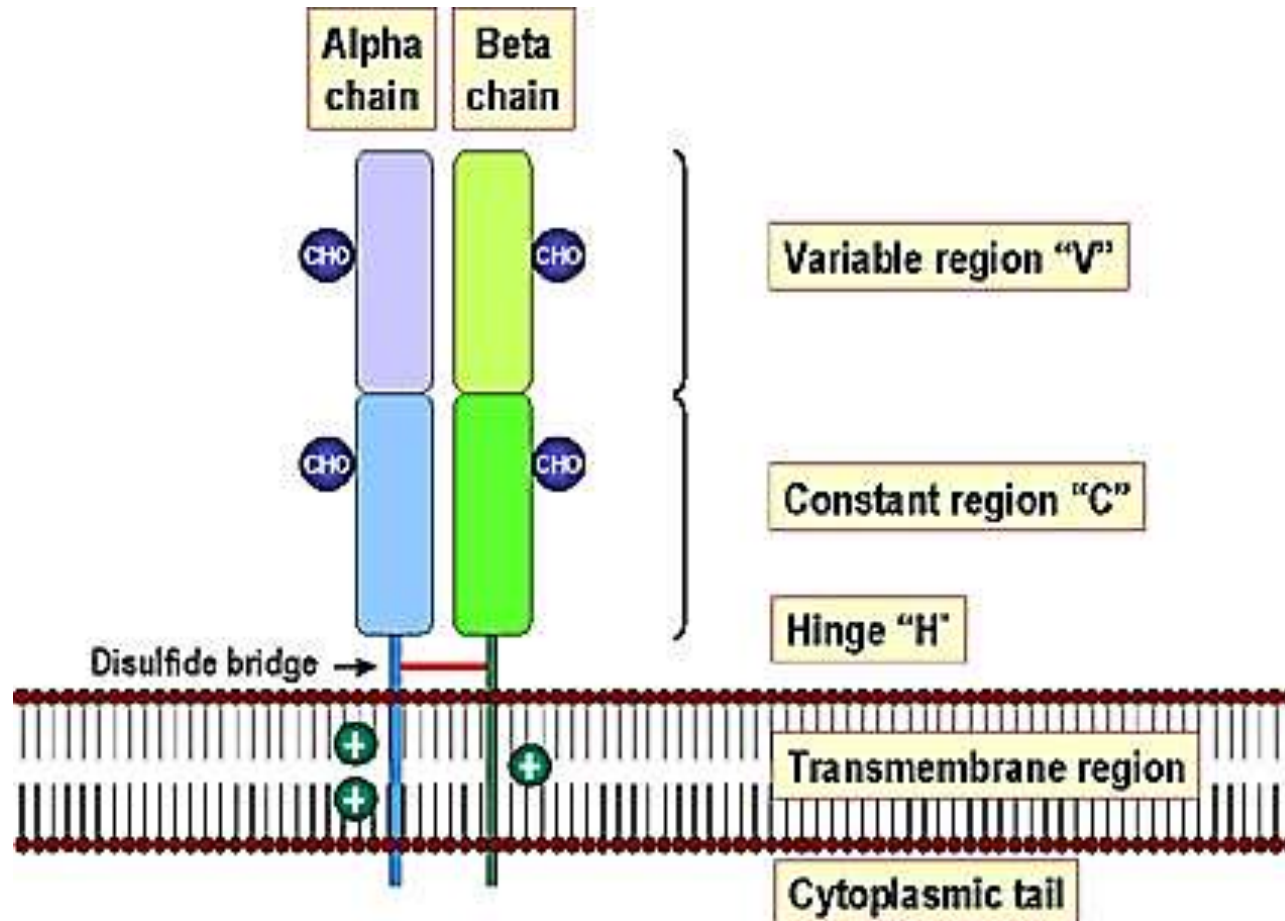
- Un peptide de 9 aa appartenant à l'Ag est présenté par les CPA après phagocytose sur le CMH II, ou par les cellules anormales (infectées, étrangères, cancéreuses) sur leur CMH I
- La rencontre CPA/LT a lieu dans les ggl lymphatiques et la rate
- L'association CMH-épitope est reconnue par le TCR d'un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

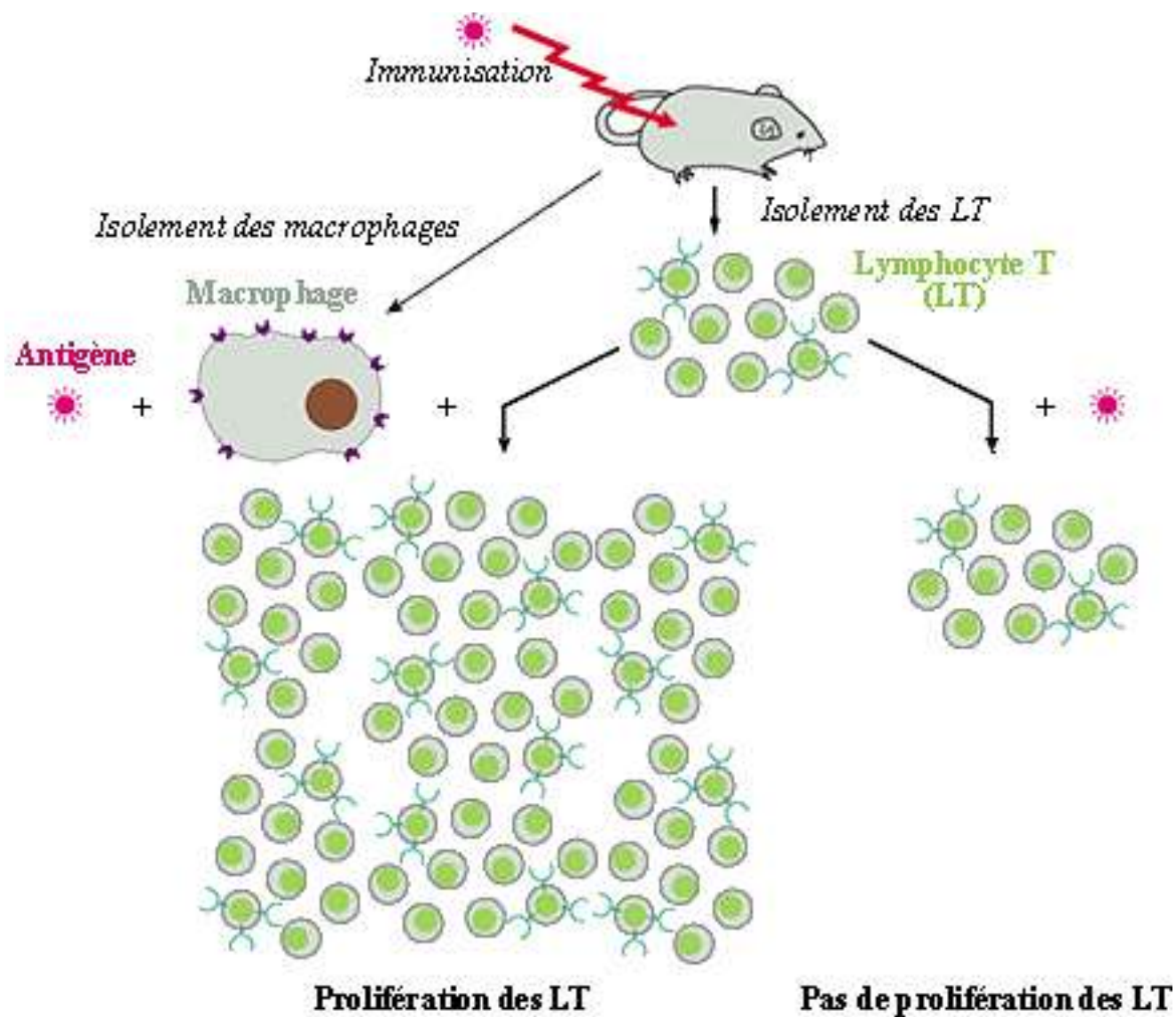
Phagocyte présentant
l'antigène

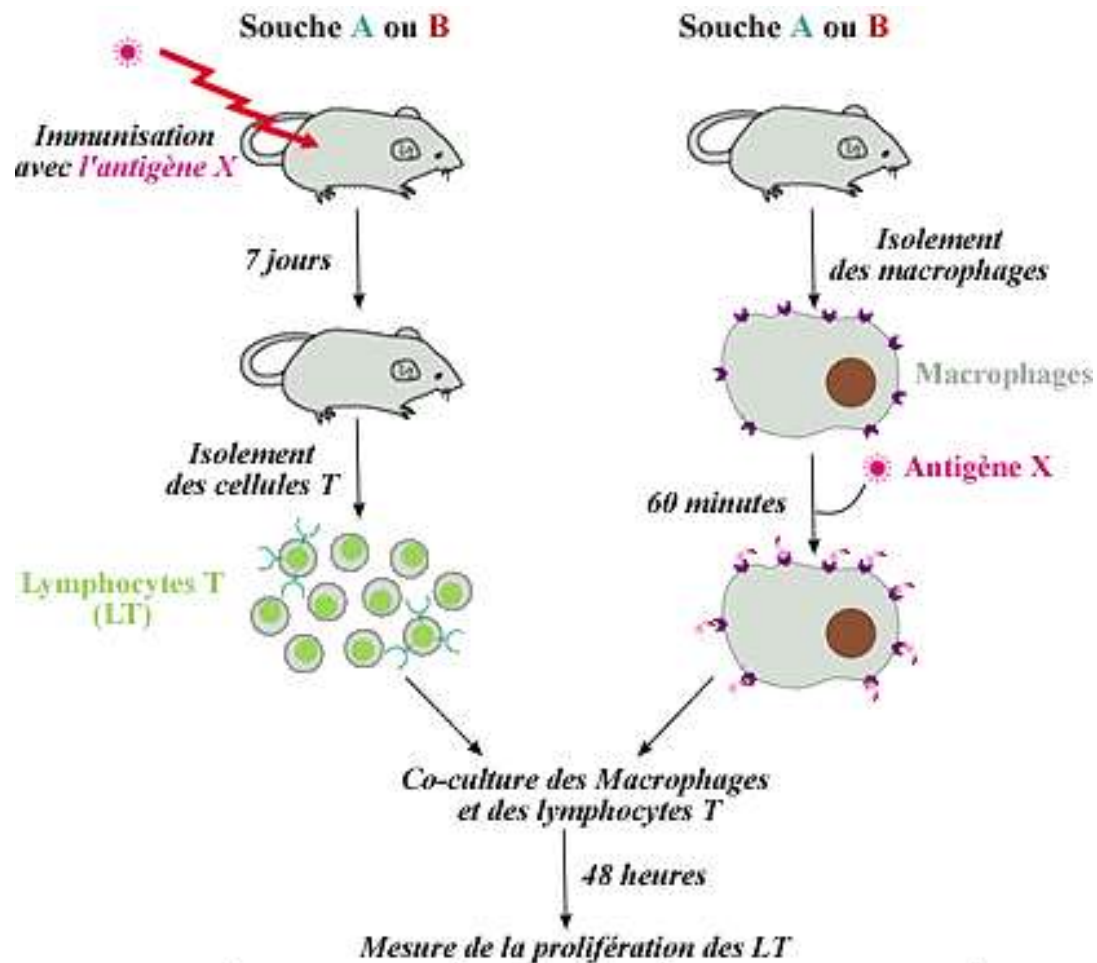


- 1 : dégradation de l'antigène
- 2 : formation des complexes
HLA-épitope
- 3 : incorporation de ces complexes
à la membrane

Schéma du TCR



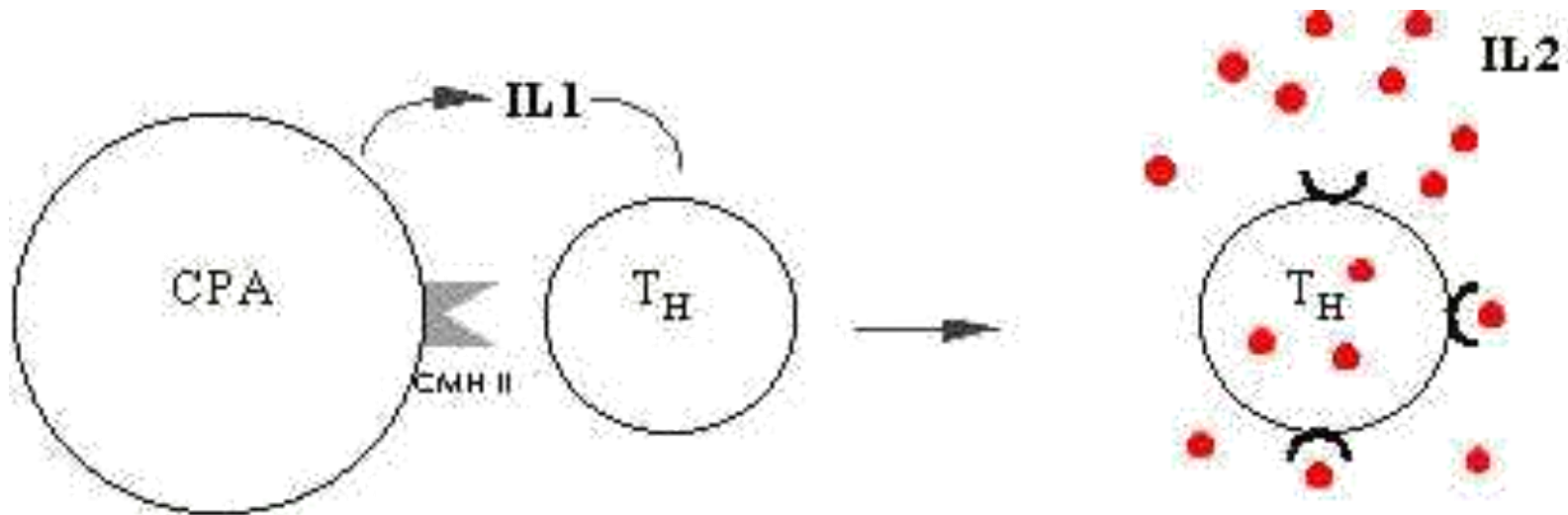




Macrophages	Cellules T	Induction de la prolifération des LT par l'antigène X
Souche A	Souche A	+
Souche B	Souche B	+
Souche A	Souche B	-
Souche B	Souche A	-

Production de cytokine : 2^{ème} signal

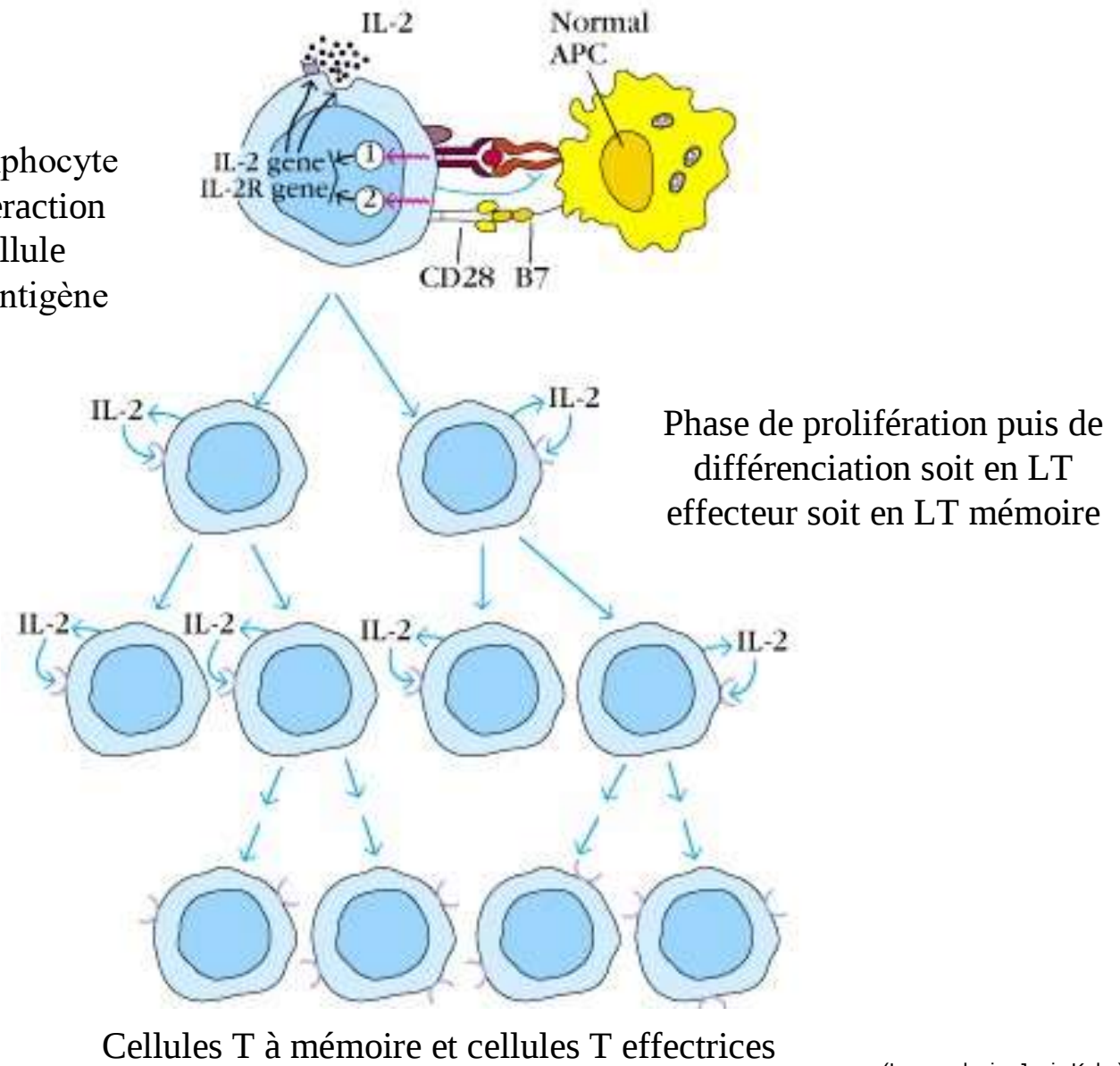
- sécrétion IL1 par les CPA
- sécrétion de IL2 par les T_H
- production de récepteur IL2 activation **autocrine + paracrine**



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

L'activation du lymphocyte T nécessite une interaction étroite avec la cellule présentatrice de l'antigène



4) Phase effectrice

- **T4** ou Th ou
Tauxiliaire

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

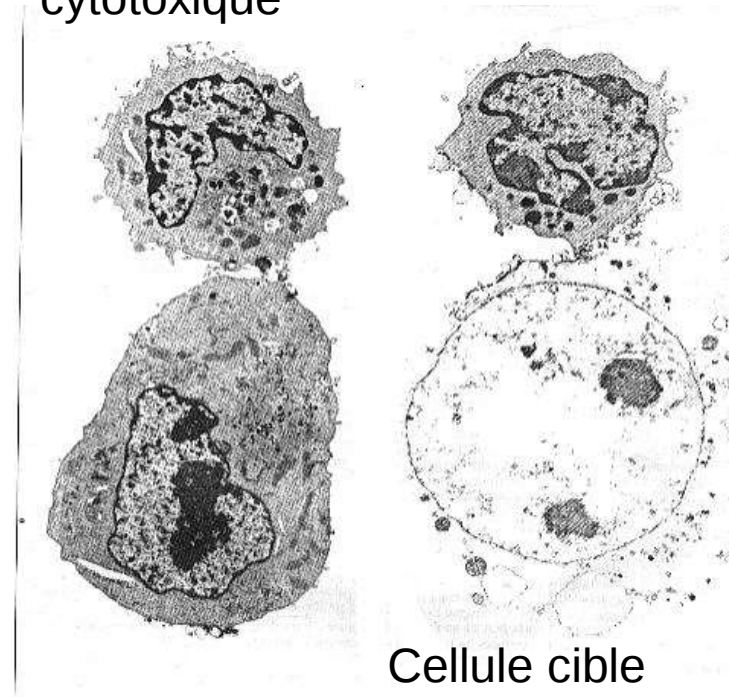
- **T8** devient **T cytotoxique**

Reconnaissent la cellule anormale et la détruisent

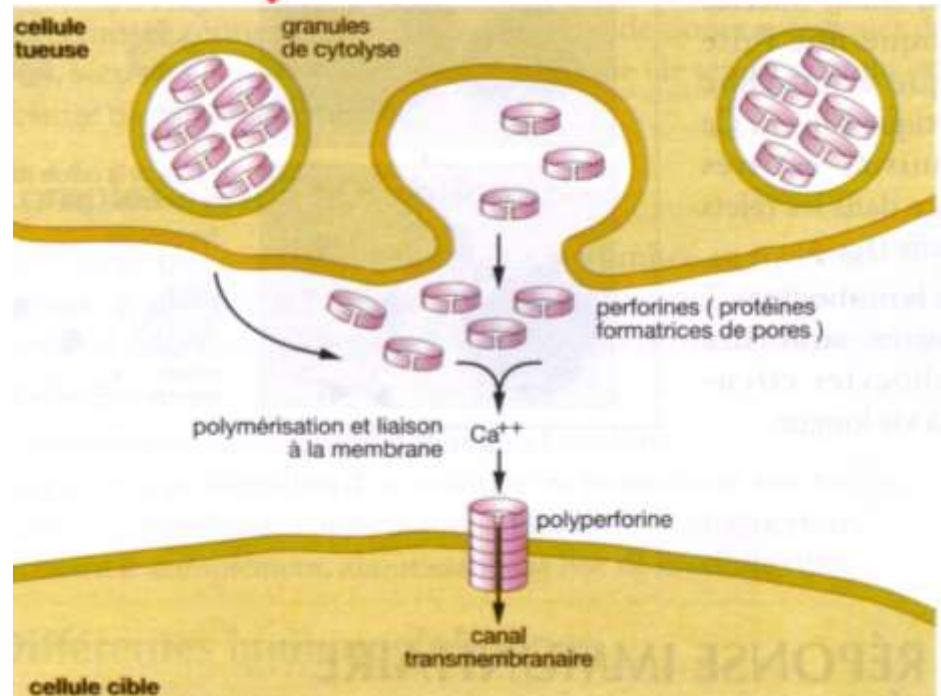
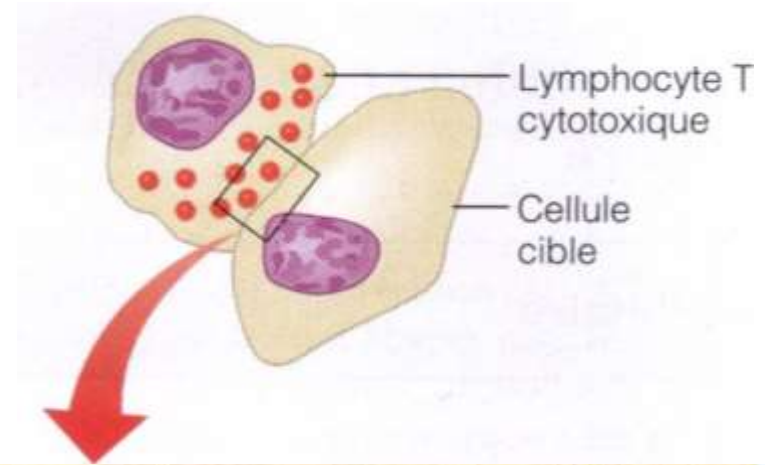
- **T suppresseur**
inhibent l'action des LB et T pour arrêter la réponse immunitaire

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

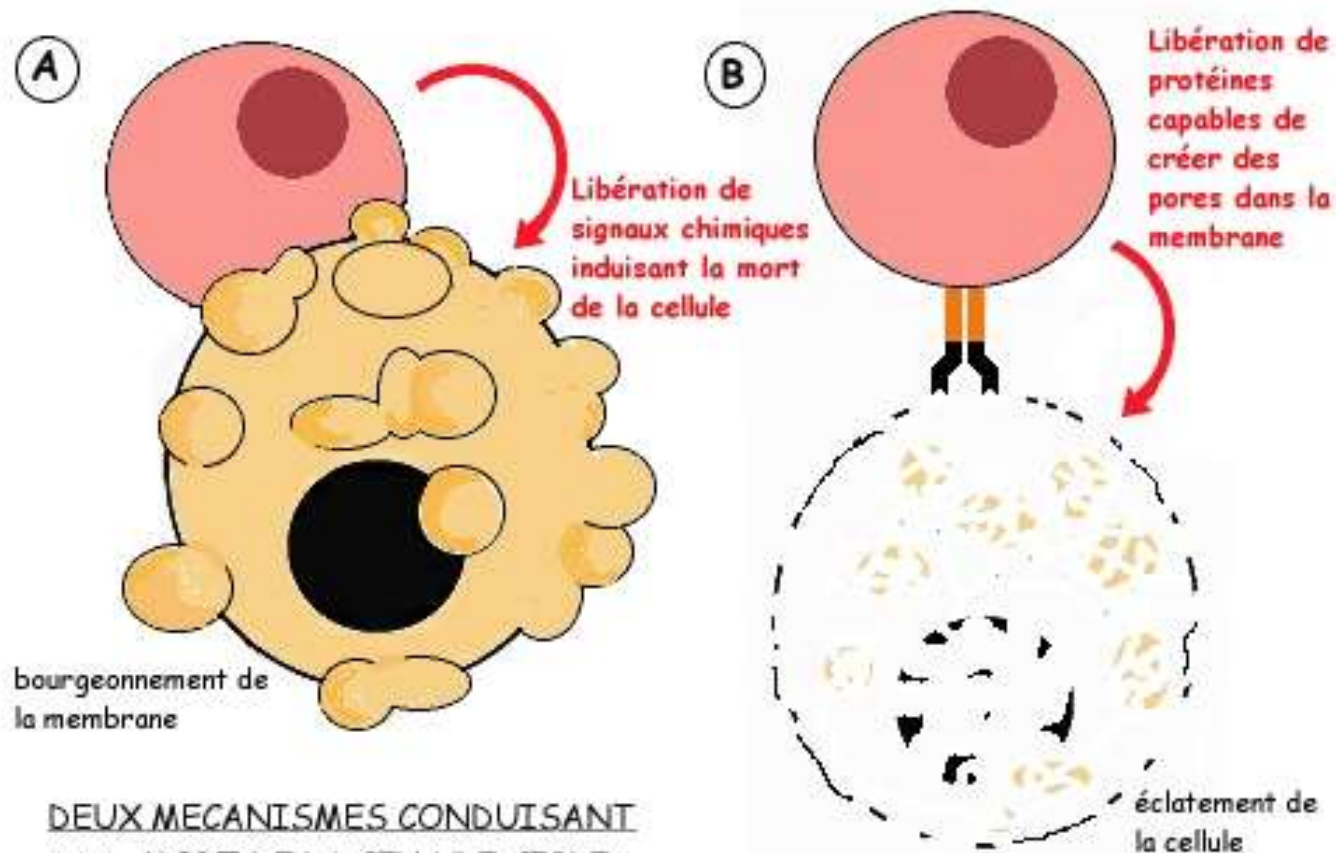
Lymphocyte T
cytotoxique



Cellule cible
(ex: cellule
infectée par
un virus)



Autre mécanisme : Molécule FAS pour déclencher apoptose



DEUX MECANISMES CONDUISANT
A LA MORT DE LA CELLULE-CIBLE:

A: par apoptose - B: par cytolys

5) Les LT mémoire

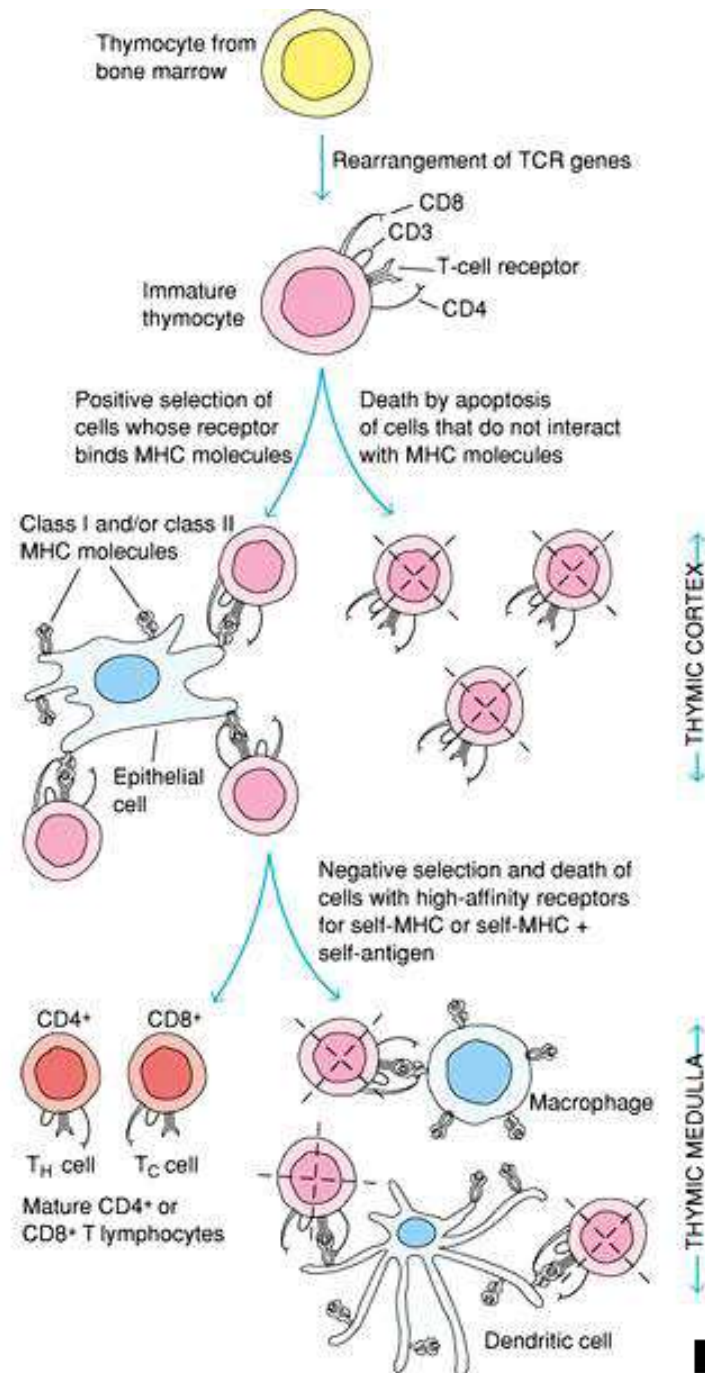
Ces lymphocytes T mémoires sont circulant et ont une durée de vie très longue.

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



Immunité spécifique à médiation cellulaire

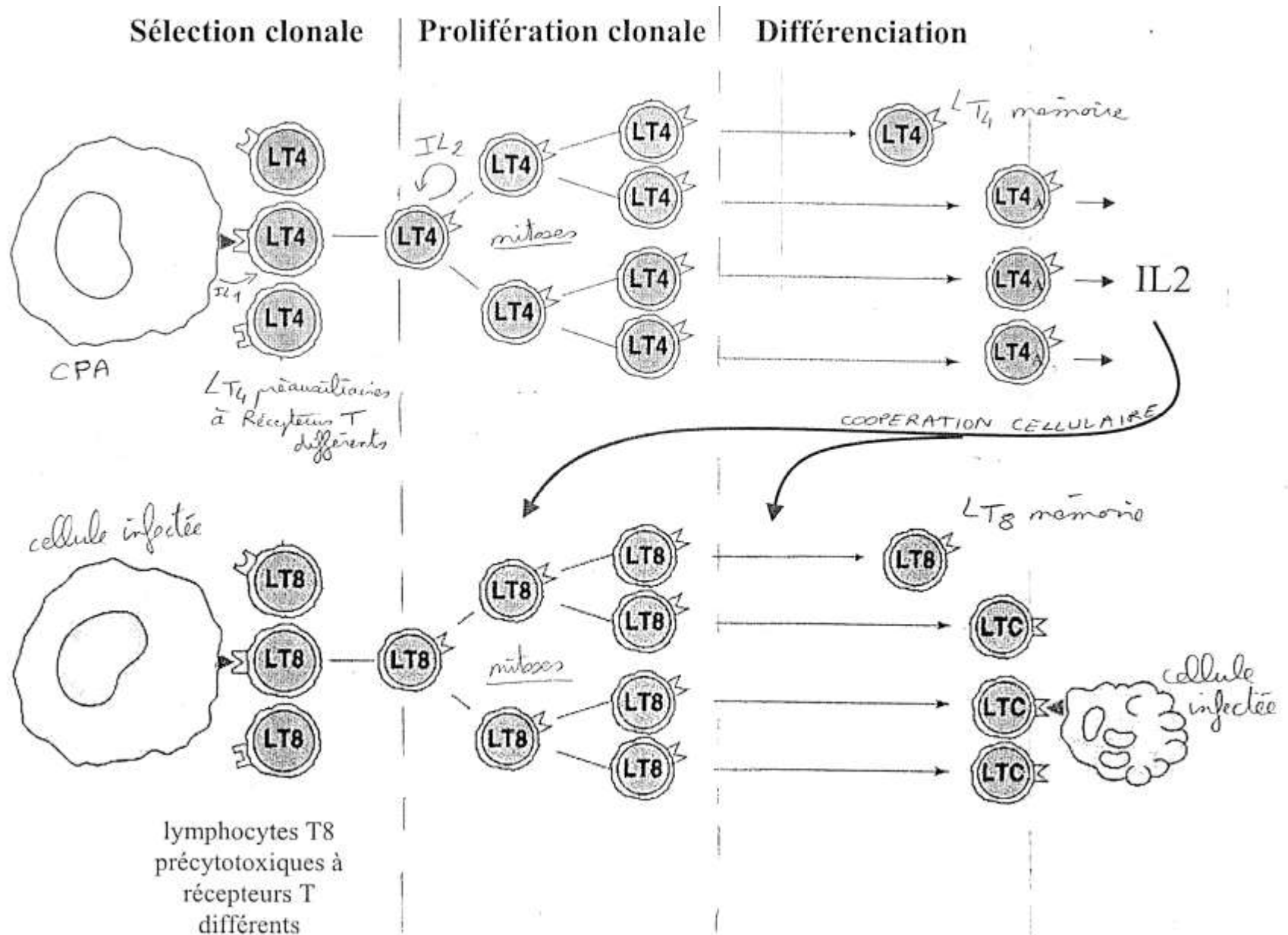
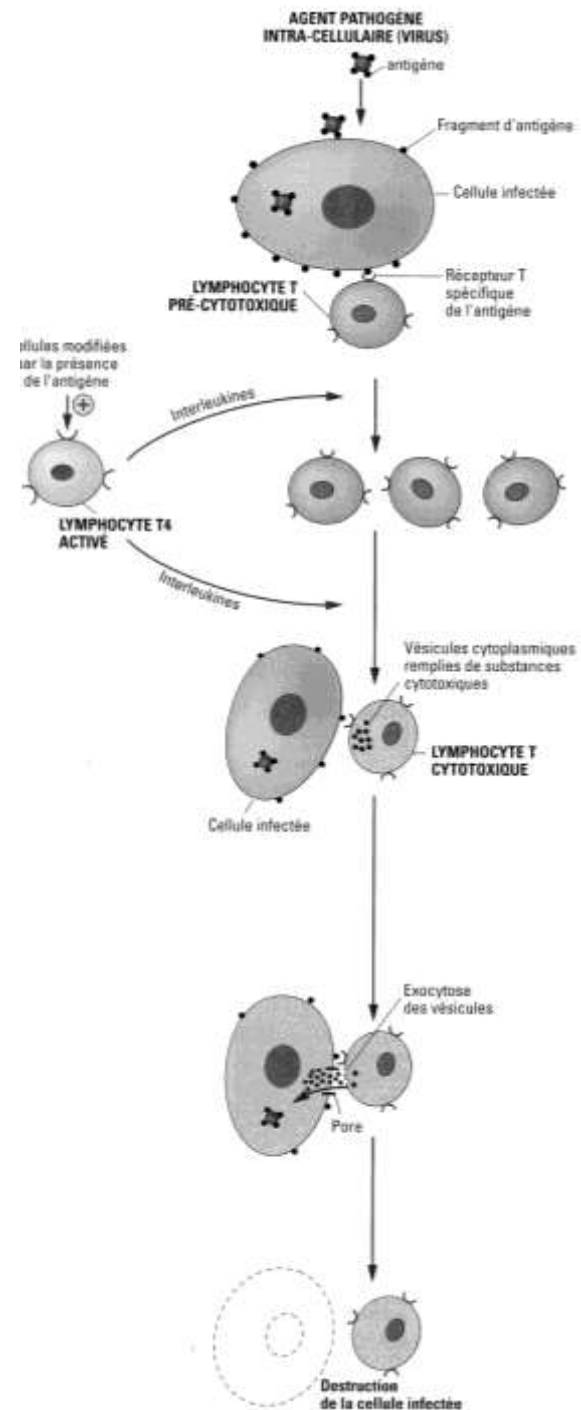
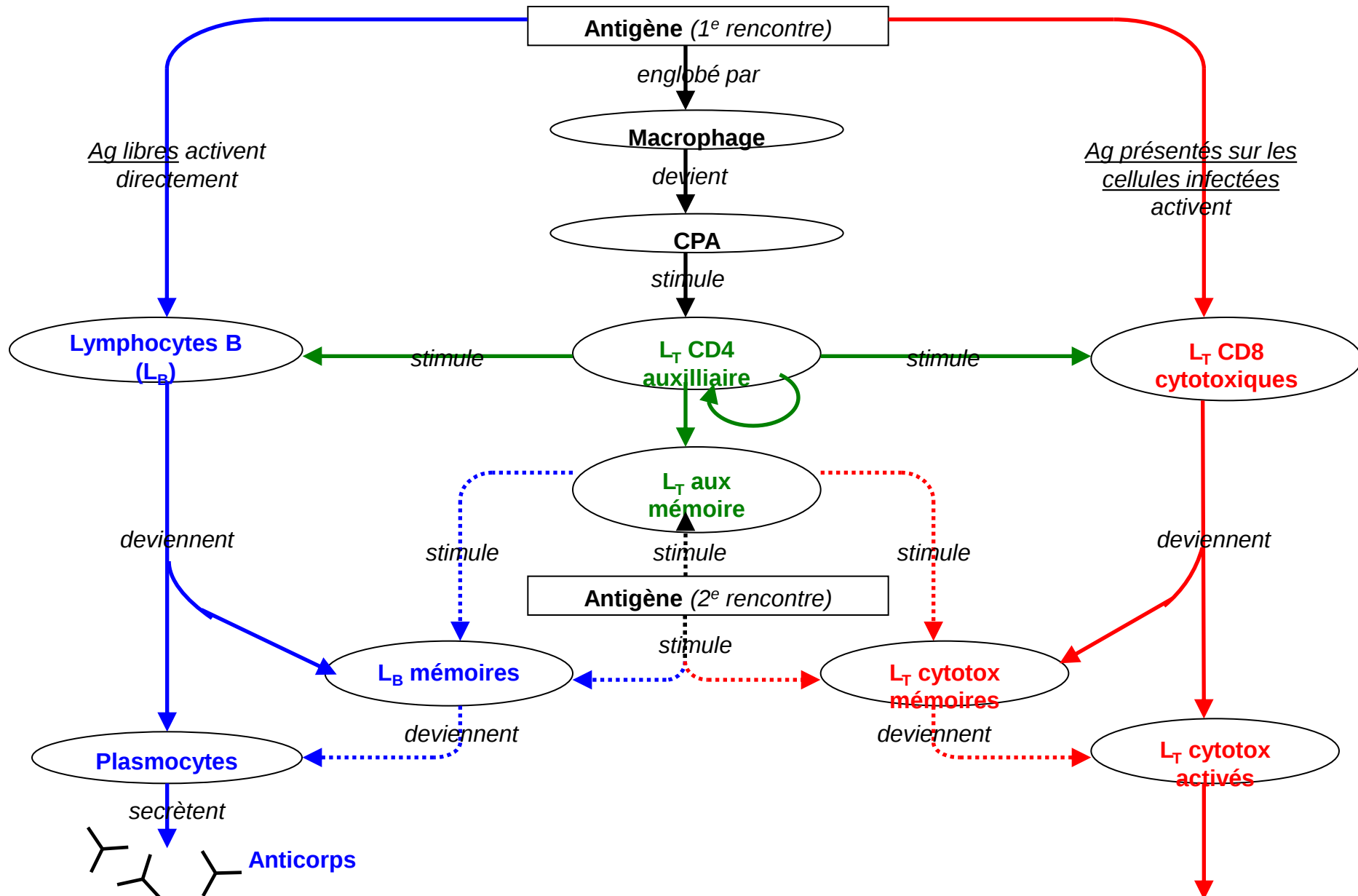


Schéma général du déroulement de la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire



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

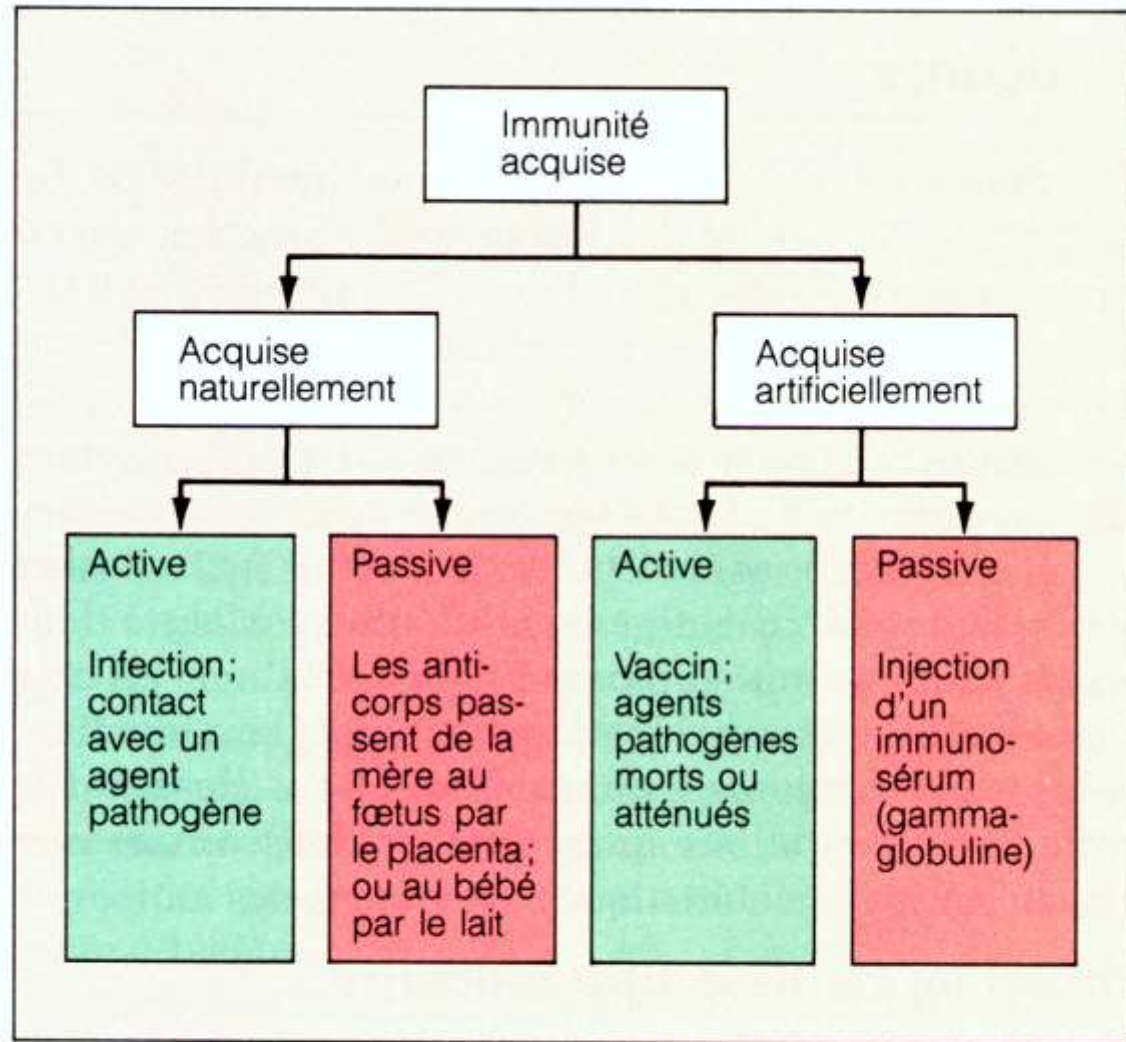
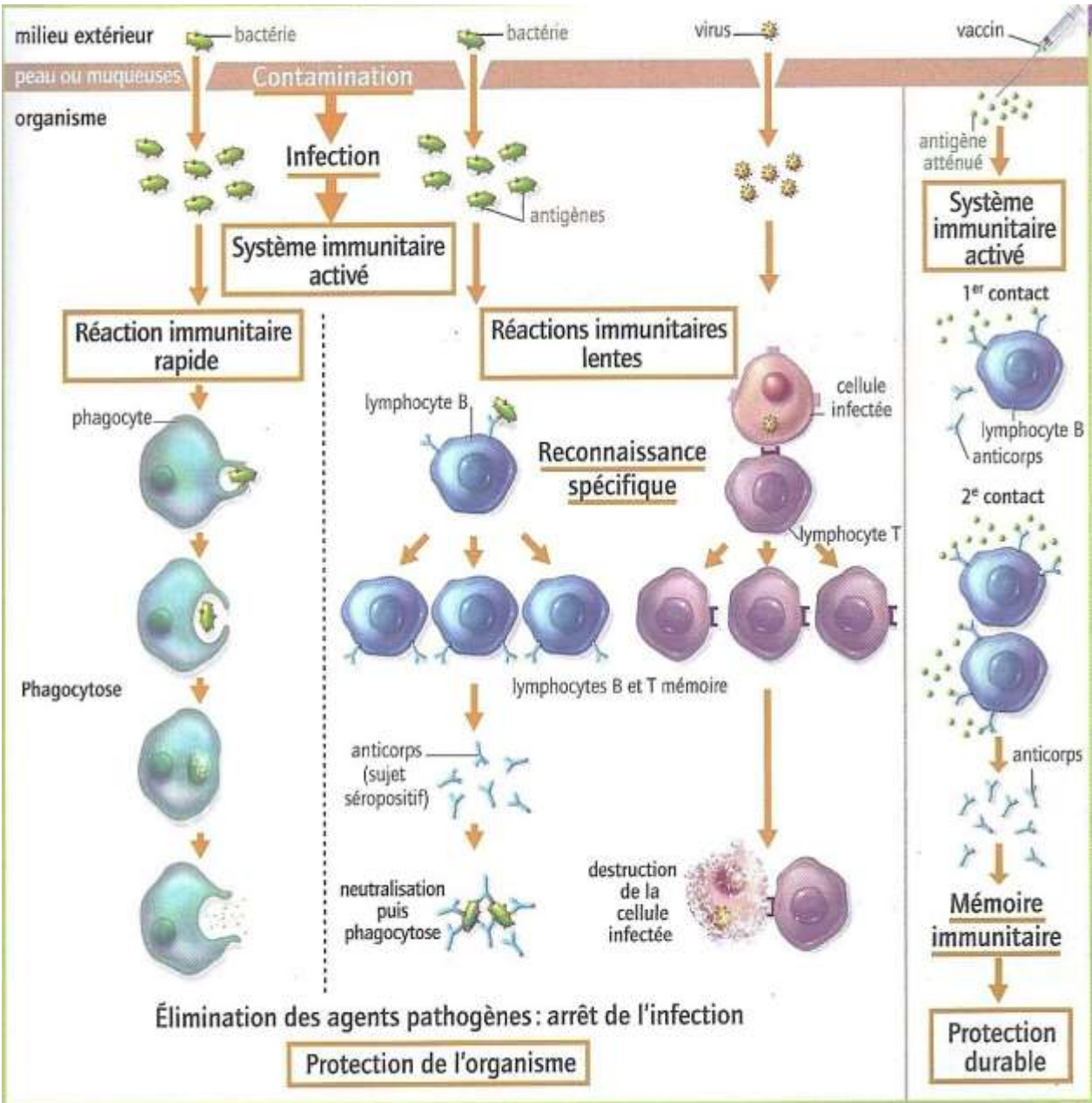


Figure 22.11 Types d'immunité acquise. Les carrés verts représentent les types actifs d'immunité dans lesquels s'établit la mémoire immunitaire. Les carrés orangés représentent les types passifs d'immunité de courte durée; aucune mémoire immunitaire ne se constitue.

Immunité anti-virale
et anti-bactérienne

Vaccination



Immunité non spécifique

Immunité spécifique

1) Vaccination et sérothérapie

VACCINATION

Protection	ACTIVE
	DIFFEREE
	DURABLE

Injection antigène
Repose sur spécificité,
mémoire

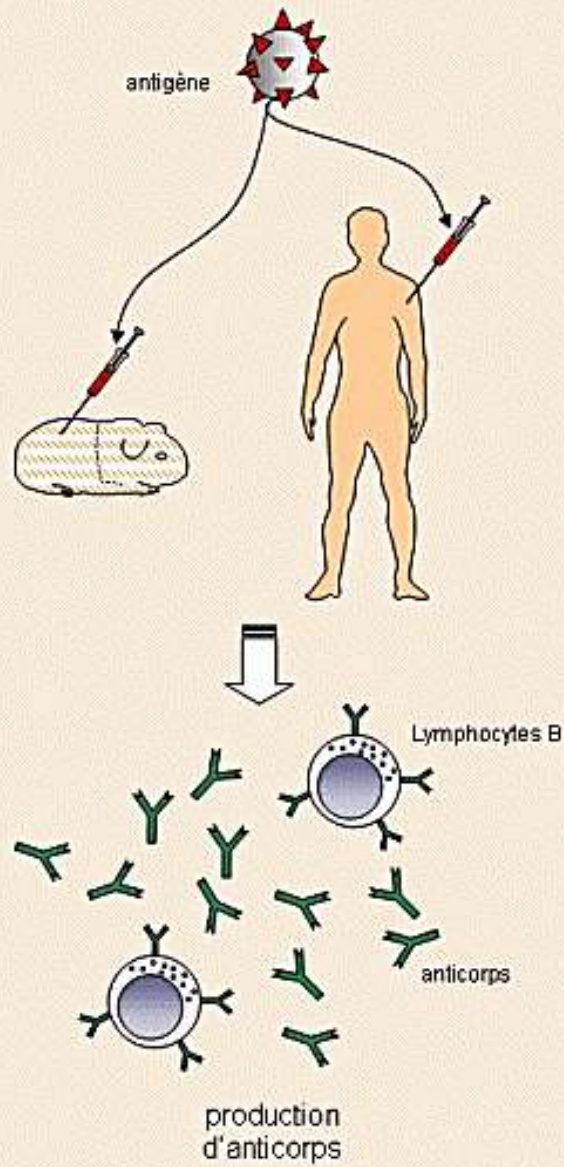


SEROTHERAPIE

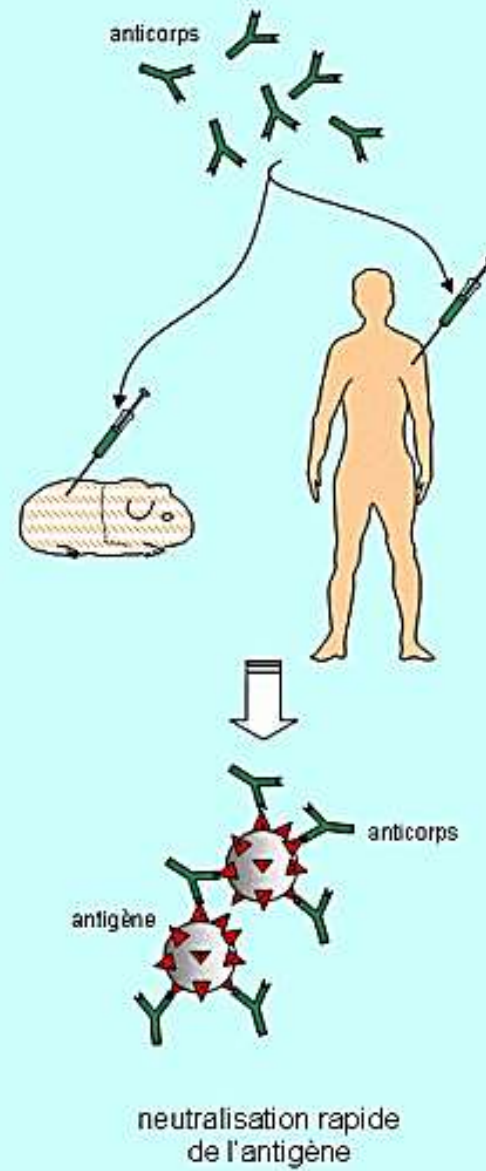
Protection	PASSIVE
	IMMEDIATE
	TEMPORAIRE

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

vaccination



sérothérapie



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
	Viraux	- Anti-poliomyélite oral (vaccin Sabin) - Anti-amaril (contre la fièvre jaune) - Anti-rougeole, - Anti-oreillons, - Anti-rubéole		I - une mutation inverse du virus peut apparaître
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.

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2016

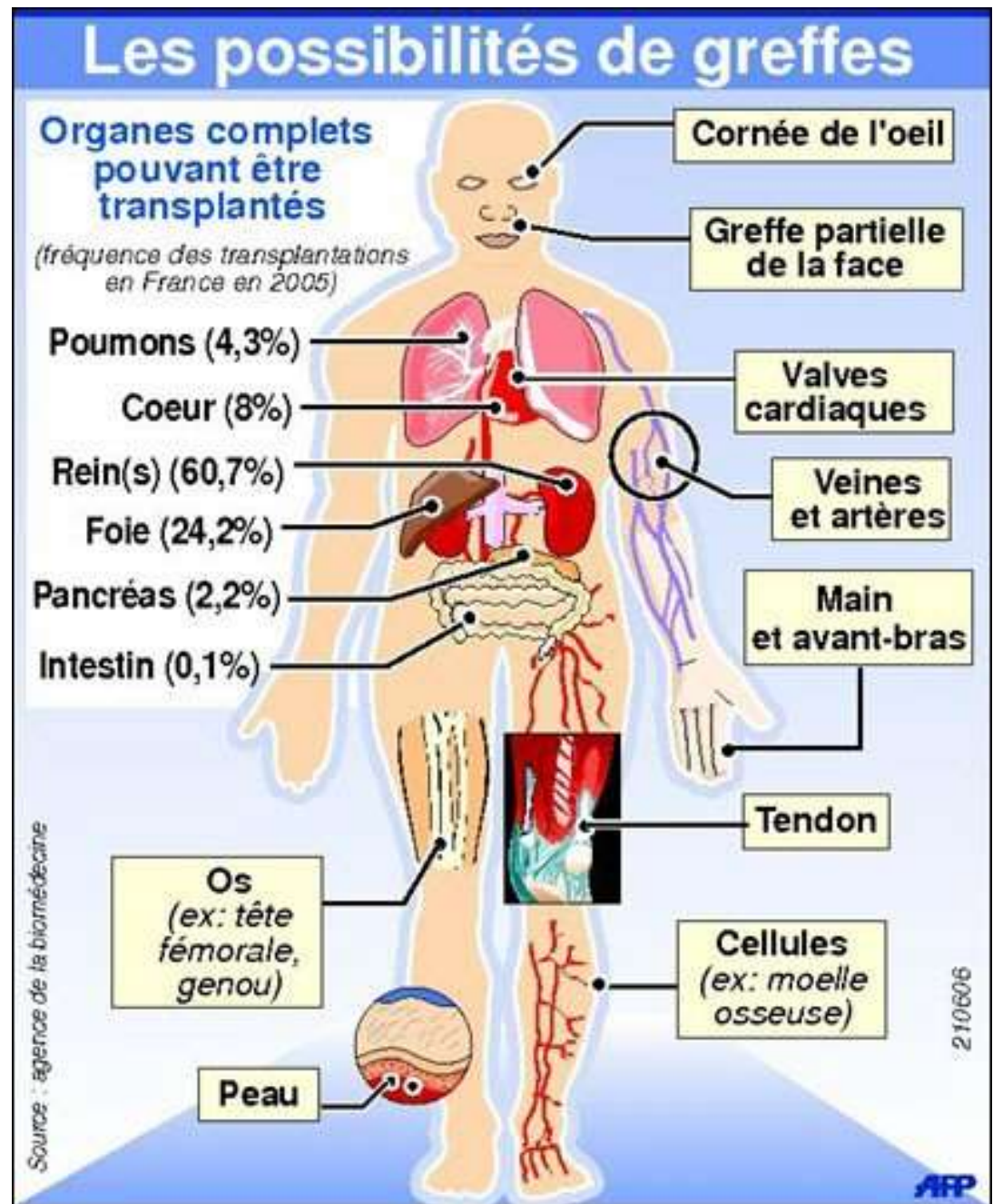
calendrier simplifié des vaccinations

[illegible]

2) Les greffes

a) Définitions

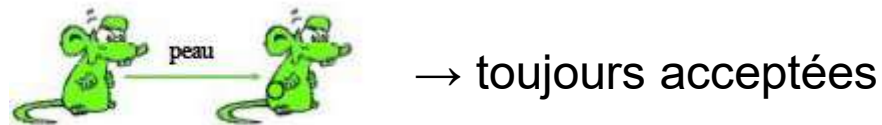
- Transplantation :
prélèvement d'organe
chez un donneur et
implantation chez un
receveur avec
rétablissement d'une
continuité vasculaire
(organe : rein, cœur,
poumon...)
- Greffe : pour les tissus,
quand pas d'anastomose
vasculaire (peau, cornée,
moelle osseuse...).



b) Les différents types de greffe

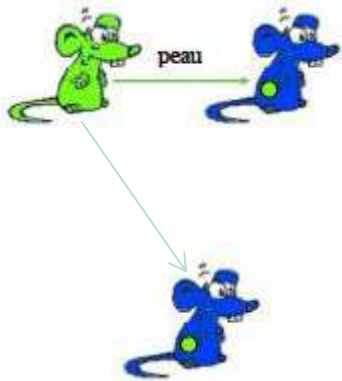
expérience de greffe de peau chez la souris

(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



Greffe 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

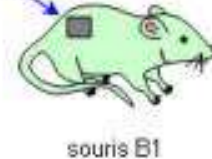
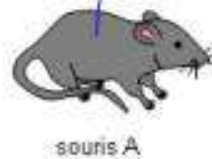
Résumé : Les différents types de greffe:

Auto, iso, allo et xéno (ou hétéro)

c) Rejet de greffe

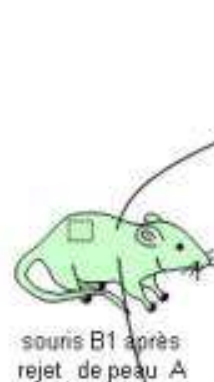
expérience 1: (souris A et B de souches différentes)

greffe de peau

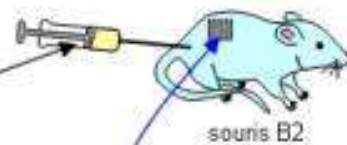


rejet au bout de 10 à 12 j.

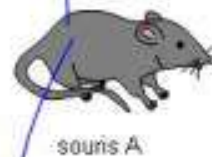
expérience 2: (souris A et B de souches différentes ; souris B1, B2 et B3= même souche)



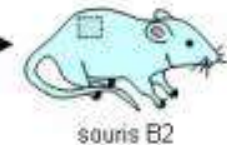
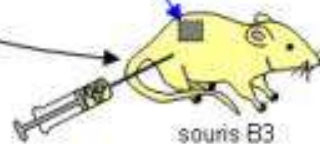
sérum



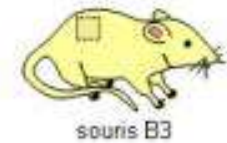
greffe



greffe



rejet au bout de 10 à 12 j.



rejet au bout de 2 à 3 j.

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

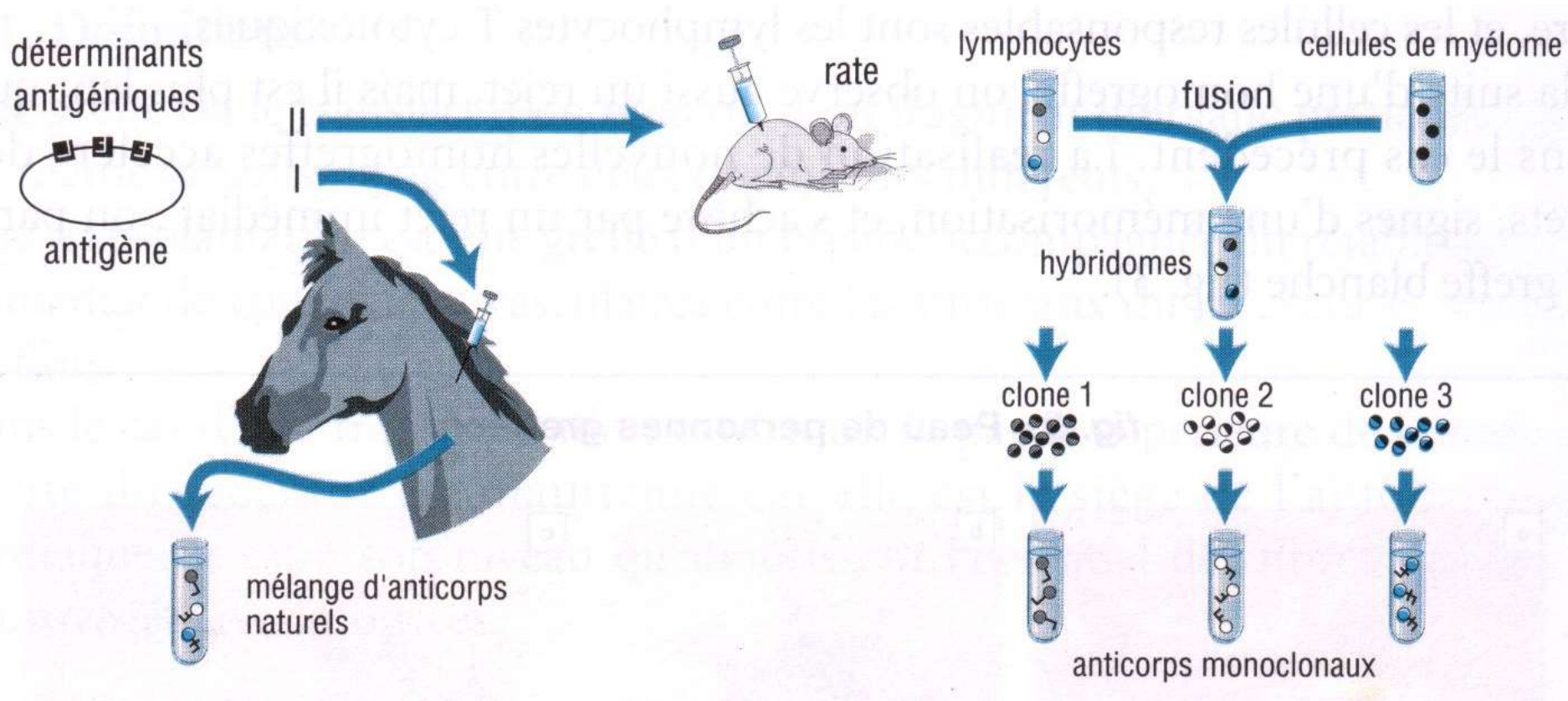
e) Cas particulier des transfusions sanguines

Compatibilité groupes sanguins (ABO Rhésus et non pas CMH)

f) cas de la greffe de moelle osseuse:

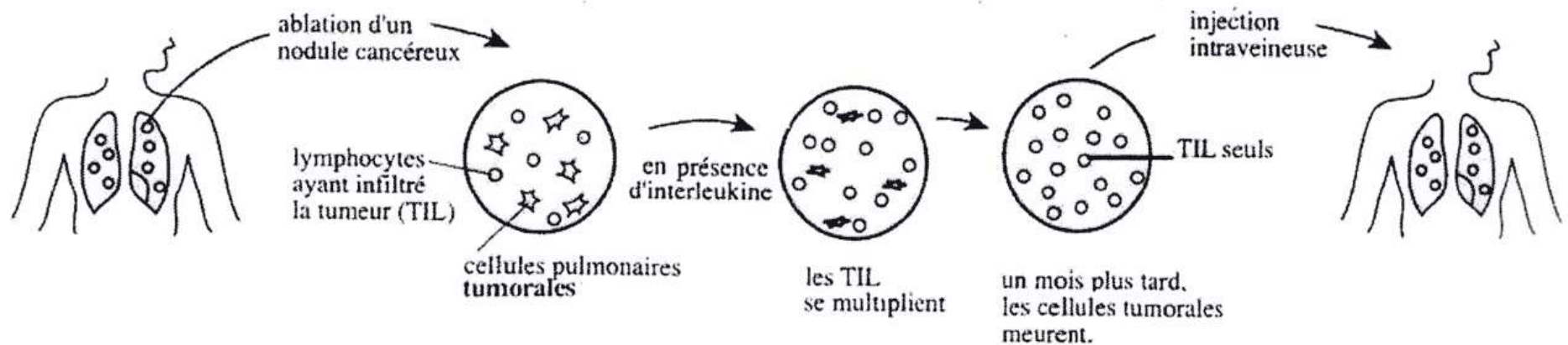
Rejet de greffe classique mais aussi réaction du greffon contre l'hôte (GVH, Greffon Versus Hôte) car les LT apportés avec la moelle osseuse considèrent l'hôte comme du non soi et le détruisent.

3) Anticorps polyclonaux et monoclonaux



4) autres

- Utilisation de molécules de l'immunité (Interféron, IL...) comme médicaments
- Stimulation de l'immunité cellulaire dans le traitement des cancers (prélève LT , mise en culture avec IL2)



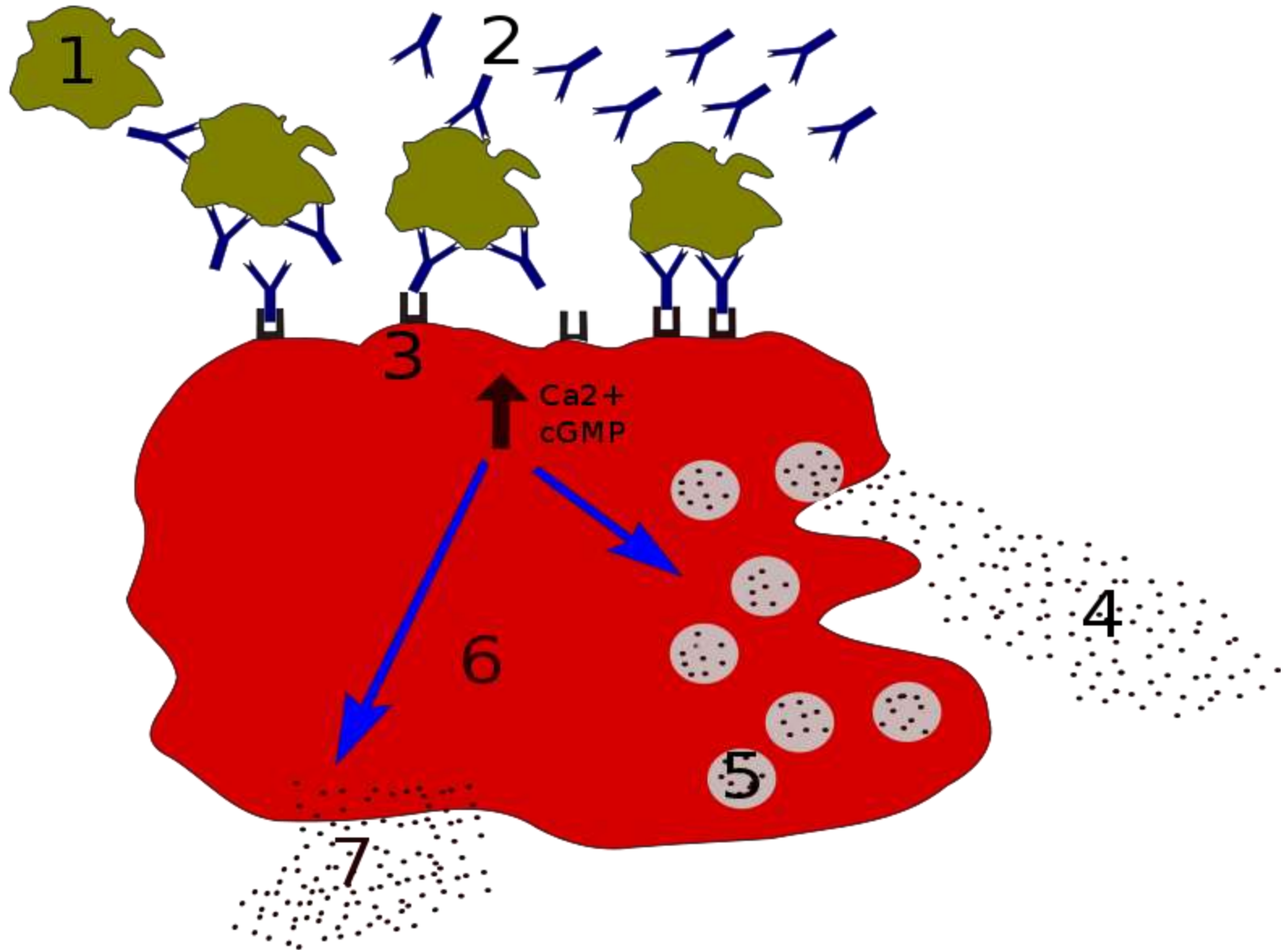
Chap 4 : Défaillances de l'immunité et applications médicales

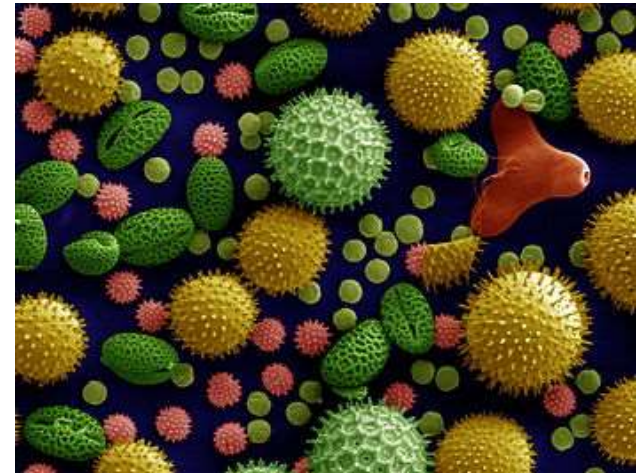
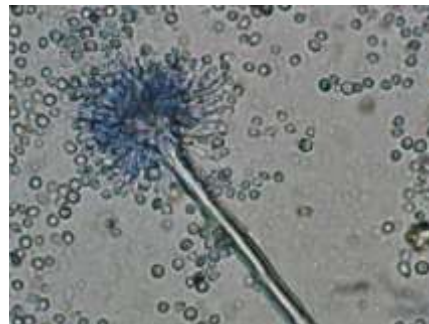
I/ Défaillances

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

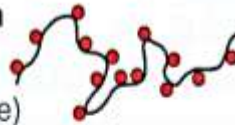




Hypersensibilité de type 1

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

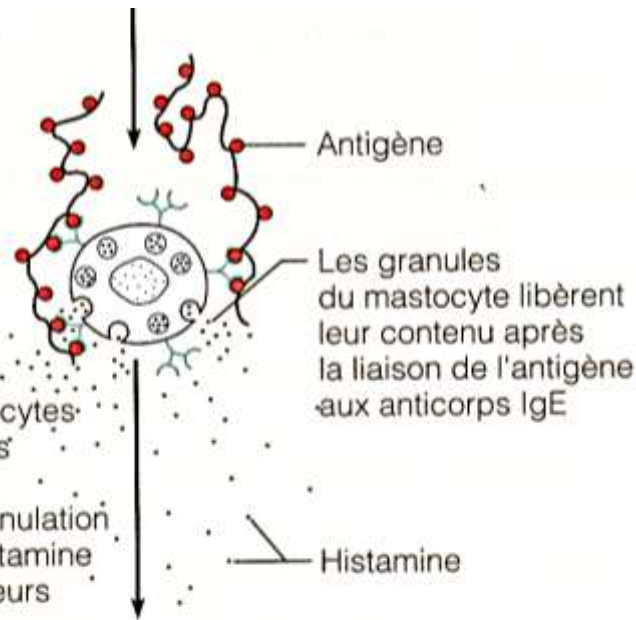
Granules contenant de l'histamine



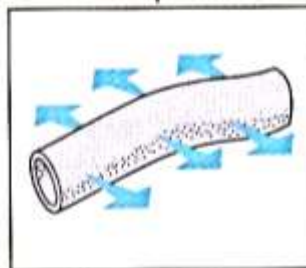
Réponses subséquentes (secondaires)

- 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)



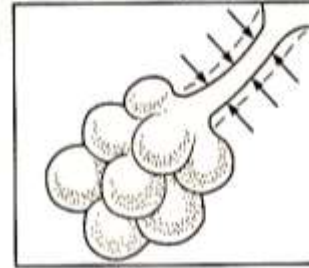
- ⑥ L'histamine cause la dilatation des artérioles et augmente la perméabilité des capillaires, ce qui provoque la formation d'un œdème ; elle stimule la sécrétion d'une grande quantité de mucus ; elle entraîne aussi la contraction des muscles lisses des bronchioles (l'entrée de l'allergène par le système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



- 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...

