

IMMUNOLOGIE 1

INTRODUCTION AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

(F.LEMOINE)

I. INTRODUCTION

Système immunitaire	
Historique	<ul style="list-style-type: none"> - L'immunologie est née de la vaccination : <ul style="list-style-type: none"> • De vacca (vache) avec la cowpox et la variole (smallpox). • Jenner, 1776. - Extension du concept à d'autres pathogènes avec les travaux de Pasteur (1860). - Chute de la mortalité par maladies infectieuses au cours du XXème siècle. - Eradication de la variole en 1980.
Rôle	<ul style="list-style-type: none"> - Distinguer le soi du non-soi. - Reconnaître un contexte de danger : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Non-soi et danger</i> : parasites, micro-organismes, virus ... • <i>Soi modifié et danger</i> : cellules tumorales. • <i>Non-soi sans danger</i> : fœtus. • <i>Soi sans danger</i> : tolérance.
Système immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Ensemble de : <ul style="list-style-type: none"> • Tissus. • Cellules disséminées dans tout l'organisme et circulant dans le sang et la lymphe. • Molécules. - La communication entre les cellules est assurée par : <ul style="list-style-type: none"> • Contacts directs : de type R/L, on peut parler de synapse immunologique. • À distance par des molécules sécrétées : de type R/L, cytokines (lymphokines, interleukines), chimiokines (attirent d'autres cellules)... • Un code : le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), permet distinguer soi du non-soi. - Permet la réaction coordonnée qu'est la réponse immunitaire.

II. CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Système immunitaire	
Objet	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules immunitaires. - Organes centraux de production de ces cellules : moelle osseuse, thymus (organes lymphoïdes primaires).
Précurseur commun	<p>Le diagramme illustre la différenciation des cellules immunitaires à partir d'un précurseur commun. Le précurseur commun se divise en deux lignées principales : CSH (Common Hematopoietic Stem) et CSL (Common Myeloid Stem). La lignée CSH donne naissance aux lymphocytes B, T CD4, T CD8 et Cellules NK. La lignée CSL donne naissance au progéniteur myéloïde, qui se différencie en Polynucléaires (granulocytes neutrophile, éosinophile, basophile) et Monocyte. Le Monocyte se différencie en Cellule dendritique et Macrophage.</p>

<p>Organes lymphoïdes primaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules souches hématopoïétiques (CSH) : toutes les cellules immunitaires et sanguines en dérivent. - Les CSH donnent naissance à 2 sous-types de cellules souches : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Les cellules souches myéloïdes (CSM)</u> donnent les cellules du système immunitaire inné : polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles), cellules dendritiques et macrophages. • <u>Les cellules souches lymphoïdes (CSL)</u> : différents types de lymphocytes et cellules NK pour natural killer. - A la sortie des organes lymphoïdes primaires, on parle de lymphocytes T ou B naïfs, car ils n'ont jamais rencontré leur cible, l'antigène. - Maturation des lymphocytes à la sortie de la moelle osseuse ou du thymus, avec acquisition : <ul style="list-style-type: none"> • De marqueurs spécifiques de la lignée, • De récepteurs spécifiques de l'antigène. • Éducation (sélection).
<p>Fonctions de la moelle osseuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La MO assure 3 fonctions : <ul style="list-style-type: none"> • Maintien d'un contingent de cellules souches et production des cellules hématopoïétiques. • Maturation et différenciation des progénitures B en lymphocytes B matures (BCR, marqueurs) aptes à coloniser les organes lymphoïdes secondaires. • Hébergement des B activés par l'antigène en provenance des organes lymphoïdes secondaires et qui se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, à longue durée de vie.
<p>Fonctions du thymus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Présent dès la naissance, régresse sans disparaître à l'âge adulte. - <u>Multiplication intense</u> : (plusieurs millions de cellules produites/j) <ul style="list-style-type: none"> • Des précurseurs CD34+44/ issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplie au niveau du cortex superficiel (cellules doubles négatives). - <u>Maturation et différenciation des LT</u>, avec acquisition : <ul style="list-style-type: none"> • Le récepteur à l'antigène TcR (réarrangement des gènes du TcR). • Les marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8). - <u>Sélection des lymphocytes</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Double : <ul style="list-style-type: none"> ▸ Positive : survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH. ▸ Négative : destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi (auto-réactifs). • Permet la tolérance au soi.

III. MOLÉCULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Molécules du système immunitaire	
<p>Cytokines/ chimiokines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Molécules solubles de communication entre cellules.
<p>Cytokines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Petites glycoprotéines sécrétées constitutivement ou <i>de novo</i> lors d'une activation cellulaire. - Agissent à faible concentration sur un récepteur spécifique. - Localement ou à distance, autocrine ou paracrine. ➔ Rôle dans la modulation des réponses immunes (lymphokines). ➔ Rôle dans l'hématopoïèse.
<p>Chimiokines</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Petites glycoprotéines principalement sécrétées en réponse à des facteurs pro-inflammatoires. - Agissent sous forme de gradient. ➔ Rôle dans la migration des cellules lors des réponses immunes. ➔ Rôle dans la prolifération cellulaire, angiogénèse et hématopoïèse.

Molécules du CMH	<ul style="list-style-type: none"> - Molécules de membrane cellulaire différentes d'un sujet à l'autre. <ul style="list-style-type: none"> • Molécules de classe I (A, B, C), Molécules de classe II (DP, DR, DQ). • Polymorphiques : A (144 allèles possibles), B (286), C (80). • 2 haplotypes (1 bloc ABC sur chaque K) exprimés de façon co-dominante. - Présentation aux LT des Ag sous forme de peptides. <ul style="list-style-type: none"> • CMH classe II : <ul style="list-style-type: none"> ▸ cellules présentatrices (cellules dendritiques, monocytes macrophages, lymphocytes B) ▸ présentent les pathogènes extra-cellulaires aux lymphocytes CD4. • CMH classe I : <ul style="list-style-type: none"> ▸ toutes les cellules nucléées, ▸ présentent les pathogènes intra-cellulaires (chez cellule qui se dégrade ou cellule infectée par virus) aux CD8.
-------------------------	---

IV. RÉPONSES IMMUNES

2 grands types de réponses immunes																			
Immunité innée ou naturelle	<ul style="list-style-type: none"> - Production dans la moelle osseuse. - Phagocytes : monocytes/macrophages/PNn. - Lymphocytes NK (qui ne sont pas des vrais lymphocytes à proprement dit car pas de récepteurs spécifiques d'antigène). - Cellules dendritiques, comme les cellules de Langerhans. 																		
Immunité spécifique ou adaptative	<ul style="list-style-type: none"> - Production dans la moelle osseuse. - Maturation centre dans la MO ou dans le thymus. - Lymphocytes T CD4+ et CD8+. <ul style="list-style-type: none"> • Récepteur spécifique d'antigène / CMH. • CD4 : régulation des réponses immunes. • CD8 : cytotoxicité des cellules infectées ou anormales. - Lymphocytes B. <ul style="list-style-type: none"> • Récepteur spécifique d'antigène. • Réponse anticorps à distance. - Mémoire immunitaire. 																		
Grandes phases de réponse à une infection	<p style="color: blue; text-align: center;">Immunité Innée précoce (0 - 4hrs)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; background-color: #ADD8E6; padding: 5px;">Infection</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #90EE90; padding: 5px;">Effecteurs préformés (cellules et molécules)</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #FFB6C1; padding: 5px;">Élimination agent infectieux</td> </tr> </table> <p style="color: blue; text-align: center;">Immunité Innée Induite (4 - 96hrs)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; background-color: #ADD8E6; padding: 5px;">Infection</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #90EE90; padding: 5px;">Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #FFB6C1; padding: 5px;">Élimination agent infectieux</td> </tr> </table> <p style="color: blue; text-align: center;">Immunité Adaptative (> 96hrs)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; background-color: #ADD8E6; padding: 5px;">Infection</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #90EE90; padding: 5px;">Transport ag OLS</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #3CB371; padding: 5px;">Reco par LT/LB naifs</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #3CB371; padding: 5px;">Expansion clonale</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #008080; padding: 5px;">Différenciation En cellules effectrices</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #FFB6C1; padding: 5px;">Élimination agent infectieux</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #008080; padding: 5px;">Différenciation en cellules mémoires</td> <td style="border: 1px solid black; background-color: #FFDAB9; padding: 5px;">Élimination agent infectieux</td> </tr> </table>	Infection	Effecteurs préformés (cellules et molécules)	Élimination agent infectieux	Infection	Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles	Élimination agent infectieux	Infection	Transport ag OLS	Reco par LT/LB naifs	Expansion clonale	Différenciation En cellules effectrices	Élimination agent infectieux					Différenciation en cellules mémoires	Élimination agent infectieux
Infection	Effecteurs préformés (cellules et molécules)	Élimination agent infectieux																	
Infection	Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles	Élimination agent infectieux																	
Infection	Transport ag OLS	Reco par LT/LB naifs	Expansion clonale	Différenciation En cellules effectrices	Élimination agent infectieux														
				Différenciation en cellules mémoires	Élimination agent infectieux														

Immunité innée / immunité adaptative	<p><u>Immunité innée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Commune à plusieurs agents « agresseurs ». - TISSUS +++, peau, muqueuses... - Action immédiate, pas de différenciation. - Pas de mémoire immunitaire. <p><u>Immunité adaptative</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifique de l'agent « agresseur ». - Action dirigée de certains lymphocytes, OLS. - Action retardée car nécessité de différenciation. - Mémoire immunitaire. <p>Coopérations inter- et intra-systèmes.</p>
---	--

Réponse immune innée	
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Première ligne de défense. - Barrières anatomique, physiologique, phagocytaire, inflammatoire. - En l'absence de réponse immunitaire les cellules de l'immunité innée sont dans les tissus. - Mise en jeu rapide, pas de maturation => immédiatement recrutables ++ - Pas de mémoire mise en place au décours.
Récepteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Récepteurs pour reconnaître des structures associées aux pathogènes : <ul style="list-style-type: none"> • les PRR (Pattern Recognition Receptor). • Qui reconnaissent les PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern). - Récepteurs codés dans la lignée germinale, diversité limitée, distribution identique sur un type cellulaire. - Reconnaissance de signaux de danger : distinction globale soi/non-soi, quand par exemple on a, en plus des bactéries, des ruptures de membranes donc cellules à dégrader. - Les cellules NK : <ul style="list-style-type: none"> • ne possèdent pas de PRR, ne reconnaissent donc pas les PAMP. • ne reconnaissent pas les signaux de danger. • mais sont capables de voir si une cellule a le même CMH qu'elle ou non. • si pas le même CMH, signal d'activation et destruction de la cellule anormale.
Mécanismes	<ul style="list-style-type: none"> - Mécanismes humoraux : <ul style="list-style-type: none"> • Compléments. • Médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation). - Cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF-α. - Mécanismes cellulaires : <ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose. • Activités microbicides. • Cytotoxicité.

Réponse immunitaire adaptative	
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Apparue il y a seulement 450 millions d'années, ne concerne que les vertébrés gnathostomes (mâchoires). - Immunité cellulaire T, immunité humorale B. - Reconnaissance spécifique d'antigènes. - En l'absence de réponse immunitaire, les cellules de l'immunité adaptative sont dans les tissus et organes lymphoïdes secondaires (circulation). - Mise en jeu lente, nécessité d'une maturation périphérique. - Création d'une mémoire immunitaire.
Récepteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Récepteurs pour reconnaître spécifiquement des épitopes. - Récepteur spécifique d'antigène (non-soi) : <ul style="list-style-type: none"> • BCR (Ig de surface) reconnaît l'antigène entier. • et TCR, reconnaît des peptides d'antigène qui lui sont présentés par les CPA. • Créés par recombinaison, diversité importante. - Notion de clone : 1 antigène ↔ 1 lymphocyte.
Illustration	
Réponses humorale et cytotoxique	<p>Réponse humorale : production d'anticorps</p> <p>Réponse cellulaire : régulation ou cytotoxicité</p>

Réponse immunitaires primaires et secondaires	
Réponse primaire	<ul style="list-style-type: none"> - Se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires. - Est le résultat de la rencontre d'un lymphocyte naïf et de son antigène.
Réponse secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Se produit lors d'expositions ultérieures au même antigène. - Résulte de l'activation des lymphocytes mémoires T ou B à longue durée de vie, induits lors de la réponse primaire. - Cette réponse secondaire ou mémoire est plus rapide, plus ample et plus durable.

Des réponses coordonnées	
Synthèse	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Différencier Soi / Non Soi, Soi modifié Cellules : disséminées tissus, circulantes Communications : contacts ou molécules </div> <p> Limiter la dissémination <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e6e6fa;"> Barrières et Réaction inflammatoire </div> <div style="text-align: center;"> + Détruire <div style="border: 1px solid green; padding: 2px; background-color: #c8e6c9; margin-bottom: 5px;"> Réponse immune innée Constitutive, action immédiate : min, hs </div> <div style="border: 1px solid pink; padding: 2px; background-color: #f8bbd0; margin-bottom: 5px;"> Réponse immune spécifique et adaptative Éducation, coopération cellulaire, reconnaissance spécifique, mémoire: js, sem </div> </div> </div> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">↓</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; margin-top: 20px;"> REGULATIONS +++ <div style="margin: 0 20px;"> </div> <div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-bottom: 5px;"> Guérison Protection </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 5px;"> Infections chroniques Maladies AI Cancers </div> </div> </div> </p>
Immunités	<ul style="list-style-type: none"> - Immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections. - Immunité adaptative : <ul style="list-style-type: none"> • Permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse. • Éduque le système immunitaire avec la mise en place de lymphocytes B et T mémoires.

V. ORGANES SECONDAIRES DE LA RÉPONSE IMMUNE : GANGLIONS, RATE, MALT

Organes et tissus lymphoïdes secondaires	
Description	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendent des organes lymphoïdes primaires et des antigènes de l'environnement pour leur développement. <ul style="list-style-type: none"> • Anneau de Waldeyer (ganglions, amygdales, végétations). • Tissu lymphoïde associé aux bronches. • Ganglions lymphatiques. • Rate. • Ganglions mésentériques. • Plaque de Peyer. • Tissus lymphoïdes uro-génitaux. - Sont reliés entre eux par la circulation lymphatique. - <u>Sauf</u> pour la rate qui est rattachée à la circulation sanguine.

Ganglions lymphatiques (noeuds lymphatiques)	
Ganglions lymphatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Environ 1000 dans tout l'organisme : surveillance de nombreux territoires. - Petit organe réniforme, capsulé, de 1 à 15 mm de diamètre. - Disposés sur le trajet des voies lymphatiques : drainage de la lymphe. - La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens : <ul style="list-style-type: none"> • Tissus → ganglions → sang via le canal thoracique. - Drainage lymphatique et sanguins : les antigènes peuvent arriver dans le gg par le sang ou la lymphe.

<p>Illustration</p>	
<p>Zones anatomiques</p>	<p>FIG. V-8 : Ganglion lymphatique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticale : amas ovulaires de lymphocytes B. <ul style="list-style-type: none"> • Follicule <i>primaire</i> (avant Ag) / follicule <i>secondaire</i> (3 à 5j après Ag). - Paracorticale : aire thymo-dépendante. <ul style="list-style-type: none"> • Riche en lymphocytes T et en CPA. - Médullaire : zone mixte. <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages.

Rate	
<p>Description</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Organe lymphoïde secondaire qui fonctionne comme un filtre sanguin. - Située dans l'hypochondre G, sous le diaphragme et derrière l'estomac (12cm). - Composée de : <ul style="list-style-type: none"> • Pulpe rouge : réseau de cordons artériels et de sinus veineux. • Pulpe blanche : tissu lymphoïde. - Pas de drainage par la circulation lymphatique.
<p>Illustrations</p>	
<p>Pulpe rouge</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Occupe le plus grand espace (99%), réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires (de Billroth). - Les cordons de Billroth sont situés entre les sinusoides veineux et les autres structures de la rate. <ul style="list-style-type: none"> • Leurs mailles sont faites de cellules réticulées et contiennent tous les éléments sanguins (réservoir+++). • Elles sont particulièrement riches en macrophages résidents +++. - Filtre à antigènes et destruction des hématies et plaquettes sénescentes (phagocytose) (100 à 200 mL sang / min).
<p>Pulpe blanche</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tissu lymphoïde sous forme de manchons/gaines autour des artérioles (PeriArterial Lymphoid Sheath), entourés de la zone marginale (région d'échange et de captation de l'antigène). - Contient des follicules lymphocytaires B - C'est le lieu de la mise en place de la réponse immune.

Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses	
Description	<ul style="list-style-type: none"> - Assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire...), représente 80% de la masse de tissu lymphoïde. - Comporte du tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses) et des structures individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales). - Prépondérance de la réponse humorale IgA sécrétoires +++ capables de traverser les muqueuses et donc d'en assurer leur protection. - Fonction importante dans les réactions immunitaires locales. - Développement tardif. - Système lié à l'environnement et capable de s'adapter en permanence.
Différents systèmes	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Tube digestif</u> : <ul style="list-style-type: none"> • GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). • Contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme. - <u>Nasopharynx</u> : <ul style="list-style-type: none"> • NALT (Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue). - <u>Voies aériennes supérieures</u> : <ul style="list-style-type: none"> • BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue) - <u>Glande mammaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Synthétisent les IgA sécrétoires du lait maternel pour la protection du tube digestif du nouveau-né.
GALT	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div> <ul style="list-style-type: none"> - Les plaques de Peyer sont des sites de sensibilisation lymphocytaire par les antigènes. - Amas de lymphocytes paraissent blanchâtre dans l'intestin, épithélium spécialisé, sécrétion d'IgA. <ul style="list-style-type: none"> • Antigène internalisé par la cellule M. • Région du dôme riche en APC / cellule B ~ zone marginale. • Zones T.

VI. CONCLUSION

Immunologie : importance en médecine	
Déficit immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Congénitaux : problème quantitatif / qualitatif, touche le système inné ou adaptatif. - Acquis : destruction par un agent pathogène (VIH).
Dysfonctionnement immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Accumulation incontrôlée des cellules du SI (ex : syndromes lymphoprolifératifs). - Mécanismes d'achoppement rendant le SI inefficace (ex : agents pathogènes, cellules cancéreuses). - Maladies auto-immunes.
Thérapeutiques immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccins, anticorps monoclonaux, immunothérapies.