

IMMUNOLOGIE

Propriétés du système Immunitaire

• Spécificité

- * Système immunitaire peut mettre en place des réactions spécifiques à l'encontre d'agents extérieurs initialement non reconnus
- * Système de protection et de prévention des déviations de notre organisme

NB: Agents infectieux peuvent avoir une grande habilité pour détourner le SI et échapper à la destruction ex: VIH

• Mémoire

• Tolérance au soi

- * Indispensable pour empêcher l'auto destruction de l'organisme
- * Education des cellules dans le thymus et dans le système périphérique

Infection

Lors d'une infection le germe pénètre dans un environnement dans lequel il peut survivre.

Moyens de défense

- barrière physique (mécanique, température)
- barrière chimique
- flore saprophyte
- cellules phagocytaires
- inflammation
- synergie avec l'immunité adaptative

Evolution d'une maladie infectieuse

- 1) Pénétration agent infectieux dans l'organisme (infraction barrières chimiques et physiques naturelles)
- 2) Mise en place immunité physique et chimique non spécifique
- 3) Phase incubation
- 4) Phase ouverte > Apparition symptômes
- 5) Mise en place immunité humorale et cellulaire spécifique
- 6) Convalescence
- 7) Etat de protection

Organes Lymphoïdes Ir

Ils contiennent le micro-environnement.

Ils garantissent la **maturation** des cellules lymphocytaires.

Production de cellules matures mais naïves (ne sont pas encore spécifique d'un Ag). La rencontre avec l'Ag se fait dans les organes lymphoïdes Ir.

Les cellules matures sont capables, grâce à une multitude de type de récepteur, de rencontrer un Ag avec lequel elles n'ont jamais été en contact. C'est le polymorphisme immunitaire.

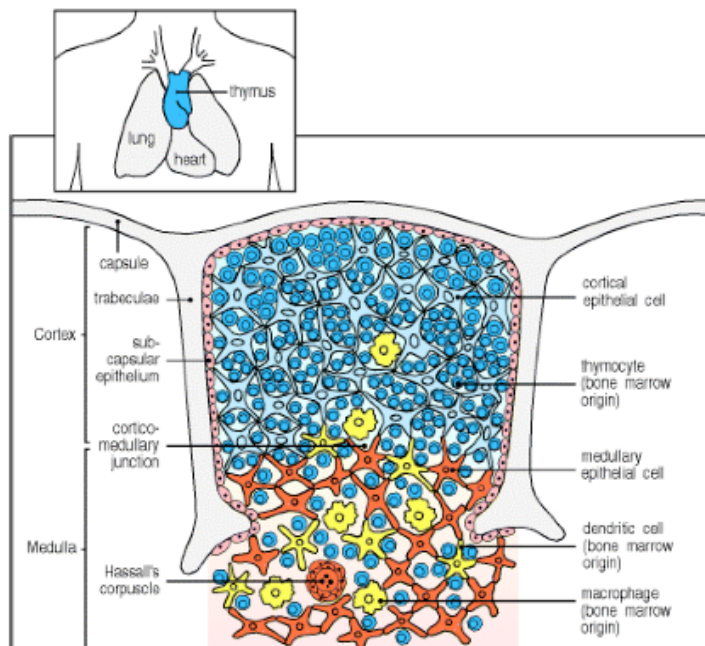
IMMUNOLOGIE

Dans ces organes développent des molécules de surfaces et des molécules intracellulaire pr permettre l'interaction avec les cellules accessoires (cellules dendritiques presentatrices d'Ag).

Elle ont une capacité de «**homing**» : Elles se distribuent de façon spécifique dans le micro-environnement en périphérie. (LB dans zone B dépendant, LT dans zone T dépendante)

Thymus

- Le thymus involu à l'âge adulte
- Rôle dans la maturation des LT
- Donne naissance a un répertoire de TCR qui reconnait les Ag étrangers mais pas le soi
- Thymocytes = **CD3-**, **CD4-**, **CD8-**



Trois compartiments:

Zone sub-capsulaire :

- Arrivée des progéniteurs médullaires
- Localisation des premiers lymphoblastes

Zone corticale :

- Lymphoblastes évoluant en petits lymphocytes
- Interactions avec épithélium corticale pour la sélection CMH dépendante

Zone médullaire :

- Maturation terminale des lymphocytes
- Phase finale de la sélection

- Rôle dans l'éducation des cellules immunitaires:

- **multiplication intense**

Plusieurs millions de cellules produites par jour: les précurseurs CD34+ et CD44+ issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplient au niveau du cortex superficiel (cellules db négatives)

- **Maturation, différenciation**

Les cellules acquièrent progressivement: le récepteur à l'Ag **TCR**, les marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)

- **Sélection des lymphocytes:** (double: positive/négative) assurant la tolérance au soi

- *Sélection positive* (région corticale): sélection des cellules qui expriment les Rc capables de reconnaître le CMH, cette sélection assure la restriction au CMH
- *Sélection négative* (jct cortico medullaire): élimination des cellules qui portent des récepteurs de TROP haute affinité avec le CMH pouvant entraîné des phénomènes d'auto immunité, cette sélection assure la tolérance au soi

Ces Rc sont présentés aux CMH I et CMH II (élimination grâce aux cellules interdigitées)

IMMUNOLOGIE

> Elimination des cellules qui reconnaissent le soi = sélection négative

Organe Lymphoïde Ilr

Site de 1ère rencontre entre les lymphocytes naïfs et les Ag

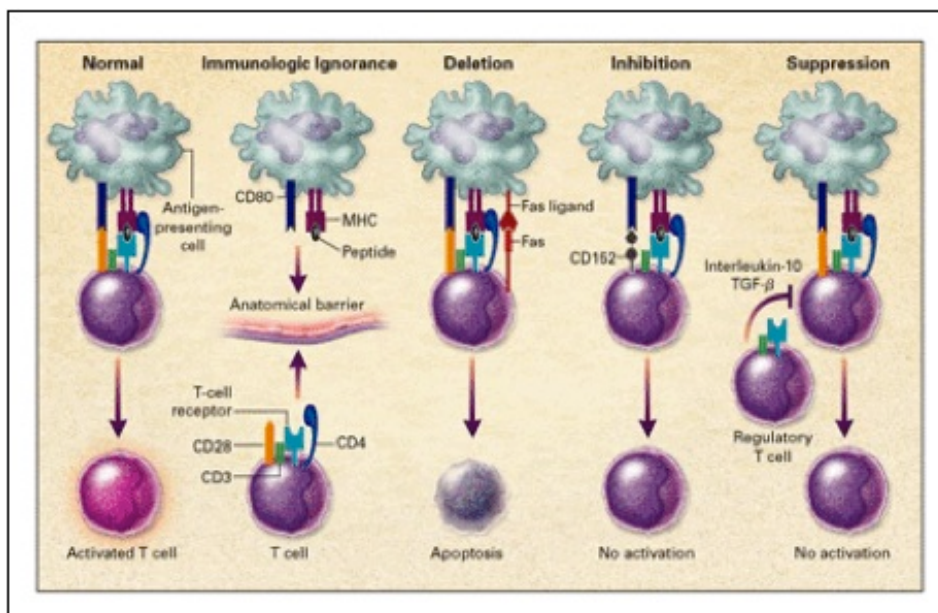
Développement de l'expansion clonale

Maturation des lymphocytes en cellules mémoires et effectrices

Les lymphocytes quittent le courant circulatoire au niveau *des veinules post capillaires* pour atteindre les organes lymphoïdes secondaires

A la sortie du thymus certains mécanismes permettent de bloquer l'action cellules auto réactives:

- **Ignorance:** Les LT sont anatomiquement séparés de l'Ag contre lequel ils sont dirigés (ex: testicule, cerveau, oeil)
- **Délétion:**
 - Absence de co stimulation ou de facteurs de croissance
 - Par la voir FAS-FASL+ (Les cellules HIV+ et tumorales sont FASL+ et entraînent l'apoptose des LT)
- **Anergie / Inhibition:** défaut d'activation complète des LT
 - Absence de co signaux
 - Réticulation CD3/TCR forte
 - Peptide légèrement altéré
 - Absence de production d'IL2
- **Régulation/ Suppression:** LT CD4 peuvent inhiber ou supprimer d'autres cellules T en produisant des cytokines inhibitrices (IL10, TGF bêta)



Rate

Rôles:

- Epuration du sang par la capture des Ag injectés ds la circulation sanguine
- Cellules phagocytaires principales: macrophages

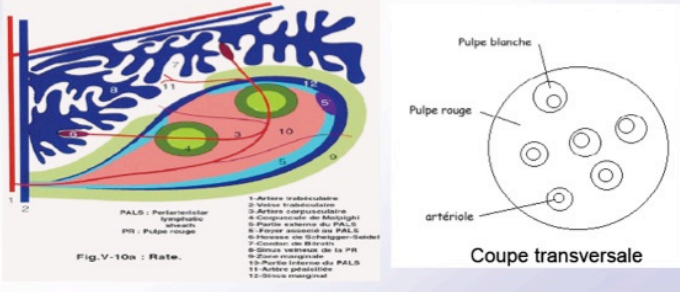
Le parenchyme est divisé en trois zones :

IMMUNOLOGIE

Structure de la rate : pulpe blanche et pulpe rouge

- la **pulpe rouge** : occupe le plus grand espace, réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires (cordons de Billroth) \approx **FILTRE A ANTIGENES**
Destruction des hématies

- la **pulpe blanche** : tissus lymphoïdes sous forme de manchons autour des rameaux artériels, entourés de la zone marginale \approx **LIEU DE LA REPOSE IMMUNITAIRE**



Pulpe rouge :

- Sinus sanguins
- Cordons de Billroth

Pulpe blanche :

- Tissu lymphoïde (corpuscules de Malpighi)
- Follicules lymphoïdes primaires et secondaires

Zone marginale :

- A la jonction de la pulpe rouge et blanche (sinus marginal)

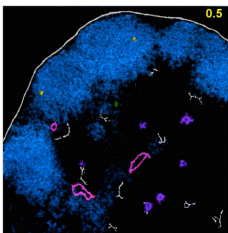
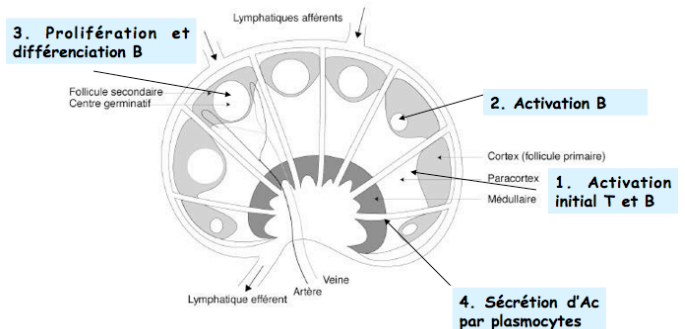
Riche en lymphocytes, macrophages et CPAg

Ganglion, Plaque de Peyer

L'entrée des cellules lymphocytaires se fait par les capillaires afférents et la sortie par les capillaires efférents.

Le parenchyme est divisé en zones hautement spécialisées :

- **Para-corticale** = activation initiale des LB
- **Corticale** =
- follicule I_r si pas de rep immuno
- follicule II_r pdt rep immuno = centre germinatif où les cellules prolifèrent
- **Médullaire** = transformation en plasmocytes avant d'être larguées dans la circulation



Architecture du gg:
Bleu = Zone B dpdte en périphérie
Noir Violet = Zone LT dpdte + CPA au centre

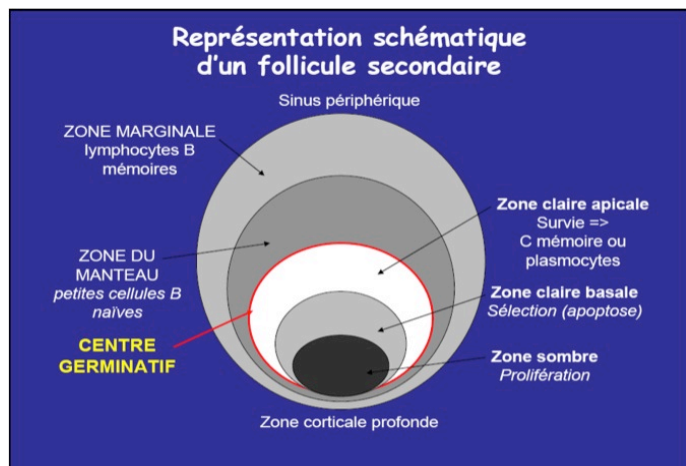
Les cellules T et B restent toujours dans leurs propres zones !

Des molécules sont sécrétées pour que chaque type cellulaire reste à sa place.

La prolifération des LB suit un gradient anatomique. Les LB entrent dans le follicule II_r et se multiplient puis migrent dans le centre germinatif: ils prennent le nom de **centroblastes**. Les petits lymphocytes recirculants sont refoulés en périphérie et forme la zone du manteau.

En se divisant les centroblastes:

- accumulent des mutations somatiques qui modifient l'affinité des Ig
- modifient la spécificité isotypique des Ig synthétisées



IMMUNOLOGIE

En migrant vers la périphérie du centre germinatif, les LB deviennent des **centrocytes**. Ils se préparent à sortir du follicules pour devenir des **plasmocytes** ou des **LB Mémoires** (ces dernières restent localisées dans la zone marginale).

NB: Les lymphomes peuvent venir du centroblaste, du centrocyte, des zones du manteau ou marginales

Selon les marqueurs présents sur les LB du ganglion on peut déterminer leurs stades de différenciation

IgD+ CD38 - IgM+ CD27 - = CB naive qui arrive au niveau du gg et se dirige dans follicule

IgD+ CD38+ IgM+ CD27- = CB dans follicule au niveau du centre pré germinatif

IgD - CD38+ IgM+ CD27+ = CB dans le centre germinatif

IgD+ CD38+ IgM+ CD27 - = Plasmoblastes

IgD - CD38 - IgM + = CB mémoire

Organe Lymphoïde IIIr

Peau, Lamina Propria, Muqueuses

Site effecteurs ou les lymphocytes mémoires développent leurs fonctions

Contrôle de la réaction inflammatoire:

- Sécrétion d'Ac
- Cytotoxicité
- Hypersensibilité retardée
- Immunorégulation

Hématopoïèse

Cellule Souche peut donner:

• Cellules Lymphoïdes

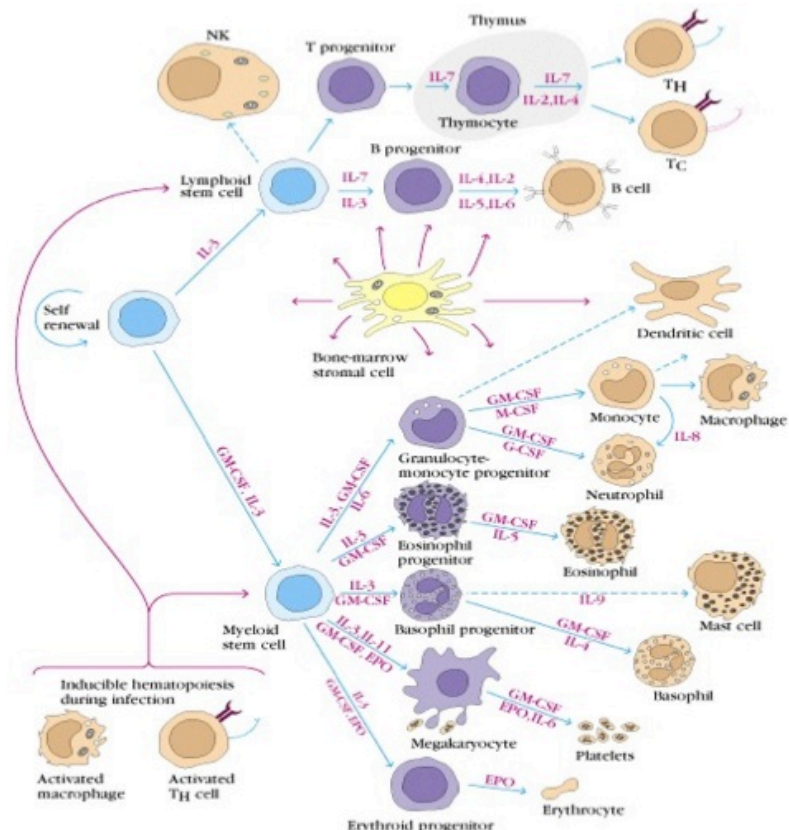
- LT
- LB
- NK

Les progéniteurs T migrent jusqu'au thymus ou ils se différencient en LT qui donnera 2 pop: CD4 et CD8

Les LB mûrent dans la moelle osseuse et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques ou ils se différencient en plasmocytes ou LB mémoire.

• Cellules Myéloïdes

- Macrophages
- Neutrophiles
- Eosinophiles
- Basophiles
- Plaquettes
- GR



IMMUNOLOGIE

Les étapes de différenciation des cellules à partir de la cellule souche sont toutes induites par des facteurs de croissance et des cytokines.

Immunité innée (= Non Spécifique)

Cellules non spécifiques qui bloquent l'agent pathogène

- Pas besoin d'apprentissage
- Réaction rapide sur **tous** les types d'agents pathogènes

Barrière de protection naturelle : peau (sébum), mucus et escalator muco-ciliaire, flore saprophyte, peptides aux fonctions antimicrobiennes

Immunité Spécifique

Effecteurs:

- * Cellulaire : LT, Cytokines, Perforines
- * Humorale : LB, Ac

Lors d'une primo infection, l'immunité spécifique est une deuxième ligne de défense contre l'infection (temps de latence = 7 jours)

Les motifs moléculaires reconnus sont propres à l'agent infectieux.

Elle est déclenchée par un premier contact avec l'Ag, cette rencontre est mise en mémoire. Lors de la deuxième rencontre, elle sera plus rapide et plus efficace.

Généralité sur les Ag

Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T doivent être compatible avec le récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T : **TCR**.

La fonction de présentation des antigènes est assurée par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité = CMH. L'Ag est modifié puis présenté aux LT complexé au CMH, c'est alors qu'il y a reconnaissance spécifique avec le récepteur.

Le complexe majeur d'histocompatibilité

Très grande diversité

Le CMH détermine l'acceptabilité ou le rejet de la greffe: difficile compatibilité entre individus, variabilité interindividuelle ++

Il doit y avoir une compatibilité entre les molécules HLA du donneur et du receveur.

Les gènes codant pour le CMH sont tous situés sur la bras court du **K6**

La demie vie des cellules HLA est de 24h

Turnover permanent : réinternalisation des molécules de surface. Système réactif ++

NB: Nos cellules expriment toujours des molécules de CMH. Risque de maladie autoimmune nécessite régulation.

IMMUNOLOGIE

Les tumeurs développent des techniques pour échapper à la reconnaissance du système immunitaire en diminuant le niveau d'expression des molécules du CMH.

Les protéines virales peuvent se lier à des molécules de CMH et à des molécules exprimées par des vacuoles d'endocytose pouvant détruire des protéines.

Conséquences: l'ensemble est internalisé et détruit donc n'est jamais exprimé à la surface de la cellule. Ils échappent à la reconnaissance par le système immunitaire.

Classes de CMH

Classe I: HLA I

Elle est capable de reconnaître beaucoup d'Ag

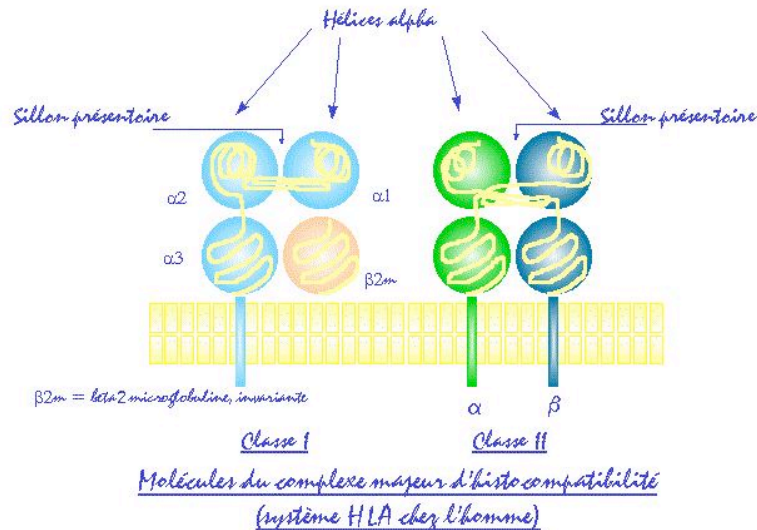
Présente sur quasi totalité des cellules: LT, LB, Macrophages, Hepatocytes,...

La rencontre de l'Ag avec le CMHI permet l'activation du LT en LT CD8 !

- Une chaîne lourde comprenant 3 domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3m$) > intervient ds le polymorphisme
- Une chaîne légère constituée de la prot $\beta 2m$ > n'intervient pas ds le polymorphisme = constant, maintient de la conformation de la molécule.
- Le passage transmbr de la chaîne α assure la transmission du signal en intracellulaire.
- Une poche peptidique qui reçoit le peptide antigénique

Peptide reconnu < 9 AA

L'expression des molécules HLA I est augmenté par la présence d'**IFNY**.



Classe II: HLA II

Expression restreinte: CPA et LB activés! Il n'y en a pas sur les LB **au repos**

Le CMH II sert à l'activation des LT CD4, qui joue un rôle régulateur dans l'interaction LT LB.

Inductible par cytokines, signaux cellulaires,...

(Représenté par les locus HLA DQ, HLA DR, HLA DP)

- Une chaîne lourde α
- Une chaîne légère β

IMMUNOLOGIE

Les deux chaînes ont une partie transmembranaire et intracellulaire. Elles sont le siège de variabilité individuelle.

Peptide reconnu < 15 AA

Classe III

Gènes codant pour **les protéines du complément** = série de molécules activées par une cascade (cf coagulation) > fort pouvoir d'élimination des agents infectieux étrangers en 1ère ligne.

Déséquilibre de liaison = association de certains allèles donnés pour former un haplotype

Cellules dendritiques

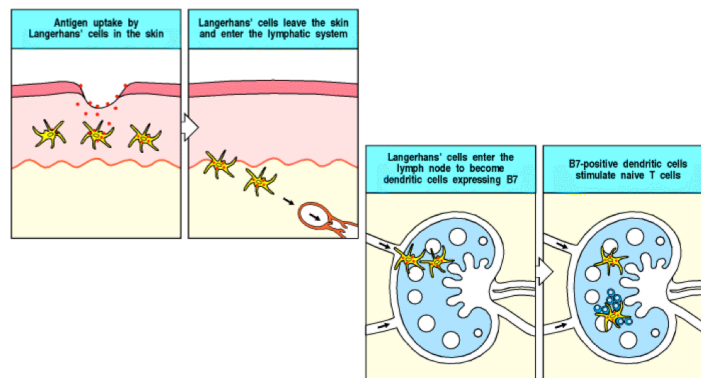
Différents dénominations selon le site et la l'état de différenciation/activation

Peau et muqueuses : cellules de *Langerhans*

Organes : cellules dendritiques *interstitielles*

Organes lymphoïdes : cellules dendritiques *interdigitantes*

Sang : cellules dendritiques *circulantes* (veiled cells)



Une fois l'Ag capté, elles se rendent aux organes lymphoïdes Ilr.

Exemple peau:

Rencontre de l'Ag avec une cellule de langherans qui commence sa phagocytose et migre de l'épithélium des vaisseaux sanguins jusqu'au ganglion loco régional le plus proche.

La cellule de langherans devient une cellule voilée. Ds le gg elles réexpriment l'Ag avec le CMH I ou II et rencontrent le lymphocyte: début de la réponse immunitaire.

TLR = récepteur à la surface des cellules dendritiques capables de reconnaître des agents pathogènes et assurant leurs activation. Il fait le lien entre immunité non spécifique et immunité spécifique.

Ils reconnaissent:

- bactéries
- champignons
- virus

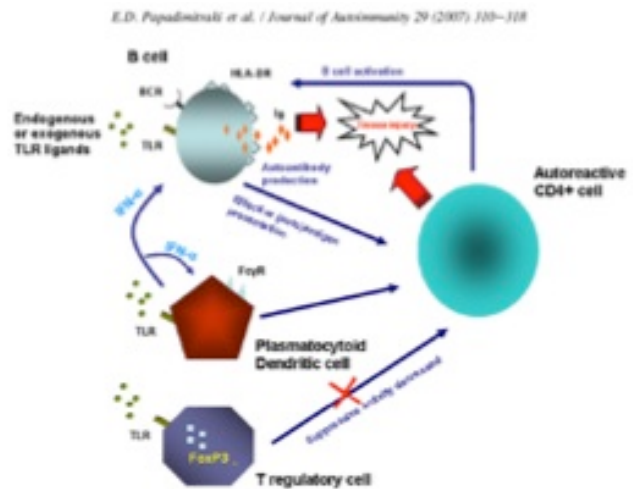
IMMUNOLOGIE

- parasites
- molécules du soi comme le fibrinogène

Les LB peuvent jouer le rôle de cellule dendritique. A leur surface on trouve le **TLR 4** qui reconnaît l'agent pathogène et active le LB.

En conséquence:

- production **IFN α** qui auto active la cellule dendritique > activation des LT CD8 qui a leur tour réactivent les LB
- inhibition des LT CD4 (régulatrice) permettant l'activation des cellules auto immunes.



Il existe deux théories:

Théorie de l'étranger = reconnaissance de l'agent pathogène

Théorie du danger = reconnaissance de molécules endogènes (du soi) relarguées suite à inflammation ou radiation.

Ces deux voies permettent la maturation des cellules dendritiques qui deviennent capables de présenter l'Ag au LT.

Le transport de la cellule dendritique jusqu'au gg est assuré par:

- cytokines
- chimiokines
- ICAM

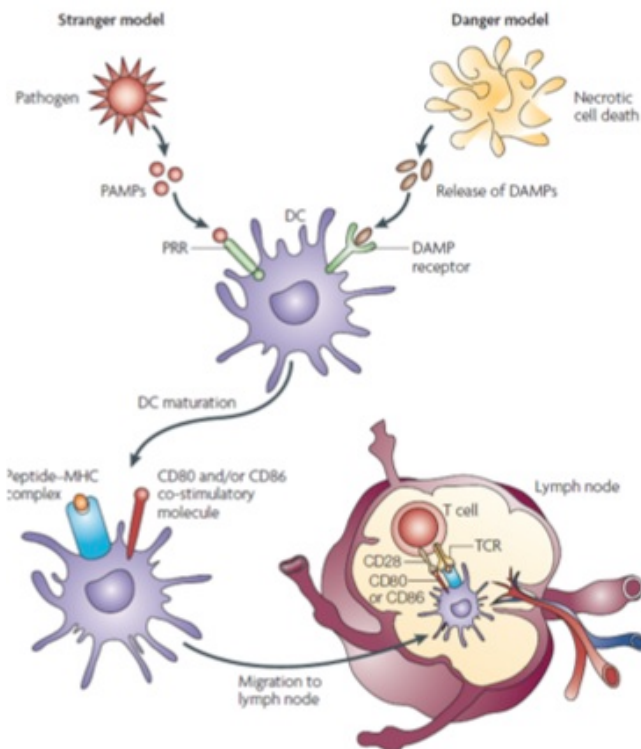


Figure 1 | Stranger and danger models. Dendritic cells (DCs) are present in all

Molécules co-stimulatrices

Sur les cellules dendritiques, il existe des molécules co-stimulatrices qui permettent la transmission d'un deuxième signal indispensable.

S'il n'y a ce signal, les lymphocytes peuvent devenir anergique (lorsque l'Ag sera de nouveau présenté même avec ce 2eme signal, le LT ne pourra pas répondre) ou alors entrer en apoptose.

Ces signaux peuvent être co activateur ou co inhibiteur. Ces derniers sont utiles pour stopper la réponse immunitaire après élimination de l'infection. Ces molécules permettent une régulation fine de la réponse immune pour qu'elle soit adéquate.

2 familles principales de molécules co stimulatrices:

IMMUNOLOGIE

- Superfamille B7
- Superfamille TNF

D'un point de vue thérapeutique on peut jouer sur ces voies afin de limiter la réponse immunitaire (par ex pour les greffes d'organes) ou la stimuler pour augmenter les défenses contre l'agent infectieux.

CD28

= molécule co stimulatrice

Exprimée sur **TOUS** les LT (actifs ET au repos), elles sont constitutives

2 ligands: **CD80, CD86**

> Ces ligands sont exprimés sur les cellules dendritiques et participent à l'**arrêt** de la réponse immunitaire.

Le CD28 est très important pour la transmission du signal à un LT naïf. Si on bloque cette molécule, il n'y aura pas d'activation et le LT devient anergique ou entre en apoptose.

Rôle CD28:

- augmente la production de cytokines par les LT
- favorise la survie cellulaire
- abaisse le seuil d'activation de la cellule T (elles deviennent plus faciles à activer)

CTLA-4

= molécule Inhibitrice

Présente uniquement sur les LT activés

Affinités avec ligands plus grandes que CD28

2 ligands: **CD80, CD86**

L'action de cette molécule est d'inhiber la réponse immunitaire et de diminuer le nb de cellules qui répondent. Elle induit la formation des T-régulateurs et favorise la motilité des lymphocytes (ce qui diminue leur probabilité d'être activés)

ICOS-ICOSL

Voie activatrice dépendante de la co stimulation de CD28

ICOS est exprimée sur les LT activés

Ligands: CD287 / CD275 présents sur les LB, CPA et monocytes

Rôle:

- agit sur l'interaction entre LT et LB
- induit co stimulation des LT
- production de cytokines
- active la différenciation des LT

PD1-PDL1/2

Voie inhibitrice

PD1 exprimé seulement sur LB et LT activés

Ligands: PD-L1, PD-L2 exprimés par cellules du système lymphoïdes

Rôle:

- contrôle de la réponse immunitaire

IMMUNOLOGIE

- inhibition de la prolifération des LT
- diminution production de cytokines

Cette voie est importante pour la tolérance périphérique et dans l'inhibition anti tumorale.

Lignée lymphoïde

LT

Représentent 40% des cellules circulantes et 65% des lymphocytes

LT CD4 et LT CD8 sont les sous populations principales de LT

Il existe une population de LT dit γ ou δ , ils passent à côté du système de sélection du thymus. Il n'expriment pas les CD3, CD4, CD8. On les retrouve principalement dans les épithéliums mais on ne connaît pas leur rôle. Ils sont capables de reconnaître l'Ag sans CMH.

LT CD4 (LT Helper)

- CD4 = Molécule portée par les LT Mature à la sortie du thymus
- Fct activatrice induisant la production d'Ac par les LB et activation des cellules suppressives
- Rc aux LT CD4 reconnaissent l'Ag UNIQUEMENT s'il est présenté par une cellule présentatrice d'Ag associée à une **HLA II**

La réponse immunitaire est **régulée** par des LT CD4.

Marqueurs: **CD25** et **FOXP3**

Hors période inflammatoire le LT CD4 induit:

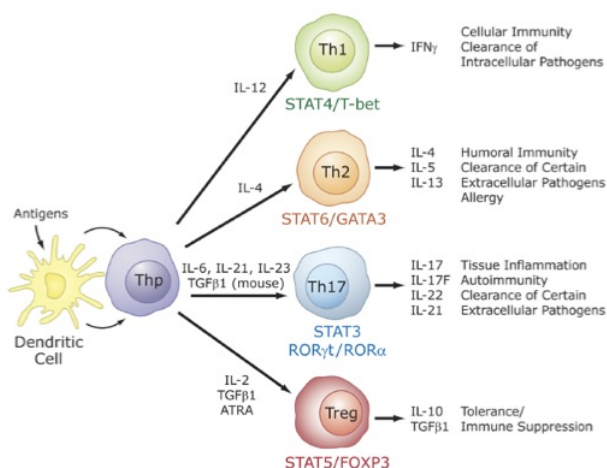
- une faible liaison entre TCR et peptide
- une faible co stimulation
- une faible sécrétion de cytokines pro inflammatoires: IL2 et IL6

En période d'infection ou d'inflammation, les cellules régulatrices perdent leur capacité suppressives. En conséquences:

- le lien entre Ag et TCR est plus important
- phénomène de co stimulation par les 2nd signaux (CD28-B7 et CD40-CD40L) augmenté
- Prod ++ de cytokines IL2 et IL6

Sous population de CD4

- T Helpeur H1 (activation macrophage + stimulation clearance des cellules infectées) > sécrétion IFN γ
- T Helpeur H2 (phénomène de réaction allergique ou défense parasitaire) > sécrétion IL4, IL10, IL13
- T Helpeur 17 (activation ++ PNN pr destruction bactéries extra cellulaire)
- T Itreg (rôle de contrôle des cellules lymphocytaires) > sécrétion IL10



Selon l'environnement cytokiniques, il y a activation de différents facteurs de transcriptions déterminant différents types de LT CD4.

Ex: En présence d'IL-12 le Master TF activé sera STAT 4/T-bet le lymphocyte se différenciera en cellule TH1

NB: Master TF > voir fin paragraphe LT CD8 suivant

IMMUNOLOGIE

NB: Le passage d'un type cellulaire à l'autre n'est pas figé ! On peut passer de TH1 à TH2 suivant un mécanisme subtil et dynamique! Il est également possible de passer d'un LB à un LT !

LT CD8

2 actions possibles

- T-cytotoxique directe: lyse des cellules infectées grâce aux enzymes lytiques, perforines, sérines, protéases (*)
- T-suppressive: régulation négative de la réponse immunitaire

(*) Ces molécules déterminent les capacités de cytotoxicité du lymphocytes.

La perforine crée des trous dans la membrane permettant au granzyme de pénétrer à l'intérieur de la cellule. Ainsi le granzyme peut cliver la caspase 8. Ceci induit une cascade de caspases entraînant la mort de la cellule.

Il existe des cellules:

- T naïves = Elles nécessitent un signal de co stimulation pour être activées
- T mémoires = Elles n'ont pas besoin de signal (elles ont déjà rencontrés l'Ag une fois)

Sur la cellule T on a aussi le ligand à la molécule Fas.

Le contact entre **Fas** porté par la cellule cible et **FasL** entraîne l'apoptose de la cellule cible.

NB: Fas n'est PAS indispensable à la mort cellulaire, les effecteurs solubles suffisent à cette action

On a deux voies indépendantes de cytotoxicité: une médiée par les facteurs solubles, l'autre dépendant de la liaison Fas/FasL.

Les lymphocytes naissent au niveau de la MO et y acquièrent un TCR (récepteur à Ag). Les cellules T mûrissent à partir des cellules souches puis quittent la MO et gagnent le thymus via la circulation pour terminer leur maturation. Tant que la cellule n'aura pas rencontré l'Ag elle restera naïve.

Les cellules naïves passent dans la circulation pour rejoindre les organes lymphoïdes Ilr, c'est dans ces endroits spécialisés que peut se faire la rencontre avec l'Ag.

Il existe deux cas de figure:

- Le LT naïf rencontre l'Ag qui lui est présenté: il s'active, se différencie, prolifère et donne naissance à des cellules effectrices et des cellules mémoires
- Le LT naïf ne rencontre pas d'Ag, il quitte l'organe lymphoïde Ilr et retourne dans la circulation pour gagner un autre organe lymphoïde Ilr ceci jusqu'à ce qu'il rencontre l'Ag ou qu'il meurt

Le LT reste en moyenne 12 heures dans l'organe lymphoïde Ilr. La probabilité de rencontre avec l'Ag est donc importante. Les cellules chargées de présenter l'Ag aux LT sont appelées **CPA** (Cellule dendritique).

L'entrée dans le gg se fait par des veinules post capillaires. Il y a interaction entre les cellules endothéliales qui bordent les vx et les LT. Les cellules se déplacent au hasard mais rejoignent une zone particulière: les LT se regroupent au centre du gg dans la zone T dépendante.

NB: Ds un gg de 2mm de diamètre on trouve 4-5 millions de lymphocytes. La probabilité de rencontre entre les cellules dendritiques (qui sont mobiles et pouvant se déplacer dans tout le gg) est donc élevée !

Les cellules dendritiques initialement en périphérie viennent présenter l'Ag au LT en migrant vers le centre. De nombreux contacts s'établissent entre les LT et les cellules dendritiques. Une fois

IMMUNOLOGIE

activées, les LT prolifèrent et se divisent. Ils perdent progressivement leur inhibition et peuvent ainsi migrer dans la zone B dépendante ou ils transmettent des informations aux LB.

Au début les interactions sont brèves entre les cellules dendritiques et les LT. C'est la préparation à l'activation du LT. Il commence à exprimer des marqueurs d'activation à leur surface. Le LT qui était en phase G0 passe en phase G1: augmentation de la taille de la cellule, synthèse de protéines ++. C'est la **transformation lymphoblastique**.

Ensuite les contacts sont plus prolongés il y a un échange d'information bidirectionnel entre LT et cellules dendritiques. C'est alors que les LT se divisent. Ils se dirigent ensuite soit en périphérie à la rencontre des LB soit quittent l'organe pour rejoindre un autre organe lymphoïde Ilr.

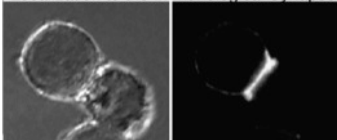
Peu de LT sont capables de reconnaître spécifiquement un Ag, d'où la nécessité qu'il y est une prolifération importante une fois cette rencontre faite. Ainsi les LT pourront se différencier et se spécialiser pour cet Ag. Ils acquièrent de nouvelles fonctions et quittent le gg pour rejoindre le site d'infection. En même temps sont générées les cellules mémoires qui pourront agir de façon plus rapide et efficace lors d'un deuxième contact avec l'Ag.

La différenciation activée par la rencontre avec l'Ag est stimulée par les cytokines déjà présente dans le milieu. Au moment de l'activation, le LT se met à sécréter des cytokines et du **Master TF**. Le Master TF permet d'activer des gènes de cytokines et d'autres gènes de transcription. Ce facteur majeur de transcription sert à amplifier, complexifier et stabiliser le système d'activation des LT.

La durée d'activation d'un lymphocyte est longue. Suite à une blessure, le ganglion chargé de drainer le territoire met 24 à 48h à enfler. Le gonflement est causé par la prolifération cellulaire.

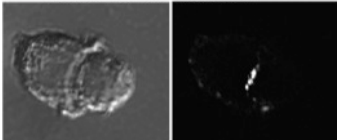
NB: La rencontre entre LT et LB ne se fait qu'avec des LT CD8, les CD4 ne rencontrent jamais les LB, ils ne transmettent pas l'information !

Localization to the Immunological Synapse



L'interaction entre LT et cellules dendritiques se fait au niveau d'une **synapse immunologique**. C'est la zone de contact entre la cellule cible et le lymphocyte effecteur.

Localization to the c-SMAC

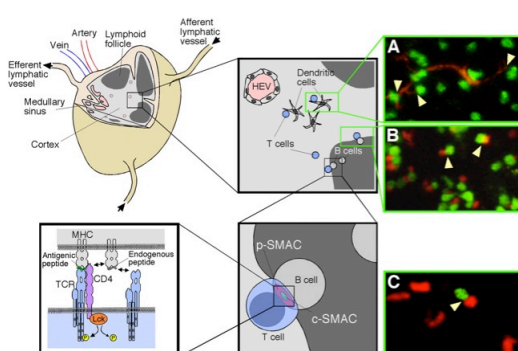


Les cellules migrent en permanence dans le ganglion. Elles ralentissent au moment de la rencontre formant d'abord une première synapse immature (=kinapse) puis une synapse immunologique.

De nombreuses molécules sont dans la synapse: certaines servent à la transduction du signal d'autres d'adhérences maintiennent la synapse.

Le contact au niveau de la synapse nécessite la présence de **calcium** qui est relargué par le LT.

On observe la synapse immunologique.



Les cellules qui se rencontrent ont des molécules de tailles différentes. Le TCR du lymphocyte est petit et noyé entre les grosses molécules. Des signaux sont sécrétés pour signaler ou on a besoin de la synapse.

Au centre, le TCR interagit avec le complexe CMH-peptide de la cellule dendritique. Des molécules de signalisation interviennent pour transmettre le signal de la mb vers le noyau > induisent la formation de la synapse qui permettra par la suite la différenciation et la prolifération des LT.

La synapse doit être stable d'où l'intervention de molécules d'adhérences.

IMMUNOLOGIE

LB

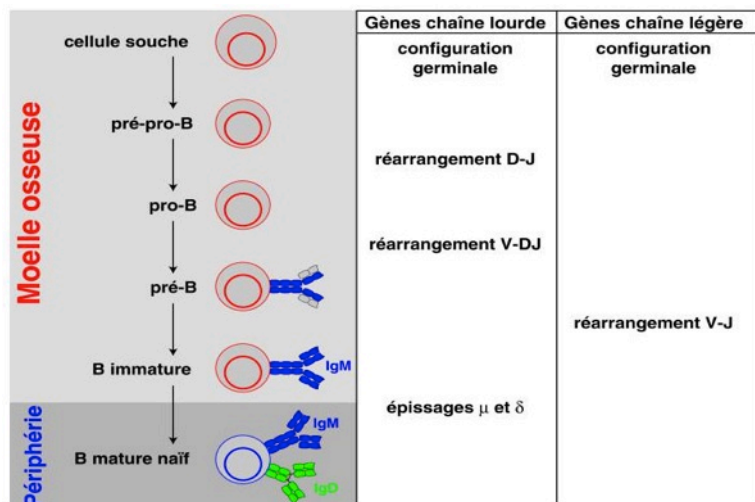
- Ils sont le support de l'**immunité adaptative humorale**
- Représentent 5 à 15% des cellules mononuclées du sang
- Production d'Ig (=Ac) par les plasmocytes
- Produits et maturés dans la MO
- Dans la circulation on a des cellules B matures mais vierges (naïves, n'ont pas rencontré l'Ag)
- Le LB n'est mature que lorsqu'il a exprimé les Ac à la surface de sa mb

• Maturation Ag indépendante

La formation des LB dans la MO est indépendante de la rencontre avec un Ag. Ils acquièrent un BCR fonctionnel et spécifique capable de reconnaître un Ag spécial dans le futur.

Cette maturation se fait à partir d'une cellule souche CD34 sous l'influence de cytokines (ex: IL7) il y a apparition des marqueurs CD19, CD20, CD22, CD24 > orientation de la cellule vers la lignée B.

NB: Le CD10 apparaît transitoirement sur les cellules pré-B



Réarrangement VJD voir commutation isotypique plus loin

Une fois la maturation terminée, le LB exprimant le BCR quittent la MO et rejoignent les organes lymphoïdes IIr.

NB: Il existe 4 types de leucémies lymphoblastiques (1, 2, 3, 4) qui correspondent aux stades de lymphopoïèse ou il y a blocage

A leur sortie les LB sont poly réactifs et auto réactifs, la sélection se fait dans les organes lymphoïdes IIr au sein des centres germinatifs des follicules IIr.

Les cellules dendritiques folliculaires éliminent les LB auto réactifs qui reconnaissent les Ag du soi.

On a un pool de LB exprimant à leur surface des Ig capables de reconnaître une multitude de sites de reconnaissances antigéniques.

→ Certains ne s'activeront jamais et ne proliféreront pas car ils ne rencontreront pas leur Ag

→ Certains le rencontreront et se transformeront en plasmocytes pour sécréter des Ig

spécifiques de cet Ag

→ D'autres rencontreront l'Ag mais ne se différencieront pas, ce sont les cellules mémoires: leur rôle est de patrouiller en permanence dans l'organisme pour déclencher plus rapidement la réponse immunitaire

• Maturation Ag dépendante

L'Antigène soluble peut se lier au LB de plusieurs façon différentes:

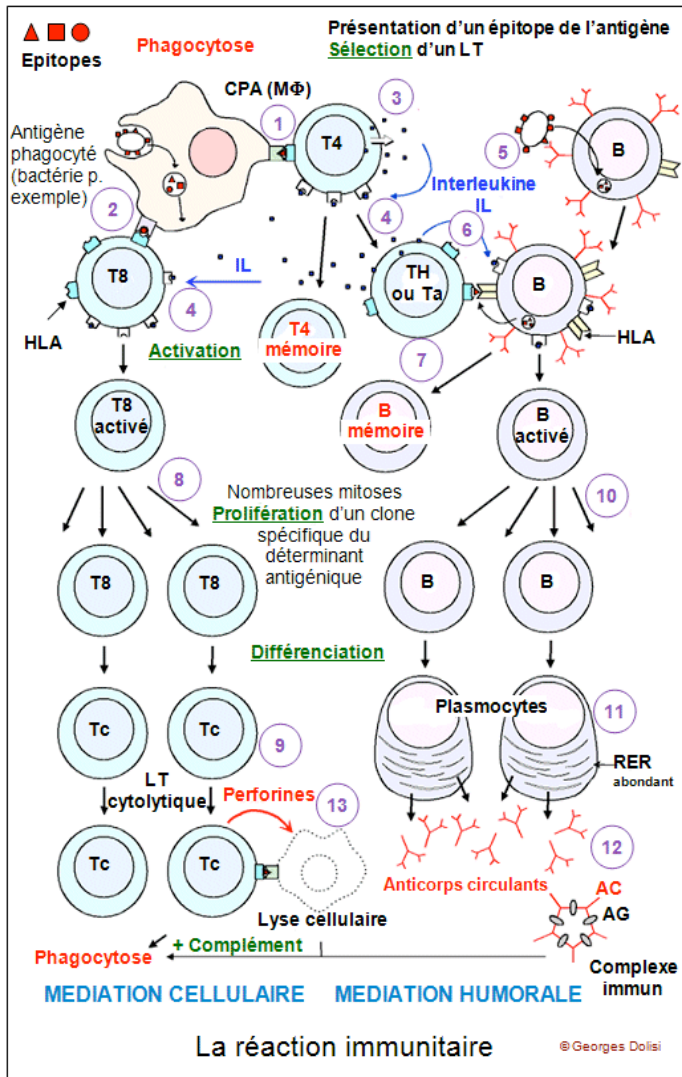
- spécifique au BCR
- non spécifique par les Rc de surface des complexes immuns (Ag fixé à Ig circulante reconnue par LB via fragment Fc)

IMMUNOLOGIE

En l'absence de rencontre avec l'Ag le LB est détruit au bout de 3 jours. S'il le rencontre alors il devient plasmocyte ou LB mémoire.

Dans les organes lymphoïdes Ilr les LB sont situés en périphérie en raison de signaux sécrétés leur indiquant d'y rester.

Lors de la pénétration de l'Ag, les signaux diffèrent, leur Rc à chimiokines sont modifiés leur permettant de se diriger dans la zone T dépendante.



C'est ainsi que les LB peuvent rencontrer les LT.

Le LB endocyte et dégrade l'Ag pour le réexprimer à sa surface en association avec des molécules de CMHII pour le présenter aux LT4.

Pour être capable de se différencier et sécréter ses Ig, le LB doit coopérer avec un LT CD4.

Ces deux cellules reconnaissent l'Ag mais différemment. Pour le LT, l'Ag doit être internalisé, dégradé, traité et associé à un CMH par une cellule présentatrice d'Ag alors que le LT ne reconnaît que s'il est présenté par une cellule dendritique.

La présentation de l'Ag par le LB entraîne des signaux de morts cellulaires. Pour contourner ces derniers le LB doit avoir un très bon BCR afin de pouvoir produire des IgG (**processus de sélection**).

L'interaction LB-LT se fait grâce à la liaison entre CD40 sur le LB et CD40L sur le LT.

La coopération entre les deux aboutit :

- ↑ expression CD40L par le LT
- activation du LB pour produire Ac
- prolifération LB
- résistance apoptose
- apparition CD86 et CD80 sur LB
- sécrétion cytokines par LT
- commutation isotypique ô LB

CD 86 et CD80 sont des Rc du CD28 présent sur le LT. L'interaction entre eux active la sécrétion de cytokines (IL: 4, 5, 6, 10) par les LT et favorise la différenciation des LB. Le type de cytokine oriente la commutation isotypique.

La prolifération des LB aboutit à la production de clones spécifiques de l'Ag avec une plus haute affinité encore. C'est le phénomène d'**hypermutation somatique**.

Concerne notamment les LB mémoires, qui veillent dans les organes lymphoïdes Ilr en attente de rencontre avec leur Ag qui entraînera une réponse plus rapide, efficace et intense!

Lorsque le LB rencontre l'Ag et qu'il n'y a pas de LT, le LB fabrique des **IgM**. Ces Ig constituent une première ligne de défense mais elle est insuffisante. Lors de la rencontre entre LB et LT il y a

IMMUNOLOGIE

un switch isotypique (commutation isotypique) qui entraîne la fabrication d'**IgG** beaucoup plus performantes.

Il existe 5 isotypes différents d'immunoglobulines définies par leur chaîne lourde: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

Les LB mémoires sont quiescents et présentent les caractéristiques des cellules naïves:

- durée de vie plus longue
- nb d'Ig de surface faible mais de meilleure affinité pour l'Ag

NK

Grandes cellules représentant 10 à 15% des LT

Marqueurs = CD2+, CD3-, CD16+, CD56+

Ce sont des cellules tueuses non spécifiques. La réponse immunitaire est très rapide.

Les NK sont la première barrière de défense contre les pathogènes, ils sont la première sous population cellulaire qui émerge lors d'une greffe.

Rôles:

- Elimination des cellules infectées (bactéries, virus, parasites)
- Surveillances de tumeurs (limite la diminution de l'expression HLA-I ds les tumeurs leur permettant d'échapper au LT Cytotoxique)
- Participation à la régulation d'une réponse spécifique via synthèse de nombreuses cytokines

Activation via :

- Cellules allogéniques et exogéniques
- cellules du soi avec défaut d'expression du CMH classe 1
- cytokines produites lors d'une réaction inflammatoire

Lors de l'activation il y a une étape de **priming** (un temps d'activation). Les NK «naïfs» rejoignent les gg ou ils rencontrent les cellules dendritiques qui leur donne le signal activateur leur permettant de devenir de vrais natural killers.

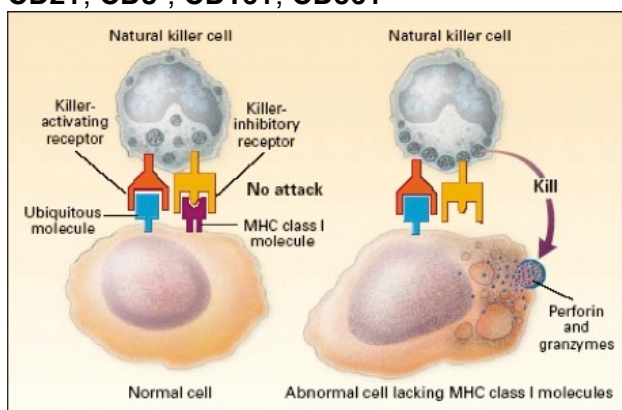
Les moyens utilisés par les NK pour lyser les cellules sont les même que les LT (Fas/FasL, perforine, granzyme...)

Ils contiennent de la perforine dans leur cytoplasme. Ce sont de grands lymphocytes granuleux.

NB: les molécules HLA ne sont pas codées au même endroit que les cellules NK. Deux individus compatibles au niveau HLA ne le sont pas forcément au niveau NK.

• Marqueurs accessoires

CD2+, CD3-, CD16+, CD56+



Le NK possède plusieurs récepteurs activateurs et inhibiteurs.

Les Rc activateurs sont des Rc à motifs **ITAM**, ils dépendent des tyrosines.

Les Rc inhibiteurs sont des Rc à motifs **ITIM** mais il y a très peu de différence avec les Rc activateurs.

CD2+, CD3- sont inhibiteurs.

IMMUNOLOGIE

Situation normale:

La NK possède des récepteurs activateurs de la fct tueuse + récepteur inhibiteurs de cette fct
Le CMH I interagit avec le KIR > empêche lyse cellule

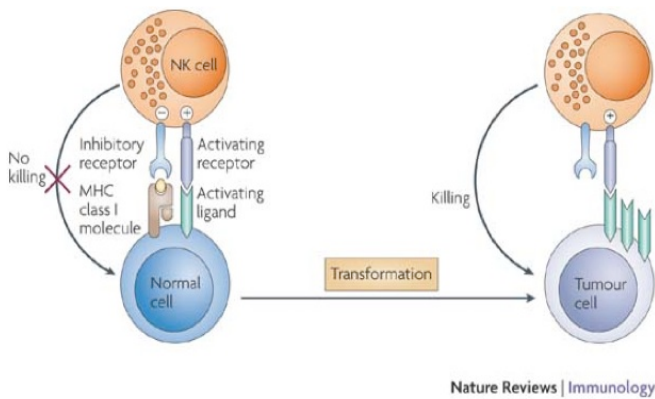
Situation pathologique:

Plus ou peu de CMH I sur la cellule cible
Plus d'inhibition par le KIR
Donc destruction de la cellule par perforation

Ces cellules n'expriment pas de Rc comme les LT ni d'Ac de surface comme les LB.
L'ensemble des NK, LT cytotoxiques et des cellules dendritiques sont en communication permanente. Les cellules dendritiques donnent des informations aux LT et NK en circulation qui répondent aux cytokines sécrétées (IL2, IL15..)

Il existe une sous pop de NK : **NK T**. Ceux ci présentent des Rc pour l'Ag mais qui ne sont pas variables.

• NK et cancer



La cellule NK présente ses récepteurs activateurs et inhibiteurs au CMH I d'une cellule normale. Le Rc inhibiteur est pré dominant. La NK ne peut donc pas jouer son rôle cytotoxique.

En revanche lorsque la molécule du CMH disparaît dans le cas d'une cellule transformée en cellule tumorale, le Rc inhibiteur n'est plus activé. Il n'y a plus de contrôle du Rc activateur et le NK détruit la cellule.

Il existe des Rc de co stimulation. Par exemple des phosphatases ou des molécules d'activation lymphocytaire (ZAP70) peuvent être recrutées.

KIR= Les récepteurs des NK

KIR	HLA-class I specificity
KIR2DL1	Group 2 HLA-C alleles expressing Lys80 (such as, HLA-Cw2, -Cw4, -Cw5, -Cw6)
KIR2DL2/3	Group 1 HLA-C alleles expressing Asn80 (such as HLA-Cw1, -Cw3, -Cw7, -Cw8)
KIR3DL1	HLA-Bw4 alleles (e.g. HLA-B27)

Ce ne sont pas toutes les molécules HLA qui reconnaissent les Rc activateurs sur les c NK.

Un type de Rc reconnaît certains allèles du locus C (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6).

Un autre Rc reconnaît d'autres allèles du locus C.

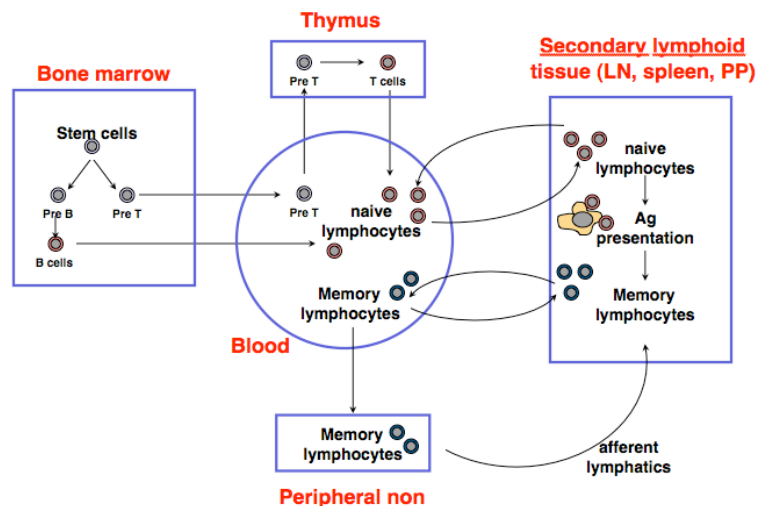
Le dernier Rc reconnaît des allèles du locus C et un groupe d'allèle appelé Bw4.

IMMUNOLOGIE

Circulation des lymphocytes

Les lymphocytes quittent le courant circulatoire au niveau des veinules post capillaires pour rejoindre les organes lymphoïdes IIr en vue de rencontrer leur Ag. Ce passage du sang à la lymphe est assuré par l'interaction avec les cellules endothéliales.

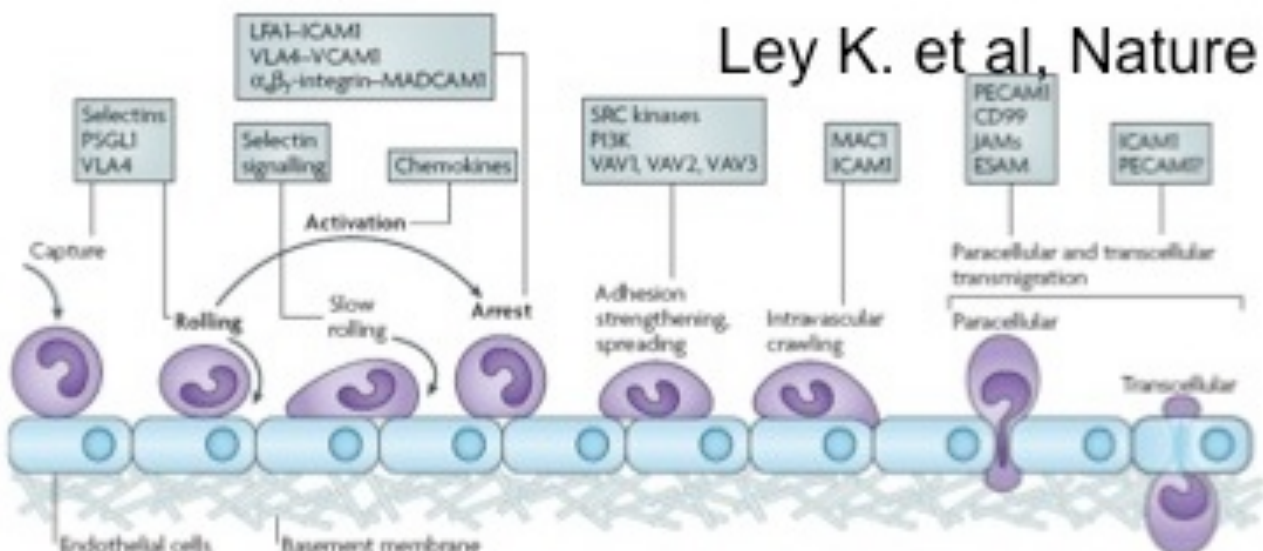
Cette migration n'est pas hasardeuse. Il y a sécrétion de facteurs chimiotactiques qui dirigent les LT dans des endroits précis, la ou on a besoin d'eux.



Les lymphocytes naïfs et mémoires circulent en permanence dans le compartiment vasculaire. Si une lésion est causée au niveau du foie, on recrutera les lymphocytes ayant un TCR ou BCR spécifique des Ag du foie. Ils seront activés au niveau des ganglions du foie et pourront intervenir sur la zone lésée une fois activée.

Les lymphocytes vont traverser l'endothélium vasculaire grâce à plusieurs de mécanismes d'adhérences.

Les molécules d'adhérence assurent l'accrochage, la migration et la transmission du signal à la cellule pour donner l'information à l'environnement de s'adapter. Elles permettent de modifier le cytosquelette et d'entraîner la survie ou la mort des intégrines par contrôle d'un certain nb de gènes.



Ley K. et al, Nature

IMMUNOLOGIE

Sélectine

P (plaquettes) / E (endothélium) / L (lymphocytes)

Elles sont stockées dans les granules intracytoplasmiques des cellules endothéliales et des plaquettes. Dès qu'il y a inflammation, il se produit une dégranulation.

La présence de cytokines inflammatoire (ex TN α et IL1) augmentent leur niveau d'expression.

Ce sont des **glycoprotéines** qui interagissent avec un ligand situé sur le lymphocyte. Elles assurent le roulement de lymphocytes.

Une fois le lymphocyte activées les sélectines sont perdues.

Intégrines

NB: les intégrines sont non spécifiques du SI.
On le retrouve partout et surtout sur les plaquettes (rôle ++ ds la coagulation).

Sur les lymphocytes on trouve des intégrines de type $\alpha4/\beta2$.

Au départ les intégrines sont inactivées et dans un état de faible affinité pour leur ligand.

Leur activation passe par :

- un changement de conformation
- un changement d'avidité (=clustering d'intégrine)

Le changement de conformation permet de démasquer le site de reconnaissance du ligand. Ainsi on passe à un état de haute affinité.

Les intégrines sont capables de reconnaître des molécules de la famille des CAM présentes à la surface des cellules endothéliales assurant ainsi leur adhérence.

La LAD est une pathologie due à un défaut d'intégrines (en particulier $\beta2$)

On se retrouve avec des cellules incapables de quitter le compartiment vasculaire car elles n'adhèrent pas à l'endothélium. Les polynucléaires ne jouent plus leurs rôle, on se retrouve avec une **polynucléose** et une incapacité à se défendre contre les germes.

Chimiokines

Ce sont de petites molécules qui forment un gradient qui attire les cellules immunitaires au niveau de leur zone de sécrétion. Ces facteurs ne sont PAS spécifiques du SI, leur rôle est avant tout de contrôler le mouvement des cellules.

NB: Certains agents infectieux utilisent ces molécules pour entrer dans les cellules!

Elles activent les intégrines.

Elles attirent et contrôlent les lymphocytes.

→ Sur le plan structural

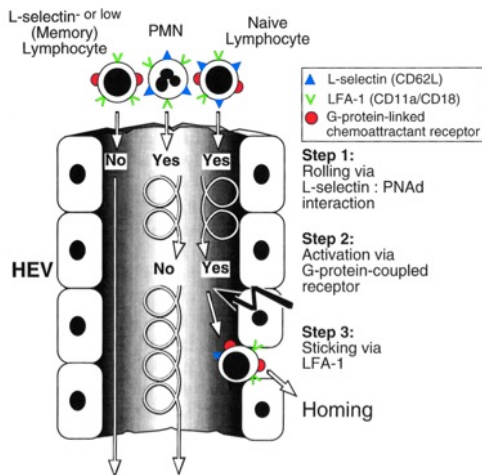
- 4 cystéines + 2 ponts disulfures
- α chimiokines =CXC

IMMUNOLOGIE

- β chimiokines = CC

→ Sur le plan physiologique

- Sécrétion à l'état basal = **chimiokines homéostatiques ou constitutives**
 - > fabriquées à l'état de repos principalement par les tissus lymphoïdes
 - > Rôle:
 - contrôle de la circulation des leucocytes au cours de l'hématopoïèse (MO, tissus)
 - surveillance de tissus
 - initiation réponse immunitaire
 - maturation lymphocytaire (permettent entrée et sortie du microenvironnement au moment adéquat)
- Sécrétion pdt inflammation = **chimiokines inflammatoires ou inducibles**
 - > fabriquées par cellules endothéliales activées, cellules épithéliales, leucocytes activés
 - > peu spécifique, n'agissent que sur les cellules de l'immunité non spé et spé
 - > Contrôle du recrutement des cellules effectrice au cours de l'inflammation, des infections, des tumeurs, des lésions tissulaires



L'entrée d'un lymphocyte dans un tissu dépend de l'expression différentielle des molécules d'adhérences et des Rc aux chimiokines. Selon le type de lymphocyte ce ne seront pas les mêmes.

Les polynucléaires ne rentrent pas dans les gg car ils n'ont pas les bon Rc aux chimiokines.

Les lymphocytes mémoires n'y rentrent pas. Cependant une sous population possède des molécules d'adhérences analogues qui leur permet d'entrer. Ils sont directement redirigé en périphérie la ou on a besoin d'eux.

Les lymphocytes naïfs rentrent sans problèmes car ils ont des sélectines et les bons Rc

Certains types de tissus sont a entrée libre pour les lymphocytes (tout le tissu lymphatiques), d'autres sont a entrée restreinte (SN, Peau,...).

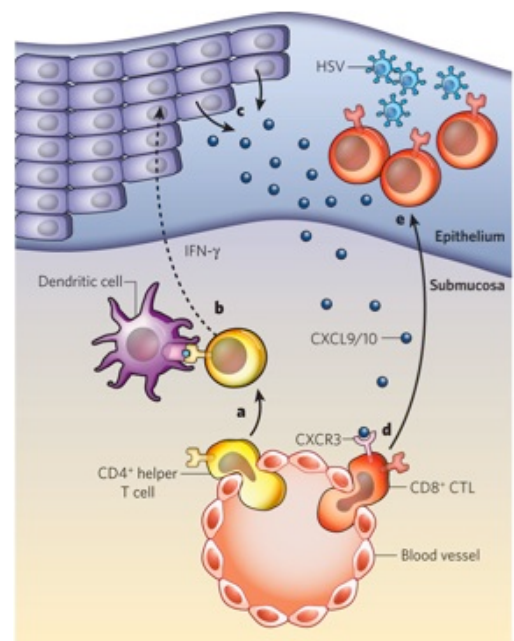
Pour atteindre ces tissus à entrée restreintes les lymphocytes doivent exprimer de bons Rc à des chimiokines spécifiques.

Ex: Peau

Les cellules dendritiques de la peau sont sensés présenter exclusivement des Ag de la peau.

Des dérivés de la vitamine D potentialisent la différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes spécialisés pour Ag de la peau.

Ainsi ils exprimeront des molécules d'adhérences leur permettant d'entrer au niveau de la peau et des chimiokines spécifiques de la peau.



IMMUNOLOGIE

Ils gagnent également la capacité à revenir dans la zone où ils sont spécialisés.

Les lymphocytes coopèrent entre eux. Une fois activés ils sécrètent des chimiokines pour recruter d'autres effecteurs.

Le microenvironnement joue un rôle important dans l'éducation de ces cellules. Il leur enseigne leur rôle. Ici la vitamine D indique au lymphocyte qu'il est un lymphocyte de la peau.

Les lymphocytes naïfs vont un peu partout. Les lymphocytes mémoires eux restent dans leurs zones de spécialisation puis que c'est là qu'ils pourront agir.

Pathologies liées:

Psoriasis = infiltration ++ de lymphocytes dans la peau entraînant des dégâts cutanés (plaques et desquamations). Cette pathologie est due à une sécrétion trop importante de chimiokines LFA1.

Sclérose en plaque = infiltration de lymphocytes au niveau du SNC entraînant une destruction de la myéline (influx nerveux passe mal).

Cette maladie évolue par poussée: alternance poussées inflammatoires puis régressions provoquant des paralysies et des anesthésies. Ici c'est l' $\alpha 4$ de l'intégrine qui est en cause.

L'utilisation d'Ac anti $\alpha 4$ bloque la réaction inflammatoire et limite les dégâts causés.

NB: Un virus endémique est présent dans le cerveau et est contrôlé par le SI, si on bloque la réaction inflammatoire on laisse une chance à ce virus de se développer. Il peut être la cause de démences.

Cancer = les cellules tumorales sont capables de fabriquer des chimiokines et d'avoir des Rc aux chimiokines. Ceci est une stratégie de protection pour la tumeur puisque le SI va s'attaquer à elle. La présence de Rc et de chimiokines permet de modifier la réponse immunitaire et donc l'infiltration de SI la tumeur.

De plus les chimiokines favorisent la croissance, la migration et l'angiogénèse ! L'hypoxie engendrée par l'augmentation de la taille de la tumeur favorise l'expression de ces Rc.

La tumeur s'adapte à son microenvironnement, le modifie pour se développer.

Ex: Cancer du sein

Rc chimiokines = Expressions ++++ de CXCR4 et CCR7

Sites métastatiques préférentiels du cancer du sein = Ganglion, foie, poumon, MO

Le blocage de ces Rc par des Ac monoclonaux permet la diminution du risque de métastases!

• Conclusion

Couple Rc-Chimiokines peut:

- modifier le microenvironnement
- fabriquer du tissu
- recruter des cellules ou les bloquer
- empêcher la migration de cellules dendritiques vers les OL IIr

Rc au chimiokines

= Rc a 7 traversée mbr jouant un rôle dans la transmission du signal

Ils ne sont pas spécifiques: ils sont reconnus par plusieurs chimiokines.

NB: En pathologie il est difficile de contrôler les chimiokines, puisqu'elles peuvent toutes plus ou moins agir sur les Rc

Ex: Rc à chimiokines dans le VIH

IMMUNOLOGIE

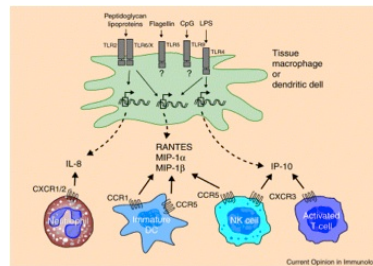
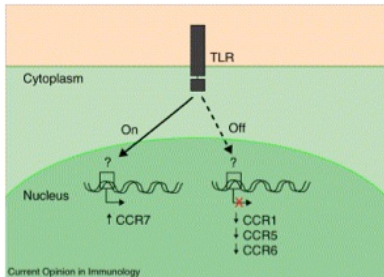
Les LT CD8 sécrètent des chimiokines. Le blocage des Rc de ces chimiokines (CXCR4 et CCR5) permet de bloquer l'entrée du VIH dans la cellule.

Lors d'une primo infection, le CCR5 permet l'entrée du virus dans la cellule. L'intégrine $\alpha 4/\beta 7$ activée assure l'accrochage du VIH sur le LT pour infecter d'autres cellules.

NB: CXCR4 assure l'entrée dans la cellule

CCR5 assure l'entrée dans les macrophages et les LT activés

Chez certaines personnes il n'y a pas de CCR5 il n'y a pas de CCR5, ce qui fait qu'elles ont peu de chance d'être contaminé par le VIH. Cependant le virus trouvera toujours moyen d'entrée dans la cellule.



Les chimiokines font un **lien** entre immunité innée et acquise.

Les cellules dendritiques reconnaissent les dérivés microbiens par leur **TLR** qui transmet des signaux à la cellule et ont la capacité de modifier les Rc aux chimiokines.

Si l'agent est capté au niveau de la peau, il y aura diminution de l'expression des Rc aux chimiokines de la peau mais augmentation au niveau du tissu lymphatique.

Ceci lui permet de quitter la périphérie pour rejoindre un organe lymphoïde Ilr afin de transmettre l'information aux cellules du SI spécifique.

Indépendamment, les chimiokines sécrétées par la CPA attirent toutes les séries de cellules immunitaires sur le site inflammatoire.

Récepteurs

CD 45 est une molécule accessoire retrouvée sur TOUS les leucocytes.

Il s'agit d'une molécule de surface cellulaire à activité phosphatase permettant la déphosphorylation des résidus tyrosines intracellulaire. Ces protéines sont en prise directe avec le Rc à l'Ag et le complexe CD3. Ainsi si on joue sur cette interaction on peut plus ou moins activer.

Il existe plusieurs isoformes: CD45RA ou CD45RO

CD45 RO exprimé sur c T effectrices > affinité + gde pour le complexe TCR que **CD45 RA**

L'expression des molécules d'adhérence est plus faible sur LT naïfs que LT effecteurs. C'est pourquoi ces derniers ont une capacité d'action plus rapide !

CD4 et CD8 augmentent l'affinité globale entre le TCR et le complexe peptide CMH.

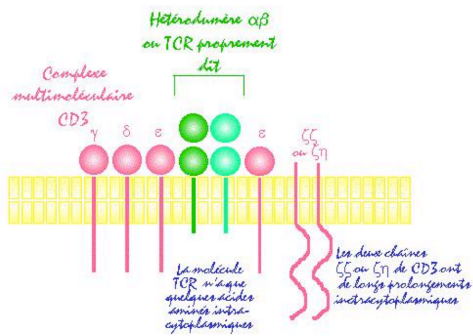
Elles donnent également un second signal d'activation à la cellule T.

Les CD3 n'intervient pas dans la reconnaissance mais permet la transmission du signal.

IMMUNOLOGIE

Rc LT pr l'Ag

Récepteur pour l'antigène des lymphocytes T : TCR (T Cell Receptor)



R = Hétérodimère constitué de deux chaînes alpha et beta (appartiennent à la famille des immunoglobulines) globulaire extracellulaire
 1) br d'ancrage
 2) otétique au niveau cytoplasmique
 3) ue de l'Ag. Il est principalement extracellulaire. Il ne pas le signal.

= complexe multimoléculaire **indispensable** pour la transmission du signal en intracellulaire grâce à sa portion protéique cytoplasmique développée ++.

• LT CD4

Il n'est pas spécifique de l'Ag mais sa partie transmembranaire permet le passage du signal.

L'Ag (en rouge) est exprimé par une cellule phagocytaire qui l'a reconnu de façon non spécifique.

Il est exprimé sur la CPA de manière spécifique associé à une molécule de classe II du CMH

Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T-CD4+
 Restriction de Classe II



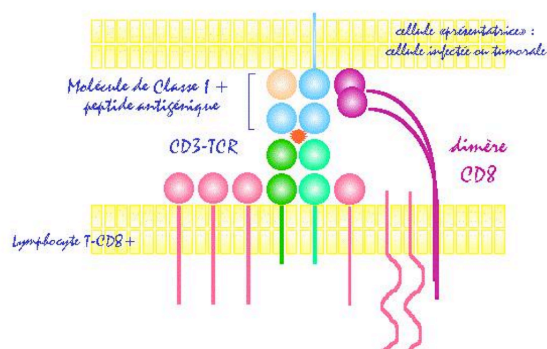
Le TCR reconnaît le peptide exogène et le CD4 reconnaît le CMH II

Le CD4 est une chaîne monomérique à 4 domaines. Elle se lit à une portion non polymorphique beta CMHII très loin du site d'interaction avec l'Ag.

NB: La mutation de la molécule CD4 empêche l'interaction avec le CMHII.

• LT CD8

Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T-CD8+
 Restriction de Classe I



Avec les LT cytotoxique il y a reconnaissance spécifique de l'Ag via l'interaction avec le CMH I.

Ils contiennent des granulations cytotoxiques qui assure la lyse osmotique et l'éclatement de la cellule.

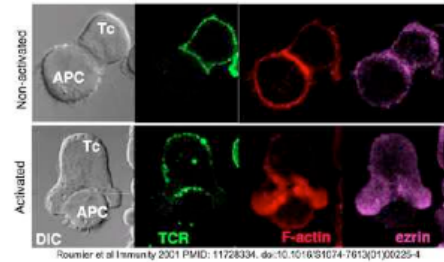
Le CD8 est une molécule mono ou hétérodimérique.

IMMUNOLOGIE

Elle se lie à la chaîne alpha de la portion non polymorphique. Il n'y a aucune interaction avec la région spécifique de l'Ag.

L'interaction entre le TCR et l'Ag est de très faible affinité. On voit ci contre que la surface de contact entre CPA et LT est très importante. Des molécules d'adhésion permettent ce contact très étroits pour favoriser cette collaboration !

NB: Le TCR tout seul ne peut pas transmettre le signal à une autre molécule car il a une très petite région cytoplasmique, il est donc nécessaire d'avoir l'interaction entre la chaîne zéta du CD3 et la protéine ZAP70. Le TCR sert à la reconnaissance de l'Ag mais la transmission du signal est indirecte !



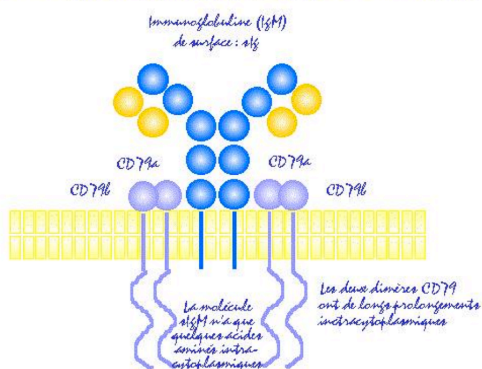
Les gènes qui codent pour le TCR sont différents de ceux codant pour des Ig.

• Molécules accessoires

- Les marqueurs **CD2** (interagit avec LFA3), **CD5**, **CD6**, **CD7** caractérisent les LT (= **pan-T** : tjs présents en situation physiologique)
- **CD45** = phosphatase de la famille des molécules pan leucocytaires
- **CD40L** = CD40 exprimé sur les LB, intervient dans la coopération LT/LB
- **LFA1 + ICAM1** = molécules d'adhésion permettant la fixation et la diapédèse des LT a travers l'endothélium vasculaire inflammé
- **CD28** = assure co activation des LT (interagit avec superfamille B7= CD80/CD86)
- **IL2** = Cytokine stimulant les LT (NB: action anti tumorales sur certaines métastases avancées)

Rc LB pour l'Ag

Récepteur pour l'antigène des lymphocytes B : BCR (B Cell Receptor)



BCR = structure d'une IG

> Région extracellulaire hyper variable déterminant la spécificité: chaînes légères et lourdes

> Structure intracellulaire peu développée

> Reconnaissance Ag de façon directe, pas besoin d'intermédiaire

CD79 = assure la transmission du signal intracytoplasmique

Le BCR est une Ig de surface de type IgD ou IGM. Il est exprimé par le LB avant rencontre avec l'Ag. Chaque LB porte qu'un seul isotype de chaîne légère d'Ig (κ ou λ) associée aux chaînes lourdes μ (IgM) ou δ (IgD).

Après rencontre avec l'Ag le LB pourra synthétiser d'autres isotypes qui sécrétera dans le sang après différenciation en plasmocytes.

Après phagocytose de l'Ag, le LB peut le réexprimer à la surface de sa membrane et le présenter aux LT.

IMMUNOLOGIE

• Molécules accessoires

- **CD40** = coopération LT/LB
- **CD19, CD21, CD81** = Complexe potentialisant l'activation de LB
 - CD21: fixation complément (C3d)
- **CD45** = phosphatase
- **CD23** = relargué ds les phénomènes d'allergies
- **CD22, CD72** = molécules d'adhésion
- **CD80, CD86** = molécule de co activation des LB, interviennent ds la coopération LT, LB
- **CD32** = Rc du Fc des IgG
 - NB: 2 type:
 - A (fixe Fc- γ I) = sur les phagocytes > synthèse cytokines
 - B (fixe Fc- γ II) = sur les phagocytes, mastocytes et LB > Rétrocontrôle sur synthèse Ig

Cytokines

Ces molécules sont un mode de communication pour les cellules: elles sont relarguées en vu d'apporter une information et de déclencher certaines réactions.

Elles ont des noms différents :

- interleukines : entre les leucocytes
 - lymphokines : issues des lymphocytes
 - monokines : issues des monocytes

Ces molécules ont des propriétés particulières:

- pléiotropie = plusieurs actions sur plusieurs types cellulaires
- redondance = actions identiques pour des cytokines différentes
- fonctionnement en réseau = sécrétion par différents types cellulaires qui agissent ensemble ou en s'opposant

NB: Une même cytokines agit en envoyant simultanément des signaux d'activation et d'inhibition.

Leur domaine d'action est très vaste. Elle joue un rôle important sur le SI et sur la lymphopoïèse.

Elles sont majoritairement produites par les hépatocytes et les macrophages en périodes inflammatoires. Elles entraînent:

- fièvre
- augmentation de la perméabilité vasculaire

Elles sont impliquées dans:

- la coopération LT-LB
- l'activation LT-Macrophage / Macrophage-LT
- l'activation des éosinophiles

Elles sont synthétisées de novo par une cellule activée spécifiquement (Ag) ou non (mitogène). Cette cellule n'est pas forcément en état de prolifération pour les sécréter. La quantité de cytokines n'est pas dépendante de la quantité d'ADN mais de la quantité d'ARN.

La production de cytokines peut être modulée de façon positive ou négative par certains facteurs ou d'autres cytokines (= réseau de cytokines).

IMMUNOLOGIE

Les différences entre hormones et cytokines:

	Sources	Cibles	Activité	Mode d'action
Hormones	sécrétées principalement par un seul type de cellule spécialisée et localisée	spécificité vis à vis d'une cellule cible principale	essentiellement unique	endocrine
Cytokines	produites par plusieurs types cellulaires	cellules hématopoïétiques et nombreuses autres	large spectre et redondance	autocrine juxtacrine paracrine endocrine

Pour agir sur les cellules cibles les cytokines doivent agir sur des Rc membranaires. Il y a transduction du signal en intra cellulaire pour aboutir à l'action biologique spécifique de la cytokine.

Récepteurs aux cytokines

Ils sont complexes souvent constitués de plusieurs SU.

La chaîne α est spécifique du ligand cytokine.

Les chaînes β et γ se rassemblent lorsque la cytokine fixe la chaîne α pour former un Rc de haute affinité. Ces chaînes peuvent être «partagées», donc être communes à plusieurs Rc.

Ceci explique:

- la redondance: une même activité biologique pour plusieurs types de cytokines qui se fixent sur une α liée à une SU partagée
- la pléiotropie: plusieurs activités biologiques pour une seule cytokine qui se fixe sur une chaîne α liée à une SU activant différentes voies

Ex de chaînes partagées

IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 > chacune a son α spécifique mais elles partagent un même chaîne β

Différents types:

- Type I = Rc hématopoïétine
- Type II = Rc INF
- Type III = Rc TNF
- Rc apparenté à la famille des Ig
- Rc aux chimiokines

Sécrétion de Cytokines par les LT

• Th1

- Sécrétion IFN γ
- Activation des macrophages et immunité médiée par les cellules
- Hypersensibilité retardée (Type IV)
- Inhibition des Th2 (donc empêche sécrétion IL4)

IMMUNOLOGIE

En pathologies on les retrouve en grande quantité dans les MAI résultant de déviations du SI avec altération des relations LT/LB.

• Th2

- Sécrétion IL4, IL5 et IL13
- Switch isotypique pour IgG1 et IgE
- Recrutement Eosinophiles
- Activation des LB
- Hypersensibilité immédiate (Type I)

En pathologie on les retrouve dans les infections, maladies allergiques, infections parasitaires.

Immuno thérapie par les cytokines

Ce système en réseau est difficile à moduler, donc l'immuno thérapie avec les cytokines est peu utilisée. Cette méthode est intéressante en théorie car:

- IL2 stimule la croissance des LT
- IL6 stimule la croissance des plasmocytes malins dans les myélomes
- IL6 et TNF ont un rôle dans la polyarthrite rhumatoïde

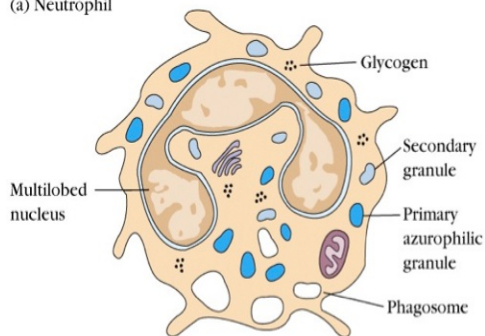
Mais le blocage ou la stimulation de ces cytokines est difficile à mettre en oeuvre en raison du nombre rôle qu'elles jouent en parallèle. On risquerait de bloquer des fonctions importantes ou de déclencher des réactions biologiques indésirables.

Cependant on utilise quand même des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui permet de limiter les lésions synoviales responsable de problèmes articulaires invalidants.

Les phagocytes

Polynucléaires

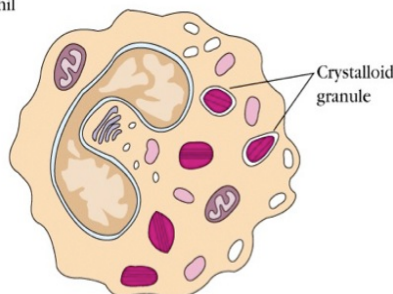
(a) Neutrophil



Neutrophiles

- 60% des GB circulants
- Noyau plurilobé
- Courte durée de vie (36h) : meurent dans les tissus
- Azurophiles (primaires) : myéloperoxydase, enzymes hydrolytiques
- Spécifiques (secondaires) : lactoferrine, lysozyme
- Phagocytose

(b) Eosinophil



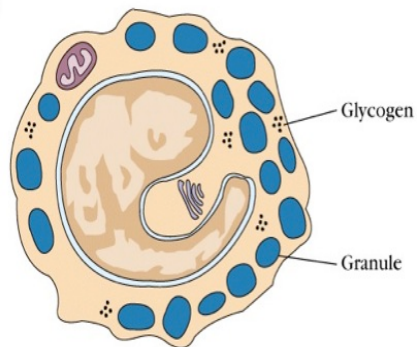
Eosinophiles

- 2 à 5 % des GB circulants
- Noyau bilobé
- Éosinophiles : noyau cristalloïde de nature inconnue, peroxydases, phosphatase acide
- Phagocytose (moindre)
- Allergie
- Maladies parasitaires

IMMUNOLOGIE

Basophiles

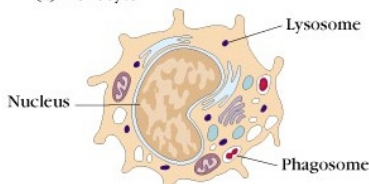
(c) Basophil



- <1 % des GB circulants
- Noyau volumineux
- Migration dans tissus : mastocytes
- Basophiles : histamine, héparine
- Phagocytose (moindre)
- Inflammation
- Réaction hypersensibilité immédiate par libération d'histamine

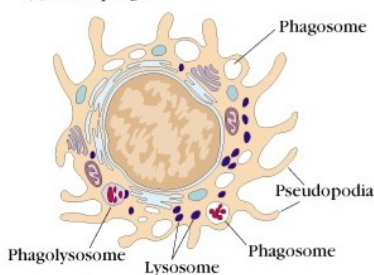
Monocytes / Macrophages

(a) Monocyte



- Taille 15 μ
- Noyau volumineux
- Fines granulations, lysosomes

(b) Macrophage



Capables de :

- phagocyter
- circuler dans le réseau lymphatique
- transporter les Ag de la périphérie jusqu'aux ganglions loco-régionaux (fct de cellules présentatrices d'Ag)

Molécules accessoires

Fc R : Expriment les Rc pr la partie constante des Ig (permet la phagocytose du complexe immun)

Rc Complément : Activé en présence d'un complexe immun

TNF : Effet cytotoxique

IL 1 : Activation des LT = facteur pyrogène

Poumon : macrophages alvéolaires

Tissus conjonctifs : histiocytes

Rein : cellules mésangiales

Foie : cellules de Kupffer

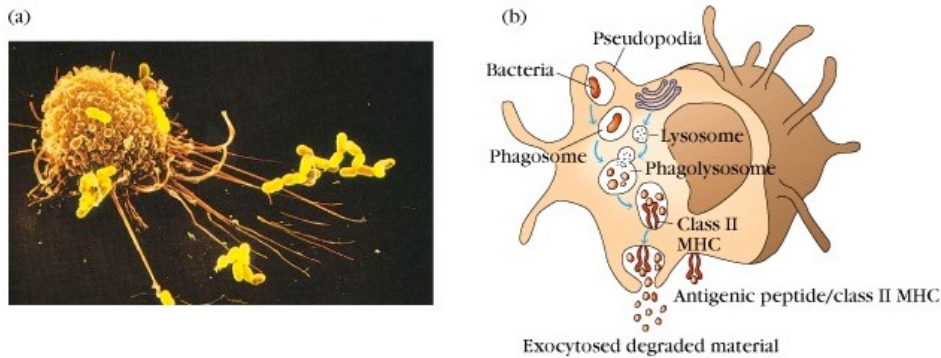
Cerveau : microglie

IMMUNOLOGIE

Processus de phagocytose

Quatre étapes

- 1) Cellule attirée par *chémoattractisme*
- 2) *Adhésion* des cellules aux cellules phagocytaires grâce aux molécules d'adhésion
- 3) *Phagocytose* > Formation de fagolysosomes
- 4) *Microbicidie* oxydative ou non. Exportation en surface des produits de la digestion cellulaire associés au CMH



La reconnaissance des agents pathogènes (non spécifique) se fait par l'intermédiaire de **PAMP**. Ce sont des structures répétitives simples et peu variables exprimées chez de grands groupes d'agents pathogènes et pas chez l'humain.

Les R_c aux PAMP ont différents moyens d'actions:

« senseurs » membranaires ou intracellulaires

- Rôle dans la reconnaissance du microbe et le déclenchement de la réponse immunitaire (récepteur d'alarme) ex. Récepteurs TOLL *(TLR)
- Sont présents sur la plupart des cellules de l'organisme

* Le **R_c Toll** joue un rôle dans la reconnaissance du microbe et le déclenchement de la réponse immunitaire. La protéine Toll a initialement été découverte chez des insectes et intervient dans le développement et la résistance à certaines infections.

« effecteurs membranaires »

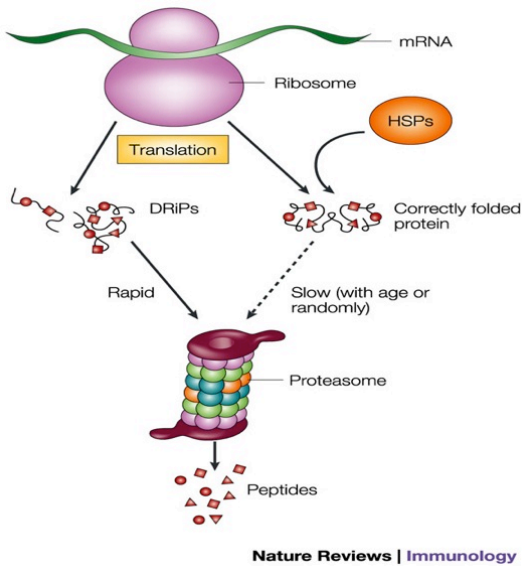
- Déclenchent la phagocytose du microbe
- Uniquement présent sur les cellules « spécialisées » de l'immunité naturelle

Solubles

- Interagissent directement avec le microbe

Dégradation de l'Ag viral

Fonctionnement normal



Protéines mal conçues après traduction sont ubiquitinylées pour être reconnues par le protéasome
 > Entrée dans le protéasome
 > Destruction en plusieurs petits peptides
 > Recyclage des peptides après hydrolyses hors du protéasome

Les protéines correctement synthétisées sont exprimées à la surface des cellules puis finiront par être dégradées par le protéasome une fois vieilles.

Elimination agents extérieurs

Le CMH I présent sur un grands nombres de cellules phagocytaires (LB, LT, Macrophages,...) présente un peptide issu de la dégradation d'un agent pathogène.

Le CMH II présent uniquement sur les CPA et les LB activés, est extériorisé dès lors que l'Ag se fixe à a place de la chaîne invariante.

Classe I:

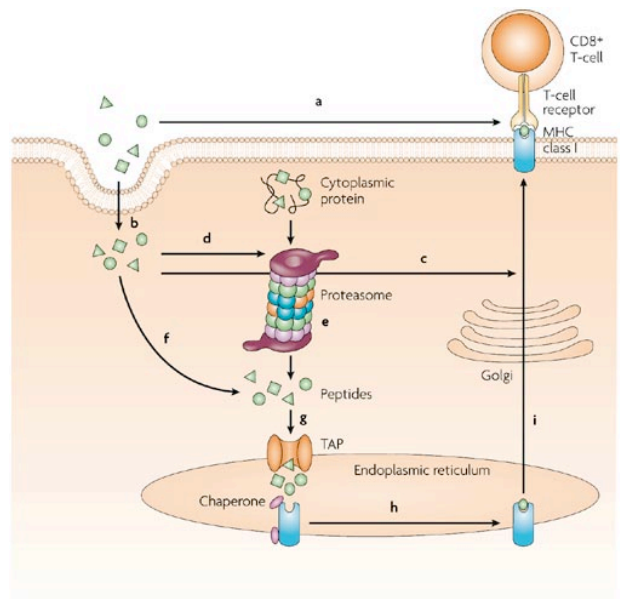
Modification au niveau du protéasome > ajout de protéines de complément (Classe III)
 Ex: LMP2, LMP7

Protéasome devient **Immunoprotéasome** (= ++ actif, production ++ de peptides)
 > Transfo permise par IFNY

Ag Viral ubiquitynilé entre dans le protéasome dont il ressort en petits peptides.

Ces peptides sont sélectionnés par protéine **TAP** assurant l'entrée dans le RE. La taille du peptide peut être ajusté dans ce compartiment.

C'est dans le RE que les molécules de classe I sont synthétisées
 L'ensemble «molécule classe I - Peptide viral» est transporté dans une petite poche peptidique via des molécules type tapasine, il traverse l'appareil de Golgi et sont exprimé à la surface de la mb plasmique pour être reconnu par un LT CD8.



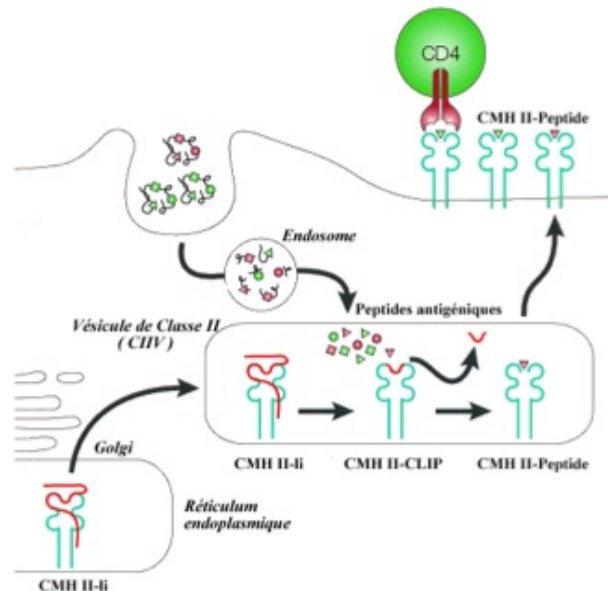
IMMUNOLOGIE

Classe II:

Les **deux chaînes** du CMHII sont synthétisées dans le RE. Elles sont collées et protégées par une **chaîne invariante**. Après synthèse elles migrent dans l'appareil de Golgi et rencontre avec l'Ag issu de l'endosome.

Dans ce compartiment au pH acide, la chaîne invariante est libérée et est remplacée par un peptide antigénique grâce à la molécule HLA-DM

L'ensemble migre vers la surface de la cellule pour être reconnue par un LT CD4.



Typage HLA

Principe

L'intérêt du typage HLA repose sur la possibilité de faire ou non un greffe. On réalisera un typage d'un individu pour connaître ses haplotypes et étudier s'ils sont compatibles avec son receveur. Ceci implique d'étudier aussi les HLA de ses ascendants et descendants.

C'est seulement en comparant les Ag entre parents et enfants que l'on pourra déterminer les haplotypes car nous saurons quels Ag viennent du père ou de la mère.

Les parents transmettent la moitié de leurs molécules constitutives du CMH à chacun de leur enfant. Les gènes codant pour les molécules HLA sont sur une région du K6. L'enfant reçoit les Ag HLA par bloc de gènes: un bloc issu de la mère et un issu du père. Un enfant a donc reçu un haplotype du père et un haplotype de la mère.

Soit un Père (a/b) et une Mère (c/d)

Leur enfant peut être de génotypes: a/c, a/d, b/c, b/d (à condition qu'il n'y ait pas de crossing over!)

Typage du père

A 1, 2
B 8, 7
DR 1, 3
DQ 1, 2
DP 5, 19
(a) (b)

Typage de la mère

A 9, 30
B 44, 53
DR 2, 7
DQ 2, 5
DP 1, 4
(c) (d)

Un enfant

A 1, 9
B 8, 53
DR 1, 7
DQ 1, 2
DP 5, 4
(a) (cd)

Ici il y a eu crossing over !

IMMUNOLOGIE

Lorsqu'on ne peut pas avoir accès aux génotypes de la famille on peut utiliser des tables de probabilité. Il existe des associations plus ou moins fréquente de gènes permettant ainsi de prédire le typage du sujet.

Méthode

Sérologie par cytotoxicité

On s'intéresse ici au phénotype: on cherche les HLA génériques à la surface de la cellule.

- On utilise des sérums d'Ac monoclonaux capables de reconnaître des molécules du CMH. Ils se lient spécifiquement à chaque type de molécules
- On obtient un complexe Ag HLA - Ac
- Activation de protéines sériques appartenant au système du complément : entraînent la lyse cellulaire par perforation de la mb plasmique des cellules
- Au microscope on visualise les cellules mortes car elles incorporent certains colorants spéciaux

Les molécules de HLA ne sont pas constamment présentes à la surface des cellules. Pour les exprimer on les induit en provoquant une réaction d'inflammation.

Biologie moléculaire

On s'intéresse au génotype et permet de préciser les HLA alléliques (sous types d'HLA ex: pour A2, on peut dire s'il est forme A2(01), A2(02), A2(03)...). On réalise ceci une fois qu'on a identifié les HLA génériques par la méthode de sérologie.

On ne le fait pas si les HLA sont faciles à identifier. Des techniques moins poussées sont utilisées. Quand les HLA sont rares ou que le donneur n'est pas apparenté au receveur le séquençage est systématique !!

Ces deux méthodes sont complémentaires. On ne réalise pas directement un séquençage car certaines molécules ne sont pas exprimées à la surface des cellules et ne posent donc pas de problème pour la greffe. Elles existent au plan génétique mais pas au plan phénotype. La sérologie permet donc de les éliminer dans la recherche des HLA.

Dans certains cas seuls on ne peut pas faire le typage HLA générique (Cas de chimiothérapie ou les leucocytes sont détruits). On a plus que l'ADN pour déterminer les HLA alléliques.

Maintenant avant tout ttt on prend la précautions de faire un typage générique et allélique !

Greffe et Rejet

C'est une des principales préoccupation en immunologie. On greffe un organe allogénique pour lequel il ne peut pas y avoir compatibilité parfaite.

Il existe une différence de tolérance selon l'organe à greffer (coeur, rein, foie,...): l'organisme acceptera plus ou moins bien l'organe.

NB: Les hépatocytes du foie présentent moins de CMH que les autres cellules d'organes, ainsi le foie est moins sujet au rejet

La greffe n'est pas le seul moment où il est possible de s'immuniser contre des molécules HLA. Au cours de grossesses, de transfusions ou de greffes précédentes il y a pu y avoir rencontre en SI

IMMUNOLOGIE

receveur et différents types de molécules HLA. Ainsi il faut prendre en compte ce genre de choses avant d'inscrire un patient sur la liste d'attente de transplantation d'organe.

NB: Attention les plaquettes sont très riches en molécules HLA ! Le patient peut donc s'immuniser et rendre la transfusion inefficace

La greffe entre membres proches d'une même famille n'est pas évidente.

Ex: - Un enfant d'haplo type **a/c**

- **a** issu de la mère (a/b) et **c** issu du père (c/d)
- Au moment de l'accouchement des cellules de l'enfant peuvent passer dans le sang de la mère
- La mère s'immunise contre le HLA **c** de son mari et de son enfant
- Au cours de plusieurs grossesses, le risque d'immunisation contre les molécules de HLA augmente
- Ainsi ces femmes ont plus de difficultés de trouver un greffon compatible car on se méfie du risque de rejet superaiguë en les inscrivant sur liste d'attente de greffe!

Rejet Hyperaiguë

C'est un rejet ultra rapide. Elle n'a même pas le temps d'être vascularisée!
Il ne s'agit pas réellement d'un rejet puisqu'il est immédiat, la greffe ne prend pas.

Au moment de la greffe les Ac du receveur vont se fixer directement sur les Ag du greffon, empêchant la vascularisation et ainsi le bon fonctionnement de l'organe.

Ici les Ac en question ne sont pas des Ac de novo puisque la réaction est immédiate. Ces Ac ont déjà rencontré les Ag étrangers auxquels ils s'attaquent.

Il est facile de prédire un rejet hyperaiguë en faisant la sérologie du patient afin de déterminer s'il possède déjà des Ac anti greffon.

Pour prévenir le rejet superaiguë, on suit le patient attentivement. Tous les 3 mois, on vérifie que la patient n'est pas changé de profil d'Ac anti HLA, ce qui changerait sa position sur la liste d'attente de greffe.

Un profil peut changer au cours de transfusion, d'événement immunisant (ex: grippe qui peut réveiller des clones B anti HLA datant d'une vieille immunisation !)

Le jour de la greffe on réalise un **cross match pré greffe**.

Il s'agit de regarder si le typage HLA du donneur peut être toléré par le SI du receveur. Cet examen est réalisé en labo peu de temps avant la greffe.

NB: ceci n'est pas toujours réalisable pour certains types de greffes qui requièrent un délai très réduit pour réaliser l'intervention! On le fait pour le rein mais pas pour le coeur ni le foie, pour ces organes on le fera a posteriori.

Rejet Aiguë

La greffe prend, elle commence à être vascularisée mais au bout de seulement quelques jours le système immunitaire s'emballe contre le greffon: il y a rejet.

Pour ce type de rejet, la réponse immunitaire est normale. Il faut intervenir toutes les phases de reconnaissance des Ag exogènes et l'activation des différents types cellulaires pour leur élimination. C'est plus difficile de prévenir un rejet aiguë. Il faudrait chercher des LT chez le receveur pour les mettre en culture plusieurs jours en étudiant leur capacité à se diriger contre certaines molécules HLA du donneur. Ceci ne se fait pas en routine mais plutôt dans le cadre de recherche.

IMMUNOLOGIE

Le rejet aiguë est la conséquence de la reconnaissance allogénique directe: soit le LT du receveur qui reconnaît le CMH du donneur associé à un Ag du donneur.

Rejet Chronique

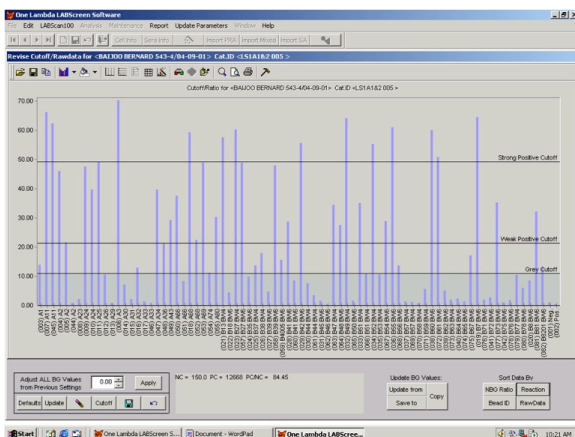
C'est un rejet qui survient longtemps après l'intervention. On a passé la phase de tolérance et pourtant l'organisme se met à rejeter le greffon.

C'est conséquence de la reconnaissance allogénique indirecte: la réponse immunitaire est normale et dure dans le temps. Certains phénomènes aboutissent à la diminution de la vascularisation de l'organe et une altération de celui-ci (*voir plus loin*).

Méthode d'étude des Ac anti HLA

On dispose des billes fluorescentes portant des Ag HLA purifiés: une seule spécificité HLA par bille. Ainsi on peut déterminer exactement contre quel Ag l'Ac est dirigé.

On quantifie la réactivité des Ac grâce à l'intensité de fluorescence.



On obtient le profil du patient.

Ci contre, on a le typage Ac anti HLA d'un patient pour lequel on doit faire une troisième greffe.

On voit que les réactivité les plus faibles sont les colonnes les moins hautes et représentent bien souvent les propres Ag du patient !

Pour un tel patient, il faudrait trouver un rein 100% identique. Mais aujourd'hui on autorise certains types d'Ag ayant une petite réactivité.

Ce patient est initialement de type A2. Cependant on voit sur son profil que pour le dernier examen ses Ac on réagit contre l'Ag A2. Il existe des sous types d'Ag A2. Ce patient a sans doute reçu deux greffes de profil A2 mais de sous types différents. Ceci entraînant une immunisation contre l'Ag A2..

NB: Selon les origines ethniques les fréquences d'Ag ne sont pas les mêmes. Chez nous nous avons de grandes chances de trouver des A2(01). Ce patient est malgache et possède A2(03). Si la greffe a été faite ici, il a de fortes chances d'avoir reçu un rein A2(01)

Reconnaissance allogénique

Le système immunitaire est capable de reconnaître un peptide étranger VIRAL (et non pas allogénique) présenté par un CMH qui n'est pas le sien.

Ex: Cas du greffon contenant son propre système immunitaire et reconnaissant un agent pathogène.

IMMUNOLOGIE

La reconnaissance allogénique se fait selon deux voies:

- Voie directe

Rejet aigu en début de réponse allogénique

La réponse immunitaire dans ce cas est paradoxale. Une réponse immune efficace fait intervenir une cellule présentatrice d'Ag et une cellule LT qui se reconnaissent grâce à une communauté HLA. C'est le résultat de l'éducation thymique. On appelle ça: la restriction HLA.

Les CPA du donneur qui portent des *peptides du donneur* sortent du greffon et vont être reconnues par les *LT du receveur*.

Sans être couplé au CMH du receveur elles sont reconnues par les lymphocytes ! C'est ce qu'on appelle la reconnaissance allogénique.

Donc LT receveur reconnaît «CMH donneur + Peptide donneur»

NB: Il faudrait se débarrasser des cellules dendritiques mais cela représente un coup élevé et le greffon est trop fragile, on risquerait de le perdre (prend trop de temps).

- Voie indirecte

Phase de rejet chronique

Cette voie correspond au fonctionnement normal du système immunitaire.

Les *CPA du receveur* vont dans l'organe greffé et intègrent les *Ag du donneur*, ils les présentent sur leur mb associé à un CMH. Il s'agit d'une présentation antigénique conventionnelle (LT receveur reconnaît « *CMH receveur + Peptide étrangers (donneur)*»). Cette réponse immunitaire devient très importante via la coopération LT/LB avec production d'Ac dirigés contre le greffon...

Une des conséquences de cette activation est la prolifération des cellules endothéliales.

Ces cellules possèdent des molécules d'histocompatibilité qui vont entraîner leur activation. Les Ac (IgG et IgM) se dirigent contre ces molécules, activent les cellules: il y a prolifération cellulaire et épaississement de la paroi des vaisseaux. La vascularisation diminue et l'organe fini par ne plus fonctionner correctement.

- Voie semi directe

Les *CPA du receveur* sont capables de capturer des *CMH du donneur*. On retrouve donc des CPA sur lesquelles coexistent des CMH du donneur et du receveur !

Cette reconnaissance complique l'appréhension de la reconnaissance allogénique.

Cas particulier: Greffe de cellules souches hématopoïétiques

On réalise ce type de greffe en cas de déficit immunitaire ou d'hémopathies malignes pour remplacer les cellules disparues ou détruites.

Le problème ici n'est pas celui du rejet mais de la réaction du greffon contre le receveur !

Le greffon fabrique ici une réponse immunitaire dirigée contre l'hôte, ceci pouvant entraîner la mort du patient. Il s'agit d'une complication limitant la greffe de CSH.

Le rejet a lieu dans:

- 30% des cas de greffes **génomiques**

Ce qui signifie que les molécules de CMH ne sont pas les seules intervenantes dans cette réaction

- 80% dans des greffes **phénotypiques** (greffes entre individus non apparentés)

IMMUNOLOGIE

Le risque d'avoir cette manifestation (+/- prononcée) est d'autant plus grave que la compatibilité est mauvaise. Les effets secondaires de cette greffe s'observent par des atteintes:

- cutanées ++ (paume des mains, plantes des pieds)
- TD (diarrhées, déshydratation)
- hépatique
- pulmonaire

On essaye au maximum de réaliser des greffes identiques. Mais étant donné la diversité des profils HLA, ceci est très difficilement réalisable. Parfois on est amené à faire des greffes semi identiques et donc à prendre le risque de ces effets néfastes.

Le fait de donner un tissu immunocompétent à un sujet immunodéprimé est la raison de cette réaction.

Immunoglobulines

Les Ig sont synthétisées au niveau de la moelle osseuse par les LB

Elles sont sécrétées à un stade précoce de différenciation des LB.

Dans les cellules pré LB, elles sont synthétisées sous forme de chaîne. On les retrouve dans le cytoplasme, elles ne sont pas extériorisées à la surface de la cellule.

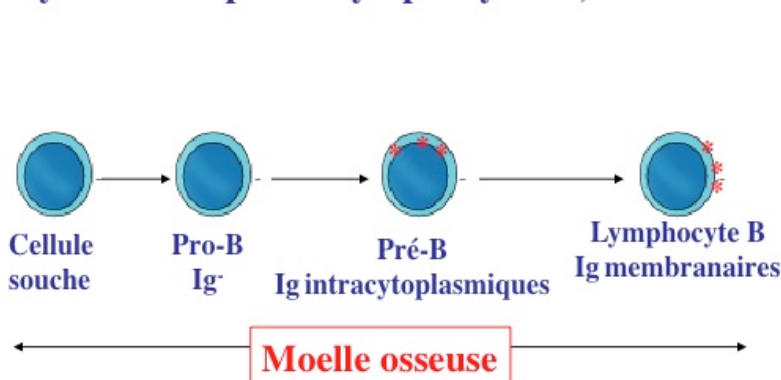
Elles sont ensuite exportées à la surface des LB pour devenir des Ig mbr. Elles permettent aux LB de reconnaître les Ag à la surface des lymphocytes T.

Une fois que les LB rejoignent la circulation générale ils rencontrent l'Ag. Ils sont alors activés par le LT (via l'interaction CD40/CD40L) et différenciés en plasmocytes capables de synthétiser ++ d'Ig et de les libérer. Ils peuvent se transformer en LB mémoire également.

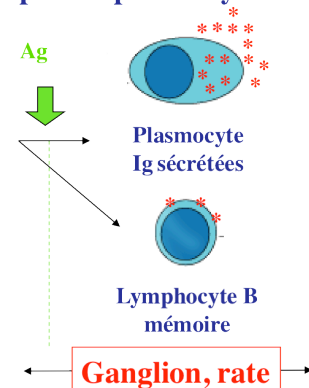
Ces Ig ont une structure bifonctionnelle:

- l'extrémité Ct = partie constante douée d'une **fonction effectrice** (activation du complément et spécifique à la surface des cellules immunitaires)
- l'extrémité Nt possède des régions charpentes et des zones hypervariables qui déterminent la **spécificité à l'AG**

Synthétisées par les lymphocytes B,



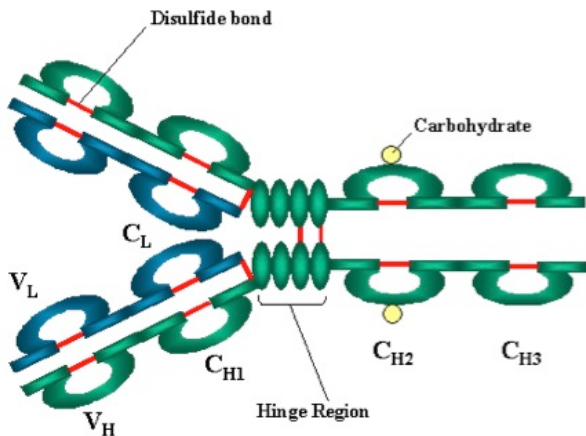
sécrétées par les plasmocytes



Ac = glycoprotéine composée de chaînes peptidiques décorées de motifs osidiques (boucles correspondent à des repliements de la chaîne ou à des ponts disulfures = domaines immunoglobulines.)

Le nb de boucles caractérise la catégorie d'Ac.

IMMUNOLOGIE



Domaines V = variable
Domaines C = constant

En vert: chaînes lourdes
En bleu: chaînes légères

Molécule polarisée en forme de Y

Un pôle de la molécule est dévolu à la reconnaissance de l'Ag. L'autre pôle médie la fonction effectrice de la molécule.

Clivage à la **pepsine**: obtention de 2 fragments

- F(ab')₂: part variable de la molécule et conservation de ses deux pôles
- Fc : part constante

Clivage à la **papaïne**: obtention de 3 fragments

- Fab: 2 fragments (1 chaîne légère + 1 part chaîne lourde)
- Fc

Zones hypervariables (=CDR) déterminent la spécificité de l'Ac pour l'Ag (idiotypie).

Il existe deux types de chaînes légères:

- λ (gènes sur K2)
- κ (gène sur K22)

Il existe différents types de chaîne lourde qui déterminent le type d'Ig (gène sur K14):

- μ > IgM
- δ > IgD
- γ > IgG
- ε > IgE
- α > IgA

Les chaînes d'Ig sont synthétisées de façon indépendantes. Elles sont associées ensemble dans le RE avant d'être sécrétées.

Les chaînes lourdes sont synthétisées avant les chaînes légères.

C'est l'association de 2 chaînes lourdes identiques + 2 chaînes légères identiques qui détermine l'isotype. On parle de **variations isotypiques** d'un Ac à l'autre.

Leur rôle est:

- Avoir une fct effectrice
 - Réguler la réponse immunitaire qui dépend des:
 - Ig elles mêmes
 - récepteurs auquel elles se fixent
 - cellules portant les récepteurs
- = Jeu à 3 composantes

IMMUNOLOGIE

Les IgG

Ce sont les Ig les plus abondants dans le sérum.
On les trouve dans le compartiment vasculaire et extra vasculaire.

Représentent 70 à 75% des Ig dans le sérum.

Il existe 4 ss types de chaînes lourdes γ : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

Ces isotypes varient par:

- la nature des déterminants antigéniques au niveau des régions constantes
 - la taille de la région charnière
- >> Modif propriété

Certains isotypes sont capables de très bien fixer le complément = **rôle pro-inflammatoire ++**

NB: On ne dose ces sous types que lorsqu'on soupçonne un déficit immunitaire.

Les IgG sont présentées à la surface des cellules avant d'être sécrétées.
Par leurs fragments Fc ils vont se lier à des récepteurs spécifiques sur la surface des cellules.
Cette fixation peut être activatrice ou inhibitrice de la fonction immunitaire.

NB: Par l'intermédiaire de ces fragments Fc, les IgG sont capables de franchir le placenta. Il s'agit d'un transfert actif passant par l'intermédiaire de récepteurs.

Lorsqu'on retrouve des IgG anti infectieux chez un nouveau né on se sait pas si ce sont des IgG sécrétées par le nouveau né en réponse à une infection néonatale ou ceux issus du transfert à travers le placenta. On recherche alors les IgM qui eux, ne traversent pas le placenta.

Cytokines induisant leur production = IL6

Les IgA

Il existe 2 ss types: IgA1, IgA2

2 chaînes lourdes (α) + 2 chaînes légères

Représentent 15% des Ac dans le sérum

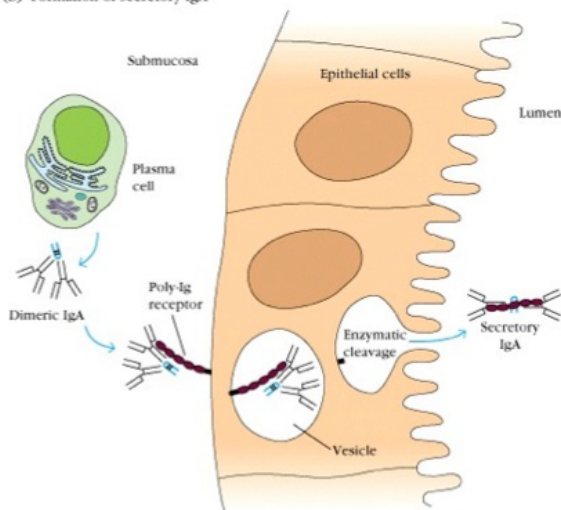
Rôle fondamental dans l'**immunité des muqueuses**.

NB: Muqueuse = zone de contact importante ++ entre milieux extérieur et organisme, d'où IgA important ++

Elles n'activent pas les protéines du complément (Donc ne sont pas pro inflammatoires)

Elles ne traversent pas le placenta.

(b) Formation of secretory IgA



Particularité à la surface des muqueuses

- Présentent sous forme dimériques
- Associées à fragment polypeptidique sécrété par les épithéliums qui les entourent et les protègent de la protéolyse

1) Le plasmocyte synthétise les chaînes lourdes et légères, les assemble dans le RE et les relargue ds le milieu extérieur.

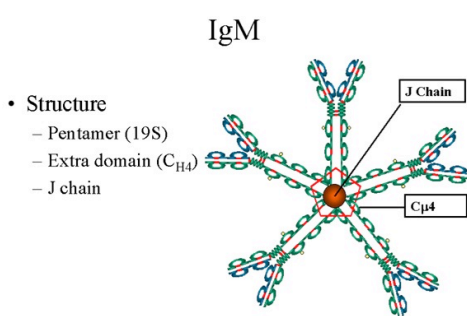
IMMUNOLOGIE

2) Les IgA se dimérise dans le milieu extérieur.

3) Liaison avec le polypeptide synthétisé par l'épithélium au pôle basal: permet le transport au travers des cellules épithéliales.

4) L'IgA est libéré au pôle apical en gardant la pièce sécrétoire qui le protège des attaques enzymatiques.

Les IgM



5 SU

2 chaînes lourdes (μ) + 2 chaînes légères (κ)

5 fragments Fc: *activation du complément*

10 sites antigéniques:

- Forte capacité de *reconnaissance de l'Ag*

- Très fort pouvoir *agglutinant*

>> Elimination rapide du complexe immunitaire

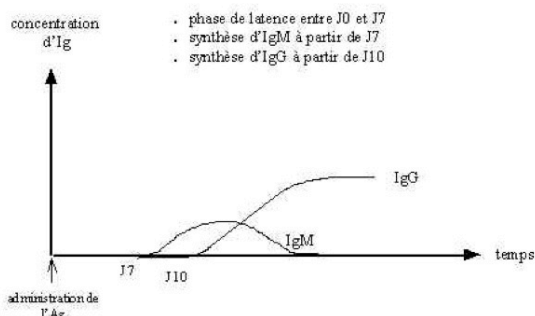
UNIQUEMENT ds le compartiment vasculaire

1er Ig sécrété au cours de la rep immuno = Ac de rep Ir

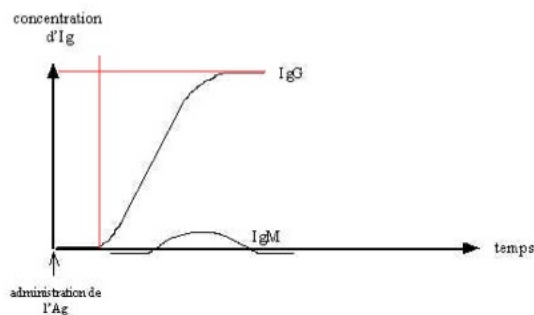
On les retrouve aussi à la surface de la mb des LB grâce à une petite séquence polypeptidique qui permet de l'ancrer. Cette séquence est associée à des molécules de signalisation capable de recruter des kinases et de transmettre un signal à la cellule.

Cytokines induisant prod IgM = IL4

Rep Ir



Rep IIr



Rep Ir

Il existe un temps de latence entre le contact de l'Ac avec l'Ag et la sécrétion d'Ac spécifique en quantité (correspond au temps de transcription ADN, traduction ARN). D'abord il y a sécrétion d'IgM puis il y a sécrétion d'IgG.

Rep IIr

Il y a toujours un temps de latence lors de la réadministration de l'Ag mais il est plus bref. Les premiers Ig à apparaître ne sont plus des IgM mais des IgG, sécrétés de façon plus abondantes (rôle des cellules mémoires). On aura une sécrétion retardée d'IgM.

Après la rep Ir, il y a induction de la production de cellules mémoires. On a une plus grande capacité de prolifération pour la production d'IgG.

On a aussi une augmentation de l'affinité des Ac = conséquence d'un phénomène appelé «**maturation d'affinité**».

IMMUNOLOGIE

Les IgE

Peu abondante ds le sérum.

- 1/2 vie très courte
- Essentiellement liées à des récepteurs à la surface des cellules (PNB et mastocytes) > **Ac Cytophiles**

1/2 vie augmente lorsqu'elles sont liées à des récepteurs à la surface des cellules > Stabilité Surtt ++ quand liée à récepteurs de haute affinité comme ceux des basophiles et des mastocytes

Les IgE n'activent pas le complément.
Elles ne traversent pas le placenta.

Rôle **antiparasitaire** > Défense ++ contre les helminthes

L'activation des cellules permet:

- la libération du contenu de leurs vésicules intra cellulaire: enzymes, protéases, héparine, histamine
- le recrutement d'autres cellules actives (éosinophiles)

Les IgE sont responsables des **réactions allergiques aiguës**.

Cytokines induisant production IgE = IL5

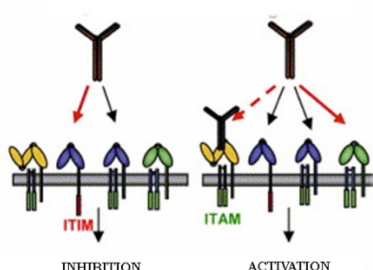
Les IgD

Représentent 1% des Ac du sérum
Retrouvées à la surface des LB

NB: On peut retrouver des IgM et IgD en même temps sur la mb des LB > Même spécificité antigénique

Fc Récepteurs activateurs et inhibiteurs

Sur la mb d'une cellule il existe différents types de récepteurs auxquels peuvent se lier les Ig.



Pour les IgG on a 4 types de récepteurs.
Ils sont associés à des molécules de signalisation intra cytoplasmique activateur (=ITAM) ou des motifs de signalisation inhibiteurs (=ITIM).

Ils ne sont pas tous représentés sur tous les types cellulaires.
Chacun a une affinité particulière pour chaque isotype.

Ig1 fixe fortement Rc1

Il peut se fixer sur les autres mais l'affinité sera moins forte.

C'est une des seules Ig qui lie correctement tous les types de récepteurs.

Selon l'isotope, le type cellulaire et le type de récepteur, l'affinité diffère: c'est ce qui détermine l'inhibition ou l'activation.

Les cellules dendritiques expriment les FcγRI mais n'expriment pas les FcγRII. Les cellules n'expriment pas tous les récepteurs !

IMMUNOLOGIE

Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)
Structure							
Binding	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgE	IgA1, IgA2
Order of affinity	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3		IgA1=IgA2
Cell type	Macrophages Neutrophils† Eosinophils† Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils† Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils†
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing

Diversité des Ig

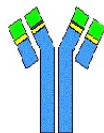
Un individu n'a pas le capital génétique pour reconnaître les millions de combinaisons antigéniques pour fabriquer des structures moléculaires chacune spécifique à l'Ag.

Il existe un jeu de **recombinaisons génétiques** qui permet à partir d'un répertoire de peu de gènes de constituer un répertoire d'Ig capable de reconnaître une multitude de déterminants antigéniques.

Il n'y a pas un gène codant pour une chaîne, mais **plusieurs gènes** codant chacun pour une région de la chaîne d'Ig.

Chaînes légères

Chaînes lourdes



Bleu = Régions constantes
Vert et Jaune = Régions variables

NB: Les bâtons représentent les gènes dans les différentes régions

Rappel: chaîne lourde > K14
chaîne légère > K2 ou K22

Les différents éléments V, J, D vont s'associer au **hasard**.

Ceci explique que tous les individus n'ont pas exactement le même répertoire.

C'est grâce à ce système que nous sommes quand même capables de répondre à la plupart des agressions auxquelles nous sommes confrontés.

Les protéines responsables de ces réarrangements sont **RAG-1** et **RAG-2**. Elles sont exclusivement exprimées par les LT et les LB et permettent la formation du TCR.

Les cassures et les anomalies de l'ADN sont sous le contrôle de la **TdT**.

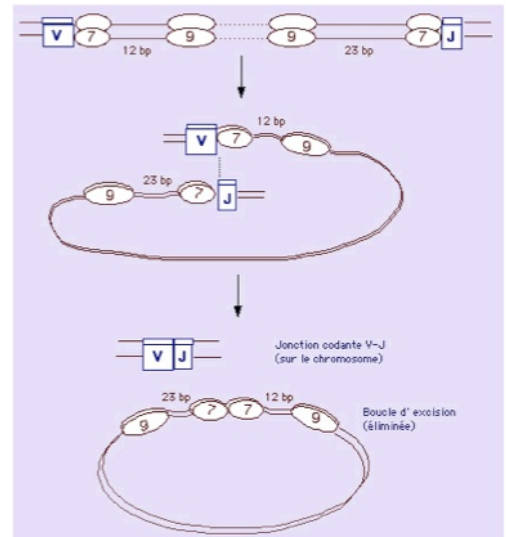
IMMUNOLOGIE

Recombinaison des chaînes légères

Voici un brin d'ADN représenté avec sa région variable (bleu) et sa jonction (vert).

- 1) Repliement et formation d'une boucle d'ADN qui rapproche au hasard un élément de V et de J
- 2) Excision des fragments situés entre V et J par **RAG-1** et **RAG-2**
- 3) Réunion de V et J par la **TdT** grâce à l'ajout ou le retrait de nucléotides afin de réparer la cassure

C'est la séquence VJ excisée qui est transcrite en ARNm et traduit en chaîne légère.



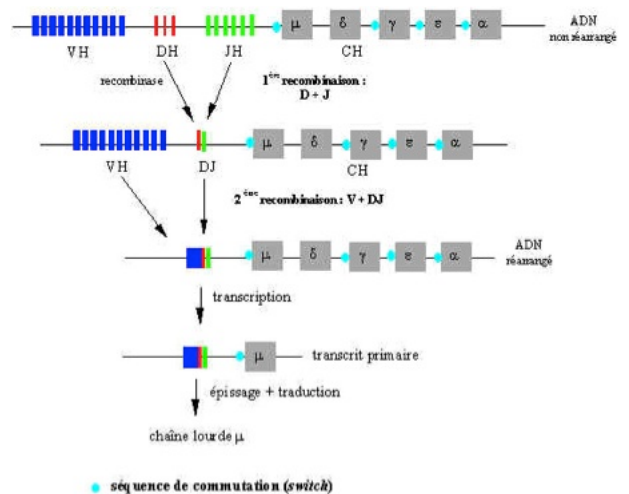
Recombinaison des chaînes lourdes

Même mécanisme

La recombinaison concerne 3 éléments: V, J, D
Ici tout se passe au niveau du même chromosome.

- 1) Rapprochement de V et J comme précédent
- 2) Rapprochement de D et VJ idem

Le groupe VJD est transcrit, épissé puis traduit en chaîne lourde.



Le réarrangement des gènes survient dans la moelle osseuse au moment de la différenciation des LB, indépendamment de toute stimulation antigénique.

L'Ig synthétisé au cours de ce processus est **ESSENTIELLEMENT** une **IgM** (parfois IgG).

NB:

- Si le rapprochement des séquences débouche sur une séquence productive aboutissant à la synthèse d'une protéine, la cellule reçoit un signal de survie.
- Si l'arrangement ne se fait pas correctement, la cellule reçoit un signal d'apoptose.

Les recombinaison VJ (chaîne légère) et VJD (chaîne lourde) sont sensées se faire de façon progressive mais il existe des variabilités recombinatoires qui génèrent de temps en temps quelques motifs supplémentaires.

Mutations

Les mutations somatiques interviennent quand l'Ag est reconnu par les LB au niveau des organes lymphoïdes IIr. Ce phénomène est utilisé pour améliorer la réponse immune en sélectionnant les clones ayant la meilleure affinités. On parle de **mutation de l'affinité**. L'isotype n'est pas modifié, la spécificité de l'Ac pour l'Ag non plus.

IMMUNOLOGIE

Au fur et à mesure des contacts avec l'Ag, il y a une sélection plus fine des clones (principe de la vaccination).

- Réarrangement d'un grand nombre de gènes pour les régions variables
- Appariement différent des chaînes lourdes et légères
- Variabilité recombinatoire des jonctions VJ et DJ
- Mutations somatiques

> L'ensemble de ces phénomènes permet à l'organisme avec un minimum de gène de produire une quantité extraordinaire de motifs anticorps capables de reconnaître l'Ag.

Commutation isotypique

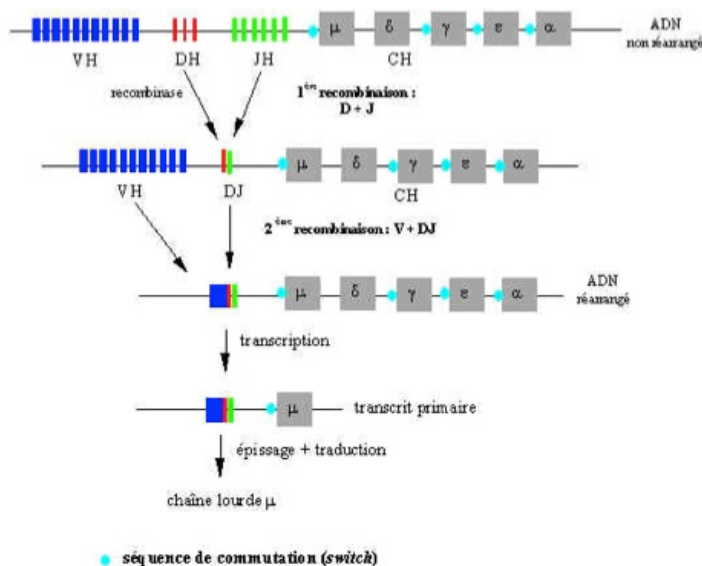
Les recombinaisons peuvent aussi se faire au niveau de la région constante (chaîne lourde) et sont responsables de la production de différents phénotypes.

Il s'agit du passage des IgM aux autres isotypes. Il n'y a pas modification de la spécificité antigénique. Ce qui change c'est les propriétés fonctionnelles de l'Ig.

Ce phénomène se produit dans les organes lymphoïdes Ilr après activation par l'Ag.

Sur le K14, des séquences codent pour différents isotypes dans cet ordre:

- 1) μ > IgM
- 2) δ > IgD
- 3) γ > IgG
- 4) ϵ > IgE
- 5) α > IgA



En amont de chaque séquence on voit des séquences **switch** (SAUF en avant de δ)

C'est à ce niveau qu'agissent les recombinases pour pouvoir exciser l'ADN.

Lors de l'activation par l'Ag, des signaux entraînent le repliement de l'ADN qui rapproche les deux séquences de switch.

Entre les deux régions l'ADN est excisé.

La séquence de chaîne lourde qui se trouve directement à proximité de l'élément VDJ détermine l'isotype.

Le repliement de l'ADN dépend de deux signaux:

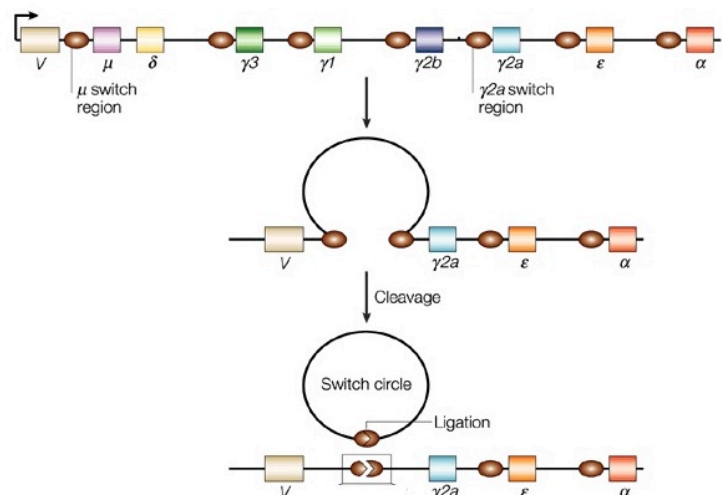
- Le signal de commutation qui passe au niveau de la liaison entre les protéines CD40 depuis le LT jusqu'au LB. Il indique au LB qu'il doit faire un réarrangement au niveau des régions constantes sans préciser le type de réarrangement. (*)
- Les cytokines qui indiquent quel réarrangement doit être favorisé: IgG, IgA, IgM. Elles se lient au niveau des Rc des LB et régulent la commutation isotypique. Elles sont essentiellement produites par les LT, par des LB et d'autres cellules de l'environnement. C'est l'environnement qui influence la nature de l'Ig produite.

IMMUNOLOGIE

(*) Ceci explique la production d'IgM avant celle d'IgG. Les LB indépendamment de toutes stimulations par les LT peuvent produire des Ac et ce sont ces IgM

Ce phénomène permet la production d'un Ig fonctionnellement différente sans modifier ses propriétés antigéniques. Il modifie l'isotype.

Une cellule est spécialisée dans la production d'un **seul** isotype. SAUF dans le cas des IgD et IgM qui sont co produites et coexistent sur les LB. Ceci en raison du fait qu'il n'existe pas de switch en amont de la séquence δ .



Conclusion

Les recombinaisons touchent:

- les régions variables (chaîne légère + lourde) : **phénomène de maturation** > détermine la spécificité à l'Ag
- les régions constantes (chaîne lourde) : **commutation isotypique** > passage d'une cellule naïve reconnaissant grossièrement l'Ag à une cellule plus spécialisée capable de synthétiser un Ac ayant plus d'affinités avec l'Ag.

La réponse immune n'est pas figée dans le temps. Elle est adaptative et spécifique. Dynamique, elle communique avec son environnement. Cela prend du temps, d'où l'importance de la réponse immunitaire non spécifique.

Anticorps monoclonaux

On ne retrouve pas d'Ac monoclonaux chez l'homme en situation physiologique. Le système immunitaire fabrique toujours des Ac dirigés contre différents Ag d'un agent pathogène (= **réponse polyclonale**). Le fait qu'un seul type d'Ac dirigé contre un seul Ag (= **réponse monoclonale**) soit prédominant sur les autres est signe d'une pathologie, d'une atteinte centrale.

Voir Dysglobulinémie Monoclonale plus loin

Les Ac monoclonaux sont utilisés en tant qu'outils d'étude immunologique ou en pharmacologie.

On les fabrique en laboratoire en produisant un hybridome = fusion de deux types cellulaires (Cellule capable de s'auto renouveler + Plasmocyte). Ainsi on obtient une cellule capable de produire des Ac éternellement.

Production contrôlé d'Ac dirigés contre Ag spé

- On cherche à produire des Ac spécifiques d'un Ag.
- On injecte chez la souris cet Ag.
- Elle s'immunise contre l'Ag et produit des Ac.

IMMUNOLOGIE

- On prélève la rate de l'animal dans laquelle on a de fortes chances de trouver des plasmocytes sécrétant l'Ag spécifiques
 - Pour dépister si oui ou non les Ac sont produits on réalise un test ELISA
 - On cultive les cellules de rates (qui n'ont pas la capacité d'auto renouvellement) pendant quelques semaines
 - On forme un hybridome avec des cellules de myélomes: fusion permise grâce au polyéthylène glycol
 - On sélectionne les cellules bien fusionnées dans un milieu HAT > permet d'identifier la présence des caractéristiques des deux types cellulaires
- NB: S'il n'y a pas fusion, les deux types de cellules individuellement ne peuvent subir dans ce milieu car elles n'ont pas les enzymes nécessaires pour métaboliser ce qu'on leur donne.
- On cultive ces hybridomes et on les clones qu'on place dans des puits cellulaires
 - On a de grandes plaques comprenant 96 puits cellulaires sensés produire un Ac monoclonal
 - On réalise des tests pour voir si on a trouvé l'Ac monoclonal qui nous intéresse
 - Une fois l'hybridome voulu trouvé, on l'injecte chez la souris
 - Elle produit ++ d'Ac monoclonal dans son liquide d'ascite, ce qui nous permet d'obtenir une quantité plus important d'Ac qu'en labo

Le problème de cette méthode c'est que nous sommes fait pour nous immuniser contre la souris. Donc l'injection d'Ac murins entraîne une réaction inflammatoire et donc une inefficacité du traitement.

Pour palier à cela:

- > Fabrication d'Ac chimère grâce au génie génétique: Partie variable reconnaissant l'Ag reste murine mais la partie constante est une immunoglobuline humaine.
- > On utilise les Ac du patient qu'on éduque en laboratoire contre l'Ag voulu

Cependant il n'est pas rare qu'il y ait échappement des patients au traitement car la réponse inflammatoire peut tout de même se mettre en route. On étudie donc au préalable si la thérapeutique a des chances de marcher chez le patient ou pas.

Application utilisation Ac monoclonaux

- > Traitement certains lymphomes: Ac monoclonaux contre marqueurs de surfaces des LB
- > Arthrite Rhumatoïde: Ac contre R α de cytokines (TNF)
- > Pathologies inflammatoires
- > Test de grossesse: Ac dirigés contre le β HCG
- > Test ELISA: repose uniquement sur la mise en évidence la présence d'Ac dans le sérum via l'utilisation d'Ac monoclonaux dirigés contre ces Ac

Le complément

Il existe une trentaine de protéines du complément.
Circulent dans le plasma ou sont collées à la paroi endothéliale
<=> 15% fraction globulinique du plasma (= 3g/L)

Il s'agit d'une cascade enzymatique.
Déclenchement de l'activation = phénomène rapide ++, puissant et efficace

IMMUNOLOGIE

Trois voies d'activation:

- classique
- alterne
- voie des lectines

Ces protéines sont principalement synthétisées au niveau hépatique. Les macrophages et certains épithéliums en sécrètent également.

Les gènes des protéines du complément sont localisées sur le K6.

Le polymorphisme des protéines est restreint (sauf pour C4)

Rôles principaux:

- **défense contre les infections** :

- Oponisation (= préparation des cellules infectées pour leur phagocytose)
- Chimiotactisme sur PNN, PNB et mastocytes (sécrétion histamine augmentant la perméabilité des épithéliums et favorisant la diapédèse)

- **Élimination des cellules endommagées** : élimination des complexes immuns

- **Interface entre immunité naturelle et spécifique** : augmente la production des Ac par les LB

- **Potentialisation de la mémoire immunitaire** : réponse IIr plus rapide

Voie classique

Protéines nommées de C1 à C9

> Sont scindées en 2 fragments de façon enzymatique pour être activées

On nomme C«a» le plus petit fragment et C«b» le plus grand.

Le fragment b est généralement celui qui poursuit la voie d'activation du complément.

Le fragment a est relargué dans la circulation générale où il a un rôle d'attraction (= chimiotactisme)

Cette voie est activée par:

- complexes immuns (Ac-Ig): UNIQUEMENT IgM, IgG 1, 2 et 3
- cellules apoptotiques
- virus
- bactérie Gram-
- CRP et son ligand
- Certains composants de la MEC qui permettent au ligand de se fixer directement sur la lésion et d'augmenter le signal lésionnel

Étapes d'activation

- 1) Ac reconnaît Ag de surface
- 2) Fixation de l'Ac via son fragment Fc au complément
- 3) Intervention **C1** (= 3 su: C1q, C1r, C1s. Elles même composées de 6 su)
- 4) Interaction Ig-**C1q**
- 5) Fixation **C1r**
- 6) Fixation **C1s** à activité catalytique
- 7) **C1s** clive **C4** en 2 fragments: **C4b** (poursuit voie d'activ) et **C4a** (relargué)
- 8) **C4b** se fixe à la surface du micro organisme
- 9) Modif conformation **C4b**
- 10) Fixation **C2**
- 11) **C4b** scinde **C2** en **C2a** et **C2b**

Δ! Ici C2a constitue la fraction qui continue l'activation du complément

IMMUNOLOGIE

- 12) **C2a** se lie à **C4b** et forme le complexe de la **C3 convertase**
- 13) **C3 convertase** clive **C3** en **C3b** et **C3a**
- 14) **C3b** lie **C4b-C2a** et forme le complexe de la **C5 convertase**
- 15) **C5 convertase** clive **C5** en **C5a** et **C5b**
- 16) **C5b** lie **C5, C6, C7, C8** et plusieurs molécules de **C9**
- 17) Lyse du micro organisme

Voie alterne

Protéines nommées Facteurs

Cette voie est activée par:

- Micro organismes
- Bactéries
- Virus
- Cellules tumorales «anormales» (Ag de surface modifiés)

Cette voie ne nécessite pas l'activation par un complexe immun.

En situation physiologique il y a toujours clivage du C3 sans présence de C3 convertase.

C3b toujours dispo

- 1) Clivage du facteur **B** par **C3b** en **Ba** et **Bb**
- 2) Stabilisation des produits par la **properdin** et le facteur **D**
- 3) **C3b** et **Bb** forme la **C3 convertase**
- 4) Amplification de la boucle d'activation (Formation C3b physiologique + C3b issu de la C3 convertase)
- 5) Fixation **C3b** sur **C3 convertase** pour former la **C5 convertase**
- 6) **C5 convertase** clive **C5** en **C5a** et **C5b**
- 7) **C5b** lie **C5, C6, C7, C8** et plusieurs molécules de **C9**
- 8) Lyse du micro organisme

Voie des lectines

Les lectines sont des sucres ayant des propriétés de fixations importantes.

Aucun complexe immun n'est nécessaire.

La fixation se fait sur les groupement mannoses présentés par les bactéries.

Cette voie est activée par:

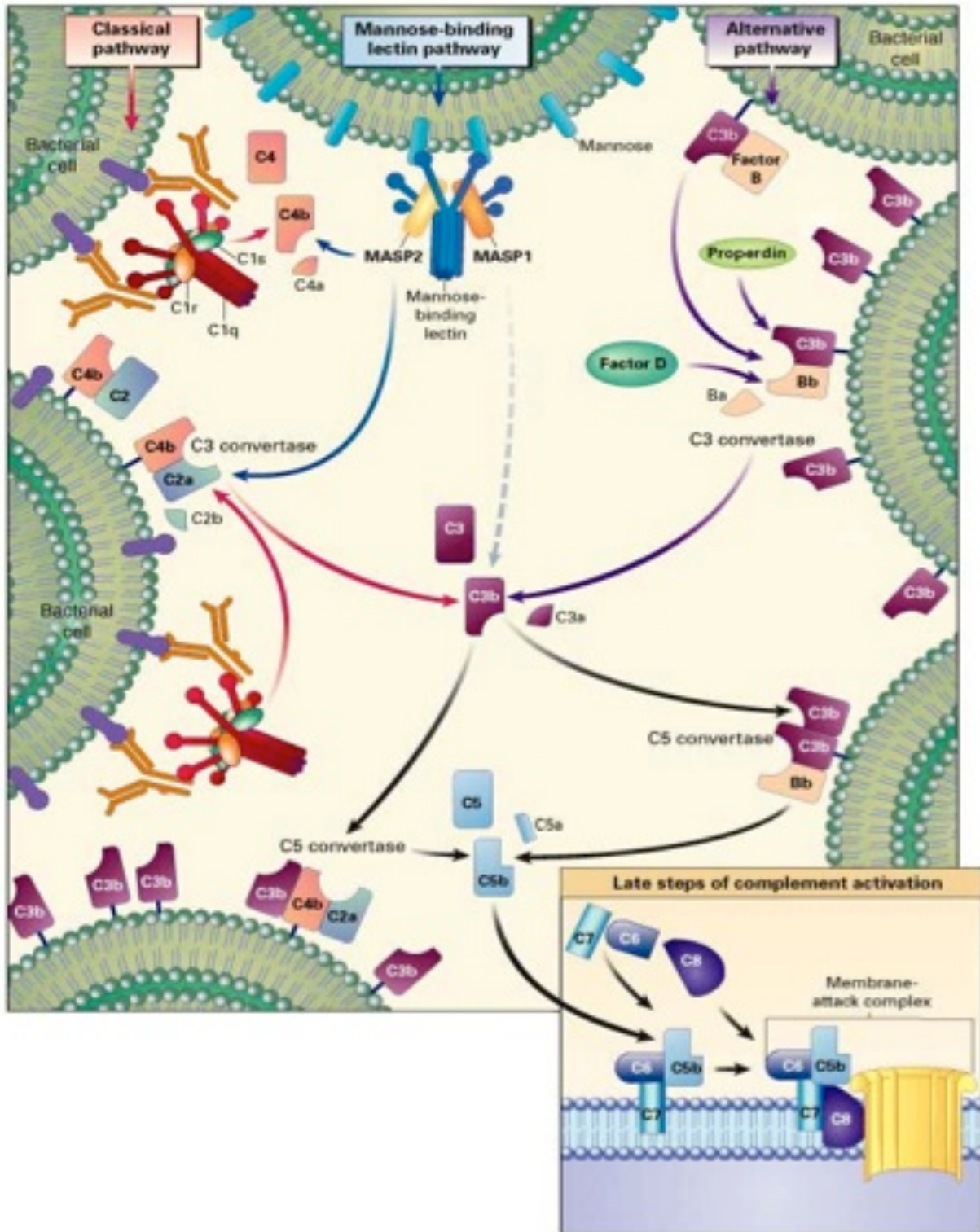
- germes aux grpmts mannoses terminaux et N-Acetyl D-Glucosamines

- 1) **MBL** (=mannose binding lectin) fixe le groupement mannose sur la mb bacterienne
- 2) Fixation de **MAPS2** et **MAPS1** sur **MBL**
- 3) - Clivage de **C4** par **MAPS2** en **C4a** et **C4b**
- Clivage de **C3** par **MAPS1** en **C3a** et **C3b**
- 4) **C4b** fixe la mb bactérienne
- 5) Fixation **C2** a **C4b**
- 6) Clivage de **C2** par **C4b** en **C2a** et **C2b** catalysé par **MASP2**
- 7) **C4b** et **C2a** se complexent pour former la **C3 convertase**
- 8) Activation de la **C3 convertase**
- 9) Amplification de la boucle de clivage de **C3**
- 10) Fixation **C3b** sur **C3 convertase** pour former la **C5 convertase**

IMMUNOLOGIE

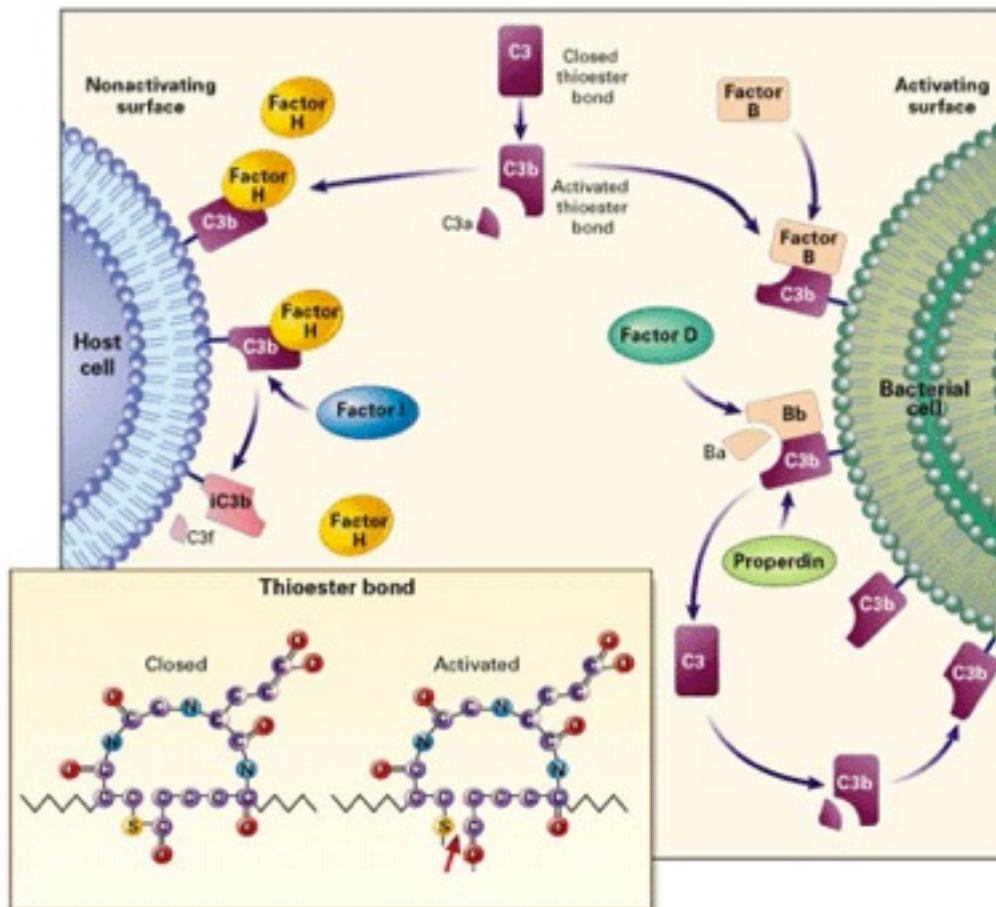
- 11) **C5 convertase** clive **C5** en **C5a** et **C5b**
- 12) **C5b** lie **C5**, **C6**, **C7**, **C8** et plusieurs molécules de **C9**
- 13) Lyse du micro organisme

NB: Les protéines majoritairement présentées dans le sérum sont C3 et C4



C'est à partir de C5b que l'on peut parler de voie finale commune.

Régulation



La voie alterne est régulée par le Facteur **H** et le facteur **I**.

En situation physiologique le **C3** est clivé mais inactif même lorsqu'il se fixe sur ses hôtes.

L'intervention des deux facteurs est indispensable ! Le **C3b** est fixé par le facteur **H**. Le co facteur **I** peut alors cliver **C3b** en **C3bi**.

Sur les mb cellulaire des cellules hôtes il y a majoritairement des acides sialiques conférant à **C3b** une configuration «fermée». La voie alterne ne peut être activée.

La configuration de **C3b** diffère sur une mb bactérienne où il a une configuration «ouverte» permettant la fixation du facteur **B** et donc l'activation de la *voie alterne* du complément.

Il existe également des facteurs de régulation mbr:

- molécules de surface = **CD55**, **CD59**, **CD46** qui inhibent l'activation de **C3b** en se fixant dessus
- ensemble de protéines mbr qui inhibent l'activité du complément

NB: Un déficit en molécule de surface peut rendre les hématies plus sensibles à la lyse cellulaire.

Ex: HPN= hémoglobinurie paroxystique nocturne > pH baisse pdt la nuit et active le complément, entraînant la lyse ++ des hématies déficientes. Cette maladie peut toucher les cellules souches et mener à une leucémie aigue.

IMMUNOLOGIE

Récepteurs du complément

Nom	Ligands	Distribution	Fonction
CR1 (CD35)	iC3b, C4b	phagocytes, B, GR, CFD	- élimination des complexe immun liés aux GR - opsonisation - activation LB
CR2 (CD21)	iC3b, C3dg	B, cellules épithéliales	- activation B - réc. EBV
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b, ICAM-1	Phagocytes, NK CFD	- opsonisation - molécule d'adhésion
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b	Phagocytes	- molécule d'adhésion - opsonisation

Pathologie du complément

Déficit héréditaire du complément

Déficit	Conséquence sur l'activité Cr	Association clinique
C3	incapacité d'opsonisation incapacité à activer le MAC	Infections à pyogènes GN membrano-proliférative
C3 Properdine MAC	incapacité à former le MAC	Infections à Neisseria
C1q, C1r, C4, C2	incapacité à activer la voie classique, ↘ clearance CI et cell. Apoptotiques, libérations auto-Ag	Infections, LES

Anomalie de régulation

Anomalie	Clinique	Etiopathogénèse
C3 nef	- Glomérulonéphrite membrano-proliférative	Auto-Ab qui stabilise le C3bBb
Déficit en facteur H, I	- Glomérulonéphrite membrano-proliférative - Syndrome Hémolytique Urémique	Défaut de régulation de l'activation de C3, avec inflammation chronique dans le glomérule
Déficit en C1 inhibiteur	- Oedème angioneurotique	Défaut de la sérine-protéase qui inactive le C1 et le système de kinines-bradikines
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	- Hémolyse intravasculaire	Déficit de régulation du MAC par défaut d'expression des molécules GPI (CD55 et CD59) sur les GR

IMMUNOLOGIE

Angio oedeme

Maladie rare

Gonflement soudain et temporaire (48 à 72h) des muqueuses et sous muqueuses (main, visage, tractus gastro intestinal)

Œdème blanc, non prurigineux, mou à régression spontanée

Si œdème localisé qu'au niveau des voies aérienne: risque de tableau d'œdème de quincke. Or angio œdème est insensible aux corticoïdes et aux anti histaminiques ! Attention à la prescription...



- AO Héritaire

- Type I (85%)= déficit quantitatif C1inhibiteur (mutation génique)
- Type II (15%)= déficit fonctionnel C1inh (protéine présente mais non fonctionnelle)
- Type III = sans anomalies du C1inh + gain de fonction des kininogénases (anomalies gène Fact. XII et des kininases) ou prise d'oestrogènes

- AO Acquis

- Type I = associés aux Syndromes Lymphoprolifératifs
- Type II = autoAC anti C1inhibiteur, dysglobulinémie monoclonale associée

- AO Acquis d'origine médicamenteuse

Lié à inhibiteurs de l'ACE (=enzyme de conversion de l'angiotensine), antagonistes de l'AT1 = antihypertenseur

- AO du syndrome de Gleich :

fièvre, ↑ poids, éosinophilie, ↑ IgM, lié aux cytokines GM-CSF, IL-3, IL-5 et impliquant les CD4+

- AO idiopathiques

Diagnostic:

Clinique

- Œdème récurrent sous cutané, localisé non inflammatoire sans urticaire durant au moins 12h
- Douleur abdominale récurrente sans cause organique durant au moins 6h et cédant spontanément
- Œdème laryngé récurrent

Biologique

- Antigénémie C1inhibiteur < 50% de la valeur cible (contrôlé deux fois en dehors d'un SI)
- Fonction C1inhibiteur < 50% de la valeur cible (contrôlée deux fois en dehors d'un SI)
- Mutation du gène SERPING1 altérant sa synthèse ou sa fonction

Le bilan classique permettant d'évoquer un angio oedeme est:

- CH50 bas
- C4 bas
- C3 normal ou bas

IMMUNOLOGIE

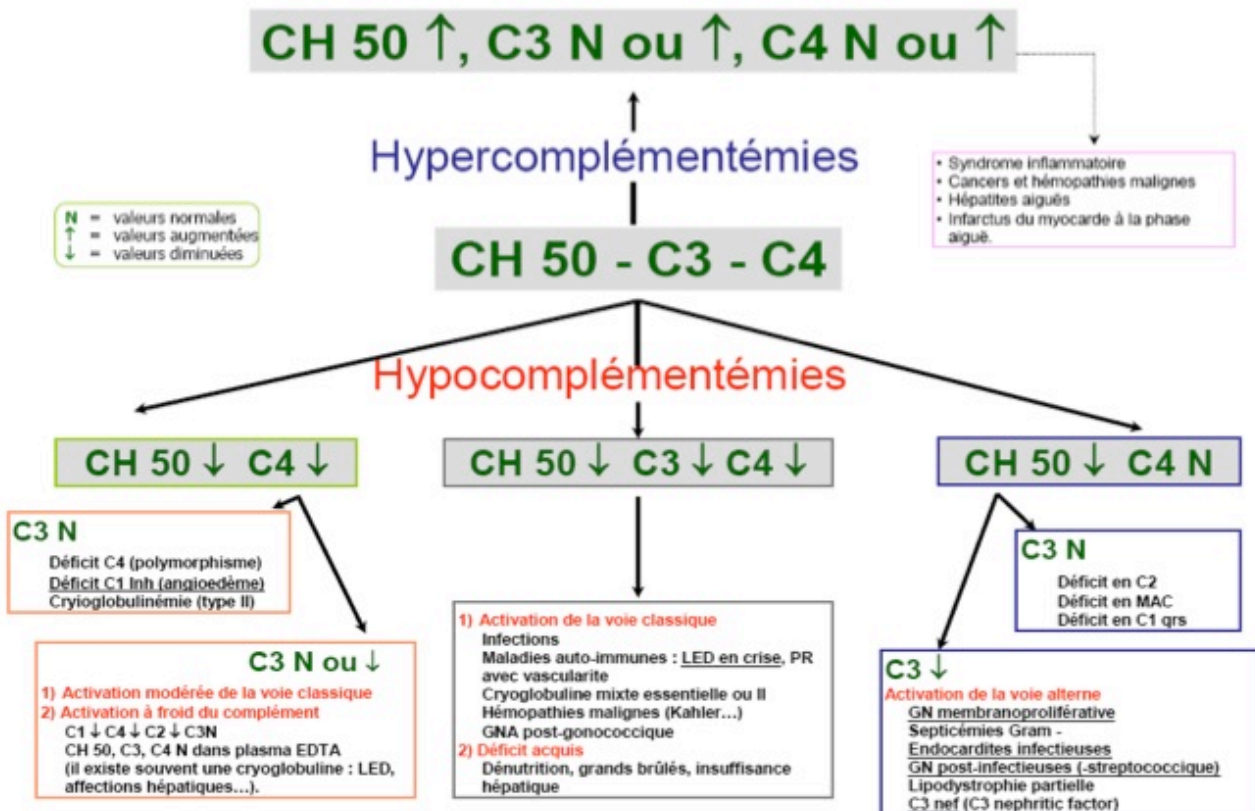
Pour faire la différence entre AO de type I et type II on regarde le taux d'Ag et en cherchant la présence d'auto Ac anti C1inh.
Si il y Ac anti C1i, c'est un type II.

Traitement

On donne du *C1 inhibiteur purifié* et des *inhibiteurs des Rc de la bradykinine*. Ainsi en plus de permettre le contrôle du système de complément on permet aussi de limiter l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

On utilise également l'*ecallantide* qui inhibe l'action de la kallikréine sur le kininogène.

Exploration du complément : hypocomplémentémies et hypercomplémentémies



Hypercomplémentémies

- CH50 augmenté
- C3 normal ou augmenté
- C4 normal ou augmenté

>> Situation retrouvée dans tous les syndromes inflammatoires car l'activité du complément est augmenté

Hypocomplémentémies

- Tout est diminué
- >> Il y a une consommation du complément (= activation > synthèse) Ex: lupus érythémateux systémique en crise
- >> Insuffisance hépatique
- >> Perte protéique massive et chronique (diarrhée, protéinurie)

IMMUNOLOGIE

- CH50 diminué
- C4 normal
- >> Si C3 est diminué on a un pb de la voie alterne. Ex: path néphrologiques (glomérulonéphrite)

- CH50
- C4 diminués
- C3 normal
- >> Déficit en C4
- >> Absence de C1 inhibiteur et activation dérégulée de la voie classique
- >> Œdème angionévrotique

Contrôle des protéases du système des kinines

Liaison étroite entre système du complément, la coagulation et les kinines => assurent le maintien de la perméabilité vasculaire et l'homéostasie endothéliale.

Le contrôle passe par:

- C1 inhibiteur
- α 2antiplasmine
- α 2macroglobuline

	C1Inh	α 2AP	α 2M
KK	70-90%	-	10-30%
C1 (C1r, C1s), MASP-2	100%	-	-
Facteur XIIa	92%	3%	5%
Facteur XI	75%	26%	-
Plasmine	5-10%	64-89%	7-23%
tPA	1-5%	-	-

C1 inhibiteur a une action importante sur le C1 et inhibe aussi:

- kalikréine (KK)
- facteur XII
- facteur XI

Le C1 inhibiteur régule la voie classique du complément

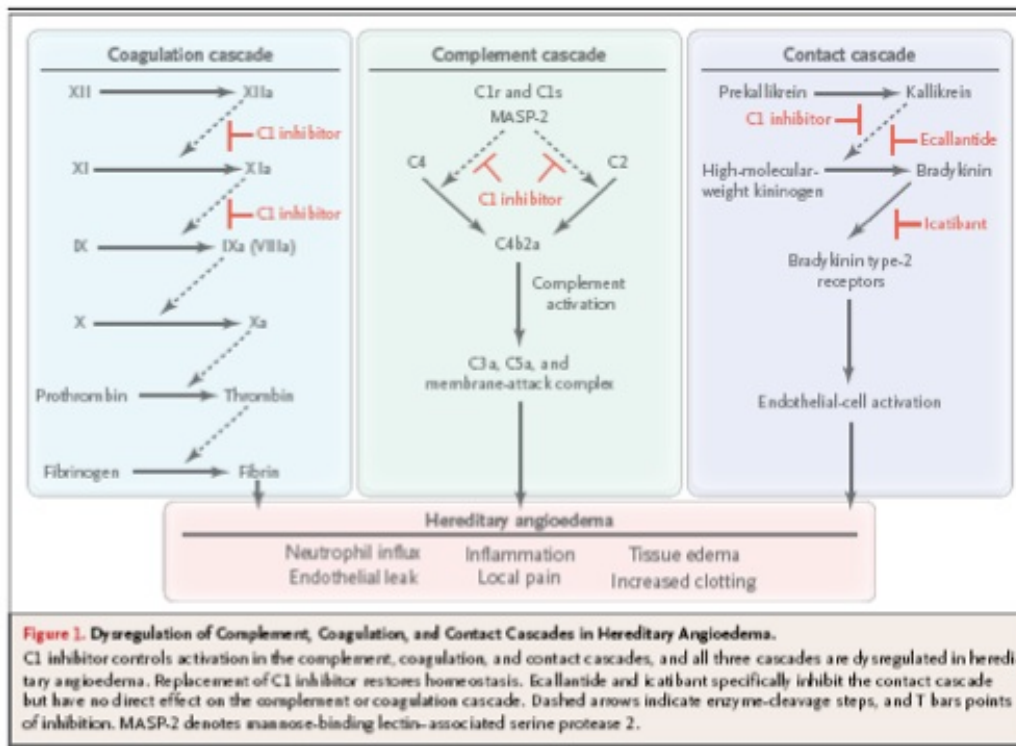
Il freine l'action pro coagulante des facteurs XII et XI

Il inhibe la transformation de la prékallikréine en kallikréine

NB: La kallikréine permet la formation de la bradykinine. Lorsque celle ci est dégradée en peptides, elle se fixe sur des récepteurs endothéliaux et régulent la perméabilité vasculaire.

En absence de C1 inhibiteur toutes les inhibitions sont levées et il y a **augmentation de la perméabilité vasculaire** indépendamment de l'action de l'histamine.

IMMUNOLOGIE



Cascade de la coagulation

Cascade du complément

Cascade de la phase contact

Cytotoxicité

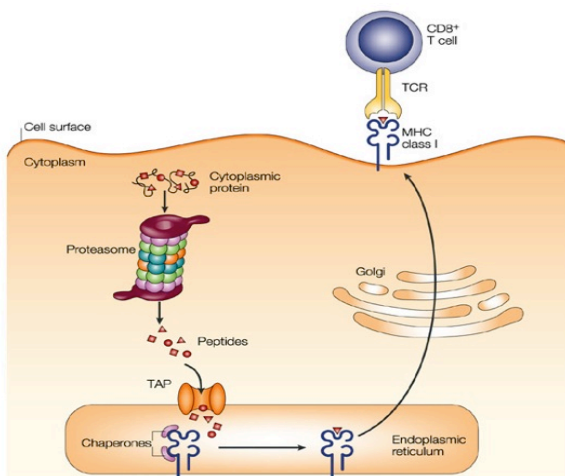
Les effecteurs cytotoxiques

- cellules spécifiques: LT CD4 TH1 et TH2 ou CD8
- > la réaction de cytotoxicité est liée aux LT CD8 mais on a besoin de l'aide des LT CD4
- cellules non spécifiques: NK, Macrophages, Neutrophiles, Eosinophiles

Il existe deux types de cellules cytotoxiques:

- **TCDB**: spécifiques d'un Ag, permettant l'élimination des cellules étrangères et des cellules du soi altérées, modifiées
- **NK**: non spécifiques de l'Ag

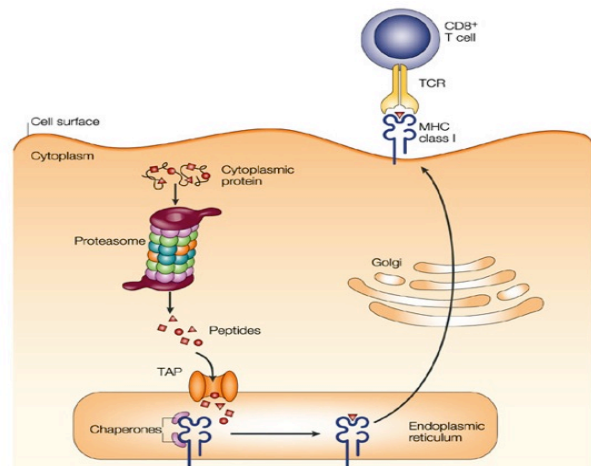
Sur une cellule tumorale il se produit la même chose que sur une cellule infectée par un virus. Il y a diminution de l'expression du CMH notamment de classe I.



La cellule contient une protéine étrangère. Celle-ci en passant par le protéasome donne naissance à de petits peptides qui sont utilisés par le système CMH I à la surface de la cellule. C'est ainsi que les LT CD8 vont reconnaître l'ensemble CMH et induire la mort cellulaire.

IMMUNOLOGIE

Le système CMH peut exprimer des peptides issus de protéines autologues (du soi). Ils sont présents en permanence à la surface des cellules. Dans ce cas la les LT CD8 n'entraînent pas l'apoptose. On parle de **tolérance immunitaire**.



Nature Reviews | Immunology

Pathologie auto immune

Pathologie caractérisée par une réponse immunologique contre les constituants du soi, à prédominance cellulaire ou humorale. L'individu provoque une réponse immunitaire pathologique contre le soi. Cette réponse est identique à une réponse immune normale faisant intervenir cellules, Ig, complément et cytokines.

2 types de déséquilibres immunitaires:

- Déficit: Cellules immunitaires absentes ou inefficaces (Path congénitales ou acquises)
- Excès: Réaction immunitaire extrême (allergie, maladie inflammatoire, maladie auto immune)

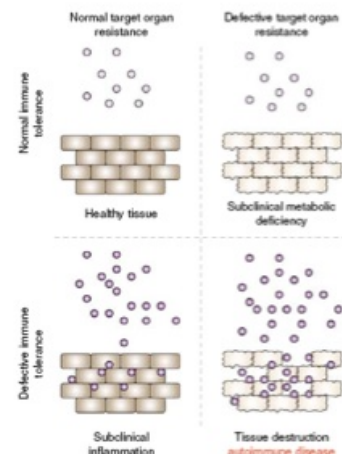
Le CMH présente les Ag du soi et du non soi aux lymphocytes. La présentation d'un Ag du soi au LT inhibe son récepteur, ceci empêchant l'action cytotoxique.

Sujet normal: Tolérance normale, le mécanisme a fonctionné dans le thymus. Les tissus sains sont résistants

Path sub-clinique: Tissus altérés par agents infectieux, UV,.. Le système immunitaire fonctionne normalement mais reconnaît des Ag du soi altérés en plus des Ag étrangers

Inflammation chronique: Le SI altéré pénètre le tissu alors que celui-ci est sain. Il y a inflammation de ce tissu mais pas de pathologie auto immune.

Maladie auto Immune: Le tissu et le SI sont altérés. Ce tissu est donc détruit.



Les maladies auto immune touchent 5 à 7 % de la population.

Exemple de MAI:

- diabète insulino dpdt
- lupus
- maladie de Basedow

Plusieurs de ces maladies peuvent être mêlées. On parle de syndrome chevauchant.

IMMUNOLOGIE

L'évolution de ces maladies est variable, soit elles évoluent progressivement soit par plateau. On diagnostique ces maladies le plus souvent très tardivement. Lors d'examens sérologiques on peut retrouver des Auto Ac dix ans avant le début de la maladie. Mais il est impossible de prédire à 100% que cette personne va développer la maladie.

Classification des MAI dépend:

- Organe Cible
- Mécanisme: cellulaire ou humoral
- HLA: 1 ou 2

Les femmes sont les plus sensibles au MAI. Les 3/4 des victimes touchent des femmes. La raison est hormonale. Les MAI se déclenchent le plus souvent pendant ou après la grossesse, en période de pré ménopause (ces périodes correspondent à des variations très importante du taux d'hormones).

Le déclenchement des MAI se fait en réponse:

- **diminution de la tolérance au soi:** immunisation contre un Ag du soi

- L'Ag a changé suite à l'action d'un agent infectieux ou de rayons UV.
- L'Ag était jusqu'alors invisible pour le système immunitaire (ex: cristallin, SNC, testicule = organes cachés du système immunitaire)
- Il y a modification de la réponse immune à cause d'une anomalie génétique ou à cause d'un déficit en LT régulateur.

- **augmentation de la réponse immunitaire contre un Ag du soi:** rupture de la tolérance

- Réactivité croisée: Un peptide viral est identique à un Ag du soi ce qui trompe le SI. Les LT CD8 spé de ce peptide vont entrainer sa destruction mais vont également détruire les cellules du soi qui porte l'Ag du soi semblable.
- Molécules co-stimulatrices: elles sont le 2nd signal indispensable pour l'accrochage, la reconnaissance et l'activation du LT
- Rôle de TLR: ils reconnaissent les PAMP (*) et agissent dans la réponse aux agents infectieux
- Cytokines: selon la balance elles provoquent ou empêche le développement des pathologies auto immunes

(*) PAMP = Pathogene Associated Molecule Patterns > Molécules présentes chez de nbreux micro organismes et impliqués dans leur métabolismes

On a vu que les cellules dendritiques portent un récepteur TLR. Si celui ci est activé de façon inappropriée dans un contexte de susceptibilité génétique on peut initier ou aggraver une pathologie auto immune.

Cette activation anormale peut être provoqué par des ligands endogènes ou exogènes. Ainsi par mimétisme moléculaire ou renforcement de la présentation des autoAG on a activation de la CPA. Il y a sécrétion IFN α et activation des LT CD8 cytotoxiques et inhibition des LT CD4 régulateurs.

Les LB présentant un TLR à leur surface peuvent augmenté ce phénomène en activant eux même les LT CD8 qui en retour activent d'autres LB.

Le déclenchement d'une MAI dépend d'une altération immune causée soit:

- susceptibilité génétique:
 - capacité du système à présentés les Ag du soi
 - changement de réponses des tissus
- Environnement: effets sur tissus su soi entrainant des néo antigènes
 - Bactéries, virus: antigénécité croisée avec Ag du soi
 - Infections, effets physiques

IMMUNOLOGIE

MAI par:

- **autoAc:**

- formation de complexes immun: un Ac reconnaît sa cible sur les cellules d'un tissu
- activation du complément
- destruction de la cellule cible

- **Ac bloque la fonction**

Exemple de la Myasthénie: blocage des Rc à l'acétylcholine par des auto Ac empêchant l'acétylcholine de se fixer. La transmission est bloquée car il n'y a plus de transmission entre le nerf et le muscle.

- **LT**

Destruction des tissus par cytoxicité et production de cytokines (ex: path touchant pancréas, thyroïde)

- **Cytokines**

Elles ont un effet pléiotropique (capacité de déterminer des caractères différents)
IL2 peut être activateur ou inhibiteur selon la pathologie

La réponse auto immune évolue dans le tps et s'aggrave, son spectre change. La pathologie a pu commencer par une réponse auto immune contre un Ag1, puis contre un Ag2, etc..

Dans la plupart des pathologies auto immunes, les Ac sont des conséquences de la maladie et non à l'origine de la maladie. Par ex dans le diabète: les LT CD8 détruisent le pancréas et les Ag issus de cette destruction vont entraîner la production d'Ac.

Le seul contre exemple est la myasthénie avec blocage de la synapse musculaire.

Lupus

= Connectivite = inflammation du tissu conjonctif

Conséquence: désordre polysystémique (désordre de tous les organes et de la peau)

Démarche diagnostique en deux temps:

- Dépister les Ac anti nucléaires
- Etudier si Ac anti nucléaires sont dirigés contre:
 - DNA natif (lupus)
 - autres structures/composants cellulaires
 - Ag nucléaires solubles du noyau

Une femme enceinte atteinte de lupus court un gros danger pour son enfant ! Les Auto Ac se dirigent contre l'Ag SSA, passent la barrière placentaire > Bloc Atrio ventriculaire du fœtus et décès

Si les Ac sont dirigés contre le complément: risque néphrotique

Si dirigés contre les phospholipides: risque thrombotique > ils activent le système de coagulation

Ttt = Anti inflammatoire (corticoïdes) et biothérapies

Apparition des auto Ag du aux UV sur les kératinocytes entraînant l'apoptose des cellules. La mort cellulaire entraîne le largage de composants notamment des Ag nucléaires reconnus par les LT.

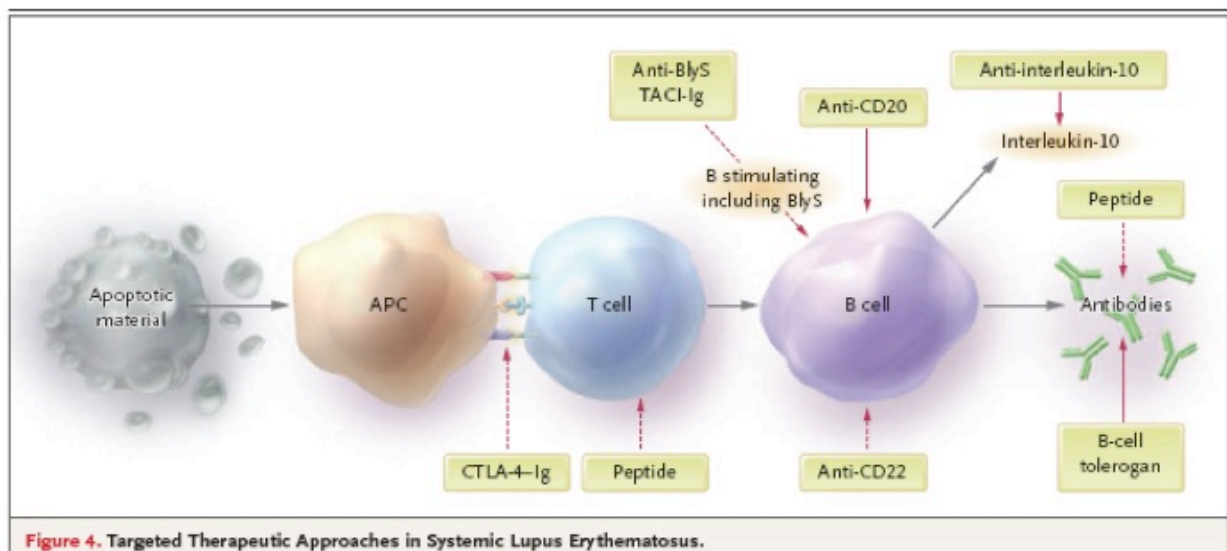
IMMUNOLOGIE

L'activation des LT entraîne également l'activation des LB qui vont sécréter des cytokines dont le rôle est également important dans le lupus.

- Rôle du TNF α : TNF diminué chez sujet atteint de lupus
- Rôle IL10: taux élevé quand le lupus est actif
- Rôle IFN α
- Rôle LB: les LB sont très activés, on a bcp d'auto Ac

Cibles thérapeutiques dans le ttt du lupus:

- CTLA 4 Ig
- Contre peptide: pour tromper LT
- Anti CD22: destruction LB
- Anti facteurs de stimulation de LB
- Anti CD20: destruction LB
- Anti IL10: diminution production Ac
- Peptide fixé sur Auto Ac: empêche la fixation de l'Ag sur le site



Diabète Insulino Dépendant

C'est une maladie qui entraîne la destruction des cellules β des îlots de Langerhans par les LT.

Cause de la maladie:

- terrain génétique pré disposé: mutation CMH (présence asp en position 7 sur le DQB1)
- facteurs environnementaux et surtout nutritionnels
- phénomène de mimétisme moléculaire déclenchant: infection par des virus coxsackie provoquent une réponse normale antivirale tournée contre des peptides identiques à des peptides du soi. Les LT qui ont réagi éliminent le virus mais vont également s'en prendre au cellule du soi portant le même peptide.

Il faut dépister le pré diabète dans les familles de diabétiques car on retrouve des marques de la maladie bien avant la destruction totale. Il faut que le pancréas soit détruit à 80% pour observer la diminution de la production d'insuline.

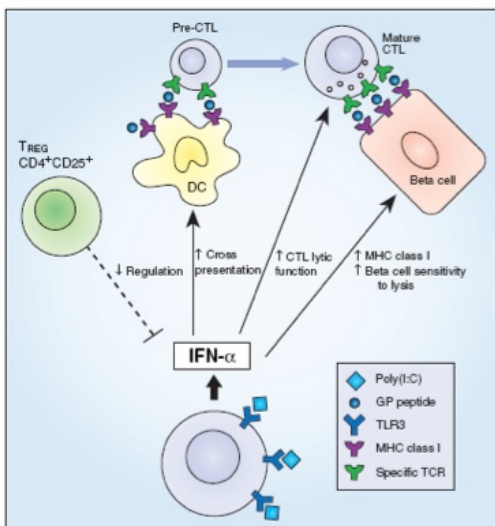
IMMUNOLOGIE

Les auto Ac sont la conséquences puisque ce sont les LT qui sont a l'origine de la maladie. Les cellules détruites relarguent une enzyme **CAD65**, des peptides de l'insuline. En conséquences des Ac sont produits pour les éliminer.

- Destruction des cellules de langherans > libération Ag présentés par CPA via CMHI > Reconnaissance par LT CD8 > Dommages causés aux cellules porteuses du CMH I et II grâce à :
 - relargage cytokines comme IFN γ
 - voie perforine granzyme
- Prise en charge Ag par cellules dendritiques et migration jusqu'au gg loco régional > Ag préparé et présenté aux LT CD4 qui se mettent à exprimer des molécules d'adhésion (ICAM, LFA1) et des récepteurs aux chimiokines (CCR4? CCR5, CXCR3)
- Une fois dans le pancréas les LT CD4 activés recrutent et activent les cellules de l'inflammation causant l'insulite. La phase effectrice de la destruction des cellules β est médiée par:
 - cytokines et TNF induisant l'apoptose
 - induction de l'expression CD95 par les cellules β ce qui permet la destruction directe due au CD95L

Les T régulatrices jouent leur rôle à tous les niveaux. Elles bloquent:

- la reconnaissance dans le gg
- l'activation des CD4
- la migration des CD4
- la cytotoxicité via IL10 et TGF β
- la production de cytokines par les monocytes macrophages
- la production d'IFN α



La reconnaissance de l'Ag par la CPA au niveau du TLR entraine la sécrétion d'IFN α qui permet:

- activation de la CPA
- activation de la maturation des LT CD8
- Augmentation des CMH I donc de la présentation antigénique au niveau des cellules β et aggravation de la destruction par les LT CD8

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

= Pathologie multi factorielle

Cause:

- susceptibilité génétique
- facteurs environnementaux: flore microbienne du colon, régime alimentaire, stress, cigarettes, ...

Il y a une dysrégulation du tissu intestinal.

Les deux grandes MICI = Maladie de Crohn et Rectocolites Hemorragique

IMMUNOLOGIE

On identifie une MICI grâce à des auto Ac dirigés contre:

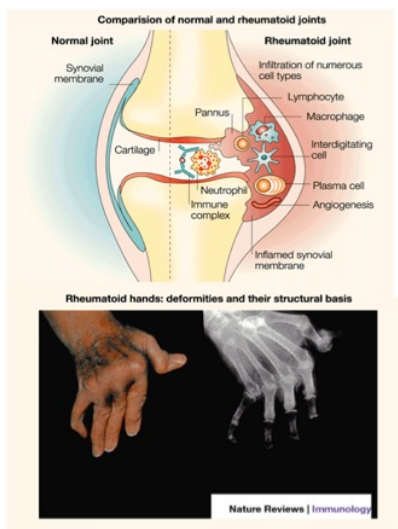
- enzymes de PNN
- germes présents ds le colon présents en gdes qte ds ce type de pathologies

La synthèse de cytokine se fait par l'intermédiaire du complexe NFK β .

Le ttt de la maladie passera par :

- l'inhibition de la production de cytokines par ce complexe.
- l'activation des cellules T régulatrices
- l'inhibition du TNF via l'injection d'Ac anti TNF

Polyarthrite Rhumatoïde



Maladie entraînant la destruction de l'articulation: d'abord la la synoviale puis le cartilage et enfin les os.

Le ttt passe par le blocage du TNF produit.

Techniques de diagnostic des MAI

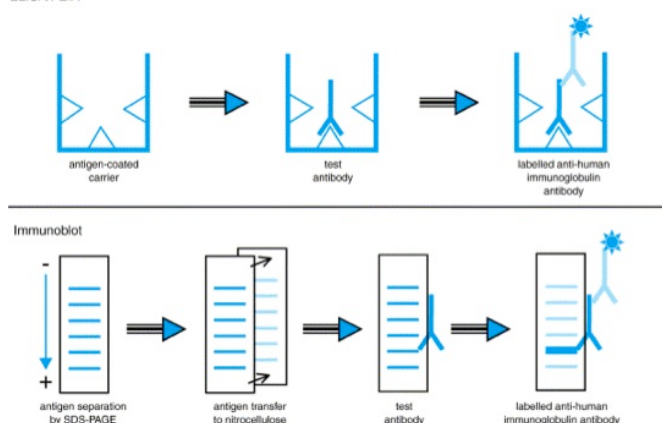
Immunofluorescence

Sur une lame on place un tissu d'animal, on le met en présence de sérum d'un individu contenant des Ac dirigés contre ce tissu. On fait agir un anti Ig humaine (Ac d'un animal dirigé contre le Fc des Ac humain) qui est marquée par un **fluorochrome**.

Il y a fluorescence ssi il y a reconnaissance par les Ig humaine des Ag du tissu !

ELISA

ELISA/FEIA



On fixe des Ag dans des puits contenant de la nitrocellulose.

On ajoute le sérum de l'individu ainsi que des Ac anti Ig humaine marqué par une **enzyme**. On ajoute ensuite le substrat de l'enzyme. Si le puit se colore alors le test est positif.

NB: Immunoblot : même principe sur des bandelettes de nitrocellulose

IMMUNOLOGIE

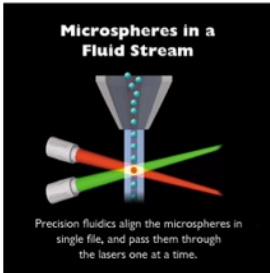
Protéomique / Biopuces à auto-Ag

Peu utilisée en routine

Permet de mettre en évidence plusieurs auto Ac

C'est une plaque recouverte d'une multitude de peptides sur lesquels viennent se fixer tous les Ac du sérum du patient. Ils sont révélés par fluorescence.

Technologie MAP



Permet d'identifier plusieurs Auto Ac

Ce sont de billes de couleurs différentes qu'on va recouvrir de différents Ag selon la couleur. On ajoute le sérum du patient. Pour identifier les Ac dirigés contre les Ag on utilise 2 **lasers**:

- un qui éclaire les billes permettant de mettre en évidence sa couleur et donc le type d'Ag porté
- un qui rend fluorescent les billes qui portent les Ac ayant reconnus leurs Ag

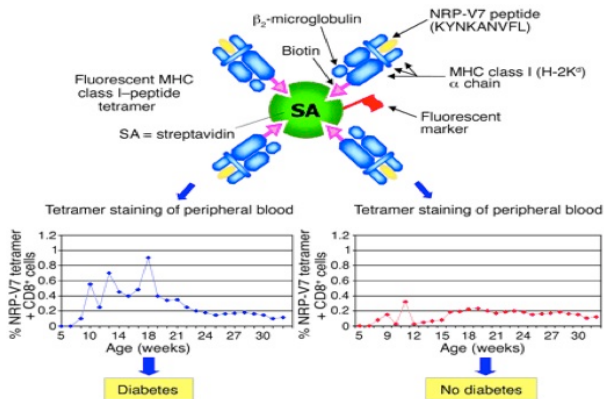
On peut identifier le profil auto immunitaire du patient avec un seul prélèvement !

Technique cellulaire

Pas utilisé en routine mais seulement en recherche ou en expérimental

On cherche des cellules auto immunes !

On identifie les **tétramères**:



- 4 molécules **HLA** avec leur petite chaîne β_2m qui assure la conformité
- Dans chaque poche MHC on a un **peptide** (Ag)
- On colle les 4 molécules HLA et leur peptide avec de la **streptavidine**
- On ajoute un drapeau **fluorescent**

On met en présence ces tétramères avec le sérum du patient et on compte les cellules CD8 devenues fluorescentes (qui ont fixés le peptide).

Ici (peptide = insuline):

- individus diabétiques: pourcentage croissant de LT CD8
- individus non diabétique: Pas de cellule spécifique de l'insuline

NB: Dans le diabète il y a destruction de toutes les cellules porteuses d'insuline, donc de tous les cellules β des îlots.

On identifie aussi les **cytokines** par:

- dosage dans le sang circulant
- dosage au niveau unicellulaire

On cherche dans le gel la production unicellulaire d'Ac. Pour cela il faut connaître l'auto Ac !

On peut également étudier les cellules par cytométrie pour les cytokines ou le TCR

IMMUNOLOGIE

Hypersensibilités

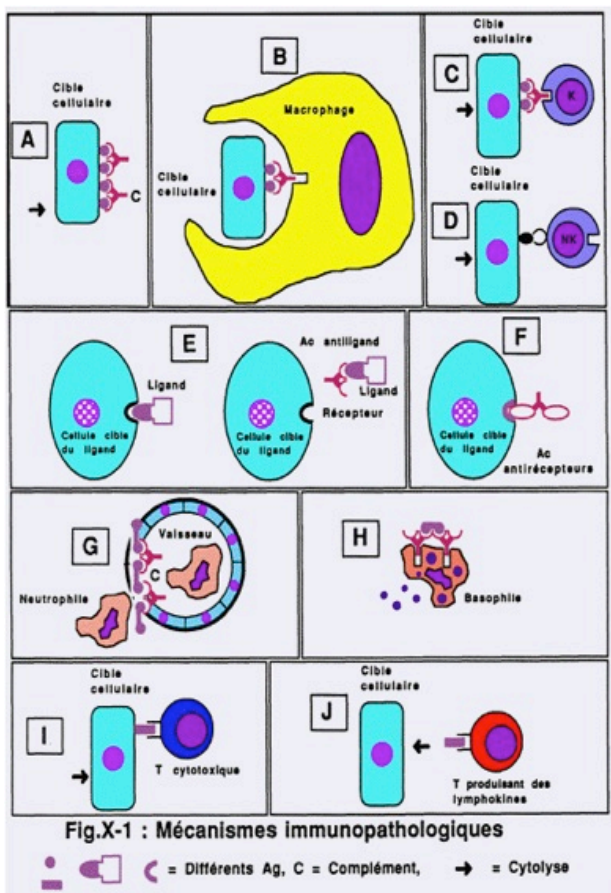
C'est un mode de réponse inapproprié de l'immunité adaptative contre un Ag du soi ou du non soi qui se manifeste par des effets néfastes pour le sujet:

- soit pcq l'Ag n'aurait pas du être la cible du SI à priori
- soit pcq la réponse n'est pas adaptée quantitativement ou qualitativement.

Classification de Gell & Combs

Il existe 4 sortes d'hypersensibilité

- Hypersensibilité de type I = Immédiate
Médiée par les anticorps **IgE**
- Hypersensibilité de type II
Médiée par les anticorps **IgG**
- Hypersensibilité de type III
Médiée par les **complexes immuns à IgG**
- Hypersensibilité de type IV = Retardée
Médiation cellulaire



A) Ac dirigé contre Ag du soi ou exogène

B) C) D) Ac fixe Ag à la surface de la cellule
Via fragment Fc il active le SI (macrophage, NK) qui prend pour cible une cellule du soi : destruction de la cellule

E) F) Ac reconnaît un cible en surface sans entrainer la destruction de la cellule mais perturbe le système:

- blocage fixation ligand
- mime l'action du ligand (troubles fctnels)

G) Ac reconnaît substance soluble présente dans le milieu et entraine la formation d'un complexe immunitaire qui se dépose sur la paroi des vaisseaux. Ceci cause:

- phénomène de destruction ô paroi vasculaire
- modification de la perméabilité (perturbation échanges entre milieux sanguins et tissulaires)

Réactions d'hypersensibilité

I) médiée par la cellule elle même qui fixe la cellule cible

J) production de cytokines entraine des dommages

IMMUNOLOGIE

Hypersensibilité de type I

C'est la réaction allergique.

Les symptômes peuvent être localisés (urticaire, conjonctivite, œdème) ou plus généralisé (bronchoconstriction, choc anaphylactique) et apparaissent toujours très vite après le contact avec l'allergène.

Plusieurs phases:

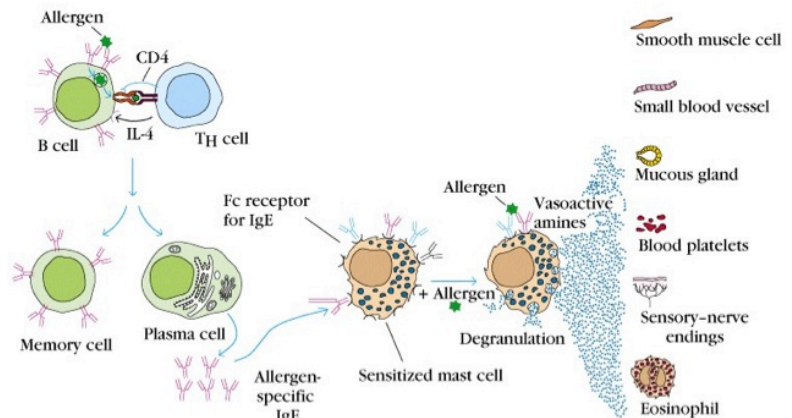
- phase silencieuse de sensibilisation = phase de synthèse des IgE et fixation à la surface des cellules
- phase symptomatique = Rencontre avec Ag et libération médiateurs > Symptômes
- phase symptomatique semi retardée = recrutement 2ème vague cellulaire (LT, LB, PNN,..)

Les acteurs de Hypersensibilité type I

- Ac : IgE
- mastocytes
- basophiles
- médiateurs chimiques contenus dans granulations mastocytes/basophiles

• IgE

Rappel:
<ul style="list-style-type: none"> • Ac peu abondant dans le sérum • Cytophiles ++ • 1/2 vie courte à l'état libre • 1/2 augmentée si liée à cellule • Chaîne lourde: ϵ • Chaîne légère: λ ou κ • Pas activation complément • Ne traverse pas le placenta • Protection contre parasites

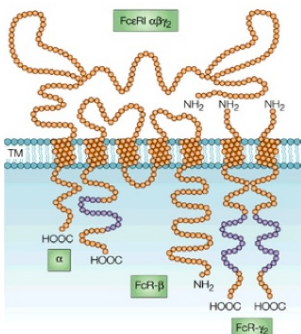


Pour arriver à la synthèse des IgE il faut qu'il y ait eu rencontre spécifique de l'Ag avec un LB natif et un LT. Les LTCD4 impliqués sont surtout des **th2**, ils synthétisent de l'IL4 et IL13 ce qui oriente les LB vers la synthèse d'IgE. Au départ le LB produit spontanément des IgM, suite à l'action des cytokines il y a commutation isotypique et donc production d'IgE. C'est la *phase de sensibilisation*.

Les IgE sont sécrétées à distance des PNB et mastocytes par les plasmocytes. Elles sont libérées dans la circulation et fixées au hasard en surface des cellules. Plus il y a d'IgE sur un type cellulaire donnée plus le risque d'allergie est augmenté. Lorsque les IgE rencontreront leur allergène il y aura activation ++ de la cellule. Le sujet est dit sensibilisé.

• Cellules

Les IgE fixent les PNB dans le sang circulant et les mastocytes dans les tissus. Ces cellules possèdent des Rc à haute affinité pour cet Ac et sont de véritables modules de signalisation.



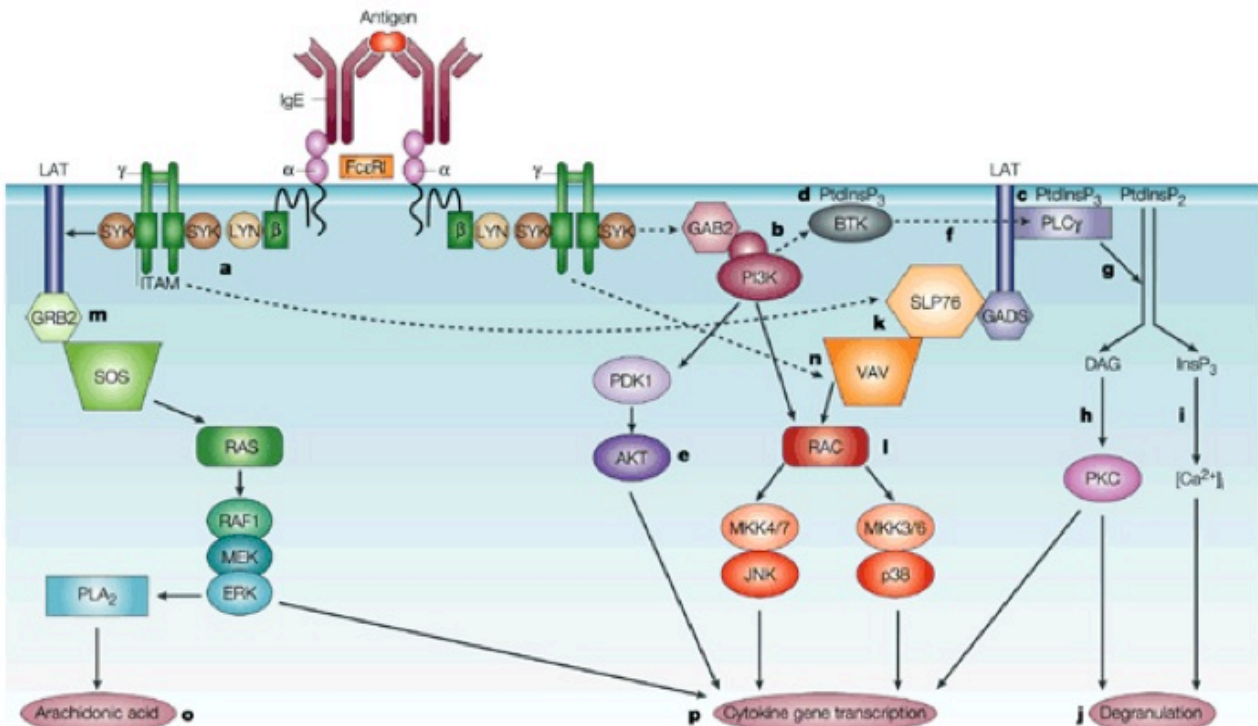
FCεRI > sur PNB et mastocytes
FCεRII > sur lymphocytes (production/régulation)

α = essentiel de la chaîne présente en dehors de la cellule
 β et 2γ = ++ intracellulaire pour la transmission du signal d'activation

IMMUNOLOGIE

La fixation au Rc entraîne l'activation des cellules et la libération du contenu de leur granulations intracytoplasmique.

LB, LT, monocytes, macrophages, PNE jouent un rôle pro inflammatoire dans ce type de réponse. Ils maintiennent cette réaction inflammatoire dite «retardée».



Nature Reviews | Immunology

- 1) IgE reconnaissent un Ag
- 2) Agrégation des RcεRI liés au IgE fixé à l'Ag
- 3) Chaîne α donne 1er signal
- 4) Activation des chaînes β et γ
- 5) Cascade de kinases: LYN recrutée par β et SYK recruté par γ

- Activation PhospholipaseC qui génère IP3 et DAG
- IP3 et DAG activent Protéine Kinase C
- Mobilisation pool de Ca²⁺ intracellulaire
- pH devient adéquat pour polymérisation microtubules
- libération extérieur des médiateurs intra granulaires
- Recrutement de molécules adaptatrice = GR2B, SOS
- Activation cascade de MAP Kinase
- Action su phopholipase A2
- Phospholipase A2 transforme l'acide arachinodique en leucotriènes et prostaglandines
- PI3 Kinase active des molécules intracytoplasmique (action conjointe de la PKC)
- ↑ transcription des gènes de cytokines

IMMUNOLOGIE

• Médiateurs Chimiques

Les symptômes observés lors d'hypersensibilités de type I sont directement liés à la libération de ces médiateurs.

2 classes:

- **médiateurs préformés** = présents ds les granules en dehors de toute stimulation

> Histamine : se lie aux Rc pro inflammatoire ou anti inflammatoire

> Héparine : modification de la perméabilité vasculaire

> Rc à action chimiotactique: recrutement de cellules (PNE, PNN) sur place = *réaction inflammatoire semi retardée*

> Enzymes

- **médiateurs néoformés** = synthétisés après activation de la cellule par liaison aux IgE

> Leucotriènes : bronchoconstriction, modif de la perméabilité vasculaire (vasoD), rôle chimioctatique, ↑ dégranulation des cellules

> Cytokines : rôle pro inflammatoire, entretien de la réaction par amplification

> PAF : impliqué dans agrégation plaquettaire, rôle important ds chimiotactisme

> Prostaglandines: BronchoD (PGE2) ou BronchoC (PGDE) muscle lisse

> PGF2: potentialise action des leucotriènes

> Thromboxanes: BronchoC muscle lisse, VasoD

Hypersensibilité de type II

Cette réaction est médiée par les IgG.

On distingue deux types d'hypersensibilités de type II selon qu'il s'agit :

- d'un Ag exogène fixé sur une cellule du soi ou sur la MEC
- d'un Ag du soi (récepteur cellulaire)

Dans ces deux situations l'Ag est reconnu par un NK et les macrophages.

Il y a activation du complément.

Le tissu le plus affecté par cette réaction est le tissu hématopoïétique.

• Ag exogène fixé à la cellule ou à la MEC

Maladie hémolytique du nouveau né

- Soit une mère de rhésus - et un père de rhésus +

- Si l'enfant est rhésus -, pas de soucis.

- Si l'enfant est rhésus+ mais que c'est une première grossesse, pas de soucis.

- Cependant au cours de l'accouchement, des brèches vasculaires se produisent et permettent à quelques GR de l'enfant de passer dans le sang de la mère. Ainsi la mère s'immune contre le rhésus + de son enfant.

- Au début d'une seconde grossesse d'un enfant rhésus +, cela ne pose pas de problème puisque les IgM ne passent pas la barrière placentaire.

- Mais plus tard, les IgG anti Rhésus + de la mère traversent le placenta et vont se fixer sur les GR du fœtus. Il induisent une hémolyse de ces GR.

NB: Pour prévenir ce phénomène on injecte à la mères rhésus - des facteurs anti rhésus de manière à ce qu'elle ne s'immunise pas contre le rhésus + de leur enfant, et inversement.

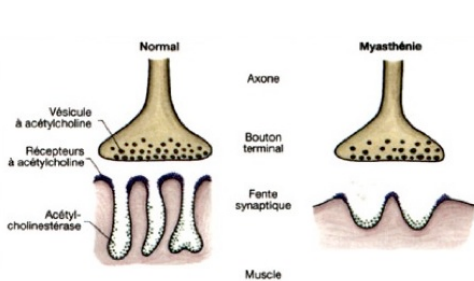
Maladie de Goopasture

- L'organisme produit un auto Ac contre un Ag de la mb basale des glomérules rénaux

IMMUNOLOGIE

- Activation des macrophages et du complément
- Destruction progressive de la basale
- Toxicité rénale ++

• Antigène = Rc cellulaire de surface

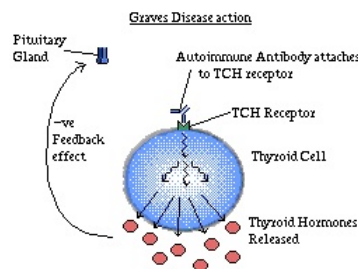


Myasthénie

- Les auto Ac sont dirigés contre les Rc de l'Acétylcholine ô synapse neuro musculaire
- Phénomène inflammatoire empêche la fixation d'ACH sur les Rc (gêne influx ds synapse)
- Destruction irréversible de la synapse

Maladie de Graves

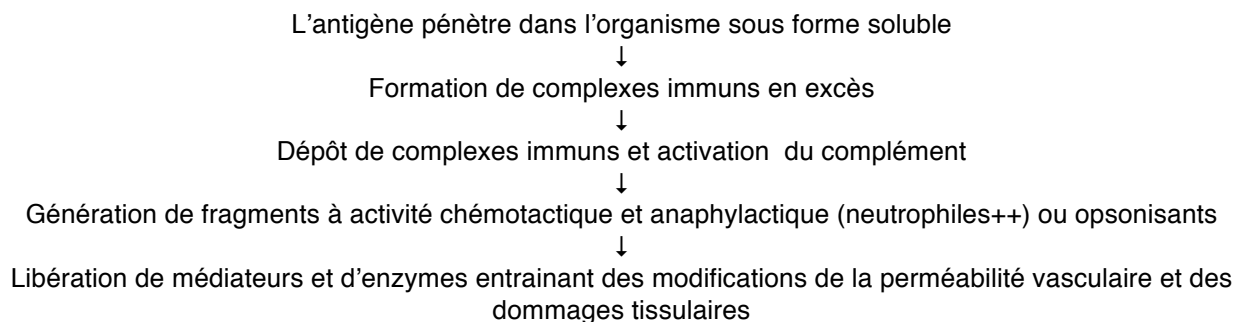
- Auto Ac dirigés contre le Rc TSH
- Le feed back négatif réalisé par les hormones thyroïdiennes sur l'hypophyse ne se fait plus
- Plus de régulation de la synthèse de ces hormones
- Synthèse permanent d'hormone : on a une augmentation de l'effet fctnel



Hypersensibilité de type III

Cette réaction est aussi médiée par les IgG.

Cette pathologie est causée par l'accumulation de complexes immuns qui ne peuvent plus être éliminées par l'organisme.



Cette réaction peut être localisée dans les tissus ou généralisée à la circulation générale et entraîne des manifestations cliniques au niveau des reins, de la peau, du cerveau...

IMMUNOLOGIE

• Phénomènes localisés

Alvéolite allergique extrinsèque

- Ag (micro organisme ou agent toxique) pénètre dans l'organisme par inhalation
- Il est reconnu par IgG
- Formation de CI ++ = supérieure à la capacité d'élimination de l'organisme
- Activation du complément
- Activation mastocytes: libération d'enzymes dans le milieu
- Recrutement des PNN et activation: libération d'enzymes à action lytique dans les tissus

Au final on se retrouve avec un foyer inflammatoire important et chronique qui aboutit à une fibrose et la destruction des alvéoles pulmonaires.

• Phénomène généralisé

Maladie sérique

On traite ce genre de maladie par la sérothérapie.

- Ag microbiens solubles dans la circulation
- Ag pris en charge par propres Ac mais insuffisant
- On commence la sérothérapie : Formation de CI qui créent un réseau
- Au bout d'une certaine concentration «optimale» de CI: apparition des symptômes
- Puis la sérothérapie agit positivement sur l'élimination de l'Ag et tout revient à la normale

Hypersensibilité de type IV

Cette réaction est à médiation cellulaire, elle reste **localisée** à un organe ou un tissu.

L'Ag est reconnu par les LT qui sécrètent de chimiokines et cytokines pour recruter les macrophages. On parle d'hypersensibilité retardée car il y a recrutement.

Les macrophages induisent une réaction inflammatoire importante, si cette réaction persiste elle conduit à la formation d'un granulome.

Ex: Eczéma de contact

La réaction inflammatoire est strictement localisée au niveau de la zone de contact.

Pour mettre en évidence l'allergène, on effectue un *Patch Test*. Le but est de coller à la peau différents allergènes durant un temps donné et d'observer sous quel patch il y a eu réaction.

Hypersensibilité tuberculique

- Injection tuberculine dans le derme conduit à une réaction inflammatoire localisée

Hypersensibilité granulomateuse

- Agents bactériens intracellulaire (lèpre, tuberculose) entraînent un granulome impressionnant

IMMUNOLOGIE

Dysglobulinémies monoclonales

C'est une anomalie sérique très fréquente due à la prolifération monoclonale et anormale de LB. Ceci aboutit à la production abondante d'une Id d'une espèce moléculaire unique.

Généralement on découvre ce genre de dysfonctionnement au hasard, on réalise une électrophorèse pour autre chose et on découvre un pic monoclonal dans les région des γ -globulines.

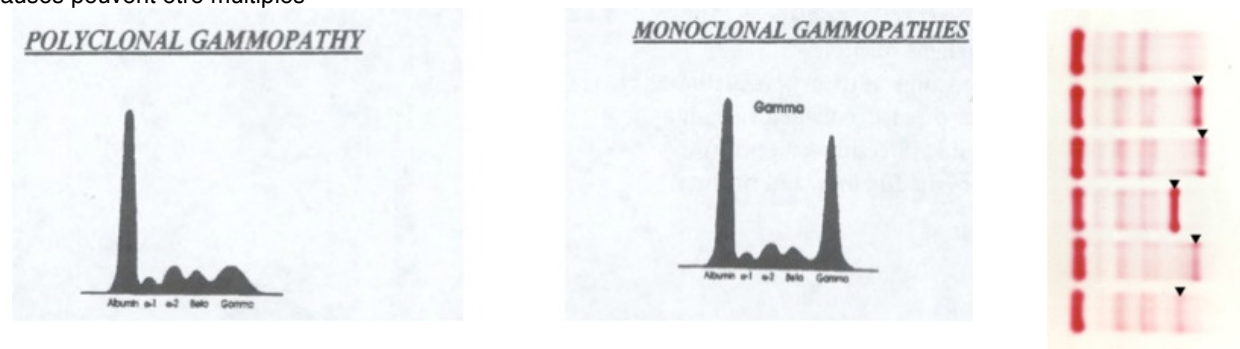
Circonstances de découvertes :

- consultation pour un myélome
- problèmes rénaux (lésion du rein en raison fort pouvoir agrégeant des Ig)
- bilan de routine

Cette pathologie touche 1% des sujets normaux de plus de 25 ans.

Elle est d'autant plus prévalante dans la population vieillissante: 6% chez sujets de plus de 70 ans.

NB: La présence d'une Ig monoclonale dans le sérum ne traduit pas forcément une prolifération maligne de LB, les causes peuvent être multiples



Electrophorèse = examen lors duquel on sépare les protéines du sérum grâce à un champ électrique en fonction de leurs charges

> Ig migrent dans la région des γ globulines

> Chez sujet normal, elles forment un dôme élargi et diffus (= hétérogénéité structurale des Ig)

> Le pic monoclonal traduit la présence d'un type d'Ig unique en grande quantité.

> Lors d'une infection, on observera une augmentation en hauteur du dôme qui restera étalé (beaucoup d'Ag différents sur le pathogènes, donc beaucoup d'Ac différents). Cette augmentation est TEMPORAIRE.

Sur l'électrophorèse, la population monoclonale se traduit par une **bande rouge étroite** monoclonale.

NB: L'électrophorèse n'est pas l'examen le plus sensible pour détecter le pic d'Ig monoclonale si elles sont en quantités moyennes, elles peuvent être masquées par d'autres protéines sériques

Variétés immunochimiques

En général les clones sont normaux sur le plan structurel et fonctionnel.

On distingue plusieurs types de variétés dans le cadre d'une DM

- **Synthèse équilibrée** chaînes lourdes et légères et production d'une Ig entière
- **Production importante chaînes légères** libérées dans le sang circulant
- **Production faible chaînes lourdes**, chaînes légères isolées
- **Prolifération LB «non excréteur»** : Ig produite indétectable (dégradée trop vite ou déposée sur tissus)
- **Production importante chaînes lourdes** (rare)

IMMUNOLOGIE

La présence de chaînes légères libres est un facteur de mauvais pronostic.

Les Ig monoclonales peuvent être de tous les isotypes. Mais on rencontre généralement plus d'IgG et d'IgM. On ne recherche jamais des DM à IgD ou IgE car n'existent (qq exceptions au niveau mondial de cas avec IgE).

Etiologies

- Syndromes immunoprolifératifs B (redoutés ++ lorsqu'on trouve une DM)
 - prolifération plasmocytaires = myélomes à chaînes entières
 - prolifération lymphoplasmocytaire (= Maladie de Waldenström) qui génère IgM ++ car il y a arrêt de la maturation donc de la commutation isotypique
 - prolifération polymorphes (LLC ou \$ non Hodgkiniens)
- Maladies des chaînes lourdes : souvent cause infectieuse qui évolue vers malignité
- Stimulation antigénique prolongée
- Maladies auto immunes
- Vieillesse (diminution des mécanismes de tolérance)

Complications

- Envahissement médullaire par prolifération ++ LB
- Hyperviscosité: excès d'Ig (ex: IgM dans Maladie de Waldenström)
- Dépôts dans les organes (ex: rein)
- Conséquences activité cryoglobuline (Ig précipitent si $T^{\circ} < 37^{\circ}$ ce qui est le cas au niveau des extrémités: Inflammation et destruction tissulaire)
- Conséquences activités antigéniques de l'Ac produit: peut devenir un auto Ac

Démarche diagnostic

On réalise une électrophorèse. On observe un pic dans la région des γ -globulines.
On peut également observer un pic dans la région des α et β (chaînes lourdes et légères)

La technique d'immunofixation permet de caractériser l'électrophorèse mais c'est une technique lourde et très coûteuse.

Il y a deux étapes:

- Électrophorèse sur pistes séparées
- Réactions d'immunoprécipitations grâce à des Ac mono spécifiques dirigés contre les protéines du sérum (préalablement séparées)

Les Ig sont révélées par bandes monoclonales caractéristiques.

Cette technique permet un dosage semi quantitatif des autres Ig sériques car on les observe sous forme de taches diffuses.

IMMUNOLOGIE

Sujet normal

Taches diffuses qui montrent que toutes les protéines du sérum sont présentes en quantités normales/

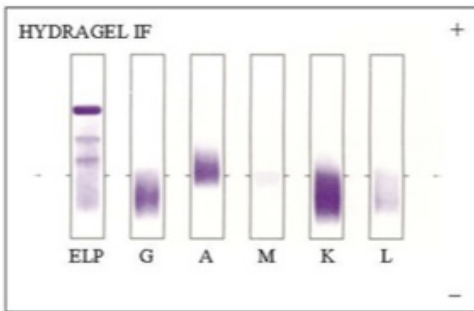


Figure 3a : absence de gammopathie monoclonale

Sujet atteint de DM

Un IgG monoclonale lambda est révélée par la présence d'une bande précise sur l'électrophorèse.

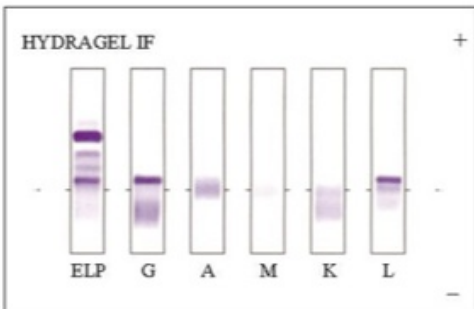


Figure 3b : gammopathie monoclonale de type IgG lambda

Dans le cas d'une production déséquilibrée en faveur des chaînes légères, on utilise des **Ac anti chaînes légères libres spécifiques**.

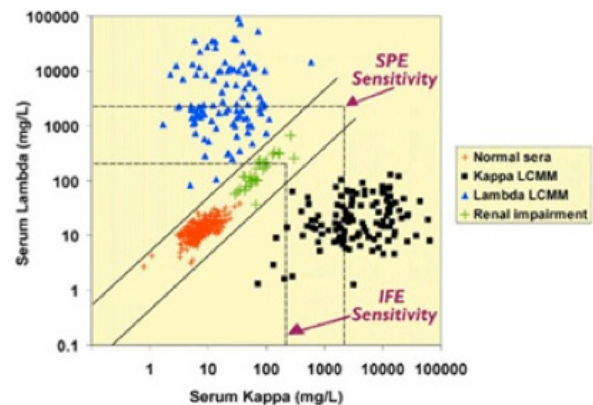
Les Ac possèdent des épitopes qui sont cachés lorsque les chaînes légères et lourdes sont assemblées. Cependant si les chaînes légères sont en libres circulation, ces épitopes sont exposés et peuvent ainsi être détectés.

L'intérêt de révéler ces chaînes est de pouvoir donner un pronostic pour la maladie.

Par exemple: une grande quantité de chaîne légère dans les urines traduit une forte activité de la maladie. Elles devraient être détruites dans le sérum mais leur production est tellement importante qu'elles sont éliminées dans les urines!

On peut quantifier les chaînes lourdes et établir un ratio pour lequel nous sommes en situation pathologique (en dehors lignes noires) ou non.

On utilise cette méthode dans le suivi de la maladie pour étudier la réponse au ttt. On observe si le ratio se normalise progressivement entre les lignes ou s'ils se situe en dehors.



Avant de réaliser une immunofixation, il est possible de détecter une DM en étudiant:

- la cryoglobulinémie (*)
- le dosage des Ig
- l'immunosoustraction
- immunoélectrophorèse

(*) Après mise en évidence de cryoglobuline on analyse le type d'Ig et on les classe:

- Type I = monoclonale (\$ immunoprolifératif)
- Type II = monoclonales associées à Ig polyclonales (\$ immunoprolifératif)
- Type III = polyclonales
- Type IV = Ig oligoclonales (infection au VHC)

IMMUNOLOGIE

Cancer

Pour échapper au SI, les agents infectieux et les cellules tumorales mettent en place de nombreuses stratégies.

- **Quiescence** > permet d'éviter d'attirer l'attention du SI

- VIH: Grâce au rétrovirus, il injecte son matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte.
- Lèpre: elle infecte une cellule et adopte un mode de vie au ralenti en inhibant la synthèse de gène codant pour des voies d'activations, de sortie
- Herpès Virus: Ce virus a une longue période de latence et peut être réactivé en cas de déficit immunitaire

Ces stratégies de quiescence sont limitées. Pour le VIH, l'activation de la cellule infectée pour la synthèse de rétrovirus va être détectée par le SI. Pour d'autres agents pathogènes qui stoppent leur voie d'activation, le risque est de trop les inactiver et ainsi de ne plus réussir à se répliquer, les menant à leur perte..

- **Séquestration** > Pathogènes se cachent dans des endroits où le SI ne peut aller

- Palu : Le virion se trouve dans les GR sur lesquels il n'y a pas de CMHI, ils échappent aux LT CD8.
- Mycobactéries: Ce sont des microorganismes qui ont un métabolisme ralenti ce qui perturbe peu la vie de la cellule. En conséquence ils ne sont pas détectables.

- **Diminution ou suppression des mécanismes de présentation antigénique**

Le CMH I présente en majorité des Ag du soi à leurs surfaces. Lors de l'infection par un virus, le CMH I présente des peptides viraux pour qu'ils soient reconnus par le SI.

La présentation d'un Ag est appelée processing. Pour se protéger, les virus essaient d'interférer avec ce phénomène de processing à tout niveau de la voie. C'est le cas de EBV et CMV.

- **Variation Antigénique** > variations génétiques ++

- Grippe : elle ne présente quasi jamais la même forme d'une année sur l'autre. Son génome se modifie donc ces Ag aussi, en conséquence le SI ne peut pas les reconnaître efficacement.

Caractéristiques Cancer

- 1) Capacité proliférative ++
- 2) Cellules immortelles
- 3) Résistance à la mort cellulaire
- 4) Néo vascularisation du tissu tumoral
- 5) Indépendances vis à vis des facteurs de croissance
- 6) Dérégulation des ressources énergétiques de la cellule tumorale
- 7) Capacité d'essayer à échapper au SI

Les processus d'inflammation associés ainsi que l'instabilité du génome des cellules tumorales vont favoriser le modelage de la tumeur.

Intervention du SI

> Personnes immunodéprimées présentent une fréquence de cancer plus importante que personnes immunocompétentes.

IMMUNOLOGIE

> Le SI joue un rôle dans la protection de l'organisme vis à vis des tumeurs. Les lymphocytes infiltrent les tumeurs et sont un témoin de la survenue du cancer.

> Chez les patients cancéreux on observe une réaction contre les Ag spé des cellules tumorales au niveau des LT CD4 et CD8.

Une tumeur développée chez un sujet immunodéprimé ne développera pas de stratégies pour échapper au SI. En témoigne la greffe de ce type de tumeur chez un immunocompétent chez qui elle régresse.

Si la tumeur est développée chez un immunocompétent elle est soumise à la pression de sélection exercée par le SI. En conséquence, il y aura sélection de variants qui permettront à la tumeur de continuer à se développer et ainsi d'échapper au SI.

Le SI surveille et détruit un certain nombre de tumeurs. Pour celles qu'il lui échappe il est capable de les moduler. On parle de «cancer immunoediting» qui se déroule en 3 phases:

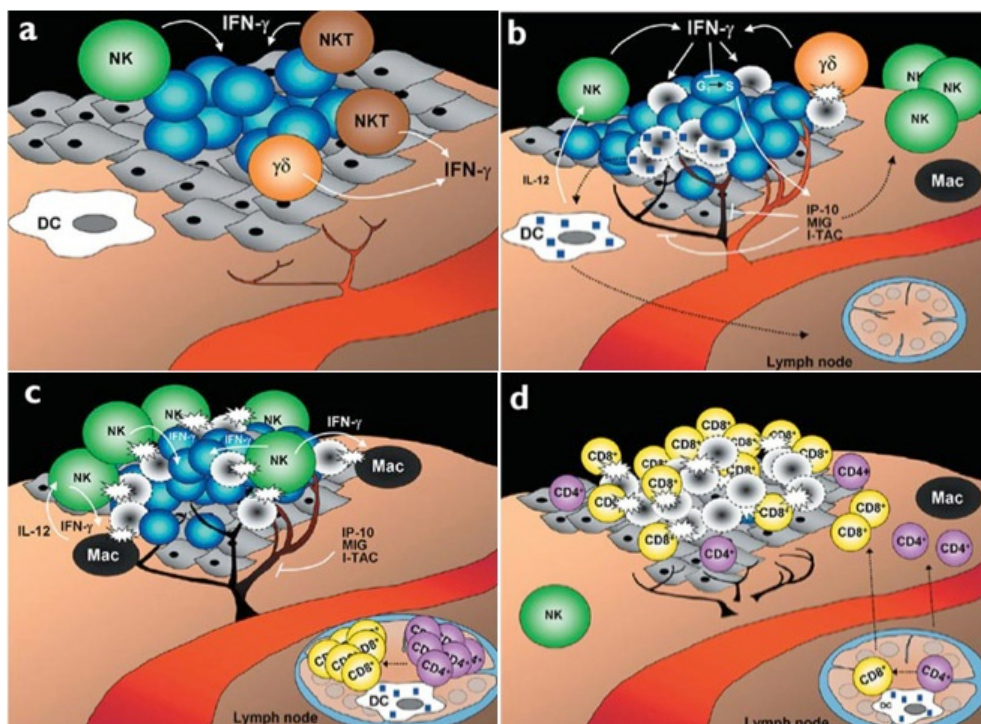
• Elimination

La tumeur démarre, elle grossit et détruit le tissu environnant. Cette destruction active des signaux de dangers qui recrutent le SI non spé (PNN, NK, Macrophages,...). Arrivés sur le site tumoral, ces cellules vont sécréter des cytokines, notamment de l'IFN γ .

Rôles de l'IFN γ :

- Blocage prolifération des cellules tumorales
- stimulation production de cytokines et chimiokines inflammatoires par cellules environnantes
↳ Propriétés de bloquer la néo angiogénèse

Les cellules tumorales sont détruites, leurs résidus sont phagocytés par les CPA qui migrent jusqu'au ganglion pour les présenter aux LT. Ces derniers vont se diriger vers la tumeur pour continuer le travail entamer les le SI non spé. Il y a colonisation de la tumeur par les LT.



IMMUNOLOGIE

• Phase d'équilibre

La tumeur n'est parfois pas totalement éliminée. On entre alors dans une phase d'équilibre avec une tumeur persistante qui continue à proliférer. Cette prolifération associée à l'instabilité génomique de la tumeur aboutit à l'émergence de mutants reconnus par le SI qui se charge de les détruire. Cette phase est longue.

• Phase d'échappement

La création de variants fini par échapper au contrôle du SI. Ils se développent et finissent par devenir détectable cliniquement. On se retrouve avec un nombre de variants considérables (10^9 à 10^{12}) actifs capables encore de muter, d'exprimer de nouveaux Ag. Le SI est débordé et ne peut plus tous les reconnaître à temps.

Lorsqu'on prend une tumeur en charge on se retrouve face à un cancer qui compte des années de lutte avec le SI. Ces tumeurs ont déjà déjà échappé au SI. Il n'est donc pas évident de stimuler le SI comme si l'on était face à une tumeur encore naïve.

Il est cependant possible en boostant le SI de repasser de la phase d'équilibre à la phase d'échappement. Mais en général, la thérapeutique ne se repose pas uniquement sur l'immunologie.

Mécanismes d'échappement

• Protéines faiblement immunogènes

- Ces molécules à la surface de la cellule tumorale ne sont pas totalement anormales. Il peut s'agir d'Ag embryonnaire, d'Ag normaux exprimés sur d'autres types cellulaires ou d'Ag normaux surexprimés sur les cellules.
- Les cellules tumorales peuvent rajouter des polysaccharides sur les épitopes des Ag apprêtés sur la mb cellulaire afin de les masquer pour ne pas être reconnu par le SI.
- La tumeur peut également échapper au SI pcq'elle est isolée anatomiquement.

• Perturbation des mécanismes d'apprêtement de l'Ag

- Les cellules tumorales clivent leurs peptides Ag: parmi ces résidus antigéniques certains seront immunodominants (activent ++ le SI) d'autres immunorécessifs. Les Ag présentés à la surface de la mb seront de préférence immunorécessifs.
- Elles peuvent agir sur le processing au niveau de la machinerie de transport de l'Ag notamment en n'utilisant pas le CMHI ce qui perturbe la fixation du lymphocyte.

• Synthèse de molécule perturbant le SI

Ex: TGF β , Prostaglandine, IL-10

- Les cellules tumorales peuvent sécréter des molécules solubles ligands qui vont bloquer les molécules activatrices des lymphocytes. Ces molécules peuvent également recruter des cellules régulatrices et immunosuppressives !

IMMUNOLOGIE

Ex: sécrétion de MICA soluble qui fixent les Rc activateurs des NK et les bloquent

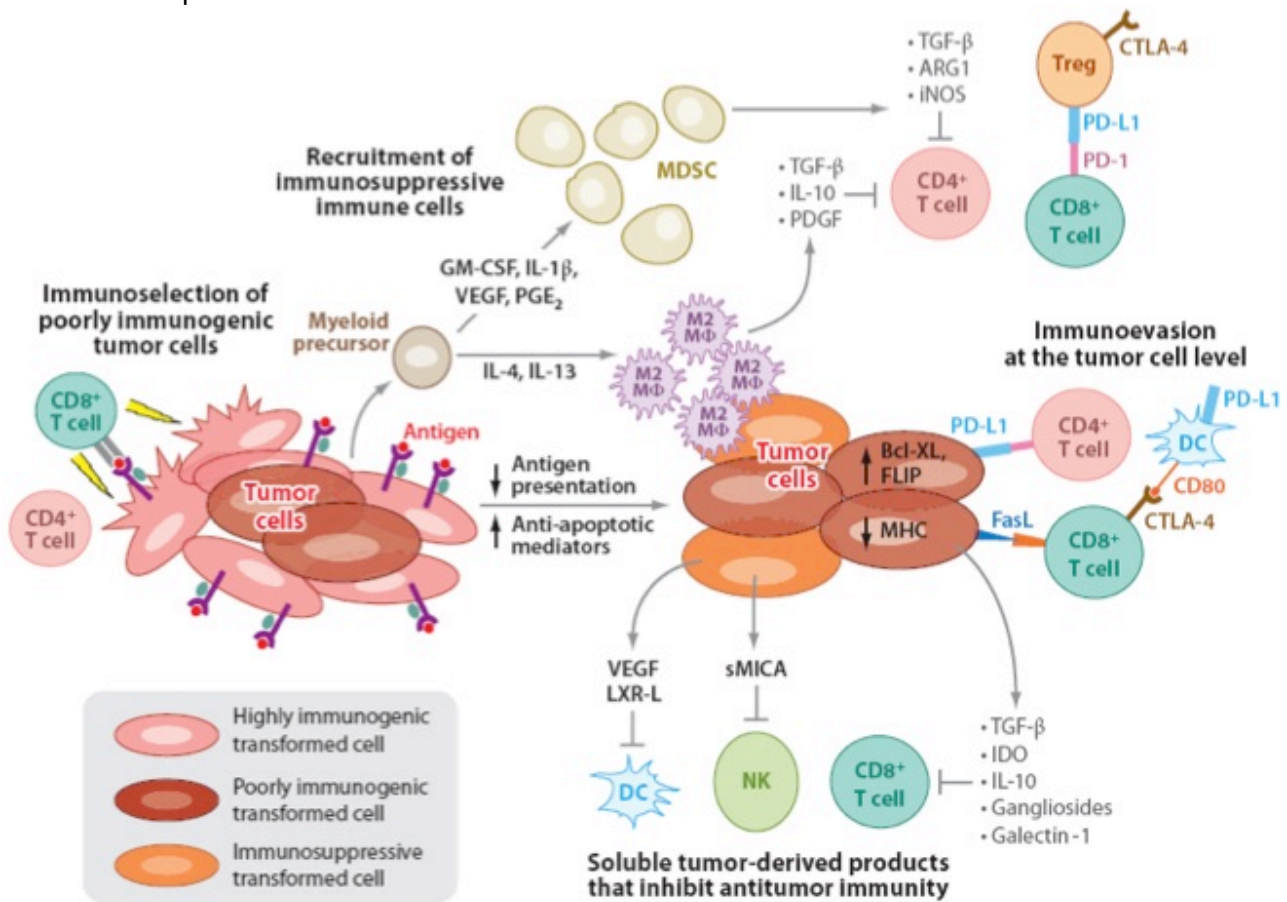
• Dev de mécanismes intrinsèques de résistance à l'apoptose

Via sécrétion de molécules anti apoptotiques : Bcl-XL, FLIP

• Destruction de cellules immunitaires

Les cellules tumorales sont immunosuppressives et tuent des petites cellules immunitaires grâce au:

- système FAS/FASL = Les LTCD8 activés expriment FAS. Les cellules tumorales expriment le ligand FAS ce qui fait que lorsque le LT spécifique de la cellule viendra la tuer le mécanisme va s'inverser. Les signaux d'apoptose seront dirigés contre le LT !
- Système PD-1 = Le PD-1 est une molécule co inhibitrice de la surface des LB et LT activés qui permet de ralentir la réponse immunitaire. Les cellules tumorales expriment le ligand de PD-1 et ainsi sont capable de ralentir le SI.



Application clinique

• Immunothérapie passive

On transfère des effecteur à un organisme pour agir contre l'agent pathogène.

Ac

- utilisés seuls : se fixent à la cellule et induisent l'apoptose
- couplé à des molécules (toxines, composants radioactifs)

Ex: Ac anti-CD20

IMMUNOLOGIE

Le CD-20 est un marqueur uniquement présent sur les LB, l'utilisation d'Ac anti-CD-20 assure l'éradication de la population de LB responsable de la **Leucémie Myéloïde Chronique** (= expansion monoclonale de LB). Ainsi ce type de thérapeutique permet de détruire les cellules cancéreuses responsable de la maladie mais aussi les cellules saines. Il faut donc faire attention au risque résiduel d'infections.

Cytokines

On ne les utilise jamais seules mais plutôt en association avec les protocoles d'autres thérapeutiques.

Inhibition des Co-inhibiteurs

On bloque l'action des molécules inhibitrices, qui diminuent l'action du SI

Ex: Ac Anti CTLA-4, Ac Anti PD-1

Le co inhibiteur CTLA-4 limite l'activation du SI. Le blocage du Rc CTLA-4 par un Ac Anti CTLA-4 permet donc l'augmentation de la réponse immunitaire.

NB: On utilise ++ cet Ac dans le ttt des mélanomes malins.

Stimulation des Co-activateurs

On stimule des molécules qui potentialise l'action du SI

Ex: CD40

• **Immunothérapie active**

On éduque le SI pour qu'il reconnaisse l'agent pathogène et soit capable de fonctionner tout seul.

Vaccination

On essaie de reproduire des cellules tumorales sécrétant ++ de cytokines et on l'injecte chez le patient pour que son SI se prépare à être performant pour une éventuelle future tumeur.

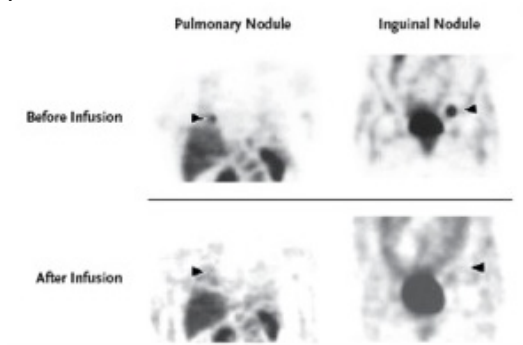
Nous n'en sommes qu'à l'approche expérimentale dans ce domaine.

NB: On inactive la capacité de prolifération des cellules tumorales avant injection !!

Education LT in vitro

1ère méthode: On active les LT CD4 et CD8 in vitro pour les préparer à la rencontre d'une tumeur et on les réinjecte au patient. Mais cette méthode est peu spécifique pour la tumeur et n'améliore pas beaucoup les chances de guérison.

2ème méthode: On utilise des LT **déjà spécifiques** de la tumeur, on les cultive in vitro pour en avoir beaucoup et on les réinjecte au patient. Nous en sommes toujours à l'approche expérimental pour cette méthode mais elle est efficace!



Ci contre: un patient atteint de Mélanome malin métastasé. On a réalisé chez lui cette dernière méthode d'éducation in vitro des LT. On voit qu'après l'injection les masses ont disparues.

On note qu'après la perfusion les LT sensibilisés continuent à être présents. Ils pourront donc encore agir contre leur Ag spécifique mais également contre des peptides antigéniques de séquences analogues. On a donc obtenu une amplification de la réponse immunitaire.