L2

Date : 14.03

Professeurs : Bernard

Nombre de pages : 13

2011-2012

TISSU SANGUIN ET SYSTEME IMMUNITAIRE

Ronéo n° :

Intitulé du cours : Immunologie

Chef Ronéo : Margot Le Calvé—Mullet

Binôme: Alexis Fremery & Jade Janicot

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

Partenaires

Mme Bernard nous laisse ses coordonnées : 0492035502, bernarddg@unice.fr , et une référence de cours d'immunologie : « Immunologie : cours de Janis Kuby Dunod Ed ». Pour le partiel, on aura 4 questions rédactionnelles (1h par matière) : cours et réflexion → attention à la rédaction et à l'écriture !

Apparemment « on est tous frais en quelque sorte », vu qu'on a passé P1 !? Petit topo sur « les cours, c'est bien » : elle a toujours vu une nette corrélation entre le fait d'être présent en cours et la capacité de restitution pour l'examen… « Est-ce que vous avez eu un contrôle continu en hémato ? » Elle pensait en faire 30 min… Mais finalement non, si personne d'autre le fait ! Ouf… Elle commence enfin :

I. IMMUNOLOGIE

a) Histoire

L'immunologie au moins abordé au bac. On a pour habitude de repartir de l'historique des choses, c'est important de savoir comment est-on arrivé à ce que l'on sait aujourd'hui. C'était **l'observation** faite par des gens avec peu d'instruments par rapport à aujourd'hui où on a un afflux de connaissances et d'infos. On aurait beaucoup d'avantage à continuer à observer plus que ce que l'on reçoit passivement.

L'immunologie vient d'un mot latin « immunis » qui signifie : libre/indemne de. Donc l'immunité confère la capacité de se libérer de ce qui nous est néfaste, effectivement nous avons un système immunitaire (SI) efficace pour lutter contre les virus, bactéries, mais parfois aussi une greffe d'organe reconnu comme étranger donc le SI essaie de s'en débarrasser.

En tant que tel, c'est une science jeune par rapport à d'autres, mais malgré tout il y avait des notions basées sur l'observation depuis fort longtemps, l'Antiquité où des scientifiques, et médecins avaient réfléchi au fait que notre organisme avait conçu des systèmes capables de nous protéger.

Cette introduction sur l'histoire est très liée/proche à l'émergence de la vaccination pour se protéger contre un organisme infectieux, étranger qui lui est nocif. Très tot, des scientifiques, médecins avaient perçus que tous les individus ne montraient pas la même résistance aux maladies et quand on avait déjà développé, parfois de façon assez faible (bas bruit), une maladie et si une nouvelle épidémie arrivait, certains seraient protégés (observation basique). Le contact avec un agent infectieux responsable d'une maladie (non létale évidemment), faisait que si une 2ème arrivait par le même agent, certains pouvaient être protégés, cela dépendait beaucoup de la manière dont la maladie s'était développée (parfois asymptomatique), on ne pouvait pas expliquer cette protection.

Très intéressant au 18ème siècle avec les observations d'une anglaise lady Montagu qui accompagnait son mari diplomate et avait observé qu'il y avait des traditions : on utilisait les sécrétions de pustules d'animaux malades très proches de la variole de façon à, non pas soigner, mais à éviter d'être malade (symptômes), dans un pays où la variole était une épidémie très importante, elle a décidé de faire traiter ses enfants. De retour en Angleterre, elle a voulu l'étendre mais on a vu parfois des développements de maladies graves après ces essais de variolisation.

Il a fallu attendre fin du 18ème, Jenner qui avait fait une observation complémentaire : les trayeuses de vaches résistaient au développement de la maladie car en contact avec des pustules sur les pis de vaches atteints de vaccine (très proche de la variole humaine).

Plus tard, Pasteur en hommage à Jenner, a repris ce terme de vaccine pour parler du processus de vaccination. Jenner a fait un essai chez un enfant sur lequel il a inoculé un liquide obtenu de pustules, qui fut protégé → Fondement de la vaccination mais aussi de l'immunologie : on pouvait efficacement se protéger contre les corps étrangers.

Pasteur a observé qu'en atténuant des souches d'agents infectieux responsables du choléra des poules. Il avait laissé des souches en culture et est parti en vacances, au retour il a voulu inoculer les poules, qui ne furent pas malades.

Ces souches vieillies ont été atténuées (modifiées par la chaleur, le temps…) les rendant immunisantes mais non agressives sur le plan infectieux. C'est donc au 19ème siècle bien avancé, que l'immuno a pris un essor très important de façon très étroite avec la vaccination et son lien avec l'hématologie → immunohématologie : groupes sanguins sur les GR conduisant à d'autres découvertes, d'autres groupes sanguins plus polymorphes.

Ceci conduit à la 1ère vaccination contre la rage. Aujourd'hui tout ça ne serait plus possible, il faudrait prouver l'effet bénéfique pour le patient !

Question : L'essai chez l'enfant pour le virus de la variole, le liquide a été atténué avant ? Non, c'était basé sur l'observation de la variolisation, c'est tout. Mais dans ces pustules, il y avait des Ag non agressifs et transférés → sorte d'atténuation non maîtrisée.

Metchnikoff avait découvert la phagocytose : cellules capables d'avaler des micro-organismes, permettant de présenter ces Ag étrangers à nos lymphocytes.

Behring qui a fait les premiers pas vers la notion d'Ac : structures dans le sérum capables de lutter contre les agents infectieux. Dans la même période, la découverte de l'hypersensibilité par Koch.

Découverte du système de complément par Bordet, fondamental dans la réponse immune.

Description par Erlich de ce qu'il avait appelé à l'époque les chaines latérales (notion un peu plus précise d'Ac). Il a fait des dessins où on voit sur des cellules, fixée une structure fantomatique = Ac.

Plus tard, on pouvait transférer certaines capacités du SI par le sérum. Puis, notion d'hypersensibilité médiée par les cellules.

Plus récemment, la théorie de la sélection clonale : on pensait que toutes les cellules pouvaient répondre contre n'importe quel Ag → Ag particulier, **un clone particulier** prolifère.

La notion que les lymphocytes sont les cellules immunocompétentes est finalement assez tardive par Gowans.

Prix Nobel : description de l'anaphylaxie par Richer avec son ami Portier (1913), travaillaient dans des conditions favorables car hôtes du prince de Monaco, Albert 1er passionné par l'océanographie → partent en expédition : observe un chien en contact avec le poison de méduse qui a bien réagit, mais à la 2nd stimulation, il est mort.

L'existence d'un SI complexe, extrêmement élaboré. On ne peut pas survivre si on en a pas un efficace dans tous ses paramètres. On a la preuve in vivo, si un enfant nait avec un SI inefficace, à la moindre infection il ne survit pas. Ex : molécule LFA1 permet de coller les cellules à un endothélium ou de faire coller des lymphocytes entre eux (passage de signal) → absence létale, traitée par une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Si on a tous les paramètres fonctionnant mais mal = immunodéficience acquise → virus qui attaque le SI comme le HIV, on a du mal à suppléer ses effets.

b) <u>Les grandes propriétés du SI (très important)</u>

→ Spécificité

La capacité du SI c'est de mettre en place des réactions spécifiques pour répondre à un Ag donné porté par un agresseur extérieur et qui a priori qu'il ne connait pas, sauf qu'il est éduqué à reconnaitre tout type d'agresseur de façon spécifique. S'il répond contre lui-même, c'est pathologique : il détruit les tissus de son hôte → non souhaitable.

Problème : VIH (virus de l'immunodéficience humaine), et beaucoup d'autres virus qui ont développé des astuces pour se cacher du SI. On a une cellule infectée par un virus, on va avoir une réplication des protéines virales dans la cellule hôte, qui re-exprime des petites parties de ces particules virales à sa surface, pour déclencher une réaction spécifique.

Si on a un virus particulièrement malin, il développe des motifs (ex : séquences d'AA) qui au lieu d'être fixé à une molécule qui va être exportée à la surface de la cellule, conduise l'ensemble vers des vésicules cellulaires (endosome) où il y a destruction. A ce moment, on ne montrera pas ces motifs, on ne les montrera pas aux cellules qui doivent répondre → pas de réponse immunitaire, et l'infection se poursuit.

Des motifs d'AA que l'on connait chez des virus qui ont été développé et qui permettent de biaiser le SI et d'échapper à toute reconnaissance.

➔ **Mémoire**

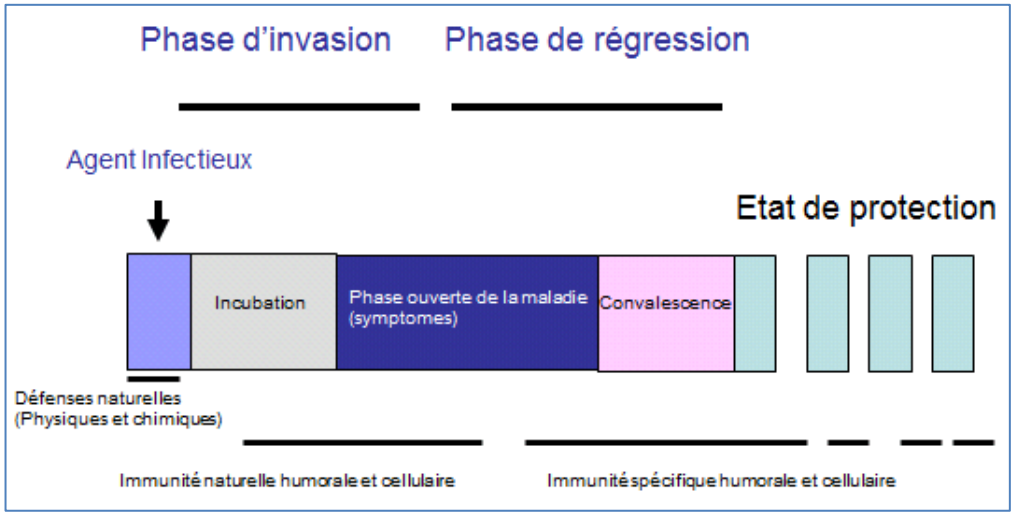
Propriété surprenante (non partagée avec les autres tissus sauf SN) très complexe mais c'est toute la puissance du SI, quand il a vu un agent infectieux, on peut lui faire confiance si on revoit cet agent exactement le même (constant), on est immunisé = vaccination naturelle.

➔ **Tolérance au soi** *Diapo 11 non lue.*

Si on a un SI trop actif qui détruit nos propres tissus, c'est une maladie auto-immune où on a des réponses humorales transmises par les Ac. Très souvent on a en face de chaque pathologie auto-immune, un Ac qui reconnait spécifiquement certaines protéines.

Problème complexe car démarrer une réponse immune c'est assez facile, mais difficulté pour arrêter cette réponse. Si elle est très puissante et mal régulée, elle peut se prolonger = rupture de tolérance, on va reconnaitre nos propres tissus. Ce sont les conséquences pathologiques d'une réponse immune. C'est une des manières de s'autodétruire : lupus, diabète, myasthénie, maladie rhumatismale (revu en L3), anaphylaxie = réaction trop violente contre l'organisme hôte, après la rencontre d'un allergène.

c) <u>Mise en place d'une réponse immunitaire</u>



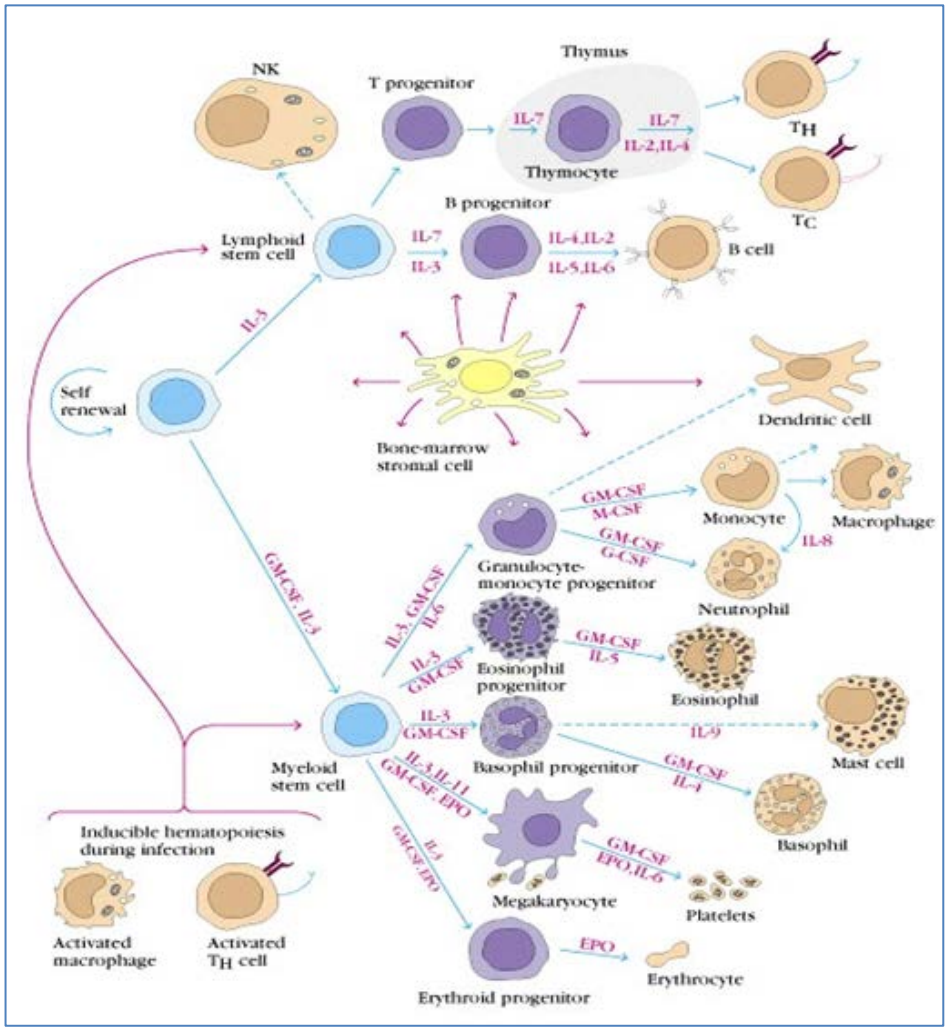
Nous sommes mieux protégés si on a nos défenses naturelles physiques et chimiques (ex : peau intègre), avoir les 1ères barrières naturelles efficientes c'est la 1ère condition, néanmoins il y a beaucoup de vois d'entrées. Si elles ne permettent pas d'arrêter cet agent infectieux, il va y avoir une 1ère **phase d'incubation** à bas bruits (peu de symptômes ouverts). Pendant ce temps, déjà mise en place d'une **<u>immunité naturelle</u>** très vite dans le temps,

humorale liée à des substances solubles dans le sang et cellulaire avec des cellules particulières. Elle dure un certain temps y compris quand il y a des symptômes particuliers de la maladie. C'est la ***phase d'invasion***. On commence à parler de ***phase de régression***, c'est au moment où on a une **immunité spécifique** (humorale et cellulaire) qui va se mettre en place. Notre immunité naturelle humorale contribue à éliminer les agents infectieux. Mais pour vraiment avoir une efficacité, il faut une immunité spécifique (humorale et cellulaire), seulement avec un délai d'une semaine c'est pourquoi on a ce décalage. En revanche, cette immunité spécifique, elle garde une mémoire des réactions qu'elle a faite, et y'a les cellules qui produisent les Ac qui vont garder cette mémoire, lors d'une seconde agression, elles seront capables d'éliminer très rapidement = état de protection de l'individu.

Contamination → symptômes → 2ème contamination par ce **même virus** : il n'y a pas de symptômes.

En revanche, si une 2ème contamination par un **autre virus** : même séquence.

Dans ce schéma, apparaissent toutes les qualités du SI : spécificité, mémoire, tolérance au soi.



Bon alors, là c'est compliqué… Mais ce n'est pas grave :

Il y a des acteurs très importants de ce SI, on a déjà parlé de facteurs solubles et cellulaires (ce sont les 2 grandes composantes et tout est intriqué). Un point très important : on a des **cellules souches hématopoïétiques capables de générer toutes les cellules effectrices**, présentes en général dans le sang périphérique, dans la moelle osseuse (GR et plaquettes comprises). Il faut toujours considérer l'environnement de ces cellules! En fonction des cytokines (solubles présentes partout), je donne naissance plutôt à une lignée lymphoïde ou granuleux (futurs polynucléaires)

De plus, chaque étape de différenciation de ces cellules, on a des **cytokines différentes qui conditionnent leur différenciation ultime** ! Dans l'orientation de la réponse immunitaire, si je veux avoir des LT (aidant la réponse immunitaire, ou d'autres tuant des cellules infectées) pour une réponse inflammatoire ou bien allergique, tout cela dépend essentiellement de l'environnement principalement les cytokines.

Autre point très important, ce sont les interactions physiques entre les cellules pour aider à la différenciation (très vrai pour la moelle osseuse, le thymus) : les futurs lymphocytes et les cellules stromales du thymus, fondamentales pour le devenir des LT.

➔ **Cellules du système immunitaire**

Facilement différenciées par la coloration simple de Giemsa.

Basophiles ont une coloration plutôt bleue.

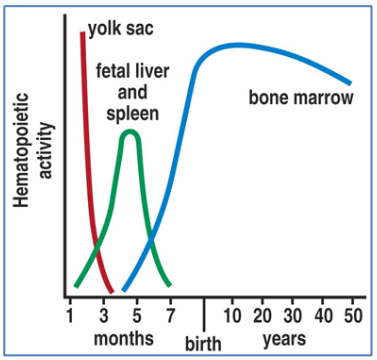
Les monocytes ont une autre capacité de se transformer en **cellules dendritiques**, très importantes car elles ont une capacité extraordinaire de présenter des Ag (petits morceaux) à une cellule T de façon à ce qu'il y ait une réponse spécifique. Dendritiques car elles font des dendrites (long prolongements) quand elles sont activées.

➔ **Répartition lymphocytaire**

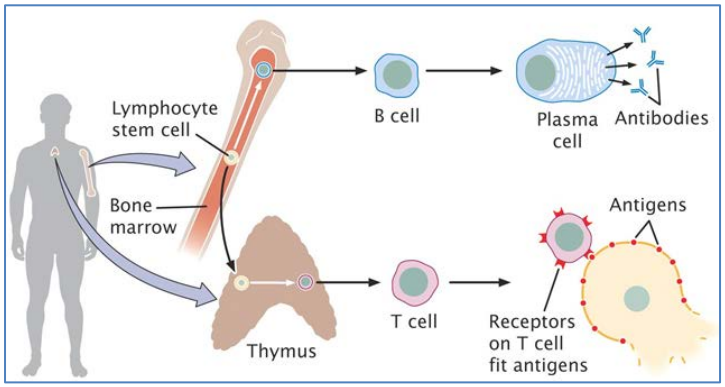
Finalement, on n'a pas beaucoup de cellules dans le sang circulant en permanence : 5% de nos cellules du SI. 25% dans la rate (beaucoup de cellules y sont éliminées), 70% dans les ganglions lymphatiques. Dans le thymus (éducateur des LT) et la moelle osseuse (producteur des cellules), il y a aussi beaucoup de cellules. Les cellules circulent en permanence pour se rendre sur le lieu où elles peuvent être utiles = interactions entre ces différents compartiments. Leur circulation est extrêmement régulée par des molécules de la surface cellulaire et par des facteurs solubles.

➔ **Activité hématopoïétique**

La production de cellules hématopoïétiques à partir de la naissance et un peu avant, elle se fait essentiellement dans la moelle osseuse et diminue un peu avec l'âge. On continue aussi d'éduquer des LT pendant toute sa vie. Avant 4 mois de gestation, cela se passait dans le foie et la rate fœtales. Donc au cours de la gestation, il y a une modification de la source des cellules souches.



➔ **Fonctions**



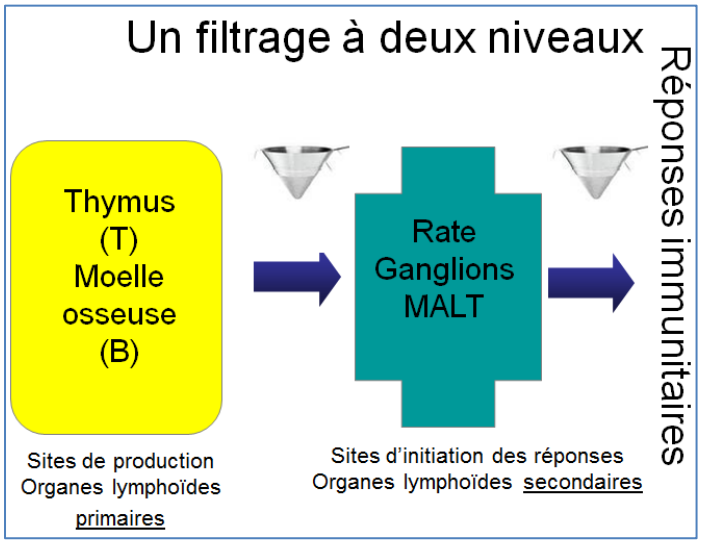
On a nos cellules souches produites dans la moelle osseuse (sur le schéma : un os long, mais normalement ++ dans les os plats : sternum, bassin → prélèvement).

Passage obligé des cellules T par le thymus sinon elles ne seront pas capables de reconnaitre un Ag et ses propres déterminants. Les cellules B conduisent à des plasmocytes une fois qu'elles rencontrent un Ag, et produisent les Ac. Malgré cette séparation en réponse humorale et cellulaire, il ne faut pas penser que cellules T et B ne se rencontrant pas. Comme toute cellule du SI,

elles ont des capacités de modulation entre elles, voire arrêter leur réponse. On a une sous-population de LT dite régulatrice pour arrêter la réponse immunitaire quand le problème infectieux est résolu.

Diapo 20 non lue.

➔ **Filtrage à deux niveaux**



On a des organes lymphoïdes primaires, qui sont soit les sites de production (moelle osseuse) ou de modification (thymus). Les cellules B rejoignent directement le sang périphérique, chez l'homme ils n'ont pas besoin de passer dans un filtre pour être modifié. « B » car issu de la bourse de Fabricius, décrite non pas chez l'homme (pas d'équivalent) mais le poulet où on a décrit pour la 1ère fois les cellules produisant les Ac. « T » issu de thymus car filtre obligatoire.

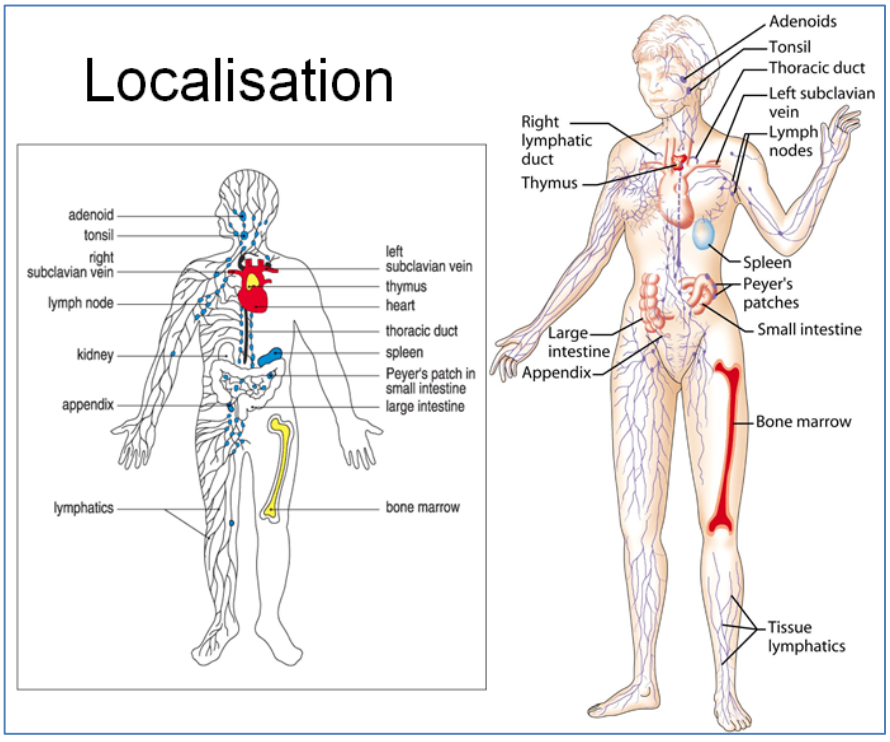
Ces cellules éduquées peuvent rejoindre les organes lymphoïdes secondaires : ganglions (contact entre CT et cellules qui présentent les Ag), MALT (tissu lymphoïdes associés aux muqueuses) → réponse immunitaire efficace.

II. ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES

a) Moelle osseuse

Elle est dans tous les os du corps mais plus accessible dans les os plats, dans laquelle on trouve les cellules souches qui se renouvellent beaucoup (durée de vie GR : 120 j → vont dans la rate quand ils meurent).

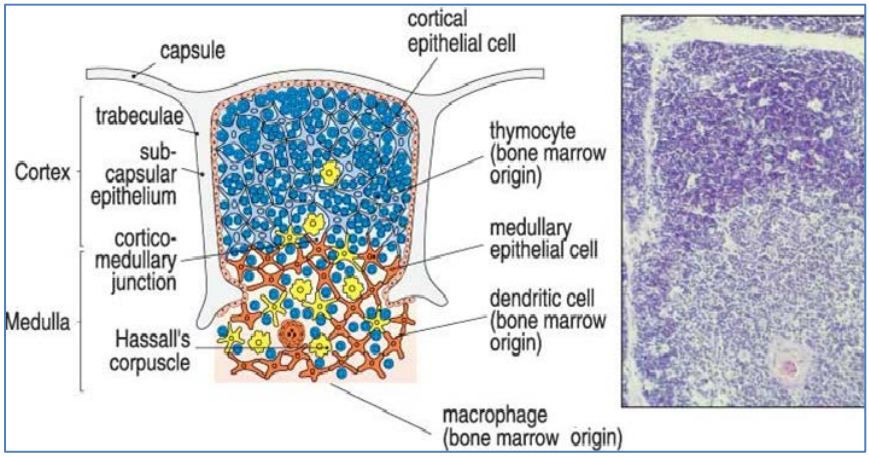
/!\ Différent de la moelle épinière : régulière ceux des autres années font la confusion, et ce ne sera pas nous !



b) Thymus

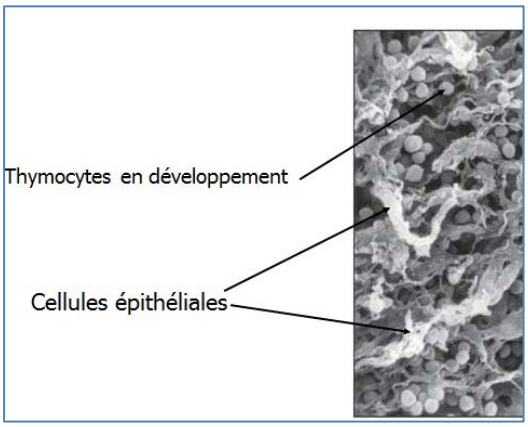
Question : à la dissection, une personne âgée avait une tumeur du thymus → Involue avec l'âge mais il reste des vestiges. Dans le thymus, il y a différentes étapes de maturation conduisant à ce que ces LT de portent un récepteur T pour la plupart des Ag qui leur sont présenté. Au cours de l'élaboration du récepteur, des fragments d'ADN excisés, que l'on peut amplifier par PCR et ne sont présents que dans les LT qui viennent d'être éduqués. Cela montre que tout au long de la vie, il y a des réarrangements du récepteur T. Récemment, il a été montré que vraisemblablement il y aurait des régions proches du TD prenant le relais, lorsque nos capacités thymiques diminuent. Mais non

démontré, malgré 2 études qui l'ont montré. 2 hypothèses : soit le vestige thymique suffit, soit un relais par un autre tissu. Ce qui est sûr, c'est que cette différenciation perdure toute la vie. Ce qui est important : lors de chirurgie cardiaque pédiatrique, la voie d'abord nécessitait l'élimination du thymus = reste nul (jeté à la poubelle) → elle les récupérait au labo. Ces enfants, n'ont pas un SI particulièrement déficient.



Coupe de thymus qu'elle aime : la partie corticale donne l'impression d'un tissu serré avec contact cellulaires importants. Plus loin, la médulla est plus clairsemée.

Les cellules souches entrent dans le thymus (cortex) : densité cellulaire ++. Entre ce moment et le moment où les cellules peuvent sortir dans le sang périphérique, il y a 95% de perte de cellules = **sélection thymique**, SI pas économe mais c'est le prix à payer pour cette sélection soit efficace. Modification du récepteur T pour qu'il reconnaisse le plus possible d'Ag, d'autre part il faut que ces cellules interagissent avec les cellules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), sinon elles sont éliminées. Dans un 2ème temps, les thymocytes qui reconnaissent trop bien le soi sont aussi éliminées car à risque de développer une maladie auto-immune. Malgré les 5 % restants, il y a quand même des risques auto-immuns, donc il faut encore des « garde-fou » pour les éliminer éventuellement.

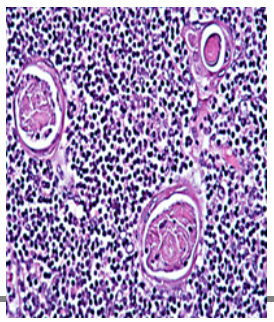


Voir les choses en 3D, dans leur environnement global. La sélection se fait par des interactions ++ serrées entre les thymocytes entrants et leur environnement, il y a également des cellules épithéliales thymiques donnant des signaux de survie aux thymocytes. On avait aussi la notion que les lymphocytes, monocytes, dès un signal d'activation peuvent modifier leur morphologie (elles ne sont pas toutes rondes) = adaptation au problème. En effet, si on modifie une cellule et qu'on la rend déficiente pour son cytosquelette : l'actine par ex, 1er élément qui fait qu'il n'y aura pas de réponse immunitaire possible.

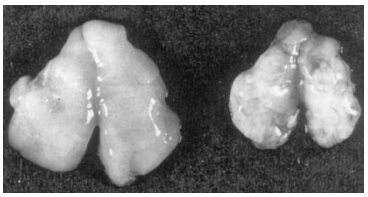
Il y a la connaissance des cellules, des facteurs humoraux, des molécules à la surface et internes, et comment elles sont régulées. Et si on connait parfaitement la régulation de l'activation d'un LT par ex, on peut aboutir à des traitements.

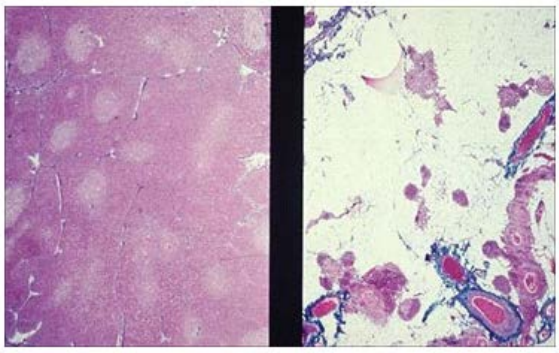
L'ex des immunosuppresseurs est éloquent : il y a 25 ans, on a découvert la cyclosporine qui inhibe l'activation par l'interleukine 2 des LT, donc en cas de greffe d'organe il n'y a pas de rejet mais risque d'immunodéficience. Au cours du temps, on a vu que si elle est trop importante, cela conduit à l'émergence de cancer. Aujourd'hui on sait que l'interaction est forte entre réponse anti-tumorale et SI. **Ce sont les cellules immunitaires qui font une réponse anti-tumorale**. D'autre part, ce TTT devient **toxique pour le rein** (regreffe du rein à cause de la toxicité). Si on connait bien les mécanismes même pas cellulaires mais moléculaires, on arrive beaucoup mieux à cibler le TTT et en développer d'autres.

Thymus jeune : les corpuscules de Hassall sont les zones où ont fait partir les cellules non sélectionnées.



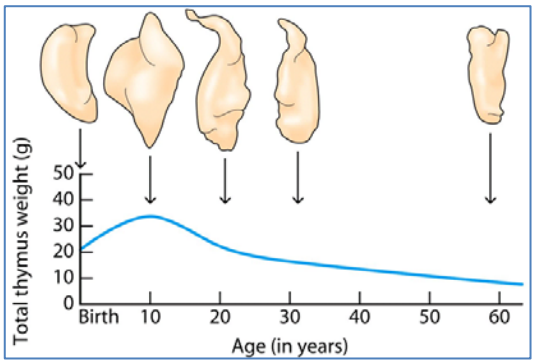
Thymus d'enfants : 3-4 mois comparé à 12 ans → perte très importante de la taille.





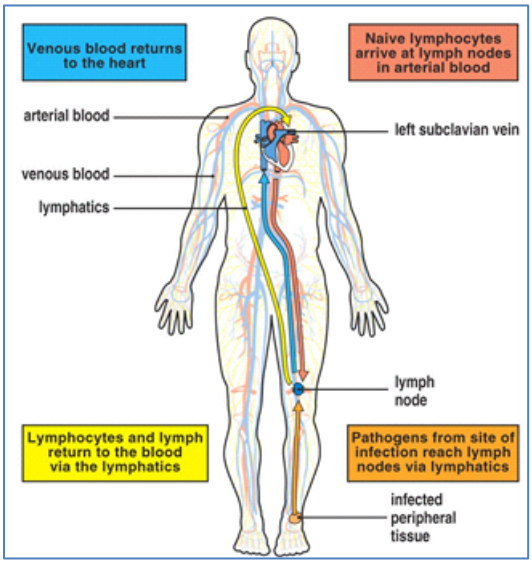
Coupe histologique de thymus : d'un enfant de 2 ans comparé à un adulte → zone adipeuse et plus du tout cellulaire, mais quelques zones ont l'air actives (permettent d'éduquer les cellules T ?). Dès la puberté le thymus involue et est remplacé par du TA.

Tentative de montrer le poids du thymus depuis la naissance jusqu'à 60 ans, il en reste une petite partie.



III. ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

a) Ganglions lymphatiques



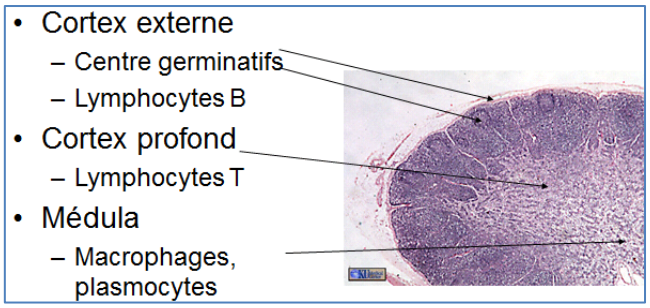
Lieu où va se produire la rencontre entre les cellules qui présentent les Ag et ceux qui les reconnaissent (LT). On aura aussi l'activation des LB en plasmocyte produisant les Ac.

Termes équivalents de réponse immunitaire:

- **Adaptative = spécifique**
- **Innée = naturelle**

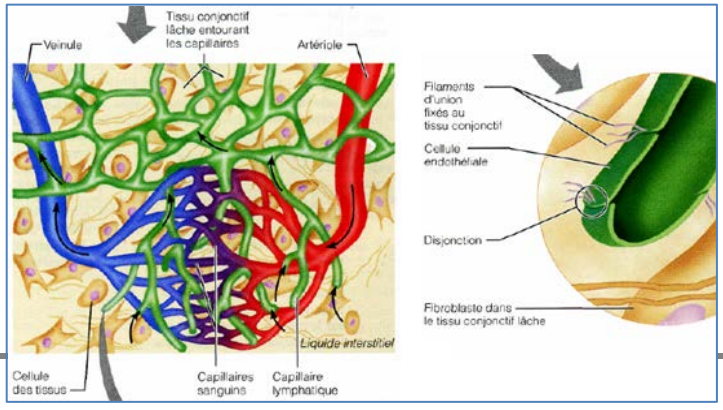
A contrario du thymus, les cellules sont déjà différenciées : les LT arrivent dits naïfs (n'ont pas rencontrés d'Ag) et viennent dans le ganglion pour en rencontrer.

« Prof : Vous pouvez entrer ! Euh non merci. Promo : En fait c'est la journée porte ouverte, la nôtre est ouverte alors ils rentrent… Prof : Mais vous êtes qui ? Des 1ère S. Ah quand même. Prof : Et bien c'est un cours d'immunologie pour les 2èmes années… Faut pas les décourager de suite, faut pas qu'ils restent trop longtemps ! ».



Structure : les LT dans le cortex profond vont pouvoir entrer en interaction avec la médulla : ++ macrophages et plasmocytes.

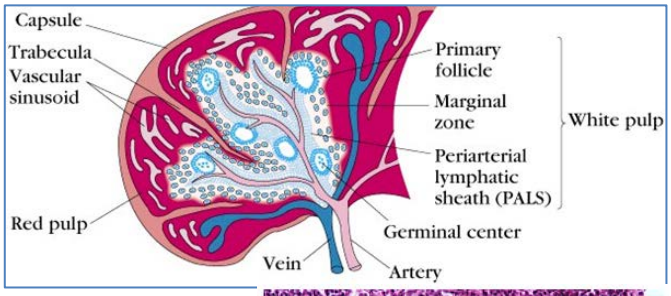
Récapitule toutes les étapes : les cellules dendritiques avec leur morphologie fondamentale sinon elles ne sont pas capables de présenter les Ag, même si on a tous les autres éléments.



Dans les centres germinatifs : on a des LB et aussi LT qui interagissent (signaux) avec les LB → Positif : fabriquer des Ac ou négatif : autre population qui arrête la réponse immunitaire.

Système intégré, toutes les cellules parlent soit par contact direct soit par les facteurs humoraux, que ce soit des cytokines, des Ac, des facteurs du complément → pour avoir des LB qui sécrètent des Ac spécifiques d'Ag et pas un auto-Ag (du soi) et des LT capables de se différencier et proliférer de façon spécifique.

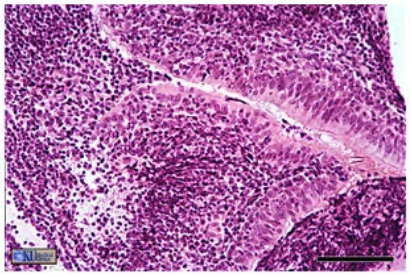
b) Rate



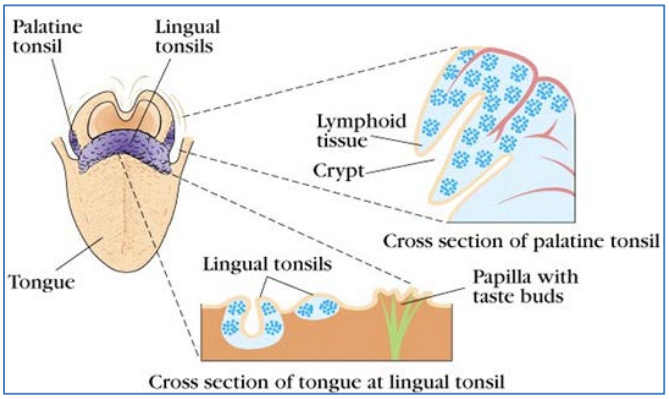
Dites-moi tout ce que vous savez sur la rate qui ne soit pas écris sur mes diapos :

- ++ cellules phagocytaires
- Réserve de sang

c) Amygdales



Il y a beaucoup des plasmocytes qui secrètent en particulier des IgA et IgG, on est déjà dans une réponse immunitaire dirigée. Il y a des centres germinatifs qui permettent de générer ces cellules.



Tissus liés à la muqueuse digestive *(elle aime beaucoup)*:

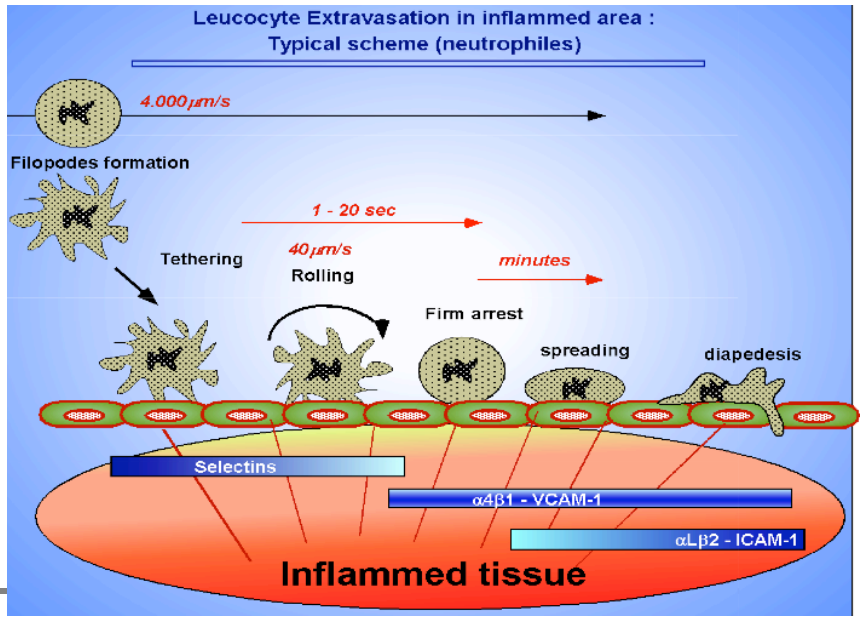
On reconnait de façon plus importante les pathologies liées à l'inflammation du TD. Dans la muqueuse on trouve toutes les cellules du SI, avec des particularités, notamment les cellules dendritiques qui vont exprimer des marqueurs particuliers. Extinction de voix… Les gastro-entérologues sont débordés de patients ayant des maux de ventre. On s'est rendu compte que ça a à voir avec le SI : il ne faut pas prendre les maladies inflammatoires bénignes en ne les considérant pas car très souvent il y a un développement de cancer digestif. Qui paraissait anodines avant.

De plus, s'il est vrai que dans ces zones ont peu avoir une différenciation des LT, ils sont importants à comprendre !

IV. CIRCULATION LYMPHOCYTAIRE

Les lymphocytes peuvent changer les molécules de leur surface pour interagir avec l'endothélium vasculaire ainsi beaucoup de cellules vont s'accrocher et traverser la paroi pour rejoindre un foyer infectieux ou inflammatoire.

La circulation et la migration cellulaires sont des événements extrêmement régulés.



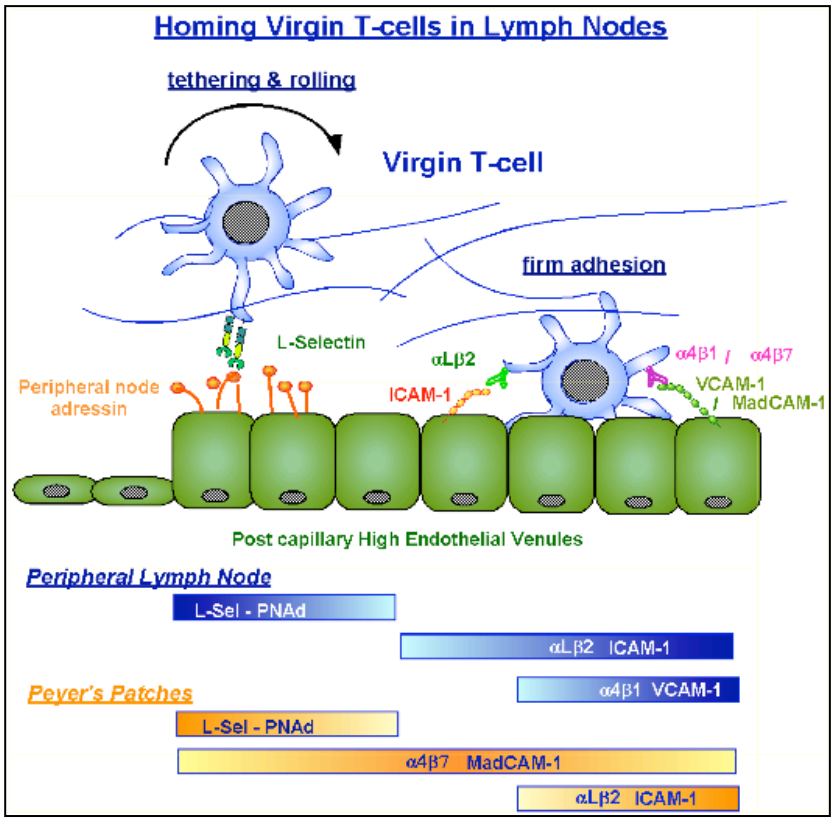
Pour éviter l'infection, les cellules doivent rejoindre le tissu inflammatoire (par piqure : douleur, rougeur, chaleur, gonflement) : agrégats plaquettaires puis élimination d'agents infectieux potentiels. Ralentissement des cellules dans le flux sanguin, grâce à des signaux délivrés par des facteurs solubles émis à travers les cellules endothéliales. Ces signaux vont modifier les molécules exprimées à la surface de l'endothélium, différentes de celles au repos, reconnues par des polynucléaires et leucocytes → arrêt de la cellule, précédé par une phase de roulement sur l'endothélium ++ et qui va dépendre des molécules exprimées.

➔ **Familles moléculaires pour les 3 différentes phases**

- Tâtonnement, roulement : **sélectines**
- Arrêt ferme, étalement (passage entre les jonctions endothéliales) : **intégrines α4β1 – VCAM-1** spécifique de l'inflammation
- Fixer et diapédèse (à travers la cellule ou entre 2 cellules): **αLβ2 – ICAM-1**

On a beaucoup de moyens de biothérapie pour limiter l'inflammation : soit en jouant sur l'expression des molécules de surface soit en utilisant des Ac qui vont inhiber le passage des cellules vers le foyer inflammatoire. Les anti-inflammatoires/corticoïdes modifient la circulation des cellules inflammatoires mais effets secondaires avec des problèmes cardiovasculaires.

Besoin de cellules bien modifiées morphologiquement, et de l'endothélium dans un état particulier pour interagir. En fonction de la localisation d'arrêt de la cellule, on aura des jeux moléculaires différents : molécules de surface (grande sélectivité), chémokines et facteurs solubles. En fonction du lieu de destinée, la cellule répondra à un couple moléculaire/un ensemble moléculaire.



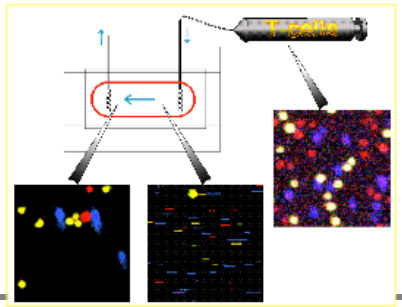
a) Migration trans-endothéliale

Dès 1935 : les cellules peuvent s'attacher sur un endothélium vasculaire de manière prolongée, puis diapédèse très rapide → ne créé pas de brèches dans la paroi vasculaire (pas de modification des jonctions cellulaires). En revanche au cours de l'inflammation, la perméabilité vasculaire est très augmentée.

➔ **2 modes de capacité de migration** :

- Paracellulaire : au niveau des jonctions intercellulaires
- Transcellulaire : interaction moléculaires très puissantes et très régulées. Inter-digitations entre cellules très puissantes → aspiration de la cellule à travers de la cellule endothéliale.

Tous les partenaires moléculaires ont de très nombreuses interactions ! Si l'une d'entre elles est plus faible ou manque, la migration sera incomplète et ne pourra être terminée.



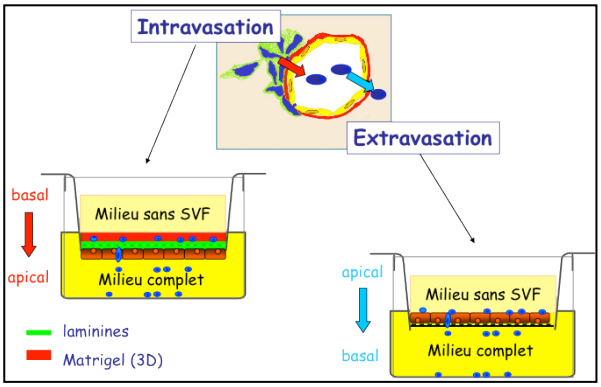
➔ **Modèle in vitro :**

Comment se comportent les cellules sur un endothélium ? Les cellules passent dans une chambre de flux (modification du flux), leur coloration est comparée pour voir les actions de cellules stimulées ou non. Puis on compte les champs et

on compare les arrêts des différentes cellules avec un produit anti-inflammatoire, un inhibiteur de ce produit, en inhibant une molécule de surface…

➔ **Modèle expérimental :**

Après l'arrêt, quels sont les facteurs qui modifient la diapédèse ? On compare différents types cellulaires ou conditions d'environnement. Ceci est réalisable de façon dynamique en combinant le flux vu précédemment avec la migration trans-endothéliale. On peut mimer des modifications moléculaires pour voir ce qui influence ces différents processus.



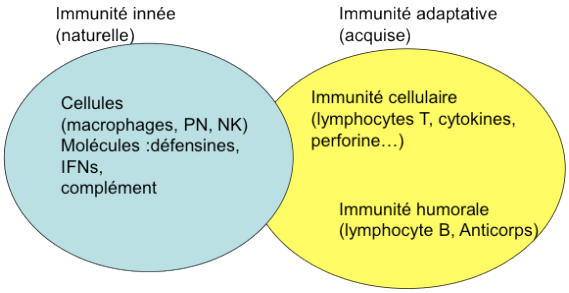
On va pouvoir voir ainsi le processus complet sur un endothélium soit normal soit inflammatoire. Pour plus de précision, on peut utiliser des molécules recombinantes/modifiées : produites en grande quantité et qui miment la présence du VCAM par ex → Savoir ce qui influence la fixation sur VCAM : que son ligand ou si d'autres facteurs.

➔ **Différentes migrations trans-endothéliales pour les :**

- Cellules naïves : vers les ganglions pour rencontrer les Ag.
- Mononuclées et polynucléaires : vers les sites inflammatoires.
- Cellules souches hématopoïétiques CD34 : contenues dans la moelle osseuse, vers tous les compartiments où l'on en a besoin.
- Cellules cancéreuses : on cherche à les empêcher de diffuser sans toucher aux cellules du SI.

b) Immunité innée

La différenciation des cellules hématopoïétiques est très influencée par l'environnement cellulaire (cytokines ++) ou soluble.



Lors d'une agression par un agent infectieux, mise en place d'une immunité naturelle/innée. On a des cellules et des effecteurs **préexistants**. Elle est déjà présente contrairement aux LT. Elle prépare l'action de l'immunité spécifique, par l'activation de certaines cellules et la sécrétion des cytokines qui vont engendrer la réponse spécifique. Une même cellule ou molécule va reconnaître différentes cibles (efficacité qq soit l'agresseur) → action très rapide. Certaines de ces molécules sont utilisées comme médicaments.

Ces réponses sont intriquées : on va démarrer beaucoup plus difficilement une réponse immunitaire adaptative si on a mal démarré avec une réponse innée.

➔ **Chronologie et Spécificité de ces 2 types de réaction :**

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie	**Primo-infection**	Réponse rapide: Première barrière contre les pathogènes	deuxième ligne de défense: Temps de latence (env 7 jrs)
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire => Temps de latence quasi nul
Spécificité		Réponse non spécifique	Réponse spécifique (Ig et TCR)
Motifs moléculaires reconnus		Invariables et communs à de nombreux pathogènes	Propres à l'agent infectieux
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires et certaines cytokines	CTL (L cytotoxiques) et plasmocytes producteurs d'Ac, avec l'aide des effecteurs innés

c) Infection :

Un germe avec une porte d'entrée mais il peut aussi y avoir des toxines à action très délétère en diffusant très largement. On aura une mise en jeu des 2 types d'immunité.

➔ **Plusieurs moyens de défense :**

- Barrières physiques, chimiques
- Flore saprophyte (intestin)
- Cellules phagocytaires
- Inflammation
- La synergie avec l'immunité adaptative

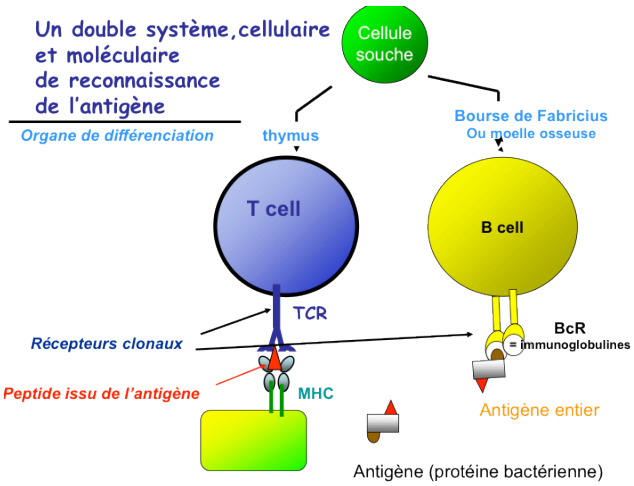
➔ **Les barrières de défense** : peau, muqueuses, sécrétions, PN et macrophages, molécules …

➔**Les cellules impliquées :**

- PN neutrophiles
- Eosinophiles
- Basophiles
- Macrophages
- Lymphocytes NK : éliminer les cellules infectées par le virus ET les tumeurs, qui peuvent échapper au SI, car passer au travers de leur processus d'élimination → Mise au point de TTT en dopant les NK pour qu'elles reconnaissent particulièrement une cellule tumorale. Problème : nos cellules tumorales doivent avoir les molécules reconnues par nos NK sinon les lymphocytes ne détecteront pas les tumeurs.

Enormément de biothérapies sont aujourd'hui basées soit sur des cytokines, soit sur des Ac monoclonaux, soit sur des cellules modifiées pour doper une réponse immunitaire.

La cellule dendritique possède des prolongements extrêmement longs qui permettent de capter les agents et les cellules pathogènes mais aussi d'enserrer un LT : interaction très forte pour transmettre un signal. Les LT doivent avoir une grande affinité avec les Ag pour pouvoir les reconnaître, pour cela il faut qu'il y ait beaucoup de molécules qui présentent l'Ag. Cellule souche → LT : éduqués dans le Thymus → LT exprimant TCR qui va reconnaître un peptide (8 à 9 AA) d'un Ag = système spécifique.



Face à un virus, on ne présentera pas tous le même peptide du virus à nos LT → +/- bon répondeur aux vaccins (ex : VHB).

Les Cellule B ont aussi la capacité de reconnaître les Ag de façon beaucoup plus globale. Cet ensemble permet de déclencher une double réponse (cohabitation) pour une réponse efficace.