

IMMUNOLOGIE

I. IMMUNOLOGIE

A. Histoire

Immunologie du latin « immunis » : libre/indemne de.

Capacité à se libérer de ce qui nous est néfaste → lutte contre les virus, bactéries, greffe d'organe (reconnu comme étranger donc le SI essaie de s'en débarrasser). Notions basées sur l'observation depuis l'Antiquité.

L'histoire de l'immunologie est liée à l'émergence de la vaccination :

Fin du 18^{ème}, Jenner → Fondement de la vaccination mais aussi de l'immunologie

Nota : Jenner avait fait une observation: les trayeuses, en contact avec des pustules sur les pis de vaches atteints de vaccine, résistaient à la maladie de la variole → Essai chez un enfant auquel il a inoculé un liquide obtenu de pustules, qui fut protégé de la variole (dans ces pustules, présence d'Ag non agressifs → atténuation non maîtrisée)

19^{ème} siècle L'immunologie a pris un essor très important : la vaccination, l'hématologie immunohématologie: groupes sanguins sur les GR

1880 Pasteur : atténuation choléra des poules

1885 Pasteur : vaccinations contre la rage

1884 Metchnikoff : phagocytose (cellules capables d'avaler des micro-organismes, permettant de présenter ces Ag étrangers à nos lymphocytes)

1890 Von Behring anticorps : structures dans le sérum, capables de lutter contre les agents infectieux

Koch Hypersensibilité

1895 Bordet : le complément

1897 Erlich les chaines latérales : notion un peu plus précise d'Ac

B. Les grandes propriétés du Système Immunitaire (SI) ♥

1. Spécificité

Mise en place par le SI de **réactions spécifiques** pour répondre à un **Antigène** (Ag) porté par un agresseur extérieur **inconnu jusque-là**

Problème : Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) entre autres, détourne le SI afin d'échapper à leur destruction.

Processus immunitaire normal : Une cellule est infectée par un virus → fabrication des protéines virales dans la cellule hôte → expression de particules virales à la surface de la cellule → Réaction immunitaire spécifique.

Dans le cas d'un virus malin, celui-ci développe des motifs (ex : séquences d'AA) qui au lieu d'être fixés à une molécule exportée à la surface de la cellule, seront conduits vers des vésicules cellulaires (endosome) → destruction → Pas de réponse immunitaire → l'infection se poursuit.

2. Mémoire

Propriété très complexe développé par aucun autre système végétatif. Quand le SI a vu un agent infectieux, si il revoit ce même agent une deuxième fois → on est immunisé = **vaccination naturelle**.

3. Tolérance au soi

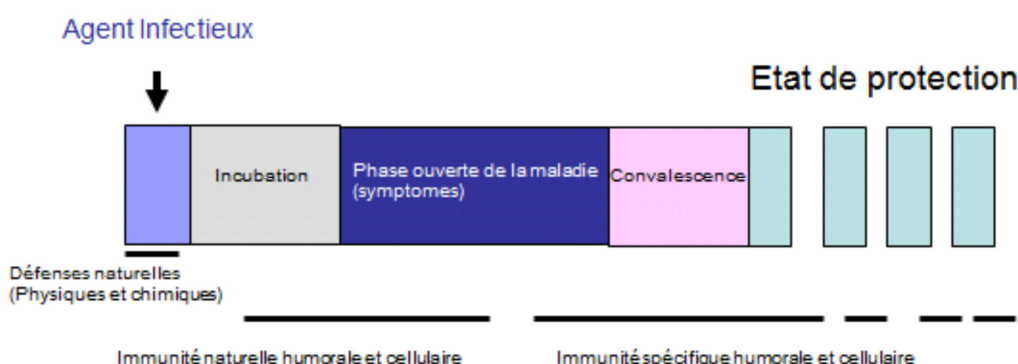
Tolérance au soi = Condition pour qu'une **immunité efficace se mette en place sans détruire l'organisme**.

Nota : Si le **SI est trop actif** et qu'il **détruit nos propres tissus** → **maladie auto-immune** (réponses humorales transmises par les Ac spécifique à certaines protéines (le + souvent))

Exemple de maladies auto-immune : lupus, diabète, myasthénie, maladie rhumatismale, anaphylaxie (= réaction trop violente contre l'organisme hôte, après la rencontre d'un allergène)

C. Mise en place d'une réponse immunitaire

Phase d'invasion Phase de régression



⇒ 1^{ère} **phase d'incubation** à bas bruits (peu de symptômes ouverts). C'est la **phase d'invasion** Mise en place d'une **immunité naturelle** très vite dans le temps, **humorale** liée à des substances solubles dans le sang et **cellulaire** avec des cellules particulières.

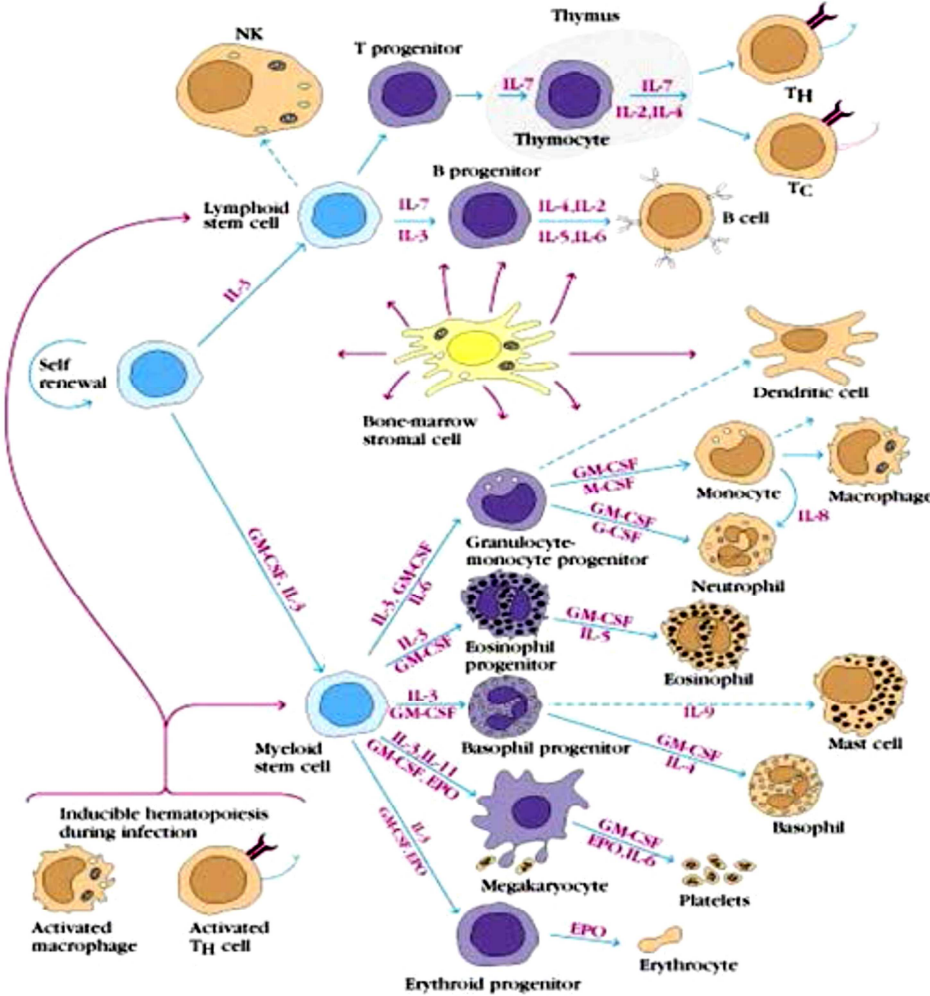
La **phase de régression**, lorsque l'**immunité spécifique** (humorale et cellulaire) se met en place.

Nota : Notre immunité naturelle humorale contribue à éliminer les agents infectieux. Mais une immunité efficace doit être spécifique (humorale et cellulaire) → Elle intervient avec un décalage d'une semaine d'où ce décalage.

L'immunité spécifique garde en mémoire les réactions qu'elle a faites. Les cellules qui produisent les Ac, vont garder cette mémoire. 2nd agression → élimination rapide de l'agent infectieux = état de protection de l'individu.

1^{ère} Contamination → Symptômes → 2^{ème} contamination par ce **même virus** → Pas de symptômes

1^{ère} Contamination → Symptômes → 2^{ème} contamination par un **autre virus** → Symptômes !



Les **cellules souches hématopoïétiques** sont capables de générer toutes les cellules effectrices → présentes en général dans le sang périphérique, dans la moelle osseuse.

En fonction des cytokines* → Naissance d'une lignée lymphoïde ou granuleux (futurs polynucléaires)

A chaque étape de différenciation de ces cellules → Des **cytokines différentes qui conditionnent leur différenciation ultime** ! → Orientation de la réponse immunitaire.

Les interactions physiques entre les cellules aident à leur différenciation. (vrai en particulier pour la moelle osseuse et le thymus)

*Cytokine : Glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes et les macrophages

1. Cellules du système immunitaire

(Coloration simple de Giemsa. Basophiles → coloration plutôt bleue)

	Granulocytes neutrophiles : phagocytose des bactéries		Lymphocytes B : Production d'Anticorps
	Granulocytes éosinophiles : destruction des vers parasites		Lymphocytes T : Attaque des cellules infectées
	Granulocytes basophiles et mastocytes : libération de médiateurs chimiques		Monocytes : se transforment en macrophage → Phagocytose <u>Nota</u> : capacité à se transformer en cellules dendritiques → Capacité à présenter des Ag à une cellule T → Réponse spécifique !

2. Répartition lymphocytaire

- ⇒ 5% de nos cellules immunitaires circulent en permanence **dans le sang**.
- ⇒ 25% sont **dans la rate** (beaucoup de cellules y sont éliminées)
- ⇒ 70% sont **dans les ganglions lymphatiques**.

⇒ Dans le thymus (éducateur des LT) et la moelle osseuse (producteur des cellules) → beaucoup de cellules.

Nota: La circulation des C du SI est régulée par des molécules de la surface cellulaire et par des facteurs solubles.

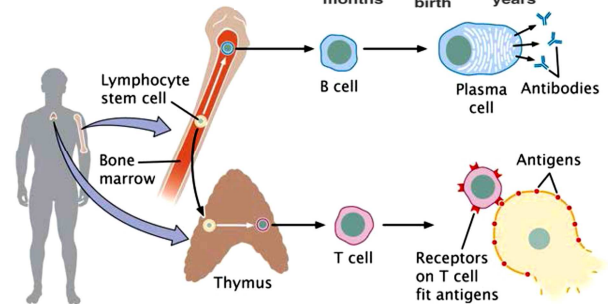
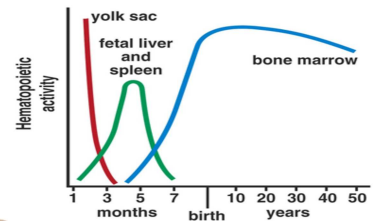
3. Activité hématopoïétique

- ⇒ Production de cellules hématopoïétiques → à partir de la naissance et un peu avant
- ⇒ **Localisation** : essentiellement **dans la moelle osseuse** et diminue un peu avec l'âge.

Nota : Avant 4 mois de gestation → Production des C hématopoïétique dans le foie et la rate fœtales. Les LT sont éduquées toute notre vie.

4. Fonctions

- ⇒ Les **cellules souches** sont produites **dans la moelle osseuse** (os long, et os plats ++: sternum, bassin → prélèvement).
- ⇒ Passage obligé des **cellules T** par le **thymus** pour être capables de reconnaître un Ag et ses propres déterminants.
- ⇒ Les **cellules B** conduisent à des **plasmocytes** à la rencontre d'un Ag, et produisent les Ac.
- ⇒ Les cellules T et B ont des capacités de modulation entre elles → sous-population de LT dite régulatrice → arrêt de la réponse immunitaire quand le problème infectieux est résolu.



5. Filtrage à deux niveaux

Organes lymphoïdes primaires :

- ⇒ **Sites de production** (moelle osseuse)
- ⇒ **Site de modification** (thymus).

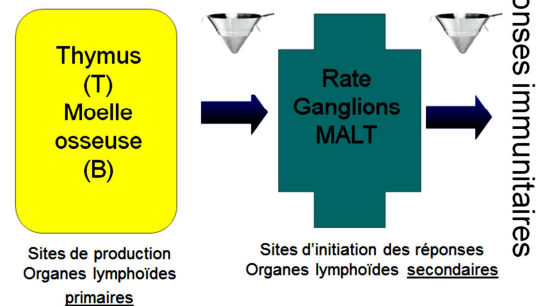
Les cellules B (Bourse de Fabricius): Rejoignent directement le sang périphérique → pas besoin de passer dans un filtre pour être modifiées.

Les cellules T (Thymus): Passent obligatoirement par le thymus (1^{er} filtre)

Cellules B et T éduquées → **organes lymphoïdes secondaires** :

- (→ Réponse immunitaire efficace)
- ⇒ Ganglions (contact entre CT et cellules qui présentent les Ag),
- ⇒ MALT (tissu lymphoïdes associés aux muqueuses)
- ⇒ Rate

Un filtrage à deux niveaux



II. ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES

A. Moelle osseuse (≠ moelle épinière → SN !!!)

Présente dans tous les os du corps. Accessible ++ dans les os plats. Renouvellement fréquent des cellules du sang (GR, GB, Plaquette. Durée de vie GR : 120 j → Ils vont dans la rate quand ils meurent).

B. Thymus

⇒ Dès la puberté, le Thymus **involue avec l'âge** (→ vestiges) et est remplacé par du tissu adipeux (TA).

⇒ **Siège des différentes étapes de maturation** → Les LT portent un **récepteur T** pour les Ag qui leur sont présentés. (Différentiation qui perdure toute la vie)

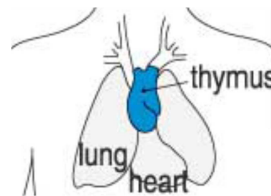
- ⇒ Le **Cortex contient les thymocytes**, Futurs lymphocytes T
- ⇒ La **médulla**, plus claire que le cortex Cellules, **présente l'antigène**
- ⇒ Certains tissus (proche du TD) prendraient le relais, lorsque nos capacités thymiques ↘

Nota : Lors de chirurgie cardiaque pédiatrique, nécessitant l'élimination du thymus, les enfants ne montraient pas de SI particulièrement déficient après l'opération.

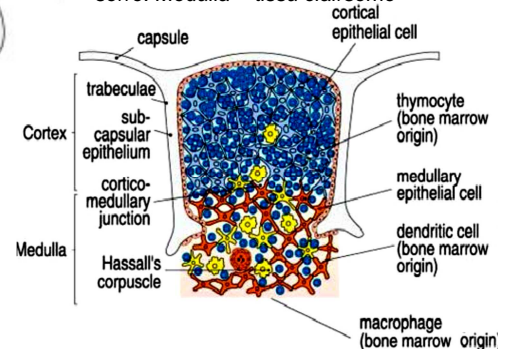
- ⇒ Les cellules souches entrent dans le thymus (cortex) : densité cellulaire ++.
- ⇒ **95% de perte de cellules = sélection thymique**
- ⇒ Modification du récepteur T (→ reconnaissance du plus grand nombre d'Ag).
- ⇒ Nécessité pour ces C d'interagir avec les C du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (sinon élimination).
- ⇒ **Les thymocytes reconnaissant trop bien le soi sont éliminées** → risque de maladie auto-immune.
- ⇒ La sélection se fait par des interactions ++ serrées entre les thymocytes entrants et leur environnement.
- ⇒ Les lymphocytes, monocytes, dès un signal d'activation, peuvent modifier leur morphologie = adaptation

Nota : Les immunosuppresseurs (cylosporine par ex) évitent le rejet d'un organe greffé, mais entraîne un risque d'immunodéficience → Risque de cancer. Ce sont les cellules immunitaires qui font une réponse anti-tumorale. Ce traitement est toxique pour les reins.

Thymus jeune : Les **corpuscules de Hassall**, structures cellulaires non lymphocytaires, sont impliquées dans la destruction des cellules non sélectionnées.



Coupe du thymus : Corticale = tissu serré. Médulla = tissu clairsemé



III. ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

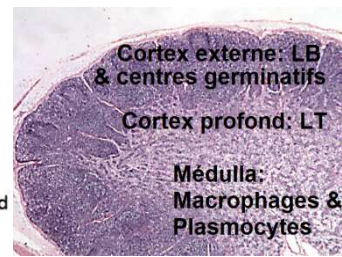
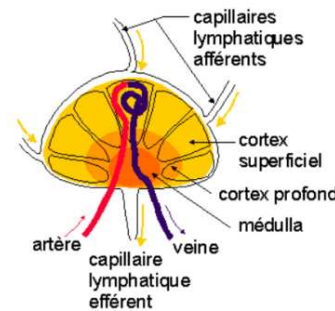
A. Ganglions lymphatiques

- ⇒ Lieu de rencontre entre les C qui présentent les Ag et ceux qui les reconnaissent (LT)
- ⇒ Activation des LB en plasmocyte produisant les Ac.
- ⇒ Les **cellules sont déjà différenciées** (contrairement au thymus): les **LT arrivent, ils sont dits « naïfs »** (pas rencontrés d'Ag) et viennent dans le ganglion pour rencontrer des Ag.

Nota : Termes équivalents de réponse immunitaire:
Adaptative = spécifique, Innée = naturelle

Structure : Les lymphocytes B dans le cortex externe.

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



Coupe histo d'un ganglion

⇒ **Centres germinatifs** : LB et aussi LT qui interagissent (signaux) avec les LB : Positif : Fabrication d'Ac ou négatif : arrêt de la réponse immunitaire.

Système intégré → **Toutes les cellules communiquent** :

- Par contact direct
- Par les facteurs humoraux, (cytokines, Ac, facteurs du complément)

B. Rate

- ⇒ **Filtre sur la circulation sanguine** ⇒ **Cellules phagocytaires++**
- ⇒ Pas de vascularisation lymphatique ⇒ Réserve de sang

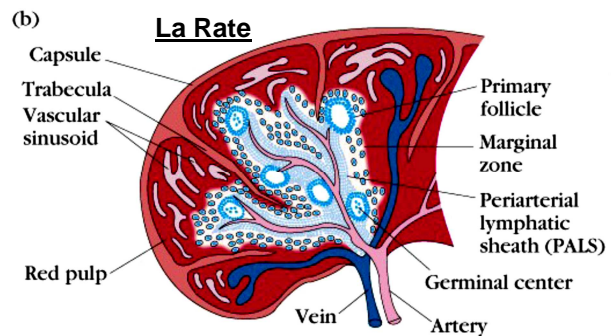
C. Amygdales

- ⇒ Autour de l'orifice pharyngien
- ⇒ Présence de centres germinatifs. Essentiellement des plasmocytes : IgA et IgG → Réponse immunitaire dirigée.

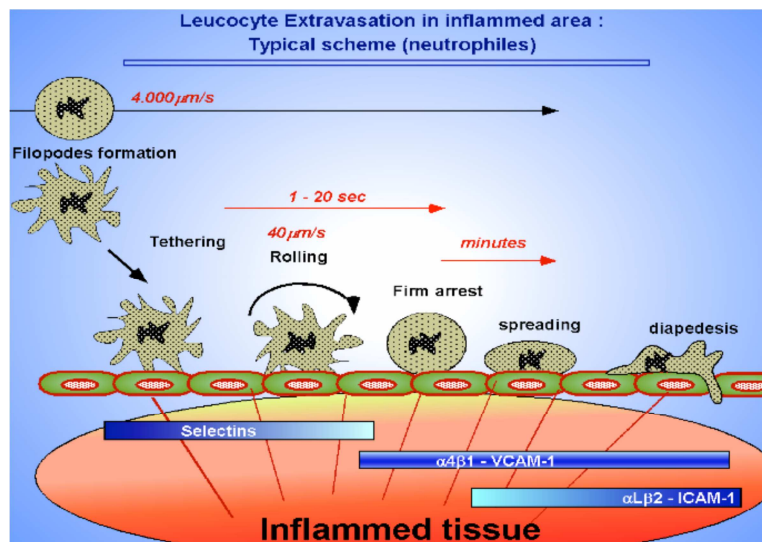
D. Tissus liés à la muqueuse digestive:

- ⇒ Dans la muqueuse on trouve toutes les cellules du SI.
- ⇒ **Les plaques de Payer**: Dans la muqueuse digestive → Lymphocytes T. Ce sont les îlots lymphoïdes de l'intestin :
- Follicules lymphoïdes
- Lymphocytes B et T

Nota : Les maladies inflammatoires bénignes → développement de cancer digestif.



IV. CIRCULATION LYMPHOCYTAIRE



⇒ Les lymphocytes peuvent interagir avec l'endothélium vasculaire → Ils vont s'accrocher et traverser la paroi et aller au foyer infectieux ou inflammatoire (*La circulation et la migration cellulaires sont des événements très régulés*)

Objectif : Eviter l'infection → les cellules doivent rejoindre le tissu inflammatoire → agrégats plaquettaires, puis élimination des agents infectieux.

Mécanisme:

- ⇒ **Ralentissement des cellules** dans le flux sanguin grâce à des signaux délivrés par des facteurs solubles.
- ⇒ **Modification des 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 ++ → dépend des molécules exprimées.

Familles moléculaires pour les 3 différentes phases

- ⇒ **Tâtonnement, roulement** : **Sélectines**
- ⇒ **Arrêt ferme, étalement**: **intégrines α4β1 – VCAM-1** spécifique de l'inflammation
- ⇒ **Fixation et diapédèse** (à travers la cellule ou entre 2 cellules): **αLβ2 – ICAM-1**

Nota : Moyens pour limiter l'inflammation :

- Action sur l'expression des molécules de surface
- Utilisation des Ac qui vont inhiber le passage des cellules vers le foyer inflammatoire.

Les anti-inflammatoires/corticoïdes modifient la circulation des C inflammatoires → Problèmes cardiovasculaires.

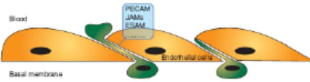
A. Migration trans-endothéliale

Mécanisme de migration :

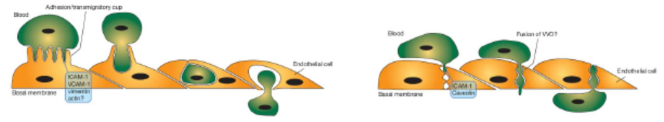
- ⇒ Les cellules adhèrent à l'endothélium vasculaire de manière prolongée.
- ⇒ Diapédèse (sortie des leucocytes hors des capillaires) très rapide → Pas de brèches dans la paroi vasculaire (pas de modification des jonctions cellulaires). Augmentation de la perméabilité vasculaire lors de l'inflammation.

2 modes de capacité de migration :

⇒ **Paracellulaire** : Migration des leucocytes au niveau des jonctions intercellulaires des cellules endothéliales.



⇒ **Transcellulaire** : Migration des leucocytes au travers de la cellule endothéliale



Différentes migrations trans-endothéliales pour les :

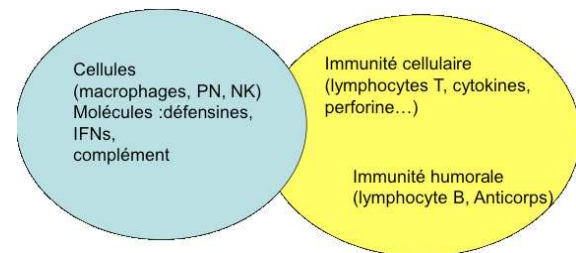
- Cellules naïves : Vers les ganglions pour rencontrer les Ag.
- Mononuclées et polynucléaires : Vers les sites inflammatoires.
- Cellules souches hématopoïétiques CD34 : Dans la moelle osseuse, vers tous les compartiments si besoin.
- Cellules cancéreuses : on cherche à les empêcher de diffuser sans toucher aux cellules du SI.

B. Immunité innée

Différenciation des cellules hématopoïétiques influencée par l'environnement cellulaire (cytokines ++) ou soluble.

⇒ **Agression par un agent infectieux** → mise en place d'une **immunité naturelle/innée = cellules et effecteurs préexistants**.

Une même cellule ou molécule va reconnaître différentes cibles (efficacité quelque soit l'agresseur) → **Action très rapide**



Nota : L'immunité innée est déjà présente contrairement aux LT → Elle prépare l'action de l'immunité spécifique (activation de certaines cellules et sécrétion des cytokines). Une réponse immunitaire adaptative se met plus difficilement en place 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 (7j)
	Infection répétées	Identiques 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 + toxines délétères diffusant largement → **Mise en jeu des immunités innées et acquises.**

⇒ **Plusieurs moyens de défense :**

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

⇒ **Les cellules impliquées :**

- PN neutrophiles
- Eosinophiles
- Basophiles
- Macrophages
- Lymphocytes NK (Natural Killer) : Elimine les cellules infectées par le virus ET les tumeurs → Mise au point de TTT en dopant les NK reconnaissance particulière des cellules tumorales.

⇒ **Les barrières de défense** : peau, muqueuses, sécrétions, PN et macrophages

Nota: **Biothérapies** basées sur des cytokines, Ac monoclonaux, cellules modifiées → doper une réponse immunitaire.

La cellule dendritique possède des prolongements longs → capte les agents et C pathogènes, peut enserrer un LT → transmission d'un signal. Les LT doivent avoir une grande affinité avec les Ag pour pouvoir les reconnaître.

Cellule souche → LT : éduqués dans le Thymus → LT exprimant TCR qui va reconnaître un peptide (8 à 9 AA) d'un Ag = système spécifique.

Nota : Face à un virus, on ne présente pas tous le même peptide du virus à nos LT → +/- bon répondant aux vaccins. 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.