Immunologie (cours n°1)
Pr MA Gougerot-Pocidalo
Vendredi 25 Janvier 2008 (8h30-10h30)
Ronéotypeur : Chau Philippe

Système Immunitaire.

Antigènes.

Organes Lymphoïdes (fonctions)

Plan

Généralités sur le Système Immunitaire

-Contrainte du système immunitaire
-Conséquences des réactions immunitaires
-Relations Hôte/Agent Pathogène
-Equilibre entre infection et immunité
-Différents types de réponses immunitaires : a) innée
b) adaptative
-Cellules et organes du système immunitaire
-Définitions : a/ CD
b/Cytokines

I Caractéristiques de l'Immunité innée

A/ Rôle du complément dans la défense anti-bactérienne
B/ Quelques cellules de l'immunité innée
C/ Cellule dendritique
D/ Composantes de l'immunité innée et adaptative

II Caractéristiques de l'Immunité adaptative

A/ Cellules de l'immunité adaptative
B/ Molécules de reconnaissance spécifiques de l'antigène
C/ Récepteurs de reconnaissance spécifiques de l'antigène
D/ Molécules d'Histocompatibilité
E/ Signaux de costimulation
F/ Principe de base de l'immunité adaptative
1/Expansion clonale
2/ Exemples
G/ Illustration de la mémoire immunologique : réponse secondaire à des injections répétées du même antigène
H/ Schéma général de l'immunité adaptative

III Localisation des réponses immunitaires

A/Organes centraux de différenciation
B/ Trafic lymphocytaire
C/ Structure d'un ganglion lymphatique
D/Système immunitaire muqueux

IV Immunité anti-infectieuse

Généralités sur le Système Immunitaire

C'est l'ensemble des mécanismes assurant le maintien de l'intégrité biologique d'un individu en éliminant les agents (bactéries, virus, champignons, parasites, substances chimiques…) dont la prolifération entraînerait la destruction ou la modification de ses constituants.

Ces agents reconnus comme étranger par l'organisme sont appelés Antigènes.

Contraintes du système immunitaire

Le système immunitaire va avoir plusieurs contraintes. Il va lui falloir reconnaitre :

- Le **« SOI »,** c'est-à-dire ses propres constituants normaux

Et les distinguer

- Du **« NON SOI »** : les agents pathogènes
- Du **« SOI ALTERE »** : constituants modifiés par un virus, tumeur

Une fois cette distinction effectuée, l'organisme va pouvoir éliminer ce qu'il doit détruire en mettant en jeu différentes réponses immunitaires.

Conséquences des réactions immunitaires

1) Elles sont **bénéfiques** quand elles sont **appropriées et normalement régulées**.

→Protection de l'organisme = Immunité. Un individu dont le système immunitaire fonctionne normalement, guérit spontanément ou avec une petite aide thérapeutique, d'une maladie infectieuse.

Cette action protectrice est illustrée par les déficits immunitaires. En effet, les patients avec des déficits congénitaux ou acquis se présentent avec des infections graves ou répétées qui peuvent être mortelles, nécessitant des traitements particuliers. Chez ces patients, le pourcentage de tumeurs malignes est supérieur à celui que l'on trouve dans la population normale.

2) Quand elles sont dérégulées, elles peuvent être la source de maladie :

➔ Hypersensibilités : par exemple, les allergies. L'organisme réagit de façon exagérée se traduisant par une réaction cutanée, un choc anaphylactique,…

➔ Maladies auto-immunes : le système immunitaire produit des effecteurs dirigés contre les cellules du soi.

Relations Hôtes/Agent pathogène : une relation bidirectionnelle

Au cours de l'évolution des êtres vivants sont survenues :

-Une pression de sélection des microorganismes sur les mécanismes de défenses de l'hôte aboutissant à **une diversification des mécanismes immunitaires, agissant en interaction, en coopération de façon complémentaire.**

-Une pression de sélection de l'hôte sur les microorganismes qui ont développé des mécanismes de résistance vis-à-vis des systèmes de défenses :

.Production d'inhibiteurs du système immunitaire

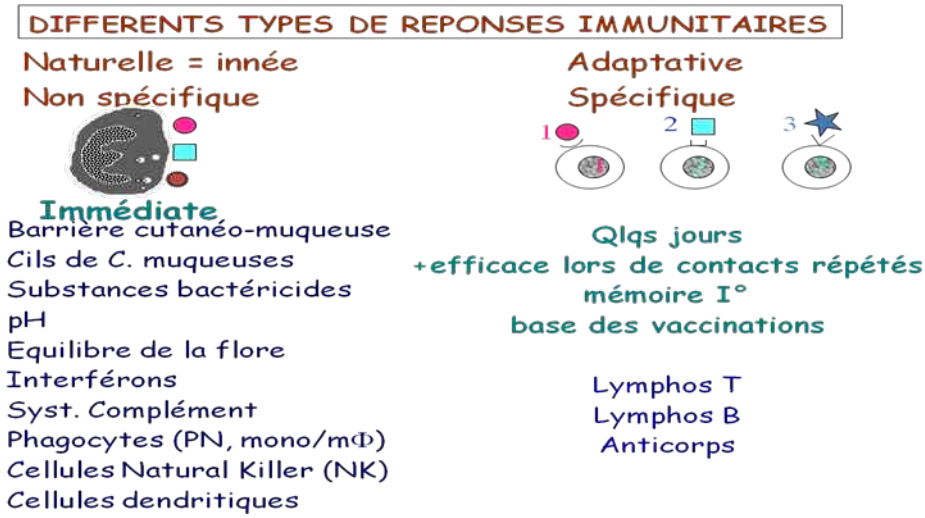
.Mimétisme moléculaire. Ex : parasites mimant les antigènes de l'hôte, qui ne sera pas reconnu comme étranger par l'organisme et qui ne sera donc pas éliminé.

Equilibre entre infection et immunité.

Il y a un équilibre entre l'infection et les différents moyens du système immunitaire. La survenue d'une maladie va se traduire par un équilibre entre la charge infectieuse, la virulence de ces agents bactériens et les capacités de défenses du système immunitaire. Quand celles-ci sont insuffisantes, la maladie se déclenche.

Différents types de réponses immunitaires.

On distingue schématiquement deux grands types de réponses immunitaires.



a/ Naturelle ou innée

Autrefois appelé Non spécifique. Elles agissent de manière immédiate. Quelques exemples :

→Barrière cutanéo-muqueuse : les grand brulés (>70%) sont particulièrement susceptibles aux infections.

•Cils des cellules muqueuses : Il y a sécrétion, au niveau des muqueuses, d'un grand nombre de molécules qui ont une action fongicide, bactéricide car ceux sont elles qui sont le plus en contact avec les agents pathogènes.

•le pH : pH acide au niveau gastrique ne favorise pas le développement d'agents pathogène

•la flore intestinale : importante au niveau de son équilibre et qui empêche l'émergence de pathogène.

•Interféron : c'est une cytokine, produite au niveau des cellules épithéliale et qui empêche sa réplication

→Quand les barrières cutanéo-muqueuse sont franchises, un certain nombre de système vont intervenir :

• le système du complément

•les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages)

•les cellules Natural Killer (NK)

•les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques faisant le lien avec l'immunité adaptative.

b/ L'immunité adaptative

Elle met un certains temps à s'installer. Une cellule correspond à la reconnaissance d'un seul antigène, contrairement à l'immunité innée. Elle est plus efficace lors de contacts répétés avec l'antigène. Cela est à la base des vaccinations (on injecte un produit non toxique à un individu, on développe son immunité, et lors de sa rencontre avec l'agent sauvage, il est éliminé beaucoup plus facilement). Ce système est basé sur une mémoire immunologique.

Les cellules à la base de cette immunité adaptative sont :

-les lymphocytes T

-les lymphocytes B, qui se différencieront en plasmocyte produisant les anticorps.

Quels sont les cellules et les organes du système immunitaire ?

a/ les cellules

La plupart des cellules hématopoïétiques dérivent de cellules souches pluripotentielles, qui se situent dans la moelle osseuse. Celles-ci vont donner naissance à plusieurs précurseurs :

-des précurseurs myéloïdes : à l'origine de la lignée érythroide (globule rouge), la lignée plaquettaire, et enfin, de la lignée de cellule impliquée dans l'immunité innée (PN,

Monocytes, cellules dendritiques). Les cellules issues de ces lignées vont ensuite migrées du sang vers les tissus, et notamment, les organes lymphoïdes périphériques.

-des précurseurs lymphoïdes qui vont se différencier en :

•lymphocytes B dans la moelle osseuse, migrant vers les organes lymphoïdes périphériques

•lymphocytes T dans le thymus, qui migrent également vers les organes lymphoïdes périphériques.

•cellules NK

b/ les organes

•<u>organes centraux</u> : -Moelle osseuse (maturation des cellules souches hématopoïétique, maturation et différenciation des lymphocytes B)

-Thymus (maturation et différenciation des lymphocytes T)

Les organes centraux sont des **organes de maturation et de différenciation** pour les cellules de l'immunité. C'est à ce niveau que s'acquièrent **la diversité de reconnaissance de l'antigène** pour les lymphocytes B et T (Il y a plus de 10^8 antigène possible, il faut donc 10^8 cellules possibles pour les reconnaitre. Pour que cela soit possible, des recombinaisons de gènes vont s'effectuer dans la moelle osseuse et le thymus). C'est également dans les organes centraux qu'est mise en place le phénomène de **tolérance**.

•<u>organes lymphoïdes périphériques</u> : **Ganglions lymphatiques, Rate, Amygdale, Plaques de Peyer, formations lymphoïdes associées aux muqueuses.**

Ceux sont des **organes de stockage** (lymphocytes T matures, B matures, les macrophages, et parfois cellules dendritiques). C'est là que les lymphocytes **rencontrent l'antigène**, et **où se développent les réponses immunitaires adaptatives**.

Définitions :

a/ Classe de Différenciation (CD)

Si on injecte des cellules humaines porteuse d'une molécule (molécule 1), d'origine humaine à une souris, celle-ci va la reconnaitre comme étrangère et va produire des anticorps dirigés contre cette molécule (ceux sont des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire dirigés uniquement que contre un antigène donné)

Historiquement, on a désigné par CD, l'ensemble des anticorps monoclonaux qui reconnaissent la même molécule, puis par extension, la molécule est désignée par CD suivi d'un numéro. Par exemple, la molécule 1 est appelé CD 1, et l'anticorps dirigé contre elle, anticorps monoclonal anti-1.

b/ Cytokines

•Ceux sont des polypeptides synthétisés par des cellules et régulant le comportement cellulaire (activation, prolifération, différenciation), en se liant sur des récepteurs qui leurs sont spécifiques.

• Ils se situent au sein d'un réseau complexe d'interactions positives et négatives, qui jouent un rôle majeur dans l'homéostasie de l'organisme en particulier dans toutes les réponses primaires.

Par exemple, en cas de stimulation par un agent pathogène, il va y avoir :

- Des cascades d'activation : une cellule produit des cytokines, activant d'autres cellules qui produisent à leur tour d'autres cytokines
- Des cascades d'amplification : une cellule produit une cytokine, entrainant la production d'encore plus de cytokine par d'autres cellules.
- Des phénomènes de synergie
- Des phénomènes de régulations. (activation, inhibition).

• Chimiokine : cytokine à activité chimioattractante. (Elle va par exemple attirer des cellules immunitaires).

I –Caractéristiques de l'Immunité Innée

Elle est : **•Immédiate**

• Rapide

•Sans mémoire Immunologique

•Peu spécifique, mais c'est la première étape ou l'on discrimine le soi du non soi

•Coopère avec l'immunité adaptative et la régule.

A/ Rôle du complément dans la défense anti-bactérienne.

C'est un système de protéine dont l'activation en cascade est déclenchée par l'agent pathogène ou un complexe Antigène-Anticorps (immun complexe).

Il peut : -détruire les agents pathogènes par l'intermédiaire des produits terminaux qu'il synthétise **(activité cytolytique)**

-attirer les polynucléaires et les monocytes, macrophages grâce aux médiateurs (facteur de complément) qu'il produit, là où se trouve l'agent pathogène **(chimiotactisme).**

-recouvrir les bactéries et faciliter leur englobement par les phagocytes **(opsonisation)**

B/ Quelques cellules de l'immunité innée

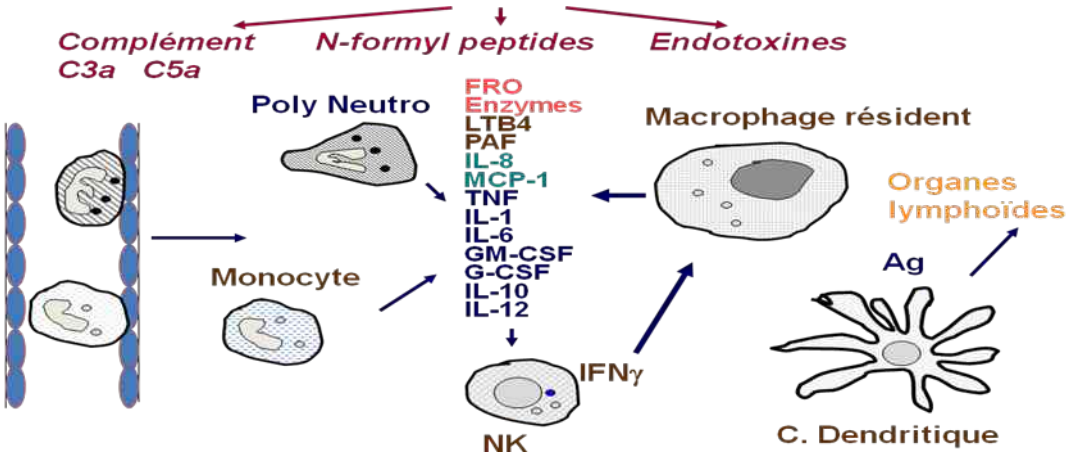
• **Polynucléaires neutrophiles** (PN) : Ceux sont des cellules myéloïdes à granulation neutrophile. Ils possèdent un noyau polylobé. Ceux sont les premières cellules à migrer du sang vers le foyer inflammatoire, à action rapide, phagocytaires. Ils vont tuer les bactéries, surtout celles du milieu extra cellulaire. Ils produisent des médiateurs de l'inflammation.

Ils existent aussi des polynucléaires éosinophiles qui ont une action anti-parasitaire, et des polynucléaires basophiles qui jouent un rôle dans l'allergie.

•**Monocytes** : cellules phagocytaires mononuclées. Ils constituent la deuxième ligne de défense après les PN. Ils produisent de nombreuses cytokines et tuent les bactéries à activité intracellulaires (notamment les bactéries qui s'introduisent dans les monocytes et qui s'y développent). Ils migrent dans les tissus où ils se transforment en macrophages résidents. Tous les tissus possèdent des macrophages résidents qui vont être particulier suivant leur microenvironnement (cellules microgliales dans le cerveau, ostéoclastes dans les os,…).

• **Cellules Natural Killer** : Non phagocytaires, mais jouent un rôle très important dans la destruction de cellules modifiés (cellules infectées, et malignes). Elles secrètent également des IFN-γ et TNF-α.

C/ Immunité innée déclenchée rapidement par l'entrée de l'agent pathogène qui émet des signaux de danger.



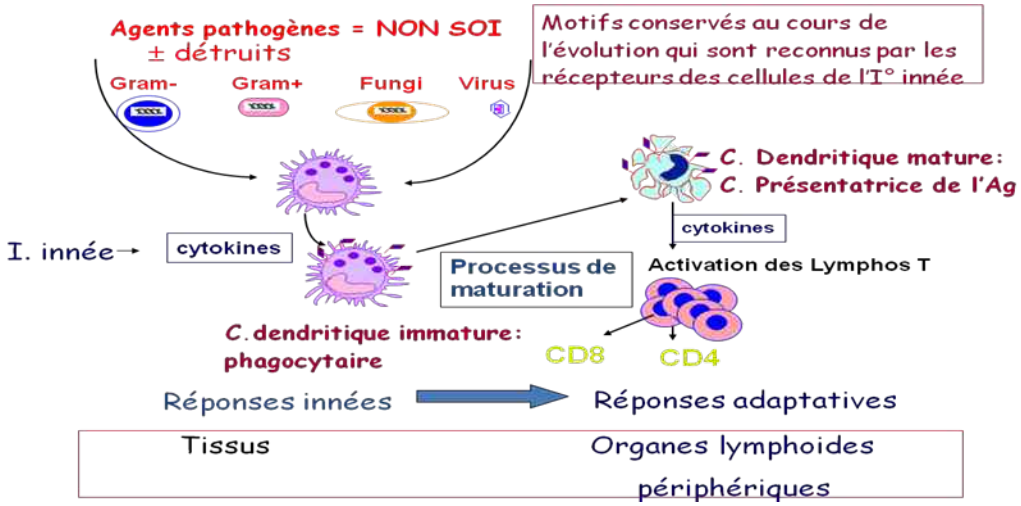
Le schéma ci-dessus montre que l'entrée de l'agent pathogène dans les tissus peut entrainer :

-L'activation du système du complément : production de petits fragments dont certains ont un pouvoir chimioattractant pour les PN.

-les bactéries en se multipliant vont libérer des peptides signaux, (N-formyl peptides) qui sont également de puissant chimioattractants pour les PN.

-les produits générer par l'agent pathogène, comme les Endotoxines (ceux sont des lipopolysaccharides, molécules à la surface de bactéries GRAM -), sont capables d'activer les macrophages résidents, qui vont produire à leur tour des substances chimioattractantes, attirant les PN d'abord, puis les monocytes.

D/ Cellule Dendritique = lien entre Immunité innée et Immunité adaptative.



Les agents pathogènes possèdent tous des motifs conservés au cours de l'évolution et qui sont reconnus par les récepteurs des cellules de l'immunité innée. Ces récepteurs jouent un rôle capital dans la différenciation du soi et du non soi.

Les cellules de l'immunité innée vont détruire totalement ou en parti, les agents pathogènes. C'est là qu'interviennent les cellules dendritiques immatures : elles vont reconnaitre les fragments restants et les phagocyter. Elles subissent alors un processus de maturation sous l'effet des cytokines produites par les cellules de l'immunité innée.

La cellule dendritique mature perd alors sa capacité phagocytaire mais augmente l'expression à sa surface, de molécule d'histocompatibilité, présentatrice d'antigène au lymphocyte T (médiateur de l'immunité adaptative).

II – Caractéristiques de l'Immunité adaptative

- **Dépend des lymphocytes T et B**
- **Récepteurs de reconnaissance spécifique de l'antigène**

• **Sélection et expansion clonale**

• **Mémoire immunologique**

A/ Quelles sont ces cellules ?

→Les **Lymphocytes B**, sécrètent des immunoglobulines à fonction anticorps permettant l'élimination de microorganismes à multiplication extracellulaire.

→Les **Lymphocytes T** :

•T « helper » ou « auxiliaire » .**Marqueur CD4.** Ils servent à la prolifération et la maturation d'autres cellules (B et T cytotoxique). Ceux sont les pivots de l'immunité adaptative : un faible taux de CD4 est source d'infections sévères (ex : VIH).

•T « cytotoxiques ». **Marqueur CD8**. Permettent la destruction d'agents pathogènes à multiplication intracellulaires et notamment toutes les cellules de l'organisme infectées par des virus

•T « régulateurs » Cellules régulant toutes les cellules de l'immunité adaptative.

B/ Molécules de reconnaissance spécifiques de l'antigène.

La spécificité se raisonne en termes d'affinité d'un récepteur pour son déterminant antigénique. Un lymphocyte reconnaitra avec le plus d'affinité, un déterminant antigénique.

Répertoire immunologique :

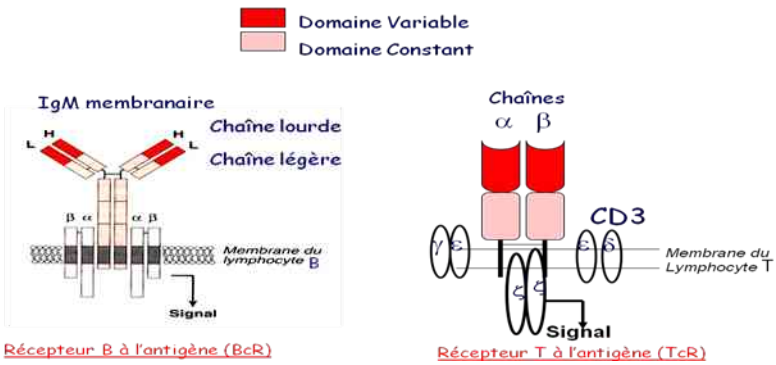
Ensemble des diverses spécificités de reconnaissance pour faire face au grand nombre d'antigènes dans la nature. -10^8 spécificités ≠ de lymphocyte B

-2*10^7 spécificités ≠ de lymphocyte T

> Diversité de reconnaissance acquise lors de la maturation des cellules du système immunitaire par recombinaison des gènes qui codent pour les parties variables des récepteurs de reconnaissance pour l'Ag

C/ Les récepteurs de reconnaissance spécifiques de l'antigène

Il existe deux types de récepteurs :



- Les **BCR (B Cell Receptor)**

→ Sur les lymphocytes B (récepteur membranaire)

→Monomère d'immunoglobuline de classe M

→2 chaines lourdes et 2 chaines légères

→Une partie transmembranaire

→ Une partie N-terminale extra membranaire, variable car l'enchainement d'acide aminé diffère d'une immunoglobuline à une autre. C'est cette variabilité qui est responsable de la spécificité des récepteurs pour un antigène donné.

→ Reconnaissance d'un antigène natif (non modifié, soluble dans le plasma, un immun complexe par exemple)

-Les **TCR (T Cell Receptor)** :

→2 chaînes polypeptidiques

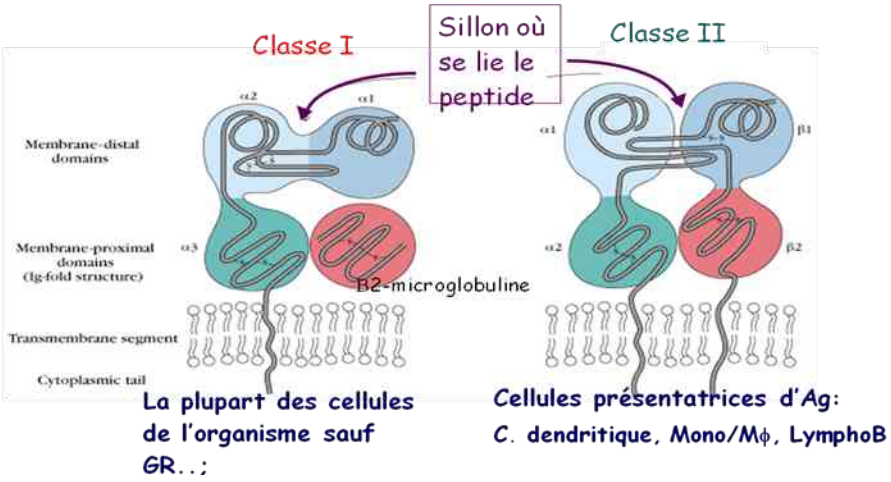
→ Une partie N-terminal, variable, qui reconnait un peptide particulier.

→Reconnaissance d'un peptide dérivé de l'antigène transformé par une cellule présentatrice d'antigène (CPA ex : la cellule dendritique) et présenté par les Molécules d'Histocompatibilité (MHC)

Les récepteurs, associés à des protéines membranaires (CD3 pour les TCR) vont transmettre un signal d'activation, une fois l'antigène fixé, par l'intermédiaire de kinase.

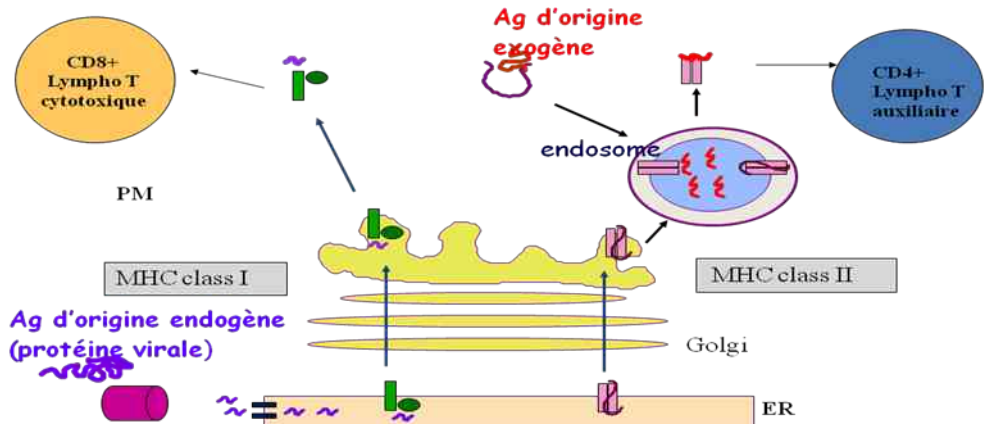
D/ Molécules d'histocompatibilité (MHC)

1/ Il y a 2 grandes classes de MHC :



Ces MHC possèdent à leur surface, un sillon dans lequel le peptide antigénique se loge.

2/ Schéma du transport intracellulaire des molécules HLA de classe 1 et de classe 2.



Un antigène, selon son origine, ne se lie pas au même MHC.

Les antigènes d'origine endogène (nos propres molécules, des protéines pathogènes dérivés de virus…) se multiplient à l'intérieur de la cellule et sont prises en charge, après dégradation par le protéasome, **par les MHC 1** puis exportés à la surface de la cellule.

Les **antigènes d'origine exogène** (extracellulaire), sont capturés par la cellule présentatrice d'antigène, dégradés dans les endosomes, puis les dérivés peptidiques sont placés **sur les MHC 2** et enfin exportés à la surface de la cellule.

Rem : il y a des possibilités de présentations croisées entre des peptides exogènes et des MHC 1.

3/ Les lymphocytes T vont reconnaitre, selon leur phénotype, des MHC différentes.

Les Lymphocytes CD8, reconnaissent les peptides associés aux MHC de classe 1. La molécule CD8 stabilise la reconnaissance du TCR qui reconnait le peptide associé au MHC 1. Comme les MHC 1 sont présentes sur presque toutes les cellules, les lymphocytes CD8 peuvent par exemple éliminer des cellules épithéliales infectées.

Les Lymphocytes CD4 reconnaissent les peptides associés aux MHC de classe 2. La molécule CD4 stabilise la liaison entre le TCR et le peptide antigénique associé à MHC 2.

E/ Signaux de costimulation.

Il faut, en plus du signal induit par la reconnaissance spécifique, des signaux de costimulation pour induire l'activation lymphocytaire :

→Un seul signal = inactivation ou anergie lymphocytaire

→Au moins deux signaux pour une activation lymphocytaire.

En pratique, il y a de multiples signaux de costimulation.

F/ Principe de base de l'immunité adaptative

•Chaque lymphocyte porte un seul type de récepteur de **spécificité unique**

•L'interaction de forte affinité entre le récepteur spécifique d'un antigène et celui-ci associée à des signaux de costimulation induit **l'expansion clonale** de lymphocytes portant cette spécificité.

1/ L'expansion clonale

Il y a de multiples cellules de spécificité différente. Si on avait un grand nombre de toutes ces cellules, la moelle osseuse serait envahie par ces cellules. Au départ, elles sont donc en tout petit nombre, c'est ce qu'on appelle un clone lymphocytaire. Il a va y avoir nécessité d'augmenter le nombre de ces clones, c'est **l'expansion clonale** :

→L'antigène va sélectionner le lymphocyte pour lequel il aura le plus d'affinité.

→Cela va induire des mécanismes **d'activation, de prolifération et de maturation**.

Ce phénomène de maturation va aboutir à la production :

→ De **cellules effectrices** de l'immunité, qui jouent leur rôle puis meurent par apoptose

→De **cellules mémoires**, qui gardent en mémoire qu'elles ont été en contact avec l'antigène, et qui sont plus nombreuses et plus réactives que le clone initial.

2/ Exemples :

a) Sélection et expansion clonale des lymphocytes B

-Maturation des cellules B et acquisition de la diversité de reconnaissance dans la moelle.

-L'antigène va sélectionner le lymphocyte avec lequel il a le plus d'affinité. Cela entraine l'activation de ce dernier.

-Les lymphocytes B vont alors proliférer et se différencier en plasmocytes (cellules effectrices ayant perdues leur Ig de surface, productrices d'anticorps ayant la même spécificité que l'Ig de surface) et en cellules mémoires reconnaissant le même antigène.

b) Sélection et expansion clonale des lymphocytes T

-Lymphocytes T CD4 vont donner :

→Des cellules effectrices (lymphocytes auxiliaires et producteurs de cytokines)

→Des cellules mémoires (CD4 de même spécificité que le clone initial)

-Lymphocytes T CD8 vont donner :

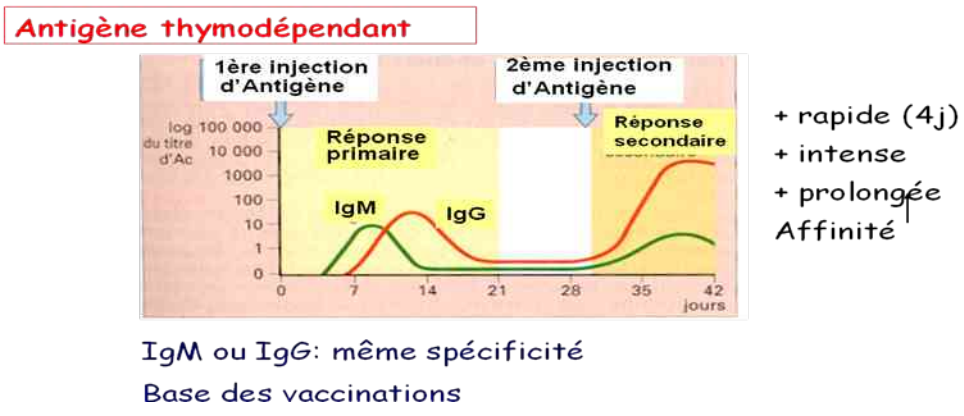
→Des cellules effectrices (lymphocytes T cytotoxiques)

→Des cellules mémoires (CD8 de même spécificité que le clone initial)

Après l'activation de lymphocytes naïfs, l'expansion clonale dure 4 à 5 jours. Il existe un **délai** dans l'établissement de la réponse adaptative. Après l'expansion clonale et la phase effectrice, la réponse est contrôlée par la mort des cellules effectrices **(apoptose)** mais des **cellules mémoires** persistent.

Il y a environ 2 à 4 duplications par 24heures durant 4 à 5 jours. On estime qu'un lymphocyte naïf donne naissance à 1000 cellules filles de même spécificité. Ceux sont des **clones** lymphocytaires.

G/ Illustration de la mémoire immunologique : réponse secondaire à des injections répétées du même antigène.



Ordonnée : Titre de l'anticorps = intensité de la production d'anticorps

Abscisse : Temps

-Première injection d'antigène : **Réponse Primaire**

→ Réponse transitoire, maximum au bout de 10 à 15jours, puis disparait

→Production d'IgM puis d'IgG (faible intensité)

-Injections suivantes : **Réponse secondaire**

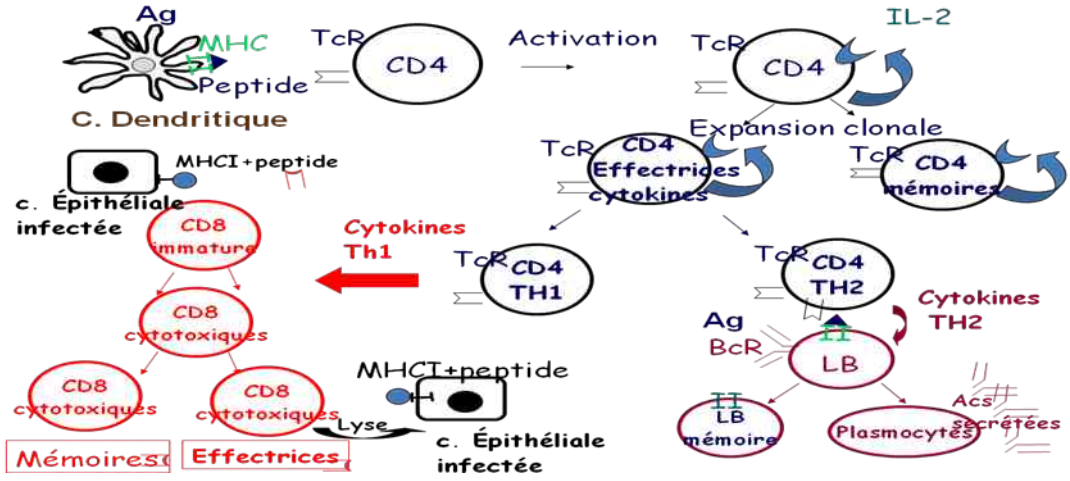
→Réponse rapide (maximum au bout de 4jours), plus intense, plus prolongée et de meilleure affinité.

→Production presque exclusive d'IgG

→Basée sur les cellules mémoires, plus nombreuses et plus réactives que le clone initial.

→A la base des vaccinations (injection d'un pathogène ou extrait de pathogène inoffensif pour le sujet une première fois, puis une seconde fois). Il se passe la même chose avec les lymphocytes T cytotoxiques.

H/ Schéma général de l'Immunité adaptative.



-La cellule dendritique mature présente à sa surface, un dérivé peptidique antigénique lié à une MHC 2.

-Elle le présente à des lymphocytes T CD4, activés par des signaux de costimulation, qui subissent une expansion clonale sous l'influence de cytokine.

-Certains vont donner des cellules T CD4 effectrices productrices de cytokines, d'autres, des CD4 mémoires.

-les cellules CD4 effectrices vont aider à la différenciation des lymphocytes B et T CD8 :

→ Les lymphocytes CD4 TH2 *(le nom n'est pas à connaitre, il faut juste savoir qu'ils produisent certaines cytokines)* entrent en contact avec le lymphocyte B, et permettent son activation avec production de plasmocytes (producteur d'anticorps) et de lymphocytes B mémoire.

→Les lymphocytes CD4 TH1 *(comme plus haut)*, permettent la maturation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques

-Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques reconnaissent les peptides antigéniques liés à MHC 1 des cellules épithéliales infectées et les détruisent.

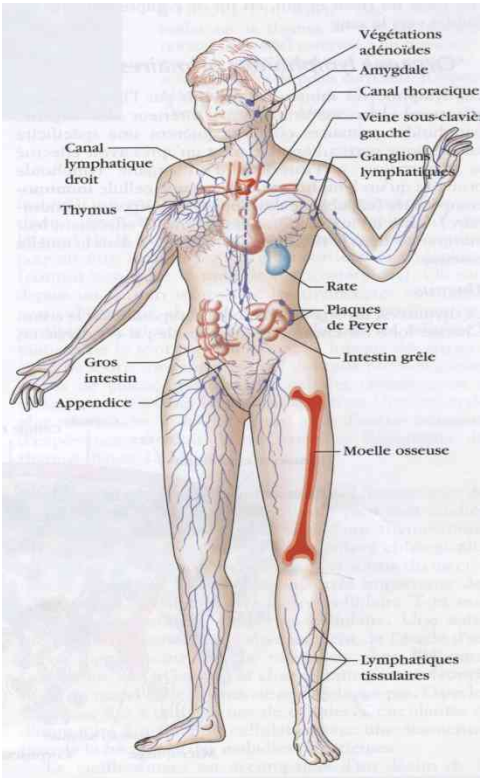
-Il y a également production de lymphocytes T CD8 cytotoxiques mémoires.

Le système est régulé par des cytokines. D'autre part il existe un équilibre et des régulations entre les lymphocytes B et les la production d'anticorps et entre les lymphocytes T CD8 et l'élimination de cellules épithéliales infectées.

III Localisation des réponses immunitaires

Les réponses immunitaires innées sont principalement dans les tissues.

Les réponses immunitaires adaptatives sont disséminées dans les organes lymphoïdes.



Système lymphoïde chez l'homme.

Tout les organes possèdent des vaisseaux lymphatiques qui partent des tissus, et alimentent des ganglions lymphatiques. Tout les lymphatiques se collectent dans le canal thoracique qui se jettent dans la veine subclavière gauche. Cela permet donc de mettre en contact le système lymphatique avec la circulation artério-veineuse et de disséminer dans l'organisme tout ce qui est passé par ce système.

Le thymus se situe dans le médiastin antérieur et la moelle osseuse à l'intérieur des os plats et des os longs.

A/ Organes centraux de différenciation

Histologie du Thymus et différenciation des cellules T dans le Thymus.

Les précurseurs des lymphoïdes entrent par des vaisseaux, dans la corticale du thymus, et en contact avec des cellules nourricières, s'y multiplient très vite. C'est à ce niveau que se réalisent :

• les réarrangements génétiques qui font que les récepteurs seront spécifiques d'un antigène

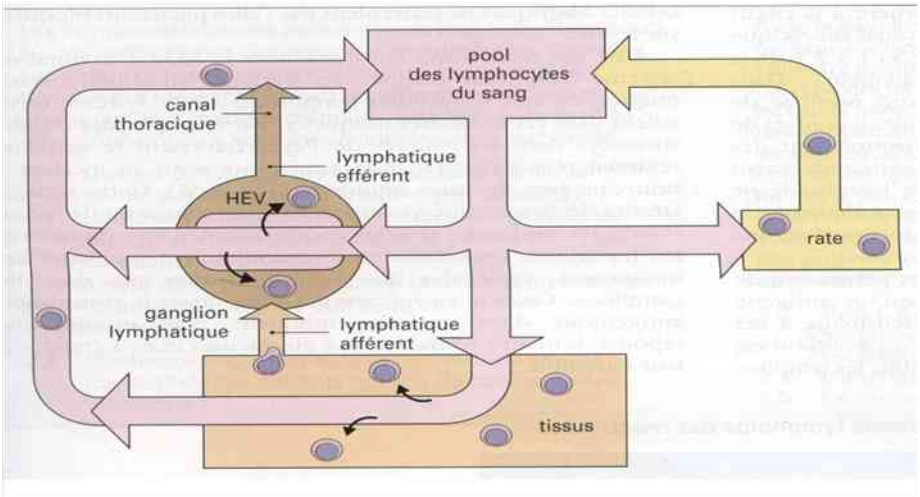
•les sélections négatives (élimination des lymphocytes ont trop d'affinité avec les antigènes du soi→ phénomène de tolérance)

•les sélections positives (conservation des lymphocytes qui ont une affinité moyenne pour les antigènes du soi)

• différenciation des lymphocytes CD4 et CD8

Dans la médullaire du thymus, on retrouve les lymphocytes CD4 et CD8, où ils passent dans les vaisseaux pour rejoindre les organes lymphoïdes périphériques.

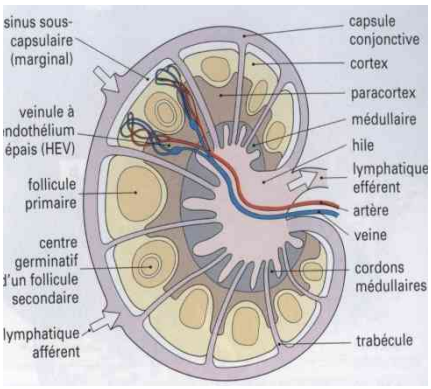
B/ Trafic lymphocytaires

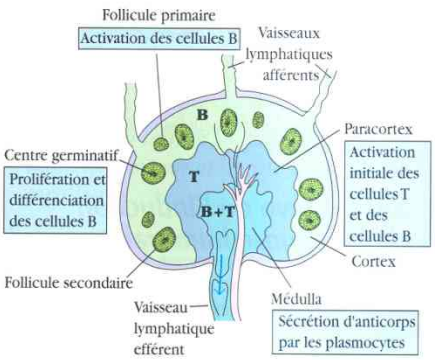


Un antigène porté par une cellule dendritique va stimuler des lymphocytes dans un ganglion lymphatique. Il va falloir 4 à 5 jours pour que les lymphocytes se multiplient, donnent des plasmocytes et des lymphocytes mémoires. Ces derniers vont sortir du ganglion et rejoindre la circulation générale par le biais du canal thoracique, et se répartirent dans l'organisme.

La défense immunitaire s'effectue donc à distance du lieu d'origine de l'antigène. Par exemple, en cas de plaie du doigt avec infection par un staphylocoque, il y aura une inflammation locale, puis les cellules mémoires se répartissent dans tout l'organisme. Si l'on rencontre le même antigène au niveau du pied, il sera éliminé très rapidement grâce aux cellules mémoires.

C/ Structure schématique d'un ganglion lymphatique





Il y a des zones où se rassemblent les lymphocytes B, et d'autres zones où se rassemblent les lymphocytes T. Quand les lymphocytes B seront activés, il y aura une zone plus claire appelé centre germinatif et une médullaire dans laquelle vont passer les cellules mémoires (qui se répartissent dans tout l'organisme) et les plasmocytes (qui logent dans la moelle osseuse où ils produiront des Ig)

D/ Système immunitaire muqueux

MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Représente 50% du tissu lymphoïde. Concerne non seulement les organes individualisés mais également tout les lymphocytes situés sous les muqueuses intervenant dans la défense de l'organisme.

IV Immunité anti-infectieuse

A) Bactéries à multiplication extracellulaire (n'ont pas besoin de parasiter une cellule pour vivre)

Elles sont détruites par :

- Les anticorps (issues des lymphocytes B et des plasmocytes) par :

  →Neutralisation des toxines bactériennes

  →Inhibition de l'adhérence des bactéries aux épithéliums

  →Opsonisation

- Système du complément

  →Voie classique (Antigène/Anticorps)

→Voie alterne

- Polynucléaire neutrophiles

B) Bactéries à multiplication intracellulaire et virus

Elles sont détruites par :

- Cellules T CD4 et CD8 cytotoxiques
- Macrophages
- NK

Les Antigènes

Plan :

I/ Définitions

II/ Bases Moléculaires de l'antigénicité

A- Structures reconnues

a) Epitope ou déterminant antigénique
b) Importance de la configuration spatiale du nuage électronique de l'épitope dans la reconnaissance de l'anticorps
c) Importance de la configuration spatiale de la molécule portant l'épitope
d) Localisation des épitopes au sein de la molécule

B- Conditions de l'Immunogénicité

a) Reconnu comme différent du Soi

b) Origine de l'antigène par rapport au receveur

c) La nature de l'antigène influe sur son immunogénicité

d) Taille et complexité de la molécule

e) Métabolisme

f) Voie d'introduction : orale ≠parentérale

g) Concentration

h) Injection simultanée d'autres substances ex : adjuvants

i) Nature génétique du receveur et notamment de ses molécules d'Histocompatibilité

III Réactions croisées.

I Définitions

-**Antigène (Ag)** : Toute substance naturelle ou synthétique reconnue de manière spécifique par une molécule de reconnaissance du système immunitaire (anticorps ou récepteur cellulaire)

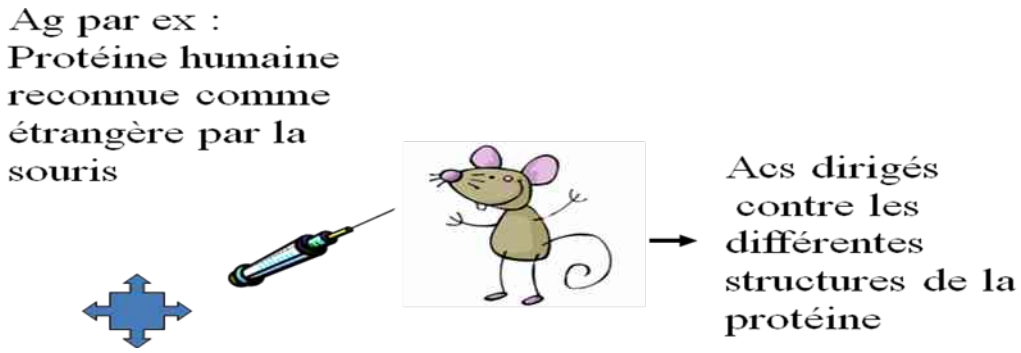
-Immunogénicité : concerne la capacité de déclencher une réaction immunitaire. Un antigène est immunogène lorsqu'injecté seul à un animal, il entraine une réponse immunitaire.

Par exemple, si on injecte à une souris, un déterminant antigénique (l'haptène) associé à une grosse molécule appelé porteur, celle-ci va produire des anticorps anti haptène et contre des molécules présentes sur le porteur.

-Haptène : antigène qui réagit avec une molécule de reconnaissance du système immunitaire (Anticorps par exemple) mais ne peut déclencher lui-même la synthèse de cet Anticorps.

II Bases Moléculaires de l'antigénicité

A- Structures reconnues

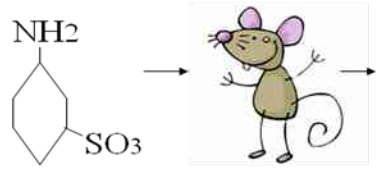


a) **Epitope ou déterminant antigénique** :

C'est la plus petite structure chimique qui entre en contact avec le paratope (*surface complémentaire)* **de la molécule de reconnaissance du système immunitaire.**

b) **Importance de la configuration spatiale du nuage électronique de l'épitope dans la reconnaissance par l'anticorps.**

Utilisation d'un haptène synthétique:
Aminobenzène sulfonate substitué en ortho, méta ou para

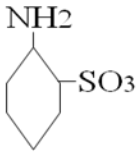


méta

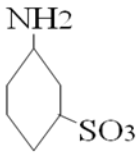
Ac anti haptène substitué en méta de forte affinité

Affinité comparée de cet Ac vis à vis des haptènes substitué différemment

ortho



méta



para

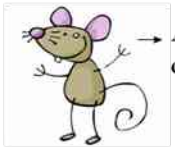
Affinité: ++ +++ +/-

c) Importance de la configuration spatiale de la molécule portant l'épitope

Ex: lysosyme

Pont disulfure

Molécule native avec boucle maintenue par pont disulfure



Ac d'affinité +++ dirigé contre la boucle

Affinité testée contre :
La boucle isolée: + la boucle réduite: 0

Ici, l'anticorps ne reconnait pas la structure tertiaire *(le pont disulfure a été détruit)* de l'épitope même si la séquence primaire n'a pas varié. Importance de la configuration spatiale +++

→ Epitope conformationnel ou discontinu : Formé d'aa éloigné dans la structure primaire mais proche dans la structure tertiaire

→ Epitope séquentiel (linéaire, continu) liés à la structure primaire.

d) Localisation des épitopes au sein de la molécule

Ex : Les anticorps reconnaissent des épitopes le plus souvent situés à la surface de la molécule d'antigénicité alors que le récepteur T reconnait des peptides dérivés de l'antigène transformé

e) Taille des épitopes

- Anticorps reconnait 10 à 20 aa d'une protéine, 5 à 6 sucres d'un polysaccharide.
- Récepteur T reconnait un peptide dépendant de la présentation par les molécules d'histocompatibilité de classe I ou II.

B- Conditions de l'immunogénicité

Très étudiées, car pour créer de nouvelles vaccinations, il faut être capable d'injecter quelque chose de non toxique et qui déclenche une réponse immunitaire protectrice.

a) **Reconnu comme différent du Soi**

b) **Origine de l'antigène par rapport au receveur**

-Un immunogène peut être synthétique ou naturel

-Parmi les antigènes naturels provenant d'organismes vivants on distingue selon les différences génétiques entre l'antigène et le receveur : *(à connaitre)*

- **Xénoantigène** : Antigène déclenchant une réaction immunitaire chez un individu d'espèce différente de celle dont il est issu.

- **Alloantigène** : Antigène déclenchant une réponse immunitaire chez un individu de même espèce mais génétiquement différent. *(Par exemple, les alloantigènes de groupes sanguins, ou les groupes HLA)*

- **Autoantigène** : Antigène du soi déclenchant une réponse immunitaire contre lui-même (rupture de tolérance).

c) La nature de l'antigène influe sur son immunogénicité

Une protéine est plus immunogène qu'un polysaccharide, lui-même plus immunogène qu'un acide nucléique.

d) **Taille et complexité de la molécule**

- **Pour être immunogène une molécule doit posséder au moins 2 déterminants antigéniques différents (≠ haptène =1épitope).**

- **Une certaine diversité de structure est nécessaire.**
- **Une grosse molécule est plus immunogène qu'une petite.**

e) **Métabolisme**

- **Une petite molécule de type haptène peut se fixer sur une molécule jouant le rôle de porteur et devenir immunogène (possible avec certains médicaments)**
- **Une substance introduite** ***(ex : un médicament)*** **dans un organisme peut être dégradée et perdre son immunogénicité.**

f) Voie d'introduction : orale ≠parentérale

g) Concentration

h) Injection simultanée d'autres substances –ex : adjuvants

i) **Nature génétique du receveur et notamment de ses molécules d'histocompatibilité**

Suivant la nature génétique du receveur (HLA), certains vont être bon répondeur à un antigène et d'autre de mauvais répondeur.

III Réactions croisées

Importantes dans les accidents thérapeutiques.

1) Si deux antigènes A et B ont un épitope commun par ex 1, l'anticorps réagira contre les molécules A et B

2) Des épitopes voisins sur le plan de la structure reconnaissent le même anticorps mais avec une affinité différente

   L'anticorps anti-1 réagira aussi avec l'épitope 2 mais avec une affinité différente.

Pour ceux qui n'étaient pas présent en cours et qui souhaiteraient approfondir l'étude de cette merveilleuse matière qu'est l'immunologie (…), la prof a recommandé un bouquin :

-Immunologie : De la biologie à la clinique de Jean François Bach et Lucienne Chatenoud, 4ème édition, Médecine Sciences-Flammarion.

Voilà, les préliminaires sont finis, on peut passer à la dédicace :

Un ptit coucou :

- à tout les doublants p2 (enfin, ceux qui vont lire cette ronéo), en particulier Marie-Aude, Lorraine et Dora (merci pour les diapos).

-à mes compagnons de stage : Alexandra, Clémence et Laure

-et enfin, au D1 que j'ai lâchement abandonné : Nath, Iryna, Emilie, Alicia, Clément, Mathilde et Ulrich.