

Rappels immunologie

La réponse innée :

Elle comprend :

- **Les barrières anatomiques** (peau et muqueuse)
- **Des cellules phagocytaires** : les phagocytes (macrophage et polynucléaires neutrophiles qui reconnaissent les microOrga via des récepteurs Toll-Like) qui vont sécréter des cytokines (= interleukine ou lymphokines) qui vont initier la réponse inflammatoire et la réponse spécifique.
- **Système du complément** : ensemble de protéines sériques qui vont participer à la réaction inflammatoire locale.

La réponse acquise :

Elle est **spécifique** de l'agent qui l'a induite.

Toute substance capable d'être reconnue par le SI est appelée antigène.

On a reconnaissance de l'antigène, sélection clonale de lymphocytes et prolifération clonale de ceux ci.

Rappel : notion de superfamille des Immunoglobulines

Ig = Immunoglobuline = molécule elle même

Ac = fonction de l'immunoglobuline



C'est la même chose.

Rappels : les récepteurs de l'antigène :

- LT = TCR
- LB = BCR

Concentrations sériques des Immunoglobulines :

- IgG = 13g/l
- IgA = 2g/l
- IgM = 1,5 g/l
- IgD = 40mg/l
- IgE = 0,03 mg/l

Structure de l'IgG :

- PM = 150 000
- Chaîne légère (L) = 25 000 (deux domaines : 1 variable (NH2 Terminale) et 1 constant)
- Chaîne lourde (L) = 50 000 (4 domaines : 3 constants et 1 variable (NH2 terminal))

Etude avec la papaïne pour cliver l'IgG on a :

- 2 Fab : Fragment Antigène Binding (qui lie l'Ag)
- 1 Fc : Fragment cristallisable

Site de liaison à l'antigène = paratope

Site reconnu SUR l'antigène = épitope

- ⇒ le paratope de l'anticorps « reconnaît » l'épitope de l'antigène.
- ⇒ Un antigène peut avoir plusieurs épitope on aura donc une réponse polyclonale pour tous les reconnaitres.

On a différents isotypes d'Immunoglobulines :

Exemple pour l'IgG : on a 5 classes d'IgG

Ces différences se caractérisent par des nuances de structures au niveau des chaînes lourdes.

Chaînes lourdes des différentes Immunoglobulines :

- IgG => γ (on aura γ_1 , γ_2 , ... γ_4 qui correspondront aux IgG1, IgG2....IgG5)
- IgM => μ
- IgA => α
- IgD => δ
- IgE => ξ

Chaînes légères des Immunoglobulines :

- Elles présentent deux classes : κ et λ

Nature des liaisons mise en jeu :

Liaisons réversibles

On aura :

- ⇒ des forces électrostatiques,
- ⇒ des liaisons hydrogènes,
- ⇒ des forces de VdW
- ⇒ et des liaisons hydrophobes.

Ces liaisons pourront être cassées facilement par :

- ⇒ Détergents
- ⇒ Des concentrations salines fortes
- ⇒ Des variations de pH

Affinité = somme des forces de liaison d'un Ac avec un Ag monovalent

Avidité = somme des forces de liaison d'un Ac avec un Ag multivalent.

Adaptation au polymorphisme :

Par recombinaison somatique :

- Chez l'homme c'est le chromosome 14 qui code pour les régions variables des chaînes lourdes.

Segments de gènes concernés :

- Chaînes légères : segments de gènes V et J
- Chaînes lourdes : segments de gènes V, D et J.

Note : hypermutation somatique : se produit au niveau des organes lymphoïdes secondaires (mutation au niveau des segments de gènes qui codent pour les régions variables des Ig.

Isotype = variations entre espèces (support = variation entre les chaînes légères (ex κ 1, κ 2 etc... et les chaînes lourdes)

Allotype = variation au sein d'une espèce (support = variation allélique des chaînes légères et lourdes)

Idiotype = variation au sein d'un individu (support = extrême diversité des domaines variables).

Opsonine = protéine qui a la propriété de se lier à la surface d'un microOrga et d'être reconnue par les récepteurs à la surface des phagocytes.

Les lymphocytes T :

Moelle osseuse => LB (produisent des Ac)

Thymus => LT (CD8 = cytotoxiques et CD4 = auxiliaires, CD4 TH1 = LT inflammatoires et CD4 TH2 = LT auxiliaires, ils participent à l'activation des LB.)

Au niveau du Thymus (OL primaire) les LT sont matures mais naïfs.

Au niveau des ganglions (OL secondaire) on a rencontre avec l'Ag et les LT deviennent des LT effecteurs.

Note :

- les TH1 sécrètent plutôt des IgE
- Les TH2 sécrètent plutôt des IgG

Les lymphocytes B :

Note : interaction précurseur LB avec cellule stromale via VLA-4 (sur pré-LB) et VCAM-1 sur (Cellule stromale).

Note : Lymphokine = molécule produite par un Lymphocyte à destination d'une cellule du SI.

Cytokine = molécule produite par une cellule et qui va modifier le comportement d'un autre type cellulaire.

Note : la production de LB est constante (pas pour LT) mais leur nombre est aussi constant : ils sont donc stockés dans des follicules avec des cellules dendritiques.

Note : il existe une sous population de LB (les LB CD5) qui se localisent au niveau des cavités (péritonéales et pleurales).

Après stimulation des LB se transforment en plasmocytes sécréteurs d'Ac.

Récepteur des Lymphocytes T :

Protéine invariante associée au TCR = CD3

Les Lymphocytes T acquièrent leur récepteur à l'Ag (TCR) + tolérance au soi dans le thymus (organe lymphoïde primaire et lieu de formation des LT).

Le TCR reconnaît les peptides qui sont associés à 1 molécule du CMH.

- ⇒ La région CDR3 est le siège de la diversité : elle va reconnaître le peptide.
- ⇒ Les régions CDR1 et CDR2 vont reconnaître la molécule de CMH.

1 Lymphocyte T donné exprimera un seul type de TCR.

- Les LTCD8 ne vont reconnaître que les molécules de CMH 1
- Les LTCD4 ne vont reconnaître que les molécules de CMH 2

Note : les superantigènes : ils vont créer un pontage entre une des chaîne du CMH2 et le TCR et vont stimuler un grand nombre de LT.

Exemple : entérotoxine staphylococciques et toxines produites par des mycoplasmes et certains virus.

Cellules de présentation de l'antigène

Toutes les cellules sont capables de présenter un Ag mais seules certaines sont des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles : elles ont en plus la capacité de transformer les LT naïfs en LT effecteurs.

- Pour cela elles expriment les CMH 1 et CMH 2.

Se sont les cellules dendritiques, macrophagiques, et les lymphocytes B.

Elles se localisent principalement dans les OL périphériques.

Les macrophages et les LB sont des CPAg inductibles.

Les macrophages sécrètent de nombreuses cytokines : TNF alpha, IL 1, IL 6...

Les cellules dendritiques disposent de l'activité co stimulatrice la plus importante.

Les antigènes :

Seules les Ag présentant une composante protéique vont pouvoir entraîner une Réponse immunitaire achevée.

Organes lymphoïdes secondaires périphériques :

- Si l'Ag se trouve au niveau tissulaire => arrive aux ganglions.
- Si l'Ag se trouve au niveau de la voie sanguine => arrive à la rate.
- Si l'Ag se trouve dans la muqueuse intestinale ou app respi => arrive aux tissus lymphatiques associés aux muqueuses (MALT et BALT).

La rate :

Elle est uniquement branchée à la circulation sanguine.

Elle est composée de deux parties :

- Pulpe rouge : avec filtration et élimination des vieux globules rouges.
- Pulpe blanche : c'est l'essentiel du tissu lymphoïde.

Note : la totalité du sang est filtrée en 5min.

Ganglion lymphatique :

Si l'antigène est au niveau cutané il est pris en charge par la lymphe pour se retrouver dans les ganglions.

Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses :

- GALT : amygdales palatines, appendice, plaques de Peyer.
- BALT : agrégat de lymphocytes similaire aux plaques de Peyer.

Initiation de la réponse immunitaire spécifique :

La stimulation du LT naïf se fait par production d'IL2 qui va avoir une action autocrine.

Production des cytokines en fonction du type de LTCD4 :

LTCD4 TH1 (inflammatoire) :

- ⇒ IL3
- ⇒ GM-CSF
- ⇒ IL2
- ⇒ IFN γ
- ⇒ TNF β
- ⇒ TNF α



LTCD4 TH2 (auxiliaire) :

- ⇒ IL 3
- ⇒ GM-CSF
- ⇒ IL4
- ⇒ IL5
- ⇒ IL6
- ⇒ IL10



Orientation vers TH1 ou TH2 selon les cytokines produites :

- ⇒ IL2 et IFN γ => TH1
- ⇒ IL4 et IL10 => TH2

Mais aussi en fonction de la densité avec laquelle le peptide est présenté :

- ⇒ Forte densité = TH1 donc plutôt inflammatoire
- ⇒ Faible densité = TH2

Activation des LTCD8 via les cellules dendritiques et les LTCD4 via IL2.

La réponse humorale :

L'activation des LB en cellules productrices d'Ac (plasmocytes) et en LB mémoires nécessite la participation de LTCD4 effecteurs.

Les Ag qui nécessitent des LTCD4 pour que les LB produisent des Ac = Ag thymodépendants

Les Ag Thymoindépendants peuvent stimuler les LB sans l'aide des LT auxiliaires. Il n'y a donc pas de commutation isotypique, se sera donc surtout des IgM. On aura pas de mémoire.

Exemple :

- Ag TI-1 : lipopolysaccharide bactérien

- Ag TI-2 : polysaccharide de capsule.

Les anticorps :

Propriétés dépendantes de la liaison avec l'antigène :

Activation de la 1^{ère} fraction du complément : le C1q.

Fixation d'immuns complexes : une IgG monomérique a peu d'affinité, un complexe d'IgG a une forte affinité.

Liaison d'un Ag sur des IgE fixés sur des basophiles ou des mastocytes : dégranulation (d'histamine) = point de départ d'une réponse inflammatoire locale.

Fonctions des Ac liées au site de reconnaissance :

Neutralisation de toxine bactériennes : la liaison des Ac à la toxine va empêcher celle-ci de se lier aux récepteurs des cellules cibles : elle sera neutralisée.

Neutralisation des virus : Si des Ac se lient au virus, celui-ci ne pourra plus adhérer à la cellule et pénétrer dans celle-ci : il sera neutralisé.

Neutralisation des bactéries : idem que pour les virus, les Ac vont empêcher la liaison de celle-ci : ils la neutralisent.

Le système du complément :

2 voies d'activation du complément :

(mettre le schéma)

Activation de la voie classique :

- Elle se fait par les IgM et les IgG.
- Mettre schéma et chercher plus d'infos

Activation de la voie alterne :

- Elle ne nécessite pas d'intervention de d'Ac
- Mettre schéma et chercher des infos.

Formation du complexe d'attaque :

Régulation :

DAF : facteur qui accélère la dissociation (Decay Accelerating Factor)

- ⇒ Déplace C2a de la C3 convertase (C4b2a)
- ⇒ Déplace Bb de C3bBb

MCP : protéine cofacteur membranaire et favorise la dégradation de C3b et C4b par le facteur I.

- ⇒ Déplace C2a, se lie à C4b
- ⇒ Déplace Bb se lie à C3b

CD59 : protectine

Empêche la formation du complexe d'attaque membranaire en empêchant la liaison de C9 après s'être lié au C5b et C6, C7, C8, C9.

Roles biologiques du complément :

Oponisation : même rôle que les Ac : C3b et C3bi vont se fixer aux bactéries et permettre la liaison des macrophages via les récepteurs CR3 et CR1 présent sur les macrophages.

C3b et C3bi sont des opsonines.

Initiation de la réponse inflammatoire :

- C3a, C4a, C5a sont des anaphylatoxines elles vont permettre d'augmenter la perméabilité vasculaire.
- C5a possède un récepteur sur les PNN et les monocytes
- Et va favoriser leur migration dans les tissus et renforcer la phagocytose.

Les mastocytes ont des récepteurs pour C5a et C3a qui vont pouvoir entraîner une réponse inflammatoire locale.

Réactions antigènes / anticorps :

Ag = substance capable de se lier spécifiquement à un Ac

Immunogène = substance qui va entraîner une RI spécifique. Tous les immunogènes sont des Antigènes mais tous les antigènes ne sont pas immunogènes.

Sérum polyclonal = sérum avec des Ac hétérogènes (avec des isotypes, des allotypes et des idiotypes différents).

Ac monoclonal = Ac provenant d'un seul clone de LB stimulé.

Réaction croisée = si deux Ag ont des épitopes communs ou si l'un des Ac spécifique du sérum se lie à plusieurs épitopes.

Exemple : angine à streptococcus pyogènes : Protéine M antigénique sur la paroi bactérienne : les Ac anti M peuvent réagir par réaction croisée avec des protéines du muscle cardiaque ou squelettique : on va avoir un rhumatisme articulaire aigu RAA.

