

INTRODUCTION AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

(F.LEMOINE)

I. INTRODUCTION

Système immunitaire	
Historique	- L'immunologie est née de la vaccination : • De vacca (vache) avec la cowpox et la variole (smallpox). • Jenner, 1776. - Extension du concept à d'autres pathogènes avec les travaux de Pasteur (1860). - Chute de la mortalité par maladies infectieuses au cours du XXème siècle. - Eradication de la variole en 1980.
Rôle	- Distinguer le soi du non-soi. - Reconnaître un contexte de danger : • <i>Non-soi et danger</i> : parasites, micro-organismes, virus ... • <i>Soi modifié et danger</i> : cellules tumorales. • <i>Non-soi sans danger</i> : fœtus. • <i>Soi sans danger</i> : tolérance.
Système immunitaire	- Ensemble de : • Tissus. • Cellules disséminées dans tout l'organisme et circulant dans le sang et la lymphe. • Molécules. - La communication entre les cellules est assurée par : • Contacts directs : de type R/L, on peut parler de synapse immunologique. • À distance par des molécules sécrétées : de type R/L, cytokines (lymphokines, interleukines), chimiokines (attirent d'autres cellules)... • Un code : le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), permet distinguer soi du non-soi. - Permet la réaction coordonnée qu'est la réponse immunitaire.

II. CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Système immunitaire	
Objet	- Cellules immunitaires. - Organes centraux de production de ces cellules : moelle osseuse, thymus (organes lymphoïdes primaires).
Précurseur commun	Diagramme de différenciation des cellules du système immunitaire : Précurseur commun se divise en CSH (Common Hematopoietic Stem) et CSL (Common Lymphoid Stem). CSH mène à Progéniteur myéloïde, qui se différencie en : - Polynucléaires (granulocytes) neutrophile - éosinophile - basophile CSL mène à Lymphocytes, qui se différencient en : - B - T CD4 - T CD8 - Cellules NK Progéniteur myéloïde mène également à Monocyte, qui se différencie en : - Cellule dendritique - Macrophage

Organes lymphoïdes primaires	- Cellules souches hématopoïétiques (CSH) : toutes les cellules immunitaires et sanguines en dérivent. - Les CSH donnent naissance à 2 sous-types de cellules souches : • <u>Les cellules souches myéloïdes (CSM)</u> donnent les cellules du système immunitaire inné : polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles), cellules dendritiques et macrophages. • <u>Les cellules souches lymphoïdes (CSL)</u> : différents types de lymphocytes et cellules NK pour natural killer. - A la sortie des organes lymphoïdes primaires, on parle de lymphocytes T ou B naïfs, car ils n'ont jamais rencontré leur cible, l'antigène. - Maturation des lymphocytes à la sortie de la moelle osseuse ou du thymus, avec acquisition : • De marqueurs spécifiques de la lignée, • De récepteurs spécifiques de l'antigène. • Éducation (sélection).
Fonctions de la moelle osseuse	- La MO assure 3 fonctions : • Maintien d'un contingent de cellules souches et production des cellules hématopoïétiques. • Maturation et différenciation des progénitures B en lymphocytes B matures (BCR, marqueurs) aptes à coloniser les organes lymphoïdes secondaires. • Hébergement des B activés par l'antigène en provenance des organes lymphoïdes secondaires et qui se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, à longue durée de vie.
Fonctions du thymus	- Présent dès la naissance, régresse sans disparaître à l'âge adulte. - <u>Multiplication intense</u> : (plusieurs millions de cellules produites/j) • Des précurseurs CD34+44/ issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplie au niveau du cortex superficiel (cellules doubles négatives). - <u>Maturation et différenciation des LT</u>, avec acquisition : • Le récepteur à l'antigène TcR (réarrangement des gènes du TcR). • Les marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8). - <u>Sélection des lymphocytes</u> : • Double : ► Positive : survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH. ► Négative : destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi (auto-réactifs). • Permet la tolérance au soi.

III. MOLÉCULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Molécules du système immunitaire	
Cytokines/chimiokines	- Molécules solubles de communication entre cellules.
Cytokines	- Petites glycoprotéines sécrétées constitutivement ou <i>de novo</i> lors d'une activation cellulaire. - Agissent à faible concentration sur un récepteur spécifique. - Localement ou à distance, autocrine ou paracrine. ➔ Rôle dans la modulation des réponses immunes (lymphokines). ➔ Rôle dans l'hématopoïèse.
Chimiokines	- Petites glycoprotéines principalement sécrétées en réponse à des facteurs pro-inflammatoires. - Agissent sous forme de gradient. ➔ Rôle dans la migration des cellules lors des réponses immunes. ➔ Rôle dans la prolifération cellulaire, angiogénèse et hématopoïèse.

Molécules du CMH	- Molécules de membrane cellulaire différentes d'un sujet à l'autre. • Molécules de classe I (A, B, C), Molécules de classe II (DP, DR, DQ). • Polymorphiques : A (144 allèles possibles), B (286), C (80). • 2 haplotypes (1 bloc ABC sur chaque K) exprimés de façon co-dominante. - Présentation aux LT des Ag sous forme de peptides. • CMH classe II : ▸ cellules présentatrices (cellules dendritiques, monocytes macrophages, lymphocytes B) ▸ présentent les pathogènes extra-cellulaires aux lymphocytes CD4. • CMH classe I : ▸ toutes les cellules nucléées, ▸ présentent les pathogènes intra-cellulaires (chez cellule qui se dégrade ou cellule infectée par virus) aux CD8.
-------------------------	---

IV. RÉPONSES IMMUNES

2 grands types de réponses immunes												
Immunité innée ou naturelle	- Production dans la moelle osseuse. - Phagocytes : monocytes/macrophages/PNn. - Lymphocytes NK (qui ne sont pas des vrais lymphocytes à proprement dit car pas de récepteurs spécifiques d'antigène). - Cellules dendritiques, comme les cellules de Langerhans.											
Immunité spécifique ou adaptative	- Production dans la moelle osseuse. - Maturation centre dans la MO ou dans le thymus. - Lymphocytes T CD4+ et CD8+. • Récepteur spécifique d'antigène / CMH. • CD4 : régulation des réponses immunes. • CD8 : cytotoxicité des cellules infectées ou anormales. - Lymphocytes B. • Récepteur spécifique d'antigène. • Réponse anticorps à distance. - Mémoire immunitaire.											
Grandes phases de réponse à une infection	Immunité Innée précoce (0 - 4hrs) <table><tr><td>Infection</td><td>Effecteurs préformés (cellules et molécules)</td><td>Élimination agent infectieux</td></tr></table>	Infection	Effecteurs préformés (cellules et molécules)	Élimination agent infectieux								
	Infection	Effecteurs préformés (cellules et molécules)	Élimination agent infectieux									
	Immunité Innée Induite (4 - 96hrs) <table><tr><td>Infection</td><td>Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles</td><td>Élimination agent infectieux</td></tr></table>	Infection	Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles	Élimination agent infectieux								
Infection	Recrutement/activation cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles	Élimination agent infectieux										
Immunité Adaptative (> 96hrs) <table><tr><td>Infection</td><td>Transport ag OLS</td><td>Reco par LT/LB naifs</td><td>Expansion clonale</td><td>Différenciation En cellules effectrices</td><td>Élimination agent infectieux</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Différenciation en cellules mémoires</td><td>Élimination agent infectieux</td></tr></table>	Infection	Transport ag OLS	Reco par LT/LB naifs	Expansion clonale	Différenciation En cellules effectrices	Élimination agent infectieux					Différenciation en cellules mémoires	Élimination agent infectieux
Infection	Transport ag OLS	Reco par LT/LB naifs	Expansion clonale	Différenciation En cellules effectrices	Élimination agent infectieux							
				Différenciation en cellules mémoires	Élimination agent infectieux							

Immunité innée / immunité adaptative	Immunité innée - Commune à plusieurs agents « agresseurs ». - Tissus +++, peau, muqueuses... - Action immédiate, pas de différenciation. - Pas de mémoire immunitaire. Immunité adaptative - Spécifique de l'agent « agresseur ». - Action dirigée de certains lymphocytes, OLS. - Action retardée car nécessité de différenciation. - Mémoire immunitaire. Coopérations inter- et intra-systèmes.
---	--

Réponse immune innée	
Caractéristiques	- Première ligne de défense. - Barrières anatomique, physiologique, phagocytaire, inflammatoire. - En l'absence de réponse immunitaire les cellules de l'immunité innée sont dans les tissus. - Mise en jeu rapide, pas de maturation => immédiatement recrutables ++ - Pas de mémoire mise en place au décours.
Récepteurs	- Récepteurs pour reconnaître des structures associées aux pathogènes : • les PRR (Pattern Recognition Receptor). • Qui reconnaissent les PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern). - Récepteurs codés dans la lignée germinale, diversité limitée, distribution identique sur un type cellulaire. - Reconnaissance de signaux de danger : distinction globale soi/non-soi, quand par exemple on a, en plus des bactéries, des ruptures de membranes donc cellules à dégrader. - Les cellules NK : • ne possèdent pas de PRR, ne reconnaissent donc pas les PAMP. • ne reconnaissent pas les signaux de danger. • mais sont capables de voir si une cellule a le même CMH qu'elle ou non. • si pas le même CMH, signal d'activation et destruction de la cellule anormale.
Mécanismes	- Mécanismes humoraux : • Compléments. • Médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation). - Cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF-α. - Mécanismes cellulaires : • Phagocytose. • Activités microbicides. • Cytotoxicité.

Réponse immune adaptative	
Caractéristiques	- Apparue il y a seulement 450 millions d'années, ne concerne que les vertébrés gnathostomes (mâchoires). - Immunité cellulaire T, immunité humorale B. - Reconnaissance spécifique d'antigènes. - En l'absence de réponse immunitaire, les cellules de l'immunité adaptative sont dans les tissus et organes lymphoïdes secondaires (circulation). - Mise en jeu lente, nécessité d'une maturation périphérique. - Création d'une mémoire immunitaire.
Récepteurs	- Récepteurs pour reconnaître spécifiquement des épitopes. - Récepteur spécifique d'antigène (non-soi) : • BCR (Ig de surface) reconnaît l'antigène entier. • et TCR, reconnaît des peptides d'antigène qui lui sont présentés par les CPA. • Créés par recombinaison, diversité importante. - Notion de clone : 1 antigène ↔ 1 lymphocyte.
Illustration	
Réponses humorale et cytotoxique	Réponse humorale : production d'anticorps Réponse cellulaire : régulation ou cytotoxicité

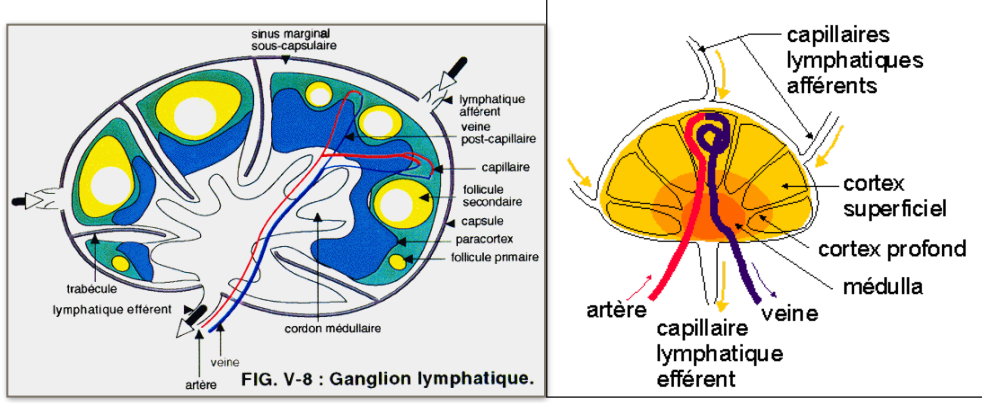
Réponse immunitaires primaires et secondaires	
Réponse primaire	- Se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires. - Est le résultat de la rencontre d'un lymphocyte naïf et de son antigène.
Réponse secondaire	- Se produit lors d'expositions ultérieures au même antigène. - Résulte de l'activation des lymphocytes mémoires T ou B à longue durée de vie, induits lors de la réponse primaire. - Cette réponse secondaire ou mémoire est plus rapide, plus ample et plus durable.

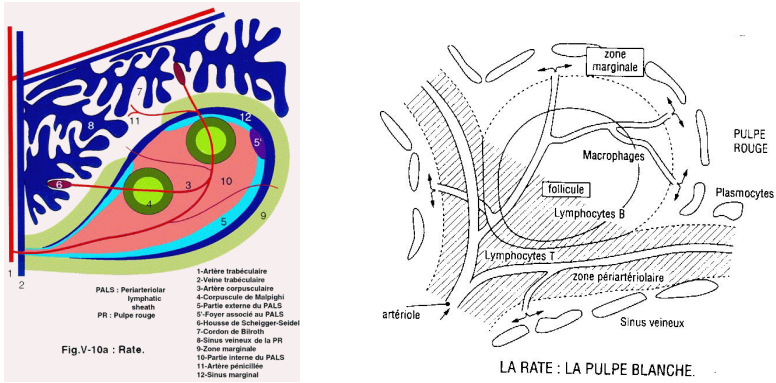
Des réponses coordonnées	
Synthèse	Différencier Soi / Non Soi, Soi modifié Cellules : disséminées tissus, circulantes Communications : contacts ou molécules Limiter la dissémination Barrières et Réaction inflammatoire + Détruire Réponse immune innée Constitutive, action immédiate : min, hs Réponse immune spécifique et adaptative Éducation, coopération cellulaire, reconnaissance spécifique, mémoire: js, sem REGULATIONS +++ Guérison Protection Infections chroniques Maladies AI Cancers
Immunités	- Immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections. - Immunité adaptative : • Permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse. • Éduque le système immunitaire avec la mise en place de lymphocytes B et T mémoires.

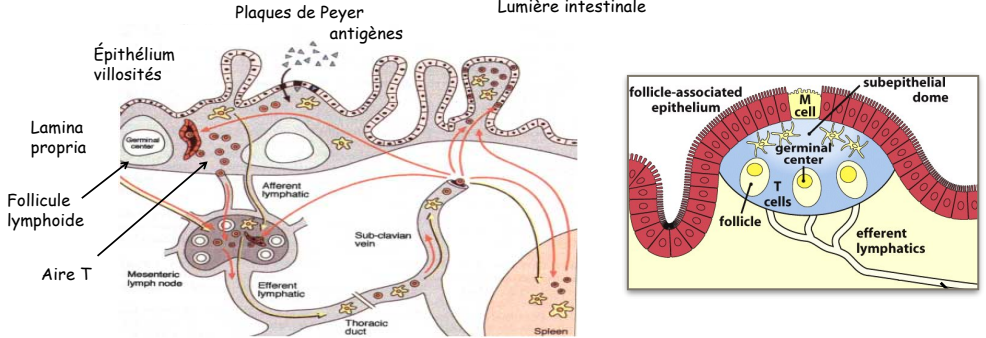
V. ORGANES SECONDAIRES DE LA RÉPONSE IMMUNE : GANGLIONS, RATE, MALT

Organes et tissus lymphoïdes secondaires	
Description	- Dépendent des organes lymphoïdes primaires et des antigènes de l'environnement pour leur développement. • Anneau de Waldeyer (ganglions, amygdales, végétations). • Tissu lymphoïde associé aux bronches. • Ganglions lymphatiques. • Rate. • Ganglions mésentériques. • Plaque de Peyer. • Tissus lymphoïdes uro-génitaux. - Sont reliés entre eux par la circulation lymphatique. - <u>Sauf</u> pour la rate qui est rattachée à la circulation sanguine.

Ganglions lymphatiques (noeuds lymphatiques)	
Ganglions lymphatiques	- Environ 1000 dans tout l'organisme : surveillance de nombreux territoires. - Petit organe réniforme, capsulé, de 1 à 15 mm de diamètre. - Disposés sur le trajet des voies lymphatiques : drainage de la lymphe. - La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens : • Tissus → ganglions → sang via le canal thoracique. - Drainage lymphatique et sanguins : les antigènes peuvent arriver dans le gg par le sang ou la lymphe.

Illustration Zone corticale Zone paracorticale Zone médullaire	 FIG. V-8 : Ganglion lymphatique.
Zones anatomiques	- Corticale : amas ovulaires de lymphocytes B. • Follicule <i>primaire</i> (avant Ag) / follicule <i>secondaire</i> (3 à 5j après Ag). - Paracorticale : aire thymo-dépendante. • Riche en lymphocytes T et en CPA. - Médullaire : zone mixte. • Lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages.

Rate	
Description	- Organe lymphoïde secondaire qui fonctionne comme un filtre sanguin. - Située dans l'hypochondre G, sous le diaphragme et derrière l'estomac (12cm). - Composée de : • Pulpe rouge : réseau de cordons artériels et de sinus veineux. • Pulpe blanche : tissu lymphoïde. - Pas de drainage par la circulation lymphatique.
Illustrations	 Fig.V-10a : Rate. LA RATE : LA PULPE BLANCHE.
Pulpe rouge	- Occupe le plus grand espace (99%), réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires (de Billroth). - Les cordons de Billroth sont situés entre les sinusoides veineux et les autres structures de la rate. • Leurs mailles sont faites de cellules réticulées et contiennent tous les éléments sanguins (réservoir+++). • Elles sont particulièrement riches en macrophages résidents +++. - Filtre à antigènes et destruction des hématies et plaquettes sénescents (phagocytose) (100 à 200 mL sang / min).
Pulpe blanche	- Tissu lymphoïde sous forme de manchons/gaines autour des artérols (PeriArterial Lymphoid Sheath), entourés de la zone marginale (région d'échange et de captation de l'antigène). - Contient des follicules lymphocytaires B - C'est le lieu de la mise en place de la réponse immune.

Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses	
Description	- Assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire...), représente 80% de la masse de tissu lymphoïde. - Comporte du tissu lymphoïde diffus (qui infiltre toutes les muqueuses) et des structures individualisées (plaque de Peyer, appendice, amygdales). - Prépondérance de la réponse humorale IgA sécrétoires +++ capables de traverser les muqueuses et donc d'en assurer leur protection. - Fonction importante dans les réactions immunitaires locales. - Développement tardif. - Système lié à l'environnement et capable de s'adapter en permanence.
Différents systèmes	- <u>Tube digestif</u> : • GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). • Contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme. - <u>Nasopharynx</u> : • NALT (Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue). - <u>Voies aériennes supérieures</u> : • BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue) - <u>Glande mammaire</u> : • Synthétisent les IgA sécrétoires du lait maternel pour la protection du tube digestif du nouveau-né.
GALT	 - Les plaques de Peyer sont des sites de sensibilisation lymphocytaire par les antigènes. - Amas de lymphocytes paraissent blanchâtre dans l'intestin, épithélium spécialisé, sécrétion d'IgA. • Antigène internalisé par la cellule M. • Région du dôme riche en APC / cellule B ~ zone marginale. • Zones T.

VI. CONCLUSION

Immunologie : importance en médecine	
Déficit immunitaire	- Congénitaux : problème quantitatif / qualitatif, touche le système inné ou adaptatif. - Acquis : destruction par un agent pathogène (VIH).
Dysfonctionnement immunitaire	- Accumulation incontrôlée des cellules du SI (ex : syndromes lymphoprolifératifs). - Mécanismes d'achoppement rendant le SI inefficace (ex : agents pathogènes, cellules cancéreuses). - Maladies auto-immunes.
Thérapeutiques immunologiques	- Vaccins, anticorps monoclonaux, immunothérapies.