

Généralités sur le système immunitaire

Introduction :

- * Le SI assure l'intégrité biologique de l'individu, en éliminant les agents qui entraînent sa modification ou sa destruction (agents infectieux, & modifiées ou étrangères).
- * Le SI doit reconnaître le soi, de distinguer le non-soi et de rejeter le soi altéré.
- * Il entre en jeu dès que l'organisme est menacé : mise en jeu de l'immunité innée dès l'entrée du corps étranger (mise en jeu des macrophages et des PN).

Immunité innée (naturelle)	Immunité adaptative (acquise)
<ul style="list-style-type: none">- non spécifique- tjr présente- défense précoce- Indépendante de l'antigène- Pas de temps de latence- N'est pas spécifique à l'Ag- Pas de mémoire immunologique- Mise en jeu des PN et des macrophages	<ul style="list-style-type: none">- spécifique.- se développe après le contact avec le m.- défense tardive mais + efficace.- dépendante de l'antigène.- Temps de latence.- Spécifique à l'Ag.- Mémoire immunologique.- Mise en jeu des LB et des LT↳ <u>Im. humorale</u> : les Ig produits par les LB↳ <u>Im. cellulaire</u> : les LT et le TCR

Organisation du SI :

Organes + Molécules + & + gènes codant de ces éléments.

Organes lymphoïdes :

Organes centraux (primaires)	Organes périphériques (secondaires)
<ul style="list-style-type: none">- Thymus + MO- Différenciation et maturation des LB et des LT<u>Différenciation</u> = & souches → prolifération → sélection → LT et LB fonctionnelles<u>Maturation</u> = LT ds le thymus, LB ds le foie fœtal puis ds la MO.- Apparaissent dès la vie embryonnaire- situés en dehors des zones d'entrée des Ag- Ils n'ont pas besoin de stimulation antigénique pour leur développement.	<ul style="list-style-type: none">- ggl lymphatique + rate + MALT- Hébergement des LB et des LT- Sièges des R^os immunitaires- développement + tardif (que si les OLC sont présents).- Ils se développent après stimulation antigénique- Lieu de rencontre entre les L et les Ag- structure réticulo-endothéliale.

① Organes centraux :

A) Thymus :

- * Ontogénèse : l'ébauche thymique est provenant des 3^{ème} et 4^{ème} poches pharyngées.
- * Structure : * Cortex : principalement des thymocytes + ϕ nourricières.
* Médulla : qlq thymocytes + matures + macrophages.
- * Rôle : Syndrome de Di-George "absence congénitale du thymus"
- * Involution : régression avec l'âge dès la puberté.

B) MO :

- * Organe hématopoïétique (Toutes les lignées sanguines) + ϕ lymphoïdes.
- * Origine de tous les précurseurs des ϕ lymphoïdes et phagocytaires.
- * A ce m, se fait la maturation des LB.

② Organes périphériques :

A) Ggl lymphatiques :

- * Ils couvrent toute la peau et les muqueuses.
- * Structure : Corticale : LB, avant stimulation = LB non activées (follicule primaire).
après ~ = LB activées (follicule secondaire).

Paracorticale : riche en LT et en CPA.

Médullaire : mixte (LB + LT + plasmocyte + macrophage).

- * Follicule secondaire : Croissant dense : L qui se différencient activement
Centre clair : L + ϕ dendritiques
Croissant : L au repos.

B) La rate :

- * Véritable filtre de la circulation sanguine.
- * Pas de drainage lymphatique.
- * Structure : Pulpe rouge : le + grand espace, Destruction des hématies.
Pulpe blanche : autour de l'artère : LT.
manchon : LB organisés en follicules I et II.
zone marginale : mixte (entre la pulpe rouge et blanche).

C) Malt : la partie la + étendue du SI par :

- * La grande surface qu'il couvre
- * Le nbre des L (effecteurs).
- * Il est diffus (GALT, BALT...)
- * Structures individualisées (exp : plaque de Peyer, amygdales, appendice).
- * Le nbre des stimulations antigéniques qu'il subit
- * La quantité d'Ig synthétisée.
- * GALT : rôle anti-infectieux par des moyens spécifiques et non spécifiques, formé de :
→ Compartment inducteur : initiation de la reconnaissance d'Ag et la réponse immunitaire.
→ effecteur : héberge les ϕ immunocompétentes (Lamina).

Les Lymphocytes B

Introduction :

- * représentent de 5 à 20% des L sanguins.
- * assurent l'immunité humorale qui est transférable par le sérum.
- * peuvent produire des Ig.

Morphologie :

- * En MO et ME, pas de \neq entre les LB et les LT.
- * Dans les LB : néoformé, centroblaste, centrocyte, plasmocyte.

Localisation :

- * Très peu nombreux ds le canal thoracique.
- * Ds les organes lymphoïdes centraux et périphériques.

Ontogénèse : "Lymphopoïèse B"

- * A partir de la CSH totipotente au n° de la MO.
- * Elle est irréversible, caractérisée par des stades de maturation et de sélection des LB matures, naïfs non autoréactifs.

CSH $\xrightarrow{\text{maturation}}$ LB mature $\xrightarrow{\text{sélection}}$ \neq types des LB

Indépendante des Ag étrangers
(MO) Circulation

\rightarrow acquisition des BCR et leur
capacitation

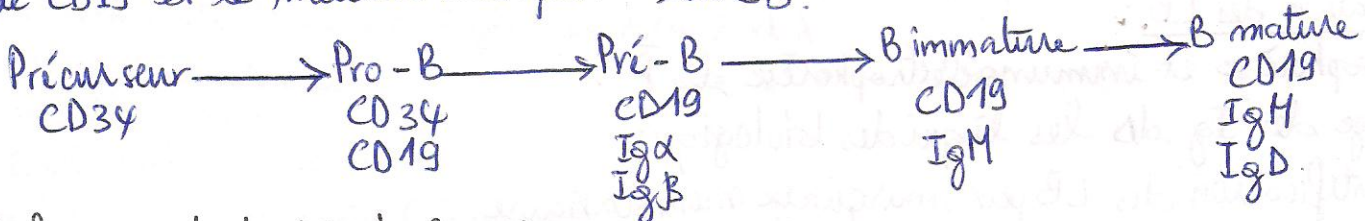
\rightarrow ds le flux
sanguin vers
les OLP

dépendante des Ag étrangers
(Ggl lymphatique).

\rightarrow prolifération et différenciation
en LB_m ou en plasmocyte.

Développement des LB ds la MO :

- * Des étapes successives de réarrangements et d'expression des gènes d'Ig
- * Production d'une LB mature naïve possédant :
 - une seule chaîne lourde et une chaîne légère.
 - IgM et IgD à spécificité unique pour l'Ag.
- * Le développement dépend des \neq de stroma non lymphoïdes.
- * Le microenvironnement comprend des molécules d'adhésion + facteurs de croissance.
- * Le CD19 est le meilleur marqueur des LB.



Développement des LB ds les OLP :

- * Les LB activés prolifèrent et se différencient directement en plasmocytes.
- * $\sim \sim$ migrent vers les follicules I où ils se différencient soit en :
 - \rightarrow plasmocytes sécrétant d'Ac de haute affinité.
 - \rightarrow LB_m pour une réponse secondaire + rapide et + puissante.

Mécanismes de sélection :

1) Sélection positive :

- * Concerne les LB non auto-réactifs.
- * Se fait au \bar{m} des OLP.
- * Les LB ayant IgM^+ / IgD^+ , gagnent en majorité la râte.
- * La $1/2$ vie des LB est de 3jrs, seuls les LB activés par Ag qui restent vivants.

2) Sélection négative :

- * Concerne les LB auto-réactifs (apoptose + phagocytose).
- * Se fait au \bar{m} de la MO.

Marqueurs des LB :

1) BCR : élément majeur de la lignée B formé de :

- une molécule d'Ig
- des chaînes α (CD79a) et β (CD79b)

2) CD : P membranaires de différenciation.

CD19, 20, 21, 23, 40

3) Molécules d'adhésion :

LFA-1, LFA-3, VLA-1

4) Autres :

Molécules d'HLA-II, CD-25.

Activation des LB :

- * L'Ag fait rapprocher deux BCR \Rightarrow transduction du signal intracellulaire.
- * Les IL sécrétés par les LTh, activent les LB.

La réponse humorale :

1) Réponse primaire :

au 1^{er} contact, production des IgM | production des IgM et après des IgG.

2) Réponse secondaire :

- * plus rapide, avec une grande quantité d'IgG et peu d'IgM.
- * IgG de grande affinité pour l'Ag.
- * s'effectue grâce aux LBm.

Exploration des LB :

- * Electrophorèse et immunoelectrophorèse des P.
- * Dosage des Ig des liquides biologiques.
- * Quantification des LB par marquage membranaire.
- * Tests fonctionnels des LB (mise en évidence d'un défaut interne du métabolisme des LB).

Les immunoglobulines

Introduction :

- * Appartiennent à la famille des globulines solubles.
- * Présentes ds les sérums et les liquides biologiques des vertébrés.
- * Produites par les LB et les plasmocytes et ont présentes à leur surface.
- * Ce sont des récepteurs spécifiques pour l'Ag = immunité humorale spécifique.
- * Il y a synthèse de + de 10^8 variétés d'ac. en cas de stimulation Ag.
- * Il y a 5 classes des Ig, grâce aux ≠ méthodes d'exploration protéique (déterminant Ag)

Structure :

Structure de base :

- * Structure de base symétrique en Y et pluricaténaire avec 4 chaînes polypeptidiques:
 - ↳ 2 chaînes légères identiques "L" (PM = 23500), peuvent être de 2 types κ ou λ .
 - ↳ " " lourdes " " "H" (50000 < PM < 80000), peuvent être δ , α , μ , γ , ϵ .
- * Les chaînes sont reliées entre elles : par des ponts disulfure intercaténaire, par des liaisons non covalentes jouant un rôle déterminant de la fck des sites d'action des molécules d'Ig.
- * Les chaînes lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intracaténaire formant une boucle peptidique au centre d'un domaine.
- * Les Ig comportent :
 - ↳ Chaîne H : un domaine variable VH, et 3 à 4 domaines constants CH.
 - ↳ Chaîne L : 2 domaines VL et CL.
- * Sur les chaînes H, il existe une région charnière qui constitue la cible des enzymes protéolytiques, et permet à l'Ig une certaine flexibilité.

Composants de la molécule d'Ig :

1) Chaînes légères :

- * 212 à 220 AA, se divisent en 2 parties presque égales (107 AA) : une variable et autre exte.
- * 2 types de chaînes L : κ et λ en proportion variable ($1/3$ de λ , $2/3$ de κ chez l'homme).
 - ⇒ VL : * C'est la moitié N terminale avec le pont disulfure.
 - * variable d'une molécule à l'autre, mais cette variabilité est inégalement répartie :
 - régions peu variables (charpente = framework)
 - régions hypervariables CDR
 - ⇒ CL : * C'est la partie C terminale avec le pont disulfure.
 - * responsable de la ≠ antigénique entre κ et λ .

2) Chaînes lourdes :

- * 440 AA environ.
- * subdivisées en 2 parties :
 - ⇒ CH : * C'est la partie C terminale.
 - * 330 AA environ.
 - * contenant CH₁, CH₂, CH₃ reliées par des ponts disulfures.
 - ⇒ VH : * C'est la partie N terminale.
 - * 110 AA environ.
 - * la variabilité est inégalement répartie :
 - région peu variable (framework).
 - région hypervariable (CDR).

3) Copules glucidiques :

- * Les Ig contiennent 1 ou +++ copules glucidiques selon les classes et les sous-classes.
- * Elles se situent au m des chaînes lourdes.
- * Leur fonction est importante :
 - activation du complément.
 - fixation sur le récepteur du FC.
 - catabolisme des Ig.

Hétérogénéité des Ig :

1) L'isotype :

- * Les isotypes sont communs à tous les individus d'une m espèce.
 - * Ils définissent les classes et S/classes des Ig ainsi que les types et les S/types des chaînes L.
 - * Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants, il existe :
 - 9 isotypes pour les chaînes H :
- IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA (IgA1, IgA2), IgM, IgE, IgD.
- 5 isotypes pour les chaînes L :
- Kappa, Lambda (4 sous/types).

2) L'allotype :

- * Permet de distinguer les Ig des 2 individus au sein d'une m espèce.
- * Les allotypes sont portés par certaines régions sur les domaines constants des chaînes γ , α et K.
 - Chaîne γ : 25 Gm différents.
 - Chaîne α de l'IgA2 : A2m(1), A2m(2).
 - Chaîne K : Km(1), Km(2), Km(3).

3) L'idiotype :

- * Caractérise un Ac donné chez un individu, porté par des domaines variables des Ig.

Fonctions des Ig :

- ↳ dualité structurale : existence des parties constantes et d'autres variables.
- ↳ dualité fonctionnelle : la fct de reconnaissance de l'Ag sur le fragment Fab, et les fct effectrices portées par le fragment Fc (variables).

1) Fonction de reconnaissance :

- * C'est la fct Ac portée par le Fab.
- * L'interaction Ag-Ac (épitope-paratope) est basée sur la complémentarité de structure.
- * Cette interaction est spécifique, mais il peut exister des R^o croisés :
 - un m Ac reconnaît un épitope sur 2 molécules d'Ag \neq .
 - un m paratope peut se lier avec des affinités \neq à des épitopes.

2) Fonctions biologiques des Ig :

- * Liées au fragment Fc des Ig.
- * 3 fct essentielles :
 - activation du complément.
 - opsonisation.
 - ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac.
- * Autres fct :
 - Transfert placentaire.
 - Catabolisme.
- * Les fct biologiques sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes, donc les Ig n'ont pas les m fct fonctionnelles.

caractéristiques des ≠ classes d'Ig:

1) Les IgG:

- * Représentent 75 à 85% des Ig sériques humaines.
- * [IgG] ds le sérum = 8 à 12 g/l.
- * 2 Chaînes H avec 4 domaines, 2 chaînes L avec 2 domaines
- * PM = 150 000
- * sédimentation = 7 US.
- * Teneur en glucides : 2 à 3%.

⇒ Sous-classes d'IgG:

- * Les 4 s/ classes se distinguent par :
 - leurs déterminants Ag (partie cste des chaînes lourdes).
 - le nbre des ponts disulfures inter-chaînes lourdes.

<u>IgG1</u>	<u>IgG2</u>	<u>IgG3</u>	<u>IgG4</u>
70%	18%	8%	4%
23 jrs	23 jrs	8 jrs	23 jrs
2 S-S	4 S-S	11 S-S	4 S-S

⇒ Fct biologiques:

- * Activation du complément par voie classique (seuls les IgG1, 2, 3).
- * Opsonisation: forte affinité aux phagocytaires (IgG1, 3), moyenne (IgG4), faible (IgG2).
- * ADCC: la liaison d'IgG fixé sur des cibles aux NK peut provoquer un processus ADCC.
- * Transfert placentaire: les IgG sont les seuls qui peuvent traverser la barrière placentaire. (site ds les domaines CH2 et CH3 de la chaîne γ), IgG1, 3, 4 passent facilement.
- * Fixation sur les tissus hétérologues (les IgG3 ne peuvent pas se fixer).

2) Les IgA:

IgA sériques

- * Représentent 15% des Ig.
- * [IgA] = 2 à 4 g/l
- * La quantité synthétisée est grande, mais le catabolisme est rapide.
- * 2 chaînes H à 4 domaines, 2 chaînes L.
- * 2 s/classes: IgA1 (80%), IgA2 (20%), se différencient par la structure des chaînes α .
- * Ont tendance à former des ponts S-S entre les chaînes α .
- * se combinent facilement à certaines F sériques (albumine).
- * PM = 160 000
- * sédimentation = 7 US
- * Teneur en glucides = 6 à 9%.

IgA sécrétoires: IgAs

- * L'essentiel des Ig présentes ds: la salive, les larmes, le lait, les sécrétions (bile, nasales...)
- * Complexe formé de 2 molécules IgA réunies par une chaîne J et liées à une pièce sécrétoire:
 - chaîne J: glycoprotéine de jonction (PM = 16000) synthétisée par des κ productrices d'IgA.
 - composant sécrétoire: PM = 100000, synthétisée indépendamment des molécules d'IgA.

⇒ Fonctions biologiques:

→ Tous les IgA:

- * pas de fixation du complément
- * ne traversent pas la barrière placentaire.

→ Les IgA sériques:

- * grande variété de spécificité, action anti-inflammatoire (empêcheront la cascade du complément)

→ Les IgA :

- * rôle de barrière immunitaire (contre les agents étrangers, empêchent l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés)
- * Régulation de la flore bactérienne

3) Les IgM :

- * Représentent 5 à 10%.
- * $[IgM] = 2 \text{ g/l}$.
- * $1/2 \text{ vie} = 5 \text{ jrs}$.
- * Existent sous forme de pentamère, l'unité de base : 2 chaînes H_μ à 5 domaines avec 2 chaînes L.
- * Les 5 monomères sont reliés par des ponts S-S et par des chaînes J.
- * La molécule à la forme d'étoile.
- * nbre de sites actifs = 5 à 10
- * PM = 960 000 (euglobulines)
- * sédimentation = 19 US
- * teneur en glucides = 10 à 12%.

⇒ Fonctions biologiques :

- * Apparaissent précocement au cours de la vie fœtale.
- * Les 1^{ers} à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.
- * Agglutination des Ag corpusculaires
- * La neutralisation.
- * fixation du complément par voie classique.
- * Ne traversent pas la barrière placentaire.

4) Les IgD :

- * 2 chaînes H_δ avec 4 domaines, 2 chaînes L, une longue région charnière (50 AA)
- * 1% d'Ig.
- * $[IgD] = 25 \text{ à } 40 \text{ mg/l}$
- * $1/2 \text{ vie} = 3 \text{ jrs}$.
- * PM = 170 000
- * sédimentation = 7 US.
- * Teneur en glucide = 7 à 14%.

⇒ Fonctions biologiques :

- * Récepteurs spécifiques à la surface des LB du sang périphérique.
- * rôle facilitant de la grossesse.

5) Les IgE :

- * 2 chaînes lourdes E₁, 2 chaînes légères (5 domaines).
- * $[IgE] = 3 \text{ mg/l}$.
- * $1/2 \text{ vie} = 2 \text{ à } 4 \text{ jrs}$.
- * PM = 190 000
- * Teneur en glucides = 12%.

⇒ Fonctions biologiques :

- * Pas de fixation du complément par voie classique.
- * Ne traversent pas la barrière placentaire.
- * Capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce (homocytotropes)
 - rôle de les manifestations allergiques.
 - rôle cytotoxique des IgE (contre les P).

ontogénie des Ig:

- Dès le 3^{ème} mois, le fœtus possède: un thymus, une ébauche ganglionnaire et les L.
- Dès la 20^{ème} semaine, les Fc contenant des IgM, accessoirement des IgG.
- Présence des Ig de la sang du cordon, à la suite d'infections intra-utérines.
- Une telle constatation signe la réponse immunitaire du fœtus et permet de la distinguer de la simple transmission passive des Ac.

Production d'Ac chez le fœtus:

- * production détectée des IgG et d'IgM de la vie fœtale.
- * [] très basses des IgA chez le nouveau né normal.
- * IgE et IgD comme des traces de la cordon.
- * Le fœtus acquiert de façon passive des IgG maternelles ($[\text{IgG}]_{\text{fœtus}} \approx [\text{IgG}]_{\text{mère}}$).

Production d'Ac après la naissance:

- * Le taux des Ig chez l'enfant est influencé par le taux d'Ac maternels, et l'importance des stimulations antigéniques.
- * Les IgG à la naissance avec un taux égal ou $>$ à celui de la mère mais qui va décroître vers 2 à 3 mois, après 2 ans il va remonter.
- * Les IgM atteignent le taux normal après un an.
- * Les IgA, IgD, IgE: n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers 10 ans.