

Immunologie

Introduction

Immunité : Ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir l'intégrité de ses tissus en éliminant ses propres constituants altérés et les éléments étrangers.

Soi : cellule appartenant à l'organisme

Non-soi : ensemble des cellules et particules n'appartenant pas à l'organisme.

CMH/HLA : Complexe Majeur d'Histo-compatibilité permet d'identifier le soi et le non-soi (Human Leucocyte Ag). Dans le soi, ces protéines sont exprimées, et les cellules les exprimant ne sont pas attaquées.

Pour le non-soi :

- le soi modifié correspond aux cellules normales altérées
- tout extérieur au soi (bactéries, virus, champignon...)

Le système cellulaire est constitué de :

- molécules cellulaires : Ac et cytokine
- immunocytes (cellules immunitaires), composé de :
 - o granulocyte (sanguin) et mastocytes (tissulaires)
 - o lymphocytes (les B, T4 et T8)
 - o cellules natural killer
 - o monocytes (sang) et macrophage (tissu)

Il existe deux composants pour le système immunitaire (SI) :

- l'immunité spécifique (ou naturelle). Elle permet l'élimination d'un agresseur sans reconnaissance (phagocytose, réaction inflammatoire...). C'est un phénomène qui n'a pas de mémoire.
- Immunité spécifique ou acquise (caractéristique des mammifères). C'est la reconnaissance spécifique de l'agresseur. Il est associé à un phénomène de mémoire. Il peut se faire par immunité spécifique acquise humorale (LB produisant des Ac) ou par immunité spécifique acquise cellulaire par le biais des LT8 cytotoxique.

Les antigènes

Définition : c'est une substance qui peut :

- susciter une réaction immunitaire spécifique humorale ou cellulaire : immunogénicité
- être reconnu spécifiquement par des Ac ou lymphocytes. Très réactif.

Haptènes : (Ag incomplet) c'est une substance de faible poids moléculaire. Ils sont trop petits pour déclencher une réaction immunitaire. Il devient immunogène lorsqu'il est associé à un « carrier ».

1) Immunogénicité d'un Ag

L'immunogénicité de l'Ag augmente avec la taille de ce dernier, de sa complexité biochimique (peu immunogène pour les acide nucléique, un peu plus pour les sucres, très immunogène pour les protéines), de sa rigidité (plus il est rigide, plus il est immunogène) et de sa dégradabilité (plus il est dégradable, plus il est immunogène).

Les facteurs liés à l'organisme changent l'immunogénicité de l'Ag, suivant la proximité de l'Ag par apport à l'organisme (autoAg : Ag provenant du soi, isoAg : Ag provenant d'un parent ou jumeau, alloAg : Ag provenant d'un individu de la même espèce et xenoAg : provenant d'une espèce que la sienne), et de facteurs propre à l'organisme (allergène, ou au niveau génétique → HLA)

L'immunogénicité dépend aussi des modalités de rencontre entre l'organisme et l'Ag, dont de la voie d'introduction de l'Ag dans l'organisme (sang, intestin, muqueuse, transplacentaire). Il y a aussi un effet dose : s'il n'y a pas assez d'Ag, il n'y aura pas de réaction, au contraire, si il y a trop d'Ag, il y aura une tolérance de l'organisme. Il y a aussi comme facteur les adjuvants, qui sont des molécules qui soit diminue la vitesse de diffusion de l'Ag dans l'organisme, ou la vitesse de dégradation de l'Ag.

2) Réactivité de l'Ag

Qui est la capacité de fixation d'un Ag par les cellules immunitaires

Epitopes ou déterminants antigéniques

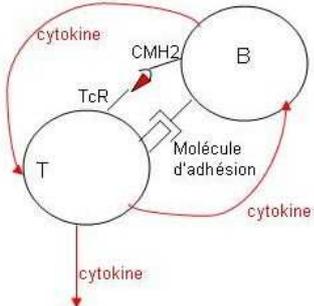
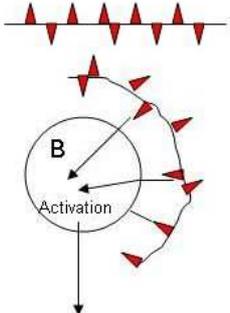
Un Ag est une mosaïque d'épitope. Les épitopes ont un diamètre compris entre 1 et 3 nm, et sont soit conformationnels, soit qu'ils sont formés par une structure de plusieurs AA ou sucres distant les uns des autres dans la structure de l'Ag, soit séquentiels, qui sont une suite d'AA ou de sucres contigus dans la structure primaire de l'Ag. La valence d'un Ag dépend du nombre d'épitope que celui-ci possède. Un épitope immun dominant est un épitope se fixant préférentiellement sur les cellules du système immunitaire. Les épitopes sont reconnus par les récepteurs lymphocytaires, le TcR (fixation tertiaire avec le CMH) pour les lymphocytes T, le BcR (fixation binaire) pour les lymphocytes B.

Structure BcR et TcR

Ce sont des récepteurs complexes, composés de plusieurs sous unité, dont un module de reconnaissance, qui reconnaît et fixe l'Ag, sans queue cytoplasmique, et avec une structure Cterm en V (V : fixation), et un module de signalisation, qui est cytoplasmique, ancré dans la

membrane, avec une très longue queue cytoplasmique possédant des modules conservés (ITAM : immunoreceptor transtyrosine activation motif) à activité phosphorylante.

Ag thymo-dépendant/ Thymo-indépendant

Ag thymo dépendant	Ag thymo indépendant
Type protéique	Type saccharidique
Après présentation de l'Ag, patching de l'Ag : répartition homogène des Ac sur le LB, suivit du capping BcR, soit la migration des Ac-Ag sur une même zone de la cellule, pour endocytose.	Activation sans participation des lymphocyte T. Ag très long avec de nombreux épitopes identiques répétés.
 <p>Activation de la réponse immunitaire, qui est forte et avec mémoire</p> <p>Différentes étapes d'activation :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1^{er} signal : fixation de l'Ag 2^{ème} signal : interaction cellulaire 3^{ème} signal : sécrétion des cytokines 	 <p>Cytokine, induisant une réponse immunitaire faible et sans mémoire</p>

Changement de spécificité

Ce changement peut être causé par une variation de l'Ag ou d'un épitope, ou par un variant immunitaire/immunologique, causé par exemple par une mutation sur l'Ag, faisant varier l'épitope, afin d'échapper à la réponse immunitaire.

C'est un phénomène très courant chez les virus, comme les VIH ou la grippe, chez certaines bactéries, comme la salmonelle, ou des parasites (trypanosome)

Réactions croisées

Un même épitope peut être présenté sur des Ag différents.

Super Ag

C'est un Ag particulier capable d'avoir deux zones d'interaction, qui sont capable d'agir avec, par exemple, le CMH et le TcR en même temps.

Un Ag normal active un lymphocyte sur 10000.

Un super Ag active un lymphocyte sur 10.

Pour la culture, une des toxines de S. aureus est un superAg.

Le CMH

Qui est le Complexe majeur d'histocompatibilité (qui a été nommé avant la souris), et chez l'Homme, le HLA (Human Leucocyte Ag).

Le CMH sert à présenter les épitopes d'AG aux lymphocytes. Il est ainsi surtout utilisé dans le système de reconnaissance du soi/non soi.

Il y a deux types de CMH :

- CMH de classe I, qui est présent sur toutes les cellules d'un organisme.
- CMH de classe II, qui est présent uniquement sur les cellules du système immunitaire.

Le CMH de classe I

Ce CMH est donc présent sur toutes les cellules nucléées.

Il se présente sous la forme d'un hétérodimère :

- une grande chaîne, dite chaîne lourde alpha α , qui possède trois domaines extracellulaire (α_1 , α_2 , α_3), où le 1 est le domaine C, et le 2 et 3 qui permet la fixation de l'Ag et appelé domaine V.
- une petite chaîne ou chaîne légère β_2 microglobuline

Les deux chaînes β_2 et α_2 reliées par des liaisons faibles, principalement extracellulaire et n'ayant pas de partie cytoplasmique.

Le CMH de classe II

Il est présent sur les immunocytes (cellule présentant l'AG), il possède 2 chaînes ($\alpha_1,2$ et $\beta_1,2$). L'Ag présenté par la corbeille α_1 - β_1 .

Au niveau de la synthèse, il passe par le REG, Golgi, les compartiments de stockage, où il est assemblé avant d'atteindre la membrane plasmique.

Présentation de l'Ag

Cette présentation est assurée par les CPA (cellules présentant l'Ag).

Les étapes de présentation de l'Ag sont les suivantes :

- fixation de l'Ag sur la membrane par le récepteur
- endocytose du complexe Ag-récepteur
- attaque protéolytique du complexe Ag-récepteur, où l'Ag est découpé en épitopes, et où le récepteur est soit détruit, soit recyclé
- l'association épitope-CMH
- enfin, la présentation du complexe CMH-épitope en surface de la cellule

Présentation via le CMHI

Les Ag présentés par le CMHI sont des Ag endogènes.

Ce sont des protéines cellulaires soit normales, anormales (tumorale ou mal-conformé) ou produite suite à l'infection par un pathogène.

Brièvement, la protéine endogène est digérée par le protéasome, qui découpe la protéine en différents épitopes, ensuite ces épitopes passent dans le réticulum endoplasmique, puis il y a une association épitope-CMH, qui est ensuite exposé sur la membrane cellulaire.

Présentation via le CMHII

Les Ag présentés sont des Ag exogènes, différent du métabolisme cellulaire et situé dans le milieu extérieur.

Brièvement, l'Ag est fixé sur la membrane par les récepteurs, qui subissent l'endocytose, suivit de l'attaque des vésicules par les lysosomes, ce qui permet la coupure de l'Ag en

épitopes. Il y a ensuite fusion entre le lysosome et les vésicules de ségrégation du CMHII, où il y a substitution de la chaîne primaire par les épitopes. Enfin, le CMHII est chargé, puis exposé sur la membrane cellulaire.

Pour finir, la structure de la zone de présentation de l'Ag est en forme de corbeille.

Les gènes du CMH

Les gènes sont portés par le chromosome 6 (CMH I, CMH II et CMH III).

Sur le CMH I, on distingue 3 zones, A, B et C qui code pour la chaîne α .

Sur le CMH II, de mêmes trois zones, où chaque zone est différenciée en A et B. Il y a les zones Dp, Dq et Dr. Les A codent pour la chaîne α et les B pour la chaîne β .

Le gène CMH III code pour des protéines du genre complément ou TAP, entre autre.

Chacun de ces gènes est polyallélique, et l'expression de chaque gène est codominante.

Les organes lymphoïdes

Il existe deux types d'organe lymphoïdes :

- les organes lymphoïdes primaires, qui ont un rôle de production et de maturation des lymphocytes. Ce sont la moelle osseuse (pour la production et la maturation des LB), et le thymus (maturation des LT)
- les organes lymphoïdes secondaires, qui ont un rôle de stockage des lymphocytes fonctionnels. Ce sont entre autre les ganglions lymphatiques (cou, aisselles), la plaque de Peyer (au niveau des intestins) et la rate.

1) Les organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse

C'est l'organe de production de tous les lymphocytes. Elle assure en plus la maturation des lymphocytes B.

Elle libère dans le corps :

- des LB éduqué, soit qui différencient les Ag du soi.
- des pro-lymphocytes T (pro-T)

Le thymus

Après la migration des pro-T hors de la moelle osseuse, ceux-ci vont coloniser le thymus. Il s'ensuit une multiplication des pro-T dans le thymus, qui vont ensuite acquérir les molécules de surface CD3, CD4, CD8 et TcR.

Il y a ensuite deux phases pour sélectionner les futures LT.

- La sélection positive (situé dans le cortex thymique) par la présentation d'un Ag étrangers par le CMHII au pro-T. seul les pro-T reconnaissant l'Ag étranger sont gardés : ils sont dit immunocompétents. Le récepteur non utilisé (CD4 ou CD8) va dégénérer. Ainsi, on ne va garder que les pro-T reconnaissant un Ag, et possédant soit le CD4, soit le CD8.
- La sélection négative (situé au niveau de la medulla thymique) par la présentation des Ag du soi aux pro-T. Les pro-T reconnaissant le soi sont éliminés. A contrario, s'ils ne le reconnaissent pas, ils survivent.

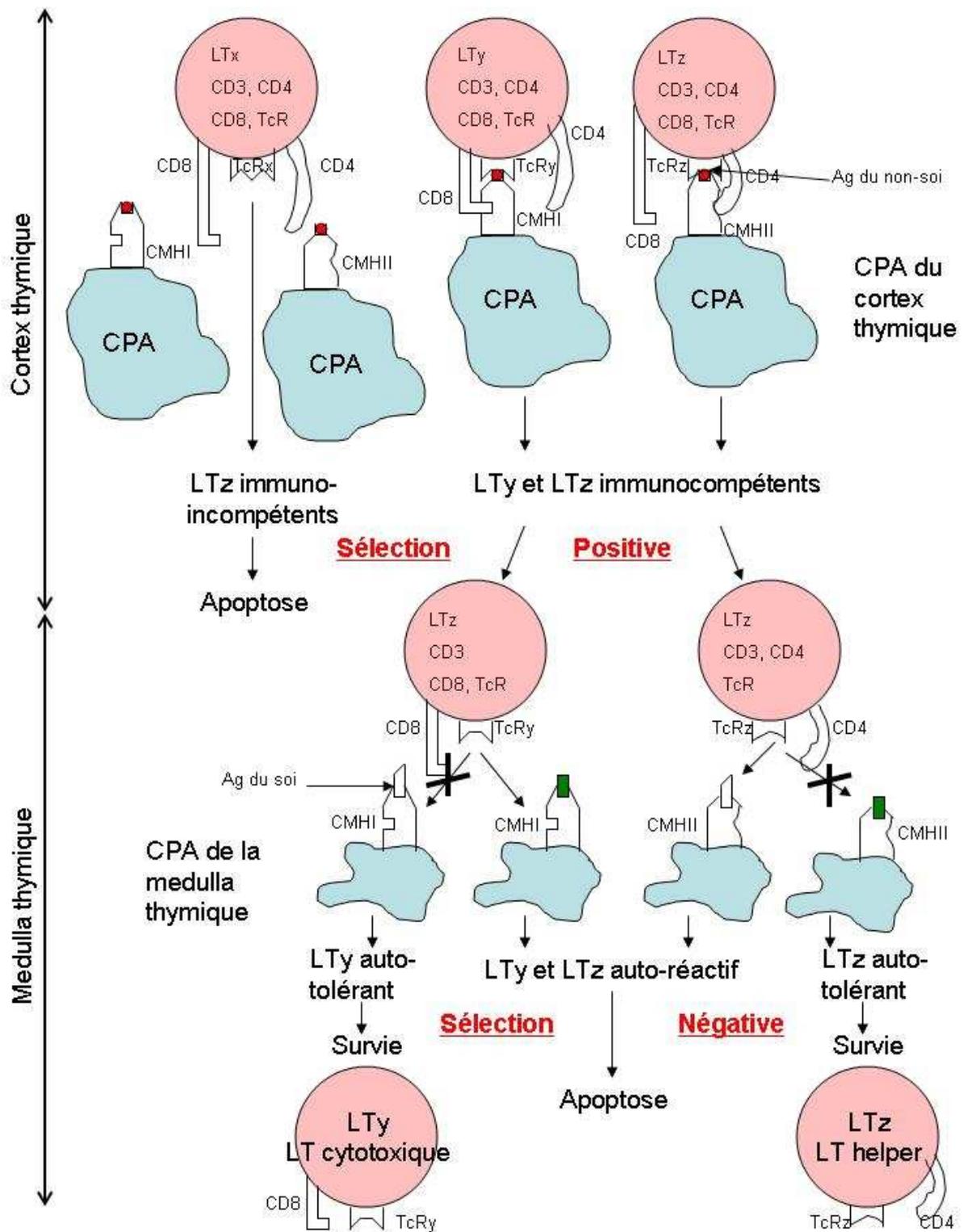
Après la maturation, on dispose de lymphocytes, qui reconnaissent un Ag étranger, qui sont auto tolérants, et disposant soit du CD4 (reconnaissance de l'Ag par le CMHII), soit du CD8 (reconnaissance de l'Ag par le CMHI). Les lymphocytes reconnaissant l'Ag sont dits immunocompétents.

Autotolérant : ne réagissent pas sur le soi

Naif : le lymphocyte n'a pas encore rencontré d'Ag tout seul.

Note : 98% des lymphocytes sont éliminés dans le thymus. Cela permet de diminué le risque de maladie auto-immune

Double sélection thymique



2) Les organes lymphoïdes secondaires

Ils contiennent les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer et l'anneau de Waldeyer.

Organisation d'un ganglion lymphatique

Medulla : phénomène de phagocytose de l'Ag

Cortex superficielle : présentation de l'Ag au LB

Cortex profond : présentation de l'Ag au LT

Les phénomènes ayant lieu dans les ganglions.

On distingue trois étapes :

- sélection clonale : correspond à la sélection d'un clone sur tout le répertoire lymphatique
- prolifération clonale : stimulation de la lignée cellulaire reconnaissant l'Ag
- phase effective : différenciation/maturation des cellules multipliées

On dispose de deux types de répertoire : le B et le T. Tous les Ag sont théoriquement reconnaissables par les répertoires.

Cas des LB :

Les LB, formés dans la moelle osseuse, ont tous un BcR différents. Dans la zone corticale externe, les Ag vont être présentés. Ce sont des Ag du non soi et non protéolysés. Ils vont être présentés par l'intermédiaire de cellules folliculaires (APC=CPA). Il suit une sélection/prolifération des lymphocytes B reconnaissant. Enfin, il y a 2 maturations différentes : la première en LB effecteurs, puis en plasmocytes et en producteur d'IgM (production trivalente et peu importante), la seconde en LB mémoire (1% environ), ce qui permet une réponse plus rapide lors d'un second contact avec l'Ag.

Cas des LT :

Tous les LT provenant du thymus arrivent aux ganglions (forment le répertoire T). Il suit une présentation de l'Ag dans la zone cortex profond, protéolysé, et dans le contexte du CMHII par les cellules endogènes aux ganglions ou par les cellules issues de la peau aux ganglions par diapédèse pour une sélection/prolifération.

La maturation permet de donner trois types de LT :

- LT helper, en deux sortes, le 1 qui stimule l'immunité cellulaire (cytotoxicité) et le 2 qui stimule la réponse Ac.
- LT cytotoxique (killer et natural killer), par l'acquisition de molécules d'adhésion et de perforines (voir chapitre sur l'apoptose)
- LT mémoire

Réponse d'un second contact avec l'Ag

La réaction est plus puissante grâce aux lymphocytes mémoire. La présentation peut se faire n'importe où dans le corps. Les lymphocytes T mémoires vont être stimulés, puis refaire l'étape de prolifération/maturation.

L'avantage est une réponse rapide, plus importante et durable. On va donc se défendre.

Les anticorps (Ac)

1) La structure générale des Ac

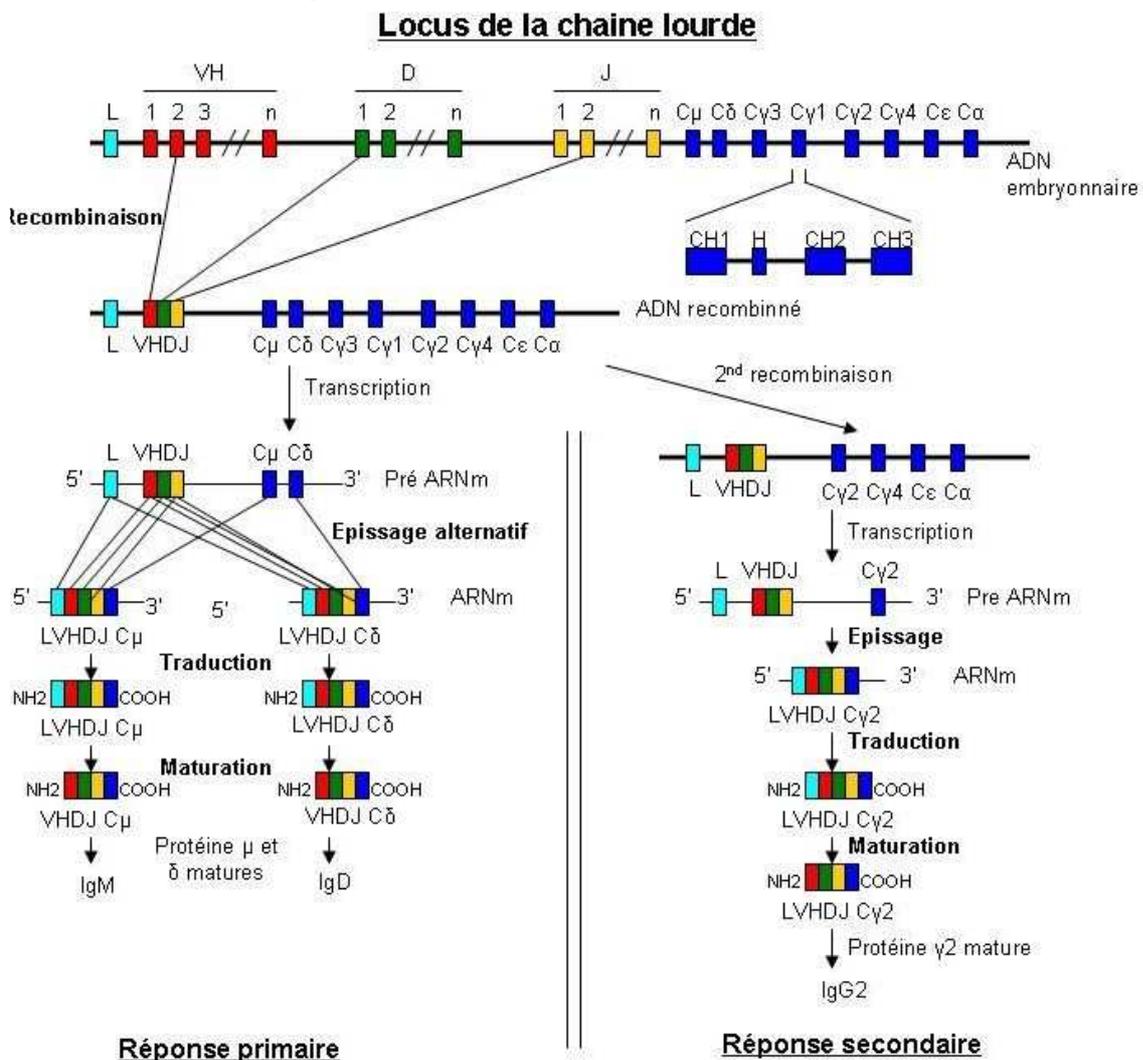
Ils possèdent une structure en Y, et il y a deux types de chaînes légères, κ et λ , et 5 types de chaînes lourdes, α , γ ($\gamma 1$ à $\gamma 4$), δ , ϵ et μ .

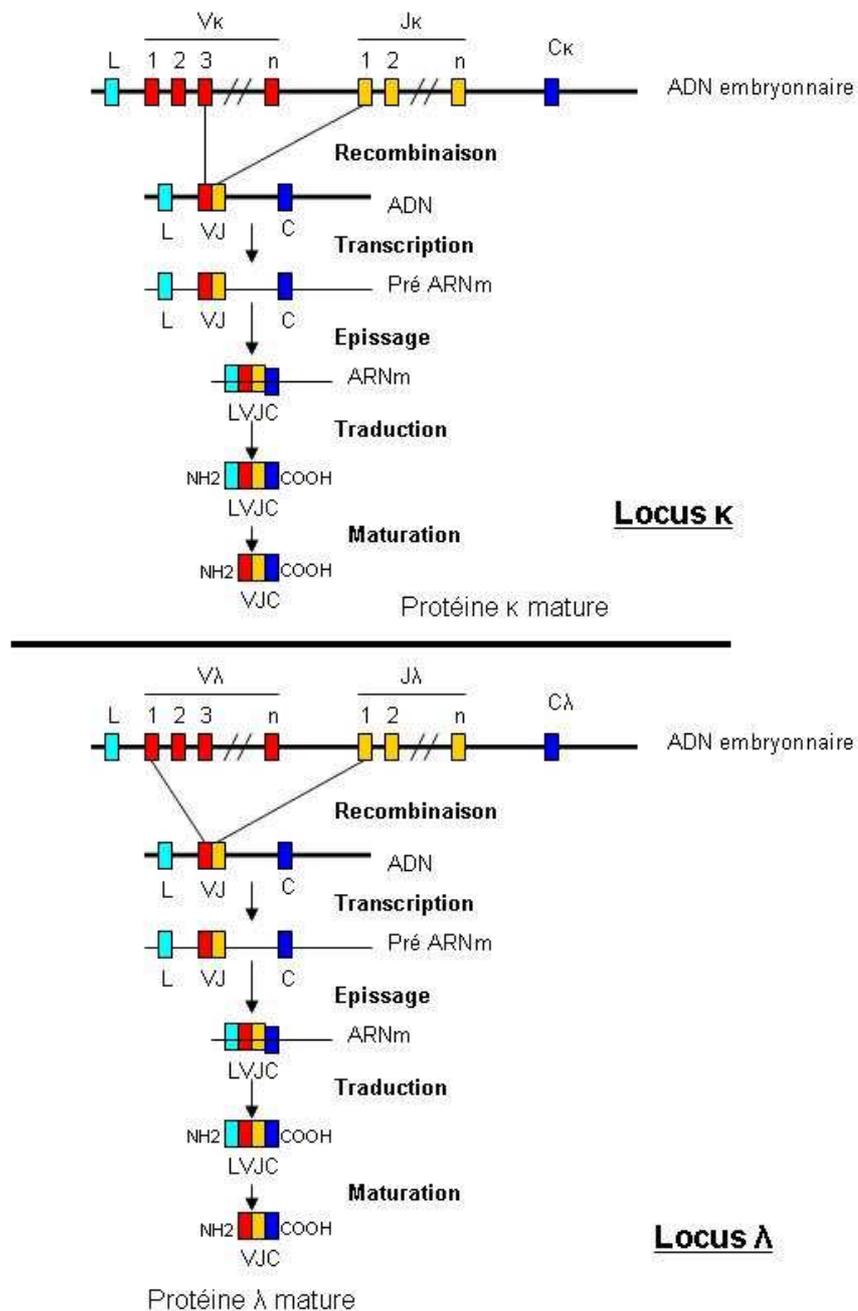
Suivant le type de chaîne lourde, il y a plusieurs isotypes d'Ac : α en IgA (dimérique), μ en IgM (pentomérique), δ en IgD, ϵ en IgE et γ en IgG.

Ils possèdent deux fragments Fab et Fc, ainsi qu'une structure en domaine (domaine Ig). Ces domaines sont composés d'environ 110 AA. Les chaînes lourdes possèdent 4 domaines, 3 constants et un variable, et les chaînes légères 2 domaines, un constant et un variable. Certaines parties des domaines constants sont antigénique (allotype).

Les anticorps possèdent une structure en trois dimension, où chaque domaine contient en général deux zones en feuillet β reliés par des ponts dissulfure. La structure donne donc pour les domaines constants : feuillet β -S-S-feuillet β , et pour les domaines constants, feuillet β -S-S-feuillet β -3 boucles hypervariable permettant la fixation de l'Ag.

Plusieurs idiotype situés sur les boucles hypervariables de l'Ac peuvent être utilisé en vaccination ou en tant qu'outil de laboratoire.





Locus formant les chaînes légères

2) Production des Ac

Au niveau de la réponse immunitaire

Réponse immunitaire primaire

Les lymphocytes B reconnaît l'Ag, le présente dans le CMH aux cellules T, une stabilisation entre l'interaction entre les B et T, puis il y a une synthétisation de cytokines par le LT, et

enfin, une synchronisation par le LB d'IgM soluble. Cependant, la synthèse d'IgM est cependant lente, et produit en faible quantité. La réponse est courte (de 2 à 3 jours), mais permet le stock de certains B pour une mémoire.

Réponse immunitaire secondaire

Il y a fixation et présentation de l'Ag aux lymphocytes T dans le CMH, puis lancer la synthèse de cytokines. Ceci permet la production d'IgG, par commutation de classe, et ainsi une réponse plus rapide, une synthèse d'IgG importante ainsi qu'une réponse plus durable.

3) Classe et rôles des Ac

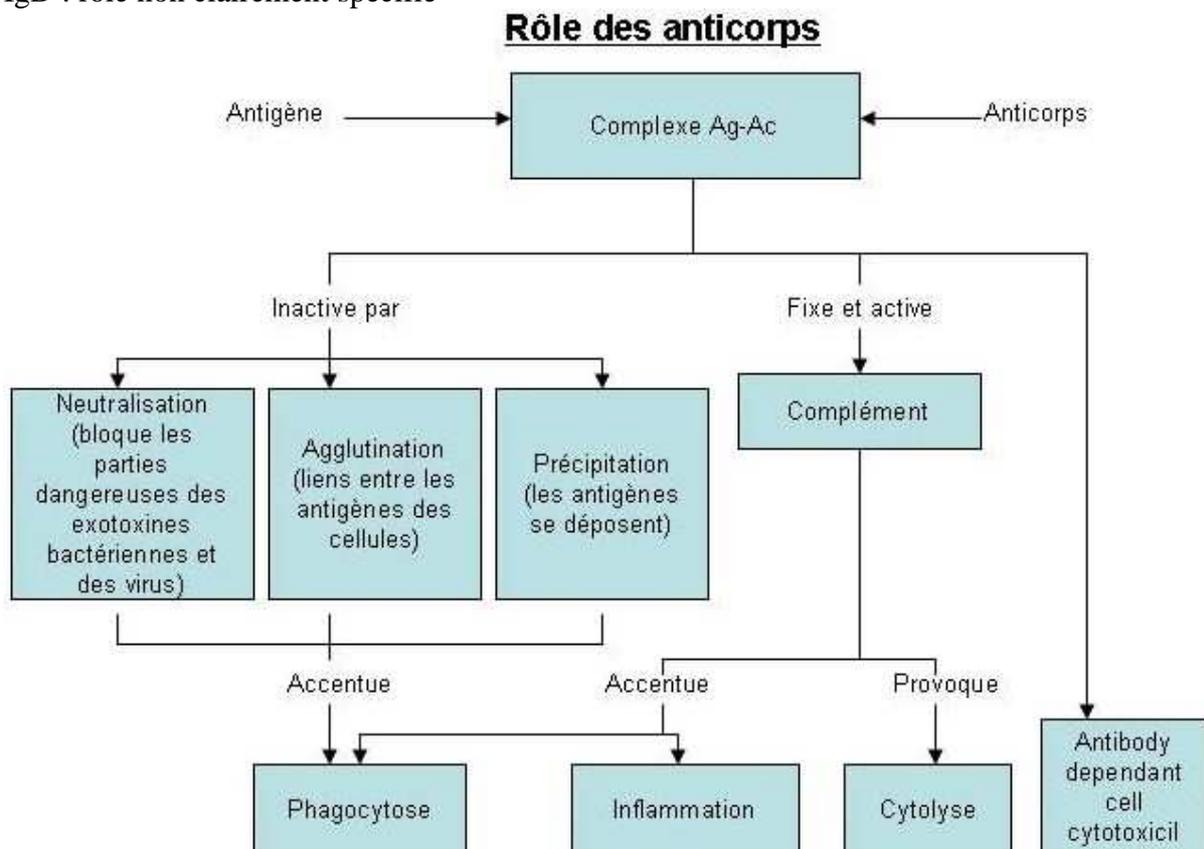
IgM : plurivalent, rôle dans l'agglutination/précipitation et dans la fixation/activation du complément. Ne passe pas la barrière placentaire.

IgG : mis en jeu dans la neutralisation des toxines et dans l'opsination (favorise la phagocytose). Protège le fœtus.

IgA : présent dans les muqueuses

IgE : Reconnu par les basophile/mastocyte. Favorise les inflammations. Responsable des allergies.

IgD : rôle non clairement spécifié



Résumé :

