

La réponse inflammatoire

I. Le système immunitaire

C'est un **Système biologique** constitué d'éléments de reconnaissance et de défense qui **discrimine le soi** (pour éviter les réactions auto-immunes) du **le non soi** (pour se défendre des agressions extérieures).

Il est hérité à la naissance (sans contact à un pathogène),

→ mais il **devient autonome**, car il est adaptatif et doué d'une grande plasticité,

→ il **évolue en fonction des contacts** qu'il a avec

- les virus et les bactéries, parasites, champignons
- ou d'autres substances environnementales extérieures (pollution, toxines) d'où l'émergence des maladies auto-immunes et allergiques

Il est constitué de plusieurs barrières :

♦ **1^{ère} barrière de défense : Peau, muqueuse**

♦ **2^{ème} barrière de défense : Réponse immunitaire innée = Réponse inflammatoire**

♦ **3^{ème} barrière de défense : Réponse Inflammatoire spécifique**

♦ **Système de communication** entre les différentes barrières : **Système lymphatique** (communication entre la peau et le ganglion)

♦ **Acteurs cellulaires :**

Cellules de l'immunité innée : Monocytes (macrophages), PNN, Cellules dendritiques, Lymphocytes NK

Cellules de l'immunité spécifique : Lymphocytes T et B

II. Le système lymphatique

❖ **Organes lymphoïdes primaires** Lieux de maturation des Lymphocytes : **Moelle Osseuse (LB) + Thymus (LT)**

❖ **Organes lymphoïdes secondaires** : Secondairement colonisé par les lymphocytes après avoir quitté les organes lymphoïdes primaires, sièges des réponses immunitaires : c'est là que vont **se rencontrer les Lymphocytes et les CPA**

- Encapsulés (ganglion lymphatique + rate) drainent les tissus
- Structures lymphoïdes diffuses, moins organisés : drainent les muqueuses

1. Physiologie ganglionnaire

CORTEX = CORTICALE (en périphérie)

La lymphe y est drainé (les CPA vont arriver par ici), riche en amas cellulaires :

- Follicules primaires (amas arrondis entouré de LB qui n'ayant pas encore rencontré d'Ag)
- Follicules secondaires (centre germinatif : plus organisés, déjà eu présentation d'un Ag)

PARACORTEX « interaction CPA-LT »

- Riche en LT (*Lymphocytes T*) et en CPA.

MEDULLAIRE : « **stockage de la RI mémoire** »

- Riche en plasmocytes (cellules différenciées sécrétrices d'Ac, d'Ig et qui proviennent des LB activés), LB mémoires, macrophages et quelques LT

2. La rate

Double fonction :

- Épuration du sang
- Rôle immunitaire

Composée de 2 tissus différents :

- **Pulpe rouge** (épuration du sang : macrophages phagocytes les éléments figurés du sang)
- **Pulpe blanche** (rôle immunitaire : LT, LB, plasmocytes)

III. La défense immunitaire

♥ **La réaction inflammatoire est la première réponse de l'organisme à une agression quelques soit l'agent responsable de l'agression** ♥

Elle comporte 3 phases :

* **Phase vasculaire** (oedème + plaie rouge, chaude) L'agression (traumatisme) va activer les cellules endothéliales (plaie ; on rompt le vaisseau) qui libèrent des **médiateurs vasoactifs** (leucotriène et prostaglandine) induisant une vasodilatation locale et une augmentation de la perméabilité capillaire (du liquide va passer du vaisseau vers le liquide interstitiel) d'où la formation d'un **exsudat** (liquide sérique riche en protéine)

* **Phase Cellulaire** : Les mastocytes locaux libèrent des **substances vasoactives** (héparine, histamine, sérotonine) et **chimiotactiques** pour attirer les cellules de l'immunité. Les cellules (macrophages, PNN) migrent autour de cette plaie. Si il y a des signaux de danger (pathogène) la ϕ dendritique prend le relai et vient capter le pathogène pour emmener ce pathogène vers les ganglions et activer les lymphocytes

* **Cicatrisation**

Réponse immunitaire innée : non spécifique

À la surface des organismes cibles (bactéries/virus/cellules infectées), on retrouve des signaux de danger : les **PAMPS**

Les **CPA** reconnaissent les **PAMPS** grâce aux récepteurs **PRR** à leurs surfaces

PRR appartiennent à la famille des **TLR**

CPA patrouille et reconnaissent les PAMPS, elles vont recruter le **SI non spécifique**, **activation des PNN et des NK**

La cellules dendritique va capter le pathogène pour le présenter au SI

On a 2 types de réponses immunitaires en fonction du type de germe reconnu par le LTR :

- **Humorale** (pathogène **extracellulaire**) : sécrétion **IL6**, activation **LB**, production **Ig**, **réaction de type Th2**
- **Cellulaire** (pathogène **intracellulaire**) : sécrétion **IL2**, activation **LT8**, **réaction de type Th1**

À retenir +++

MHC I (=HLA I) active le CD8

MHC II (=HLA II) active le CD4

- **HLA I** sont présentes sur toutes les cellules et présentent aux **LTCD8** les restes de la dégradation de **protéines intracellulaires**
- **HLA II** sont présentes à la surface des **CPA** et présentent aux **LTCD4** les peptides issus de la dégradation des **protéines extracellulaires**

Activation des LT : 3 signaux

- **1er signal** : Captation de l'Ag. Reconnaissance spécifique du complexe **MHC-peptides** par le **TCR**. Cette reconnaissance va activer des facteurs de transcription comme l'IL2 (cytokine qui fait proliférer les lymphocytes) et le LT va également sécréter son R_c de l'IL2. **Le but de ce premier signal c'est de mettre en place l'activation du LT.** Si le 2^e signal n'intervient pas, le LT est allergique ou **tolérant** : Le LT va tolérer le pathogène.

Si ce deuxième signal a lieu, on va avoir une vraie sécrétion d'IL2, la reconnaissance avec le récepteur à l'IL2 et une prolifération énorme du LT.

- **2ème signal : Molécules de co-stimulation.** Ce deuxième signal va permettre aux LT d'être sûrs qu'il y a bien nécessité d'une stimulation, Le LT va alors sécréter des cytokines pour pouvoir proliférer et se diviser (Il s'agit en réalité du signal 3)
- **3° signal** : Va permettre la **différenciation et la prolifération du LT**. C'est production de ces fameuses cytokines autocrines qui vont donner l'orientation vers la voie Th1 ou Th2, pour **polariser le LT helper**.

Th1 activation des LT8, immunité cellulaire

Th2 activation des LB/plasmocytes, immunité humorale

Cytotoxicité des CD8

Ces LT8 vont participer à l'immunité en produisant des cytokines, des enzymes cytotoxiques comme la **perforine**, la **granzymes B** qui ont pour but d'aller détruire la cellule infectée.

La cellule infectée présente un MHC II. Le LT cytotoxique activé par le LT4 helper et les CPA vont reconnaître les cellules infectées pour les détruire.

IV. Maturation des LT

On a 2 sous-populations de LT :

- CD4 helper : dont l'orientation vers Th1 ou Th2 dépend de la cellule dendritique
- CD8 cytotoxiques : RI cellulaire, détruire un pathogène en libérant des substances cytotoxiques

Une des caractéristiques majeure de notre système immunitaire est de **différencier le soi du non soi**. Cette capacité de reconnaissance se fait grâce aux molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)**

Connaitre le rôle de ces protéines : Toutes les ϕ de notre organisme présentent des molécules du **CMH I** (carte d'identité de nos ϕ) Les cellules présentatrices d'Ag (ϕ dendritiques, macrophage) expriment des molécules du **CMH de classe II**

Explication du rejet de greffe

Les **CMH I** portent la diversité **inter-individuelle**, on parle de polymorphisme génétique, c'est à dire qu'entre chacun d'entre nous il y a des différences entre ces molécules : C'est pourquoi il existe un rejet de greffe si le patient ne reçoit pas de traitement **immuno-suppresseur** : On a tous des molécules différentes ; qui sont reconnues comme différentes par notre système immunitaire. C'est pourquoi un rein ne peut pas être transféré d'un patient à l'autre, à cause de ces molécules distinctes qui permettent à notre système immunitaire de différencier le soi du non soi.

En effet lorsqu'il reconnaît le soi, le système immunitaire ne doit pas déclencher de réaction auto-immune. Lorsqu'il reconnaît le non soi, le système immunitaire va déclencher une réaction immune, qui dans le cas de la greffe sera néfaste.

Les LT permettent :

- la **distinction du soi et du non soi**
- la **présentation des Ag**, grâce à ces molécules MHC de classe II :

Toute cellule infectée ou après phagocytose exprime, par les cellules du CMH, un peptide antigénique permettant la destruction du pathogène.

Maturation des LTs :

Elle se fait par l'éducation à la reconnaissance du soi et du non soi : On parle de tolérance immunitaire qui se fait par 2 types de sélection :

- **positive**
- **négative** : se fait au niveau du Thymus

Une fois que les progéniteurs ont été fabriqués par la moelle osseuse, ils vont migrer vers le thymus pour apprendre à reconnaître le soi du non soi (= Maturation = Tolérance).

Donc **quand nos LT arrivent dans le Thymus ils sont double négatif**, ils n'expriment ni de molécules CD4 ni de molécules CD8, ils vont rencontrer des cellules épithéliales qui vont permettre leur éducation.

❖ **La sélection positive était la première étape fondamentale de la tolérance immunitaire**

➔ **Seuls les LT capables de reconnaître le CMH1 du soi survivent :**

Tous les clones incapables de reconnaître ces molécules du soi sont détruits (ça ne sert à rien de garder des cellules qui ne sont pas capable de reconnaître le soi).

❖ **Sélection négative**

➔ **les LT qui reconnaissent les peptides du soi sont détruits** (on détruit les LT qui reconnaissent et détruisent les cellules qui présentent les peptides du soi, en effet, il faut reconnaître le soi mais ne pas le détruire. Tout cela pour **éviter les réactions auto-immunes**.)

V. Maturation des LB

❖ Leur maturation se fait dans la **moelle osseuse** (≠Thymus), puis le progéniteur du LB va s'activer lorsqu'il va rencontrer un Ag ➔ c'est là qu'il va proliférer, se différencier en **plasmocyte** et produire des **Ig solubles**

❖ **Le LB c'est la cellule de l'immunité humorale adaptative**

❖ Représente 5-10% des lymphocytes totaux

❖ Les **LB** sont définis par la présence d'une **Ig de surface** : **BCR** (≠TCR : le but n'est pas de reconnaître une molécule du CMH mais de reconnaître un Ag extracellulaire)

❖ BCR associé à des molécules responsables de la transduction du signal CD79a CD79b

❖ Le Plasmocyte sécrète des Ig **solubles** (il n'exprime plus d'Ig de surface BCR) qui ont la même spécificité que la BCR : IgM, G, A, E

✓ Il faut savoir qu'une Ig de surface est spécifique d'un pathogène donc notre organisme est sensé être capable de produire des Ac dirigés contre chaque pathogène qu'il rencontre.

Cela se fait grâce à un mécanisme de recombinaisons de gènes codant pour les chaînes lourdes ou légères.

Structure des BCR

Une **région variable** : **Paratope**

Elle va permettre de reconnaître tous les épitopes des pathogènes et toutes les séquences peptidiques d'un pathogène. C'est sur le paratope qu'on aura une **grande diversité pour reconnaître l'ensemble des pathogènes** qu'on rencontrera.

Une **région constante** : elle est la même pour une IgM, ou une IgG

... C'est elle qui porte la **région effectrice**, c'est à dire la capacité d'un Ac à **détruire un pathogène**.

Les immunoglobulines

Les Ig sont en tout point identiques aux BCR mais elles sont **solubles**, elles passent donc dans la **circulation sanguine**. C'est elles qui vont **permettre la réponse humorale**

♥ Effecteurs solubles de la réponse humorale ♥

- Elles sont **spécifiques pour chaque Ag (épitope : région de 12 acides aminés)** grâce à leur **région variable (paratope : qui reconnaît spécifiquement un épitope)**
- La **partie effectrice** de la réponse immune : La **région constante** permet la **destruction du pathogène**.

Elles ont été sécrétés après **recrutement, activation et différenciation en plasmocytes** des LB suite au contact Ag par le BCR.

On a différents segments dans nos gènes

▸ tout au long de notre vie ces segments se réassemblent pour produire des clones contre n'importe quel pathogène qu'on pourrait un jour rencontrer.

▸ On est capable de créer des millions de clones différents grâce à ces réassemblages, ces recombinaisons entre nos gènes, qui vont nous permettre de produire une grande diversité d'Ac.

Donc cette association au hasard

- permettra de produire différents segments
- et de produire au niveau de nos régions variables une quantité énorme de paratopes différents qui vont chacun être dirigés contre un épitope différent.
- On obtiendra ainsi une grande variabilité de clones B

Hématopoïèse

♥ Se produit au niveau de la **moelle osseuse**

La cellule souche va se différencier en progéniteurs (sous l'effet de différents facteurs de croissance) :

- la **lignée myéloïde** : polynucléaires, monocytes
- la **lignée lymphocytaire** : T, B, NK

Pour les **LT** : une fois que les progéniteurs sont produits, ils vont aller vers le **thymus** pour acquérir leur mécanisme de tolérance, reconnaître le soi du non soi.

Pour les **LB** : ils attendront de rencontrer un **Ag** pour être activé

Maturation des LBs

La cellule souche va se différencier en **proB** (pro-lymphocyte B) qui n'exprime pour le moment **pas de BCR**.

C'est au stade **préB** qu'elle va commencer à **exprimer des Ig**. C'est entre ces différents stades que vont se faire ces réarrangement de gènes, pour exprimer leur Ig de surface.

Initialement le LB exprime une IgM et lorsqu'il sera bien différencié il exprimera une IgG !

En quittant la moelle osseuse le LB présente une IgM de surface, puis va jusque dans un ganglion primaire, jusqu'à ce qu'il rencontre un Ag, à ce moment il va pouvoir se différencier et exprimer une IgG.

Donc cette phase dépend des Ag qui se trouvent dans les ganglions lymphatiques.

Le LB va pouvoir acquérir des IgG de surface, la cellule va proliférer, se différencier, produire un plasmocyte qui perd son Ig de surface, mais qui produira des Ig circulantes.

Ces stades de maturation s'accompagnent de **différentes molécules de surface**, qui signent la maturation d'un lymphocyte dans la moelle et **c'est ce qui permet de faire un diagnostic.**

Interaction avec LT

Le LB pour qu'il puisse murir complètement il a lui aussi besoin de rencontrer un **LT CD4 Helper**, qui va lui **présenter l'Ag**, lui présenter les mécanismes de **co-stimulation** et des **cytokines, IL2, IL4, IL5**, qui vont orienter la réponse vers la **voie Th2** pour **activer le LB** qui a déjà reconnu son Ag.

Cette interaction avec le LT4 est fondamentale pour avoir une vraie réponse B bien construite. Ces **mécanismes de co-stimulations** sont eux aussi très importants pour la maturation du LB qui va permettre la **commutation isotopique** (= On passe d'une IgM de surface, à une IgG qui va avoir une meilleure affinité pour les pathogènes et va être capable de détruire le pathogène).

Hypermutation somatique

Donc la rencontre avec le LT CD4 va permettre à l'Ig, d'avoir une meilleure affinité pour l'Ag grâce à des **hypermutations somatiques=commutations isotypiques** et va permettre ce **switch de classe** (= changement de classe) qui va permettre d'avoir une **réponse plus spécifique**

♥ IgM faible affinité → IgG forte affinité ♥

Au sein du ganglion germinatif

Le **LB naïf/immature** qui sort de la moelle osseuse présente une Activation des LB dépendante de l'antigène et différenciation en plasmocytes

- arrive dans ganglion,
- rencontre un LT qui va lui présenter un Ag,
- il va pouvoir proliférer,

➔ faire ses hypermutations somatiques pour améliorer son affinité, faire son switch de classe

➔ pour pouvoir ensuite se différencier :

- en plasmocyte qui va rester dans le tissu lymphoïde
- en LB mémoire qui va circuler dans l'organisme, comme ça le jour où on rencontre à nouveau le même pathogène, la réponse immunitaire sera beaucoup plus rapide.

La différenciation des LB est **dépendante de l'antigène**, c'est l'antigène qui va sélectionner un clone et activer sa différenciation en plasmocyte.

Donc le rôle de la coopération LT4 / B c'est : - de **produire des Ac** avec cette commutation isotypique - et de **générer des plasmocytes et des LB mémoire**

Maturation des Ac

Le LB préalablement activé par le pathogène :

- va être sur-activé par le LT CD4 (voieTh2) qui va induire la commutation isotypique, le switch de classe des régions constantes (d'une IgM vers une IgG)
- qui va permettre des mutations somatiques pour augmenter le nombre de clones avec des régions paratopes variables
- et qui va permettre aux LB de se différencier en plasmocytes et en LB mémoires. Le but de nos plasmocytes c'est de produire nos Ig circulantes.
- Tous ces Ac vont être spécifiques d'un Ag particulier et donc vont circuler : car leur but est de neutraliser le pathogène.

- En **réponse primaire**, on va avoir une réponse de type **IgM**, car le but est de **neutraliser le pathogène**.

- En **réponse secondaire**, une fois que les LB ont été activés par les LT auxiliaires on va pouvoir produire des Ig beaucoup plus efficaces : **IgG**

L'IgG fixe un Ag,

➔ il va activer le complément par sa région constante sa région effectrice, et le complément va être capable de détruire en faisant un trou dans le pathogène.

➔ L'IgG est aussi capable d'aider à la phagocytose des macrophages en entourant le pathogène et en fixant le pathogène, on y reconnaît des Rc spécifiques qui vont pouvoir être phagocytés par les macrophages

➔ ou directement détruit par les C NK .

L'IgG spécifique d'un Ag a trois façons de détruire un pathogène :

- soit en **activant le complément**,
- soit en aidant à la **phagocytose des macrophages**,
- soit par la **destruction grâce aux C NK** .

Réponse secondaire

❖ La réponse **IgM** était la première réponse à se mettre en place.

→ C'est pourquoi si on n'avait **que des IgM contre** un pathogène on serait **en phase d'acquisition de l'immunité** :

→ **phase aiguë d'une infection**,

❖ Lorsque les **IgG** se développent

→ on est déjà à un **stade plus avancé de l'infection** :

→ **Réponse mémoire**.

Le **LB mémoire** patrouille dans l'organisme, il rencontre un nouveau pathogène, il va être capable de produire de plus grande quantité d'IgG plus rapidement : c'est la **base de la réponse**

→ C'est la **réponse dite secondaire** qui est obtenue **grâce à des lymphocytes B mémoire**

La réponse immunitaire adaptative Th1 ou Th2,

Th1:

▸ activer des LT cytotoxiques, pour détruire une cellule virale infectée, ▸ ça passe par l'expression d'un peptide viral, molécule **HLA I** :

- qui va être reconnue par le **TCR**,
- et détruite par le **LT cytotoxique**,

Th2:

- activer et sélectionner un **LB**,
- qui va proliférer et produire des Ig circulantes après s'être différencié en **plasmocyte**.

Les lymphocytes NK

♦ Cellules de l'immunité **innée** (intervenant en première ligne) dont la finalité est de **détruire les ϕ du non soi (qui n'exprime pas de molécules du CMH1)**

♦ Cellules tumorales ou infectées perdent leur expression des molécules MHC pour échapper au système immunitaire

▸ C'est dans ces mécanismes d'échappement qu'intervient la ϕ NK : car elle va détruire spécifiquement les cellules qui ne possèdent pas de HLA : cellules virales ou tumorales,

♦ **Expriment les marqueurs membranaires capables de voir si la cellule cible exprime ou pas de HLA (CD16 et CD56)**