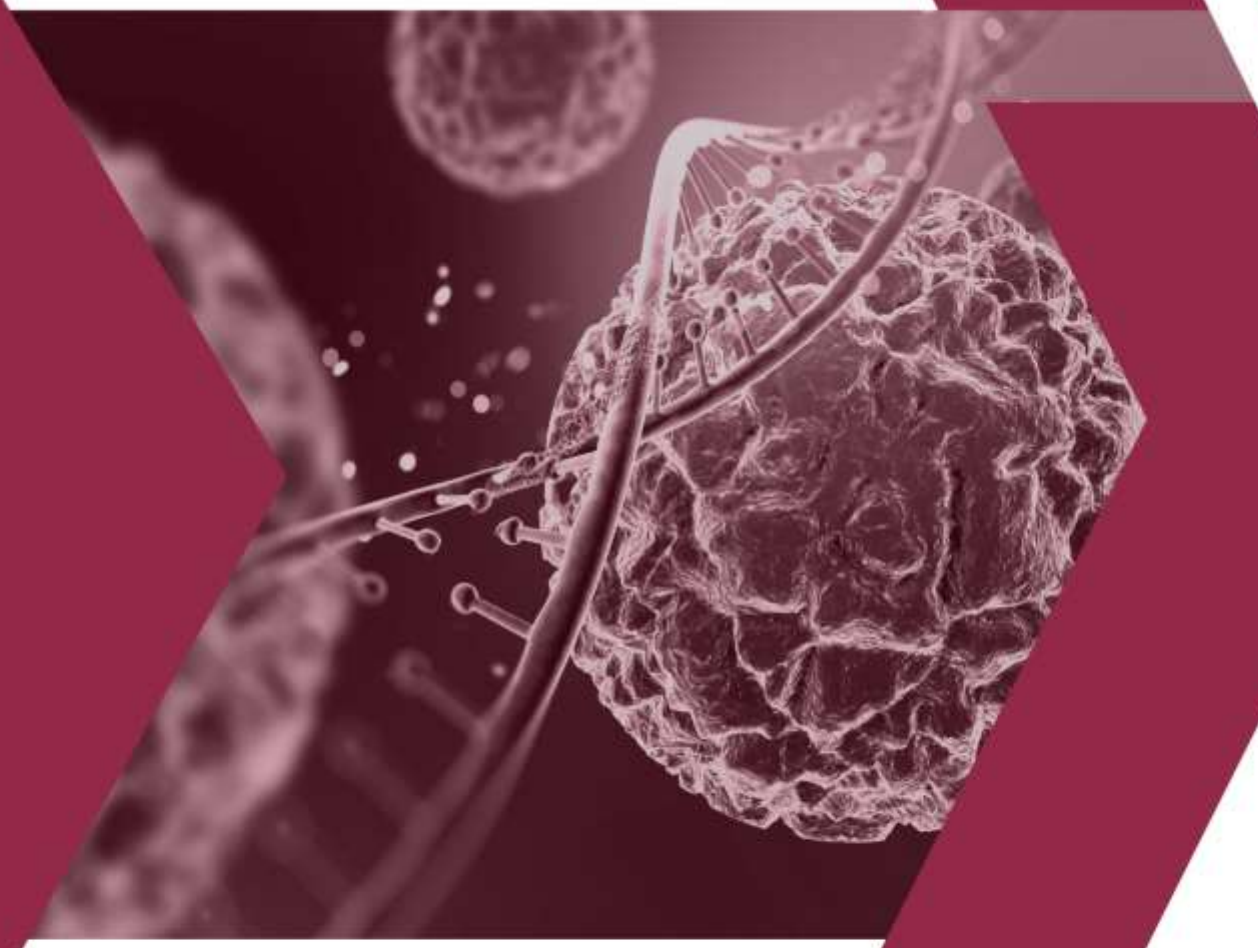
STUDY MATERIAL + EXERCICES



ANTIDOTE

IMMUNOLOGY

CHOUIA YASSINE

2023

For 2nd year med students

- **This book is an overhaul of the curriculum of immunology for second year medical students, it provides them with all the courses taken throughout the module, it also presents to them a multitude of resolved questions that help them auto evaluate themselves and fill in the blanks of their knowledge, in a nutshell it is an manual where students can use it on their own separately without the need for their professors, as well as professors who can rely on it when teaching immunology for second year medical students or any students of that matter.**
- **Special thanks to Lina B.**
- **Special thanks to Yasmine N.A.**
- **Special thanks to everyone who helped write this version of ANTIDOTE OF IMMUNOLOGY.**

Introduction à l'immunologie :

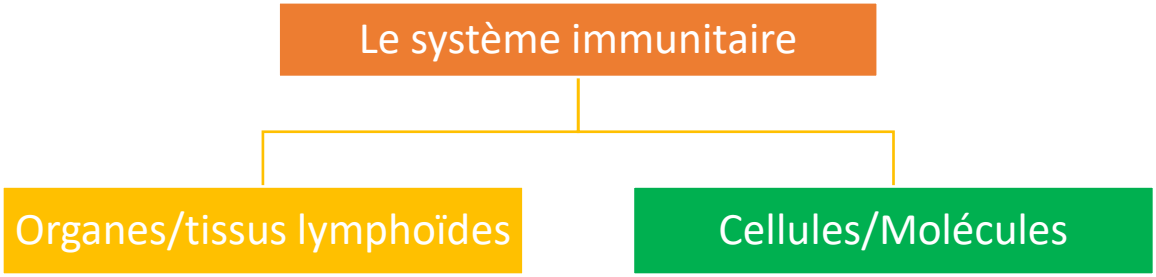
Définitions :

L'immunité : c'est l'ensemble des mécanismes permettant à l'organisme de reconnaitre le **soi** et le **tolérer** et le **non soi** et le **rejeter**.

Le non soi : l'ensemble des substances étranger, agents infectieux ou les propres constituants du soi altérés.

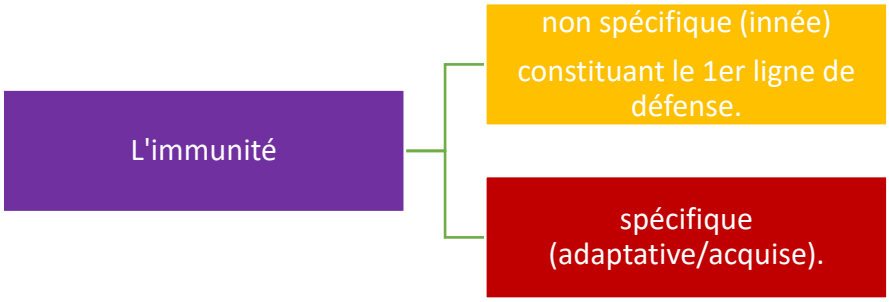
La réponse immunitaire : réaction cordonnée des cellules immunitaires et molécules de l'organisme contre le non soi, ayant pour fonction son élimination.

Le système immunitaire :



Les cellules/molécules circulent dans les organes/tissus lymphoïdes via **le sang** et **la lymphe**, ces cellules communiquent entre eux soi **par contact direct** ou **par l'intermédiaire des molécules solubles (les cytokines)**.

Les types d'immunité :



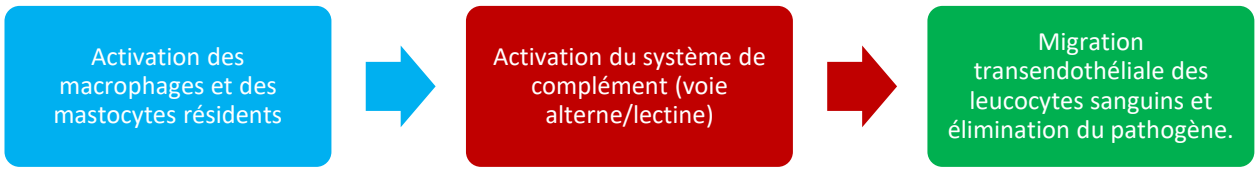
L'immunité innée	L'immunité adaptative
Réponse immédiate	Réponse plus tardive
Absence de mémoire immunologique	Présence de mémoire immunologique
Par phagocytose/inflammation	Par activation des lymphocytes
Importante dans la stimulation de L'IA	Expansion clonale, production d'effecteurs

L'immunité innée :

L'immunité de reconnaissance :

- PRR (pathogen recognition receptors) : ils sont des récepteurs exprimés par les **cellules phagocytaires** et les **cellules dendritiques**.
- PAMP (pathogen associated molecular pattern) : sont des récepteurs présentés par différentes microbes **(ne sont pas présents chez les cellules de l'hôte),** reconnaissables par les PRRs signalisant donc une réaction immunitaire.

Initiation de la réaction inflammatoire :



Si le pathogène n'est pas éliminé, les CDs peuvent le prendre en charge en activant les LT et LB pour l'éliminer de façon spécifique.

La réponse immunitaire spécifique :

Mécanismes de reconnaissance :

- Les lymphocytes T et B expriment des récepteurs spécifiques de l'Ag :
  - TCR : T-cell receptor ……. Pour les cellules LT.
  - BCR : B-cell receptor ……. Pour les cellules LB.
- **Ces récepteurs sont spécifiques pour les cellules permettant de distinguer entre les deux populations cellulaires.**
- La réponse immunitaire spécifique a lieu au niveau des **organes lymphoïdes secondaires**, elle démarre dès que l'antigène est reconnu par les cellules immunocompétents **(LT et LB).**
  - Les LB reconnaissent l'antigène sous forme native.
  - Les LT reconnaissent l'antigène **seulement** s'il est présenté par **une cellule présentatrice d'antigène (CPA)**.
- Les LB activés se différencient en plasmocytes produisant des immunoglobulines **(anticorps)**, **effecteurs de la réponse immunitaire humorale**.
- Les LTCD8 activés se différencient en **cellules cytotoxiques (CTL)** effecteurs de la réponse **immunitaire adaptative à médiation cellulaire**.

- Les LTCD4 activés **activent les autres lymphocytes** jouant un rôle dans **la coordination de la réponse immunitaire**.

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) :

Sont des cellules qui ont pour rôle l'initiation, l'orientation et le maintien de la réponse immunitaire.

Ces cellules ont la capacité d'endocyter les Ag, les découper en peptides et les présenter aux LT en association avec **les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain ou complexe HLA (Human Leucocyte Antigen).**

Les cytokines :

Glycoprotéines de faible poids moléculaire qui ont pour rôle de messager soit localement ou à distance en agissant sur les cellules par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques.

Les cytokines ont un rôle essentiel dans :

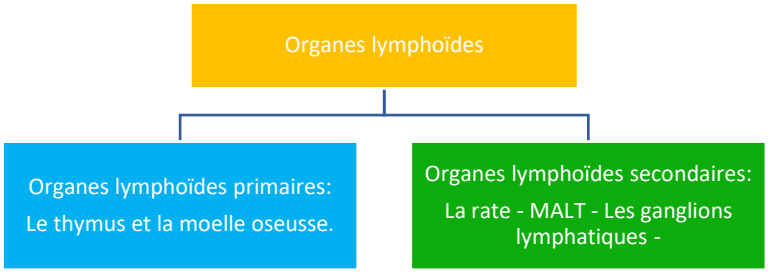
- Le contrôle de l'hématopoïèse.
- Le contrôle de l'activation, prolifération et différenciation des LT et LB.
- La régulation des réponses immunitaires innée et adaptative.

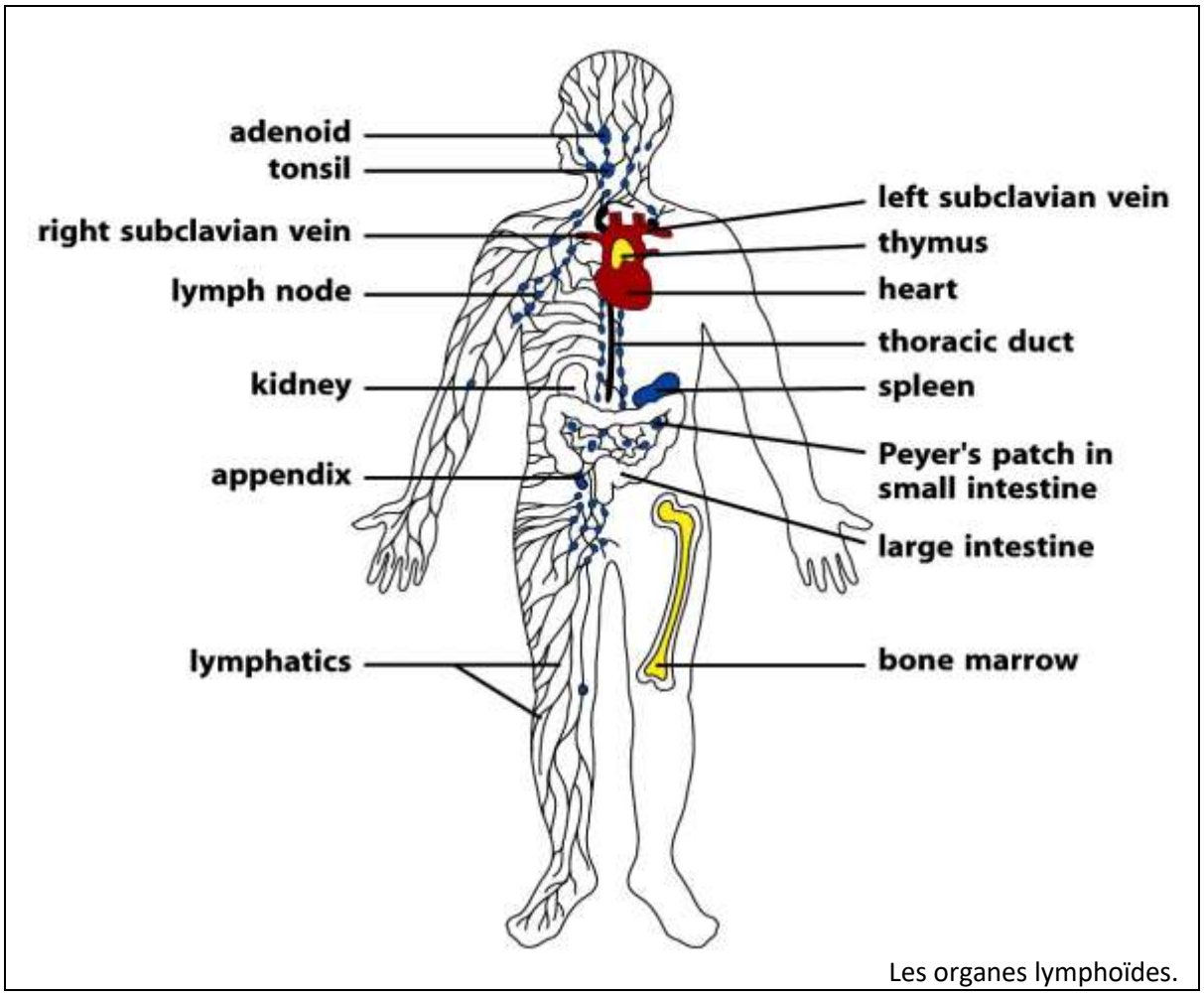
QCM Sur l'introduction à l'immunité :

Les PRR sont : -A- Exprimés sur les cellules phagocytaires. -B- Exprimés sur les cellules dendritiques. -C- Sont exprimés sur les bactéries. -D- Induisent une réaction immunitaire. **La réponse : A-B.**	**L'immunité innée :** -A- Est plus tardive que l'immunité adaptative. -B- Présente une mémoire immunitaire. -C- Ne présente pas une mémoire immunitaire. -D- Stimule l'immunité adaptative. **La réponse : C-D.**
Les CPA : -A- Sont des cellules de l'organisme. -B- Ne sont pas nécessaire à l'immunité innée. -C- Ne sont pas nécessaire à l'immunité adaptative. -D- Sont des cellules phagocytaires. **La réponse : A-B-D.**	**La réponse immunitaire :** -A- Réaction non cordonnée. -B- Implique des cellules dites immunitaires. -C- N'implique que des cellules. -D- N'implique que des molécules. **La réponse : B.**

Les organes lymphoïdes :

Définition : Organes spécialisés du système immunitaire qui donnent naissance/habitat aux cellules immunitaires. Ils sont divisés comme la suite :





Les organes lymphoïdes.

Les organes lymphoïdes centraux :

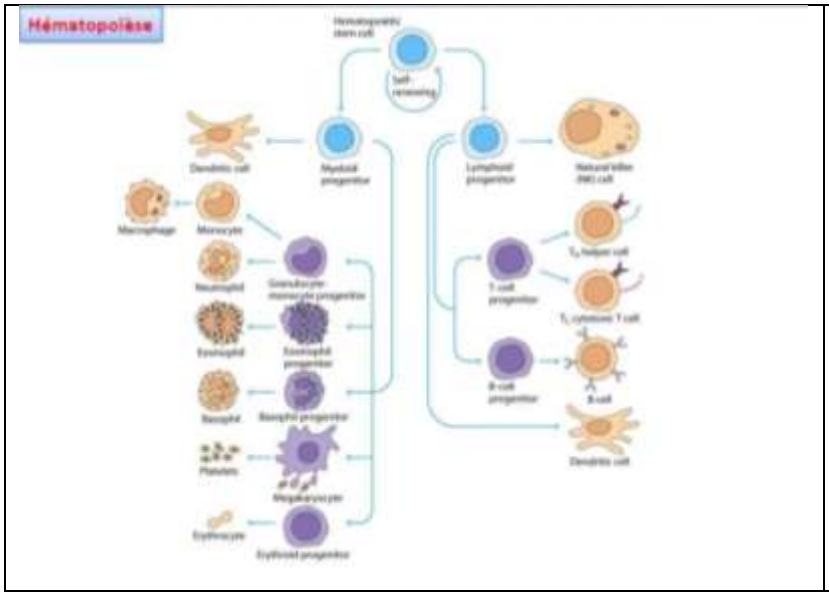
Caractères généraux :

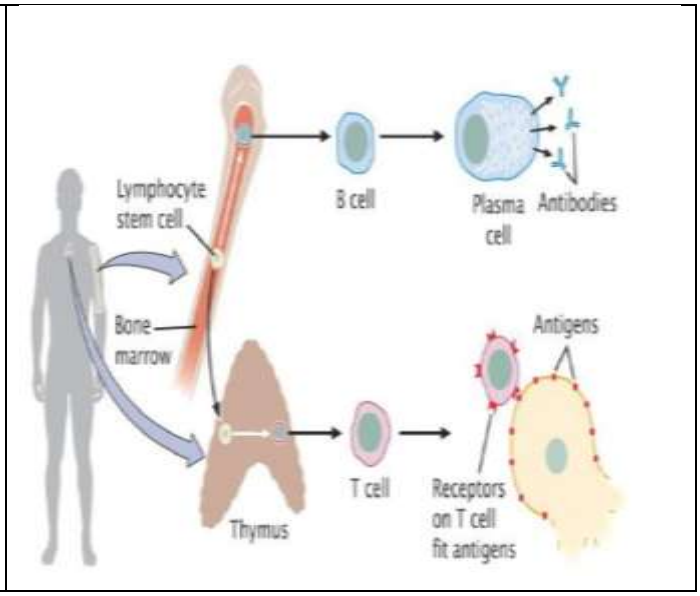
- Apparaissent tôt : dans la vie embryonnaire avant les organes lymphoïdes secondaires.
- Situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes.

- Leur développement est donc indépendant de toutes stimulations antigéniques.
- Le siège de maturation et de différentiation des lymphocytes immunocompétent.

La moelle osseuse :

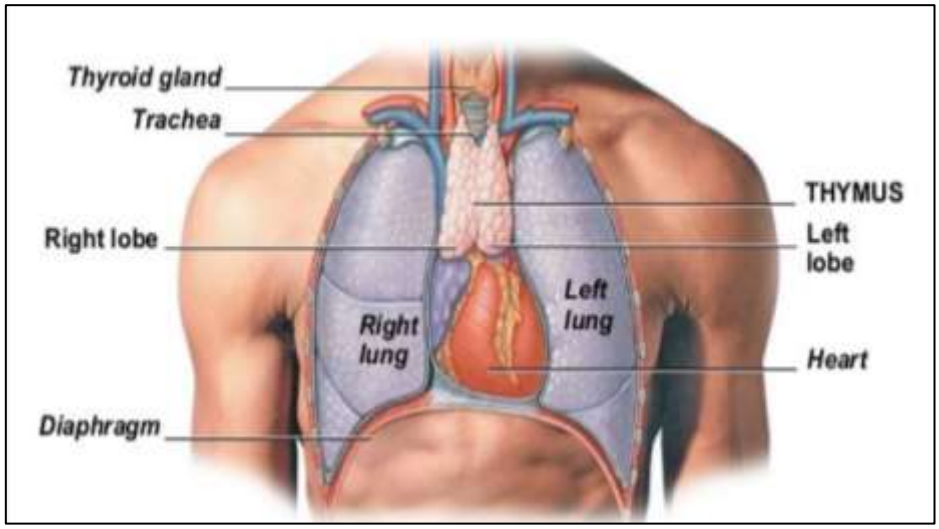
- Il occupe l'espace libre à l'intérieur des **os plats, sternum, vertèbres, bassin, crâne et l'épiphyse des os longs.**
- Siège de **l'hématopoïèse, formation des LT et LB** et **lieu de maturation des LB seulement.**
- Les Lymphocytes sont formés à l'intérieur de la moelle osseuse à partir des **cellules souches hématopoïétiques (CSH)**.
- Ce tissu est formé par deux composants différents :
    - La moelle jaune : tissu adipeux inactive.
    - La moelle rouge : tissu active riche en cellules hématopoïétiques ayant un rôle de formation des globules rouges, plaquettes.





Le Thymus :

- Deuxième organes lymphoïde primaire.
- **Organe lympho-épithéliale bilobé** entouré d'une fine capsule conjonctive.
- Il est situé au niveau de la partie supérieure du médiastin au-dessus du cœur et des gros vaisseaux.
- Il est **divisé en plusieurs petites lobules**.



Le thymus assure deux fonctions principales :

- La génération des LT matures.
- L'acquisition de la tolérance vis-à-vis des Ag du soi.

Ontogenèse du thymus :

6ème semaine: Début de développement à partir de **la 3ème et la 4ème poches pharyngées.** → 8ème semaine: colonisation par des **cellules souches hématopoïétiques** provenant du foie fœtal et de la M.O → 16ème semaine: Les premiers LT matures apparaissent, le thymus termine son organogenèse vers la 20ème samine.

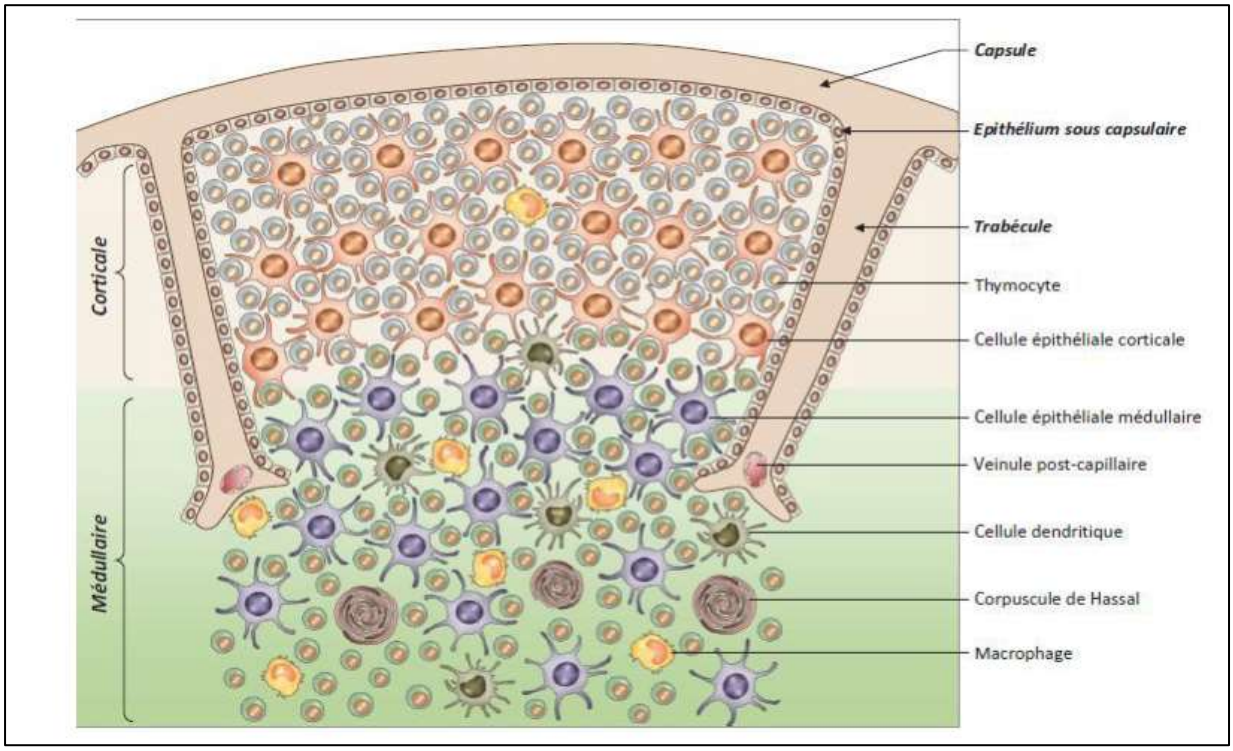
De la naissance à la puberté, le thymus **continue à croître, mais ensuite il involue lentement chez le sujet âgé**.

La structure du thymus :

Chaque lobe est organisé en lobules séparés l'un de l'autre par des **trabécules de tissu conjonctif**. Dans chaque lobule, les cellules lymphoïdes sont disposées en :

Cortex externe : peuplée par les cellules nourricières au niveau de la région **sous-capsulaire**, les cellules épithéliales thymiques du cortex (TEC corticales) et en majorité des thymocytes **relativement immatures et en prolifération.**

Médulla interne : riche en cellules **plus matures** indiquant l'existence d'un **gradient de différenciation allant du cortex à la médullaire**, des cellules épithéliales thymiques de la médullaire (TEC médullaires), des CPA et macrophages surtout au niveau de **la jonction cortico-médullaire**.



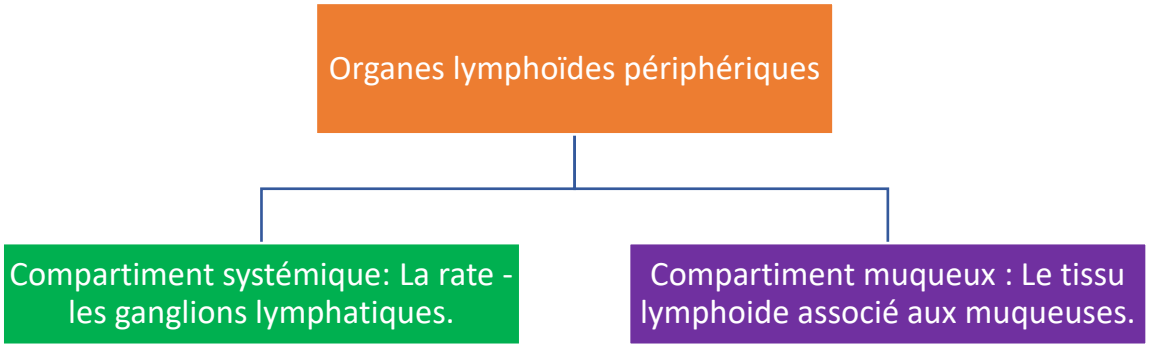
- Le thymus offre un microenvironnement propice pour la génération des lymphocytes T. Les précurseurs CD34+issus de la MO pénètrent dans le thymus.

Les organes lymphoïdes secondaires (périphériques):

Caractères généraux :

- Leur **développement est plus tardif** par rapport aux OLP.
- Leur peuplement est par des cellules LB/LT.
- **Ils sont situés sur les voies de pénétration d'antigènes**.
- Sont le **siège de la réaction immunitaire**.

Les organes lymphoïdes périphériques se répartissent en **2 sous-ensembles :**



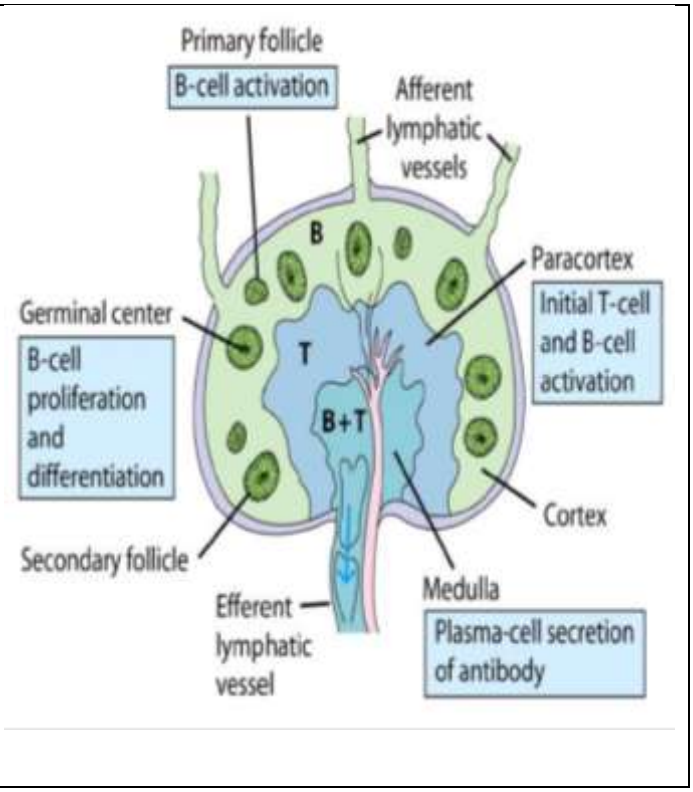
Les microbes pénètrent à travers
un **épithélium (barrières cutanéomuqueuses)** et sont capturés par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) de l'épithélium (DC), ou bien ils diffusent par les **vaisseaux lymphatiques ou** sanguins.
Les microbes et leurs antigènes sont transportés par la DC vers

- Les **ganglions lymphatiques, par** le **vaisseau lymphatique,**
- La **rate, par le vaisseau sanguin,** pour être reconnu par les LT ou LB.

Les ganglions lymphatiques :

Environ 1000 dans tout l'organisme, ils sont des petits organes lymphoïdes réniformes de 1 à 15 mm de diamètre disposés sur le trajet des voies lymphatiques ou la circulation s'effectue dans un seul sens (Tissu → Ganglion → Sang).
On distingue 3 régions :

- Périphérique sous capsulaire : corticale, riche en LB formant un follicule primaire.
- Région plus profonde : proche du hile, médullaire comprenant de LT, LB, macrophages et plasmocytes (mixte).
- Région paracorticale : entre les deux régions, aire thymo dépendante riche en LT et CPA.



La rate :

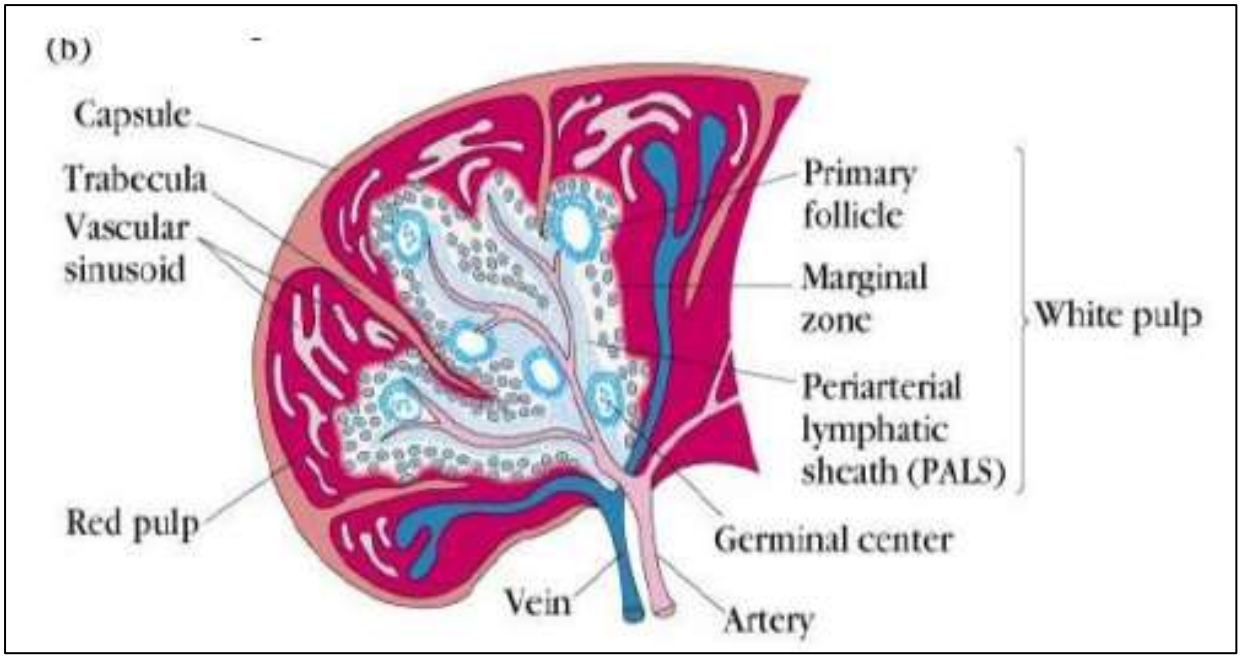
- Situé sur **l'hypochondre gauche**, de forme **ovale entouré d'une capsule conjonctive fibreuse** d'où partent des cloisons pénétrant dans l'organe qui **soutiennent les différents types cellulaires**.
- L'organe lymphoïde secondaire **le plus volumineux**.
- **Pas de drainage lymphatique, il est branché sur la circulation sanguin.**
- Rôle dans l'épuration du sang, ainsi que dans la capture des Ag dans la circulation sanguin **(véritable filtre sanguin)**.

Structure et fonctions de la rate :

La pulpe rouge : occupe la plus grande espace ayant un rôle de **destruction des hématies sénescentes**.

La pulpe blanche : tissu lymphoïde situé autour d'une artère centrale, elle comprend :

- Zone autour de l'artère : T-dépendante.
- Zone B-dépendante : organisée en follicules I et II.
- Zone marginale : mixte, située à la frontière entre la pulpe rouge et blanche.



Les systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux :

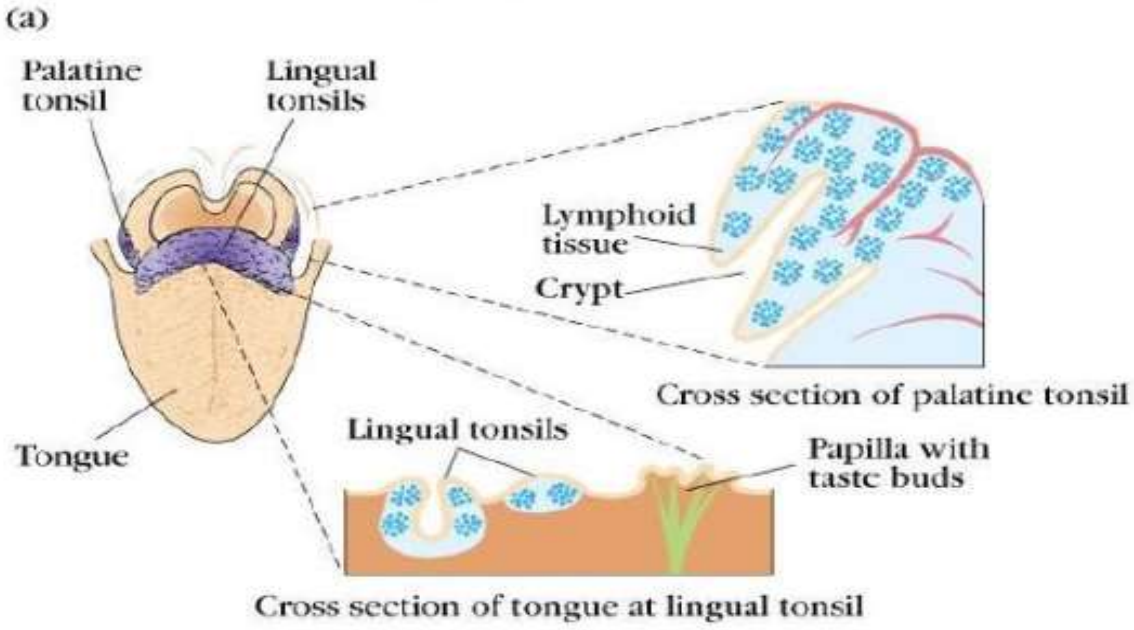
Les systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux sont :

- Ensemble des tissus lymphoïdes **non encapsulés** dans des organes et associés aux muqueuses, chargés d'assumer **la défense immunitaire des muqueuses au contact du milieu extérieur.**
- Respectivement situés **sous les épithéliums** de **la peau** et des **tractus gastro-intestinal et respiratoire**.
- Les **amygdales pharyngiennes** et les **plaques de Peyer** de l'intestin constituent deux formations lymphoïdes annexées aux muqueuses.
- La partie la plus étendue du SI par la surface qu'il couvre et le nombre des cellules qu'il héberge.
- Comprend plusieurs types (GALT : Gut associated lymphatique tissu - BALT : Bronchus ALT - NALT : Nasopharynx ALT…etc).
- Le GALT est divisé en deux compartiments :

- Compartiment inducteur : Plaques de payer, Nodules lymphatiques mésentériques et les ganglions mésentériques.
  C'est le site où s'initie la reconnaissance de l'Ag et la RI intestinale.
- Compartiment effecteur : Lamina propria et l'épithélium villeux.
  C'est le site où héberge les cellules immuno-compétentes.

Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Les amygdales

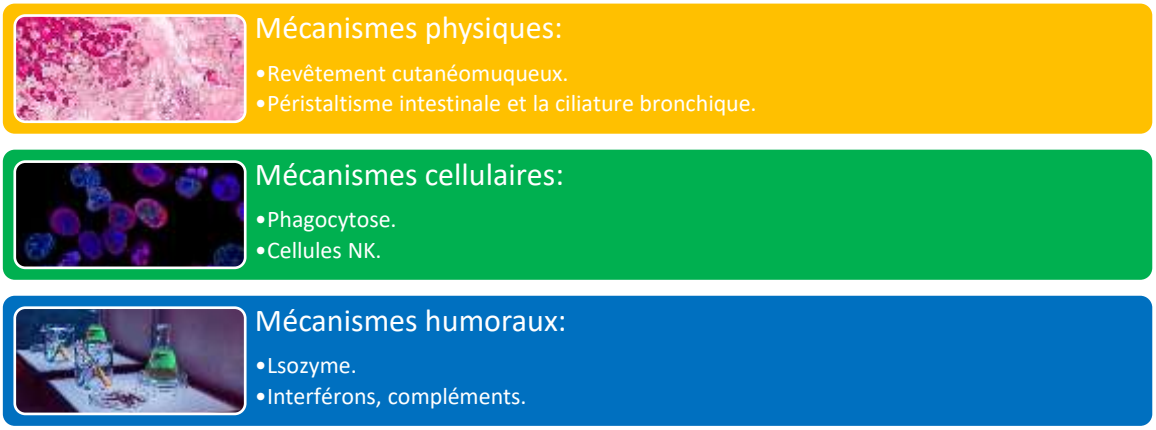


QCM sur les organes lymphoïdes :

Les organes lymphoïdes secondaires : -A- Comprennent la rate et le thymus. -B- Apparaissent tôt dans la vie embryonnaire. -C- Se développent indépendamment des stimulus antigéniques. -D- Site de maturation des LT. -E- Siège de la réponse immunitaire. **La réponse : D-E.**	La rate : -A- est un organe lymphoïde primaire. -B- est spécialisée dans les réponses aux antigènes drainés par la lymphe. -C- ne comprennent qu'une zone T dépendante. -D- Comprend un tissu lymphoïde organisé autour d'une artère centrale. -E- est en état de stimulation permanente. **La réponse : D.**
Le ganglion lymphatique : -A- est un organe lymphoïde secondaire. -B- comprend une zone T dépendante et une zone A dépendante. -C- draine les Ag pénétrant par voie sanguin. -D- est en état de stimulation permanente. -E- acquiert son plein dvp avant la naissance. **La réponse : A-B.**	Le thymus : -A- un organe lymphoïde. -B- organe lympho-épithéliale. -C- offre un microenvironnement propice à la différenciation des LB. -D- offre un microenvironnement propice à la différenciation des LT. **La réponse : A-B-D.**
Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses : -A- est un tissu encapsulé. -B- offre une grande surface avec le milieu extérieur. -C- est en état de stimulation permanente. -D- assure une réponse immunitaire à prédominance IgA. -E- assure une réponse immunitaire à prédominance IgG. **La réponse : B-C-D.**	Les OLS : -A- sont le lieu de rencontre des cellules immunocompétents avec les Ag. -B- sont repartis dans toutes les zones par lesquelles les Ag peuvent pénétrer. -C- ne sont le siège que de la réponse immunitaire primaire. -D- comprennent le tissu associé aux muqueuses. **La réponse : A-B-D.**
Le thymus : -A- est le site de différenciation des LT. -B- comporte le corpuscule de Hassal dans la région corticale. -C- est le siège de la sélection négative dans sa région corticale. -D- comporte une région corticale riche en thymocytes matures. -E- comporte des vaisseaux lymphatiques afférents. **La réponse : A.**	Le thymus : -A- Organe lymphoïde primaire. -B- Lympho-épithéliale. -C- Atteint son dvp complet après la naissance à la faveur de la stimulation antigénique. -D- Ou la maturation des lymphocytes se fait du cortex vers la médulla. -E- Bilobé avec plusieurs petits lobules. **La réponse : A-B-E.**

L’immunité innée, acteurs moléculaires et structures de reconnaissance :

Mécanismes de protection :



- L’immunité innée repose sur des mécanismes qui sont rapidement mobilisables (quelques secondes à quelques minutes).

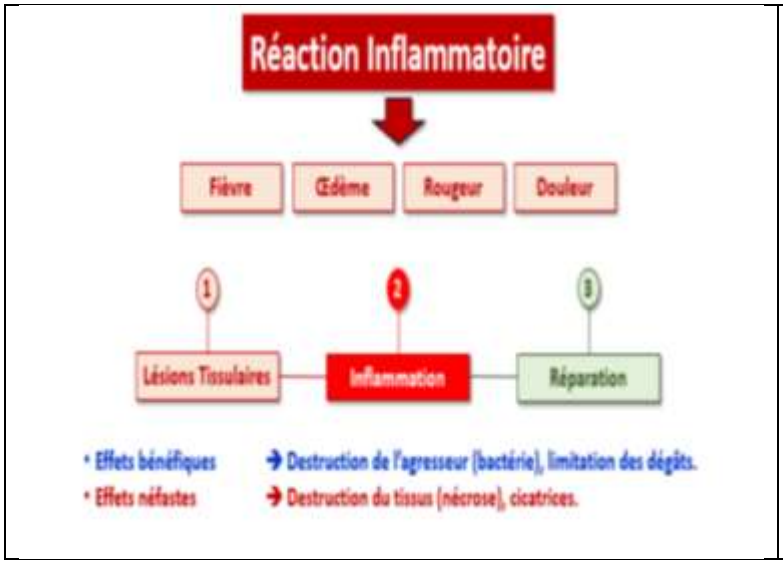


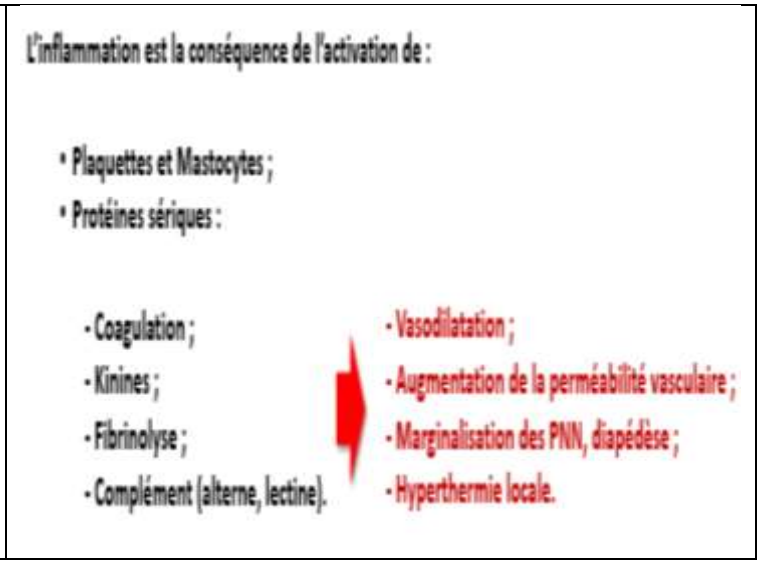
La barrière anatomique : c’est la première ligne de défense, il est formé par une barrière physique assurée par les kératinocytes disposés en plusieurs couches successifs, ainsi qu’une barrière chimique formée par la mélanine, le PH acide de la peau, les acides gras libres **(anti-gram +)** ainsi que les peptides antimicrobiens constitutifs ou inductibles.

La réaction inflammatoire :

- **Chimiotactisme et locomotion** des phagocytes et mastocytes résidents sous le contrôle des facteurs de stimulation d’origine bactérienne **(peptides formylés fMLP et fMP),** du système du complément **(C5a et C5b67)** et d’origine leucocytaire **(LTB4 - PAF - CXC - Prostaglandines…etc)**.

- **Capture et phagocytose** par les cellules phagocytaires faisant intervenir des opsonines **(C3bi et CR3)** et d'interactions moléculaires (Membrane-paroi)
- **Endocytose et digestion :**
    - Formation du phagosome : par augmentation de la consommation d'O2, augmentation de la production d'acide lactique ainsi que la stimulation du cycle hexoses-mono-phosphates.
    - Formation du phagolysosome : par acidification du phagosome grâce aux granules azurophiles et secondaires.





Bactéricidie : mécanisme de lyse des bactéries grâce à des agents produits dans les lysosomes des macrophages et PNN.
Elle implique deux voies :

Voie dépendante d'O2	Voie indépendante d'O2
Explosion respiratoire qui génère d'importantes quantités de métabolites toxiques de l'O2 pouvant endommager le phagocyte lui-même ainsi que le tissu environnant.	Déversement du contenu dans le phagosome ou il y a les défensines (gram+ +++), les lysozymes, les hydrolases acides ainsi que d'autres enzyme dont le rôle est la destruction des molécules ingérés.

Les médiateurs de l'inflammation :

- Amines vaso-actives (Histamine - Sérotonine).
- Protéases plasmiques :
    - Fraction du complément.
    - Protéines de la coagulation (Facteur de Hageman - Plasmine).
    - Synthèse des kinines (Bradykinines).
- Métabolites de l'acide arachidonique (Prostaglandines - Leucotriènes).
- PAF (Platelet Activating Factor).

Fonction	Médiateurs	Origine
Augmentation de la Perméabilité Vasculaire	Histamine Bradykinines Leucotriènes PAF	Mastocytes Plasmatique Mastocytes + Macrophages Leucocytes + Cellules endothéliales
Vasodilatation	Histamine NO, Prostaglandines Bradykinines	Mastocytes Mastocytes + Macrophages Plasmatique
Diapédèse	LPS TNF-α Thrombine	Bactéries Macrophages + Mastocytes Plasmatique
Douleur	Bradykinines NO, Prostaglandines	Plasmatique Macrophages + Mastocytes

L'immunité innée, les acteurs cellulaires :

Les cellules de la barrière anatomique :

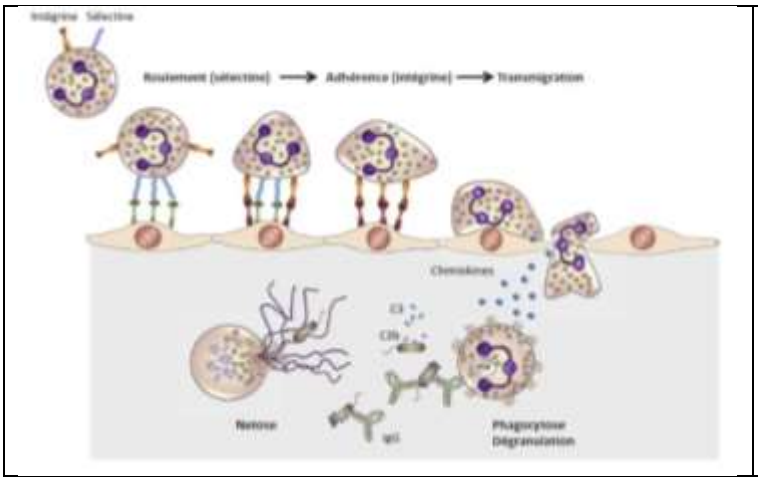
Cellules à rôle mécanique	Cellules à rôle chimique
Peau : Cellules épidermiques (kératinocytes). **Muqueuses :** Buccale, Nasale, bronchique, conjonctivale, digestive et urétrale**.**	**Peau :** Glandes sudoripares, Glandes sébacées. **Muqueuse :** Lysozyme, Acide neuraminique, PH acide et les cellules de la flore intestinale.

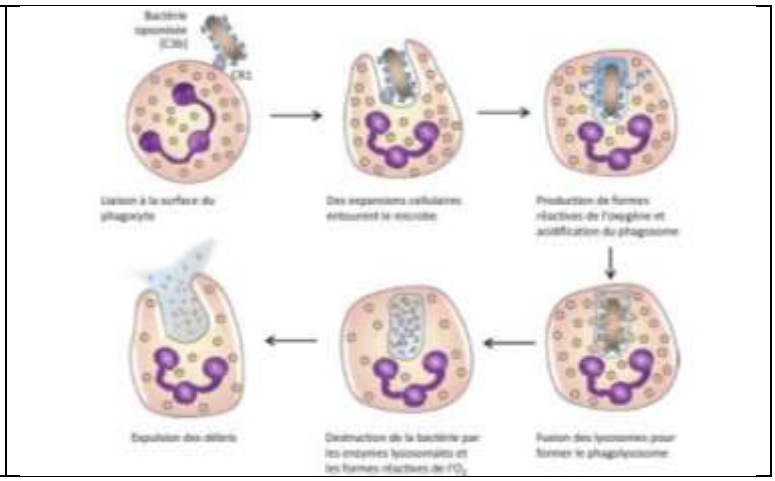
Les granulocytes :

Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
Les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur **noyau polylobé**. Rôle dans **la défense antimicrobienne** et dans **l'inflammation aigue**.	A **noyau bilobé** avec des granulations cytoplasmiques colorées **en rouge orangé**. **PH basique des composants cytotoxiques et pro-inflammatoires** qu'elles contiennent.	Noyau bilobé peu visible, contiennent plusieurs granulations métachromatiques à histamine et d'éléments acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires

	GRANULES	
	AZUROPHILES Primaires	SPÉCIFIQUES Secondaires
Enzymes Antibactériennes	Myéloperoxydase (MPO) Lysozyme	Lysozyme
Protéases Neutres	Élastase Cathepsine G Protéinase 3 (PR3)	Collagénase
Hydrolases Acides	β-Glycérophosphatase β-Glucuronidase α-Mannosidase Cathepsine B	
Divers	-	Lactoferrine Vitamine B-12

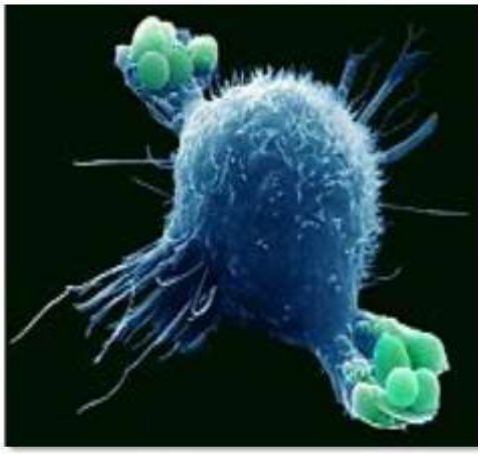
Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules plus petites que les macrophages mais plus nombreux, elles sont à activité phagocytaire et microbicide.
Elles sont spécialisées dans l'ingestion et la lyse des différents micro-organismes.





Les monocytes et les macrophages :

Les monocytes	Les macrophages
Ont un cytoplasme granuleux contenant des nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils se différencient en macrophages.	Des cellules essentiellement phagocytaires capables de capter des éléments de taille diverse avant de les détruire puis présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent aussi des nombreuses cytokines importantes dans toutes les étapes de la RI.



Les macrophages se développent à partir des monocytes circulants, ils sont des cellules de grande taille avec un cytoplasme abondant et de nombreuses vacuoles.
Ils ont un rôle dans la synthèse de : lysozymes, protéases neutres, les radicaux libres oxygénés, les prostaglandines et les leucotriènes.

Les cellules dendritiques :

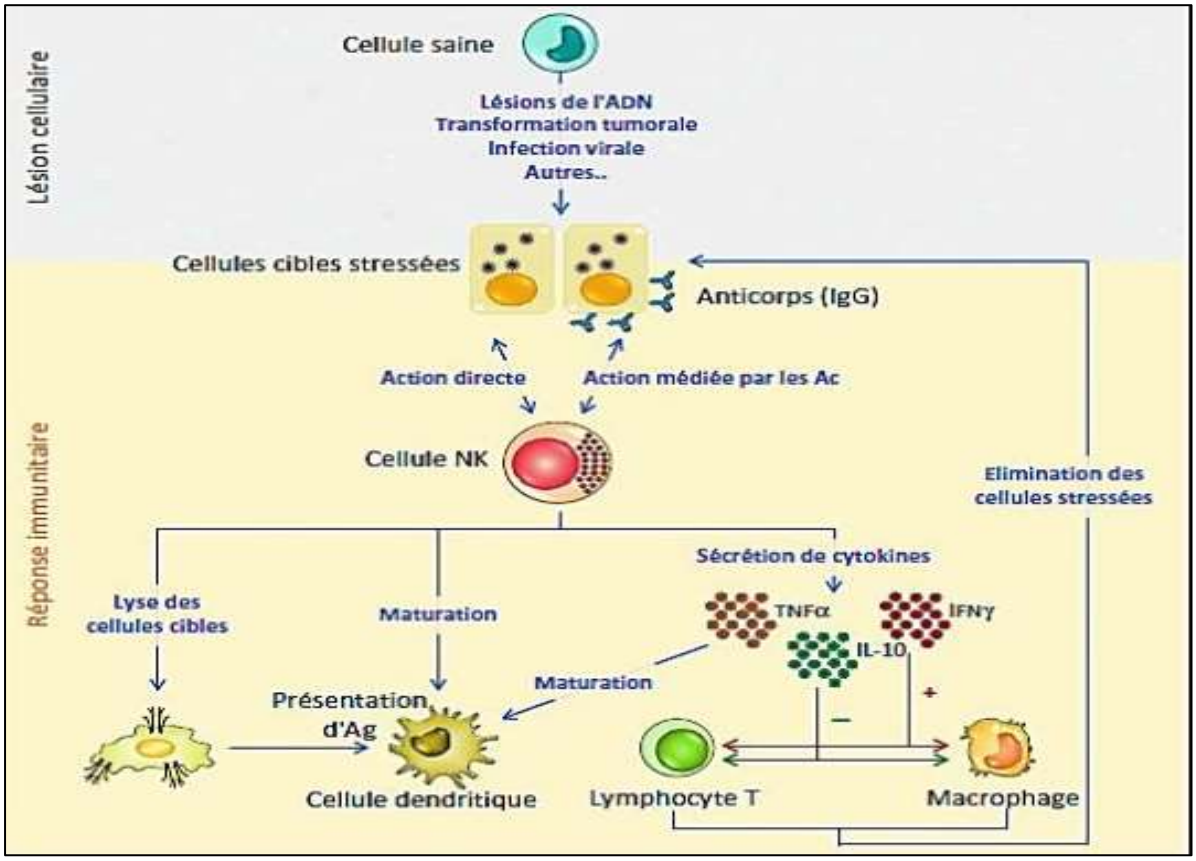
- Des CPA professionnelles, les seules capables de stimuler les LT naïfs.
- Existent à l'interface entre l'immunité innée et adaptative.
- Impliquées dans l'initiation, le maintien et l'orientation de la réaction immunitaire.
- Elles sont divisées en deux sous populations distinctes par leur phénotype et fonction :

Les DC myéloïdes (conventionnelles)	Les DC plasmacytoïdes
Les cellules dendritiques des épithéliums : représentent 3 – 8 % des cellules épidermiques caractérisées par l'existence des granules de Birbeck qui sont spécifiques à PH acide et disparaissent lors de la maturation. Les DC Langerhans sont retrouvées au niveau des épithéliums kératinisés **(vagin - col utérine - anus et pharynx)** et	Après activation par un virus, les DC plasmacytoïdes produisent entre **1 - 2 unités d'INF/cellule** soit entre **3 - 10 pg d'INF/Cellule/24H** ➔ ceux qui est **100 - 1000** fois plus que ce que produit une cellule immunitaire. Donc elles ont un rôle indispensable dans l'immunité antivirale.

non kératinisés **(intestin - bronches - corps ciliaires).**	• Les DC plasmacytoïdes sont localisées au niveau des follicules B des OLP. • Cellules **(sédentaires)** formant un réseau stable maintenu par des connections intercellulaires solides faites de desmosomes. • Jouent un rôle important dans la sélection des LB mémoires. • La DC folliculaire capte l'Ag sous forme de complexe immun et le garde à sa surface pendant une longue période.
Les cellules dendritiques des tissus non lymphoïdes : Sauf rares exceptions (cornée – parenchyme cérébrale) tous les tissus lymphoïdes contiennent en faibles quantités des cellules dendritiques. Ce sont les DC interstitielles qui représentent ≤ 1 % de l'ensemble des cellules.	
Les cellules lymphatiques des canaux lymphatiques afférents : Possèdent toutes les caractéristiques des cellules dendritiques, ils ont un aspect voilé au microscope. Elles se localisent dans les zones T des OLP et y meurent après quelques jours. Il n'existe pas des cellules dans la lymphe efférente.	"As to diseases, make a habit of two things … to help, or at least, to **do no harm**." — **Hippocrates.**
Les cellules dendritiques des organes lymphoïdes : 0.5 - 2 % des cellules des organes lymphoïdes. Le thymus dans la médullaire, la rate dans le manchon péri-artériolaire de la pulpe blanche, les ganglions lymphatiques dans le para-cortex ainsi que dans le MALT au niveau des zones sous-épithéliales et au niveau des zones inter-folliculaires.	

Les cellules NK (Natural killers) :

- Les lymphocytes NK sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques.
- Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG.
- Ils ont également une grande capacité de sécrété des cytokines comme l'INF-γ, IL-10 et TNF-α.



Les cellules lymphoïdes innées :

Représentent 1 – 2% des cellules hématopoïétiques dans l'intestin mais elles y jouent un rôle important lié à leur capacité à initier et orienter les réponses immunes intestinales.

En contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et intestinales elles sont en première ligne pour répondre rapidement à toute perturbation de l'environnement, qu'elle soit d'origine microbienne ou non, pathogène ou bénigne.

Les ILC forment une famille d'effecteurs de la réponse innée dépourvus de récepteurs spécifiques aux antigènes, dont la diversité fonctionnelle est proche de celle des effecteurs T helper (Th) de la réponse adaptative.

On distingue trois principaux groupes d'ILC :

De type 1 : constituées des cellules NK (Natural Killers).	De type 2 : productrices d'IL-13, IL-5 et IL-4 comme les cellules Th2 interviennent dans la réponse innée mucosale aux parasites intestinaux et à l'exacerbation des réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires.	De type 3 : qui se distinguent par l'expression du facteur de transcription RORγt et du récepteur d'IL-23, qui leur confèrent la capacité de sécréter de l'IL-17 et l'IL-22 comme les lymphocytes Th17.

- Les ILC3 sont indispensables à la formation des nœuds lymphatiques périphériques et des tissus lymphoïdes associées aux muqueuses.

Mécanismes effecteurs de l'immunité innée :

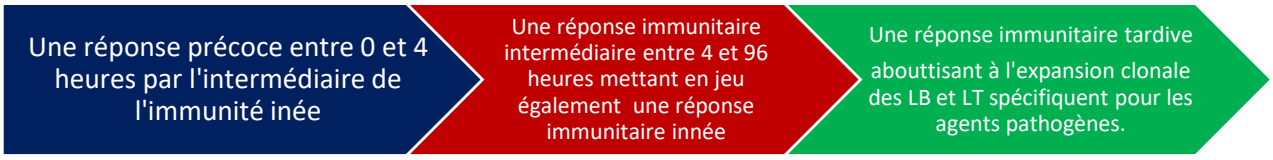
La production des NETs :

- Neutrophil extracellular traps est un mécanisme appelé nétose qui correspond à la libération des filaments d'ADN issus du noyaux ou des mitochondries recouverts de nombreux composants microbicides provenant des granulations ou cytoplasmes.
- Ces NETs constituent des pièges physiques pour capter, en particulier les micro-organismes de grande taille comme les champignons.
- Ce mécanisme semble principalement le fait des polynucléaires neutrophiles.

La réponse immunitaire innée a un rôle dans le déclenchement des réponses adaptatives. Ce rôle est rempli principalement par les DC qui se transforment en CPA après activation par un pathogène.
Elles vont alors exprimer le récepteur de chimiokines CCR7 d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques et migrer jusqu'à la zone T-dépendante des organes lymphoïdes secondaires où elles pourront présenter leurs antigènes aux LT.

Lieu de l'immunité adaptative :

La réponse immunitaire se déroule schématiquement en 3 phases :

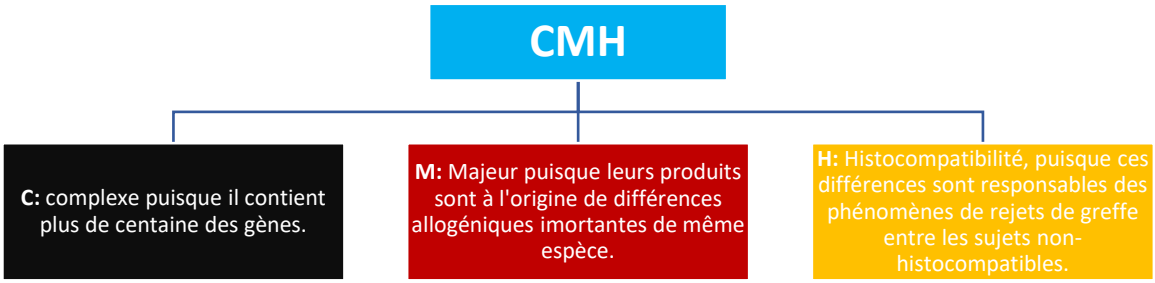


QCM sur les acteurs cellulaires de l'immunité innée :

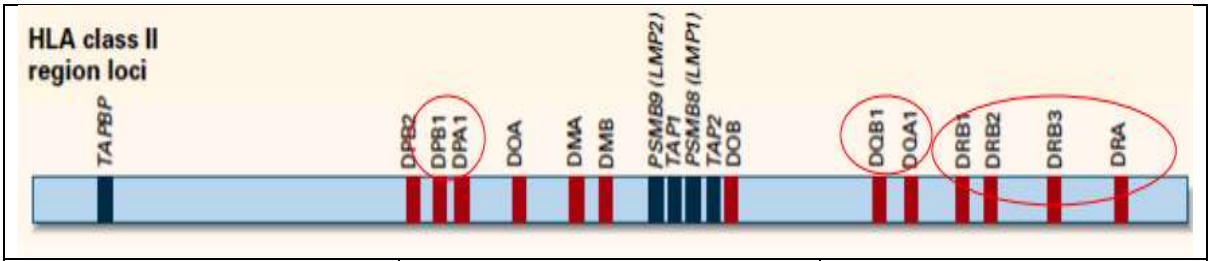
La cellule dendritique : -A- est localisée uniquement dans les OLS. -B- Exprime les molécules HLA de classe II uniquement après activation. -C- Est une CPA. -D- présente les Ag aux LT4 via des HLA I. -E- Exerce une activité cytotoxique médiée par la perforine. **La réponse : C.**	Les principales CPA sont : -A- Les polynucléaires neutrophiles. -B- Les LB. -C- Les LT. -D- Les cellules de Langerhans. -E- Les macrophages. **La réponse : B-D-E.**
Les polynucléaires neutrophiles : -A- Dérivent de la cellule souche lymphoïdes. -B- Dérivent de la cellules souche myéloïdes. -C- Sont rapidement recrutés aux sites inflammatoires. -D- Ont une demi-vie longue de quelques mois. -E- Expriment les molécules HLA de classe 2. **La réponse : D.**	Les PNN : -A- Sont doués d'activité phagocytaires. -B- Sont des cellules présentatrices d'Ag. -C- Sont capables de secréter des cytokines. -D- Dérivent des cellules souches lymphoïdes. -E- Dérivent des cellules souches myéloïdes. **La réponse : C-E.**
La famille de TLR est constituée de molécules : -A- Exprimées uniquement sur les lymphocytes. -B- Membranaires seulement. -C- De type lectine C. -D- Induisant la production de cytokines pro inflammatoires. -E- qui reconnaissent des PRRS. **La réponse : D.**	Les cellules NK : -A- Sont caractérisées par l'expression de CD16 et CD56. -B- Sont des lymphocytes non T et B. -C- Sont douées d'activité phagocytaire. -D- Reconnaissent l'Ag de manière spécifique. -E- Sont inhibées par les molécules HLA de classe I. **La réponse : E.**
L'immunité innée est caractérisée par : -A- Sa mise en œuvre rapide. -B- Sa spécificité pour l'antigène. -C- Son amplification lors des réponses secondaires. -D- L'induction de mémoire immunologique. -E- L'implication des lymphocytes T. **La réponse : A.**	Les macrophages : -A- Sont des cellules phagocytaires. -B- Sont des cellules douées d'une activité cytotoxique retreinte par le CMH. -C- Sont des CPA. -D- Sont des cellules de la ligne lymphoïde. -E- Sécrètent l'IL6. **La réponse : A-C-E.**

Le système HLA :

Définition : HLA : Human leukocyte antigen.



Le CMH est un ensemble des gènes localisés sur le bras courte du chromosome 6 où les gènes sont regroupés en deux principales régions (CMH I et CMH II) différentes par leurs structures, expression et fonctions.
Il existe une région CMH III mais elle ne code par pour des molécules HLA.



HLA de classe I : en position **télomérique (à coté du télomère)** à **20 gènes**, les principaux gènes sont **A-B et C** codant pour des molécules **HLA-A, HLA-B et HLA-C.** Il existe aussi des **gènes non classiques HLA-E, HLA-F et HLA-G.**	**HLA de classe II :** en position **centromérique (à coté du centromère)** à **32 gènes**, les principaux **sont HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP**, mais il existe aussi des **molécules non classiques HLA-DO HLQ-DM, LMP2, LMP7, TAP1 et TAP2.**	**HLA de classe III : 30 gènes** codant pour des molécules intervenant dans la RI comme le **C2, C4, TNFα et TNFß**

Caractéristiques des gènes HLA :



Les gènes HLA sont caractérisés par :

- Un polymorphisme extrême.
- Une expression codominante.
- Une liaison étroite.
- Un déséquilibre de liaison.

Le polymorphisme :

- Le polymorphisme de la région **HLA-DR est plus important**.
- La chaine **α** identique chez tous les individus **est codée par le gène DRA monomorphe.**
- La chaine **ß** est **codée par le gène DRB1** pour la **première molécule DR** et par **l'un des gènes DRB3, DRB4 ou DRB5.**

L'expression codominante :

- Chaque allèle sur **chaque haplotype est exprimé** est sont **produit protéique est détecté**.
- Le phénotype HLA correspond à **6 molécules de classe I**, **2 à 4 molécules DR, 2 molécules DP et DQ.**

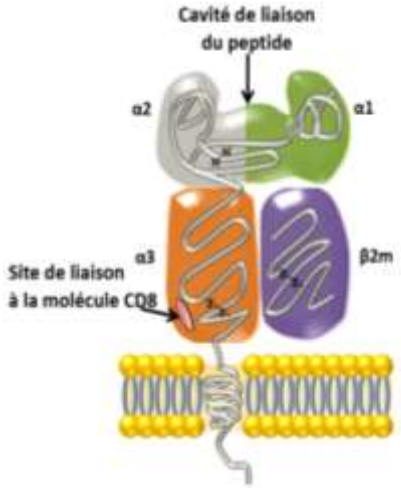
Liaison étroite :

Les loci HLA I, HLA II (D) **sont distincts (occupent différentes régions sur le chromosome) mais sont étroitement liés** sur le même chromosome, La **transmission des gènes se fait donc en bloc** des parents aux enfants.

Cependant, dans des rares cas un **crossing-over (ظاهرة العبور)** peut survenir, créant un nouvelle haplotype appelé "**recombiné**".

Gènes et molécules HLA :

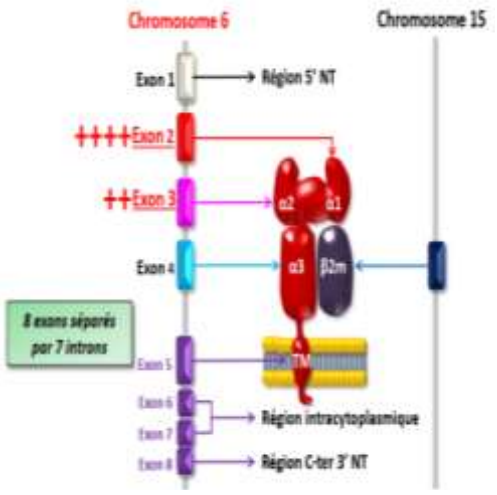
HLA de classe I :



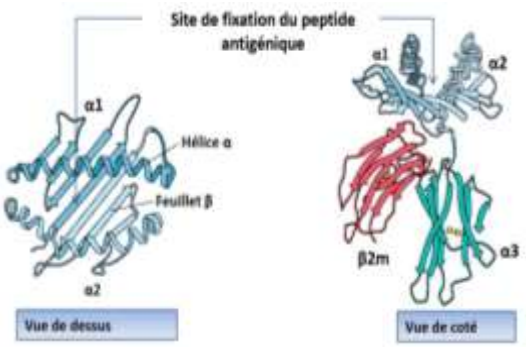
La chaine lourde α : glycoprotéine transmembranaire de poids moléculaire **PM = 43 KD**, à **3 domaines extracellulaires α1, α2 et α3**, **une région transmembranair**e et **un domaine intracellulaire.**

La chaine légère ß2microglubiline (ß2m) : Codée par un gène localisé sur **le chromosome 15**, elle est **monomorphique est non glycosylée.**

Exon 1 → Région 5' NT.
Exon 2 → Région α1.
Exon 3 → Région α2.
Exon 4 → Région α3.
Exon 5 → Région TM.
Exon 6, 7 → Région intracytoplasmique.
Exon 8 → Région C-ter 3'.

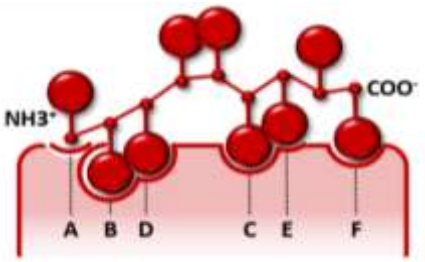


Les molécules de classe I :

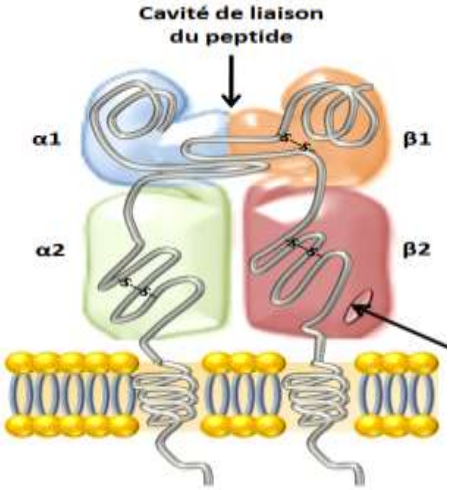


La structure tridimensionnelle de la molécule fait apparaitre **une cavité entre α1 et α2** dont **le fond des feuillets ß plissé** et **les bords des hélices α.**
C'est dans cette zone que se situent les **résidus polymorphes** qui vont interagir avec les **peptides antigéniques**.

La cavité peptidique est fermée aux deux extrémités est fixe **9aa d'origine cytosolique (rôle dans l'ancrage des segments peptidiques à présenter aux cellules immunitaires)**.

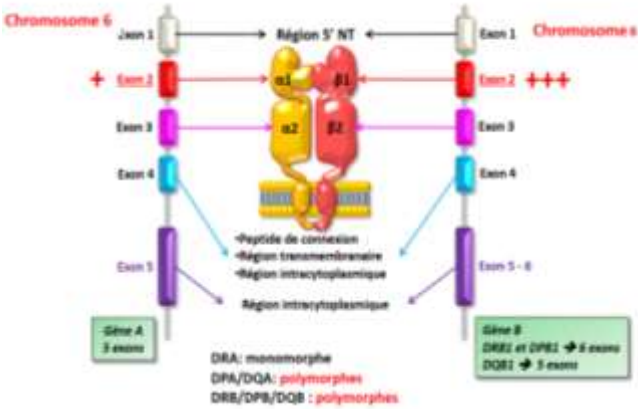


Gènes molécules de classe II :



Glycoprotéine transmembranaire avec **2 chaines peptidiques α et ß** comportant **chacune 2 domaines extracellulaires, une région transmembranaire** ainsi qu'un **domaine intracellulaire**.

Site de liaison à la CD4



Exon 1 → Région 5' NT.
Exon 2 → Région α1 / ß1.
Exon 3 → Région α2 / ß2.

Molécules de classe II :

Structure tridimensionnelle semblable à celle des HLA I, les domaines α1, β1 forment la cavité de liaison au peptide.



La cavité peptidique est ouverte aux **2 extrémités** et se fixe un peptide de **15 à 25aa** dépassant les deux extrémités avec **3 ou 4 résidus d'ancrage de la partie centrale du peptide à présenter.**

Distribution tissulaire des molécules HLA :

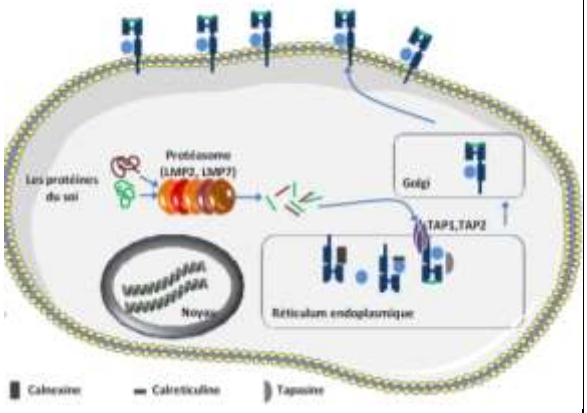
- Les molécules de **HLA I** est à **expression ubiquitaire**, à la surface des **cellules nuclées et des plaquettes**.
- L'expression de l'**HLA I** est augmentée par certains facteurs comme **l'INFα, ß et γ** ainsi que **le TNFα.**
- Les molécules de **HLA II** sont à **expression restreinte aux CPA (Cellules dendritiques, lymphocytes B, les monocytes et les macrophages et les cellules de l'épithélium thymique)**.
- Les molécules **d'HLA II** sont exprimées après activation sur l'endothélium vasculaire et les **lymphocytes T**., l'expression est stimulée par **l'INFα, le TNFα, IL-4, IL-13 et le GM-CSF** mais diminuée par le **PGE-2.**

Fonctions du système HLA :

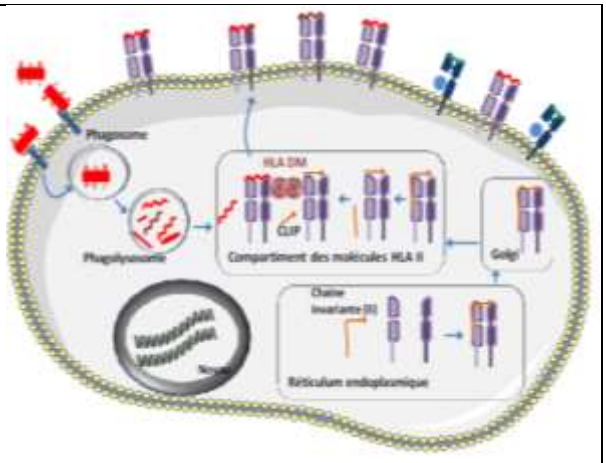
- Présentation des **peptides antigéniques** aux **lymphocytes T** :
  - Protéines endogènes → **LT8** par le **HLA I** par la voie **endogène**.
  - Protéines exogènes → **LT4** par le **HLA II** par la voie **exogène**.

La présentation croisée concerne :

C'est la présentation de peptides exogènes via les molécules CMH I Concerne principalement la CD considérée comme un mécanisme essentiel à la médiation des réponses immunitaires contre les agents infectieux et les tumeurs.



Présentation par voie endogène.



Présentation par voie exogène.

QCM sur les molécules CMH :

Les molécules d'HLA I : -A- Sont codés par des gènes HLA DR, DP et DQ. -B- Présentent des peptides exogènes aux lymphocytes TCD4+. -C- Nécessitent la présence de ß2m pour leur expression à la surface cellulaire. -D- sont exprimés sur toutes les cellules nuclées. -E- Interagissent avec les récepteurs inhibiteurs de la cellule NK. **La réponse : C-D-E.**	Les molécules d'HLA II : -A- Sont à expression induite au niveau des LB. -B- Sont codés par des gènes transmis selon le mode autosomique codominant. -C- Présent les peptides immunogènes aux LT4. -D- Ont une organisation structurale en domaine Ig like. -E- Expriment un polymorphisme extrême au niveau de α1/ß1. **La réponse : B-D-E.**
Les gènes d'HLA I : -A- Sont portés par le chromosome 6. -B- Codent pour des antigènes de transplantation. -C- Se caractérisent par un grand polymorphisme. -D- Codent pour des molécules HLA E, F, G. -E- Sont de transmission génétique autosomique codominante. **La réponse : A-B-E.**	Les molécules de CMH I : -A- Sont exprimées sur toutes les cellules nuclées de l'organisme. -B- Sont entièrement extracellulaires. -C- Expriment un polymorphisme extrême au niveau du domaine α3. -D- Sont d'expression codominante. -E- Présentent le peptide immunogène aux LT8. **La réponse : A-D-E.**
Les molécules d'HLA I et II : -A- Sont impliquées dans l'éducation thymique des LT. -B- Sont d'expression constitutive sur les NK. -C- Sont d'expression modulable par L'INFα et L'INFγ. -D- Sont impliquées dans les réactions d'allo-immunité. -E- Sont codées par des gènes qui sont transmis en bloc des parents aux enfants. **La réponse : A-D-E.**	Les molécules de CMH I : -A- Sont des glycoprotéines transmembranaires. -B- Sont entièrement codées par la région de CMH I. -C- Expriment le polymorphisme au niveau des domaines α1 et α2. -D- Sont exprimées par les plaquettes sanguins. -E- Présentent le peptide immunogène aux LTCD8. **La réponse : A-D-E.**
La ß2m : -A-Est codée par un gène localisé sur le chromosome 6. -B- Est codé par un gène localisé sur le chromosome 15. -C- Est extracellulaire. -D- Participe au site de liaison du peptide immunogène. -E- Correspond au segment transmembranaire d'HLA de type I. **La réponse : B-C.**	Les HLA de type II : -A- Sont impliquées dans la présentation de l'antigène aux LTCD4+. -B- Sont des GP formées de deux chaines codées par les gènes DQ, DP et DR. -C- N'apparaissent à la surface des LB qu'après activation. -D- Sont de distribution restreinte aux LB, LT activés, MΦ et CPA. -E- Leur expression est augmenté par L'INFγ. **La réponse : A-B-D-E.**

Les lymphocytes B (LB) :

Définition :

- Les lymphocyte B sont à l'origine de la **synthèse des immunoglobulines** (Ig), ils représentent **10 à 15 %** des lymphocytes circulants.
- Les immunoglobulines synthétisées sont sous **deux formes** :
  - **Sous forme soluble :** Sont les anticorps.
  - **Sous forme membranaire :** représentant le BCR.

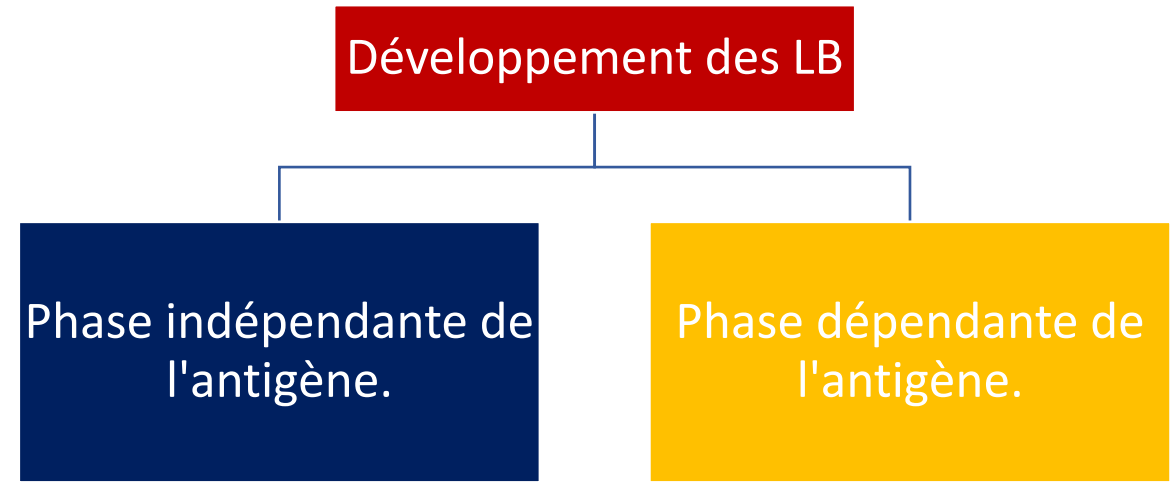
Ontogenèse et lymphopoïèse des lymphocytes B :

Les lymphocytes B se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques **(CSH)** qui proviennent du foie fœtale **(vers 12 semaine de la gestation)** et de la moelle osseuse **(du 12 semaine IU à la vie adulte).**

75 % des lymphocytes B meurent par apoptose au cours de la différenciation médullaire.

Les différents stades de maturation des LB :

Il existe deux phases de développement des LB :



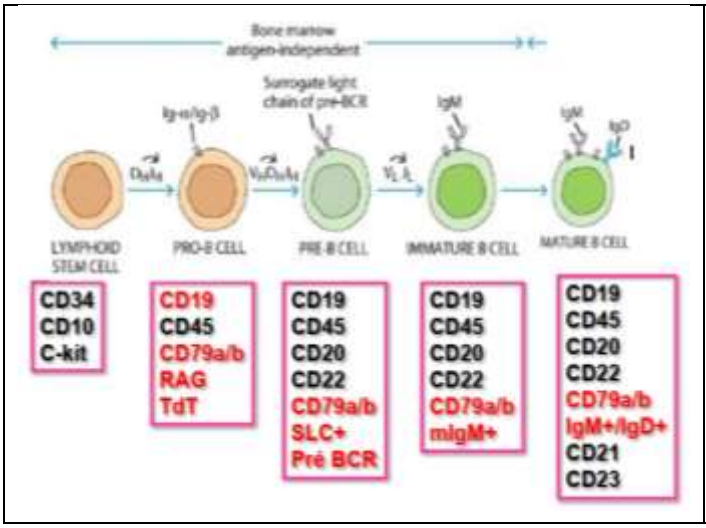
La phase indépendante de l'antigène :

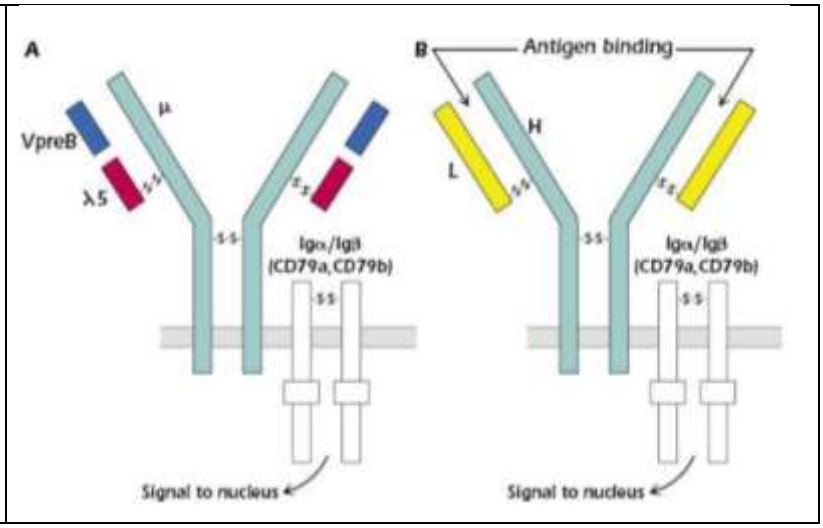
Cette phase se déroule sans intervention des antigènes, autrement dit le développement des Lymphocytes B à cette phase ne nécessitent pas la présence des molécules antigénique du pathogènes.

Stade pro-B	Les gènes codant pour les immunoglobulines ne sont pas réarrangés **(sous configuration germinale)**, à ce stade il y a apparition des premiers marqueurs de surface des LB qui sont le **CD19**, le **CD79a** et le **CD79b (Igα et Igß = module de transduction du signal)**

Stade pré-B	Les gènes de **la chaine lourde μ** sont réarrangés, permettant son expression associée à une **pseudo-chaine légère** constitué de deux protéines **VpréB et λ5** et formant donc par leur association ce que l'on appelle le **pré-BCR** qui permet aux cellules **pré-B** de subir une **sélection dite positive.** **La sélection positive :** les cellules qui **expriment le pré-BCR** vont recevoir **un signal de survie**, les autres cellules qui **n'ont pas l'exprimé vont mourir par apoptose (mort cellulaire programmé)**. Ce stade peut être divisé en **deux phases :** • **Stade pré-B1 :** on retrouve une chaine lourde intracytoplasmique. • **Stade pré-B2 :** La chaine lourde est exprimée à la surface en faible quantité. Il y a apparition des marqueurs **CD20** et **CD22** à ce stade.
Stade B immature	A ce stade il y a **réarrangement de la chaine légère** qui **(en association avec la chaine lourde μ)** constitue le **BCR**… c'est **un IgM de surface**. Les cellules sont ainsi soumises à une deuxième sélection qui est la sélection négative qui permet l'acquisition du tolérance vis-à-vis aux antigènes du soi. On a **3 possibilités** : • La cellule B immature est capable de **reconnaitre le peptide antigénique avec une forte affinité → mort de la cellule** par apoptose puisqu'elle sera auto-réactive contre les Ag du soi. • La cellule B immature est capable de **reconnaitre le peptide antigénique** présenté avec une **faible affinité → survie de la cellule**.

	• La cellule B immature **n'interagit pas** avec le peptide présenté → **mort de la cellule.** Les LB immatures quittent ensuite la moelle osseuse pour aller vers **la rate** ou ils passent par **le stade LB transitoire.** C'est l'un des stades les plus importants de l'ontogenèse des cellules LB, parce qu'il y a acquisition de la tolérance au soi.
Stade B mature	Il se faire au niveau de **la rate**, les lymphocytes B immatures **acquièrent l'IgD** de surface et vont devenir matures. Il y a aussi l'apparition d'autres marqueurs de surface **(CD21 et CD23)**. Les cellules matures vont être organisées en follicules primaires dans **les organes lymphoïdes secondaires (OLS)**.





Les marqueurs de surface des lymphocytes B :

L'unité de reconnaissance : BCR :

- Le marqueur la plus spécifique de la lignée des LB.
- Les cellules LB naïfs expriment le plus souvent une IgD et un IgM.
- Le BCR est composé de :
  - **Un modèle de reconnaissance :** constitué d'un IgM membranaire qui rassemble à l'IgM circulant soluble avec 20aa ajoutés à l'extrémité C-terminal pour l'ancrer au cytoplasme de la cellule.

- **Un modèle de transduction du signal (CD79a et CD79b) :** Hétérodimère formé par l'Igα et l'Igß liées par un pont S-S est associés à l'IgM de surface, ils possèdent à leurs régions cytoplasmiques des motifs ITAM qui servent de substance pour la tyrosine kinase intervenant dans la signalisation intracellulaire.

Les marqueurs de surface :

- CD19 : marqueur spécifique pour les LB, il disparaitre dans le stade plasmocyte.
- CD20, 21, 22 et 23.
- HLA I et HLA II : sont exprimé mem à l'état non mature.
- CD80 et CD86 : liaison avec CD28/CTLA4 sur les LT dans la coopération T/B.
- Les molécules d'adhésion : LFA-1, 2 ainsi que VLA-1.

Activation des LB matures :

- Les LB sont stimulées directement par l'antigène (pas de présentation par les molécules HLA), après stimulation il y aura formation de deux types des cellules :
  - Les plasmocytes → produisent des AC.
  - Les LB mémoires → Interviennent lors d'un autre contact avec le même antigène.
- Les follicules primaires formés par les LB des OLS, réponse à une stimulation antigénique protéique se transforment en follicules secondaires par la formation du centre germinatif comportant deux zones :
  - Une zone sombre où les **LB activés** deviennent centroblastes qui **n'exprime pas le BCR de surface**.
  - Une claire où les centroblastes vont transformer en centrocytes exprimant le BCR qu'ils testent vis-à-vis des Ag présentés par les CD folliculaires dans cette zone… s'il y a une bonne affinité BCR-Ag il y aura la formation des plasmocytes et des LB mémoires à partir des centrocytes.

Notion de l'Ag thymo-dépendant / indépendant :

- La majorité des réponses aux antigènes sont T-dépendants induisant la formation du centre germinatif.
- Il y a des Ag qui sont dits thymo-indépendants et induisent une réponse immunitaire (RI) sans coopération des cellules T, il n'y aura pas la formation du centre germinatif.

Différence entre les réponse T-dépendants et T-indépendants :

Les réponses T-dépendants	Les réponses T indépendants
Concerne le plus souvent les **Ag protéiques**.	Les **Ag glucidiques** et **lipidiques (faites de déterminants répétitifs).**
Induisent la formation du **centre germinatif**.	N'induisent pas la formation du **centre germinatif**.
Induisent la formation des **LB mémoires**	N'induisent pas la formation des **LB mémoires**.
La réponse primaire induit la production de **l'isotope IgM**, tandis que la réponse secondaire est **plus forte et rapide** avec la formation des **isotopes IgG, IgA et IgE**.	Induisent une **réponse faible**, l'isotope produit est une **IgM** soit dans **la réponse primaire ou secondaire**.

" The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease."

— William Osler.

QCM sur les Lymphocytes B :

Les LB :
-A- Se différencient au contact des cellules stromales au niveau de la moelle osseuse.
-B- Réarrangement de la chaine légère survienne dans le stade pro B.
-C- Expriment le CD 19 après différenciation en plasmocyte.
-D- Immatures expriment l'IgD de surface.
-E- activés par un Ag T-dépendant donnent naissance à des plasmocytes et des LB mémoires.

La réponse : A.

Les LB mémoires :
-A- Jouent un rôle primordial dans les réponses immunitaires secondaires seulement.
-B- Expriment une IgD de surface.
-C- Réagissent contre les Ag T-dépendants.
-D- Ont une courte durée de vie.
-E- Contrôle la majorité des réponses immunitaires à médiation cellulaire.

La réponse : A-C.

Les récepteurs des lymphocytes B :
-A- sont constitués d'une IgD et une IgM membranaires qui peuvent reconnaitre des Ag différents.
-B- Est associé à un hétérodimère Igα et Igß dont chaque chaine est à domaine variable et un autre constant.
-C- Reconnait l'Ag sous sa forme native.
-D- Est un marqueur non spécifique des LB.
-E- Est constitué d'une IgE au niveau des muqueuses.

La réponse : C.

Quelles sont les molécules exprimées par les LB matures :
-A- Le CD3.
-B- Le CD8.
-C- Le CD40.
-D- Le CD40L.
-E-Le CD4.
-F- HLA I et II.

La réponse : C-E.

Le BCR :
-A- Est un marqueur de surface spécifique au LB.
-B- Est formé d'un Ig de surface monomérique.
-C- Reconnait l'Ag sous sa forme native.
-D- Est associé à un hétérodimère Igα/Igß qui assure la transduction du signal.
-E- Est constitué d'une IgM et une IgA de surface sur les LB naïfs.

La réponse : A-B-C-D.

Les LB :
-A- Se différencie dans la moelle osseuse à partir d'un progéniteur myéloïde.
-B- Expriment le CD2 de façon transitoire.
-C- Exprime très tôt l'IgD de membrane.
-D- Subissent une sélection (-) au stade B mature.
-E- Sont dites lymphoblastes lorsqu'ils secrètent des Ac.

La réponse : C-D.

Concernant les LB :
-A- Peuvent se différencie en plasmocytes et LB mémoires.
-B- Expriment les molécules d'HLA II qu'après activation (expression de façon induite).
-C- Peuvent être stimulés de façon spécifique par l'Ag de façon polyclonale par les lipopolysaccharides.
-D- Expriment à leur surface le récepteur spécifique aux LB (le BCR).
-E- Contrôlent les réponses immunitaires cellulaires.

La réponse : A-C-D.

Les lymphocytes T :

Introduction :

- Sont des cellules **mononuclées** du sang périphérique, **d'origine lymphoïde** à développement **thymo-dépendant**.
- Support de l'immunité spécifique **à médiation cellulaire**.
- Population cellulaire **hétérogène** avec **plusieurs sous populations**.

Caractéristiques structurales des cellules LT :

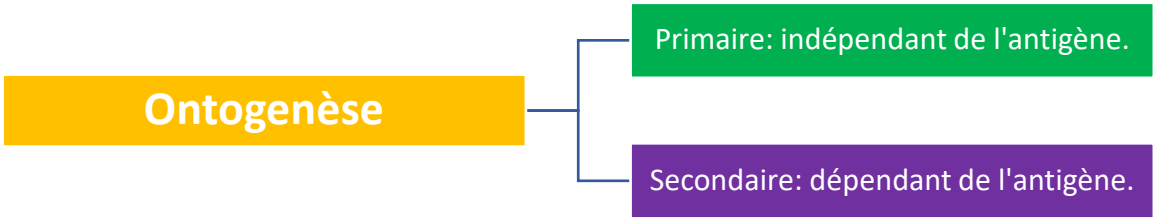
- Cellule **ovoïde à 7µm** de diamètre ayant un **rapport nucléo-cytoplasmique élevé**.
- La **structure globale des LT est identique**, ils se distinguent par leur TCR accompagné par cluster de différenciation **(CD3 ainsi que CD4 ou CD8)**.
- Les LT expriment aussi **les intégrines, les sélectines, des récepteurs cytokines**, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation **(CD28, CD2 et CD45)**.

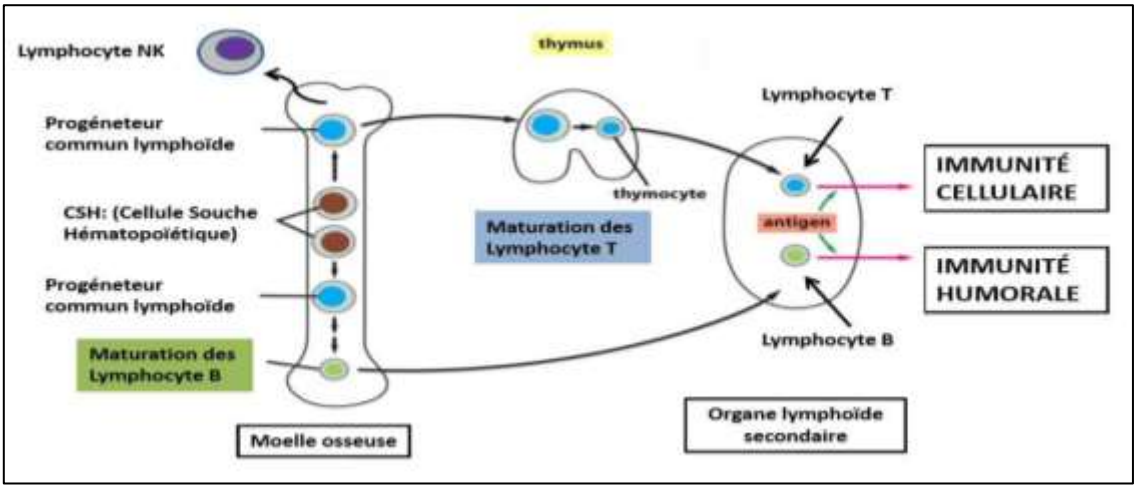
Les marqueurs de surface :

Complexe TCR/CD3	Divisé en deux modules : **Module de transduction de signal CD3 :** • Complexe multi-protéique… glycoprotéine appartenant à la super famille des immunoglobulines. • Rôle de transduction du signal de reconnaissance à l'intérieur de la cellule. **Module de reconnaissance :** • Reconnait les protéines liées au CMH **(I ou II).**
CD4	• Marqueur des lymphocytes T auxiliaires **(T helper).** • GP appartenant à la superfamille des immunoglobulines. • Liaison spécifique au CMH II.
CD 8	• Marqueur des lymphocytes T cytotoxiques **(CTL)**. • Hétérodimère de GP αß appartenant à la superfamille des immunoglobulines. • Liaison spécifique au CMH I.

- Les LT peuvent exprimer d'autres marqueurs de surface comme le **CD28, CD40L (molécules de co-stimulation)** ainsi que les marqueurs d'activation **(CMH II et CD25)**.

L'ontogenèse des LT :





Naissance du futur lymphocyte T dans la moelle osseuse (pro-thymocyte) puis migration de ces pro-thymocytes dans le thymus.

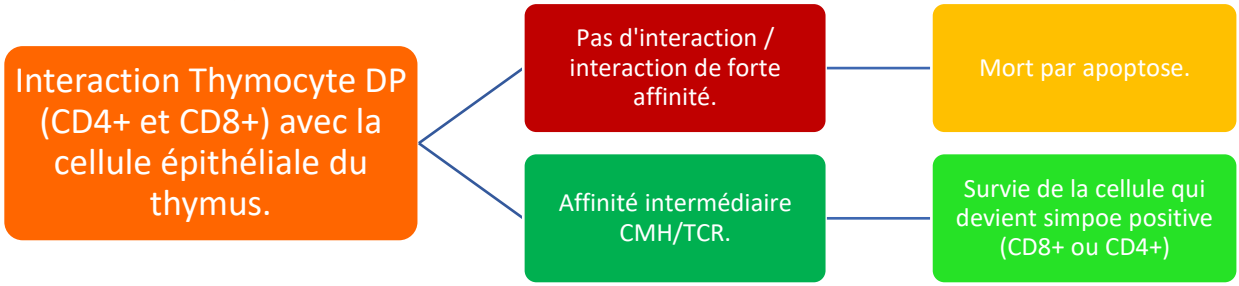
L'ontogenèse primaire :

- Dans le thymus les lymphocytes passent par trois stades de maturation : stade thymocyte double négative **(pas de CD4 ni CD8)**, double positive **(CD4 et CD8)** puis simple positive **(CD4 ou CD8).**

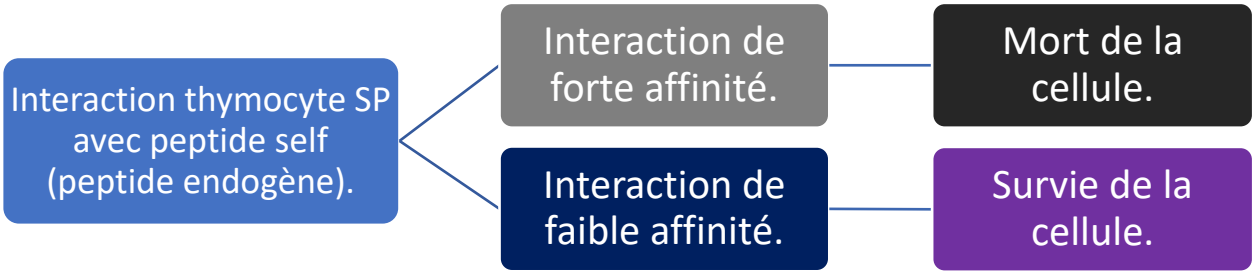
Acquisition de répertoire de TCR diversifié :

- Les lymphocytes T pénétrants dans le thymus **(zone sous-capsulaire)** sont **double-négatives (pas d'expression de CD4 ni CD8)**, ils vont se diviser activement et recommencer à réarranger les gènes de leur TCR grâce à l'expression de l'enzyme **RAG1 et RAG2 (recombinaison activating gene).**
- Les réarrangements vont des chaines du TCR conduisent à l'expression du TCR ± complet à la surface des thymocytes doubles positives, les cellules vont donc subir une sélection positive puis négative dont le but est de générer des LT matures.

La sélection positive :



La sélection négative :



L'ontogenèse secondaire :

- Après activation dans les organes lymphoïdes secondaires.
  - 1ère signal d'activation.
  - 2ème signal d'activation : implique les molécules suivantes :
    - CD28 – CD80.
    - CD28 – CD86.
    - LFA1 – ICAM1.
    - CD2 – CD58.

Fonctions des LT :

LT CD4 :

- **Les T CD4+ Th1 :** favorisent **l'activation des macrophages**, la **différenciation des LTCD8+** et l'activité **microbicide des NK (germes surtout extra cellulaire)**.
- **Les T CD4+ Th2 :** activent les **LB (germes extracellulaires).**
- **Les T CD+ Th17 :** activent les **polynucléaires neutrophiles (réaction inflammatoire → les germes pyogènes).**
- **Les Treg :** contrôlent l'activité du système immunitaire.

LT CD8 :

- Sécrétion du contenu des granules cytotoxiques **(perforines, enzymes)** qui perforent la membrane de la cellule cible et induit une lyse osmotique.

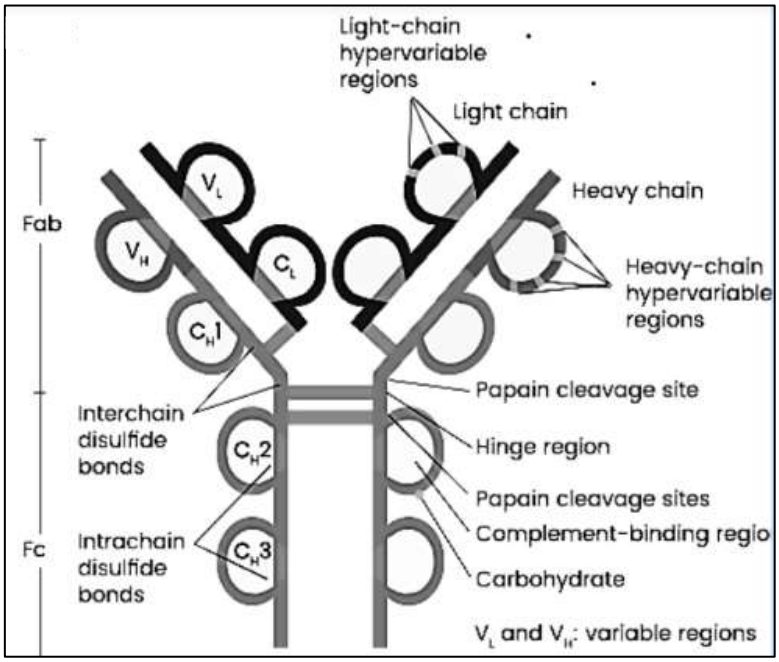
QCM sur les Lymphocytes T :

Les lymphocytes LTCD8+ : -A- Se différencient en LT C sous l'effet d'IL2 secrétée par les lymphocytes TCD 4+. -B- Expriment un TCR qui reconnait des Ag associés aux molécules CMH II. -C- Jouent un rôle important dans l'immunité humorale. -D- Activent les lymphocytes B. -E- Secrètent des AC. **La réponse : A.**	Le TCR reconnait : -A- Des séquences peptidiques PAMPs. -B- Des séquences peptidiques TLR. -C- Des Ag présentés par les CPA. -D- Des Ag sous leur forme native. -E- Des Ag après présentation par le CMH. **La réponse : C-E.**
Le CD4 : -A- Présent à la surface des LT cytotoxiques. -B- GP cytoplasmique. -C- Récepteur de L'IL2. -D- Marqueur des LT axillaires. -E- GP liant le CMH II. **La réponse : C.**	Le TCR : -A- Est une immunoglobuline de surface. -B- Est une molécule de CMH. -C- Présent sur les NK. -D- Reconnait des peptides antigéniques présenté par les molécules de CMH. -E- Est composé de 2 paratopes. **La réponse : D.**
Les cellules T sont : -A- Des cellule polynucléés du sang périphérique. -B- D'origine myéloïde. -C- Prennent naissance dans le thymus. -D- Sont des lymphocytes minoritaires du sang périphérique. -E- Le support de l'immunité cellulaire spécifique. **La réponse : E.**	La sélection positive : -A- Concerne les thymocytes CD1+, CD4+ et CD8+. -B- Permet l'élimination des clones T à TCR. -C- Implique des cellules épithéliales thymique de la médullaire. -D- Permet de tester la fonctionnalité du TCR. -E- Permet l'élimination des thymocytes auto-réactifs. **La réponse A-D.**
Les récepteurs TCR (γ-δ) / CD3 : -A- Est exprimé tôt au cours de l'ontogenèse. -B- Reconnait l'Ag présenté par des HLA I ou II. -C- Est exprimé par les cellules T peuplant les muqueuses. -D- Est exprimé par les cellules dendritiques. -E- Présent un répertoire restreint. **La réponse : A-C.**	Les LT matures : -A- Est sélectionné dans la MO. -B- Reconnait l'Ag sous forme native. -C- Se localisent dans la région para-corticale des ganglions lymphatiques. -D- Exprime la molécule CD4 quand il a une fonction helper. -E- Reconnait le peptide avec association avec les molécules du CMH. **La réponse : C-D-E.**

Les Immunoglobulines :

Introduction :

- Effecteurs de **l'immunité adaptative humorale**.
- Sont des glycoprotéines de **configuration globulaire dans les sérums (d'où l'appellation des globulines)** à une structure symétrique en **Y,** pluri-caténaire = 4 chaines polypeptidiques.
    - **2** chaines lourdes **(H = heavy)** de **446aa (PM 50 à 80 KD)**.
    - **2** chaines légères **(L = light)** de **220aa (PM 23 KD)**.



- Les deux chaines sont divisées en deux parties différentes :
    - Une partie **Nt variable (Liaison avec l'épitope de l'antigène)**.
    - Une partie **Ct conservée (commune à tous les antigènes)**.

Les propriétés fonctionnelles des immunoglobulines :

- **Fonction de reconnaissance :** Portée par les **Fab (Variable Heavy + Variable Light)**.
    - **Site actif : Paratope de 10aa** formé par un CDR **(complimentarity determining region)** et d'un framework **(FR)**.
        - L'interaction Ac (paratope) – Ag (épitope) est basée sur la complémentarité de structure **(تكامل بنيوي).**
        - Il peut exister des Ac qui ont le même paratope ou des paratopes similaires.
- **Fonction effectrice :**
    - Activation du système de complément.
    - Passage transcellulaire des **IgG**.
    - L'opsonisation/phagocytose.
    - L'ADCC **(antigen dependant cellular cytotoxicity)**.

Hétérogénéité des immunoglobulines :

- **L'isotopie :** Les déterminants isotopiques sont portés par les CH et CL, ils définissent les classes d'Ig.
    - **Pour la chaine H :**
        - Isotype γ → IgG avec les sous classes γ1, γ2, γ3 et γ4.
        - Isotope α → IgA avec les sous classes α1 et α2.
        - Isotope μ → IgM.
        - Isotope δ → IgD.
        - Isotope ε → IgE.
    - **Pour la chaine L :**
        - Isotope κ.
        - Isotope λ.
    - Commun chez les individus des mêmes espèce, différent d'une espèce à un autre.
    - Anti-isotope : un Ac dirigé contre un autre Ac si ce dernier pénètre dans notre corps.
- **Allotopie :**
    - Des déterminants antigéniques allotypiques personnels pour distinguer les Ig de deux individus d'une même espèce.
    - Présents dans les domaines constants des IgG, IgA de la chaine Lk.
    - Les bases biochimiques reposent sur la substitution d'aa des chaines polypeptidiques γ, α et κ.
- **Idiotopie :**
    - Déterminants antigéniques uniques **(d'un seul AC)**.
    - Présents dans les domaines variables.
    - Confondus avec séquences du site actif ou en dehors du site actif.

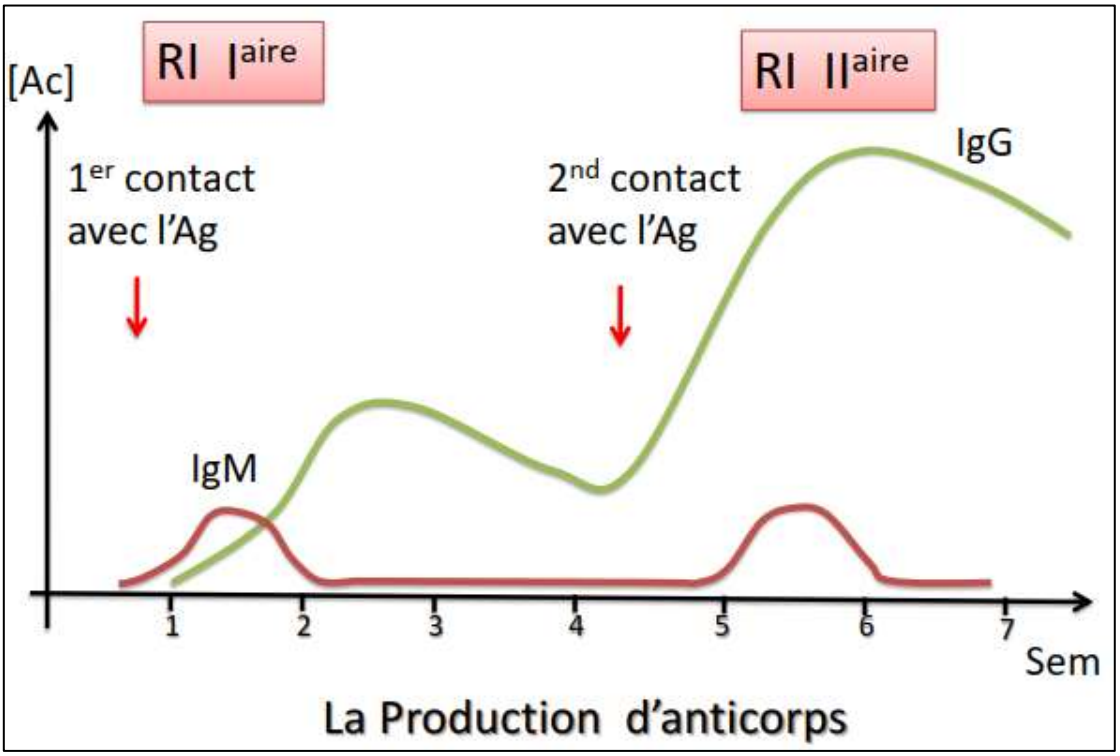
Propriétés des immunoglobulines :

IgG	• Constitués de γ2κ2 ou γ2λ2. • La sous classe γ2 présente la région charnière la plus longue. • Possèdent au niveau du CH2 (γ1, γ3) un site pour le C1q (activation de la voie classique du système de complément). • Opsonisation par fixation sur les phagocytes. • La demi-vie la plus longue 21j. • Ac dominant dans la RI 2aire. • Assure le transfert de l'immunité maternelle.

IgM	• Pentamérique, avec μ2κ2 ou μ2λ2 comme unités de base. • Peuvent activer le complément par vois classique. • À pouvoir lytique et agglutinant. • Produit lors de la RI 1aire. • Chaine lourde la plus longue + 25aa hydrophobes pour son ancrage dans la bicouche lipidique **(BCR)**.
IgA	• Monomérique ou dimérique. • La chaine α1 est à région charnière longue → sensible aux enzymes protéolytiques. • La chaine α2 n'a pas de région charnière → résistance aux pathogènes et leurs enzymes. • IgA1 → le plus souvent sérique / monomérique. • IgA2 → assure l'immunité des muqueuses.
IgD	• Existe dans le sérum à l'état des traces. • Pas de fonction connue. • Mise en évidence grâce à l'étude de myélome **(cancer à production d'IgD ++++)**. • Constitue avec l'IgM le BCR.
IgE	• Existe à l'état de traces dans le sérum. • Augmenté lors de l'atopie **(allergie)** ou parasitoses. • La plus glycosylée à demi-vie courte, homocytotrope **(lié qu'aux mastocytes d'une même espèce)**. • Rôle dans l'activation des monocytes qui produisent de l'histamine.

La production des immunoglobulines :

Le schéma ci-dessous résume la production des immunoglobulines lors des réponses 1aires/2aires.



Gènes d'immunoglobulines :

- Codées par des gènes de la superfamille des Ig SFIg.
- SFIg codent pour des protéines à organisation structurale en domaine, chaque domaine est une séquence 100aa stabilisée par un pont disulfure **(TCR, BCR, CMH...)**.
- Une hétérogénéité extrême au niveau des domaines variables à l'extrémité NH2 terminale, cette hétérogénéité est basée sur l'existence d'une probabilité combinatoire importante impliquant les segments génétiques nombreux qui codent pour les chaînes lourdes et légères.
- **Les gènes codant pour les chaînes H :**
  - K -> chromosome 2.
  - λ -> chromosome 22.
- Les domaines variables sont codés par plusieurs segments génétiques organisés différemment sur les chromosomes respectifs : VH **(segments V, D et J)** et VL **(segments V et J)**.
- La recombinaison génétique des gènes des domaines variables L se fait en une étape : V – J.
- Les recombinaisons génétiques des gènes des domaines variables H se font en deux étapes : D – J suivie par V – DJ **(issu de la 1ère recombinaison génétique)**.

Ontogenèse des immunoglobulines :

- A partir du 6e mois de gestation, le placenta atteint son plein développement → transfert de l'immunité de la mère à son fœtus. Ce dernier peut produire les IgM de taux faibles.
- A la naissance le nouveau-né possède le même taux d'IgG que la maman.
- Les autres AC n'atteignent les taux équivalents à ceux de l'adulte qu'à l'âge pré pubère.
- Au 3e mois après la naissance : décroissance d'IgG → catabolisme normal des Ac maternels ➔ hypogammaglobulinémie physiologique → l'âge choisi pour commencer la vaccination afin de stimuler son système immunitaire pour produire des AC et acquérir une immunité durable.

La commutation isotopique :

- Au cours de la RI humorale à un Ag thymo-dépendant, on assiste à la production d'une **IgM (RI I)** puis lors de la RI II aire Il y a un changement d'isotype de Ig produite **(d'une IgM vers une autre classe d'Ig)**. Ce phénomène est appelé **commutation de classe (Switch ou commutation isotopique)**.
  Il consiste en une recombinaison génétique qui implique des séquences **(S)** pour switch, situées dans **la région intronique** en amont de chaque segment génétique **(C)** des gènes de **chaînes lourdes**.
- Le même réarrangement VDJ (des gènes du VH) sera utilisé. Il sera rabouté à l'un des segments C γ, Cα… etc. Ceci permet la production d'une nouvelle classe d'Ac Ayant la même spécificité antigénique.

QCM sur les immunoglobulines :

Les Ig : -A- Sont produits par les LT. -B- Sont produits par les LB. -C- Existent à l'état de trace dans le compartiment vasculaire. -D- Peuvent être membranaires à la surface des LT. -E- interviennent dans la défense contre les micro-organismes intracellulaires. **La réponse : B.**	Le paratope : -A- déterminant antigénique localisé au niveau des domaines constantes. -B- Permet de définir les sous classes de Ig. -C- Est constitué des domaines variables des chaines L et H. -D- Porte le site de clivage enzymatique par la papaïne. -E- Existe sur certaines Ig. **La réponse : C-E.**
Les IgG : -A- Existent à l'état des traces dans le sérum humain normal. -B- Sont les seules immunoglobulines qui possèdent un site de fixation pour C1q. -C- Peuvent traverser la barrière placentaire. -D- Expriment des variations allotypiques portés par les domaines variables. -E- Ont la demi-vie la plus courte des Ig. **La réponse : B.**	Le phénomène de commutation isotypique : -A- un changement d'idiotype et la conservation d'isotype. -B- Un arrêt de synthèse. -C- Une augmentation de synthèse. -D- Un changement d'isotype avec conservation d'idiotype. -E- aucune de ces propositions **La réponse : C.**
Les IgE : -A- Ont un faible dégrée de glycosylation. -B- Existe à des taux très faibles dans le sérum. -C- Ont la même duré de vie à l'état liée/non liée. -D- Possèdent 3 domaines variables et 1 constant. -E- Synthèse plus importante sous l'effet d'INFγ. **La réponse : B.**	Les IgG : -A- Abondants dans le sérum. -B- Cγ1 q un site de fixation de C1q. -C- Ont une demi-vie la plus longue. -D- Peuvent traverser la barrière placentaire. -E- Induisent la dégranulation des mastocytes. **La réponse : A-C.**
Les IgM : -A- Les plus glycosylées. -B- Produites lors de la réponse immunitaire 1^{aire}. -C- Formé par une chaine lourde µ à 3 domaines constants. -D- Monomérique au niveau sérique. -E- Retrouvées principalement au niveau des muqueuses. **La réponse : B.**	La pièce sécrétoire : -A- Impliquée dans la polymérisation des IgA. -B- Est fournie par le clone de LB producteur des IgA dimériques. -C- Est de séquences acides aminés variable. -D- Protège les IgA contre les enzymes digestives. -E- Permet le transport d'IgA à travers la cellule. **La réponse : A-D-E.**
"To solve a difficult problem in medicine, don't study it directly, but rather pursue a curiosity about nature and the rest will follow**. Do basic research."** **— Roger Kornberg, PhD.**	

Le système du complément :

Introduction :

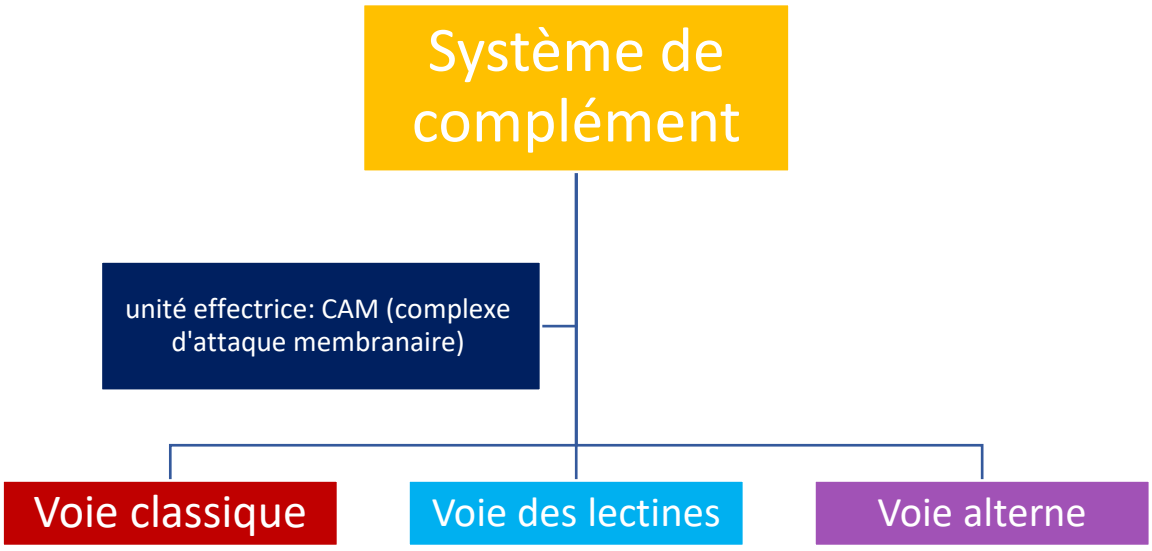
- Composant essentiel de l'immunité naturelle.
- Ensemble de **+30 protéines (solubles ou membranaires)** participant à son fonctionnement.
- Activé rapidement et de façon localisée.
- A mécanismes de contrôle et d'amplification efficaces.
- Les protéines passent d'un état inactif vers un état active. Cette activation se déroule en cascade **(Protéine 1 active Le protéine 2 qui active le P3… etc.).**

Fonctions du système de complément :

- Important pour la réaction inflammatoire.
- La phagocytose des microorganismes.
- La neutralisation des virus.
- Solubilisation des complexes immuns.
- La régulation de la réponse immunitaire.

Les voies du système de complément :

Le système de complément est divisé en 4 unités :



Les caractéristiques des protéines du complément :

- **La voie classique :**
  - Les protéines sont désignées numériquement de **1 à 9 (C1, C2...C9)**.

- **La voie alterne :**
  - Désignées par des lettres capitales :
    - P : Properdine, Facteur B, Facteur D …etc.
- **La voie des lectines :**
  - Désignées par les abréviations des termes anglo-saxons :
    - MBL, MASP1 et MASP2.
- Les fragments de clivage enzymatique sont désignés par des lettres minuscules :
  - Par exemple : Le clivage de C2 → C2a et C2b.
- Les molécules inactives sont désignées par la lettre i minuscule :
  - Par exemple : iC3b **(le C3b inactif)**.
- Les protéines de régulation :
  - Désignées par une lettre capitale **(même avec la voie alterne)**
    - Facteur H, Facteur I.
  - Désignées par l'abréviation des termes anglo-saxons :
    - C1inh = C1 inhibiteur.
    - C4bp = CD binding protéine.
    - MCP = monocyte chimioattractant protein.
- **Les récepteurs :**
  - Désignés par une numérotation de CR1 à CR4.
- Les fragments ayant une activité enzymatique sont indiqués par une barre au-dessus :
  - Par exemple : $\overline{\text{C4b2a}}$.
- Les protéines de système du complément sont synthétisées par les hépatocytes ++++, les monocytes, les macrophages, les cellules épithéliales de l'appareil génito-urinaire et du tube digestif ainsi que les fibroblastes.
- La demi-vie de beaucoup de facteurs est courte de 24H.
- La formation des complexes multi-moléculaires est réversible ce qui explique le fonctionnement en sous-unités fonctionnelles :
  - C1q, C1r et C1s forment le C1 en présence de Ca++.
  - C4 et C2 d'une parte, et C3 d'autre parte en présence d'ions Mg++.
  - C5, 6, 7, 8 et 9 forment le CAM **(complexe d'attaque membranaires)**.

- Il existe sur certains composants un site labiale de liaison aux membranes cellulaires :
    - Composant C3 et C4.
    - Ils ont une très courte durée de vie, approximativement à 10 millisecondes **(10ms)**.

La voie classique :

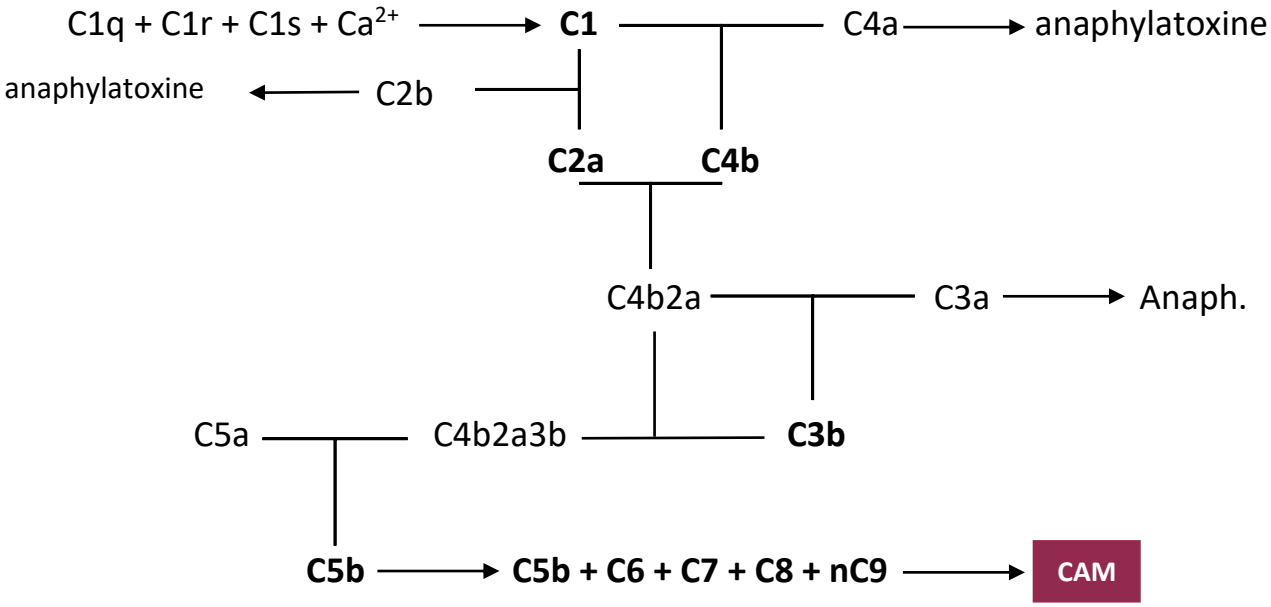
Activation	Par les suivants : • Les complexes immuns **(AcAg)**. • Une molécule IgM/Ag. • Deux molécules IgG/Ag. • IgG1 et 3 sont des fortes activateurs, IgG2 est faible et l'IgG4 n'active pas la voie classique. • Membranes des rétrovirus. • Lipopolysaccharides **(LPS).** • CRP **(C-réactive protéine)**. • Corps apoptiques.

- **Formation du complexe C1 :** constitué par une unité de C1q, deux unités de C1r et C1s :
    - C1q + C1r + C1s ➔ C1.
    - En présence des immunoglobulines il y a activation de l'activité enzymatique du complexe C1 par changement conformationnel du C1q.
    - Après que le C1 est active il va cliver le C2 et le C4 en donnant deux composants pour chaque des composants :
        - C2 ➔ C2b (anaphylatoxine) + **C4a**.
        - C4 ➔ C4a (anaphylatoxine) + **C4b.**
- **Formation du C3 convertase :**
    - Les deux composants déjà formés (C2a et C4b) vont se fusionner pour former le C3 convertase **($\overline{\text{C4b2a}}$)** qui va cliver de nouveau le C3 :
        - C3 ➔ C3a (anaphylatoxine) + **C3b**.

- **Formation du C5 convertase :**
    - La molécule C3d déjà former va se fusionner avec le C3 convertase ce qui forme le C5 convertase **(désigné sous le nom $\overline{\text{C4b2a3b}}$)**.

- Cette molécule va cliver le C5 en donnant le C5b et C5a.
  - C5 ➔ C5a (anaphylatoxine) + **C5b.**

- **Formation du CAM :**
  - Le C5b former par C5 convertase va se fixer au C6, C7, C8 ainsi qu'un poly C9 aboutissant à la formation du CAM :
    - C5b + C6 + C7 + C8 + poly C9 ➔ **CAM.**
  - Le CAM va se fixer sur la membrane plasmique des cellules à lyser ce qui forme des pores permissifs à l'eau dans la membrane plasmique de la cellule aboutissant à l'éclatement de la cellule.



La régulation :

Sérique	Membranaire
• **C1inh :** dissocie le C1q du C1 (pas d'activité enzymatique) et inhibe l'activité de la sérine protéasique. • **C4bp :** liaison à C4b qui inhibe la formation du C3 et C5. • **Co-facteur du facteur I :** inactive le C4b en le clivant en **C4c et C4d**.	• **Decay accelerating factor (DAF = CD55) :** accélère la dissociation du C4b2a. • **Membrane cofactor protein (MCP = CD46) :** clive le C3b et C4b, co-facteur du I. • **CR1 (CD35) : :** clive le C3b et C4b, co-facteur du I.

Voie des lectines :

Activation	• Structures possédant des mannoses, glucoses ou N-acétylglucosamine **(certains pathogènes)**. • Protéines partiellement désialylées ou dégalactosylées de l'organisme **(cellules cancéreuses ou infectées par des virus)**.

Les protéines de la voie des lectines :

- **MBL :** Mannose binding lectin.
  - À synthèse hépatique stimulé par l'IL6.
  - Appartient à la famille des collectines.
  - Structure homologue au C1.
  - La liaison MBL/résidus mannoses active des protéases à sérines.
- **MASP1 et MASP2 :** MBL associated serine-esterase proteins.
  - MASP13 est la molécule mère des MASPs, C1r et C1s. elle n'a pas d'activité électrique.
- Le composant MBL, MASP1 et MASP2 clive le composant C4 et le cascade se poursuit.
- α2-macroglobuline est analogue au C1inh, elle régule l'activité du complexe MBL/MASP1-2.

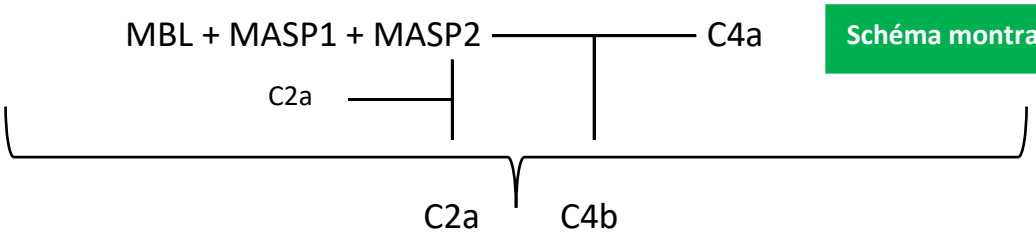


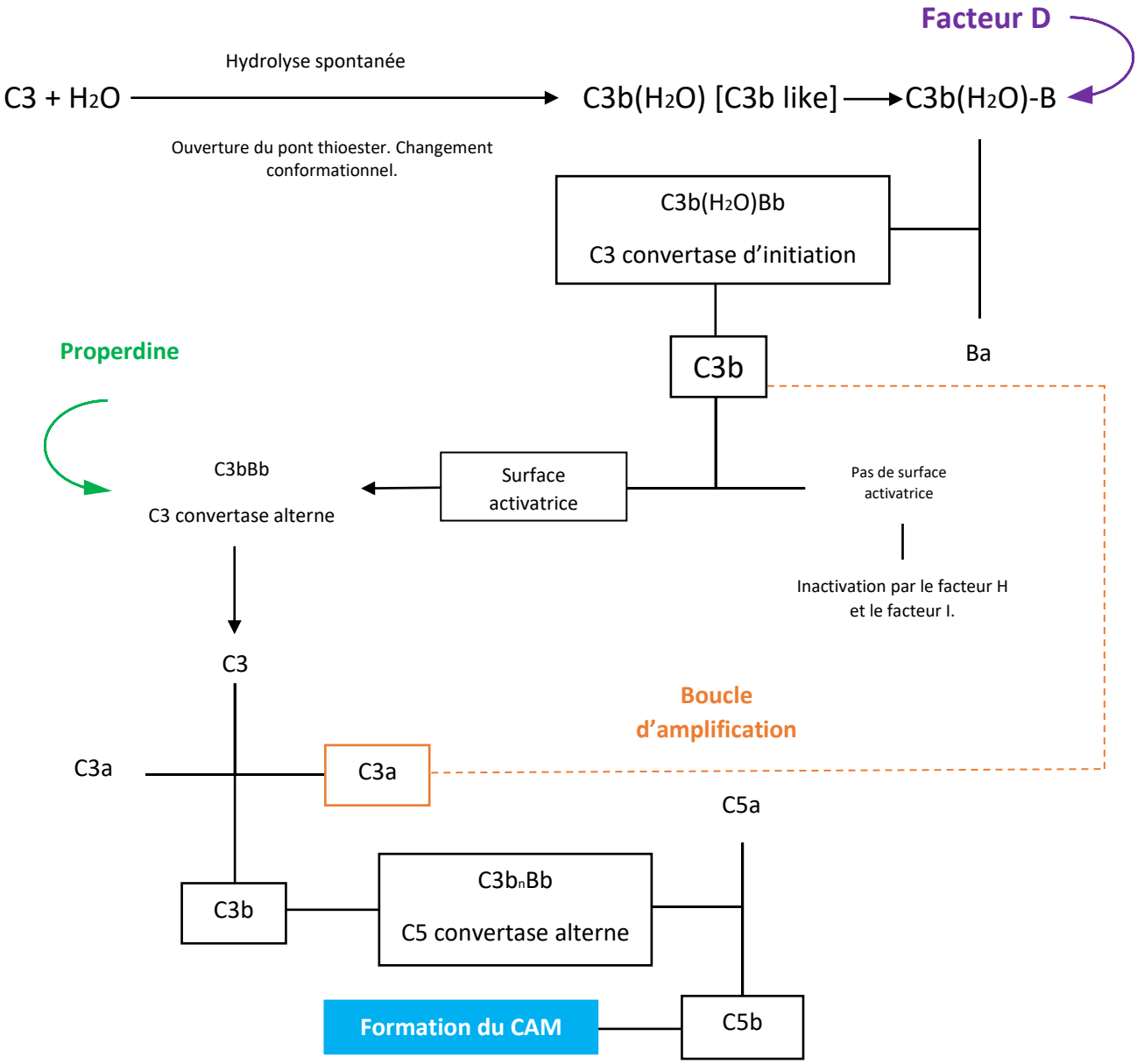
Schéma montrant la voie des lectines.

Les réactions se font comme celles de la voie classique jusqu'au formation du CAM.

La voie alterne :

Activation	• Les polysaccharides (inulines, zymosane). • Endotoxines bactériennes. • Virus. • Cellules infectées par des virus.

- La voie alterne démarre par le C3 différemment au autres voies **(classique et des lectines).**
- Elle est similaire à un bruleur de gaz avec une veilleuse allumée en permanence.
- Le C3 est hydrolysé par l'eau ce qui va former le C3b(H_2O) aboutissant à l'initiation du voie alterne du système du complément.



La régulation :

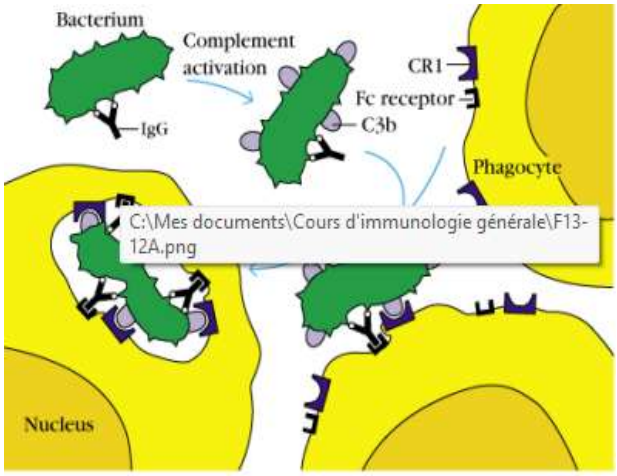
Sérique	Membranaire
• **Vitronectine = Protéine S et CLustérine :** empechent la fixation du C5b67 aux membranes ainsi que la polymérisation de C9 au contact du C5b678.	• Homologus restriction factors (HRF) = C8bp = HRF20 = CD59 = Protectine: inhibe la formation de C5b678 et la polymérisation de C9.

Les récepteurs du complément :

récepteurs	ligands	Distribution cellulaire	Fonctions biologiques
CR1 (CD35)	C3b, C4b, iC3b, C3c C1q, MBL	érythrocytes, monocytes, macrophages, PN, lymB, lymT,NK; -CDF, podocytes des glomérules rénaux.	-opsonisation ⇨phagocytose; -clearance des CI; -régulation des C3 et C5 convertases; -cofacteur du facteur I.
CR2 (CD21)	iC3b,C3dg,C3d, C3b; EBV	lymB; -CDF; -cellules épithéliales du nasopharynx.	-régulation de la réponse B+++; -infection EBV.
CR3 (CD11b/CD18) (Ou MAC-1)	iC3b; PSbac ICAM-1	-Monocytes, macrophages, PNN, NK; -CDF.	opsonisation ⇨phagocytose; -adhésion leucocytaire.
CR4 (CD11c/CD18) (Ou P150,95)	iC3b; ICAM	-monocytes, macrophages, PNN, NK; -CDF.	opsonisation⇨estérase.

Conséquences biologiques de l'activation du complément :

- Opsonisation →
- Lyse des membranes biologiques.
- Clearance des complexes immuns.
- Induction d'une réaction inflammatoire.
- Régulation de la réaction inflammatoire.
- Elimination des cellules apoptiques.



"Doctors are men who prescribe medicines of which they know little, to cure diseases of which they know less, in human beings of whom they know nothing." **— Francois Marie Arouet Voltaire.**

QCM sur le système du complément :

Parmi les fonctions biologiques du SC : -A- L'opsonisation. -B- Activation des NK. -C- Inhibition de la réaction inflammatoire. -D- Présentation des Ag. -E- Activation des LT. **La réponse : A.**	L'activation par voie des lectines implique : -A- La fraction C4. -B- Le facteur B de la voie alterne. -C- La properdine. -D- Le C1q. -E- Le facteur H. **La réponse : A-B.**
Les anaphylatoxines C3a et C5a : -A- diminuent l'extravasation des éléments figurées du sang. -B- Libèrent des amines radioactives. -C- Sont des chimioattractants pour les plasmocytes. -D- Activent la C3 convertase. -E- inhibent la réaction inflammatoire. **La réponse : C.**	Le système de complément est impliqué dans : -A- La réaction inflammatoire. -B- La clearance des complexes immuns circulants. -C- Lyse membranaire via les perforines. -D- L'opsonisation des pathogènes. -E- La clearance des corps apoptiques. **La réponse : A-B-D-E.**
La voie alterne : -A- Est régulée par C1inh. -B- Est indépendant des Ig. -C- Fait intervenir des protéines de régulation. -D- Moyen immédiat dans la défense anti-infectieuse. -E- Est exploré par la CH-50. **La réponse : B-C-D.**	L'activation du complément à pour effets : -A- L'opsonisation des bactéries. -B- La lyse de certains virus. -C- La solubilisation des complexes immuns. -D- La dégranulation des PNN. -E- L'inflammation générés par les anaphylatoxines. **La réponse : A-B-C-E.**

Les cytokines-chimiokines :

Introduction :

- La réponse immunitaire efficace nécessite la coopération entre les cellules immunitaires, cette coopération est assurée soit par contact membranaire ou par des molécules solubles qui s'appellent les cytokines.
- Lymphokines → monokines → interleukines → cytokines et chimiokines.

Définition :

Sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire à synthèse inductible par les cellules immunitaires ou non-immunitaires à la fois.

Ils jouent leurs rôles via des récepteurs spécifiques sur les cellules cibles

Interaction Cyk/RC → transcription des gènes → formation des protéines → activité biologique de la cellule cible.

Action des interleukines :

- Activation, prolifération et différenciation cellulaire.
- Contrôle de l'hématopoïèse.
- Participation dans la réaction inflammatoire.

Interleukines (IL1 - IL33)	Interférons (type I : α et ß – type II γ)
Tumor necrosis factors (TNFα - TNFß)	Les chimiokines

Caractéristiques communes des cytokines :

- **Pléiotropie :** 1 Cyk → plusieurs cellules cibles → plusieurs effets biologiques.
- **Redondance :** Plusieurs Cyk → même effet biologique.
- **Induction en cascades :** cellule 1 → Cyk1 → cellule 2 → Cyk2 …etc.
- Effets synergiques ou antagonistes.
- Synthèse locale, de novo et à demi-vie courte **(qq heures)**.
- A action **autocrine** ou **paracrine**, mais surtout **endocrine**.

Les récepteurs des cytokines :

- Des glycoprotéines **transmembranaires** avec une partie **extracellulaire**, une partie **transmembranaire** et une portion **intracellulaire**.
- Les récepteurs sont très divers structuralement.
- **Il existe cinq (5) familles des récepteurs :**

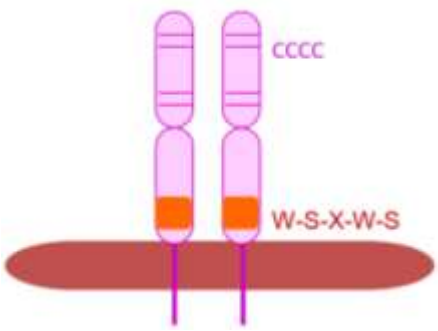
La superfamille des immunoglobulines :

- Organisation en domaines Ig-like.
- Récepteurs **d'IL1, 18, 33, EGF, PDGF et M-CSF**.
- Possèdent une **activité tyrosine kinase intrinsèque** dans leur domaine intracellulaire **sauf pour le récepteur d'IL1**.

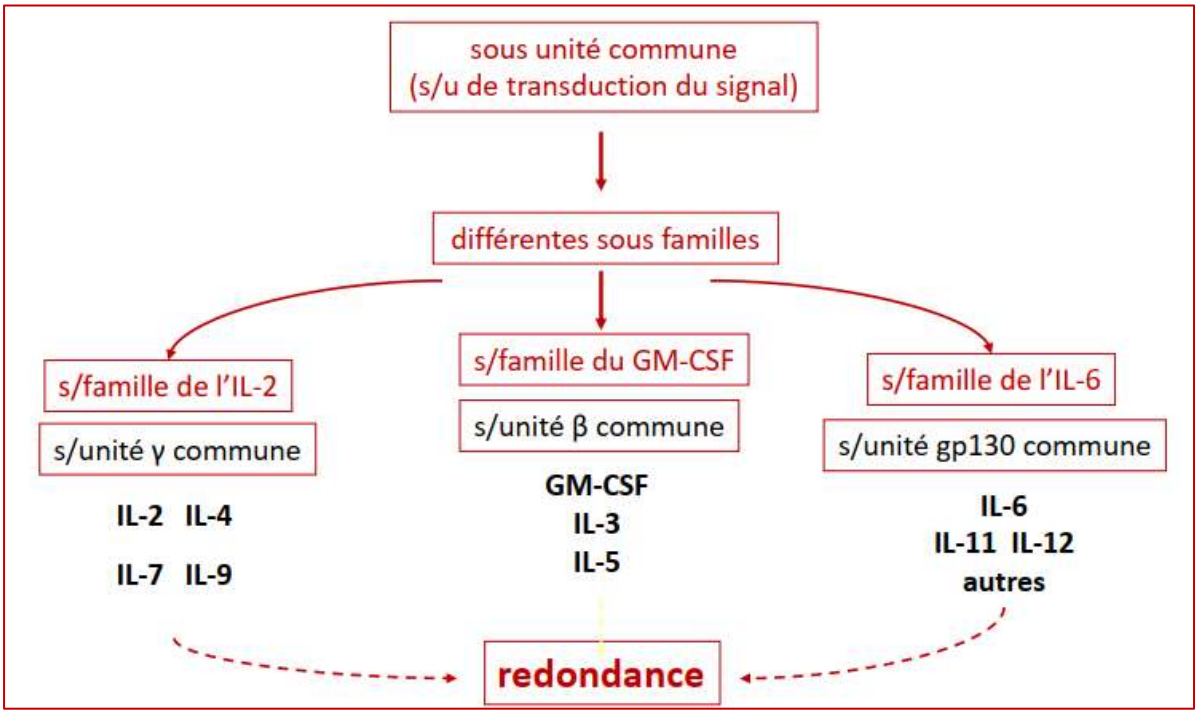


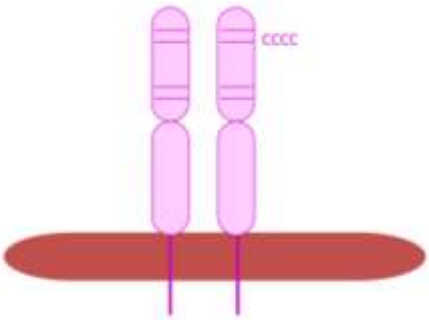
Famille des récepteurs cytokines de classe I : famille des récepteurs hématopoïétines :

- Possèdent dans leur partie extracellulaire **(NH2 terminale)**, des motifs de séquences d'acides aminés conservés, constitués de 4 résidus cystéine **(CCCC)**, et d'un motif **Tryptophane-Sérine-X-Tryptophane-Sérine (W-S-XW-S)**.
- Les récepteurs sont dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque.
- Cette famille compte les récepteurs de **l'IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 21, GM-CSF et G-CSF …etc.**



q



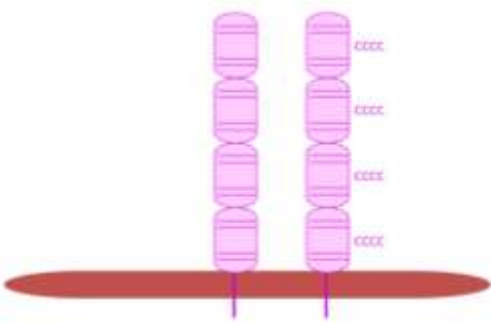


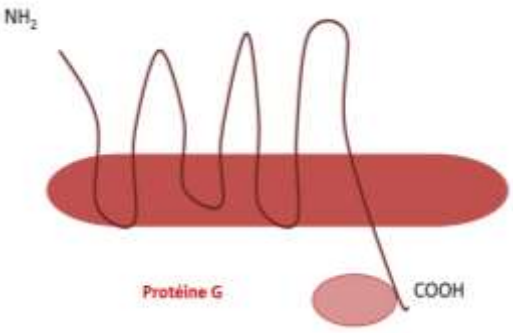
La famille des récepteurs de cytokines de classe II : famille des récepteurs des INF :

- Possèdent dans leur partie extracellulaire **(NH2 terminale)**, des motifs de séquences d'acides aminés conservés, constitués de **4 résidus cystéine (CCCC)**.
- Récepteurs des **IFNs** et de l'**IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26**.

Famille des récepteurs TNF :

- La partie extracellulaire de ces récepteurs comporte des domaines répétitifs riches en cystéine.
- Sont impliqués dans les processus d'apoptose ainsi que dans l'inflammation.

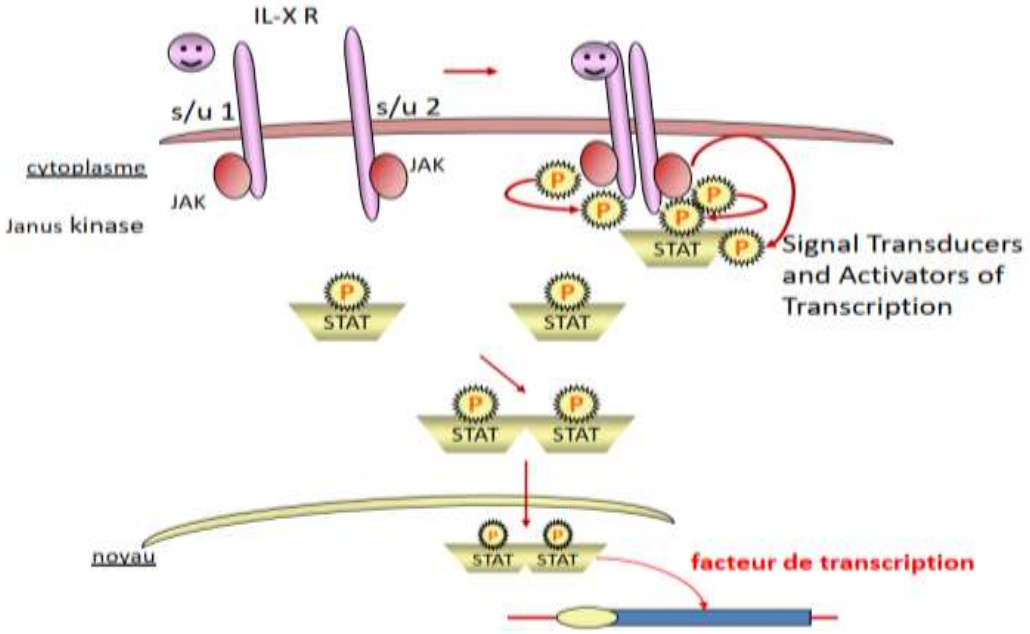




Famille des récepteurs chimiokines :

- 7 jonctions transmembranaires.
- Couplage à une protéine cytoplasmique, pour la transduction du signal (protéine G).
- Récepteur de l'IL -8.

Modalité de transduction du signal :



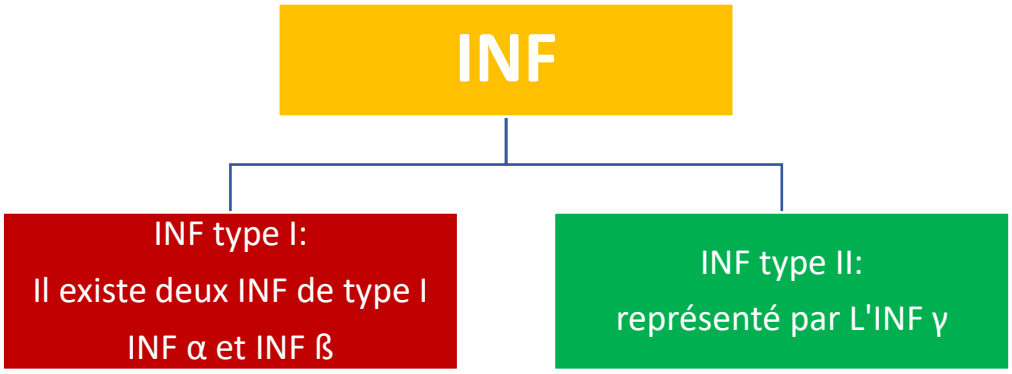
Les cytokines de la famille des IL :

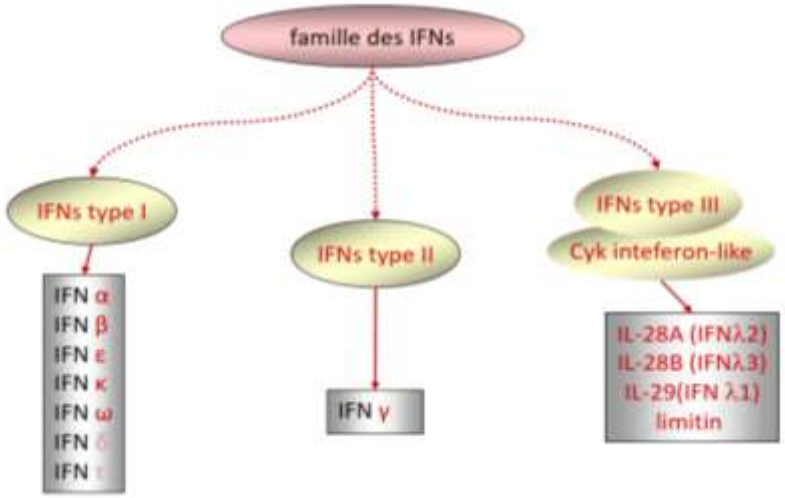
IL1	**Production :** monocytes, macrophages activés. Sous deux formes IL1 α et ß. **Effet biologique :** • Induit la synthèse d'IL6, TNFα et le CRP à faible dose. • Pyrogène et cachectisant à forte dose. • Favorise l'adhérence des leucocytes aux épithéliums. • ↑ phagocytose et activité antimicrobienne. **Inhibiteurs :** glucocorticoïdes, prostaglandines, IL10, IL1-Ra.
IL2	**Production :** LT activés et cellules NK. **Effets biologiques :** • Expansion clonale des LT. • Différenciation des LB. • ↑ l'activité cytotoxique des NK. • ↑ l'activité des monocytes. • ↑ production d'INFγ. **Le récepteur :** 3 SU (α, ß et γ). Chaine α → marqueur d'activation CD25 Déficit génétique de la chaine γ → déficit immunitaire sévère combiné (SCID).
IL3	**Production :** LT activés, NK, les basophiles et les mastocytes. **Effets biologiques :** • Survie et prolifération des CSM. • Différenciation des mastocytes.
IL4	**Production :** Lym Th2 et basophiles. **Effets biologiques :** • Activation et différenciation des LB. • Rôle dans la commutation isotopique (IgG → IgE). • ↑ expression de CD23 memb. • Synergique avec IL9 et IL13. • Cytokine anti-inflammatoire.

IL5	**Production :** Lym Th2, les basophiles et les mastocytes. **Effets biologiques :** • Différenciation des LB. • Commutation isotopique IgA. • Synergique avec IL4 (↑ d'IgE). • Croissance et différenciation des précurseurs éosinophiles.
IL6	**Production :** PNN, fibroblastes, ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales, microglie, LTh2 et LB activés. **Effets biologiques :** • ↑ la production de **CRP**. • **Pyrogène**. • Favorise l'adhérence des leucocytes aux endothéliums vasculaires. • Facteur de **SWITCH**. • Activation des **CSH**. Prolifération des **LT**. • Cytokine **pro-inflammatoire**.
IL7	**Production :** Cellules stromales de la MO, les cellules thymiques et du foie fœtale. **Effets biologiques :** • Prolifération **pro-B → pré-B**. • Prolifération des **thymocytes**.
IL9	**Production :** LT CD4+ activés. **Effets biologiques :** • Prolifération des **progéniteurs érythrocytaires**. • Prolifération des **thymocytes**.
IL10	**Production :** LTh2, Mn, MΦ et CPA. **Effets biologiques :** • ↓ la réponse Th1 **(↓ INFγ)** et la réponse inflammatoire. • ↑ Switch IgA **(synergie à IL5)**.
IL13	**Production :** Lymphocytes Th2. **Effets biologiques :** • IDEM IL-4.

IL15	**Production :** Cellules dendritiques, cellules stromales de la MO, les MΦ. **Effets biologiques :** • Expansion et **prolifération des NK**. • Interaction **MΦ – NK**.
IL18	**Production :** Cellules T, B, CD, MΦ, Kératinocytes, ostéoblastes, cellules endothéliales, cellules épithéliales. **Effets biologiques :** • Agit en synergie avec **IL12**. • Amplifie la réponse des **Th1, 2**.
IL21	**Production :** Lymphocytes T activés. **Effets biologiques :** • Expansion et prolifération des **NK**. • Interaction **MΦ – NK**. • Régule la balance entre IgE/IgG4 **(protection contre l'atopie)**.
IL33	**Production :** MΦ, CD, cellules épithéliales, kératinocytes, fibroblastes. **Cellules cibles :** Récepteurs exprimés au niveau des LTh2 et les mastocytes. **Effets biologiques :** • Amplification de la réponse Th2 par ↑ **de synthèse des cytokines de Th2**.

Les cytokines de la famille des interférons :



<table>
<tr><td colspan="2">
</td></tr>
<tr><td>INF α</td><td>Production : Cellules hématopoïétiques, MΦ et NK.</td></tr>
<tr><td>INF ß</td><td>Production : Fibroblastes et les cellules épithéliales.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ils ont les mêmes récepteurs ainsi que la même activité biologique, ils assurent :
La stimulation des activités des cellules cytotoxiques (NK, CTL).
L’augmentation de l’expression des molécules d’HLA I (non pas les molécules d’HLA II).
A action antivirale et antiproliférative.</td></tr>
<tr><td>INF γ</td><td>Production : Th1, NK, CTL.
Effets biologiques :
Faible activité antivirale.
Induit l’expression d’HLA I et HLA II.
Induit la différenciation des monocytes en macrophages.
Production des dérivés oxygénés d’un monoxyde d’azote et d’autre voies bactériolytiques.</td></tr>
</table>

Les cytokines de la famille des TNF :

- **TNF α :** cachectine, produit par les Mn et MΦ.
- **TNF ß : lymphotoxine α (LT α) :** produit par les LT et les lignées lymphoblastoides B.
- **LT ß :** lymphotoxine ß.

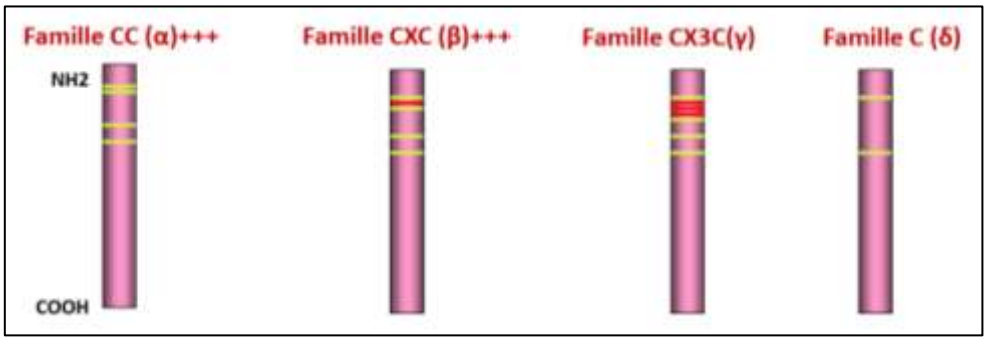
Effets biologiques :

- Médiateurs principaux des réponses contre les bactéries **Gram - (LPS)**.

- **À faible concentration :**
  - Augmente l'adhésion des endothéliums vasculaires aux leucocytes.
  - Activation des **neutrophiles**.
  - Stimulation des Mn/MΦ **(↑ IL1 et IL6)**.
- **À forte concentration avec passage dans le sang :**
  - Entraine la fièvre.
  - Augmente la sécrétion de L'IL1 et 6 dans la circulation.
  - Induction de l'apparition du CRP.
  - Activation de la coagulation.
- **À très forte dose (grave septicémie par Gram -) :**
  - Coagulation intravasculaire, hypotension, hypoglycémie, fièvre…
  - Très dangereux.

Les cytokines de la famille des chimiokines :

- Cytokines chimiotactiques constituant une superfamille des molécules solubles.
- De nature protéique et de petite taille (8 à 12 KDa).
- Sécrétées par une grande variété des cellules.
- Interviennent dans le développement, la différenciation, la distribution anatomique, la circulation et les fonctions effectrices des cellules.
- Plus de 50 chimiokines classées en 4 familles selon la disposition des deux 1ères cystéines.



3 grandes catégories des chimiokines :

- **Chimiokines homéostasiques :** interviennent dans l'homéostasie et le homing lymphocytaire dans les OLP et leur circulation :
  - CCR7/CCL19 (SLC) et CCL21 (ELC).
  - CXCR5/CXCL13.
  - CXCR4/CXCL12.

  } **Constitutives**.

- **Chimiokines inflammatoires :** aidant au recrutement des cellules au niveau du sites de l'inflammation :
    - CXCR2/CXCL8 et CXCL (1,2,3) et Gro (αßγ).
    - CCR5/CCL3.
    - CCR2/CCL2.
    - CCR3/CCL5.
    - CX3CR1/CX3CL1.

  } **Inductibles**.
- **Chimiokines à fonction duale :**
    - CXCR3/CXCL9 (Mig) et CXCL11 (TAC) et CXCL10 (IP-10).

Effets biologiques :

- Interviennent dans la réaction inflammatoire.
- Aident le développement des Th1 et Th2.
- Jouent un rôle dans le recrutement des cellule immunitaires.
- Angiogenèse et métastase.
- Homing lymphocytaire.
- Développement des organes lymphocytaires.

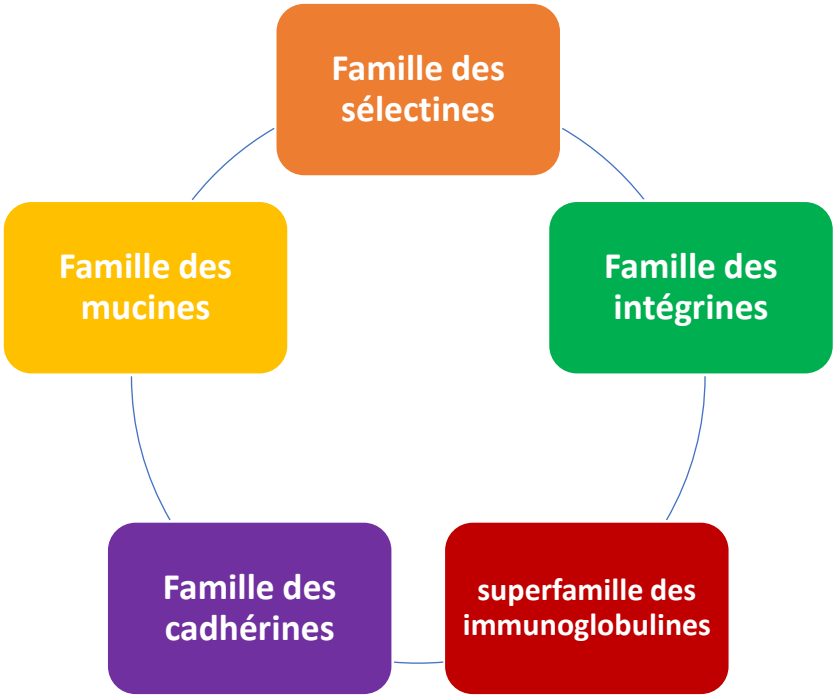
QCM sur les cytokines et chimiokines :

Les cytokines : -A- Sont des médiateurs solubles impliqués exclusivement dans les réponses immunitaires. -B- Peuvent agir de façon autocrine. -C- Se lient à des récepteurs solubles impliqués dans leur régulation. -D- Ne peuvent pas s'inhiber entre elles. -E- sont doués de pléiotropie et de redondance. **La réponse : B-E.**	Les principales cytokines pro-inflammatoires sont : -A- IL1. -B- IL2. -C- IL6. -D- TNFα. -E- INF de type 3. **La réponse : B-E.**
L'IL6 : -A- Cyk de type Th1. -B- ↑ synthèse des IgE. -C- Est un facteur de croissance des plasmocytes. -D- ↑ du CRP. -E- ↑ l'activité des NK. **La réponse : D.**	Les Cyk de l'immunité adaptative : -A- IL2 et INFγ sont pro Th1. -B- IL4 et pro Th2. -C- IL et TGF ß sont pro Th7. -D- Le TNF est nécessaire à la prolifération des LB. -E- IL5, 4 ont un rôle dans la commutation isotopique. **La réponse : A-B-E.**
IL2 : -A- Synthétisé par les MΦ. -B- Synthétisé par les LT. -C- Agit sur l'expansion clonale des LT. -D- Induit l'augmentation de l'activité cytotoxique des NK. -E- Induit la production d'autres cytokines. **La réponse : B-C-D-E.**	Les chimiokines : -A- 4 superfamilles selon la position des deux premières cystéines. -B- Généralement des molécules membranaires. -C- Conditionnent le type de cellule recrutée dans le site inflammatoire. -D- Agissent par le biais des récepteurs spécifiques. -E- Ont des récepteurs pouvant constituer des cibles spécifiques. **La réponse : A-C-D-E.**

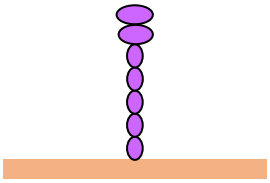
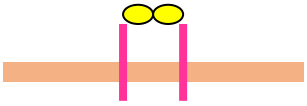
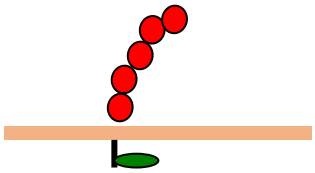
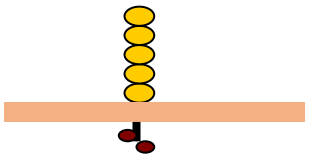
Les molécules d'adhésion :

Introduction :

- Sont des molécules qui interviennent dans l'adhésion entre deux cellules ou entre une cellule et la matrice extracellulaire.
- Les molécules d'adhésion permettent le bon fonctionnement du système immunitaire par l'assurance de ces fonctions :
    - L'extravasation des leucocytes vers les tissus inflammés ou infectés.
    - Le homing lymphocytaire.
    - Les interactions entre les différentes cellules immunitaires :
        - CPA – LT.
        - LTh – MΦ – LB.
        - CTL – Cellule cible.
- Ils se divisent en 5 principaux familles :

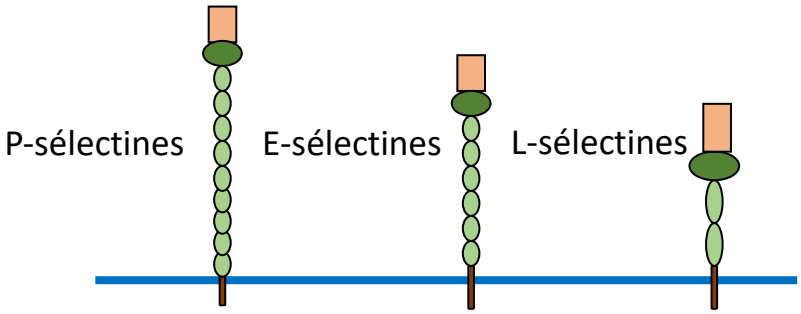


- Le tableau suivant résume les différents types des molécules d'adhésion, leurs structures, ainsi que leurs ligands.

Molécule	Structure	Ligands
Sélectines		Mucines
Intégrines		Molécules de la superfamille des Ig
Molécules de la superfamille des Ig		Intégrines
Mucines		Sélectines
Cadhérines		Cadhérines

Les sélectines :

Expression	**Constitutive :** Sur les leucocytes. **Induite :** Sur les cellules épithéliales. • E-sélectine → E = Epithéliale. • P-sélectine → P = Plaquettaire.
Structure	Glycoprotéine transmembranaire avec : • Un domaine lectine like : - Fixation d'oligosaccharide dépendante de Ca^{2+}. - Ayant pour ligand le Sialyl Lewis (Mucines).

	• Un domaine d'homologie avec l'EGF : - Des Séquences Consensus Répétées en nombre varié (homologie avec les protéines régulatrices du complément.
Les sous familles	

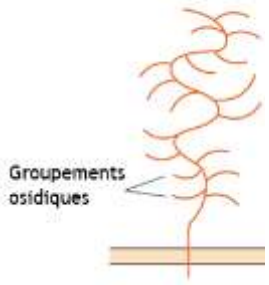
Les caractéristiques des sélectines :

Molécule	Nomenclature	Distribution	Expression	Ligands
P-sélectines	CD62-P	Plaquettes Endothéliales activées	Induite **(histamine ou par la thrombine)**	PSGL-1 **(PN, MO, NK et les lymphocytes)**
E-sélectines	CD62-E ELAM-1	Cellule Endothéliales activées	Induite par l'IL1, TNFα ou LPS	PSGL-1, CD15, CLA, ESL-1 **(PN, MO, NK et les lymphocytes)**
L-sélectines	CD62-L MEL-14	Leucocytes	Constitutive	CD34, GLYCAM-1 MAdCAM- 1 (Endothélium)

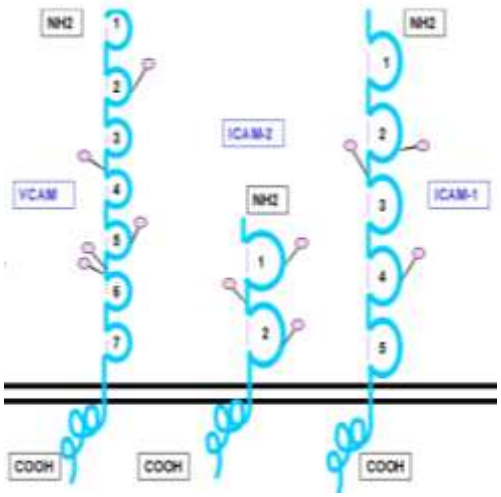
Fonction des sélectines :

- Ralentissement des leucocytes qui roulent sur les endothéliums.

Les CAMs mucines likes :

Expression	• **Sur les leucocytes :** PSGL-1, CD 15, CLA, ESL-1. • **Sur les cellules endothéliales :** CD 34, GLYCAM-1 et MAdCAM-1.
Structure	Molécule transmembranaire comportant un groupe de **sialyl lewis** qui est une **chaine polypeptidique** avec **nombreux branchements de chaines glucidiques** riches en **acide sialique**. 

Les CAMs de la superfamille des immunoglobulines :

Expression	**Constitutive :** • Sur les leucocytes : ICAM-1, 3 et PECAM-1. • Sur les cellules endothéliales : ICAM-2, PECAM-1 et MAdCAM-1. **Induite :** ICAM-1 **(sur les cellules endothéliales)**, VCAM-1 **(Par IL1, IL4 et TNFα)**.
Structure	Glycoprotéine transmembranaire à 1 ou plusieurs domaines Ig-like avec une richesse en cystéine. Les Ig-likes interagissent avec les intégrines. 

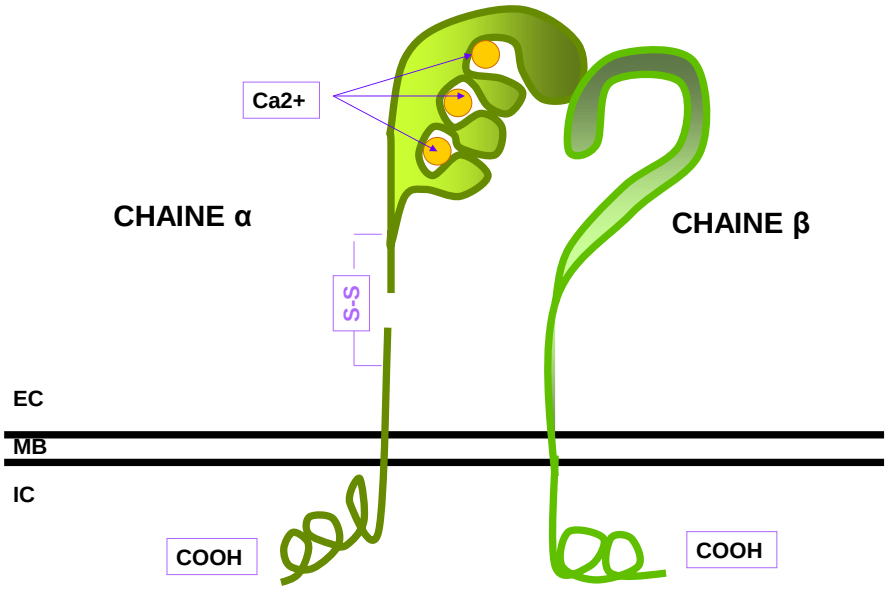
Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	Cellules endothéliales activées, les PNN, les MΦ et les lymphocytes	LFA-1 CD18/CD11b (CR3)
ICAM-2 (CD102)	Cellules endothéliales, les plaquettes.	LFA-1
ICAM-3(CD50)	Sur les CPA **(ne sont pas trouvés sur les cellules endothéliales)**	LFA-1
VCAM-1(CD106)	Cellule endothéliales activées	VLA 4
MadCAM-1	HEV **(muqueuses)**	A4β7
PECAM-1(CD31)	Cellules endothéliales, lymphocytes, plaquettes et Monocytes	CD31 **(interaction homophile)** Interaction hétérophiles **(inconnu)**

- Les cellules endothéliales au repos expriment des quantités faibles des molécules de la superfamille des immunoglobulines **(ICAM et VCAM)**, cette expression est augmentée radicalement par certaines cytokines **(IL1, TNFα, IL4) :**
  - IL4 → VCAM-1.
  - INFγ → ICAM-1.

Les intégrines :

Expression	Constitutives et sur les leucocytes seulement : CD11/CD18, CD11c/Cd18, CD49d/CD29, CD49f/CD29 et α4ß7.
Structure	Glycoprotéine membranaire liée au cytosquelette de la cellule, il a un rôle essentiel dans l'adhérence entre les différentes cellules ainsi que dans l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire. Il se présente sous forme d'un hétérodimère **(12 chaines α et 8 chaines ß).** α et ß interagissent de façon non covalente. α contient **(3-4)** sites de liaison des cations **(Ca^{2+} et Mg^{2+})** sui sont nécessaires pour l'interaction avec le ligand.

	Augmentent d'affinité après activation des cellules **(faible activité lorsque la cellule est au repos).**



Les intégrines sont classées selon la chaine ß en 4 sous familles :



Les sous familles des intégrines :

Famille		Désignation		Ligands	Distribution
β1 (CD29) + α (CD49)	A1	CD49a / CD29	VLA 1	Co, Lm	LT, LB, MO
	A2	CD49b / CD29	VLA 2	Co, Lm	LT, NK, MO, Plaquettes
	A3	CD49c / CD29	VLA 3	Fn, Co, Lm	MO, Tc, LAK
	A4	**CD49d / CD29**	**VLA 4**	**Fn, VCAM-1**	**MO, T, B**
	A5	CD49e / CD29	VLA 5	Fn	LT, MO
	A6	CD49f / CD29	VLA 6	Lm	LT, MO, Plaquettes, Cellules endothéliales
β2 (CD18) + α (CD11)	**αL**	**CD11a / CD18**	**LFA1**	**ICAM1,2,3**	LT, LB, MO, PN
	αM	**CD11b / CD18**	**CR3**	**ICAM, C3bi,** Fn	MO/MΦ, NK, PN
	αX	**CD11c / CD18**	**CR4**	**C3bi, Fb**	MO, NK, PN
β3 (CD61) + α (CD41/CD51)	αIIb	CD41/CD61		Fn, Fb, Vwf	Plaquettes
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	Plaquettes, MO, Cellules endothéliales, LB
β7	α4	β7α4		MadCAM-1, Fn, VCAM-1	Lymphocytes muqueux des plaques de Peyer

Il suffit de juste garder les sous familles essentielles **(colorées en mauve)**.

- Les intégrines au repos ont une conformation inactive, elles adoptent la conformation après avoir stimulées par les chimiokines.

La réaction inflammatoire :

Pour que les leucocytes exercent leurs fonctions de défense il est essentiel d'avoir **3 conditions :**

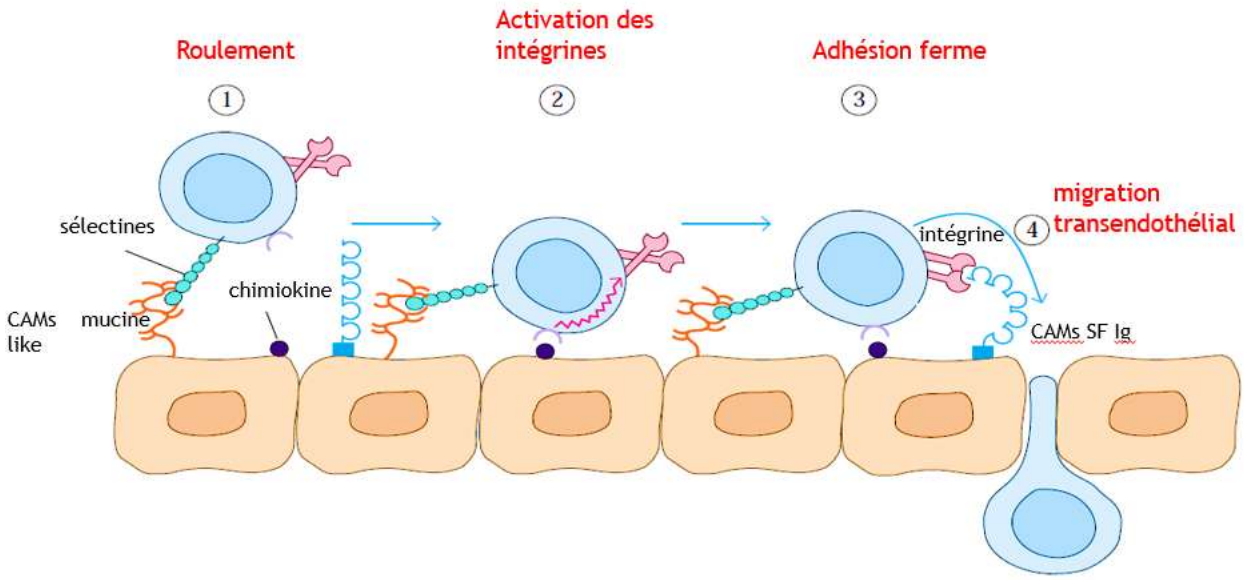
- Attraction des leucocytes au niveau du tissu agressé.
- Activation des cellules de l'inflammation **(par IL1, TNFα, chimiokines)**.
- Migration transendothéliale nécessitant les molécules d'adhérence **(sélectines, intégrines et SF Ig)**.

La migration transendothéliale se déroule en **trois étapes** : **Le rolling, l'adhésion ferme et la migration transendothéliale**.

- **Le rolling :** Les cellules endothéliales activés expriment les P-sélectines et E-sélectines et secrètent L'IL8.
- **L'adhérence ferme (sticking) :**
  - L'interaction des chimiokines avec leurs récepteurs induit l'activation des intégrines qui deviennent alors capables d'établir des liaisons avec les molécules de la SF des Ig.
  - Les intégrines les plus concernées sont : α4 ß1 **(VLA4 sur les leucocytes)**, VCAM-1 **(sur les cellules endothéliales)**, αI ß2 **(LFA1 sur les leucocytes)** et ICAM-1 **(sur les endothéliums)**.

Liaison irréversible

- **La migration transendothéliale :**
  - Passage entre deux cellules endothéliales : **diapédèse**.
  - A travers la cellule elle-même : **emperipolèse**.



QCM sur les molécules d'adhésion :

ß2 intégrine : -A- D'expression induite sur les leucocytes. -B- De Configuration active de façon constitutive. -C- Sont activés par L'IL10. -D- Sont impliqués dans l'interaction avec la MEC. -E- Sont impliqués dans le rolling des leucocytes. **La réponse : A-D.**	Les sélectines : -A- Ont pour ligand les intégrines. -B- Sont des molécules solubles. -C- Ont pour ligands des résidus glucidiques. -D- Interviennent dans l'adhésion ferme des leucocytes à l'endothélium vasculaire. -E- Interviennent dans la diapédèse. **La réponse : C.**
Les p-sélectines : -A- Exprimés à la surface des cellules sanguins. -B- Permettent l'interaction leucocytes – tissu conjonctif. -C- Interagissent avec les ß-intégrines. -D- ralentissent les leucocytes. -E- Activés par les chimiokines. **La réponse : D.**	Les intégrines : -A- Exprimés sur les leucocytes. -B- Adoptent la conformation après activation. -C- Exprimés sue les cellules épithéliales. -D- VLA 4 et LFA 1 sont impliqués dans la RI. -E- sont classés sous 4 familles selon la chaine α. **La réponse : A-B-D.**
Les sélectines : -A- Interviennent dans le rolling lymphocytaire au cours de la RI. -B- Sont d'expression constitutive sur les leucocytes. -C- Sont d'expression constitutive sur les cellules endothéliales. -D- Sont responsables de l'adhésion ferme des leucocytes. -E- Ont pour ligand les molécules de la SF des Ig **La réponse : A-B.**	

Les interactions cellulaires au cours de la réponse immunitaire :

Introduction :

- Réponse immunitaire → coopération cellulaire (via contact physique ou via des facteurs solubles).
- La réponse immunitaire se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires.
- La nature de l'Ag est déterminée dans le type de réponse immunitaire à initier :
    - Les Ag à **parasitisme intra-cellulaire** nécessitent une **réponse cellulaire.**
    - Les Ag à **parasitisme extracellulaire** et qui sont **T-dépendants** nécessitent une réponse **humorale avec l'intervention des lymphocytes T**.
    - Les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont **T-indépendants** nécessitant une **réponse humorale sans l'intervention des lymphocytes T**.

Les CPA :

- **Les cellules dendritiques** : celles-ci représentent les cellules les plus efficaces pour initier une réponse immunitaire, c'est-à-dire pour activer les lymphocytes T naïfs.
- **Les macrophages** : sont des cellules phagocytaires qui jouent un rôle important dans la lyse des parasites intracellulaires et ce après avoir été activés par l'INFγ**.** Mais aussi du fait de leur expression constitutive des molécules HLA II, elles jouent le rôle de **(CPA)**.
- **Les lymphocytes B :** représentent d'excellentes cellules présentatrices en réponse secondaire.

Activation des CPA :

- Par L'IFN γ, le GMCSF, le TNFα.
- Cette activation induit l'augmentation de l'expression des molécules de co-stimulation B7.1 et B7.2 ainsi que la molécule d'HLA II.

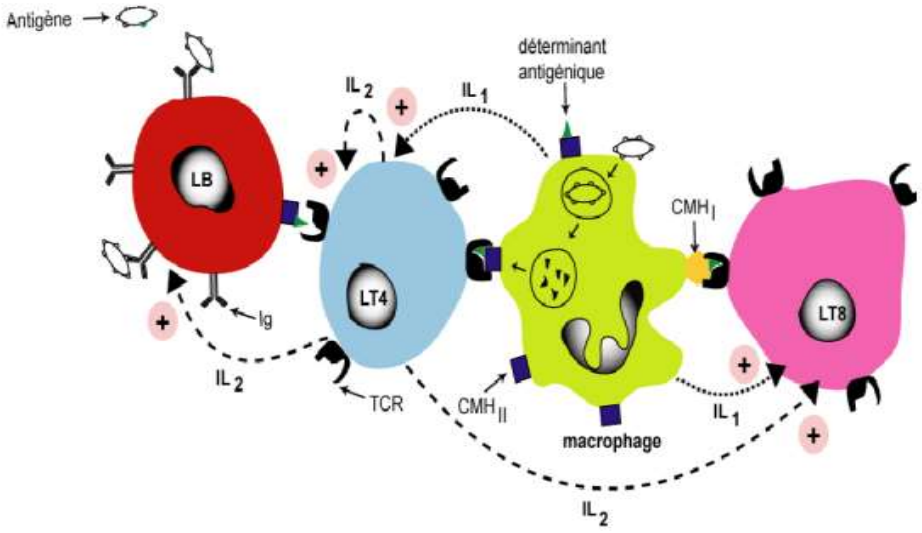
Activation des lymphocytes T CD4+ à fonction helper :

Les différentes interactions entre la CPA et le lymphocyte T vont induire l'activation de ce dernier.

- **Le 1er signal** : est induit par la liaison du TCR et le complexe peptide + CMH II **(sur la CPA)**, il n'est pas suffisant pour l'activation du LT. Cette 1ère liaison permettra le renforcement du contact entre les 2 cellules via les molécules d'adhésion LFA1 (sur les LT)

et ICAM1(sur la CPA), CD2 (sur les LT) et LFA3 (sur la CPA), ICAM3 (sur les LT) et DC-sign (sur la CPA).

- **Le 2ème signal** : est induit par la liaison du CD28 et son homologue CTLA-4 (sur les LT) et les molécules de co-stimulation les plus puissantes sur la CPA : B7.1 **(CD80)** et B7.2 **(CD86)** respectivement.
- La stimulation par la voie CD28 prolonge et augmente la production d'IL2 **(responsable de la prolifération des LT)** et celle des autres cytokines. Cette activation induit :
    - L'expression du CD40 ligand (sur les LT) qui établit une liaison avec CD40 sur la CPA.
    - L'expression du CD25 (la chaine α du récepteur de l'IL2).



Notion de lymphocytes T helper :

- Les LTh1 en sécrétant l'IL2+ INFγ orientent vers une réponse cellulaire.
- Les LTh2 en sécrétant l'IL4, IL5, IL6 et IL10 orientent vers une réponse humorale (réponse AC).