2ème partie : MAINTIEN DE L'INTÉGRITÉ DE L'ORGANISME

LES MÉCANISMES DE L'IMMUNITÉ

1- PRÉSENTATION GÉNÉRALE (4 HEURES)

Notre environnement contient une multitude d'être vivant (virus, protozoaires, champignon…) et de substances capables d'envahir notre organisme et de menacer son intégrité.
Généralement quand un élément étranger pénètre ou apparaît dans l'organisme, celui-ci répond par un ensemble de réactions appelées : RÉACTIONS IMMUNITAIRES qui lui permettent de neutraliser ou d'éliminer l'agent étranger et ainsi de maintenir son intégrité.
Une déficience au niveau du SI conduit à la maladie et parfois à la mort.
Il est intéressant de considérer le SI comme un mécanisme qui contribue à l'HOMÉOSTASIE : se définissant comme la capacité de l'organisme à s'ajuster constamment au modification de l'environnement et à rétablir l'équilibre dont il s'est momentanément écarté.

1-1- Définitions :

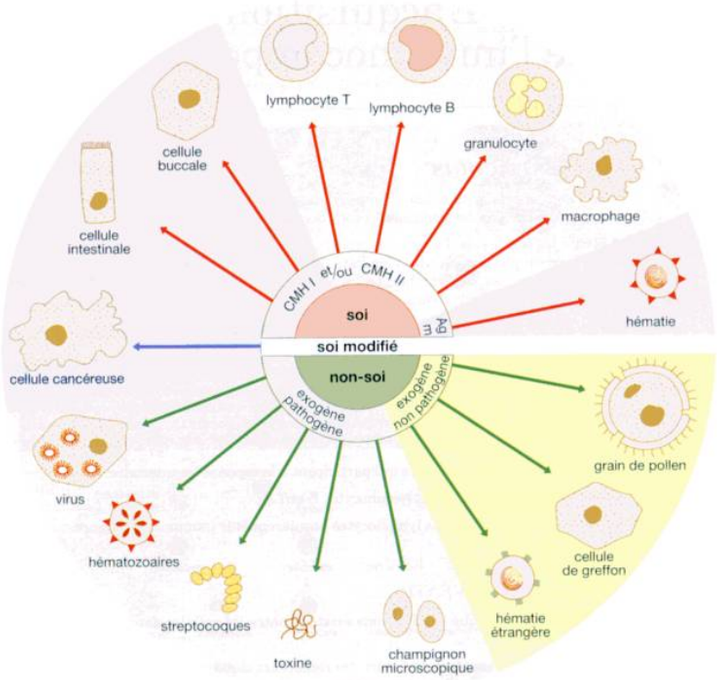
- **l'immunologie :**partie de la biologie qui étudie les moyens de défense de l'organisme.
- **l'immunité :** l'encyclopédie Hachette multimédia par exemple (1996) est caractéristique : l'immunité est la "*propriété que possède un organisme vivant de développer des moyens spécifiques de défense (naturels ou acquis) contre un agent pathogène extérieur (infectieux, toxique, tumoral) ou contre un corps étranger (greffe, cellule d'un autre individu)*". Ajouter que ceci vise à maintenir l'homéostasie (intégrité de l'organisme).

On a donc d'une part l'aspect défense contre un agent reconnu comme étranger et d'autre part, maintien de l'"intégrité".ici on commencera par définir l'identité de l'organisme.

1-2- Le soi et le non soi

La RI repose sur l'aptitude de l'organisme à discriminer (reconnaître) ses propre constituants (le « soi ») des éléments étrangers (le « non soi ») puis à éliminer sélectivement ces derniers.

LE SOI ET LE NON-SOI BIOLOGIQUE



1-2-1- le soi

A l'exception des vrais jumeaux chaque individu est unique.
On nomme soi le support de l'identité biologique de chaque être vivant.
Le soi d'un individu est représenté par l'ensemble des molécules résultant de l'expression de son génome.

Ces molécules peuvent être :
- intracellulaire comme des protéines de structure, des enzymes…
- extracellulaire comme des hormones, des protéines plasmatiques….
- **Membranaire (système ABO et molécule du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité))**

En fait, l'individualité biologique de l'être vivant est surtout définie par la présence des molécules membranaires à la surface des cellules. Le plus souvent ces molécules membranaires sont de *nature protéique* et elles constituent une carte d'identité moléculaire. Ce sont de véritables ***marqueurs cellulaires*** déterminant l'existence :
· **des groupes sanguins = marqueurs mineurs du soi biologique** (nécessité d'une compatibilité sang donneur et sang receveur c'est-à-dire compatibilité entre les glycoprotéines membranaire des GR =Ag mineurs d'histocompatibilité)
· **du CMH ou système HLA (human leucocyte antigène) = marqueurs majeurs du soi biologique.**
Ces molécules du système HLA correspondent à des Ag d'histocompatibilité (tissu compatible) ce sont ces Ag qui vont déterminer s'il y aura rejet ou acceptation d'une greffe c'est-à-dire compatibilité ou non entre 2 tissus lors d'une greffe.

Les molécules HLA appartiennent à deux classes :
- les molécules HLA classe I sont présentent sur toutes les cellules de l'organisme qui sont nucléées
- les molécules HLA classe II uniquement sur cellules impliqués dans réaction immunitaire (R.I).

Le système HLA est doué d'un extrême polymorphisme conférant ainsi à chaque individu sa propre identité biologique. (d'ou le fait que nous ne somme pas tous égaux devant les agressions)

1-2-2- Le non soi

Tout être vivant est capable de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient. Mais il peut aussi reconnaître et rejeter ce qui lui est étranger. Le non soi est l'ensemble des molécules différentes du soi (*c'est-à-dire qui ne sont pas codées par le génome de l'organisme considéré*) qui présentent dans l'organisme vont déclencher des réactions immunitaires non spécifique ou spécifique.

L'origine du non soi est double :
- **non soi-exogène** (extérieur): il s'agit d'un élément étranger à l'organisme, pathogène ou non (ex : bactéries)
- **non soi-endogène** : il s'agit d'une modification des structures moléculaires du soi = *soi modifié* (ex : cellules cancéreuses)

Les **molécules du non-soi** sont appelées ***antigènes***. Leur nature est variée macromolécule protéiques, polyosides, acides nucléiques, lipides.

Les molécules les plus immunogènes (à chercher : capacité à induire une réaction immunitaire) sont les protéines.

Ces antigènes peuvent être :
- **fixer** dans les parois des bactéries, des les champignons, des les enveloppe des virus
- **solubles** comme des venins de serpents (toxines).

L'antigènes comporte plusieurs éléments, motifs antigénique que l'on appel : épitopes ou déterminants antigénique (DA)

1-3- L'immunité non spécifique et l'immunité spécifique

EXPÉRIENCES historique de Metchnikoff, celle de Jenner sur la vaccine ou encore celles de Pasteur sur le choléra des poules permettent de différencier l'immunité naturelle et l'immunité spécifique. La relation d'expériences simples (expérience sur la toxine tétanique ou diphtérique, expérience sur le BCG) peuvent également permettrent de différencier l'immunité humorale de l'immunité cellulaire.

Les réponses immunitaires sont de deux types :

1-3-1- l'immunité non spécifique (INS) ou naturelle

Cette immunité non spécifique (INS) ou naturelle **s'exprime toujours de la même manière quelque soit l'agresseur** et **ne conserve pas de mémoire**
C'est une **première ligne de défense naturelle** et **polyvalente**, elle existe avant tout contact avec l'agent infectieux : sa mise en oeuvre est **immédiate**, **spontanée** et **rapide** dés **l'intrusion d'un élément étranger dans l'organisme** et **quelque soit cet agresseur** (virus, bactérie, parasite).
Les acteurs principaux de cette première ligne de défense sont des **cellules phagocytaires** : **macrophage(monocytes), polynucléaires.**
Ces cellules ont toutes le même mode d'action : c'est la **phagocytose** (cf. cours précédent). Cette phagocytose est **initiée** et **entretenue** par la **réaction inflammatoire**, elle est **facilitée** par le **système du complément** (on parle d'opsonisation : c'est l'association de molécules (protéines) à des particules, des microorganismes, leur permettant de se lier à des récepteurs spécifiques à la surface des phagocytes, et favorisant ainsi leur capture)

1-3-2- l'immunité spécifique (IS) ou acquise

Cette immunité spécifique ou acquise **utilise les mécanismes effecteurs de l'immunité naturelle (coopération)** auxquels **s'ajoute** le **phénomène de reconnaissance spécifique** de l'élément étranger et la **mémoire immunologique**. Elle peut être a médiation **humorale** (Ac) et/ou à médiation **cellulaire** (Lymphocytes). Elle est **spécifique**, donc **adaptée à chaque agent infectieux**, elle nécessite une reconnaissance préalable de l'agresseur : sa première mise en oeuvre est retardée (15 JOURS phase de latence de la réaction "primaire").
Les acteurs principaux de cette défense spécifique sont les **lymphocytes B et T**.
De plus, elle se distingue de l'INS par sa **faculté à conserver en mémoire le souvenir de la première agression** , en effet, une agression **ultérieure** par le même agent infectieux entraînera une réponse immunitaire plus **rapide**, plus **affine** (**spécifique**)et plus **intense** (**amplifiée**) (on parle de réaction "secondaire").

Il existe 2 grand types d'immunité spécifique :

· **l'immunité à médiation humorale**
Cette immunité est mise en jeu lorsque **l'agresseur est d'origine extracellulaire :** bactérie, toxine, parasite.
Elle fait intervenir des **lymphocytes B (LB)**. Chaque LB reconnaît un **antigène moléculaire**, le plus souvent présenté par une **cellule présentatrice de l'antigène** (CPA). ils peuvent également **reconnaître directement** les **Ag libres** existant dans le milieu intérieur (ex : toxines) ou les antigènes **inclus dans les membranes** des bactéries des virus etc…
Après reconnaissance de la molécule étrangère, le LB se **différencie** en **plasmocyte** qui **sécrète des anticorps**; les Ac vont se lier aux Ag (formation d'un complexe Ag-Ac = complexe immun) ce qui va conduire à l'**élimination** ou à la **neutralisation** l'agresseur.

· **l'immunité à médiation cellulaire**
Cette immunité vise les **cellules infectées** par des **agents étrangers** (virus, bactéries, parasites), les **cellules cancéreuses** ou les cellules d'un **greffon étranger**.
Elle fait intervenir des **lymphocytes T (LT)** , il en existe 2 catégories que l'on peut différencier selon leur **rôle** :
- les **LT auxiliaires** ($LT_{h\ (helper)}$ LT_{CD4}, LT_4) : ils **activent** les LB ou les LT cytotoxiques ou encore des agents de l'immunité non spécifique (cellules NK et monocytes/macrophages).
- les **LT cytotoxiques** (LTc,LT_{CD8}, LT_8) : ils **détruisent** les cellules infectées par des virus ou des parasites intracellulaires. Ils nécessites une présentation

T : En fait, immunité non spécifique et immunité spécifique sont intimement liées (imbriquées): leur séparation facilite la distinction mais s'avère très artificielle : il n'existe qu'une immunité...C'est ainsi que l'INS est indispensable à l'activation de l'immunité spécifique en lui présentant les antigènes et qu'en retour les produits de l'immunité spécifique cellulaire et humorale améliorent les performances de l'INS.

1-4- Schéma général de la réaction immunitaire non spécifique et spécifique

1-5- Réactions non favorables du système immunitaire

Les réactions immunitaires n'ont pas toujours un rôle favorable puisqu'elles peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité = réaction immunologique mal contrôlée.

ALLERGÈNE se dit de toute substance antigénique qui provoque une réaction allergique. Ce terme caractérise surtout les antigènes responsables des réactions d'hypersensibilité de type I.
ALLERGIE sens ancien : réactivité anormale d'un sujet vis à vis d'un antigène. sens actuel : terme synonyme d'hypersensibilité ; il est surtout utilisé pour désigner les hypersensibilités de type I.
ANAPHYLAXIE terme désignant une réaction d'hypersensibilité immédiate survenant après l'introduction d'un antigène (un allergène) chez un individu déjà sensibilisé à cet antigène. L'anaphylaxie peut être locale ou générale.

2- SUPPORT PHYSIOLOGIQUE DE L'IMMUNITÉ : LE SYSTÈME LYMPHOÏDE (4 HEURES)

Le système lymphoïde constitue le support de l'immunité. Il s'agit d'un ensemble formé par :
- **Les vaisseaux lymphatiques**
- **organes lymphoïdes :** lieux d'origine et/ou de maturation des cellules immunitaires
- **cellules immunitaires :** les leucocytes

T : dans un premier temps nous allons voir les organes et tissus puis nous verrons les cellules de l'immunité :

2-1- Organes et tissus de l'immunité

Dans le système lymphoïde (ou immunitaire) on distingue classiquement :
-les **organes lymphoïdes centraux ou primaires** (*thymus* et *moelle rouge des os longs)*
-les **organes lymphoïdes périphériques ou secondaires** (*ganglions lymphatiques*, *rate* et *organes lymphoïdes associés aux muqueuses*)
-mais aussi les **appareils circulatoires** (*sanguin* et *lymphatique*).

Tableau 2.1
Caractéristiques distinctives des organes lymphoïdes centraux et périphériques.

Organes centraux	Organes périphériques
• Thymus • Bourse de Fabricius	• Rate • Ganglions lymphatiques • Plaques de Peyer • Amygdales • Formations lymphoïdes associées au système respiratoire
Tissu réticulé d'origine endodermique (structure lymphoépithéliale)	Tissu réticulé d'origine mésodermique
Développement embryonnaire précoce	Développement embryonnaire tardif
Développement indépendant de toute stimulation antigénique	Développement complet dépendant des sollicitations antigéniques extérieures
Colonisés par des cellules souches provenant de la moelle osseuse	Colonisés par des lymphocytes provenant d'organes centraux
Lieux d'acquisition de l'immunocompétence	Aires spécialisées à lymphocytes T et à lymphocytes B
Régression précoce au cours de la vie de l'individu	En constants remaniements

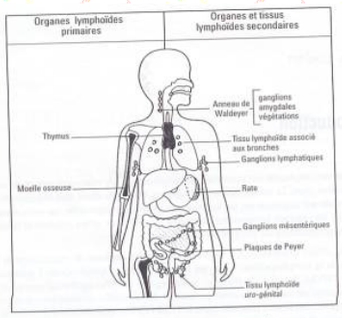


Fig. 1 ORGANES ET TISSUS LYMPHOÏDES

2-1-1- Les organes lymphoïdes primaires ou centraux

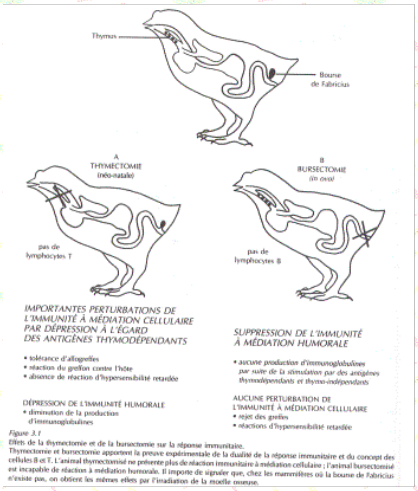


Figure 2.1
Effets de la thymectomie et de la bursectomie sur la réponse immunitaire.
Thymectomie et bursectomie apportent la preuve expérimentale de la dualité de la réponse immunitaire et du concept des cellules B et T. L'animal thymectomisé ne présente plus de réaction immunitaire à médiation cellulaire ; l'animal bursectomisé est incapable de réaction à médiation humorale. Il importe de signaler que, chez les mammifères où la bourse de Fabricius n'existe pas, on obtient les mêmes effets par l'irradiation de la moelle osseuse.

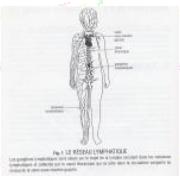
	observation		Rôle MO
Animal irradié mais non thymectomisé **(ablation du thymus)**	Destruction des cellules souches totipotentes	**Absence de cellules sanguines dont les cellules de l'immunité et perturbation majeures sur la production d'anticorps**	Production des cellules de l'immunité à partir de cellules souches totipotentes **Et en particulier des cellules productrices d'anticorps**
Animal irradié mais non thymectomisé **(ablation du thymus)** **+ injection de moelle osseuse**	Rétablissement de la fonction hématopoïétique	Production des différentes lignées cellulaires et repeuplement des organes lymphoïdes	
Jeunes souriceaux thymectomisés moins de 24 heures après la naissance	Troubles importants des fonctions immunitaires	Absence de rejet de greffes	**Prouve rôle fondamentale du thymus dans la RI**
Animal thymectomysé + injection de thymocytes matures	Rétablissement d'une fonction immunitaire normale	Rétablissement du rejet de greffe	C'est en fait dans le thymus que s'effectue la maturation et la différenciation des LT sous l'influence de facteurs chimiques.

ORGANES LYMPHOÏDES CENTRAUX(PRIMAIRES)	
foie fœtal et **moelle osseuse** rouge des os longs	Chez le fœtus, c'est à partir de la 9ème semaine de vie que l'on observe des cellules hématopoïétiques dans le **foie**. Progressivement, le site de l'hématopoïèse se déplace du foie vers la **moelle osseuse rouge** des os longs. A la naissance, elle n'est plus localisée que dans la **moelle osseuse.** La **moelle osseuse** (dont l'équivalent chez les oiseaux est la Bourse de Fabricius) est le lieu de production de toutes les cellules hématopoïétiques et en particulier des cellules de l'immunité à partir de cellules souches (voir doc.). Les lymphocytes qui la peuplent sont appelés lymphocytes B (en anglais, moelle osseuse = bone-marrow d'où LB). **Ces LB se différencient dans la MO, phénomène qui dure toute la vie sans qu'il semble y avoir de régression.**
thymus	Le thymus est un organe qui semble être avant tout chez l'homme le **lieu de maturation et d'acquisition de l'immunocompétence des LT**. Voir graphe Le thymus est un **organe de jeunesse** : il est peuplé de lymphocyte T (// thymus) dont la majorité reste dans le thymus et une partie (5 %) circule dans le plasma et la lymphe. Après la puberté, le thymus ne cesse de régresser et il est remplacé petit à petit par de la graisse chez l'adulte.C'est ce qui explique que les lymphocytes T forment une population âgée chez l'adulte qui, si elle vient à être détruite (comme dans le cas d'un SIDA), ne peut être remplacée.

Immunocompétence : capacité a distinguer le soi du non soi et à mettre en place une réponse adaptée

Caractéristique d'un lymphocyte mature qui est capable de reconnaître un Ag spécifique et de médier une réponse immunitaire.(Kuby)

2-1-2- Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques



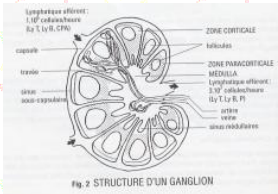


Fig. 2 STRUCTURE D'UN GANGLION

Les Organes lymphoïdes périphériques sont les *ganglions lymphatiques*, la *rate* et les *formations lymphoïdes associées au tube digestif* (GALT : gastro-enteric associated lymphoid tissues) *ou au système respiratoire* (BALT : bronchus associated lymphoid tissues). Les lymphocytes T et B les habitent dans des territoires qui leur sont réservés. On y trouve également des macrophages. **Ces organes lymphoïdes périphériques sont le siège de la réaction immunitaire.**

ORGANES LYMPHOÏDES PÉRIPHÉRIQUES (SECONDAIRES)	
ganglions lymphatiques	Un ganglion lymphatique est un organe **richement irrigué** et est un des **points essentiel de passage des cellules de l'immunités (// diapédèse)** Les ganglions lymphatiques sont composés de 3 zones principales : * un **cortex superficiel (= zone corticale)** qui contient de macrophages, des cellules dendritiques folliculaires, quelques LT mais **surtout des LB (zone thymoindépendante)** ; il semble être le siège de la multiplication clonale des LB activés qui se différencient soit en petits LB mémoire (et restent dans le cortex superficiel), soit en plasmocytes et migrent vers la médulla et la moelle osseuse. * un **cortex profond(= zone para corticale)** contenant essentiellement des **LT (zone thymodépendante)**et des cellules interdigitées ; il semble être le siège de la réponse primaire T-dépendante des LB (c'est-à-dire de l'activation des LB par les LT4 activés). * une médulla contenant surtout des macrophages et des plasmocytes voir schéma Bilan c'est un lieu de stockage et prolifération des cellules immunitaires **Rôle essentiel de rendre possible la rencontre entre les antigènes véhiculés dans la lymphe et les cellules de l'immunité logées dans les ganglions.** Question : Pourquoi les ganglions lymphatiques gonflent-ils lors d'une infection ? Réponse : le flux de lymphocytes traversant un ganglion est très élevé : il est estimé entre 2 et 5.10^{10} cellules par 24h (le nombre total de lymphocytes estimé étant de 10^{10}, chaque lymphocyte passe donc plusieurs fois par jour dans chaque ganglion). Sur 10 lymphocytes entrant dans le ganglion par voie sanguine, 9 en ressortent par voie veineuse sanguine et un seul par le capillaire lymphatique efférent. **Lorsque le ganglion est activé, le flux de lymphe sortant diminue et le ganglion gonfle. On pense que cette hypertrophie joue un rôle important en favorisant les contacts membranaires entre les cellules interdigitées du ganglion gonflé et les lymphocytes.**
rate	**Rôle essentiel dans l'élimination des antigènes introduits par voie sanguine. Elle rend possible la rencontre entre les antigènes véhiculés dans le sang et les cellules de l'immunité logées dans la rate : -zone LB production d'Ac, -zone LT, - macrophages présents en grands nombre qui permettent d'éliminer les particules étrangères. Elle permet également la destruction de débris cellulaires et notamment des vieux GR.** La rate est un organe situé en dérivation de la circulation sanguine. Elle comprend deux zones : la pulpe rouge, qui est le site de destruction des vieilles hématies et de réserve de nouvelles hématies ; et la pulpe blanche, qui a une structure assez semblable au cortex des ganglions lymphatiques, et qui contient des LB, des LT et des macrophages.
tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	On les trouve **au niveau de l'intestin grêle (plaques de Peyer) mais aussi au niveau des muqueuses aéro-digestives (amygdales et végétations par exemple...)**. On pense que ce sont les sites d'induction de la réponse immunitaire spécifique aux Ag pénétrant dans le milieu intérieur. Il est logique que les **tissus immunitaires soient situés le plus près possible des points de pénétration des antigènes, c'est-à-dire des muqueuses**, comme nous venons de la voir dans la partie précédente. Ils comprennent essentiellement des cellules interdigitées (présentatrices d'Ag) , des lymphocytes et des macrophages. **Rôle important en intervenant localement dans l'élimination des agresseurs.**

En résumé : le thymus et la MO constituent les organes lymphoïdes centraux. C'est dans ce organes que les lymphocytes acquièrent leur immuncompétence.

La rate, le ganglions lymphatiques, les formations lymphoïdes des système respiratoire et digestif forment les organes lymphoïdes périphériques. Ce sont les organes effecteurs de l'immunité.

2-2- Les cellules de l'immunité (immunocytes)

Le système immunitaire comprend: des **cellules spécifiques** ayant *une origine embryonnaire unique (*foie, moelle rouge des os...) et regroupées dans des **organes à fonction spécifique** (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) ou **dispersées** (tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) *aux lieux des points d'entrée des antigènes*, et dont le caractère **dynamique** est assuré par *l'appareil circulatoire* (lymphatique et veineux). Les cellules sont issues de l'hématopoïèse au niveau de la MO rouge: voir schéma de l'hématopoïèse

2-2-1- Les immunocytes : présentation des caractéristiques des *cellules phagocytaires*

Ce sont des cellules **myéloïdes** impliquées dans la réaction immunitaire non spécifique

- **monocytes et macrophages :** *voir cours précédent.*
  monocytes et macrophages appartiennent à une même lignée cellulaire et constituent le système des « phagocytes mononuclés ». les monocytes ont dans le sang une demi-vie brève de 3 jours environ, ils migrent ensuite vers les tissus et se différencient en macrophages tissulaires. La différenciation des monocytes en macrophages tissulaires s'accompagne de l'acquisition d'un ensemble de propriétés fonctionnelles, telles que la cytotoxicité et la bactéricidie par production de dérivés activés de l'oxygène et de monoxyde d'azote. **Ces macrophages ont la capacité à présenter l'antigène = CPA**

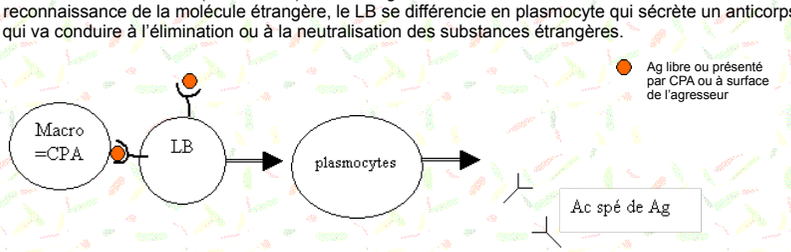
- **les granulocytes :** *voir cours précédent.* **Ce ne sont pas des CPA**

2-2-2- Les cellules immunocompétentes

Ce sont des cellules **lymphoïdes** impliquées dans la réaction immunitaire spécifique.

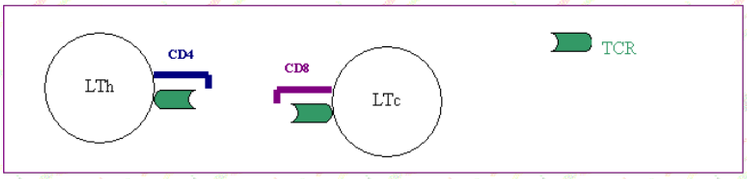
- **lymphocytes B**

les LB participent à la réaction spé à médiation humorale ce sont des cellules thymoindépendantes
les LB acquièrent leur immunocompétence dans la MO des os long.
Cette différenciation s'accompagne de l'acquisition de récepteurs de surface qui lui son propre on parle de BCR (B cell receptor). Et ces BCR sont des récepteurs spécifiques d'un déterminant antigénique donné.
Le récepteur du LB appelé Ac ou Ig membranaire = récepteur membranaire (est une protéine formée de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2).
Chaque LB reconnaît un antigène moléculaire, le plus souvent présenté par une CPA, grâce à son récepteur membranaire complémentaire de l'Ag . il peuvent également reconnaître directement les Ag libres existant dans le milieu intérieur (ex : toxines) ou les antigènes inclus dans les membranes des bactéries des virus etc…
Après reconnaissance de la molécule étrangère, le LB se différencie en plasmocyte qui sécrète un anticorps de structure identique au récepteur membranaire du LB préalablement stimulé ; les Ac vont se lier aux Ag ce qui va conduire à l'élimination ou à la neutralisation des substances étrangères.



- **lymphocytes T**

les LT participent à la réaction spé à médiation cellulaire ce sont des cellules thymodépendantes
Tous les LT acquièrent leur immunocompétence (apprennent à distinguer le soi du non soi)dans le thymus.
Cette différenciation s'accompagne de l'acquisition de récepteurs de surface qui lui son propre on parle de TCR (T cell receptor). Et ces TCR sont couplés à un corécepteur qui (CD4 pour LTh et CD8 pour LTc) constituent un récepteur spécifique d'un déterminant antigénique donné :
- corécepteur CD4 pour les LT h auxiliaires (T8, LT8)
- corecepteur CD8 pour les LTc cytotoxiques (T4, LT4)



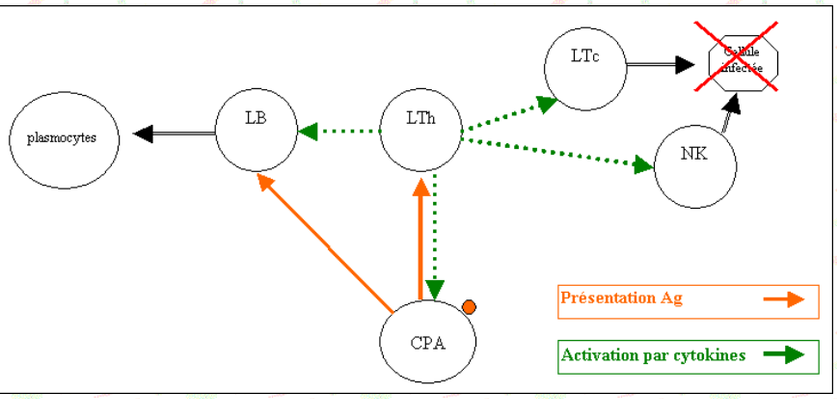
Remarque : ce sont les récepteurs CD4 et CD8 entre autre qui sont utiliser comme marqueurs pour identifier les différents types de lymphocytes

➢Rôle des LT (rappel):
- les **LT auxiliaires** ($LT_{h\ (helper)}$ LT_{CD4}, LT_4) : ils **activent** les LB ou les LT cytotoxiques ou encore des agents de l'immunité non spécifique (cellules NK et monocytes/macrophages) par l'action des médiateurs chimiques qu'ils produisent (les cytokines).
- les **LT cytotoxiques** (LTc,LT_{CD8}, LT_8) : ils **détruisent** les cellules infectées par des virus ou des parasites intracellulaires. Ils nécessites une présentation

En clair : Les LT exercent donc leurs fonctions soit par action directe sur les membranes cellulaires (LTc) des cellules cibles soit par sécrétion de médiateurs chimiques, les cytokines (LTh).

Remarque sur l'acquisition de l'immunoconpétence : Seuls les clones lymphocytaires capables de reconnaître le non-soi achèvent leur maturation on parle de sélection clonale. Cette sélection clonale aboutie à former autant de LB et LT différant par leurs récepteurs membranaires qu'il y a d'Ag susceptibles d'être reconnus.

- **lymphocytes NK (natural killer) = grand lymphocytes**
  Ce sont des cellules tueuses non spécifique impliquées dans la réaction immunitaire non spécifique.
  Elles interviennent principalement dans l'immunité anti-virale et dans l'élimination des cellules cancéreuse.
  Elles produisent des interférons (voir plus loin).



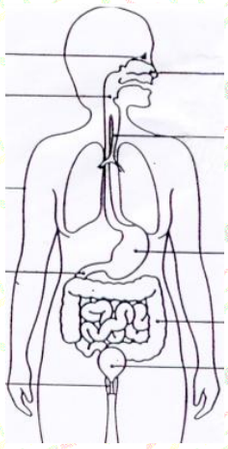
3- L'IMMUNITÉ NON SPÉCIFIQUE(NATURELLE)

-Peu d'agents étrangers passent les barrières naturelles de l'organisme.
-S'il y a passage, le système immunitaire déclenche immédiatement une réponse immunitaire contre l'agresseur.
-Dans un premier temps, le système immunitaire met en oeuvre une réaction immunitaire non spécifique qui suffit souvent à neutraliser l'agent étranger .

Cette immunité non spécifique ou naturelle met en jeu :
- une barrière cutanéo muqueuse
- la réaction inflammatoire
- la phagocytose (phagocytes et cellules NK)
- des facteurs humoraux (compléments, interféron)

3-1- La barrière cutanéo muqueuse

La barrière cutanéo-muqueuse (= barrière physico-chimique) constitue la première ligne de défense contre l'infection en empêchant la pénétration de l'agresseur.



3-1-1- La peau

Barrière physique	La peau est normalement *imperméable* à la plupart des agents infectieux. Le risque d'infection survient quand cette barrière est lésée (plaie, piqûre, morsure, brûlure). Elle se desquame quotidiennement entraînant l'élimination de nombreuses bactéries qui y adhèrent.
Barrière chimique	Le sébum sécrété par les glandes sébacées et la sueur sécrétée par les glandes sudoripares ont une action antifongiques (par certains acides gras) et antibactérienne (par l'acide lactique).pH peau entre 3 et 5 inhibe la croissance de la plupart des microorganismes. De plus, la peau est sèche donc peu favorable à l'implantation des germes qui ont besoins d'eau pour se développer.
Barrière biologique	La flore commensale de la peau (*S. épidermidis,* levures …) défend son territoire et s'oppose à l'implantation de bactéries virulentes (compétition vis à vis des sites de fixation + production de bactériocines).

3-1-2- Les muqueuses

Les épithéliums du rhinopharynx, des poumons, des intestins et des voie urogénitales, ouverts sur l'extérieur, sont des lieux privilégiés de la pénétration des germes pathogènes.

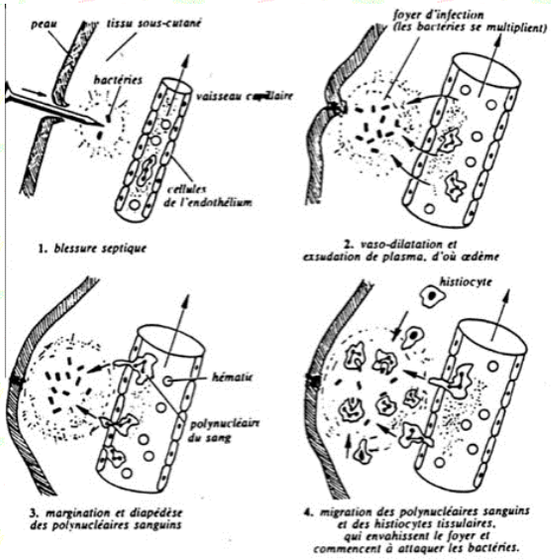
facteurs mécaniques	- les mouvements des cils vibratiles qui tapissent l'arbre respiratoire, - le balayage de la muqueuse oculaire par les paupières, - le lavage sous pression de la muqueuse urétrale par l'urine, - la toux, les éternuements
Facteurs chimiques	- les larmes et la salive : contiennent du lysozyme (action sur paroi bactérienne), - le mucus nasal et bronchique : englobe les µorga qui sont ensuite évacuer par les cils, - le suc gastrique : acide tue la plupart des µorga, - la bile : agent sélectifs des germes de la flore du tube digestif - Tout obstacle à l'écoulement des sécrétions réalise un obstacle à l'évacuation des germes et peut être source d'infections (stase urinaire).
Barrière biologique	La flore commensale défend son territoire et s'oppose à l'implantation de bactéries virulentes (compétition vis à vis des sites de fixation + production de bactériocines). Un traitement antibiotique agressif, en détruisant la flore intestinale normale, peut favoriser le développement de germes pathogènes (diarrhées post-antibiothérapiques).

Remarques : des conditions peuvent favoriser la pénétration et l'implantation des agents pathogènes : l'état de nutrition, l'âge, état physiologique (immunodéprimé, grossesse…) TOUT EST UNE QUESTION DE TERRAIN ET NOUS NE SOMMES PAS TOUS ÉGAUX FACE A L'AGRESSEUR.

En résumé :la barrière cutanéo-muqueuse en alliant : les barrières mécaniques, chimiques et biologiques constitue une première ligne de défense qui participe activement à la résistance anti-infectieuse de l'organisme. Transition : Si cette barrière est franchie, une réaction inflammatoire locale est déclenchée. Cette réaction inflammatoire va mobiliser une armée de cellules phagocytaires et de facteurs humoraux au niveau de la lésion afin d'éliminer l'agresseur.

3-2-La réaction inflammatoire

1- blessure septique
2- une vasodilatation des capillaires apparaît (= **augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins**). Cette vasodilatation s'accompagne d'une **augmentation de la perméabilité capillaire** qui **facilite un influx de liquide (exsudat =** suintement d'un liquide biologique**) et de cellules** venant des capillaires.
Il y a **accumulation de ce fluide** (dans le compartiment liquide interstitiel) qui a un *contenu en protéines plus grand* que le fluide normalement libéré des vaisseaux d'où un gonflement du tissu **(œdème).**
3-**l'augmentation de perméabilité capillaire facilite le passage des phagocytes des capillaires vers le tissu.**
Rappel oral :
-chimiotactisme= attirance par des substances bactériennes ou autres molécules chimiques chimioattractive.
-margination = adhérence
-diapédèse = passage de l'endothélium des capillaires sanguins vers les tissus
4-phagocytose à proprement dit



3-2-1- les étapes de la réaction inflammatoire

Figure 1- :
? a quoi correspond la pointe : blessure tissulaire
? la blessure entraîne quoi : l'entrée de bactéries
? a quoi correspondent les molécules (rouges) autour des bactéries : molécules chimioattractives
? quel est le rôle de ces molécules ? attirer les phagocytes sur le lieu de l'infection
? dans le capillaire sanguin on observe également des molécules (vertes) à votre avis de quoi s'agit il ? // plasma il est constitué majoritairement de quel type de molécules quoi ? de protéines plasmatiques.

- **la réaction inflammatoire est provoquée par une blessure septique** (qui produit l'infection, qui s'accompagne d'infection)

la réaction inflammatoire est déclenchée par une blessure tissulaire. Cette dernière peut introduire un agresseur (ici les bactéries) qui peut libérer des substances chimioattractives.

Figure 2-:
? que constate t'on au niveau des bactéries ? il y a une multiplication bactérienne sur le site de l'infection
? au niveau du capillaire sanguin qu'elle différence peut on observer par rapport à la fig 1 ? le diamètre à augmenté donc il y a vasodilatation du capillaire sanguin
? a quoi correspondent les flèches qui partent du cap sanguin vers le foyer d'infection ? // avec les molécules contenues dans le plasma et qui filtre vers le foyer infectieux : la vasodilatation du capillaire sanguin s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité. Cette augmentation de la perméabilité permet le passage des protéines plasmatiques habituellement retenue vers le foyer infectieux en plus du liquide biologique qui filtre normalement.
? la vasodilatation a quelle répercussion sur le flux sanguin et la pression sanguine exercée au niveau du capillaire en question ? l'augmentation du diamètre du capillaire provoque une diminution de la pression sanguine à ce niveau et par conséquent une diminution du flux sanguin (ralentissement de la circulation)

- **Vasodilatation des capillaires et exsudation du plasma**

Dans un premier temps : une vasodilatation des capillaires apparaît (= augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins) qui s'accompagne d'une exsudation de plasma (suintement d'un liquide biologique), d'une diminution du flux sanguin.

Figure 3-:
?Que constate t'on au niveau de la blessure ? il y a un gonflement
? a quoi peut être du ce gonflement ? aux protéines qui réussissent à filtrer dans le liquide interstitiel. En effet, l'augmentation de la concentration en protéines dans le liq. Interstitiel « appel » des molécules d'eau afin de rétablir l'équilibre des concentrations de part est d'autre de la membrane des capillaires.
? a quoi peut correspondre ce gonflement ? a une accumulation de plasma riche en protéine au niveau de la blessure
? comment peut on nommer ce phénomène, on a formation de quoi ? d'un œdème
en parallèle :
? que représente les flèche sur ce schéma : migration des phagocytes
? pourquoi et comment ils migrent ? les molécules chimiotactiques les ont attirées et ils doivent détruire les bactéries.

- **Augmentation de la perméabilité vasculaire et attraction des phagocytes**

Dans un 2ème temps : l'augmentation de la perméabilité capillaire facilite un influx de liquide et de cellules phagocytaires venant des capillaires dilatés vers le tissu lésé. Le fluide qui s'accumule **(exsudat)** a un contenu en protéines plus grand que le fluide normalement libéré des vaisseaux et son accumulation contribue au gonflement du tissu et provoque la formation d'un **œdème.**

Figure 4-:
? que se passe t'il au niveau des phagocytes qui ont migrés ? initiation de la phagocytose à proprement dit

- **Induction de la phagocytose à proprement dit**

les cellules phagocytaires s'accumulent au niveau du site de l'inflammation et commencent à **phagocyter** les bactéries.

Transition : de la réaction inflammatoire découle des signes cliniques caractéristiques

3-2-2- Signes cliniques traduisant la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire locale met donc en jeu un ensemble de réactions vasculaires et cellulaires et elle se caractérise par l'apparition de **4 signes cliniques** au niveau de la blessure :

- *rubor* rougeur et *calor* chaleur (ralentit la circulation sanguine et favorise la diapédèse):C'est la vasodilatation des capillaires qui est provoque de la rougeur et de l'augmentation de la température (chaleur) du tissu. Diminution flux sanguin.

- *tumor* gonflement.... œdème:C'est l'accumulation de fluide avec une forte concentration en protéines qui contribue au gonflement du tissu (œdème). Drainage insuffisant par cap. lymphatiq

- *dolor* douleur (amplifiée par la libération de kinines):Due à des médiateurs chimiques libérés lors de la réaction inflammatoire et qui agissent sur des fibres sensitives

T :La réaction inflammatoire fait donc intervenir les cellules phagocytaires afin d'éliminer l'agresseur (étape 3 et 4). Nous allons revenir rapidement sur le processus de phagocytose : ses caractéristiques et surtout les issues possibles pour ce processus.

3-3- La phagocytose *(voir cours précédent sur milieu intérieur)*

3-3-1- Les cellules assurant la phagocytose

Elle est assurée par : les PN (PE et PB très peu), les MONO différenciés en MACRO

3-3-2- Les différentes étapes de la phagocytose

Les étapes : rappel : chimiotactisme (attraction), adhésion, ingestion, digestion mécanisme bactéricide après fusion phagolysosomiale (vacuole lysosomiale (hydrolases, lysosome, lipases)) puis rejet des déchets de la digestion. schéma cours précédent et travail élèves sur reclassement des étapes

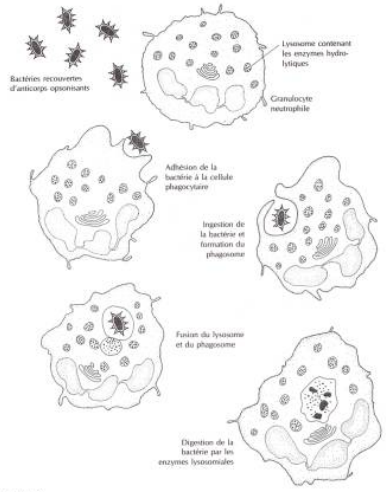


Figure 3.15
Étapes de la phagocytose.
Tiré de Klainer A.S. et I. Geis. *Agents of Bacterial Disease*. New York, Harper and Row, 1973.

3-3-3- Le bilan de la phagocytose

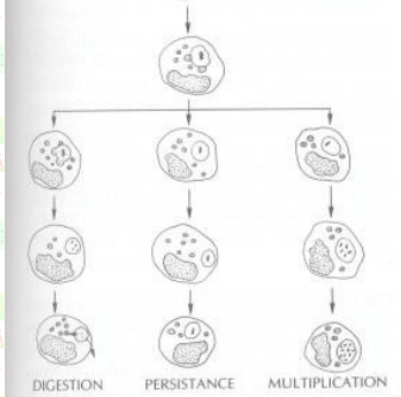


Figure 3.16
Devenir des particules phagocytées.
Il arrive que les microorganismes ne soient pas tués et digérés. Ils peuvent soit persister, soit se multiplier dans le cytoplasme de la cellule phagocytaire.

Digestion : dans la plupart des cas l'issue est positive avec destruction de l'agresseur. Cependant, il arrive que la particules ne soit pas détruite
Persistance : ex de la pénétration de particule de silice, d'amiante ou de charbon par les voies respiratoires. Les macrophages pulmonaires ne peuvent détruire ces particules inertes et les retiennent indéfiniment . csq : apparition de pathologies respiratoires (fibroses)
Multiplication : certaines bactéries, des virus et des parasites peuvent survivre et se multiplier au sein des phagocytes.Ex de certaines Salmonelle qui résiste à la fusion phagolysosomiale

T : Enfin, nous allons voir les facteurs humoraux (facteurs solubles contenu dans les liquides biologiques et plus particulièrement le plasma) qui interviennent dans la facilitation de la réponse inflammatoire.

3-4- Les facteurs humoraux

Exercice d'introduction avec des expériences de lyse des vibrio
De nombreux facteurs solubles présents dans les liquides biologiques (ex : plasma) (d'ou humoral)contribuent à l'immunité non spécifique. parmi eux figurent des protéines solubles, telles que le complément et l'interféron.

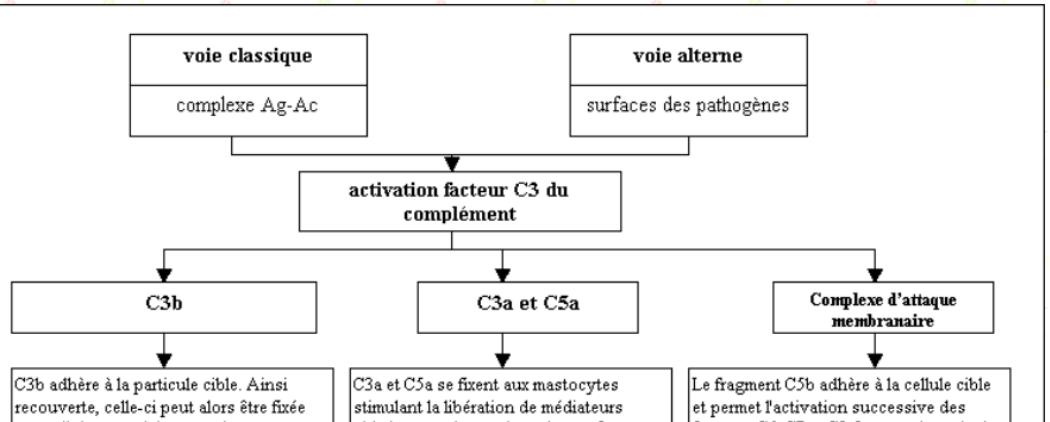
3-4-1- Le complément

Le complément correspond à un ensemble de 20 protéines plasmatiques thermolabiles (30 minutes à 56°C) circulant sous forme inactives. Ces protéines sont activées par clivage et engendrant une cascade d'activation comme nous avons pu le voir avec les facteurs de la coagulation.

➢**Il existe plusieurs voies d'activation du système du complément et notamment :**
· **la voie classique :** c'est la voie d'activation par les complexe Ag-Ac (immuns) implique donc la *réaction à médiation humorale (Ac) lors d'un 1er contact (5-7j pour produire Ac) mais dans un 2ème contact participe à la première ligne de défense.*
· **la voie alterne:** c'est la voie d'activation par les surfaces des pathogènes, elle assure donc une première ligne de *défense non-adaptative* contre de nombreux µorga. Cette voie développe une action anti-microbienne tout comme la voie classique mais elle à l'avantage d'être immédiate et rapide (pas nécessaire d'attendre 5 à 7 j que les Ac soient produits).

➢**La cascade d'activation et les activités biologiques du complément:schéma inspiré du tortora**

bilan :



aux cellules possèdant un récepteur pour le fragment C3b du complément (C3bR ou Rfc) : polynucléaires et macrophages sont dotés d'un C3bR. Csq : facilitation phagocytose de la particule-cible.

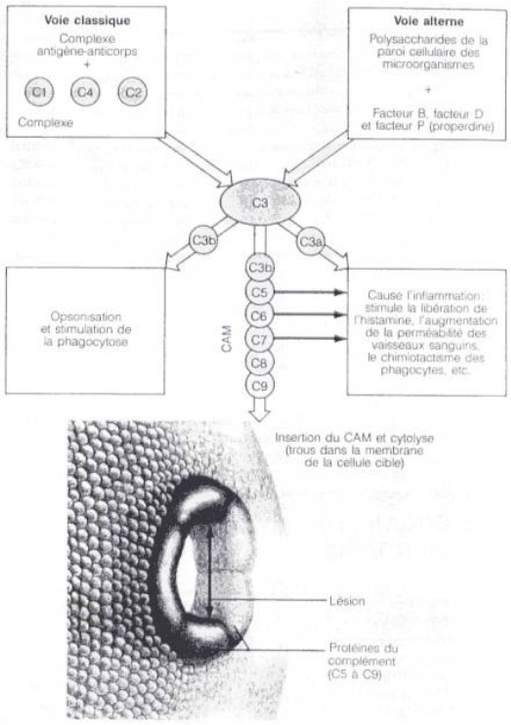
chimiques qui sont de puissant facteurs chimiotactiques, et vasodilatateurs.

facteurs C6, C7 et C8. Le complexe ainsi formé catalyse la polymérisation du facteur C9 dans la membrane de la cible : ce complexe lytique (CAM) forme un trou qui entraîne la lyse de la cellule cible

OPSONISATION

STIMULATION DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

CYTOLYSE



Fonctions du complément

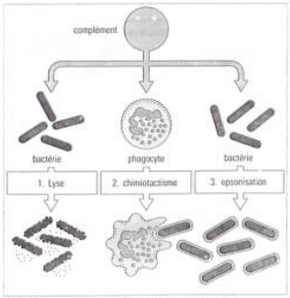
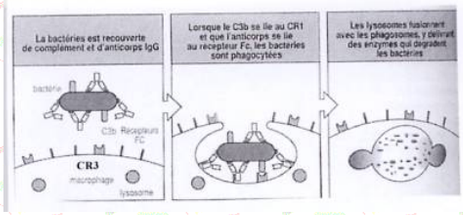


Fig. 1.7 Le système du complément peut lyser les membranes cellulaires de nombreuses espèces bactériennes (1). Certains composants du complément, libérés lors de l'activation, attirent les cellules phagocytaires vers le site réactionnel (chimiotactisme) (2). D'autres composants recouvrent la bactérie (opsonisation), permettant son adhérence aux cellules phagocytaires et sa phagocytose. Toutes ces fonctions sont assurées dans le cadre de l'immunité naturelle, bien que les mêmes réactions puissent aussi être déclenchées par les anticorps recouvrant les bactéries qui activent la voie classique, dans le cadre de la réaction immunitaire spécifique.



L'opsonisation

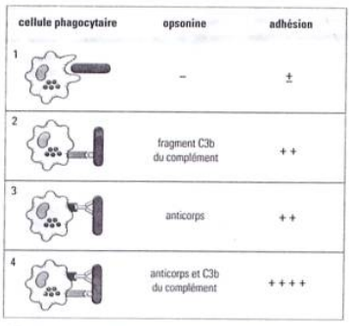
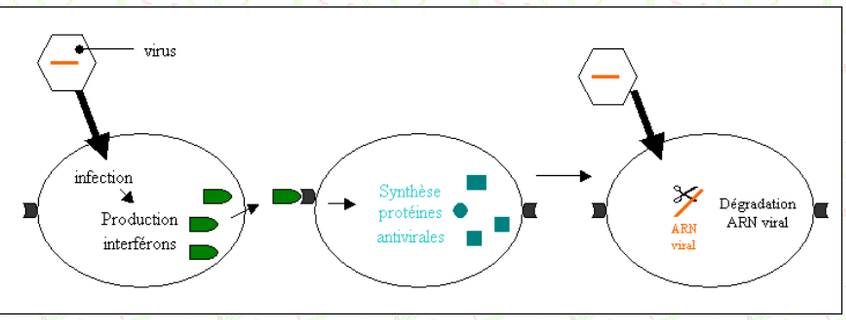


Fig. 1.10 (1) Les cellules phagocytaires ont la capacité de capter directement les bactéries et d'autres microorganismes (1) mais si la bactérie a préalablement activé le complément, les fragments C3b liés de façon covalente à la membrane, permettent la fixation au récepteur de C3b des cellules phagocytaires (2). L'opsonisation des microorganismes qui n'activent pas ou peu le complément est assurée par les anticorps (Ac) qui peuvent se lier au récepteur de Fc du phagocyte (3). Si l'opsonisation est assurée à la fois par les anticorps et le C3b, la fixation des bactéries est fortement augmentée (4).

Quelques définitions :
-l'opsonisation : c'est l'association de molécules à des particules, des microorganismes ou des complexes immuns, leur permettant de se lier à des récepteurs spécifiques à la surface des phagocytes, et favorisant leur capture donc leur phagocytose.
-Opsonines : se sont les molécules qui se fixent d'une part avec l'agresseur et d'autre part au phagocyte grâce à des récepteurs spécifiques. Les opsonines réalisent ainsi un pont entre l'agresseur et le phagocyte.

3-4-2- L'interférons

L'interféron est une glycoprotéine produite par les cellules infectées par un virus. Elle est identique quel que soit le virus qui a déclenché sa synthèse, mais spécifique de l'hôte : l'interféron de l'homme est différent de celui du chat ou du chien.
L'interférons produit par une cellules infectée a la capacité à **se lier aux cellules voisines saines et d'induire un état anti-viral général**. En fait, l'interféron se fixe à la cellule saine et provoque la synthèse de protéines antivirales dans le cytoplasme qui empêchent la traduction des ARNm viraux. Le virus ne peut plus se multiplier et il est rapidement inactivé.



De plus, l'interféron (IFN) stimule l'activité cytotoxique des macrophages et des cellules NK.

Quand la réponse non spécifique n'est pas suffisante, c'est-à-dire qu'elle se prolonge, elle va interagir ensuite avec la réponse spécifique. Les mécanismes spécifiques se mettent en route et ils vont répondre spécifiquement à l'agresseur (antigène) que nous allons voir maintenant.

4- LES ANTIGENES (4 HEURES)

La partie sur les antigènes se basant essentiellement sur des définitions et des connaissances théoriques, je vous propose de découvrir toutes ces notions à travers une recherche collective.
Plusieurs outils peuvent être mis à votre disposition : dictionnaire classique, dictionnaire médicale, Internet, des revues et quelques ouvrages d'immunologie.
Consigne : La recherche doit permettre d'aborder les différents thèmes du sujet 13 du bac de 1997 et d'aboutir à un document de référence pour toute la classe. Il permettra de traité en parti ou dans leur totalité plusieurs points du programme.

SUJET 13 : les bases de l'immunogénicité annales d'oraux du bac STL BGB

Le système immunitaire ne reconnaît en général pas les constituants du soi. Il reconnaît comme étranger les macromolécules d'autres organismes. Plusieurs facteurs déterminent l'immunogénicité d'une molécule.

1- définir et comparer les termes « immunogène » et « antigène ».
2- définir le terme « épitope »

plusieurs facteurs déterminent l'immunogénicité d'une molécule

3- le caractère étranger : donner les définitions des termes « xéno-antigènes », « allo-antigène », « auto-antigène ». Illustrer ces termes à l'aide d'un exemple pour chacun.

4- La nature chimique et la masse molaire de l'immunogène :

4-1- quelles sont les principales classe de macromolécules immunogènes ?
4-2- le tableau suivant donne la valence de certaines protéines injectées chez la souris. Que peut-on conclure ?

Protéines immunogène	Masse molaire (g. mol^{-1})	valence
Myoglobine de cachalot	17 000	14
Myoglobine humaine	17 000	3
Sérum albumine bovine	70 000	15
Thyroglobuline	650 000	40
Hémocyanine	6 500 000	75

5- la dose de l'immunogène : le tableau ci-dessous donne les résultats obtenus lors de l'injection de différentes quantité de polyoside C isolé de *Streptococcus pyogenes* chez la souris. Commenter.

	Dose du polyoside C injectée		
	10^{-11} g	5.10^{-7} g	5.10^{-4} g
Induction d'une réponse immune spécifique	**-**	**+++++**	**-**

6- l'adjonction d'adjuvants : préciser le rôle d'un adjuvant. Les adjuvants les plus utilisés sont l'hydroxyde d'alumine (ou alun), l'adjuvant incomplet de Freund et l'adjuvant complet de Freund. Donner leur composition sommaire. Quels peuvent être les adjuvants utilisés dans l'espèce humaine au cours de vaccinations ?

7- le nombre de molécules immunogènes injectées : Citer un exemple de vaccin composé de plusieurs antigènes distincts.

4-1- Définitions

Tableau 4.1
Définitions.

Antigènes	Substances entraînant une réaction immunitaire reposant sur la participation des cellules lymphoïdes. Les anticorps formés ou les cellules différenciées à la suite de la stimulation antigénique sont spécifiques de l'antigène.
Haptènes	Catégories de substances chimiques simples qui réagissent avec des anticorps préformés mais qui sont incapables d'en induire la formation.
Porteurs	Substances chimiques auxquelles se fixent les haptènes pour former un tout immunogène.
Immunogènes	Substances capables de provoquer une réponse immunitaire.
Tolérogènes	Substances qui, dans des conditions particulières, induisent une tolérance immunitaire.

4-1-1- Antigènes

Le terme antigène vient de « engendrer des anticorps »
Toutes substance capable d'engendrer (d'entraîner) une réaction immunitaire. L'origine de l'antigène pouvant être endogène ou exogène. Ces derniers pouvant pénétrer dans l'organisme par différentes voies respiratoires, par voie digestives ou par injection.
Toutes substances naturelle ou synthétique reconnue par le système immunitaire est donc un antigène.
Les antigènes complets présentent 2 propriétés fonctionnelles essentielles :
- l'**immunogénicité**
- la **réactivité antigénique (antigénicité)**

4-1-2- Immunogénicité

l'**immunogénicité** ou pouvoir d'induction de la réponse immunitaire (= capacité a stimuler la prolifération de LT et LB immunocompétents spécifiques et à induire la formation d'Ac spécifiques) une substance immunogène est forcément antigénique.

4-1-3- Antigénicité

la **réactivité antigénique (antigénicité)** ou capacité de réagir avec les produits de la réponse immunitaire. C'est-à-dire la capacité de réagir avec le lymphocytes spécifiques activés et les anticorps libérés en réponse à un antigène donné.

4-1-4- Déterminants antigéniques ou épitopes

FIGURE 22.13 Déterminants antigéniques (épitopes).

Question : Quelle est la différence entre un déterminant antigénique et un haptène ?

La réactivité antigénique ou capacité de reconnaissance et de liaison spécifique avec l'anticorps réside dans une partie limitée de l'antigène, connue sous le nom de DA ou épitope. En effet, seules quelques parties de l'Ag sont antigénique.Cette région de l'antigène possède une structure tridimensionnelle complémentaire du site de liaison de la molécule d'anticorps. (poly) (// modèle clé serrure enz-substrat). L'épitope ou DA est donc le **plus petite unité structurale reconnue par l'Ac**.
ⓘ le SI ne reconnaît que les épitopes.
Le **nombre de DA à la surface d'un antigène** détermine sa **valence**.
Chaque DA est reconnu par un lymphocyte spécifique, du coup un antigène donné possédant n DA peut mobiliser contre lui plusieurs lymphocytes et stimuler la production d'une grande variété d'Ac. (// sérotypage 1 Salmonelle induit l'apparition d'Ag pariétales et flagellaire)

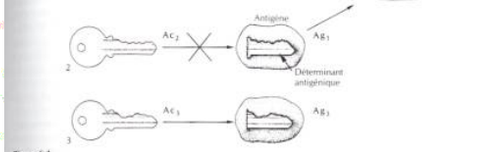


Figure 6.1
La complémentarité conformationnelle antigène-anticorps.
Tout comme il n'existe qu'une seule clé possédant les bonnes encoches pour faire jouer le mécanisme d'une serrure, il n'existe qu'un seul anticorps capable de reconnaître un déterminant antigénique donné.

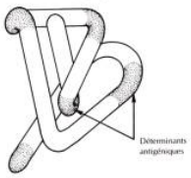
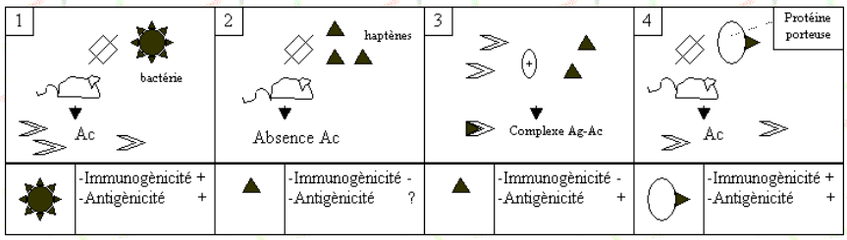


Figure 4.4
Localisation des déterminants antigéniques sur une protéine globulaire.

4-1-5- Haptènes (s'attacher à)

Substance chimique de faible poids moléculaire possédant une réactivité antigénique (antigénicité) mais dépourvue de pouvoir immunogène. Les haptènes seuls ne peuvent donc pas induire la production d'Ac. Par contre, ils peuvent être reconnu par le SI et induire la synthèse d'anticorps spécifiques après **association (couplage) à des molécules porteuses de taille importante (exemple : protéines carrier (porteuse), particule de latex)**
Remarque : On peut dire que ces haptènes sont des DA isolé on parle également d'Ag incomplet ou partiel.



4-1-6- Les différentes catégories d'antigènes

Des substances se sont montrées antigéniques quelle que soit leur origine. D'une façon générale, on distingue :
- les **auto-antigènes**, présents chez l'individu lui-même. Ex : idée cellules cancéreuse , maladie autoimmunes
- Les **allo-antigènes**, qui caractérisent des groupes d'individus au sein d'une même espèce. Ex : HLA, syst ABO !?
- Les **xéno antigènes** , ou hétéro-antigènes portés par les individus d'une espèce différentes. Ex :

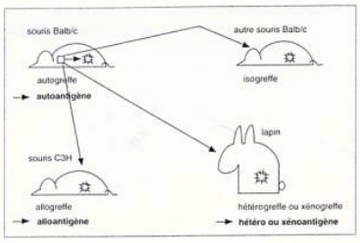


Fig. 7-1 **Terminologie des antigènes.**

Les termes d'autoantigène, d'alloantigène et de xénoantigène proviennent de la terminologie des greffes. Cependant le terme d'isoantigène n'est pas utilisé et correspondrait à un autoantigène. Enfin le terme d'isotype souvent utilisé indique un antigène commun à toute l'espèce et correspond à un hétéroantigène pour les autres espèces.

Tableau 4.3
Définition des différentes catégories d'antigènes selon leur répartition dans les espèces.

Catégorie	Définition
Xéno-antigènes	Présents chez les individus de plusieurs espèces différentes Exemple : antigène de Forssman Synonymes : antigènes hétérophiles, antigènes ubiquitaires ou hétéroantigènes
Allo-antigènes	Présents chez les individus de la même espèce, mais ces individus sont génétiquement différents Exemple : antigènes des groupes sanguins
Auto-antigènes	Présents dans les cellules de l'individu immunisé Exemple : antigènes reliés aux maladies auto-immunes

4-2- Conditions de l'immunogénicité

Tableau 4.2
Principaux facteurs influençant l'immunogénicité d'une substance.

Facteurs	Effets
Origine étrangère	L'organisme réagit contre des structures ou des substances qu'il ne possède pas.
Nature chimique	Les protéines sont les immunogènes les plus puissants.
Masse moléculaire	Plus la masse moléculaire est élevée, plus la substance est immunogène. Masse moléculaire minimale : 10 000 daltons.
Complexité chimique	Plus la substance est chimiquement complexe et plus est élevé le nombre de déterminants antigéniques.
Voie d'administration	Les voies parentérales sont les plus efficaces.
Dose d'antigène utilisée	Une dose minimale est nécessaire ; la réaction est proportionnelle à la quantité d'antigène jusqu'à un seuil maximal.
Utilisation d'adjuvants	Les adjuvants possèdent un effet immunostimulant.
Facteurs génétiques	La force de la réponse immunitaire est sous contrôle génétique : elle peut varier selon les individus.

L'immunogénicité est la capacité qu'a l'antigène d'induire une réponse immunitaire spécifique et ce phénomène complexe dépend de plusieurs facteurs.

4-2-1- Caractères étrangers à l'organisme

En règle générale, un organisme n'induit pas de réponse immunitaire contre ses propres constituants. Cela signifie que l'animal est capable de reconnaître le « soi » du « non soi », donc de distinguer une substance immunogène de ses propres constituants antigéniques. Il y a tolérance vis à vis de ses propres antigènes. !! sauf soucis de maladies autoimmune

4-2-2- Les caractéristiques moléculaires : taille, rigidité, complexité

On considère généralement qu'à partir d'un poids moléculaire de 10 kD une protéine est immunogène. Pour les polysaccharides le caractère immunogène n'apparaît qu'à partir d'un poids moléculaire beaucoup plus élevé.
La taille de la molécule est donc un facteur déterminant du caractère immunogène d'une molécule.
De plus, une certaines rigidité de la structure tridimensionnelle est nécessaire pour assurer une bonne complémentarité Ac-Ag.
Plus la substance est chimiquement complexe, plus le nombre de DA différents est important pour un même Ag plus la substance est immunogène

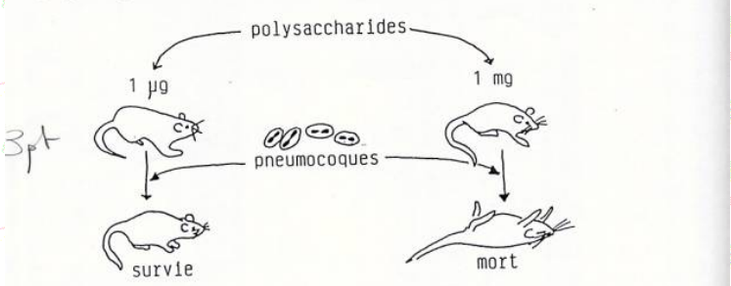
4-2-3- Nature chimique de antigènes

Une variété quasi infinie de molécules étrangères peuvent jouer le rôle d'antigènes complets ; elles comprennent à peu prés toutes les protéines étrangères, les acides nucléiques, certains lipides et de nombreux polysaccharides de grande taille. Parmi toutes ces substances, ce sont les protéines qui constituent les antigènes les plus puissants (100 DA par prot).
Remarque : les grains de pollen et les µorga sont antigéniques car leur membrane portent de nombreuses macromolécules étrangères différentes.
-Les protéines sont les plus immunogènes,
-les lipides et ac. Nu sont peu ou pas immunogènes,
-les polyosides sont modérément immunogènes.

4-2-4- Conditions d'administrations (voie d'introduction, dose, adjuvants)

L'introduction parentérales d'un immunogène est expérimentalement la plus utilisée. Cependant, une RI peut également être déclenchée après introduction par voie orale, respiratoire ou cutanée.
- **conditions d'administration :**
  - orale peu utilisée
  - intramusculaire et intraveineuse sont les plus utilisées et les plus immunogènes
  - sous cutanée, intradermique moins immunogène
- **Dose :** L'immunogénicité d'une substance ne s'exprime que lorsque la dose injectée est adéquate. Une dose trop faible ou trop élevée induit un état de tolérance vis à vis de l'antigène. Lorsqu'un tel état a été induit, une immunisation ultérieure avec une dose normalement immunogène n'est plus efficace.

On injecte à des souris des polysaccharides extraits de la capsule de pneumocoques à des doses différentes: des animaux reçoivent des doses faibles (1 µg), d'autres des doses élevées (1 mg). 15 jours plus tard, on injecte à toutes les souris des pneumocoques virulents. Les résultats de ces expériences sont représentés ci-dessous.
Expliquer le phénomène ainsi mis en évidence



- **Adjuvant :** l'intensité de la RI peut être augmenté lorsque certaines substances appelées adjuvants sont injectées en même temps que l'antigène. L'adjuvant le plus utilisée en expérimentation est l'adjuvant de Freund qui est constitué d'un mélange d'huile minérale de bacilles tuberculeux tués et d'émulsifiant. Le mode d'action des adjuvants est lié à une captation accrue et à une libération plus lente de l'antigène à partir de l'émulsion ainsi qu'à la présence d'une R inflammatoire au point d'injection.

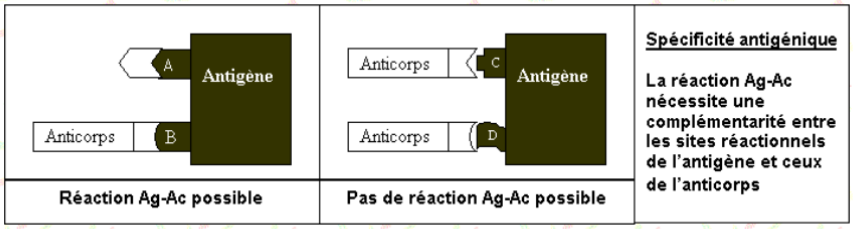
4-2-6- Conditionnement de l'antigène

La présentation de l'antigène par certaines cellules (macrophages, cellules dendritiques etc…), est nécessaire à l'induction de la réponse immunitaire. Or pour présenter cet antigène aux lymphocytes, il faut qu'un DA de ce dernier se fixe sur une molécule de HLA à la surface de la CPA, il faut donc protéger sur l'antigène la partie chimique qui peut se lier à la molécule de HLA pendant la phagocytose. !!!???

4-3- Spécificité antigénique

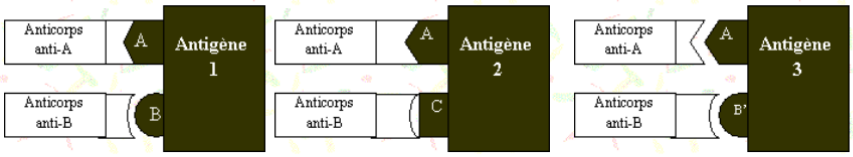
4-3-1- Définition

Un anticorps ou un lymphocyte reconnaît une structure particulière (un épitope) à l'exclusion de tout autre. Les épitopes correspondent à des régions dites exposées de l'antigène.
La spécificité désigne la propriété d'un antigène donné de réagir avec un anticorps donné.



4-3-2- Réactions croisées

On parle de réaction croisée lorsqu'un anticorps est capable de se combiner avec un antigène autre que celui qui a stimulé sa production. Cette réaction est due au fait que les deux antigènes ont un ou plusieurs épitopes (DA) communs.



a- l'Ag 1 a deux sites antigéniques A et B auxquels correspondent deux types d'Ac anti-A et anti-B	b- première possibilité de réaction croisée: l'Ag 2 possède un site antigénique (A) identique à celui de l'Ag	c- deuxième possibilité de réaction croisée: l'Ag 3 possède un site antigénique (B') de structure voisine de (B) de l'Ag 1.

5- LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE : CMH (1 Heure)

faire le point :
-signification CMH
-plus particulièrement chez homme : HLA
-dans quoi interviennent les molécules du CMH
-les molécules du CMH sont elles communes à tous les individus // ? précédente ?

-Mis à part les jumeaux identiques, les Ag du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de chaque personne sont uniques.
-De nature glycoprotéique, chez l'homme on parle de molécule HLA (human leucocyte antigen) car elles ont été identifiées en premier sur les leucocytes.
-Les molécules CMH sous une certaine forme sont présentes en plusieurs exemplaires sur toutes les cellules du corps, sauf sur les globules rouges et les spermatozoïdes.

Le CMH est un ensemble de gènes regroupés sur un segment de chromosome 6 (voir p et r). poly

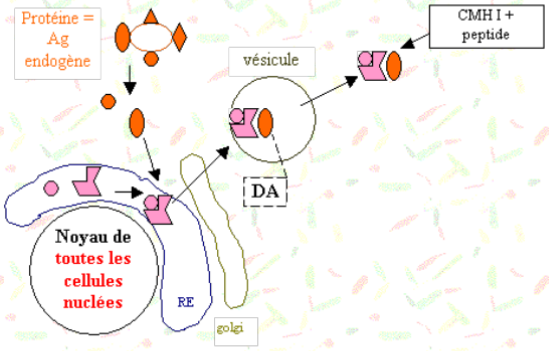
On indiquera que ces gènes sont regroupés en deux classes, la classe I et la classe II, et qu'ils codent pour deux types de protéines très polymorphes (le système HLA dans l'espèce humaine). Les molécules HLA appartiennent à deux classes :
- les molécules HLA classe I sont exprimées à la surface de presque toutes les cellules **nucléés** de l'organisme
- les molécules HLA classe II sont exprimées uniquement sur les cellules impliqués dans réaction immunitaire (R.I) : cellules B, monocyte/macrophage, cellules dendritiques.

5-1- Expression du CMH

Le déclenchement d'une réponse immunitaire, dépend de la reconnaissance de la présence d'un Ag étranger par les LB et LT.
Les LB peuvent reconnaître directement l'Ag dans les liquides extracellulaires. Par contre, les LT ne peuvent reconnaître que les fragments de protéines antigéniques qui ont d'abord été traités et présentés en association avec les antigènes du soi du CMH.

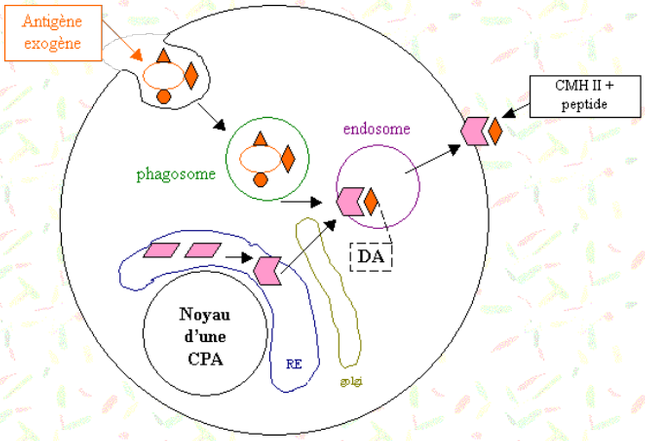
5-1-1- Présentation des peptides antigéniques d'origine endogène par les molécule du CMH I

La plupart de cellules du corps (cellules nuclées)peuvent traiter et présenter des **antigènes endogènes,** qui sont des antigènes étrangers synthétisés dans une cellule du corps. Il s'agit souvent de protéines virales produites lorsqu'un virus infecte la cellule et prend le contrôle de son appareil métabolique. Les Ag endogènes s'associent habituellement aux molécules du CMH-I.

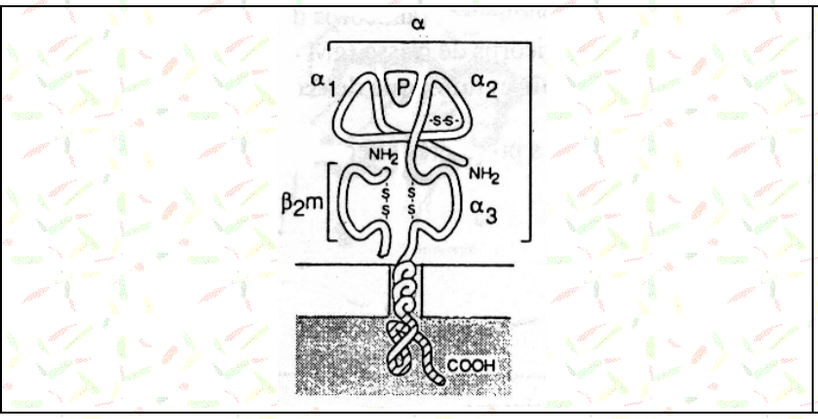


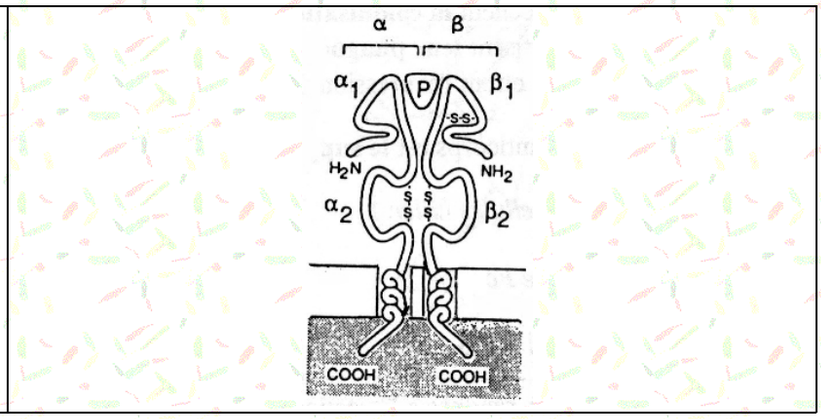
5-1-2- Présentation des peptides antigéniques d'origine exogènes par les molécule du CMH II

Les **CPA (macrophage, cellules dendritiques)** traitent et présentent les **antigènes exogènes**. Ces CPA sont placées stratégiquement aux lieux de pénétration des Ag exogènes. Après avoir captées les Ag exogène les CPA migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques.



5-2- Structure des molécules du CMH pas au programme Pour montrer la poche à peptides





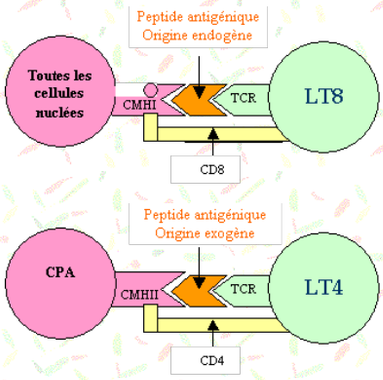
Les molécules du CMH de classe I sont composées de 2 chaînes polypeptidiques :
- une chaîne a, composée de 3 domaines (a1, a2 et a3). Le domaine a3 arrime la chaîne dans la membrane cytoplasmique
- une chaîne constante b, complètement extra-cytoplasmique, la b2-microglobuline

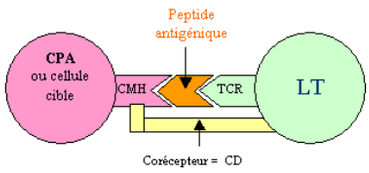
Les molécules du CMH de classe II sont composées de 2 chaînes polypeptidiques :
- une chaîne a, composée de 2 domaines (a1 et a2)
- une chaîne b, composée de 2 domaines (b1 et b2)

Ces molécules forment une "niche" au sein de laquelle sont fixés des peptides (P) = POCHE A PEPTIDES

5-3- Rôles biologiques du CMH

Le **rejet du greffon en cas d'incompatibilité** n'est pas le seul rôle des molécules du CMH, leur fonction normale est **d'aider les lymphocytes T à reconnaître les agents étrangers**. Il s'agit d'un élément clé du succès des réponse immunitaires. Il intervention des molécules du CMH dans la coopération cellulaire





Les poches à peptides des molécules du CMH de classe I ou de classe II ne sont JAMAIS VIDES de peptides lorsqu'elles sont exprimées à la surface de la cellule. En absence d'Ag étranger, ce sont des protéines du soi qui sont présentent.

Lorsque des fragments peptidiques issus d'une protéine du soi sont associés à un Ag du CMH en surface d'une cellule, les LT n'en tiennent pas compte. Mais lorsque le fragment provient d'une protéine étrangère, quelques LT reconnaissent l'envahisseur et passent à l'action.

L'ensemble des défenses de l'organisme est résumé dans le tableau ci-dessous :

mécanismes de défense non spécifiques (rapides et indépendants de l'agent étranger)		MÉCANISMES DE DÉFENSE SPÉCIFIQUES (tardifs et spécifiques de l'agent étranger)
PREMIÈRE LIGNE DE DÉFENSE	DEUXIÈME LIGNE DE DÉFENSE	TROISIÈME LIGNE DE DÉFENSE
- PEAU, MUQUEUSES ET LEURS SÉCRÉTIONS	- LA RÉACTION INFLAMMATOIRE - LA PHAGOCYTOSE - LE SYSTEME DU COMPLÉMENT	- LYMPHOCYTES - ANTICORPS

6- MÉCANISME DE LA RÉACTION IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE (ACQUISE)

Rappel : La RI spécifique est **adaptée spécialement à l'agresseur** et elle **garde la mémoire de celui-ci** (contrairement à la RI non spécifique). = relais de l'INS inefficace

Donc Important à retenir: l'immunité spécifique utilise les mécanismes effecteurs de l'immunité naturelle auxquels s'ajoutent le phénomène de reconnaissance spécifique des molécules étrangères et la mémoire immunologique.

Cette réponse peut avoir **plusieurs nature** :
-médiation **humorale** (fait intervenir des anticorps sécrétés par une population donnée de cellules lymphoïdes, les LB)
-médiation **cellulaire** (fait intervenir directement une autre population de lymphocytes, les LT)
-**mixte** (le plus souvent)c'est-à-dire qu'elle fait intervenir des lymphocytes B ou des lymphocytes T.

6-1- Interactions cellulaires 4 HEURES

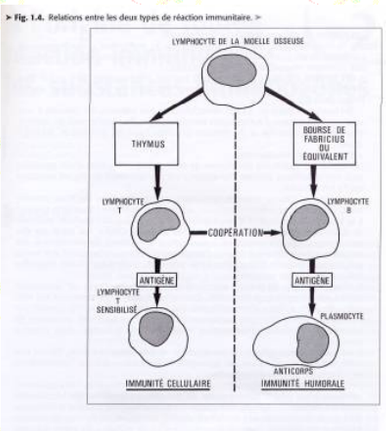


Fig. 1.4. Relations entre les deux types de réaction immunitaire.

6-1-1. Rôle des CPA dans le traitement de l'Ag et la présentation des épitopes

Lors d'un PREMIER CONTACT avec un Ag, les cellules du système immunitaire le reconnaissent comme étranger et le mécanisme de défense se met en place.
Les cellules responsables de la reconnaissance et de la présentation de l'Ag sont principalement les **Mf** et les **L_B**. On les regroupe sous le terme de **CPA**.

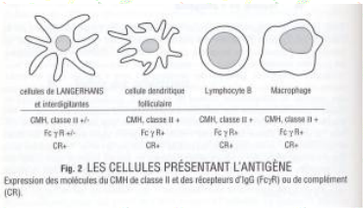


Fig. 2 LES CELLULES PRÉSENTANT L'ANTIGÈNE
Expression des molécules du CMH de classe II et des récepteurs d'IgG (FcγR) ou de complément (CR).

$ACTION DES MF : ***voir doc***

cas Ag exogène :
ÆLe Mf captent et dégrade l'Ag par PHAGOCYTOSE.
ÆLes fragments peptidiques (épitopes) issus de cette dégradation sont associés avec les molécules du **CMH II**.
ÆLe complexe CMHII- peptide antigénique est exocyté et fixé à la surface du Mf.
Æ(présentation épitope aux LTh)

cas Ag endogène : *voir cours CMH*
Æ*dégradation Ag intracellulaire* (bactéries, virus, parasites, cellules cancéreuse, cellules de greffons) : on parle d'Ag endogène
ÆLes fragments peptidiques issus de cette dégradation sont associés avec les molécules du **CMH I**. ÆLe complexe CMHI- peptide antigénique est exocyté et fixé à la surface du Mf.
Æ(présentation épitope aux LTc)

$ACTION DES L_B : ***voir doc***

cas Ag exogène :
ÆLes L_B possèdent à leur surface des **Ig DE MEMBRANE SPÉCIFIQUES (AC DE MEMBRANE)** qui fixeront l'Ag qui leur correspond dès son entrée dans l'organisme.
ÆLe complexe Ag - Ac est INTERNALISE **(ENDOCYTE)** par le **L_B**, l'Ag est dégradé et les fragments issus de cette dégradation sont associés avec les molécules du **CMH II,** puis le complexe est exposé à la surface du L_B.

cas Ag endogène : *voir cours CMH idem macrophage*
L'interaction CMH- peptide antigénique- TCR (corecepteur) aboutie à l'activation de LT.

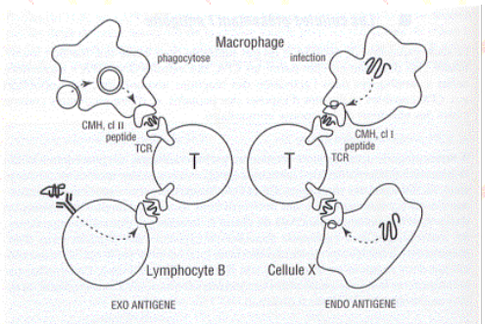


Fig. 3 PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AU LYMPHOCYTE T
Antigène apprêté sous forme de peptides issus d'un exoantigène internalisé par phagocytose ou endocytose et associé à des molécules du CMH de classe II, ou générés par clivage d'un endoantigène et associés à des molécules du CMH de classe I.

6-1-2. Description schématique De la Présentation de l'Ag à la prolifération des LTh voir schéma

Les L_T auxiliaires ou L_{T4} helper (L_{T4H}) possèdent à leur surface des RÉCEPTEURS SPÉCIFIQUES capables de reconnaître l'association **Ag-CMH II**.

- Le **TCR** : il reconnaît le complexe **Ag-CMH**.
- Le **CD_4** : il reconnaît le **CMH II.**

$ACTIVATION :
La reconnaissance du complexe Ag - CMH II par le L_{T4H} déclenche la sécrétion **d'IL_1** par la CPA (Mf). Cette **IL_1** active alors le L_{T4H} qui se transforme en **L_{T4H} ACTIVÉ**. **doc fig 20.9:**

$PROLIFÉRATION :
Le L_{T4H} activé va :
- Augmenter de volume.
- Se diviser plusieurs fois par MITOSE.
- Se différencier pour former des cellules très spécialisées capables de sécréter d'autres INTERLEUKINES (CYTOKINES) comme l'IL_2 qui vont entre autres activer différents lymphocytes.

Il se forme des cellules différenciées capables de reconnaître l'Ag responsable de l'activation du premier L_{T4H} ainsi que des CELLULES MÉMOIRES qui réagiront plus RAPIDEMENT et avec plus D'INTENSITÉ lorsque le MÊME Ag se représentera.
Toutes ces cellules effectrices sont identiques et forment un CLONE de cellules (population de cellules identiques) capable de reconnaître le MÊME **Ag** (celui qui a déclenché la réponse immunitaire).

Avant leur première exposition à l'Ag, seuls quelques L_{T4H} pouvaient le reconnaître. Ils sont maintenant des milliers. On parle de SÉLECTION ET D'EXPANSION CLONALE.

6-1-3. Description schématique Activation des LB par les LTh

Les L_{T4H} activés stimulent les **L_B SPÉCIFIQUES** de l'Ag (L_B qui présentent à leur surface, le **SOI MODIFIÉ** (Ag - CMH) qui a déclenché l'activation initiale des **L_{T4H}**).
Le contact L_{T4H} activé - L_B entraîne la production **D'INTERLEUKINES** par le L_{T4H} activé. ***Voir doc***
Ces IL déclenchent la **PROLIFÉRATION** et la **DIFFÉRENCIATION** des L_B en cellules productrices d'Ac, les **PLASMOCYTES**. Ces **PLASMOCYTES** sont caractérisés par :

- Une ultrastructure de cellule sécrétrice (**REG** très développé, chromatine en "roue de charrette") cf cours milieu int
- Une **SPÉCIFICITÉ** dans les Ac sécrétés. Ces Ac auront une spécificité identique à celle des **AC DE MEMBRANE** des L_B qui ont reconnu l'Ag.
- Une **ABSENCE** d'Ac de membrane.

Chaque plasmocyte sécrète environ **2000** Ac par seconde pendant 4 à 5 jours.
Certains L_B activés ne se différencient pas en plasmocytes mais deviennent des **CELLULES MÉMOIRES (L_B MÉMOIRES)** qui réagiront plus **RAPIDEMENT** et avec plus **D'INTENSITÉ** lorsque le **MÊME** Ag se représentera.
Voir Document I : Immunité à médiation humorale.

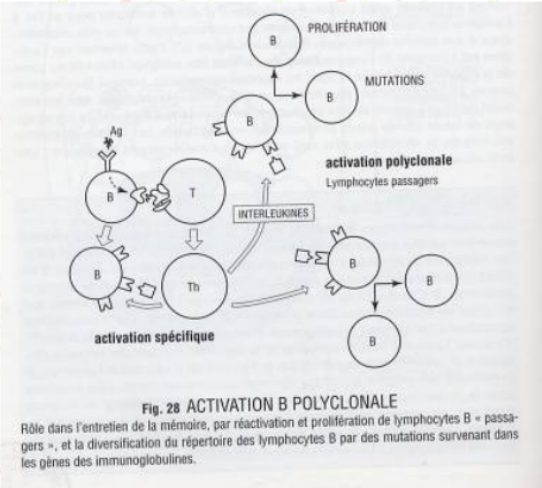


Fig. 28 ACTIVATION B POLYCLONALE
Rôle dans l'entretien de la mémoire, par réactivation et prolifération de lymphocytes B « passagers », et la diversification du répertoire des lymphocytes B par des mutations survenant dans les gènes des immunoglobulines.

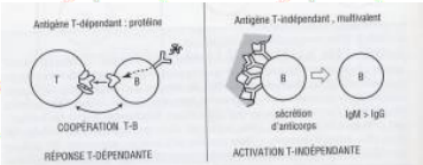


Fig. 23 ANTIGÈNES RECONNUS PAR LES LYMPHOCYTES B

Remarques **:**existence d'Ag thymoindépendant

- *A la différence des Ag T dépendants, les Ag T indépendants déclenchent une RIMH sans l'intervention des L_{T4H} ni des Mf. C'est uniquement la fixation de l'Ag sur l'Ac de membrane du L_B qui déclenche l'activation de cette cellule. Elle prolifère et se différencie en* **PLASMOCYTES** *et* **L_B MÉMOIRES**.

Voir document II : Activation, prolifération et différenciation des L_B.

- *Bien que les Mf et les L_B soient des CPA pour les L_{T4H}, il existe une différence entre ces 2 cellules.*
- *Chaque Mf peut présenter* **DIFFÉRENTS** *Ag.*
- *Chaque L_B ne peut présenter* **QU'UN SEUL TYPE** *d'Ag car comme il est spécifique, il ne peut se lier qu'à un seul type d'Ag.*
- *Toutes les réactions décrites ci-dessus, ont lieu au niveau des organes lymphoïdes* **SECONDAIRES**. *Les Ac quittent ces organes par la circulation* **LYMPHATIQUE** *puis rejoignent la circulation* **SANGUINE** *qui permet leur dispersion dans tout l'organisme.*

6-1-4. Indiquer la Prolifération et la différenciation des LT en cellules effectrices, en particulier cytotoxiques

les LT8 possèdent différents récepteurs :

- Le **TCR** : il reconnaît le complexe **Ag - CMH**.
- Le **CD_8** : il reconnaît le **CMH I**.

A l'origine, ces L_{T8} ne sont pas cytotoxiques. Ils le deviennent lorsqu'ils sont **STIMULÉS** par l'IL_2. ***doc 20.15***
Les molécules de CMH I des cellules **NUCLÉÉES** de l'organisme sont combinées avec les peptides **ENDOGÈNES** et le complexe peptides - CMH I, est exprimé à la surface de la cellule. Ce complexe est reconnu par le **TCR** et le **CD_8** des L_{T8} précytotoxiques **SPÉCIFIQUES**.

$PROLIFERATION ET DIFFERENCIATION DES L_{T8} :
Suite à la sécrétion d'IL_2 par les **L_{T4H}**, les L_{T8} précytotoxiques vont se multiplier activement et se différencier en **L_{T8} CYTOTOXIQUES (L_{T8C})**.

$DESTRUCTION DE LA CELLULE CIBLE : (CELLULES CANCÉREUSES, CELLULES DE GREFFES)

Le L_{T8C} se fixe à la cellule exprimant le complexe Ag - CMH I qui a déclenché son activation.
Suite à sa fixation, le L_{TC} libère une molécule, la PERFORINE capable de créer un CANAL TRANSMEMBRANAIRE dans la cellule à détruire.
Une fois le canal formé, la cellule perd son CYTOPLASME et MEURT. La destruction de la cellule libère les molécules étrangères qu'elle contenait (virus par exemple) qui seront alors accessibles aux AC.Un même L_{T8C} peut lyser plusieurs cellules cibles à la suite.

6-2- Réponse à médiation humorale : les anticorps 4 HEURES

6-2-1. Les anticorps

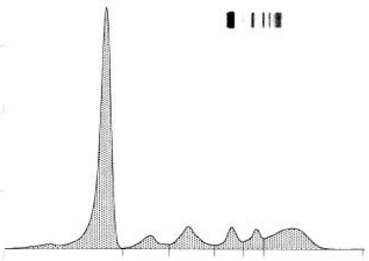
DÉFINITION : les Ac ou immunoglobuline (Ig) sont des **PROTÉINES** appartenant au groupe des globulines (g globulines cf électrophorèse avec hypergammaglobulinémie) et capable de se fixer sur les déterminants antigéniques qui lui sont spécifiques pour former un immun complexe Ag-Ac ou complexe immun Ag-Ac.

On distingue 2 catégories **D'IMMUNOGLOBULINES** (Ig) :
- **LES Ig DE MEMBRANE** : elles sont synthétisées par les L_B et sont présentes à leur surface. Ces Ig de membrane servent de **RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES** aux Ag.
- **LES Ig CIRCULANTES :** elles sont synthétisées et sécrétées par les **PLASMOCYTES** et sont retrouvées dans le plasma, la lymphe, le liquide interstitiel et diverses sécrétions.

Les Ac font partie des protéines sériques (= protéines contenues dans le sérum). Ces protéines peuvent être séparées par électrophorèse en 4 groupes : albumine, globulines a,b,g. *Voir fig 1 illustration stage labo*

Electrophorèse des protéines sériques

Sur Automate Capillarys



Rapp. A/G : **1,56** Protéines totales : **80**

Fractions	%	Normes %	g/l	Normes g/l
ALBUMINE	**60,9**	55,1 - 65,7	**48,7**	40,1 - 47,8
ALPHA 1	**4,3**	3,1 - 5,6	**3,4**	2,2 - 4,1
ALPHA 2	**9,9**	8,0 - 12,7	**7,9**	5,8 - 9,2
BETA 1	**5,6**	4,9 - 7,2	**4,5**	3,6 - 5,2
BETA 2	**4,8**	3,1 - 6,1	**3,8**	2,2 - 4,5
GAMMA	**14,5**	10,3 - 18,2	**11,6**	7,5 - 13,2

Les anticorps (Ac) sont des gammaglobulines (g-G), en vertu de leur migration électrophorétique. On les appelle encore immunoglobulines (Ig).

6-2-1-1. Structure et fonctionnalité des immunoglobulines

- **Modèle structural des Ig : exemple d'une IgG humaine**

Il existe différentes catégories d'Ac dans le sérum qui sont toutes bâties sur le même modèle de base. Pour cette raison, nous nous intéresserons à l'Ig G qui est majoritaire dans le sérum. (= sert de référence, modèle)
Leur structure spatiale est celle d'un Y formé de 4 chaînes polypeptidiques, cette découverte a été faite en faisant agir sur une Ig G des agents réducteurs :
- 2 chaînes **LOURDES** identiques 2 à 2 dites H (Heavy).
- 2 chaînes **LÉGÈRES** identiques 2 à 2 dites L (Light).

La structure est maintenue grâce à des ponts disulfures.
Les chaînes lourdes et légères sont formées de 2 parties différentes (partie constante et partie variable).
Voir illustration action agents réducteurs

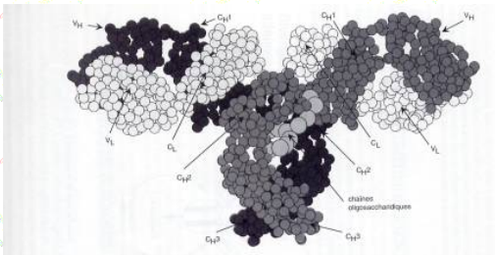


Fig. 3 REPRÉSENTATION DE LA STRUCTURE SPATIALE D'UNE IMMUNOGLOBULINE IgG
(après E.W. Silverton et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (1977), 74, 5142 (Chaque résidu d'acides aminés est représenté par une petite sphère).

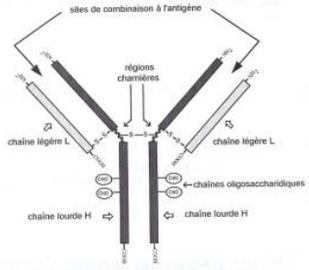
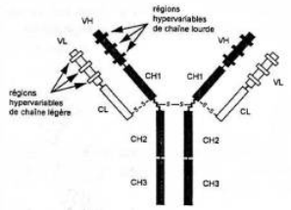


Fig. 1 REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE D'UNE IMMUNOGLOBULINE



- **Caractéristiques communes de toutes les Ig : chaînes H et chaînes L, régions constantes, domaines**

- **structure des chaînes lourdes**

les chaînes lourdes (H(heavy)) sont des glycoprotéines.
Dans chaque chaîne lourde, deux zones caractéristiques peuvent être mis en évidence :
-une région constante C_H
-une région variable V_H

Située du coté –COOH terminal et contenant 330 à 440 acides aminés (aa), la région constante est ainsi qualifié parce qu'on y retrouve une séquence d'aa relativement constante (pour un même type de chaîne).

Cette région constante présente une zone flexible (charnière) responsable de la forme caractéristique en Y. c'est à ce niveau que s'établissent les ponts disulfures qui réunissent les deux chaînes lourdes.

La région variable est située du coté –NH2 terminal et contient 117 aa. Elle contient 3 régions hypervariables dont la séquence en aa présente des différences importantes dans les Ac qui réagissent avec des Ag différents.

- **structure des chaînes légères**

Deux types de chaînes légères (L(light)) ont été reconnues et identifiés kappa (k) et lambda (l).

Une molécule d'Ig contient soit 2 chaînes kappa (k), soit 2 chaînes lambda (l). Ces deux types de chaînes se distinguent par leur séquence en aa.

La chaîne légère est constituée :
- d'une région constante, COOH terminale Ck ou Cl
- d'une région variable , NH_2 terminale Vk ou Vl

les chaînes légères présentent tout comme les chaînes lourdes 3 régions hypervariables au sein de leur région variable.

- **les domaines**

l'analyse de la séquence des aa montre tant au niveau des chaînes lourdes que des chaines légères l'existence de séquences répétitives que l'on appelle domaines.
Chaque domaine contient une centaine d'aa et forme dans l'espace, une boucle d'une soixantaine d'aa maintenue par un pont disulfure.
Les chaînes légères comprennent 2 domaines : un domaine constant et un variable.
Les chaînes lourdes des Ig G comprennent 4 domaines : 1 variable et 3 constants (C_{H1}, C_{H2}, C_{H3})
Les domaines présentent une certaine stabilité thermodynamique.

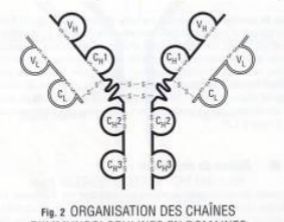


Fig. 2 ORGANISATION DES CHAÎNES D'IMMUNOGLOBULINES EN DOMAINES

· **Localisation sur une IgG du Fab, du Fc et des paratopes**

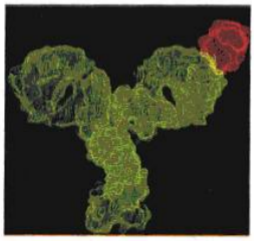
Les enzymes protéolytiques brisent les chaînes polypeptidiques en des endroits spécifiques. On obtient des fragments qui sont symbolisé par la lettre F accompagnée d'une ou plusieurs lettres minuscules indiquant une propriété particulière du fragment.
Sous l'action de la papaïne, l'Ig G est séparée en 3 fragments :
- 2 fragments identiques nommés Fab (antigen binding) puisque chacun de ces fragments porte un site anticorps. Chaque Fab contient une chaînes légère et la moitié NH_2 terminale d'une chaîne lourde.
- 1 fragment qui ne se lie pas à l'antigène mais qui possède les fonctions effectrices (récepteur cellulaire, fixation du complément) et que l'on peut cristalliser d'ou son nom Fc. Il est constitué de la moitié COOH terminale des chaînes lourdes.

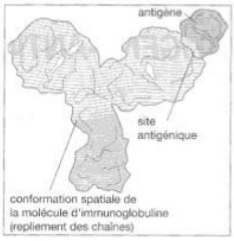
L'action de la pepsine libérée un fragment F(ab')2, constitué par les deux chaînes légères et par la moitié NH2 terminale des 2 chaînes lourdes. La partie COOH terminale des 2 chaînes lourdes est totalement hydrolysée.

bilan:

- La partie variable : (fragment Fab)

Partie SUPÉRIEURE de l'Ig qui forme le site de liaison de **L'Ag**. Elle est très SPÉCIFIQUE d'un Ag.
Les Ac sont dits bivalents car ils possèdent 2 sites de liaison à l'Ag.





2 **Modélisation d'un complexe antigène-anticorps :** les immunoglobulines sécrétées en réponse à l'introduction d'antigènes sont des anticorps qui ont la capacité de fixer spécifiquement ces antigènes.

- La partie constante : (fragment Fc)

Partie INFÉRIEURE de l'Ac.
Cette partie est LA MÊME pour tous les Ac d'une même CLASSE.
Il existe 5 classes d'Ig différentes définies selon la structure des parties constantes :**IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.**

En conclusion :
- au niveau de la structure :
  -les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par des ponts disulfures
  -les chaînes lourdes sont reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures.

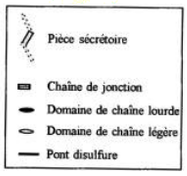
- au niveau fonctionnel :
  -un site anticorps est constitué par la combinaison des domaines hypervariables d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère (= paratope).
  -des sites de liaison :
  le complément se fixe au niveau du domaine CH2 (= Fc),
  les Ig se fixent à des cellules par le domaine CH3,
  Þ on observe donc une dualité fonctionnelle, avec un pôle de reconnaissance de l'antigène (Fab) et un effecteur (Fc).

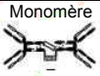
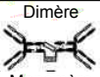
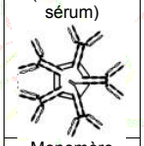
· **Les autres classe d'Ig et leurs caractéristiques structurales (différences avec Ig G)**

Les 5 principales classes d'Ig sont désignées par Ig G, Ig A, Ig M, Ig D ,Ig E . *voir doc*
Toutes les Ig présentent l'unité structurale précédemment décrite : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères reliées par des ponts disulfures.
Chaque classe d'Ig possède un type de chaîne lourde spécifique caractérisée par une séquence particulière d'aa. Il y a donc 5 types de chaînes lourdes : g (G) ,a (A) ,m (M) ,d (D) ,e (E).
Les chaînes légères ne peuvent être que de 2 types : k ou l
A partir de cette unité fondamentale, les Ig présentent une organisation :
- en monomère : Ig G, Ig D, Ig E
- en dimère : Ig A
- en pentamère : Ig M.

Chaque classe assume un rôle différent dans la réaction immunitaire :*Voir tableau suivant*

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES (Ig) (= Ac)



Type d'Ig	Nombres de monomères constitutifs	Nature de la chaîne lourde	Nature De la chaîne légère	Nombre de paratopes	rôle
Ig G 75 % des Ac	Monomère 	g (gamma)	k ou l	2	Est l'Ig la plus abondante dans le sérum et la *seule à traverser la barrière placentaire* : c'est ainsi que l'immunité passive est transmise par la mère au fœtus. Elle augmente l'activité phagocytaire contre les bactéries et les virus en jouant le rôle **D'OPSONINES**, elle neutralise les toxines et déclenche l'activation du complément.
Ig A 15 % des Ac	Dimère 	a (alpha)	k ou l	4	Aussi appelée Ig A sécrétoire, elle se trouve surtout dans les muqueuses qu'elle protège des agents pathogènes (immunité localisée aux muqueuses).
	Monomère			2	Forme libre dans le plasma
Ig M 5 à 10 % des Ac	Pentamère (libre dans sérum) 	m (mu)	k ou l	10	Est la première classe d'Ac libérée dans le sang par les plasmocytes. Elles provoquent **L'AGGLUTINATION** (Ag-Ac) et la lyse des microbes car ils peuvent activer le **COMPLÉMENT**.
	Monomère (fixé à surface LB)			2	S'est une protéine de la membrane plasmique des LB immunocompétents = Ig membranaire = récepteur antigénique des LB (BCR)
Ig D 1 % des Ac	Monomère	d (delta)	k ou l	2	S'est une protéine de la membrane plasmique des LB immunocompétents = Ig membranaire = récepteur antigénique des LB (BCR)
Ig E 0,1 % des Ac	Monomère	e (epsilon)	k ou l	2	se lie à certaines aux mastocytes et au PNB provoquant la libération de substances (histamines) responsables de la réaction inflammatoire et de certaines réactions allergiques

- **L'isotypie (spécificité d'espèce) nécessaire à l'étude des techniques d'immunofluorescence et d'immunoenzymologie**

Des DA spécifiques sont présents sur les domaines constants des Ig de tous les individus d'une même espèce, mais pas sur les Ig d'individus d'autres espèces.

-isotypie des chaînes lourdes :
elle détermine 5 types de chaînes lourdes, chacun de ces types étant caractéristique d'une classe d'Ig.
De plus les classes Ig G, Ig A, Ig M se subdivisent chacune en un certain nombre de sous-classe, qui sont caractérisées par des différences antigéniques mineures portés par les chaînes lourdes.
Ex : Ig G : Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4.

-isotypie des chaînes légères:
elle a permis de distinguer les chaînes k et l

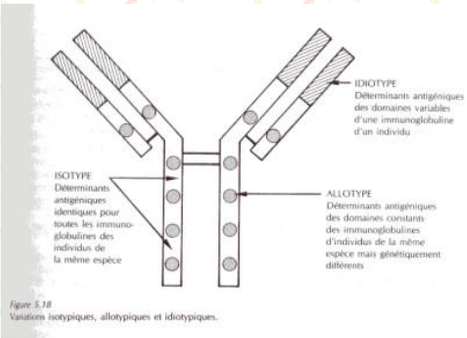
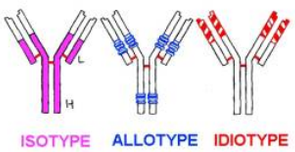


Figure 5.18
Variations isotypiques, allotypiques et idiotypiques.



les Ig sont produites par les plasmocytes qui se sont différenciés à partir des LB exprimant à leur surface des Ig qui ont la même spécificité pour les antigènes.

6-2-1-2. Dualité fonctionnelle de Ig : Réaction antigène anticorps (Fab) et mécanismes effecteurs (Fc)

Réaction Ag-Ac: reconnaissance et liaison de l'épitope

- **caractéristique des complexe Ag-Ac:**

✓nature et spécificité de la réaction
l'union Ag-Ac repose sur une complémentarité conformationnelle qu'illustre bien l'image de la clé et de la serrure.

✓bases chimiques de la réaction Ag-Ac
les molécules en suspension dans un liquide sont toujours en mouvement (browniens) et donc entrent en collision. Si la collision permet la rencontre d'un DA et du site Ac qui lui est complémentaire, il se forme des liaisons faibles, qui stabilisent l'édifice Ag-Ac.

Ces forces sont de 4 types :
- forces de Van der Waals

des dipôles caractérisés par une répartition inégale des charges électriques, entraînent l'apparition dans une molécule de zones chargées positivement ou négativement. Des dipôles de signes contraires s'attirent.
- liaison électrostatiques (liaisons ioniques)

ces forces sont dues aux phénomènes d'attraction entre des ions de charges contraires.
- liaison hydrogène
- liaisons hydrophobes

les groupements hydrophobes (des aa) se rapprochent les uns des autres et entrent en contact étroit.

Þ ces quatre types de forces sont de faible intensité. De ce fait pour être efficace, ces liaisons doivent agir à courte distance et en garnd nombre. Donc l'intéraction entre l'Ag et l'Ac dépend :
-du degré de complémentarité de l'Ag et de l'Ac
-de la surface des zones en contact.

✓réversibilité
la nature même de ce type de forces implique que l'union de l'Ag et de l'Ac est un processus réversibilité. Ag + Ac D Ag-Ac. Cette réversibilité est causée par l'agitation thermique. Les molécules présentes dans le milieu entrent constamment en collision et l'énergie reçu lors de ces chocs tend à déstabiliser le complexe et à permettre la dissociation.

✓affinité et spécificité : à savoir
l'affinité d'un anticorps caractérise la force de l'interaction entre cet Ac et le DA
la spécificité d'un Ac représente la capacité de cet Ac de discriminer des DA très semblables en s'y liant par une affinité différente.

- **réaction Ag Ac = une réaction en deux étapes**

✓première étape :
la première étape est quasi instantanée, elle correspond à la rencontre aléatoire des Ac et des Ag sous l'effet du mouvement brownien. Cette étape est indépendante du système Ag-Ac utilisé. Elle dépend de la qualité de l'affinité des Ac et de la température.

✓deuxième étape :
cette étape est la plus longue que la première (elle peut prendre plusieurs heures) et elle repose sur l'insolubilisation des complexes qui se sont formés : c'est la précipitation immunologique. La combinaison des Ac et des Ag se traduit par divers manifestation directement observables :
-formation d'agrégats visibles dans les réactions de précipitation et d'agglutination.
-neutralisation des propriétés biologiques de l'Ag.

Propriétés du fragment Fab des anticorps

-in vivo: liaison aux Ag dans le but de les neutraliser et aider à leur destruction (couplage avec le complément)
-in vitro: utilisation pour le dosage des antigènes

Propriétés du fragment Fc des anticorps

-liaison aux cellules présentant un récepteur au Fc:
✓liaison aux récepteurs membranaires au Fc des macrophages : OPSONISATION
✓Liason et transfert placentaire

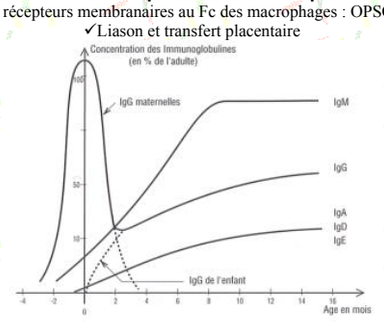


Fig. 13 CINÉTIQUE DES DIFFÉRENTES IMMUNOGLOBULINES EN PÉRIODE PÉRINATALE ET CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

-Activation de la voie classique du complément

6-2-2. Réponse humorale primaire et réponse humorale secondaire

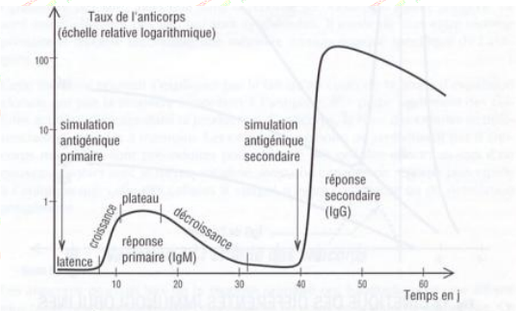
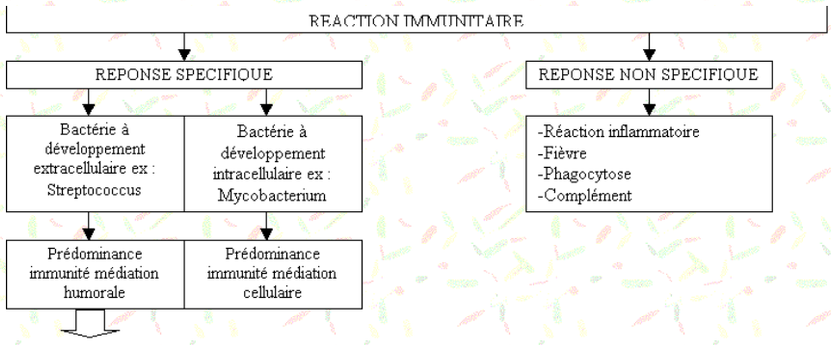


Fig. 12 RÉPONSES IMMUNITAIRES PRIMAIRE ET SECONDAIRE

6-2-3. Rôle des anticorps dans l'immunité anti-infectieuse: réaction immunitaire anti-bactérienne

un agresseur doit contourner un certains nombre de barrières naturelles avant de pénétrer dans les tissus profond et de perturber des activités physiologiques.
Quand une brèche est ouverte dans cette 1ère ligne de défense. Il va y avoir le plus souvent mobilisation de tous les éléments non spécifiques et spécifiques.
En général cet ensemble de mécanisme assure l'élimination de l'agresseur. Dans le cas de bactérie peu virulentes, la réponse spécifique peut suffire. En dans le cas de bactéries virulentes les cellules immuno-compétentes activées vont induire une réponse soit humorale soit cellulaire soit les 2.



Envisageons une réponse humorale unique :

Cette défense humorale repose d'une part sur la production d'Ac et d'autre part sur la participation du complément. La nature des Ac produit dépend notamment de la voie de pénétration de la bactérie et du stade de l'infection :
- Réponse primaire : Ig M puis Ig G
- Réponse secondaire : Ig G exclusivement

On a pu montrer que les Ac interviennent à 3 niveaux :
- neutralisation des toxines : par blocage stérique les Ig G jouent le rôle d'antitoxines, en se liant le plus souvent aux groupes biologiquement actifs de la toxine.
- renforcement de la phagocytose : facilite la phagocytose par leur pouvoir opsonisant (Ig G)
- bactériolyse : Ig G et Ig M + complément exercent une action bactériolytique vis-a-vis de certaines bactéries G-

6-3- Réponse à médiation cellulaire : les lymphocytes T effecteurs 2 HEURES

La réponse à médiation cellulaire commence par la reconnaissance d'un Ag particulier par un petit nombre de LT. S'en suit un processus de prolifération et de différenciation des LT en un clone de cellules effectrices (une population de cellules identiques qui peuvent reconnaître le même Ag).

6-3-1. les lymphocytes T helpers

voir cours précédents : coopération cellulaire et interactions cellulaires

retenir : les LTh sont des cellules de régulation qui jouent un rôle central dans la réaction immunitaire. Une fois sensibilisés grâce à la présentation d'un peptide antigénique par le macrophage, leur principale fonction consiste à stimuler chimiquement ou directement la prolifération d'autres LT et des LB qui sont déjà liés à l'Ag. En fait, sans le rôle de « chef d'orchestre » joué par les LTh, il n'y a pas de réaction immunitaire *(voir exercice coopération cellulaire)*. Des interleukines apportent l'assistance chimique nécessaire au recrutement d'autres cellules immunitaires pour détruire l'agresseur. *(revoir les interleukine impliquées dans les interactions cellulaires macrophage-LTh, LB-LTh)*

6-3-2. les lymphocytes T cytotoxiques

Les LTc sont les seuls LT capables d'attaquer directement d'autres cellules et de les détruire. Les LTc activés patrouillent la voie sanguine et la voie lymphatique et parcourent les organes lymphatiques à la recherche d'autres cellules qui portent des peptides antigéniques qu'ils peuvent reconnaître spécifiquement.

- **Les cibles des LTc :**

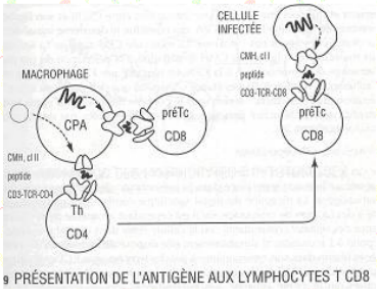
-cellules infectées par des virus,
-cellules infectées par des bactéries intracellulaires (bacilles de la tuberculose),
-cellules infectées par des parasites,
-cellules cancéreuses ,
-cellules étrangères (hématies, organes non compatible avec CMH différent).

- **Le mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire:**

-interaction TCR-peptide endogène-HLA I *revoir les mécanisme de reconnaissance (cellules nucléées-LTc)*
-liaison directe du LTc à la cellule cible
-libération de la perforine (substance chimique cytotoxique) par les granules du LTc
-la perforine s'insère dans la membrane plasmique de la cellule cible entraînant une nécrose de la cellule cible. La perforine se polymérise dans la membrane de la cellule cible et forment des pores transmembranaires agissant comme des canaux ioniques non spécifiques
-le LTc se détache de la cellule cible et peut à nouveau se lier à une autre cellule cible.

- **La sécrétion de cytokines par les LTc:**

-le facteur d'activation des macrophages (MAF) : stimule l'activité microbicide des phagocytes dans le cadre de l'immunité naturelle
-le TNF alpha (facteur de nécrose des tumeurs) : comme la perforine, il cause la mort cellulaire mais agit plus lentement
-l'IFN gamma (interféron) rend les cellules résistance à l'infection virale, accroît le chimiotactisme des granulocytes, contribue à l'activation des LT.
Augmente l'expression des protéines du CMH de classe I et II, active les macrophage, accentue l'activité des LT et la transformation des LB.



9 PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AUX LYMPHOCYTES T CD8

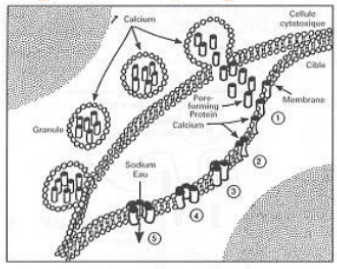


Fig. 16 LYSE PAR LA PERFORINE
Lésions tubulaires par polymérisation de la perforine ou PFP (Pore Forming Protein) dans la membrane de la cellule cible.

7- APPLICATIONS 4 HEURES

7-1- Vaccination cf cours de microbiologie

Lorsqu'une personne guérit d'une maladie infectieuse comme la rubéole, elle acquiert une immunité **ACQUISE**. Lors d'un contact ultérieur avec le **MÊME** agent infectieux, la réponse immunitaire sera beaucoup plus **RAPIDE** évitant à la personne d'être malade. Cette seconde réponse est due à l'existence d'une **MÉMOIRE IMMUNITAIRE**.

7-1-1. Principe et Caractéristiques

PRINCIPE DE LA VACCINATION	CARACTERISTIQUES DE LA VACCINATION
La vaccination consiste en une injection d'Ag non virulents	- **Ne pas provoque la maladie**

La vaccination induit chez un sujet non immunisé un état de protection comparable à celui que procure la maladie naturelle apparente ou non.	**Induit une protection sans déclencher la maladie** ⇨ IMMUNITÉ ACQUISE
L'immunité acquise par la vaccination n'apparaît qu'après un certain délai, celui-ci est nécessaire au développement de la réponse immunitaire (production Ac, fabrication de cellules mémoires)	**-Nécessite un Délai pour une protection efficace** ⇨ IMMUNISATION NON IMMÉDIATE **- Induit une** IMMUNITÉ ACTIVE SPECIFIQUE
La vaccination induit une réponse du système immunitaire pour un Ag donné en formant des cellules mémoires qui lors d'un contact avec le microbe virulent ou lors de rappels permettront une réponse secondaire beaucoup plus rapide.	**- Induit une** MEMOIRE **du système immunitaire** : lors d'un contact ultérieur : la réponse sera + rapide, + affine et + durable ⇨DURABLE

7-1-2. Définition

La vaccination **par un Ag non virulents** est une méthode **préventive** fondée sur la faculté de faire acquérir à l'organisme ses moyens de **défenses spécifiques** dans le but **d'éviter la maladie**. L'immunité conférée par le vaccin est **non immédiate, acquise, spécifique, active, durable et garde une mémoire de l'Ag injecté**.

7-1-3. les différents types de vaccins *voir tableau 1*

- **Les vaccins tués ou inactivés**
- **les vaccins vivants atténués**
- **les vaccins constitués de sous-unités bactériennes ou virales = vaccin antitoxine**

7-2- La sérothérapie

7-2-1. Caractéristiques // vaccination

Voir Tableau n°2 **Comparatif des immunités conférées par les vaccins et les sérums**

vaccins➢ vaccination	**sérums**➢ sérothérapie
L'organisme **fabrique** lui-même ses anticorps : L'immunité est	L'organisme **reçoit** les anticorps: L'immunité est .....
Il faut un **certain temps** à l'organisme pour synthétiser les anticorps et acquérir la **mémoire** immunitaire : L'immunité est	Les anticorps **agissent aussitôt** après l'injection du sérum: L'immunité est .....
Grâce à la **mémoire immunitaire**, l'organisme peut synthétiser des anticorps pendant **plusieurs années**. Certains vaccins peuvent immuniser à vie (rubéole) : L'immunité est	Les anticorps **disparaissent totalement** au bout de **6 semaines** : L'immunité est .....
L'immunité est	
Ex : le **vaccin** antitétanique ne **protège** que contre le tétanos	Ex : le **sérum** antitétanique ne **traite** que contre le tétanos

7-2-2. Définitions

La sérothérapie est une méthode **curative utilisée en urgence**. On fournit à l'organisme les moyens immunitaires (des anticorps) pour se défendre alors que l'infection est déjà déclarée. C'est une **immunité passive, immédiate** qui est **limitée dans le temps**.

Voir exo sur tétanos et cours intro immunité sur toxine tétanique :le sérum injecté contient des Ac spécifiques contre la toxine tétanique qui vont pouvoir neutraliser la toxine.

Autres utilisations : Cette technique est utilisée en urgence pour une protection IMMÉDIATE contre le tétanos, la rage, le venin de serpent... ou de manière PRÉVENTIVE si le risque infectieux est élevé (rubéole chez la femme enceinte, Ac anti-Rh$^+$ lors d'histocompatibilité foeto-maternelle, tétanos, rage...).

7-2-3. Les différents types de sérums

- **Origine animal :** Ce sont des sérums préparés à partir de plasma de chevaux ou de moutons immunisés vis à vis d'un germe donné (animal hyper immunisé).coût faible, production d'Ac en grandes quantités. Mais: problème les Ac injectés sont eux-mêmes antigéniques pour l'individu receveur. Il y a alors un risque de réaction allergique.
- **Origine humaine :**Ce sont des sérums humains contenant des IgG fabriqués à partir du plasma de donneurs volontaires vaccinés. coût élevé et nombre de donneurs limité. Ces sérums sont mieux tolérés et ont donc une action plus durable.

7-3- Greffe et transplantation d'organes

7-3-1. Définitions

GREFFE **:** Transfert d'un TISSU ou d'un FRAGMENT d'organe dans un même organisme ou entre 2 organismes différents.

TRANSPLANTATION **:** Greffe d'un ORGANE entier accompagnée du rétablissement des connexions vasculaires entre les vaisseaux du receveur et ceux du greffon.

7-3-2. les différents types de greffe

- AUTOGREFFE (auto = soi-même) : *Greffe d'un fragment tissulaire d'un individu sur lui même (greffes de peau chez les brûlés).*

- ISOGREFFE (iso = égal, similaire) : *Greffe entre un donneur et un receveur génétiquement identiques (jumeaux).*

- ALLOGREFFE (allo = autre): *Greffe entre 2 individus de la même espèce mais génétiquement différents (majorité des greffes réalisées chez l'homme). Elle est parfois considérée comme une greffe temporaire en attente de l'auto-reconstitution du tissu lésé ou malade.*

- XENOGREFFE (xéno = étranger): *Greffe entre individus d'espèces différentes (chien et rat par exemple).*

-GREFFE SYNGENIQUE : *équivalent isogreffe mais pour les animaux (animaux syngénique= animaux de même lignée)(ex :greffe de souris Balbc chez une souris Balbc)*

Origine de la greffe	receveur	devenir	Nature de la greffe
Individus x génétiquement identique au receveur	Individus x génétiquement identique au donneur	Succès de la greffe	ISOGREFFE
Individus x génétiquement différent du receveur	Individus x génétiquement différent au donneur	Rejet de la greffe	ALLOGREFFE
L'individu « receveur »	L'individu « donneur »	Succès de la greffe	AUTOGREFFE
Individu d'une espèce différente du receveur	Individu d'une espèce différente du donneur	Rejet de la greffe	XENOGREFFE

7-3-3. Les conditions de réussite d'une greffe

- **Histocompatibilité**

On réduit les réactions de rejet en faisant correspondre au mieux les **Ag DU CMH** du donneur et ceux du receveur. Plus la similitude entre ces Ag est GRANDE, plus les risques de rejet sont FAIBLES.

Les 2 types de greffes présentant le meilleur taux de réussite, sont les AUTOGREFFES, et les ISOGREFFES. Cependant, pour des raisons de faible pourcentage de compatibilité entre donneurs et receveurs, les greffes les plus fréquentes sont les ALLOGREFFES.

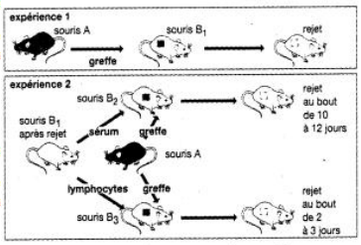
- **Traitement immunosuppresseur : lutte contre le rejet de greffe**

Afin de faciliter la réussite des allogreffes (type de greffe les plus fréquentes), le receveur est traité à l'aide de MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS. Ces médicaments en plus de supprimer, avec plus ou moins de succès, le rejet de greffe vont également supprimer les réactions immunitaires du receveur à tous les Ag.
La CYCLOSPORINE, dérivé d'un champignon, est utilisée comme immunosuppresseur pour éliminer les complications liées aux transplantations du rein, du foie et du cœur. Cette molécule inhibe la sécrétion d'interleukine 2 par les L_{T4H} sans perturber de façon trop importante l'action des L_B (le rejet est évité, et les moyens de luttes contre les maladies restent efficaces).

7-3-4. Le mécanisme de rejet

En cas d'incompatibilité, il y a **rejet de greffe :** L'organisme reconnaît les protéines du tissu ou de l'organe reçu comme des molécules étrangères. Une réaction immunitaire à MÉDIATION CELLULAIRE se met en place et aboutit au rejet du greffon vers le 12ème jour. Il y a aussi une réponse humorale contre les **Ag DU CMH**.

B. Des travaux sur la transplantation de peau entre souris de souches différentes (souche A et souche B) ont permis de montrer les résultats contenus dans le document 3.



• *Analysez avec précision chacune des expériences ; que pouvez-vous en déduire ?*
• *À quel type d'immunité a-t-on affaire ? Quel est le rôle des lymphocytes dans ce cas ?*

7-4- Anticorps monoclonaux

7-4-1. Définition

Il faut d'abord distinguer les Ac monoclonaux, des Ac polyclonaux.

Ac polyclonaux	Ac monoclonaux
L'injection d'un Ag déclenche la production d'Ac contre les épitopes de cet Ag par le système immunitaire. Ces Ac ont été produits par différents clones de plasmocytes car un Ag possède en général plusieurs épitopes. On parle dans ce cas d'Ac polyclonaux car ils sont issus de plusieurs clones de L_B activés.	Les Ac monoclonaux proviennent quant à eux, de cellules issues d'un SEUL ET MÊME L_B

7-4-2. Production d'Ac monoclonaux

Voir Fig. 5.26 : Production d'Ac monoclonaux.

La technique consiste à faire fusionner 2 cellules pour former une cellule hybride appelée **HYBRIDOME**.

Les 2 types de cellules qui servent à élaborer un hybridome possèdent des caractéristiques distinctes ne pouvant être exploitées seules :
- **1ER TYPE :** cellule issue d'une tumeur cancéreuse pouvant donc être cultivée indéfiniment.
- **2ÈME TYPE :** plasmocyte produisant des Ac issus de la rate d'un animal inoculé avec l'Ag recherché. Cette cellule a par contre une durée de vie et donc de multiplication limitée.

La fusion de ces 2 types cellulaires donnera donc naissance à un hybridome capable de produire un seul type d'Ac et pouvant être cultivé de façon illimitée pour fabriquer de grandes quantités d'Ac.

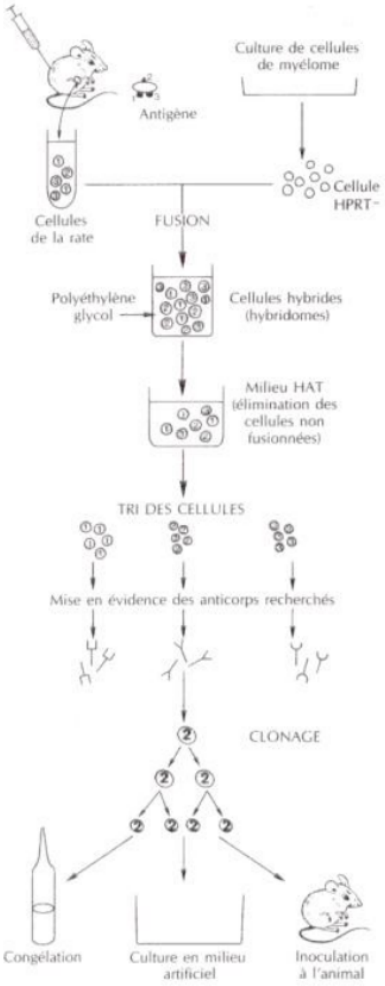
7-4-3. Applications

-Mesure de la CONCENTRATION d'une substance dans le sang d'un patient (test de grossesse).

-Essais de mise au point d'une LYSE SPÉCIFIQUE de cellules cancéreuses avec des Ac monoclonaux couplés à une molécule toxique.

-COUPLAGE à un radio-isotope ou à une molécule fluorescente.

-Neutralisation d'agents infectieux (sérothérapie).



FIN FINFIN FIN!!!!

ADRESSE INTERNET A CONSULTER

BIBLIOGRAPHIE ET REVUES

RETOUR/IMMUNOLOGIE

retour index