

# **PARTIE II**

## **MECANISMES DE L'IMMUNITE**

*Problématique : Quels sont les mécanismes permettant de maintenir l'intégrité d'un organisme ?*

## Chapitre 4

## **LE SOI ET LE NON SOI**

*Problématique : Quels sont les caractéristiques du soi et du non soi ?*

### **I. LE SOI RÉSULTE DE L'EXPRESSION DU GÉNOME**

---

#### **1° Définition :**

**Le soi est l'ensemble des particularités moléculaires d'un organisme résultant de l'expression de son génome** (ou programme génétique).

#### **2° Les molécules du soi : des protéines**

Il existe différents types de protéines :

- Les composants intracellulaires : protéines de structures, enzymes,...
- Les produits extracellulaires : Toutes les molécules sécrétées dans le milieu intérieur (sang + lymphe) ou dans le milieu extérieur (appareil digestif,...). Par exemple : les hormones, les protéines plasmatiques, les anticorps, les protéines du complément,...
- Les marqueurs membranaires comme le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)

#### **3° Propriétés**

- Les molécules du soi présentent des variations d'un individu à l'autre
- Le CMH participe directement au déclenchement des réactions immunitaires.

### **II. LE NON-SOI REGROUPE TOUTES LES MOLÉCULES QUI N'APPARTIENNENT PAS AU SOI**

---

#### **1° Définition :**

**Le non-soi est constitué de l'ensemble des molécules étrangères c'est-à-dire non codées par le génome et reconnues comme étrangères dans l'organisme.** Ces molécules sont appelées antigènes (AG) et déclenchent des réactions immunitaires.

- **Antigène** : macromolécule comportant de nombreux déterminants antigéniques.
- **Déterminant antigénique** : motif moléculaire immunogène.
- **Immunogène** : capable de déclencher une réaction immunitaire.

#### **2° Le non-soi exogène :**

Il comporte toutes les cellules extérieures à l'organisme :

- les cellules pathogènes : par exemple, les virus, les champignons, les bactéries,...
- les cellules non pathogènes : une cellule de greffon, une hématie étrangère, un grain de pollen,...

#### **3° Le non-soi endogène :**

Il comporte les cellules du **soi modifiées** :

- par mutation
- par agent viral
- ...

## Chapitre 5

## LES BASES DE L'IMMUNOCOMPÉTENCE

*Problématique : Comment un nombre limité de types de cellules immunitaires permet-il de reconnaître un nombre infini de molécules étrangères ?*

### I. Les cellules immunitaires :

---

#### 1° Les cellules sanguines :

Ce sont les globules blancs ou leucocytes. Il y en a 3 types différents :

- les lymphocytes
- les granulocytes
- les monocytes

#### 2° Dans les tissus :

Des cellules **phagocytaires** (voir cours phagocytose) comme les macrophages qui sont des monocytes ayant quitté la circulation sanguine.

#### 3° Les cellules immunitaires circulent :

- Les cellules immunitaires **proviennent de la moelle osseuse**. De là, les granulocytes, les monocytes et les **LB** (lymphocytes B) vont directement dans la circulation sanguine. Les autres lymphocytes, les **LT** vont dans le **thymus** avant de s'intégrer dans la circulation sanguine.
- Dans la **circulation sanguine**, les monocytes et les granulocytes peuvent entrer dans les **tissus** pour devenir des cellules phagocytaires.
- Les LT et les LB, eux, peuvent rentrer dans la circulation lymphatique.

### II. Les lymphocytes sont des cellules particulières :

---

#### 1° Les lymphocytes sont des cellules immunocompétentes :

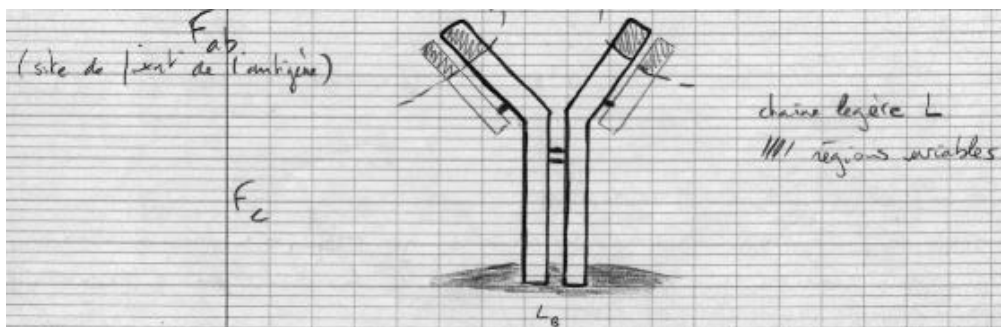
**immunocompétente** : capable de reconnaître le non-soi.

#### 2° Il existe 2 types de lymphocytes :

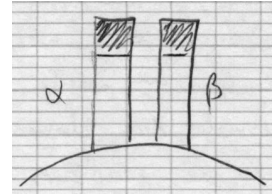
- les lymphocytes T (LT) qui proviennent du thymus.
- les lymphocytes B (LB) qui proviennent de la moelle osseuse.

#### 3° Les lymphocytes possèdent des récepteurs caractéristiques :

a) Les lymphocytes B ont des récepteurs constitués de 4 chaînes protéiques



- Ce récepteur membranaire est appelé **anticorps membranaire**.
- Il peut reconnaître **un seul** type d'AG et il le reconnaît **directement**.
- La diversité des régions variables, indispensable pour reconnaître un très grand nombre d'antigènes différents, est possible grâce à l'association de segments variables de 2 types de chaînes.



b) Les lymphocytes T ont des récepteurs constitués de **2 chaînes protéiques** :

- Les récepteurs des LT reconnaissent le **soi modifié**.
- Il effectuent pour cela une **double reconnaissance (AG + CMH)**.

#### 4° La diversité des récepteurs (des cellules) est à l'origine d'un répertoire immunologique :

- Chaque lymphocyte possède **un récepteur spécifique à un antigène**
- Tous les lymphocytes capables de reconnaître le même AG forme ce que l'on appelle un **clone**
- L'ensemble des clones de lymphocytes constitue un ensemble de récepteur très diversifiés capable de reconnaître des centaines de millions d'AG différents.
- **Cette diversité résulte du réarrangement aléatoire de fragments de gènes codant pour les récepteurs pendant la maturation.**
- Le répertoire immunologique est donc mis en place **avant** tout contact avec un déterminant antigénique.

Comment éviter que le répertoire immunologique n'agisse sur le soi ?

### III. Les cellules immunitaires sont sélectionnées :

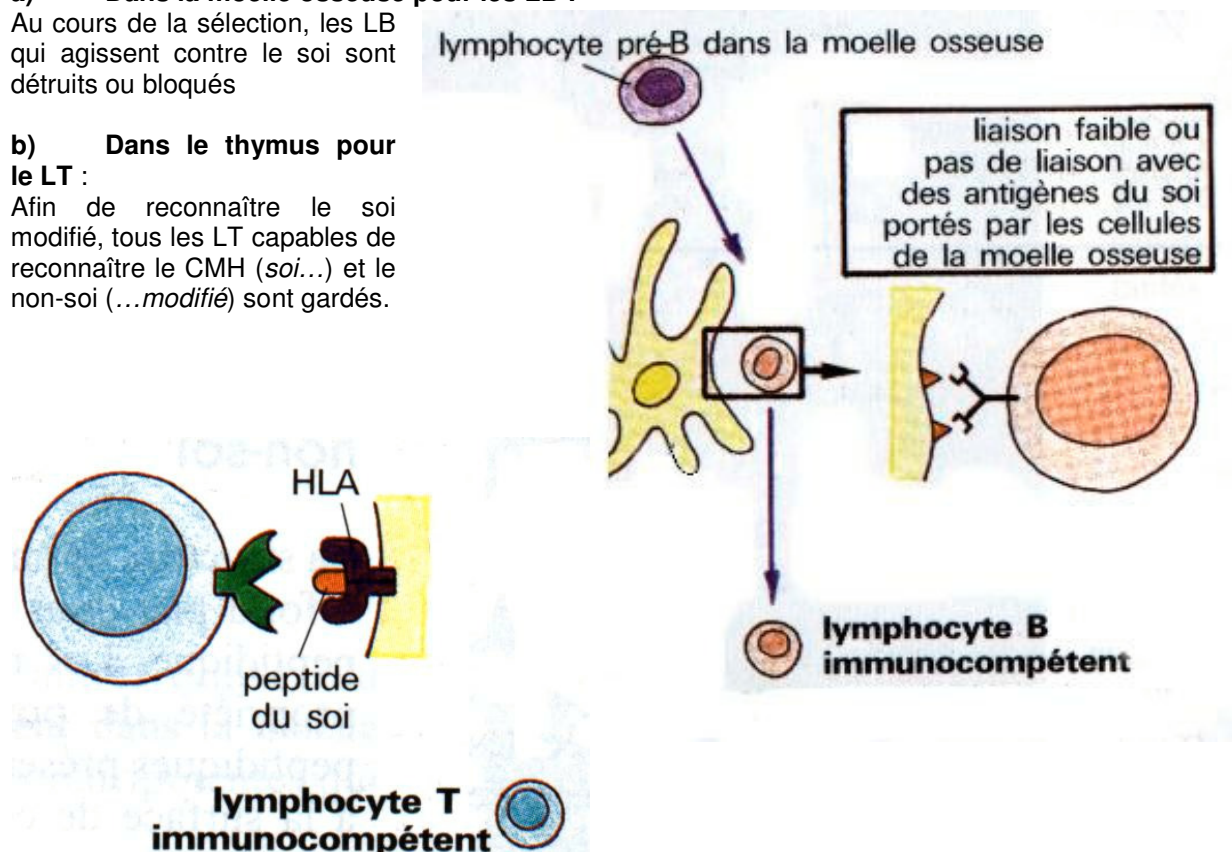
#### 1° La sélection est réalisée dans des organes spécialisés :

a) **Dans la moelle osseuse pour les LB :**

Au cours de la sélection, les LB qui agissent contre le soi sont détruits ou bloqués

b) **Dans le thymus pour le LT :**

Afin de reconnaître le soi modifié, tous les LT capables de reconnaître le CMH (*soi...*) et le non-soi (*...modifié*) sont gardés.



## 2°) Le dysfonctionnement de l'immunocompétence peut avoir des effets pathologiques :

- C'est ce qu'on appelle les maladies **auto-immunes**.
- ex : sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde.

### Conclusion

	Lymphocytes B	Lymphocytes T
Origine	Moelle osseuse	Moelle osseuse
Maturation	Moelle osseuse	Thymus
Récepteurs	Anticorps membranaires : 4 chaînes avec 2 région variables	2 chaînes avec une région variable
Reconnaissance	NON SOI Reconnaissance directe du déterminant antigénique.	SOI-MODIFIÉ Reconnaissance double : soi + déterminant antigénique.

## Chapitre 6

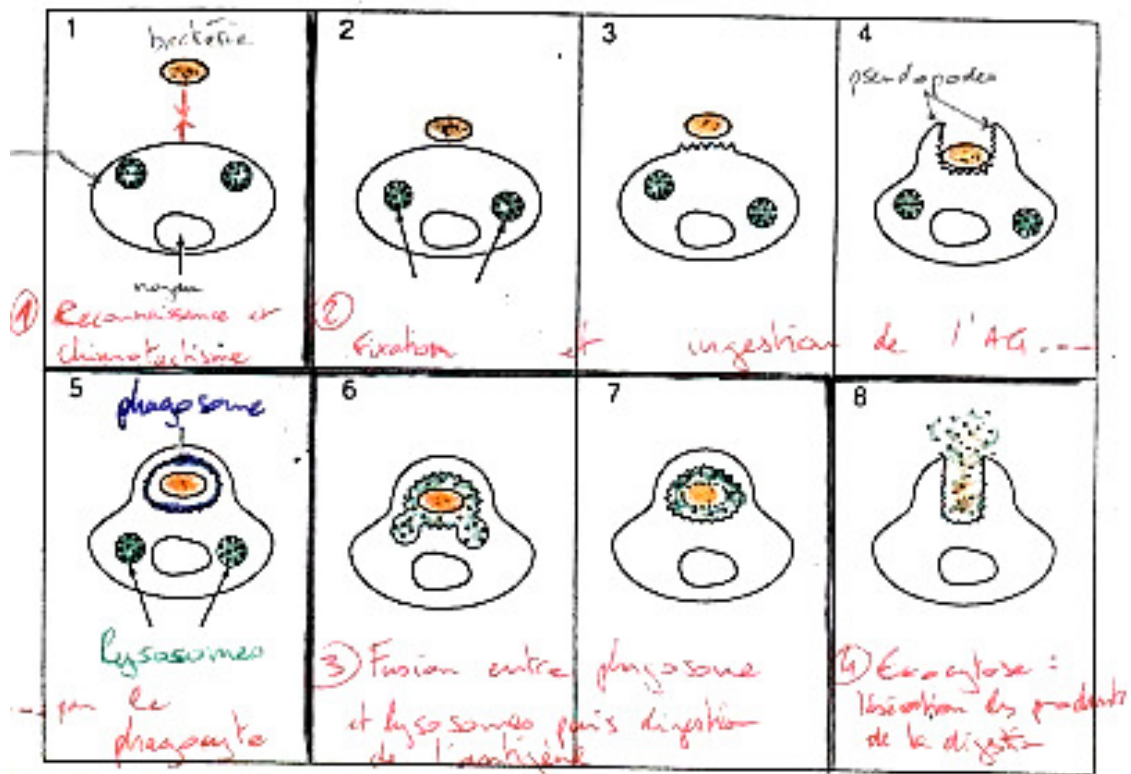
## LE DEROULEMENT DE LA REPOSE IMMUNITAIRE

*Problématique : Comment l'organisme déclenche-t-il et réalise-t-il la réaction immunitaire qui permet l'élimination du non-soi ?*

### I. L'ORGANISME DÉCLENCHE IMMÉDIATEMENT UNE RÉPONSE NON SPÉCIFIQUE (avant reconnaissance)

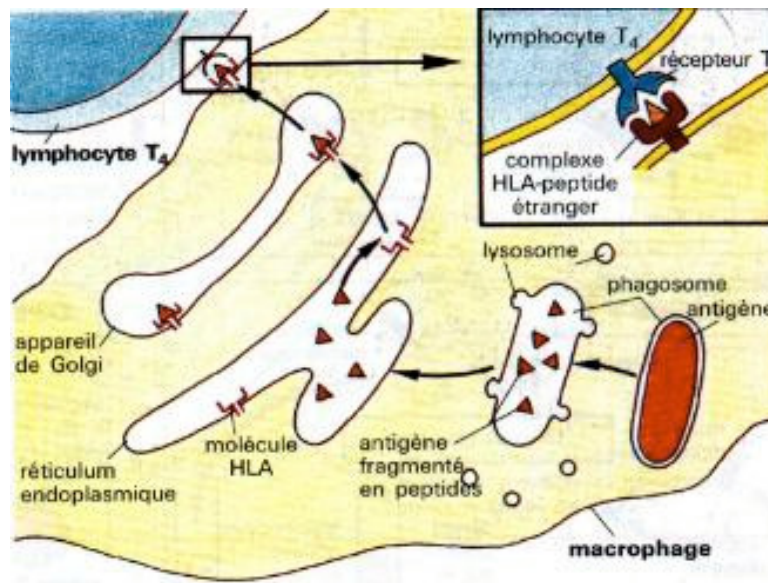
#### 1°) La phagocytose est un mécanisme important de réaction non spécifique :

- **Phagocytose** : ensemble des mécanismes contribuant à l'ingestion de particules étrangères.
- Elle se déroule en 4 étapes :



- a) **Reconnaissance et chimiotactisme** (=attraction)
- b) **Fixation et ingestion de l'AG.** La fixation se fait sur des récepteurs et l'ingestion par endocytose : le phagocyte émet des prolongements cytoplasmiques, appelés pseudopodes, permettant d'entourer puis d'internaliser l'agent étranger. L'endocytose permet la formation d'un phagosome (vésicule contenant l'AG)
- c) **Digestion de l'AG** dans le phagosome grâce à la fusion entre le phagosome et les lysosomes, des organites contenant des enzymes digestives et d'autres substances destructrices entraînant la dégradation de l'AG.
- d) **Exocytose** : Il y a tout d'abord libération des produits de la digestion. Puis, seulement pour les macrophage, il y a incorporation des protéines (ou de fragments) de l'AG

dans la membrane au niveau de la molécule du CMH. Les **macrophages deviennent alors des CPAg** (cellule présentatrice de l'AG).



- Elle est assurée par des cellules spécialisées. On en distingue 2 types :

	Polynucléaires	<b>Macrophages</b>
Durée de vie	Courte (5 à 10 jours)	Longue (plusieurs mois)
Compartiment de production	Moëlle osseuse Renouvellement effectué par les cellules souches (polynucléaires) (monocytes)	
Compartiment de maturation	Moëlle osseuse	Tissus (dans la lymphe interstitielle)
Compartiment de distribution	SANG (polynucléaires) (monocytes)	
Compartiment d'action	Dans les tissus inflammés Au moment de l'inflammation	Dans les tissus inflammés Au moment de l'inflammation mais il est possible qu'il y soient déjà stockés (survie dans les tissus pendant quelques mois)
Type de phagocytose	Complète	Incomplète (=> CPAg)

- La phagocytose non spécifique est localisée :  
Les rencontres avec les AG ont lieu dans certains organes comme les poumons, les intestins ou les tissus périphériques (en cas de plaie par exemple).  
Or tous les tissus baignent dans la lymphe interstitielle :

- ⇒ 90% de la lymphe interstitielle retourne immédiatement dans la circulation sanguine en emmenant dans le sang les AG, à présent en contact avec les phagocytes du sang. Le sang se dirige ensuite vers la rate, où les AG vont être interceptés par des macrophages.
- ⇒ Les 10% qui restent vont pénétrer dans les vaisseaux lymphatiques afférents qui amènent la lymphe et les AG au niveau des ganglions lymphatiques où il y a, là aussi, des macrophages pouvant les intercepter.

## 2° La phagocytose se manifeste par une réaction inflammatoire :

- inflammation : ensemble des modifications successives d'un tissu en réponse à une lésion :
  - ⇒ 1<sup>ère</sup> étape : lésion (endommagement des tissus) d'origine traumatique, chimique, bactérienne,...
  - ⇒ 2<sup>nde</sup> étape : libération de substances par le tissu lésé, augmentation du flux sanguin et de la perméabilité des capillaires entraînant une fuite d'eau et de protéines dans les tissus (création d'un œdème).
  - ⇒ 3<sup>ème</sup> étape : Coagulation de certaines protéines permettant d'isoler la zone lésée et ainsi d'éviter la diffusion de bactéries et/ou des substances toxiques. Puis il y a migration de phagocytes vers la région où l'inflammation a eu lieu et phagocytose.
  - ⇒ 4<sup>ème</sup> étape : formation de pus (phagocytes morts + tissus nécrosés)
- En même temps que toutes ses étapes se produisent, les terminaisons nerveuses sont excitées d'où la douleur.
- La réaction inflammatoire est donc caractérisée par 4 symptômes :
  - ⇒ rougeurs
  - ⇒ chaleur
  - ⇒ œdème
  - ⇒ douleur

## 3° Le système de complément participe à la réaction non spécifique :

- **complément : ensemble de protéines plasmatiques qui peuvent être activées par l'agent infectieux.**
- L'activation permet la formation d'un complexe capable de perforer la membrane plasmique de la cellule infectée ou de l'agent infectieux. Cette perforation conduit à la mort de la cellule par pénétration de liquide dans la cellule et le contenu s'échappe.

## II. L'EFFICACITÉ DE LA RÉPONSE NON SPÉCIFIQUE EST RENFORCÉE PAR LA RÉACTION IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE

---

### 1° La réponse spécifique intervient après identification du déterminant antigénique :

L'identification se fait par **les lymphocytes** :

- **LB : reconnaissance directe grâce aux AC membranaires**
- **LT : double reconnaissance grâce à des récepteurs du marqueur CMH associé à une molécule du non soi.**

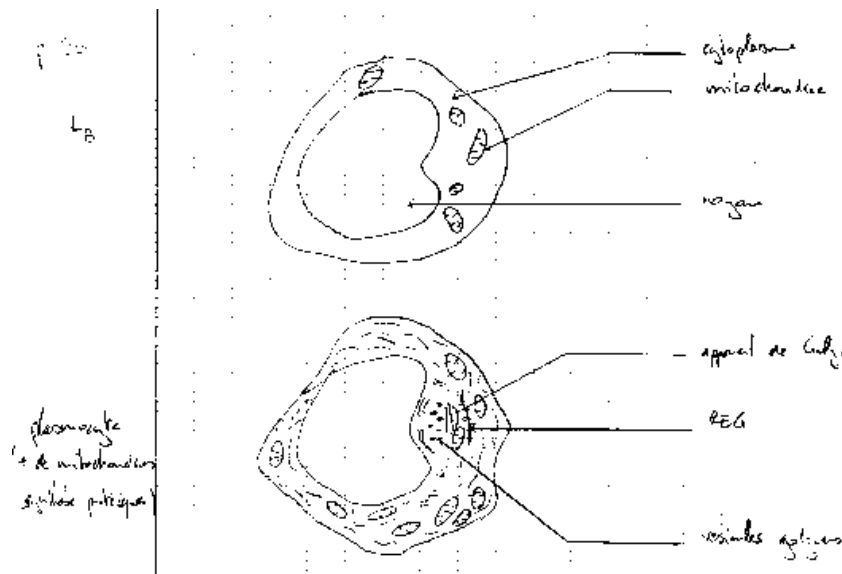
### 2° La réponse spécifique déclenche 2 types de réactions immunitaires :

#### a) la réponse à médiation humorale :

- **Elle fait intervenir des AC**, protéines sécrétées par des **plasmocytes**, (LB spécialisés, voir plus loin) qui sont identiques aux récepteurs des LB à l'exception qu'ils sont libres. On parle d'AC libre ou d'AC circulant. Ils sont eux aussi spécifiques à un déterminant antigéniques et **se fixe dessus** pour former un **complexe immuns**.



- Les plasmocytes sont des lymphocytes différenciés et spécialisés dans la sécrétion de protéines : les AC.



### b) la réponse à médiation cellulaire

Elle fait intervenir différents types de LT :

- ⇒ les LT helper / auxiliaires : LT4.
- ⇒ les LT killer / tueurs : LT8.

## 3°) La réponse spécifique se fait en 3 étapes :

### a) la phase d'induction :

- Reconnaissance de l'AG par les lymphocytes et sélection des clones de lymphocytes spécifiques au déterminant antigénique.
- Les LB sont sélectionnés directement par les AG libres ou alors ils sont exposés à la surface des cellules étrangères / infectées. Les LB reconnaissent la partie glucidique et protidique de l'AG.
- Les LT, eux, sont sélectionnés par contact avec les cellules qui présentent l'ensemble AG-molécule du CMH, il y a reconnaissance uniquement de la partie péptidique. Après reconnaissance, les LT sécrètent **des interleukines**.

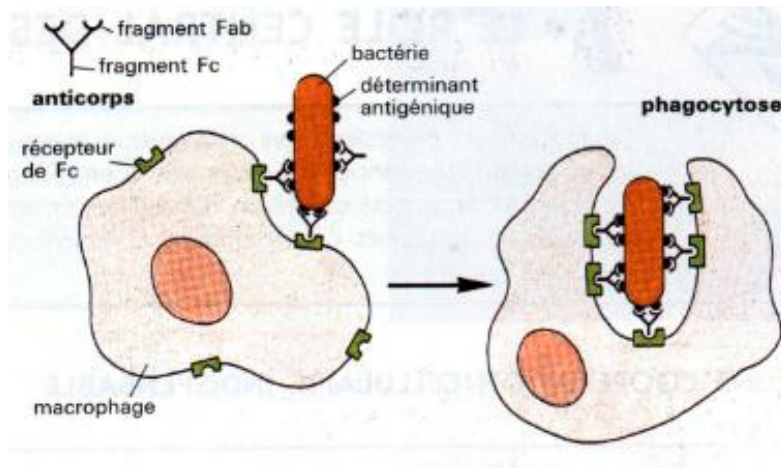
### b) la phase d'amplification :

- les interleukines entraînent la prolifération des lymphocytes sélectionnés. Il y a **expansion clonale**.
- **Ces lymphocytes vont se différencier en cellules effectrices :**
  - ⇒ les LB en plasmocytes sécrétant des AC circulants ou immunoglobulines.
  - ⇒ les LT en LT4 ou en LT8.
- Cette phase la résultante d'une **double stimulation :**
  - ⇒ par sécrétion d'interleukine.
  - ⇒ par contact cellulaire.
- Pendant cette phase, certaines cellules deviennent des cellules mémoires (voir plus loin).

### c) la phase effectrice :

Dans les 2 types de réponse, cette phase consiste à neutraliser l'AG mais de 2 façons différents :

- la **réponse à médiation humorale :**
  - ⇒ C'est la réponse la plus importante lors de l'élimination de bactéries
  - ⇒ Elle est réalisée par les AC circulants qui fixent sur les AG pour former des complexes immuns.
  - ⇒ Le complexe immunitaire est ensuite détruit grâce à la phagocytose spécifique et facilitée ou grâce au complément, activé par le complexe immunitaire et capable de transpercer la membrane de la cellule cible, figure page suivante)



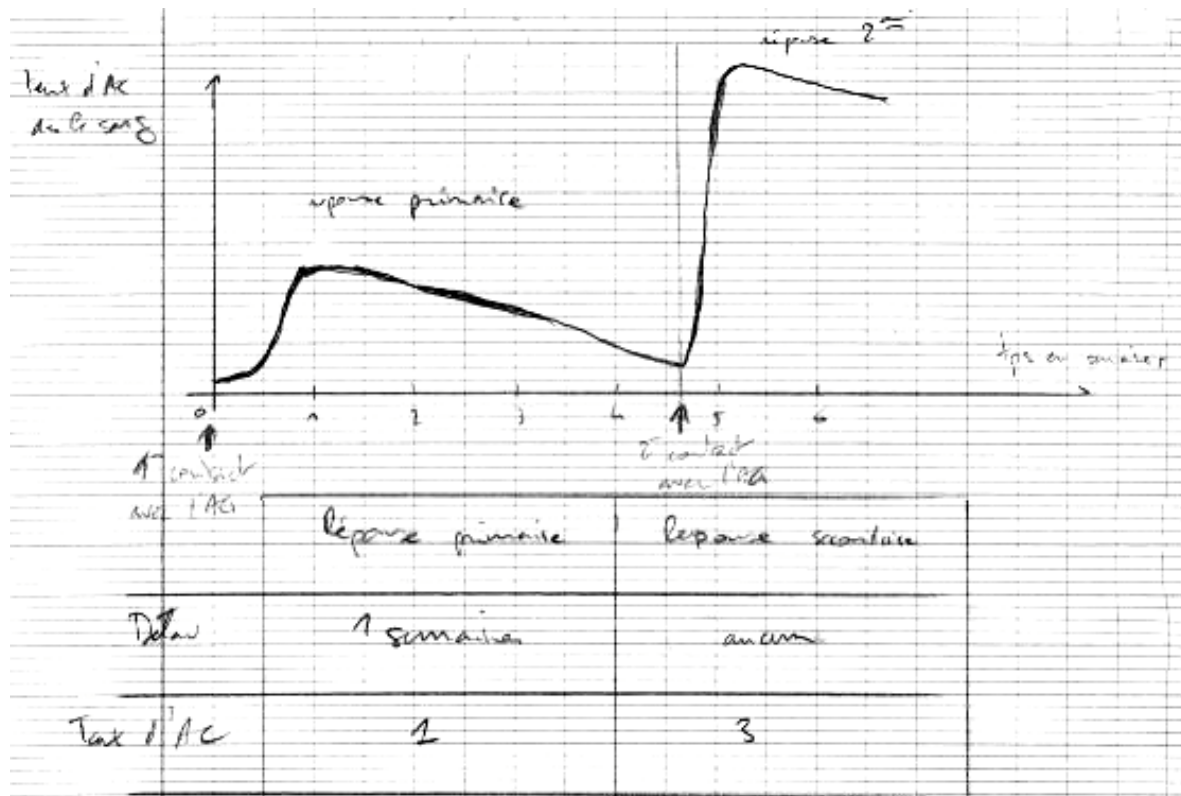
- la **réponse à médiation cellulaire** :
  - ⇒ Elle intervient dans l'élimination de cellules étrangères ou de cellules infectées
  - ⇒ Elle les élimine grâce au LT8 (cytotoxiques) qui, après reconnaissance (donc contact) libèrent par exocytose des vésicules de la perforine, molécule capable de perforer la cellule cible et entraînant ainsi sa lyse.

#### 4° La réponse spécifique nécessite la coopération cellulaire :

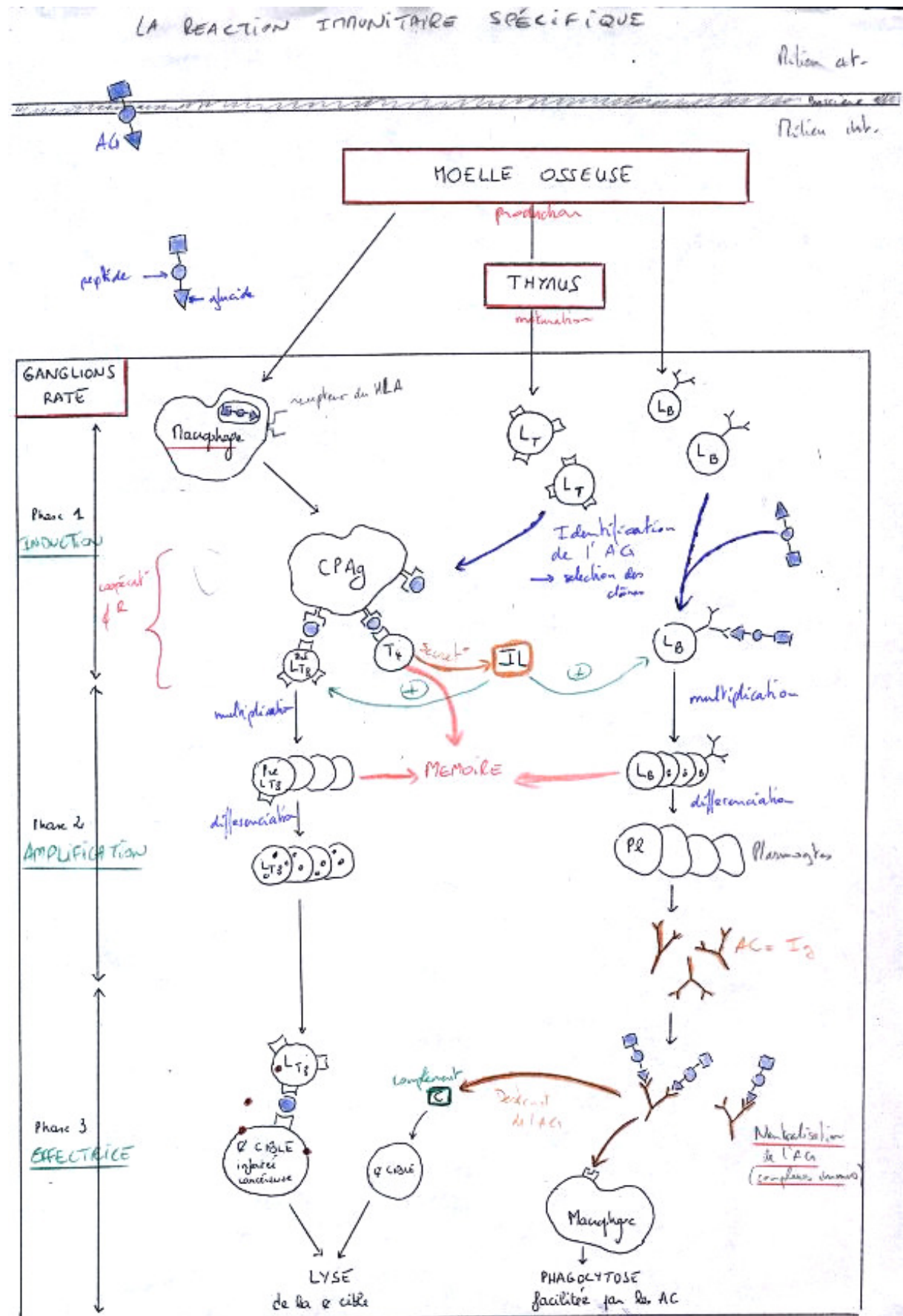
- Coopération LB / LT lors de la réponses à médiation humorale.
- Coopération CPAg / LT lors des 2 types de réponses.
- Coopération LT4 / LT8 lors de la réponses à médiation cellulaire.

#### 5° La réponse spécifique peut être mise en mémoire :

- Il existe une mémoire immunitaire.



- C'est sur ceci que s'appuie le principe de la vaccination.



### III. LES CONNAISSANCES EN IMMUNOLOGIE OFFRENT DES APPLICATIONS MÉDICALES :

---

#### 1°) L'immunothérapie :

- La vaccination permet d'acquérir une immunisation contre un antigène spécifique.
- De quoi est composé un vaccin ?
  - ⇒ De microbes (bactérie, virus) ou leur toxines atténués par traitement physiques et/ou chimique.
  - ⇒ De déterminants antigéniques microbiens
  - ⇒ Déterminants antigéniques synthétisés par recombinaisons de micro-organismes.
- Quel est l'effet du vaccin ?
  - ⇒ Il crée une réaction immunitaire primaire avec mise en mémoire de l'antigène spécifique par LB-LT mémoires et par les AC spécifiques.
  - ⇒ Ainsi lors d'une infection par les microbes pathogène, la réaction immunitaire sera secondaire, plus puissante due à l'activation plus rapide des lymphocytes (multiplication et différenciation des LT en LT cytotoxiques, multiplication et différenciation des LB en plasmocytes entraînant une production d'AC)
- Quel est l'utilité d'un rappel ? Il maintient le taux d'aC et de cellules mémoires au dessus d'une limite / d'une zone de protection.
  
- La sérothérapie est une aide à la réponse immunitaire à médiation humorale par injection d'immunoglobulines (AC libres) spécifiques d'un antigène.

#### 2°) La technique d'immuno-marquage :

- Le test de grossesse.
- Le test Elisa.

#### 3°) Le SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise :

- VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine. C'est un rétrovirus c'est-à-dire composé par : ARN + capsule protéique
- Séropositivité : présence d'anticorps anti-VIH montrant que l'organisme a été infecté une fois par le virus.
- VIH présente une affinité particulière pour le récepteur membranaire CD4 des LT4 (et des macrophages) qu'il peut infecter. Il peut rester cependant plus de 10 ans contrôlé par les défenses immunitaires sans qu'aucun symptôme ne se manifeste.
- Le SIDA correspond à une phase d'expansion rapide du virus qui détruit les T4, compromettant ainsi l'organisation des réactions immunitaires contre d'opportunistes agents pathogènes. Une succession de symptômes apparaissent menant jusqu'à la mort.