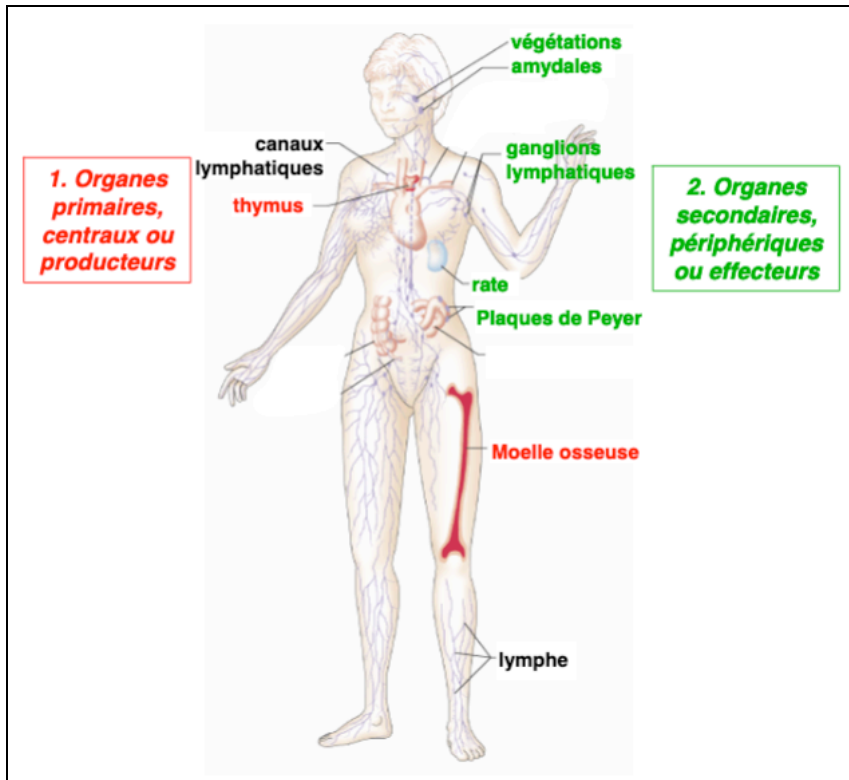


Le fonctionnement du système immunitaire

L'immunité est le système de défense des organismes qui protège contre les agressions des agents extérieurs, il met en jeu :



- Des barrières naturelles :

La peau, les muqueuses

Qui limitent le contact des agents pathogènes avec notre milieu intérieur.

- Des cellules :

Produites dans **des organes** : la **moelle osseuse (et maturation dans le thymus pour les LT)**,

Stockées dans d'autres : **ganglions lymphatiques, amygdales, végétations, rate,**

Véhiculées par le sang et la lymphe dans un système non clos de vaisseaux lymphatiques

- Des molécules : les anticorps, les molécules d'information, de réception, de stimulation.

On connaît deux niveaux d'immunité

- **L'immunité innée** : présente dès la naissance, non spécifique.
- **L'immunité adaptative** : évolue en fonction du temps et de la rencontre avec les antigènes ; spécifique.

II/ l'immunité innée.

1. Définition :

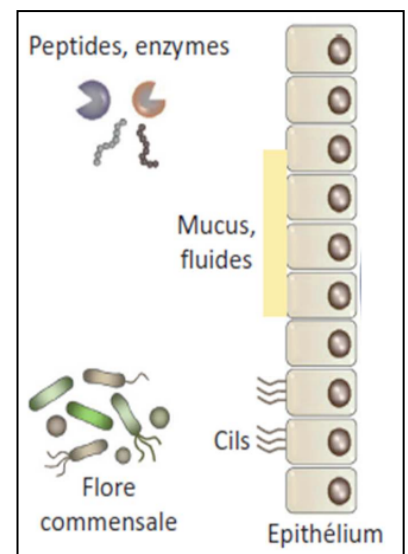
a) ♥ **L'immunité innée** : L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Elle ne nécessite pas d'apprentissage et est héritée génétiquement. Elle met en jeu de nombreux mécanismes, mais ne permet pas le développement d'une mémoire immunitaire. Bien que s'appuyant sur un système de reconnaissance **elle est non spécifique**.

b) **Les acteurs** de la réponse innée

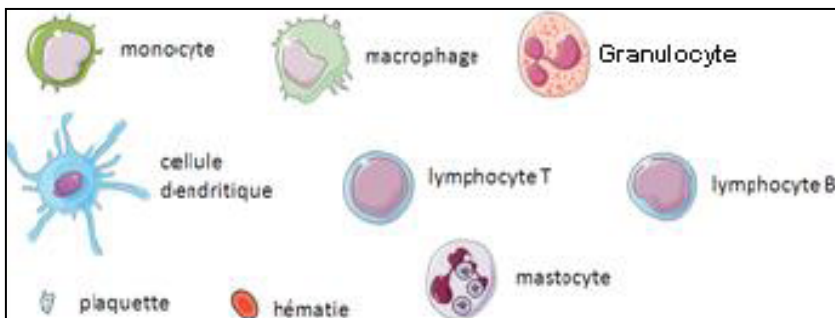
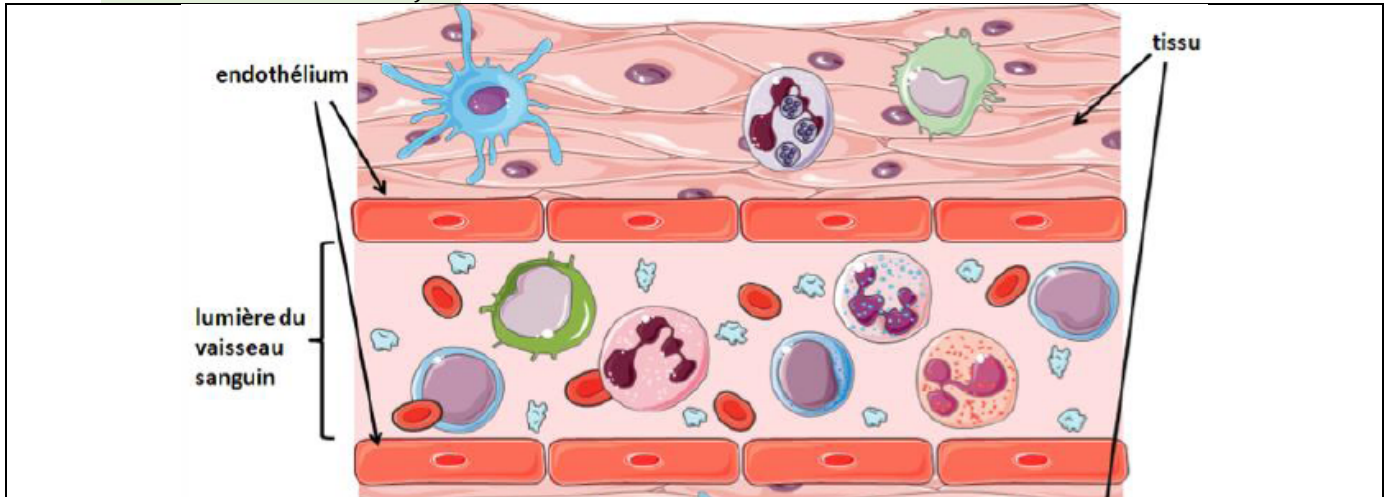
- **Les barrières naturelles** : Parties du corps directement en contact avec le milieu extérieur : peau et muqueuses

Mécanismes de protection :

- mécanique : empêche la fixation des micro-organismes : péristaltisme intestinal, mouvements mucociliaires
- chimique : pH de la sueur, enzymes à activité anti bactérienne et fongique
- microbiologique : flore commensale, microbiote



• Les cellules mises en jeu :



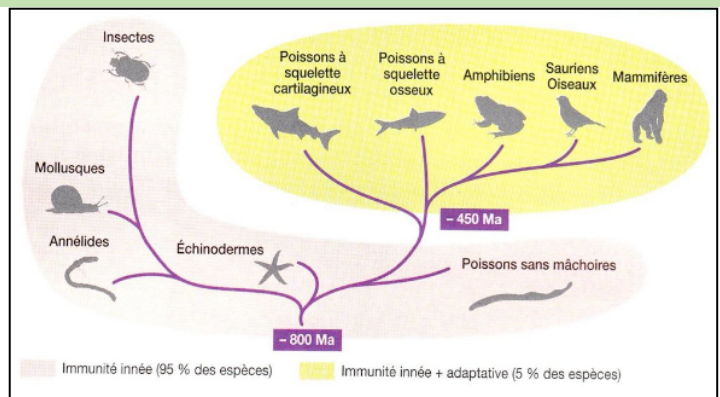
Des cellules présentes dans les **tissus** : les **sentinelles** = dendritiques, mastocytes, macrophages.

Des cellules **circulantes** : granulocytes, monocytes. (*Lymphocytes = immunité adaptative*)

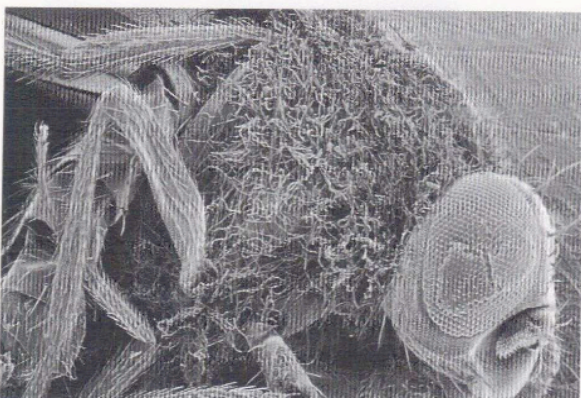
2. Immunité et évolution

a) Un système très conservé

♥ L'arbre phylogénétique montre la répartition des types d'immunité dans le règne animal. On constate que 95% des espèces ne possèdent que l'immunité innée



Chez un insecte, la drosophile, la réponse immunitaire innée se caractérise par la synthèse de peptides antimicrobiens en réponse à une infection. Par exemple, en cas d'attaque par une moisissure, des récepteurs situés sur la membrane des cellules de la drosophile (**récepteurs Toll**) détectent des molécules du champignon, ce qui déclenche la production et la libération par les cellules d'une substance qui diffuse dans tout l'organisme et détruit l'agresseur.



Chez cette drosophile, le gène codant pour le récepteur « Toll » est muté : on observe un important développement d'une moisissure ayant entraîné la mort de l'animal.

Chez la Drosophile, par exemple, on connaît le récepteur Toll qui permet la reconnaissance de certaines structures pathogènes. On connaît **les récepteurs TLR** (Toll-like receptors) chez de nombreuses espèces animales mais aussi végétales ; (*Doc.c page 378*)

(En rouge les AA identiques)

| | 260 | 270 | 280 | 290 |
|----|------------|--------|---------|-------|
| 1 | DAFYSLGSL | LEHL | DLSDNHL | SSLS |
| 2 | DAFYSLGSL | LEHL | DLSDNHL | SSLS |
| 3 | DSFSSLGSL | LEHL | DLSDNHL | SSLS |
| 4 | DSFSSLGSL | LEHL | DLSDNHL | SSLS |
| 5 | ESFLSLWSL | LEHL | DLSDNHL | SSLS |
| 6 | DSFFHLRNLE | YLDLS | YNRLSNL | SSLS |
| 7 | DSFSGQKLE | LELDLS | NNSLAHL | SPVWF |
| 8 | DAFKSQHNLE | VLDLS | LNLNLS | SPSWF |
| 9 | RAFEGLLSL | RVVLDL | SNRLTSL | PPPEL |
| 10 | RAFEGLVSL | SRLELS | LNRLTNL | PPPEL |

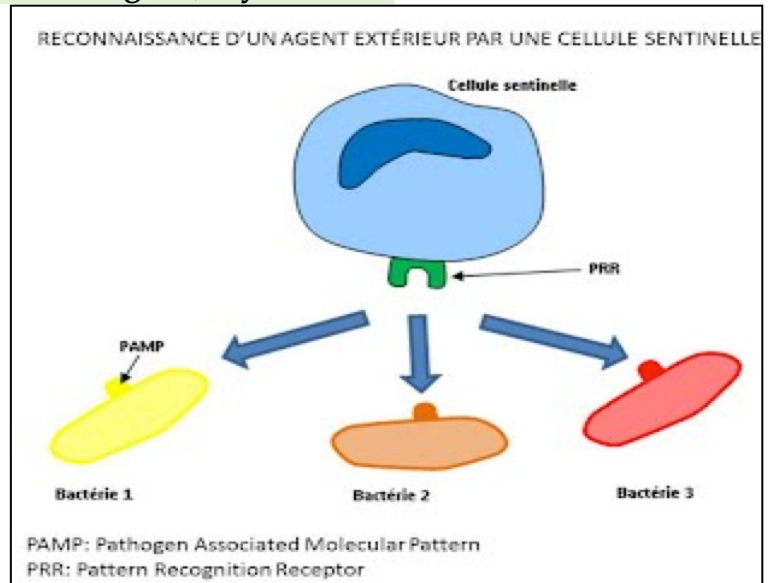
- | | | | |
|-----------|--------------|------------------|---------------|
| 1. Souris | 4. Chimpanzé | 7. Poule | 10. Moustique |
| 2. Rat | 5. Chien | 8. Poisson zèbre | |
| 3. Homme | 6. Taureau | 9. Drosophile | |

b) Les mécanismes de la réponse innée.

♥ On connaît les récepteurs TLR (Toll-like receptors) chez de nombreuses espèces animales mais aussi végétales ; On considère que c'est un des plus anciens composants du système immunitaire apparu avant la séparation animal/végétal, il y a 800MA

Des motifs moléculaires communs aux microorganismes et aux cellules cancéreuses (protéines bactérie-champignon, gènes viraux) = les PAMP, sont reconnus et fixés par les récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) des cellules dendritiques, des macrophages, des granulocytes et des mastocytes = **cellules sentinelles**

NB : On doit donc nuancer la notion de non spécificité de la réponse innée car ils reconnaissent spécifiquement un nombre limité de composants étrangers qui sont partagés cependant par un grand nombre de micro-organismes
: lipopolysaccharide, mannose : PAMP



Les récepteurs TLR (Toll Like Receptor) sont un type de PRR découverts chez la drosophile

Une fois liés à leurs récepteurs, ces différents déterminants antigéniques engendrent différentes cascades de réactions impliquées dans la réaction immunitaire.

Ces interactions PAMP/PRR vont conduire d'une part à l'internalisation et à la destruction des éléments étrangers et d'autre part au déclenchement d'un signal danger qui aboutira à l'induction d'une réponse inflammatoire protectrice.

♥ Cette réponse innée constitue un système de défense essentiel de par sa mise en jeu immédiate et d'autre part par sa propriété à déclencher la réponse immunitaire spécifique

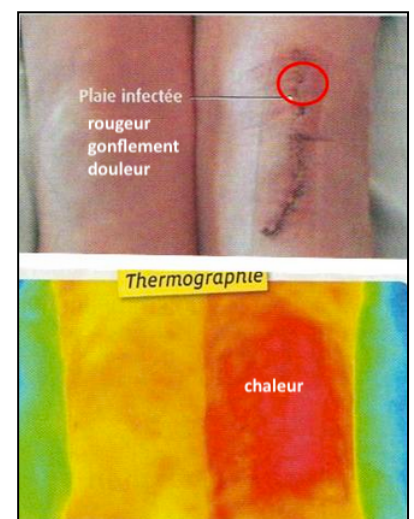
3. La réaction inflammatoire

a) **Observations** : Doc pages 376/377

La réaction inflammatoire constitue l'ensemble des premiers signes de réponse immunitaire à une agression de l'environnement. Ces agressions peuvent être variées et se traduisent toujours par la mise en place d'une ligne de défense par des cellules variées.

L'ensemble des symptômes de la réaction inflammatoire peut se résumer en quatre éléments :

- Une douleur
- Une rougeur (érythème)
- Un gonflement (œdème)
- Une chaleur



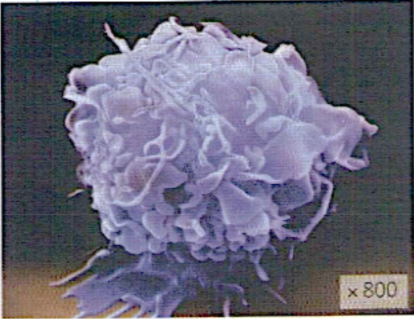
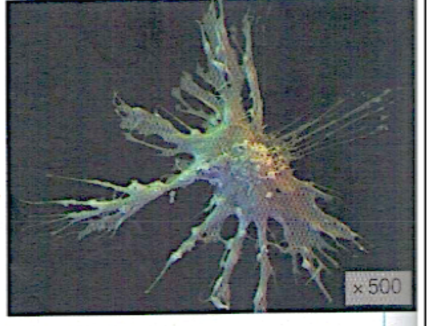
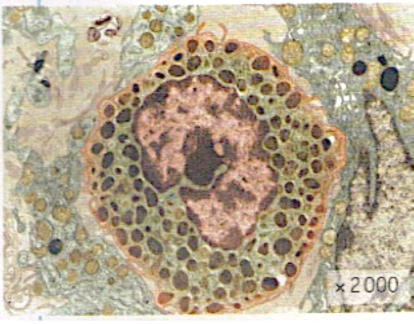
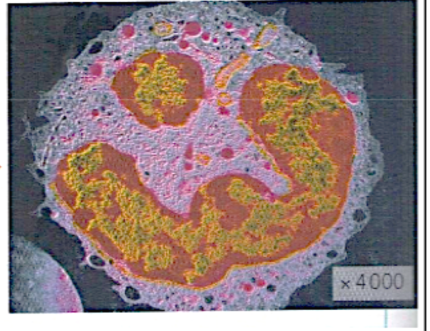
La douleur constitue pour l'organisme un signal d'alarme. Elle permet le maintien de l'intégrité de l'individu.

Rougeur, gonflement et chaleur : Les trois autres éléments des symptômes d'une réaction inflammatoire traduisent l'existence d'une **vasodilatation**. Cette vasodilatation permet un afflux sanguin permettant une arrivée massive de cellules de défense.

b) Les étapes de la réaction inflammatoire

- **Les cellules présentes sur place assurent la première ligne de défense : les sentinelles** (pages 378/379)

Cellules dendritiques, mastocytes et certains macrophages sont des cellules présentes en permanence dans les tissus de la peau ou des muqueuses

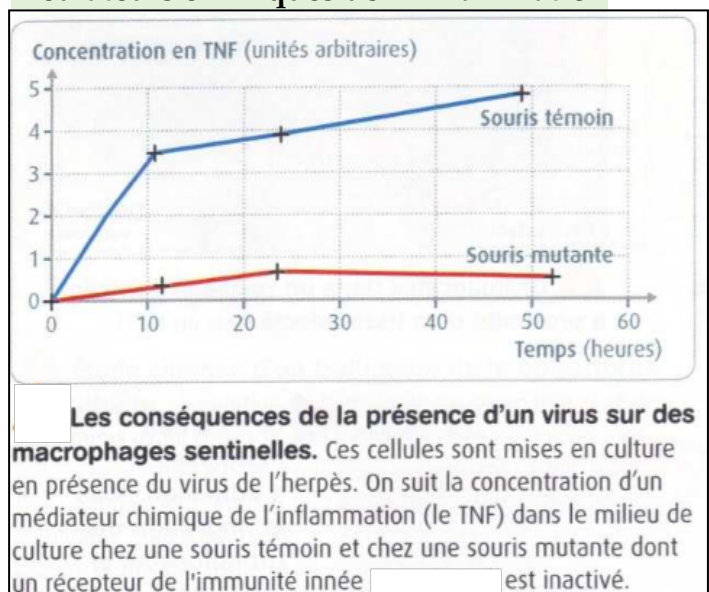
| | | |
|--|--|--|
|  <p>× 800</p> | <p>◀ Macrophage Les macrophages sont des cellules qui résident dans les tissus de la plupart des organes. Ils présentent de nombreux replis membranaires mobiles et déformables.</p> |  <p>× 500</p> |
|  <p>× 2000</p> | <p>◀ Mastocyte Les mastocytes sont distribués dans tout l'organisme à proximité des vaisseaux sanguins. Leur cytoplasme renferme de nombreuses granulations.</p> |  <p>× 4000</p> |
| | <p>▶ Cellule dendritique Les cellules dendritiques sont présentes dans tous les tissus. Leurs nombreux prolongements cytoplasmiques s'insinuent autour des cellules environnantes.</p> <p>▶ Granulocyte Les granulocytes circulent constamment entre les organes, les tissus lymphoïdes et le sang. Ils présentent un noyau à plusieurs lobes et un cytoplasme très granuleux.</p> | |

Les cellules sentinelles reconnaissent les agents étrangers...

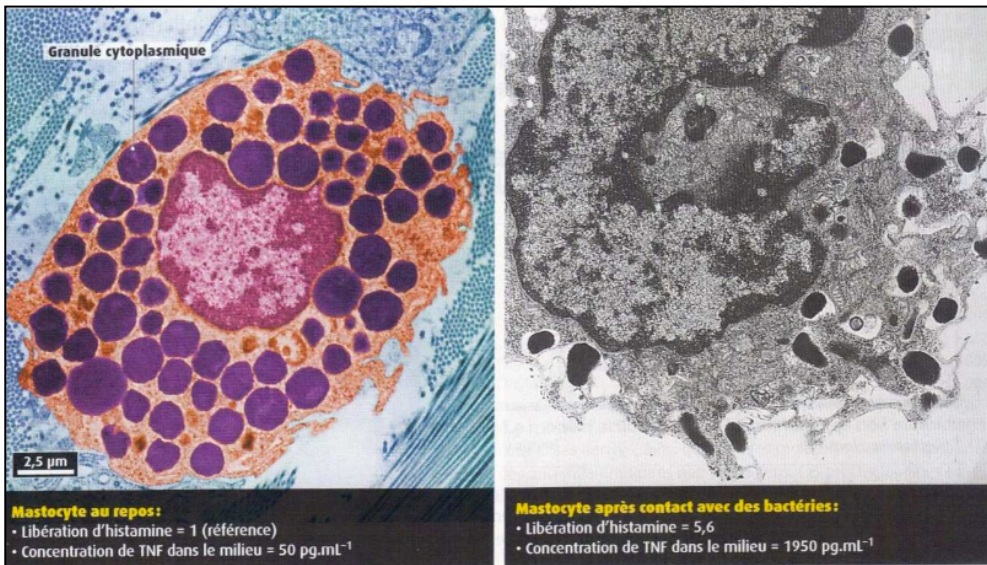
Les cellules sentinelles expriment sur leur membrane plasmique une dizaine de récepteurs dits de l'immunité innée. Ces récepteurs reconnaissent des composants universels de la paroi ou de la membrane plasmique des bactéries et des champignons unicellulaires, des déchets produits par des parasites eucaryotes, des protéines d'enveloppe des virus, des molécules libérées par les cellules de l'organisme en cas de lésion, etc. Grâce à ces récepteurs, les cellules sentinelles sont capables de détecter la plupart des agents infectieux ou des situations potentiellement dangereuses pour l'organisme.

...s'y fixent, ce qui modifie leur comportement

- **Leur fixation déclenche la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation.**



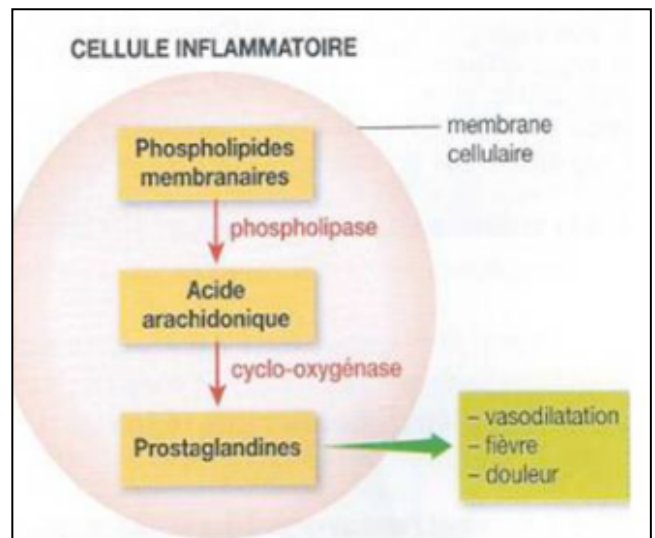
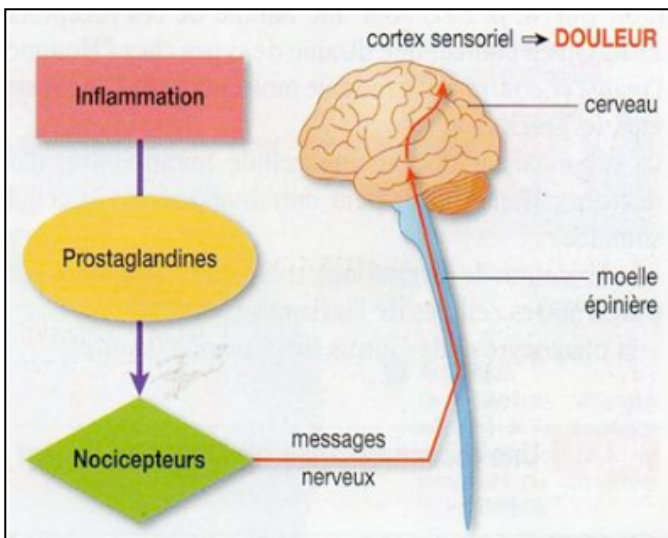
♥ Les médiateurs de l'inflammation sont des **molécules libérées par les cellules sentinelles et qui vont permettre le développement de la réponse innée.** Ils sont responsables des symptômes de la réaction inflammatoire



Des mastocytes en culture. Les granules présents dans le cytoplasme sont riches en médiateurs chimiques tels que le **TNF** et l'**histamine**

- **Douleur** : Les tissus enflammés fabriquent un ensemble de substances appelées **prostaglandines** qui stimulent les fibres nerveuses de type C qui transmettent un message au système nerveux. C'est au niveau du cerveau que ce message est traduit en sensation douloureuse.

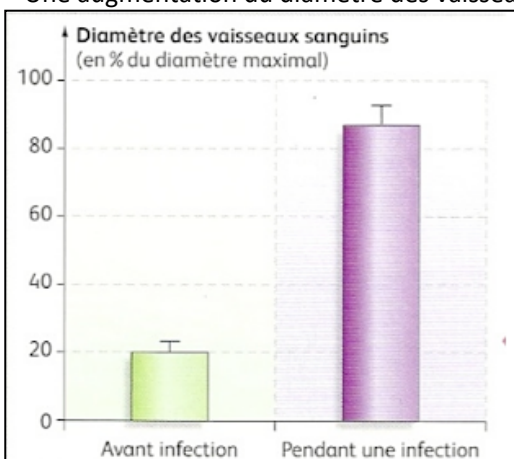
Les prostaglandines interviennent aussi dans la mise en place des symptômes de vasodilatation et de fièvre



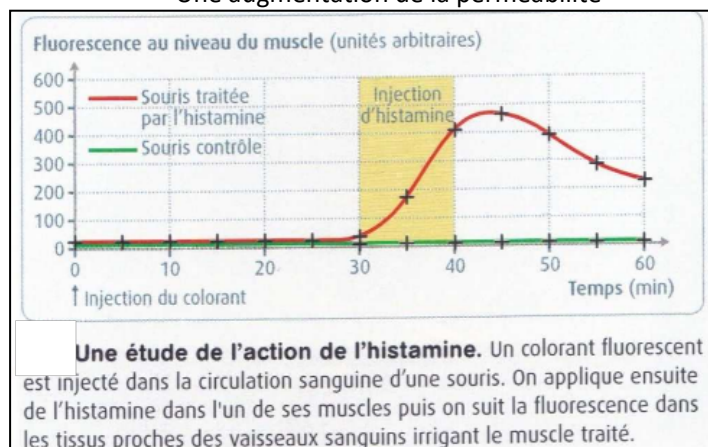
- **Rougeur, chaleur, gonflement** : On observe une dilatation des vaisseaux sanguins, cette vasodilatation est due à l'intervention de cellules appelées **mastocytes** qui produisent une substance à effet vasodilatateur, **l'histamine**.

La vasodilatation s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux : du plasma diffuse dans les tissus → gonflement

Une augmentation du diamètre des vaisseaux

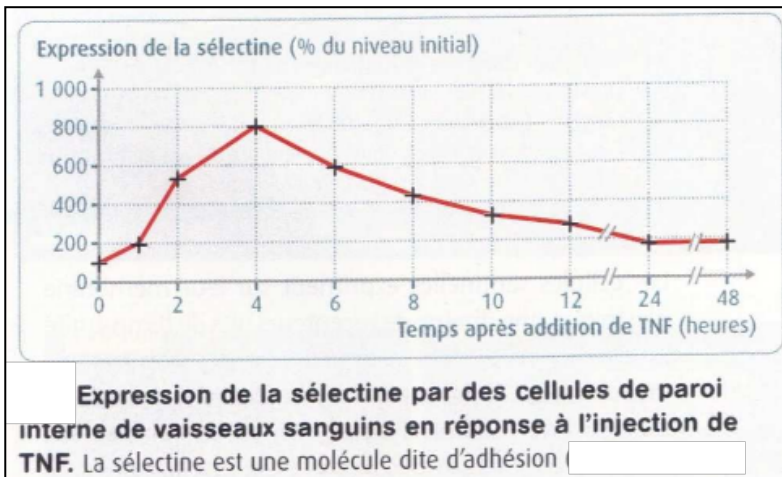
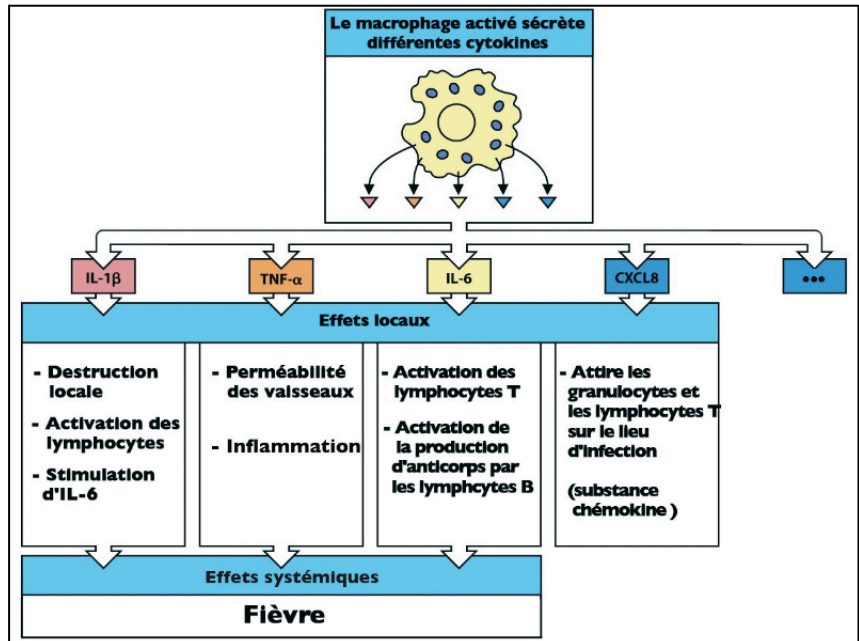


Une augmentation de la perméabilité

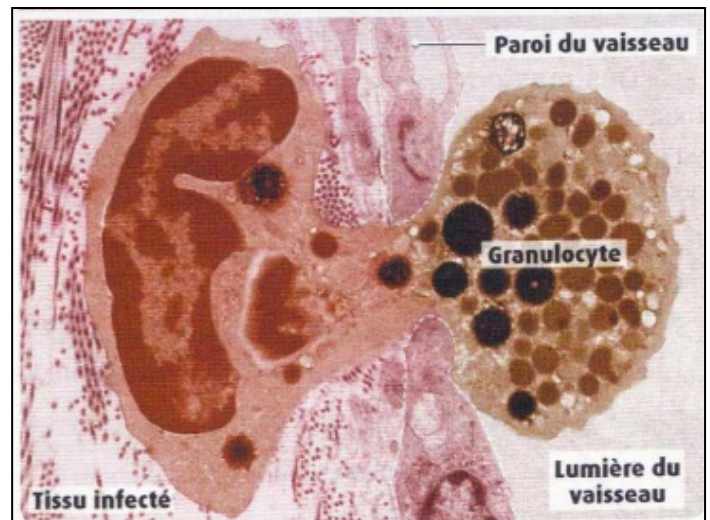
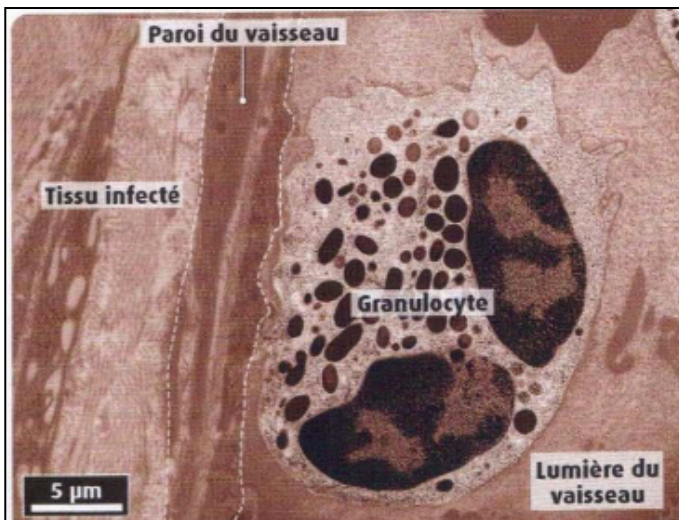


- Des médiateurs chimiques attirent des cellules circulantes (page 379)

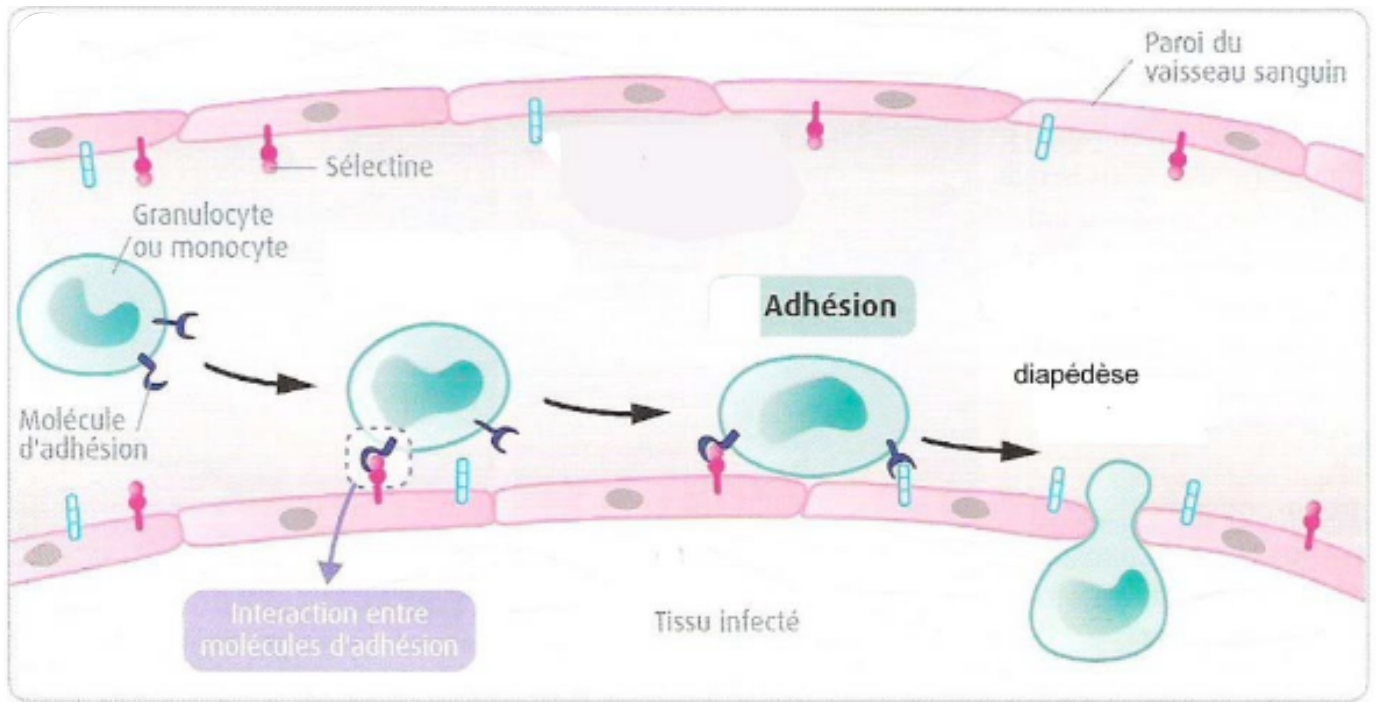
♥ Les **cytokines**, (*cyto* : cellule ; *kino* : mouvement) : interleukines, TNF... sont produites par les cellules sentinelles, parmi elles certaines **vont attirer les cellules circulantes** : recruter de nouvelles cellules actives qui vont participer à la réponse inflammatoire (puis à la réponse adaptative)
 Doc page 379



♥ Les **cellules circulantes** : monocytes, granulocytes vont être attirer vers le lieu de l'inflammation. Ils peuvent alors se fixer aux parois des vaisseaux et les traverser avec le flux de plasma. Ci-dessous, un granulocyte dans un vaisseau sanguin à proximité d'un tissu infecté. Le granulocyte traverse le vaisseau sanguin, on parle de **diapédèse** ↓



Après adhésion, les cellules de la paroi des vaisseaux s'écartent et les cellules circulantes traversent la paroi et gagnent le tissu infecté.



♥ Ainsi les médiateurs chimiques **recrutent de nouvelles cellules**, de nouveaux acteurs de la réaction inné qui vont amplifier la réaction.

| Médiateur de l'inflammation | | Cellule productrice | Rôle |
|--|----------------------------|---|--|
| Prostaglandine | | Mastocyte Macrophage | Dilatation des vaisseaux sanguins= vasodilatation Activation des récepteurs de la douleur (nocicepteurs) |
| Histamine | | Mastocyte principalement | Augmentation de la perméabilité vasculaire |
| Chimiokines <i>Molécules exerçant une attraction chimique sur une cellule</i> | | Toutes les cellules sentinelles | Provoque le chimiotactisme (attraction) des cellules leucocytaires vers les tissus enflammés |
| Cytokines <i>Molécules modifiant l'activité d'une autre cellule</i> | TNF α | Mastocytes Macrophage Cellule dendritique résidente | Expression des molécules adhérentes (sélectine) sur les parois internes des vaisseaux sanguins et active la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement de cellules sanguines Facilite la réparation des tissus |
| | Interleukine 15 (IL-15) | Cellules sentinelles | Active les monocytes/macrophages et les granulocytes en déclenchant la phagocytose |

c) Grâce à la phagocytose, les agents étrangers reconnus sont éliminés (page 380/381)

Phagocytose = mécanisme de digestion cellulaire des microbes :

♥ Les cellules **dendritiques**, **granulocytes** et **macrophages** (monocytes transformés) **se fixent** au microbe par leurs récepteurs PRR, puis **l'entourent par leurs pseudopodes** et l'enferment dans une vésicule où toutes les parties du microbe sont **digérées** par des enzymes puissants (peroxydases). La multiplication du microbe est stoppée ; tous les types de microbes peuvent être détruits.

Les déchets de la digestion sont rejetés à l'extérieur par **exocytose**

<http://beaussier.mayans.free.fr/>

1 **Fixation PAMP/PPR,**

Internalisation grâce aux pseudopodes

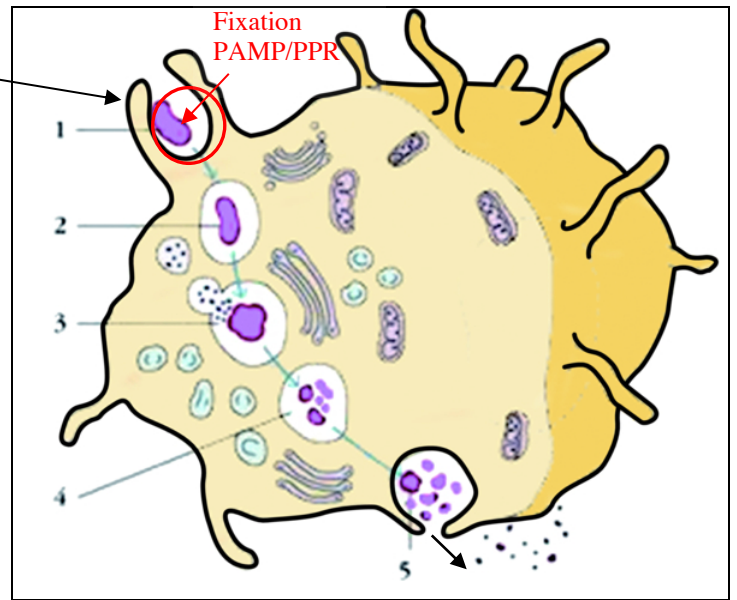
2 Formation d'une vésicule

3 Où se déversent des enzymes digestives, vésicule de digestion (*phagosome*)

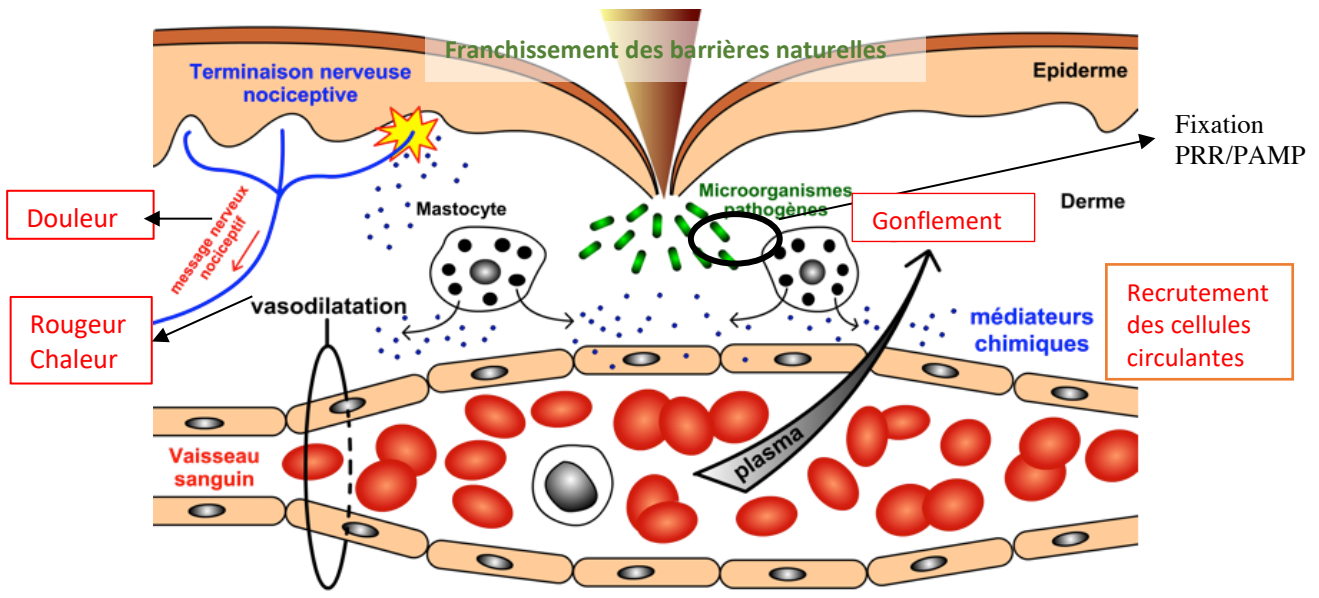
4 Digestion de l'élément étranger

5 Exocytose des débris cellulaires.

Mais la phagocytose ne suffit pas, le plus souvent à éliminer l'agent infectieux.



BILAN



| | | | |
|--|--|---|---|
| 1. Franchissement des barrières naturelles : pénétration d'agents pathogènes | | | |
| 2. Reconnaissances par les cellules sentinelles (fixées dans les tissus) | Récepteurs PPR/marqueurs | | |
| 3. Sécrétion de molécules Dendritiques Mastocytes | Histamine Prostaglandines Cytokines | → Vasodilatation → ↗ Perméabilité → Stimulation des fibres C → Attraction des cellules circulantes | Rougeur/ chaleur Gonflement Douleur Amplification de la réponse. |
| 4. Phagocytose | Élimination des agresseurs Préparation à la réponse immunitaire adaptative. | | |

d) La préparation à la réponse adaptative.

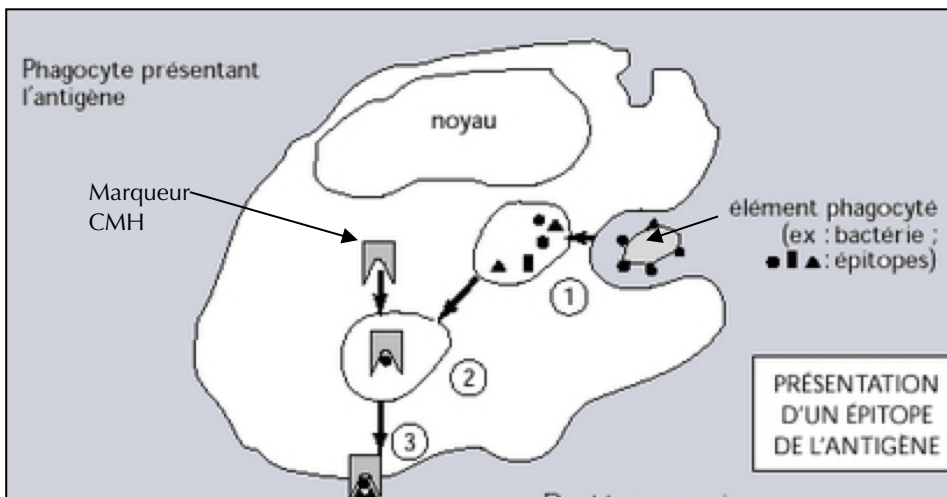
♥ Les cellules dendritiques sont présentes dans tout l'organisme et prédominent largement dans la peau dans les muqueuses (nez, bronches, tube digestif) et dans les tissus interstitiels où elles jouent le rôle de sentinelles. Activées par la phagocytose d'un agent pathogène, **elles migrent vers les ganglions lymphatiques afin de recruter les cellules de l'immunité adaptative** : les lymphocytes, en présentant les déterminants antigéniques de l'élément phagocyté. (Doc page 382)

• Des cellules présentatrices d'antigène.

♥ **Antigène** : Tout élément déclenchant une réponse immunitaire, organisme (bactérie, virus, champignon, parasite...) cellule (cancéreuse, étrangère, pollen...) molécule (fragments cellulaires, déterminant antigénique, toxine...). Tout élément interprété par l'organisme comme étranger (= « non soi » / « soi »)

- *Déterminant antigénique (ou épitope) = molécules incluses dans la membrane d'un antigène*

♥ **CMH** : marqueur moléculaire (protéine) présent sur les cellules d'un organisme et définissant leur appartenance à cet organisme (« soi »). Les marqueurs du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** sont codés génétiquement par un groupe de gènes (chromosome 6) très polymorphes, chaque individu possède un « CMH » unique (sauf s'il possède un vrai jumeau).



1 : Digestion de l'antigène après phagocytose

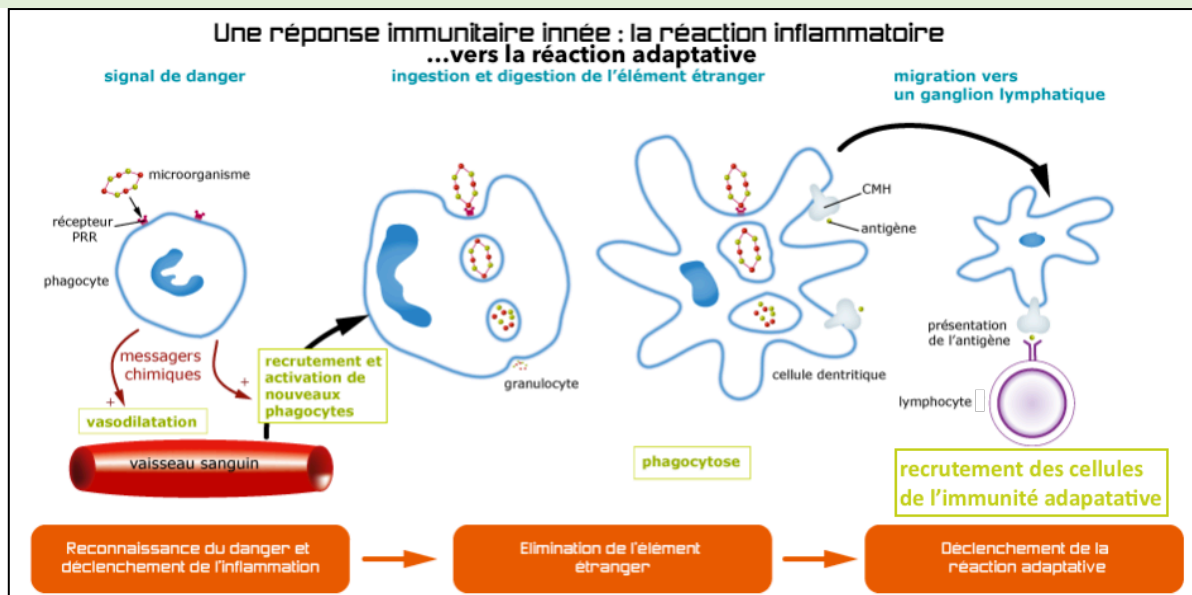
2 : Formation de complexe **CMH/épitope** (▲ ■ ● = déterminant antigénique)

3 : Incorporation de ce complexe à la membrane = présentation du déterminant antigénique



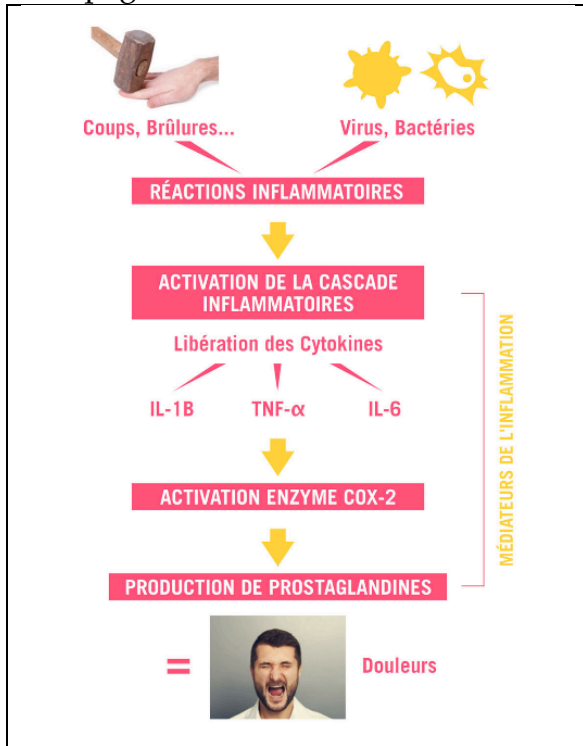
Cette fonction de présentation antigénique est également assurée par d'autres cellules phagocytaires mais les cellules dendritiques sont les seules à pouvoir activer les LT : ce sont des cellules présentatrices (CPA) « professionnelles ».

♥ La présentation antigénique avec **double reconnaissance** (CHM + déterminant antigénique) permet l'initiation de la réponse immunitaire adaptative qui suit systématiquement la réponse immunitaire innée.



e) Contrôler l'inflammation.

Docs page 383



Les médiateurs de l'inflammation stimulent la synthèse d'enzymes (COX2) responsables de la production de prostaglandines à l'origine de la douleur liée à l'inflammation

- Les **antalgiques** diminuent ou suppriment la douleur en bloquant le cheminement du signal nerveux nociceptifs à des niveaux différents qui dépendent de la nature de la molécule :
 - Au niveau des récepteurs nociceptifs,
 - Au niveau de la moelle épinière.

Les antalgiques opiacés faibles (dérivés « allégés » de l'opium et de la morphine) comme la codéine, la dihydrocodéine, le dextropropoxyphène et le tramadol agissent au niveau du cerveau sur des récepteurs spécifiques responsables de l'abolissement de la douleur

- Les **anti-inflammatoires** bloquent la formation de certaines molécules vasodilatatrices diminuant le gonflement et la rougeur liés à l'inflammation.

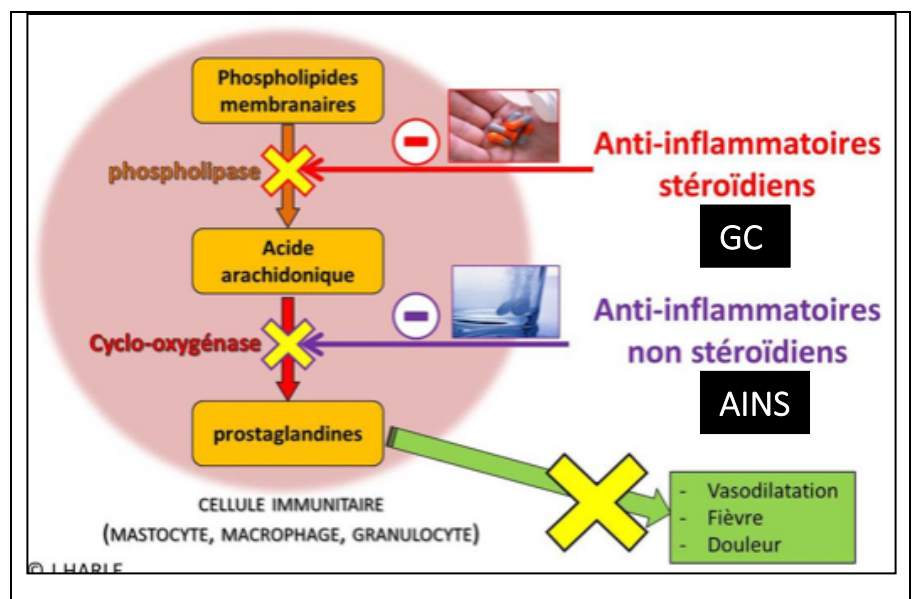
♥ - Les **anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)**, comme l'aspirine ou l'ibuprofène, évitent la synthèse des prostaglandines. (NB : le paracétamol est prescrit comme antalgique et non comme anti-inflammatoire).

- Les **corticoïdes (GC)** dérivés de synthèse de la cortisone, inhibent l'activation des mastocytes, la production de cytokines inflammatoires et de protéases.

La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle (prednisone, prednisolone, ...) produite par les glandes corticosurrénales et permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques.

Toutes ces molécules agissent sur la cascade de réactions qui aboutit à la production des molécules responsables des symptômes de l'inflammation

AINS: Ce sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) c'est-à-dire qu'ils bloquent son action. La COX est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans la réponse inflammatoire.



GC: ce sont des inhibiteurs du début de la cascade de réactions qui transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique

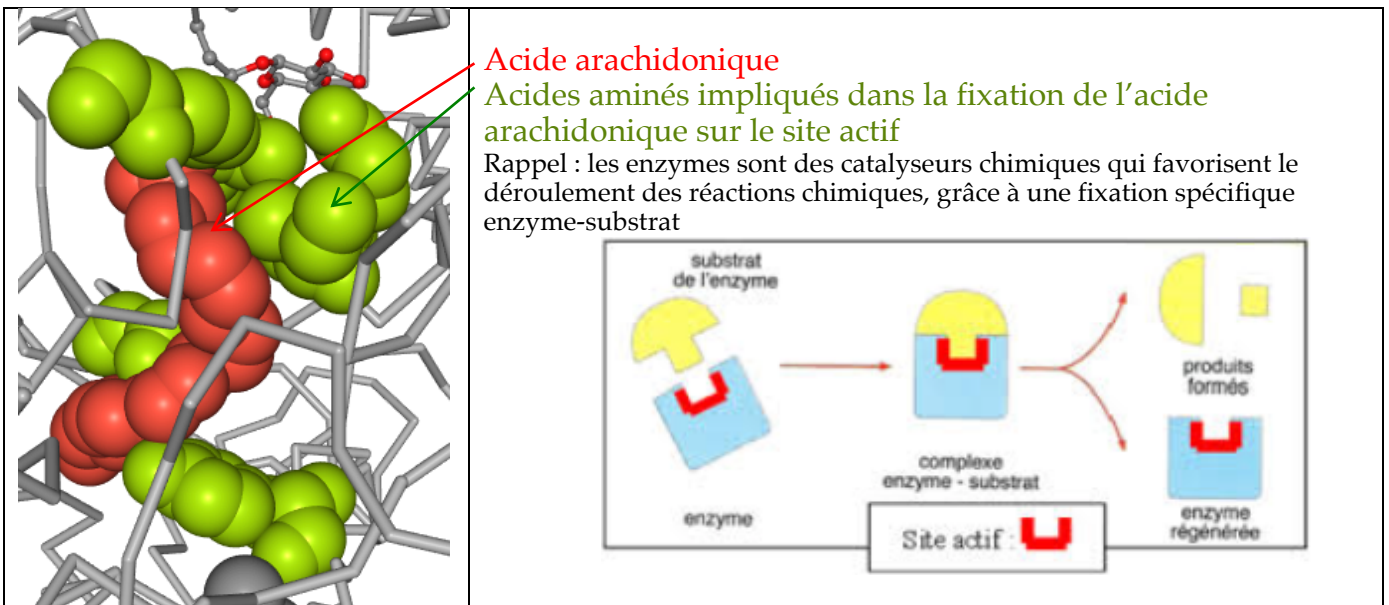
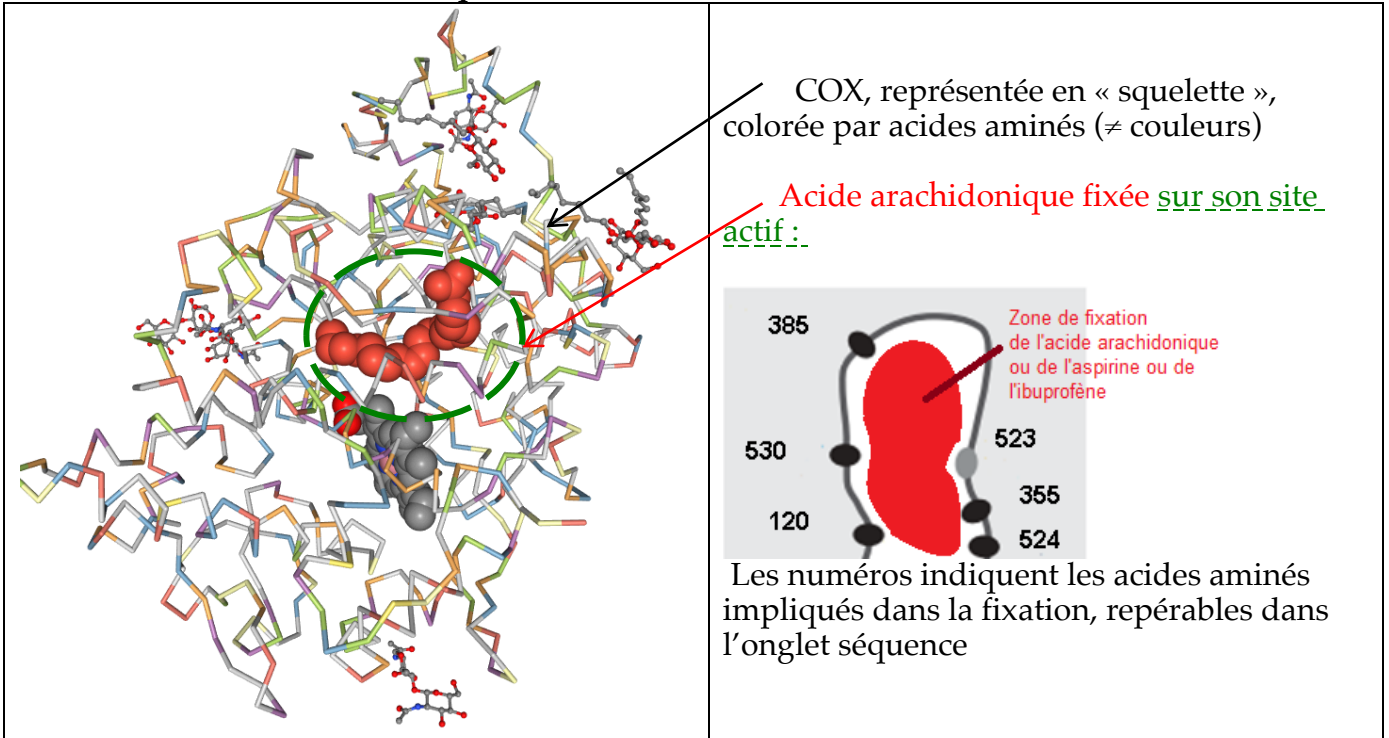
Exemple d'action d'un anti-inflammatoire : la cyclo-oxygénase intervient dans une étape de la chaîne de biosynthèse des prostaglandines : elle agit sur l'acide arachidonique

COX (cyclo-oxygénase = enzyme) + Acide arachidonique (substrat) (→ prostaglandines, molécules provoquant les symptômes de la réponse inflammatoire : gonflement, rougeur (vasodilatation), chaleur (locale et fièvre), douleur (doc page 383))

Identifions les 2 protagonistes :

L'enzyme : COX : une protéine

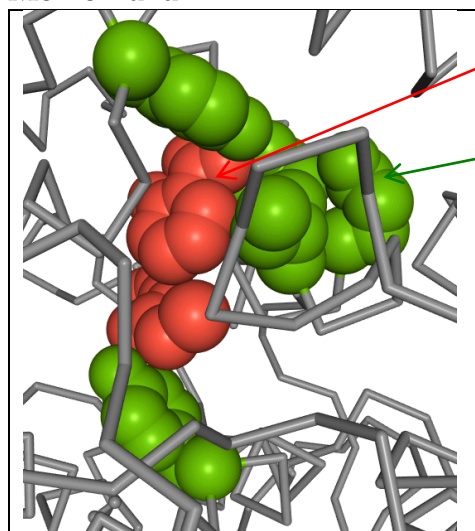
Le substrat : l'acide arachidonique



Donc, [La COX + Acide arachidonique] → prostaglandines → symptômes de la réaction inflammatoire et ce grâce à une fixation spécifique au niveau du site actif de l'enzyme.

➤ COX + Aspirine (anti-inflammatoire)

Même travail :

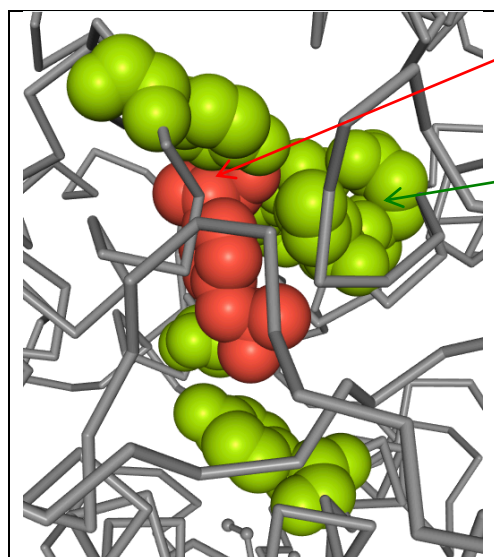


Aspirine, fixé sur le ...

... Site actif

L'aspirine présente une forme complémentaire du site actif, il peut s'y fixer mais il bloque le fonctionnement de l'enzyme, c'est un inhibiteur de son action. Il prend la place de l'acide arachidonique, qui ne sera pas transformé → pas de prostaglandines, suppression des symptômes de l'inflammation : ⚡ douleur, gonflement, fièvre.

➤ COX + Ibuprofène



Ibuprofène, fixé sur le ...

...site actif

L'ibuprofène joue le même rôle que l'aspirine.

Toute molécule pouvant se fixer sur le site actif de la COX (en fait 2 formes : COX1 et COX2) pourra, en empêchant la fixation de l'acide arachidonique, bloquer la production des prostaglandines et supprimer les symptômes de la réaction inflammatoire

Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens

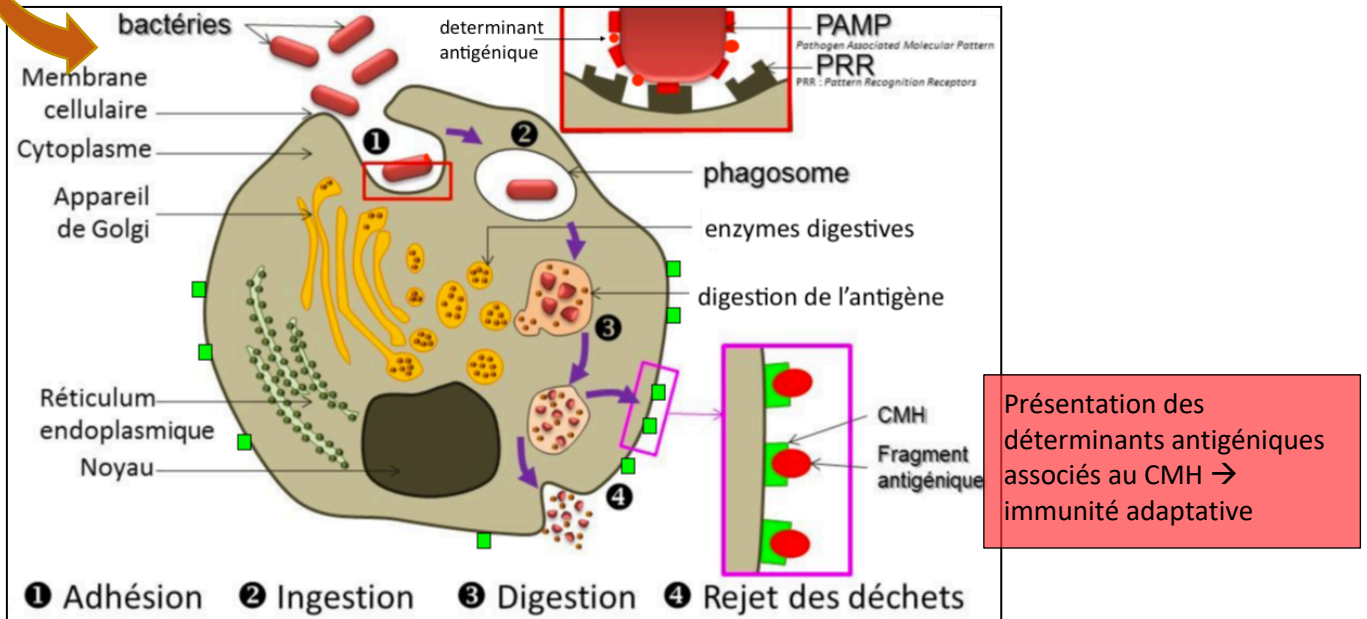
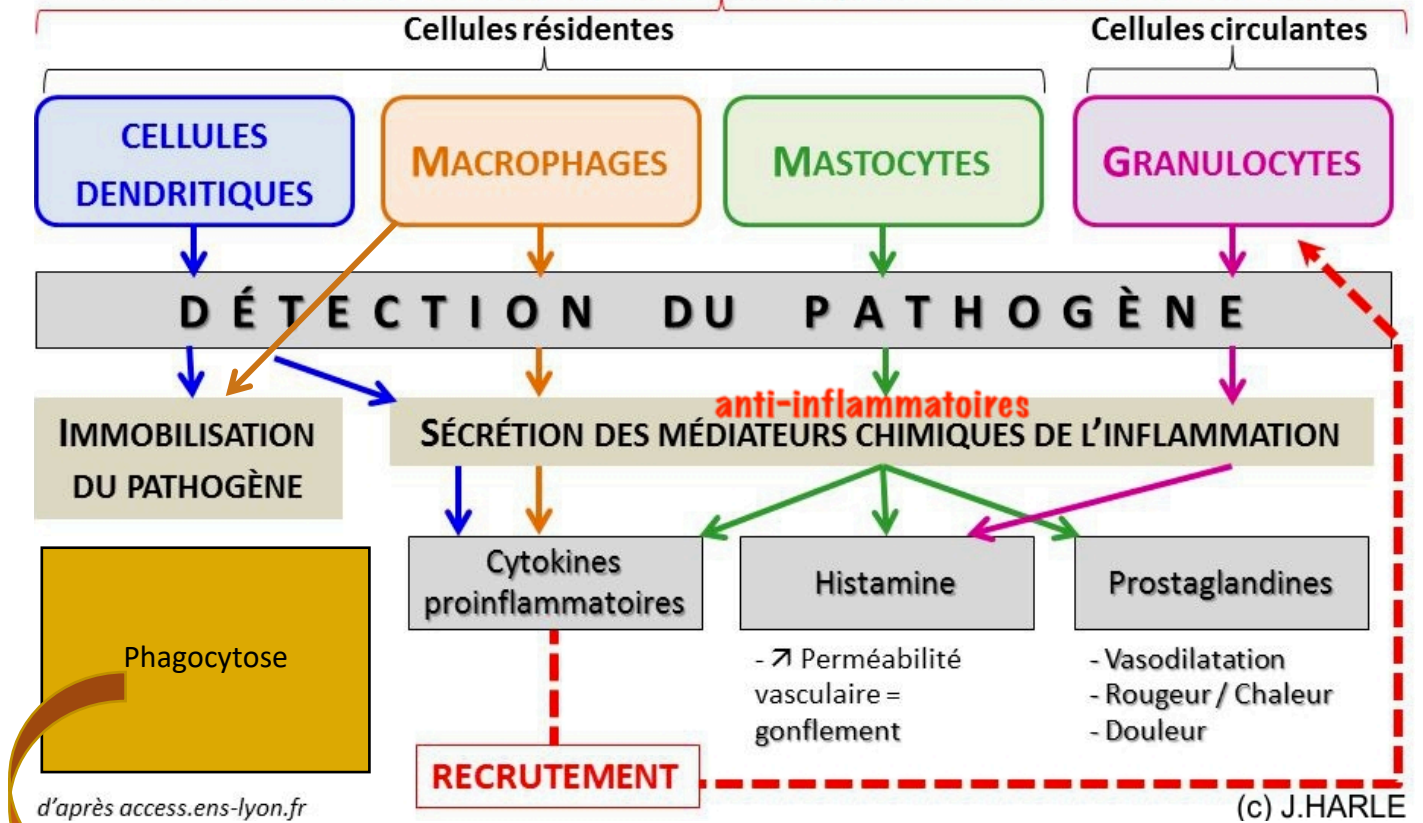
Il existe une autre famille d'anti-inflammatoires, dits stéroïdiens, dérivé du cholestérol et qui, eux, agissent sur la phospholipase, qui permet la formation de l'acide arachidonique.

Ainsi les anti-inflammatoires agissent sur :

| | | |
|------------------------------|---|---|
| Histamine | Amine stockée dans les granules des mastocytes et vasoactives. Libérée en grande quantité lors des réactions allergiques | Anti-staminiques utilisés contre les réactions allergiques (surproduction d'histamine) |
| Prostaglandines | Médiateurs lipidiques néoformés, libérées par les mastocytes et coresponsables de la vasodilatation, de la fièvre et de la douleur | Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). |
| Cytokines pro-inflammatoires | Libérées par les mastocytes et les macrophages et qui augmentent le recrutement et la production des cellules et molécules de l'immunité. | Corticoïdes |

BILAN

CELLULES POSSÉDANT DES PRR RECONNAISSANT LES PAMP DES PATHOGÈNES



PB : Comment se met en place la réponse immunitaire adaptative ?

<http://beaussier.mayans.free.fr/>