

IX. Contrôle de la réponse immunitaire

Comme nous avons déjà vu dans V. Immunité cellulaire 1. Lymphocytes T auxiliaires et production des lymphokines que les LTCD4 sont divisés en Th1, Th2, Th17 et Treg.

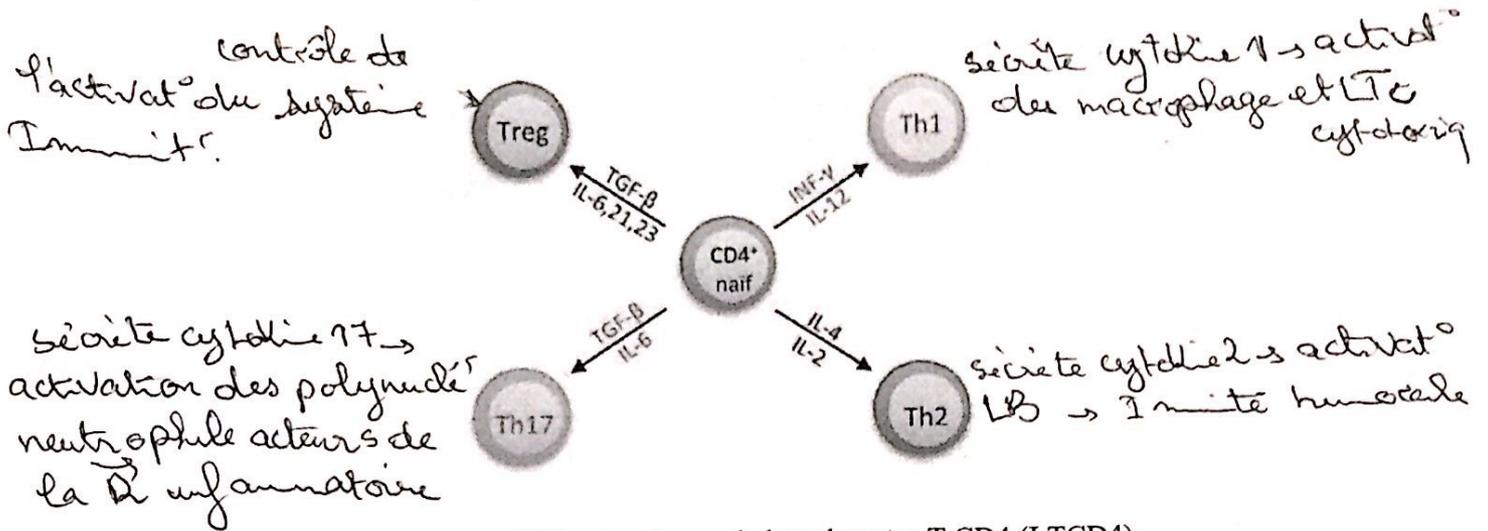


Figure 1 : Les différentes classes de lymphocytes T CD4 (LTCD4)

Deux sous populations de lymphocytes T régulateurs (Treg) sont retrouvées en périphérie : les lymphocytes Treg naturels (nTreg) et les lymphocytes Treg induits (iTreg). Les lymphocytes nTreg proviennent de cellules T CD4⁺ naïfs qui auraient échappées à la sélection négative dans la médullaire du thymus alors que les iTreg dérivent de lymphocytes T CD4⁺ naïfs ordinaires retrouvés *in vivo* en périphérie.

Les lymphocytes Treg ont pour principale fonction de contrôler la réponse immunitaire en supprimant l'activité des cellules effectrices et des cellules de l'immunité innée. Les cellules Treg vont donc avoir un rôle important dans la prévention des maladies auto-immunes, dans les allergies, dans les lésions d'organes provoquées par les réponses inflammatoires et dans le rejet des greffons.

Les fonctions effectrices des lymphocytes Treg sont diverses, impliquant la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-35, TGF- β Transforming Growth Factor beta) et le contact cellules/cellules et agissent sur un grand nombre de cellules immunes (Figure 3). Les lymphocytes Treg entraînent, par contact direct avec la cellule dendritique, l'inhibition de leur maturation ainsi que de leur capacité de co-stimulation en provoquant la diminution d'expression des molécules co-activatrices à leur surface. (cellule dendritique → CPA ou (LT))

Les lymphocytes Treg sécrètent du TGF- β qui va supprimer les fonctions effectrices des cellules Th1 ainsi que la cytotoxicité et la production de cytokines par les lymphocytes T CD8⁺.

de l'Immunité Innée = granulocytes (Polynucléaires), macrophages (monocytes), cellules dendritiques.

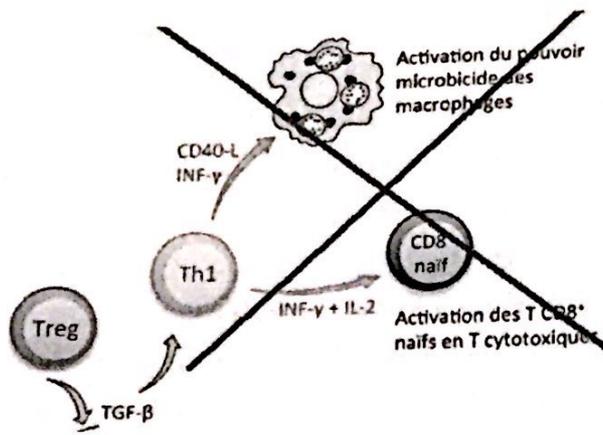


Figure 2 : La suppression des fonctions effectrices des cellules Th1 et la production de cytokines par les lymphocytes T CD8+.

Les lymphocytes Treg ont une activité cytotoxique. L'activation des lymphocytes Treg mène à la production de granzyme A par les nTreg et de granzyme B par les iTreg. Les deux populations de cellules Treg produisent des perforines et peuvent tuer les lymphocytes B activés, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés, ainsi que les macrophages et les DC cellules dendritiques immatures.

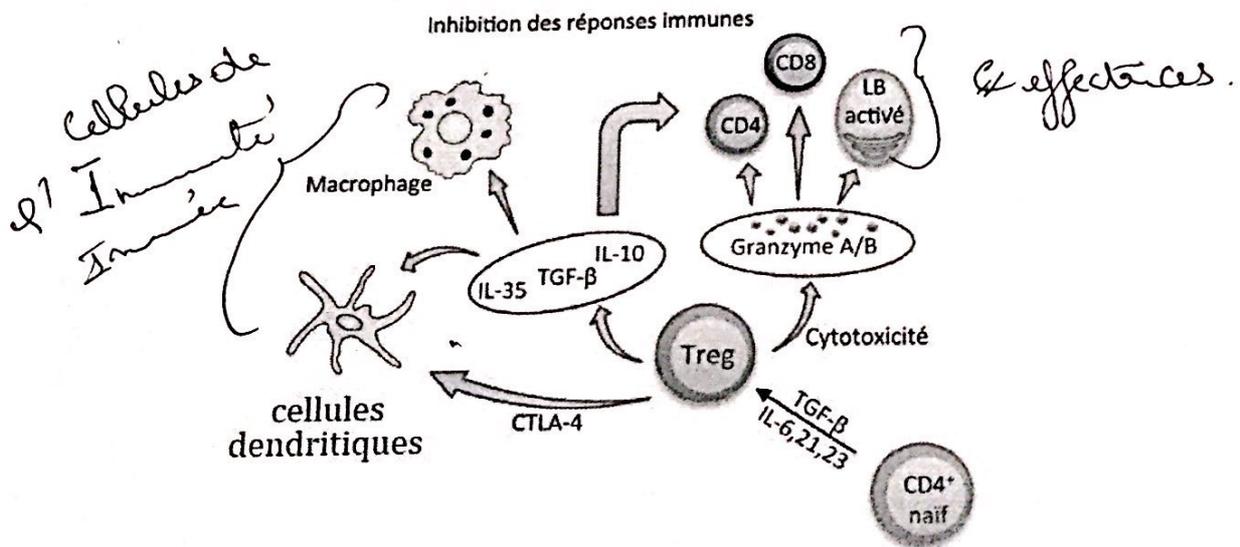


Figure 3 : Le contrôle de la réponse immunitaire par les lymphocytes Treg par suppression de l'activité des cellules effectrices et des cellules de l'immunité innée (TGF-β Transforming Growth Factor beta, CTLA-4 Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4).

X. Développement du système immunitaire

A la naissance, l'immaturation partielle des lymphocytes présents en périphérie se traduit par un déficit de production d'interleukines par les lymphocytes T auxiliaires et un défaut de production d'immunoglobulines par les lymphocytes B (tableau 1). Contrairement aux adultes, les lymphocytes

* On rencontre d'Antigène → + que notre système de défense immunitaire se développe → + de molécules de surface qui interviennent dans l'adhérence et dans le processus d'activation de nouveau-nés n'ont jamais été exposés à des antigènes étrangers. Cette différence pourrait rendre compte, au moins en partie, de l'immaturation de leur système immunitaire. En effet, les antigènes, viraux ou bactériens en particulier, sont responsables non seulement d'une activation transitoire des fonctions des lymphocytes périphériques mais également de la maturation vers un stade plus avancé de leur différenciation (lymphocytes mémoires), caractérisée par une plus grande efficacité fonctionnelle. C'est cette maturation lymphocytaire, associée à la présence d'anticorps spécifiques qui s'opposera à des infections ultérieures. L'immaturation des lymphocytes T du nouveau-né et leur maturation progressive se manifestent au niveau de l'expression de molécules de surface, appelées CD (cluster of differentiation), qui interviennent dans l'adhérence cellulaire et dans les processus d'activation.

Tableau I
FONCTIONS DES CONSTITUANTS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE A LA NAISSANCE

	Principal rôle connu	Fonction à la naissance
Compartiment non spécifique		
Interférons non immuns (α et β)	s'opposent à la réplication des virus dans les cellules hôtes	Normale
Cellules NK	- tuent les cellules infectées par des virus ou autres organismes à réplication intracellulaire	Diminuée
Système du complément	- tuent les cellules tumorales	Diminuée
Système phagocytaire	- lyse des micro-organismes - favorise la phagocytose - lyse des micro-organismes après phagocytose - présentation des antigènes aux lymphocytes T (macrophages)	Diminuée ND*
Compartiment spécifique		
Lymphocytes B	- produisent des anticorps - présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires	Diminuée ND*
Lymphocytes T auxiliaires (CD4)	- produisent des interleukines	Diminuée
Lymphocytes T cytotoxiques (CD8)	- aident les lymphocytes B à produire des Ig - tuent les cellules infectées par des virus ou des germes à réplication intracellulaire	Diminuée ND*

ND : non ou peu documenté.

L'ensemble des changements quantitatifs et qualitatifs des lymphocytes B et T induits au cours et au décours des stimulations antigéniques répétitives permet la mise en place d'un système de défense humorale et cellulaire efficace. A la naissance, l'immaturation de ce système est responsable en partie de la sévérité des infections néonatales.

* Interférons α/β → ~~reptat de virus~~

* Interféron γ → permet la communication entre α & β .
Substances chq? aident à résister aux infect virales.

Le système immunitaire est le résultat d'une longue évolution qui a abouti à une construction à la fois simple et sophistiquée dont l'objectif est de donner à un organisme vivant un système de défense efficace indispensable à la survie. Pour un individu jeune les paramètres biologiques oscillent (cycle cellulaire, taille de la cellule...) au cours des processus de différenciation et sélection aboutissant à une forte diversité du répertoire lymphocytaire, recruté lors de réponses immunitaires.

Après la construction et l'organisation du système immunitaire et des répertoires lymphocytaires qui s'établissent durant la vie foetale et néonatale selon des contraintes spatiales, depuis le thymus vers les tissus périphériques, le système immunitaire se déconstruit. Il perd son organisation au cours du vieillissement sous l'influence de l'environnement cellulaire, interne et externe à l'individu et d'autres contraintes qui introduisent une variabilité au cours du temps.

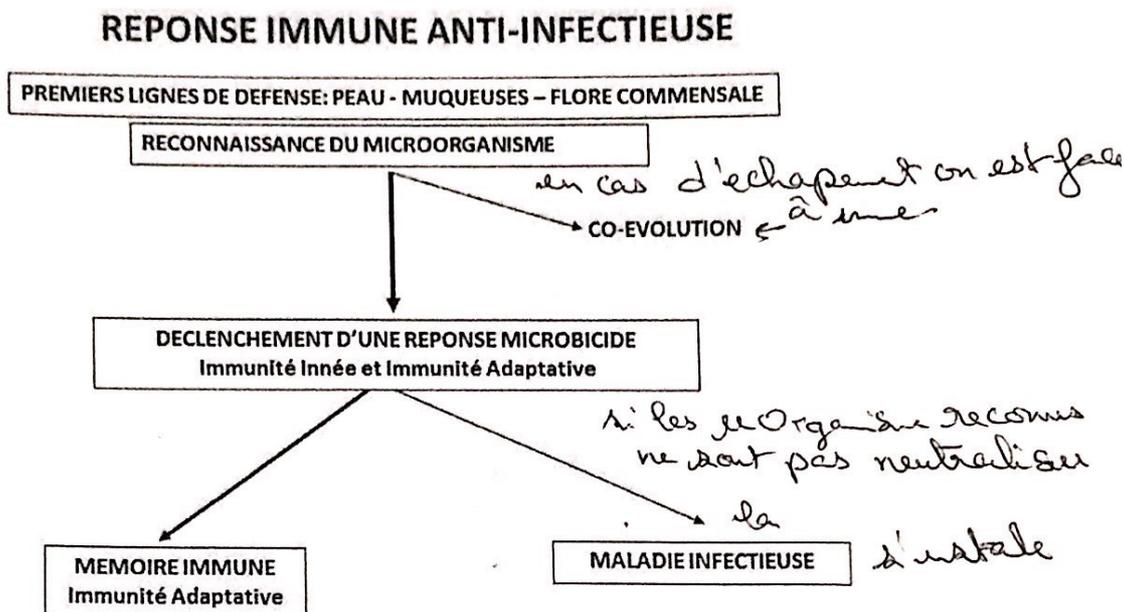
Le vieillissement induit une **perte d'organisation et de structuration du système** entraînant ainsi une immunodépression au niveau de l'organisme. Cette désorganisation aux niveaux moléculaires, cellulaires, populations cellulaires et organes induit une moins bonne capacité de prolifération cellulaire, de réponse immune, de contrôle, de diversité de répertoire qui se traduit par une diminution des capacités de la reconnaissance et l'augmentation des infections, tumeurs, auto-immunité, baisse de la mémoire vaccinale, avec l'âge.

L'involution (régression) thymique à partir de la maturité sexuelle, constitue une atrophie et décroissance de la production de lymphocytes T au profit des adipocytes. L'accumulation d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage de la graisse et produisant des facteurs pro-inflammatoires, est le résultat d'un manque de dissipation de l'énergie. Ces adipocytes participent à la déstructuration tridimensionnelle de l'organisation du thymus au cours du vieillissement, introduisant de nouvelles contraintes qui perturbent la migration des thymocytes et les contacts intercellulaires provoquant l'involution thymique. Cette involution est donc associée à la perte d'organisation du thymus, la baisse de production de chimiokines/interleukines nécessaires à la migration orientée des lymphocytes et leur différenciation, la baisse de diversité du répertoire lymphocytaire et la diminution de la production de lymphocytes T naïfs avec un répertoire diversifié. Cela limite la diversité et la capacité de réponse aux antigènes, Ceci engendre l'inefficacité et la perte de l'identité immunologique et de l'intégrité de l'organisme, ce qui peut se traduire au niveau de l'organisme par une immunodéficience et des pathologies liées au vieillissement. Des désorganisations similaires, sont notées pour le vieillissement d'autres systèmes biologiques comme la perte de la structure et de la masse osseuse abritant les précurseurs hématopoïétiques, ces désorganisations peuvent aussi interférer avec la fonctionnalité du système immunitaire.

XI. Immunité anti-infectieuse

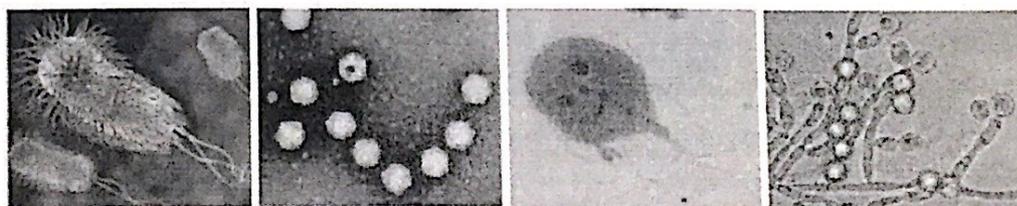
1. Mécanismes de l'immunité anti-infectieuse

Les agents pathogènes sont d'une grande diversité (bactéries, virus, parasites, champignons), ils déclenchent des mécanismes immunologiques divers (dont l'immunité anti-infectieuse) et une coopération cellulaire.



Une infection est une invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes.

4 grandes catégories de pathogènes :



Bactéries

virus

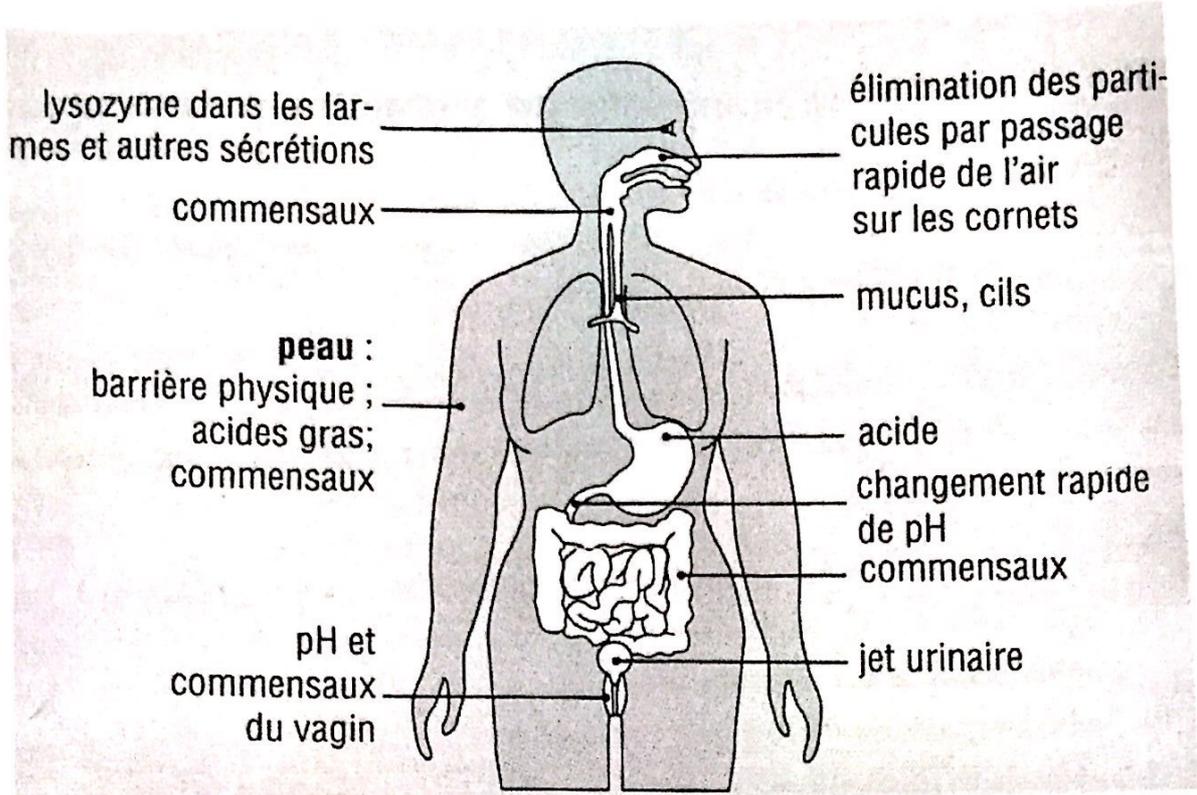
parasites

champignons

1.1 Mécanismes non spécifiques de résistance à l'infection : Première ligne de défense

On dispose d'une première ligne de défense qui est formée par l'ensemble de la peau et des muqueuses, Cette première ligne de défense est colonisée par des micro-organismes non pathogènes qui constituent la **flore commensale**.

a) Premières barrières anti-infectieuses



	Peau	Voie digestive	Voie urinaire	Voie génitale	Voie respiratoire	Yeux
Barrières mécaniques	Cellules épithéliales avec jonctions serrées					
	Mucus	Flux urinaire	Mucus	Mucus, cils, toux	Larmes	
Barrières chimiques	Lysozyme RNase Psoriasisine Sueur (Dermcidine) Sébum	Salive Défensine Suc gastrique (HCL, pepsine)	pH acide (Urine) Défensine	pH acide (muqueuse vaginale) Lactoferrine Défensines	Lysozyme Défensine Collectines	Larme (lysozyme)
Micro-biologiques (Flore commensale)	cutanée	intestinale		vaginale	respiratoire supérieur (rhinopharynx)	

b) Autres moyens de défenses anti-infectieuse

La fièvre, l'inflammation, les différentes immunités : système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif (cellulaire et humoral).

1.2 Immunité antibactérienne

Lors d'une infection, les antigènes bactériens sont reconnus comme étrangers et déclenchent une réponse immunitaire adéquate.

Les mécanismes de défenses appropriés contre une infection bactérienne dépendent :

- de la capacité d'invasion : bactérie intra ou extra cellulaires.
- de la structure de la bactérie :
 - Structure de la paroi : Gram+ ou Gram-...
 - Présence ou non d'une capsule (perturbe les fonctions des phagocytes et du complément).
- de la nature des facteurs de virulences de la bactérie : production de toxines et/ou d'enzymes.

a) La phagocytose

Par leur activité fortement bactéricide, les phagocytes constituent la défense principale de l'immunité antibactérienne. La plupart des bactéries sont finalement détruits par la phagocytose. Certaines bactéries échappent aux macrophages. Leur élimination nécessite l'intervention de la réponse immunitaire adaptative (principalement humorale) par production des anticorps (neutralisation des toxines, aide la phagocytose, empêchent la liaison des bactéries aux muqueuses et épithéliums, diminution de l'invasion).

Le processus de phagocytose comporte classiquement 3 étapes : l'adhésion (les cellules phagocytaires se fixent aux bactéries), l'ingestion (formation du phagosome) et la digestion (les lysosomes fusionnent avec le phagosome en libérant des composés bactéricides).

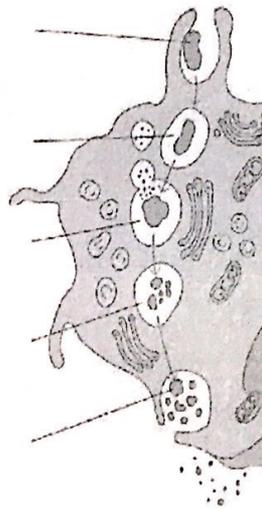
La bactérie est attachée aux pseudopodes

La bactérie est ingérée dans une vésicule intracytoplasmique appelée « phagosome ».

Le phagosome va fusionner avec le lysosome

Les enzymes lysosomales digèrent la bactérie

Les produits digérés sont évacués à l'extérieur de la cellule

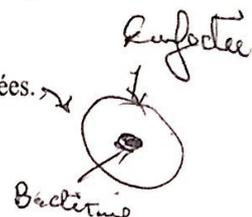


b) Les autres effecteurs

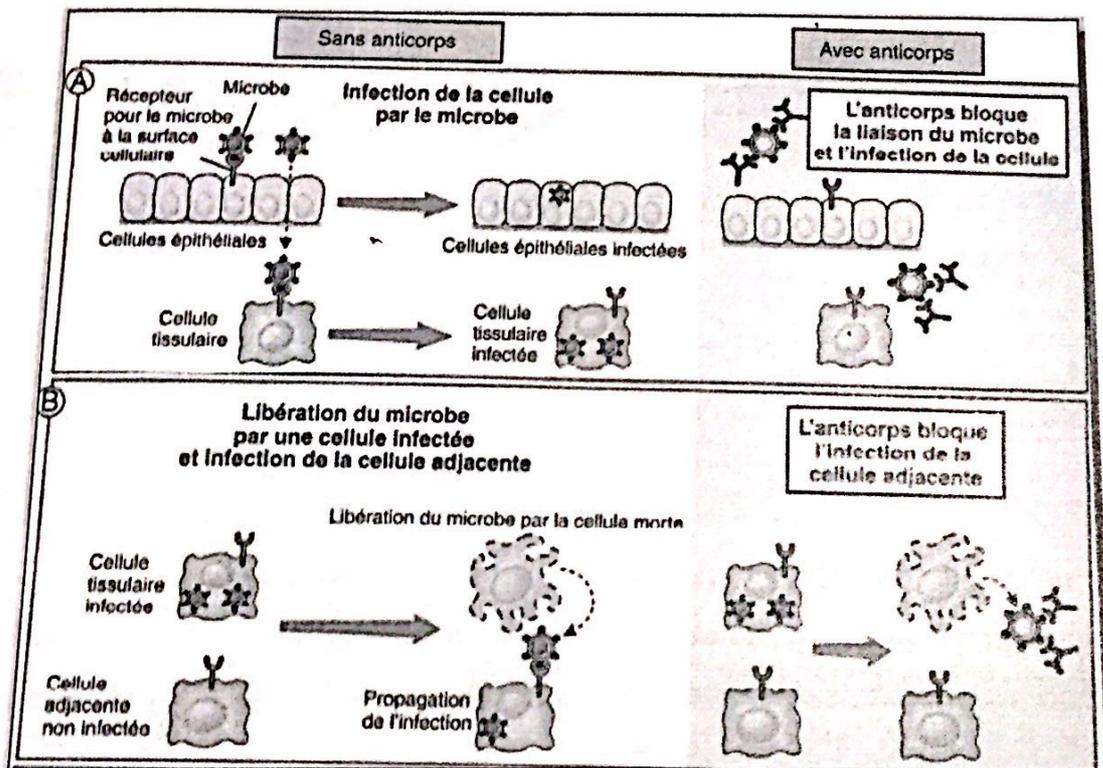
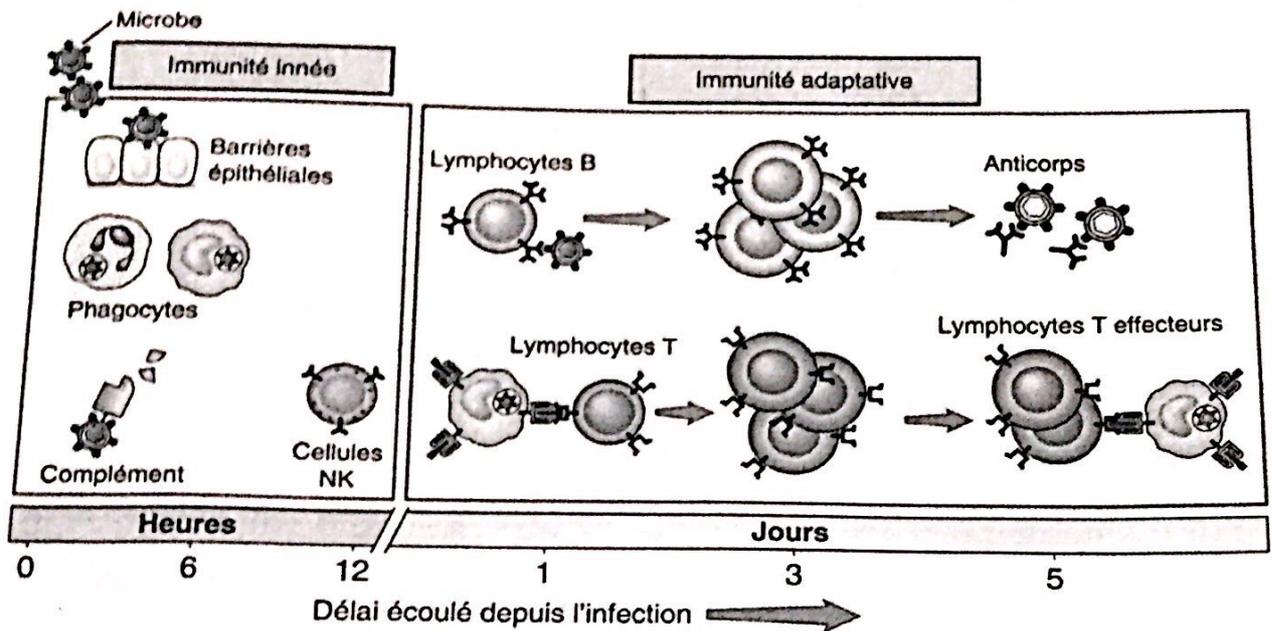
- Le complément (en association avec les Ac): peut lyser les bactéries Gram-.
- Les NK produisent de l'IFN- γ lorsqu'elles sont actives et activent ensuite les macrophages.
- Immunité spécifique humorale et cellulaire (si nécessaire)

Bactéries intracellulaires : Réponse T cytotoxique (TH1) qui lyse les cellules infectées.

48 active macrophages et à l'cytotoxicité.



Bactéries extracellulaires : Réponse anticorps qui empêche l'adhérence, bloque la prolifération des bactéries, facilite la phagocytose, active le complément (on observe fréquemment des infections bactériennes sévères qui sont maîtrisées par l'organisme sain à l'aide de l'opsonisation (=adhésion grâce à des récepteurs de membrane) et de la lyse au complément), ...etc.



1.3 L'immunité adaptative antivirale

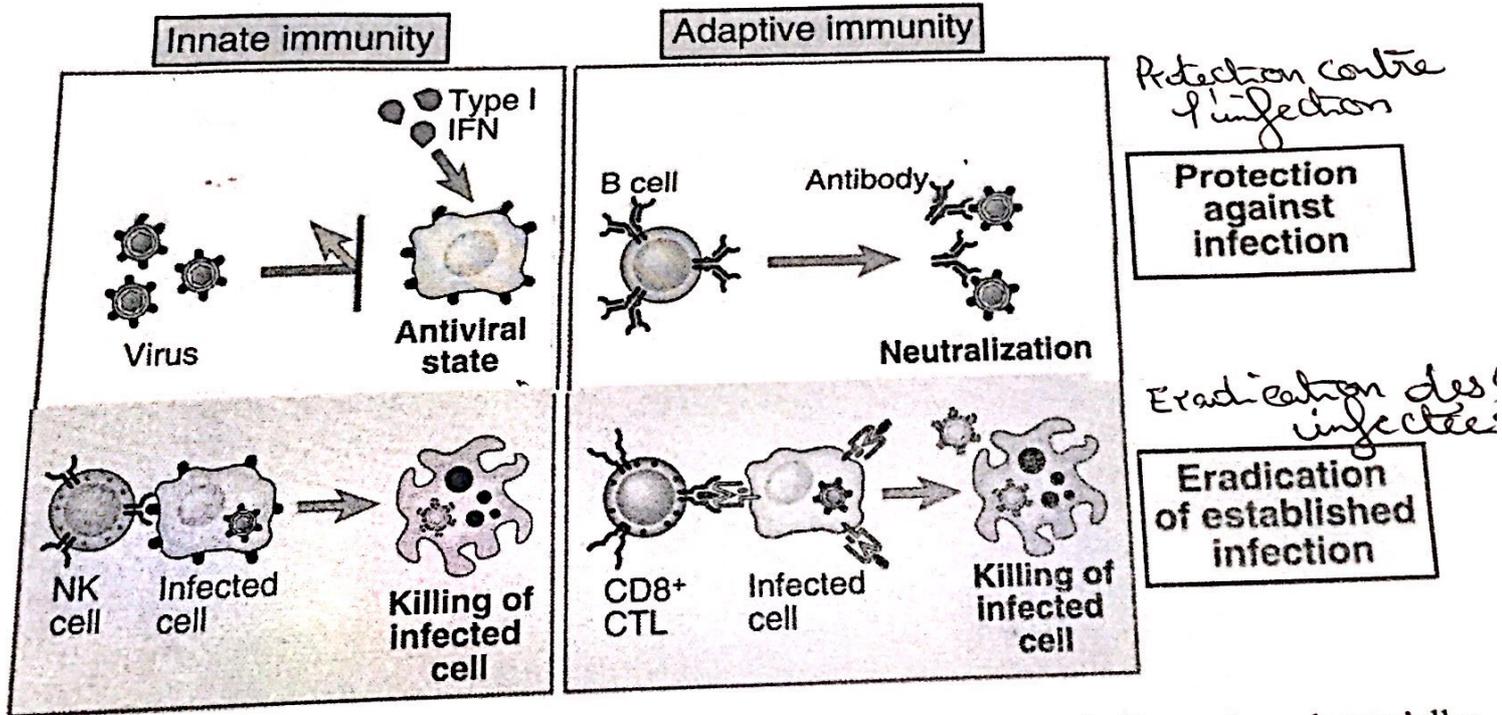
Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires car ils utilisent la machinerie de leur hôte pour synthétiser des protéines et se répliquer. Ce sont donc les cellules NK et les LTC (CD8+) qui ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des virus. Le CD8 et le NK tuent avec les mêmes outils, perforines et granzymes.

La réponse innée et humorale peuvent neutraliser le pouvoir infectieux :

- des virus libres : Interféron (IFN) alpha (protéines à activité antivirale qui bloquent l'entrée dans la cellule cible et inhibent la réplication virale) et Ac neutralisants, ce qui bloquent l'interaction virus-cellule (empêche la fixation aux cellules cibles, bloque l'entrée dans la cellule cible).

- des cellules infectées par un virus:

cytotoxicité cellulaires et lyse des cellules infectées par l'intervention des cellules NK et LT CD8 cytotoxiques (contact cellulaire, reconnaissance des Ag viraux à la surface des cellules infectées, perforine (forme des pores dans la membrane de la cellule infectée), granzyme (mort de la cellule infectée))



Les IFN- α/β sont potentiellement produits par toutes les cellules de l'organisme lorsqu'elles sont infectées par un virus. Les IFN- α/β induisent un état de résistance des cellules aux infections virales. Les interférons de type 1 (IFN- α/β) sont les éléments clés d'une réponse antivirale.

IFN γ → permet la communication entre

XII. Immunopathologie et immunothérapie

1. Maladies auto-immunes

Le système immunitaire (SI) est capable de reconnaître des profils moléculaires qui caractérisent des groupes de pathogènes présentant des caractéristiques connues, et de fournir une réponse rapide dirigée contre ces pathogènes. Il peut également détecter les subtiles différences chimiques qui distinguent un pathogène étranger d'un autre. Et surtout, il peut faire la discrimination (distinguer) entre les molécules étrangères et les cellules ou protéines de l'organisme qui le possède (discrimination « soi » du « non-soi »). Donc Naturellement, le SI tolère les composants de notre corps (cellules, ADN...) et réagit lorsque ces composants du « soi » sont défectueux. Cependant, il arrive parfois que ce système puisse être défectueux. Il devient alors délétère pour l'organisme en s'attaquant à certains organes comme s'il s'agissait de corps étrangers provoquant ainsi des maladies auto-immunes.

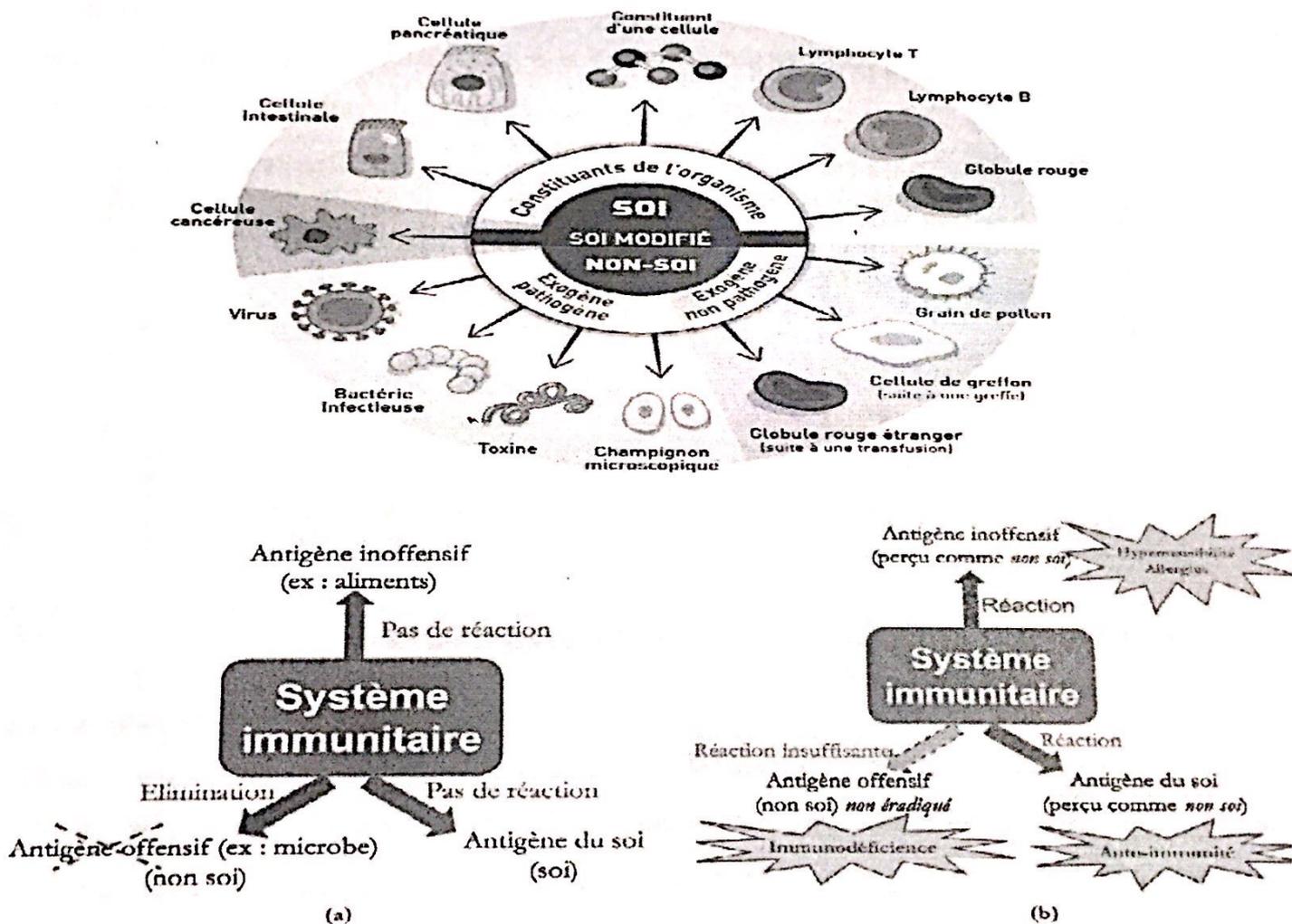


Figure 1 : (a) : Fonctionnement normal du système immunitaire (b) : les trois principaux modes de dysfonctionnement du système immunitaire: hypersensibilité ou allergie (réponse immunitaire excessive envers un antigène), immunodéficience (réponse immunitaire insuffisante vis-à-vis d'une infection) et auto-immunité (réponse contre des tissus appartenant à l'organisme lui-même).