

LA STRUCTURE GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

1. les défenses non spécifiques	2
1.1 <i>Les barrières superficielles : la peau et les muqueuses</i>	<i>2</i>
1.2 <i>La phagocytose</i>	<i>3</i>
1.3 <i>Les cellules tueuses naturelles ou cellules natural killers (NK) ou lymphocytes nuls ou ADCC</i>	<i>5</i>
1.4 <i>L'inflammation locale.....</i>	<i>5</i>
1.4.1 Le Complément	6
1.4.2 La CRP	
1.4.3 Les cytokines	7
1.5 <i>La fièvre</i>	<i>7</i>
2. les lymphocytes et leurs modes d'ACTION.....	8
2.1 <i>Le système lymphatique : lieu de production, de transport et de stockage des lymphocytes</i>	<i>8</i>
2.1.1 Les vaisseaux lymphatiques	10
2.1.2 Les ganglions lymphatiques.....	11
2.1.3 Les autres organes lymphatiques	12
2.2 <i>Les défenses spécifiques de l'organisme : le système immunitaire = immunité</i>	<i>15</i>
2.2.1 Immunité humorale : fabrication d'anticorps	17
2.2.2 Immunité cellulaire.....	19
2.2.3 Les cytokines	23
3. L'action du système immunitaire	24
4. Les dérèglements du système immunitaire	26
4.1 <i>Les maladies auto-immunes</i>	<i>26</i>
4.2 <i>Les allergies et les allergènes.....</i>	<i>28</i>
4.3 <i>Les déficits immunitaires</i>	<i>29</i>

- * Le maintien de l'homéostasie dans l'organisme requiert des **moyens de défense continuellement activés contre les organismes producteurs de maladies appelées pathogènes ou contre les toxines qu'ils produisent.**
 - L'organisme humain est en contact permanent avec des particules étrangères (virus, parasites, bactéries et champignons). De plus, il fabrique chaque jour des millions de cellules dont certaines, anormales, doivent être détruites par un système de défense fiable.
 - La **résistance** aux infections est la capacité de repousser les maladies.
- * Les mécanismes de défense peuvent être cassés en 2 groupes.
 - **Les défenses ou résistance non-spécifiques** comprennent plusieurs mécanismes qui procurent une réponse générale contre l'invasion d'une grande variété d'agents pathogènes.
 - **Les défenses ou résistance spécifiques = immunité** concernent la production d'anticorps spécifiques ou l'activation de lymphocytes T contre un agent pathogène particulier ou une substance étrangère spécifique.
- * **Le système immunitaire correspond uniquement aux défenses spécifiques dont les acteurs sont les lymphocytes B et T.**
 - Mais ces défenses sont toujours précédées par des défenses non-spécifiques qui peuvent suffire à lutter contre l'agent étranger ou qui facilitent l'action des lymphocytes en « préparant » les agents étrangers en les présentant aux lymphocytes et en donnant du temps aux lymphocytes pour être efficaces.

1. LES DEFENSES NON SPECIFIQUES

1.1. LES BARRIERES SUPERFICIELLES : LA PEAU ET LES MUQUEUSES

- * **Le rôle de la peau et des muqueuses** est d'empêcher l'entrée d'agents pathogènes dans l'organisme.
 - La peau avec ses épithéliums constitue une barrière mécanique contre les agents pathogènes. La peau est normalement imperméable à la plupart des agents infectieux. Le risque d'infection survient quand cette barrière est lésée (plaie, piqure, morsure, brûlure).
 - Les muqueuses sont des membranes protectrices qui tapissent toutes les cavités corporelles et les organes qui s'ouvrent sur l'environnement (= épithélium + tissu conjonctif sous-jacent).
- * Il existe des structures spécifiques et/ou des sécrétions qui stimulent les actions défensives.
 - Les sécrétions chimiques comme le lysozyme dans les larmes ou dans la sueur, l'acidité des sécrétions gastriques ont un pouvoir antibactérien.
 - Le mucus nasal qui engluie les micro-organismes, les entraînant vers le pharynx puis vers les voies digestives pour les y détruire.
 - Les mouvements des cils vibratiles tapissant l'arbre respiratoire, le balayage de la muqueuse oculaire par les paupières mobilisent micro-organismes et poussières pour les détruire.

- * De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les flores commensales résidentes.
 - Ces flores jouent un rôle important dans la résistance à la colonisation par d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes (rendent le pH acide, entrent en compétition pour les nutriments...).
 - Les bactéries commensales peuvent être réparties en différentes flores : cutanée, respiratoire, urinaire, génitale et digestive.

1.2. LA PHAGOCYTOSE

- * Les phagocytes englobent et détruisent les agents pathogènes (corps étranger, cellules mortes ou anormales, agents infectieux...) qui pénètrent les barrières épithéliales. Ce sont des leucocytes formés dans le tissu osseux.
 - **Les monocytes** qui, une fois formés, circulent dans le sang et migrent du sang vers certains tissus et organes du corps où ils s'installent ; on parle alors de macrophages fixes.
 - **Les macrophages fixes** résident à des endroits stratégiques. Ils sont ainsi présents aux endroits les plus susceptibles d'invasion microbienne ou d'accumulation de débris de toutes sortes.
 - Il est donné des noms différents aux macrophages selon leur localisation :
 - dans la peau et la couche sous-cutanée : **histiocytes, cellules de Langerhans,**
 - dans le foie : **cellules de Kupffer,**
 - dans les poumons : **macrophages alvéolaires,**
 - dans l'encéphale : **microglyocytes,**
 - macrophages tissulaires** dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse.
 - Les macrophages, disséminés dans l'ensemble de l'organisme, se distinguent des monocytes par une plus grande taille, par le développement considérable de l'appareil vacuolaire (vésicules d'endocytose, vacuoles de phagocytose, lysosomes) et par des expansions cytoplasmiques qui forment de véritables pseudopodes.
 - L'ensemble des monocytes et des macrophages fixes est appelé **système réticulo-endothélial**, qu'il convient d'appeler maintenant **système phagocytes- mononucléaires**.
- * **Les granulocytes neutrophiles** sont en transit dans le sang.
 - En effet, ils passent la majeure partie de leur temps hors du système circulatoire, et franchissent la paroi des capillaires par **diapédèse** (passage entre deux cellules endothéliales de la paroi des capillaires) pour rejoindre les tissus où se déroulent la plupart des luttes contre les agents pathogènes.
 - Les ganglions lymphatiques renferment également de nombreux granulocytes neutrophiles.
 - Lorsqu'une infection survient, **les granulocytes neutrophiles et les monocytes migrent vers le foyer de l'infection** depuis la moelle osseuse rouge. C'est au cours de cette migration que les monocytes se transforment en macrophages hautement phagocytaires.

* La phagocytose se divise en plusieurs étapes.

- **Le chimiotactisme** est l'attraction chimique des phagocytes vers un endroit particulier. Les agents infectieux, les constituants des granulocytes, des cellules tissulaires lésées par nécrose ou par apoptose, les protéines activées du complément, le complexe antigène-anticorps, les produits de dégradation de la fibrine, les produits libérés par des cellules = cytokines libérées par les macrophages, histamine libérée par les granulocytes basophiles et les mastocytes (propriétés vasodilatatrices avec augmentation de la perméabilité vasculaire) sont des substances chimiotactiques qui attirent les phagocytes.

- **L'adhésion** est la fixation de la membrane plasmique d'un phagocyte à la surface d'un microorganisme ou d'un corps étranger.

- **L'ingestion** est le processus par lequel les prolongements de la membrane cellulaire du phagocyte, les pseudopodes, englobent le microbe. Quand le microorganisme est entouré, les pseudopodes se rejoignent et fusionnent, formant autour du microorganisme un sac appelé **vacuole de phagocytose ou phagosome**.

- **La digestion** : le phagocyte fabrique des enzymes digestives qui sont emballées dans des lysosomes et qui sont capables de tuer n'importe quel micro-organisme.

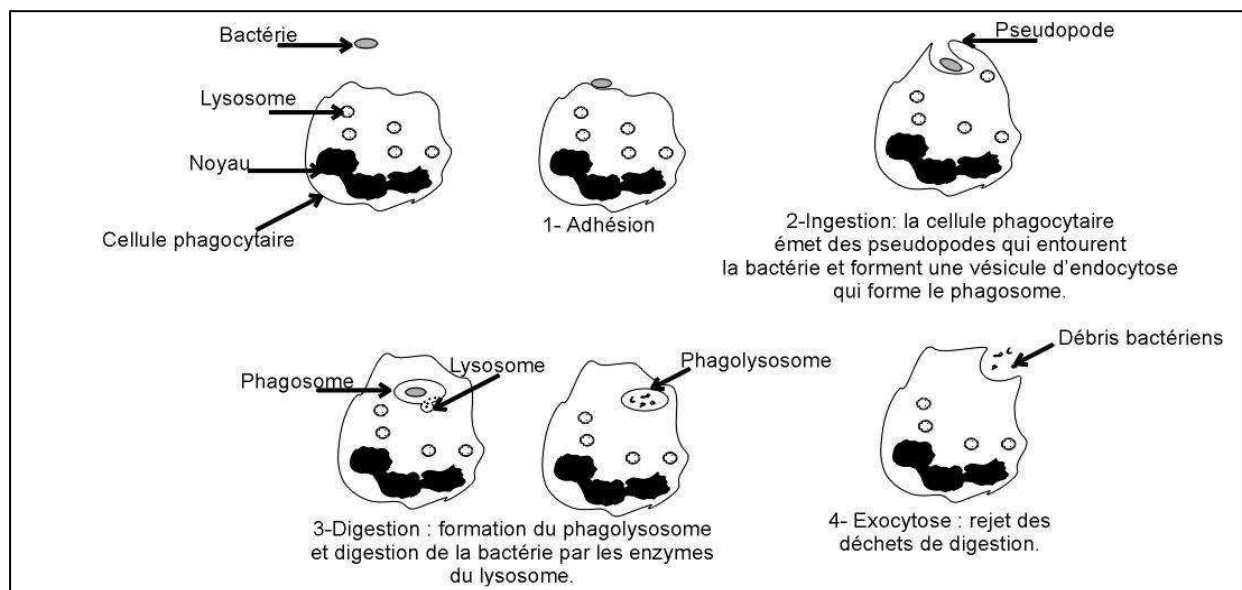
La membrane du lysosome va fusionner avec celle de la vacuole de phagocytose pour y libérer ses enzymes et digérer le micro-organisme.

- **Exocytose** des déchets de la digestion. Les transformations subies par les granulocytes neutrophiles entraînent souvent leur mort (formation de pus).

* Contrairement aux granulocytes neutrophiles, qui sont des cellules phagocytaires présentes au plus vite sur les lieux de l'inflammation et qui ne vivent que quelques jours, la durée de vie d'un macrophage va jusqu'à plusieurs mois.

* Comme il s'agit de cellules complètement différenciées, elles ne se divisent pas.

Les différentes étapes de la phagocytose



- * Alors que les polynucléaires détruisent totalement l'élément pathogène sans avoir la capacité d'informer le système immunitaire, le macrophage ne détruit que partiellement les structures étrangères dont certains fragments resteront présents à sa surface pour informer antigéniquement les lymphocytes; on parle **de cellules présentatrices d'antigène**. Les macrophages ne sont capables que de présenter des antigènes associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et donc de stimuler des lymphocytes CD4+.
- * Outre les propriétés fondamentales des macrophages que sont leur mobilité, leur pouvoir de phagocytose, ils ont aussi une capacité sécrétrice. Cette capacité sécrétrice est multiple : **facteurs du complément, cytokines** (interleukines 1, TNF α = tumor necrosis factor, facteurs stimulant des colonies = GM-CSF par exemple).
 - Les protéines sécrétées par les polynucléaires neutrophiles, telles que **l'histamine**, entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.
 - Les fonctions des monocytes/macrophages sont modulées par différentes **cytokines** comme l'interféron gamma produit par les lymphocytes T.

1.3. CELLULES TUEUSES NATURELLES ou NATURAL KILLERS = cellules NK ou LYMPHOCYTES NULS ou ADCC = cellules à cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps

- * Les cellules tueuses naturelles sont des lymphocytes résultant de la différenciation de cellules souches lymphoïdes produites par la moelle osseuse qui ont la capacité de détruire les cellules infectées par **les virus** ainsi que les **cellules tumorales** qui se forment spontanément.
- * En l'absence de récepteurs spécifiques pour une cible antigénique particulière, les cellules NK ne savent pas distinguer le soi du non-soi. Toutefois, lorsqu'une infection virale ou une transformation maligne provoque un défaut d'expression des molécules HLA de classe I classiques, les cellules NK interviennent spontanément pour tenter d'éliminer ces variants. Elles détruisent les cellules recouvertes d'anticorps = opsonisation.
- * Elles sont présentes dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et le sang.
- * Une cytokine, l'interféron gamma, est libérée par les cellules NK et va stimuler également leur activité cytolytique (transmission autocrine) et celle des macrophages (transmission paracrine).

1.4. L'INFLAMMATION LOCALE

- * Ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales consécutives à des lésions de cellules et/ou de tissus, quelle qu'en soit l'étiologie, l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif et a pour but de réparer les effets de l'agression. La réparation et la cicatrisation en constitue le stade ultime.
 - La réaction inflammatoire empêche la propagation des agents nocifs, élimine les agents pathogènes et les cellules mortes et favorise la guérison.

* Elle évolue en 3 phases.

- **La phase vasculaire** débute par une vasoconstriction réflexe locale, de courte durée, suivie d'une **vasodilatation des vaisseaux** de moyen et petit calibres. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la diapédèse des granulocytes neutrophiles. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et formation de fibrine.
- **La phase cellulaire** correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec la libération d'enzymes hydrolytiques les granulocytes neutrophiles. Dans un second temps, les macrophages affluent et débutent la phagocytose permettant ainsi la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent aussi le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.
- **La phase de résolution** au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans l'achèvement de la réaction inflammatoire.

* L'inflammation est activée par un nombre important de médiateurs intervenant dans les différentes étapes de l'inflammation.

- **L'histamine et la sérotonine** sont stockées dans les mastocytes (présents dans le tissu conjonctif et au niveau des portes d'entrée de l'organisme = peau, muqueuses digestive, génito-urinaire et respiratoire), les polynucléaires basophiles, les plaquettes. Libérées dans l'espace extracellulaire, elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire
- Les **prostaglandines** (= eicosanoïdes), synthétisées dans les membranes à partir des phospholipides et produites localement, elles ont des effets locaux (vasodilatation, douleur, attraction des polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre.
- **Les cytokines sont pro-inflammatoires.**
- **Le système du complément.**
- **La C réactive protein (CRP).**

1.4.1. Le complément

* Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques inactives (les facteurs du complément) dont l'activation s'effectue par des réactions en cascade.

- Le système est activé par la réaction antigène-anticorps, c'est la « **voie classique** », ou par les agents infectieux comme les bactéries et les anticorps, c'est la « **voie alterne** ».

* La libération des fragments = facteurs du complément ont des effets spécifiques, pour la plupart en rapport avec l'inflammation tels que :

- L'adhésion d'un de ces facteurs aux bactéries (« opsonisation ») favorise leur phagocytose par des cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants.
- La lyse des bactéries.
- La solubilisation des complexes immuns.

1.4.2. La C reactive protein (CRP)

- * La CRP est une protéine synthétisée par le foie. On ne la trouve normalement présente dans le sang qu'à l'état de traces. Son taux s'élève rapidement dès le début de la réaction inflammatoire sous l'influence de divers stimuli dont le plus important est l'interleukine 1 sécrétée par le macrophage activé. Le taux de CRP se normalise dès que le processus inflammatoire est contrôlé.
- * En se fixant directement à de nombreuses bactéries, la CRP augmente la phagocytose. Elle active le complément par la voie classique (qui augmentera à son tour la phagocytose).

1.4.3. Les cytokines

- * **L'interleukine 1 ou IL1**, sécrétée par les macrophages, engendre une hyperthermie qui a une action bénéfique dans la lutte contre l'infection : inhibe la multiplication des virus, favorise la destruction des bactéries par les granulocytes, accroît la production d'interféron.
- * **Le tumor necrosis factor ou TNF α** peut léser les cellules cancéreuses, stimule l'activité des granulocytes et des lymphocytes.
- * **Les interférons (IFN)** ont une activité anti-virale.
 - L'interféron est un ensemble de protéines produites par certaines cellules immunitaires (les lymphocytes et les macrophages), par les fibroblastes et par les cellules infectées par les virus.
 - L'interféron libéré gagne les cellules adjacentes saines et se fixe à des récepteurs de surface. Ce mécanisme incite les cellules saines à synthétiser une autre protéine antivirale capable d'inhiber la réplication virale à l'intérieur de la cellule. (Les virus ne peuvent provoquer des maladies que s'ils peuvent se reproduire dans les cellules du corps).
 - L'interféron augmente l'activité destructrice des phagocytes et des cellules « tueuses » naturelles (NK).
 - L'interféron inhibe la croissance cellulaire et supprime la formation de tumeur.

1.5. LA FIEVRE

- * La fièvre active la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes envahisseurs de deux façons :
 - En stimulant le métabolisme, ce qui déclenche les actions défensives et les processus de réparation ;
 - En forçant le foie et la rate à séquestrer le fer et le zinc nécessaires à la multiplication bactérienne.

DÉFENSES NON SPÉCIFIQUES

Catégorie/éléments associés	Mécanisme de protection
Barrières superficielles: la peau et les muqueuses	
Épiderme de la peau intacte	Forme une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes et d'autres substances nocives dans l'organisme
• Acidité de la peau	Les sécrétions de la peau (sueur et sébum) rendent la surface de l'épiderme acide, ce qui inhibe la croissance des bactéries; le sébum contient aussi des agents chimiques bactéricides
• Kératine	Assure la résistance contre les acides, les alcalis et les enzymes bactériennes
Muqueuses intactes	Forment une barrière mécanique qui empêche l'infiltration d'agents pathogènes
• Mucus	Emprisonne les microorganismes dans les voies respiratoires et digestives
• Poils des narines	Filtrent et emprisonnent les microorganismes dans les narines
• Cils	Font remonter le mucus chargé de débris vers la partie supérieure des voies respiratoires
• Suc gastrique	Contient de l'acide chlorhydrique concentré et des enzymes qui hydrolysent les protéines et détruisent les agents pathogènes dans l'estomac
• Acidité de la muqueuse vaginale	Inhibe la croissance des bactéries et des champignons dans les voies génitales de la femme
• Sécrétion lacrymale (larmes); salive	Lubrifiant et nettoient constamment les yeux (larmes) et la cavité buccale (salive); contiennent le lysozyme, une enzyme qui détruit les microorganismes
• Urine	Le pH normalement acide inhibe la croissance bactérienne; nettoie les voies urinaires inférieures lorsqu'elle est éliminée de l'organisme
Défenses cellulaires et chimiques non spécifiques	
Phagocytes	Ingèrent et détruisent les agents pathogènes qui percent les barrières superficielles; les macrophages contribuent aussi à la réaction immunitaire
Cellules tueuses naturelles (NK)	Attaquent directement les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses et provoquent leur lyse; leur action ne repose pas sur la reconnaissance d'un antigène spécifique
Réaction inflammatoire	Empêche les agents nocifs de se propager aux tissus adjacents; élimine les agents pathogènes et les cellules mortes, et permet la réparation des tissus; les médiateurs chimiques libérés attirent les phagocytes (et les cellules immunocompétentes) au siège de la lésion
Protéines antimicrobiennes	Protéines que libèrent les cellules infectées par des virus et qui protègent les cellules des tissus non infectés de l'envahissement par des virus; stimulent le système immunitaire
• Interférons	
• Système du complément	Provoque la lyse des microorganismes, favorise la phagocytose par opsonisation et intensifie la réaction inflammatoire
Fèvre	Réaction systémique déclenchée par des substances pyrogènes; la température corporelle élevée inhibe la multiplication microbienne et favorise le processus de réparation de l'organisme

2. les lymphocytes et leur mode d'ACTION**2.1. LE SYSTEME LYMPHATIQUE : LIEU DE PRODUCTION, DE TRANSPORT ET DE STOCKAGE DES LYMPHOCYTES**

- * Le système lymphatique est formé d'un liquide = **la lymphe**, de vaisseaux chargés de son transport = **les vaisseaux lymphatiques** et de plusieurs structures et organes annexes qui contiennent du **tissu lymphoïde** et de la **moelle osseuse** = siège de la production des lymphocytes.
- Le tissu lymphoïde est une forme spécialisée de tissu conjonctif réticulé qui contient une grande quantité de lymphocytes.
 - La principale différence entre le liquide interstitiel et la lymphe est l'emplacement où ils circulent. Lorsque le liquide en provenance des espaces interstitiels passe dans les vaisseaux lymphatiques, on l'appelle la lymphe.

* Le système lymphatique remplit plusieurs fonctions.

- Il draine le liquide interstitiel.

Les vaisseaux lymphatiques drainent l'excédent de liquide interstitiel des espaces tissulaires.

- Il transporte les graisses alimentaires.

Les vaisseaux lymphatiques transportent les graisses et les vitamines liposolubles absorbées par le tube digestif.

- Il protège l'organisme contre les corps étrangers.

Le tissu lymphoïde déclenche des réponses immunitaires. Celles-ci sont des réponses très spécifiques qui visent des envahisseurs particuliers ou des cellules anormales.

Dans le but d'assurer des réponses immunitaires spécifiques, le système lymphatique concentre les substances étrangères dans certains organes lymphoïdes et transporte les lymphocytes à travers les organes afin d'établir un contact avec ces substances, de détruire et d'éliminer ces dernières de l'organisme.

* L'organisation du système immunitaire permet de différencier les organes lymphoïdes primaires des secondaires.

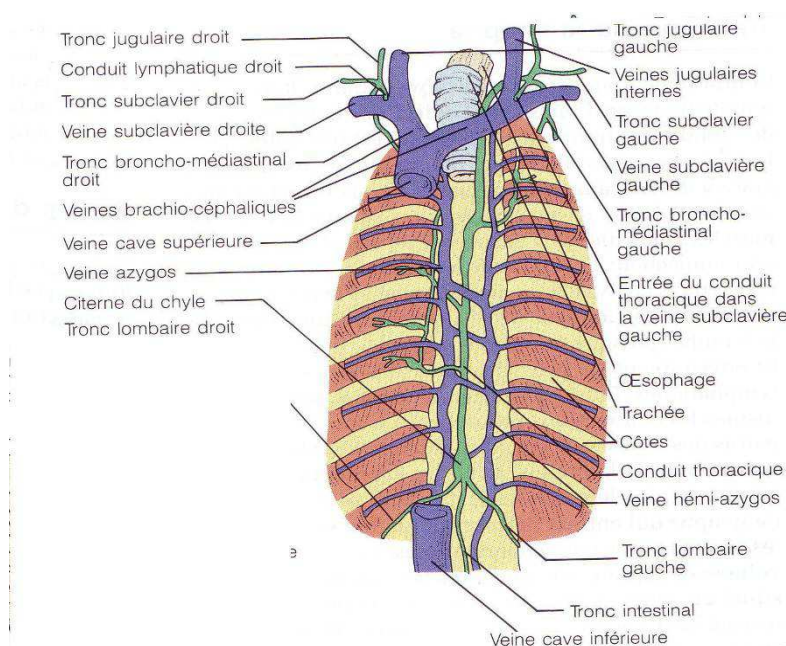
- Les organes lymphoïdes primaires ou centraux : moelle osseuse rouge et thymus sont les lieux de la fabrication des cellules immunitaires.

La moelle osseuse donne naissance à des cellules immunitaires à partir de cellules souches. (Elle est de même à l'origine de toutes les cellules hématopoïétiques).

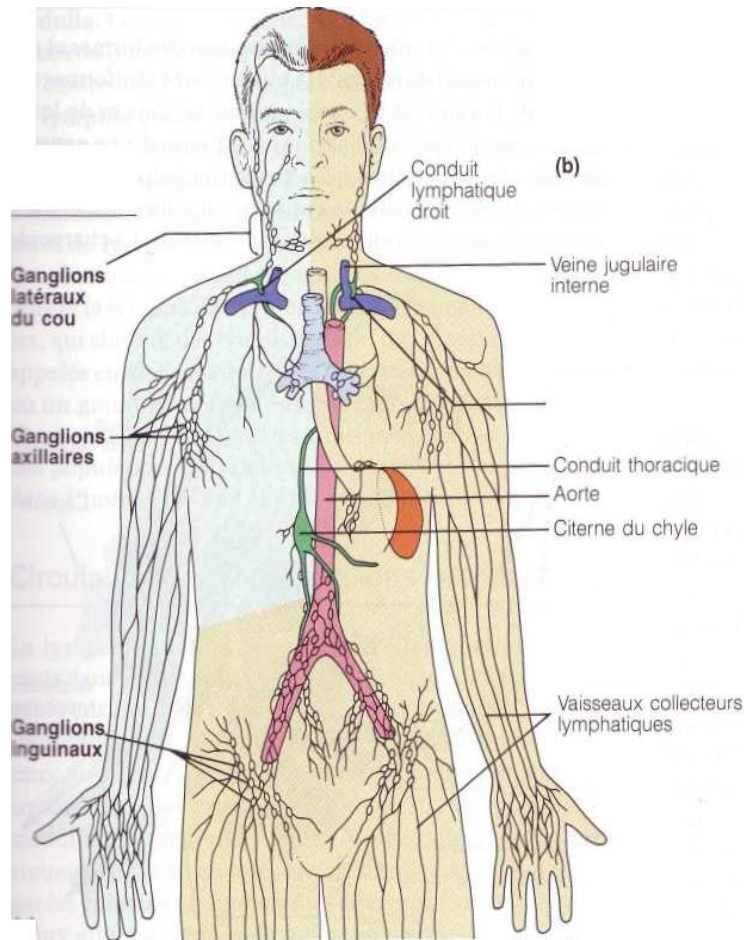
Le thymus est le lieu de passage obligé des lymphocytes T pour les rendre immunocompétents.

- Les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, appendice, végétations adénoïdes, amygdales) représentent les lieux de répartition de l'ensemble des cellules immunitaires : lymphocytes et cellules phagocytaires = monocytes et granulocytes.

Principales veines de la partie supérieure du thorax et point d'entrée du conduit lymphatique droit et du conduit thoracique



Distribution générale des vaisseaux collecteurs Et des ganglions lymphatiques régionaux



2.1.1. LES VAISSEaux LYMPHATIQUES

* Dans les vaisseaux lymphatiques (capillaires lymphatiques, vaisseaux collecteurs lymphatiques, tronc lymphatique, conduit lymphatique droit et conduit thoracique), le liquide s'écoule en direction du cœur uniquement. **Le conduit lymphatique droit** draine la lymphe du bras droit et du côté droit de la partie supérieure du corps, **le conduit thoracique** reçoit la lymphe provenant du reste de l'organisme.

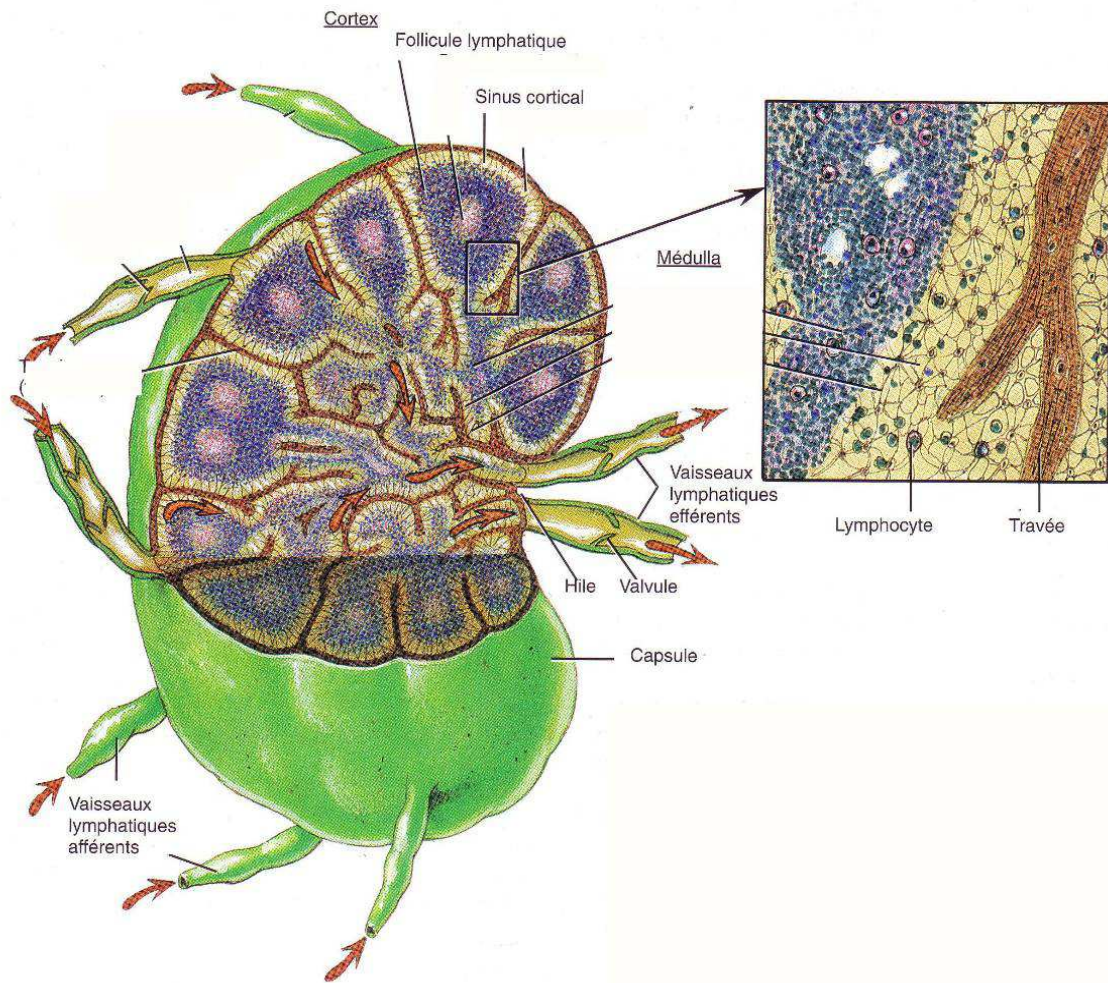
- Ces vaisseaux se jettent dans le système vasculaire à la jonction de la veine jugulaire interne et de la veine subclavière, dans le cou.
- Les vaisseaux ont une structure semblable à celle des veines, mais leurs parois sont plus minces et leurs valvules plus nombreuses.
- Les vaisseaux prennent naissance dans les espaces intercellulaires sous forme de capillaires lymphatiques. Les capillaires lymphatiques se regroupent pour former des vaisseaux de taille toujours croissante, appelés vaisseaux lymphatiques.

- * Au cours de son cheminement dans les vaisseaux lymphatiques, **la lymphe** traverse des structures faites de tissu lymphoïde : les ganglions lymphatiques.
 - L'écoulement de la lymphe est lent. Il est assuré par la contraction des muscles squelettiques, par les variations de pression dans le thorax et par la contraction des vaisseaux lymphatiques. Les valvules empêchent le reflux.
- * **Les capillaires lymphatiques** sont des vaisseaux microscopiques en cul-de-sac qui s'insinuent entre les cellules et les capillaires sanguins de tous les tissus sauf ceux du système nerveux central, des os, des dents et de la moelle osseuse.
 - Les capillaires lymphatiques sont exceptionnellement perméables. Les échanges de nutriments, de déchets et de gaz se déroulent entre le liquide interstitiel et le sang qui circule dans l'organisme.
 - Les pressions hydrostatiques et osmotiques s'exerçant dans le lit des capillaires chassent le liquide hors du sang aux extrémités artérielles des capillaires et provoquent sa réabsorption partielle à leurs extrémités veineuses. Le liquide réabsorbé (3 litres par jour) s'intègre au liquide interstitiel. Le liquide et les protéines plasmatiques échappées de la circulation doivent retourner dans le sang pour maintenir constante la pression artérielle nécessaire au bon fonctionnement du système cardiovasculaire.
 - On trouve dans les villosités de la muqueuse intestinale des capillaires lymphatiques hautement spécialisés appelés **vaisseaux chylifères**. Ces vaisseaux transportent les lipides du chyle et la lymphe issue des intestins. Comme les vaisseaux chylifères absorbent les graisses digérées dans l'intestin grêle, le chyle est d'un blanc laiteux.
- * Les agents pathogènes et les cellules cancéreuses peuvent se propager dans l'organisme par la circulation lymphatique.

2.1.2. LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

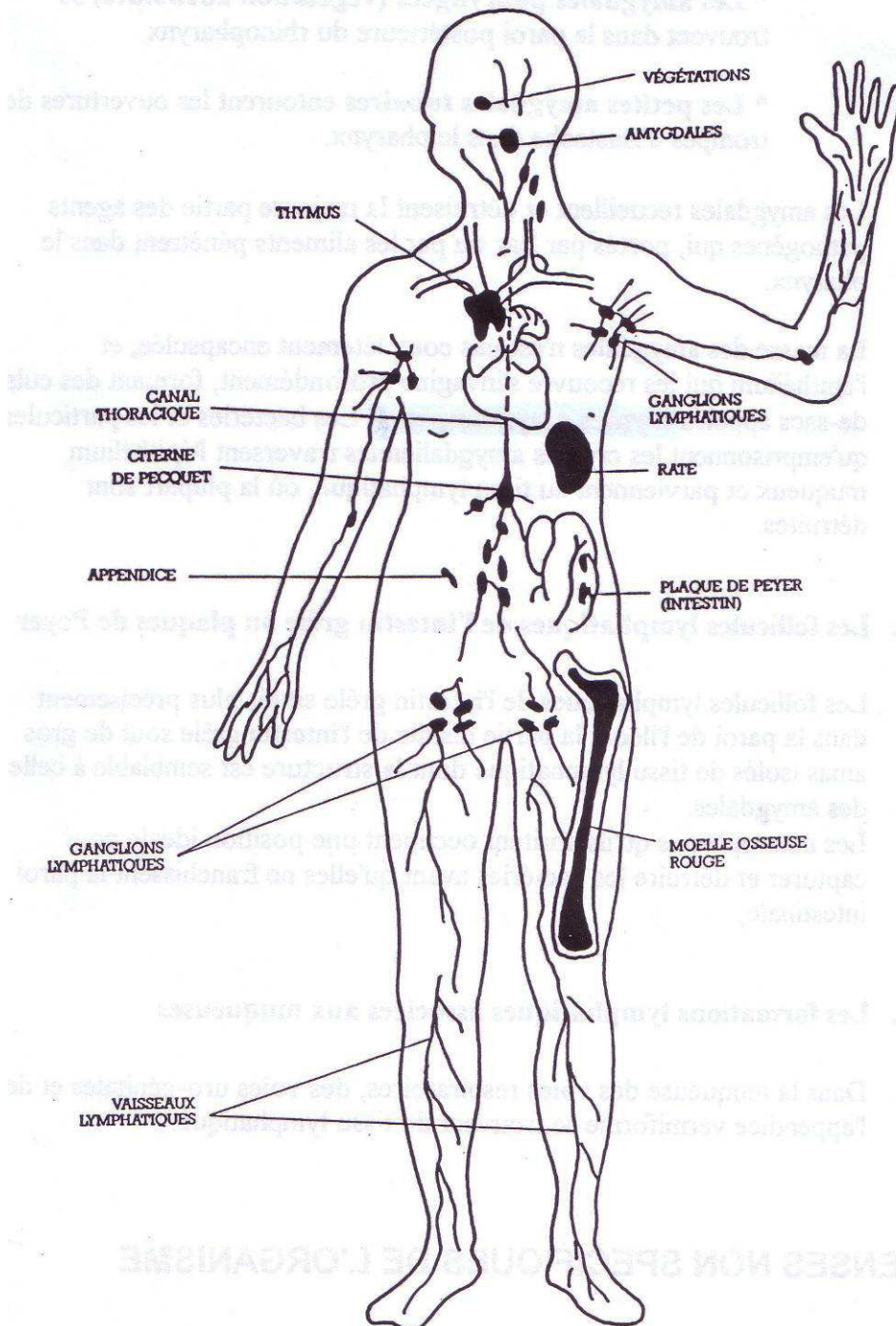
- * Les ganglions lymphatiques, regroupés le long des vaisseaux lymphatiques, filtrent la lymphe.
- * Un ganglion lymphatique est composé :
 - d'une **capsule** formée de fibres de collagène à partir de laquelle des travées de tissu conjonctif s'enfoncent plus ou moins profondément à l'intérieur des ganglions ;
 - d'un **cortex** qui contient principalement des lymphocytes qui vont intervenir dans la réaction immunitaire ;
 - d'une **médulla** qui renferme des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages. Les macrophages englobent et détruisent les virus, les bactéries et les autres corps étrangers.
- * La lymphe entre dans les ganglions lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques afférents et elle en sort par les vaisseaux efférents. Comme les vaisseaux efférents sont moins nombreux que les vaisseaux afférents, la lymphe stagne dans les ganglions lymphatiques et peut être purifiée.

Structure d'un ganglion lymphatique



2.1.3. LES AUTRES ORGANES LYMPHATIQUES

- * Contrairement aux ganglions lymphatiques, la rate, le thymus, les amygdales et les follicules lymphatiques de l'intestin grêle ne filtrent pas la lymphe : ils n'ont pas de vaisseaux afférents.
 - La plupart des organes lymphatiques contiennent des macrophages et des lymphocytes.

Schéma de la circulation lymphatique

*** La rate**

- La rate est un organe mou et richement irrigué. Elle est située du côté gauche de la cavité abdominale, juste au-dessous du diaphragme. Elle est desservie par l'artère splénique et par la veine splénique.
- Comme les ganglions lymphatiques, la rate est un **siège de prolifération des lymphocytes et d'élaboration de la réaction immunitaire**.
- De plus, la rate a pour fonction de **purifier le sang**. Non seulement elle extrait les globules et les plaquettes détériorées, mais elle en retire à travers ses sinus les débris, les corps étrangers, les bactéries, les virus, les toxines.
- Elle emmagasine une partie des produits de la dégradation des globules rouges en vue d'une réutilisation ultérieure, et en libère une autre dans le sang à destination du foie.
- La rate est le **siège de l'érythropoïèse chez le fœtus**. Cette fonction cesse à la naissance, mais elle peut être réactivée en cas de déficit grave en globules rouges.
- La rate **emmagasine des plaquettes**.
- Les macrophages y interviennent dans la **destruction des vieux érythrocytes et des agents pathogènes** qui circulent dans le sang.

*** Le thymus**

- Le thymus est actif pendant la jeunesse. Ses hormones rendent les lymphocytes T immunocompétents : on parle de **LT naïfs** car ils n'ont pas encore été en contact avec un antigène. Puis les lymphocytes T naïfs pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour rejoindre le pool des lymphocytes T circulants. Ils colonisent ensuite les tissus lymphoïdes périphériques où ils achèvent leur maturation. Leur maturation prend fin lorsqu'ils sont mis en contact avec un antigène.
- Dans le thymus, les lymphocytes deviennent immunocompétents et donc capables de répondre à des antigènes spécifiques. Au cours de cette différenciation, de nouvelles protéines sont formées :
 - Le récepteur T (TCR pour T Cell Receptor),**
 - Les récepteurs CD4 et CD8 pour Clusters of differentiation**
- Contrairement aux récepteurs des lymphocytes B, les récepteurs TCR des lymphocytes T ne reconnaissent pas les antigènes isolés, sauf lorsqu'ils sont associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
 - La plupart des cellules expriment à leur surface les molécules du **CMH de classe I**. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) expriment les molécules de **classe II du CMH**.
- Au cours de leur développement, les cellules T sont programmées pour répondre à un seul déterminant antigénique étranger, à condition qu'il soit « associé » à une molécule du CMH 1.
 - Les TCR sont une forme d'immunoglobuline.
- Les **cellules T auxiliaires** (TH = T helper) ne reconnaissent que les antigènes associés au CMH de classe II. Les **cellules cytotoxiques** (TC) ne reconnaissent que les antigènes associés au CMH de classe I. Cette différence dépend de la présence des récepteurs CD4 ou CD8.

Cette différenciation est réglée par des **cytokines** sécrétées par des cellules du thymus.

* **Les amygdales**

- Les amygdales forment un anneau de tissu lymphoïde autour de l'entrée du pharynx.

Les amygdales palatines sont situées de part et d'autre de l'extrémité postérieure de la cavité buccale. Ce sont les amygdales les plus grosses et les plus fréquemment infectées.

Les amygdales linguales sont logées sur la base de la langue.

Les amygdales pharyngées (végétations adénoïdes) se trouvent dans la paroi postérieure du rhinopharynx.

Les petites amygdales tubaires entourent les ouvertures des trompes d'Eustache dans le rhinopharynx.

- Les amygdales recueillent et détruisent la majeure partie des agents pathogènes qui, portés par l'air ou par les aliments, pénètrent dans le pharynx.
- La masse des amygdales n'est pas complètement encapsulée et l'épithélium qui les recouvre s'invagine profondément, formant des culs de sacs appelés cryptes amygdaliennes.

Les bactéries et les particules qu'emprisonnent les cryptes amygdaliennes traversent l'épithélium muqueux et parviennent au tissu lymphatique où elles sont détruites pour la plupart.

* **Les follicules lymphatiques de l'intestin grêle ou plaques de Peyer**

- Ils sont plus précisément situés dans la paroi de l'iléon, la partie distale de l'intestin grêle.

Ce sont de gros amas isolés de tissu lymphoïde dont la structure est semblable à celle des amygdales.

Les macrophages qu'ils abritent occupent une position idéale pour capturer et détruire les bactéries avant qu'elles ne franchissent la paroi intestinale.

* **Les formations lymphatiques associées aux muqueuses**

- Dans la muqueuse des voies respiratoires, des voies uro-génitales et de l'appendice vermiforme se trouve du tissu lymphoïde.

2.2. LES DEFENSES SPECIFIQUES DE L'ORGANISME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

- * Le système spécifique regroupe :

**l'immunité humorale,
l'immunité cellulaire,
les cytokines.**

- * On appelle **immunité** la capacité de l'organisme à se défendre lui-même contre des agents envahisseurs spécifiques tels que les bactéries, les toxines, les virus ou des tissus qu'il reconnaît comme étrangers. Les substances qui sont reconnues par le système immunitaire et qui provoquent des réactions immunitaires sont appelées **antigènes**.

* Il y a deux types d'immunité.

- **L'immunité naturelle** : c'est celle d'un individu naturellement à l'abri de certains agents pathogènes.

Elle dépend des anticorps transmis par la mère à son enfant et correspond pour partie à l'histoire immunologique de celle-ci.

- **L'immunité acquise** qui s'acquiert de deux façons.

L'immunité acquise activement = immunité humorale et immunité cellulaire est mise en jeu par le système immunitaire après la pénétration dans l'organisme d'un agent étranger ou par vaccination.

L'immunité acquise passivement se déclenche lorsqu'un individu reçoit des moyens de défenses fabriqués par un autre organisme vivant = sérothérapie.

Comparaisons entre l'immunité naturelle et l'immunité acquise

IMMUNITE NATURELLE OU NON SPECIFIQUE Réponse rapide après l'agression	IMMUNITE ACQUISE OU SPECIFIQUE Réponse en plusieurs heures ou jours
Mécanismes <i>préexistants à l'agression</i> <i>identiques pour toute agression</i>	Mécanismes <i>déclenchés par l'agresseur</i> <i>spécifiques de l'agresseur</i>
Pas de mémoire de la 1^{ère} rencontre : mécanismes non modifiés par une seconde rencontre	Mémoire de la 1^{ère} rencontre , lors d'une seconde rencontre, la réponse est beaucoup plus rapide et intense. Elle recrute et amplifie les mécanismes de l'immunité naturelle.
Les acteurs : - barrières physico-chimiques de la peau et des muqueuses - la réaction inflammatoire - le complément - les macrophages - les granulocytes, en particulier, les neutrophiles, les cellules natural killers ou NK - les cytokines libérées par les macrophages = tumor necrosis factor α ou TNF α	Les acteurs : - les lymphocytes B et T - les anticorps produits par les lymphocytes B - les cytokines libérées par les lymphocytes = interféron γ ou INF γ

* L'immunité se différencie des défenses non-spécifiques par 2 propriétés.

- Sa spécificité à des molécules étrangères particulières (antigènes) qui comprend aussi la capacité à faire la différence entre les molécules du soi et les molécules du non soi.
- La mémorisation de la plupart des antigènes déjà rencontrés, de sorte qu'une seconde rencontre déclenche une réponse encore plus énergique.

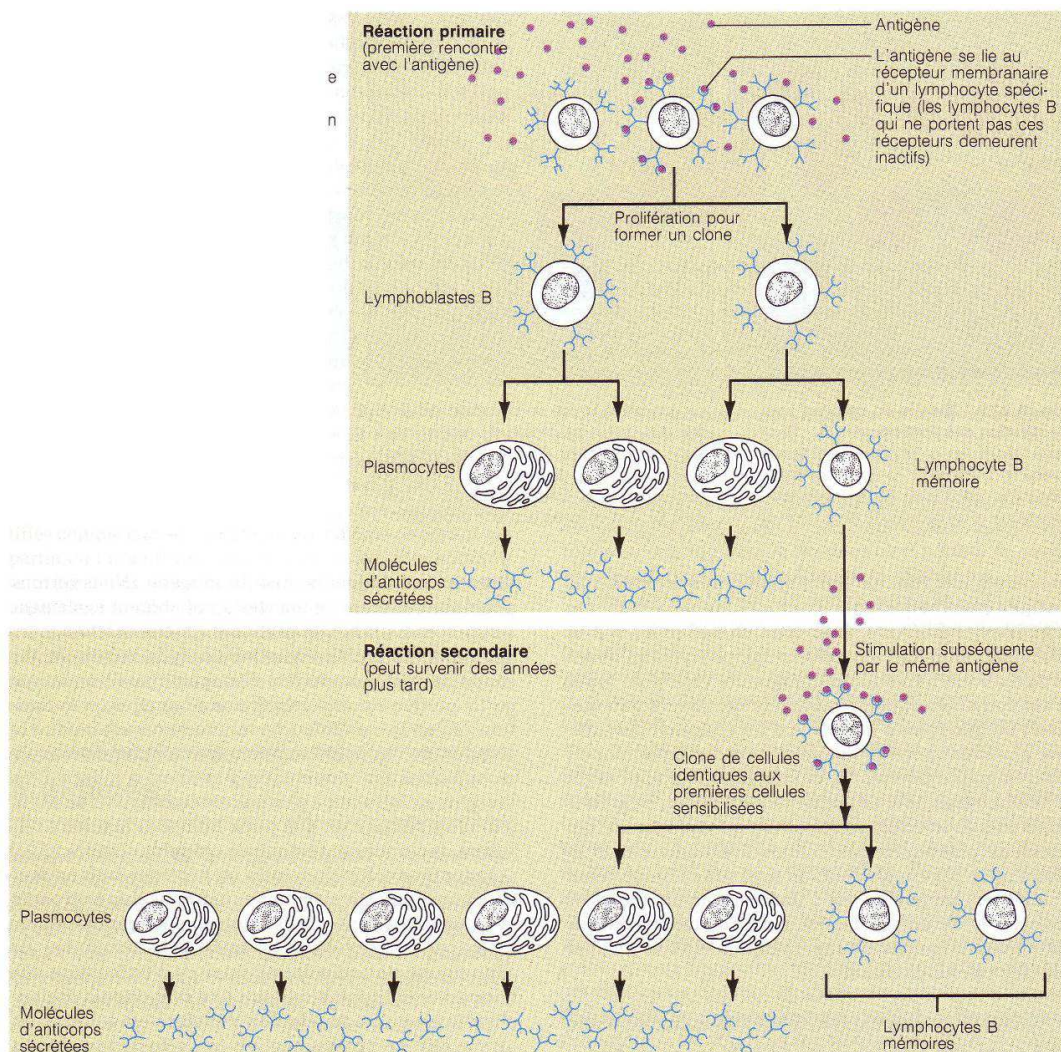
2.2.1. L'IMMUNITÉ HUMORALE : FABRICATION D'ANTICORPS

- * L'immunité humorale est sous la dépendance des **macrophages** qui ont reconnu l'antigène et surtout sous celle des **lymphocytes B**.
- * L'antigène entre en contact avec les lymphocytes B au niveau des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes B se transforment en **plasmocytes qui fabriquent des anticorps** (protéines) spécifiques de l'antigène à neutraliser.

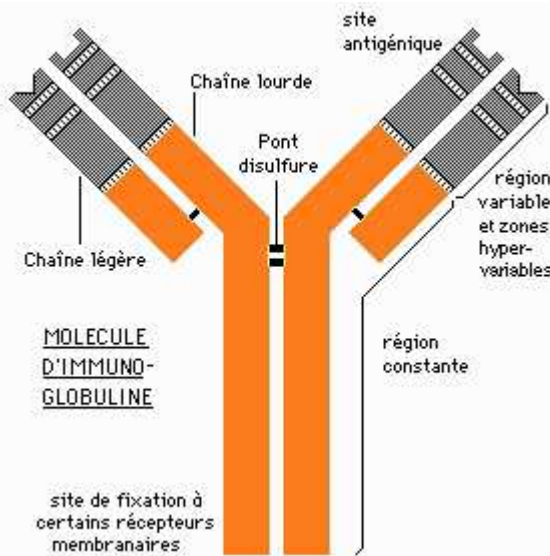
Sélection clonale d'un lymphocyte B stimulé par la liaison avec un antigène

La rencontre initiale stimule la réaction primaire au cours de laquelle la prolifération rapide des lymphocytes B entraîne la formation d'un clone de cellules identiques. La plupart de ces cellules, se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps. (La production de plasmocytes matures n'est pas représentée sur la figure. Elle se déroule en cinq jours environ et sur huit générations de cellules.)

Les cellules qui ne se différencient pas en plasmocytes deviennent des cellules mémoires qui sont déjà sensibilisées pour répondre à des expositions ultérieures au même antigène. Si une telle rencontre survient, les cellules mémoires produisent rapidement d'autres cellules mémoires et un grand nombre de plasmocytes effecteurs ayant la même spécificité antigénique. Les réactions induites par les cellules mémoires sont appelées réactions secondaires.



- * Les synonymes d'anticorps = Ac sont **gammaglobulines ou immunoglobulines (Ig)**.
- * Les anticorps sont présents dans le plasma, le liquide interstitiel, le lait maternel et à l'état de traces dans les urines.
- * Ils apparaissent dans le sang six à sept jours après le premier contact avec l'antigène. Leur nombre s'accroît plus rapidement lors de la réinfection par le même antigène.



Structure d'un anticorps

Les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères sont formées par des polypeptides.

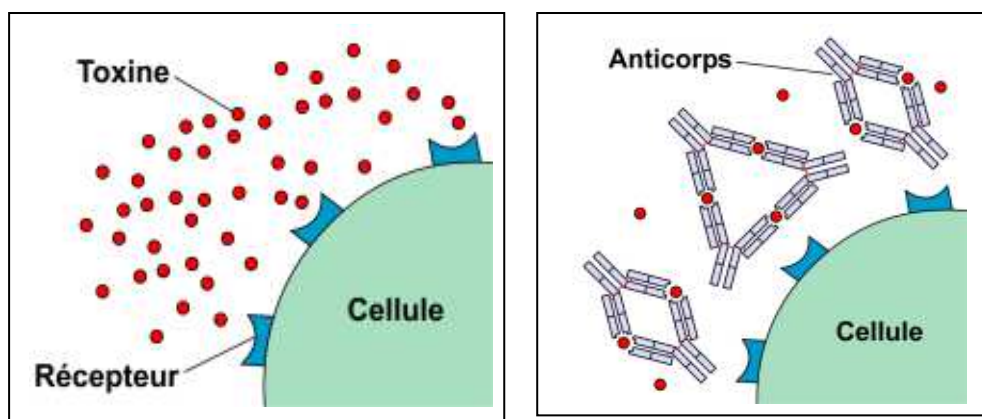
Chaque chaîne comporte une région variable (environ la moitié de la chaîne légère et un quart de la chaîne lourde) et une région constante.

Les domaines variables situés aux extrémités des deux « bras », constituent le site de reconnaissance de l'antigène. Un anticorps possède deux sites identiques de liaison à l'antigène, un au bout de chaque bras, permettant de lier 2 antigènes identiques par anticorps.

Les anticorps sont subdivisés en classes selon la structure des domaines constants des chaînes lourdes : les immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgE et IgD

- * Il existe cinq familles d'anticorps.
 - **Les immunoglobulines de type G (IgG)** sont les plus abondants. Elles comprennent la majorité des anticorps antibactériens et antiviraux. Elles sont les seules à pouvoir traverser le placenta afin d'assurer une immunité au nouveau-né puis au nourrisson durant les six premiers mois de sa vie.
 - **Les IgM** assurent l'immunité contre les bactéries et les virus lors de leur première pénétration dans l'organisme.
 - **Les IgA** circulantes dans le sang ou situées dans les sécrétions bronchiques, salivaires, lacrymales, gastro-intestinales, le colostrum et dans l'appareil urinaire jouent un rôle important dans la protection antimicrobienne des muqueuses.
- Les IgD** présentes dans les organes lymphoïdes jouent un rôle de récepteur pour l'antigène au niveau de la membrane des lymphocytes B.
- Les IgE** sont responsables des manifestations allergiques quand un anticorps spécifique vient à leur contact.
- * Les IgM sont les anticorps fabriqués lors de la première rencontre avec un antigène.
 - Lors d'une rencontre ultérieure avec le même antigène, les plasmocytes fabriquent beaucoup plus rapidement (grâce à la mise en mémoire de la structure de l'antigène dans les lymphocytes B mémoire) des anticorps qui sont de classe IgG.

- Du fait de leur combinaison avec un antigène spécifique, ils forment des **complexes antigènes-anticorps appelés complexes immuns**.
- * Les fonctions des complexes antigènes-anticorps comprennent la fixation du complément, la neutralisation, la précipitation et l'agglutination de l'antigène.
 - **Neutralisation** : La reconnaissance entre antigène et anticorps est, par exemple, mise à profit dans la lutte contre les toxines bactériennes. Ces toxines agissent en se fixant sur des récepteurs présents à la surface des cellules de l'organisme, ce qui provoque des dérèglements importants de l'activité cellulaire. En se fixant sur ces toxines, les anticorps anti-toxines les neutralisent et préviennent les liaisons avec les récepteurs cellulaires



- Précipitation et agglutination de l'antigène

Si l'antigène et l'anticorps sont en quantité équivalente, ou si l'anticorps est en excès, des complexes insolubles sont précipités et rapidement phagocytés par les macrophages.

- Fixation du complément

Le complément est activé par le complexe immunitaire. Cette activation est à l'origine des réactions en cascade du complément.

Un facteur du complément ainsi formé se lie à la surface de la cellule et modifie la perméabilité de la membrane de la cellule : l'eau entre par osmose dans la cellule, faisant augmenter son volume jusqu'à la lyse.

Il peut aussi transpercer la membrane de la cellule cible.

2.2.2. IMMUNITÉ CELLULAIRE

* Elle dépend des **macrophages** et des **lymphocytes T**.

- Les lymphocytes T sont rendus immunocompétents du fait de leur passage dans le thymus.
- On parle de **LT naïfs** s'ils n'ont pas encore été en contact avec un antigène.

- Les lymphocytes T naïfs sont **activés dans les organes lymphoïdes secondaires** en se liant simultanément à un antigène et à une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) respectivement disposés à la surface d'un macrophage et sur d'autres cellules de l'organisme.
- * Il existe sur la membrane cytoplasmique de nos cellules des antigènes du système CMH ou HLA codés génétiquement par les gènes du chromosome 6, permettant à notre organisme de reconnaître nos propres cellules comme étant à soi et celles qui sont anormales ou qui viennent d'un autre organisme comme étant « non-soi » ou étrangères.
- * Les antigènes du CMH sont regroupés en trois classes.
 - **Les antigènes de classe I (HLA-A, B ou C)** qui sont **situés sur toutes les cellules nucléées**, donc pas sur les globules rouges. Ils sont indispensables afin que les LTc reconnaissent la cellule infectée pour la détruire.
Une diminution de leur expression à la surface des cellules déclenche l'activité des lymphocytes NK (Natural Killer) qui détruisent la cellule. Ceci permet d'éliminer les cellules tumorales ou infectées qui échappent au système immunitaire "classique" en diminuant l'expression du CMH I.
 - **Les antigènes de classe II (HLA-D)** qui sont situés sur certaines cellules du système immunitaire = **cellules présentatrices de l'antigène** ou CPA, telles que les macrophages et les lymphocytes B activés.
Les molécules du CMH II présentent les peptides (résidus de la phagocytose) aux lymphocytes T auxiliaires (LT CD4).
 - **Les antigènes de classe III** correspondent à certaines protéines du système du complément qui circulent dans le sang.
- * Il existe au sein du CMH plusieurs exemplaires différents de gènes codant les chaînes de molécules CMH de classe I ou II. Chaque cellule qui les exprime produit une collection de molécules CMH différente. Ceci génère la diversité nécessaire pour lier des peptides provenant d'un éventail large d'antigènes.
- * Lorsque la sélection clonale se produit, les cellules du clone se différencient en divers lymphocytes T.
 - Cette différenciation des lymphocytes T dépend à la fois du récepteur TCR, des récepteurs CD4 et CD8 (les CD3 et CD2 sont des récepteurs qui permettent la reconnaissance de l'antigène couplé au CMH) qui définissent les sous-groupes de lymphocytes T et de la présence de cytokines sécrétées par la cellule présentatrice d'antigène.
lymphocytes T auxiliaires (« helper », LTh)
lymphocytes T cytotoxiques LTc)
lymphocytes T suppresseurs (LTs)

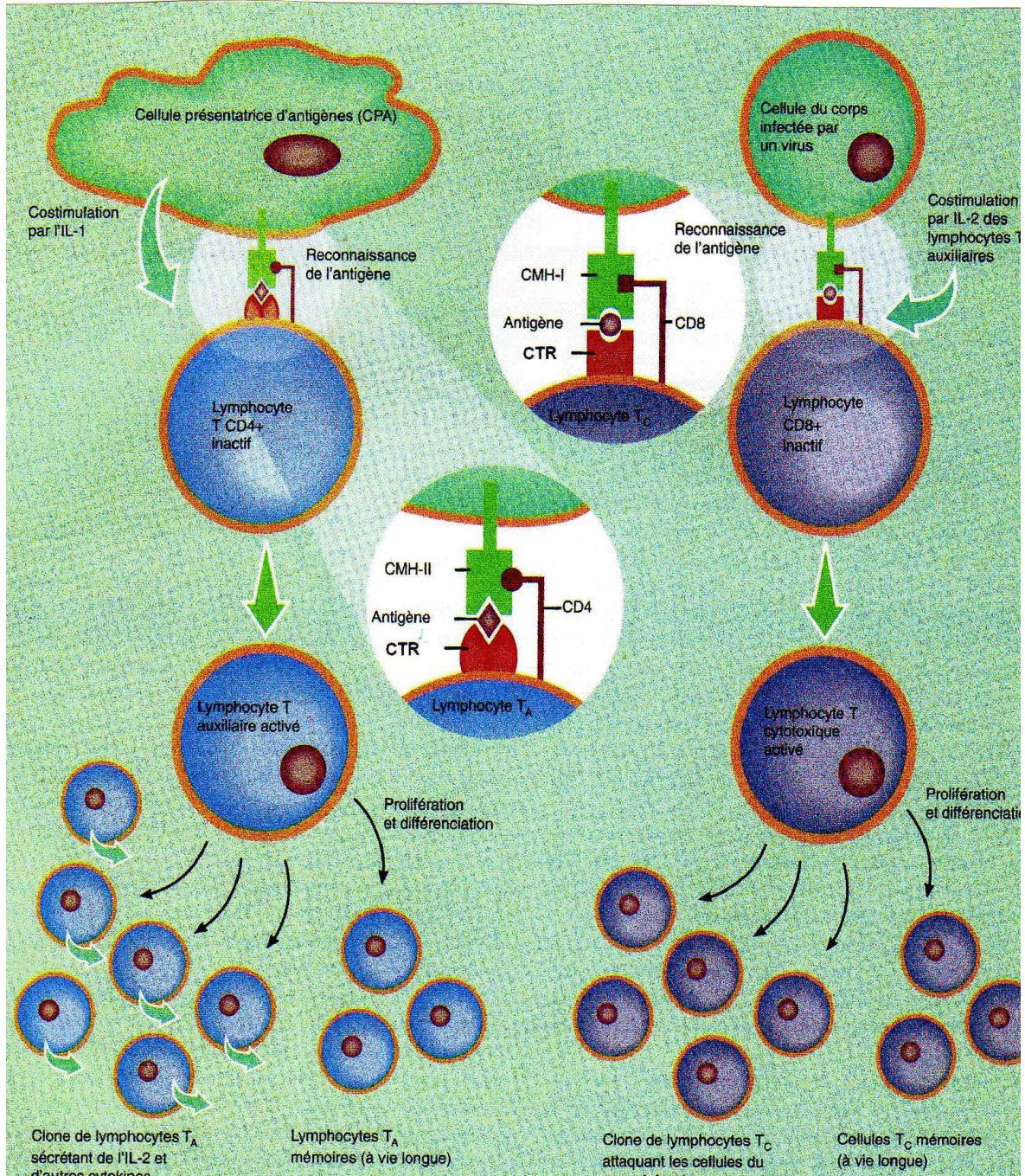
Correspondance des sous groupes de lymphocytes et des récepteurs

Lymphocytes	CD4	CD8	TCR	CD3	CD2
LTc	-	+	+	+	+
LTh	+	-	+	+	+
LTs	-	+	+	+	+

* Une différence apparaît par rapport à l'activation des LB, car il y a toujours deux clones de LT qui reconnaissent l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène :

- des lymphocytes T possédant des marqueurs CD8, appelés LT8,
- des lymphocytes T possédant des marqueurs CD4, appelés LT4.

Prolifération et différenciation des lymphocytes T



- * Différant des anticorps par la présence de deux chaînes polypeptidiques, au lieu de quatre, les récepteurs TCR présentent aussi une partie variable conférant aux lymphocytes T une telle diversité qu'il existe des millions de clones différents de LT, constitués chacun de quelques milliers de cellules, capables de reconnaître le même antigène membranaire.
 - Les **lymphocytes cytotoxiques**, qui expriment le CD8, peuvent détruire des cellules cibles. Ce type de lymphocytes reconnaît l'antigène lorsqu'il est présenté par des cellules en association avec des molécules de classe I du CMH.
 - Les **lymphocytes auxiliaires** qui expriment le CD4 aident les lymphocytes Tc dans leurs fonctions et stimulent la production d'anticorps par les lymphocytes B grâce à la sécrétion d'un type de cytokines, les interleukines. Ce type de lymphocytes reconnaît l'antigène lorsqu'il est présenté par des cellules exprimant des molécules de classe II du CMH.
 - Les **lymphocytes suppresseurs**, qui expriment soit le CD4, soit le CD8, sont capables d'inhiber la réponse des lymphocytes T auxiliaires et donc de moduler la réponse immunitaire et de réprimer l'activité des cellules de l'immunité, soit auto-immune, soit en fin de réaction immunitaire.
 - Une cellule porteuse d'un antigène étranger sur sa membrane cytoplasmique (exemple : cellule infectée par un virus possédant sur sa membrane des antigènes viraux) est attaquée par les lymphocytes Tc dont l'agressivité est amplifiée par les lymphocytes Th ou diminuée par les lymphocytes Ts (libération de cytokines).
 - Ainsi les lymphocytes Th et les lymphocytes Ts ont un **rôle de modulateur** (cellules régulatrices) de la réponse cytotoxique des lymphocytes Tc.
 - * Quelques cellules du clone deviennent des **lymphocytes T mémoires**. Ces lymphocytes T mémoires sont circulant et "patrouillent" dans la lymphe, ganglions lymphatiques, sang, rate. Ils réagissent plus rapidement lors d'un contact avec un même antigène.
 - * La destruction d'une cellule-cible se fait de la façon suivante:
 - Contact entre LTc et la cellule-cible,
 - Libération du contenu de certaines vésicules cytoplasmiques par le LTc dans le cytoplasme de la cellule cible,
 - Mort de la cellule quelques heures plus tard selon deux mécanismes :
 - L'apoptose**, qui est un processus d'autodestruction cellulaire ("suicide cellulaire") programmé génétiquement, mais accéléré par certains signaux issus de l'environnement cellulaire. Les cytokines produites par le LTc provoquent la fragmentation de la molécule d'ADN.
 - La cytolyse** = la cellule infectée est l'objet d'une attaque par des protéines libérées par le lymphocyte cytotoxique (perforines) qui "percent" littéralement la membrane : ce qui permet à l'eau et aux ions de pénétrer dans la cellule qui finit par éclater.
- Dans les deux cas, les fragments cellulaires seront phagocytés par les granulocytes et les macrophages.

2.2.3. LES CYTOKINES

Cytokines	Fonctions	Origine
TNFα (tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale)	- stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes. - Activation de l'inflammation (dont la fièvre) - Inhibition de la réplication virale dans les cellules saines	- monocytes - les macrophages, - les lymphocytes - les mastocytes <i>La sécrétion de TNF est stimulée par l'endotoxine de certaines bactéries, par des extraits de membranes de cellules tumorales de, virus, champignons, par des cytokines (IL-1, IL-2, l'interféron α).</i>
Interleukine 1 (IL- 1)	- prolifération des lymphocytes T et B - rôle majeur dans l'inflammation (fièvre)	- macrophages - lymphocytes B, et T - agents infectieux, - diverses cytokines
Interleukine 2 (IL- 2)	active la prolifération des lymphocytes Tc, B et des NK	- Lymphocytes Th - IL-1.
Interleukine 3 (IL- 3)	Facteur de croissance hématopoïétique	Lymphocyte T
Interleukines 4, 5, 6 (IL- 4, IL- 5, IL- 6)	active la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion des anticorps	Lymphocytes Th
Interférons (IFN) interférons α et β	- ont une activité antivirale comme les TNF - croissance des LT - stimulent l'activité des cellules NK	- Macrophages pour interféron - Cellules de l'organisme, envahies par des virus
Interféron gamma	- stimule l'activité phagocytaire des macrophages - Augmente les réponses immunitaires à médiation cellulaire et à médiation humoral - Active les cellules NK	- Cellules Th, Tc et les cellules NK. - Sa sécrétion est stimulée par des cytokines.
Colony Stimulating Factors (CSF)	participent à la production des cellules du sang (l'hématopoïèse) On en distingue plusieurs sortes selon qu'ils stimulent les granulocytes (G-CSF), les macrophages (M-CSF), les uns et les autres (GM-CSF) ou encore l'ensemble des cellules (interleukine 3)	Fibroblastes et cellules endothéliales

- * Les cellules communiquent entre elles grâce à des molécules ou médiateurs chimiques solubles appelés **cytokines**. Elles favorisent, amplifient ou répriment le ou les rôles des cellules cibles.
- * Ce sont des protéines ou des glycoprotéines fabriquées par les cellules du système immunitaire (lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes, macrophages) et des cellules non immunitaires (cellules endothéliales, cellules gliales, fibroblastes...).
- * Leur action, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, peut être paracrine (cellules proches), endocrine (cellules ou tissus distants), ou autocrine (sur la cellule productrice).
- * Les cytokines régularisent les activités des cellules responsables des réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques.

3. L'ACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Les acteurs de l'immunité spécifique

ELEMENTS	FONCTIONS DANS LA REACTION IMMUNITAIRE SPECIFIQUE
Lymphocyte B	Lymphocyte présent dans les ganglions lymphatiques, la rate ou les autres tissus lymphoïdes où il est amené à se répliquer grâce à la liaison à un antigène et aux interactions avec les lymphocytes T auxiliaires. Les descendants (cellules du clone) forment des cellules mémoires et des plasmocytes à l'origine des anticorps.
Plasmocyte	Cellule qui produit les anticorps ; synthétise d'énormes quantités d'anticorps (immunoglobulines) qui présentent la même spécificité antigénique ; représente une spécialisation plus poussée des descendants d'un clone du lymphocyte B.
Lymphocyte T auxiliaire	Lymphocyte T de régulation qui se lie avec un antigène spécifique présenté par un macrophage ; en circulant dans la rate et dans les ganglions lymphatiques, il stimule la production d'autres cellules (lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes B) pour aider à combattre l'envahisseur ; agit à la fois directement et indirectement en libérant cytokines.
Lymphocyte T cytotoxique	Aussi appelé lymphocyte T tueur ; activé par un antigène du non-soi que présente toute cellule de l'organisme ; les lymphocytes T auxiliaires le recrutent et accroissent son activité ; sa fonction spécifique consiste à tuer les cellules cancéreuses et les cellules envahies par un virus ; joue un rôle dans le rejet des greffons de tissus étrangers.
Lymphocyte T supresseur	Très probablement activé par un antigène présenté par un macrophage ; atténue ou arrête l'activité des lymphocytes B et T une fois que l'infection (ou une attaque par des cellules étrangères) a été maîtrisée.
Cellule mémoire	Cellule de la lignée d'un lymphocyte B activé ou de toute catégorie de lymphocyte T ; générée au cours de la réaction immunitaire primaire ; peut demeurer dans l'organisme pendant des années, le rendant capable de réagir de façon rapide et intense à une nouvelle stimulation par un antigène déjà rencontré.
Macrophage	Cellule phagocytaire qui englobe les antigènes qu'elle rencontre et présente des parties de ces antigènes (CPA = cellule présentatrice d'un antigène) sur sa membrane plasmique pour la reconnaissance par les lymphocytes T de récepteurs pour ce même antigène ; cette fonction, appelée présentation de l'antigène, est essentielle au fonctionnement normal des réactions à médiation cellulaire ; libère aussi de l'interleukine 1 qui active les lymphocytes T et certaines substances qui empêchent la multiplication virale.
Anticorps (immunoglobulines)	Protéine produite par un lymphocyte B qui s'est différencié en un plasmocyte ; les anticorps générés par les plasmocytes sont libérés dans les liquides de l'organisme (sang, lymphe, salive, mucus...) où ils s'attachent aux antigènes, provoquant la fixation du complément, la neutralisation, la précipitation ou l'agglutination, ce qui «marque» les antigènes pour qu'ils soient détruits par le complément ou par les phagocytes.
Cytokines	Régularisent les activités des cellules responsables des réponses immunitaires spécifiques et non-spécifiques.

- * Ce système immunitaire est constitué de différents organes, tissus et cellules qui, par des mécanismes complexes, vont permettre à notre corps de se défendre contre les agressions extérieures et intérieures des microorganismes. Ce système est généralement très efficace, mais il peut, dans certaines circonstances, être désavantageux pour nous (maladie auto-immune, hypersensibilité, rejet de greffe...).
- * **Les mécanismes défensifs sont très variés.** Ils vont de la destruction de l'agent infectieux par phagocytose (**immunité non spécifique**) à la fabrication d'anticorps spécifiques (**immunité humorale**) ou à la formation de cellules tueuses (**immunité cellulaire**) capables de lyser une cellule cancéreuse ou infestée par un virus ou par un parasite.
- * Les principes de base de ce fonctionnement harmonieux sont.
 - Le système immunitaire doit être **ubiquitaire**, c'est à dire présent dans tout l'organisme.
 - Il doit être **polyvalent**, c'est-à-dire qu'il peut faire face à tous types d'agression.
 - **Les cellules immunitaires doivent être activées pour devenir immunocompétentes** (rôle important des cytokines).
 - **Elles doivent collaborer entre elles**, là aussi le rôle des cytokines est primordial.
 - Il doit **s'autoréguler** (rôle des cytokines important).
- * On décrit quatre étapes successives dans la réponse immunitaire quelle soit cellulaire ou humorale.
 - La phase première est dite **d'induction ou de reconnaissance**. La CPA (cellules présentant l'antigène) présente, selon un mode de communication complexe, l'antigène à "son" récepteur lymphocytaire (antigène présenté sur les marqueurs des molécules du CMH). Parallèlement, la CPA sécrète une cytokine (IL1) capable de favoriser l'activité du lymphocyte.
 - La phase deux est dite **de prolifération clonale**. Dans cette phase, l'antigène déclenche la multiplication des cellules spécifiques ainsi que la sécrétion de cytokines aux fonctions multiples (dans la réponse cellulaire) et la synthèse d'immunoglobulines (dans la réponse humorale).
 - La phase trois est dénommée effectrice. C'est au cours de cette phase - **réaction d'élimination** - que s'effectue la réaction des anticorps (réponse humorale) ou des cellules (réponse cellulaire) spécifiques de l'antigène, avec, en général, l'élimination de ce dernier ; réaction désignée sous le nom d'inflammatoire pouvant être aiguë ou chronique.
 - La phase quatre, qui peut artificiellement être rattachée aux trois précédentes, correspond à la génération de lymphocytes B ou T mémoires, dont la propriété est de **garder la mémoire des antigènes** déjà rencontrés dans l'attente d'une seconde ou d'une énième rencontre avec l'antigène. Les cellules mémoires et la présence d'anticorps résiduels, expliquent notamment pourquoi un germe infectieux qui pénètre dans un organisme connu de lui, parce qu'il l'a immunisé antérieurement, sera immédiatement neutralisé, ce qui aura un double effet bénéfique pour l'hôte : absence d'infection et nouvelle stimulation du système de défense.

Résumé des différentes étapes de la réponse immunitaire

REACTIONS	Immédiate de 0 à 4 heures	Rapide de 4 à 96 heures	Tardive plus de 96 heures
Caractéristiques	- naturelle ou innée - non spécifique - sans effet mémoire - pas de LT spécifiques	- induite ou acquise - non spécifique et spécifique - sans effet mémoire - pas de LT spécifiques	- induite ou acquise - spécifique - effet mémoire - LT spécifiques
Fonction de barrière	- Peau, épithélium	- Inflammation locale - TNF α active l'inflammation et la phagocytose	- Ig A dans les sécrétions des épithéliums - Ig E dans le tissu conjonctif
Réponse aux pathogènes extracellulaires	- Phagocytes - Voie alterne du complément	- CRP - IgM produites par les lymphocytes B - Voie alterne et classique du complément	- IgG, IgM produites par les lymphocytes B - Voie classique du complément
Réponse aux pathogènes intracellulaires	- macrophages - cellules NK	- macrophages activés par diverses IL et TNF α	- macrophages activés par IFN γ - LT cytotoxiques
Réponse vis-à-vis des cellules infectées par des virus	- cellules NK	- cellules NK activées par les IFN α , β et γ	- LT cytotoxiques - IFN γ

4. LES DEREGLEMENTS DU SYSTEME IMMUNITAIRE**4.1. Les maladies auto-immunes**

* Il s'agit d'un ensemble de maladies très différentes dans leur expression clinique (les symptômes) et dans les organes intéressés, mais qui ont en commun le même mécanisme : **le système immunitaire du malade s'attaque à certains constituants de son propre hôte (le soi) comme s'ils étaient des substances étrangères.**

- Il produit alors des anticorps dirigés contre le soi (**auto-anticorps**) ou active les lymphocytes cytotoxiques contre ses propres cellules. Toutes les maladies auto-immunes s'accompagnent d'une destruction de cellules d'un ou de plusieurs organes.
- Pour exemples, dans la sclérose en plaque, c'est la gaine de myéline qui protège les cellules nerveuses qui est la cible de l'attaque auto-immune ; dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est le cartilage présent au niveau des articulations.

- * Plusieurs facteurs semblent participer au déclenchement et à l'entretien de ces maladies.
 - Des **facteurs génétiques** : ces maladies ne sont pas héréditaires. Elles surviennent sur un terrain génétique particulier en présence de facteurs déclenchant encore mal identifiés = **facteurs de prédisposition**. Ainsi l'arrivée d'un virus banal sur un terrain génétique prédisposant peut déclencher certaines maladies auto-immunes.
 - De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques : **agents infectieux** (en particulier les virus), **agents toxiques**, **médicaments**, des facteurs neuroendocriniens jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, ainsi que des facteurs psychologiques.
- * Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (par exemple, TCR pour les lymphocytes T).
 - Les lymphocytes T doivent pouvoir reconnaître les molécules du CMH (= reconnaissance du soi) et ne pas réagir aux fragments peptidiques en provenance de nos propres protéines : on parle de **tolérance immunitaire**. Il existe aussi une tolérance immunitaire pour les lymphocytes B.
- * Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones autoréactifs, de les éliminer ou de les inactiver.
 - **Pour les lymphocytes T dans le thymus** - Lorsqu'ils séjournent dans le thymus, dans un premier temps, seuls ceux capables de reconnaître les molécules du « soi » du CMH survivent alors que ceux qui ne le peuvent pas meurent.

Dans un deuxième temps, les survivants qui reconnaissent les fragments peptiques en provenance des protéines du « soi » sont éliminés ou rendus inactifs.

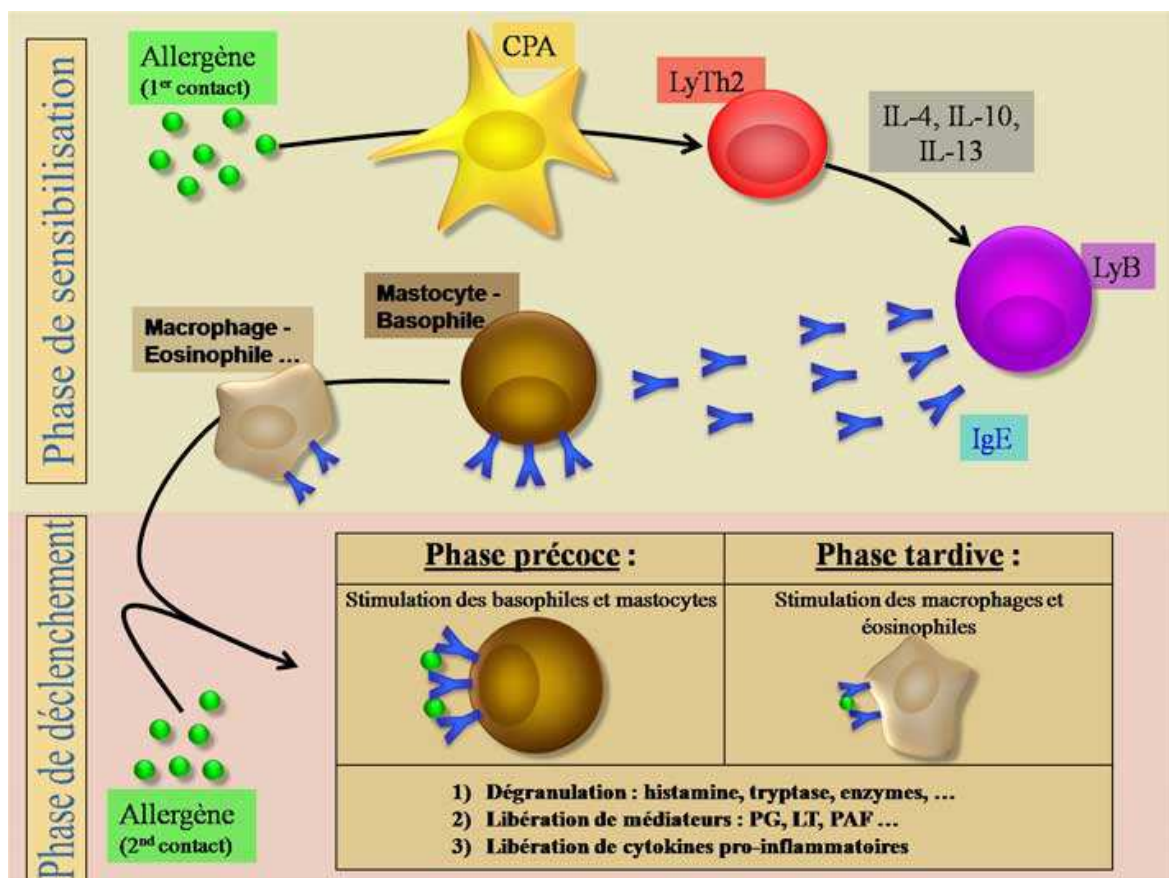
Ces deux sélections successives permettent que les survivants sont capables de reconnaître la partie CMH d'un complexe antigène-CMH mais ne réagissent pas aux fragments de molécules qui sont normalement présents dans l'organisme.

Après leur sortie du thymus, seuls les lymphocytes activés par des antigènes proliféreront et se différencieront.
 - **Pour les lymphocytes B** - Cette tolérance apparaît dès le stade embryonnaire dans la moelle osseuse rouge et permet d'éliminer les lymphocytes qui reconnaissent les antigènes du soi tels que les antigènes du CMH et les antigènes du système sanguin ABO.

Une deuxième sélection a lieu lorsque que l'antigène n'est pas associé à une cellule présentatrice d'antigènes ; dans ce cas le lymphocyte B est rendu inactif.

4.2. Les allergies et les allergènes

- * Certaines maladies résultent d'une réaction trop vive du système immunitaire. Chez ces personnes, à la suite d'un premier contact avec un antigène (le pollen des fleurs, par exemple), s'est développée une réaction immunitaire fondée sur la production d'une classe particulière d'immunoglobulines, les IgE.
- * Or certaines cellules de l'organisme (les mastocytes et les granulocytes basophiles) qui possèdent des récepteurs pour les IgE sont remplies de granules contenant des substances extrêmement actives pour la contraction des muscles lisses, notamment l'**histamine**. Lors d'un premier contact avec l'antigène qui sera à l'origine de l'allergie, alors appelé **allergène**, des quantités importantes d'IgE sont produites par les lymphocytes B, qui se fixent sur les récepteurs des mastocytes et des basophiles. Lorsque l'organisme est à nouveau exposé au même allergène, celui-ci se fixe sur les IgE accrochées aux récepteurs de ces cellules. Cela déclenche le relâchement par ces dernières de leurs granules d'histamine. C'est l'histamine libérée dans les tissus qui est à l'origine des symptômes des allergies.
- * Les allergènes potentiels sont extrêmement nombreux, et variables selon les personnes ; ce sont par exemple les pollens, la poussière domestique, certains médicaments... Les réactions allergiques qu'ils provoquent sont parfois bénignes, mais elles peuvent devenir très sévères (forme grave de l'asthme ou œdème de Quincke).



4.3. Les déficits immunitaires

- * À l'opposé des réactions auto-immunes, peuvent apparaître des déficits immunitaires. Dans ce cas, le système immunitaire fonctionne moins bien (on parle d'**immunodépression**), et l'organisme devient sensible à de nombreux agents pathogènes.
- * Ce déficit peut être :
 - **Primitif, il est alors** secondaire à un défaut de l'expression de certaines molécules d'histocompatibilité, ou à un nombre insuffisant de telle ou telle catégorie de globules blancs.
 - **Acquis**, par exemple l'infection par le VIH, le virus du sida, provoque ainsi une immunodépression due à la destruction des lymphocytes T-CD4. Certains médicaments peuvent aussi induire un déficit immunitaire (lors des greffes, les médecins recherchent une moindre activité du système immunitaire, de façon à limiter le risque de rejet de greffe : on parle de traitements **immunosuppresseurs**). Dernier exemple, la malnutrition.

GLOSSAIRE

- **Agent pathogène** : Microorganisme qui provoque une maladie.
- **Agglutination** : Amas de cellules (étrangères) ; phénomène provoqué par la fixation d'un anticorps sur les antigènes de nombreuses cellules adjacentes.
- **Amygdales** : Organes situés autour de l'entre du larynx ; il y a trois paires d'amygdales, chacune étant nommée d'après sa localisation.
- **Anticorps** : Molécule protéique libérée par les lymphocytes B et se liant spécifiquement à un antigène : immunoglobuline ou gammaglobuline du plasma sanguin.
- **Antigène** : Substance ou portion d'une substance (vivante ou non) qui est considérée comme étrangère par le système immunitaire ; provoque une réaction immunitaire qui se traduit par l'activation de lymphocytes T et de lymphocytes B ainsi que par la sécrétion d'anticorps spécifiques.
On parle d'antigènes bactériens, viraux, tumoraux, mais aussi d'antigène du « soi ». En effet, le système immunitaire reconnaît les substances étrangères à l'organisme, mais aussi les antigènes propres à l'organisme.
La dimension des molécules est un élément déterminant de sa capacité à servir d'antigène : plus la molécule est grosse, plus elle est antigénique.
- **Cellules mémoires** : Cellules du clone des lymphocytes B ou T responsables de la mémoire immunitaire.
- **Chimiotactisme** : Mouvement d'une cellule, d'un organisme ou d'une partie d'un organisme le rapprochant ou l'éloignant d'une substance chimique.
- **Cytokines** : Peptides ou protéines produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Elles agissent, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, sur la cellule qui les produit (effet autocrine), sur des cellules proches (effet paracrine) ou sur des cellules situées à distance (effet endocrine).
- **Citerne du chyle** = (citerne de Pecquet): Sac situé à la base du conduit thoracique, origine du conduit thoracique.
- **Clones** : Descendants d'une même cellule.
- **Complément** : Système composé de protéines circulant dans le sang et qui, lorsqu'elles sont activées, accentuent les réactions inflammatoire et immunitaire et peuvent mener à la cytolysse de l'antigène.
- **Conduit thoracique** : Conduit qui reçoit la lymphe provenant de la partie inférieure du corps, du membre supérieur gauche et du côté gauche de la tête et du thorax.
- **Diapédèse** : Passage de globules blancs entre les cellules endothéliales de la paroi intacte d'un capillaire sanguin jusque dans le liquide interstitiel.

- **Efférent** : Qui conduit loin ou en éloignant.
- **Haptènes** : Petites substances non antigéniques mais qui peuvent devenir antigéniques simplement en se fixant sur un antigène existant.
- **Immunité** : Capacité de l'organisme à résister aux nombreux agents (animés ou inanimés) qui causent des maladies ; résistance aux maladies.
- **Immunité acquise** : elle s'acquiert de 2 façons
 - activement**, par la mise en jeu du système immunitaire après la pénétration d'un corps étranger à l'organisme.
 - Il existe **une immunité humorale et une immunité cellulaire**.
 - passivement**, lorsqu'une personne reçoit des moyens de défense fabriqués par un autre organisme vivant (sérum).
- **Immunité active** : Immunité acquise lors de la rencontre des cellules du système immunitaire avec un antigène ; permet l'acquisition d'une mémoire immunitaire.
- **Immunité naturelle** : Immunité d'un individu naturellement à l'abri de certains agents pathogènes (l'homme résiste naturellement à la maladie de Carré du chien).
- **Immunité non spécifique** : Ensemble des moyens de défense naturels qui ne sont pas spécifiques d'un germe déterminé.
- **Immunité spécifique** : Ensemble des moyens de défense qui sont spécifiques d'un germe précis.
- **Immunologie** : Etude des moyens de défense de l'organisme ou encore l'étude de la structure et du fonctionnement du système immunitaire.
- **Immunité passive** : Immunité de courte durée résultant de l'introduction dans l'organisme d'anticorps provenant d'un animal immunisé ou d'un donneur humain ; aucune mémoire immunitaire n'est établie.
- **Immunocompétence** : Capacité des cellules immunitaires de l'organisme de reconnaître des antigènes spécifiques (en s'y liant) ; reflète la présence de récepteurs liés à la membrane plasmique.
- **Immunoglobuline** : Anticorps.
- **Inflammation** : Réaction de défense non spécifique de l'organisme aux lésions ou à la présence d'agents pathogènes.
- **Interféron** : Substance chimique synthétisée par des cellules infectées par un virus et pouvant fournir une certaine protection contre ce virus aux cellules non infectées ; inhibe la croissance virale.
- **Lymphes** : Liquide transporté par les vaisseaux du système lymphatique.

- **Lymphocyte** : Globule blanc qui provient des cellules souches de la moelle osseuse rouge et qui arrive à maturité dans les organes lymphatiques.
- **Lymphocyte B** : Lymphocyte qui détermine l'immunité humorale ; les cellules de leur clone se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps ; aussi appelé cellules B.
- **Lymphocyte T** : **Lymphocyte qui organise l'immunité à médiation cellulaire en entrant en contact direct avec d'autres cellules immunitaires et en libérant des substances chimiques appelées lymphokines ; intervient également dans l'immunité humorale en interagissant avec les lymphocytes B qui fabriquent et sécrètent les anticorps.**
- **Lymphocyte T cytotoxique** : Lymphocytes effecteurs qui tuent (lysent) directement les cellules étrangères, les cellules cancéreuses et les cellules de l'organisme infectées par un virus ; aussi appelé lymphocyte T tueur.
- **Lymphokines** : Protéines qui interviennent dans les réactions immunitaires à médiation cellulaire et qui accentuent les réactions immunitaires et inflammatoires.
- **Macrophages** : Types de cellules protectrices abondantes dans le tissu conjonctif, le tissu lymphatique et certains organes ; phagocytent les érythrocytes vieillissants, les bactéries et d'autres débris étrangers ; jouent un rôle important comme présentateurs des antigènes aux lymphocytes T et B dans la réaction immunitaire.
- **Réaction immunitaire à médiation cellulaire** : Immunité conférée par les lymphocytes T activés qui lysent directement les cellules infectées ou cancéreuses et les cellules provenant de donneurs, en plus de libérer des substances chimiques qui régissent la réaction immunitaire.
- **Réaction immunitaire humorale** : Immunité conférée par des anticorps présents dans le plasma sanguin et d'autres liquides organiques.
- **Système lymphatique** : Système composé de vaisseaux lymphatiques, des ganglions lymphatiques et d'autres organes lymphatiques ; recueille l'excès de liquide du compartiment interstitiel et constitue un site de surveillance immunitaire.
- **Thymus** : Organe transitoire du système lymphatique qui joue un rôle important dans la maturation des lymphocytes.
- **Vaisseaux chylifères** : Capillaire lymphatique spécial de l'intestin grêle qui capte les liquides associés aux protéines appelées chylomicrons.