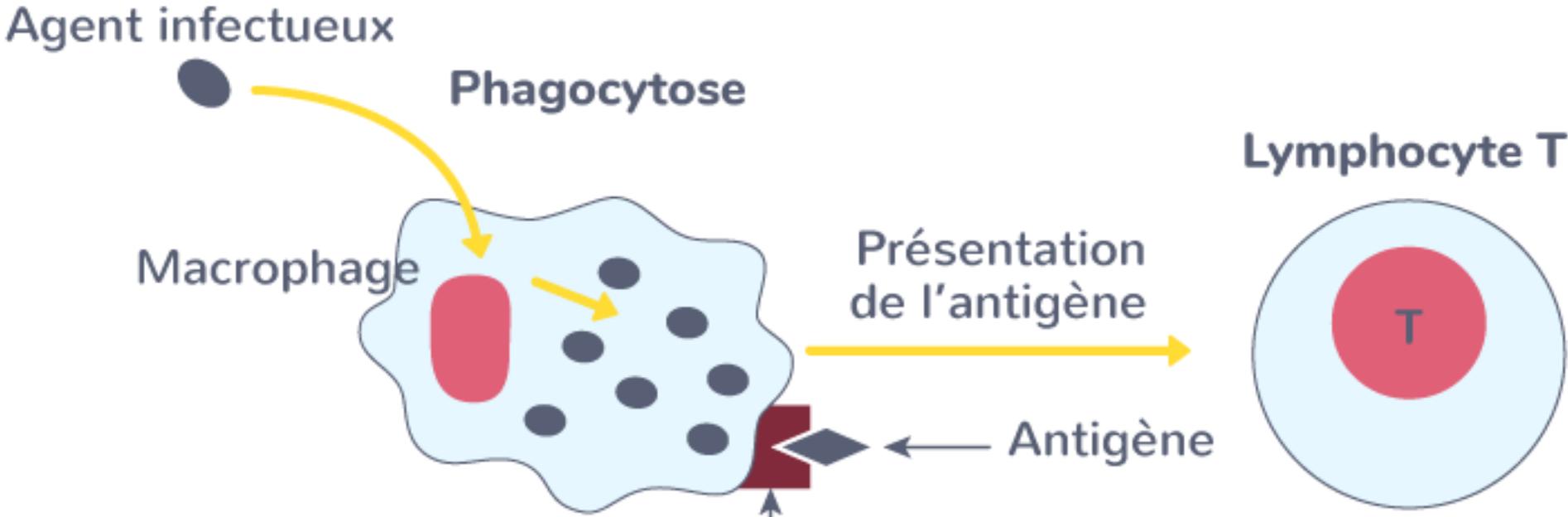


Module: Immunologie

Présentation d'un antigène par un macrophage

Réponse Immunitaire Adaptative a médiation Cellulaire



- Les microorganismes pathogènes utilisent différents mécanismes d'infection qui leur permettent de coloniser un hôte tout en contournant ses défenses immunitaires, et ainsi, d'assurer leur survie.
- Afin de défendre efficacement l'organisme, le système immunitaire doit s'adapter aux variétés de pathogènes présents dans la nature.
- L'existence d'un système immunitaire adaptatif est donc essentielle.
- Le système immunitaire adaptatif doit protéger l'hôte contre :
 - **Les pathogènes extracellulaires** : grâce à des **anticorps** sécrétés qui les empêchent d'infecter les cellules de l'hôte et favorisent leur phagocytose et neutralisent les toxines.
 - **Les pathogènes intracellulaires** : grâce à l'action des **lymphocytes T cytotoxiques** qui lysent les cellules infectées.
- **La nature de l'antigène** est déterminante dans le type de réponse immunitaire initiée (humorale ou cellulaire).

1. Définition d'un antigène

Les antigènes sont des structures moléculaire naturelle ou synthétique capable d'induire une réponse immunitaire dans un organisme vivant et de réagir spécifiquement avec les produits de cette réponse.



L'organisme reconnaît un antigène par ses **déterminants antigéniques** ou **épitopes** représentés par des motifs moléculaires de surface différente de ceux des marqueurs du soi.

On distingue deux types:

- Antigènes particuliers ou figurés (cellules et microbes)
- Antigènes solubles ou libres (substances chimiques et toxines)

Il y a deux types antigènes:

Les antigènes complets

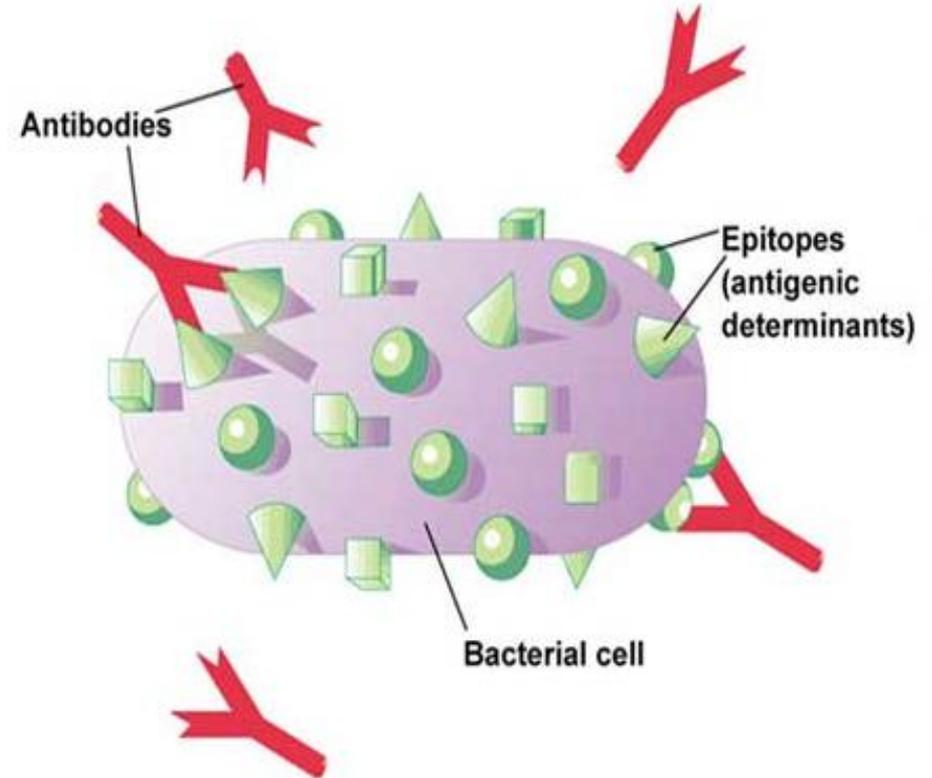
Les antigènes incomplets.

2. Notion de déterminants antigénique ou épitopes

L'épitope ou déterminant antigénique est la partie de l'antigène qui interagit de manière spécifique avec le site anticorps au niveau du paratope.

✓ L'antigène peut porter plusieurs épitopes ce qui détermine sa valence.

✓ Un même épitope peut se retrouver dans différents antigènes.

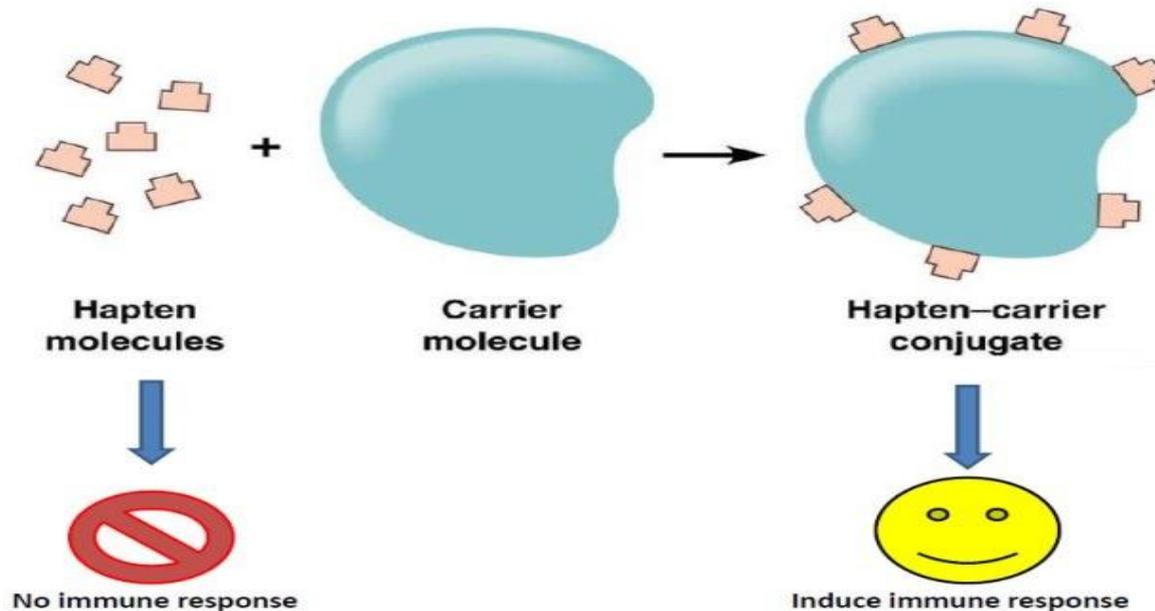


□ Antigènes incomplets ou haptènes:

Molécules de plus faible masse moléculaire qui ne peuvent pas induire de réaction immunitaire par elles-mêmes; lorsqu'attaché à une protéine (transporteur protéique), telle que l'albumine ou la ferritine, un haptène peut stimuler la production d'anticorps spécifiques.

Une fois produits, les anticorps anti-haptène reconnaîtront l'haptène même sans le transporteur protéique.

Les haptènes présentent généralement un seul épitope.



Définition de l'Anticorps

Les anticorps, aussi appelés immunoglobulines (Ig), sont des glycoprotéines, constituent la fraction des protéines sériques nommée gammaglobulines, secrétées dans la lymphe et le sang par les plasmocytes.



Elles sont présentes :

- ❑ Sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions.
- ❑ Sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des lymphocytes B (BCR)

II.2. Structure et propriétés des anticorps

Toutes les Immunoglobulines ont une unité de base formée d'une structure comprenant quatre chaînes. Elles sont ainsi composées de deux chaînes légères "L" identiques de 25 kDa chacune et de deux chaînes lourds "H" identiques de 50 kDa chacune.

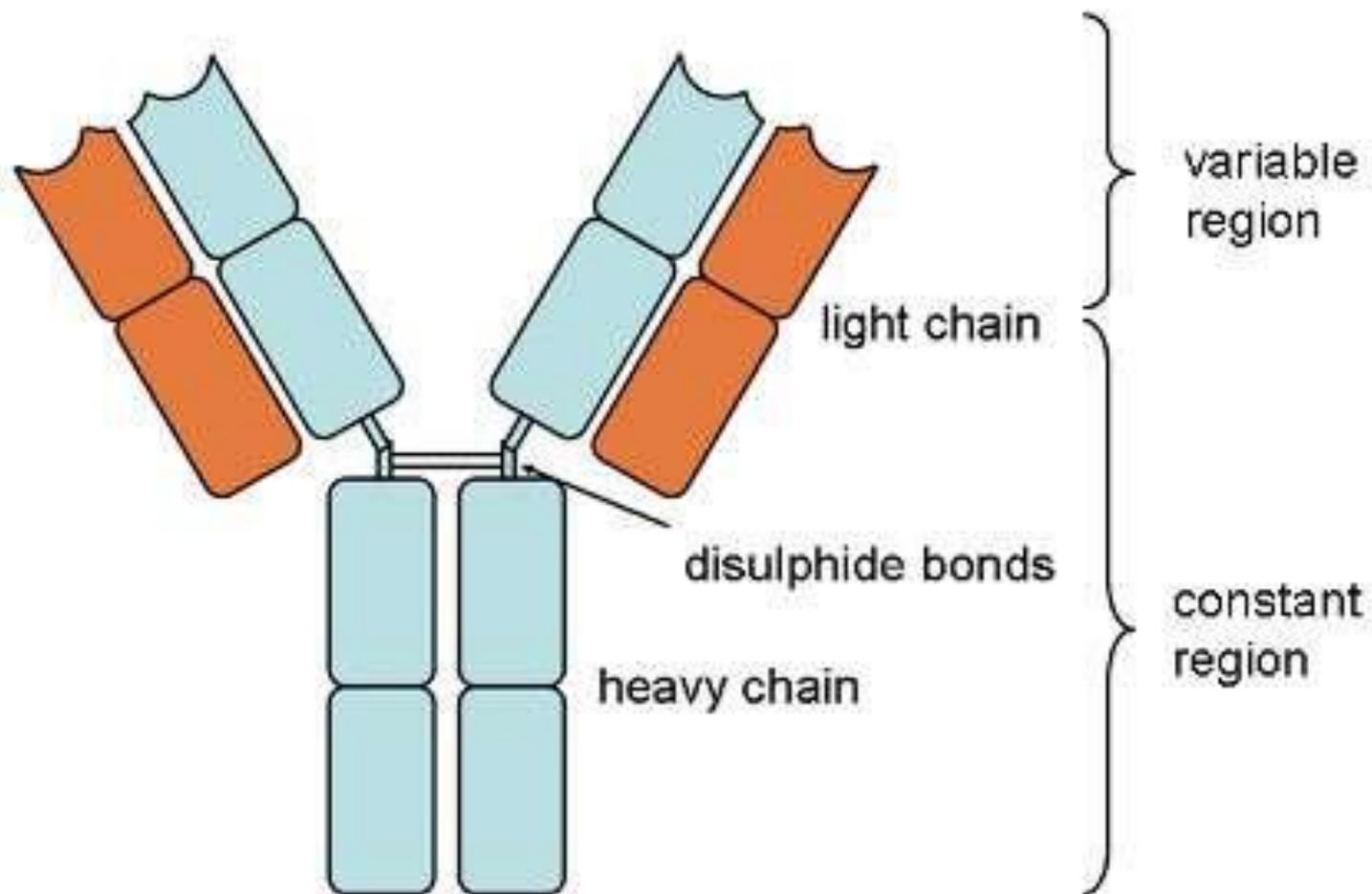
□ Chaînes lourdes

Concernant les chaînes lourdes, la partie c-terminale de l'Immunoglobulines a révélé cinq régions constantes de différentes chaînes lourdes (μ , γ , α , δ ou ε). Chacune de ces différentes chaînes lourds est appelée isotype.

□ Chaînes légères

Communes à toutes les classes Immunoglobulines, de type Kappa (κ 65%) ou Lambda (λ 35 %)

Ces 4 chaînes sont associées ensemble par des liens disulfures et des interactions non-covalentes. Chaque chaîne est formée d'une partie constante et d'une partie variable.



Les Anticorps

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines,

IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE

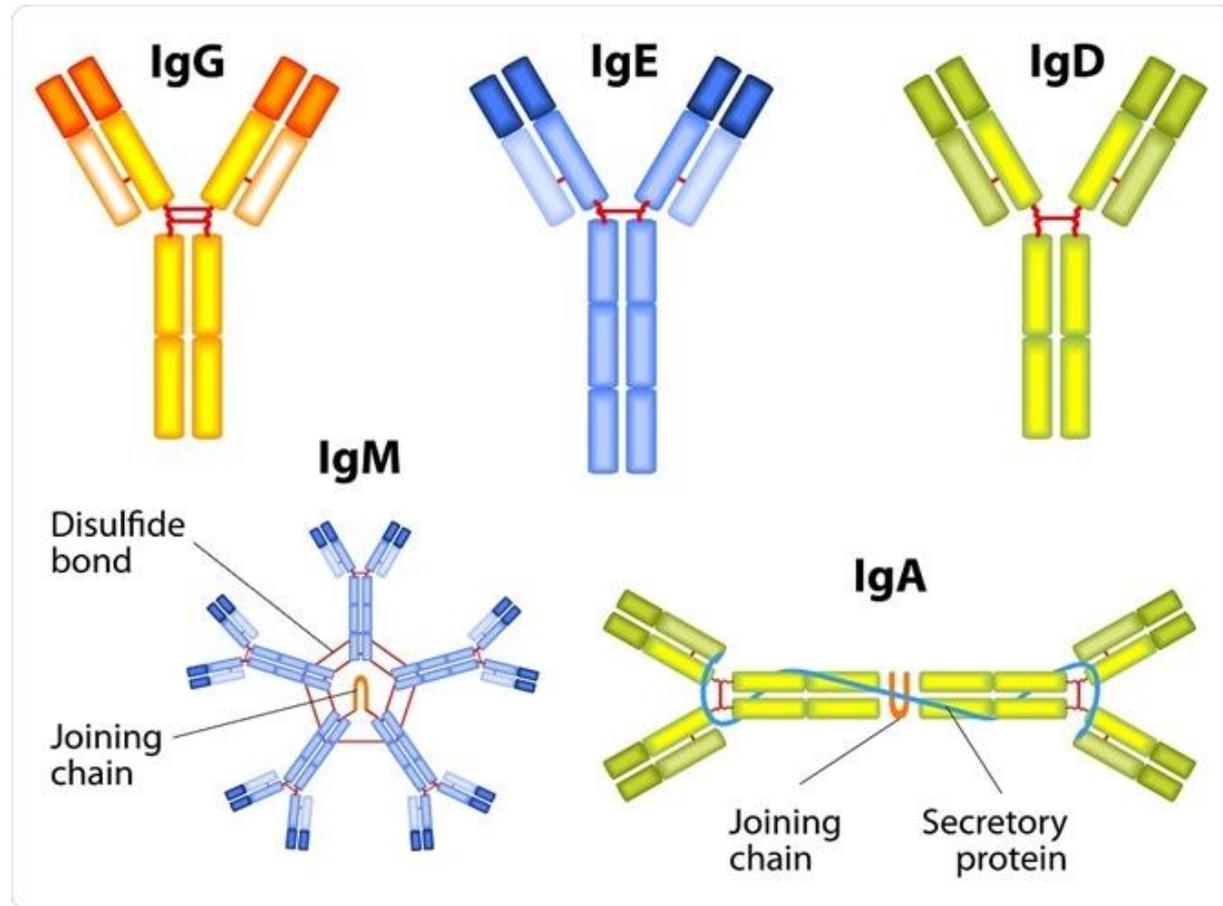
Chaîne lourde: IgG gamma γ

IgM mu μ

IgA alpha α

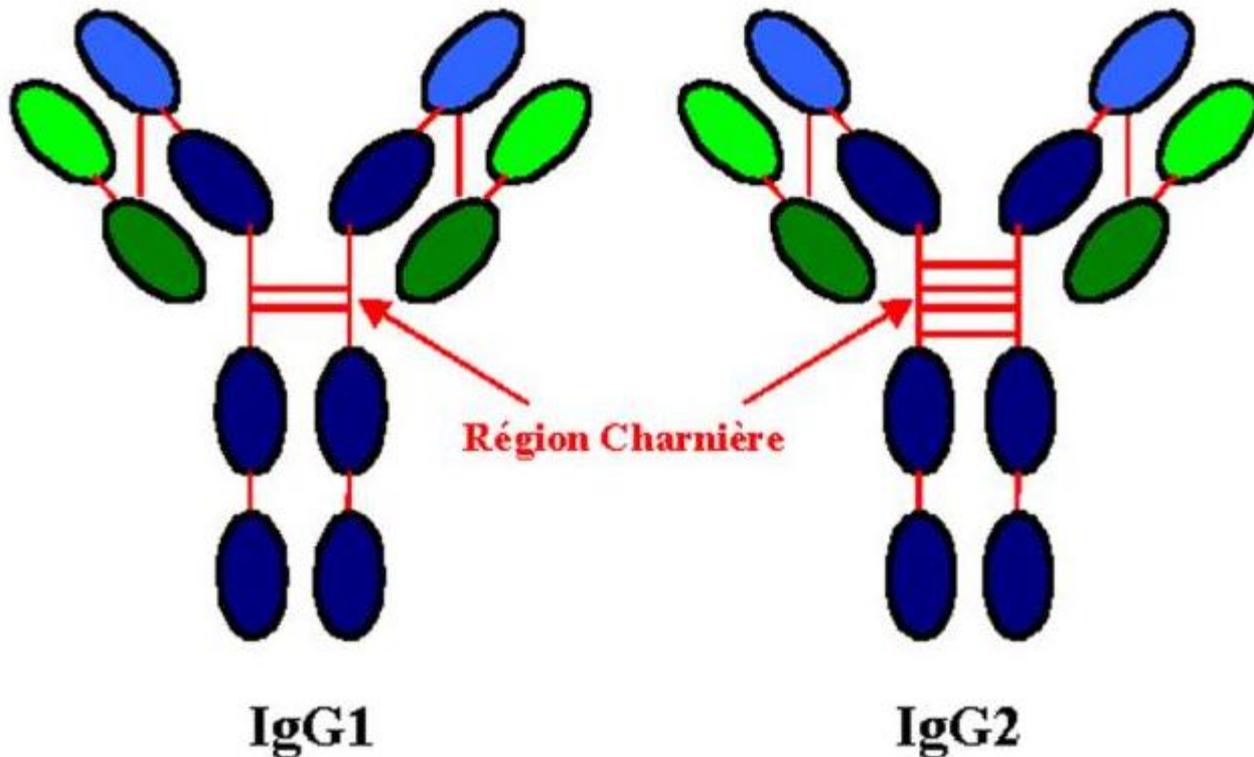
IgE epsilon ξ

IgD delta δ

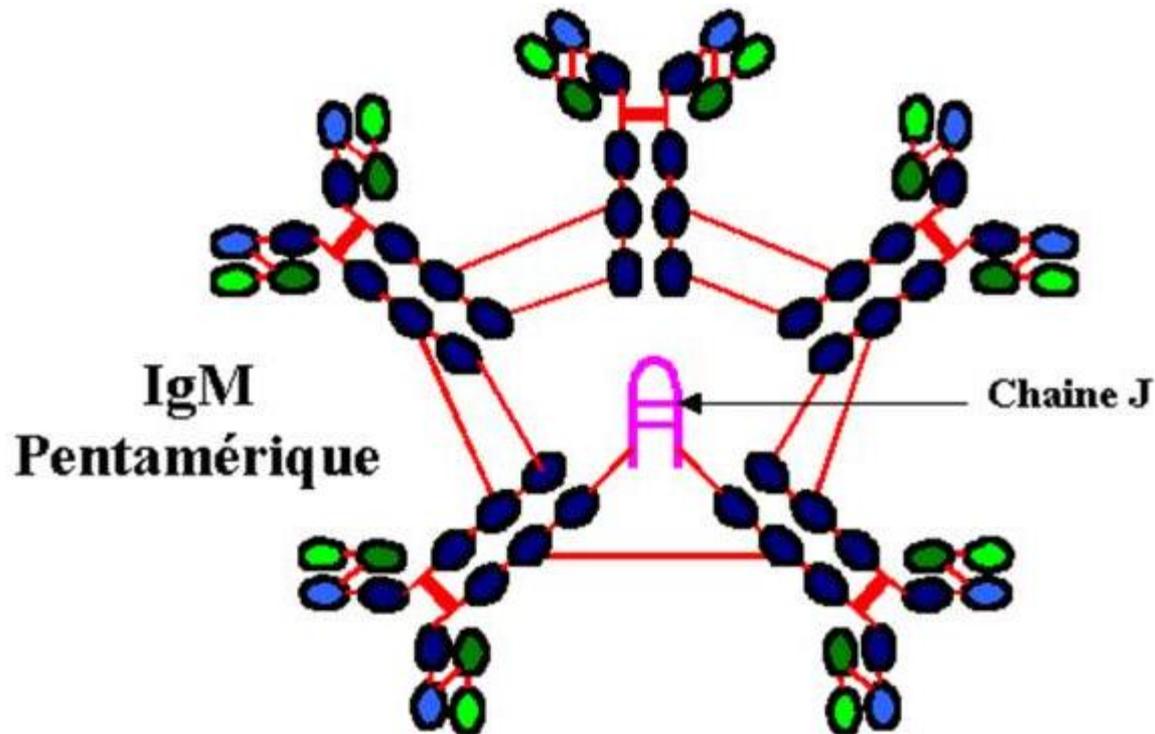


Les IgG

Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires du sérum normal. Elles représentent 75% des Ig totales (de 8 à 18 g/l dans le sérum) et sont réparties en 4 sous-classes IgG : IgG1 IgG2 IgG3 IgG4.



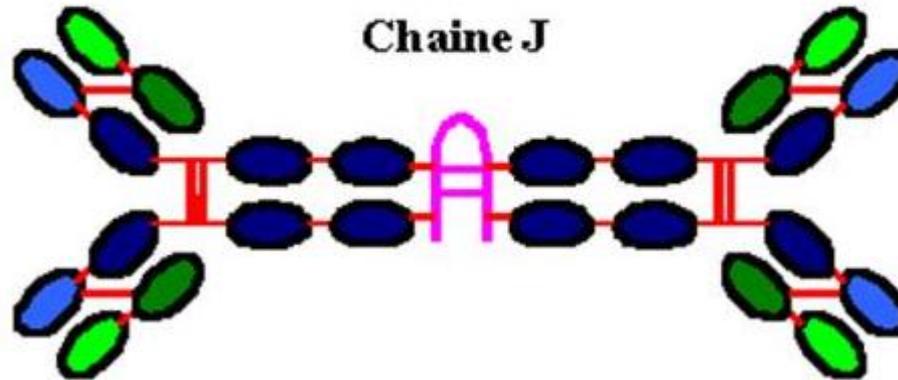
Les IgM représentent environ 10% des Ig totales (1 à 2g/l dans le sérum). La molécule a une structure pentamérique. Les IgM, essentiellement confinées au compartiment intravasculaire, constituent la plupart des Ac " naturels " produits par les plasmocytes et sont majoritaires lors de la réponse primaire anti-infectieuse.



Les IgA

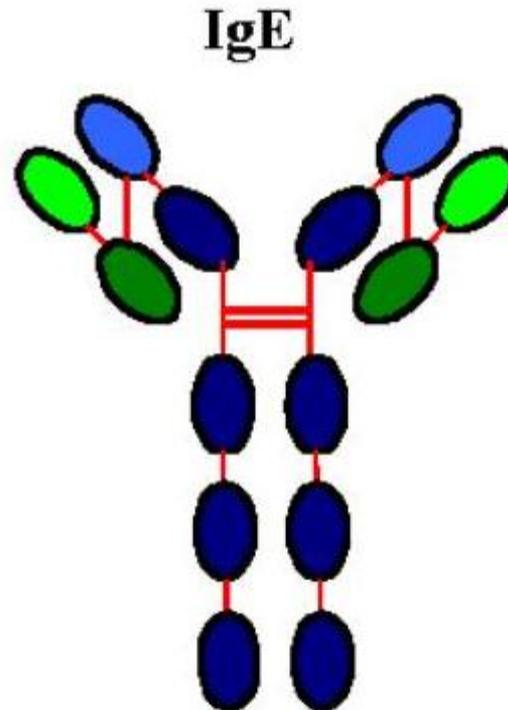
Les IgA représentent 15 à 20% des Ig sériques (3,5 à 4,5 g/l). Plus de 80% des IgA humaines sont sous forme monomérique. Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et urogénitales).

IgA Dimérique



Les IgE

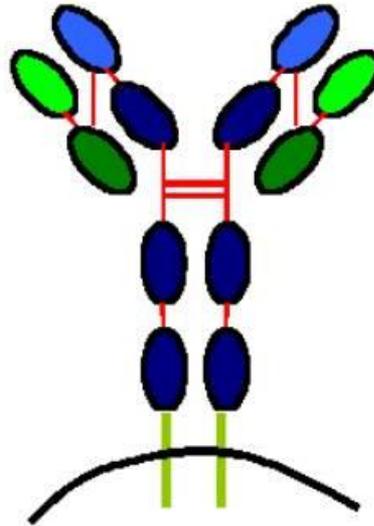
Les IgE sont retrouvées sous forme de traces dans le sérum. Les IgE sont présentes à la surface des mastocytes et des basophiles, combinées à un récepteur de haute affinité pour cette classe d'Ig. Les IgE jouent un rôle dans l'immunité anti-parasitaire et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate

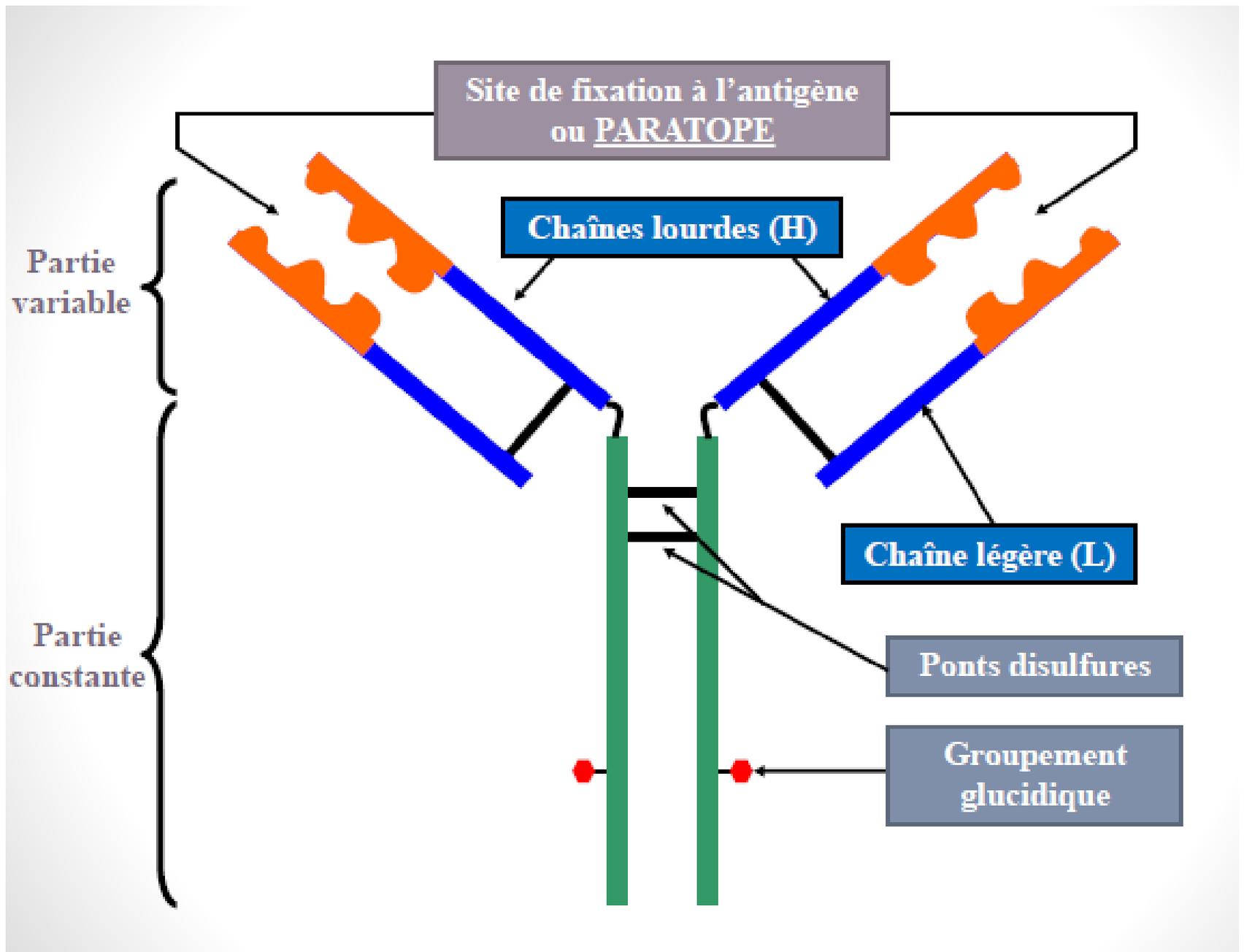


Les IgD

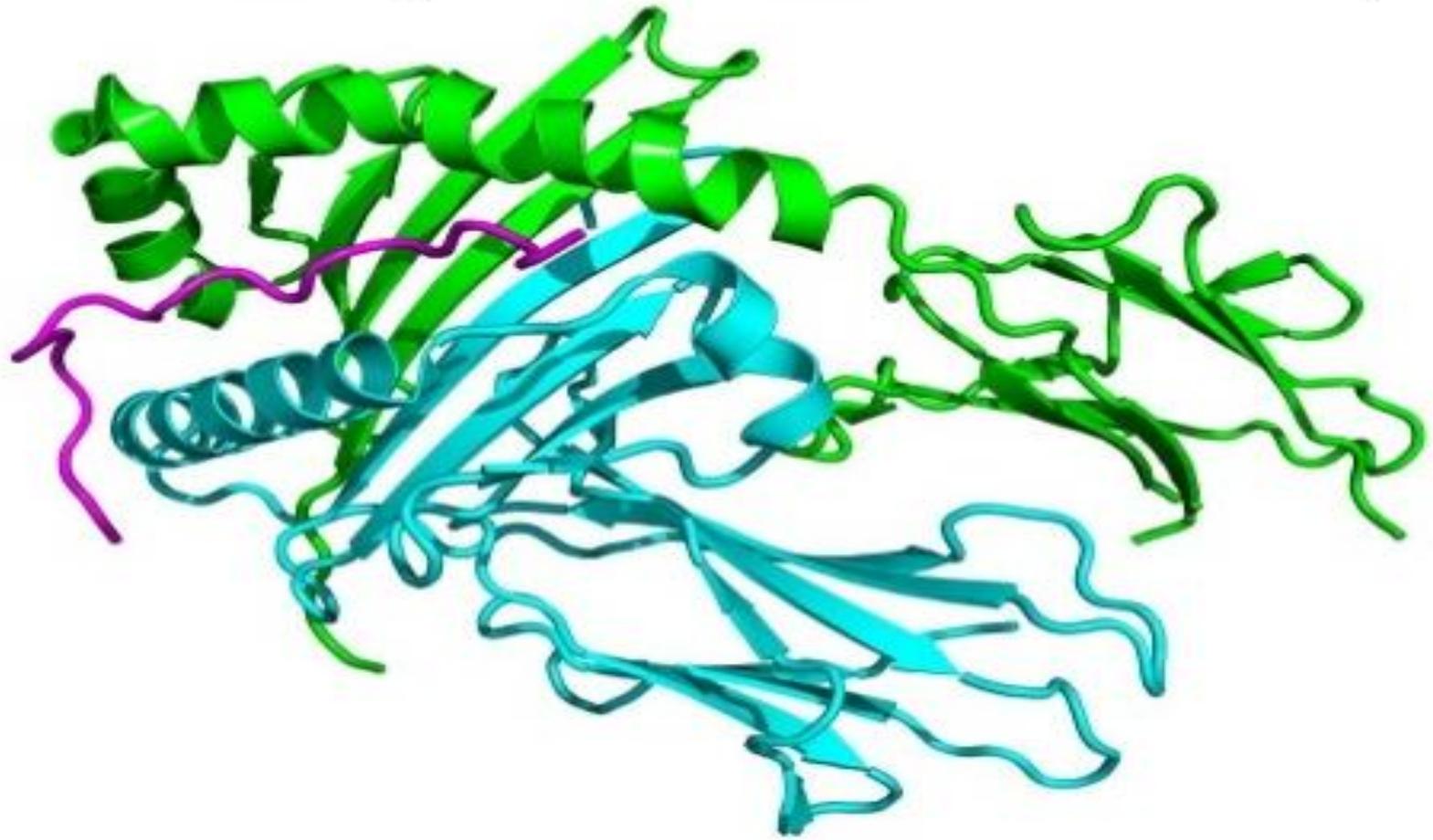
Les IgD représentent moins de 1% des Ig plasmatiques. Elle est présente en grande quantité à la surface de la plupart des lymphocytes B circulants. Son rôle dans l'induction de la différenciation du lymphocyte B par l'antigène semble désormais bien établi.

IgD Membranaire





3. Le Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)



La surface de toutes nos cellules est parsemée d'une immense variété de molécules protéiques. Quand notre système immunitaire est « programmé » adéquatement, ces **autoantigènes, ou marqueurs du soi, ne sont pas étrangers** pour notre organisme, mais ils le sont fortement pour l'organisme d'une autre personne.

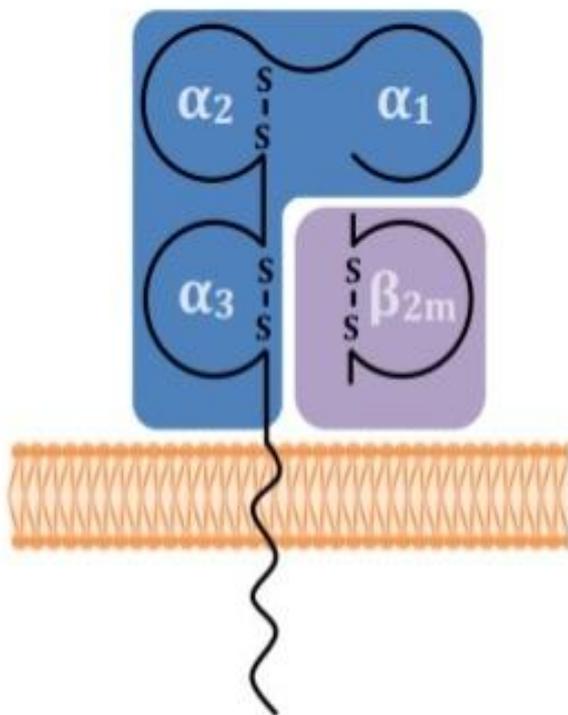
Parmi ces protéines de surface qui marquent les cellules comme faisant partie du soi se trouve un groupe de glycoprotéines appelées **protéines du CMH, ou système HLA («human leucocyte antigen»)**, qui sont codées par les gènes composant le **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**.

Étant donné que des millions de combinaisons différentes de ces gènes sont possibles — il existe une vingtaine de ces gènes, dont certains ont plus de cinquante formes (allèles) différentes —, il est peu probable que deux individus, sauf les vrais jumeaux, possèdent des protéines du CMH identiques.

Il existe deux grandes catégories de protéines du CMH, que l'on distingue par leur distribution dans le corps. Les protéines du CMH de classe I se rencontrent sur presque toutes les cellules de l'organisme, alors que les protéines du CMH de classe II se rencontrent seulement sur certaines cellules qui interviennent dans la réaction immunitaire.

Deux types de CMH

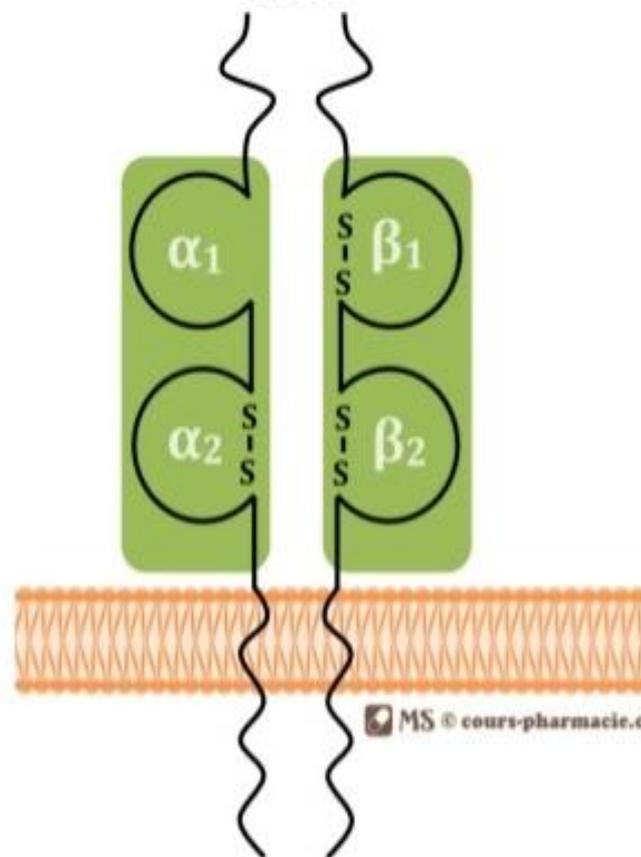
Complexe Majeur
d'histocompatibilité de
classe I



CLASSE I

VS

Complexe Majeur
d'histocompatibilité de
classe II



MS © cours-pharmacie.c

CLASSE II

CMH CLASSE I

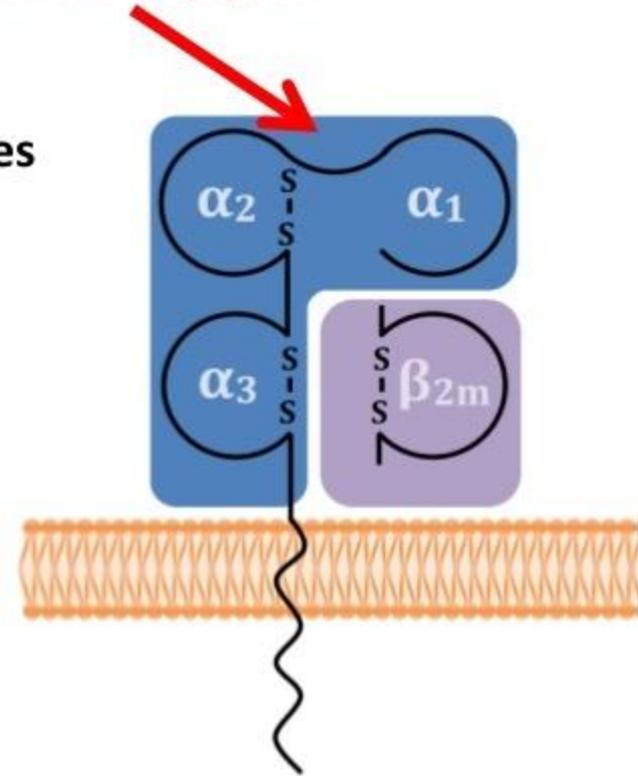
Quasi - ubiquitaire =

→ Présent dans presque toutes les cellules nucléées

→ Antigènes du soi (endogène)

→ Les **LT CD8** reconnaissent
le peptide présenté par les Ag de **classes I**

Zone de liaison au peptide



CMH CLASSE II

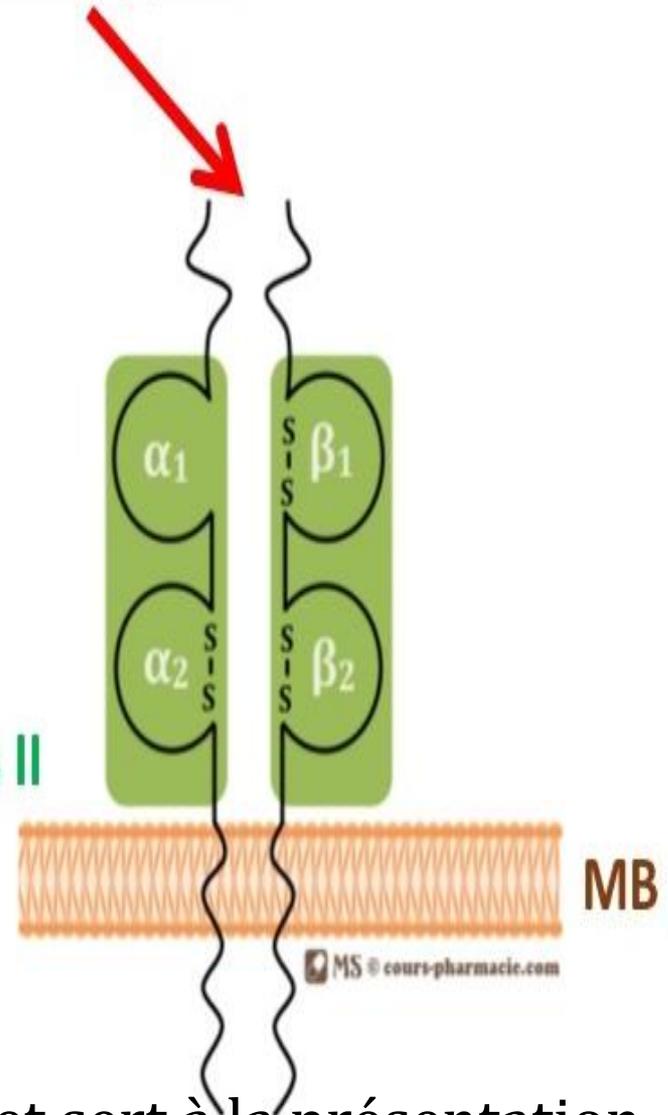
Présentation limitée aux CPA professionnelles

→ (dendritiques, monocytes/macrophages et LB)

→ Antigène du **non soi** (exogène)

→ Les **LT CD4** reconnaissent
le peptide présenté par les Ag de **classes II**

Zone de liaison au peptide



• Exprimé constitutivement par les CPA et sert à la présentation d'antigènes dégradés dans des vésicules d'endocytose (phagocytose et pinocytose).

CMH 1	CMH 2
Quasi-ubiquitaire	Sur les CPA
Peptides endogènes	Peptides exogènes
LTCD8	LTCD4
Cytolyse	Prolifération - activation
Reconnaissance du Soi modifié	Reconnaissance du Non soi modifié

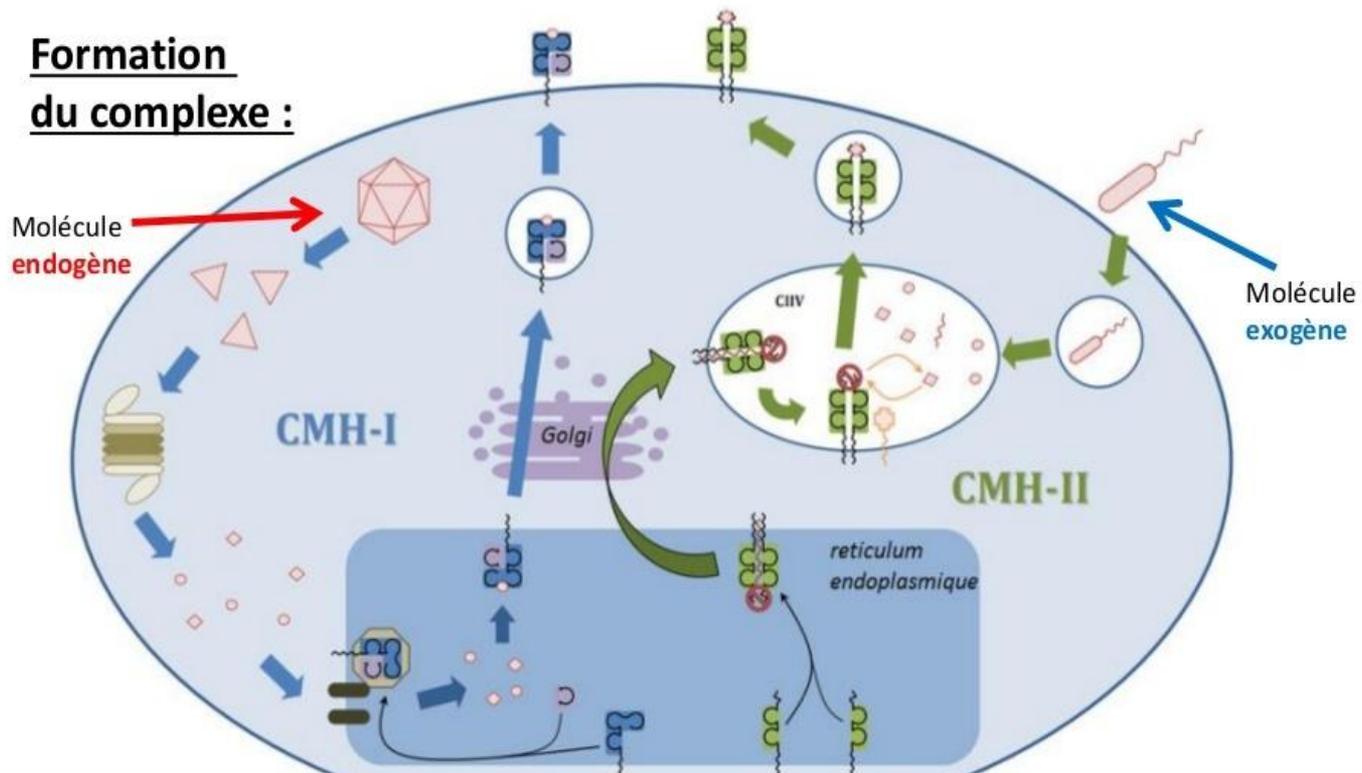
→ **Dérèglement** du CMH >>>> Maladie **auto-immune**

La réponse Immunitaire a médiation cellulaire

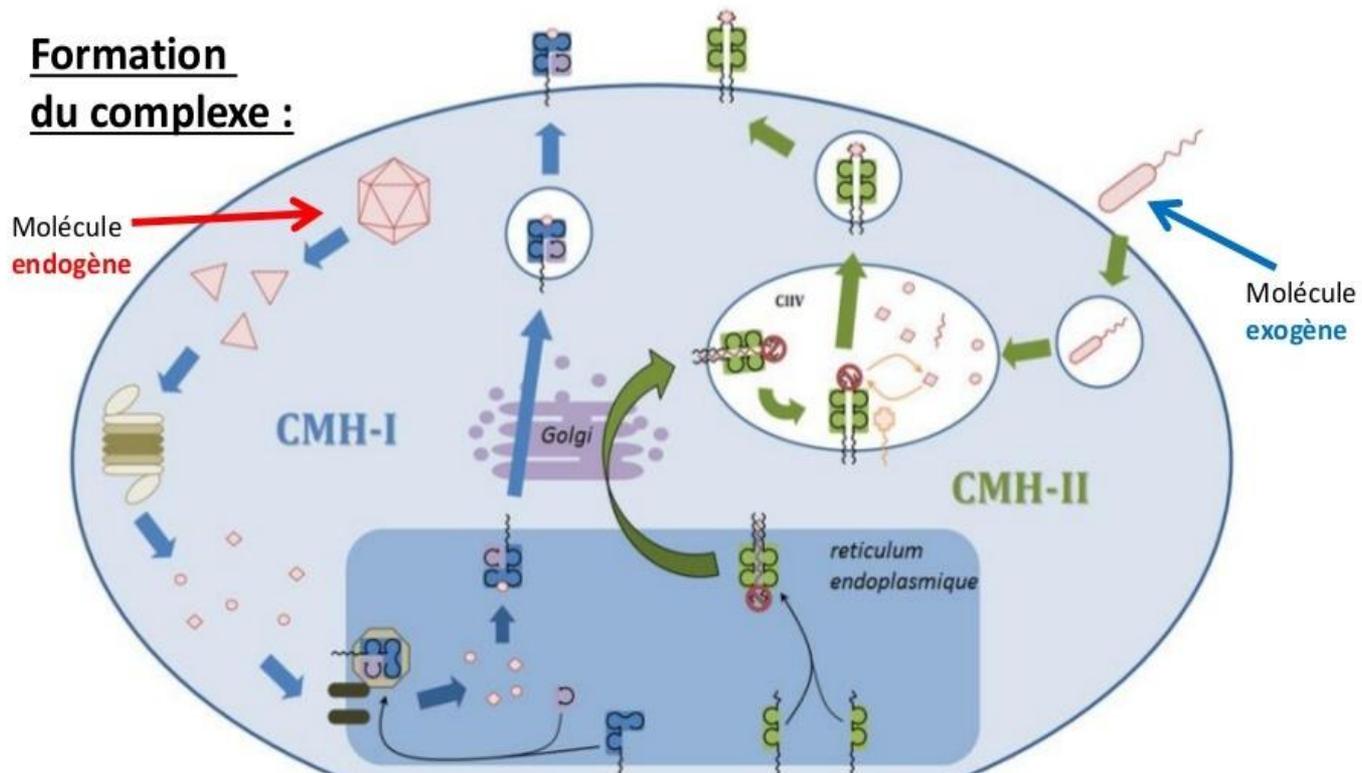
Cellules présentatrices d'antigènes

Outre son implication cruciale dans l'élimination précoce des agents pathogènes, le macrophage et les cellules dendritiques sont des acteur-clé de la transmission de signaux d'alerte au volet adaptatif de la réponse immunitaire, en particulier dans les situations où une réponse spécifique comme la réponse T est requise.

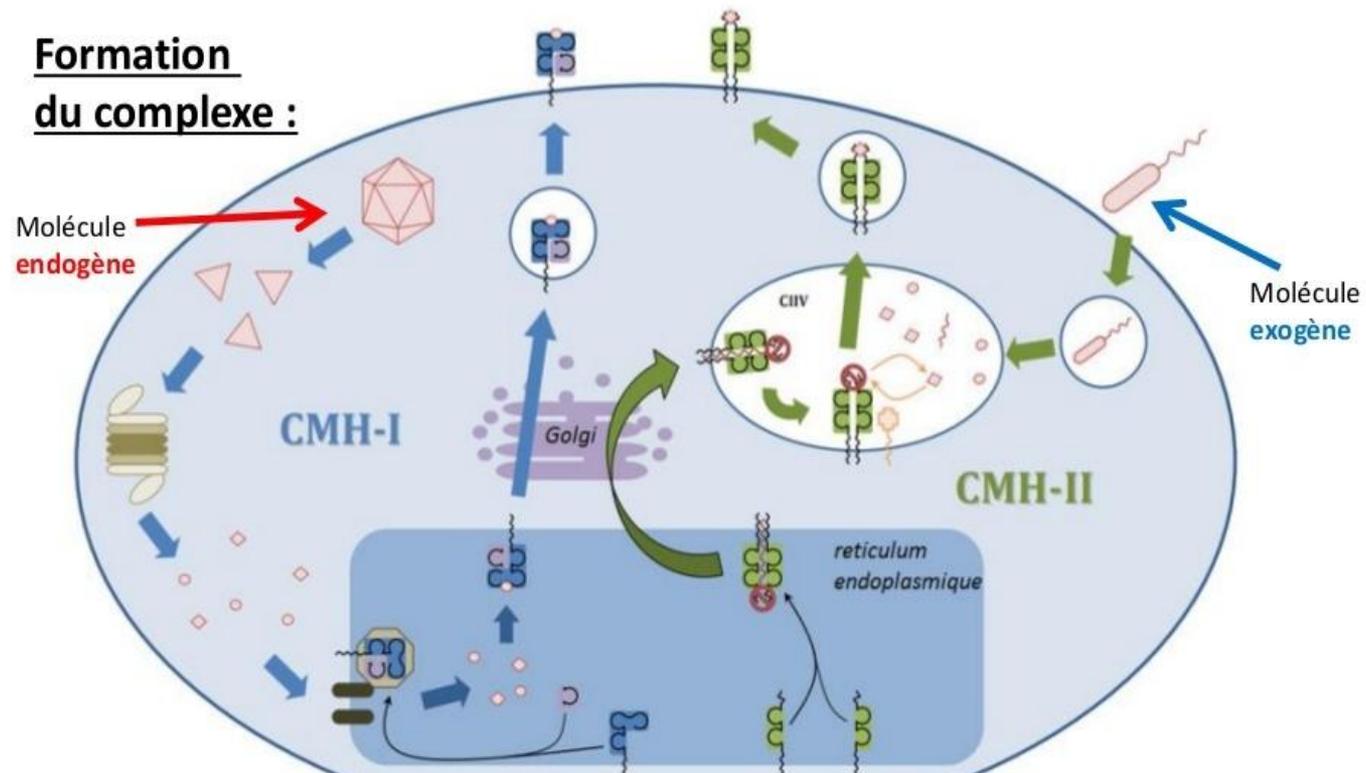
Le CMH I est responsable de la présentation de peptides cytosoliques, endogènes. La cellule reconnaît la protéine à dégrader et la dirige vers le protéasome. La protéine est alors dégradée en peptides qui rejoignent le réticulum endoplasmique où ils vont être pris en charge par les molécules du CMH I. Ce complexe CMH I-peptide se localise ensuite dans l'appareil de Golgi qui l'achemine jusqu'à la surface cellulaire.



Le CMH II ne présente que des Ag exogènes acquis par phagocytose, il représente donc un acteur majeur dans la reconnaissance des agents pathogènes intracellulaires séquestrés dans les vacuoles.



Une fois les complexes CMH I- et CMH II-peptide exposés à la surface des CPA, les CPA migrent vers les noeuds lymphatiques où elles pourront activer les lymphocytes T.



La réponse immunitaire à médiation cellulaire

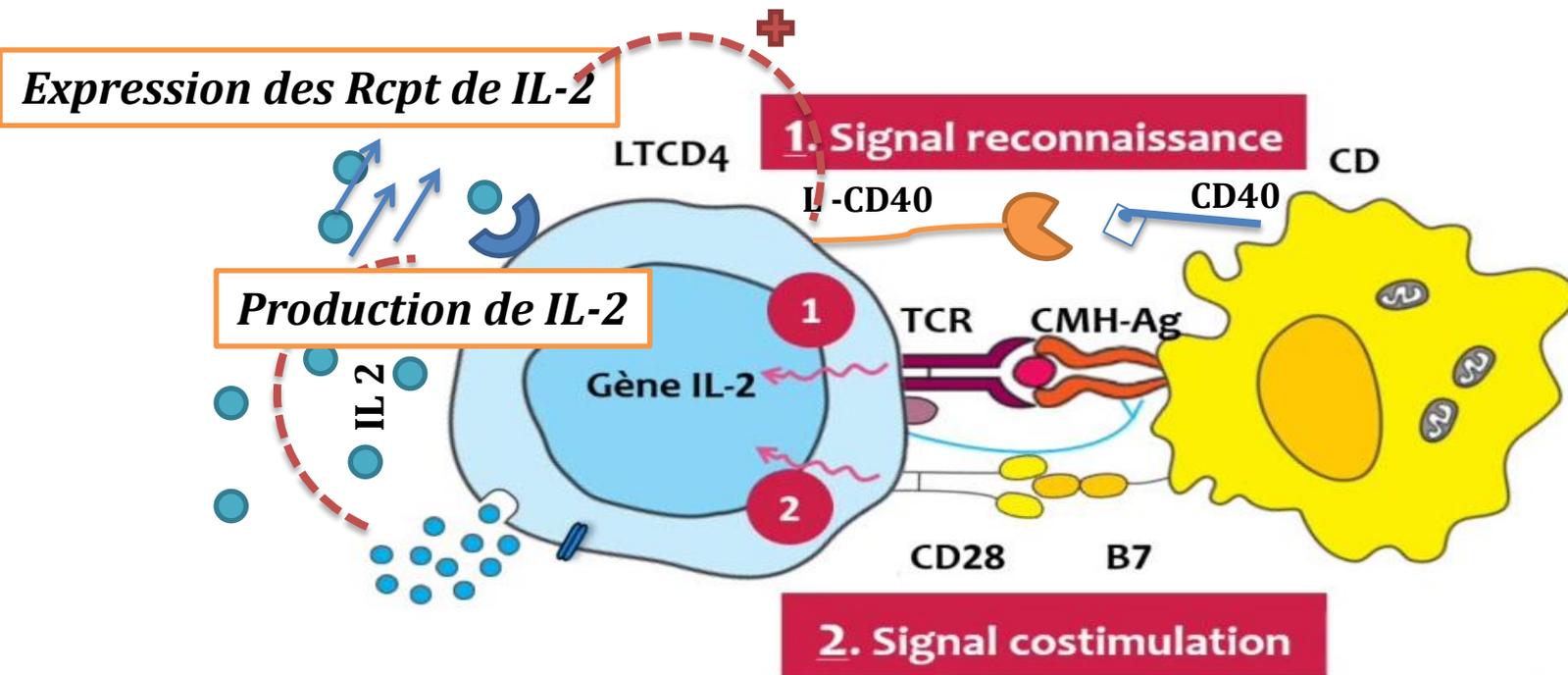
- L'immunité à médiation cellulaire est représentée par l'ensemble des mécanismes de l'immunité adaptative dont le rôle est de **lutter contre** les **infections** par des **pathogènes intracellulaires**. Ce rôle est assuré par les **lymphocytes T**.

Activation des T naïfs

a. Activation de LTCD 4

- De manière générale, une CPA activée a une expression plus élevée de molécules **CMH II** et de molécules de **co-stimulation**, notamment, la molécule **B7**. Afin d'activer les LTCD4 naïfs les CPA émettent **3 types** de signaux stimulateurs :

Signal 1 : Est induit par la liaison du TCR avec le complexe **peptide-CMH II**, c'est donc un **signal de reconnaissance**. Cependant, ce signal n'est pas suffisant pour l'activation du LT.

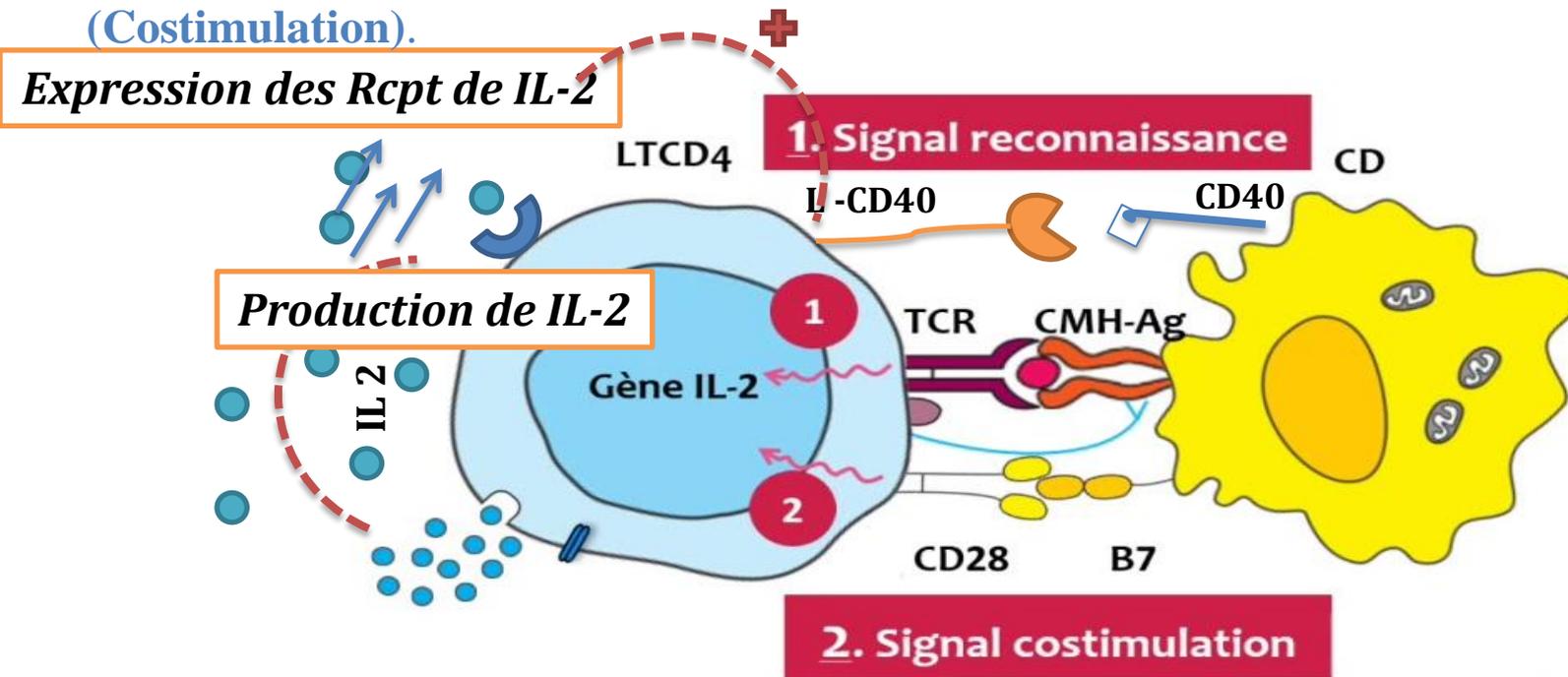


Signaux stimulateurs de l'activation de LTCD 4

Signal 2 : Est induit par la liaison du **CD28** de LT avec les molécules de **co-stimulation** les plus puissantes de la CPA , les molécules **B7**.

➤ La stimulation par la **voie CD28** augmente la **production d'IL-2** qui est un facteur prolifération des LT.

➤ Cette activation induit l'expression du **ligand CD40** (le CD40-L) par le **LT** qui établit une liaison avec le **CD40** sur la CPA et induit l'expression du **récepteur de l'IL-2** sur le lymphocyte T. Ce deuxième signal est donc un **signal de survie et de prolifération (Costimulation)**.



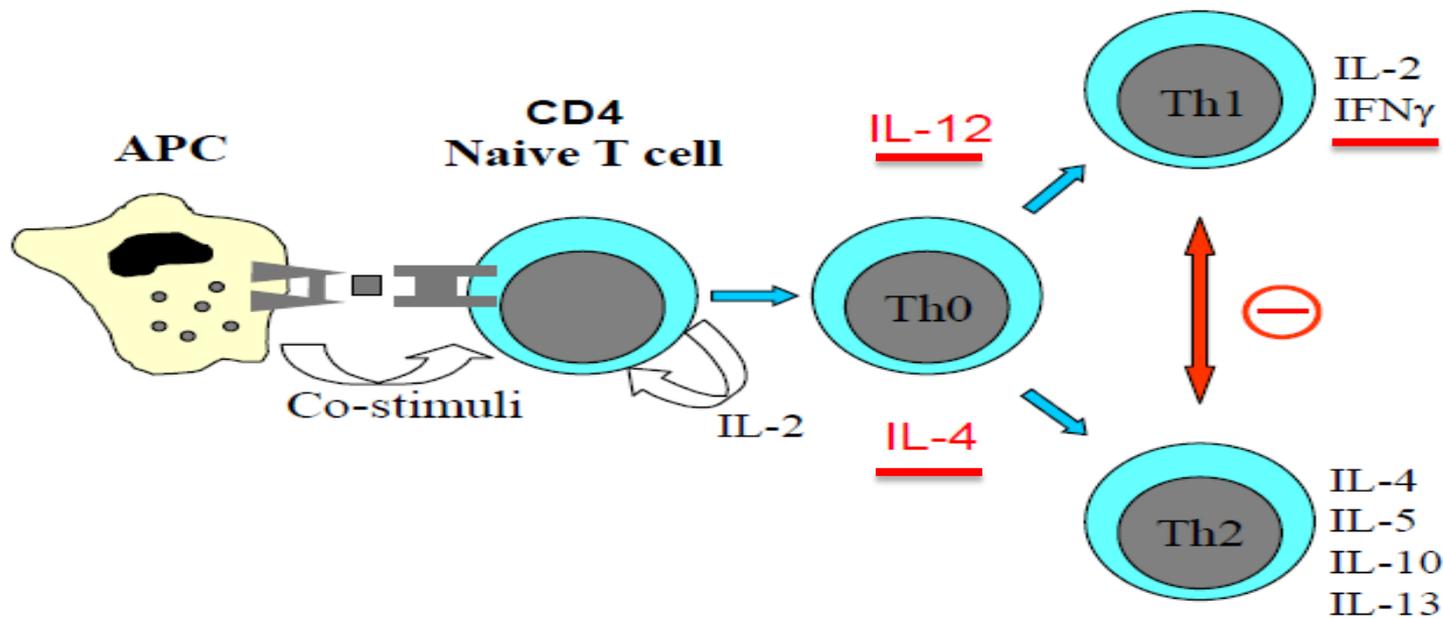
Signaux stimulateurs de l'activation de LTCD 4

L'association des deux signaux permet l'expansion clonale des lymphocytes T naïfs de façon autocrine, médiée par l'augmentation de la synthèse d'IL-2 et l'augmentation de l'expression et de l'affinité d'IL-2R, son récepteur

➤ **Signal 3** : La décision de se différencier en **LTh1** ou en **LTh2** est prise très tôt lors de la réponse immunitaire et dépend du type de cytokines produites au cours de la réaction immunitaire innée par les cellules y intervenant en réponse aux pathogènes.

- Le **type de cytokines** produites par la CPA induisent la différenciation des **LTCD4** en **LTh1** ou en **LTh2**.

-Ce dernier signal est donc un **signal de différenciation**.



•Le signal de différenciation comprend:

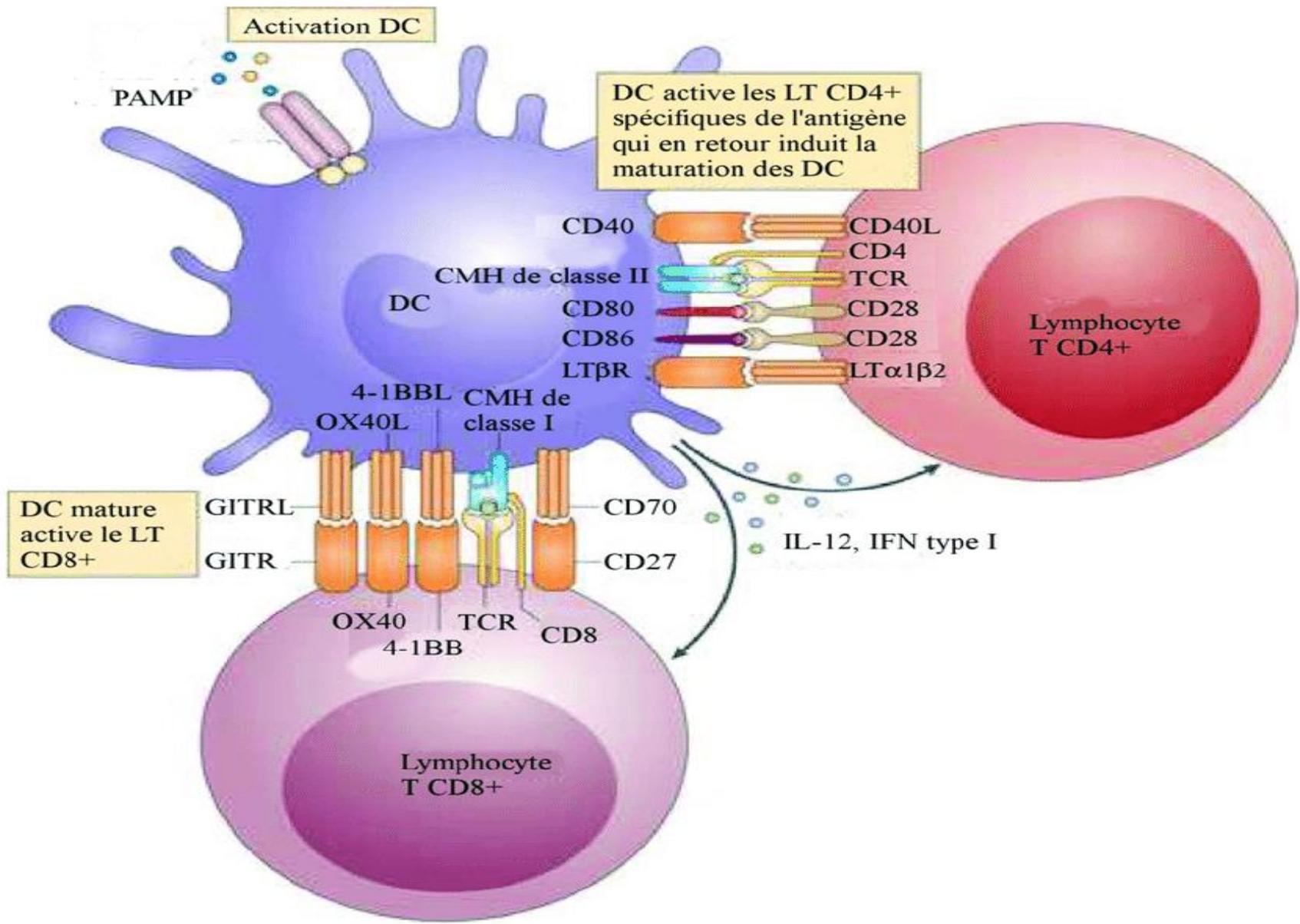
1. les cytokines **IFN γ** (exprimés par les cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, NK)) et **IL-12** qui favorisent la différenciation des LTCD4 en **LTh1**.

•Une fois **activées** les LTCD4 vont **produire** de l'**IFN γ** et le **récepteur** de l'**IL-12** et se transforment en **LTh1**.

2. La cytokine **IL-4** induit la différenciation des LTCD4 naïfs en **LTh2** après activation par l'antigène.

b. Activation de LTCD 8

- A cause de leur action **destructrice**, Les LTCD8 nécessitent **plus de signaux de co-stimulation** que les LTCD4 afin de devenir des **cellules effectrices**.
- Dans la majorité des cas la **CPA seule** est **incapable** d'activer les LTCD8, il faut de l'**aide** supplémentaire d'une cellule **LTCD4 effectrice** (LTh), nécessaire pour combler le **déficit en co-stimulation de la CPA**.
- Il faut noter que dans le cas d'un LTCD8, un **antigène exogène** doit être présenté sur un **CMH I** par une CPA.
- De plus, les taux de **B7** présents à la surface de cette **CPA** doivent être **suffisamment élevés**. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire qu'un **LTCD4 (LTh1)** intervienne afin **d'activer la CPA**.



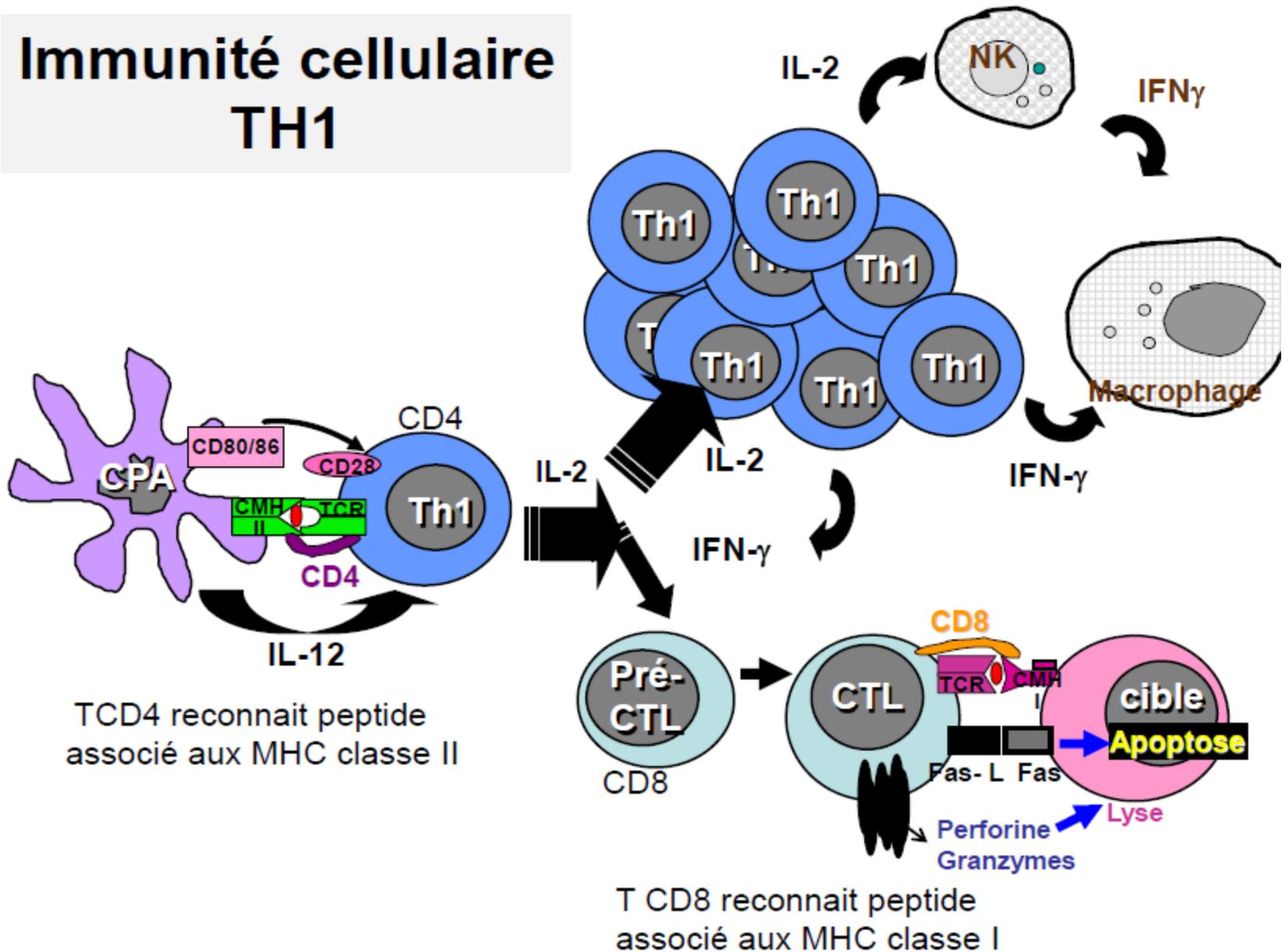
Signaux stimulateurs de l'activation de LTCD 8

- En effet le **LTh1** reconnaît les antigènes présentés par le CMH II exprimées à la surface de la CPA, et c'est l'interaction entre le **CD 40-L** (CD40-ligand) présent à la surface des LT-H1 et CD 40 présent à la surface des cellules dendritiques qui **induit l'augmentation de l'expression du B7 et de l'IL-2** par la CPA.

- Cette augmentation d'expression du **B7** permettra ainsi la formation des **signaux de co-stimulation suffisamment puissants** pour permettre l'activation des **LT cytotoxiques**.

- Cela implique que l'activation du **LTCD8** nécessite un **LTCD4 fixé sur la même CPA**. Les 3 signaux d'activation sont également réunis dans le cas des LTCD8.

Immunité cellulaire TH1



3.3. Mécanisme d'action des LT cytotoxiques

- **Les LTc (cytotoxiques)** : s'exerce à travers la libération contrôlée et orientée de granules cytotoxiques contenant **3 principales enzymes** cytotoxiques : **Granzymes**, la **perforine**, la **granulosine**.
 - La **perforine** est une protéine qui en se polymérisant forme des pores dans la membrane de la cellule cible.
 - Les **autres cytotoxines** ont pour but de détruire l'ADN en activant des caspases qui iront fragmenter l'ADN afin d'induire l'apoptose.

