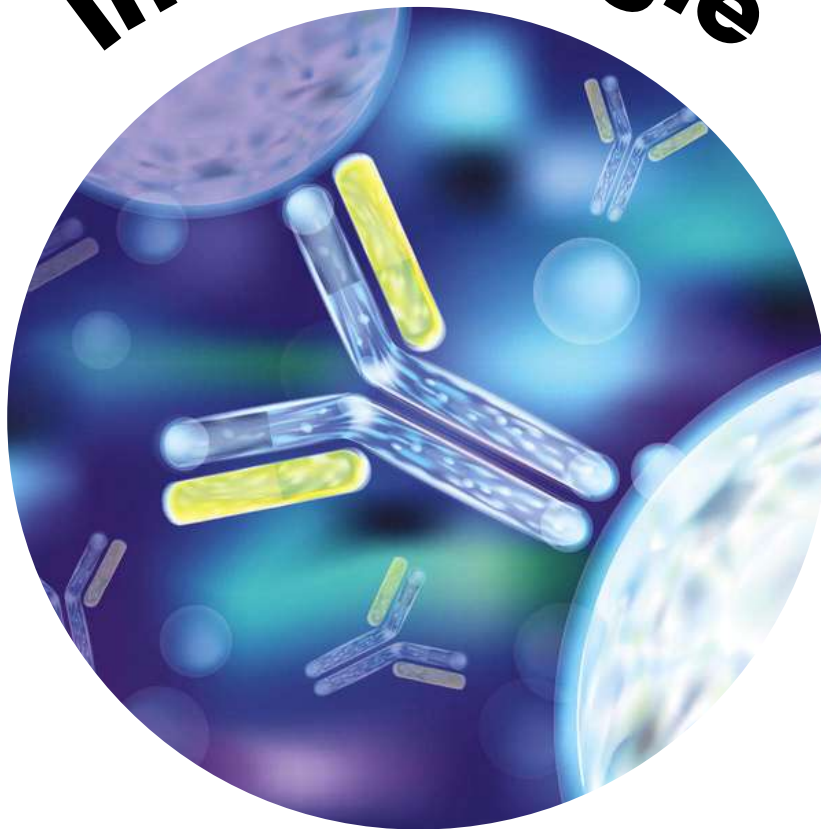


Immunologie



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



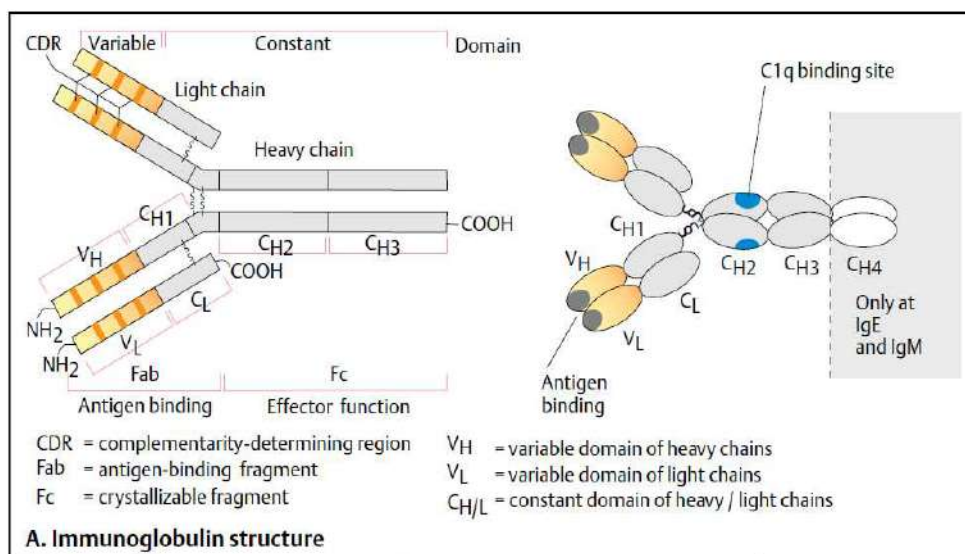
- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

V. Molécules du système immunitaire :

1. Anticorps (immunoglobulines sécrétoires, sIg) :

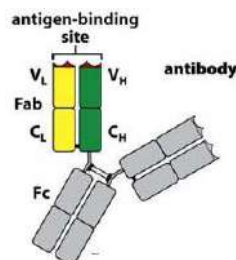
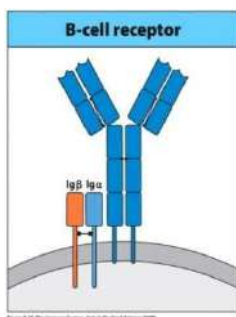
a. Structure générale des Ac :

La structure de base d'un Ac est identique quelle que soit la classe à laquelle il appartient : 4 chaînes polypeptidiques dont 2 chaînes légères identiques (de type kappa κ ou lambda λ) et 2 chaînes lourdes identiques (de type gamma, mu, alpha, delta ou epsilon) réunies entre elles par un nombre variable de ponts disulfures. C'est le type de la chaîne lourde qui définit la classe et la sous classe de l'Ac. Certaines classes d'Ig polymérisent la structure de base : les IgM sont des pentamères, les IgA sont le plus souvent des dimères (mais il existe des trimères et des tétramères). Dans les Ig polymériques, les unités sont réunies par des ponts disulfures et par une chaîne J.



Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003.

La région Fc d'une Ig (fragment cristallisable, l'autre partie étant le fragment Fab pour *fragment antigen binding* responsable de la liaison avec l'Ag) est exclusivement formée par une partie de la région constante des chaînes lourdes : c'est la partie responsable de l'activité biologique de l'Ac. Différents sites de cette région sont plus ou moins glycosylés (les Ig sont des glycoprotéines). La structure de la région Fc détermine les propriétés de l'Ac : demi-vie, stabilité. D'autres propriétés dépendent de la reconnaissance de la fraction Fc par des molécules du complément (C1q) ou par des récepteurs (FcR) : fixation du complément, passage trans-placentaire, fixation à diverses cellules.



Forme membranaire des Ig à la surface des cellules B (BCR = mIg + hétérodimère Ig- α /Ig- β : rôle dans la signalisation intracellulaire) et forme soluble du BCR (sIg) : les Ac produits par la cellule B activée, le plasmocyte, et qui ont un segment transmembranaire différent, C-terminus (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).

b. Classes et sous classes des Ac :

La chaîne lourde d'un Ac résulte de la soudure de deux polypeptides : un polypeptide variable (V_H) d'environ 110 acides aminés et un polypeptide constant (C_H) de longueur

variable. D'après la structure du polypeptide constant C_H , on distingue plusieurs types de chaînes lourdes, par ordre d'importance : les chaînes gamma ($\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$), les chaînes alpha (α_1, α_2), la chaîne mu (μ), la chaîne delta (δ) et la chaîne epsilon (ϵ). Le type de la chaîne lourde définit la classe (et la sous-classe) d'Ig à laquelle appartient un Ac. Chez l'Homme, les Ac sont donc répartis en 9 classes et sous-classes d'après la structure de leurs chaînes lourdes : IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4), IgM, IgA (IgA1 et IgA2), IgD et IgE.

Composition des différents types de chaînes lourdes et légères des cinq classes d'Ig chez l'Homme (Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013).

TABLE 3-2 Chain composition of the five immunoglobulin classes

Class*	Heavy chain	Number of C_H Ig domains	Subclasses	Light chain	J chain	Molecular formula
IgG	γ	3	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ (human) $\gamma_1, \gamma_2a, \gamma_2b, \gamma_3$ (mouse)	κ or λ	None	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$
IgM	μ	4	None	κ or λ	Yes	$(\mu_2\kappa_2)_n$ $(\mu_2\lambda_2)_n$ $n = 1$ or 5
IgA	α	3	α_1, α_2	κ or λ	Yes	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ $(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n = 1, 2, 3,$ or 4
IgE	ϵ	4	None	κ or λ	None	$\epsilon_2\kappa_2$ $\epsilon_2\lambda_2$
IgD	δ	3	None	κ or λ	None	$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$

*See Figure 3-22 for general structures of the five antibody classes.

IgG représente 85% des Ig sériques, la plus abondante, 4 isotopes (γ_1 : 70%, γ_2 : 20%, γ_3 : 7% et γ_4 : 3%), capable de transfert placentaire, rôle d'opsonisation.

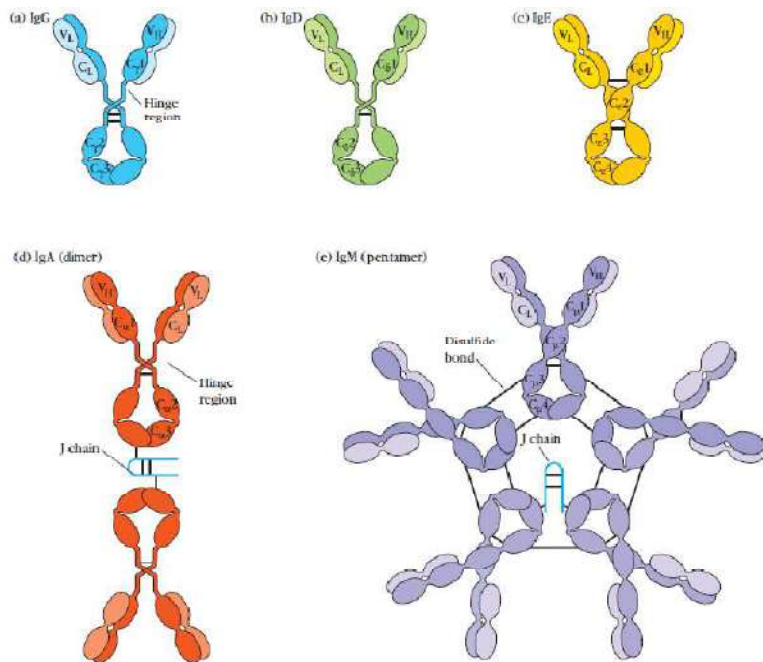
IgD, 0.3%, très peu abondante, Ig membranaire essentielle pour la différenciation des B matures, pas de fonction connue.

IgE, 0.02%, la moins abondante, responsable de la dégranulation des mastocytes associée à l'hypersensibilité de type I (*allergies*).

IgA, 7-15%, Ig dimérique et sécrétoire, sécrétions externes (*salive, larmes, intestin, lait, etc.*) et les muqueuses.

IgM, 5%, pentamère, Ig membranaire essentielle pour la différenciation des B immatures et matures, 1^{ère} produite chez le fœtus et lors d'une réponse I^a humorale, plus efficace dans la neutralisation des virus, agglutination bactérienne et activation du complément.

Les IgG qui traversent le placenta et les IgA sécrétoires du colostrum et du lait maternel protègent le nourrisson au cours des premiers mois de la vie où le SI n'est pas encore pleinement fonctionnel.



Kuby Immunology, 7th edition, W.H. Freeman and Company, 2013.

Rôle des IgG et des IgA dans la protection du nourrisson au cours des premiers mois de la vie.

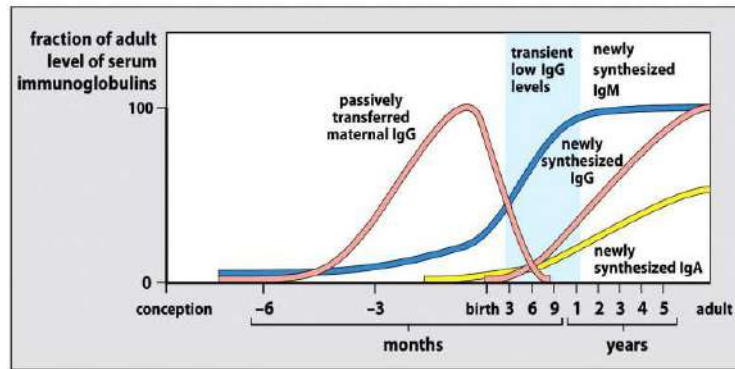


Figure 9.24 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

c. Fonctions des Ac :

Les fonctions principales des Ac dans l'élimination des Ag sont :

- la **neutralisation** qui empêche l'adhésion des bactéries, toxines bactériennes et virus aux épithéliums,
- l'**opsonisation** (phénomène par lequel les opsonines, c'est-à-dire les Ac et certains composants du complément, se fixe à la surface des bactéries pathogènes) qui se termine avec une phagocytose par les MΦ et les PNN lesquels possèdent des récepteurs de surface pour les opsonines,
- l'**activation du complément** par les IgM/IgG qui pourrait aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire du complément (CAM) ou à l'ADCC entraînant la mort médiée par les cellules NK.

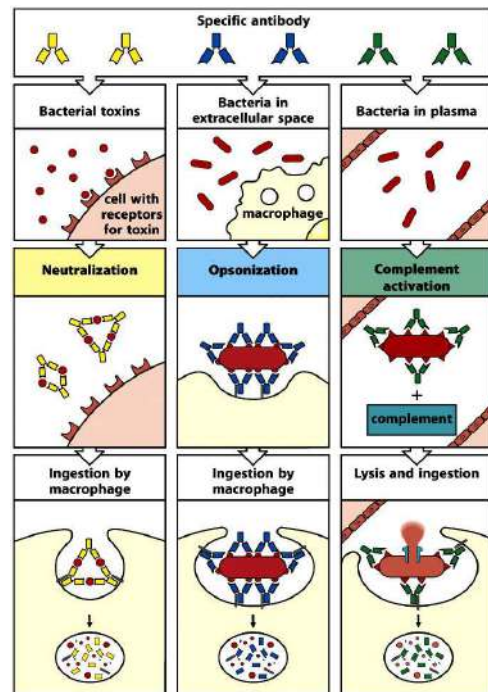


Figure 1-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

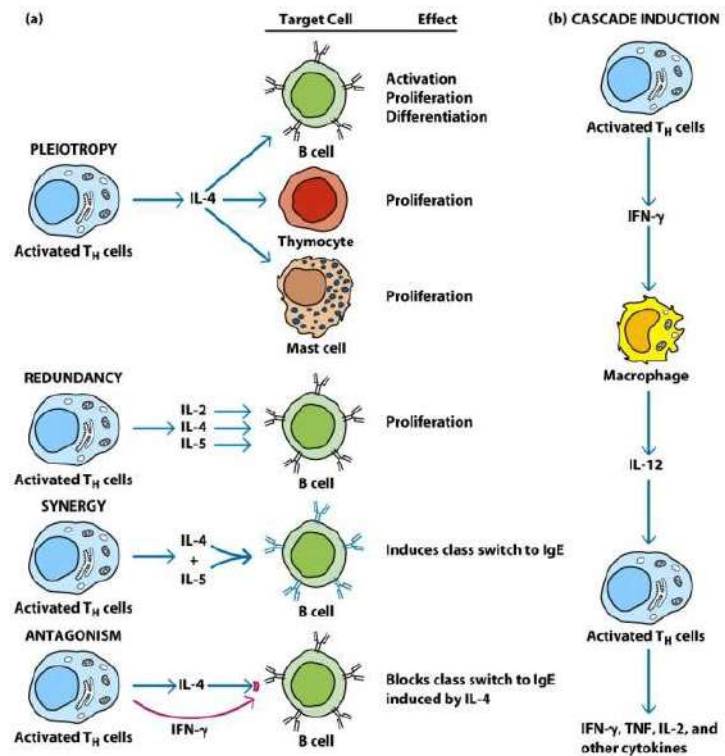
2. Cytokines :

Les cytokines peuvent être décrites comme les "hormones" du SI puisqu'elles interviennent dans la communication entre les cellules de l'immunité : **Ce sont des molécules signal**. Elles exercent leurs effets sur les cellules qui les ont produites (effet autocrine), sur d'autres cellules à proximité (effet paracrine) ou encore à distance sur des organes ou des tissus (effet endocrine).

Les cytokines sont de petites glycoprotéines (PM situé entre 10 et 50 kDa) sans homologie dans leur structure. Elles sont toutes synthétisées *de novo* : on ne les trouve généralement pas dans les cellules au repos et **elles ne sont produites qu'à la suite d'une activation**. Elles agissent à faible dose (10-12 pg) pour amplifier ou supprimer la réponse immunitaire en cours. **Beaucoup d'entre elles contrôlent l'activation, la prolifération et la différenciation cellulaires** ; elles sont impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires et interviennent aussi dans l'hématopoïèse, l'hémostase, le métabolisme, etc. Les lymphocytes T_H sont les principales cellules productrices de cytokines, mais d'autres cellules en produisent également : les MΦ, les CPA, les fibroblastes, les cellules de l'endothélium vasculaire, les cellules épithéliales.

Les cytokines agissent "en cascade" (l'une peut induire la production de l'autre), elles sont **pléiotropes** (plusieurs effets sur plusieurs cellules), **redondantes** (plusieurs cytokines peuvent partager les mêmes fonctions) et elles sont **synergiques** ou **antagonistes**. Une même

cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée produit le plus souvent plusieurs cytokines distinctes.

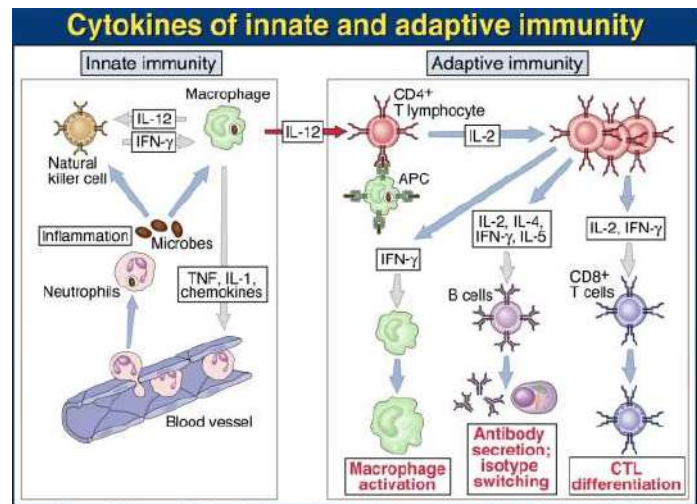


Action "en cascade" des cytokines et leurs différents types d'effets.

Figure 12-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Les principales cytokines sont les **interleukines** (répertoriées de IL-1 à IL-34), les **interférons** (IFN α , β et γ), les **facteurs de croissance hématopoïétiques** (CSF, colony stimulating factors), les **facteurs de nécrose des tumeurs** (TNF α et β), les **facteurs de croissance transformant** (TGF α et TGF β) et les **chimiokines**.

Quelques cytokines de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Abbas et al., Cellular and molecular Immunology, 7^e, 2012).



Principalement sécrétée par les M Φ , l'IL-1 joue, avec le TNF α et l'IL-6, un rôle majeur dans l'inflammation. Cette cytokine est aussi un co-signal d'activation des lymphocytes T_H : elle stimule leur prolifération, favorise l'expression du récepteur de l'IL-2 et augmente leur production de cytokines. En effet, l'IL-2 est un puissant stimulant des lymphocytes T, qui en expriment le récepteur spécifique lorsqu'ils sont activés.

Les IFNs sont connus pour leur activité antivirale. L'IFN γ active les M Φ et augmente l'expression des molécules du CMH, stimulant donc la reconnaissance des Ag par les T_C.

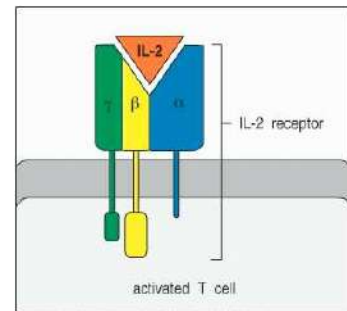
Les facteurs de croissance hématopoïétiques, CSF (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), d'origine principalement fibroblastique et endothéliale, stimulent la multiplication et la différenciation des lignées conduisant aux granulocytes (G) et aux monocytes/ M Φ (M). L'IL-

3 est un facteur de croissance hématopoïétique à "large spectre", produite par les lymphocytes T.

Les TNF sont des facteurs qui ont une action anti-tumorale et un effet cachectique ; le TNF α est impliqué dans la physiopathologie du choc septique.

Les cytokines se fixent à des récepteurs membranaires spécifiques, plus ou moins abondants. L'expression de ces récepteurs est souvent soumise à l'action des cytokines elles-mêmes.

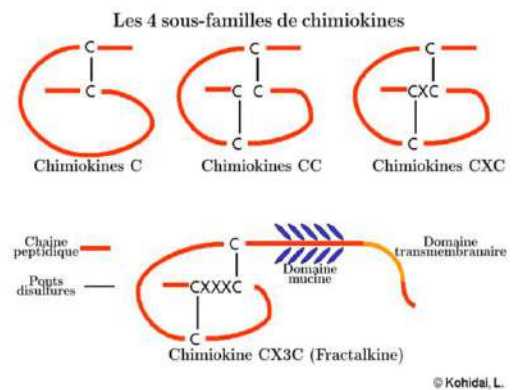
Le récepteur de l'IL-2 a été à la base de l'étude et de la classification des récepteurs aux cytokines. Il existe un récepteur de faible affinité (constitué par les sous-unités $\beta\gamma$) et un récepteur de haute affinité (formé par les sous-unités $\alpha\beta\gamma$). γ : signalisation (chaîne commune, c) ; β : reconnaissance et signalisation (chaîne commune, c) ; α : reconnaissance.



©1998 Elsevier Science/Garland Publishing.

3. Chémokines (chimiokines) :

Les chémokines sont des cytokines, ayant un poids moléculaire compris entre 8 et 16 kDa, à effet chimiotactique, produites au site de l'inflammation, essentiellement par les M Φ , mais également par les cellules endothéliales. Elles guident vers le lieu de l'inflammation les PNN, les M Φ et parfois les PNE, les lymphocytes ou les NK, qu'elles ont en plus la faculté d'activer. On connaît une cinquantaine de chimiokines, divisées en 4 familles en fonction de 2 cystéines conservées (C, CC, CXC, CXXXC ou CX3C), agissant sur une vingtaine de récepteurs (CCR1 à CCR10, CXCR1 à CXCR5, CX3CR1, XCR1) qui possèdent 7 domaines transmembranaires et sont couplés aux protéines G.



© Kohidal, L.

4. Système du complément :

Il s'agit de 35 protéines solubles (beaucoup sont des *protéases*) majoritairement produites dans le foie (les M Φ et les cellules épithéliales en synthétisent) et présentes dans le sang ; elles agissent en cascades enzymatiques (5% des protéines plasmatiques). Elles aident au développement d'une réponse immunitaire adéquate. Parmi ces protéines plasmatiques la C3 s'avère la plus importante en quantité et en activités. Le clivage de la C3 crée des fragments dont le C3b capable de s'attacher à des accepteurs (*opsonisation*) : surface des bactéries, surface d'un complexe immunitaire (complexe formé par l'union de l'Ac à l'Ag). Certaines cellules, comme les M Φ et les PNN, sont dotées de récepteurs spécifiques pour le C3b.

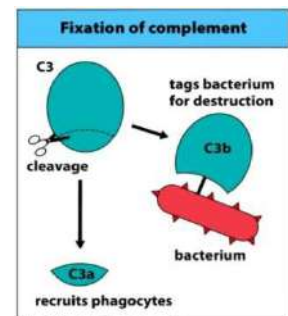


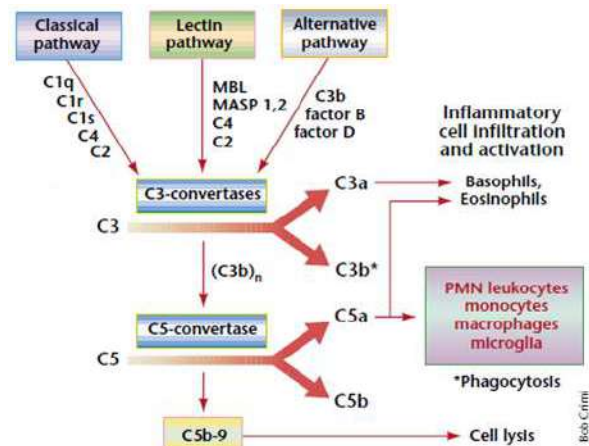
Figure 3.3 The Immune System, 8th Edition, 2012. JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

Il existe trois voies d'activation du complément qui convergent vers la production de deux enzymes : la C3-convertase qui produit l'opsonine C3b et la C5-convertase qui catalyse la biosynthèse du C5a et du C5b. Ce dernier élément du complément déclenche une séquence de réactions terminales commune (impliquant les éléments du complément du C5 au C9) qui crée un complexe d'attaque membranaire (CAM) responsable de la lyse cellulaire en formant un pore dans la membrane de la cellule cible. Le système du complément agit aussi pour neutraliser le pouvoir infectieux des virus (*effet neutralisateur*).

Quelques peptides qui apparaissent au cours de l'activation du système du complément entretiennent la réaction inflammatoire puisqu'ils activent la dégranulation des mastocytes ; il s'agit des C3a, C4a et C5a (*anaphylatoxines*). Aussi, le C5a est un facteur chimiotactique des phagocytes, il exalte leur pouvoir bactéricide.

a. Voie alterne du complément :

Elle est principalement initiée par les constituants de la surface de plusieurs microorganismes (ex : bactéries, champignons, certains virus et parasites) qui sont opsonisés par le C3b produit par hydrolyse du C3 dans le sérum de l'organisme hôte de manière "spontanée" ; ce contact surface du pathogène/C3b entraîne la genèse de la C3-convertase qui produira davantage de C3b (boucle d'amplification). Le C3b sera aussi l'activateur de la production de la C5 convertase.



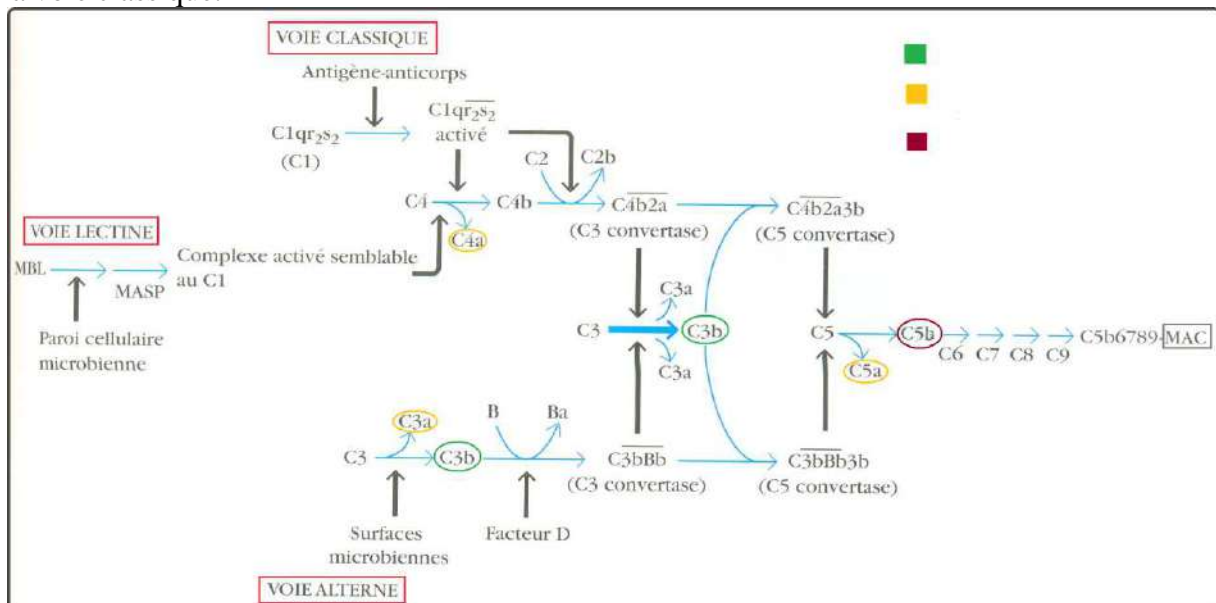
DEL ZOPPO, *Nature Medicine* 5, 995 - 996 (1999).

b. Voie classique du complément :

Elle est initiée par la liaison d'un Ac naturel ou induit (IgM ou certaines sous classes d'IgG) à un Ag. La séquence de réactions génère deux complexes enzymatiques, l'un à activité C3-convertase qui peut cliver le C3 en C3a et C3b et l'autre à activité C5-convertase qui peut couper le C5 en C5a et C5b.

c. Voie des lectines :

Elle est initiée par la liaison de protéines sériques produites dans le foie, la MBL (*mannose-binding lectin*) et la CRP (*C-reactive protein*), aux résidus glucidiques des surfaces cellulaires microbiennes. La MBL agit avec des MASP (*MBL-associated serine proteases*) pour former des structures semblables à celles des composés C1, responsable de l'initiation de la voie classique.



Les trois voies de l'activation du complément : voie classique, voie alterne et voie des lectines. Toutes les voies génèrent du C3b (couleur verte), des anaphylatoxines (couleur jaune) et du C5b qui réagit avec le C6, le C7, le C8 et le C9 pour produire le complexe d'attaque membranaire (MAC, couleur marron). MBL, mannose-binding lectin ; MASP, MBL-associated serine proteases (Goldsby et al., *Immunologie*, DUNOD éditions, 2001).

d. Rôle des éléments du complément (ou composants du complément) :

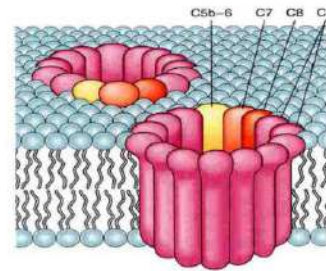
Les éléments du complément ont des effets immunologiques puisque la séquence terminale du complément a pour résultat une lyse directe des bactéries par la formation de pores (CAM).

Aussi, le recouvrement des micro-organismes par des produits de dégradation du complément (opsonisation notamment par le C3b) accroît leur phagocytose car les professionnels de la phagocytose (MΦ et PNN) qui ont des récepteurs de surface pour le C3b.

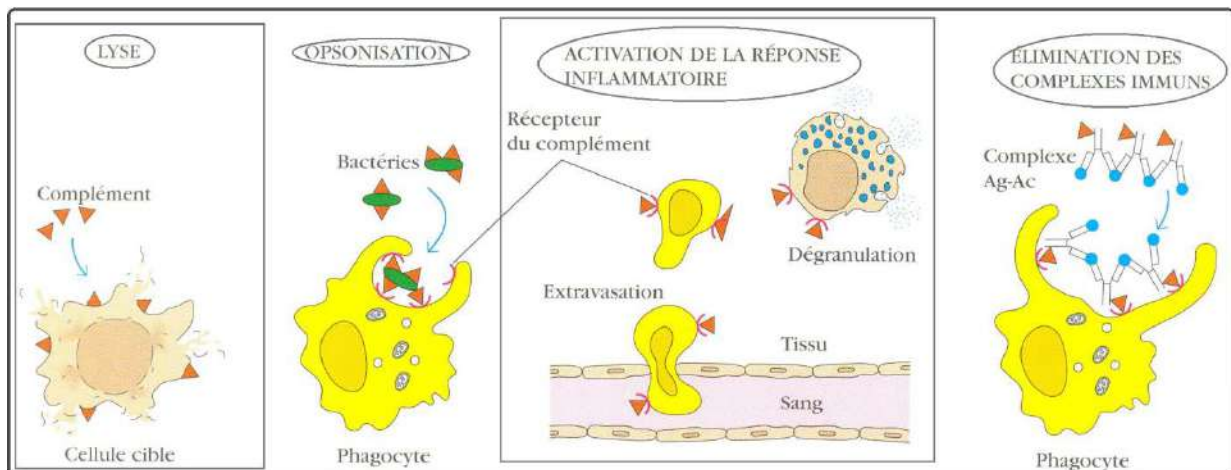
Par ailleurs, les composants du complément ont des effets inflammatoires puisque les petits fragments C3a, C4a et C5a, appelés anaphylatoxines, induisent la dégranulation des basophiles et des mastocytes grâce à des récepteurs de surface pour le complément (CR). L'effet de la C5a est environ cent fois supérieur à celui du C3a dont l'effet est dix fois supérieur à celui du C4a.

Grâce au mécanisme de liaison du C3b à la fraction biologique des Ac, une accumulation dangereuse de complexes immuns (Ac-Ag) peut être empêchée : des globules rouges par le biais de récepteur pour le C3b ramènent les complexes immuns (Ac-Ag) jusqu'aux phagocytes, MΦ et PNN.

Membrane attack complex (MAC) complement system



Formation of nonselective ion pores induce swelling of bacteria and killing



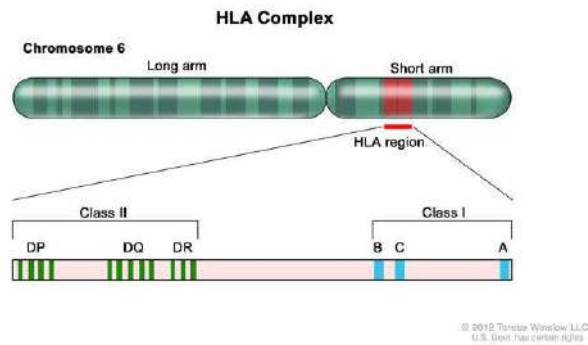
Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001.

5. Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité :

Pour les réactions immunitaires, les protéines membranaires les plus importantes sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou molécules du CMH (chez l'Homme, HLA pour *human leucocytes antigens*, H-2 chez la souris) qui forment une "niche" au sein de laquelle les peptides antigéniques sont accrochés. Les molécules du CMH sont codées par deux groupes de gènes polymorphes (pour chaque gène on connaît de nombreux allèles, multi-alléliques), d'expression codominante, dont les loci sont situés sur le bras court du chromosome 6 humain :

- les gènes de classe I sont les gènes A, B, C ;
- les gènes de classe II sont les gènes DP, DQ et DR ;
- les gènes de classe III codent certaines protéines du complément (B, C4 et C2) et certaines cytokines (TNF).

Les loci humains HLA-A, B et C sont situés sur le chromosome 6, en aval des gènes de classe II : HLA-DP, DQ et DR (© 2012 Terese Winslow LLC, dreamerbiologist.wordpress.com).



Locus	Number of alleles (allotypes)
HLA - A	893
HLA - B	1431
HLA - C	569
There are also HLA - E, HLA - F and HLA - G	Relatively few alleles

Polymorphisme des molécules de classe I et de classe II du CMH. Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy (8th ed, 2012).

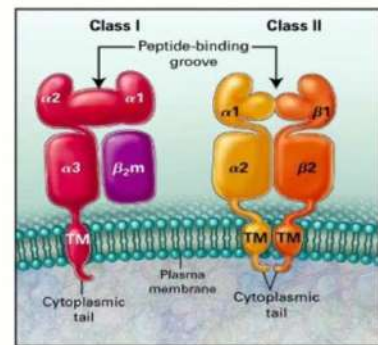
Locus	Number of alleles (allotypes)
HLA - DPA	28
HLA - DPB	136
HLA - DQA	35
HLA - DQB	106
HLA - DRA	3
HLA - DRB	814
There are also HLA - DM and HLA - DO	Relatively few alleles

Les molécules du CMH-I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme, et en s'associant avec des peptides du "soi" ils permettent l'échappement à la cytotoxicité des cellules NK ou des lymphocytes T_C. Les molécules du CMH-II sont exprimées à la surface des CPA (DCs, lymphocytes B et MΦ) et des cellules épithéliales du cortex thymique ; l'expression des molécules du CMH-II est stimulée par l'IFN γ .

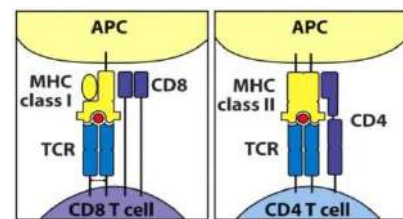
Les molécules de CMH-I sont composées d'une chaîne α à 3 domaines (une glycoprotéine) associée de manière non covalente à la β 2-microglobuline (gène non CMH). Les molécules de CMH-II sont constituées d'une chaîne α et d'une chaîne β , toutes deux des glycoprotéines à deux domaines.

Les molécules de CMH participent à la reconnaissance de l'Ag car le TCR des T_H et des T_C ne reconnaissent l'Ag que s'il est associé à une molécule de CMH spécifique : les T_H CD4⁺ sont restreints au CMH-II associé à un peptide de 13-18 acides aminés d'origine exogène et les T_C CD8⁺ restreints au CMH-I associé à un peptide de 8-10 acides aminés d'origine endogène.

Le CMH est donc un acteur central dans la réponse spécifique dès lors qu'il participe à la différenciation des T_H (CMH-II associé à l'Ag à la surface des CPA) et des B (CMH-II associé à l'Ag à la surface des B pour activer les T_H qui vont les activer en retour), à la différenciation et à l'activation cytotoxique des T_C (CMH-I associé à l'Ag à la surface des cellules cibles) et à l'activation des MΦ (CMH-II associé à l'Ag à la surface des MΦ pour activer les T_H qui vont les activer en retour).



Klein and Sato, 343(10):702-709, Sep 7, 2000.



Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy (8th ed, 2012).

VI. Mécanismes de défense :

Pour défendre l'organisme, le SI doit développer une multitude de réponses immunes très variées organisées selon le schéma suivant : reconnaissance, développement de réponses effectrices, régulation de celles-ci et développement d'une "mémoire".

Par ailleurs, les microorganismes pathogènes usent de stratégies diverses de subversion du SI et de nombreux mécanismes d'échappement aux réponses immunes.

Les mécanismes de défense mettent en jeu deux processus : l'immunité innée ou naturelle, indépendante de l'Ag, d'action immédiate (pas de temps de latence), de spécificité limitée (récepteurs reconnaissant des "motifs moléculaires"), sans "mémoire", mais capable de déclencher l'immunité adaptative (protéines de l'inflammation et activité CPA) et

l'immunité spécifique dépendante de l'Ag, se développant en quelques jours (période de latence lors de la 1^{ère} rencontre avec l'Ag), spécifique de l'Ag, qui garde le souvenir de la rencontre ("mémoire" immunologique) et elle est capable de réactiver l'immunité innée (par des cytokines). Il existe donc une réelle coopération et une interdépendance des deux bras du SI, l'immunité innée et l'immunité spécifique.

Néanmoins, si tous les êtres vivants possèdent une immunité innée, l'immunité adaptative, en revanche, est limitée aux êtres les plus évolués comme les poissons (cartilagineux et osseux), les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères car elle est étroitement liée à l'expression des molécules de CMH (complexe majeure d'histocompatibilité) et des récepteurs de surface des lymphocytes B (BCR, *B cell receptor*) et des lymphocytes T (TCR, *T cell receptor*).

Recognition mechanisms of innate immunity	Recognition mechanisms of adaptive immunity
Rapid response (hours)	Slow response (days to weeks)
Fixed	Variable
Limited number of specificities	Numerous highly selective specificities
Constant during response	Improve during response

Common effector mechanisms for the destruction of pathogens

Figure 1.9 The Immune System, 3ed, © Garland Science 2009

1- L'immense majorité des pathogènes sont empêchés de pénétrer l'organisme hôte par les barrières de l'anté-immunité. 2- L'immunité innée fait intervenir des cellules responsables de la phagocytose. 3- L'immunité spécifique, qui se développe en quelques jours, garde le souvenir de la rencontre. 4- L'immunité innée peut stimuler l'immunité adaptative. 5- L'immunité adaptative potentialise l'immunité innée.

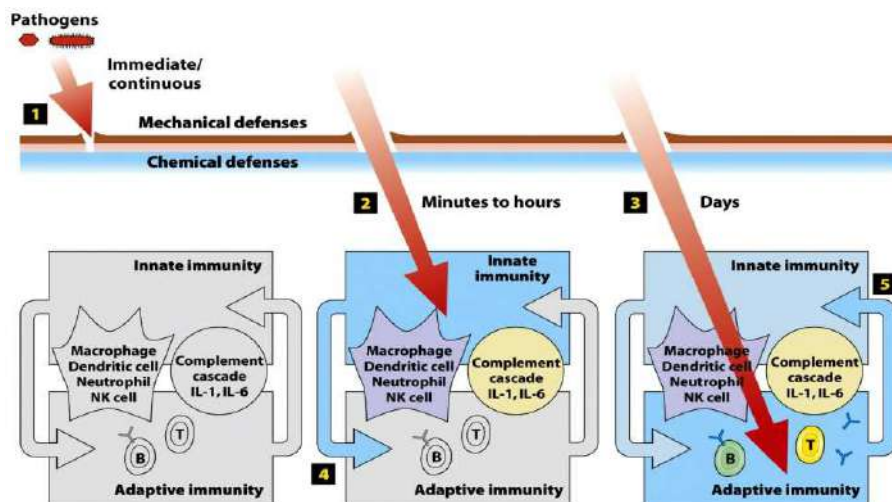


Figure 24-1 Molecular Cell Biology, Sixth Edition © 2008 W.H. Freeman and Company

Ces deux processus de défense ne prennent en charge qu'un infime nombre de pathogènes infectieux. L'immense majorité des microorganismes pathogènes (plus de 99,9 %)

sont, en réalité, éliminés ou au moins empêchés de pénétrer l'organisme hôte par les barrières de l'**ante-immunité** : barrières anatomiques, physiologiques et microbiologiques.

Au cours d'une infection, par exemple, une fois les barrières de l'immunité franchies, la réponse immunitaire suit trois phases : **i-** une réponse précoce entre 0 et 4h par l'intermédiaire de l'immunité innée qui aboutit à l'élimination de 99% des agents infectieux par des effecteurs préformés non spécifiques (complément, IFNs, TNF, enzymes antibactériens, etc) ; **ii-** une réponse intermédiaire entre 4 et 96h également innée grâce au recrutement de cellules effectrices (MΦ, cellules NK, etc.) ; **iii-** après 96h, une réponse adaptative plus tardive se met en place, elle permet la reconnaissance spécifique par les lymphocytes B et T des Ag du pathogène. Cette dernière phase induit la génération de lymphocytes "mémoire". Une fois tous les Ag éliminés, la réponse immunitaire est inhibée.

VII. Ante-immunité :

Empêcher l'introduction de l'agresseur est d'abord **le rôle de la barrière cutanéomuqueuse** (couche cornée de la peau et l'épithélium des muqueuses). Cette barrière constitue la première ligne de défense non spécifique : imperméabilité de la *peau*, mouvements des cils vibratiles ou larmes, salive, mucus nasal et bronchique, suc gastrique, bile de la *barrière épithéliale muqueuse*.

Avec **les barrières anatomiques**, ils existent des **barrières physiologiques** renforçant l'action de l'ante-immunité : la température corporelle, le pH, les actions antifongique (par certains acides gras) et antibactérienne (par l'acide lactique) du *sébum* et de la *sueur* et les médiateurs chimiques tels que le lysozyme, les interférons ou les éléments du complément.

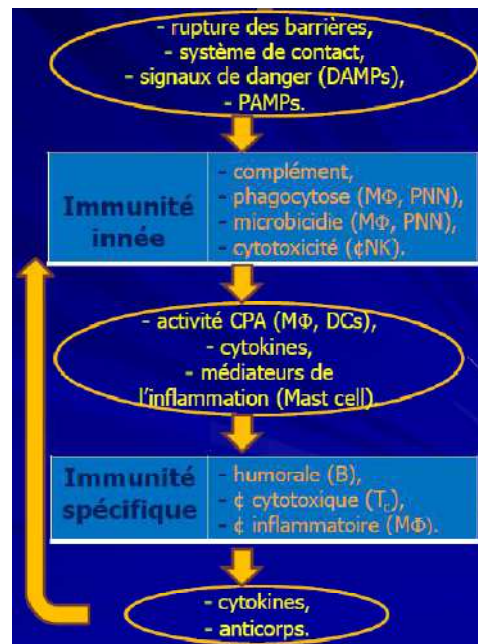
La flore normale des organismes hôtes (*flore commensale cutanée, respiratoire, génitale et digestive*) constitue également une barrière de l'ante-immunité, puisqu'elle représente une barrière microbiologique capable d'exercer des actions de bactéricidie contre les bactéries pathogènes comme elle peut nuire à leur croissance et à leur développement en entrant en compétition avec eux en rapport, notamment, aux éléments nutritifs.

Barrières de l'ante-immunité	
Barrières mécaniques (<i>anatomiques ou physiques</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules épithéliales (<i>jonctions serrées & couche kératinisée</i>) - Flux d'air et de liquide - Mucus (<i>mucines enrobent le pathogène pour inhiber l'adhésion à l'épithélium</i>) - Mouvements de cils des muqueuses (<i>rejet des pathogènes vers l'extérieur</i>)
Barrières physiologiques (<i>chimiques</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Température corporelle (<i>fièvre inhibe la croissance de certains pathogènes</i>) - Acides gras (<i>glandes sébacées du derme</i>) - Médiateurs chimiques (<i>lysosyme "enzyme antibactérienne sécrétée dans les larmes, la sueur et la salive", pepsine "enzyme antibactérienne sécrétée dans l'intestin", interférons et complément</i>) - pH acide (<i>tue la plupart des microorganismes : estomac, vagin</i>) - Peptides antibactériens (<i>β-défensines, peau et tractus respiratoire ; α-défensines = Cryptidines, cellules de Paneth de l'intestin</i>)
Barrières microbiologiques	Flore normale : <ul style="list-style-type: none"> - Compétition (<i>nutriments, captation du fer</i>) - Substances antibactériennes (<i>ex : colicines produites par E. Coli</i>) - Blocage d'accès pour l'épithélium

VIII. Immunité innée ou naturelle :

L'immunité naturelle (IN) est polyvalente et existe avant tout contact avec l'agent infectieux : sa mise en œuvre est donc immédiate. Quelque soit l'agent infectieux rencontré (virus, bactéries, toxines, champignons ou parasites), le mode d'action est le même. Elle intervient avec une spécificité limitée et sans "mémoire". L'IN est indispensable à l'activation de l'immunité spécifique en lui présentant les Ag ; en retour, les produits de l'immunité spécifique cellulaire et humorale améliorent les performances de l'IN : Notions de coopération et d'interdépendance entre l'immunité innée et l'immunité spécifique.

L'efficacité du SI résulte d'une coopération et une interdépendance entre l'immunité innée et l'immunité spécifique.



1. Réponses de l'IN :

Une fois les microorganismes pathogènes dépassent les barrières naturelles, l'IN est déclenchée par une réaction inflammatoire qui résulte de la libération de médiateurs de l'inflammation (dont les cytokines, histamine, héparine, etc.), notamment par les mastocytes et les MΦ, et ultérieurement par les PNN. Dès lors, des mécanismes innés tels que la phagocytose, la microbicidie (dépendante et indépendante de l'O₂), la cytotoxicité cellulaire des cellules NK (ADCC) et l'activation du complément (lyse cellulaire, booster la phagocytose, activer les mastocytes) se mettent en marche. Si les pathogènes résistent aux réponses immunitaires naturelles, l'activité CPA permet le déclenchement de l'immunité adaptative.

2. Facteurs humoraux de l'IN :

a. Complément :

L'activation du complément conduit à l'apparition du C3b, une opsonine, et des anaphylatoxines qui se fixent aux mastocytes et les activent. Le fragment C5b, une fois produit, adhère à la particule-cible et permet l'activation successive des facteurs C6, C7 et C8. Le complexe ainsi formé catalyse la polymérisation du facteur C9 dans la membrane de la cible : ce complexe lytique (CAM) forme un trou qui permet l'entrée d'eau et de sodium responsable de la lyse de la particule-cible.

b. Interleukines-1 et -6 (IL-1/IL-6) :

Elles ont une activité pléiotrope et elles agissent en particulier sur les cellules de l'hypothalamus et du foie. Il s'agit de pyrogènes endogènes, ils agissent sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendre une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection (inhibition de la croissance tissulaire des bactéries et la multiplication de nombreux virus par blocage des systèmes enzymatiques ; augmentation de la mobilité des granulocytes et leurs capacités bactéricides et accroissement de la production d'interféron). Par ailleurs, les IL-1/IL-6 activent les cellules hépatiques qui sécrètent sous leur influence une quantité considérablement accrue de protéines de l'inflammation, dont la CRP (C réactive protéine) et le MBL (mannose-binding lectin).

c. Tumor necrosis factor α (TNF α) ou cachectine :

Le TNF α est, comme l'IL-1 et l'IL-6, une cytokine sécrétée par les M Φ ayant une activité pléiotrope : activation des cellules de l'immunité spécifique, pyrogène endogène, activation de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, stimulation de l'activité des polynucléaires. Cette cytokine est responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire lors de l'inflammation comme elle peut léser les cellules cancéreuses par simple contact. Le TNF α pour la différencier du TNF β sécrété par les lymphocytes T activés, est une cachectine car, libéré massivement au cours d'infections graves, il accélère le catabolisme lipidique et entraîne une importante perte de poids (cachexie).

Rôles des cytokines dans la réaction inflammatoire (Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012).

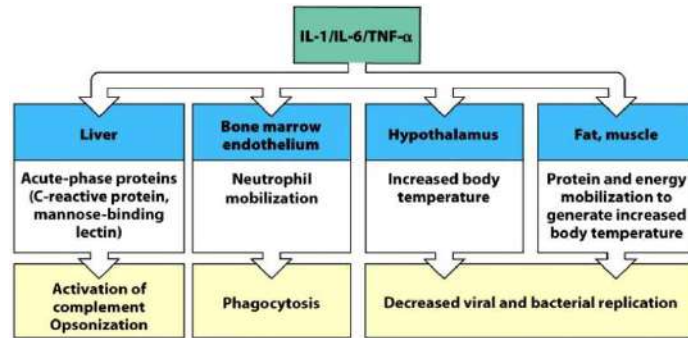


Figure 2.36 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

d. Interférons (IFN α et β) :

Ayant une activité antivirale, ces IFN de type I constituent un ensemble de glycoprotéines qui sont produites précocement et brièvement par les cellules infectées par un virus. Ils diffusent dans les tissus avoisinants et se fixent à des récepteurs spécifiques sur les cellules non infectées : la fixation d'IFN dé-réprime la synthèse de plusieurs systèmes enzymatiques qui s'activeront si le virus pénètre dans la cellule et empêcheront l'information génétique virale de s'exprimer. Les IFN augmentent l'expression du CMH-I et l'activité CPA comme ils stimulent l'activité cytotoxique des M Φ et des cellules NK et sont des pyrogènes endogènes.

e. C réactive protéine (CRP) :

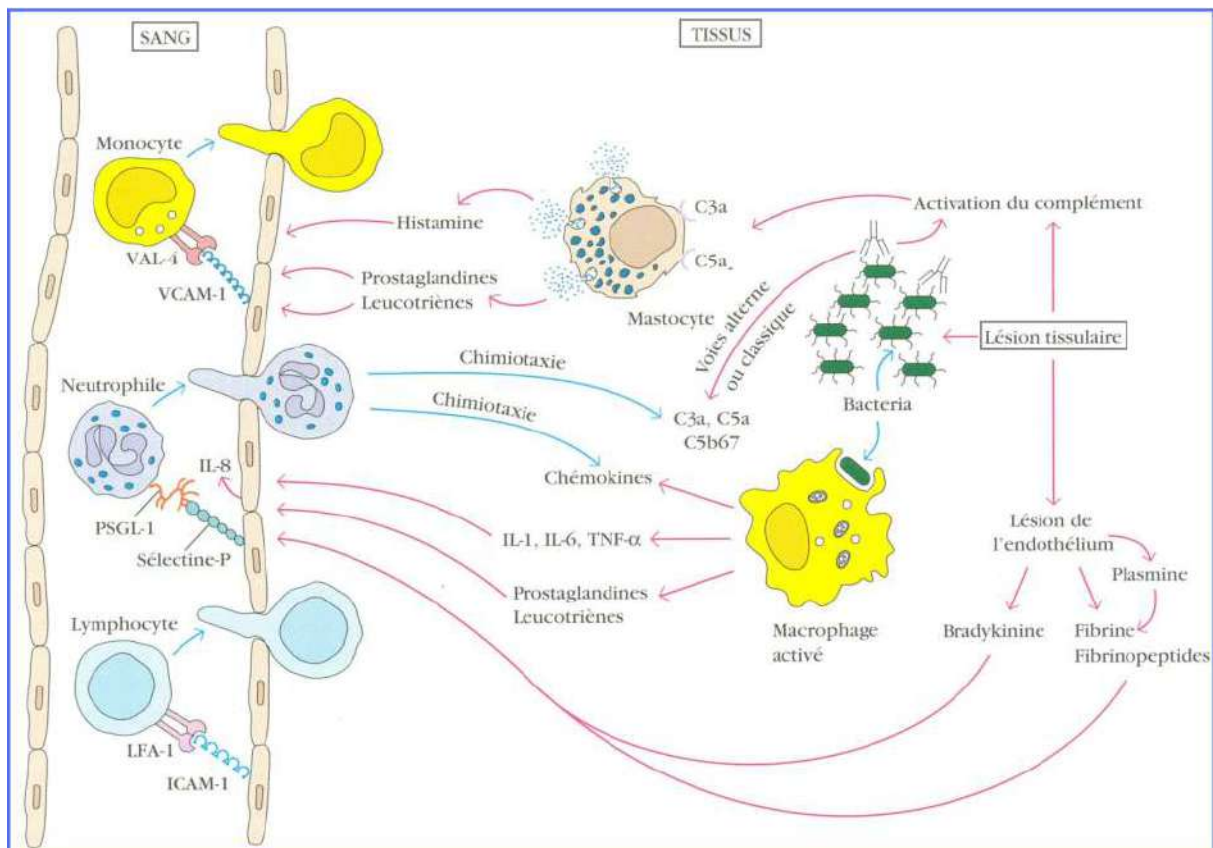
Il s'agit d'une protéine synthétisée par le foie. Elle doit son nom au fait qu'elle est capable de précipiter avec le polysaccharide C du pneumocoque. On ne la trouve normalement présente dans le sang qu'à l'état de traces (<12 mg/l). Son taux s'élève rapidement dès le début de la réaction inflammatoire sous l'influence de divers stimuli dont les plus importants sont les IL-1/IL-6 sécrétées par le M Φ 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 (le C3b alors généré augmentera à son tour la phagocytose).

3. Réaction inflammatoire :

L'inflammation est la réponse des tissus à la blessure et elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les cellules du SI vers le site de la lésion tissulaire. La réaction peut se décomposer en trois éléments : **i.** Augmentation du flux sanguin, **ii.** Augmentation de la perméabilité des vaisseaux de la zone affectée et **iii.** Migration de cellules des vaisseaux vers les tissus.

Le traumatisme initial (la blessure) et les bactéries (par leurs PAMPs) sont responsables de l'apparition de substances vasoactives qui vont être à l'origine de la réaction inflammatoire locale. En effet, après une blessure une cascade protéique appelée "système de contact" va activer le complément. Parallèlement, les cellules lésées par la blessure vont libérer des "signaux de danger" (DAMPs, danger associated molecular patterns), comme des

molécules d'ADN, d'ARN, des protéines du choc thermique (HSPs), les INF- α , l'IL-1, le CD40-L des plaquettes et lymphocytes T activés et des métabolites de l'acide hyaluronique (un GAG). Grâce à leurs PRRs, les M Φ et les mastocytes vont reconnaître à la fois les PAMPs et les DAMPs et finiront par s'activer en libérant des cytokines dont résulteront, dans le site de la lésion tissulaire, les **signes cardinaux de l'inflammation** : *Chaleur, Rougeur, Gonflement* ou tumeur et *Douleur*. La vasodilatation locale assure l'exsudation plasmatique et la traversée des polynucléaires, apportant ainsi au niveau du foyer infectieux les facteurs humoraux et cellulaires de l'IN.



Cellules et médiateurs chimiques impliqués dans une réaction inflammatoire aiguë locale : Une lésion tissulaire conduit à la formation de produits du complément qui se comportent en opsonines, anaphylatoxines ou agents chimiotactiques. La bradykinine et les fibrinopeptides induits par la lésion endothéliale (système de contact) médient des changements vasculaires. Les PNN sont les premiers à migrer dans le tissu, où ils sont suivis par les monocytes et les lymphocytes. Les Ac naturels, IgM et IgG, comme certains éléments du complément circulants, vont également arriver au site tissulaire de l'infection (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

IX. Immunité spécifique ou adaptative :

L'immunité spécifique (IS), dite acquise ou adaptative, est caractérisée par une grande diversité et la "mémoire". Deux types de réponses la caractérisent : la réponse humorale (par les lymphocytes B) et la réponse à médiation cellulaire (inflammatoire par les M Φ ou cytotoxique par les T $_C$). La réaction immunitaire spécifique nécessite la participation de deux groupes de cellules : les CPA et les lymphocytes ; les premières captent l'Ag et le présentent aux secondes. Il existe trois classes de cellules effectrices de l'IS : les T $_C$ (CD8 $^+$) dont le TCR reconnaît l'Ag associé à une molécule de CMH-I à la surface d'une cellule infectée par un virus ; les T $_H1$ et les T $_H2$, tous deux exprimant le co-récepteur CD4, reconnaissent l'Ag associé à une molécule de CMH-II à la surface des CPA, la troisième classe est formée par les

lymphocytes B. Les T_H1 activent les $M\Phi$ et les T_C , mais ils peuvent activer aussi les B pour produire des Ac opsonisants (IgG1 et IgG3 chez l'Homme). Les T_H2 induisent l'activation des cellules B afin qu'elles produisent les autres types d'Ac neutralisants.

1. Réponses immunitaires spécifiques : Ag peptidiques thymo-dépendants.

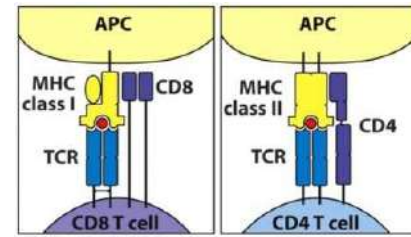
L'IN a la capacité d'activer l'IS dans le cas où elle se retrouve inefficace face à l'Ag. Celui-ci est endocyté par les CPA qui l'apprêtent et le présentent aux lymphocytes T_H associé aux molécules de CMH-II. Les lymphocytes T_H entrent en contact avec l'Ag par l'intermédiaire du TCR (associé à la molécule CD3 et CD4), s'activent et subissent une transformation lymphoblastique.

a. Activation du lymphocyte T_H :

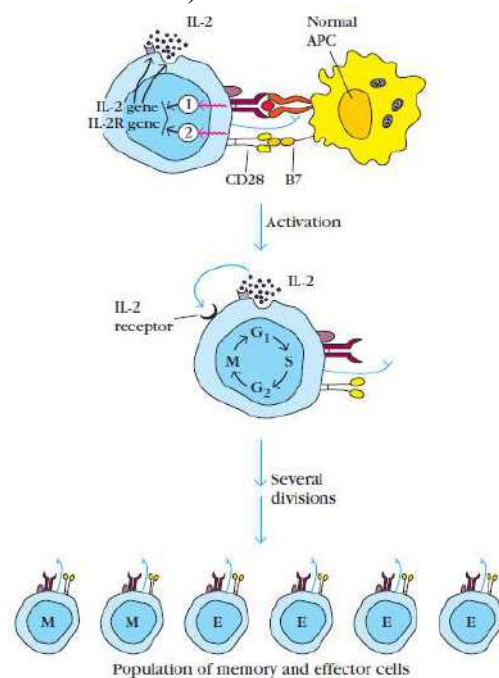
Les Ag peptidiques, parce qu'ils passent par une présentation au lymphocyte T_H , sont dits Ag thymo-dépendants. En effet, les T_H $CD4^+$ ou T_C $CD8^+$ ne reconnaissent que les Ag peptidiques séquentiels (8 à 9 acides aminés), non à l'état natif c'est-à-dire associés, respectivement, au CMH-II et au CMH-I.

Néanmoins, le signal envoyé au T_H par l'interaction du TCR-CD4 au CMH-II/Ag porté par la CPA ne suffit pas à l'activer, un 2^{ème} signal dit de co-stimulation est également nécessaire faisant intervenir des glycoprotéines de surface portées par la T_H (CD28) et la CPA (B7) qui lui présente l'Ag (interaction de type récepteur/ligand). Aussi, l'activation du lymphocyte T_H nécessite des cytokines synthétisées par les CPA (l'IL-1 des $M\Phi$ activés, par exemple), ce qui serait un troisième signal reçu par le lymphocyte T_H . Finalement activé, le lymphocyte T_H sécrète à son tour des cytokines, en particulier de l'IL-2, facteur de prolifération des lymphocytes T, ainsi que l'expression membranaire de récepteurs pour l'IL-2 par ces mêmes lymphocytes T (communication autocrine).

La liaison TCR-Ag, plus l'interaction des molécules de co-stimulation et l'action de certaines cytokines, provoquent l'activation du lymphocyte T_H qui subit des multiplications par mitoses (prolifération clonale) lesquelles vont distinguer soit des cellules T_H1 ou T_H2 ; la prolifération va aussi engendrer des cellules "mémoire" (lymphocytes à vie longue) qui ne deviennent pas tout de suite effectrices. Les lymphocytes T_H1 favoriseront des réactions à médiation cellulaire (inflammatoire ou cytotoxique), et les lymphocytes T_H2 vont induire une réaction à médiation humorale (production d'Ac) : c'est la *réponse primaire*. Les interactions cellulaires (entre cellules T_H1 , T_H2 , T_C et CPA) sont habituellement décrites sous le terme de *coopération cellulaire*. Lors d'une 2^{ème} pénétration de l'Ag, la réaction immunitaire est plus rapide dans ses effets et plus efficace car accélérée et amplifiée par les lymphocytes "mémoire" qui se sont multipliés lors de la réponse primaire : C'est la *réponse secondaire*.

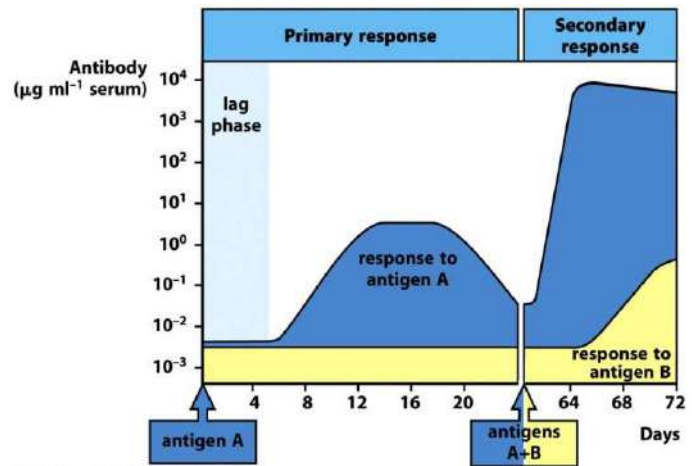


Restriction du TCR des T_H au CMH-II et du TCR des T_C au CMH-I (Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012).



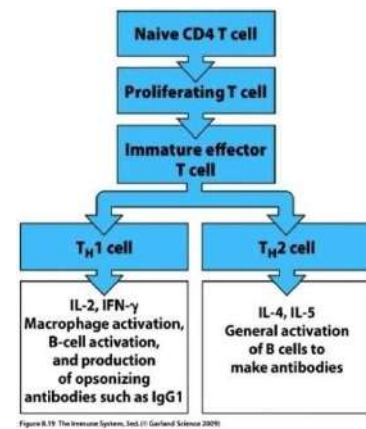
Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001.

La 1^{ère} rencontre avec l'Ag A entraîne une réponse primaire (en bleu). La 2^{ème} rencontre avec le même Ag A induit cette fois-ci une réponse secondaire, plus rapide, persistante et plus efficace. La présentation simultanée d'un autre Ag B (en jaune) au moment du 2^{ème} contact du système immunitaire avec l'Ag A n'engendre qu'une réponse primaire pour l'Ag B : spécificité de la réponse humorale.



b. Prévalence du type de réponse spécifique :

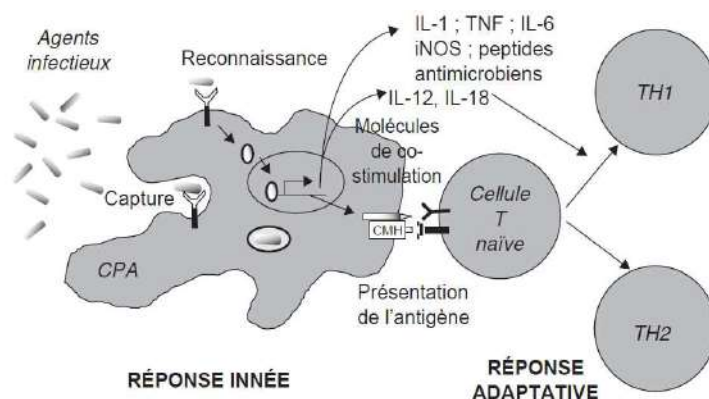
Les T_H CD4⁺ forment deux sous-populations caractérisées par des profils différents des cytokines secrétées. La sous-population T_H1 sécrète de l'IL-2, l'INF-γ et du TNF-β, et elle est responsable des fonctions à médiation cellulaire ; elle active la production d'IgG1 promoteurs d'opsonisation (liaison au récepteur du Fc des phagocytes et liaison au complément). La sous-population T_H2 sécrète de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10, et elle intervient essentiellement dans la réponse à médiation humorale par l'activation des B. L'activation du MΦ augmente la sécrétion d'IL-12 qui induit les T_H à se différencier en sous-population T_H1. En revanche, l'IL-4 est essentielle pour le développement d'une sous-population T_H2.



	Humorale	Cellulaire inflammatoire	Cellulaire cytotoxique
Dirigée contre	Bactéries / toxines Champignons, virus libres	Parasites intracellulaires	Virus Tumeurs, parasites
Lymphocytes répondeurs	B	T _H 1	T _c
Mécanismes effecteurs	Anticorps	Activation des MΦ	Lyse de φ infectées

La prévalence d'un type de réponse spécifique, en plus du rôle des cytokines parvenant au lymphocyte T_H, est liée à une prédisposition génétique en rapport aux molécules de CMH, de TCR, etc., au genre et à la nature de la CPA et de son mode de présentation.

Connexion entre IN et IS : Le lymphocyte naïf (T_H0) lorsqu'il s'active après présentation de l'Ag par une CPA, se transforme en T_H1, favorisant une réponse à médiation cellulaire, ou en T_H2 à l'origine d'une réponse humorale.



c. Réponse à médiation cellulaire :

La réaction à médiation cellulaire met en jeu des lymphocytes T (thymo-dépendants). Les lymphocytes qui acquièrent la spécialisation T dans le thymus gagnent, par voie sanguine, les aires thymo-dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (T_H et T_C , notamment). La stimulation antigénique provoque la transformation lymphoblastique des lymphocytes porteurs de TCR spécifique et leur multiplication en cellules effectrices et cellules "mémoire".

Lorsque le lymphocyte T_H exprime le phénotype cytokinique correspondant à une cellule T_{H1} , celle-ci oriente la réponse immunitaire spécifique vers des réponses à médiation cellulaire. Ces réponses sont généralement de deux types : réponses cellulaires inflammatoires ou réponses cellulaires cytotoxiques.

- *Réponse à médiation cellulaire inflammatoire :* Elle est généralement dirigée contre les parasites intracellulaires où un MΦ présente l'Ag au lymphocyte T_H qui l'active, par le biais de l' $INF\gamma$ et des molécules de co-stimulation (CD40 du MΦ et CD40L du T_{H1}), pour augmenter ses capacités de **microbicidie**. La liaison de reconnaissance TCR, CD4/CMH-II, Ag ne suffit pas à elle seule pour activer le MΦ.

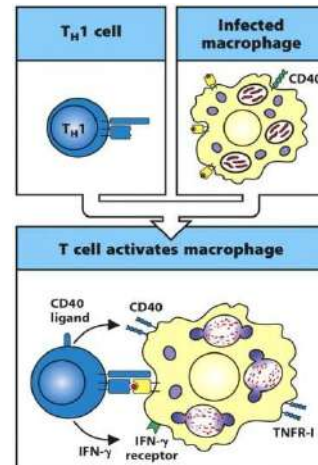
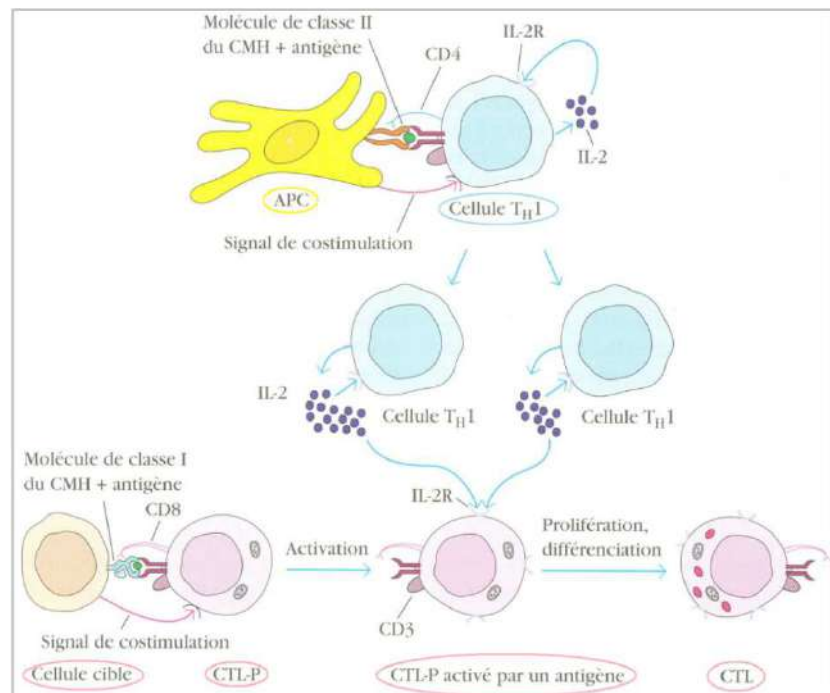


Figure 9.40 Janeway's Immunobiology, Red. © Garland Science 2012

*Janeway's Immunobiology,
Kenneth Murphy, 8th ed, 2012.*

- *Réponse à médiation cellulaire cytotoxique :* Elle est généralement dirigée contre les cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales quand une DC présente l'Ag au lymphocyte T_H qui après activation va sécréter des cytokines dont l'**IL-2** et l' **$INF\gamma$** pour activer un **lymphocyte T_C** ayant un TCR de même spécificité. Celui-ci aura au préalable reconnu l'Ag soit directement à la surface des cellules cibles, soit par l'intermédiaire de la DC qui présente à sa surface l'Ag associé au CMH-II et au CMH-I, ce qui la rend capable d'activer et le TCR du T_{H1} et le TCR du T_C .



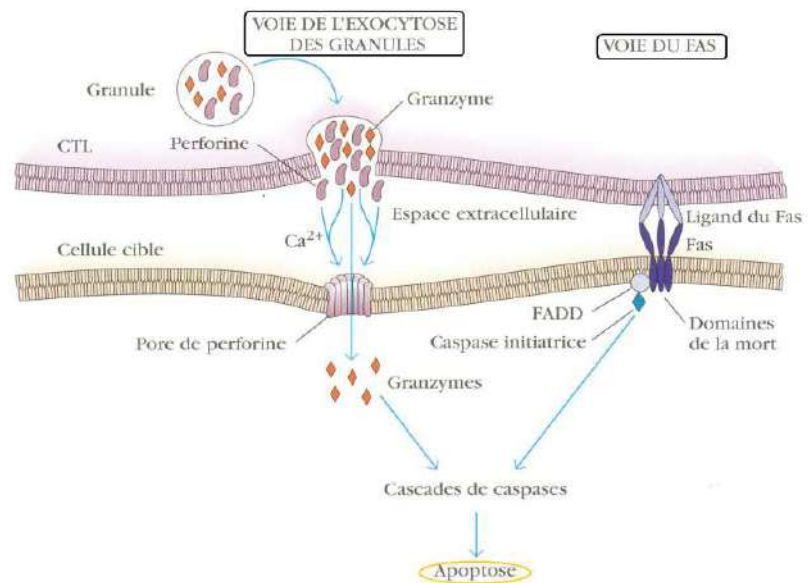
Séquence des événements de l'activation des Lymphocytes T_C par un Ag thymo-dépendant lors d'une réponse cellulaire cytotoxique (CTL-P : lymphocyte T cytotoxique-précurseurs) (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

L'activation du lymphocyte T_C par un Ag thymo-dépendant engendre la stimulation de mécanismes de cytotoxicité : voie des perforine/granzymes/granulysine et voie FASL/FAS de l'apoptose.

Protein in granules of cytotoxic T cells	Actions on target cells
Perforin	Aids in delivering contents of granules into the cytoplasm of target cell
Granzymes	Serine proteases, which activate apoptosis once in the cytoplasm of the target cell
Granulysin	Has antimicrobial actions and can induce apoptosis

Figure 8-17 Immunobiology, 6th ed. Garland Science 2008

Protéines lytiques excrétées par les T_C et leurs actions et présentation des deux voies cytotoxiques des T_C (FADD, Fas-associated protein with death domain) (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).



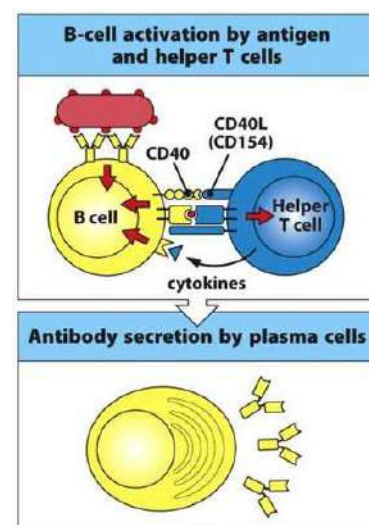
d. Réponse à médiation humorale :

Dans le cas des infections bactériennes, fongiques et des virus libres, une réponse spécifique humorale est développée et met en jeu des lymphocytes B. En effet, le lymphocyte B qui possède le BCR spécifique de l'Ag peptidique va internaliser ce dernier, l'apprêter en l'associant à une molécule de CMH-II et présenter le tout à sa surface ; le lymphocyte T_H qui on présente l'Ag peptidique associé au CMH-II se différencie en T_H2 est envoié des signaux au lymphocyte B (cytokines de prolifération : IL-2, IL-4, IL-6 et cytokines de commutation de classe d'Ac : IL-2, IL-4, IL-5, TNFβ, IFNγ) qui vont l'activer et l'orienter vers la production d'un isotype d'Ac ; l'activation du lymphocyte B se complète par le signal de la liaison Ag/BCR et les molécules de co-stimulation (CD40 du B et le CD40L du T_H2).

La prolifération cellulaire du lymphocyte B qui s'en suit génère des cellules effectrices B qui se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ac spécifiques de l'Ag et des cellules "mémoire".

Sous l'action des lymphocytes T_H, les lymphocytes B se multiplient, se transforment en cellules productrices d'Ac de classe IgM puis commutent (c'est le "switch") en cellules porteuses d'IgG, IgA ou IgE membranaires avant de se différencier en plasmocytes sécréteurs de ces mêmes classes d'Ac. Certaines deviennent des lymphocytes B "mémoire" à vie longue.

Lors d'une deuxième pénétration de l'Ag, la réaction immunitaire est plus rapide dans ses effets et plus efficace car accélérée et amplifiée par les lymphocytes B "mémoire" qui se sont multipliés lors de la réponse primaire : C'est la réponse "secondaire".



Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012.

La réponse humorale :
réponses anticorps

Réponses primaires et secondaires

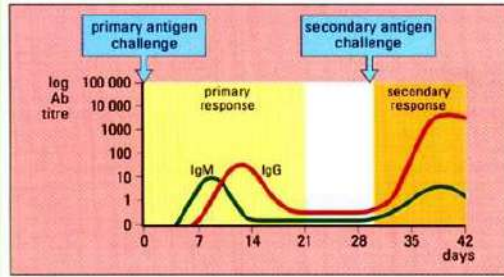
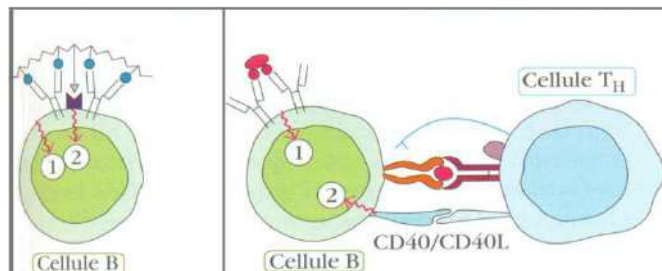


Fig. 3.3 Primary and secondary antibody responses.

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Temps de latence	5-10 jours	1-3 jours
Pic de réponse	Petit	Grand
Isotype des Abs	IgM > IgG	Augmentation des IgG, IgA ou IgE
Affinité des Abs	Faible et très variable	Plus élevée (maturation)
Induite par	TOUS les immunogènes	Seulement les Ags protéiques
Immunisation	Forte dose d'Ag, avec adjuvants	Faibles doses d'Ag

2. Réponses immunitaires spécifiques : Ag thymo-indépendants.

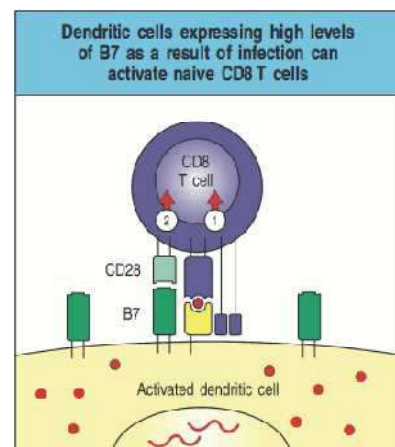
Les Ag thymo-indépendants sont classiquement des substances polymériques (polysaccharides bactériens, flagelline polymérisée, glycolipides, acides nucléiques, etc.) capables de stimuler directement les lymphocytes B en l'absence de CPA et de lymphocytes T_H . Les Ac libérés appartiennent dans ce cas à la classe des IgM et il n'y a pas de commutation isotypique (de *switch*) : la réponse immunitaire est uniquement de type primaire (pas de production de lymphocytes B "mémoire").



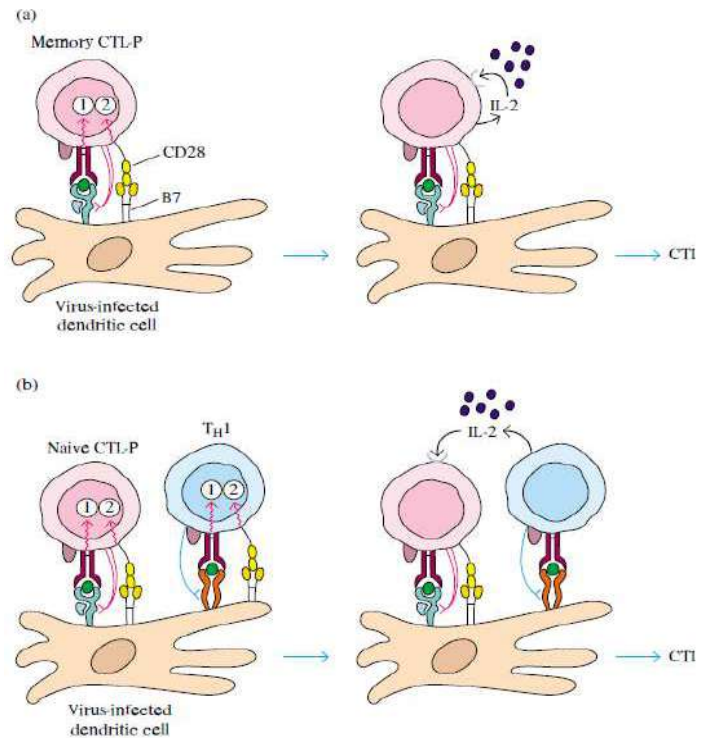
Ag thymo-indépendant et Ag thymo-dépendant (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

La prolifération des CTL-P (T_C précurseurs) à "mémoire" peut ne pas nécessiter l'aide des T_H . La reconnaissance de l'Ag par le TCR active le T_C et entraîne une sécrétion de quantités suffisantes d'IL-2.

Cette cytokine auto-stimule le CTL-P lequel prolifère et se différencie en CTL-effecteurs. Les lymphocytes $T CD8^+$ naïfs peuvent également être activés directement par des CPA puissantes : cas des DCs infectées par un virus qui font une surexpression de la molécule B7 de co-stimulation.



Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012.



La prolifération des CTL-P (T_C précurseurs) à "mémoire" peut ne pas nécessiter l'aide des T_H . La reconnaissance de l'Ag par le TCR active le T_C et entraîne une sécrétion de quantités suffisantes d'IL-2 (Goldsby et al., Immunologie, DUNOD éditions, 2001).

X. Réponses immunitaires anti-infectieuses :

1. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries extracellulaires :

L'IN développée contre les bactéries extracellulaires implique beaucoup de phagocytose exercée par des MΦ et des PNN ainsi que la bactéricidie via des substances telles que les ROS, les NOS, les défensines, les lysozymes et les hydrolases acides. En outre, le complément joue un rôle important grâce aux voies alterne et des lectines pour produire des opsonines, le CAM et les anaphylatoxines.

Class of mechanism	Specific products
Acidification	pH≈3.5–4.0, bacteriostatic or bactericidal
Toxic oxygen-derived products	Superoxide O_2^- , hydrogen peroxide H_2O_2 , singlet oxygen 1O_2 , hydroxyl radical $^{\bullet}OH$, hypohalite OCl^-
Toxic nitrogen oxides	Nitric oxide NO
Antimicrobial peptides	Defensins and cationic proteins
Enzymes	Lysozyme—dissolves cell walls of some Gram-positive bacteria. Acid hydrolases—further digest bacteria
Competitors	Lactoferrin (binds Fe) and vitamin B_{12} -binding protein

Figure 2-9. Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

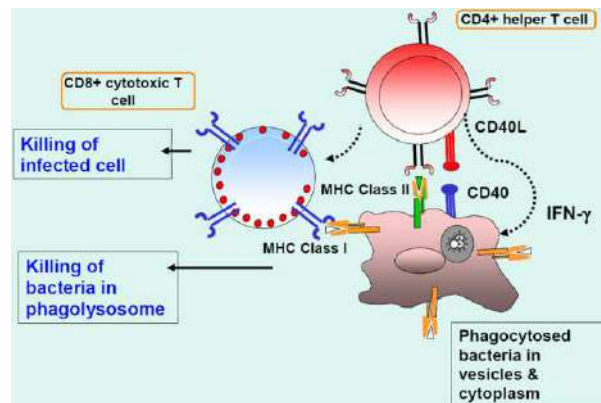
L'activation des réponses adaptatives (IS) contre les bactéries extracellulaires résulte essentiellement en des réponses spécifiques humorales par la production d'Ac.

2. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries intracellulaires :

Les réponses innées contre les bactéries intracellulaires aboutissent à la phagocytose qui n'est pas très efficace puisqu'une résistance à la dégradation intra-phagocytes apparaît ; il y a souvent intervention des cellules NK activées par IL-12 produite par les MΦ.

De leur côté, les **réponses adaptatives** impliquent l'immunité à médiation cellulaire qui se traduit par une activation des MΦ par les lymphocytes T_{H1} à travers le CD40L et l'IFN γ .

Aussi, il y a une coopération entre les T CD4⁺ et les T CD8⁺ dans la défense contre les microbes intracellulaires qui se termine par une lyse de cellules infectées par les T_C.



3. Réponses innées et adaptatives contre les **cellules infectées par les virus** :

Contre les infections virales, **l'IN** fait intervenir, d'abord, des cytokines telles que les INF de type I (**INF α/β**) qui exercent un effet antiviral protecteur pour les cellules non infectées, et ensuite, les cellules **NK** qui s'attaquent aux cellules infectées qu'elles **lysent par cytotoxicité**. En s'activant, les cellules NK libèrent de l'IFN γ qui fini par stimuler les **MΦ**.

Les **réponses adaptatives** contre les cellules infectées par les virus sont, surtout, à médiation cellulaire cytotoxique recrutant des lymphocytes **T_C** par des T_{H1} activés ; cette activation des cellules de l'IS est liée à la sécrétion de l'IL-12 par les MΦ, cette cytokine dynamise aussi le travail des cellules NK.

Une **réponse humorale productrice d'Ac** spécifiques contre les Ag viraux peut apparaître aussi. Lors d'une réponse secondaire, la réponse à médiation cellulaire et celle humorale apparaissent très rapidement, mais avec plus de force, en parallèle avec l'action cytotoxique des cellules NK qui devient secondaire.

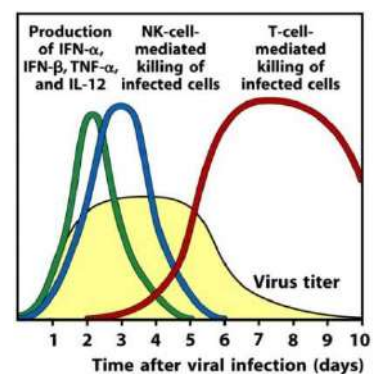


Figure 3-55 Immunobiology, 7th ed. Garland Science 2008

4. Réponses innées et adaptatives contre les **champignons** :

Les champignons peuvent vivre dans le milieu extracellulaire et dans les phagocytes. Ils sévissent généralement chez des individus immunodéprimés c'est-à-dire dont le système immunitaire ne fonctionne pas avec toutes ses potentialités. Les réactions immunitaires contre des infections fongiques combinent souvent des réponses aux bactéries extra- et intracellulaires. Principalement, **l'IN** contre les champignons recrute les **PNN** et les **MΦ**, et **l'IS** est à **médiation cellulaire** (réponses de type T_{H1}), les réponses T_{H2} sont généralement nuisibles à l'hôte.

5. Réponses innées et adaptatives contre les **parasites** :

Contre les parasites, l'IN est très inefficace, la réponse principale reste la **phagocytose**. Toutefois, beaucoup de parasites sont résistants à la mise à mort phagocytaire et peuvent se répliquer dans les MΦ. Ainsi, l'IS est particulièrement à médiation cellulaire inflammatoire réactivant des MΦ par de l'IFN γ sécrété par les lymphocytes T_{H1}. Ces derniers activent aussi des T_C par des cytokines telles que l'IFN γ et l'IL-2. Un rôle déterminant de l'IL-4 dans les réponses antiparasitaires a également été démontré. Une réaction inflammatoire peut

apparaître suite à une activation des PNE qui libèrent des médiateurs chimiques par fixation d'IgE grâce à un FcεR.

Résumé des réponses immunitaires contre les pathogènes extracellulaires, les bactéries intracellulaires et les cellules infectées par des virus.

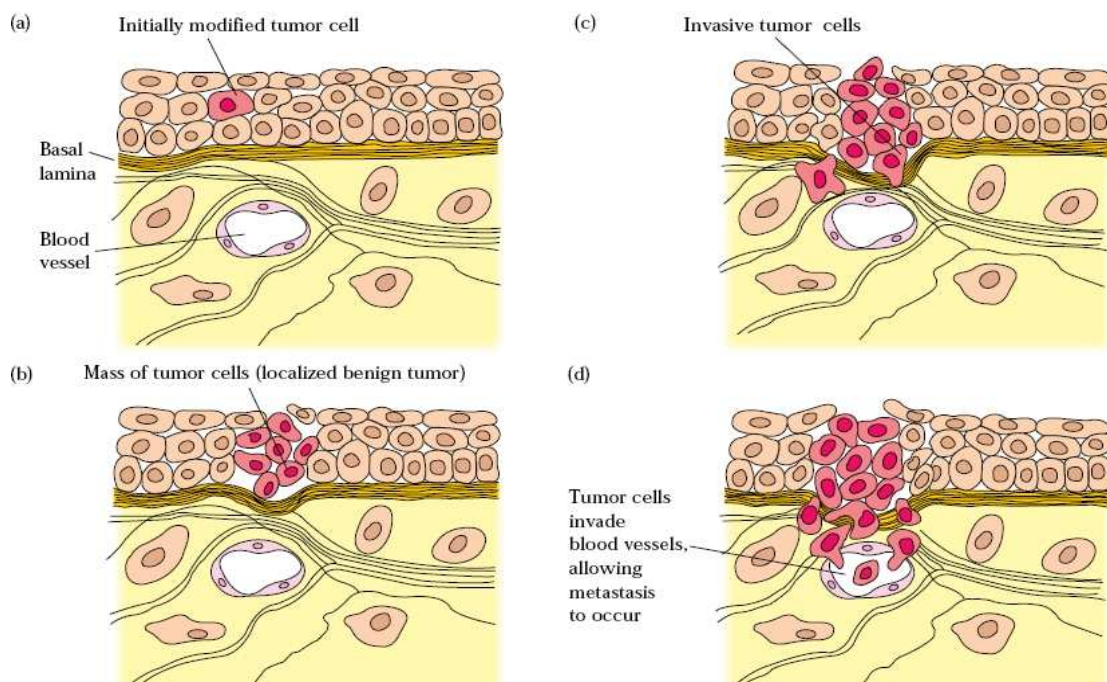
	Phases of the immune response		
	Immediate (0-4 hours)	Early (4-96 hours)	Late (96-100 hours)
	Nonspecific Innate No memory No specific T cells	Nonspecific + specific Inducible No memory No specific T cells	Specific Inducible Memory Specific T cells
Barrier functions	Skin, epithelia	Local inflammation (C5a) Local TNF-α	IgA antibody in luminal spaces IgE antibody on mast cells Local inflammation
Response to extracellular pathogens	Phagocytes Alternative and MBL complement pathway	Mannan-binding lectin C-reactive protein T-independent B-cell antibody Complement	IgG antibody and Fc receptor-bearing cells IgG, IgM antibody + classical complement pathway
Response to intracellular bacteria	Macrophages	Activated NK-dependent macrophage activation IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12	T-cell activation of macrophages by IFN-γ
Response to virus-infected cells	Natural killer (NK) cells	IFN-α and IFN-β IL-12-activated NK cells	Cytotoxic T cells IFN-γ

Figure 10-28 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

6. Réponses antitumorales :

a. Apparition du cancer :

L'homéostasie du tissu normal est maintenue par un processus hautement régulé de prolifération cellulaire équilibrée par la mort cellulaire programmée. Lorsqu'il y a rupture de cet équilibre, un processus cancéreux se développe. Un cancer se traduit donc par l'apparition de cellules tumorales qui sont caractérisées par des changements dans la régulation de leur croissance leur permettant **i.** de proliférer indéfiniment en devenant insensibles aux signaux antiprolifératifs (*cellules immortelles échappant à l'apoptose*) et d'induction de l'angiogenèse tissulaire, **ii.** puis d'envahir le tissu sous-jacent et éventuellement de métastaser dans d'autres tissus (envahir les vaisseaux sanguins, voire les voies lymphatiques).



Croissance tumorale et métastase (Darnell et al., Mol. Cell Bio., 1990).

e. *Echappement immunologique* :

Certains changements phénotypiques des cellules tumorales et des mécanismes d'échappement finissent par instaurer un état de subversion du SI, et les réponses antitumorales deviennent inefficaces : Apparition d'un état d'immunodépression spécifique ou non-spécifique qui permet un échappement à la surveillance du SI.

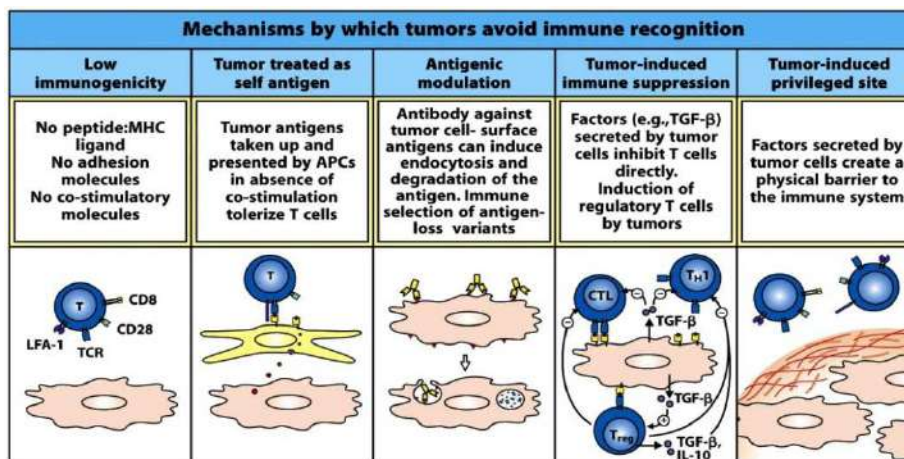


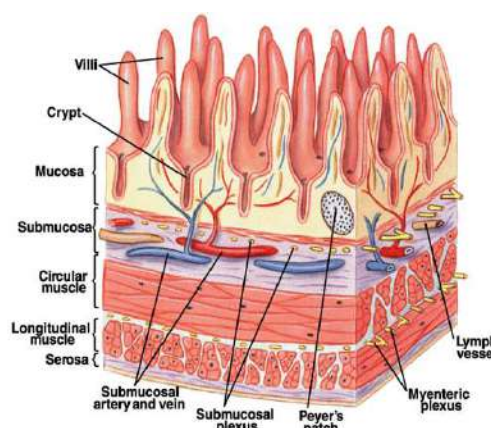
Figure 15-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Principaux mécanismes par lesquels les cellules tumorales échappent à la réponse immune.

Parmi les mécanismes d'échappement : **i.** Une faible immunogénicité des cellules tumorales empêchant l'établissement des 3 types d'interaction au niveau de la synapse immunologique ; **ii.** Considération des cellules tumorales comme du "soi" d'où l'absence de co-stimulation ; **iii.** Modulation antigénique se traduisant par une réduction de l'expression des Ag tumoraux ou par une internalisation des Ac ; **iv.** Apparition de mécanismes d'inhibition des lymphocytes tels que l'activation des Treg par TGF- β /IL-10 secrétées par les cellules tumorales, expression de molécule de co-stimulation inhibitrice CTLA-4 ou PD-1/PD-1L et l'expression de l'IDO (*indolamine-2,3-dioxygénase*), une enzyme qui prive les lymphocytes de tryptophane, une molécule vitale ; **v.** Production de collagène par les cellules tumorales qui induit un camouflage antigénique : le tissu tumoral devient un site immuno-privilégié.

XI. Immunité intestinale :

Les muqueuses jouent un rôle d'interface entre les épithéliums, qui couvrent notre organisme en surface et au niveau des cavités, et l'environnement. L'immunité des muqueuses est donc la première ligne de protection contre les agents infectieux et les Ag. Cette immunité locale au niveau des muqueuses (digestives, respiratoires, génito-urinaires) est assurée par les MALTs, un tissu lymphoïde secondaire diffus qui utilise les mêmes acteurs moléculaires et cellulaires que le SI systémique.



© 2013 Pearson Education, Inc.

Les MALT ont des structures anatomiques communes, des effecteurs identiques (IgA sécrétoires) et permettent la migration des cellules entre les différents sites. Le tissu lymphoïde associé à l'intestin est appelé GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*).

1. Immunité innée des muqueuses :

L'IN joue un grand rôle au niveau des muqueuses qui peut s'agir d'un rôle purement physique comme l'effet-barrière des épithéliums ou l'effet chimique des sécrétions muqueuses riches en molécules antiseptiques protectrices comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines. Les cellules de l'IN, comme les PNE et les mastocytes, sont facilement sollicitées. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. Les MΦ et les DCs participent également activement à la protection de ce tissu, tout en jouant leur rôle de CPA.

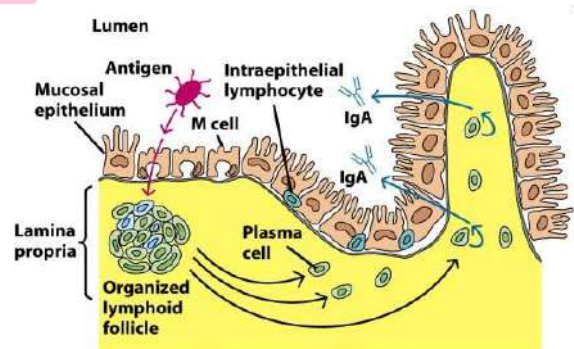
2. Flore intestinale :

Les cellules de notre corps coexistent en permanence avec une flore microbienne extrêmement dense et variée (microbiote ou flore commensale) qui exerce des effets physiologiques bénéfiques. Le microbiote intestinal favorise la maturation du SI intestinal. Par ailleurs, la flore commensale est considérée comme participant à l'immunité innée puisqu'elle joue un rôle important comme barrière microbiologique qui inhibe la prolifération de microorganismes pathogènes. Elle est capable de produire des antibiotiques microbiens et limite physiquement par son importance l'accès des Ag et des germes pathogènes aux cellules épithéliales et aux muqueuses sous-jacentes.

3. Plaques de Peyer :

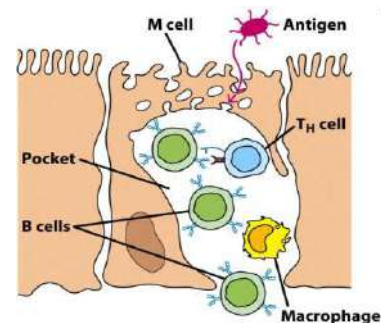
Dans le tube digestif, des îlots lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale, appelés plaques de Peyer constituent le GALT, elles comportent trois zones : l'épithélium de surface qui renferme les cellules M, intercalées entre les entérocytes ; des follicules lymphoïdes dont la morphologie est identique à celle des ganglions ; au dessus des follicules, le dôme contient des lymphocytes B, T_H2 et des MΦ.

L'épithélium particulier des plaques de Peyer comporte donc des cellules différenciées, cellules M, présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des DCs, des MΦ et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale. Ces cellules sont particulièrement adhésives et captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact, puis les font traverser leur cytoplasme par transcytose sous forme de vésicules et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent.



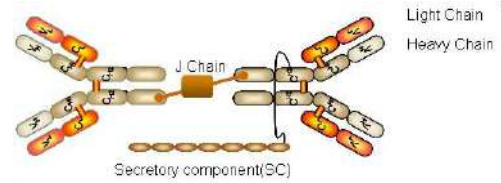
La réponse immune débute au niveau des follicules lymphoïdes, et elle est orientée vers la production d'IgA. Les lymphoblastes B quittent le follicule et poursuivent leur maturation dans les ganglions lymphatiques mésentériques.

Ils passent dans la circulation générale par le canal thoracique puis vont aller peupler les muqueuses (intestinales et aussi respiratoires : beaucoup d'Ag respirés sont également avalés). Par voie sanguine, les lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux (MALT) et terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des IgA sécrétoires spécifiques de l'Ag : effecteurs solubles des MALT.



4. IgA sécrétoires :

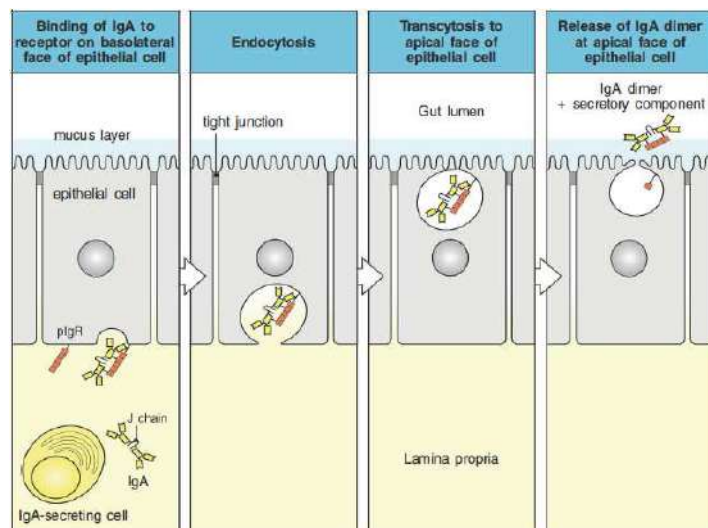
Les IgA sécrétoires (sIgA), composant humoral majeur et caractéristique des MALT, ont la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (2 molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la *lamina propria* des muqueuses et de la pièce sécrétoire (*polymeric Ig receptor, pIgR*) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait



Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012.

lors d'un phénomène de transcytose dirigée permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau baso-latéral des cellules épithéliales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme de sIgA complètes. En tapissant la surface des muqueuses, les sIgA peuvent capter les Ag (pathogènes ou toxines) et empêcher leur entrée dans le tissu sous jacent. Leur grande taille et leurs quatre fragments Fab leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui favorisent l'élimination des Ag. La taille de ces complexes leur permet également d'être captés par les cellules M, augmentant le contact du SI avec l'Ag. Les sIgA, pendant leur passage dans la cellule épithéliale, sont capables de reconnaître des virus et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière de la muqueuse. Puis, si elles ont reconnu dans la *lamina propria* un Ag ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant l'exclusion de l'Ag. Enfin, les sIgA peuvent internaliser dans des endosomes les Ag captés à la surface des muqueuses pour les ramener vers la *lamina propria*.

Transcytose des sIgA à travers l'épithélium intestinal par le pIgR. Le complexe est transporté dans une vésicule à travers la cellule jusqu'à la surface apicale, où le pIgR laisse le composant sIgA. Le glucide sur la pièce sécrétoire lie les mucines dans le mucus (Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, 8th ed, 2012).



XII. Régulation de la réponse immunitaire effectrice :

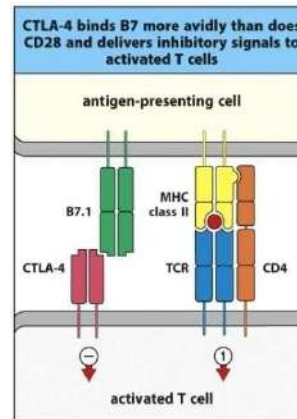
Le SI se montre tolérant vis-à-vis des Ag du "soi" (concept d'auto-tolérance), des nutriments, de particules inertes ou encore de la flore commensale au moment où une réponse immunitaire (naturelle ou spécifique) est développée contre les organismes pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons ou les vers parasites. La tolérance est l'incapacité à développer une réponse immunitaire, et elle est liée à une tolérance naturelle développée au cours de l'ontogenèse et à une tolérance immunitaire, centrale et périphérique. En absence de tolérance, les réponses anti-infectieuses développées par le SI nécessitent un contrôle à même de les orienter (choix de la branche : cellulaire ou humorale), de fixer leur intensité (par prolifération ou contraction clonales) et de contrôler leur durée. Cette régulation de la réponse immunitaire effectrice s'opère par plusieurs mécanismes immunologiques.

1. Cytokines :

Les cellules du SI échangent des informations par des contacts membranaires et des médiateurs solubles : les cytokines (IL, facteurs de croissance et chimiokines). Jusqu'en 2010, plus d'une centaine de cytokines et molécules apparentées ont été répertoriées. Leur durée de vie dans la circulation est brève, environ 30min. Leur sécrétion est brève, contrôlée, souvent à effets autocrine ou paracrine, mais parfois à distance. Grâce à leurs effets pléiotropes et redondants, ils contrôlent le déclenchement et la régulation de toute réponse immune. Les cytokines sont des régulateurs positifs ou négatifs d'un type et de l'ampleur de la réponse immunitaire générée.

2. Compétition antigénique (CD28/CD80 ou CTLA-4/CD80).

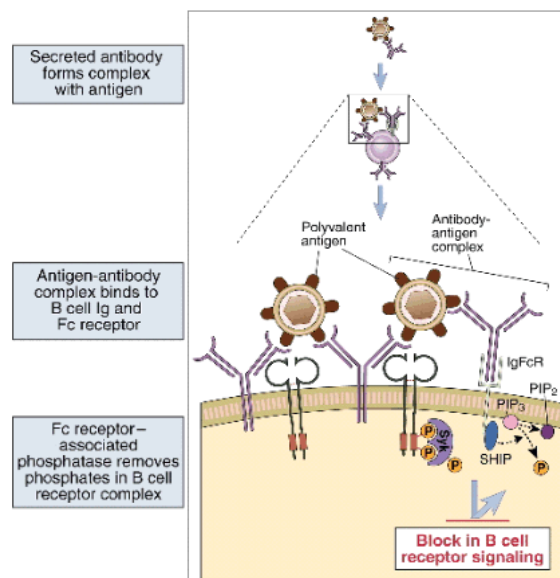
Le signal de co-stimulation des T_H engage l'interaction de son CD28 avec la molécule B7.1 (CD80) de la CPA. Il existe des molécules de co-stimulation qui permettent l'inhibition lymphocytaire, il s'agit de la protéine CTLA-4 (CD152, *cytotoxic T lymphocyte associated protein-4*) qui a 31% d'homologie avec le CD28, et la molécule PD1 (*Programmed death-1* dont le ligand est PD1-L). L'interaction de CTLA-4 avec la molécule B7.1 entraîne une limitation de la production de l'IL-2, facteur de croissance autocrine/paracrine des lymphocytes T.



3. Rétrocontrôle négatif par des Ac :

Des complexes Ag-Ac peuvent se lier simultanément aux BCR et à des récepteurs Fcγ sur le lymphocyte B spécifique d'un Ag (FcγRIIB ou CD32), ce qui conduit à l'émission d'un signal inhibiteur en bloquant la cascade d'activation de la voie de signalisation.

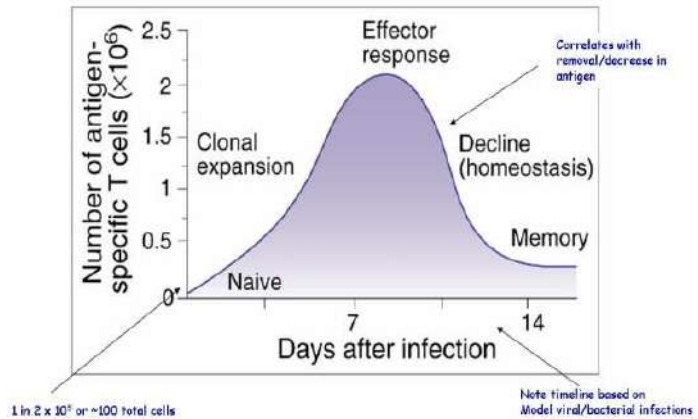
Régulation de l'immunité humorale par les récepteurs Fc : le complexe Ag-Ac se lie simultanément aux BCR et à des récepteurs Fcγ sur le lymphocyte B spécifique d'un Ag.



4. Apoptose des lymphocytes T et B :

Lors d'une réponse à médiation humorale ou à médiation cellulaire, une régulation du nombre des cellules B ou T activées peut se faire par apoptose.

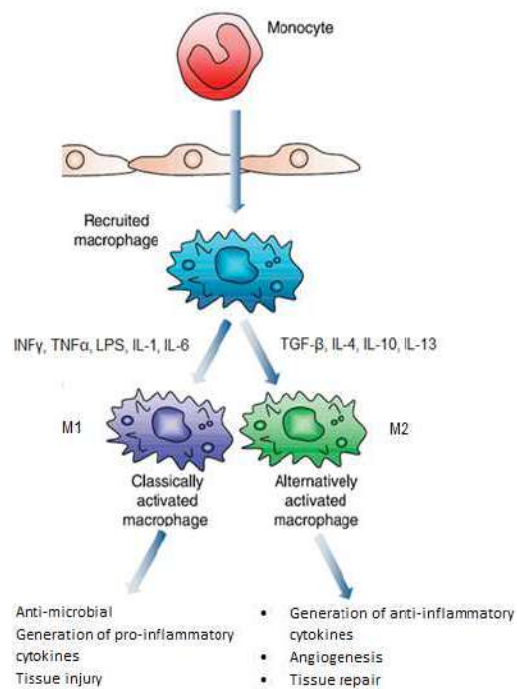
Ainsi, après élimination (ou clairance) de l'Ag, il faut, d'une part, assurer le maintien d'un compartiment de cellules T naïves de taille suffisante pour faire face à de nouvelles stimulations antigéniques, et d'autre part, la constitution d'un panel de cellules T mémoires pour permettre une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors de réexpositions antigéniques.



Ce respect de l'homéostasie lymphocytaire implique une véritable compétition pour la génération et la survie entre ces deux grandes catégories de cellules T, naïves et "mémoire". Ainsi, lors des réponses immunitaires primaires Ag thymo-dépendantes, trois étapes se distinguent : le recrutement de clones T spécifiques de l'Ag, leur expansion clonale plus ou moins intense, puis une disparition d'une partie des cellules générées (~ 95%), ou *contraction clonale*, s'accompagnant de la persistance de lymphocytes T "mémoire".

5. MΦ-M2 :

Dans les tissus, les monocytes se différencient en MΦ dont on distingue deux types : les MΦ-M1 pro-inflammatoires et les MΦ-M2 anti-inflammatoires. Les premiers sont capables de phagocytose et de microbicidie alors que les seconds sont importants dans la résolution de la réponse immune inflammatoire et le retour à l'homéostasie grâce à l'élimination de cellules apoptotiques et la production de facteurs nécessaires à la réparation tissulaire et l'angiogenèse comme la TGFβ (remodélisation, cicatrisation) et le VEGF (facteur de croissance vasculaire). La prévalence des MΦ-M2 est liée à IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β et les glucocorticoïdes. Ces MΦ anti-inflammatoires (CD68⁺ / CD163⁺) existent en 3 sous-types M2a, M2b et M2c. Ils arrêtent la réponse inflammatoire et réparent le tissu par un recrutement de fibroblastes.



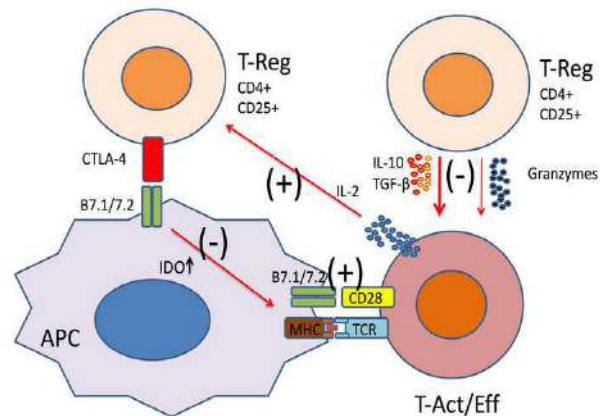
Prévalence MΦ-M1 pro-inflammatoires / MΦ-M2 anti-inflammatoires.

6. Lymphocytes T de régulation, Treg :

Il existe des cellules T de régulation ou Treg (≈10% des T_H) capables d'induire une inhibition des cellules immunocompétentes cibles à différents niveaux : activation, prolifération, différenciation et fonction effectrice. Les Treg sont des lymphocytes TCRαβ⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ (IL-2RA) FoxP3⁺ (*forkhead box P3*, facteur de transcription). On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) ou adaptatifs produits en périphérie.

Les mécanismes de suppression des Treg vis-à-vis des réponses immunes des lymphocytes T peuvent être directs sur les T_H1/T_H2 ou indirects par modulation de l'activité CPA des DCs.

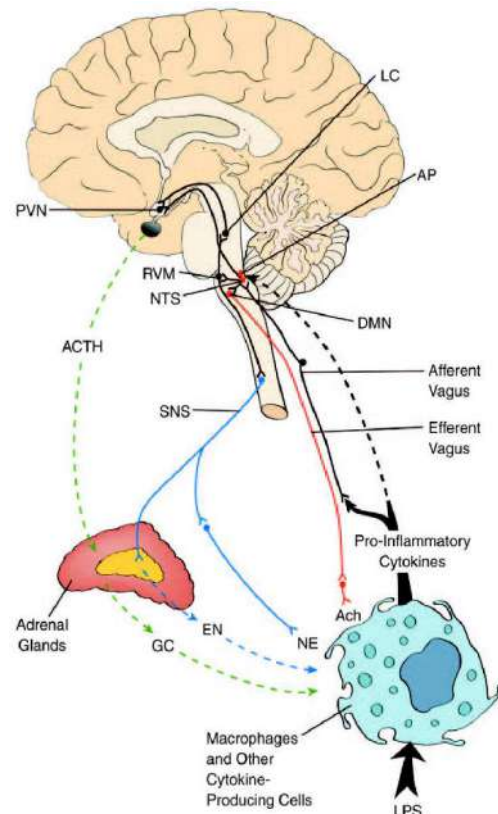
L'immuno-régulation des Treg implique une inhibition chimique (TGFβ, IL-10, etc.), par contact (CTLA-4+/B-7) et par lyse grâce aux perforine/granzymes. Enfin, les Treg peuvent entrer en compétition en rapport aux cytokines d'activation des T effecteurs, notamment l'IL-2, par le biais du récepteur IL-2Rα (CD25), ou des molécules de co-stimulation des CPA.



7. Contrôle neuroendocrinien.

La neuro-endocrino-immunologie est une branche de l'immunologie qui étudie les interactions entre le système nerveux, le système endocrinien et le SI. Dans certains cas, des événements de type neurologiques peuvent affecter les fonctions du SI. Dans d'autres, les réponses immunitaires, ou les cytokines, peuvent affecter le comportement d'un individu souffrant d'une infection : fièvre, perte d'appétit, mobilité réduite et somnolence. La plupart de ces changements sont liés à l'activité de l'IL-1 et l'IL-6 sur le cerveau.

La régulation neuroendocrine des réponses immunitaires semble importante dans le ralentissement des réponses immunes et inflammatoires, en particulier par le biais des corticostéroïdes. Ceci contraste avec le rôle activateur de l'Ag et de nombreuses cytokines. Aussi, divers cytokines et hormones, ainsi que les récepteurs correspondants, sont produits à la fois par le système neuroendocrine et par le SI et leurs permettent de communiquer. Les interactions neuro-immunitaires jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie. L'évidence la plus importante des interactions des systèmes neuroendocrine et immunitaire est l'existence d'une innervation originaire du système nerveux autonome au niveau de la rate, le thymus, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques. Par le biais de cette innervation, des changements de fonctions cérébrales peuvent affecter les multiples réactions immunitaires. En effet, les cellules immunitaires comme les lymphocytes et les MΦ ont des récepteurs pour un grand nombre d'hormones et de neuropeptides qui peuvent changer leur activité fonctionnelle. Par ailleurs, plusieurs hormones et neuropeptides peuvent être synthétisés par les leucocytes, ainsi que des cytokines, et qui peuvent moduler l'activité du



AP, area postrema; NTS, nucleus tractus solitarius; DMN, dorsal motor nucleus of the vagus; PVN, paraventricular nucleus; RVM, rostral ventrolateral medulla; LC, locus coeruleus; SNS, sympathetic nervous system; ACTH, adrenocorticotropic hormone; GC, glucocorticoids; EN, epinephrine; NE, norepinephrine; ACh, acetylcholine; LPS, lipopolysaccharide (endotoxin).

système neuroendocrine, le comportement, le sommeil et la thermorégulation (avec le système sensoriel, comme la racine dorsale ganglionnaire).

XIII. Nutrition et SI :

Comme tous les autres systèmes de l'organisme, le SI est très sensible aux déficits et déséquilibres nutritionnels. En effet, la nutrition affecte directement la réponse immunitaire de trois façons : **1.** Augmentation ou exagération de la réponse, **2.** Suppression ou limitation de la réponse, **3.** Modification de la nature de la réponse.

La relation entre nutrition et immunité est complexe et pas complètement éclaircie. Cependant, un concept de base semble important, c'est celui du caractère bidirectionnel de cette interaction. En effet, les réponses immunitaires peuvent avoir un impact sur le statut nutritionnel. Certaines cytokines inflammatoires, par exemple, ont des effets sur le système nerveux central et périphérique et peuvent diminuer la prise alimentaire en causant une perte de poids et des déficits nutritionnels.

1. Malnutrition et développement du SI :

L'effet le plus significatif de la nutrition sur l'immunité survient pendant le développement des cellules du SI au cours de la vie intra-utérine. Zinc, protéines, acides aminés indispensables, vitamine A et cuivre sont quelques exemples de nutriments qui peuvent compromettre le développement du SI en croissance lors de carence alimentaire. Les déficits en micronutriments perturbent les réponses immunitaires naturelles et acquises.

Effets de certains déficits nutritionnels spécifiques sur l'immunité.

Déficit primaire	Anomalies immunologiques	Manifestations cliniques
Zinc	Atrophie thymique, lymphopénie, différenciation des lymphocytes T défectueuse, réduction de la production des cytokines Th1, diminution de la production d'anticorps	Diarrhée, augmentation de la susceptibilité aux infections par les germes commensaux cutanés
Cuivre	Lymphopénie, diminution de la prolifération lymphocytaire	Neutropénie, anémie
Sélénium	Diminution, augmentation de la virulence virale ??	Augmentation de la sensibilité aux infections, augmentation des lésions oxydatives organiques
Fer	Diminution des réponses humorales, diminution de la phagocytose et de l'explosion oxydative, diminution de la prolifération des lymphocytes T	Anémie, augmentation de la sensibilité aux infections
Vitamine E	Augmentation des IgE, augmentation de la production de PGE ₂	Augmentation de l'atopie et des lésions oxydatives organiques
Vitamine A	Barrière cutanée défectueuse (métaplasie squameuse), lymphopénie, diminution de la production d'anticorps, diminution des réponses Th2, diminution de la maturation des neutrophiles et des macrophages	Augmentation générale de la sensibilité aux infections (surtout respiratoires), diarrhée
Protéines	Déficit des réponses à médiation cellulaire, diminution de la production de cytokines	Augmentation de la sensibilité aux infections
Malnutrition protido-calorique	Atrophie thymique, diminution de la masse du tissu lymphoïde (nœuds lymphatiques), diminution des lymphocytes B et T circulants, réponses à médiation cellulaire défectueuses, diminution de la production de cytokines, diminution de la migration des neutrophiles	Augmentation de la sensibilité aux infections à partir de sources endogènes et exogènes, augmentation de la morbidité et de la mortalité, diarrhée (atrophie des villosités, entérite chronique)

2. Leptine :

Il s'agit d'une hormone peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. Lors de privation de nourriture, l'absence de sécrétion de leptine contribue à induire un état immunosuppresseur. Par contre, la présence de la leptine oriente, par exemple, le SI vers une réponse de type T_H1 en augmentant la sécrétion d'interférons et en supprimant la réponse T_H2. Elle stimule la production, la maturation et la survie des cellules T du thymus et elle augmente la prolifération des cellules T naïves et leur

sécrétion d'IL-2 grâce à des récepteurs de la leptine présents sur les lymphocytes, les monocytes et les neutrophiles.

3. Obésité :

L'obésité entraîne des modifications de l'immunocompétence chez l'Homme notamment une réduction de la réponse lymphocytaire à la stimulation. Aussi, une réduction de la fonction des cellules NK, une modification du rapport lymphocytaire CD8/CD4 et une réduction de l'explosion oxydative (*burst oxydatif*) ont été décrites chez les obèses. En outre, l'obésité est caractérisée par une augmentation des concentrations en cytokines inflammatoires circulantes et une augmentation de la production des protéines de la phase aiguë : état inflammatoire chronique. Les cytokines inflammatoires sont produites par les MΦ activés dans le tissu adipeux en excès, mais également par les adipocytes eux-mêmes.

4. Immunonutrition :

L'*immunonutrition* décrit les interventions nutritionnelles qui tentent d'améliorer l'état clinique des patients à travers une modulation de leur statut immunitaire : Effet de la l'ajout de substances nutritives spécifiques sur les fonctions immunitaires. Il s'agit d'ajouts dans des produits de nutrition parentérale (macronutriments sous forme élémentaires, acides aminés, acides gras et glucose, et de micronutriments, vitamines, minéraux, par perfusion intraveineuse) ou entérale (administrer l'alimentation sous forme liquide sans passer par la bouche par une sonde introduite dans l'estomac ou dans l'intestin grêle), en quantités supérieures à la normale, de produits destinés à améliorer les fonctions du SI : Glutamine (combustible oxydatif pour la division rapide des cellules), arginine (augmente les fonctions des lymphocytes T), glycine, taurine, nucléotides (amélioration des réactions immunes), vitamines, antioxydants (comme vitamine E, vitamine C, sélénium, cuivre, fer, β-carotène et zinc), glucane et acide gras oméga-3 (réduction des médiateurs pro-inflammatoires chez les personnes stressées).

Supplement	Effect
Zn	Lower infection with sickle-cell disease
Zn+Se	Lower number of infections
Glucan+Se	Stimulation of immunity
Vitamin E	Lower kidney infections
Fe	Stimulation of immunity

Vetvicka and Vetvickova, Journal of Nutrition & Food Sciences 2016, 6:3.

Table 1: Effects of nutritional components on immunity.

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

