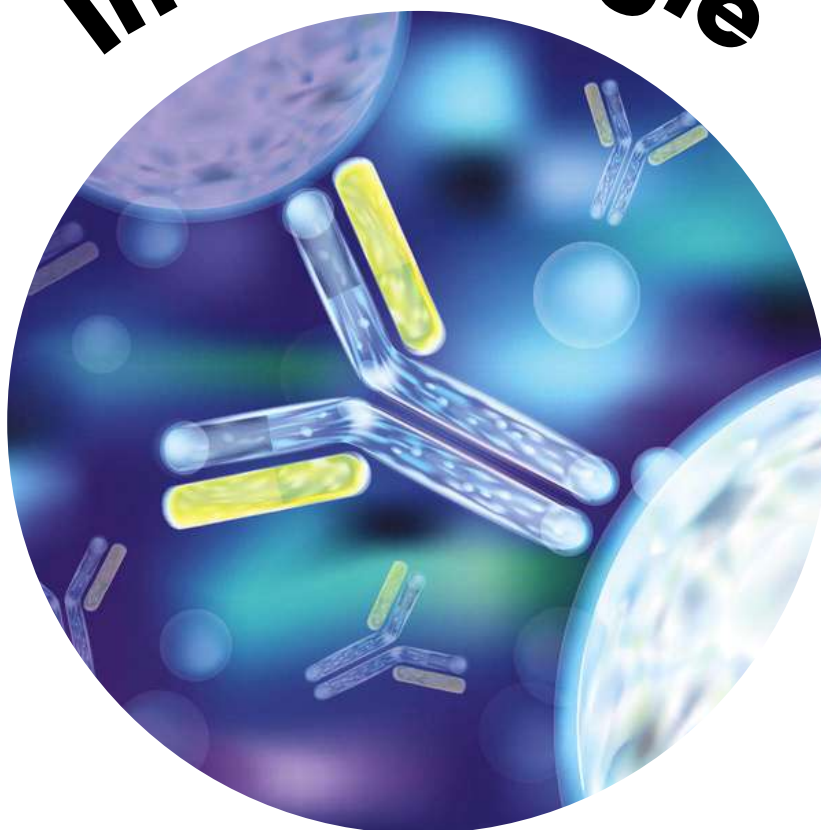


Immunologie



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

Cellules de l'immunité innée

Marqueurs cellulaires

✓ **Système CD** (*cluster of differentiation*) : marqueurs de surface spécifiques de lignées ϕ^a → identifier le *type de ϕ* , *stade de différenciation* et *activité ϕ* → plus de 400 marqueurs décrits chez l'Homme → *récepteurs, glycans, CAM, enzymes membranaire*, etc.

CD2 = pr. transmembranaire des ϕ T, et certaines ϕ NK, impliquée dans la transduction de signal et l'adhérence ϕ .

CD3 = caractérise les ϕ T, transduction de signal du TCR.

CD4 : marqueur de la sous-population de lymphocytes T_H et monocytes, se lie à la partie constante des molécules HLA-II.

CD5 = fonction inconnue.

⋮

⋮

CD8 : marqueur de la sous-population de lymphocytes T_C , se lie à la partie constante des molécules HLA-I.

⋮

⋮

CD16 : récepteur de faible affinité $Fc_{\gamma}R_{III}$ marqueur des ϕ NK.

CD19 : marqueur spécifiques des lymphocytes B .

CD23 : récepteur $Fc_{\epsilon}R_{II}$ existe aussi sous forme soluble.

CD25 : chaîne α du IL-2R marqueur d'activation cellulaire.

CD28 = récepteur sur les ϕ T pour la molécule B7 de co-stimulation des CPA.

CD40 = transduction du signale d'activation des ϕ B (CD40L = CD154 des T_H).

⋮

⋮

CD360 = IL-21R.

**Monocytes (macrophages
tissulaires, MΦ)**

✓ Monocytes (macrophages tissulaires, MΦ) :

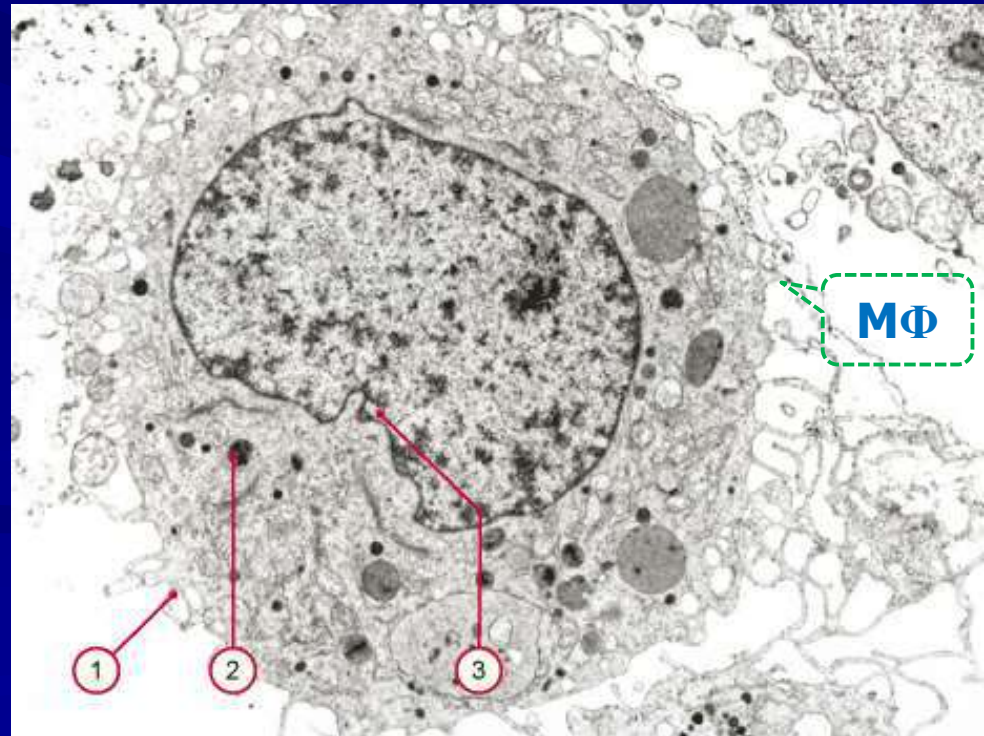
En conditions
inflammatoires :
monocytes → DCs.

➤ **Monocyte** = ϕ sentinelles de 10-18 μm de ϕ → passage dans les tissus après activation → modifications morphologiques (*taille* ↗ 5-10x) et fonctionnelles → **MΦ** (du grec "gros mangeur" : makros = grand, phagein = manger), ϕ à longue durée de vie (*n jours à qqs mois*) ;

➤ Histiocytes (*tissu conjonctif*), ϕ de Kupffer (*foie*), ϕ microgliales (*cerveau*), ϕ mésangiales (*rein*), ostéoclastes (*os*), MΦ spléniques (*rate*), MΦ alvéolaires (*poumons*), MΦ pleuraux, MΦ péritonéaux, etc.

➤ MΦ dérivés de monocytes (MDM, ϕ d'origine myélopoïétique) / MΦ résidents dans les tissus (ϕ d'origine embryonnaire, issues du sac vitellin)

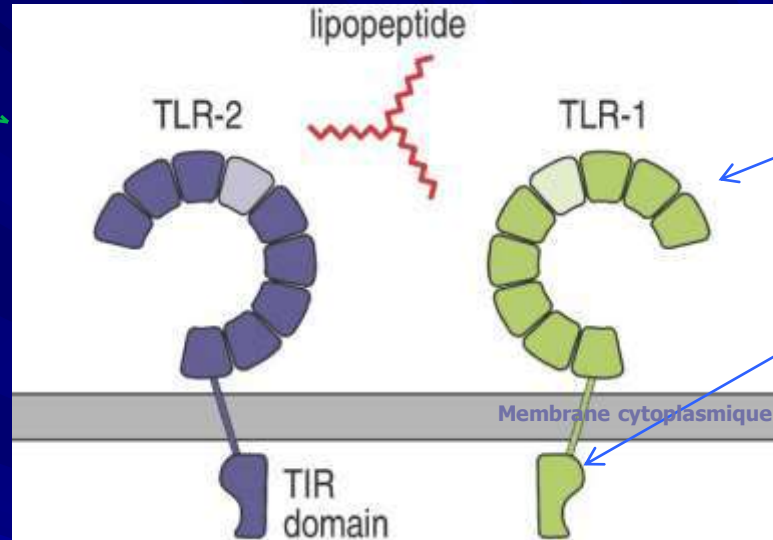
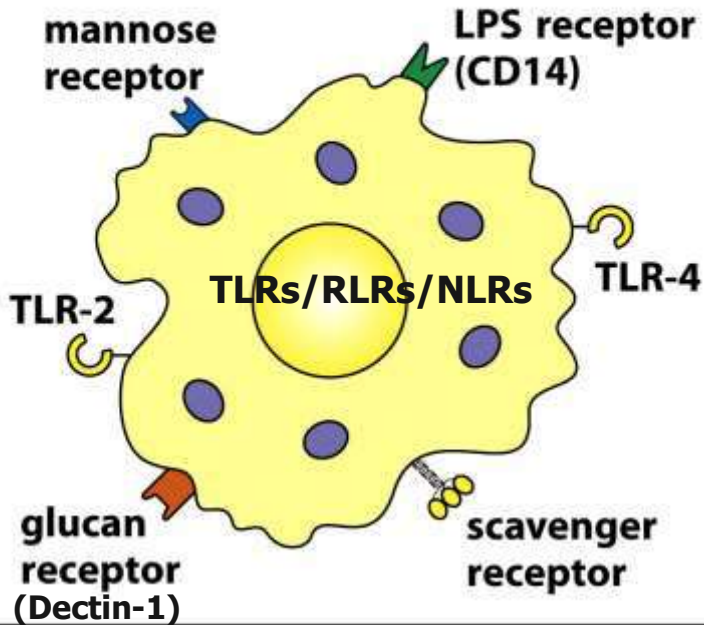
➤ Plasticité des MΦ en fonction du microenvironnement (MΦ-M1 & MΦ-M2).



✓ **MΦ tissulaires** : Récepteurs aux pathogènes (PRRs), récepteurs aux éléments du complément (CR) et récepteurs de la fraction Fc des Ig (FcR).

TLRs (Toll-like receptors), des PRRs très conservés : Prix Nobel de médecine 2011

Macrophages express receptors for many microbial constituents



Domaine riche en leucine (≈ 800 AA)

Segment TIR, Toll-IL-1R (≈ 200 AA)

Figure 1-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

✓ MΦ tissulaires : *Activation.*



Elimination des microorganismes pathogènes.

- *Migration,*
- *Phagocytose,*
- *Bactéricidie (enzymes hydrolytiques, ROS, NOS),*
- *ADCC,*
- *Déclenchement de la réaction inflammatoire (cytokines & chimiokines),*
- *Activité CPA.*

*Phagocytose,
bactéricidie &
activité CPA*

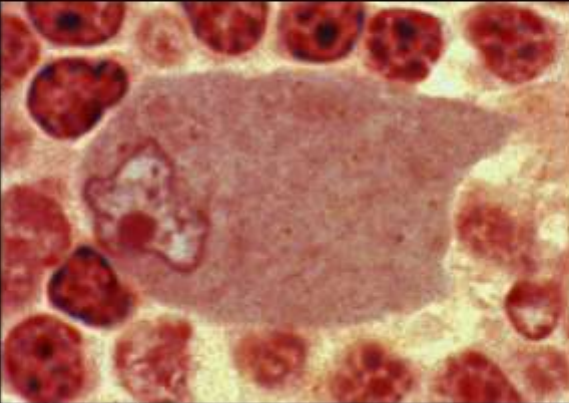
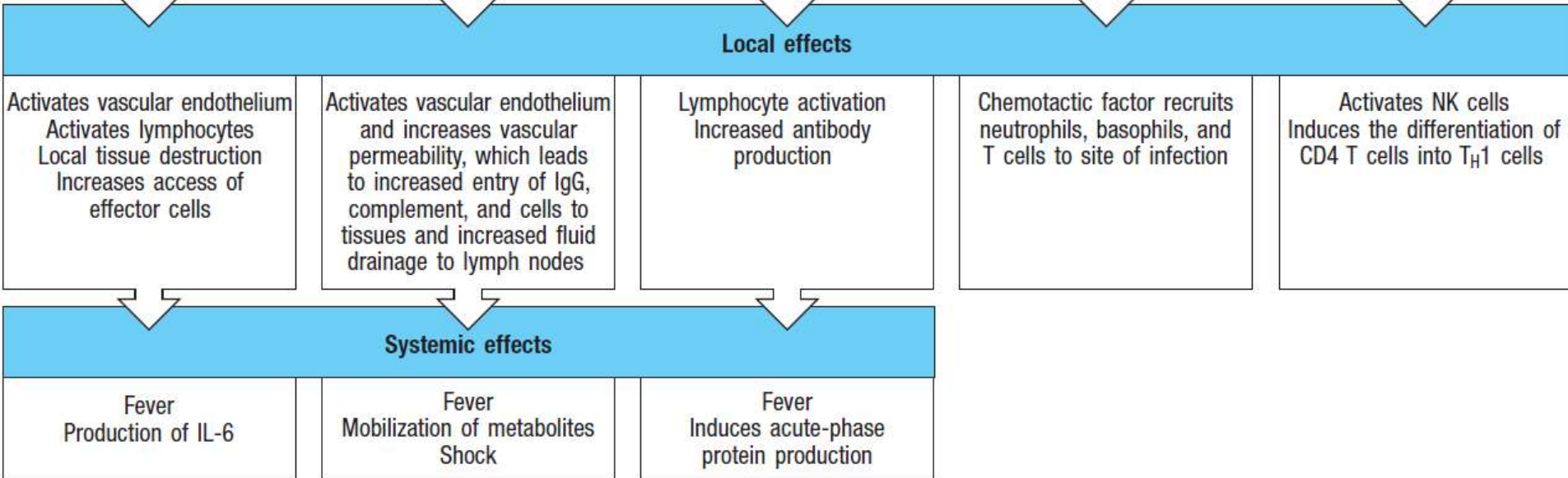
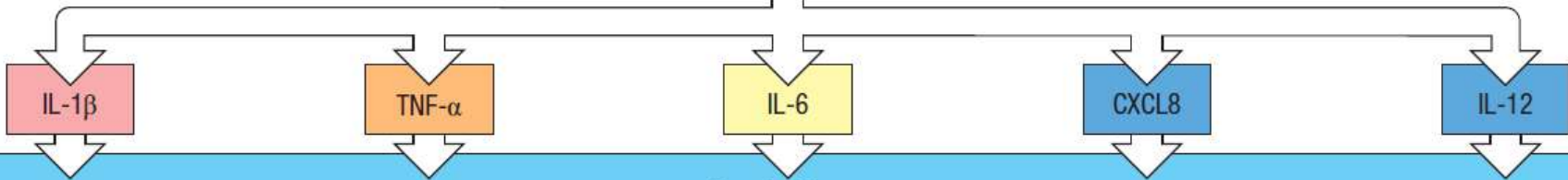
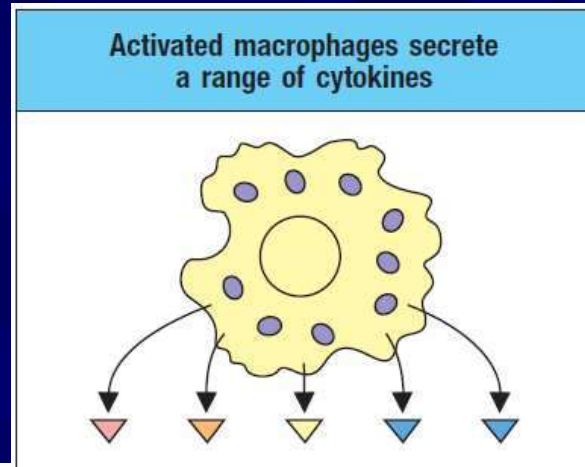
Cell	Activated function	
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation

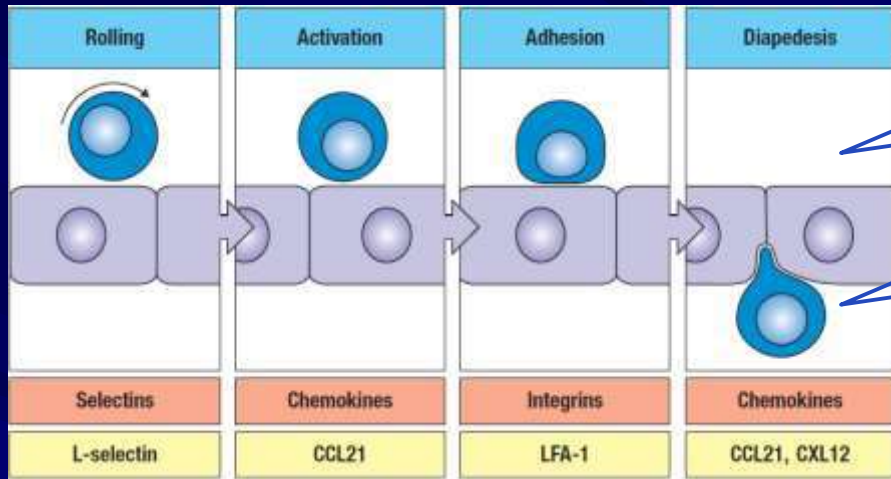
Figure 1-4 part 1 of 6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

✓ MΦ tissulaires : *Nombreuses sécrétions.*

- Hydrolases acides (*lysosomes I^a*),
- Protéines du complément (*C1 à C5, Facteurs B et D, properdine*),
- Facteurs de coagulation (*V, VIII, IX, X*),
- Fibronectine,
- **Cytokines,**
- **Chimiokines,**
- CSF (*facteurs de stimulation de colonies*).



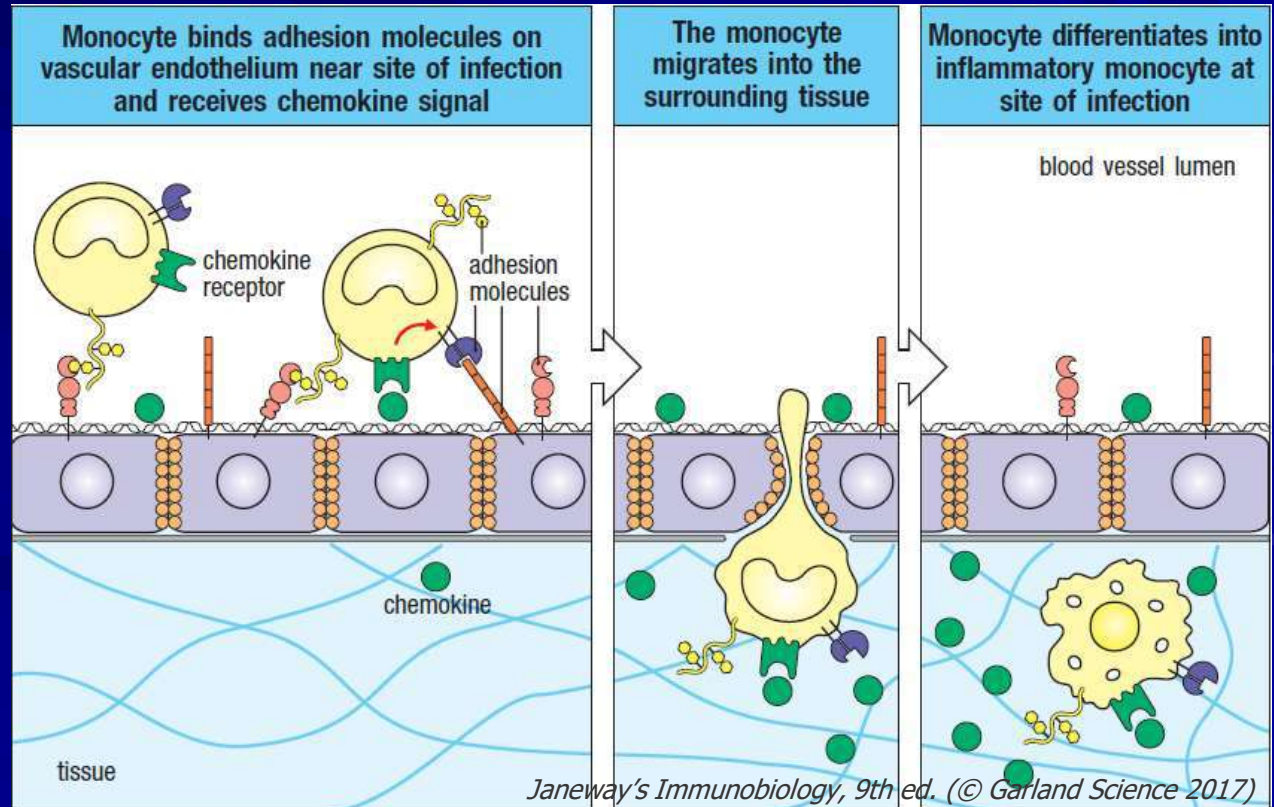
✓ **MΦ tissulaires** : *Migration, adhésion et diapédèse (transmigration).*



Lumière vasculaire

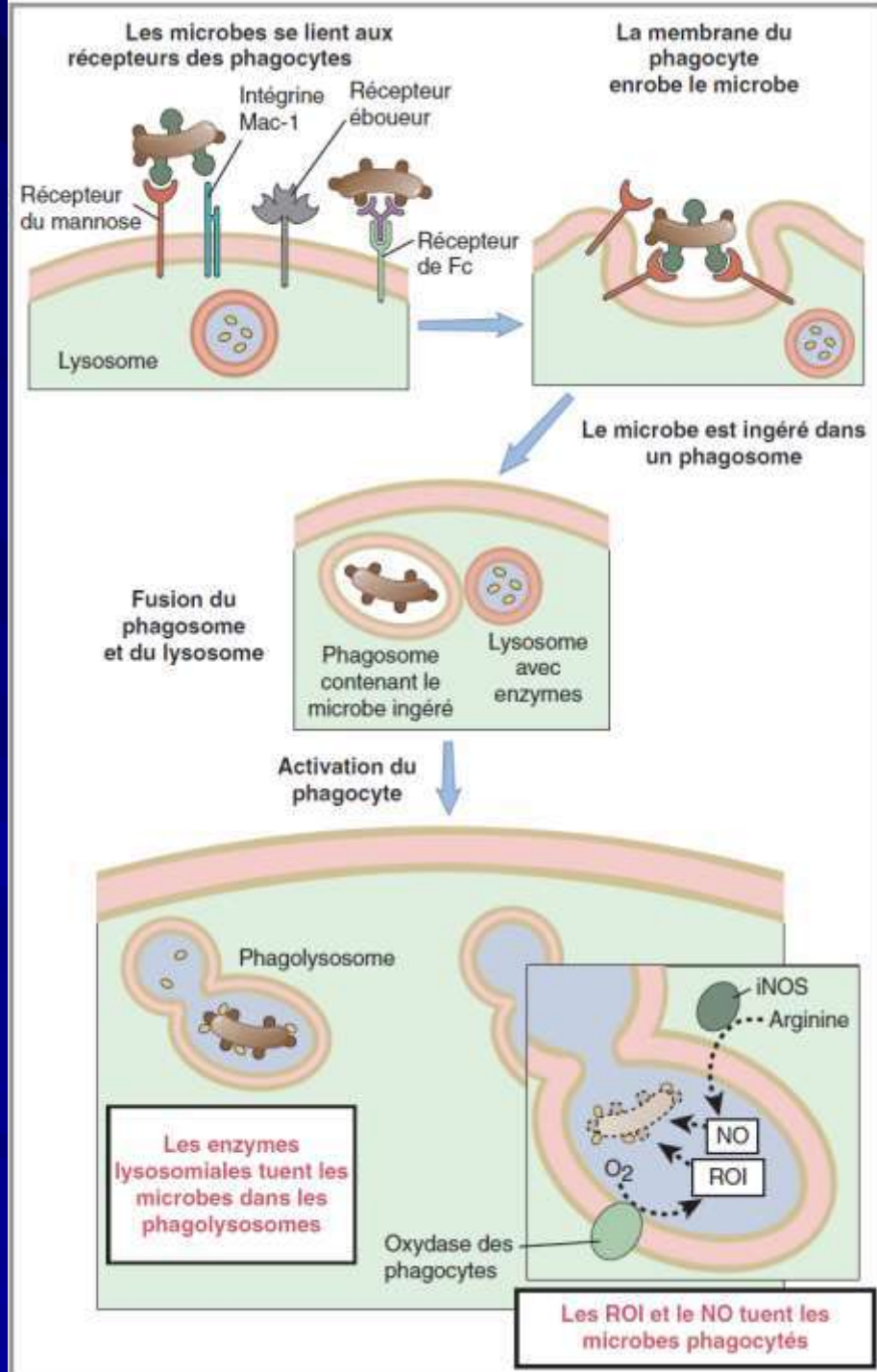
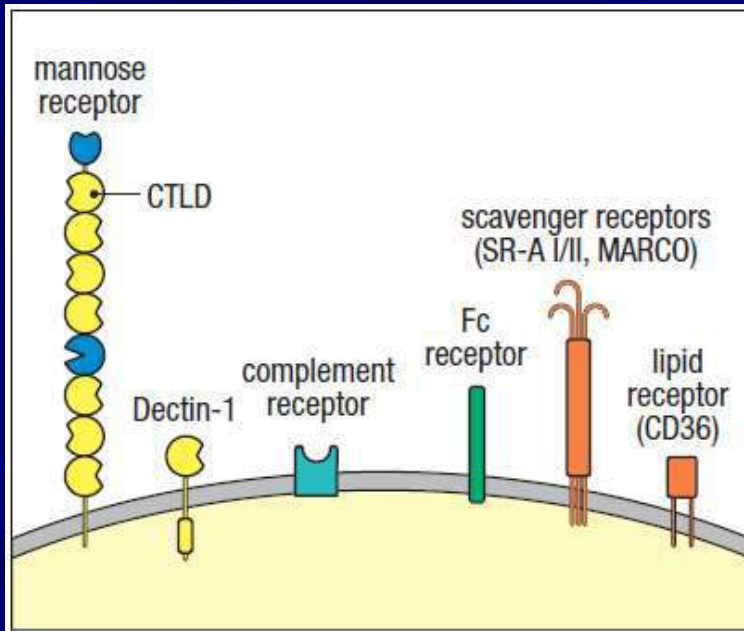
Tissu

Intravasation : des tissus au vaisseau sanguin ;
Extravasation : du vaisseau sanguin aux tissus.



✓ MΦ tissulaires : *Phagocytose.*

↳ mb. pourvue de *PRRs* *d'endocytose* et *récepteurs* pour le C3b (*CR1* et *CR3*), CRP / MBL (*PRRs solubles*), le fragment Fc des IgG (*FcγRI*) ;



✓ MΦ tissulaires : *Bactéricidie.*

ROS, Espèces réactives de l'oxygène ;
RNS, Espèces réactives de l'azote.

Bactéricidie indépendante de l'O₂

Défensines (α et β, Peptides circulaires formant des canaux perméables aux ions dans les mb. φ bac)

TNF-α (production du NO, rétraction de l'endothélium vasculaire)

Lysozymes (hydrolyse des peptidoglycanes)

Enzymes hydrolytiques (Lysosomes)

Lactoferrines (effets bactériostatiques et bactéricides, séquestration du Fe²⁺)

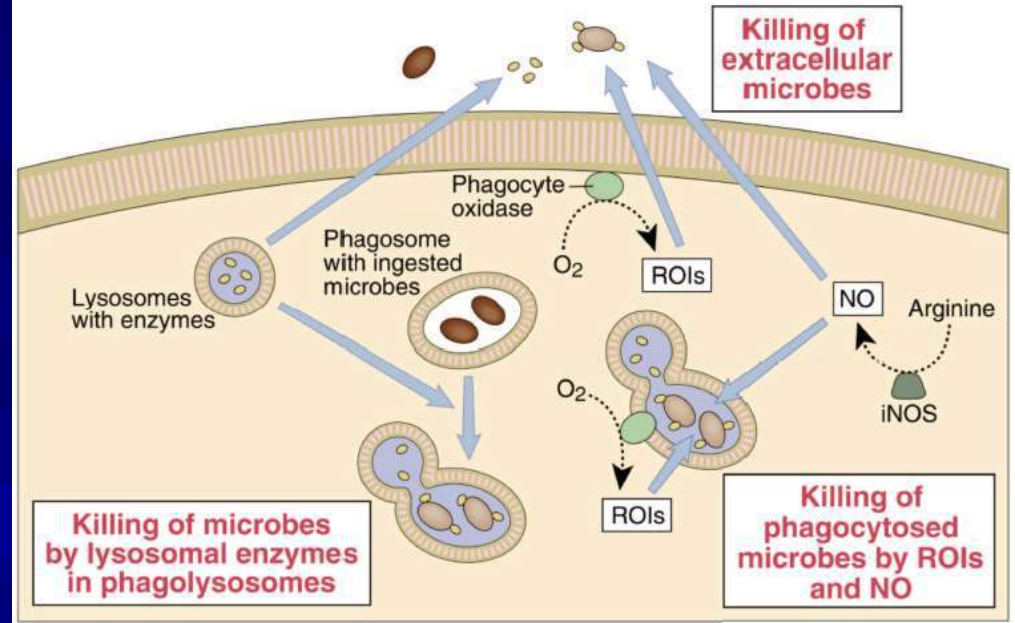
VB₁₂BP (vitamin B₁₂-binding protein, compétition pour la Vit. B₁₂)

Cathélicidines (hélices α, antibactériens naturels modifiant la perméabilité membranaire)

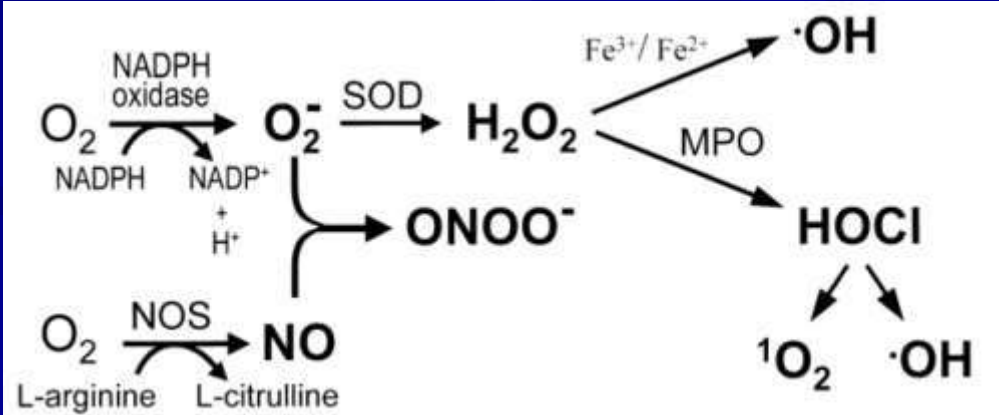
Protéines S100 = psoriasine ou calprotectine (désorganisation des mb., lyse φ^a, séquestration de cations divalents qui limite la croissance bactérienne et fongique)

pH

Bactéricidie dépendante de l'O₂



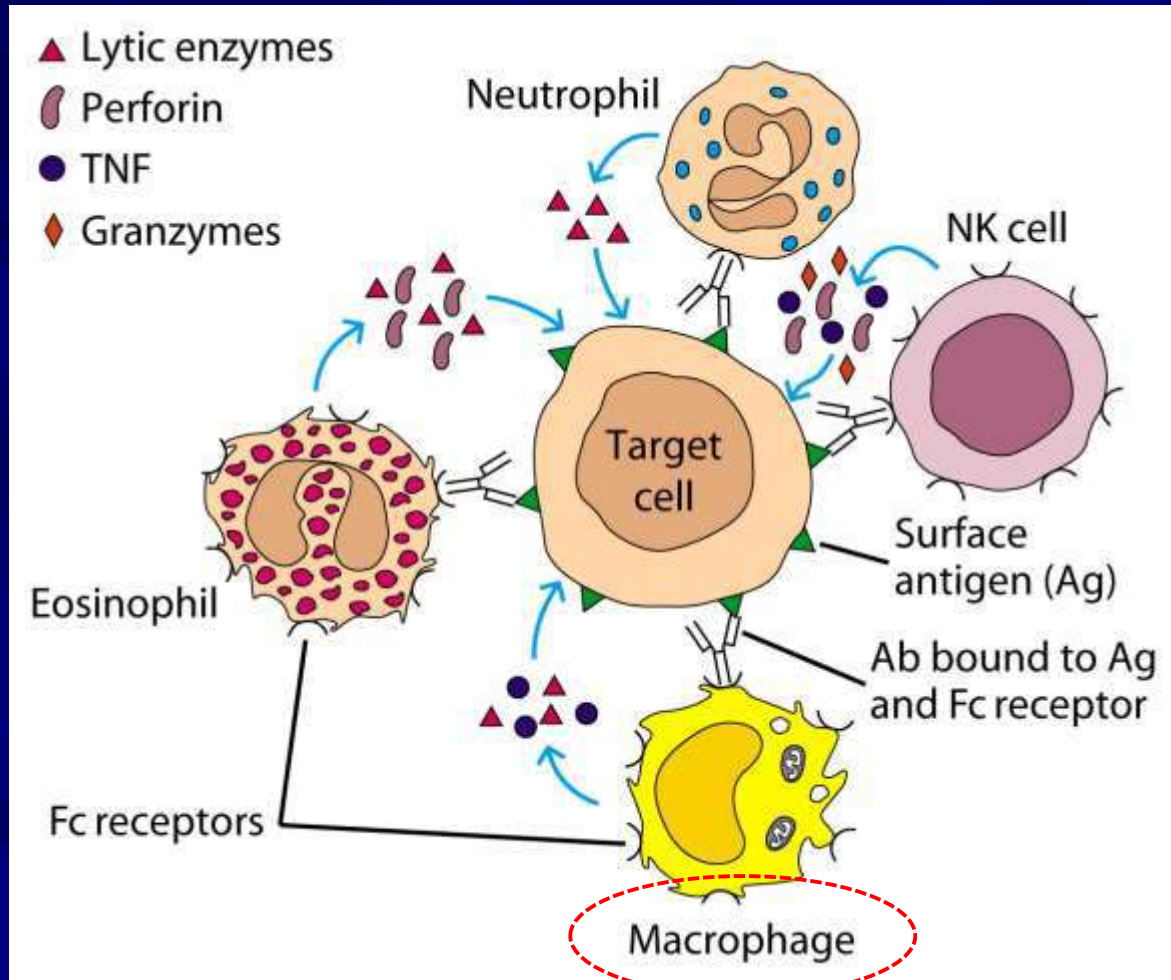
Respiratory burst : "Burst" oxydatif, explosion oxydative ou poussée respiratoire.



✓ **MΦ tissulaires** : *ADCC*, *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*.



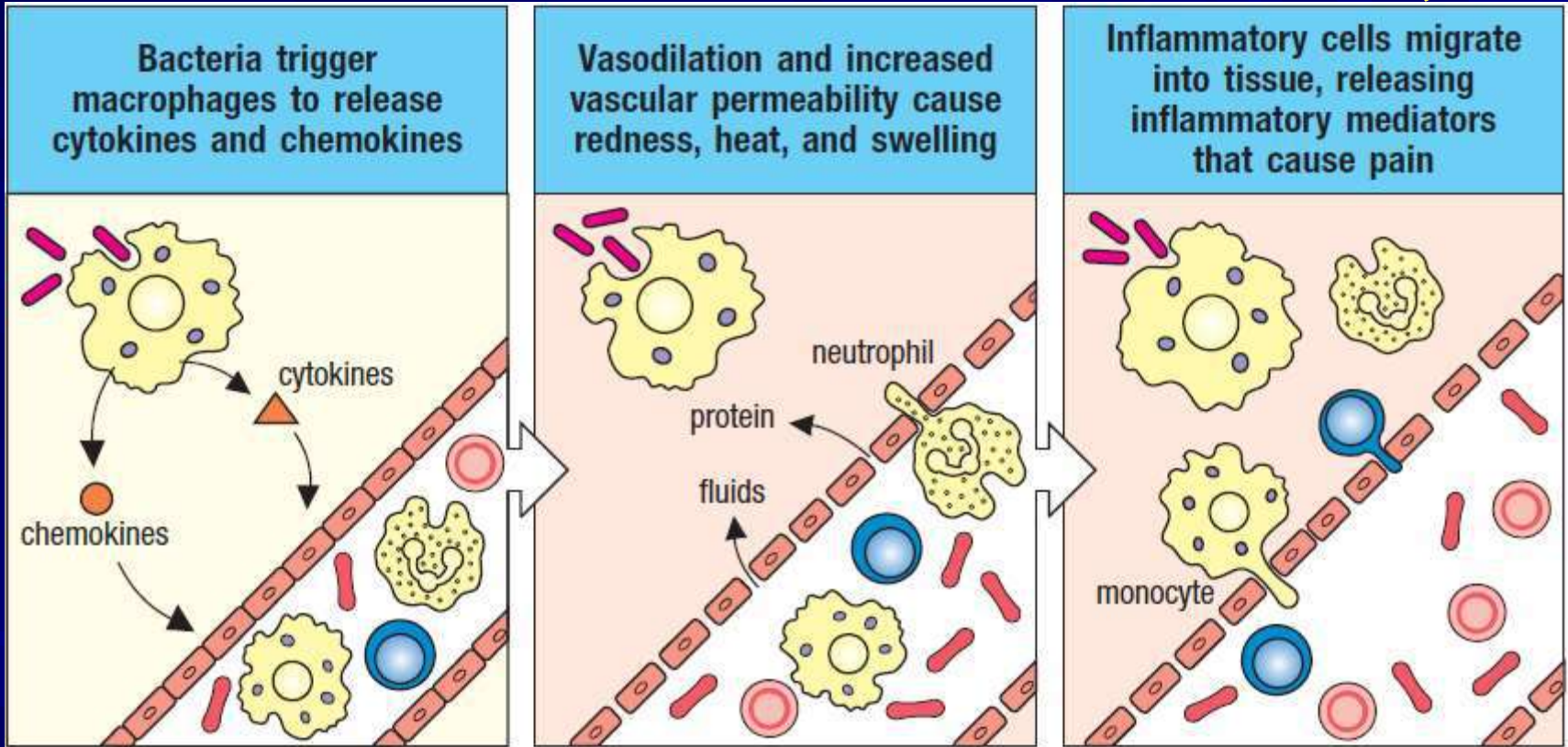
- *récepteurs* pour le fragment Fc des IgG ($Fc\gamma R$)



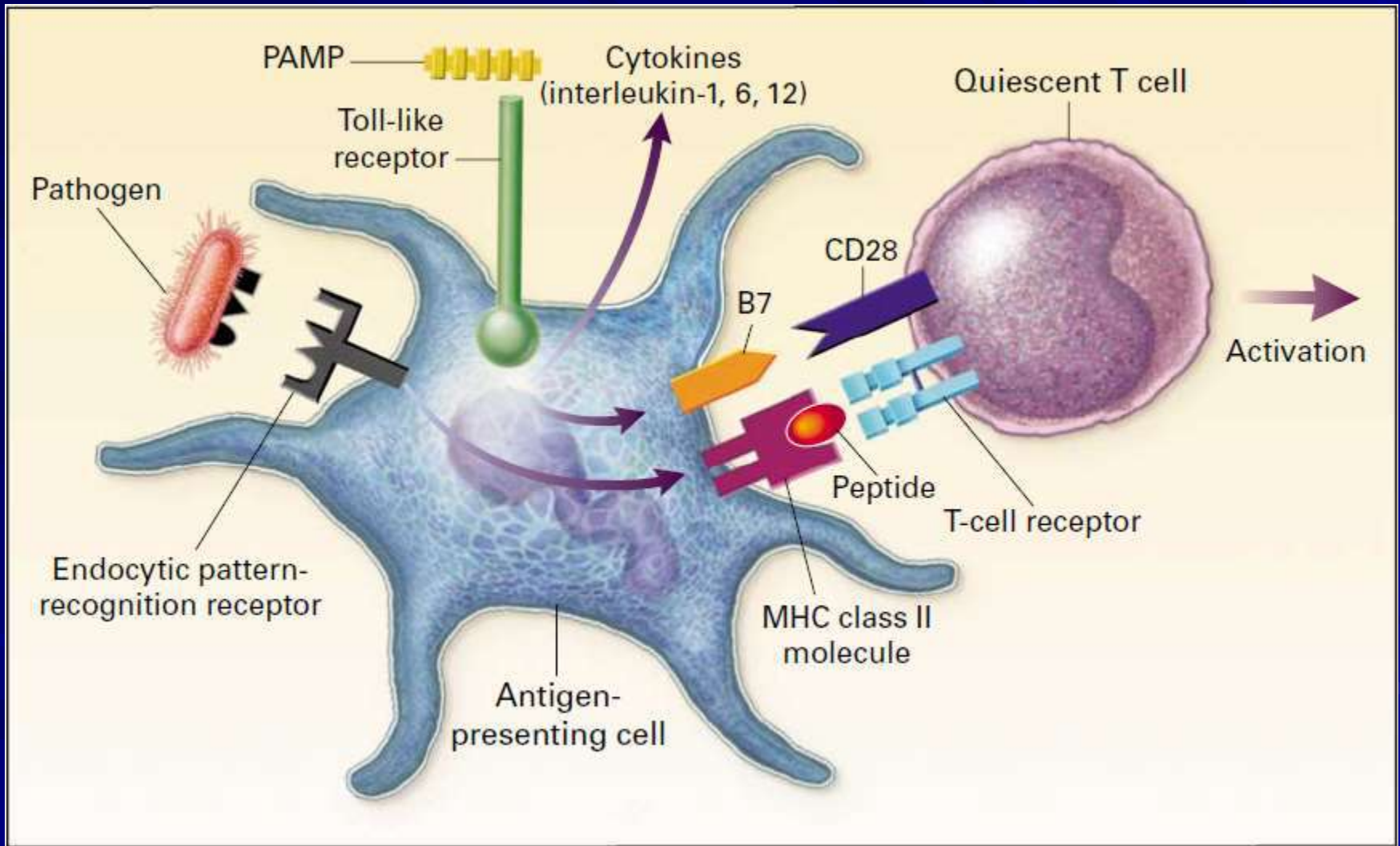
Lymphocytes T_C $CD8^+$

✓ **MΦ tissulaires** : *Déclenchement de la réaction inflammatoire.*

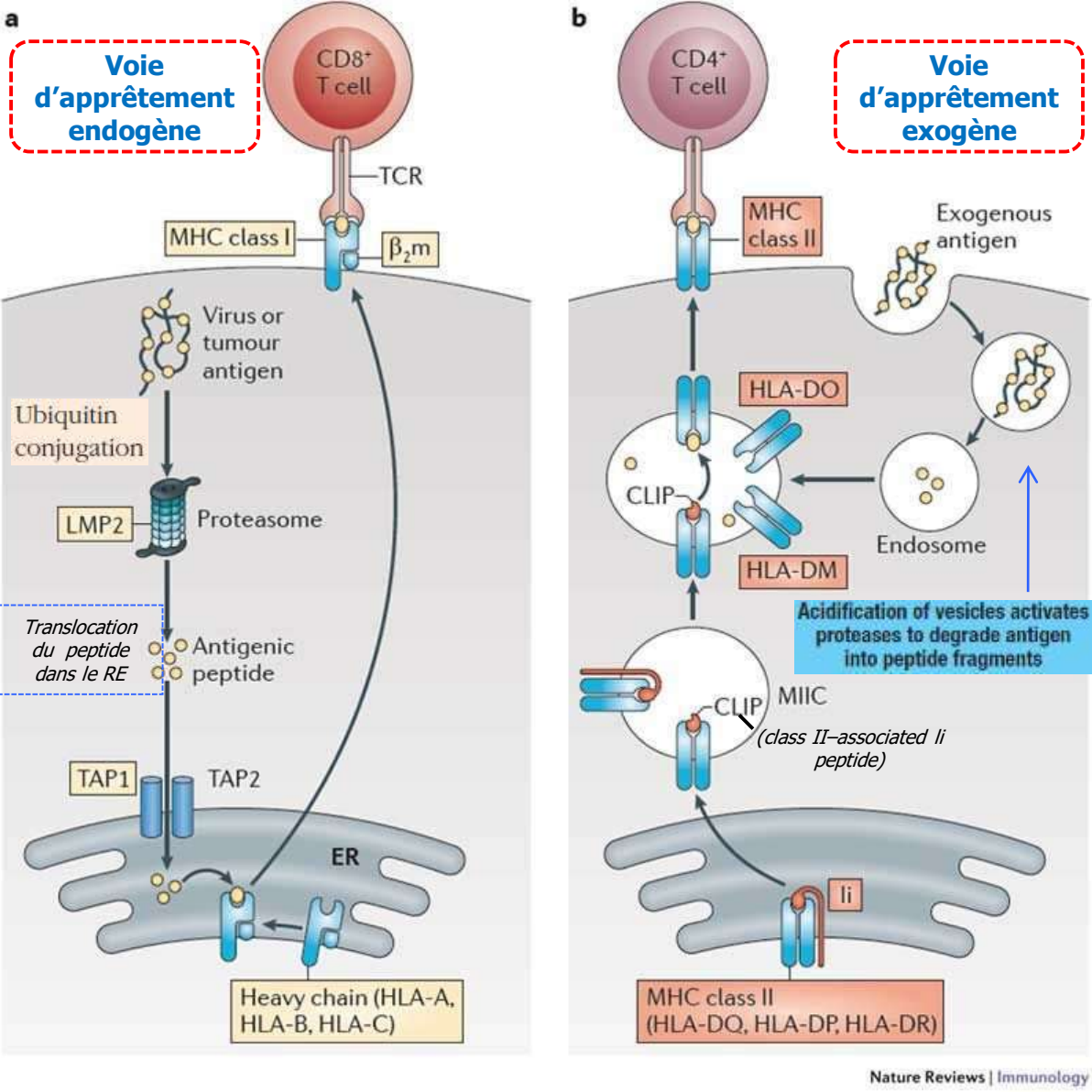
*Signes cardinaux
de l'inflammation*



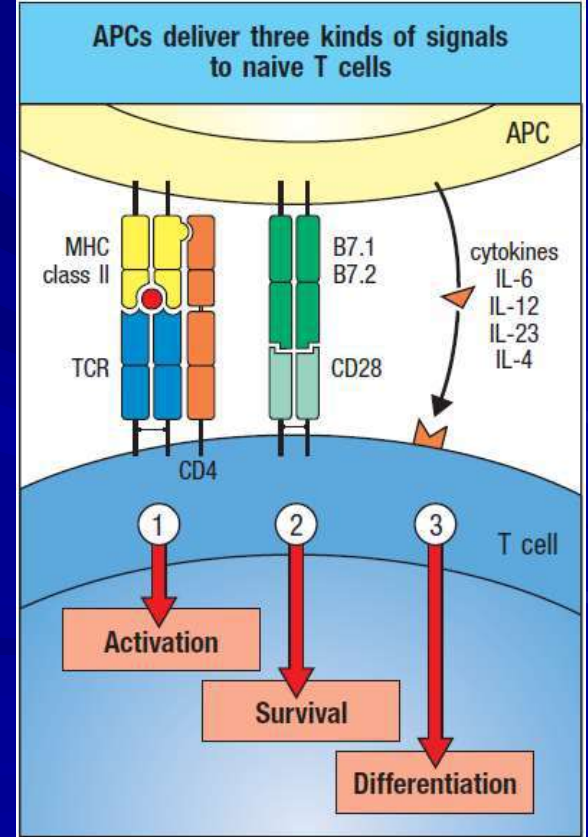
✓ **MΦ tissulaires** : *Activité CPA (Cellule Présentatrice d'Ag)* → *Connexion entre immunité innée et immunité adaptative.*



✓ **MΦ tissulaires** : *Apprêtement (processing) des Ag pour la formation des complexes CMH-peptides.*



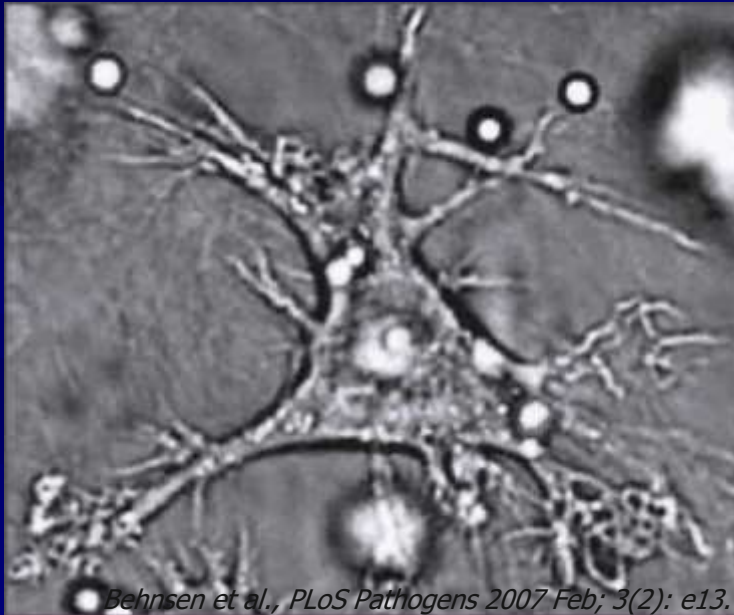
Synapse immunologique



Cellules dendritiques
(*Dendritic cells, DCs*)

✓ ϕ dendritiques (DCs) :

↳ longs prolongements cytoplasmiques comparables aux dendrites (*dendron, du grec, arbre*) → ϕ myéloïdes (**mDCs** ou **cDCs = DCs1** résidentes) et ϕ plasmacytoïdes (**pDCs = DCs2**, morphologie comme plasmocytes, circulant dans le sang).

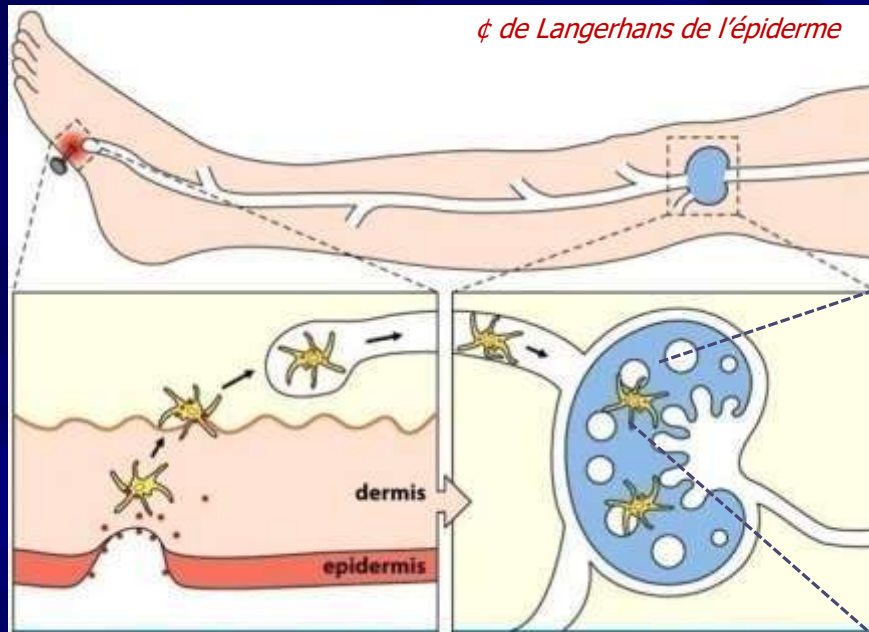


DCs découvertes en 1973 par Ralph Steinman, prix Nobel de médecine 2011

ϕ de Langerhans (*épiderme et muqueuses*), DCs interstitielles (*cœur, poumons, foie, reins, tractus gastro-intestinal*), DCs interdigitées (*zones T*), DCs circulantes, DCs de la lymphe (*ϕ voilées*).

↳ ϕ sentinelles, CPA "professionnelles" (*cDCs*), capacité de migration, rôle effecteur limité (*pDCs* → *IFN-I* lors d'une infection virale), phagocytose, PRRs.

✓ **ϕ dendritiques (DCs) : DCs immatures vs DCs matures** →
connexion entre immunité et immunité adaptative.



Kinapses ("kinesis" = mouvement, synapse dynamique) avant la synapse immunologique.

Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

Immatures DCs

- CMH II intracellulaire
- Molécules de co-stimulation peu exprimées
- Endocytose importante
- Pas d'activité CPA
- Peu de digitations
- Tissus périphériques (CCR6)
- Sécrétion faible de l'IL-12

Matures DCs

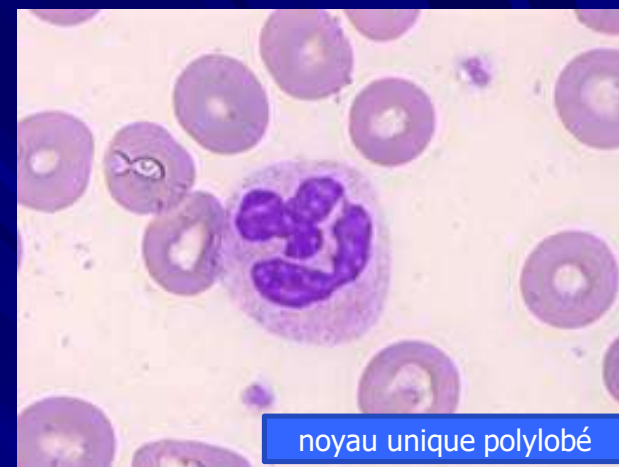
- CMH II membranaire
- Molécules de co-stimulation très exprimées
- Endocytose faible
- Activité CPA importante
- Nombreuses dendrites (excroissances)
- Migration vers organes périphériques (CCR7)
- Sécrétion importante de l'IL-12

Granulocytes
(PNNs, PNEs & PNBS)

✓ PolyNucléaires Neutrophiles, PNN :

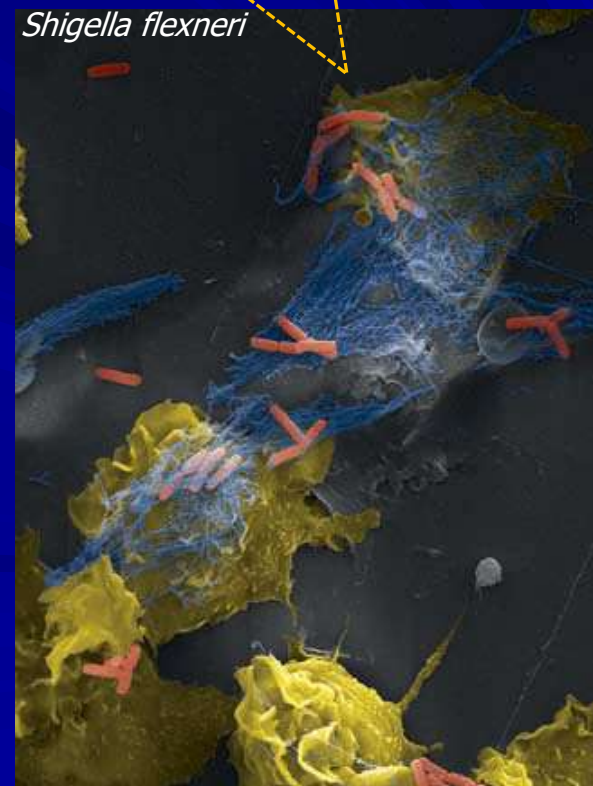
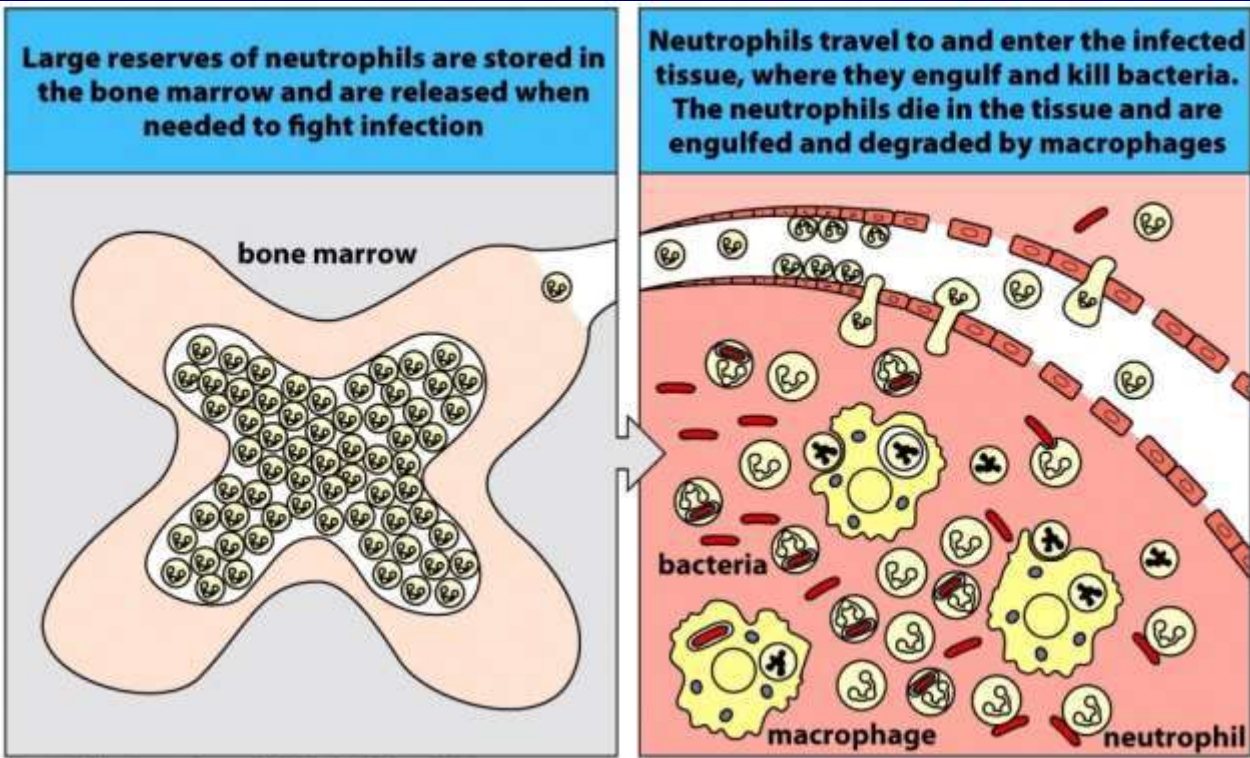
↳ *noyau multilobé, granules cytoplasmiques* (hydrolases ac., protéases, pr. antimicrobiennes, etc., 300 pr. ≠), demi-vie brève (6-10h), mb avec *récepteurs* pour éléments du complément, chémokines et fragment Fc des IgG + *PRRs + CAMs, cytokines & chémokines*.

↳ phagocytes "professionnels", bactéricide (O_2 -dépendante : burst oxydatif et O_2 -indépendante), **ADCC** et production de **NETs = Nétose** (Piège extracellulaire des neutrophiles).



noyau unique polylobé

Neutrophil extracellular trap
→ **Netosis** (nétose) → **Efférocytose**.



Shigella flexneri

Figure 1.16 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

✓ PolyNucléaires Eosinophiles, PNE :

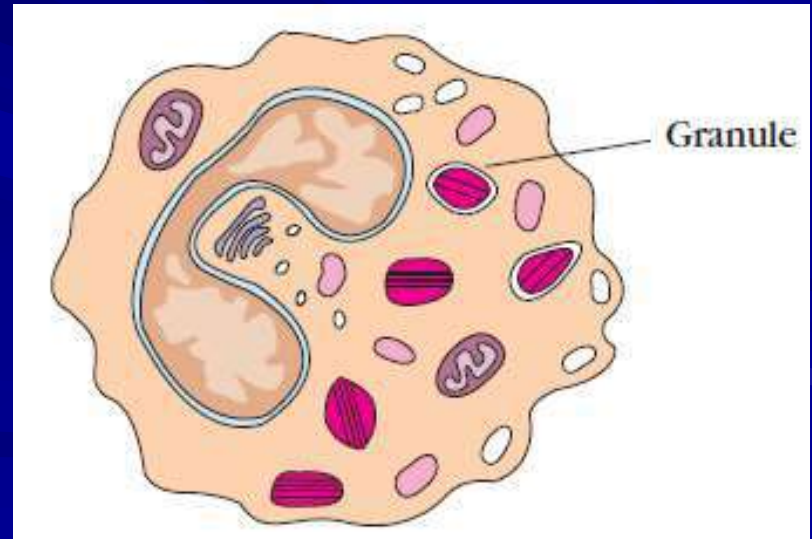


☞ 8 -12 μm de Φ , *noyau bilobé* et grosses *granulations éosinophiles* (*corps cristalloïdes*) avec pr. basique majeure (MBP, 55% des pr. du granule) et une peroxydase, *cytokines* & *chémokines*.

☞ *récepteurs* pour le complément, fragment Fc des IgG et des IgE (*faible affinité*) et l'histamine, *PRRs* (*surtout TLRs*) → **phagocytose** (+ *faible/PNN*) et **ADCC** ⇒ **destruction de parasites intraç** et **neutralisation d'une dégranulation importante des mastocytes**.



noyau unique bilobé



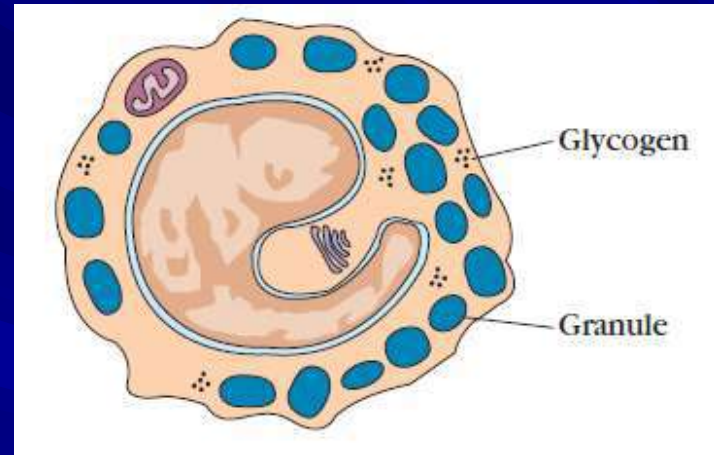
✓ PolyNucléaires Basophiles, PNB :



Noyau unique bilobé peu visible, granules basophiles (*médiateurs de l'inflammation* : cytokines, histamine, héparine, leukotriènes, prostaglandines), précurseur sanguin du mastocyte tissulaire !!! (Bq de caractéristiques communes), demi-vie tissulaire \approx 7 jours \rightarrow phénomènes d'hypersensibilité immédiate grâce au *FcεRI* \rightarrow dommages tissulaires / infections parasitaires.



noyau unique bilobé peu visible



Polynucléaires neutrophiles :

1700 à 7000 / mm³

Polynucléaires éosinophiles :

50 à 500 / mm³

Polynucléaires basophiles :

10 à 50 / mm³

↪ ***Pas de phagocytose ni de bactéricidie.***

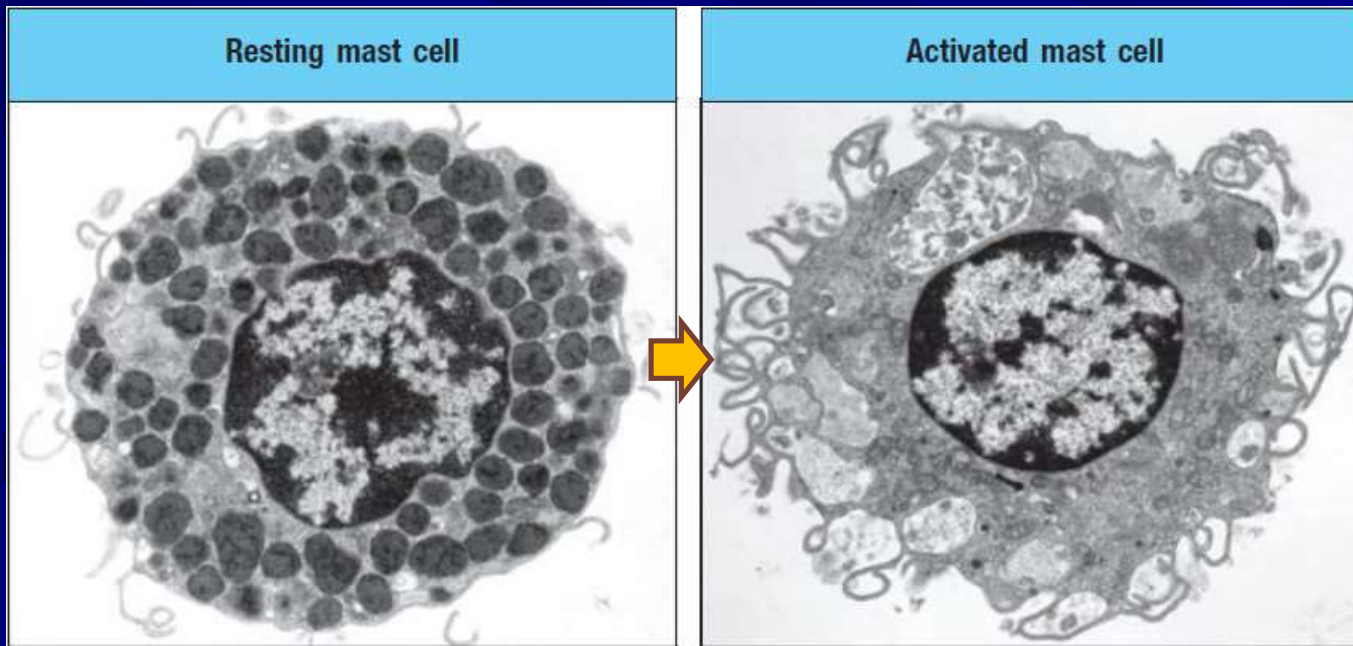
Mastocytes

✓ Mastocytes :



♂ *sentinelles* (*mast = grasse en allemand*), exclusivement tissulaires, bordent les vaisseaux sanguins (*tissu conjonctif et muqueuses*) → *libération de médiateurs chimiques de l'inflammation* (*granulations*).

↳ mb. avec *récepteurs* pour le **C3b** (*CR1 et CR3*), les **C3a**, **C4a** et **C5a**, le fragment Fc des **IgG** et des **IgE** (*haute affinité*), **PAMPs** (*PRRs*), "**signaux de danger**" (*DAMPs*), chimiokines → initiation et amplification de la *réaction inflammatoire*.



- ➔ ① Histamine, etc.
- ② Leukotriènes
Prostaglandines
Cytokines

✓ **Mastocytes** : *Médiateurs chimiques de l'inflammation (certaines propriétés antimicrobiennes & lactoferrine).*

Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction Anticoagulation
Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T _H 2-cell response
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
	TNF- α (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
Chemokine	CCL3	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
Lipid mediator (Phospholipase A2)	Prostaglandins D ₂ , E ₂ Leukotrienes C4, D4, E4	Smooth muscle contraction Chemotaxis of eosinophils, basophils, and T _H 2 cells Increase vascular permeability Stimulate mucus secretion Bronchoconstriction
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Médiateurs primaires ou préformés

Médiateurs secondaires ou néo-synthétisés

Cellules lymphoïdes non conventionnelles

✓ ϕ lymphoïdes non conventionnelles : *Lymphocytes de l'immunité innée (Innate-like lymphocytes).*

lymphocytes T classiques : $TCR_{\alpha\beta}$ ne reconnaissant que des peptides apprêtés au CMH du "soi" classique.



- ϕ **NK** (*Natural Killer cells*),

- **ILCs** (*Innate Lymphoid Cells*) → pas de TCR, sécrétions comme les T → défense contre les μ organismes + homéostasie tissulaire + phénomènes inflammatoires (3 *ss-groupes* : **ILC-1**, pathogènes intra ϕ^a & activation des $M\Phi$ ($\approx T_H1$) ; **ILC-2**, immunité des muqueuses, recrutement des ϕ innées ($\approx T_H2$) ; **ILC-3**, élimination des bactéries et champignons extra ϕ^a , recrutement des PNNs ($\approx T_H17$) ;

- **Lymphocytes $T_{\gamma\delta}$** → Cytotoxicité/morphologie comme ϕ NK → $TCR_{\gamma\delta}$ ($CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^-$) reconnaissant des Ag protéiques ou phospholipidiques associés au CD1d (*pseudo-molécule de CMH-I associée à la $\beta 2$ -microglobuline*) → immuno-régulation des épithéliums + réponses antitumorales.

- ϕ **iNKTs** (*invariant-Natural Killer T cells*) → épithéliums et tissus lymphoïdes → $TCR_{\alpha\beta}$ $CD3^+$ semi-invariant → lipides microbiens associés à la molécule CD1d → cytotoxicité (*ADCC, perforine/granzymes, Fas/FasL*) → \neq réponses immunitaires dont les réponses antitumorales.

- ϕ **MAITs** (*Mucosal associated invariant T cells*) → muqueuses → $TCR_{\alpha\beta}$ $CD3^+$ semi-invariant → métabolites de la vitamine B bactérienne restreints à la molécule MR1 (*MHC-related protein 1, associée à la $\beta 2$ -microglobuline*) → cytotoxicité & propriétés antimicrobiennes.

diversité très limitée du TCR
Non restreint au CMH classique

✓ **ϕ NK (natural killer cells)** : *ϕ tueuses naturelles (ϕ "tueurs nés")*.

↳ **Lymphocytes de grande taille (LGL), granuleux** (cytoplasme riche en granules lytiques azurophiles), **ϕ "sentinelles"** (sang, OLII, foie, poumon, placenta, etc.) :

- **TCR $\alpha\beta$ ⁻ CD3⁻** (non T), **CD19⁻** (non B), **CD56⁺** (N-CAM1),
- **PRRs, Fc γ RIIIA = CD16** (récepteur de faible affinité),
- **cytokines** (*IFN- γ* , *TNF α*) / **chimiokines inflammatoires** (*CXCL8*, *CCL3*, *CCL4*, *CCL5* → recrutement de PNNs, M Φ , DCs immatures & T activés),
- **récepteurs inhibiteurs / activateurs** (**NCRs**, natural cytotoxicity receptors : NKp46).

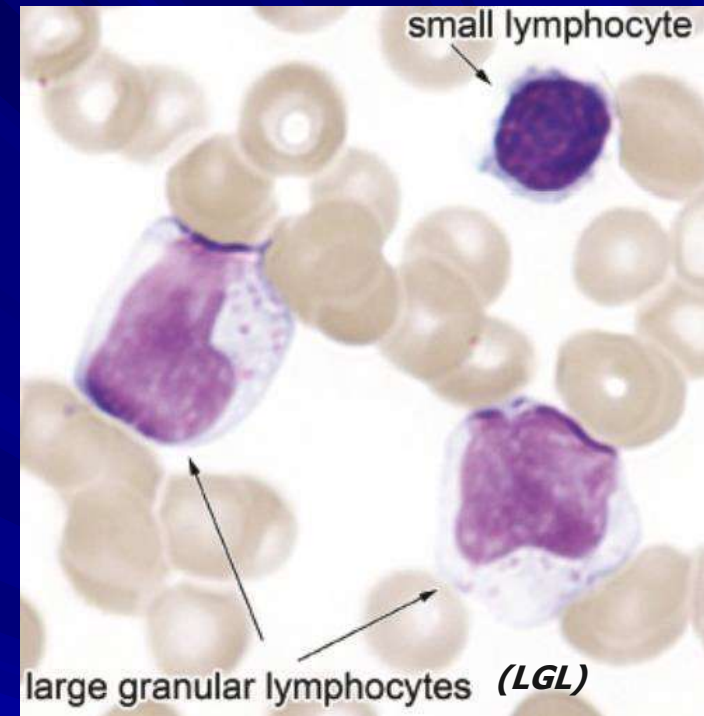
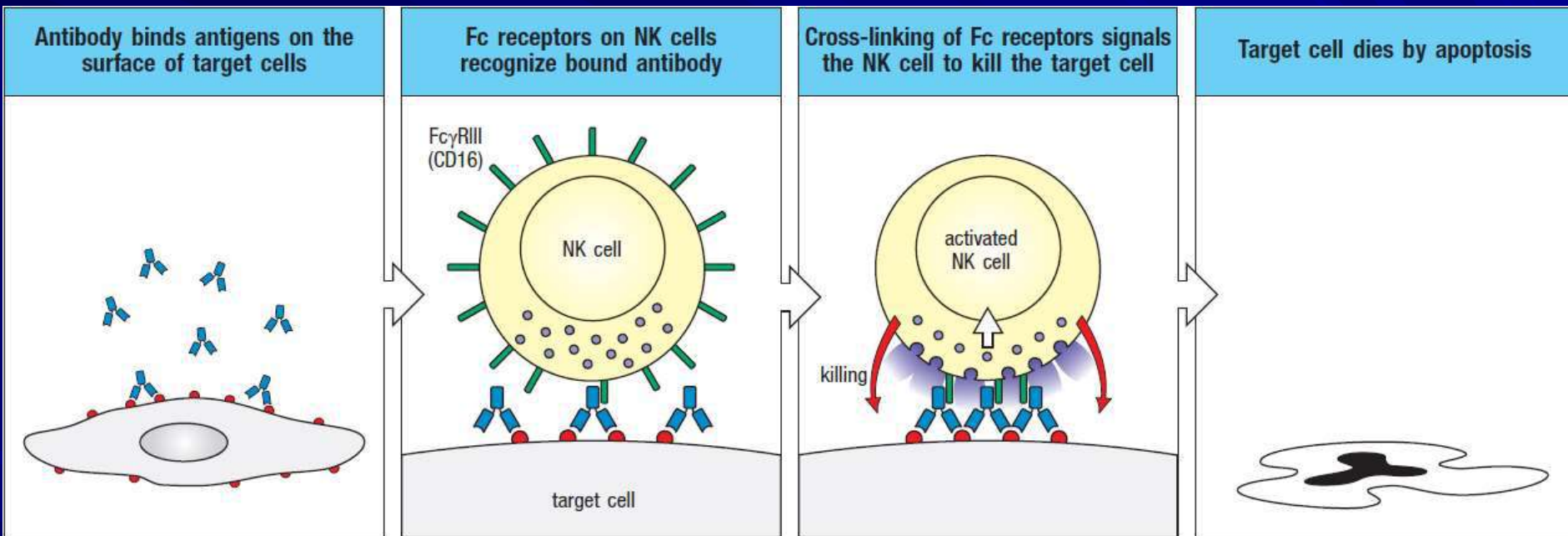


Figure 1.6 Janeway's Immunobiology, 8ed. © Garland Science 2012)

✓ **φ NK (natural killer cells)** : *Cytotoxicité / Apoptose / amplification de la réponse immune.*

- $TNF\alpha$, perforine / granzymes B ou apoptose (*FasL/Fas & TRAIL/TRAILR*) → Destruction des φ cancéreuses, φ infectées par un virus, φ stressées (*lésions de l'ADN*) ;

⇒ Lyse φ^a par **ADCC** (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*).



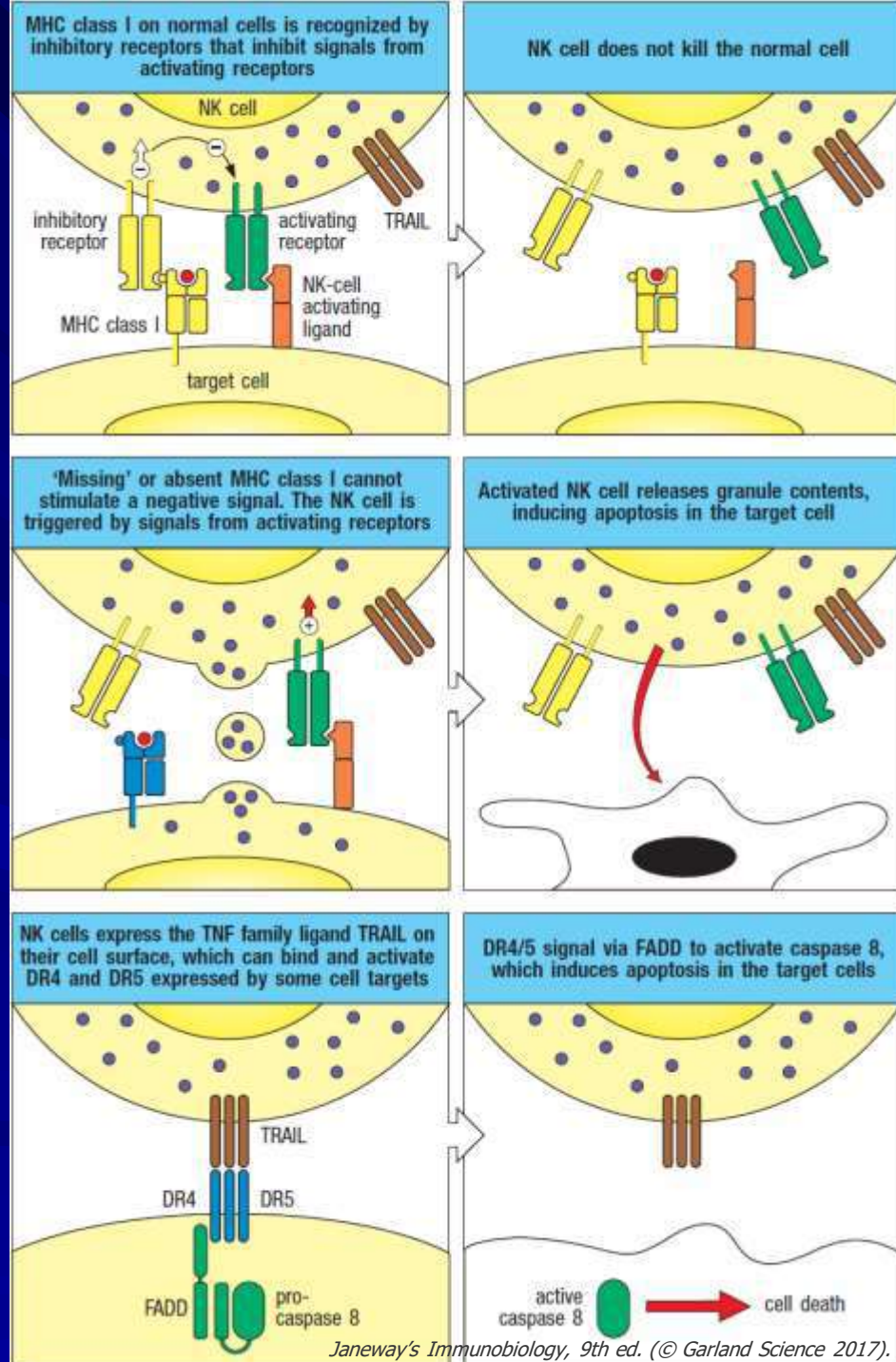
- **cytokines/chémokines** → favorisent la maturation DCs et activation des MΦ → mise en place de la réponse adaptative médiée par les T → interface entre immunité innée et adaptative.

✓ ϕ NK (natural killer cells) :

↪ Equilibre dynamique entre des *signaux activateurs* et *signaux inhibiteurs* → "*Balance d'activation*"
 → Lyse ϕ par perforine / granzymes B ou apoptose et sécrétion de cytokines.

↪ - *Récepteurs inhibiteurs* → reconnaissent les molécules de CMH-I exprimées à la surface de toutes les ϕ saines → pas de cytotoxicité NK (Tolérance).

- *Récepteurs activateurs* → reconnaissent les molécules de CMH-I non classiques (HLA-E, pr. virales, molécules de stress ϕ^a) → Lyse ϕ^a par cytotoxicité NK.



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

