

IMMUNO

INITIATION DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE. $\varnothing$ T CD4 AUXILIAIRES

INITIATION DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

D'une manière générale le SI est dvp pour faire face aux infections. Deux notions sont capitales dans l'initiation de l'immunité adaptative : rapidité d'action et amplification de la réponse immunitaire.

1. Phase d'initiation dure qq mins à qq jours et met en jeu **l'immunité innée**, puis cette immunité innée permet à l'immunité adaptative de comprendre la nature de pathogène
2. Amplification rapide en qq jours à 2-3 semaine de cette réponse protectrice
3. Lorsque la réponse protectrice atteint son but, c'ad pathogène est ctrlé → décroissance de cette réponse immunitaire = **contraction**
4. Mémoire immunitaire

Il y a des anomalies génétiques dans lesquelles le SI n'est pas capable de décroître la réponse immunitaire.

Immunité innée			Immunité adaptative		
mins, heures			jours		
Non spécifique			Spécifique		
ℳ	<u>Lymphocytes cytotox NK</u> - détruisent ℳ infectées - produisent IFNγ - Il n’y a quasiment jamais un déficit en ℳ NK.		ℳ	<u>LT</u> reconnait l’Ag apprêté sur le CMH	<u>CD4 auxiliaires</u> - amplifiant les f° immunes via des cytokines (IL-2, IL-4..) - effecteurs → producteurs de cytokines (IFNγ, TNFα..) - régulateurs → limitant les f° immunes
	APC	<u>DC</u> - activent LT spc - produisent cytokines			<u>CD8 cytotox</u> - détruisant ℳ devenues étrangère
				<u>MΦ = phagocytes</u> - activité bactéricide - présentent les Ag	<u>LB</u> reconnait Ag natif
	<u>PNN = ℳ phagocytaires</u> - activité bactéricide				

Dynamique des réponses adaptatives T

1. Signal de danger = inflammation
2. DC immature → capture et apprête l'Ag
3. Migration des DC matures au ganglion → DC présentent Ag aux LT

DC ont à leurs surfaces les récepteurs de DANGER. Elles sont mobiles et ils essaient de détecter les agents étrangers. Une fois qu'ils trouvent un agent étranger ils le phagocytent et le passent aux ganglions. Leur mission n'est pas détruire le pathogène sur place mais éduquer les LT et LB qui se trouvent dans les ganglions.

L'immunité innée reconnaît environ 1000 structures moléculaires Δ .

L'adjuvant des vaccins contient les PAMPS.

Ag est un tout petit fragment de l'agent infectieux. TCR n'est capable de reconnaître l'Ag que si celui-ci est présenté par APC associée à CMH.

Il existe deux classes de CMH :

1. CMH classe I
 - présente sur toutes les $\times$ nucléées de l'organisme (car toutes les $\times$ peuvent devenir tumorales qui doivent être tuées par CD8)
 - reconnu par CD8
2. CMH classe II →
 - présente sur APC uniquement
 - reconnu par CD4

CMH II est composée de deux chaînes (α et β) qui sont liées de façon covalente et crée une poche à leur surface dans laquelle il présente les peptides Ag.

CMH II et TCR assure la reconnaissance. Il existe d'autres molécules pour le fonctionnement du LT.

La molécule CD4 est fixée sur LT CD4, sa fonction c'est de se lier sur CMH II pour renforcer l'interaction. Pas de polymorphisme de la molécule CD4, elle reconnaît la partie constante du CMH, elle ne reconnaît pas l'Ag.

Pour l'activer LT il faut déclencher +ieurs signaux. APC donnent trois types des signaux :

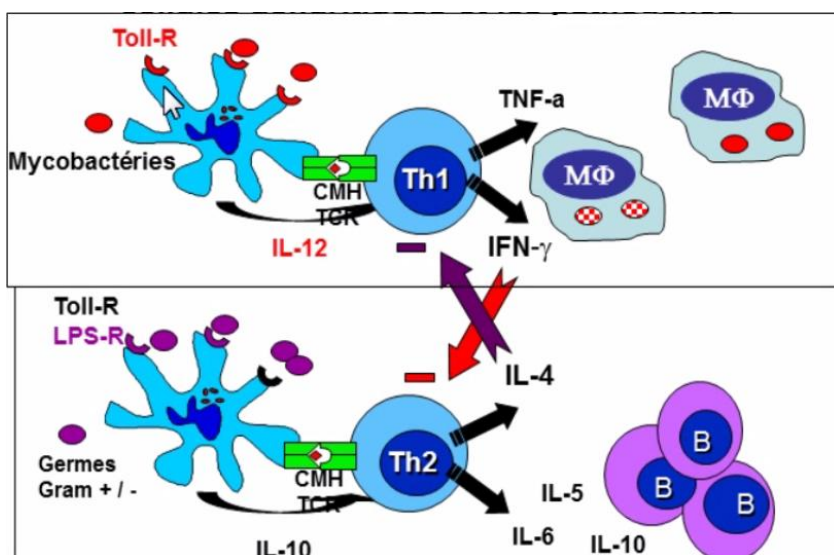
1. Un 1^{er} signal associée à la reconnaissance CD3. Tous les LT ont CD3. On parle de complexe CD3-TCR-CD4. → **activation**
2. Signal de coactivation = **survie** → Trio de molécules CD80-CD86-CD28
3. signal de **différenciation** → CD40 sur DC, CD40L sur LT.

Déficits immunitaires : s'il n'y a pas de TCR → bébés bulles, pas de SI.

TCR est excessivement spécifique d'un Ag. Il ne peut reconnaître qu'un seul type d'Ag sur une seule molécule de HLA → **restriction par le CMH**

APC est spécialisée pour avoir un circuit particulier pour faire rentrer l'Ag sur HLA sans être infectée elle-même. Elle adsorbe les fragment moléculaire de l'agent infectieux ou elle adsorbe l'agent infectieux lui-même, le détruit dans les endolysosomes, fragments se fixe sur HLA.

Ag reconnus par les $\times$ CD4 Th1 sont des peptides de 15AA, exogènes, adsorbés par APC, présentés par CMH II. LT ne reconnaît que des fragments protéiques.



Mycobactéries : bacille de tuberculose, lèpre. Elles sont résistantes à l'agression immunitaire. Elles aiment se loger dans les MΦ. Elles sont des bacilles acidoalcolorésistants. Pour guérir de tuberculose il faut que LT CD4 entre en action pour aider le MΦ à lutter contre mycobactérie. DC reconnaît la mycobactérie et envoie au LT CD4 un signal soluble, cytokine IL-12. LT CD4 se différencie en **Th1**. Th1 sécrète à son tour des cytokines IFN γ et TNF α ainsi rendant les MΦ capables de lutter contre les mycobactéries.

Il y a deux situations dans lesquelles ce système ne marche plus :

1. SIDA → LT CD4 sont morts, ils ne peuvent pas aider les MΦ
2. Maladies génétiques → mutations de IL-12, IFN γ , ou de récepteur IFN γ

***Granulome** = c'est le produit d'une réponse immunitaire de type Th1 qui a activé les MΦ contre les pathogènes, notamment les bacilles de tuberculose.

BK extrag : streptocoque, staph, méningocoque, gonocoque, E. coli etc. Elles sont en suspension (prolif+++). Le système de défense consiste en grande partie des PNN. Mais PNN n'agissent pas tout seul, il faut des Ac. Pour que LB fasse de l'Ac, il faut que LT CD4 l'aide. DC reconnaît les germes Gram + ou – et envoie au LT CD4 un signal soluble, cytokine IL-10. LT CD4 se transforme en **Th2** qui sécrète des IL-4 (pour IgE), IL-5 (pour IgG et IgA), IL-6.

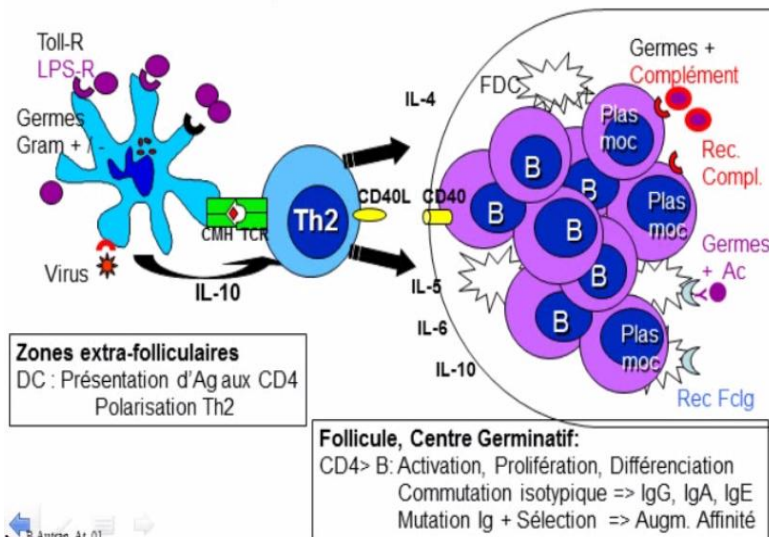
Pour recentrer la capacité de défense immune, IFN γ bloque la différenciation en Th2, à l'inverse IL-4 bloque la différenciation en Th1.

Th17 est un LT auxiliaire qui aide aux PNN. IL-17 sécrété par le Th17 qui aide au PNN à éliminer les agents infectieux extra $\varnothing$.

Treg permet de freiner le système.

Cytokines Th1	Cytokines Th2
<u>IL-2</u> - FdC des LT CD4 et CD8 - agit sur un récepteur trimérique $\alpha\beta\gamma$ - une $\varnothing$ T peut donner nsc à 10^{15} $\varnothing$ (ggl augmentent de volume, splénomégalie)	<u>IL-4</u> - FdDif des LB (IgE) - facteur de régulation – des Th1
<u>IFNγ</u> - FdDif des LT CD4, CD8, $\varnothing$ NK ; MΦ	<u>IL-5</u> → FdDif des LB (Ac)
<u>TNFα</u> - FdDif des LT CD4, CD8, $\varnothing$ NK ; MΦ - facteur de mort $\varnothing$	<u>IL-6</u> → facteur d'activation/dif des LB
<u>GM-CSF, M-CSF</u> - FdDif/prolif des DC et MΦ - dans le service d'hémato on trt les patients avec GM-CSF et M-CSF pour que les $\varnothing$ se prolifèrent plus rapidement	<u>IL-10</u> → FdDif/prolif des LB

Régulation des fonctions CD4 Th2 par les cellules dendritiques et les pathogènes: Activation des Ly B dans les organes lymphoïdes



Dans le centre germinatif LB vont s'éduquer à produire des Ac de haute affinité. Commutation isotypique est totalement dépendant de l'interaction CD40- CD40L. Il y a des déficits génétiques en CD40/CD40L, tout le système est bloqué en IgM → déficit immunitaire avec hyperproduction d'IgM, sans prod d'IgG ou d'IgA. Toutes les cytokines produites par Th2 sont importantes pour la survie de LB.

ThF → ce sont des γ CD4 auxiliaires qui rentrent dans le centre germinatif pour physiquement aider LB à survivre, faire sa commutation isotypique, $\uparrow$ sa prod d'Ac et $\uparrow$ l'affinité d'Ac. ThF produit IL-21.