



# MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES HÔTE-RÉPONSE À UN AGENT INFECTIEUX

GÉNÉRALITÉS			
Système immunitaire	<p>Le système immunitaire est un <b>système diffus</b>            Il possède une <b>fonction de protection</b> contre les agresseurs            A pour rôle de maintenir l'<b>intégrité</b> d'un organisme face aux <b>agressions extérieures</b> (microbio, toxiques, autres...)</p>		
	<b>Plusieurs composantes de l'immunité</b>		
	<b>Innée</b>	Présente dès la <b>naissance</b> qui <b>n'augmentera pas</b> après contact Immunité <b>inflammatoire, immédiate</b> Réponse <b>importante</b> dès le début	
	<b>Acquise</b>	Acquise <b>après le 1<sup>er</sup> contact</b> avec l'Ag Permettra de <b>finir le travail</b> de l'immunité innée Et en plus <b>d'induire</b> une certaine <b>mémoire</b> , permettant d'éviter qu'un 2 <sup>e</sup> contact entraîne une maladie	
	<b>Humorale soluble</b>	Dans les milieux : plasma, sérum, sécrétions... <b>Facilement</b> observable	
	<b>Cellulaire</b>	<b>Difficilement</b> observable car <b>cellule vivante</b> nécessitant une observation rapide.	
	<b>Repose sur un système de reconnaissance</b>		
	<b>Spécifique</b>	Ne reconnaît <b>qu'un seul Ag</b> , bactérie, virus, par un récepteur. Peut-être soit le <b>récepteur du Lymphocyte B = bicèle</b> récepteur = <b>immunoglobuline</b> de surface. Ou alors la triscèle réceptrice sur le <b>lymphocyte T (LT)</b> : capable de reconnaître un <b>Ag</b> présenté par un <b>complexe</b> .	
	<b>Non-spécifique</b>	/	
	<b>Repose sur un phénomène de mémoire</b>		
<b>Description</b>	Réponse beaucoup plus rapide lors d'un <b>second contact</b> .		
Rôles du système immunitaire	<p><b>Protection</b> contre les agents pathogènes            Mais aussi la <b>promotion de la fonction normale</b> de l'organisme (tolérance des nutriments, nettoyage des tissus, réparation des blessures)            On observe également une fonction <b>d'élimination des cellules anormales</b> dont les cellules cancéreuses.            → Peut-être parfois la cause de la <b>maladie</b> lorsque la réponse est <b>inadaptée</b> (allergies, maladie auto-immune).</p>		
Fonctionnement	<b>Cellule dendritique</b>	<p>Capable de <b>phagocyter l'Ag</b> et de le <b>présenter</b> à la molécule du <b>complexe majeure d'iso-compatibilité</b> → Molécule <b>HLA</b> : qui va pouvoir <b>présenter</b> un <b>peptide</b> (=petit morceau de l'Ag) à une <b>cellule particulière</b> : <b>LT</b>.            Donc cette cellule va non seulement <b>présenter</b> le peptide aux LT mais aussi de produire des <b>médiateurs = cytokines</b>, et molécules de <b>l'inflammation = monokines</b>, capables d'envoyer des messages à d'autre parties de l'organisme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit molécule <b>environnante</b> comme le <b>LT</b></li> <li>- Soit à très <b>grande distance</b> au niveau du <b>foie</b> pour induire la réponse des <b>protéines de l'inflammation</b>, mais aussi au niveau du cerveau entraînant une <b>hausse</b> de la <b>température</b> pour tuer les agents pathogènes.</li> </ul>	
	<b>LT</b>	<p>Possède une lorgnette : <b>récepteur T</b>, qui permet de reconnaître à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le <b>site de la cellule dendritique</b> présentant le <b>peptide</b></li> <li>- Et le <b>peptide</b></li> </ul> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>LT Auxiliaire</b></td> <td>Envoie des messages, des <b>cytokines</b>, pour signaler à d'autres cellules de <b>s'activer</b>.            → Les cytokines vont <b>stimuler l'immunité à médiation cellulaire</b> = cellule <b>cytotoxique</b> ou natural killer qui sont naturellement au</td> </tr> </table>	<b>LT Auxiliaire</b>
<b>LT Auxiliaire</b>	Envoie des messages, des <b>cytokines</b> , pour signaler à d'autres cellules de <b>s'activer</b> . → Les cytokines vont <b>stimuler l'immunité à médiation cellulaire</b> = cellule <b>cytotoxique</b> ou natural killer qui sont naturellement au		





			repos et ont besoin d'un coup de fouet de cytokine pour s'activer les miches et délivrer un petit Letal Kiss pour tuer l'agent pathogène	
	<b>LB</b>	Deviennent des plasmocytes = usine de production d'Ac. - Soit <b>uni</b> tête chercheuse : <b>IgG</b> ou <b>IgA</b> - <b>Multi</b> tête chercheuse : <b>IgM</b> Ces anticorps vont pouvoir <b>patrouiller</b> , se <b>localiser à distance</b> du lieu de production sur des <b>bactéries</b> , sur des <b>Ag viraux</b> ou autres. → Vont se <b>fixer</b> et <b>insèrent</b> une <b>mèche d'une protéine</b> (le système du Complément) entraînant une <b>réaction en cascade</b> de protéines faisant <b>exploser</b> la bactérie.		
	<b>Polynucléaire</b>	Noyaux <b>plurilobés</b> <b>Fantassins</b> , qui interviennent en <b>première ligne</b> lors d'une infection Se ruent à l'assaut pour <b>phagocyter à foison</b> . Ce faisant, elles <b>meurent</b> sur place donnant... du <b>pus</b> !!		
<b>Cinétique de la réponse immunitaire</b>	<b>Pénétration de l'Ag dans l'organisme à une certaine concentration</b>			
	<b>1ere réponse → Réponse innée</b>	Permet de <b>limiter</b> de manière importante la <b>quantité d'Ag</b> . Réponse <b>inflammatoire</b> , inflammation		
		<b>Mécanismes solubles</b>	<b>Protéine</b> de l'inflammation : <b>CRP</b> qui va permettre de mieux <b>phagocyter</b> les agents pathogènes <b>Cytokines inflammatoires</b> : produites <b>localement</b> , distribuées dans <b>tout l'organisme</b> pour activer les cellules du <b>foie</b> pour produire les <b>protéines</b> de l'inflammation. Ces dernières qui vont également être produites aussi à <b>très grandes distances</b> de l' <b>hypothalamus</b> pour régler le <b>thermostat</b> (température)	
		<b>Mécanismes cellulaires</b>	<b>Cellules phagocytaires</b>	Capable de <b>phagocyter</b> , <b>d'endocyter</b> les agents pathogènes → Plurinucléés : <b>neutrophiles</b> ( <i>bactéries</i> ), <b>éosinophiles</b> ( <i>parasites</i> ), ou les <b>basophiles</b> ( <i>allergènes</i> )
			<b>Cellules présentatrices d'Ag (CPA)</b>	<b>Monocyte macrophage</b> , cellules <b>dendritiques</b> : rôle de phagocytose mais aussi de le couper en rondelles pour le <b>présenter au LT</b>
	<b>Mastocytes</b>		Dans les <b>tissus</b> , un peu partout → A un signal, vont <b>dégranuler</b> , libérer leur contenu comme <b>l'histamine</b> → Entraînant une <b>vaso-dilatation</b> locale = apparition de <b>rougeurs</b> Et enfin les.	
<b>Natural killer</b>	Lymphocytes.			
<b>2e réponse → Réponse mémoire naturelle</b>	Repose sur des cellules B1, NKT... Permet de réduire encore la quantité d'Ag			
<b>3e réponse → Adaptative</b>	Au bout de <b>quelques jours</b> Assez <b>tardive</b> (10 jours environ) Pour faire <b>disparaître entièrement</b> l'Ag			
	<b>Repose sur</b>			
	<b>LB</b>	Dérivés de la <b>moelle</b> → Se transformer en <b>plasmocyte</b> et produisent des Ac		
<b>LT</b>	Des LT dérivés du <b>thymus</b>			
	<b>Qui vont donner</b>			
<b>LT auxiliaires</b>	(TH1, 2,17) produisant des <b>cytokines</b> qui vont <b>piloter</b> soit les LB, soit les <b>CPA</b> (comme le			





				monocyte macrophage) qui vont piloter la réponse à médiation cellulaire.
			LT régulateurs	Permettent de produire des cytokines qui vont limiter la réponse du système immunitaire
			LT cytotoxiques	Tueurs pros. Capable de reconnaître uniquement certaines cellules porteuses d'un Ag particulier et de les supprimer.

### LES BARRIÈRES CUTANÉOMUQUEUSES

Constitution	Microbiote	10 <sup>14</sup> bactéries Plus grande partie au niveau du colon Rôle de digestion des nutriments non digestibles par les enzymes humaines. Rôle de symbiose : ce microbiote produit un certain nombre de vitamines que nous ne sommes pas capables de produire nous-même, ou des peptides antibactériens empêchant les pathogène de se développer. Est en contact avec le SI (80% du SI au niveau des muqueuses) = rôle de stimulation et régulation sur le système immunitaire.
	Peau	Barrière physique Couche cornée de l'épiderme : couche empêchant les agents pathogènes de pénétrer, seconder dans son rôle de blocage par les sécrétions des glandes sébacées ou sudoripares entraînant localement la production d'acides gras - Empêchant la multiplication locale des MO - Secréant des agents bloquants leur prolifération
	Muqueuses	ORL, broncho pulmonaire, digestifs Barrière. Cellules parfois associées à des cils vibratoires entraînant une évacuation Cellules à mucus engluant les agents pathogènes qui ne pourront plus pénétrer plus profondément. - Évacués grâce aux cils vibratiles. → Permettant soit de les faire remonter jusqu'au carrefour aérodigestif, dégluties et passage dans l'estomac = pH acide, et péristaltisme entraînant le mucus jusqu'à la sortie et crac les toilettes.
Microflore commensale	Dans la peau, les muqueuses et principalement dans le gros intestin Répertoire des bactéries variables en fonction des localisations	

### LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE

Description	<p>Très rapide, lorsque la barrière est franchie  <b>Non spécifique</b> = identique pour tous les agents pathogènes qui pénètrent la barrière  N'augmentera pas lors d'une nouvelle infection  <u>Mécanismes</u>  - Solubles = humoraux  - Cellulaires = non spécifique  → Nécessaire pour préparer la réponse spécifique adaptative.  Les conséquences d'une vasodilatation  - Rougeur et chaleur localement  - Extravasation œdème et douleur → prostaglandines qui l'induisent.</p>				
	<p style="text-align: center;"><b>Répond à une agression</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Exogène</td> <td>Infection ou traumatisme</td> </tr> <tr> <td>Endogène</td> <td>Immunologique, indéterminé</td> </tr> </table> <p>1<sup>ere</sup> composante de la réponse innée = RI  Réponse contrôlée avec un système régulateur = diminution après augmentation  - Phase de diminution absente ou défailante = réponse délétère et agressive = maladie chronique inflammatoire ou auto-immune.</p>		Exogène	Infection ou traumatisme	Endogène
Exogène	Infection ou traumatisme				
Endogène	Immunologique, indéterminé				
Mécanismes humoraux innés	<p><b>Le Complément</b>  - Ensemble d'une 20aine de protéines qui s'activent en cascade = complexe d'activation membranaire (MAC) permettant la polymérisation de C9 dans la paroi de l'agent permettant de créer un canal ionique dans l'agent ce qui va entraîner une explosion de cette dernière.</p>				





<b>Pour activer le complément</b>	
<b>La voie classique</b>	Qui va dépendre d'un <b>Ac spécifique</b> qui va se <b>fixer</b> sur l'Ag et qui va <b>activer le C1, C4, C2</b>
<b>La voie alternative</b>	Qui correspond à la fixation <b>spontanée</b> sur certains organismes du <b>C3</b> qui va se <b>cliver en C3B</b>
<b>La voie des Mannanes</b>	<b>Intermédiaire</b> entre les 2 voies Met en place des <b>récepteurs spécifiques</b> aux <b>Mannanes</b> (sucre présent à la surface des levures)

Aboutissant au **complexe membranaire d'attaque** mais aussi la **production** de petits **fragments pro-inflammatoires** qui vont être capable **d'attirer** d'autres cellules (**chemo attractant**) notamment le **monocyte macrophage**

Le C3B peut être **inactivé** en se fixant à la surface d'une **bactérie** : mais ne sera **pas capable d'activer** toute la voie du complexe membranaire d'attaque. Mais il permettra **l'opsonisation** : les bactéries seront **plus facilement phagocytées** si **recouvertes** de **C3B**

L'exploration et le diagnostic biologique se fait en **mesurant le CH50**, mais aussi en **dosant C3 C4 C2** et autres...

<b>Protéines de l'inflammation</b>	
<b>CRP</b>	Augmente <b>assez rapidement</b> = pentraxine qui se fixe sur une bactérie permettant une <b>opsonisation</b> .
<b>Orosomucoïde</b>	<b>Inhibe</b> l'activation plaquettaire.
<b>Heptoglobuline</b>	Va <b>fixer l'Hb</b> qui est libérée par les GR qui meurent sur place
<b>SAA</b>	Sérum amyloïde A Épuration du cholestérol

<b>Cinétique des protéines de l'inflammation</b>	
<b>Ne sont pas produites en même temps</b>	
<b>Précocement</b>	Procalcitonine et CRP - Procalcitonine permet le <b>diagnostic précoce</b> chez <b>l'enfant</b> alors que la CRP n'a <b>pas encore augmenté</b> . →Vont baisser <b>très rapidement</b> si traitement efficace
<b>Tardivement</b>	<b>Fibrinogène</b> : augmente à <b>5-6 jours</b> . →N'est <b>pas utile</b> pour détecter une <b>inflammation aigue</b> , mais plutôt une <b>chronique</b> . →Sa production va entraîner une <b>augmentation de la vitesse de sédimentation</b> = marqueur d'une <b>inflammation chronique</b> .

Certaines protéines baissent  
- Albumine, transferrine, pro albumine.

→**Cytokine de régulation** = régulation de l'inflammation.

<b>Précoce</b>	TNF alpha Interleukine 1
<b>Tardive</b>	TGF beta Interleukine 10

Notion de **migration**  
→Repose sur le fait que lorsque le capillaire est **dilaté**, il y a un **ralentissement du flux circulatoire** ce qui permet un **roulement** des cellules présentes à l'intérieur qui vont **rouler à la surface des cellules endothéliales**, **capturent** puis **adhésion** pour avoir enfin une **sortie** de la cellule hors des capillaires en **direction des bactéries** par **chimiotactisme** qui **attire** le **polynucléaire vers la bactérie**.

→Ce qui va permettre une **augmentation de la vasodilatation**, ce sont les **mastocytes** qui sont présents dans le **tissu** qui vont **libérer leur contenu** qui vont entraîner **l'histamine** qui va **entraîner la vasodilatation**

<b>Cellules de l'inflammation</b>		
<b>Cellules phagocytaires</b>	<b>Polynucléaires</b>	<b>Neutrophiles</b> (bactéries) <b>Eosinophiles</b> (parasites) <b>Basophiles</b> (allergènes) Le phagocyte va <b>capturer l'Ag</b> par <b>endocytose</b> ce qui va le mettre dans le <b>phagosome</b>

**Cytokines pro et anti inflammatoires**

**Mécanismes cellulaires innés**





		<p>Ce dernier va se <b>lier</b> au <b>lysosome</b> formant le <b>phagolysosome</b>. Le lysosome apporte des <b>enzymes</b> et une ambiance <b>acide</b> ce qui va permettre la <b>destruction</b> de la bactérie. On aura alors un phénomène <b>d'exocytose</b></p>
	<b>Monocytes macrophages</b>	<p>Synthèse de <b>monokines de l'inflammation</b> <b>Présentation aux LT</b></p>
<b>CPA</b>	<p>Monocyte <b>macrophage</b> Cellule <b>dendritique</b> : professionnel pour présenter un LT naïf. Les CPA présentent au niveau des tissus, vont <b>fixer les antigènes</b> présents sur la peau, <b>migrer</b> jusqu'aux <b>ganglions</b> de drainage pour présenter le <b>peptide</b> à un <b>LT</b> qui va le reconnaître (immunité adaptative) via une structure = <b>TCR</b>, <b>activation du LT naïf auxiliaire</b>, qui vas devenir <b>TH1, TH2...</b> en fonction de ce qu'il produit.</p>	

### LA RÉPONSE ADAPTATIVE

<b>Description</b>	<p>Mécanisme <b>précis</b> reconnaissant un <b>Ag</b> 2 composantes :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Humorale</b> : <u>Ac</u></li> <li>- <b>Cellulaire</b> : <u>LT</u></li> </ul> </p> <p>Lorsque l'agent pathogène sera pris en charge, va <b>stimuler le LB</b> avec son <b>Ig de surface</b> va le transformer en <b>plasmocyte</b> (production d'Ac) qui seront libérés dans le <b>milieu extracellulaire</b> pour permettre leur <b>destruction</b> soit en les <b>empêchant de se fixer</b> sur des cellules hôtes, soit en <b>activant</b> du <b>Complément</b>.</p>	
	<b>Cellulaire</b>	
	<b>LT helper</b>	<p>Qui auront <b>reconnus</b> un Ag grâce à <b>CPA</b>, et qui vont fabriquer des <b>cytokines</b></p>
<b>LT cytotoxique</b>	<p>Seront au départ <b>pré-cytotoxiques</b> → Besoin de <b>cytokines</b> qui activent : interféron gamma, interleukine 2 Vont se <b>multiplier</b> et se <b>différencier</b> en <b>L cytotoxique = CTL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vont être capables de <b>reconnaître</b> une cellule qui est contaminée par un virus (car elle présente des <b>petits peptides</b> au LT cytotoxique) et la <b>tuer</b>.</li> </ul>	
<b>Versant humoral : Immunoglobuline = Anticorps</b>	<p>Molécule <b>glycoprotéique</b> Formée de <u>2 chaines lourdes</u> et <u>2 chaines légères</u> Une partie <b>variable</b> à l'<b>extrémité</b> Une partie <b>constante</b></p>	
	<b>Partie variable</b>	<p>A l'<b>extrémité</b> Site de <b>reconnaissance</b></p>
	<b>Partie constante</b>	<p>*Permet la <b>fonction de l'Ac</b> *<b>Inhiber les toxines</b> en se <b>fixant</b> sur leur site = <b>inhibition</b> des agents pathogènes *<b>Activation du Complément</b> : <b>IgG</b> ou <b>IgM</b> qui se fixe sur l'Ag va être capable <b>d'induire</b> toute la <b>cascade</b> du complexe membranaire d'attaque *Rôle <b>d'opsonisation</b> : l'Ac qui se fixe sur l'Ag va permettre par la <b>partie constante</b> de se <b>fixer</b> sur des récepteurs de partie constante sur les surfaces de <b>cellules phagocytaires</b> = mieux reconnaître les bactéries par les cellules phagocytaires □<b>Cytotoxicité dépendante Ac</b> : la bactérie qui est reconnue par l'Ac va pouvoir se fixer sur une <b>cellule phagocytaire</b> pour être <b>internisée</b> puis tuée *<b>Activation de l'exocytose des éosinophiles</b>.  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Éosinophile ne peut pas internisé les gros vers intestinaux, mais peut <b>libérer</b> sont contenu qui lui est nocif.</li> </ul> *Activation <b>mastocyte et basophile</b> *Joue le rôle de <b>récepteur</b> de surface des <b>lymphocytes B</b>, qui en se différenciant donnera une <b>CPA = le plasmocyte</b></p>
<b>Versant cellulaire</b>	<p>Lymphocyte T (dérive thymus) Au cours de la différenciation thymique, acquisition d'un <b>récepteur</b> = Le <b>tycele</b> récepteur toujours <b>couplé</b> au <b>complexe CD3</b> : le tycele va <b>reconnaître l'Ag</b> et CD3 permettra une <b>signalisation</b> dans la cellule Reconnaissance de <b>peptides</b> présentés par le <b>complexe majeur d'histocompatibilité</b> Fonction :</p>	





- **Auxiliaire** : cytokine
- **Cytotoxique** : tuer la cellule
- **Régulatrice** : moduler la réponse

<b>Mode d'action de l'immunité cellulaire</b>	<b>Contact direct</b>	Synapse immunologique Baiser léta	
	<b>A distance</b>	Libération de cytokines à distance qui vont être capables de signaler à d'autres cellules	
<b>Coopération cellulaire</b>	Cellule dendritique présente Ag →Présente par Ag de <b>classe 1</b> à des <b>LT pré cytotoxiques CD8</b> →Présente par Ag de <b>classe 2</b> à des <b>LT CD4</b> : va être capable de produire des <b>cytokines</b> de <b>type 1</b> entraînant une <b>activation du LT CD8</b> qui va se <b>multiplier</b> et devenir une cellule <b>cytotoxique</b> capable de <b>revenir tuer l'Ag à distance</b> .		
<b>Fonction des LT</b>	<b>Auxiliaire TH</b>	TH0-1-2-3-17-9 Production de <b>cytokines</b> qui vont <b>piloter l'action</b> des autres cellules de l'immunité →Cellules <b>naïves</b> qui deviennent <b>mémoires</b>	
	<b>Cytotoxique</b>	Tuer les cellules	
		<b>Action</b>	
		<b>Dégranulation</b>	Libération de perforine et de granzyme A et B, et de granulysine ÇA-Dépendant
	<b>Expression</b>	Expression à la surface d'une molécule = <b>FAS ligand</b> , qui va se <b>lier</b> à la molécule <b>FAS</b> qui va induire <b>l'apoptose</b> de la cellule cible	
	<b>Régulateur</b>	T reg CD4+ CD25+ Production de <b>cytokines régulatrices immunosuppressives</b> . Action par cytokines ou contact direct	

### RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

#### Dans la défense de l'organisme

<b>Introduction</b>	<b>Immunité innée / inflammation</b>	Limitation initiale de l'agresseur
	<b>Immunité spécifique humorale</b>	Contrôle des pathogènes extracellulaires.
	<b>Immunité spécifique cellulaire</b>	Coordination de la réponse immune Destruction des cellules infectées ou pathogènes Limitation et régulation de la réponse immune.

#### Dans la physiopathologie des maladies

<b>Formes cliniques dépendantes de la réponse immune</b>	Réponse suraiguë délétère : ex : hépatite fulminante traitée par immunosuppresseurs et corticoïdes Réponse insuffisante : hépatite chronique Réponse TH1 prédominante délétère : - Lèpre tuberculoïde, toxoplasmose →FC au 1 <sup>er</sup> trimestre. Réponse TH2 prédominante : - Lèpre lépromateuse, chorioretinite toxoplasmique congénitale au dernier trimestre	
	<b>Insuffisantes</b>	<b>Maladie infectieuse</b> <b>Déficits immunitaires</b> <b>Cancer</b>
	<b>Exagérées</b>	<b>Maladie inflammatoire</b> <b>Auto-immunité</b> <b>Allergie (IgE)</b>

