**Sang, Lymphe et Système Immunitaire**

**Introduction**

*Ce cours sert à comprendre ce qui se passe du point de vue physiopathologique, comprendre la raison pour laquelle on reste en bonne santé malgré un milieu dangereux, peuplé de micro-organismes potentiellement pathogènes, pourquoi nos propres cellules peuvent entrer en phénomène de cancérisation, comprendre les bases de la vaccination, pourquoi nous recherchons des adénopathies, une splénomégalie. Même en cas de traumatisme abdominal ou une maladie du sang, on peut être amené à faire une ablation de la rate. Quelles en sont les conséquences ?*

**Immunité**

Le système immunitaire est responsable de l’immunité. L’organisme, soumis à une cause pathogène (agent infectieux, cellule tumorale va se défendre. Cette immunité est complexe et se décline en plusieurs catégories.

Certaines immunités sont spontanées, nous sommes protégés parfois sans vaccination. Quand cette dernière n’est pas spontanée, il faut l’acquérir, on parle donc d’immunité acquise, de façon passive.



Les Anticorps (Ac) traversent le placenta chez une femme enceinte. Le nouveau-né, à la naissance, va être résistant à plusieurs pathologies auxquelles la mère est immunisée. Ces Ac ont une durée de vie limitée pour progressivement disparaitre. Ensuite l’enfant sera plus fragile et sensible à toutes ces pathologies. L’immunité passive peut être donnée à un patient, s’il se blesse on peut injecter des immunoglobulines contre une pathologie (exemple : Tétanos).

Sur le plan de l’acquisition d’une immunité acquise et active, elle peut être non spécifique. Elle est liée à la mise en place d’une reaction inflammatoire par exemple. Ensuite il y a une immunité spécifique (immunitaire), c’est lorsque l’organisme se « souvient » de l’agent agresseur qu’il met en place un système de défense.

La reaction immunitaire comporte 2 phases :

La réaction primaire est le premier contact avec l’agent pathogène, c’est une réaction lente, différentes stratégies sont à mettre en place. On distingue des manifestations de la pathologie, on parle de manifestations morbides.

Les réactions secondaires s’observent au bout du Xème contact avec l’agent pathogène. Les cellules mémoires mettent en place une réaction très rapide (pas de manifestation clinique).

**Réaction immunitaires :**

Humorales : ce sont les antigènes de l’agent pathogène, cible d’Ac, produits par les plasmocytes différenciés à partir des LB

Cellulaires : action d’une cellule effectrice sensibilisée (LT effecteur) sur la cellule atteinte (infectée ou tumorale).

**Les Organes Lymphoïdes**

Ces réactions sont mises en places par les organes lymphoïdes. Ces derniers sont classés en organes lymphoïdes centraux, responsables de la fabrication des lymphocytes (MO et thymus). Les organes lymphoïdes secondaires quant à eux, constituent le milieu où se déroulent les réactions immunitaires : MALT, ganglion lymphatiques et la rate.

Pour assurer la communication entre ces secteurs non reliés sur le plan anatomique, on distingue deux « échangeurs » : le sang et la lymphe.

**La Moelle Osseuse (MO)**

Elle se situe à l’intérieur des os (cavité des os longs) et dans les alvéoles de l’os spongieux. Elle se situe dans les espaces entre les fragments osseux.

**Développement**

Ce tissu Hématogène donne tous les éléments figurés du sang (lymphocytes, monocytes, …). Le développement de la MO va passer par 3 phases :

**La Phase mésoblastique** se fait dans le MEE (paroi de la vésicule vitelline), au sein des ilots angio sanguino-formateurs, de la 3e à la 9e semaine. Des progéniteurs sont alors fournis. Les premières hématies fabriquées sont des érythrocytes nucléés.

**La Phase hépatosplénique** se déroule de la 6e semaine au 8e mois de développement. A l’intérieur du foie et de la rate se réalise l’hématopoïèse. L’hématopoïèse réalisée au sein de la rate peut quant à elle réapparaitre au cours de certains processus pathologiques.

*Coupe de MO au microscope*

**La Phase médullaire** se déroule à l’intérieur de la cavité des os longs, dans les interstices entre les lamelles osseuses (à partir 4e mois développement)

Il y a superposition des événements. La phase hépatosplénique est terminée à la naissance.

La cavité médullaire du fémur ne produit plus de cellules sanguines entre 20 et 30 ans.

La MO est constituée de la superposition du Tissu Conjonctif réticulé qui a la particularité de contenir des fibres de réticuline (collagène particulier). En coupe, on remarque les différentes lignées cellulaires. Le Tissu réticulé est bien vascularisé, les fibres de réticuline forment une trame. Sur cette trame reposent les cellules qui vont donner les cellules sanguines. Ce tissu est vascularisé car les vaisseaux, permettant aux cellules de passer dans le Tissu Sanguin. C’est un tissu qui comporte des adipocytes en Q plus ou moins importante selon le degré d’activité de la moelle.

*Les fibres réticuliniques sont spécifiquement mises en évidence par un Wilder qui est une imprégnation argentique contre-colorée ici par un vert lumière. L'imprégnation argentique marque les fibres réticuliniques en noir. Elles sont disséminées dans l'ensemble du conjonctif, mais concentrées en 1 au niveau de la membrane basale qui sépare tout tissu épithélial en 2, de tout tissu conjonctif, en 3.*

Les cellules adventitielles sont au contact direct des vaisseaux et sont de nature fibroblastiques. Elles sont douées de propriétés contractiles et vont libérer un accès plus ou moins grand aux vaisseaux. Elles peuvent fermer la sortie des cellules. Elles peuvent se rétracter pour libérer une plus grande surface d’accès. Elles contrôlent donc le fonctionnement de la MO.

A la naissance, il existe beaucoup de territoires comportant de la moelle hématogène (os longs et alvéoles entre les lamelles de tissu osseux). Au fur et à mesure du vieillissement, ce territoire va se restreindre. Cette dernière va se concentrer surtout dans l’os spongieux, le sternum, les ailes iliaque et au niveau de l’épiphyse des os longs.

A l’intérieur des canaux médullaires des os longs, la moelle hématogène (rouge) va être transformée en une moelle jaune. Le tissu adipeux va remplacer progressivement cette moelle. La moelle jaune contient des cellules souches capables de donner de la moelle mais en quantité limitée

*Chez l’adulte, on a au niveau du sternum de la moelle hématogène (moelle qui fabrique les cellules sanguines). Lorsqu’on est face à des pathologies sanguines, on fait une ponction au niveau du sternum. Si on veut récup moelle chez un donneur, on va les prélever aussi dans les territoires hématogènes.*

Chez les vieillards, le TA se transforme en tissu fibreux (riche en collagène), ce qui donne un aspect grisâtre à la moelle (moelle grise) qui ne peut pas revenir en arrière.

*Schéma os, lymphocytes*

La moelle va être à l’origine de lymphocytes prédéterminés pour donner des LT (immunité cellulaire et contrôle). Les cellules vont sortir de la moelle par voie sanguine pour gagner le thymus où elles connaitront un phénomène de maturation et une sélection très importante. Il y aura multiplication de ces cellules dans le thymus dont 80% va être détruit. Le pb d’une reaction immunitaire est de ne pas détruire l’organisme.

Les autres lymphocytes qui ne passent pas par le thymus vont rej les organes lymphoïdes périph pour donner des LB (immunité humorale).

**Le Thymus**

Il est placé en arrière du sternum, dans la partie supérieure du médiastin antérieur, au-dessus du cœur et de la crosse de l’aorte dans le thorax.

**Développement du Thymus**

Schéma

Il se développe à la fin de la 4e semaine. L’intestin pharyngien est bordé en dedans par de l’entoblaste. Une partie du revêtement entoblastique va proliférer pour donner une ébauche du thymus (+parathyroïde). A la 6e semaine de contact, les ébauches vont disparaitre, il y aura libération de la 3e poche entobranchiale, pour migrer dans le thorax en rejoignant l’ébauche controlatérale.

Dans le syndrome DiGeorge (micro délétion du Chromosome 22), la prolifération au niveau de la poche entobranchiale se passe mal, il y a anomalie de la formation des parathyroïdes (mauvaise régulation de la calcémie) et de la formation du thymus. Anomalies de formation au niveau du palais et au niveau cardiaque.

**Le Thymus après la naissance**

Il va jouer un rôle très important dans l’enfance, car la majorité des maladies infantiles surviennent et sont contrées durant cette période. Il pèse 20g à la naissance, va doubler de volume pour entrer en involution après la puberté et le tissu thymique va être remplacé par du tissu adipeux. Mais il reste des grains thymiques, c'est-à-dire du tissu thymique fonctionnel, ce qui est visible en dissection de personnes âgées.

**Topographie du Thymus**

Sur le plan histologique, en périphérie se trouve une fine capsule de TC lâche. Cette capsule envoie des travées conjonctives, support pour les vaisseaux sanguins et les fibres nerveuses. Cela divise les 2 lobes en lobules appelés grains thymiques (0.5 à 2mm, donc visible à l’œil nu). Cette Lobulation est incomplète.

*Le thymus est qualifié d'organe lymphoïde primordial car c'est là que se différencient et se multiplient les lymphocytes. Le thymus se caractérise surtout  en 1 par sa lobulation polyédrique et en 2 par la présence, dans ces lobules, de masses rougeâtres appelées corpuscules de Hassal. Notez qu'il n'existe pas, dans le thymus, d'organisation en follicules lymphoïdes.*



Du tissu lympho-épithélial (non conjonctif) s’accroche sur cette armature conjonctive. La composante épithéliale forme la trame d’origine entoblastique.

*Un gros plan d'un lobule thymique montre une organisation en deux zones : en 1, une zone externe plus dense, appelée cortex ; et au centre, en 2, la zone médullaire, plus claire où l'on rencontre, en 3, les corpuscules de Hassal.*

**

Le tissu lympho-épithélial s’accroche sur le TC. Il y une fine capsule en périphérie. La lobulation est incomplète. Dans le parenchyme lui-même, on va différencier une corticale (périphérique) sombre à cause de la densification lymphocytaire et une région médullaire beaucoup plus claire (densité plus faible de cellules lymphocytaires).

**Histologie de la corticale thymique**

A l’intérieur, le parenchyme thymique repose sur une trame d’origine épithéliale. La corticale thymique comporte des cellules épithéliales d’origine entoblastique. Ces cellules sont grandes, étoilées avec des grands prolongements, allant au contact des cellules voisines. L’association est faite à l’aide de desmosomes. Le noyau est central, nucléolé, la chromatine est claire. Les lymphocytes sont tassés, vont être multipliés, différenciés, voire pour certains entrer en apoptose…

Il existe une barrière hémothymique. Toutes les cellules seront isolées du reste de l’organisme durant la transformation. Les cellules de la trame isolent les vaisseaux, ce qui crée une barrière entre les Lymphocytes et le sang.

Des macrophages sont dans la profondeur de la corticale pour la destruction des lymphocytes morts.

*Schéma*

**

Les cellules épithéliales présentent de grands prolongements, reliées par des desmosomes. Tous ces lymphocytes sont entre les grands prolongements cellulaires. Aucune cellule n’est au contact des vaisseaux dans la corticale thymique, bloquée par la barrière.

*Second schéma*

**Histologie de la médullaire thymique**

La médullaire est caractérisée par un pléomorphisme des cellules épithéliales.

Le Corpuscule de Hassal est la disposition des cellules épithéliales en bulbe d’oignon. Elles sont les unes autour des autres (20 à 50µ). Le nombre augmente avec l’âge. Les premiers apparaissent pendant la période fœtale. Après naissance on constate augmentation de leur nombre

*Les corpuscules de Hassal représentent des amas de cellules de la trame thymique qui dégénèrent. Ces cellules ont une origine épithéliale. Elles se disposent concentriquement et se mettent à synthétiser de la kératine. Au centre, en 1, les cellules les plus dégénérées forment un bouchon corné. Les cellules les plus périphériques possèdent encore un noyau. Elles contiennent, en 2, des grains de kératohyaline.*

Les Lymphocytes sont beaucoup moins nombreux dans cette région (aspect clair). Il n’y a pas de barrière hémothymique dans la région médullaire.

*Schéma*

**Vascularisation Thymique**

Il y a des branches artérielles qui vont aborder la capsule et les cloisons, ce qui va donner des branches artériolaires, à l’origine de capillaires dans les 2 zones (corticale et médullaire). Les capillaires vont former ensuite des veinules pour rejoindre des branches veineuses. Il y a des veinules post-capillaires particulières dans le parenchyme thymique. Au lieu d’avoir un endothélium plat, les cellules sont cubiques et relativement hautes avec des récepteurs reconnus par des Lymphocytes immatures où ils vont rentrer dans le thymus.

**Histo-physiologie du thymus**

Les Lymphocytes prédéterminés quittent la moelle. Il y a multiplication dans la corticale (mitoses) : CD2 puis CD3, CD1 et CD5

* Sélection (barrière)
* Destruction de 95% des L (apoptose-macro)
* Hormone thymique (cellules épithéliales).

Au départ, les L sont sélectionnés. Ils vont coexprimer CD4 (mis en jeu en cas de sida) et CD8, puis séparation des T4 et des T8 et en même temps réarrangement du TCR.

Les lymphocytes quittent le thymus pour les zones thyo-dep des OL périphériques.

**Tissu lympho-réticulé des organes lymphoïdes périphériques**

Ils sont constitués d’un tissu lympho-réticulé. Ce dernier comporte comme pour la moelle osseuse un TC réticulé sur lequel repose les cellules lymphocytaires.

Cela donne du tissu lymphoïde diffus ou alors des follicules lymphoïdes qui peuvent être primaires (follicules au repos) ou secondaires (activés) ils comportant une zone en forme de croissance.

Dans la zone centrale (ou région Centro-folliculaire), une zone apparait sombre où des LB activés se multiplient et donnent des cellules qui se répartissent dans la zone claire. Les LB activés vont quitter les follicules pour devenir plasmocytes qui produiront les Ac.

Dans le centre 90% de LB sur du tissu réticulé et 10% de LT participent à la réaction immunitaire.

**Cellule réticulaire**

Ce sont des Fibrocytes ou fibroblaste. La Chromatine est claire avec de grands prolongements associés aux fibres de réticulines. Il y a également contact avec les fibres nerveuses amyéliniques. On distingue aussi des trames avec les LT et LB.

**Fonctions des LB : reaction immunitaire**

Dans le sang des Lymphocytes naïfs se promènent. Les LB se différencient dans la MO et vont reconnaitre un antigène. Les LT ont une différenciation dans le thymus, ils expriment CD3 et ensuite CD4 et/ou CD8

*Coupe follicule lymphoïde.*

**Les cellules de l’immunité**

* Les cellules présentatrices d’Ag (macrophages peuvent en faire partie)
* Les lymphocytes (effecteurs de l’immunité)
* LB 🡺 plasmocytes 🡺 Ac
* LT
* T4 : auxiliaires stimulent la reaction immunitaire
* T8 suppresseur : freinent la reaction immunitaire (lorsque l’agresseur sera totalement neutralisé ou détruit).
* T8 cytotoxique : acteurs immunité cellulaires.

**Formations lymphoïdes associées aux muqueuses**

MALT pour « Mucosa Associated Lymphoïd Tissu »).

Elles colonisent les muqueuses à partir du 3e mois de développement.

* Follicule (lymphocytes B), diffus
* En principe pas de follicules secondaires chez le fœtus.

Au niveau du TD où le milieu externe va être prolongé dans la lumière de l’organisme. On a un tissu lymphoïde associé à l’intestin très développé. On le designe par GALT.

La première défense d’une muq est l’épithélium. La 2e défense non spécifique est le TC sous-jacent, dans lequel il y a une reaction inflammatoire. La 3e ligne de défense est le tissu lymphoïde. Ce dernier va mettre en place des réactions immunitaires.

Le Galt va former des organes définis sur le plan anatomiques. C'est le cas des amygdales (cercle de Waldeyer, pharyngées, tubaires, linguales, palatines). Plaques de Peyer intestin grêle (typhoïde)

*Coupe épithélium forme une sorte de crypte*

**Histo-physiologie du MALT**

Amygdale 🡺 immunoglobulines G (IgG)

Les autres 🡺 IgA

Les cellules M de l’épithélium intestinal des plaques de Peyer incorporant des antigènes endolumineaux qu’elles transfèrent aux cellules dendritiques (CPAG).

**Ganglions lymphatiques (lympho-nœuds)**

Nombre 500 à 1000 ; poids 500 à 800g. Taille de quelques mm.

Ils sont souvent rassemblés dans des régions carrefour du système de drainage lymphatique. On parle de lymphocentres. Ils filtrent la lymphe de régions anatomiques définies. Certains sont accessibles à la palpation s’ils augmentent de taille (adénopathie cou, aisselle, cou…).

**Formation des lympho-nœuds**

3e mois de vie intra-utérine

Condensation mésenchymateuse à la confluence des vscx lymphatiques pour former la charpente conjonctive. Cette charpente va être colonisée au cours vie fœtale par les L venant de la MO ou du thymus.

**Système vasculaire lymphatique**

Draine le liquide extracellulaire des tissus. Lorsque les capillaires vont vasculariser, il y a plus de liquide qui sort que de liquide qui entre. On risque une accumulation de liquide dans les tissus ou œdème sans ce système. Le drainage récupère l’excès de liquide. Les capillaires sont une extrémité borgne. Ces capillaires vont se réunir et confluer pour constituer des vscx qui vont confluer pour donner de plus gros vscx. C’est sur ces vscx que s’interposent les ganglions lymphatiques. Ces ganglions drainent la lymphe véhiculée par les vscx lymphatiques.

Confluent vers :

* Canal thoracique 🡺 confluence jugulaire interne/sous Clavière gauche
* La grande veine lymphatique.

**Topographie des nœuds**

Ils ont la forme d’un haricot (blanc). Il a en périphérie une capsule conjonctive dense. Il a une concavité où la capsule qui entoure l’organe se remplace, ce qui correspond au hile du ganglion, où les vaisseaux sanguins entrent/sortent. La partie convexe va émettre des cloisons à l’intérieur du ganglion. Ces dernières sont incomplètes. Dans la région du hile, les cloisons conjonctives n’ont pas de direction préférentielle. Sur cette armature conjonctive, toute une trame de TC réticulaire va servir de support aux cellules effectrices de l’immunité. C’est une charpente et le tissu lympho-réticulé s’accroche dessus.

*Schéma*

Une artère vascularise le ganglion, une veine en sort en compagnie d’un vaisseau lymphatique efférent.

Afférent : des tissus vers le ganglion, vont traverser la capsule au niveau de sa convexité. Les vaisseaux libèrent la lymphe dans les ganglions. La lymphe traverse les sinus puis les trajets conjonctifs, l’ensemble est récupéré par les vaisseaux lymphatiques efférents

*Coupe transversale d’un ganglion.*

**Histologie des lympho-nœuds**

Le cortex : nombreux follicules lymphoïdes (B+++, T+). Avec un centre plus clair.
La médullaire : on trouve des cordons de tissu lymphoïde déposés selon les travées : cordons irréguliers (plasmocytes et macrophages). Entre le cortex et la médullaire, on trouve une zone para-corticale ou on trouve une grande quantité de lymphocytes T🡺 zones thymo dépendantes.

**Réseau lymphatique**

* 5 à 6 vaisseaux lymphatiques afférents traversent la capsule face convexe.
* Sinus sous capsulaire 🡺 sinus radiare (corticale) 🡺 sinus médullaire.
* 1 vaisseau lymphatique efférent au niveau du hile.
* Paroi sinus : tissu réticulé.

*Schéma sinus sous capsulaire*

*Coupe*

*Schéma*

*Coupe*

**Vascularisation sanguine des lymphonoeuds**

Une artère du hile arrive pour vasculariser la médullaire. Dans la corticale, elle donne le réseau folliculaire. Chaque follicule va être vascularisé. Les veinules post-capillaires vont traverser la zone para-corticale, ce qui permet le « homing » des lymphocytes. Existe aussi une veine du hile.

**Histo-physiologie des lymphonoeuds**

C’est le **filtre** **immunologique de la lymphe**. Selon le type de réponse immunitaire : augmentation de taille de la zone para-corticale (réponse cellulaire 🡪 lymphocytes T) ou des follicules de la para-corticale (réponse humorale 🡪 plasmocytes). Sur le plan médical, les cellules cancéreuses peuvent créer des métastases. Certaines de ces cellules peuvent prendre la voie lymphatique, se coincer dans un ganglion et former une métastase ganglionnaire.

**La Rate (le lien)**

Elle est volumineuse, environ 150g, très vascularisée, située dans l’hypochondre gauche.
D’origine mésoblastique, elle se développe à partir de la 5e semaine dans le mésogastre dorsal. A partir du 2e mois, elle participe avec le foie, à l’hématopoïèse (dans certaines pathologies, l’hématopoïèse peut refaire surface).

Le tissu lymphoïde s’organise autour de son réseau artériel.

*Schéma*

A l’inspiration, la rate est éventuellement perceptible.

**Topographie de la rate**

La **capsule fine** explique que dans les traumatismes de l’abdomen, la capsule se rompt. La rate étant très vascularisés, hémorragies+++. La capsule est fibroélastique, épaissie au niveau du hile (ou le pédicule liénal entre). Les travées supportent la vascularisation

La pulpe splénique :

* Petits nodules blanchâtres (quelque mm de diamètre) = pulpe blanche, faible pourcentage de la rate.
* Reste du parenchyme = pulpe rouge.

*Schéma*

En sombre, autour des vaisseaux se trouve la pulpe blanche, le reste = pulpe rouge.

**Histologie de la pulpe blanche**

Artère du hile 🡺 artère trabécullaire dans les travées conjonctives 🡪 artérioles qui entrent dans le parenchyme/pulpe splénique. En entrant elles s’entourent d’un manchon de tissu lymphoïde (beaucoup de lymphocytes s’y disposent). Il y a parfois formation de corpuscules de malpighie de la rate 🡺 manchon se transforme ainsi parfois.

Les artérioles donnent des collatérales qui partent vers la périphérie du manchon, zone riche en coll présentatrices d’Ag.

Les artérioles à leur extrémité vont donner des artérioles pénicillées. Le sang sort à l’extrémité des artérioles et inonde le parenchyme (pulpe rouge).

*Schéma rate vascularisation.*

*Coupe histo*

**Histologie de la pulpe rouge**

Les artérioles pénicillées inondent de sang le tissu réticulé riche en macrophages (cordons de Bilroth). Ces cordons sont constitués d’un tissu réticulé inondé de sang, ils bordent les sinus veineux entourés de cellules endothéliales non jointives et allongées.

Le sang à l’extérieur passe entre les cellules endothéliales pour rejoindre le système veineux. Il rejoint les veines pulpaires 🡪 v trabécullaire 🡪 v splénique 🡪système porte.

*Schéma*

**Histo-physiologie de la rate**

La rate est en dérivation sur le système vasculaire. C’est le **filtre immunologique du sang**. On a une splénomégalie en cas de septicémie (infection du sang).

* Destruction des vieilles hématies
* Réservoir : espèce humaine ? si oui, uniquement en rôle accessoire.
* **Hématopoïèse chez le fœtus** (pathologie) peut réapparaitre chez adulte en cas de pathologie
* Splénomégalie en cas de traumatisme et de pathologie hématologie risque septicémie

On peut vivre et courir sans rate.

**Folates :**

Carence en folates : très présente dans les pays du Nord, du à leur façon de cuire les aliments.

**Métabolisme de l'hème & pathologies associés :**

L'hème = noyau tétra-pyrrolique + fer central 2+ = ferreux hexaédrique peut engager 6 liaisons , dont 4 liaisons avec l'azote, 5eme liaison avec histidine en fuite

l'hème légèrement courbé

oxygène sur le fer ferreux devient plan, l'oxygène engage une liaison avec histidine

forme oxygène changement de structure , chaînes latérale change de position => poche d'hème ( un hème par poche d'HG)

On considère que l'hème est un groupement prosthétique, pas une protéine mais fortement liée à une chaîne protéique ( peptidiques ) active.

Se rappeler que l'hème ne sert pas seulement d'amener l'O2 vers les tissus , avant beaucoup plus simple car les êtres n'avaient pas autant d'organes etc..

Elle a aussi pour **rôles**:

myoglobine : un seul hème ( réserve O2 muscles )

cytochromes ( chaîne respiratoire, systèmes de détoxification **ex** : des xénobiotiques .. )

divers systèmes enzymatiques (catalase dans les péroxysomes but de détruire l'eau oxygénée ++ )

**Biosynthèse de l'hème :**

Compartimentation : mitochondries & cytosol ( aller-retour)

Réaction de départ ne nécessite pas d'énergie au départ,

succynyl coA ( riche en énergie ) & glycine => enzyme ALA ( acide delta amino- ) => décarboxylation , énergie de la liaison riche est utilisé pour faire la liaison , on obtient 5-ALA : précurseur majeur sort dans le cytosol grâce à la mitochondrie, il va subir une déshydratation , produit leporphobilinogène subit une déshydration pour donner uro-porphyrinogène3 lequel subit une décarboxylation & réduction , on va donner le coproprophyrinogène.

Lequel rentre grâce à un transporteur dans la mitochondrie

Subit une décarboxylation et on obtient le protoporphyrinogène 3 qui va être oxyde & donner le protoporphyrine 9 . On ajoute ensuite du fer par une enzyme la ferroquenatase& obtention de l'hème .

**Régulation de l'hème :**

essentiel va transporter l'02 : GR => précurseur érythropocytes : synthèse de l'hème au niveau du réticulocytes ( 80% ) au niveau de la moelle osseuse

biosynthèse hépatique pour former l'hème des hémoglobines hépatiques ( 15-20% )

régulation fondamentalement différente : mitochondrie par ALA synthéthase enzyme clé de la régulation dans les 2 systèmes, par contre quand même 2 enzymes : ALA synthétase 1 exprimé dans le foie & ALA synthétase 2 moelle osseuse = réticulocytes

Au niveau du foie : pour des enzymes , cytochrome , ALA synthétase 1 est rétro-régulé par l'hème , a différents endroits , le pool d'hème libre va transcrire négativement la synthèse , également des contrôles au niveau de la transcription, au niveau de la translocation également ( passage vers la mitochondrie )

plus il y a d'hème libre, plus la régulation sera négative au niveau de la transcription, translocation et traduction: rétro- contrôle fondamentalement négative.

Au niveau des réticulocytes : on va avoir l'inverse, le fer ferreux est le facteur de contrôle, quand beaucoup de fer ferreux dans l'Hb, il va stimulé la synthèse d'HB, rôle d'activation, plus il y a de fer libre, plus il y a activation de la traduction & transcription de l' ALA synthétase II .

Le fer va se combiné à la proporphéryn...

==> Régulation par action réciproque ; plus il y a d'hème, formation de globine. Formation de l'Hb.

Pour éviter une accumulation pathologique de fer dans la cellule, le fer en trop, régule négativement le récepteur de la transferrine, récepteur qui fait rentrer le fer dans les cellules.

**Pathologies de la synthèse de l'hème : les porphyries :**

On peut utiliser certaines prophyries pour traiter les cancers. Car les porphyries sont sensibles à la lumière et génère un stress oxydant, elles se distribueront dans les cellules , préférentiellement capté par les cellules tumorales ( colon, vessie, œsophage, cutanée ) on introduit une fibre optique, on s'approche de la cellule, quand la lumière pénètre dans la tumeur, les porphyries s'excitent et nécrose de la tumeur = photo-chimiothérapie cancéreuse.

Méthode très prometteuse car irradiations très précises, on ne touche pas les cellules voisines, ex : cancer de l’œsophage chimio & radiothérapie = très douloureux car cicatrices, les gens ont du mal à se nourrir. Très difficilement supportables .

Pareil pour les tumeurs bronchiques.

Blocage métabolique : chaîne métabolique => du fait d'une mutation , l'une de ces enzymes soient inactives, non secrétés, ou moins actives.

Bloc => maladie de surcharge ex : sphingolipidémie

La mutation peut toucher ALA synthétase I ( vert ) qui touche le foie

Ceux qui est en rouge , touche la moelle osseuse.

La protoporphéryne liée à l'X problème érythropoïétine : dommages au niveau du système hépatique.

L'ALA synthétase I mutation...

8 types de porphyries donc différentes mutations. Toujours le composé en amont qui va s'accumuler.

Celui le lieu de la mutation

**Le mode de transmission :**

autosomique dominant mais « à pénétrance variable » ce qui se traduit en fait par une expression des symptômes très variables, fonction des individus et du type de prophyrie d'asymptomatique a ++ , en passant par des cas asymptomatiques révelés par une crise aïgus, à l'occasion d'un facteur intercurrent ( médicament toxique) => révélation de la maladie

Réaliser les bilans nécessaires & l'étude génétique

L'expression d'un gêne dépend d’énormément de facteurs, gênes voisins, l'environnement, facteurs épigénétiques, un gêne peut être dominé sans s'exprimer totalement. Porphyries pénétrante faible.

**Porphyrie aïgue intermittente ( PAI)**  : ++ fréquence : la personne arrive aux urgences, porphyries hépatiques ,Déficit en HMB synthétase hépatique ,accumulation le porphobilinogène ==> crises convulsive ( tout le monde croit à des crises épileptiques ) / douleurs insupportables aux niveau de l'estomac  / crise neurologiques /

NE PAS CONFONDRE avec une occlusion.

Radio & autres examens pour diagnostic positif ( pas occlusion etc...)

Bilan biologique & on pense à regarder les urines car pendant les crises, les urines sont de couleur « porto » : **diagnostic positif**

1/1000 fréquence ++

Aspect clinique : pénétrance faible, souvent asymptomatique, taux d'enzyme pas nul mais qui est faible, il suffit de faire fonctionner le cycle métabolique pour que tout aille bien ; prise de médicament peut provoquer crise aïgue intermittente : AB , les barbituriques , paracétamol, alcool, anesthésies locales .

Pourquoi ? : détoxification des médicaments CYT P450 déviation du pool d'hème déjà réduit, dé-répression : plus assez d'hème ( rétro-régulation) & augmentation de la concentration du précurseur toxique. Blocage métabolique. Déclenche la crise.

Traitement : L'hème pour détoxification = Normosang ( dérivés de L'hème arginate ) + hospitalisation neurologiques car le patient peut mourir , complications neurologiques très sévères possibles.

La mutation peut avoir lieu dans le foie, le composé dont on a bloqué le métabolisme s'accumule .

Initialement l'accumulation dans le système érythropoïétine , les porphyries sont des systèmes complexes, certaines sont plus hydrophobes, ils vont donc diffuser dans l'organisme & selon leur affinités& nature chimique, ils vont pouvoir s'accumuler , 2 grandes cibles

tropisme pour le système nerveux = neurotoxique = neuroviscérale

tropisme pour les composés photo-sensibilateurs = formes cutanés

Rien n'a voir avec le lieu de la mutation mais avec la nature physico-chimique

**Le système HLA**

le système HLA pour Human Leucocyte Antigen aussi appelé complexe majeur d'histocompatibilité à était découvert par Jean Dausset en 1958. il a constater que les sérums de femme enceintes pouvait agglutiner des GB humains. Cette observation a conduit à l'identification d'un (s) antigénique très polymotphe répartit en trois grandes classes.

→ les Ag de classe 1 : HLA-A, B et C

→ les Ag de classe 2 : HLA-Dr, Dp et Dq

→ Ag de classe 3

ce (s) représente la carte d'identité tissulaire d'un individu et joue un rôle majeur

* en immunologie : en présentant les Ag du non soi au cellules effectrices de l'immunité adaptative, les LT et LB.
* Implication direct en transplantation d'organe et de MO
* en immunopathologie

**La génétique du HLA :**

les gènes codant pour les 3 grands domaines HLA sont situé sur le bras court du chr 6 au niveau de la zone 6p21.31.

Les gènes codant pour HLA 1 :

ils codent pour trois types de gènes : HLA-A,B et C qui codent pour des protéines de présentation classiques des Ag endogènes au LT CD8+

Les gènes HLA-E F et G qui codent pour des protéines non classique avec un rôle dans la tolérence immunitaire et la réponse des cellules NK.

Les gènes HLA 1 like codent par exemple pour les protéines MIC A et B pour la réponse des NK et la protéine HFE pour le métabolisme du fer.

Les gènes de classe 2 :

codent pour des protéines HLA-Dr, Dp et Dq présentant des antigène exogène au LT CD4+

ces gènes codent également pour de nombreux autres gènes comme les gène TAP et LMP qui facilitent la présentation de l'Ag par les molécules HLA de classe 2 classiques.

Les gènes de classe 3 codent pour de nombreux gènes impliqué dans la réponse immunitaire comme les protéines du complément, des cytokines et des HSP (heat shock protéins).

Tous ces gènes sont dit CO-Dominants, ils conduisent donc à l'expression simultanées de 2 Ag HLA A, 2 HLAB, 2 HLAC, 2HLA-Dr, 2 HLA-Dq et 2HLA-Dp pour chaque individu.

La transmission des gènes HLA à la descendance se fait par bloque haplotype.

Chaque enfant hérite donc d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel chacun représenté par un Ag A, B, C Dq, Dr et Dp.

Selon ces règles de transmission chaque frère et sœur ont une chance sur 4 d'être HLA identique.

Au niveau de leur structure, les molécules HLA appartiennent à la superfamille des Ig. Ce sont des glycoprotéines avec des ponts disulfure membranaire, impliqués dans les signaux de reconnaissances, de liaison et d'adhésion des cellules.

Les molécules HLA 1 sont des dimères composé :

* d'une chaine lourde α polymorphique
* d'une chaine légère non polymorphique : les β2 microglobuline ou β2m.

La chaine alpha est formé de :

* trois domaines ECR α1, α2, α3
* d'une région transmembranaire
* et d'une région cytoplasmique

Les différentes sous unité des chaines alpha sont codées par le chr 6.

La chaine β2 microglobuline est codée par le chr 15.

les domaines α1 et α2 forment le site de liaison au peptide antigénique, petit peptide de 9aa seulement qu'ils présenteront au LT CD8+. Cette présentation à pour but d'activer le LT CD8+ et ensuite activer l'immunité adaptative et donc induire la protection du soi.

Les molécules HLA de classe 2 sont également des dimères composé :

* d'une chaine lourde alpha non polymorphique
* et d'une chaine légère beta polymorphique

chaque chaine est formé de 2 domaine extra membranaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique.

Les domaines alpha 1 et beta 1 forment le site de liaison du peptide antigénique. Elles permettent de présenter des Ag peptidique de 20aa pour les LT CD4+

L'expression des Ag HLA concerne différente population cellulaire :

→ les AG HLA 1 classiques sont exprimé sur toutes les cellules nucléées des tissus à l'exeption des sites privilégiés comme le cerveau, les testicules et le trophoblaste.

→ les Ag HLA 2 classique sont d'expression bcp plus restreinte, ont les trouves essentiellement au niveau des cellules présentatrice d'Ag cad les LB,la ligné monocytaire (monocytes, macrophage et cellules dendritiques) et les LT activés. Mais également au nivea udes endothéliums et des précurseurs hématopoïétiques.

**La complexité du HLA :**

les groupes HLA sont déterminé au labo par des techniques sérologique mettant en évidence des Ag HLA. Mais également par des technique de biologie moléculaire mettant en évidence les gènes HLA.

Les techniques sérologiques sont moins sensible et moins discriminante, elles ne mettent qu'en évidence des spécificité larges.

Chaque année de nouveaux gènes HLA sont découvert conduisant a une augmentation croissante de la détermination de ces gènes HLA qui ne sont plus détecté aujourd'hui par les techniques sérologiques.

Actuellement a chaque spécificité sérologique large correspond plusieurs spécificité génique moléculaires.

Par ex : l'AGa9 mis en évidence en sérologie peut correspondre à un gène de type a23, a24.

Cette spécificité connait tout de même quelque limites :

il existe quelque association de gène HLA statistiquement plus fqte car mieux conservé lors de l'évolution de l'espèce.

L'exemple le + fqt est l'association A1,B8,Dr3 dans les populations caucasoïdes.

Le polymorphisme du HLA est essentiel pour lutter contre la multitudes des Ag du soi pouvant attaquer notre organisme mais il est un problème pour réaliser des greffes entre 2 individu.

**Les différentes fonction du HLA :**

→ trois grandes fonction :

* la présentation antigénique :
* l'implication dans les greffes
* le lien dans les pathologies dysimmunitaires

→ **Dans la lutte contre les infections**,

les Ag HLA de classe 1 présente des Ag étranger par les fraction α1 et α2 et que les Ag de classe 2 présenté des Ag étranger par la fraction α1 et β1.

La résistance de l'espèce humaine face au agent infectieux est directement lié au polymorphisme HLA.

Plus un peptide antigénique aura une forte affinité avec un type HLA, plus il sera présenté en grd nbre aux LT donc une réponse immunitaire plus forte. Et inversement.

Certains types HLA ne peuvent pas induire de réponse immunitaire efficace contre certains Ag dont certains pathogènes.

Dans une population donnée, plus la variabilité HLA sera grande, plus cette population aura de chance qu'une partie d'entre elle puisse se défendre efficacement contre un nouveau pathogène.

La réponse de certains individu à des agent infectieux est relié a l'expression Ag HLA particuliers.

→ **rôle dans la transplantation d'organe :**

les premières expérience de greffe d'organe chez les animaux ont permis de décrire les phénomène de rejet via une réaction allogénique dirigé ocntre le non soi.

Chez l'homme la transplantation consiste à remplacer un organe défectueux par un organe prélevé sur un donneur vivant ou décédé.

En générale on parle de transplantation lorsqu'il y a une étape de revascularisation (comme avec le rein) et de greffe qu'en il n'y en a pas (comme avec les cellules souches hématopoïétiques).

1e greffe de cornée à eu lieu en 1905.

1e greffe partielle de visage à eu lieu en 2005 à amiens.

Exemple de la transplantation rénale :

elle représente la meilleure modalité de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal.

En France, pour l'année 2011 on compte 4000 nouveaux inscrit au quel s'ajoute 7000 patient déjà inscrit. Le problème majeur est le recrutement de greffon issu de donneur.

Il existe une relation étroite entre le degrès de compatibilité HLA et la survie du greffon.

L'exposition a des Ag du non soi qui sont constitué par les Ag du greffon conduit à une alloréaction par activation des cellules de l'immunité (LT et LB) du receveur. Cette alloréaction va conduire à une destruction plus ou moins rapide du greffon, à une réaction de rejet.

Pour éitevr ca, il est nécessaire de donner un traitement immunosuppresseur au patient, à vie. Mais ceci induit un déficit immunitaire chronique rendant le patient plus sensible au infection et au pathologie oncologique.

Différents type de réaction de rejet :

1. **Rejet hyper aiguë** : dans les 24 première heure de la greffe, c'est un mécanisme humorale du à des allo-Ac anti ABO ou anti HLA. Ce sont des Ac préformé car déjà présent dans l'organisme du receveur par le biais de transfusion, par grossesse (10% après 1 et 60% après 3) ou par une 1e transfusion
2. **Rejet aigu** : avant 3mois, de 2 types :

→ médiation cellulaire par allo reconnaissance directe : rôle des LT CD4 de type Th1 et des molécules HLA 2 (HLA-Dr ++)

→ médiation humorale par les LT CD4 de type Th2

1. **rejet chronique** : néphropathie chronique par mécanisme mixte (cellulaire et humorale) avec perte progressive du greffon pouvant conduire à une transplantectomie.

Dans un bilan pré- transplantationnel, en pratique pour le receveur il faut réaliser :

* son groupe sanguin ABO Rhésus
* son groupe HLA-A, B, DrB1 et DqB1
* la recherche d'alo AC anti HLA de classe 1 et 2 préformé sur plusieurs sérums
* recherche sérologie Virales : EBV, CMV....

concernant les examens biologiques chez le donneur (décédés ou vivant)  :

* il faut qu'il soit ABO compatible
* groupage HLA-A, B, DrB1 et DqB1 afin de tolérer au maximum 4 mismatch = 4 incompatibilité entre donneur et receveur.

Une fois le couple donneur receveur est sélectionné, il faut réaliser un examen ultime pré transplantationnel de type crossmatch en prélevant des L du donneur.

Le temps pour réaliser ces examens et limité afin de limiter le temps d'ischémie du greffon qu'il soit chaud de qq minute ou froid à 4-8° < 24h (<4h pour cœur et poumon).

L'examen crossmatch :

il consiste a mettre en contact les L du donneur qui représente les HLA du greffon avec le serum du receveur composé des différents anticorps anti HLA identifié avant la greffe.

La lecture se fait par fluorescence :

* fluorescence rouge témoigant de la présence d'Ac anti HLA dirigé contre le greffon
* fluorescence verte témoigant de l'abscence de ces Ac.

Les différentes modalités technique du test crossmatch permettent de mettre en évidence soit des Ac de type IgG soit des Ac de type IgM dirigé soit vers des Ag HLA de classe 1 soit de classe 2.

la présence d'IgG dirigé contre des Ag HLA de classe 1 interdit la greffe.

En cas de prélevement sur un donneur décédé, l'état de mort céphalique est objectivé par un angioscanner.

L'organe souhaité est prélevé puis transporter a froid vers le centre ou se situe le receveur. Le délai d'ischémie froide et en moyenne de 24h.

Une fois le patient transplanté il continue à être suivit régulièrement par le néphrologue afin de détecter des phénomène de rejet. Des prélèvement sont envoyé au labo afin de rechercher émergence d'Ac anti HLA dirigé contre le greffon.

Cette immunisation est inéluctable, conduisant au cours de plusieurs année a un rejet chronique.

Allogreffe de Moelle :

on parle bien de greffe ici mais pas de transplantation, le greffon qui nous interesse ici sont les cellules souche totipotente CD34+. Les différentes souce de ces cellules spuche hématopoïétiques sont les moelle osseuse, les cellules souches périphérique et le sang de cordon ombilicale.

→ La moelle osseuse sera prélevé sur un donneur vivant au bloc sous anesthésie générale, receuillit par ponction au niveau de l'os iliaque

→ Les cellules souche périphérique sont prélevé après mobilisation par facteur de croissance hématopoïétiques par cytaphérèse.

On définit plusieurs type d'allogreffe de cellules souche hématopoïétiques :

* pour des jumeaux on parle de greffe syn-génique (mais pas bon)
* pour des membre de la fraterie HLA identique avec le receveur on parle de greffe géno-identique
* lorsqu'il s'agit d'une allogreffe d'un donneur volontaire, on parle d'allo-greffe phéno-identique

→ Le sang de cordon ombilical est prélevé au moment de la naissance recuillit par ponction de la veine ombilical. (mismatch possible).

La recherche d'un donneur compatible dans l'allo greffe de cellule souche est différente de celle décrite dans la transplantation rénale.

* le donneur est forcément vivant
* il n'est pas nécessaire d'avoir une compatibilité avec le grpe sanguin ABO
* par contre on demande ue compatibilité HLA absolue, identique au niveau des gènes A, B, C, Dr et Dq. Du fait de cette compatibilité HLA totale, le rejet est exceptionnel, également favorisé par la mise au point de TT de conditionnement pour détruire le système immunitaire du receveur.
* Le suivit par des TT immunosupresseur bref durant les 6e mois de la greffe.

Le patient recoit un traitement chimiothérapique lourd visant à détruire toutes ses cellules leucémique et hématopoïétiques. Sa reconstitution immunitaire se fait par une simple transfusion des cellules souche hématopoïétiques issu soit d'une moelle osseuse, soit d'une cellule souche périphérique soit du sang du cordon ombilicale.

Le patient est placé dans une chambre stérile jusqu'à sa sortie d'aplasie cad a sa reconstitution de son nouveau (s) hématopoïétiques.

On décrit 2 complications majeur dans les 6 premiers mois d'une allogreffe de CS :

→ GVH aigu : réaction de Graft versus Host qui est le contraire du rejet : le (s) immunitaire issu du donneur va rejeter l'organisme où il se trouve : pb digestif, hépatiques et cutanés. Cette complication survient dans 50% des cas et augmente avec l'âge. Près de 50% des GVH aigu sont mortelle.

→ immunosuppression majeure : complications infectieuse sévères avec notamment des pneumopathies dont aspergillus, acytomégalovirus. Ces complications conduisent a près de 30 a 40% de décès.

Les cellules immunitaires vont revenir après la greffe, mais les LT CD4+ vont avoir plus de mal qu les autres et ne reviendront que vers le 6e mois après la greffe. Induisant donc une plus grande sensibilité du receveur à différent agent infectieux.

Il existe en plus 4 complications tardives (> 6mois) :

→ GVH chronique : atteint la peau, les poumons, les tendons avec parfois des séquelles invalidantes. Mais cette réaction s'accompagne parfois d'un effet bénéfique contre la leucémie, l'effet VGL : il va permettre de diminuer les rechutes en controlant les cellules maligne résiduelles.

→ rechute de la maladie sous jacente

→ toxicité cardiaque, rénale..

→ risque accru de K secondaire.

Les CSH du donneur ayant pour rôle de reconstituer le (s) hématopoïétiques du patient receveur. Parmis cette infusion de CSH persiste quelque LT mature du donneur qui vont venir attaquer les cellules du patient mais également attaquer certaines cellules leucémique résiduelles pour l'effet VGL.

Il est possible que certains LT résiduels mature du patient viennent attaquer à leur tour les L ou les CSH du patient et donc faire le lit du rejet.

**Le (s) HLA dans la compréhension et le diagnostic de pathologie dysimmunitaire :**

il a été constaté que certains Ag HLA était lié a des pathologie auto-immune ou a support immun.

Cette description d'Ag HLA contribue :

* au diagnostic : notion de risque relatif
* au conseil génétique
* à la compréhension de la physiopatholgie

Relation entre l'expression du HLA B27 et la spondylarthrite ankylosante :

la spondylarthrite ankylosante est une inflammation des enthèses (tendons, ligaments, capsucles articulaires) des sacro illiaques et des vertèbres. Ceci induit une ankylose chez les patients.

90% des patients atteint de cette maladie exprime le HLA-B27.

Il existe différente hypothèse pour expliquer ce lien.

L'hypothèse la plus possible serai du à un défaut conformationnel de HLA B27 après une infection digestive. Ceci conduisant à la présentation d'un épitope stimulant les LT cytotoxique et donc déclancher une réaction immunitaire avec accumulation d'homodimère de B27 et dépôt de β2m entrainant une inflammation puis une calcification.

On a également :

* l'expression de DrB1\*O3 et DrB1\*O4 dans le diabète insulino dépendant
* l'expression de DqBB1\*02 dans la maladie coeliaque

il existe d'autre exemple d'association entre le (s) HLA et certaines pathologies :

→ HLA-G (classe 1) qui en dehors des C épithéliales thymiques n'est exprimée qu'à la surface du cytotrophoblaste et dans le liquide amniotique. Il joue un rôle important dans a tolérence foeto-maternelle en neuralisant les cellules NK.

Mais certaines allèles sont liés au risque d'avortement précoce et de d'éclampsie.

→ l'hémochromatose : avec une mutation du gène HFE chez les patients atteint de cette pathologie de surcharge. Cette mutation est responsable de la plus forte prévalence de HLA-3 chez ces patients.

**HLA et pharmacogénétique :**

→ chez les patient HIV chez qui ont pouvait prescrire un anti rétroviral : l'abacavir, de forte réaction immuno allergique chez les patients porteur de HLA-B\*57:01

→ lien entre la myélodisplasie du sujet jeune et la présence de HLA Dr15.

**HLA et recherche médicale :**

→ il a était constaté dans les zones d'endémies paludienne, l'absence de porteur HLA-B27.

L'hypothèse serait que la présence de HLA-B27 confère une sensibilité à l'infection paludienne.

→ La présence de HLA b23 protège le patient contre le neuro paludisme mais ceci pas pour les sujets homo- ou hétérozygotes pour l'allèle TNF308A qui est un gène de classe 3.

→ HLA-DrB1\*1302-DqB1\*0501 protège contre l'anémie du paludisme mais pas l'allèle TNF238A.

Le paludisme est responsable d'1M° de décès en Afrique nottament chez les enfants.

Ces différences de sensibilité via le (s) HLA au agent infectieux peux expliquer la différente répartition entre différente ethnie du (s) HLA .

**Le (s) HLA permet d'expliquer et comprendre la migration de certaines popoulation :**

 selon l'origine ethnique et géographique des patients, ont rencontre une répartition des gènes HLA.