Association de Tutorat en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris

Fiche 7 d'immunologie

ANNÉE D'ÉTUDES CORRESPONDANTE

DFGSP2

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT CORRESPONDANTE (DFGSP2)

UE3 : Immunologie - Hématologie

Remerciements : équipe enseignante à la faculté ; équipe référente à l'ATP Paris :
UE3 : Immunologie - Hématologie

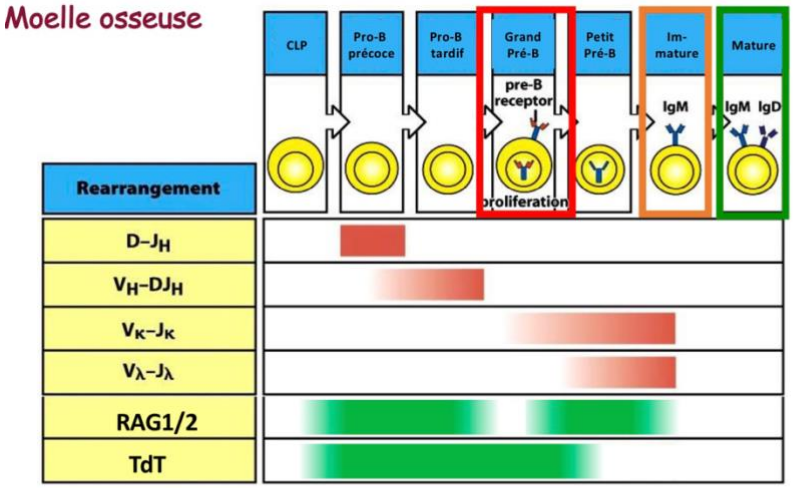
Ce document correspond à une correction des examens de la faculté rédigée par les tuteurs de l'ATP Paris.
Cette correction peut contenir des erreurs.
Ce document n'a pour objet de remplacer ni les supports de la faculté, ni la présence en cours magistral et en enseignement dirigé.
Il vous est recommandé d'assister aux cours magistraux et aux enseignements dirigés de la faculté.

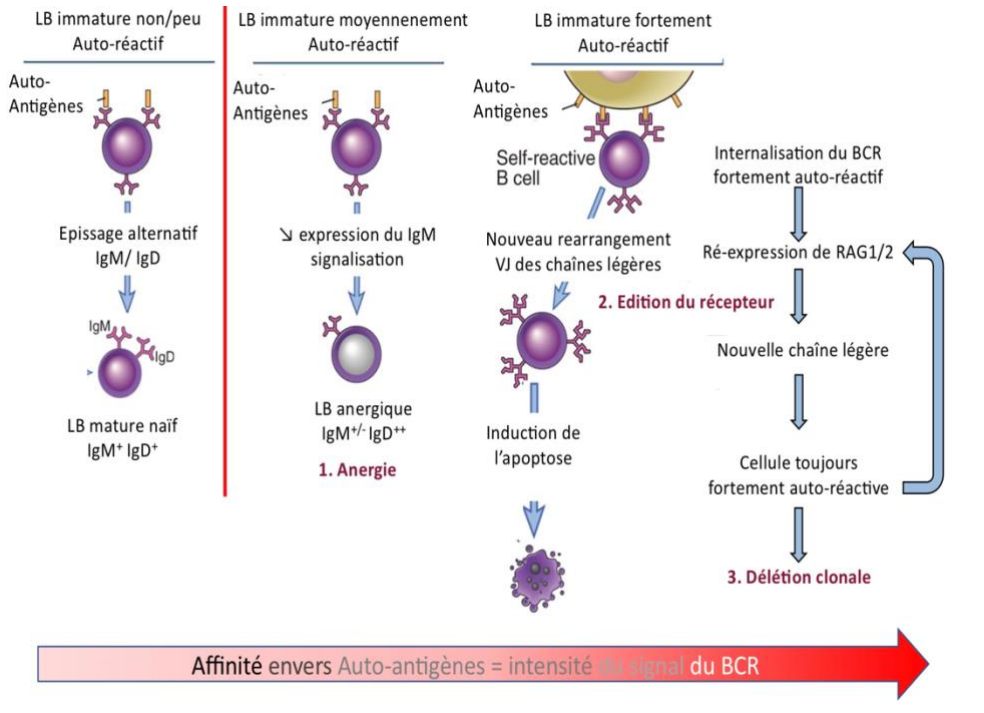
2A-PHARMACIE

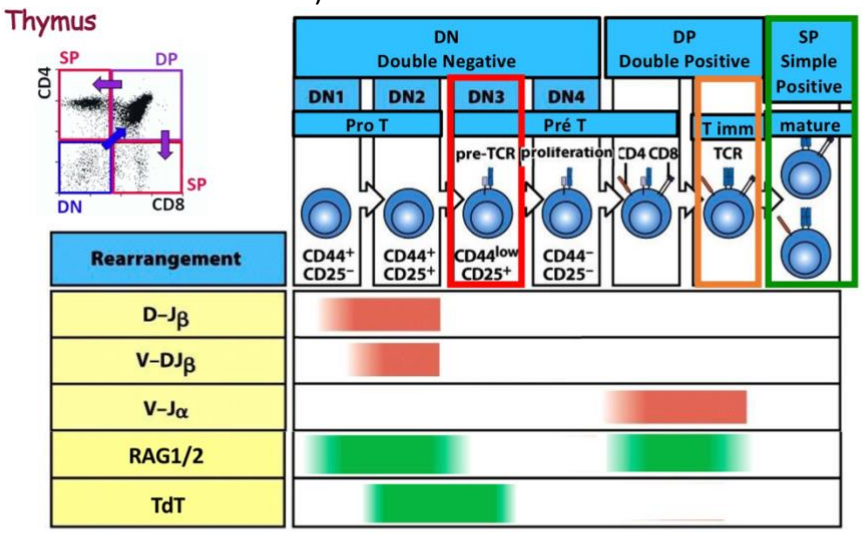
ATP

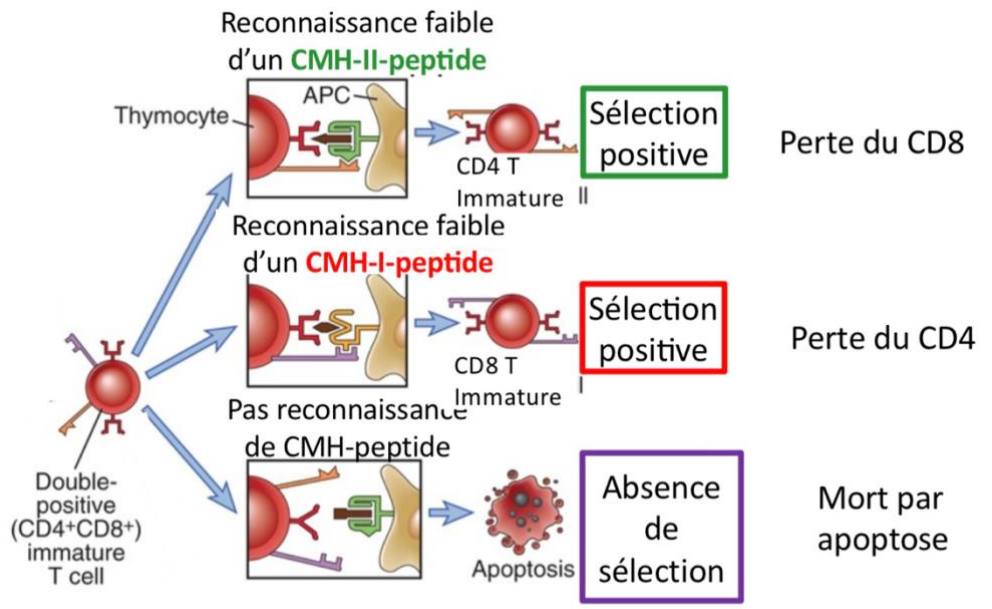
2023-2024

<table>
<tr><th colspan="2">ONTOGENÈSE
Lymphopoièse (étape permettant le passage d’une cellule souche hématopoïétique à un LTnaif)</th></tr>
<tr><td>Rappel et généralité</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>LB</td><td>LT</td></tr>
<tr><td>Lieu de l’ontogènese</td><td>MO</td><td>thymus</td></tr>
<tr><td>Production</td><td>Quotidien</td><td>Quotidien mais diminution après la puberté</td></tr>
<tr><td>Entrée dans le lignage</td><td>Pan B : IgALPHA, IgBETA, CD19 et CD20</td><td>Pan T : CD3</td></tr>
<tr><td>Récepteur à l’Ag (formation aléatoire grâce au réarrangement VDJ)</td><td>BCR</td><td>TCR</td></tr>
<tr><td>Sélection positive</td><td>PAS DE SÉLECTION POSITIVE !!!</td><td>Oui</td></tr>
<tr><td>Sélection négative</td><td>Oui</td><td>Oui</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Recombinaison VDJ</td><td>(NB : Il est important de retenir la chronologie du réarrangement des chaînes et des segments pour comprendre les différentes étapes du développement des lymphocytes)
▪ Réarrangement de la chaîne beta et chaîne lourde par TdT (ce sont les premières chaînes recombiné pour le TCR et le BCR)
- Segment D avec segment J
- DJ avec V
- VDJ avec C
▪ Les deuxièmes chaînes recombiné sont la chaîne légère et la chaîne alpha
- Pas de segment D
- V avec J
- VJ avec C</td></tr>
</table>

LB	
Ontogenèse des LB	- **PréB** : • Pré BCR (chaîne lourde, et pseudo chaîne légère) - **B Immature** : • BCR complet (chaîne lourde et légère), et IgM - **B Immature** : • BCR complet, IgM, et IgD  ➢ Grand Pré-B : - segments VDJ-C codant pour IgH Heavy (lourde) ont recombiné - beaucoup de IgH μ dans cytoplasme - Pré-BCR = chaîne lourde μ + pseudo chaîne légère ➢ B Immatures : - segments VJ codant pour IgL (Light) (κ ou λ) ont recombiné - Assos IgH μ + IgL (κ ou λ) = IgM ➢ B Matures : épissage alternatif de l'ARNm codant pour le VDJ recombiné associé avec soit Cμ, => IgHμ = IgM soit Cδ => IgHδ = IgD
Sélection négative (À connaître ++)	▪ **PAS DE SÉLECTION POSITIVE POUR LES LB !!!!** ▪ A lieu dans la **MO** ▪ **Lors du stade B immature** ▪ **La plupart des clones auto-réactifs (reconnaissant le soi avec une haute affinité) sont éliminés** ▪ **3 cas possible :** (voir schéma) - Dans le cas d'une trop forte reconnaissance il y a un remplacement de la chaîne (4 chances pour la chaînes légère car locus Kappa puis Lambda) - Les LB immature moyennement auto récatif ont une demi vie courte

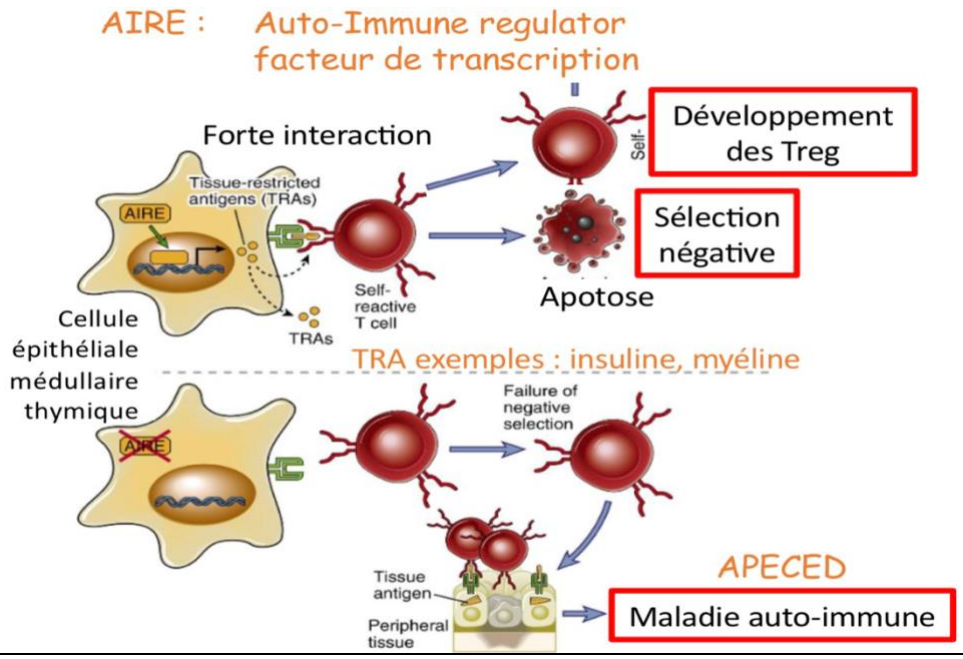
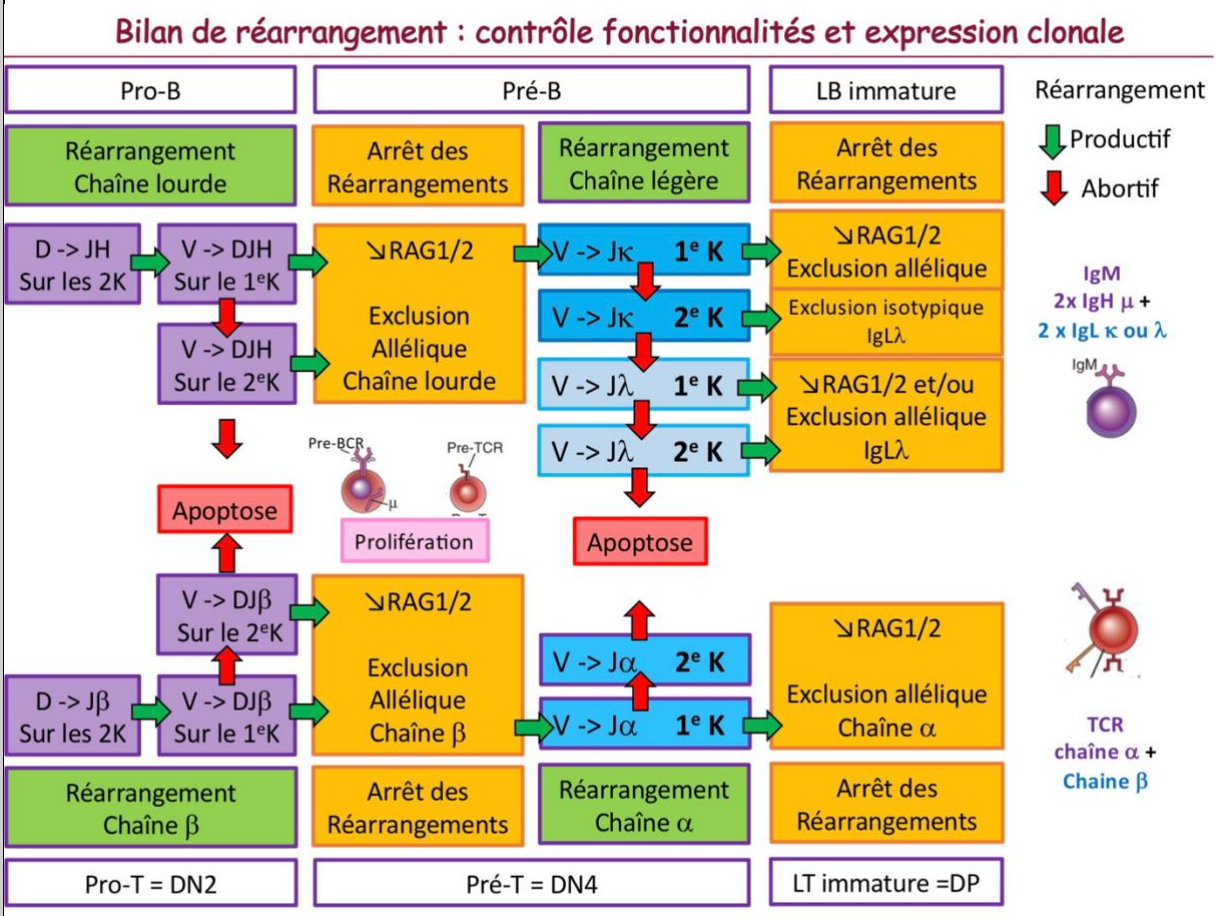

LB immature non/peu Auto-réactif
Auto-Antigènes
Epissage alternatif IgM/ IgD
IgM
IgD
LB mature naïf IgM+ IgD+
LB immature moyennenement Auto-réactif
Auto-Antigènes
↘ expression du IgM signalisation
LB anergique IgM+/- IgD++
1. Anergie
LB immature fortement Auto-réactif
Auto-Antigènes
Self-reactive B cell
Nouveau rearrangement VJ des chaînes légères
2. Edition du récepteur
Induction de l'apoptose
Internalisation du BCR fortement auto-réactif
Ré-expression de RAG1/2
Nouvelle chaîne légère
Cellule toujours fortement auto-réactive
3. Délétion clonale
Affinité envers Auto-antigènes = intensité du signal du BCR

LT	
Ontogenèse	- **PréT** : • Pré TCR (chaîne beta, et pré chaîne alpha), double négatif - **T Immature** : • TCR complet (chaîne beta et alpha), et double positif (CD4 et CD8) - **T Immature** : • TCR complet, et simple positif (perte du CD4 ou du CD8, c'est-à-dire si perte du CD8 alors ce sera un LTCD4 et inversement)  ➢ DN3 (= pré T) : - segments V(D)J-C codant pour chaîne β ont recombiné - Pré-TCR = chaîne β + pre-Tα ➢ DP = T immatures: - segments VJ codant pour chaîne α ont recombiné - Assos chaîne α + chaîne β = TCR ➢ SP8 et SP4 = T matures: reconnaissance avec faible affinité de CMHI/CMH-II-peptides
Sélection positive (à connaître ++)	▪ **SÉLECTION POSITIVE QUE POUR LES LT!!!!** ▪ A lieu dans le **cortex thymique** ▪ **Lors du stade T immature** ▪ **LT sont sélectionnés positivement pour leur reconnaissance des complexes CMH-peptide** ▪ **3 cas possible :** (voir schéma)



Sélection négative (à connaître ++)

- A lieu dans la **medulla thymique**
- **Lors du stade T immature**
- **LT sont sélectionnés négativement lorsqu'ils reconnaissent trop le soi il y a apoptose**
- **2 cas possible :** (voir schéma) *(NB : les Treg impliqué dans la tolérance vont être vu dans le prochain chapitre)*
- **Si défaut du facteur de transcription AIRE alors APECED**



EXCLUSION ALLÉLIQUE	
Exclusion allélique	▪ Un réarrangement productif sur un allèle bloque le réarrangement du 2nd allèle ▪ Des systèmes de vérification ont lieu au cours de l'ontogenèse (au stade de pré et d'immature)