

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Centre Universitaire AbdeI hafid Boussouf Mila
Institut des sciences et de la technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Cours de l'Immunologie

Responsable de la matière : Dr. KEHILI HOUSSEM EDDINE

Année universitaire: 2022-2023

Avant-propos

L'immunologie est une discipline dynamique qui, comme la neurologie, évolue très rapidement et dont les avancées enrichissent de nombreux domaines de médecine et de biologie. Elle est aussi une discipline passionnante, tant pour les recherches fondamentales que pour leurs applications cliniques. En dépit des attaques perpétuelles de myriades de micro-organismes, l'homme vit de nos jours jusqu'à un âge avancé par ailleurs, les mécanismes immunologiques ont acquis une sensibilité et une spécificité extrêmes. C'est ce que ce document tente de le montrer.

Ce document est un support de cours de l'**Immunologie**, destiné aux étudiants de deuxième année licence Biotechnologie et Science Biologiques.

Le document est divisé en sept chapitres, le premier chapitre expose une introduction de l'immunologie, suivie dans le deuxième chapitre d'une présentation de l'ontogénèse du système immunitaire. Le troisième chapitre présente le complexe major d'histocompatibilité. Les chapitres quatre et Cinq montrent les critères de la réponse immunitaire spécifique, non spécifique et la coopération entre les effecteurs des deux types.

En suite le chapitre six présente des dysfonctionnements du système immunitaire, et au final un chapitre qui présente les principaux tests en immunologie.

Sommaire

Avant-propos

Sommaire

Liste des Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 2

Chapitre I. Introduction à l'immunologie

I.1. Rôle de l'immunité..... 3

I.2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte..... 6

Chapitre II. Ontogénèse du système immunitaire

II.1. Cellules B et organes lymphoïdes..... 8

II.2. Cellules T et l'éducation thymique..... 16

II.3. Autres cellules (Cellules myéloïdes)..... 17

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

III.1. Structure du système HLA..... 20

III.2- Caractéristiques principales du CMH..... 21

III.3. Les molécules CMH..... 21

III.4. Rôle du CMH 23

III.5. Autres molécules présentatrices d'antigènes: CD1..... 23

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

IV.1. Les molécules de l'immunité innée..... 25

IV.1.1. Le complément..... 25

IV.1.2. Les cytokines 28

IV.2. La réaction inflammatoire (L'inflammation)..... 31

IV.3. La Phagocytose..... 32

Chapitre V. La réponse immunitaire spécifique

V.1. L'immunité Cellulaire.....	33
V.2. L'immunité humorale.....	34

Chapitre VI. Coopération cellulaire et humorale

VI.1 Activation des lymphocytes T.....	37
VI.2. Activation des lymphocytes B.....	38
VI.3. Rôle de quelques cytokines de l'immunité adaptative.....	40

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

VII.1. Les déficiences du système immunitaire.....	42
VII.1.1. Les déficiences immunitaires naturelles ou immunitaires primitifs.....	42
VII.1.2. Les déficiences immunitaires acquises ou immunitaires secondaires.....	43
VII.2. Les allergies.....	44
VII.3. Les maladies auto-immunes.....	45

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

VIII .1. Principe de base.....	47
VIII .2. Méthodes de détection des antigènes et des anticorps.....	48
VIII .2. 1. Méthodes de précipitation.....	48
VIII .2. 2. Méthodes d'agglutination.....	50
VIII .2. 3. Immunoélectrophorèse.....	51
VIII .2. 4. Méthodes utilisant un marqueur.....	52
A. L'immunoenzymologie.....	53
B. La radioimmunologie.....	54
C. L'immunofluorescence.....	54

Conclusion

Les références

Liste des Abréviations

Ac: Anticorps.

ADCC: Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity.

Ag: Antigène.

BCR: B-cell receptor.

CAM : Complexe d'attaque membranaire.

CD : Cluster of differentiation.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes.

CR: Complement receptor.

CSF: Colony stimulating factor.

CSH : Cellules souches hématopoïétiques.

DAMPs : Danger-associated molecular patterns.

DC : Cellule dendritique.

Fab : Fragment antibody.

Fc : Fragment cristallisable.

HLA : Human leucocyte antigène.

IFN : Interféron.

IL : Interleukines.

LB : Lymphocyte B.

LPS : Lipo polysaccharide.

LT : Lymphocyte T.

MALT : Mucosae associated lymphoid tissue.

MAMPs: Microbe associated molecular patterns.

MASP: Mannan-associated serine protease.

MBL: Mannan binding lectin.

MO: Moelle osseuse.

NK: Natural killer.

PAMPs: Pathogen associated molecular patterns.

PBR: Peptide binding region.

PRR: Pathogen recognition receptor.

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.

TCR: T-cell receptor.

TLR: Toll-like receptor.

TNF α : Tumor necrosis factor α .

Treg : Lymphocytes T régulateurs.

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	La réponse immunitaire	4
2	Un antigène	5
3	Quelques contributeurs en Immunologie	7
4	Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.	9
5	Le thymus	11
6	La rate	12
7	Les ganglions lymphatiques	13
8	Les organes lymphoïdes muqueux	14
9	Différenciation et maturation des lymphocytes B	15
10	Différenciation et maturation des lymphocytes T	16
11	Les cellules du système immunitaire	19
12	Gènes du système HLA et carte physique de la région HLA	20
13	Structure d'une molécule du CMH-I	22
14	Structure d'une molécule du CMH-II	23
15	Structure du complexe C1	26
16	Structure du complexe d'attaque membranaire	27
17	La pléiotropie	29
18	La redondance	29
19	La synergie	29
20	L'antagonisme	30
21	Les modes de sécrétions des cytokines	31
22	La phagocytose	32
23	La structure des anticorps	35
24	Les classes des immunoglobulines	36
25	les signaux d'activation des lymphocytes T	38
26	La différenciation fonctionnelle des lymphocytes T	39
27	Activation des lymphocytes B	41
28	Mécanismes cellulaires de l'hypersensibilité allergique immédiate	45
29	Courbe de précipitation	48
30	Principe de la turbidimétrie	49
31	Principe de la néphélométrie	49
32	Exemple d'agglutination directe avec des anticorps agglutinants de type IgG et IgM	50
33	Représentation schématique des étapes de l'immunoélectrophorèse	52
34	Représentation schématique des différents types d'ELISA	53
35	Représentation schématique des différents types de L'immunofluorescence	55

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Les Principaux rôles des Cellules de l'Immunité Innée	25
02	La commutation isotypique	40
03	Maladies auto-immunes	46
04	Caractéristiques des différents fluorochromes et tandems les plus utilisés en immunofluorescence	55

Introduction

Un individu peut développer une résistance à vie à une maladie particulière après l'avoir contractée une seule fois, et cette découverte fondamentale a servi de moteur à l'établissement scientifique de l'immunologie en tant que domaine d'étude. Le terme immunité, qui dérive du latin "immunis" (exempt), a été choisi pour décrire cette défense innée contre des maladies telles que la rougeole ou la variole.

L'avancement de la microbiologie était directement lié à l'établissement de l'immunologie en tant que domaine d'étude. Le travail de de nombreux chercheurs comme Pasteur et Koch lors de l'âge d'or de la microbiologie a conduit à l'identification rapide de nouveaux agents infectieux, suivie rapidement par la compréhension que les maladies infectieuses pouvaient être évitées par l'exposition à des organismes morts ou atténués ou à des composés dérivés des agents infectieux.

Dans la seconde moitié de ce siècle, l'immunologie a commencé à transcender ses premières limites et à devenir une discipline biomédicale plus générale. Aujourd'hui, l'étude des mécanismes de défense immunologique est toujours un domaine de recherche important, mais les immunologistes sont impliqués dans un éventail beaucoup plus large de problèmes, tels que la discrimination soi-non-soi, le contrôle de la différenciation cellulaire et tissulaire, la transplantation, l'immunothérapie du cancer, etc

Dans ce document, l'objectif principale est de faciliter les axes fondamentaux de l'immunologie pour les mieux comprendre.

**Chapitre I : Introduction
générale au système
immunitaire**

I.1. Rôle de l'immunité

I.1. 1. Quelques définitions

L'immunologie est l'étude du système immunitaire et des moyens de défense de l'organisme contre les agents extérieurs (infectieux, toxique, tumoral) ou contre un corps étranger (greffe, cellule d'un autre individu).

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. L'immunité donc est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi).

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé **système immunitaire**.

On appelle réponse immunitaire l'activation des mécanismes du système immunitaire face à la reconnaissance de « **non-soi** ». Deux types de réponses rentrent en jeu :

A) la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate: correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi.

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Immédiate et fonctionnelle 3 à 5 jours. Elle met en jeu différents modules de défense :

- Des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse.
- Des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite les cellules phagocytaires et les cytokines.

B) la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique ou acquise) qui est tardive: est apparue il y a environ 500 millions d'années chez les premiers vertébrés. Cette réponse est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La réponse adaptative est limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire. Sa reconnaissance du soi est limitée, en particulier parce qu'au cours de leur fabrication dans les organes lymphoïdes primaires, la majeure partie des cellules de l'immunité adaptative reconnaissant des antigènes du soi est éliminée.

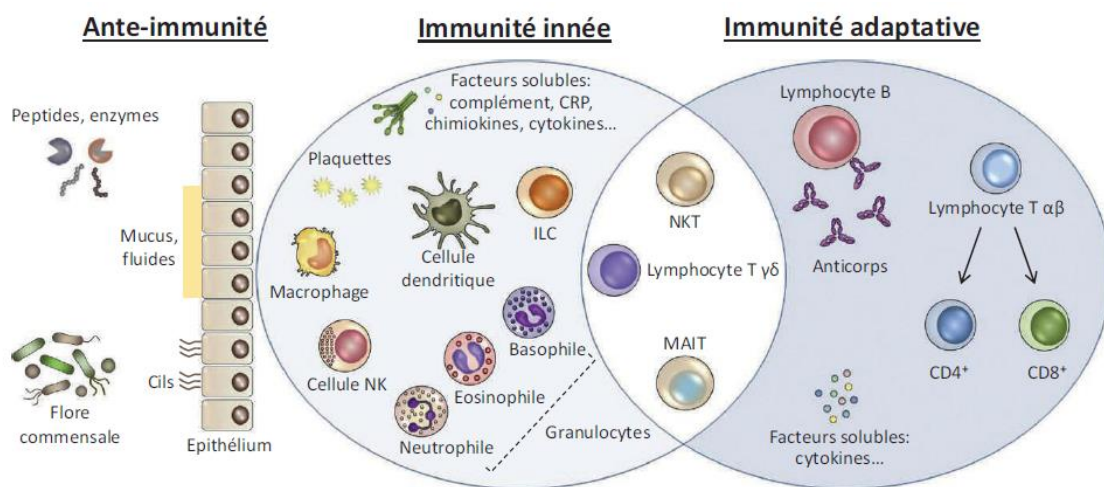


Figure 1: La réponse immunitaire

La réponse immunitaire se déclenche parce que le système immunitaire reçoit des signaux de « **danger** », et que certaines cellules sont capables de reconnaître par un ensemble de récepteurs (**Pathogen Recognition Receptor** ou **PRRs**) des motifs moléculaires associés aux pathogènes (**Microbe Associated Molecular Patterns** ou **MAMPs**) ou des signaux de danger (**Danger Associated Molecular Patterns** ou **DAMPs**) tandis que d'autres cellules de l'immunité adaptatives reconnaissent par un récepteur spécifique à chaque cellule des molécules ou antigènes identifiés comme étant étrangers à notre organisme, dits antigènes du non-soi.

I.1.2. Les antigènes

L'antigène est une macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire, est capable de déclencher une réponse immunitaire spécifique. Les antigènes sont généralement des protéines, des polysaccharides et leurs

Chapitre I. Introduction générale au système immunitaire

dérivés lipidiques. On nomme le récepteur lymphocytaire un paratope et un épitope pour le déterminant antigénique (un même antigène peut comporter plusieurs épitopes (identiques ou différents)).

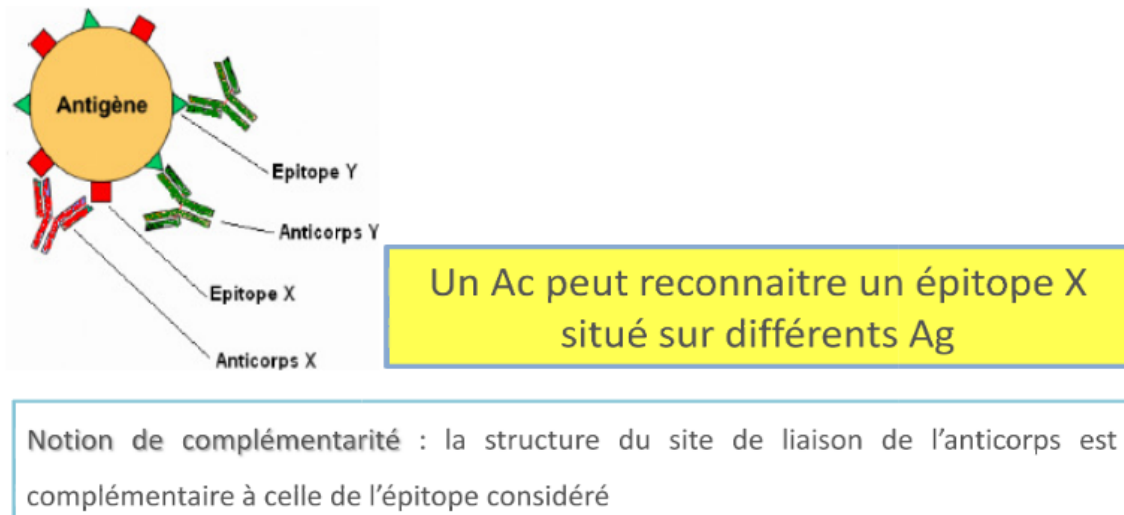


Figure 2: Un antigène

I.1.2.1. Différentes types d'antigènes

Xénoantigène : antigène étranger à l'espèce.

Allo-antigène : molécule variable selon les individus d'une même espèce (exemple : système ABO).

Néo-antigène : antigène normalement non exprimé dans l'organisme (antigène induit par des tumeurs).

Auto-antigène : antigène du soi normalement non reconnu par le système immunitaire.

Haptène: c'est une substance de faible poids moléculaire (généralement un polysaccharide) dont la structure varie avec chaque antigène et dont dépend sa spécificité. C'est elle qui réagira avec l'anticorps correspondant mais ne peut à elle seule en provoquer la formation d'un complexe immun. Cette dernière se produit seulement après association à l'haptène d'une substance protidique ou polysaccharidique : le porteur tel que **Hémocyanine** et **Albumine Bovine** ; cette association est indispensable pour conférer à l'haptène un pouvoir antigénique.

I.2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte

Au 20ème siècle l'immunologie connaît un progrès énorme contribuant par là au développement de la médecine moderne. Ceci grâce aux découvertes réalisées le long de cette période parmi lesquelles on peut citer :

1- Découverte des groupes sanguins du système ABO par Karl Landsteiner (1901) :

L'importance de cette découverte réside dans le fait :

- Qu'il est devenu possible de faire des transfusions sanguines en choisissant le sang de sorte à ce qu'il ne soit pas détruit par le système immunitaire du receveur (destruction des globules rouges par des anticorps). Donc éliminer les risques majeurs d'incompatibilité.
- Qu'elle a permis l'apparition de notion de génétique d'une partie du système immunitaire.

2- Découverte du phénomène d'anaphylaxie par Charles Richet et Paul Portier (1902) :

l'anaphylaxie est une illustration des effets néfastes voire mortels du système immunitaire. Il s'agit d'une réaction allergique rapide et sévère du système immunitaire suite à une réintroduction de l'allergène.

3- Découverte du CMH de l'homme (HLA) par Jean Dausset (1958) : Il s'agit d'un code présent à la surface de nos cellules et propre à chacun de nous et qui définit notre identité immunologique.

4- Réalisation de la première allogreffe en transplantant un rein (Joseph Murray – 1959) et étude de l'immunosuppression artificielle permettant la tolérance des patients vis-à-vis leur greffes.

5- Emergence du concept d'orientation de la réponse immunitaire développé par Goffman RL. Et Mosmann TR. (1986). Ce concept est en relation avec le rôle des LT CD4+ : Th1 stimule la réponse cellulaire par contre Th2 stimule la réponse humorale.

6- Découverte des cellules T CD4+ régulatrices naturelles (Shimon Sakaguchi – 1995). Ces cellules contribuent énormément au maintien de la tolérance immunitaire du soi (contrôlent l'auto-réactivité des cellules T).

7- Découverte des mécanismes génétiques permettant au corps de produire des anticorps contre des milliards de molécules ou antigènes différents (Tone gawa Susumu – prix Nobel en 1987). Ces mécanismes permettent de produire des milliards de protéines d'Ac avec seulement quelques dizaines de milliers de gènes (réarrangement aléatoire de segments de gènes (recombinaison).

8- Découverte d'une part de « récepteurs » de microbes sur nos cellules et d'autre part de cellules très importantes de notre système immunitaire: les cellules dendritiques qui ont

Chapitre I. Introduction générale au système immunitaire

une capacité unique à activer et réguler l'immunité. Celles-ci reviennent aux travaux de recherche réalisés par Ralph Steinmann, Bruce Beutler et Jules Hoffmann qui ont décrochés le prix Nobel de médecine en 2011.

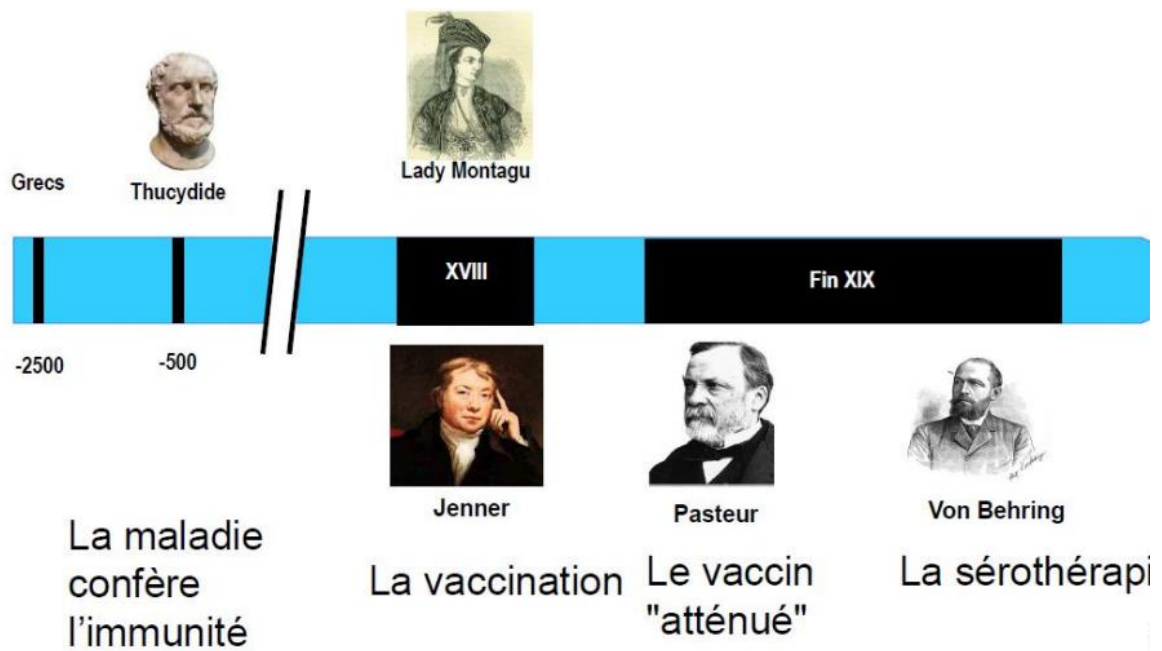


Figure 3: Quelques contributeurs en Immunologie

Chapitre II : Ontogénèse du système immunitaire

Chapitre II. Ontogénèse du système immunitaire

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre les quels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette organisation en réseau de communication confère au système immunitaire trois propriétés essentielles :

- 1) Une importante capacité **d'échange d'informations**, par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre des acteurs du système immunitaire (par exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais également avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens) ;
- 2) Un bras **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme ;
- 3) Une forte **régulation** qui est cruciale pour préserver, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre du système immunitaire ou homéostasie et garantir une réponse immunitaire adaptée.

II.1. Cellules B et organes lymphoïdes

Pour optimiser les interactions cellulaires indispensables aux étapes de reconnaissance, d'activation et effectrice de la réponse immunitaire la plupart des cellules immunocompétentes sont regroupées dans des organes lymphoïdes connectés entre eux et à la circulation sanguine générale. On distingue **deux catégories d'organes lymphoïdes** :

A) Les organes lymphoïdes primaires ou centraux: Sont chez les mammifères **la moelle osseuse**, siège de la lymphopoïèse et de la maturation des lymphocytes B, et **le thymus**, siège de la maturation des lymphocytes T.

B) Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques: Sont les ganglions lymphatiques, la rate, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).

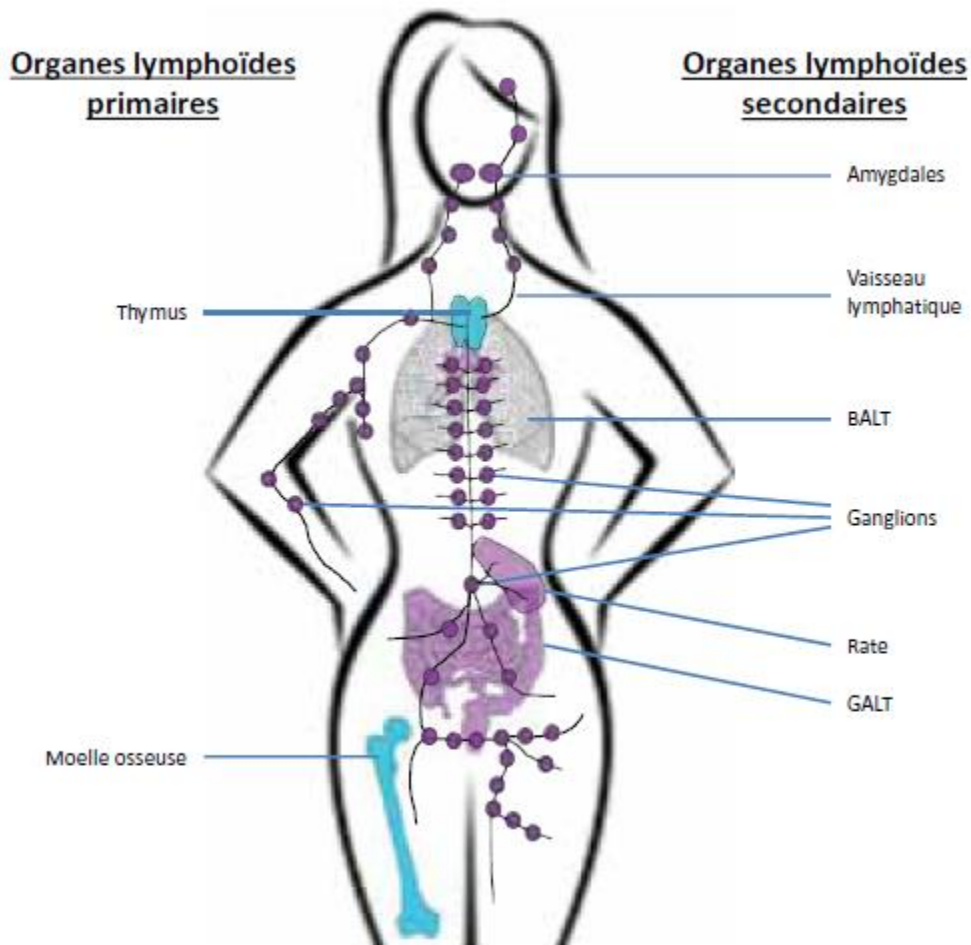


Figure 4: Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

II.1.1. Organes lymphoïdes primaires (centraux)

Les organes lymphoïdes centraux sont le site de **maturation et de différenciation des lymphocytes**. Le développement de ces derniers est totalement indépendant de la présence des antigènes et est sous le contrôle de l'activité inductrice du réticulum d'origine épithéliale.

Ces organes sont le siège d'une **intense activité mitotique** favorisant les réarrangements géniques indispensables à la création des glycoprotéines de membrane reconnaissant spécifiquement l'antigène (**TCR, BCR**). Seuls les lymphocytes porteurs de réarrangements fonctionnels émigreront hors de ces organes qui sont donc le lieu d'acquisition du répertoire antigénique mais aussi **d'apprentissage de la tolérance au soi**.

II.1.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse n'est pas qu'un organe lymphoïde puisqu'elle est le siège **de l'hématopoïèse (production des cellules sanguines)**, et qu'on y retrouve toutes les lignées sanguines. Situer au centre **des os** (les vertèbres, les cotes, bassin, humérus et fémur).

En effet, en plus d'être le siège de l'hématopoïèse, la moelle osseuse est le lieu de la maturation des lymphocytes B, allant de l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocytes B autoréactifs générés. Cette maturation a lieu au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules les plus matures. Elle se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales.

Chez l'homme la moelle osseuse a 3 fonctions dans la lymphopoïèse :

- Elle agit comme organe hématopoïétique qui maintient constant le contingent des précurseurs des lymphocytes T et des lymphocytes B.
- Elle est l'organe lymphoïde primaire pour la lignée B
- Enfin elle héberge une partie des lymphocytes B activés par l'antigène en périphérie qui se transforment en plasmocytes sécréteur d'anticorps.

II.1.1.2. Le thymus

Le thymus est **le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T**. C'est un organe **médian, bilobé**, situé dans **le médiastin antérieur**. Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, **les lobules séparés** entre eux par des invaginations de la capsule appelées **trabécules**. Au sein de ces lobules se distinguent une **zone externe, la corticale**, et une **zone plus centrale, la médullaire**. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire. Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées, permettant différents processus de maturation dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée.

- **Le cortex est très riche en thymocytes les plus immatures et contient quelques macrophages.**

- La médullaire est un peu moins riche en thymocytes et contient des macrophages en plus grand nombre ainsi que des cellules dendritiques.

En plus des thymocytes à différents stades de développement, le thymus se compose des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, cette dernière contenant également des macrophages et des cellules dendritiques.

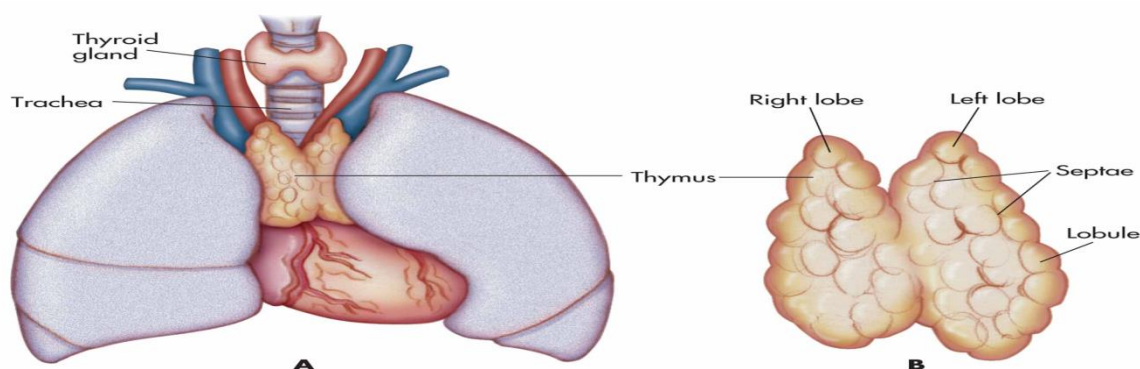


Figure 5: Le thymus

Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors en continu dans les circulations sanguine et lymphatique, à travers les organes lymphoïdes secondaires de tout l'organisme. C'est à cet endroit qu'ils pourront rencontrer leur antigène, s'activer et se différencier en cellules effectrices.

II.1.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires destinés à recevoir les lymphocytes T issus du thymus et les lymphocytes B issus de la moelle osseuse. C'est au niveau de ces organes périphériques que se feront les contacts avec les antigènes parvenant par la voie lymphatique ou la voie sanguine ou même à travers les épithéliums des muqueuses.

Les organes lymphoïdes secondaires sont répartis en deux sous-ensembles :

- Un compartiment systémique dévolu à la protection immunitaire du milieu intérieur. Il comprend la rate, la majorité des ganglions lymphatiques et une partie du système lymphoïde diffus. Les isotypes prédominant y sont l'IgG et l'IgM.
- Un compartiment muqueux destiné à la défense des muqueuses. Il comprend le tissu lymphoïde diffus des chorions muqueux, les ganglions lymphatiques qui les drainent,

la glande mammaire. Il se singularise par la nature de l'isotype qui y prédomine : l'IgA sécrétoire.

II.1.2.1. La rate

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immuno-surveillance des antigènes présents dans le sang.

Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. Après la naissance, elle comprend **une pulpe rouge** (99% de son volume) riche en **macrophages** servant surtout à la **dégradation des hématies**, et **une pulpe blanche** (1% de la masse splénique) localisée autour des artérioles et correspondant au **lieu de mise en place des réponses immunitaires**. La pulpe blanche est composée essentiellement de lymphocytes avec une **zone centrale** riche en **lymphocytes T (zone T)** et une **zone périphérique** riche en **lymphocytes B (zone B)**.

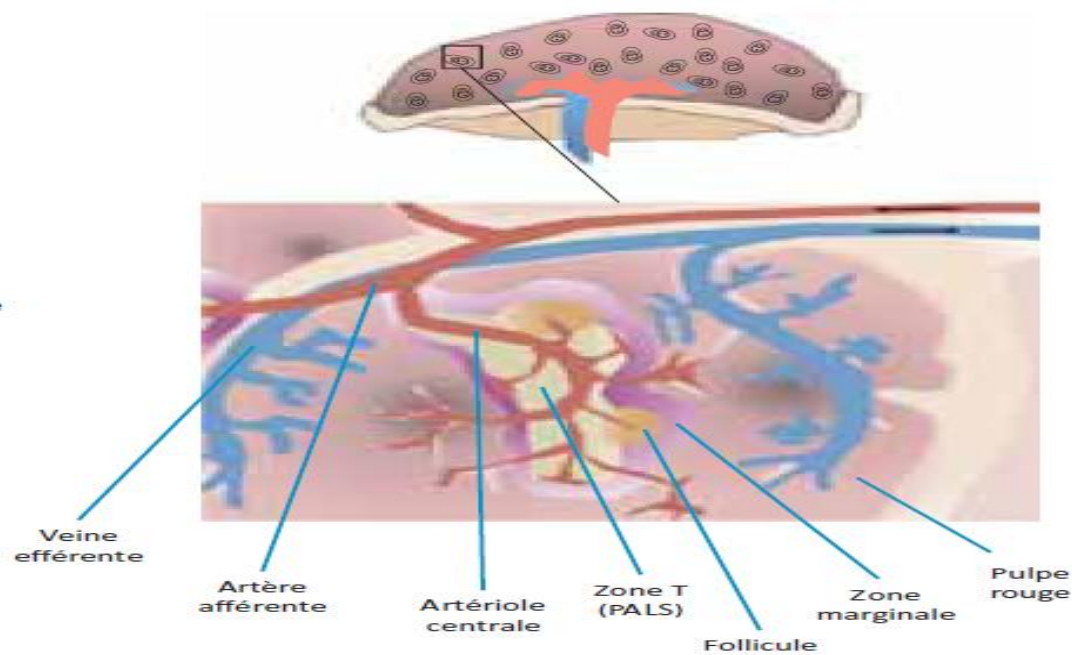


Figure 6: La rate

II.1.2.2. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions sont capsulés, ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm de diamètre et sont au nombre de 500 à 1 000 chez l'homme. Dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux territoires, ils drainent **la lymphe** émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leurs lymphatiques afférents. Ils jouent **un rôle de filtres** permettant la concentration des antigènes solubles ou pris en charge par les **CPA**. De plus, leur position au carrefour de la circulation hémolymphatique permet d'optimiser la détection des antigènes par les cellules immunitaires qui circulent à travers eux, et donc le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives. Le parenchyme ganglionnaire (Ganglion) est séparé en 3 sous-régions :

1. **Le cortex:** une région périphérique sous capsulaire plus ou moins épaisse, partie la plus externe du ganglion, qui contient essentiellement des lymphocytes B.
2. **Région corticale profonde ou paracorticale:** Au milieu. contient principalement des lymphocytes T ainsi que des cellules dendritiques qui expriment fortement CMH II et dont la fonction est de présenter l'antigène aux lymphocytes T. cette zone est le site d'induction des réponses cellulaires T.
3. **La médullaire:** la région la plus profonde, proche du hile et donc de la sortie du ganglion. la zone médullaire est riche en lymphocytes B, mais surtout en plasmocytes destinées à la fabrication des anticorps. Il existe également de nombreux macrophages.

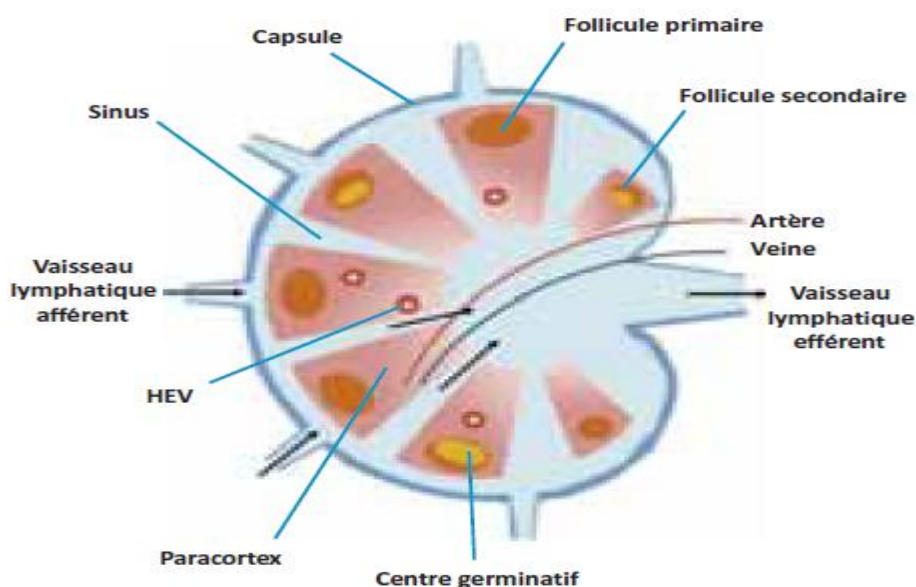


Figure 7: Les ganglions lymphatiques

II.1.2.3. Les organes lymphoïdes muqueux

Les organes lymphoïdes muqueux regroupent, sous le nom de **tissu lymphoïde associé aux muqueuses** ou **MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)**, des entités organiques nombreuses et variées représentant 80 % de la masse du tissu lymphoïde présent dans l'organisme. C'est donc un élément d'une extrême importance pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux qui représentent une surface de plus de 400 m² (muqueuses respiratoire, digestive, urogénitale...). Le MALT est constitué de tissus lymphoïdes diffus ou de structures individualisées comme, par exemple, dans le tractus digestif, les plaques de Peyer, l'appendice ou les amygdales.

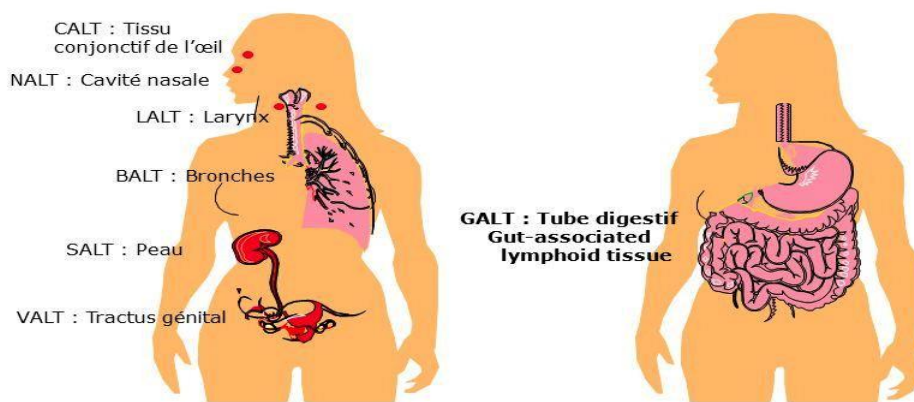


Figure 8: Les organes lymphoïdes muqueux

II.1.3. Les lymphocytes B

Lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « **Bourse de Fabrice** » qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les LB arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un **BCR (B Cell Receptor)** qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène (immunoglobulines). Le lymphocyte B naïf aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en plasmocytes
- Soit en lymphocyte B mémoire

II.1.4. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle

Les lymphocytes B se développent à partir de cellules souches qui colonisent la moelle osseuse autour de la 14^{ème} semaine du développement. Les interactions des cellules B avec des cytokines et les cellules de la charpente de la moelle (cellules stromales) sont essentielles pour ce développement. Les interleukines 1,6 et 7 jouent les rôles les plus importants. La moelle osseuse reste le lieu de production des lymphocytes B pendant toute la vie.

Le développement des LB se fait en 2 phases:

- 1) **Une phase Ag indépendante (Lymphopoïèse):** se passe au niveau de la **MO**, aboutit à la formation des **LB naïves** avec des **Ac membranaires** à partir des cellules souches hématopoïétiques.

Objectif de cette phase: expression des Ac membranaires et fonctionnels qui forment le récepteur spécifique des LB ou le BCR.

- 2) **Une phase Ag dépendante (Immunopoïèse):** se déroule au niveau des **organes lymphoïdes secondaires (rate et les ganglions lymphatiques)**, aboutit à la formation des **LB effectrices** ou **plasmocytes** et des **LB mémoires** à partir des **LB naïves** en réponse à un **Ag spécifiques**

Objectif de cette phase: la différenciation des LB en plasmocytes productrices d'AC

• Différenciation et maturation des LB :

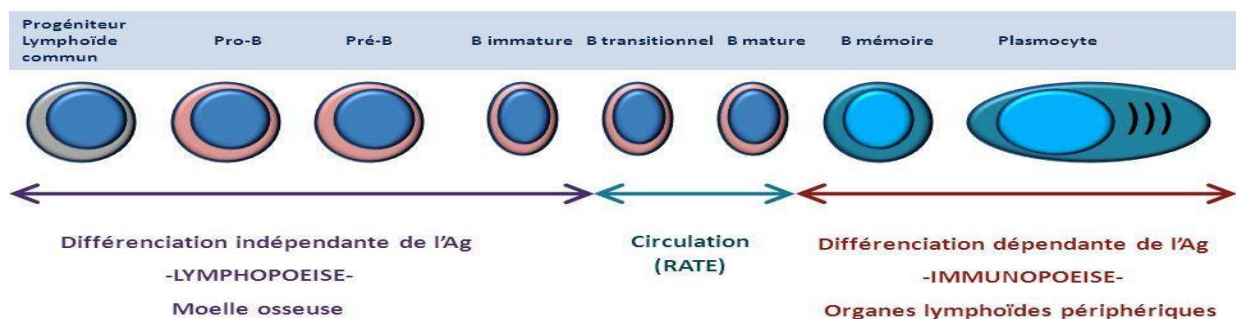


Figure 9: Différenciation et maturation des lymphocytes B

II.2. Cellules T et l'éducation thymique

Les lymphocytes T sont des cellules importantes de l'immunité adaptative car elles orchestrent, coordonnent et réalisent les réponses mises en œuvre pour éliminer les agents pathogènes. En effet, les lymphocytes T CD4⁺ (Cluster of Differentiation) auxiliaires ou T helpers (Th) sont des intermédiaires de la réponse immunitaire qui activent d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse. Les lymphocytes T CD8⁺, quant à eux, fonctionnent comme des cellules tueuses ou cytotoxiques car ils sont à même de détruire directement des cellules cibles exprimant les antigènes spécifiques qu'elles reconnaissent. Ces lymphocytes T $\alpha\beta$ sont fortement majoritaires dans l'organisme, même s'il existe une population de lymphocytes T $\gamma\delta$ (représentant 1 à 10% des lymphocytes T totaux) essentiellement présente dans le sang, la peau et les muqueuses.

Dans le thymus, les **lymphocytes T** immatures rencontrent des cellules épithéliales spécialisées, les cellules dendritiques et les macrophages. Ce contact permet la sélection et la différenciation des cellules T utiles pour la défense immunitaire. Certaines cytokines (facteurs régulateurs solubles, «messagers» du système immunitaire) jouent un rôle important dans ce processus (les interleukines 1, 2, 6 et 7). La grande majorité des lymphocytes (particulièrement ceux qui sont potentiellement dangereux pour l'organisme) sont éliminés au cours de cette sélection.

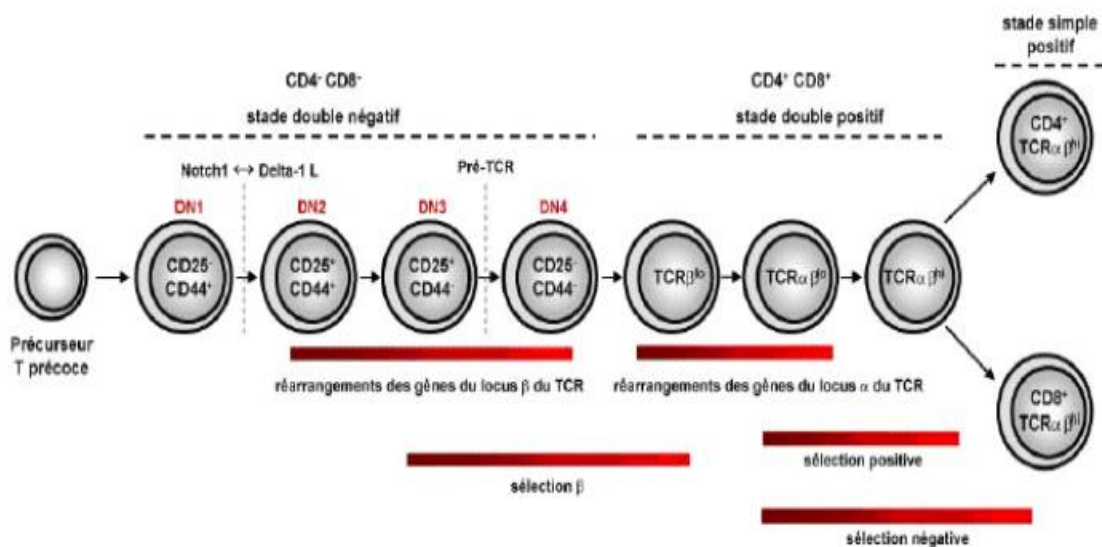


Figure 10: Différenciation et maturation des lymphocytes T

II.3. Autres cellules (Cellules myéloïdes)

II.3.1. Les cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les **macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.**

a) Le monocyte

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques.

b) Le macrophage

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA), mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe II du CMH. Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : Les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons...

Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytaire) et les molécules de classe 1 et 2 du CMH.

c) La cellule dendritique

Est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde. Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules dendritiques présentent pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytaire), et les récepteurs membranaires CD4, B7 et les molécules de classe I et II du CMH.

d) Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique, en effet ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés.

On distingue trois types : **les neutrophiles**, **les basophiles** et **les acidophiles**, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

- **Les polynucléaires neutrophiles** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules.
- **Les polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact avec l'allergène ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.
- **Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles)** ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.

II.3.2. Les mastocytes

Est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a donc plusieurs effets :

- Activation et amplification de la réaction inflammatoire,
- Diminution de la coagulation sanguine,
- Augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime RFC (Récepteur des fragments FC des anticorps) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies.

II.3.3. Les cellules NK

Les lymphocytes NK ou cellules Natural Killer sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG. Ils ont également une grande capacité de sécrétion de cytokines comme l'IFN- γ .

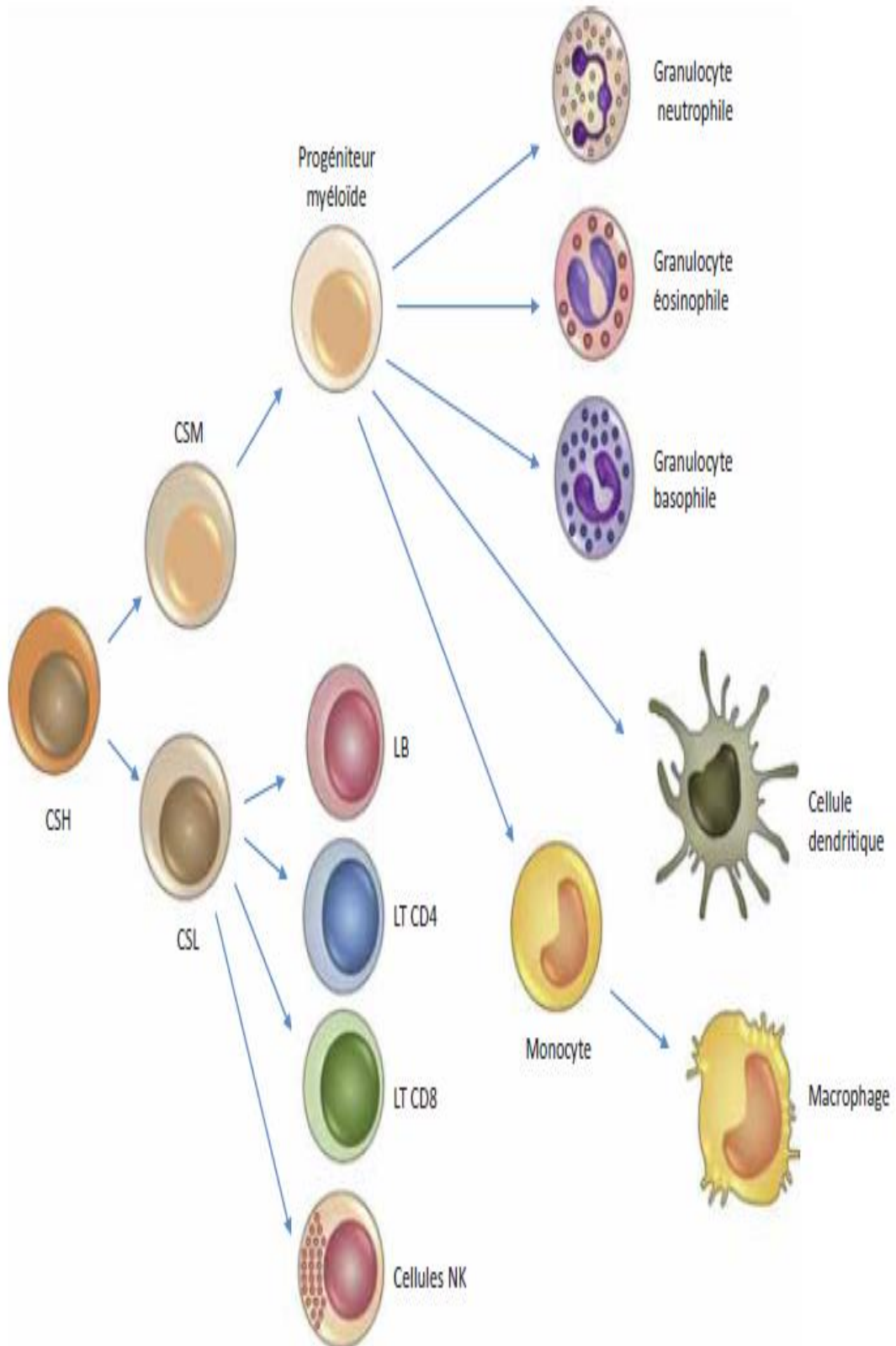


Figure 11: Les cellules du système immunitaire

Chapitre III :
Le Complexe majeur
d'histocompatibilité
CMH

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

Le système HLA (human leucocyte antigène) est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 et s'exprimant sous forme de glycoprotéines transmembranaires à la surface des cellules de l'organisme. Ces molécules sont responsables des réactions allo-géniques et de la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

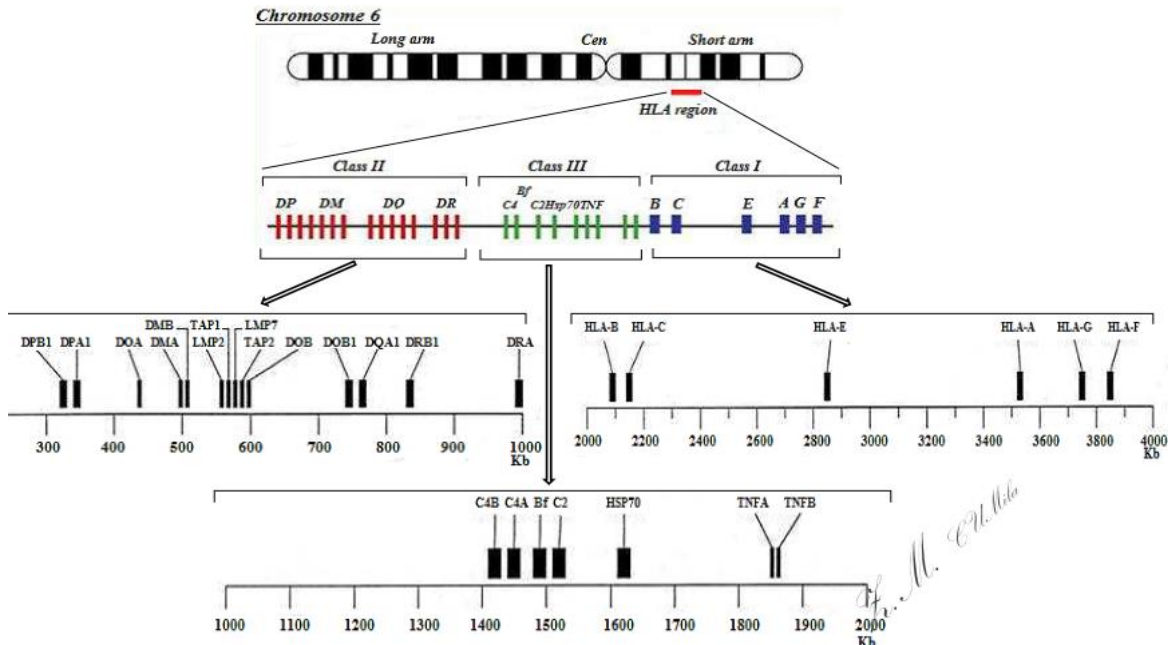


Figure 12: Gènes du système HLA et carte physique de la région HLA

III.1. Structure du système HLA

Du centromère au télomère le locus est formé de 3 grandes régions.

1- Région HLA de classe I: Il s'agit de la région télomérique du chromosome où se situent les gènes B, C, A qui codent pour la chaîne lourde de la molécule CMH de classe I.

2- Région HLA de classe II: Il s'agit de la région centromérique ou HLA DR, elle est subdivisée en: HLA DP, HLA DQ, HLA DR. Ces gènes codent pour les chaînes α et β des molécules CMH-II.

3- Région HLA de classe III: Code pour quelques protéines du complément et certaines cytokines.

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

III.2- Caractéristiques principales du CMH

1- Polymorphisme: Plusieurs allèles pour chaque locus.

2- Transmission en haplotype(en bloc): chaque individu reçoit en bloc un haplotype paternel et un haplotype maternel.

3- Codominance: Tous les allèles sont transmis et exprimés phénotypiquement et obéissent aux lois de Mendel.

III.3. Les molécules CMH

III.3.1. Les molécules CMH de classe I

Ces molécules sont présentes à la surface de toutes les cellules du corps à l'exception des neurones et des globules rouges. Elles sont constituées d'une chaîne lourde peptidique comportant **3 domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$** liées de façon non covalente à une chaîne invariable appelée **B2 microglobuline**.

La fonction des molécules CMH I est de présenter les peptides endogènes synthétisés à l'intérieur de la cellule.

Les molécules du CMH-I sont constituées de 4 parties caractéristiques:

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour Peptide Binding Region): Elle est formée par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$. En se repliant ces domaines forment une seule structure constituée de deux segments d'hélices α allongés sur un feuillet de huit brins β antiparallèles. Cette disposition des deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ crée une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines $\beta 2m$ et $\alpha 3$ est la région qui fixe le **CD8 exprimé à la surface des L_Tc**. Le site de fixation est porté par le domaine $\alpha 3$.

C) La région transmembranaire qui est unique, la chaîne $\beta 2m$ ne présentant pas de segment transmembranaire.

D) La région intracytoplasmique qui est également unique pour les mêmes raisons que pour la région transmembranaire.

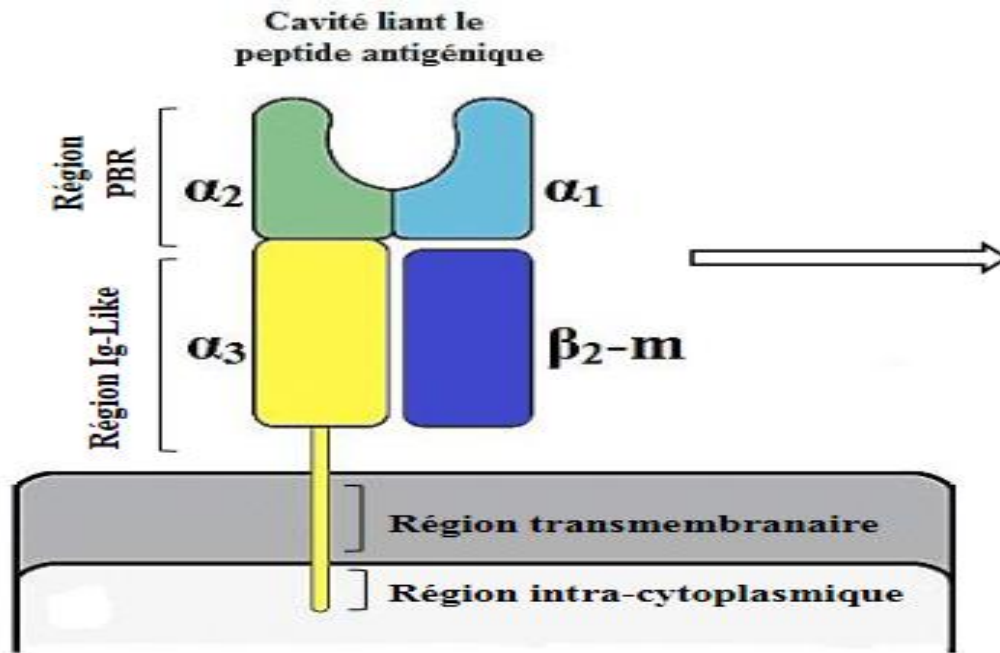


Figure 13: Structure d'une molécule du CMH-I.

III.3.2. Les molécules CMH de classe II

Ces molécules ne s'expriment qu'à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B). Elles sont formées de 2 chaînes α et β . Chaque chaîne est formée de 2 domaines.

La fonction de la molécule CMH II est de présenter les peptides provenant d'un antigène exogène (extra cellulaire) ayant été phagocyté et fragmenté dans les endosomes de la cellule présentatrice.

Les molécules du CMH-II sont constituées de 4 parties caractéristiques :

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR: Elle est formée par les domaines polymorphiques α_1 et β_1 appartenant chacun à une chaîne glycoprotéique différente. Les deux domaines constituant la cavité de liaison peptidique ne sont pas joints par une liaison covalente. Les extrémités de la cavité formée sont plus ouvertes comparativement à celles de la cavité dans les molécules du CMH-I.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines α_2 et β_2 . C'est la région qui fixe le CD4 des LTh. En effet, la partie externe du domaine β_2 porte un site d'interaction avec cette molécule.

C) La région transmembranaire: Constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β .

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

D) La région intracytoplasmique: Constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire.

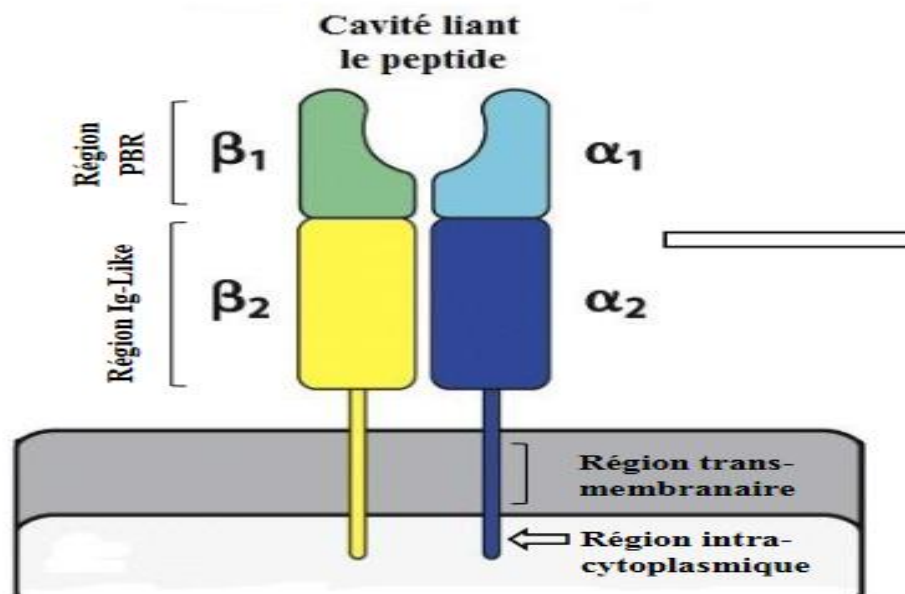


Figure 14: Structure d'une molécule du CMH-II.

III.4. Rôle du CMH

- Présentation de l'antigène aux lymphocytes Th et T8. (Activation des lymphocytes et orientation de la réponse immunitaire en réponse cellulaire ou humorale).
- Le CMH est responsable de l'acceptation ou le rejet des greffes.

III.5. Autres molécules présentatrices d'antigènes CD1

A côté des molécules présentatrices d'Ag classiques (CMH-I et CMH-II), il existe une autre famille de glycoprotéines membranaires exprimées par un nombre restreint de cellules à savoir : les cellules cortico-thymocytes le plus souvent double positives (CD4+, CD8+), les cellules dendritiques de la zone médullaire, les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et dans certains autres épithéliums et une sou-population de lymphocytes B. Elles servent pour la présentation des antigènes lipidiques microbiens ou endogènes aux lymphocytes T : il s'agit du CD1.

Chapitre IV :
La réponse immunitaire
non spécifique

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

Le système immunitaire inné comprend les cellules et les mécanismes permettant la défense de l'organisme contre les agents infectieux de façon immédiate. Au contraire du système immunitaire adaptatif qui existe uniquement chez les vertébrés, le système immunitaire inné existe dans tous les organismes du règne végétal et animal.

Les fonctions principales du système immunitaire inné des vertébrés sont :

1. La constitution d'une barrière physique et chimique contre les agents infectieux.
2. La détection des agents infectieux et le recrutement de cellules immunitaires sur le site de l'infection.
3. L'élimination de cellules mortes ou de complexes immuns.
4. L'identification et l'élimination de corps étrangers présents dans l'organisme, les tissus, le sang et la lymphe, par les globules blancs.
5. L'activation de l'immunité adaptative à travers la présentation antigénique.

L'immunité innée comprend:

1) Les barrières naturelles

A. Barrières physiques

- Peau

-Muqueuses

B. Barrières chimiques

- Sécrétions biologiques (salive, sueur, sébum, larmes, mucus,...etc.)

C. Barrières microbiologiques

- Flore intestinale et la flore cutanée.

2) Les cellules de l'Immunité innée

Les cellules impliquées dans l'immunité innée sont :

A. Des cellules qui résident dans les tissus: Macrophages, mastocytes, cellules dendritiques.

B. Des cellules qui circulent dans le sang: Monocytes, granulocytes (Polynucléaires), cellules Natural Killers (NK)

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

Tableau 1 : Les Principaux rôles des Cellules de l'Immunité Innée

Les Cellules	Principaux rôles
Cellule dendritique	-phagocytose -cellule présentatrice d'antigène CPA -sécrétion des médiateurs chimiques de l'inflammation
Granulocyte	-phagocytose -sécrétion de médiateurs chimiques de l'inflammation
Monocyte	-CPA -peuvent traverser la paroi des vaisseaux et se transformer en macrophage
Macrophage	-provenant des monocytes sanguins - CPA -phagocytose -sécrétion des médiateurs chimiques de l'inflammation
Mastocyte	-sécrétion d'histamine, héparine et de prostaglandine -provoque la vasodilatation et la diapédèse -rôle caractéristique dans le allergies
Cellule NK	- tue les cellules infectées qui ont perdu leur CMH-1

IV.1. Les molécules de l'immunité innée

IV.1.1. Le complément

IV.1.1.1. Définition

Le complément désigné par le symbole «C» est un système complexe de protéines plasmatiques ayant un rôle fondamental dans l'opsonisation des pathogènes et l'activation de la réponse inflammatoire. Le complément, élément de l'immunité naturelle, existe sous forme inactive et la plupart de ses facteurs sont synthétisés par les macrophages et les hépatocytes.

IV.1.1.2. Voies d'activation du complément

Il existe 3 voies distinctes par lesquelles le complément peut être activé: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Ces voies sont activées par différentes cascades qui convergent vers un même ensemble de molécules effectrices.

A. Voie classique

A.1. Activateurs de la voie classique: La voie classique est activée par les complexes Ag-Ac dont l'anticorps est de type IgM ou IgG.

A.2. Composants de la voie classique

- **C1:** Complexe macromoléculaire de 3 protéines C1q, C1r, C1s.
- **C1q:** Partie la plus lourde du complément (410 KDa), est un complexe de 6 sous unités polypeptidiques présentant chacune une structure en tulipe se terminant par une partie globulaire portant le site de liaison aux régions Fc des Ac.

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

- **C1r et C1s:** Pro-enzymes susceptibles d'être activées, ces deux composés forment un tétramère en présence de Ca^{2+} : $(\text{C1r})_2\text{-Ca}^{2+}\text{-(C1s)}_2$.
- **C4 et C2:** Deux protéines spécifiques de la voie classique (une diminution des taux sériques témoigne une activation pathologique de cette voie).

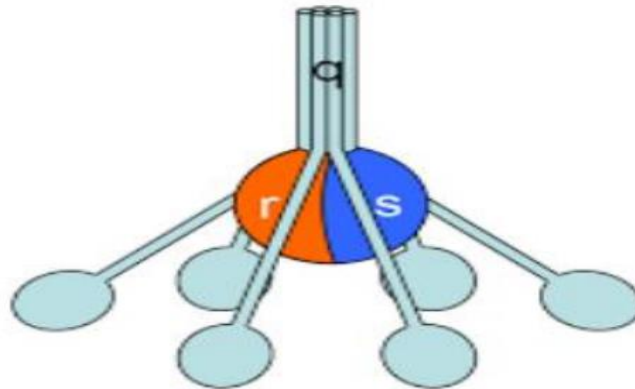


Figure 15: Structure du complexe C1.

A.3. Cascade de la voie classique le C1q s'attache au fragment Fc des IgM et IgG et entraîne l'activation du C1r qui se transforme de l'état pro-enzyme à l'état enzyme. Le C1r clive le C1s en deux polypeptides C1sa (34 KDa) et C1sb (76 KDa), la plus petite sous unité est une sérine estérase. Le C1s se comporte comme une enzyme capable de cliver les deux molécules C4 et C2 en C4a, C4b et C2a, C2b.



Les deux fragments C4b, C2a forment ensemble la **C3 convertase classique (C4b2a)**. Cette réaction s'effectue en présence d'ion Mg^{2+} . La C3 convertase clive le C3 en deux parties C3a et C3b. Ce dernier fragment se fixe à la surface de la cellule cible au niveau de complexe Ag-Ac-C4b2a. **Le complexe C4b2a3b représente la C5 convertase**, il possède des propriétés d'opsonisation et d'adhérence. Les fragments C4a, C3a et C5a possèdent des propriétés anaphylatoxiques et chimiotactiques. L'activation du complexe lytique: lorsque le C5 se lie

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

au C3b, il devient substrat pour la C5 convertase classique et alterne qui le clive en deux fragments C5a et C5b. Le fragment C5b (171 KDa) se fixe à la membrane de la cellule cible. Autour duquel viennent se fixer les autres molécules du complément du C6 jusqu'à C9. Cette fixation est une suite de réactions non enzymatiques puisque ces composants circulent dans le plasma sous forme active. Le complexe C5, 6, 7 se fixe solidement sur la membrane, il fixe ensuite le C8 qui s'insèrent dans la membrane, plusieurs molécules C9 (poly C9 ou (C9)_n) viennent se fusionner avec le complexe C5, 6, 7, 8 et forme un pore dans la membrane de la cible. Le complexe C5, 6, 7, 8, (C9) est appelé **Complexe d'Attaque Membranaire (CAM)**.

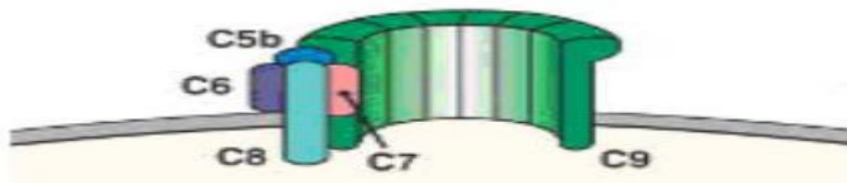


Figure 16: Structure du complexe d'attaque membranaire.

B. Voie alterne

B.1. Activateurs de la voie alterne sont:

- 1) Les cellules infectées par virus.
- 2) Les endotoxines bactériennes.
- 3) Les levures, les parasites et le venin du cobra.
- 4) Les agrégats d'IgA et IgE (ne fixant pas le C1).

B.2. Composants de la voie alterne : Les principales protéines impliquées dans la voie alterne sont:

- 1) **Le facteur B:** une protéine de 95 KDa (sa concentration sérique est de 250 µg/l).
- 2) **Le facteur D:** globuline de 25 KDa.
- 3) **La properdine ou facteur P:** une protéine constituée de quatre sous unités identiques, elle stabilise la C3 convertase alterne.
- 4) **Le composant C3b du complément.**

B.3. Cascade de la voie alterne

- 1) **Le facteur B** est clivé par **le facteur D** en deux fragments **Ba** et **Bb**. La liaison **C3bBb** en présence des ions **Mg** forme **la C3 convertase alterne**.
- 2) Le complexe C3b-Bb est stabilisé par la properdine.

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

- 3) Le C3 est ainsi clivé en C3a et C3b par la C3 convertase.
- 4) **Le complexe (C3b) 2 Bb** possède la fonction protéolytique de **la C5 convertase**, il va hydrolyser le C5 en C5a et C5b.
- 5) Après formation du C5b, les composants C6, C7, C8 et C9 vont se fixer de la même manière que la voie classique

C. La voie des lectines

La voie des lectines est activée par les structures carbohydrates des microorganismes. Il existe une similitude avec la voie classique. La protéine de reconnaissance est ici la protéine **MBL (Mannan Binding Lectin)** et est associée à des sérines estérases appelées **MASP 1, 2 et 3 (Mannan-Associated Serine Protease)** qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r. Une fois activées, les MASP acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation d'une C3 convertase, C4b2a, identique à celle formée à l'issue d'une activation par la voie classique.

IV.1.1.3. Conséquences biologiques de l'activation du complément 1) Lyse de certaines bactéries par le complexe d'attaque membranaire CAM formé par l'activation des composés terminaux C5 à C9. 2) Oponisation par dépôt de C3b, ce qui facilite la phagocytose. 3) Activité pro-inflammatoire, liée surtout aux composés **C3a et C5a anaphylatoxines**.

IV.1.2. Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires assurant la communication entre les cellules. Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement :

- 1) **Les cytokines pro-inflammatoires** comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN α , β et γ , l'IL-15, IL-17.
- 2) **Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines)** comme CXCL8 (IL-8) ;
- 3) **Les cytokines régulatrices de l'inflammation** comme l'IL- 10 ou le TGF β .

Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation).

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

IV.1.2.1. Les modes d'action des cytokines

A. Pléiotropie: Une cytokine peut exercer des effets biologiques différents sur des cellules différentes.



Figure 17: La Pléiotropie

B. Redondance: Une activité biologique donnée peut être provoquée par des cytokines distinctes.

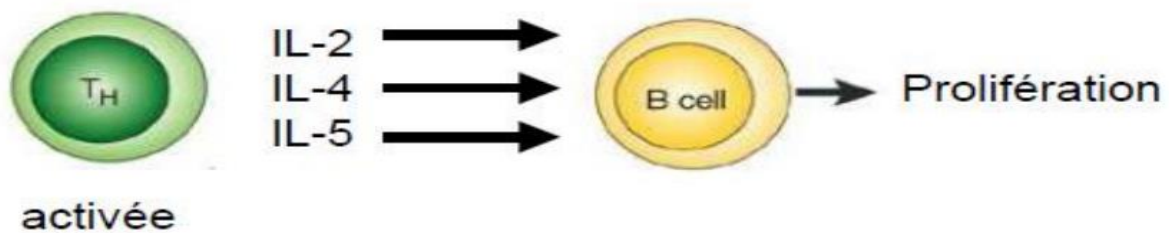


Figure 18: La Redondance

C. Synergie : Une combinaison de cytokines produit un effet plus important que la somme des effets de chacune d'elles.

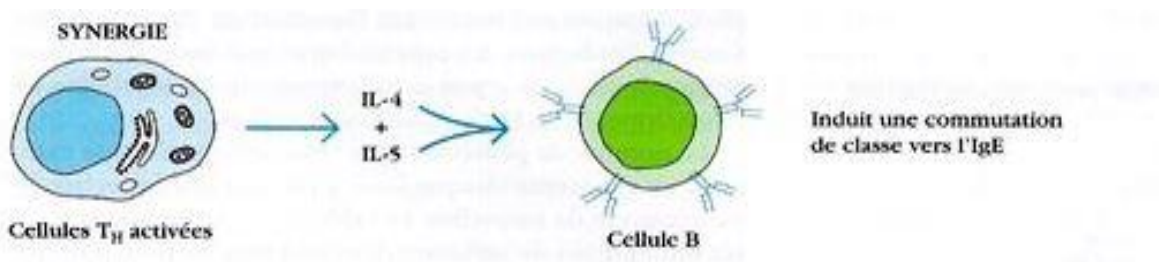
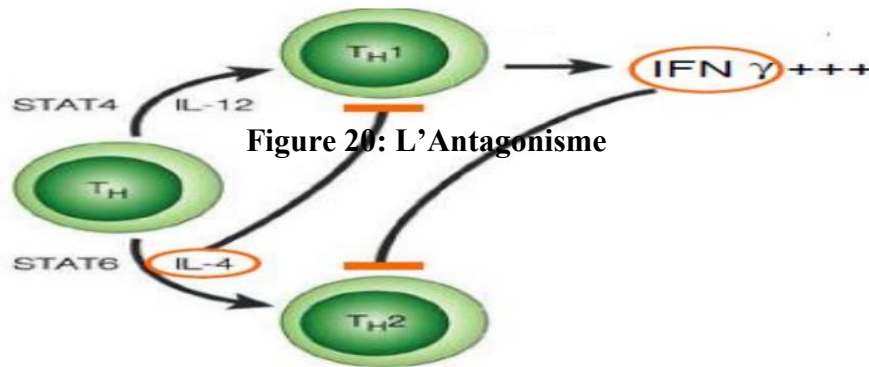


Figure 19: La Synergie

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

D. Antagonisme: Lorsque une cytokine inhibe l'effet d'une autre cytokine



E. Action en «cascade»: influencent souvent la synthèse d'autres cytokines.

F. Une même cytokine peut avoir un effet activateur sur un récepteur et inhibiteur sur un autre récepteur.

G. Certains récepteurs sont spécifiques d'une cytokine, d'autres sont sensibles à plusieurs cytokines.

H. Un même récepteur peut être présent sur plusieurs types de cellules

IV.1.2.2. Les modes de sécrétion

A. Double ubiquité: Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée peut produire plusieurs cytokines différentes.

B. Autocrine: lorsque la cytokine agit sur la cellule qui l'a sécrété.

C. Paracrine: lorsque la cytokine agit sur les cellules avoisinant la cellule qui l'a sécrété.

D. Endocrine: lorsque la cytokine passe dans la circulation sanguine pour agir sur des cellules situées loin de son site de production.

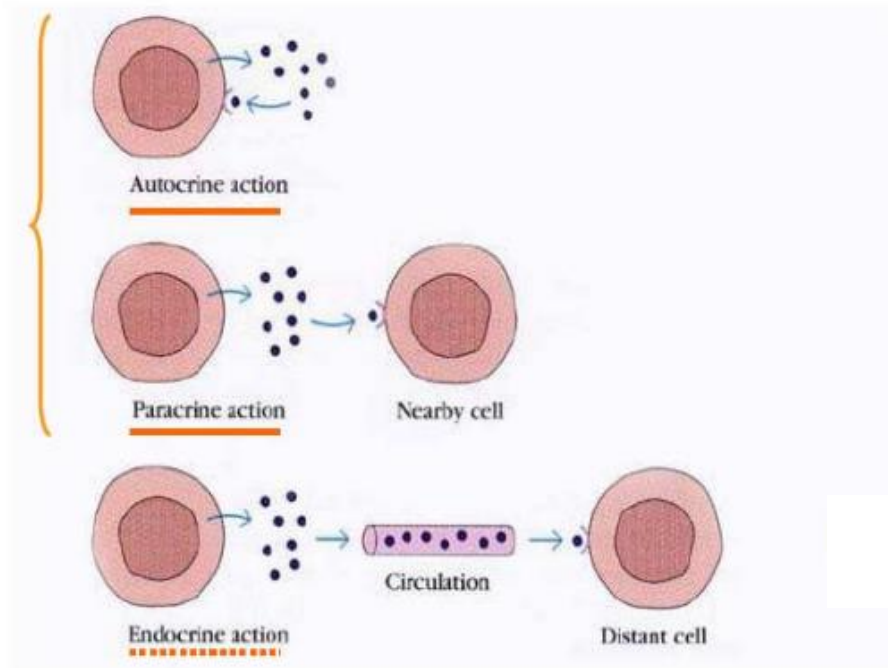


Figure 21: Les modes de sécrétions des cytokines

IV.2. La réaction inflammatoire (L'inflammation)

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : **agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...**etc

IV.2.1. Les effets cliniques de l'inflammation

A. Rougeur et la chaleur: Due à la dilatation des vaisseaux et à l'augmentation du débit sanguin

C. Douleur: Due à la combinaison de : - la pression sur les terminaisons nerveuses - l'effet direct des effecteurs chimiques libérés suite à la réponse inflammatoire.

D. Gonflement (œdème): Du à l'accumulation des exsudats essentiellement la partie fluide.

IV.2.2. Les étapes de l'inflammation

Étape 1 : Lésion cutanée permettant le passage de la barrière naturelle. Les agents pathogènes (bactéries) traversent l'épiderme puis atteignent le derme.

Étape 2 : Contamination conduisant à la pénétration des micro-organismes qui vont débuté leur multiplication cellulaire. C'est le début de l'infection.

Chapitre IV. La réponse immunitaire non spécifique

Etape 3 : Reconnaissance spécifique du pathogène par des cellules immunitaires (sentinelles) et production de médiateurs chimiques.

Etape 4 : Dilatation locale des capillaires sanguins dus à la sécrétion d’histamine et de prostaglandine par les mastocytes. Ce qui conduit au gonflement de la plaie et à sa rougeur (érythème et œdème) provoquant la diapédèse. Les terminaisons nerveuses présentes sont stimulées et envoient un signal de douleur au cerveau.

Etape 5 : Diapédèse : Les granulocytes et les monocytes circulant dans les vaisseaux sanguins vont traverser leur paroi et venir au contact des micro-organismes par chimiotactisme suite à la libération des médiateurs chimiques (cytokines).

Etape 6 : Phagocytose. Les macrophages sont activés et fixent à leur surface les microorganismes grâce à des récepteurs et les internalisent. Ils vont ensuite les digérer.

IV.3. La Phagocytose

Est le processus cellulaire par lequel les phagocytes peuvent ingérer des particules étrangères solides d'échelle micrométrique.

IV.3.1. Les étapes de la phagocytose

- 1) **Adhésion :** Reconnaissance du pathogène par un phagocyte.
- 2) **Ingestion :** Internalisation dans un phagosome par endocytose du pathogène.
- 3) **Digestion :** Destruction du pathogène par fusion du phagosome avec des lysosomes. (Phagolysosome).
- 4) **Exocytose :** Rejet des déchets.

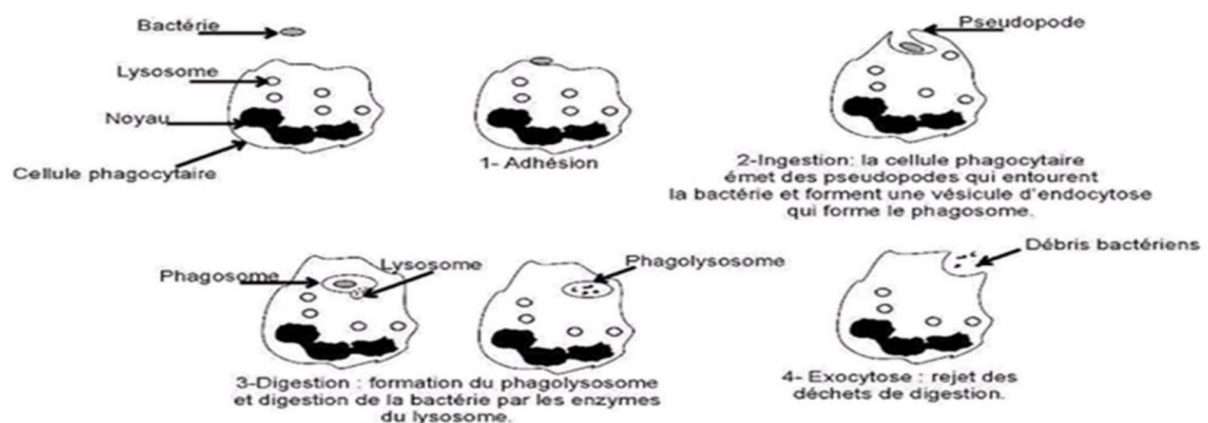


Figure 22: La phagocytose

Chapitre V :
La réponse immunitaire
spécifique

Chapitre V. La réponse immunitaire spécifique

A cause de l'incapacité de l'immunité innée à l'élimination des éléments étrangers qui peuvent alors infecter l'organisme. L'organisme met en place une immunité adaptative ciblée sur un antigène précis. L'immunité adaptative est un ensemble de cellules spécialisées, dont le but est de reconnaître et mémoriser le non-soi afin d'apporter une réponse spécifique à chaque cas. L'immunité adaptative n'est pas immédiate: les molécules effectrices qui contribuent à l'élimination de l'élément étranger n'existent pas avant l'infection et n'apparaissent que quelques jours après celle-ci. L'immunité adaptative comprend:

A. L'immunité cellulaire:

- Les cellules effectrices sont les LT
- Le majeur mécanisme de défense est la toxicité cellulaire.

B. L'immunité humorale:

- Les cellules effectrices sont les LB
- Les Anticorps

V.1. L'immunité cellulaire

L'immunité cellulaire, ou immunité à médiation cellulaire, est l'immunité adaptative dans laquelle les lymphocytes T jouent un rôle central.

V.1.1. Lymphocytes T

- Joue un rôle dans l'Immunité cellulaire en particulier contre le non-soi intracellulaire. Représentent 70-80% des lymphocytes.
- Quelques cellules dites "mémoire" à longue durée de vie.
- Joue un rôle important dans la production de cytokines.

Il y a 2 types de lymphocytes T:

A. Les lymphocytes T4 (LT4, LTCD4, LTh, LTaux)

- Possède un marqueur de surface CD4.
- Répondent aux Ag en association avec le CMH II.
- Reconnaisse les Ag présentés par les CPA

Chapitre V. La réponse immunitaire spécifique

B. Les lymphocytes T8 (LT8, LTCD8, LTcytox)

- Possède un marqueur de surface CD8.
- Répondent aux Ag en association avec le CMH I.
- Reconnaissent les cellules tumorales, les cellules infectées par des virus et les détruisent

V.2. L'immunité humorale

Humorale (les humeurs = liquides) tel que: sang (sérum, plasma), LCR, larmes, sécrétions (muqueuses, lait) tous les liquides extracellulaires.

Sérique limitée en principe au sérum mais de portée beaucoup plus large, en raison de son exploration facile et de sa connexion (équilibre) avec tous les compartiments extracellulaires de l'organisme.

V.2. 1. Les lymphocytes B sont le support de l'immunité adaptative humorale qui est une immunité transférable par le sérum et présentée par la libération des Anticorps (Ac) capables de se lier spécifiquement à des antigènes (Ag). Les Ac sont sécrétés par des **LB activées** ou des **plasmocytes**.

- Les LB jouent un rôle dans la neutralisation des toxines.
- Les LB représentent 12% des lymphocytes
- Les LB peuvent répondre à des antigènes peptidiques, carbohydratés ou des glycolipides.

V.2. 2. Les Anticorps

1. Ce sont des glycoprotéines solubles produites en réponse à un antigène qui se combine de manière spécifique avec l'antigène (qui a induit sa formation).
2. Ce sont des immunoglobulines produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène. Présentes dans le sérum et les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaires.
3. Les immunoglobulines servent de récepteurs d'antigène BCR et jouent le rôle clé dans la différenciation des cellules B.
4. Contribue à l'élimination de leur antigène spécifique ou la lyse des microorganismes porteurs de ces antigènes en activant les mécanismes effecteurs.

Chapitre V. La réponse immunitaire spécifique

A. La structure des AC la structure tridimensionnelle des Ac, elle-même déterminée par la séquence en AA des 4 chaînes qui les composent:

➤ **2 chaînes légères L** possèdent 2 domaines :

* Les séquences en acides aminés du premier domaine sont très variables : elles définissent le **domaine variable des chaînes L (VL)**.

* Le domaine dont la séquence en acides aminés est conservée est appelé domaine **constant** des chaînes L (**CL**).

• Il existe 2 types de chaînes légères désignées par les lettres κ (**Kappa**) et λ (**Lambda**)

➤ **2 chaînes lourdes H** possèdent 4 ou 5 domaines :

* Les séquences en acides aminés du premier domaine sont très variables : elles définissent le **domaine variable des chaînes H (VH)**.

* Les **domaines constants des chaînes H** sont: **CH1, CH2, CH3** (et CH4 pour les IgM et IgE).

• Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (**gamma**), α (**alpha**), μ (**mu**), δ (**delta**), ϵ (**epsilon**).

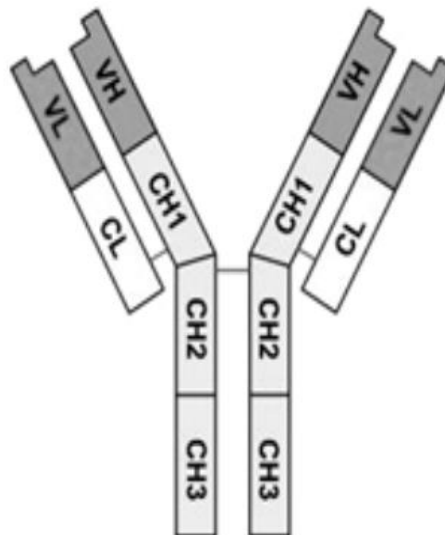


Figure 23: La structure des anticorps.

Chapitre V. La réponse immunitaire spécifique

B. Les classes des Immunoglobulines

Les immunoglobulines peuvent être divisées en cinq classes différentes selon les régions constantes des chaînes lourdes.

1. **IgG** : chaîne lourde « Gamma » γ

2. **IgM** : chaîne lourde « Mu » μ

3. **IgA** : chaîne lourde « Alpha » α

4. **IgD** : chaîne lourde « Delta » δ

5. **IgE** : chaîne lourde « Epsilon » ϵ

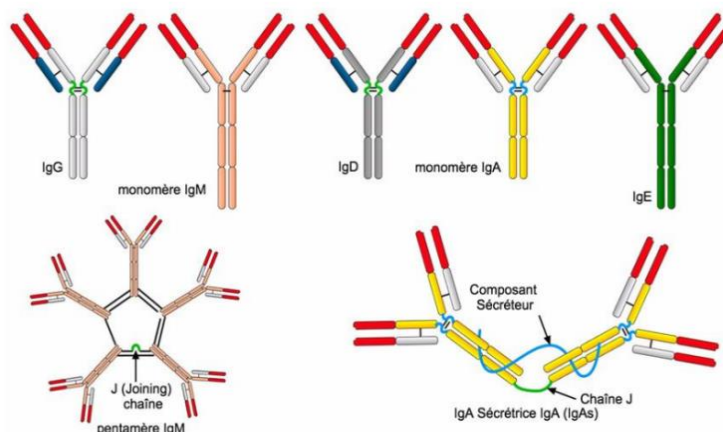


Figure 24: Les classes des Immunoglobulines

C. Les fonctions effectrices des anticorps

- 1- Le complexe immunitaire (AC-Ag) active la voie classique du complément qui induit l'élimination des bactéries et des virus.
- 2- L'opsonisation des pathogènes c'est à dire, en se liant à leur surface, les anticorps (seulement les IgG) favorisent la phagocytose des pathogènes.
- 3- Les anticorps liés aux cellules infectées par des virus peuvent favoriser leur reconnaissance et leur lyse par les cellules NK.
- 4- Neutralisation des toxines en empêchant ces dernières de pénétrer dans la cellule et d'exercer leur pouvoir toxique.

Chapitre VI :
Coopération cellulaire et
humorale

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Les différents objectifs de la coopération cellulaire

1. Permettre le développement d'une réponse immunitaire adaptative
2. Rendre efficace la réponse immunitaire
3. Assurer le contrôle de la réponse immunitaire ceci est possible grâce aux :

- **Co signaux membranaires:** molécules de co stimulation
- **Co signaux solubles:** cytokines, chimiokines (migration cellulaire)

VI.1 Activation des lymphocytes T

Après avoir été soumis à la sélection positive puis négative dans le thymus, les lymphocytes T entrant dans la circulation sont appelés naïfs, car ils n'ont pas encore rencontré l'antigène reconnu par leur récepteur à l'antigène (TCR).

Afin d'être activés et d'augmenter leur nombre, ils doivent rencontrer des cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles, les cellules dendritiques qui présentent l'antigène spécifique sur ses molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'interaction des cellules T avec les cellules dendritiques, est renforcée par un grand nombre de molécules accessoires et d'adhésion.

A. Le premier signal d'activation Les lymphocytes T naïfs balayent la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité avec la cellule dendritique. - Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et l'un quelconque des complexes peptide- CMH présent, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent. Ce processus dure 12 à 18 heures. - À l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement l'un des complexes peptide-CMH, avec une affinité suffisante, le lymphocyte T peut s'activer Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH du soi ou **premier signal** de l'activation du lymphocyte T en assure la **spécificité**. L'affinité entre le paratope du TCR et l'épitope présent dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison, renforcée par la liaison **des corécepteurs CD4 et CD8** aux molécules du CMH de classe II ou de classe I respectivement. D'autres molécules telles que les molécules d'adhésion CD2 et LFA-1 vont également favoriser l'interaction CPA/lymphocyte T naïf et prolonger la durée du premier signal.

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Un 1^{er} Signal d'activation: liaison entre
CMH II + Ag (cellules dendritique) → (LT4) TCR + CD4

B. Le deuxième signal de Costimulation Un **deuxième signal** est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de **Costimulation** est indispensable pour protéger les cellules T d'une **anergie** ou d'une apoptose précoce qui intervient en son absence. Les cellules dendritiques dans le ganglion expriment faiblement les molécules **CD80** et **CD86** à leur surface. Ces molécules se lient à la molécule **CD28**, exprimée à la surface des lymphocytes T. La signalisation intracellulaire issue de la liaison de CD28 amplifie/complète les signaux issus du TCR permettant une production optimale d'IL-2 nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. En absence de la costimulation par CD28, le lymphocyte T devient « **paralysé** » **fonctionnellement** et résistant à une activation ultérieure (**état d'anergie**). Une signalisation impliquant le TCR et CD28 induit aussi l'expression de **CD40-Ligand** à la surface du lymphocyte T. La liaison à CD40 exprimée sur les cellules dendritiques induit une augmentation de l'expression de CD80/CD86, qui à son tour renforce le signal induit par CD28.

Un 2^{ème} signal de Co stimulation : liaison entre
B7 (CD80/CD86) (cellules dendritique) → (LT4) CD28
CD40 (cellules dendritique) → (LT4) CD40L

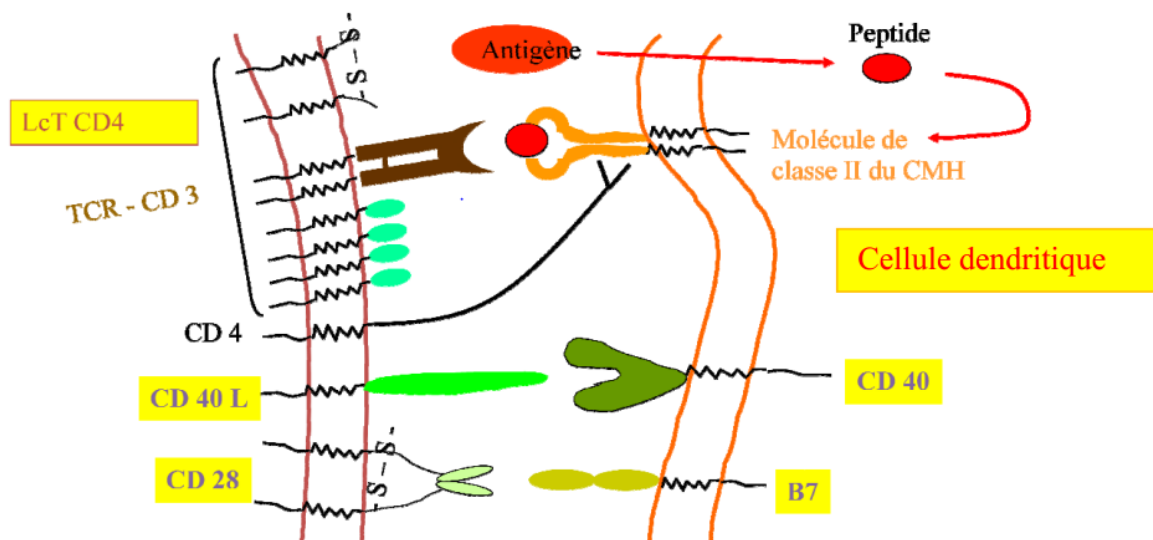


Figure 25: les signaux d'activation des lymphocytes T

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

C. Le troisième signal et différenciation fonctionnelle des lymphocytes T Dans l'amorçage des lymphocytes T naïfs, un « **troisième signal** » intervient : il est donné par des cytokines présentes dans le microenvironnement des ganglions lymphatiques. Ces cytokines sont produites par les cellules dendritiques. Ces cytokines vont participer à la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4. Ainsi, après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4+ prolifèrent, et une partie des clones activés deviennent **lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (en anglais *T helper*, Th)** ou bien dans certaines conditions **des lymphocytes T à activité régulatrice (*T régulateurs induits*, iTreg).**

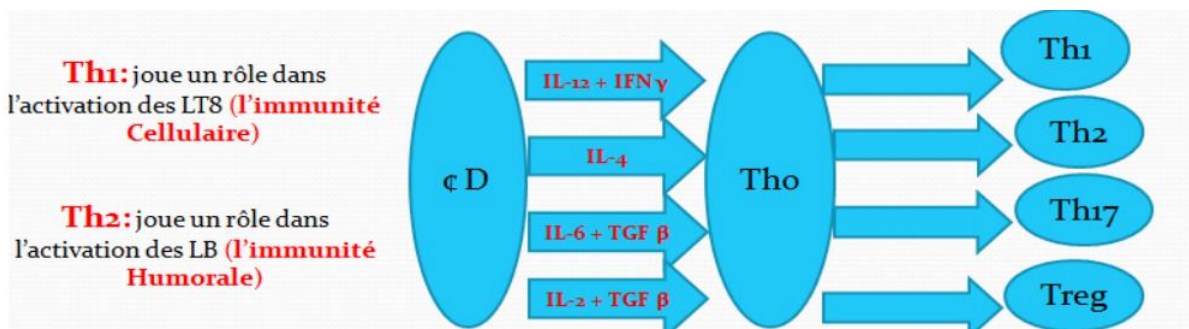


Figure 26: La différenciation fonctionnelle des lymphocytes T

VI.2. Activation des lymphocytes B

Pour être active par un antigène protéique, un lymphocyte B naïf doit recevoir au moins 2 signaux :

_ Le premier signal est délivré par la liaison de **l'antigène au BCR**.

_ Les autres signaux sont délivrés par le **LTh2 fixé au LB** qui lui présente un peptide associé à une CMH-II. Il y a 2 types d'activation

a) Activation thymo-dépendante: nécessite l'activation par les LTh2 suivant 3 étapes:

1) Les LB captent l'Ag

2) Les LB présentent l'Ag au LTh2 par le CMH II

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Un 1er Signal d'activation: liaison entre
CMH II + Ag (LB) (LTh2) TCR + CD4

Un 2eme signal de Co stimulation : liaison entre
B7 (LB) (LTh2) CD28
CD40 (LB) (LTh2) CD40L

3) la **commutation isotypique**: les cytokines secrétées par les LTh2 contrôlent l'AC libéré par les Plasmocytes (LB active)

Tableau 2: La commutation isotypique

Cytokine reçue par LB	Ac
IL-2	IgM
IL-4, IL-5, IL-10	IgG
TGF β	IgA
IL-13	IgE

Le résultat de cette activation c'est la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en **Plasmocytes** et des **lymphocytes B mémoires**

b) **Activation thymo-indépendante**: pour les **LB mémoires** et dans cette activation les LTh2 n'ont aucun rôle.

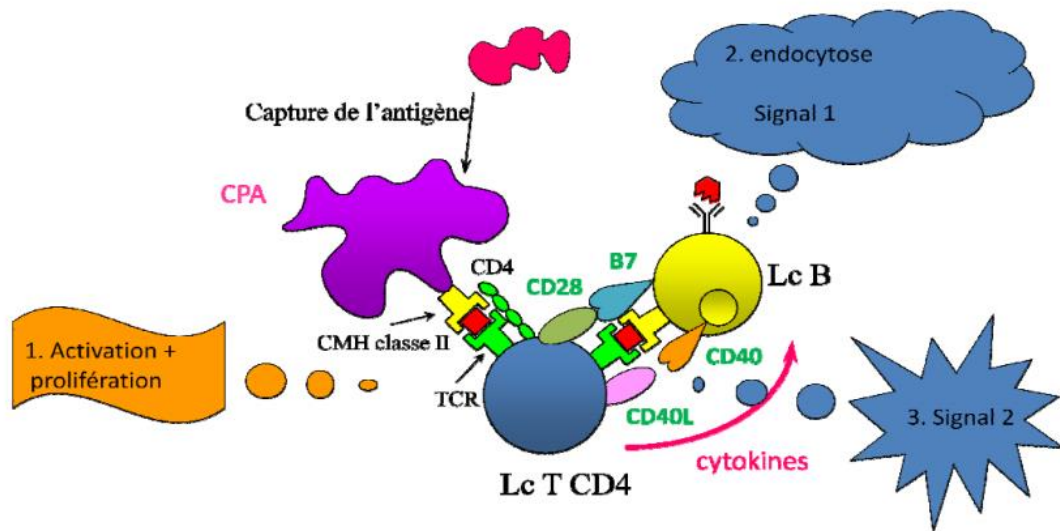


Figure 27: Activation des lymphocytes B

VI.3. Rôle de quelques cytokines de l'immunité adaptative

- **Interleukine 2 (IL-2)** : C'est un facteur majeur de croissance des lymphocytes. En son absence ils ne peuvent proliférer ni se différencier correctement.
- **Interféron gamma (IFN γ)** : Produit par des lymphocytes T4 et T8, l'IFN- γ active les macrophages et augmente l'expression des molécules CMH à la surface des cellules, ce qui améliore la présentation de l'antigène aux cellules T et la reconnaissance des cellules infectées.
- Certaines interleukines (ex : **IL-4 et IL- 5**) agissent sur les lymphocytes B pour leur faire produire certains types d'Ac.
- D'autres contribuent aux réactions inflammatoires (ex : IL-17). Enfin, certaines favorisent le retour au calme (ex : IL-21)

Chapitre VII :
Dysfonctionnement du
systeme immunitaire

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire doit distinguer le soi du non soi, lorsque ce n'est plus le cas, des maladies chroniques peuvent s'installer ou bien le système immunitaire peut se retourner contre l'organisme lui-même et détruire certains organes.

VII.1. Les déficiences du système immunitaire

On dit que le système immunitaire est déficient lorsque ce dernier est incapable de défendre l'organisme contre les agressions du milieu extérieur. Cette déficience peut être innée ou acquise.

VII.1.1. Les déficiences immunitaires naturelles ou immunitaires primitifs

Ces troubles sont déterminés génétiquement; ils peuvent se produire seuls ou faire partie d'un syndrome. En 2019, l'International Union of Immunological Sciences a rapporté que 354 erreurs innées de l'immunité et 430 gènes étaient liés à des déficits immunitaires primitifs. La base moléculaire d'environ 80% d'entre eux est connue.

Les déficits immunitaires primitifs se manifestent généralement au cours de la petite enfance et de l'enfance par des infections anormalement fréquentes (récidivantes) ou inhabituelles. Environ 70% des patients ont < 20 ans au début des troubles; car la transmission est souvent liée au chromosome X, 60% sont de sexe masculin. L'incidence globale de la maladie symptomatique est de près de 1/280 patient.

Les déficits immunitaires primitifs sont classés en fonction de la composante principale du système immunitaire qui est déficient, absent ou imparfait.

Du fait du progrès des connaissances sur ces déficits immunitaires, leur classification en fonction de leurs anomalies moléculaires peut être plus appropriée. Exemples des déficiences immunitaires innées

- **Agammaglobulinémie congénitale maladie de BRUTON** : insuffisance en LB, déficit en immunoglobuline (absence de gamma globuline = IgG).
- **Aplisie thymique maladie de DIGEORGE**: Déficit en LT et développement anormal des cellules sanguines, personne naissant avec 1 insuffisance du thymus.

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

VII.1.2. Les déficiences immunitaires acquises ou immunitaires secondaires

Elle peut survenir à la suite de plusieurs facteurs:

1) Malnutrition

2) Infections bactériennes: tel que Tuberculose pulmonaire ; Lèpre ; parasitoses.

3) Infections médicamenteuses: par des immunosuppresseurs ; chimiothérapie contre le cancer; corticoïdes.

4) Infections virales: tel que mononucléose transmise par la salive, sida.

Un déficit immunitaire secondaire est également observé chez le patient en phase critique, âgé ou hospitalisé. Une maladie chronique grave prolongée peut diminuer les réponses immunitaires; l'atteinte est souvent réversible si la maladie sous-jacente guérit.

Exemples des déficiences immunitaires acquises: **le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA)**

Le sida ou Syndrome d'Immunodéficience Acquise est une infection virale dont l'agent pathogène est le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), il s'agit d'un rétrovirus (son matériel génétique est l'ARN).

➤ **Mode d'affection du VIH**

Le VIH pénètre dans les lymphocytes T4 qui sont considérés comme les chefs d'orchestre du système immunitaire et détourne leur programme génétique à son profit. A l'intérieur de la cellule hôte, le VIH se multiplie et en sort par bourgeonnement pour attaquer d'autres LT4. Les LT4 dont le nombre se réduit ne peuvent plus assurer leur fonction. Pour l'organisme malade, la porte est ouverte à toutes les infections et des maladies opportunistes comme la tuberculose, la pneumonie, la candidose.

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

NB : Le virus peut aussi rester à l'état latent dans les lymphocytes, dans ce cas, le sujet ne présente aucun symptôme de la maladie ; il est un séropositif ou porteur asymptomatique.

➤ **Les modes de contamination du sida**

- Lors des rapports sexuels non protégés
- La voie sanguine : Lors des transfusions sanguines.
- De la mère à son enfant : pendant la grossesse (au moment de l'accouchement).

VII.2. Les allergies

Une allergie est une réaction exagérée (hypersensibilité) vis-à-vis de certaines substances généralement inoffensives auxquels (allergènes). Les allergènes sont divers on peut citer : les médicaments, les aliments, les poils, les poussières, les piqûres d'insectes...

Dans l'allergie immédiate, une classe particulière d'anticorps est en cause : les immunoglobulines E (Ig E). Produites lors d'un premier contact avec l'allergène. Les IgE se fixent sur des cellules particulières, remplies de granulations riches en histamine : les mastocytes). Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, les IgE provoquent la dégranulation immédiate de ces cellules qui libèrent leur histamine. C'est elle qui est en grande partie responsable de l'état inflammatoire.

Les réactions allergiques sont variées on peut avoir : des vomissements, de la toux, des boutons, des œdèmes, la conjonctivite...

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

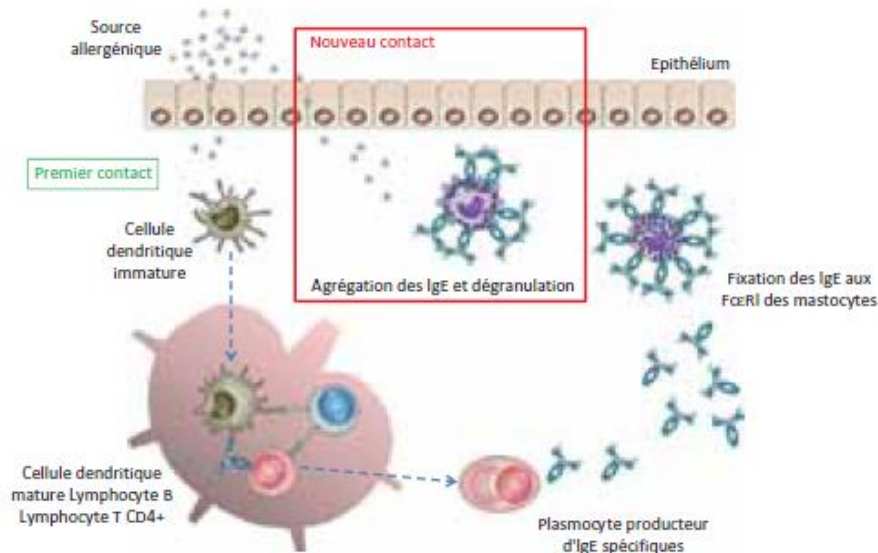


Figure 28: Mécanismes cellulaires de l'hypersensibilité allergique immédiate.

VII.3. Les maladies auto-immunes

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi du système immunitaire. Chez l'animal et chez l'homme, la rupture de tolérance au soi conduit à l'activation de lymphocytes T et B auto-réactifs, entraînant la production de cellules effectrices ou d'auto-anticorps reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires qui dans certains cas peuvent aboutir à une symptomatologie clinique responsable de maladies auto-immunes.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes (prévalence, toutes confondues : 5 %) et représentent une cause importante de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes :

- **Les maladies spécifiques d'organes** dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto) ;
- **Les maladies non spécifiques d'organe**, dites maladies auto-immunes systémiques, où la distribution des autoantigènes cibles est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants, notamment contribue au

Chapitre VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

développement d'une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes de différents organes au cours du temps (exemple : le lupus érythémateux systémique).

Les causes des maladies auto-immunes sont nombreuses il y a :

1. Le dérèglement du système de reconnaissance du soi
2. Les facteurs héréditaires
3. Le dérèglement de l'organe cible
4. L'analogie de structure entre l'agent pathogène et une molécule du soi.

Tableau 3. Maladies auto-immunes.

Maladie	Prédisposition/déclenchement	Atteinte tissulaire	Mécanismes primaires	Mécanismes secondaires	Antigènes cibles/ auto-anticorps les plus fréquents
Lupus érythémateux systémique	Maladie génétique multifactorielle	Systémique	Auto-anticorps, augmentation Interférons de type I	Formation et dépôts de complexes immuns, activation du complément	Constituants des noyaux, dont l'ADN double brin
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie génétique multifactorielle HLA DR1/DR4	Prédominant aux articulations, possiblement systémique	Médiation cellulaire, formation de granulomes	Inflammation systémique	Antigènes non connus (collagène II?) Auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps protéines citrullinées
Thyroidite auto-immune : maladie d'Hashimoto	Maladie génétique multifactorielle DR3	Microsomes thyroïdiens, hypothyroïdie	Production d'auto-anticorps	Infiltration lymphocytaire T	Thyropéroxydase, thyroglobuline
Hyperthyroïdie auto-immune Maladie de Graves Basedow		Récepteur de la TSH, hyperthyroïdie	Production d'auto-anticorps		Auto-anticorps antirécepteur de la TSH stimulants Thyropéroxydase (thyroglobuline)

Chapitre VIII: Les principaux tests en immunologie

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

L'étude du système immunitaire nécessite l'utilisation d'un grand nombre de techniques et procédés basés en particulier sur les anticorps, dont les applications sont très importantes en biologie.

Des techniques immunologiques qui mises en évidence ou à la recherche:

- **Des antigènes** présentes dans les cellules - dans les tissus - dans les liquides biologiques (sérum, urines...) utilisant des anticorps –polyclonaux – monoclonaux.
- **Des anticorps** essentiellement dans le sérum - plus rarement dans les autres liquides biologiques (salive...) utilisant des antigènes correspondant.

Le choix de la technique est en fonction de :

- La concentration de l'antigène ou de l'anticorps.
- La forme de l'antigène (soluble ou particulaire)
- La localisation de l'antigène ou de l'anticorps

VIII .1. Principe de base

Les techniques immunologiques reposent sur **une réaction antigène-anticorps**

La réaction Ag-Ac est une réaction exothermique, réversible et spécifique.

- **Exothermique** : la réaction est caractérisée par la formation d'une liaison libérant de l'énergie, ce qui a pour conséquence une influence de la température sur le bon déroulement de la réaction.
- **Réversible** : la liaison qui s'effectue entre l'Ac et l'Ag sont des liaisons faibles (électrostatique, hydrogène, hydrophobe ...), elle peut donc être rompue assez facilement en faisant varier des paramètres physico-chimiques (pH, température, force ionique).
- **Spécifique** : le site anticorps d'une immunoglobuline (paratope) peut se combiner avec un épitope et un seul ; il existe une spécificité stéréochimique entre le paratope et l'épitope.

La réaction Ag-Ac aboutit à la formation d'un complexe appelé **complexe- immun**.

Le complexe –immun est le produit qui sera mis en évidence dans toutes les techniques immunologiques.

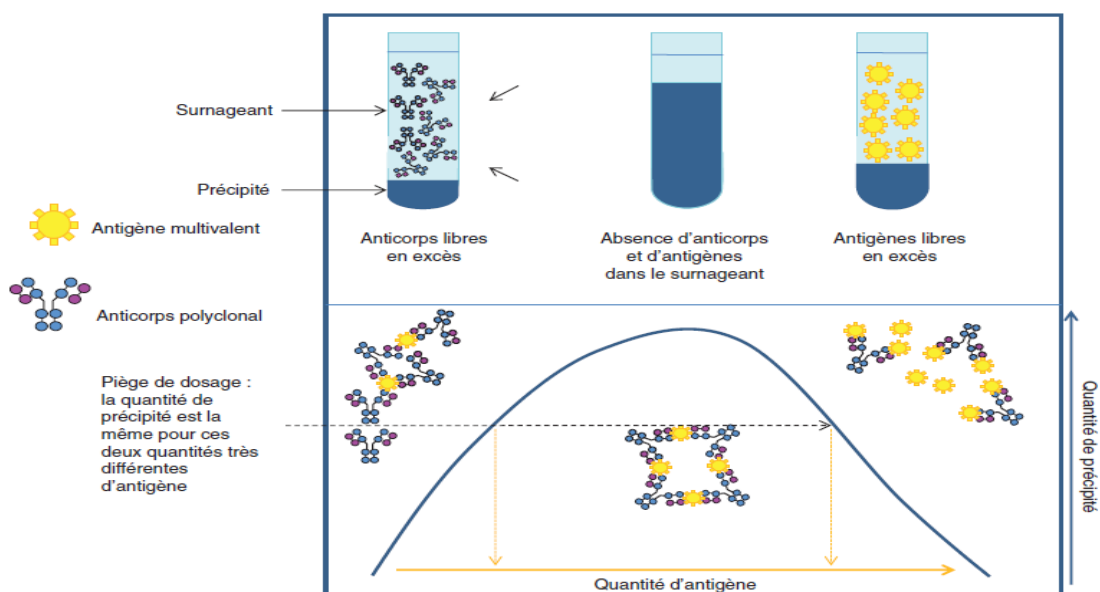
VIII .2. Méthodes de détection des antigènes et des anticorps

Le but de ces techniques immunologiques est de pouvoir détecter la présence (ou absence) d'un Ac ou Ag dans un milieu (méthode qualitative). Certaines méthodes peuvent, en plus de l'aspect qualitatif, nous renseigner sur la quantité d'Ac ou d'Ag présent dans le milieu, permettant ainsi des dosages (méthode quantitative). Il existe 2 grands groupes de réaction :

- **Les réactions produisant un " signal " directement visible** : méthode de précipitation et d'agglutination
- **Les réactions ne produisant pas de " signal " :** méthode de marquage.

VIII .2. 1. Méthodes de précipitation

Les réactions d'immunoprécipitation utilisent des Ag solubles qui vont réagir *in vitro* avec un Ac possédant plusieurs sites antigéniques (au moins bivalent), pour former un réseau macromoléculaire de grande taille. Une macromolécule (ou molécule polymère) est une très grande molécule, qui possède une masse moléculaire relativement élevée. Plus le réseau macromoléculaire sera de grande taille, plus il aura tendance à précipiter. Pour cela, il existe un rapport optimal Ag/Ac pour lequel la taille du réseau sera maximale (zone d'équivalence). Lorsqu'un des réactifs est en large excès par rapport à l'autre, il y a un risque de redissolution de complexe immun (phénomène de zone).



Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

Figure 29: Courbe de précipitation

Deux principes optiques d'appareillages automatisables, basés sur la déviation d'un faisceau monochromatique laser au contact des particules de précipité, ont été développés :

1. **Turbidimétrie** : la mesure de lumière transmise produit un signal décroissant avec la concentration d'antigènes.

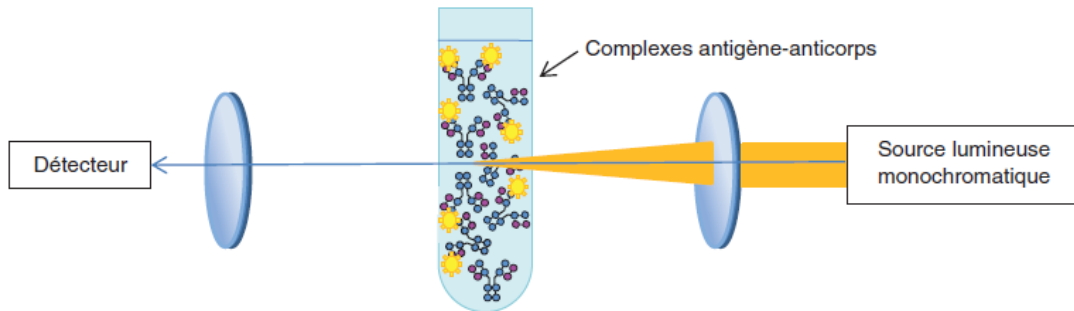


Figure 30: Principe de la Turbidimétrie.

2. **Néphélométrie** : la mesure de la dispersion de la lumière produit un signal croissant avec la concentration d'antigènes.

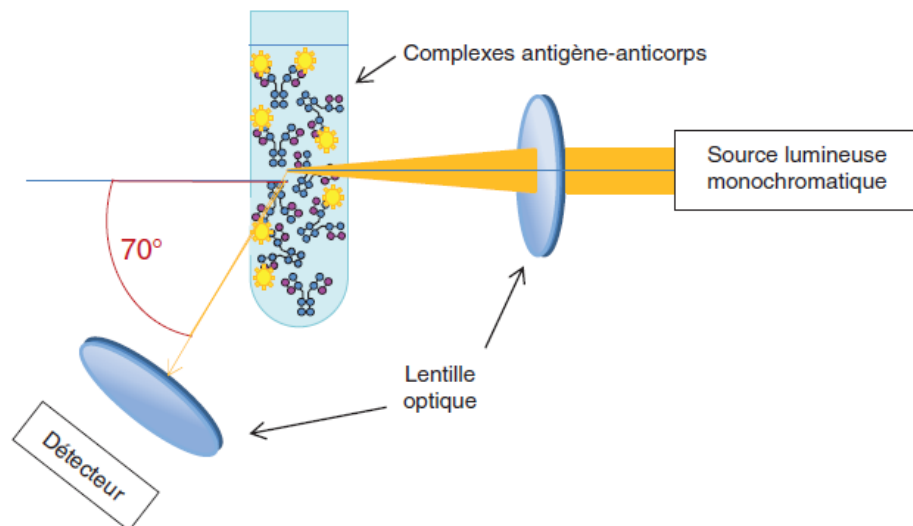


Figure 31: Principe de la Néphélométrie.

Exemples d'applications

- **En recherche** : l'immunoprécipitation en milieu liquide est couramment utilisée pour l'étude de protéines. Les extraits protéiques à analyser (e.g. milieu de culture, lysat cellulaire) sont incubés avec les anticorps. Cette étape permet la formation des complexes antigène-anticorps. Les complexes sont séparés

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

par simple centrifugation, ou grâce à un anticorps anti-immunoglobulines ou une protéine liant le Fc des immunoglobulines, couplés à des billes.

- **En clinique :** la néphélométrie est utilisée en pratique courante pour le dosage des protéines sériques, dont les isotypes majeurs des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM et accessoirement IgD) et certains composants du complément (C3, C4, C1-inhibiteur et facteur B). Les techniques avec particules de latex permettent le dosage des facteurs rhumatoïdes, de certaines sous-classes d'IgG et des chaînes légères libres.

VIII .2. 2. Méthodes d'agglutination

Les réactions d'immunoagglutination utilisent des Ag insolubles en suspension (non pas en solution). Ces Ag vont réagir spécifiquement avec des Ac multivalents pour former des réseaux de particules insolubles qui deviennent alors visible à l'œil nu. Cette méthode est largement appliquée à la détermination des groupes sanguins et à la détection d'Ac. (Hémagglutination).

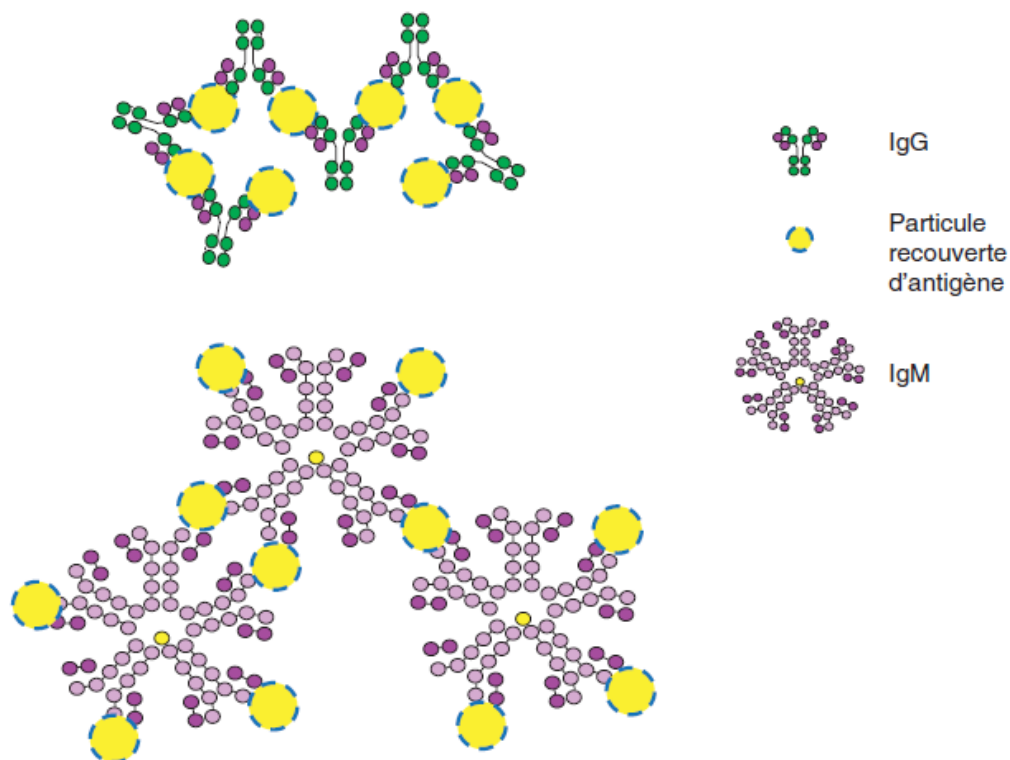


Figure 32: Exemple d'agglutination directe avec des anticorps agglutinants de type IgG et IgM.

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

Exemples d'applications

- **En recherche :** cette technique peut être appliquée à de nombreuses combinaisons antigène anticorps.
- **En clinique :**
 - les groupes sanguins sont déterminés par agglutination active ou directe. Ce type de réactions est également appliqué aux sérogroupages bactériens (e.g. Salmonella, Shigella, E. coli entéropathogènes) ;
 - la recherche d'anticorps anti-hématies est réalisée dans le cadre des anémies hémolytiques par les tests de Coombs directs ou indirects ;
 - l'agglutination passive est utilisée par exemple pour la recherche d'anticorps antitoxoplasme dans un sérum après fixation d'un antigène soluble de toxoplasme sur des billes de latex ;
 - la néphélémétrie microparticulaire est utilisée pour le dosage des facteurs rhumatoïdes.

VIII .2. 3. Immunoélectrophorèse

Cette méthode est une combinaison de l'électrophorèse des protéines et de l'immunoprécipitation. L'échantillon et un standard de référence sont d'abord séparés par électrophorèse. Puis on fait diffuser un antisérum perpendiculairement à la séparation électrophorétique. Dans la région d'équivalence, la formation de complexes immuns mène à l'apparition de lignes de précipitation précises. L'intensité, la forme et l'endroit des arcs de précipitation servent à identifier les protéines. L'immunoélectrophorèse est appliquée en cas de suspicion de gamma pathies mono- ou polyclonales. Les immunoglobulines polyclonales sont distribuées de façon homogène dans la fraction des gammaglobulines après séparation électrophorétique. En revanche, les immunoglobulines monoclonales forment un pic local dans la fraction des gammaglobulines (gradient M) ; ce dernier se manifeste sous forme d'incurvation dans l'arc de précipitation

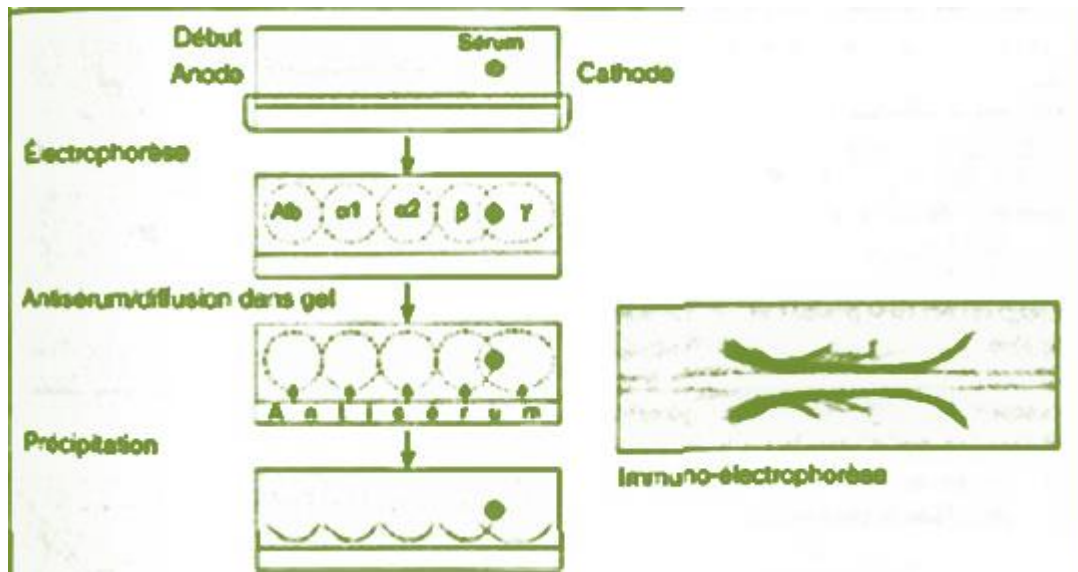


Figure 33: Représentation schématique des étapes de l'immunoélectrophorèse.

VIII .2. 4. Méthodes utilisant un marqueur

Les techniques d'immunomarquage sont utilisées pour analyser des Ag ou haptènes en très faible quantité (sensibilité de l'ordre du nmol/L). Ce principe est aussi utilisé pour étudier les complexes immuns non précipitant et non agglutinant. Le grand principe du marquage est de fixer sur un des réactifs une substance qui permettra d'identifier les complexes immuns recherchés. Les marqueurs les plus utilisés sont :

- Les fluorochromes (fluorescéine ou rhodamine)
- Les radio-isotopes
- Les enzymes (phosphatase alcaline ou peroxydase)

Les signaux émis sont détectés (méthode qualitative) et peuvent être mesurés (méthode quantitative).

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

A. L'immunoenzymologie: plus connue sous le nom d'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Dans cette réaction, l'antigène ou l'anticorps est marqué avec une enzyme, qui permet de transformer un substrat incolore en produit coloré. Le temps de réalisation varie de moins d'une heure à plusieurs heures. La lecture est réalisée au moyen d'un spectrophotomètre.

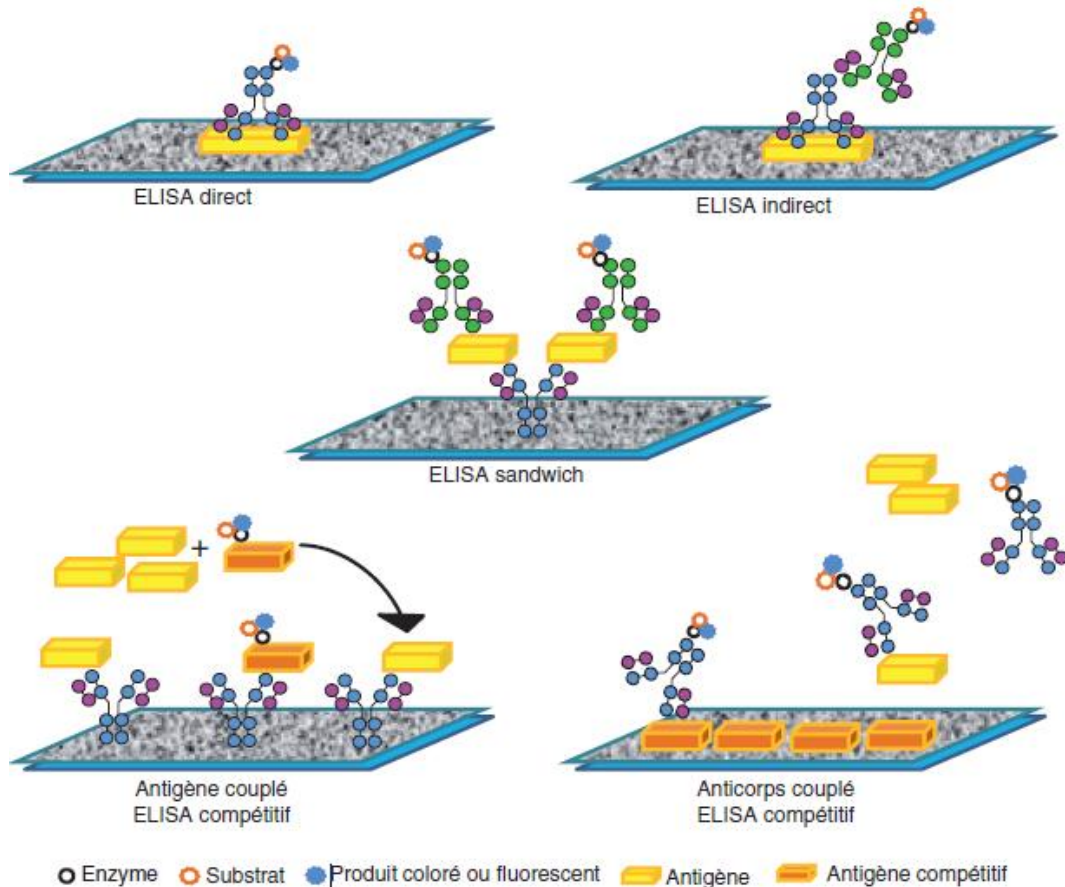


Figure 34: Représentation schématique des différents types d'ELISA.

Exemples d'applications

L'ELISA est une technique très couramment développée dans le domaine du diagnostic biologique ou en recherche fondamentale.

- **En recherche :** le dosage de protéines d'intérêt dans des surnageants ou lysats cellulaires est réalisé fréquemment en ELISA.

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

- **Applications industrielles et vétérinaires** : ces techniques sont également appliquées dans le contrôle qualité des produits finis ou en cours de production, ainsi qu'en épidémiologie et contrôle vétérinaire.
- **En clinique** : l'ELISA est très utilisée pour le sérodiagnostic des maladies infectieuses et pour le diagnostic et le suivi de maladies auto-immunes.

B. La radioimmunologie: connue aussi sous le nom de RIA (Radio-Immuno-Assay) basée sur l'utilisation d'un marqueur radioactif. Les techniques radio immunologiques ont pu être mises au point à la suite de la découverte des radioisotopes qui constituent des traceurs très sensibles. Ces techniques ont été initialement développées pour le dosage de l'insuline, puis d'autres hormones. Pendant longtemps, l'iode-125 a été le seul marqueur radioactif utilisé dans la mise au point et la réalisation des immunodosages de substances présentes à des concentrations très faibles dans les liquides biologiques et les tissus. Il a été progressivement supplanté par l'emploi de marqueurs non isotopiques (enzymatiques et luminescents) offrant une plus grande facilité d'emploi sans les restrictions réglementaires liées à la manipulation des produits radioactifs. La sensibilité des techniques radio-immunologiques est de l'ordre du pmol/L ou du ng/mL. Cette sensibilité permet le dosage de certaines hormones stéroïdes, de vitamines, de médicaments, de marqueurs tumoraux ou d'auto-anticorps.

C. L'immunofluorescence: l'immunofluorescence directe se sert d'anticorps marqués par le réactif fluorescent, alors que l'immunofluorescence indirecte s'appuie sur un anticorps secondaire marqué par un fluorochrome pour révéler la fixation de l'anticorps primaire spécifique de l'antigène. L'immunofluorescence directe permet de détecter deux antigènes ou plus simultanément. En revanche, l'immunofluorescence indirecte possède une sensibilité supérieure pour la détection d'antigènes faiblement exprimés, puisque plusieurs molécules de l'anticorps secondaire peuvent se lier à une molécule d'anticorps primaire. La membrane cellulaire peut être perméabilisée par fixation afin de permettre la détection d'antigènes cytosoliques. L'immunofluorescence est également utilisée pour l'analyse de cellules en suspension, de sections de tissus ou de préparations obtenues à l'aide de cytocentrifugeuses.

Chapitre VIII. Les principaux tests en immunologie

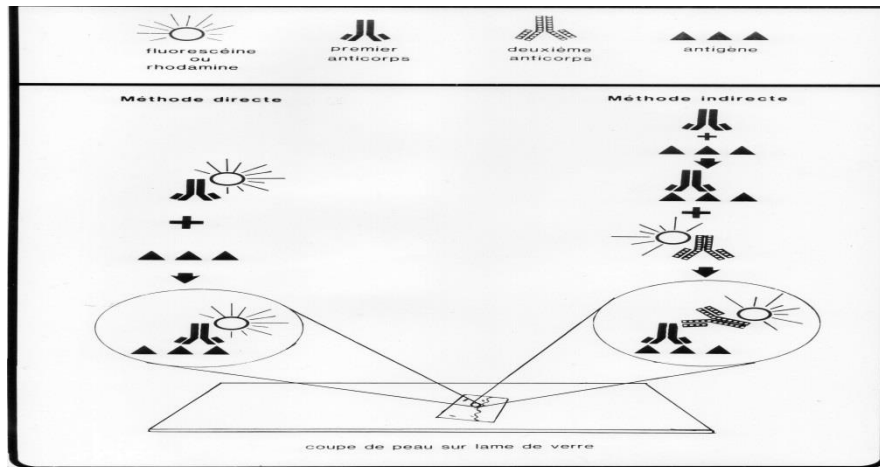


Figure 35: Représentation schématique des différents types de L'immunofluorescence.

Tableau 4. Caractéristiques des différents fluorochromes et tandems les plus utilisés en immunofluorescence

Fluorochrome	Tandem	Couleur	Laser d'excitation	Longueur d'onde d'excitation (nm)	Longueur d'onde d'émission (nm)	Sensibilité
FITC : isothiocyanate de fluorescéine	Non	Vert	Bleu	495	519	Moyenne
PE : phycoérythrine	Non	Jaune	Bleu	480/565	578	Forte
PE-Cy5 : phycoérythrine-cyanine 5	Oui	Rouge	Bleu	480/565/650	670	Bonne
PE-Cy7 : phycoérythrine-cyanine 7	Oui	Rouge	Bleu	480/565/743	767	Bonne
PerCP-Cy5.5 : peridinin-chlorophylle/cyanine 5.5	Oui	Rouge	Bleu	490	675	Moyenne
ECD : phycoerythrine-Texas red	Oui	Orange	Bleu	486	620	Forte
Cy5 : Cyanine 5	Non	Rouge	Rouge	650	670	Moyenne
Cy5.5 : Cyanine 5.5	Non	Rouge	Rouge	675	694	Moyenne
APC : allophycocyanine	Non	Rouge	Rouge	650	660	Forte
APC-Cy7 : allophycocyanine-cyanine 7	Oui	Rouge	Rouge	650/755	767	Faible
Pacific blue	Non	Bleu	UV/violet	403	455	Faible
Krome Orange®	Non	Orange	UV/violet	398	528	Forte
Horizon V500	Non	Bleu-vert	UV/violet	415	500	Forte

Conclusion

Conclusion

L'immunologie est la science qui étudie la discrimination entre le soi et le non-soi, c'est-à-dire les processus de reconnaissance, par les cellules lymphoïdes, des autoantigènes (soi) et des antigènes étrangers (non-soi), et l'ensemble des conséquences de cette reconnaissance, qui aboutit à la réponse immunitaire. Cette dernière peut revêtir plusieurs aspects. Elle est soit positive (immunisation), soit négative (tolérance spécifique). La réponse positive est soit non spécifique, reposant sur des mécanismes très anciens dans l'évolution, encadrée par des cellules tel que les macrophages, les cellules dendritiques et des molécules comme les protéines du complément. Soit spécifique, s'appuyant sur le répertoire des lymphocytes T et B, et engendrant une mémoire immunologique. La réponse positive s'exprime sous la forme soit d'une réponse humorale (anticorps spécifiques présents dans les liquides biologiques), soit d'une réponse cellulaire (lymphocytes sensibilisés), soit, le plus souvent, sous les deux formes. La réponse immunitaire se traduit soit par des phénomènes inflammatoires, soit par une cytotoxicité (lyse cellulaire). Enfin, la réponse immunitaire est soit bénéfique pour l'individu (protection), soit défavorable par générer un état d'hypersensibilité ou des lésions auto-immunes.

Les références

Les références

1. **Abbas A-K et Lichtman A-H, (2013).** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Ed. Elsevier Masson, Paris, 284.
2. **Adotévi O, Amé-Thomas P, Arnulf B, Aucouturier P et al. (2014).** Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré Tissu lymphoïde et sanguin Immunopathologie et immuno-intervention 2^{ème} édition. Elsevier Masson. e-ISBN : 978-2-294-75775-4.
3. **Béné M-C, Drouet C, Fisson S, Seillès E. (2014).** Méthodes en immunologie Des principes aux bonnes applications. Elsevier Masson. ISBN numérique : 978-2-294-74159-3.
4. **Bené M-C, Lebranchu Y, Lemoine F et Seillès E. (2013).** Immunologie fondamentale et immunopathologie. Ed. Elsevier Masson, Paris, 260.
5. **Burmester G-R, Pezzutto A, Ulrichs T, Aiche A (Traduit de l'allemand par Péter Van Endert). (2000).** Atlas de poche d'immunologie, Flammarion, ISBN: 2-257-15076-7.
6. **Carcelain G, Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, (2016).** Immunologie fondamentale et immunopathologie. 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, Paris.
7. **Celine M. (2011).** Lymphocytes T régulateurs et Transplantation hépatique : modulation de l'activité des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+ par les drogues immunosuppressives. Thèse de doctorat pour obtenir le grade de : Docteur. Discipline : Aspects moléculaires et cellulaires de la Biologie Spécialité : Immunologie. Life Sciences. Université du Droit et de la Santé - Lille II.
8. **Chatenoud L, Bach J-F. (2012).** Immunologie 6^{ème} édition. Lavoisier. ISBN : 978-2-257-20529-2.
9. **Galazka A-M. (1993).** Les bases immunologiques de la vaccination / Module 1: Immunologie générale. Organisation mondiale de la santé Genève 93.11.
10. **Ivan K. Chinn, MD, Alice Y. Chan, Karin Chen, Janet Chou, Morna J. Dorsey, Hajjar J et al. (2019).** Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency

Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology 145:1. 46-69.

11. Kenneth M, Casey W. (2018). Immunobiologie de Janeway. Deboeck Supérieur 4^{ème} édition, traduction de Pierre L Masson.

12. Labalette M, Béné M-C. (2014). Guide des analyses en immunologie Indications, critères de réalisation et limites. Ed. Elsevier Masson. ISBN numérique : 978-2-294-74160-9.

13. Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, Chiappini E et al. (2020). Update in primary immunodeficiencies. Acta Biomed 91:11.

14. Owen J, Punt J et Stranford S. (2014). Immunologie. Ed. Sciences de la vie, 832.

15. Schmetzer O. (2009). Basics Immunologie. Ed. Elsevier Masson. ISBN 978-3-437-42496-0.

16. Tangye S-G, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Clinical Immunology. 40:24–64.

17. Virella G. (1998). Introduction to Medical Immunology Fourth Ed. Marcel Dekker, Inc.