

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Abbes Laghrou -Khenchela-**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**POLYCOPIE**

# **COURS EN IMMUNOLOGIE GENERALE**

**Niveau  
2<sup>ème</sup> Année tronc commun SNV**



Elaboré par

**Lilia DOUAOUYA**  
**Docteur en Biochimie appliquée -Maître de Conférences B-**

2018/2019

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	I
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	II
<b>GLOSSAIRE</b> .....	III
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	1
<b>I- INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE</b> .....	2
1- DEFINITION.....	2
2- LE SOI ET LE NON SOI.....	2
1) Le non soi.....	2
2) Le soi.....	2
3- LES REponses IMMUNITAIRES.....	3
1) La réponse immunitaire innée.....	3
2) La réponse immunitaire adaptative.....	4
4- LE REcepteur DE L'ANTIGENE.....	4
5- LA TOLERANCE.....	4
6- LA CIRCULATION DES LYMPHOCYTES.....	5
7- LE SYSTEME IMMUNITAIRE EN ACTION.....	5
8- LA MEMOIRE IMMUNOLOGIQUE.....	6
<b>II- ONTOGENESE DU SYSTEME IMMUNITAIRE</b> .....	7
1- LES CELLULES DE LA REponse IMMUNITAIRE INNEE.....	7
1) Les phagocytes.....	7
2) La cellule NK (pour « Natural Killer »).....	9
3) Le mastocyte.....	9
4) Les cellules résidentes.....	10
2- LES CELLULES DE LA REponse IMMUNITAIRE ADAPTATIVE.....	10
1) Le lymphocyte B.....	10
2) Le lymphocyte T.....	11
3- CELLULES A L'INTERFACE ENTRE LES DEUX SYSTEMES.....	11
1) La cellule NKT.....	11
2) Le lymphocyte T $\gamma$ - $\delta$ .....	12
4- LES ORGANES ET TISSUS LYMPHOIDES.....	12
1) Organes lymphoïdes primaires.....	13
2) Organes lymphoïdes secondaires.....	15
<b>III- COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE</b> .....	18
1- DEFINITION..... ;;;.....	18
2- LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE CLASSE I (CMH-I).....	19
1) Caractéristiques.....	19
2) Structure des molécules du CMHI.....	19
3) Formation du complexe et mécanismes d'action.....	20
3- LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE CLASSE II (CMH-II).....	20
1) Caractéristiques.....	20
2) Structure des molécules du CMH II.....	21
3) Formation du complexe et mécanismes d'action.....	21
4- LES MOLECULES CD1.....	22
<b>IV- L'IMMUNITE INNEE</b> .....	23
1- INTRODUCTION.....	23
2- LES MODULES CONSTITUTIFS.....	23
1) La peau.....	23
2) Les muqueuses.....	24
3- LES MODULES INDUITS.....	24
1) Phagocytose & opsonisation.....	24
2) La réaction inflammatoire.....	25

4-	COMPLEMENT .....	27
1)	Introduction.....	27
2)	La voie classique.....	28
3)	La voie alterne.....	29
4)	Voie des lectines.....	30
5)	Fonctions physiologiques du complément.....	31
<b>V-</b>	<b>L'IMMUNITE ADAPTATIVE.....</b>	<b>32</b>
1-	L'ANTIGENE.....	32
1.1.	DEFINITION.....	32
1)	Notion de déterminants antigéniques ou épitopes.....	32
2)	Notion d'immunogènes.....	33
3)	Notion d'haptène.....	33
4)	Différents types d'antigène.....	33
5)	Notion d'immunité.....	33
1.2.	PARAMETRES DU POUVOIR IMMUNOGENE.....	34
1)	Paramètres liés à l'antigène.....	34
2)	Paramètres liés à l'hôte.....	35
3)	Paramètres liés aux conditions d'immunisation.....	36
4)	Notion d'antigènes thymo-dépendants et thymo-indépendants.....	37
2-	LES LYMPHOCYTES B ET LA REACTION A MEDIATION HUMORALE.....	37
1)	Caractéristiques structurales des immunoglobulines.....	38
2)	Les différents isotypes des immunoglobulines.....	40
3-	LES LYMPHOCYTES T ET LA REPOSE A MEDIATION CELLULAIRE.....	42
4-	LA PHASE EFFECTRICE, RENCONTRE DE L'IMMUNITE INNEE AVEC L'IMMUNITE ACQUISE.....	45
<b>VI-</b>	<b>DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE.....</b>	<b>46</b>
1-	DYSFONCTIONNEMENT PAR EXCES.....	46
1)	Les allergies ou hypersensibilités.....	46
2)	Maladies auto-immunes.....	49
2-	DYSFONCTIONNEMENT PAR DEFAUT OU IMMUNODEFICIENCE.....	50
1)	Déficits congénitaux ou primaires.....	50
2)	Déficits acquis ou secondaires.....	50
<b>VII-</b>	<b>TESTS IMMUNOLOGIQUES.....</b>	<b>51</b>
1-	LA PRECIPITATION.....	51
1)	Précipitation en milieu liquide.....	51
2)	Précipitation en milieu gélifié.....	52
2-	REACTIONS D'AGGLUTINATION.....	53
1)	Agglutination active (directe).....	53
2)	Agglutination passive (indirecte).....	54
3-	TECHNIQUES D'IMMUNOMARQUAGE.....	55
1)	Test de Farr.....	55
2)	Test ELISA ( Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).....	55
3)	Immunofluorescence.....	57
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>58</b>

## **LISTE DES FIGURES**

<i>N°</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	Cellules du système immunitaire.....	12
2	Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme et chez les oiseaux.....	13
3	Structure du CMH I et CMH II.....	18
4	Formation des molécules CMH I et CMH II.....	22
5	La phagocytose avec opsonisation.....	25
6	Schéma illustrant les étapes de la diapédèse.....	27
7	Les voies du complément.....	30
8	Réponse humorale spécifique.....	38
9	Schéma d'une immunoglobuline.....	40
10	Formation et éducation des lymphocytes.....	42
11	Les marqueurs des LT.....	42
12	Reconnaissance entre les LT CD8 et les cellules infectées.....	43
13	Réponse cellulaire acquise TCD4.....	44
14	Les LT CD4, des acteurs indispensables de l'immunité.....	44
15	Coopération entre l'immunité acquise humorale et l'immunité innée. ....	45
16	Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.....	47
17	Mécanismes de l'hypersensibilité de type II.....	47
18	Mécanismes de l'hypersensibilité de type III.....	48
19	Réponse immunitaire à médiation cellulaire. Th1 (TCD4 effecteur) ; Tc (TCD8 effecteur).....	49
20	Immunoprécipitation (la quantité de l'anticorps utilisé est fixe).....	51
21	Test de l'anneau : le ring test.....	52
22	Immunodiffusion.....	52
23	Immunodiffusion radiale de Mancini.....	53

## **LISTE DES FIGURES**

24	Réaction d'agglutination.....	54
25	Réaction d'agglutination non visible à l'œil nu.....	54
26	Mise en évidence d'anticorps anti-ADN dans un sérum de malade. ....	55
27	Test ELISA indirect.....	56
28	Test ELISA sandwich.....	56
29	Identification d'un antigène par un anticorps fluorescent.....	57

## **LISTE DES TABLEAUX**

<i>N°</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	Différents classes d'immunoglobulines.....	41
2	Exemples des maladies auto-immunes.....	49

# GLOSSAIRE

<b>ADJUVANT</b>	Substance ajoutée pour renforcer la réponse immunitaire induite par le vaccin. Il agit en reproduisant reproduit artificiellement une réaction inflammatoire qui favorise la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative vis à vis de l'antigène injecté en même temps.
<b>AMPLIFICATION CLONALE</b>	Multiplication des lymphocytes sélectionnés de façon spécifique par un antigène.
<b>ANTICORPS</b>	Molécules produites par un organisme en réponse à un antigène. L'anticorps a la propriété de se lier à l'antigène qui a induit sa production. On distingue les anticorps membranaires (enchâssés dans une membrane plasmique) des anticorps circulants (ou anticorps solubles ou immunoglobulines).
<b>ANTIGENE</b>	Substance reconnue comme étrangère qui induit des réactions de défense, notamment la production d'anticorps. Voir aussi <b>Déterminant antigénique</b>
<b>APOPTOSE</b>	Ou « mort cellulaire programmée », processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal (induit par les LTC par exemple).
<b>Cellules dendritiques</b>	Les cellules dendritiques sont des cellules sentinelles du système immunitaire intervenant dans la réponse innée. Elles font parties des phagocytes capables de présenter l'antigène.
<b>Cellule Présentatrice de l'Antigène (CPA)</b>	Cellule présentant à sa surface un antigène qui pourra être reconnu par un lymphocyte T et déclenchera le début de la réaction immunitaire adaptative. Ces cellules sont par exemple, les macrophages et les cellules dendritiques.
<b>COMPLEMENT</b>	Ensemble de protéines sériques (du sérum) qui une fois activé, par la formation des complexes immuns, facilite la destruction des antigènes neutralisés.
<b>Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)</b>	Les molécules membranaires qui constituent des marqueurs des cellules d'un organisme (chaque individu à ses propres molécules du CMH) ; elles définissent l'identité d'un organisme. Chez les CPA et les cellules infectées, les molécules du CMH sont associées à l'antigène.
<b>COMPLEXE ANTIGENE-ANTICORPS</b>	Voir <b>Complexe immun</b>
<b>COMPLEXE D'ATTAQUE MEMBRANAIRE</b>	Désigne l'assemblage de certaines molécules du complément qui s'insèrent dans la membrane des cellules cibles et provoquent leur lyse. Voir aussi <b>Perforines</b>
<b>COMPLEXE IMMUN</b>	Ensemble constitué d'antigènes fixés à des anticorps circulants. Ce complexe neutralise les effets des antigènes.

<b>CYTOKINES</b>	Molécules sécrétées par les cellules du système immunitaire et permettant de communiquer entre elles (exemple : l'interleukine 2).
<b>DIAPYCNOSIS</b>	Mécanisme permettant aux leucocytes de traverser la paroi des capillaires sanguins pour gagner les tissus.
<b>DETERMINANT ANTIGENIQUE</b>	Partie de la molécule d'antigène qui est reconnue comme étrangère et qui induit la production d'un anticorps spécifique. En fait un antigène possède généralement plusieurs déterminants antigéniques. On parle aussi de site antigénique, de motif antigénique ou d'épitope.
<b>ÉPITOPE</b>	Voir <b>Déterminant antigénique</b>
<b>GRANULOCYTES</b>	Leucocytes au noyau plurilobé, d'où leur ancien nom de polynucléaires. Voir aussi <b>Phagocytose</b>
<b>IMMUNOGLOBULINE</b>	Synonyme d'anticorps circulant. Ce terme précise la nature protéique de la molécule : il s'agit d'une globuline plasmatique.
<b>INTERLEUKINES</b>	Substances produites par certains leucocytes et qui jouent un rôle très important dans la coopération et la différenciation cellulaires des cellules immunocompétentes. Il s'agit de protéines. On utilise aussi le terme plus général de cytokines.
<b>LEUCOCYTES</b>	Globules blancs. Voir aussi <b>Granulocytes, Lymphocytes, Phagocyte</b>
<b>LYMPHE</b>	Liquide formé à partir du sang par filtration à travers la paroi des vaisseaux capillaires. Il est formé de plasma et de globules blancs, il rejoint la circulation sanguine par les vaisseaux lymphatiques.
<b>LYMPHOCYTES</b>	Catégorie de leucocytes intervenant dans l'immunité cellulaire (Lymphocytes T ou LT) ou humorale (Lymphocytes B ou LB).
<b>LYMPHOCYTES B</b>	Catégorie de lymphocytes qui subissent une maturation dans la moelle osseuse ( <b>B</b> one marrow). Ces cellules se différencient en plasmocytes qui produisent des anticorps.
<b>LYMPHOCYTES T</b>	Catégorie de lymphocytes qui subissent une maturation dans le <b>T</b> hymus. On en distingue plusieurs catégories dont : les lymphocytes T4 ou T auxiliaires qui jouent un rôle important dans la coopération cellulaire ; les lymphocytes T8 qui se différencient en T cytotoxiques capables de détruire des cellules cibles par contact.
<b>MACROPHAGES</b>	Leucocytes de grande taille qui interviennent dans les réactions de phagocytose. Ils proviennent de la différenciation de monocytes.
<b>MEMOIRE IMMUNOLOGIQUE</b>	Concept exprimant la capacité d'un organisme, ou de cellules immunocompétentes, de répondre de façon accélérée et intense à une

nouvelle stimulation par un antigène déjà rencontré. Cette mémoire repose notamment sur la multiplication cellulaire du clone immunocompétent.

<b>MONOCYTES</b>	Leucocytes de grande taille capable de phagocytose. Les monocytes se différencient en macrophages.
<b>PERFORINES</b>	Molécules qui s'insèrent dans la membrane d'une cellule cible et provoquent sa lyse. Elles proviennent de la liaison d'un lymphocyte T cytotoxique avec une cellule cible. Voir aussi <b>Complexe d'attaque membranaire</b>
<b>PHAGOCYTES</b>	Ensemble des cellules responsables de la phagocytose : monocytes, macrophages et granulocytes neutrophiles
<b>PHAGOCYTOSE</b>	Réaction d'immunité cellulaire non spécifique qui est assurée par des leucocytes qui englobent des cellules cibles puis les "digèrent" (lyse intracellulaire).
<b>PLASMOCYTES</b>	Leucocytes produisant des anticorps. Voir aussi <b>Lymphocytes B</b>
<b>POLYNUCLEAIRES</b>	Le nom de ces leucocytes vient du fait que leur noyau à plusieurs lobes laissait croire que la cellule contenait plusieurs noyaux. Voir aussi <b>Granulocytes</b>
<b>SELECTION CLONALE</b>	Sélection d'un type de LB ou LT spécifique d'un antigène donné. Une fois le lymphocyte spécifique sélectionné il se multiplie puis se différencie.
<b>SEROPOSITIF</b>	Se dit d'un sujet dont le sérum contient des anticorps dirigés contre un agent infectieux précis (Toxoplasmose, Rubéole, CMV, VIH...)
<b>SERUM</b>	Partie liquide du sang qui, à la différence du plasma, ne contient pas de fibrinogène (protéine abondante dans le sang, l'un des principaux facteurs de la coagulation). Il ne contient ni globules rouges, ni globules blancs, ni plaquettes.
<b>SOI</b>	Ensemble des structures (molécules, cellules, tissus, organes) fabriquées par l'organisme à partir des informations contenues dans son génome.
<b>SPECIFIQUE</b>	Une réaction immunitaire est dite spécifique lorsqu'elle est dirigée contre un seul type d'antigène (ou quelques antigènes chimiquement très semblables).
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine. Au sein de la cellule, il s'attaque notamment au fonctionnement du système immunitaire en détruisant les lymphocytes TCD4, qui participent au système de défense naturel de l'organisme.

## *Avant propos*

L'Immunologie est la science de l'immunité, c'est une branche de la biologie qui s'occupe de l'étude en physiologie et en pathologie, le fonctionnement du système immunitaire. Apparu très tôt dans l'échelle de l'évolution, ce système a évolué pour différencier le Soi du non-Soi. Les réactions de défense de l'organisme face à un organisme pathogène - quelle que soit la nature de celui-ci, virus, bactérie, champignon ou protozoaires, les maladies auto-immunes, les allergies et le rejet des greffes forment l'aspect médical de cette science. Les mécanismes de synthèse et de maturation des anticorps, d'activation du système du complément, la mobilisation et la coordination des cellules de défense, forment l'aspect fondamental et mécanistique de cette science.

Cette matière a comme objectif d'apporter aux étudiants, de 2ème année tronc commun sciences de la nature et de la vie, les bases physiologiques et moléculaires du développement et du fonctionnement du système immunitaire. La réponse immunitaire, le développement du système immunitaire et répertoires lymphocytaires. Les signaux et les fonctions cellulaires seront abordés dans cette unité ainsi que le dysfonctionnement du système immunitaire et les tests et techniques utilisés pour le détecter.

## **CHAPITRE I : INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE**

### **1 - DEFINITION**

L'Immunologie est la science de l'immunité. L'immunité est l'état de protection de l'individu vis-à-vis d'agressions étrangères notamment microbiennes, parasitaires, mycotiques. C'est la définition classique de cette discipline.

Actuellement on préfère une définition plus large, qui considère l'immunologie comme la science de la discrimination du soi (self) et du non-soi (non-self).

Cette immunité est dite active, lorsque l'individu a produit lui-même ses effecteurs après contact avec l'agresseur, et passive lorsque ces effecteurs lui ont été transmis physiologiquement (grossesse) ou artificiellement (sérothérapie).

Les réactions immunitaires ne sont pas toujours bénéfiques : elles peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilités, telle que l'anaphylaxie, ou se retourner contre les propres constituants de l'organisme et être alors responsables de maladies dites auto-immunes.

### **2- LE SOI ET LE NON SOI**

Normalement, l'action défensive du SI ne peut pas s'exercer vis-à-vis des propres constituants de l'organisme sinon on a une maladie auto-immune.

L'une des caractéristiques du SI est précisément d'être capable de reconnaître spécifiquement un nombre pratiquement infini de molécules différentes (antigènes) tout en faisant la distinction entre celles qui appartiennent à l'organisme (antigènes du soi) qu'il protège et celles qui lui sont étrangères (antigènes du non soi).

#### **1) Le non soi**

Le non soi est constitué par toute substance étrangère à l'organisme qui ne résulte pas de l'expression du génome de l'individu.

Si ces substances sont reconnues étrangères par l'organisme, elles sont alors immunogènes, c'est-à-dire capables d'induire une réaction immunitaire. Le non soi est défini par deux critères :

Il n'est pas codé par le génome de l'organisme considéré,

Il est reconnu comme étranger par ce même organisme.

#### **2) Le soi**

##### **a. Définition**

Le soi est l'ensemble des structures moléculaires dont la présence dans l'organisme résulte de l'activité du génome et qui sont généralement incapables d'induire une réaction immunitaire.

## b. Les molécules du soi

Les molécules du soi peuvent être intracellulaires (ex : protéines de structure, enzymes), extracellulaires (ex : hormones, protéines plasmatiques), membranaires (ex : marqueurs du système sanguin ABO, protéines du système HLA).

Seuls deux organismes ayant le même génome présentent le même soi (vrais jumeaux ou jumeaux monozygotes, clones).

## 3 - LES REPONSES IMMUNITAIRES

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ». Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexe au fur et à mesure de l'évolution des espèces afin de combattre des agents pathogènes évoluant également sans cesse. Parmi ces agents pathogènes on compte les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales. Deux types de réponses immunitaires rentrent en jeu :

- D'une part la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate.
- D'autre part la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est tardive.

### 1) La réponse immunitaire innée

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent, et ceci chez tous les organismes pluricellulaires. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle 4 jours (96 heures).

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.

La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (pour « *Pattern Recognition Receptors* ») et des molécules du non-soi appelées PAMP (pour « *Pathogen Associated Molecular Patterns* ») présent au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogène ou non.

Les PRR sont des groupes de récepteurs, dont les gènes ne sont pas polymorphe, ils sont tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK (« *natural killer* »), les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales).

## **2) La réponse immunitaire adaptative**

La réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux et existe uniquement chez les vertébrés. Elle se met en place au bout de 4 jours environ et est caractérisé par la participation des lymphocytes qui ont un rôle majeur. Les lymphocytes sont de deux types, les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT).

L'immunité innée fait intervenir les récepteurs BCR présents sur les LB, et les récepteurs TCR présent sur les LT ; ces récepteurs vont reconnaître un seul ligand uniquement. En effet, un lymphocyte est programmé pour répondre à un antigène, il présente donc un seul type de récepteur.

Les lymphocytes T seront responsables de la réponse cellulaire et les lymphocytes B de la réponse humorale.

## **4- LE RECEPTEUR DE L'ANTIGENE**

Au cours de son processus de maturation chaque lymphocyte crée un récepteur unique par une mécanique recombinatoire génétique.

Cette acquisition se fait dans les organes lymphoïdes primaires, que sont la moelle osseuse pour les lymphocytes B, et le thymus pour les lymphocytes T, au hasard et en absence de l'antigène. Ce mécanisme a trois conséquences importantes:

- un nombre limité de gènes est capable de créer une grande diversité d'anticorps.
- un réarrangement donné est propre à une cellule, ce qui explique la spécificité.
- un réarrangement est irréversible: toutes les cellules filles en hériteront.

Le même processus s'applique au lymphocyte T dont le récepteur pour l'antigène s'appelle le TCR.

Qu'il soit T ou qu'il soit B, le récepteur de l'antigène résulte de l'association de deux chaînes qui participent toutes les deux à la formation du site de liaison: ceci introduit un niveau supplémentaire de diversité, dite combinatoire. Ainsi donc un très petit nombre de gènes est capable de créer une importante diversité de récepteurs: on compte environ  $10^9$  à  $10^{11}$  lymphocytes différents chez un individu, capables de reconnaître autant de motifs antigéniques différents : l'ensemble de ces récepteurs constitue ce que l'on appelle le répertoire. Nous verrons qu'il existe un répertoire B et un répertoire T.

## **5 - LA TOLERANCE**

Les lymphocytes porteurs de récepteurs pour les antigènes du soi sont éliminés pendant le développement. La recombinaison au hasard crée forcément des récepteurs capables de reconnaître les antigènes du soi et donc précurseurs potentiels d'une réponse dirigée contre nos propres tissus. Or ce n'est pas la règle: on ne réagit pas contre ses propres tissus. Ce phénomène est appelé tolérance au soi.

BURNET dans sa théorie de la sélection clonale explique ce phénomène par l'élimination des clones auto-réactifs au cours de l'éducation des lymphocytes dans les

organes lymphoïdes primaires. La liaison d'un antigène du soi à un récepteur conduit à la mort du lymphocyte par un mécanisme que nous verrons ultérieurement. Cette tolérance est dite centrale car elle ne vaut que pour les antigènes du soi exprimés dans les organes lymphoïdes primaires. D'autres mécanismes, dits de tolérance périphérique, sont en jeu pour les antigènes du soi uniquement exprimés en périphérie.

## 6- LA CIRCULATION DES LYMPHOCYTES

Cette circulation se fait des organes lymphoïdes primaires vers les organes lymphoïdes secondaires via le sang, et des organes lymphoïdes secondaires vers le sang via les vaisseaux lymphatiques. Les lymphocytes, porteurs de récepteurs spécifiques, sont attirés (chimiotaxie) par des substances (chimiokines) émises à partir des tissus. Le passage du sang vers les tissus lymphoïdes, ou diapédèse, se fait grâce à des molécules d'adressage (ou adressines), exprimés sur les lymphocytes, capables de se lier à des ligands spécifiques à la surface des cellules endothéliales. L'existence d'un phénotype précis choisis parmi ces deux ensembles de molécules membranaires explique la spécificité de l'adressage des cellules immunocompétentes.

Pour combattre efficacement une infection il faut que le petit nombre de lymphocytes spécifiques initialement présents soit augmenté. La stimulation par l'antigène provoque une expansion clonale: après sa liaison à l'antigène la morphologie du lymphocyte change.

## 7- LE SYSTEME IMMUNITAIRE EN ACTION

La réponse immunitaire adaptative vis-à-vis d'un antigène donné peut donc être ainsi divisée en cinq étapes :

- la première est l'étape de reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes naïfs porteurs du récepteur complémentaire
- la seconde est la phase d'activation, d'expansion clonale (sélection clonale de BURNET)
- qui aboutit à la phase effectrice où immunité humorale et cellulaire coopèrent pour éliminer l'antigène
- une fois celui-ci éliminé, il y a un retour à l'état de départ (homéostasie) par apoptose des lymphocytes effecteurs spécifiques qui n'ont plus lieu d'exister, le stimulus ayant été éradiqué
- et seuls persistent les lymphocytes mémoire.

On peut ainsi expliquer les propriétés de la réponse immunitaire adaptative :

- la **spécificité**: des microorganismes différents entraînent des réponses différentes
- la **diversité**: le système immunitaire est capable de répondre à une grande variété d'antigènes
- la **mémoire**: elle permet une réponse plus adaptée et plus intense lors de contacts itératifs avec un même antigène

- l'**auto-limitation**: la disparition de l'antigène stimulant régule négativement la réponse immunitaire
- la **tolérance**: qui prévient l'agression vis-à-vis du soi.

Nous avons vu qu'il existe deux types de récepteurs pour l'antigène: le BCR avec l'immunoglobuline de surface du lymphocyte B et le récepteur du lymphocyte T ou TCR. Ils fonctionnent différemment : le lymphocyte B reconnaît des micro-organismes à développement extra-cellulaire alors que lymphocyte T peut détecter des micro-organismes qui ont pénétré dans les cellules et dont les antigènes sont réexprimés à la surface des cellules infectées. Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes dans leur forme intacte, native en solution, alors que les lymphocytes T ne reconnaissent que des fragments présentés à la surface des cellules présentatrices.

## **8- LA MEMOIRE IMMUNOLOGIQUE**

La propriété la plus fondamentale de l'immunité acquise est la mémoire immunologique, autrement dit la capacité de répondre plus rapidement et plus intensément à une deuxième rencontre avec l'antigène. On parle de réponse primaire pour toute première rencontre avec un antigène donné, et de réponse secondaire lors de la réintroduction du même antigène.

Pour l'immunité humorale ces deux types de réponse diffèrent par le délai d'apparition, la rapidité et l'intensité de la réponse, l'affinité et la classe des anticorps. La réponse anticorps secondaire apparaît après une phase de latence plus courte, atteint un plateau de niveau plus élevé avec des anticorps d'affinité plus forte et de nature IgG principalement, alors qu'ils sont de classe IgM pour la réponse primaire.

## **CHAPITRE II : ONTOGENESE DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Les cellules immunitaires sont caractérisées par les clusters de différenciation (CD) qui sont des protéines exprimées à leur surface. Elles sont caractérisées par seulement certains d'entre eux procurant aux clusters la propriété d'être de réels marqueurs diagnostiques utilisés pour l'identification de ces cellules. Ils ont des rôles divers au sein de l'organisme, notamment dans la différenciation de ces cellules au niveau de la moelle osseuse, mais encore dans la réponse immunitaire, etc.

### **1- LES CELLULES DE LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE**

#### **1) Les phagocytes**

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose (cf. chapitre « *Immunité innée* »). 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, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe 2 du CMH.

Un des rôles principal des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme (tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...). 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 (CD)

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. Elle a deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde.

La cellule dendritique a différent rôle dans la réponse immunitaire :

- Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellules 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. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, la cellule dendritique quitte son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elle est capable de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci car elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentent au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).
- Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

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

### d. Les polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Attention leur appellation « polynucléaire » est due à une erreur historique, en effet ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On en 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 présentes. Ils passent ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin où ils se situent en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.
- Les **polynucléaires basophiles** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes 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.

## 2) La cellule NK (pour « *Natural Killer* »)

La cellule NK fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse ; elle fait partie des grands lymphocytes granuleux (GLG). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T, ne présentant respectivement ni le dimère  $Ig\alpha-Ig\beta$  ni le cluster de différenciation CD3. La cellule NK est elle, caractérisée par le cluster de différenciation CD56.

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et sont capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

- des récepteurs activateurs ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme.
- des récepteurs inhibiteurs ayant comme ligand les molécules de classe 1 du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où sont nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ».

La cellule NK exprime également :

- Un dimère DAP-12 associé au récepteur activateur et présentant des motifs ITAM nécessaire à la transmission du signal intracellulaire.
- Des récepteurs RFC qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnu par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Ces récepteurs RFC ne sont autre que le CD16.

## 3) Le mastocyte

Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordiale dans les allergies. Il est 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.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocytes a donc plusieurs effet : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies. Lorsque le mastocyte, complexé avec ces IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très grave parfois même jusqu'à des chocs anaphylactiques.

#### **4) Les cellules résidentes**

En effet les cellules résidentes ont un rôle dans la réponse immunitaire innée, dans le sens où ce sont des cellules nucléées qui expriment donc les molécules de classe 1 du CMH, ainsi que des cytokines de type interférons. Ces cellules expriment également les récepteurs TLR (PRR membranaires).

## **2- LES CELLULES DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE**

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative qui font partis des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :

- D'une part les 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 lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.
- D'autre par les lymphocytes T (LT) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « Thymus », organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité. Ils sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques.

Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité, en effet ils sont d'avantages présents aux niveaux des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activé, et ont une localisation ubiquitaires lorsqu'ils sont activés.

Les lymphocytes sont les seuls cellules sanguines à avoir une double différenciation, et ceci sous l'influence de l'antigène.

### **1) Le lymphocyte B**

Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène. En plus du BCR, le lymphocyte B est caractérisé par un dimère  $Ig\alpha-Ig\beta$  qui est associé au BCR (IgM), des récepteurs de cytokines, des protéines membranaires telles que des intégrines (LFA-1), des sélectines, des immunoglobulines-like, les récepteurs membranaires B7 et des clusters de différenciation CD19, CD21, CD35, CD45, CD80 (ou B7-1 est le ligand de CD28 présent à la surface des

lymphocytes T), CD81 et CD86 (ou B7-2 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), etc.

Le lymphocyte B aura 2 destinées, en effet il se différenciera :

- Soit en plasmocytes qui sécrètent les anticorps solubles qui iront se fixer sur l'antigène (opsonisation), facilitant ainsi la phagocytose. Ces cellules ne présentent pas d'anticorps membranaires.
- Soit en lymphocyte B mémoire qui expriment à leur surface les anticorps spécifique d'un antigène, permettant une réponse plus rapide si une seconde infection se présente.

Le lymphocyte B joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène et présente donc ainsi les molécules de classe 2 du CMH, en plus des molécules de classes 1 du CMH.

## 2) Le lymphocyte T

Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires : des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation CD4 ou CD8, CD2 (récepteur des clusters CD48 et CD58 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes), CD28 (récepteur des clusters CD80 ou B7-1, et CD86 ou B7-2), CD45 et CD154 (ligand de CD40 (CD40-L) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes), etc.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T :

- Les LT CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires.

## 3- CELLULES A L'INTERFACE ENTRE LES DEUX SYSTEMES

### 1) La cellule NKT

La cellule NKT (pour « *Natural Killer T* ») est une cellule intermédiaire entre la cellule NK et le lymphocyte T. Elle fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse, mais contrairement à la cellule NK, elle présente un TCR bien qu'il soit quasiment invariant, autrement dit c'est le même sur toutes les cellules NKT.

La cellule NKT dérive de thymocytes au niveau du thymus, où elle acquiert son TCR  $\alpha$ - $\beta$ , ainsi que le CD3 lors de l'ontogénie des LT, mais se distingue du LT  $\alpha$ - $\beta$  car elle ne présente ni CD4, ni CD8.

Le TCR présenté par les cellules NKT est caractéristique dans le sens où il reconnaît les lipides et les glycolipides présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH, les CD1d qui sont également invariants. Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Lorsque la cellule NKT est activée, les cellules présentatrices d'antigène se fixe à la cellule NKT qui produit ainsi un certain nombre de cytokines (IL-4, IL-13 et interférons  $\gamma$ ) qui activeront quasiment tous les types de cellules immunitaires.

## 2) Le lymphocyte T $\gamma$ - $\delta$

Les LT- $\gamma$  $\delta$  sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Il est beaucoup plus rare que les LT présentent un TCR-2.

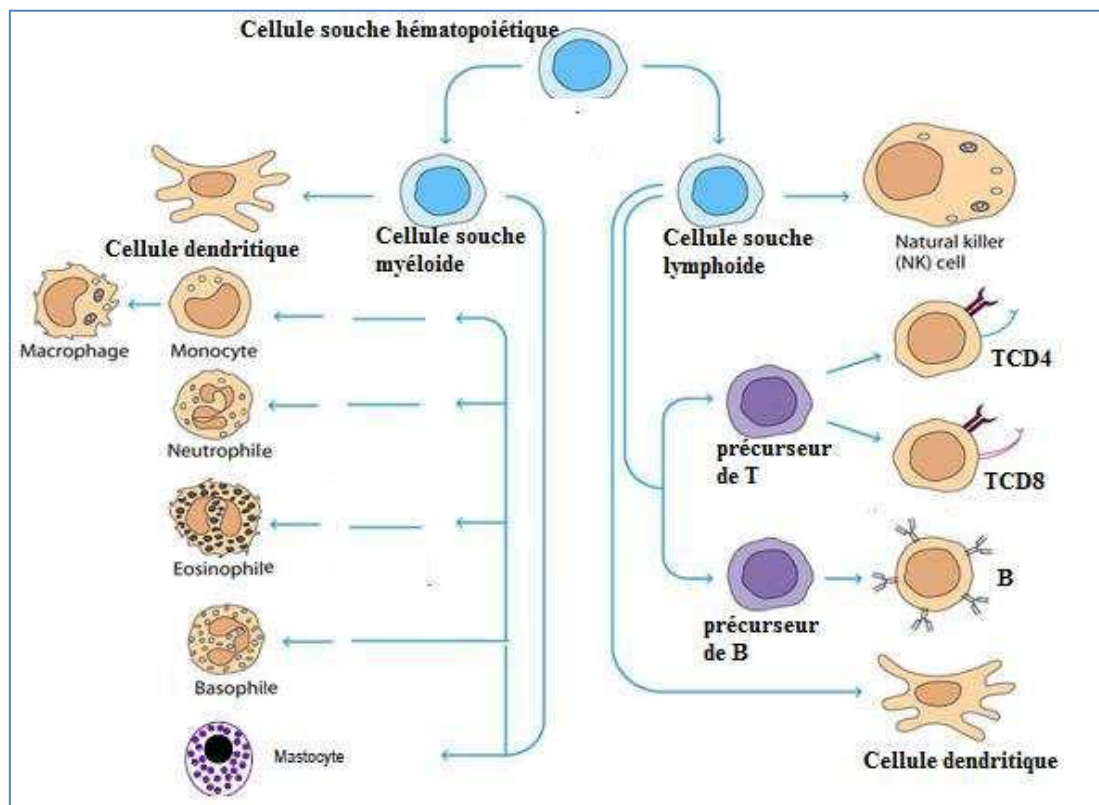


Figure 1. Cellules du système immunitaire.

## 4- LES ORGANES ET TISSUS LYMPHOÏDES

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

- Les **organes lymphoïdes primaires** ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la **moelle osseuse** et au **thymus**.
- Les **organes lymphoïdes secondaires** sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les **ganglions lymphatiques**, la **rate** et les **MALT** (pour « *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* » comprenant les **amygdales** et les **plaques de Peyer**).

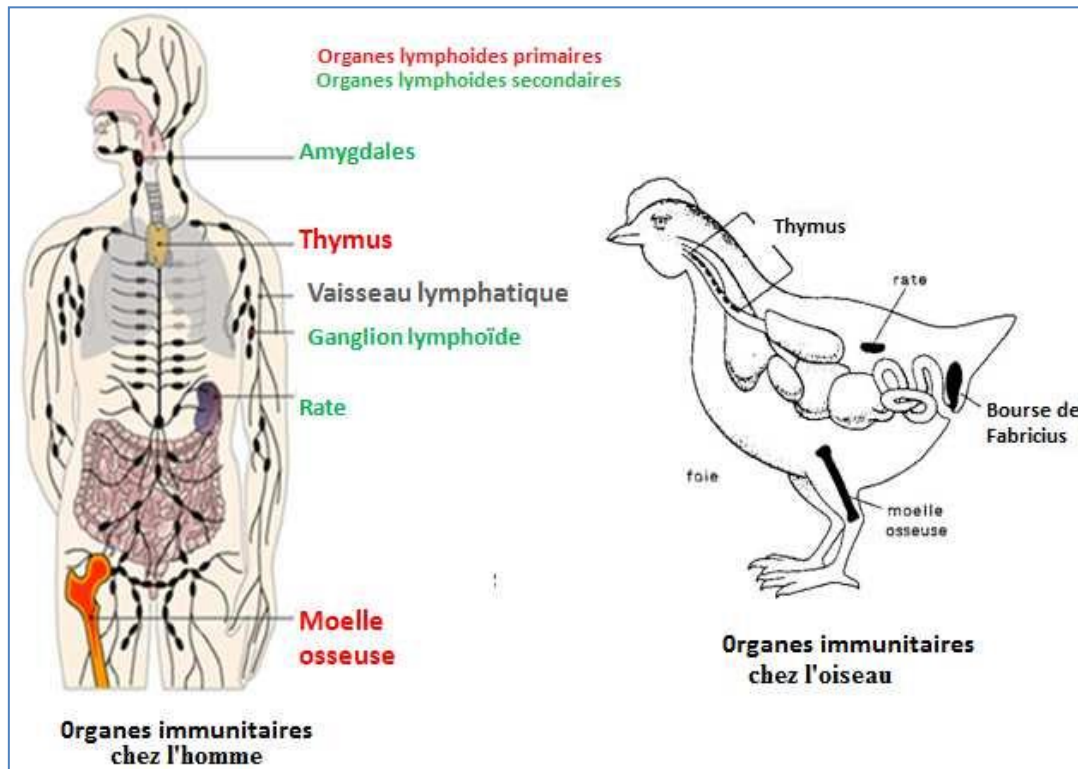


Figure 2. Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme et chez les oiseaux.

## 1) Organes lymphoïdes primaires

### a. La moelle osseuse

La moelle osseuse correspond au tissu présent dans la partie centrale des os ; mais attention seule la moelle osseuse présente au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, voûte du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur, ...), possède une activité hématopoïétique, autrement dit la capacité de produire les différentes lignées de cellules sanguines. En effet seuls ces os possèdent encore de la moelle osseuse rouge constituée de cellules souches hématopoïétique multipotentes (CSH), en opposition à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses (adipocytes). Ces cellules souches multipotentes ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules. Il est important de faire la remarque que l'Homme adulte ne possède

plus de cellules souches totipotentes, ni pluripotentes, celles-ci étant uniquement présentes au stade embryonnaire.

La moelle osseuse est également constituée de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques.

Les sinus veineux présents dans la moelle osseuse sont très perméables, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang. En effet ces vaisseaux présentent une lame basale discontinue.

### **b. Le thymus**

Le thymus est un organe lympho-épithélial situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T, mais ce n'est pas le seul organe à avoir cette propriété ; en effet d'autres tissus ont la capacité de réaliser la différenciation des LT mais dans de moindre mesure, notamment au niveau de l'épithélium digestif.

Dans le thymus on trouve différents types de cellules :

- Des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.
- Des thymocytes qui correspondent aux cellules lymphoïdes immatures provenant de la moelle et qui prennent cette appellation en arrivant dans le thymus et jusqu'à ce qu'elles en sortent.
- Des cellules épithéliales qui forment la trame dans laquelle va se loger les thymocytes et qui sécrètent des facteurs nécessaires à la différenciation des thymocytes. En effet les cellules épithéliales forment une structure caractéristique au niveau de la médulla, le corps de Hassall ; ce dernier produit la lymphopœtine.
- Des macrophages.

On distingue 3 zones dans le thymus :

- Le cortex est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.
- La jonction cortico-médullaire est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.
- La médulla est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et la sélection négative. On y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques. La médulla donne l'impression d'être lobulée, et chacun de ces lobules est centrée par un corpuscule de Hassall qui est une différenciation kératinisante des cellules épithéliales.

## 2) Organes lymphoïdes secondaires

### a. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires. Ils sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile. Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les lymphatiques.

Ces sinus bordent les différentes parties du ganglion : le cortex, le paracortex, et la médulla. On distingue les sinus sous-capsulaires directement localisés sous la capsule conjonctive, les sinus corticaux bordant latéralement le cortex, le paracortex et la médulla, et enfin les sinus médullaires situés dans la partie centrale du ganglion.

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique. Le filtre dépend de la charpente réticulaire dont les mailles arrêtent les éléments cellulaires : cellules cancéreuses, cellules présentatrice d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, LB...).

Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire.

- Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B :
  - Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.
  - Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire.
- Le paracortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocyte T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle HEV (pour *veinule à endothélium haut*). C'est dans cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB.

- La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires.

### **b. La rate**

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine. On y distingue :

- La pulpe rouge est directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :
  - Les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine qui est une forme de stockage du fer.
  - Les capillaires sinusoides caractérisés, comme au niveau de la moelle osseuse rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.
- La pulpe blanche donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones :
  - La gaine lymphoïde péri-artérielle riche en lymphocyte T.
  - Le corpuscule de Malpighi correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB.

### **c. Les amygdales**

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet est sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires). L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer.

Les amygdales sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T.

**d. Les plaques de Peyer**

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.

La plaque de Peyer possède dans sa partie la plus centrale un dôme qui est caractérisée par la présence de cellules dites « cellules M ». Ces cellules caractéristiques forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire responsables des défenses mises en place à ce niveau là : macrophages, cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes.

## CHAPITRE III : COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

### 1- DEFINITION

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) est une région du génome dont les gènes codent pour les molécules d'histocompatibilité qui sont présentes à la surface de cellules présentatrices d'antigène et qui assurent la présentation des antigènes aux lymphocytes T afin de les activer. Certains des gènes faisant partie du CMH n'ont pas de fonction de présentation de l'antigène mais codent pour d'autres molécules jouant un rôle dans les défenses immunitaires. Tous ces gènes du CMH sont présents sous une forme poly-allélique à expression codominante.

Le complexe majeur d'histocompatibilité humain est appelé le système HLA qui est présent au niveau du bras court du chromosome 6. Ces gènes sont extrêmement polymorphique au sein de l'espèce humaine et ceci d'autant plus que chaque individu possède un haplotype (combinaison de gènes) de la mère et un haplotype du père.

Les gènes du CMH sont répartis en trois classes :

- Les gènes de classe 1 codent pour les molécules de classes 1 du CMH. Les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes I du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD8.
- Les gènes de classe 2 codent pour les molécules de classes 2 du CMH. Les plus importantes sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4.
- Les gènes de classe 3 codent pour des molécules n'intervenant pas dans la présentation de l'antigène.

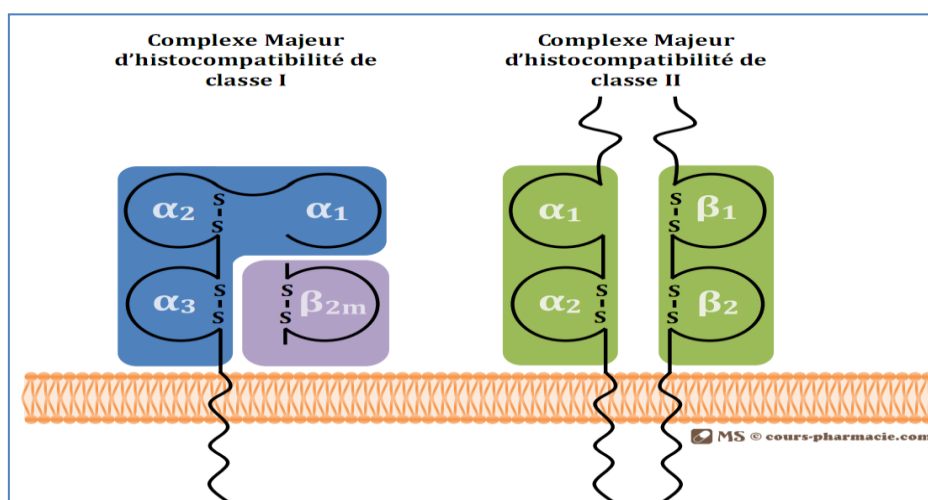


Figure 3. Structure du CMH I et CMH II

Il est important de préciser que les molécules du CMH de classe I et de classe ne présentent que des peptides et donc des molécules de nature protéique ; certains polysaccharides peuvent tout de même être présentés.

L'interaction entre le peptide et le CMH est extrêmement peu spécifique, permettant aux molécules du CMH de présenter des milliers de peptides différents. Un peptide peut se fixer sur des molécules différentes, on parle de reconnaissance dégénérée.

## 2- LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE CLASSE I (CMH-I)

### 1) Caractéristiques

Les molécules du CMH-I codées par ces gènes sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme (donc pas les globules rouges) à des taux variables (expression la plus importante au niveau des lymphocytes). Ces cellules ont pour fonction de présenter les molécules d'Ag à une série de lymphocyte T, les LT-CD8 qui deviendront des LT cytotoxiques.

Chaque individu possède sur ces cellules nucléées 6 types de molécules de classe I du CMH (deux molécules HLA-A, deux molécules HLA-B et deux molécules HLA-C) mais exprimés plusieurs milliers de fois. Comme dit précédemment chaque individu possède un haplotype de la mère et un haplotype du père, mais dans chacun de ces haplotypes certains des gènes peuvent être identiques, autrement dit un individu peut posséder deux gènes HLA-A identiques (idem pour HLA-B et HLA-C). Chacun d'entre nous possède ainsi 6 types de molécules de classe I du CMH différentes au plus et 3 types de molécules au moins.

### 2) Structure des molécules du CMH-I

Ces molécules de classe I sont composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , qui présentent toutes deux des domaines « immunoglobuline-like » et qui sont associées de manière non covalente :

- La chaîne  $\alpha$  (ou chaîne lourde) est codée par les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C. Elle est polymorphique et donc varie suivant les 6 gènes que l'individu possède. Elles présentent trois domaines « immunoglobuline-like » :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$ .
- La chaîne  $\beta$  (ou chaîne légère) qui est non-polymorphique, autrement dit elle est la même pour tout le monde. Elle est codée par un autre gène non présent dans le CMH et assure un maintien de la conformation. Cette chaîne est dite  $\beta 2$ -microglobuline et possède un domaine « immunoglobuline-like » :  $\beta 2m$ .

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

- La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour *Peptide Binding Region*) est formée par les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  qui forment une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.

- La région immunoglobuline-like est formée par les domaines  $\beta 2m$  et  $\alpha 3$  et est la région qui fixe le CD8.
- La région transmembranaire qui est unique, la chaîne  $\beta 2m$  ne présentant pas de segment transmembranaire.
- La région intra-cytoplasmique qui également unique pour les mêmes raisons que pour la région transmembranaire.

### **3) Formation du complexe et mécanismes d'action**

Les molécules du CMH-I vont présenter les peptides antigéniques produits dans la cellule, correspondant soit aux antigènes du soi (protéines tumorales), soit aux antigènes provenant de virus mais synthétisé par la cellule. Autrement dit, on considère ici des peptides endogènes provenant du cytoplasme. Les molécules antigéniques vont être dégradées par le protéasome en peptides de taille bien défini (9 acides aminés).

La chaîne lourde  $\alpha$  et la chaîne légère  $\beta$  vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule nucléée. Le complexe formé de la chaîne  $\alpha$  et de la chaîne  $\beta 2$ - microglobuline nécessitera une association avec des protéines chaperonnes qui serviront à maintenir la conformation ; parmi elles on compte la calréticuline, la calnexine et la tapasine.

Ce complexe protéine s'associera ensuite à deux molécules présentes dans la membrane du réticulum et qui y forment un transporteur, ce sont les molécules TAP-1 et TAP-2. Ce canal permettra le passage de peptides antigéniques formés dans le cytoplasme lors de la digestion préalable par le protéasome. Une fois dans la lumière du réticulum un peptide antigénique se fixera dans la région de liaison au peptide antigénique, les protéines chaperonnes se détacheront du complexe qui pourra ainsi migrer vers la membrane plasmique via l'appareil de Golgi.

## **3- LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE CLASSE II (CMH-II)**

### **1) Caractéristique**

Les molécules du CMH II codées par ces gènes sont présentes sur un nombre de cellules beaucoup plus restreint : les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les cellules épithéliales du thymus. On appelle ces cellules les cellules présentatrices d'antigènes (ou CPAG) qui ont pour fonction de présenter les molécules d'Ag à une série de lymphocytes T, les LT-CD4 qui deviendront des LT helpers (ou LT auxiliaire).

Comme dit précédemment les gènes de classe 2 les plus importants sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. En générale chaque individu possède au maximum 6 molécules du CMH de classe 2 différentes, mais parfois on observe la présence d'un gène HLA-DR supplémentaire, de cette manière certaines personnes ont 2, 3 ou 4 gènes HLA-DR et possèdent ainsi 6, 7 ou 8 molécules du CMH-2 au maximum et 3 au minimum.

## **2) Structure des molécules du CMH II**

Ces molécules de classe 2 sont également composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , qui présentent toutes deux des domaines « immunoglobuline-like », qui sont associées de manière non covalente et qui sont cette fois-ci codées toutes les deux par le CMH :

- La chaîne  $\alpha$  présente deux domaines « immunoglobuline-like » :  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ .
- La chaîne  $\beta$  présente deux domaines « immunoglobuline-like » :  $\beta 1$  et  $\beta 2$ .

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

- La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour *Peptide Binding Region*) est formée par les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  qui forment une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.
- La région immunoglobuline like est formée par les domaines  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  est la région qui fixe le CD4.
- La région transmembranaire constituée de deux segments, un provenant de la chaîne  $\alpha$  et l'autre de la chaîne  $\beta$ .
- La région intra-cytoplasmique est également constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire.

## **3) Formation du complexe et mécanismes d'action**

Les molécules du CMH-II vont présenter les peptides antigéniques produits à l'extérieur de la cellule, correspondant soit à des agents pathogènes soit à des corps apoptotiques. Autrement dit, on considère ici des peptides exogènes provenant du milieu extracellulaire et internalisés par endocytose. L'antigène sera cette fois-ci dégradé par le système endo-lysosomal en peptide de taille variable (entre 12 et 25 acides aminés).

La chaîne  $\alpha$  et la chaîne  $\beta$  vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule présentatrice d'antigène et vont former un complexe avec la chaîne invariante. Cette chaîne invariante possède un segment transmembranaire et un fragment appelé fragment CLIP qui s'associera avec la région de liaison au peptide antigénique. Dès lors que le ce complexe est formé, il migrera vers l'appareil de Golgi qui formera une vésicule endocytaire caractéristique, la vésicule de classe II (CIIV). Cette vésicule sera responsable de la dégradation de la chaîne invariante par des cathepsines, mais sans dégrader le fragment CLIP qui bloquera alors la cavité.

Au niveau de ces vésicules de classe II se trouvent d'autres molécules jouant un rôle indispensable dans l'expression des molécules du CMH-II à la membrane plasmique, ce sont les protéines HLA-DM. En effet elle permet le remplacement du fragment CLIP par un fragment antigénique. La structure en cavité ouverte des molécules du CMH-II permet une certaine variabilité dans la taille du peptide qui s'y associera. Une fois le peptide chargé, le complexe sera envoyé à la membrane plasmique des phagocytes, monocytes, cellules dendritiques ...).

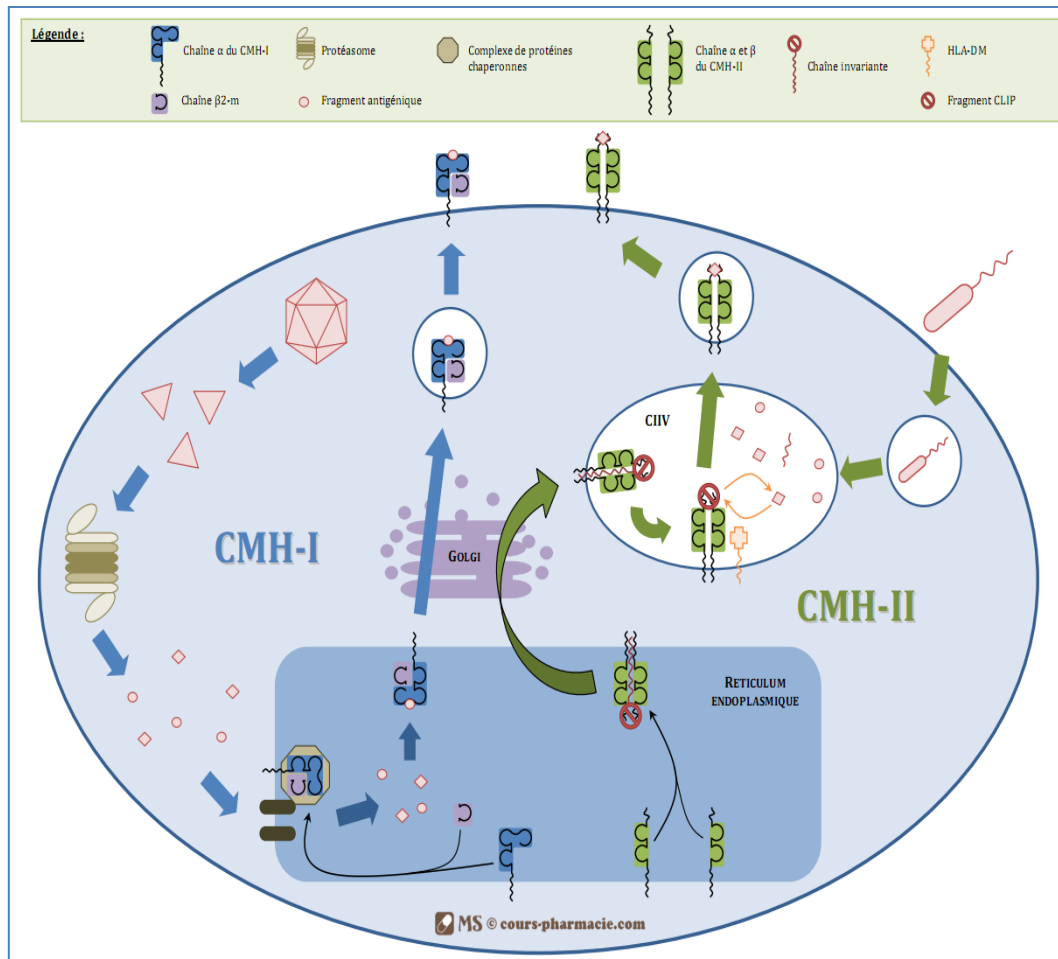


Figure 4. Formation des molécules CMH I et CMH II.

#### 4- LES MOLECULES CD1

A côté des molécules de classe 1 et de classe 2 du CMH, il existe d'autres molécules ayant la capacité de présenter des antigènes, ce sont les molécules CD1. Ces molécules sont structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH mais elles sont invariantes, bien qu'il en existe plusieurs isotypes. Elles ont la caractéristique de présenter des lipides et des glycolipides qui seront reconnus par le TCR présenté par les cellules NKT et les lymphocytes présentant un TCR- $\gamma\delta$ . Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

## CHAPITRE IV : L'IMMUNITE INNEE

### 1- INTRODUCTION

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle 4 jours (96 heures). 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.

La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (pour « *Pattern Recognition Receptors* ») et des molécules du non-soi appelées PAMP (pour « *Pathogen Associated Molecular Patterns* ») présent au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogène ou non. Les PRR sont des groupes de récepteurs, dont les gènes ne sont pas polymorphe, ils sont tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK (« *natural killer* »), les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales).

### 2- LES MODULES CONSTITUTIFS

La barrière cutané-muqueuse est en contact avec les virus, parasites et bactéries. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments : la peau et les muqueuses.

#### 1) La peau

La peau est un **épithélium multi-stratifié kératinisé** entourant toute la surface externe de l'Homme et qui est une barrière très efficace contre des intrusions de tout type ; elle joue ainsi le rôle de :

- **Barrière mécanique** au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à une faible perméabilité et à la desquamation de la peau.
- **Barrière chimiques** présentant des protéines et des peptides antimicrobiens. Les peptides ont trois modes d'actions, en effet ils peuvent entraîner : une rupture mécanique des membranes bactériennes, une déstructuration enzymatique des membranes bactériennes et une séquestration de nutriment.
- **Barrières biologiques** présentant une flore commensale qui est un ensemble de bactéries se situant sur la peau et les muqueuses et jouant un rôle important de barrière.

## 2) Les muqueuses

Les muqueuses possèdent un épithélium uni- ou multi-stratifié non kératinisé et sont donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses. Elles ont donc dûes développer un moyen de défense supplémentaire : le mucus. Le mucus contient des sucres, que l'on appelle des leures, étant donné que ce sont des récepteurs bactériens solubles. Il joue également un rôle de barrière mécanique dans le sens où il forme une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers et qui sera ensuite éliminée par expectoration. Finalement le mucus contient des substances antimicrobiennes tout comme la peau.

## 3- LES MODULES INDUITS

Une fois l'agent infectieux dans l'organisme, les modules induits prennent le relais. En effet, une fois reconnu (interaction PRR-PAMP), l'agent infectieux sera phagocyté par une cellule phagocytaire qui sera à l'origine de la formation du signal danger, et qui activera ainsi la réaction inflammatoire à l'endroit où elle est rentrée en contact avec l'agent pathogène. L'activation de la réaction inflammatoire se fera grâce à des cytokines.

### 1) Phagocytose & opsonisation

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. La phagocytose est un phénomène induit qui peut se faire de deux manières différentes, suivant la résistance de la bactérie considérée :

- sans opsonisation, on est alors face à une interaction directe entre le récepteur et l'antigène. La reconnaissance se fait grâce aux PRR membranaires : récepteurs MMR (pour « Macrophage Mannose Receptor »), récepteurs aux lectines, et récepteurs scavengers
- avec opsonisation, l'interaction nécessite cette fois-ci une molécule intermédiaire qui joue le rôle d'adaptateur, on les appelle des opsonines. Les opsonines sont souvent associées aux anticorps, mais on compte également les composants du complément, les protéines MBP (pour « Mannan Binding Protein »), et la protéine CRP (pour « C-Reactive Protein »).

La phagocytose se réalise en différentes étapes :

1. L'**opsonisation** (non obligatoire) correspond à l'attache des opsonines tout autour de la bactérie.
2. Le **chimiostaxisme** permet d'attirer les macrophages vers la bactérie opsonisée, et ceci grâce aux chimiokines.
3. La **phase d'adhérence** correspond à la reconnaissance spécifique des opsonines présentes à la surface de la bactérie par des récepteurs de la membrane plasmique des macrophages. Cette phase déclenche la phagocytose proprement dite.

4. La **phase rhéologique** correspond à la formation de prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes enveloppent entièrement la bactérie. Il y a ainsi formation d'une vacuole dans laquelle se trouve la bactérie ; on appelle cette vacuole le phagosome.
5. La **phase de destruction** correspond à la digestion de la bactérie par fusion du phagosome avec des lysosomes, formant ainsi le phago-lysosome. La digestion sera réalisée par différents mécanismes : acidification, hydrolysatation par des enzymes hydrolytiques (lysozyme, protéase), production de dérivés toxique de l'oxygène (ions superoxydes), production de dérivés nitrés. Parmi les phagocytes on compte les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

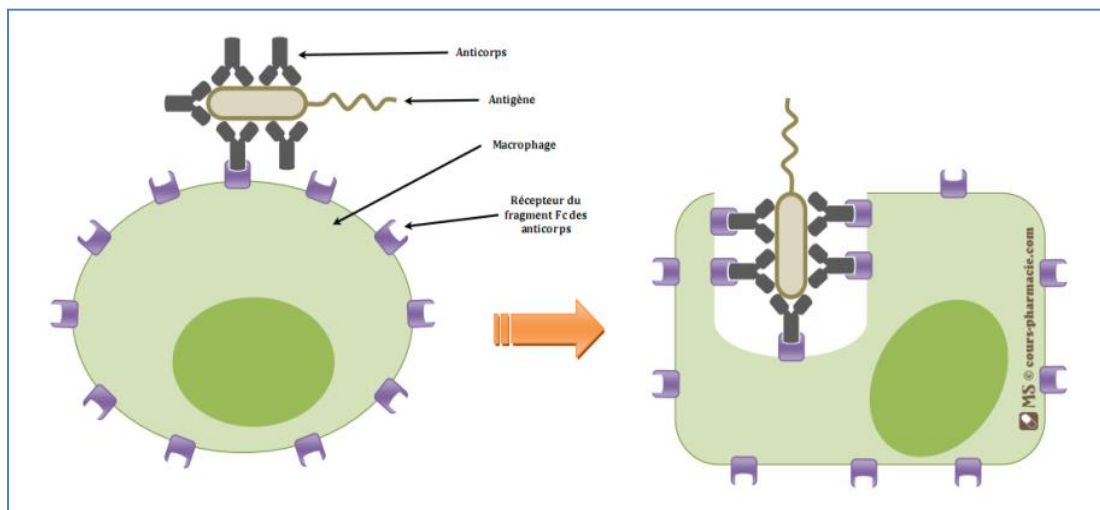


Figure 5. La phagocytose avec opsonisation.

## 2) La réaction inflammatoire

### a. Libération des cytokines

Les cytokines sont libérées suite à l'activation du signal danger induit par les interactions PAMP-PRR. Cette interaction va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation :

- Les cytokines pro-inflammatoires : le TNF- $\alpha$ , les chimiokines et les interleukines IL-1, IL-6, IL-12 et IL18.
- Les substances vasodilatatrices : le monoxyde d'azote (NO) et les prostanoïdes.
- Les cytokines anti-inflammatoires : l'interleukine-10 et le TNF- $\beta$ , jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

### b. Conséquences de la libération des cytokines

Les conséquences sont de différents types :

- Vasodilatation, induite par le monoxyde d'azote (NO), permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Expression de molécules d'adhésion (sélectines et immunoglobulines) sur les cellules endothéliales, induite par le TNF- $\alpha$  et facilitant ainsi la diapédèse.
- Coagulation induite par le TNF- $\alpha$  et permise par l'apparition sur l'endothélium des petites molécules qui vont favoriser la coagulation dans les capillaires, inhibant ainsi la propagation sanguine des micro-organismes infectieux. Cette propagation peut cependant se faire par la circulation lymphatique. Attention si le TNF- $\alpha$  est présent en trop forte concentration il y a des risques de choc septique.
- Activation de la phase de réponse aiguë de l'inflammation qui permet elle-même la synthèse de protéines de l'inflammation ; ici les cytokines pro-inflammatoires vont agir au niveau d'organes plus éloignés :
  - IL-1 va agir au niveau de l'hypothalamus, induisant la synthèse de prostaglandine à l'origine de la fièvre.
  - Au niveau de la moelle osseuse il y aura induction de la synthèse de facteurs de croissance.
  - L'effet sera cependant le plus important au niveau du foie et sera activé principalement par IL-6 mais également par IL-1 et TNF- $\alpha$ . Cet effet consiste en l'induction de la synthèse des protéines de la phase de réponse aiguë de l'inflammation :
    - La protéine CRP (*C-Reactive protein*) fait parti des PRR solubles, et joue le rôle d'opsonine en se fixant sur les microorganismes pathogènes. Elle est également utilisée en tant que marqueur de l'inflammation aiguë, dosable dans le sang. En effet sa concentration augmente de 1000 fois lors d'une inflammation.
    - La protéine MBP a aussi un rôle d'opsonine en se fixant sur des résidus mannose présent à la surface des bactéries, et permet ainsi l'activation du complément.
- Synthèse de fibrinogène et des facteurs du complément, qui est induite par les interleukines IL-12 et IL-18, et qui permet la modulation de l'activation des lymphocytes T.
- Recrutement de cellules phagocytaires par chimiotactisme grâce aux chimiokines. En effet ce sont les macrophages et les cellules résidentes qui rentreront généralement en premier en contact avec l'agent pathogène. Il y aura ainsi recrutement des autres cellules immunitaires et particulièrement des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

### c. La diapédèse

La diapédèse correspond au passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles. Les polynucléaires et monocytes passeront généralement vers les tissus conjonctifs, soit de manière constitutive soit suite à une infection. Les lymphocytes quant à eux iront préférentiellement vers les organes lymphoïdes qui ne possèdent pas un endothélium classique

mais ce que l'on appelle des veinules endothéliales hautes (HEV) qui présentent des cellules cubiques dont les jonctions sont relativement lâches. Elle se fait en plusieurs phases :

1. La phase de capture correspond au rapprochement de la cellule vers l'endothélium.
2. La phase d'adhésion labile et de roulement (ou rolling) est due à des liaisons entre des sélectines exprimées par les cellules immunitaires et des mucines (protéines fortement glycosylées) présentées à la surface de l'endothélium. Ces interactions permettent encore à la cellule d'effectuer des roulements à la surface de la membrane endothéliale.
3. La phase d'adhésion forte bloque la phase de roulement et est permise par des interactions supplémentaires entre des intégrines (LFA-1) présentes à la surface des cellules phagocytaires ou des lymphocytes, et des immunoglobulines (I-CAM) présentes à la surface de l'endothélium. Mais les intégrines rentrant en jeu dans cette liaison sont en temps normal sous forme inactive, et passent sous forme active uniquement après interaction entre des chimiokines exprimées de manière constitutive dans la membrane l'endothélium et leurs récepteurs présents à la surface des cellules voulant passer l'endothélium.
4. La phase de transmigration correspond au passage de la cellule immunitaire à travers deux cellules endothéliales par dissociation locale des jonctions intercellulaires. Au niveau de la moelle osseuse les cellules peuvent traverser l'endothélium par des mailles présentes au niveau du tissu endothélial.

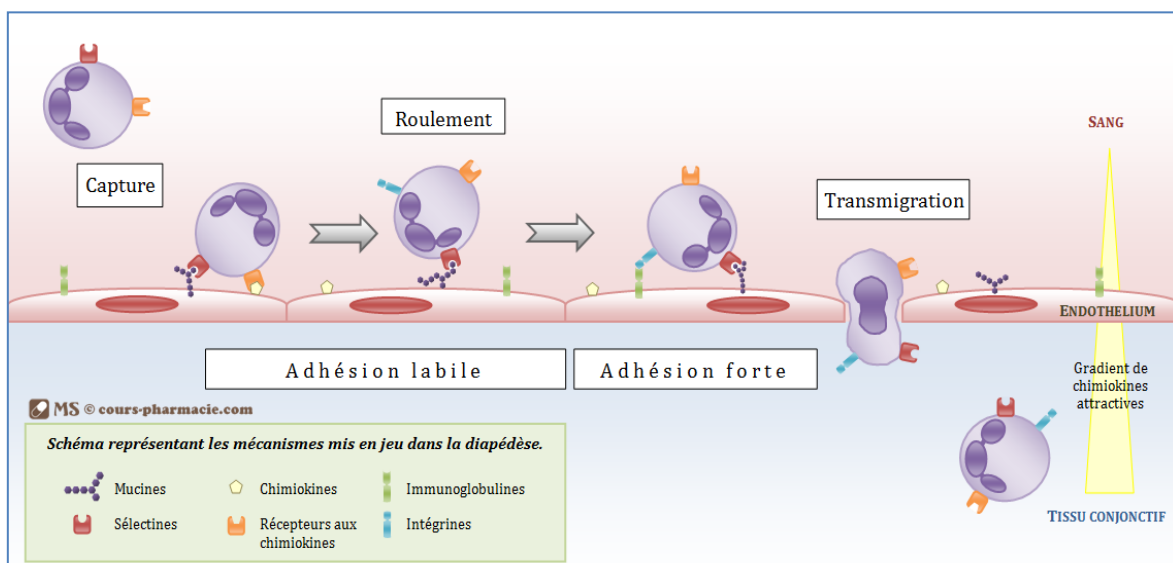


Figure 6. Schéma illustrant les étapes de la diapédèse.

## 4- COMPLEMENT

### 1) Introduction

Le complément est un système de protéines sériques qui comporte une trentaine de constituants, solubles et membranaires. Il est impliqué dans la réponse

innée aux infections, dans l'élimination des complexes immuns et dans la régulation de la réponse spécifique.

Les protéines du complément sont des enzymes, et sont inactivées par un chauffage du sérum pendant une heure à 56°C (sérum décomplémenté).

Le système du complément est une cascade enzymatique qui peut être activée selon trois voies distinctes : la voie classique, la voie alterne, et la voie des lectines. Ces trois voies aboutissent à la voie finale commune, ou formation du complexe d'attaque membranaire (MAC).

## 2) La voie classique

### a. Activation

Activée par les complexes immuns et implique les composants C1 à C9,

- et n'est active qu'en présence de  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{Mg}^{2+}$ .

La première étape est la reconnaissance du complexe immun par la molécule C1q, au niveau de l'Ig. Toutes les Ig n'activent pas le complément de la même façon,

- les **IgM** sont les plus fortement activatrices, (une seule molécule suffit),
- les **IgG 1,2 et 3** sont activatrices (mais 2 molécules au moins sont nécessaires),
- les IgG4, les IgA et les IgE ne sont pas activatrices.

La molécule C1q, grâce à sa conformation particulière (dite en bouquet de tulipe) peut fixer plusieurs Ig en même temps.

### b. Cascade enzymatique

- Le C1q fixé sur un complexe immun peut activer le C1r et le C1s,
- le C1r et le C1s vont cliver les composants C4 et C2 en C4a, C4b, C2a et C2b.
  - C2b et C4a sont relargués dans le plasma
  - C4b et C2a vont se fixer sur une surface activatrice pour former le complexe C4b2a ou **C3 convertase classique**.
- Cette C3 convertase classique est capable de cliver le C3 en C3a qui est relargué,
- et C3b qui va se fixer sur la surface à côté de C4b2a pour former la **C5 convertase classique**.

### c. Phase effectrice : formation du MAC

Le C5b, formé par la C5 convertase, se fixe sur un deuxième site membranaire, Il recrute les molécules C6, C7, C8 et plusieurs molécules C9 pour former le **MAC**.

La polymérisation des molécules de C9 permet de créer des pores de 10 nm dans la

membrane d'une cellule, aboutissant à sa lyse. *Cette étape est commune à toutes les voies d'activation du complément.*

#### d. Remarques sur la voie classique

C'est la *voie majoritaire* d'activation du complément.

- La fixation du C4b et du C3b à la surface d'un complexe immun le maintient en solution et empêche son dépôt tissulaire. C'est pourquoi certains déficits complets en protéines du complément (C1, C4), bien que rares sont fortement associés à des maladies impliquant les complexes immuns, tel le lupus érythémateux disséminé.
- Les fragments C4a, C3a et C5a, sont capables de déclencher une réaction inflammatoire en se liant à des récepteurs (monocytes, macrophages, polynucléaires, mastocytes, plaquettes) et sont appelés **anaphylatoxines**.

### 3) La voie alterne

La voie alterne est un système de défense anti-microbien appartenant à l'immunité innée. Elle met en jeu les facteurs B, D, C3, et la properdine.

A la différence de la voie classique, elle est uniquement magnésium dépendante.

#### a. Activation

La voie alterne nécessite une surface activatrice (peu sialylée, des lipopolysaccharides bactériens, certains composants de membrane de levure, etc..)

- La première étape est un clivage spontané du C3 (qui existe à bas bruit physiologiquement).
- qui conduit à l'association du fragment C3b avec le facteur B.
- Ce complexe se fixe alors sur la membrane activatrice (sinon il est dégradé très rapidement), où le facteur D va venir cliver le facteur B en Ba et Bb.
- Ba est relargué, et sur la membrane se forme le complexe C3bBb ou **C3 convertase alterne**. Ce complexe est capable de cliver en continu des molécules de C3.

#### b. Phase amplificatrice

La C3 convertase alterne peut être stabilisée par la properdine,

- elle va pouvoir alors cliver de nombreuses molécules de C3 qui vont se lier à du facteur B pour produire de nouvelles C3 convertase alternes, aboutissant ainsi à une boucle d'amplification.
- La fixation de plusieurs molécules de C3b à côté d'une C3 convertase alterne forme une **C5 convertase alterne**.

La voie classique rejoint alors la voie alterne dans la voie finale commune.

4) Voie des lectines

De découverte plus récente, cette troisième voie est moins bien connue.

- Elle est activée par les surfaces comportant du mannose (qui n'est pas présent sur les cellules humaines).
- La protéine initiatrice de cette voie est la *Mannose Binding Lectine* (MBL).
- Elle se fixe spécifiquement sur le mannose, et active les MASP1 et 2 (Mannose associated serin protease). Les MASP sont capables de cliver le C2 et le C4 et de rejoindre ainsi la voie classique.

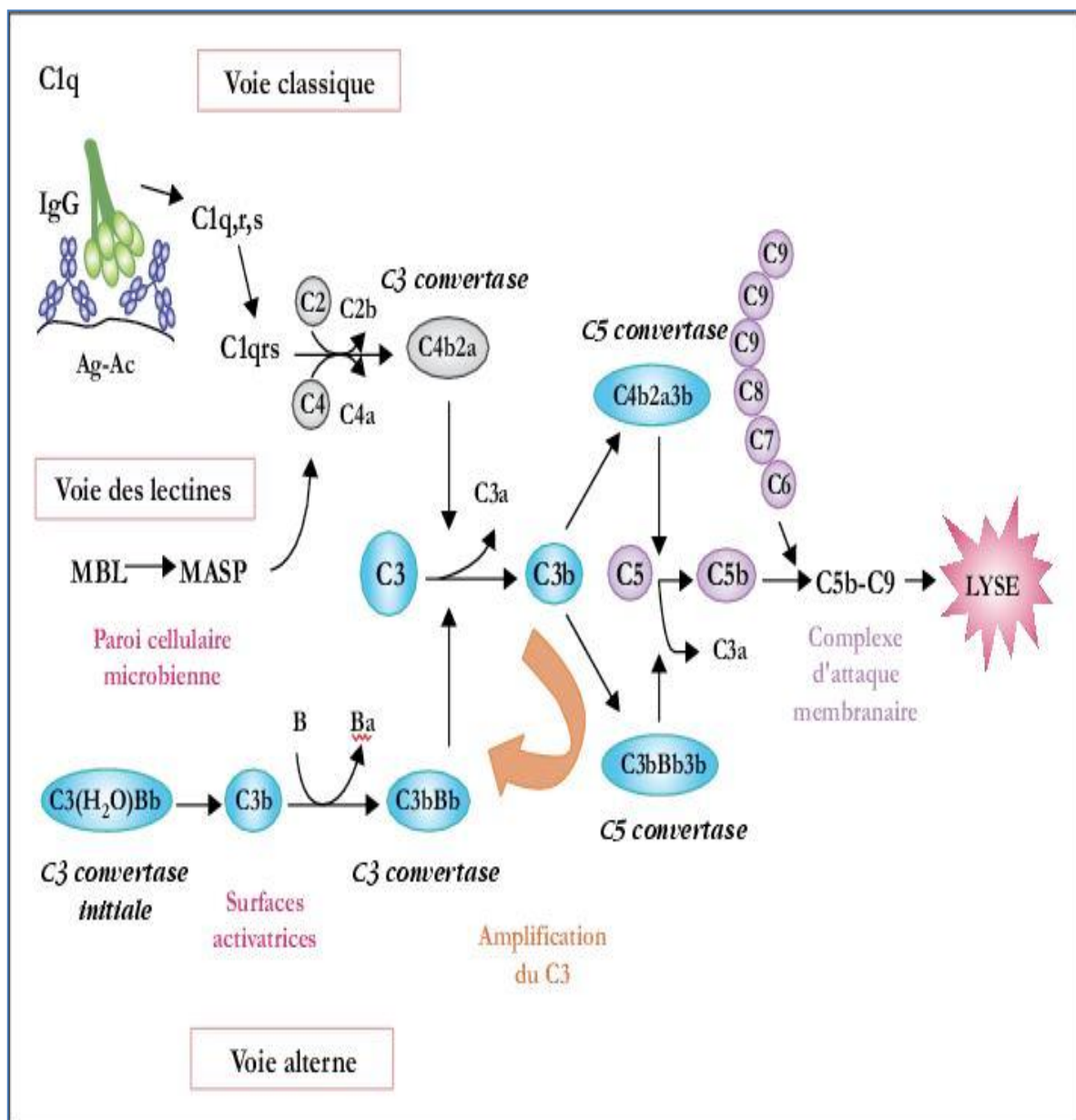


Figure 7. Les voies du complément.

### 5) Fonctions physiologiques du complément

#### a. Rôle dans l'inflammation

La libération d'anaphylatoxines

#### b. Opsonisation

Cette opsonisation est due à des récepteurs présents à la surface des phagocytes :

- CR1 (CD35), qui fixe C3b et C4b
- CR3 et 4 (CD11b/CD18 et CD11c/CD18), molécules de la famille des intégrines, qui fixent C3i.

#### c. Cytolyse

La formation du MAC est capable de provoquer la lyse de la cellule-cible (bactérie ou virus), à enveloppe lipidique.

#### d. Régulation de l'immunité spécifique

Le complément est capable d'induire des signaux de prolifération (CR2) et de différenciation (CR1) aux LB. De plus, les récepteurs CR1,2, et 3 jouent un rôle dans la présentation de l'Ag aux LB par les cellules dendritiques folliculaires au sein des centres germinatifs.

#### e. Solubilisation et transport des complexes immuns

Le récepteur CR1 permet aux hématies d'assurer le transport des complexes immuns circulants vers le foie ou la rate, où ils seront éliminés.

## CHAPITRE V : L'immunité adaptative

L'immunité adaptative (ou acquise) est une immunité spécifique car la réaction immunitaire est dirigée contre un seul antigène. Les cellules immunitaires impliquées dans la réponse immunitaire adaptative sont les lymphocytes. Au sein de l'organisme, deux types de lymphocytes sont présents. Ils diffèrent par la nature de leurs récepteurs membranaires qui déterminent leur fonction :

- les **lymphocytes B** participant à l'immunité à **médiation humorale**
- les **lymphocytes T** participant à l'immunité à **médiation cellulaire**

Dans tous les cas, il y a toujours coopération entre plusieurs catégories de lymphocytes pour aboutir à l'élimination de l'antigène.

### 1. L'ANTIGÈNE

#### 1.1. DEFINITION

Les antigènes sont des structures moléculaires reconnues spécifiquement par le système immunitaire. La notion d'antigène, reconnu spécifiquement par un organisme est purement opérationnelle et dépend de l'espèce dans laquelle est introduite la molécule antigénique. L'induction délibérée d'une réponse immunitaire par injection d'une substance étrangère s'appelle immunisation.

On appelle antigène toute espèce moléculaire naturelle ou synthétique capable d'induire une réponse immunitaire dans un organisme vivant et de réagir spécifiquement avec les produits de cette réponse, BCR/anticorps et récepteur T.

#### 1) Notion de déterminants antigéniques ou épitopes

La plupart des antigènes sont des macromolécules, protéiques ou glucidiques, présentant à leur surface des reliefs, des aspérités dus au repliement des chaînes polypeptidiques ou glucidiques sur elle-même : ce sont ces structures limitées, appelées épitopes ou déterminants antigéniques, qui sont capables de se lier de manière stéréospécifique avec le site complémentaire de la molécule de reconnaissance (paratope). Un épitope correspond à une zone de 1 à 3 nm de diamètre, soit 15 à 18 acides aminés pour une protéine, soit 5 à 6 oses pour un polysaccharide.

Les antigènes possèdent habituellement à leur surface un grand nombre de déterminants, qui peuvent être différents les uns des autres, chacun étant capable d'induire la production d'un anticorps spécifique, ou au contraire être des structures répétitives.

L'ensemble des épitopes reconnus définit ce que l'on appelle le répertoire immunologique qui est évalué à  $10^7$  pour les lymphocytes B et  $10^5$  pour les lymphocytes T.

## 2) Notion d'immunogènes

Ce terme désigne les substances antigéniques capables d'induire *in vivo* une réponse immunitaire et de réagir spécifiquement, *in vivo* et *in vitro* avec les molécules de reconnaissance ainsi induites. Par contre au sens strict du terme, l'antigène désigne cette même substance mais étudiée *in vitro*, du point de vue du laboratoire.

Donc, bien que tous les immunogènes soient des antigènes, tous les antigènes ne sont pas des immunogènes. En d'autres termes l'antigénicité est la propriété d'un épitope de se lier au paratope de l'anticorps ou du TCR.

## 3) Notion d'haptène

Du grec "*haptein*" (attacher) la notion d'haptène a été introduite en 1921 par LANDSTEINER pour qualifier des substances non antigéniques par elles-mêmes, mais pouvant le devenir lorsqu'elles sont couplées à des macromolécules porteuses ("carrier").

## 4) Différents types d'antigène

On peut ainsi distinguer des antigènes :

- naturels
- synthétiques
- artificiels (naturels chimiquement modifiés)

Parmi les antigènes naturels, on distingue des :

- xénoantigènes : ce sont des antigènes présents chez tous les individus d'une ou de plusieurs espèces distinctes de celle du sujet immunisé.
- alloantigènes : ce sont des antigènes inégalement répartis entre les individus de la même espèce que le sujet immunisé et entraînant la formation d'anticorps chez un individu ne possédant pas l'alloantigène en question.
- autoantigènes : ce sont des antigènes présents dans les cellules ou les tissus mêmes du sujet immunisé.

## 5) Notion d'immunité

L'immunité est dite :

- **active** lorsqu'elle est acquise par un organisme suite à l'introduction de l'antigène qui va y induire une réponse immunitaire (vaccination, greffe de moelle osseuse réussie).
- **passive** lorsqu'elle est acquise suite à l'introduction d'effecteurs (anticorps, cellules) préformés (sérothérapie).
- **acquise** lorsqu'elle survient au cours de la vie, même in-utéro, par éducation de clones lymphocytaires.
- **naturelle** lorsqu'elle préexiste à tout contact avec l'antigène étant soit non spécifique, soit spécifique mais acquise de façon inaperçue par réaction croisée (ex. : les anti-A ou les anti-B des groupes sanguins A, B, O).

## 1.2. PARAMETRES DU POUVOIR IMMUNOGENE

La notion d'immunogénicité est relative : il faut toujours la définir par rapport à un hôte déterminé et des conditions expérimentales choisies.

On voit donc que le pouvoir immunogénique dépend de facteurs intrinsèques ou paramètres structuraux liés à la molécule d'antigène, de facteurs liés à l'organisme dans lequel on l'introduit et enfin de facteurs liés aux conditions expérimentales de l'immunisation.

D'une meilleure connaissance, et donc d'une meilleure maîtrise de ces différents paramètres dépend la mise au point de **vaccins** que l'on espère toujours plus efficaces.

### 1) Paramètres liés à l'antigène

Ce sont les caractères physico-chimiques de l'antigène qui conditionnent son immunogénicité. Seuls les composés organiques peuvent être immunogènes. Les composés inorganiques ne sont en principe pas immunogènes : au mieux, ils peuvent se comporter comme des haptènes et être néanmoins responsables d'eczéma du cuir chevelu ou de la face par exemple (dermite de contact par réponse cellulaire T), après couplage des radicaux chimiques simples contenus dans certaines teintures capillaires aux protéines du cuir chevelu ou de la peau du visage. On peut citer comme exemples des sels de métaux lourds (chrome, nickel), des substances végétales ou de nombreux produits chimiques de synthèse, que certains désignent sous le terme de pro-antigène. Parmi les différents paramètres structuraux on distingue :

#### **a. La distance taxonomique**

Encore appelée distance phylogénique elle correspond au degré d' "étrangeté" entre la molécule d'antigène et la molécule constitutive correspondante de l'organisme receveur. Plus cette distance est grande, autrement dit plus le degré d'éloignement dans l'échelle d'évolution des espèces animales est grand entre l'espèce d'où est extrait l'antigène et celle qui va être immunisée, meilleure est la réponse immunitaire.

#### **b. Paramètres physico-chimiques**

- Taille moléculaire :

Plus le volume d'une molécule est grand, plus en principe son pouvoir immunogène est puissant. L'immunogénicité commence pour des édifices moléculaires de taille supérieure ou égale à 3-5 000 Dalton.

- La rigidité :

Il faut que la structure moléculaire de l'immunogène ne soit pas trop "molle", trop fluide car sinon la fixation sur les récepteurs des lymphocytes qui, nous l'avons vu, repose sur une complémentarité tridimensionnelle, est trop lâche voire impossible.

- La complexité :

Il faut une certaine diversité dans la structure pour obtenir l'immunogénicité.

### c. paramètres biochimiques

- Les protéines :

Ce sont les composés les plus immunogènes. Les protéines sont des molécules très antigéniques du fait du polymorphisme de leur structure et des différences existant entre espèces, entre individus.

- Les glucides :

Ils sont immunogènes à l'état de polysides. Les polysaccharides constituent des édifices moléculaires hautement diversifiés à la structure complexe, et donc fortement antigéniques.

- Les lipides :

Par eux-mêmes ils ne sont pas immunogènes, car leur structure est peu ou prou la même dans de nombreuses espèces : ce sont des **haptènes** qui nécessitent le couplage à une protéine porteuse ou à un sucre (glycoprotéine et glycolipide).

- Les acides nucléiques :

L'ADN pur, isolé, n'entraîne pas de réponse immunitaire expérimentale.

### d. Le catabolisme

Résultant de la conjonction des différents paramètres sus-cités, le catabolisme influe sur l'immunogénicité : plus il est lent, plus la stimulation antigénique perdure et plus l'immunogénicité croît.

### e. Valence antigénique

Au terme de cette étude des paramètres structuraux d'une molécule d'antigène on peut définir la valence antigénique comme le nombre d'anticorps capable de se lier simultanément à un antigène. Celui-ci peut être vu comme la juxtaposition de plusieurs épitopes différents, capables chacun d'induire la formation d'un anticorps spécifique. La valence est au mieux égale à la somme des épitopes et le plus souvent lui est inférieur notamment pour les molécules de haut poids moléculaire en raison de phénomènes d'encombrement stérique.

## 2) Paramètres liés à l'hôte

L'âge de l'individu soumis à l'immunisation, conditionne, via l'état de développement physiologique de son système immunitaire, la qualité de la réponse immunitaire. Il est en effet bien connu qu'il est plus facile d'obtenir un état de tolérance chez des animaux nouveau-nés.

### **3) Paramètres liés aux conditions d'immunisation**

#### **a. Dose d'immunogène**

Pour des doses extrêmement faibles, de l'ordre du nanogramme s'installe un état de non-réponse, encore appelé tolérance aux faibles doses qui est un phénomène actif, spécifique. Lors d'un deuxième contact avec le tolérogène, dans des conditions expérimentales d'immunisation normale (c'est-à-dire capable d'induire la production d'anticorps) l'organisme ne peut répondre alors qu'il en est tout à fait capable vis-à-vis d'un antigène différent administré la première fois, à des doses normales.

#### **b. Voies d'administration**

La voie d'administration dicte la localisation du contact de l'antigène avec les cellules immunocompétentes. Lors d'une immunisation par voie intra-dermique, sous-cutanée ou intra-musculaire l'antigène est retrouvé dans les ganglions régionaux de drainage. Lors d'une immunisation par voie intra-veineuse, ou intra-péritonéale chez les petits rongeurs, l'organe lymphoïde sollicité est surtout la rate.

La voie intra-veineuse tend à entraîner un état de tolérance. Les meilleures voies pour une réponse immunitaire positive, notamment une bonne production d'anticorps, sont les voies sous-cutanées, intra-musculaire et intra-dermique (coussinet plantaire).

L'administration à deux ou trois jours d'intervalle de deux antigènes différents entraîne une dépression de la réponse vis-à-vis du deuxième antigène : ce phénomène est connu sous le nom de compétition antigénique.

#### **c. Adjuvants**

La plupart des protéines sont peu immunogènes. Pour déclencher une forte réponse immunitaire un antigène protéique doit être injecté en association avec un mélange appelé adjuvant. Ce sont des substances inertes, non immunogènes qui augmentent la réponse immunitaire de l'individu, tant humorale que cellulaire, lors de leur administration simultanée avec l'antigène, en favorisant une réaction inflammatoire.

Ils agissent essentiellement en transformant les antigènes solubles en matériel particulaire, ce qui favorise leur captation par les cellules présentatrices et leur libération plus lente par ces dernières : tout ceci aboutit à augmenter le temps de contact entre l'antigène et les cellules immunocompétentes.

#### **d. Nature de l'immunisation**

La qualité et la quantité des anticorps produits varient selon la nature, primaire ou secondaire, de l'immunisation : l'isotype change (commutation IgM/IgG) et la spécificité et l'affinité augmentent lors du passage à la réponse secondaire.

#### **4) Notion d'antigènes thymo-dépendants et thymo-indépendants**

. En fonction de la nécessité ou non de l'aide des lymphocytes T pour la production d'anticorps on distingue des immunogènes thymo-dépendants et des immunogènes thymo-indépendants. La plupart des antigènes naturels sont thymo-dépendants

On connaît cependant une minorité d'antigènes dits thymo-indépendants capables de solliciter directement les lymphocytes B après fixation à leur récepteur de surface. Il s'agit le plus souvent d'édifices de haut poids moléculaire de structure répétitive d'un ou de quelques épitopes, souvent de nature polysidique et de catabolisme lent.

Deux types d'antigènes thymo-indépendants sont décrits. Les antigènes thymo-indépendants de type 1 possèdent des caractéristiques physicochimiques qui en font à fortes doses des stimulateurs de tous les lymphocytes B, immatures et matures. On parle alors de mitogènes. Ceci explique les caractéristiques de la réponse immunitaire aux antigènes thymoindépendants : réponse de type IgM, de faible affinité sans cellules mémoire.

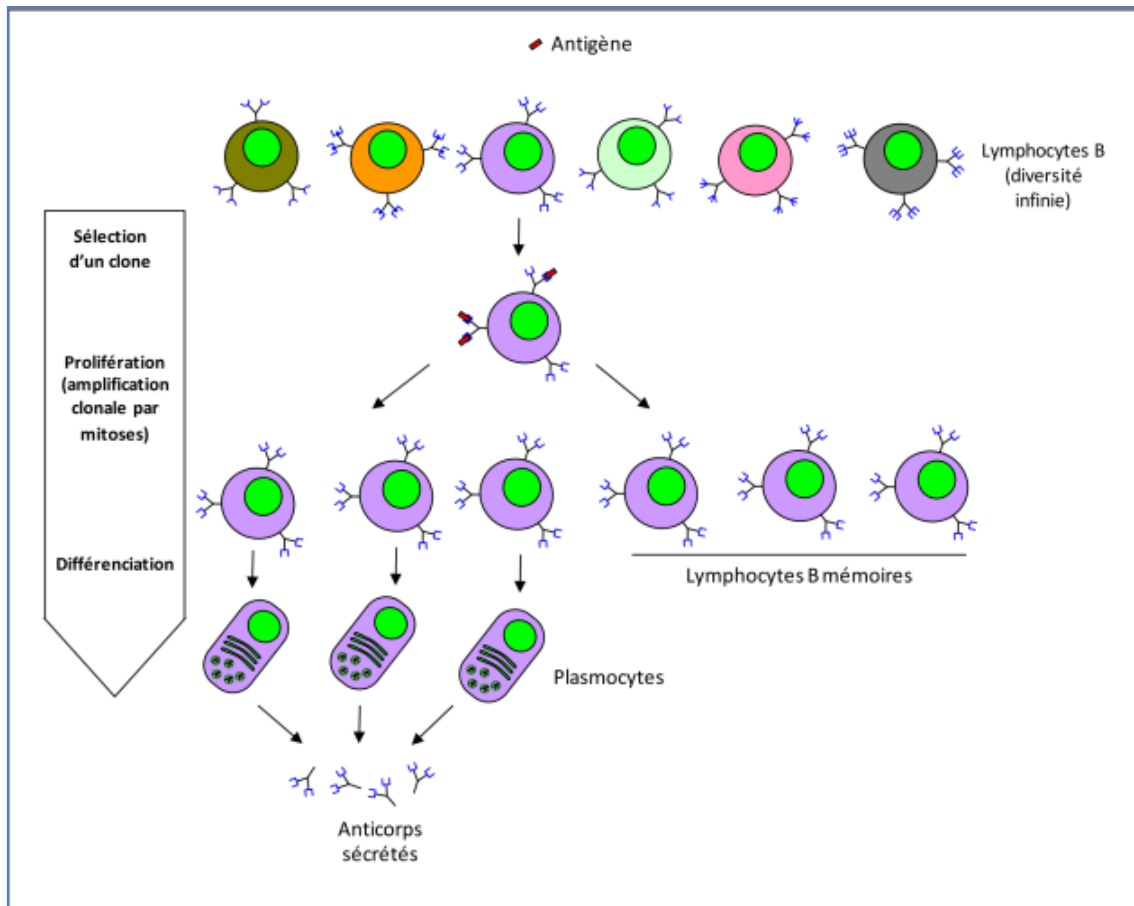
Les antigènes thymoindépendants de type 2 sont des polysaccharides à structure répétitive, retrouvés dans les parois bactériennes. Ils sont dénués d'activité mitogène et ne peuvent stimuler que des lymphocytes B matures.

## **2. LES LYMPHOCYTES B ET LA REACTION A MEDIATION HUMORALE**

L'organisme réagit à la présence d'éléments étrangers en synthétisant des anticorps. Ce sont les armes moléculaires de la réponse acquise. Les anticorps sont de grosses protéines complexes solubles circulant dans le milieu intérieur ; ce sont des immunoglobulines. Chaque espèce d'anticorps se lie exclusivement à une seule espèce d'antigène, conduisant à la formation d'un complexe immun insoluble qui va précipiter. Les anticorps solubles ont pour fonction essentielle de neutraliser les antigènes.

Les organes du système immunitaire produisent des centaines de milliers de lymphocytes B. Ce sont de petites cellules véhiculées par le sang. Chaque type de lymphocyte B porte sur sa membrane plasmique un seul type de récepteur : ce sont les récepteurs B qui sont en fait des anticorps membranaires.

Lorsque le lymphocyte B rencontre l'antigène correspondant (= sélection clonale), il est activé, puis se multiplie par mitoses (= prolifération clonale) et enfin se différencie en plasmocytes (cellules sécrétrices d'anticorps solubles) et en lymphocytes B mémoire, cellules à durée de vie longue qui seront prêtes à réagir rapidement en cas d'une nouvelle attaque par un même antigène. Les anticorps circulants caractérisent la réponse à médiation humorale.



**Figure 8.** Réponse humorale spécifique.

Les immunoglobulines sont des protéines présentes sous forme membranaire (BCR) et sous forme soluble (anticorps).

### 1) Caractéristiques structurales des immunoglobulines

Les BCR et les anticorps sont des hétéro-tétramères extrêmement polymorphes au sein de l'individu, qui sont constitués de deux chaînes lourdes H (pour *Heavy*) et deux chaînes légères L (pour *Light*) liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une région variable V (extrémité N-terminale) qui est le site de liaison à l'antigène, et par une région constante C (extrémité C-terminale).

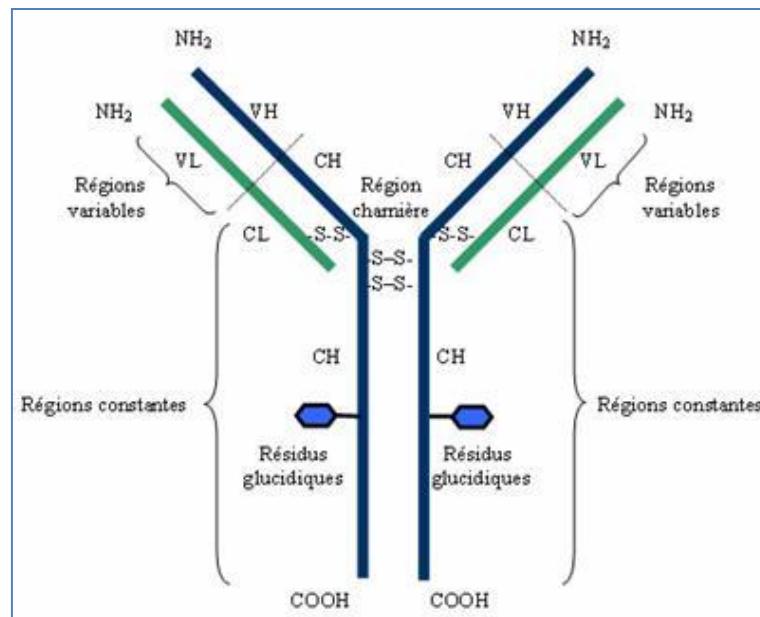


Figure 9. Schéma d'une immunoglobuline.

#### a. Constitution des chaînes lourdes et des chaînes légères

Les chaînes légères sont constituées de deux régions :

- Une région variable VL (pour « *Variable domain from Light chain* »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.
- Une région constante CL (pour « *Constant domain from Light chain* ») d'un domaine immunoglobuline.

Il existe 2 types de chaînes L :  $\kappa$  et  $\lambda$  qui diffèrent par leur région constante. Les chaînes lourdes sont constituées de deux régions :

- Une région variable VH (pour « *Variable domain from Heavy chain* »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.
- Une région constante CH (pour « *Constant domain from Heavy chain* ») d'un certain nombre de domaines immunoglobulines suivant l'isotype considéré : 3 pour les immunoglobulines IgG, IgA et IgD et 4 pour les immunoglobulines IgM et IgE.

Les BCR et les anticorps ont une forme de « Y », et possèdent ainsi deux sites de liaison à l'antigène. Ces sites de liaison à l'antigène sont constitués par l'association des 3 régions hypervariables de la chaîne H (HV1, HV2 et HV3) aux 3 régions hypervariables de la chaîne L (HV1, HV2 et HV3). Les régions hypervariables prennent également l'appellation de CDR (pour « *Complementary Determining Region* ») et sont séparées par des régions dites « framework » qui permettent un maintien en place de la structure.

### **b. Digestion enzymatique des immunoglobulines**

Les BCR et les anticorps peuvent également être caractérisés par des fragments fonctionnels qui sont déterminés suite à une digestion enzymatique par la papaïne ou la pepsine.

- La papaïne entraîne la formation de 2 fragments Fab qui contiennent chacun un site de liaison à l'antigène, et d'un fragment Fc (pour *Fragment cristallisable*) qui correspond à la partie constante de ces immunoglobulines.
- La pepsine entraîne la formation d'un fragment F(ab)<sub>2</sub> qui correspond globalement au deux fragments Fab, et d'un fragment pFc' de taille plus réduite que le Fc. On note que contrairement à la papaïne, la pepsine possède plusieurs sites de coupure au niveau de ces immunoglobulines.

### **2) Les différents isotypes des immunoglobulines**

Les isotypes correspondent aux différents types d'immunoglobulines qui se distinguent les unes des autres par des changements de structure de la région constante de leurs chaînes (cf. suite du cours), mais sans toucher leur site de liaison à l'agent pathogène et donc à leur action d'anticorps. Ainsi les différentes classes d'immunoglobuline peuvent lier un même antigène au niveau d'un même épitopes (= site de liaisons à l'anticorps). Ces isotypes sont spécifique de l'espèce, autrement dit, ils sont identiques chez chacun d'entre nous. On distingue ainsi 3 niveau d'isotypie :

- La classe des immunoglobulines déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde :
  - Les IgM sont les premières immunoglobulines présentes à la surface des lymphocytes B lors de l'expression du BCR et sont les premiers anticorps circulants exprimés par les plasmocytes suite à une primo-infection par un agent pathogène. La concentration sanguine des IgM diminue très rapidement pour être remplacée par d'autres isotypes. La structure pentamérique des IgM solubles (cf. suite du cours) leurs procure un rôle efficace dans l'agglutination des antigènes, ainsi que dans l'activation du complément ; elles ne peuvent par contre pas traversés le placenta.
  - Les IgD sont co-exprimées avec les IgM à la surface des lymphocytes B. Elles n'ont pas de rôle dans l'activation du complément et ne peuvent pas traverser le placenta, mais joueraient un rôle indispensable dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et cellules mémoires.
  - Les IgG sont les plus abondants des anticorps circulant et jouent ainsi un rôle important dans la détection d'infection. Elles ont la caractéristique d'activer le complément ainsi que de passer aisément à travers les parois des vaisseaux sanguins et du placenta, procurant ainsi une défense immunitaire au fœtus.
  - Les IgA jouent un rôle particulier au niveau des muqueuses (digestives, respiratoires, génito-urinaire,...), empêchant ainsi la fixation des agents

pathogènes aux surfaces des cellules épithéliales. Elles sont sécrétées sous forme de dimère.

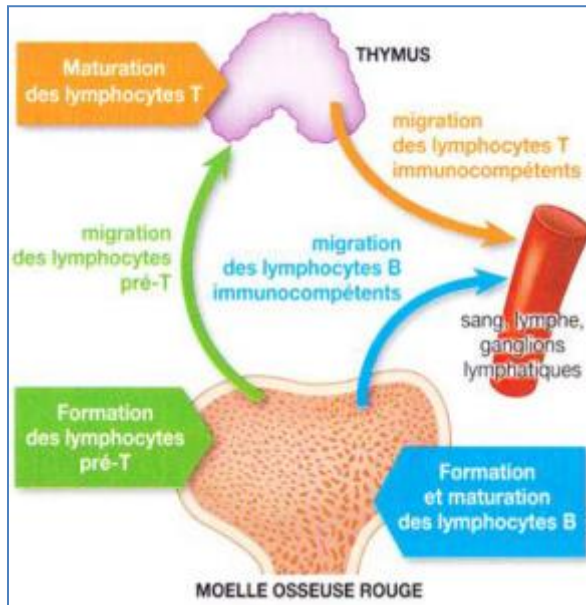
- Les IgE jouent un rôle important dans les mécanismes allergiques, et ceci par la présence de récepteurs aux domaines constant des IgE à la surfaces des mastocytes et des polynucléaires basophiles.
- La sous-classe des immunoglobulines également déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde : une sous-classe d'IgM, d'IgD et d'IgE, mais deux sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) et quatre sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).
- Le type de chaîne légère déterminée par des variations de structure de la région constante :  $\kappa$  (kappa) et  $\lambda$  (lambda).

**Tableau 1.** Différents classes d'immunoglobulines.

Classe	Chaîne lourde	Structure générale	Localisation	Fonctions
<b>Ig G</b>	- $\gamma$ - 3 domaines constants	monomère	Ig majoritaire dans le sérum	→ Principal Ac des réactions primaires et secondaires - Produit une immunité passive chez le fœtus → Fixe le complément
<b>Ig M</b>	- $\mu$ - 4 domaines constants	monomère ou pentamère	- monomère attaché aux LB - pentamère libre dans le sérum	→ Récepteur antigénique des LB → première classe d'Ig libérée lors d'une réponse primaire - fixe le complément
<b>Ig A</b>	- $\alpha$ - 3 domaines constants	monomère ou dimère	- monomère dans le plasma - dimère dans les sécrétions, salive, larmes, suc intestinal, lait.	→ Protège les surface des muqueuses
<b>Ig E</b>	- $\epsilon$ - 4 domaines constants	monomère	- peau, muqueuses, voies gastro-intestinale et respiratoires, amygdales. - trace dans le sérum	→ Participe à la réaction d'inflammation et aux allergies - Intervient dans la lutte contre les parasites
<b>Ig D</b>	- $\delta$ - 3 domaines constants	monomère	surface des LB	→ récepteur du LB → Intervient dans l'activation des LB

**Figure n°2 :** Différentes classes d'immunoglobuline

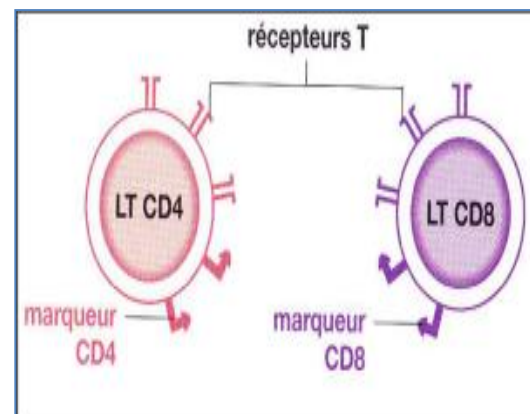
### 3. LES LYMPHOCYTES T ET LA REPOSE A MEDIATION CELLULAIRE



**Figure10.** Formation et éducation des lymphocytes

Les lymphocytes T, en plus de leurs récepteurs T, possèdent d'autres marqueurs, permettant ainsi de distinguer deux populations :

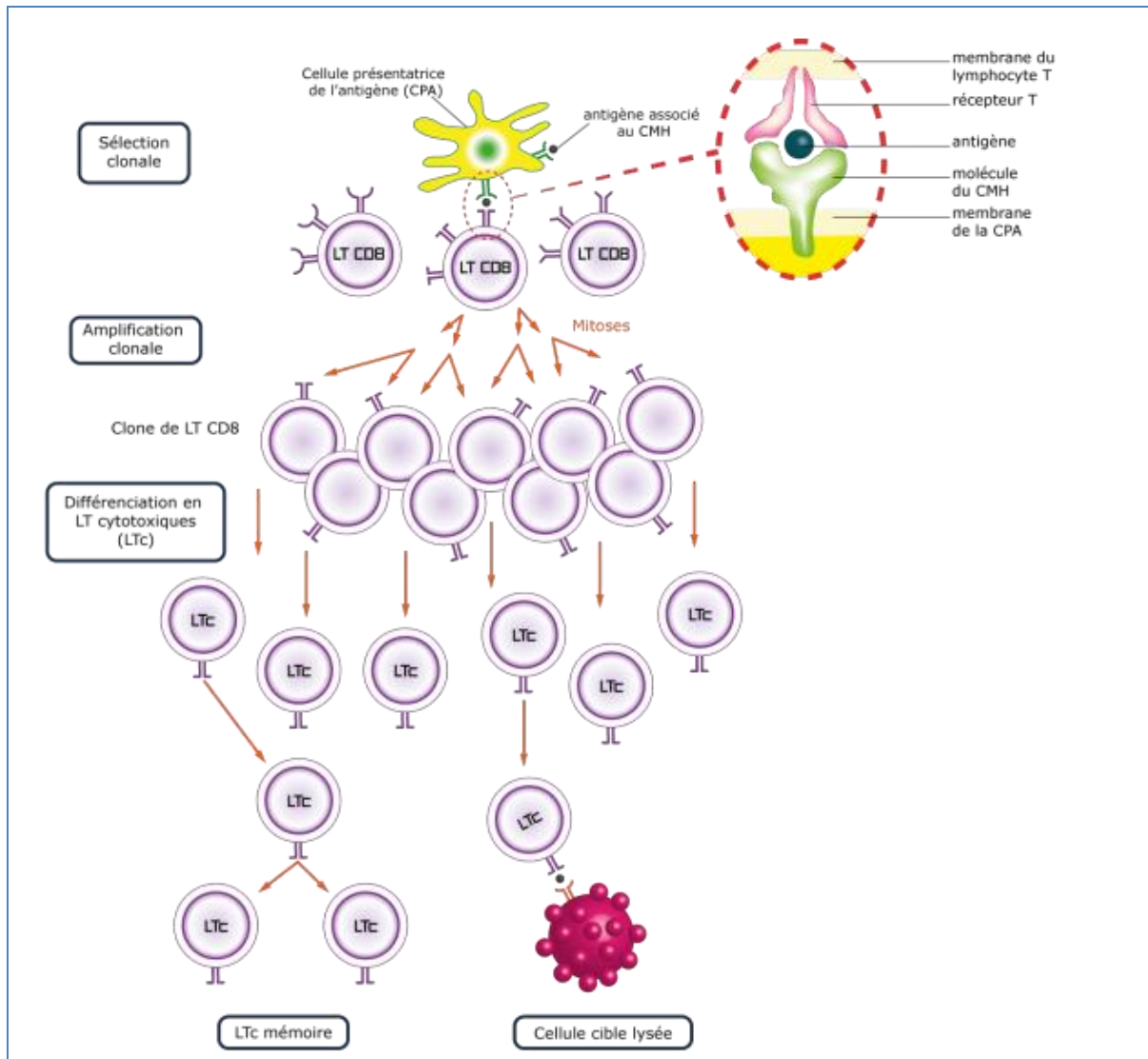
- les LT CD8, possédant des marqueurs CD8
- les LT CD4, possédant des marqueurs CD4



**Figure11.** Les marqueurs des LT

Chaque clone de lymphocytes T CD8 porte un seul type de récepteurs T apte à reconnaître un seul antigène présenté par les cellules dendritiques (cellules présentatrices de l'antigène : CPA) qui ont au préalable phagocyté et digéré un élément étranger.

Lorsque la reconnaissance s'effectue entre les antigènes / CMH (des CPA) et les récepteurs T (des lymphocytes T CD8), les LT CD8 sont activés et deviennent sensibles aux interleukines (= facteurs stimulants) ; ils prolifèrent (par mitoses) et se transforment en cellules tueuses, les lymphocytes cytotoxiques (LTc), capables de détruire par contact une cellule infectée par un virus dont l'antigène a été reconnu.



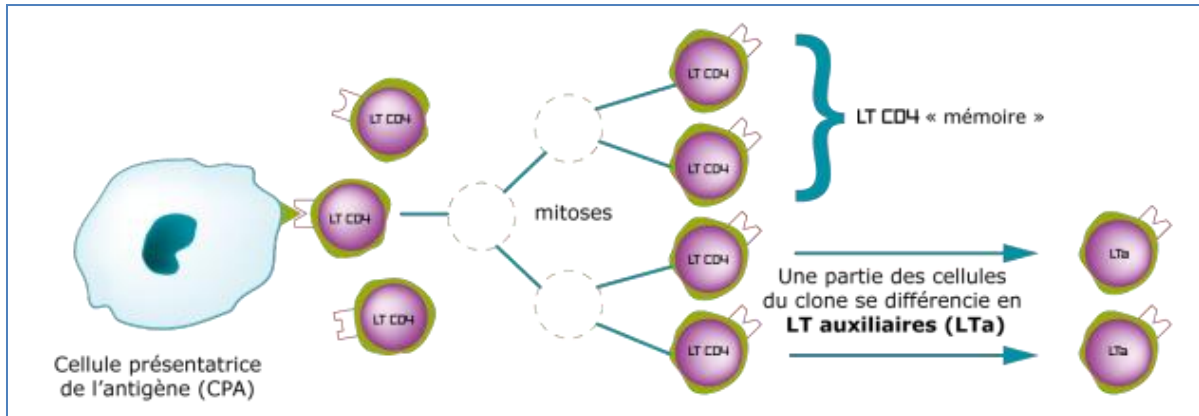
**Figure12.** Reconnaissance entre les LT CD8 et les cellules infectées.

La fonction des lymphocytes cytotoxiques (LTc) est de détruire les cellules anormales via deux mécanismes d'élimination après reconnaissance de la cellule cible :

- Le LTc libère des protéines (perforines) capables de créer des pores dans la membrane des cellules cibles à éliminer. Le milieu extracellulaire (eau) pénètre alors dans la cellule, qui meurt par éclatement. C'est la cytolyse.
- Le LTc libère des molécules chimiques capables de se fixer sur certains récepteurs de la cellule à éliminer. Ces molécules constituent un message qui va stimuler la mort de la cellule par apoptose = mort cellulaire programmée (= suicide cellulaire).

Comme les LT CD8, les LT CD4 possèdent des récepteurs T et sont donc impliqués eux aussi dans la surveillance des membranes cellulaires. A la suite de la détection d'un antigène (présenté par une CPA) par les LT CD4, ces derniers se multiplient par mitoses. Certains se transforment en LT CD4 mémoire (cellules à durée de vie longue qui garde dans

l'organisme le souvenir de l'antigène), et d'autres se différencient en lymphocytes T auxiliaires sécrétants de messagers chimiques, appelés interleukines 2.

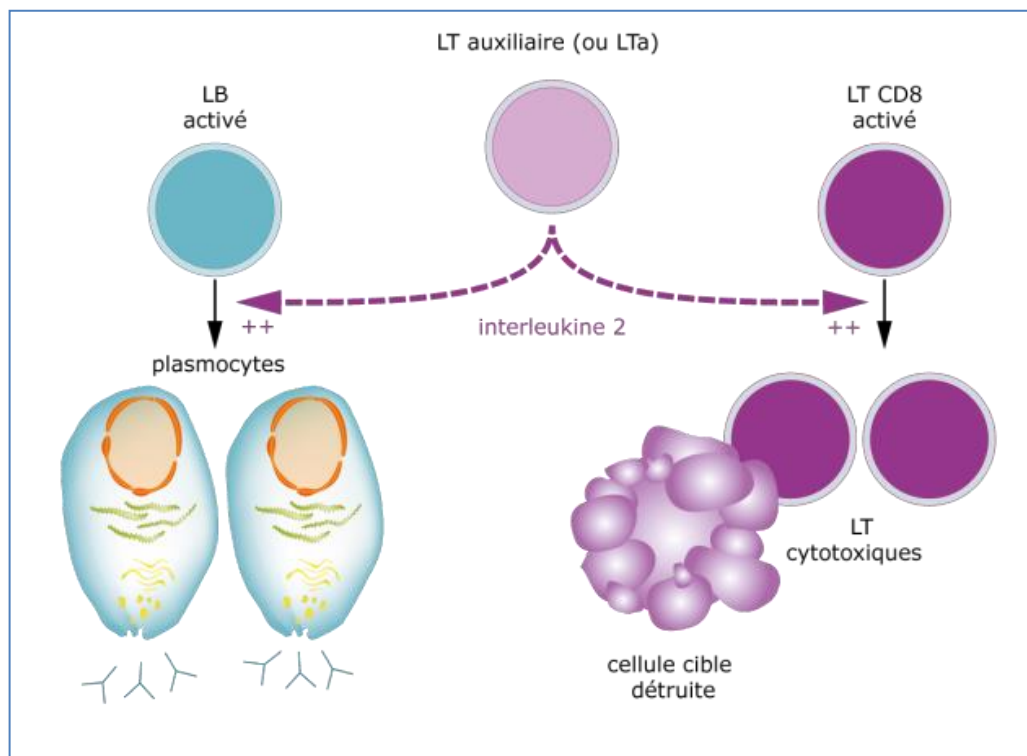


**Figure13.** Réponse cellulaire acquise TCD4.

Ces interleukines 2 stimulent :

- la multiplication et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes ;
- la différenciation des lymphocytes T CD8 sélectionnés en LTc.

Cette stimulation par les interleukines 2 est indispensable démontrant le rôle central des LT CD4 dans l'ensemble des mécanismes immunitaires acquis.

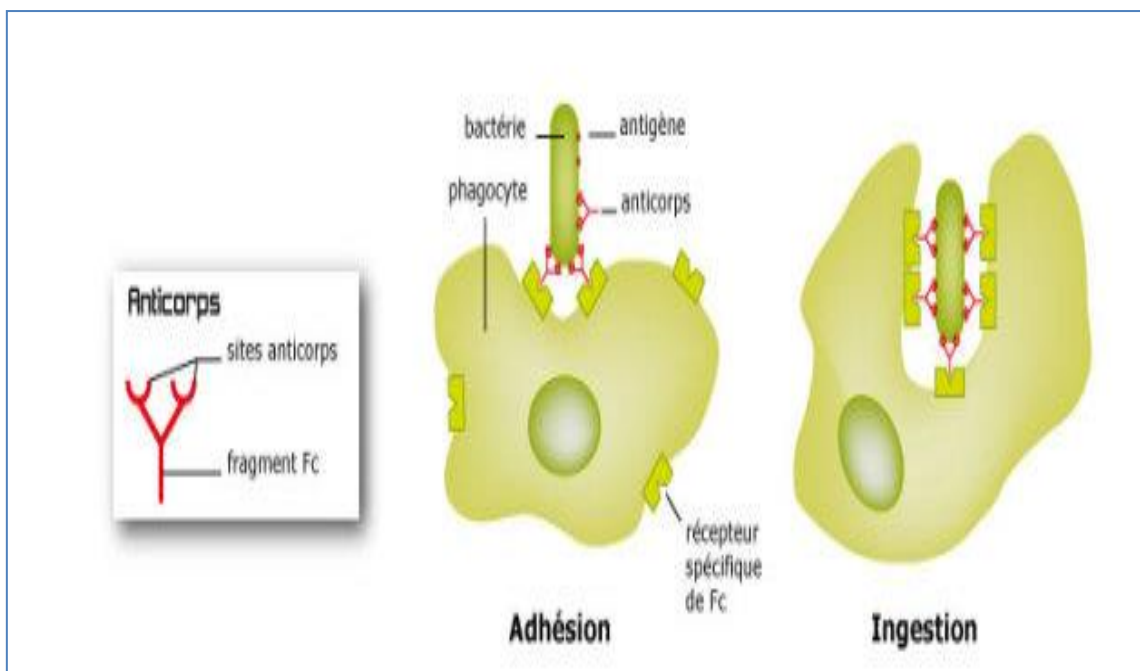


**Figure14.** Les LT CD4, des acteurs indispensables de l'immunité.

#### 4. LA PHASE EFFECTRICE, RENCONTRE DE L'IMMUNITE INNEE AVEC L'IMMUNITE ACQUISE

Une fois la cellule cible lysée par les LTc, les débris cellulaires vont être éliminés via la phagocytose : ainsi la réponse à médiation cellulaire de l'immunité acquise coopère avec l'immunité innée.

Par ailleurs, suite à la neutralisation des antigènes par les anticorps, les antigènes piégés au sein du complexe immunitaire seront éliminés par les phagocytes via l'intervention de mécanismes innés d'élimination : l'extrémité des parties constantes des anticorps peut ainsi se fixer sur des récepteurs aux anticorps portés par la membrane des cellules phagocytaires (granulocytes et macrophages). C'est le phénomène d'adhésion. Ces cellules immunitaires ingèrent alors le complexe immunitaire par phagocytose, puis l'éliminent (rejet des déchets par exocytose). Ici, la réponse à médiation humorale de l'immunité acquise coopère avec l'immunité innée dont la destruction de l'antigène par phagocytose, facilitée par la fixation d'anticorps spécifiques sur la paroi bactérienne en 4 étapes : adhésion, absorption, digestion, rejet.



**Figure15.** Coopération entre l'immunité acquise humorale et l'immunité innée.

**CHAPITRE VI : DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Certaines réponses immunitaires ont des conséquences pathologiques pour l'organisme, on distingue :

- Dysfonctionnement par excès : allergies et maladies auto-immunes
- Dysfonctionnement par défaut : déficit immunitaire ou immunodéficience

**1- DYSFONCTIONNEMENT PAR EXCES****1) Les allergies ou hypersensibilités**

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire survenant après un premier ou un second contact avec l'antigène causant des réactions dommageables pour les tissus.

Les hypersensibilités sont de 2 types :

- à médiation humorale :
  - hypersensibilité de type I ou anaphylaxie (IgE): immédiate de quelques minutes
  - hypersensibilité de type II ou cytotoxique (IgG) : immédiate
  - hypersensibilité de type III ou à complexes immuns (IgG) : semi- retardée
- à médiation cellulaire : -hypersensibilité de type IV ou retardée : de 48h à 72h

**a. Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie**

**Anaphylaxie** : terme introduit en 1902 par Richet et Portier qui signifie contraire de protection (ana=loin de ; phylaxie =protection).

**Allergie** : terme créé par Von Pirquet en 1911 qui signifie "autre façon de réagir" acquise par un organisme après une première agression.

**➤ Phase de sensibilisation : 1<sup>e</sup> contact avec l'allergène**

Production, en présence de LTh2, d'IgE spécifiques d'un allergène donné. De très petites quantités de ces anticorps sont retrouvées dans le sérum de l'individu. Ces anticorps, par leur fragment Fc, se fixent à des récepteurs, sur les polynucléaires basophiles circulants et dans les tissus, sur les mastocytes.

**➤ Phase de déclenchement de la réaction : 2<sup>e</sup> contact avec l'allergène**

L'allergène se combine avec le fragment Fab des IgE fixées sur les cellules et établit un pontage entre  $\beta$  molécules d'IgE. Ce pontage IgE- allergène déclenche l'activation des mastocytes et des basophiles qui libèrent des médiateurs contenus dans les granules. Les plus importants des médiateurs responsables de la réaction inflammatoire sont l'histamine, la sérotonine et la SRS-A (slow reacting substance of **anaphylaxis**). Les effets des médiateurs libérés sont:

- contraction des muscles lisses.
- vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une fuite de plasma dans les tissus causant l'œdème et une hypotension artérielle.

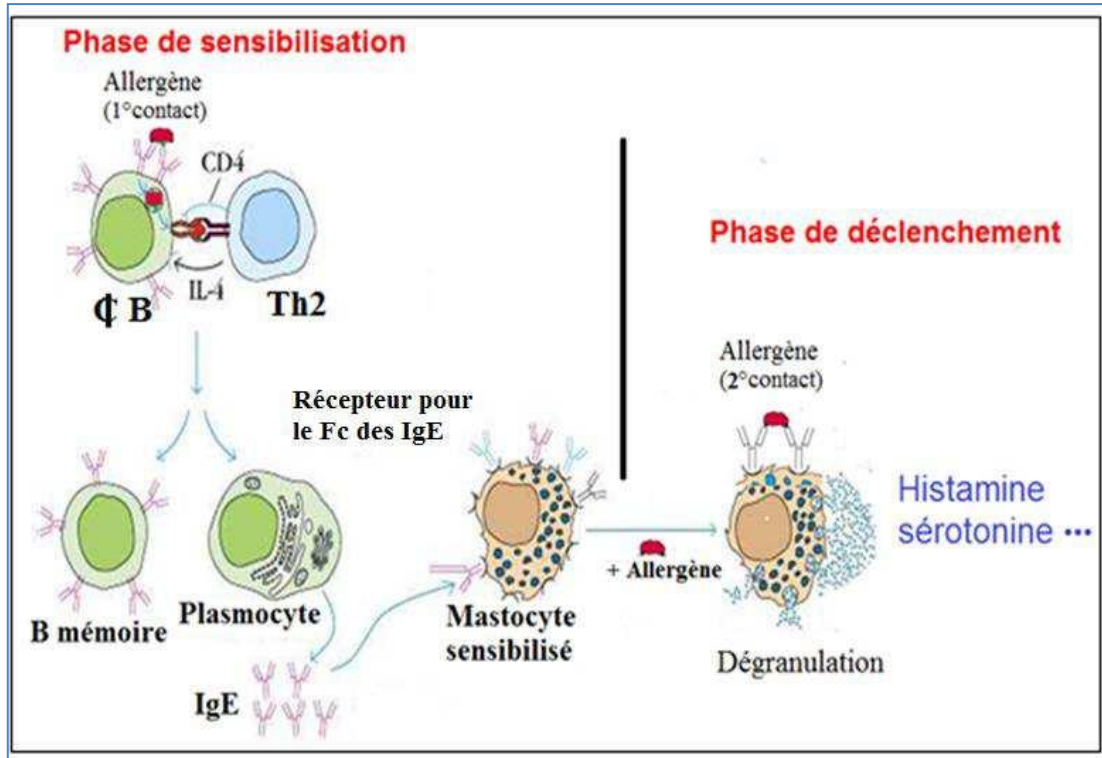


Figure 16. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.

**b. Hypersensibilité de type II : Cytotoxique**

Elle apparaît lorsque des anticorps circulants se combinent à des antigènes d'une cellule provoquant la lyse de celle-ci par activation complète du complément ou par interaction avec une cellule phagocytaire (monocyte, polynucléaire) ou avec une cellule tueuse naturelle.

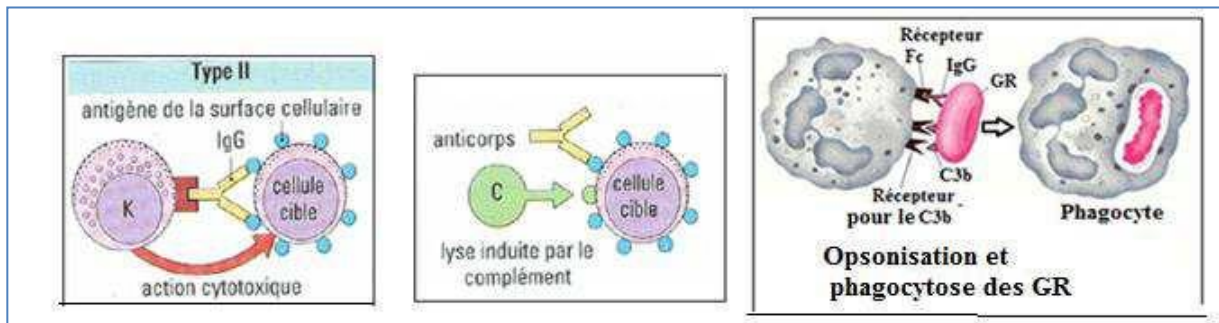
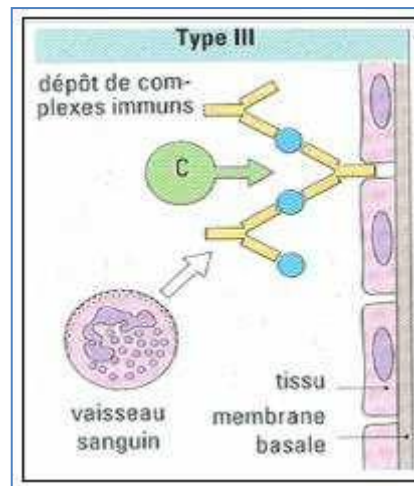


Figure 17. Mécanismes de l'hypersensibilité de type II.

### c. Hypersensibilité de type III : à complexes immuns

Ce sont des réactions faisant appel à des complexes immuns formés de la combinaison d'anticorps (principalement des IgG) et d'antigènes à l'état libre qui activent le complément, le tout est à l'origine de réactions inflammatoires responsables de nombreuses maladies. Elles sont d'apparition semi-retardée 4 à 6h.



**Figure18.** Mécanismes de l'hypersensibilité de type III.

### d. Hypersensibilité de type IV ou retardée

C'est une réaction spécifique d'antigènes mettant en jeu des lymphocytes T en l'absence d'anticorps et caractérisée par une accumulation de cellules mononuclées (lymphocytes Th1, Tc et macrophages) au site de la réaction. Donc c'est une hypersensibilité à médiation cellulaire. Elle apparaît lors d'un 2<sup>ème</sup> contact et nécessite plus de 12h pour se développer, elle est appelée retardée comparée à l'HS de type 1, qui est de quelques minutes.

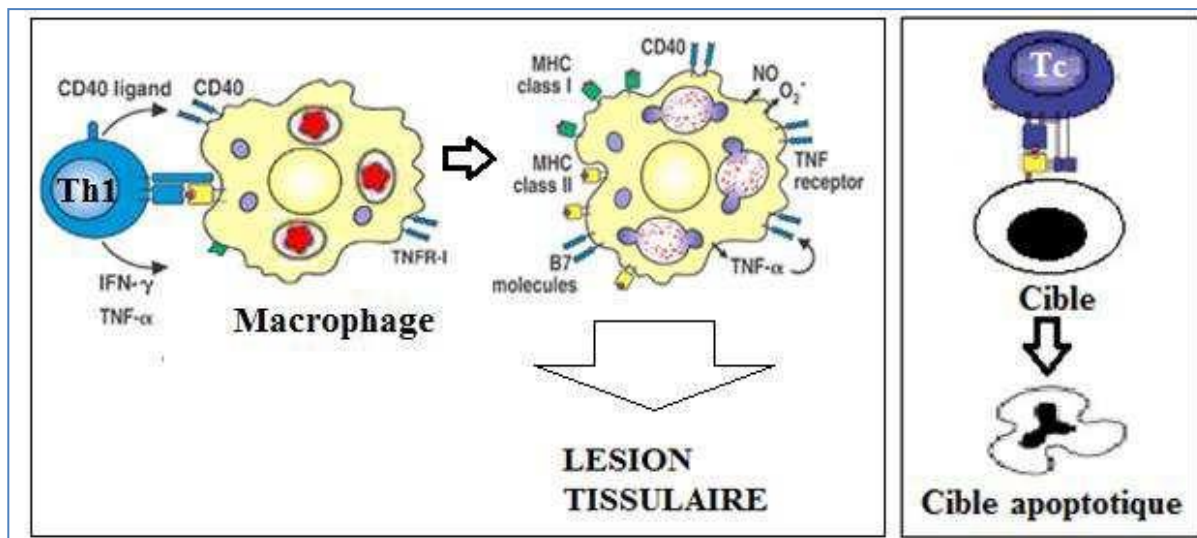


Figure 19. Réponse immunitaire à médiation cellulaire. Th1 (TCD4 effecteur) ; Tc (TCD8 effecteur).

## 2) Maladies auto-immunes

Le système immunitaire du malade présente une agressivité vis à vis de ses propres composants c'est-à-dire les défenses immunitaires sont dirigées contre des molécules du « soi ». Il y a production d'auto-anticorps dont la cible est un organe ou une molécule déterminée. Les organes atteints sont envahis de plasmocytes, LTc et phagocytes. Tous les organes peuvent être la cible du système immunitaire.

Tableau 2. Exemples des maladies auto-immunes.

Maladie	Cible	Conséquences
Diabète juvénile	Pancréas (cellule à insuline)	Hyperglycémie
Maladie de Basedow	Récepteurs de l'hormone stimulant la thyroïde	Hyperthyroïdie
Myasthénie	Récepteurs de l'acétylcholine	Faiblesse musculaire , paralysie
Anémie hémolytique	Globules rouges	Destruction des hématies
Gastrite atrophique	Estomac	Atrophie de l'organe
Sclérose en plaque	Myéline des centres nerveux	Troubles du système nerveux
Polyarthrite rhumatoïde	Immunoglobulines	Rhumatismes
Lupus érythémateux	ADN des cellules	Érythème facial (rougeur) , lésion multiples (rein ...)

## **2 DYSFONCTIONNEMENT PAR DEFAUT OU IMMUNODEFICIENCE**

C'est une insuffisance d'une ou plusieurs fonctions du système immunitaire entraînant des manifestations pathologiques. On distingue :

### **1) Déficits congénitaux ou primaires**

Certains enfants naissent dépourvus de défenses immunitaires ; ils ne peuvent pas lutter contre les infections microbiennes, ils meurent bien avant l'âge de un an sauf si on les isole très tôt dans des enceintes ou « bulles » stériles afin d'éviter tout risque de contamination. Ces déficits affectent aussi bien l'immunité humorale que l'immunité cellulaire ou les deux à la fois.

- Le déficit de l'immunité humorale est caractérisé par une diminution de nombre de LB et plasmocytes donc d'un défaut de production d'anticorps
- Le déficit d'immunité cellulaire est caractérisé par un déficit de LT

### **2) Déficits acquis ou secondaires**

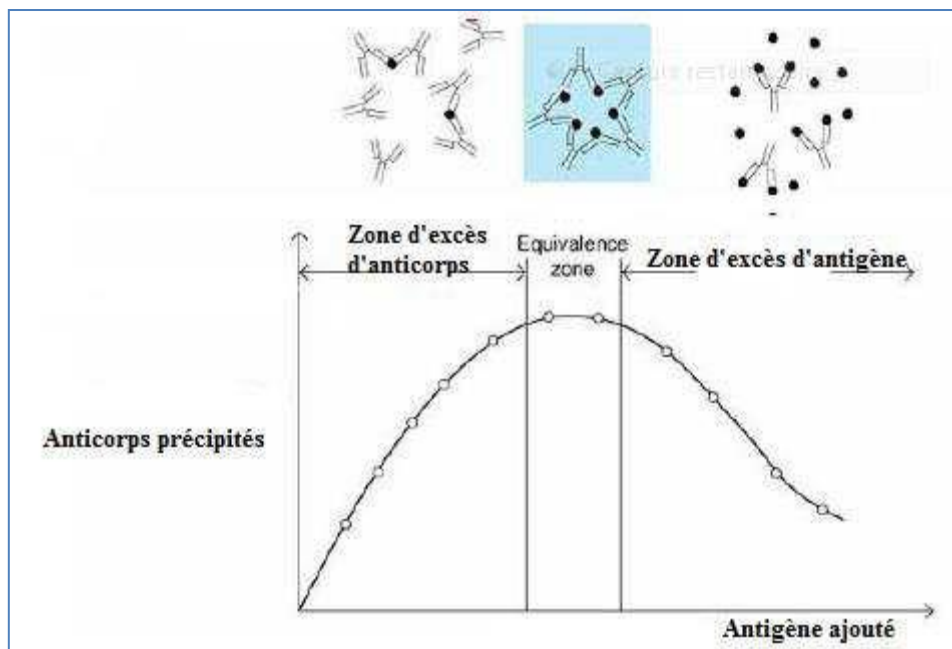
Ils résultent de maladies, de carences alimentaires, de divers traitements médicaux, des infections virales aiguës conduisant à une baisse des défenses immunitaires (cas du SIDA)

## Chapitre VII : LES TESTS IMMUNOLOGIQUES

La liaison de l'anticorps à l'antigène est une liaison non covalente, donc faible, très dépendante de la complémentarité stérique entre le site de l'anticorps (Ac) et le déterminant de l'antigène (Ag).

### 1- LA PRECIPITATION

Elle transforme l'Ag soluble mis en présence de l'Ac spécifique en un complexe Ag-Ac insoluble. Cette précipitation n'a lieu que dans certaines conditions de concentration en Ag et en Ac, concentrations optimales (zone d'équivalence).



**Figure 20.** Immunoprécipitation (la quantité de l'anticorps utilisé est fixe).

#### 1) Précipitation en milieu liquide

Le Ring test : technique rapide et simple pour savoir si un sérum contient ou non des anticorps.

- On introduit le sérum à étudier dans un tube.
- On fait couler doucement la solution d'Ag dans le tube en évitant le mélange avec le sérum. - Résultat  $\mu$  Si le sérum contient des Ac dirigés contre l'Ag de la solution, il se forme un précipité sous forme d'anneau opaque à la zone de séparation des deux liquides, en quelques minutes.

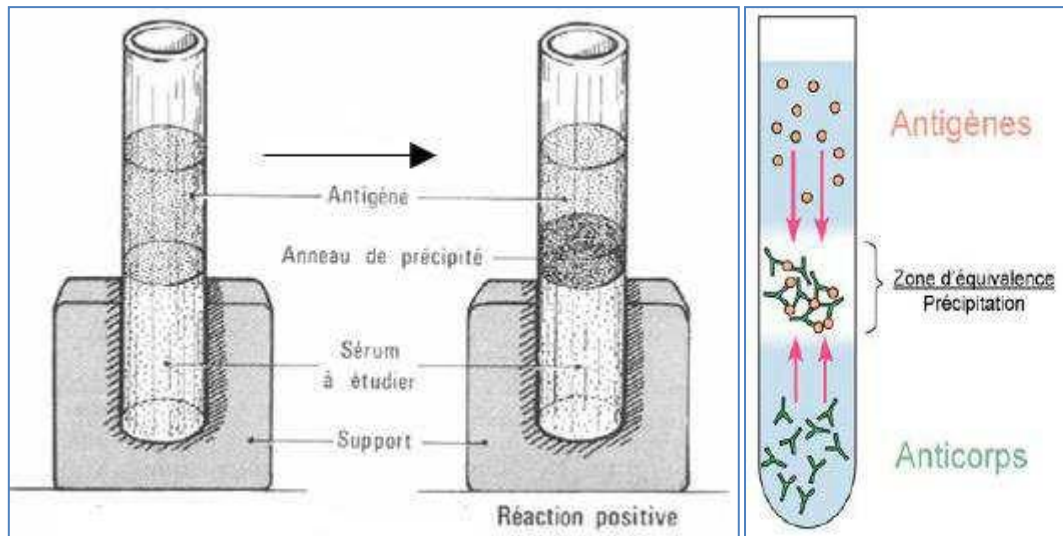


Figure 21. Test de l'anneau : le ring test.

C'est une méthode qualitative. La précipitation liquide, peut être utilisée, en tube, en dosant les précipités, obtenus au fond des tubes, récupérés après centrifugation.

**2) Précipitation en milieu gélifié**

**a. Technique d'Ouchterlony**

Un gel d'agar est coulé dans une boîte de pétri (ou sur une lame). Ensuite des puits sont creusés dans le gel (solide) et sont remplis avec l'anticorps sérique, au centre, et les solutions d'antigènes connus, à la périphérie.

L'Ac sérique et les solutions d'Ag diffusent dans l'agar et lorsque l'Ag et l'Ac se rencontrent, ils se combinent et précipitent en donnant une ligne de précipitation (au niveau des zones d'équivalence, proportions optimales), qui peut être colorée en bleu par le bleu de coomassie.

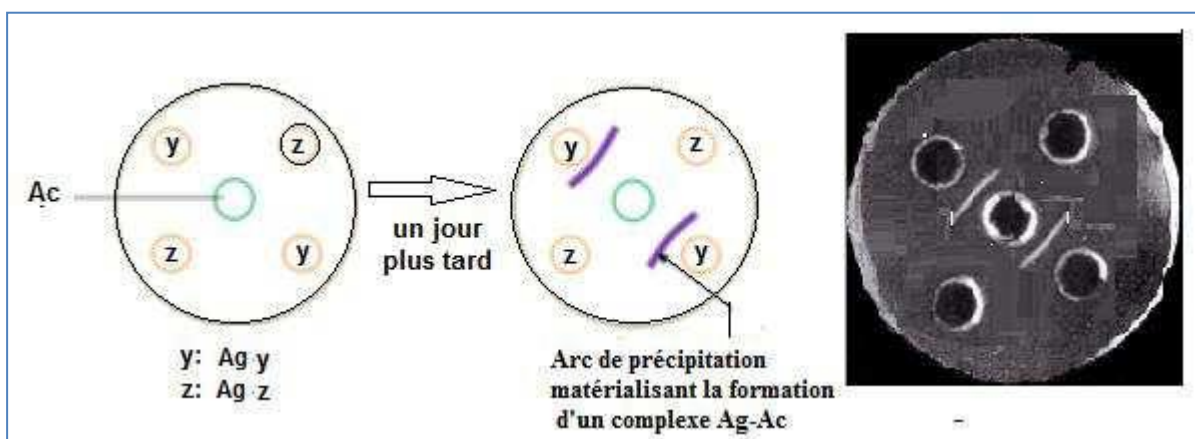


Figure22. Immunodiffusion.

### b. Technique de Mancini

Il s'agit d'une immunodiffusion radiale. C'est une technique quantitative. Exemple de dosage d'un antigène.

- On mélange l'antisérum connu au gel d'agar puis on le coule sur une plaque de verre. Après gélification, on creuse des puits dans l'agar, et on remplit ces puits avec des aliquotes de solution de l'antigène connu à différentes concentrations. On met aussi dans un puits l'antigène connu à doser.

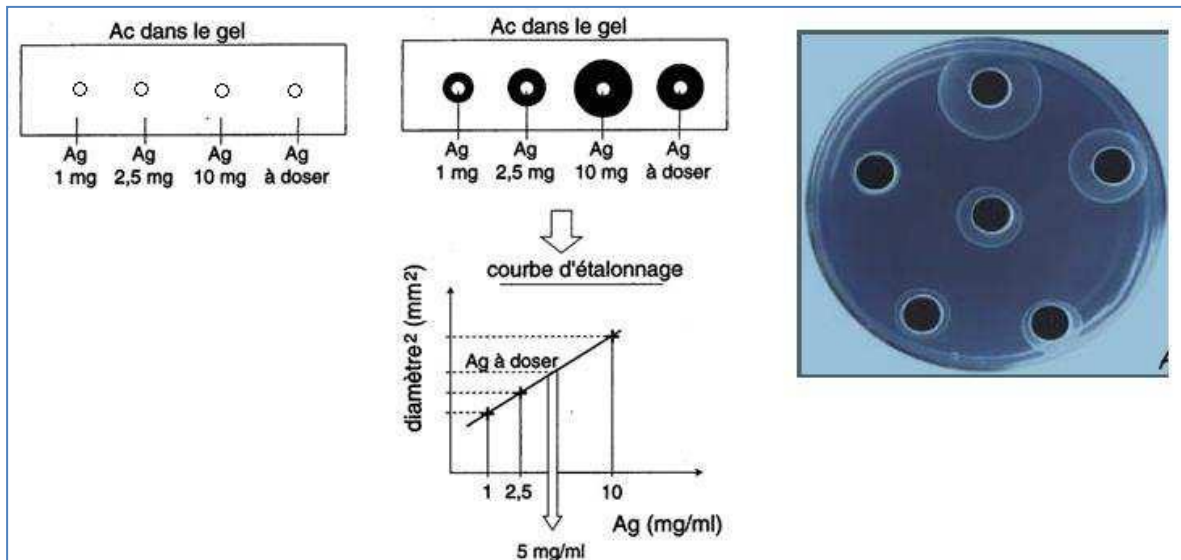


Figure 23. Immunodiffusion radiale de Mancini.

La plaque est laissée pour au moins 24h pendant lesquelles l'antigène diffuse hors des puits et forme des complexes solubles en excès d'antigène avec l'anticorps. Ces complexes continuent de diffuser, fixent plus d'anticorps jusqu'à ce qu'un point d'équivalence soit atteint où les complexes précipitent en anneaux ou disques. La surface des disques est proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans les puits. On trace la courbe d'étalonnage en portant les diamètres des disques de précipitation (en ordonnée) en fonction des concentrations de la solution d'antigène (en abscisse). On mesure le diamètre du disque de l'échantillon à doser, on le rapporte sur la courbe et on extrapole la concentration de cet antigène.

## 2- REACTIONS D'AGGLUTINATION

### 1) Agglutination active (directe)

L'agglutination résulte de la mise en présence d'un antigène particulaire (bactérie, globule rouge) avec un sérum contenant des anticorps. Elle se fait sur lame de verre, en tubes, ou sur plaque à puits. Elle est visible à l'œil nu.

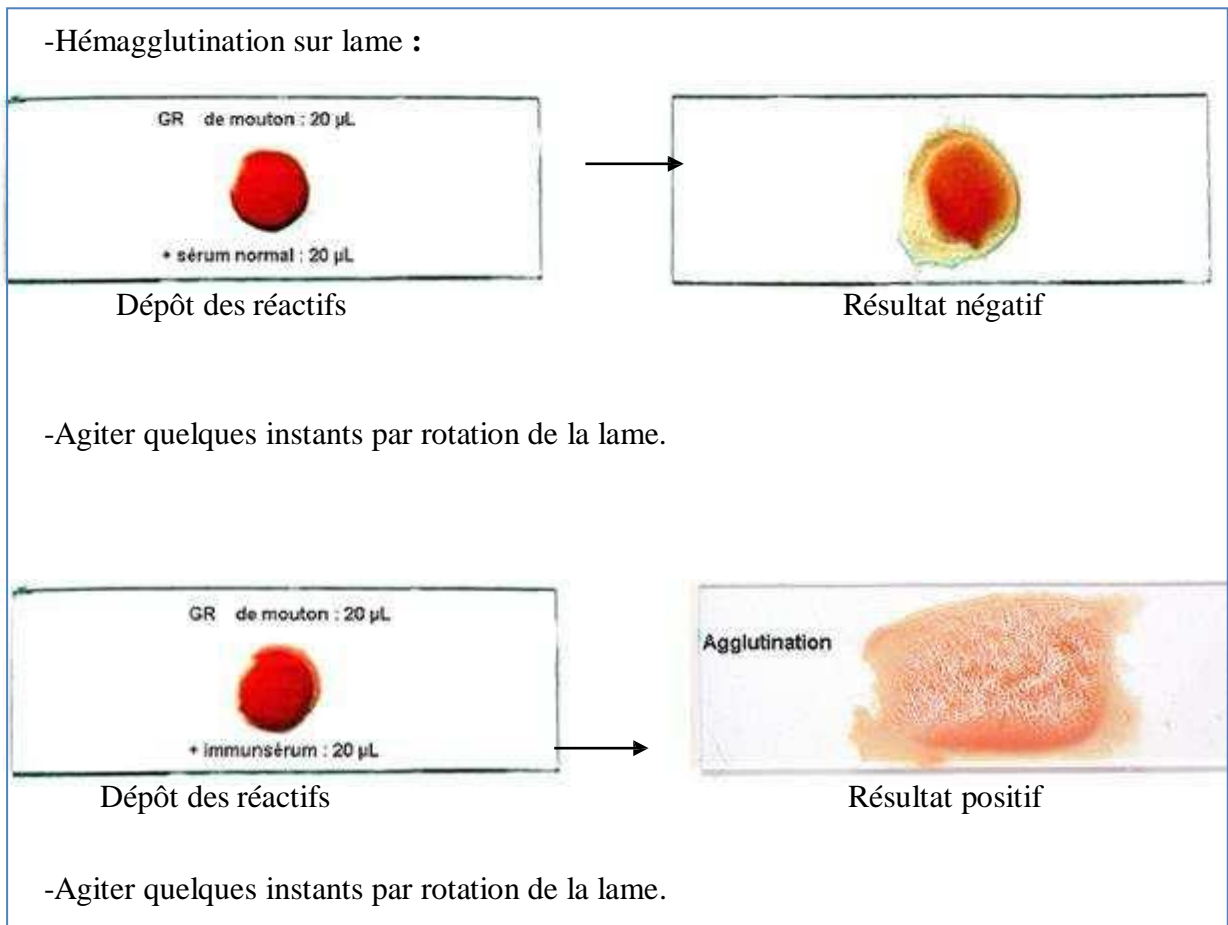


Figure 24. Réaction d'agglutination.

L'agglutination des globules rouges ne se produit qu'avec le sérum provenant d'un animal immunisé contre les **GRM** (globules rouges de mouton) montrant ainsi la présence d'anticorps spécifiques anti-GRM.

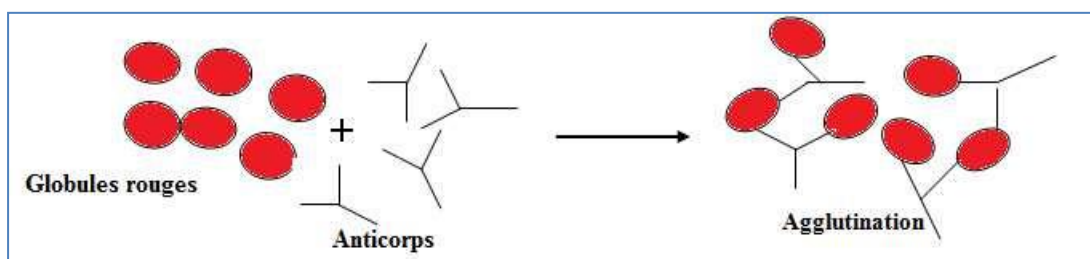


Figure 25. Réaction d'agglutination non visible à l'œil nu.

Cette méthode est largement appliquée à la détermination des groupes sanguins.

## 2) Agglutination passive (indirecte)

On recherche dans un sérum des anticorps dirigés contre l'antigène soluble fixé au préalable sur un support particulé. Ce support peut être des particules de latex (polystyrène), des hématies ou des cristaux de cholestérol.

### 3- TECHNIQUES D'IMMUNOMARQUAGE

Dans les techniques d'immunomarquage, l'Ag, ou le plus souvent l'Ac, est marqué, c'est-à-dire qu'il est couplé à un isotope (exemple de  $^{125}\text{I}$ ), à un composé fluorescent (fluorochrome) ou à une enzyme (exemple de peroxydase ou phosphatase alcaline).

#### 1) Test de Farr

Technique de dosage radio-immunologique  $\mu$  elle utilise de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope ( $^{125}\text{I}$ ). Elle détecte des anticorps sériques anti-ADN (auto-immunité).

- Incubation du sérum du patient avec l'ADN double brin marqué.
- Séparation des complexes immuns par précipitation et centrifugation.
- Elimination du surnageant contenant l'ADN double brin marqué non lié à un anticorps
- Mesure de la radioactivité (proportionnalité entre la radioactivité mesurée et la quantité d'anticorps présents dans le sérum)

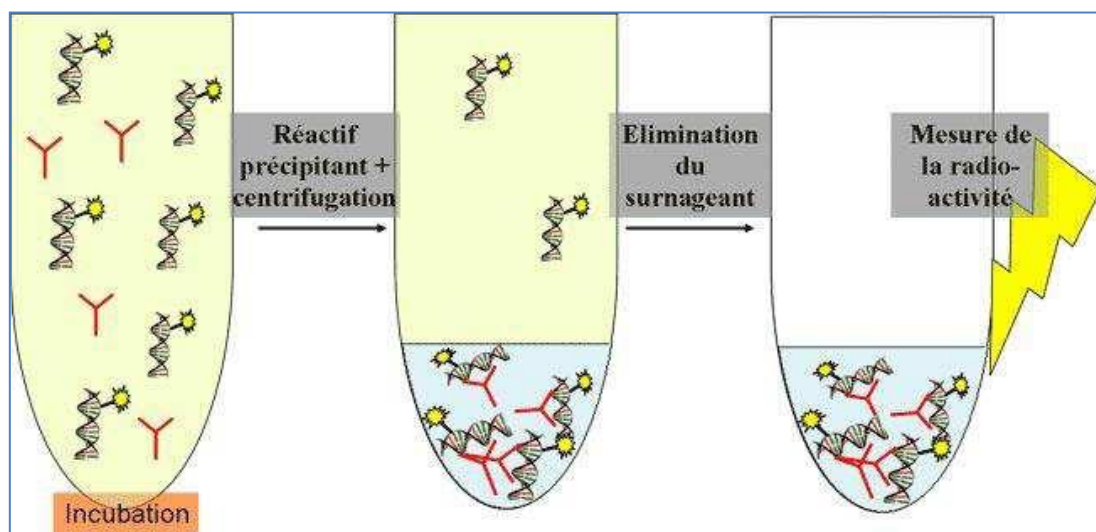


Figure 26. Mise en évidence d'anticorps anti-ADN dans un sérum de malade.

#### 2) Test ELISA ( Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

Technique immuno-enzymatique  $\mu$   $\delta$ 'enzyme est la peroxydase ou la phosphatase alcaline.

a. **Méthode indirecte.** Exemple de diagnostic de l'infection de l'organisme par le VIH.

- Des protéines virales du VIH sont fixées au fond d'un puits d'une microplaque.
- Dépôt de sérum du patient et incubation.

- Lavage du puits pour éliminer ce qui n'est pas fixé.
- Ajout des anticorps de lapin anti-immunoglobulines humaines marqués par un enzyme (exemple de phosphatase alcaline) et incubation.
- Lavage.
- Ajout du substrat incolore (PNPP : paranitrophenyl phosphate). Celui-ci, en présence de l'enzyme, se transforme en un produit coloré.  $\delta$ 'intensité de la coloration est proportionnelle au nombre de molécules d'enzymes fixées et donc au titre en anticorps.

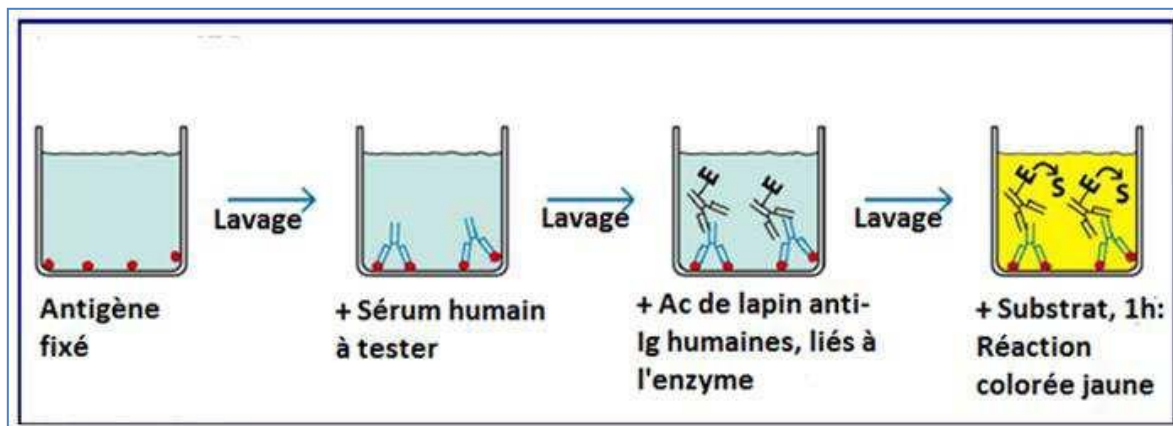


Figure 27. Test ELISA indirect.

- Résultat visible à l'œil nu : si aucune coloration n'apparaît, le patient est séronégatif. S'il ya coloration, ici, jaune, le patient est séropositif. Il est donc infecté.

### b. Méthode en « sandwich »

Elle s'applique aux antigènes possédant au moins 2 épitopes (identiques ou non). Exemple de dosage d'un antigène. L'antigène et l'anticorps sont connus.

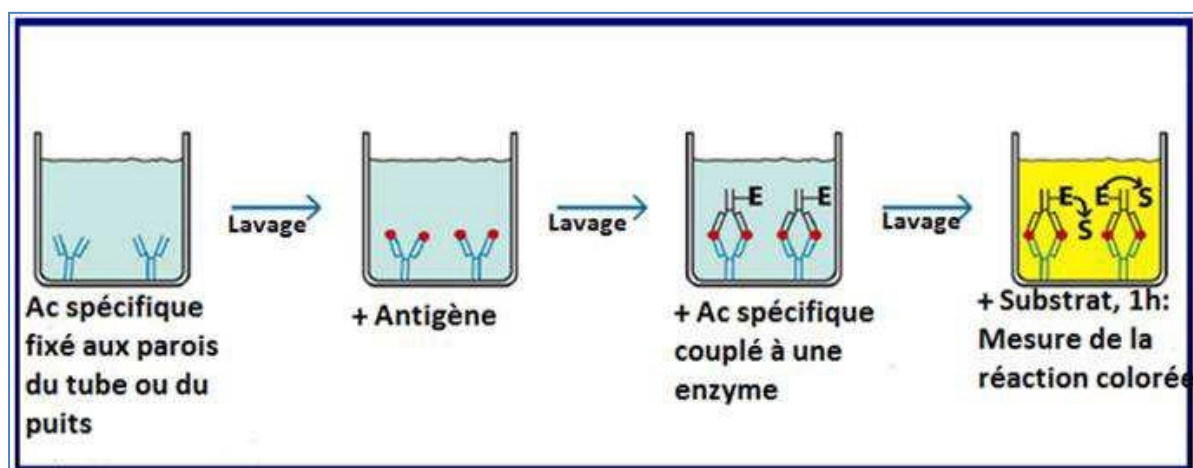


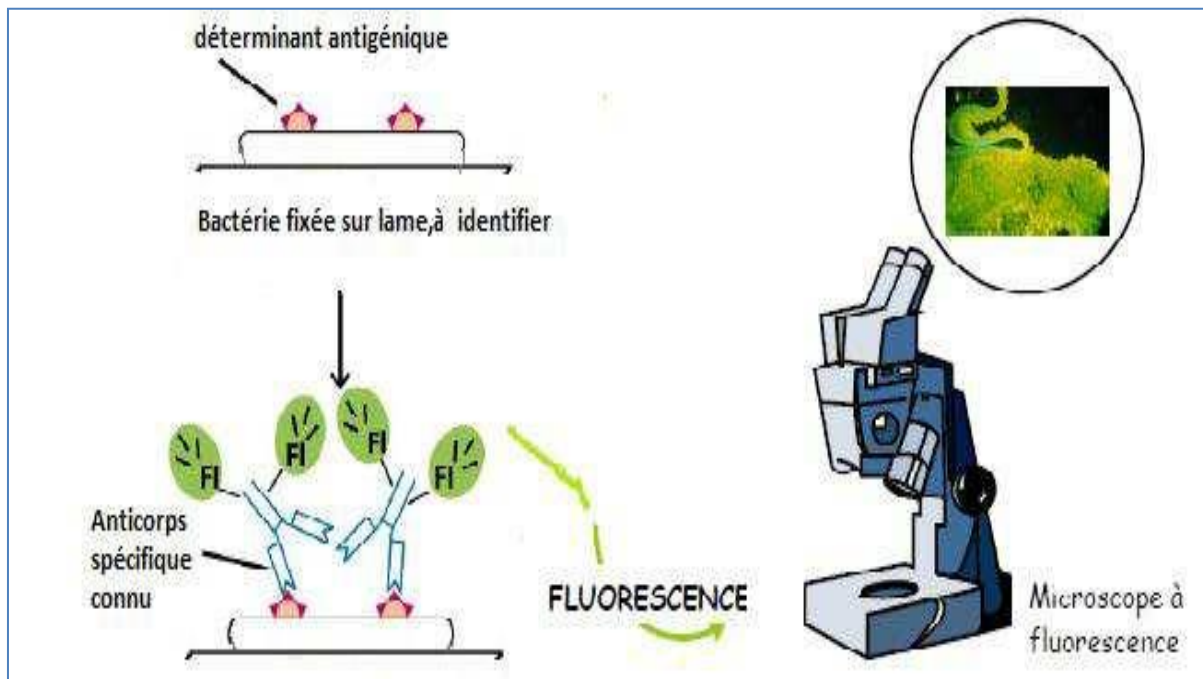
Figure 28. Test ELISA sandwich.

Résultat : mesure au spectrophotomètre ou avec un lecteur ELISA de la réaction colorée.

### 3) Immunofluorescence

#### a. Méthode directe

Elle permet de déceler la présence d'un antigène figuré, bactérie ou coupe de tissu, par l'anticorps spécifique, connu, marqué à la fluorescéine. Cette substance, lorsque, elle est soumise à une source lumineuse ultraviolette (290 - 495nm) émet une lumière de longueur d'onde (525nm) plus grande, verte.



**Figure 29.** Identification d'un antigène par un anticorps fluorescent.

## ***REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

1. ABAS A. K., LICHMAN A. H AND PILLAI S. Cellular and molecular immunology. Elsevier 7<sup>th</sup> edition, 554 p, 2012.
2. ABAS A. K., LICHMAN A. H. des bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 4<sup>e</sup> edition Elsevier Masson, 290 p, 2013.
3. ALBERTS, JOHNSON, LEWIS, RAFF, ROBERTS, WALTER – Biologie moléculaire de la cellule, 4<sup>ème</sup> édition. Médecine-Sciences FLAMMARION, 2004.
4. CAMPBELL N. A. – Biologie. DE BOECK UNIVERSITE, 1995.
5. CHATENAUD L., ET BACH J. F. Immunologie. 6<sup>e</sup> édition Lavoisier, 467p ,2012.
6. DE FRANCO, ROBERTSON, LOCKSLEY – Immunité, La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. DE BOECK, 2009.
7. GOLDSBY R. A., KINDT T. J., OSBORNE B. A., WEINMAN S. – Immunologie, Le cours de Janis Kuby. DUNOD, 2003.
8. JANEWAY – Immunobiology, 6<sup>ème</sup> édition. GARLAND SCIENCE, 2005.
9. JANEWAY C. A., MURPHY K., TRAVERS P. ET WALPORT M. Immunobiologie 3<sup>e</sup> édition, 889 p, 2009.
10. JANEWAY, TRAVERS, WALPORT, SHLOMCHIK – Immunobiologie, 2<sup>ème</sup> édition. DE BOECK, 2003.
11. LODISH, BERK, MATSUDAIRA, KAISER, KRIEGER, SCOTT, ZIPURSKY, DARNELL – Biologie moléculaire de la cellule, 3<sup>ème</sup> édition. DE BOECK, 2005.
12. MALE D., BROSTOFF J., ROTH D. B., AND ROITT I. Immunology. Elsevier Seventh Edition, 563p, 2006.
13. MALE D., BROSTOFF J., ROTH D. B., ROITT I. – Immunologie. ELSEVIER, 2007.
14. MARTIN S., DELVES P., BURTON D., AND ROITT I. Fondements de l'immunologie. Edition de boeck, 474 p, 2008.
15. PARHAM P. – Le système immunitaire. DE BOECK, 2003.
16. WHEATER, YOUNG, HEALTH – Histologie fonctionnelle. DE BOECK UNIVERSITE, 2001.