

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Ferhat Abbas**  
**Faculté des sciences de la nature et de la vie**  
**Département de biologie**

# **IMMUNOLOGIE GENERALE**

**2<sup>e</sup> Année LMD**

**2016/2017**

**D. Benbezza**

# Sommaire

<b>I Organes et Cellules immunitaires</b>	<b>1</b>
<b>1 Organes et tissus lymphoïdes</b>	<b>1</b>
1-1 Organes lymphoïdes primaires	1
1-1-1 Moelle osseuse	1
1-1-2 Thymus	1
1-1-3 Bourse de Fabricius	2
1-2 Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques	2
1-2-1 Ganglions lymphoïdes ou nœuds lymphoïde	2
1-2-2 La rate	3
1-3 Tissu lymphoïde associé aux muqueuses	4
<b>2 Cellules de l'immunité</b>	<b>4</b>
2-1 Cellules de l'immunité innée	5
2-1-1 Polynucléaires	5
2-1-2 Mastocytes	5
2-1-3 Mononucléaires	6
2-1-5 Cellules tueuses naturelles	7
2-2 Cellules de l'immunité acquise	7
2-2-1 Morphologie	7
2-2-2 Différenciation des lymphocytes	7
2-2-2-1 Molécules de différenciation	7
2-2-2-2 Récepteurs pour l'antigène (Ag)	8
2-2-3- Autres lymphocytes : lymphocytes NKT (Natural Killer T)	9
2-2-4 Localisation des lymphocytes	9
2-2-5 Circulation des lymphocytes	10
<b>II La lymphopoïèse</b>	<b>11</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>11</b>
<b>2 Lymphopoïèse T</b>	<b>11</b>
2-1 Lymphopoïèse T primaire	11
2-2 La lymphopoïèse T secondaire (antigène-dépendant)	15
<b>3 Lymphopoïèse B</b>	<b>15</b>
3-1 La lymphopoïèse B primaire ou immunopoïèse B	15
3-2 La lymphopoïèse B secondaire	17

<b>III Immunité innée.....</b>	<b>18</b>
<b>1 Barrières naturelles.....</b>	<b>18</b>
1-1 Barrières physiques.....	18
1-2 Barrières chimiques : Les sécrétions.....	18
1-3 Barrières microbiologiques : flore bactérienne normale.....	19
<b>2 Barrières cellulaires.....</b>	<b>19</b>
2-1 Récepteurs pour les pathogènes.....	20
2-1-1 Récepteurs d'endocytose (phagocytose).....	20
2-1-2 Récepteurs de signalisation.....	21
2-2 Sécrétion de facteurs et de cytokines.....	22
2-2-1 Effets à distance.....	22
2-2-2 Effets locaux.....	23
2-2-2-1 Induction de molécules d'adhérence sur l'endothélium .....	23
2-2-2-2 Recrutement des cellules phagocytaires .....	24
2-3 Phagocytose.....	24
<b>3 -Médiateurs solubles.....</b>	<b>27</b>
3-1 Le complément.....	27
3-1-1 Origine tissulaire des protéines du complément.....	27
3- 1-2 Activation du complément.....	27
3-1-2-1 Voie classique .....	27
3-1-2-2 Voie de la MBL.....	30
3-1-2-3 Voie alterne .....	30
3-1-3 Régulation.....	32
3-1-4 Autres activités biologiques du complément .....	33
3-1-4-1 Opsonisation : Adhérence immune par le C3b.....	33
3-1-4-2 Elimination des complexes immuns .....	34
3-1-4-3 Activité anaphylatoxine : inflammation.....	34
3-1-4-4 Activité chimiotactique.....	35
3-2 Protéines de la phase aigue.....	35
3-3 Les interférons de type 1( $\alpha$ et $\beta$ ).....	36
3-4 les peptides antimicrobiens ou peptides antibiotiques.....	36
<b>4- Cellules tueuses naturelles.....</b>	<b>36</b>
4-1 Activation.....	36

4-2 Induction de la mort par la voie des perforines et des granzymes.....	38
4-3 Induction de la mort par le récepteur de mort Fas.....	39
4-4 L'apoptose.....	39
<b>VI Réponse immunitaire acquise cellulaire.....</b>	<b>40</b>
<b>1-Introduction.....</b>	<b>40</b>
<b>2-Les antigènes.....</b>	<b>40</b>
2-2- Genres d'antigènes .....	40
2-3- Structure des antigènes .....	41
2-4- Antigènes naturels.....	41
2-4-1 Nomenclature.....	41
2-4-2- Exemple d'alloantigènes.....	42
2-5-Antigènes d'histocompatibilité- Complexe majeur d'histocompatibilité. ....	42
2-5-1 Organisation des gènes du CMH, le système HLA.....	42
2-5-1-1 Les gènes HLA I .....	44
2- 5- 1-2 Les gènes HLA II.....	44
2-5-2 Structure des molécules HLA .....	44
2-5-2-1 Structure des molécules de classe I.....	44
2-5-2-2 Structure des molécules de classe II.....	45
2-5-3 Rôles biologiques des molécules du CMH.....	45
2-5-3-1 Présentation de l'antigène aux lymphocytes T .....	45
2-5-3-1-1 Apprêtage des antigènes pour les molécules de classe II du CMH... ..	45
2-5-3-1-2 Apprêtage des antigènes pour les molécules de classe I du CMH .....	46
2-6 Mitogènes.....	47
<b>3 - Réponse à médiation cellulaire.....</b>	<b>47</b>
3-1 Présentation de l'antigène.....	47
3-2 Reconnaissance et activation des cellules TCD4 .....	51
3-2-1 Fonctions effectrices des lymphocytes Th1.....	52
3-3 Reconnaissance et activation des lymphocytes T CD8 (T8).....	54
3- 3-1 Activation direct des lymphocytes T8.....	54
3-3-2 Activation indirecte des lymphocytes T8.....	55
3-3-3 Mécanismes.....	55
3-4 Réponse secondaire.....	56

<b>V Réponse immunitaire acquise humorale.....</b>	<b>57</b>
<b>1-Réponse aux antigènes T indépendants.....</b>	<b>57</b>
1-1 Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B.....	57
1-2 Activation des lymphocytes B par les antigènes T indépendants.....	57
1-3 Prolifération et différenciation en plasmocytes.....	59
<b>2 Réponse aux antigènes thymodépendants, Coopération cellulaire.....</b>	<b>59</b>
2-1 Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et T.....	59
2-2 Activation.....	59
2-3 Prolifération, différenciation.....	60
<b>3 Immunoglobulines.....</b>	<b>61</b>
3-1 Définition.....	61
3-2 Structure.....	61
3-2-1 Structure générale d'une immunoglobuline.....	61
3-2-2 Structure fine.....	62
3-2-3 Conclusion.....	63
3-3 Les types de chaînes légères.....	63
3-4 Les classes et les sous classes des chaînes lourdes.....	63
3-5 Structure et propriétés des différentes classes et sous classes d'immunoglobulines.....	64
3-6 Réaction: antigène-anticorps.....	66
3-7 Fonctions des anticorps.....	67
<b>4-Réponse primaire et secondaire.....</b>	<b>68</b>
4-1 Réponse primaire.....	68
4-2 Réponse secondaire.....	69
<b>5- Immunisation.....</b>	<b>70</b>
5-1 Immunisation active : vaccination.....	70
5-1-1 Vaccins vivants atténués : micro-organismes vivants atténués.....	70
5-1-2 Vaccins tués ou vaccins inactivés.....	71
5-1-3 Les anatoxines ou les toxoïdes (toxines inactivées).....	71
5-1-4 Vaccins purifiés ou vaccins sous unités.....	71
5-2 Immunisation passive : sérothérapie.....	71
5-2-1 Anticorps maternels.....	71
5-2-2 Immunoglobulines (sérothérapie).....	71

## **VI Tests Immunologiques**

<b>1 Précipitation</b>	72
1-1 Précipitation en milieu liquide	72
1-2 Précipitation en milieu gélifié	73
1-2-2 Technique d'Ouchterlony	73
1-2-3 Technique de Mancini	74
<b>2- Réactions d'agglutination</b>	75
2-1 Agglutination active (directe)	75
2-2-Agglutination passive (indirecte)	76
<b>3- Techniques d'immunomarquage</b>	76
3-1 Test de Farr	76
3-2 Test ELISA ( Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)	77
3-3 Immunofluorescence	78
<b>VII Hypersensibilités – Allergies</b>	80
<b>1-Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie</b>	80
1-1 Phase de sensibilisation	80
1-2 Phase de déclenchement de la réaction	80
1-3 Exemples d'allergies	81
<b>2 Hypersensibilité de type II : Cytotoxique</b>	82
2-1 Maladie hémolytique du nouveau né	82
2-2 Réactions induites par des médicaments	83
2-3 Exemples	83
<b>3 Hypersensibilité de type III :A complexes immuns</b>	83
3-1 Alvéolites allergiques	84
3-2 Maladie sérique	84
<b>4 Hypersensibilité de type IV ou retardée</b>	85
4-1 Exemple classique : hypersensibilité tuberculinique	86
4-2-Hypersensibilité de contact : allergie de contact ou eczéma	86

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme et chez les oiseaux.....	1
<b>Figure 2.</b> Structure du thymus.....	2
<b>Figure 3.</b> Coupe d'un ganglion lymphoïde.....	3
<b>Figure 4.</b> Structure de la rate.....	4
<b>Figure 5.</b> Structure des Plaques de Peyer.....	5
<b>Figure 6.</b> Cellules du système immunitaire.....	6
<b>Figure 7.</b> Les marqueurs des lymphocytes.....	8
<b>Figure 8.</b> Récepteurs des lymphocytes pour l'antigène.....	9
<b>Figure 9.</b> Circulation des lymphocytes (suivre les flèches).....	10
<b>Figure 10.</b> Ontogénèse des lymphocytes T.....	12
<b>Figure 11.</b> Sélection des lymphocytes T.....	14
<b>Figure 12.</b> Ontogénèse des lymphocytes B.....	16
<b>Figure 13.</b> Inflammation.....	19
<b>Figure 14.</b> Récepteurs d'endocytose.....	20
<b>Figure 15.</b> Les TLR et leurs ligands.....	21
<b>Figure 16.</b> Actions à distance des cytokines.....	23
<b>Figure 17.</b> Extravasation des neutrophiles.....	24
<b>Figure 18.</b> Aspect morphologique de la phagocytose.....	25
<b>Figure 19.</b> Structure du 1 <sup>er</sup> composant du complément C1.....	28
<b>Figure 20.</b> Déclenchement de la voie classique du complément.....	28
<b>Figure 21.</b> Formation de la C3 convertase classique et clivage du C3.....	29
<b>Figure 22.</b> Représentation de la C5 convertase classique (a) et Clivage de C5 (b).....	29
<b>Figure 23.</b> Formation du complexe d'attaque membranaire.....	29
<b>Figure 24.</b> Paroi bactérienne perforée.....	30
<b>Figure 25.</b> Structure de la MBL.....	30
<b>Figure 26.</b> Formation de la C3 convertase initiale C3H2OBb .....	31
<b>Figure 27.</b> Déclenchement de la voie alterne du complément.....	31
<b>Figure 28.</b> Stabilisation de la C3 convertase alterne et Clivage du C3.....	32
<b>Figure 29.</b> Présentation de la C5 convertase alterne (a) et Clivage de C5 (b).....	32
<b>Figure 30.</b> Phagocytose de micro-organismes opsonisés.....	33
<b>Figure 31.</b> Phagocytose des complexes immuns revêtus de C3b.....	34

<b>Figure 32.</b> Réponse inflammatoire locale induite par les petits fragments du complément	35
<b>Figure 33.</b> Phagocytose des bactéries opsonisées par les protéines de la phase aigue.....	36
<b>Figure 34.</b> Récepteurs inhibiteurs et récepteurs activateurs des NK.....	37
<b>Figure 35.</b> Activation des lymphocytes NK déterminée par la somme des signaux reçus..	37
<b>Figure 36.</b> Activation des lymphocytes NK dépendante d'anticorps.....	38
<b>Figure 37.</b> Mécanisme d'attaque des NK : voie des perforines/granzymes.....	38
<b>Figure 38.</b> Mécanisme d'attaque des NK : voie du récepteur de mort Fas.....	39
<b>Figure 39.</b> Evénements de l'apoptose.....	39
<b>Figure 40.</b> Exemples d'antigène.....	40
<b>Figure 41.</b> Exemple de structure d'un antigène. ....	41
<b>Figure 42.</b> Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité humain et murin.....	43
<b>Figure 43.</b> Les allèles des gènes HLA I et II.....	43
<b>Figure 44.</b> Structure des molécules HLA I et II.....	45
<b>Figure 45.</b> Apprêtage et transport d'antigènes exogènes.....	46
<b>Figure 46.</b> Apprêtage et transport d'antigènes endogènes.....	47
<b>Figure 47.</b> Maturation de la cellule dendritique.....	48
<b>Figure 48.</b> Migration de la cellule dendritique.....	49
<b>Figure 49.</b> Interactions d'un lymphocyte T avec une CPA.....	50
<b>Figure 50.</b> Réponse cellulaire acquise TCD4.....	52
<b>Figure 51.</b> Migration des lymphocytes T4 effecteurs du ganglion vers le tissu agressé.....	53
<b>Figure 52.</b> Activation des macrophages.....	53
<b>Figure 53.</b> Activation directe des TCD8 par une cellule dendritique infectée.....	54
<b>Figure 54.</b> Activation indirecte de T8.....	55
<b>Figure 55.</b> Mécanismes d'attaque des Tc.....	56
<b>Figure 56.</b> Complexe du récepteur de la cellule B.....	57
<b>Figure 57.</b> Antigènes thymo-indépendants 1 (a) et thymo-indépendants 2 (b).....	57
<b>Figure 58.</b> Réponse humorale spécifique.....	58
<b>Figure 59.</b> Réponse humorale spécifique thymodépendante.....	60
<b>Figure 60.</b> Structure d'une immunoglobuline IgG1.....	62
<b>Figure 61.</b> Structure fine d'une chaîne légère.....	62
<b>Figure 62.</b> Structure fine d'une chaîne lourde.....	63
<b>Figure 63.</b> Les sous classes des IgG.....	64
<b>Figure 64.</b> a) IgA monomérique. b) IgA dimérique.....	65
<b>Figure 65.</b> IgM pentamérique. ....	65



<b>Figure 66.</b> a) IgD.    b) IgE .....	66
<b>Figure 67.</b> Fonctions des anticorps.....	68
<b>Figure 68.</b> Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps.....	68
<b>Figure 69.</b> Réponse humorale primaire et secondaire. ....	69
<b>Figure 70.</b> Représentation cellulaire de la réponse humorale primaire et secondaire.....	70
<b>Figure 71.</b> Immunoprécipitation.....	72
<b>Figure 72.</b> Test de l’anneau : le ring test.....	73
<b>Figure73</b> Immunodiffusion: Technique d’Ouchterlony.....	74
<b>Figure 74.</b> Immunodiffusion radiale de Mancini.....	74
<b>Figure 75.</b> Réaction d’agglutination.....	75
<b>Figure 76.</b> Réaction d’agglutination non visible à l’œil nu.....	76
<b>Figure 77.</b> Mise en évidence d’anticorps anti-ADN dans un sérum de malade.....	77
<b>Figure 78.</b> Test ELISA indirect.....	77
<b>Figure 79.</b> Test ELISA sandwich.....	78
<b>Figure 80.</b> Identification d’un antigène par un anticorps fluorescent.....	79
<b>Figure 81.</b> Mécanisme de l’hypersensibilité de type I .....	81
<b>Figure 82.</b> Mécanismes de l’hypersensibilité de type II.....	82
<b>Figure 83.</b> Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau né.....	82
<b>Figure 84.</b> Anémie hémolytique due aux médicaments.....	83
<b>Figure 85.</b> Mécanismes de l’hypersensibilité de type III.....	84
<b>Figure 86.</b> Réponse immunitaire à médiation cellulaire.....	85

## Liste des tableaux

Tableau 1 Répartition des lymphocytes chez l’homme.

Tableau 2 Sécrétions antimicrobiennes et leurs origines

Tableau 3 Nature des immunoglobulines sécrétées en fonction des cytokines présentes.

# Chapitre I Organes et Cellules immunitaires

## 1 – Organes et tissus lymphoïdes

### 1-1 Organes lymphoïdes primaires

#### 1-1-1 Moelle osseuse

Tissu occupant l'espace libre à l'intérieur des os aussi bien longs que courts (os du crâne...). C'est le lieu de naissance de cellules progénitrices des différentes populations de lymphocytes et de cellules phagocytaires.

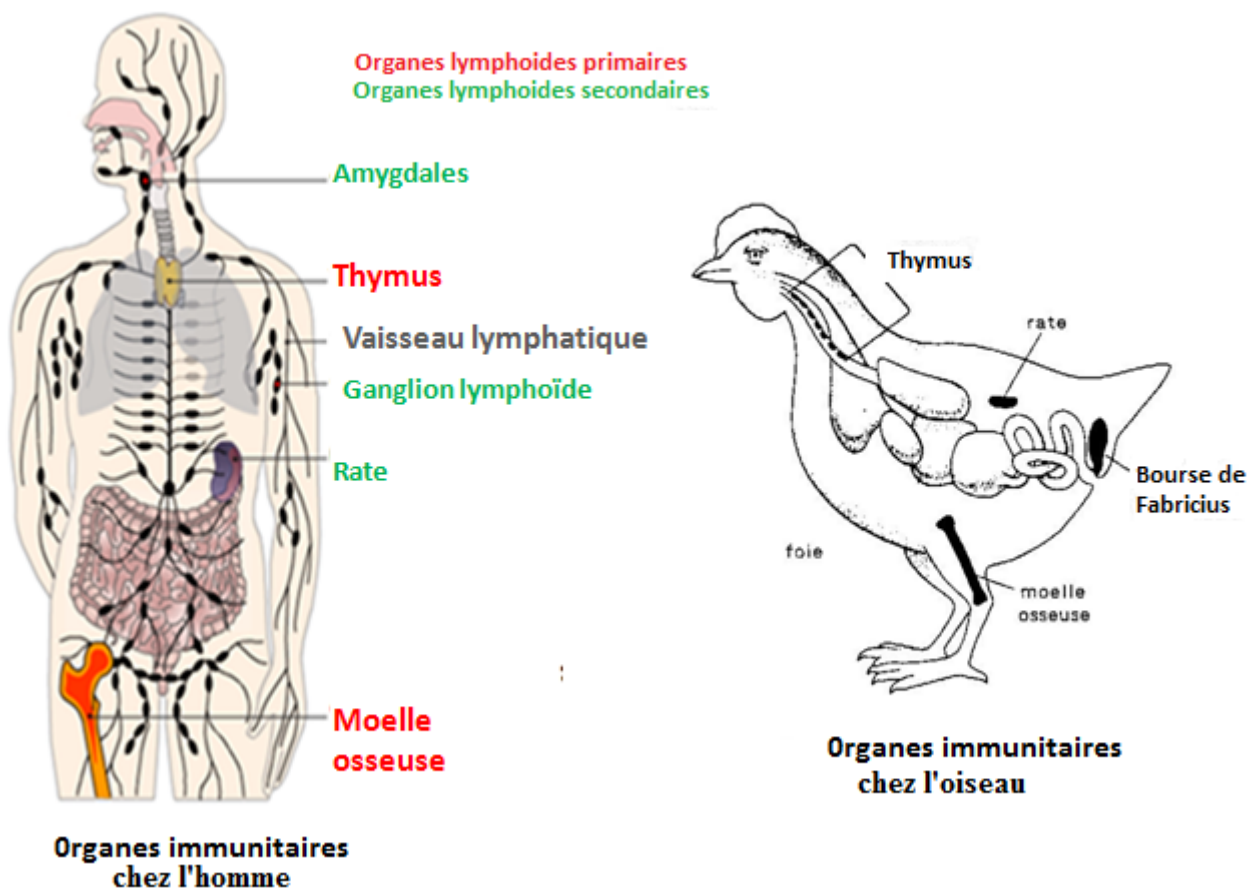


Figure 1. Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme et chez les oiseaux.

#### 1-1-2 Thymus

Organe lympho-épithélial situé au dessus du cœur, formé de deux lobes. Chaque lobe est divisé par des septums conjonctifs en **lobules**. Chaque lobule renferme une zone périphérique, le **cortex**, et une zone centrale, la **médullaire**.

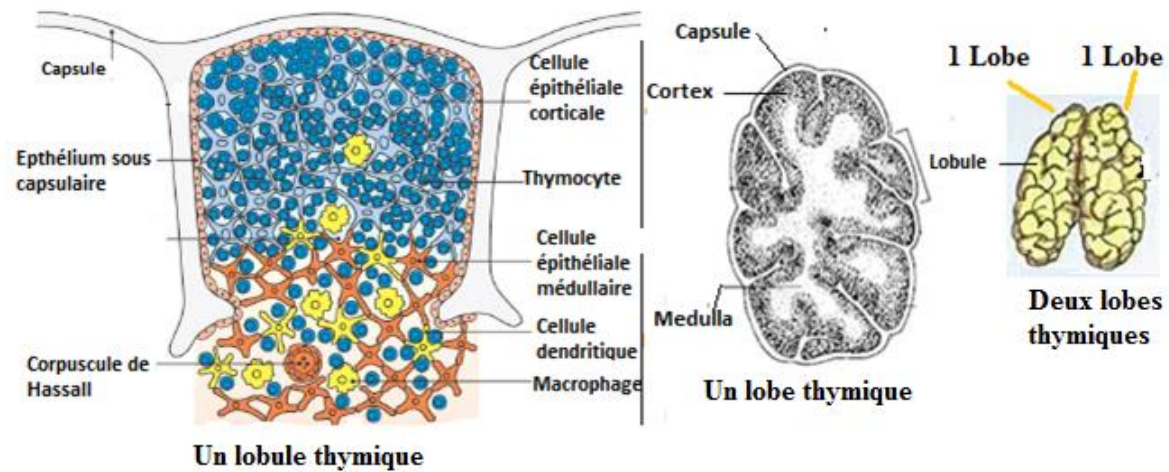


Figure 2. Structure du thymus.

Particulièrement développé chez l'enfant, le thymus commence à régresser dès la puberté. C'est le lieu de différenciation des lymphocytes **progéniteurs** de T en lymphocytes T matures.

### 1-1-3 Bourse de Fabricius

Organe lymphoïde situé à la partie terminale du cloaque chez les oiseaux. C'est un organe de structure lympho-épithéliale. Son rôle essentiel est la différenciation des lymphocytes **progéniteurs** des lymphocytes B en lymphocytes B matures. Chez l'homme, l'équivalent de la bourse est la moelle osseuse elle-même

## 1-2 Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques

Les lymphocytes matures T et B quittent les organes primaires et gagnent par voie sanguine les organes et tissus secondaires. Ils s'y localisent dans des zones bien définies, **para cortex** pour les lymphocytes T et **cortex** pour les lymphocytes B. Ce sont les organes effecteurs du système immunitaire, producteur d'anticorps et de lymphocytes T sensibilisés.

### 1-2-1 Ganglions lymphoïdes ou nœuds lymphoïdes

Organes arrondis ou réniformes d'un diamètre compris entre 1 à 25mm. Ils correspondent à des filtres recueillant les antigènes des liquides interstitiels et de la lymphe. Ils sont formés de 3 régions :

- **zone corticale** riche en lymphocytes B. Ces derniers forment des amas ovalaires appelés follicules primaires (en absence de stimulation antigénique) et des follicules secondaires (après stimulation antigénique) avec un centre germinatif.

- **zone paracorticale (cortex profond)** riche en lymphocytes T et en cellules présentant l'antigène (cellules dendritiques ou cellules interdigitées).
- **zone médullaire** : zone mixte comprenant des lymphocytes B, des lymphocytes T, des plasmocytes et des macrophages.

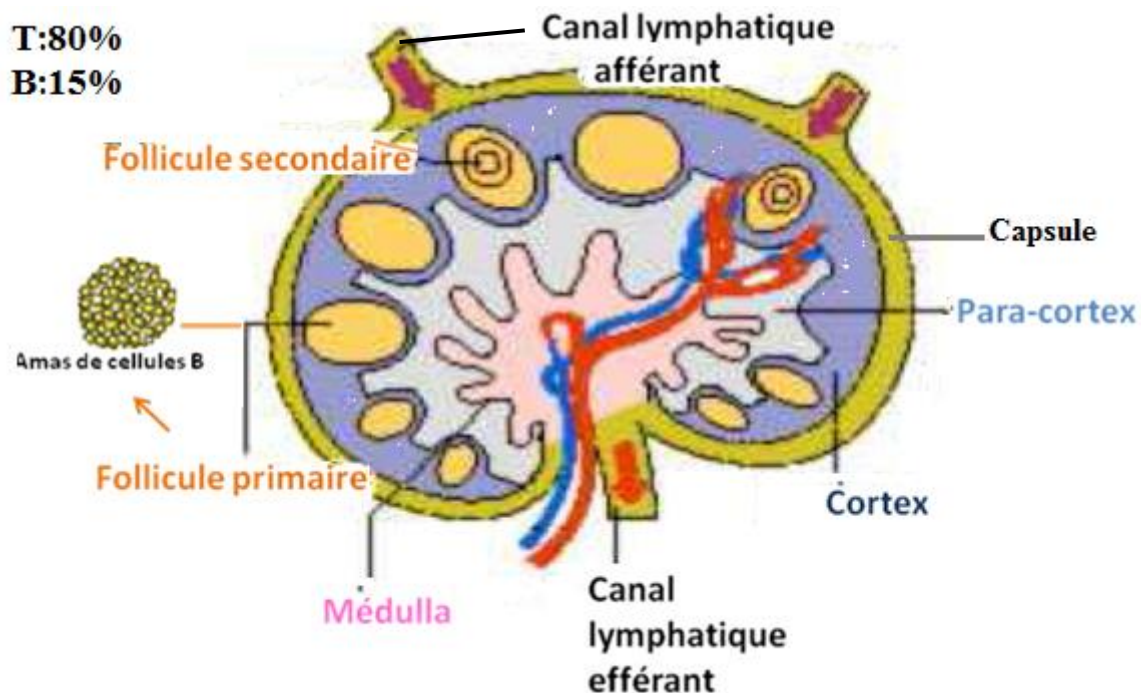


Figure 3. Coupe d'un ganglion lymphoïde.

### 1-2-2 La rate

Organe lymphoïde, de forme ovale, le plus volumineux (12 cm de long) situé sur le courant sanguin. Il est entouré d'une capsule d'où partent des cloisons conjonctives délimitant des **lobules** au niveau desquels s'organise la pulpe splénique. Celle-ci comprend la pulpe rouge et la pulpe blanche.

**La pulpe rouge** : occupe le plus grand espace, c'est un **filtre** à antigènes.

- zone de macrophages, lymphocytes T et B, plasmocytes, érythrocytes, et de granulocytes
- lieu de destruction des hématies sénescents (vieilles)

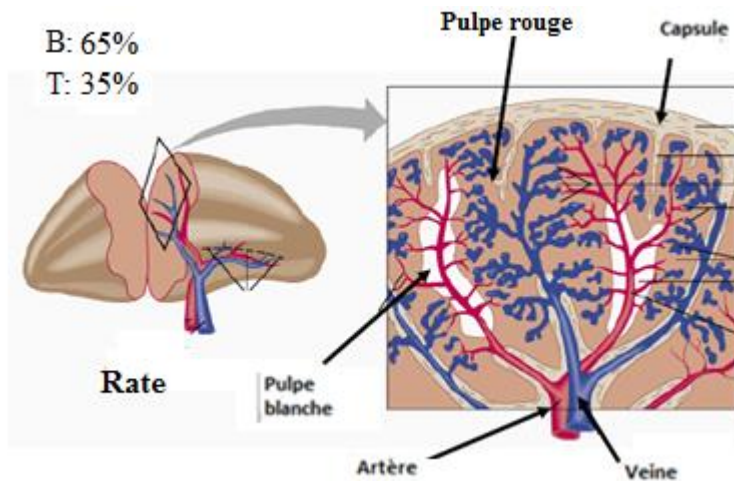


Figure 4. Structure de la rate.

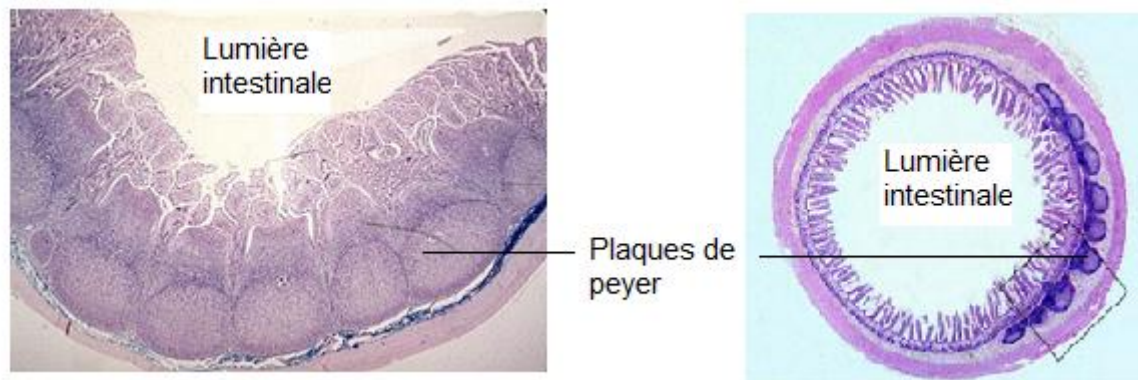
**La pulpe blanche :** Gaine lymphoïde péri artérielle comprenant :

- une zone de lymphocytes T et de cellules dendritiques autour de l'artériole.
- une zone de lymphocytes B organisés en follicules I<sup>e</sup> et follicules II<sup>e</sup>
- zone marginale moins dense entourant la pulpe : lymphocytes T, lymphocytes B et macrophages.
- lieu de la réponse immunitaire.

### 1-3 Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Il constitue à lui seul un système immunitaire commun appelé **MALT** (**mucosal associated lymphoid tissue**). Il assure la protection de plus de 400 m<sup>2</sup> de muqueuses exposées aux risques de l'environnement. Ce système comprend :

- le tissu lymphoïde de la muqueuse nasale ou NALT (**nasopharyns associated lymphoid tissue**)
- le tissu lymphoïde associé aux bronches ou BALT (**bronchus associated lymphoid tissue**). A l'entrée des voies aériennes supérieures se trouvent **les amygdales** et les **végétations adénoïdiennes** qui contiennent de nombreux follicules lymphoïdes.
- le tissu lymphoïde associé aux glandes salivaires et lacrymales.
- le tissu lymphoïde associé au tube digestif ou GALT (**Gut associated lymphoid tissue**). Il contient des formations lymphoïdes composées des plaques de Payer et de cellules M.



**Figure 5. Structure des Plaques de Peyer.**

- le tissu lymphoïde de la muqueuse génito-urinaire.
- le tissu lymphoïde de la glande mammaire.

## **2 Cellules de l'immunité**

### **2-1 Cellules de l'immunité innée**

#### **2-1-1 Polynucléaires.**

**-Neutrophiles** : 10 à 12  $\mu\text{m}$  de diamètre, noyau plurilobé, 60-70% des leucocytes. Ils possèdent des granulations cytoplasmiques renfermant des enzymes à activité microbicide. Ils interviennent principalement dans la lutte anti-bactérienne et anti-mycosique. Ils phagocytent des éléments de petite taille.

**-Eosinophiles**: 10 à 12  $\mu\text{m}$  de diamètre, noyau bilobé, 1-2% de la population totale des leucocytes. Ce sont des phagocytes. Ils interviennent dans la lutte anti-parasitaire.

**-Basophiles** : 9 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre, noyau en fer à cheval, moins de 1% des leucocytes. Ils ne sont pas phagocytaires. Ils possèdent de grosses granulations contenant des médiateurs vasoactifs (histamine, héparine, sérotonine, kinines). De ce fait ils interviennent dans les réactions allergiques d'hypersensibilité immédiate.

#### **2-1-2 Mastocytes**

Cellules de tissu conjonctif, souvent regroupées autour des capillaires, possédant des granulations contenant des amines **vasoactives**. Les mastocytes initient la réponse immunitaire (inflammation) et interviennent dans les réactions allergiques.



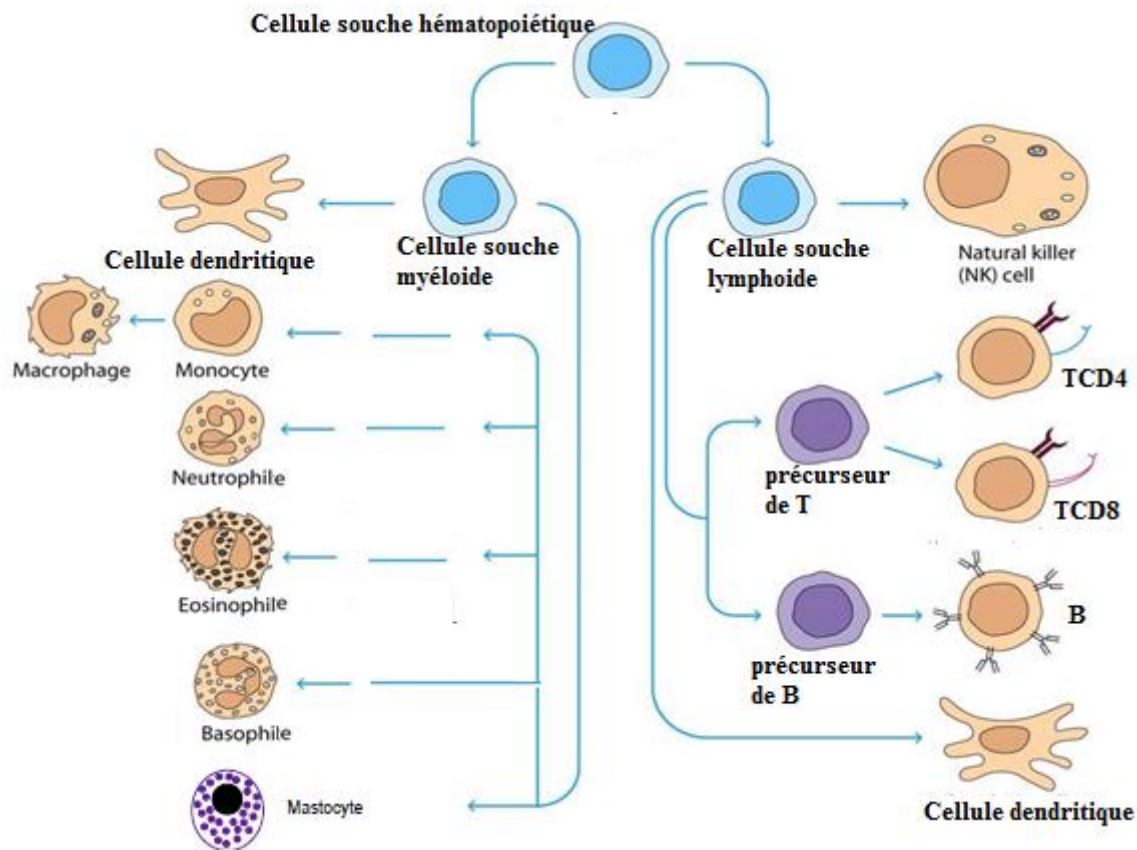


Figure 6. Cellules du système immunitaire.

### 2-1-3 Mononucléaires

-**Monocytes-macrophages** : cellules possédant la capacité de phagocyter des éléments de grande taille.

-**Monocytes** : 14-17  $\mu\text{m}$  de diamètre, 6-8% des leucocytes circulants, très mobiles. Leur noyau est grossièrement réniforme. Leur cytoplasme est riche en lysosomes doués d'activités enzymatiques variées. Ils quittent le compartiment circulant sanguin, pour gagner les différents tissus. Ils sont alors appelés **macrophages** (17 à 40  $\mu\text{m}$  de diamètre).

-**Cellules dendritiques** : elles sont de deux origines différentes, myéloïdes et lymphoïdes.

Les cellules dendritiques myéloïdes se trouvent dans le sang et dans les tissus non lymphoïdes. Elles sont dans un état immature.

Les cellules dendritiques d'origine lymphoïde migrent directement du sang dans les organes lymphoïdes (thymus, zone T des organes lymphoïdes secondaires). Elles sont appelées plasmacytoïdes du fait de leur morphologie faisant penser à des plasmocytes. Elles produisent de grandes quantités d'interférons  $\alpha$  en réponse à une stimulation virale.

Contrairement aux neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes.

#### **2-1-4 Cellules tueuses naturelles.**

Ce sont des lymphocytes ni T ni B. Elles sont capables de tuer des cellules devenues tumorales ou des cellules infectées par des virus.

### **2-2 Cellules de l'immunité acquise**

Les lymphocytes B et T constituent 25-30 % des leucocytes circulants. Ils sont au centre de la fonction immunitaire.

#### **2-2-1 Morphologie**

Les lymphocytes sont des cellules arrondies de taille variable, les petits lymphocytes (5 à 8 µm de diamètre), les moyens lymphocytes (8 à 12 µm) et les grands lymphocytes (12 à 16µm). Ceci est en rapport avec leur état d'activation. Ils sont mobiles.

#### **2-2-2 Différenciation des lymphocytes**

Les lymphocytes pro- T (progéniteurs de T), de la moelle osseuse, passent dans le thymus où sous l'influence des cellules épithéliales et de certaines hormones thymiques, subissent une différenciation en lymphocytes T et acquièrent : -des molécules de surface de différenciation. -des récepteurs de surface dont les récepteurs des antigènes. -des propriétés fonctionnelles: immunité antibactérienne et antivirale, rejet de greffe, immunité anti-tumorale et anti-parasitaire, régulation de la synthèse des anticorps.

Les lymphocytes pro- B (progéniteurs de B) des mammifères se différencient dans la moelle osseuse en lymphocytes B et acquièrent :-des molécules de surface de différenciation -des récepteurs de surface dont les récepteurs des antigènes -la propriété de se transformer sous l'action d'un stimulus antigénique en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps.

Un autre groupe de lymphocytes ni T ni B, les lymphocytes nuls ou cellules tueuses naturelles ou NK (natural killer).

#### **2-2-2-1 Molécules de différenciation**

Elles sont nombreuses, elles sont appelées classes de différenciation (CD). Elles sont exprimées par les lymphocytes T et B. Chez les cellules T, elles permettent de distinguer deux populations du sang périphérique



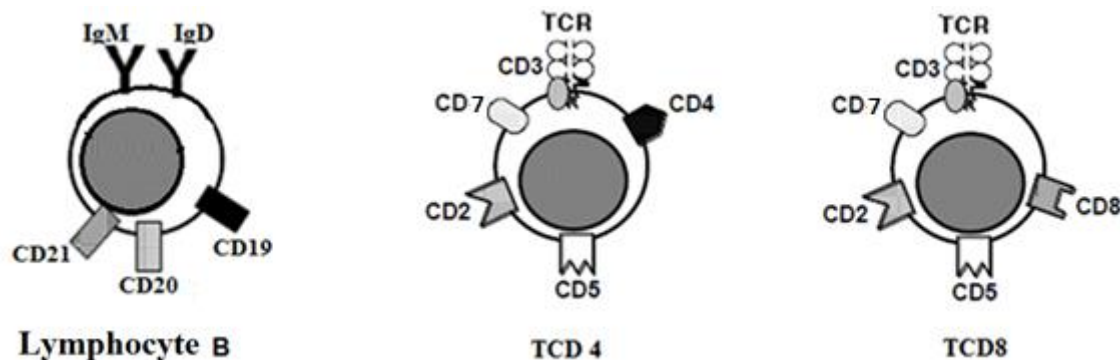


Figure 7. Les marqueurs des lymphocytes.

#### 2-2-2-2 Récepteurs pour l'antigène (Ag)

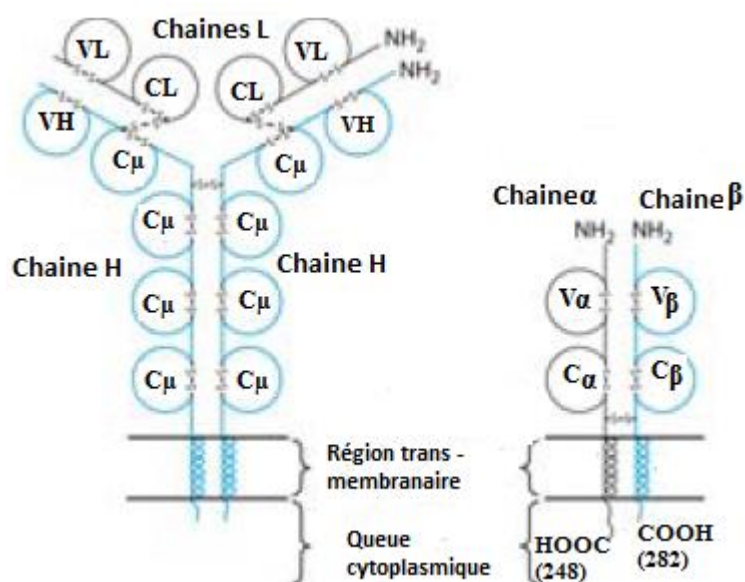
##### Récepteurs des lymphocytes B

Les lymphocytes B sont définis par la présence à leur surface d'immunoglobulines de surface dont le rôle est la reconnaissance de l'antigène (B cell receptor, BCR). Le lymphocyte B naïf porte des IgM monomériques, et des IgD. Il existe  $10^5$  molécules d'immunoglobulines de surface, sur un lymphocyte, qui reconnaissent un même déterminant antigénique. La fixation de l'antigène au BCR provoque l'activation du lymphocyte B et induit la synthèse d'anticorps portant la même spécificité (le même paratope : même partie variable) vis à vis de l'antigène que l'immunoglobuline de surface.

##### Récepteurs des lymphocytes T

Le récepteur de l'antigène des lymphocytes T : TCR (T cell receptor) est une glycoprotéine formée de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  ou  $\gamma$  et  $\delta$  reliées entre elles par un pont disulfure. Elles comprennent une région variable du côté  $\text{NH}_2$  terminal correspondant à la reconnaissance et la liaison spécifique à l'antigène. Plus de 95% de cellules T matures expriment le TCR  $\alpha/\beta$  à leur surface, le reste le TCR  $\gamma/\delta$ .

Les lymphocytes à TCR  $\gamma/\delta$  représentent 5% des lymphocytes T circulants. Ils sont retrouvés essentiellement dans la peau et les muqueuses.



Récepteur du lymphocyte **B**: **BCR**

Récepteur du lymphocyte **T**: **TCR**

**Figure 8. Récepteurs des lymphocytes pour l'antigène.** BCR : B Cell Receptor. TCR : T Cell Receptor.

### 2-2-3- Autres lymphocytes : lymphocytes NKT (Natural Killer T)

C'est une cellule intermédiaire entre le lymphocyte NK et le lymphocyte T. Elle possède un TCR  $\alpha/\beta$ , ainsi que le **CD3** des lymphocytes T et les marqueurs des lymphocytes NK. Par leurs TCR, les NKT reconnaissent les lipides et les glycolipides présentés par des molécules, appelés CD1d, structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH.

### 2-2-4 Localisation des lymphocytes

Les lymphocytes T et B se localisent dans les organes et tissus lymphoïdes dans les aires qui leur correspondent. Elles se répartissent chez l'homme de la façon suivante :

**Tableau 1. Répartition des lymphocytes chez l'homme.**

	Lymphocytes T	lymphocytes B
Ganglions lymphatiques	85%	15%
Canal thoracique	90%	10%
Rate	35%	65%
Sang	70-80%	20-30%

### 2-2-5 Circulation des lymphocytes

Les lymphocytes matures migrent des organes primaires vers les organes secondaires vers les zones qui leur correspondent à la recherche d'antigènes éventuels. Dans les ganglions, s'ils ne rencontrent pas leurs antigènes spécifiques, ils en sortent au bout de 24 heures par le canal lymphatique efférent. De là, ils rejoignent le canal lymphatique thoracique qui les déverse dans la circulation sanguine au niveau de la veine sous clavière gauche. Ils ne restent pas plus d'une heure dans la circulation, ils retournent par voie sanguine dans les ganglions lymphoïdes en traversant l'endothélium haut des veinules post capillaires, à la jonction cortex-paracortex. S'ils entrent en contact avec l'antigène spécifique ils en auront pour quelques jours, le temps de développer une réponse immune adaptative.

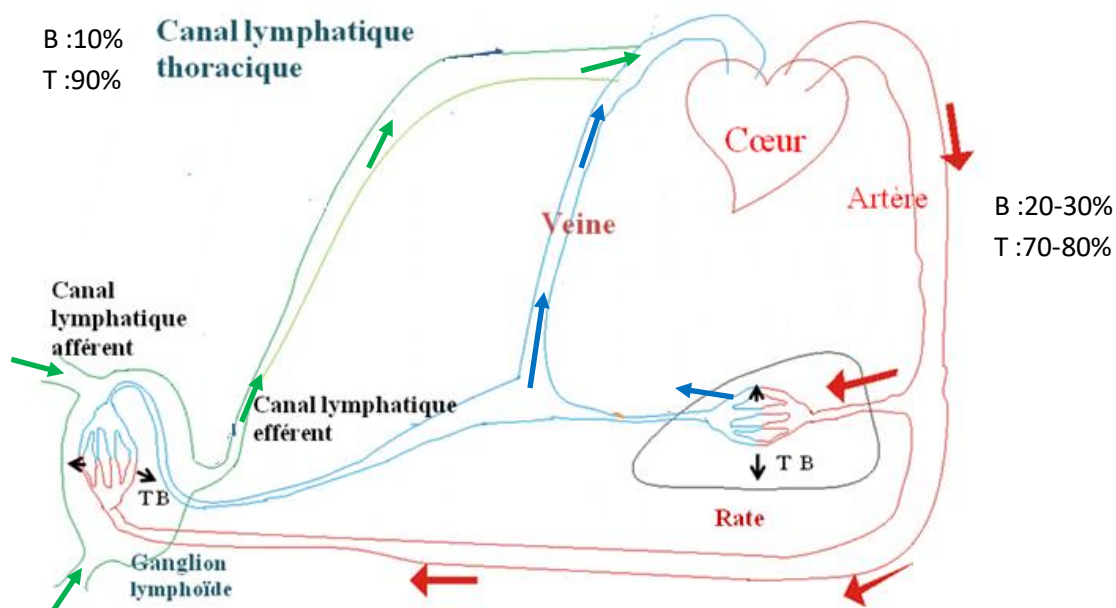


Figure 9. Circulation des lymphocytes (suivre les flèches).

# Chapitre II La lymphopoïèse

## 1-Introduction

Les lymphocytes sont organisés en tissus et organes. Le corps humain contient environ  $1.10^{12}$  lymphocytes, soit 2 % du poids du corps. Ils constituent des formations anatomiques individualisées, au niveau de la moelle osseuse, du thymus, des ganglions, de la rate et des tissus lymphoïdes annexées aux épithéliums digestifs et bronchiques (MALT =Mucosae associated lymphoid tissue).

Les lymphocytes B, T et NK proviennent d'une population de cellules souches lymphoïdes ou progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC. Le PLC dérive de la cellule souche hématopoïétique primitive (CSH) au niveau de la moelle osseuse et du foie chez le fœtus. Ce progéniteur est de phénotype **CD34<sup>+</sup>**. La lymphopoïèse comporte deux phases à la différence des autres lignées.

\* La lymphopoïèse **primaire ou basale**, produit les lymphocytes matures nécessaires aux besoins de l'organisme.

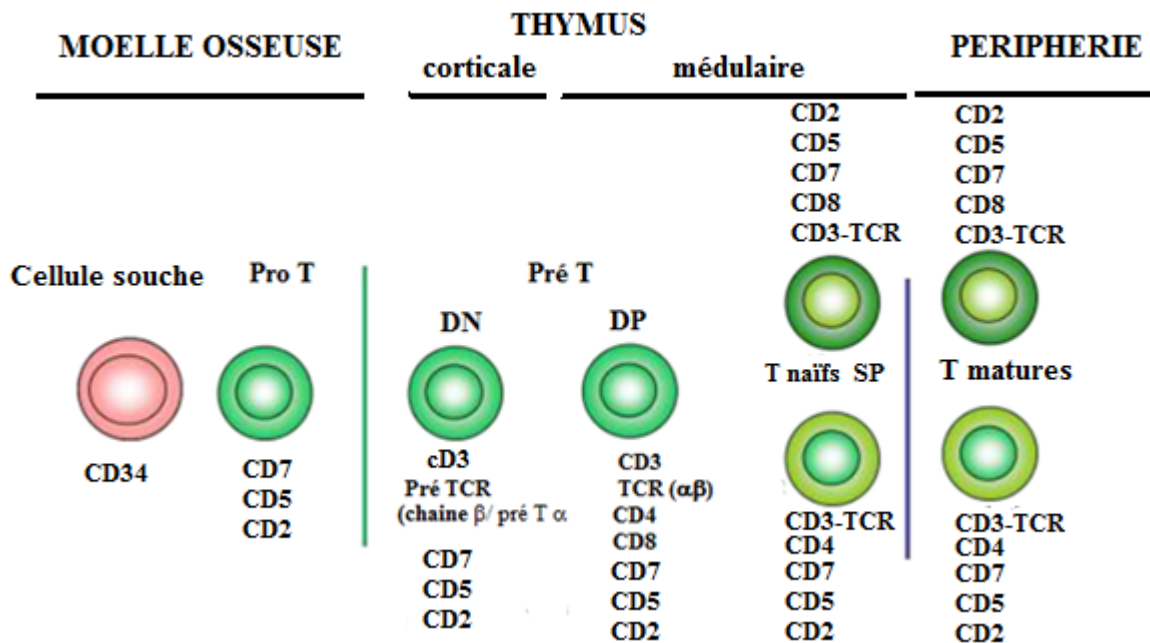
\* La lymphopoïèse **secondaire** correspond aux multiplications des lymphocytes matures soumises à l'activation du contact antigénique. Elle permet l'adaptation de la réponse immunitaire.

## 2 Lymphopoïèse T

### 2-1-Lymphopoïèse T primaire

Les progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC (cellules souches lymphoïdes) se développent en progéniteurs lymphoïdes T (pro-T) sous l'action de cytokines IL3 et SCF (stem cell factor) sécrétées par les cellules stromales. Les pro T prolifèrent et se différencient, en présence de l'IL7, SCF, IL2, IL3.. etc, en lymphocytes T naïfs dans le thymus.

Les progéniteurs T (pro-T) de la moelle osseuse accèdent au thymus à partir des vaisseaux sanguins situés à proximité de la jonction corti-médullaire thymique puis de là migrent vers la région sous –capsulaire du cortex thymique. A ce moment là, ils s'appellent des thymocytes. Leur différenciation se déroule du cortex vers la médullaire en 4 étapes, distinguables sur la base de l'expression des corécepteurs CD4 et CD8.



**Figure 10. Ontogénèse des lymphocytes T.** Pro T : progéniteur de T. PréT : précurseur de T.

cCD3 : CD3 cytoplasmique. DN : double négatif. DP : double positif  $CD4^+ CD8^+$ . SP: simple positif  $CD4^+$  ou  $CD8^+$ .

### Stade 1 : progéniteurs de T ( pro-T)

- interaction avec le stroma thymique (cellules épithéliales)
- prolifération rapide et expression de CD3 cytoplasmique (cCD3)
- pas de TCR
- pas de CD4, ni de CD 8 : thymocytes **double négatifs** ( $CD4^-$ ,  $CD8^-$ )

### Stade 2 : précurseurs de T (pré-T)

- réarrangement des gènes codant pour la chaîne β à 90 % du TCR (αβ) et pour la chaîne γ à 5% du TCR(γδ).
- expression membranaire d'un pré-TCR (chaîne β associée à une chaîne pré T α invariante) et de CD3.
- Le pré-TCR transmet des signaux de survie et de prolifération. Plus de 90% des cellules qui arrivent à ce stade meurent du fait de l'absence d'expression de pré TCR à leur surface (sélection β).
- expression de CD4 et CD8 par les thymocytes, elles sont alors **double positifs** ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ).
- réarrangement du locus α, expression membranaire du TCR (αβ)

A ce stade se fait **la sélection positive** (restriction aux molécules de CMH du soi). Elle a lieu dans le cortex profond. Les TCR des thymocytes **double positifs** sont capables d'interagir avec toutes les

formes alléliques des molécules du CMH chez un individu donné. Les thymocytes qui disposent d'un TCR capable d'interagir avec les molécules de CMH I et II exprimées par les cellules épithéliales survivent, donc **sélectionnées**. Ils représentent seulement 5% des thymocytes initiaux. Les thymocytes double positifs ( $CD4^+$  et  $CD8^+$ ) qui ont interagi avec une molécule CMH de classe I deviennent des lymphocytes T  $CD8^+$ , alors que ceux qui ont interagi avec une molécule de classe II deviennent des lymphocytes T  $CD4^+$ . Les thymocytes simples positifs vont subir la sélection négative pour éliminer les thymocytes autoréactifs.

### **Stade 3 : lymphocytes T immatures : simples positifs**

Dans la médullaire, les thymocytes simples positifs sélectionnés subissent **la sélection négative** (C'est la tolérance au soi) pour éliminer les thymocytes autoréactifs.

Les thymocytes dont les TCR reconnaissent avec une forte affinité les peptides du soi ( auto-antigènes) associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages sont éliminés.

Les thymocytes dont les TCR ne reconnaissent pas les peptides du soi associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages survivent. Ils représentent seulement 1 à 2% des thymocytes initiaux

### **Stade 4 : lymphocytes T naïfs**

Les lymphocytes TCD4 et TCD8 deviennent matures. Ce sont des lymphocytes T naïfs car ils n'ont pas encore rencontré d'antigène. Ils quittent le thymus et entrent dans la circulation, ils sont au repos.

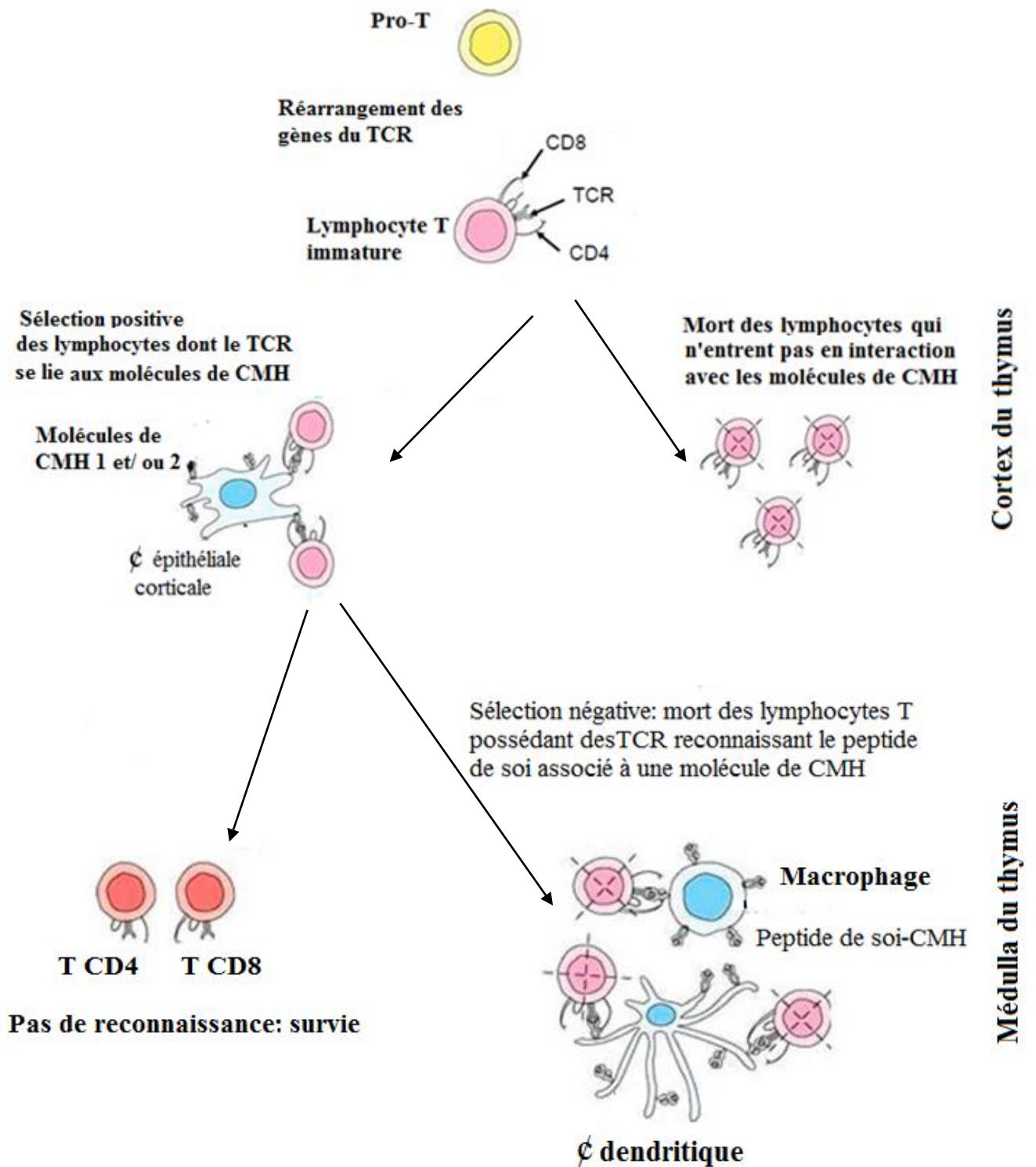


Figure 11. Sélection des lymphocytes T.

## **2-2. La lymphopoïèse T secondaire (antigène-dépendante)**

Les lymphocytes T naïfs restent habituellement quiescents et dans cet état ils ne témoignent pas d'activité auxiliaire (helper) ou cytotoxique. Ils circulent entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires en quête d'antigènes.

Quand des lymphocytes T naïfs sont activés par leur antigène spécifique, ils prolifèrent puis se différencient, une petite partie, en lymphocytes mémoires, et une grande partie, en lymphocytes effecteurs exprimant une activité helper ou cytotoxique.

## **3. Lymphopoïèse B**

### **3-1. La lymphopoïèse B primaire ou immunopoïèse B**

Les lymphocytes B se différencient à partir de cellules souches CD34+, dans le microenvironnement du foie chez le fœtus, puis chez l'enfant et l'adulte au niveau de la moelle hématopoïétique.

Chez les oiseaux, la différenciation des lymphocytes B, a lieu dans la Bourse de Fabricius, organe individualisé au niveau de l'extrémité caudale du tube digestif.

Les progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC (cellules souches lymphoïdes) se développent en progéniteurs lymphoïdes B (pro-B) sous l'action de cytokines IL3 et SCF (stem cell factor) sécrétées par les cellules stromales. Les lymphocytes proB prolifèrent et se différencient, en présence de l'IL7 et du SCF, en lymphocytes B immatures. La différenciation se fait en plusieurs étapes. Elle se déroule dans la moelle osseuse et progresse de la périphérie vers le centre de la moelle osseuse

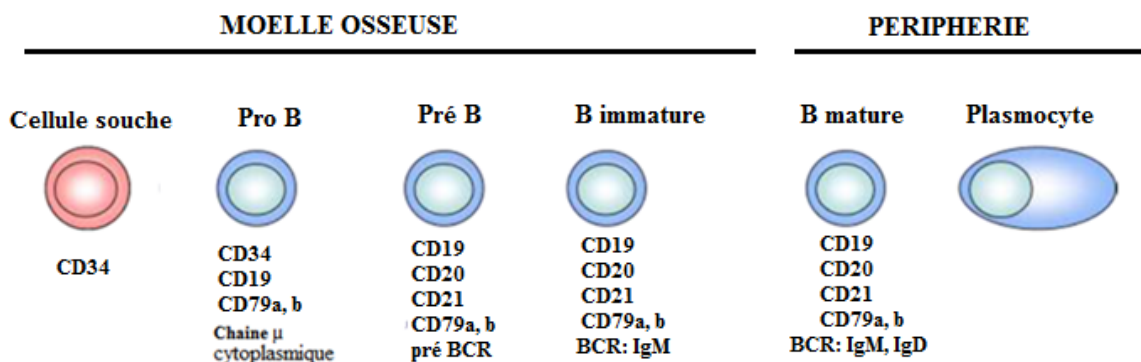
**Le stade pro-B précoce.** IL est caractérisé par :

- la prolifération
- l'expression des gènes codant pour les enzymes RAG (Recombinaison Activating Genes) : début du réarrangement génétique du locus de la chaîne lourde des immunoglobulines sur le chromosome 14
- une faible synthèse des protéines de transduction du signal CD79b (Ig  $\beta$ )

**Le stade pro-B tardif.** Il est caractérisé par :

- l'expression membranaire des molécules CD19 (co-stimulation) et des molécules de signalisation CD79a, b.
- la présence de la chaîne lourde  $\mu$  intracytoplasmique





**Figure 12. Ontogénèse des lymphocytes B.** . Pro B : progéniteur de B.

Pré B : précurseur de B.

**Le stade pré-B.** Il se caractérise par :

-la synthèse d'une pseudo chaîne légère (Vpré-B  $\lambda$ 5) puis l'expression membranaire d'un pré BCR. Celui ci est constitué de 2 chaînes lourdes  $\mu$  réarrangées, associées à 2 pseudo chaînes légères. Le pré BCR permet à la cellule d'entrer dans une phase d'expansion clonale. Il inhibe l'expression de la chaîne lourde du 2<sup>e</sup> chromosome (exclusion allélique).

-deuxième expression de RAG, réarrangement de la chaîne  $\kappa$ , expression d'un des gènes  $\kappa$  (exclusion allélique), s'il n'est pas productif, il se fait sur le 2<sup>e</sup> allèle k. Si ce dernier n'est pas productif le réarrangement se poursuivra sur le locus  $\lambda$ .

**Le stade B immature**

-expression membranaire de molécules d'IgM complètes formant les BCR (deux chaînes lourdes  $\mu$  et deux chaînes légères), conférant à la cellule une spécificité de reconnaissance de l'antigène.

Les lymphocytes B immatures vont subir une sélection négative. Les lymphocytes B immatures entrant spécifiquement en contact avec les molécules de soi, certains meurent par apoptose d'autres réarrangent les gènes des domaines variables de la chaîne légère pour modifier la spécificité à l'antigène du BCR (édition du récepteur). Les lymphocytes dont le BCR persiste à être réactif à soi sont éliminées par apoptose, ou inactivés (anergiques), les autres lymphocytes quittent la moelle osseuse et entre dans la circulation pour poursuivre leur différenciation.

## **Lymphocytes B matures naïfs**

Les lymphocytes B immatures, en périphérie, deviennent matures et naïfs. Ils possèdent alors à leur surface des IgM et des IgD, et circulent entre les différents organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphoïdes) à la rencontre de l'antigène spécifique.

Des  $50.10^6$  lymphocytes B produits par jour, seulement 10% atteignent la périphérie ( $5.10^6$  lymphocytes B circulants). Par conséquent, il ya 90% de mortalité des lymphocytes B dans la moelle osseuse.

## **3-2. La lymphopoïèse B secondaire**

Elle a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques : les ganglions, la rate, les amygdales, les formations lymphoïdes annexées aux muqueuses.

Elle résulte d'un signal activateur induit par l'interaction du récepteur immunoglobulinique des lymphocytes B (BCR) avec l'épitope antigénique. Les lymphocytes B activés subissent une expansion clonale et une différenciation, soit en lymphocytes mémoires, soit en plasmocytes, étape ultime de la différenciation.

## Chapitre III                      Immunité innée

### 1– Barrières naturelles

#### 1-1-Barrières physiques

**La peau** : barrière très résistante à cause de la couche cornée multicellulaire, la plupart des agents microbiens ne peuvent la traverser à l'état normal.

**Les cellules épithéliales des muqueuses du tractus respiratoire, gastro-intestinal et génito-urinaire.** Ces cellules, au niveau de l'appareil respiratoire, retiennent les éléments étrangers (micro-organismes....) par le mucus qu'elles sécrètent, puis par les battements des cils, qu'elles possèdent, d'un mouvement vers le haut, déplacent les micro-organismes qui pénètrent durant la respiration.

#### 1-2-Barrières chimiques : Les sécrétions

Elles proviennent des surfaces épithéliales des muqueuses, elles comprennent les larmes, le mucus nasal et bronchique, la salive et les sucs gastriques. Elles contiennent des substances toxiques pour les micro-organismes.

Tableau 2. Sécrétions antimicrobiennes et leurs origines

Site	Source	Substances sécrétées
Œil	Glandes lacrymales ( <b>larmes</b> )	Lysosyme
Oreille	Glandes sébacées	Sécrétion de cire-cerumen
Bouche	Glandes salivaires ( <b>salive</b> )	Enzymes de la digestion, lysosyme, lactoferrine
Peau	Glandes sudoripares ( <b>sueur</b> )	Lysosyme, NaCl, acides gras à chaîne moyenne
Estomac	<b>Suc gastrique</b>	Enzymes digestives acides (pepsine, rénine), (PH bas 1-2)

#### 1-3- Barrières microbiologiques : Flore bactérienne normale

La flore bactérienne normale est constituée de bactéries saprophytes. Elles sont hébergées par l'organisme. Elles sont retrouvées au niveau des fosses nasales, la bouche, la gorge et dans les tractus gastro-intestinal et génito-urinaire. La flore gastro-intestinale (des milliards de bactéries)

empêche la colonisation du site par les germes pathogènes, en empêchant leur liaison à la muqueuse, en entrant en compétition pour les nutriments essentiels et en libérant des substances contre ces germes. Des bactéries telles que les lactobacilles qui colonisent le vagin, rendent son environnement acide (PH 4,0-4,5). Ce qui empêcherait la croissance de nombreux micro-organismes.

## 2 Barrières cellulaires

Lorsque des micro-organismes arrivent à franchir ces barrières et se retrouvent dans un tissu (exemple : peau ou muqueuse), une réponse inflammatoire se déclenche. Celle-ci consiste en :

- une dilatation des capillaires : **vasodilatation** responsable d'**érythème** et de **chaleur**.
- une augmentation de la perméabilité capillaire permettant :

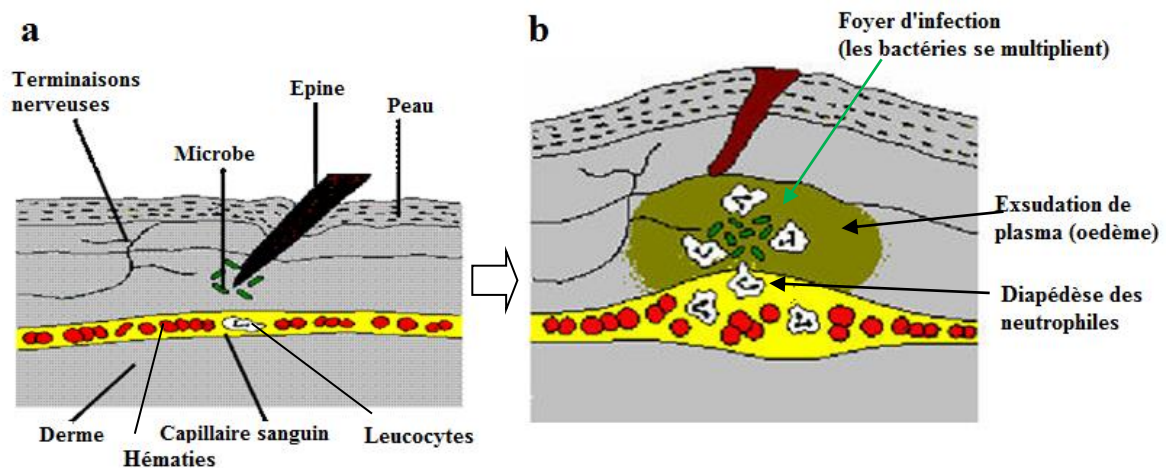


Figure 13. Inflammation. (a) Blessure septique. (b) Vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire.

-une **exsudation** plasmatique (passage) de substances telles que des facteurs de coagulation, des composants du complément, et des protéines de la phase aigue dans le tissu agressé (foyer inflammatoire). Cela explique le gonflement ou **œdème** et la **douleur**.

-une **diapédèse** (passage) des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, cellules dendritiques et /ou les NK) vers le foyer inflammatoire.

Ces modifications circulatoires locales (**vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire**) au lieu de l'agression sont provoquées par :

- des substances d'origine plasmatique dont les produits des systèmes de la coagulation, de kinines, et du complément.

–des facteurs libérés ou produits par les différentes cellules résidentes après reconnaissance des pathogènes dont l’histamine, la sérotonine, les prostaglandines, les leucotriènes et des interleukines.

## 2-1 Récepteurs pour les pathogènes

Les micro-organismes sont reconnus par des récepteurs des cellules résidentes, mastocytes, macrophages et cellules dendritiques. Ces récepteurs sont appelées **PRR (Pattern Recognition Receptors)**, récepteurs de reconnaissance de motifs (structures) des pathogènes. Ces récepteurs reconnaissent des motifs ou des structures conservés, partagés par de nombreux pathogènes, appelés PAMP (**P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**attern). Ces récepteurs sont de deux types.

### 2-1-1 Récepteurs d’endocytose (phagocytose)

Ils activent la phagocytose en stimulant l’ingestion et la destruction des pathogènes qu’ils reconnaissent.

**-Récepteurs lectiniques : CLR (C-type-Lectine Receptor)**, récepteurs membranaires.

**Récepteurs pour le mannose** constituant de surface de bactéries et de levures.

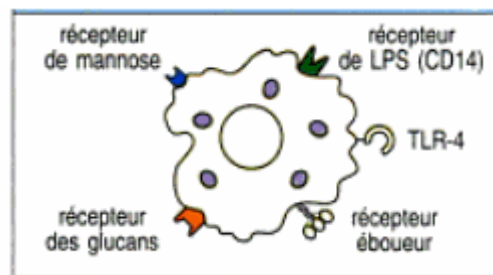


Figure 14. Récepteurs d’endocytose.

**Récepteurs pour le glucan** composant de polymères de glucose de parois des champignons-

**Récepteur de LPS (CD14) :** récepteur de lipopolysaccharide constituant des parois des bactéries Gram négatives

**-Récepteurs Scavenger ou éboueurs :** récepteurs membranaires se liant à des polyanions divers et variés de certaines parois bactériennes.

### 2-1-2 Récepteurs de signalisation

La liaison des ces récepteurs aux ligands microbiens active les cellules qui les portent et déclenche la sécrétion par ces cellules de facteurs et de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Ces récepteurs sont de plusieurs sortes :

**-Récepteurs de type Toll: TLR** (Toll Like Receptor). Ce sont des protéines homologues à Toll qui protègent la drosophile de l'infection. Les TLR reconnaissent des structures (=motifs) répétées présentes à la surface des micro-organismes. Ils sont au nombre de 12, de TLR1 à TLR12 chez l'homme. Certains sont membranaires (1,2, 4, 5, 6, 10, 11 et 12) d'autres sont intracellulaires, endosomiaux (TLR 3, 7,8 et 9).

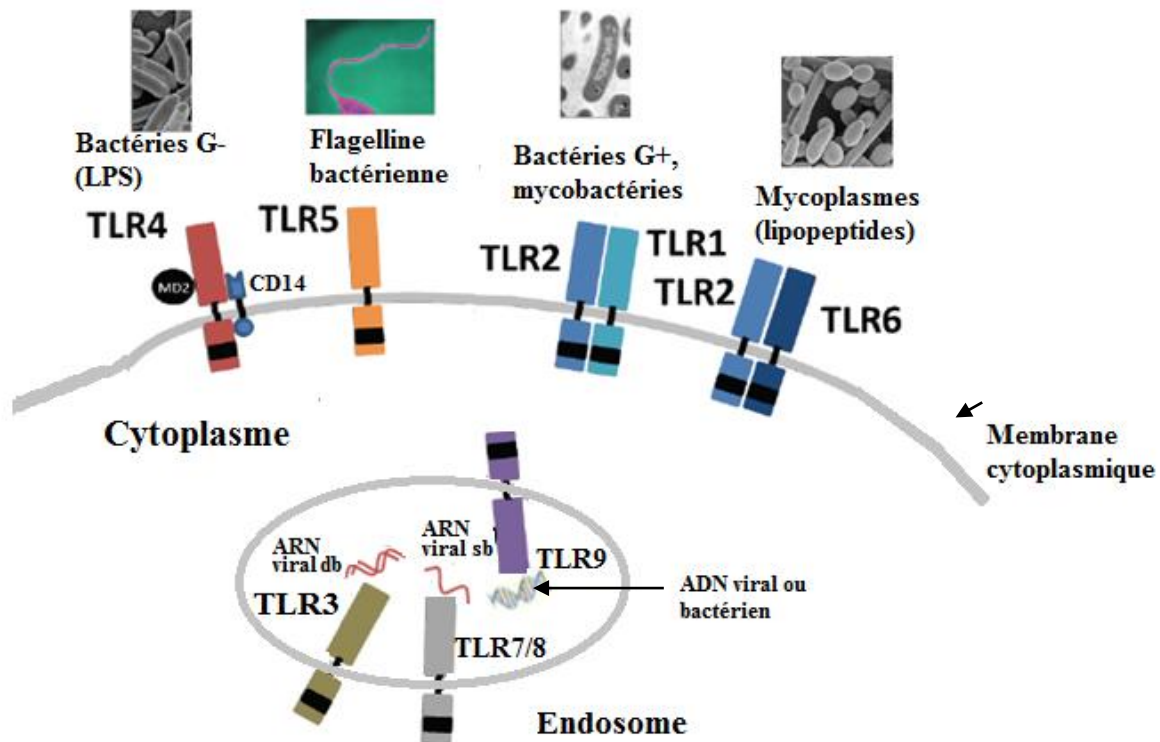


Figure 15. Les TLR et leurs ligands. Sb : simple brin. Db : double brin

**-Les récepteurs NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domains).** Ces récepteurs NOD ou NOD Like Receptors ou NLR ont été caractérisés en 2002, ils sont cytoplasmiques, ils détectent des parois bactériennes (peptidoglycane) ou des motifs bactériens ( flagelline , toxine) et des signaux de danger endogènes (dommage, stress, nécrose).

#### **-Les récepteurs de type RLR (RIG-Like Receptor)**

Ils sont cytoplasmiques, ils reconnaissent des composants viraux (ARN double brin).

## **2-2 Sécrétion de facteurs et de cytokines**

L'activation des récepteurs TLR, NOD et RLR entraîne :

- la libération par les mastocytes d'amine vaso-actives dont l'histamine.
- la synthèse et la sécrétion par les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, de cytokines pro-inflammatoires, IL1 (interleukine 1), IL6, TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) et de

chimiokines dont l'IL8. Le TNF est ainsi appelé car il peut léser les cellules cancéreuses par simple contact.

-la synthèse et la sécrétion, par les mastocytes et les cellules phagocytaires, d'autres médiateurs d'origine lipidique tels que les leucotriènes, les prostaglandines et le facteur activant les plaquettes (PAF: Platelet Activating Factor ).

Ces facteurs pro- inflammatoires provoquent une dilatation des capillaires sanguins et une augmentation de la perméabilité de ces capillaires dans la zone agressée.

### **2-2-1-Effets à distance**

**-Fièvre** : élévation de la température corporelle. Elle est causée par le  $TNF\alpha$ , l'IL1et l'IL6, ils sont appelés pyrogènes endogènes. La fièvre est bénéfique pour l'hôte, la plupart des pathogènes sont sensibles aux températures élevées, tandis qu'à ces mêmes températures les réponses immunitaires adaptatives sont les plus intenses.

#### **- Production de protéines de la phase aigue**

L'IL1, l'IL6 et le  $TNF\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) agissent sur les hépatocytes qui produisent alors de façon considérable les protéines dites de la phase aigue dont la CRP (C reactive protein ), la MBL ( mannose- binding lectin ) et les surfactants pulmonaires A et D.

#### **-Augmentation de leucocytes sanguins (leucocytose)**

L'IL6 et le  $TNF\alpha$  induisent la production de facteurs de croissance, CSF (colony stimulating factors), au niveau de la moelle osseuse, par les cellules stromales et les macrophages. Les CSF induisent la production par les cellules souches hématopoïétiques plus de leucocytes qui seront recrutés au niveau du site inflammatoire.

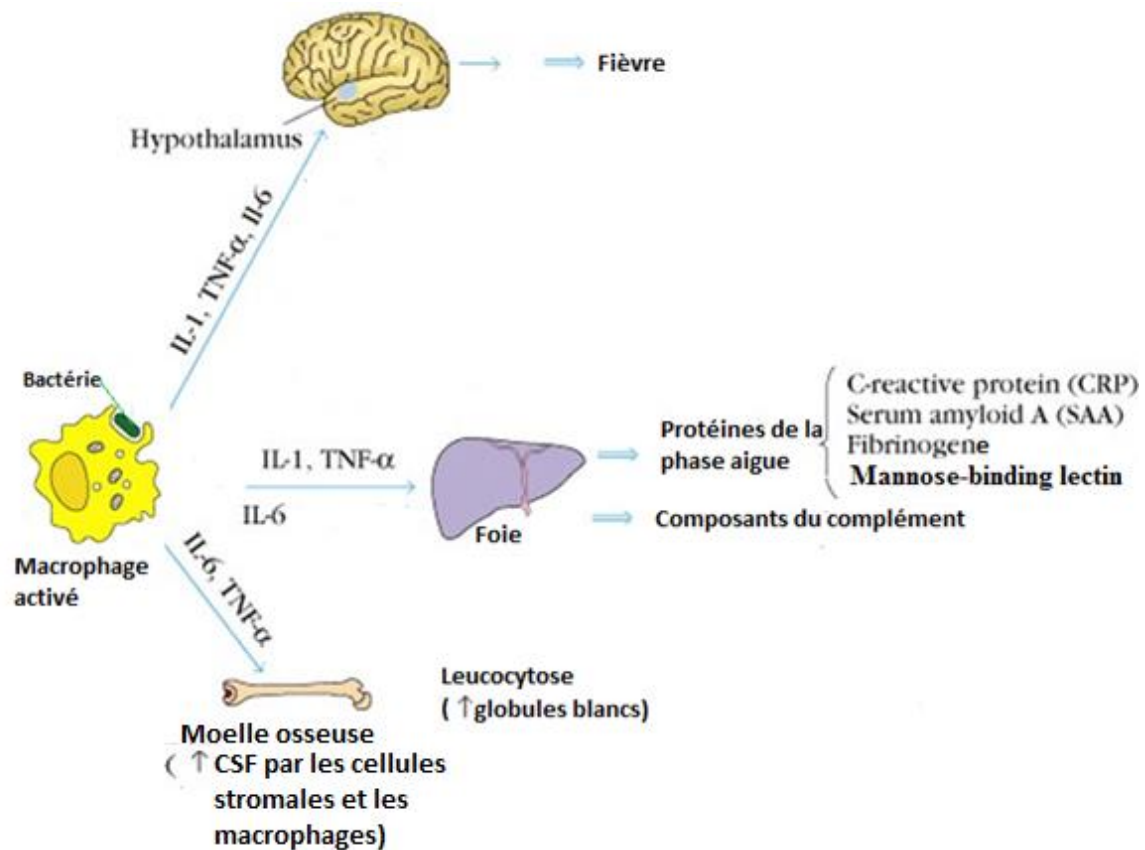


Figure 16. Actions à distance des cytokines. CSF :colony stimulating factors.

## 2-2-2 Effets locaux

### 2-2-2 1 Induction de molécules d'adhérence sur l'endothélium

Le **TNFα** et l'**IL1** activent l'endothélium vasculaire du tissu agressé à exprimer des molécules ( **récepteurs**) d'adhérence, appelées les sélectines P et E permettant aux leucocytes d'interagir par des ligands et de rouler sur l'endothélium enflammé.

Les chimiokines, l'**IL8** et le **MCP-1**(monocyte chemotactic protein1) transforment ce roulement en une liaison ferme et stable en provoquant un changement de conformation des intégrines (**récepteurs LFA1** : lymphocyte function associated antigen 1) des leucocytes avec des molécules d'adhérence cellulaires **ICAM** (**InterCellular Adhesion Molecules** ) induites sur l'endothélium activé.

Les leucocytes concernés, en premier lieu, sont les neutrophiles plus tard les monocytes, ils s'arrêtent de rouler et traversent l'endothélium vasculaire (**diapédèse**) en se glissant entre les cellules endothéliales.



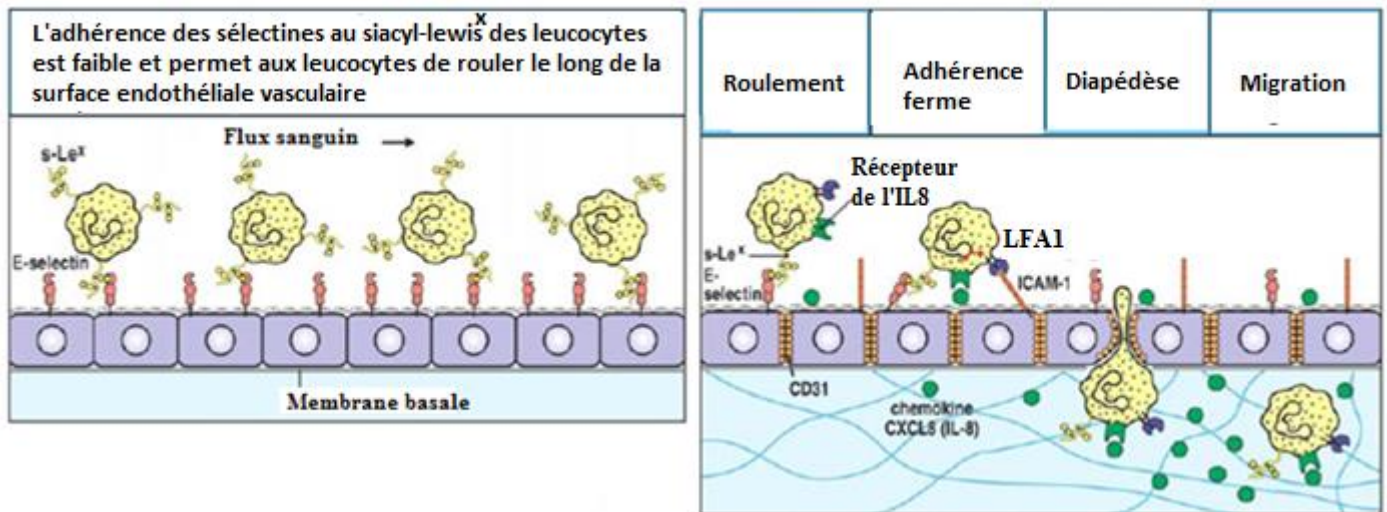


Figure 17. Extravasation des neutrophiles.

## 2-2-2 2 Recrutement des cellules phagocytaires

La chimiokine IL8 recrute (attire) les neutrophiles au foyer infectieux où se trouvent les micro-organismes ou les agents infectieux.

La chimiokine MCP-1 (monocyte chemotactic protein1) recrute, beaucoup plus tard les monocytes vers ce site. Des cellules dendritiques immatures sont recrutées en dernier.

Des peptides N formylés (avec une N-formyl méthionine du côté aminoterminal) produits par des bactéries guident les neutrophiles jusqu'au site d'infection. Les neutrophiles arrivés sur le lieu sont alors activés par l'IL8 et ou le TNF $\alpha$ . Ce qui leur confère une grande capacité de phagocytose.

## 2-3 Phagocytose.

Elle est surtout assurée par les neutrophiles et par les macrophages. Elle s'effectue en 4 phases :

### 1<sup>ère</sup> phase de déplacement orienté ou chimiotactisme

Les phagocytes sont attirés vers le foyer infectieux par des substances produites par des bactéries, par des produits de dégradation de tissus altérés, par des chimiokines et par d'autres substances telles que des produits d'activation du complément, C5a et C3a.

### 2<sup>ème</sup> phase d'adhésion de la particule à la membrane de la cellule phagocytaire

Les cellules phagocytaires se déplacent en émettant des pseudopodes et viennent au contact du matériel à phagocyter. Certaines bactéries possèdent des constituants de surface qui inhibent leur

adhésion aux cellules phagocytaires : la capsule recouvrant certaines bactéries telles que le pneumocoque, la protéine M de la paroi des streptocoques.

### 3ème phase d'ingestion

Les phagocytes enferment la particule à ingérer dans une poche de phagocytose. Celle-ci se détache de la périphérie cellulaire et se retrouve ensuite au centre de la cellule.

### 4ème phase : phase terminale « effectrice ».

#### a – Production d'espèces réactives de l'oxygène

L'adhésion de la particule (micro-organisme) déclenche une stimulation du segment de la membrane de la cellule phagocytaire adjacente à cette particule. Si cette particule est englobée, cette stimulation se traduit par une augmentation instantanée et importante de la consommation d'oxygène et la génération d'espèces réactives de l'oxygène, ROS (reactive oxygen species) .

Ces ROS sont l'ion superoxyde  $O_2^-$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , l'oxygène singulet  $^1O_2$  et le radical hydroxyle  $OH^\cdot$ .

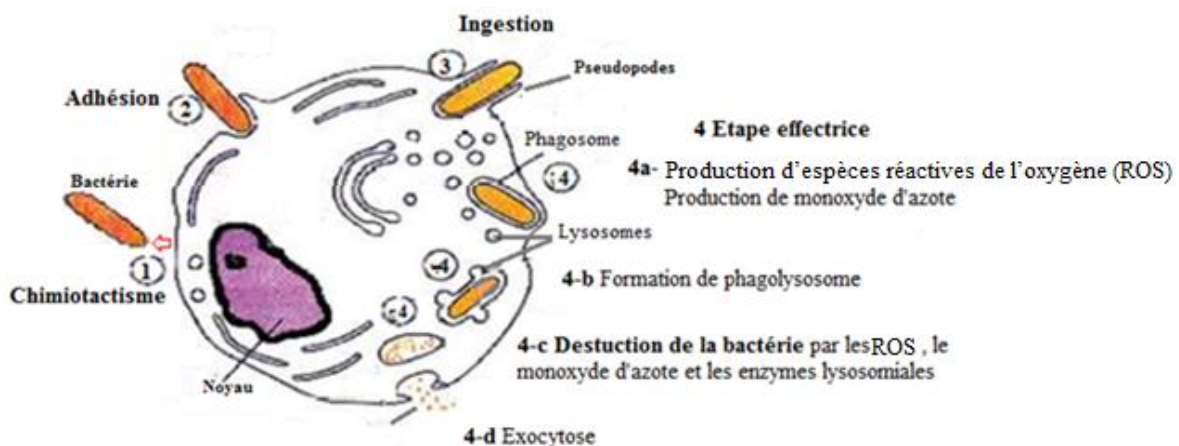
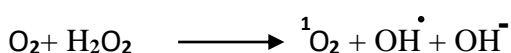
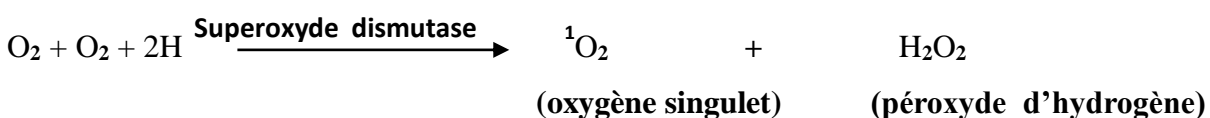


Figure 18. Aspects morphologiques de la phagocytose.

La production de ces ROS est une fonction commune à la plupart des cellules phagocytaires. Ces ROS sont des agents bactéricides hyperactifs.



**b – Dégranulation :** libération des granules à l'intérieur des phagosomes : **formation de phagolysosome.**

Quelques minutes après leur formation, les phagosomes fusionnent avec les lysosomes. Le PH du phagosome qui était initialement neutre devient acide (PH 4) dans le phagolysosome, important pour l'activité optimale des enzymes lysosomiaux

**c – Destruction .**

Les phagocytes détruisent les micro-organismes par :

**\*Les produits toxiques dérivés de l'oxygène**

-effet toxique direct des ROS.

-effet des ROS associé à celui des peroxydases (MPO : myéloperoxydase).

**\*Le monoxyde d'azote.**

Il est généré à partir de la conversion de la L-arginine en L-citrulline par la NO synthase qui utilise le NADPH et l'O<sub>2</sub> moléculaire comme Co-Substrats.



Il est toxique, il peut être également précurseur d'autres dérivés nitrés comme le NO<sub>2</sub> et ou se combiner à l'anion superoxyde pour former OONO un oxydant encore plus puissant.

**\* Les enzymes.**

Protéines cationiques: elles se fixent sur la bactérie à l'intérieur du phagolysosome et endommagent la paroi et la membrane de la bactérie.

Lactoferrine : exercent une fonction antimicrobienne en se fixant et retenant le fer nécessaire à la bactérie ingérée.

Lysosyme : attaque les mucopeptides des parois cellulaires de diverses bactéries. Il a une action plus digestive que bactéricide.

Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, comme on vient de le voir, peuvent phagocyter directement les pathogènes qu'ils reconnaissent grâce à leurs récepteurs de surface (PRR) et indirectement grâce à leurs récepteurs pour le complément et pour d'autres protéines d'opsonisation telles que la CRP et la MBL.

Ces réponses innées des phagocytes, induites par des pathogènes réussissent soit à éliminer totalement l'infection, soit à la limiter pendant que la réponse adaptative se mette en place.

### 3 -Médiateurs solubles

#### 3-1-Le complément

Le complément est un ensemble de protéines, présent naturellement dans le sérum. Il n'est pas spécifique. Il complète d'une certaine manière l'action des anticorps, d'où son nom de complément. En fait il peut agir seul et dans beaucoup de cas, sans intervention des anticorps. Ces protéines sont des enzymes qui se présentent sous forme inactives à l'état de base.

##### 3-1-1 Origine tissulaire des protéines du complément

La plupart des composants du complément sont synthétisés par les monocytes – macrophages et par les hépatocytes. Certains sont produits par les cellules épithéliales du thymus et de l'intestin grêle.

##### 3- 1-2 Activation du complément.

Il existe 3 voies d'activation du complément, une voie dite classique dépendant des anticorps, et deux autres voies fonctionnant en leur absence, la voie alterne et la voie de la lectine liant le mannose.

**-Voie classique :-** Elle est déclenchée par des complexes antigènes- anticorps (C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9). **Découverte en 1895 par Bordet.** Elle est également mise en jeu par la C- réactive protéine (CRP).

**-Voie alterne :** Elle est déclenchée par certaines parois de cellules bactériennes, de virus, de parasites et de champignons (facteurs B, D, C3, C5, C6, C7, C8, C9). **Découverte en 1959.** **-Voie de la lectine liant le mannose ou voie de la MBL** (Mannose-binding lectin) : Elle est activée par liaison de la protéine sérique MBL aux mannoses contenus dans les polysaccharides des parois de certaines bactéries (C4, C2, C3, C5, C, C7, C8, C9).

##### 3-1-2-1 Voie classique

L'étude de la réaction de lyse d'une bactérie par la voie classique du complément en présence d'anticorps se fait par plusieurs étapes.

##### **- Etape de reconnaissance et d'activation.**

L'anticorps, dirigé contre la bactérie, reconnaît spécifiquement la bactérie et se fixe à sa surface et forme un complexe Bactérie-Anticorps ou un complexe Ag- Ac.

Le 1<sup>er</sup> composant du complément, le composant C1 est un complexe macromoléculaire formé de 3 protéines, C1q, C1r et C1s. Le C1 se fixe sur le complexe Ag-Ac au niveau du fragment Fc de 2 molécules voisines d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3) ou d'une seule molécule d'IgM par le C1q. Cette

fixation active le C1q, celui-ci active le C1r, qui à son tour active le C1s. Ces réactions requièrent la présence de Calcium.

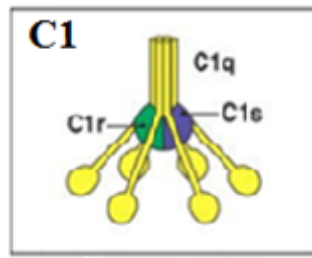


Figure 19. Structure du 1<sup>er</sup> composant du complément C1.

Le C1 (1<sup>e</sup> **enzyme**) ainsi activé possède une fonction enzymatique (C1s). Il scinde le C4 en C4a libre et C4b. Celui-ci se lie de manière covalente à la surface du pathogène. C4b lié de manière covalente peut alors se lier à une molécule de C2 rendant possible son clivage par C1 en C2b libre et en C2a qui est lui-même une sérine protéase.



Figure 20. Déclenchement de la voie classique du complément. (a) Formation du complexe Ag-Ac. (b) Activation du C1 par sa liaison au complexe Ag-Ac.

Le complexe, formé de C4b avec la sérine protéase C2a active, reste fixé à la surface du pathogène et forme la **C3 convertase classique, la C4b2a (2<sup>e</sup> enzyme)**. Celle-ci clive un grand nombre de molécules de C3 en C3a et C3b. Les fragments de C3b, se fixent à l'antigène et permettent la phagocytose du complexe Ag-Ac.

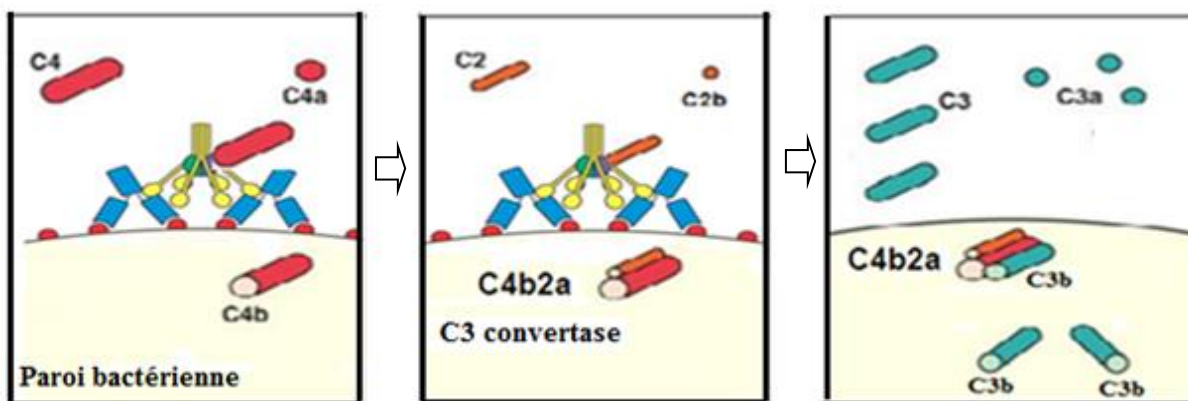


Figure 21. Formation de la C3 convertase classique (C4b2a) et clivage du C3

Le C3b peut également s'associer à l'enzyme C3 convertase (C4b2a) pour former une nouvelle enzyme, **la C4b2a3b active**, appelée **la C5 convertase (3<sup>e</sup> enzyme)**. Les fragments C3a restent libres. **La C5 convertase (C4b2a3b)** (fixée sur l'Ag du complexe Ag-Ac) clive le C5 en 2 fragments C5a et C5b.



Figure 22. Représentation de la C5 convertase classique (a) et Clivage de C5 en C5a et C5b (b).

### Etape de formation du complexe d'attaque membranaire (CAM)

Le C5b se fixe à l'antigène du complexe Ag-Ac- C14b2a3b. Il réagit successivement avec le C6, C7, C8 et plusieurs molécules de C9 et forme un complexe multienzymatique C5bC6C7C8C9 (**4<sup>e</sup> multi-enzyme**). C'est le complexe lytique fixé sur la paroi de la bactérie qui perfore la bactérie.

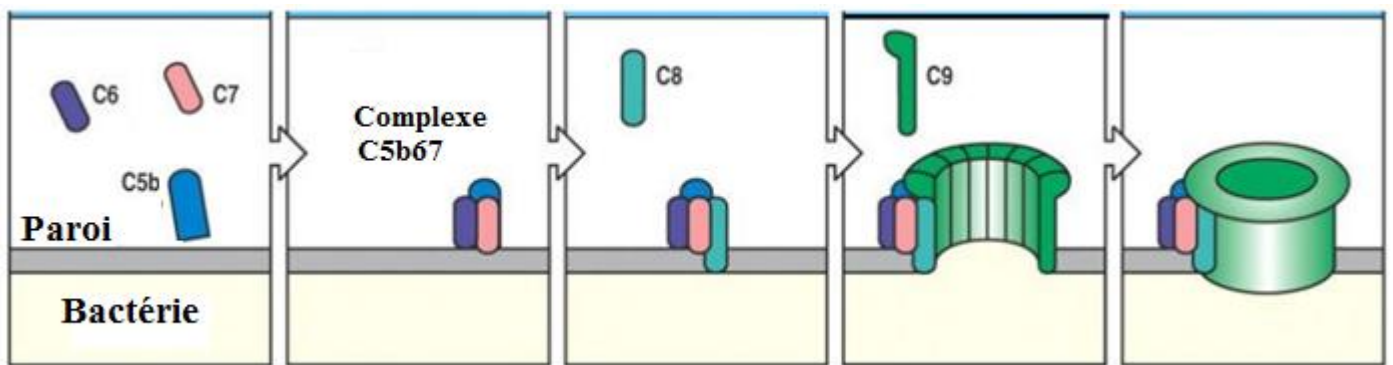


Figure 23. Formation du complexe d'attaque membranaire perforant la paroi bactérienne.

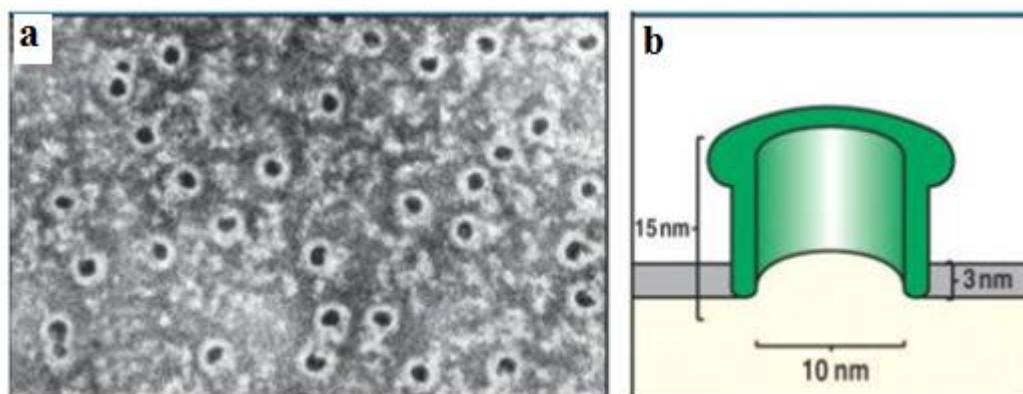


Figure 24. Paroi bactérienne perforée. (a) Pores vus de face en microscopie électronique. (b) Taille du pore du CAM



### 3-1-2-2 Voie de la MBL

Cette voie est déclenchée par certaines parois de bactéries. La lectine liant le mannose, la MBL, se présente à faible concentration dans le plasma normal. Sa production par le foie est augmentée pendant la phase aigue d'une réponse.

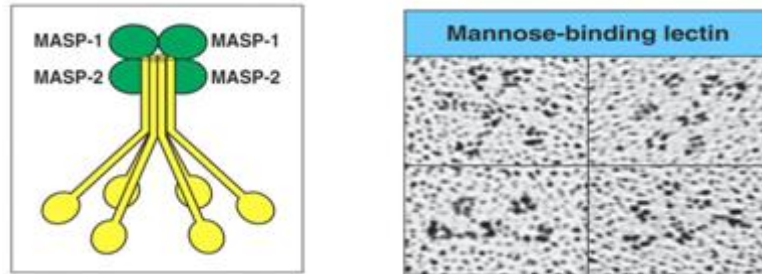


Figure 25. Structure de la MBL. MBL: mannose- binding lectin

La structure de la MBL ressemble à celle du **C1q**, c'est une molécule à 6 têtes qui forme un complexe avec 2 protéases zymogènes MASP1 et MASP2 (**MBL Associated Serine Proteases**). Ces 2 protéases sont pratiquement homologues à C1r et C1s.

La MBL reconnaît les mannoses de paroi de certaines bactéries et s'y fixe par les têtes globulaires. Cette fixation active les 2 sérines protéases MASP1 et MASP2 qui clivent le C4 puis le C2. La suite de l'activation est celle de la voie classique

### 3-1-2-3 Voie alterne

Elle est déclenchée par certaines parois de cellules bactériennes, de virus, de parasites et de champignons.

#### \* Etape initiale

Le composant C3 natif, dans l'organisme, hydrolysé spontanément ( $C3H_2O$ ), s'associe à un facteur B. Le complexe  $C3H_2OB$  est clivé par le facteur D (ce facteur circule toujours sous forme active) en une convertase initiale  $C3H_2OBb$ . Celle-ci clive le C3 en 2 fragments C3a et C3b.

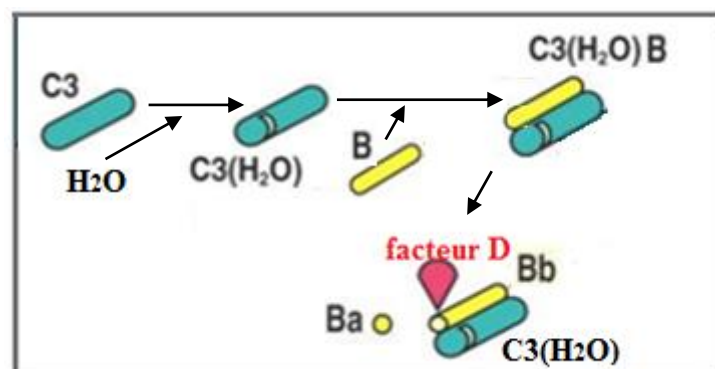


Figure 26. Formation de la C3 convertase initiale  $C3H_2OBb$

### \* Etape d'activation

Le fragment C3b, venant au contact de la paroi d'une bactérie, lie le facteur B, celui-ci est alors clivé par le facteur D et aboutit à la formation d'une **C3 convertase C3bBb** active.

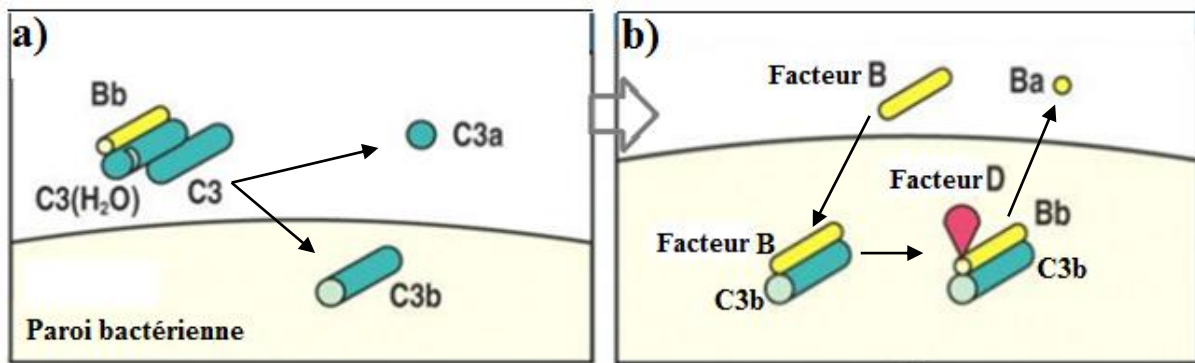


Figure. 27 Déclenchement de la voie alterne du complément. (a) Activation à partir du C3b venant au contact de la paroi d'une bactérie. (b) Formation de la C3 convertase alterne C3bBb

La C3 convertase C3bBb, étant stabilisée par le facteur P, peut cliver plusieurs molécules de C3, libérer du C3b et le fixer pour donner la **C5 convertase C3bBb3b**. Cette enzyme clive le C5 en 2 fragments C5a et C5b.

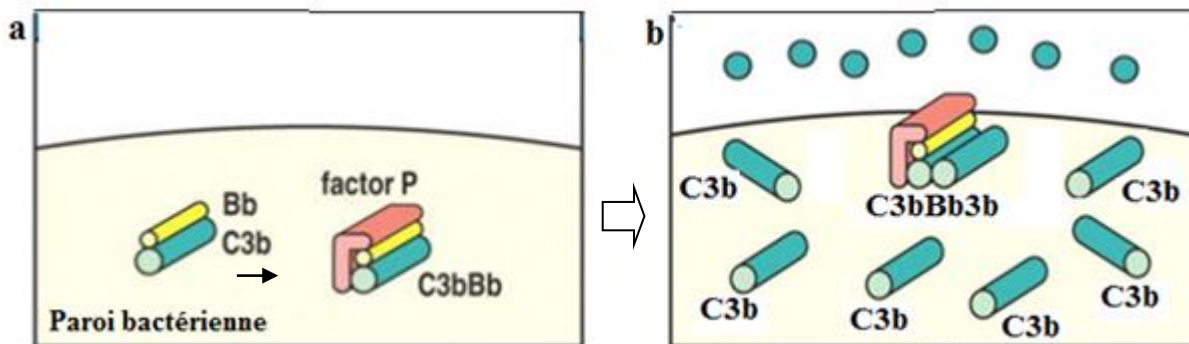


Figure 28. Stabilisation de la C3 convertase alterne, C3Bb par le facteur P (a) et Clivage du C3 en C3b et C3a (b).

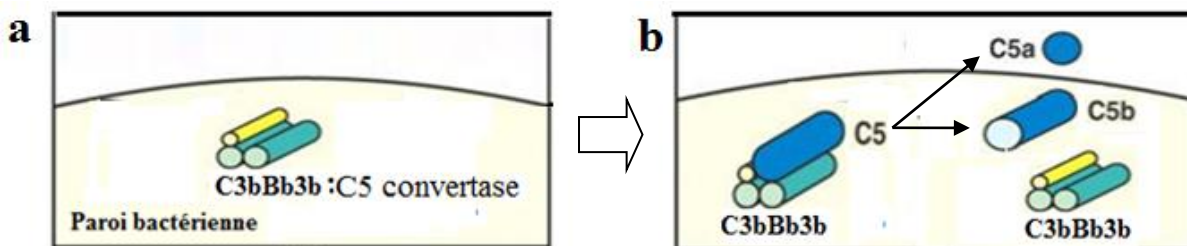


Figure 29. Présentation de la C5 convertase alterne (a) et Clivage de C5 en C5b et C5a (b)



La suite de la séquence est commune avec celle de la voie classique.

### **3-1-3 Régulation**

#### **Voie classique**

L'inhibiteur du C1 : le C1INH, protéine qui inactive de façon irréversible l'activité enzymatique de C1s du C1. Il peut également entraîner la dissociation du C1q de C1 à partir des complexes immuns.

- Le C1q INH : une protéoglycane sérique qui se lie au C1q et inhibe les sites de fixation des C1r et C1s
- La C4 binding protéine : la C4bp, en se liant au C4b provoque la dissociation des complexes C4b2a (C3 convertase) et empêche la fixation de C2 à des fragments C4b libres. En plus la C4bp liée au C4b permet au facteur I d'inactiver le C4b et de le cliver en C4d et C4c.

#### **Voie alterne**

Le facteur H se lie au C3b et le rend susceptible à l'inactivation par le facteur I en C3bi (C3b inactif). Le facteur H empêche la fixation du facteur B au C3b et induit la dissociation du fragment Bb de la C5 convertase (C3b Bb3b).

Les cellules de l'organisme humain présentent des récepteurs pour le C3b (globules rouges, macrophages, lymphocytes...) appelé CR1 (complément receptor 1). Celui-ci joue un rôle équivalent à celui du facteur H. Le C3b généré par cette voie est capté par ces récepteurs.

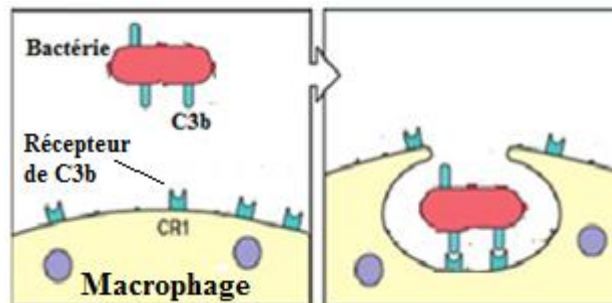
**Le complexe d'attaque membranaire** est régulé par :

- des protéines sériques, la protéine S (ou vitronectine) et la clustérine se fixent aux complexes trimériques C5b67 et empêchent leur fixation aux tissus environnants du site d'activation.
  - des inhibiteurs membranaires des cellules hôtes qui protègent ces cellules de la destruction ou de l'altération. Le DAF, le Facteur Accélérateur la Désintégration, dissocie les C3 et les C5 convertases. Le MCP (Membrane Cofactor Protein), la protéine du cofacteur membranaire, (CD46), en se liant au C4b et au C3b des convertases, permet leur clivage par le facteur I
- Le DAF et le MCP n'agissent que sur les convertases formées sur les cellules qui les portent.
- Une carboxypeptidase B inactive le C3a et le C5a. **DAF** (Decay Accelerating Factor ou CD55)

### 3-1-4 Autres activités biologiques du complément

#### 3-1-4-1 – Opsonisation : Adhérence immune par le C3b

Les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles possèdent à leur surface des récepteurs pour le C3b. Le recouvrement de l'antigène par des fragments de C3b facilite l'adhérence de l'antigène à la cellule phagocytaire et son ingestion par cette celle-ci.

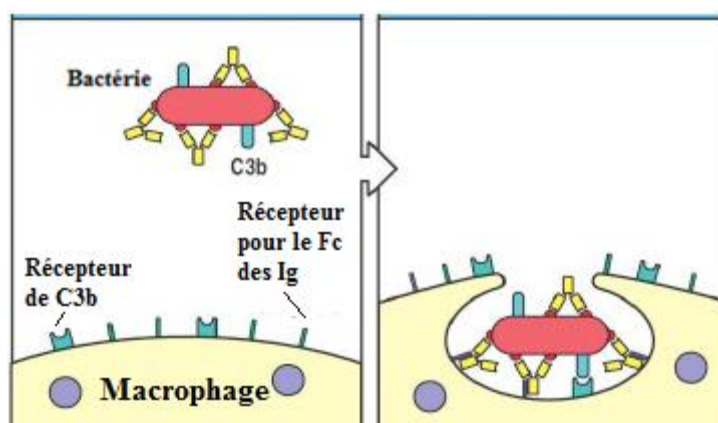


**Figure 30. Phagocytose de micro-organismes opsonisés.** CR1 : complement receptor 1 : récepteur du complément 1 pour le C3b

#### 3-1-4-2 Elimination des complexes immuns

Les complexes Ag-Ac revêtus de C3b sont éliminés (phagocytés) par les polynucléaires et les macrophages grâce au récepteur CR1 qu'ils portent à leur surface.

Les complexes Ag-Ac circulants revêtus de C3b peuvent également être liés par le récepteur CR1 porté par les globules rouges qui les transportent jusqu'au foie ou la rate pour être éliminés par les macrophages.



**Figure 31. Phagocytose des complexes immuns revêtus de C3b.**

### 3-1-4-3 Activité anaphylatoxine : inflammation

Les fragments C5a, C3a et C4a interviennent dans l'inflammation en provoquant la libération de l'**histamine** par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Cette substance provoque la contraction des muscles lisses (trachée, bronches, bronchioles), une vasodilatation des capillaires et une augmentation de la perméabilité des capillaires permettant aux protéines plasmatiques, aux phagocytes et aux lymphocytes d'arriver dans la région infectée. Ces fragments peuvent aussi agir directement sur l'endothélium.

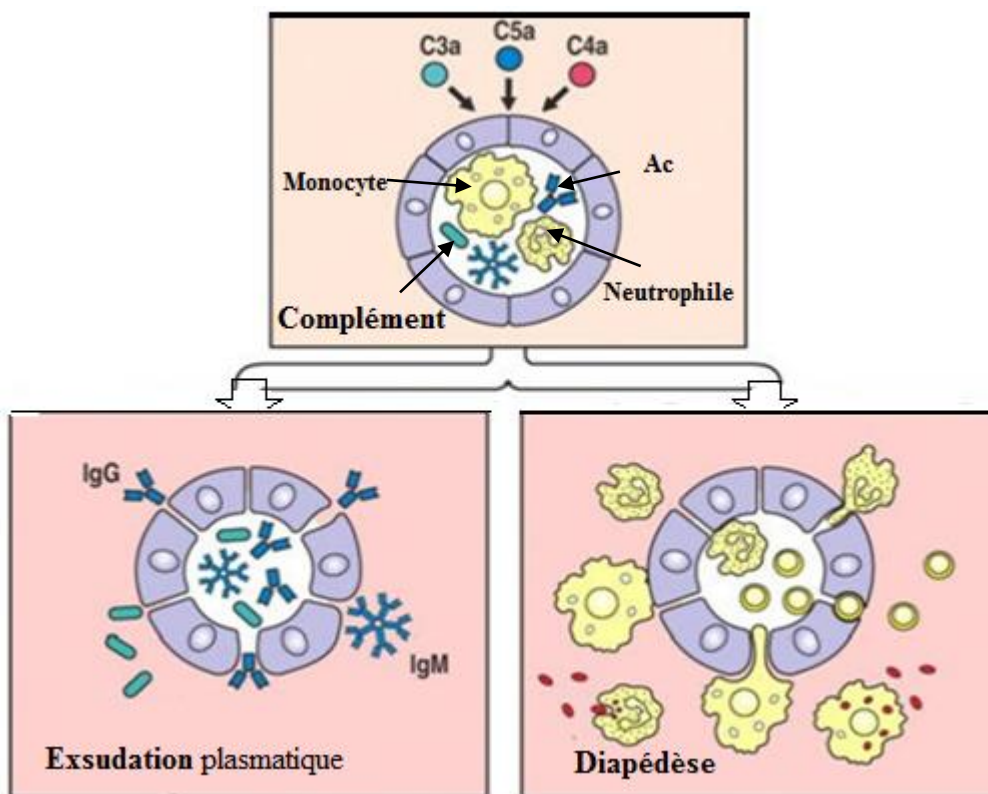


Figure 32. Réponse inflammatoire locale induite par les petits fragments du complément.

### 3-1-4-4 Activité chimiotactique

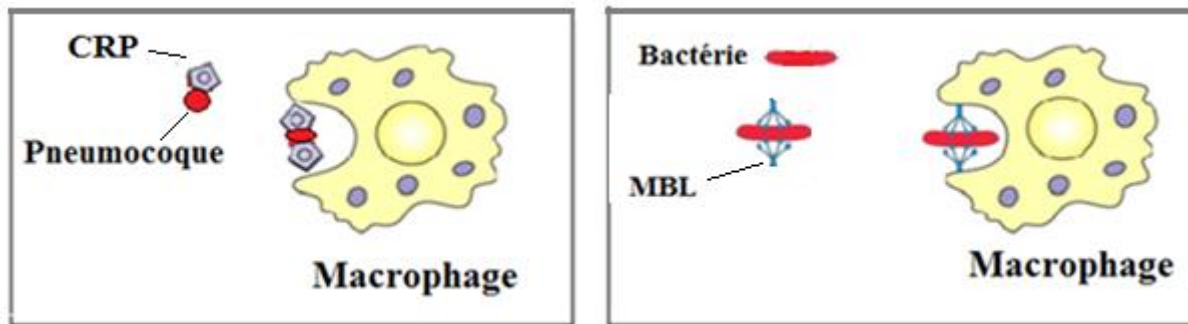
Les fragments C5a, Ba ainsi que le complexe C5b67 libre, ont une propriété attractive pour les polynucléaires neutrophiles.

## 3-2 – Protéines de la phase aigue

La C- réactive protéine (CRP), la lectine de liaison du mannose (MBL), les protéines A et D et la protéine amyloïde sérique A... etc. Ce sont des protéines plasmatiques synthétisées par le foie et dont la concentration augmente considérablement au cours d'une infection.

La protéine C réactive (**CRP**) est capable de se fixer sur la protéine C du pneumocoque et de cette façon active le complément à partir du composant C1. Elle agit également en tant qu'**opsonine**, elle permet la phagocytose du pathogène.

La **MBL** se fixe aux mannoses des parois bactériennes et ou des virus et active le complément à partir du composant C4. Elle agit, comme la CRP, en tant qu'**opsonine**.



**Figure 33. Phagocytose des bactéries opsonisées par les protéines de la phase aigue.**

CRP: C reactive protein. MBL: mannose- binding lectin.

Les **surfactants** pulmonaires **A** et **D**, protéines sécrétées initialement dans les fluides qui baignent les surfaces de l'épithélium pulmonaire, avec des propriétés d'opsonisation. Elles se fixent aux surfaces des pathogènes des voies respiratoires facilitant ainsi leurs phagocytose par les macrophages.

### **3-3 – Les interférons de type1 ( $\alpha$ et $\beta$ )**

Produits par les cellules infectées par des virus. Ils empêchent la réplication virale dans les cellules voisines non infectées et les rendent résistantes aux virus.

### **3-4-les peptides antimicrobiens ou peptides antibiotiques**

Les cecropines, les magainines et les défensines : Ce sont des peptides basiques de 3 à 5 Kda. Ils sont produits par plusieurs cellules y compris les cellules épithéliales des muqueuses et les cellules phagocytaires.

## 4- Cellules tueuses naturelles

### 4- 1-Activation

Les lymphocytes tueurs naturels, NK (natural Killer) sont des cellules capables de provoquer la mort d'une grande variété de cellules cibles, soit infectées par des virus, soit transformées, en particulier des cellules qui expriment peu ou pas de molécules de CMH de classe I, ou qui expriment des molécules de CMH allogénique.

Leur activité s'exerce directement grâce à des récepteurs membranaires non spécifiques appelés récepteurs inhibiteurs et récepteurs activateurs.

Les **récepteurs inhibiteurs** reconnaissent les molécules de CMH1 de soi.

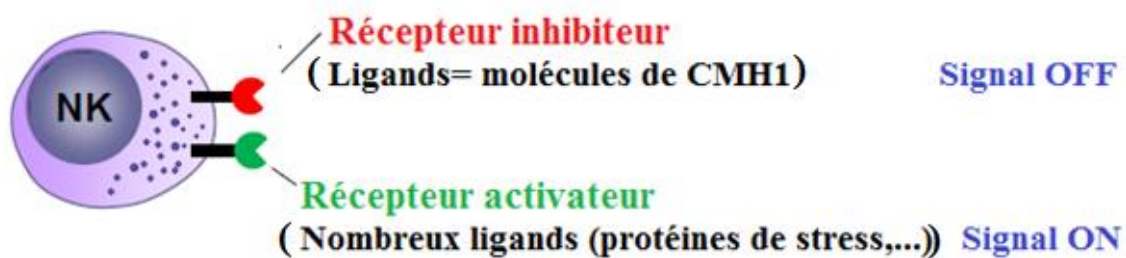


Figure 34. Récepteurs inhibiteurs et récepteurs activateurs des NK.

-Les **récepteurs activateurs** reconnaissent des ligands de surface qui sont des molécules de détresse surexprimées par les cellules infectées ou devenues tumorales.

L'activité des lymphocytes NK est déterminée par la résultante de ces signaux activateurs et inhibiteurs délivrés à la cellule NK.

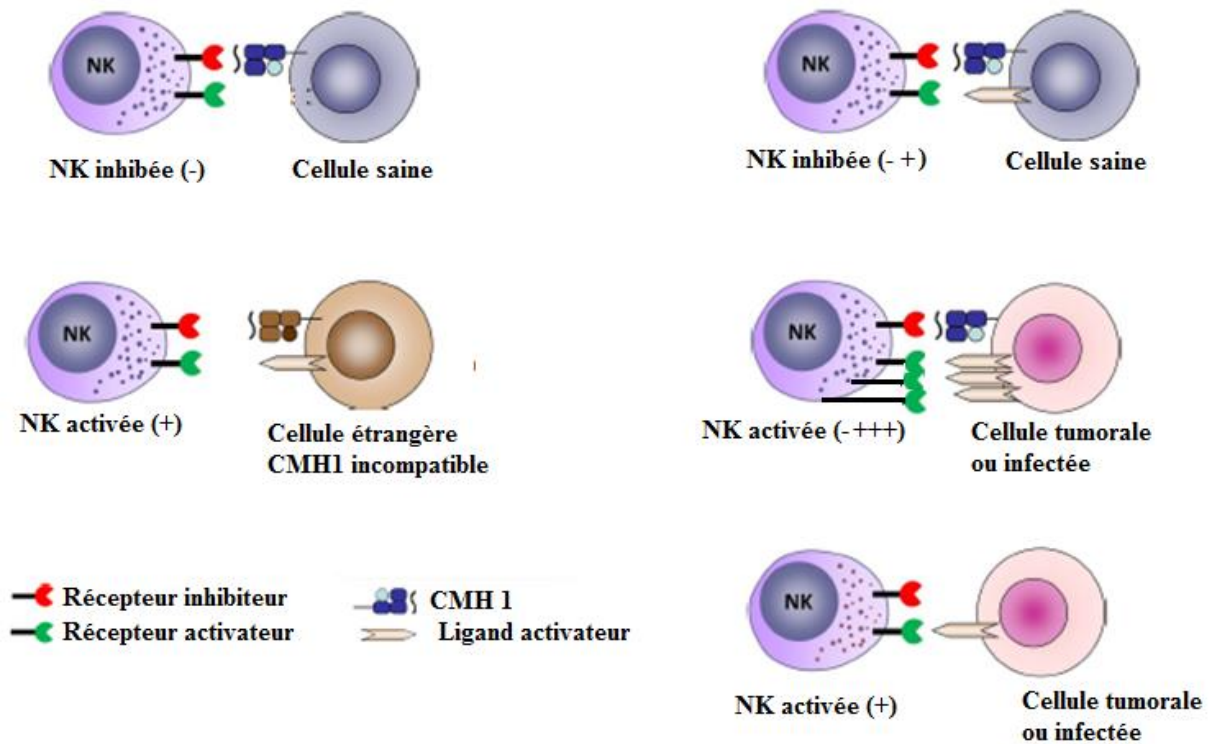


Figure 35. Activation des lymphocytes NK déterminée par la somme de signaux reçus.

Les lymphocytes NK possèdent à leur surface d'autres récepteurs qui reconnaissent le fragment Fc des IgG (CD16). L'interaction de ces récepteurs avec des IgG combinées spécifiquement à une cellule cible (cible = cellule tumorale, GR étranger, cellule étrangère, cellule infectée par un virus) active les lymphocytes NK.

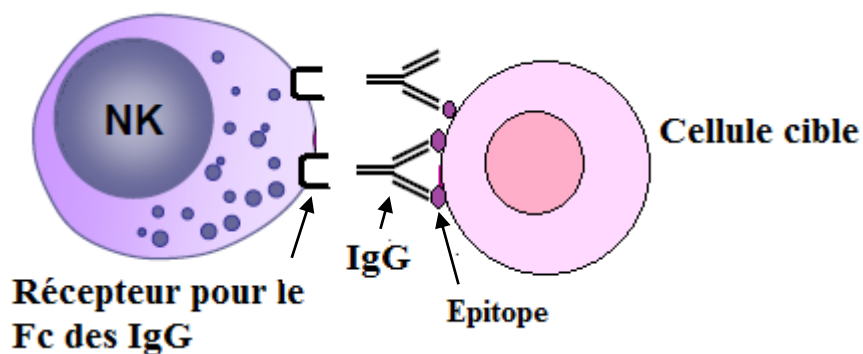


Figure 36. Activation des lymphocytes NK dépendante d'anticorps.

## 4- 2 Induction de la mort par la voie des perforines et des granzymes

L'induction de la mort par l'intermédiaire des perforines et des granzymes est le mécanisme le plus dominant. La cellule NK activée, par la résultante des signaux émis par les



récepteurs activateurs et inhibiteurs et ou par le récepteur CD16 (fixation au Fc des IgG liées à la cellule cible spécifique), libère dans la zone de contact entre elle et la cellule cible des perforines et le granzyme (sérines estérases stockés dans les granules lytiques).

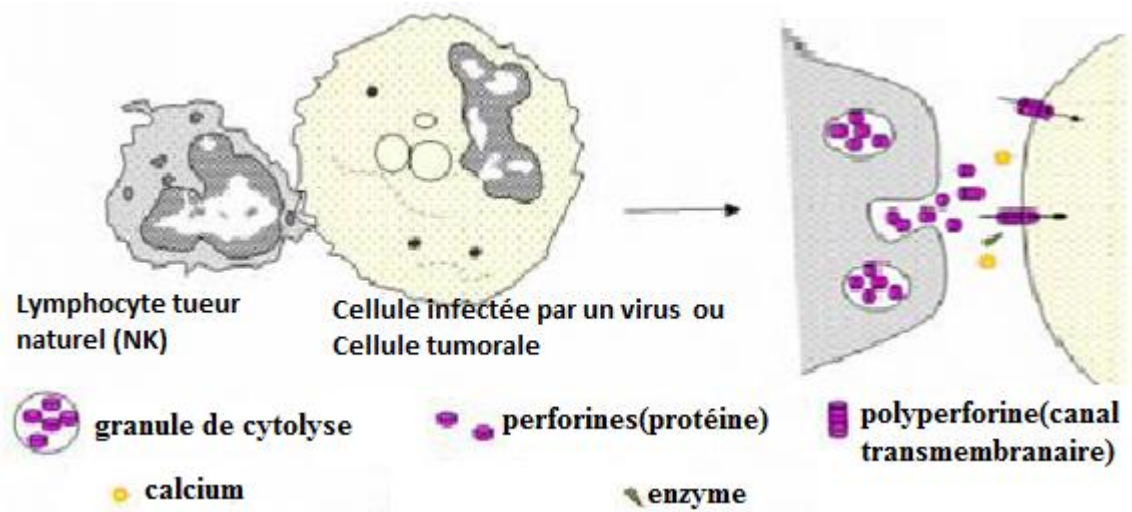


Figure 37. Mécanisme d'attaque des NK : voie des perforines/granzymes

Les perforines, au contact de la membrane de la cellule cible, en présence de calcium, se polymérisent en polyperforines qui forment des pores. Ces pores permettent au granzyme de pénétrer dans la cellule cible et d'activer des caspases (protéases) favorisant l'apoptose. L'apoptose est une mort cellulaire programmée.

#### 4-3-Induction de la mort par le récepteur de mort Fas

La cellule NK **activée** exprime à sa surface le **ligand de Fas (Fas L)**. L'interaction de ce ligand avec le récepteur Fas (= CD95) exprimé par certaines cellules cibles infectées ou tumorales transduit le signal de la mort apoptotique à la cible. Fas : fragment apoptotic stimulation

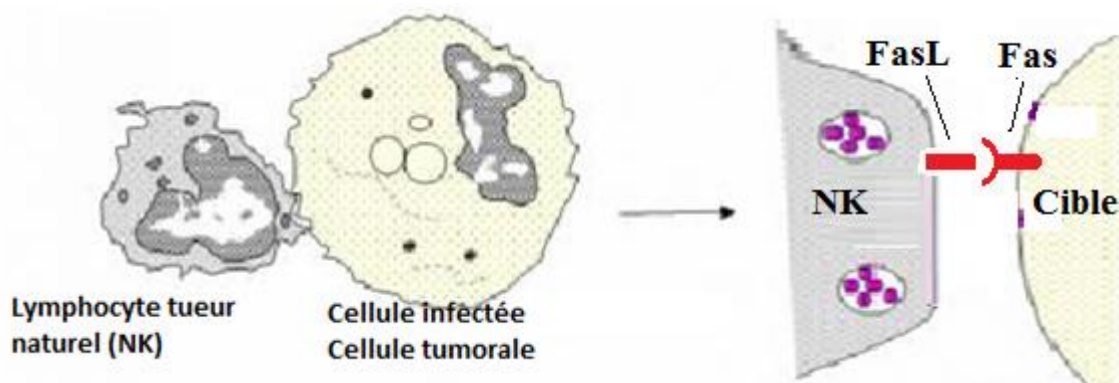
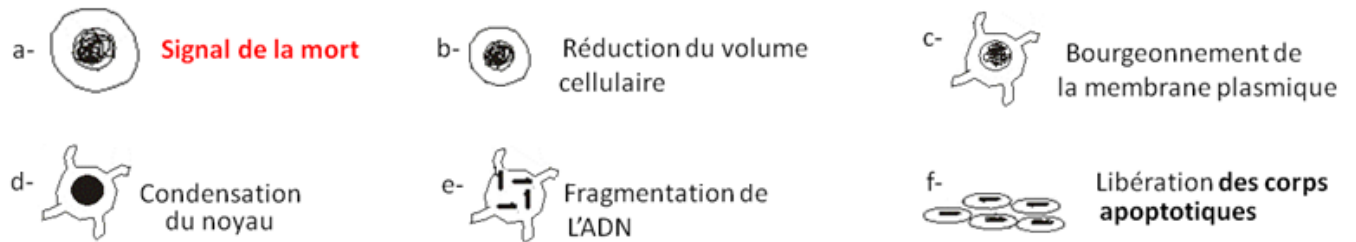


Figure 38. Mécanisme d'attaque des NK : voie du récepteur de mort Fas.

## 4-4 L'apoptose

C'est une mort cellulaire programmée. Elle débute par une diminution du volume cytoplasmique qui s'accompagne du bourgeonnement de la membrane cytoplasmique et de la condensation du noyau. Ensuite l'ADN est fragmenté. Il résulte des vésicules ou sphères contenant chacune un fragment d'ADN entouré de membrane cytoplasmique. Ces sphères, appelés corps apoptotiques sont éliminés par les macrophages.



**Figure 39. Événements de l'apoptose.**



# Chapitre IV Réponse immunitaire acquise cellulaire

## 1-Introduction

La réponse humorale est assurée par les lymphocytes B, elle est accompagnée de la production d'anticorps spécifiques de l'antigène. Ce type d'immunité est transmissible par le sérum.

La réponse à médiation cellulaire est assurée par des lymphocytes spécifiquement sensibilisés (lymphocytes T) venant au contact de l'antigène et libérant des médiateurs non spécifiques, ou générant des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques.

Cette immunité qu'elle soit humorale ou à médiation cellulaire est spécifique de l'antigène qui la déclenche et elle est acquise suite à cette première rencontre avec l'antigène. Elle est donc à mémoire. Les lymphocytes gardent la mémoire du 1<sup>er</sup> contact avec l'antigène, et réagissent plus rapidement et de façon plus intense et plus efficace contre cet antigène lors d'un second ou n<sup>e</sup> contact.

## 2- Les antigènes

Un antigène (Ag) est une substance capable de déclencher une réponse immunitaire et de se lier spécifiquement avec le produit de la réponse immunitaire (anticorps, récepteurs de lymphocytes T sensibilisés).

### 2-2- Genres d'antigènes

**Antigènes solubles** : ils représentent de grosses molécules constituées de protéines et ou de glucides.

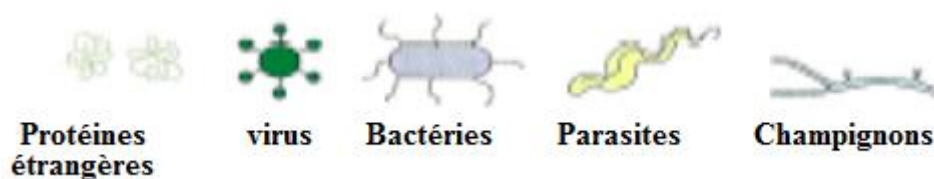


Figure 40. Exemples d'antigène.

**Antigènes particuliers** : virus et ou cellules : bactéries, champignons, parasites, cellules étrangères, cellules de soi tumorales ou infectées.

## 2-3- Structure des antigènes

L'antigène est un corps étranger de structure différente de celle des constituants du soi. Ce n'est pas l'antigène dans son ensemble qui suscite une réponse immunitaire mais seulement des petites fractions de celui-ci. Ces fractions sont appelées **déterminants antigéniques** ou **épitopes**. Le déterminant antigénique contre lequel un anticorps peut être produit, comprend 3 à 6 acides aminés et 5 à 6 résidus de sucre.

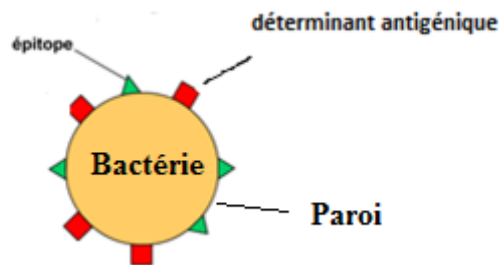


Figure 41. Exemple de structure d'un antigène : bactérie de forme coque.

Les grosses molécules contiennent plusieurs déterminants antigéniques. Ces déterminants antigéniques peuvent être identiques ou différents. Plus la molécule est grosse plus elle comporte de déterminants antigéniques. Exemple :

- Ovalbumine : poids moléculaire (PM) = 44000 : 5 déterminants antigéniques
- Toxine tétanique : PM = 69000 : 8 déterminants antigéniques

De très petites molécules qui peuvent être perçues comme des déterminants antigéniques isolés ne sont capables de provoquer une réponse anticorps que si elles ont été attachées auparavant à des molécules plus grosses (porteuses). Elles sont appelées des **haptènes**.

## 2-4- Antigènes naturels

### 2-4-1 Nomenclature

-Xénoantigènes\_ou\_hétéroantigènes : antigènes provenant d'une espèce différente de l'espèce répondeuse. Exemple : globules rouges de mouton chez la souris.

-Alloantigènes : antigènes provenant d'un individu de la même espèce que l'individu répondeur mais génétiquement différent. Exemple : antigènes de groupes sanguins humains.

Autoantigènes ou antigènes autologues : sont les substances de l'individu vis à vis desquelles une réaction immunitaire anormale est produite (cas des maladies auto-immunes).

### 2-4-2- Exemple d'alloantigènes

- Chez l'homme il y en a plusieurs sortes :

-le système ABO : antigènes A, B (à la surface des globules rouges). Il correspond à 4 groupes : A, B, AB et O.

-le système Rhésus: antigènes D (à la surface des globules rouges).

-le système HLA (Humain Leukocyte Antigens): antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il correspond aux molécules de CMH1 et CMH2.

Les molécules de CMH 1 se trouvent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme tandis que les molécules de CMH 2 sont uniquement portées par des cellules en rapport avec la réponse immune spécifique

- Chez les animaux : nombreux systèmes : cheval : 10 groupes.

-Chez les bactéries : groupage des streptocoques (classification de Lancefield).

### 2-5-Antigènes d'histocompatibilité- Complexe majeur d'histocompatibilité

Lorsqu'on transfère d'un individu à un autre individu non apparenté, des cellules, des tissus ou des organes, cela provoque chez l'individu receveur une réaction immunologique conduisant à l'élimination de l'élément transmis par les cellules de l'immunité à médiation cellulaire de l'organisme receveur. Cette réaction est connue sous le nom de rejet de greffe. Le greffon présente des structures antigéniques propres à l'individu chez qui il a été prélevé (donneur), reconnues étrangères par le système immunitaire de l'organisme receveur et contre lesquelles celui-ci réagit. Ces antigènes ou alloantigènes sont des glycoprotéines de surface cellulaire. Ils sont très immunogènes car ils provoquent un rejet rapide et intense. Ils sont codés par un ensemble de gènes étroitement liés. Ils déterminent la compatibilité tissulaire entre deux individus, ils sont alors appelés les gènes du **complexe majeur d'histocompatibilité(CMH)**. Le CMH définit un haplotype. Chez l'homme, il représente le système HLA (Human Leukocyte Antigens), il est porté par la paire de chromosomes 6. Chez la souris, c'est le système H – 2 porté par la paire 17.

Un haplotype est un ensemble de gènes portés par un chromosome de la paire.

#### 2-5-1 Organisation des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, le système HLA

Il comprend 2 régions majeures CMH I et CMH II, chacune de ces régions est constituée de nombreux gènes répartis en loci.

Ces gènes sont étroitement liés, ils sont transmis en bloc des parents aux enfants. Un individu donné possède 2 haplotypes HLA différents, un parental et l'autre maternel. Les événements de recombinaison (crossing over) entre 2 haplotypes sont rares.

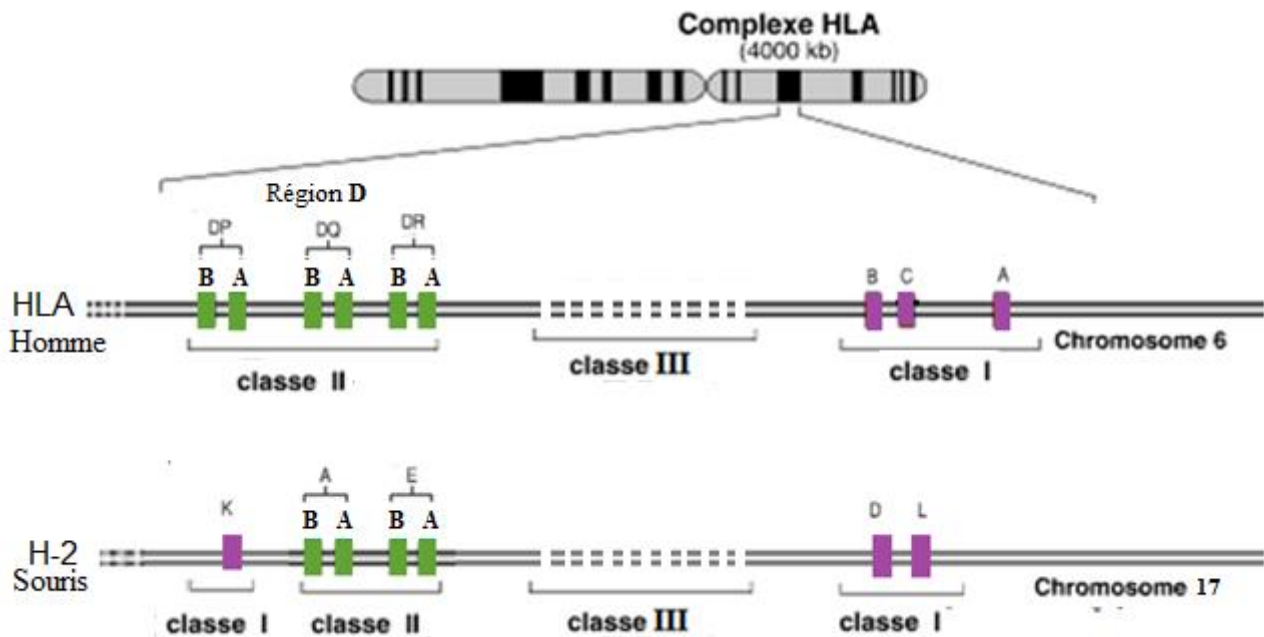


Figure 42. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité humain et murin

Ces gènes sont codominants, les molécules codées par chaque haplotype de la paire du chromosome 6 sont exprimées à la surface cellulaire. Ils sont polyalléliques, chaque gène existe sous plusieurs formes (allèles) variant entre les individus ; leurs nombres approximatifs sont les suivants :

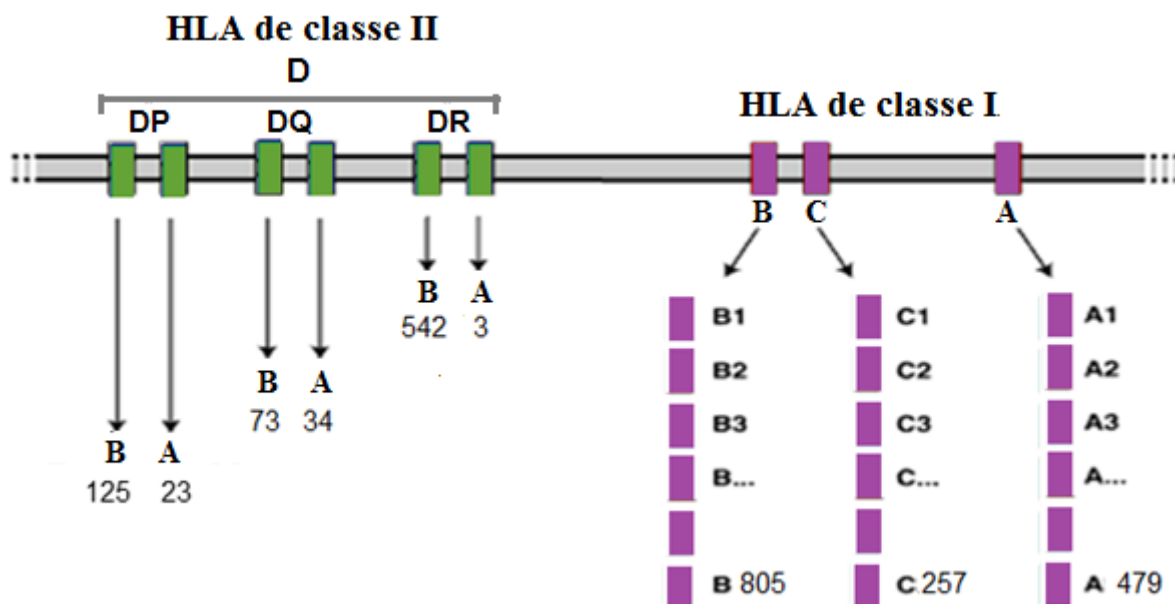


Figure 43. Les allèles des gènes HLA I et II.

### **2-5-1-1 Les gènes HLA I**

La région de classe I contient les gènes de classe I, HLA- A, B, et C qui codent pour des glycoprotéines membranaires. Chacune de ces glycoprotéines s'associe à la  $\beta 2$  microglobuline et s'exprime à la surface des cellules nucléées de l'organisme.

### **2- 5- 1-2 Les gènes HLA II**

La région de classe II ou région D est subdivisée en sous régions ou loci : DR, DP, DQ. Chacun des 3 loci de classe II porte 2 gènes A et B codant respectivement pour une chaîne lourde  $\alpha$  et une chaîne légère  $\beta$  qui s'associent et forment des dimères de classe II.

Les molécules de classe II sont exprimées essentiellement à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, cellules dendritiques, macrophages et les lymphocytes B.

Un individu donné peut être : HLA A1 A3, B5 B8, C4 C6 etc..... Le polymorphisme élevé et la codominance de ces gènes conduisent à un grand nombre de combinaisons possibles (dépassent  $10^{10}$  ), et font que chaque individu est unique pour son expression du CMH. Les molécules I et II constituent la carte génétique de chaque individu.

Des gènes supplémentaires ont été identifiés, dans cette région de HLA II, qui codent pour des produits intervenant dans les voies de présentation antigénique exogène (gènes DM) et des antigènes endogènes (gènes TAP et LMP).

**TAP** : Transporter Associated with antigen Processing: transporteur associé à l'apprêtage des antigènes. **LMP**: Large Multifunctional Proteases (protéosomes).

### **2-5-2 -Structure des molécules HLA**

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires, organisées en domaines.

#### **2-5-2-1- Structure des molécules de classe I**

Les molécules HLA I, comprennent une chaîne lourde  $\alpha$  (45Kd) associée de manière non covalente à la  $\beta 2$  microglobuline (12Kd).

La chaîne lourde porte 3 domaines. Les domaines les plus externes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  font apparaître un sillon (cavité, niche) dans lequel peut se glisser un peptide de 8 à 10 acides aminés. Le domaine  $\alpha 3$  est conservé, il porte un site d'interaction avec la molécule CD8 exprimée à la surface des lymphocytes T CD8.

La  $\beta 2$  microglobuline, peptide globulaire codé par un gène localisé sur le chromosome 15, est associée au domaine  $\alpha 3$  de la chaîne lourde.

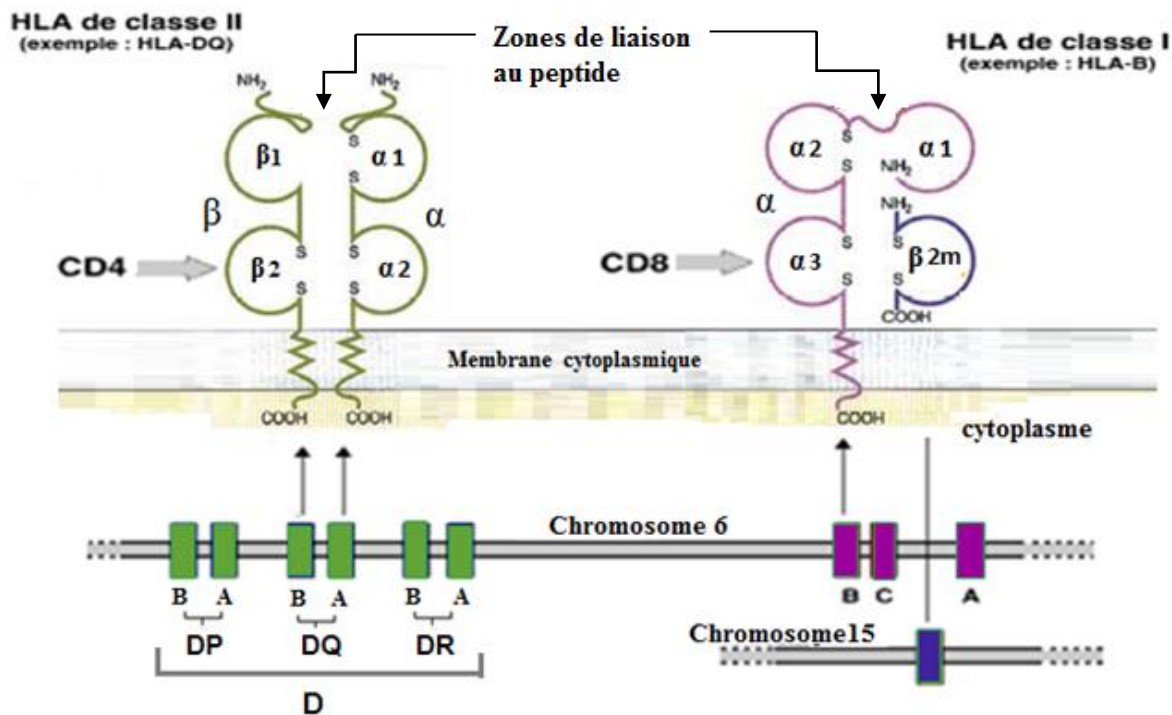


Figure 44. Structure des molécules HLA I et II.

#### 2-5-2-2- Structure des molécules de classe II

Les molécules HLA II sont formées de 2 chaînes polypeptidiques différentes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) associées de façon non covalente. Les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  contribuent à la formation d'un sillon (cavité ouverte aux 2 extrémités) dans lequel peut se loger un peptide de 12 à 18 acides aminés. La partie externe du domaine  $\beta 2$  porte un site d'interaction avec la molécule CD4 des lymphocytes TCD4.

#### 2-5-3- Rôles biologiques des molécules du CMH

##### 2-5-3-1 Présentation de l'antigène aux lymphocytes T

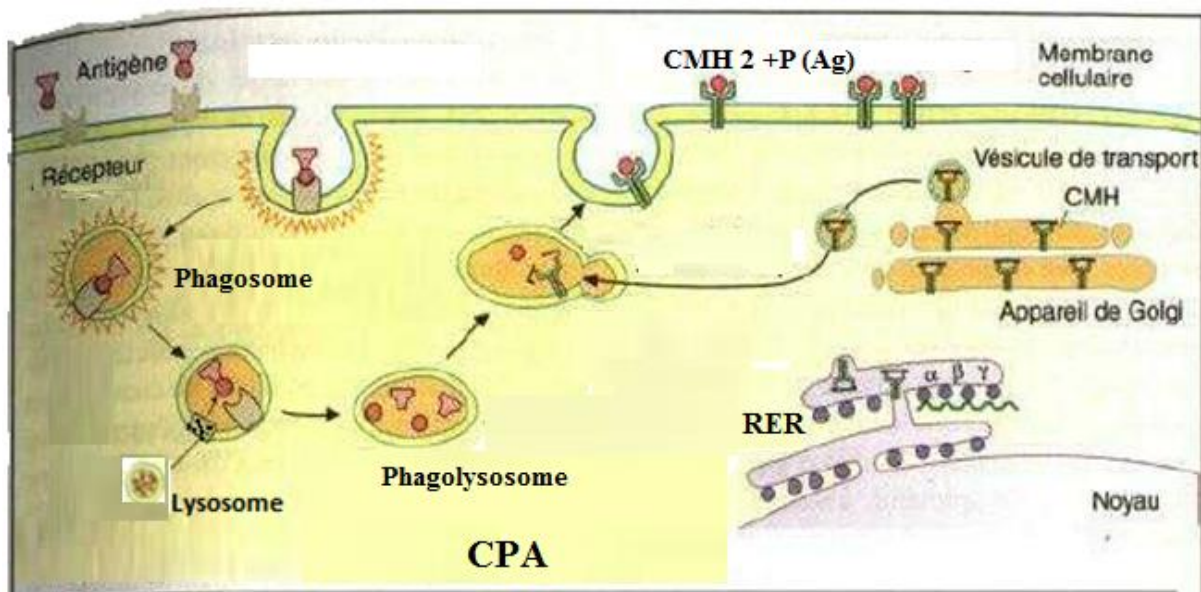
##### 2-5-3-1-1 Apprêtage des antigènes pour les molécules de classe II du CMH

Les antigènes exogènes (micro-organismes, protéines...) phagocytés par les macrophages ou capturés par les cellules dendritiques sont dégradés dans les phagolysosomes ou endosomes (vésicules de phagocytose dans lesquelles les lysosomes ont été dégranulés) par des protéases telles que la cathepsine B et D en peptides de 12 à 18 acides aminés.

Parallèlement des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des molécules de classe II sont synthétisées puis sont assemblées dans le réticulum endoplasmique en hétérodimères auxquels s'associe ensuite une

chaîne invariante ou chaîne  $\gamma$ . La chaîne  $\gamma$  protège le sillon des dimères  $\alpha$ ,  $\beta$  en empêchant la fixation aux sillons des peptides présents dans le cytosol et dans le réticulum endoplasmique.

Les complexes, molécules de classe II - chaîne invariante  $\gamma$ , migrent hors du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi et se retrouvent dans les vésicules golgiennes (vésicule de transport). Ces vésicules fusionnent avec les endosomes. Dans ces vésicules de fusion obtenues, se fait le clivage et la dissociation de la chaîne invariante  $\gamma$  par des protéases, permettant ainsi l'interaction des peptides immunogènes avec le sillon des molécules du CMH. Les complexes peptides immunogènes - CMH classe II sont transportés à la surface cellulaire où ils seront reconnus par les lymphocytes TCD4 spécifiques.



**Figure 45. Apprêtage et transport d'antigènes exogènes.** CPA : cellule présentatrice d'antigène. P : peptide. Ag : antigène. RER : réticulum endoplasmique.

#### 2-5-3-1-2 Apprêtage des antigènes pour les molécules de classe I du CMH

Les antigènes endogènes, protéines cellulaires (codées par des gènes propres des tumeurs normalement réprimés : oncogènes) ou virales, (codées par des gènes viraux intégrés dans le génome de la cellule infectée) synthétisées dans le cytoplasme sont dégradés en peptides de 8 à 10 acides aminés par des protéines enzymatiques (protéosomes ou LMP : Large Multifunctional Proteases) au sein du cytoplasme.



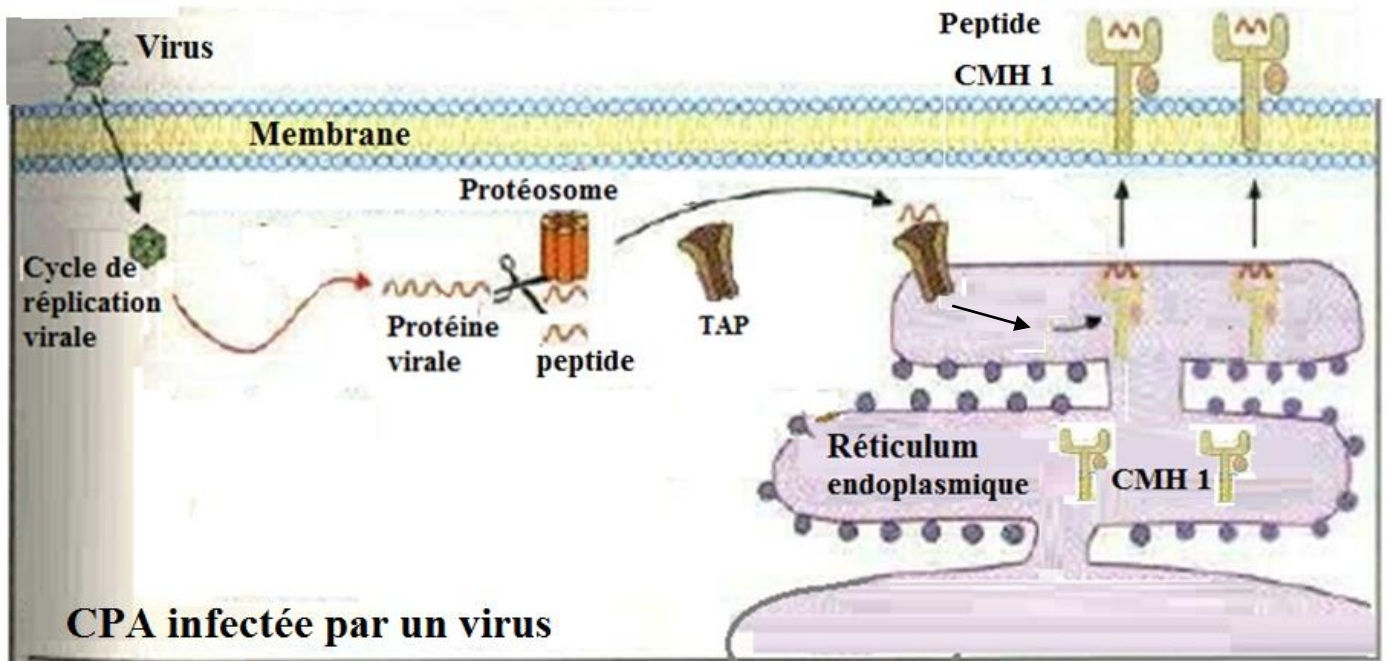


Figure 46. Apprêtage et transport d'antigènes endogènes.

Les peptides endogènes sont acheminés par des transporteurs TAP (Transporter Associated with antigen Processing) vers le réticulum endoplasmique. Dans ce compartiment intracellulaire les peptides immunogènes se lient aux molécules du CMH de classe I nouvellement synthétisées. Les complexe peptides – CMH classe I sont transportés à travers l'appareil de Golgi à la surface cellulaire pour une présentation aux lymphocytes T CD8.

## 2-6 Mitogènes

Les mitogènes sont des substances qui induisent l'entrée en mitose des lymphocytes. Ils ne sont pas spécifiques. Ce ne sont donc pas des antigènes. Parmi les mitogènes connus, la phytohémagglutinine (PHA) est un activateur de tous les lymphocytes T et le nocordia, un activateur de tous les lymphocytes B. L'étude de la réponse proliférative aux mitogènes présente un intérêt dans l'exploration des déficits immunitaires.

## 3 - Réponse à médiation cellulaire

### 3-1 Présentation de l'antigène

Au début d'une réaction immune, un antigène a produit une réaction inflammatoire dans un tissu. De nombreuses chémokines seront produites par les cellules locales (cellules épithéliales, endothéliales, ou fibroblastes) en réponse aux cytokines inflammatoires IL-1 et TNF $\alpha$  produits par les macrophages locaux activés par le pathogène. Cette activation induit aussi la production de



chémokines par les mêmes macrophages. Les chémokines attirent, en plus de neutrophiles au lieu de l'inflammation, des monocytes et des cellules dendritiques. Les monocytes et les cellules dendritiques attirés à ce lieu se mettent à produire des chémokines inflammatoires attirant d'autres cellules dendritiques et d'autres monocytes.

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T naïfs sont ainsi appelés car ils n'ont pas encore rencontré l'antigène. Il va s'agir donc d'une réponse primaire de ces lymphocytes vis-à-vis de leurs antigènes spécifiques. Les cellules dendritiques sont en fait des cellules immatures qu'elles soient locales ou nouvellement arrivées. Elles capturent l'antigène, et l'apprêtent. Parallèlement, elles commencent à devenir matures. Leur maturation se traduit par les caractéristiques suivantes:

- augmentation de volume avec émission de nombreux prolongements ou dendrites justifiant leur nom.

- perte de récepteurs de chémokines inflammatoires qui les maintiennent en place dans le foyer inflammatoire mais acquisition d'autres récepteurs comme le CCR7.Ce qui leur permet de quitter le foyer inflammatoire, chargées de leurs antigènes et de répondre à l'attraction par la chémokine SLC (secondary lymphoïde-tissue chemokine) ou CCL21 émise par les cellules endothéliales des lymphatiques afférents aux ganglions.

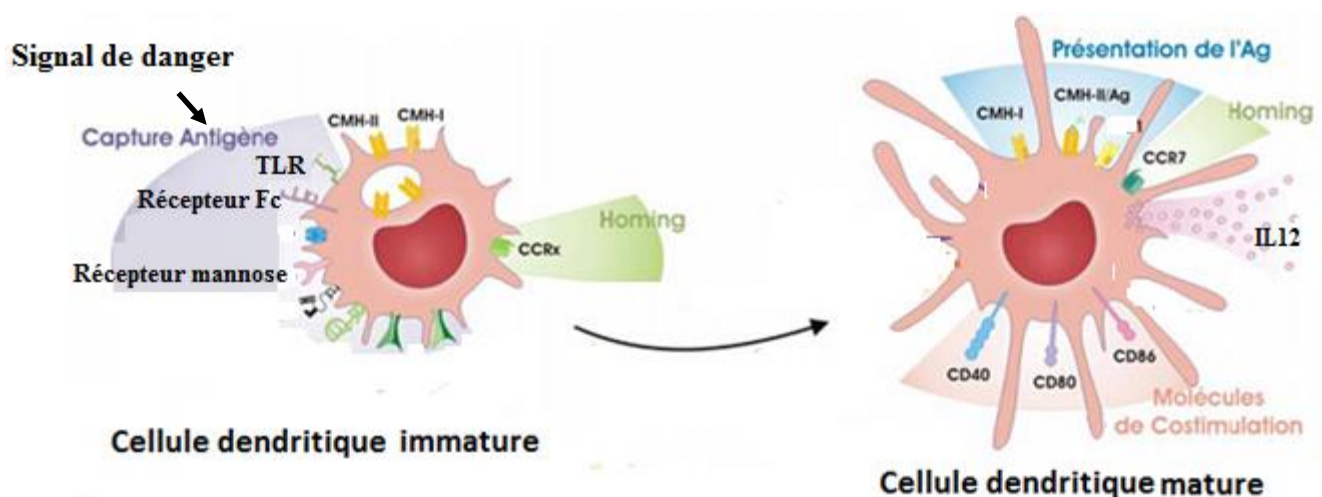


Figure 47. Maturation de la cellule dendritique.

- expression en surface, accrue et stable des molécules du CMH de classe II surtout mais également de classe I.

- apparition en abondance des molécules de co-stimulations, CD80-CD86, indispensables à l'activation complète des lymphocytes T naïfs.
- l'aptitude à sécréter un ensemble de cytokines, très limitée dans le temps, dont la diversité va dépendre du stimulus initial.

Les cellules dendritiques arrivent par le canal afférent dans le ganglion lymphoïde, se localisent autour des veinules endothéliales hautes (HEV) du paracortex. Cela augmente considérablement les chances de rencontre des cellules dendritiques avec les lymphocytes T naïfs arrivant au travers de ces HEV.

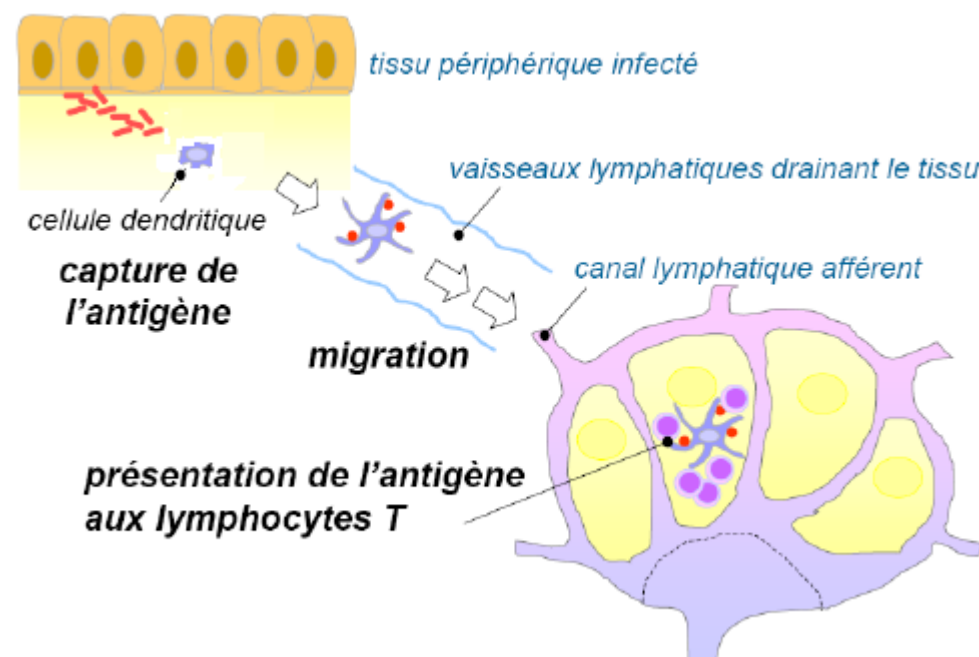


Figure 48. Migration de la cellule dendritique chargée d'antigène vers le ganglion lymphoïde.

Ces cellules dendritiques ayant capturé, apprêté l'antigène et ré-exprimé ses déterminants antigéniques (peptides immunogènes) associés aux molécules de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) vont présenter leurs peptides immunogènes aux lymphocytes T CD4 naïfs. Ceux-ci ne peuvent reconnaître les déterminants antigéniques de l'antigène libre.

Le lymphocyte T CD8 cytotoxique reconnaît, par son TCR, l'antigène associé aux molécules de classe I sur la cellule cible (cellule de soi infectée par un virus, cellule tumorale, cellule étrangère). La molécule CD8 se lie au 3<sup>e</sup> domaine de la chaîne  $\alpha$  d'une des molécules de classe I du CMH pour renforcer l'association du TCR avec le complexe peptide- CMH I.

Le lymphocyte T4 se combine, par son récepteur spécifique, le **TCR (T Cell Receptor)**, à l'antigène apprêté, porté par le CMH II à la surface de la cellule CPA. Cette liaison est renforcée par la molécule CD4 qui se lie au 2<sup>e</sup> domaine de la chaîne  $\beta$  des molécules de classe II du CMH.

Les molécules **CD4** et **CD8** sont appelées des **co-récepteurs** car ils sont associés au TCR. La molécule **CD3** est également appelée **co-récepteur** car elle fait partie du complexe du TCR.

Des molécules d'adhésion renforcent l'interaction de la cellule T à la cellule CPA. La molécule LFA1 sur le lymphocyte T ( lymphocyte-function associated antigen), antigène associé à la fonction du lymphocyte, se lie à la molécule ICAM-1( intercellular adhesion molecule), molécule d'adhésion intercellulaire de la cellule CPA. La molécule CD2, à la surface du lymphocyte T, interagit avec la protéine LFA 3(CD58) de la cellule CPA.

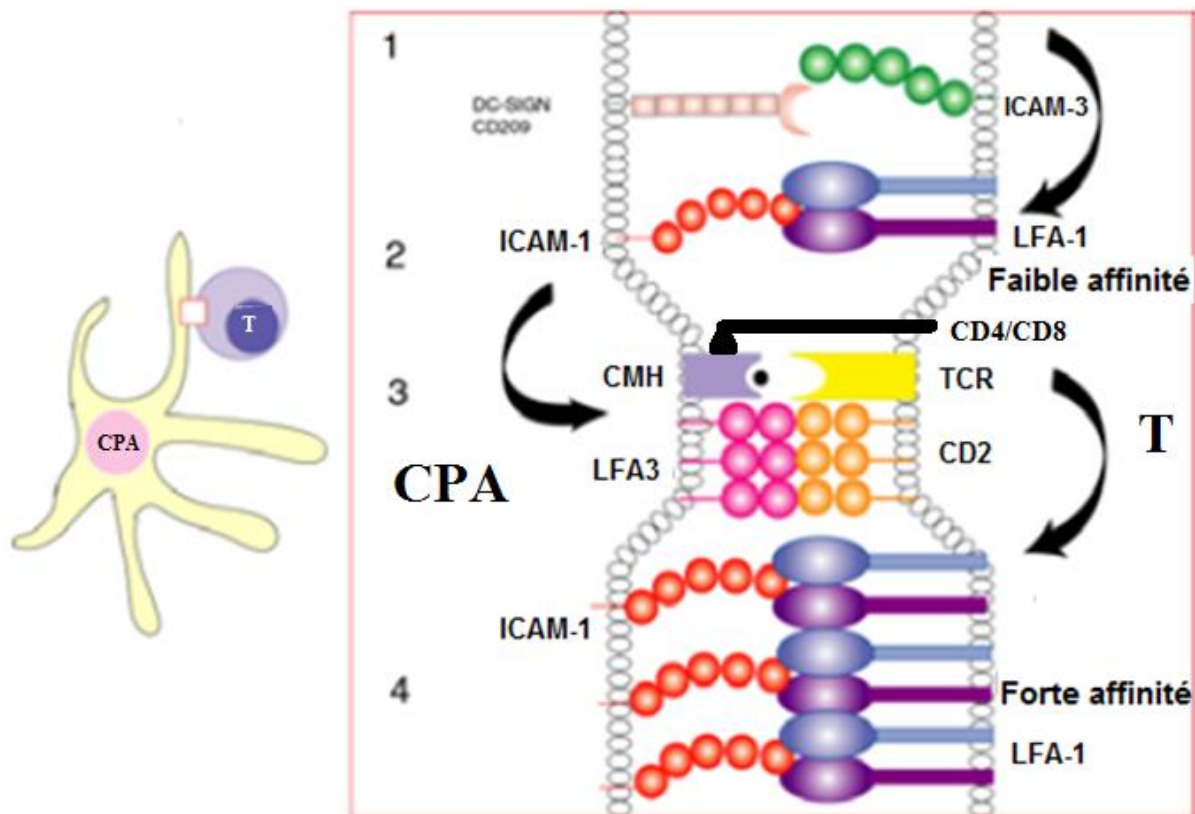


Figure 49. Interactions d'un lymphocyte T avec une CPA.

### 3-2 Reconnaissance et activation des cellules TCD4

La reconnaissance et la liaison par le TCR (récepteur pour l'antigène du lymphocyte T) du peptide antigénique présenté, active le lymphocyte TCD4 par le biais de la molécule de CD3 qui transmet (transduit) un signal activateur (**1° signal**) au lymphocyte T CD4 (cellule Th0).

L'interaction des molécules de co-stimulation CD80 ou CD86 (B7-1 ou B7-2) exprimées sur la cellule CPA, avec la molécule CD28 (récepteur) de la cellule T4, fournit le **2° signal** nécessaire pour l'activation complète de la cellule T. Si le lymphocyte T reçoit le signal 1 (liaison du TCR à

l'antigène) et non le signal **2** (co-stimulation) le lymphocyte T devient anergique. Il devient alors incapable de répondre à toute nouvelle stimulation par le même antigène.

A la suite de ces **2** signaux le lymphocyte TCD4 activé produit de l'IL2 puis exprime des récepteurs d'IL2 (IL2-R) de forte affinité. L'IL2 fait transformer ce même lymphocyte en lymphoblaste qui se divisera une dizaine de fois. Par ailleurs, la cellule CPA est stimulée, par interaction de sa molécule de surface CD40 avec la molécule CD40ligand (CD152) exprimée par le lymphocyte T activé, à produire de l'interleukine **12** (IL 12). Sous l'action de cette **IL12 (3<sup>e</sup> signal)**, les lymphocytes obtenus, après division, se différencieront en lymphocytes **Th1 ou T4 effecteurs**. Une petite partie des lymphocytes Th1 garderont la mémoire de ce premier contact avec l'antigène en cause.

Les lymphocytes naïfs, 48 heures après l'activation, expriment à leur surface des molécules **CTLA-4** (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4). L'interaction des ligands CD80 ou CD86 de la cellule CPA avec les molécules CTL-A donne un signal inhibiteur qui freine l'activation des lymphocytes T et empêche une réponse excessive.

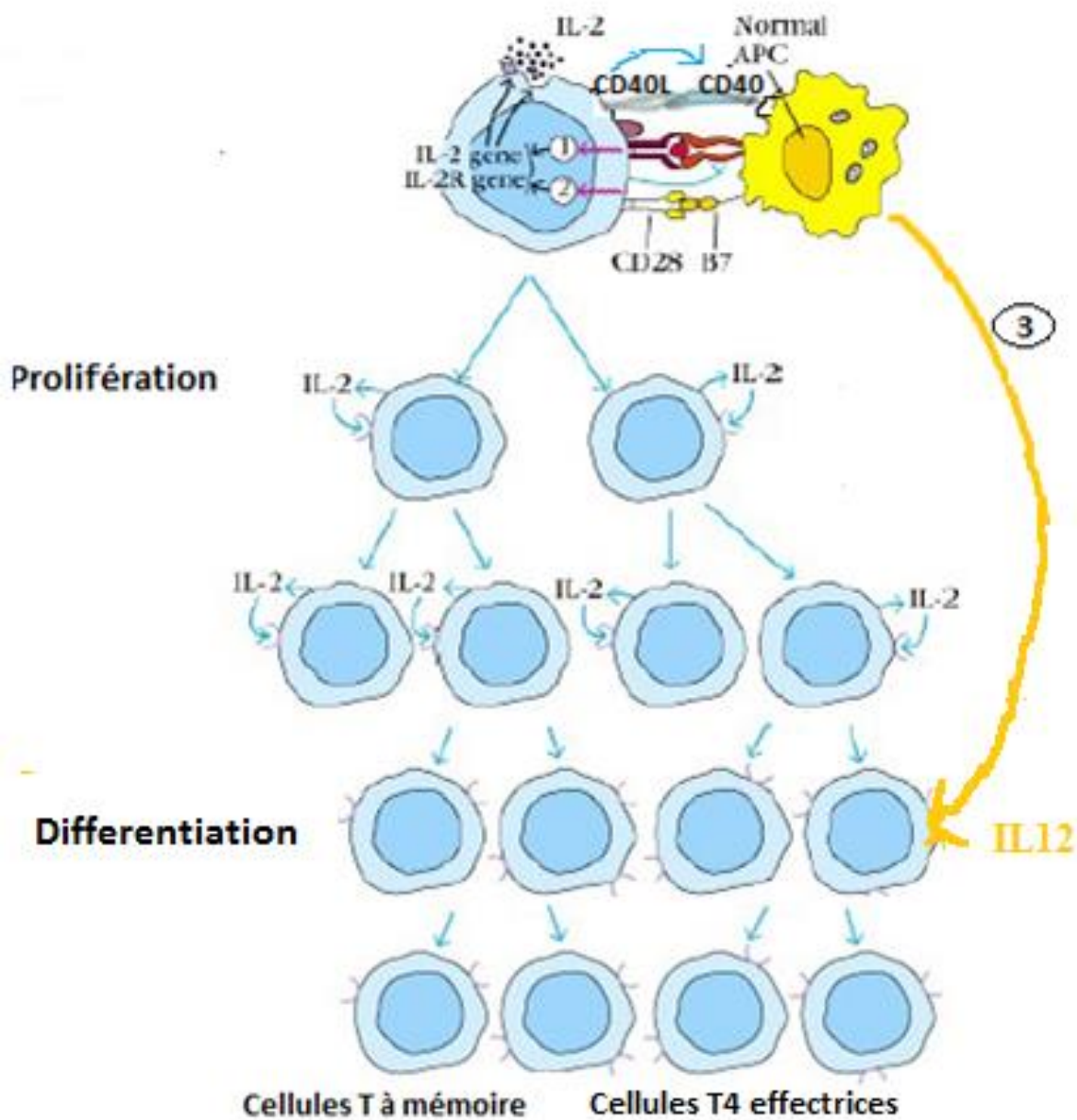


Figure 50. Réponse cellulaire acquise TCD4.

### 3-2-1 Fonctions effectrices des lymphocytes Th1

Les lymphocytes Th1 (T CD4 effecteurs) quittent le ganglion lymphoïde par le canal efférent et gagnent la circulation sanguine pour aller dans le tissu dans lequel le pathogène s'est initialement introduit.

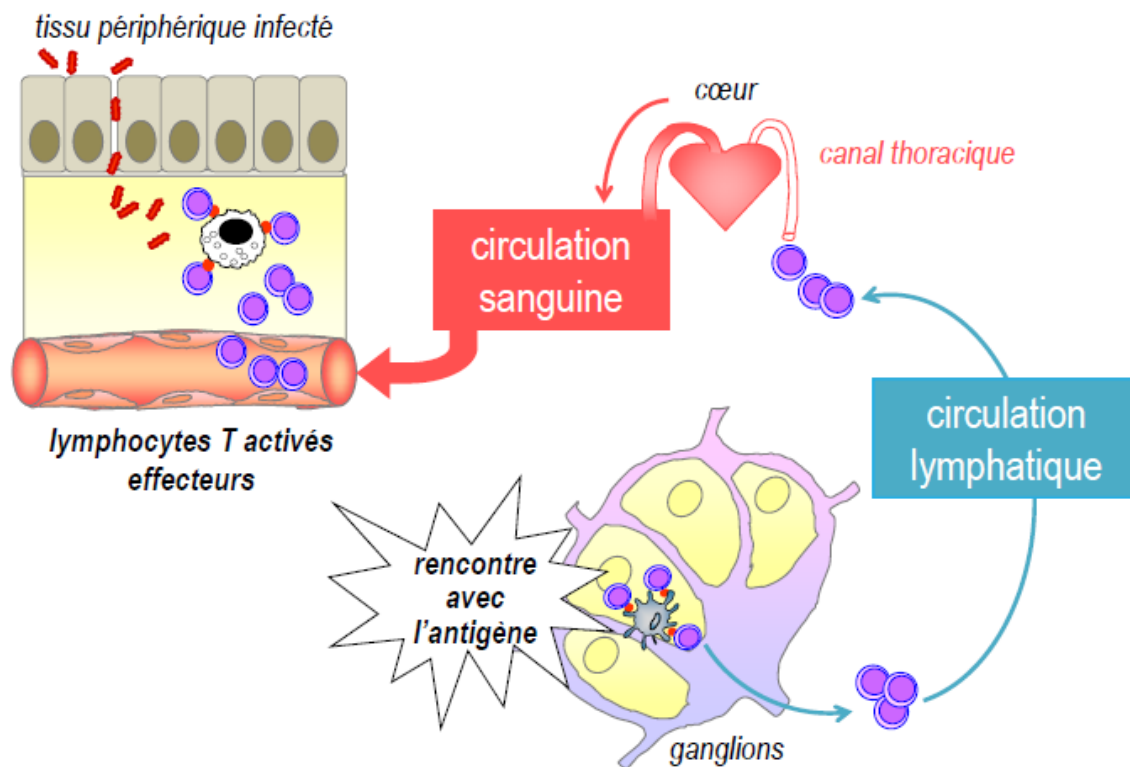


Figure 51. Migration des lymphocytes T4 effecteurs du ganglion vers le tissu agressé.

Là, les lymphocytes **Th1** vont reconnaître les peptides antigéniques à la surface des macrophages et s'activer de nouveau. Ils vont alors exprimer le **ligand CD40** à leur surface et produire des lymphokines dont les plus importantes **l'interféron  $\gamma$**  (INF  $\gamma$ ) et le **TNF $\alpha$**  (facteur de nécrose tumorale) par lesquels ils activent les macrophages.

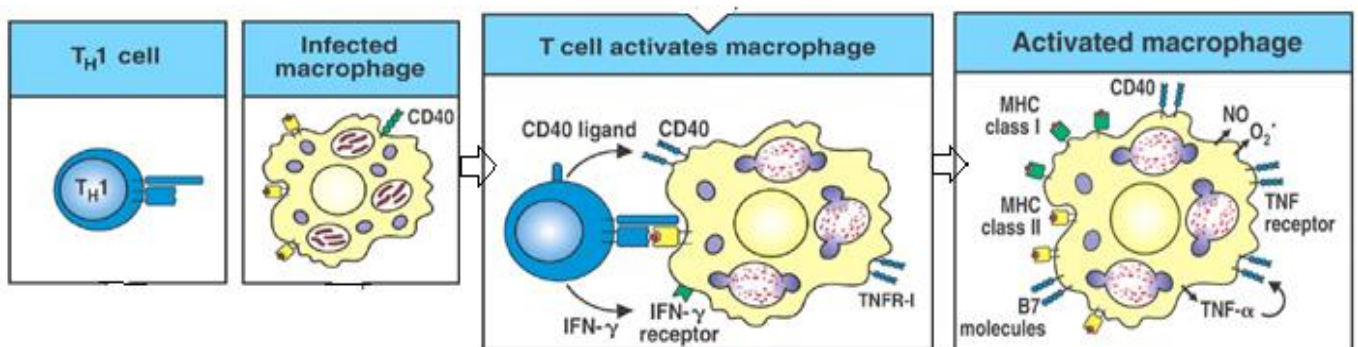


Figure 52. Activation des macrophages.

Les macrophages ainsi activés voient augmenter:



-leur pouvoir bactéricide qui se traduit par une forte production des espèces réactives de l'oxygène et de monoxyde d'azote et synthèse accrue d'enzymes : hydrolases, protéases...etc.

-leur expression, à leur surface, de molécules de CMH II, de molécules de costimulation et de récepteurs pour le fragment Fc des IgG et augmenter de ce fait la phagocytose des complexes antigènes – IgG.

### 3-3 Reconnaissance et activation des lymphocytes T CD8 (T8)

Les lymphocytes T8 reconnaissent spécifiquement des cellules de soi infectées par des virus, des cellules tumorales, des cellules allogéniques ou xénogéniques. Ils possèdent la molécule de surface CD8 chez l'homme et Ly2<sup>+</sup> chez la souris. Ils reconnaissent le peptide, issu de l'antigène, en association avec les molécules de classe 1 du CMH, et Ils reconnaissent les molécules de classe 1 du CMH de cellules étrangères.

#### 3- 3-1 Activation direct des lymphocytes T8

La cellule dendritique présente le peptide antigénique (tumoral ou viral) porté par les molécules de CMH1 (1°**signal** d'activation fourni au lymphocyte **T8 naïf**) et fournissent une forte activité de costimulation par les molécules B7 (CD80/CD86). Ce fort 2°**signal** active le lymphocyte T8 naïf. Le lymphocyte T8 naïf, activé, produit de l'IL2. L'IL2 induit la prolifération de ce lymphocyte T8 naïf, activé. Les lymphocytes obtenus se différencient, une grande partie en lymphocytes T8 effecteurs (Tc : T cytotoxiques) et une petite partie en lymphocytes T8 mémoires.

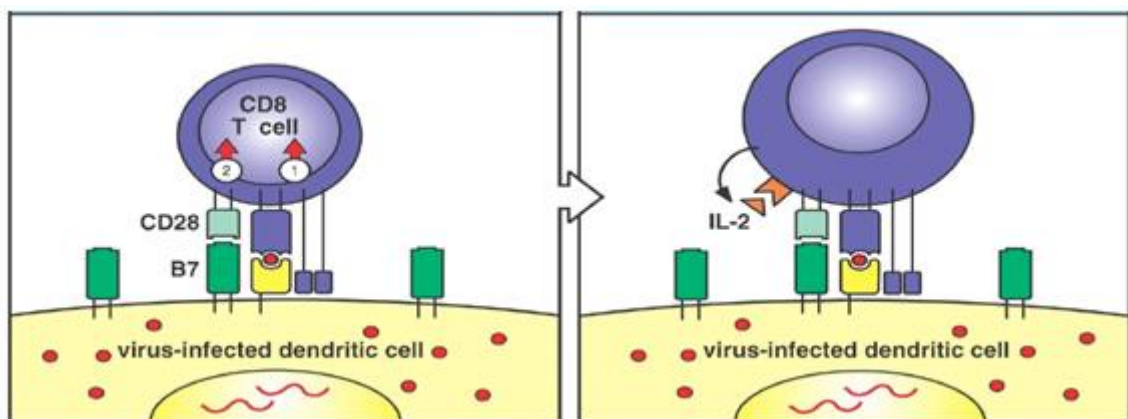


Figure 53. Activation directe des TCD8 par une cellule dendritique infectée.

#### 3-3-2 Activation indirecte des lymphocytes T8

La réponse des lymphocytes T8 à certains virus ou lors des rejets de greffe a besoin de la présence des lymphocytes TCD4. Lorsque le lymphocyte TCD4 est naïf et qu'il est activé par la cellule CPA, produit de l'IL2 qui stimule le lymphocyte T8. Cependant lorsque Le lymphocyte

TCD4 est effecteur ou Th1, activé, peut plutôt activer la cellule CPA à exprimer plus de molécules de costimulation et donc à activer lymphocyte T8 naïf.

Dans les tous les cas, après division puis différenciation, les lymphocytes T8 effecteurs obtenus quittent le ganglion lymphoïde et gagnent, par voie sanguine, le tissu infecté ou devenu tumoral. Une petite fraction se différencie en lymphocytes T8 mémoires.

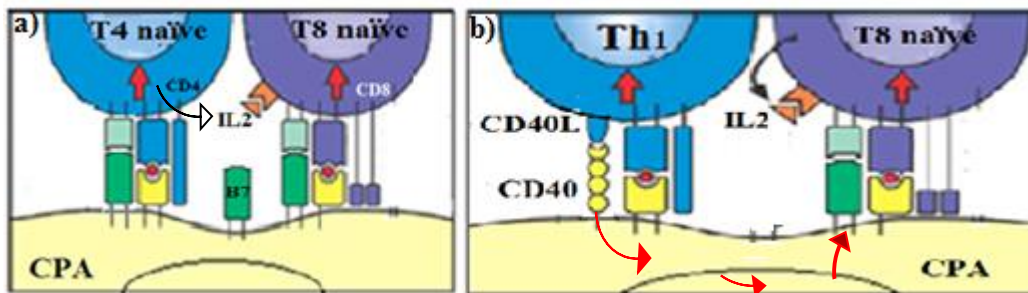


Figure 54. Activation indirecte de T8. (a) T4 produit l'IL2 qui active T8 (b) Th1 active la CPA qui active T8

### 3-3-3 Mécanismes

Dans le tissu infecté ou devenu tumoral, les lymphocytes T8 effecteurs (Tc :T cytotoxiques) vont se fixer spécifiquement au peptide viral, associé à une molécule de CMH1, à la surface des cellules infectées (ou le peptide tumoral –CMH1à la surface des cellules tumorales), ce qui les active alors à s'attaquer à ces cellules cibles et provoquer leur mort. Les mécanismes d'attaque des lymphocytes Tc activés sont les mêmes que ceux des lymphocytes NK. Ils se font par la voie des perforines /granzymes et la voie du récepteur de mort Fas. Ils induisent l'apoptose.



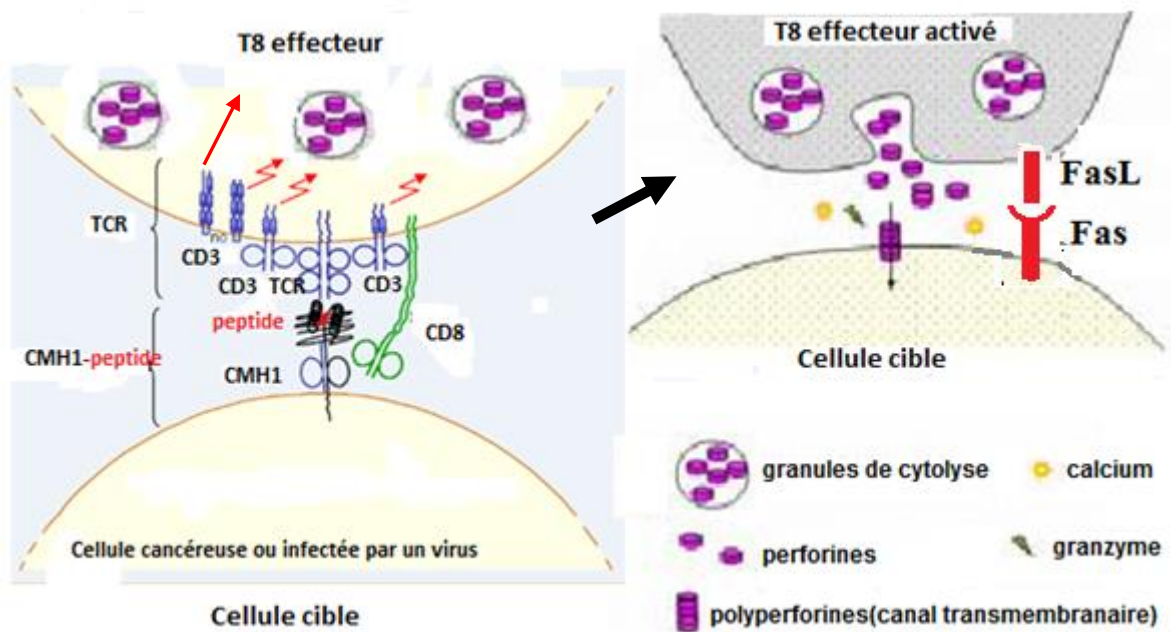


Figure 55. Mécanismes d'attaque des Tc. Voies des perforines/granzyme et de récepteur de mort

### 3-4 Réponse secondaire

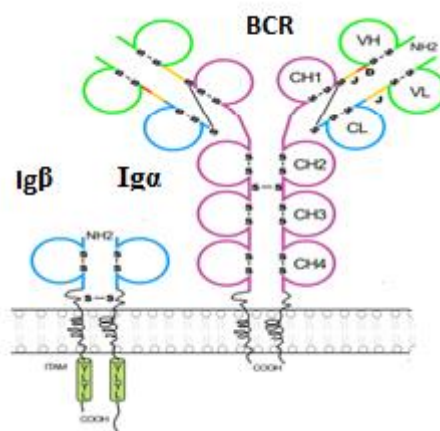
Les lymphocytes T mémoires, à la 2<sup>e</sup> ou n<sup>e</sup> rencontre avec l'antigène spécifique apprêté et porté par les molécules de CMH des macrophages réagissent beaucoup plus rapidement en se transformant, en se divisant et en se différenciant en lymphocytes effecteurs plus efficaces et en lymphocytes mémoires. La réponse secondaire ou la n<sup>e</sup> réponse est donc beaucoup plus rapide plus intense et plus efficace. Elle est protectrice.

# Chapitre V Réponse immunitaire acquise humorale

## 1-Réponse aux antigènes T indépendants

### 1-1-Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B

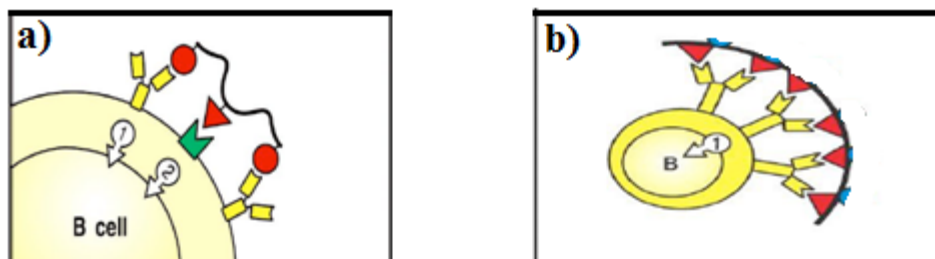
Le lymphocyte B reconnaît spécifiquement l'antigène par les immunoglobulines membranaires qu'il porte. Ce sont les récepteurs de l'antigène, les BCR (B cell receptors). Ces BCR sont ancrés dans la membrane. Ils sont associés à des hétérodimères, de faible poids moléculaire (20KDa), l'Igα et Igβ avec lesquels ils forment des complexes. Les hétérodimères sont des molécules de signalisation, ils transmettent le signal d'activation délivré par la liaison du BCR à l'antigène.



**Figure 56. Complexe du récepteur de la cellule B (BCR + l'hétérodimère l'Igα Igβ).** VH: variable heavy, VL : variable light, CH:constant Heavy, CL:constant light.

### 1-2 Activation des lymphocytes B par les antigènes T indépendants

La plupart des antigènes n'activent les lymphocytes B spécifiques à proliférer, à se différencier et à produire des anticorps que si des lymphocytes T soient présents. Ces antigènes sont appelés antigène T dépendants (TD). Cependant, il existe un petit nombre d'antigènes, les T indépendants (TI) qui activent les lymphocytes B sans l'aide des lymphocytes T. Ils sont de 2 types.



**Figure 57. Antigènes thymo-indépendants 1 (a) et thymo-indépendants 2 (b).**

**Les antigènes T indépendants 1 :** Ils sont essentiellement des composants de parois bactériennes. Exemple du lipopolysaccharide (LPS) constituant de la paroi des bactéries Gram négatives. Le 1<sup>o</sup>signal étant : Ag- BCR ; le 2<sup>o</sup>signal étant : Ag- récepteur de mitogène.

**Les antigènes T indépendants 2 :** ils sont le plus souvent des grandes molécules avec des déterminants antigéniques répétitifs. Exemple des polysaccharides des parois bactériennes (polysaccharide de Pneumocoques). Ils activent les lymphocytes B en agrégeant et en connectant leurs BCR. Bien que l'activation soit indépendante des lymphocytes T les cytokines produites par les lymphocytes T peuvent amplifier ces réponses.

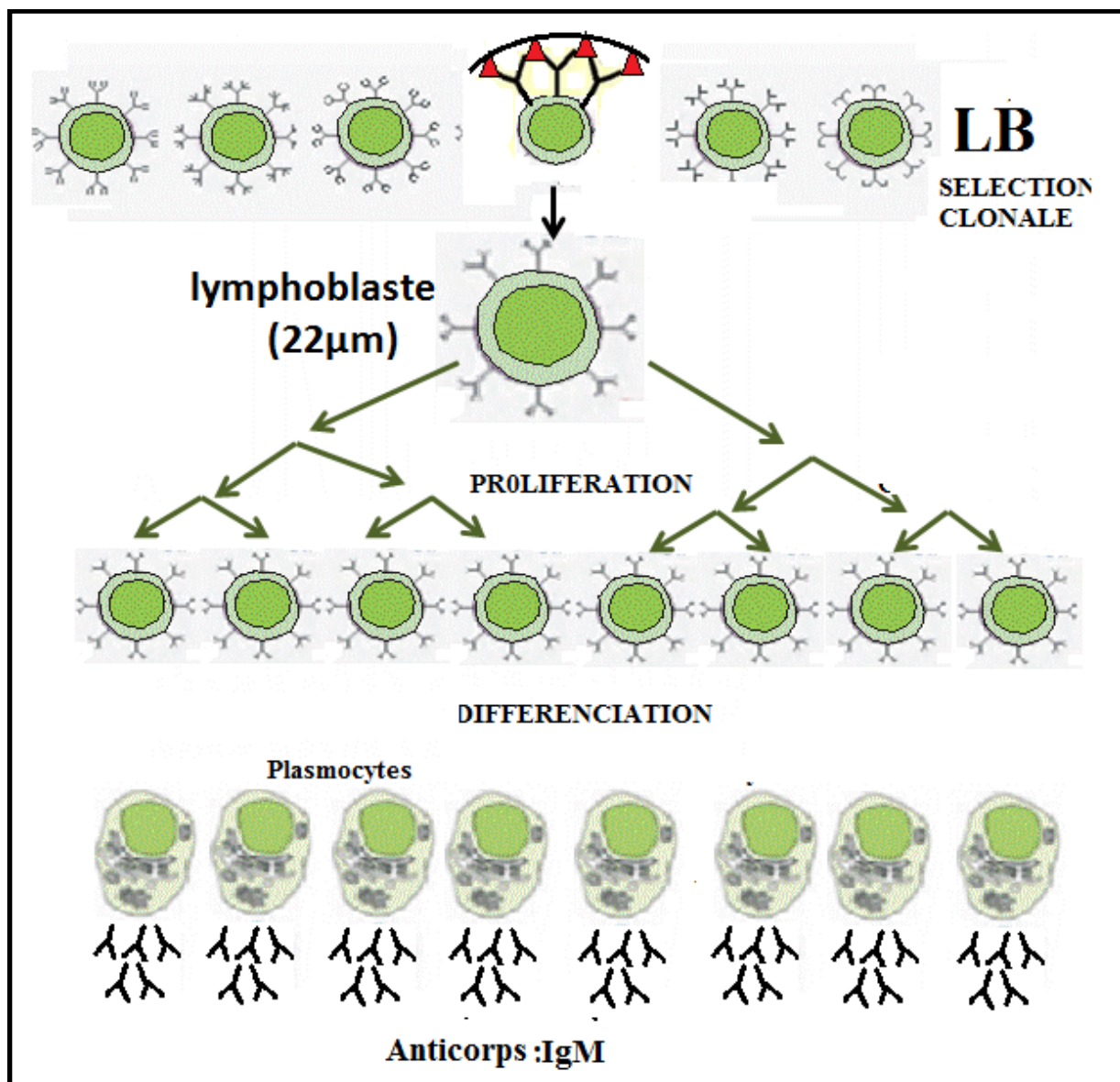


Figure 58. Réponse humorale spécifique.

### 1-3 Prolifération et différenciation en plasmocytes

Le lymphocyte B activé se transforme d'une cellule de 8µm --10 µm---16 µm à 22µm, une grande cellule, le lymphoblaste qui va se diviser un certain nombre de fois. Les cellules issues de cette division se différencient en plasmocytes producteurs et sécréteurs d'anticorps spécifiques. Les antigènes T indépendants induisent peu ou pas de mémoire immunitaire

## 2- Réponse aux antigènes thymodépendants

### 2-1 Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et T

Les antigènes T dépendants sont des antigènes protéiques. Exemple de la toxine diphtérique, l'hémagglutinine virale....etc. Leur reconnaissance par les lymphocytes B spécifiques, l'activation, la prolifération et la différenciation en plasmocytes produisant et sécrétant des anticorps spécifiques qui s'en suivent exigent la coopération des lymphocytes T CD4. Sur un antigène, le lymphocyte B et le lymphocyte T peuvent reconnaître des structures (déterminants antigéniques) différentes.

Le lymphocyte T CD4 reconnaît uniquement le peptide immunogène de l'antigène apprêté présenté par une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) en association avec les molécules de classe II du CMH. Le lymphocyte B reconnaît un autre déterminant du même antigène mais natif.

### 2-2 Activation

La cellule CPA présente l'antigène apprêté à la cellule TCD4 et active le lymphocyte TCD4. Le lymphocyte TCD4 activé se divise et se différencie en cellules T4 effectrices ou T helper et en T4 mémoires.

Le lymphocyte B reconnaît et se fixe, sur un autre déterminant du même antigène natif, par son BCR. Cette liaison le stimule et lui fournit le **1°signal d'activation**. Il internalise l'antigène puis le dégrade. Les peptides immunogènes obtenus sont associés aux molécules de classe II du CMH, et exprimés à la surface du lymphocyte B pour être présentés au lymphocyte Th (TCD4 effecteur).

Le lymphocyte Th, par son récepteur TCR, reconnaît et fixe spécifiquement le peptide présenté et s'active. Il synthétise et exprime alors à sa surface le ligand CD40 (CD40L). Il déclenche ensuite l'activation du lymphocyte B via le récepteur de surface, le CD40 (**2° signal d'activation** pour B) et produit des lymphokines (interleukines) : IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 et le TGFβ

Le lymphocyte B ainsi activé par les 2 signaux, augmente de volume et devient une grande cellule, le lymphoblaste (22µm de diamètre).

## 2-3 Prolifération, différenciation

Le lymphoblaste B, sous l'action de lymphokines, se divise un certain nombre de fois, les cellules obtenues se différencient, une grande partie, en plasmocytes, et une petite partie en lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes produisent et sécrètent alors des anticorps spécifiques de l'antigène stimulant.

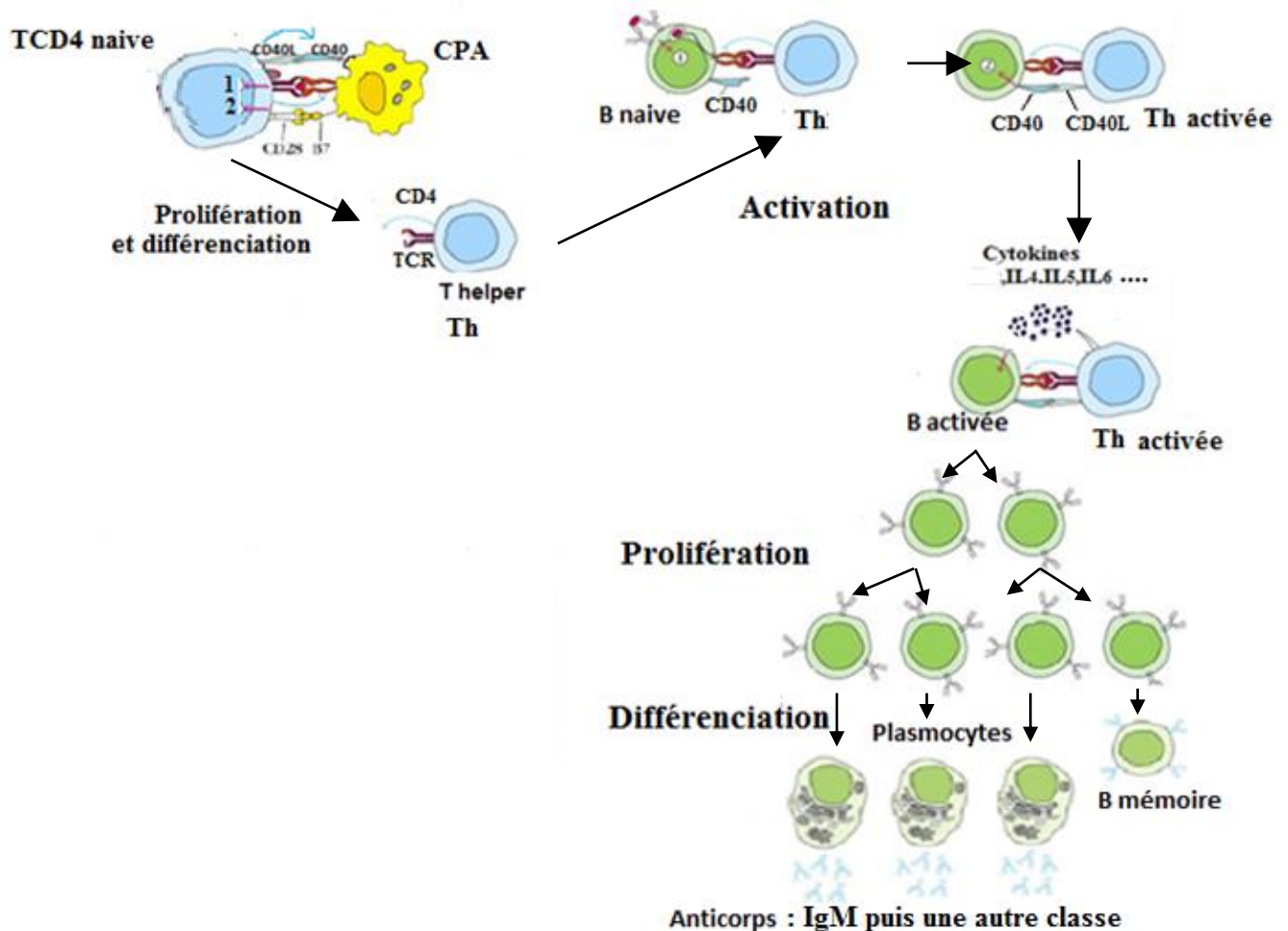


Figure 59. Réponse humorale spécifique thymo-dépendante.

Les premiers anticorps produits sont des IgM puis une autre classe selon les cytokines produites par les lymphocytes T helper et fournies aux lymphocytes B.

Tableau 3: Nature des immunoglobulines sécrétées en fonction des cytokines présentes.

<b>Cytokines</b>	<b>Source</b>	<b>Isotype</b>
IL-4	LTh2	IgE
IL-4, 5 et 6	LTh2	IgG1
IL-4 et 13	LTh2	IgE, IgG4
IL-10	LTh2	IgG1, IgG3
IL-10, TGF- $\beta$	LTh2, LTh3	IgA
IL-2, IFN- $\gamma$	LTh1	IgG2, IgG3

### 3 Immunoglobulines

#### 3-1 Définition :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines dont la formation est déclenchée par l'antigène et qui sont capables de reconnaître et de réagir avec l'antigène qui a suscité leur synthèse.

#### 3-2 Structure

##### 3-2-1 Structure générale d'une immunoglobuline

Exemple de l'immunoglobuline G, l'IgG.

La molécule d'immunoglobuline G est constituée de 4 chaînes polypeptidiques 2 à 2.  
-2 chaînes légères L (light) identiques de PM 25000 chacune.

-2 chaînes lourdes H (heavy) identiques de PM 50000 chacune, reliées entre elles par deux ponts intercaténaires.

Une chaîne légère L est reliée à une chaîne lourde H par un pont intercaténaire par l'intermédiaire des cystéines.

Les chaînes lourdes possèdent une courte séquence linéaire, appelée région charnière flexible qui permet les changements conformationnels nécessaires à l'exercice des fonctions effectrices.



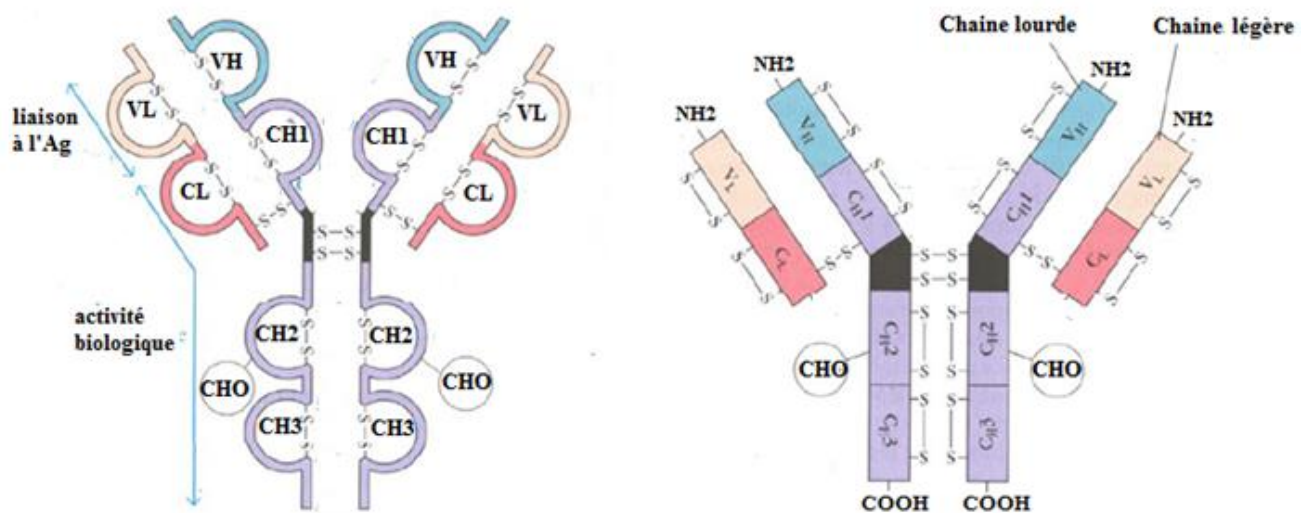


Figure 60. Structure d'une immunoglobuline G : IgG1.

### 3-2-2 Structure fine: Précision de la structure de chacune des chaînes.

-Une chaîne légère ou L (light) est :

-constituée de 210 à 220 acides aminés.

-formée de 2 domaines (2 sous unités) ayant chacun 105 à 110 acides aminés.

Chaque sous unité est constituée d'une boucle de 60 acides aminés, la boucle est fermée par un pont disulfure, pont intracaténaire. La numérotation de la chaîne se fait à partir de l'acide aminé N terminal. Les domaines de la chaîne légère sont différents :

-la moitié carboxyterminale est constante : CL (C : constant, L : light).

-la moitié aminoterminal est de structure variable : VL (V : variable, L : light)

Au niveau de cette région variable, il y a des zones hypervariables de 6 à 8 acides aminés localisées respectivement autour des positions 30, 50 et 93 acides aminés.



Figure 61. Structure fine d'une chaîne légère.

-Une chaîne lourde ou chaîne H (heavy) est :

- constituée de 420 acides aminés à 440 acides aminés.

- formée de 4 domaines de 105 à 110 acides aminés chacun. Chaque domaine comprend une boucle de 60 acides aminés.

- Un domaine variable du côté N terminal et 3 domaines constants du côté C terminal.

Au niveau du domaine variable, il y a des régions ou zones hypervariables situées respectivement autour des positions 32, 55 et 98 acides aminés. Ces régions hypervariables déterminent la spécificité de la liaison de l'anticorps à l'antigène, et sont appelées régions déterminant la complémentarité ou CDR (complementarity determining regions).

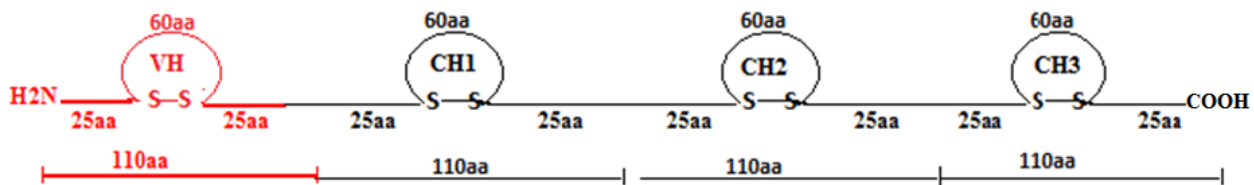


Figure 62. Structure fine d'une chaîne lourde.

### 3-2-3 Conclusion

Une immunoglobuline est partagée en 3 fragments (sous l'action de la papaïne)

- deux fragments fixant chacun l'antigène, appelé Fab : fragment antigen-binding, il comprend une chaîne légère L, et la moitié d'une chaîne lourde H.

- un fragment facilement cristallisable, Fc : "fragment cristallisable" ne fixant pas l'antigène, il comprend la moitié des deux chaînes lourdes.

### 3-3 Les types de chaînes légères

Il existe 2 types de chaînes légères qui se différencient dans leurs structures primaires au niveau de leur région constante. Elles sont appelées les chaînes  $\lambda$  et  $\kappa$ . Dans une molécule d'immunoglobuline, les 2 chaînes légères sont toujours du même type.

### 3-4 Les classes et les sous classes des chaînes lourdes

Sur la base de différence de structure dans la région constante des chaînes lourdes on distingue 5 classes d'immunoglobulines, les IgM (chaîne lourde mu,  $\mu$ ), les IgG (chaîne lourde gamma,  $\gamma$ ), les IgA (chaîne lourde alfa,  $\alpha$ ), les IgD (chaîne lourde delta,  $\delta$ ) et les IgE (chaîne lourde epsilon,  $\epsilon$ ).



Des petites variations dans les chaînes lourdes ainsi que des différences dans le nombre et la position des ponts disulfures permettent de distinguer des sous classes. **4** sous classes pour les **IgG** (**IgG 1, 2, 3, 4**) et **2** sous classes pour les **IgA** (**IgA1, IgA2**).

### 3-5 Structure et propriétés des d'immunoglobulines

#### Les immunoglobulines G : IgG

\***83 %** des immunoglobulines totales circulantes. \*Poids moléculaire (PM) **150 000**.

-traversent le placenta. -fixent, par l'intermédiaire du fragment Fc, le complément et les cellules phagocytaires.

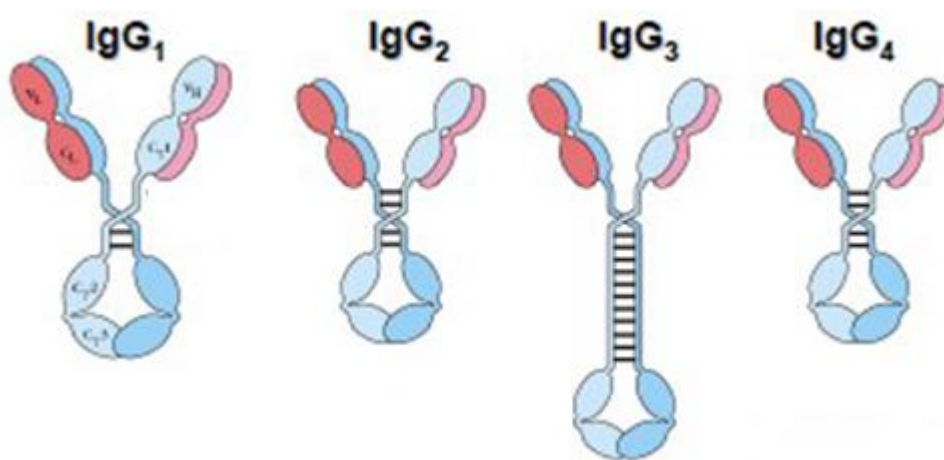


Figure 63. Les sous classes des IgG.

#### Les immunoglobulines A : IgA

\***10 %** des immunoglobulines totales circulantes. \* se lie par l'intermédiaire du fragment Fc aux polynucléaires neutrophiles.

**-IgA sériques** IgA1 (93%) ( $\alpha$ 1), IgA2 (7%) ( $\alpha$ 2). \*PM **150 000 à 160 000**.

Dans le **sérum** la forme monomère prédomine

**-IgA sécrétoires** : dimère d'IgA1 (40%), dimère d'IgA2 (60%). \*PM **380 000**.

. se trouvent dans la salive, les larmes, le lait maternel, les sécrétions nasales, bronchiales, génitales et gastro-intestinales.

. les dimères d'IgA1 ou d'IgA2 sont réunis entre elles par une pièce J (PM=15000) et un composant sécrétoire glycoprotéique (PM 70000).

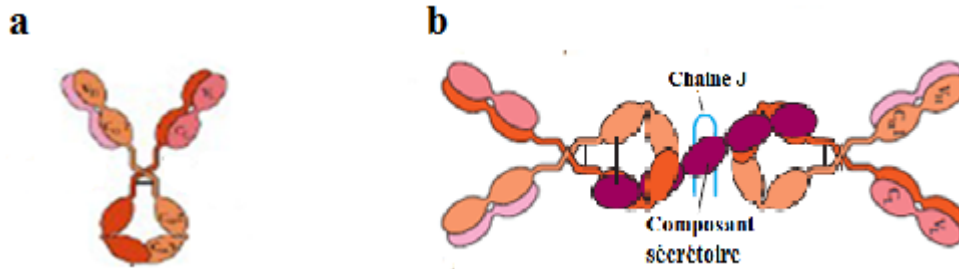


Figure 64. Classe d'IgA. (a) IgA monomérique. (b) IgA dimérique.

### Les immunoglobulines M : IgM.

Ce sont des pentamères en forme d'étoile.

**\*6 %** des immunoglobulines totales circulantes. **\*PM 900 000**.

- fixent le complément par l'intermédiaire du fragment Fc.
- leurs chaînes lourdes comprennent 5 domaines : 1 variable et 4 constants.

Elles existent en monomères lorsqu'elles sont des récepteurs de surface (BCR) des lymphocytes B naïfs.

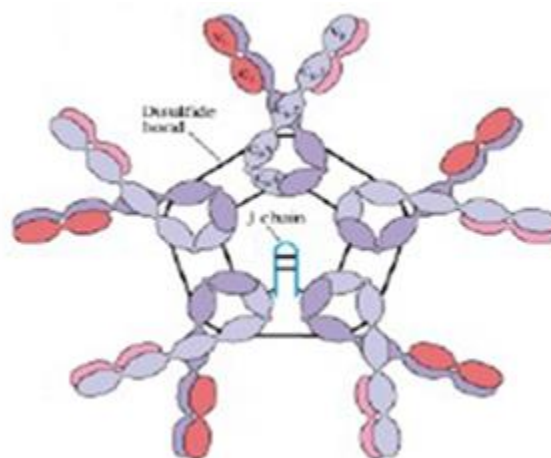


Figure 65. IgM pentamérique.

### Les immunoglobulines D : IgD

**\*0.5 %** des immunoglobulines totales circulantes. **\*PM 170 000**.

- Leurs chaînes lourdes présentent 1 domaine variable et 3 domaines constants.
- Elles sont présentes à la surface des lymphocytes B naïfs, associées à des IgM monomériques où elles jouent le rôle de récepteurs d'antigènes.



Figure 66. (a) IgD. (b) IgE.

### Les immunoglobulines E : IgE

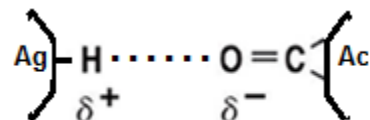
\***0.1** % des immunoglobulines totales circulantes. \***PM 185 000**

-Leurs chaînes lourdes comportent 1 domaine variable et 4 domaines constants.

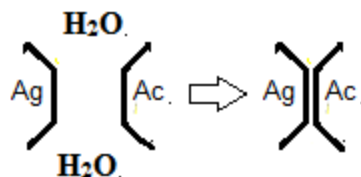
-Elles se lient, par l'intermédiaire du fragment Fc, aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles (allergies).

### 3-6 Réaction: antigène-anticorps

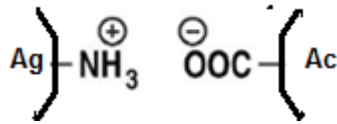
La liaison de l'anticorps à l'antigène exige une complémentarité dans la structure du site de l'anticorps et celle du déterminant antigénique. Cette complémentarité favorise la formation de forces attractives entre le déterminant antigénique (**épitope**) et le site anticorps (**paratope**). Ces forces sont des forces non covalentes de 4 types.



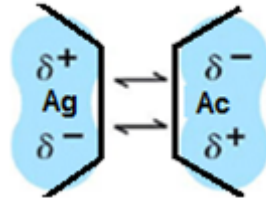
**Les liaisons hydrogènes:** elles se font entre atomes électropositifs ( $\text{H}^+$ ) et atomes électronégatifs ( $\text{O}_2$  ou  $\text{N}_2$ ).



**Les forces hydrophobes :** elles s'établissent entre des groupements hydrophobes (acides aminés aromatiques, valine, leucine) ayant tendance à écarter les molécules d'eau.



**Les forces électrostatiques** : elles s'exercent entre les groupements ioniques de charges opposées



**Les forces VAN DER WAALS**: elles sont créées par l'interaction d'un nuage électronique d'un élément sur le noyau d'un autre élément voisin.

### 3-7 Fonctions des anticorps

**-Reconnaissance spécifique de l'antigène.** Les lymphocytes B reconnaissent l'antigène spécifique par les immunoglobulines de surface ou BCR (B Cell Receptors)).

**-Neutralisation** de toxines bactériennes (toxines des bacilles diphtériques et tétaniques), des virus, et des enzymes bactériennes (streptolysine, streptokinase). Les anticorps responsables : IgG, IgM, IgA.

**-Opsonisation** : L'anticorps fixé à l'antigène facilite la phagocytose du complexe Ag – Ac par les cellules phagocytaires qui se lient par des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines du complexe Ag-Ac. Les anticorps responsables : IgG, IgA. Ces anticorps sont appelés des **opsonines**. Opsonisation également par le C4b et ou le C3b des complexes Ag – IgG générés de l'activation du complément et donc augmentation de la phagocytose.

**-Cytolyse par activation du complément** : la fixation des anticorps sur les déterminants antigéniques cellulaires (bactéries, globules rouges allogéniques....) spécifiques permet la cytolysse de l'antigène par le complément (C1---C9). Les anticorps responsables IgG1, 2, 3, et IgM.

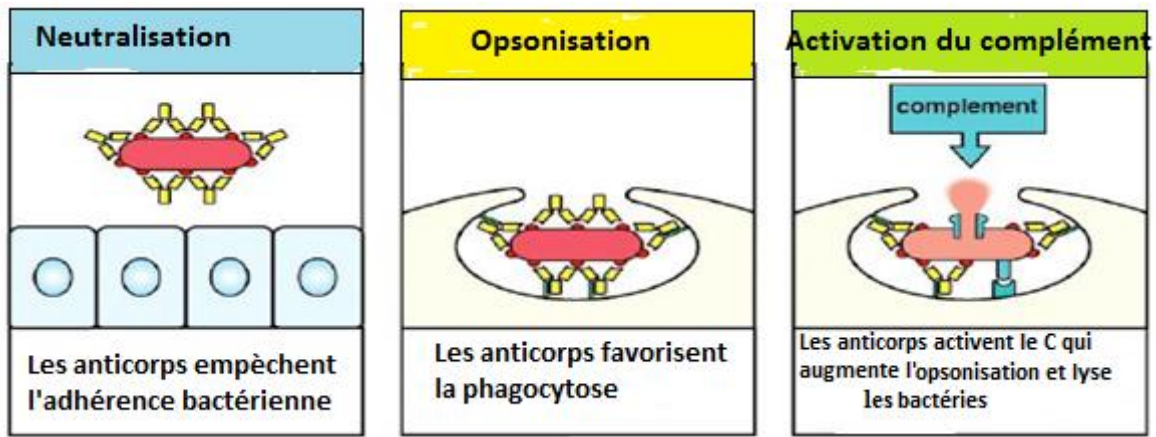


Figure 67.

#### Fonctions des anticorps.

**-Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante d'anticorps :** Les lymphocytes NK (natural Killer) se lient par un récepteur au fragment Fc des IgG combinées à l'antigène particulaire spécifique (cellule tumorale, cellule étrangère, cellule infectée par un virus). Ils s'activent alors et induisent la mort de la cellule cible par l'intermédiaire de perforines / granzymes et le récepteur de mort Fas.

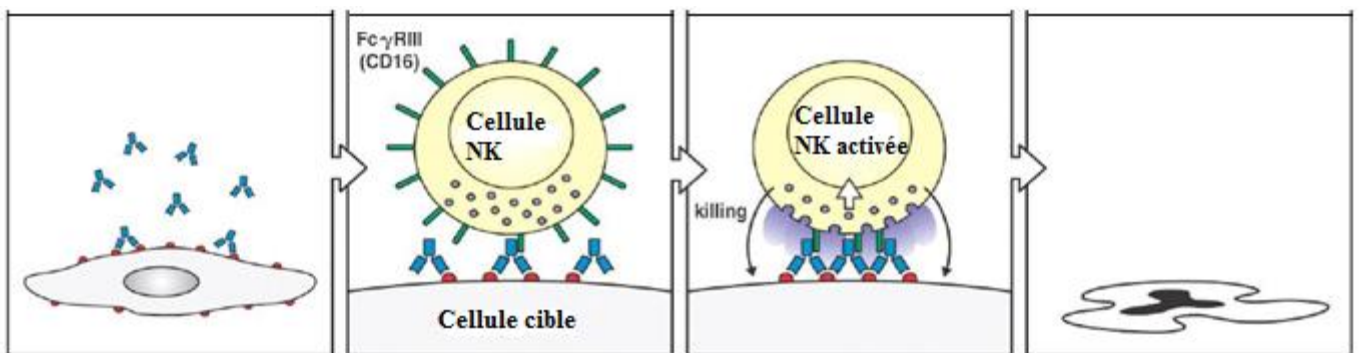


Figure 68. Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante d'anticorps.

## 4-Réponse primaire et secondaire

### 4-1 Réponse primaire

Premier contact entre l'antigène et l'hôte. Injection d'un antigène à une souris, dosage du taux sérique d'anticorps produit contre cet antigène. Le développement de cette réponse se fait en 4 étapes.

-**phase de latence** : au cours de laquelle les anticorps ne sont pas détectés dans le sérum. Elle est longue, elle correspond au temps nécessaire à la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes. Ceux-ci doivent ensuite, se diviser et se différencier en plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps.

-**phase de croissance** : apparition des anticorps et augmentation progressive (exponentielle) du taux sérique d'anticorps.

-**Phase en plateau** : le taux sérique d'anticorps produit est au maximum. Il atteint un plateau.

-**Phase de décroissance** : le taux sérique d'anticorps baisse ensuite du fait de la fixation des anticorps sur l'antigène et de leur disparition.

Les premiers anticorps produits sont des IgM.

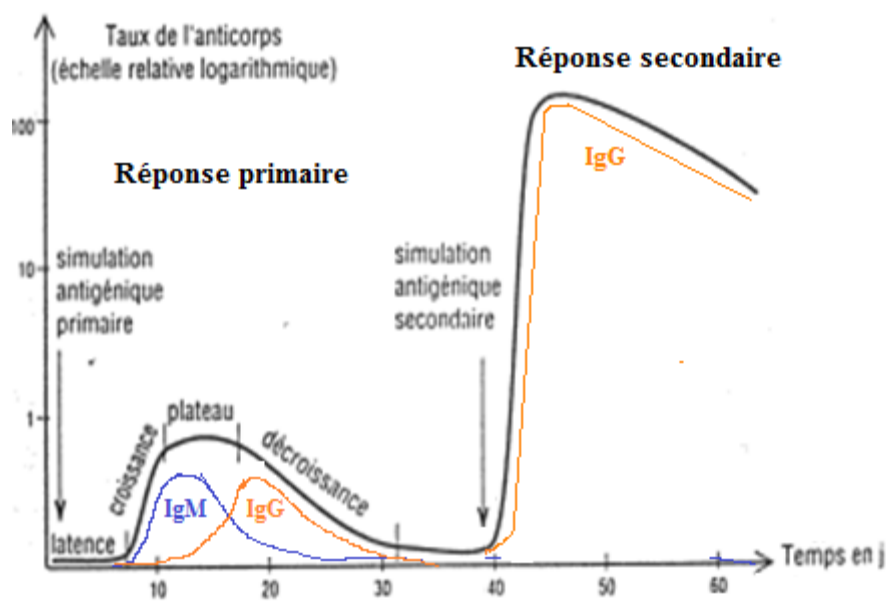


Figure 69. Réponse humorale primaire et secondaire.

## 4-2 Réponse secondaire

Réinjection pour la 2<sup>e</sup> ou n<sup>e</sup> fois du même antigène après que le taux d'anticorps sériques spécifiques soit devenu nul.

Période de latence beaucoup plus courte en raison de la présence de lymphocytes T et B mémoires.

-Ascension plus rapide du taux d'anticorps.

-Taux maximum d'anticorps sériques de plus de 10 fois plus élevé et persistant plus longtemps.

-Décroissance du taux d'anticorps beaucoup plus lente permettant d'avoir des taux résiduels d'anticorps pendant de longues périodes.

Les anticorps produits sont de meilleure affinité et presque entièrement de la classe des IgG ou d'une autre classe.

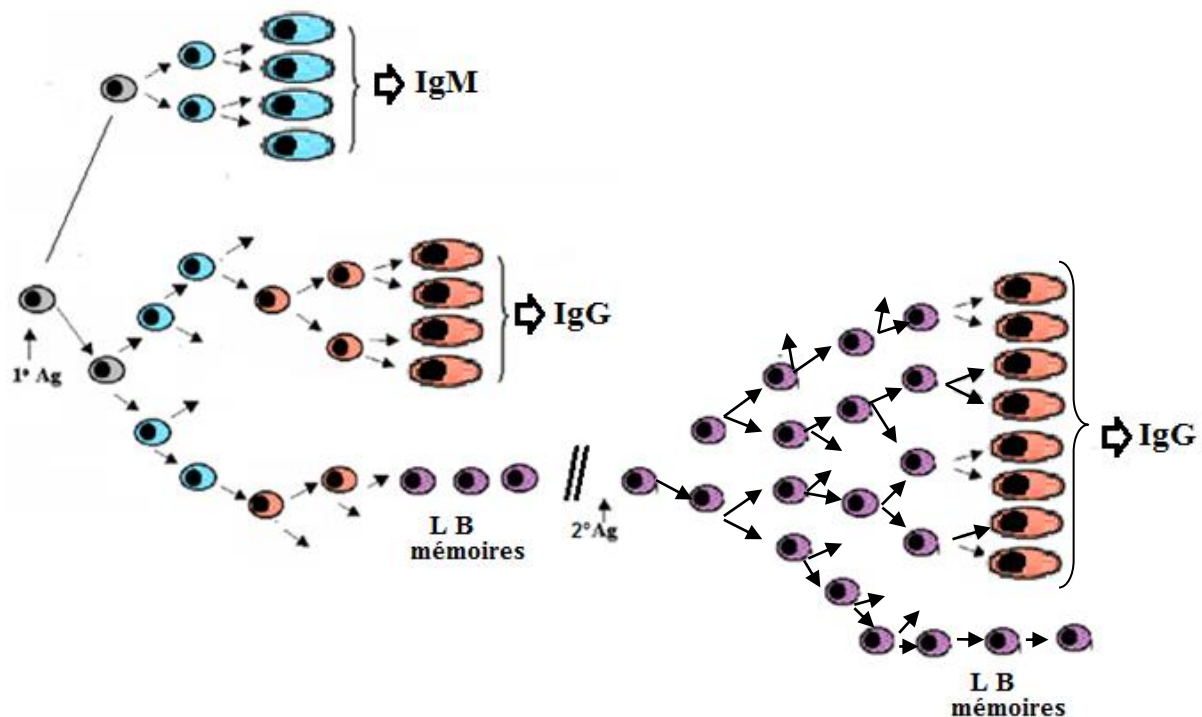


Figure 70. Représentation cellulaire de la réponse humorale primaire et secondaire.

## 5- Immunisation

### 5-1- Immunisation active : vaccination

Elle consiste en l'administration à un individu d'un agent infectieux rendu non pathogène dans le but de susciter une réaction immunitaire pour que celle-ci puisse être rapide et intense lors d'un nouveau contact avec l'agent pathogène et de prévenir ainsi la maladie que cet agent pourrait provoquer. Les vaccins sont les antigènes des micro-organismes.

**5-1-1 Vaccins vivants atténués : micro-organismes vivants atténués** (bactéries, virus) Micro-organismes ayant perdu leur virulence du fait de leur passage en série (croissance) en culture de cellules, ou chez des espèces animales insensibles (lapin, œuf embryonné). Exemples : **BCG : Bacille de Calmette et Guérin**. C'est un vaccin obtenu par passage in vitro de *Mycobacterium tuberculosis* sur un milieu particulier qui est la pomme de terre biliée.

**Virus de la fièvre jaune**, atténué par passage du virus en culture de cellules prolongée.

Ces micro-organismes ont cependant conservé la propriété de se multiplier chez l'hôte naturel et donc d'y induire une réponse immunitaire de longue durée.

### 5-1-2 Vaccins tués ou vaccins inactivés

Cultures de micro-organismes tués à la chaleur (normalement 60 °C pendant une heure), à

l'irradiation ultraviolette, ou par traitement avec des produits chimiques tels que le phénol, l'alcool, ou le formol.

Les vaccins tués ne peuvent plus se multiplier, mais gardent leur pouvoir immunogène intact. En pratique, on augmente l'efficacité des vaccins inactivés en leur ajoutant des adjuvants de l'immunité : de l'alun ou de l'hydroxyle d'alumine. Leur effet tient en partie à la libération lente des antigènes dans l'organisme, permettant ainsi le prolongement du temps de l'exposition de l'antigène avec les cellules immunitaires.

### **5-1--3 Les anatoxines ou les toxoïdes (toxines inactivées)**

Toxines protéiques bactériennes ayant été rendues non toxiques par addition de formol et une élévation thermique modérée (37°C). Ces anatoxines induisent dans l'organisme qui les reçoit la synthèse d'anticorps neutralisants (anticorps = antitoxines).

### **5-1-4 Vaccins purifiés ou vaccins sous unités**

Fractions antigéniques purifiées à partir du pathogène : protéines de capside ou d'enveloppe virale, antigènes de paroi, de capsule et ou de pili et de flagelles bactériens

## **5-2 Immunisation passive (sérothérapie)**

Elle consiste à établir une immunité (protection) temporaire contre l'infection en administrant des anticorps de la même espèce ou d'une espèce différente.

### **5-2-1 Anticorps maternels**

Pendant les premiers mois de la vie, le bébé est protégé par les anticorps d'origine maternelle, acquis par transfert placentaire (IgG) et par absorption intestinale des IgA du lait.

### **5-2-2 Immunoglobulines (sérothérapie)**

Elles sont administrées à :

- des sujets incapables de fabriquer des anticorps (enfants prématurés, enfants porteurs de déficiences immunitaires).
- des sujets normaux pouvant développer la maladie avant l'installation d'une immunisation active stimulant la production d'anticorps (ce qui nécessite habituellement 7 à 10 jours).



## Chapitre VII 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-Précipitation

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).

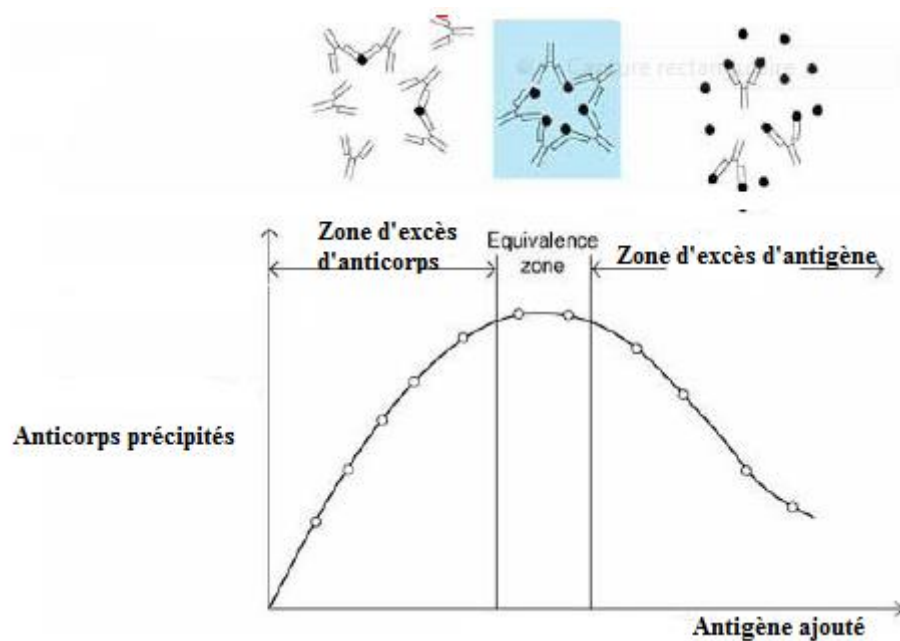


Figure 71. Immunoprécipitation (la quantité de l'anticorps utilisé est fixe)

#### 1-1 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 : 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.

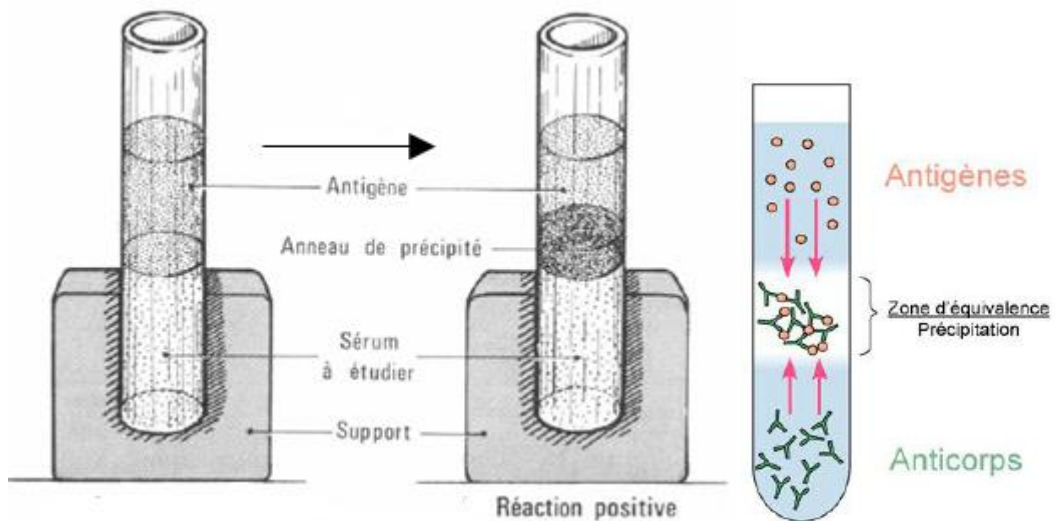


Figure 72. Test de l'anneau : le ring test.

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.

## 1-2 Précipitation en milieu gélifié

### 1-2-2 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.

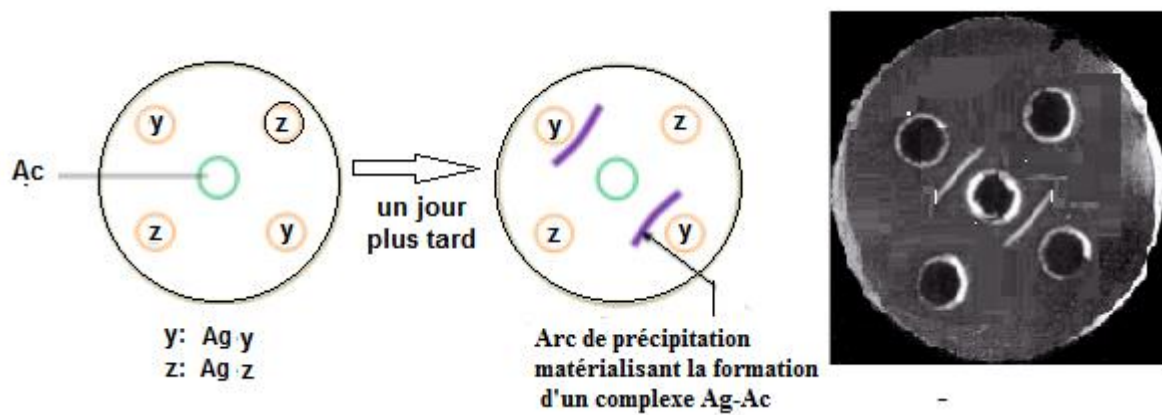


Figure73. Immunodiffusion.

### 1-2-3 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 en 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.

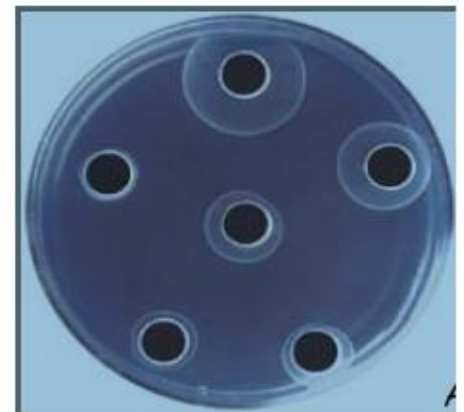
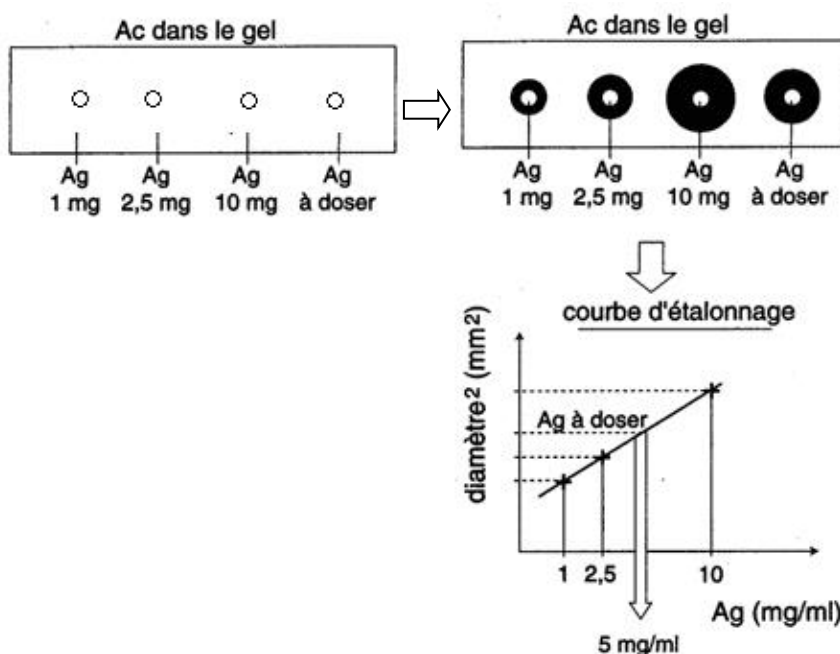


Figure 74. Immunodiffusion radiale de Mancini.

- 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

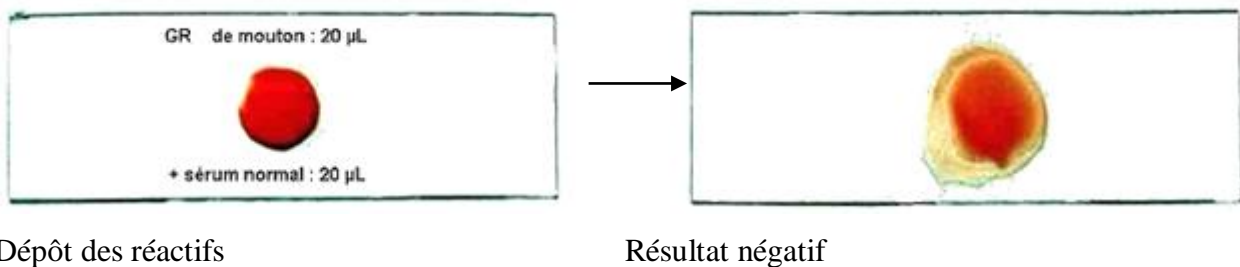
précipitent en anneaux ou disques. La surface des disques est proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans les puits. On trace la courbe d'étalonnage en portant les diamètres des disques de précipitation (en ordonnée) en fonction des concentrations de la solution d'antigène (en abscisse). On 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- Réactions d'agglutination

### 2-1 Agglutination active (directe)

L'agglutination résulte de la mise en présence d'un antigène particulière (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.

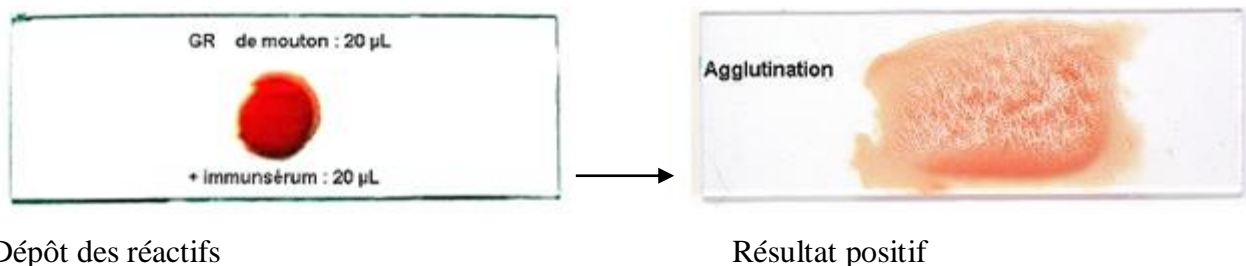
-Hémagglutination sur lame :



Dépôt des réactifs

Résultat négatif

Agiter quelques instants par rotation de la lame.



Dépôt des réactifs

Résultat positif

Agiter quelques instants par rotation de la lame.

**Figure 75. 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.

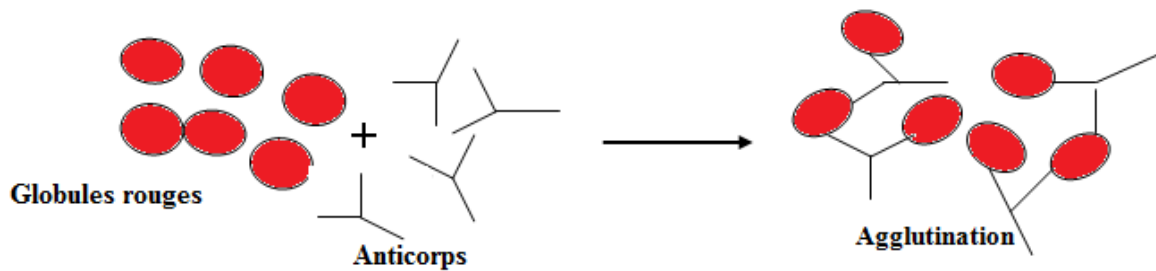


Figure 76. Réaction d'agglutination non visible à l'œil nu.

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

## 2-2-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).

### 3-1 Test de Farr

Technique de dosage radio-immunologique : 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.
- Élimination 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)

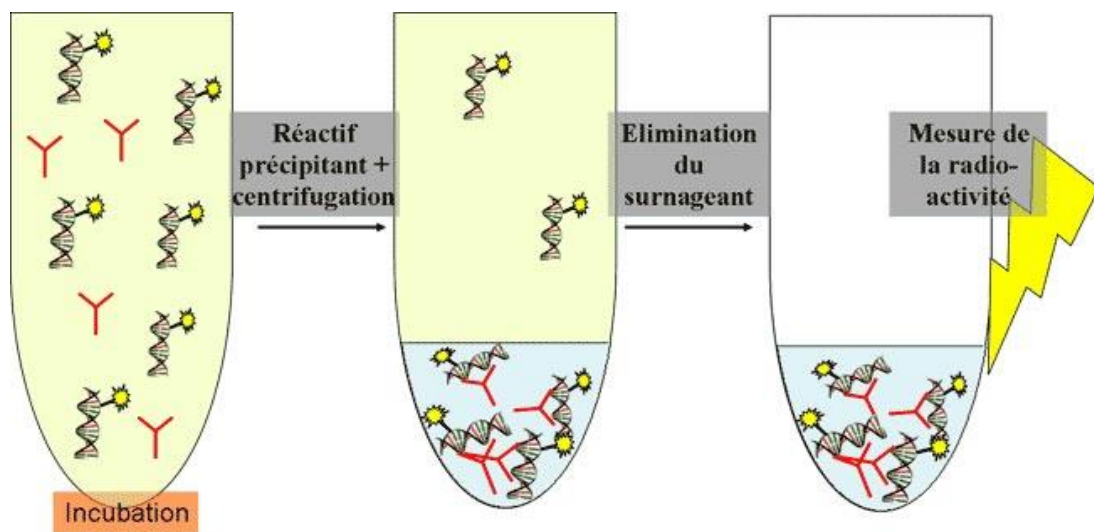


Figure 77. Mise en évidence d'anticorps anti-ADN dans un sérum de malade.

### 3-2 Test ELISA ( Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

Technique immuno-enzymatique : L'enzyme est la peroxydase ou la phosphatase alcaline.

**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. L'intensité de la coloration est proportionnelle au nombre de molécules d'enzymes fixées et donc au titre en anticorps.

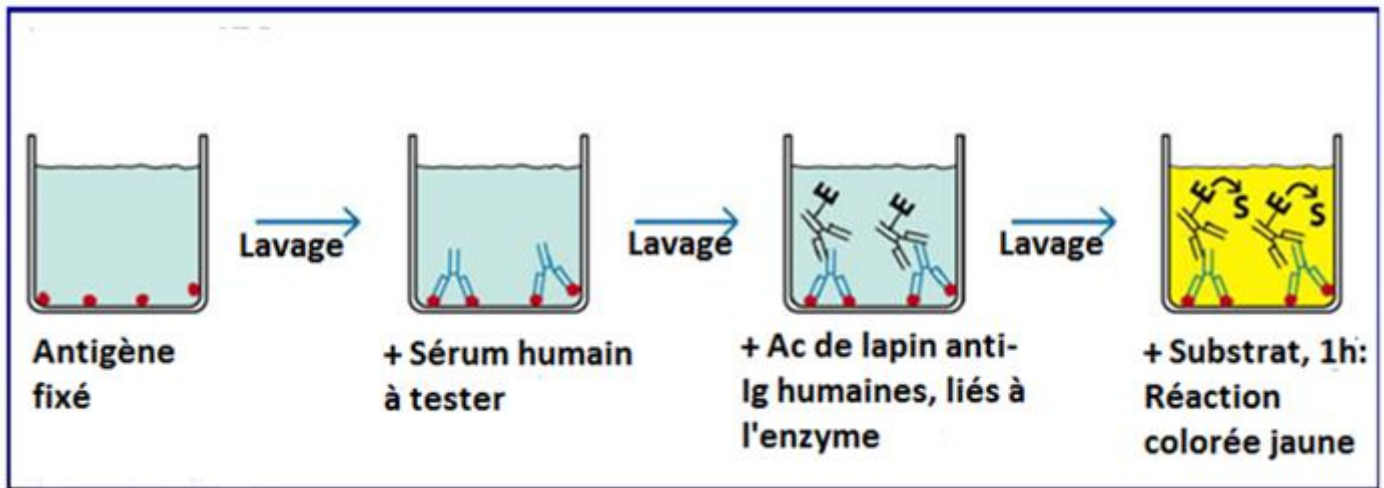


Figure 78. Test ELISA indirect.

-**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.

### 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.

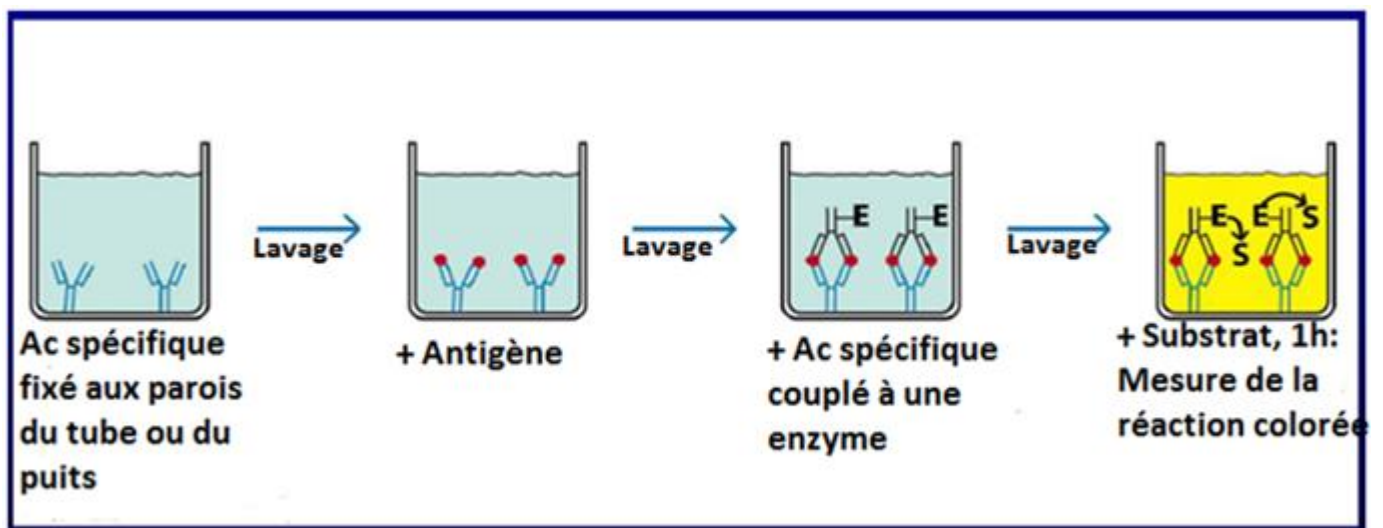


Figure 79. Test ELISA sandwich.

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



### 3-3 Immunofluorescence

#### -Méthode directe

Elle permet de détecter 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.

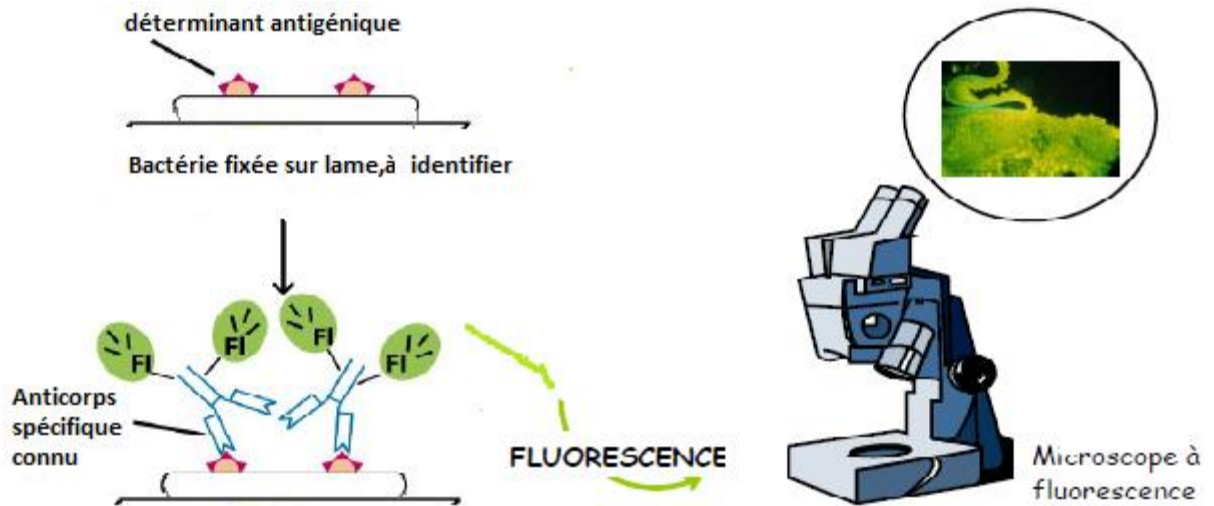


Figure 80. Identification d'un antigène par un anticorps fluorescent.



## Chapitre VII Hypersensibilités - Allergies

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

### 1-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 1911qui signifie "**autre façon de réagir**" acquise par un organisme après une première agression.

#### 1-1 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.

#### 1-2 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 2 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.

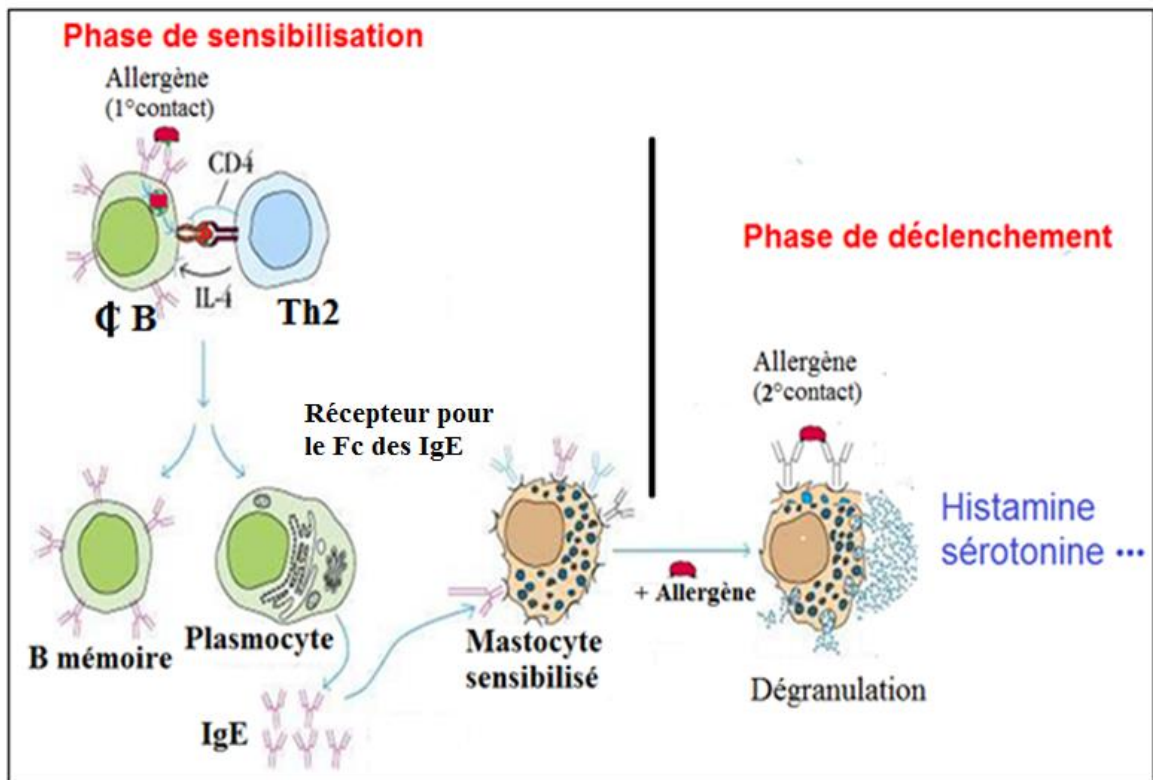


Figure 81. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.

### 1-3 Exemples d'allergies

**-Rhinites allergiques** ( 10% de la population) provoquées par les pollens d'arbres, d'herbacées et de graminées causant une inflammation des muqueuses du nez et des yeux, se traduisant par la congestion (rougeur et œdème) , le prurit (démangeaisons) et les éternuements.

**-Asthme** provoqué par des allergènes inhalés (poussières de maison contenant des acariens).

Il se caractérise par une obstruction des bronches (due à l'action broncho-constrictrice de l'histamine : diminution du diamètre) avec insuffisance ventilatoire et une hypersécrétion de mucus.

**-Allergies alimentaires** apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent l'ingestion de certains aliments : exemples : lait de vache, œufs, .... , se manifestant par de la diarrhée, des vomissements pouvant s'accompagner d'urticaire et même de choc.

**-Allergies médicamenteuses** : dues à des antibiotiques :  $\beta$  lactamines, chloramphénicol, tétracyclines chez l'homme.

## 2-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.

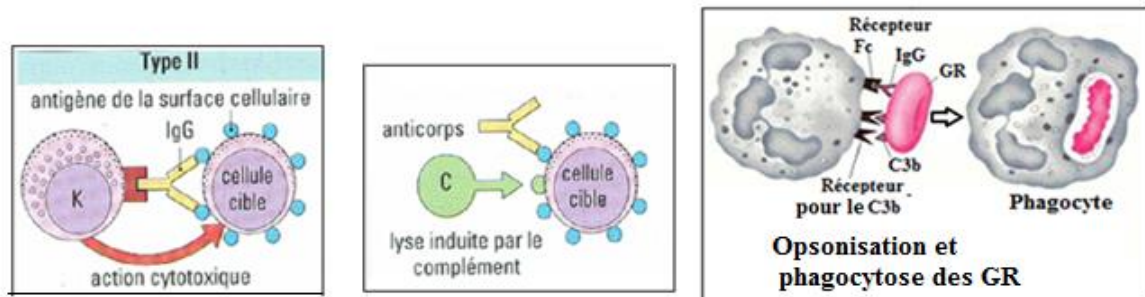


Figure 82. Mécanismes de l'hypersensibilité de type II

### 2-1 Maladie hémolytique du nouveau né

Une mère rhésus négatif ( $Rh^-$ ) porte un enfant rhésus positif ( $Rh^+$ ). A l'accouchement une hémorragie placentaire peut se produire et libérer des hématies dans la circulation de la mère. Ces hématies induisent alors chez la mère la production d'anticorps anti rhésus<sup>+</sup> de classe IgG. Ceux-ci, lors d'une grossesse ultérieure passent dans la circulation fœtale à travers le placenta. Si le 2<sup>e</sup> fœtus est également  $Rh^+$  incompatible, ces anticorps en présence du complément produisent une hémolyse. La **prophylaxie** de la maladie hémolytique du nouveau né consiste à administrer à la mère  $Rh^-$  immédiatement après la naissance du 1<sup>e</sup> enfant  $Rh^+$ , des anticorps anti-  $Rh^+$  (anti-D). Ces anticorps éliminent les globules rouges  $Rh^+$  du 1<sup>e</sup> enfant passés chez la mère, empêchant de cette façon l'immunisation de la mère.

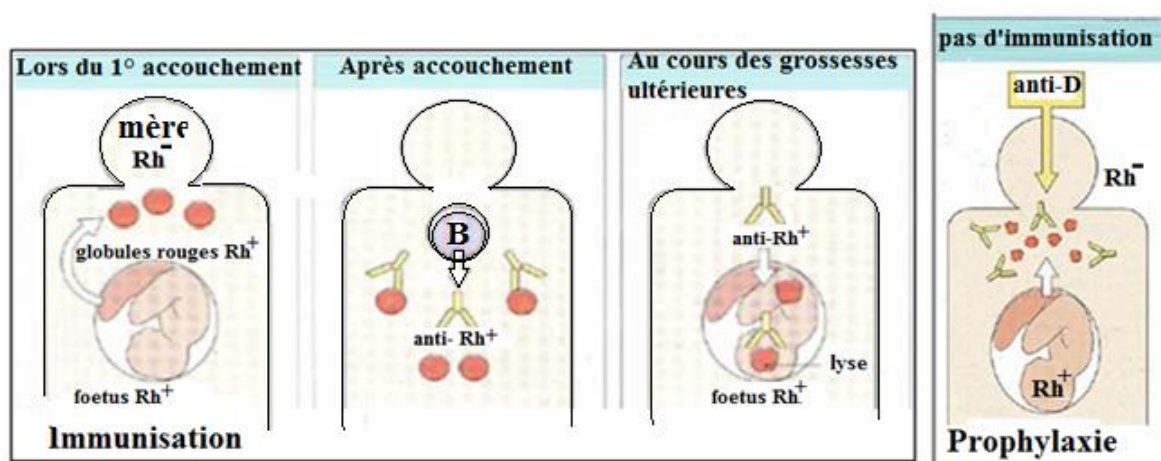


Figure 83. Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau né.

## 2-2-Réactions induites par des médicaments

Certains médicaments ou leurs métabolites se fixent sur les éléments figurés du sang (érythrocytes, plaquettes ou leucocytes) forment des conjugués immunogènes (haptène = médicament ; porteur = surface cellulaire) et provoquent la production d'anticorps dirigés contre ces médicaments. Ces anticorps en présence du complément entraînent la lyse cellulaire.

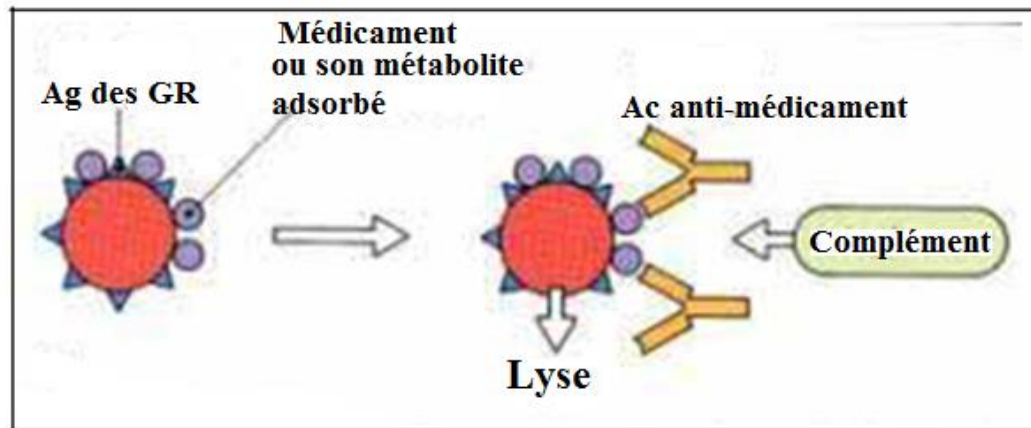


Figure 84. Anémie hémolytique due aux médicaments.

## 2-3-Exemples

**Anémie hémolytique** (lyse des hématies = diminution des GR dans le sang ) provoquée par l'usage de la pénicilline (antibiotique), de l'acide aminosalicylique (aspérine) ...etc

**Thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes dans le sang ) due à la prise de Séromid (sédatif) avec pour conséquence un défaut de la coagulation sanguine.

**Leucopénie** (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) après la prise du chlorophénicol (antibiotique) avec pour conséquence une augmentation de la sensibilité aux infections.

## 3-Hypersensibilité de type III : A 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.

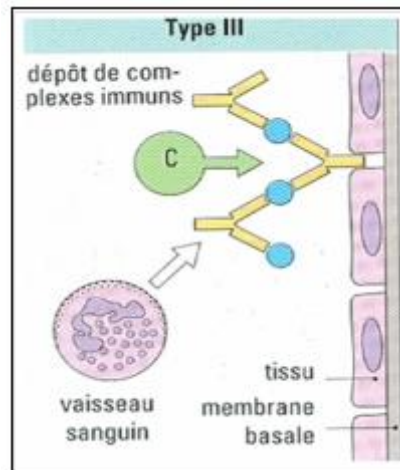


Figure 85. Mécanismes de l'hypersensibilité de type III.

### 3-1-Alvéolites allergiques (pneumonies allergiques)

Réactions **locales** induites généralement par des poussières contenant des spores de certaines souches bactériennes, des spores de certains champignons d'antigènes d'insectes...etc. Exemple de la maladie du poumon des fermiers : les fermiers exposés à la poussière du foin moisi (contenant des actinomycètes thermophiles) une 2<sup>e</sup> ou n<sup>e</sup> fois développent une réaction d'HS III. Elle se traduit par la formation, dans la circulation, de complexes actinomycètes – Ac, en excès d'anticorps produits lors du 1<sup>er</sup> contact. Les complexes les plus gros précipitent et se déposent dans les parois vasculaires, s'ils fixent le complément ils entraînent une lyse tissulaire. Des fragments C3a et C5a détachés du complément sont des histamino-libérateurs entraînant un érythème et un œdème. Ils sont aussi attractifs des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles tentant de phagocyter les complexes immuns, libèrent des enzymes qui lèsent les tissus locaux. Les plaquettes s'agrègent au site de la réaction et peuvent entraîner une occlusion du vaisseau sanguin et une nécrose dans les cas les plus graves. Le prototype expérimental en est la réaction d'Arthus.

### 3-2-Maladie sérique :(lors d'une immunisation passive = sérothérapie)

Elle a été étudiée chez le lapin. Elle a été constatée chez l'homme lors des sérothérapies utilisant des doses massives d'anticorps de sérum hétérologue (cas de la diphtérie : sérum de cheval anti-diphtérique ). La maladie sérique a été constatée chez certains patients 8 jours après injection de doses importantes de sérum hétérologue (sérum de cheval anti- diphtérie) dans un but thérapeutique. Ces patients avaient de la fièvre, des ganglions volumineux, des douleurs au niveau des articulations enflées associées à une baisse du complément sérique et une albuminurie transitoire (reflétant l'atteinte rénale). Ces symptômes résultent du dépôt de complexes solubles Ag (sérum de cheval) - Ac formés en excès d'Ag (sérum de cheval).Ces patients ont commencé à

produire au bout de 8 jours des anticorps contre les protéines étrangères du sérum de cheval. Les complexes immuns les plus gros activent le complément et induisent par conséquent l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela aide les complexes immuns, de taille moins grosse, de se déposer en différents endroits des parois vasculaires de la peau, des articulations, du rein....etc. Lorsque chez ces patients le taux d'anticorps anti-sérum de cheval augmente, les complexes immuns plus gros se forment et sont éliminés par les cellules phagocytaires. Et le syndrome disparaît.

## 4-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>e</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.

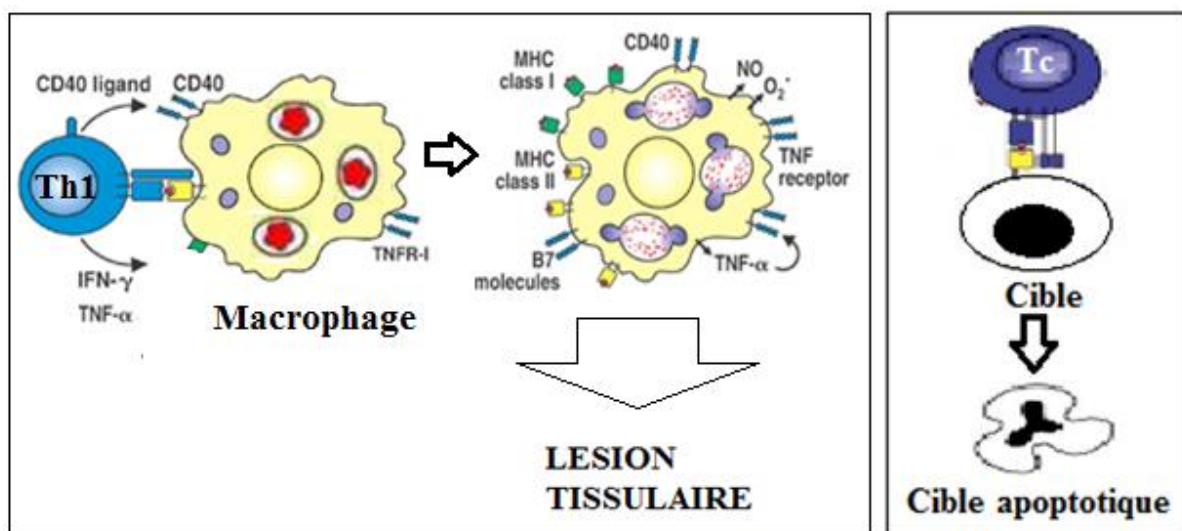


Figure 86. Réponse immunitaire à médiation cellulaire. Th1 (TCD4 effecteur) ; Tc (TCD8 effecteur).

### 4-1-Exemple classique : hypersensibilité tuberculinique

Chez l'homme vacciné par le BCG (souche atténuée de Calmette et Guérin), le test intradermique ou l'intradermo-réaction est réalisé pour rechercher une immunisation à la tuberculose : injection sous cutanée de tuberculine à l'avant bras. Si à 48h apparaît une réaction

cutanée à ce niveau : **érythème et induration**, on en conclue que la personne est toujours immunisée (protégée) vis-à-vis de la tuberculose.

#### **4-2-Hypersensibilité de contact**

C'est une allergie de contact ou eczéma (plaques érythémateuses) qui se produit au site de contact avec l'allergène. Certaines substances de faibles poids moléculaire, < 1Kd, (haptènes) peuvent traverser la peau et se lier, de façon covalente ou non aux protéines et cellules de la peau et sensibiliser le sujet de manière à provoquer, lors d'un 2<sup>e</sup> contact, une réaction caractérisée par un **érythème, œdème et une vésiculation** apparaissant quelques heures après. Cette réaction est due à :

- des substances organiques rencontrées au cours de la vie professionnelle : le chrome (ciment), le formol, les anti-oxydants, la térébenthine (peinture) ...etc
- des substances rencontrées dans la vie quotidienne : les cosmétiques (produits de beauté), certains tissus synthétiques, des colorants, le caoutchouc, des médicaments d'application locale. La lésion épidermique de la réaction d'HS de contact présente un infiltrat de cellules mononucléées apparaissant entre 6h et 8h et maximale entre 12h et 15h, accompagnée d'un œdème avec formation de microvésicules contenant des cellules mononucléées (lymphocytes T activés et macrophages).



## Références bibliographiques

**Abas A. K., Lichman A. H.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4<sup>e</sup> édition Elsevier Masson, 290p.

**Abas A. K., Lichman A. H and Pillai S.** (2012). Cellular and molecular immunology. Elsevier 7<sup>th</sup> edition, 554 p.

**Chatenoud L., et Bach J. F.** Immunologie (2012). 6<sup>e</sup> édition Lavoisier, 467p

**Janeway C. A., Murphy K., Travers P. et Walport M.** Immunobiologie (2009) 3<sup>e</sup> édition, 889 p.

**Male D., Brostoff J., Roth D. B., and Roitt I.** (2006). Immunology. Elsevier Seventh Edition, 563p.

**Martin S., Delves P., Burton D., and Roitt I.** (2008). Fondements de l'immunologie. Edition de boeck, 474 p.