

République Algérienne Démocratique Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique  
Université de Saida Dr Tahar Moulay  
Faculté des Sciences  
Département de biologie



## **Polycopié**

Destiné aux étudiants de Licence Biochimie Appliquée.

# **Immunologie Cellulaire Et Moléculaire**

Elaboré par : Dr. CHAHROUR Wassila.

# Sommaire

## Préface

### *Cours 1 : Introduction générale au système immunitaire*

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1. Introduction                                       | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2. Les cellules de système immunitaire                | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3. Les autres cellules immunocompétentes              | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 4. Les organes de système immunitaire                 | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| a. Organes lymphoïdes primaires ou organes centraux : | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| b. Organes périphériques ou organes secondaires :     | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

### *Cours 2 :L'hématopoïèse*

- |                                      |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| 1 Introduction                       | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2 Siege de l'hématopoïèse            | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3 Compartiment de l'hématopoïèse     | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3.1 Les cellules souche totipotentes | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3.2 Les progéniteurs                 | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3.3 Les précurseurs                  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3.4 Les cellules matures             | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 4 Régulation de l'hématopoïèse       | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

### *Cours 3 : Immunité à médiation humorale*

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1 Introduction  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2 Les anticorps   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.1 Les caractéristiques moléculaires des anticorps   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.1.1 Structure des immunoglobulines et l'impact des enzymes hydrolytiques papaïne et pepsine | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.2 Le mode d'action des anticorps  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.3 L'origine de la diversité des anticorps   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.3.1 La recombinaison VDJ : expression des anticorps   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.3.1.1 Caractéristiques des gènes codant les anticorps                                       | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2.3.1.2 Mécanisme général de la recombinaison VDJ   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

- 2.4 Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines  
**Erreur ! Signet non défini.**
- 2.5 Interactions antigène-anticorps **Erreur ! Signet non défini.**
- 2.6 Variabilité des anticorps **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.6.1 Variation isotypique **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.6.2 Variation allotypique **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.6.3 Variation idiotypique **Erreur ! Signet non défini.**
- 3 Les anticorps monoclonaux et anticorps polyclonaux **Erreur ! Signet non défini.**
  - 3.1 Anticorps polyclonaux (sérum polyclonal, immunosérum)**Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.1 Généralité **Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.2 Protocoles d'immunisation **Erreur ! Signet non défini.**
  - 3.2 Production des Anticorps monoclonaux (Acm)**Erreur ! Signet non défini.**

#### ***Cours 4 : Immunité à médiation cellulaire***

- 1 Introduction **Erreur ! Signet non défini.**
- 2 Lymphocyte T **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.1 Présentation antigénique **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.1.1 Les CPA **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.1.2 Activation des cellules présentatrices de l'antigène CPA**Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.2 Les différents types de lymphocytes T **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.3 Activation **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.3.1 Le phénomène de phosphorylation **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.3.2 La calcineurine **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.4 Prolifération et différenciation **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.4.1 Activation et sous populations lymphocytairesTCD4+**Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.4.2 Activation des lymphocytes TCD8+ **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.5 Fonction des lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxique**Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.5.1 Fonction des lymphocytes T auxiliaires ou helper **Erreur ! Signet non défini.**
    - 2.5.2 Fonction du lymphocyte T cytotoxique(LTc) **Erreur ! Signet non défini.**
- 3 Lymphocyte B **Erreur ! Signet non défini.**
  - 3.1 La reconnaissance de l'antigène **Erreur ! Signet non défini.**
  - 3.2 Activation du lymphocyte B : **Erreur ! Signet non défini.**

- 3.2.1 Antigène dépendant **Erreur ! Signet non défini.**
- 3.2.1.1 Les molécules qui régulent la transduction du signal par le BcR **Erreur ! Signet non défini.**
- 3.2.2 Antigènes polysaccharidiques = Ag thymo-indépendants **Erreur ! Signet non défini.**

### ***Cours 5 : Immunologie infectieuse***

- 1 Introduction **Erreur ! Signet non défini.**
- 2 Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.1 Immunité innée **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.2 Immunité adaptative **Erreur ! Signet non défini.**
- 3 L'immunité antibactérienne **Erreur ! Signet non défini.**
  - 3.1 Réponses immunitaires cellulaires **Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.1 La phagocytose **Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.2 Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages **Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.3 La réponse immunitaire humorale : **Erreur ! Signet non défini.**
    - 3.1.4 Système du complément **Erreur ! Signet non défini.**
- 4 L'immunité anti-fongique **Erreur ! Signet non défini.**
- 5 L'immunité anti virale **Erreur ! Signet non défini.**
  - 5.1 La réponse immunitaire cellulaire : **Erreur ! Signet non défini.**
  - 5.2 La réponse humorale **Erreur ! Signet non défini.**
  - 5.3 Les interférons **Erreur ! Signet non défini.**
- 6 Immunité antiparasitaire **Erreur ! Signet non défini.**
  - 6.1 Introduction **Erreur ! Signet non défini.**
  - 6.2 Mécanismes effecteurs **Erreur ! Signet non défini.**

### ***Cours 6 : Immunologie des greffes***

- 1 Introduction **Erreur ! Signet non défini.**
- 2 Les différents types de greffe **Erreur ! Signet non défini.**
  - 2.1 Types de greffes **Erreur ! Signet non défini.**
- 3 Les différents types de rejets de greffe **Erreur ! Signet non défini.**
- 4 Les mécanismes de rejet d'une greffe **Erreur ! Signet non défini.**
- 5 Les traitements immunosuppresseurs **Erreur ! Signet non défini.**

### ***Cours 7 : Immunité anti-tumorale***

- |   |  |                                    |
|---|--|------------------------------------|
| 1 | Introduction   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 2 | Généralités sur la tumeur  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3 | Oncogène   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|   | 3.1 Mécanismes d'activation des oncogènes                        | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 4 | Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 5 | Immunosurveillance anti-tumorale                                 | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|   | 5.1 Elimination  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|   | 5.2 Equilibre  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|   | 5.3 Echappement  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

### ***Cours 8 : Maladies auto-immunes, Hypersensibilités, Déficits immunitaire***

- |     |   |                                    |
|-----|---|------------------------------------|
| I.  | Maladies auto-immunes                                   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|     | 1. Introduction   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|     | 2. Notion de tolérance immunologique                    | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|     | 3. Notion d'auto-immunité physiologique et pathologique | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| II. | Hypersensibilité  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|     | 1. Définitions  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|     | 2. Classification des états d'hypersensibilité          | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

### **Références bibliographiques**

## Préface

Ce document est un outil d'enseignement universitaire, il s'adresse principalement aux étudiants en biologie (Licence, Master) mais aussi aux étudiants de médecine et pharmacie. Ce manuel regroupe aussi des informations pédagogiques et scientifiques qu'un étudiant de licence doit savoir sur immunologie fondamentale, il explique toutes les bases de ce cours de façon chronologique.

L'objectif est de rappeler les constituants majeurs de système immunitaire puis une partie détaillée sur les phénomènes qui concourent aux renouvellements, remplacement et activation des cellules. Autrement le but préalable est d'initier les étudiants à cette indispensable discipline et leurs permettre d'apprendre et comprendre les différentes relations entre les cellules immunocompétente et les molécules du système immunitaire.

Une place importante est consacrée à la mise en jeu des réactions immunitaires vis à vis des microorganismes, des parasites, des tumeurs et des greffes, ainsi qu'aux désordres du système immunitaire.

Chaque cours est enrichie par des figures descriptives et explicatives.

Ce Manuel est inspiré du programme proposé dans le canevas de licence biochimie appliquée.

# Cours 1 : Introduction générale au système immunitaire

## 1. Introduction

L'**immunité** fait référence aux **mécanismes de défense** d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles **de menacer** son bon fonctionnement ou sa survie. Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent, de façon constante, des cellules immunocompétentes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

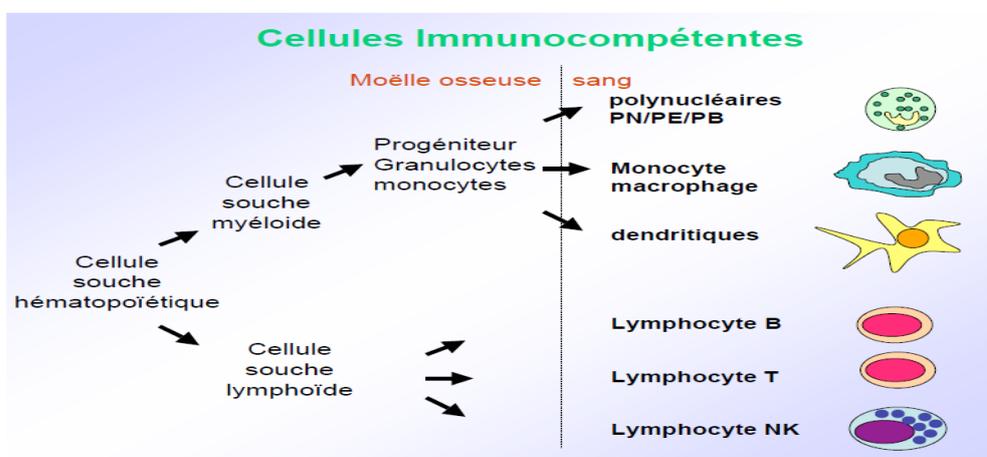
L'organisation du système immunitaire, en réseau de communication, lui confère trois propriétés essentielles :

- ✓ Une importante capacité **d'échanges d'informations**, par des contacts membranaires intercellulaires, ou par la libération de médiateurs solubles
- ✓ Une forte **régulation** permettant de préserver, en permanence, l'équilibre du système immunitaire (encore appelée homéostasie) pour aboutir à une réponse immunitaire adaptée
- ✓ Un rôle **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de graves dérèglements pathologiques comme des déficits immunitaires, des maladies auto-immunes ou des états d'hypersensibilité.

## 2. Les cellules de système immunitaire

L'essentiel des cellules de l'immunité innée et adaptative provient de cellules souches hématopoïétiques (CSH) totipotentes dont les cellules-filles s'engagent dans différentes voies de différenciation.



Les cellules immunitaires : Assurent les défenses de l'organisme en organisant une réponse immunitaire : cellulaire ou humorale avec anticorps.

Elles sont capables de reconnaître les cellules appartenant à l'organisme (soi) et celles appartenant de l'extérieur (non soi) grâce aux :

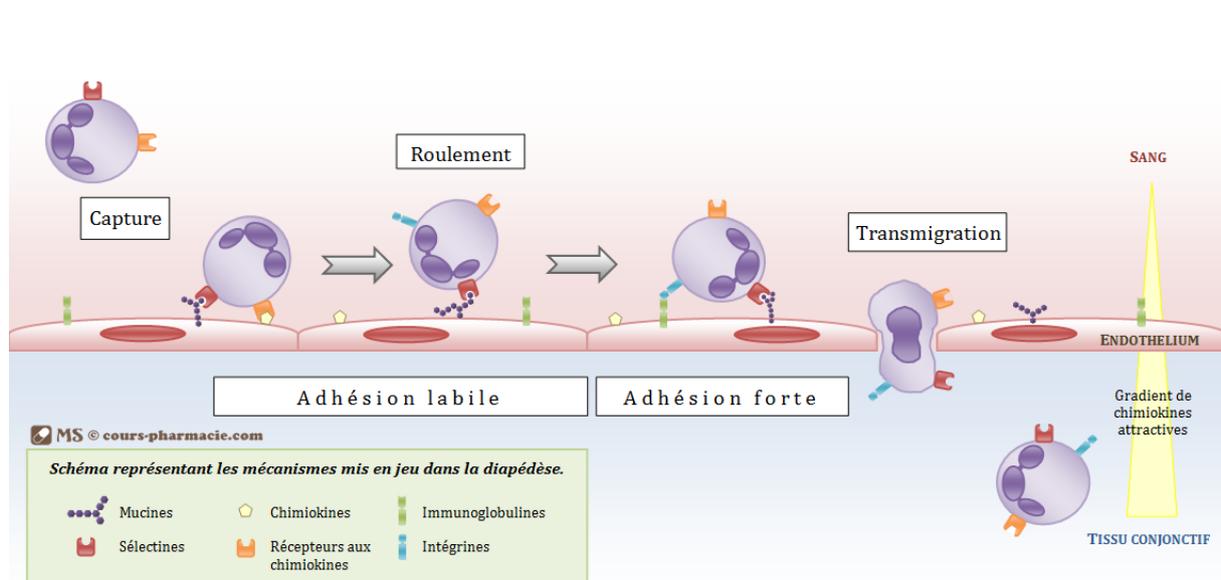
- Complexe majeur d'histocompatibilité CMH : classe I présent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et classe II présent sur les cellules immunitaires.

Sont identifiées par des récepteurs membranaires (clusters de différenciation CD)

### 3. Les autres cellules immunocompétentes

Les lymphocytes : deux groupes :

- Lymphocytes T
  - auxiliaires ou CD4 qui favorisent la réponse humorale en stimulant les lymphocytes B (LB) ;
  - cytotoxiques (CD8) : tuent les cellules tumorales ou infectées ;
  - cellules NK (Natural Killer) ;
  - Secrètent des cytokines ;
  - Expriment un récepteur de l'antigène.
- Lymphocytes B responsables de la réponse humorale qui secrètent les anticorps.
- Les cellules-barrière (ou cellules-échange) de l'organisme, présentes sur les sites de surface en contact avec l'environnement, sont en fait très actives et immunocompétentes.
- **Les cellules épithéliales** ne sont pas de simples barrières mécaniques. Elles participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens. Il s'agit de cellules sentinelles susceptibles de produire des cytokines et des chimiokines en cas de danger (signaux d'alerte). Ce sont aussi des cellules impliquées dans la sécrétion des immunoglobulines.
- **Les cellules endothéliales** sont également des cellules sentinelles et pro-inflammatoires capables de produire des chimiokines en présence de signal de danger. Ce sont des cellules adhésives intervenant activement dans la diapédèse (figure01) au cours de l'inflammation aiguë ; qui assurent le passage contrôlé des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires.



**Figure 01 : schéma représentant les étapes de diapédèse.**

#### 4. Les organes de système immunitaire

a. Organes lymphoïdes primaires ou organes centraux :

Ils assurent la différenciation des cellules immunitaires : Thymus, Moelle osseuse

b. Organes périphériques ou organes secondaires :

Ils sont dits effecteurs : les lymphocytes y sont mis en présence des antigènes et assurent la réponse immunitaire :

1. Rate  
2. Ganglion lymphatique  
3. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses (MALT) Associées à l'appareil digestif  
Plaque de Peyer  
Amygdales  
Appendice iléo-cæcal  
Associées aux bronches.

## **Cours 1 : Introduction générale au système immunitaire**

<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2. Les cellules de système immunitaire</b>	<b>1</b>
<b>3. Les autres cellules immunocompétentes</b>	<b>2</b>
<b>4. Les organes de système immunitaire</b>	<b>3</b>
a. Organes lymphoïdes primaires ou organes centraux :	3
b. Organes périphériques ou organes secondaires :	3

## Cours 2 :L'hématopoïèse

### 1 Introduction

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines ; La majorité des cellules sanguines matures sont destinées à vivre seulement de quelques heures (Polynucléaire PN) à quelques semaines (globule rouge GR) avant d'être détruites.

Afin de compenser cette destruction rapide, le système hématopoïétique doit produire environ  $10^{13}$  cellules par jour.

Cette intense production journalière a lieu normalement dans la moelle osseuse chez l'homme et est régulée par un système complexe de facteurs de croissance et d'inhibiteurs, le tout dans un écosystème très adapté : le micro-environnement ou stroma médullaire.

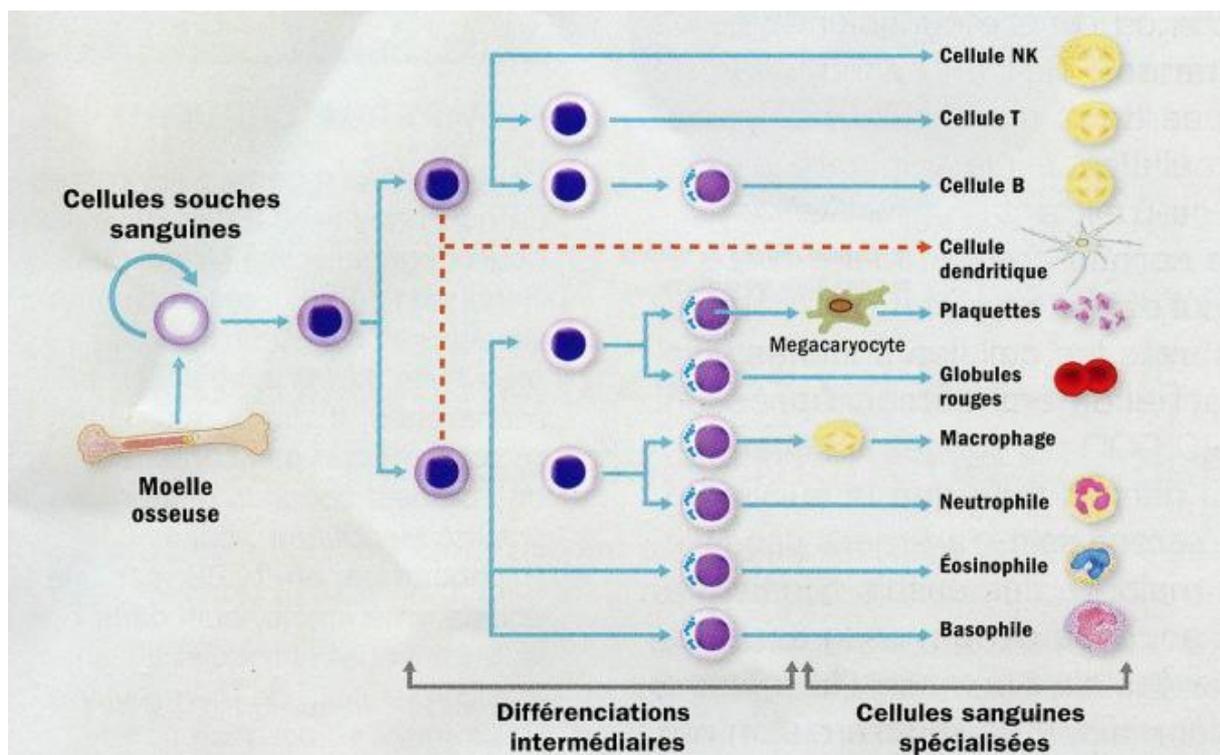


Figure 02 : Les cellules sanguines

## 2 Sièges de l'hématopoïèse

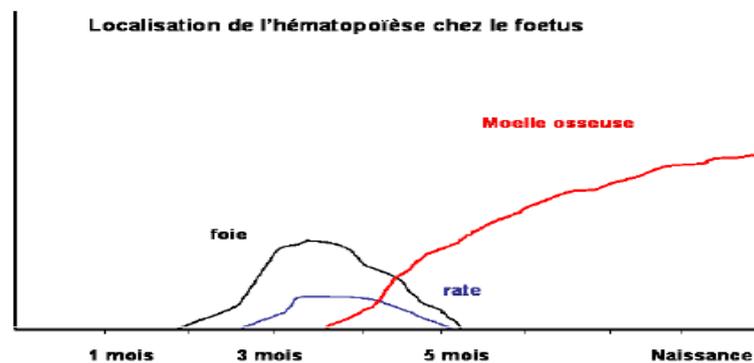
Chez l'homme le siège de l'hématopoïèse est la moelle osseuse (figure03)

✓ *Entre 2ème et 4ème mois :*

Les cellules hématopoïétiques primitives formées migrent dans le foie fœtal, puis dans la rate

✓ *Vers 4ème mois :*

La moelle osseuse est colonisée, et sera le site exclusif de l'hématopoïèse à la naissance et pour toute la vie.



**Figure 03 : localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus.**

✓ *Après la Naissance :* Exclusivement Moelle osseuse.

La moelle osseuse hématopoïétique chez l'adulte présente 4 à 6 % du poids corporel (1.5 / litres)

## 3 Compartiment de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse comporte quatre (04) compartiments :

- A. Les cellules souche totipotentes.
- B. Les progéniteurs
- C. Les précurseurs
- D. Les cellules matures

### 3.1 Les cellules souche totipotentes

Toutes les cellules sanguines (globule rouge, globule blanc, les plaquettes) sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite : cellules souche totipotente ou cellule souche primitive.

Sous l'influence de facteurs stimulants, une cellule souche totipotente s'engage dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur (cellule souche différenciée ou engagée). Deux propriétés essentielles, la capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation.

Les cellules souches totipotentes sont caractérisées par :

- Sont localisée dans la moelle osseuse.
- Ne sont pas identifiable morphologiquement (elle ressemble à des petits lymphocytes)
- A l'état normal la majorité des cellules souches sont en repos, en  $G_0$  ; il ya conservation des cellules souches.
- Possèdent certains marqueurs immunologiques : CD34+, Thy1+, CD33-.

### 3.2 Les progéniteurs

Ces cellules sont engagées dans une ou plusieurs voies de différenciation et leur capacité d'auto-renouveau sont réduites. Ne sont pas identifiables morphologiquement.

- La première différenciation d'une cellule souche totipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée myéloïde.
- La cellule lymphoïde possède la potentialisation de différenciation vers deux types de lymphocytes (T et B).

Chaque nom de progéniteur est défini par l'association du préfixe CFU (colonyforming unit) ; ces dernier vont poursuivre sa différenciation et donne naissance à des progéniteurs encore plus engagés : (juste deux exemples)

Nom de cellule	Potentialité	Cellule terminale
CFU-GM	Granulo-macrophagique	poly .neutrophile et monocyte
CFU-G	Granuleuse	poly. Neutrophile

**Caractéristique :**

- Les progéniteurs perdent progressivement leurs capacités d'auto-renouvellement au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation
- Il reste peu nombreux et non identifiable morphologiquement
- Ils acquièrent les marqueurs immunologiques CD33 et HLA-DR et CD34.

**3.3 Les précurseurs**

Les précurseurs hématopoïétiques sont les première cellules morphologiquement identifiable de chaque lignée, localisée dans la moelle osseuse, ils ont perdu la capacité d'auto-renouvellement ; leur but est la multiplication et maturation.

**➤ La maturation :**

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont :

- La diminution de la taille cellulaire
- La diminution du rapport nucléo-plasmique
- La disparition des nucléoles
- La condensation de la chromatine.

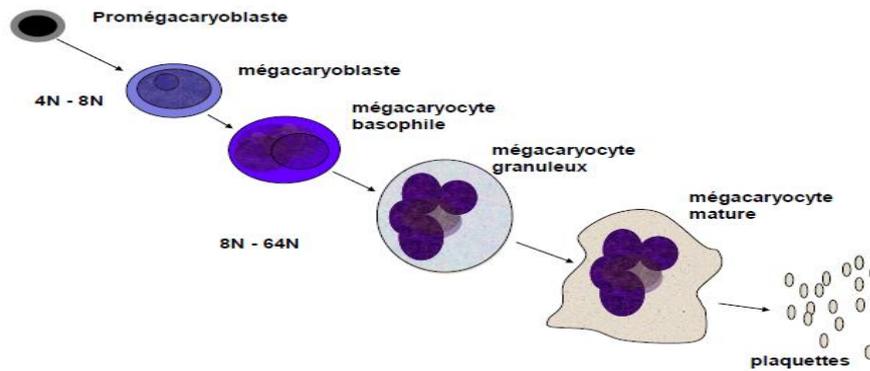
La maturation de chaque ligne induit également des modifications spécifiques :

- Du noyau (EX : polylobulation dans la lignée granuleuse).
- Du cytoplasme (EX : granulation spécifique de lignée granulation).
- De la membrane (apparition d'antigène spécifique).

**➤ La multiplication :**

Chaque stade cytologique correspond à une division cellulaire ; un précurseur peut donner naissance à 32 cellules filles.

Dans les précurseurs mégacaryocytaires la situation est très particulière ; il n'y a pas une division cellulaire mais une endo-mitose à l'intérieure des mégacaryocytes, la cellule doublant à chaque fois son ADN ; les plaquettes sont des fragments de cytoplasme du mégacaryocyte qui seront libérées au moment de la mort de ce précurseur (figure04).



**Figure 04 : les étapes de formation des plaquettes (précurseurs mégacaryocytaires)**

### 3.4 Les cellules matures

Seules les cellules terminales matures fonctionnelles, vont passer dans le sang qui représente un lieu de passage et transport entre leurs lieux de production (moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus).

## 4 Régulation de l'hématopoïèse

La régulation de l'hématopoïèse peut être stimulée ou inhibée selon les éléments intervenant. Il existe trois éléments nécessaires :

- ✓ Le micro-environnement médullaire ou Stroma (tissu vasculaire, tissu conjonctif).  
Le stroma est divisé en 2 catégories : stroma anatomique et stroma fonctionnel. Le stroma fonctionnel produit les facteurs de croissance, exemple : les lymphocytes (qui produisent l'IL-3) et les Ostéoblastes (qui produisent le G-SCF).
- ✓ Les facteurs de croissance : Médiateur de communication intercellulaires, sont des molécules qui peuvent agir sur la survie, la différenciation la multiplication et maturation des cellules de l'hématopoïèse. il ya les hormones tel que l'érythropoïétine EPO, il y a les cytokines tel que les : IL1, IL4, IL5, IL6, G-CSF, M6CSF, TNF (tumornecrois factor), INF (interférons).
- ✓ Les vitamines et les oligo-éléments : qui sont indispensable à l'hématopoïèse tel que la vitamine B12 et l'acide folique qui sont nécessaire à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. Le fer qui est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine.

## Cours 2 :L'hématopoïèse

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Siege de l'hématopoïèse</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Compartiment de l'hématopoïèse</b>	<b>5</b>
<b>3.1</b>	<b>Les cellules souche totipotentes</b>	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b>Les progéniteurs</b>	<b>6</b>
<b>3.3</b>	<b>Les précurseurs</b>	<b>7</b>
<b>3.4</b>	<b>Les cellules matures</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Régulation de l'hématopoïèse</b>	<b>8</b>

## Cours 3 : Immunité à médiation humorale

### 1 Introduction

L'immunité à médiation humorale est liée aux lymphocytes B (ou cellules B) et aux cellules qui en dérivent directement, les plasmocytes. Les plasmocytes produisent les immunoglobulines (anticorps). La cellule B prolifère en réponse à la présence de l'antigène, qu'elle reconnaît grâce à l'anticorps qu'elle exprime à sa surface.

La réplication des cellules B et leur différenciation en plasmocytes sont régulées par le contact avec l'antigène et par l'interaction avec les cellules T, les macrophages et le complément (*voire* cours 4, les lymphocytes B). Les lymphocytes B se développent dans le foie fœtal, puis dans la moelle osseuse.

### 2 Les anticorps

#### 2.1 Les caractéristiques moléculaires des anticorps

Les anticorps, aussi appelés immunoglobulines, sont des protéines formées de 4 chaînes : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, liées par des ponts disulfures.

On trouve dans chaque chaîne une partie constante, et une partie variable. Au sein de cette partie variable se trouvent des parties hypervariables.

La fixation sur l'Ag se fait par l'extrémité de l'Ac, formé des parties variables. Cette variabilité permet de reconnaître une très grande diversité d'Ag.

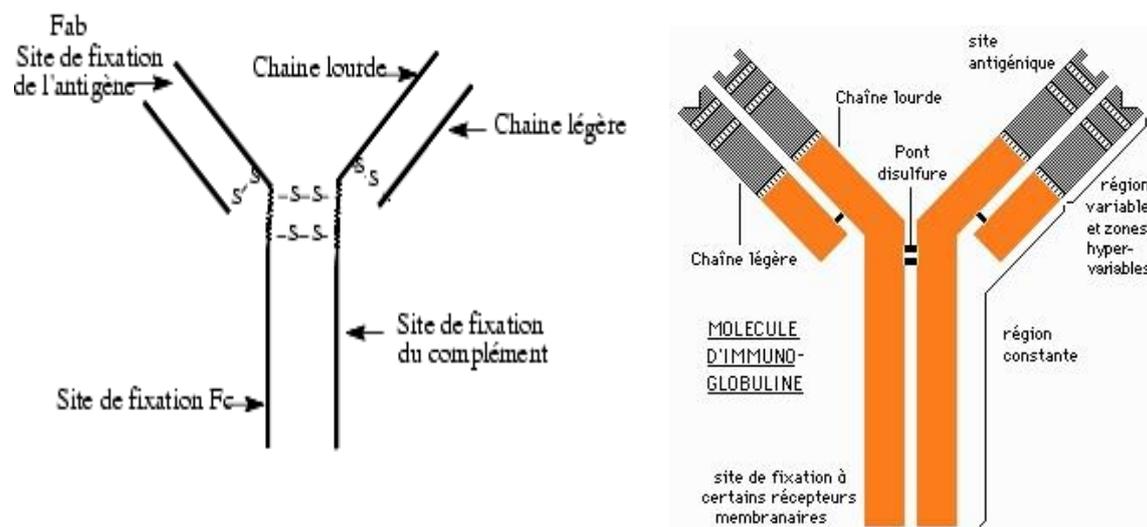


Figure 5 : Structure d'un anticorps

### 2.1.1 Structure des immunoglobulines et l'impact des enzymes hydrolytiques papaine et pepsine

L'anticorps présente schématiquement deux structures fonctionnelles, l'une pour la fixation de l'antigène ou Fab (fragment antigen binding), l'autre Fc ou fragment cristallisable qui interagit, soit avec des récepteurs appelés FcR situés à la surface de certaines cellules, soit avec le complément qui désigne une cascade de protéines présentes dans le plasma (figure 6).

L'hydrolyse d'une molécule d'anticorps par la papaine (flèche A) conduit à la formation de deux fragments Fab et d'un fragment Fc alors que l'hydrolyse par la pepsine (flèche B) conduit à la formation d'un seul fragment  $F(ab')_2$  où les deux fragments Fab restent liés par deux ponts disulfures et le fragment Fc est scindé en plusieurs peptides.

Les fragments Fab et  $F(ab')_2$  ont la capacité de se lier aux antigènes mais le fragment  $F(ab')_2$  le fait avec une plus grande affinité.

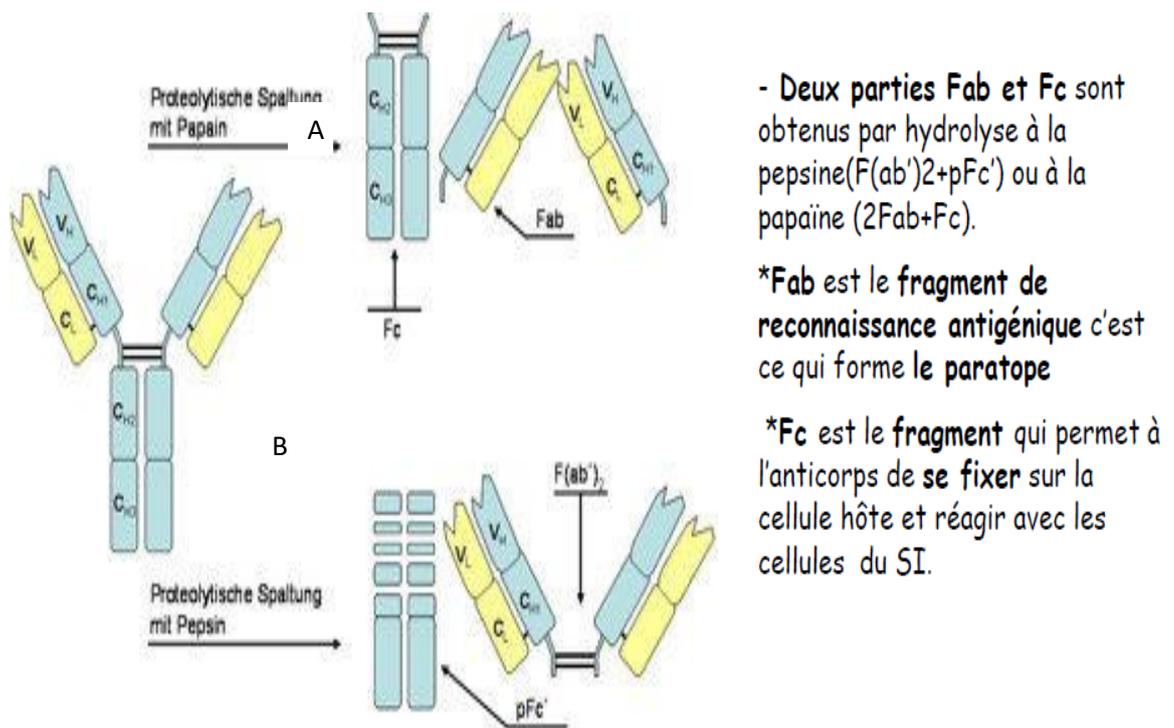
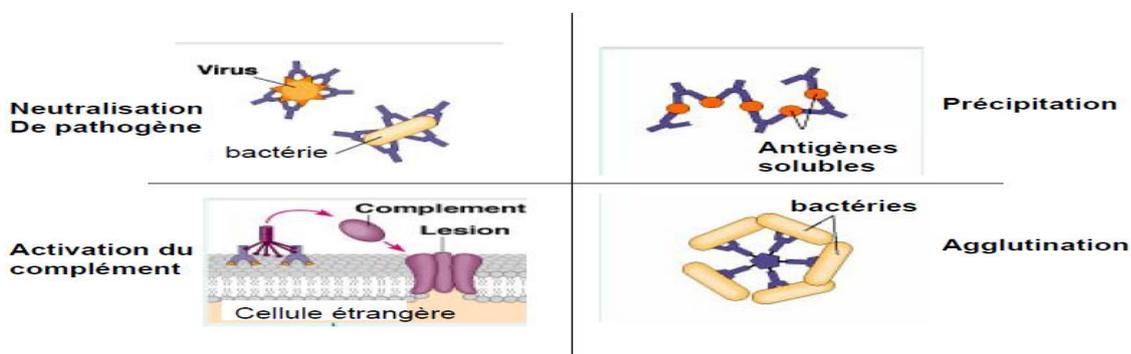


Figure 6 : Action des enzymes protéolytiques d'un anticorps.

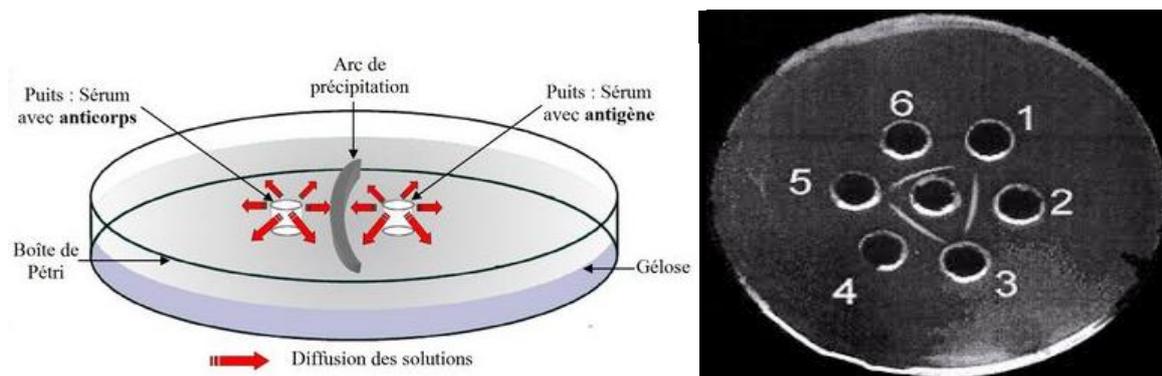
## 2.2 Le mode d'action des anticorps

En présence de leur antigène spécifique, les anticorps forment des complexes immuns, formés d'un assemblage de nombreux Ag et Ac.

La formation de ce complexe est visible dans le test d'Ouchterlony (figure 8) : la diffusion en auréole des molécules entraîne la formation d'un arc de précipitation lorsqu'il y a complémentarité. Cet arc n'apparaît pas au niveau de tous les puits : on a une spécificité de l'anticorps, qui ne réagit qu'avec un seul antigène. Les fonctions des anticorps sont résumées dans la figure suivante :



**Figure7 : fonction des anticorps.**



**Figure 8 : Schéma représentant la formation de complexe immun dans le Test d'Ouchterlony**

## 2.3 L'origine de la diversité des anticorps

La partie variable des anticorps est codée par une série de gènes existant sous de multiples formes à l'intérieur de l'ADN. Un réarrangement complexe et des mécanismes d'épissage permettent d'aboutir à l'existence d'un nombre impressionnant de LB différents.

### 2.3.1 La recombinaison VDJ : expression des anticorps

#### 2.3.1.1 Caractéristiques des gènes codant les anticorps

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines de l'immunité (BCR et anticorps) vont être codées par plusieurs gènes qui ne vont être fonctionnels que dans la lignée B.

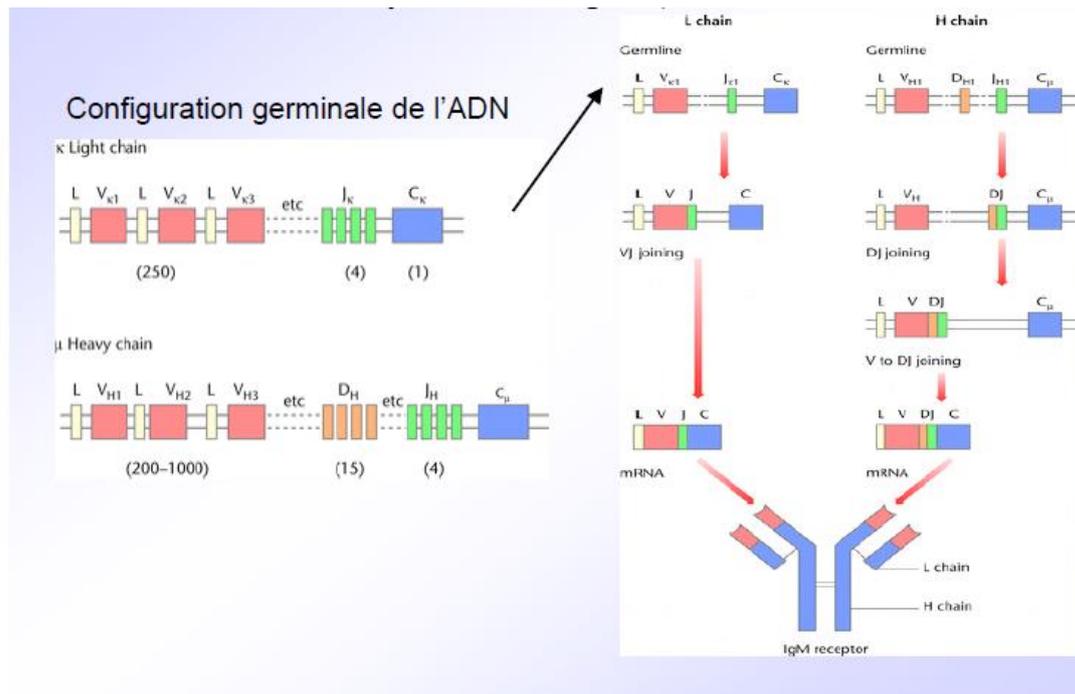
- Les **chaînes légères** sont codées chacune par 3 gènes : un **gène V** (pour *variable*), un **gène J** (pour *jonction*) et un **gène C** (pour *constante*).
- Les **chaînes lourdes** vont être codées par 4 gènes, les même que précédemment plus un **gène D** (pour *diversité*).

Pour chacune de ces chaînes il existe plusieurs gènes V, plusieurs gènes J, plusieurs gènes D et plusieurs gènes C. Au niveau des précurseurs de la lignée B, ces gènes sont en **configuration germinale**, autrement dit ces gènes sont non fonctionnels étant éloignés les uns des autres sur les chromosomes.

#### 2.3.1.2 Mécanisme général de la recombinaison VDJ

L'organisme a dû mettre en place un certain nombre de mécanismes permettant d'assurer la diversité des immunoglobulines indispensable à la reconnaissance spécifique de la grande variété des peptides antigéniques. La recombinaison VDJ est une de des alternatives permettant l'indispensable diversité des immunoglobulines.

On observera tout d'abord une recombinaison VDJ au niveau des gènes codant la chaîne lourde : juxtaposition d'un gène D avec un gène J, puis d'un gène V avec la juxtaposition DJ précédente. Par la suite on aura une recombinaison VJ au niveau des gènes codant la chaîne légère : juxtaposition d'un gène V avec un gène J. Ces réarrangements seront ou ne seront pas productifs, et seuls les réarrangements productifs entraineront la formation des chaînes.



**Figure 9 : Mécanisme générale de recombinaison de VDJ**

## 2.4 Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines

On distingue chez la plupart des mammifères cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE.

Elles diffèrent par leur composition en acides aminés et en sucres et par conséquent par leur masse moléculaire et leur charge.

A ces différences entre les classes s'ajoute l'hétérogénéité des sous-classes à l'intérieur de chaque classe.

**Tableau 1** : Propriétés et caractéristiques des cinq classes d'Ig

Classes	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Pourcentage dans le sérum	70 à 75	15 à 20	10	Moins de 1	Trace
Concentration en g/l	8 à 14	1 à 4	0.6 à 1.8	$30 \cdot 10^{-3}$	$0.3 \cdot 10^{-3}$
Demi-vie (en jours)	21 (IgG <sub>1</sub> ) 20 (IgG <sub>2</sub> ) 7 (IgG <sub>3</sub> ) 21 (IgG <sub>4</sub> )	6	5	3	2,5
PM en kDa	146	60 à 385	970	184	188
Sous classes	Quatre dont les proportions sont : 66% IgG <sub>1</sub> , 23% IgG <sub>2</sub> , 7% IgG <sub>3</sub> , 4% IgG <sub>4</sub>	Deux	-	-	-
Pourcentage en sucre	2 à 3	7 à 11	12	9 à 14	12
Passage transplacentaire	+	-	-	-	-
Activation du complément	++IgG <sub>1</sub> /+-IgG <sub>2</sub> /++IgG <sub>3</sub> /-IgG <sub>4</sub>	-	+++	-	-
Liaison aux récepteurs Fc	+	+			+
Particularités des immunoglobulines animales					
Equines	IgG <sub>(a-b-c)</sub> IgT	+	+	-	?
Bovidés	IgG <sub>1</sub> et IgG <sub>2</sub>	+	+	-	+
Carnivores	IgG <sub>(a-b-c)</sub>	+	+	-	+(chien)

## 2.5 Interactions antigène-anticorps

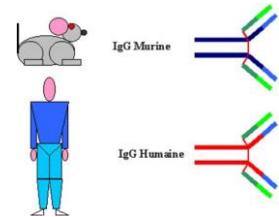
De nombreuses liaisons non-covalentes participent à l'interaction entre l'antigène et les acides aminés du site anticorps. Bien que ces forces attractives (liaisons hydrogène, hydrophobes, forces de Van der Waals et électrostatiques) soient faibles, leur grand nombre permet une énergie de liaison élevée entre le déterminant antigénique (**épitope**) et le site anticorps (**paratope**). La force de liaison antigène-anticorps est appelée **affinité** de l'anticorps. L'**avidité** désigne la force avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un antigène plurivalent.

*C'est l'ensemble des forces de plusieurs systèmes Ag-Ac. Ca correspond à la résultante de leur affinité. On parle de l'**Avidité** d'un antiserum contenant plusieurs Ac à spécificité différente.*

## 2.6 Variabilité des anticorps

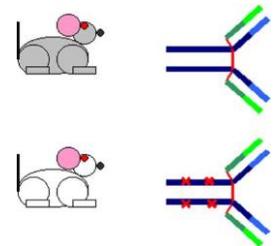
### 2.6.1 Variation isotypique

Lorsqu'une immunoglobuline humaine est injectée à l'animal elle est prise en charge comme n'importe quel autre antigène étranger et induit une réponse anticorps dirigée contre l'immunoglobuline injectée. Les anticorps anti-immunoglobuline sont dirigés contre des acides aminés qui caractérisent l'isotype de la molécule. Ces anticorps anti-isotype reconnaîtront toutes les immunoglobulines de même isotype provenant de l'espèce de l'immunoglobuline injectée. Par exemple, l'injection d'immunoglobulines A humaines à la souris va induire la production d'anticorps anti-immunoglobulines A humaines. Ces anticorps pourront reconnaître toutes les immunoglobulines A humaines quel que soit le sérum humain dont les immunoglobulines A proviennent. Par contre, ces anticorps ne pourront pas reconnaître les immunoglobulines A provenant d'une autre espèce que l'homme.



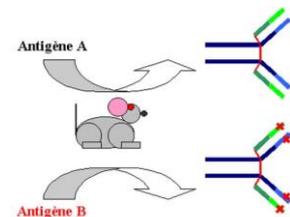
### 2.6.2 Variation allotypique

La variation allotypique rend compte de variations génétiques à l'intérieur d'une même espèce. Elle est due à la présence de plusieurs allèles à un même locus. Ces variants alléliques sont appelés allotypes. Un allotype donné n'est pas rencontré chez tous les individus d'une même espèce. Par exemple, le variant allotypique G3m (b°) de l'immunoglobuline G3 est caractérisée par la présence d'une phénylalanine en position 436 de la chaîne lourde, qui n'est pas retrouvée chez tous les individus. Les allotypes sont le plus souvent des variants des régions constantes des chaînes lourdes.



### 2.6.3 Variation idiotypique

Les modifications de la séquence en acides aminés de la région variable, en particulier dans la zone hypervariable directement responsable de la spécificité du site anticorps, déterminent l'existence des idiotypes. Un idiotype est généralement spécifique d'un seul clone de lymphocyte B (idiotype privé). Il peut cependant arriver que des clones différents expriment le même idiotpe.

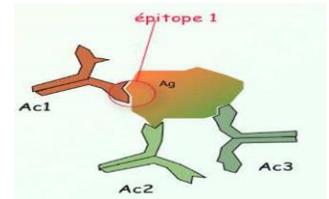


### 3 Les anticorps monoclonaux et anticorps polyclonaux

#### 3.1 Anticorps polyclonaux (sérum polyclonal, immunosérum)

##### 3.1.1 Généralité

- ✓ **Les anticorps polyclonaux** (immunosérum) : sont un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné figure suivante.



- ✓ **Immunisation** : L'immunisation est le processus consistant à induire une immunité dans le but de protéger l'organisme de certaines maladies infectieuses. L'immunisation nécessite :
  - ☞ **Les immunogènes** : (antigène) utilisés sont souvent des protéines ou des peptides. Les polysaccharides, les acides nucléiques, les petites molécules organiques (haptènes < 3 kDa) sont conjuguées à des protéines porteuses appropriées (haut PM (porteur) ex : BSA, thyroglobuline thyroglobuline, hémocyanine... par l'action d'agents de couplage ex : glutaraldéhyde...).
  - ☞ **Voies d'administration** : sous-cutanée, intradermique, intramusculaire et intraveineuse.
  - ☞ **Animaux** : souris, lapin, mouton, chèvre
  - ☞ **Adjuvant** : La fonction des adjuvants est de stimuler la réponse immunitaire. Leur emploi doit donc permettre d'accroître et de prolonger la production d'anticorps. (l'adjuvant le plus fréquemment utilisé est l'adjuvant de Freund qui peut être préparé soit sous forme complète (adjuvant complet de Freund (ACF)) soit sous forme incomplète (adjuvant incomplet de Freund (AIF)).

##### 3.1.2 Protocoles d'immunisation

Les animaux sont immunisés avec l'Ag en présence d'adjuvant de Freund ; complet pour la première immunisation et incomplet pour les rappels. Les durées entre les rappels varient. Un immunosérum renferme des Acp de classes et de sous-classes différentes, d'affinités diverses et reconnaissent plusieurs déterminants antigéniques (figure 10).

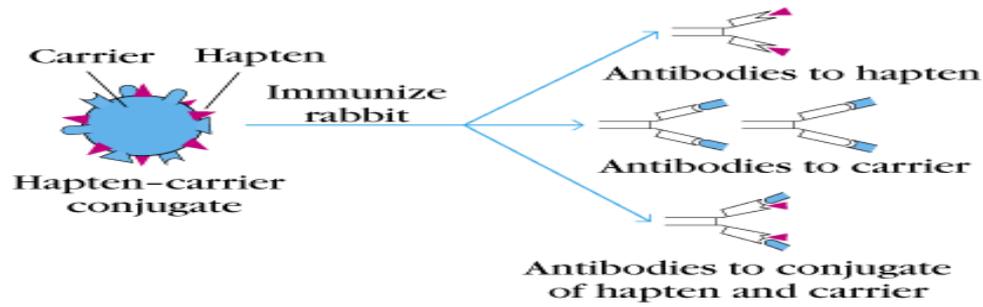
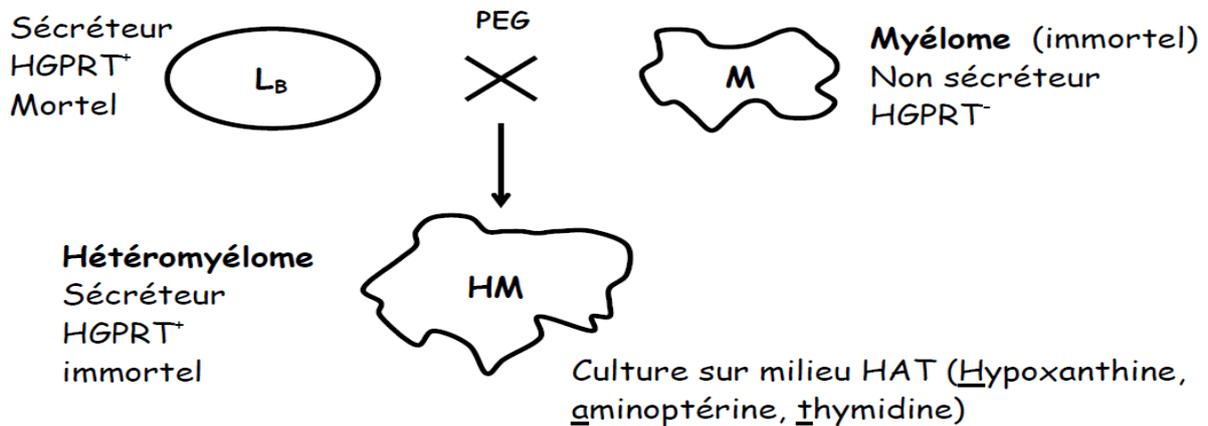


Figure 10 : Sérum polyclonal, immunosérum.

### 3.2 Production des Anticorps monoclonaux (Acm)

**Principe :** La production d'Acm chez la souris ou le rat se fait par la technique d'hybridation cellulaire. Elle consiste à fusionner des cellules productrices d'Ac et des cellules d'une lignée myéломateuse. Cette fusion conduit à la production de cellules hybrides ou hybridomes.



**HGPRT : Hypoxanthine-GuaninePhosphoRibosylTransférase**

- ❖ On immunise vigoureusement une souris avec un antigène.
- ❖ On prélève des cellules de la rate que l'on fusionne avec des cellules myéломateuses (la fusion est obtenue en ajoutant un polyéthylène glycol).
- ❖ On distribue le mélange dans les puits d'une microplaque, à une dilution telle qu'en moyenne chaque puits contient moins d'une cellule hybride.
- ❖ Les plasmocytes non fusionnés meurent rapidement tandis que les cellules myéломateuses ne survivent pas dans le milieu de culture HAT (HypoxanthineAminoptérine Thymidine)
- ❖ Seules les cellules hybrides se multiplient. Au bout d'une dizaine de jours, on recherche dans chaque puits la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène utilisé pour immuniser la souris. On repique les cellules productrices. On isole ainsi quelques clones cellulaires producteurs qui pourront être conservés dans l'azote liquide.

On peut alors :

- ✓ soit cultiver "industriellement" les cellules : la production d'anticorps est modeste (1  $\mu\text{g/ml}$ ),
- ✓ soit cultiver *in vivo*, en injectant la cellule dans la cavité péritonéale de la souris : une tumeur se développe et on prélève le liquide d'ascite, qui contient 1 à 10 mg/ml d'anticorps monoclonal, soit 1000 fois plus.

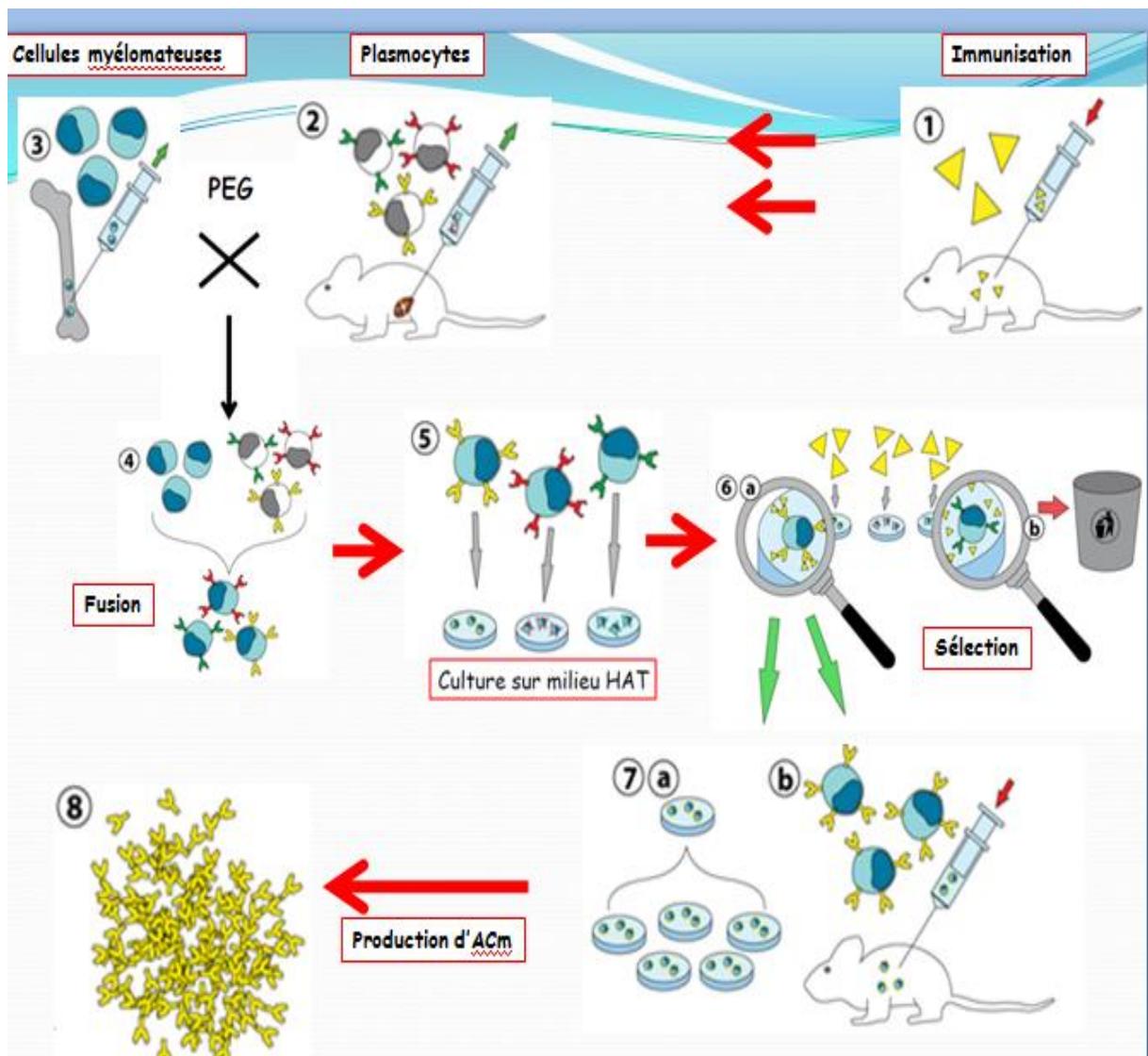
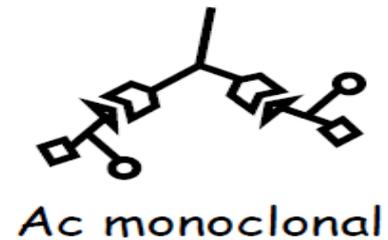


Figure11 : les étapes récapitulatives de production des ACm.

## Cours 3 : Immunité à médiation humorale

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Les anticorps</b>	<b>9</b>
2.1	Les caractéristiques moléculaires des anticorps	9
2.1.1	Structure des immunoglobulines et l'impact des enzymes hydrolytiques papaïne et pepsine	10
2.2	Le mode d'action des anticorps	11
2.3	L'origine de la diversité des anticorps	12
2.3.1	La recombinaison VDJ : expression des anticorps	12
2.3.1.1	Caractéristiques des gènes codant les anticorps	12
2.3.1.2	Mécanisme général de la recombinaison VDJ	12
2.4	Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines	13
2.5	Interactions antigène-anticorps	14
2.6	Variabilité des anticorps	15
2.6.1	Variation isotypique	15
2.6.2	Variation allotypique	15
2.6.3	Variation idiotypique	15
<b>3</b>	<b>Les anticorps monoclonaux et anticorps polyclonaux</b>	<b>16</b>
3.1	Anticorps polyclonaux (sérum polyclonal, immunosérum)	16
3.1.1	Généralité	16
3.1.2	Protocoles d'immunisation	16
3.2	Production des Anticorps monoclonaux (Acm)	17

## Cours 4 : Immunité à médiation cellulaire

### 1 Introduction

L'immunité à médiation cellulaire est liée aux lymphocytes T et a pour effecteurs les lymphocytes et les macrophages. Elle implique la fonction de différents types de lymphocytes T (cellules T) et les substances solubles qu'ils produisent, les lymphokines (interleukines), véritables signaux de communication entre les différents types de cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Ces deux composantes de l'immunité spécifique sont étroitement liées.

Les cellules T interagissent avec les cellules B dans la production d'anticorps contre la plupart des antigènes. Toutes les infections induisent la production d'anticorps spécifiques et une immunité à médiation cellulaire, mais l'ampleur et la qualité de chacune de ces réponses varie selon les infections.

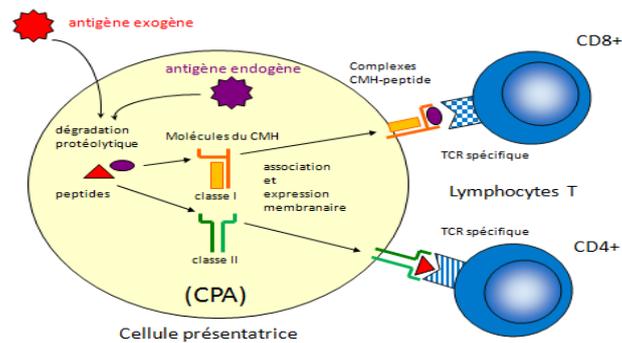
### 2 Lymphocyte T

La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T nécessite des récepteurs spécifiques, les récepteurs T (TcR), dont la diversité structurale est générée par recombinaison somatique.

#### 2.1 Présentation antigénique

A la différence des lymphocytes B dont les antigènes peuvent être reconnus sous une forme native, les lymphocytes T reconnaissent des antigènes sous forme peptidique et dans un contexte moléculaire particulier : les peptides antigéniques issus de la dégradation de protéines endogènes ou exogènes au sein de cellules dites présentatrices de l'antigène, sont présentés aux TcR en étroite association avec des molécules hautement polymorphes codées par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Comme le montre le schéma suivant :

- Le lymphocyte TCD4+ reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH II.
- Le lymphocyte TCD8+ reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH I.



**Figure12 : les étapes de présentation antigénique de Lymphocyte T**

### 2.1.1 Les CPA dites « professionnelles » sont :

- ✓ **Les cellules dendritiques** : celles-ci représentent les cellules les plus efficaces pour initier une réponse immunitaire, c'est-à-dire pour activer les lymphocytes T naïfs, elles expriment constitutivement un taux élevé de CMH II, et ont une activité costimulatrice importante.
- ✓ **Les macrophages** : sont des cellules phagocytaires qui jouent un rôle important dans la lyse des parasites intracellulaires et ce après avoir été activés par l'interféron gamma « IFN  $\gamma$  ».
- ✓ Mais aussi du fait de leur expression constitutive des molécules CMH II, elles jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène « CPA ».
- ✓ **Les lymphocytes B** expriment également les molécules CMH de classe II de façon constitutive. De plus ils utilisent le récepteur spécifique de l'Ag (BCR). De ce fait les cellules B constituent d'excellentes cellules présentatrices d'Ag en réponse secondaire.

### 2.1.2 Activation des cellules présentatrices de l'antigène CPA

L'IFN  $\gamma$ , le GMCSF, le TNF  $\alpha$  sont des facteurs qui induisent l'activation des CPA. Cette activation induit une augmentation de l'expression des molécules CMH II, et des molécules de co-stimulation : B7.1, B7.2, LFA1 et ICAM1.

- ✓ **La molécule B-7 est présente sur les cellules présentatrices de l'antigène.** (Seules les cellules dendritiques expriment B-7 à leur membrane de façon constitutive. Les autres CPA expriment B-7 lorsqu'elles sont activées). B-7 existe sous deux formes **B-7.1** et **B-7.2**. Il existe sur le lymphocyte T deux ligands de **B-7**.

## 2.2 Les différents types de lymphocytes T

On distingue plusieurs types de lymphocytes T qui se distinguent par des marqueurs de surface :

- Les **LT-CD8** qui ont comme destinée leur évolution en **LT cytotoxique** et se caractérisent par le cluster de différenciation **CD8**, ainsi que par le **TCR-2**.
- Les **LT-CD4** qui donneront des **LT helper** (ou **auxiliaires**) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires. Ils agissent par interactions cellule-cellules ainsi que par des cytokines. Ils se caractérisent par le cluster de différenciation **CD4** et par le **TCR-2**.
- Les **LT- $\gamma\delta$**  sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un **TCR-1** associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Ils sont beaucoup plus rares que les LT présentant un TCR-2.

Les LT-CD8 et LT-CD4 peuvent après rencontre avec l'Ag, (en plus de leur destiné à action immédiate (respectivement LT cytotoxique et LT helper)), se transformer en cellules dites « **mémoires** ». Ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte à l'Ag.

## 2.3 Activation

L'activation du lymphocyte T spécifique de l'antigène nécessite deux signaux membranaires, (la figure 13 présente un schéma récapitulatif de l'activation du lymphocyte T):

1. La reconnaissance TcR/CMH-peptide
2. L'intervention de co-signaux de stimulation (co-signaux)

■ **Le 1er signal** d'activation La liaison CMH et TCR induit un premier signal mais qui n'est cependant pas suffisant pour activer le lymphocyte T. car Le TcR n'a qu'une très courte région intra-cytoplasmique incapable de générer ces signaux activateurs. Ce rôle de transduction du signal est assuré par le CD3. Les chaînes intracellulaires du CD3 vont ainsi subir des phosphorylations qui vont finalement conduire à l'activation du lymphocyte T. Cette activation se traduit par des mouvements de calcium intracellulaire, l'activation de facteurs de transcription (NF-KB, AP-1 par exemple) et donc à la synthèse de protéines impliquées dans la croissance et la maturation de la cellule.

■ **Les 2 signaux** dits de "co-stimulation" Des facteurs de co-stimulation tels que les molécules CD2 et CD28 induisent un deuxième signal qui est indispensable à la transmission du signal intracellulaire aboutissant à l'activation du lymphocyte T. D'autres molécules co-stimulatrices (ICOS pour inducible co-stimulator, OX40 = CD134, 4-1BB = CD137, et CD40L) ont un rôle plus accessoire.

✓ **La molécule CD28** a un rôle dans la régulation positive de l'activation du L T :

- Activation B-7/CD28 : synthèse d'IL-2.
- Rôle dans la différenciation Th1/Th2 :
  - Interaction CD28/B-7.1 : différenciation du lymphocyte T en Th1.
  - Interaction CD28/B-7.2 : différenciation du lymphocyte T en Th2.

### 2.3.1 Le phénomène de phosphorylation

Les signaux d'activation induisent des phénomènes enzymatiques de phosphorylation (kinase) et de déphosphorylation (phosphatase) intracellulaire qui activent la "machinerie" lymphocytaire.

Les mouvements de ces molécules embarquées sur des radeaux lipidiques à la surface de la membrane cellulaire vont en quelques secondes mettre en contact des enzymes sous-membranaires (les tyrosines kinases) avec des motifs ITAM (immuno-receptor-based-activation-motif) qui contiennent des résidus tyrosines.

Les motifs ITAMs sont peu à peu phosphorylés par ZAP-70, puis d'autres tyrosines-kinases qui vont activer encore d'autres enzymes créant ainsi une réaction en chaîne correspondant à la transmission du signal intracellulaire vers le noyau et à l'activation de certains gènes.

### 2.3.2 La calcineurine

L'activation cellulaire se traduit aussi par des flux calciques qui ont des conséquences cellulaires importantes. Le rapprochement des TCR à la surface de la cellule induit également des mouvements de calcium libre intra- cellulaire qui entraînent une réaction en chaîne enzymatique qui va accroître la mobilisation de calcium dans la cellule, laquelle va alors pouvoir activer la calcineurine.

Cette phosphatase va, sous l'effet des signaux calciques et de la calmoduline, provoquer la déphosphorylation d'un facteur de transcription (NF- $\kappa$ B). Sous cette forme active NF- $\kappa$ B traverse la membrane nucléaire et induit l'activation des gènes contrôlant la synthèse de l'IL-2 et la prolifération du T donnant ainsi naissance à un clone T.

#### Remarque

- ☞ *Certaines molécules caractérisent l'activation des lymphocytes T.* Les lymphocytes T activés se distinguent par l'expression de nouvelles molécules de membrane, dites d'activation telles que CD69 et CD25 ou encore les molécules HLA-II.
- ☞ *Certaines molécules ont un rôle particulier dans l'activation des lymphocytes T.* L'activation du lymphocyte T est régulée par des phosphatases et des molécules de co-stimulation négative.
- ☞ *PTPN22* : une phosphatase importante Parmi les nombreuses phosphatases décrites, la plus intéressante est la protéine tyrosine phosphatase PTPN22, une phosphatase spécifique du lymphocyte T, dont l'activation régule à la baisse l'activation du T avec une moindre sécrétion d'IL-2.

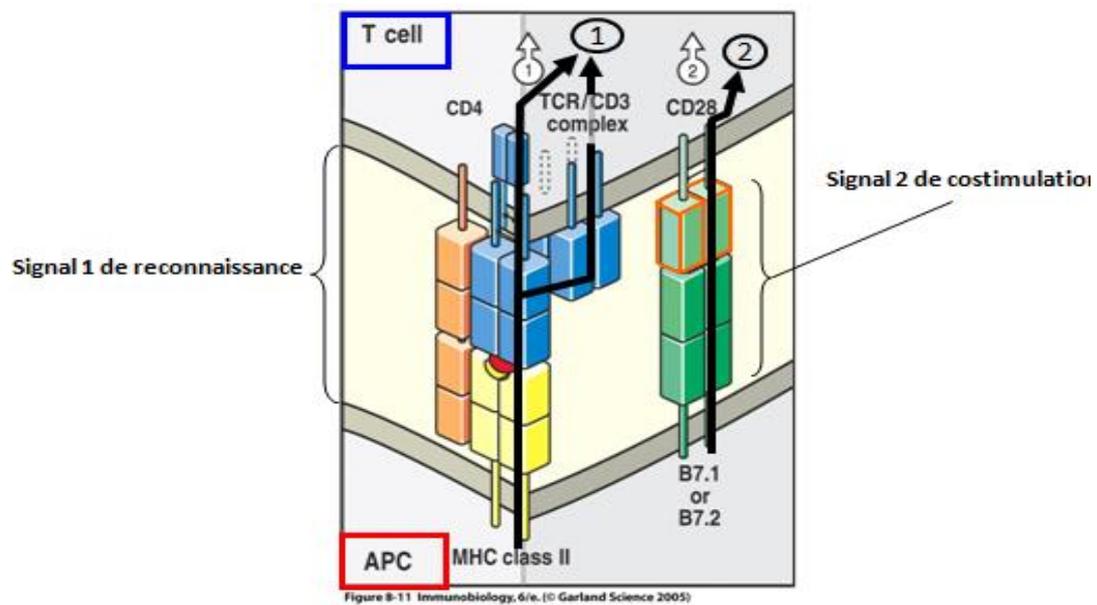


Figure 13 : les étapes d'activation des lymphocytes T

## 2.4 Prolifération et différenciation

La différenciation du lymphocyte T activé donne naissance à des sous populations lymphocytaires différentes. Le troisième signal est délivré au lymphocyte T par les cytokines sécrétées par les cellules présentatrice d'antigène.

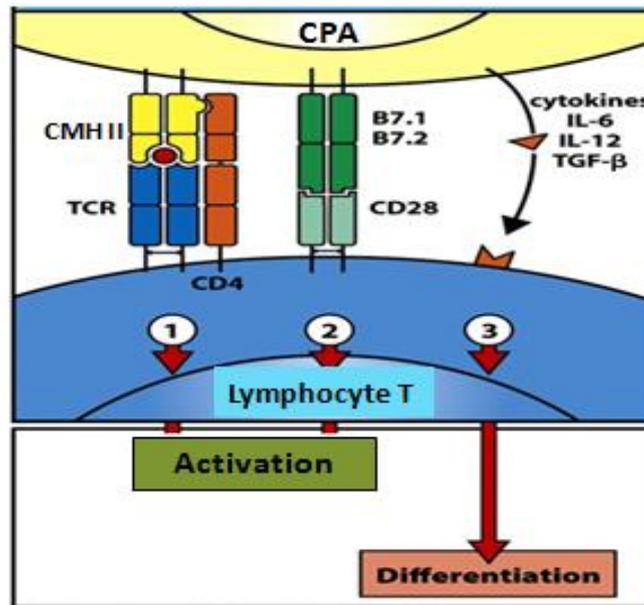


Figure14 : Les étapes de différenciation des lymphocytes T

### 2.4.1 Activation et sous populations lymphocytaires TCD4+

Les lymphocytes T CD4 activés présentent une hétérogénéité fonctionnelle, avec différents profils de sécrétion cytokine comme le montre la figure ci-dessous.

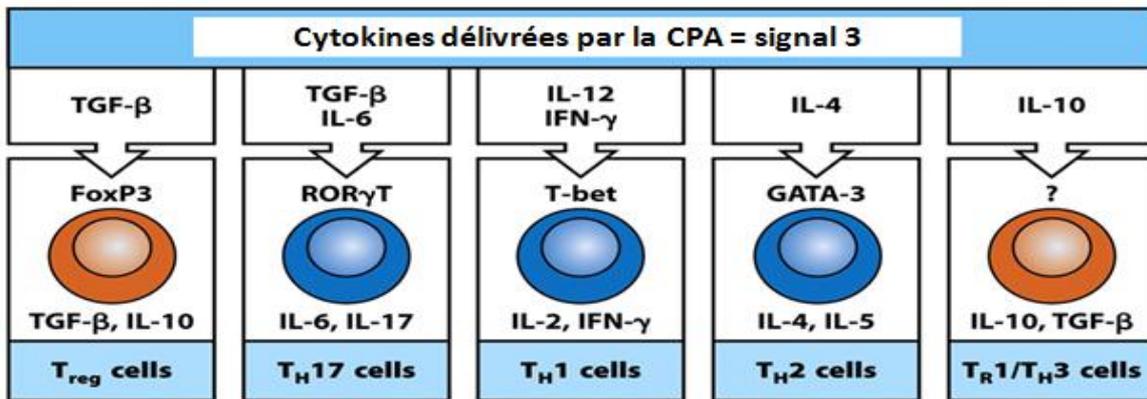


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Figure 15 : Différenciation et sous population des LT4 sous action des cytokines

## 2.4.2 Activation des lymphocytes TCD8+

Le lymphocyte TCD4 donne la permission à la CPA pour activer le TCD8 par un signal de co-stimulation CD40L-CD40. Une fois licenciée la CPA devient capable d'activer la TCD8 par un autre signal de co-stimulation délivré par les molécules de co-stimulation 4-1BBL/4-1BB.

Le troisième signal de prolifération des lymphocytes T CD8 est assuré par le cytokine IL2 qui est sécrétée par le lymphocyte TCD4. Après son activation le TCD8 devient une LTC (lymphocyte T cytotoxique).

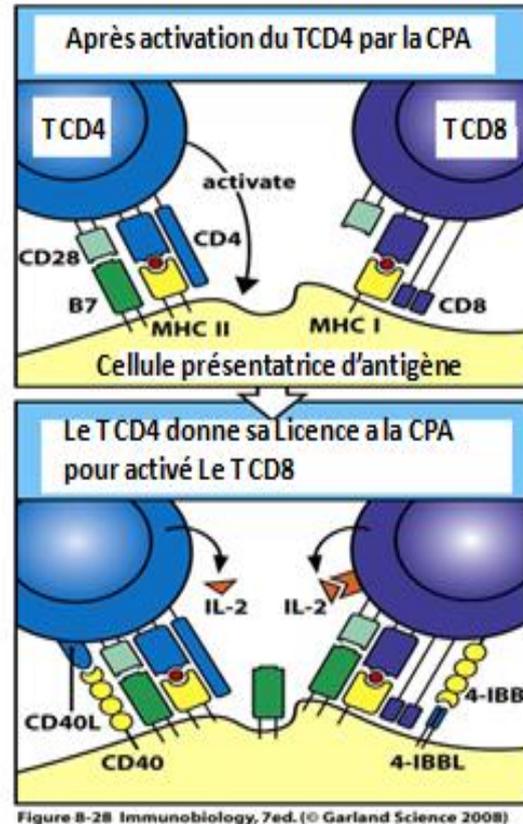


Figure 16 : Activation des LymphocyteTCD8

## 2.5 Fonction des lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxique

### 2.5.1 Fonction des lymphocytes T auxiliaires ou helper

- ✓ Les TCD4+Th1 favorise l'activation des macrophages, la différenciation des LTCD8+ effecteurs, ainsi que l'activité microbicide des NK (natural killer) qui sont les acteurs de l'immunité cellulaire qui agit surtout sur les germes a multiplication intra cellulaire.
- ✓ Les LTCD4+ Th2 activent les LB donc l'immunité humorale efficace sur les germes extracellulaire.
- ✓ Les ITCD4+ Th17recrutent et activent les polynucléaires neutrophiles acteurs de la réaction inflammatoire efficace sur les germes pyogènes.
- ✓ Les TEG contrôlent l'activation du système immunitaire par son action négative sur les lymphocytes T.

## 2.5.2 Fonction du lymphocyte T cytotoxique(LTc)

Mécanisme de cytotoxiques du LTc (Fig 17)

1. Sécrétion du contenu des granules cytotoxiques (perforine, granzyme) qui perce la membrane de la cellule cible et induit sa lyse osmotique ou bien sa mort programmée.
2. Induction de la mort de la cellule cible par les molécules de mort cellulaire programmée : engagement des molécules FAS ligant sur le CTL avec le FAS de la cible.

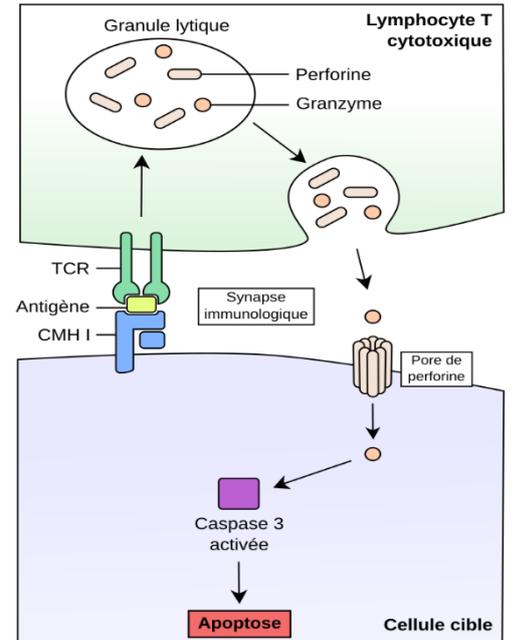


Figure 17 : Mécanisme de cytotoxicité des LTc.

### 3 Lymphocyte B

Le lymphocyte B dérive d'un précurseur hématopoïétique commun aux lymphocytes B et aux lymphocytes T. La lymphopoïèse B a lieu dans le foie au cours de la vie fœtale, et dans la moelle osseuse tout au long de la vie.

Les caractéristiques essentielles du lymphocyte B sont la présence d'un récepteur membranaire, le BCR, qui est une immunoglobuline (Ig) de surface, qui reconnaît un antigène différent dans chaque cellule, et la capacité de sécréter cette même immunoglobuline (anticorps) par le plasmocyte (réponse immunitaire humorale), stade ultime de la différenciation lymphocytaire B.

#### 3.1 La reconnaissance de l'antigène

Le lymphocyte B reconnaît un antigène à l'état natif : des protéines solubles, des protéines fixées à des cellules ou à des virus et des polysaccharides.

Cette reconnaissance se fait grâce au BCR, qui est une immunoglobuline de membrane (IgM) (spécifique pour les LB), reconnaît l'antigène **sous sa forme native**.

☞ **Remarque :** Les lymphocytes T (Tc ou Th) sont incapables de reconnaître des antigènes sous leur forme native et sont incapables de reconnaître des antigènes polysaccharidiques.

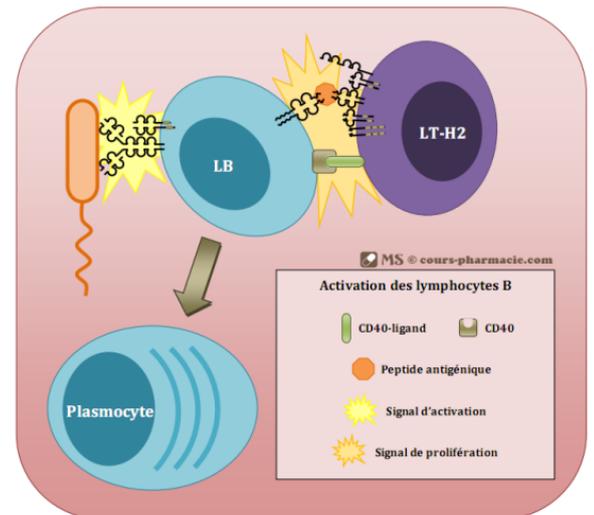
La reconnaissance ce fait grâce au TCR (voire Lymphocyte T) ne reconnaît **que des antigènes protéiques** qui ont été découpés en polypeptides, associés à des molécules CMH de classe I ou II et présentés à la surface de cellules.

### 3.2 Activation du lymphocyte B :

L'activation des lymphocytes B peut se faire de différentes manières suivant l'implication des lymphocytes T : **thymo-dépendante** ou **thymo-indépendante**.

#### 3.2.1 Antigène dépendant

Pour être activé par un antigène protéique, un lymphocyte B naïf doit recevoir au moins **deux signaux** :



1. Les **signaux de stimulation** sont

responsables d'autre part de l'activation des tyrosines kinases qui phosphoryleront les motifs ITAM des régions intra-cytoplasmiques du dimère  $I\alpha-I\beta$  associé au BCR, entraînant ainsi l'activation de facteur de transcription qui permettront l'expression de nombreuses molécules.

2. Les **signaux de costimulation** sont indispensables à une activation totale du lymphocyte et sont permis par un certain nombre de **corécepteurs** (**CD19**, **CD21** et **CD81**) qui vont amplifier le signal.

D'autre part les LB activés reçoivent encore des **signaux de prolifération**, qui ne sont cette fois-ci pas induit par l'interaction antigène-BCR mais par les LT-H2. Ces signaux seront induits par différents moyens : l'interaction entre le **ligand du récepteur CD40** (CD40-ligand) présent à la surface du LT-H2 et le cluster de différenciation **CD40** présent à la surface du LB, les interleukines IL- 2, IL- 4, IL- 6 (des cytokines de prolifération) produites par les LT-H2, ..., Les cytokines de commutation orientent le lymphocyte B vers la production d'un isotype d'anticorps : IL- 2, IL- 4, IL- 5,  $TNF\alpha$  ,  $IFN\gamma$  .

#### 3.2.1.1 Les molécules qui régulent la transduction du signal par le BcR

**CD45** : CD45 (interagit avec CD22 (voir ci-dessous))

- CD45 est une PTPase (proteintyrosine phosphatase) transmembranaire
- Régule la transduction du signal de récepteurs, en particulier BcR et TcR

- Régule *positivement* la signalisation par le BcR et TcR en *déphosphorylant les résidus tyrosine*.
- CD45 joue donc un rôle crucial dans la *différenciation* des lymphocytes et dans la *transduction du signal* via les récepteurs.
- CD45 *inhibe* aussi les signaux transmis par d'autres récepteurs membranaires, ou ceux transmis par le TcR et le BcR dans certaines conditions.
- CD45 peut entraîner une *apoptose*.

### CD22 :

Ligand de CD45.

- Fonctionnellement *associé au BcR*.
- Principalement exprimé sur les lymphocytes B matures mIgM<sup>+</sup>, mIgD<sup>+</sup>.
- Reconnaît plusieurs *ligands glycoprotéiques* exprimés sur les cellules B et T, dont les diverses isoformes de *CD45*

### CD19

- Forme un hétérotétramère avec
  - Leu-13
  - CD81 (TAPA-1) membre de la famille des tétraspanines, molécules à 4 domaines transmembranaires
  - CD21 (CR2)
- Ce complexe collabore avec le BcR pour permettre aux lymphocytes B de répondre à de faibles concentrations d'antigènes.

### CD40

- Appartient à la famille des récepteurs de TNF
- Induit un signal mitogénique par interaction avec son ligand CD40L (CD154) exprimé par les lymphocytes T activés.

### 3.2.2 Antigènes polysaccharidiques = Ag thymo-indépendants

Les antigènes polysaccharidiques sont des antigènes thymo-indépendants (TI) : ils peuvent activer directement les lymphocytes B. En général la réponse immunitaire est faible, sans production de cellules B mémoire (donc sans réponse secondaire).

Les anticorps produits sont exclusivement de nature IgM : on n'observe donc pas de commutation isotypique, bien que, dans certains cas, la participation de lymphocytes Th2 le permette.

#### *Les caractéristiques de lymphocyte B :*

1. Les lymphocytes B immatures n'expriment que des IgM à leur surface.
2. Les lymphocytes B mûrs, quittant la moelle osseuse, expriment simultanément des IgM et des IgD.
3. Les antigènes thymo-indépendants (TI) ne peuvent activer que des lymphocytes B mûrs.
4. Les lymphocytes B du nourrisson étant des lymphocytes B immatures, les vaccins polysaccharidiques ne sont pas efficaces.

## Cours 4 : Immunité à médiation cellulaire

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	19
<b>2</b>	<b>Lymphocyte T</b>	19
<b>2.1</b>	<b>Présentation antigénique</b>	19
<b>2.1.1</b>	<b>Les CPA</b>	20
<b>2.1.2</b>	<b>Activation des cellules présentatrices de l'antigène CPA</b>	20
<b>2.2</b>	<b>Les différents types de lymphocytes T</b>	21
<b>2.3</b>	<b>Activation</b>	22
<b>2.3.1</b>	<b>Le phénomène de phosphorylation</b>	22
<b>2.3.2</b>	<b>La calcineurine</b>	23
<b>2.4</b>	<b>Prolifération et différenciation</b>	24
<b>2.4.1</b>	<b>Activation et sous populations lymphocytaires TCD4+</b>	25
<b>2.4.2</b>	<b>Activation des lymphocytes TCD8+</b>	26
<b>2.5</b>	<b>Fonction des lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxique</b>	26
<b>2.5.1</b>	<b>Fonction des lymphocytes T auxiliaires ou helper</b>	26
<b>2.5.2</b>	<b>Fonction du lymphocyte T cytotoxique(LTc)</b>	27
<b>3</b>	<b>Lymphocyte B</b>	28
<b>3.1</b>	<b>La reconnaissance de l'antigène</b>	28
<b>3.2</b>	<b>Activation du lymphocyte B :</b>	29
<b>3.2.1</b>	<b>Antigène dépendant</b>	29
<b>3.2.1.1</b>	<b>Les molécules qui régulent la transduction du signal par le BcR</b>	29
<b>3.2.2</b>	<b>Antigènes polysaccharidiques = Ag thymo-indépendants</b>	31

## Cours 5 : Immunologie infectieuse

### 1 Introduction

Une infection est une invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes.

L'immunité anti-infectieuse, pour être efficace, doit utiliser des stratégies assurant l'activation rapide de puissantes réponses adaptées à des pathogènes d'une très grande diversité tel que : bactéries, virus, parasites et champignons.

### 2 Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse

#### 2.1 Immunité innée

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte. La peau et la surface des muqueuses constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes. L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement de microorganismes incapables de se développer en milieu acide. Des molécules comme le lysozyme ou encore les défensines qui sont présentes dans les larmes et les sécrétions muqueuses ont une activité antimicrobienne en attaquant la paroi de certains microorganismes.

Des cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales. Ayant pénétré chez l'hôte, les microorganismes sont confrontés à différents éléments de l'immunité innée dont le système du complément et les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages, sont les principaux acteurs.

#### 2.2 Immunité adaptative

Contrairement à l'immunité innée qui reconnaît des groupes de pathogènes par le biais de molécules conservées chez tout individu et à travers plusieurs espèces, l'immunité adaptative reconnaît des structures antigéniques spécifiques.

Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T, les lymphocytes B et des immunoglobulines.

Les lymphocytes T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes en tuant les cellules infectées. Ils peuvent également induire l'acquisition de fonctions par d'autres

cellules du système immunitaire soit par interaction directe avec ces cellules ou par le biais de la sécrétion de cytokines.

Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires secondaires aux réactions inflammatoires consécutives à l'infection.

Une fraction seulement d'individus infectés par divers pathogènes développe des signes cliniques d'infection, sous l'influence de facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance.

### 3 L'immunité antibactérienne

Les mécanismes de défenses appropriés contre une infection bactérienne dépendent :

- Capacité d'invasion : bactérie intra ou extra cellulaires.
- La structure de la bactérie :
  - Structure de la paroi : Gram+ ou Gram-, mycobactéries
  - Présence ou non d'une capsule (perturbe les fonctions des phagocytes et du complément).
- La nature des facteurs de virulences de la bactérie : Production de toxines et/ou d'enzymes

#### 3.1 Réponses immunitaires cellulaires

Contre des bactéries à multiplication extracellulaire et intracellulaire.

##### 3.1.1 La phagocytose

La reconnaissance des bactéries par les récepteurs des polynucléaires neutrophiles induit leur englobement dans une vacuole de phagocytose où elles sont tuées (figure 18) :

Les monocytes/macrophages polynucléaires interviennent dans un deuxième temps en assurant l'élimination des bactériens ou des débris cellulaires.

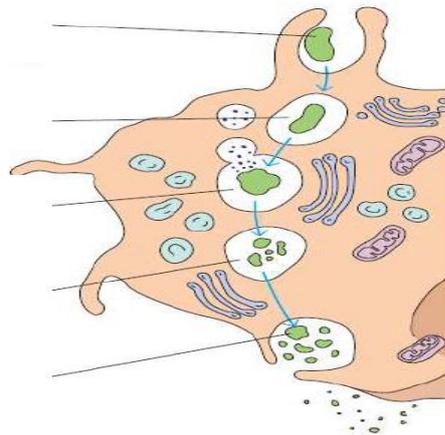
La bactérie est attachée aux pseudopodes

La bactérie est ingérée dans une vésicule intracytoplasmique appelée « phagosome ».

Le phagosome va fusionner avec le lysosome

Les enzymes lysosomales digèrent la bactérie

Les produits digérés sont évacués à l'extérieur de la cellule

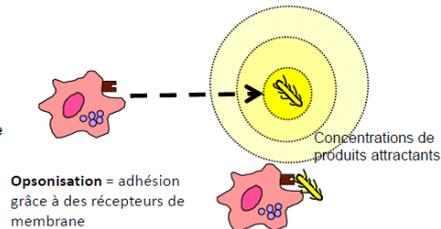


**Figure 18 : les étapes de la phagocytose**

**3.1.2 Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages** en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible figure (19).

#### Un macrophage (dans un tissu) et une bactérie

**Chimiotactisme** = déplacement actif à contre courant du gradient de substance attractive



**Opsonisation** = adhésion grâce à des récepteurs de membrane

Si la bactérie est recouverte d'anticorps ou de C3b, l'opsonisation est beaucoup plus forte, l'immunité adaptative aide ainsi l'immunité innée.

**Figure 19 : Schéma explicative la migration des macrophages.**

### 3.1.3 La réponse immunitaire humorale :

Les IFN gamma produit par les lymphocytes CD4 Th1 induit la production des anticorps par les LB, ces anticorps possédant plusieurs rôles : Neutralisation des toxines ; Aide la phagocytose ; Empêchent la liaison des bactéries aux muqueuses et épithéliums ; Diminution de l'invasion.

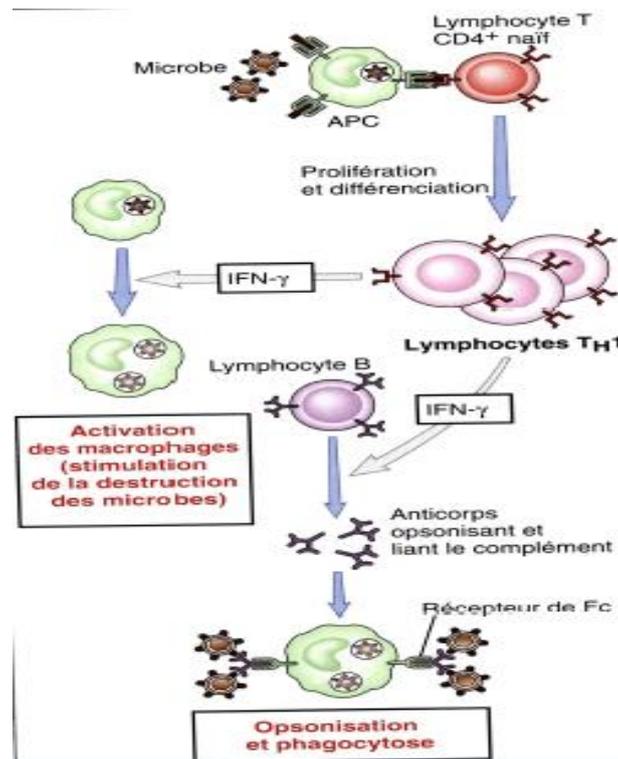


Figure 20: La réponse immunitaire humorale antimicrobienne.

#### ☞ Remarque :

Il existe des bactéries phagocytées par les macrophages et qui survivent dans ce cas-là : L'activation des LT CD4 induit la sécrétion de l'IFN gamma qui augmente la capacité bactéricide des macrophages (figure a20).

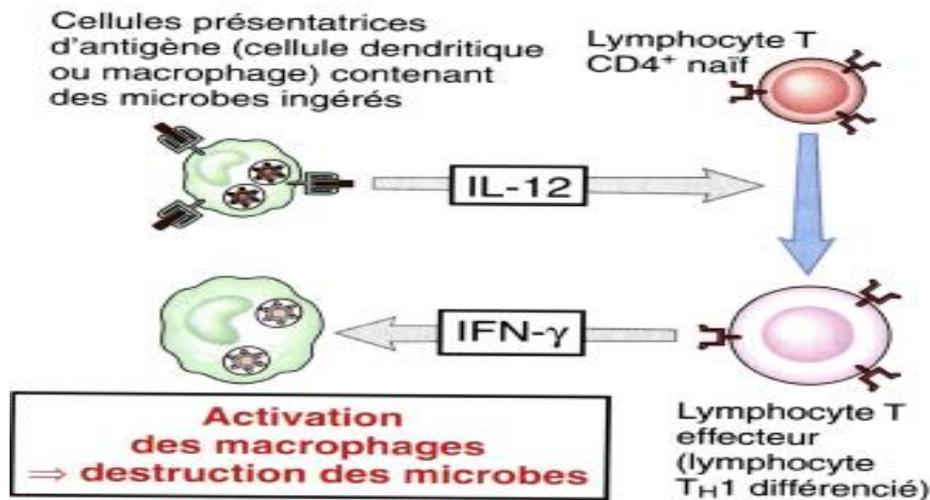


Figure 20 : a) La réponse immunitaire humorale antimicrobienne

### 3.1.4 Système du complément

L'activation du système du complément conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui peut détruire les bactéries gram négatif.

De plus, au cours de l'activation des différentes voies du complément (voie alternative, voie classique et voie des lectines) des produits de clivage du complément jouent un rôle majeur dans la défense anti-bactérienne comme :

- ✓ Les anaphylatoxines C3a et C5a induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire.
- ✓ De plus, C5a est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles.
- ✓ Les dérivés de la protéine C3 du complément, C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries. les étapes sont montrées dans la figure 21.

☞ **Remarque :**

*L'opsonisation est un processus biochimique par lequel une molécule (dite opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (une bactérie ou une cellule du corps infectée par un pathogène) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.*

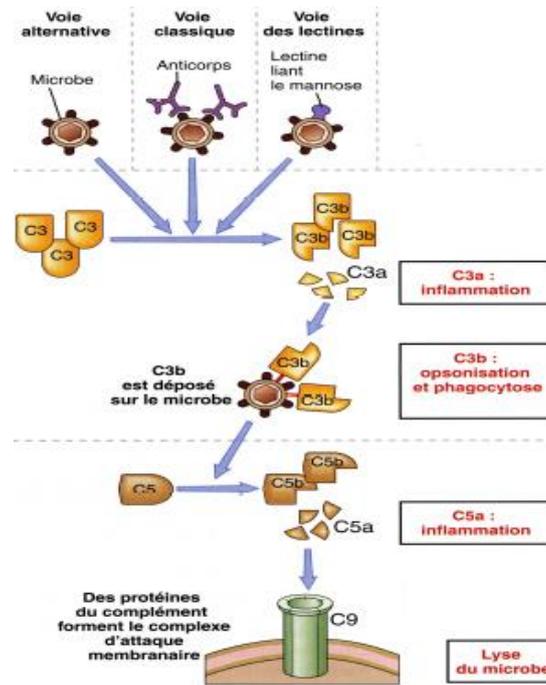


Figure 21 : L'activation du système complément

#### 4 L'immunité anti-fongique

Très proche de l'immunité antibactérienne ; Les glycanes, les polymannanes, les chitines sont des molécules membranaires qui ont un pouvoir chimioattractant des cellules : épithéliales, endothéliales, PN, macrophages, cellules dendritiques, et pour le zymozan active la voie alterne du complément.

## 5 L'immunité anti virale

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires car ils utilisent la machinerie de leur hôte pour synthétiser des protéines et se répliquer la défense se fait par différentes voies :

### 5.1 La réponse immunitaire cellulaire :

Ce sont donc les cellules NK et les LTc (CD8+) qui ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des virus.

### 5.2 La réponse humorale peut neutraliser le pouvoir infectieux des virus libres par :

- ✓ Empêche la fixation aux cellules cibles ;
- ✓ Bloque l'entrée dans la cellule cible ;
- ✓ Lyse des cellules infectées (avec le complément) ;
- ✓ Aide la phagocytose (opsonisation) ;
- ✓ Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac par les NK (ADCC).

### 5.3 Les interférons

Les IFN-  $\alpha/\beta$  sont potentiellement produits par toutes les cellules de l'organisme lorsqu'elles sont infectées par un virus, ils induisent un état de "résistance" des cellules aux infections virales.

Les interférons de type 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) sont les éléments « clés » d'une réponse anti-virale. La figure suivante montre le mécanisme d'action d'INF.

Les IFN induisent la synthèse d'un ensemble de molécules, qui ont deux actions (figure 22) : inhibe la synthèse protéique et dégrade l'ARNm viral.

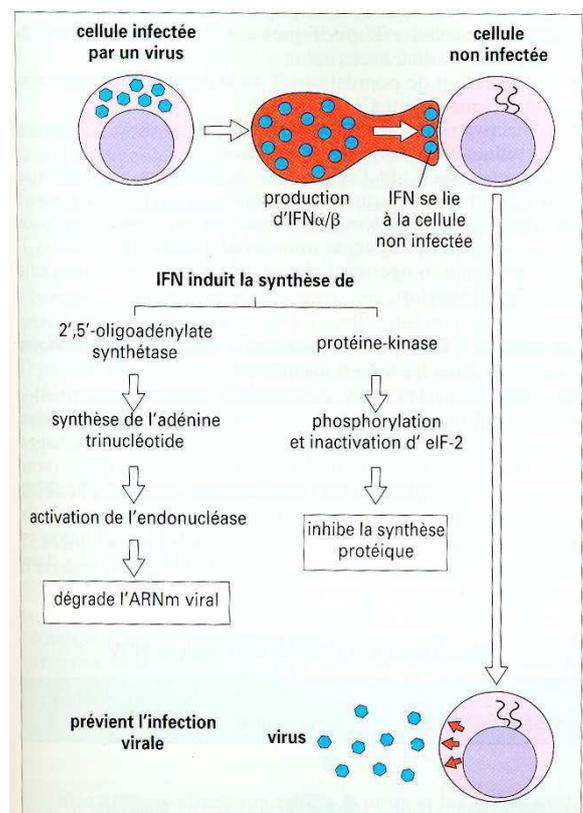


Figure 22 : Le mode d'action des INF.

## 6 Immunité antiparasitaire

### 6.1 Introduction

Les parasites sont des organismes complexes qui possèdent de nombreux antigènes induisant des réponses immunitaires variées, humorales et cellulaires. Cependant, la majorité des infections parasitaires évoluent sur le mode chronique en raison de l'étroite adaptation du parasite à son hôte.

Ainsi dans la grande majorité des cas la réponse immunitaire ne permet pas l'élimination complète du parasite mais entraîne une résistance acquise (leishmaniose, paludisme).

Dans d'autres cas, il n'apparaît pas de résistance acquise, le parasitisme persistant pendant de très longues périodes (leishmaniose viscérale, ankylostome). Dans certains cas enfin l'immunité est efficace et aboutit à l'élimination complète du parasite (leishmaniose cutanée).

### 6.2 Mécanismes effecteurs

- ✓ Les parasites donnent lieu à la production **d'anticorps** qui peuvent avoir une fonction **d'opsonines**, inhiber la croissance ou la pénétration du parasite, mais aussi favoriser l'élimination des hématies infectées au cours du paludisme.
- ✓ **Une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps** spécifiques à certains parasites a été démontrée. Elle met en jeu les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles qui sont cytotoxiques pour les parasites (schistosomes, trypanosomes, filaires) couverts d'IgG mais surtout d'IgE qui entraîne la libération de médiateurs (enzymes lysosomiales, ions superoxydes, monoxyde d'azote, protéines basiques etc.).
- ✓ **Les lymphocytes T** jouent un rôle pour les infections parasitaires à multiplication intracellulaire (paludisme, toxoplasmose, leishmaniose) chez lesquels les lymphokines augmentent la cytotoxicité macrophagique. Les lymphocytes T peuvent également intervenir en régulant de façon positive ou négative les mécanismes effecteurs cellulaires ou humoraux.

## Cours 5 : Immunologie infectieuse

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>27</b>
<b>2</b>	<b>Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse</b>	<b>27</b>
2.1	<b>Immunité innée</b>	<b>27</b>
2.2	<b>Immunité adaptative</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>L'immunité antibactérienne</b>	<b>28</b>
3.1	<b>Réponses immunitaires cellulaire</b>	<b>28</b>
3.1.1	<b>La phagocytose</b>	<b>28</b>
3.1.2	<b>Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages</b>	<b>29</b>
3.1.3	<b>La réponse immunitaire humorale :</b>	<b>30</b>
3.1.4	<b>Système du complément</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>L'immunité anti-fongique</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>L'immunité anti virale</b>	<b>33</b>
5.1	<b>La réponse immunitaire cellulaire :</b>	<b>33</b>
5.2	<b>La réponse humorale</b>	<b>33</b>
5.3	<b>Les interférons</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Immunité antiparasitaire</b>	<b>34</b>
6.1	<b>Introduction</b>	<b>34</b>
6.2	<b>6.2 Mécanismes effecteurs</b>	<b>34</b>

## Cours 6 : Immunologie des greffes

### 1 Introduction

La greffe d'organe ou de tissus est une procédure médicale durant laquelle un organe ou un tissu est retiré d'un corps donneur pour être placé dans le corps d'un receveur. Elle est utilisée pour remplacer un organe ou un tissu endommagé ou manquant.

Le principal risque d'une greffe est le rejet de l'organe ou du tissu du donneur par le receveur. En raison de la différence génétique entre le donneur et le receveur, le système immunitaire du destinataire identifie l'organe comme étranger et tente de le détruire. Cela provoque le rejet de l'organe.

### 2 Les différents types de greffe

Tout d'abord, définissons deux mots importants, greffe et transplantation :

**La greffe** : est le remplacement d'un tissu défaillant par un tissu fonctionnel (comme la peau, la cornée, cartilage, os, etc.) principalement avasculaire, c'est-à-dire que l'organe est prélevé sans les vaisseaux sanguins.

**La transplantation** : est le remplacement d'un organe défaillant ayant une fonction vitale (comme le cœur, le rein, ...) par un organe fonctionnel appelé greffon ou transplant. Elle est réalisée en reliant chirurgicalement des vaisseaux sanguins des deux conduits (donneur et receveur) apportant les vaisseaux nourriciers (vasa vasorum). Cela rétablit la communication naturelle de ces vaisseaux.

#### 2.1 Types de greffes

**L'autogreffe** : consiste à prélever un greffon et à le transférer sur le même individu. On peut ainsi déplacer un rein plus bas que sa position normale (de la région lombaire vers la région iliaque) ou bien un transfert de peau, lors de brûlure par exemple. Cette intervention n'a pas de problèmes chirurgicaux.

**L'isogreffe** (ou greffe isogénique, syngénique ou encore isologue) : a le même principe que l'autogreffe car il s'agit d'une transplantation entre deux individus qui sont jumeaux homozygotes. Ils possèdent donc le même HLA = Human Leucocyte Antigens. Il n'y a donc pas de contrainte concernant la compatibilité.

**L'allogreffe** : au moins 35% des greffes réalisées sont des allogreffes. Elle est effectuée sur des individus non isogéniques de la même espèce, c'est-à-dire, par exemple, que tout humain doit posséder les caractéristiques suffisantes de compatibilité pour que la greffe soit réussie. Comme le donneur et le receveur possèdent chacun un complexe majeur d'histocompatibilité différent, des tests doivent être mis en place pour avoir une compatibilité importante. Néanmoins, ce genre d'intervention nécessite pour le receveur l'usage de médicaments immunosuppresseurs à vie pour éviter au maximum les risques de rejets.

**La xéno greffe** : effectuée sur un individu d'une espèce différente que celle du receveur comme un porc ou un singe.

### 3 Les différents types de rejets de greffe

On distingue plusieurs types de rejets de greffe :

- le rejet hyper aigu, qui intervient dans les minutes qui suivent la transplantation, il est dû à la présence d'anticorps dirigés contre les cellules du greffon ;
- le rejet aigu qui se déroule dans les semaines suivant la transplantation ;
- le rejet chronique, plus tardif, qui est causé par une sensibilisation progressive aux antigènes du donneur ou par un arrêt du traitement immunosuppresseur.

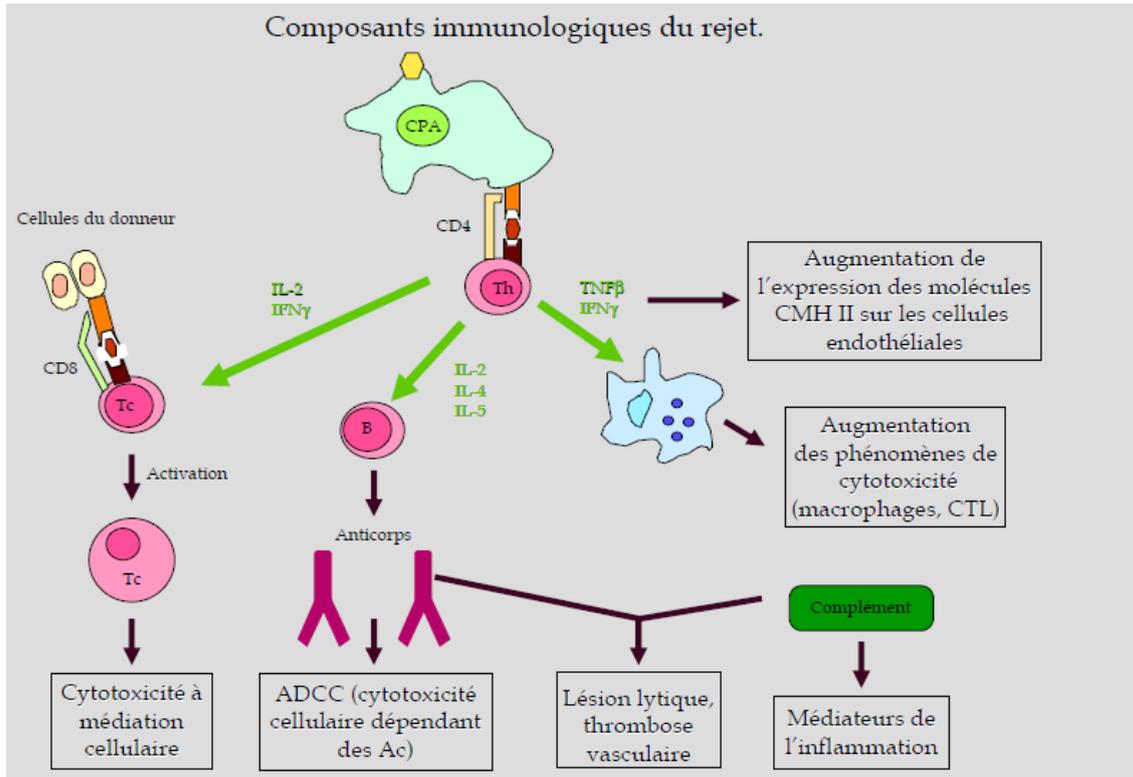
**Exemple** : Une allogreffe de la peau chez l'Homme peut être rejetée dans les dix à quatorze jours suivant la transplantation. Si on réalise une seconde allogreffe, à partir du même donneur, le rejet peut avoir lieu plus rapidement (cinq à sept jours) : c'est un rejet de seconde intention, qui est plus rapide à cause de la mémoire immunitaire.

### 4 Les mécanismes de rejet d'une greffe

Une réaction de rejet est due aux cellules T4 ou T helpers du receveur qui reconnaissent un CMH étranger sur les cellules du donneur.

Les cellules T4 activent d'autres cellules du système immunitaire qui peuvent ensuite s'attaquer au greffon. Les lymphocytes T8 ou T cytotoxiques, les LB et INF et autre cytokines peuvent détruire les cellules du greffon (Les mécanismes de rejet sont résumés dans la figure (23) suivante).

Certains tissus expriment peu d'antigènes du CMH, comme le foie, ce qui explique qu'ils soient moins sujets au rejet de greffe que d'autres tissus. De la même façon, la cornée qui est isolée du système immunitaire, est un site de greffe privilégié.



**Figure23 : les différents mécanismes immunologiques de rejet.**

## 5 Les traitements immunosuppresseurs

Il existe des médicaments anti-réjection, ou des immunosuppresseurs, qui permettent de lutter contre le rejet de greffe. La meilleure connaissance des mécanismes du rejet du greffon a permis le développement de médicaments aussi bien chimique que biologique. Tel que l'utilisation de cyclosporine, azathioprine, stéroïdes....ect. Le tableau ...illustre les mécanismes d'actions de chaque agent.

**Exemple :** Le succès d'une transplantation allogénique d'un organe ou d'une greffe allogénique de cellules souches de moelle osseuse nécessite une immunosuppression efficace chez le receveur afin d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon. Citons aussi que

ces traitements à prendre à vie et qui affaiblissent le système immunitaire. Ils diminuent ainsi la capacité du corps à lutter contre les infections, les cancers ou d'autres maladies.

**Tableau 02** : Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs

AGENT	MÉCANISME D'ACTION	EFFETS SECONDAIRES
ATG	Fixe de nombreux antigènes sur les cellules lymphoïdes ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; leucopénie, thrombopénie
OKT3	Fixe le CD3 présent sur les lymphocytes T ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; effet procoagulant ; sensibilisation possible avec perte d'efficacité
Daclizumab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Basiliximab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Cyclosporine	Lie la cyclophylène ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; hypertension ; hypercholestérolémie ; hypertrichose ; hypertrophie gingivale
Tacrolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; neurotoxicité ; alopecie ; diabète
Azathioprine	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Leucopénie
Mycophénolate mofétil	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Diarrhée ; leucopénie
Sirolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la réponse proliférative aux cytokines et aux facteurs de croissance	Hyperlipémie ; thrombocytopenie ; arthralgies

## **Cours 6 : Immunologie des greffes**

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>34</b>
<b>2</b>	<b>Les différents types de greffe</b>	<b>34</b>
<b>2.1</b>	<b>Types de greffes</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Les différents types de rejets de greffe</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>Les mécanismes de rejet d'une greffe</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Les traitements immunosuppresseurs</b>	<b>36</b>

## Cours 7 : immunité anti-tumorale

### 1 Introduction

Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son système immunitaire. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immunosurveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral. Car, le concept de l'Immunosurveillance, défini par la capacité du système immunitaire à détecter les cellules tumorales et à les détruire.

L'immunité anti-tumorale, comme toute réponse immune, implique la sollicitation régulière et coordonnée des mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (figure 24).

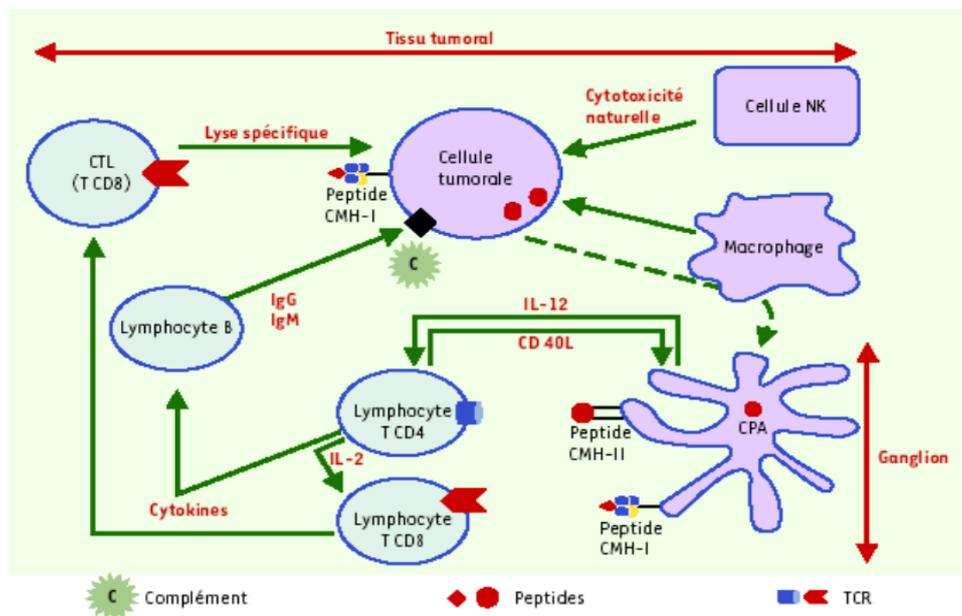


Figure 24 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire.

### 2 Généralités sur la tumeur

La cellule tumorale est une cellule qui acquiert la capacité de prolifération anarchique avec arrêt de la différenciation conduisant à la formation d'une masse tumorale formée par le même clone. On caractérise une cellule tumorale par :

- ✓ Capacité à échapper à la reconnaissance par le système immunitaire,
- ✓ Potentiel répliatif illimité,

- ✓ L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance (Rupture de dialogue avec son environnement),
- ✓ La résistance aux inhibiteurs de la prolifération,
- ✓ La résistance à la mort cellulaire (Echappement à l'apoptose),
- ✓ La capacité d'envahir les tissus et de traverser les membranes basales.

### 3 Oncogène

Un oncogène est un gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer, L'oncogène résulte de la modification ou de la surexpression d'un gène normal, d'où il s'agit sur des propriétés des produits sont modifiés par mutation ou dont l'expression n'est pas corrélée au cycle cellulaire normal (gène impliqué dans le contrôle de la division cellulaires).

#### 3.1 Mécanismes d'activation des oncogènes

Ils sont multiples : intégration virale ; mutation ponctuelle ; délétion ; réarrangement structural ; amplification génique ; dérégulation de l'expression, stabilisation d'un RNA m.

### 4 Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire

La reconnaissance se fait par des Ag associés aux tumeurs et reconnus par le Système Immunitaire, Ils sont classés en 5 groupes :

1. Ag du groupe « cancer-testis »
2. Ag de différenciation
3. Gènes normaux surexprimés ou exprimés de façon aberrante
4. Ag uniques et/ou spécifiques
5. Ag dérivés d'agents pathogènes

## 5 Immunosurveillance anti-tumorale

Durant le processus tumoral, une réponse immunitaire anti-tumorale s'installe. L'existence d'une réponse immunitaire dirigée contre les tumeurs a été suggérée depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle puis des preuves expérimentales ont été regroupées permettant aux chercheurs de proposer un modèle expliquant la nature des interactions entre le système immunitaire d'une part et la tumeur de l'autre.

Ainsi, la théorie de l'immunoédition (immunoediting) a été élaborée selon laquelle cette interaction passe par trois phases ; l'élimination de la tumeur, l'équilibre et l'échappement à l'immunosurveillance.

### 5.1 Elimination

La phase d'élimination est la phase décrite par la théorie de l'immunosurveillance, au cours de laquelle les cellules transformées sont reconnues et éliminées par le système immunitaire. Le développement d'une réponse immunitaire à toute agression antigénique se traduit par l'activation de deux systèmes de défense :

Une réponse innée, qui constitue la première ligne de défense [les cellules T  $\gamma\delta$ , les cellules *Natural Killer* (NK), les cellules dendritiques ou macrophagiques, les cellules T *Natural Killer* (NKT)], et une réponse spécifique ou adaptative impliquant des réponses humorales (les lymphocytes B) et des réponses à médiation cellulaire (les lymphocytes T).

### 5.2 Equilibre

Dans la phase d'équilibre, les cellules tumorales restent en dormance et cliniquement invisibles pour l'hôte. Le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales rentrent dans un équilibre dynamique ; l'immunité anti tumorale contient alors, mais ne peut totalement éradiquer, une population hétérogène de cellules tumorales, dont certaines ont acquis des moyens de se soustraire au système immunitaire. Les cellules tumorales sont présentes mais sous contrôle sans être physiquement éliminées.

### 5.3 Echappement

L'échappement des cellules tumorales peut résulter de changements au niveau de la tumeur qui permettent de bloquer la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire. Ainsi, les cellules tumorales peuvent acquérir des défauts dans les voies de présentation des antigènes, ce qui empêche leur reconnaissance par les cellules du système adaptatif.

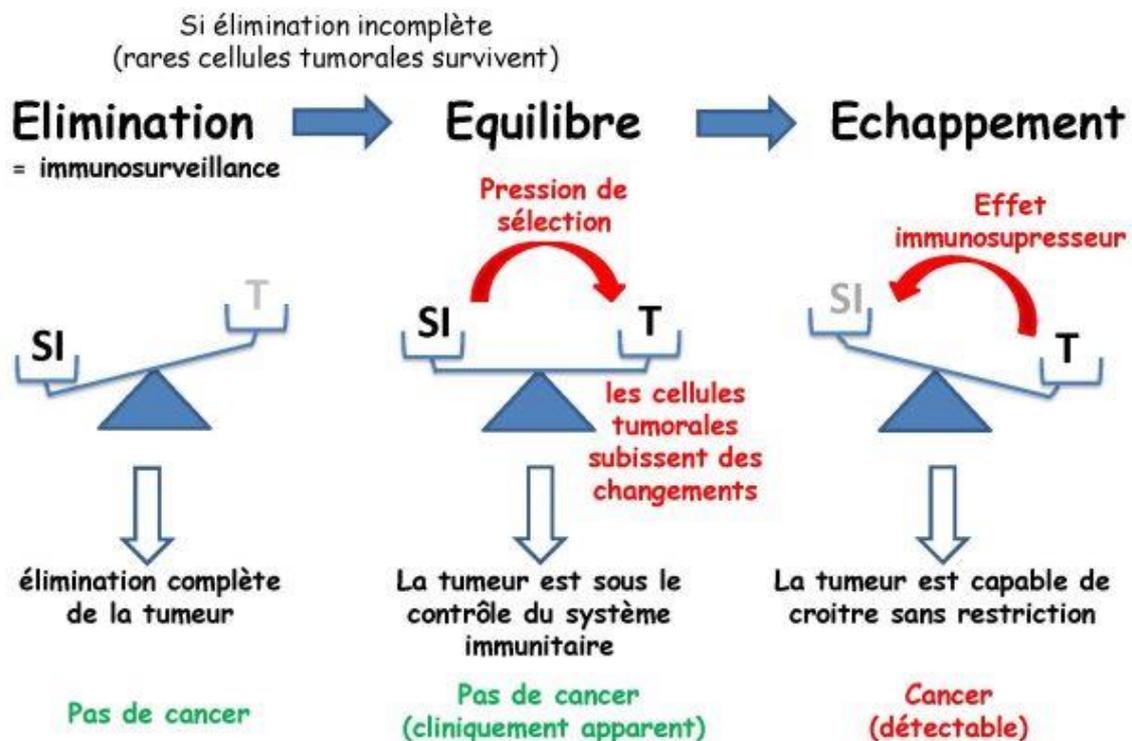


Figure 25 : La règle de 3 E et échappement tumorale

## Cours 7 : immunité anti-tumorale

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	38
<b>2</b>	<b>Généralités sur la tumeur</b>	38
<b>3</b>	<b>Oncogène</b>	39
	<b>3.1 Mécanismes d'activation des oncogènes</b>	39
<b>4</b>	<b>Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire</b>	39
<b>5</b>	<b>Immunosurveillance anti-tumorale</b>	40
	<b>5.1 Elimination</b>	40
	<b>5.2 Equilibre</b>	40
	<b>5.3 Echappement</b>	41

## Cours 8 : Maladies auto-immunes, Hypersensibilités.

### I. Maladies auto-immunes

#### 1. Introduction

Le concept de « maladie auto-immune » regroupe un ensemble de pathologies caractérisées par une réaction inappropriée du système immunitaire vis-à-vis des constituants du soi.

#### 2. Notion de tolérance immunologique

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par des récepteurs spécifiques (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T).

Ces cellules autoréactives sont contrôlées par les mécanismes de tolérance, cette dernière étant définie par la capacité du système immunitaire à ne pas s'activer vis-à-vis des antigènes du soi (auto-antigènes). Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre les clones lymphocytaires autoréactifs, de les éliminer ou de les inactiver (tableau 03).

**Tableau 03** : Principaux mécanismes à l'origine de la tolérance immunologique.

Site d'instauration de la tolérance	Mécanismes impliqués
<b>Tolérance centrale</b>	Pour les lymphocytes T (dans le thymus) : - sélection positive des TCR capables de reconnaître le HLA de classe I ou II de l'individu - sélection négative des TCR autoréactifs
	Pour les lymphocytes B (dans la moelle osseuse) : - sélection négative des BCR reconnaissant les autoantigènes avec une forte affinité - « receptor editing » : recombinaisons au niveau des gènes des BCR, pour en modifier la spécificité
<b>Tolérance périphérique</b>	Dans la circulation générale et les organes lymphoïdes secondaires : les clones autoréactifs vont être détruits (apoptose par délétion clonale), inactivés (anergie liée à l'absence de signaux de costimulation) ou contrôlés par des lymphocytes régulateurs

### 3. Notion d'auto-immunité physiologique et pathologique

L'auto-immunité physiologique est un phénomène naturel important qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle est le fait de lymphocytes B autoréactifs qui produisent des anticorps dits « naturels » (c'est-à-dire présents chez tous les individus) de faible affinité et des lymphocytes T portant des TCR autoréactifs de faible affinité.

L'auto-immunité pathologique est le résultat d'une rupture de la tolérance immunologique. Celle-ci survient lors de modifications qualitatives ou quantitatives de l'activité et/ou de la régulation des cellules B- ou T-réactives et/ou des autoantigènes. Cette rupture de tolérance peut être acquise ou résulter d'anomalies génétiques de la maturation du système immunitaire

## II. Hypersensibilité

### 1. Définitions

Le terme allergie définit, d'une façon large, un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse anormale de l'organisme à l'introduction de substance(s) non toxique(s), faisant

intervenir une réponse immunitaire excessive et/ou inadaptée spécifique de la (des) substance(s) en cause, et ne survenant que chez un nombre limité d'individus (synonyme = réaction d'hypersensibilité).

## 2. Classification des états d'hypersensibilité :

Selon la classification de **Gell et Coombs**

### 2.1 L'hypersensibilité du type I (ou allergie immédiate) :

Elle survient chez des sujets prédisposés par un terrain, dit *atopique*, et est liée à la production excessive d'IgE spécifiques d'allergènes divers, le plus souvent inhalés ou ingérés.

Les symptômes qui peuvent alors apparaître sont respiratoires (rhinite, toux spasmodique et asthme), oculaires (conjonctivite le plus souvent), digestifs (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), ou cutanés.

**L'anaphylaxie** se rapproche de l'allergie immédiate, dans la mesure où elle est également liée à des IgE. Toutefois, elle s'en distingue par le fait qu'elle peut survenir aussi bien chez des sujets atopiques que non atopiques, et que les allergènes en cause sont généralement différents de ceux de l'allergie immédiate : il s'agit essentiellement des médicaments, de certains aliments et des venins d'hyménoptères.

### 2.2 L'hypersensibilité cytotoxique (HS du type II) :

Elle est liée à des anticorps (IgM, IgG) qui se fixent sur des antigènes exprimés constitutivement ou adsorbés passivement sur la membrane des cellules de l'organisme. Ces anticorps induisent la destruction des cellules en activant le système du complément et/ou par opsonisation des cellules phagocytaires-cytotoxiques (monocytes et macrophages, ...).

Les manifestations liées à ce type d'HS ne sont qu'exceptionnellement du ressort de l'allergologue : il s'agit essentiellement de cytopénies (diminution quantitative d'un certain type de cellule du sang ; anémies hémolytiques, thrombopénies, leucopénies), et de certaines néphrites intersticielles et tubulo-intersticielles induites par des médicaments.

L'hypersensibilité cytotoxique intervient également dans certaines maladies auto-immunes, telles le syndrome de Goodpasture, le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse, etc.

### **2.3 L'hypersensibilité semi-retardée (ou HS du type III) :**

Elle est liée à la formation et au dépôt de complexes antigène-anticorps (complexes immuns : CI) dans les tissus. On distingue le phénomène d'Arthus, où les CI se constituent au niveau même des tissus, et la maladie sérique, où ils se forment dans la circulation, avant de se déposer dans les tissus.

Les principales affections allergologiques relevant d'une HS de type III sont les pneumopathies d'hypersensibilité, soit liées à l'inhalation répétée d'antigènes organiques (maladies des poumons de fermier, des éleveurs d'oiseaux et des colombophiles, etc.), soit induites par des médicaments ingérés ou injectés.

Certaines néphropathies, vascularites et éruptions cutanées, essentiellement dûes à des médicaments, relèvent aussi d'une HS semi-retardée du type maladie sérique.

### **2.4 L'hypersensibilité retardée (HSR ou HS du type IV) :**

Elle résulte du recrutement et de l'activation, au niveau même des organes et des tissus-cibles, de cellules effectrices diverses (monocytes et macrophages ; lymphocytes T effecteurs et cytotoxiques ; ...), sous l'effet de substances (cytokines) secrétées par les lymphocytes T activés par l'antigène.

Les principales affections allergologiques relevant d'une HSR sont les eczémas de contact ou par ingestion, et certaines photodermatoses ; d'autres affections (urticaires chroniques, "allergies" microbiennes) pourraient également relever, au moins en partie, d'une HSR.

L'HSR joue également un rôle important dans certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes, dans les mécanismes de défense anti-infectieuse (défense contre les micro-organismes à développement intra-cellulaire, tels les virus, les mycobactéries, et certains parasites), et dans les processus de défense antitumorale.

## **Cours 8 : Maladies auto-immunes, Hypersensibilités, Déficits immunitaire**

I.	Maladies auto-immunes	42
1.	Introduction	42
2.	Notion de tolérance immunologique	42
3.	Notion d'auto-immunité physiologique et pathologique	43
II.	Hypersensibilité	43
1.	Définitions	43
2.	Classification des états d'hypersensibilité	44
III.	Déficits immunitaires	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2012. Cellular and Molecular Immunology, seventh edition. ELSEVIER Saunders.

Abramowicz D., Wissing K.M et Broeders N. 2000. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Flammarion médecine –sciences.

Adiko A.C., Babdor J., Gutierrez-Martinez E., Guermontprez P. et Saveanu L. 2015. Intracellular transport routes for MHC I and their relevance for antigen cross-presentation. Front. Immunol.

Bouab H. 2017. Les déficits immunitaires. Faculté de médecine de Constantine. HMRU.

Carcelain G., Chevailler A., Fournel S., Gubler B., Jelièvre J-D., Seillès Estelle., Vitte J. 2018. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Les cours de L2-L 3 Médecine 2ème édition. ASSIM : Collège des enseignants d'immunologie.

Gensous N., Turpin D., Duluc D., Contin-Bordes C., Blanco, P. 2016. Genèse des anticorps. Revue du Rhumatisme, 83 : A27-A32

Janeway C. A., Murphy K., Travers P. et Walport M. 2009. Immunobiologie 3 ème édition de boeck.

Jian-Qing MI. 2005. Génération et mécanismes d'action antitumorale d'effecteurs lymphocytaires T CD4+ dans les lymphomes B malins. Thèse de Doctorat. Université Joseph Fourier-Grenoble 1.

Martin S., Delves P., Burton D., and Roitt I. 2008. Fondements de l'immunologie. Edition de boeck.

Reth M., Nielsen P. 2014. Signaling Circuits in Early B-Cell Development. Advances in Immunology, 122, 129-175.