



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Hassiba Ben Bouali, Chlef
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie



Polycopié destiné aux étudiants inscrits
en 2^{ème} année biologie (Tronc commun)

Cours d'immunologie

Présenté par :

✚ Mr. BENDAHA M E-A (Maitre de conférences B à l'Université Hassiba Ben Bouali, Chlef)

Table des matières

	Page
I. Introduction à l'immunologie.....	1
I.1. Rôle de l'immunité	1
I.2. Tissus du système immunitaire	1
I.3. Cellules du système immunitaire	2
I.3.1. Le monocyte	3
I.3.2. Le macrophage	3
I.3.3. La cellule dendritique	4
I.3.4. Les polynucléaires ou granulocytes	5
I.3.5. La cellule NK (Natural Killer)	6
I.3.6. Le mastocyte	7
I.3.7. Les lymphocytes	7
I.4. Rapport avec le quotidien et les grandes découvertes	7
II. Ontogenèse du système immunitaire	9
II.1. Les organes et tissus lymphoïdes	9
II.1.1. Organes lymphoïdes primaires	9
II.1.1.1. La moelle osseuse	9
II.1.1.2. Le thymus	10
II.1.2. Organes lymphoïdes secondaires	12
II.1.2.1. Les ganglions lymphatiques	12
II.1.2.2. La rate	15
II.1.2.3. Les amygdales	15
II.1.2.4. Les plaques de Peyer	16
II.2. Cellules B	17
II.3. Cellules T	17
II.2. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle osseuse	18
II.2.1. Phase indépendante des antigènes	18
II.2.2. Phase dépendante des antigènes	21
II.3. Education des cellules T à l'intérieur du thymus et tolérance au soi.....	21
II.3.1. Sélection positive au niveau du cortex	22
II.3.2. Sélection négative au niveau de la médulla	22
III. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	23

Table des matières

	Page
III.1. Processus de présentation des antigènes aux lymphocytes	24
III.1.1. Voies de synthèse et de chargement en peptide des molécules CMH-I...	24
III.1.2. Voies de Synthèse et de Chargement en peptide des molécules CMH-II..	27
III.2. CMH I (<u>Ag de classe I</u>).....	31
III.3. CMH II (<u>Ag de classe II</u>).....	31
IV. La réponse immunitaire non spécifique.....	32
IV. 1. Reconnaissance des microbes	33
IV.2. La barrière cutanéomuqueuse	33
IV.2.1. La peau	33
IV.2.2. Les muqueuses	33
IV.2.3. Les protéines et peptides antimicrobiens	34
IV.3. Phagocytes	34
IV.4. Les récepteurs : PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), les cellules tueuses (NK cells) et Toll-like receptors (TLRs).....	35
IV.4.1. Les récepteurs : PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns)...	35
IV.4.2. Les cellules tueuses (NK cells).....	36
IV.4.3. Toll-like receptors (TLRs).....	38
IV.5. Cytokines du système immunitaire non-spécifique.....	40
IV.6. Le complément	41
IV.6.1. Les voies d'activation et les molécules du complément	41
IV.6.1.1. Activation du complément par la voie classique	42
IV.6.1.2. Activation du complément par la voie MBP	44
IV.6.1.3. Activation du complément par la voie alterne	45
IV.6.2. Le complexe d'attaque membranaire ou MAC	46
V. La réponse immunitaire spécifique.....	47
V.1. La réponse cellulaire	47
V.2. La réponse humorale	51
V.2.1. Immunoglobulines BCR (B cell receptor) et anticorps soluble.....	51
V.2.1.1. Hypermutation somatique	53
V.2.2.2. Commutation de classe ou Switch	53
V.3. Les immunoglobulines (Ig).....	54
VI. Coopération cellulaire et humorale	58
VI.1. Coopération entre les lymphocytes T et B	58

Table des matières

	Page
VI.2. Les cytokines	60
VI.2.1. Les chimiokines	60
VI.2.2. Le TNF- α	60
VI.2.3. Les interleukines (IL).....	60
VI.2.4. Les interférons	61
VII. Dysfonctionnement du système immunitaire	62
VII.1. Causes du déficit immunitaire	62
VII.2. Les différents types déficit immunitaire primitif	62
VII.3. Les maladies auto-immunes	62
VII.4. L'allergie	64
VIII. Les principaux tests en immunologie.....	65
VIII.1. Agglutination	65
VIII.2. Immuno-précipitation	66
VIII.3. Immuno-électrophorèse	67
VIII.4. Immunofluorescence	68
VIII.5. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).....	69
Références bibliographiques	70

I. Introduction à l'immunologie :

I.1. Rôle de l'immunité :

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes assurant l'immunité de l'organisme via des molécules, des cellules et des organes dédiés.

Immunité = Ensemble des mécanismes qui permettent à un organisme de reconnaître et de lutter contre les agents potentiellement pathogènes.

Les types de dangers : L'organisme doit faire face à 2 dangers

2.1. Pathogènes: Substances toxiques, bactéries, virus, parasites...(Faire la distinction entre le soi et le non-soi)

2.2. Dérèglements cellulaires: Cancérisation ou défaut lors de la différenciation cellulaires (Reconnaître les situations dangereuses)

NB : La sélection des systèmes de défense au cours de l'évolution, en fonction des microorganismes qui développent des mécanismes d'échappement au SI.

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ».

2 types de réponses immunitaires rentrent en jeux :

- ✓ La réponse immunitaire **non spécifique** ou **naturelle** (**Immédiate**)
- ✓ La réponse immunitaire **spécifique** ou **adaptative** (**Tardive, Mémoire**)

Immunité naturelle ou non adaptative ou non spécifique

- ✓ Les cellules phagocytaires (polynucléaires, macrophages, cellules dendritiques).
- ✓ Les cellules tueuses naturelles (NK).

Immunité adaptative ou acquise ou spécifique

- ✓ Les lymphocytes T, les lymphocytes B et les immunoglobulines.

I.2. Tissus du système immunitaire :

Les tissus du système immunitaire, appelés aussi tissus lymphoïdes, sont formés par l'ensemble des organes où résident les lymphocytes et les autres cellules du système immunitaire.

Il existe deux types d'organes lymphoïdes : primaires et secondaires.

Les organes lymphoïdes primaires (ou organes lymphoïdes centraux) sont les organes de maturation des lymphocytes :

- Le thymus qui permet la maturation des lymphocytes T.

- La moelle osseuse chez les mammifères ou bourse de Fabricius chez les oiseaux où se développent les lymphocytes B.

Les organes lymphoïdes secondaires (ou organes lymphoïdes périphériques) sont les lieux de passage, d'accumulation, et de rencontre des antigènes et des cellules de l'immunité :

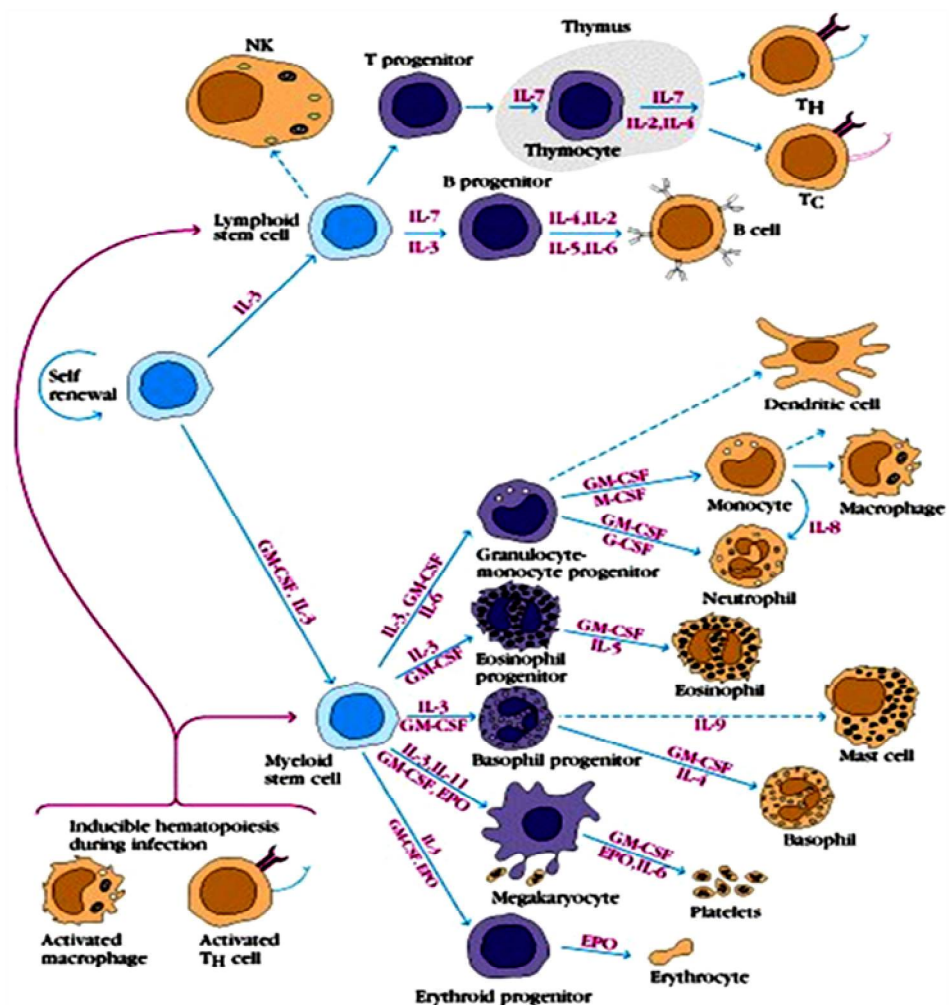
- Les ganglions lymphatiques.
- La pulpe blanche de la rate.
- Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) dont :

GALT (Gut-associated lymphoid tissue) formations lymphoïdes digestives (plaques de Peyer).

BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) formations lymphoïdes respiratoires, et d'autres formations lymphoïdes tissulaires.

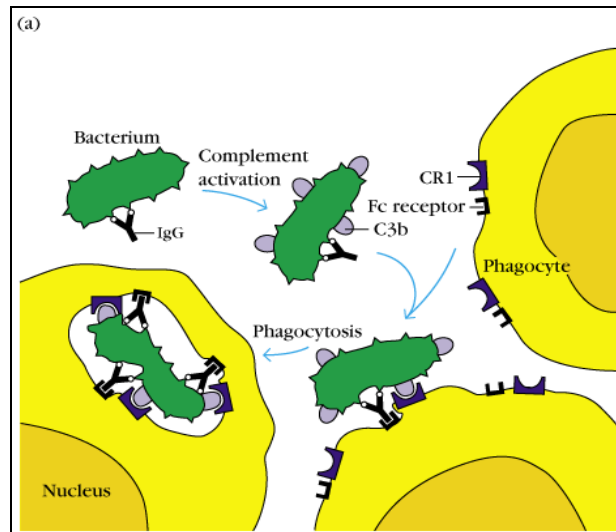
I.3. Cellules du système immunitaire :

Les cellules immunitaires ainsi que **plaquettes** et **globules rouges** proviennent d'une même cellule (Hematopoïetic Stem Cell = **HSC**) ou cellule **souche pluripotente** présente dans la moelle osseuse chez l'adulte, (dérivant elle-même d'une **cellule souche totipotente**), capable de s'auto-reproduire et de donner ensuite les différentes lignées hématopoïétiques.



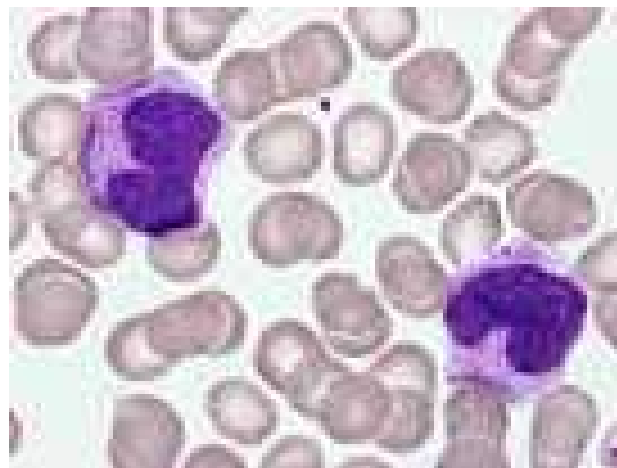
La **pluripotence** est la capacité d'une cellule à produire l'ensemble des cellules d'un organisme mais ne peuvent donner naissance à un individu complet.

- ❖ Les **phagocytes (ou cellules phagocytaires)** sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose.



I.3.1. Le monocyte :

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



I.3.2. Le macrophage :

C'est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Joue le rôle de **cellule présentatrice d'antigène**, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, elle présente les molécules de classe **1 et 2 du CMH**.

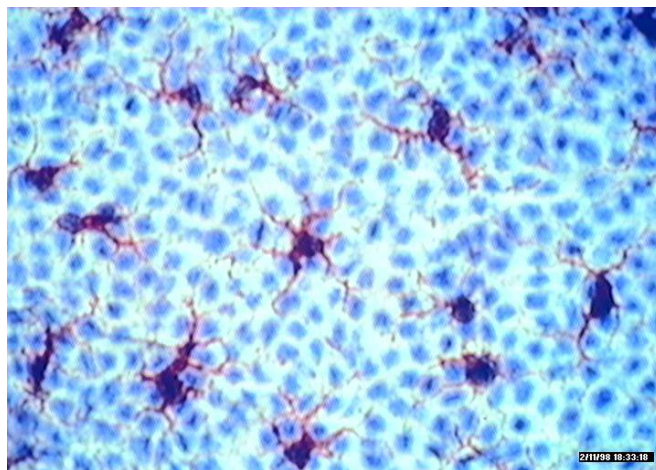


Se doivent donc d'être **ubiquitaires** au sein de l'organisme (**Tissus conjonctifs, foie, tissus nerveux, poumons, plasma, rate, ...**). Les macrophages résidents portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : **les cellules de Kupffer** dans le foie, **les cellules microgliales** dans les tissus nerveux, **les macrophages** alvéolaires dans les poumons...

- ❖ Les macrophages présentent **pratiquement tous les PRR membranaires**.

I.3.3. La cellule dendritique :

C'est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées **des dendrites**, ubiquitaires, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus.



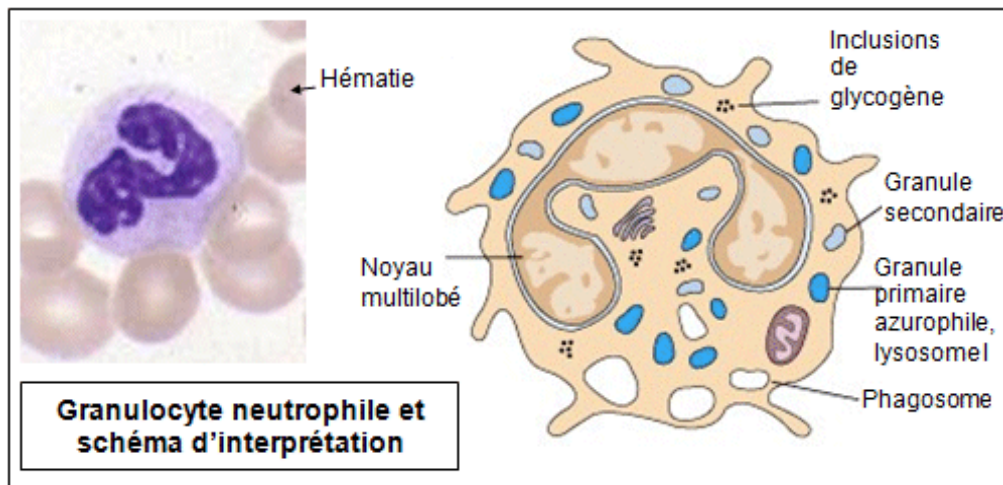
- ❖ Les **cellules dendritiques** présentent **pratiquement tous les PRR membranaires**.

I.3.4. Les polynucléaires ou granulocytes :

Ces cellules **ne sont pas polynucléées** mais présentent des noyaux **polylobés**. On en distingue trois types :

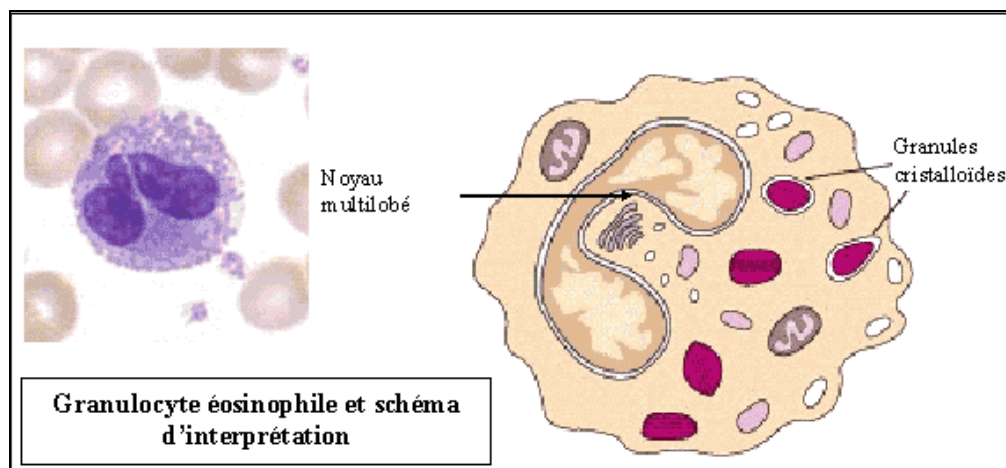
I.3.4.1. Les neutrophiles :

C'est les **plus nombreux** dans le sang. Jouent un rôle principal dans la **phagocytose** et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Il passe ainsi par **diapédèse** du vaisseau sanguin où il situe en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.



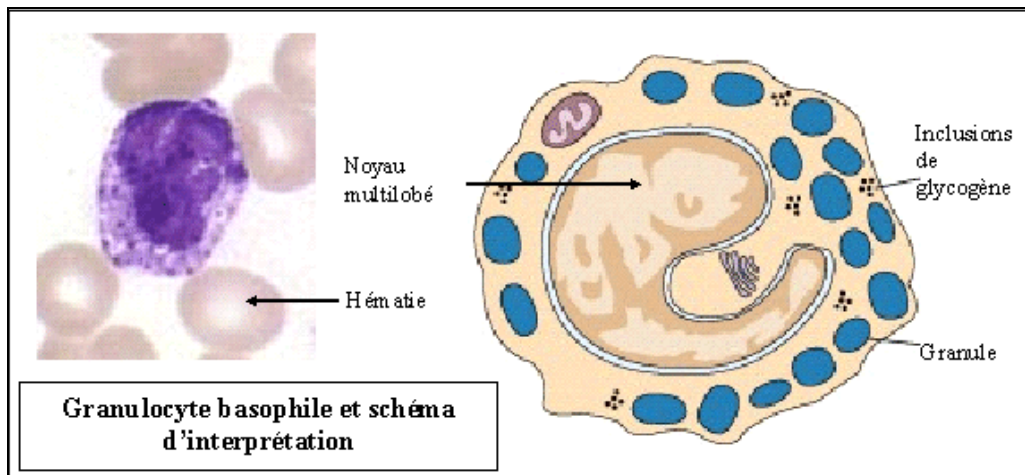
I.3.4.2. Les acidophiles :

Les acidophiles (ou éosinophiles) ont une action **antiparasitaire** en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.



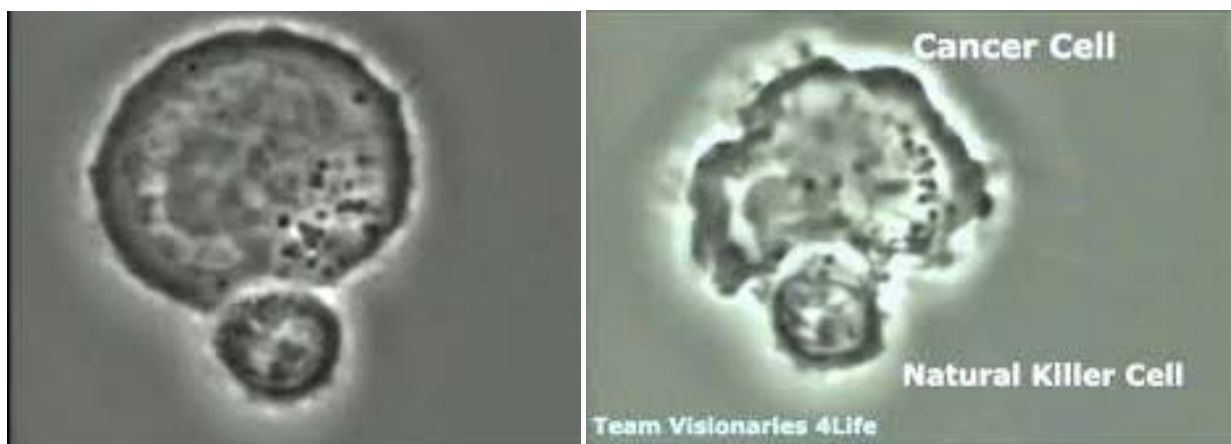
I.3.4.3. Les basophiles :

Sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. Lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.



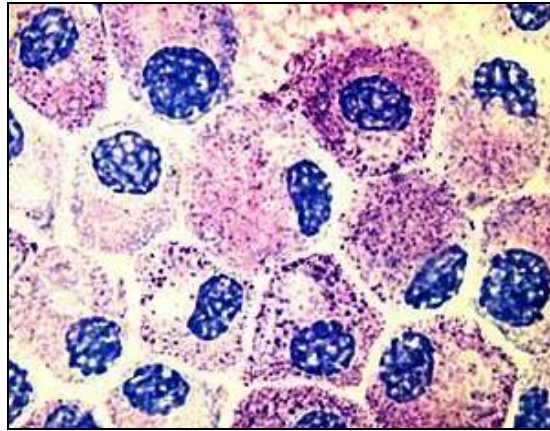
I.3.5. La cellule NK (Natural Killer) :

Les cellules tueuses naturelles sont des lymphocytes sans mémoire immunologique et font partie de notre système immunitaire inné. Cela signifie qu'ils agissent par pur instinct, programmés pour détruire les cellules infectées et cancéreuses. Ces cellules représentent environ 5 à 16% de la population totale de lymphocytes et sont totalement dévouées à cette mission de recherche et de destruction.



I.3.6. Le mastocyte :

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



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

I.3.7. Les lymphocytes :

On distingue principalement deux familles de lymphocytes, qui ne se différencient pas d'un point de vue morphologique, mais d'un point de vue moléculaire (suivant les récepteurs situés à la surface cellulaire) : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les lymphocytes jouent un rôle central dans le système immunitaire, c'est pourquoi leur taux sanguin augmente lors des infections. Les deux types de lymphocytes utilisent deux mécanismes différents.

Les lymphocytes B (développés dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux, d'où le B) sont responsables de la production des anticorps, ou immunité humorale.

Les lymphocytes T (maturés dans le thymus, d'où le T) sont quant à eux impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire.

I.4. Rapport avec le quotidien et les grandes découvertes :

Longtemps, le **seul traitement proposé** pour soigner les bébés dépourvus de défenses immunitaires (les "bébés bulles", voir encadré) était la **greffe de moelle osseuse**. Cependant, seuls 20% des patients sont susceptibles de trouver un donneur compatible, et la mortalité d'un tel traitement demeure élevée (supérieure à 20%). En outre, suite à une telle intervention, les

défenses immunitaires ne se reconstituent que de façon incomplète. Enfin, les traitements doivent être pris à vie pour éviter le risque de rejet de la greffe.

L'origine du déficit immunitaire des "bébés-bulles" est génétique. Les gènes qui, chez un individu sain, codent les signaux de production de certaines protéines, sont défectueux.

L'une des stratégies thérapeutiques consiste alors à **réparer ou modifier le patrimoine génétique** du patient : on parle de **thérapie génique**. Il s'agit d'insérer un **gène fonctionnel** dans la chaîne d'ADN située dans le noyau des cellules malades, pour corriger leur activité.

Le gène de substitution – ou "**gène-médicament**" – est véhiculé dans des cellules par des virus spécialement modifiés à cet effet (on les nomme "vecteurs"). Pour les enfants dont le déficit immunitaire est dû à un gène défectueux sur le chromosome X (on parle de "déficit immunitaire sévère lié au chromosome X", ou DICS-X), le protocole mis en place en 1999 par l'équipe du professeur Alain Fischer consiste à l'extraction des cellules souches de la moelle osseuse, à leur correction en laboratoire, puis à leur réinjection par perfusion.

Depuis 2000, une trentaine d'enfants souffrant de déficits immunitaires, ont retrouvé une vie normale après avoir bénéficié de transfert de gène en France, en Angleterre et en Italie.

Toutefois, le vecteur utilisé jusqu'à présent intégrait le gène fonctionnel à proximité d'autres gènes favorisant l'apparition de **leucémies**.

Les autorités sanitaires avaient autorisé, début 2011, une deuxième vague d'essais de **thérapie génique pour les bébés-bulles**, utilisant un nouveau vecteur. Les premiers résultats de ces essais sont parus le 9 octobre 2014 dans le *New England Journal of Medicine*. Les informations présentées correspondent à une période de suivi comprise entre 12 et 38 mois.

A l'issue de cette période, huit des neuf enfants suivis étaient encore en vie, **aucun n'ayant présenté de signe de leucémie**.

L'origine du seul décès apparaît être une infection virale survenue avant que le stock de cellules immunitaires (lymphocytes T) ait été entièrement reconstitué, après injection des cellules souches modifiées.

Parmi les autres huit patients, sept ont acquis la capacité de **produire des lymphocytes T fonctionnels**. Ces globules blancs les ont **guéris** des infections ayant initié leur mise sous bulle. Les patients "sont restés en bonne santé par la suite", précise l'étude.

L'analyse des cellules immunitaires, effectuée chez une partie des patients, a montré que les gènes corrigés ont été **insérés à plus grande distance** des sites incriminés dans la formation des leucémies.

II. Ontogenèse du système immunitaire :

II.1. Les organes et tissus lymphoïdes :

Correspondent au lieu de résidence des **lymphocytes** et d'autres **cellules du système immunitaire**.

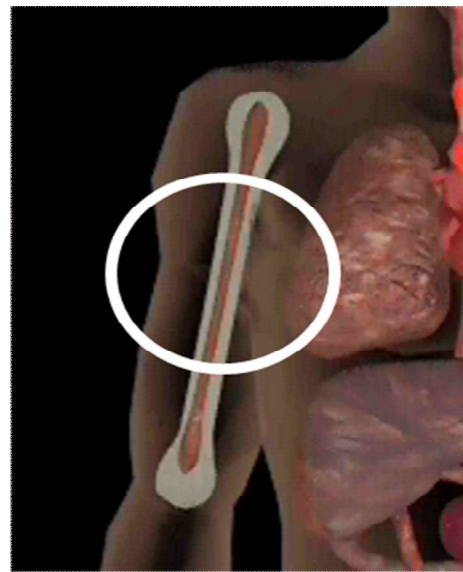
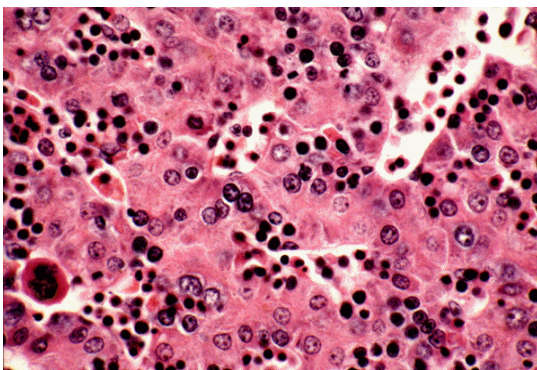
1. Organes lymphoïdes primaires: ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes.

2. Organes lymphoïdes secondaires: lieux de **concentration** des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la **réponse immunitaire adaptative**.

II.1.1. Organes lymphoïdes primaires :

II.1.1.1. La moelle osseuse :

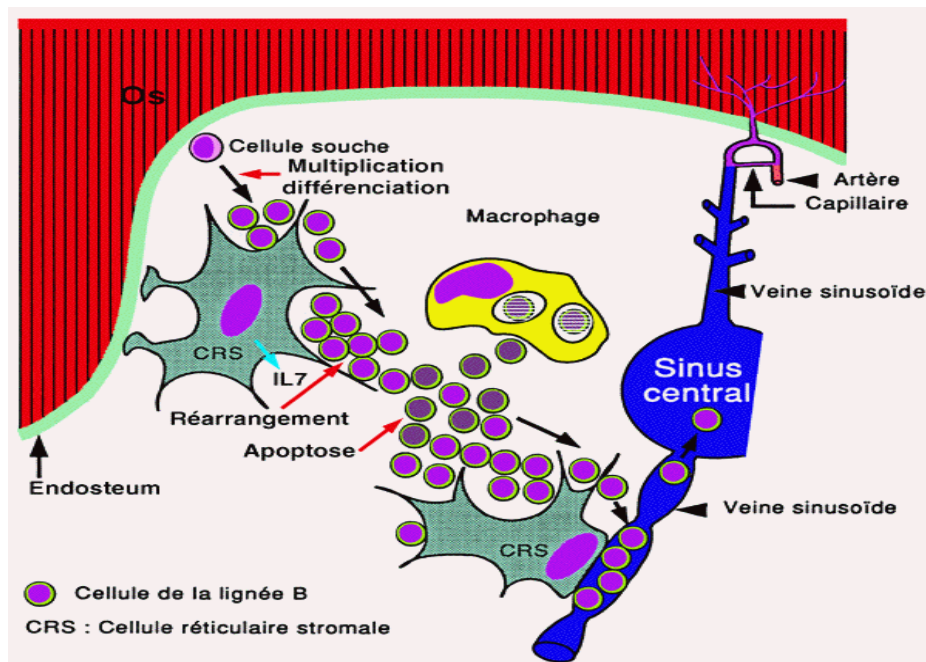
Correspond au tissu présent dans la partie centrale des **os courts et plats** (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, voûte du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur, ...)



Seuls ces os possèdent encore de la **moelle osseuse rouge** constituée de **cellules souches hématopoïétique pluripotentes (CSH)**, en opposition à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses (adipocytes).

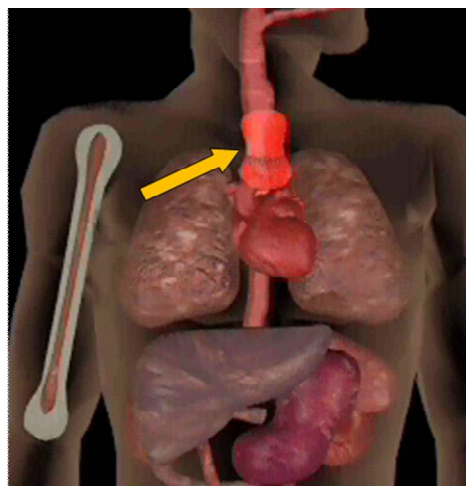
Constituée de **cellules stromales** qui constituent un tissu de **soutien** permettant la multiplication des cellules souches hématopoïétique et jouent un rôle dans la différenciation et la maturation des **cellules LB**.

Les **sinus veineux** présent dans la moelle osseuse sont très permissifs.



II.1.1.2. Le thymus :

Un organe lympho-épithéliale est un organe bilobé situé au dessus du cœur dans la partie antéro-supérieure du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement.



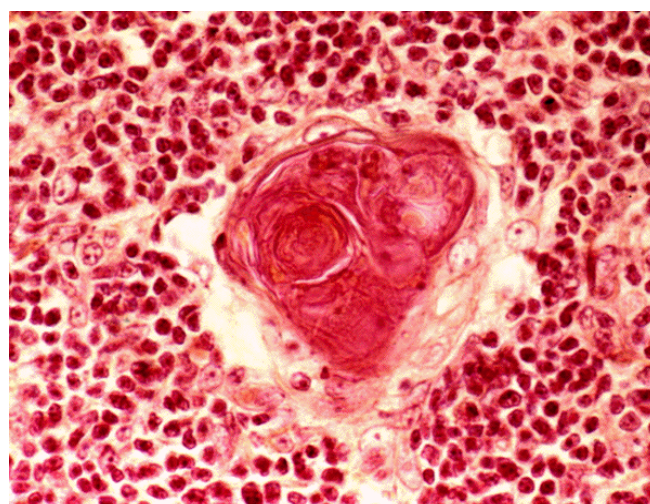
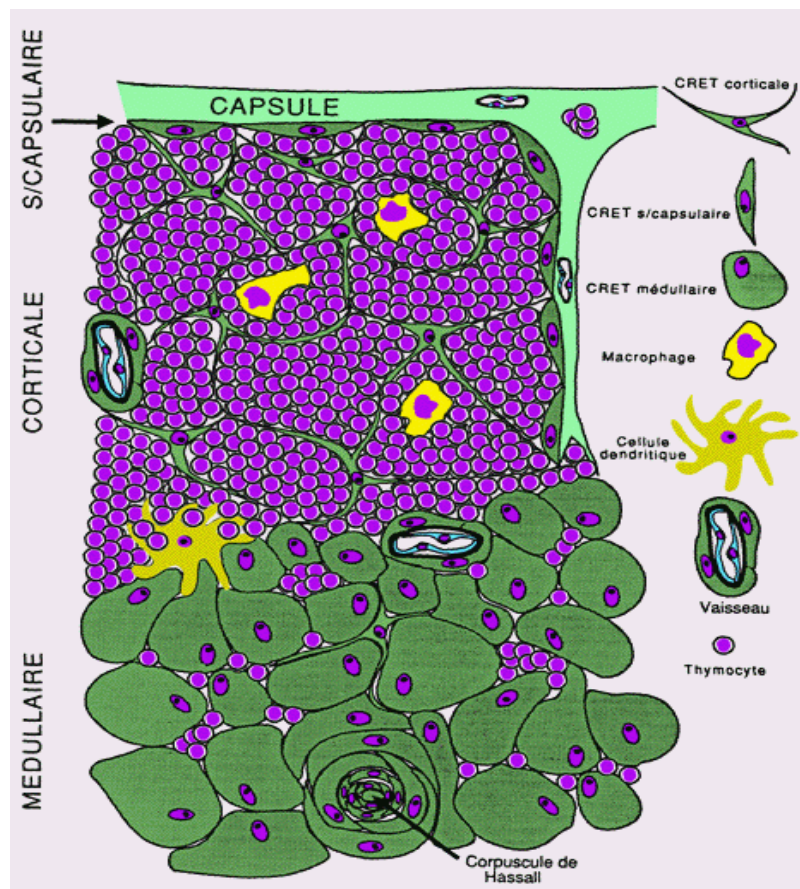
Dans le thymus on trouve différents types de cellules :

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

- ❖ Des **macrophages**.

On distingue 3 zones dans le thymus :

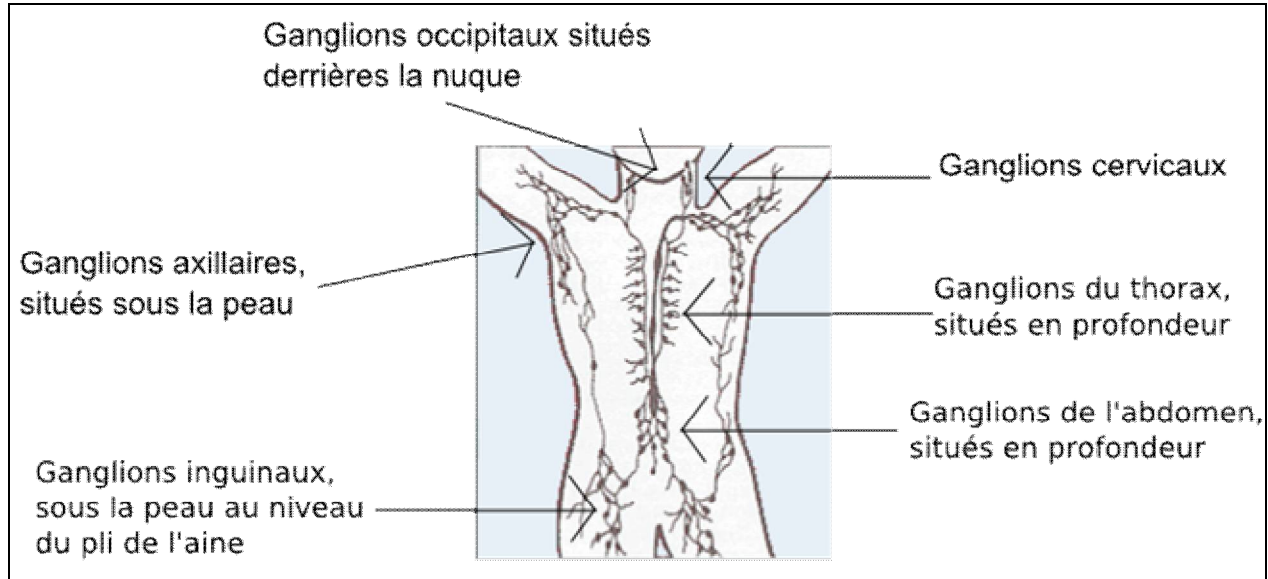
- ❖ Le **cortex** est la zone la plus **externe** au niveau de laquelle se regroupent les **thymocytes**, il présente une **forte activité mitotique**.
- ❖ La **jonction cortico-médullaire** est le lieu **d'entrée des progéniteurs** qui viennent de la moelle et de **sortie des cellules matures**.
- ❖ La **médula** est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'**accumulation des cellules matures** et la **sélection négative**.



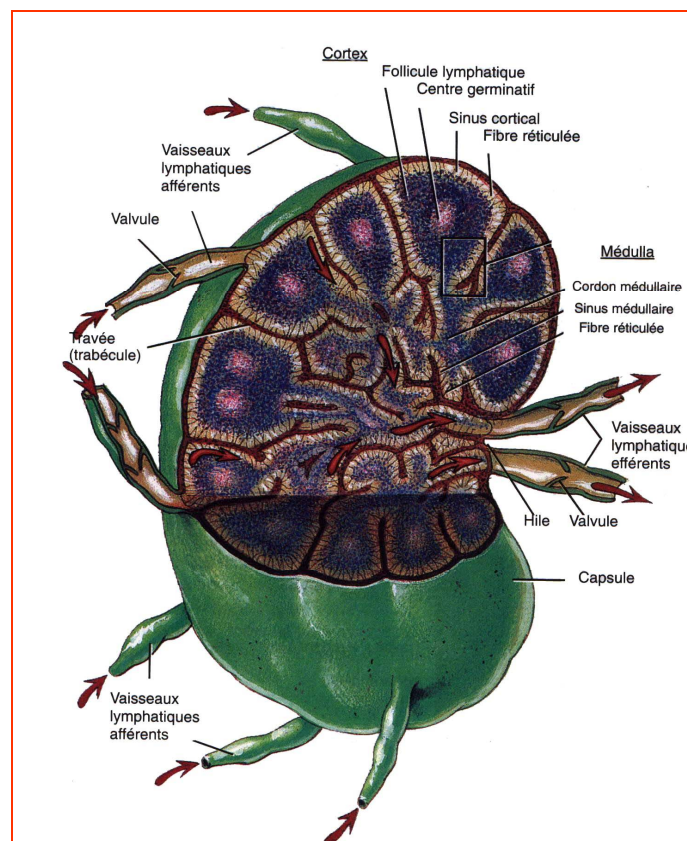
II.1.2. Organes lymphoïdes secondaires :

II.1.2.1. Les ganglions lymphatiques :

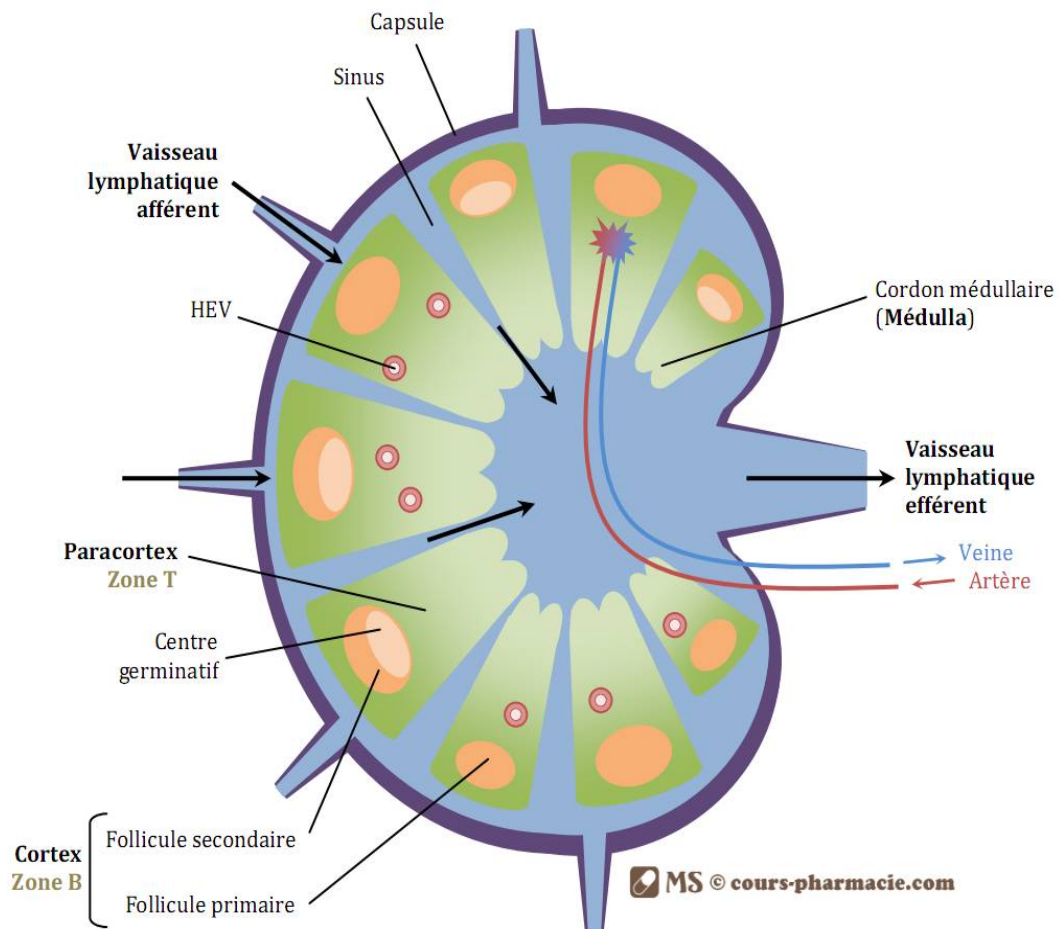
Répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en **aires ganglionnaires**.



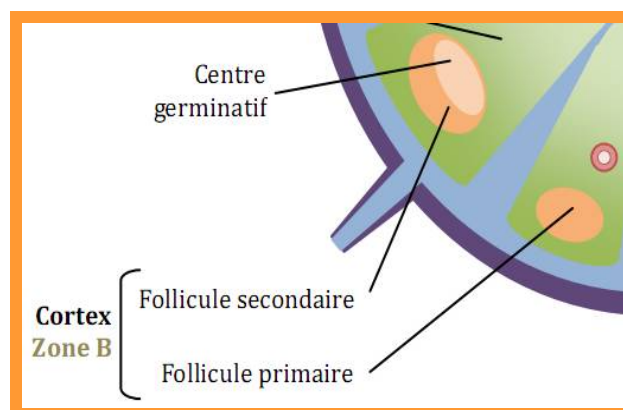
Ils sont entourés d'une **capsule fibreuse conjonctive**, percée de **vaisseaux lymphatiques afférents** qui déversent la **lymphe** au niveau de **sinus**, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les **vaisseaux lymphatiques efférents** au niveau du hile.



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



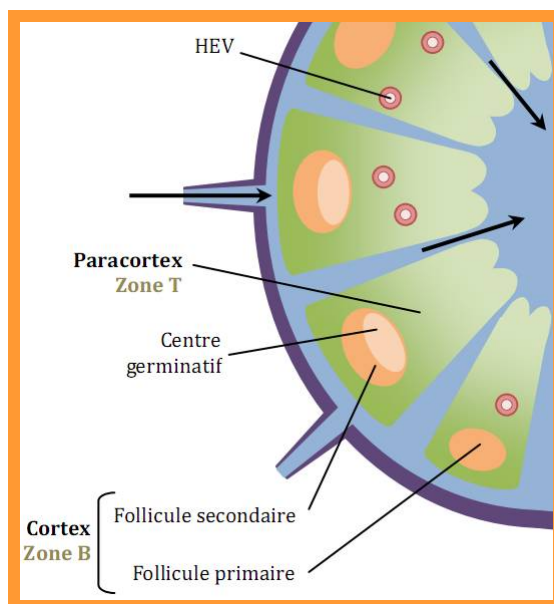
1. Le **cortex** correspond à la partie la plus externe caractérisé par la présence de **lymphocyte B**.



Les **follicules lymphoïdes primaires** sont constituées d'une population uniforme en **lymphocytes B** et au niveau desquels on n'observe **pas de réponse immunitaire**.

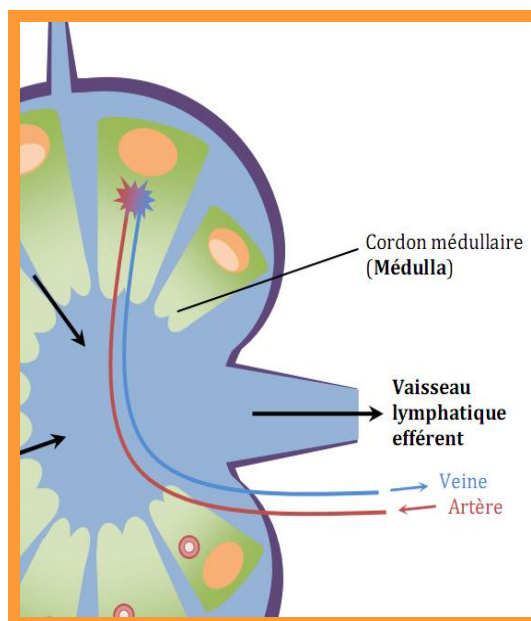
Les **follicules lymphoïdes secondaires** correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des **centres germinatifs** au niveau desquels **la réaction immunitaire** est en train de se produire.

2. Le **paracortex** correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de **lymphocyte T**, de **cellules dendritiques** ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle **HEV** (pour veinule à endothélium haut).



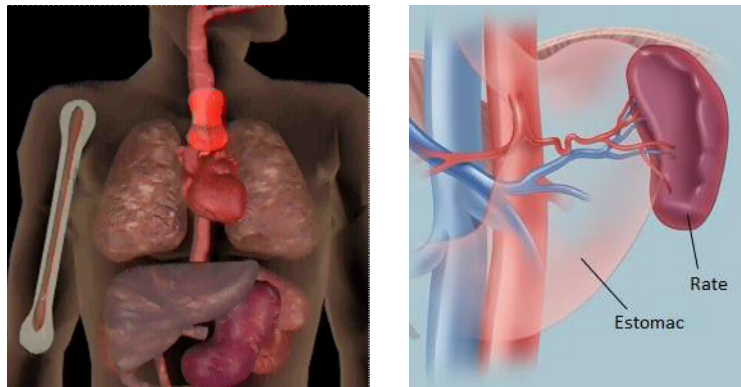
NB : C'est dans cette zone que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB.

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

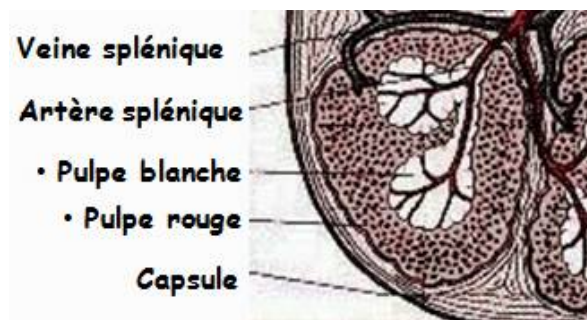


II.1.2.2. La rate :

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche.



On y distingue :



- ✓ **La pulpe rouge** est localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la **régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang**, notamment des hématies. Contient des dépôts d'**hémosidérine** qui est une forme de stockage du fer.
- ✓ **La pulpe blanche** donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Riche en **lymphocyte T et B**

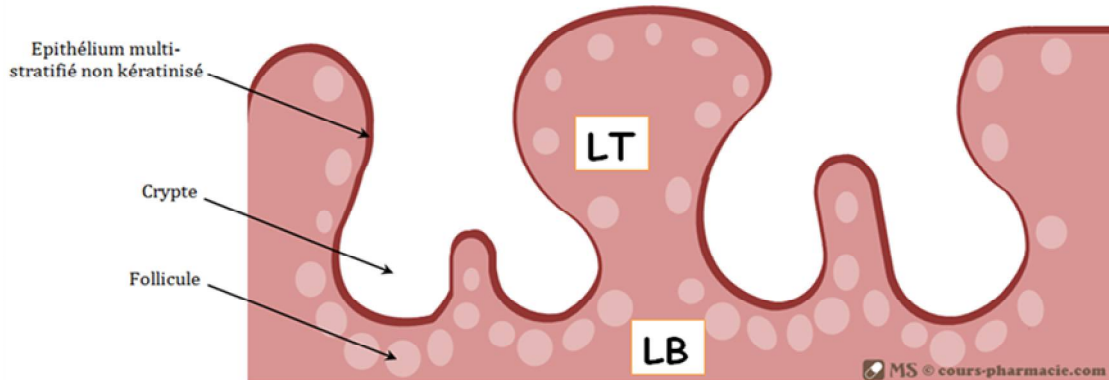
II.1.2.3. Les amygdales :

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



1. Langue
2. Amygdales (Tonsilles palatines)
3. Luvette
4. Palais

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



II.1.2.4. Les plaques de Peyer :

Correspondent des **follicules lymphoïdes primaires** et **follicules lymphoïdes secondaires** présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle.

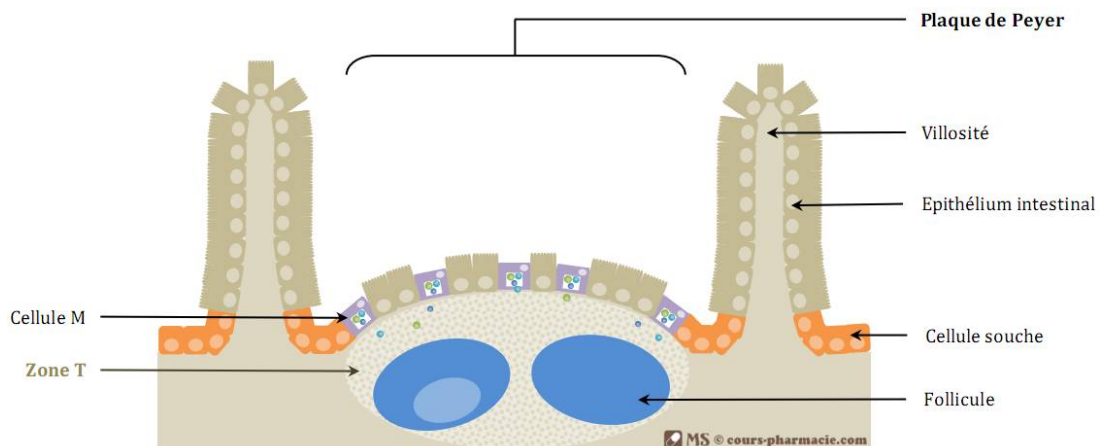
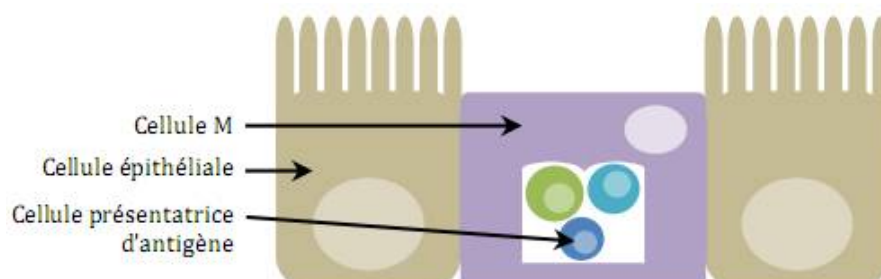


Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer

Ces follicules sont caractérisés par la présence de **lymphocytes B**. Les **lymphocytes T** sont situés de manière plus diffuse **à la périphérie** des follicules.

Les **cellules M** forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire : macrophages, cellules présentatrices d'antigènes....



II.2. Cellules B :

Les **lymphocytes B (LB)** ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « **Bourse de Fabrice** » (organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité), arrivent à maturité, chez l'Homme, dans la **moelle osseuse**. Ils sont responsables de la **réponse immunitaire humorale spécifique** grâce aux anticorps qu'ils produisent et qui serviront à la reconnaissance spécifique et à la destruction de l'agent pathogène.

Les lymphocytes B jouent également le rôle de **cellules présentatrices d'antigènes**.

Le récepteur des cellules B (aussi appelé BCR, pour B-cell receptor) est une protéine transmembranaire réceptrice localisée à la surface de la membrane plasmique des lymphocytes B. Le groupe fonctionnel d'accroche du récepteur est composé d'anticorps membranaires qui, comme tous les anticorps, ont un unique site de liaison antigène déterminé aléatoirement. Quand un lymphocyte B est activé lors de sa première rencontre avec un antigène qui s'attache à ses récepteurs, la cellule prolifère et se différencie pour générer une population de plasmocytes et de cellules mémoires.

II.3. Cellules T :

La structure globale des lymphocytes T est identiques, ils se distinguent par leurs TCR toujours accompagné du cluster de différenciation **CD3**, ainsi que du **CD4** ou du **CD8** suivant le lymphocyte considéré.

En plus du TCR et du CD3, les lymphocytes T expriment un certain nombre de protéines membranaires : des **immunoglobulines**, des **intégrines**, des **sélectines L**, des récepteurs de cytokines, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation (**CD2**, **CD28** et **CD45**).

Le TCR est un complexe moléculaire qui se trouve sur la membrane des lymphocytes T. Ce récepteur membranaire constitue un paratope et est responsable de la reconnaissance des complexes CMH-peptide. Il s'agit d'un hétérodimère composé d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta dans 95 % des cellules T, les 5 % restant possédant un TCR gamma/delta. La liaison du TCR avec son épitope de prédilection entraîne l'activation du lymphocyte par le biais d'une série d'événements impliquant des enzymes, des co-récepteurs et des molécules spécialisées.

II.4. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle osseuse :

Les stades de différenciation peuvent être divisés en 2 phases:

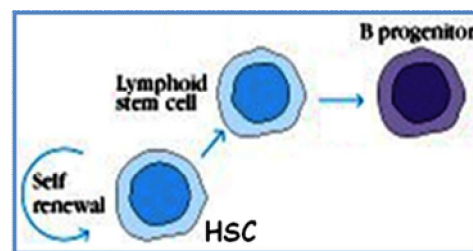
1. Une phase indépendante des antigènes Qui a lieu dans la **moelle osseuse**. Caractérise les divers stades de la maturation:

- ✓ Cellule progéniteur **pro-B**
- ✓ Cellule précurseur **pré-B**
- ✓ Lymphocyte **B immature**
- ✓ Lymphocyte **B mature** «naïf»

2. Une phase dépendante des antigènes Qui a lieu à la **périphérie**. Aboutit à une population de **plasmocytes** et de **cellules B mémoires**.

II.4.1. Phase indépendante des antigènes :

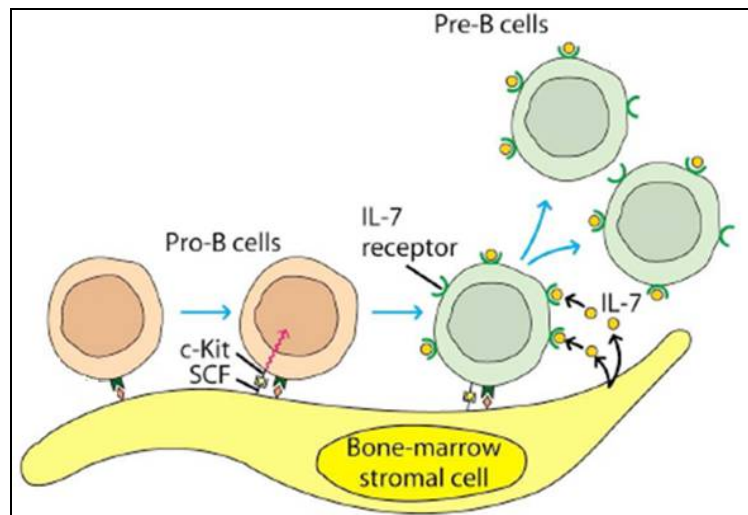
Les cellules souches s'engagent dans le **linéage B** et deviennent des cellules **pro-B**.



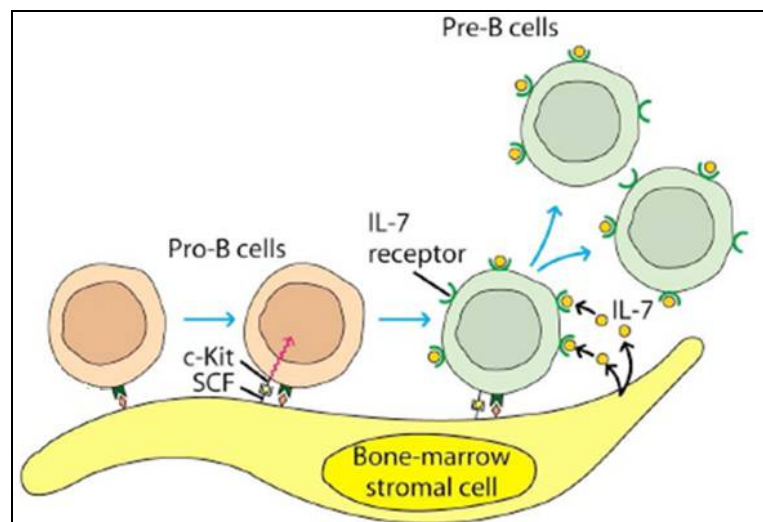
La différenciation des **cellules pro-B** en cellules **pré-B** requièrent le microenvironnement produit par **les cellules stromales** de la moelle osseuse qui jouent deux rôles importants :

- ✓ Elles interagissent directement avec les cellules **pro-B** et **pré-B**
- ✓ Elles sécrètent des cytokines variées, en particulier **IL7**

Après qu'il y ait eu contact avec la cellule stromale, un récepteur sur la cellule **pro-B**, le **c-kit** interagit avec une molécule stromale membranaire, le stem-cell factor (**SCF**). Cette interaction active le **c-kit** qui a une activité tyrosine kinase. La cellule **pro-B** commence alors à se diviser et à se différencier en **cellule pré-B** qui exprime un récepteur pour **IL7 (IL-7R)**.



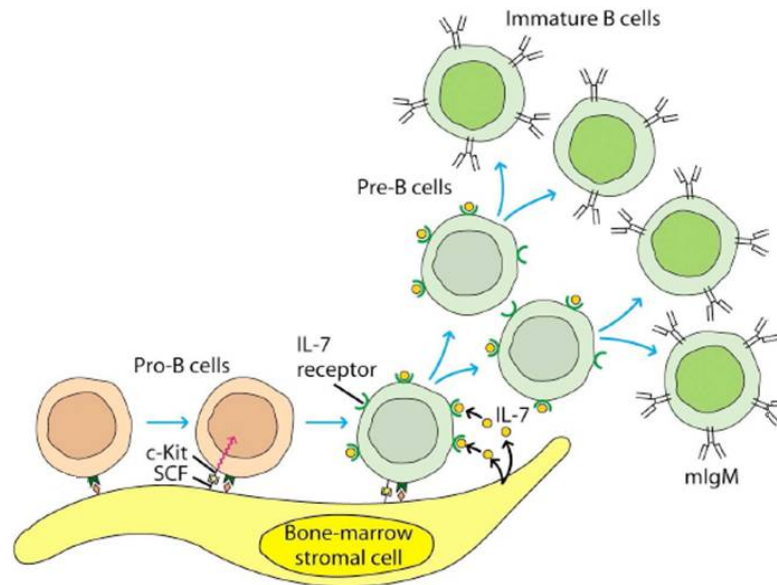
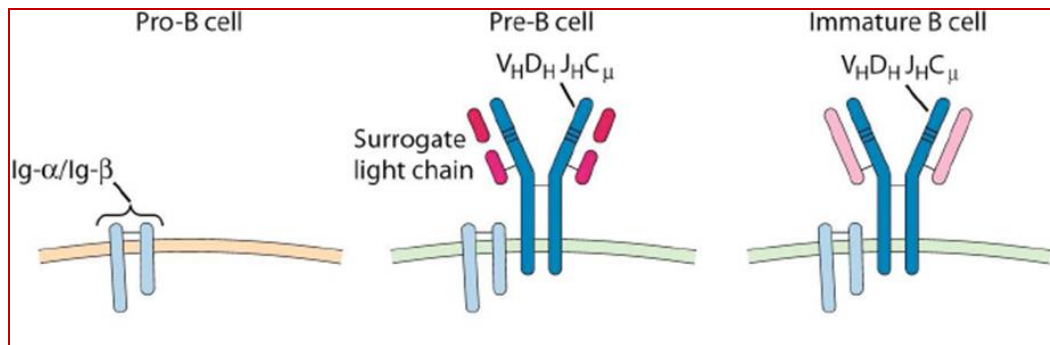
L'**IL7** sécrétée par les cellules stromales induit une **diminution de l'expression des molécules d'adhésion**. Les cellules **pré-B** prolifèrent et se **détachent** des cellules stromales.



À ce stade, les cellules **pré-B** n'ont plus besoin du contact direct avec les cellules stromales mais continuent à avoir besoin de l'**IL-7 pour leur croissance et leur maturation**.

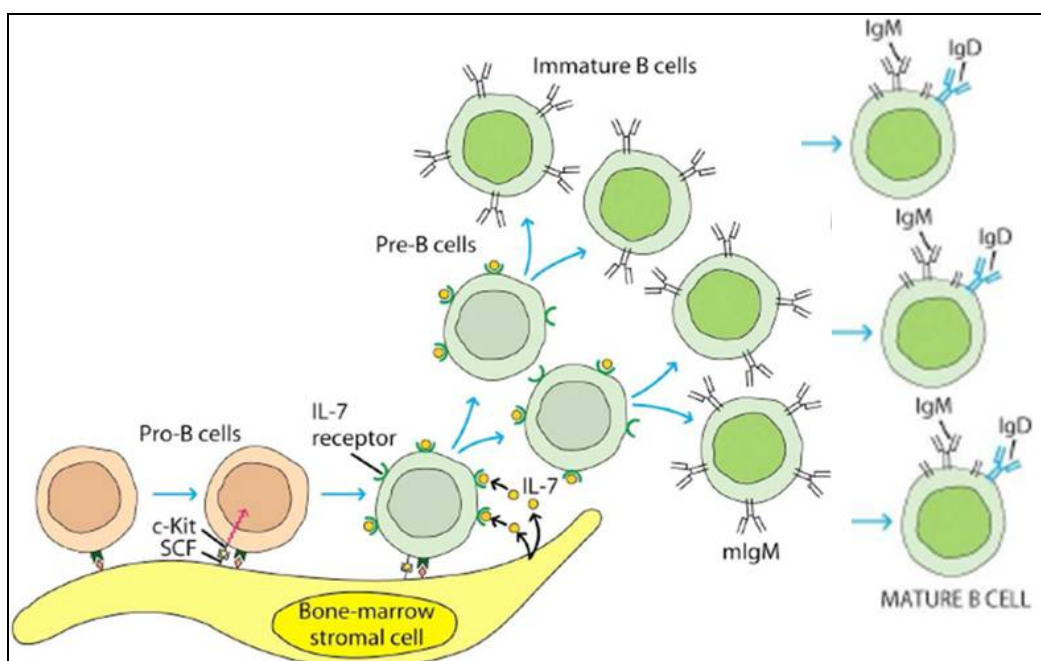
Le lymphocyte **pré-B** exprime la chaîne membranaire associée à une chaîne légère inhabituelle appelée **pseudo-chaîne légère**

Le développement d'une cellule **pré-B** en **lymphocyte B immature** nécessite le réarrangement productif des gènes d'une chaîne légère. Un seul isotype est exprimé à la membrane d'un **lymphocyte B**.



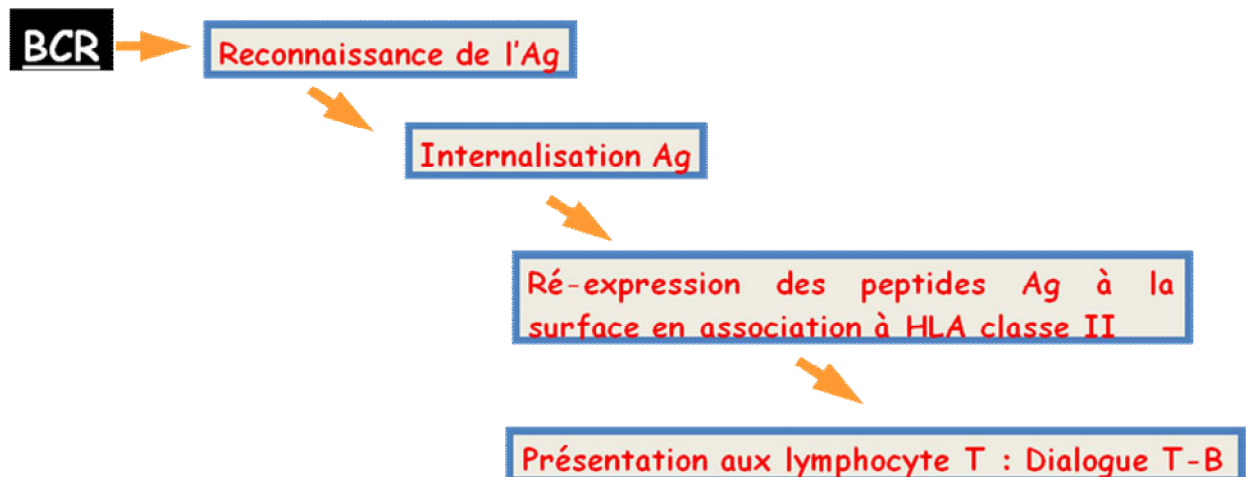
La différenciation des **lymphocytes B immatures** se poursuit. La **coexpression d'immunoglobulines IgD et IgM** membranaires caractérise les **lymphocytes B matures**.

Ces **lymphocytes B** matures immunocompétents, dits «vierges» ou «naïfs», sont exportés de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques.

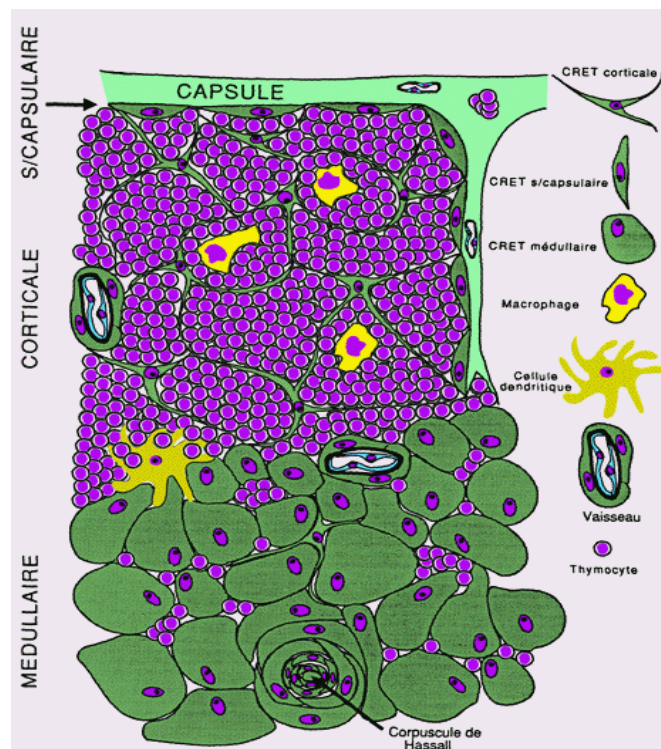


II.4.2. Phase dépendante des antigènes :

Suite à l'activation du **BCR** par **liaison à un antigène**, un signal activera les mécanismes induisant la spécificité vis-à-vis de l'antigène. On compte d'une part à **l'hypermutation somatique** et d'autre part à **la commutation de classe**, qui tous deux ne prennent en compte que les **LB** et se réalisent au niveau des **centres germinatifs des follicules secondaires** présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.



II.5. Education des cellules T à l'intérieur du thymus et tolérance au soi :



II.5.1. Sélection positive au niveau du cortex :

Les cellules épithéliales présentent les molécules du **CMH** du soi.

- ✓ Le thymocyte reconnaît le **CMH** avec une **faible affinité**, il sera alors considéré comme acceptable et sera **sélectionné positivement** en recevant un **signal de survie**.
- ✓ Le thymocyte reconnaît le **CMH** avec une **forte affinité**, il sera alors considéré comme délétère pour le soi, ne recevant **pas le signal de survie** et il mourra donc.

II.5.2. Sélection négative au niveau de la médulla :

Les **cellules dendritiques** expriment des peptides du soi.

- ✓ Le thymocyte reconnaît le peptide présenté par le **CMH** avec une **forte affinité**, il sera alors considéré comme délétère pour le soi et sera **sélectionné négativement** en recevant un **signal de mort**.
- ✓ Le thymocyte reconnaît le peptide présenté par le **CMH** avec une **faible affinité**, il sera alors considéré comme acceptable et ne recevra **pas de signal de mort**.

II.6. Autres cellules (Cellules myéloïdes) :

La cellule myéloïde progénitrice (ou CMP) est une cellule issue de la cellule souche hématopoïétique (CSH), qui va pouvoir donner, en se divisant, la lignée myéloïde : Les myéloblastes sont des cellules immatures de la moelle osseuse. Ils s'apparentent à des cellules souches mais n'ont la possibilité d'évoluer qu'en leucocytes (globules blancs) de la famille des granulocytes (ou polynucléaires).

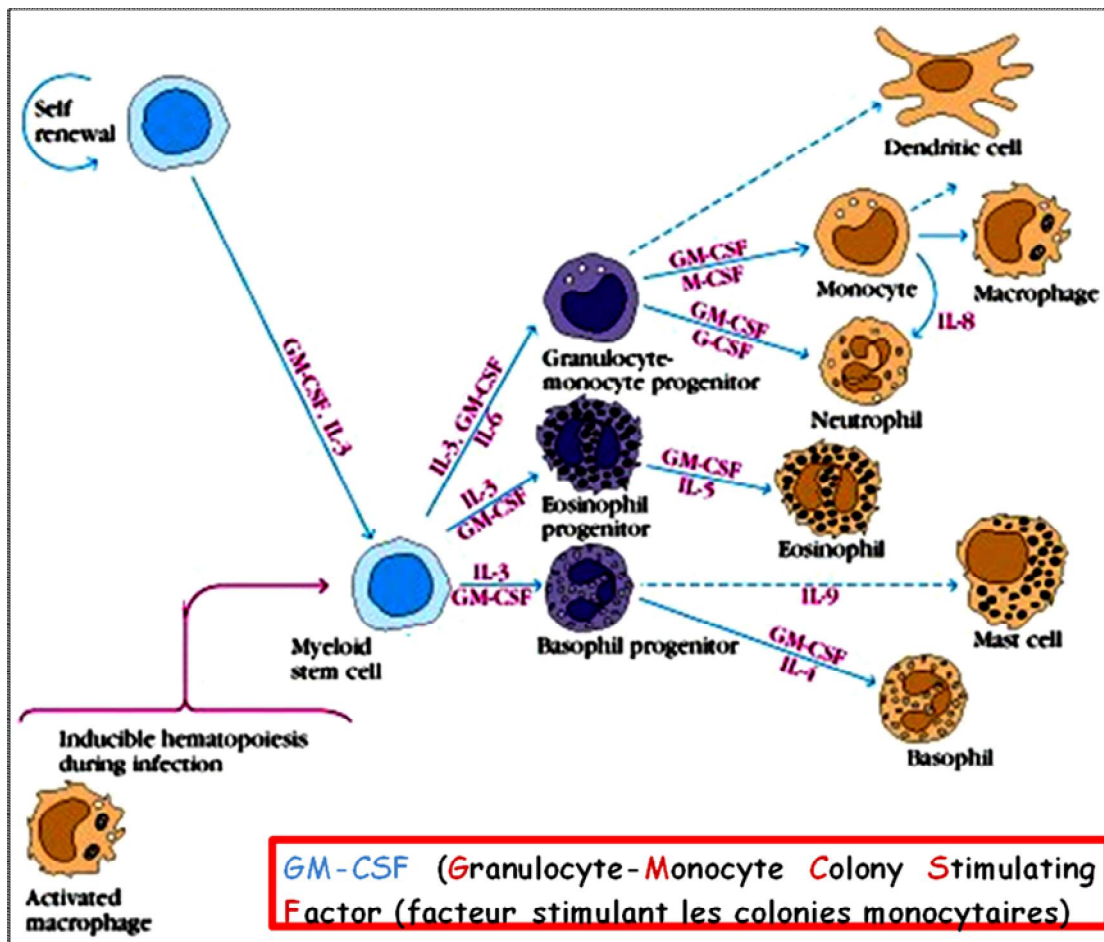
Les cellules suivront cette évolution:

Monoblaste ⇒ monocytes (qui deviendront macrophage dans les tissus).

Mégacaryoblaste ⇒ plaquettes.

Erythroblastes ⇒ globules rouges et cellules dendritiques myéloïdes.

La lignée myéloïde est dans l'hématopoïèse la lignée qui donne naissance aux granulocytes, monocytes qui deviendront macrophage dans les tissus, aux plaquettes, aux globules rouges et aux cellules dendritiques myéloïdes.



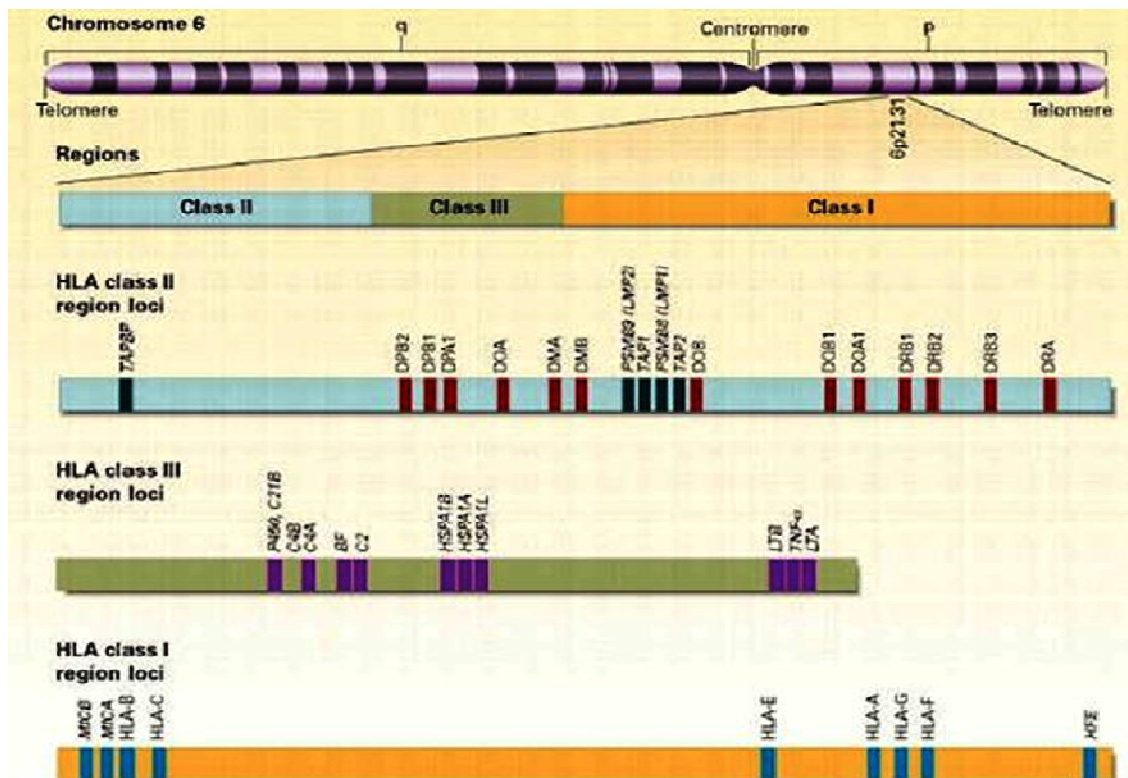
III. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) :

Ces molécules ont d'abord été décrites dans le cadre **du rejet de greffe** et ont été nommées : **Complexe Majeur d'Histocompatibilité**, donc c'est **l'antigène du soi**.

Pour être **reconnus** par les **lymphocytes T** les antigènes doivent être pris en charge et présentés par **des molécules membranaires** spécialisées appelées « **molécules présentatrices d'antigènes** », ces molécules sont le **CMH**.

HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigen) chez l'homme

- ✓ Système génique situé sur le **chromosome 6**.
- ✓ 3 Grandes régions : **HLA-I, II, III**.



HLA-I :

- Gènes des molécules de présentation **HLA-A, B, C** (Chaînes α).
- Gènes impliqués dans la réponse NK.

HLA-II :

- Gènes des molécules de présentation **HLA-DR, DP, DQ** (Chaînes α et β).

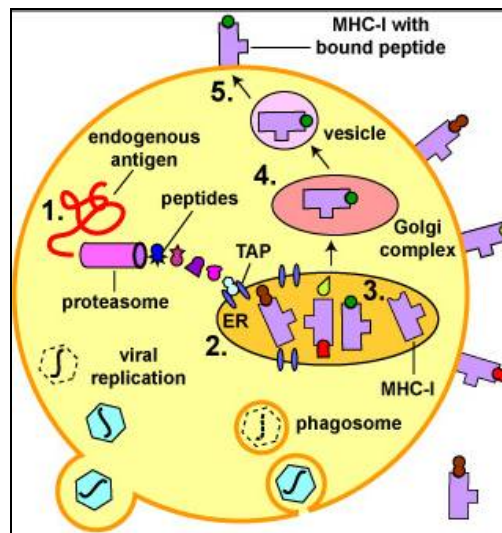
HLA-III :

- Gènes n'ayant aucun rôle direct dans la réponse immunitaire (hydrolase, hormones stéroïdiennes)
- Gènes impliqués dans la réponse immune :
 - Protéines du complément (C4A, C4B).
 - TNF α , Ltb.

III.1. Processus de présentation des antigènes aux lymphocytes:

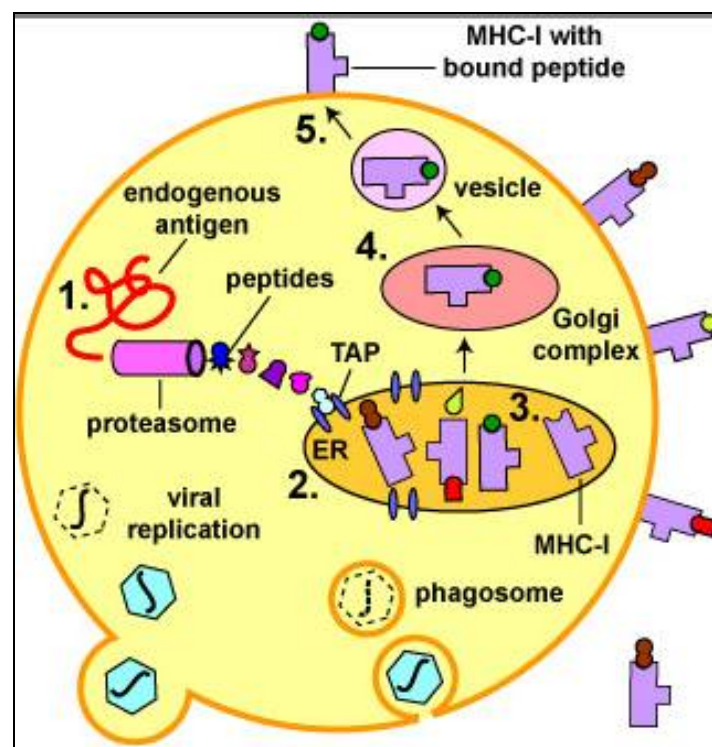
III.1.1. Voies de synthèse et de chargement en peptide des molécules CMH-I :

Les molécules **HLA-I** présentent des peptides issus de protéines **endogènes d'origine cytoplasmique**.



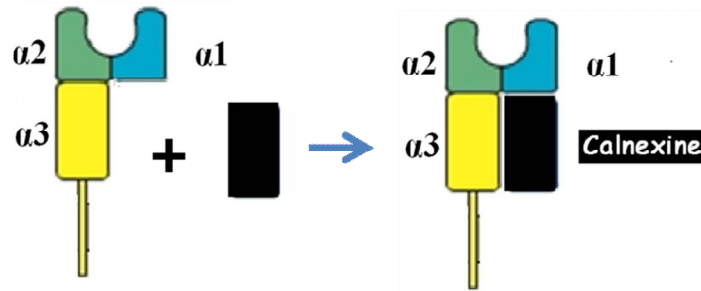
Dans le cytosol :

- ✓ Le **protéasome** dégrade l'antigène en peptides.
- ✓ Les peptides sont acheminés par les transporteurs de peptides **TAP1/TAP2** dans le Réticulum Endoplasmique (**RE**).

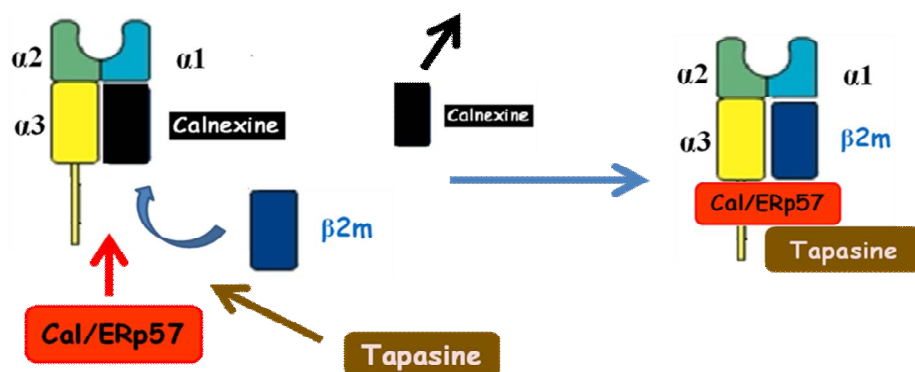


Dans le RE :

La chaîne α (lourde) de HLA-I s'associe avec la **Calnexine**, dont la fonction est de se combiner aux molécules qui n'ont pas atteint la conformation nécessaire à leur sortie du RE.

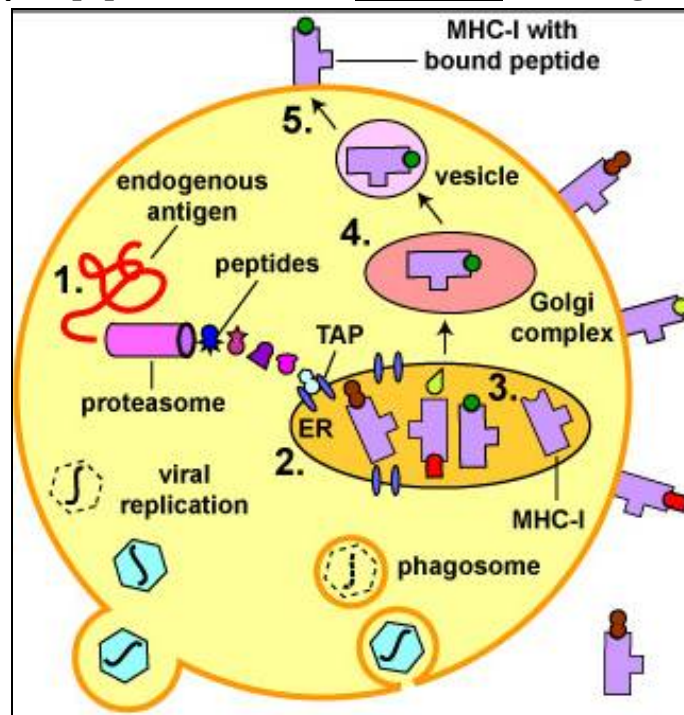


La $\beta 2m$ vient alors s'associer à la chaîne lourde. Dans le même temps la **Calnexine** est remplacée par le complexe **calreticuline/ERp57**. Ce complexe permet l'association du dimère **Chaîne lourde/ $\beta 2m$** avec la **Tapasine** qui permet le rapprochement de **HLA-I** avec **TAP1/TAP2**.



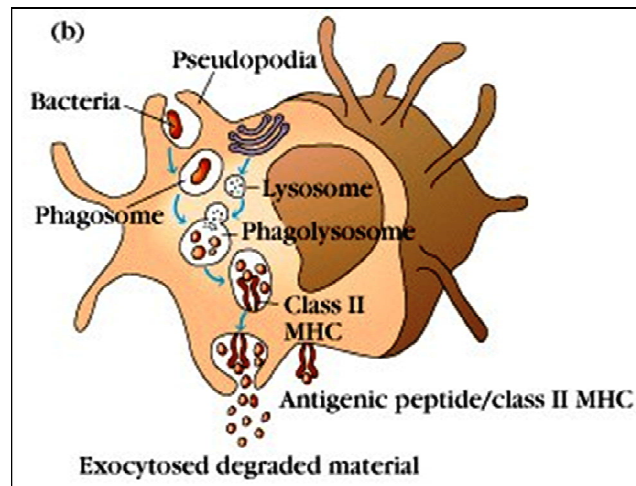
Le **peptide antigénique** entré dans le **RE** se lie à la chaîne lourde.

Le trimère **chaîne α / $\beta 2m$ / peptide** est acheminé en surface via le **Golgi**.



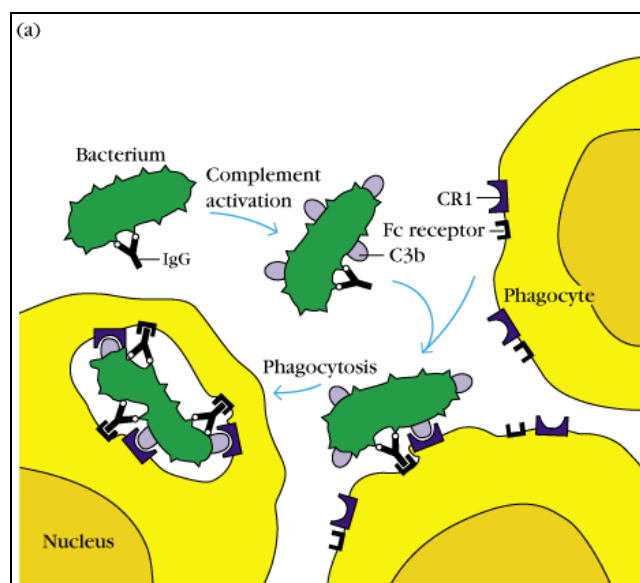
III.1.2. Voies de synthèse et de chargement en peptide des molécules CMH-II :

Les molécules **HLA-II** présentent des peptides issus de protéines exogènes d'origine extracellulaire.

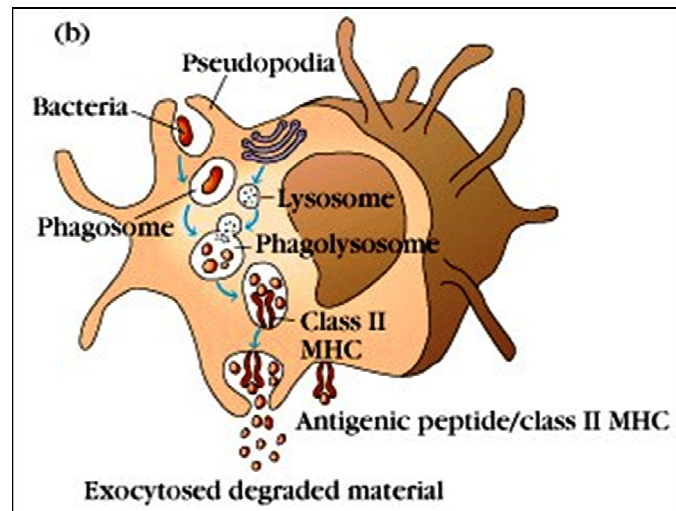


Les **macrophages/Cellules dendritiques** internalisent les protéines exogènes via différents récepteurs :

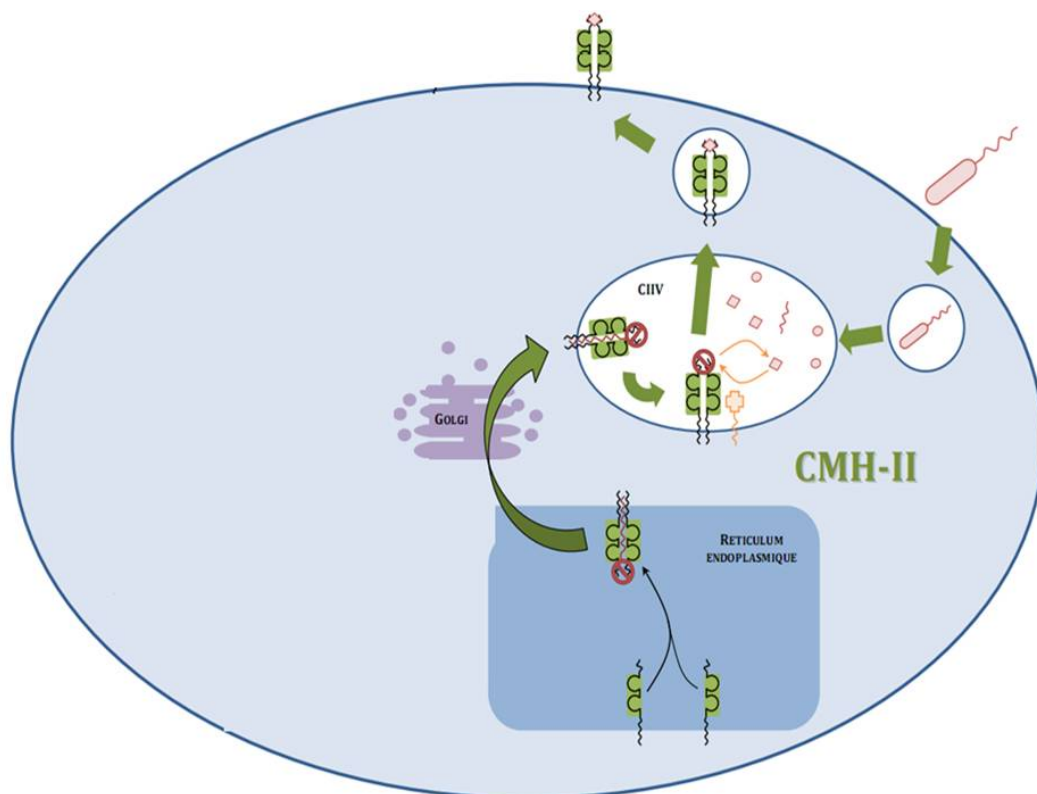
- ✓ Récepteurs aux cellules apoptotiques
- ✓ Récepteurs aux protéines de stress (HSP: Heat Shock Proteins)
- ✓ Récepteur aux fragments constants des Ig (R-Fc)
- ✓ Récepteurs aux compléments



Les antigènes extracellulaires sont dégradés dans les CPA

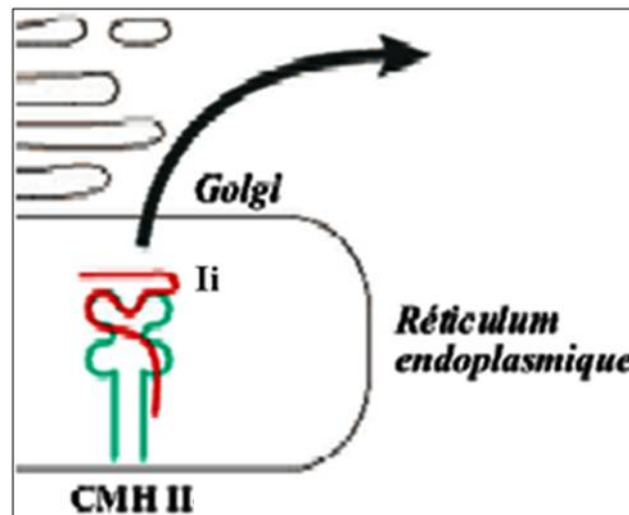


- ✓ Les antigènes exogènes sont internalisés dans les vésicules d'endocytose
- ✓ Les vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes
- ✓ Les enzymes lysosomiaux dégradent les antigènes extracellulaires en peptides



Les molécules HLA-II sont synthétisées dans la voie RE/Golgi

- ✓ Elles sont alors couplées avec la chaîne invariante Ii qui bloque le sillon antigénique et empêche ainsi le chargement en peptide endogène
- ✓ Le signal de sorti du **RE** vers les endosomes/lysosomes est situé sur la chaîne **Ii**



Les vésicules Golgiennes contenant le **trimère $\alpha\beta Ii$** fusionnent avec les endosomes pour former le compartiment de chargement en peptides (**MHC Class II Compartiment = MIIC**)

Ce compartiment contient :

Des protéases de type **Cathepsine** qui dégrade la chaîne **Ii**. Seul le peptide **CLIP** (**Class II associated Ii chain peptide**) , issue de la chaîne Ii est conservé en place dans le sillon antigénique.

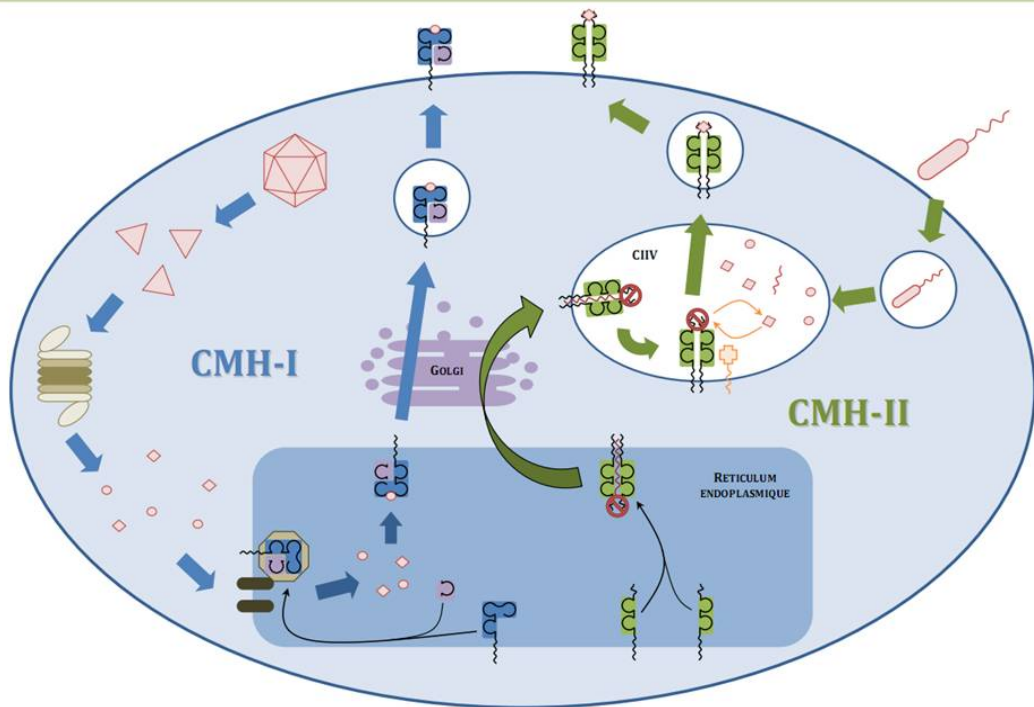
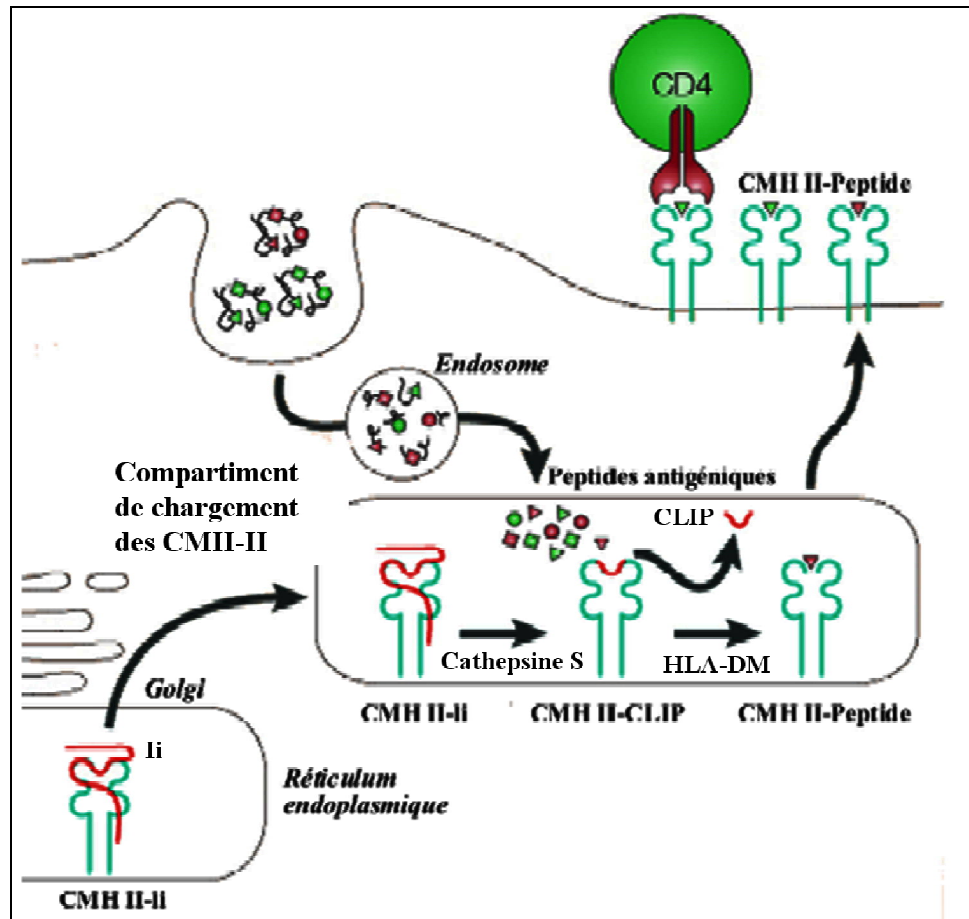
La molécule **HLA-DM** capable de déplacer **CLIP**

La molécule **HLA-DO**, inhibiteur de **HLA-DM**

Une fois le sillon libéré, les peptides exogènes présents dans le MIIC peuvent se placer dans le sillon antigénique :

Le sillon antigénique HLA-II est une poche ouverte aux deux extrémités

Les peptides antigéniques présentés peuvent être de taille variable (12-24 aa)



III.2. CMH I (Ag de classe I) :

Dimères protéique constitué de:

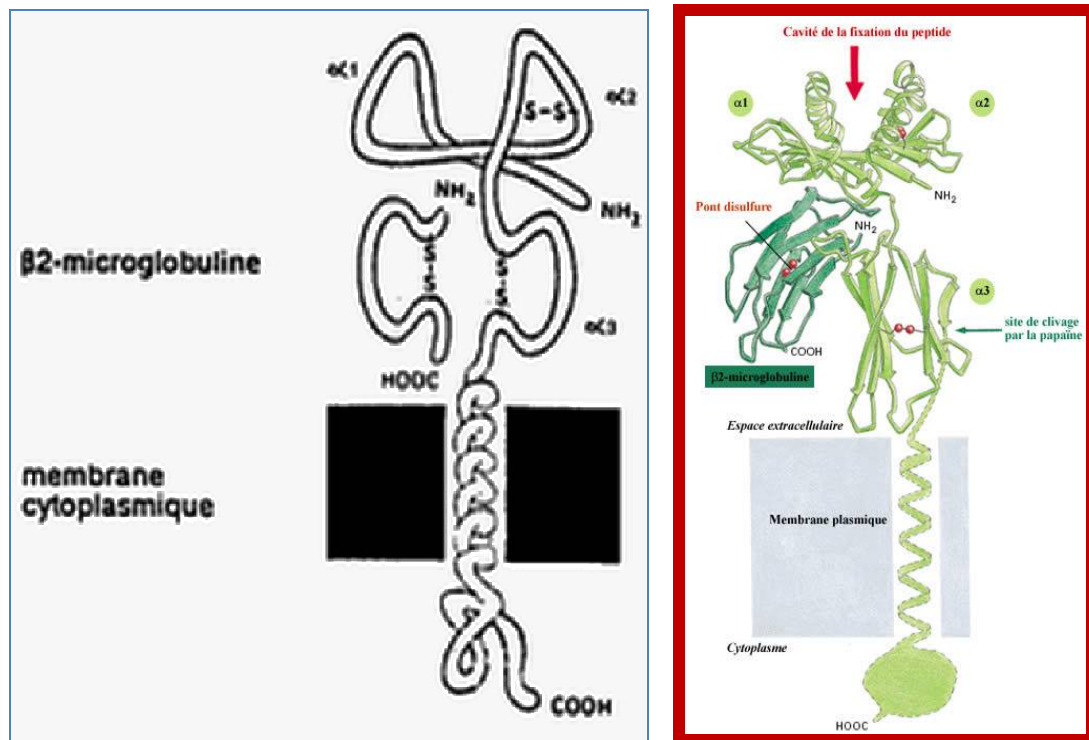
- ✓ Une chaîne lourde glycosylée α (44 kDa).
- ✓ Une chaîne légère $\beta 2$ microglobuline (11,5 kDa).

La chaîne lourde forment un complexe de trois régions avoisinantes synthétisé par les gènes **HLA-A, HLA-B et HLA-C**.

La synthèse de la chaîne légère $\beta 2$ microglobuline est contrôlée par un gène situé sur le **chromosome 15** chez l'homme.

La chaîne lourde comprend:

- 3 domaines extracellulaires $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$.
- 1 domaine transmembranaire.
- 1 domaine cytoplasmique.



- ❖ La chaîne lourde interagit avec la $\beta 2m$ par son domaine $\alpha 3$.
- ❖ Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ forment le site de **liaison du peptide antigénique**.

III.3. CMH II (Ag de classe II) :

Dimères protéique constitué de:

- ✓ Une chaîne lourde glycosylée α (31-34 kDa) .
- ✓ Une chaîne légère β (26-29 kDa).

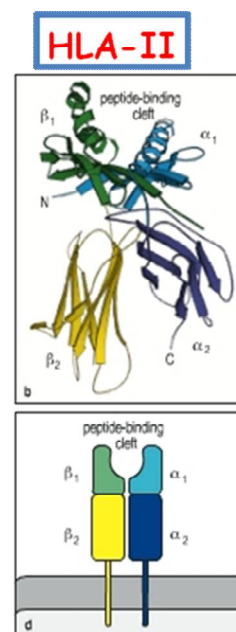
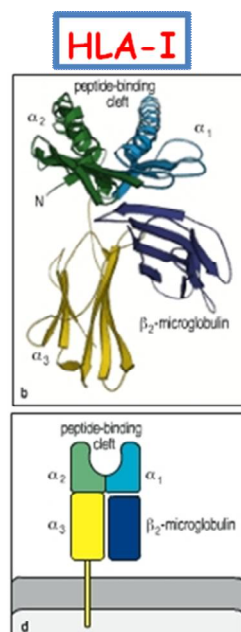
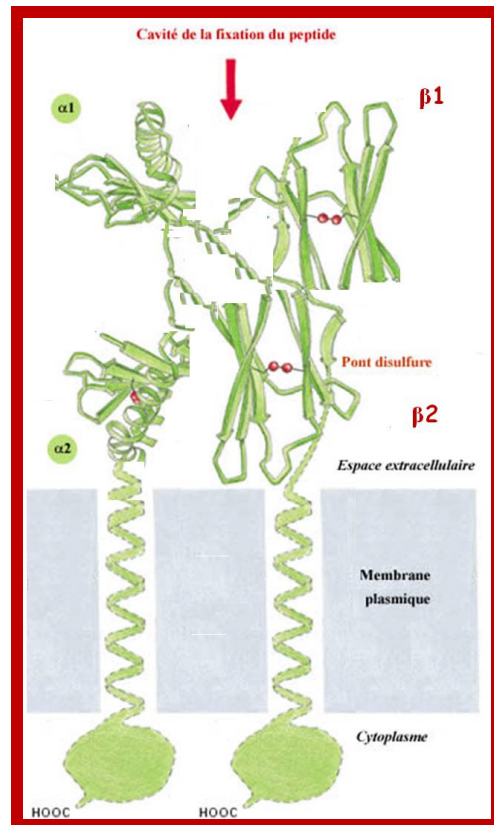
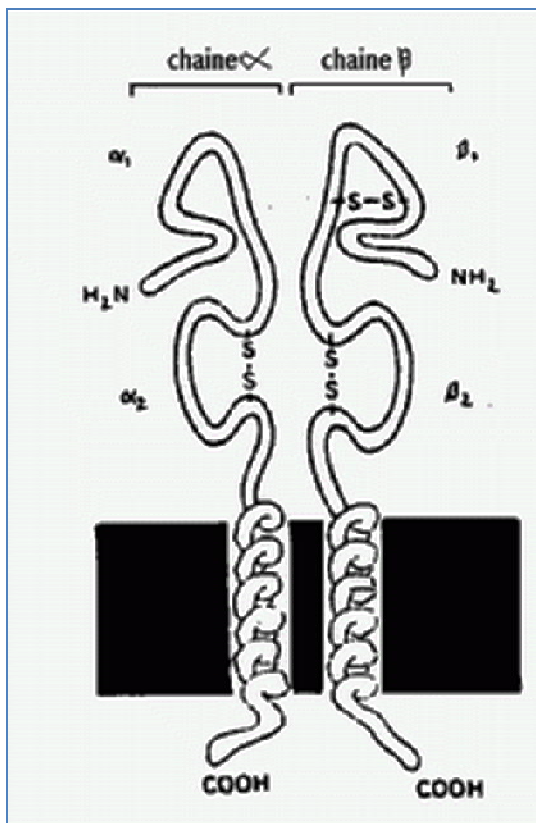
La chaîne lourde et la chaîne légère sont formées par les gènes **DR, DP, DQ**.

- ✓ **DRA, DQA et DPA** pour la synthèse de la chaîne α .

- ✓ DRB, DQB et DPB pour la synthèse de la chaîne β .

Elles comprennent toutes les deux :

- ✓ 2 domaines extracellulaires α_1, α_2 et β_1, β_2 .
- ✓ 1 domaine transmembranaire.
- ✓ 1 domaine cytoplasmique.
- Les domaines α_1 et β_1 forment le site de liaison du peptide antigénique.



IV. La réponse immunitaire non spécifique :

IV. 1. Reconnaissance des microbes :

De nombreux micro-organismes sont en permanence au contact de l'organisme, dans l'eau, l'air, sur les objets de la vie courante ou sur d'autres êtres vivants : virus, bactéries, amibes, paramécies, champignons microscopiques. Certains sont inoffensifs, d'autres sont pathogènes, ils peuvent entraîner des maladies. Certains franchissent la peau ou les muqueuses lorsque ces barrières naturelles sont blessées, ou lors d'une piqûre par un insecte ou une épine, il y a alors contamination. Ils peuvent alors être responsables d'infections, de septicémie ou de toxémie. L'infection et la contamination sont limitées par des pratiques médicales et préventives.

IV.2. La barrière cutané-muqueuse :

Elle fait partie des modules constitutifs de l'immunité innée

C'est une barrière qui en **perpétuel contact** avec les **virus, parasites et bactéries**. Elle **empêche** leurs **adhésions** par des **mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques**, et comporte deux éléments :

❖ La peau

❖ Les muqueuses

IV.2.1. La peau :

Epithélium multi-stratifié kératinisé entourant la **surface externe du corps humain** et qui est une barrière très efficace contre des intrusions de tout type ; elle joue ainsi le rôle de :

- ✓ **Barrière mécanique** au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à une **faible perméabilité** et à la **desquamation** de la peau.
- ✓ **Barrière chimiques** présentant des protéines et des peptides antimicrobiens.
- ✓ **Barrières biologiques** présentant une flore commensale qui est un ensemble de bactéries se situant sur la peau et les muqueuses et jouant un rôle important de barrière.

IV.2.2. Les muqueuses :

Epithéliums uni ou multi-stratifié non kératinisé et donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses. Elles ont donc dues développer un moyen de défense supplémentaire : **le mucus**.

Le **mucus** est une **substance visqueuse** qui emprisonne les éléments étrangers et qui sera ensuite éliminée par **expectoration (toux, appareil respiratoire)**. IL contient aussi des **substances antimicrobiennes** tout comme la peau.

IV.2.3. Les protéines et peptides antimicrobiens :

- **Enzymes** : ex. lysozyme (250-500 µg/ml dans les sécrétions nasales, salive, larmes)
- **Lactoferrine** (Chélation du fer)
- **Protéines A et D du surfactant** (opsonines primitives)
- **Défensines, Cathélicidines**
- Inhibition fréquente par hautes concentrations en sel

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

IV. 3. Phagocytes :

Les On les appelle parfois éboueurs de l'organisme. Les phagocytes ou « cellules phagocytaires », sont en effet des cellules pouvant ingérer et détruire des particules de taille variable (de l'échelle nanométrique à micrométrique), qui sont par exemple des microbes, des cellules altérées, des tissus sanguins ou des particules étrangères à l'organisme.

Les phagocytes jouent un rôle essentiel contre les infections, essentiellement bactériennes, mais ils participent aussi à l'élimination des micro et nanoparticules étrangères qui pénètrent l'organisme. Ils participent aux processus inflammatoires.

Les phagocytes sont :

- Les polynucléaires neutrophiles.
- Les monocytes / macrophages.
- Les cellules dendritiques.

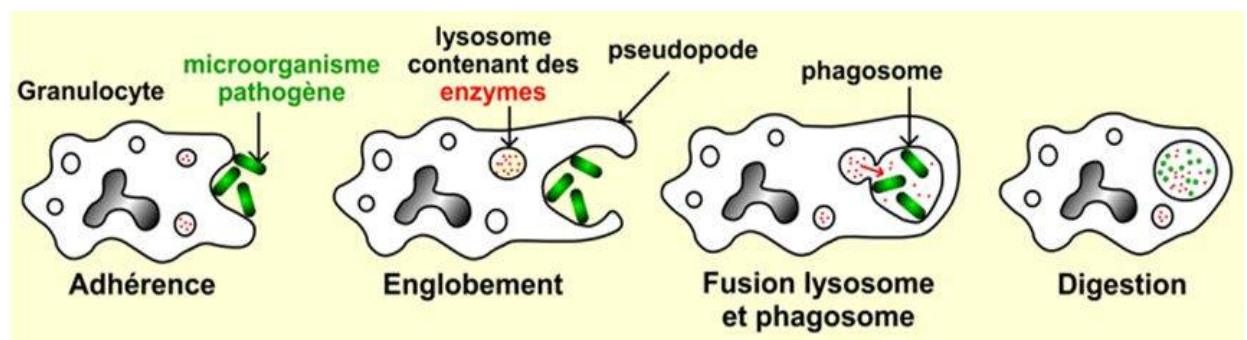
La phagocytose est un élément fondamental de la réponse immunitaire non spécifique car elle n'aboutit pas à une mémorisation par l'organisme de l'élément non-soi reconnu par le système immunitaire. Elle s'amorce par une réaction inflammatoire qui permet le déplacement des phagocytes (granulocytes et macrophages) par chimiotactisme vers le lieu de l'inflammation.

Elle se déroule en 4 étapes :

1. Adhésion de l'élément du non soi au phagocyte.
2. Ingestion de l'élément étranger par endocytose.
3. Digestion par fusion des lysosomes avec le phagosome pour former la vacuole digestive.

4. Rejet des déchets par exocytose si l'antigène était digeste, sinon, soit il reste à l'état latent dans les vésicules, soit il se multiplie et provoque la mort du phagocyte et amorce une réaction inflammatoire.

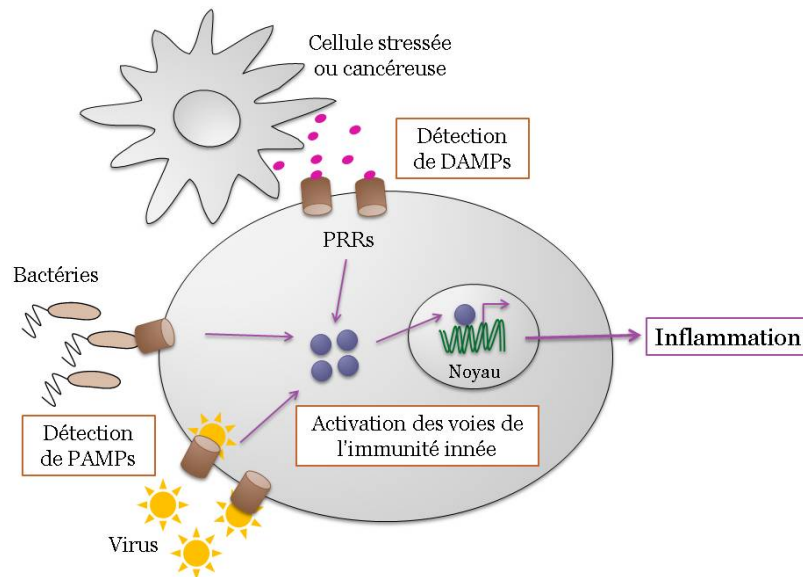
Si la phagocytose se produit dans les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires, elle permet la formation de cellules présentatrices d'antigènes à l'origine des réponses immunitaires spécifiques. En effet les lymphocytes T4 s'activent suite à la reconnaissance d'une molécule du non soi associée à un récepteur HLA de classe II.



IV.4. Les récepteurs : PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), les cellules tueuses (NK cells) et Toll-like receptors (TLRs)

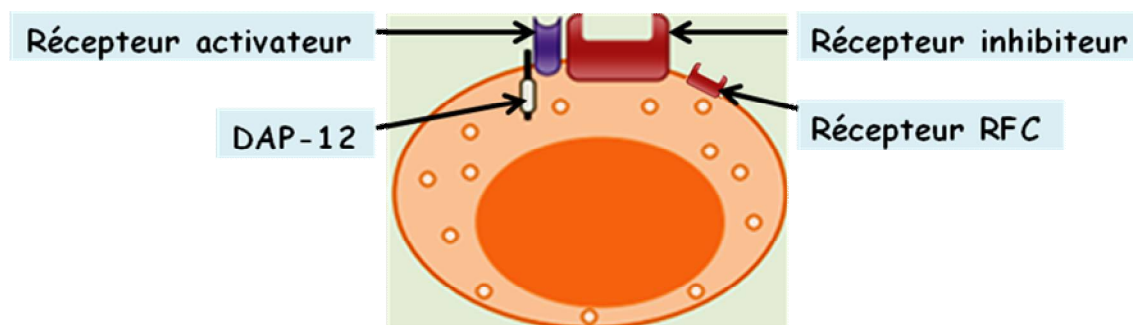
IV.4.1. Les récepteurs : PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) :

Les PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) qui sont des motifs conservés, exprimés par les micro-organismes pathogènes (non soi, ex : lipopolysaccharides à la surface des bactéries Gram négatives, la flagéline : bactéries flagellées, les mannanes : champignons et levures, les ARN : virus à ARN, le mannose : bactéries, ...). Ces motifs sont reconnus par les cellules du système immunitaire résidant dans les tissus (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques tissulaires) et exprimant des récepteurs de type PRR (Pattern recognition receptor). Ils déclenchent l'activation (maturation) de ces cellules qui sécrètent alors des médiateurs de l'inflammation (histamine, cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, dérivés lipidiques par exemple), eux-mêmes responsables de l'activation des cellules endothéliales et de l'initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire. Les cellules immunes résidentes des tissus jouent donc le rôle de cellules "sentinelles" puisqu'elles réagissent rapidement suite à la détection d'un danger.



IV. 4.2. Les cellules tueuses (NK cells)

La **cellule NK** dérive du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T.



La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe **1 du CMH**.

Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

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

La cellule NK exprime également :

- ✓ Un **dimère DAP-12** associé au récepteur activateur et présentant des motifs **ITAM** nécessaire à la transmission du signal intracellulaire.

- ✓ Des **récepteurs RFC** qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (**Fc**) des anticorps **Ig-G**.

Mécanismes d'action des cellules NK :

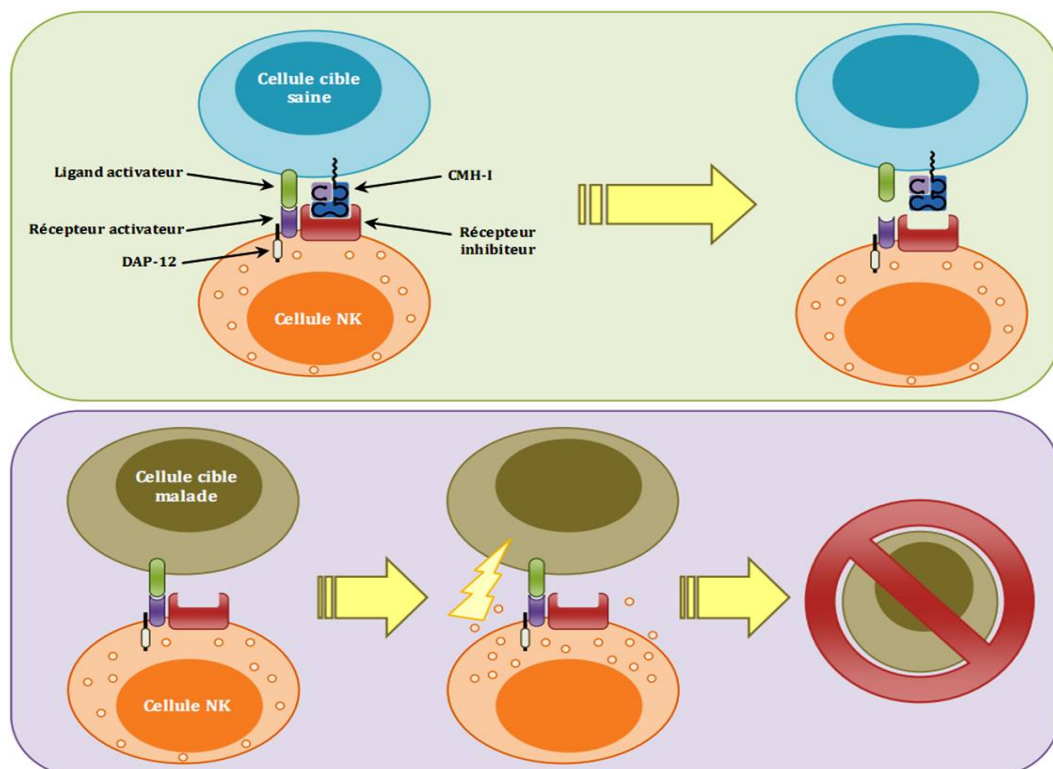
1. Théorie du « missing self » :

Dans les conditions normales la cellule cible présente à sa surface le ligand activateur et les molécules du CMH-I. Le récepteur activateur est donc activé de manière permanente. Mais la transmission du signal par DAP-12 est inhibée par la liaison des molécules du **CMH-I** au **récepteur inhibiteur**.

Lorsqu'on est en présence de cellule anormale (cellule infectée, cellule tumorale ...), très souvent l'infection ou cancérisation d'une cellule entraîne une modification de l'expression des molécules de classe 1 du CMH afin de ne pas être reconnu par les LT. De cette manière l'inhibition des cellules NK va être levée et le signal est transmis par DAP-12 permettant la lyse de la cellule cible.

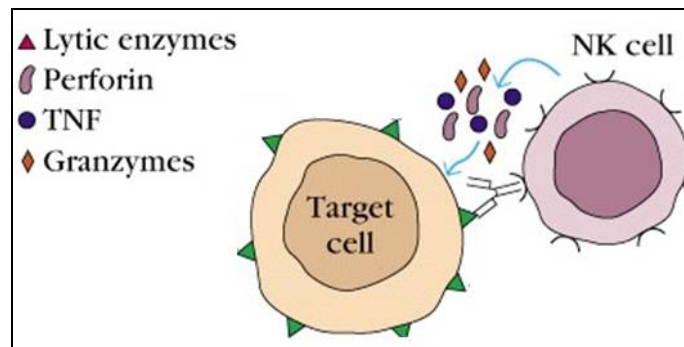
Toujours prêtes : Pas besoin de sensibilisation, ni de différenciation préalables...

Mécanismes lytiques (Perforines et Granzymes)



2) Mécanisme ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)

Les anticorps (Ig-G) jouent un rôle d'opsonine pour la phagocytose, mais pour des cellules entières les anticorps se fixent sur des antigènes à la surface. Les cellules **NK** présentent des récepteurs RFc qui vont reconnaître le fragment **Fc** des anticorps (partie constante) induisant la lyse de la cellule cible.



IV.4.3. Toll-like receptors (TLRs) :

Les récepteurs TLR ("Toll-like receptor") sont des récepteurs présents à la surface de certains types cellulaires chez l'homme et les mammifères et qui sont homologues au produit du gène de drosophile Toll. Ces récepteurs très conservés par l'évolution jouent un rôle important dans l'immunité innée et notamment dans les défenses contre les microorganismes. Ils peuvent reconnaître des motifs moléculaires uniquement présents chez ces microorganismes pathogènes dénommés PAMP pour "pathogen-associated microbia pattern".

La stimulation des TLR par les PAMPs est à l'origine d'une cascade d'activation moléculaire intracellulaire incluant des molécules comme MyD88 et le groupe des "IL1-R-associated serine kinase" (IRAK).

Cette cascade conduit à l'activation du facteur de transcription NF- κ B qui est une plaque tournante intra-cellulaire responsable de la sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-1 et IL-12) et directement effectrices comme le TNF alpha aboutissant à la régulation de la réponse immunitaire adaptative.

Les TLRs sont des protéines transmembranaires contenant dans leur domaine extracellulaire une région riche en leucines, et un segment intracytoplasmique avec une région conservée appelée Toll/IL-1 receptor (TIR) commune à ces récepteurs et aux récepteurs pour l'IL-1 et l'IL-18.

Ces récepteurs sont surtout exprimés dans les tissus lymphoïdes comme la rate ou sur les cellules ayant une activité présentatrice d'antigène comme les cellules dendritiques, ou dans les organes au contact avec le milieu extérieur comme le poumon (cellules épithéliales, neutrophiles, macrophages) et le tractus intestinal. Les cellules dendritiques vont ainsi jouer le rôle d'intégration de ces différents signaux et moduler les co-signaux délivrés aux lymphocytes T porteurs d'un TCR ab en plus du message purement antigénique à l'origine d'une régulation de la réponse adaptative.

On connaît à l'heure actuelle 10 TLRs différents dans l'espèce humaine dont 7 ont leurs ligands spécifiques identifiés (Underhill DM, 2002), qui sont fonction de la localisation. Les TLR extracellulaires (TLR1, 2, 4, 5, 6) reconnaissent les motifs de pathogènes extracellulaires ; les TLR intracellulaires endosomaux (TLR3, 7, 8 et 9) reconnaissent les motifs de pathogènes intracellulaires.

Les ligands de TLRs ont deux origines :

Exogène : molécules nécessaires au développement ou à la survie du pathogène,

Endogène : molécules dont la présence correspond à un signal de danger pour la cellule.

TLR2 reconnaît une variété de PAMPs incluant les lipoprotéines bactériennes, les peptidoglycans et les acides lipotéichoïques. C'est un acteur important de la reconnaissance des microorganismes (en particulier *Streptococcus Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*) au niveau du poumon puisqu'il est fonctionnel et localisé à la surface des cellules épithéliales. Son expression est peut être diminuée chez les fumeurs et les patients BPCO.

TLR3 est exprimé constitutivement par les cellules épithéliales alvéolaires et bronchiques et participe à la reconnaissance des RNA double-brins d'origine virale. Sa localisation change selon le degré d'activation des cellules et le type cellulaire. En l'absence de stimulation, le TLR3 est intracellulaire ; en revanche, il devient membranaire après stimulation par le Rhinovirus. Il joue un rôle important dans la réaction inflammatoire suite à l'exposition au virus ; il semble réguler la balance des cytokines, régulant positivement la production d'IFN- γ et régulant négativement la production d'IL-5 et d'IL-13 entre autres.

TLR4, sa localisation est controversée. Il est activé par les LPS bactériens (en particulier *Klebsiella Pneumoniae* et *Haemophilus Influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii*). Sa présence sur les cellules de structures est nécessaire et suffisante pour activer les CD4 et initier les réponses effectrices Th2 aux acariens.

L'expression des TLR3 et 4 semble augmentée et les récepteurs relocalisés vers la membrane lors de l'activation des cellules épithéliales bronchiques.

TLR5 reconnaît la flagelline. L'activation des cellules épithéliales via le TLR5 conduit à la production de chémokines essentielles au recrutement des neutrophiles (comme le CXCL8), et le CCL20.

TLR 7 et 8 : On connaît peu de choses concernant l'expression et la fonctionnalité des TLR7 et 8 dans le poumon.

TLR9 reconnaît les motifs non-méthylés d'ADN CpG.

Plus récemment, il a été montré que TLR7 et 8 peuvent lier de petites molécules synthétiques douées d'un pouvoir antiviral.

L'activation par ces PAMPs des acteurs de l'immunité innée via les TLRs est un préalable nécessaire à l'induction de la réponse immunitaire adaptative qui est décalée dans le temps et ainsi régulée.

IV.5. Cytokines du système immunitaire non-spécifique :

Les cytokines produites par les macrophages et les autres cellules du système immunitaire inné constituent un relai de la réponse immunitaire. On compte, parmi ces cytokines, l'interleukine-1, le TNF α , et le HMGB1.

L'IL1 sécrétée par les macrophages activés a une activité pléiotrope. Elle agit en particulier sur les cellules de l'hypothalamus et du foie et cette activité en fait un médiateur humoral de l'immunité non spécifique :

- l'IL1 est un pyrogène endogène : elle agit sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendre une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection :
 - en inhibant la croissance tissulaire des bactéries et la multiplication de nombreux virus par blocage des systèmes enzymatiques
 - en augmentant la mobilité des granulocytes et leurs capacités bactéricides
 - en accroissant la production d'interféron
- l'IL1 active les cellules hépatiques qui sécrètent sous son influence une quantité considérablement accrue de protéines de l'inflammation, dont la CRP.

Le **TNF (TUMOR NECROSIS FACTOR)** est, comme l'IL1, une monokine ayant une activité pléiotrope :

- il a une action activatrice sur les cellules de l'immunité spécifique,
- c'est un pyrogène endogène,
- il active la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation,
- il stimule l'activité des polynucléaires.

On appelle cette monokine :

- TNF (tumor necrosis factor) car elle peut léser les cellules cancéreuses par simple contact.
- TNF α pour la différencier du TNF β sécrété par les lymphocytes T activés.

Le **HMGB1** pour high-mobility group box 1 est une protéine constitutive de la chromatine et qui joue un rôle dans l'inflammation. L'HMGB1 défixée est relarguée dans le milieu extracellulaire, favorisant l'inflammation en stimulant de récepteur RAGE1, et jouant alors le rôle de cytokine.

IV.6. Le complément :

Le complément est un système d'une **vingtaine de protéines** qui vont réagir en cascade les unes avec les autres. Certaines de ces protéines sont **zymogènes**, autrement dit des protéines circulant à l'état **inactif et activées par clivage protéolytique**.

Le but du complément est d'activer la réponse inflammatoire, de faciliter la phagocytose des bactéries virulente non phagocytable directement et plus particulièrement de détruire la cellule cible.

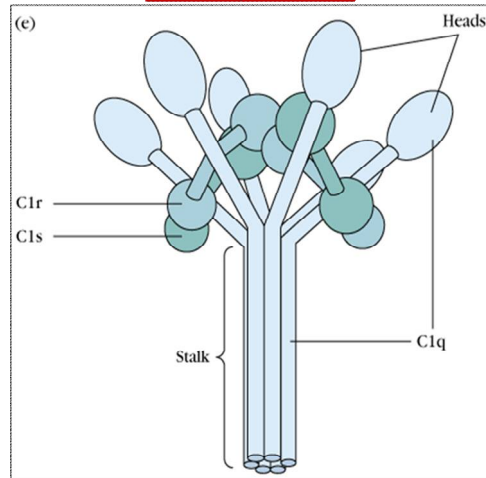
IV.6.1. Les voies d'activation et les molécules du complément :

On distingue 3 voies d'activation du complément :

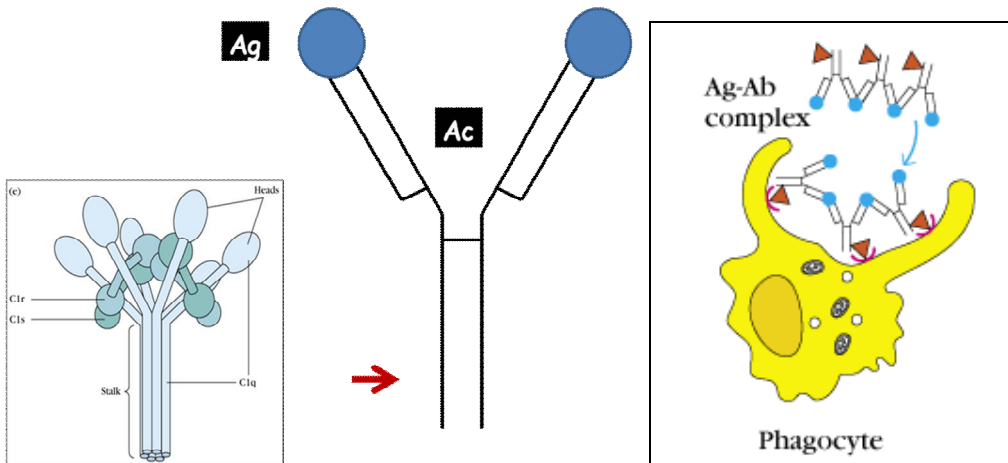
- La **voie classique**.
- La **voie MBP** (ou **voie MBL**, ou encore **voie du mannose**).
- La **voie alterne**.

IV.6.1.1. Activation du complément par la voie classique :

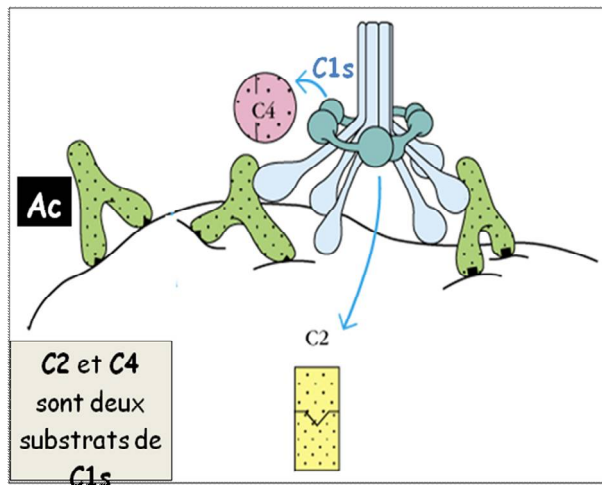
Le complexe C1



Dès que **C1q** se fixe sur l'antigène via la paire d'anticorps, il va y avoir activation de **C1r** par changement conformationnelle, qui va lui-même activer **C1s** qui devient une **protéase active**.



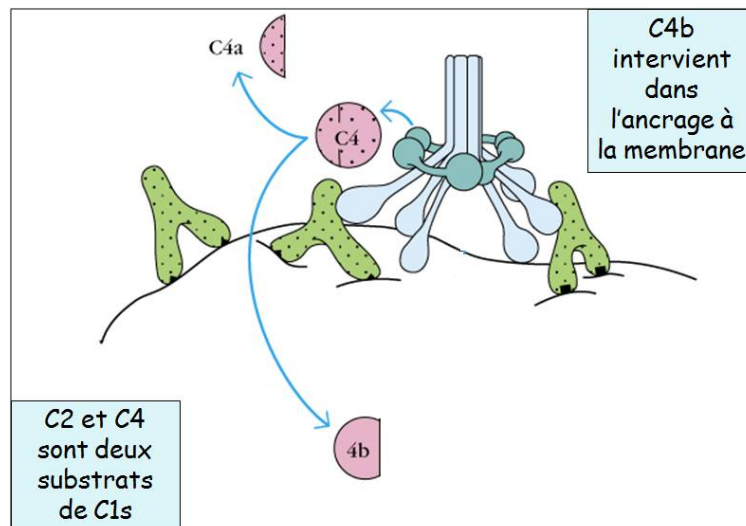
C1s devient une protéase active



❖ **C1s** clive **C4** entraînant la production de deux molécules :

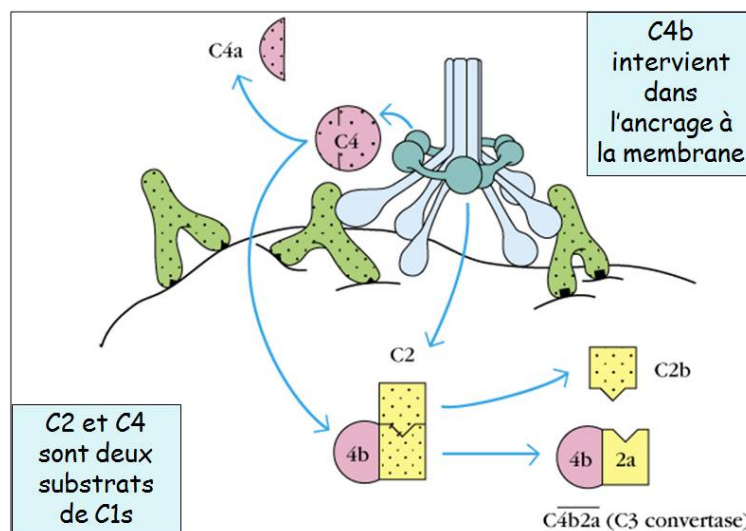
C4b qui se fixe sur la surface de l'agent infectieux par une liaison covalente

C4a qui est une anaphylatoxine qui va activer la voie inflammatoire.



❖ **C4b** fixe ensuite **C2** et l'expose à l'activité de **C1s** qui clive **C2** en deux molécules :

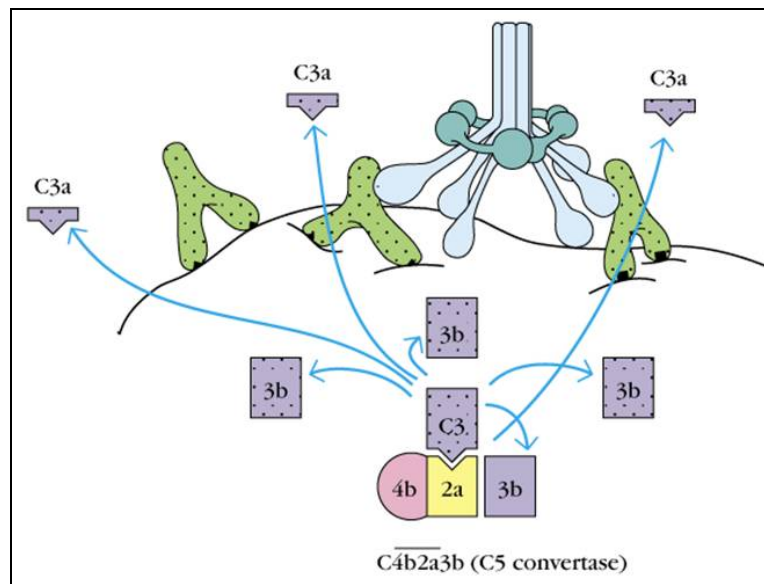
C2a qui reste attaché à la **C4b** formant ainsi un nouveau **complexe C4b2a** que l'on appelle la **C3 convertase**.



La **C3 convertase** clive **C3** en deux molécules :

C3b qui se fixe soit au complexe **C3 convertase** formant un nouveau **complexe C4b2a3b** que l'on appelle la **C5 convertase**, soit directement à la surface de l'agent infectieux jouant le rôle d'**opsonines** qui serviront de ligands de reconnaissance aux récepteurs présent à la surface des macrophages.

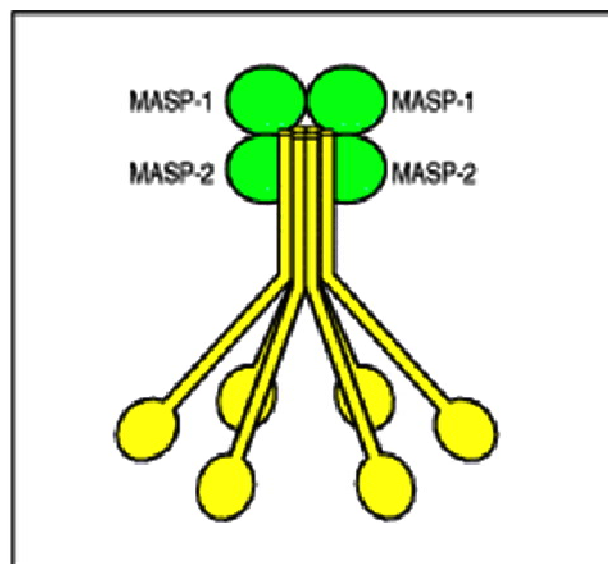
Le **C3a** qui est aussi une anaphylatoxine.



La **C5 convertase** permettra la formation du complexe d'attaque membranaire

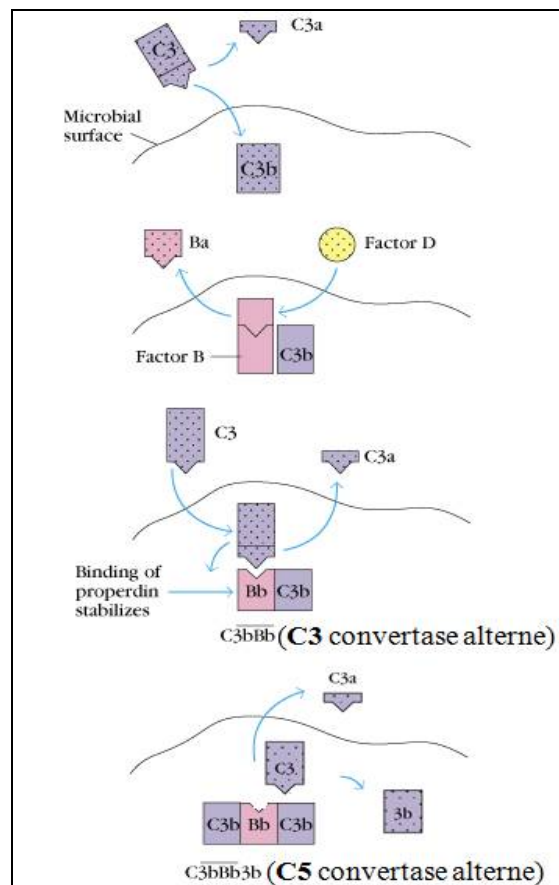
IV.6.1.2. Activation du complément par la voie MBP (Mannose Binding Protein) :

L'activation démarre avec la protéine **MBP** qui est structurellement très proche de **C1q**. **C1s** et **C1r** sont remplacés par les protéines **MASP-1** et **MASP-2** (*MBP associated serine protease*). La **MBP** est une **opsonine** qui permet également d'activer le complément.

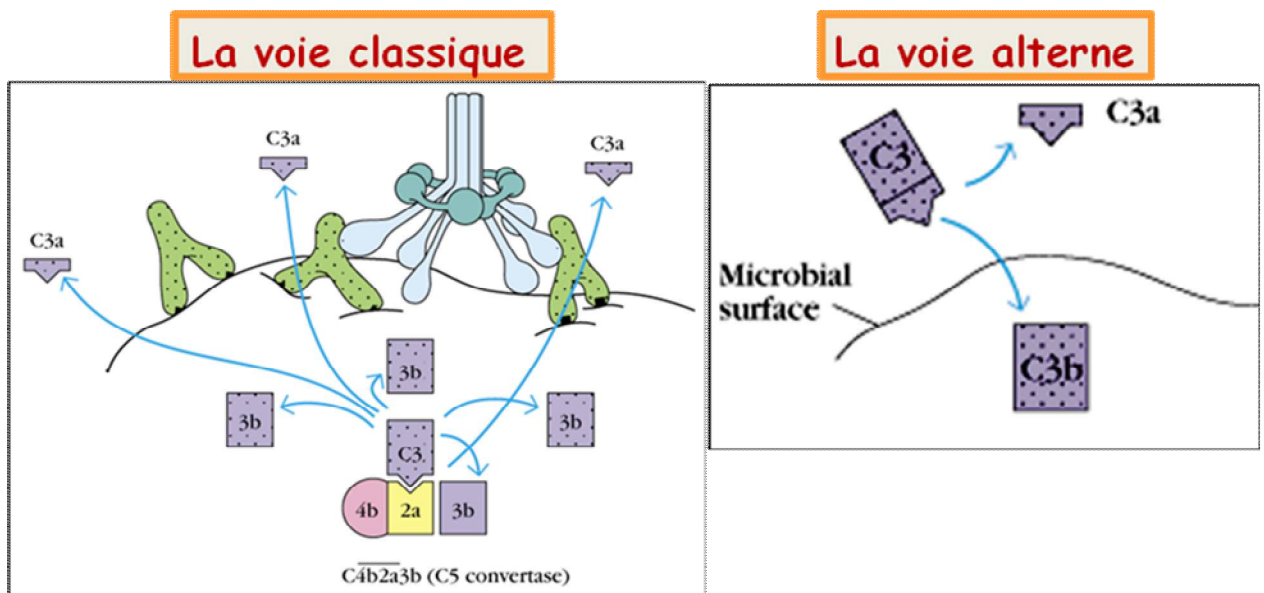


- ❖ Cette voie est différente de la voie classique dans le sens où la **MBP** ne se fixe **pas sur des anticorps** mais sur des résidus mannose présent à **la surface des agents pathogène**.

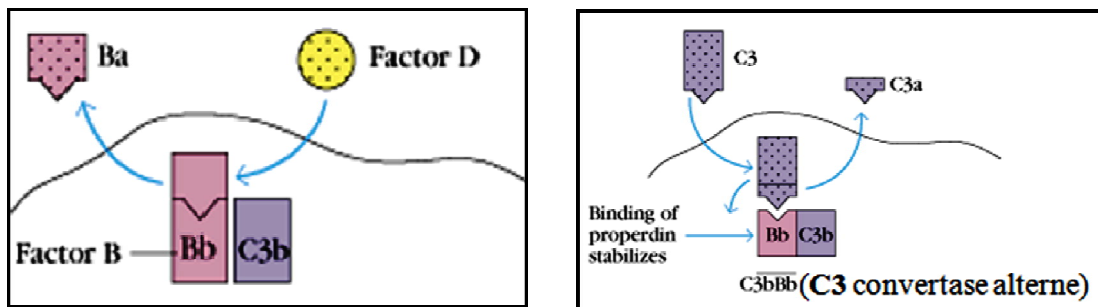
IV.6.1.3. Activation du complément par la voie alterne :



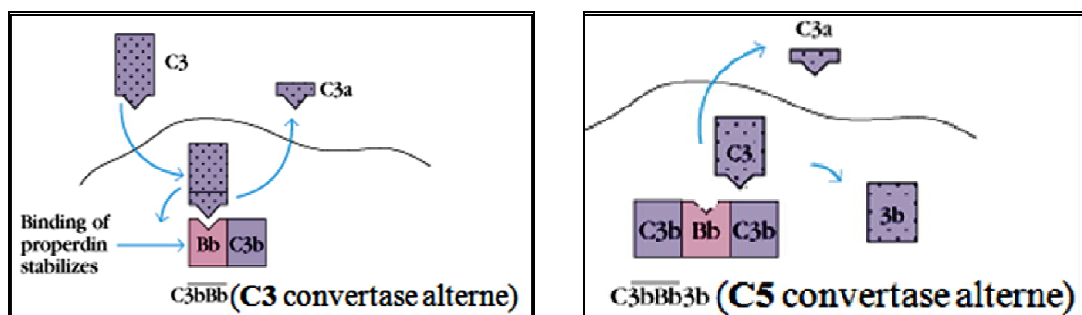
La voie alterne démarre avec **C3b** en **absence d'anticorps**. En effet une certaine proportion de **C3b formé par la voie classique** se fixe à la surface de l'agent pathogène permettant ainsi l'activation de **la voie alterne**.



C3b s'associe avec le **complexe B** qui est alors exposé à l'action du **facteur D** qui est une **sérine estérase** circulant sous forme active.

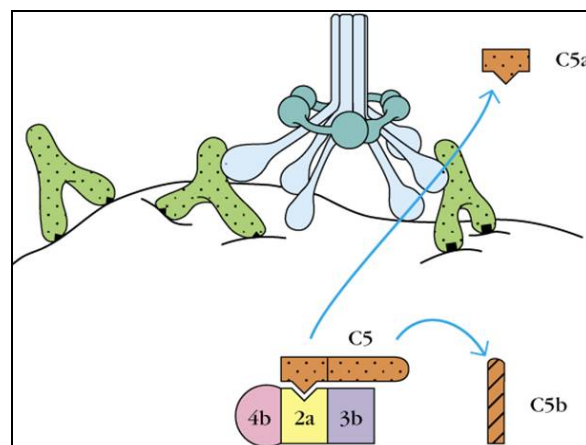


La **C3 convertase alterne** joue le **même rôle** que la **C3 convertase** permettant la formation de **C3a** et de **C3b**, permettant ainsi la formation du **complexe C3bBb3b** que l'on appelle la **C5 convertase alterne**.

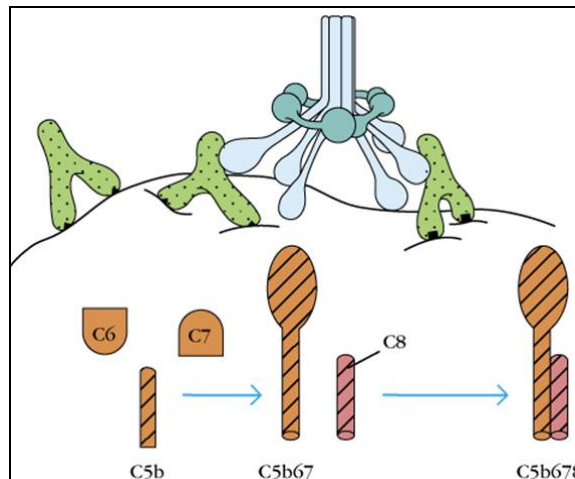


IV.6.2. Le complexe d'attaque membranaire ou MAC (Membrane Attack Complex) :

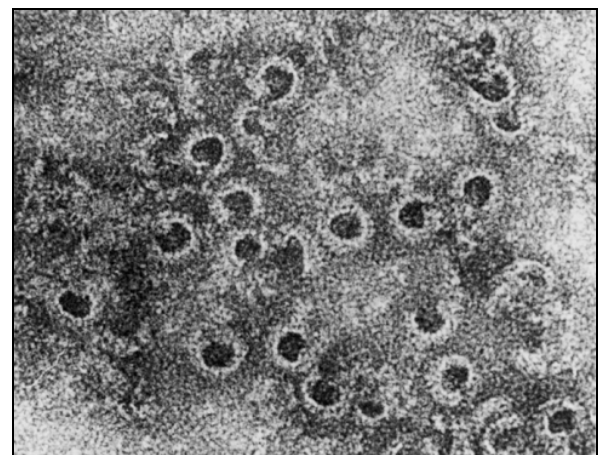
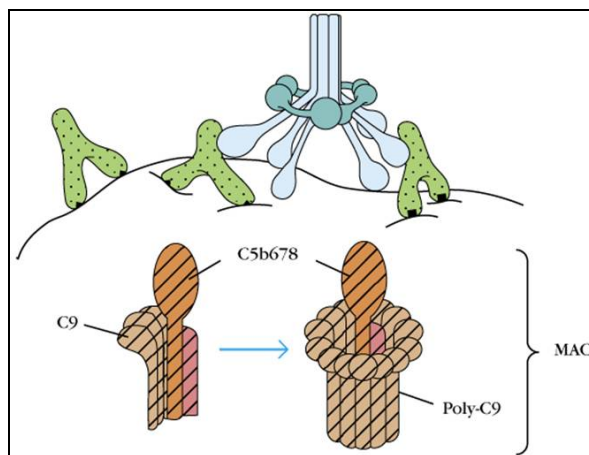
Les **C5 convertase** et **C5 convertase alterne** clivent **C5** en **C5a**(Anaphylatoxine) et **C5b**



C5b recrute **C6** et **C7**, Le complexe formé s'insère dans la double couche lipidique de l'agent pathogène et recrute **C8**



Fixation et polymérisation du **complexe C9**



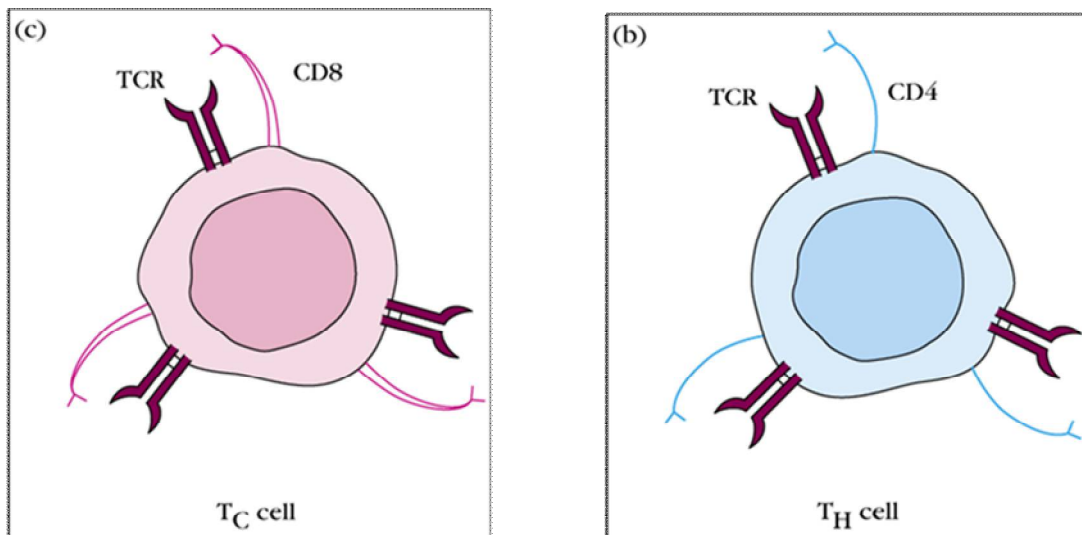
V. La réponse immunitaire spécifique :

C'est la **seconde ligne de défense** contre les agents infectieux. Elle se met en place au bout de **4 jours** environ et est caractérisé par la participation des **lymphocytes T et B**.

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

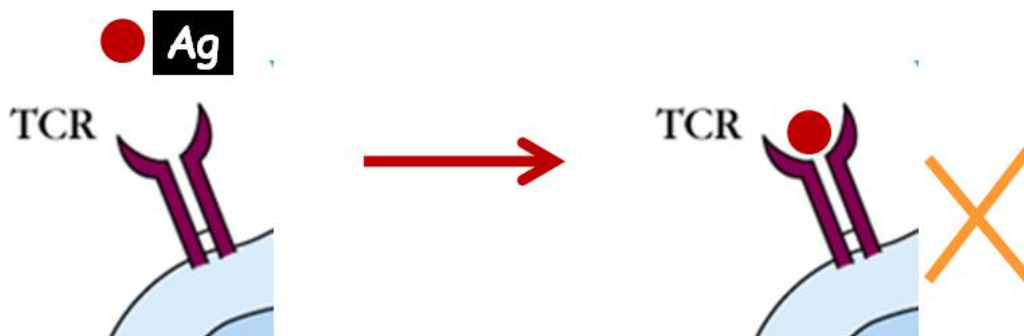
V.1. La réponse cellulaire :

Les lymphocytes T (**LT**) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « **Thymus** » (organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité), sont responsables de la **réponse immunitaire cellulaire spécifique**.



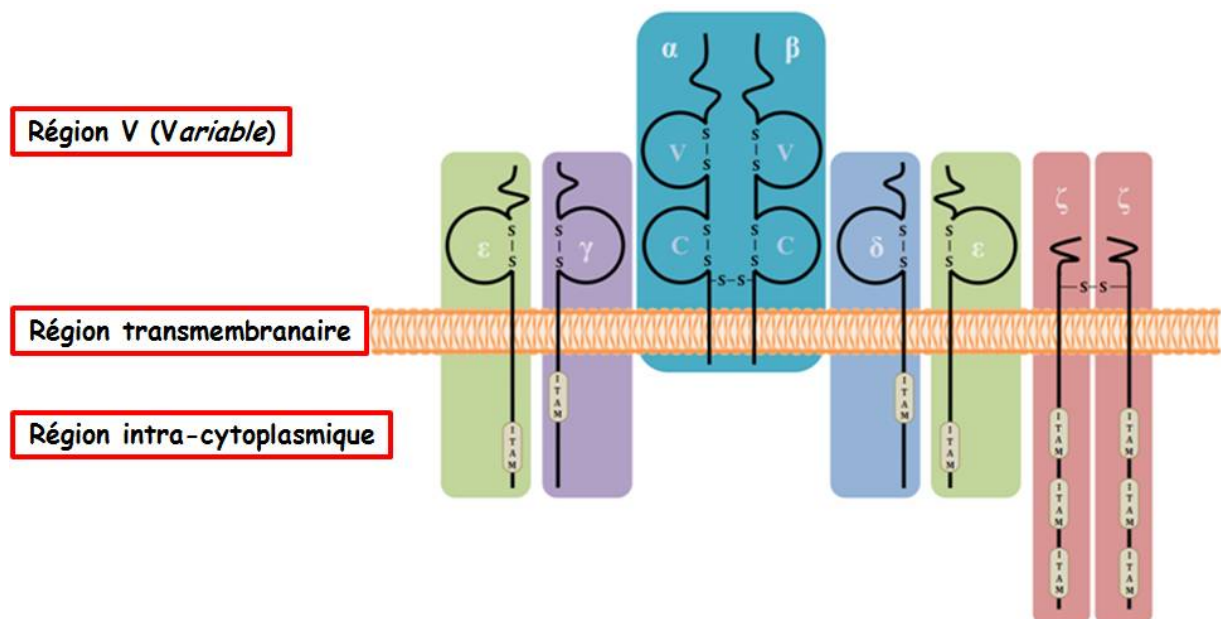
- ❖ Pas de sécrétion d'immunoglobulines
- ❖ Un récepteur membranaire pour l'antigène : **Le TCR** (T cell receptor)

Le **TCR** est incapable de reconnaître directement l'antigène :

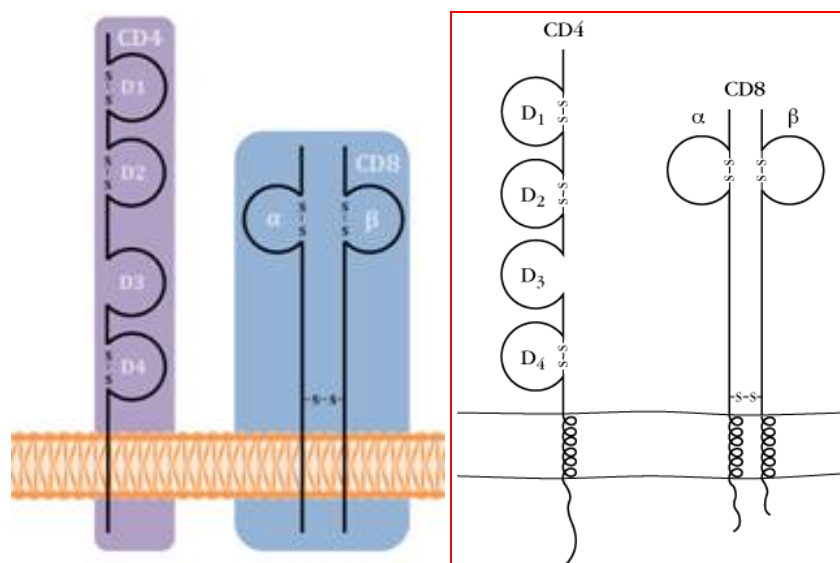


L'antigène (Protéine) **doit être dégradé** en polypeptides dont certains seront présentés au **TCR** par le **CMH**.

- ❖ Les **TCR** sont des hétéro-dimères extrêmement polymorphique au sein de l'individu.

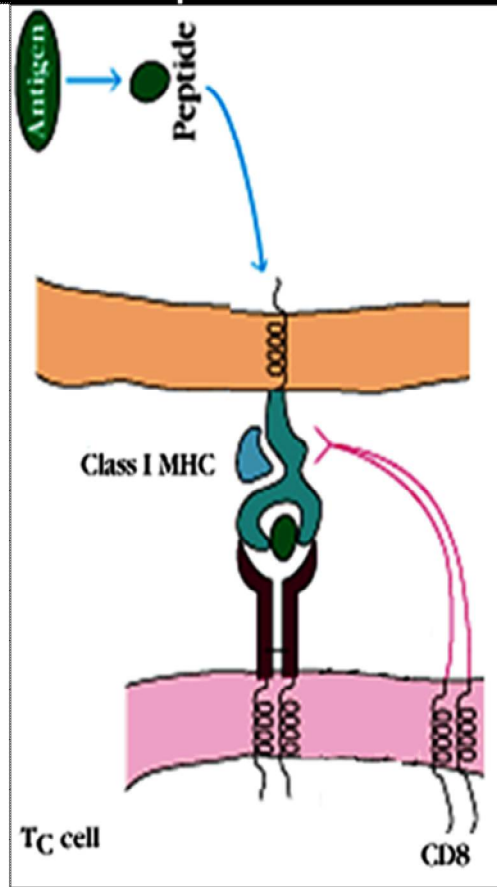


- ❖ Le **CD4** est une protéine monomérique membranaire présentant **4 domaines**.
- ❖ Le **CD8** est une protéine hétéro-dimérique membranaire présentant **2 domaines α et β** .

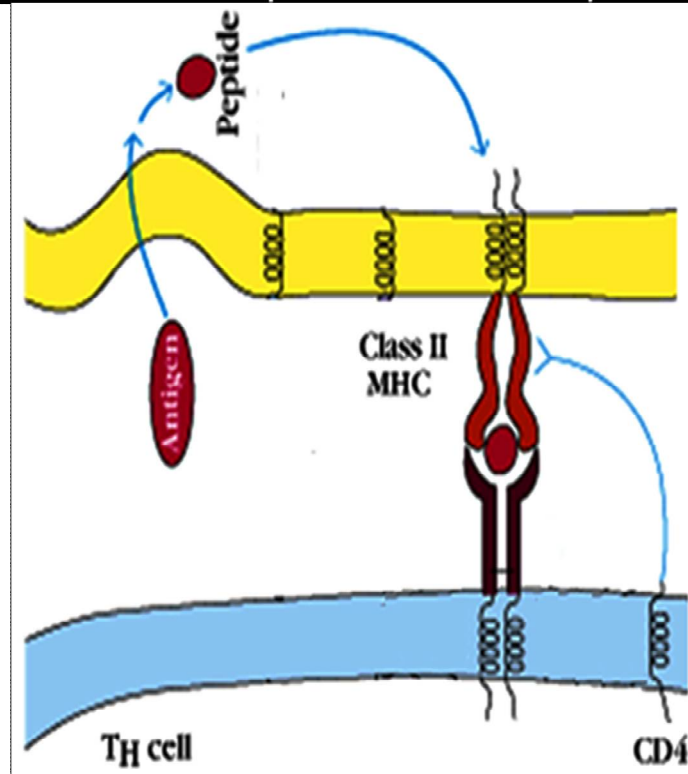


- **CD4 : Monomère**
- **CD8 : Hétérodimère**
- **CD4 : Lymphocytes T_h; interaction avec CMH II**
- **CD8 : Lymphocytes T_c; interaction avec CMH I**

▪ Le CD8 se lie à une portion de la chaîne α du CMH I

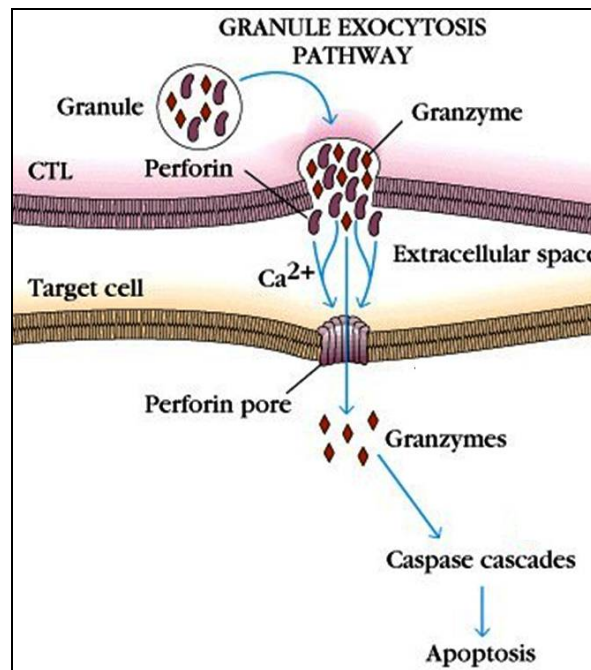


▪ Le CD4 se lie à une portion de la chaîne β du CMH II



Cytotoxicité des lymphocytes T :

- ❖ Les **Perforines** forment des trous dans la membrane de la cellule cible (comme le complément)
- ❖ Les **granzymes** induisent l'apoptose

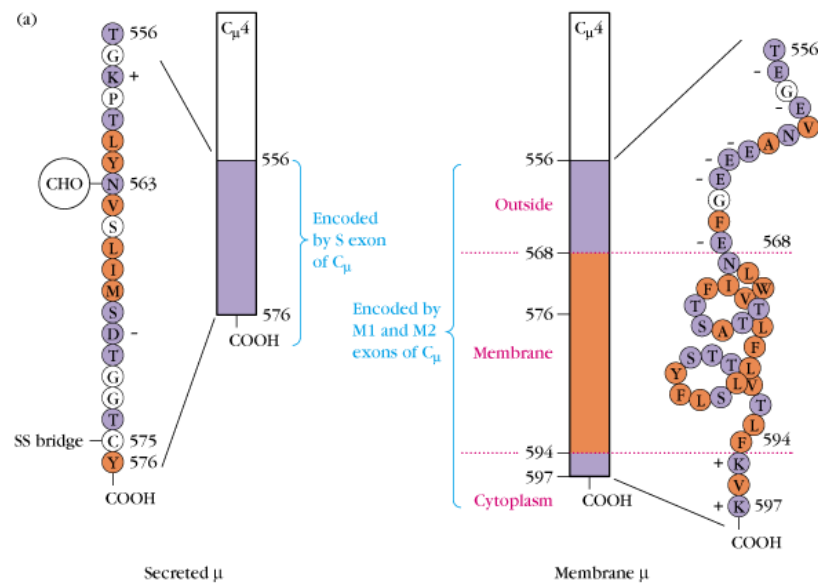


V.2. La réponse humorale :

Les **lymphocytes B (LB)** ou cellule **B** arrivent à maturité dans la **moelle osseuse**. Ils sont responsables de la **réponse immunitaire humorale spécifique** grâce aux **anticorps** qu'ils produisent et qui serviront à la reconnaissance spécifique et à la destruction de l'agent pathogène.

V.2.1. Immunoglobulines BCR (B cell receptor) et anticorps soluble :

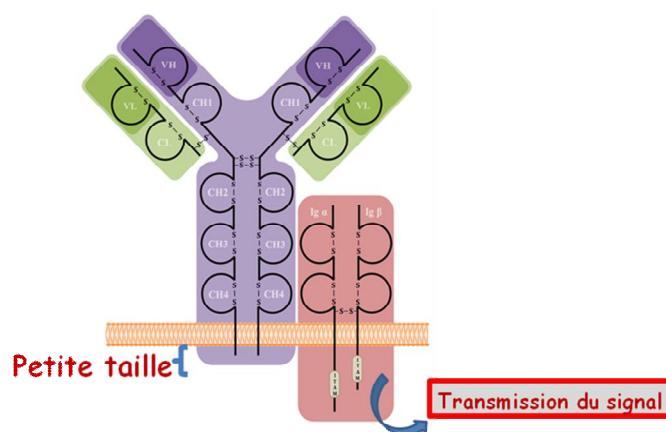
Les immunoglobulines sont des protéines présentes sous forme **membranaire (BCR)** et sous forme **soluble (Anticorps)**.



Les **BCR** sont des récepteurs membranaires caractéristiques des **lymphocytes B**, qui leurs procurent la propriété de reconnaître directement des peptidiques antigéniques présent à la surface de l'agent pathogène et ceci de **manière spécifique**.

À la surface du **lymphocyte B**, les **BCR** sont toujours accompagnés d'un **dimère Igα-Igβ**.

Le **BCR ne peut transmettre le signal**, et ceci dû à la petite taille de la région intracytoplasmique. De cette manière il est toujours associé au **dimère Igα-Igβ**.



Chacun des monomères dimères **Igα-Igβ** possède :

- ✓ Une **partie extracellulaire**
- ✓ Une **partie transmembranaire**
- ✓ Une **partie intra-cytoplasmique** qui n'a pas la même longueur suivant si l'on regarde la chaîne **d'Igα** ou **d'Igβ**, et qui permettra la transmission du signal en cas d'activation du **BCR**, grâce à des **motifs ITAM**.

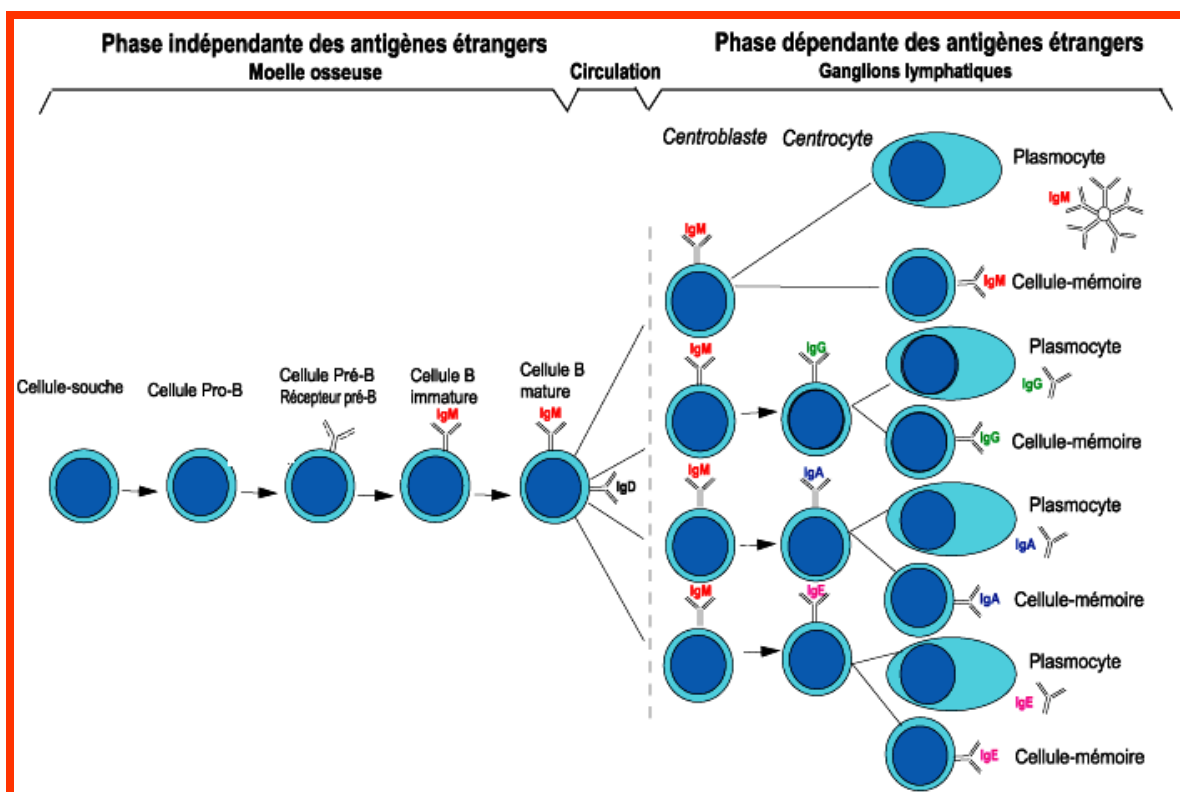
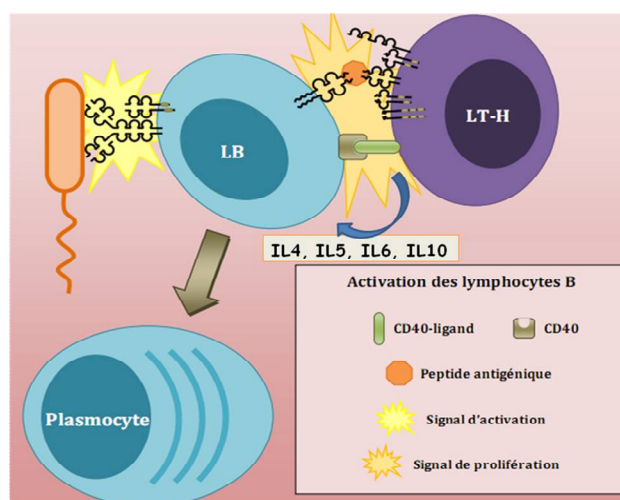
V.2.1.1. Hypermutation somatique :

C'est un processus par lequel des mutations sont introduites dans les **régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR** suite à l'activation du **BCR** par liaison à un antigène par liaison à un antigène et grâce à l'aide des **LT**.

V.2.2.2. Commutation de classe ou Switch :

C'est un processus par lequel des mutations sont introduites dans les **régions constantes** suite à une **coopération** entre les **LB et LT auxiliaires**, qui résulte d'une reconnaissance du **CD40 du LB et du CD40L du LT**, et s'effectue en présence d'**interleukines**.

- ❖ La différenciation conduit à des **plasmocytes** sécrétant des **IgG, IgA, IgM et IgE**, et à des **lymphocytes B mémoires**.



- ❖ Les **lymphocytes B mémoires** ont une **durée de vie** plus longue que celle des lymphocytes B naïfs et l'**affinité** de leurs anticorps membranaires est plus importante, par suite de la sélection des **mutations somatiques**. Les lymphocytes mémoires expriment le plus souvent des **IgG , IgA , IgM ou IgE membranaires**.

V.3. Les immunoglobulines (Ig) :

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines douées d'une fonction anticorps.

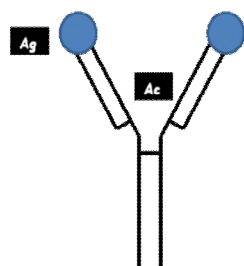
Elles sont présentes :

- Sous forme **soluble** dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions.
- Sous forme **membranaire** comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (**BCR**).

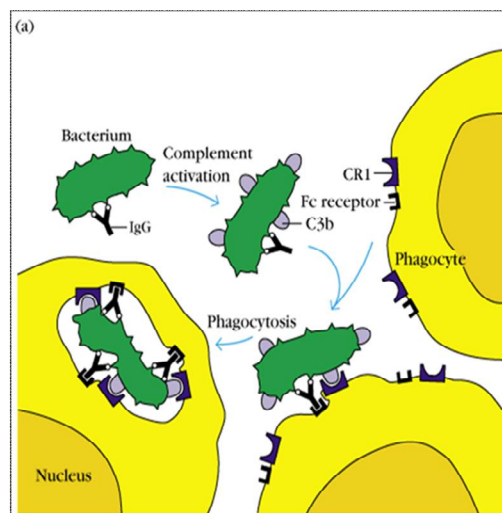
V.3.1. Caractéristiques des anticorps :

Les anticorps sont des **immunoglobulines** sécrétés par les **plasmocytes (Cellules B différenciées)**, qui jouent le rôle de médiateur de l'**immunité humorale**. Ils ont la propriété de se lier spécifiquement à l'antigène entraînant ainsi **trois effets complémentaires**:

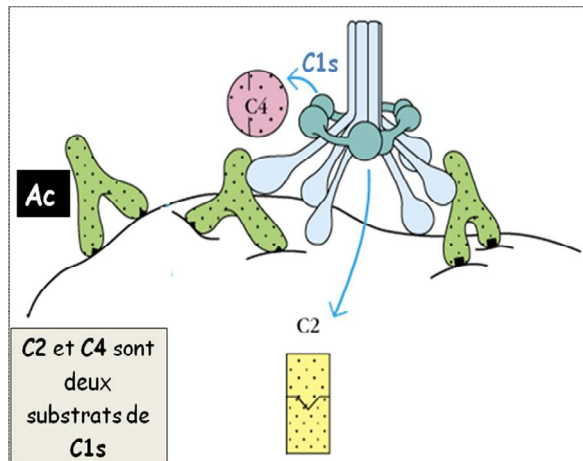
- ✓ **La neutralisation**
- ✓ **L'opsonisation**
- ✓ **L'activation du complément**



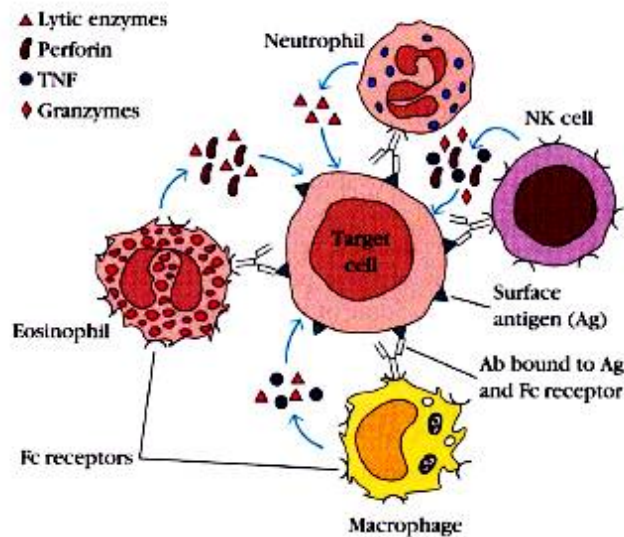
1. Neutralisation



2. Opsonisation

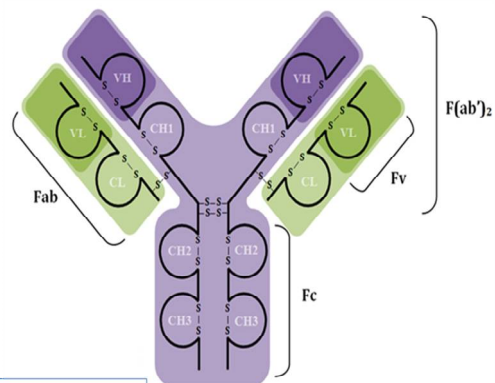


3. Activation du complément



V.3.2. Structures des immunoglobulines :

Les **BCR** et les **anticorps** sont des hétéro-tétramères **extrêmement polymorphique** au sein de l'individu, qui sont constitués de deux **chaînes lourdes H (Heavy)** et deux **chaînes légères L (Light)** liées entre elles par des ponts disulfures.



Fab : Fragment fixant l'antigène
Fc : Fragment cristallisable

Les deux **chaînes H** et les deux **chaînes L** sont respectivement identiques entre elles.

Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une **région variable V** qui est le site de liaison à l'antigène, et par une **région constante C**

V.3.3. Les gènes codant pour le BCR et les anticorps :

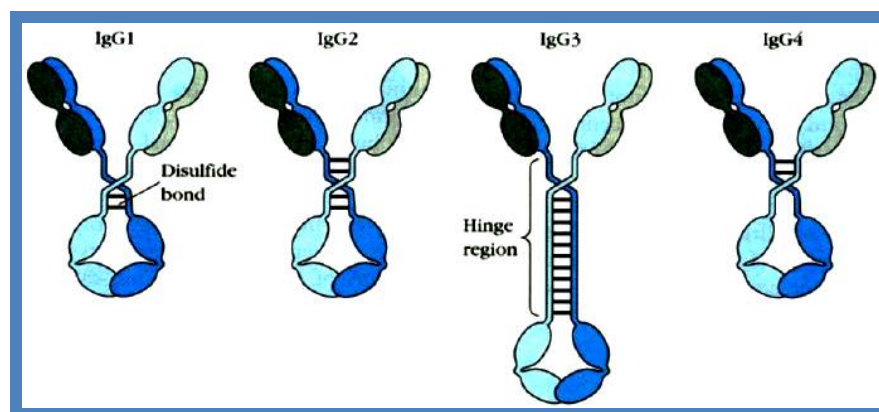
Les **chaînes légères** sont codées chacune par **3 gènes** : un **gène V** (pour variable), un **gène J** (pour jonction) et un **gène C** (pour constante).

Les **chaînes lourdes** vont être codées par 4 gènes, les même que précédemment cités 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.

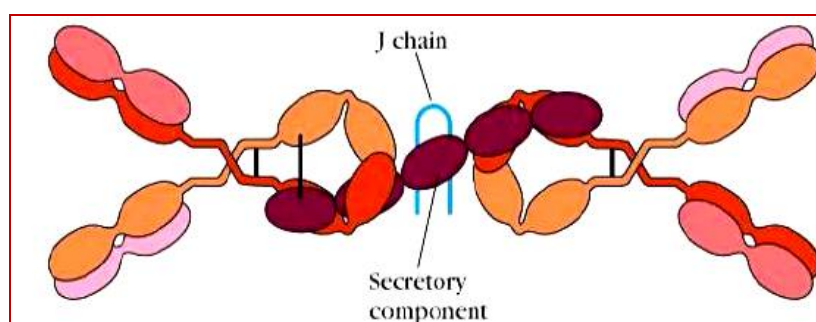
V.3.4. Les différents isotopes d'immunoglobulines et leurs propriétés :

V.3.4.1. IgG :



- Immunoglobulines **majoritaires** dans le sérum (**70 à 75% des Ig totales**) .
- Jouent ainsi un rôle important dans la **détection d'infection** .
- Sécrétées après les **IgM** .
- **Bonne fixation** aux récepteurs **RFcg**.
- **Activation de la voie classique du complément** .
- Franchissement du **placenta** .

V.3.4.2. IgA :



❖ La pièce sécrétoire (Protège de l'action des enzymes protéolytiques) d'origine épithéliale.

-Elles sont sécrétées sous forme de **dimère**

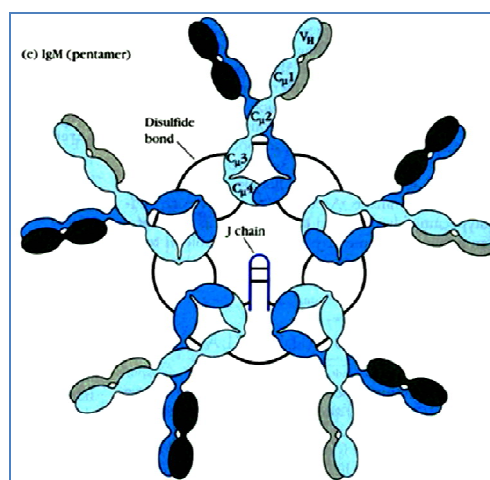
-Une faible proportion **sous** forme monomérique

-Un rôle particulier au niveau **des muqueuses** (Digestives, respiratoires, génito-urinaire,...), empêchant ainsi la fixation des agents pathogènes aux surfaces des cellules épithéliales.

-**N'active pas le complément**

-**Première ligne de défense au niveau des sécrétions contre** les bactéries et les virus

V.3.4.3. IgM :



-Forme sécrétée **pentamérique**

-Forme **membranaire monomérique**

-**Activation du complément** par voie classique

-**Premières Ig sécrétées par le fœtus** et premières Ig sécrétées lors d'une réponse immune

-**Pas de passage transplacentaire**, mais anticorps produits par le fœtus dès la 10ème semaine de gestation

V.3.4.4. IgD :

-Existent sous forme **membranaire monomérique**

-Les IgD sont **co-exprimées** avec les IgM à la surface des lymphocytes B.

-Elles n'ont pas de rôle dans l'activation du complément et ne peuvent pas traverser le placenta.

V.3.4.5. IgE :

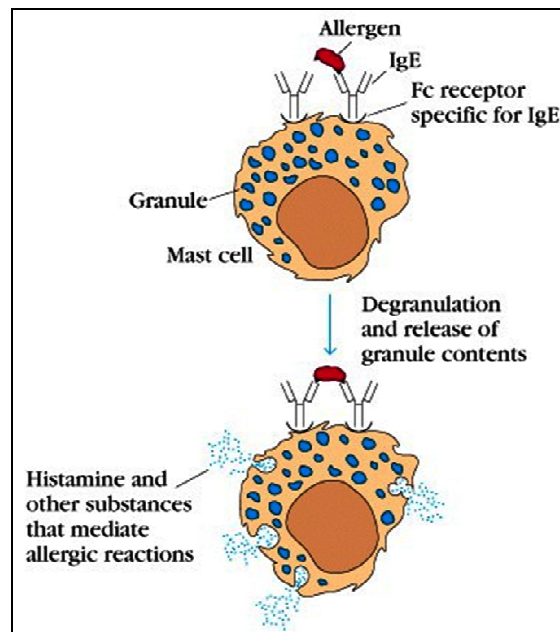
-Existent sous **forme monomérique**

-Jouent un rôle important dans les **mécanismes allergiques** , et ceci par la présence de récepteurs aux domaines constant des IgE à la surfaces des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

-N'activent pas le complément

-Ne traversent pas le placenta

-Immunité antiparasitaire (Helminthes) en synergie avec les éosinophiles



VI. Coopération cellulaire et humorale :

VI.1. Coopération entre les lymphocytes T et B :

Elle s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires.

Pour coopérer avec les LB,

Les LT doivent d'abord être activés en LTh effecteurs

Les LTh doivent reconnaître l'Ag présenté par le LB

Le LB reconnaît l'Ag grâce au BCR (il reconnaît l'Ag natif) et pour se différencier en plasmocyte, il va coopérer avec le lymphocyte T grâce à un complexe CMHII-peptides qui dérive de la dégradation de l'Ag par le lymphocyte T cd4. Il y a également des molécules de Co-stimulation qui interviennent dans le processus.

Cette coopération va activer le lymphocyte T et va lui permettre de faire des cytokines (IL4, IL5, IL6) et cela va apporter le deuxième signal au LB : les cytokines, ceci aboutit à l'activation plus profonde du LB et sa différenciation en plasmocytes.

Les LB entrent dans la zone T. Par ailleurs, l'Ag ayant pénétré de l'extérieur sera endocyté par les cellules dendritiques qui vont ensuite migrer jusqu'aux ganglions où elles vont activer les LT de manière Ag spécifique. Ainsi, la cellule dendritique va faire proliférer le LT, et en présence de l'Ag, le LB va pouvoir coopérer avec le LT, se multiplier, et former ce qu'on appelle un follicule primaire.

Ce follicule primaire va ensuite former un centre germinatif (dans les ganglions).

Les centres germinatifs contiennent des LB en forte division qui forment la zone sombre du centre germinatif : c'est la zone B, et tout autour, il y a des lymphocytes B naïfs au repos : c'est la zone du manteau.

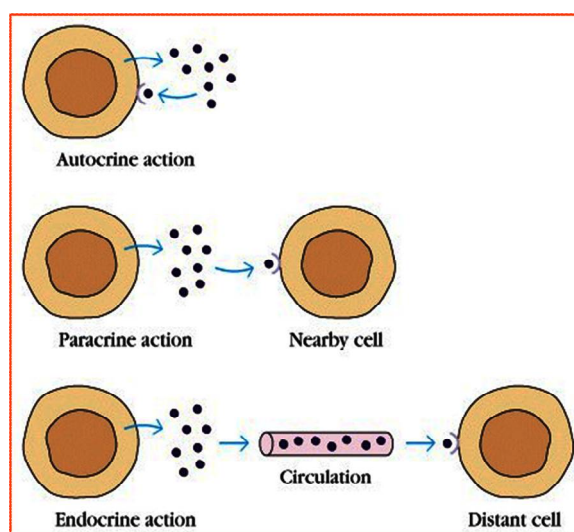
Entre les 2, il y a la zone claire : c'est la zone de coopération B-T avec possibilité de commutation iso typique.

C'est par ailleurs la zone où se produit la maturation d'affinité

Et c'est aussi la zone où se fait la génération des LB mémoire

Les cytokines correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Elles sont classées suivant l'homologie de structures.

Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées. Les cytokines agissent selon différents modes d'action : **autocrine, paracrine et endocrine**.



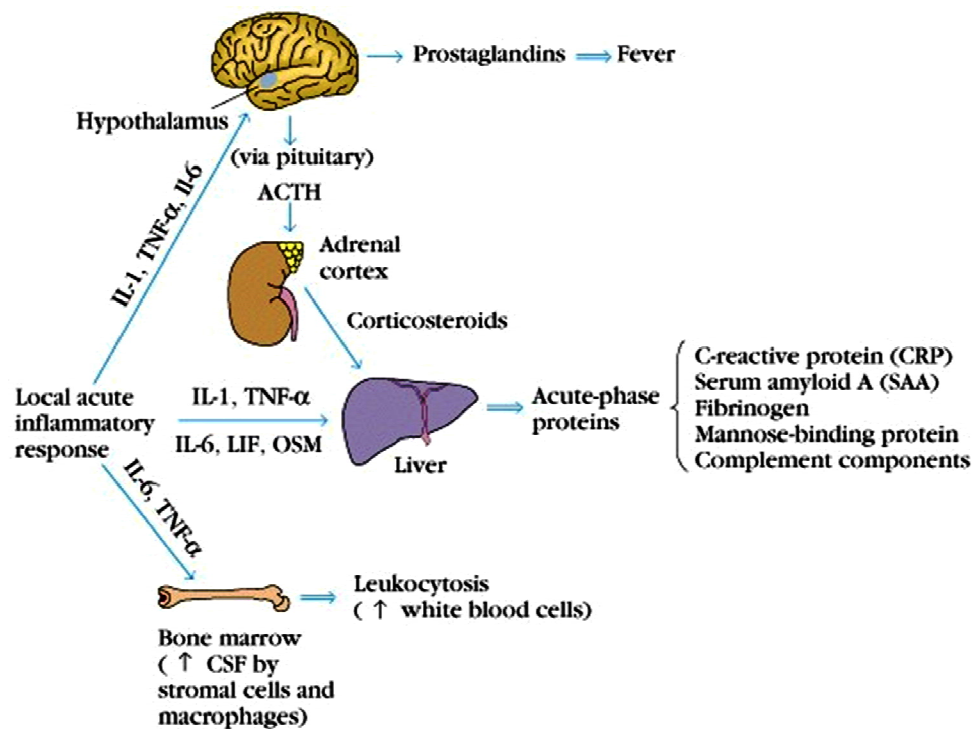
VI.2. Les cytokines :

VI.2.1. Les chimiokines :

Les **chimiokines** sont de toutes petites cytokines, dont la plupart sont produites lors d'une réponse inflammatoire et qui ont pour rôle **d'activer les cellules immunitaires**, ainsi que de **les recruter au site de l'inflammation**.

VI.2.2. Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor : Facteur nécrosant des tumeurs) :

Le **TNF- α** est la plus importante des cytokines **pro-inflammatoires**. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection en induisant la synthèse de **molécules de la phase aigue de l'inflammation**, et agit également au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires qui seront indispensable à la diapédèse des cellules immunitaires.

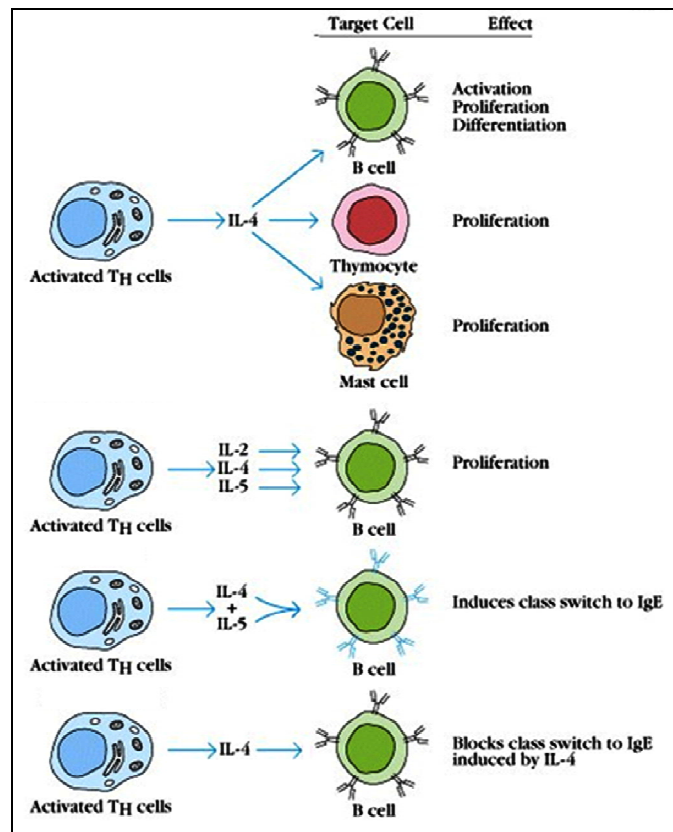


VI.2.3. Les interleukines (IL) :

L'**IL-1** est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandine qui sera à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation.

L'**IL-2** sécrétée par les lymphocytes **TH** nécessaire à l'activation et soutient la prolifération des **thymocytes, NK et LB**.

L'**IL-4** permet la différenciation des **LB en plasmocytes** ainsi que la **prolifération des mastocytes et des thymocytes**.



L'**IL-6** est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau du foie lors d'une infection, afin d'activer **la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation**.

L'**IL-7** joue un rôle indispensable à **la maturation des lymphocytes B**, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse.

VI.2.4. Les interférons :

Les interférons sont des cytokines dont la production est induite suite à une **infection** virale, bactérienne, parasitaire ou à la présence de **cellule tumorales**, et ceci en réponse à la présence d'**acide nucléique étranger à l'organisme**.

Ils ont pour action principale **d'interférer avec la réplication virale**, mais ils ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaire telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes.

VI.2.4.1. On distingue deux groupes d'interférons :

Les **interférons de type 1**: Les **interférons α** et **interférons β**

- ❖ Jouent un rôle dans la **réponse immunitaire innée**.
- ❖ Ils sont produits par les cellules du système immunitaire mais également par un grand nombre d'autres cellules (cellules épithéliales...)

Les **interférons de type 2**: Les **interférons γ**

- ❖ Produit uniquement par les cellules immunitaires (**LB, LT**) lors de la **réaction immunitaire adaptative**.

VI.2.4.2. Les différents rôles des interférons :

- ✓ Protection contre les infections microbiennes.
- ✓ Stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages.
- ✓ Stimulation de la maturation des LT et LB.
- ✓ Augmentation de l'expression des molécules des complexes majeurs d'histocompatibilités I et II par les macrophages.
- ✓ Activation des polynucléaires et des cellules NK.

VII. Dysfonctionnement du système immunitaire :

Si ce **système fait défaut** (Quand un des composants du système immunitaire est absent ou défaillant), on parle de **déficit immunitaire**.

Les personnes « **immunodéficientes** » présentent généralement une sensibilité accrue.

VII.1. Causes du déficit immunitaire :

- ✓ **Un défaut des cellules du système immunitaire** : Le déficit immunitaire est dit **primitif (DIP)**
- ✓ **Un facteur extérieur** susceptible d'affecter le système immunitaire. on parle de déficit immunitaire **secondaire (ou acquis)** ou **DIS**.

VII.2. Les différents types déficit immunitaire primitif :

- DIP humoraux (Défaut en anticorps ou immunoglobulines), les plus fréquents de tous les DIP.
- DIP combinés (Défaut des lymphocytes et des anticorps).
- Déficit de la phagocytose.
- Déficit du système du complément.

VII.3. Les maladies auto-immunes :

Les maladies **auto-immunes** sont dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme.

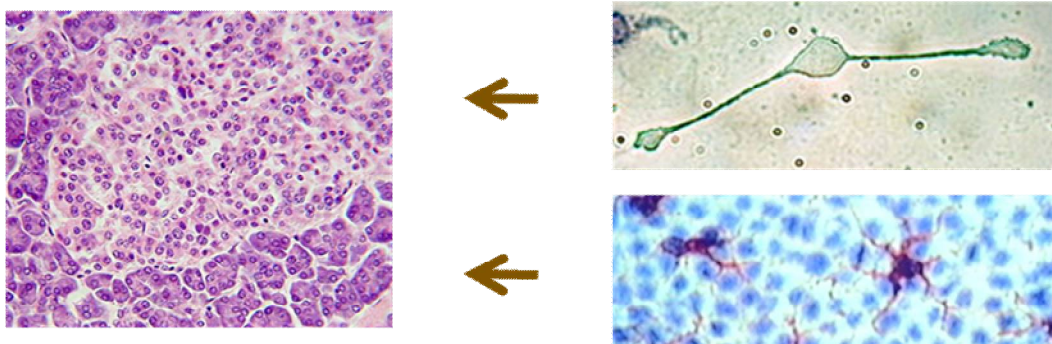
EXP: Le diabète de type 1 ou **diabète insulino-dépendant (DID)**, parfois **diabète inné** est une forme de diabète sucré qui apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte (ou beaucoup plus chez les personnes plus âgées) .

Le diabète peut être présent depuis la naissance et ne se manifester qu'à l'adolescence. Il se manifeste par une **émission d'urine excessive** (polyurie), **une soif intense** (polydipsie) et **un appétit anormalement augmenté** (polyphagie). Il a aussi pour conséquence un **amaigrissement** malgré une prise de nourriture abondante, une **hyperglycémie** (c'est-à-dire un excès de glucose dans le sang) supérieure à 1,26 g/l de sucre dans le sang à jeun, ou supérieure à 2 g/l (11 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée.

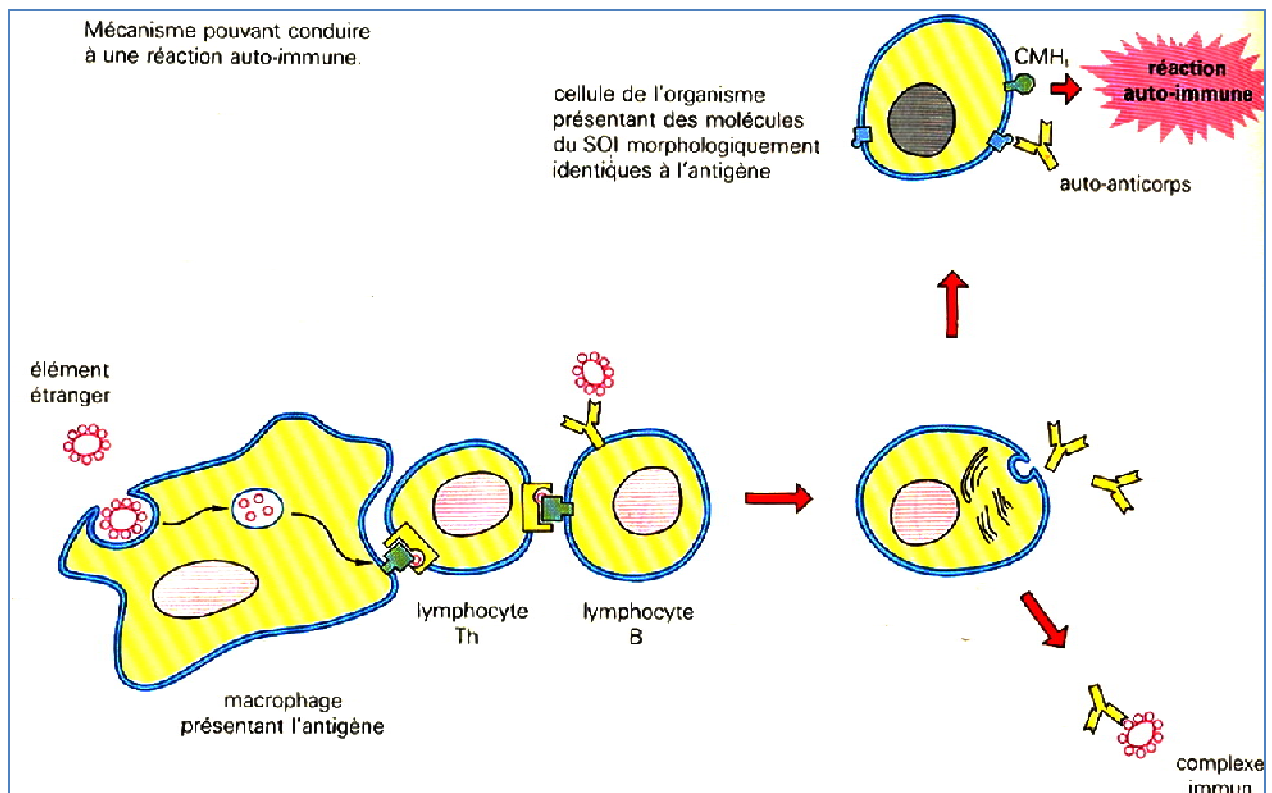
- ❖ Le **diabète de type 1** est en général dû à une **maladie auto-immune** causée par le **virus Cocksackie**.

Ces virus provoqueraient initialement **une inflammation** des tissus environnants les **îlots de Langerhans** (périinsulite).

L'inflammation **attirerait les cellules présentatrices** de l'antigène.



Parmi les antigènes des cellules β : L'acide glutamique décarboxylase (GAD65). Du fait de la forte **homologie** de certaines protéines du virus **Cocksackie** avec l'antigène GAD65, la **production d'auto-anticorps** serait liée à une réaction croisée avec les anticorps dirigés contre certaines protéines de Cocksackie.

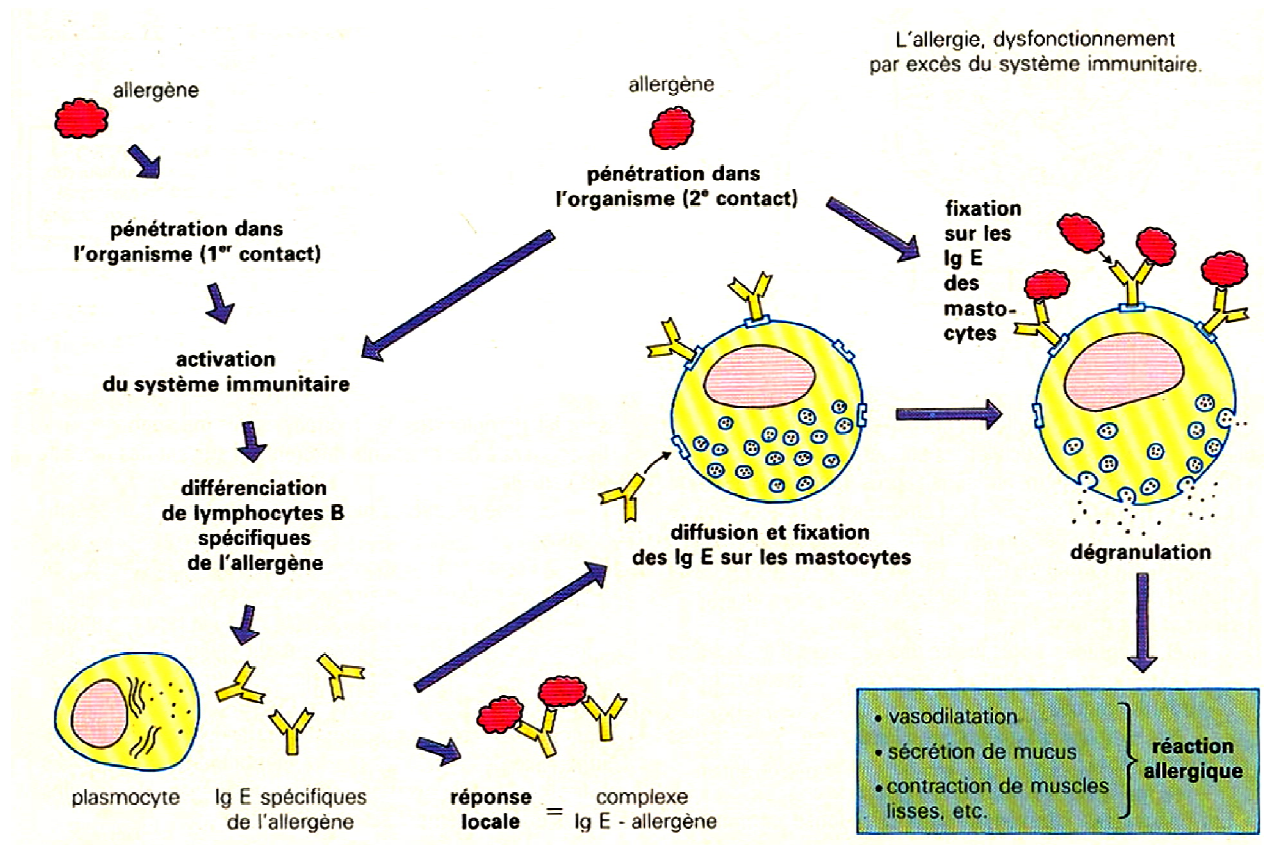


VII.4. L'allergie :

L'allergie est une réaction **anormale et excessive du système immunitaire** générée par un contact avec une substance généralement étrangère à l'organisme.

La substance déclenchant une réponse allergique est appelée **allergène**.

La **réaction d'hypersensibilité** évolue en trois phases : une **phase de sensibilisation** (premier contact avec l'antigène), une **phase de latence** pendant laquelle se mettent en place les mécanismes immunologiques de la réaction, et enfin une **phase lésionnelle** lors d'un deuxième contact, **déclenchant**, avec l'antigène.

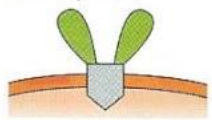

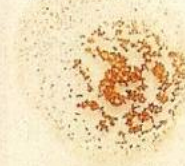
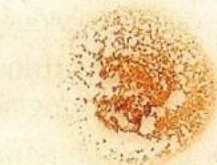

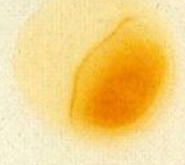
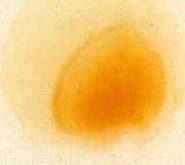
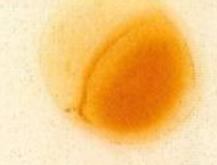
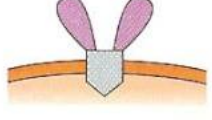



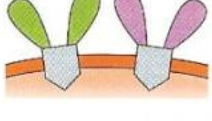





VIII. Les principaux tests en immunologie:

VIII.1. Agglutination :

L'agglutination est **l'agrégation**, c'est-à-dire la réunion en **amas**, de particules d'un antigène sous l'action d'anticorps spécifiques. Ces particules portant l'antigène, se réunissent sous l'action de l'anticorps en amas visibles à l'œil nu.

- ❖ C'est un mécanisme d'agglutination qui a permis de découvrir **les groupes sanguins**.

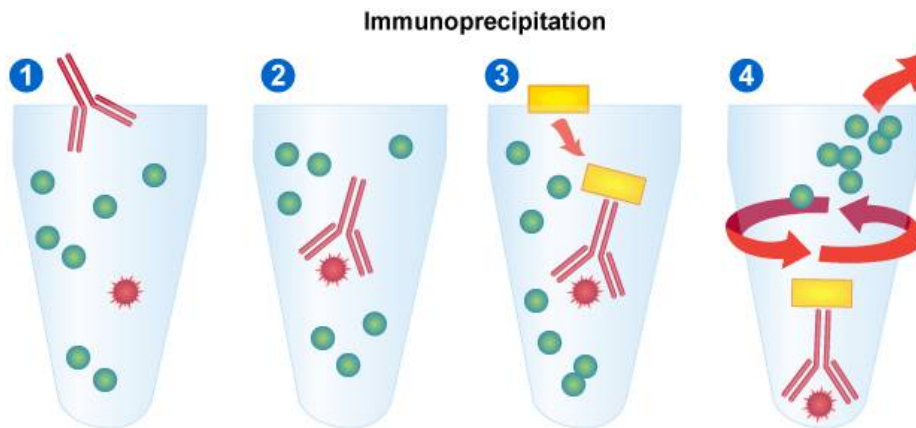
	Anti-B	Anti-A	Anti-A+B
<p>Groupe A</p> 	<p>pas d'agglutination</p> 	<p>agglutination</p> 	
<p>Groupe O</p> 			
<p>Groupe B</p> 			
<p>Groupe AB</p> 			

Identification des groupes sanguins réalisée par un test d'agglutination.

VIII.2. Immunoprécipitation :

L'immunoprécipitation (IP) est la technique qui permet **la précipitation** d'un antigène (protéine) en solution par un anticorps qui **agglutine spécifiquement** une protéine particulière.

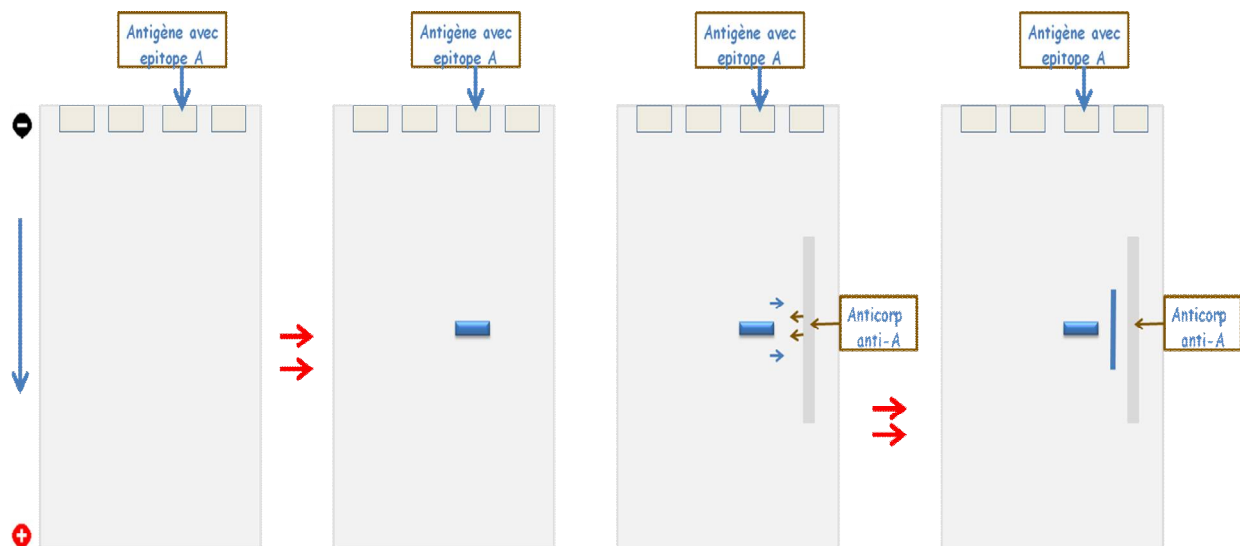
- ❖ On l'utilise pour **isoler et concentrer une protéine** précise parmi des milliers d'autres. L'immunoprécipitation impose que l'anticorps soit lié à un **substrat** solide à certaines étapes du traitement.

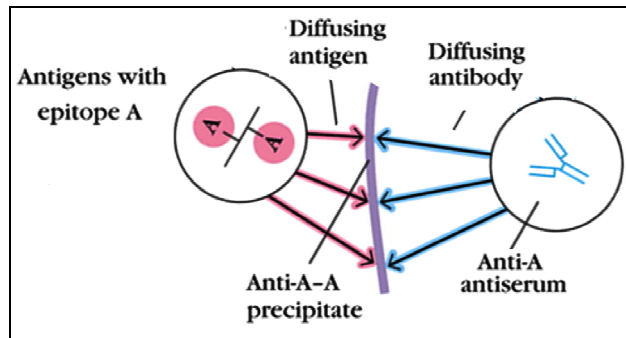


- 1 Suitable antibody is added.
- 2 Antibody binds to protein of interest.
- 3 Protein A or G added to make antibody-protein complexes insoluble.
- 4 Centrifugation of solution pellets antibody-protein complex. Removal of supernatant and washing.

VIII.5.3. Immuno-électrophorèse :

L'immuno-électrophorèse des protéines est une méthode de laboratoire qui, en couplant une électrophorèse avec une solution contenant des anticorps spécifiques, va séparer les composants du sérum ou de l'urine en formant un précipité qui sera spécifique de chaque immunoglobuline.





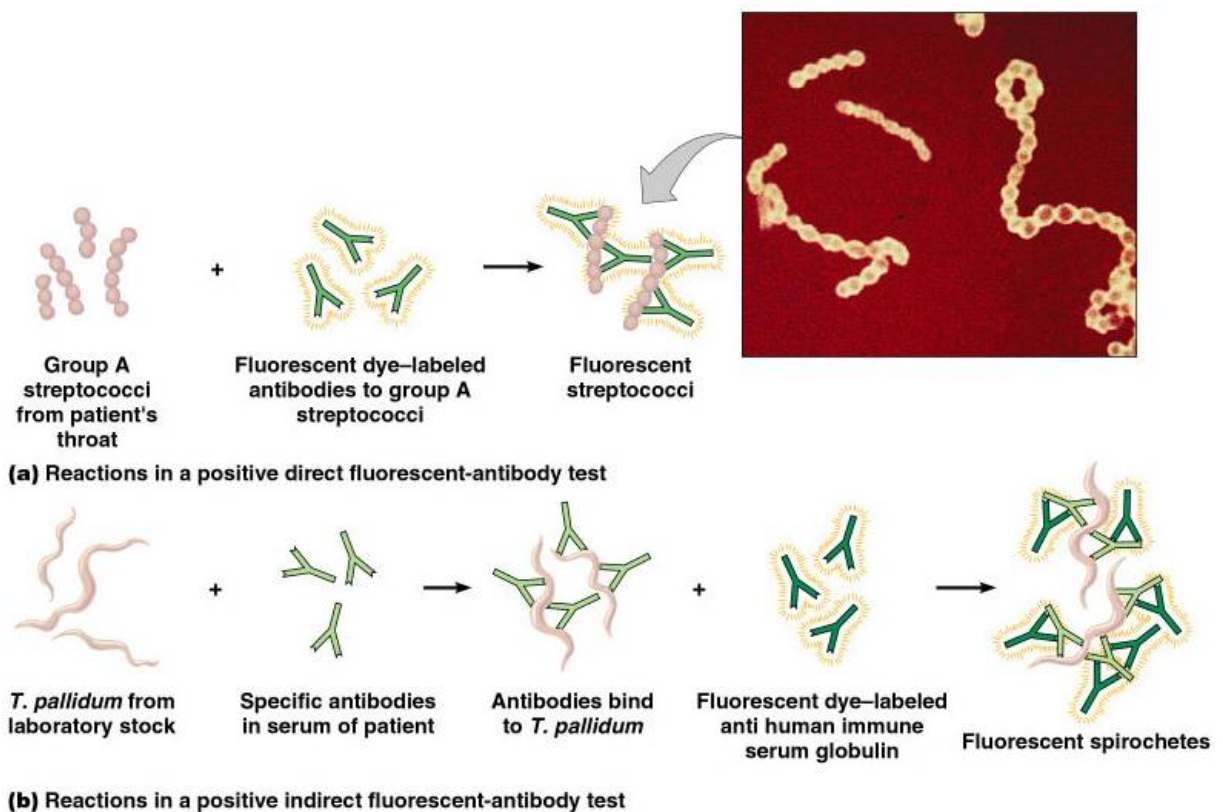
VIII.5.4. Immunofluorescence :

L'immunofluorescence est une technique d'**immunomarquage** qui utilise des **anticorps** couplés à des **fluorochromes**.

- ❖ Un **fluorochrome (Fluorophore)** est une substance chimique capable d'émettre de la **fluorescence** après excitation.

Réaction direct en utilisant directement une immunoglobuline fluorescente intervenant directement avec l'antigène.

Réaction indirect en utilisant une **deuxième immunoglobuline fluorescente** qui fixe l'immunoglobuline non fluorescente intervenant avec l'antigène.

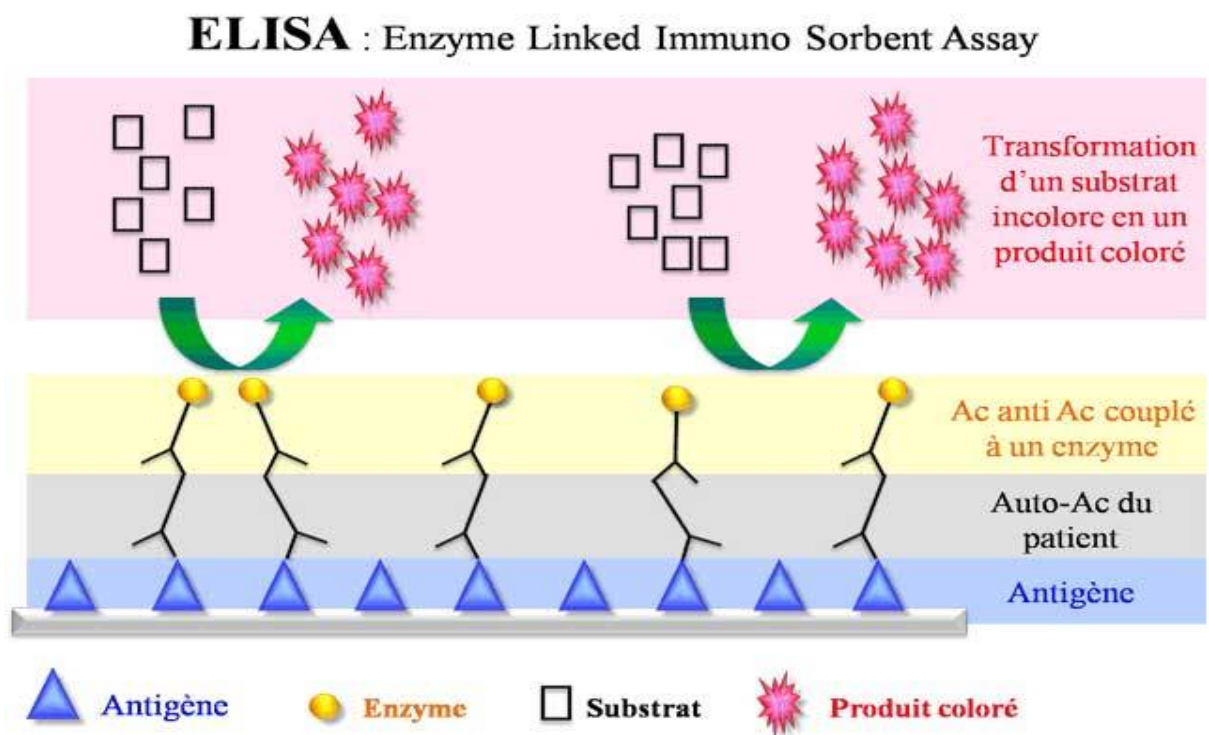


VIII.5.5. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

Cette méthode est principalement utilisée en immunologie pour **détecter la présence** d'un **anticorps** ou d'un **antigène** dans un échantillon.

Les différentes étapes de la réalisation d'une technique ELISA:

- **Fixation de l'antigène** sur la plaque (certaines plaques sont commercialisées avec l'antigène déjà fixé).
- Dépôt du sérum du patient et incubation.
- Lavage.
- **Ajout des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme.**
- Lavage.
- Ajout du substrat incolore.
- Mesure spectrophotométrique de la réaction colorée.



Références bibliographique :

Abas A.K., Lichtman A.H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 4^{ème} édition collection campus référence, ELSEVIER-MASSON (eds), 2013.

Abbas A.K., Lichtman A.H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (3^{ème} édition), ELSEVIER / MASSON (eds), 2016.

Aymeric J-L, Lefranc G. immunologie humaine, 1^{er} cycle pce-m-pcep, DE BOECK (eds), 2009.

Chillet E., Immunologie, ELLIPSES MARKETING (eds), 2006.

Delves M., Roitt B. Fondements de l'immunologie, DE BOECK SUPERIEUR (eds), 2008.

Michielin O. Immuno-Oncology, KARGER (eds), 2015.

Tron F. Maladies auto-immunes : Quand notre système de défense nous trahit, L'HARMATTAN (eds), 2015.