

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Relizane Ahmed Zabana

Faculté des Sciences et de la Technologie



Département des Sciences biologiques



Polycopié pédagogique :

IMMUNOLOGIE

Destiné aux étudiants de la 2^{ème} année Licence

Filière : Sciences biologiques

Préparé par : Dr. GHALOUNI Essma

Année Universitaire 2021/2022

Avant-propos

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

Ce cours de formation générale est destiné aux étudiants de la 2^{ème} année Tronc commun – sciences biologiques - il porte sur les principaux mécanismes mis en jeu dans une réponse immunitaire notamment les notions nécessaires à la compréhension du fonctionnement du système immunitaire, il décrit également les phénomènes impliqués dans la réponse immunitaire normale et pathologique.

Au terme de ce cours l'étudiant sera capable de comprendre le rôle du système immunitaire lors de l'infection par des germes pathogènes , les maladies auto-immunes et les hypersensibilités.

Sommaire

1.	Introduction à l'immunologie	
1.1.	Notion de système immunitaire (SI)	1
1.2.	Notion d'antigène	1
1.2.1.	définition	1
1.2.2.	épitope	1
1.2.3.	Immunogénicité et antigénécité	2
1.2.4.	Caractéristiques deS antigènes	2
2.	Les éléments du système immunitaire	
2.1.	Les organes	4
2.1.1.	Les organes lymphoïdes primaires "centraux"	4
2.1.2.	Les organes lymphoïdes secondaires "périphériques"	5
2.2.	Les cellules	8
2.2.1.	Les cellules de l'immunité innée	9
2.2.1.1.	Les cellules phagocytaires myéloïdes	9
2.2.1.2.	Les cellules tueuses lymphoïdes	12
2.2.2.	Les cellules de l'immunité adaptative	12
2.2.2.1.	Les lymphocytes T (LT)	12
2.2.2.2.	Les lymphocytes B (LB)	14
3.	Le complexe majeure d'histocompatibilité "CMH"	
3.1.	Définition	16
3.2.	Caractéristiques du CMH	16
3.3.	Propriétés du CMH	16
3.4.	Structure et fonction des molécules de CMH	17
4.	L'immunité innée	
4.1.	Les modules constitutifs	18
4.1.1.	La peau	18
4.1.2.	Les muqueuses	18
4.2.	Les modules induits	18

4.2.1.	La réaction inflammatoire	19
4.2.2.	Phagocytose et opsonisation	21
5.	L'immunité adaptative "spécifique"	
5.1.	La réponse adaptative humorale	22
5.2.	La réponse adaptative cellulaire	24
5.2.1.	Réponse cellulaire des lymphocytes Th	25
5.2.2.	Réponse cellulaire des lymphocytes Tc	26
6.	Le complément	
6.1.	L'activation du complément	27
6.1.1.	La voie classique	27
6.1.2.	La voie des lectines	28
6.1.3.	La voie alterne	29
7.	La coopération cellulaire	
7.1.	Les cytokines	31
8.	Hypersensibilités - Allergies	
8.1.	Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie	34
8.1.1.	Phase de sensibilisation : 1e contact avec l'allergène	34
8.1.2.	Phase de déclenchement de la réaction	34
8.2.	Hypersensibilité de type II : Cytotoxique	36
8.2.1.	Maladie hémolytique du nouveau-né	36
8.2.2.	Réactions induites par des médicaments	37
8.3.	Hypersensibilité de type III : A complexes immuns	37
8.3.1.	Alvéolites allergiques (pneumonies allergiques)	38
8.3.2.	Maladie sérique	38
8.4.	Hypersensibilité de type IV ou retardée	39
	Références bibliographiques	41

1. Introduction à l'immunologie

L'immunologie désigne une branche de la biologie et de la médecine qui a pour spécificité l'étude de l'immunité.

L'immunité correspond à la capacité naturelle ou acquise du corps humain à lutter contre les agents pathogènes, grâce à la mise en place de défenses immunitaires adaptées.

1.1. Notion de système immunitaire (SI)

L'ensemble des organes, des tissus, des cellules et des molécules qui s'opposent à la pénétration et à la prolifération des substances étrangères (antigène) notamment des agents pathogènes est appelé système immunitaire (SI).

Le système immunitaire est un système de défense remarquable par sa capacité d'adaptation. Il a deux fonctions principales: la reconnaissance et la réponse effectrice.

1.2. Notion d'antigène (Ag)

1.2.1. Définition

L'antigène est un corps étranger de structure différente de celle des constituants du soi. Ce n'est pas l'antigène dans son ensemble qui suscite une réponse immunitaire mais seulement des petites fractions de celui-ci. Ces fractions sont appelées déterminants antigéniques ou épitopes.

1.2.2. Epitope

L'épitope ou déterminant antigénique est une région de la molécule d'Ag qui est immunologiquement active et qui se lie aux récepteurs membranaires des lymphocytes ou aux anticorps.

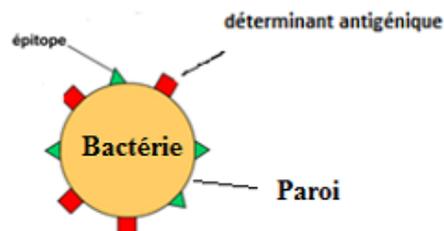


Figure 1 : exemple de la structure d'un antigène

1.2.3. Immunogénicité et Antigénicité

Un antigène (Ag) est une substance capable d'induire une réponse immunitaire (immunogénicité). L'antigène se lie ensuite avec les produits de cette réponse immunitaire (antigénicité). Lorsqu'une molécule ne possède que la deuxième propriété, elle est appelée Haptène (molécule antigénique capable d'induire une réponse immunitaire que si elle été attachée auparavant à une molécule porteuse plus grosse).

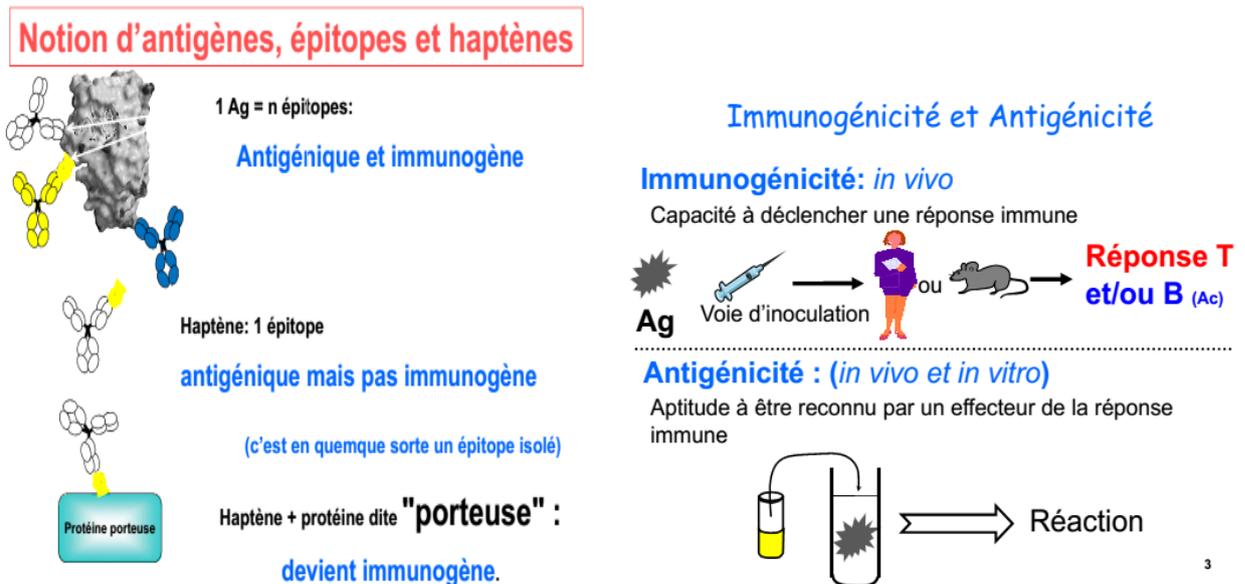


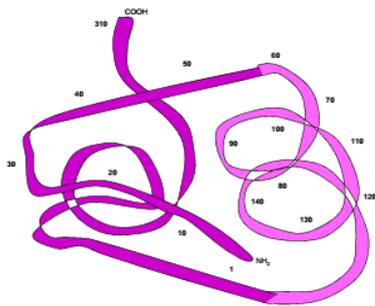
Figure 2 : Notions d'immunogénicité et d'antigénicité

1.2.4. Caractéristiques des antigènes

- **Nature** : les protéines ont un pouvoir immunogène supérieur à celui des polysaccharides et des lipides qui est presque nul.
- **Caractère étranger** : reconnu par le SI comme non soi, plus il sera éloigné (distance phylogénique) plus il sera immunogène. Un *Xénoantigène*, provient d'une espèce différente, Exemple : globules rouges de mouton chez la souris. Un *Alloantigène* provient d'un individu de la même espèce et peut être immunogène pour ceux qui ne le possèdent pas, Exemple : antigènes de groupes sanguins humains. Un *Autoantigène* est un antigène du soi vis à vis duquel une réaction immunitaire anormale est produite (cas des maladies auto-immunes).

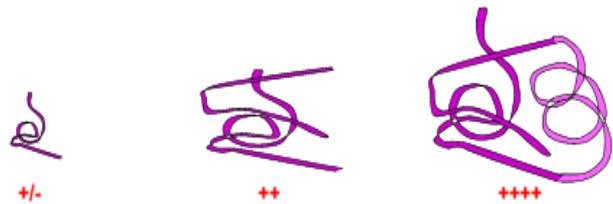
- **Taille** : plus la masse moléculaire est importante plus l'Ag est immunogène
- **Composition et hétérogénéité chimique** : les molécules les plus complexes sont les meilleurs antigènes.
- **Doses et voies d'administration** : une dose insuffisante ou trop importante entraîne un état de non réponse. Seule la dose optimale induit une réponse immunitaire. Chaque Ag possède une voie d'administration qui lui permet d'exercer son pouvoir immunogène au maximum.

Une protéine peut-être un antigène !

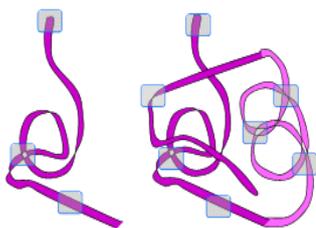


Rôle de la taille de l'Ag

Plus une molécule est grosse, plus elle a de chances de présenter des particularités reconnaissables par le lymphocyte T ou le B et donc d'être un antigène



Le nombre d'épitopes par molécule d'antigène



Plus la molécule est complexe et particulière,
Plus les épitopes sont différents

Leur nombre augmente :
avec la taille de la molécule
avec sa complexité

Réponse Immune en fonction de la dose d'antigène administré

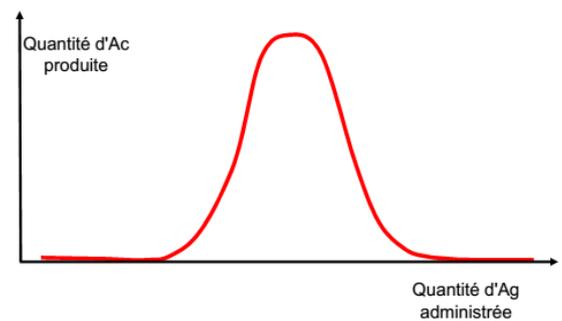


Figure 3 : caractéristiques des antigènes

2. Les éléments du système immunitaire

2.1. Les organes :

Les organes du système immunitaire sont divisés en deux catégories : les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et les organes lymphoïdes secondaires essentiellement les ganglions et la rate.

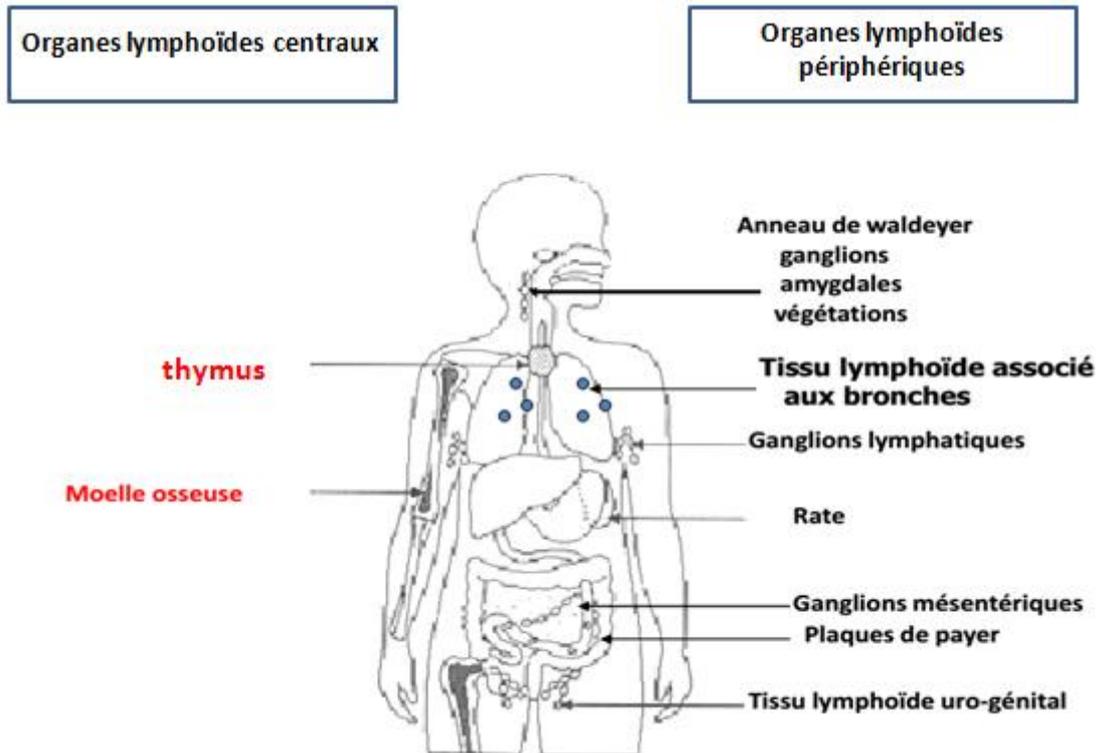


Figure 4 : organes du système immunitaire

2.1.1. Les organes lymphoïdes primaires "centraux"

- **La moelle osseuse (MO) :** C'est le siège de "l'hématopoïèse" : Toutes les cellules sanguines proviennent de la MO à partir d'une cellule : la cellule souche hématopoïétique (CSH). Les CSH donnent les cellules **myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques)** et les cellules **lymphoïdes** qui deviennent des cellules précurseurs (T ou B). Les T quittent la MO et vont au thymus, les B restent dans la MO où ils continuent leur maturation.
- **Le thymus:** Organe lympho-épithélial situé au dessus du cœur, formé de deux lobes. Chaque lobe est divisé par des septums conjonctifs en **lobules**. Chaque lobule

renferme une zone périphérique la corticale (Cortex) et une zone centrale, **la médullaire**, cette dernière abritent des cellules épithéliales, cellules mésenchymateuses (macrophages) et cellules dendritiques.

Le thymus accueille les précurseurs T qui viennent de la MO et qui subissent, grâce aux hormones thymiques, une maturation et une multiplication puis ils quittent le thymus et vont vers la périphérie.

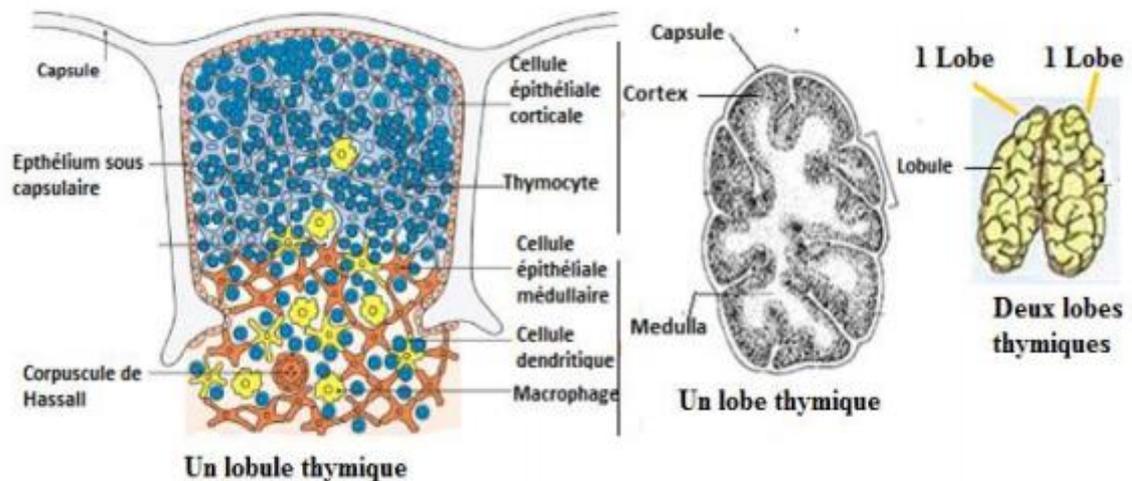


Figure 5 : structure du Thymus

2.1.2. Les organes lymphoïdes secondaires "périphériques"

- **Les ganglions lymphatiques "nœuds lymphoïdes"** : Organes arrondis ou réniformes d'un diamètre compris entre 1 à 25mm. Ils correspondent à des filtres recueillant les antigènes des liquides interstitiels et de la lymphe. Ils sont formés de 3 régions :
 - zone corticale riche en lymphocytes B. Ces derniers forment des amas ovalaires appelés follicules primaires (en absence de stimulation antigénique) et des follicules secondaires (après stimulation antigénique) avec un centre germinatif.
 - zone paracorticale (cortex profond) riche en lymphocytes T et en cellules présentant l'antigène (cellules dendritiques).
 - zone médullaire : zone mixte comprenant des lymphocytes B, des lymphocytes T, des plasmocytes et des macrophages.

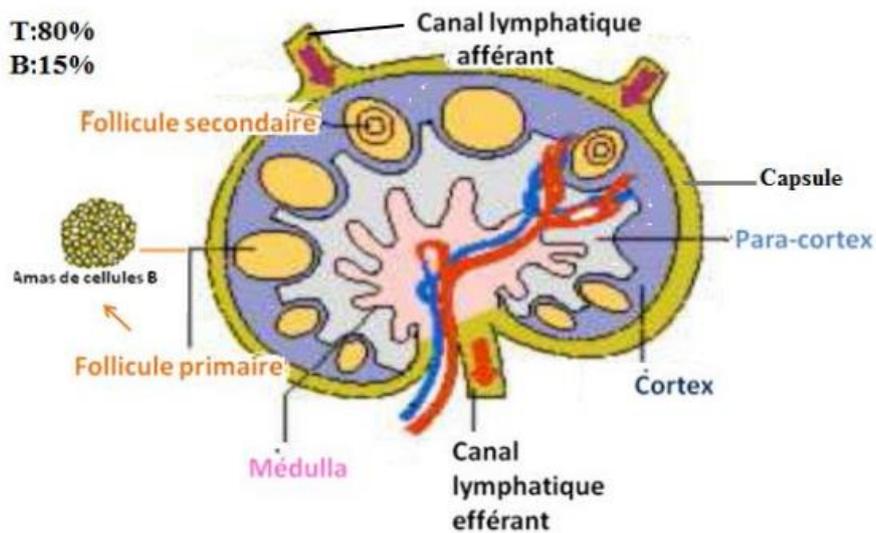


Figure 6 : coupe d'un ganglion lymphatique

- **La rate :** C'est un organe volumineux entouré d'une capsule d'où partent des cloisons conjonctives délimitant des lobules au niveau desquels s'organise la pulpe splénique. Celle-ci comprend la pulpe rouge et la pulpe blanche.
 - ✓ La pulpe rouge : occupe le plus grand espace, c'est le lieu de la destruction des hématies sénescents (vieilles)
 - ✓ La pulpe blanche : lieu de la réponse immunitaire : les antigènes et les lymphocytes apportés par l'artère sont déversés dans la zone marginale de cet organe, où va avoir lieu la réponse immunitaire.

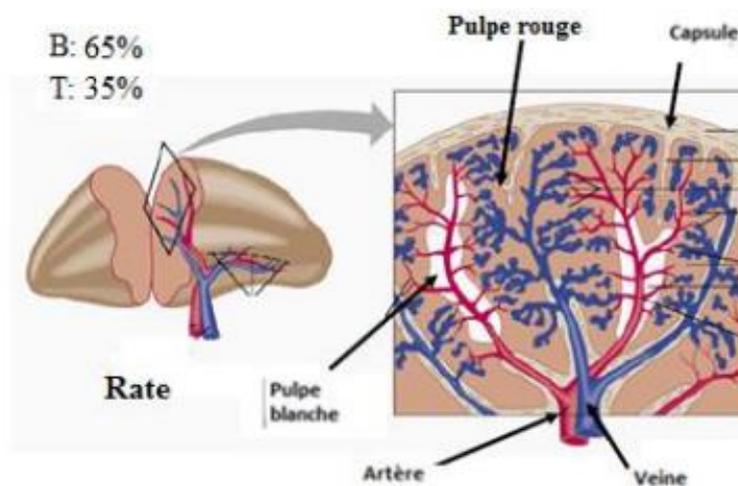


Figure 7 : structure de la rate

- **Tissu lymphoïde associé aux muqueuses et à la peau :**

Les muqueuses digestives, respiratoires et urogénitales sont défendues par un groupe de tissus lymphoïdes organisés appelé **MALT (mucosal associated lymphoid tissue)**. Il assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses. Il constitue à lui seul un système immunitaire commun exposé aux risques de l'environnement. Ce système comprend :

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

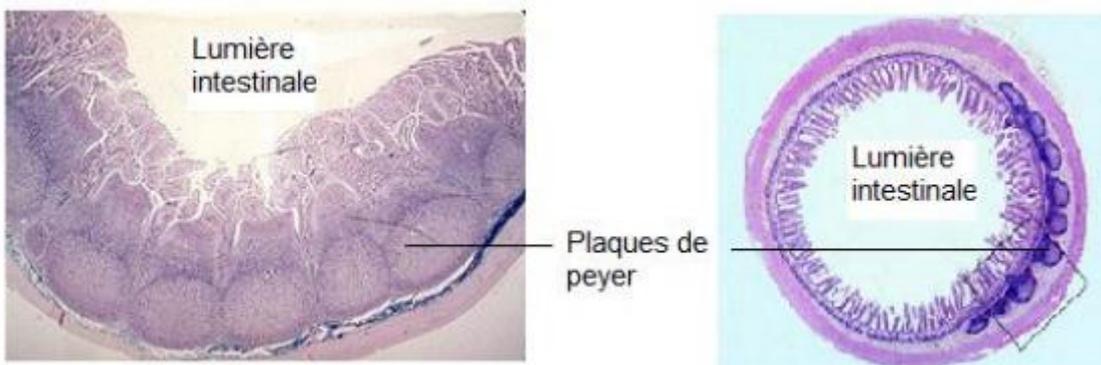


Figure 8 : structure des plaques de Peyer

La peau est constituée de Kératinocytes qui sont des cellules épithéliales, de cellules dendritiques : cellules de Langerhans qui phagocytent l'antigène, la peau contient aussi des lymphocytes intra-épidermiques.

2.2. Les cellules:

L'hématopoïèse : Toutes les cellules immunitaires dérivent des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse. Les principales cellules immunitaires sont :

- Les cellules de l'immunité innée (non spécifique)
- Les cellules de l'immunité adaptative (spécifique)

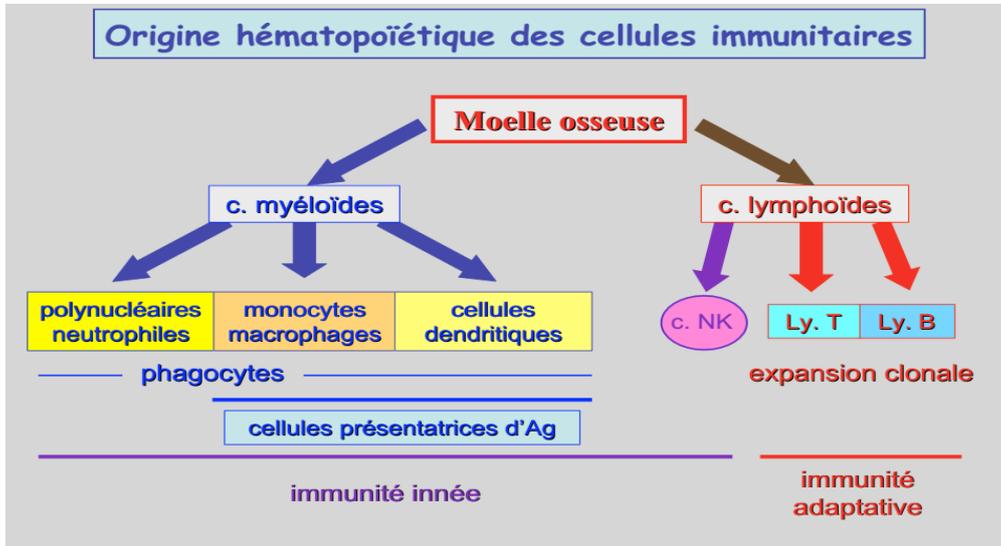


Figure 9 : les cellules du système immunitaire

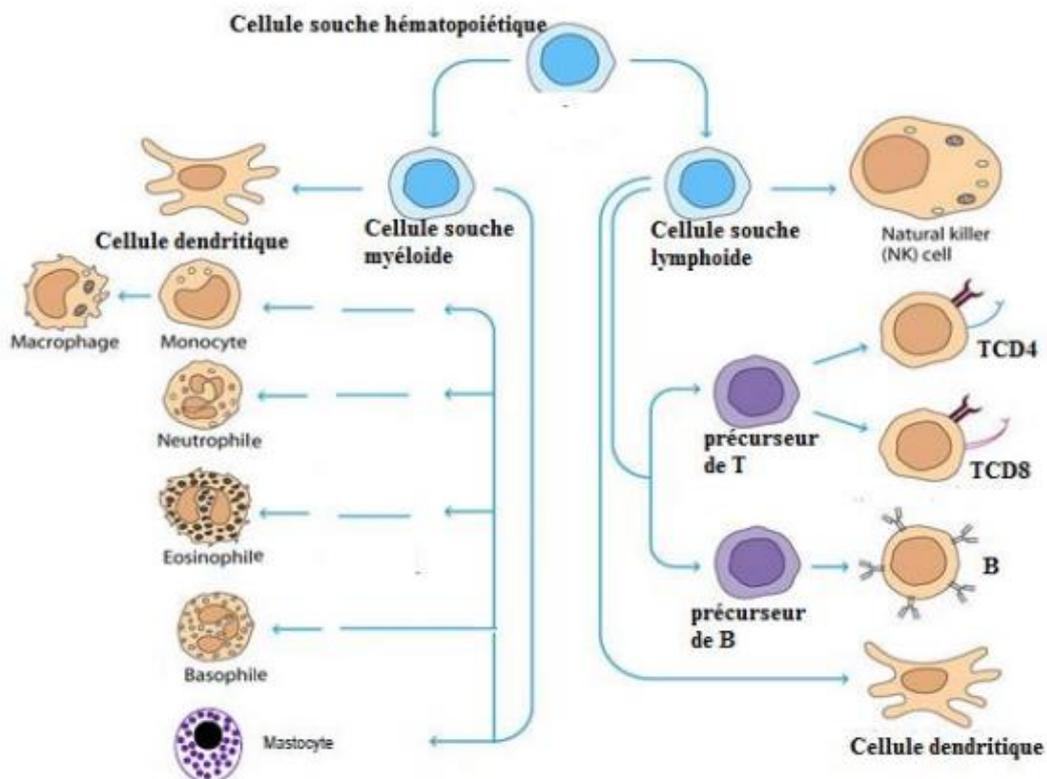


Figure 10 : l'hématopoïèse au niveau de la moelle osseuse

2.2.1. Cellules de l'immunité innée

2.2.1.1. Les cellules phagocytaires "myéloïdes"

Le récepteur de l'antigène sur les phagocytes est appelé TLR, Toll like récepteur qui permet de reconnaître l'antigène, ce dernier va être par la suite endocyter, découper et présenter aux lymphocytes associés aux molécules de CMH II. Elles sont constituées de :

- Cellules dendritiques ou CPA "Les cellules présentatrices d'antigène" :

Elles phagocytent les Ag dans les tissus, migrent par le sang ou la lymphe vers les organes lymphoïdes secondaires. A ce niveau elles présentent l'Ag apprêté aux lymphocytes. L'expression des molécules du CMH ont font de puissantes cellules présentatrices d'antigènes.

- Les cellules mononuclées "monocytes et macrophages":

La cellule progénitrice quitte la moelle osseuse vers le **sang** où elle devient monocyte mature. Celui ci grossit en 8heures et migre vers **les tissus**, se différencie en macrophage spécifique de tissus. Le macrophage exprime les molécules du CMH, sa fonction principale est la phagocytose et la présentation de l'antigène aux lymphocytes.

- Les cellules polynucléaires granulocytes : contiennent tous de petits granules. Leur nom est en relation avec leurs colorations :
 - ✓ neutrophiles, ont un gros noyau à plusieurs lobes, ainsi que de petits granules violets. Leur fonction principale est la phagocytose.
 - ✓ éosinophiles, ont un noyau bilobé, et des granules rouge-vif. Leur fonction est également la phagocytose, les granules vont également pouvoir fusionner avec la membrane et exocyter leur contenu riche en enzymes sur le pathogène. Elles interviennent également dans les infections parasitaires
 - ✓ basophiles, Le noyau est ici peu visible, les granules sont très gros. A l'intérieur des granules se trouve de l'histamine. Lors d'une infection, ils déchargent leur contenu ce qui provoque une réaction inflammatoire. Elle est également à l'origine de certaines réactions allergiques. Dans les tissus, il existe des cellules à même fonction que les basophiles du sang, on les appelle les mastocytes.

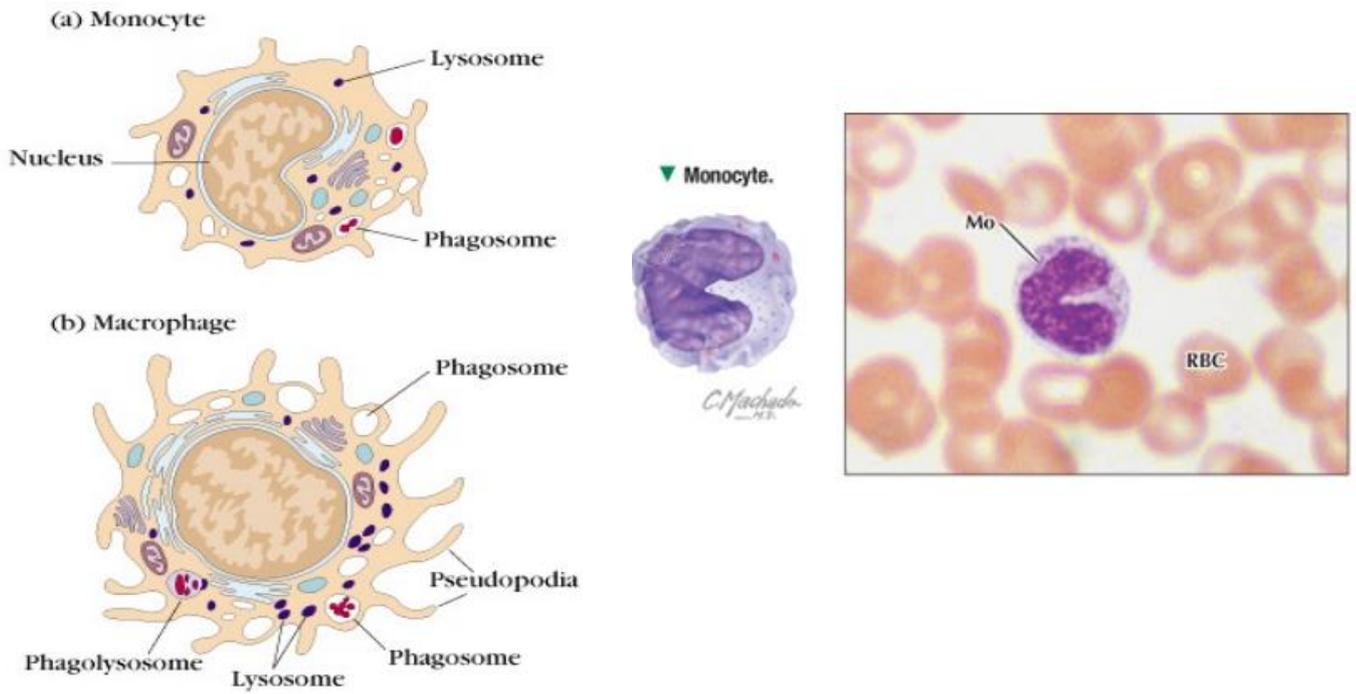


Figure 11: Les mononuclées : monocytes (a) et macrophages (b)

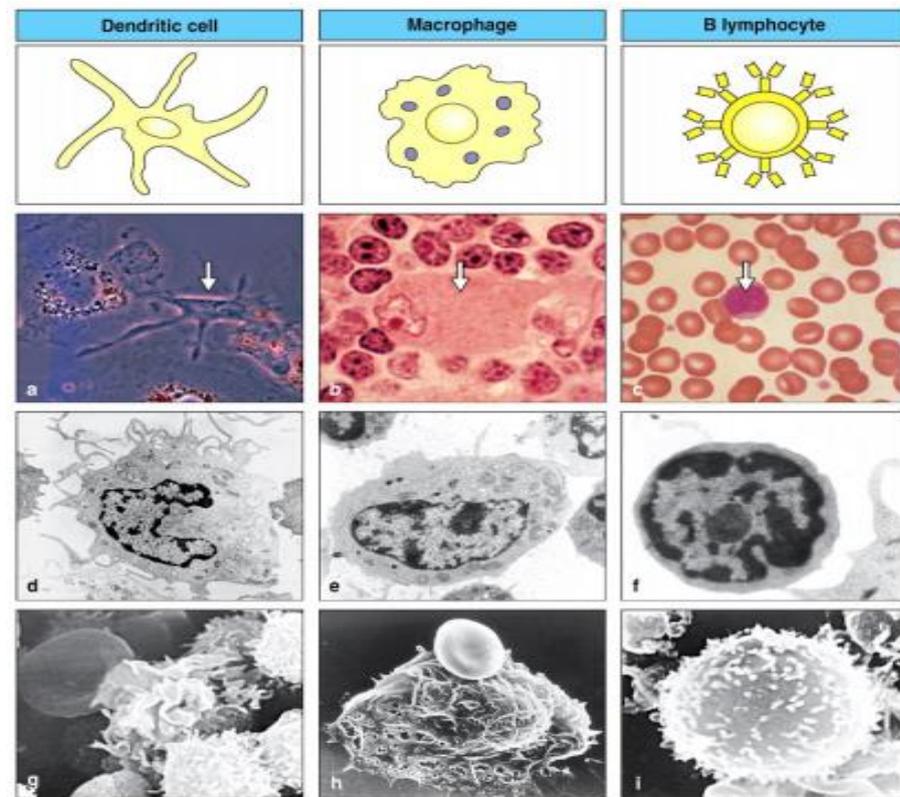


Figure 12: Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

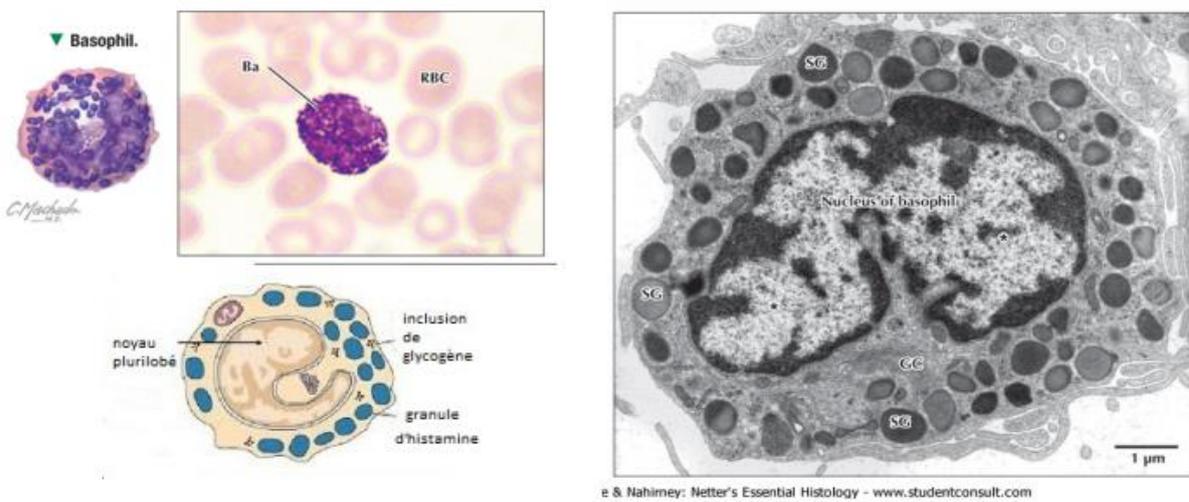
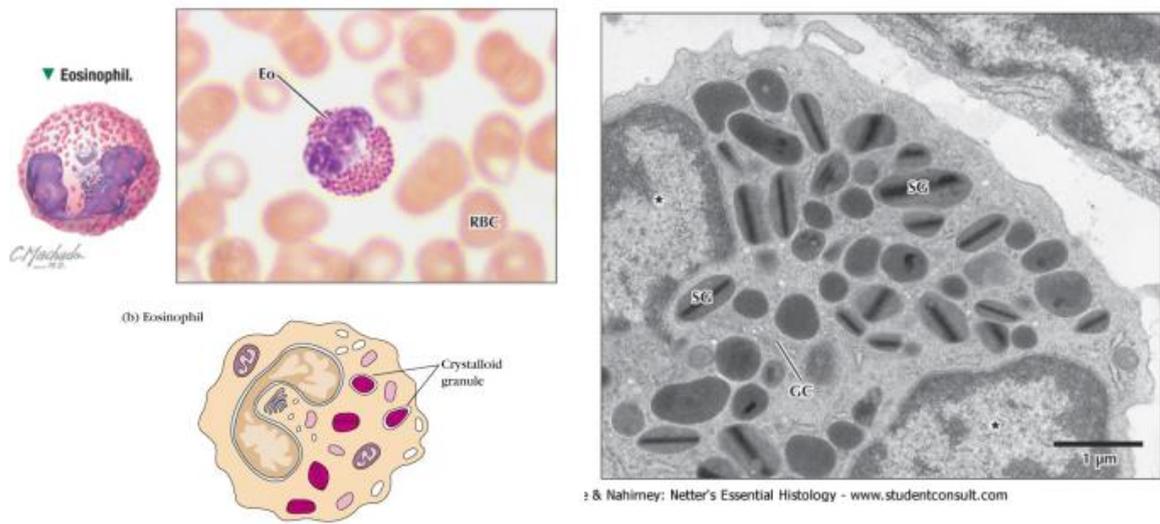
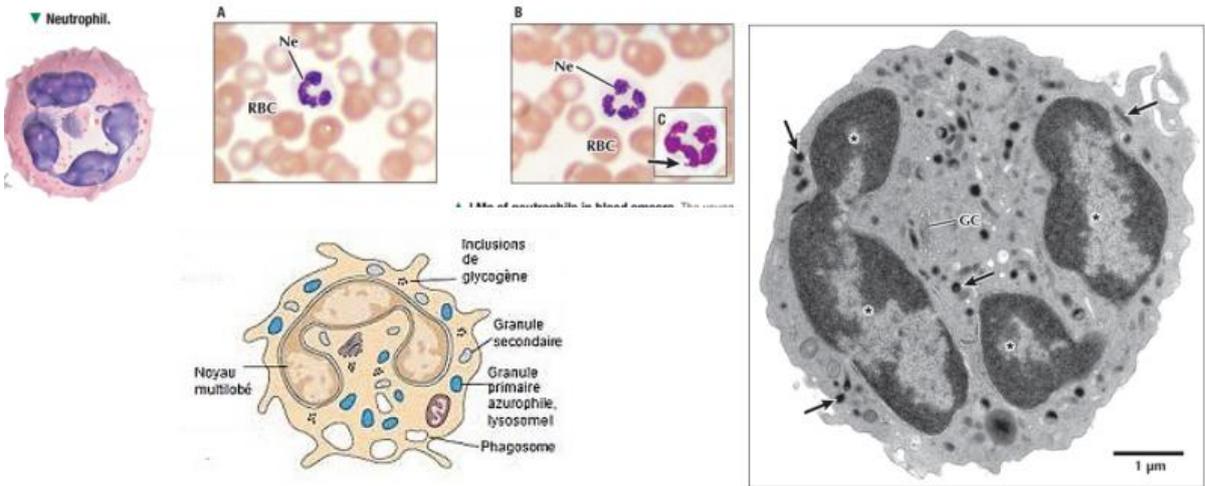


Figure 13: Les polynucléaires granulocytes

2.2.1.2. Les cellules tueuses "lymphoïdes"

Les cellules tueuses Natural Killer "NK" sont des cellules lymphoïdes mais qui interviennent dans l'immunité innée. Elles n'ont pas de récepteurs spécifiques de l'antigène et sont capables de tuer des cellules devenues tumorales ou des cellules infectées par des virus puisqu'elles sont des activateurs de la lyse cellulaire.

Remarque : Les NK sont à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

2.2.2. Cellules de l'immunité adaptative

Les cellules lymphoïdes "Lymphocytes T et B" représentent, chez l'adulte, 20 à 40 % des globules blancs (leucocytes). Elles circulent dans le sang, la lymphe, les espaces tissulaires et les organes lymphoïdes périphériques.

Les lymphocytes B et T sont dits *vierges* ou *naïves* au repos, par contre au contact de l'antigène, ils se différencient en cellules *effectrices de l'immunité* et en cellules *mémoire*.

Les lymphocytes portent à leur surface des marqueurs membranaires: CD (classe de différenciation). Ces CD permettent de différencier entre les lignées de lymphocytes et déterminer leurs stades de maturation.

2.2.2.1. Les lymphocytes T (LT)

Dont la lettre "T" provient de Thymus, organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité, sont responsables de l'immunité à médiation *cellulaire*, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses.

- **Ontogénie "maturation" des lymphocytes T**

* **Stade 1**: Les cellules progénitrices venant de la moelle osseuse migrent vers le thymus et se différencient en sous populations de T matures, fonctionnellement différentes : ces cellules doivent acquérir : le TCR (T cell-receptor) et le cluster de différenciation CD3, avec soit le CD4 ou bien le CD8 (l'un des deux).

Dans un premier temps le CD3 et le TCR seront exprimé (le thymocyte est dépourvu de CD4 et CD8, il est dit **double négatif**). Le TCR permet une sélection orientée par le CMH de ces thymocytes :

- Sélection positive : seuls les lymphocytes T dont le TCR reconnaît le CMH du soi survivent.
- Sélection négative : les lymphocytes T qui réagissent trop avec le CMH sont éliminés.

De se fait, 95% de ces cellules ne continuent pas leur maturation et meurent dans le thymus par apoptose. Soit ils n'ont pas un TCR fonctionnel soit ils sont éliminés par la sélection.

* **Stade 2** : Les thymocytes qui survivent continuent leur maturation et deviennent des cellules **doubles positives** qui expriment en plus du TCR et du CD3 les deux clusters de différenciation CD4 et CD8.

* **Stade 3** : les thymocytes vont se délester d'un cluster afin de n'exprimer qu'un seul et vont passer ainsi au stade **simple positif** soit :

- ✓ Portant le CD4 : **lymphocytes auxiliaires, helper "LTh"** : qui ont un rôle dans l'activation des différents acteurs de l'immunité, en sécrétant des protéines solubles appelées cytokines :
 - l'activation des macrophages et donc de la phagocytose
 - l'activation des NK qui son les acteurs de l'immunité cellulaire
 - l'activation des LB, donc de l'immunité humorale
 - l'activation des polynucléaires neutrophiles acteurs de la réaction inflammatoire.
- ✓ Portant le CD8 : **lymphocytes T cytotoxiques "LTc"**, dont la fonction est la sécrétion du contenu de leurs granules cytotoxiques (perforine) qui perfore la membrane de la cellule cible et induit sa lyse osmotique et sa mort programmée.

Les lymphocytes Th, Tc quittent le thymus pour la périphérie.

Les LT et LH peuvent après rencontre avec l'antigène, en plus de leur destinée a action immédiate se transformer en cellules dites « mémoires », ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte.

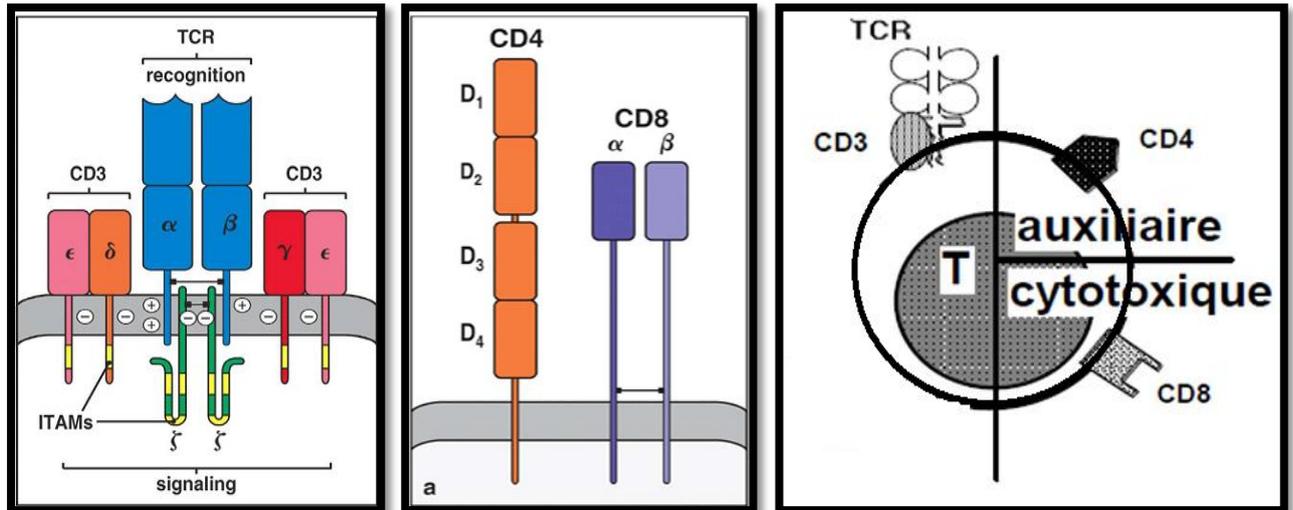


Figure 14 : les marqueurs membranaires des LT

2.2.2.2. Les lymphocytes B (LB)

Ces cellules sont produites et arrivent à maturité, chez l'Homme, dans la **moelle osseuse**. Elles sont responsables de la **réponse immunitaire humorale spécifique** grâce aux anticorps qu'elles 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.

- Les immunoglobulines "BCR et Anticorps "

Les immunoglobulines sont des protéines présentes sous forme membranaire : BCR "B cell receptor" et sous forme soluble (anticorps).

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

La cellule B mature en périphérie exprime à côté du BCR, les molécules de classe II du CMH, les récepteurs du complément et les clusters de différenciation : CD80, CD86 et CD40.

Les anticorps sont des immunoglobulines sécrétés par les plasmocytes (LB différenciées), qui jouent le rôle de médiateur de l'immunité humorale mais il existe aussi des LB mémoire.

Les immunoglobulines « anticorps » existent sous différents isotopes, l'isotype est défini d'après la chaîne lourde:

- ✓ Les **IgM** de structure pentamérique (5 monomères) Chaîne lourde Mu
- ✓ Les **IgD** (1 monomère) Chaîne lourde Delta
- ✓ Les **IgG** (1 monomère) Chaîne lourde Gamma
- ✓ Les **IgA** (dimère= 2 monomères) lourde Alpha
- ✓ Les **IgE** (monomère) Chaîne lourde Epsilon

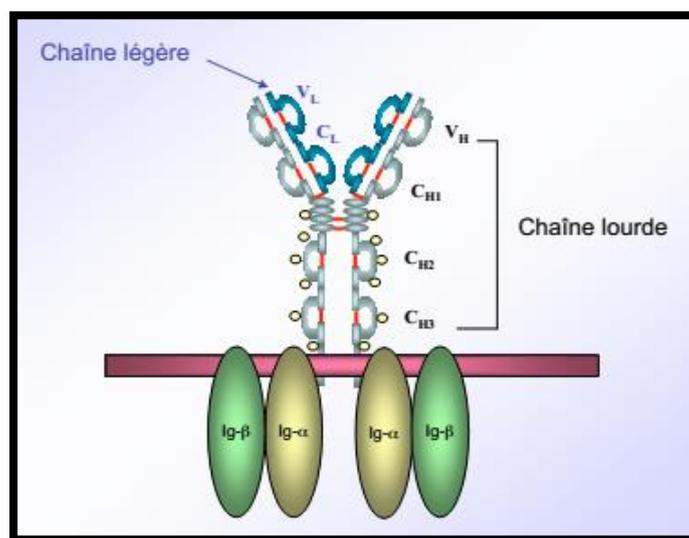


Figure 15 : le BCR, Récepteur membranaire des LB

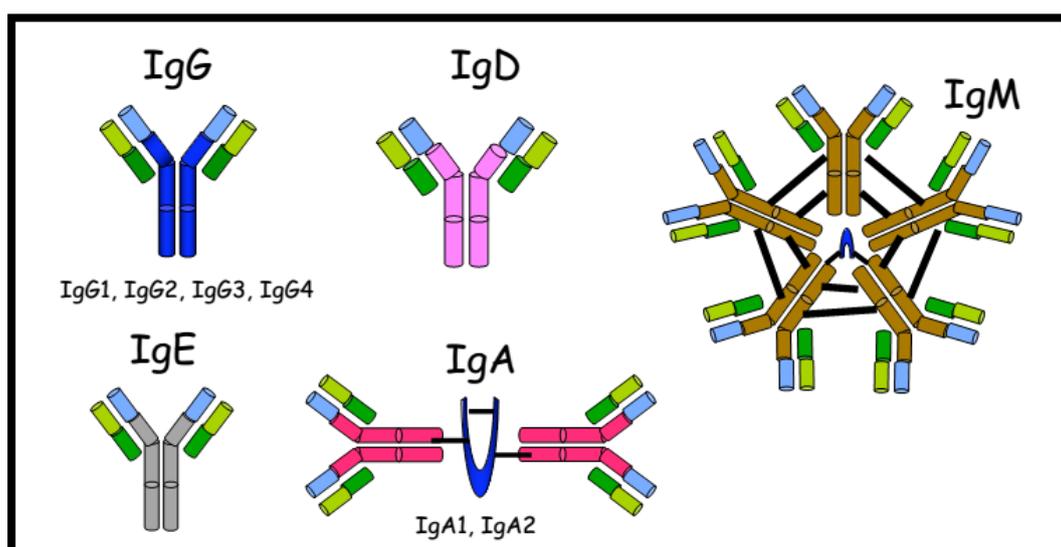


Figure 16 : les différents iso-types des anticorps

3. Le complexe majeure d'histocompatibilité "CMH"

3.1.Définition

C'est un ensemble de gènes, étroitement liés qui codent pour des protéines membranaires appelées: HLA (Human leukocyte antigen). Ces gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6. Ils codent pour des molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité ils sont donc responsables de la discrimination entre le soi et le non soi et de la reconnaissance intercellulaire dans les réponses immunitaires humorale et cellulaire.

3.2.Caractéristiques du CMH

Le CMH est divisé en trois régions classe I, classe II et classe III. Chaque région est formée par plusieurs gènes et donc plusieurs loci et à chaque locus on connaît plusieurs allèles (formes d'un gène qui diffèrent par leur séquence de leur ADN d'un individu à un autre de 5 à 10%).

Les trois régions sont :

- **Région classe I** : comprend des gènes principaux codant pour les molécules HLA A, HLA B, HLA C ainsi que d'autres gènes codant pour HLA E, F, G.
- **Région classe II** : comprend des gènes principaux codant pour les molécules HLA DR, HLA DQ, HLA DP ainsi que d'autres gènes qui interviennent dans la présentation de l'Ag.
- **Région classe III** : comprend des gènes codant pour des produits qui interviennent dans les réponses immunitaires : certaines fractions du complément (C4, C2, Bf).

3.3.Propriétés du CMH

Le CMH a trois propriétés principales :

- a. Polymorphisme génétique multi-allélique** : il existe dans l'espèce humaine un très grand nombre d'allèles pour chaque gène HLA (ce sont les gènes les plus polymorphes de l'espèce humaine) : Chaque individu est hétérozygote pour la plupart de ses gènes de classe I et de classe II, de plus un grand nombre de formes alléliques existent à chaque locus ce qui contribue à la diversité immunitaire :

Classe I : 1519 allèles pour le locus A, 2069 pour le locus B, 1016 pour le locus C.

Classe II : 966 allèles pour le locus DR, 144 pour le locus DQ, 166 pour le locus DP.

- b. **Transmission en haplotype « en bloc » :** un haplotype est un groupe de gènes étroitement liés qui sont transmis en bloc par les parents. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA entre frères ou sœurs est ainsi d'une chance sur quatre.
- c. **Codominance :** les molécules codées par chaque haplotype sont co-exprimées sur la membrane cellulaire. Un individu hétérozygote exprime sur ses cellules les produits de 2 allèles donc 2 molécules HLA A, B, C, DR, DQ, DP.

3.4. Structure et fonctions des molécules de CMH

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires dont la principale fonction est la présentation de l'Antigène aux lymphocytes.

- **Classe I :**

Ces molécules sont exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées de l'organisme. Leur rôle est de présenter, aux lymphocytes T cytotoxiques, les protéines endogènes anormales synthétisées par les cellules du soi normales ou tumorales et les protéines exogènes des pathogènes à développement intracellulaire.

- **Classe II :**

Ces molécules ont une expression restreinte aux CPA (monocytes, macrophages, cellules dendritiques), aux lymphocytes B, aux lymphocytes T activés.

Dans les CPA les protéines exogènes des pathogènes à développement extracellulaire et les protéines membranaires ou sécrétées se combinent aux molécules de classe II pour être présentées aux lymphocytes T h.

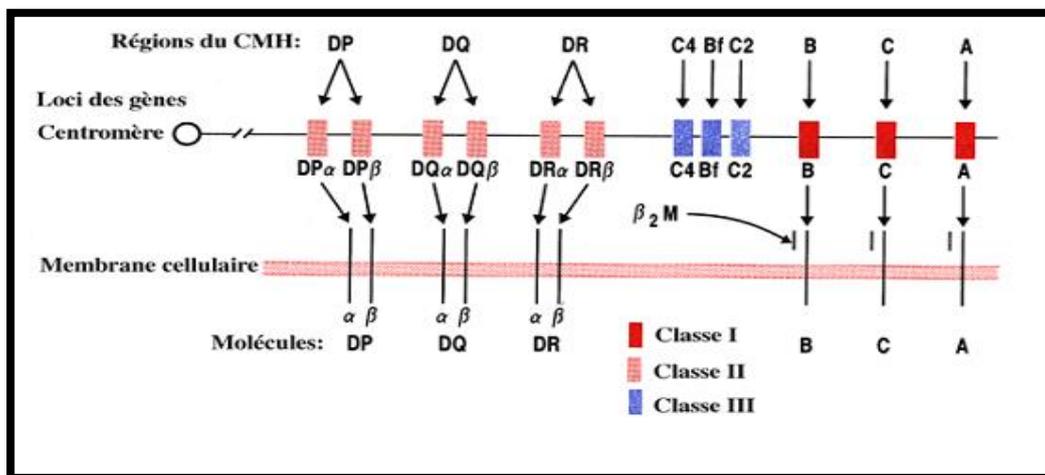


Figure 17 : position des gènes du CMH de classe I, II et III sur le bras court du chromosome 6.

4. L'immunité innée

Il s'agit de la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle **4 jours** (96 heures). La réponse immunitaire innée met en jeu différents modules de défense :

4.1. Les modules constitutifs

Ils sont représentés par la barrière **cutanéomuqueuse** qui est en contact direct avec les corps étrangers. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments : la peau et les muqueuses.

4.1.1. La peau

La peau qui entoure toute la surface externe de l'homme constitue 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 chimique** présentant des protéines et des peptides antimicrobiens. Les peptides ont trois modes d'actions, en effet ils peuvent entraîner : une rupture mécanique des membranes bactériennes, une déstructuration enzymatique des membranes bactériennes et une séquestration de nutriment.
- **Barrière biologique** 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.

4.1.2. Les muqueuses

Les muqueuses contenant un moyen de défense particulier : le mucus.

Le **mucus** est une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers et qui sera ensuite éliminée par expectoration. Le mucus contient aussi des substances antimicrobiennes tout comme la peau.

4.2. Les modules induits

Une fois l'agent infectieux dans l'organisme, les modules induits prennent le relais. Un signal de danger est émis suite à l'interaction entre les molécules du non-soi appelées **PAMP** "Pathogen Associated Molecular Patterns" et les récepteurs du soi appelés **PRR** pour "Pattern Recognition Receptors".

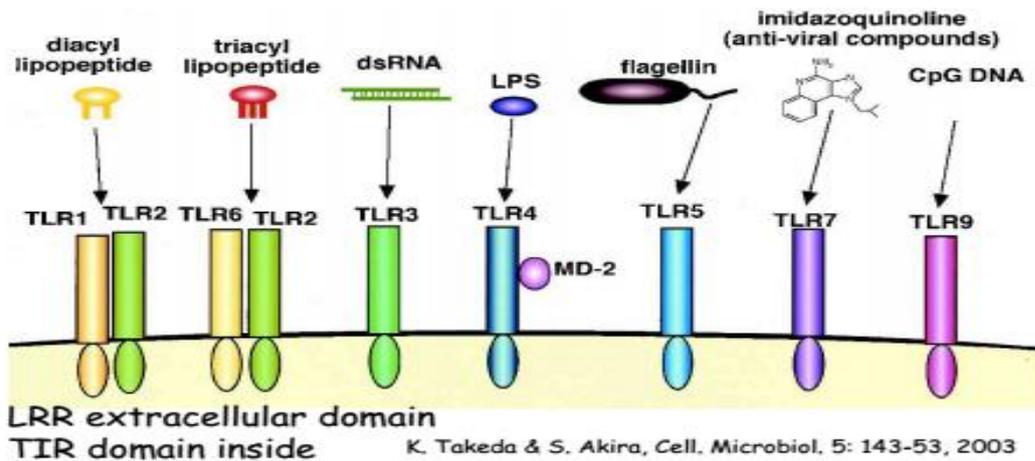


Figure 18 : l'interaction PAMP-PRR

L'interaction PRR-PAMP (reconnaissance), va induire la phagocytose de l'agent infectieux et l'activation de la réaction inflammatoire à l'endroit où l'agent pathogène s'est introduit à l'organisme. L'activation de la réaction inflammatoire se fera grâce à des cytokines.

4.2.1. La réaction inflammatoire

L'activation du signal de danger induit par les interactions PAMP-PRR déclenchera la réponse inflammatoire qui correspond à la sécrétion de facteurs solubles, ces derniers permettent le recrutement des cellules phagocytaires au site de l'inflammation, il s'agit de :

- la libération par les mastocytes d'amine vaso-actives dont l'histamine.
- la synthèse et la sécrétion par les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, de cytokines pro-inflammatoires, IL1 (interleukine 1), IL6, TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et de chimiokines dont l'IL8. Le TNF est ainsi appelé car il peut léser les cellules cancéreuses par simple contact.
- la synthèse et la sécrétion, par les mastocytes et les cellules phagocytaires, d'autres médiateurs d'origine lipidique tels que les leucotriènes, les prostaglandines et le facteur activant les plaquettes (PAF: Platelet Activating Factor).

Ces facteurs pro- inflammatoires sont responsables des signes cliniques de l'inflammation (douleur due à la vasodilatation locale des vaisseaux sanguins, rougeur, chaleur et gonflement).

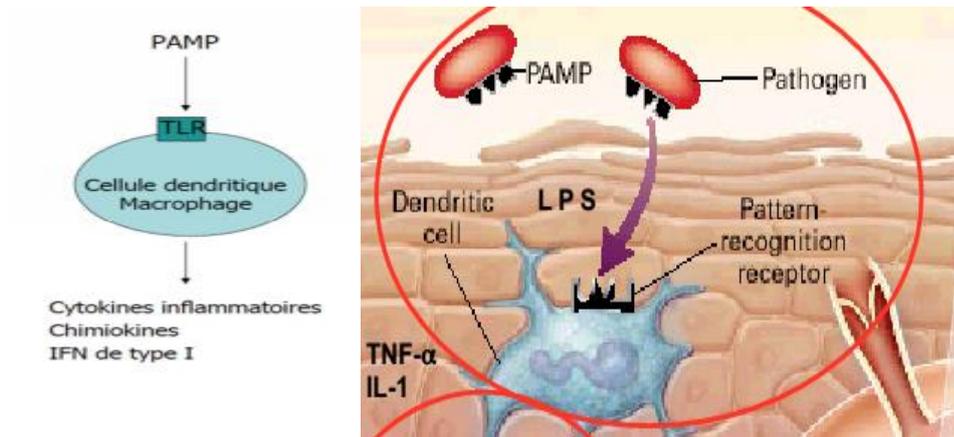


Figure 19 : la réaction inflammatoire

- **Effets à distance de la réaction inflammatoire**
 - **Fièvre**: élévation de la température corporelle. Elle est causée par le $TNF\alpha$, l'IL1 et l'IL6, ils sont appelés pyrogènes endogènes. La fièvre est bénéfique pour l'hôte, la plupart des pathogènes sont sensibles aux températures élevées, tandis qu'à ces mêmes températures les réponses immunitaires adaptatives sont les plus intenses.
 - **Production de protéines de la phase aigue** : L'IL1, l'IL6 et le $TNF\alpha$, agissent sur les hépatocytes qui produisent alors de façon considérable les protéines dites de la phase aigue dont la CRP (C reactive protein), la MBL (mannose-binding lectin).
 - **Augmentation de leucocytes sanguins (leucocytose)** : L'IL6 et le $TNF\alpha$ induisent la production de facteurs de croissance, CSF (colony stimulating factors), au niveau de la moelle osseuse. Les CSF induisent la production par les cellules souches hématopoïétiques plus de leucocytes qui seront recrutés au niveau du site inflammatoire.

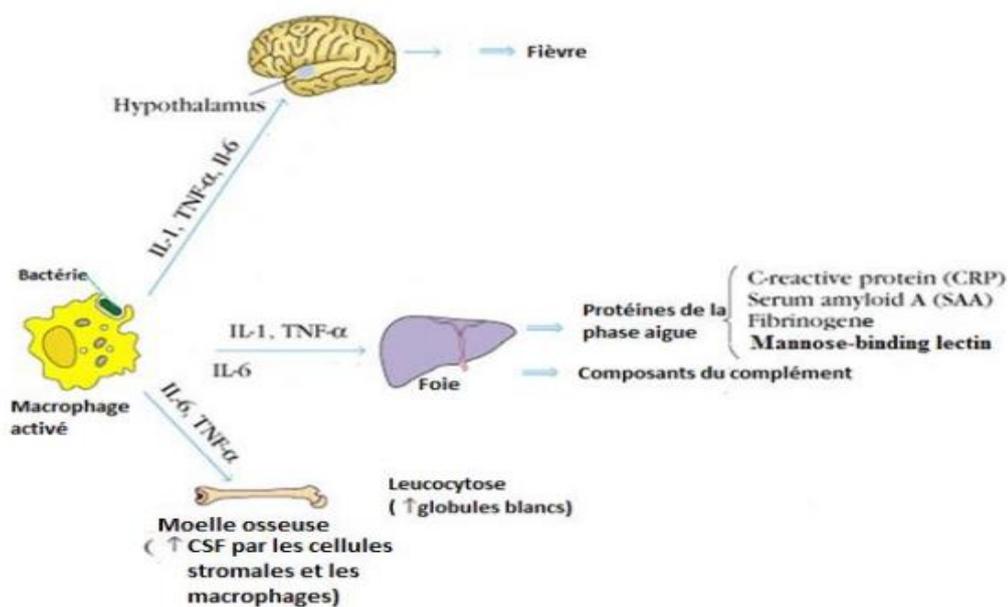


Figure 20 : action à distance des cytokines

4.2.2. Phagocytose et opsonisation

Les phagocytes sont capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de **phagocytose**, c'est un phénomène qui peut se faire de deux manières différentes, suivant la résistance de la bactérie considérée :

- **sans opsonisation**, par interaction directe entre le récepteur et l'antigène.
- **avec opsonisation**, l'interaction nécessite cette fois-ci une molécule intermédiaire qui joue le rôle d'adaptateur, on les appelle des **opsonines**.

De façon générale, la phagocytose se réalise en différentes étapes :

- L'opsonisation** (non obligatoire) correspond à l'attache des opsonines tout autour de la bactérie.
- Le chimiotactisme** permet d'attirer les macrophages vers la bactérie opsonisée, et ceci grâce aux chimiokines.
- La phase d'adhérence** correspond à la reconnaissance spécifique des opsonines présentes à la surface de la bactérie par des récepteurs de la membrane plasmique des macrophages. Cette phase déclenche la phagocytose proprement dite.
- La phase rhéologique** correspond à la formation de prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes qui enveloppent entièrement la bactérie. Il y a ainsi formation d'une vacuole dans laquelle se trouve la bactérie ; on appelle cette vacuole le phagosome.
- La phase de destruction** correspond à la digestion de la bactérie par fusion du phagosome avec des lysosomes. La digestion sera réalisée par différents mécanismes : acidification, hydrolysatation par des enzymes hydrolytiques (lysozyme, protéase).....

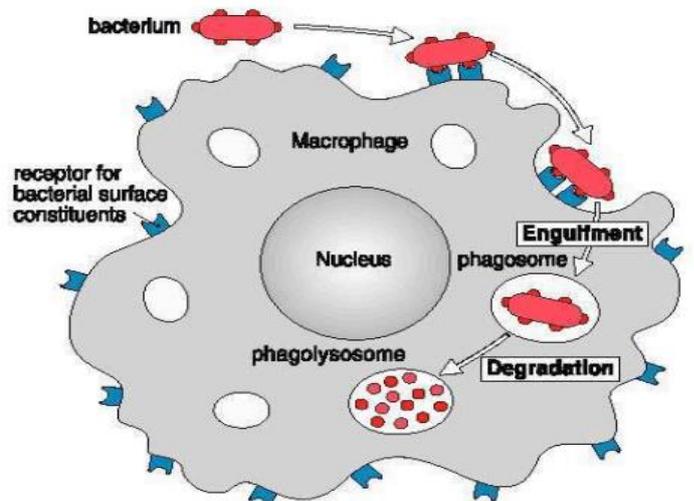


Figure 21 : la phagocytose

5. L'immunité adaptative "spécifique"

Lorsque la réaction immunitaire innée n'est pas suffisante face à un agent pathogène, une réponse immunitaire adaptative se met en place, plus lente mais plus spécifique. La réaction immunitaire adaptative est composée de deux voies de destruction de l'agent pathogène. Ces deux voies sont complémentaires.

La première voie de destruction permet de neutraliser l'agent infectieux, c'est ce que l'on appelle *la réponse adaptative humorale*. La deuxième voie de destruction permet quant à elle de détruire les cellules qui ont déjà été infectées, c'est *la réponse adaptative cellulaire*.

5.1. La réponse adaptative humorale

Elle est médiée par les lymphocytes B. Les cellules B matures de la Moelle osseuse, migrent vers la périphérie où elles seront en contact avec l'Ag, elles se développent en plasmocytes et en cellules B mémoire.

- **La réaction anticorps –antigène**

C'est une réaction spécifique et réversible qui implique des liaisons non covalentes « faibles : hydrogène, ioniques ... » entre l'épitope de l'Ag et l'Ac.

Le premier contact avec l'Ag crée une réponse primaire caractérisée par la production de plasmocytes sécrétant d'Ac, principalement d'IgM puis d'IgG à des taux assez faibles.

Les cellules mémoire sont responsables de la réponse secondaire au deuxième contact avec l'Ag. La phase de latence est nulle et la réponse est plus rapide et plus intense. Les Ac appartiennent à la classe des IgG.

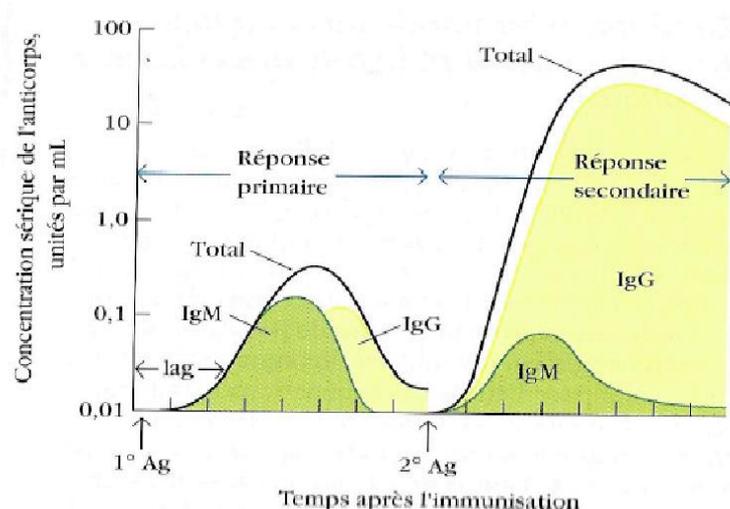
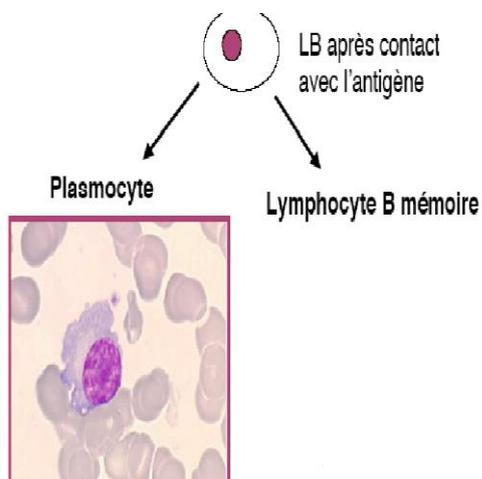


Figure 22 : la réponse immunitaire humorale

- **La diversité des anticorps (immunoglobulines)**

Les Immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines synthétisées par les lymphocytes B. Elles s'expriment à la membrane pour former le récepteur B de l'antigène : BCR (B cell receptor). Lorsque le BCR se lie à son antigène, le lymphocyte B se transforme en plasmocyte et sécrète les Ig dans les liquides biologiques où elles jouent le rôle d'Ac responsable de la réponse immunitaire humorale.

Ce sont des gamma globulines divisées en 5 classes : IgG , IgA , IgM , IgE , IgD.

1. Les Ig G:

Elles constituent 80% des Ig sériques, leur taux sérique est de 13g/l. Elles sont formées de 2 chaînes lourdes gamma composées chacune de VH, CH1, CH2, CH3 et de 2 chaînes légères (VL et CL). Chaque molécule d'Ig G peut capter 2 molécules d'Ag : valence de 2 . Il existe 4 sous classes d'IgG, de 1 à 4 différentes par la région charnière et par le nombre de ponts SS intercaténaires , les IgG1, 2, 3 : traversent le placenta.

2. Les Ig M:

Elles constituent 5-10% des Ig sériques, leur taux sérique est de 1,5g/l. On distingue les IgM monomériques qui sont ancrées à la membrane du lymphocyte B et qui forment le BCR et les IgM sécrétées par les plasmocytes qui sont pentamériques : 5 unités reliées par une chaîne J (Joining), donc une valence de 10. La lourde est appelée chaîne μ .

L'IgM peut activer le complément. C'est la première Ig qui apparaît chez le fœtus et le nouveau né et lors d'une réponse immunitaire.

3. Les Ig A:

Elles constituent 10-15% des Ig sériques, leur taux sérique est de 3g/l. La chaîne lourde est appelée alpha. Il existe 2 types :

- IgA sérique « **monomérique** »
- IgA sécrétoire formée par 2 unités « **dimère** », retrouvée dans les sécrétions externes : lait, salive, larmes, mucus des tractus bronchique, uro- génital et digestif. Elle est responsable de l'immunité locale spécifique.

4. Les Ig E:

Leur taux sérique est de 0,001g/l. La chaîne lourde est appelée epsilon. Leur importance réside dans la lutte anti-parasitaire et dans l'hypersensibilité immédiate.

5. Les IgD :

Leur taux sérique est de 0,03g/l. La chaîne lourde est appelée delta .Leur rôle est encore mal connu.

5.2. La réponse adaptative cellulaire

Les réponses immunitaires à médiation cellulaire regroupent est caractérisée par la réponse cellulaire spécifique des lymphocytes T (LT).

• L'apprêtement de l'antigène

Le lymphocyte T est incapable de reconnaître un antigène natif. L'antigène doit être apprêté par une CPA ou une cellule cible et présenté au lymphocyte T. L'apprêtement de l'Ag consiste en la dégradation de celui ci en peptides et la liaison de ces peptides aux molécules du CMH. Une fois le complexe peptide-CMH formé, il est exprimé à la surface et présenté aux lymphocytes T.

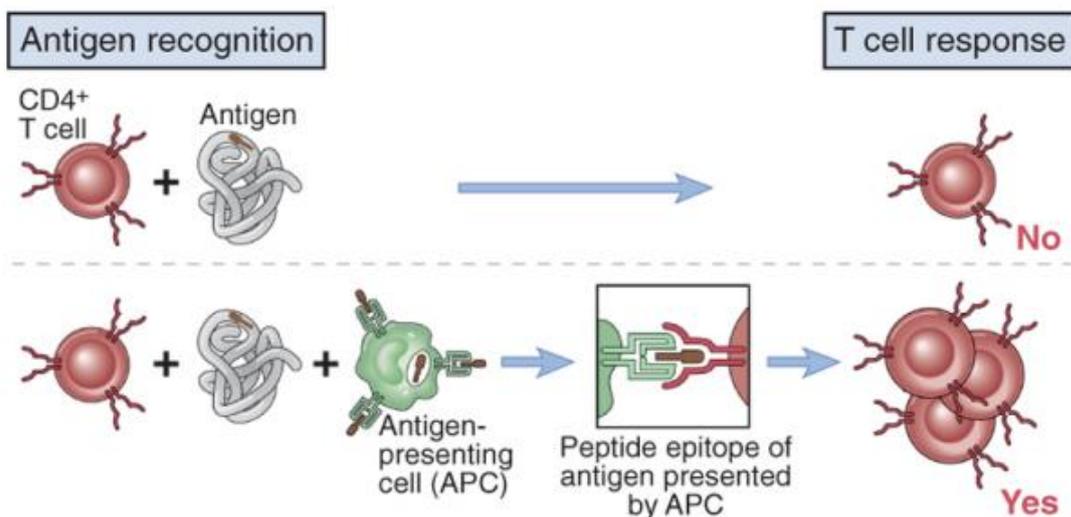


Figure 23 : la présentation d'antigène par une CPA aux LT

(a) Les cellules:

Les cellules qui apprêtent et présentent l'Ag sont de 2 types :

- ✓ **Cellules cibles:** portent le CMH classe I et donc ce sont toutes les cellules de l'organisme. Elles présentent l'Ag aux lymphocytes T cytotoxiques (LTc).
- ✓ **CPA :** portent le CMH classe II et présentent l'Ag aux lymphocytes T helpers (LTh)

(b) Les antigènes

- ✓ **Les Ag endogènes ou exogènes à développement intracellulaire** (protéines cellulaires normales, protéines tumorales, virus, bactérie) sont présentées avec les molécules de classe I du CMH aux LTc.
- ✓ **Les Ag exogènes**, qui sont internalisés par phagocytose ou endocytose, sont présentés avec les molécules de classe II du CMH aux LTh.

5.2.1. Réponse cellulaire des lymphocytes Th :

Le LTh circule dans le sang et la lymphe et arrive au niveau des ganglions. Lors d'une agression, l'activation du LTh a lieu dans le ganglion le plus proche du site d'agression. Il va ensuite subir une différenciation en LTh effecteur et LTh mémoire.

Il existe 4 sous populations de LTh effecteurs différentes par les cytokines qu'elles sécrètent et donc par leurs actions :

- Le TCD4+ Th1 (cytokine 1 du LTh) favorise l'activation des macrophages, et des LTc.
- Le T CD4+ Th2 (cytokine 2 du Th) active les LB donc l'immunité humorale
- Le T CD4+ Th17 (cytokine 17 du Th) recrute et active les polynucléaires neutrophiles acteurs de la réaction inflammatoire
- Les Treg contrôlent l'activation du système immunitaire par son action négative sur les lymphocytes T

(L'ensemble agissent sur les germes exogènes)

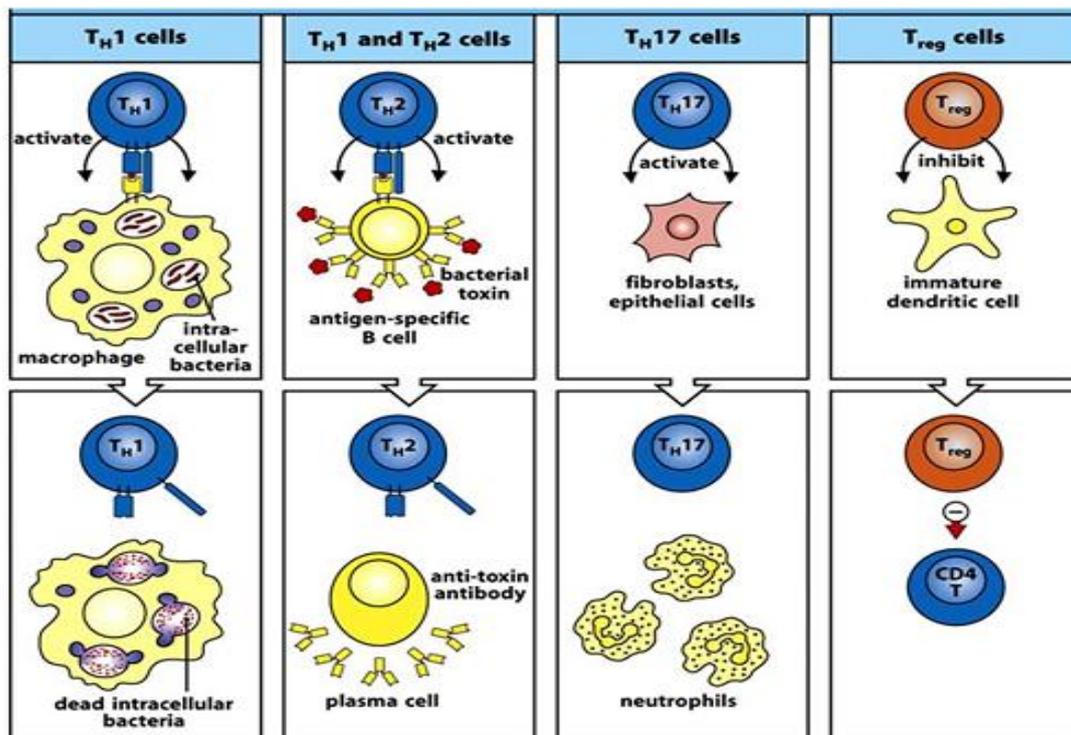


Figure 24 : fonctions des LThelper ou auxiliaires.

5.2.2. Réponse cellulaire des lymphocytes Tc :

La cellule T cytotoxique naïve fonctionnellement immature est activée en LTc fonctionnel doué d'une activité cytotoxique. Cette activation dépend de l'interaction TCR-CD3 du LTc et Peptide-Classe I de la cellule cible. La formation du conjugué : LTc-Cellule cible est suivie de l'attaque membranaire et de la mort cellulaire. Le LTc se détache alors de cette cellule cible et va se lier à une autre. La cellule cible meurt quelques temps après la dissociation du LTc par apoptose.

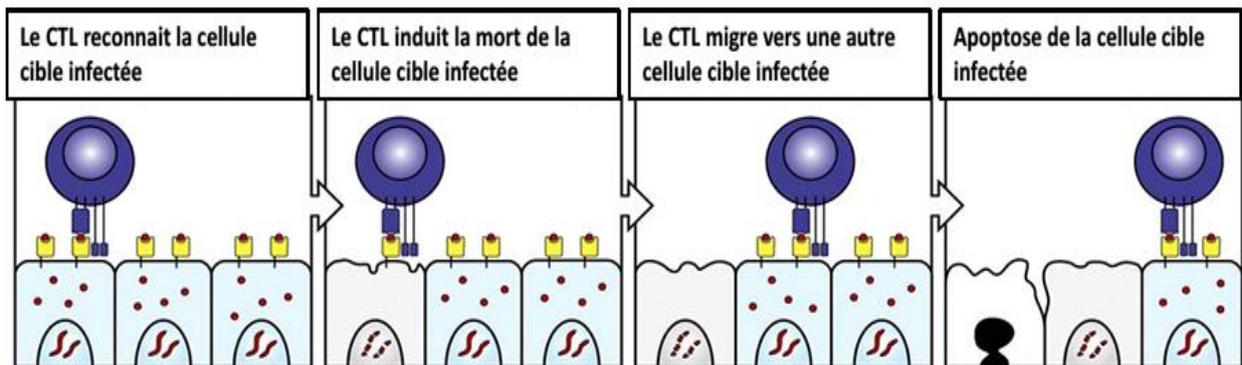


Figure 25 : fonction du LT cytotoxique (LTc).

- **La Réponse secondaire**

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

6. Le complément

Le système du complément est un ensemble de protéines « enzymes » (de 30 à 35) qui existent dans le plasma à l'état inactif. Elles sont activées en cascade hautement régulée.

Le complément intervient dans l'immunité innée et l'immunité humorale.

Les protéines du complément sont synthétisées au niveau des cellules du foie (hépatocytes) mais aussi par les macrophages et les cellules épithéliales.

6.1.1. L'activation du complément

Il existe trois voies d'activation du complément: voie classique, voie des lectines et voie alterne, distinctes au niveau de leur initiation par contre l'étape finale est commune : lyse de la cible par le complexe d'attaque membranaire (CAM).

6.1.1.1. La voie classique

La voie classique du complément est activée par le complexe immunitaire (antigène-anticorps).

Ce complexe active la protéine C1 : le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique : 2 unités (C1r-C1s) + C1q. Le C1q (unité de reconnaissance) possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires (structure en bouquet de tulipes).

- La reconnaissance du complexe immunitaire entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (protéase). Le C1r activé induit l'activation du C1s (le C1s actif et porte l'activité C1 (estérase)).
- Activation du C4: Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments : un petit fragment le C4a qui va se libérer, et un grand fragment le C4b qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex).
- Activation du C2 : le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2. Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en: C2b qui est libéré, et C2a qui reste fixé au C4b. Le complexe C4bC2a constitue la C3 convertase de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).
- Activation du C3: la C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments, un petit fragment le C3a qui va se libérer, et un grand fragment le C3b qui se fixe à la C3 convertase. Le complexe trimoléculaire C4bC2aC3b constitue la C5 convertase de la voie classique.

- **La voie effectrice commune** : formation du complexe d'attaque membranaire (CAM):
- Activation de C5, C6, C7 : la C5 convertase clive le composant C5 en C5a (de faible PM) qui va se libérer et de C5b (de gros PM) qui interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7.
- Activation de C7, C8, C9 : le complexe C5b-C6-C7, capte le C8 et forme un complexe tétramérique : C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9. Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Ce complexe, grâce au caractère hydrophobe de ses protéines, s'insère dans la bicouche lipidique, conduisant à la formation d'un canal transmembranaire responsable de la lyse cellulaire.

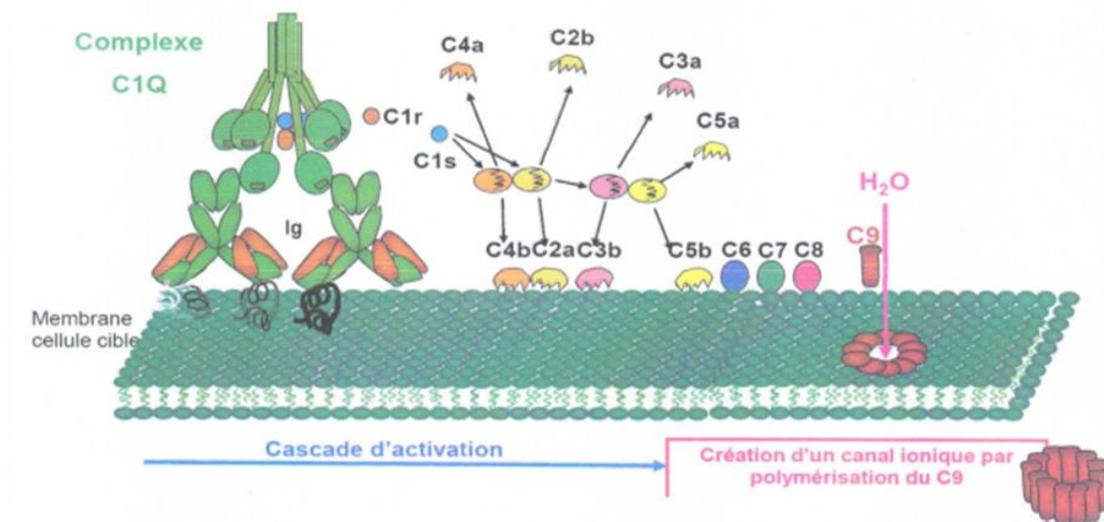


Figure 26 : voie classique du complément

6.1.1.2. La voie des lectines

Cette voie présente une grande similitude avec la voie classique. Elle est activée par les sucres terminaux des glycoprotéines exprimées à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose).

- La protéine de reconnaissance est ici la protéine MBL (Mannose Binding Lectin) et est associée à des protéines appelées MASP1 et MSP2 (Mannose Associated Serine Protéase) qui présentent une forte homologie avec C1 s et C1r.
- Activation : suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASP. Une fois activées, les MASP acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation

d'une C3 convertase (C4b2a) identique à celle formée lors de la voie classique. L'activation de la cascade suit alors le même cheminement que celui observé dans la voie classique.

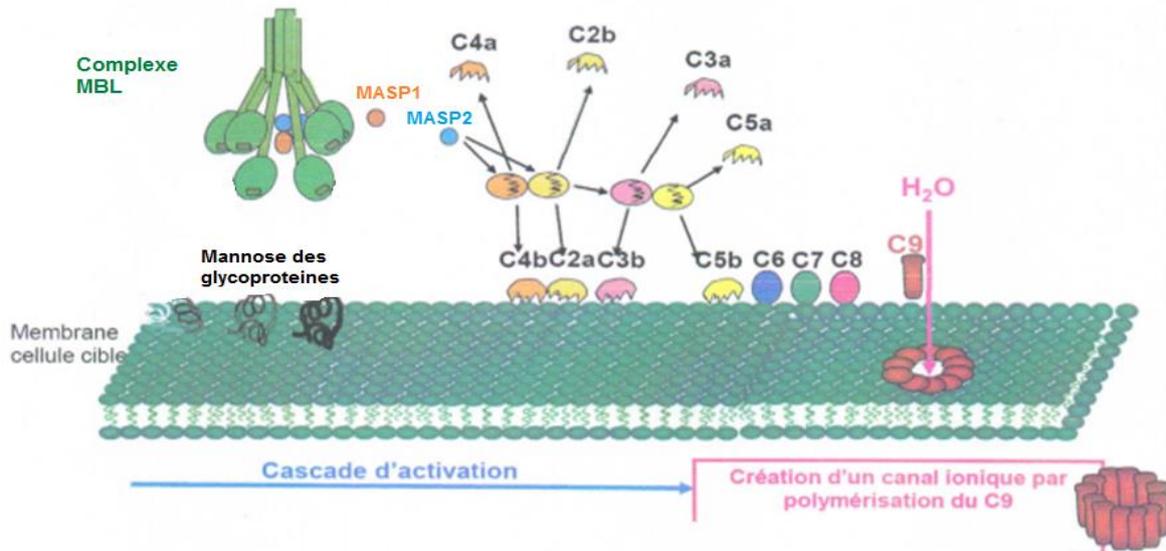


Figure 27 : voie des lectines

6.1.1.3. La voie alterne

La voie alterne est activée par des éléments constitutifs de la paroi des agents microbiens : lipopolysaccharides(LPS) des bactéries et des virus.

- La protéine de reconnaissance est la protéine C3, cette protéine soluble s'hydrolyse spontanément en C3_{H₂O} (une pseudo C3b), cette dernière fixe le facteur B qui devient sensible au **facteur D** (la seule enzyme du complément qui circule sous forme active) qui va le cliver en (Ba et Bb), le Ba va se libérer et le Bb se lie à la C3b pour former **la C3 convertase initiale (C3bBb) soluble**. Cette enzyme est très instable et tend à se dissocier rapidement mais elle permet quand même de cliver des C3 en C3a qui va se libérer et C3b actif.
- Le C3b se fixe sur la surface activatrice (membrane de Bactéries, Virus...), il va lier le facteur B et initie ainsi la cascade d'activation du complément par la voie alterne. Il y aura formation de **la C3 convertase alterne C3bBb amplificatrice, stabilisée** par la properdine. La C3 convertase alterne permet le clivage de nouvelles molécules de C3 en C3b qui se fixe au voisinage de la C3 convertase initiale pour donner le complexe (C3bBbC3b) qui est une C5 convertase. La cascade poursuit son évolution vers le dépôt

des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation de la voie classique (formation du complexe d'attaque membranaire).

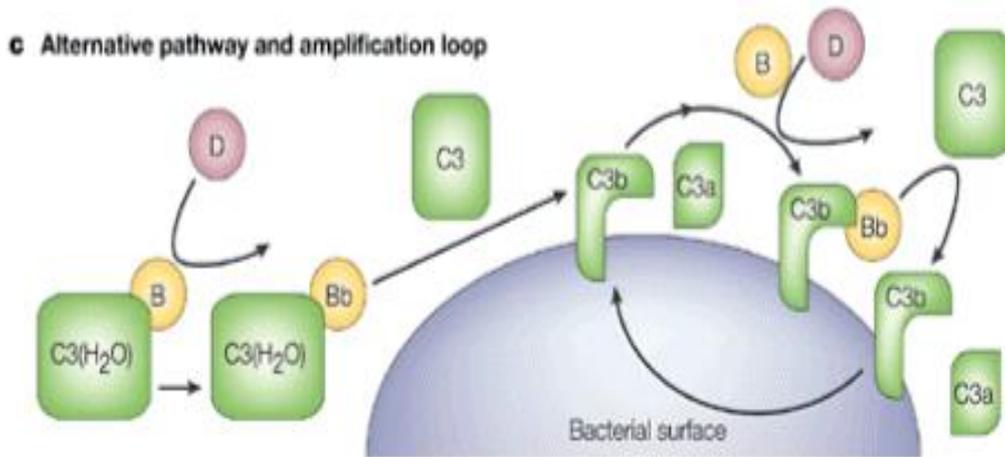


Figure 28 : la voie alterne du complément

• **Régulation de l'activation du système du complément :**

Bien que le complément soit efficace dans l'élimination d'agents étrangers, son activation doit être régulée afin d'éviter son emballement pouvant engendrer des dommages aux cellules de l'hôte.

Différentes protéines régulatrices visent à bloquer les effets indésirables de cette activation en intervenant à différents niveaux :

✓ **La voie classique :**

- un inhibiteur du C1 : dissocie le C1rs du C1rq
- le facteur 1 : dégrade le C4b et le C3b

✓ **La voie alterne :**

- Facteur H: dissocie de façon accélérée la C3 convertase alterne

✓ **La voie des lectines :**

- un inhibiteur du C1 : dissocie le MASP1 /MASP2 activé

La voie commune :

- Le facteur HRF (Homologous Restriction Factor): inhibe la formation du C5b678 et la polymérisation du 9.

7. La coopération cellulaire

La réponse immunitaire est la résultante d'interactions et de coopération entre différentes cellules immunitaires, ces interactions se font :

- par des contacts physiques que l'on appelle « synapse immunologique » : exemple de la coopération cellulaire entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et LT.
- via des facteurs solubles tels que les cytokines : exemple de la coopération cellulaire entre LTh(CD4) et les LB et/ou les LTc(CD8).

7.1.1. Les cytokines

- **Définition**

Les cytokines constituent un moyen de communication entre les cellules de l'immunité, ce sont des protéines produites par les cellules du système immunitaire et ayant une action régulatrice sur la réponse immunitaire, elles ont différentes appellations : Interleukines, Interférons, chimiokines,...

- **Caractéristiques**

- Elles agissent à faible concentration (10^{-10} - 10^{-15} mol/l)
- Elles ont plusieurs effets : activation, apoptose, différenciation.
- Elles exercent leur effet à distance:
 - * Autocrine : sur les cellules qui les produisent
 - * Paracrine : sur les cellules proches de l'environnement
 - * Endocrine : sur l'ensemble des cellules de l'organisme (hormone).
- Autres caractéristiques des cytokines:
 - * **Redondance** : plusieurs cytokines ont un même effet. Exemple : IL2, IL4, IL5 induisent la prolifération des LB (reconnaissent un récepteur en commun sur le LB).
 - * **Synergie** : intensifier un effet. Exemple : IL4 + IL5 sur le lymphocyte B permettent une production des IgE.
 - * **Antagonisme** : bloquer l'effet d'une première cytokine. Exemple : IL4 permet la production des IgE et INF γ bloque cet effet.

* **Pléiotropie** : une même cytokine peut avoir plusieurs effets (via des récepteurs différents, ou des chaînes différentes de récepteur). Exemple :

- IL4 → activation et prolifération de LB.
- IL4 → prolifération des thymocytes.
- IL4 → prolifération des mastocytes.

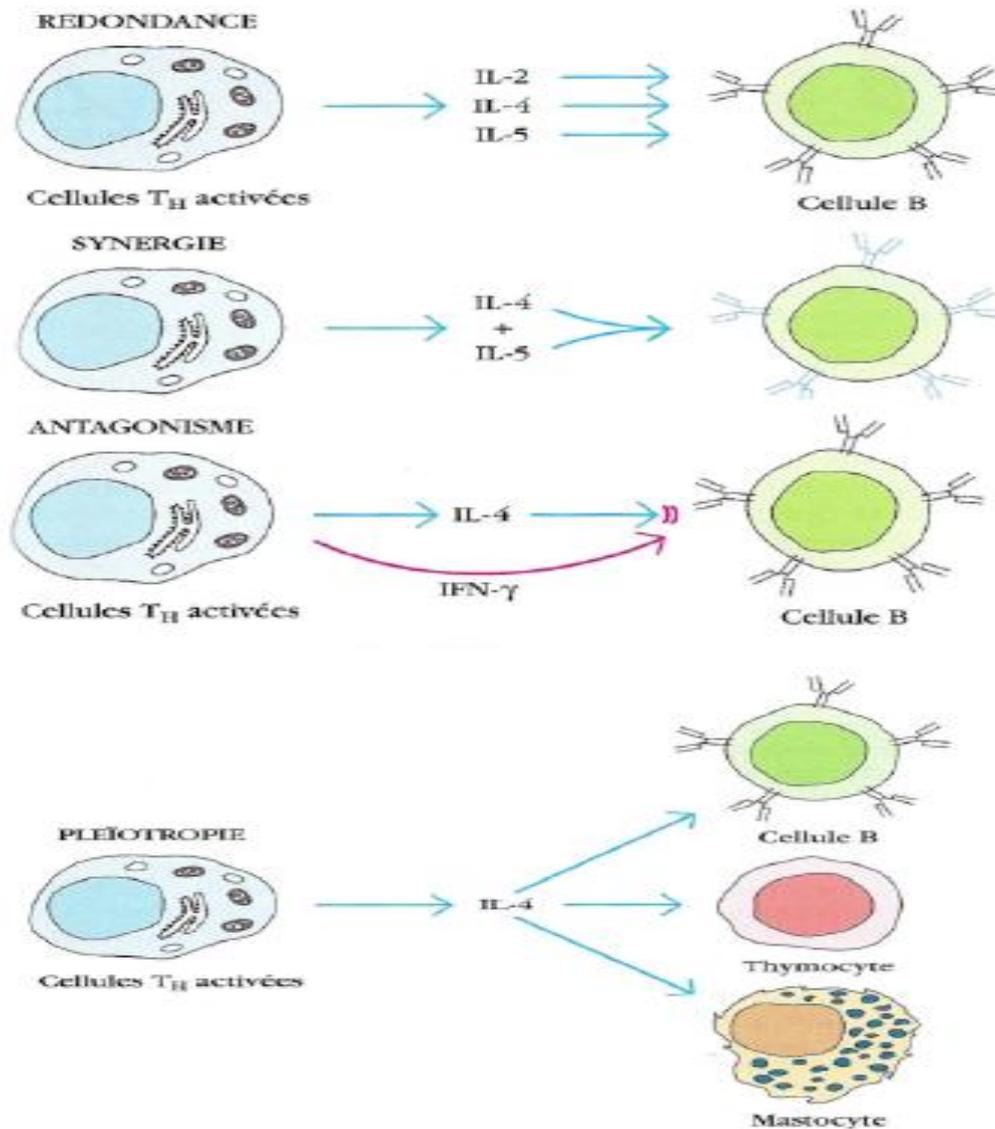


Figure 29 : caractéristiques des cytokines

- **Exemple de coopérations entre les cellules immunitaires :**

• **Le cas d'une réponse immunitaire non spécifique :**

Entre une cellule NK et une cellule dendritique (présentatrice d'antigène).

• **Le cas d'une réponse immunitaire cellulaire spécifique (cytotoxique) :**

Cette réponse nécessite la coopération entre différents types cellulaires : LTc(CD8) , CPA, LT h (CD4) et cellules cibles (**voir figure3**).

- Coopération entre LTh et CPA par synapse.

- Coopération entre LTc et LTh se fait via la sécrétion de cytokines par le LT h.

- Coopération entre LTc et CPA par synapse le TCR reconnaît le peptide en association avec la molécule du CMH classe I.

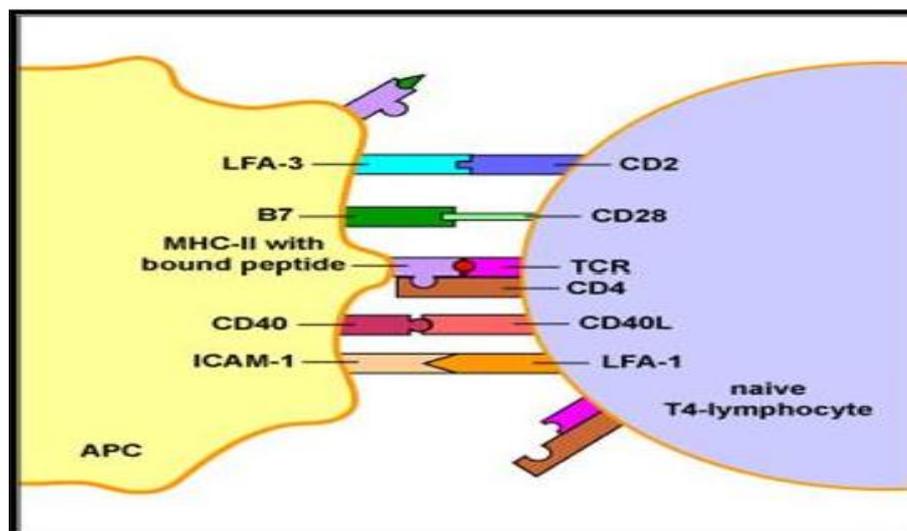


Figure 30 : coopération spécifique par synapse entre CPA et LTh

8. Hypersensibilités - Allergies

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire survenant après un premier ou un second contact avec l'antigène causant des réactions dommageables pour les tissus. Les hypersensibilités sont de 2 types :

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

8.1. Hypersensibilité de type I : Anaphylaxie

- **Anaphylaxie** : terme introduit en 1902 par Richet et Portier qui signifie contraire de protection (**ana**=loin de ; **phylaxie** =protection).
- **Allergie** : terme créé par Von Pirquet en 1911 qui signifie "**autre façon de réagir**" acquise par un organisme après une première agression.

8.1.1. Phase de sensibilisation : 1e contact avec l'allergène

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

8.1.2. Phase de déclenchement de la réaction : (2eme contact avec l'allergène)

L'allergène se combine avec le fragment Fab des IgE fixées sur les cellules et établit un pontage entre 2 molécules d'IgE. Ce pontage IgE- allergène déclenche l'activation des mastocytes et des basophiles qui libèrent des médiateurs contenus dans les granules. Les plus importants des médiateurs responsables de la réaction inflammatoire sont l'histamine, la sérotonine et la SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis). Les effets des médiateurs libérés sont:

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

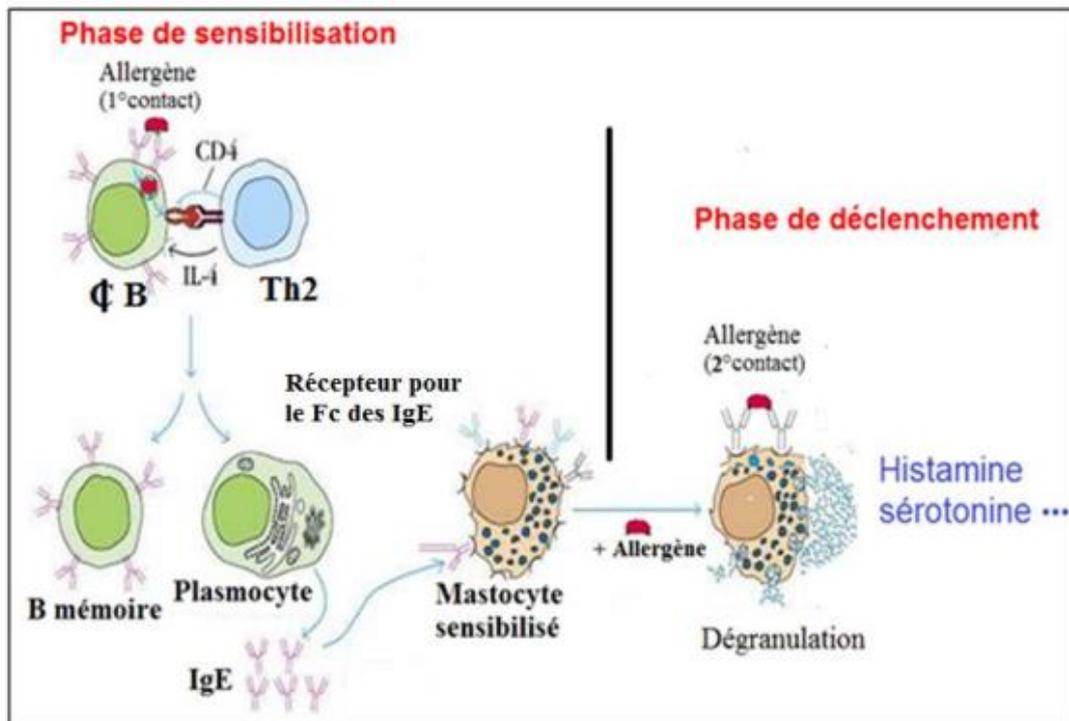


Figure 31 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.

- **Exemples d'allergies :**

- **Rhinites allergiques** (10% de la population) provoquées par les pollens d'arbres, d'herbacées et de graminées causant une inflammation des muqueuses du nez et des yeux, se traduisant par la congestion (rougeur et œdème), le prurit (démangeaisons) et les éternuements.
- **Asthme** provoqué par des allergènes inhalés (poussières de maison contenant des acariens). Il se caractérise par une obstruction des bronches (due à l'action bronchoconstrictrice de l'histamine : diminution du diamètre) avec insuffisance ventilatoire et une hypersécrétion de mucus.
- **Allergies alimentaires** apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent l'ingestion de certains aliments : exemples : lait de vache, œufs,, se manifestant par de la diarrhée, des vomissements pouvant s'accompagner d'urticaire et même de choc.
- **Allergies médicamenteuses** : dues à des antibiotiques : β lactamines, chloramphénicol, tétracyclines chez l'homme.

8.2. Hypersensibilité de type II : Cytotoxique

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

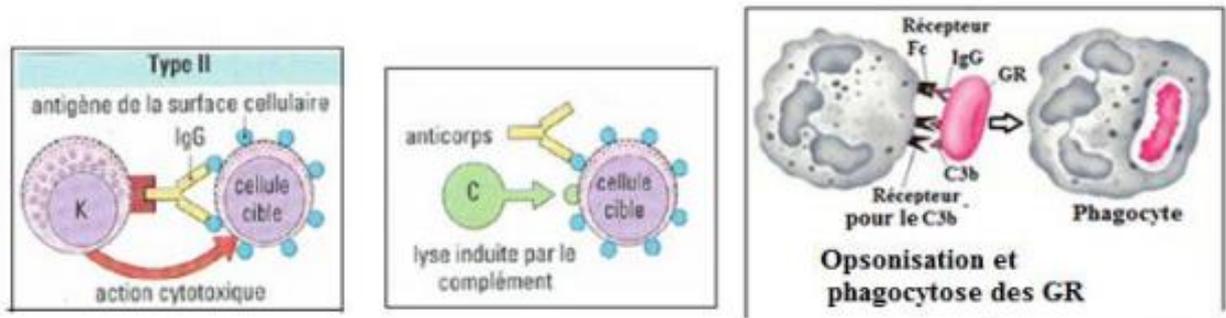


Figure 32 : Mécanisme de l'hypersensibilité de type II.

8.2.1. Maladie hémolytique du nouveau né

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

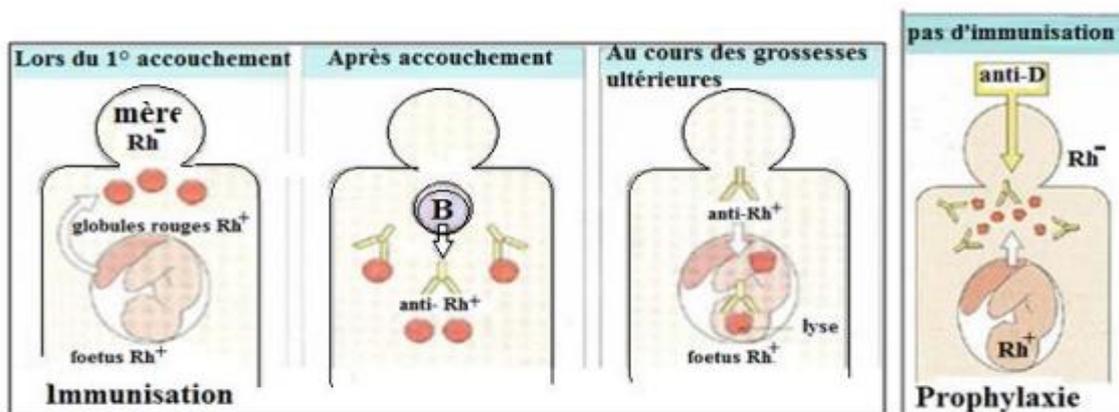


Figure 33 : Mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau né.

8.2.2. Réactions induites par des médicaments

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

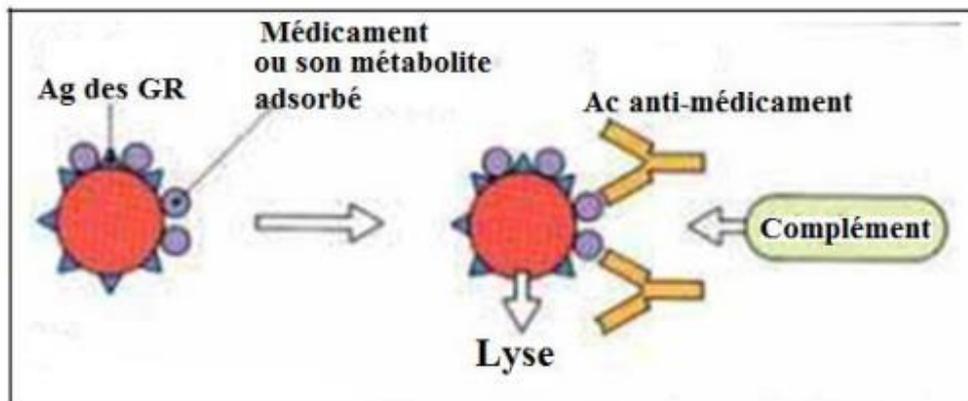


Figure 34 : Anémie hémolytique due aux médicaments.

- **Exemples**

- **Anémie hémolytique** (lyse des hématies = diminution des GR dans le sang) provoquée par l'usage de la pénicilline (antibiotique), de l'acide aminosalicylique (aspérine) ...etc
- **Thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) due à la prise de Séromid (sédatif) avec pour conséquence un défaut de la coagulation sanguine.
- **Leucopénie** (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) après la prise du chlorophénicol (antibiotique) avec pour conséquence une augmentation de la sensibilité aux infections.

8.3. Hypersensibilité de type III : A complexes immuns

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

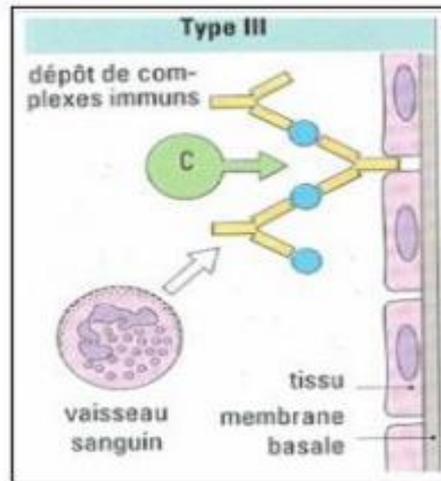


Figure 35 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type III.

8.3.1. Alvéolites allergiques (pneumonies allergiques)

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

8.3.2. Maladie sérique : (lors d'une immunisation passive = sérothérapie)

Elle a été étudiée chez le lapin. Elle a été constatée chez l'homme lors des sérothérapies utilisant des doses massives d'anticorps de sérum hétérologue (cas de la diphtérie : sérum de cheval anti-diphtérique). La maladie sérique a été constatée chez certains patients 8 jours après injection de doses importantes de sérum hétérologue (sérum de cheval anti- diphtérie) dans un but thérapeutique. Ces patients avaient de la fièvre, des ganglions volumineux, des

douleurs au niveau des articulations enflées associées à une baisse du complément sérique et une albuminurie transitoire (reflétant l'atteinte rénale). Ces symptômes résultent du dépôt de complexes solubles Ag (sérum de cheval) - Ac formés en excès d'Ag (sérum de cheval). Ces patients ont commencé à produire au bout de 8 jours des anticorps contre les protéines étrangères du sérum de cheval. Les complexes immuns les plus gros activent le complément et induisent par conséquent l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela aide les complexes immuns, de taille moins grosse, de se déposer en différents endroits des parois vasculaires de la peau, des articulations, du rein....etc. Lorsque chez ces patients le taux d'anticorps anti-sérum de cheval augmente, les complexes immuns plus gros se forment et sont éliminés par les cellules phagocytaires. Et le syndrome disparaît.

8.4. Hypersensibilité de type IV ou retardée

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

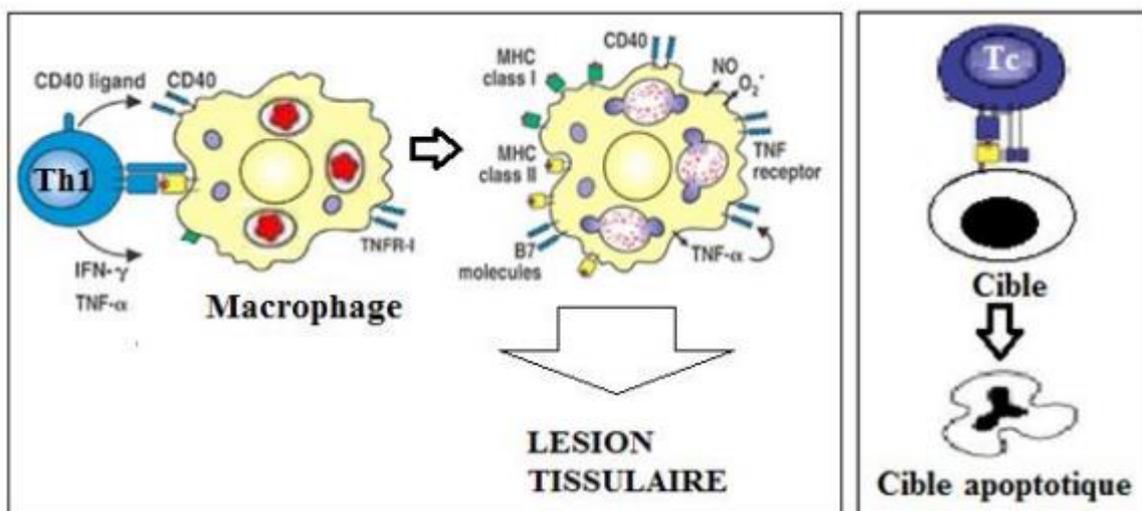


Figure 36 : Réponse immunitaire à médiation cellulaire. Th1 (TCD4 effecteur) ; Tc (TCD8 effecteur).

- **Exemples :**

- **hypersensibilité tuberculinique:** Chez l'homme vacciné par le BCG (souche atténuée de Calmette et Guérin), le test intradermique ou l'intradermo-réaction est réalisé pour rechercher une immunisation à la tuberculose : injection sous cutanée de tuberculine à l'avant bras. Si à 48h apparait une réaction 86 cutanée à ce niveau : **érythème et induration**, on en conclue que la personne est toujours immunisée (protégée) vis-à-vis de la tuberculose.
- **Hypersensibilité de contact:** C'est une allergie de contact ou eczéma (plaques érythémateuses) qui se produit au site de contact avec l'allergène. Certaines substances de faibles poids moléculaire, < 1Kd, (haptènes) peuvent traverser la peau et se lier, de façon covalente ou non aux protéines et cellules de la peau et sensibiliser le sujet de manière à provoquer, lors d'un 2e contact, une réaction caractérisée par un **érythème, œdème et une vésiculation** apparaissant quelques heures après. Cette réaction est due à:
 - ✓ des substances organiques rencontrées au cours de la vie professionnelle : le chrome (ciment), le formol, les anti-oxydants, la térébenthine (peinture) ...etc
 - ✓ des substances rencontrées dans la vie quotidienne : les cosmétiques (produits de beauté), certains tissus synthétiques, des colorants, le caoutchouc, des médicaments d'application locale.

La lésion épidermique de la réaction d'HS de contact présente un infiltrat de cellules mononucléées apparaissant entre 6h et 8h et maximale entre 12h et 15h, accompagnée d'un œdème avec formation de microvésicules contenant des cellules mononucléées (lymphocytes T activés et macrophages).

Références bibliographiques

- Abas A. K., Lichman A. H and Pillai S. (2012). Cellular and molecular immunology. Elsevier 7th edition, 554 p.
- Abas A. K., Lichman A. H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4e édition Elsevier Masson, 290p.
- Charles A. Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers et Mark Walport. (2009). *Immunobiologie*, 3^e édition, traduction de Pierre L. Masson, éditions De Boeck.
- Chatenoud L., et Bach J. F. Immunologie (2012). 6e édition Lavoisier, 467p
Janeway C. A., Murphy K., Travers P. et Walport M. Immunobiologie (2009) 3e édition, 889 p.
- Male D., Brostoff J., Roth D. B., and Roitt I. (2006). Immunology. Elsevier Seventh Edition, 563p.
Martin S., Delves P., Burton D., and Roitt I. (2008). Fondements de l'immunologie. Edition de boeck, 474 p.
- David Male. (2005). Immunologie. Aide-mémoire illustré, traduction de la 4^e édition anglaise par Paul Fonteneau, éditions De Boeck.
- Heinzl FP, Root RK. Antibodies. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JR, eds. (1990). Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 41-61p.
- Kenneth M. Murphy, Paul Travers et Mark Walport. (2008) Janeway's immunobiology, 7^e édition, Garland Science.
- Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne et Richard A. Goldsby. (2003). Immunology, 5^e édition, W.H. Freeman.
- Roitt I, et al. Immunology. London: Gower Medical Publishing; 1989. Smith TF. IgG subclasses. Adv Pediatr . (1992) . Wilson CB. The cell immune system and its role in host defense. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JR, eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990:101- 138p.