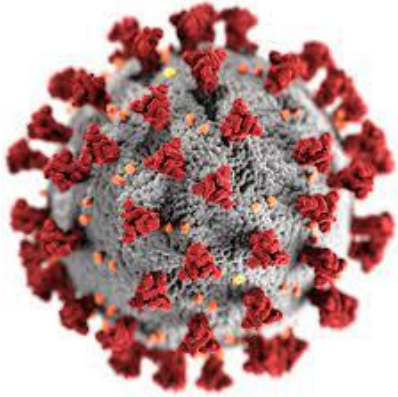


رَبِّ اِشْرَحْ لِي صَدْرِي وَيَسِّرْ لِي اَمْرِي



IMMUNOLOGIE



QCM

IMPORTANT

Résumé basé sur **le cours** et les **QCM** des années précédents

Fait par : Saad BARAKA

© :barsaad2004@gmail.com

GÉNÉRALITÉS

L'immunité ?:

Éliminer des agents pathogènes (tumeurs, soi modifié) avec une tolérance d'accepter Ag de l'environnement inoffensifs et des Ag du soi

Les 7 domaines de l'Immunologie Médicale :

- Déficits immunitaires
- Hypersensibilités
- Auto-immunité - Transplantation/greffe
- Immunité anti-infectieuse - Tumeurs
- Vaccination (immunisation)

Immunité innée (naturelle) :

- C'est une immunité non spécifique
- La première à s'engager lors de la rencontre initiale avec un Ag, **active le complément**
- Réponse immunitaire rapide vis-à-vis de l'Ag
- Largement répandue chez les êtres vivants
- 1-Humorale :
- Concerne les compléments, cytokines etc.
- 2-Cellulaire :
- Concerne les **Macrophages**, polynucléaires, lymph. *naturel Killer* (NK), Cell.Dendritique, granulocytes, éosinophiles, neutrophiles

Immunité adaptative (Acquise) :

- C'est une immunité spécifique
- Son pouvoir immunogène augmente dans le cas de réinfection de la même pathologie **grâce à la mémoire immunitaire**
- Elle est **Plus tardive** que l'immunité innée
- 1-Humorale :
- Concerne les **Ac**
- 2-Cellulaire :
- Concerne les **Lymphocytes B et T (CD4+ et CD8+)**

La définition de l'individu :HLA/CMH ← **I-SYSTEME IMMUNITAIRE :** → L'organisation de la défense du soi

La distinction du soi : RI aux AG ext

Antigène :

-Substance **naturelle ou synthétique**, **reconnue** par le SI, **Capable d'induire une réponse immunitaire**, (Réponse à médiation **cellulaire** et/ou **humorale**)

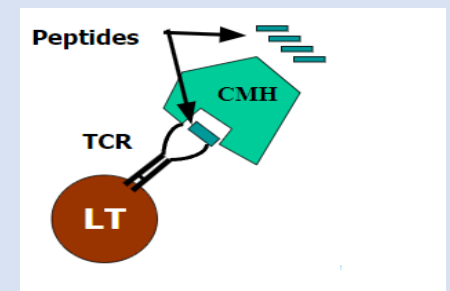
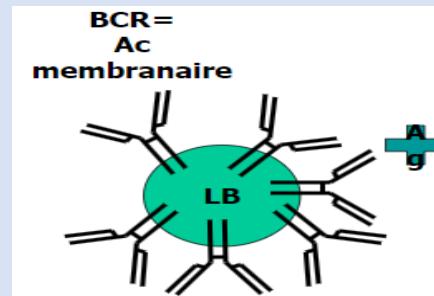
α-Antigénicité (spécificité antigénique) :

-C'est la capacité d'une molécule de se combiner spécifiquement avec une molécule d'immunoglobuline spécifique ou avec des récepteurs de surface des lymphocytes T (TcR) ou des lymphocytes B (BcR).

Le BcR (Antigène naturelle) :est une immunoglobuline de membrane (mIg), reconnaît l'antigène sous sa forme native. L'antigène peut être une protéine, un polysaccharide, une glycoprotéine.

Le TcR :ne reconnaît que des antigènes protéiques qui ont été découpés en polypeptides, associés à des molécules CMH de classe I ou II et présentés à la surface de cellules en petits morceaux, ce processus de découpage en peptides (**apprêtement**) et la présentation du peptide par la molécule CMH se déroule exclusivement dans **un espace intracellulaire**

-Toute structure reconnue par le TCR des lymphocytes T est un **Déterminant antigénique**, épitope et reconnue par le fragment Fab



Immunogénicité (pouvoir immunogène)

-C'est la capacité d'un antigène (immunogène) d'induire une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire dans un organisme.

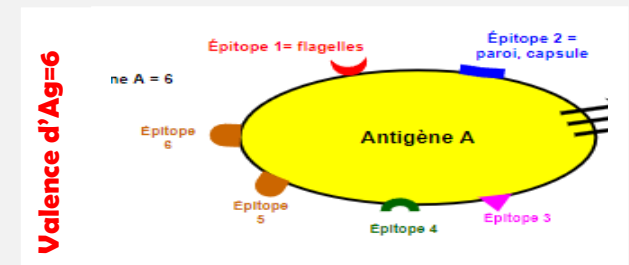
b-Immunogénicité (pouvoir immunogène)

Nature des antigènes :	La taille des antigènes :	<ul style="list-style-type: none"> -Protéines : plus immunogènes (PM > 5000 D) -Polysaccharides : immunogènes mais PM élevé -L'immunogénicité = plusieurs épitopes antigéniques sur la même molécule.
	La nature chimique des antigènes :	<ul style="list-style-type: none"> - Les protéines : complexes, immunogènes - Les polysides : 2ème groupe Ag naturels -Les lipides : rarement - Les acides nucléiques : ARN ou ADN (autoimmun) -Les Ag synthétiques
Conditions d'Administration :	Voies d'introduction :	<ul style="list-style-type: none"> -Parentérale (la voie la plus utilisée)-Orale-Respiratoire (Allergologie)-Cutanée -Digestive (certains vaccins, risque toléroène)
	La dose :	-L'immunogénicité d'une substance ne s'exprime que lorsque une dose injectée adéquat
	Les adjuvants	<ul style="list-style-type: none"> -Latin « Adjuvare » : signifie “ aider », “ assister ». -Un adjuvant : toute substance capable d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immune dirigée contre un antigène -En immunologie : un agent capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi. -Impact sur la réponse immunitaire vaccinale de l'adjuvant : après formation de l'adjuvant la réponse immunitaire devient forte et étendue
Rôle de l'individu :	(soi) et (non soi) :	Pas de RI contre le soi = reconnaissance des Ag du soi
	Les facteurs génétiques	-(phylogéniques)
	Classifi. des Ag / aux Ags de l'hôte	● Alloantigène-Xénoantigène-hétéroantigène-autoantigène

Spécificité antigénique :

Épitope :

- Déterminant antigénique** est un sucre immuno-dominant qui est la partie reconnu par le corps
- Chaque Ag a son propre Ac qui lui est spécifique
- Valence de l'Ag = Nombre d'épitopes accessibles aux Acs , aux TcR et aux BcR



Les Haptènes

-Substances chimiques peuvent se combiner à des Acs incapables d'induire une RI portent peu d'épitopes.

Ex: haptène (Ni, chrome composés caoutchou.).

-C'est une molécule antigéniques

-Se fixe sur une protéine porteuse

.Les plus utilisées = Protéines

.Couplage spontané ou actif (chimique, isothio-cyanate)

Réactions croisées

-Lorsqu'un anticorps est capable de se combiner avec un antigène autre que celui qui a stimulé sa production dans l'animal immunisé.

- Cette réaction peut être due au fait que les deux antigènes ont un ou plusieurs déterminants antigéniques en commun ou les déterminants se rassemblent

Principaux antigènes normaux

1-Antigènes microbiennes

2-Capsule

3-Protéines

4-Paroi bactérienne

5-Polyoside

6-Peptidoglycane

7-Membrane cytoplasmique (protéine, lipide, glucose)

8-cytoplasme nucléoprotéine

9-exoenzymes



PASSION



LES IMMUNOGLOBULINES

I-Définition :

-Sont des glycoprotéines produites par les lymphocytes B ,appartiennent à la fraction gamma des protéines sériques présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires et les sécrétions, **caractérisées par une très grande hétérogénéité, qui a permis de distinguer 5 classes principales : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.**

-**Lysent les bactéries par l'intermédiaire des IgG et IgM**

II-Structure général des Igs

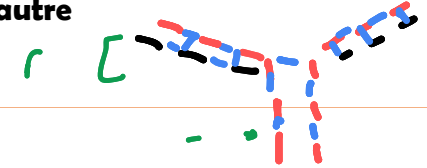
-Le module de base est un tétramère composé de 4 chaînes polypeptidiques : **associant 2 chaînes lourdes H (Heavy) et 2 chaînes légères L (Light).**

5 types de chaînes lourdes :

1-Gamma (γ) pour les IgG 2-Alpha (α) pour les IgA
3-Mu (μ) pour les IgM 4-Delta (δ) pour les IgD
5-Epsilon (ϵ) pour les IgE
Chaque chaîne lourde comporte une région constante et une région variable
-Reliées entre elles et aux chaînes légères par un nombre variable de ponts di-sulfures

2 types de chaînes légères:

-Kappa (κ) et Lambda (λ)
Une molécule d'immunoglobuline ne contient qu'un seul type de chaînes légères, à l'exclusion de l'autre



II-Fonctions des immunoglobulines

Fonction anticorps	-C'est la reconnaissance de l'Ag l'aptitude de l'immunoglobuline à reconnaître spécifiquement un déterminant antigénique (épitope) . Les antigènes naturels, protéiques ou glucidiques, sont formés d'une mosaïque d'épitopes, uniques ou répétés, le plus souvent de nature conformationnelle. synthétisés par les plasmocytes en réponse à une substance antigénique
Fonctions effectrices	- La fixation du complément et à certaines cellules (basophiles mastocytes, monocytes, macrophages...). - Le passage trans-placentaire et les réactions d'hypersensibilité (à l'exception des réactions de type IV). .Neutralisation et Opsonisation : Lien entre les germes et les cellules phagocytaires .Agglutination -Activation du complément-Activation de l'activité de NK (ADCC)

III-Propriétés des FAB et FC

Le Fragment "Fab" (le site anticorps)	Le fragment Fc
-Participent activement à la constitution du site Ac. constitue un "répertoire" lui permettant de reconnaître les déterminants antigéniques correspondants. -Neutraliser par les <u>IgM</u> et <u>IgA</u> sécrétoires dimériques -Composés de parties variables des chaînes lourdes et légères	-Parmi ces propriétés : -La vitesse de catabolisme -La traversée du placenta -La fixation du complément. -La fixation aux monocytes, aux macrophages, aux polynucléaires et aux lymphocytes. -La fixation aux mastocytes et aux basophiles.

IV-5 Classes d'immunoglobulines :

Les Immunoglobulines G(IgG)

- représentent la fraction la plus importante de toutes les immunoglobulines sur le plan quantitatif. Leur concentration sérique normale est comprise **entre 8 et 16 mg/ml**, ce qui représente **70 à 80%** de toutes les immunoglobulines sériques.
- 4 sous classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4), identifiées par des différences antigéniques, Chacune de ces sous-classes constitue un isotype se distinguent par :
 - Des différences légères au niveau de la séquence des Aa du Fc.
 - Le nombre et la position des ponts di-sulfures inter caténaires, **fixe l'épitope de l'Ag par le fragment Fab**
 - La longueur et la composition en Aa de la région charnière = région la plus caractéristique de chaque isotype..
- Caractéristique des IgG :
- Présentes dans les liquides organiques surtout les liquides extra- vasculaires.
- Ont un **pouvoir opsonisant** en favorisant la phagocytose des bactéries et des virus En revanche, elles n'ont qu'un faible pouvoir agglutinant.
- Ont pour principale fonction anticorps la neutralisation des virus et des toxines bactériennes.
- Les IgG fixent et activent le complément. Ce sont les IgG3 qui fixent le plus Efficacement suivi des IgG1, les IgG4 n'activent le complément que par la voie alterne.
- Les IgG sont les dernières immunoglobulines à apparaître après une immunisation.
- Capables de traverser la barrière placentaire
- Ils apparaissent après les IgM lors d'une primo-infection

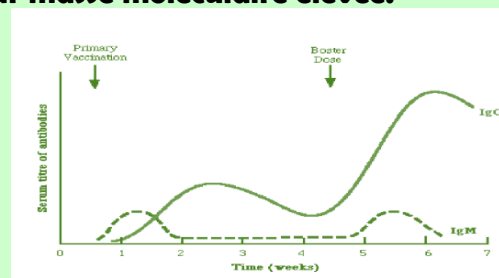
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
CARACTERISTIQUES				
• % des Ig totales	63	28	6	7
• Coefficient de sédimentation	7	7	7	7
• Demi-vie (en jours)	11,6	12,4	3,5	11,3
PROPRIETES BIOLOGIQUES				
• Activation du complément - Voie classique - Voie alterne	Forte Nulle	Faible Nulle	Forte Nulle	Nulle Faible
• Transfert placentaire	Important	Faible	Important	Important

Les immunoglobulines M (IgM)

- 10% des Ig totales, leur concentration sérique varie de 0,5 à 1,9 mg/ml, **présentes dans le compartiment intra-vasculaire.**
- Sont des **pentamères** formés de 5 sous-unités réunies par une chaîne polypeptidique « chaîne J » qui possède une **masse moléculaire =20000 Daltons**, fixe l'épitope de l'Ag par le fragment Fab
- Ont une **grande avidité pour l'Ag** car 10 frgts Fab dans chaque pentamère et ils sont les premières à apparaître dans la réponse primaire à l'infection, ils interviennent efficacement dans les infections bactériennes, et virales.
- Parmi les cinq classes des immunoglobulines, ce sont les IgM qui fixent le plus efficacement le complément.
- Ne peuvent pas traverser le placenta, car masse moléculaire élevée.

IgM+ IgG-	infection (récente) aiguë
IgM+ IgG+	infection subaiguë
IgM- IgG+	infection ancienne
IgM- IgG-	pas d'infection

Séquence dans la sécrétion des IgM et Des IgG
(Largement utilisée dans le diagnostiques maladies infectieuses)



La quantité des anticorps augmente Avec la répétition d'immunisation

Propriétés physico-chimiques	
- Masse moléculaire (daltons)	900.000
- Coefficient de sédimentation (s)	19
- Nombre de sous - unités	5
- Chaîne J	1
Propriétés biologiques	
- Concentration sérique (mg/ml)	0.5 - 2
- Demi-vie (jours)	5
♦ Fonctions anticorps	Agglutination
♦ Fonctions effectrices	Cytolyse (hémolyse)
- Passage trans- placentaire	nulle
- Activation du complément - Voie classique - Voie alterne	forte forte
- Cytophilie	nulle

Les Immunoglobulines A(IgA)

Cette classe d'Immunoglobulines est largement présente dans **les sécrétions et les liquides biologiques**.

1-Les IgA sériques :

.12% des Ig sériques 10% de la totalité des IgA, ont une concentration sérique moyenne : $1,4 \leq \text{IgA} \leq 4 \text{ g/l}$.

- Se présentent, pour la plupart, sous forme de monomères d'IgA1 ou d'IgA2, On trouve aussi dans le sérum une faible fraction d'IgA sous forme de dimères ou de polymères, Les dimères ou les polymères sont réunies entre elles par une chaîne J.

2-IgA Sécrétoires (exocrines) :

-Apparaissent sélectivement dans **les sécrétions séro muqueuses** :Salive,Larmes,Fluide nasal,Sueur,Sécrétion (Pulmonaires, génito-urinaires,gastro-intestinale)

-Présentent principalement sous forme **dimérique** et polymérique,les sous-unités d'IgA sécrétoires **sont réunies entre elles par une chaîne J et une pièce sécrétoire** de nature glycoprotéique de 60 000 daltons qui protège les IgA sécrétoires de l'action protéolytique des enzymes intestinales, favorisant ainsi leur persistance et prolongeant leur action au niveau de la muqueuse intestinale.

Les Immunoglobulines D (Ig D)

-A été initialement identifiée dans le sérum d'un malade atteint de myélome.

-Se présentent **dans le sérum en faible concentration** (environ 0,2% des immunoglobulines totales) et sont absentes dans les autres liquides biologiques.

- La quasi totalité des IgD se trouve à la surface des lymphocytes B immatures qui expriment également des IgM membranaires.

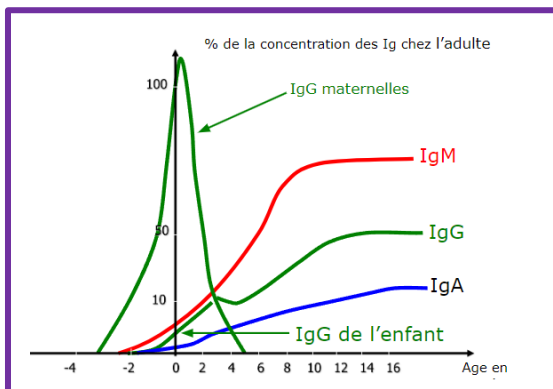
Les Immunoglobulines E (Ig E)

-Se présentent **sous forme de monomères**, leur masse moléculaire est de 200.000 daltons et leur coefficient de sédimentation est de 8S,leur demi-vie est inférieure à 3 jours. **Présentes dans le sérum humain normal à l'état de traces (0,004%)**

-Jouent un rôle très important dans les réactions d'hypersensibilité immédiate et fixer à la surface des basophiles et des mastocytes.par des récepteurs sur les polynucléaires éosinophiles, ce qui leur permet de participer activement à la défense de l'organisme contre les infections parasitaires.

(Fixation des IgE sur leurs récepteurs,Pontage par l'antigène,Dégranulation des mastocytes,Libération de médiateurs chimiques Histamine,Leucotriènes, Prostaglandines

V-Orthogénèse des immunoglobines



L'évolution du taux sérique des principales classes d'Ig à partir de la naissance et pendant les quelques premières années de la vie :

-Chez le fœtus, des immunoglobulines spécifiques d'un agent infectieux peuvent être détectées très précocement au cours de la grossesse (fin du premier trimestre)

- Chez l'enfant, à la naissance, les IgG présentes dans le sérum sont, essentiellement, d'origine maternelle.

La concentration des IgG dans le sérum de l'enfant est pratiquement identique à la concentration des IgG maternelles.

LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

I-Introduction :

Le système du complément est un des effecteurs majeurs de la réponse immunitaire : 30 protéines(4-5% protéines sériques), dont les unes sont solubles et les autres membranaires qui interagissent soit avec eux ou avec les membranes biologiques, activation ou inhibition des cascades ce qui conduit à une conséquence biologique :

.Lyse des agents pathogènes

- Réaction inflammatoire phagocytose des microorganismes
neutralisation des virus

- élimination des complexes Ag-Ac

-L'activation comprend:

.3 unités d'activation: Voie classique, Voie Alterne ,Voie MBL

.1 unité effectrice commune: MAC (Complexe Attaque Membrane)

II-Propriétés physico-chimiques des composants du complément :

1-Les composants de la voie classique :

-Désignés de C1 à C9 et C1 est formé de trois sous unités C1q, C1r et C1s qui sont nécessaires à l'activation complète du système du complément par la voie classique.

-C1q est capable de reconnaître et de se fixer sur une structure particulière (appelée site de fixation du complément) du fragment Fc

2-Les composants de la voie alterne :

La properdine ou facteur P,

Le facteur B ou C3-pro activateur (C3PA)

Le facteur D (D) est une sérine estérase,

-Le C3 qui est un composant commun aux trois voies, la voie classique, la voie alterne et la voie de la MBL.

3-Les composants de la voie de la MBL :

- Les facteurs C2 et C4 qui forment les substrats du complexe MBL-MASP1-MASP2.

4-Les protéines de contrôle

L'inhibiteur de la C1-estérase

L'inactivateur de C3b et de C6 et des anaphylatoxine (IA) ou carboxypeptidase B.

-C4-bp et facteur H

III-Synthèse et métabolisme du complément :

a-Synthèse et répartition :

-Se fait principalement par les hépatocytes : 95% (C3, C6, C9, B, inhibe de C1 estérase)

-Bien qu'il existe une synthèse extra hépatique : lympho, mono, macrophage (C1q,C2,C4,B), cellules épithéliales (thymus,gastro-intestinale...) (C1r,C1s)...

-Les composants se répartissent dans le sérum principalement, mais aussi dans les autres liquides biologiques (liquides articulaire, pleural, péricardique, et céphalorachidien).

b-Métabolisme :

La demi vie de beaucoup de facteurs du C (C3, C4, B...) est courte = 24heures.

La dégradation du complément est accélérée en présence de complexes Ag-Ac circulants et dans les tissus lésés par des anticorps.

-une déperdition peut se faire au niveau de la peau (brûlures) ou des urines (complémenturie).

-Synthèse augmente si : inflammation

IV-Les voies d'activation du complément :

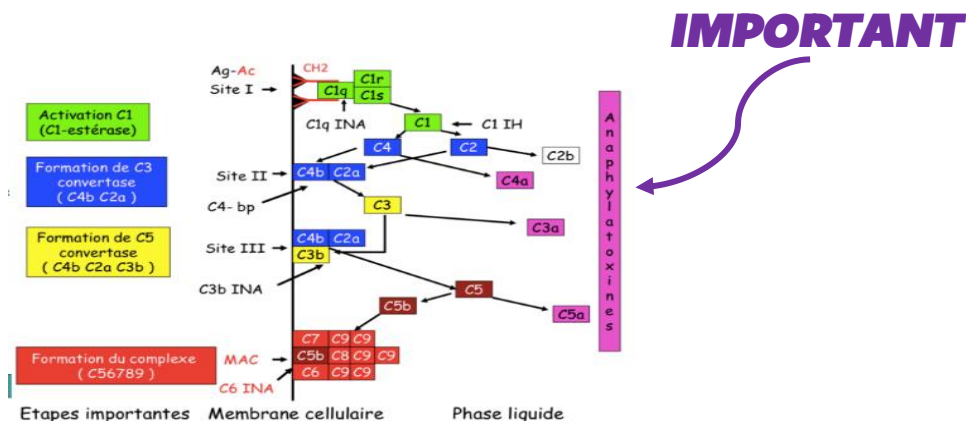
-L'activation se produit sous forme d'une réaction en chaîne

a-Nature des substances activatrices :

La voie classique	<ul style="list-style-type: none"> -Ag-Ac (IgM, IgG1-2-3) -Surfaces des pathogènes
La voie alterne	<ul style="list-style-type: none"> -Ig agrégées (IgG1-4,IgA,IgE) -polysaccharides -lipopolysaccharides bact. Surfaces des pathogènes
la voie de la MBL (lectines)	<ul style="list-style-type: none"> -surfaces des pathogènes non encapsulées glycoprotéines de surface -levures((candida albicans))

b-Déroulement de l'activation de la voie classique :

- C1 ou unité de reconnaissance
- C4, C2, C3 ou unité d'activation
- C5 à C9 ou unité d'attaque de la membrane de la cellule
- Intervient dans la lyse des pathogènes
- L'activation du C1 est contrôlée dans le sérum par le C1 INH, cette activation permet la formation de la C1-estérase qui à son tour, permet le clivage de C2 et de C4 en deux fragments.
- Activé par des immunes complexes circulant ou SP
- C4b et C2a, forment la convertase C4bC2a qui a pour substrat spécifique le C3 : c'est la C3 convertase
- C1q, C1r et C1s forme le fragment C1 qui se fixe sur Fc de l'IgG
- C3 après clivage donne C3b



V-Activités biologiques du complément :

a-Lyse cellulaire(Activité cytolytique)

- Le Complément = lyse osmotique des cell par action du MAC.
- Par l'action des composants C5 à C9, C9, toutes les catégories de cellules peuvent être touchées par le processus de cytolyse : globules rouges, leucocytes, plaquettes, cellules de tissu, microorganismes(bactéries, virus enveloppés)...
- Résistance à la lyse par le MAC pour certaines cellules tumorales ,ainsi qu'il forme des pores dans les cellules cibles

b-Réponse inflammatoire(Activités non cytolytiques) :

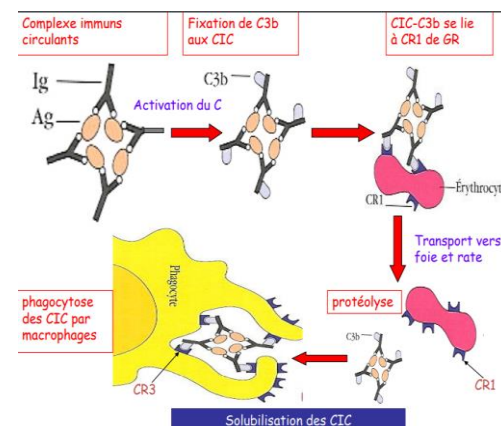
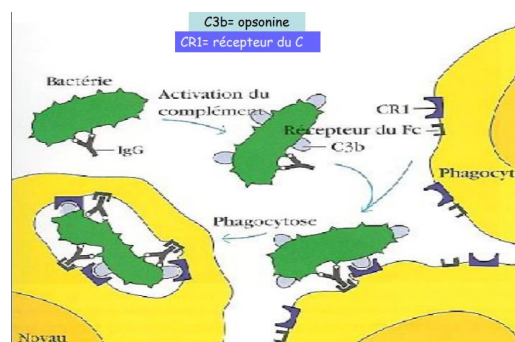
1-Les anaphylatoxines (produits issus de C3, C4 ou C5.)

induisent une augmentation de la perméabilité capillaire et une contraction des fibres musculaires lisses

Activité de C5a > C3a > C4a.

2-Opsonisation de l'antigène bactérien :

-Intervention des Fc et C3b



VI-Variations physiopathologique et physiologiques du complément :

Variations physiologiques	<p>-Chez l'adulte normal, le taux du complément sérique est de 3g/l et représente 4 à 5% des protéines totales du sérum.</p> <p>-A la Naissance, Taux = 1/2 Taux adulte</p> <p>-2 à 14 ans, Taux de C > Taux adulte</p> <p>-Fin grossesse, augmente Taux C total et des fractions de C</p>	
Variations pathologiques	Hypercomplémentémies	<p>-Processus inflammatoires (tumeurs, maladies rhumatismales) et infectieux.</p> <p>-Augmentation du C total et C3, C4.</p> <p>-N'est qu'un signe non spécifique de l'inflammation et n'a que peu d'intérêt en pathologie.</p>
	Hypocomplémentémies	<p>-Elles peuvent être dues soit à un déficit héréditaire conduisant à un défaut de synthèse, soit à une activation anormale du système du C, soit à un catabolisme exagéré</p>

VII-Les déficits héréditaires :

-Déficit en C1 INH :

-Oedème Angioneurotique Héréditaire (OAH) (1 cas/150 000) :

.Autosomique dominante.,Crises d'oedèmes localisés : peau, tractus gastro-intestinal, tractus respiratoire asphyxie.

.Traitement = Androgènes

.C1inh diminue , C4 et C2 diminue autres composants

- Le déficit en inhibiteur de la C1 estérase

- Les déficits des composants de la voie classique d'activation de C3

- Les déficits en C3 et C3b inactivateur

- Les déficits en composants terminaux.

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ [CMH]

I-Introduction

- Le système HLA est un ensemble de gènes multi-alléliques d'expression codominante situés sur le bras court du chromosome 6 ,qui intervient dans le rejet rapide et violent des greffons par le système immunitaire et qui s'expriment principalement à la surface des cellules sous forme de glycoprotéines trans-membranaires.
- Le système HLA comprend une centaine de gènes codant essentiellement pour des molécules intervenant dans la présentation de l'antigène au récepteur des lymphocytes T et dans l'initiation de la réponse immune spécifique.
- Le terme "histocompatibilité" souligne le fait que c'est la reconnaissance des produits du CMH par les cellules immunitaires qui détermine la compatibilité ou l'incompatibilité entre tissus. Chez l'homme et la souris, le CMH prend respectivement le nom de HLA
- Les molécules du CMH ne sont pas les mêmes chez tous les individus!

II-Aspect immuno- génétique du CMH

- Les gènes de ce système et leurs produits sont répartis en trois classes (I, II et III)
- Les gènes de classe I (gènes A, B et C) : La région de classe I contient environ une vingtaine de gènes dont trois uniquement sont exprimés : HLA-A, HLA-B et HLA-C.
 - Les gènes de classe II (gènes DP, DQ et DR) : La région de classe II contient 23 à 25 gènes et pseudogènes. Seuls six à sept loci sont exprimés en molécules HLA II
 - Les gènes de classe III, situés dans la région centrale du CMH, codent pour de multiples protéines impliquées dans la RI
 - Seuls les produits des classes I et II sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T

III-Structure et expression des molécules

- Les molécules HLA font partie de la super-famille des immunoglobulines, a un domaine de 110 acides aminés

HLA de classe I

Hétérodimère, sont formées par l'association non-covalente d'une chaîne lourde α polymorphe codée par la région de classe I et d'une chaîne légère β_2 -microglobuline qui n'intervient pas directement dans la fixation du peptide et qui est non polymorphique , codée par un gène porté par le chromosome 15

- présentent une distribution tissulaire quasi-ubiquitaire, fortement représentées sur la majorité des cellules nucléées de l'organisme, et intervenant dans la présentation des peptides endogènes aux lymphocytes T CD8+
- Certaines cellules (cellules du système nerveux central, trophoblastes villosités du placenta, hépatocytes) sont dépourvues de molécules HLA de classe I.
- Cellules a forte expression: LB, LT, cellules dendritiques, monocytes et plaquettes

HLA de classe II

Sont formées de deux peptides α et β tous deux codés au sein de la région de classe de II,

- expression restreintes, très polymorphe et ont principalement exprimées à la membrane de cellules immunitaires présentatrices de l'antigène (CPA) : comme les macrophages,les cellules dendritiques...,Elles sont aussi exprimées à la surface des mastocytes et à la surface des lymphocytes T activés et des précurseurs érythrocytaires, granulocytaires et monocytaires.
- Impliquée dans la greffe des tissus
- Intervenant dans la présentation des antigènes exogènes aux lymphocytes T CD4+

HLA de Classe III

(C4, C2 et BF) interviennent sur le C3 pour activer le complément.

IV-Transmission et polymorphisme

1-Transmission :

Malgré la longueur du génome HLA, un haplotype parental est habituellement transmis en bloc à la descendance, De ce fait, chaque individu hérite d'un Haplotype HLA entier de chacun de ses parents et par conséquent la transmission des gènes HLA obéit aux lois de la génétique mendélienne.

Les gènes HLA étant codominants,

Co-expression des molécules codées par chaque

Un individu a : 2 molécules HLA-B et 2 molécules HLA- C

2 molécules HLA-DR et 2 molécules HLA- DQ et 2 molécules HLA- DP

2-Polymorphisme :

-Plusieurs allèles pour chaque gène

Ce polymorphisme va de pair avec la capacité de ces molécules à présenter un grand nombre de peptides antigéniques.

-Les gènes CMH sont les gènes les plus polymorphes de tout le génome

V-Fonction et Application du système HLA :

Fonction :	<p>-Rôle du CMH dans la sélection thymique des lymphocytes T et dans la génération du répertoire T</p> <p>-Maturation des LT: acquisition TCR + autres molécules (CD4, CD8...)</p> <p>Deux étapes de la sélection :</p> <p>.Sélection (+): LT avec TCR qui reconnus CMH du soi est conservé = LT capables de reconnaître Ag présenté par CMH du soi= LT tolérants au soi</p> <p>. Sélection (-): LT avec TCR qui interagit très fortement avec Ag du soi sont éliminés= LT qui s'attaquerait au cellules du soi= LT autoréactifs</p> <p>Régulation de la cytotoxicité des cellules Natural Killer (NK).</p>
Application :	<p>Transplantation d'organe et greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Introduction dans l'organisme de cellules présentant des molécules HLA du donneur 2.LT receveurs reconnaissent ces cellules comme présentant un Ag étranger= cellules étrangères 3 .Rejet

VI-Récapitulation :

	Molécules HLA classe I		Molécules HLA classe II	
Expression	Ubiquitaires Presque toutes les cellules nucléées		Restreintes CPA, LB, LT activés	
Structure :	Dimère α / β 2 microglobuline		Dimère α / β	
Domaines extracellulaires	α Codée par CMH 3 domaines	β 2 m Codée par Chr 15 1 domaine	α Codée par CMH 2 domaines α 1 α 2	β Codée par CMH 2 domaines β 1 β 2
Polymorphisme	Domaines α 1+ α 2	Monomorphe	Domaines α 1	Domaines β 1
Origine Ag prot	Protéines endogènes		Protéines exogènes	
LT reconnaissant « HLA-peptide »	LT CD8		LT CD4	



LA PHAGOCYTOSE, LES CELLULES PHAGOCYTAIRES ET STIMULATION DE LA RI

1-Phagocytose :

- Mécanisme de défense de l'immunité innée
- Correspond à l'ingestion et dégradation des particules supérieures à 0,5 μm (ex: pathogènes, débris cellulaires, cellules tumorales et apoptotiques...)
- Fonction exercée par les cellules phagocytaires

1-Macrophages : Sont des cellules phagocytaires, Présentation de l'antigène (rôle CPA), Sécrétion de médiateurs solubles, 1ère ligne de défense de l'immunité naturelle ,Rôle important dans l'immunité adaptative.

2-Monocytes: Cellules sanguines, Représente 2 a 5% des leucocytes circulants

I- INTRODUCTION

3-Origine des cellules phagocytaires :

- Produits dans la moelle osseuse à partir de la cellule souche myéloïde
- Subissent une série d'étapes de maturation, et de différenciation
- Pas d'étapes de sélection ou d'éducation

1-éosinophile(cellules pro-inflammatoires):

.2% des leucocytes, un rôle important dans la réponse antiparasitaire,contribuent également à des pathologies allergiques.

2-Basophiles(1% des leucocytes): matures dans la MO, puis migrent dans le sang

II-Les/C granulocytaires (polynucléaires) :

3-neutrophiles (PNN matures)

- Possèdent un récepteur Fc des IgG et à leur surface des molécules HLA classe I et II
- Sont des cellules phagocytaires qui participe à la présentation des peptides antigéniques aux LT(CDA4 et CD8)
- Sont répartis dans les vaisseaux en 2 secteurs : marginal et circulant
- 1ère barrière de défense contre un pathogène invasif,
- Rôle important dans l'immunité innée, Premières cellules à atteindre le site infectieux.
- Presentent 50 à 70% des leucocytes circulants et secrètent des cytokines

III-C. Dendritiques et Phagocytes mononucléés

Les cellules dendritiques :

- Sa localisation tissulaire stratégiques fortement exposés aux Ag (peau, muqueuses respiratoires et digestives , rate..)
- ,Organes en situation d'interface avec le milieu ambiant
- Capable d'activer les lymphocyte T naïfs
- Longs prolongements membranaires

PRR(Paathern recognition receptors)Sont des cellules immunitaires qui peut reconnaître les PAMPs de pathogènes

- Représentés en partie par les TLR, situés au niveau de la membranaire plasmique et des endosomes

IV-Récepteurs de l'immunité inée

Les PAMPs((PathogenAssociated Molecular Pattern) :

- Non exprimés par les cellules de l'hôte (cellules du soi).
- Communes à de nombreuses espèces
- Essentiels à la survie des micro-organismes
- Conservés au cours de l'évolution
- Sont reconnus par les TLRs correspondants





I-Vaccins

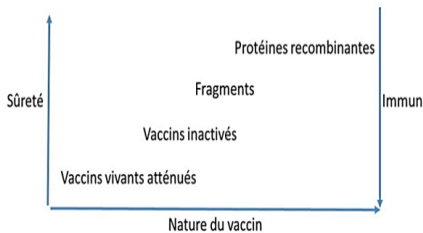
VACCINATION :

II-Notions



- Outil injustement décrié de prévention des maladies infectieuses, **le plus efficace après l'eau potable et l'hygiène**, c'est un acte individuel pour le bien collectif
- La vaccination permet de sauver **2 à 3 millions de vies dans le monde chaque année**
- Immunité acquise, active et artificielle
- C'est un médicament d'origine biologique sophistiqués avec des indications et des contre-indications (des effets indésirables connus et suivies, les effets secondaires graves sont rares mais possible)
- Les vaccins peuvent être confrontés à une variabilité intrinsèques, ils ne contiennent pas de protéines de transport ou d'adjuvant, comporte des stabilisants
- Parmi ces composants : Antigène - Protéines de transport – adjuvant
- Cycle de **production d'un vaccin de 6 à 24 mois**, 70% de temps dédiés au contrôle qualité qui est géré par 1 personne sur 4 en moyenne
- Entre 100 et 500 contrôles qualité sont nécessaires pour produire un lot
- L'accréditation au niveau mondial d'un nouveau site de production prend au minimum 2 ans
- Un cycle de production 'incompressible' et peu réactif face à un accroissement rapide de la demande
- Type de Vaccins :**
 - .Vaccin à ADN : ex(Institut Pasteur, GSK..)
 - .Vaccin à vecteurs viraux : ex (Astrazeneca, Spoutinik, Jhonson & Jhonsen)
 - .Vaccins à ARNm : ex (Pfizer, Biontech, Moderna) Ou l'ARN à une nanoparticule lipidique pénétrant les cellules musculaires une fois dans le cytoplasme, les ribosomes fabriquent la protéine de façon naturelle, l'ARN est ensuite rapidement et naturellement détruit
 - est une **préparation antigénique**, dont l'inoculation à un sujet réceptif induit une réponse immunitaire protectrice, spécifique à un agent infectieux donné.

Profil de **sûreté** et d'**immunogénicité** des différents types de vaccins



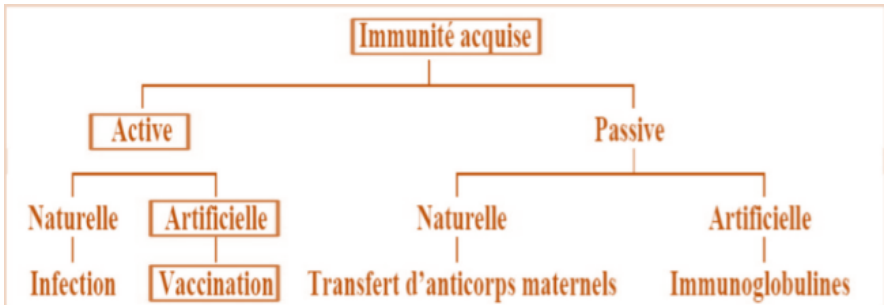
Primo vaccination :	nombre de doses d'un même produit immunisant que l'on doit administrer à une personne pour obtenir une immunité adéquate.
La revaccination :	Réaction identique à celle de la primo vaccination . Elle ne fait pas appel à la mémoire immunitaire.
Sérovaccination :	S'observe au cours d'infections virales ou bactériennes ou après une vaccination.
L'efficacité vaccinale :	Protection conférée par un vaccin dans une population. Mesurée par la comparaison de l'incidence de la maladie clinique (taux d'attaque) chez des personnes vaccinées et non vaccinées.

Produits immunisants

1-VACCINS

a-Immunogénicité d'un vaccin:

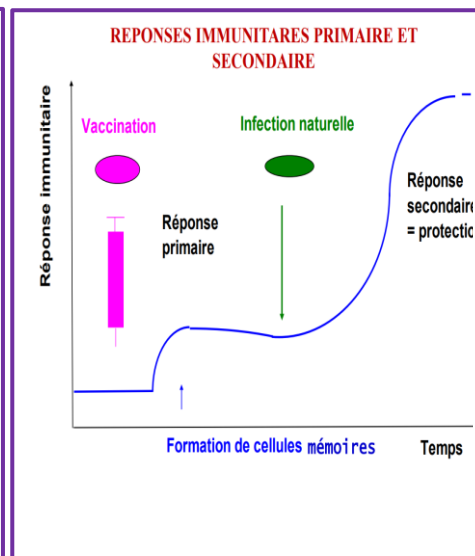
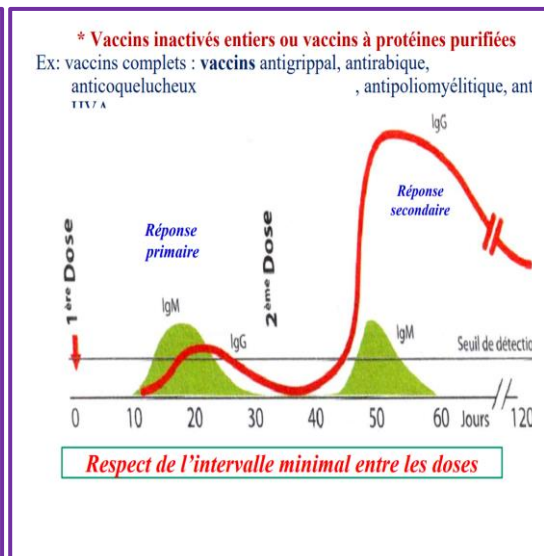
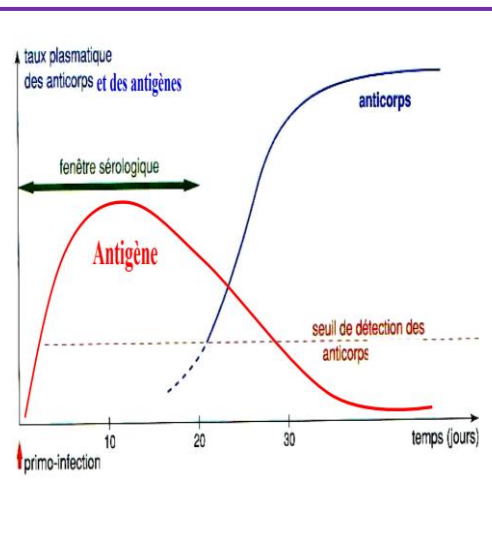
- **Vaccins conjugués (polysaccharide + protéine)**
- **Protéines utilisées = anatoxines diphtérique et anatoxines tétanique**
- Les antigènes provoquant l'immunité active**
 - .**Vaccins monovalents (un seul antigène)**
 - .**Vaccins polyvalents (plusieurs antigènes d'un même agent infectieux)**
 - .**Vaccins combinés (plusieurs antigènes de plusieurs agents infectieux)**



III-A propos :

<p>Les bases de la vaccination</p>	<p>1. Contre indications générales de vaccins : pour tous les vaccins: Anaphylaxie et pour tous les vaccins vivants seulement: État d'immunosuppression</p> <p>2. Après l'injection, que faire? : Ne pas frotter le point d'injection, Eviter le pansement, jeter la seringue dans une boîte à déchets adaptée, remplir le carnet de vaccination</p> <p>3. Formulations des vaccins : injectables, oral, nasal</p> <p>4. Quelle seringue ou aiguille utiliser pour vacciner ? : Calibre : viscosité du produit, longueur: Âge, poids, volume à administrer, grosseur du muscle</p>
<p>Mutation des virus</p>	<p>Virus= un génome qui se réplique, variabilités génétiques des virus à ARN +++</p> <p>• Principes généraux:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Changements génétiques (mutations, délétions, insertion et recombinaisons, apparaissent au hasard, ne sont pas sélectionnés que s'il existe un avantage pour le virus (adaptation à l'homme - augmentation de sa capacité répliquative et ou transmissibilité accrue, échappement à un vaccin, échappement à un antiviral) - La capacité de sélection est temps dépendant et niveau de réplication dépendant
<p>Les maladies infectieuses sans vaccins</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la maladie est rare, maladie qui ne se rencontre que dans certains groupes à risque: vaccin ciblé - maladie peu grave, microbe complexe: vaccin difficile à mettre au point (HIV), maladie a un coût important: vaccin à l'étude

IV-Les réponses immunitaires post-vaccinales



Les milieux de culture (les plus utilisés sont)

- * Les **cellules** d'embryons de poulet et les **œufs** embryonnés de poule,
- * Les **cellules** de reins de singe (ex. : cellules Vero),
- * Les **cellules** diploïdes humaines
- * Les **levures**.

(Le produit final peut contenir certaines protéines à l'état de traces)

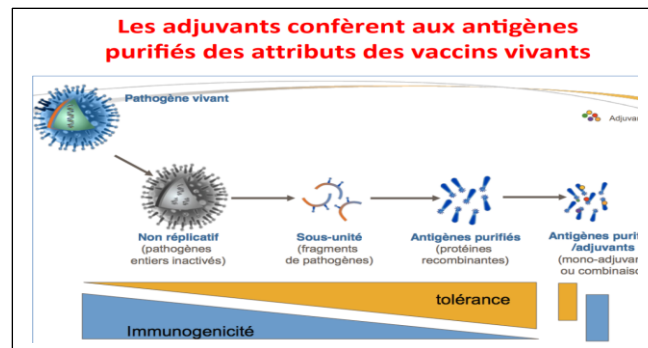
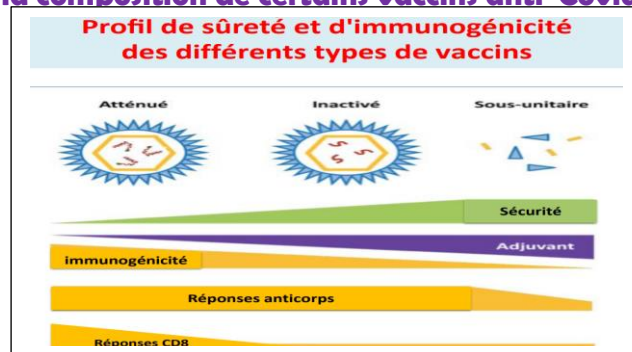
Autres composants des vaccins

- Agents de conservation:**
EDTA: Formaldéhyde; Phénol;
2-phénoxyéthanol; Thimérosal;
- Antibiotiques:**
Néomycine; Polymyxine B;
- Agents de stabilisation:**
Albumine bovine; Alb. humaine; Gélatine;
Glycine; Lactose; Sorbitol; Sucrose;
Aspartame
- Surfactants:**
Polysorbate 20 (Tween 20);
Polysorbate 80 (Tween 80)
- Adjuvants:**
Sels d'aluminium (hydroxyde ou phosphate)

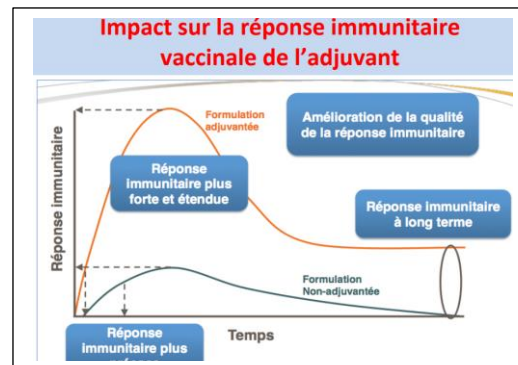
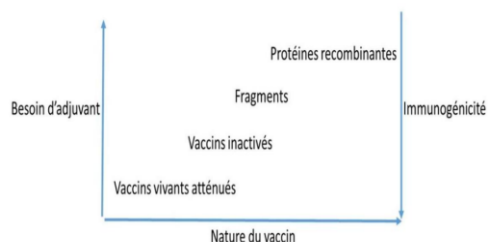
Le schéma d'une seringue illustre les composants d'un vaccin: l'**antigène**, l'**adjuvant** (AlOH, MPL, liposomes... pour augmenter la réponse immunitaire), le **conservateur** (thimérosal, 2-phénoxyéthanol), le **stabilisateur** (glycine, lactose...), l'**inactivateur** (formol...), l'**antibiotique** (néomycine, streptomycine, polymyxine...) et les **résidus protéiques** (œufs (ROR, FI, influenza)).

V-Adjuvant

- Latin « Adjuvare » : signifie aider, assister.
- Un adjuvant : toute substance capable **d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immunitaire** dirigée contre un antigène, administré simultanément.
- En immunologie : un agent capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi.
- Fait partie de la composition de certains vaccins anti-Covid-19



Les adjuvants confèrent aux antigènes purifiés des attributs des vaccins vivants

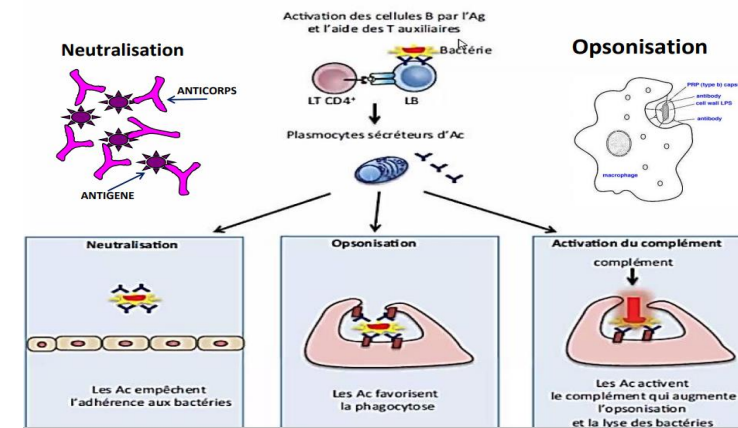


VI-Vaccins polysaccharidiques

- Pas d'aide des lymphocytes T CD4
- IgM mais pas d'autres classes
- Pas de mémoire immunitaire
- Intérêt à conjuguer le polysaccharide avec une protéine pour recruter une aide indirecte des lymphocytes T CD4 induisant une mémoire immunitaire
- Certains polysaccharides ont une telle affinité pour le BCR qu'ils peuvent activer le lymphocyte B en l'absence d'aide des lymphocytes T : on parle d'antigènes thymo-indépendants
- Production d'anticorps + mémoire immunologique : Ex. vaccins polysaccharidiques conjugués

Polysaccharides	Pneumocoque Méningocoque	AC opsonisants anti capsule AC opsonisants anti capsule
Glycoconjugués	Hib conjugué Pneumo conjugué Méningo conjugué	AC opsonisants + mémoire AC opsonisants + mémoire AC opsonisants + mémoire

Principales fonctions des anticorps



VII-Caractéristiques d'un vaccin

Réponse Vaccinale selon les facteurs liés à l'hôte

Facteurs liés à l'hôte :

- **Âge**
- **Facteurs génétiques**
- **immunodépression**
- **malnutrition (associé à une altération de la fonction de la barrière intestinale à un faible niveau des protéines du complément)**
- **obésité (troubles métaboliques et dysfonctionnement tissulaire)**

Impact de vaccin

-Effet individuel :

Protection contre la réinfection

.Protection spécifique

.Pas permanente car des individus peuvent ne pas développer une immunité protectrice

-Effet collectif :

.transmission diminue si le nombre de personnes vaccinées augmente

.diminution de la circulation du germe infectieux

.protection même des personnes non vaccinées

.immunité de groupe ou de masse entraîne éradication de la maladie

Immunité collective

Elle se développe lorsqu'une proportion importante d'individus est protégée contre une maladie

● Diminution de la transmission de la maladie

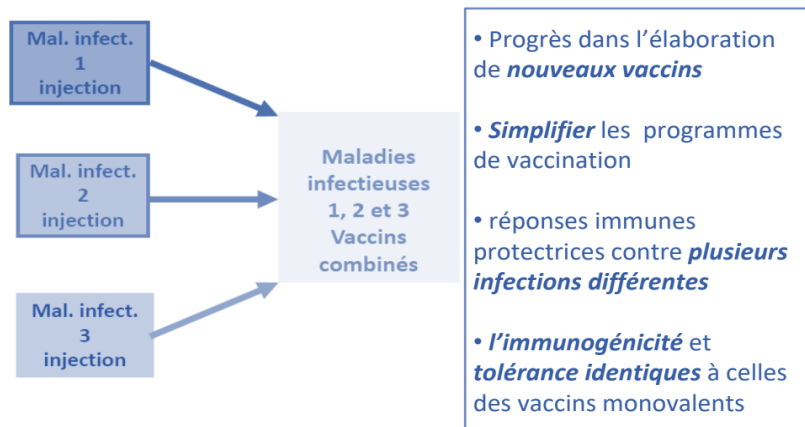
● L'immunité de groupe protège les individus sensibles mais qui ne peuvent pas se faire vacciner (immunodéprimés, femmes enceintes).

Spécificités des vaccins

	Vaccin	Médicament
<i>Mécanismes d'action</i>	Indirect	Direct
<i>Indication</i>	Préventif	Curatif
<i>Dose/Quantité</i>	Faible	Elevé
<i>Bénéfice</i>	* Individuel et collectif * Invisible (non vécu) * Long terme	* Individuel > collectif * Visible (vécu) * Immédiat
<i>Individus</i>	En bonne santé , Pas de demande	Malade/patient Demande+++
<i>Effets indésirables</i>	Visibles ++	Peu visibles
<i>Perception du rapport bénéfice/risque</i>	faible	Elevé

VIII-Vaccins combinées

Les vaccins combinés = protection contre >1 maladies avec une seule injection



- 0,1% du potentiel de la RI est utilisé lors d'une vaccination par un vaccin combiné hexavalant «6 Ags» (Diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique, Haemophilus influenzae b et hépatite B)

1-Association Vaccinale et vaccins combinés :

-En l'absence de vaccins combinés , l'obtention de cette protection nécessiterait plus de 80 injections, le calendrier vaccinal serait en pratique irréalisable

- **les vaccinations ne saturant pas et n'affaiblissent pas le système immunitaire**

IX-Produits immunisants :

2-Immunoglobulines

-Les anticorps ou immunoglobulines peuvent être utilisés pour le traitement d'un état pathologique, c'est la sérothérapie. Appelée également immunisation humorale artificielle passive, **Immunité immédiate mais de courte durée (3 à 6 semaines)**

-les immunoglobulines humaines non spécifiques (prévention): -Prévention de déficit immunitaire Les immunoglobulines humaines spécifiques (prophylaxie):

* **HBIg = contre l'hépatite B**

* **RIg = contre la rage**

* **TIg = contre le tétanos**

* **Varlg = contre le virus de la varicelle-zona**

-Les Ig spécifiques apportent les Ac spécifiques d'origine humaine permettant de neutraliser l'agent infectieux , d'origine plasmatique,

● ces médicaments dérivés du sang sont soumis à une traçabilité de 40 ans selon les normes européennes;

● Elles sont produites à partir de pools de plasmas de plusieurs personnes ne présentant aucune trace d'infection(HIV;HVC;HVB...ETC.)

Les Ig anti tétaniques:	indications: séro prévention du tétanos en cas de plaie souillée chez les patients dont la vaccination est défectueuse ou inconnue;
Les Immunoglobulines anti rhésus (anti-D):	propriétés : IgG spécifiques dirigées contre l'Ag D des hématies humaines;
les Ig anti hépatite B (réservé aux hôpitaux)	✓Immunoglobulines anti hépatite B ✓Indications: sérovaccination systémique des nouveaux nés de mère porteuse Hbs : ✓ séro protection des sujets à risques non vaccinés ✓ en cas de greffe hépatique
Ig antirabique (réservé aux centres antirabiques) :	✓ Immunoprotection spécifique contre la rage; ✓ Indications: suspicion d'exposition au virus de la rage; ✓ Morsures graves : face, tête, cou ;