

INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE

L'immunité

Le terme d'immunité désigne le plus souvent la protection d'un organisme contre les maladies causées par des **agents infectieux** (bactéries, virus, champignons ou parasites) et ceci grâce à deux activités :

- **La reconnaissance immunitaire** : capacité de distinguer les composants de l'organisme (le Soi) des composants étrangers (le Non Soi).
- **La réponse immunitaire** :
 - o d'abord « **une réponse effectrice** » : élimine ou neutralise le pathogène
 - o et puis éventuellement « **une réponse mémoire** » suite à une nouvelle exposition au même pathogène, elle est alors plus rapide et plus intense.

Un organisme peut aussi développer des réponses immunitaires contre ses propres cellules transformées en cellules cancéreuses (**immunité anti-tumorale**) ou contre ses propres composants normaux (**auto-immunité**).

Le système immunitaire et ses organes

C'est un système spécifique de tissus, de cellules et de molécules qui assurent l'immunité d'un organisme donné. Ses organes sont impliqués dans le développement des réponses immunitaires.

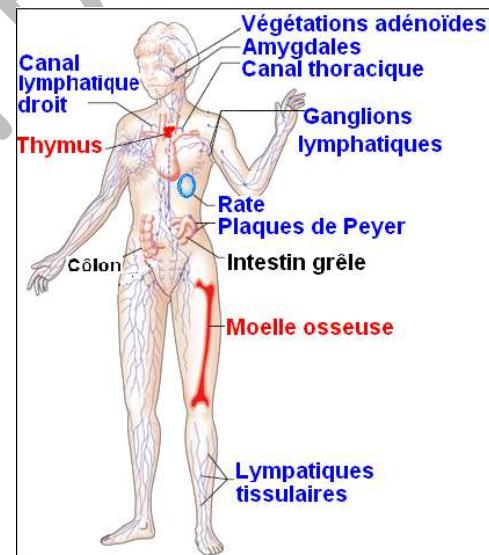
- Les organes lymphoïdes primaires (centraux), en rouge

Lieu de maturation : acquisition du récepteur (BCR ou TCR).
propre à chaque lymphocyte (Ly B ou Ly T).

- Ly B dans la MO → acquisition du BCR → B naïf.
- Ly T dans le Thymus → acquisition du TCR → T naïf.
(Naïf = n'a pas encore rencontré un antigène étranger).

- Les organes lymphoïdes secondaires (périphériques), en bleu

Lieu d'activation des Ly



Les organes lymphoïdes primaires (ou centraux)

La moelle osseuse (MO)

Site de production et de maturation des lymphocytes B.

Siège exclusif de l'hématopoïèse (production des différentes lignées de cellules sanguines) après la naissance.

Le thymus.

Site de maturation des lymph. T (appelées **thymocytes** durant tout leur séjour dans le thymus).

Les organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques)

Ce sont lieux d'activation des lymphocytes.

- Contiennent des **zones T** et des **zones B**.
- Et des **veinules à haut endothélium (HEV:high endothelial venules)**: traffic des lymphocytes.
- **Lieu de concentration des antigènes** présents dans :
 - la lymphé (c'est le cas des nodules (ou ganglions) lymphatiques),
 - le sang (c'est le cas de la rate),
 - ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT). On distingue :

Les nodules (ou ganglions) lymphatiques :

Premières structures lymphoïdes organisées qui rencontrent les **antigènes provenant des tissus**.

On y distingue 3 parties de l'extérieur vers l'intérieur : **le cortex, le paracortex et la médulla**.

La lymph arrive par les **vaisseaux lymphatiques afférents** et sort des **vaisseaux lymphatiques efférents**.

Le cortex (ou zone B) :

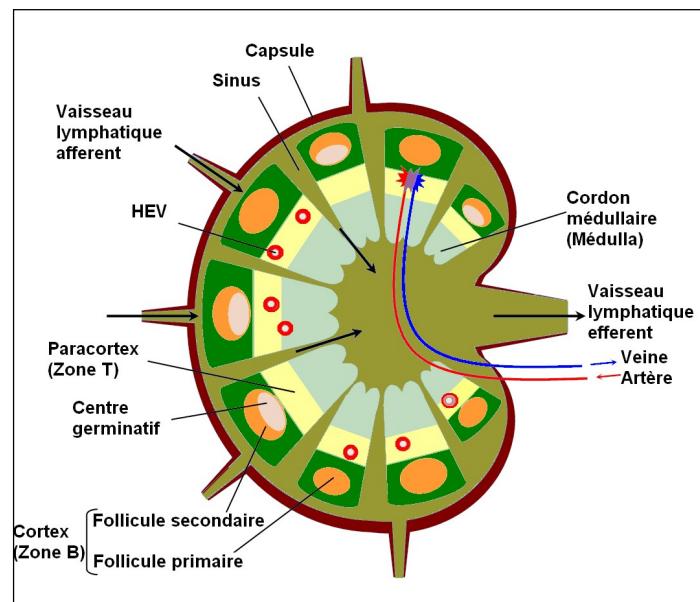
Zone riche en **Ly B** qui s'organisent avec des **cellules dendritiques folliculaires** en deux types de follicules :

Les follicules primaires : riches en **Ly B non activés**.

Les follicules secondaires : ce sont des follicules primaires après **activation des Ly B**. Ils ont alors un **centre germinatif** où les Ly B prolifèrent et se différencient en plasmocytes.

Le paracortex (ou zone T)

Riche en **Ly T**. On y trouve également des veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle **HEV** (High endothelial venules) d'où passent les Ly T et Ly B du sang vers le nodule.



La médulla

Ly B après activation (**plasmocytes et Ly B mémoires**).

La rate :

Ne contient pas de vaisseaux lymphatiques.

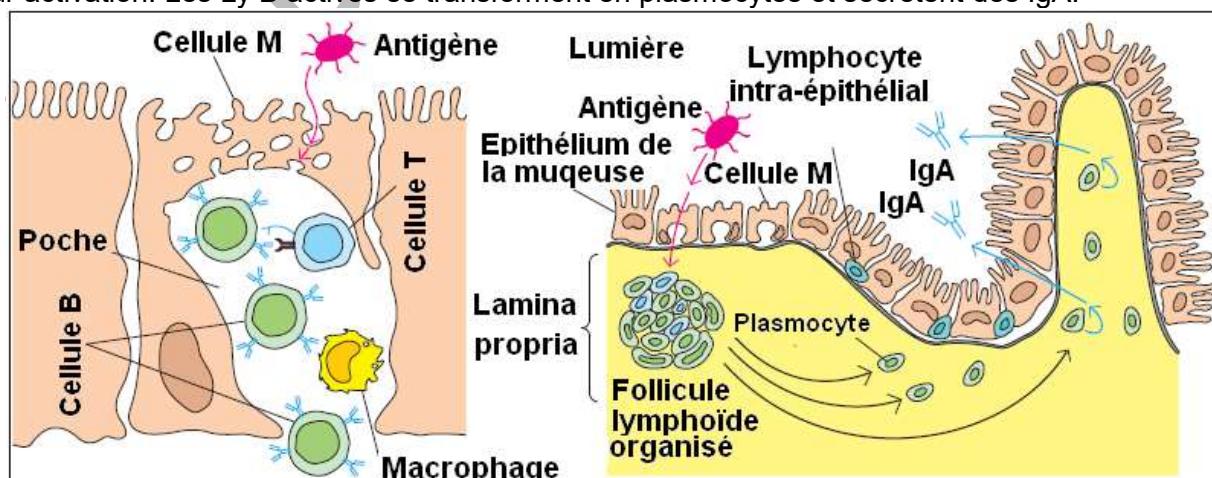
Capture des antigènes venant de n'importe où dans le corps via le sang.

Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue)

Ils sont associés aux muqueuses des tubes : digestif, respiratoire et uro-génital.

Exemple : les **amygdales**, les **végétations adénoïdes**, l'**appendice** et les **plaques de Peyer** (dans les intestins)

Ce sont des tissus riches en **cellules lymphoïdes** qui se trouvent au-dessous d'un **épithélium muqueux** qui contient lui aussi des **lymphocytes intra-épithéliaux**, ces derniers sont en fait contenus dans des poches formées par un certain type de cellules épithéliales aplatis appelées **cellules M** qui vont capturer les antigènes et les présenter aux lymphocytes ce qui entraîne leur activation. Les Ly B activés se transforment en plasmocytes et sécrètent des IgA.



Exemple des plaques de Peyer

NOTIONS D'IMMUNITE INNÉE ET D'IMMUNITE ADAPTATIVE

Les mécanismes de défense de l'hôte se divisent schématiquement (et dans **un but didactique** seulement) en deux mécanismes qui **interagissent entre eux** :

Réponse innée (naturelle ou native)

Caractéristiques :

- Première ligne de défense.
- Préalablement **prête** à éliminer les pathogènes.
- Réponse **rapide** (plusieurs heures).
- **Pas de mémoire** de l'antigène

Les acteurs

1- Les barrières épithéliales :

- Localisées au niveau des **portes d'entrée** (peau, tractus gastro-intestinal et respiratoire, yeux,...)
- Barrière physique (faible perméabilité et desquamation de la peau), acidité de l'estomac et de la transpiration, mucus, cils des voies respiratoires basses, flore bactérienne intestinale qui entre en compétition avec les bactéries externes,...

2- Les cellules:

- a. **Les phagocytes : les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes/macrophages**
- b. **Les cellules NK** (Natural Killer cells)
 - i. Première ligne de défense importante **contre les virus**
 - ii. Donne le signal d'**activation aux autres cellules**.
- c. **DC** (dendritic cells):
 - i. **reconnaissent** les pathogènes
 - ii. et **initient la réponse immunitaire adaptative** en activant les lymphocytes T

3- Des molécules solubles

***Le lysozyme** : enzyme hydrolytique présente dans les sécrétions muqueuses et dans les larmes, capable de détruire la paroi des bactéries.

***Certaines cytokines** : Par exemple les **interférons** sont des cytokines produites par les cellules infectées par les **virus** et par des cellules immunes et jouent un rôle dans l'**immunité anti-virale**.

***Le système du complément** : position intermédiaire entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

***Les peptides anti-microbiens** : tels que

Les défensines : peptides cationiques anti-bactériens sécrétés par les PNN, les cellules de Paneth dans l'intestin, les cellules épithéliales du pancréas et du rein. Elles tuent une grande variété de bactéries.

La psoriasine : peptide anti-*E. Coli* présent dans la peau.

Les détecteurs (ou récepteurs)= Les PRR

Le système immunitaire détecte la présence d'envahisseur grâce à une **interaction spécifique** entre

- des récepteurs du Soi appelés **PRR** (pour « *Pattern Recognition Receptors* »)
- et des molécules du non Soi appelées **PAMP** (pour « *Pathogen Associated Molecular Patterns* ») **très conservées dans une même espèce microbienne**.
- Certains PRR détectent aussi des motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires (**DAMP**: damage-associated molecular patterns)
- Les PRR sont exprimés essentiellement par les **monocytes/macrophages, DC, PNN, lymphocytes, fibroblastes et cellules épithéliales**. Exemples de PRR :

1- Les PRR solubles :

- Certaines molécules qui activent le système du complément
 - o **MBL (mannose-binding lectin)**
 - o **CRP (C-reactive protein)** qui intervient aussi dans l'opsonisation.

2- Les PRR membranaires : sont exprimés par quasiment toutes les cellules mais surtout les **macrophages et les cellules dendritiques**. Parmi eux on retrouve:

- a. **Les récepteurs Toll-like (TLR : Toll-like receptors)** : ils jouent un rôle très important dans la réponse immunitaire innée : reconnaissance et phagocytose des agents infectieux + induction de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Réponse adaptative (acquise ou spécifique)**Caractéristiques :**

- **S'adapte pour reconnaître et éliminer** un pathogène étranger puis pour le **mémoriser** afin de rendre la prochaine réponse contre ce même pathogène plus rapide.
- **Hautement spécifique** : ses détecteurs (anticorps et récepteurs) reconnaissent des détails fins des structures moléculaires des antigènes.
- **La première réponse** (réponse primaire) **est plus lente** qu'une réponse innée (plusieurs jours).

Les acteurs

- Les **lymphocytes** et leurs récepteurs spécifiques de l'Ag
- Les **anticorps**
- Les **cellules dendritiques**

Comparaison entre immunité innée et immunité adaptative:

	Immunité innée	Immunité adaptive
Délai	Immédiate (qqs heures)	Lente (3–5 jours) (les cellules qui répondent ont besoin de se développer)
Récepteurs	PRRs: récepteurs préformés ayant une large spécificité (reconnaissent des PAMPs)	BCR et TCR : récepteurs préformés ayant une spécificité très étroite (reconnaissent des épitopes particuliers)
Ags	Les PAMPs sont des polysaccharides et des polynucléotides qui diffèrent très peu d'un pathogène à un autre.	La majorité des épitopes dérivent de polypeptides et sont spécifiques de chaque pathogène.
Possibilité de mémoire	Non	Oui

La réponse adaptative peut être considérée comme active ou passive.

Active, elle peut être alors:

Naturelle : acquise après une exposition naturelle à des pathogènes (infection ± manifeste)

Artificielle : acquise après une vaccination

Passive (les éléments de la réponse sont **apportés de l'extérieur** du corps), elle peut être alors:

Naturelle : transmission mère → foetus

Artificielle : comme lors d'une sérothérapie, par exemple.

LE COMPLEMENT

INTRODUCTION

- Le complément doit son nom à sa découverte : il agit en complément des anticorps pour la lyse des bactéries.
- **Système de protéines** au nombre d'environ 35, qui sont
 - soit **solubles**, en majeure partie dans le plasma sanguin,
 - soit **associées aux membranes cellulaires**.
- Représente **4 à 5 % du total des protéines sériques**
- **L'activation** des différents composants du complément se fait **en cascade**.
- Les récepteurs du compléments (CR1 CR2, CR3 et CR4) existent sur différents types cellulaires.
- On le divise en cinq groupes de protéines pour faciliter son étude :
- * **Les trois voies d'activation du complément: voie classique, voie des lectines, voie alterne,**
- * **La voie effectrice commune**
- * **Et un groupe de protéines régulatrices.**

LES VOIES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT

La voie classique:

- Activée généralement par des **anticorps (IgM, IgG1, IgG2 ou IgG3)** liés à leur antigène spécifique.
- Aboutit à la formation de la **C3 convertase classique : C4b2a**

La voie des lectines

- Activée par la liaison de la **MBP** à des résidus **mannose** sur des carbohydrates de parois de microorganismes **en l'absence d'Ac** → Immunité naturelle +++.
- Aboutit à la formation de la **C3 convertase classique : C4b2a**

La voie alterne

- Activée directement, au contact de **polysaccharides désialylés** présents sur les parois de bactéries, virus ou cellules transformées
→ absence d'Ac = Immunité naturelle +++.
- Aboutit à la formation de la **C3 convertase alterne : C3bBb** possédant une action amplificatrice.

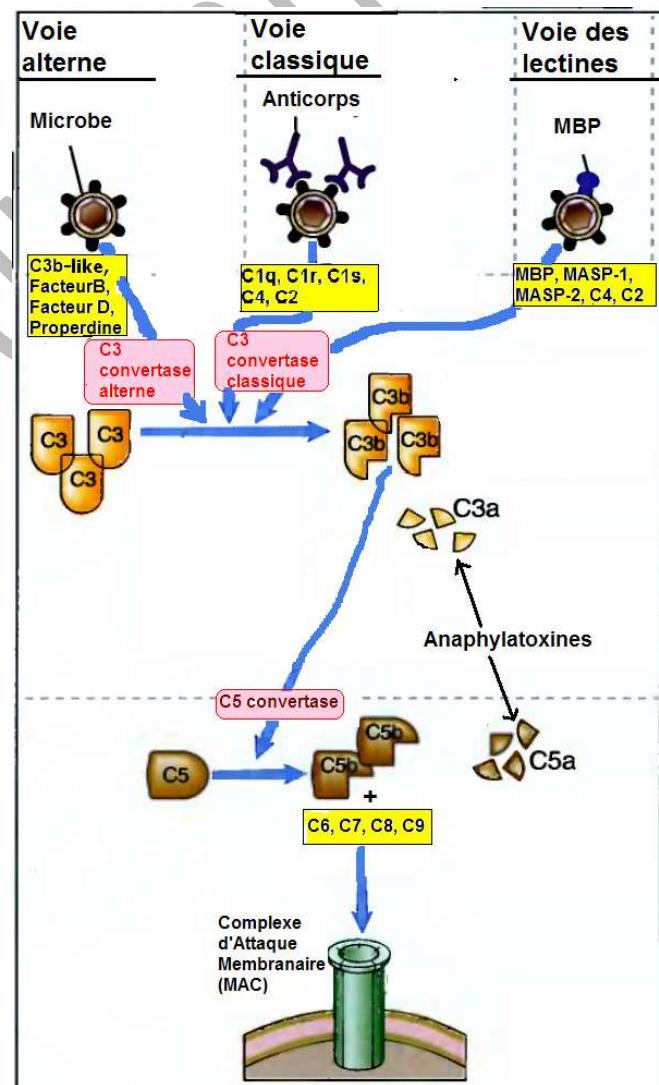
La voie effectrice commune

Elle est activée quand le C3 est clivé par la C3-convertase classique ou la C3-convertase alterne. Ce clivage libère le **C3b** et le **C3a**. Certaines des molécules de C3b formées peuvent se lier à proximité de la C3-convertase et former la **C5-convertase** qui clive le C5. Ce clivage libère le **C5b** et le **C5a**.

Les molécules **C3a** et **C5a** sont appelées **anaphylatoxines**.

Le C5b se lie aux C6, C7 et C8 progressivement pour former le C5b678 qui va se lier finalement au C9 pour former le **complexe d'attaque membranaire (MAC)**:

un tunnel transmembranaire hydrophile qui provoque la lyse osmotique des cellules, bactéries ou virus.

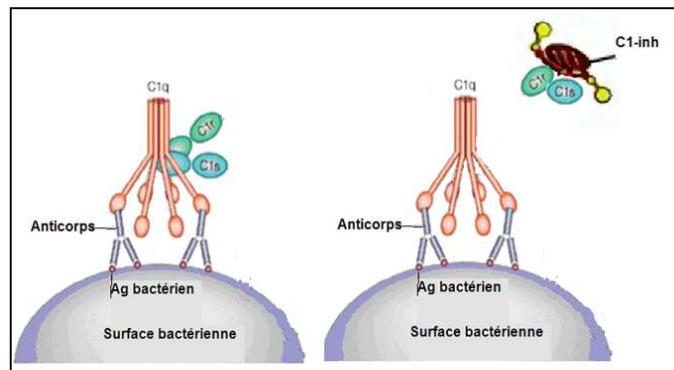


REGULATION DU COMPLEMENT

- Régulateurs solubles tels que :

C1-INH (Inhibiteur du C1) : Dissociation des molécules C1r et C1s de la molécule du C1q, empêchant ainsi l'activation par voie classique (empêche l'auto-activation du complément) (voir schéma **)

- Régulateurs liés à des surfaces cellulaires, exp : CD59 qui inhibe l'assemblage du MAC, CD55 (DAF) qui accélère le clivage de la C3 convertase.

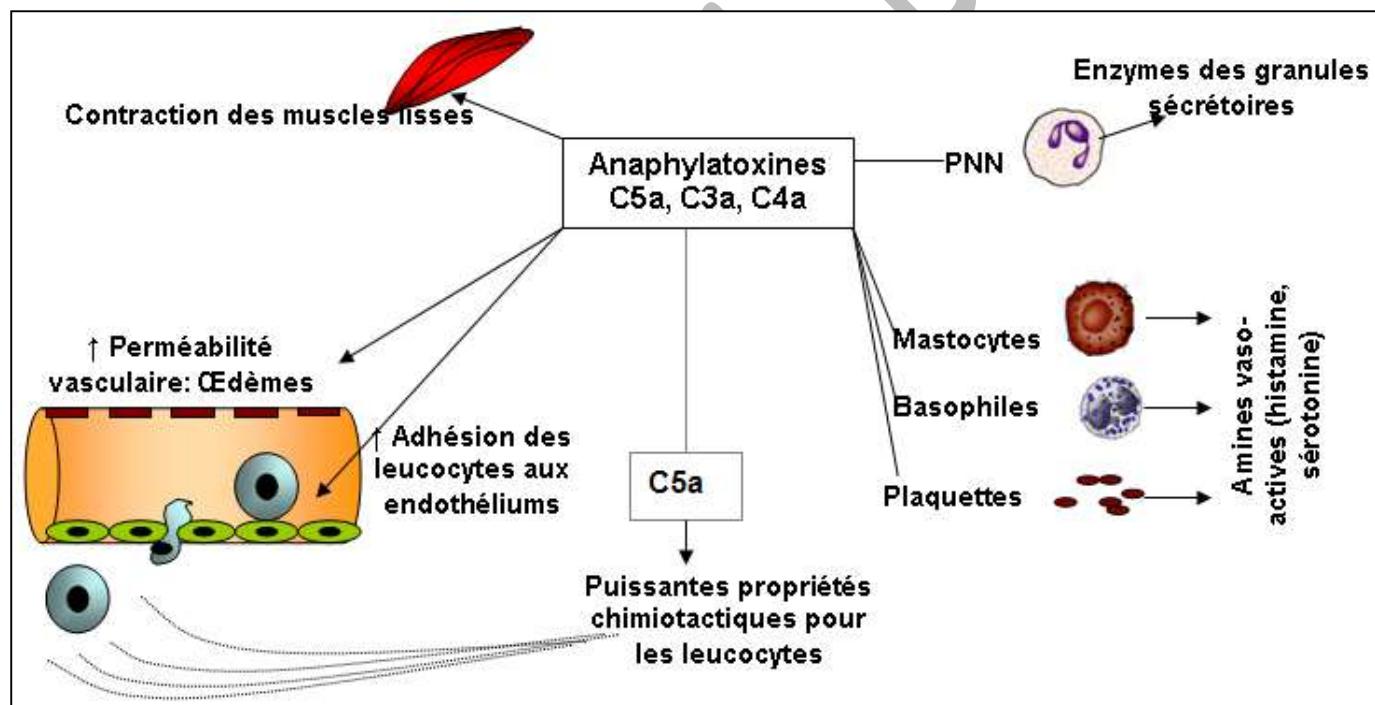


ACTIVITES BIOLOGIQUES DU COMPLEMENT

1. Lésions membranaires

- Seule activité qui ne nécessite pas une liaison à un récepteur.
- Activation du MAC → lyse osmotique des cellules.
- Certaines cellules tumorales sont résistantes à la lyse par le MAC.

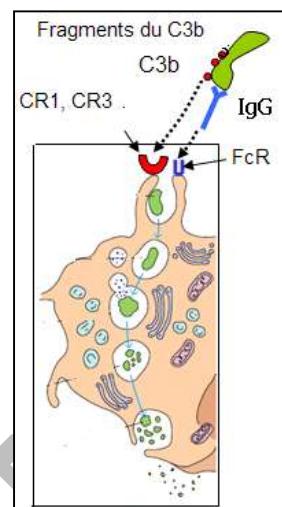
2. Rôle dans l'inflammation



* Essentiellement par les anaphylatoxines C3a, C4a et C5a (Force d'activité C5a > C3a >C4a).

NB : Les principales fonctions de l'histamine : vasodilatation des capillaires sanguins, augmentation de la perméabilité vasculaire et spasme du muscle bronchique.

4. **Phagocytose : Opsonisation par C3b ou un de ses produits de dégradation → fixaton sur les récepteurs (CR1 et CR3) → phagocytose**



5. Interactions avec les lymphocytes et modulation de la réponse immunitaire

- Les cellules dendritiques et les cellules dendritiques folliculaires présentent les **antigènes** (libres ou sous forme de complexes immuns) **recouverts de C3b ou C3bi**, aux lymphocytes B.
- Le complément est capable d'induire des **signaux de prolifération** (CR2) et de **différenciation** (CR1) aux lymphocytes B.

6. Elimination des déchets

* Clairance des complexes immuns (Ag-Ac)

Fixation des **complexes immuns** portant du C3b au globule rouge (CR1) → **protection contre les risques de dépôts tissulaires et livraison dans les sites privilégiés (foie, rate)** où ils seront dégradés par les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial

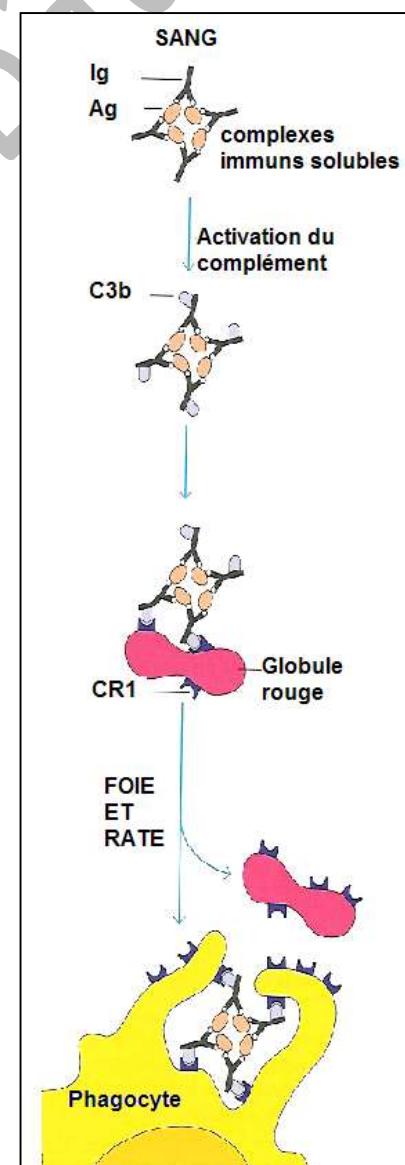
Le globule rouge, équipé de DAF dans sa membrane, est ainsi protégé contre la formation de C3-convertase à sa surface par les complexes immuns transportés.

* Elimination des cellules apoptotiques par liaison de C1q

7. Microorganismes utilisant le système du complément pour augmenter leur virulence

- Molécules du système du complément servant de récepteurs aux pathogènes :

- EBV et CR2 : porte d'entrée dans le lymphocyte B
- MCP et virus de la rougeole
- DAF et *E.coli*



LES IMMUNOGLOBULINES

DEFINITIONS

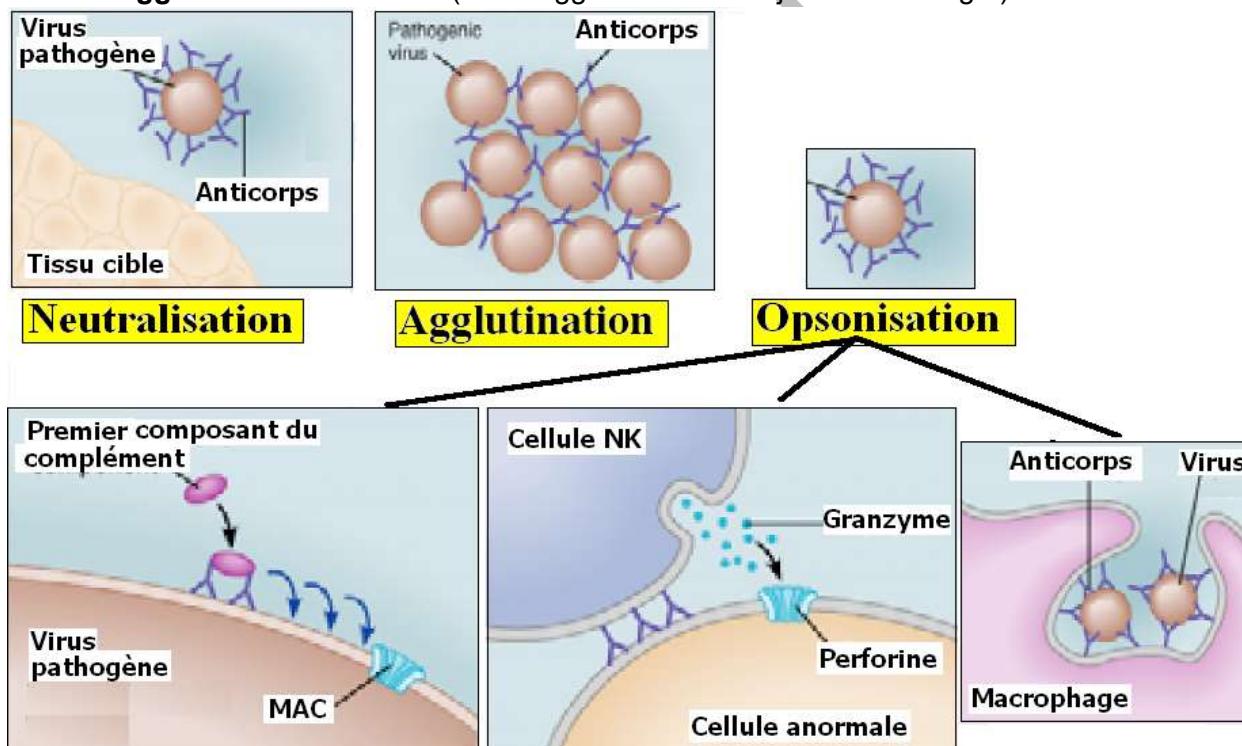
- Les Ig forment une **Famille hétérogène de glycoprotéines** douées d'activité **anticorps** (Ac),
- Présentes soit:
 - o A la surface des lymphocytes B (**BCR**)
 - o Sous forme soluble dans: **plasma, liquides extra-vasculaires et sécrétions**.
- Produites par les **lymphocytes B**, mais excrétées seulement par les **plasmocytes**.
- Médiateurs de l'**immunité humorale**, dont les cibles sont **extra-cellulaires**.
- **Trois modes d'action pour un Ac:**

1- Neutralisation des micro-organismes et de leurs toxines,

2- Opsonisation des cibles (antigènes) permettant:

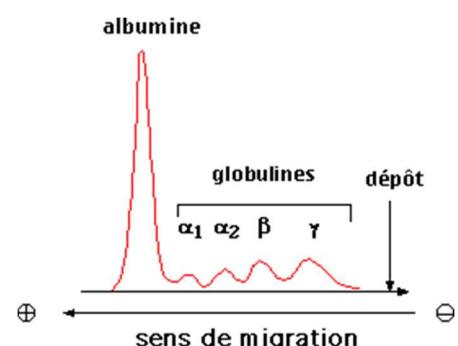
- a) **Phagocytose** des complexes immuns par des cellules portant des RFc (récepteurs pour le fragment constant (Fc) des Ig), comme les Phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages)
- b) **Cytotoxicité dépendante du complément (CDC): Fixation du complément sur la cible → destruction** suite à la formation du MAC.
- c) **Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** via l'activation de cellules portant des RFc, comme les Phagocytes et les cellules NK

3- Agglutination des cibles (l'effet agglutinant est majeur avec les IgM)



- Retrouvées principalement dans la **fraction des gammaglobulines** (mais aussi bêta-globulines) à l'électrophorèse des protéines.

- L'ensemble des sites Ac dont peut disposer un individu, constitue son **répertoire B**.



STRUCTURE DES IG:**Structure de base des Ig:**

* **4 chaînes** polypeptidiques reliées par des ponts disulfures (forme de "Y")

- 2 chaînes lourdes identiques (50kD)

- 2 chaînes légères identiques (25kD)

*** Les chaînes lourdes (H):**

- 5 isotypes ou classes

- μ : IgM
- δ : IgD
- γ : IgG, 4 sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4)
- α : IgA, 2 sous-classes (IgA1 et IgA2)
- ϵ : IgE

- Contiennent: 1 domaine Variable (V_H) et 3 ou 4 domaines Constants (C_H)

*** Les chaînes légères (L):**

- 2 isotypes

- κ (60 % des Lymphocytes B)

- λ (40 % des Lymphocytes B)

- Sont toujours du même type dans une molécule d'Ig.

- Contiennent: 1 domaine Variable (V_L) et 1 domaine Constant (C_L)

* Chaque domaine variable V_H ou V_L = **3 zones hypervariables** (HV1, 2 et 3 ou CDR1, 2 et 3

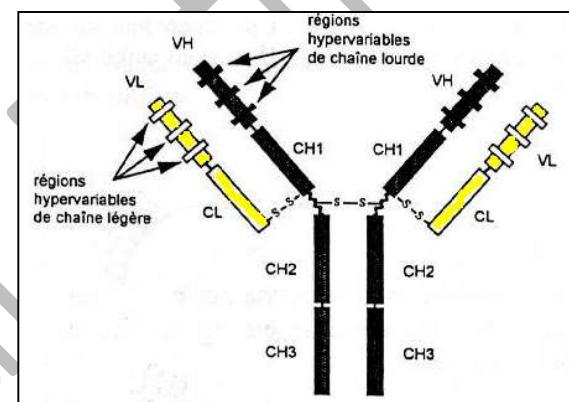
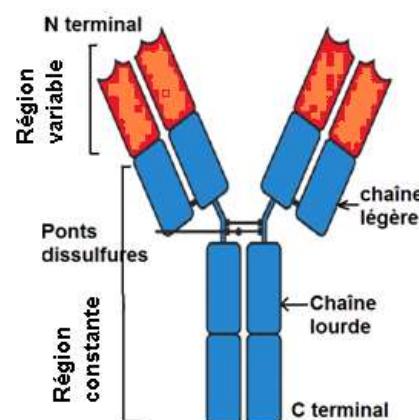
(Complementary Determining Regions) = site de liaison à l'épitope de l'Ag = **paratope**.

Fragments fonctionnels d'une Ig:

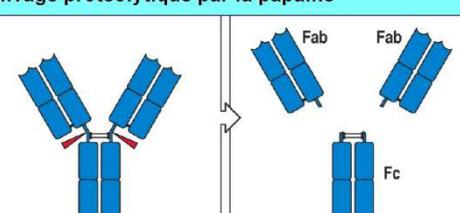
- **Fab (Fragment antigen binding)** fragment de liaison à l'Ag: Univalent (un seul site de liaison à l'Ag)

- **F(ab')₂**: Bivalent (deux sites de liaison à l'Ag) comme l'Ac entier.

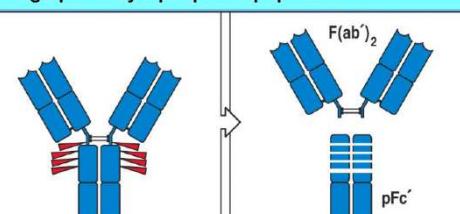
- **Fc**: Comprend les parties de l'Ig qui interagit avec les cellules effectrices.



Clivage protéolytique par la papaïne



Clivage protéolytique par la pepsine



CARACTERISTIQUES DES CLASSES D'IGNom: IgPrénom: GTaille: Monomère de 160 kDaDomicile: Intra, et surtout, extravasculaire (liquide interstitiel)Age (Demi-vie): ≈ 3 semaines (intérêt dans le rythme des injections IV des Ig (les grands déficits en Ig)).Profession: opsonisation (Phagocytose, activation du complément, ADCC) - neutralisation-Signes particuliers:

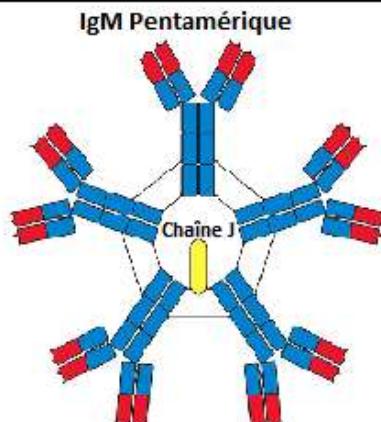
- Les plus abondantes dans le sérum: 70 à 75% des Ig totales
- 4 sous-classes (IgG1, 2, 3, 4) définies par leurs chaînes lourdes (γ 1, 2, 3 et 4).
- Traversent le placenta → protection du fœtus et du nouveau-né: Un nouveau-né de mère séropositive pour le VIH sera transitoirement «séropositif» même s'il n'est pas infecté!
- Bonne fixation aux récepteurs Fc γ R (sauf IgG2 et IgG4)
- Fixation du complément (C1q, C3b et C4b sauf IgG4)

Nom: IgPrénom: MTaille: Monomère à la surface du lymphocyte B

→ La principale Ig membranaire

Et surtout Pentamère sérique

→ La plus volumineuse Ig sériques (PM: 970 kD)

Domicile (du Pentamère): Extra, et surtout, intravasculaireSignes particuliers (du Pentamère):

- 5 monomères reliés par des ponts disulfures et une chaîne J (pour "joining") qui relie 2 monomères
- Ne traverse pas la barrière placentaire: L'apparition d'IgM chez le nouveau-né signe une infection et non un transfert passif d'anticorps de la mère

Profession (du Pentamère):

Fort pouvoir agglutinant et forte activation du Complément → en plus de la localisation intra vasculaire → adaptées à la lutte contre les disséminations des micro-organismes par la voie sanguine.

<u>Nom:</u>	Ig
<u>Prénom:</u>	D
<u>Taille:</u>	Monomère de 184 kDa
<u>Domicile:</u>	Intravasculaire (75%)
<u>Age (Demi-vie):</u>	2,8 jours
<u>Profession:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - IgD membranaire (mIgD) joue le rôle de récepteur des lymphocytes B, souvent associée à la mIgM . - IgD sérique: rôle inconnu!!
<u>Signes particuliers:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Taux physiologique sérique est très faible - Ne fixe pas le complément - Ne traverse pas le placenta

<u>Nom:</u>	Ig
<u>Prénom:</u>	A sérique
<u>Taille:</u>	Monomère : 160 kD.
<u>Domicile:</u>	
<u>Intravasculaire</u>	
<u>Signes particuliers:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Deuxième classe d'Ig sérique après les IgG - Deux sous-classes: l'IgA1 (80%) et l'IgA2.
<u>Profession:</u>	Inconnue

<u>Nom:</u>	Ig
<u>Prénom:</u>	A sécrétoire
<u>Taille:</u>	Dimère de 400 kD
<u>Domicile:</u>	
<u>Intravasculaire</u>	
<u>Signes particuliers:</u>	<p>Ig principale des sécrétions salivaires, lacrymales, nasales, bronchiques, gastro-intestinales et mammaires.</p>
<u>Profession:</u>	<p><u>Signes particuliers:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Deux monomères reliés par une chaîne J et une chaîne glycoprotéique supplémentaire: le composant sécrétoire ou pièce sécrétoire synthétisée par les cellules épithéliales. - Deux sous-classes: l'IgA1 et l'IgA2 (majoritaire). - Incapable d'activer le complément par sa voie d'activation classique <p><u>Profession:</u> Rôle neutralisant = première barrière de défense</p>

Nom: Ig

Prénom: E

Taille: Monomère de 188 kDa

Domicile: Intravasculaire

Age (Demi-vie):

- IgE fixée aux mastocytes et aux PNB: plusieurs semaines ou mois.
- IgE sérique: 2,5 jours

Profession: Augmente fortement dans:

Les manifestations d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique, rhume des foins, asthme) →

Rôle néfaste

Les parasitoses (helminthioses) → Rôle bénéfique.

Signes particuliers:

- La moins abondante des Ig (adulte normal: 10^{-4} g/l)
- Ne fixe pas le complément par la voie classique.
- Ne traverse pas le placenta.
- **Cytophile** par le biais de son fragment Fc.

PROPRIETES PORTEES PAR LES REGIONS CONSTANTES (C) DES IG

1. Régulation du catabolisme : La vitesse de catabolisme qui régit en partie la durée de vie des Ig est une fonction réglée par le fragment Fc.

2. Traversée du placenta

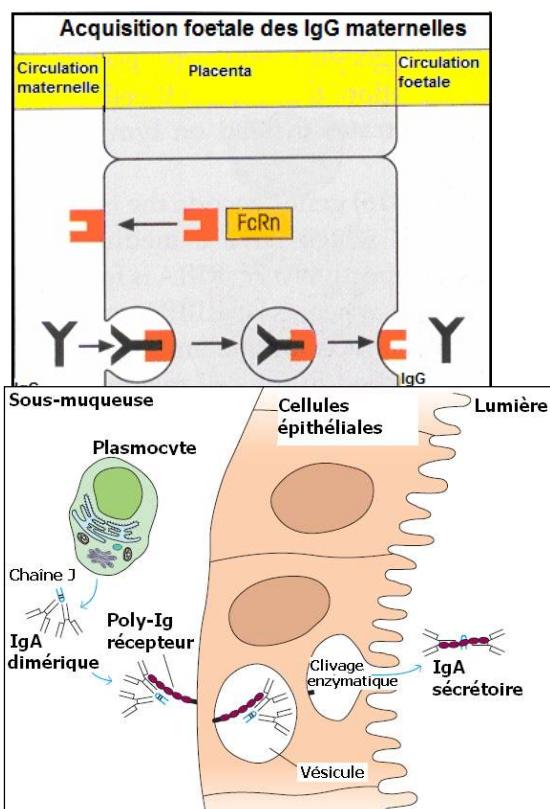
- Seules les IgG traversent le placenta chez l'être humain → transfert de l'immunité humorale de la mère à l'enfant (**immunité passive**) → le sérum du nouveau-né renferme un taux d'IgG au moins égal à celui de sa mère.

- Transfert **maximum en fin de grossesse** (à partir du 7^{ème} mois) → déficit en IgG des nouveau-nés prématurés.
- Transfert grâce à la protéine **FcRn**, qui fonctionne comme médiateur de la transcytose.

3. Traversée des muqueuses

- Concerne principalement les IgA sécrétaires
- **Mécanisme actif** qui transfère le dimère d'IgA du chorion muqueux sous-jacent vers la lumière (intestinale, pulmonaire, etc...).
- Repose sur l'existence d'un récepteur spécifique (récepteur pour les Ig polymérisées ou polyIgR) qui:
 - reconnaît l'extrémité Fc des Ig polymères
 - devient après transcytose du complexe IgA/récepteur et protéolyse partielle au pôle apical, **la pièce sécrétoire..**
 - Les IgM peuvent "emprunter" ce récepteur pour franchir les muqueuses, puisqu'elles possèdent aussi une pièce J.

4. Fixation du complément



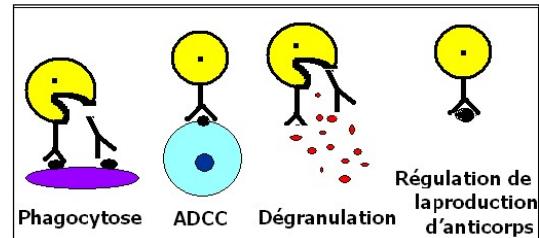
Seules les IgM et les IgG (sauf les IgG4) sont capables de fixer le premier composant C1q de la voie classique du complément lorsque les sites anticorps ont été activés par liaison à leur antigène spécifique.

5. Fixation aux récepteurs des fragments Fc (FcR)

Les récepteurs de forte affinité = de type I (Fc γ RI et Fc ϵ RI)
Les récepteurs de faible affinité = de type II ou de type III

Selon le type de FcR, et en fonction de la cellule qui l'exprime, la liaison Ig-FcR peut entraîner :

- Phagocytose après opsonisation
- Cytotoxicité de type ADCC
- Dégranulation de la cellule avec libération de médiateurs de l'anaphylaxie
- Régulation de la production d'anticorps (rétrocontrôle négatif de la réponse humorale par liaison Ag-Ac aux Fc des Ly B).



6 - Fixation du Fc à d'autres composants

De nombreux micro-organismes → protéines dans leurs membranes → capables de fixer les Ig par leur fragment Fc → mécanisme de protection contre une attaque de ces micro-organismes par le fragment anticorps.

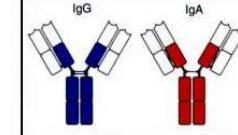
DIFFERENTS NIVEAUX D'HETEROGENEITE DES IG.

Les Ig possèdent trois catégories de motifs antigéniques (ou trois niveaux de différence):

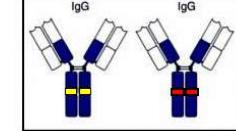
L'ISOTYPIE

- Les isotypes sont des motifs antigéniques localisés sur les domaines constants des chaînes lourdes et légères C_H ou C_L. Ils sont codés par des gènes différents localisés sur la région C.
- Rencontrés chez tous les individus de l'espèce humaine.
- Les isotypes des chaînes lourdes donnent les différentes classes (5: IgM, A, G, E, D) et sous-classes (4 pour les IgG, 2 pour le IgA).
- Intérêt: Dosage des différents isotypes dans les liquides biologiques à l'aide d'Ac anti-isotype.

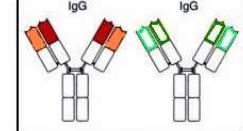
Differences isotypiques



Differences allotypiques



Differences idiotypiques



L'ALLOTYPOPIE

- Les allotypes sont des motifs antigéniques codés par les allèles d'un même gène de la région C (c.-à-d. codant pour les domaines constants des chaînes lourdes et légères C_H ou C_L).
- Ils ne s'observent que chez un certain nombre d'individus et pas dans toute l'espèce humaine.

→ Intérêt:

- Anthropologique: la répartition de ces marqueurs est extrêmement variable selon les populations.
- Associations entre certains allotypes d'Ig et la susceptibilité à certaines maladies: exp. les allotypes Gm dans la maladie de Crohn.

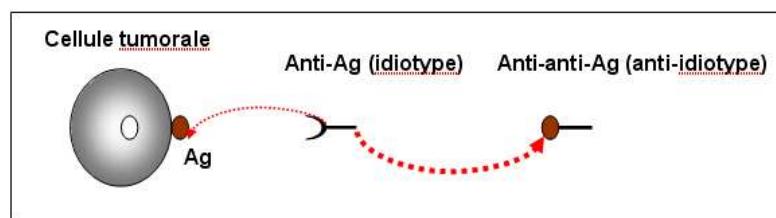
L'IDIOTYPOPIE

- Les idiotypes sont des motifs antigéniques portés par le fragment variable (V_H-V_L) des Ig. (par réarrangement des gènes de ces fragments)
- Ils peuvent être associés ou non au paratope. Leur ensemble dans une Ig forme son idiotype. Les idiotypes ne se distinguent qu'à la suite de la présence d'un antigène.

Leur variabilité est donc très grande par rapport aux allotypes.

→ Intérêt: Vaccination anti-idiotypique

: basée sur l'injection d'un Ac anti-idiotype qui reconstitue l'image moléculaire de l'Ag. Exp: traitement des lymphomes B, mélanomes,...en cours d'essai.



LES CELLULES DE LA REPONSE IMMUNE

A - POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (PNN)

- Leucocytes sanguins les plus nombreux : rôle essentiel dans l'immunité innée
- Ils ont un rôle essentiel dans la défense contre les micro-organismes à réPLICATION EXTRACELLULAIRE, principalement les bactéries et les levures.
- contiennent plusieurs types de granules et de vésicules qui renferment essentiellement des enzymes et d'autres protéines qui sont libérées après activation des PNN (ce sont des molécules "prêtes à l'emploi").

Caractéristiques fonctionnelles :

1. **Chimiotactisme:** Capacité de migration très rapide vers les sites inflammatoires en réponse à des facteurs chimiotactiques produits par le micro-organisme envahisseur et l'hôte: Ces facteurs induisent la formation de pseudopodes par les PNN et leur orientation vers les plus fortes concentrations de ces facteurs chimiotactiques.
2. **Migration trans-endothéliale :** qui se fait en plusieurs étapes (voir cours 'les molécules d'adhésion').
3. **Phagocytose et bactéricidie+++**

3.1. L'opsonisation :

L'adhérence du micro-organisme aux PNN se fait :

- Par interaction directe entre les sucres de la paroi bactérienne et les lectines (molécules d'adhésion de la paroi du PNN), ou
- Par l'intermédiaire des opsonines qui couvrent le micro-organisme : c'est l'opsonisation. Les opsonines peuvent être :
 - soit des fragments du complément C3 qui vont se fixer sur leurs récepteurs sur les PNN (C3bi-R, C3b-R)
 - soit des anticorps (Ac) de classe IgG qui se fixent par leurs fragments Fab sur les micro-organismes et par leurs fragments Fc sur les récepteurs des fragments Fc des PNN: FcγRIII (ou CD16) et FcγRII (ou CD32) .

3.2. La phagocytose

C'est l'ingestion des particules opsonisées par les PNN. Elle aboutit à la formation d'une vacuole de phagocytose ou **phagosome** intracytoplasmique.

3.3. La bactéricidie :

Les bactéries sont tuées. Les **phagosomes** migrent dans le cytoplasme et fusionnent avec les lysosomes pour former les **phagolysosomes**. La bactéricidie peut être:

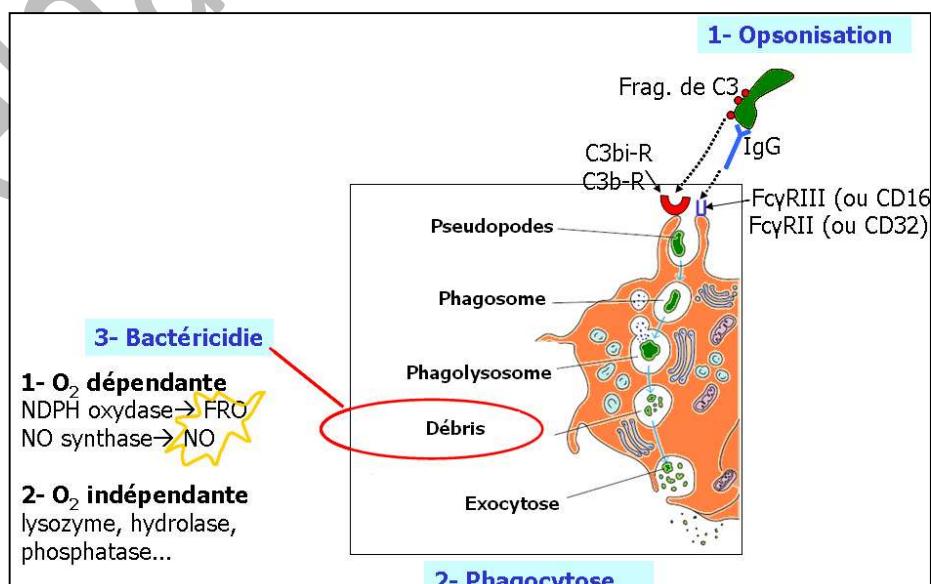
- **Oxygène dépendante :** par synthèse de formes réactives de l'oxygène (FRO) et de monoxyde

d'azote (NO). Ces dérivés sont extrêmement oxydants et microbicides.

- **Oxygène indépendante :** grâce à des enzymes : lysozyme, hydrolase, phosphatase...

4. **Synthèse de certaines cytokines:** qui permettent une régulation de la réponse immunitaire.

5. **Rôle dans l'ADCC :** Cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante "Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity". (Voir plus loin)

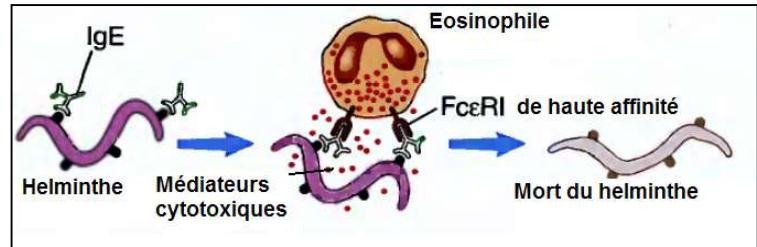


B - POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES (PNE)

- Leurs granulations contiennent des **protéines cationiques** (médiateurs cytotoxiques) qui sont les éléments les plus caractéristiques.
- Cellules **essentiellement tissulaires**.

Fonctions

- Les PNE ont rôle important dans de nombreuses **allergies ou parasitoses** (en particulier les helminthoses).

**C - POLYNUCLEAIRES BASOPHILES (PNB)**

- Récepteurs, ou marqueurs membranaires communs avec les PNE et les mastocytes.
- Localisation principalement **sanguine**, mais passage tissulaire possible.
- Contenu des granulations spécifiques identique à celui des mastocytes.

Fonction

- Rôle important dans les mécanismes de défense contre certains **parasites** (helminthes) et dans les réactions d'**anaphylaxie (allergie)**.
- Activation puis **dégranulation** suite à
 - ° Ligation (cross-link) des **IgE** ancrées sur le **FcεRI**,
 - ° Action directe de différents facteurs (**C5a**, chimioamines).

Remarque : Tous les polynucléaires (PNN, PNE et PNB) expriment :

- **des récepteurs du complément.**
- **des récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines**
- **des récepteurs de cytokines** (molécules de communication entre les cellules).

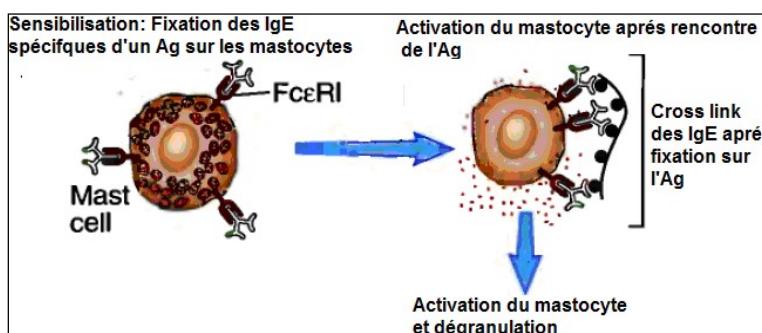
D- MASTOCYTES

- Cellules **essentiellement tissulaires**.
- Expriment des récepteurs Fc de type **FcεRI** (forte affinité pour les IgE).

Fonctions

- 1- Après sensibilisation → activation → dégranulation → participation aux réactions inflammatoires et d'anaphylaxie (allergie) par :

Libération immédiate de médiateurs préformés	Libération plus tardive de médiateurs néoformés
<ul style="list-style-type: none"> * Histamine (contraction des muscles lisses et vasodilatation) * Protéases neutres (lésions tissulaires) * TNFα (cytostatique pro-inflammatoire: recrutement des leucocytes), 	<ul style="list-style-type: none"> * Prostaglandines (PGD2) et leucotriènes (LTC4) * PAF: facteur activateur des plaquettes * Certaines Cytokines : IL-2,-3,-4,-5,-6,-13; GM-CSF,... * Certaines Chimioamines: IL-8, MIP1-α, -β ...



- 2- Expression de certains récepteurs Toll-like (TLR1, 2 et 6) → Participation à la **surveillance immunitaire** contre les agressions bactériennes ou virales.

E- LES MONOCYTES/MACROPHAGES

Le monocyte:

- Passage du sang **vers les tissus** → modifications morphologiques et phénotypiques pour devenir **macrophage**.

- Exprime:

- CD14: marqueur spécifique des monocytes
- Récepteurs des fragments Fc: Fc_YRI (CD64) ; Fc_YRII (CD32), faiblement Fc_YRIII (CD16).
- Récepteurs du complément C3

Le macrophage:

- Forme tissulaire des monocytes.

- Pas de morphologie typique, ni de marques spécifiques → association de différents critères phénotypiques et fonctionnels.

Fonctions

Les macrophages interviennent dans l'immunité innée (naturelle) mais sont reliés aussi à la l'immunité adaptative.

Appellation des macrophages selon les tissus	
Organes / tissus	Phagocyte mononucléé
Poumons	macrophage alvéolaire
Séreuses	macrophage
Os	ostéoclaste
Foie	cellule de Kupffer
Système nerveux central	cellule microgliale
Rein	cellule mésangiale

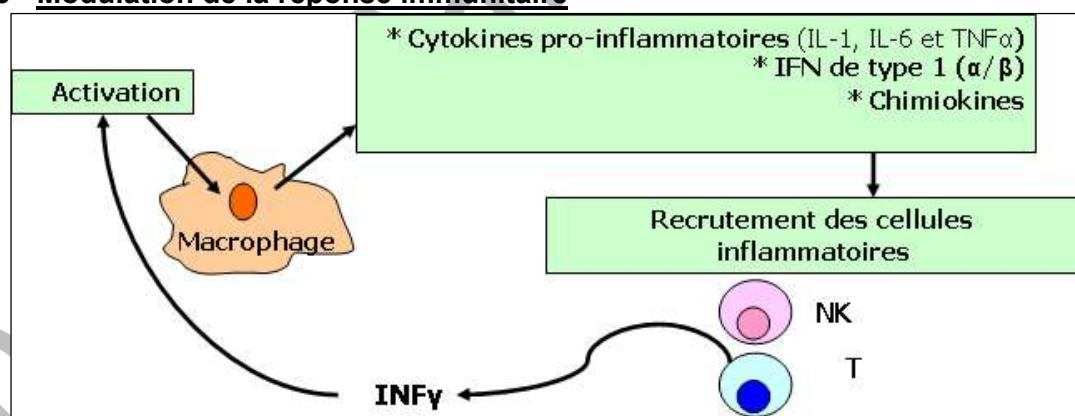
1 - Phagocytose

- Macrophages +++ monocytes +. Elle se déroule comme chez les PNN
- Ingestion de particules inertes (agents pathogènes ou cellules): **fondction d'éboueur**.
- Facilitée par:
 - les récepteurs Fc et les récepteurs du complément C3 qui reconnaissent les opsonines.
 - et les PRR (pathogen recognition receptor), comme le CD14, et les TLR-2 et 4

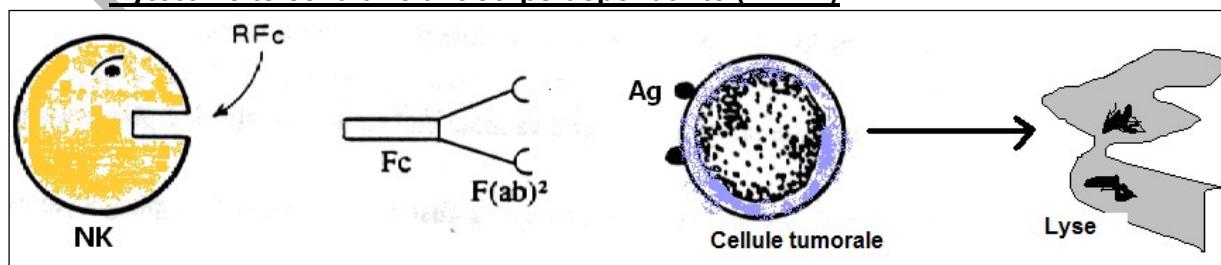
2 - Fonction de cellule présentatrice d'Ag (CPA)

- Certains des produits de dégradation sont sélectionnés → portés sur les molécules de CMH de classe II → présentés aux lymphocytes T

3 - Modulation de la réponse immunitaire



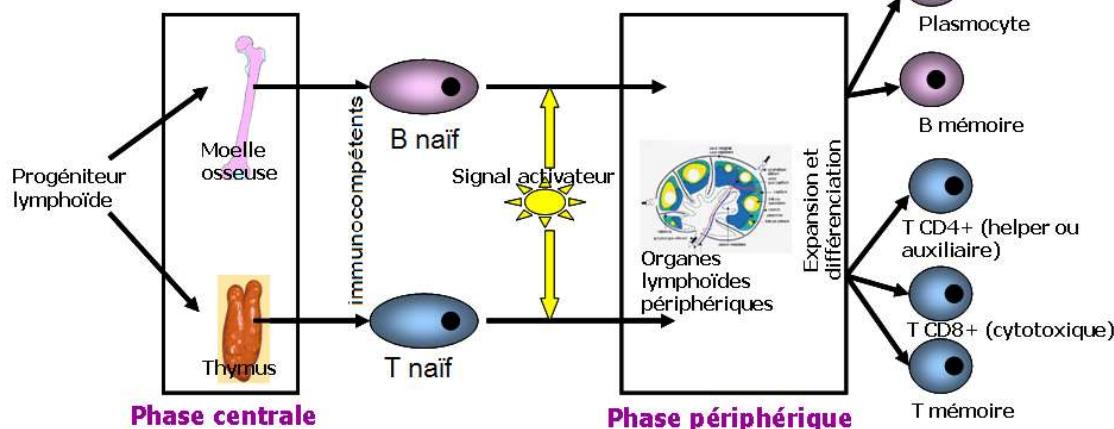
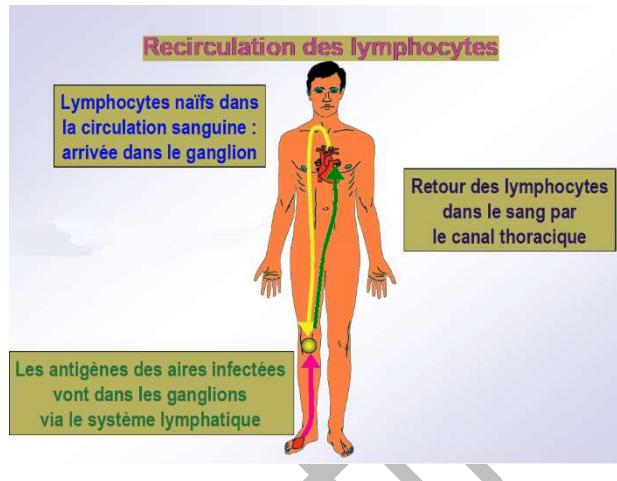
4 - Cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC)



F- LES LYMPHOCYTES

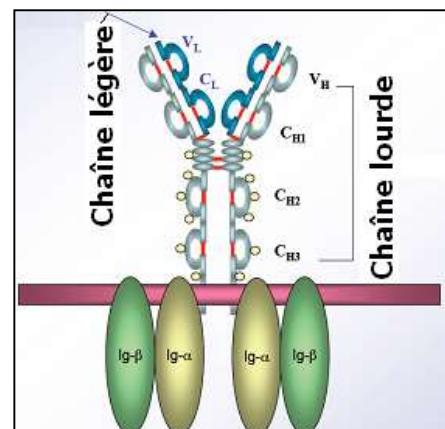
- Support de la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique).
- Propriété de migrations trans-endothéliales comme celles des granulocytes.
- Propriété de Circulation ou recirculation des lymphocytes
- Pas de différence morphologique entre T, B et plasmocyte → identification par des marqueurs immunologiques spécifiques (Molécules membranaires "CD" ou cytoplasmiques).

Ontogénèse des lymphocytes :



LYMPHOCYTES B

- Support de l'immunité humorale.
- Marqueurs spécifiques: CD19 (dès le stade pro-B) et CD20 (dès le stade pré-B) puis ils exprimés tout au long de la différenciation B (marqueurs pan-B).
- Synthétisent des immunoglobulines (Ig) portant le même paratope → spécificité de la réponse humorale.
- L'Ig peut être soit:
 - Exprimée à la surface : Ig de surface ou BCR (B cell receptor).
 - Souvent IgM et IgD (mlgM et mlgD)
 - Moins fréquemment mlgG, mlgA et mlgE (IgA+++ dans les MALT).
 - Associée dans sa partie intracytoplasmique à deux protéines CD79a (Igα) et CD79b (Igβ) → transduction du signal lors de la reconnaissance d'un Ag spécifique.
 - Sécrétée: c'est l'anticorps.



La phase centrale de différenciation des lymphocytes B (phase indépendante des Ag étrangers)

- 4 stades majeurs de la différenciation lymphoïde B : Pro-B, Pré-B, B immature et B mature. La tyrosine kinase BTK (Bruton Tyrosine kinase) joue un rôle crucial dans la maturation des pré-B en B immature.

- Réarrangement des gènes V(D)J

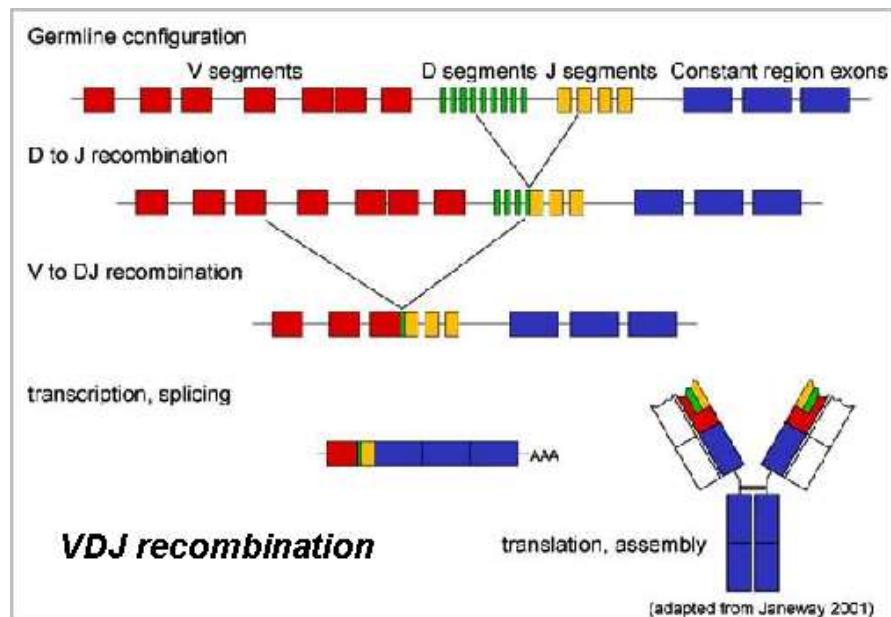
Il se voit dans les lignées lymphoïdes B et T.

Il est à l'origine de la diversité des Ig (ou anticorps) et des récepteurs T.

Les **régions variables** des chaînes des Ig sont codées par des gènes organisés en trois types de segments : V, D et J.

Dans la lignée B, le réarrangement se fait de manière **séquentielle et aléatoire** pour aboutir à une cellule exprimant à sa surface mIgM et mIgD (qui ont la même spécificité antigénique). Le réarrangement est à l'origine d'une **grande spécificité antigénique des Ig** (plus de 10^{10} spécificités différentes).

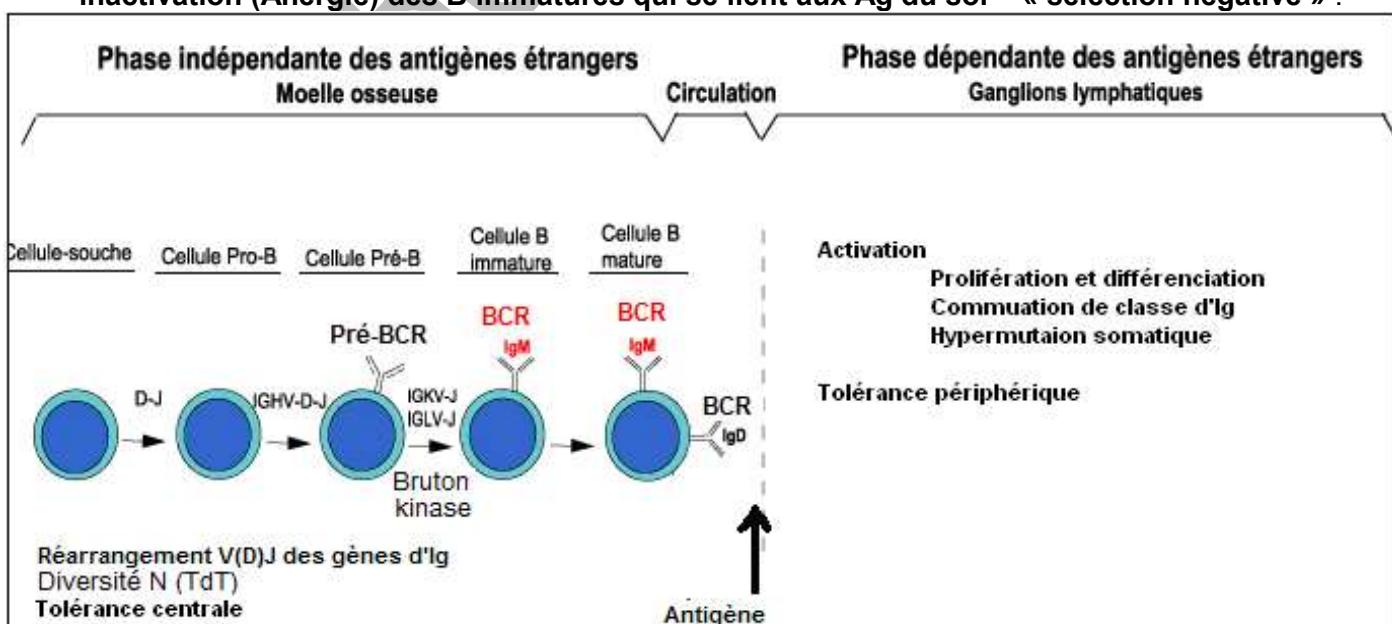
Le réarrangement V(D)J nécessite les interventions successives de nombreuses protéines impliquées dans la « voie de réparation des extrémités non homologues » (Non-Homologous End Joining ou NHEJ) : **RAG 1 et 2, Ku 70 et 80, DNA-PKcs, Artemis**, ainsi que XRCC4, DNA-Ligase IV, Cernunnos.



- **La diversité N :** Elle s'ajoute à la diversité combinatoire et dépend de l'action de la **TdT** (**Terminal deoxynucleotidyl Transferase** (action exonucléase, puis addition de novo, de manière aléatoire et sans brin matrice, de nucléotides)).

Ceci résulte en de courtes séquences ou régions N (N pour nucléotides), entre D et J et entre V et D-J → **augmentation considérable de la diversité et du nombre de spécificités des Ig (et des TCR).**

- **Tolérance centrale** (Apprentissage de la tolérance au soi) : **Elimination (Apoptose) ou inactivation (Anergie) des B immatures qui se lient aux Ag du soi = « sélection négative » .**



La phase périphérique de différenciation des lymphocytes B (phase dépendante des Ag étrangers)

Dans les organes lymphoïdes secondaires : architecture très organisée avec des zones B et des zones T. On assiste à plusieurs phénomènes :

- 1- **Tolérance périphérique par « sélection négative »** : Les Ly B qui se lient aux Ag du Soi présents en périphérie et absents de la moelle osseuse meurent par **apoptose** ou deviennent **anergiques** (la fixation des Ag du soi ne leur fait rien).

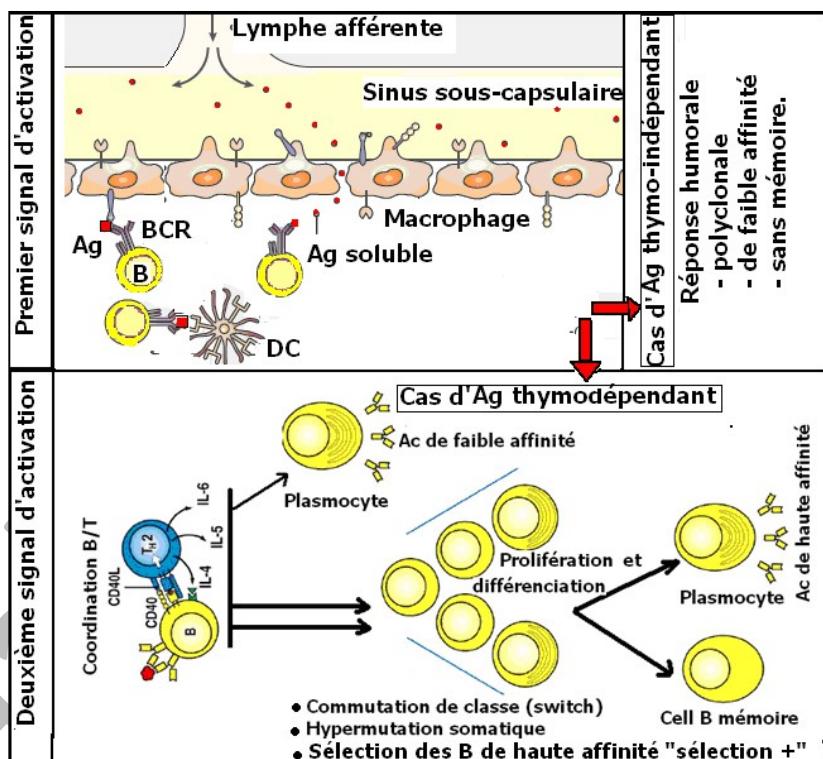
2- Activation des cellules B folliculaires qui nécessite :

* **Premier signal d'activation : Reconnaissance spécifique de l'Ag par le BCR**

La rencontre avec l'Ag est **indépendante du CMH de classe II** et elle peut être

- * Soit **directe** en cas d'Ag soluble et de faible poids moléculaire (comme certaines toxines)

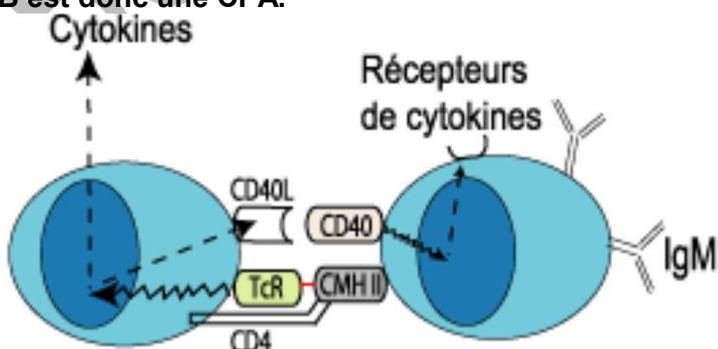
- * Soit après présentation par une CPA (macrophage ou DC) qui présente l'Ag lié à des molécules d'adhésion ou des récepteurs du complément et **non au CMHII**.



* **Deuxième signal d'activation : Coopération B-T CD4+ 'helper' de type Th2**

- Nécessaire pour la plupart des antigènes qui sont alors appelés **Ag thymo-dépendants**.

- Le Ly B ingère l'Ag capturé par son BCR, le fragmente et présente ses fragments liés au CMH de classe II, à des Ly T CD4+ helper préalablement sensibilisés à ce même peptide par une CPA d'une autre origine (macrophage, cellule dendritique). **Le Ly B est donc une CPA.**



Lymphocyte T activé / \ Lymphocyte B activé

- Ces T CD4+ activés expriment CD40L et des cytokines qui vont entraîner l'activation des cellules B d'où leur prolifération et différenciation (réponse immunitaire humorale) :

- Une petite partie se transforme rapidement en **plasmocytes** → Ac de faible affinité
- Une grande partie va constituer le **centre germinatif** des follicules lymphoïdes avec :
 - ° **Commutation de classe d'Ig (ou switch)** → expression d'isotypes autres que IgM et IgD: IgG, IgA ou IgE

- **Hypermutation somatique** → mutations dans les gènes des Ig qui permettent de modifier leur affinité de liaison à l'Ag.
- **Sélection des Ly B de haute affinité: par contact avec les cellules dendritiques folliculaires (FDC)** = c'est une "sélection positive". Les Ly B poursuivent leur différenciation
 - Soit en **plasmocytes** sécréteurs d'Ac
 - Soit en **B mémoire** → réponse secondaire plus rapide et plus efficace.

Remarque :

1- Il existe des Ag thymo-indépendants (ex : les LPS des bactéries) qui ne nécessitent pas de contact direct du Ly B avec un Ly T. Ils induisent une réponse humorale **polyclonale, de faible affinité et sans mémoire**.

2- Il existe une double reconnaissance d'épitopes différents sur la même molécule d'antigène par les Ly B et T. Ainsi, l'existence de Ly B auto-réactifs n'est pas toujours synonyme de réponse auto-immune : il faut qu'il existe un Ly T CD4 helper capable de collaborer avec ce Ly B, (capable de reconnaître le même auto-Ag). **Donc la tolérance T assure la tolérance B.**

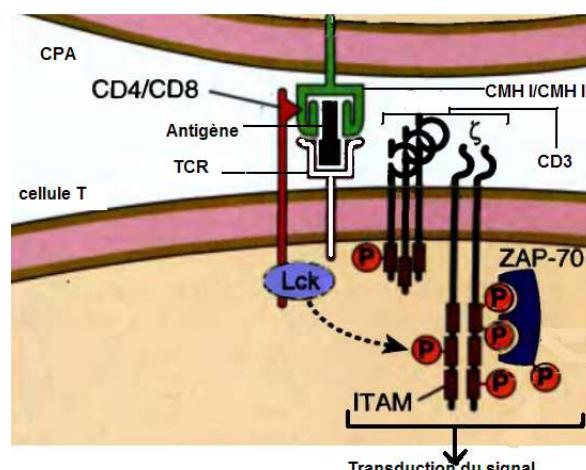
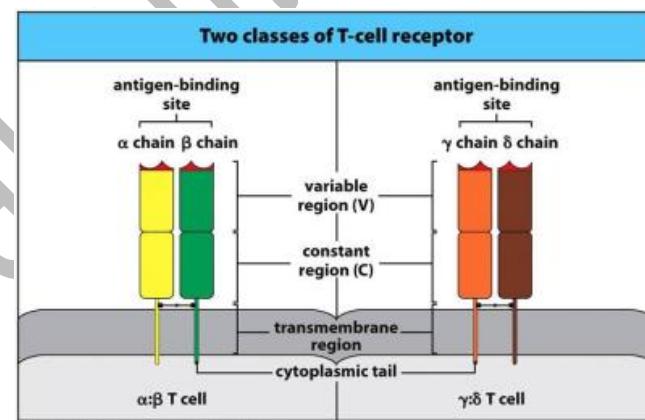
3- La réponse humorale peut subir un rétrocontrôle négatif. La liaison d'un complexe antigène-anticorps (Ag-Ac) aux récepteurs Fc des anticorps (RFc γ) exprimés sur les Ly B inhibe le signal initié par le BCR.

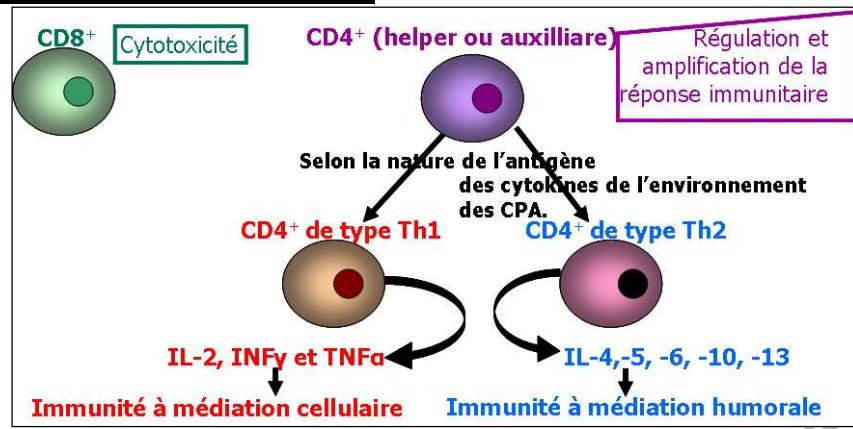
LYMPHOCYTES T

Support de l'immunité adaptative cellulaire : interviennent dans la réponse immunitaire cellulaire (infections bactériennes/virales, Rejet des greffes, anti-tumorale)

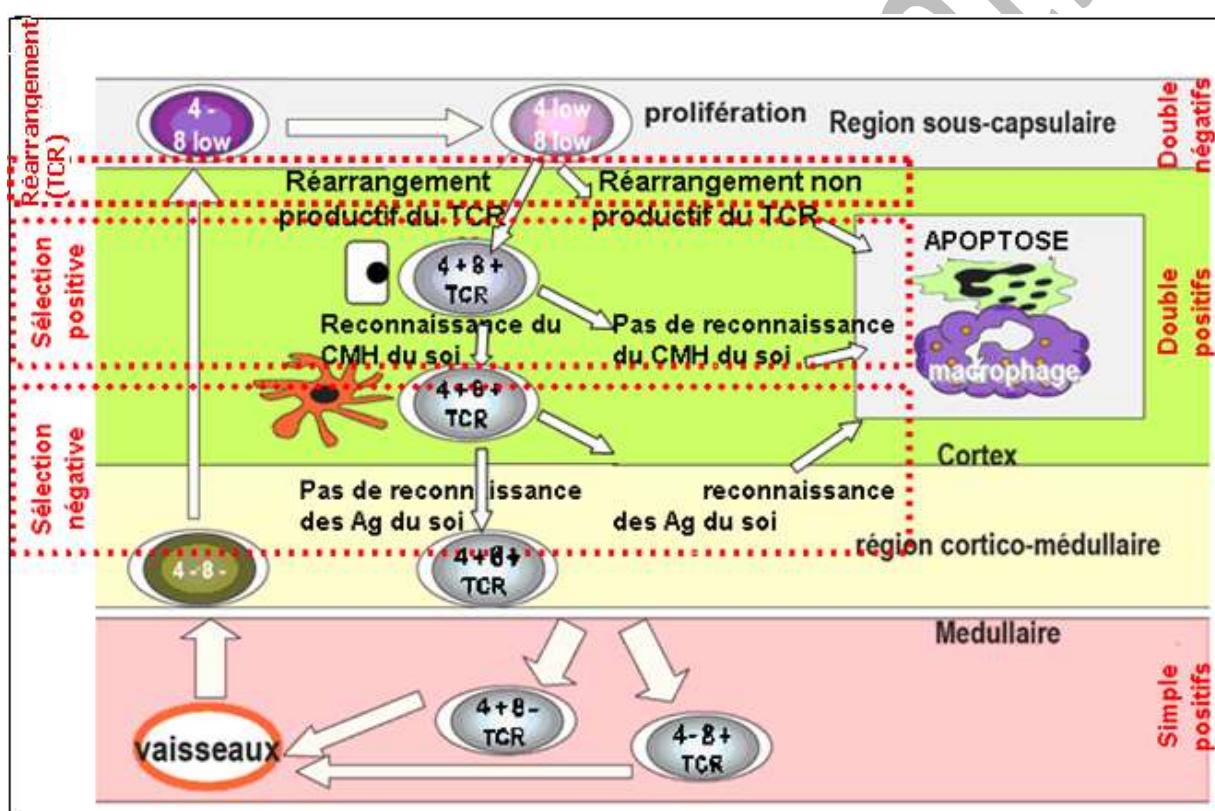
Marqueurs :

Marqueur	Caractéristiques
TCR	- Chaque Ly T est porteur d'un TCR unique (T cell receptor), - Formé de 2 chaînes: souvent α et β ou rarement γ et δ .
CD3	- marqueur pan-T; - molécule de signalisation étroitement et obligatoirement associée au TCR
CD4 ou CD8	- Associées au complexe TCR/CD3; - Interagissent avec les CMH II ou I respectivement, - Participent à la transduction du signal par CD3.
CD2	- marqueur pan-T, c'est une molécule d'adhésion



Principales populations de lymphocytes T

La phase centrale de différenciation des lym T (Maturation) dès la 7^{ième} semaine *in utero*.



1- Prolifération des progéniteurs T doublement négatifs (CD4- CD8-)

2- "Réarrangements des gènes V(D)J

Dans la lignée T, le réarrangement se fait de manière **séquentielle et aléatoire** pour aboutir à des **thymocytes doubles positifs CD4+ CD8+** qui ont un TCR $\alpha\beta$ ayant grande **spécificité antigénique** (Environ 10^9 spécificités antigéniques).

Les **régions variables** des chaînes du TCR sont codées par des gènes organisés en trois types de segments : V, D et J.

Le réarrangement V(D)J nécessite les interventions successives de nombreuses protéines impliquées dans la « voie de réparation des extrémités non homologues » (**Non-Homologous End Joining ou NHEJ**) : **RAG 1 et 2, Ku 70 et 80, DNA-PKcs, Artemis**, ainsi que XRCC4, DNA-Ligase IV, Cernunnos.

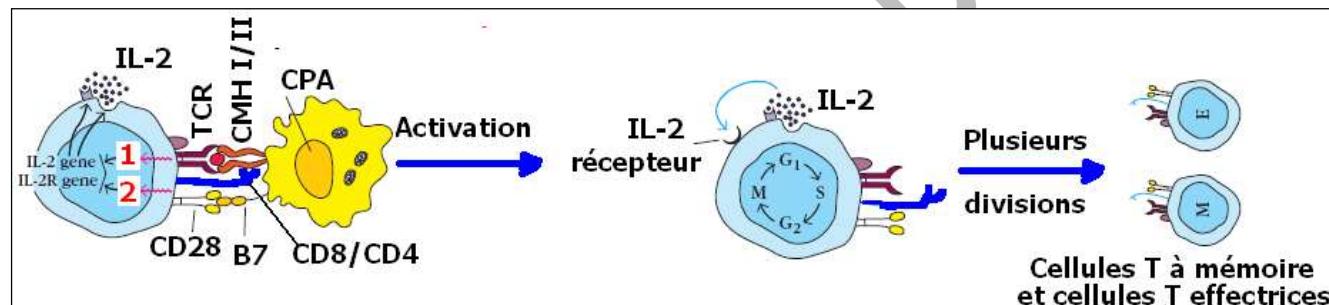
- La diversité N (sous l'action de la TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase s'ajoute à la diversité combinatoire).

3- Les thymocytes $\alpha\beta$ vont subir une "double sélection" pour donner des **thymocytes simples positifs CD4+ ou CD8+ exprimant le TCR $\alpha\beta$** :

- **Sélection positive** : Survie des thymocytes dont le TCR reconnaît les molécules du CMH des **cellules de l'épithélium thymique**. Les autres meurent par apoptose.
 - S'ils reconnaissent CMHII → perdent CD8 → deviennent **CD4+**
 - S'ils reconnaissent CMHI → perdent CD4 → deviennent **CD8+**
 - La sélection positive assure la restriction aux molécules du CMH** (les Ly T matures ne vont reconnaître qu'un antigène étranger combiné au CMH du Soi)
- **Sélection négative** : Élimination des thymocytes auto-réactifs par interaction de leur TCR avec des peptides endogènes et exogènes associés aux molécules du CMH des **CPA (dendritiques et macrophages)**
 - La sélection négative assure la tolérance du Soi.**

4- Les cellules CD4+ et CD8+ matures et naïves quittent le thymus vers les organes lymphoïdes secondaires. (**Deux fois plus de CD4+ que de CD8+**).

La phase périphérique de différenciation des lymphocytes T (Activation) :



L'activation des Ly T matures (naïves) nécessite deux signaux :

- **Signal 1** : Créé par l'interaction du complexe (TCR-CD3) et de ses molécules accessoires (CD4 ou CD8) avec un **peptide antigénique porté par le CMH (II ou I respectivement)** d'une CPA
- **Signal 2** : signal de **co-stimulation**, créé par l'interaction : **CD28-B7**. En son absence, le Ly T devient **anergique** (état d'inactivation = incapacité de proliférer)

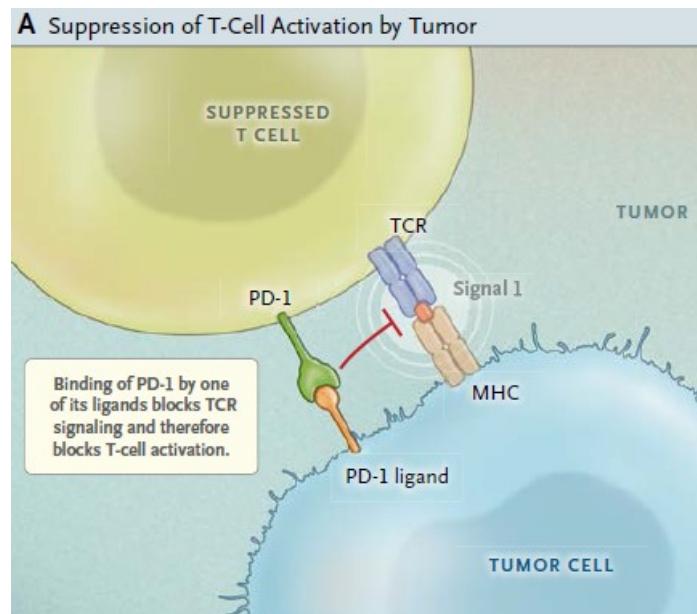
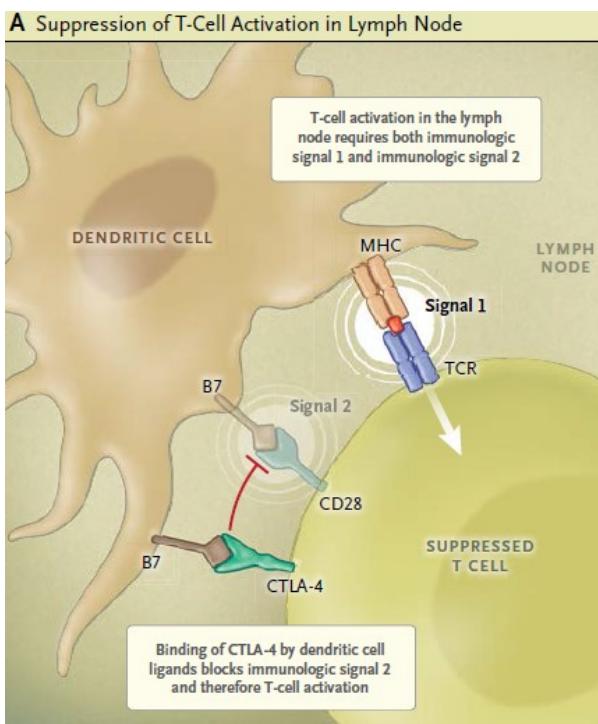
L'activation de cellules T naïves entraîne

- Expression de **CD25** (sous-unité alpha du récepteur à l'interleukine-2), **CD40L**, **CTLA4** et **PD-1** (voir en bas), CD71, CD49a....
- **Prolifération et différenciation en cellules T effectrices et en cellules T mémoires.**

Les « check-point » immunitaires :

Ce sont des rétrocontrôles physiologiques nécessaires pour éviter l'emballement du système immunitaire. Il est assuré par les **molécules de co-inhibition**.

- **Dans les organes lymphoïdes** : un LyT activé exprime **CTLA-4** qui va entrer en **compétition avec CD28**, avec lequel il partage les ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2). Il donne ainsi un signal inhibiteur aux LyT en **inhibant le signal 2 de costimulation**.
- **Dans les tissus périphériques** : Lors des activations antigéniques prolongées (cancer et inflammations chroniques), **PD-1** est exprimé par les Ly T pour **inhiber le signal 1 d'activation**.

**Remarque :****1- les Ly T à TCR $\gamma\delta$:**

- Ne subissent pas de sélection positive et négative dans le thymus → spécificité antigénique restreinte.
- Ont un tropisme épithéial (MALT) surtout de la peau et de l'intestin : première ligne de défense contre de multiples virus et bactéries
- Ont un rôle dans l'immunité anti-tumorale

2- les Ly T régulateurs ou suppresseurs :

Ils régulent la réponse immunitaire en bloquant la fonction des cellules effectrices. Ils sont

- soit présents naturellement
- soit induits après une stimulation antigéniques

CELLULES TUEUSES NATURELLES OU NK ("NATURAL KILLER")

- Absence de récepteur spécifique de l'Ag → réponse immunitaire cellulaire innée.
- Localisation principalement splénique.
- Phénotype caractéristique: CD3-, CD16+, CD56+, VLA4+, LFA-1+.
- Immunité anti-infectieuse, anti-tumorale et auto-immunité.
- Récepteurs des NK : inhibiteurs (KIR inhibiteur, NKG2A, CD94) et activateurs (NCR, KIR activateurs et NKG2D).

Fonctions**1 - Fonction de cytotoxicité+++**

- Mécanismes effecteurs proches de ceux de T cytotoxiques (T CD8+) (voir schéma ci-contre).

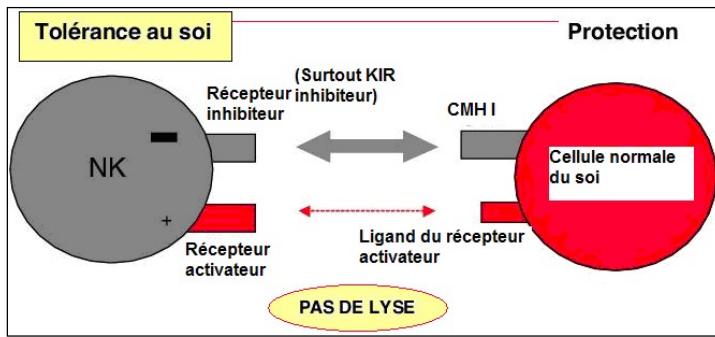
1.1- La cytotoxicité naturelle : c'est-à-dire sans immunisation préalable,

- Les NK sont spontanément lytiques envers toutes les cellules.

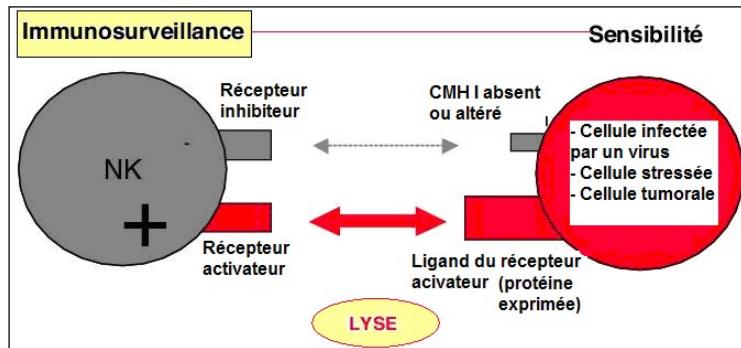
Mécanisme de régulation : Balance entre les signaux de récepteurs inhibiteurs et de récepteurs activateurs

- Cellules normales du "soi" → expriment convenablement CMH I → reconnu par les récepteurs inhibiteurs des NK (cas des KIR inhibiteurs) → échappent à la cytotoxicité

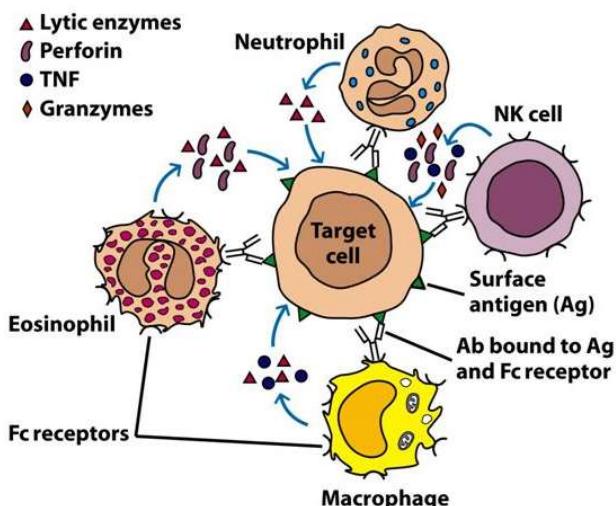




- Cellules infectées par des virus, stressées ou tumorales → expriment des protéines nouvelles ou ont un CMHI altéré ou absent → reconnus par les récepteurs activateurs des NK → cytotoxicité



1.2- Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC):



2- Une fonction de coopération cellulaire et d'orientation de la réponse immunitaire acquise (adaptative) par production de cytokines et de chimiokines,

On peut dire que les NK sont à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

LES CELLULES NKT

Caractéristiques des Ly T et des NK

- expression d'un TCR.
- restriction de la présentation de l'Ag par les molécules CD1 (au lieu du CMH pour les T)
- nature de l'Ag présenté est glycolipidique.
- Peuvent exercer une cytotoxicité directe comme celle des NK.

F- LES CELLULES DENDRITIQUES

- CPA "professionnelles" qui font le pont entre immunité innée et adaptative.
- Seules CPA à exprimer constitutivement une forte densité de molécules CMH II et de molécules de costimulation.

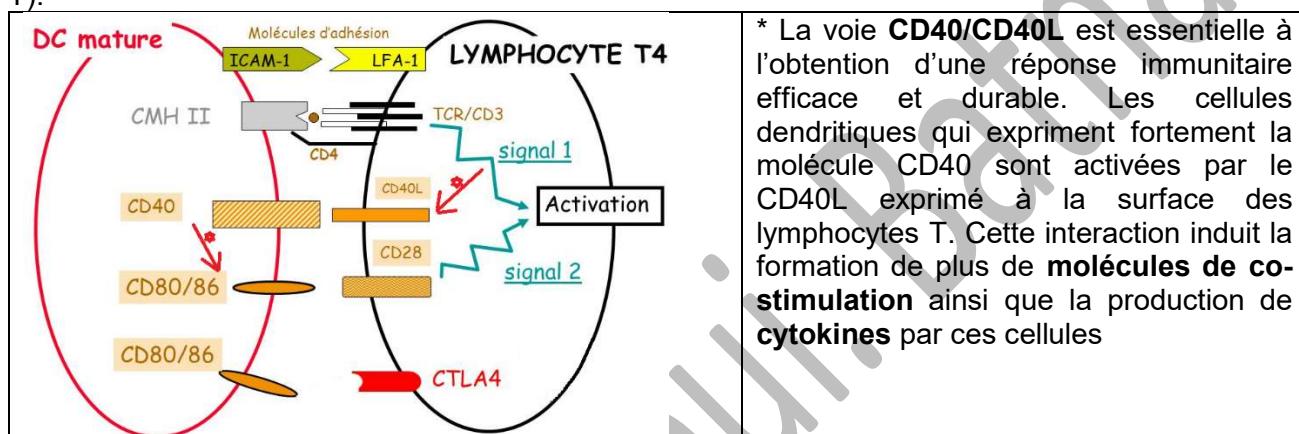
- Exercent également des TLR (déTECTEURS de l'immunité innée)
- Deux états différents: DC immatures (capturent l'antigène), DC matures (le présentent au Ly T)

Les Fonctions

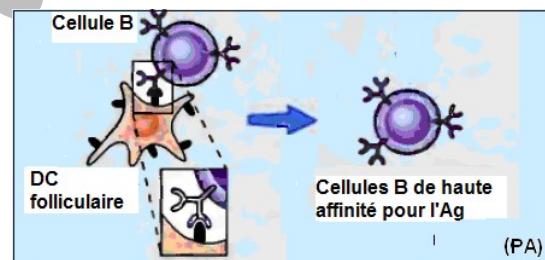
1- La fonction de capture des Ag : Capture des Ag par la **DC immature ou son infection directe en cas de virus**. Les Ag sont chargés sur les molécules de **CMH II**.

2- La migration et la maturation des cellules dendritiques Les DC immature ayant capturé les Ag dans les tissus périphériques, vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires où ils vont les présenter aux cellules T. Durant cette migration, elles subissent beaucoup de modifications structurelles et fonctionnelles (maturation).

3- La présentation des antigènes ce sont des CPA pour les CD4+ : De nombreuses molécules participent à la **synapse immunologique entre DC mature et ly T CD4+** (voir § activation des Ly T).



b- Les **DC folliculaires** (ou FDC) exposent l'Ag de façon très prolongée aux **Ly B des centres germinatifs** (Ly B activés) afin de sélectionner des Ly B ayant des Ig de **haute affinité** pour l'Ag.



4- Autres fonctions

Ce sont des CPA des NKT, participent à la **sélection négative des thymocytes**

LES ANTIGENES

Antigène

Toute structure moléculaire naturelle ou synthétique capable de réagir spécifiquement avec le BCR/Anticorps et TCR et éventuellement d'induire une réponse immunitaire dans un organisme.

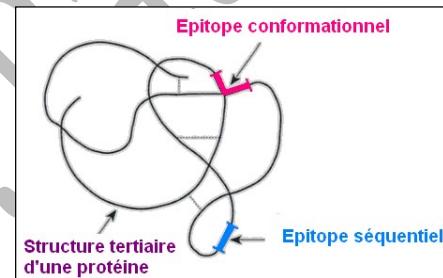
Différents types d'antigènes

On peut distinguer des antigènes (Ag) :

- **Naturels** : parmi lesquels, on distingue des
 - **xéoantigènes** : Ags provenant d'une espèce différente.
 - **alloantigènes** : Ags de la même espèce, mais groupes allotypiques différents (transfusions, transplantations).
 - **autoantigènes** : Ags de l'individu lui-même.
- **Synthétiques**
- **Artificiels** (naturels chimiquement modifiés, ex: certains vaccins)

Déterminants antigéniques ou épitopes

- Ce sont des **reliefs** à la surface des molécules antigéniques qui sont capables de se lier de manière **stéréospécifique** avec le site complémentaire (**paratope**) de la molécule de reconnaissance (BCR/Ac ou TCR).
- Les Ly B reconnaissent les **épitopes d'antigènes natifs**.
- Les Ly T reconnaissent les **épitopes de petits peptides générés par apprêtement intracellulaire des protéines par des CPA** qui les présentent aux Ly T liés au CMHI/II.
- **Un épitope séquentiel ou continu** : est un épitope constitué de molécules qui se suivent dans une chaîne (structure primaire) ; exp. acides aminés dans une chaîne peptidique.
- **Un épitope conformationnel**: rapprochement dans l'espace de molécules non contiguës (structure tertiaire). Il est donc détruit en cas de perte de la structure tertiaire (dénaturation, fractionnement de l'Ag).

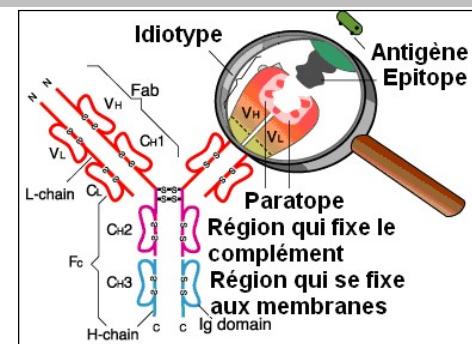


Interactions Ag-Ac

L'Ac interagit avec l'Ag via son **paratope** porté par les régions hypervariables des chaînes lourdes et légères. Les deux sites Ac (paratopes) sont identiques.

L'interaction Ag-Ac dépend de quatre types de forces non covalentes :

- 1- **Liaisons hydrogène** : un atome d'hydrogène est partagé par deux anions ;
- 2- **Liaisons ioniques** : entre des ions de charges opposées ;
- 3- **Interactions hydrophobes** : dans lesquelles l'eau force les groupements hydrophobes à se réunir.
- 4- **Force de Van der Waals** : interactions entre les nuages électriques externes de deux atomes ou plus.



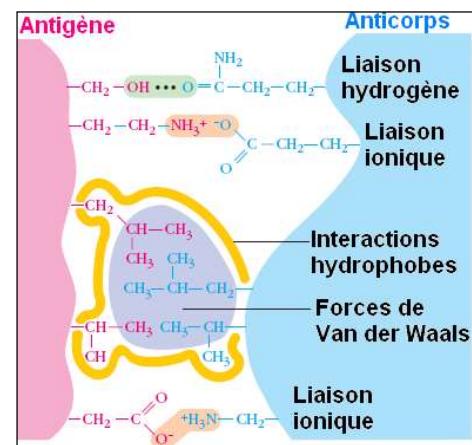
L'affinité de l'Ac

C'est la force de liaison entre un seul paratope et un seul épitope.

L'avidité de l'Ac

C'est la force de liaison entre un Ac multivalent (plusieurs paratopes) et un Ag à plusieurs épitopes. C'est une meilleure mesure de la capacité de liaison dans les systèmes biologiques que l'affinité des paratopes individuels.

Une forte avidité peut généralement compenser une faible affinité ; exp. Une IgM sécrétée lors d'une réponse immunitaire primaire est de faible affinité par rapport à une



IgG d'une réponse immunitaire secondaire, mais ceci est compensé par sa forte avidité (elle est pentamérique).

Les réactions croisées

Les réactions Ag-Ac sont généralement spécifiques mais il existe des **réactions croisées** au cours desquelles des molécules d'Ag, d'origine différente, peuvent réagir avec le même Ac. Ceci apparaît quand :

- Des Ags différents partagent un **épitope identique**
- Des Ac spécifiques d'un épitope se fixent aussi sur un épitope non apparenté mais qui possède des **propriétés chimiques semblables**.

Antigénicité et Immunogénicité

Antigénicité : Propriété d'un épitope de **se lier** au paratope de l'Ac ou du TCR.

Immunogénicité : Capacité d'une substance (**immunogène**) d'**induire une réponse immunitaire spécifique** et de **réagir** spécifiquement, *in vivo* et *in vitro* avec les molécules de reconnaissance ainsi induites.

Tous les immunogènes sont des antigènes, mais l'inverse n'est pas vrai.

Haptène

Substance de **faible poids moléculaire (< 10 KDa)** et **non immunogène** par elle-même, mais pouvant le devenir lorsqu'elle est couplée à des **macromolécules porteuses** (ou "carrier"). Le système immunitaire va reconnaître l'haptène par la suite comme un Ag séparé et produire des Ac qui réagissent avec la forme libre de cet haptène.

L'haptène est donc **antigénique mais non immunogène**.

Applications du concept haptène-carrier :

- 1- Augmentation de l'immunogénicité de certains polysaccharides faiblement immunogènes, en les couplant à des protéines → **développement de vaccins anti-infectieux** ; ex. vaccin antidiptérique, vaccin conjugué anti-Haemophilus.
- 2- Conjugaison d'haptènes (médicaments, hormones peptidiques ou stéroïdes) avec de grosses protéines porteuses → immunisation des animaux pour **produire des Ac anti-haptène** → **utilisation de ces Ac dans des tests immunologiques** ; ex. dosage des taux plasmatiques de digoxine.
- 3- **Certaines hypersensibilités** à des médicaments ou des substances chimiques sont dues au couplage spontané de ces substances à des protéines endogènes ; ex. couplage du penicilloyl (dérivé de la pénicilline) avec des protéines de l'hôte.

Facteurs influençant l'immunogénicité

L'immunogénicité est déterminée par plusieurs facteurs :

Les facteurs liés à l'immunogène :

- 1- **Caractère étranger** : Seules les substances reconnues comme « Non Soi » peuvent induire une réponse immunitaire.

On appelle **distance taxonomique ou distance phylogénique le degré d'éloignement entre deux espèces**. Cet éloignement correspond au degré d'"étrangeté" entre la molécule d'Ag et la molécule constitutive correspondante de l'organisme receveur. Plus cette distance est grande, plus la réponse immunitaire est importante.

- 2- **Poids moléculaire** : Il existe une corrélation entre la taille d'une molécule et son immunogénicité.

PM > 100 kDa : meilleurs immunogènes

PM < 10 kDa : molécules faiblement immunogènes.

- 3- **Structure chimique et complexité :**

a. **Les protéines :**

- Composés **les plus immunogènes** (polymorphisme de leur structure et différences entre espèces et entre individus).

(Cependant l'hémoglobine, bien qu'assez grosse molécule avec ses chaînes de globine, est un mauvais immunogène).

- le plus souvent thymodépendants.

b. **Les glucides** : immunogènes à l'état de **polyosides** (structure complexe).

c. **Les lipides :**

- **Pas immunogènes** (structure très semblable dans de nombreuses espèces)

- **Haptènes** qui nécessitent le couplage à une protéine porteuse ou à un sucre (lipoprotéine et glycolipide).
- d. **Les acides nucléiques :**
- **ADN pur : pas immunogène,**
- **ADN + protéine = nucléoprotéine : devient immunogène.**

4- Capacité à être apprété et présenté par une molécule du CMH :

Les molécules résistantes à l'apprêté sont mauvais immunogènes. Ex. :

- les **molécules solubles = peu immunogènes** (faible phagocytose) contrairement aux molécules insolubles (macromolécules protéïniques).
- Les formes L (lévogyre) des acides aminés sont bien dégradées par les enzymes des CPA, ce qui rend leurs polymères immunogènes contrairement aux formes D (dextrogyre).

5- Le catabolisme : plus il est lent, plus la stimulation antigénique perdure et plus l'immunogénicité croît.

Les facteurs liés à l'hôte :

1- **Le génotype :** certains individus répondent mieux que d'autres à une stimulation donnée.

La variabilité des gènes du CMH, des BCR, TCR et d'autres protéines de régulation de la réponse immunitaire, affecte l'immunogénicité d'une molécule donnée.

2- **L'âge :** à cause de l'état de développement physiologique du système immunitaire.

Les facteurs liés aux conditions d'immunisation:

1- Voies d'administration :

- **Voie intraveineuse, intraperitoneale** → surtout une réponse de type humorale.
- **Voie sous cutanée, intradermique** → surtout une réponse de type cellulaire.
- **Voie digestive, respiratoire** → surtout une réponse locale de type IgA sécrétaires.

2- Doses de l'Ag

- **Très faibles doses** (nanogramme) et **très fortes doses** (\geq milligramme) → **Tolérance**
- Doses intermédiaires → **la réponse augmente avec la dose.**

3- Association d'Ag :

- Administration simultanée d'antigènes → **effet synergique**.
- Administration d'un deuxième Ag, 2 à 3 jours d'intervalle → dépression de la réponse vis-à-vis du deuxième Ag : **compétition antigénique**.

4- Adjuvants :

Ce sont des **substances inertes, non immunogènes qui augmentent la réponse immunitaire lors de leur administration simultanée avec l'Ag**.

Leurs modes d'action possibles :

- prolongation du **temps de contact** entre CPA et cellules compétentes ;
- augmentation des **signaux de costimulation** ;
- augmentation de l'**inflammation locale** ;
- stimulation non spécifique de la **prolifération des lymphocytes**.

Exp. : le sulfate de potassium et d'aluminium (alun) utilisé dans la fabrication des **vaccins**.

5- Nature de l'immunisation :

Le passage de la **réponse immunitaire primaire** à la **réponse secondaire** entraîne **une augmentation de la quantité et de la qualité des Ac** : commutation de classe ($IgM \rightarrow IgG$) et hypermutation somatique (augmentation de l'affinité).

Ags thymo-dépendants et Ags thymo-indépendants

Selon la nécessité ou non de l'aide des lymphocytes T pour la production d'Ac on distingue des Ag thymo-dépendants et des Ag thymo-indépendants.

Les antigènes thymo-dépendants : souvent des protéines complexes avec beaucoup d'épitopes.

Les antigènes thymo-indépendants : exp les **LPS bactériens**.

Comparaison de la reconnaissance des antigènes par les Ly T et par les Ly B

Caractéristique	Cellules B	Cellules T
Interaction avec l'Ag	Complexe binaire : Ag-BCR	Complexe tertiaire : TCR-Ag-CMH
Fixation d'un Ag soluble	Oui	Non

Implication du CMH	Pas nécessaire	Nécessaire pour présenter l'Ag apprêté
Nature chimique des Ag	Protéines, polysaccharides, lipides	Essentiellement des protéines (mais aussi certains lipides ou glycolipides présentés sur des molécules semblables à celles du CMH : exp. les CD1)
Propriétés des épitopes	Ag Natif : Peptides accessibles, hydrophiles, contenant des acides aminés séquentiels ou conformationnels	Ag apprêté : Peptides séquentiels produits par l'apprettément de l'Ag et liés à des molécules de CMH.

Superantigène

Les superantigènes (SAg) sont des **protéines microbien**nes (bactérie, virus ou mycoplasme) qui **stimulent puissamment et de manière non conventionnelle les Ly T (ou B)**.

Un Ag conventionnel stimule un très petit nombre de Ly T (environ 0.001% des Ly T) alors qu'un SAg stimule un plus grand nombre de Ly T (jusqu'à 20% des Ly T).

SAg et pathologies

Les SAg ont été impliqués dans plusieurs maladies, ex. :

- **Syndrome de choc toxique staphylococcique**
- **Toxi-infection alimentaire staphylococcique**

LES CYTOKINES ET CHIMIOKINES

DEFINITION

- Les cytokines sont des **facteurs de communication entre les cellules**.
- Ce sont des **protéines, souvent glycosylées** dont la synthèse est inducible.
- Elles activent ou modifient le **comportement des cellules cibles**
- Ce sont des médiateurs **non spécifiques de l'antigène**.
- Initialement appelées ***lymphokines*** ou ***monokines*** puis: ***interleukines*** puis: ***cytokines***.

PROPRIETES GENERALES

1 - Une des principales caractéristiques des cytokines: leur **double ubiquité**.

-Au niveau des cellules productrices:

- Différents types cellulaires peuvent produire une même cytokine,
- Une cellule donnée peut produire des cytokines différentes.

-Au niveau des cellules cibles:

- Une même cytokine peut exercer des activités biologiques variées sur des types cellulaires distincts (**pléiotropie**)
- Des cytokines distinctes peuvent donner une même activité biologique (**redondance**)

2 - Ce sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire: 8-50 KD.

3 - Elles ne possèdent pas de structure de base identique.

4 - Elles sont toutes **synthétisées de novo** (synthèse induite) et sécrétées le plus souvent sous forme glycosylée.

5- Le plus souvent **secrétées** mais certaines sont sous **forme membranaires**, stockées dans des **granules intracellulaires** (mastocytes, plaquettes,...) ou dans la matrice extracellulaire (TGF-beta) pour une libération rapide.

MODE D'ACTION

* **Trois modes d'action:**

- **autocrine** : action **locale** sur des cellules du **même type** (exp: IL-2)
- **paracrine** : la cytokine agit **localement** sur un **autre type** cellulaire
- **endocrine** : la cytokine agit à **distance** sur sa cellule cible.

* Influence de synthèse entre les cytokines → "cascade" des interleukines.

* Parfois une combinaison de cytokines → **effet synergique** (somme des effets), ou **effet différent de celui de chacune**.

* **Action à faibles doses** et Action grâce à des **récepteurs membranaires**.

RECEPTEURS

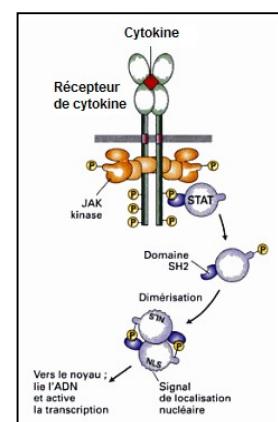
* Ce sont des **complexes membranaires multiprotéiques** constitués de 2 à 3 chaînes:

- une **chaîne α** : qui confère l'affinité et la spécificité de la liaison.
- et une **chaîne β (et éventuellement γ)**: qui permet la transduction du signal. Elle peut être commune à plusieurs récepteurs de cytokines.

* La transduction du signal se fait généralement selon la **voie JAK-STAT** et aboutit à la transcription des gènes cibles.

Cette voie est une **cible thérapeutique potentielle (inhibiteurs de JAK)** pour le traitement des cancers hématologiques (Ruxolitinib (Vaquez et myelofibrose)) et des Maladies auto-immunes (Tofacitinib (PR)).

* Il existe des **formes solubles de certains récepteurs** qui peuvent être antagonistes (récepteur TNF) ou même agoniste (récepteur IL6) de leur cytokine.



CLASSIFICATION FONCTIONNELLE

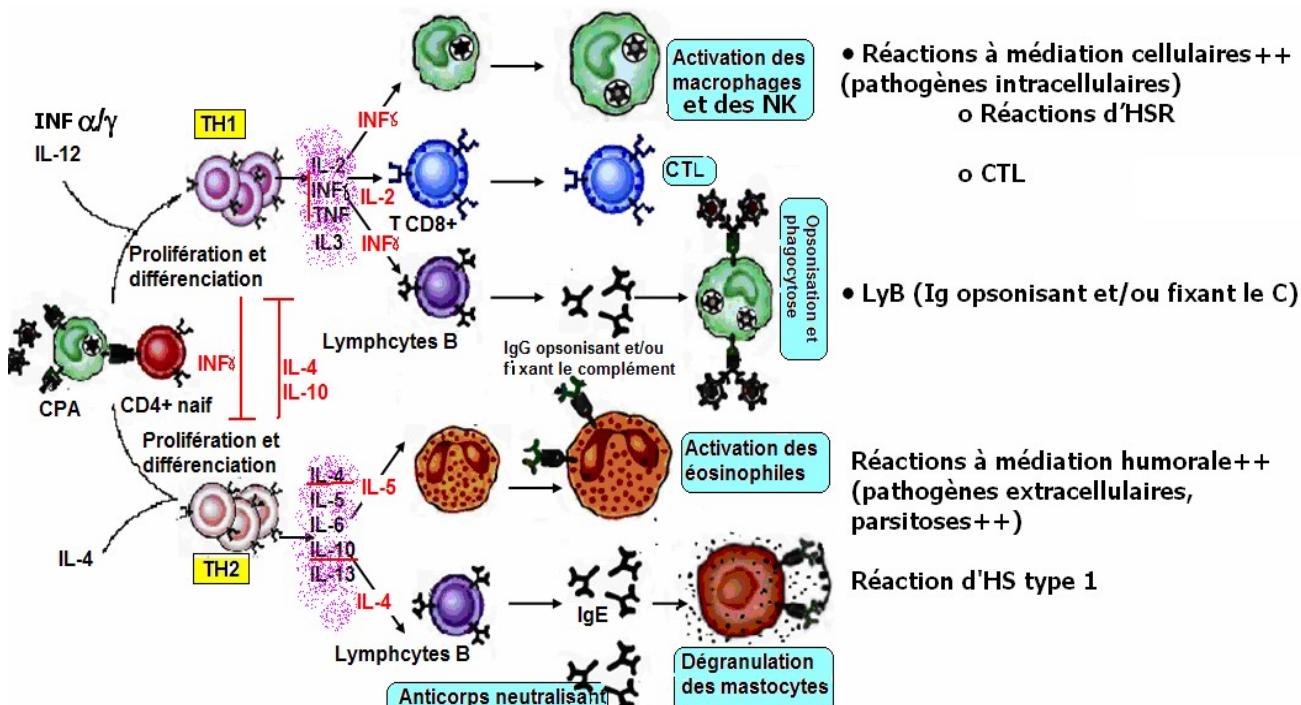
Les cytokines des réponses immunitaires

Les réponses de type TH1 et TH2 : Les lymphocytes T CD4 TH0 se différencient en 2 sous-populations désignées par TH1 et TH2. Cette polarisation Th1/Th2 est **conditionné par:**

- **Selon l'Ag** : type d'Ag, et dose d'Ag (forte → Th1, faible → Th2)
- **Le type de CPA** : les cDC (DC myéloïdes) → Th1, les pDC (DC lymphoïde) → Th2
- **L'environnement de cytokines inductrices** : IL-12 et INF α/γ → Th1. IL-4 → Th2.

Les Th1 Produisent l'IL-2 et l'IFN γ à côté de l'IL-3 et du TNF.

- Sont principalement à l'origine des réactions à médiation cellulaires et donc contre les pathogènes à réPLICATION intracellulaire par:
 - Génération de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) grâce à l'IL-2 qu'ils produisent. L'IL-2 est le principal facteur de croissance autocrine des lymphocytes T
 - Génération de réactions d'hypersensibilité retardée (comme dans la tuberculose) sous l'influence de l'IFN γ qui active les macrophages.



- Elles collaborent avec les lymphocytes B pour la production de certains isotypes d'Ig (se lient au complément et/ou induisent une opsonisation).

Les Th2

- Produisent l'IL-4 et l'IL-10 et accessoirement IL-5, IL-6 et IL-13
- Sont principalement impliquées surtout dans la production d'anticorps (immunité humorale) qui permet d'éradier des pathogènes extracellulaires et essentiellement des parasitoses.
 - L'IL-4 et l'IL-10 activent le lymphocyte B mature naïf.
 - L'IL-4 provoque le switch vers la classe IgE.
 - L'IL-5 est un facteur de croissance des éosinophiles (parasitoses extracellulaires).

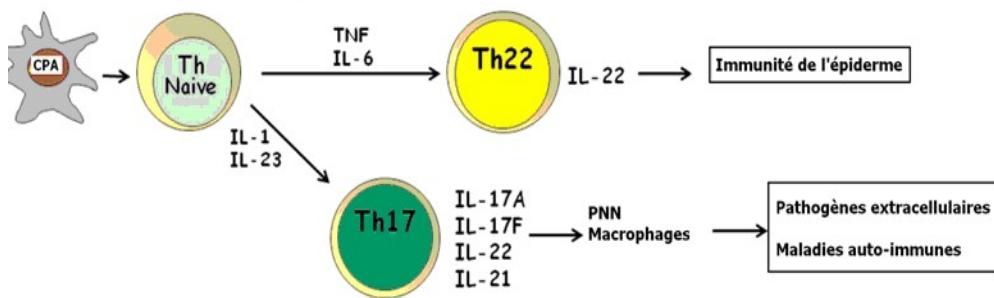
Les Th1 et les Th2 ont également une fonction de contrôle réciproque :

- IFN γ inhibe la prolifération des cellules Th2
- IL-4/IL-10 inhibent la synthèse des cytokines par les cellules Th1.

La réponse de type Th17

En présence d'IL-1 et d'IL-23, les T naïfs se différencient en Th17 qui produisent: IL-17, IL-21 et IL-22 et qui sont impliqués dans la protection contre les pathogènes à réPLICATION extracellulaire par le recrutement des neutrophiles et macrophages ainsi que dans les maladies auto-immunes.

La réponse de type Th22 : En présence TNF et IL-6, les T naïfs se différencient en Th22 qui produisent l'IL-22 seulement et qui seraient impliqués dans l'immunité de l'épiderme (synthèse de peptides antimicrobiens comme les défensines).



Les cytokines antivirales

Les interférons de type I (IFN α , β , ω et τ): Produits par les cellules infectées et les cellules immunes.

Les interférons de type II (IFN γ): Produits par les cellules Th1, CD8+ et NK.

Les interférons type I et II :

- Inhibent la **réplication virale (ainsi que la prolifération cellulaire dans les cancers)** par activation de la synthèse d'enzymes inhibant la réplication de l'ADN viral ou cellulaire.
- Activent **l'immunité à médiation cellulaire (activation des macrophages et NK)** en stimulant la voie TH1.
- L'**IFN γ** : stimule la réponse immunitaire à médiation **humorale** et participe au **recrutement** des leucocytes au site de l'infection.

Les cytokines de l'inflammation et de la fibrose

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6):

- Premières cytokines produites dans **les premières heures de la réaction inflammatoire**.
- **IL-1 et les TNF** entraînent : **fièvre** (sont pyrogènes), expression des **molécules d'adhésion** sur les cellules endothéliales, **hématopoïèse**, **résorption osseuse** et sont de puissants inducteurs de la sécrétion d'**IL6**....
- **IL-6 active** : les lymphocytes T, la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation comme **la CRP (C-reactive protein)** et participe à l'hématopoïèse précoce,

Les cytokines anti-inflammatoires et/ou fibrosantes (IL-1RA, IL10, TGF β):

- **IL-1-RA:** inhibiteur naturel de formule voisine de l'IL-1 elle-même. Il se fixe au récepteur sans entraîner de déclenchement de la voie de signalisation.
- **L'IL-10:** inhibe spécifiquement la synthèse d'**IFN γ** , des cytokines pro-inflammatoires et la fonction des cellules présentatrices d'antigène.
- **Le TGF β** inhibe l'activation des lymphocytes T et des macrophages.

Les cytokines de l'hématopoïèse

- **Les différents facteurs de croissance (CSF pour "colony stimulating factors")** exp: le GM-CSF: stimulation de la lignée granulocytaire et monocytaire.
- **Autres:** Le SCF, l'IL-3, 5, 7...qui stimule différentes lignées hématopoïétiques.

Les chimiokines Ce sont des petits médiateurs indispensables au **trafic cellulaire** (exp IL-8, SDF-1, MCP-1, etc. En effet, lors de la migration transendothéliale des leucocytes, ces derniers peuvent résister au flux sanguin par **augmentation de l'affinité et/ou l'expression des intégrines** sur les leucocytes grâce aux chimiokines. Après passage transendothélial, les leucocytes suivent un **gradient croissant** de chimiokines pour atteindre le site d'appel.

LES MOLECULES D'ADHESION

INTRODUCTION

Ce sont des molécules assurant la liaison ou l'adhérence **cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire (MEC)**.

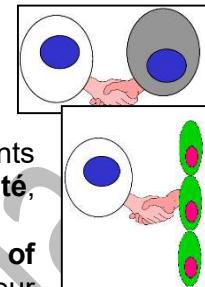
Les interactions cellules-cellules dans le système immunitaires consistent en les interactions entre soit:

- deux cellules immunes hématopoïétiques
- une cellule immune hématopoïétique et une cellule endothéliale

L'expression membranaire de ces molécules n'est pas fixe mais subit des changements **quantitatifs** (notamment au niveau des cellules endothéliales) et **qualitatifs** (affinité, notamment au niveau des cellules hématopoïétiques).

Toutes les molécules des membranes cellulaires sont classées en "CD" (Cluster of differentiation) suivi d'un numéro. Les molécules d'adhésion peuvent donc avoir leur première dénomination en plus d'un nom en CD, ex: ICAM-1 ou CD54.

Plusieurs classes existent : **Les intégrines, les sélectines, les sialomucines, Autres familles: JAM, Cadhérines, Nectines,...**



ROLES DANS LE SYSTEME IMMUNITAIRE

1. Interaction physique entre les cellules

a- Lymphocytes T helper et CPA:

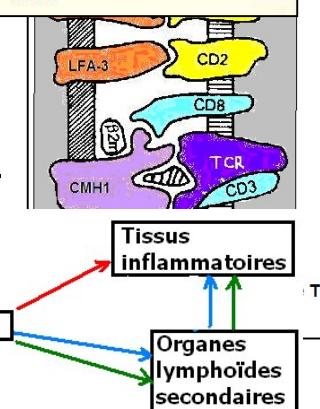
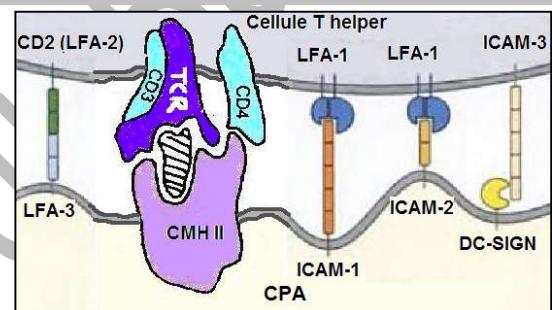
→ → « Permettre la réponse immunitaire en induisant ou non l'activation cellulaire ».

b- Lymphocytes T cytotoxiques et cellules cibles

→ → « Renforcement du contacte entre les deux types de cellules pour permettre une meilleure reconnaissance de l'Ag et une lyse de la cellule cible ».

c- Phagocyte et micro-organisme opsonisé :

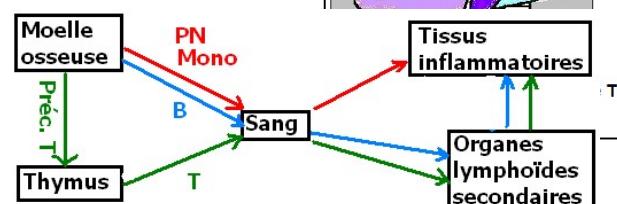
Rôle du CR3: MAC-1 (CD11b/CD18) et on le pense aussi pour le CR4 (CD11c/CD18). → → « phagocytose des micro-organismes ».

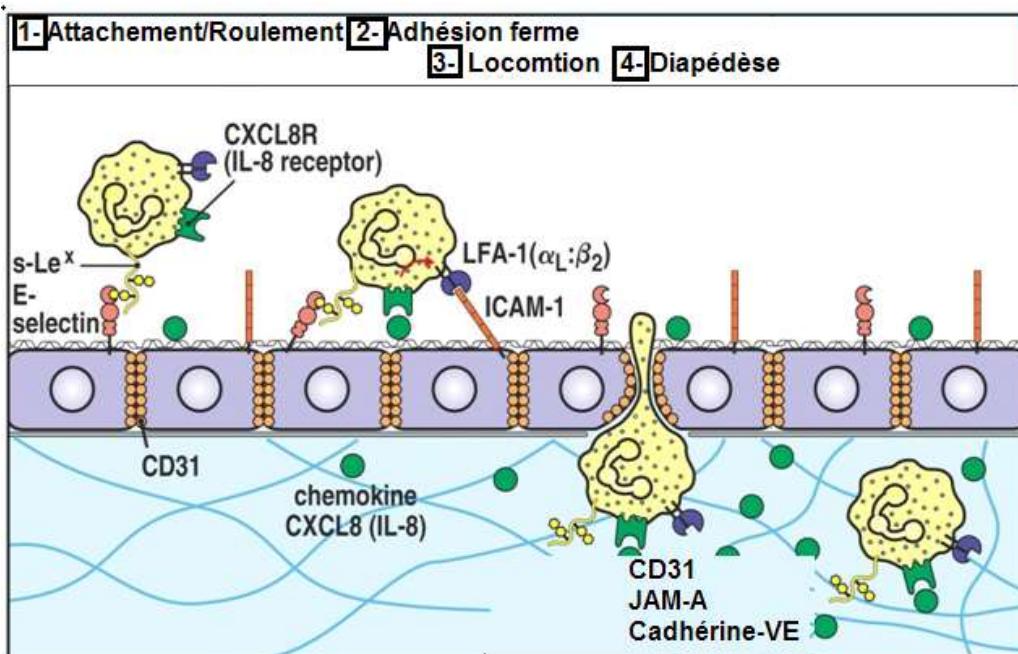


2. Action sur la migration des leucocytes à travers l'endothélium vasculaire : à plusieurs niveaux

L'endothélium exprime des molécules d'adhésion soit:

- de manière constitutionnelle: Sites spécialisés dans les organes lymphoïdes secondaires = **HEV (high-endothelial venules)** où migrent les lymphocytes





- après activation par des cytokines inflammatoires: veinules post-capillaires non spécialisés qui se trouvent dans les sites inflammatoires.

Cet endothélium recrute les leucocytes en utilisant un nombre de molécules d'adhésion et de chimiokines qui fonctionnent en cascade de plusieurs étapes:

- Attachement et roulement**: attachement faible et réversible à l'endothélium grâce à des molécules d'adhésion: **sélectines+++**. Ceci induit l'activation des intégrines (augmentation de l'affinité) pour préparer l'étape suivante.
- Adhésion ferme**: Résistance au flux sanguin par augmentation de l'affinité et/ou l'expression des **intégrines** sur les leucocytes grâce aux **chimiokines** qui sont fixées à la surface endothéliale.
- Locomotion**: Recherche du chemin vers les espaces inter-endothéliales.
- Diapédèse ou migration trans-endothéliale proprement dite**: Deux principales voies de passages ont été rapportées pour les leucocytes :
 - La voie **para-cellulaire** (entre les cellules endothéliales) est la plus fréquente
 - Et la voie **trans-cellulaire** (à travers la cellule endothéliale elle-même).
 Plusieurs molécules d'adhésion ont été impliquées dans ce processus, telles que **CD31, CD99, JAM-A, PVR et la cadhérine-VE**.

Après le passage de l'endothélium, les leucocytes passent dans les chorions et peuvent s'y déplacer grâce aux interactions avec les composants de la **MEC**. Ceci est assuré essentiellement par les **intégrines**.

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (HLA)

Introduction

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (**CMH**) ou "système HLA" (pour Human Leucocytes Antigens) chez l'homme, est un **ensemble de gènes**, étroitement liés sur un même chromosome (d'où le nom de complexe), identifié initialement par ses **effets majeurs dans le rejet des greffes** (histocompatibilité).

Certains de ses gènes codent pour des glycoprotéines qui jouent un rôle de "**présentoirs**" des Ag aux LyT ou interagissent avec des récepteurs des cellules NK.

Structure des molécules HLA

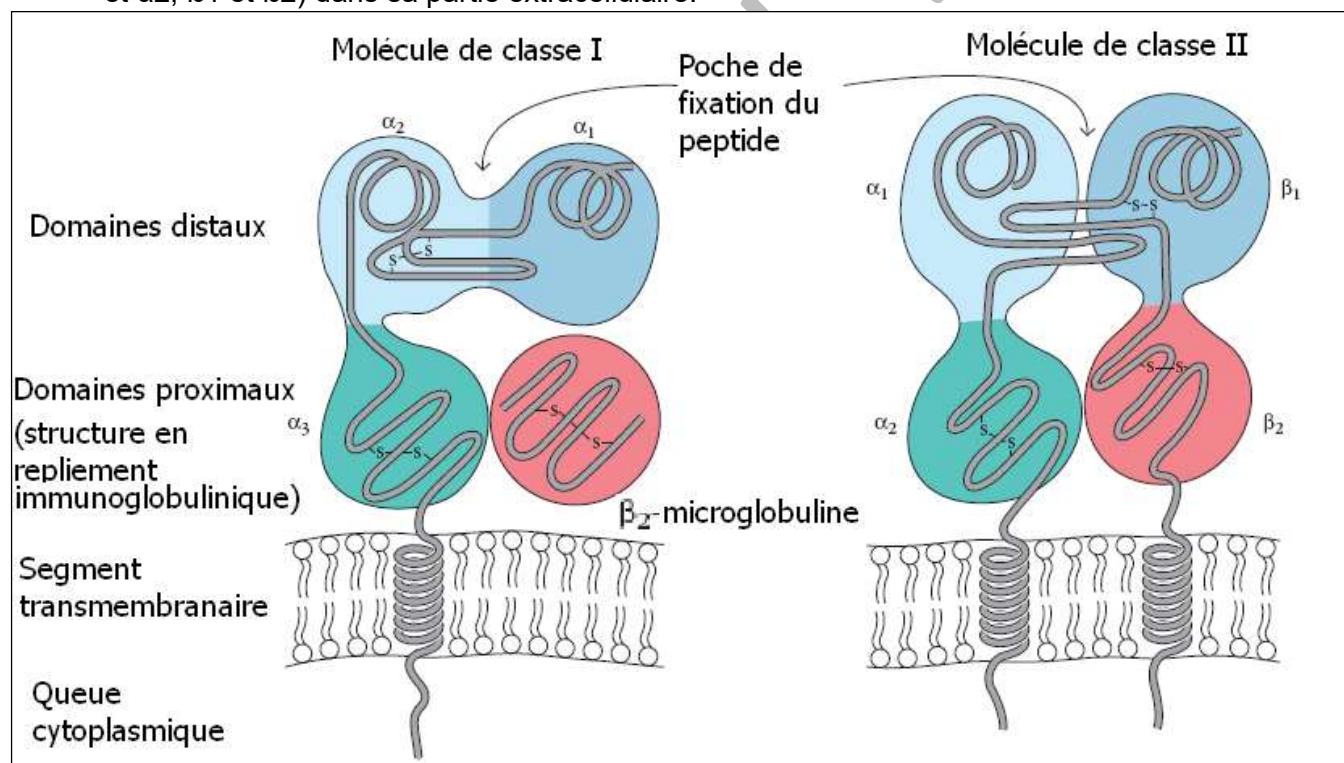
Les molécules HLA de classe I ou II sont des **hétérodimères glycoprotéiques** de membrane qui partagent tous une même architecture au niveau de leur partie extracellulaire: **4 domaines globulaires** appariés 2 à 2.

Les molécules de classe I sont formées de:

- **Une seule chaîne transmembranaire, notée α** , codée par la région HLA classe I et dont la partie extracellulaire est formée de 3 domaines globulaires notés successivement: α_1 , α_2 et α_3 .
- **La β_2 -microglobuline**: protéine totalement extracellulaire codée par un gène sur le chrom. 15.

Les molécules de classe II sont formées de:

- **deux chaînes glycoprotéiques α et β** codées chacune par l'une des 2 familles de gènes (A ou B) présentes dans la région HLA classe II. Chaque chaîne se compose de 2 domaines (α_1 et α_2 , β_1 et β_2) dans sa partie extracellulaire.



Organisation génétique du système HLA

Chez l'homme, le CMH est localisé sur le bras court du **chromosome 6 (région p21.3) sur une étendue d'environ 4000 Kb**.

Il contient **plus de 220 gènes** dont plusieurs codent pour des protéines du système immunitaire : les gènes du système HLA et de nombreux autres gènes dont les fonctions ne sont pas toutes connues.

C'est un système multigénique et multi-allélique.

(Par convention, on écrit le nom des gènes *en italique* contrairement aux noms de leurs produits, mais ceci n'est pas toujours suivi chez l'homme).

Il peut être divisé en trois régions, du télomère vers le centromère :

La région du CMH de classe I Elle contient:

1. Les locus des gènes de CMH de classe I classiques : HLA-A, HLA-B et HLA-C.

HLA classe I		
Locus	Nombre d'allèles	Expression des molécules
HLA classe I classique	HLA-A	1 001
	HLA-B	1 605
	HLA-C	690

2. Les locus des gènes de CMH de classe I non classiques : HLA-E, F, G, H, J, K, L, N, P, S, T, U, V, W, X, Y, (Z qui est contenu en fait dans la région II).

- Ils sont **beaucoup moins polymorphes** et **moins bien explorés** que les gènes de CMH I classiques.
- Les **HLA-E, F et G codent pour des protéines dont l'expression est beaucoup plus restreinte:**

Locus	Expression des molécules
HLA classe I non classique	A l'état normal: Cellules trophoblastiques A l'état pathologique: <ul style="list-style-type: none"> - cellules tumorales, - cellules infectées par des virus, - cellules immunes infiltrant les tissus en cas de maladies auto-immunes
	pratiquement toutes les cellules mais de façon moins importante que les molécules de classe I classiques.
	Plusieurs types tissulaires (foie, peau, vessie, trophoblaste,...) mais elle n'est pas exprimée à la surface et reste dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. A La surface de certains types cellulaires seulement (lignée de cellules B infectées par l'EBV, et certaines lignées de monocytes).

- Les **HLA-H, J, K, L, P, T, U, V, W, X** sont des pseudogènes: copies non fonctionnelles de gènes (par absence de région promotrice, de codon d'initiation, d'un cadre de lecture suffisant...).

3. Les locus des gènes apparentés au CMH (CMH-like) :

- Famille **MIC** (MHC class-I Related Chain) qui va de MICA à MICE.
- 15-30% d'homologie avec les gènes de classe I classique.
- Les molécules codées par ces gènes sont **exprimées sur les cellules épithéliales et les fibroblastes gastriques**.
- Interagissent **non pas avec le TCR mais avec les récepteurs NKG2D des cellules NK, T γδ et T αβ CD8+**, ce qui active ces dernières.
- Semblent jouer un rôle dans
 - l'élimination des cellules infectées
 - l'élimination des cellules tumorales
 - survenue de certaines maladies auto-immunes.

La région du CMH de classe II Elle contient:**1. Les locus des gènes de CMH de classe II classiques et non classiques :**

Régions	Locus	Expression des molécules	
HLA classe II classique	HLA-DR	Locus des gènes des sous-unités α et β .	CPA : ly B, mono, macro et DC. (précurseurs des globules rouges et des granulocytes, endothéliums vasculaires, glomérules rénaux...).
	HLA-DQ		
	HLA-DP		
HLA classe II non classique	HLA-DM	Les molécules HLA-DM et HLA-DO interviennent dans l'apprétement et la présentation des Ag peptidiques sur les HLA classe II classiques. Elles sont exprimées dans la membrane des compartiments endosomiques intracellulaires.	
	HLA-DO		

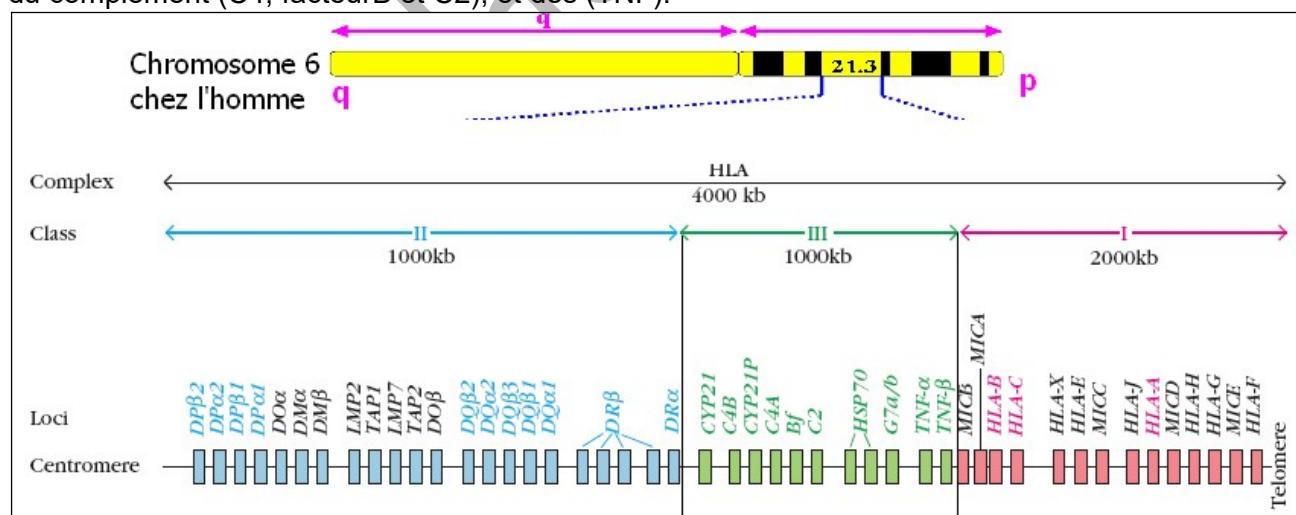
2. Les locus d'autres gènes :

Des gènes dont les produits interviendraient dans l'apprétement des Ag peptidiques et leur préparation pour être présentés :

- TAP 1 et TAP 2 ("Transporter of Antigen Peptides" ou "Transporter associated with Antigen Processing") → codent pour des sous unités de transporteurs de peptides,
- LMP 2 et LMP 7 ("Large Multifunctional Protease" ou "Low Molecular weight Protease") → codent pour des sous unités de protéasomes.

La région du CMH de classe III :

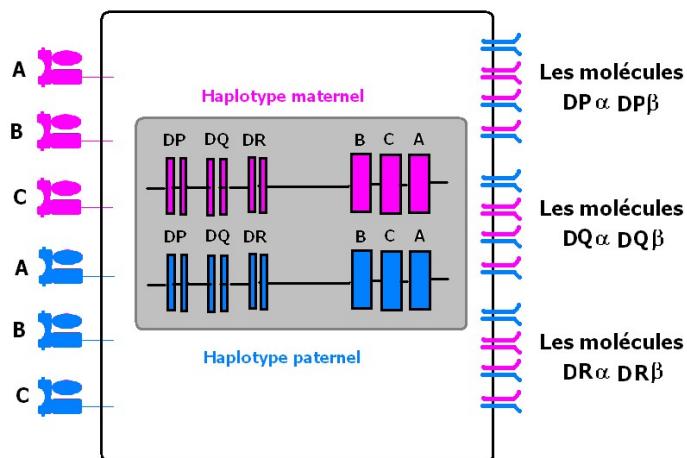
C'est une région intermédiaire abusivement qualifiée de classe III mais qui n'a en réalité aucun parenté avec le système HLA. Elle contient des gènes comme: Les gènes de certains composants du complément (C4, facteurB et C2), et des (TNF).

**Propriétés générales du système HLA****1- Polyallé�isme + multigénie → polymorphisme considérable:**

- nombre de combinaisons génétiques $> 10^{10}$
- → système HLA: marqueur génétique extrêmement puissant
- → quasi impossible de trouver deux sujets strictement identiques en dehors de la fratrie et les jumeaux monozygotes.

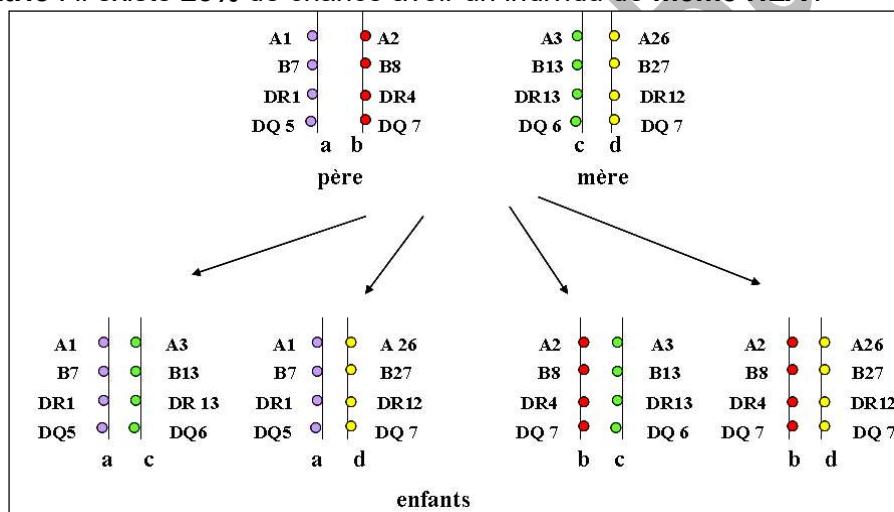
2- Codominance: Les gènes HLA de classe I et de classe II sont codominants

Pour chaque locus, l'allèle d'origine maternelle et l'allèle d'origine paternelle sont co-exprimés dans la même cellule.



3- Transmission en haplotype: Transmis le plus souvent en bloc ou groupe d'allèles appelé **haplotype**, des parents vers les enfants.

Dans une fratrie : il existe **25%** de chance avoir un individu de **même HLA**.



La fréquence de **crossing over est rare**: : **0.5%**. dans l'exemple précédent; l'apparition d'un enfant de génotype: A26, B27, DR12, DQ6/A2, B8, DR4, DQ7 serait due à un crossing over survenu lors de la formation des gamètes de la mère.

- Chaque individu se caractérise ainsi par un:

- **génotype HLA** formé de **2 haplotypes HLA**

Exemple de génotype (A, B, DR, DQ) et convention d'écriture:

HLA-A2, B44, DR1, DQ5/ A30, B44, DR4, DQ7

Ou bien:

$$\frac{A2 - B44 - DR1 - DQ5}{A30 - B44 - DR4 - DQ7} = \frac{(\text{haplotype a})}{(\text{haplotype b})} = \frac{a}{b}$$

- **phénotype HLA ou groupage HLA:**

Exemple

HLA-A2, 30; B44, DR1; 4; DQ5, 7.

4- Le déséquilibre de liaison (5)

C'est la tendance pour des allèles de locus différents à se trouver ensemble sur le même haplotype, plus souvent que ne le voudrait le hasard dans une population donnée.

Ex. liaisons entre les allèles de classe I et II (A1 B8), ou entre classe I et classe II (B8-DR3).

Ce phénomène varie selon les différentes ethnies dans sa fréquence et dans les allèles concernés.

Il reste inexpliqué est l'hypothèse d'explication la plus probable est celle de la **sélection**: par exemple, certaines combinaisons alléliques pourraient interagir et conférer une résistances à certaines maladies ou à l'inverse créer des effets délétères.

Nomenclature

Accumulation des données sur le système HLA + son polymorphisme → Comité de l'OMS de nomenclature internationale qui définit régulièrement des règles strictes d'écriture.

On distingue:

* **Nomenclature sérologique**: c'est la nomenclature des Ag définis par sérologie (ou Lymphocytotoxicité).

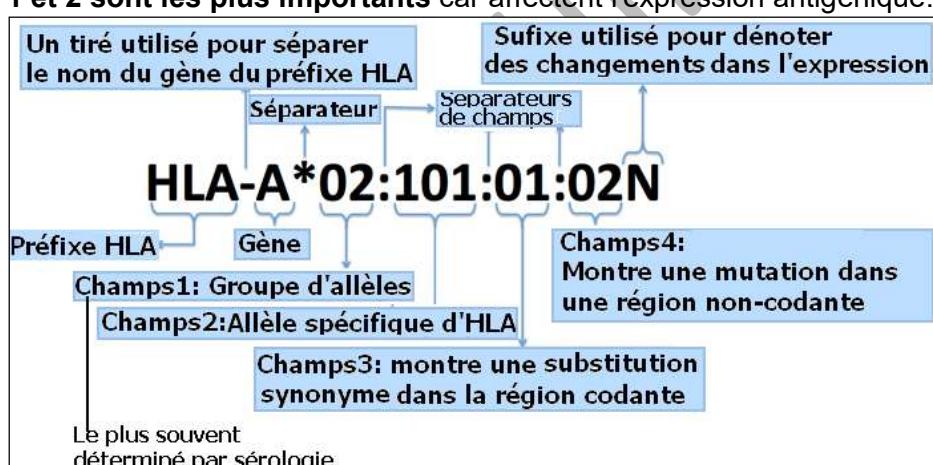
- Préfixe HLA
- Le nom du gène: A, B, C...Le C est toujours suivi de la lettre w 'Wrokshop' (seulement dans cette nomenclature sérologique).
- Un numéro spécifique (désigne un groupe d'allèles donnant des protéines qui se ressemblent)

Exemple: HLA-A2, 30; B44, DR1; 4; DQ5, 7.

* **Nomenclature moléculaire** (consensus dès avril 2010): elle est plus informative et elle est harmonisée avec la précédente nomenclature. Elle comporte:

- Préfixe HLA
- Le nom du gène: A, B, C...
- **Champs1**: groupe d'allèles, il correspond, sauf rares exceptions, à la spécificité antigénique sérologique.
- **Champs2**: N° de découverte d'un allèle spécifique dans ce groupe
- Champs3: Montre une substitution synonyme dans la région codante

Les champs 1 et 2 sont les plus importants car affectent l'expression antigénique.

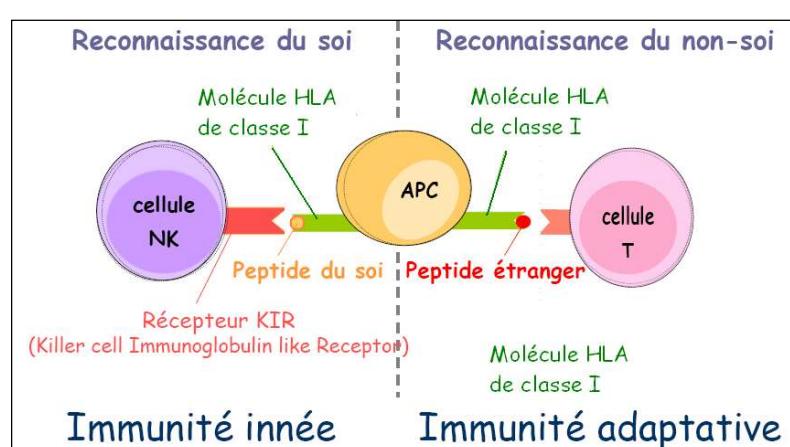


Rôle des molécules HLA

Les molécules HLA exercent leur fonction commune de "présentoirs" d'Ag :

Les molécules de classe I

- Elles incorporent des **peptides endogènes**: présents dans le cytoplasme de la cellule c'est-à-dire le plus souvent synthétisés par la cellule elle-même ou d'origine virale.
- Elles présentent à la surface de la cellule le reflet de son état : **saine ou malade**.
- Elles interagissent et présentent leurs peptides aux lymphocytes T CD8⁺ (via leur TCR) ou cellules NK (via les récepteurs KIR) qui vont



décider de la survie ou non de la cellule cible.

Une **cellule infectée ou une cellule tumorale peuvent empêcher l'expression des HLA classe I** pour échapper aux Ly T, les NK vont s'en charger en éliminant toutes les cellules n'exprimant pas de HLA classe I.

Cas de molécules HLA classe I non classiques:

- **HLA-G:**

A- Rôle de HLA-G dans la tolérance materno-foetale

Interface materno-fœtale = cellules trophoblastiques : cibles potentielles des effecteurs humoraux et cellulaires de la réponse immunitaire de la mère.

Les cellules trophoblastiques n'expriment pas de CMH de classe II ni les CMH de classe I classiques (HLA-A et B) à l'exception d'une faible expression de HLA-C. Elles expriment par contre les HLA non classiques: HLA-E, F et G.

Le HLA-G joue un rôle régulateur dans les phénomènes immunologiques qui se déroulent dans l'interface materno-fœtale.

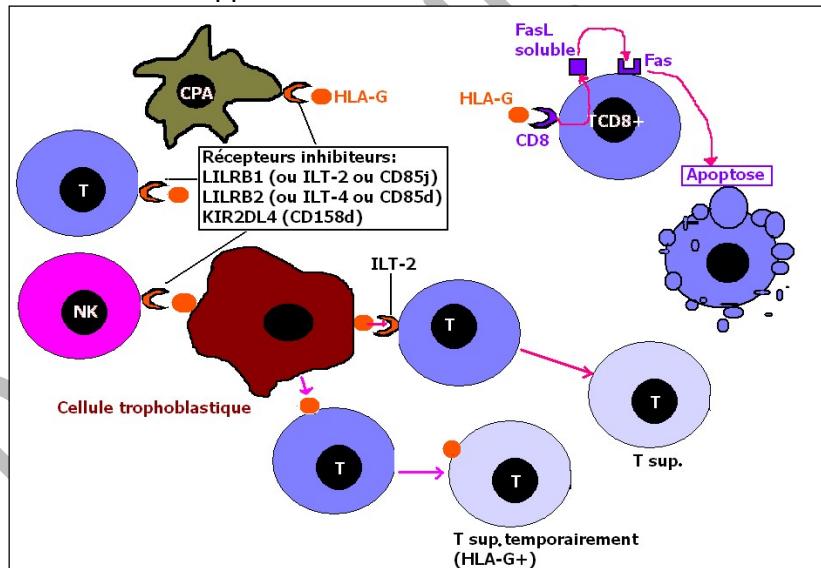
HLA-G membranaire ou soluble possède des propriétés immunosuppressives via l'interaction avec des récepteurs inhibiteurs exprimés par les NK, les Ly T et les CPA:

HLA-G soluble:

Se fixe à la molécule **CD8** et induit la production de **Fas L soluble** par les T CD8⁺ activées, induisant leur **apoptose** par fixation sur les molécules **Fas** membranaires.

HLA-G membranaire

Entraîne la formation de T suppresseurs soit par **transformation des T naïfs en T suppresseurs**, soit par **transfert rapide de la molécule HLA-G vers les Ly T** les rendant ainsi temporairement des T suppresseurs HLA-G⁺.



B- Rôle de HLA-G dans la tolérance des greffes allogéniques:

Les **greffons** (rein, cœur ou foie) **exprimant HLA-G** sont beaucoup plus tolérés

Les sujets greffés ayant une meilleure tolérance (faible taux de rejet aigu ou chronique) ont des taux élevés de sHLA-G et de T suppresseurs circulants.

C- HLA-G comme mécanisme d'échappement des cellules tumorales

HLA-G est exprimée sur certaines tumeurs, ce qui leur permet de s'échapper aux Ly T et aux NK.

Des taux élevés de sHLA-G chez des cancéreux sont associés à une mauvaise évolution clinique.

D- Rôle de HLA-G dans les infections

Il existe des preuves de l'implication de HLA-G comme mécanisme d'échappement de certains **pathogènes** comme: HIV, CMV

- **HLA-E**

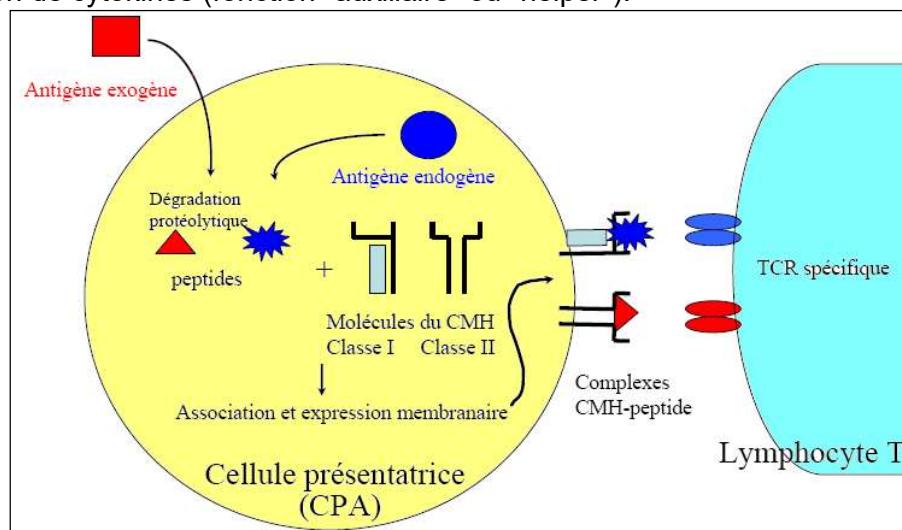
Rôle qui ressemble à celui des HLA classe I classique

- **HLA-F**

Rôle inconnu: expression avec les molécules HLA-E et G sur le trophoblaste → tolérance materno-fœtale?

Les molécules de classe II

- Elles présentent des **peptides exogènes**: Ag qui se trouve dans un endosome, c'est-à-dire en général captés par la cellule dans le milieu extérieur.
- Elles présentent à la surface de la cellule le **reflet de l'état "sanitaire" de son environnement**.
- Elles interagissent et présentent leurs peptides **aux lymphocytes T CD4⁺** qui vont décider de déclencher ou non une réponse immunitaire en délivrant des signaux activateurs tels que la production de cytokines (fonction "auxiliaire" ou "helper").



Molécules HLA solubles

Il existe des molécules HLA solubles dans le sérum des individus normaux (et aussi dans d'autres sécrétions: urines, sueur, larmes...). Pas d'intérêt actuellement

Un autre type de présentoirs d'Ag: les molécules CD1

C'est une famille apparentée aux CMH, codée sur le **chromosome 1**.

Ces molécules ont une **structure comparable à celle des HLA I** mais elles sont **peu ou pas polymorphes**.

Elles **présentent des composants lipidiques ou glycolipidiques des enveloppes bactériennes aux Ly T et NKT**.

REPONSES IMMUNITAIRES ET COOPERATIONS CELLULAIRES

Introduction

Les réponses immunitaires peuvent être classées, *dans un but didactique*, de différentes manières:
Selon le degré de spécificité et de rapidité de la réponse à l'agent inducteur :

- immunité innée
- immunité adaptative

Il existe de grands chevauchements entre ces deux versants de l'immunité car ils communiquent entre eux.

Selon le mécanisme employé par le système immunitaire

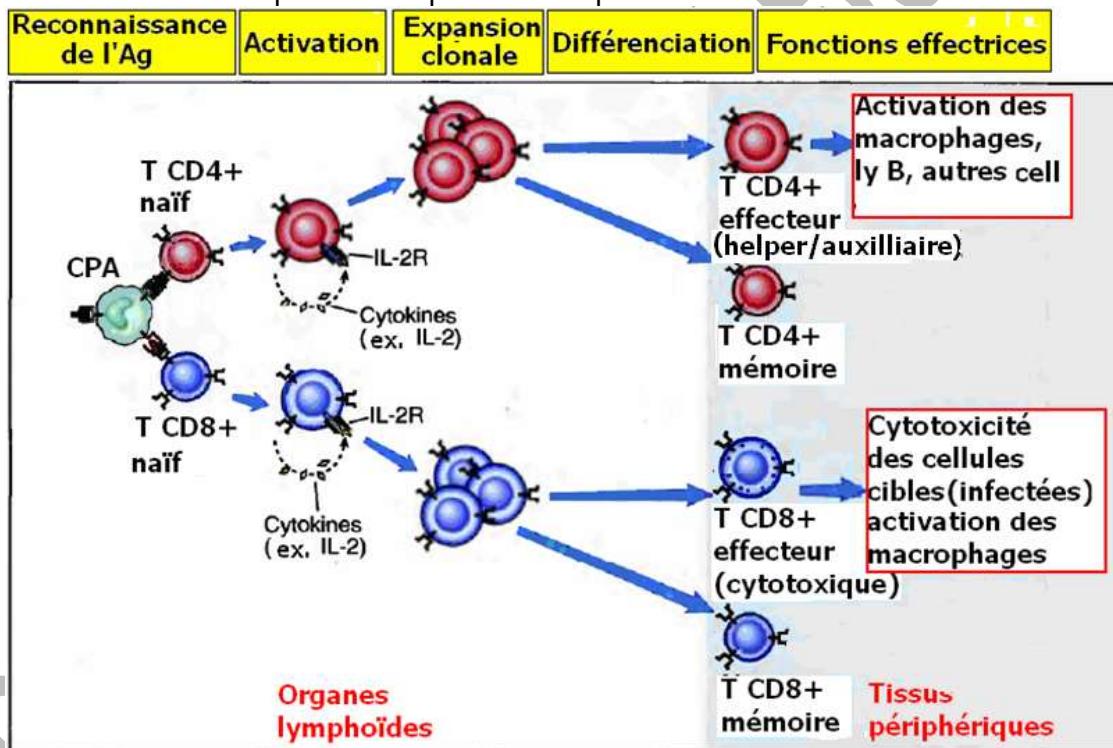
- Immunité à médiation cellulaire : Dans l'immunité innée ce sont principalement les cellules NK et les phagocytes qui interviennent ainsi que les T δ y (le TCR peut interagir directement avec l'Ag), NKT (restreints au CD1d, diversité TCR très réduite). Pour l'immunité adaptative ce sont les LyT CD8+.
- Immunité à médiation humorale : où ce sont les anticorps qui sont impliqués.

Réponse innée et réponse adaptative

Voir Introduction.

Déroulement global de la réponse immunitaire adaptative

Il peut être divisé schématiquement en plusieurs étapes :



1- Reconnaissance de l'Ag et activation des Ly T

Signal 1:

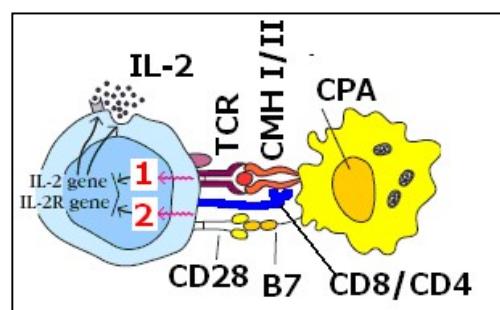
- TCR-peptide-CMH (Ly B, DC ou macrophage),
 - CMH II (Ag exogène)
 - CMH I (Ag endogène: viral, du soi ou tumoral)
- Co-récepteur (CD4/CD8) reconnaît les CMH.

Signal 2

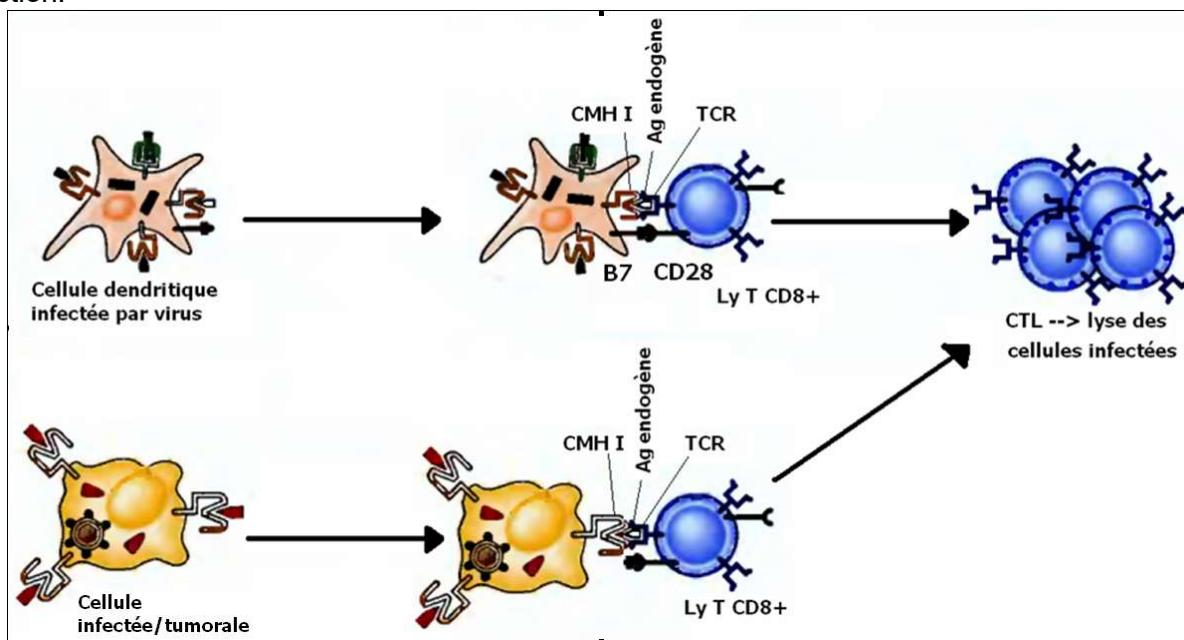
- B7-CD28
- Absence → apoptose ou anergie du LyT

Cas de l'activation des Ly T CD8+: elle se fait par

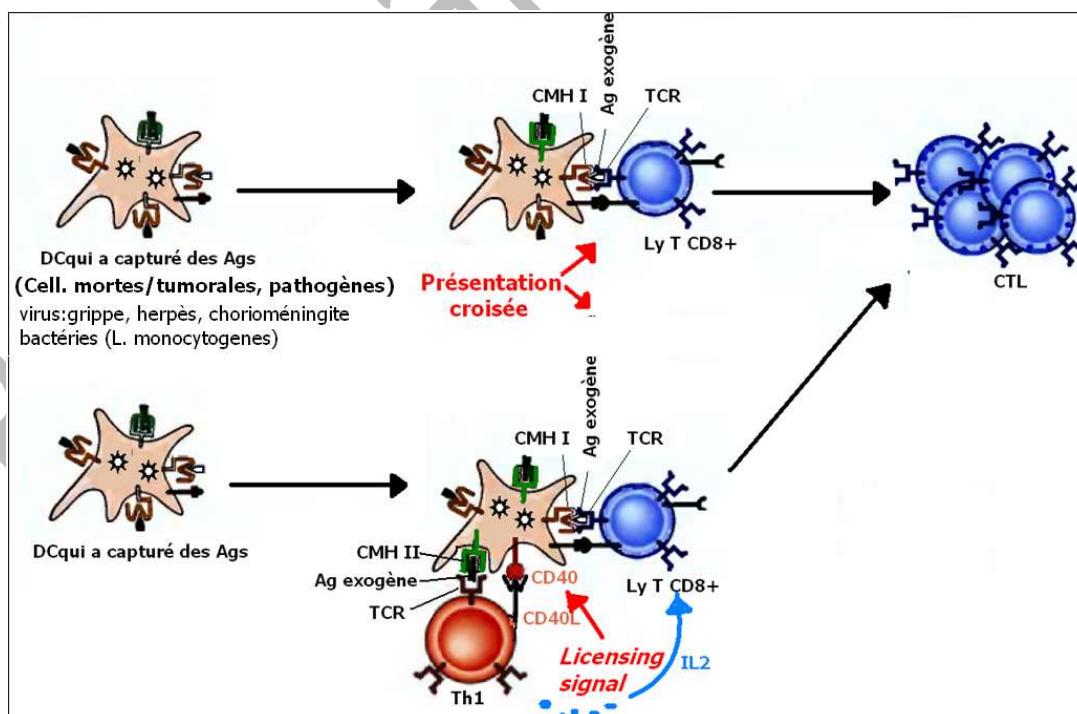
- Une cellule infectée ou tumorale, exprimant des complexes CMH I-peptides viraux/tumoraux.



- Une DC infectée, exprimant des complexes CMH I-peptides endogènes, témoins de son infection.



- Une DC qui a ingéré des Ags (de cellules mortes, de pathogènes ou de cellules tumorales), présente ces Ag exogènes liés au CMH I (au lieu du CMH II) à la cellule CD8+. Cette présentation est appelée: présentation croisée (cross-presentation). Elle est parfois suffisante à induire une activation des T CD8+ (dans certaines infections virales (grippe, herpès, chorioméningite) ou bactériennes (*L. monocytogenes*))
- Parfois, la DC a besoin d'une autorisation d'un LyTCD4+ de type Th1 qu'elle active via un complexe CMH II-Ag exogène. Le Th1 activé exprime CD40L qui interagit avec le CD40 de la DC lui donnant alors l'autorisation d'activer le Ly T CD8+, c'est le signal de "licensing" des DC.



2- Expansion clonale des Ly T

Elle est beaucoup plus importante dans le cas des Ly CD8+ (elles tuent par elles même) par rapport aux Ly T CD4+ (elles agissent par le biais des cytokines).

3- Différenciation des Ly T naïfs en Ly T effecteurs et mémoire parallèle à l'expansion clonale.

Les Ly T helper CD4+:

Se différencient en T CD4+ Th1 ou Th2 (voir cours des cytokines).

Les Ly T CD8+:

Se différencient en Ly T cytotoxiques (CTL) → tuent les cellules exprimant l'Ag par **apoptose**.

Les CTL sont protégés contre leurs propres produits contenus dans les granules grâce à la cathepsine B qui se trouve sur leur membrane plasmique.

Développement des Ly T mémoire

Réponse immunitaire adaptative CYTOTOXIQUE

Correspond à la reconnaissance puis la destruction spécifique de certaines **cellules cibles** par des **cellules cytotoxiques** (des lymphocytes).

- cellules cytotoxiques de l'immunité acquise ou adaptative
 - o CTL: sont les plus nombreux et le plus souvent impliqués.
 - o Une minorité de lymphocytes T CD4+ est douée d'activité cytotoxique.

Rôle dans l'élimination des:

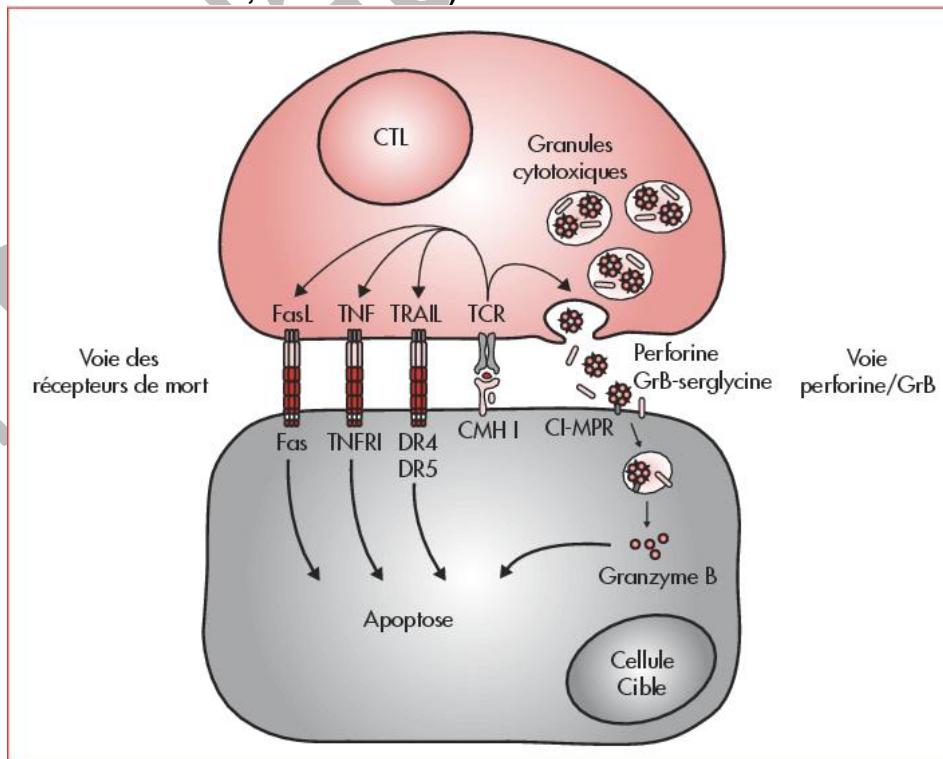
- **cellules infectées par des pathogènes intracellulaires** (virus, certains parasites et bactéries)
- **cellules cancéreuses**
- **cellules allogéniques** (rejet de greffe)

L'arsenal des cellules cytotoxiques est représenté essentiellement par **deux voies**:

a- **La voie perforine/granzyme B**

- La perforine libérée par la cellule cytotoxique **se polymérisé** sur la membrane de la cellule cible formant ainsi un **canal transmembranaire (pore)** qui permet:
 - o La destruction par **effet osmotique** → **nécrose cellulaire**.
 - o L'**entrée des molécules de granzyme B** qui vont activer les voies de la **mort cellulaire par apoptose**.

b- **La voie des récepteurs de la mort:** Cette voie est basée sur l'engagement de **récepteurs pro-apoptotiques**, à la surface de la cellule cible, par leurs **ligands exprimés par les CTL** (essentiellement: FasL, TRAIL et TNF).



La réponse immunitaire adaptative HUMORALE

Les Ac sont produits après activation des **Ly B** spécifiques d'Ag qui se trouvent dans les organes lymphoïdes secondaires. L'activation des Ly B naïfs nécessite:

Premier signal d'activation : Reconnaissance spécifique de l'Ag par le BCR

- Ag (Sous sa **forme native**, souvent **libre** mais peut être **adsorbé**)
- Rencontre **indépendante du CMHII**
 - Soit **directe** (Ag soluble et de faible poids moléculaire (toxines))
 - Soit présentation par une **CPA** (macrophage ou DC) *s/f liée à des molécules d'adhésion ou des récepteurs du complément et non au CMHII.*
- Seul signal spécifique

La fixation d'un **Ag sur au moins deux BCR** induit leur **pontage** (*cross-linking*) qui est à l'origine du déclenchement d'un **signal intracellulaire**.

Deuxième signal d'activation : Coopération B-T CD4+ 'helper' de type Th2

- Nécessaire pour la plupart des antigènes qui sont alors appelés **Ag thymo-dépendants**.
- Le Ly B ingère l'Ag capturé par son BCR, le fragmente et présente ses fragments liés au CMH de **classe II**, à des **Ly T CD4+ helper** préalablement sensibilisés à ce même peptide par une CPA d'une autre origine (macrophage, cellule dendritique). **Le Ly B est donc une CPA**.
- Ces **T CD4+ Th2** expriment **CD40L** et des **cytokines** qui vont entraîner la **prolifération et la différenciation des cellules B** (réponse immunitaire humorale) :

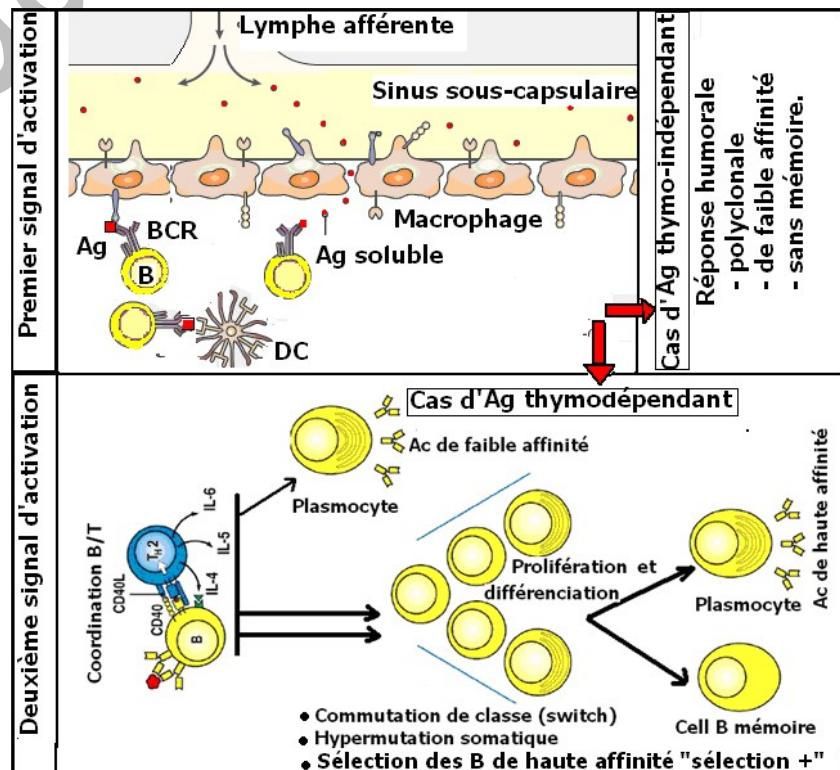
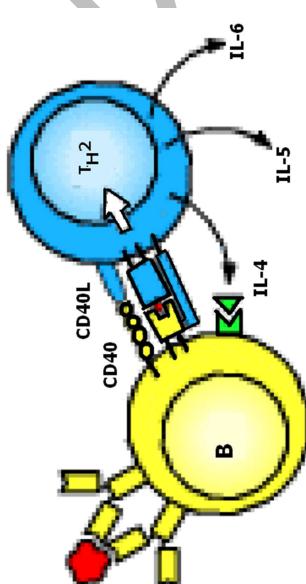
- Une petite partie se transforme rapidement en **plasmocytes** → Ac de faible affinité
- Une grande partie va constituer le **centre germinatif** des follicules lymphoïdes avec :
 - ° **Commutation de classe d'Ig** (ou switch) → expression d'isotypes autres que IgM et IgD: IgG, IgA ou IgE. Elle est influencée par des cytokines:
 - IL-4: favorise IgE
 - IFN- γ : IgG
 - TGF- β (tissus muqueux): favorise IgA
 - ° **Hypermutation somatique** → mutations dans les gènes des Ig qui permettent de modifier leur affinité de liaison à l'Ag.

- ° **Sélection des Ly B de haute affinité**: par **contact avec les cellules dendritiques folliculaires (FDC)** = c'est une "**sélection positive**". Les Ly B poursuivent leur différenciation

Soit en **plasmocytes**
sécrétateurs d'Ac

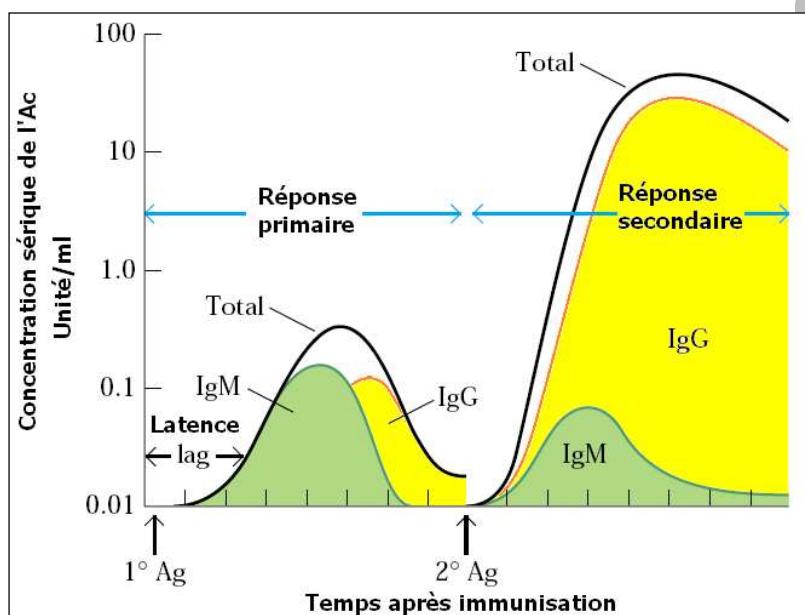
Soit en **B mémoire** →
réponse secondaire plus
rapide et plus efficace.

Les Ag thymo-indépendants (ex : les LPS des bactéries) ne nécessitent pas de contact direct du Ly B avec un Ly T. Ils induisent une réponse humorale **polyclonale**, de **faible affinité** et **sans mémoire**.



La réponse humorale primaire diffère de la réponse humorale secondaire

Propriété	Réponse primaire	Réponse secondaire
Cellule B répondeuse	Cellule B Naïve	Cellule B mémoire
Période de latence après contact avec l'Ag	Habituellement 4-7 j	Habituellement 1-3 jours
Temps auquel la réponse atteint un pic	7-10 jours	3-5 jours
Amplitude du pic de la réponse anticrops	Variable selon l'Ag	Généralement 100-1000 fois > à celle de la réponse primaire
Isotype produit	L'IgM prédomine	L'IgG prédomine
Antigènes	Thymo-dépendants et Thymo-indépendants	Thymo-dépendants
Affinité de l'anticorps	Faible	Elevée



- La réponse humorale peut subir un rétrocontrôle négatif,
 - o La liaison d'un complexe Ag-Ac aux récepteurs des fragments Fc des anticorps (RFcγ) exprimés sur les Ly B inhibe le signal initié par le BCR.
 - o Les cellules Treg (Tsupp) participent aussi à cette inhibition.

INFLAMMATION

Définition

La définition classique de l'inflammation fut donnée par Celsius depuis l'an 30 avant JC, selon les signes physiopathologiques qui la caractérisent : **Rougeur (rubor)**, **Chaleur (calor)**, **Douleur (dolor)** et **Gonflement (tumor)** =RCDG. Galen avait ajouté par la suite la **perte de fonction (functio laesa)**. Cette définition a persisté dans les temps modernes.

D'un point de vue fonctionnel, l'inflammation est définie comme une **réponse** de l'organisme à une **stimulation nocive** causée par :

- des agents **exogènes** (infectieux, physiques ou chimiques)
- ou des signaux **endogènes** tels que des cellules endommagées (ischémie, allergies, auto-immunité...) ,

essayant d'entraîner ainsi l'élimination de la cause initiale de la lésion, l'élimination des cellules nécrotiques et la réparation des tissus.

Cependant, en raison des processus moléculaires, immunologiques et physiologiques complexes et souvent simultanés impliqués dans la réponse inflammatoire, définir clairement l'inflammation présente un défi.

Éléments de base de l'inflammation

L'inflammation est induite lorsque les cellules hôtes détectent

- des **PAMP** (*Pathogen Associated Molecular Patterns*)
- ou des **DAMP** (*damage-associated molecular patterns*) à travers des **PRR** (*Pattern Recognition Receptors*).

La stimulation cellulaire déclenche des processus inflammatoires par la libération de **médiateurs inflammatoires** :

1- **Les cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.** Les cytokines **TNF**, **IL6** et **IL-1 β** ont:

- **Des effets autocrates et paracrites** conduisant à **l'activation locale**

* **des cellules endothéliales**, augmentant ainsi la perméabilité vasculaire et facilitant l'entrée des cellules immunitaires dans les tissus au site de l'infection, mais elles peuvent également entraîner une transsudation (œdème), une vasodilatation et une hypotension.

* **des macrophages et des PNN** : phagocytose des pathogènes s'ils existent et libération de radicaux libres.

- **Des effets endocrines** : lorsque ces cytokines sont libérées en grandes quantités, elles peuvent exercer des effets endocriniens, tels que l'induction de la production des **protéines de phase aiguë de l'inflammation par le foie** (voir plus loin), l'activation plaquettaire, la fièvre, l'asthénie et l'anorexie.

Dans la circulation sanguine, les monocytes et neutrophiles activés libèrent des cytokines qui, à leur tour, stimulent la libération de **prostaglandines** qui induisent les symptômes de la maladie (somnolence, asthénie et fièvre) en agissant sur l'hypothalamus. Un aspect important des médiateurs de l'inflammation dans la circulation est l'activation du système du **complément**, qui intervient dans l'opsonisation microbienne et la destruction, et génère des peptides inflammatoires tels que C3a et C5a.

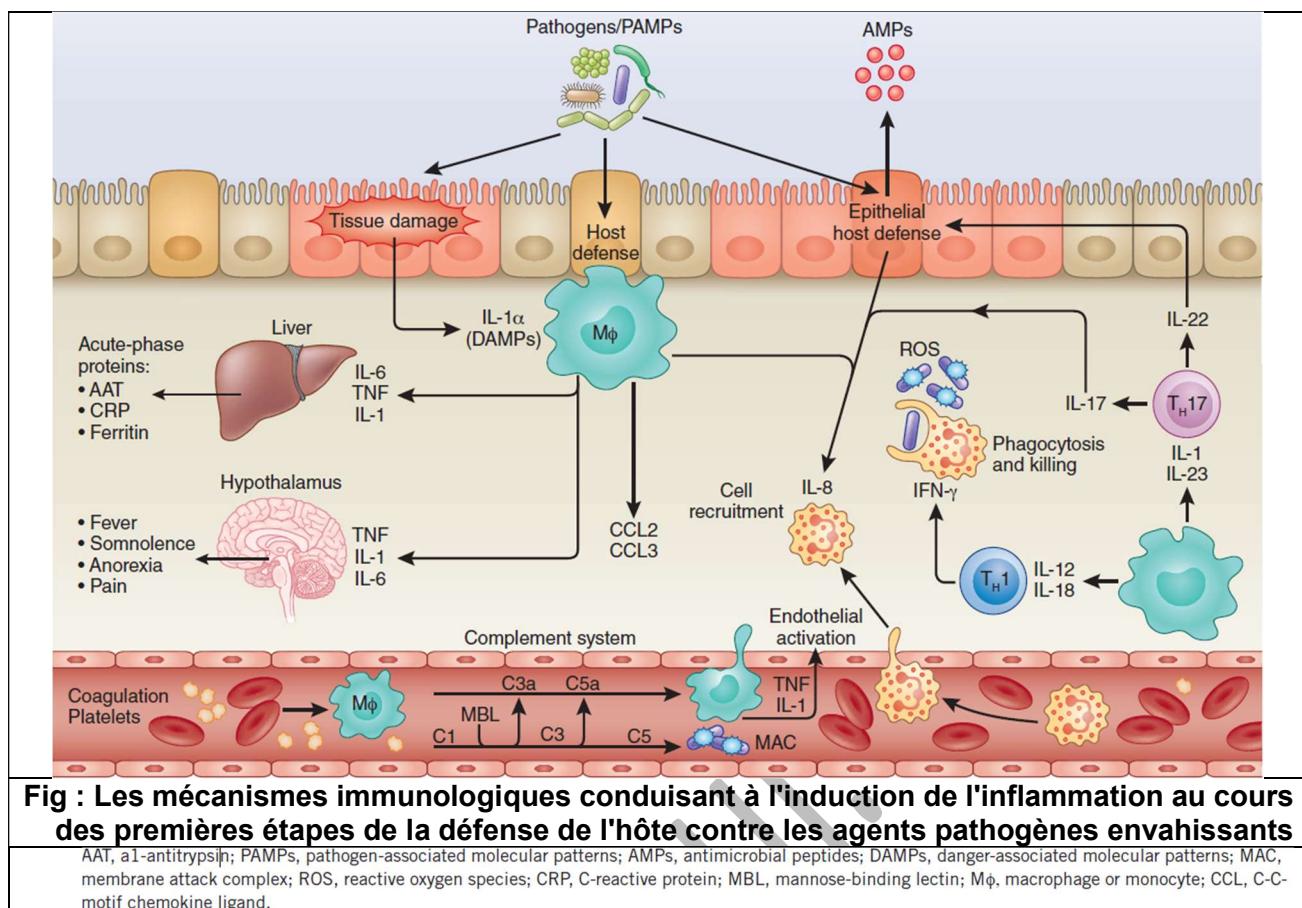


Fig : Les mécanismes immunologiques conduisant à l'induction de l'inflammation au cours des premières étapes de la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants

AAT, a1-antitrypsin; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; AMPs, antimicrobial peptides; DAMPs, danger-associated molecular patterns; MAC, membrane attack complex; ROS, reactive oxygen species; CRP, C-reactive protein; MBL, mannose-binding lectin; Mφ, macrophage or monocyte; CCL, C-C motif chemokine ligand.

2- Les amines vasoactives

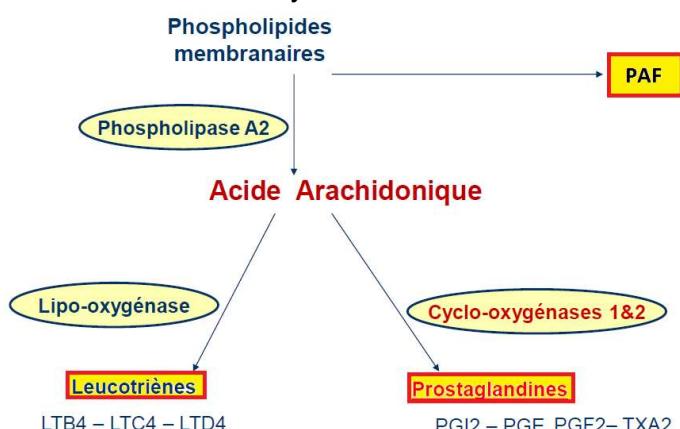
Ils favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire en induisant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

Il s'agit de l'**histamine** et de la **sérotonine** (par dégranulation des PNN et des plaquettes) et des **kinines** (surtout la bradykinine). La bradykinine induit également la douleur. → Apparition de signes cardinaux : RCDG.

3- Les médiateurs lipidiques

Dérivés des phospholipides des membranes cellulaires. Ils comprennent les **métabolites de l'acide arachidonique + le facteur d'activation plaquettaire (PAF)** :

- La phospholipase A2 (des leucocytes et de plaquettes) dégrade les phospholipides en :
 - Facteur d'activation leucocytaire (PAF):** augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation des plaquettes, chimioattraction leucocytaires.
 - acide arachidonique qui sera métabolisé par :
- Les cyclo-oxygénases (Cox-1 et Cox-2) métabolisent l'acide arachidonique en :
 - Prostaglandines (PG):** effets très variables selon la dose. Souvent ils augmentent la perméabilité vasculaire.
 - Thromboxanes (TXA):** agrégants plaquettaires et vasoconstricteur.
- Les Cox sont les cibles de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- La lipo-oxygénase métabolise l'acide arachidonique en **leucotriènes**: chimioattraction leucocytaire, bronchoconstriction et augmentation de la perméabilité vasculaire.



Éléments de base de la résolution de l'inflammation

Les mécanismes d'arrêt de la réponse inflammatoire ont une importance primordiale dans le retour à l'homéostasie. Ce n'est pas une simple élimination de l'agent de stress, mais plutôt un processus actif impliquant une reprogrammation fonctionnelle des cellules par la production de médiateurs dont :

- **L'IL-10** : libéré par les cellules T régulatrices, supprime la production de cytokines pro-inflammatoires.
- **Le TGF-β** : (libéré par les monocytes et les plaquettes) et **l'IL-37** : suppriment largement l'inflammation.
- **Les domaines extracellulaires clivés des récepteurs de cytokines, tels que le TNFR soluble et l'IL-1R**, servent de récepteurs leurre et limitent l'inflammation en liant et en neutralisant leurs cytokines.
- **Les antagonistes des récepteurs, tels que l'IL-1Ra**, se lient à l'IL-1R sans induire de signal intracellulaire, inhibant ainsi l'activité biologique des interleukines IL-1 α et IL-1 β .
- **Les inhibiteurs du complément** modulent également l'inflammation.
- **Les résolvines** (médialeurs lipidiques synthétisés à partir des acides gras polyinsaturés oméga-3) font un feed-back négatif en supprimant la transcription et la libération des cytokines.
- Les protéines induites lors de la phase aiguë de l'inflammation, telle que **l'alpha-1 antitrypsine (AAT)**, ont aussi une activité anti-inflammatoire.

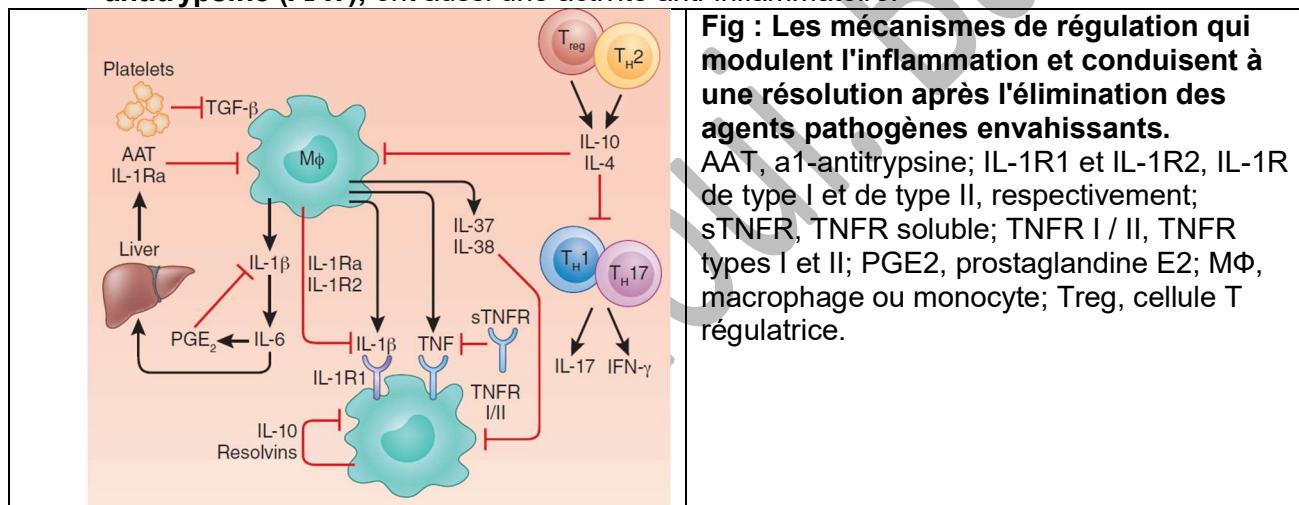


Fig : Les mécanismes de régulation qui modulent l'inflammation et conduisent à une résolution après l'élimination des agents pathogènes envahissants.

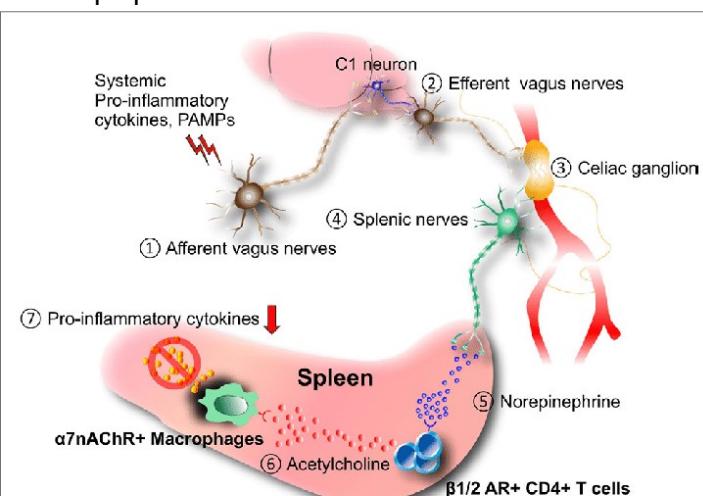
AAT, a1-antitrypsine; IL-1R1 et IL-1R2, IL-1R de type I et de type II, respectivement; sTNFR, TNFR soluble; TNFR I / II, TNFR types I et II; PGE2, prostaglandine E2; MΦ, macrophage ou monocytte; Treg, cellule T régulatrice.

Des mécanismes anti-inflammatoires supplémentaires impliquent :

Les hormones du stress (corticostéroïdes et catécholamines) : régulateurs négatifs de la signalisation des Toll-like récepteurs et des micro-ARN.

Les mécanismes neuro-immuno-régulateurs (réflexe immunologique) : fournissent une rétroaction négative anti-inflammatoire, qui est déclenchée par une entrée sensorielle périphérique transmise par le nerf vague afférent au tronc cérébral. Elle est suivie par l'activation du nerf vague efférent et du nerf splénique, la libération de **noradrénaline** dans la rate puis la sécrétion d'**acétylcholine** par un sous-ensemble de lymphocytes T CD4+, inhibant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages.

Cependant, une réponse anti-inflammatoire trop prononcée ou persistante peut rendre l'hôte vulnérable aux infections secondaires.



Inflammation en clinique

La clinique de l'inflammation est variable. Selon son étendue, elle peut être **généralisée** (Fièvre, Asthénie, Altération de l'état général) ou **localisée** (des signes selon le tissu touché, en général RCDG). Selon son évolution, elle peut être aigue ou chronique.

L'inflammation aiguë :

C'est une réaction immédiate et courte (quelques jours ou semaines) à un agent agresseur, caractérisée par des phénomènes vasculo-transsudatifs Intenses qui donnent les signes cardinaux : rougeur (*rubor*), chaleur (*calor*), douleur (*dolor*) et gonflement (*tumor*).

L'inflammation chronique :

Elle correspond à un échec de l'inflammation aiguë.

La persistance de l'inflammation va donner des séquelles anatomiques et fonctionnelles (*functio laesa*) qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques (maladies auto-immunes, allergies chroniques...).

Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris (persistance de l'agent pathogène et/ou déficit dans les mécanismes de résolution ?).

Marqueurs biologiques de l'inflammation

1- L'hémogramme (numération-formule sanguine, NFS) : peut montrer

- **Une hyperplaquetose (thrombocytose)** : fréquente en cas d'inflammation chronique.
- **Une hyperleucocytose à PNN** (surtout en cas d'infection à germes pyogènes mais peut aussi se voir au cours de certaines maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, vascularites).
- **Une anémie inflammatoire** se voit après 3 à 4 semaines d'évolution de l'inflammation. C'est une anémie normochrome normo ou microcytaire, arégénérative, à ferritine sérique élevée.

2- La vitesse de sédimentation (VS) globulaire :

La VS est mesurée par la hauteur en millimètres du coagulum obtenu à partir du sang, à la première heure (seule la mesure à la première heure est recommandée par le Comité international de standardisation en hématologie).

L'augmentation de la VS est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène qui inhibe les charges négatives des globules rouges et favorise leur agrégation entre elles.

La limite supérieure des valeurs normales est fonction de l'âge et du sexe :

- âge en années divisé par deux chez l'homme ;
- âge en années + 10 divisé par deux chez la femme.

La VS peut être faussement augmentée (Age, Grossesse (3^e trimestre), Hypercholestérolémie, Anémie, Hypergammaglobulinémie, Insuffisance rénale chronique, Syndrome néphrotique) ou faussement basse (Polyglobulie, Cryoglobulinémie, Hypofibrinogénémie).

3- Protéines de la phase aiguë de l'inflammation :

Elles sont principalement produites par les hépatocytes en réponse aux signaux de cytokine du site d'inflammation. Elles initient ou soutiennent des processus défensifs ou adaptatifs qui contribuent à la guérison à court terme, mais peuvent entraîner une inflammation chronique.

Les classiques, sont la protéine C-réactive (CRP), le complément et le fibrinogène. Auxquelles s'ajoutent l'amyloïde A, la céroloplasmine, l'haptoglobine et l'alpha 2-macroglobuline.

Traditionnellement, ces protéines sont mesurées directement dans le plasma ou le sérum et sont utilisées en clinique pour évaluer la présence, l'intensité et l'évolution d'un processus ou d'une maladie inflammatoire.

a. La CRP :

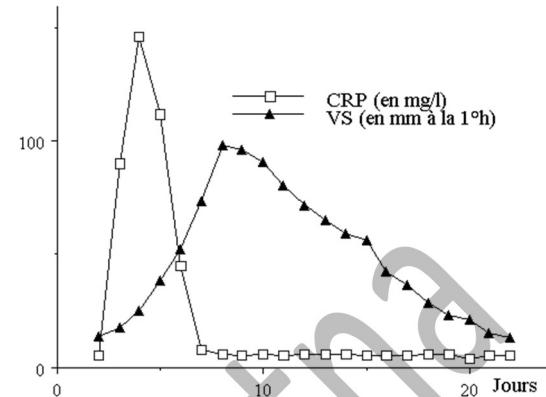
Sa synthèse est **sous le contrôle de l'IL-6** et elle connaît des variations de concentration très importantes (jusqu'à 1 000 fois la norme).

Sa demi-vie biologique est courte, de l'ordre de 8 à 12 heures.

Elle s'élève **très rapidement**, surtout au cours des infections bactériennes, mais sa spécificité est largement dépassée par celle de la **procalcitonine** dans certains contextes (comme dans les infections bactériennes sévères septicémiques).

Au cours d'un **syndrome inflammatoire aigu**, la CRP **augmente plus précocement que la VS**. En fin d'inflammation, la CRP diminue plus rapidement que la VS (intérêt dans le suivi).

Une élévation très importante (3 chiffres) est considérée par certains comme indicatrice d'une infection bactérienne, mais ceci n'est pas toujours vrai car elle est possible dans la crise de goutte.



b. Le fibrinogène :

Est une protéine à variation modérée (de 200 à 400 fois la norme), ayant un délai de réponse plus long (12 à 14 heures) et une demi-vie allongée (2 à 6 jours).

CRP et fibrinogène s'élèvent aussi dans les maladies auto-immunes et les cancers.

c. Les autres protéines de l'inflammation → électrophorèse des protéines sériques

La séparation électrophorétique des protéines plasmatiques donne 5 fractions, chacune d'entre elles contenant des protéines intervenant dans les mécanismes de l'inflammation.

- **Une hypoalbuminémie** peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- **L'élévation de la fraction α 1** est observée lors d'une inflammation à son début, tandis que **l'augmentation des α 2** évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- **L'augmentation isolée des β globulines** est le témoin d'une élévation des taux de transferrine lors d'une carence martiale.
- **L'hypergammaglobulinémie** peut être polyclonale ou monoclonale (plusieurs ou un seul clone de lymphocytes qui fabrique les immunoglobulines) :
 - Polyclonale : Inflammation chronique - maladie auto-immune - hépatopathie chronique.
 - Monoclona : elle doit faire rechercher un myélome.

