

PROGRAMME

- 1. Organes lymphoides**
- 2. Cellules de l'immunité innée**
- 3. Cellules de l'immunité spécifique : LB, LT**
- 4. Antigènes**
- 5. Molécules d'adhésion**
- 6. Immunité anti-infectieuse**
- 7. Système du complément**
- 8. Cytokines**
- 9. CMH**
- 10. Greffe d'organes**
- 11. Immunoglobulines**
- 12. Hypersensibilité : type 1, 2, 3, 4**
- 13. Maladies auto-immunes**
- 14. Déficits immunitaires primitifs**
- 15. Syndrome d'immunodéficience acquise**
- 16. Gammapathies monoclonales**
- 17. Techniques de précipitation et d'agglutination**
- 18. Thérapeutique : Immunothérapie et immunosuppression**

I. Organes Lymphoïdes Primaires (OLP) :

- Moelle osseuse + Thymus
- Apparaissent tôt dans la vie embryonnaire
- Siège de l'éducation des lymphocytes : distinguer les antigènes du soi du non-soi : immunocompétence
- Situés en dehors des voies de pénétration des antigènes.

a. Moelle Osseuse :

- la moelle rouge : active et hématopoïétique, et la moelle jaune graisseuse et inactive.
- La moelle osseuse est le siège de la lymphopoïèse B
- **La bourse de Fabricius** : équivalent de la moelle osseuse chez les oiseaux = lieu de génération et différenciation des LB (son ablation : **tbl de l'immunité humorale uniquement**)

b. Thymus :

Termine son organogenèse vers la 20^{ème} semaine, taille maximale à la puberté (adolescent)

Siège de différenciation-maturation des LT

- **Cortex** : LT immature + cellules nourricières
- **Médulla** : LT mature + cell epithéliale (**corpuscule de Hassal**) + cell dendritiques et macrophages (IL-1)

Les thymocytes subissent une double sélection :

- **Positive** : région **cortico-médullaire** : les thymocytes qui reconnaissent le couple peptide-CMH reçoivent un signal de survie
- **Négative** : **région médullaire** : les thymocytes qui expriment un TCR ayant une forte affinité pour les peptides du soi sont éliminés.

II. Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques (OLS) :

- développement plus tardif, situés sur les voies de pénétration des antigènes
 - **Systémique** : rate et ganglions lymphatiques
 - **Muqueux** : tissus lymphoïdes associé aux muqueuses (MALT), glandes mammaires

a. Ganglions lymphatiques :

La circulation lymphatique s'effectue dans **un seul sens** : Tissu → Ganglions → Sang.

Structure :

- **Périmérique sous capsulaire (corticale)** : riche en LB organisé en couronnes pour former les follicules primaires qui se transforment en **follicules secondaires après stimulation antigénique**
- **Para-corticale** : thymo-dépendante riche en LT (entre sous-capsulaire et médula)
- **Médullaire** : zone mixte comprenant : LB, LT, Plasmocytes et macrophages.

b. Rate

Ne possède pas des vaisseaux **lymphatiques afférentes** et draine donc les antigènes pénétrant par voie sanguine.

Structure :

- **Pulpe rouge** : zone de sénescence (vieillissement) des GR
- **Zone marginale** : sépare les deux pulpes, contient des APC, Macrophages et LB
- **Pulpe blanche** : organisé autour d'une artériole centrale avec une zone T dépendante et B dépendante.

c. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) :

- Assure la protection des muqueuses (respiratoire, digestive, urogénitale, oculaire...etc.).
- Tissu lymphoïde diffus et structures +/- individualisées (plaques de Payer, appendice, amygdales...).
- Assure une réponse humorale locale : **IgA sécrétaires**.
- Nasopharynx : NALT, Bronches : BALT, tube digestif : GALT

Régions T dépendante :

- Médulla du thymus
- Manchon lymphoïde péri-artériel (pulpe blanche) la rate
- Zone para-corticale des Gg lymphatiques

1-MONOCYTE- MACROPHAGE :

03 compartiments:

- Médullaire: précurseurs
- Sang : monocytes
- Tissulaire: macrophages

Macrophages : dérivent des monocytes sanguins, présente 8 % des leucocytes sanguins ½ vie : 12 -100 heures.

- Poumons, séreuses : Macrophages
- Foie : Cellule de Kupffer
- Os : Ostéoclaste
- SNC : Cellule microgliale
- Reins : Cellule mésangiale

Phagocytes :

PN, Monocytes-Macrophages, cell

dendritiques

CPA : (CMH II)

LB, Macrophages, cell dendritiques

a- Marqueurs de surface :

- CMH I et II, CD14+
- Récepteurs : R-Cytokines, R- Fc des IgG (FCyRI, FCyRII) et IgE , Recp C3b,C4b (CR1)
- molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1

b-Molécules produites :

- Enzymes protéolytiques : collagénase, elastase, protéase
- Composants de complément, facteurs de croissances et facteurs de coagulation
- **Cytokines (IL-1, IL-6, TNF)**
- facteurs chimiotactiques, métabolites de l'acide arachidonique, radicaux oxygénés

c-Fonction :

- 1) Phagocytose (lysosomes+++)
- 2) Présentation de l'antigène aux LT
- 3) Cytotoxicité cellulaire anticorps dépdts ADCC : Facilitation de la phagocytose via RFc des Ig

***Etapes de la phagocytose** : pseudopodes → phagosome → phagolysosome → microorganisme détruit par les enzymes → débris cellulaire libérés par exocytose

***Présentation de l'antigène :**

- Les peptides issus de la dégradation de l'Ag sont présentés aux LT par les molécules du CMH
- **L'IFNy active les macrophages** : Augmente l'expression des molécules HLA I et II, et potentialise la production des cytokines par les macrophages

2- POLYNUCLEAIRES :

Noyau polylobé, cytoplasme fin des granulations ayant des affinités tinctoriales différentes (coloration MGG)

Trois catégories:

A. Le polynucléaire neutrophile : 60 à 70% des leucocytes sanguins.

- Cellule phagocytaire à courte durée de vie : 4-10 h
- Noyau segmenté, cytoplasme abondant et basophile
- Enzymes : Myéloperoxydase, collagénase, elastase, lysozyme + radicaux oxygénés
- Capacité de migrer en réponse à un signal chimiotactique : **1^{ère} cell phagocytaire à se mobiliser**
- Fixe et phagocyte les particules opsonisées par le complément et les anticorps.
- **Récepteurs membranaire** : R-Cytokine (IL-8) + le R- fragment fc des IgG(FcyII, RFcyIII) + R-fraction du complément (C3b et C5a), CMH I
- Rôles : **Bactéricide bactéries extracellulaires+++, clearance des complexes immuns**

B. Le polynucléaire éosinophile : 3% leucocytes

- Cellule cytotoxique localisée principalement dans les tissus (peau, muq), bref passage sanguin,
- Principal agent de la lutte contre certains parasites.
- Participe aux réactions anaphylactiques et est augmenté dans certaines vascularites.

C. Le polynucléaire basophile :

- Cellule mature à sa sortie de la moelle osseuse.
- Exprime des récepteurs pour les IgE (RFcEI).
- Rôle important dans les mécanismes de défense contre certains parasites.
- Réactions d'anaphylaxie IgE dépendantes et IgE indépendantes.

3. CELLULES DENDRITIQUES :

CPA professionnelle car elles sont **les seules capables de stimuler LT naïfs**, et capable d'activer **LB naïfs et mémoires**

Ontogénie : précurseur commun (CD34+) dans MO selon 2 voies

- précurseur **myéloïde** : **DC interstitielles = DC1**
- précurseur **lymphoïde**: **DC plasmocytaires et lymphoïdes = DC2**

Distribution des cellules dendritiques :

- Sang : **CD circulante**
- Epithélium : **cellule de Langerhans**
- Circulation lymphatique (canaux afférents) : **cellules voilées** : zones T des OLII
- Organes lymphoïdes (**cellules interdigitées**) :
 - Thymus : jonction cortico-médullaire++, rôle dans la **sélection négative LT**
 - Rate : manchon péri-artériolaire de la pulpe blanche
 - Ganglions lymphatiques : paracortex + MALT = zone sous épithéliale et interfoliculaire
 - Follicules lymphoïdes : **(CD folliculaire)** → capturent les complexes immuns, **les présentent aux LB**

Granules de Birbeck 2: spécifiques des cellules de langerhans et disparaissent lors de la maturation

Molécules de surfaces :

- Récepteurs pour la capture antigénique : TLR + FcγR (CD32, CD64)
- Molécules de processing antigénique : cathepsine + DC-Lamp
- Molécules de présentation antigénique : CMH I et II, CD1
- Adhésion et costimulation : CD50 et 54 ICAM-1,3 CD58 LFA-3 CD80 e CD86 B7-1 et 2
- Migration : CD 11(abc)+ CD49(d ,e cadhérines) CCR 1,5,6,7 +CXCR4

Fonctions des cellules dendritiques : les CD existent sous 2 états différents :

- 1) **CD immatures dans les tissus** : pas de CMHII, rôle endocytose et apprêtement de l'antigène
- 2) **CD mature dans les zones T de OLII** : CMHII, présentation des complexes CMH-Peptides aux LT

Etapes :

- 1) Capture de l'antigène selon plz mécanismes : **Macropinocytose, endocytose, phagocytose**
- 2) Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires
- 3) **Apprêtement** : dégradation de l'Ag protéique en peptides antigéniques, puis association de chacun de ces peptides à une molécule du CMH.
- 4) Maturation des cellules dendritiques
- 5) Présentation de l'Ag aux LT : 2 voies : Ag endogène (HLA1 - LTCD8) / Ag exogène (HLA 2-LTCD4)

Conclusion : CD immature est dans les tissus périph, elle phagocyte (endocytose) mais ne présente pas, CD mature est dans les OLII, elle présente mais ne phagocyte pas

- CD immature n'a pas de CMHII à la surface, après activation il sera exposé
- Les cellules de Langerhans quittent l'épiderme → **circulation lymph = cellules voilées** après migrent avec Ag vers paracortex de **ganglion lymphatique** et se transforment en **cellules interdigitée**

	CD immature	CD matures
CMH II	Intracellulaire++++ très peu membranaires	Membranaire++++
CD1a	+++	+
CD 32 : capture Ag et phagocytose	+++	
Présentation antigènes	Non	Oui
Stimulation LT	+	+++
molécules de costimulation : CD40, CD80		
Molécules d'adhésion : CD54, CD58	+	+++
IL12	+	+++
Recepteur chimiokines	CCR6+++ peu de CCR7	CCR7+++ peu de CCR6

4. LYMPHOCYTES NATURAL KILLERS :

- 3^{ème} population lymphocytaire : non T, non B
- 10-15% des lymphocytes dans le sang circulant
- Pas de récepteur spécifique de l'antigène : activité cytotoxique s'exerce directement sans spécificité, sans sensibilisation préalable par un Ag
- Morpho: LGL = Large Granular Lymphocyte = Grande taille, cytoplasme important, Granules intracytoplasmiques cytotoxiques: **Perforine, granzymes**
- Phénotype : **CD56** (molécule d'adhésion) et **CD16a** (contrairement au macrophage CD16b)

Qcm : Pas de cd3

- **Fonction :**
 - Cytotoxicité naturelle : anti-virale et anti-tumorale
 - Cytotoxicité non restreinte au CMH-I
 - Cytotoxicité dépendante des Ac
 - Sécrétion du IFNy (stimulation des macrophages) et TNFalpha (inflammation)
- **Récepteurs :**
 - Récepteurs NK **inhibiteurs** : ayant comme ligand les molécules CMH-I qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.
 - Récepteurs NK **activateurs** : ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme
 - Récepteurs de la **cytotoxicité naturelle** (NCR) : NKp30+44+46 : ligands viraux

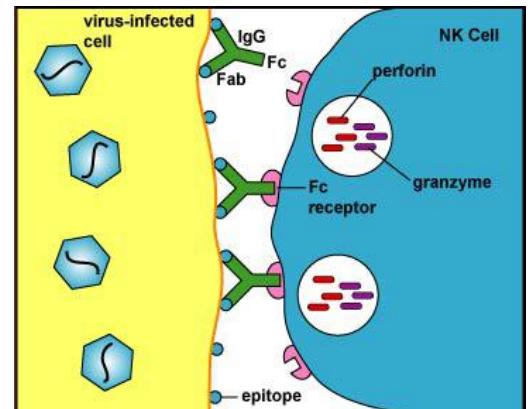
Mécanisme d'action des NK

2 manières différentes:

1) **Par une réaction d'activation-inhibition « missing self » :**

La cellule NK est spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais **inhibée par la présence du CMH-I**

Les cellules tumorales, cellules infectées et virus n'expriment pas CMH I, de cette manière l'inhibition des cellules NK va être levée



2) **Par ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps) :**

La NK possède un récepteur (**RFc = CD16**) qui reconnaît les fragments Fc des IgG

5. MASTOCYTE :

- Grosses granulations cytoplasmiques.
- Bref passage sanguin, distribution tissulaire.
- Récepteur de haute affinité pour les IgE.
- Récepteurs pour certains produits de dégradation du complément.
- Rôle dans la lutte contre certains **parasites**.

QCM :

- **Les défensines sont des molécules de l'immunité innée mais pas les perforines (LT8 et NK:/)**
- **NK : anti-tumorale et anti-virale**
-

CELLULES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE

I. LB

5 à 15% des lymphocytes circulants

A. Ontogénèse des cellules B :

1) De la cellule souche au LB immature (Lymphopoïèse non dpd de l'Ag)

- Lieu : sac vitellin → foie foetal → MO + rate
- Mécanisme moléculaire : réarrangement des gènes des Ig
- Au niveau de la MO : la maturation se fait au contact des cellules **stromales non lymphoïdes par :**
 - Contact cellule-cellule grâce aux molécules d'adhésion : VCAM1 des cell stromales-VLA4 des préLB
 - Contact moléculaire : grâce aux facteurs de croissance CSF+ IL3/IL7
- Sélection négative : les LB immature réactifs avec les molécules de soi seront éliminés
- 4 étapes : Pro B précoce → pro B tardive → pré B → B immature

Stade	BCR	Marqueurs
ProB	Les gènes d Ig ne sont pas réarrangés (configuration germinale)	- CD19 - CD79a = Igα CD79b = Igβ
Pré B	Synthèse et expression de la chaîne lourde μ des IgM : gènes réarrangés 1) PréB1 : chaîne lourde intracytoplasmique. 2) PréB2 : chaîne lourde exprimée à la surface en faible quantité + pseudo-chaîne légère (de substitution) Ce pré BCR formé de 2 domaines : variable : Vpré B + constant : $\lambda 5$	- CD20 - CD22
B immature	IgM de surface complète = BCR	

▪ Au niveau de la rate:

- les LB immatures acquièrent l'IgD de surface = LB matures = naïfs fonctionnels exprimant IgM et IgD
- la masse totale des LB est renouvelée tous les 3 jours (demi vie = 3 JRS) sauf les LB activés par un Ag restent vivants et passent vers les OL II et colonisent les zones LB dpd en formant des follicules primaires.

2) Du LB mature au LB activé (Lymphopoïèse Ag dpd)

- Lieu : OL secondaires
- Mécanismes : hypermutation somatique, commutation isotypique et la maturité d'affinité
- Déroulement : LB activées passent vers les follicules primaires = follicules secondaires
- **Follicule secondaire : formé de**
 - 1) Partie centrale = le centre germinatif
 - ⇒ Zone claire : petites cellules = centrocytes.
 - ⇒ Zone sombre : grandes cellules = centroblastes.
 - 2) Partie périphérique : LB mature+++ cellules dendritiques folliculaires (CDF) TCD4+ et qdq macrophages.

Activation des LB: reconnaissance de l'Ag natif sans présentation (contrairement aux LT)

- 1- **Activation thymo-independante** : ne nécessite pas la présence des TH2 pour produire des AC (IgM++) et n'induit pas de mémoire:
 - type 1: prolifération **polyclonale** des LB (activation des récepteurs communs à tous les LB non le BCR) par des Ag mitogènes
 - type 2: prolifération **monoclonalement** des LB (activation du BCR) par des déterminants **sucrés répétitifs**
- 2- **Activation thymo-dépendante** : (majorité des réponses)
 - Reconnaissance spécifique de l'Ag par le BCR et son internalisation

- Cooperation LT-LB:
- Signal primaire : interaction CMH-peptide-TCR
- Signal de costimulation : B7-CD28 et **CD40-CD40L (CD154)**
- Production des cytokines : IL-4

Conséquences de cette activation :

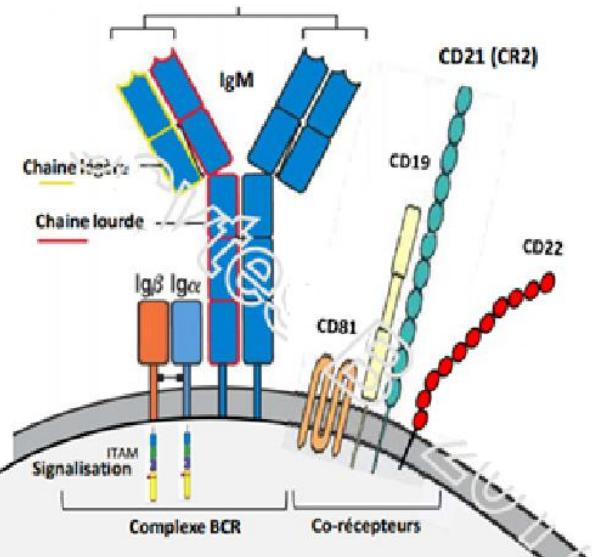
- 1) **Prolifération clonale**
- 2) **Hypermutation somatique :**
 - ~ **AID** : enzyme exclusivement exprimée dans les centres germinatifs, responsable de ces hypermutations somatiques
 - ~ **Centroblastes** : mutations des gènes des parties variables du BCR → n'exprimeront plus de BCR
 - ~ **Centrocytes** : ne se divisent plus et ré-expriment un BCR ayant une affinité à l'Ag différente par rapport au premier
- 3) **Sélection positive** : Les BCR ayant une grande affinité à l'Ag reçoivent le signal de survie
- 4) **Differentiation** de LB en : Plasmocytes + LB mémoire
- 5) **Switch (commutation) de classe d'Ig** : l' AID est absolument indispensable pour cette commutation

LB mature + AG → LB activé → lymphoblaste → plasmocyte + LB mémoire

B.Cénétique de la réponse des AC:

- 1- **Réponse primaire** : 1^{ère} administration d Ag
 - Phase de latence (0-7 jr) : pas de production d Ac
 - Augmentation exponentielle d' IgM : à partir du 7 jr
 - Phase de plateau (J14) Synthèse maximale d IgM
 - Diminution de la synthèse d IgM.
 - Pour des doses fortes d'Ag on aura une production IgM a partir du J7 et IgG a partir du J10.

Reconnaissance de l'antigène



- 2- **Reponse secondaire:**

- la phase de latence (1-3 jrs) est raccourcie
- le plateau dure plus longtemps et décroît plus lentement.
- Quantité IgG plus importante
- LB mémoire et non pas les naïfs
- L'isotype produit est l'IgG (commutation isotypique qui nécessite la coopération des LT et l'intervention des cytokines >> la secondaire est Tdpd) et peu IgM.
- maturation d'affinité : IgG de grande affinité (mutation somatique des gènes des Ig)

C. Marqueurs des LB:

- 1- **BCR**: le marqueur le plus spécifique, son expression est restreinte aux LB.
 - LB mature : une IgM + IgD membranaires (IgMm, IgDm) qui possèdent la même chaîne légère et le même domaine VH (même spécificité antigénique).
 - Les IgMm sont monomériques (μ 2 L2)
 - LB mémoires : **n'ont pas d'IgDm** et comportent en général une seule classe d'Ig (IgA, IgG, IgE).

- 2- **Protéines transmembranaires de différenciation (CD) :**

CD	Rôle
19	100% des LB, le plus spécifique. Exprimé très tôt et disparaît au stade de plasmocyte
20	À partir du pré LB
21	signal de co-stimulation, protection vis-à-vis de l'apoptose
23	Rc Fc II
25	RC IL-2
40	Intervient dans l'interaction LT-LB en se liant à son ligand CD40 ligand.

3- Molécules déadhésion : LFA1/ LFA3 / VLA1

4- Autres:

- HLA1 / HLA2 d'une façon constitutive (100% des LB)
- CD25 sous population après activation (25% des LB)

II. LT :

MATURATION-DIFFERENCIATION DES LT :

Le progéniteur lymphoïde MO → thymus : différenciation-maturation dans **le sens cortex-médullaire**

Trois principales phases :

Stade	Thémocyte	Ce qui se passe dans l'espace
I	Double-négatifs : ni CD4 ni CD8	
II	Double positifs : CD4 et CD8	<ul style="list-style-type: none">85% des cellules du thymusRéarrangement des gènes codant pour la chaîne α du TCRUn TCR à faible densité va s'exprimer
III	Simple positifs : perte CD4 ou CD8	<ul style="list-style-type: none">TCR/CD3 ↑Sélection négative : élimination des thymocytes dont le TCR reconnaît avec une forte affinité les peptides du soi

SELECTION INTRA-THYMIQUE :

a) La sélection Positive

- Implique les **thymocytes à TCR (α, β) DP** et les **TEC de la corticale** qui expriment CMH I et II
- Basée sur l'affinité **entre le TCR et CMH**
- Forte ou faible affinité : **meurent** par apoptose ou délétion clonale.
- Les cellules sauvegardées seront **simples positives** pour le CD4 ou le CD8, elles poursuivent leur maturation et passent la sélection négative

b) La sélection négative :

- Se déroule fel versant médullaire de la **jonction cortico-médullaire** en présence des CPA + TEC de la médullaire
- Thymocytes qui réagissent contre les peptides du soi = éliminés par apoptose ou délétion clonales.
- Les thymocytes (devenus **LT matures**) quittent le thymus → OLII (aires T dépendantes), ces LT **au repos** en attente d'une éventuelle rencontre avec l'Ag sont dits **LT naïfs**

L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T :

L'interaction T-CPA implique :

- **1^{er} signal d'activation** : liaison entre le TCR/CD3 et le CMH-PP d'une part, et entre le CD4/CD8 et le CMH II/CMH I d'autre part
- **2^{ème} signal d'activation** : liaison CD28 – CD80+ CD28 – CD86 : **chef de fil**

Le contact T-CPA provoque **l'activation des enzymes** : les **Protéines Tyrosine Kinases (PTK)** aux contacts des régions intra cytoplasmiques du TCR/CD3 riche en motifs d'Activation basé sur la **phosphorylation de la Tyrosine**

V. LE PHENOTYPE D'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T :

- Le CD25 la chaîne α du **récepteur de l'IL2**
- Les molécules du CMH II**
- Le CD40L**
- Le CTLA4 / CD152
- Le CD71 récepteur de la transferrine
- Le CD49a: chaîne de VLA1 qui est un récepteur pour la laminine.

VII. LES SOUS POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T:

-Il existe plusieurs sous populations lymphocytaires T. Selon les molécules de surfaces exprimées l'on distingue :

Les LT à TCR (α, β):		Les LT à TCR (γ, δ):
-Parmi les LT à TCR (α, β)/CD3 on compte : -les LT CD4+ et les LT CD8+. -Les LT CD4 se subdivisent en :		- sont CD4 - et CD8 - - ils expriment les récepteur Killer inhibiteurs et activateurs à l'image des cellules NK (NKR.) -Ce sont des LT effecteurs, cytotoxiques qui constituent les lymphocytes intra épithéliaux (IEL) - jouent un rôle important dans l'immunité des muqueuses.
LT CD4 conventionnels :	LT CD4 régulateurs (Treg) :	
-expriment le CD25 seulement après activation	-expriment le CD25 et le CTLA4 de façon constitutive -répriment toute réponse immune dirigée contre les antigènes du soi -intervient dans la prévention de l'apparition des maladies auto immunes Exercent leur action par : la sécrétion de IL10 et le TGFβ	

Cytotoxicité cellulaire dépendante d'AC → ADCC :

- Cellules impliquées : NK, éosinophiles, Macrophages**
- A travers : IgG, IgE seulement**
- Pas de restriction par le CMH.**

QCM :

- TCR : hétérodimère 95 % (chaine $\alpha + \beta$) et 5 % (chaine gamma + chaine delta)
- Le TCR est restreint au CMH, polymorphe++++
- LT activé = CMH II + CD40L (ligand de CD40 des LB) + CD25 = Recp IL2
- TLR (cell dendritiques) : imunité innée non spécifique

	LB	LT
Phénotype	CD 19+++ CD 20 CD21	CD4 ou CD8, CD3
Réaction thymo-dépdt	CD40	CD40L
Récepteur GR mouton	-	+
Facteur de croissance	IL 6	IL 2
Localisation GG	sous-corticale	para-corticale

IL2 machi inné

ANTIGENES

I. DEFINITIONS :

- ✓ **Antigène** : substance qui doit
 - Induire une réponse immunitaire : **immunogénicité**
 - Etre reconnue par un anticorps ou un lymphocyte (T ou B) : **antigénicité**
 - ✓ **Immunisation** : induction d'une réponse immunitaire par inoculation d'une substance immunogène
 - ✓ **Déterminant antigénique = épitope** : site responsables de la réactivité antigénique. Un antigène possède en général plusieurs épitopes différents. structure complémentaire avec **paratope** (sur AC)
 - ✓ **Haptène** :
 - **Faible poids moléculaire**, antigénique mais pas immunogène = déterminant antigénique isolé.
 - Il peut devenir immunogène si on le couple à une molécule porteuse de taille importante.
 - Se fixe sur LB et les macrophages **mais PAS sur LT**
- Donc, tous les immunogènes sont des antigènes, certains antigènes ne sont pas des immunogènes.**

II. CLASSIFICATION DES ANTIGENES :

- **Selon l'origine** : Naturels, Artificiels (modification des antigènes naturels) ou Synthétiques.
- **Selon la structure** : particulaires ou solubles
- **Selon la nature des réactions immunitaires produites** :

	Antigènes thymo-dépendants	Antigènes thymo-indépendants
Nature	Protéine soluble	Type I : LPS = paroi bact Type II : polysaccharide soluble
Réponse humorale	IgG : forte affinité + cellules mémoire	IgM : faible affinité et sans cell mémoire (réponse II ^{aire} rare et faible)

III. CONDITIONS DE L'IMMUNOGENICITE :

A. Caractéristiques liées à l'antigène :

1. Distance phylogénique : Plus la substance est étrangère par rapport au soi, plus son pouvoir immunogène est ↑
2. Nature chimique :
 - **Les composés inorganiques ne stimulent pas les lymphocytes.**
 - **Composés organiques** :
 - Protéines : immunogènes les plus puissants (polymorphisme++)
 - Polyosides et les polysaccharides : faiblement immunogènes
 - **Lipides, ADN pur isolé : pas immunogènes, ce sont des haptènes.**
3. Poids moléculaire et la taille : Plus le poids moléculaire est élevé, plus son pouvoir immunogène est puissant.
4. Complexité chimique : Plus une molécule est complexe, plus elle est immunogène.
5. Le catabolisme : Plus le catabolisme est lent, plus la stimulation antigénique perdure et plus l'immunogénicité ↑

B. Conditions d'administration de l'antigène :

1. Voie d'introduction : voies d'immunisation les plus efficaces : **IM, sous-cutanée et intradermique**.

2. Dose d'antigène utilisée :

- quantité trop faible → pas de réaction
- A partir d'un certain seuil → réaction proportionnelle à la quantité
- quantité trop forte → tolérance immunitaire.

*une administration répétitive est nécessaire pour induire une réponse forte (principe des rappels vaccinaux).

3. Utilisation d'adjuvants :

Augmentent l'immunogénicité en formant des **dépôts** à partir de l'antigène qui est progressivement libéré. Ainsi, le contact de l'antigène avec les cellules compétentes est prolongé.

C. Facteurs liés à l'hôte :

- Génotype du receveur : CMH+++ : bons répondeurs et des mauvais répondeurs.
- L'âge : développement du système immunitaire

Epitope linéaire (séquentiel) / Epitope conformationnel :

- Un épitope linéaire est reconnu par l'anticorps sur la molécule native et dénaturée.
- La reconnaissance d'un épitope conformationnel se perd après dénaturation de la molécule

MOLECULES D'AHESION CELLULAIRES

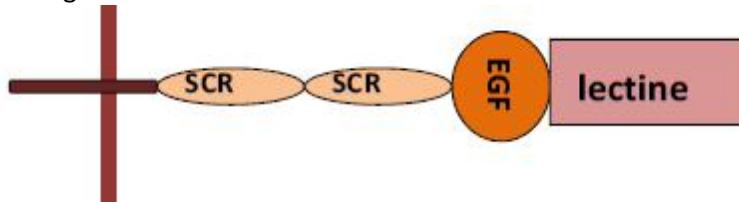
Déf : glycoprotéines transmembranaire (insoluble) exprimé par les leucocytes, C endothéliales et les plaquettes
5 principales familles : Sélectines, intégrines, mucines, cadhérines et superfamille des immunoglobulines

I-Selectines :

Structure : Partie Intracytoplasmique, partie transmembranaire, partie extracellulaire composée de :

- **Domaine de lectine** : interaction avec un ligand, dépendante de Ca^{2+} , portant des motifs sucrés
- **Domaine d'homologie avec EGF 1**
- **Séquences courtes et répétée (SCR2)** homologues avec les protéines régulatrices du complément

Il existe des formes solubles de selectines issues d'un clivage protéolytique ou d'un épissage alternatif. Ces selectines jouent un rôle de régulation de l'adhérence.



Ligands : les Sialomucines, molécules transmembranaires comportant un groupe **sialyl-lewis** : Acide Sialique++

Types de selectines : trois types, qui ne diffèrent que par **leur nombre de motifs répétitifs : SCR**

Sélectines	Nbr SCR	Distribution	Expression	Ligands
L-Sélectines : CD62L	2	Lymphocytes+++	Constitutive	CD34, GLYCAM1, IVADCAM1, HEV de gg + plaque de Payer
E-Sélectines : CD62E	6	Cell endothéliales activées	induite par : IL1, TNF α , LPS	CD15, ESL1, PSGL1, CLA, (PN, monocytes, NK + L)
P-Sélectines : CD62P	9	Plaquettes (granules α) Cell endothéliales activées	induite par : Histamine, thrombine, cytokines pro-inflammatoire	PSGL1 (NK, PN, monocytes et L)

PS ! P et E ne sont exprimés que lorsque y a inflammation : activation des cellules endothéliales : expression des P puis des E (2-6h), les selectines stimulent la sélection des cytokines = Amplification pour activer la diapédèse

II- Intégrines

Structure :

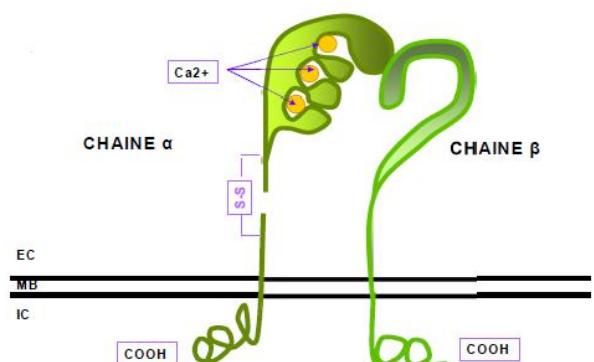
Glycoprotéines membranaires liées au cytosquelette de la cellule.

- constitués d'un hétérodimère ($\alpha\beta$) lié de façon non covalente.
- α contient (3-4) sites de fixation des cations bivalents ($\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$) nécessaires à l'interaction avec le ligand.

Rôle : adhérence intercellulaire et adhérence à la matrice extracellulaire, **adhérence ferme (réaction inflammatoire)**

Sous familles : classées selon la chaîne β en quatre sous familles:

- les $\beta 1$ intégrines
- les $\beta 2$ intégrines : ligand = superfamille des immunoglobulines
- les $\beta 3$ intégrines : plaquettes
- les $\beta 7$ intégrines ($\alpha 4\beta 7$ et $\alpha 6\beta 7$)



Activation : Elles se présentent sous une conformation inactive, et sont **stimulées par les chimiokines**. Une fois activées → clustering et changement conformationnel qui leur permettra de lier leur ligand.

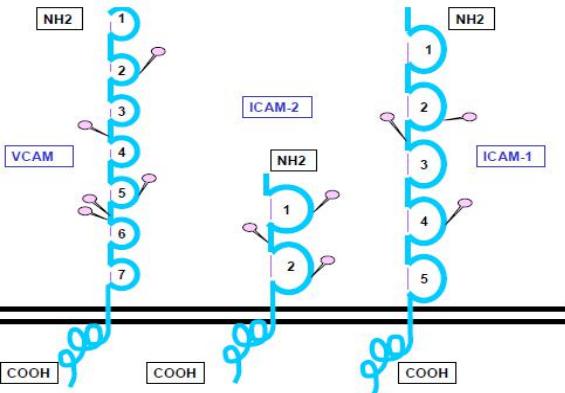
III- CAMs de la superfamille des Ig :

Structure :

- Glycoprotéines membranaires, riches en cystéines.
- Un ou plusieurs domaines Ig-like, interagissent avec les intégrines.

Sous-familles : 6

	Exprimés
• ICAM-1 (CD54)	Leucocytes (constitutives), cell endothéliale induite par IL-1, TNFa ou IFN γ
• ICAM-2 (CD102)	Endothélium + plaquettes : constitutives
• ICAM-3 (CD50)	CPA : constitutive
• PECAM-1 (CD31)	Leucocytes + plaquettes : constitutive
• MAdCAM-1	constitutive sur l'end. des muqueuses
• VCAM-1 (CD106)	Endothélium : induite par IL-4, IL-1, TNFa



IV-Les mucine like :

Sur les leucocytes : PSGL-1, CD 15, CLA, ESL-1.

Sur les cellules endothéliales : CD34, GLYCAMS-1 MAdCAM-1

Migration trans-endothéliale : 3 étapes

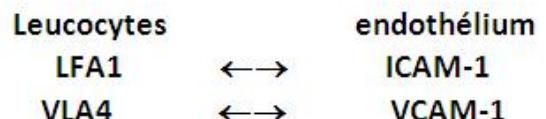
nécessite les molécules d'adhérence : Sélectines, Intégrines et Superfamille des Ig

→ Le rolling (Roulement) :

- Les cellules endothéliales activées expriment les P-sélectines (les premières) et E-sélectines, secrètent chimiokines IL-8
- Les leucocytes roulent sur l'endothélium et ralentissent (adhérence réversible)

→ Le sticking (adhésion ferme irreversible = stable) :

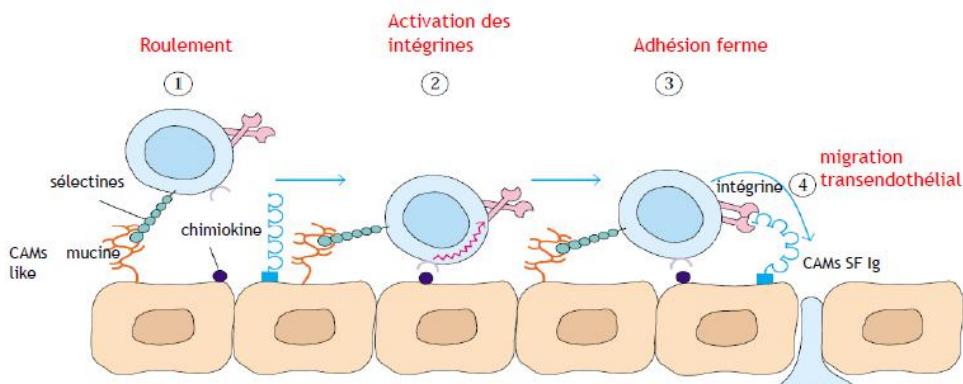
- Liaison des intégrines aux superfamilles Ig : aplatissement des C de l'inflammation sur la paroi vasculaire



→ La transmigration transendothéliale :

- réarrangement directionnel du cytosquelette des leucocytes
- Les leucocytes traversent la paroi vasculaire par :
 - Diapédèse : passage entre deux cellules endothéliales.
 - Emperipolèse : passage à travers la cellule endothéliale.
- Les molécules impliquées sont les intégrines et leurs ligands

Extravasation des leucocytes



Pathologies : déficit en molécules d'adhésion LAD (Leucocytes adhesion deficiency):

1. LAD I : défaut d'expression de la chaîne b (CD18)

- retard de chute du cordon ombilical
- infections bactériennes sévères
- défaut d'adhésion des PNN et des Mn
- mort dès l'enfance

2. LAD II : anomalie de la fucosyl transférase >> déficit d'expression du ligand des sélectines : défaut du Rolling.

- adhérence normale.

QCM :

- Roulade : Sélectines
- Adhésion stable lors de la diapedèse : intégrines
- Lors de l'inflammation : marginalisation des PN et LT et non pas Macrophages

IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE

	Immunité innée	Immunité adaptative
Bact extra-cell	<p>Le complément</p> <ul style="list-style-type: none"> voies alterne et des lectines : BGN anaphylatoxines : inflammation C5a : puissant chimioattractant des PNN C3b et C3bi : opsonisation <p>PNN : premières cellules à migrer vers le site infecté.</p>	<p>Th2+++ : réponse immunitaire humorale +++</p> <p>T CD4+ auxiliaires : commutation isotypique des LB et leur maturation d'affinité (Th2)</p>
Bact intra-cell Mycobact Lysteria, Salmonella Brucella, Yersinia, Rickettsia	<p>Monocytes/macrophages : interviennent dans un deuxième temps : élimination des PN apoptotiques, et des débris bactériens.</p> <p>NK : activité cytotoxique vis à vis de cellules infectées</p> <p>Mécanismes de résistance à la phagocytose</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Capsules (<i>S.pneumoniae</i>) ou sucres (<i>N.gonorrhoeae</i>) 2) Enzymes 3) Couverture externe 4) Molécules : (lipo-arabino-mannane des Mycobactéries qui empêche les phagocytes de répondre à l'IFN-γ) 5) Les bact intracell : Survivent dans les macrophages, échappent aux AC 6) Mycobactéries : survivent dans les phagosomes et empêchent les lysosomes de s'y fusionner. 	<p>Th1+++ : Reconnaissent les antigènes intra-vacuolaires des phagocytes</p> <p>LTC8 : Reconnaissent les antigènes cytoplasmiques des cellules infectées, rôle moins important vis-à-vis des bact intracellulaires que les virus</p>
Virus	<p>NK : cytotoxicité +++</p> <p>Interférons : IFN-α/β sont produits par toutes les cellules infectées par un virus : induisent une résistance</p> <p>Macrophages : 2 mécanismes</p> <ul style="list-style-type: none"> Phagocytose des virus et des cellules infectées : par explosion respiratoire et les enzymes lysosomaux Production du TNF et du NO : NO inhibe les infections à HSV et Poxvirus. 	<p>CTLs (CD8+) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires : Rôle majeur des CTL Cytotoxicité par: <ul style="list-style-type: none"> contact membranaire : récepteurs de mort cellulaire : Fas et TNFR-I libération des granules cytotoxiques : Perforines et Granzymes <p>Cytokines anti-virales : IL2,4,5,6,13</p> <p>LB et Anticorps :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Neutralisation des virus et Viriolysé : Lyse du virus 2) Activation de la voie classique du Complément : Beaucoup de molécules virales nécessaires à la surface cellulaire (5millions/Cellule) 3) ADCC Lyse de la cellule infectée : Moins de molécules virales nécessaires à la surface cellulaire (1000/cellule) 4) Opsonisation (pour les macrophages et non pas PNN)
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophiles, mastocytes PN, plaquettes, macrophages : ADCC 	<p>TH2 +++</p> <p>production d'IgE : l'activation et le recrutement de mastocytes, d'éosinophiles, plaquettes et lymphocytes</p> <p>Th1 peuvent intervenir (lyse des larves).</p>
Champignon	<ul style="list-style-type: none"> ✓ L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques. ✓ équilibre de la flore commensale ✓ phagocytose et PNN ✓ Les voies alterne et des lectines du complément 	

*ADCC (Cytotoxicité AC-dépendante) : NK + macrophage et PE. Implique IgG/IgE pas les autres

LE SYSTEME DU COMPLEMENT

I- Définition

Plus de 35 protéines **plasmatiques et membranaires**, thermolabiles (T° sensibles), douées d'activité d'opsonisation-phagocytose. PM : 70 – 600 KD. **Demi-vie : 24-48hr.** Se répartissent en :

1. Protéines effectrices
2. Protéines régulatrices
3. Récepteurs membranaires des fractions du complément.

La seule protéine qui circule à l'état actif (activité enzymatique intrinsèque) est **le facteur D**

II- Biosynthèse : 4 types cellulaires

1. Foie : C3 C6 C8 C9 C1inh
2. Monocytes-Macrophages : C1 à C9, C1inh, B, D, I, H, P
3. Cell épithéliales : C1
4. Fibroblastes : C3, C4

III- Nomenclature

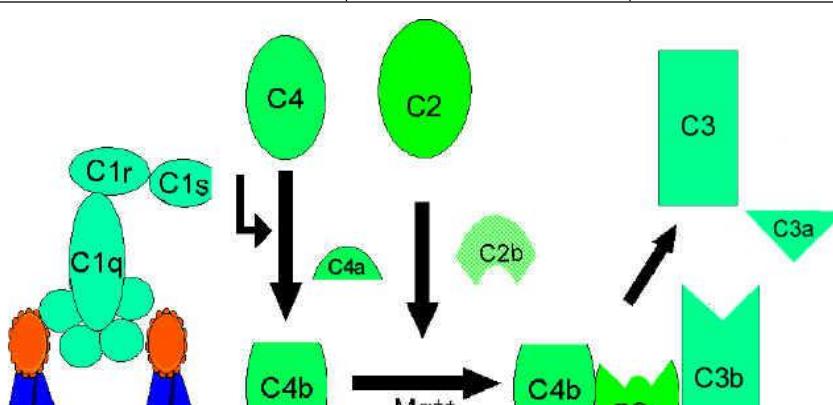
- La majorité : lettre C en majuscule suivie d'un chiffre, ex : C1, C2, C3
- D'autres sont désignées par l'appellation « facteur » : facteur D, facteur B
- Quand une protéine est clivée, les fragments sont désignés par des lettres en minuscule: C2a, C2b
- Le petit fragment est désigné par « **a** » et le gros par « **b** », le contraire est valable avec **C2 berk**
- Pour C1 : C1s, C1r et C1q, il ne s'agit pas de fragments de dégradation mais de **sous-unités**.

IV- Voies d'activation

Voie	Activateurs de la voie	Protéines de la voie	
		Prot de l'activation	Protéines régulatrices
Classique	<ul style="list-style-type: none"> • Complexes immuns+++ dont l'AC est une IgM ou IgG (G1, G2, G3) • Certaines bactéries gram négatif (LPS) et certains virus à ADN • CRP, Prot C réactive • Cristaux d'urate, corps apoptotique 	<ul style="list-style-type: none"> • C1, C4, C2 	<ul style="list-style-type: none"> • C1 inh : dissociation du C1 en se liant aux C1s et C1r : Tétramère C1inh-C1r-C1s-C1inh • C4bp : dissocie la C3 convertase en se liant au C4b. cofacteur du I
Lectine	Activée directement par les micro-organismes possédant des résidus mannose ou N-acétylglucosamines(sucre) en position terminale	<ul style="list-style-type: none"> MBL=C1q MASP 1 = C1r MASP 2 = C1s 	
Alterne	<ul style="list-style-type: none"> • Ne nécessite pas d'anticorps • IgA agrégés • Contact direct avec le germe • Cellules infectées par les virus • GR xénogéniques (autres espèces) 	<ul style="list-style-type: none"> • C3, B, D, • P (Properdine) : stabilise C3 convertase 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur H + Facteur I : limitent l'activation spontanée de C3H2O
CAM Complexe d'attaque mb= commune		<ul style="list-style-type: none"> • C5 C6 C7 C8 C9 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine S (vitronectine) • Clusétrine, HRF (CD59)

Cascades d'activation

1- La voie classique

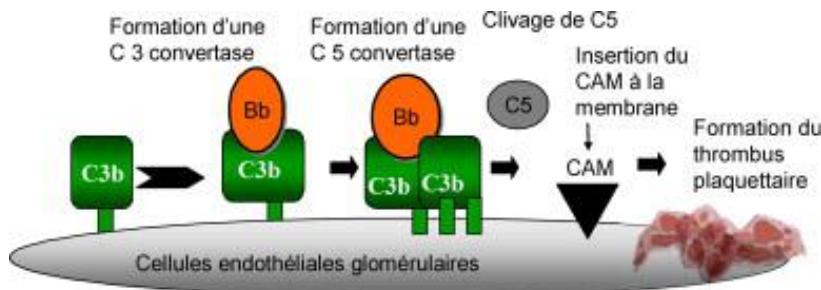


Activation C1	<p>Le C1 circule dans le sang sous forme de pentamère (C1r-C1s)*2 + C1q.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C1q :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Structure en Bouquet de 6 tulipes : 6 têtes, sur chacune un site de fixation à l'activateur - Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q. <p><input checked="" type="checkbox"/> C1s : unité fonctionnelle de C1</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C1r : Sérine protéase</p>
	*La présence de deux IgG est nécessaire pour l'activation du C1 alors qu'une seule IgM est suffisante
Activation C4	Le C1s activé clive C4, libérant 2 frag : C4a (anaphylatoxine) libérée et C4b se fixe à la surface de l'activateur
Activation C2	Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 = complexe C4b-C2 . Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en : C2b qui est libéré + C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzym (sérine protéase). Le complexe C4bC2a = C3 convertase de la voie classique
Activation C3	La C3 convertase clive C3 et libère: C3a (anaphylatoxine) qui est libérée et C3b qui se fixe à la C3 convertase. Le complexe C4bC2aC3b = C5 convertase de la voie classique
Activation c5 c6 c7	La C5 convertase clive C5 libérant : L'anaphylatoxine C5a, qui est libérée et le C5b qui se fixe sur l'activateur. C5b interagit avec C6 = C5b-C6 qui va interagir avec le C7 = trimère C5b-C6-C7 . La formation de ce complexe : les protéines deviennent hydrophobes = peuvent se fixer aux lipides mb ^{aires}
Activation c7 c8 c9	Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides mb capte le C8 = C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9. Plusieurs molécules de C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique = complexe d'attaque membranaire C5b-C6-C7-C8-9n = CAM qui s'insère dans la bicouche lipidique = canal transmembranaire responsable de la lyse cellulaire par hyperosmose .

2- Voie alterne

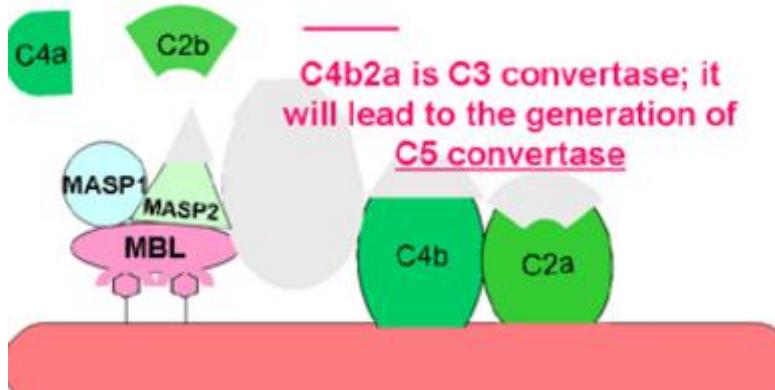
En phase liquide, et en absence de toute activation, la molécule C3 s'hydrolyse spontanément = **C3H₂O** qui ressemble au C3b (C3b-like).

- La C3H₂O se fixe sur l'activateur, lie le facteur B qui sera clivé en deux fragments : Ba et Bb par le facteur D.
- Le fragment Ba est libéré dans le milieu, et Bb + C3H₂O = **C3 convertase alterne d'initiation (C3H₂OBb)**
- La C3 convertase clive d'autres C3 en C3a+ C3b
 - C3 se fixent à la surface cellulaire pour constituer de nouvelles C3 convertase alterne plus stable (C3bBb) = boucle d'amplification
 - C3b se lient à la C3b-Bb pour former la **C5 convertase alterne (C3b)nBb**
- La C5 convertase clive C5 en C5a et C5b, et à partir de ce moment, la cascade identique



3- Voie des lectines : De découverte récente.

- Interaction des MBL (mannan binding lectin) avec les résidus mannose ou N-acétylglucosamines
- Le MBL est associé à deux molécules : MASP 1 et MASP 2
- L'activation du complexe MBL/MASP conduit à la formation de la C3 convertase classique **C4b2a** et alors l'activation est identique à celle de la voie classique



V- Régulation du système du complément

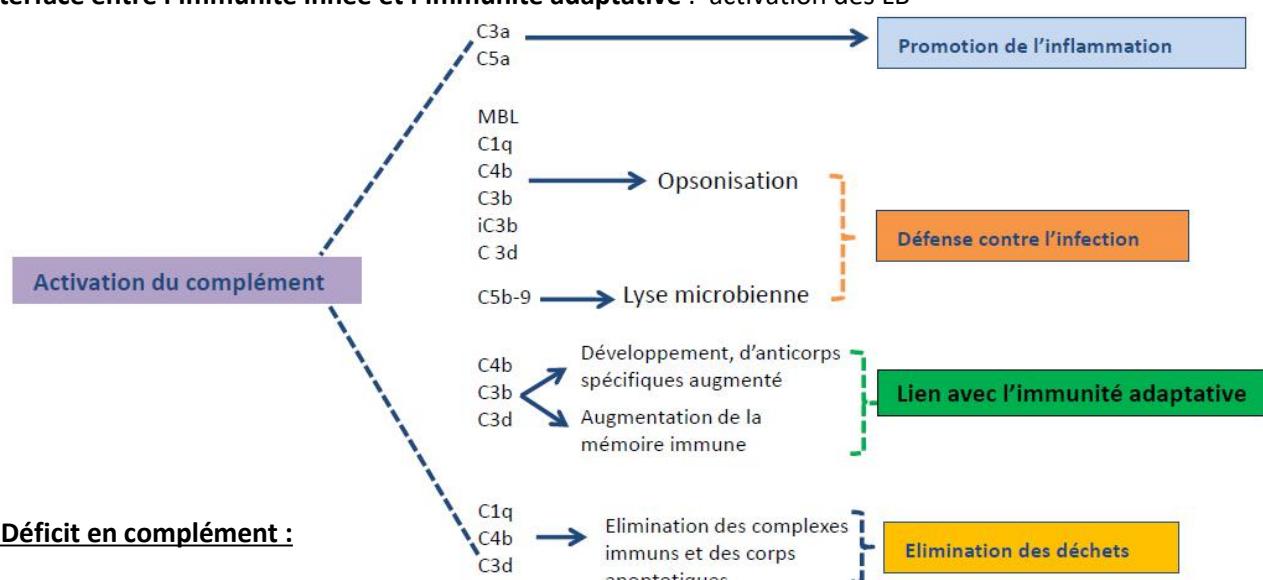
- ✓ Les protéines régulatrices limitent l'activation pour préserver les tissus sains.
- ✓ Ces protéines permettent soit de dissocier les C3 ou C5 convertases soit de dégrader le C3b, C4b en fragments inactifs **C3bi, C3dg, C3d et C4bi**
- ✓ En plus des protéines régulatrices, kayen des **inhibiteurs membranaires** :
 - DAF : dissocie C3 et C5 convertases
 - CD59 : inhibe l'assemblage du MAC.
 - MCP, CD35 (CR1) : cofacteur du facteur I

VI- Récepteurs du complément

Récepteurs	Se lie à	Exprimés sur	Rôle
CR1 (CD35)	C3b+++ C4b	GR, phagocytaires (Mac, PN), LB, LT	Clearance des CI circulants
CR2 (CD21)	fragments de dégradation du C3 (C3b, C3bi, C3d)	LB++++ : récep du virus EBV	Activation LB
CR3 (CD11d/CD18)	C3bi	Leucocytes uniquement	Phagocytose, élimination CI
CR4 (CD11c/CD18)		cell myéloïdes, cell dendritiques, NK	Phagocytose

VII- Rôles du complément

- 1- Lyse cellulaire : le MAC entraîne une lyse par hyperosmose
- 2- Opsonisation-phagocytose : **C3b, C3bi, C3dg, C3d, et C4b = Opsonines** à la surface des micro-organismes permettent d'augmenter leur sensibilité à la phagocytose
- 3- Inflammation : les **anaphylatoxine C3a et C5a** participent à la réaction inflammatoire
 - **C5a** : **anaphylatoxine la plus puissante, chimio-attractant** pour PNN, PNB, PBE et monocytes/macrophages
 - **C3a** : chimiotactique pour les éosinophiles seulement.
- 4- Interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative : activation des LB



VIII- Déficit en complément :

- 1) **Déficits héréditaires** : rares, la plupart **autosomique récessif**

Des déficits en chacun des composants du complément ont été rapportés, **à l'exception du facteur B

Protéines déficitaires	Conséquences
Voie classique : C1, C4, C2	MAI : LED++
Voie alterne : C3, D, properdine	Infections à pyrogènes
Facteur I	Infections à pyrogènes (déficit indirect en C3)
Properdine	Neisseria porté par X (ne touche que les garçons)
Facteur H	Sd hémolytique et urémique atypique (IRA, thrombopénie) et glomérulonéphrite
CAMI : C5, C6, C7, C8, C9	Neisseria (méningo, gonorrhœe) AR : filles et garçon
Voie des lectines : MBL +++	Infections du tractus respiratoire. NRS 6-18 mois+++
C1 inhibiteur : (C1, C2, C4) diminués, pas le C3	Angio-oedème neurotique : mortel si oedème laryngé. Transmission AD <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 : 85% déficit de C1inh • Type 2 : 15% trouble fonctionnel, taux normal
C4bp (un seul cas rapporté)	Maladie de Behçet : aphtes buccaux et génitaux douloureux
CD55 (DAF) et CD59(protectine)	Hémoglobinurie paroxystique nocturne : GR déficients en CD55, CD59 = lyse++

2) Déficits aquis : Plus fréquents, par consommation exagérée des protéines du complément

- LED : auto-AC
- Cirrhose : par insuffisance hépatique
- Sepsis à bactéries gram-négatif : forte activation du complément
- Cryo-globulinémie: hypo-complémentémie dûe à une activation de la voie classique
- Glomérulonéphrite type II : auto-anticorps (**facteur néphrétique**) dirigé contre C3 de la voie alterne
- Lipodystrophie partielle

IX- Exploration : sang total, tube sec

- Activité hémolytique 50% (CH50) : explore la voie classique et la voie commune
- Dosage C3 et C4 (on les dose psk leur baisse est la plus précoce) : par immuno-néphélémétrie
- AP50 = Alternative Pathway50 : test hémolytique explore la voie alterne (B, D, Properdin)
- Dosage des protéines du complément : immunodiffusion radiale, immuno-néphélémétrie ou ELISA
- Tests fonctionnels : étude individuelle des différentes protéines

Voie classique	<ul style="list-style-type: none"> • CH50 : 80 à 120 %U/ml • C1inh : 170 à 570 mg/L • C1q : 110 à 200 mg/L • C4 : 150 à 450 mg/L
Voie alterne	<ul style="list-style-type: none"> • C3c : 800 à 1800 mg/L • B : 90 à 320 mg/L

Démarche diagnostique :

CH50, C3, C4 normaux		Arrêt des investigations
CH50, C3, C4 élevés		Inflammation et infections
CH50, C3 et C4 ↓		<ul style="list-style-type: none"> - Hyper-activation de la voie classique ou de la voie des lectines - Insuffisance hépatocellulaire - Deux déficits héréditaires « invraisemblable » : on explore C1q
CH50 ↓	C3 ↓ C4 normal	activation de la voie alterne (cataboliser C3 sans passer par C4)
	C3 normal C4 ↓	<ul style="list-style-type: none"> - activation de la voie classique - déficit en C4 - déficit en C1 inh (hyperactivité du C1s donc hyper-catabolisme de C4)
	C3 et C4 nrml	déficit spécifique en : C1, C2 ... s'il y a méningococcies : déficit en C5 C6 C7 C8 (le déficit en C9 est asymptomatique)

QCM

- Voie classique : C1, C2, C4
- Voie alterne : C3, B, D
- Voie classique activée par **Complexes immuns** à **IgM ou IgG (G1, G2, G3)**, l'IgM : 1 seule, berk w l'IgG lazem 2
- **Voie alterne : pas besoin d'AC, activée directement par les germes**
- IgG n'active pas la voie alterne (doesn't need it)
- Prélevement : sang total, tube sec
- Activation de la voie classique : C4 < 150mg et ↓ CH50 (si déficit isolé C4 = déficit tout court)
- œdème angioneurotique = déficit C1inh → hyperconsommation C4 → Déficit C4
- Le déficit en C1inh (angio-œdème neurotique) donne une diminution des facteurs de la voie classique (C1,C2,C4) par hyperconsommation, **pas le C3**, Transmission AD
- ↓ C1, C2 ou C4 : lupus
- Méningo chez enfant garçon : dosage C3d, déficit Properdin, lié à X
- Méningo + CH50 à 0% = déficit CAM, AR, touche fille et garçon (sœur asympto : vaccination méningo berk)
- Anaphylatoxines : **C3a et C5a : réaction inflammatoire**
- Opsonines : **C3b, C3bi, C3dg, C3d, et C4b : phagocytose**
- **↓C1q : ↓ CH50 c tout**
- C1q, s, r spécifique à la voie classique, la voie des lectine lala
- Dysrégulation voie alterne : sd hémolytique et urémique (défici

CYTOKINES ET CHIMIOKINES

I- Cytokines

1- Nomenclature :

- **Cytokine** : désignation générale des molécules de signalisation
- **Chimiokine** : cytokine chimiotactique
- **Lymphokines** : produites par des LT
- **Monokines** : production exclusive par les monocytes/macrophages.
- **Interleukine** : support de communication entre les différentes sous-populations de cell immunitaires

2- Propriétés générales:

- Glycoprotéines de **faible poids moléculaire** (15 - 60 kD), solubles
- Médiateurs non spécifiques de l'antigène
- Sécrétion brève, **de novo**, généralement à courte distance
- **Pléiotropisme** : une même cytokine peut avoir plusieurs points d'impacts cellulaires et tissulaires
- **Redondance** : des cytokines différentes peuvent avoir des actions identiques
- **Mode d'action** : Autocrine, Paracrine, Endocrine

3- Récepteurs :

- **La liaison Récepteur-Cytokine est plus spécifique que la liaison AC-AG ou Rc-Hormone**
- **Structure :**
 - Domaine extracell : conservé
 - Domaine transmembanaire : hydrophobe, deux à trois chaînes :
 - Chaîne α : affinité et spécificité
 - Chaîne β (éventuellement γ) : transduction du signal, commune à plz récep
 - Domaine intracell : svnt sans activité Tyrosine kinase
- **5 familles structurales :**

Type	Récepteurs des	DESCRIPTION
I	Hématopoietines	domaine extracellulaire : 04 cystéines et un motif WSXWS
II	Interférons	04 cystéines conservées dans leurs domaines extracellulaires.
III	TNF	nombre variable de domaines extracellulaires homologues riches en cystéines
IV	Superfamille des Ig	domaines immunoglobulines-like. Deux sous-grp : <ul style="list-style-type: none">- IL1R : No activité tyrosine kinase- Facteurs de croissance : activité tyrosine kinase
V	Chimiokines	07 régions transmembranaires + protéine G

Exp d'un récepteur : Récpt de IL-2

α = CD25 = Ag TAC : marqueur d'activation des LT

β = CD 122 : commune à IL-15

γ = CD 132 : transduction des signaux, commune à : IL-4, 7, 9, 15, 21

→ **IL2-R α** : faible affinité

→ **IL2-R $\alpha\beta$** : affinité intermédiaire

→ **IL2-R $\alpha\beta\gamma$** : forte affinité

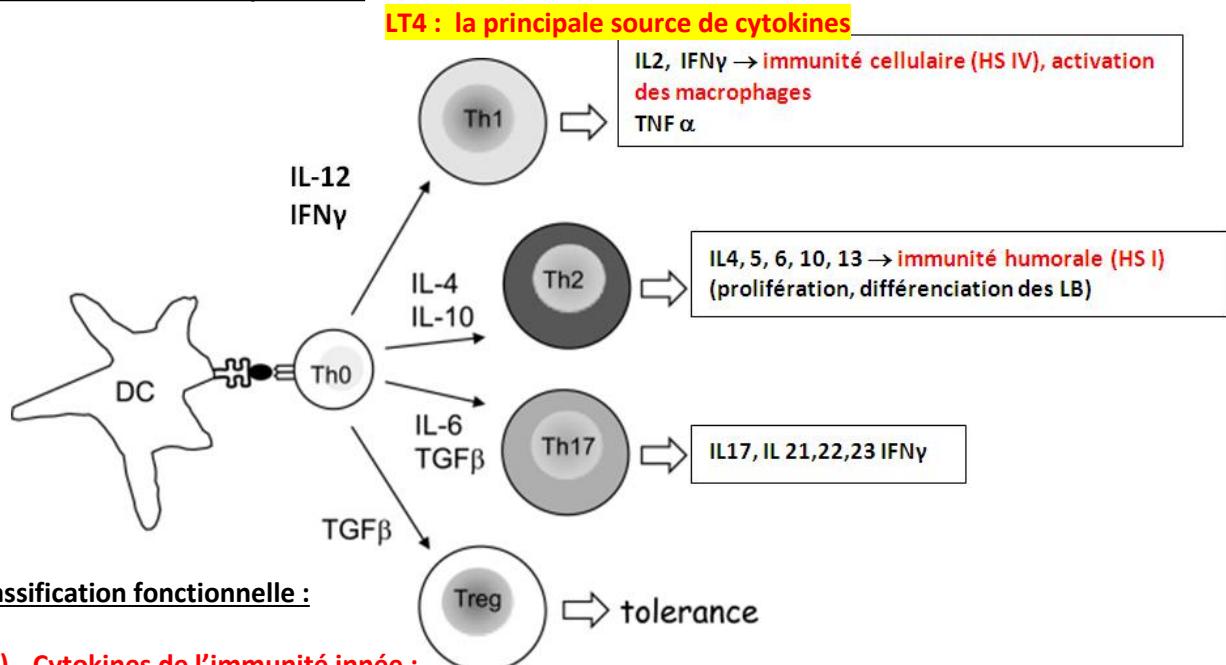
4-Voies de transduction des signaux :

La grande majorité des récepteurs des cytokines sont **dépourvus d'activité tyrosine kinase intrinsèque**, donc, ils recrutent les tyrosines intracellulaires : **Src** et **JAK (Janus kinase)**

****La voie JAK STAT** : principale voie de transduction, empruntée par les Rc type I et II

Les chaines de transduction de signaux communes entre les différents récepteurs de cytokines expliquent la redondance des effets des cytokines ; et la conséquence de ce phénomène peut être fatale en cas de déficit exp : déficit en IL2R γ = déficit immunitaire profond très souvent létale : **SCID = déficit immunitaire combiné sévère**

5- Sources cellulaires de cytokines :



6- Classification fonctionnelle :

1) Cytokines de l'immunité innée :

A / Pro-inflammatoires

Cytokine	Source	Fonctions
IL1	Monocyte-Mac cellules dendritiques.	<ul style="list-style-type: none"> Foie : synthèse des protéines aigues de l'inflammation Endothélium : ↑ activité procoagulante et l'adhérence des leucocytes aux cell endoth OS : Résorption, activation des ostéoclastes, hématopoïèse Pyrogène et anorexigène. Active LT, LB et macrophages : synthèse de cytokines Induction de l'expression du récepteur IL-2 , induit la sécrétion de IL-2 Diminue l'activité de la LPL dans le tissu adipeux Augmente la production des corticostéroïdes par les surrénales.
IL6	Monocytes-Mac, cel dendritique, Th2, cel endoth	<ul style="list-style-type: none"> Même action sur le foie, l'endothélium, le tissu osseux et la MO, pyrogène LB : différenciation en plasmocytes et maturation de ces derniers : synthèse d'Ig
TNF alpha	Monocytes-mac cellules dend, cell endothéliale	<ul style="list-style-type: none"> Première cytokine libérée au cours des processus inflammatoires Augmente l'expression des molécules d'adhésion sur les cell endothéliales Augmente l'activité cytotoxique des NK, LTC et macrophage Proapoptique, faible activité antivirale, anti parasitaire et anti-tumorale

B/ Antivirale :

IFN alpha	Monocytes-mac LB	<ul style="list-style-type: none"> activité antivirale, anti-tumorale augmentent l'expression CMH I
IFN beta	fibroblastes et cell endothél	<ul style="list-style-type: none"> augmentent l'activité cytotoxique des CTL et NK Trt de certaines infections : hépatite, sarcome de Kaposi

2) Cytokines de la réponse immunitaire spécifique :

IL2	TH1	Facteur de croissance des LT
		<ul style="list-style-type: none"> prolifération des LT4 et LB + mais n'intervient pas dans la polarisation TH1/TH2 définition des pré CTL en CTL ; augmente l'activité cytotoxique des NK. Remarque : l'IL2 partage la majorité de ses fonctions biologiques avec l'IL15
IFN gamma	Th1	<ul style="list-style-type: none"> définition des LTH0 en LTH1 avec inhibition de la voie TH2. active : Macrophage, NK et les CTL. augmente l'expression des molécules CMH II faible activité antivirale.
IL4	TH2, LB mastocytes et basophiles	<ul style="list-style-type: none"> synergie avec l'IL13 : différenciation des TH0 en TH2, inhibition de la voie TH1 LB : prolifération, expression de CMH II et de CD23 Rôle majeur dans le switch : IgM → IgE > HSI

IL5	Th2, mastocytes et basophiles	<ul style="list-style-type: none"> synergie avec l'IL4 : production IgE prolifération des LB activés et leur différenciation en plasmocytes à IgA. Croissance des éosinophiles
IL12	Cel dendritiques monocytes macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Synergie avec l'IFNγ, différenciation des Th0 en Th1 avec inhibition de la voie Th2 Prolifération des Th1 et des NK et augmente leur synthèse d'IFNγ

3) Cytokines régulatrices : Cytokine anti-inflammatoire

IL10	Th2 LB LT monocytes	<p>sur Th1 et macrophage : Cytokine anti-inflammatoire et immunomodulatrice.</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ synthèse des cytokines pro-inflammatoires et de l'IFNγ ↓ expression des CMH I et II ↓ la présentation des antigènes <p>LB : maturation en plasmocytes, commutation classe IV : IgG-4</p>
TGFβ (tumor growth factor)	LT, monocytes-Mac	<ul style="list-style-type: none"> ↓ la croissance de la plupart des cell : sauf cell de Schwann et ostéoblastes ↓ production NK, CTL ↓ expression des CMH II En association avec IL-10 : Ig M → Ig A

4) Cytokines de l'hématopoïèse :

- **IL-3, 7, 9** : prolifération, différenciation des **progéniteurs médullaires**
- **IL5** : croissance et diff des précurseurs des éosinophiles et activation des éosinophiles matures
- **GM-CSF, G-CSF, M-CSF**

5) Cytokines actives sur les macrophages :

- MIF : inhibe la migration des macrophage
- MCF : active la migration des monocytes
- MAF : active les macrophages

1- Application des cytokines en thérapeutique

- **Utiliser les cytokines :**
 - IL-2 : Kc du rein métastasé, kc prostate, SIDA
 - IL-10 : Mdie Crohn
 - IFN α : hépatite C et B
 - IFN β : SEP
- **Utiliser des anti-cytokines :**
 - Anti-TNF : PR
 - Anti-CD25 : Transplantation d'organe
 - Anti-IL1 et Anti-IL5 : Asthme

Les interférons :

IFN α : leucocytaire
IFN β : fibroblastique
IFN γ : lymphokine = interféron immun

II- Chimiokines :

- Cytokines chimiotactiques : recrutement des leucocytes vers le site inflam
- Produites sous stimulation de : IL-1, TNF
- Sources variées : hépatocytes, fibroblastes, leucocytes, cell épithéliales
- Le chef de fil des chimiokine est **l'IL-8** : aussi appelé **α-chimiokine** : synthétisée par les cell epithéliales, Son rôle principal est d'assurer le recrutement des PNN (Pyogène)
- Petite taille (90 à 130 aa), et 4 résidus cystéines conservés.
- Classification en fonction des résidus en région N-terminale : 50 chimiokines différentes distribués sur 20 récepteurs différents
- 4 familles distinctes de chimiokines avec 20 à 45% d'homologie :

Familles	Exp
CxC : deux premières cystéines séparées par un AA	CXCL8 (IL-8): Neutrophiles CXCL7 (NAP-2): Basophiles CXCL12 (SDF-1): LB
CC : deux premières cystéines adjacentes	CCL2 (MCP1): Monocytes CCL5 (Rantes): Monocytes CCL1 (eotaxine): Oesinophiles
XC : La 1 ^{ère} cystéine est remplacée par un autre AA	XCL1 et XCL2 : Lymphocytes et NK
CXXXC : 3 AA aléatoires entre les 2 premières cystéines	CX3C L1 (Fractalkine): permet l'adhérence des leucocytes sur les cellules endothéliales

QCM :

- Cytokine : glycoprotéine de **bas poids moléculaire**
- IL6 : facteur de croissance des LB et plasmocytes : prolifération et maturation
- IL2 : facteur de croissance des LT
- Pro-inflammatoire (exp sepsis) : IL1, IL6, TNF α
- TNF α : expression des molécules d'adhésion sur les cell endothéliales
- NE sont pas spécifiques de l'antigène (évident)
- **TH2 : IL 13, 10, 4, 5 : voie de l'allergie= HSI (favorise LB = production IgE)**
- IL3 n'est pas une cytokine immunitaire mais hématologique (IL-3, 7, 9)
- **Les cytokines ne traversent pas la bicouches lipidiques, ils ont des récepteurs membranaires**
- IL12 n'est pas produit par LT, only cellules non spécifiques
- Susceptibilité aux mycobactéries : anomalie IL12 et INF (interféron)

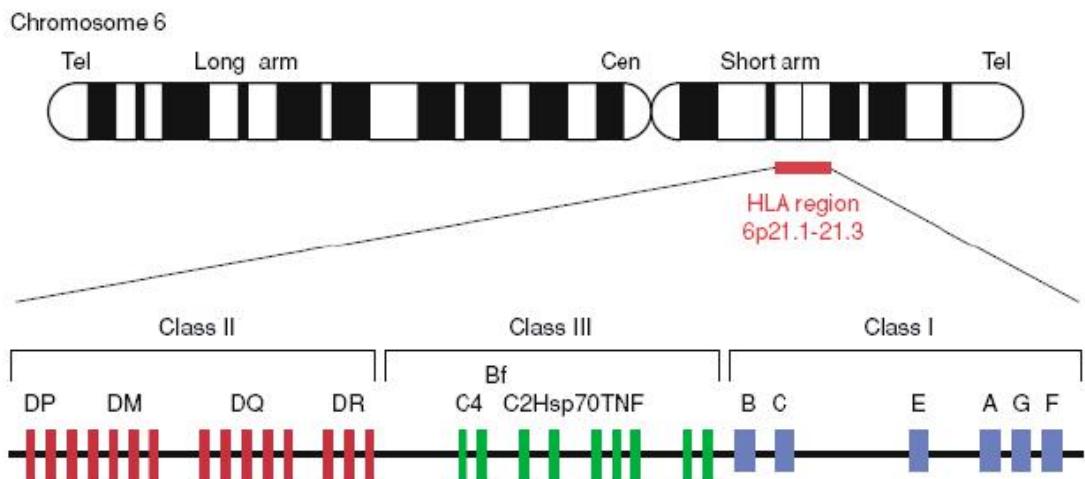
CMH

1- Def: glycoprotéines membranaires immunogènes et très polymorphes codés par une série de gènes dénommée CMH = HLA : groupe multigénique (>30 gènes), multiallèle et d'expression codominante.

2- Organisation génétique du CMH

Bras court du chromosome N°6, longueur d'environ 4000kb = 1/1000 du génome humain

*NB : seuls les gènes des régions I et II codent pour les Molécules HLA.



HLA							
Classe	II			III		I	
Position	Centromérique			Entre B et DR		Télomérique	
Taille	1000 kb			1000 kb		2000 kb	
Nbr de gènes	32			30		> 20	
Gènes	DP	DQ	DR	C4, C2, FB, TNF ...	B	C	A
Produit du gène	HLA-DP αβ	HLA-DQ αβ	HLA-DR αβ	Protéines du complément C2, C4, Facteur B.. TNF-α, TNF-β ...	HLA-B	HLA-C	HLA-A

3- Caractéristiques des gènes HLA :

1. Polymorphisme :

- Chaque gène est polyallèle
- Variabilité localisée au niveau des domaines extracellulaires α1 et α2 HLA I et β1, α1 des HLA II

2. Expression codominante :

- Chaque individu se caractérise par deux haplotypes HLA l'un d'origine paternelle, l'autre maternelle.
- La somme des deux haplotypes définit le génotype (Exemple : A1 B7 DR3 / A23 B44 DR7).
- Chaque allèle est exprimé et son produit protéique détecté.

3. Liaison étroite :

- Probabilité HLA semi-identique 50%, HLA identique 25%, HLA différents 25%
- Rares recombinaisons (crossing over) : 1%

4. Déséquilibre de liaison :

- Certains allèles sont associés préférentiellement, on parle de **déséquilibre de liaison** (particuliers à une population : anthropologie)
- Allèles fréquents : Maghreb (A33, B14), Europe du Nord (A3, B7, DR2), Caucases (A1, B8, DR3)

4- Distribution cellulaire:

HLA I : ubiquitaire, la plupart des cellules nucléées. → Absents : GR, neurones, Os, cartilage

HLA II : Restreinte à certaines cellules

- CPA : LB, monocytes/mac, Cellules dendritiques (Langerhans, cellules interdigitées du ganglion)
- LT après activation

5- MOLECULES HLA DE CLASSE I

Les gènes des loci HLA A, HLA B et HLA C codent pour la chaîne α des molécules HLA de classe I.

Structure HLA I :

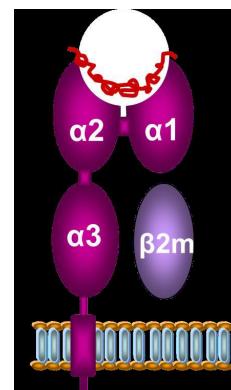
02 chaînes associées de façon non covalente : une chaîne α lourde et une chaîne légère : $\beta 2$ microglobuline

Chaîne α :

- Glycoprotéine transmembranaire, PM : 44 Kd, 345 Acides aminés.
- Polymorphe, Glycosylée, elle comprend :
 - région extracell N term organisée en 3 domaines : $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ d'environ 90 aa chacun
 - région transmembranaire hydrophobe d'environ 25 aa
 - région intra-cytoplasmique (C terminale) de 30 à 40 aa

$\beta 2$ -microglobuline :

- Protéine externe, 12 Kd, 99 aa
- Monomorphe, Non glycosylée, gène situé sur le **chr 15**
- Secrétée en excès par rapport à la chaîne α et peut exister sous forme libre dans le sérum.
- Totalement extracellulaire, s'associe de façon non covalente au niveau du domaine $\alpha 3$



Cavité de liaison au peptide antigénique :

- Située entre les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$
- Le peptide immunogène de 8 à 10 acides aminés est retenu et présenté par les molécules HLA I aux CD8+.
- Le CD8 se lie au domaine $\alpha 3$

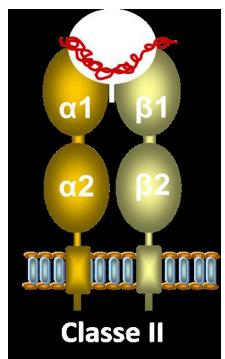
6- MOLECULES DE CLASSE II

La région HLA de classe II comprend trois sous régions principales : DR, DQ et DP.

- Les gènes A (DRA, DQA et DPA) codent pour une chaîne α
- Les gènes B (DRB, BQB et DPB) codent pour une chaîne β

Structure des molécules HLA classe II :

- Glycoprotéines transmembranaires composées d'une chaîne α de 35 KDa et d'une chaîne β de 26-29 KDa associées de façon non covalente
- Chaque chaîne est constituée de :
 - Deux domaines extracellulaire N terminaux : $\alpha 1$ et $\alpha 2$, $\beta 1$ et $\beta 2$ d'environ 90 aa chacun.
 - Une région transmembranaire
 - Une région intracytoplasmique C terminale
- Les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ forment entre eux la **cavité du peptide**
- Le peptide immunogène de 13 à 25 aa est présenté par les molécules HLA II aux CD4+



7- Rôles

- 1) Sélection thymique pour LT : sélection positive et sélection négative des thymocytes.
 - 2) Régulation des fonctions de cytotoxicité des cellules NK : CMH I
 - 3) Présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T :
- CMH I présentent aux LT CD8+ : protéines du cytosol (endogènes) → les exposent à la surface.
→ NB : certaines protéines exogènes sont présentées par CMH I : présentation croisée (cross presentation)
 - CMH II présentent aux LT CD4+ : protéines ou des particules du milieu extérieur

	HLA Classe I	HLA Classe II
Locus génétique	HLA : A, B C : classiques → Chaîne lourde α HLA : E, F, G : non classiques	HLA DP, DQ et DR Gène A → chaîne α Gène B → chaîne β
Structure	Chaîne α+ β2 microglobuline	Chaîne α+ Chaîne β
Domaines polymorphes	α1-α2	α1-β1
Expression cellulaire	cellules nucléées de l'organisme sauf : GR, neurones, Os, cartilage	CPA : dendritiques, Macrophages, LB LT activée
Présentation de l'antigène	Lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques)	Lymphocytes T CD4+ (auxiliaires)
Peptide présenté	Protéines produites dans le cytosol (Endogènes) : virus, tumeurs	Protéines extracellulaires +++ (Exogènes) : greffes
Taille du peptide présenté	8 à 10 aa	13 à 25 aa
Modulables par	INF α, β, γ, TNF α	INF γ, TNF α, β, IL-4, IL-13 ↓ par PGE2

8- ETUDE DU POLYMORPHISME HLA (Typage HLA)

- **Techniques Sérologiques**
 - Technique de référence : Micro-lympho-cyto-toxicité complément dépendante (LTC)
 - Une réaction positive se traduit par une lyse visualisée par un colorant vital
- **Techniques cellulaires**
 - Culture mixte lymphocytaire ou réaction lymphocytaire mixte : 06 spécificités DP (ne sont pas identifiable par technique sérologique)
 - **N'explique que le CMH II**
- **Techniques de biologie moléculaire** : PCR

9- CMH est susceptibilité aux maladies :

- A1 : Maladie de Hodgkin
- A2 : LLC
- A3 : hémochromatose idiopathique
- A29 : choriorétinopathie
- B12 : SEP
- B14 : déficit en 21-OH
- B27 : SPA
- B35 : Sd Reiller
- B51 : Maladie de Behcet
- DR2 : Narcolepsie
- DR3/DR4 : LED, Diabète I, PR
- DQ2/ DQ8 : Maladie coeliaque

Restriction HLA :
Les CPA doivent présenter l'Ag en assoc avec HLA identique à celui des LT

QCM :

- HLA II : hétérodimère, liaison non covalente, transmembranaire type 1, présente l'Ag exogène
- HLAII : CPA + LT activé
- HLAII : 3gènes liés
- B2m : chaîne légère de HLAI, monomorphe, extracellulaire, non glycosylée, **Ch15**
- HLA : expression autosomique codominante

GREFFE D'ORGANE

- **Autogreffe ou greffe autologue :** D = R (donneur = receveur)
- **Isogreffe ou greffe syngénique :** D et R sont génétiquement identiques (Jumeaux)
- **Allogreffe :** D et le R sont de la même espèce
- **Xénogreffe:** Le D et le R sont d'espèces différentes.

Degré d'immunogénicité : B>DR>A>C

Exploration de la compatibilité :

-Groupage ABO

-Groupage HLA : A-B-DR : les Ag entre D et R ↑ les chances de survie du greffon

-Sérologie virale : CMV, herpes, EBV, VIH, HCV et HBV

-Survie de la pré-immunisation:

▪ **Cross-Match (CXM) : Obligatoire**

- ✓ Test de micro-lympho-cytotoxicité dépendant du complément
- ✓ DéTECTANT la présence d'IgM ou d'IgG **anti-HLA I ou II** du donneur
- ✓ Sérum du receveur + lymphocytes du donneur
- ✓ Si lyse = positif = **greffe formellement contre-indiquée**
- ✓ **Permet d'éviter le rejet hyperaigu (suraigu)**

▪ **Culture mixte lymphocytaire :**

- ✓ LT du receveur qui prolifèrent en présence de **LT irradiés du donneur**
- ✓ Cette prolifération se mesure par la **thymidine tritiée**
- ✓ **Explore HLA II** (non détecté par sérologie)
- ✓ **Obligatoire avant toute greffe de moelle ! (mais pas pour tous les organes)**

Le rejet de greffe :

Le rejet est transférable par des LT ou par le sérum, un receveur immunodéficient = pas de rejet !

Rejet hyper-aigu (suraigu)	Rejet aigu	Rejet vasculaire
premières minutes/heures	premiers mois	chronique
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mécanisme humorale (vasculaire) ▪ IgG anti HLA des cellules endothéliales ▪ Les cell endothéliales rénales expriment Ag ABO (seule la compatibilité Syst ABO est nécessaire pour les greffes de Rein, Rhésus lala) ▪ Irréversible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mécanisme cellulaire : CTL, T8, T4, NK ▪ Les cell attaquent les cellules parenchymateuses et non pas les cell endothél (moins grave) ▪ Réversible sous Trt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mécanisme mixte ▪ Une infection par CMV peut inhiber ce rejet

Maladie du greffon contre l'hôte

Mécanisme inverse du rejet de greffe : les LT du donneur qui attaquent l'organisme du receveur incapable de les rejeter du fait de **l'immunodépression** induite avant la greffe (conditionnement du receveur)

Conditions ?

Recepteur immunodéprimé, prise de greffe, incompatibilité, donneur/recepteur correctement conditionnés

Quand ?

- Greffes de **moelle osseuse allogénique** : principale cause de mortalité d'une greffe de moelle osseuse.
- Transfusion sanguine

Il y a un équilibre entre rejet de greffe et réaction du greffon : un patient qui fait l'un est incapable de faire l'autre

QCM :

- Dans la greffe de Moelle, plus de chance de trouver un **HLA identiques chez la fratrie**
- L'incompatibilité ABO contre-indique la greffe rénale (rhésus lala)
- L'incompatibilité HLA partielle est tolérée dans une greffe de Rein, mais contre-indique une greffe de Moelle
- Cross match : le donneur donne LT, receveur : sérum. Déetecte les AC cytotox allogéniques
- Réaction mixte lymphocytaire : **HLA II**
- Rejet hyper aigu : cross match positif

IMMUNOGLOBULINES

I. Introduction :

- Glycoprotéine globulaire produite par **les plasmocytes**
- Existent sous **forme soluble** dans les liquides biologiques, et **membranaires** : BCR
- EPS : **zones $\beta\gamma$**
- Hétérogénéité extrême (l'homogénéité est pathologique)
- **Gènes codant pour les immunoglobulines : indépendants**
 - Kappa : Chr 2
 - Lambda : Chr 22
 - Chaines lourdes : **Chr 14 : VDJC** : Gènes V (variable), C (cst), J (jonction), D (diversité)

Multigénique, subissent des réarrangements au cours de l'ontogenèse et au cours de la maturation

***** les gènes de diversité (D) ne codent que pour les chaines lourdes des Ig et le TCR des LT**

- Codées par des gènes appartenant à la Super Famille des Immunoglobulines :

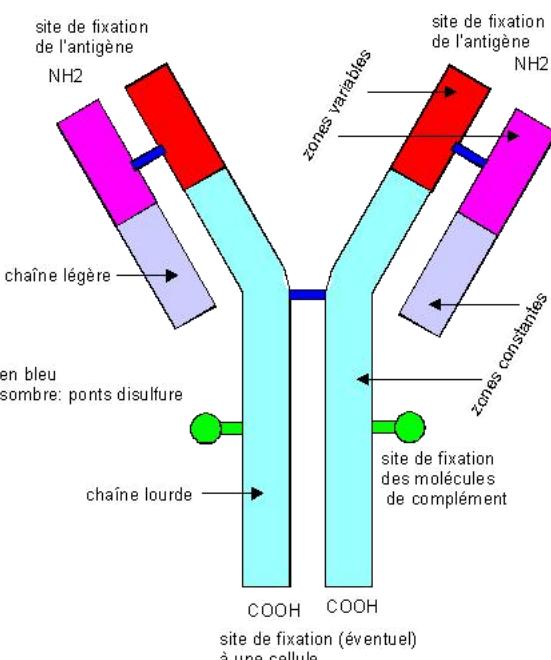
- ✓ Ig
- ✓ TCR / BCR
- ✓ CMH
- ✓ Intégrines

Ces gènes codent pour des protéines qui ont une **organisation structurale en domaines (domaine = 100 aa stabilisés par pont disulfure)**, quand la protéine n'est pas une Ig, on appelle ces domaines « domaines Ig-Like ».

II. Structure des Immunoglobulines :

- ✓ 2 chaines de **446 aa (PM : 50-80KD)** : chaines lourdes (Heavy) identiques
- ✓ 2 chaines de **220 aa (PM : 23KD)** : chaines légères (Light) identiques
- ✓ Pont disulfure : intercaténaire
- ✓ **Hinge (région charnière) :**
 - Entre CH1 et CH2 : domaines constants de la chaîne H
 - Région linéaire riche en cystéines : pont dissulfures
 - Cible des enzymes protéolytiques :
 - Ig avec une longue chaîne sont sensibles : **IgG3 (la + longue)**
 - ceux qui n'ont pas sont résistants : **IgA2, IgM, IgE**
 - Rôle : stabilité + flexibilité + différences de classes entre les IgG
 - **IgG, IgD et IgA1 = présence de Hinge, les autres non.**

- 5 chaines lourdes : Gamma (γ), Alpha (α), Delta (δ), Mu (μ), Epsilon (ε)
- 2 types de chaines légères : Kappa (κ), Lambda (λ).
- Chaines H : 1 domaine variable 1VH et 4 domaines constants pour IgM et IgE, 3 pour IgG, IgA et IgD
- Chaines L: 2 domaines = 1VL et 1CL.



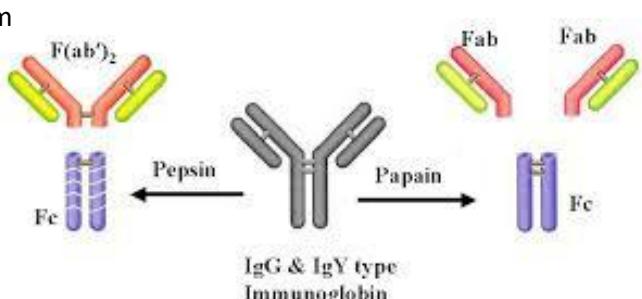
Expérience de PORTIER et EDELMAN (1959) :

a) Digestion enz par la « Papaine » : Coupe la **région charnière**

Trois fragments de tailles égales (=50KD) chacun :

- 2Fab identiques (N term d'une H + la totalité L) : **monovalent**
- 1Fc (fragment cristallisable) : 2 moitié restant des H: C term

*Valence : nombre de site de fixation de l'épitope



b) Digestion enz par la « Pepsine » : Coupe **après les pont S-S**

- 1F(ab')2 : bivalent
- pFc' (**polypeptide** issu du clivage du Fc)

III. Propriétés fonctionnelles des Ig :

1-Fonction de reconnaissance : Portée par les Fab

- Site actif (**paratope**) : CDR (région d'Aa hypervariables) et **FR (framework)**: Charpente variable
- Taille du site actif : **10 aa**
- L'interaction Ag-Ac est basée sur : la **complémentarité et l'affinité**
- Complémentarité : pas de covalence, uniquement forces de Van Derwals, ionique, hydrophobe, hydrogène
- Réactivité croisée : un Ac reconnaît 2 épitopes sur plusieurs Ag, ou épitope de structure semblables = **MAI**

2-Fonctions effectrices : Porté par le Fc

- Activation de la voie classique du complément : se fixe sur C1q : **IgG 1,2,3+++ et IgM (IgG et IgM berk)**
- Fixation aux cellules immunitaires : Macrophages, PNN, mastocytes (IgE), NK (IgG : ADCC (Fcγ-RIII))
- Fixation aux cell pathogènes : Opsonisation
- IgG seule possédant des récepteur sur le **syncitiotrophoblaste, seule à traverser le placenta.**

IV. Hétérogénéité des immunoglobulines :

I. Isotypie :

- Communs à tous les individus d'une même espèce, et diffèrent d'une espèce à une autre.
- Portés par les **domaines constants des chaines lourdes et légères**
- Définissent les **classes et sous classes d'Ig** :
 - 9 isotypes pour les chaines lourdes : IgG 1, 2, 3, 4 IgA 1, 2 IgD ,IgM, IgE
 - 5 isotypes pour les chaines légères : 1 Kappa (κ) et 4 Lambda (λ)
- Un **anti isotype** est un **xéno-anticorps** (provient d'une autre espèce)

II. Allotypie :

- Différencie deux individus d'une même espèce
- Portés sur les **domaines constants des IgG, IgA2 et kappa**
 - γ : marqueurs Gm : 25 allotypes différents
 - $\alpha 2$: 2 allotypes : A2m1 et A2m2
 - κ : 3 allotypes : Km1, Km2, Km3
- La transmission est autosomique codominante avec exclusion allélique : expression d'un seul allèle

III. Idiotypie :

- Déterminant antigénique porté par les **domaines variables VL et VH** (FV, Fab, Fab'2)
- Caractéristique d'un anticorps, lui-même spécifique d'un antigène : **définie la « clonotypie »**
- Rôle dans la régulation de la réponse humorale : **concept du réseau de JERNE**
- Peuvent être confondus avec le site actif (la liaison de l'idiotype avec l'anti-idiotype est bloquée par un haptène) ou localisés en dehors du site actif (l'haptène ne bloque pas la liaison)

V. Propriétés des immunoglobulines :

	Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
Sous-classes	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$	-	-	-
	Monomérique	Dimérique++ Mono	Pentamérique	Mono	Mono
PM (KD)	150	150-350	900	170-200	190
Glucides	1%	5%	10%	9%	13%
% sérique	75- 85%	7-15%	10-15%	0.3%	0.003%
Dosage sérique	12 à 14 g/l	2 à 4g/l	1,2 à 1,5g/l	0,025g/l	0.00005g/l
Demi-vie : jr	21 jr . IgG3 : 7jr	6	5	3	2,5
Valence	2	2	10	2	2
Domaines H	4	4	5	4	5
Fixation au C1q	Ig 1, 3+++ +/- Ig2	No	+++	No	No
Voie alterne	Agrégées : agglutinant	Agrégées			Agrégées
Fixation cell	PN, Mono, Macro, NK	Cell épithéliales	BCR du LB		Mastocytes PB, Macr
Autres	Transfert placentaire (1, 3 et 4 mais pas IgG2), actif, à partir 20 SA	Immunité des muqueuses Régulation de la flore bact :	Ac naturel : ABO agglutinne irrég Premier Ac produit lors d'une grossesse	↑ pdt la grossesse	Le pontage de 2 IgE adjacentes induit la dégradation des mastocytes et

	Fixation à la prot G et A du staph	bactériost en synergie avec la Lactoférine	réponse immunoitaire		basophiles
--	------------------------------------	--	----------------------	--	------------

1. IgG : IgG 3 présente la région charnière la plus longue, plus sensible aux protéases, demi-vie plus courte (7j), forte aggrégabilité

2. IgM : polymérisation par les ponts disulfures et la chaîne J

La chaîne J :

- ✓ 15KD, 129 aa, 8 demi cystéine
- ✓ pas d'homologie avec les Ig
- ✓ **Synthétisée par les plasmocytes à IgM,A mais également G**

3. IgA :

A1	A2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ région charnière longue = sensible ▪ sérique, majoritaires dans le sérum. ▪ Monomérique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de région charnière = résistance ▪ A2= IgAs (sécrétoire) ▪ Dimérique (liaison non covalente par Pièce sécrétoire et Chaîne J)

- le composant sécrétoire est produit par **la cellule épithéliale**, confère une résistance aux enzymes protéolytiques
- **No IgA dans le LCR et l'humeur aqueuse**

4. IgD

- A été mise en évidence grâce à l'étude de Myélome
- Région charnière longue : grande sensibilité à la protéolyse.
- Intravasculaire
- Homologie avec l'IgG, augmente pendant la grossesse

5. IgE :

- C'est l'Ig la plus glycosylée, demi vie la plus courte.
- Elle est homocytotrope (ne peut se lier qu'à des cellules de l'espèce à laquelle elle appartient)

- ♣ Fixation aux compléments : IgG 1, 2, 3, IgM
- ♣ Traverser le placenta : only IgG : IgG 1, 3, 4 (pas IgG2)
- ♣ Région charnière : IgA1, IgG, IgD
- ♣ Chaîne J : IgM, IgA (multimérique)
- ♣ Pont dissulfure intra-chaîne lourde supplémentaire : IgA, IgE
- ♣ Pièce sécrétoire : IgA et IgE

Additus : Profil rachidien

	Profil rachidien
IgG de Link IgG LCR/IgG sérum/ Alb LCR/Alb sérum	< 0,65 : Normal > 0,75 : inflammatoire
% de transsudation alb LCR (mg/l)/ alb sérum (mg/l) X100	< 0,65 : normal > 0,65 : transudatif

QCM :

- Gènes codant pour les Ig : indépendants, chr 14, 2 et 22, multigéniques, subissent des réarrangements
- Kappa : Ch 2
- Hypo CD4 <400 et hyper CD8 > 400 avec hyper IgG = VIH
- Purpura rhumatoïde : ↑ IgA
- IgG polyvalente : déficit combiné sévère, VHB sévère, agammaglobulinémie
- Dlrs osseux rebelles aux antalgiques chez patient 50 ans, suspecter MM = ESE prot sérique + dosage Ig
- Taux IgM ↑ chez Nné : infection néonatale
- Déficit isolé IgG chez NRS 4 mois : agammaglobulinémie
- Hyperviscosité dûe à Ig monoclonale : plasmaphérèse
- Animal synérgique : no AC anti-isotype ni anti-allotype (synérgique = jumeau identique)
- Fab : N° terminaison de la chaîne lourde + totalité de la chaîne légère. **Monovalent (1 épitope)**
- **Plasmocyte secrète : pièce J, cellule épithéliale secrète : pièce sécrétoire**
- Infection chronique évolutive : CRP+, non évolutive CRP-
- B2m : chaîne polypeptidique extracell
- Commutation isotypique switch : changement isotype avec sauvegarde de l'idiotype

- Isotype même espèce, allotypes individus de la même espèce, idiotype : Ag

HYPERSENSIBILITES

CLASSIFICATION GELL ET COOMBS

- Type I immédiate : dépendant des IgE
- Type II cytotoxique : dépendant des IgG et du complément
- Type III semi-retardée : dépendant des complexes immuns
- Type IV retardée : dépendant des LT

	HS I Immédiate	HS II Cytotoxique	HS III Semi-retardée : 6-8hr	HS IV Retardée >12hr				
AC	IgE	IgG (IgG3 et IgG1) ou IgM	Complexe à IgG	Th1	Th2	Th17	CD8 cytotox	
Ag	Ag solubles	Ag cellulaire ou matriciel	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaire		
Cell effectrice	Mastocytes PB, PE	Phagocytes (Macrophage, PN), NK	PN Plaquettes	Macro	PE	PN	CD8 Cytotox	
Complém	anaphylatoxine C3a, C4a, C5a : dégranulation des mastocytes	Voie classique+++	Voie classique (IgM, IgG1 et IgG3) Voie alterne (IgA)	Aucun rôle				
Exmpl	1. Choc anaphylactique 2. Urticaire de contact 3. dermatite atopique 4. Asthme 5. Rhinite allergique 6. allergie alimentaire	1. Maladie hémolytique du nouveau-né 2. Accident transfusionnel 3. AHA 4. Anémie Biermer 5. Cytopénie médic 6. PTI 7. Rejet hyper aigu d' allogreffes 8. Sd GOODPOSTURE 9. Pemphigus vulgaire 10. Urticaire chronique 11. RAA 12. Myasthénie 13. Thyroidite	1. LED 2. Vascularite 3. PR 4. Sclérodermie 5. Maladie sérique... 6. Réaction d'Arthus 7. EI, GNA, Lèpre, VHB, VHC 8. Parasites++ 9. pneumopathies allergiques extrinsèques : poumon du fermier, maladie des éleveurs de oiseaux	1. Dermite de contact : Eczema de contact 2. HS à la tuberculine 3. HS granulomateuse : TBK, sarcoidose 4. Réaction Jones-Motes 5. Psoriasis 6. Vitiligo 7. Pelade 8. Toxidermie 9. Dermatite atopique 10. Asthme chronique 11. Rhinite chronique 12. PR 13. SEP 14. Crohn 15. Diabète type I 16. Maladie coeliaque 17. Rejet de greffe				

- Hémato : II
- Microbes : III (sauf TBK)
- Dermato : IV
- Goodpasture : II, LED : III, Dermite de contact : IV

I- Hypersensibilité I (immédiate = anaphylaxie)

- 1) **Déf :** Phénomène Ig-E dépendant lié à la libération de médiateurs par les mastocytes et les basophiles
- 2) **Eléments de l'HS I :**

1. Ig-E
2. Cellules effectrices : mastocytes, basophiles, PE
3. Médiateurs préformés et néoformés
4. Allergènes

1- IgE et leurs récepteurs :

- Homocytotropes : allergisants
- Durée de vie courte (2,3 jrs), la durée de vie augmente quand ils se fixent sur les cellules : plz mois
- 2 types de récepteurs :
 - **RFCε I**: forte affinité : tétramérique $1\alpha 1\beta 2\gamma$. Exprimé de façon constitutive sur les mastocytes tissulaires et les basophiles sanguines
 - **RFCε II (=CD23)** type intégrine, faible affinité : exprimé sur éosinophiles, macrophage et LB, inductible par IL-4 et induit la sécrétion d'IL-6 (Monocytes, macrophage)

Req : Il existe des dégranulations sans IgE : médicamenteuse → anaphylatoxine C3a, C4a, C5a

2- Cellules effectrices :

- **PB** : contient des R_s d'IgE (RFCεI et RFCεII)
- **Mastocytes** : 2 types selon la localisation
 - **Muqueuses** : contient tryptase seulement
 - **Séreuses** : contient Tryptase, chymase, carboxypeptidase... secrète plus d'histamine
- **PE**

3- Médiateurs

Préformés :

- 1) **Histamine** : sécrété par les **mastocytes, basophiles et plaquettes**, par décarboxylation de l'Histidine.
3 types de récepteurs :
 - **H1** : contractions des FML (intestins, bronches), ↑ la perméabilité des vx, ↑ sécrétion du mucus
 - **H2** : stimulation de la sécrétion acide par l'estomac
 - **H3** : module la transmission des neurotransmetteurs au niveau présynaptique
- 2) **Sérotonine** : sécrétée par les **mastocytes et plaquettes** : contraction FML + perméabilité
- 3) **Facteurs chimiотactiques** : ECF.A (des éosinophiles), NCF.A (des neutrophiles) : sécrété par les mastocytes
- 4) **Protéases neutres** : sécrétés par les mastocytes : sécrétion du mucus + dégradation des Mb basales des Vx
- 5) **Héparine** : sécrété par les mastocytes et basophiles : Hypocoagubilité

Néofomés :

- 1) **PAF (platelet activating factor)**: lipidique, pro-inflammatoire et spasmogénique synthétisé par : mastocytes, macrophages, éosinophiles et neutrophiles
- 2) **Dérivés de l'acide arachidonique**
 - **Prostaglandines** : produits par les mastocytes : Contraction FML + **vasoD +** ↑ perméabilité vasculaire + agrégation et dégranulation plaquettaires + prurit et douleur
 - **Thromboxane A2**
 - **Leucotriènes** : contraction FML 100x > Histamine
- 3) **Cytokines** : cytokines anti inflammatoires **IL4 + TNFα et TGF**

4- Allergènes :

- ✓ **Pneumallergènes** (inhalation) : Pollens, Acariens, Herbacées, Moisissures, Urines et poils d'animaux.
- ✓ **Trophallergène** (ingestion) : crustacés, poissons, pénicillines
- ✓ **Dermallergènes** (contact)
- ✓ **Transcutanés** (injection)

L'allergène doit être **bivalent au moins** (au moins 2 épitopes différents) : l'allergène se fixe sur 2 IgE (pont)

5- Mécanisme :

→ Phase de stabilisation : asymptomatique (1^{er} contact) :

l'allergène est pris par les CPA → activation Th₂ → IL4-IL13 → activation LB → production IgE qui vont toutes se fixer sur les récepteurs des mastocytes et basophiles

→ Phase effectrice (2^{eme} contact)

- **Phase précoce** : fixation de l'allergène sur les IgE fixés à la surface des mastocytes et basophiles : dégranulation immédiate 20-30 min et libération des médiateurs
- **Phase tardive** : les cytokines activent les éosinophiles : **Les éosinophiles秘ètent aussi des cytokines (\uparrow IgE)**

6- Diagnostic des maladies allergiques :

- a) **In vivo** : Prick test : triade de Lewis (œdème, érythème, prurit)
 - b) **In vitro** :
- IgE sériques totales : taux Max 300mg/ml
 - RIST (radio immunologique), Immunoenzymologie et fluorométrie
 - IgE spécifiques circulants :
 - RAST : ELISA sandwich : Anti-IgE radiomarqué (ce n'est pas l'allergène qui est radiomarqué)
 - Immunoenzymologie et fluorométrie
 - IgE spécifique dans les basophiles :
 - Test de dégranulation = TDBH
 - Test de libération de l'histamine
 - Dosage de Tryptase : immuno-enzymatique
 - Test d'activation des basophiles : cytométrie de flux "mise en évidence de CD63"

7- Traitements du facteur allergique :

- 1) **Immunothérapie spécifique :**
 - Désensibilisation : dose croissante Ag responsable
 - En stimulent la T reg qui inhibe Th₁ et Th₂, \uparrow IgG et \downarrow IgE
- 2) **Biothérapie : Ac monoclonaux** : Anti IgE, Anti CD23, Anti cytokines de Th2

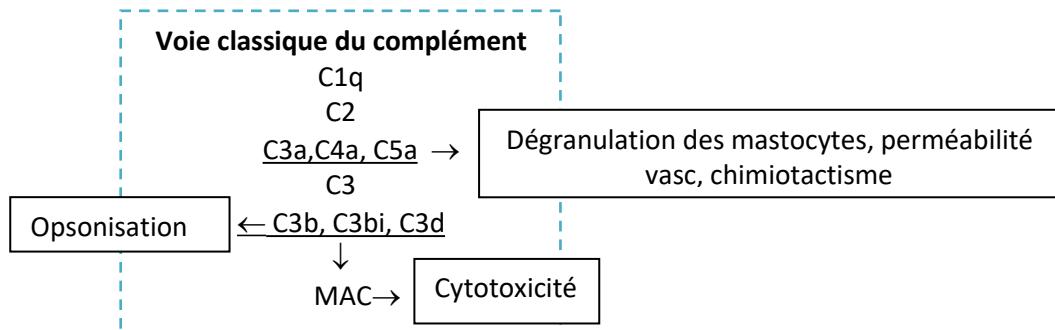
Hypersensibilité II= cytotoxique

Définition:

L'HS II se caractérise par la production d'AC contre des cibles cellulaires ou fixés sur des cellules.

Eléments de l'HSII

1. AC : IgG (IgG3 et IgG1) ou IgM
2. Ag : ce sont des Ag cellulaires :
 - Constitutifs de la Mb cell : exp Ag du syst ABO sur les Hématies
 - Adsorbé secondairement sur la Mb : certains médic
3. Système du complément : **voie classique**



4. Cellules effectrices : expriment à leur surface RFcγR de l'IgG (I= CD64, II= CD32, III= CD16) et RC du complément
 - Cellules phagocytaires (Macrophages, PN) : opsonisation/phagocytose
 - NK : ADCC

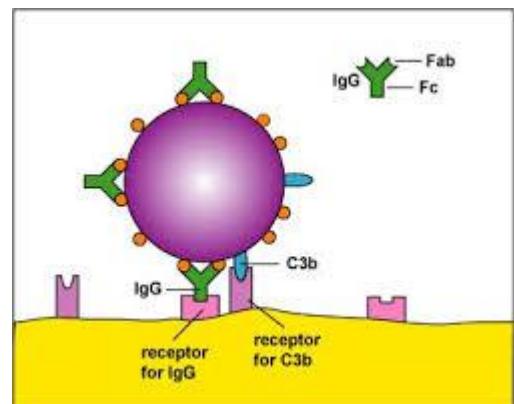
Mécanismes

1. Cytotoxicité complément-dépendante : le CAM induit la lyse cellulaire
2. Opsonisation/Phagocytose : opsonisation du complexe immun par C3b
3. Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des AC : **ADCC**

L'HS II en pathologie humaine :

1- Maladie hémolytique du nouveau-né :

- Mère Rh- et foetus Rh+;
- Diagnostic :
 - COOMBS direct : AC (IgG) anti-hématie ou anti C3 dans le sang du Nné, hémagglutination active
 - COOMBS indirect : AC anti-hématie dans le sérum de la mère



2- Rejet hyperaigu d'allograftes : AC contre le HLA

3- Accident transfusionnel : incompatibilité ABO

4- Anémie hémolytique autoimmune : auto-AC contre les GR

5-Syndrome de GOODPASTURE : Auto AC contre MBG (collagène IV) : glomérulonéphrite + hémorragie pulmonaire (homologie entre l'MBG et MB des alvéoles)

6-Purpura thrombopénique idiopathique : contre les plaquettes (Intégrine IIIβ et IIIα)

7-Pemphigus vulgaire : contre les cadhérines de l'épiderme

8-RAA : Ac anti Strepto qui réagit avec le myocarde : arthrites, myocardites et Valvulopathies

9-Myasthénie, Thyroidites, Cytopénie médicamenteuse

Hypersensibilité III

Hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns

→ **Formes systémiques** : complexes immuns **solubles**, exp maladie sérique.

→ **Formes locales** : complexes immuns **insolubles** : phénomène d'Arthus.

LE COMPLEXE IMMUN:

1. La formation des complexes immuns : est en fonction de

1) Antigène : taille, propriétés physicochimiques, nombre de déterminants antigéniques

2) Anticorps :

- Valence : 2 pour IgG, 5 pour IgM : **I'IgM forme des complexes immuns de grande taille.**

- Affinité : une faible affinité amène → complexes de petite taille

- Nature immunochimique : pouvoir de fixer le complément.

3) Leurs concentrations respectives

4) Réactions entre le complexe immun et d'autres constituants plasmatiques.

2. Le devenir des complexes immuns en physiologie :

→ Fixation sur les GR par le récepteur **CR1**

→ Dégradation par les macrophages hépatiques et spléniques : récepteurs **CR3 et CR4** (localisés sur les macrophages et les PN mais **absents fel GR**)

III.PHYSIOPATHOLOGIE

1) **Facteurs favorisants la persistance des complexes immuns:**

- Défaut de solubilisation par déficit en composants de la voie classique : C1q, C1r, C1s, C2 et C4
- Déficit en facteurs de régulation : facteur H, facteur I
- Défaut d'épuration : déficit en CR1 des GR, défaut de la phagocytose
- Taille des complexes :
 - **Excès d'antigènes** (infestation massive) : CI de **petite taille** = solubles et forment des dépôts à distance
 - **Excès d'anticorps** (immunisations répétées), CI de grande taille : se précipitent

2) **Facteurs favorisants le dépôt dans les tissus :**

- ↑ perméabilité vasc : histamine, sérotonine, C3a, C5a...etc
- ↑ pression artérielle et zones de turbulences : glomérules+++ synoviales..
- Tailles des CI : petits → sous l'épithélium, grands → sur la membrane basale

3) **Rôle des PN :**

- Libération des granules des lysosomes : **ne phagocytent pas les complexes immuns**
- **Génération du NET** : filets se lient aux bact, les piègent, activité bactéricide à distance sans les englober

4) **Rôle des plaquettes :** Les CI à **IgG** activent les plaquettes → formation de microthrombus + la libération d'amines vasoactifs, enzymes protéolytiques Prostaglandines, thromboxanes, facteurs de croissance

IV. DIFFERENTS TYPES DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE III :

A/HS III systémique :

▪ Maladies auto-immunes : LED, PR

▪ Processus infectieux: **angines à streptocoques, GNA, EI, Lèpre, VHC, VHB, Parasitoses++**

▪ Modèle expérimental : **La maladie sérique**

→ J0: injection IV unique à un lapin d'une forte dose de BSA (Bovin serum albumin)

→ J7-J13 : production d'anticorps et formation de CI en **excès d'antigènes** → manifestations viscérales : **rénales, cutanées et articulaires.**

B/HS III locale :

Pneumopathies allergiques extrinsèques (**alvéolite aiguë, vasculite**)

- **Poumon du fermier** : inhalation répétée de spores d'actinomycètes contenus dans du foin moisî.
- **Maladie des éleveurs d'oiseaux** : inhalation d'antigènes contenus dans les fèces d'oiseaux

Modèle expérimental : **Réaction d'Arthus cutanée**

- Injection d'un antigène par voie intradermique ou SC à un animal préalablement immunisé par voie générale (développe donc des taux élevés d'AC) → **Cl localisés** → **Arthus cutanée** : réaction oedématueuse et érythémateuse + nécrose se développe en qlq hr, atteint son max vers 6hr, et disparaît après 48h.

* **Arthus inversée** : on injecte par en ID un AC après avoir injecté par voie systémique l'antigène, résultat kifkif

Hypersensibilité IV

Introduction

- Elle nécessite au moins 12 h pour se développer (48-72hr h)
- Médiée par les cellules LT et les macrophages
- N'est pas transmise par le sérum (sauf s'il contient des LT)

Types d'HS IV :

1. HS de contact
2. HS à la tuberculine
3. HS granulomateuse
4. Réaction Jones-Motes

1) HS de contact (dermite de contact):

- Les Ag sont des **haptènes** (Nickel, mercure, produits cosmétiques, alcalins ++)
- Premier contact** : passage des Ag à travers la peau, S'associent à des protéines de l'épiderme = deviennent immunogènes → pris par les cellules de Langerhans → Migrations vers les gg → apprêtement et présentation par CMH 2/CD4 → stimulation des LT : génération de Th1 mémoire
- Deuxième contact** : Présentation de l'Ag aux LT mémoires → prolifération puis traversent l'endothélium → passage au lieu de la réaction : synthèse de : IFN α 2 et TNF α 3, chimiokines 4, MAF 5 et IL2 et 6
- Activation surtout des macrophages (rôles majeur) et de la voie TH1 (cytotoxique)

2) HS tuberculinique : Forme la plus classique de l'HS IV

- Ag solubles microbiens ou de soi = protéines : tuberculine, lépromine, leishmania, schistosome
- Utilisés souvent comme un test : positifs s'il y avait déjà une sensibilisation (maladie/vaccin)

3) HS granulomateuse : (poumon, derme)

- Résultat d'un contact chronique, ou persistant d'Ag dans les macrophages
- PS! N'est pas spécifique à HS 4 : parfois induit par les complexes immuns**
- Apparaît après 21 jours
- Fusion des macrophages : cellules épithéliomes (activation permanente des macrophages par cytokines)
- Exemples : tuberculose, lèpre, leishmaniose listénose, sarcoïdose, Blastomycose

Exploration :

In vivo : tests cutanés :

-Patch test : pour la dermite de contact : se lit à la **48ème Heure**

-IDR pour la tuberculine

QCM

- Only IgE, pas d'IgG dans l'HS immédiate, We need 2 IgE (un pont)
- Histamine préformé** machi néoformé, sa demi-vie : **30 mns**
- Ac cytotype = IgE = anaphylatoxie
- IgE totale : RIST
- IgE spécifique : RAST
- Technique RAST c'est l'AC anti-IgE qui est marqué, non pas l'AG
- Dégranulation des mastocytes : Allergène-IgE bivalent , anaphylatoxine C3a, C5a
- les antihistaminiques n'inhibent pas la sécrétion ni la libération de l'histamine, mais la neutralise !**
- Allergie alimentaire : en priorité test cutané
- hypersensibilité de contact Eczema de contact = type IV
- extrait allergénique adsorbé= désensibilisation spécifique berl (pas test cutanés)
- Pneumopathie eleveurs de oiseaux : HSIII donc rech AC + Ag précipitant
- Maladie sérique : protéines hétérologues (sérum équin..) = apres qlq jr anaphylaxie arthralgie urticaire
- Arthus = phénomène local, PN++
- Ag spécifique : vivo test cutané, vitro IgE spécifique
- Effecteurs atopie : mastocyte, PB, PE
- Médic : les 4 types HS
- ADCC = HSII

- HSII = cytotoxique, HS IV = cellulaire

MALADIES AUTO-IMMUNES

La tolérance du soi : non-réponse immunitaire aux antigènes du soi. C'est un **phénomène actif**, induit par un contact préalable avec l'antigène. Il implique les LT et, à un moindre degré, les LB.

Tolérance T : elle comprend

- Ⓐ **Délétion** (centrale, intrathymique) : **mécanisme principal**, délétion des clones auto-réactifs dont les TCR peuvent reconnaître un épitope du soi.
- Ⓑ **Anergie** (centrale ou périphérique) : Absence des signaux de costimulation normalement délivrés par les CPA. Le LT n'est pas tué, mais fonctionnellement inactif, anergisé.
- Ⓒ **Suppression** : Contrôle des LT auto-réactifs par des LTs suppresseurs.
- Ⓓ **Ignorance** : concerne les épitopes présentés par les cellules sans CMH : les LT peuvent entrer en contact avec eux mais sans réaction (Hématies, tissu adipeux)

Tolérance B :

- **Défaut de coopération avec les LT** : en l'absence de LT auto-réactifs fonctionnels, les LB auto-réactifs seront peu activés et ne secrèteront que des Ac naturels IgM, de faible titre, poly-spécifiques et non pathogènes.
- **Délétion (dans moelle osseuse) + Anergie** : L'anergie peut avoir lieu dans la MO ou dans les OLS

Physiopathologie des maladies auto-immunes :

- Erreur d'élimination dans le thymus des lymphocytes auto-réactifs.
- Défaillance des Treg
- Erreur de cible : similitude entre le soi et le danger (réaction croisée).
- Sur-présentation inappropriée d'auto-antigènes, dans un contexte inflammatoire.
- Présentation d'auto-antigènes normalement masqués (séquestrés).
- Auto-antigènes modifiés (virus, médicament)
- Non élimination des complexes immuns ou des corps apoptotiques.

Maladies	Mécanismes
Anémie hémolytique auto-immune	Fixation du complément sur la cellule portant l'antigène cible = opsonisation
Purpura thrombopénique idiopathique	Opsonisation de la cellule portant l'autoantigène
Basedow Myasthénie	Modification du signal transmis par un récepteur cellulaire : → en l'activant (anti-récepteurs de la TSH : Basedow) → en l'inhibant (anti-récepteurs de l'acétylcholine : Myasthénie)
LED	Complexes Immuns Circulants (CIC)
Pemphigus pemphigoide, Good pasture	Formation in situ de complexes immuns

Epidémiologie des MAI :

- Prédominent chez la femme par rapport à l'homme (LED 9/1, PR 7/1) : rôle des oestrogènes
- **Les androgènes protègent contre les MAI**
- La présence d'un facteur génétique est obligatoire
- Phénotype du CMH : maladie coeliaque 100%
- Déficit en immunoglobulines A : maladie coeliaque
- Déficits en fractions précoces du complément (C1, C2 et C4) : LED+++
- Environnementaux : Infections (Epstein Barr dans la PR et la SEP), nourriture, géographie...

Diagnostic des maladies auto-immunes :

Auto Ac naturel	Auto Ac pathogène
<ul style="list-style-type: none"> • Taux faible • Codées par les LB : configuration germinale • IgM • Plusieurs Ag : spécificité large • Faible affinité 	<ul style="list-style-type: none"> • Taux élevé • Dysregulation : réarrangés • IgG, IgA • 1 épitope : spécificité étroite • Forte affinité

Exemples de maladies auto-immunes :

Non spécifiques d'organe :

- Lupus érythémateux systémique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome sec de Gougerot-Sjogren
- Sclérodermie, Dermatopolymyosite, poly-myosite
- Syndrome des anti-phospholipides
- Maladie de Sharp

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :

- Glandes endocrines : Thyroïdite de Hashimoto, Basedow, Maladie d'Addison, Diabète insulo-dependant, Polyendocrinopathies
- Tractus gastro-intestinal : Maladie de Biermer, Maladie coeliaque
- Rein : Syndrome de Good Pasture
- Muscle et nerfs : Myasthénie, Polyneuropathies, Guillain-Barré, Sclérose en plaques
- Oeil : Uvéite, Ophtalmie sympathique
- Peau : Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo
- Foie : Hépatites auto-immunes, Cirrhose biliaire primitive

Anémie hémolytique auto-immune :

Cause : Aldomet

Auto-AC type IgG contre les GR syst Rhésus (coombs direct +)

La maladie coeliaque :

Hypersensibilité de type 4 à un **antigène du gluten** : la prolamine (protéine riche en lysine et en glutamine)

Génétique : HLA DQ8/DQ2 et DR3. (**Présence obligatoire de DQ8 et ou DQ2**)

Clinique :

- Enfant : anémie, diarrhée chronique, stéatorrhée, malabsorption, retard staturopondéral.
- Adulte : **bilan d'infertilité**, pas de retard SP, plus de 25% des patients adultes sont obèses.

Histologie : la biopsie jéjunale est l'examen le plus sûr : **atrophie villositaire**.

Biologie :

- **Ac anti-cell endothéiale, anti-gliadine, anti-transglutaminase**: le plus spécifique, 93 % des patients
- Les Ig retrouvés peuvent être de type A ou G
- Déficit en IgA : 10% des patients : rechercher des IgG anti TGT au lieu des IgA

Attention ! :

- 1) c'est les IgA anti TGT qui sont recherchées, contrairement aux autres MAI où il faut rechercher des IgG
- 2) Les taux des AC diminuent sous régime sans gluten : bon moyen d'apprécier la bonne observance

QCM :

- ANCA : Wegner
- Cas clinique : femme 28 ans, anémie + déficit IgA isolé + infertilité = **maladie coeliaque (marche vascularite)**, rech IgG anti-transglutaminase au lieu de IgA, cpc : **Lymphome digestif**

DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Signes cliniques :

1. Infections récidivantes et sévères :

Déficits de l'immunité cellulaire :

- Infections à germes **opportunistes intracellulaires** (Candida, Pneumocystis, Toxoplasma, mycobactéries), **infect virales** (CMV, Zona, Rougeole)
- Survenant dès les premiers mois de la vie

Déficits de l'immunité humorale :

- Infections à germes **extra-cellulaires encapsulés et pyogènes** : strepto, méningo, pseudomonas
- Fréquence élevée de septicémie et de **gastroentérites (giardiase, lambliase)**
- Survenant **après le 6^{ème} mois** chez l'enfant, rarement chez l'adulte.

Déficits immunitaires combinés :

- Survenue à un âge précoce, d'infections sévères à germes opportunistes intracellulaires + infect virales
- **Retard de croissance.**

Déficits de la phagocytose :

- Infections répétées atypiques **sans pus**, granulomatose de la peau, du poumon, de l'os, du périodonte
- Germes : staph, BGN, et levres

Déficits en complément

- **C3 et CAM** : Neisseria++, survenant chez l'enfant ou plus tard
- **C1inh** : œdème anigoneurotique : œdème récidivant + dlr abdo pseudo-chir

2. Manifestations auto-immunes : Cytopénies, vascularites, lupus...

3. Hypoplasie des organes lymphoïdes : Gg, amygdales, Thymus si déficits profonds de l'immunité cellulaire

4. Sd lympho-prolifératif : Néoplasies solides, **Lymphome non hodgkinien (EBV)**

5. Autres signes : Syndrome malformatif, retard mental

Fréquence : Plus de 200 types de déficits immunitaires primitifs identifiés, plus fréquents chez les consanguins

Exploration :

A-Exploration de l'immunité cellulaire :

- NFS avec équilibre leucocytaire
- Numération par immunophénotypage lymphocytaire : Ac marqués par fluorochromes
 - Anti CD3/anti CD4 pour les TCD4+
 - Anti CD3/anti CD8 pour les TCD8+
 - Anti CD19 pour LB
 - Anti CD16/anti CD56 pour NK
- Tests cutanés : L'hypersensibilité retardée est dépendante des LT
 - Antigènes les plus utilisés : **PPD (tuberculine), candida, anatoxine tétanique, toxine diphtérique**
 - 0,1 ml en intradermique → Lecture après **48 -72h**
- Tests fonctionnels :
 - 1) Activation préalable soit par
 - Antigènes : PPD (tuberculine), candida, anatoxine tétanique
 - Mitogènes : PHA (phyto-hémagglutinine)
 - 2) L'activation des lymphocytes peut être évaluée par:
 - L'expression des Ag d'activation : **CD40L, HLA II, CD69, CD25**
 - Mesure de la prolifération : après 3jr pour mitogène et 5 jr pour antigène
 - le signal radio-actif généré par la **thymidine tritiée** dans les cellules qui ont proliférés.

B-Exploration de l'immunité humorale :

- Dosage pondéral des Ig +++++ (plusieurs QCM résidant sur ça)

Unité : g/l	Adulte/Ado	NNé	3 mois	1 an	Atteint la valeur adulte
IgG	7 à 16 g/l	7 à 16	2,5 - 5	5 - 9	6 ans
IgA	0,7 à 4 g/l	0 à 0,20	0,01 - 0,45	0,15-1,10	7 ans
IgM	0,4 à 2,3 g/l	0,05 à 0,30	0,15- 1	0,4-2,3	9 mois

- Dosage des sous-classes d'IgG n'est pratiqué qu'après l'âge de 2 ans
- Dosage des isohémagglutinines naturelles syst ABO
- Réponses anticorps post-vaccinales (Ac antitétanique, anti-diphétique) ou post-infectieuses.

I. Déficit à prédominance humorale

Déficit sélectif en Ig A	<ul style="list-style-type: none"> Déficit immunitaire le plus fréquent Déficit en IgA sans déficit des autres classes (parfois déficit IgG2 ou IgG4) Mécanisme : <ul style="list-style-type: none"> - Défaut de switch ou échec de différenciation terminale en plasmocytes à IgA - 50 % : Ac anti-IgA : risque choc anaphylactique, perfusion d'Ig contre-indiquée Taux normal IgA atteint vers 7 ans → prudence lors de la suspicion d'un déficit. Le plus souvent asymptomatique ou infections respiratoires, digestives MAI : PR, lupus, thyroidite de Hashimoto, maladie coeliaque.
Hypogamma-globulinémie à expression variable CVID	<ul style="list-style-type: none"> Déficit le plus fréquent après déficit en IgA Maladie granulomateuse : manifestation intestinales parasitaires ou bact, malabsorption MAI, sd lymphoprolifératifs, sarcome Immunologie : <ul style="list-style-type: none"> - LB > 2% avec atteinte partielle qualitative de TH2 - taux des Ig normal ou diminué touchant surtout IgA - Rapport TCD4+/TCD8+ diminué et réponse proliférative diminuée
Agamma-globulinémie liée à X : Maladie de Bruton	<ul style="list-style-type: none"> 90 % des agammaglobulinémies Mutation du gène XLA de la tyrosine kinase : Défaut de différenciation PréB en LB Absence de follicules lymphoïdes au niveau des ganglions Absence de LB : atteinte humorale globale, profonde et isolée Le garçon atteint est d'abord protégé par les IgG maternelles, puis la maladie se révèle assez tôt (6-10 mois de vie) par infections à pyogènes (strepto, méningo, pseudomonas) Immuno : <ul style="list-style-type: none"> - LB <2%, absence de plasmocytes - IgG < 2g/l - Immunité cellulaire conservée : LT fonctionnels et en nombre normal
Agamma-globulinémie non liée au sexe	<ul style="list-style-type: none"> 10% des agammaglobulinémies, autosomique récessive Mutations μ ou $\lambda 5$ / Igα/ Igβ/ BLNK : molécule adaptatrice qui intervient dans le signal BCR nécessaire pour le passage proB au préB Le myélogramme montre des cellules bloquées au stade proB

II. Déficits immunitaires combinés :

1) Déficit immunitaire combiné sévère : SCID (4 groupes)

SCID : LT toujours déficitaire

T- B+ NK+	Déficit de la chaine alpha du récepteur de l' IL 7 : CD3
T- B- NK+	Défaut de recombinaison VDJ des Ig et du TCR <ul style="list-style-type: none"> → Déficit RAG 1 et RAG 2 : Recombination Activating Gene → Déficit ARTEMIS : Enzyme de l'ouverture de l'épingle à cheveux
T- B+ NK-	Défaut Cytokine <ul style="list-style-type: none"> → SCID X1 (lié aux sexes): 50 % SCID, déficit chaine gamma (CD132) commune aux récep : IL-2, 4, 7, 9, 15 → Déficit jak3 : identique au SCID X1, absence de transduction du signal après liaison des cytokines
T- B- NK-	Déficit en adénosine déaminase (ADA) : 20% des SCID, AR <ul style="list-style-type: none"> ** ADA est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines Absence d'ADA → accumulation de métabolites toxiques (ATP) → inhibition de la ribonucléotide réductase nécessaire à la synthèse d'ADN → apoptose des précurseurs lymphoïdes → déplétion LT, LB et NK *** Les cellules non lymphoïdes possèdent la 5' nucléotidase qui compense le déficit en ADA <p>Clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparition précoce, d'anomalies osseuses et cartilagineuses, neuro, dystonie - Parfois moins sévère : lymphopénie, le taux de d'ATP dans GR est moins élevé <p>CAT devant un déficit en ADA :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La transfusion de GR irradiés n'est pas suffisante pour éliminer les métabolites toxiques. ✓ Administration hebdomadaire d'ADA bovine modifiée par conjugaison au PEG

2) Syndrome d'hyper-IgM : avec déficit en IgG et IgA

- Déficit immunitaire combiné, **impossibilité du SWITCH**
 - Liée au sexe 70% : Mutation gène **CD40L (CD154)** exprimé sur les **LT activés**
 - AR 30% : **Mutation de la AID, défaut only de LB pas cellulaire (n'est pas combiné)**

3) Syndrome d'Hyper-IgE

- Transmission autosomique récessive, dominante ou sporadique.
- **Abcès récurrents à staph aureus, cutanés ou pulmonaires**
- Immuno : Hyperéosinophilie, **IgE > 2000 UI/ml**
- Mutations : Tyk2, STAT3

4) Syndrome de lymphocytes dénudés : non expression HLA II

- Défaut dans l'un des facteurs régulant la transcription HLA II : RFXANK, RFXAP, RFX5, CIITA.
- **Clinique :**
 - Infections broncho-pulmonaires à répétition, hépatite, cholangite, méningo encéphalite virale, dès la 1^{ère} année de vie.
 - Dénutrition, déshydratation, diarrhée chronique.
- **Immunologie :**
 - Déficit ou absence HLA II sur les CPA, LB, et LT activée
 - Nombre de LT normal mais, profonde lymphopénie TCD4+.
 - Nombre LB normal mais Hypogammaglobulinémie.
 - Prolifération aux antigènes altérée et prolifération aux mitogènes conservée.

III. Déficit immunitaire combiné avec manifestation syndromique

- Syndrome d'Omenn

- Mutations des gènes **RAG1 et RAG2**
- **Clinique :** Survenue précoce
 - Érythrodermie diffuse
 - Alopécie touchant le scalp et les sourcils.
 - Diarrhée sévère.
 - Hépato-splénomégalie et ADP volumineuses
- **Immuno :**
 - **LT :**
 - Hyperlymphocytose
 - LT oligoclonaux activés.
 - Prolifération aux mitogènes médiocre et prolifération aux antigènes absente.
 - **LB :**
 - Taux de LB normal ou diminué.
 - **Hypogammaglobulinémie avec hyper-IgE**
 - Hyperéosinophilie.
- **Histo :**
 - Infiltration du derme, de l'épiderme et de l'intestin par des LT
 - Thymus hypoplasique, ganglions en depletion lymphocytaire



- Syndrome de Di George

- Embryopathie : défaut du développement des 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux liée à une délétion du Ch22
- Aplasie thymique → déficit LT → absence de réaction d'hypersensibilité retardée.
- Faciès particulier : implantation basse des oreilles, hypertelorisme
- Absence de parathyroïdes : **Tétanie néonatale (signe le plus précoce)**
- Malformation cardiaque (**conditionne le pronostic**)
- Diminution des volumes des ganglions
- Immuno :
 - LT ↓ donc **TEST DNBC** (sensibilité retardée) : négatif
 - ↓ facteurs thymiques circulants
 - **LB nrl , Taux Ig normal ou diminué**
- L'évolution dépend de : hypocalcémie, malformation cardiaque et déficit immunitaire
- Hypoplasie thymique moins sévère: trt par la thymuline



-fentes palpebrales étroites
-hypertelorisme
-petite bouche
-fente labiale
-Micrognathie
-philtrum court
-oreilles mal ourlées

- Syndrome de Wiskott-Aldrich

- Transmission récessive liée à l'X (touche que les garçons, les filles sont porteuses saines), **gène WASP**

- Triade caractéristique :

1. Déficit immunitaire mixte : infections récurrentes
2. Thrombopénie : pétéchies, ecchymoses, **diarrhées sanguinolentes**
3. Eczéma

- CPC fréquentes : **anémie hémolytique auto-immune+++ LNH**

- Immuno :

1. IgM bas / IgG normaux ou abaissés / **IgA augmentés**
2. Lymphopénie inconstante **LTCD4+++**
3. Défaut de production d'Ac **anti-polysaccharides** : Infections à germes encapsulés, échec de la vaccination polysaccharidique

- Le pronostic est sévère, l'évolution est fatale : Infections, Hémorragies, Cancers.

- Syndrome d'ataxie-télangiectasie

- Maladie génétique, autosomique récessive, **gène ATM**
- Télangiectasies oculaires et cutanées.
- Ataxie cérébelleuse par dégénérescence des **cellules de Purkinje**
- Dégenérescence hypophysaire avec retard de croissance, hypogonadisme, diabète de type II.
- Susceptibilité aux lymphomes, leucémies et carcinomes épithéliaux
- Infections bronchopulmonaires et ORL.
- Mécanisme : Sensibilité aux radiations ionisantes → Fragilité ADN → **nombreuses cassures chromosomiques TCR et chaînes lourdes Ig**
- Immunologie :
 - Déficit de l'immunité humorale : IgG2, IgA, IgE **IgM augmenté**
 - Lymphopénie et diminution des proliférations aux antigènes (touchant, principalement, les LT).
 - **Taux élevé de l'aFP** : 95% des cas.

IV. Déficit des cellules phagocytaires

1) Neutropénie congénitale

- Arrêt de la différenciation au stade promyélocyte.
- Neutropénie : < 1000 de 2-12 mois et <1500 après 1an.
- Infections bactériennes (Staphylocoques, Streptocoques) et mycotiques.
- Risque faible quand le taux est >1000/mm³, modéré entre 500-1000/mm³ et important <500/mm³.

2) Neutropénie cyclique :

- Des neutropénies durant 3-6 j, tous les 21 j, (30% des patients ont des cycles de 14 à 36j)
- L'administration de G-CSF réduit la période.
- Durant la période de neutropénie sévère : infections sévères mais aucune symptomatologie en dehors
- Diag : taux 1x/semaine pendant au moins 4 semaines

3) Granulomatose chronique septique : GSC

- Cause : déficit en **NADPH** par mutation du **cytochrome P558**
- Conséquence : défaut de production de radicaux oxygénés nécessaires à la lyse cellulaire
- Transmission : récessive liée au sexe ou plus rarement AR
- Clinique : Infections sévères et récidivantes à micro-organismes **producteurs de catalase** qui restent au niveau des cellules phagocytaires : **formation de granulomes (Staph, BGN..) sans Pus**
- Histo : réaction granulomateuse
- Immuno :
 - Immunité cellulaire et humorale normales, parfois hypergammaglobulinémie et Hyperleuco à PNN
 - **Activité phagocytaire normale, activité bactéricide diminuée**
 - Test de réduction du NBT: l'absence de précipité = diagnostic positif

4) Déficit de mobilité : LAD (Leucocyte Adhesion Deficiency)

- **LAD1 : absence de CD18 (b2 intégrine) → Déficit en LFA -1**
 - Infections cutanées, gingivites, fistules intestinales et périanales.
 - Dans les formes les plus sévères : omphalite, retard du chute du cordon ombilical, septicémie.
 - Hyperleucocytose > 100.000/mm³ typique
- **LAD2 : absence CD15**
 - Mutation gène « GDP fucose transporter » : **déficit en sialyl-lewis (ligand des CD15)**
 - Périodontite, retard mental et une petite taille
- **LAD3 : Défaut d'activation des intégrines, phénotype identique au LAD I + hémorragies.**

5) Autres déficit de la phagocytose

- Déficit en G6PD, Déficit en granules secondaires, Déficit en myéloperoxydase
- Syndrome des leucocytes paresseux

V. Déficit en composants de l'immunité innée :

- Déficit IRAK 4 et MyD88 : transmission AR, infections pyogènes invasives et sévères qui deviennent moins fréquentes avec l'âge. Il n'y pas d'inflammation.
- Déficit en UNC93B : AD, mutation hétérozygote, Déficit en TLR 3, **encéphalite à HSV1**

VI. Maladies de dysrégulation immunitaire :

1) Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)

Granules géantes dans les **cellules nucléées** (absence d'exocytose des granules qui fusionnent).

L'anomalie atteint :

- Polynucléaires (déficit du chimiotactisme, de la dégranulation).
- Lymphocytes (altération de la cytotoxicité des LT et NK).
- **Mélanocytes (albinisme oculo-cutané, photophobie, altération de la vision nocturne).**
- Cellules de Schwann (neuropathie périphérique prog vers 5 ans, nystagmus)

Clinique : Retard mental, infections bact récurrentes : staph, strepto B+++ ADP, SMG,

Bio : Pancytopenie avec thrombopénie majeure, anomalie de chimiotactisme et d'apoptose

Diag : Identification de grosses vacuoles dans le cheveu

2) Syndrome lympho-prolifératif auto-immun (ALPS) :

Clinique : Lymphadénopathies chroniques, hépato-splénomégalie, vascularite, glomérulonéphrite.

Physiopath :

Normalement : Liaison de FasL avec Fas → altération de la membrane, fragmentation de l'ADN et mort cellulaire

Dans cette pathologie il y a **mutation de Fas et perte du contrôle**.

Immunologie :

LB et NK augmentés / Hypergammaglobulinémie/ Présence de LT à TCR mais CD4-CD8-.

Anomalie des réponses prolifératives et de la production des cytokines.

Traitements :

A-Traitement symptomatique :

Perfusion d'Ig en IV (tous les 21-30j), la préparation contient surtout : IgG1, IgG2, +/- IgG3, absence d'IgG4.

B- Trt curatif : Greffe de cellules souches hématopoïétiques : Génotypiquement identiques.

Req !!

- ↳ Les vaccinations à germes vivants sont contre-indiquées → BCGite généralisée mortelle
- ↳ La transfusion de sang total ou de ses dérivés est également contre-indiquée → risque de GVH
- ↳ Lorsqu'une transfusion sanguine est impérative, il faut utiliser du sang déleucocyté ou irradié.

QCM :

- Sd hyper IgM lié au sexe : anomalie au niveau LT activé
- Bruton : agammaglobulinémie liée à X
- Di-George : TEST DNCB (sensibilité retardée) : négatif
- Greffe thymique : sd de Di-George
- Mutation des canaux ioniques des membranes variables : paralysie familiale périodique hypokalaémique
- SCID sévère : le pronostic à court terme dépend des infections opportunistes intracellulaires

SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE

Epidémiologie :

Deux types de VIH : 1 et 2, les deux dérive du virus d'immunodéficience simienne (SIV)

- VIH 1 : 90%, partout
- VIH 2 : Afrique de l'ouest

Transmission du VIH :

- Voie sexuelle+++ sanguine, verticale (grossesse, accouchement et pendant l'allaitement)
- **Les larmes, la salive et la sueur ne transmettent pas le virus**

Structure du virus :

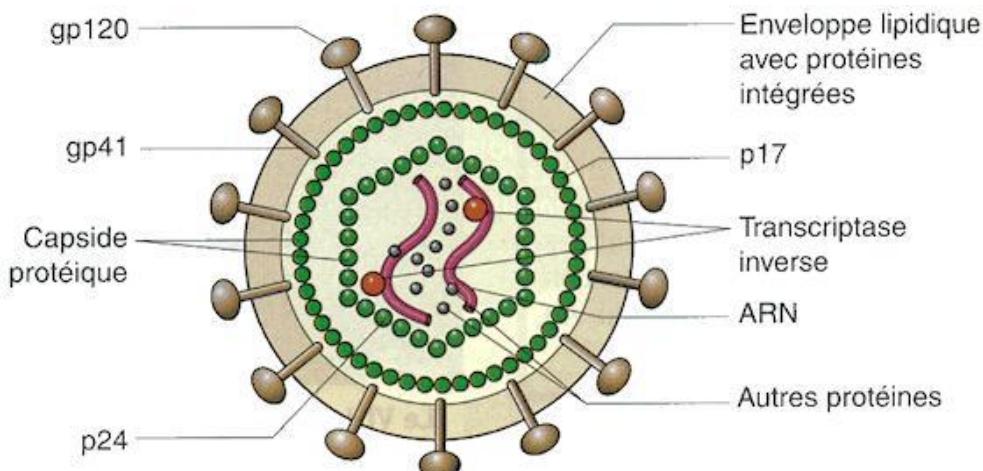
Le VIH est un rétrovirus (virus à ARN), appartenant à la famille des lentivirus, taille de **90-120nm**.

Virus enveloppé, le génome comporte **9 gènes codant pour 15 protéines**. Les plus importants sont :

- **Géne Env** : code pour l'enveloppe du virus
- **Géne Gag** : code pour les protéines de la capsid virale « core »
- **Génes Pol (Pol25, Pol19)** : code pour des enzymes : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

Structure :

Enveloppe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gp 120: permettant la liaison au CD4 ▪ gp 41 : protéine transmembranaire associée à la gp120, nécessaire à la fusion
Core (capside virale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ P17: couche protéique externe du core ▪ P24 : couche protéique interne du core ▪ P7: liée directement à l'ARN génomique
Enzymes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transcriptase inverse : va rétro-transcrire l'ARN en ADN complémentaire ▪ Intégrase : intègre l'ADN néoformé dans le génome de la cellule infectée ▪ Protéase
ARN monocaténaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 molécules d'ARN + protéines associées



Cellules infectées par le virus :

Ce sont les cellules exprimant **le CD4** et les **corécepteurs** (récepteurs de chimiokines CCR5 ou CXCR4)

- ∅ Les souches de VIH qui utilisent CCR5 sont dites à tropisme « R5 ».
- ∅ Celles qui utilisent CXCR4 sont dites à tropisme « X4 ».
- ∅ Celles qui utilisent soit l'un soit l'autre sont dites à double tropisme.

VIH à tropisme R5	-Monocytes, macrophages et cellules dendritiques. -Thymocytes, microgliocytes (encéphalite chronique)	Nécessite un taux faible de CD4 sur la cellule cible.
VIH à tropisme X4	LT	Nécessite un taux élevé de CD4 sur la cellule cible

- ✓ Les macrophages peuvent produire des virus de manière prolongée sans effet cytopathogène.
- ✓ Les LT4 infectés ont une durée de vie très brève **de 24 à 48 heures**.
- ✓ LT4 mémoires de longue durée de vie, infectées survivent = le réservoir principal du virus.

****Déficits d'expression en CCR5 :**

- Déficit homozygote : résistance vis-à-vis de l'infection par le VIH
- Déficit hétérozygote évolution plus lente : de la maladie.

Cycle du virus :

1. Liaison de gp120 sur CD4 de la cellule cible.
2. Changement conformationnel de gp120 : démasque un site de liaison au co-récepteur
3. Liaison gp120 + corécepteur → modifie la structure de l'enveloppe → exposition d'une **région hydrophobe du gp41 = «peptide de fusion»**
4. Le gp41 s'insère dans la membrane de la cellule cible, la déstabilise → fusion enveloppe-membrane cell
5. Entrée de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule cible
6. Décapsidation et libération de l'ARN viral, de la transcriptase inverse et de l'intégrase dans le cytoplasme
7. Rétro-transcription de l'ARN en ADN, dit **ADN proviral**
8. L'ADN proviral pénètre dans le noyau, s'intègre dans le génome cell (**= Provirus**), il reste latent
9. Après activation, le **provirus est transcrit en ARNs**.
10. Traductions des ARN viraux en protéines qui seront clivées par les **protéases virales**.
11. Protéines + ARN = **nouveaux virions** qui quitteront la cellule **par bourgeonnement** de la membrane
12. Maturation des virions après bourgeonnement.

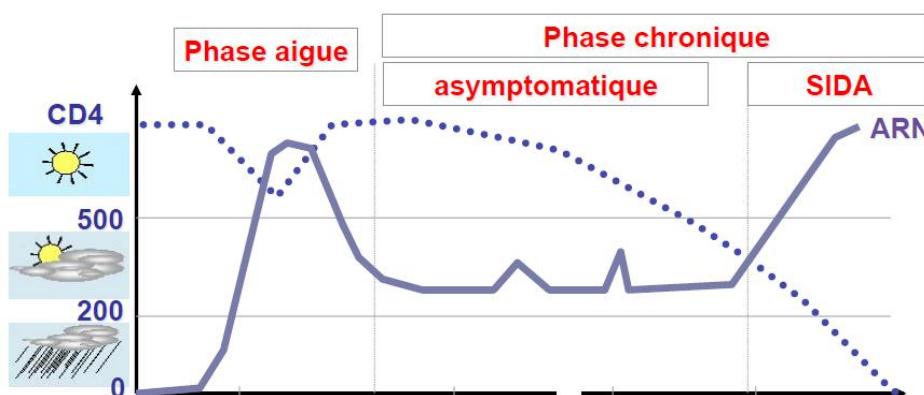
***la transcriptase inverse n'est pas une enzyme fiable : elle génère un taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit ce qui conduit très vite à une grande diversité de virions.

Physiopathologie :

- L'infection par voie muqueuse **génitale ou rectale+++** : l'épithélium est le plus mince.
- La migration du virus facilitée par les **cellules dendritiques myéloïdes résidentes**
- Le VIH reste indétectable une dizaine de jours (Manque de cellules cibles). La réponse immunitaire lui fournit toutes les cibles pour qu'il se multiplie (T CD4 activés, cell dendritiques myéloïdes qui capturent le virus et migrent dans les ganglions pour activer d'autres LT4 et donc les infecter...)
- La transmission du virus entre cellules se fait majoritairement par **contact intercellulaire** et peu par des virus libres (car rapidement neutralisés par les anticorps).
- La primo-infection est marquée par une destruction en quelques semaines de plus de 80% des LT4
- Il y aura ensuite une activation importante des lymphocytes T CD4 et T CD8 spécifiques du VIH.
- La phase chronique est caractérisée par un contrôle relatif de la réPLICATION virale grâce à la mise en place de fortes réponses spécifiques T CD8 cytotoxiques.

Plusieurs mécanismes participent à la destruction des LTCD4 :

- ✓ Infection directe avec effet lytique du virus.
- ✓ Destruction des LT CD4 infectés par les LTCD8
- ✓ Apoptose des LTCD4 non infectés liée à l'activation chronique.
- ✓ La formation **de syncitia** : cellules géantes, par fusion de plusieurs LT après liaison entre gp120 de la cellule infectée avec le CD4 et les corécepteurs des cellules infectées ou non



Evolution de l'infection par le VIH : 1 mois

La durée d'évolution est généralement de 9 à 12 ans, elle se déroule en 3 phases :

1-La primo-infection :

- syndrome pseudo-grippal qui ne dure pas plus de 3 semaines.

- baisse du taux des LT4+ qui revient ensuite spontanément à la normale (par activation du système immunitaire).
- correspond à la multiplication initiale du virus : virémie importante et stimulation du système immunitaire:
 - **humorale** : Ac anti VIH détectables **3 à 12 semaines après l'infection**, le sujet sera alors séropositif
 - **cellulaire** : CD8+ cytotoxiques qui freinent la réplication virale.

2-La phase asymptomatique « de latence » :

- Peut durer de 1 à 12 ans, les patients ne présentent **que des adénopathies**.
- Le virus est à l'état latent dans les **organes lymphoïdes secondaires**.
- Présence d'anticorps anti-HIV (séropositif), sans manifestations cliniques.
- **Anomalies biologiques**: **anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, hypergammaglobulinémie**.
- La durée de cette phase connaît une très grande variabilité d'un individu à un autre et dépend de plusieurs facteurs :
 - Type du virus et sa cytopathogénicité.
 - Facteurs liés à l'hôte : type de corécepteurs, taux de l'IFN gamma

3-Phase symptomatique :

Stade pré-SIDA : signes généraux: fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes, infections banales (candidose)

Stade SIDA maladie : **Définit par un taux TCD4 < 200 cellules/mm³**

1. Infections à **germes opportunistes** graves (tuberculose, pneumonie à pneumocystis jirovecii, toxoplasmose cérébrale) et à germes à développement intracellulaire
2. **Néoplasies** (syndrome de Kaposi, lymphomes)
3. **Augmentation de la charge virale** qui est concomitante de la diminution des LT
4. **Hypergammaglobulinémie polyclonale** : LB shyperfonctionnels mais non dirigés contre une infection spécifique. (on parle d'une auto activation des LBs)
5. **Cytokines** : IL6 très élevées.

Exploration :

Sérologie :

- Une **antigénémie p24** peut être retrouvée dans le sang au cours de la primo-infection.
- La sérologie anti-VIH n'est positive qu'à **partir de la 3^{ème} semaine**
- > 30 % de faux positif à cause des épitopes communs avec d'autres antigènes
- **Si ELISA indirect + → TEST de confirmation : WESTERN BLOT**

La confirmation du diagnostic (+) nécessite la positivité de : **anti P24 + au moins un anti protéine d'enveloppe**

- Tous les critères sont remplis : Le résultat est (+)
- Aucune coloration : Le résultat est (-)
- Tous les critères ne sont pas remplis : Résultat indéterminé : on attend 2 à 3 mois, et on refait le test

Biologie moléculaire :

- PCR en temps réel, renseigne sur la charge virale : nombre de copies d'ARN par ml de sang
- cette technique est positive même durant les premiers jours d'infections : très sensible et très spécifique.
- critère de diagnostic et de suivi (charge virale élevée sous traitement = résistance aux antiviraux).
- permet de poser le diagnostic chez le nouveau-né contrairement à ELISA et au WESTERN BLOT (seule la charge virale permet d'affirmer la transmission, car les AC peuvent aussi traverser le placenta, leur positivité est insuffisante chez le nouveau-né).
- Le dosage des IgA chez le nouveau-né est abandonné, car leur maturité est tardive, un taux faible d'IgA n'élimine pas l'infection au VIH chez le nouveau-né

Rapport CD4/CD8 : n'est plus utilisé car le taux des CD8 varie largement au cours de l'infection.

Suivi :

- Dosage du **CD4, la charge virale et les AC anti P24**
- NB : en cas d'une charge virale élevée avec un CD4 élevée on ne parle pas de stade SIDA maladie.

Traitements : **trithérapie**

- 2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique.
- 2 INTI + 1 Inhibiteur de la protéase
- 3 INTI

Classe (effet)	Antiviral
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse	Tenofovir, Abacavir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse	Névirapine, Efavirenz

inhibiteurs de protéase	Indinavir, Nelfinavir (les navirs)
Inhibiteur de l'intégrase	Raltégravir
Inhibiteur de la fusion	Enfuvirtide
inhibiteur du CCR5	Maraviroc

GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Entité pathologique caractérisée par :

1. Prolifération maligne des **LB** : lymphocytaires, lympho-plasmacytaires ou plasmacytaires
2. Production d'immunoglobulines **monoclonales**

Exemples en pathologie humaine :

1. Maladie de **KAHLER** ou **MYELOME MULTIPLE**
2. Macroglobulinémie de **WALDENSTROME**
3. Maladie des **CHAINES LOURDES**
4. **LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B (LLC-B)**
5. **Cryoglobulinémie**
6. **Gammapathie monoclonale Bénigne**

A) Maladie de kahler MM : voire cours Rhumato

Def

- ✓ Prolifération maligne monoclonale de **plasmocytes**
- ✓ Lésions souvent disséminées, rarement localisée : **Plasmocytome** ou **Lymphome plasmocytaire**
- ✓ Production d'une Ig monoclonale, souvent entière, exceptionnellement incomplète
 - IgG 60 % IgA 20 % ou IgD 1 - 2 % (**GALDEM**)
 - 40 %: libération dans le sang et les urines de monomères ou dimères de chaines légères identiques
= **Protéines de Bence Jones** (se dépose au niveau des tubules rénaux : complications rénales)
- ✓ Exceptionnellement MM non sécrétant : **l'Immunoglobuline reste dans le cytoplasme des plasmocytes**

Symptomatologie : dominée par les douleurs osseuses

Rx : déminéralisations, lacunes ou géodes, lésions de la voute crânienne à l'emporte pièces, tassements

Physiopathologie : Les plasmocytes malins produisent : **IL6, IL1 Beta, et TNF alpha.**

IL6: Facteur de croissance pour les plasmocytes : **Plasmocytose > 10 %** au dépend des autres clones normaux
 → Myéloïdes : **cytopénie**
 → Lymphoïdes : **hypogammaglobulinémie**

IL1 β et TNF α : cytokines proinflam stimulent les ostéoclastes → relargage Ca⁺⁺ (**Hypercalcémie**)

Diagnostic immunologique :

- **Au niveau sérique :**
 - EPS sur acétate de cellulose : Pic monoclonal zone gamma
 - Identification de la chaîne lourde et de la chaîne légère : techniques d'immuno-précipitation sur milieu gélifié telle l'immunoélectrophorèse (IEP) ou l'immuno fixation (IFX)
- **Au niveau des urines : PBJ**
 - électrophorèse des protéines urinaires.
 - Immunoélectrophorèse des protéines urinaires/ Immunofixation / Immunodiffusion double

B) Macroglobulinémie de Waldenstrom :

Définition : Prolifération **lympho-plasmocytaire**

Epidémio : homme > 50 ans

Physiopathologie :

- Les cellules néoplasiques infiltrent la MO puis envahissent le **Foie, la rate et les gg** : **HMG, SMG, ADP**
- Production **d'IgM monoclonales métamérique 19 S** de PM élevé → **hyperviscosité sanguine**
- Lésions variables :
 - **Peau** : lésions hémorragiques
 - **Cœur** : lésions ischémiques
 - **Œil** : lésions hémorragiques, trouble de la vision voir cécité
 - **SNC** : crises d'épilepsie, coma, neuropathies
 - **Vasc** : **Sd de RAYNAUD**, hémolyse intravasculaire
- Ces Ig monoclonales peuvent avoir une activité auto-anticorps :

- IgM anti IgG : **facteur rhumatoïde**
- IgM anti antigène érythrocytaire : **anémie hémolytique auto immune** (agglutinine froide)

VS accélérée 90 %

Diagnostic immunologique : électrophorèse et IEP / IFX des protéines sériques et urinaires : PBJ présente 10%

C) Maladie des chaînes lourdes alpha « lymphome méditerranéen » : IgA

- Production de chaînes lourdes tronquées sans chaînes légères. Partie Fc tjs présente
- Prolifération lympho-plasmocytaire localisée au niveau du tissu MALT
- Enfants et sujets jeunes < 20 ans
- **Symptomatologie digestive** : diarrhées + syndrome de malabsorption
- **Absence de lésion ostéo-articulaire**
- **Bio** : chaînes lourdes alpha complètes ou incomplètes avec tendance à la polymérisation
- **Diag +:**
 - EPP : normal ou composant monoclonal en Beta-Gamma
 - **Immunosélection+++**
 - La recherche des chaînes lourdes alpha dans les urines est **sans intérêt** : tendance à se polymériser.

D) Leucémie lymphoïde chronique B : LLCB

Maladie à prédominance masculine, sujets âgés de plus de 50 ans.

L'infiltration tumorale touche la moelle osseuse, les ganglions, le foie, et la rate

La prolifération est monoclonale **monomorphe**, soit :

- LB à faible densité en IgM, IgD ou parfois IgM+= **LLC-B bénigne à évolution lente.**
- Pro-LB : IgM -, IgD - SMG très importante = **LPL-B de mauvais pronostic.**

Diag+ :

- Frottis sanguin
- Immunophénotypage par la Cytométrie de flux : hyperlymphocytose sanguine et médullaire
- EPP sériques : recherche un composant monoclonal

E) Gammapathies monoclonales Bénignes : MGUS

Incidence beaucoup plus grande que celle du MM, fréquence ↑ avec l'âge.

Critères :

- Clinique et RX normaux, absence de protéinurie de Bence-Jones, absence d'insuff médullaire (anémie)
- normalité de la fonction rénale et de la calcémie, du taux de β2m et des **Ig polyclonales**
- IgG <20 g/l ou IgA < à 10 g/l
- **Plasmocytose médullaire < 10%** avec **Biopsie Osseuse nrl**
- VS peu élevée < 60mm 1H

Un pourcentage non négligeable va évoluer vers un myélome, d'où la dénomination de gammapathie monoclonale bénigne de signification indéterminée (**MGUS**)

F) Cryoglobulinémies

maladies causées par la présence de **cryoglobulines** dans le sang (Ig qui précipite lorsque la température < 37°)

Classification

Prélèvement pour rechercher une cryoglobuline : Tube sans anticoagulant, pièce chauffée à 37 °C.

Type I

Ig monoclonale presque toujours à chaînes Mu Kappa (IgM k).

Plus rarement une IgA ou chaînes légères isolées (Protéine de Bence Jones)

Type II

Complexes immuns à IgM (Plus rarement IgG ou IgA) monoclonale à activité "rhumatoïde" : auto-AC anti IgG

Type III

Complexes immuns circulants où l'antigène est une IgG, mais l'anticorps est polyclonal.

Clinique

- Syndrome de Raynaud bilatéral sévère
- Purpura vasculaire déclive.
- Livedo reticularis.
- Urticaire au froid.

QCM :

- Maladie chaîne lourde alpha : **hyper IgA monoclonale machi ployclonale**
- Waldenstrom : prolif lympho-plasmocytaire, pic monoclonal IgM, **FNS : Pancytopénie** (machi normal)
- Lymphome méditerranéen : maladie des chaînes lourdes alpha : pas d'hyperviscosité (contrairement à Waldenstrom ou le pic IgM est de haut poids moléculaire = hyperviscosité)

REACTIONS DE PRECIPITATION ET D'AGGLUTINATION

Principe : Ag + AC

	Précipitation	Agglutination
Nature de l'AC	Ac	Anticorps natifs (IgM)
Nature de l'Ag	Antigènes solubles	Antigènes particulaires ou cellulaire (bact, GR, latex),
Milieu	Liquide ou solide (gel)	
Effets de la réaction	Non visible à l'œil nu	Visible à l'œil nu
Buts	Qualitatives ou quantitative	Qualitatif ou semi quantitatif

I. Précipitation

Def : formation d'un réseau Ac-Ag tridimensionnel, qui n'existe qu'en présence d'Ag multivalent (épitopes multiples) et d'AC multivalents (au moins 2 sites Ac → les Fab ne sont jamais précipitant) : Avidité

Conditions :

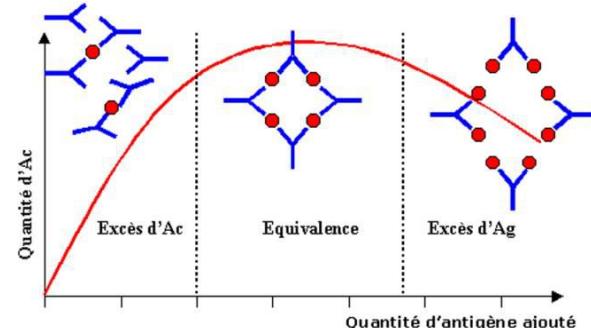
- L'Ag doit être soluble
- La quantité de précipité varie :
 - En excès d'Ag : pas de précipitation
 - En excès d'Ac : peu de précipitation
- Il se peut que l'Ag ou l'Ac soient multivalents mais pas de précipitation en cas de :
 - Ac de faible avidité = les 2 sites ne sont pas fixés au même temps
 - Ac de forte avidité = se fixe sur 2 paratopes de la même Ag = liaison monogame (pas de réseau)

Courbe de précipitation : Quantité constante d'Ac, Ag ajouté

1- Effet zone : Ac en excès : pas de réseaux

2- Zone d'équivalence : formation de réseaux : trouble précipité

3- Excès d'Ag : dissociation du réseau : disparition du trouble



Techniques de précipitation

	Qualitatives	Quantitatives
Milieux liquides	Ring test (de l'anneau)	Néphélémétrie/ Turbidimétrie : Rapide, le tube est traversé par un rayon laser
Milieux Solides : gel d'Agaraose Diffusion proportionnelle à la T° ambiante et contre-proportionnelle au PM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Technique d'Ouchterlony = double immunodiffusion : 24-48h 2. Contre immunoélectrophorèse = électro synérèse rapide 3-4h <p>peu sensible, Ag d'hépatite B (cathode) + Auto Ac (anode) : Migrant dans des sens opposés</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Immunoélectrophorèse : lente et délicate 4. Immunosélection : met en évidence des chaînes lourdes non associées aux chaînes légères (Mdie des chaînes lourdes) 5. Immuno-fixation : Rapide < 2h, facile, tend à supplanter l'immunoélectrophorèse, permet la détection d'un composant monoclonal parmi les Ig G, A ou M. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Technique de Mancini (immunodiffusion radiale simple) : 4h Volume Constant d'Ag, dilutions successives : diffusion en formant des anneaux 2. Technique de Laurel = électro-immuno-diffusion : 4h Ac monospécifiques (monoclonaux), migration par courant électrique : lignes de précipitations s/f d'arcs

II. Agglutination

Def : Interaction d'Ac agglutinant avec un Ag **particulaire** multivalent : formant un agglutinat visible à l'oeil nu
 Test spécifique, facile, sensible, met en jeu des modifications des **charges électriques** à la surface des particules

Paramètres de la réaction :

- 1- **Ac : IgM** (Agglutinines par excellence), **IgG** incapables de provoquer une agglutination
- 2- **Ag** : multivalents. **Localisation** : ceux localisés **dans les Cryptes** (glandes intestinales) pas d'agglutination
- 3- **Concentration d'Ag et Ac** : phénomène de **prozone** pas d'agglutination en excès d'Ag ou d'Ac
- 4- **Facteurs physico-chimiques :**
 - Milieu salin de NaCl
 - Forces antagonistes empêchant l'agglutination : force de cohésion + force de répulsion
 - Fonction du potentiel : état électrique d'Ag modifié lorsque les Ac (IgM) recouvrent les Ag (GR)
- 5- **Facteurs expérimentaux :**
 - **T°** : la quantité finale d'Ac fixés est plus élevée à basse température (après 24 h)
 - **PH** : 6-8
 - **Force ionique** : favorise la formation du réseau par la diminution du potentiel

	Agglutination Directe = Active = Figurée	Agglutination passive = indirecte = soluble	Inhibition de l'agglutination
Méthodes	a-Réactions en tubes b-Réactions sur plaques	Utilise des particules inertes (Latex, GR) sur lesquelles on a fixés des Ag solubles	Compétition entre un Ag libre et le même Ag fixée sur une particule (virus grippal)
Applications	1) Détermination des groupes sanguins ABO: - Beth-Vincent : met en évidence les Ag du syst ABO à la surface des GR à l'aide d'Ac - Simonin-Michon : met en évidence les Ac dans le plasma à l'aide de GR ABO connu 2) Test de COOMBS direct: chez le Nné : 3) Sérologie Bactéries ou parasito : Titration du sérum : Ag Cte avec des dilutions successives	Groupage du système Rhésus COOMBS indirect : chez la mère Réaction de Waaler rose : hémagglutination, utilisée pour la recherche du facteur rhumatoïde (FR) Réaction de Latex : test de Singer	1) Diagnostic de la grossesse 2) Diagnostic sérologique d'infections virales 3) Détection de drogues illégales

Fich Flach

- ♥ Protéine de Bence-Jonce : dimère de chaîne légères identiques (non pas hétérodimère), forme un précipité à PH 4 et 60°, qui se redissout à 100°
- ♥ Infection par CMV : réponse immunitaire cellulaire LT8
- ♥ L'infection par CMV peut prévenir le rejet de greffe chronique

- ♥ Dosage pondéral des Ig :

g/I	Adulte/Ado	NNé	3 mois	1 an	Atteint la valeur adulte
IgG	7 à 16	7 à 16	2,5 - 5	5 – 9	6 ans
IgA	0,7 à 4	0,0 à 0,20	0,01 à 0,45	0,15 à 1,10	7ans
IgM	0,4 à 2,3	0,05 à 0,30	0,15 à 1	0,4 à 2,3	9 mois

QCM en vrac et EMD

- Peforine : secrétée par LT8 et NK (not immunité innée)
- NK : anti-viral et anti-tumoral
- Dépistage VIH : ELISA
- Confirmation VIH : Western Blot
- Waldenstrom : pas de douleurs osseuses diffuses (cas du MM)
- Le thymus ne dérive pas de la même ébauche que la thyroïde
- MALT : immunité innée, non encapsulé, deux compartiments
- Ag thymo-dpt : protéique, IgG, mémoire et forte réponse II aire
- CPA : LB + MAC + Dendritiques
- CMHII : CPA + LT activé
- NK : activité non restreinte au CMH, secrète perforine et granzyme
- Role complément : lyse virus, solubilisation Cl
- Oedème angioneurotique : C1NH ↓ C1, C2, C4 ↓ mais pas C3, CH50 ↓, oedème face et cou, tableau abdomen chir donc possibles laparo blanches
- CMH I : polymorphisme a1-a2 machi a3, transmembranaire, machi extracell, c'est B2m qui est extracell
- LT : localisés principalement dans les gg lymph
- LT au repos : TCR + CD28
- LT activé : CMH II + CD40L
- Pré-BCR : indispensable à la maturation LB, délivre un signal d'activation pour le réarrangement
- Paratope : région variable seulement, pas constante, porté sur AC, reconnaît un seul Ag Berk, spécifique
- Chaîne J : Synthétisée par les plasmocytes à IgM,A mais également G
- Chaîne J (join IgM et IgA) donc le plasmocyte s'occupe de ça, mais pièce sécrétoire conserne IgA seulement, qui est épithelial, donc secrété par épithélium
- Présentation des Ag par les cell dendritiques matures aux LT nécessite endosome tardif not lysosome
- Pièce sécrétoire facilite passage transépithelial des IgA
- IL6 et TGFβ : pro TH17
- IL 4 et IL5 : Rôle majeur dans le switch : IgM → IgE = HSI (et non pas IgA)
- Immunothérapie : Ac anti-CTLA-4
- **Neisseria = Prpordine (lié à X) ou CAM (AR)**
- Migration transépithélial de l'inflammation :
 - Les P-selectine sont les premiers exprimés par l'endothélium
 - intégrine intervient plus tard et phase finale pas au début
- CD4 : glycoprotéine globulaire monomérique, apparaît tôt
- LT4 : ne sont pas des cellules effectrices, secrète IL2 après activation (TH0)
- Destruction cellules tumorales : NK
- Anti-parasitaire : PE est la cellule cytotoxique, LT cytotox lala
- Ac cytotrope = IgE
- Les AC immuns ABO sont opsonisants
- Les LT n'interviennent pas dans la première phase de l'inflammation
- Virus : voie endogène

- Réaction thymo-dépendante : LB-LT implique CD40-CD40L
- AC immunothérapie : ne nécessite pas d'adjuvant
- Immunosuppresseur : n'agit pas sur le précurseur lymphoïde