



# Résumé d'immunologie

[www.jassine-hd.com](http://www.jassine-hd.com)

# Immunologie

**Immunité** : La résistance d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux auquel il est exposé.

**Immunologie** : C'est une science qui étudie la défense de notre corps contre les agents pathogènes qui peuvent être potentiellement dangereux à notre corps.

**S.I** : Constituent d'un ensemble d'organes, des  $T$ , et des molécules, dont la distribution et recouvrent les différents points de l'organisme, et qui coopèrent l'élaboration d'une réponse immunitaire capable d'éliminer les agents pathogènes.

**Antigène** : est une substance reconnue par le S.I (antigénique) capable de susciter une réaction immunitaire spécifique (immunogène), humorale ou cellulaire.

## → Les critères d'immunogénéité :

- Le caractère étranger ou exogène de la particule par rapport à l'organisme hôte "non-soi"
- La taille ou le poids moléculaires (molécules de grande taille il est plus immunogène, mais les petites molécules telles que les haptènes ne sont pas immunogènes).
- La nature et la structure chimique.
- La nature dégradable de la molécule.
- La forme particulière
- La dose ou la quantité adéquate et la voie d'administration.

**PAMP** (pathogen associated molecular patterns) des molécules antigéniques associées aux agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons et d'autres parasites, il s'agit de stéréotype moléculaire antigénique et immunogène.

**DAMP** Indicateurs d'infections  $T$  aire, de dommage tissulaire, de stress ou de transformation  $T$  aire, elle peuvent être reconnues par des PRR, et entraîner l'activation des  $T$  de l'immunité innée.

(1)



- **PRR<sub>s</sub>** (pattern recognition receptor) sont des récepteurs, caractérisent particulièrement les  $\phi$  de l'immunité naturelle, mais ils sont retrouvés aussi aux niveaux des lymphocytes ( $\phi$  de l'immunité adaptative), ils jouent le rôle de reconnaissance pour certains Ag comme les M $\phi$ , les virus... ou peu les PAMPs.

- **Les haptènes** : molécule antigénique, mais pas immunogène, il s'agit de petite molécule de synthèse (mono-épitope dont le poids moléculaire  $\leq 10$  KD) se liant aux anticorps sans engendrer une réponse immunitaire.

- **Épitope** est appelé aussi déterminant antigénique, c'est la région de l'antigène reconnue par un paratope. Comme un site de reconnaissance du : récepteurs de surface du TCR, BCR ou l'AC, il existe des épitopes dominants, privés, protecteurs ou non protecteurs.

✓ **Super-Antigènes** Il s'agit de molécules mitogènes (favorisant la mitose et la division cellulaire) capable d'activer un grand nombre de clone de lymph T via TCR, indépendante de la spécificité antigénique, et sans être présentée par une molécule du CMH (sans appariement) : liaison par pontage direct.

## II - organe du SI

- 1 - **organes lymphoïdes primaires ou centraux (Moelle osseuse et Thymus)** :  
- site de maturation et de différenciation des  $\phi$  immunitaires.

- 2 - " " " **secondaires ou périphérique (la rate et ganglions lymph-)**  
- site de capture et de présentation des Ag aux lymphocytes.

+ **Moelle osseuse** : organe lymphoïde Iaire contient les  $\phi$  souches hématopoïétique totipotentes ou pluripotentes, responsable de la production de toute les précurseurs des  $\phi$  sanguin (hématopoïèse) : les  $\phi$  de l'immunité, elle est aussi le siège de maturation des lymph B. se trouve au niveau des os surtout les os longs, elle contient des  $\phi$  adipeuses forment la moelle jaune, et des tissus hématopoïétiques de la moelle rouge.

- **Hématopoïèse** : processus physiologique permettant la création, la différenciation et renouvellement du  $\phi$  du SI, GR, plaquettes à partir des HSC multipotentes présentants dans la moelle osseuse.



- **Thymus**: organe lymphoïde I<sup>aire</sup>, et le siège de la différenciation des lymphocytes T, il est constitué de deux lobes, chacun formés de plusieurs lobules: chaque lobule est subdivisé en cortex et médulla.

- **Ganglions lymphatiques**: organe lymphoïde secondaire, ont a double fonction, l'élimination des micro-organismes pathogènes par phagocytose des Mφ, et le développement des réponses immunitaires spécifique. Il comprend trois zone:

- zone corticale (zone B)
- zone para-corticale (zone T)
- zone médullaire (phagocytose des Mφ, DCCs, plasmocytes)

- **La rate**: organe lymphoïde II<sup>aire</sup>, placé en dérivation sur la circulation sanguine, c'est le plus grande organe lymphoïde (environ 12 x 7 x 4 cm, et un poids de 200g), il est le lieu principale de capture d'Ag et le site de stockage des GR nouvellement, il est constitué de 2 pulpe:

→ pulpe rouge: remplacer les hématies vieillissement par des nouveaux hématies.

→ pulpe blanche: (5% du volume de la rate) fonctionnement immunitaire.

x - **Tissus lymphoïde annexé aux muqueuse**: constitué à lui seul un SI commun aux muqueuse encore dénommé MALT (mucosal associated lymphoid tissue), il s'agit des structures individualisées, non encapsulés, forment un tissu lymphoïde diffus qui infiltre toutes les muqueuses ou des nodules lymphoïde comme la plaque de Peyer.

x - **plaque de Peyer**: des îlots lymphoïde disséminés dans la muqueuse intestinale constituent le GALT, elle comportent trois zone: l'épithélium de surface qui renferment les Mφ, des follicules lymphoïdes dont la Mφ est identique à celle des ganglions, le dôme contient des Lym B, TH<sub>2</sub> et Mφ.

x - **MALT**: tissu lymphoïde annexé à la muqueuse, un système assure la protection de muqueuses exposés au risque de l'environnement.  
EX: muqueuse oculaire respiratoire.

(3)



## IV - cellule du SI :

- **système CD** : ce sont des marqueurs de surface cellulaire utilisés pour identifier le type de  $\phi$ , le stade de différenciation et l'activité des  $\phi$ , Il existe plus de 440 molécules CD décrites chez l'homme.

- **Monocytes** (M $\phi$  tissulaires) sont des  $\phi$  sentinelles rondes, ou ovales, circulant dans le sang et dont le diamètre est de 10-18  $\mu$ m, leur durée de vie est courte (24h-4-7j). Il contiennent des M $\phi$  et des  $\phi$  dendritiques.

des granulations basophiles dites azurophiles.

### \* **Sécrétions des M $\phi$** :

Sécrétions des M $\phi$  ont :

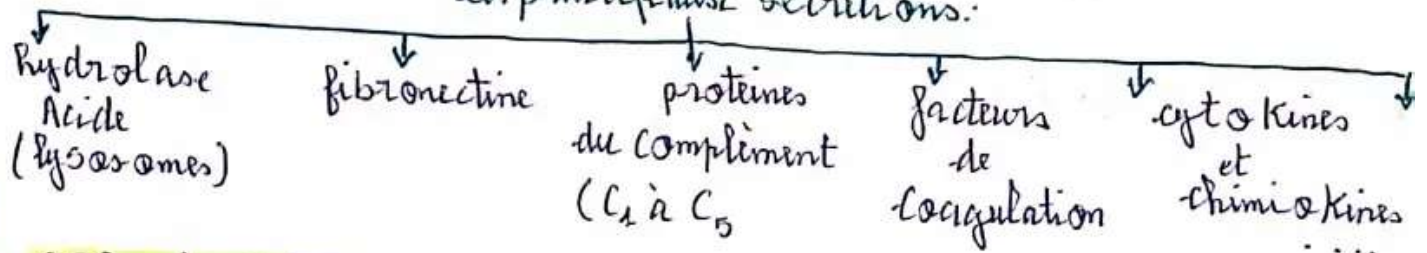
#### Action locales

- Activation des  $\phi$  endothéliales et  $\uparrow$  de la perméabilité vasculaire
- Activation des lymphocytes.
- le remodelage de la matrice extra  $\phi$ .
- Appelation des PMNs et  $\phi$  NK du site d'inflammation.

#### Action systémique

- fièvre et production de chaleur.
- production du pat de la phase aigue

### Les principales sécrétions :



\* **PRRs des M $\phi$**  : se sont des  $\phi$  à grande nombre de receptor.

- Les PRRs (reconnaissent les MAMPs ou PAMPs)
- recepteur pour cytokine et chimiokine
- " " l'élément du complément C<sub>3</sub>b.

• Fragements : FC $\gamma$ , IgG, IgE sont aussi présent.

+ **Les TLRs** : la famille la plus importante des PRRs chez les M $\phi$ , il sont retrouvé chez tout les êtres vivants.

+ **D'autres PRRs** : le manose recepteur, recepteur du LPs, scavenger receptor.



⇒ Les PRR<sub>s</sub> sont exprimés pour la capture des particules antigéniques mais aussi pour la tolérance des  $\phi$  du soi.

### \* La migration :

- monocyte / M $\phi$  passent de la circulation sanguine vers les tissus par 4 étapes : roulement, activation, adhésion, diapédèse.
- 2 chemins que les M $\phi$  peut suivre
  - Extravasation : des vaisseaux sanguins  $\rightarrow$  tissus
  - Intravasation : tissus  $\rightarrow$  vaisseaux sanguins.

- **Extravasation** : Le monocyte quitte le sang vers les tissus en commençant

- roulement : adhésion à faible liaison avec la  $\phi$  endothéliale.
  - Activation par des chimiokine (grâce au récepteur de la surface).
  - Adhésion : forte au récepteur de la surface de la  $\phi$  endothéliale.
  - Diapédèse : par des chimiokine sécrétée de foyer de l'inflammation (tissu)   
 → Vasodilatation des  $\phi$  endothéliales  $\rightarrow$  Devient plus perméable.
- ⇒ Après l'entrée du tissu, le monocyte se différencie en M $\phi$  et migre vers le site d'inflammation.

- **phagocytose** est un mécanisme permettant aux  $\phi$  d'intérioriser et de digérer des particules et des micro-organismes, joue un rôle dans les défenses de l'organisme contre les infections bactériennes et parasitaires, et les M $\phi$  sont les  $\phi$  spécialisés de la phagocytose.

### \* Les étapes de la phagocytose :

- migration du phagocyte vers sa paroi ou chimiotactisme d'origine tissulaire
- capture de la paroi dans un vacuole endo- $\phi$ aire qui se réalise grâce à pseudopodes.
- destruction de la paroi grâce à la fusion du phagosome avec lysosome  $\rightarrow$  I $\phi$ aire pour former phagolysosome.
- formation des corps résiduel éliminé par exocytose.

- **Microbicidie** : Les M $\phi$  sont capables de microbicidie (ensemble d'action qui tuent les microbes).

→ **Microbicidie indépendant d'O<sub>2</sub>** : se réalise par la production, en absence d'utilisation d'O<sub>2</sub>, de molécules antimicrobiennes et cytotoxiques telles que : Les enzymes hydrolytiques, les défensines ; la baisse du pH dans le phagolysosome a un effet bactériostatique ou bactéricide pour



- **Microbicidie dépendant de l'O<sub>2</sub>**: se réalise par "Burst oxydatif" qui est une quantité élevée d'O<sub>2</sub> et fabriquer des molécules toxiques qui sont des intermédiaire réactifs d'O<sub>2</sub> (ROS) - des intermédiaires réactifs de l'azote sont également produits grâce à un enzyme.
- **ADCC**: cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant de l'AC, dans un 1<sup>er</sup> temps: AC se fixent sur le Ag des surface des cibles, dans un 2<sup>ème</sup> temps, Les Mφ se lient au fragment du FC de l'AC.

### \* Déclenchement de la réaction inflammatoire:

- + l'activation des Mφ tissulaire par la phagocytose des  $\beta$  pathogènes extracellulaire induit la sécrétion de cytokine et chimiokine qui déclenchent l'inflammation dans le site tissulaire.
- 4 signes de l'inflammation: chaleur - rougeur - gonflement - Douleur.

### \* présentation de l'Ag ou activité CPA:

- connexion entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- Mφ se sont des  $\phi$  présentatrices de l'Ag (CPA) aux lymph. TH et TC.
- \* Les étapes de processus de présentation de l'Ag par les CPA:
  - 1- Capture par phagocytose du pathogènes.
  - 2- dégradation par des enzymes lytiques.
  - 3- Association de l'Ag peptidique avec CMH I ou CMH II
  - 4- Présentation du couple Ag/CMH.

+ **Les  $\phi$  dendritiques**: est une  $\phi$  immunitaire présentent des expansions cytoplasmiques (dendrites), et présent dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du Thymus, elle a deux origine soit myéloïde soit lymphoïde, elle joue un rôle de  $\phi$  phagocytaire et de  $\phi$  présentatrice d'Ag (CPA).

Immatures DC $\beta$	Matures DC $\beta$
- CMH II - intracellulaire	- CMH II membranaire
- Molécules de co-stimulation peu exprimés.	- Molécules de co-stimulation très exprimés.
- Endocytose importante	- Endocytose faible.
- pas d'activité CPA	- Activité CPA importante
- peu de digitations.	- nombreuse dendrites (excroissances)
- Tisseu périphérique (CCR6)	- Migration vers organes périphériques (CCR7)
- sécrétion faible de l'IL-12	- sécrétion importante de l'IL-12



C. dans  
micro-  
- (AN)  
quies

+ **polynucléaire neutrophile (PNN<sub>5</sub>)**: sont les plus nombreux dans le sang, ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimio-cytokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes.

+ **polynucléaire basophile (PNB)**: sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. en effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, a noyau unique bilobé peu visible, riche en granule basophile.

+ **polynucléaires éosinophiles (PNE)**: Les polynucléaires éosinophiles (PNE<sub>5</sub>) sont des  $\phi$ , de 8 - 12  $\mu$ m de diamètre, à noyau unique bilobé, elle renferment de grosses granulations éosinophiles, ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.

+ **Mastocytes** est une  $\phi$  que l'on trouve principalement au niveau des tissus conjonctifs ainsi que sur les muqueuses et dans tous les organes, il jouent un rôle dans la défense immunitaire car ils sont capables d'envoyer des signaux au système immunitaire lorsqu'ils sont en présence d'une bactérie ou d'un parasite et de déclencher une réponse immédiate de défense, et sécrète beaucoup de chimio-cytokines et cytokines.

- **Les  $\phi$  NK**: (Natural Killer) appelé aussi  $\phi$  tueuses naturelles, sont des  $\phi$  de l'immunité innée, elles exercent un effet cytotoxique direct sur les  $\phi$  anormales, ce sont des grandes lymphocytes granuleux non T non B, elles sont caractérisé par la cytotoxicité  $\phi$  air AC dépendante ou ADCC.

\* Les cellules de l'immunité spécifique ou adaptative : Les lymphocytes:  
+ **lymphocytes T**: TH Vs TC:

\* **lymphocytes TH**: (Telpers, Taxillain ou TCD<sub>4</sub><sup>+</sup> = TCR  $\alpha\beta$ <sup>+</sup>, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub> sécrétion d'une grande variété de cytokines (de type TH<sub>1</sub> ou TH<sub>2</sub>)  
→ amplification de la RI et régulation des autres  $\phi$  du SI.

\* **lymphocytes TC**: (T cytotoxique ou TC CD<sub>8</sub><sup>+</sup>) = TCR  $\alpha\beta$ <sup>+</sup> CD<sub>3</sub><sup>+</sup> CD<sub>8</sub><sup>+</sup> + granules → détruisent directement les  $\phi$  infectées ou anormales, L'activation du TH naïve lors du 1<sup>er</sup> contact avec Ag priming.

\* **selection positive des Thymocytes dans le Thymus**: au niveau du cortex des lobules du Thymus, les  $\phi$  épithéliales présentent des molécules du CMH I et de CMH II de l'organisme aux Thymocytes double positifs (CD<sub>4</sub><sup>+</sup> et CD<sub>8</sub><sup>+</sup>), s'il n'y a pas d'interaction entre TCR et CMH, le Thymocyte meurt par apoptose, seuls survivent les thymocytes qui interagissent. (7)



- **Sélection négative**: Les Thymocytes qui reconnaissent les Ag de soi associés aux molécules du CMH de l'organisme sont détruits. DC<sub>2</sub> et les Mφ sont les agents de la sélection négative qui a lieu dans la moelle. Les lymphocytes conservés sont des lymphocytes immunocompétents.

+ **Lymphocytes B**: L'appellation provient de la lettre B (Bone marrow, qui veut dire moelle osseuse en anglais, mais aussi de la lettre B / Baur, fabricius), caractérisé par un récepteur de surface pour l'Ag qui s'appelle le BCR (B-cell-receptor). Il s'agit d'une immunoglobuline membranaire.

- **BCR**: Constitué de deux chaînes identiques lourdes et deux chaînes légères identiques lesquelles possèdent toutes un domaine constant (C) et un domaine variable (V). Les deux domaines V des chaînes légères et lourdes forment les deux sites de reconnaissance de l'Ag. La voie de signalisation démarre par les Ig $\alpha$  et Ig $\beta$  qui accompagnent le BCR grâce aux ITAMs. Le BCR associé à un co-récepteur constitué de 3 molécules: CD19, CD21 et le CD81.

## V - Molécules du système immunitaire :

### 1 - Anticorps :

#### a - classes et sous classes des anticorps :

- **IgG**: représente 85% des Ig sériques, la plus abondante, 4 isotypes, capable de transfert placentaire, rôle d'opsonisation.

- **IgD**: 0,3% très peu abondante, Ig membranaire essentielle pour la différenciation des B matures, pas de fonction connue.

- **IgE**: 0,02% la moins abondante, responsable de la dégranulation des mastocytes associée à l'hypersensibilité de type I (allergie).

- **IgA**: 7-15%, Ig dimérique et sécrétée, sécrétion externes (salive, lait...) et les muqueuses.

- **IgM**: Ig pentamère, Ig membranaire essentielle pour la différenciation des B matures et immatures, 1<sup>ère</sup> produite chez les fœtus et lors d'une réponse IA humorale, plus efficace dans la neutralisation des virus et l'activation du complément.



## IX - fonction des AC :

- Les fonctions principales des AC dans l'élimination des Ag sont :
- La **neutralisation** : qui empêche l'adhésion des B, toxines B<sup>in</sup> virus aux épithélium.
- L'**opsonisation** : les AC est certains-composant de complément se fixent à la surface des bactéries pathogènes. il se termine avec une phagocytose par les Mφ et les PNN.
- L'**activation du complément par les Ig M / Ig G** : qui pourrait aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) ou l'ADCC entraînant la mort médiate par les NK.

\* **cytokines** peuvent être décrites comme les hormones du SI, sont de petite glycoprotéines, interviennent dans la communication des cellules de l'immunité, sont impliqués dans la régulation des fonctions immunitaires, et un co-signal d'activation des lymphocytes T<sub>H</sub>.

\* **chimio-cytokines** sont des cytokines à effet chimiotactique, produit au site de l'inflammation, essentiellement par les Mφ et elles guident vers le lieu de l'inflammation les PNN, les Mφ et parfois les PNE, lymphocytes ou les NK.

## VI - système du complément :

- **voie alterne du complément** : elle est initiée par les constituants de la surface de plusieurs microorganismes, qui sont opsonisés par le C3b produit par hydrolyse du C3 dans le sérum de l'organisme hôte ; le contact surface du pathogène / C3b entraîne la genèse de la C3-convertase qui produira davantage de C3b, le C3b sera aussi l'activateur de la production de C5-convertase.
- **voie classique du complément** : elle est initiée par la liaison d'un AC naturel ou induit à un Ag. La séquence de réactions génère deux complexes enzymatiques, l'un à l'activité C3-convertase qui peut cliver le C3 en C3a et C3b et l'autre à activité C5-convertase qui peut cliver le C5 en C5a et C5b.
- **voie des lectines** : est initiée par la liaison de protéines sériques produites dans le foie, la MBL (mannose-binding lectin) et la CRP (C-réactive protein) aux résidus glucidiques de surface cellulaire microbienne. la MBL agit avec des MASP (MBL-associated serine protease) pour former des structures semblables à celles des complexes C3.
- **CMH** : molécules de complexe majeur d'histocompatibilité, sont des protéines membranaires les plus importantes pour les réactions immunitaires, ils participent à la reconnaissance de l'Ag, il est majoritairement composé de CMHI et CMHII.



- **CMH I**: sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et en association avec des peptides du "soi".

- **CMH II**: sont exprimés à la surface des CPA et des cellules épithéliales du cortex Thymique.

- **Complément**: Il s'agit d'une trentaine de protéines solubles (protéases) produits dans le foie, et présente dans le sang agissant en cascades enzymatiques, elle aident au développement d'une réponse immunitaire adéquate, parmi ces protéines plasmatique la C<sub>3</sub> s'avère la plus importante en quantité et en activité, Il existe 3 voies d'activation du complément.

- **Mécanismes de défense**: Les mécanismes de défense mettent en jeu 2 processus:

- + **Immunité Innée**: Indépendant de l'Ag, d'action Immédiate de spécificité limitée, sans mémoire, mais capable de déclencher l'immunité spécifique.

- + **Immunité adaptative**: dépendant de l'Ag, se développe en quelques jours, avec un mémoire, spécifique, capable de réactiver l'immunité innée.

- **VI - Anté-immunité**: est une barrière cutané-muqueuse qui empêche l'entrée des pathogènes dans l'organisme, cette Barrière constitue la première ligne de défense non spécifique. Comprend 3 barrière:

- Barrière mécanique: (par Ex: mucus)
- " " physiologique: (par Ex: T° corporelle)
- " " Microbiologique: (par Ex: flore normale).

- **CRP**: C-reative protéine, est une protéine synthétisé par le foie, Il joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et elle augmente la phagocytose et active le système de complément par la voie classique.

- **Barrières mécanique**: appelé également barrière anatomique ou physique renforçant l'action de l'anté-immunité comme les cellules épithéliales, flux d'air et de liquide, mucus, et le mouvement de cils des muqueuses (rejet des pathogènes vers l'extérieur).

- **Barrières physiologique**: appelé également barrière chimique renforçant l'action de l'anté-immunité comme la T° corporelle, le pH, les acides gras, la sueur, le salive, le sébum antibactérien, lysozyme...

- **Barrière microbiologique**: c'est une barrière qui renforçant l'action de l'anté-immunité comme la flore normale: compétition (nutriments, captation du fer); substances antibactériennes (ex: colicines produites par E. coli); et Blocage d'accès pour l'épithélium.



- **Interférons ( $INF_{\alpha}$  et  $\beta$ )**: ils diffusent dans les tissus avoisinants et se fixent à des récepteurs spécifiques sur les  $\ell$  non infectés.
- La fixation de  $IF-N$  réprime la synthèse de plusieurs systèmes enzymatique qui s'activeront si le virus pénètre dans la  $\ell$  et empêchent l'information génétique virale de s'exprimer.

- **Réaction inflammatoire**: est la réponse des tissus à la blessure et elle a pour objet de diriger les molécules sériques et les  $\ell$  du SI vers le site de la lésion tissulaire: 3 éléments:

- $\uparrow$  de la flux sanguin.
- $\uparrow$  de la perméabilité des vaisseaux de la zone affectée.
- Migration des  $\ell$  des vaisseaux vers les tissus.

- **CAM**: Complexe d'attaque membranaire forme les pores sur la membrane  $\Rightarrow$  perméabilité de l'eau  $\Rightarrow$  type des  $\ell$  pathogènes.

- **CPA**: ou  $\ell$  présentatrice d'Ag, est une  $\ell$  systémique immunitaire soit innée soit adaptative qui présente des particules des parties d'éléments intrus à des LT. Il peut s'agir des monocytes,  $M\phi$ , LB,  $DC_{\delta}$ .

### Réponses immunitaires anti-infectieuses:

#### 1. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries extra $\ell$ air:

- Les réponses innées contre les bactéries extra  $\ell$  air implique beaucoup de phagocytose (exercée par les  $M\phi$  et les PAVN) et les substances telles les défensines, les lysozymes, et les hydrolases acides.
- Les réponses adaptatives contre les bactéries extra  $\ell$  air sont des réponses spécifique humorales par la production d'Ac.

#### 2. Réponses innées et adaptative contre les bactéries intra $\ell$ air:

- Les réponses innées contre les bactéries intra  $\ell$  air aboutissent à la phagocytose et il y a intervention des  $\ell$  NK activés par  $IL-12$  produit par les  $M\phi$ .
- Les réponses adaptative (IS) contre les bactéries intra  $\ell$  air sont des réponses spécifique à médiation cellulaire par l'activation des  $M\phi$  et les  $lymT$ .

#### 3. Réponses innées et adaptatives contre les $\ell$ infectés par les virus:

- Contre les infections virales, l'IN fait intervenir d'abord des cytokines telles que les  $INF$  - de type I ( $INF_{\alpha}/\beta$ ) qui exercent un effet antiviral protecteur pour les  $\ell$  non infectés, en suite, les  $\ell$  NK qui s'attaquent aux  $\ell$  infectés qui elles lysent par cytotoxicité.



- Les réponses adaptatives contre les  $\phi$  infectées sont surtout à médiation  $\phi$  aide cytotoxique recrutant des lymphocytes Tc par des LTH<sub>1</sub> activés.

#### 4- Réponses innées et adaptative contre les champignons :

- Les réponses innées implique l'intervention des M $\phi$  et des PNN, Les réponses adaptatives (IS) sont à médiation  $\phi$  aide (réponse de type TH<sub>2</sub>).

#### 5- Les réponses immunitaires innées et adaptative contre les parasites

- Les réponses innées implique la phagocytose, La réponse adaptative (IS) sont à médiation cellulaire inflammatoire par l'activation des M $\phi$  par de INF $\gamma$  sécrétée par les lymphocytes TH<sub>1</sub>, ces derniers activent aussi des Tc par des cyto kines telles que L'INF $\gamma$  et L'IL-2 et l'activation des PNE.

-  **flore intestinale** : aussi appelé microbiote intestinal, représente un ensemble de micro-organismes présente au niveau des intestins, les micro-organismes sont dits commensaux, c'est à dire qu'ils vivent en symbiose avec le corps humain, ils sont non pathogènes et contribuent au bon fonctionnement de l'organisme.

-  **Immunité innée des muqueuses** : L'IN joue un grand rôle au niveau des muqueuses qui peut s'agir d'un rôle purement physique comme l'effet-barrière des épithéliums ou l'effet chimique des sécrétions muqueuses riches en molécules antiseptiques protectrice comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines.

-  **Immunité intestinale** : Les muqueuses jouent un rôle d'interface entre les épithéliums qui couvrent notre organisme en surface et au niveau des cavités et l'environnement, l'immunité des muqueuses donc la première ligne de protection contre les agents infectieux et les Ag.

-  **Apoptose des lymphocytes B et T** : Lors d'une réponse à médiation humorale ou à médiation  $\phi$  aide, une régulation du nombre des  $\phi$  B ou T activées peut se faire par apoptose.

-  **M $\phi$  - M2** : M $\phi$  anti-inflammatoire et importants dans la résolution de la réponse immune inflammatoire et le retour à l'homéostasie grâce à l'élimination de  $\phi$  apoptiques et la production de facteurs nécessaires à la réparation tissulaire et l'angiogenèse.

-  **M $\phi$  - M1** : pro-inflammatoire, capable de la phagocytose et microbiocidé.

-  **Contrôle neuroendocrinien** : La neuro-endocri-immunologique est une branche de l'immunologie qui étudie les interactions entre le système nerveux, le système endocrinien, et le SI.



- **leptine** : Il s'agit d'une hormone peptidique qui régule les réserves des graisses dans l'organisme, et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété.

- **obésité** : L'obésité entraîne des modifications de l'immuno-compétence chez l'homme notamment une réduction de réponse lymphocytaire à la stimulation, aussi, une réduction de la fonction des  $\delta$  NK, l'obésité est caractérisée par une augmentation de la production de protéines de la phase aiguë : état inflammatoire, et l'augmentation des concentrations en cytokines inflammatoires circulantes.

- **Immunonutrition** : décrit les interventions nutritionnelles qui tentent d'améliorer l'état clinique des patients à travers une modulation de leur statut immunitaire.

### Immunopathologie :

- **Type I : hypersensibilité anaphylactique** X

- Lors du 1<sup>er</sup> contact entre l'organisme et l'allergène, les CPA stimulent la prolifération des lymphocytes  $T_H$  en  $T_H2$ , capable de produire des cytokines stimulant l'activation du LB et favorisent leur commutation en  $\delta$  productrice des IgE de allergène.

- Lors du 2<sup>ème</sup> contact : l'allergène se fixe sur IgE des mastocytes et libère des médiateurs chimiques, avec libération des lysozyme par M $\phi$  et PNN.

- **Type II : hypersensibilité cytotoxique médiée par les AC** X

- implique la destruction des  $\delta$  recouverts d'AC, fixés à un Ag de surface, la destruction cellulaire peut être provoquée l'activation des  $\delta$  phagocytaires M $\phi$ , PNE après leur adhésion avec les  $\delta$  cibles par l'intermédiaire des IgG ou C3b qui les recouvrent ou par l'activation de la cascade complète du complément (CDC) qui crée des pores à la surface des  $\delta$  cible ou la cytotoxicité  $\delta$  airé dépendant d'AC des NK.

- **Type III : hypersensibilité médiée par un complexe immunitaire** X

- lorsque l'organisme est exposé à un excès d'Ag, le contact de tels Ag avec les AC aboutit à la formation du complexe immunitaire insoluble, et peut donner lieu à des réactions inflammatoires aiguës. si le complément CDC est activé il provoque la libération des médiateurs chimiques des mastocytes dont les facteurs chimiotactiques qui provoquent une infiltration des PNN qui phagocytent les complexes immunitaires et libèrent des lysozymes responsable de dommage tissulaire.



## - Hypersensibilité de Type IV : hypersensibilité à médiation de $\delta$ retardé

- l'hypersensibilité de Type IV ne fait pas intervenir les AC, elle est basée sur l'interaction entre l'Ag et des lymphocytes sensibilisés, généralement ces  $\delta$  semblent appartenir à une sous-population TH<sub>1</sub>, bien que parfois des  $\delta$  T<sub>C</sub> soient impliquées.

### Immuno-déficiences :

- **Déficit de l'immunité innée** : Les immuno-déficiences de la ligne myéloïde et du complément  $\rightarrow$  anomalies quantitatives ou qualitatives des PNN des M $\phi$  et des système du complément.
- **Déficit de lymphocyte B** : Agammaglobulinémie congénitale de Bruton  $\rightarrow$  effondrement des 5 classes d'immunoglobuline chez des individus de sexe masculin  $\rightarrow$  dysfonctionnement de la traduction du signal dans les  $\delta$  B  $\rightarrow$  stade pré-B.
- **Déficit en lymphocyte T** : L'aplasie thymique ou syndrome de Di George est une embryopathie dominée par le défaut de développement des ébauches thymiques.

### - Les Modes de transmission du VIH :

- **Voie sanguine** : La maladie est transmise par infection avec du sang contenant VIH, l'utilisation des brosses des dents, ciseaux, rasoirs etc...
- **Voie sexuelle** : Toutes les relations non protégées avec un partenaire séropositives.
- **Transmission placentaire et allaitement** : La femme transmet le VIH à son enfant durant la troisième semaine de la grossesse.

### - Mécanisme d'action du VIH :

- 1 - Adhésion à la molécule CD<sub>4</sub> par la gp 120 et un récepteur d'une chimokine
- 2 - fusion de l'enveloppe virale avec la mb. plasmique grâce à la gp 41.
- 3 - libération de l'ARN<sub>V</sub> dans le cytoplasme.
- 4 - transcription inverse de l'ARN<sub>V</sub> en ADN par l'enzyme de transcriptase inverse
- 5 - intégration de l'ADN<sub>V</sub> dans le génome de l'hôte.
- 6 - synthèse des protéines virales par l'ARN polymérase de la  $\delta$ .
- 7 - assemblage des protéines virales et formation de l'enveloppe et capside et génome virales des nouveaux virions.
- 8 - libération des virions par bourgeonnement et la lyse de la cellule hôte.



## Quels sont les principales caractéristiques des trois phases de l'évolution de l'infection VIH - SIDA ?

- **primo-infection aiguë** : Trois à quatre semaines après la contamination la plupart des individus ne ressentent aucun symptômes, au cours de cette phase le VIH se réplique en grande quantité.
- **phase chronique bénigne** : certains individus, environ 40%, entrent après la primo-infection dans une phase asymptomatique prolongée, qui peut durer de 8 à 12 ans, au cours de cette phase les sujets sont en bonne santé apparente et leurs numérations de lymphocyte T CD4<sup>+</sup> restent cantonnées dans les limites inférieures des valeurs normales (750-500  $\mu$  / mm<sup>3</sup>).
- **phase chronique grave ou SIDA** : une destruction plus sévère du SI, provoque l'apparition de la maladie qui caractérise la phase symptomatique tardive ou sida, cette phase dure de quelques mois à plusieurs années.

### Traitement du SIDA :

- Dans le cas d'une infection par le VIH, les traitements utilisés pour ralentir l'évolution de l'infection et retarder l'insaturation de la phase chronique grave ou SIDA sont :

- Antiviraux classiques
- Antiprotéases
- Inhibiteurs de l'intégrase virale.
- Inhibiteurs d'entrée.
- Traitements des infections opportunistes.
- Multithérapie et prévention.

### - Maladie auto-immune spécifique d'organe : X

- **la myasthénie** : est une maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable où des Auto-AC bloquent et détruisent des récepteurs à l'acétylcholine (sous-unité  $\alpha$ ) au niveau de la jonction neuromusculaire inhibant la contraction musculaire volontaire.

### - Maladie auto-immune non spécifique d'organe : X

.. **polyarthrite rhumatoïde** : caractérisé par une attaque de la m.s. synoviale des articulations, en croissance maligne, par des  $\mu$  immunocompétentes (formation du complexe immunes : facteurs rhumatoïdes + Ig G + Complément).



quel est le mécanisme immunologique responsable de l'expression du diabète sucré de Type I :

- I - présentation spécifique de l'auto-Ag.
- II - Interventions dans la sélection positive et négative des T.
- III - Anomalie de trafic intracellulaire des peptides sur les molécules HLA.
- IV - Action d'une région hypervariable comme Auto-Ag.

Comment s'opère la séparation de LT par la formation de rosettes ?

- La méthode des rosettes permet d'isoler les lymphocytes T associant avec des GR. Les LT humaines expriment des molécules d'adhésion comme le CD2 qui interagit avec CD58 (CAM molécule d'adhésion  $\alpha$  murine) à la surface des GR de mouton, cela permet la formation des rosettes composées d'une  $\alpha$  T avec plusieurs GR de mouton qui peuvent être isolées par une sédimentation à travers d'un gradient de Ficoll, suite à une lyse hypotonique des GR. On obtient des LT purs. Les  $\alpha$  qui ne forment pas de rosettes flottent au-dessus de la couche de Ficoll, et peuvent être récupérées.

Decrire les principales étapes d'activation d'une réponse à médiation humorale vis-à-vis d'un Ag peptidique ?

- Dans le cas des infections bactériennes fongiques et des virus libres, une réponse spécifique humorale est développée et met en jeu des Lym. B selon les étapes suivantes :

\* L'internalisation de l'Ag spécifique du BCR par LB grâce aux molécules clathrine.

\* L'apprêtement exogène de l'Ag qui va associer un peptide appartenant à la molécule du CMH II à la surface du LB.

\* présentation au LTH naïve qui se différencie en TH<sub>2</sub> et envoie des signaux au LB (IL-2 ; IL-4-6) INF, INF $\gamma$ ... qui vont l'activer et l'orienter vers la production d'un iso-type d'AC par le plasmocyte et un 1/3 des  $\alpha$  "mémoire"

quelles sont les principaux mécanismes de suppression du Lym Treg vis-à-vis des réponses immunitaires :

- Il existe  $\approx$  10% des LTH de régulation Treg capable d'induire une inhibition des  $\alpha$  immuno-compétentes, les mécanismes de suppression peuvent être :

\* directs sur les TH<sub>2</sub>/TH<sub>2</sub> ou indirects par modulation de l'activité CPA des DCs.

\* L'immuno-régulation des Treg implique une inhibition chimique (IL-10, TGF- $\beta$ ) :

- par contact (CTLA-4/B7) et par lyse grâce aux perforine / granzymes.

- Compétition en rapport aux cytokines d'activation des T effecteurs.



- **Autoimmunité**: Le SI agit normalement contre les Ag étrangers. dans le Thymus, les Lym. T, qui assurent la régulation des réactions immunitaires, ont appris à ne pas considérer les Ag du "soi" (auto-Ag) comme des ennemis.

- **L'auto-tolérance**: cette induction de l'auto-tolérance immuno-régulée est liée à des mécanismes centraux, et des mécanismes périphériques tels que la ségrégation antigénique où une barrière physique s'entretient entre les auto-Ag et le système lymphoïde.

- **L'INF $\gamma$** : active les M $\phi$  et augmente l'expression des molécules du CMH, stimulant donc la reconnaissance des Ag par les TC.

- **ROS**: Les dérivés réactifs d'oxygène, sont des espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés.

- **Anticorps**: sont des protéines de système immunitaire qui reconnaissent des Ag et les neutralisent.

- **Burst oxydatif**: qui permet la production d'espèces d'O $_2$  actives ROS lesquelles participent à la microbicidie des M $\phi$ .

- **maladie sérique**: lorsque les complexes immuns sont formés dans le sang, une réaction peut se développer dans les jours ou les semaines qui suivent l'exposition aux Ag, partout où ils peuvent se déposer.

- **Quelles sont les actions systémiques de IL-1/IL-6 lors de la réaction inflammatoire?**

- Les IL-1/IL-6 ont une activité pléiotrope, elles agissent en particulier sur les  $\beta$  de l'hypothalamus et du foie, et cette activité fait des médiateurs solubles de l'IN. Il s'agit de pyrogènes endogènes, ils agissent sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendrent une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection, les IL-1/IL-6 activent les  $\beta$  hépatiques qui sécrètent sous son influence une quantité considérablement accrue de protéines de l'inflammation, dont la CRP.



## T.D d'immunologie

**panning**: méthode qui permet la séparation des populations  $\phi$  à l'aide des AC mono clonaux spécifique pour un Ag de surface caractéristique.

- **Test au rouge neutre**: Il s'agit d'un colorant toxique souvent utilisé en histologie pour distinguer les  $\phi$  mortes et les  $\phi$  vivantes (une  $\phi$  plus elle est proche de la mort  $\phi$  à vie, plus sa capacité à intégrer le rouge neutre diminue).
- **Test MTT**: est une méthode rapide de numération des  $\phi$  vivantes. le réactif utilisé est le sel de tétrazolium MTT.
- **Test Bleu Alamar**: Il s'agit d'un composé non-fluorescent de coloration bleue (la résazurine) commercialisé sous le nom de "bleu alamar", il est utilisé pour la mesure de la viabilité  $\phi$  à vie.
- **Test bleu de Trypan**: Appelé bleu de diamine ou bleu mayara, Il s'agit d'un colorant azoïque utilisé dans les tests de viabilité et qui colore les  $\phi$  mortes, la m.b intacte des  $\phi$  vivantes empêche l'entrée de la coloration dans le cytoplasme.
- **Test d'anneau (Ring test)**: Test qualitatif où l'AC est introduit dans un tube capillaire de faible diamètre auquel est ajouté un Ag soluble. si la réaction est spécifique. un anneau de précipitation en phase liquide apparaît à l'interface dans la zone d'équivalence.
- **Courbe de Heidelber**: lorsque les concentrations croissantes d'Ag sont ajoutés à une concentration fixe d'AC, trois zones sont distinguées: zone d'excès d'AC, zone d'équivalence, zone d'excès d'Ag.
  - Cas d'excès d'AC: formation des complexes immuns solubles.
  - Concentration de l'Ag = celle de l'AC: formation des complexes immuns insolubles et visibles.
  - Cas d'excès d'Ag: formation de complexes immuns solubles.
- **Test de Coombs directs (test globulaire)**: Il s'agit de l'étude des hématies du patient pour rechercher une immunisation in vivo (AC fixés sur les hématies) le même mécanisme génère des maladies telles que la maladie hémolytique du nouveau né ou la maladie hémolytique auto-immune.
- **Technique de Laurell**: cette technique permet d'accélérer le temps de diffusion en obligeant l'Ag à migrer sous l'effet d'un champ électrique dans un gel contenant d'AC, le pH du gel est choisi de façon à ce que les AC soient immobiles et que l'Ag chargé négativement migre.



- **Technique de Mancini** : cette technique permet de quantifier les Ag. La solution d'Ag à doser est déposée dans les points creusés dans un gel contenant l'AC, les Ag diffusent de façon radiale dans un gel et forment des anneaux et précipitations quand les concentrations des deux éléments sont proches des points d'équivalents. La surface du disque est proportionnelle à la concentration en AC.
- **réactions d'Arthur** : est une réaction inflammatoire locale cutanée produit dans des conditions d'excès d'AC. elle constitue une vascularité aiguë expérimentale d'hypersensibilité de type III. médiée par un complexe immunitaire, elle est caractérisée par une infiltration de polymorphonucléaires et des réactions œdémateuses érythémateuses.
- **Agglutination immunologique** : est une union en amas de particule à la suite d'une interaction Ag-AC (suspension homogène de particules, puis agrégats visible à l'œil nu).
- **Agglutination directe** : l'Ag est située sur la face externe de la particule, sur une membrane d'aire ou bactérienne, directement accessible par l'AC, l'agglutination directe est utilisée par exemple pour la détermination des groupes sanguins comme les salmonelles.
- **Agglutination passive** : l'Ag soluble est fixé sur une particule neutre servant uniquement de support qui peut être soit des hématies. formés pour surveiller leur stabilité pendant plusieurs mois à 4°C, soit des particules de latex (inertes et calibrés)
- **Agglutination artificielle (indirecte)** : elle implique l'utilisation d'artifices, technique permettent de favoriser l'agglutination ou permettant la détection d'AC non agglutinants. l'AC est couplé à des molécules macromoléculaires.
- **Immunité bidimétrie** : l'échantillon contenant l'Ag est mis en contact avec un excès d'AC spécifique déposé dans une cuve d'analyse, la formation du complexe immunitaire soluble change l'absorbance de la solution qui peut être mesurée par photométrie, lors de la détermination du point finale, l'accroissement de l'absorption dans une période donnée correspond à la concentration de l'Ag.



## + Lymphoïdes non conventionnelles "lymp. de l'immunité innée"

- Il s'agit de catégories cellulaires issues de la lignée lymphoïde mais qui sont apparentées, au niveau fonctionnel, à des  $\delta$  de l'immunité innée. Les  $\delta$  lymphoïde non conventionnelles provient du progéniteur commun lymphoïde lequel produit la  $\delta$  pro-T originaire de la moelle osseuse qui vient de finir son développement au niveau du thymus et se différencier en lymphocytes T classiques caractérisés par un TCR  $\alpha\beta$  restreint aux CMH du "soi" classique et ne reconnaissent que des peptides appropriés.

## + Les Variabilités des AC:

- AC isotypique: Il sont définis par les domaines constants des chaînes lourdes qui distinguent les différents classe et sous-classe d'Ig, Il s'agit d'AC appartenant à la même espèce.
- AC allotypique: Ils sont issues de l'haploïde fonctionnelle à l'intérieur d'une même espèce.
- AC idiotypique: Il s'agit d'AC marqués par des modifications de la séquence en acide aminé de la région hypervariable (CDR) responsable de la spécificité du paratope de l'AC: Il existe des idiotypes publics et privés.