

## 1. INTRODUCTION

Immunologie vient du latin *immunitas* qui désignait l'exemption de charges accordée aux sénateurs romains, soustraits au droit commun.

Appliquée à la médecine, ce terme désigne l'état de protection spécifique d'une maladie conféré aux survivants d'une épidémie. *Thucydide* dans sa description de la peste qui ravagea Athènes au V<sup>e</sup> siècle av. J-C, fut le premier à décrire ce phénomène.

L'immunologie est une science relativement nouvelle ayant pris naissance suite à la découverte de la vaccination contre la variole humaine par Edward Jenner en 1796.



Figure 1 : Jenner administrant une suspension issue de pustule de vache infectée par la vaccine à James Philipps âgé de 08 ans. Ce dernier ne contracta pas la variole après inoculation du virus.

D'un point de vue historique, on appelle système immunitaire, l'ensemble des défenses de l'organisme contre les pathologies induites par des agents externes (qualifiés de Non-Soi). Cependant, des recherches récentes ont prouvé que le système immunitaire intervient aussi dans l'élimination des agressions internes à l'organisme (qualifiés de Soi Altéré). C'est le cas des cellules mortes ou des cellules tumorales.

La réponse immunitaire des mammifères se divise en deux étapes : la première menée par l'immunité innée (dite Immunité Naturelle) et la seconde menée par l'immunité acquise (dite Immunité Adaptative). Le système immunitaire est un ensemble complexe d'organes et de tissus entre lesquels circulent de manière continue les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette structure en réseau de communication attribue au système immunitaire trois propriétés essentielles :

**A. Une importante capacité d'échange d'informations:** par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre les acteurs du système immunitaire (par exemple entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais aussi avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens) ;

**B. Un effecteur performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme ;**

**C. Une capacité de régulation:** primordiale pour préserver, dans le temps et dans l'espace, l'équilibre du système immunitaire (homéostasie) et garantir une réponse immunitaire adéquate.

La perturbation (par carences ou par excès) de l'un de ces systèmes provoque des dérèglements pathologiques qui peuvent aller des déficits immunitaires aux maladies auto-immunes et aux hypersensibilités.

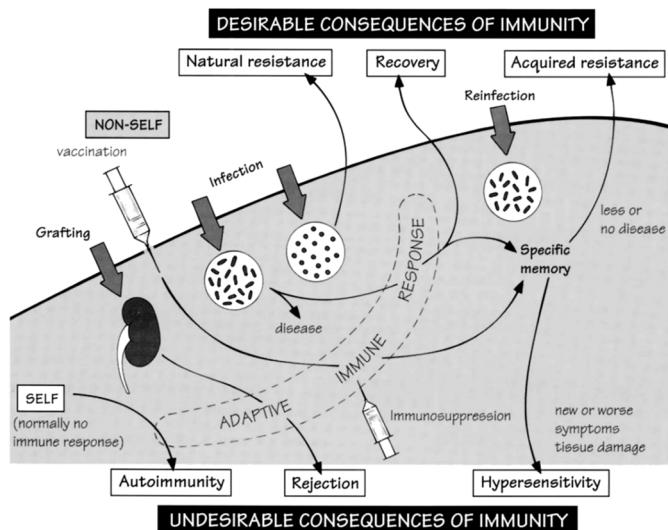


Figure 2 : Les conséquences désirables et indésirables de l'activation du système immunitaire.

## 2. DEFINITIONS

**2.1. L'immunologie:** Est la science qui étudie, en physiologie et en pathologie, le fonctionnement du système immunitaire, les propriétés de ses effecteurs (acteurs) et de leurs cibles in vivo et in vitro, les applications de ces derniers en biotechnologie, et les moyens de les stimuler ou de les réprimer.

**2.2. L'immunité:** Classiquement, c'est l'état de protection de l'individu vis-à-vis d'agressions étrangères notamment microbiennes, parasitaires et mycosiques. Mais, actuellement la définition est plus large, en considérant l'immunologie comme la science de la discrimination du soi (Self) et du Non-Soi (Non-Self). Elle est soit :

**2.2.1. Naturelle** : Lorsqu'elle préexiste à tout contact avec l'antigène étant soit non spécifique, soit spécifique mais acquise de façon inaperçue par réaction croisée (ex. : les anti-A ou les anti-B des groupes sanguins A, B, O) ;

**2.2.2. Active** : Lorsque l'individu a produit lui-même ses effecteurs après contact avec l'agresseur ;

**2.2.3. Passive** : Lorsque les effecteurs sont des anticorps transmis physiologiquement (grossesse) ou artificiellement (sérothérapie).

**2.2.4 Adoptive** : Si elle a été conférée par la transmission directe de cellules immunitaires.

**2.3. Le système immunitaire:** Ensemble d'organes, cellules et molécules ayant pour but de reconnaître le soi et le tolérer du non soi qui doit être éliminé.

**2.4. La réponse immunitaire:** Activation des mécanismes du système immunitaire face à la reconnaissance de «Non-Soi», agressive ou pas, face à une agression ou à un dysfonctionnement de l'organisme.

**2.5. Le soi:** Ensemble des molécules résultant de l'expression du génome. L'individualité biologique de l'être vivant est surtout définie par la présence, dans les membranes cellulaires, de molécules le plus souvent protéiques. Ces marqueurs cellulaires sont des glycoprotéines résultant de l'expression de l'ensemble des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité CMH).

**2.6. Le Non-Soi:** Ensemble des molécules différentes du soi qui, lorsque présentes dans l'organisme, vont déclencher des réactions immunitaires. Elles peuvent être issues du milieu extérieur ou être simplement des molécules du soi altérées (ex : cancer).

**2.7. L'immunocompétence:** Capacité du corps à produire une réponse immunitaire normale, après exposition à un antigène.

**2.8. L'immunodéficience:** Affaiblissement du système immunitaire, pouvant être innée (cause génétique) ou acquise (causes infectieuse, alimentaire, toxique ...).

**2.9. L'immunosuppression:** Inhibition de l'activation du système immunitaire. Elle peut être naturelle, afin d'empêcher une exaltation du système immunitaire ; ou médicale pour empêcher le corps de rejeter une greffe d'organe.

**2.10. La vaccination:** Processus visant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. La partie active d'un vaccin est un immunogène.

**2.11. Le microbiote:** Ensemble des micro-organismes peuplant un microbiome, c'est-à-dire un milieu de vie bien défini.

L'homme abrite par exemple un microbiote intestinal. Il se compose des 100.000 milliards de bactéries vivant dans ses intestins, il est constitutif immunostimulant et immunomoullant.

**2.12. La dysbiose:** Déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte. Peut résulter de l'excès de micro-organismes délétères et/ou l'insuffisance relative de micro-organismes bénéfiques à l'hôte.

## LES MENACES ET LES ANTIGENES

### 1. LES MENACES

#### 1.1. Les menaces externes (agents pathogènes)

Chez les organismes supérieurs, les principales agressions sont de natures traumatiques ou surtout infectieuses. Ainsi, les agents pathogènes sont capables de provoquer une maladie dans l'organisme. Ils se repartissent en différents groupes:

##### 1.1.1. Les virus

À l'extérieur de leur hôte, ce ne sont pas des organismes vivants. Ils sont parasites obligatoires qui possèdent un matériel génétique codant pour quelques protéines. Un virus se transmet sous la forme d'une particule virale (le virion).

##### 1.1.2. Les bactéries

Organismes unicellulaires procaryotes possédant une paroi et pouvant se multiplier de manière autonome dans un tissu entre ou dans les cellules de leur hôte.

##### 1.1.3. Les champignons

Sont des pathogènes externes qui préfèrent coloniser la peau ou les muqueuses sans jamais entrer dans l'organisme. Ce sont souvent des pathogènes opportunistes qui s'attaquent souvent aux hôtes fragiles.

##### 1.1.4. Les protozoaires

Organismes à cycle complexe alterné entre plusieurs hôtes.

##### 1.1.5. Les parasites

Comme les vers qui provoquent des infections des appareils : digestif, respiratoire, cardiovasculaire, urinaire ou encore la peau.

### 1.2. Les menaces internes

Ce sont les dommages internes qui peuvent être provoqués par des causes naturelles comme le vieillissement des cellules ou des facteurs externes physiques ou chimiques. Les cellules endommagées seront ainsi éliminées par un mécanisme de mort cellulaire physiologique (l'apoptose) qui fait intervenir les cellules environnantes ou le système immunitaire si elles sont trop nombreuses. Cette élimination est contrôlée afin de ne pas léser les tissus.

1.2.1. Certaines cellules, après avoir échappé à l'apoptose, deviennent cancéreuses et elles doivent être éliminées comme un agent étranger.

1.2.2. Certaines cellules endommagées (représentant le soi altérée), sont dangereuses pour l'organisme (telles que les cellules tumorales et les cellules nécrosées) et d'autres sont tout à fait physiologiques (comme les cellules apoptotiques).

Le système immunitaire doit donc pouvoir distinguer les cellules représentant un danger (donc il s'active pour les éliminer) de celles qui ne le sont pas (donc il reste silencieux).

### 2. LES ANTIGENES (Ag)

Les antigènes sont des molécules de toute nature (organique ou non, naturelle ou synthétique) pouvant être reconnues par un récepteur à l'antigène de l'immunité adaptative. Elles sont capables d'activer le système immunitaire et de déclencher une réaction immunitaire. La plupart des antigènes sont de grosses molécules complexes (naturelles ou synthétiques) qui n'existent pas normalement dans l'organisme. En conséquence, le système immunitaire les considère comme des intrus, ou molécules du non-soi.

Les antigènes ont deux propriétés essentielles et distinctes, qui se confondent parfois :

- L'immunogénicité : est la capacité d'un antigène à stimuler le système immunitaire (prolifération de lymphocytes spécifiques et formation d'anticorps spécifiques) pour le développement d'une réponse immune efficace ;
- L'antigénicité (ou Réactivité): est la capacité d'un antigène à se combiner spécifiquement avec les effecteurs humoraux et/ou cellulaires (anticorps/TCR) par complémentarité de structure.

Toute molécule immunogène est antigénique ; mais toute molécule antigénique n'est pas forcément immunogène ; c'est le cas des Haptènes (du grec haptein : attacher, saisir): petites molécules non antigéniques par elles-mêmes et ne pouvant pas induire de réponses immunitaires toutes seules. Elles doivent être couplées à des macromolécules (protéines) porteuses "carriers".

Les antigènes peuvent être :

- Des antigènes solubles : ils représentent de grosses molécules constituées de protéines et ou de glucides ;
- Des antigènes particulaires : virus et ou cellules : bactéries, champignons, parasites, cellules étrangères, cellules de soi tumorales ou infectées.

## 2.1. Les différents types d'antigènes

Les antigènes peuvent être classés selon trois critères: leur origine, leur immunogénicité et enfin la réponse immunitaire qu'ils induisent.

### 2.1.1. Selon l'immunogénicité

Un antigène peut induire :

A. Une réponse protectrice : Il est dit Ag immunogène :

A1. Antigènes immunogènes : peuvent être :

- Protéines hétérologues : d'origine infectieuse par exemple ;
- Protéines allogénique :
  - \* Protéines d'histocompatibilité (leucocytes, tissus) ;
  - \* Molécules des groupes sanguins (hématoïdes).

A2. Antigènes non immunogènes :

- Substances du soi ;
- Substances syngéniques (jumeaux homozygotes): par identité structurale ;
- Haptènes: substances de très faible poids moléculaire, de structure chimique très simple.

B. Une réponse néfaste de type allergique : C'est un Ag allergène ;

C. Une réponse négative avec absence de réactivité : Il est appelé antigène tolérogène.

### 2.1.2. Selon la réponse immunitaire induite:

Il existe des relations très étroites entre la structure des Ag et la nature des réponses qu'ils induisent.

A. Réponse T dépendante

Elle résulte d'une reconnaissance à la fois par les LT et les LB: on parle d'Ag thymo-dépendants ou T dépendants.

Les Ag T dépendants représentent la majorité des Ag auxquels peut se trouver confronté le système immunitaire: protéines hétérologues, allo-antigènes de transplantation.

B. Réponse T indépendante

Due à des Ag dits Ag thymo-indépendants (ou Ag T indépendants) capables d'induire une réponse anticorps indépendante des lymphocytes T. On distingue :

B1. Les Ag T indépendants de type I : ce sont de puissants activateurs de lymphocytes B (mitogènes) entraînant l'activation polyclonale de ceux-ci à forte dose. Ex : LPS bactériens ;

B2. Les Ag T indépendants de type II : ce sont des polymères constitués de déterminants antigéniques répétitifs dépourvus d'activité mitogène pour les cellules B. Ex : polysaccharides solubles (PSS III du pneumocoque).

### 2.1.3. Selon l'origine

On distingue 4 types d'Ag:

- Les antigènes hétérologues (xéno-antigènes) provenant d'espèces différentes ;
- Les antigènes syngéniques (iso-antigènes) portés par tous les individus d'une même espèce ;
- Les allo-antigènes portés par un groupe d'individus au sein d'une même espèce ;
- Les auto-antigènes qui sont des constituants du soi.

### 2.2. Notion d'épitope

L'épitope ou déterminant antigénique est souvent la très petite structure moléculaire, reconnue par les récepteurs pour les antigènes de l'immunité adaptative. C'est donc la portion de la molécule d'antigène qui se lie sélectivement au site complémentaire du récepteur membranaire spécifique (TCR ou BCR) ou alors au site anticorps appelé paratope de l'anticorps sécrété.

Sur des protéines, un épitope peut être constitué seulement de quelques acides aminés, qui seront reconnus spécifiquement par des lymphocytes T, des lymphocytes B ou des anticorps. Les protéines portent souvent plusieurs épitopes différents.

Sur des sucres, un épitope peut être constitué de 2 à 3 résidus glycosyl, reconnaissables par des lymphocytes B ou des anticorps.

Dans le cas des protéines, on distingue :

- Les épitopes séquentiels (continu) : structure primaire dans le cas d'antigènes à structure linéaire ;
- Les épitopes conformationnels (discontinus) : la structure tridimensionnelle résultant de leur organisation dans l'espace dans le cas d'antigènes globulaires comme la myoglobine.

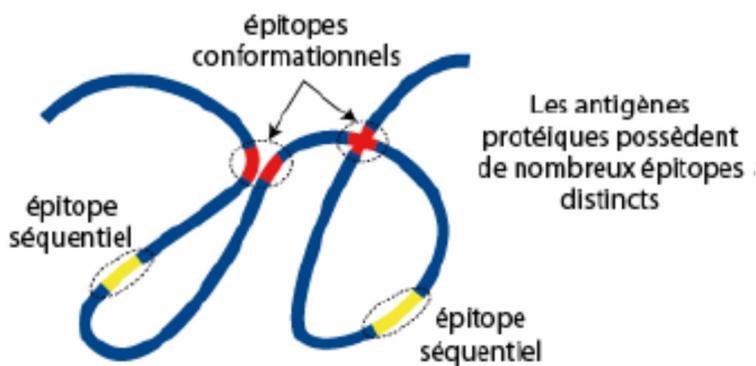


Figure 3 : Epitopes séquentiels et conformatiionnels des antigènes.

### 2.3. Facteurs influençant l'immunogénicité

#### 2.3.1. Caractère étranger à l'organisme

Pour être immunogène et déclencher une réponse immunitaire, l'antigène doit être reconnu par le système immunitaire comme étranger (Non-Soi). En règle générale, un animal répond d'autant mieux à

l'injection d'une substance provenant d'un animal d'une autre espèce que les individus sont plus éloignés sur le plan phylogénique (distance taxonomique) ;

#### 2.3.2. Taille moléculaire

Il existe le plus souvent une corrélation positive entre la taille d'un antigène et son immunogénicité ; plus le volume d'une molécule est grand, plus son pouvoir immunogène est puissant. L'immunogénicité commence pour des molécules de taille supérieure ou égale à 6000 Da. Les molécules dont la taille est inférieure à 1000 Da ne sont pas immunogènes ;

#### 2.3.3. Composition et hétérogénéité chimique

Les protéines sont les composés les plus immunogènes. Ce sont des molécules très antigéniques du fait du polymorphisme de leur structure et des différences existant entre espèces et entre individus.

Les glucides sont immunogènes à l'état de polyosides. Les polysaccharides constituent des composés moléculaires hautement diversifiés à structure complexe, et donc fortement antigéniques.

Les lipides seuls ne sont pas immunogènes, en raison de leur structure qui est presque la même dans de nombreuses espèces : ce sont des haptènes nécessitant un couplage à une protéine porteuse ou à un sucre (sous forme de lipoprotéine et glycolipide).

L'ADN pur, isolé, n'entraîne pas de réponse immunitaire.

Dans tout les cas, il faut que la structure moléculaire de l'immunogène ne soit pas trop "souple", trop fluide car dans ce cas, sa fixation sur les récepteurs des lymphocytes sera trop lâche voire impossible.

#### 2.3.4. Taux d'antigène administré et voies d'administration

Une dose insuffisante d'antigène tout comme une dose exagérée n'entraînera pas de réponse immunitaire et peut même induire un état de tolérance.

Cependant, l'utilisation répétée de petites doses (notion de rappels) induit un renforcement des réponses par la génération de cellules mémoire.

La voie d'administration conditionne la localisation du contact de l'antigène avec les cellules immunocompétentes.

Lors d'une immunisation par voie intra-dermique, sous-cutanée ou intra-musculaire l'antigène est retrouvé dans les ganglions drainant la région. Lors d'une immunisation par voie intra-veineuse, ou intra-péritonéale, l'organe sollicité est surtout la rate. La voie intra-veineuse entraîne un état de tolérance. Donc, les voies d'administration permettant une réponse immunitaire positive avec un bon rendement en anticorps, sont les voies sous-cutanée, intra-musculaire et intra-dermique (coussinet plantaire).

L'efficacité potentielle d'une immunisation muqueuse (par voie nasale ou sublinguale) n'a pas encore été prouvée.

#### 2.3.5. L'utilisation d'adjuvants

Les adjuvants sont des substances non spécifiques capables d'augmenter l'immunogénicité d'un antigène sans intervenir sur sa spécificité. Ils agissent en:

- Prolongeant la présence de l'antigène ;
- Augmentant les signaux de co-stimulation ;
- Induisant la formation de granulomes ;

Il existe trois catégories d'adjuvants:

- Les adjuvants minéraux comme l'hydroxyde d'alumine ou le phosphate de calcium ;

- Les adjuvants huileux utilisables uniquement en expérimentation animale. Le plus utilisé est l'adjuvant incomplet de Freund, qui est un mélange d'huile minérale et d'émulsifiant ;
- Les adjuvants bactériens comme les endotoxines bactériennes. Le plus utilisé en expérimentation animale est l'adjuvant complet de Freund qui associe l'adjuvant incomplet à des mycobactéries tuées.

### 2.3.6. Génotype de l'individu

La constitution génétique d'un individu influe sur le type et le degré de la réponse immunitaire. Certains individus au sein d'une même espèce répondent mieux que d'autres à une stimulation donnée.

### 2.3.7. La complexité de l'antigène

D'une manière générale, les structures moléculaires répétitives sont de mauvais antigènes. Les molécules larges insolubles sont généralement plus immunogéniques que celles petites et solubles, puisqu'elles tendront plus à être phagocytées et présentées.

## 2.4. Antigénicité

### 2.4.1. Antigènes polyosidiques

Ce sont des antigènes de structure simple comparés aux protéines. Les structures secondaires ou tertiaires qui les composent, jouent un rôle faible dans leur immunogénicité. Il s'agit le plus souvent de déterminants séquentiels (faits de la succession de plusieurs oses : pentoses, hexoses ou heptoses) plus ou moins substitués par des radicaux méthyl, acétyl, amine ou N-acétylamine sur un groupement OH.

Parmi les polyosides complexes, on trouve les lipopolysaccharides (LPS) des entérobactéries, les glycoprotéines et les lectines.

### 2.4.2. Antigènes protéiques

Les protéines et les polypeptides sont des immunogènes le plus souvent thymo-dépendants. Des traitements physiques (chaleur) ou chimiques (capables de changer leur conformation spatiale) peuvent modifier ainsi leur immunogénicité.

Pour induire une réponse humorale, l'immunogène doit avoir une taille minimale de 1000 Da, présenter une certaine complexité moléculaire, posséder plusieurs déterminants dont la taille est d'environ 10 à 20 acides aminés et qui doivent être accessibles.

## 2.5. Haptène-porteur (hapten-carrier)

C'est un moyen de rendre les haptènes immunogènes en les associant de manière covalente à une molécule immunogène (porteuse) le plus souvent de nature protéique. La structure formée, portera alors les déterminants antigéniques de la molécule porteuse, de l'haptène et parfois de la région de liaison (linker) entre les deux. C'est la molécule porteuse qui détermine le type de réponse et notamment sa dépendance aux lymphocytes T.

## 2.6. Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes

### 2.6.1. Antigènes reconnus les lymphocytes T

La majorité des lymphocytes T reconnaissent les antigènes peptidiques liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes (APC).

Les déterminants reconnus par les lymphocytes T sont généralement constitués de séquences d'acides aminés internes (enfouis à l'intérieur de la molécule protéique), ils deviennent accessibles au système immunitaire par apprêtement de l'Ag, processus qui fragmente une protéine en petits peptides qui se combinent

aux molécules du CMH de classe I et II. Les complexes résultants : peptide-CMH sont en suite présentés à la surface des cellules du soi altérées ou des cellules présentatrices d'Ag.

## 2.6. 2. Antigènes reconnus par les lymphocytes B

Les lymphocytes B utilisent des anticorps liés à leur membrane pour reconnaître une large variété d'antigènes, notamment des protéines, des polysaccharides, des lipides et de petites substances chimiques.

Les lymphocytes B reconnaissent l'Ag sous sa forme native, de ce fait, ses épitopes sont le plus souvent des sites très accessibles à sa surface. Ces épitopes peuvent avoir une séquence d'acides aminés séquentiels ou alors non séquentiels (imposés par la conformation secondaire ou tertiaire, dans ce cas les anticorps dirigés contre la forme native de la protéine ne se lient pas à la protéine dénaturée).

## 2.7. Immunorécepteurs

Les cellules du système immunitaire portent, le plus souvent à leur surface, des structures moléculaires qui leur permettent de reconnaître les antigènes. On en distingue :

### 2.7.1. Immunorécepteurs intervenant dans l'immunité innée

Est induite par un signal danger émis suite à l'interaction entre des récepteurs du Soi appelés PRR (Pattern Recognition Receptors) et des molécules du Non-Soi appelées PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) ou parfois DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) présents au niveau des microorganismes (pathogènes ou non). En général, la reconnaissance est relativement grossière pour les cellules de l'immunité innée, capables de détecter rapidement les signaux de danger, sans grande spécificité.

Les PRR sont des récepteurs nécessaires au déclenchement des réponses immunitaires innée et adaptative. Ils peuvent être solubles ou exprimés à la surface des cellules immunitaires ou même en intracellulaire.

Ces récepteurs ne sont pas présents sur toutes les cellules ; en effet on les trouve globalement sur deux cellules caractéristiques, les macrophages et les cellules dendritiques. Les TLR (Toll-like receptor) sont des exceptions et se trouvent presque partout : cellules endothéliales, muscles...

Sur la base de leur fonction, les PRR peuvent être classés en quatre groupes :

- \* Les récepteurs favorisant l'endocytose ;
- \* Les récepteurs de chimio-attractants ;
- \* Les récepteurs solubles à action opsonisante et favorisant l'activation du complément : MBL, CRP (protéine C réactive), les surfactants A et D ;
- \* Les récepteurs activateurs de signaux intracellulaires: TLR (Toll-like receptor), NLR (NOD-like receptor) et RLH (RIG-like helicase).

Sur la base de leur localisation, les PRR sont de 3 types :

#### A. Les PRR solubles ou PRR sécrétés

Jouent un rôle important dans la phagocytose, dans l'activation du complément, et dans l'activation de la réaction inflammatoire. Le plus souvent les PRR solubles sont des opsonines. Parmi eux on peut citer :

- a. Les composants du complément ;
- b. Les protéines MBP (*Mannan Binding Protein*) ou MBL (*Mannane Binding Lectin*) ;
- c. Les protéines CRP (*C-Reactive Protein*) ;
- d. Les protéines LBP (*LPS-binding protéin*).

## B. Les PRR membranaires ou PRR endocytiques

Sont beaucoup plus diversifiés et sont impliqués dans la phagocytose, dans l'activation de la réponse inflammatoire, dans l'activation de la réponse antivirale, ou dans le transfert à d'autres PRR. Parmi eux on trouve :

- a. Les récepteurs MMR (*Macrophage Mannose Receptor*), les récepteurs aux lectines, les récepteurs du complément et les récepteurs scavengers (récepteurs "poubelles") qui jouent un rôle dans la phagocytose ;
- b. Les récepteurs TLR (*Toll-Like Receptors*) qui jouent un rôle dans l'activation de la réponse inflammatoire ainsi que de la réponse antivirale :

b1. Les TLR 1, 2, 4, 5, 6 : situés au niveau de la membrane plasmique et sont impliqués dans la reconnaissance des composants de la paroi des agents infectieux :

TLR-4 : reconnaît les LPS, endotoxines présentes au niveau des bactéries Gram négative ;

TLR-5 : reconnaît la flagelline ;

TLR-1, TLR-2 et TLR-6 : reconnaissent le peptidoglycane, les lipoprotéines et les glycophospholipides.

b2. Les TLR-3, 7, 8, 9 : situés au niveau des endosomes et reconnaissent les composants viraux et bactériens, surtout les acides nucléiques. On distingue notamment :

TLR-3 : reconnaît surtout les ARN doubles brins viraux ;

TLR-7 : reconnaît surtout les ARN simples brins viraux ;

TLR-9 : reconnaît les ADN bactériens.

## C. Les PRR cytoplasmiques, ou PRR de signalisation

Sont impliqués dans la reconnaissance de composants bactériens et viraux intracellulaires. Ce sont :

- a. Les récepteurs NLR : reconnaissant presque exclusivement des composants bactériens. Ils se subdivisent en 3 sous-familles : NOD, NALP et NAID. Ils recrutent des caspases qui clivent un certain nombre de cytokines inflammatoires et favorisent l'apoptose ;
- b. Les récepteurs RLR reconnaissent essentiellement les acides nucléiques viraux, et vont activer toutes les voies de signalisation : NF-κB, MAP-kinases et interféron.

### 2.7.2. Immunorécepteurs intervenant dans l'immunité adaptative

Au cours d'une réponse immunitaire adaptative, les antigènes stimulent le système immunitaire en se fixant sur des récepteurs exprimés à la surface des lymphocytes et des cellules myéloïdes.

Sur les lymphocytes, les immunorécepteurs sont extrêmement spécifiques d'un épitope précis. Ils sont tous identiques à la surface d'une même cellule.

Ils existent trois types d'immunorécepteurs :

- A. Le BCR (B Cell Receptor) est exprimé exclusivement à la surface des lymphocytes B. Il permet la liaison des antigènes natifs, solubles, tels qu'ils se présentent lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme.
- B. Le TCR (T Cell Receptor) est exprimé exclusivement à la surface des lymphocytes T. Il se lie à des peptides résultant de la dégradation intracellulaire des antigènes internalisés et apprêtés dans des cellules présentatrices d'antigène, et présentés par les molécules d'histocompatibilité exprimées à la surface de ces cellules.
- C. Les récepteurs des Fc des immunoglobulines (RFc) ont une expression plus ubiquitaire. Ils ne se lient ni à l'antigène natif ni à ses produits de dégradation, mais aux portions Fc d'anticorps complexés à l'antigène par

leurs portions Fab. C'est donc une liaison indirecte de l'antigène, par l'intermédiaire des anticorps, sous forme de complexes immuns.

## **2 .8. Devenir de l'antigène dans l'organisme**

Il dépend :

### **2.8.1. De la voie d'administration**

#### **A. Après injection intra-veineuse**

Les antigènes sont éliminés d'autant plus vite du sang que leur taille est grande, et leur pouvoir immunogénique élevé.

Les antigènes particulaires: bactéries ou hématies xéno-géniques, sont éliminés par phagocytose en quelques heures.

Les antigènes solubles: comme les protéines sériques xéno-géniques, persistent pendant plusieurs heures dans le sang.

#### **B. Après administration sous-cutanée**

L'antigène reste localisé dans un premier temps près du site de l'injection, notamment dans les ganglions régionaux où il apparaît en quelques minutes. Ces ganglions sont le siège d'importantes modifications morphologiques.

#### **C. Après administration par voie orale**

L'antigène, en grande partie est dégradé ou éliminé par le tube digestif. Une petite partie de la dose ingérée atteint les plaques de Payer puis les ganglions lymphatiques mésentériques.

### **2.8.2. De l'état immunitaire de l'hôte ;**

### **2.8.3. De l'état particulaire ou non de l'immunogène ;**

### **2.8.4. Du pouvoir immunogénique de l'antigène.**

## LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (CMH)

### (Antigènes d'histocompatibilité)

#### I. DEFINITION

C'est une région du génome dont les gènes étroitement liés codent pour les molécules d'histocompatibilité (des protéines membranaires) portées à la surface des cellules présentatrices d'antigène et qui assurent la présentation des antigènes aux lymphocytes T afin de les activer. Ces molécules sont responsables de la discrimination entre le Soi et le Non-Soi et de la reconnaissance intercellulaire dans les réponses immunitaires humorale et cellulaire.

Certains des gènes faisant partie du CMH n'interviennent pas dans la présentation de l'antigène mais codent pour d'autres molécules ayant un rôle dans les défenses immunitaires.

Chez l'homme le CMH est appelé le système HLA (Human Leucocyte Antigen). Il est présent au niveau du bras court du chromosome 6.

#### 2. CARACTERISTIQUES

Le CMH est divisé en trois régions. Chaque région code pour une classe de protéines du CMH (classe I, classe II ou classe III) et est formée de plusieurs loci de gènes (localisation chromosomique spécifique d'un gène) et chaque locus contient plusieurs allèles (formes variables d'un même gène d'un individu à un autre ; mais assurant la même fonction) :

- Les gènes de classe I codent pour les molécules de classes I du CMH : HLA-A, HLA-B et HLA-C qui permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD8 ;
- Les gènes de classe II codent pour les molécules de classes II du CMH : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4 ;
- Les gènes de classe III codent pour des molécules n'ayant aucun rôle dans la présentation de l'antigène ; mais qui interviennent dans les réponses immunitaires : certaines fractions du complément (C4, C2, Bf).

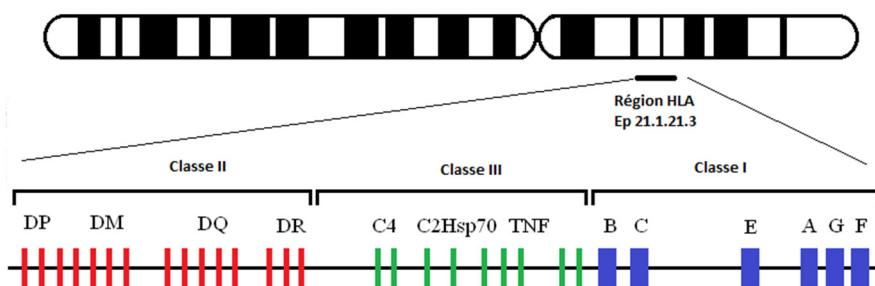


Figure 4 : Localisation chromosomique du complexe majeur d'histocompatibilité

#### 3. PROPRIETES

Le CMH a trois propriétés principales :

##### 3.1. Transmission en haplotype

Un haplotype est un ensemble de gènes étroitement liés entre eux qui sont transmis en bloc par les parents. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel.

##### 3.2. Polymorphisme

Existence d'un grand nombre de formes alléliques à chaque locus ce qui contribue à la diversité immunitaire. Par exemple chez l'homme: Classe I : 1519 allèles pour le locus A, 2069 pour le locus B, 1016 pour le locus C. Classe II : 966 allèles pour le locus DR, 144 pour le locus DQ et 166 pour le locus DP.

##### 3.3. Codominance

Les molécules codées par chaque haplotype sont co-exprimées sur la membrane cellulaire. Un individu hétérozygote exprime sur ses cellules les produits de 2 allèles donc 2 molécules HLA A, B, C, DR, DQ, DP.

#### 4. STRUCTURE

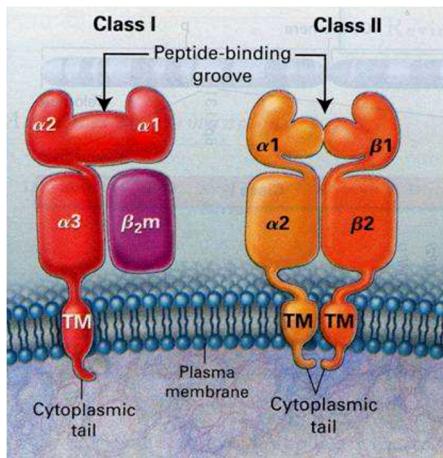


Figure 5 : Structure des molécules CMH I et CMH II.

##### 4.1. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I)

Les molécules du CMH I sont des glycoprotéines transmembranaires présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme à des taux variables (le plus important au niveau des lymphocytes). Ces cellules ont pour fonction de présenter les molécules d'Ag à une série de lymphocyte T, les LT-CD8 qui deviendront des LT cytotoxiques.

Chaque individus possèdent sur ces cellules nucléées 6 types de molécules de classe I du CMH (deux molécules HLA-A, deux molécules HLA-B et deux molécules HLA-C) mais exprimés plusieurs milliers de fois.

Ces molécules de classe I sont composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  associées de manière non covalente.

La chaîne  $\alpha$  (ou chaîne lourde) est polymorphe et organisée en 3 domaines semblables à ceux des immunoglobulines (immunoglobuline-like) externes,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , d'une partie transmembranaire hydrophobe et d'un court segment hydrophile puis d'un segment d'ancrage cytoplasmique. Les domaines  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide apprêté (arrangé ou préparé) par la cellule cible. C'est 2 domaines sont donc très variables. Le domaine  $\alpha_3$  est plus constant et contient une séquence qui entre en action avec la molécule CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

La chaîne  $\beta$  (ou chaîne légère) non-polymorphe (la même chez tout les individus) est codée par un autre gène non présent dans le CMH et son rôle est le maintien de la conformation. Cette chaîne est dite  $\beta_2$ -micro-globuline et possède un domaine "immunoglobuline-like":  $\beta_2m$ .

##### 4.2. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II)

Les molécules du CMH II sont des glycoprotéines trans-membranaires présentes sur un nombre de cellules beaucoup plus limité : les cellules présentatrices de l'antigène CPA (monocytes, macrophages et cellules dendritiques), les lymphocytes B, les cellules épithéliales du thymus et après activation sur les lymphocytes T et les cellules de l'endothélium vasculaire. Les cellules présentatrices d'antigènes ont pour fonction de présenter les molécules d'Ag aux LT-CD4 qui deviendront des LT helpers (ou LT auxiliaire).

Ces molécules de classe 2 sont des hétérodimères formés de 2 chaînes :  $\alpha$  et  $\beta$  associées de façon non covalente et présentant toutes deux des domaines "immunoglobuline-like". Chaque chaîne est organisée en 2

domaines externes ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ), d'une partie transmembranaire hydrophobe et d'un court segment hydrophile puis d'un segment d'ancrage cytoplasmique.

Les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  forment une cavité de liaison où vient se loger le peptide apprêté par les CPA. C'est 2 domaines sont donc très variables. La région "immunoglobuline-like" formée par les domaines  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  contient une séquence qui fixe la molécule CD4 des lymphocytes T helper.

#### **4.3. Les molécules Cluster of Differentiation 1 (CD1)**

En plus des molécules de classe I et de classe II du CMH, il existe d'autres molécules ayant la capacité de présenter des antigènes, ce sont les molécules CD1. Ces molécules sont structurellement proches des molécules de classe I du CMH mais elles sont invariantes, bien qu'il en existe plusieurs isotypes.

### **5. FONCTIONS DES MOLECULES DU CMH**

La principale fonction des molécules HLA est la présentation de l'Ag aux lymphocytes.

#### **5.1. Classe I**

Dans toutes les cellules de l'organisme les peptides endogènes anormaux synthétisés par les cellules du soi normales (en fin de vie) ou tumorales (défectueuses) et les protéines exogènes des pathogènes à développement intracellulaire se lient aux molécules du CMH classe I et l'ensemble est présenté aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les peptides endogènes proviennent du cytoplasme. Les molécules antigéniques sont dégradées par le protéasome en peptides de taille bien définie (9 acides aminés).

#### **5.2. Classe II**

Dans les cellules présentatrices d'antigènes, les protéines exogènes des pathogènes à développement extracellulaire et les protéines membranaires ou sécrétées se combinent aux molécules de classe II pour être présentées aux lymphocytes T helper.

Les peptides exogènes proviennent du milieu extracellulaire et internalysés par endocytose. L'antigène est cette fois-ci dégradé par le système endo-lysosomal en peptide de taille variable (entre 12 et 25 acides aminés).

#### **5.3. CD1**

Elles ont la caractéristique de présenter des lipides et des glycolipides qui seront reconnu par le TCR présenté par les cellules Natural Killer T et les lymphocytes présentant un TCR- $\gamma\delta$ . Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

## LES ORGANES LYMPHOÏDES OU LYMPHATIQUES (TISSUS LYMPHATIQUE)

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes affectés à la production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ces organes sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Le foie foetal (et très transitoirement la rate) est le premier organe de différentiation des cellules immunitaires. À la fin de la gestation, il sera relayé par la moelle osseuse.

On distingue deux catégories d'organes lymphoïdes : les organes lymphoïdes primaires (centraux) et les organes lymphoïdes secondaires (péphériques).

Les précurseurs lymphocytaires subissent leur maturation au niveau des organes lymphoïdes primaires (site de prolifération et de maturation) indépendamment de la présence des antigènes. Les lymphocytes matures fonctionnels (dits compétents) qui en ressortent vont alors coloniser les organes lymphoïdes secondaires qui sont mis dans des positions stratégiquement idéales pour surveiller l'organisme (les voies de pénétration des antigènes dans l'organisme).

C'est au niveau des organes lymphoïdes péphériques que se développent les réponses de l'immunité adaptative contre les microbes. Ces organes, assurent ainsi plusieurs fonctions : drainage des antigènes, optimisation et régulation des interactions cellulaires nécessaires à l'installation d'une réponse immunitaire spécifique et en fin, la distribution des cellules effectrices dans les tissus appropriés.

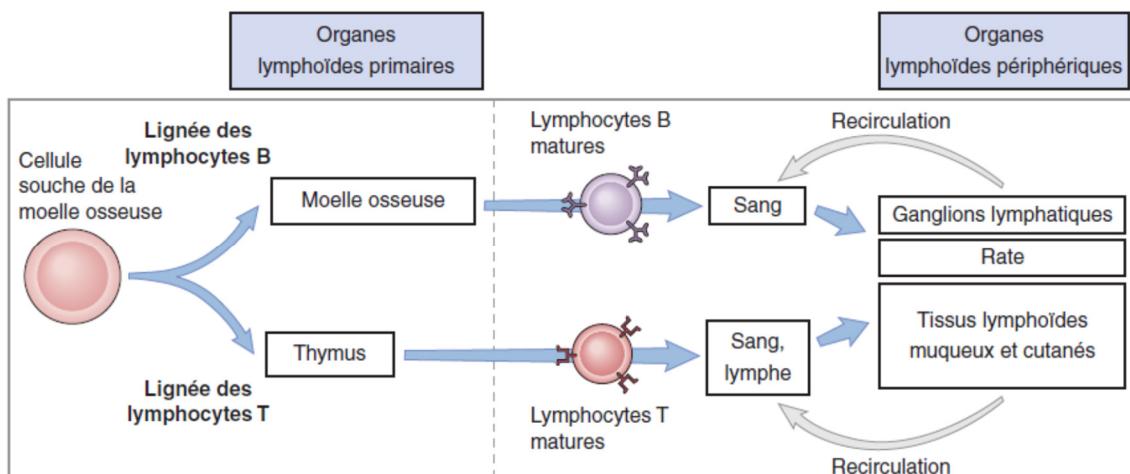


Figure 6 : Maturation des lymphocytes.

### 1. LES ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRE OU CENTRAUX

Les organes lymphoïdes centraux apparaissent tôt dans la vie embryonnaire, avant les organes lymphoïdes péphériques. Ils sont situés en dehors des voies de pénétration et de circulation des antigènes et ils sont le site de maturation et de différenciation des lymphocytes, indépendamment de la présence des antigènes.

Dans ces organes se déroulent d'intenses mitoses qui favorisent les réarrangements géniques indispensables à la création des glycoprotéines de membrane capables de reconnaître spécifiquement l'antigène : se sont les marqueurs de surface spécifiques de lignée : par exemple CD19 pour les lymphocytes B, CD3 pour les lymphocytes T, mais aussi un récepteur de spécificité propre à chaque cellule (BCR ou TCR). Seuls les lymphocytes porteurs de réarrangements fonctionnels migreront hors de ces organes qui sont donc le lieu d'acquisition du répertoire antigénique mais aussi d'apprentissage de la tolérance au soi.

## 1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse, cavité centrale des os longs, est la source de toutes les cellules souches lymphoïdes. Les lymphocytes destinés à devenir lymphocytes T migrent dans le thymus, tandis que les lymphocytes B et NK (Natural Killers) se développent au sein de la moelle osseuse.

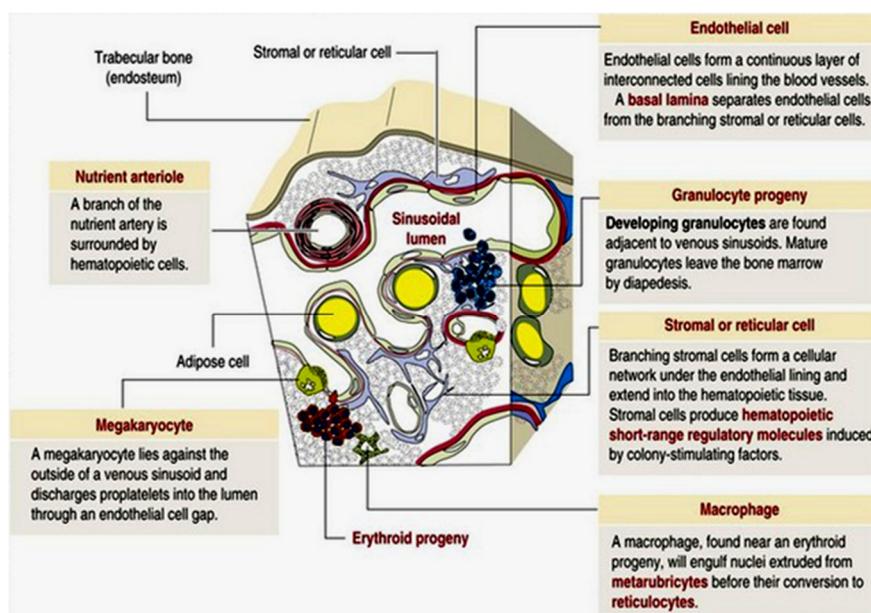


Figure 7 : Structure de la moelle osseuse.

On distingue une moelle rouge, active, hématopoïétique, et une moelle jaune, inactive, graisseuse. Le parenchyme médullaire est constitué par les éléments des différentes lignées et leurs précurseurs, assemblés en îlots, entourés par un réseau de fibres de réticuline et de collagène. Ce réseau renferme différents types cellulaires : des cellules réticulaires, ainsi que des fibroblastes, des macrophages et des adipocytes.

Les éléments figurés matures quittent la moelle osseuse en franchissant l'endothélium des sinus veineux. Le passage dans la circulation sanguine est un phénomène actif.

La moelle osseuse est le siège de l'hématopoïèse, on y retrouve toutes les lignées sanguines. Elle est également un organe lymphoïde primaire puisqu'elle produit les cellules précurseurs de toutes les populations lymphocytaires et des cellules phagocytaires. De plus elle est le siège de la maturation et de la différenciation des lymphocytes B, qui dans cet organe acquièrent leur immunocompétence tout en éliminant les clones susceptibles de s'attaquer aux molécules de soi immunologique.

Les lymphocytes quittant la moelle osseuse en empruntant les vaisseaux lymphatiques efférents migrent vers la rate ou vers les nœuds lymphatiques s'ils sont destinés à produire des anticorps, ou vers le thymus pour les lymphocytes destinés à l'immunité cellulaire.

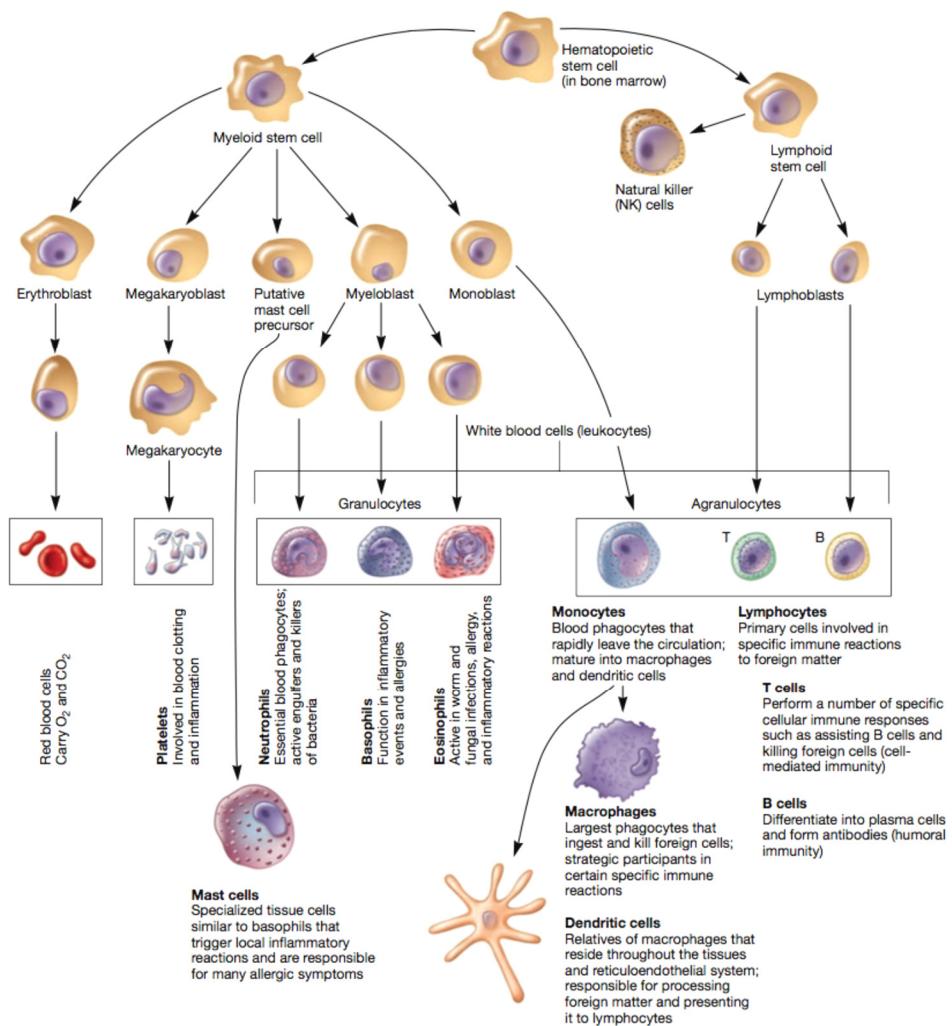


Figure 8 : L'hématopoïèse.

## 1.2. La bourse de Fabricius

Chez les oiseaux, les LB se différencient et se développent dans la bourse de Fabricius, alors que chez les mammifères ce développement se fait dans la moelle osseuse.

La bourse de Fabricius a été découverte et appelée bourse par Hieronymus Fabricius (1537-1619) qui a supposé que la fonction de cet organe était de stocker le sperme d'où le nom de bourse. Cet organe est parfois appelé amygdale cloacale ; puisque sa structure ressemble aux amygdales des mammifères.

La bourse est située au dessus du cloaque et se présente comme un petit diverticule de couleur crème plein de replis à l'intérieur, qui s'ouvre dans le cloaque (connexion avec le tube digestif).

La paroi de la bourse, recouverte à l'intérieur d'un épithélium de revêtement pseudo-stratifié, est formée de plis (invaginations) dirigés vers la lumière de la bourse (12 et 14 plis chez le poulet de chair). Le tissu conjonctif sous épithelial est plein de follicules (à médullaire claire et à corticale sombre) qui sont les unités histologiques immunologiquement fonctionnelles de la bourse de Fabricius. Chaque follicule est rempli avec des LB disposés dans le cortex périphérique et la médullaire centrale. En plus des LB, la bourse de Fabricius contient aussi des LT, des plasmocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et des réticulocytes. La présence de LT et des plasmocytes montre bien que la bourse est un organe lymphoïde primaire qui peut aussi jouer le rôle d'organe lymphoïde secondaire puisque capable de prendre au piège l'antigène à partir du contenu de la lumière intestinale, assurer son transport épithelial et entreprendre une production limitée d'anticorps (comme une mesure d'autodéfense).

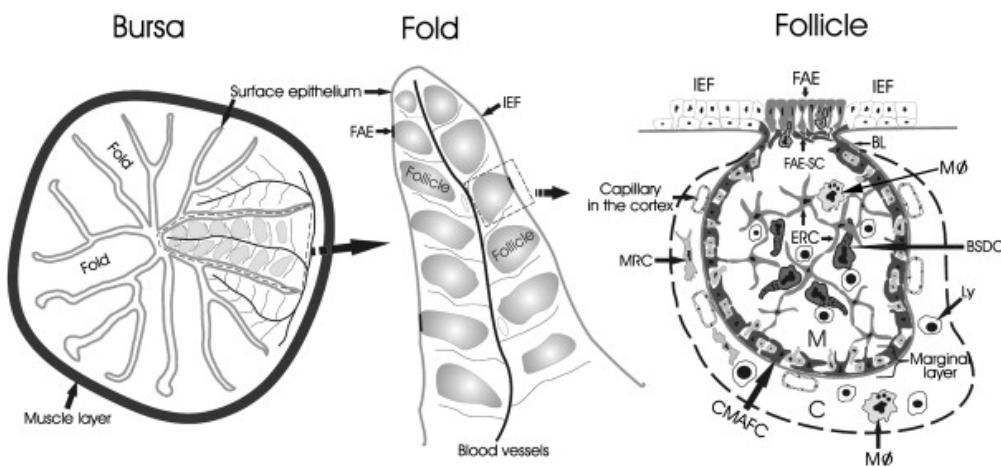


Figure 9 : Structure de la bourse de Fabricius.

Cortico-medullary arch-forming cell (CMAFC). Follicle-associated epithelium supportive cell (FAE-SC). Epithelial reticular cell (ERC). Bursal secretory dendritic cell (BSDC). Interfollicular epithelium (IFE). basal lamina (BL). lymphocyte (Ly). macrophage (Mφ). Medulla (M). Cortex (C). mesenchymal reticular cell (MRC).

La bourse produit quelques hormones dont la plus importante est la bursine, un tripeptide qui a un rôle régulateur du développement et de la différenciation des LB (amplifie la formation des centres germinatifs et stimule la production d'anticorps).

Chez le poulet, la bourse est bien développée à l'éclosion; elle atteint sa taille maximale autour de 4 à 12 semaines d'âge et au-delà, elle entre dans une lente phase de régression physiologique (involution), cette dernière s'achève à la maturité sexuelle et elle est en relation avec l'augmentation du taux de testostérone ou des œstrogènes au moment de la puberté. Ces hormones affectent les cellules stromales de la bourse et conduisent à un en un épuisement lymphoïdes des follicules. La bourse disparaître à la fin de la première année.

Une bursectomie avant le 17<sup>ème</sup> jour d'incubation induit une absence totale d'immunoglobulines (agammaglobulinémie), avec l'absence de centres germinatifs et de plasmocytes dans les organes lymphoïdes périphériques. Alors qu'une bursectomie chez des poussins nouvellement éclos conduit à une réponse humorale défective pendant le reste de leur vie. Cependant, les réactions immunitaires de type cellulaire, l'hypersensibilité retardée (type IV) et les réactions de rejet de greffe restent conservées.

### 1.3. Le thymus

Le thymus est le site de maturation et de sélection (différenciation et maturation fonctionnelle) des lymphocytes T qui ne joue un rôle important que durant les premières années de la vie. C'est un organe rose pâle, allongé, lobulé, logé dans le médiastin antérieur, ventralement à la trachée.

Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule (les trabécules). Ces lobules s'organisent en une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Ils contiennent des cellules dendritiques et des lymphocytes T. On peut y trouver aussi des cellules epithéliales au cytoplasme large, des fibroblastes, des cellules dendritiques et des macrophages, ces derniers participent dans l'élimination des débris de certaines lymphocytes, détruits afin qu'ils ne s'attaquent pas au soi.

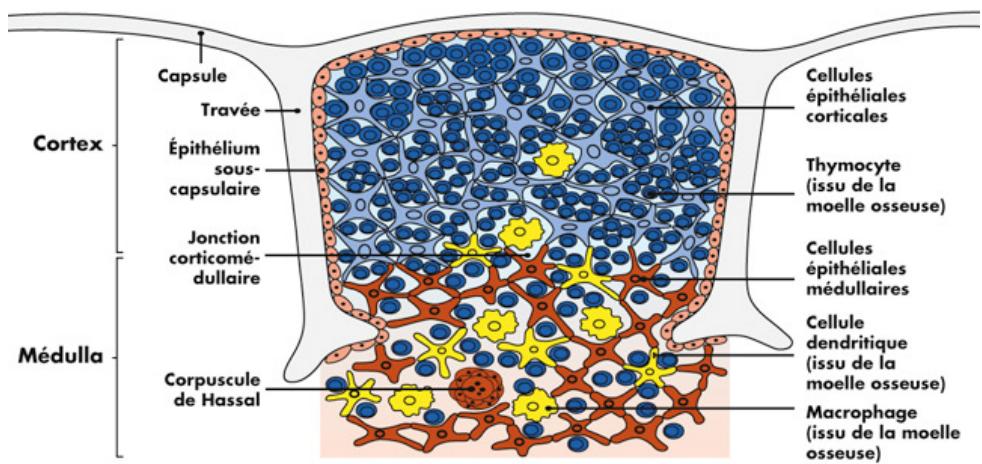


Figure 10 : Coupe de thymus.

Les précurseurs (dérivés de cellules souches lymphoïdes de la moelle osseuse) pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire. Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées, permettant différents processus de maturation dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR (T Cell Receptor) fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée. Les LT qui arrivent dans le cortex sont doublement négatifs (CD4- CD8-) et quand ils migrent vers la jonction cortico-médullaire du thymus ils deviennent ainsi doublement positifs. Une fois entrés dans la zone médullaire, ils deviennent des cellules CD4 ou CD8.

À la sortie du thymus, les lymphocytes T acquièrent des molécules de surface, leur permettant de distinguer le soi du non-soi et d'assurer les réactions immunitaires à médiation cellulaire. Ces molécules de surface comprennent :

- Des marqueurs T spécifiques : TCR (reconnaissance de l'AG) et CD3 (Transmission du signal) ;
- Des molécules CD4 ou CD8, appartenant à la superfamille des immunoglobulines, interagissant avec les molécules HLA de classe II et de classe I respectivement ;
- Autres marqueurs : CD2, CDS, CD28 ... etc (qui jouent un rôle dans l'activation).

**NB :** Si le TCR est non fonctionnel ou le thymocyte est doublement marqué, c'est la mort par négligence.

La taille du thymus varie au cours de la vie. Elle est à son maximum à la naissance, puis elle décline après la puberté sans disparaître complètement. Cette involution semble se faire sous contrôle hormonale.

## 2. LES ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES

Le développement de ces organes est plus tardif que celui des organes lymphoïdes primaires et ils sont envahis par les cellules issues de ces derniers. Situés sur les voies de pénétration des antigènes ; ce sont des organes effecteurs : Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors constamment dans les circulations sanguine et lymphatique, à travers les organes lymphoïdes secondaires où ils pourront rencontrer leur antigène, s'activer et se différencier en cellules effectrices.

Les organes lymphoïdes secondaires sont regroupés en deux compartiments :

- Un compartiment systémique assurant la protection immunitaire du milieu intérieur. Il regroupe la rate, la majorité des ganglions lymphatiques et une partie du système lymphoïde diffus. Les isotypes prédominant y sont l'IgG et l'IgM ;

- Un compartiment muqueux destiné à la défense des muqueuses. Il comprend le tissu lymphoïde diffus des chorions muqueux, les ganglions lymphatiques qui les drainent, la glande mammaire. Un seul isotype y est prédomine : l'IgA sécrétoire.

## 2.1. Rate

La rate est un organe mou et richement irrigué. C'est l'organe lymphoïde le plus grand. À la différence des autres organes lymphoïdes secondaires, la rate est un filtre placé sur la circulation sanguine et non lymphatique (elle n'a pas de vaisseaux lymphatiques afférents). Elle est composée de deux types de tissus : la pulpe blanche composée de lymphocytes, au sein de laquelle se déroule la réponse immune ; et la pulpe rouge, lieu de l'élimination des érythrocytes vétustés ou abîmés et des plaquettes; mais aussi de captation des antigènes. De ce fait, la rate a une double fonction : C'est un lieu de production d'anticorps et de cellules immunocompétentes vis-à-vis d'antigènes arrivant par voie sanguine. De plus, elle joue un rôle de filtre important placé sur la circulation sanguine pour l'épurer des particules étrangères et les vieux éléments figurés.

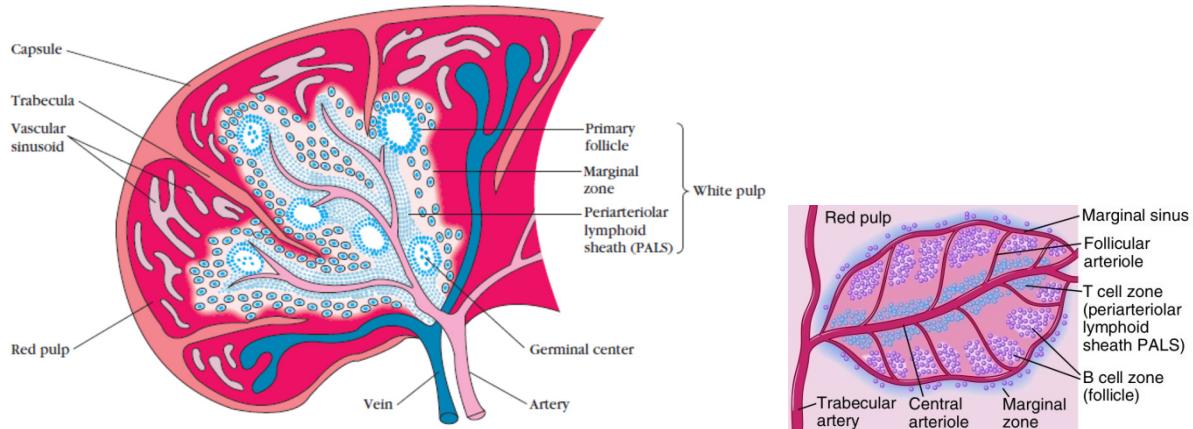


Figure 11 et 12 : Structure de la rate.

La rate est limitée par une capsule d'où s'enfoncent vers la profondeur des cloisons conjonctives (trabécules) accompagnées d'artéries, rayonnent dans le parenchyme splénique. La pulpe blanche est localisée dans cette région. Les lymphocytes T s'observent autour des artéries dans la gaine lymphocytaire péri-arteriolaire et sont entourés de lymphocytes B qui forment la zone marginale. Aux limites de la gaine, se trouvent plusieurs amas de lymphocytes B organisés en follicules primaires ; qui, après stimulation antigénique, se développent en follicules secondaires ayant des centres germinatifs et entourés d'une enveloppe folliculaire.

## 2.2. Les ganglions lymphatiques ou nœuds lymphoïdes

Sont des agrégats nodulaires de tissus lymphoïdes situés aux ouvertures des voies lymphatiques traversant l'organisme en formant un réseau complexe qui filtrent la lymphe (émanant de la lymphe interstitielle collectée au niveau des épithéliums, des tissus conjonctifs, de la peau et la plupart des organes internes parenchymateux) et contribuent aussi à l'activation du système immunitaire. Les ganglions reliés par des vaisseaux lymphatiques forment des chaînes ganglionnaires.

Les ganglions sont des structures encapsulées. Les voies lymphatiques afférentes pénètrent dans la capsule, passent ensuite sous la capsule et se dirigent vers le centre du ganglion pour y confluer (le sinus de la moelle). La lymphe quitte le ganglion par un seul vaisseau lymphatique efférent qui longe les vaisseaux sanguins. Ce système de circulation (un seul vaisseau efférent face à plusieurs vaisseaux afférents) fait que la lymphe stagne dans les nœuds lymphatiques et peut ainsi être purifiée.

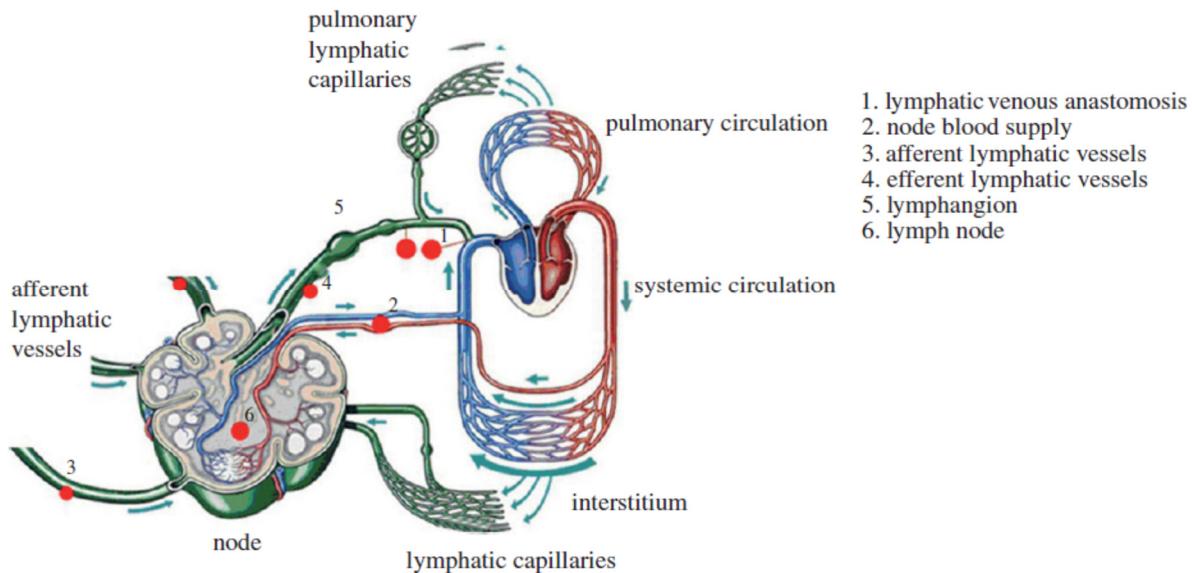


Figure 13 : Circulation des lymphocytes

Chaque nœud lymphatique est structuré en une zone marginale (cortex superficiel) abritant des lymphocytes B (organisés en couronne, pour former les follicules primaires), une zone para-corticale (cortex profond) sous-jacente colonisée par les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène CPA, et enfin une zone médullaire profonde proche du hile comprenant des lymphocytes B et T, des plasmocytes et des macrophages. Après stimulation antigénique, les follicules primaires se transforment en follicules secondaires pourvus d'un centre germinatif d'éléments blastoïdes (centrocytes et centroblastes) et d'un manteau de petits lymphocytes.

La lymphe circule dans les sinus où les antigènes étrangers sont capturés par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages et cellules dendritiques) et transportés selon leur nature, soit vers la zone para-corticale (formation des clones de lymphocytes T effecteurs : réponse cellulaire) soit au centres germinatifs des follicules (prolifération des lymphocytes B et déversement des anticorps dans la lymphe : réponse humorale).

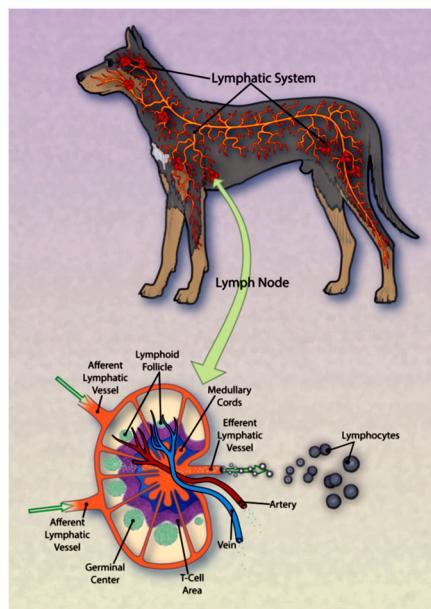


Figure 14 : Organisation du système lymphatique et structure d'un ganglion chez le chien.

### 2.3. Les follicules lymphoïdes solitaires

Sont des amas arrondis constitués de lymphocytes et de cellules dendritiques. Ils sont entourés par un réseau de capillaires lymphatiques et ils n'ont pas de position anatomique fixe.

Ils sont localisés dans la lamina propria, et dans la sous-muqueuse (en plus pour l'intestin).

#### 2.4. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses MALT (Mucosae-Associated Lymphoid Tissue)

C'est un tissu lymphoïde peu dense avec de petits amas de lymphocytes B et T et de plasmocytes (sécrétant majoritairement des IgA), mais aussi des macrophages, des granulocytes, des cellules Naturel killer (NK) et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Ce tissu est retrouvé dans la couche sous-muqueuse du tube digestif et des voies respiratoires, des glandes lacrymales et des voies urinaires.

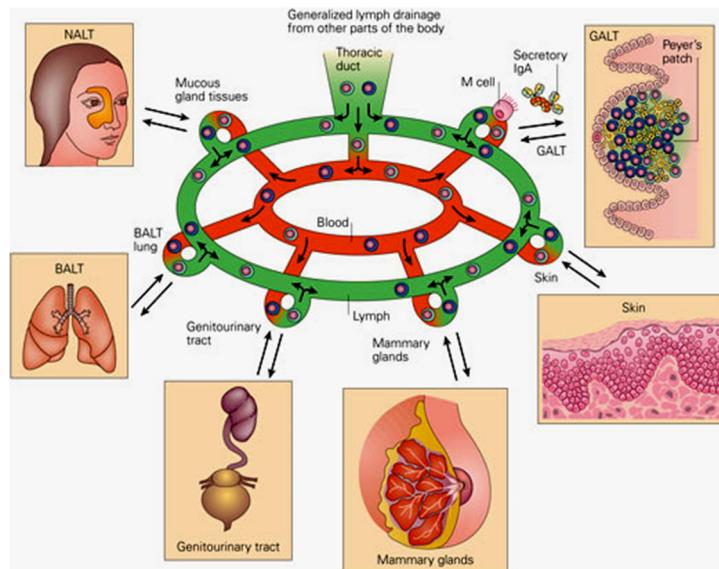


Figure 15 : Drainage de la lymphe du MALT.

##### 2.4.1. Tube digestif GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)

Il est constitué de tissu lymphoïde diffus, et de tissu lymphoïde organisé :

###### A. Tissu lymphoïde diffus D-MALT

Anatomiquement subdivisé en deux compartiments : le compartiment intra-épithéial et le compartiment de la lamina propria.

###### B. Tissu lymphoïde organisé O-MALT

Ce sont de discrets amas de cellules lymphoïdes, de taille et d'organisation variables, non capsulés, entourés par des cellules épithéliales spécialisées capables de transporter l'antigène. Même entourés de capillaires lymphatiques, ces tissus ne filtrent pas la lymphe et leur rôle se limite dans la défense des surfaces muqueuses. Ce sont surtout : les tonsilles (les amygdales), l'appendice et les plaques de Peyer.

Les plaques de Peyer sont constituées de follicules lymphoïdes contenant des cellules particulières appelées cellules M (Microfold) qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale. Ces cellules semblent être spécialisées dans l'absorption (sans les dégrader) et le transport des antigènes de la lumière intestinale et donc dans l'initiation de la réponse immunitaire.

##### 2.4.2. Tractus respiratoire BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)

Ce sont des nodules lympho-épithéliaux en relation étroite avec l'épithélium bronchique. Ils ressemblent aux plaques de Peyer de l'intestin. Ce tissu lymphoïde folliculaire est recouvert de cellules épithéliales aplatis non ciliées.

##### 2.4.3. Muqueuse nasale NALT (Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue)

Est principalement constitué de lymphocytes T et B enrichies zones. La muqueuse est recouverte de cellules M par lesquelles passent les microbes. Les antigènes inhalés sont piégés dans le mucus. .

#### 2.4.4. Glandes salivaires DALT (Duct-Associated Lymphoid Tissues)

Est constitué de lymphocytes et plasmocytes intra-glandulaires (au sein des glandes salivaires) et intra-épithéliaux (dans l'interstitium des canaux salivaires).

#### 2.4.5. Sphère oculaire CALT (Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue)

La conjonctive de l'œil des mammifères est un épithélium squameux stratifié. Chez de nombreux mammifères (ex : l'homme et le chat) cet épithélium renferme des follicules lymphoïdes; mais pas chez d'autres (ex : souris et le rat). Ces follicules sont abondants le long des surfaces palpébrales de la conjonctive du fornix et ils sont constitués essentiellement de lymphocytes, mais aussi de plasmocytes et de macrophages.

#### 2.4.6. Tissu lymphoïde cutané SALT (Skin-Associated Lymphoid Tissu)

Comprend des cellules de Langerhans, des lymphocytes T épidermotropes (cellules tueuses intra-épidermiques), des kératinocytes, des macrophages tissulaires. Des nœuds lymphatiques et des cellules endothéliales vasculaires.

- Les cellules de Langerhans : sont des cellules dendritiques spécialisées capables de phagocytter les antigènes puis migrer vers les tissus lymphatiques où elles se différencient en cellules dendritiques et présenter l'antigène aux cellules T.
- Les lymphocytes du système immunitaire cutané : Dans la peau saine, les lymphocytes sont présents mais peu nombreux, essentiellement à proximité des capillaires sanguins. Ce sont surtout des lymphocytes T mémoires, qui migrent de façon sélective vers la peau : c'est le phénomène de recirculation lymphocytaire.
- Les kératinocytes : sont aussi capables d'endocytter et de phagocytter des particules de tailles variées. Soumis à des agressions variées, ils produisent des cytokines de façon non spécifique.
- Les mastocytes : sont capables de libérer des facteurs et des cytokines intervenant dans la réaction inflammatoire et sa régulation. Ils pourraient induire l'activation des cellules endothéliales et des fibroblastes, par l'intermédiaire de l'héparine et du TGF (Transforming Growth Factor).
- Les fibroblastes : Localisés dans le derme et sont à l'origine de son architecture. Ils synthétisent de nombreuses cytokines : INF $\gamma$ , IL-1, IL-6, GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) et IL-8.

## LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

### 1. CELLULES DE L'IMMUNITE INNÉE

Ce sont essentiellement les cellules de la lignée myéloïde (leucocytes ou globules blancs) qui ont pour fonction de phagocytter ou lyser les substances/particules étrangères à l'organisme. Certaines d'entre elles peuvent aussi engager une réponse immunitaire adaptative à travers la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

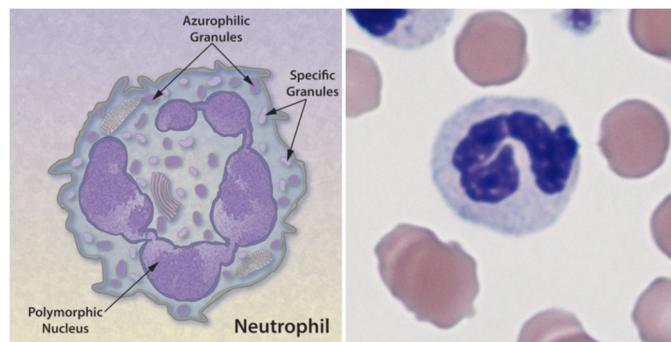
Ces cellules dérivent toutes d'une cellule souche hématopoïétique qui se différencie dans la moelle osseuse en progéniteur myéloïde, qui se multiplie et se différencie en plusieurs sous-populations : Les granulocytes, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques.

#### 1.1. Les phagocytes (phagein: manger)

Comprennent :

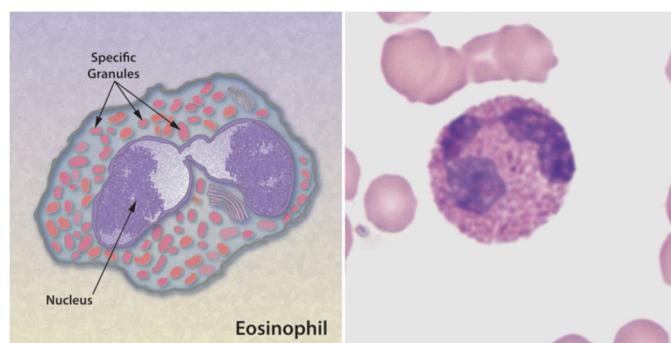
##### 1.1.1. Les polynucléaires ou granulocytes

A. Les polynucléaires neutrophiles : sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et possèdent un noyau polylobé (3 à 6 lobes). Ils fixent à la fois les colorants acides et basiques. Ils ont un rôle majeur dans la l'immunité antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë par leur activité phagocytaire et les enzymes contenues dans leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 différentes). Ils peuvent éliminer virus, bactéries ou champignons. Sous l'action des facteurs chimiotactiques, les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à intervenir dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où leur durée de vie très brève.



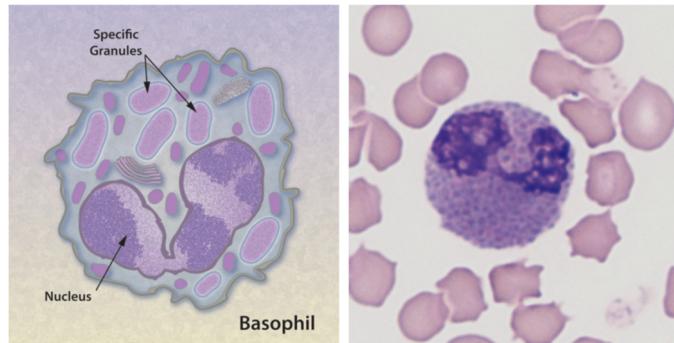
Figures 16 et 17 : Neutrophile (chien).

B. Les granulocytes éosinophiles : possèdent un noyau bilobé et des granulations (composants cytotoxiques et pro-inflammatoires basiques) colorées spécifiquement en rouge orangé par les anilines telles que l'éosine. On les retrouve principalement dans les tissus et ils sont impliqués dans l'élimination et la détection des parasites (vers et protozoaires) et dans certaines réactions d'hypersensibilité.



Figures 18 et 19 : Eosinophile (chien).

C. Les granulocytes basophiles: ont un noyau bilobé le plus souvent masqué par une quinzaine de grosses granulations présentant les mêmes propriétés de métachromasie que les mastocytes. Ces granulations pourpre-violet contiennent de l'histamine et des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur localisation est principalement sanguine, mais ils peuvent passer dans les tissus. Ils ont un rôle anti-infectieux et ils sont impliqués dans les processus des hypersensibilités immédiates.



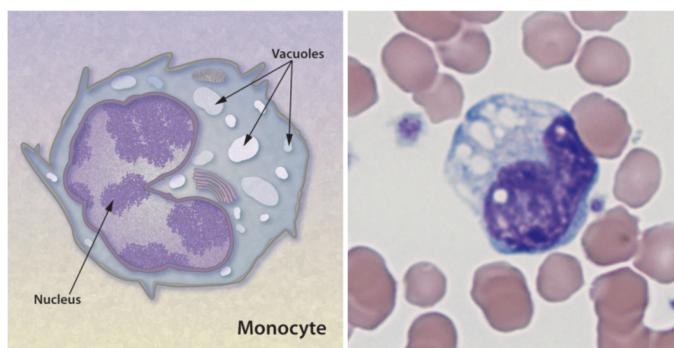
Figures 20 et 21 : Basophiles (chien).

Tableau 1 : Exemples de quelques protéines contenues dans les polynucléaires

Cell type	Molecule in granule	Examples	Function
Neutrophil	Proteases Antimicrobial proteins Protease inhibitors Histamine	<i>Elastase, Collagenase</i> <i>Defensins, lysozyme</i> $\alpha 1$ - <i>anti-trypsin</i>	Tissue remodeling Direct harm to pathogens Regulation of proteases Vasodilation, inflammation
Eosinophil	Cationic proteins Ribonucleases Cytokines Chemokines	<i>EPO</i> <i>MBP</i> <i>ECP, EDN</i> <i>IL-4, IL-10, IL-13, TNF<math>\alpha</math></i> <i>RANTES, MIP-1<math>\alpha</math></i>	Induces formation of ROS Vasodilation, basophil degranulation Antiviral activity Modulation of adaptive immune responses Attract leukocytes
Basophil/Mast Cell	Cytokines Lipid mediators Histamine	<i>IL-4, IL-13</i> <i>Leukotrienes</i>	Modulation of adaptive immune response Regulation of inflammation Vasodilation, smooth muscle activation

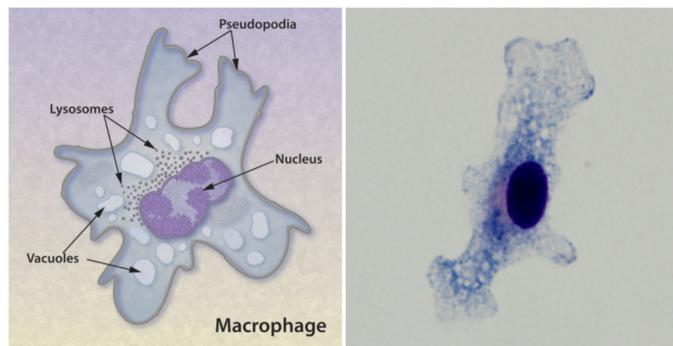
### 1.1.2. Les cellules du système monocyte-macrophage

Les monocytes ont un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages (Les histiocytes résidents, c'est à dire les macrophages tissulaires : cellules de Kupffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os). Ce sont, comme les polynucléaires neutrophiles, des cellules douées de propriétés phagocytaires et elles sont également équipées de nombreuses enzymes lysosomiales à pouvoir bactéricide.



Figures 22 et 23 : Monocyte (chat).

Les monocytes assurent donc la phagocytose, suivie de la digestion de particules inertes, d'agents pathogènes ou de cellules (rôle d'éboueur). Ils présentent les peptides dérivés des antigènes ingérés (molécules de classe II du CMH) au lymphocyte T pour initier une réponse immunitaire et ils modulent cette réponse immunitaire par la sécrétion de médiateurs solubles (cytokines, chimiokines, prostaglandines).



Figures 24 et 25 : Macrophage (Souris).

Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytaire), et les molécules de classe I et II du CMH.

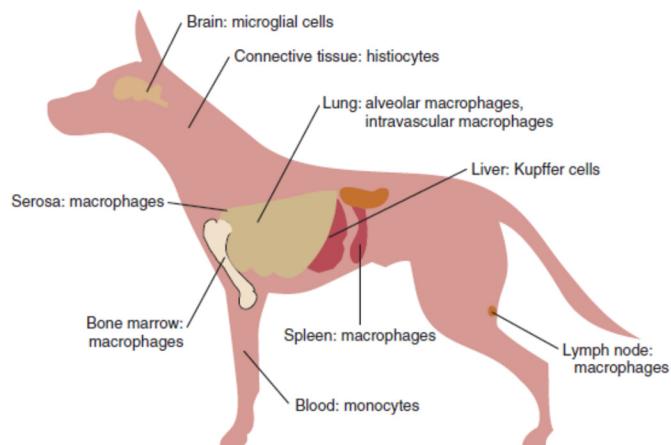
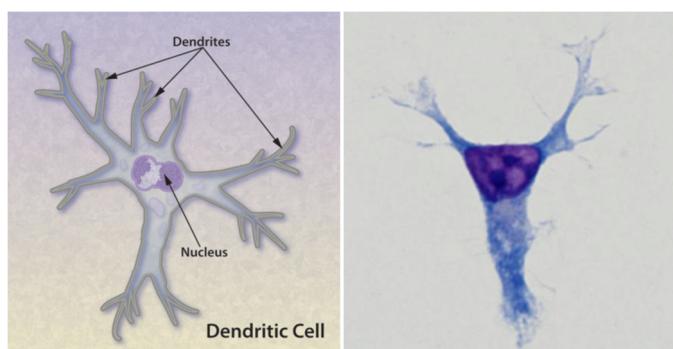


Figure 26 : Localisation des cellules du système monocyte-macrophage.

#### 1.1.3. Les cellules dendritiques

Ce sont des cellules immunitaires présentant des expansions cytoplasmiques "les dendrites". Elles sont présentes dans tous les tissus, surtout l'épiderme et le thymus. Elles ont deux origines, une myéloïde (dérivant du monocyte) et l'autre lymphoïde. Elles sont appelées plasmacytoides du fait de leur morphologie faisant penser à des plasmocytes.



Figures 27 et 28 : Cellule dendritique (Souris).

Elles remplissent différents rôles dans la réponse immunitaire :

- Elles jouent le rôle de cellules phagocytaires et de cellules présentatrices d'antigène, permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elles ont donc un rôle principal

dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, les cellules dendritiques quittent leur lieu de résidence et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elles sont capables de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci car elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentent au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).

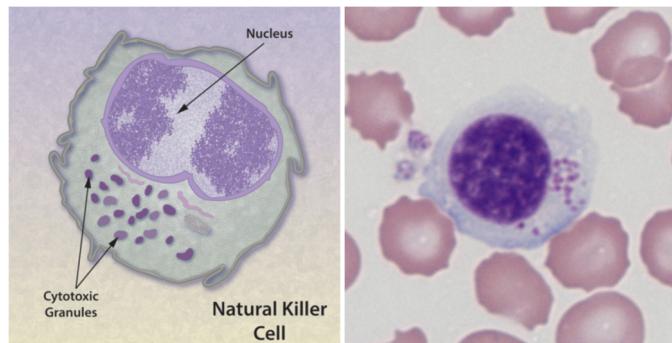
- Au niveau du thymus elles jouent un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

- Elles produisent de grandes quantités d'interférons  $\alpha$  en réponse à une stimulation virale.

Les cellules dendritiques présentent pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytique), et les récepteurs membranaires CD4, B7 et les molécules de classe I et II du CMH.

### 1.2. Les lymphocytes NK (Natural killer)

Font partie de la première ligne de défense de l'organisme. Ce sont des lymphocytes ni T ni B capables de tuer sélectivement les cellules infectées par des microbes (surtout les virus) ou tumorales en détectant l'absence de récepteurs du 'Soi' (molécules de classe I du CMH) à leur surface tout en sécrétant des cytokines, qui activent les macrophages et stimulent et orientent la réponse des lymphocytes B et T. Ils sont capables de lyser des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable.



Figures 29 et 30 : Natural killer NK (chien).

Le terme cellules tueuses 'naturelles' indique la non-spécificité de leur action destructrice. Elles ne sont pas phagocytaires et elles tuent les cellules cibles en attaquant les membranes grâce à plusieurs substances cytolytiques (les perforines et les granzymes). Les perforines forment des canaux dans la membrane de la cellule cible, et permettent aux granzymes d'y pénétrer et d'y déclencher l'apoptose. Les NK sécrètent aussi des substances chimiques puissantes qui accentuent la réaction inflammatoire.

Il ne faut pas confondre ces lymphocytes NK avec les lymphocytes NKT (Natural Killer T) du système adaptatif, qui ont la capacité de reconnaître des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales spécifiques, et ne réagissent qu'à elles.

Les NK présentent deux grands types de récepteurs :

- Des récepteurs activateurs ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme ;
- Des récepteurs inhibiteurs ayant comme ligand les molécules de classe I du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme ;
- Un dimère DAP-12 associé au récepteur activateur et présentant des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif) nécessaire à la transmission du signal intracellulaire ;

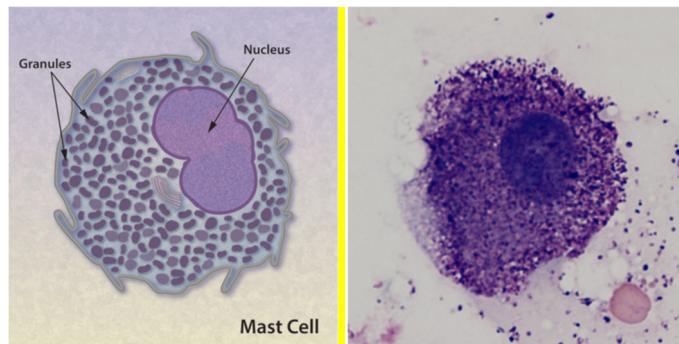
- Des récepteurs RFC qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps IgG. Ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, reconnues par la cellule NK et permettant la lyse de la cellule cible. Ces récepteurs RFC ne sont autre que le CD16.

### 1.3. Les mastocytes

Les mastocytes sont une variété de leucocytes ayant un rôle essentiel dans les allergies. Ils sont habituellement situés au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et de la moelle osseuse où ils prennent naissance.

Ils contiennent des granulations d'histamine, d'héparine, de sérotonine et des enzymes diverses. Ils exercent plusieurs effets tels que l'activation et l'amplification de la réaction inflammatoire, la diminution de la coagulation sanguine, l'augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Les mastocytes expriment des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle typique dans les allergies. Lorsque les mastocytes, complexés avec ces IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très graves parfois même jusqu'à des chocs anaphylactiques.



Figures 31 et 32 : Mastocyte (chien).

### 1.4. Les cellules résidentes

Les cellules résidentes ont un rôle dans la réponse immunitaire innée, puisque ce sont des cellules nucléées qui expriment les molécules de classe I du CMH, ainsi que des cytokines de type interférons. Ces cellules expriment également les récepteurs TLR (PRR membranaires).

## 2. CELLULES DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE (OU ACQUISE)

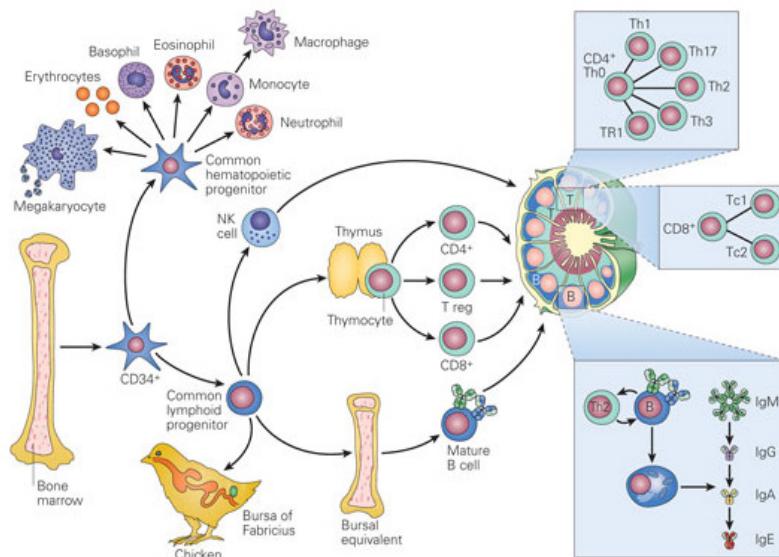
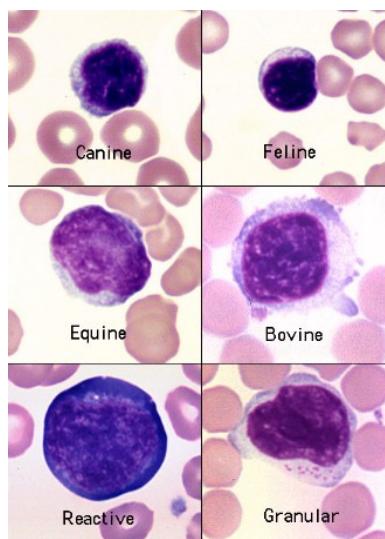


Figure 33 : Origine et différenciation des lymphocytes.

Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Des molécules de différenciation appelées classes de différenciation (CD) sont exprimées par les lymphocytes T et B. Ces molécules permettent de distinguer deux populations de cellules T dans le sang périphérique.



Figures 34-39 : Lymphocytes de différentes espèces et à différents stades.

Les lymphocytes T et B matures migrent des organes lymphoïdes primaires vers leurs zones spécifiques au sein des organes secondaires à la recherche d'antigènes éventuels :

- S'ils ne rencontrent pas leurs antigènes spécifiques dans le ganglion lymphatique, ils le quittent au bout de 24 heures par le canal lymphatique efférent pour rejoindre le canal lymphatique thoracique qui à son tour débouche au niveau de la veine sous clavière gauche. Ils ne restent pas plus d'une heure dans la circulation générale, puisqu'ils retournent par voie sanguine dans les ganglions lymphoïdes en traversant l'endothélium haut des veinules post capillaires.
- S'ils entrent en contact avec l'antigène spécifique ils en auront pour quelques jours, le temps de développer une réponse immune adaptative.

## 2.1. Les lymphocytes B

B pour Bourse de Fabricius (chez les oiseaux) et Bone marrow (chez les mammifères), organes de maturation de ces lymphocytes.

Ce sont des cellules à large noyau et très peu de cytoplasme. Ils acquièrent leur maturité (immunocompétence et autotolérance) dans la moelle osseuse chez les mammifères. Ils portent à leur surface un récepteur appelé B Cell Receptor (BCR : un anticorps membranaire), qui peut reconnaître (sans intermédiaire) des fragments de pathogènes ou des pathogènes en circulation dans le sang. Ces molécules, une fois reconnues, sont alors nommées antigènes. Les lymphocytes B jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène et présentent donc ainsi les molécules de classe II du CMH, en plus des molécules de classes I du CMH.

Les lymphocytes B sont destinés à devenir des plasmocytes qui produisent et secrètent des anticorps dans le sang. Certains lymphocytes B deviennent des lymphocytes B mémoire.

En plus du BCR, le lymphocyte B est caractérisé par un dimère Ig $\alpha$ -Ig $\beta$  qui est associé au BCR (IgM), des récepteurs de cytokines, des protéines membranaires comme les intégrines (LFA-1), les sélectines, les immunoglobulines-like, les récepteurs membranaires B7 et des clusters de différenciation CD19, CD21, CD35, CD45, CD80 (où B7-1 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), CD81 et CD86 (où B7-2 est le ligand de CD28 présent à la surface des lymphocytes T), etc...

Les lymphocytes B se distribuent dans 3 compartiments : les follicules des organes lymphoïdes secondaires entre lesquels ils recirculent, les cavités pleurales et péritonéales et la zone marginale (les B de cette zone ne recirculent pas) située entre la pulpe blanche et la pulpe rouge de la rate.



Figure 40 : Lymphocyte B.

Seuls les lymphocytes B ont des Immunoglobulines (Ig) de surface produits par eux-mêmes. Ces Ig sont plantées dans la membrane du lymphocyte (récepteurs) par l'extrémité C-terminale de leur fragment Fc. Ils portent aussi les récepteurs suivants :

- Récepteurs pour les fragments du Complément (C3b, C3dg et C3bi) ;
  - Récepteurs pour les hématies ;
  - Récepteurs pour les hormones ;
  - Récepteurs pour les virus ;
  - Récepteurs pour les lectines.

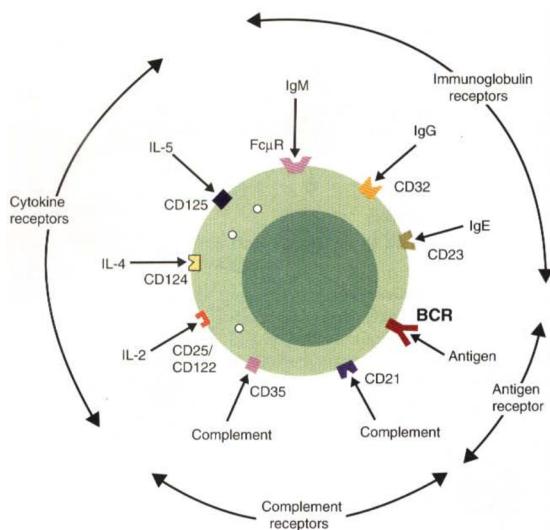


Figure 41 : Les principaux récepteurs portés par les lymphocytes B et leurs rôles.

### 2.1.1. Les plasmocytes

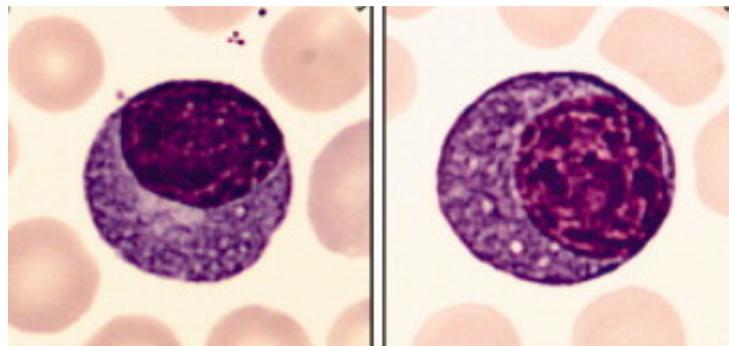
Proviennent de la différenciation terminale des lymphocytes B, six à sept mitoses après l'activation du lymphocyte B naïf. Ce sont des cellules ubiquitaires, localisées dans les tissus (peau, zone médullaire des ganglions, pulpe rouge de la rate, chorions muqueux) où ils produisent des IgA sécrétoires. Physiologiquement les plasmocytes sont absents dans le sang circulant.

Ce sont des cellules ovalaires, aux noyaux centrés, avec un cytoplasme abondant et basophile très riche en réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et ribosomes (Intense activité sécrétoire).

Les plasmocytes n'expriment plus à leur surfaces ni immunoglobuline, ni antigène CMH de classe II et ils n'ont plus la capacité de contact avec l'antigène ou les lymphocytes T auxiliaires CD4+Th2.

Les plasmocytes sont donc le support de l'immunité humorale qui est aussi responsable des réactions d'hypersensibilité de type I (anaphylaxie), II (cytotoxicité) et III (complexes immuns). Leur rendement en anticorps est impressionnant : plus de 105 molécules par seconde. La production d'anticorps dure environ 1 ou 2 minutes, et leur libération nécessite environ 15 minutes. Le type d'anticorps sécrétés est fonction de la menace. Le rôle des anticorps est de renforcer les défenses mises en place par l'immunité naïve ou de neutraliser le pathogène.

Leur durée de vie est de deux semaines pour un plasmocyte à IgG ou IgA et deux à trois jours pour ceux à IgM.



Figures 42 et 43 : Plasmocytes.

#### 2.1. 2. Les lymphocytes B mémoire

Peuvent vivre plusieurs années, et sont responsables de la réponse anamnestique, qui se déroule lors d'un deuxième contact avec un antigène.

Ils peuvent être restimulés par des dépôts d'antigène persistants (associés aux cellules dendritiques dans les tissus lymphoïdes) ou réintroduits dans l'organisme par la vaccination ou le contact avec des micro-organismes porteurs de déterminants antigéniques responsables de réactions croisées.

Les lymphocytes B mémoire expriment des IgG ou des IgA comme récepteurs d'antigène, qui sont des récepteurs de plus grande affinité que les IgM ou IgD des lymphocytes B naïfs.

#### 2.2. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T portent un récepteur de surface appelé T Cell Receptor (TCR) capable de reconnaître des déterminants antigéniques spécifiques. Il existe deux types de LT différenciés par la structure du TCR qu'ils expriment, et qui peut être un hétérodimère de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  dit LT $\alpha\beta$  ou un hétérodimère de chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  dit LT $\gamma\delta$ .

Les lymphocytes T se différencient en deux groupes (en référence à une protéine de surface):

- Les LT CD8 qui évoluent en LT cytotoxiques qui détruisent les cellules infectées ;
- Les LT CD4 qui donneront des LT helpers (ou auxiliaires) qui coordonnent la réponse immunitaire et aident les autres cellules. Il va exister différentes versions des lymphocytes auxiliaires en fonction du type d'infection afin de faciliter la destruction de la cible.

Les lymphocytes T peuvent également devenir des lymphocytes T mémoire.

En plus du TCR, les lymphocytes T sont caractérisés par le cluster de différenciation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires : des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation CD4 ou CD8, CD2 (récepteur des clusters CD48 et CD58 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes), CD28 (récepteur des clusters CD80 ou B7-

1, et CD86 ou B7-2), CD45 et CD154 (ligand de CD40 : CD40-L) que l'on trouve à la surface des cellules présentatrices d'antigènes), etc...

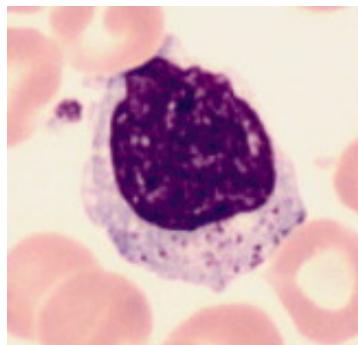


Figure 44 : Lymphocyte T cytotoxique.

Les lymphocytes T portent au sein de leur membrane cytoplasmique, des molécules (récepteurs) ayant la faculté de fixer spécifiquement des molécules particulières (ligands). Ces récepteurs sont :

- Récepteurs de reconnaissance de l'Ag ;
- Récepteur pour le Fc des Ig ;
- Récepteurs pour les facteurs du complément (C3b et C3bi) ;
- Récepteurs pour les globules rouges de mouton ;
- Récepteurs pour les globules rouges syngéniques ;
- Récepteurs pour les hormones et les neuromédiateurs ;
- Récepteurs pour les virus ;
- Récepteurs pour les lectines.

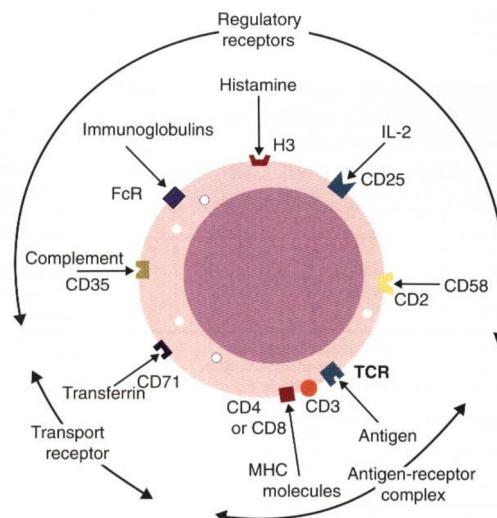


Figure 45 : Les principaux récepteurs portés par les lymphocytes T et leurs rôles.

Les lymphocytes T interviennent dans les phénomènes d'immunité spécifique à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire, réponse d'hypersensibilité retardée, rejet de greffes allogéniques), mais aussi dans l'immunité à médiation humorale (coopération lymphocytes Th-lymphocytes B).

Au sein des zones T-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes T se différencient et acquièrent un rôle spécifique : ils deviennent régulateurs ou effecteurs :

#### 2.2.1. Lymphocytes T régulateurs

##### A. Lymphocytes T auxiliaires (helpers)

Ils sont porteurs du marqueur CD4 et sont spécifiques de l'antigène. Ce sont des lymphocytes T mémoire ayant une durée de vie longue, et se multiplient lors de chaque stimulation antigénique. Leur nombre croît régulièrement, ce qui augmente les chances de rencontre avec l'antigène.

Une fois activé, le lymphocyte T helper va activer secondairement les autres lymphocytes en induisant leur transformation en lymphocytes effecteurs.

Il existe deux sous-ensembles de lymphocytes T auxiliaires : les LT Th1 et les LT Th2 ayant des rôles bien distincts, liés à leur capacité à sécréter des cytokines différentes à rôles antagonistes :

Les LTh1 sécrètent l'IL-2 et l'IFN $\gamma$ . Ils stimulent l'activité cytotoxique des LTCD8 et des cellules NK, la destruction de pathogènes intra-cytoplasmiques et la production sélective d'anticorps d'une sous classe spécifique d'IgG.

Les LTh2 sécrètent sélectivement les interleukines 4, 6, 10 et 13. Ils jouent un rôle dans le développement des LB et des plasmocytes, et dans la sécrétion d'IgE, d'IgA et d'une autre sous-classe d'IgG.

#### B. Lymphocytes T suppresseurs

Le développement de la réaction immunitaire s'accompagne de la prolifération de lymphocytes T suppresseurs, possédant un marqueur membranaire CD8, qui agissent en inhibant l'activation des lymphocytes T helper et des lymphocytes effecteurs. Ils contribuent à la décroissance (atténuation) progressive de la réaction immunitaire.

Leur fonction repose sur la production de grandes quantités de cytokines immuno-suppressives, telles que TGF- $\beta$  pour les LT-Th3 ou de IL-10 pour les Tr1 (T régulateurs). Ces deux sous populations jouent un rôle important dans le maintien de la tolérance d'antigènes alimentaires et de la flore commensale (antigènes non dangereux).

Ils peuvent aussi agir par cytotoxicité directe et en consommant l'IL-2, ce qui limite la prolifération des autres lymphocytes par un effet de compétition.

Ce type de lymphocytes joue également un rôle inhibiteur sur les cellules présentatrices d'antigène, en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86.

Des LTCD4+ de type Th25 interviendraient dans l'immunité induite au niveau des muqueuses, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal, et dans la régulation de l'inflammation chronique.

#### 2.2.2. Lymphocytes T effecteurs ou T cytotoxiques (LT8 ou LTCD8+)

Possèdent comme les lymphocytes T suppresseurs le marqueur CD8. Leur fonction principale est la médiation de la cytotoxicité, sous l'influence des lymphocytes Th1. Cependant, les LTCD8+ peuvent aussi produire certaines cytokines (IL-4, IFN et TGF).

L'activité cytotoxique des cellules CD8+ implique la reconnaissance du peptide endogène couplé au CMH de classe I par le TCR associé à la molécule CD3.

Les T cytotoxiques interviennent dans la destruction des cellules infectées par les virus ou d'autres agents infectieux intracellulaires, et les cellules tumorales. Leur mécanismes de cytotoxicité cellulaire sont assurés par :

- Cytolyse : Les LTCD8+ se collent aux cellules cibles puis survient la fusion des membranes et la libération de granules cytoplasmiques, contenant des perforines et des enzymes qui assurent la création d'un pore au niveau

de la membrane plasmique de la cellule cible permettant le passage de protéase qui assurent la dégradation des protéines cellulaires, induisant ainsi une cytolysé.

- Apoptose : C'est la destruction de la cible par un mécanisme endogène dont le signal est déclenché par le contact entre un ligand membranaire porté par le LTCD8+, et un récepteur sur la cellule cible. Les protéines cellulaires et l'ADN sont alors détruits et la cellule se dégrade en corps apoptotique, qui sera rapidement phagocyté par les macrophages.

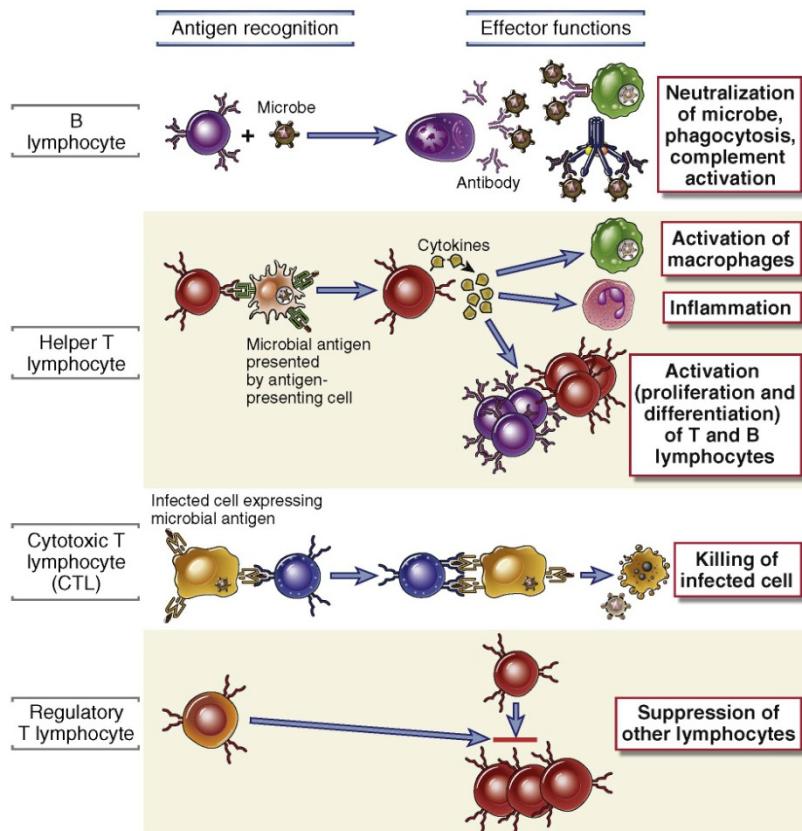


Figure 46 : Les lymphocytes et leurs fonctions.

### 2.3. Les cellules à l'interface immunité innée/immunité adaptative

#### 2.3.1. Les lymphocytes NKT (Natural Killer T)

Ce sont des cellules qui possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3), mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 et CD16).

Elles dérivent des thymocytes au niveau du thymus, où elles acquièrent leur TCR  $\alpha$ - $\beta$ , ainsi que le CD3 ; mais se distinguent des LT  $\alpha$ - $\beta$  par l'absence des CD4 et CD8.

Le TCR présenté par les cellules NKT reconnaît les lipides et les glycolipides présentés par des molécules structurellement proches des molécules de classe I du CMH. Parmi les lipides reconnus on compte les glyco-sphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Lorsque les cellules NKT sont activées, les cellules présentatrices d'antigène se fixent à elles. Les NKT produisent alors très rapidement des cytokines de type I comme le TNF ou l'IFN  $\gamma$  et des cytokines de type II telles que l'IL-4 ou l'IL-13 qui activeront quasiment tous les types de cellules immunitaires.

Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires, et leur absence ou dysfonction est à l'origine de pathologies auto-immunes, inflammatoires ou tumorales. Lorsque les NKT sont

activées, les cellules présentatrices d'antigène se fixent à elles. Les NKT produisent alors un certain nombre de cytokines de type I comme le TNF ou l'IFN $\gamma$  et des cytokines de type II telles que l'IL-4 ou l'IL-13 qui activeront presque tous les types de cellules immunitaires.

### 2.3.2. Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentent ni CD4, ni CD8. Ces LT ont un potentiel cytotoxique et sécrètent des cytokines (IFN $\gamma$ ), et participeraient de ce fait à l'immunité anti-infectieuse, à la réponse anti-tumorale et à la cicatrisation. On les trouve en plus grande quantité à certains endroits comme l'intestin, la peau et le vagin.

Au niveau de la peau, les LT $\gamma\delta$  produisent un facteur de croissance pour les kératinocytes.

Ils assurent aussi des fonctions régulatrices vis-à-vis des cellules de l'immunité non spécifique : les macrophages et les cellules NK.

Les LT $\gamma\delta$  semblent aussi exercer des fonctions immunomodulatrices vis-à-vis des cellules de l'immunité spécifique, notamment des LT $\alpha\beta$ .

Enfin, les LT $\gamma\delta$  pourraient, au cours des manifestations allergiques, assurer un rétrocontrôle négatif de l'action amplificatrice des LT $\alpha\beta$ -Th2+ sur la production d'IgE.

## FACTEURS SOLUBLES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

### 1. LES CYTOKINES

Ce sont des substances (petites protéines de 8 à 50 kDa glycosylées le plus souvent) de signalisation et de communication cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules. Elles peuvent être membranaires ou le plus souvent sécrétées en réponse à un stimulus extérieur. Leur action, peut être :

- Endocrine : Rarement, la cytokine est transportée par le sang (souvent boucle de régulation négative). L'endocrine n'implique pas nécessairement de grandes distances ;
- Paracrine : La cytokine agit sur une autre cellule dans l'environnement immédiat. La chimiokine circule uniquement dans la lymphe interstitielle. La paracrine est une endocrine qui agit à très courtes distances. Elle a souvent un effet modulateur de la réponse du tissu à d'autres hormones ;
- Juxtacrine : La cytokine exprimée sur la membrane (sans être libérée) agit directement sur les cellules voisines qui composent la synapse immunologique ;
- Ou autocrine : La cytokine agit sur la cellule qui l'a sécrétée. Le plus souvent cela a pour effet d'augmenter encore la synthèse de cette même cytokine (boucle de régulation positive).

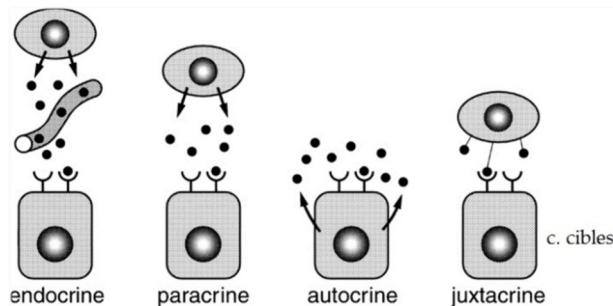


Figure 47 : Mode d'action des cytokines.

D'un point de vue fonctionnel ; les cytokines peuvent être classées en :

- Cytokines des réponses immunitaires : la quasi-totalité des interleukines, mais aussi l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) et les deux formes de facteurs de nécrose des tumeurs (TNF $\alpha$ ) ;
- Cytokines anti-virales : les interférons de type 1 (IFN $\alpha$ ), de type 2 (IFN $\beta$ ) et l'interleukine-16 (IL-16) ;
- Cytokines de l'inflammation et de la fibrose dont certaines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), d'autres anti-inflammatoires et/ou fibrosantes (IL-1-RA, IL-10, transforming growth factor bêta TGF $\beta$ ) ;
- Cytokines de l'hématopoïèse les différents facteurs de croissance (CSF Colony Stimulating Factors, le Stem Cell Factor SCF, IL-3, IL-5 et l'IL-7) ;
- Chimiokines impliquées dans le recrutement des cellules vers le site du conflit.

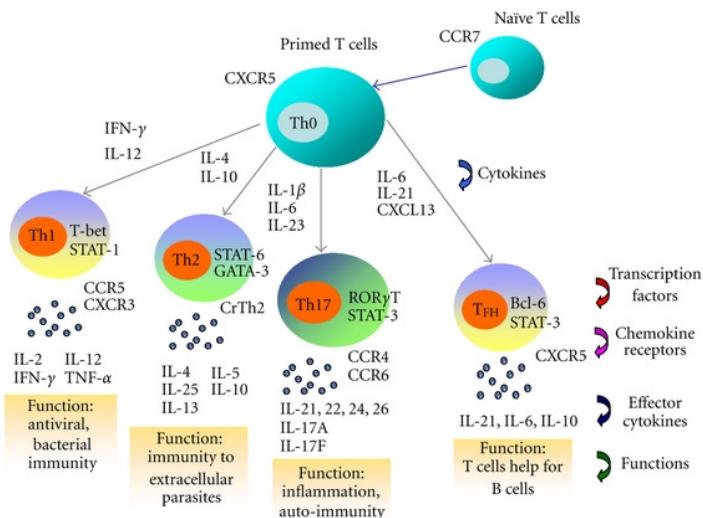


Figure 48 : Quelques cytokines (origines, cibles et fonctions).

Il y'a une centaine de cytokines groupées en classes suivant leur homologie de structures. Parmi elles on trouve le TNF- $\alpha$ , les interleukines, les chimiokines et les interférons.

### 1.1. Les chimiokines

Sont de toutes petites cytokines, produites lors d'une réponse inflammatoire pour activer les cellules immunitaires et les recruter au site de l'inflammation. Ex : IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles.

### 1.2. Le TNF- $\alpha$

Est l'une des cytokines pro-inflammatoires qui lors d'une infection, agit au niveau du foie en induisant la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation. Elle agit aussi au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires nécessaires à la diapédèse des cellules immunitaires.

### 1.3. Les interleukines (IL)

Sont nombreuses et jouent plusieurs rôles :

- IL-1 : appelée LAF (Lymphocyte Activating Factor): cytokine pro-inflammatoire qui agit au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandine (à l'origine de la fièvre), ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation ;
- IL-2 : appelée TCGF (T Cell Growth Factor) : produite par les lymphocytes Th1 et possède une activité de stimulation des lymphocytes ;
- IL-4 : cytokine produite par la cellule NKT. Elle permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 2 (LTh2) et aide à la différenciation des LB en plasmocytes ;
- IL-5 : intervient dans la croissance, la différenciation, la migration et la survie des éosinophiles. Elle est sécrétée principalement par les lymphocytes T CD4+ activés, et accessoirement par les mastocytes ;
- IL-6 : cytokine pro-inflammatoire agissant au niveau du foie lors d'une infection. Elle stimule la synthèse d'immunoglobulines, la croissance et la différenciation des lymphocytes T, le développement des cellules souches hématopoïétiques, et régule la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation ;
- IL-7 joue un rôle nécessaire à la maturation des lymphocytes B, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse ;

- IL-8 : cytokine possédant des propriétés chimiotactiques et pro-inflammatoires. Son action chimiotactique est particulièrement puissante sur les neutrophiles, tandis que ses effets sont mineurs sur les éosinophiles, les monocytes, les basophiles et les lymphocytes T ;
- IL-10 : cytokine anti-inflammatoire, intervenant dans la régulation de la réaction inflammatoire en permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique ;
- IL-12 : appelé NKCSF (Natural Killer Cell Stimulatory Factor) : cytokine pro-inflammatoire qui module l'activation des lymphocytes T. Elle permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTh1) et stimule l'activité des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques, ainsi que la production d'IFN $\gamma$ . Elle est produite principalement par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes B ;
- IL-13 : cytokine produite par la cellule NKT ;
- IL-15 : cytokine multifonctionnelle. Elle est nécessaire au développement des cellules T et à l'induction de l'expression de l'IL-8 par les macrophages et les neutrophiles activés ;
- IL-16 : facteur chimiotactique produit par les LTCD8+, responsable d'un effet chimiotactique sur les LTCD4+ essentiellement ;
- IL-18 : cytokine pro-inflammatoire qui module l'activation des lymphocytes T. Elle permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTh1).
- IL-23 : permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 17 (LTh17).

#### 1.4. Les interférons (IFN)

Sont des cytokines produites en réponse à la présence d'acide nucléique étranger à l'organisme suite à une infection virale, une infection bactérienne, une infection parasitaire ou à la présence de cellules tumorales. Leur action principale est d'interférer avec la réplication virale, mais ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaire telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes.

On distingue deux groupes d'interférons suivant les récepteurs qu'ils activent :

1.4.1. Les interférons de type 1 (interférons  $\alpha$  et interférons  $\beta$ ) : jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée. Ils sont produits par les cellules du système immunitaire et par un grand nombre d'autres cellules (cellules épithéliales...), suite à différents types d'interactions :

- \* Interaction d'ARN double brin viraux avec les récepteurs TLR-3 et RLR ;
- \* Interaction d'ARN simple brin viraux avec les récepteurs TLR-9 et RLR ;
- \* Interaction d'ADN bactérien avec les récepteurs TLR-9 ;
- \* Interaction des LPS présent à la surface des bactéries gram négative avec TLR-4.

1.4.2. Les interférons de type 2 (**interférons  $\gamma$** ) : produits uniquement par les cellules immunitaires (LB, LT, cellules NKT) lors de la réaction immunitaire adaptative. Ils ont différents rôles au sein de l'organisme : protection contre les infections virales, stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages, stimulation de la maturation des LT et LB, augmentation de l'expression des molécules des complexes majeurs d'histocompatibilités CMH I et II par les macrophages, activation des polynucléaires neutrophiles et des cellules NK...

En général, chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur une diversité de cellules cibles (porteuses de récepteurs spécifiques) pour réguler leur activité et leur fonction selon différentes manières :

- Certaines sont effectrices de l'immunité en activant les cellules immunitaires ou le chimiotactisme (attraction des cellules immunitaires) ;
- Certaines sont anti-inflammatoires ou immunosuppressives : TGF  $\beta$  (fin de l'inflammation) ;
- Certaines agissent sur l'hématopoïèse : érythropoïétine (EPO) ;
- D'autres agissent surtout sur l'immunité spécifique : IL-15 (1).

Les effets biologiques des cytokines sont fonction de leur liaison (de très forte affinité) à des récepteurs spécifiques ancrés dans les membranes des cellules cibles et à leur concentration obtenue dans le voisinage de ces cellules. Cinq familles de récepteurs aux cytokines sont connues :

- Les récepteurs des facteurs de croissance apparentés à la superfamille des immunoglobulines;
- Les récepteurs aux cytokines de classe I : Les récepteurs des hématopoïétines ;
- Les récepteurs aux cytokines de classe II : Les récepteurs des interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et de l'IL-10 ;
- Les récepteurs de classe III : Les récepteurs du TNF (Tumor Necrosis factor) ;
- Les récepteurs de classe IV : Les récepteur pour l'IL-1 : type 1 et type 2 qui est un récepteur leurre (incapable de transmettre un signal) ;
- Les récepteurs aux chimiokines.

Une même activité biologique peut être provoquée par des cytokines différentes dans une cellule donnée (redondance), et une cytokine donnée peut entraîner des activités biologiques variées sur sa cellule cible, ou agir sur des cellules cibles différentes (pléiotropie).

Tableau 2 : Quelques cytokines impliquées dans l'immunité innée.

	<b>Mass (kDa)</b>	<b>Assembly</b>	<b>Source(s)</b>	<b>Target(s)</b>
IL-1	17	Monomer	Macrophages, endothelia, epithelia	Endothelia ( $\uparrow$ coagulation, $\uparrow$ inflammation), hepatocytes ( $\uparrow$ acute phase proteins), hypothalamus ( $\uparrow$ fever)
IL-18	17	Monomer	Macrophages	NK cells ( $\uparrow$ IFN- $\gamma$ ), T lymphocytes ( $\uparrow$ IFN- $\gamma$ )
TNF	17	Homotrimer	Macrophages, T lymphocytes	Endothelia ( $\uparrow$ coagulation, $\uparrow$ inflammation), hepatocytes ( $\uparrow$ acute phase proteins), neutrophils ( $\uparrow$ activation), hypo-thalamus ( $\uparrow$ fever)
IL-6	26	Homodimer	Macrophages, endothelia, T lymphocytes	Hepatocytes ( $\uparrow$ acute phase proteins), B lymphocytes ( $\uparrow$ proliferation)
IL-15	13	Monomer	Macrophages	NK cells ( $\uparrow$ proliferation), T lymphocytes ( $\uparrow$ proliferation)
IL-12	35/40	Heterodimer	Macrophages, dendritic cells	Th1 lymphocytes ( $\uparrow$ differentiation), Tc lymphocytes ( $\uparrow$ IFN- $\gamma$ ), NK cells ( $\uparrow$ IFN- $\gamma$ )
IL-23	19/40	Heterodimer	Macrophages, dendritic cells	T lymphocytes ( $\uparrow$ IL-17)
IL-27	28/13	Heterodimer	Macrophages, dendritic cells	Th1 lymphocytes (inhibition and/or differentiation), NK lymphocytes ( $\uparrow$ IFN- $\gamma$ )
IL-10	18	Homodimer	Macrophages, T lymphocytes	Macrophages, dendritic cells ( $\downarrow$ IL-12)
IFN- $\alpha$	21	Homodimer	Macrophages	All cells ( $\uparrow$ viral immunity, $\uparrow$ MHC class I), NK cells ( $\uparrow$ activation)
IFN- $\beta$	25	Homodimer	Fibroblasts	All cells ( $\uparrow$ viral immunity, $\uparrow$ MHC class I), NK cells ( $\uparrow$ activation)
Chemokines	8–12	Monomer	Macrophages, endothelia, fibroblasts, epithelia	Phagocyte ( $\uparrow$ migration), T lymphocytes ( $\uparrow$ migration), T lymphocytes ( $\uparrow$ migration), $\uparrow$ wound repair

IL : Interleukine ; TNF : Facteur nécrosant des tumeurs ; IFN : Interféron

Tableau 3 : Quelques cytokines impliquées dans l'immunité adaptative.

	<i>Mass (kDa)</i>	<i>Assembly</i>	<i>Source(s)</i>	<i>Target(s)</i>
Lympho-toxin	21–24	Homotrimer	T lymphocytes	B lymphocytes (↑ development), T lymphocytes (↑ development), neutrophils (↑ migration, ↑ activation)
IL-2	17	Monomer	T lymphocytes	T lymphocytes (↑ survival, ↑ proliferation, ↑ cytokines), B lymphocytes (↑ proliferation, ↑ antibody production), NK cells (↑ proliferation, ↑ activation)
IL-4	17	Monomer	Th2 lymphocytes	B lymphocytes (↑ isotope switch IgE), Th2 lymphocytes (↑ proliferation, ↑ differentiation), macrophages (↓ IFN- $\gamma$ response), mast cells (↑ proliferation)
IL-5	26	Homodimer	Th2 lymphocytes	B lymphocytes (↑ proliferation, ↑ isotope switch IgA), eosinophils (↑ proliferation, ↑ activation)
IL-13	13	Monomer	Th2 lymphocytes, NK-T lymphocytes, mast cells	B lymphocytes (↑ isotope switch IgE), macrophages (↑ collage), fibroblasts (↑ collage), epithelia (↑ mucus)
IL-17	35/40	Dimer	T lymphocytes	Endothelia (↑ chemokines), macrophages (↑ cytokines/chemokines), epithelia (↑ G-CSF and GM-CSF)
IFN- $\gamma$	40	Homodimer	Th1 lymphocytes, Tc lymphocytes, NK cells	B lymphocytes (↑ isotope switch), Th1 lymphocytes (↑ differentiation), macrophages (↑ activation), various cells (↑ antigen processing and ↑ MHC class I)

MHC: Major Histocompatibility Complex.

## 2. LE COMPLEMENT OU SYSTEME DU COMPLEMENT

Groupe de 35 protéines circulantes (une vingtaine, solubles dans le plasma sanguin) ou associées aux membranes cellulaires qui jouent un rôle important dans les défenses contre les microbes. Ces protéines sont surtout synthétisées par les hépatocytes, les monocytes et les macrophages, les cellules épithéliales du tube digestif et de l'appareil uro-génital et les fibroblastes. Elles font partie de l'immunité innée ; mais elles participent aussi à la réaction inflammatoire et à l'initiation et la progression de la réponse adaptative à travers la formation de complexes enzymatiques et la synthèse de protéines biologiquement actives.

De nombreuses protéines du complément sont des enzymes protéolytiques (protéases) et l'activation du complément nécessite l'activation séquentielle (successive) de ces enzymes. Ce processus est appelé amplification en cascade enzymatique, puisque chaque enzyme peut activer de nombreuses molécules du précurseur suivant (de 6 à 1200).

### 2.1. Nomenclature

Les composants du système du complément sont dénommés de la façon suivante :

- Chacun des composants de la voie classique et de la voie effectrice commune est noté par la lettre C suivie d'un chiffre (ex : C1, C2 ... C9).
- Les composants de la voie alterne sont appelés facteurs et désignés par une lettre majuscule (ex. facteur B, facteur D, properdine « P ») ;
- Les protéines de régulation sont appelées par leur nom et désignées par les abréviations suivantes: inhibiteur de la Cl estérase (Cl-inh), C4-binding-protein (C4-bp), facteur I, facteur H, protéine S, deccay accelerating factor (DAF), membrane cofactor protein (MCP), homologous restriction factor (HRF) ;
- Les fragments de clivage enzymatique sont représentés par des lettres minuscules (ex. C4a, C4b, C4c, C4d) ;
- Les formes actives des composants sont représentées recouvertes par une barre horizontale ;
- La lettre i désigne une molécule inactive, ex. C3bi.
- Les récepteurs du complément sont désignés :

\* Selon la nature de leurs ligands : Récepteur de C5a ;

\* Selon un système de numérotation: CR1 (exprimé par les érythrocytes, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages et fixe C3b), CR2 (exprimé sur les lymphocytes B, certaines cellules T et des cellules épithéliales et fixe C3d), CR3 et CR4 appartiennent à la famille des intégrines. Ces deux derniers récepteurs sont exprimés sur les cellules de la lignée myéloïde et fixent iC3b.

\* Selon le système de CD : CD35 (ou CR1), CD21 (ou CR2), CD11bCD18 (ou CR3), CD11cCD18 (ou CR4), MCP-CD46, DAF-CD55 et HRF (ou CD59).

D'un point de vue fonctionnel, les composants du complément sont soit des protéines d'activation soit de protéines de régulation :

Tableau 4 : Les protéines du système du complément

Voie	Activation	Régulation
Voie classique	C1, C4, C2, C3	C1-inh, C4Bp
Voie alterne	C3, B, D, P	H, I
Voie des lectines	MBL, MASP1, MASP2	C1-inh, C4Bp
Complexe lytique (complexe d'attaque membranaire)	C5, C6, C7, C8, C9	Vitronectine (prévient la formation du complexe d'attaque) Clusterine HRF (CD59)

## 2.2. Fonctions biologiques du Complément

Le système du complément assure plusieurs rôles :

### 2.2.1. 1<sup>er</sup> mécanisme de défense contre l'infection, par 3 outils :

\* Cytotoxicité : Lyse directe des agents infectieux par formation du complexe d'attaque membranaire CAM (les composants C5 à C9) qui crée un "trou ou pore" dans la membrane (activité cytolytique) et la lyse directe des bactéries, des levures, des virus enveloppés, des cellules infectées, et des cellules normales. La voie alterne est plutôt mobilisée par les microorganismes, tandis que la voie classique dépendante des anticorps peut conduire à la lyse de toute cellule ayant fixé un anticorps lié par son fragment Fab :

\* Opsonisation : C'est la facilitation de la phagocytose grâce à la fixation sur l'élément à détruire de molécules capables de se lier avec une grande affinité aux phagocytes. Ces molécules appelées opsonines sont les anticorps et le Complément, car les phagocytes possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques pour les immunoglobulines et pour certains fragments du Complément (ou CR pour Complement Receptor). Le système activé recouvre la surface cellulaire d'un nombre très important de molécules en favorisant la phagocytose. L'opsonisation est donc la fixation des protéines du complément sur un objet étranger (marquage de cet objet) qui le rend reconnaissable par les cellules immunitaires ;

\* Réaction inflammatoire (Activation cellulaire) : à travers la production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation du complément, surtout les anaphylatoxines (stimulateurs de la réponse inflammatoire) C3a et C5a et un peu moins C4a.

Ces fragments se lient à des récepteurs membranaires spécifiques présents sur les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire, les monocytes et les macrophages, les polynucléaires, les mastocytes et les plaquettes, les cellules endothéliales et musculaires lisses. Ainsi :

\* Les cellules stimulées vont migrer (chimiotactisme) en remontant le gradient de concentration du stimulus, donc se rapprocher du site où a lieu l'activation du Complément ;

\* Les cellules sont activées, avec production de médiateurs de l'inflammation, dont l'histamine (mastocytes et basophiles), des cytokines (TNF- $\alpha$ ), des leucotriènes et prostaglandines. Il y aura augmentation de la perméabilité vasculaire, et déclenchement d'une réponse inflammatoire classique.

**2.2.2.** Transport et élimination des complexes Ag-Ac (réaction immunitaire spécifique), et leur maintien en solution, pour éviter leur accumulation et précipitation dans les tissus (particulièrement rénal) ;

Des complexes immuns (complexes antigènes-anticorps) se forment dans l'organisme à tout moment. Ils sont capables de se déposer sur les parois vasculaires, y activent le Complément, lient le C3b et induisent une réaction inflammatoire qui peut être très forte.

L'un des importants moyens de les éliminer est d'utiliser les récepteurs CR1 exprimés sur les globules rouges qui sont les cellules les plus abondantes du sang circulant (1000 fois plus que les globules blancs) et qui représentent la grande majorité des CR1 du sang. Les complexes immuns sont alors véhiculés par les globules rouges jusqu'à la rate et le foie, lieu de destruction des hématies par des phagocytes.

**2.2.3.** Modulation de la réponse immunitaire spécifique : interface entre réaction immunitaire innée et acquise :

Grâce aux récepteurs CR1, CR2 et CR3, les cellules dendritiques peuvent capter les antigènes circulants dans le sang et la lymphé, pour les concentrer au sein des organes lymphoïdes secondaires, site de la réponse immunitaire.

Les antigènes sont ainsi présentés aux lymphocytes B qui peuvent les reconnaître grâce à leur récepteur à l'antigène (= immunoglobuline de membrane).

Par ailleurs, la fixation à ces récepteurs peut être suivie d'internalisation, de dégradation puis de présentation aux lymphocytes T sous forme de peptides liés aux molécules du CMH de classe II.

### **2.3. Activation du complément**

La lyse des cellules ou des bactéries par des anticorps nécessite une action complémentaire du sérum qui est due à l'activation de la cascade du complément par l'une des trois voies classique, alterne ou des lectines. Ces voies sont distinctes au niveau de leur initiation, mais convergent toutes vers un point commun : le clivage du C3. Les trois voies aboutissent à la voie commune (de C5 à C9) pour la formation du complexe d'attaque membranaire.

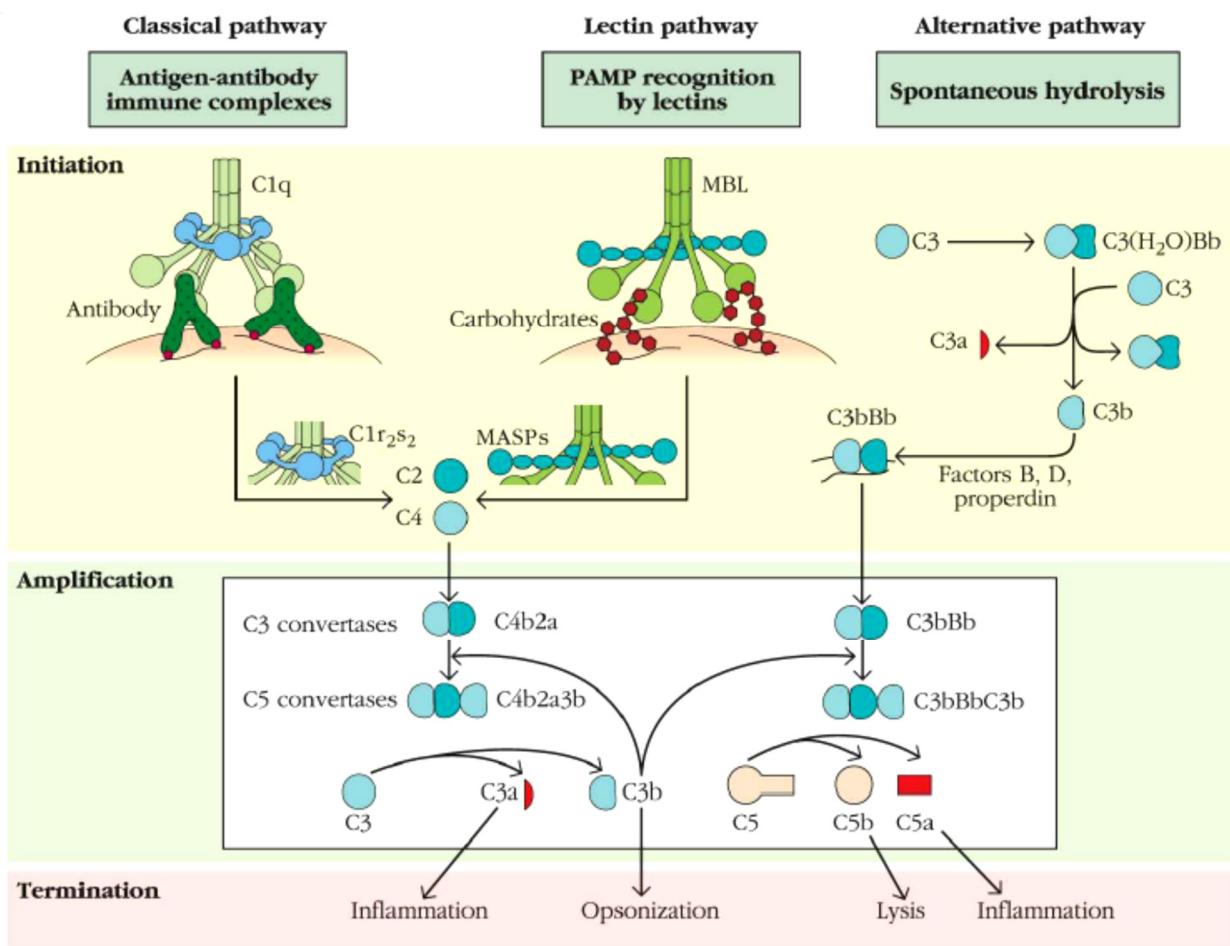


Figure 49 : Voies d'activation et fonctions du système du complément.

### 2.3.1. La voie classique

#### A. Initiation

La voie classique du complément est initiée par :

- Les complexes antigène-anticorps : seules les IgM et les IgG 1, 2, 3 sont capables de stimuler le complément par la voie classique ;
- Certains agents pathogènes (LPS de certaines bactéries gram- et certains virus à ARN) ;
- Autres structures : l'ADN, la protéine C réactive (CRP), la 6 amyloïde, les corps apoptotiques, membranes mitochondrielles.

#### B. Activation

- Activation du C1 : le C1 circule dans le sang sous forme de complexe macromoléculaire:  $(C1r-C1s)2+C1q$ . Le C1q (unité de reconnaissance des complexes Ag-Ac) a une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée au collagène (structure en bouquet de tulipes).

Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q. En présence d'un complexe immun (Ag-Ac) l'engagement de deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de deux molécules d'IgG 1,2 ou 3, ou avec 2 fragments Fc d'une molécule d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (serine protéase). Le C1r activé clive le C1s et le C1s clivé devient actif et porte l'activité C1 estérase.

- Activation du C4 : Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments : un petit fragment le C4a (anaphylatoxine), et un grand fragment le C4b qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex).

- Activation du C2 : Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2. Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en: C2b qui est libéré, et C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (serine protéase).

Le complexe C4b2a constitue la C3 convertase de la voie classique (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).

- Activation du C3 : La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments, un petit fragment le C3a (anaphylatoxine), et un grand fragment le C3b qui se fixe à la C3 convertase. Le complexe trimoléculaire C4b2a3b constitue la C5 convertase de la voie classique.

Cette voie se continue par l'activation de la voie effectrice commune.

### C. Régulation

Elle est assurée par :

- C1-inhibiteur (C1-inh) (Sérique) : Dissocie C1rs du C1q et Inhibe le C1s activé ;
- C4bp (Sérique) : Inhibe la formation de la C3 convertase classique et c'est un Cofacteur du I ;
- Facteur I (Sérique) : Dégrade le C4b et le C3b.
- DAF (CD55 membranaire) : Accélère la dissociation du C4b2a.
- CR1 (CD35 membranaire) : Accélère la dissociation du C4b2a. De plus c'est un Cofacteur de I pour cliver le C4b.
- MCP (CD46 membranaire) : Clive le C3b et le C4b et c'est un Cofacteur de I.

#### 2.3.2. La voie des lectines

##### A. Initiation

Les lectines sont des substances le plus souvent végétales, parfois animales ayant la propriété de se lier spécifiquement à certains sucres simples de la membrane plasmique.

La voie des lectines est activée par les sucres terminaux des glycoprotéines exprimées à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose, N-acetyl glucosamine, fucose, glucose).

Il existe une similitude avec la voie classique : La protéine de reconnaissance dans ce cas est la protéine MBL (Mannan Binding Lectin) qui est alors associée à des serines estérases appelées MASP 1, 2 (Mannan-Associated Serine Protéase) qui ont une forte homologie avec C1s et C1r.

##### B. Activation

Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASPs. Une fois activées, les MASP acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation d'une C3 convertase, C4b2a, identique à celle formée à l'issue d'une activation par la voie classique. L'activation de la cascade suit alors le même cheminement que celui observé dans la voie classique (activation de la voie effectrice commune (C5 à C9).

##### C. Régulation

Elle est assurée par le C1-inhibiteur (C1-inh) sérique qui provoque la dissociation du MASP1/MASP2 activé.

#### 2.3.3. La voie alterne

#### A. Initiation

La voie alterne est activée par des éléments constitutifs de la paroi des agents microbiens : les lipopolysaccharides (LPS), le zymosan (levures) et les endotoxines bactériennes, les virus ou les cellules infectées ou transformées. Les interactions des protéines de la voie alterne aboutissent à la formation de la C3 convertase alterne.

#### B. Activation

À l'état physiologique, l'hydrolyse spontanée du C3 dans le plasma produit en continu de petites quantités de C3a et de C3b, ce dernier fixe le facteur B qui devient le substrat du facteur D (la seule enzyme du complément qui circule sous forme active) pour former la C3 convertase initiale (qui est la C3b(H<sub>2</sub>O)Bb). Ba est libéré en phase fluide.

Le C3b soluble ou fixé sur les cellules autologues (du soi même) est rapidement inactivé par les protéines de régulation en C3bi.

La fixation du C3b sur une surface dite activatrice (Bactéries, Virus...), fixe le facteur B et initie ainsi la cascade d'activation du complément par la voie alterne. Il y aura formation de la C3 convertase alterne C3bBb amplificatrice, stabilisée par la properdine. La C3 convertase alterne permet le clivage de nouvelles molécules de C3 en C3b (Boucle amplificatrice de la voie alterne) qui se fixe au voisinage de la C3 convertase initiale et transforme sa spécificité en C5 convertase C3bnBb.

La cascade poursuit son évolution vers le dépôt des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation de la voie classique (formation du complexe d'attaque membranaire).

La voie alterne peut également amplifier l'activation du complément initiée par les deux autres voies, classique et des lectines. Ce qui permet l'opsonisation de la surface activatrice (Ex : bactérie) par son recouvrement rapide par des molécules de C3b, et activation ainsi de la phagocytose du pathogène par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages portant des récepteurs aux fragments de C3.

#### C. Régulation

Elle est sous les actions des :

- Facteur H (Sérique) : Dissociation accélérée de la C3 convertase alterne ;
- Facteur I (Sérique) : Clive C3b en C3bi et dégrade C3bi en C3c et en C3dg puis C3d ;
- Properdine (Sérique) : Stabilise C3bBb ;
- DAF (membranaire) : Dissocie le C3bBb, de plus c'est un Cofacteur de I ;
- CR1 (membranaire) : Dissocie les C3 et les C5 convertases, c'est un Cofacteur de I.

#### 2.3.4. La voie effectrice commune

Formation du complexe d'attaque membranaire MAC C5b-9

#### A. Activation de C5, C6, C7

La C5 convertase clive le composant C5 libérant l'anaphylatoxine C5a (de faible poids moléculaire) et, le C5b (de gros poids moléculaire). Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7. La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.

#### B. Activation de C7, C8, C9

Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique le C5b-C6-C7-C8 (dit sublytique) qui sert de récepteur au C9. Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce complexe, grâce au caractère hydrophobe de ses protéines, s'insère dans la bicoche lipidique, conduisant à la formation d'un canal trans-membranaire (d'environ 11 nm de diamètre) qui laisse passer l'eau, les ions et les petites molécules ; mais est trop petit pour laisser filtrer les protéines. Il se crée alors un influx d'eau dans le cytoplasme, qui conduit à une lyse osmotique de la cellule.

Le complexe C5b-7 peut se fixer à distance du lieu de l'activation du C5 (sa demi-vie est longue). Dans ce cas, il pourra induire la lyse de cibles n'ayant pas participé à l'activation initiale du Complément.

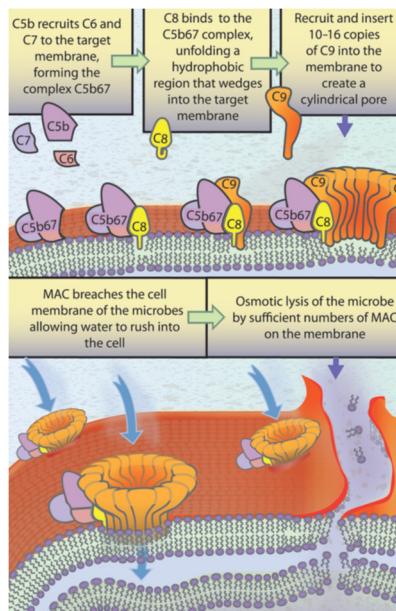


Figure 50 : Formation du complexe d'attaque membranaire.

### C. Régulation

Elle se fait grâce à l'intervention de :

- Protéine S (vitronectine) (sérique) qui empêche la fixation du C5b67 (ou C5bC6C7) aux membranes et la polymérisation de C9 au contact du C5b678 ;
- HRF (Homologous Restriction Factor) (ou C8bp, ou encore Protectine) Membranaire qui Inhibe la formation de C5b678 et la polymérisation de C9.

## 3. LES IMMUNOGLOBULINES

Les anticorps ou immunoglobulines (Ig), représentent la fraction des protéines sériques nommée gammaglobulines. Ce sont des glycoprotéines douées d'activité anticorps, capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique unique (épitope).

Elles s'expriment à la membrane pour former le récepteur B de l'antigène : BCR (B Cell Receptor), qui lorsqu'il se lie à son antigène, le lymphocyte B se transforme en plasmocyte et sécrète les Ig dans les liquides biologiques où elles jouent le rôle d'Ac responsables de la réponse immunitaire humorale.

### 3.1. Structure de base

Les molécules d'immunoglobulines sont très volumineuses (1 336 acides aminés environ). Elles sont formées sur le même modèle de base soit 4 chaînes polypeptidiques: deux chaînes lourdes H (Heavy), de 440 à 450 acides aminés environ, et deux chaînes légères L (Light), de 200 à 220 acides aminés environ. Ces chaînes sont organisées en domaines, constitués chacun de 110 à 120 acides aminés.

Les chaînes H sont identiques et spécifiques de chaque classe (Gamma  $\gamma$ , Alpha  $\alpha$ , Mu  $\mu$ , Epsilon  $\epsilon$ , Delta  $\delta$ ). Chaque chaîne lourde comporte quatre domaines globulaires réunis par des petits segments de liaison: trois domaines constants (CH) pour toutes les immunoglobulines et un domaine variable (VH) d'une immunoglobuline à l'autre.

Les chaînes légères sont de 2 types : Kappa  $\kappa$  et Lambda  $\lambda$ . Elles sont identiques dans la même molécule et chaque chaîne légère est constituée d'un domaine constant (CL) et d'un domaine variable (VL).

Les chaînes lourdes et légères, d'une part, et les deux chaînes lourdes, d'autre part, sont maintenues ensemble par des ponts-disulfures (S-S dus aux acides aminés soufrés : la cystéine et la méthionine) inter-chaînes (inter-caténaires) ainsi que des liaisons non-covalentes. Le nombre de ponts disulfures inter-chaînes varie en fonction des molécules d'immunoglobulines. On trouve également des ponts disulfures intra-chaîne (intra-caténaires) au sein de chaque chaîne polypeptidique.

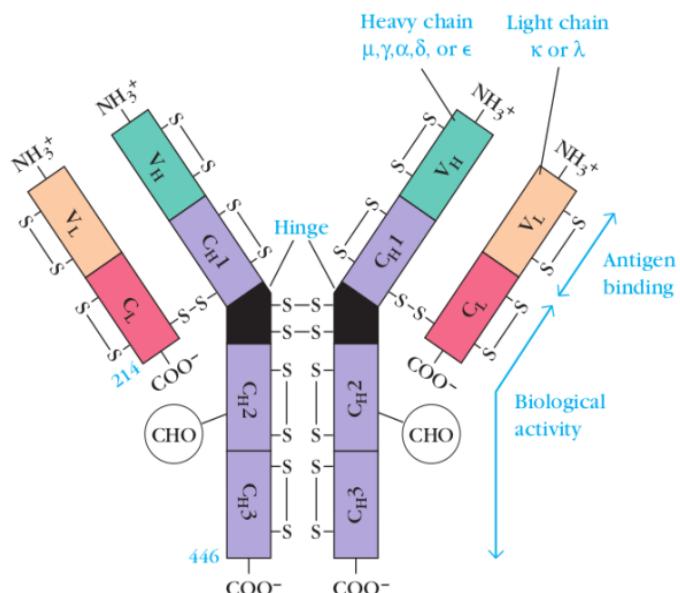


Figure 51 : Structure de base des immunoglobulines.

Les domaines variables : VL et VH : comprennent 3 régions hypervariables : CDR (Complementarity Determining Regions) région de complémentarité dont les acides aminés varient selon la spécificité de l'anticorps (Ac). Ce sont les acides aminés des CDR qui se lient à l'Ag et constituent le site Ac. Ces domaines hypervariables forment le "Paratope" c'est à dire le site de fixation de liaison avec l'Ag. Le Paratope reconnaît une unique partie de l'Ag, c'est "l'épitope".

Les domaines constants : CL ou CH : peu variables en acides aminés et assurent des fonctions effectrices de la réponse immunitaire. Donc la chaîne légère comprend : VL et CL et la chaîne lourde : VH, CH1, CH2, CH3.

La région au niveau de laquelle les bras de la structure d'anticorps sont en forme de Y est dite "région charnière" (Hinge region) car c'est à ce niveau que la molécule présente un certain degré de flexibilité.

La protéolyse (à l'enzyme papaïne) casse la molécule d'immunoglobuline au niveau de la région charnière avant le pont disulfure inter-chaîne en deux fragments identiques Fab (Fragment Antigen Binding) et un fragment Fc (Fragment cristallisable). Les fragments Fab comprennent les domaines CL, VL, VH et CH1 et ils assurent des fonctions de reconnaissance. Alors que le fragment Fc comporte les domaines CH2, CH2, CH3 et CH3 et assure des fonctions effectrices.

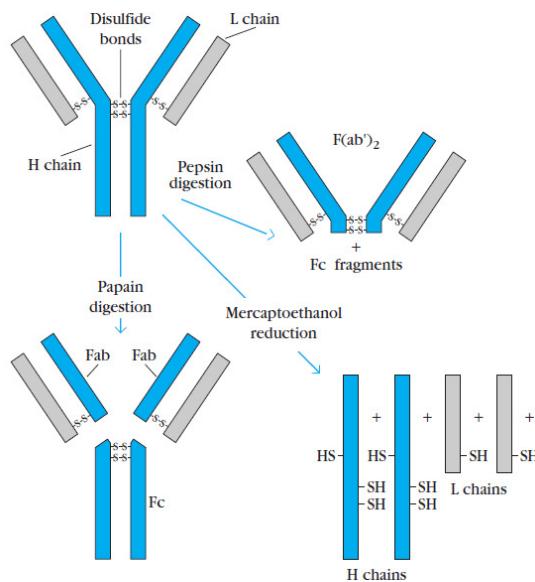


Figure 52 : Structure des immunoglobulines après protéolyse.

Les Ig possèdent une certaine flexibilité entre les fragments Fab et Fc ce qui permet l'écartement entre les deux sites de fixation antigénique en fonction de l'encombrement de l'antigène.

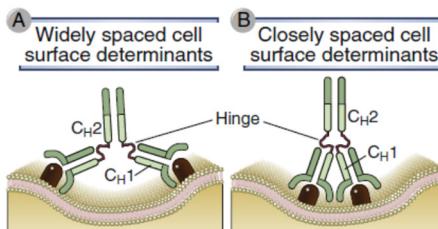


Figure 53 : Flexibilité de la molécule d'immunoglobuline.

### 3.2. Structures spécifiques

Les immunoglobulines peuvent être divisées en cinq classes différentes selon les séquences en acides aminés des régions constantes des chaînes lourdes. Toutes les immunoglobulines, au sein d'une même classe, ont les régions constantes des chaînes lourdes très similaires.

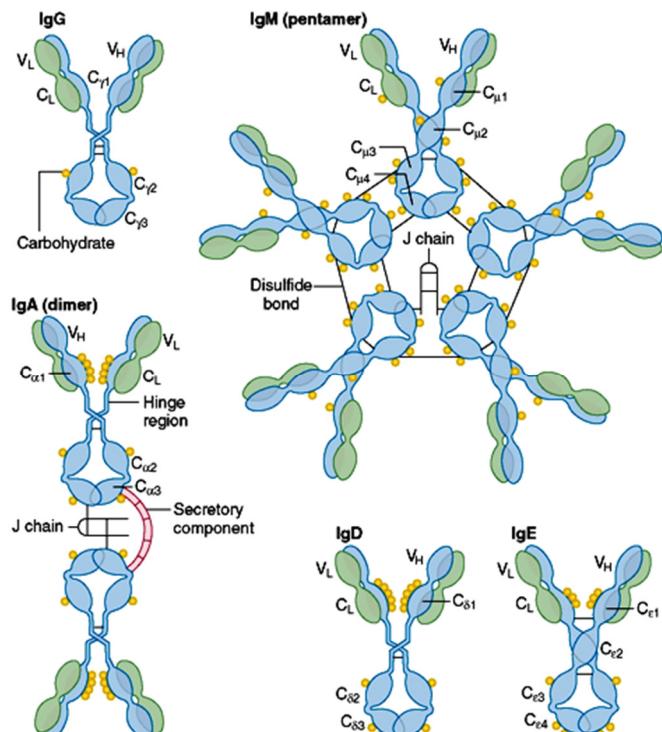


Figure 54 : Les classes ou isotypes d'immunoglobulines.

### 3.2.1. Les IgA (Alpha $\alpha$ . Poids moléculaire variant de 150 à 300KDa)

Les IgA trouvées dans le sérum sont monomériques mais celles présentes dans les sécrétions sont sous la forme de dimères (associée à une chaîne J). Les IgA trouvées dans les sécrétions sont également associée à une autre molécule : la pièce sécrétoire ou chaîne T.

Les IgA sont produites dans les plasmocytes et la pièce sécrétoire est produite dans les cellules épithéliales et est ajoutée à l'IgA lorsque celle-ci passe dans les sécrétions. La pièce sécrétoire facilite le transport de l'IgA au travers de la muqueuse et protège également l'IgA de la dégradation dans les sécrétions.

Les IgA ont les propriétés suivantes :

- Occupent la deuxième place en matière d'abondance dans le sérum ;
- Sont les principales immunoglobulines retrouvées dans les sécrétions externes : lait, salive, larmes, mucus des tractus bronchique, urogénital et digestif. Les IgA sécrétées sont importantes dans l'immunité mucosale locale ;
- Normalement les IgA ne fixent pas le complément sauf si elles sont sous forme agrégée ;
- Les IgA peuvent se lier à certaines cellules comme les neutrophiles et certains lymphocytes.

### 3.2.2. Les IgD (Delta $\delta$ . Poids moléculaire 150KDa)

N'existe que sous la forme de monomère. Elles ont les propriétés suivantes :

- Elles sont retrouvée à des taux bas dans le sérum;
- Elles sont principalement retrouvée à la surface des cellules B où elle agit comme récepteur pour l'antigène (participent au BCR) ;
- Elles ne se fixent pas au complément.

### 3.2.3. Les IgE (Epsilon $\epsilon$ . Poids moléculaire 150KDa)

Existen sous la forme de monomère. La chaîne epsilon est formée de 4 domaines constants et un domaine variable (Elles possèdent un domaine supplémentaire dans la région constante). Les IgE ont les propriétés suivantes :

- Sont les immunoglobulines les moins abondantes dans le sérum car elles se lient fortement à des récepteurs Fc présents sur les basophiles et les mastocytes avant même d'interagir avec l'antigène ;
- Sont impliquées dans les réactions allergiques qui résultent de leur liaison aux mastocytes et aux basophiles. La liaison des allergènes aux IgE présents sur ces cellules conduit à la libération de divers médiateurs chimiques responsables des symptômes de l'allergie ;
- Elles jouent aussi un rôle dans les maladies parasitaires dues à des helminthes. Les éosinophiles possèdent des récepteurs Fc pour les IgE et la liaison des éosinophiles aux helminthes recouverts d'IgE conduit à l'élimination du parasite ;
- Elles ne fixent pas le complément.

### 3.2.4. Les IgG (Gamma $\gamma$ . Poids moléculaire 150KDa)

Toutes les IgG sont des monomères formées de 2 chaînes lourdes gamma  $\gamma$  composées chacune de VH, CH1, CH2, CH3 et de 2 chaînes légères (VL et CL). Chaque molécule d'IgG peut capter 2 molécules d'Ag (Valence de 2).

4 sous classes d'IgG (de 1 à 4) peuvent être définies sur la base du nombre des ponts disulfures S-S inter-caténaires et la longueur de la région charnière.

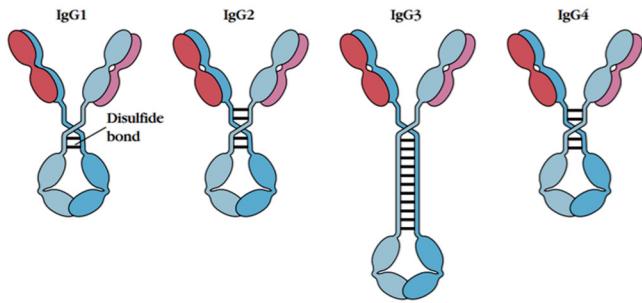


Figure 55 : Les 4 sous classes d'IgG.

Les IgG ont les propriétés suivantes :

- Sont les immunoglobulines majoritaires dans le sérum (75% des immunoglobulines sériques) ;
- Sont les immunoglobulines majoritaires dans l'espace extravasculaire ;
- Sont les seules (IgG1, 2, 3) pouvant traverser la barrière placentaire grâce à un récepteur pour la région Fc exprimé par les cellules placentaires ;
- Sont capables de fixer le complément : IgG3 est plus activateur du complément que IgG1 et 2, alors que IgG4 en est incapable ;
- Les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et certains lymphocytes possèdent des récepteurs pour la partie Fc des IgG1, IgG3 et à un moindre degré d'IgG4.

### 3.2.5. Les IgM (Mu $\mu$ . Poids moléculaire 900KDa)

Existent normalement sous la forme de pentamères, mais peuvent aussi exister sous la forme de monomères (ancrés à la membrane du lymphocyte B et formant le BCR). Dans leur forme pentamérique, toutes les chaînes lourdes et toutes les chaînes légères sont identiques. La valence des IgM pentamériques est théoriquement de 10. Les IgM sont faites de 5 unités reliées de façon covalente, par un pont disulfure, à une protéine appelée chaîne J (Joining). La chaîne Mu comprend 4 domaines constants et un domaine variable, sans région charnière. Les IgM ont les propriétés suivantes :

- Occupent la troisième place en termes d'abondance dans le sérum ;
- Sont les premières immunoglobulines à être produites par le fœtus ;
- Sont les premières immunoglobulines produites par les lymphocytes B naïfs après leur stimulation par un antigène ;
- Grâce à leur structure pentamérique, les IgM fixent bien le complément (grande efficacité dans la lyse des microorganismes) ;
- Grâce à leur structure pentamérique, les IgM sont aussi de bon anticorps agglutinants (agglutination des micro-organismes conduisant à leur élimination par le corps) ;
- Par le biais de récepteurs Fc, les IgM sont capables de se fixer à certaines cellules ;
- BCR (Immunoglobuline de surface des cellules B) : dans leur forme monomérique.

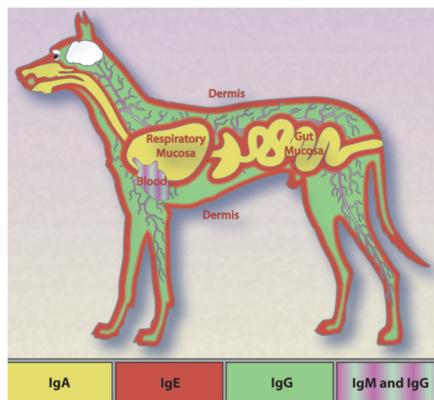


Figure 56 : Distribution des isotypes (classes) des immunoglobulines dans le corps.

### 3.3. Déterminants antigéniques des Ig (hétérogénéité des Ig)

Les Ig sont des protéines qui peuvent être de puissants immunogènes. On distingue 3 niveaux d'hétérogénéité qui correspondent à la nature des marqueurs antigéniques des Ig :

#### 3.3.1. Isotype

Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaînes lourdes et légères.

Ils définissent les classes et sous classes d'Ig.

Les isotypes sont présents chez tous les individus d'une même espèce, et ils diffèrent d'une espèce à une autre. Un anti-isotype (production d'Ac contre nos anticorps) est un xeno-anticorps (provient d'une autre espèce).

#### 3.3.2. Allotype

Les marqueurs allotypiques sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou groupes d'individus au sein d'une même espèce.

Les allotypes sont présent au niveau de certaines régions sur les domaines constant des IgG, IgA et les chaînes légères kappa.

NB : Les vrais jumeaux ont les mêmes isotypes et les mêmes allotypes.

#### 3.3.3. Idiotype

Les déterminants antigéniques (séquences) se retrouvent sur un site de reconnaissance de l'Ag et seulement sur les parties variables. Ils peuvent être confondus avec les séquences impliquées dans le site actif (la liaison de l'idiotype avec l'anti-idiotype est bloquée par un haptène). Ils peuvent aussi être localisés en dehors du site actif (l'haptène ne bloque pas la liaison de l'idiotype avec l'anti-idiotype).

L'idiotype est caractéristique d'un anticorps, lui-même spécifique d'un antigène.

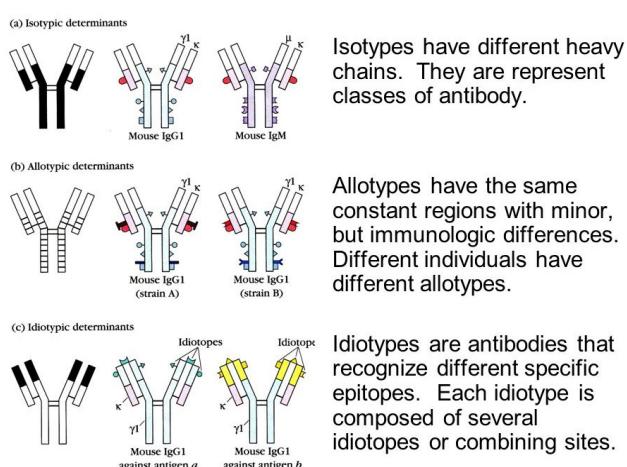


Figure 57 : Déterminants antigéniques des Immunoglobulines.

### 3.4. Fonctions des immunoglobulines

#### 3.4.1. Fonction de reconnaissance

Le BCR est le complexe moléculaire situé à la surface du lymphocyte B qui reconnaît l'Ag. Il est formé par l'Ig membranaire et de 2 hétérodimères unis par des ponts S-S : Ig Alpha et Ig Béta.

L'Ig se fixe sur l'Ag par le site Ac formé par les CDR des domaines VH et VL. Les hétérodimères alpha et béta sont responsables de la transmission du signal de reconnaissance à l'intérieur de la cellule.

#### 3.4.2. Fonctions effectrices

La liaison à l'Ag déclenche une série d'interactions synergiques avec d'autres protéines, cellules et tissus. Ce sont :

- L'opsonisation : Est la facilitation de la phagocytose des Ag qui se sont liés aux Ac grâce aux récepteurs pour le Fc des Ig situés sur les macrophages et les neutrophiles. Les anticorps responsables (IgG, IgA) sont alors appelés des opsonines ;
- L'activation du complément C : la fixation des anticorps sur les déterminants antigéniques cellulaires (bactéries, globules rouges allogéniques....) spécifiques permet la cytolysie de l'antigène par le complément ;
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC) : Les cellules NK possèdent un récepteur pour Fc. Elles fixent les complexes Ig-cellule infectée et entraînent la mort de la cellule par apoptose.
- Les mastocytes et les basophiles possèdent des récepteurs pour le Fc des IgE. La fixation de 2 molécules d'IgE aboutit à la dégranulation de la cellule.
- Neutralisation de toxines bactériennes (toxines des bacilles diphtériques et tétaniques), des virus, et des enzymes bactériennes (streptolysine, streptokinase). Les anticorps responsables sont IgG, IgM et IgA.

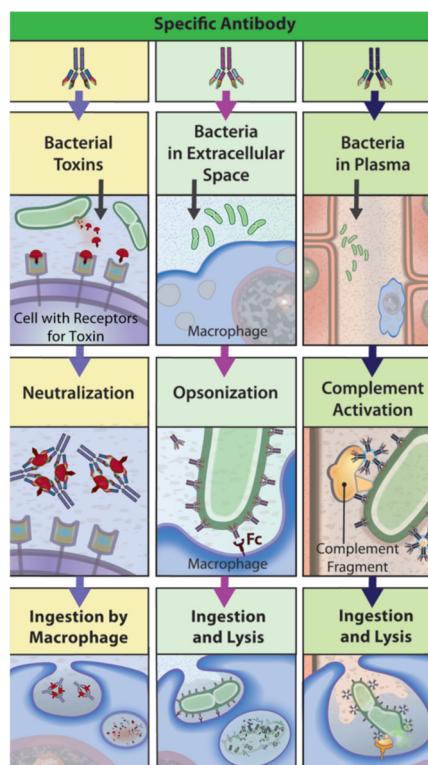


Figure 57 : Mécanismes d'action des immunoglobulines.

## Quelques références

- Abbas A-K et Lichtman A-H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Traduction de la 3<sup>e</sup> édition anglaise: Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier Masson SAS Edition. 2009. 244 pages.
- Abbas A-K., Lichtman A-H et Pillai S. Cellular and molecular immunology, 8<sup>th</sup> Ed. Elsevier Saunders Edition. 2015. 545 pages.
- Burmester G-R, Pezzutto A. Atlas de poche d'immunologie : Bases, analyses biologiques, pathologies. Edition Médecine-Sciences, Flammarion. 2000. 293 pages.
- Callahan G-N et Yates R-M. Basic veterinary immunology. University Press of Colorado Boulder. 2014. 350 pages.
- Carcelain G, Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E et Vitte J. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Enseignements thématique et intégré: Tissu lymphoïde et sanguine, immunopathologie et immuno-intervention, 2<sup>e</sup> Ed. Elsevier Masson SAS Edition. 2018. 344 pages.
- Goldsby R-A, Kindt T-J, Kuby J, Osborne B-A. Immunology, 5<sup>th</sup> Ed. Publisher Freeman W-H. 2002. 555 pages.
- Jeannin P, Chevailler S, Renier J-C et McIlroy K. Immunologie PCEM II. Faculté de médecine d'Angers. 2003-2004. 366 pages.
- Male D. Immunology: An Illustrated Outline, 5<sup>th</sup> Ed. Garland Science, Taylor & Francis Group Edition. 2014. 146 pages.
- Male D, Brostoff J, Roth D-B et Roitt I-M. Immunology, 8<sup>th</sup> Ed. Elsevier Saunders Edition. 2013. 590 pages.
- Nicolas J-F. Immunologie médicale. DC1 – UFR Lyon-Sud. 62 pages.
- Playfair J-H-L et Chain B-M. Immunology at a glance, 7<sup>th</sup> Ed. Blackwell Publishing Edition. 2001. 97 pages.
- Punt J, Stranford S-A, Jones P-P et Owen J-A. Kuby immunology 8th Ed. Publisher W-H Freeman. 2018. 1905 pages.
- Tizard I-R. Veterinary immunology, 9<sup>th</sup> Ed. Elsevier Saunders Edition. 2013. 615 pages.
- Yaici A, Arab O et Bellil M. Abrégé d'immunologie. Adapté des cours de la faculté de médecine d'Alger 2016-2017. 222 pages.