

Université Echahid Hamma Lakhdar - El Oued
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Niveau : Licence 2 (L2)

Spécialité : SNV

Module

Immunologie

Dr. HOUMRI Nawal

L'année universitaire 2024/2025

Programme

Semestre: 4^{ème} Semestre

U.E: Unité d'Enseignement Fondamentale 2

Matière 2: Immunologie

Objectif de l'enseignement

L'objectif de cet enseignement est de faire connaître aux étudiants le rôle de l'immunité, les systèmes de défense immunitaire, les types de réponse immunitaire et les dysfonctionnements du système immunitaire.

Connaissances préalables recommandées (*descriptif succinct des connaissances requises pour pouvoir suivre cet enseignement – Maximum 2 lignes*).

L'étudiant doit avoir des notions élémentaires sur le système immunitaire.

Contenu de la Matière

1. Introduction à l'immunologie.

- 1.1. Rôle de l'immunité
- 1.2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte

2. Ontogénèse du système immunitaire

- 2.1. Cellules B et organes lymphoïdes
- 2.2. Cellules T
- 2.3. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle
- 2.4. Education des cellules T à l'intérieur du thymus
- 2.5. Autres cellules (Cellules myéloïdes)

3. CMH

4. La réponse immunitaire non spécifique

- Cellules intervenantes et complément

5. La réponse immunitaire spécifique

5.1. Cellulaire

5.2. Humorale

6. Cooperation cellulaire et humorale

6.1. Coopération entre les différentes cellules

6.2. Cytokines

7. Dysfonctionnement du système immunitaire

8. Les principaux tests en immunologie

8.1. Agglutination

8.2. Immuno-précipitation

8.3. Immunoélectrophorèse

8.4. Immunofluorescence

8.5. Elisa Techniques

Mode d'évaluation

Contrôle continu et Examen semestriel

Références.

Table des matières

<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Chapitre 1. Introduction à l'immunologie.	
1. 1. Rôle de l'immunité	02
1. 2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte	04
Chapitre 2. Ontogénèse du système immunitaire	
2.1 Cellules B et organes lymphoïdes	12
	19
2.2. Cellules T	
2.3. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle	20
2.4. Education des cellules T à l'intérieur du thymus	23
2.5. Autres cellules (Cellules myéloïdes)	25
Chapitre 3. CMH	31
Chapitre 4. La réponse immunitaire non spécifique	
4.1. Cellules intervenantes	34
4.2. complément	37
Chapitre 5. La réponse immunitaire spécifique	
5.1. Cellulaire	40
5.2. Humorale	46
Chapitre 6. Cooperation cellulaire et humorale	55
6.1. Coopération entre les différentes cellules	
6.2. Cytokines	58
Chapitre 7. Dysfonctionnement du système immunitaire	64
Chapitre 8. Les principaux tests en immunologie	
8.1. Agglutination	68
8.2. Immuno-précipitation	70
	72
8.3. Immunoélectrophorèse	
8.4. Immunofluorescence	73
	74
8.5. Elisa Techniques	
Références	77

Chapitre 1 : Introduction à l'immunologie

Notions immunologiques

L'**immunologie** est la discipline qui étudie le système immunitaire et son rôle dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes, elle est fortement liée à la théorie du soi et du non-soi. Ce domaine de recherche a connu des avancées majeures, améliorant la compréhension des maladies infectieuses, auto-immunes et cancéreuses.

L'**immunité**, du latin *immunitas*, signifiant « protection », désigne l'ensemble des mécanismes de défense permettant à un organisme de préserver son intégrité face aux agressions extérieures et aux altérations internes. Elle repose sur la capacité du système immunitaire de **reconnaître** et **tolérer** ce qui lui appartient en propre (**le soi**) et de **reconnaître** et **rejeter** ce qui lui est étranger (**le non soi**).

Le **système immunitaire** constitue un réseau complexe d'organes, de tissus, de cellules et de molécules agissant de manière coordonnée pour protéger l'organisme contre les infections.

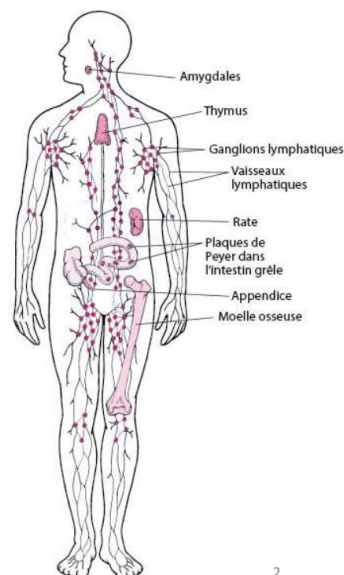
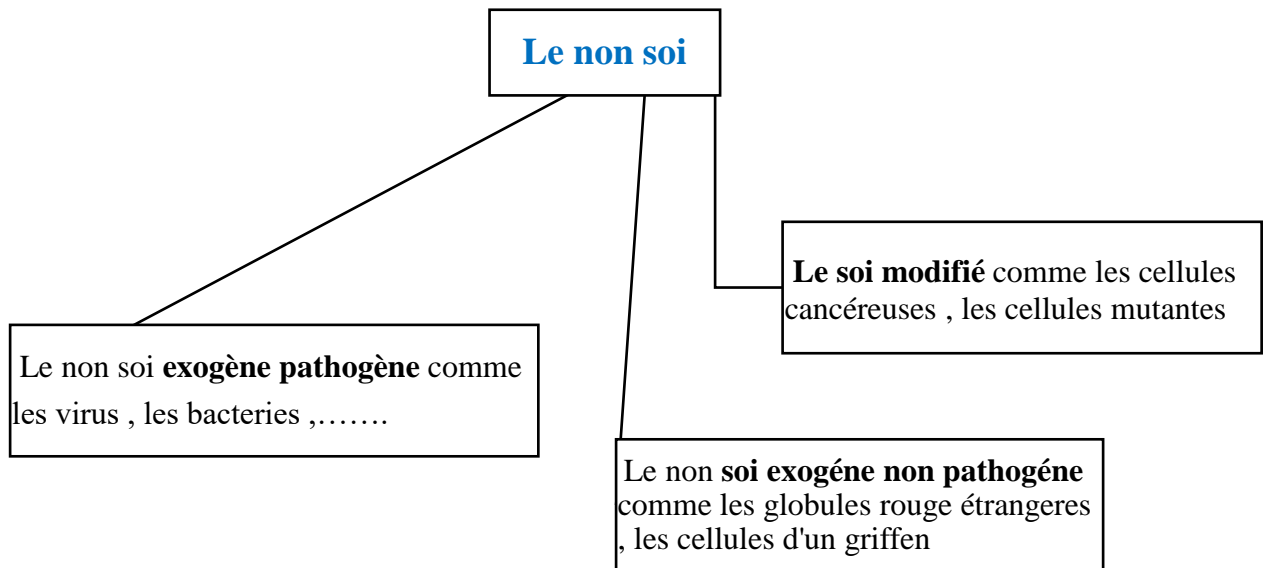


Figure 1 : Le système immunitaire

Le **soi** renvoie à l'identité biologique propre à chaque individu, définie par l'ensemble des marqueurs moléculaires qui distinguent un organisme de tout autre. Ces déterminants, essentiellement portés par les cellules et les tissus, permettent au système immunitaire de reconnaître ce qui lui est propre et de différencier le « soi » du « non-soi ».

Le **non-soi** désigne l'ensemble des **substances étrangères** à l'organisme, reconnues comme potentiellement **dangereuses** par le système immunitaire et capables de **déclencher** une réponse immunitaire. Ces éléments incluent les agents pathogènes, les cellules anormales, ainsi que toute molécule étrangère susceptible d'être perçue comme une menace pour l'intégrité biologique de l'hôte.



La réponse immunitaire désigne l'ensemble des mécanismes orchestrés par le système immunitaire afin de préserver l'organisme des agressions extérieures. L'efficacité de cette réponse conditionne la capacité de l'organisme à résister aux infections et à maintenir son équilibre biologique.

1.1. Rôle de l'immunité :

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans **la protection et l'équilibre de l'organisme** en assurant plusieurs fonctions clés. Il **détecte** et **élimine** les agents pathogènes tels que les bactéries, virus, champignons et parasites, **empêchant** ainsi le développement d'infections. Il contribue également à la **surveillance immunitaire** contre les cellules anormales, réduisant ainsi le risque de cancer.

Par ailleurs, il participe au maintien de **l'homéostasie en éliminant** les cellules mortes et en régulant les processus inflammatoires.

Un autre aspect fondamental de son action est **la tolérance immunitaire**, qui permet d'éviter les réactions auto-immunes en préservant l'intégrité des constituants du soi.

L'immunité repose sur deux grandes systèmes de défense complémentaires :

- ❖ **L'immunité innée**, aussi appelée **immunité naturelle ou non spécifique**, est la première ligne de défense. Elle est présente dès la naissance et agit immédiatement après une infection, sans nécessiter de reconnaissance préalable de l'agent envahisseur.

Elle est caractérisée par :

- **Rapidité d'action** : elle est activée en quelques minutes à quelques heures après l'entrée d'un agent pathogène.
- **Absence de mémoire immunitaire** : contrairement à l'immunité adaptative, elle ne garde pas de trace des infections précédentes.
- **Non-spécificité** : elle reconnaît des motifs communs aux pathogènes, appelés **motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs)**, via des récepteurs spécialisés comme les **Toll-like receptors (TLR)**.

Dont les Principaux acteurs sont :

➤ **Barrières physiques et chimiques :**

- **Peau** : première barrière contre les agents infectieux grâce à son épiderme kératinisé.
- **Muqueuses** : recouvrent les voies respiratoires, digestives et génito-urinaires, sécrétant du mucus pour piéger les agents pathogènes.
- **Sécrétions chimiques** : comme l'acidité gastrique, la salive (lysozyme), et les peptides antimicrobiens.

➤ **Cellules immunitaires innées :**

- **Les macrophages** : phagocytent et digèrent les agents pathogènes tout en libérant des médiateurs inflammatoires.
- **Les neutrophiles** : première ligne de défense cellulaire, éliminent les pathogènes par phagocytose et production de radicaux libres.
- **Les cellules dendritiques** : captent les antigènes et jouent un rôle clé dans l'activation de l'immunité adaptative.
- **Les cellules NK (Natural Killer)** : détruisent les cellules infectées ou tumorales par apoptose.

➤ **Réactions immunitaires associées :**

- **Inflammation** : processus déclenché pour recruter les cellules immunitaires sur le site d'infection et éliminer les agents pathogènes.

- **Complément** : ensemble de protéines plasmatiques activées en cascade, permettant la lyse des pathogènes et facilitant leur élimination.

❖ **L'immunité adaptative**, ou immunité **acquise**, est **plus spécifique** et intervient après l'activation de l'immunité innée. Elle repose sur la reconnaissance d'antigènes **spécifiques** et développe **une mémoire immunitaire** permettant une réponse **plus rapide et efficace** lors d'une réinfection.

Les acteurs clés de l'immunité adaptative :

- Les lymphocytes **B (immunité humorale)** :
 - Produisent des anticorps (immunoglobulines, Ig) spécifiques aux antigènes.
 - Assurent une immunité à long terme via les lymphocytes B mémoire.
- Les lymphocytes **T (immunité cellulaire)** :
 - **Lymphocytes T CD4+ (T auxiliaires)** : coordonnent la réponse immunitaire en stimulant les autres cellules immunitaires.
 - **Lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques)** : détruisent les cellules infectées par des virus ou cellules tumorales.
- Des molécules impliquées dans la réponse adaptative :
 - **Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** : permet la présentation des antigènes aux lymphocytes T.
 - **Les cytokines** : molécules de signalisation qui régulent la communication entre les cellules immunitaires.

1.2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte :

1.2.1. Rapport avec la quotidienne :

L'immunologie, en tant que science de la défense biologique, joue un rôle fondamental dans la santé humaine et a profondément transformé la médecine moderne. Ses avancées ont non seulement permis de mieux comprendre les mécanismes de protection de l'organisme, mais aussi de développer des stratégies thérapeutiques révolutionnaires.

- **Prévention** : Le système immunitaire constitue la première ligne de défense de l'organisme en assurant la reconnaissance, la neutralisation et l'élimination des agents pathogènes susceptibles d'engendrer des infections. Parmi les avancées majeures en immunologie, la vaccination se distingue comme une stratégie préventive essentielle. En exposant le système immunitaire à des antigènes spécifiques, elle induit une réponse adaptative durable, favorisant

ainsi le développement d'une mémoire immunitaire capable de protéger efficacement contre de nombreuses maladies infectieuses. Cette approche a permis de réduire considérablement l'incidence de pathologies graves et demeure un pilier fondamental de la santé publique.

- **Une meilleure compréhension pour des thérapies ciblées** : Les dysfonctionnements du système immunitaire peuvent conduire à des maladies auto-immunes, où l'organisme attaque ses propres cellules. Des pathologies comme le **diabète de type 1**, la **sclérose en plaques**, ou la **polyarthrite rhumatoïde** sont mieux comprises grâce aux études sur les lymphocytes T et les auto-anticorps. Ces avancées ont permis le développement de traitements biologiques ciblés, comme les **anticorps monoclonaux**, qui modulent spécifiquement la réponse immunitaire.
- **La transplantation d'organes et la maîtrise du rejet immunitaire** : Le succès des greffes d'organes repose en grande partie sur la compréhension du système immunitaire. En effet, le rejet de greffe est une réponse immunitaire dirigée contre un organe perçu comme étranger. Grâce aux avancées en immunologie, des traitements immunosuppresseurs permettent aujourd'hui d'améliorer la tolérance aux greffes et d'augmenter leur durée de vie.
- **L'immunothérapie : une révolution dans le traitement des cancers** : L'immunologie a ouvert la voie à des traitements innovants contre les cancers, notamment grâce aux **inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**. Ces molécules, en bloquant les mécanismes qui freinent l'action du système immunitaire, permettent aux lymphocytes T de reconnaître et d'éliminer plus efficacement les cellules tumorales. Des thérapies comme les anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 ont considérablement amélioré le pronostic de certains cancers agressifs, comme le mélanome ou le cancer du poumon.
- **L'immunologie au service du diagnostic et du suivi des maladies** : L'évolution des tests immunologiques a révolutionné le diagnostic médical. Par exemple, les **tests sérologiques**, qui détectent la présence d'anticorps dans le sang, permettent d'évaluer l'immunité acquise après une infection ou une vaccination. Durant la pandémie de COVID-19, ces tests ont été essentiels pour surveiller la propagation du virus et l'efficacité des vaccins.

1.2.2. Les grandes découvertes en immunologie

L'immunologie, en tant que discipline fondamentale de la biologie et de la médecine, a connu des découvertes révolutionnaires qui ont transformé la compréhension du système immunitaire et ouvert la voie à des applications médicales majeures. Ces avancées ont non seulement permis de lutter efficacement contre les infections, mais aussi de développer des

stratégies thérapeutiques innovantes contre les cancers, les maladies auto-immunes et les rejets de greffe.

a) La découverte de l'immunité et la vaccination (Jenner, Pasteur, Metchnikoff)

- **Edward Jenner (1796)** : Il est le premier à démontrer l'efficacité de la vaccination en utilisant le virus de la vaccine (variole bovine) pour immuniser contre la variole humaine, marquant ainsi le début de l'immunoprophylaxie.



Edward Jenner (1796)

- **Louis Pasteur (1880-1885)** : Il développe le principe de l'atténuation des agents pathogènes et met au point les vaccins contre la rage, le choléra aviaire et le charbon.



Louis Pasteur (1880-1885)

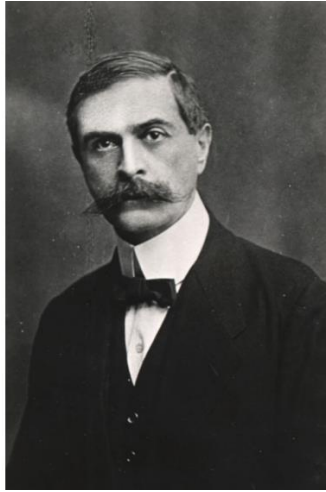
- **Élie Metchnikoff (1882)** : Il découvre la phagocytose, mécanisme par lequel certaines cellules immunitaires (les macrophages) ingèrent et détruisent les agents pathogènes, établissant ainsi les bases de l'immunité innée.



Élie Metchnikoff (1882)

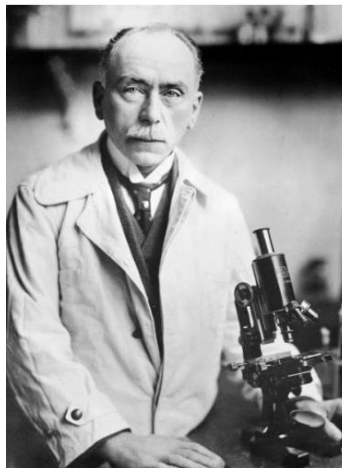
b) Le système des groupes sanguins et les transfusions (Landsteiner, 1900)

- **Karl Landsteiner (1900)** : Il identifie les groupes sanguins **ABO**, démontrant que la présence ou l'absence d'antigènes spécifiques sur les globules rouges influence la compatibilité des transfusions sanguines. Cette découverte a rendu possibles les transfusions sécurisées et a révolutionné la médecine transfusionnelle.



Karl Landsteiner (1900)

- c) **La découverte du système du complément (Bordet, 1895)**
- **Jules Bordet** met en évidence le **système du complément**, un ensemble de protéines plasmatiques jouant un rôle clé dans la destruction des agents pathogènes et la modulation de la réponse immunitaire. Il démontre aussi que les anticorps peuvent détruire des cellules cibles en présence du complément, ce qui a ouvert la voie au développement des **tests de diagnostic sérologique**, comme le **test de Wassermann pour la syphilis**.



Jules Bordet (1895)

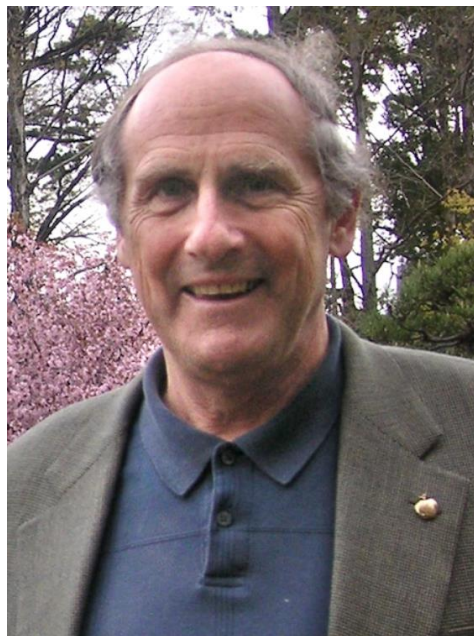
d) **La distinction entre immunité innée et adaptative**

- **Frank Macfarlane Burnet et Peter Medawar (1949)** : Ils introduisent le concept de **tolérance immunitaire acquise**, expliquant comment le système immunitaire apprend à ne pas attaquer les cellules du soi.



Frank Macfarlane Burnet et Peter Medawar (1949)

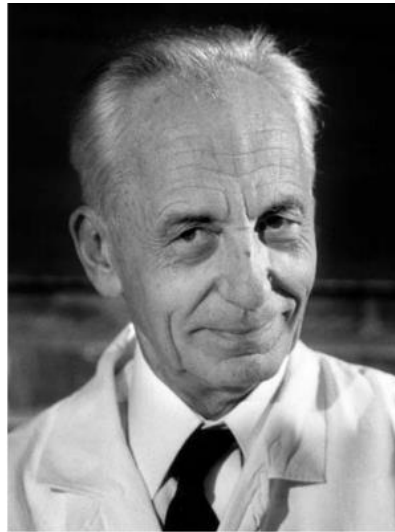
- **Ralph Steinman (1973)** : Il découvre les cellules dendritiques, essentielles à l'activation des lymphocytes T et donc à l'immunité adaptative.



Ralph Steinman (1973)

- e) **Le concept du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et son rôle dans la reconnaissance du soi**

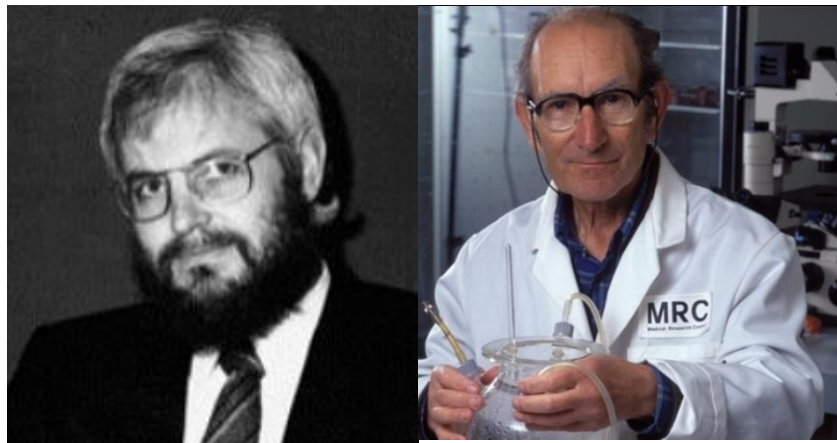
- **Jean Dausset (1958)** : Il identifie les antigènes du système **HLA (Human Leukocyte Antigen)**, fondamentaux dans la reconnaissance du soi et la transplantation d'organes. Cette avancée a permis de mieux comprendre le rejet de greffe et d'optimiser la compatibilité des donneurs et receveurs.



Jean Dausset (1958)

f) L'ère de l'immunothérapie et des anticorps monoclonaux

- **Georges Köhler et César Milstein (1975)** : Ils développent la technologie des **anticorps monoclonaux**, permettant de cibler spécifiquement des cellules ou des molécules impliquées dans diverses pathologies, y compris le cancer et les maladies auto-immunes.



Georges Köhler et César Milstein (1975)

- **James Allison et Tasuku Honjo (1996-2018)** : Ils découvrent les **points de contrôle immunitaires** (CTLA-4 et PD-1), révolutionnant l'immunothérapie anticancéreuse et

ouvrant la voie aux inhibiteurs de points de contrôle, qui activent le système immunitaire contre les cellules tumorales.



Tasuku Honjo et James Allison (1996-2018)

Chapitre 2 : Ontogénèse du système immunitaire

Introduction

L'**ontogénèse du système immunitaire** correspond au développement et à la maturation des cellules immunitaires, garantissant une défense efficace contre les agents pathogènes tout en maintenant la tolérance au soi. Ce processus repose sur la différenciation des cellules immunitaires dans les **organes lymphoïdes primaires** (moelle osseuse et thymus) avant leur activation dans les **organes lymphoïdes secondaires** (ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

2.1. Cellules B et organes lymphoïdes

Le système immunitaire repose sur une architecture complexe intégrant des organes spécialisés et des tissus interconnectés, au sein desquels circulent en permanence les cellules de l'immunité innée et adaptative. Cette organisation font du système immunitaire un véritable gardien de l'équilibre biologique, capable d'adapter ses réponses aux défis immunologiques rencontrés.

Les organes lymphoïdes se répartissent en deux catégories principales, chacune jouant un rôle distinct dans le développement et la régulation du système immunitaire.

a) Les organes lymphoïdes primaires (centraux) :

Les organes lymphoïdes primaires, également appelés organes centraux, englobent **la moelle osseuse et le thymus**.

Ils constituent les structures essentielles à **l'ontogénèse, à la prolifération et à la maturation** des cellules immunitaires, en particulier des lymphocytes.

b) Les organes lymphoïdes secondaires (périphériques) :

Les organes lymphoïdes secondaires, ou périphériques, sont les sites où se **concentrent** les lymphocytes et où **s'initie l'activation de la réponse immunitaire** en présence d'un antigène.

Ils assurent l'interaction entre les cellules immunitaires et les agents pathogènes, permettant ainsi une réponse ciblée et efficace, parmi ces organes on distingue : **Les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue)**.

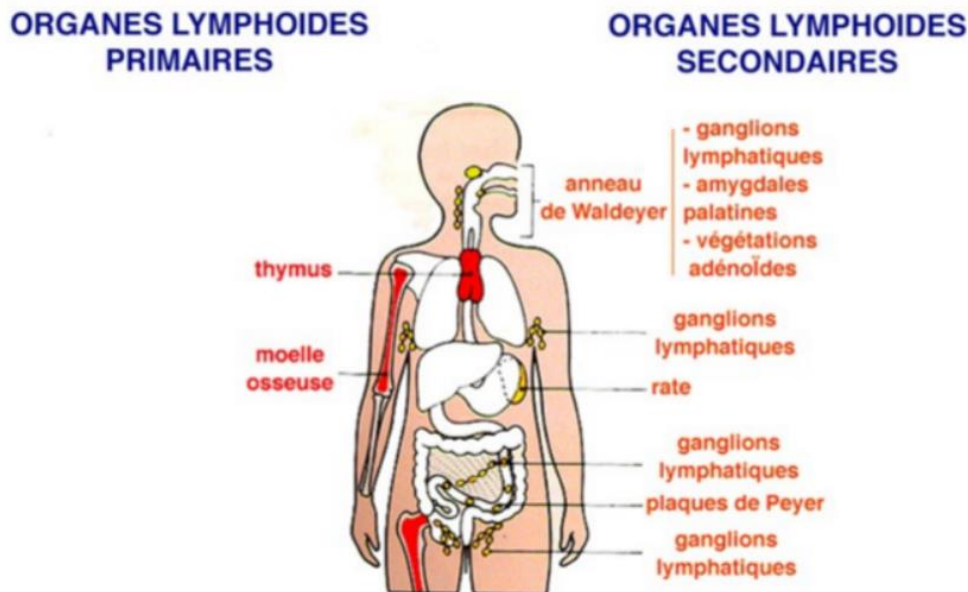


Figure 1 : Organes lymphoïdes primaires et secondaires.

2.1.1. Les organes lymphoïdes

2.1.1.1. Les organes lymphoïdes centraux :

Les organes lymphoïdes centraux sont le siège de la production, de la différenciation et de la maturation des cellules immunitaires. Ils assurent l'émergence d'un répertoire immunitaire fonctionnel en générant des lymphocytes capables de reconnaître les antigènes tout en éliminant ceux qui réagissent contre les structures du soi. Ce processus est essentiel pour garantir une réponse immunitaire efficace et prévenir les maladies auto-immunes.

En plus de leur rôle dans la sélection et l'éducation des cellules immunitaires, ces organes contribuent au maintien de l'homéostasie du système immunitaire en renouvelant en continu les populations de lymphocytes. Leur bon fonctionnement est fondamental pour assurer une défense adaptative robuste et tolérante, protégeant ainsi l'organisme contre les agents pathogènes tout en préservant ses propres tissus.

a) La moelle osseuse

La moelle osseuse constitue un organe lymphoïde primaire essentiel, siège de l'hématopoïèse et de la genèse des cellules immunitaires, localisé à l'intérieur des cavités médullaires des os. Chez l'adulte, elle se trouve principalement dans les os plats (sternum, côtes, os iliaques, vertèbres) et dans les extrémités proximales des os longs (fémur, humérus). Elle assure la production des lymphocytes à partir des cellules souches hématopoïétiques et joue un rôle central dans la maturation des lymphocytes B avant leur migration vers les organes lymphoïdes secondaires.

En plus de sa fonction de renouvellement cellulaire, la moelle osseuse régule finement l'équilibre du système immunitaire en contrôlant la différenciation et la sélection des cellules immunitaires. Son environnement microstructuré favorise les interactions entre cellules stromales et précurseurs lymphocytaires, garantissant ainsi une réponse immunitaire efficace et tolérante au soi.

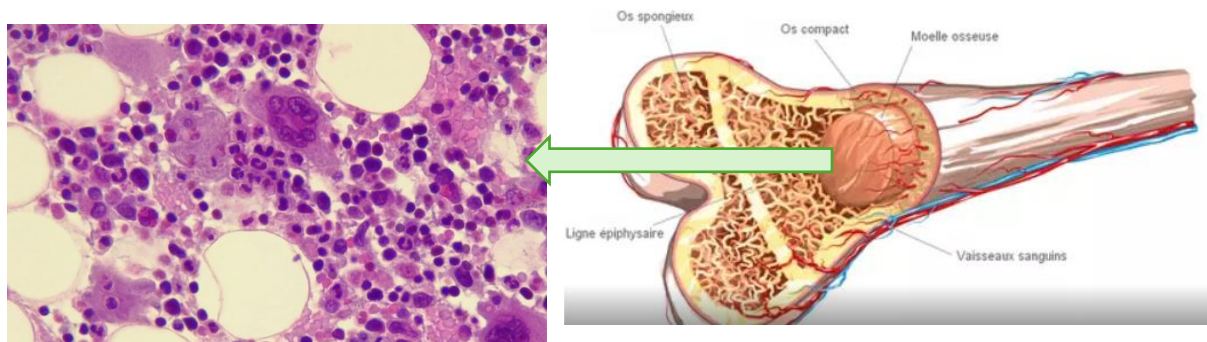


Figure 2 : La moelle osseuse

b) Le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde primaire situé dans la partie antérieure du médiastin, juste derrière le sternum et au-dessus du cœur. Il est constitué de deux lobes asymétriques entourés d'une capsule fibreuse et subdivisés en lobules par des septa conjonctifs.

Chez l'enfant, le thymus est bien développé et joue un rôle essentiel dans la maturation des lymphocytes T. Avec l'âge, il subit une involution progressive et est remplacé en partie par du tissu adipeux, bien que son activité fonctionnelle persiste à un niveau réduit.

Sa position centrale et sa connexion avec le système vasculaire et lymphatique lui permettent de recevoir les précurseurs lymphocytaires provenant de la moelle osseuse et d'assurer leur éducation avant leur dissémination vers les organes lymphoïdes secondaires.

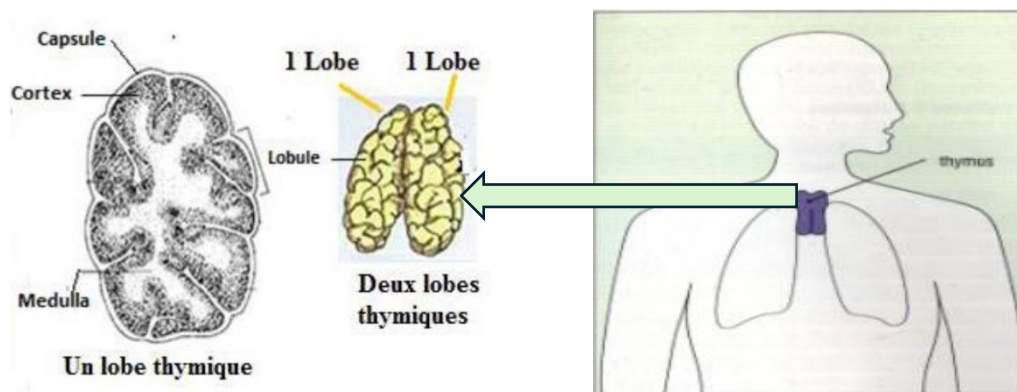


Figure 3 : Le Thymus

2.1.2. Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires sont des sites stratégiques où s'organise la réponse immunitaire adaptative. Ils constituent des zones de rencontre entre les cellules immunitaires et les antigènes, permettant ainsi l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices ou mémoires.

En facilitant la reconnaissance spécifique des antigènes et la coopération entre les différentes cellules immunitaires, ces organes optimisent la mise en place d'une réponse ciblée et efficace. Ils jouent également un rôle clé dans la surveillance immunitaire en filtrant le sang et la lymphe, contribuant ainsi à l'élimination des pathogènes et au maintien de l'équilibre immunitaire.

2.1.2.1. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des structures encapsulées, essentielles à l'immunité adaptative, situées stratégiquement le long du réseau lymphatique. Ils agissent comme des centres de filtration et de coordination immunitaire, permettant la reconnaissance et l'élimination rapide des agents pathogènes.

En situation normale, un ganglion lymphatique mesure entre **0,5 et 1 cm** de diamètre. Toutefois, en réponse à une stimulation antigénique (infection, inflammation, cancer), il peut atteindre **2 à 3 cm**, traduisant une activation intense des lymphocytes et une augmentation du flux lymphatique.

Chaque ganglion lymphatique est une structure ovoïde, entourée d'une capsule de tissu conjonctif d'où émergent des **vaisseaux lymphatiques afférents**, acheminant la lymphe contenant des antigènes et des cellules immunitaires. L'organisation interne est divisée en trois zones principales :

- **Le cortex** est une zone périphérique située juste sous la capsule. Il contient des follicules lymphoïdes riches en lymphocytes B.
- **Le paracortex**, principalement composé de lymphocytes T et de cellules dendritiques, jouant un rôle clé dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.
- **La médulla**, contenant des macrophages et des plasmocytes impliqués dans la production et la libération des anticorps.

La lymphe traverse ces structures, permettant une interaction efficace entre les antigènes et les cellules immunitaires, avant d'être évacuée par les **vaisseaux lymphatiques efférents**.

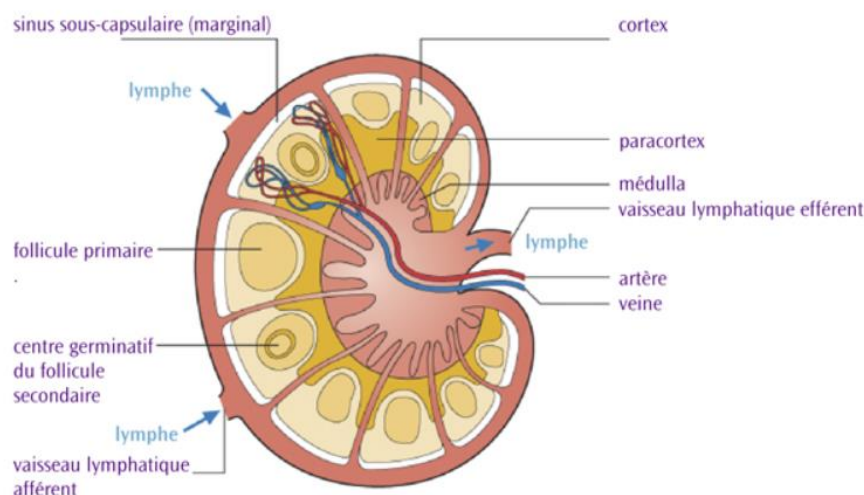


Figure 4 : Ganglion lymphatique

II.1.2.2. La rate

La rate est un **organe lymphoïde secondaire** jouant un rôle fondamental dans la régulation des réponses immunitaires et le maintien de l'homéostasie sanguine. Située dans **l'hypochondre gauche**, sous le diaphragme et en relation étroite avec l'estomac et le rein gauche, elle est protégée par la cage thoracique. Cet organe, de **12 cm de long, 7 cm de large et 3 cm d'épaisseur**, pèse entre **150 et 200 g chez l'adulte**, enveloppée par une **capsule fibreuse**.

Elle joue un rôle majeur dans **la reconnaissance des antigènes circulants**, assurant une défense immunitaire efficace. De plus, elle est impliquée dans **l'hématopoïèse embryonnaire**, contribuant à la production des cellules sanguines avant que cette fonction ne soit assurée par la moelle osseuse.

La rate se divise en **deux compartiments spécialisés**, chacun jouant un rôle distinct dans l'immunité et la régulation sanguine :

- **La Pulpe Rouge** : Cette région, majoritairement constituée de **sinusoïdes vasculaires et de cordons spléniques (de Billroth)**, assure la **filtration sanguine**. Elle élimine les **globules rouges âgés ou anormaux**, tout en permettant la récupération du fer pour la

production de nouvelles hématies. Riche en **macrophages**, elle participe activement à l'élimination des agents pathogènes et des débris cellulaires.

- **La Pulpe Blanche** : Partie immunologique de la rate, elle est principalement composée de **lymphocytes B et T**. Les **manchons péri-artériolaires (PALS)** abritent les lymphocytes T, tandis que les **follicules lymphoïdes** sont riches en lymphocytes B. Cette structure est essentielle à **l'activation des cellules immunitaires** et au déclenchement des réponses immunitaires spécifiques contre les antigènes circulants.

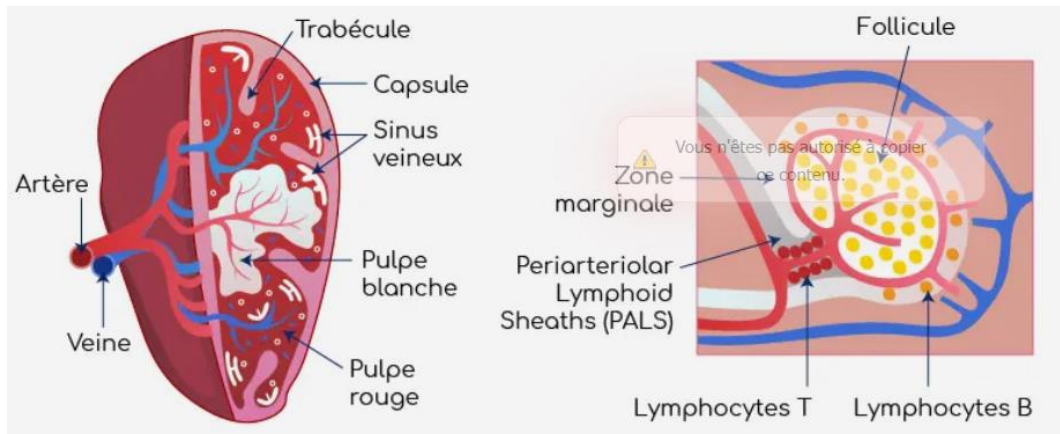


Figure 5 : La rate

2.1.2.3. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses constitue une barrière immunitaire essentielle en assurant la surveillance et la défense des muqueuses, qui représentent la principale interface entre l'organisme et l'environnement extérieur. Ces tissus sont disséminés dans différentes régions de l'organisme et jouent un rôle crucial dans l'initiation des réponses immunitaires locales contre les agents pathogènes.

Le MALT regroupe plusieurs structures spécialisées, qui varient selon leur localisation anatomique :

- **Le GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)** : Tissu lymphoïde associé à l'intestin, comprenant :
 - ✓ **Les plaques de Peyer** : Situées dans l'iléon, elles sont constituées d'amas de follicules lymphoïdes riches en lymphocytes B et T, ainsi qu'en cellules dendritiques. Elles sont recouvertes d'un épithélium spécialisé contenant des **cellules M**, qui captent et transportent les antigènes vers les cellules immunitaires sous-jacentes.

- ✓ **L'appendice vermiforme** : Considéré comme un organe lymphoïde secondaire, il joue un rôle dans l'éducation du système immunitaire intestinal et la régulation du microbiote.
- ✓ **Les follicules lymphoïdes isolés** : Disséminés dans l'ensemble du tube digestif, ils renforcent la réponse immunitaire locale.
- **Le BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)** : Localisé au niveau des bronches, il participe à l'immunité pulmonaire en détectant et neutralisant les pathogènes inhalés.
- **Le NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue)** : Tissu lymphoïde présent dans les muqueuses nasales et le pharynx, qui comprend :
 - ✓ **Les amygdales palatines, pharyngées et linguales** : formant l'anneau de Waldeyer, elles sont constituées de follicules lymphoïdes et assurent une première ligne de défense contre les agents infectieux inhalés ou ingérés.
- **SALT (Skin-Associated Lymphoid Tissue)** : Tissu lymphoïde associé à la peau constitue une composante essentielle du système immunitaire périphérique, assurant la protection de l'organisme contre les agents pathogènes tout en maintenant l'équilibre immunitaire cutané. Il joue un rôle clé dans la **surveillance immunitaire**, la **réparation des tissus** et la **tolérance immunitaire** face aux antigènes environnementaux.

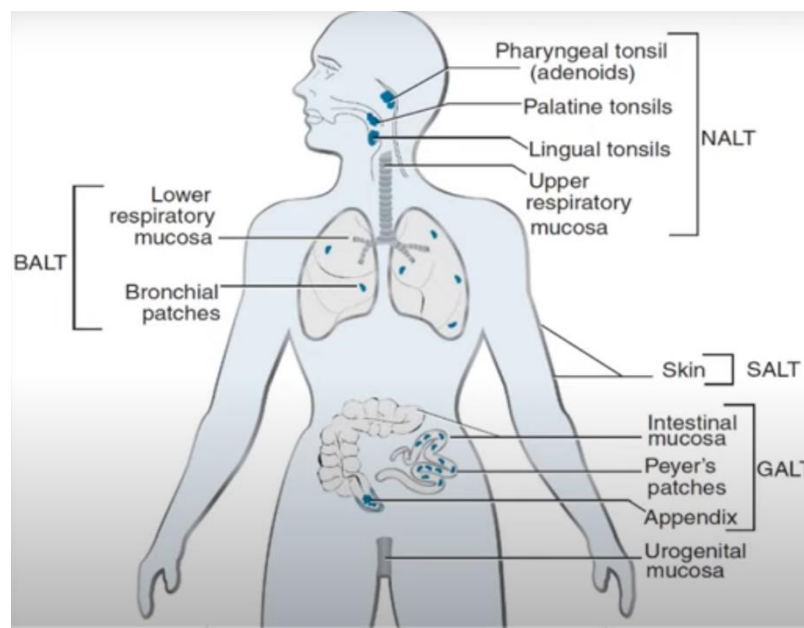


Figure 6: MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

2.1.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B, éléments clés de **l'immunité adaptative**, jouent un rôle central dans la défense contre **les agents pathogènes extracellulaires**. Leur appellation provient de la **Bourse de**

Fabricius, un organe lymphoïde propre aux oiseaux où ces cellules achèvent leur maturation. Chez l'Homme et les mammifères, ce processus a lieu exclusivement dans **la moelle osseuse**, un organe lymphoïde primaire essentiel.

Les LB constituent environ 5 à 15 % des lymphocytes circulants se distinguent par l'expression du **BCR** (*B Cell Receptor*) à leur surface, un récepteur membranaire qui leur permet de reconnaître spécifiquement un antigène donné. Ces récepteurs sont en réalité **des immunoglobulines (Ig) de surface**, qui servent à la détection et à la liaison des antigènes. Produites par la cellule elle-même, elles sont des hétérodimères constitués de deux chaînes lourdes (*heavy*, H) et de deux chaînes légères (*light*, L), chacune comportant une région constante (C) et une région variable (V). L'agencement tridimensionnel des domaines variables des chaînes lourdes et légères forme le site de fixation à l'antigène, appelé paratope.

La reconnaissance d'un antigène par le BCR déclenche une cascade de signaux intracellulaires, transmise par le complexe formé des protéines I α (CD79a) et I β (CD79b). Cette activation entraîne la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, qui évoluent en **plasmocytes**, cellules spécialisées dans la production et **la sécrétion d'anticorps** (ou immunoglobulines, Ig). Ces anticorps neutralisent les agents pathogènes, facilitant ainsi leur élimination par d'autres cellules immunitaires.

En outre, une partie des lymphocytes B activés se différencie en **cellules B mémoire**, capables de persister à long terme dans l'organisme. Cette mémoire immunitaire leur permet de réagir **plus rapidement** et **plus efficacement** lors d'une réinfection par le même agent pathogène, assurant ainsi une protection renforcée et durable.

2.2. Les lymphocytes T

Les **lymphocytes T**, sont des acteurs essentiels de **l'immunité adaptative**, jouant un rôle clé dans la reconnaissance et l'élimination **des cellules infectées ou anormales**. Leur nom provient du **Thymus**, organe lymphoïde primaire où ces cellules achèvent leur maturation après leur production dans la moelle osseuse.

Contrairement aux lymphocytes B, les LT n'agissent pas par la production d'anticorps, mais grâce à leur **TCR** (**T Cell Receptor**), un récepteur membranaire capable de reconnaître **des fragments antigéniques** présentés par les molécules du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)**. Après activation, les LT se différencient en différentes sous-populations spécialisées :

- ❖ **Les lymphocytes T CD4+ (auxiliaires)**, qui orchestrent la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines pour activer d'autres cellules immunitaires, notamment les lymphocytes B et les macrophages.
- ❖ **Les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques)**, qui éliminent spécifiquement les cellules infectées par des virus ou présentant des anomalies cancéreuses, grâce à la libération de perforines et de granzymes.
- ❖ **Les lymphocytes T régulateurs (Treg)**, qui contrôlent l'intensité de la réponse immunitaire et préviennent les réactions auto-immunes.

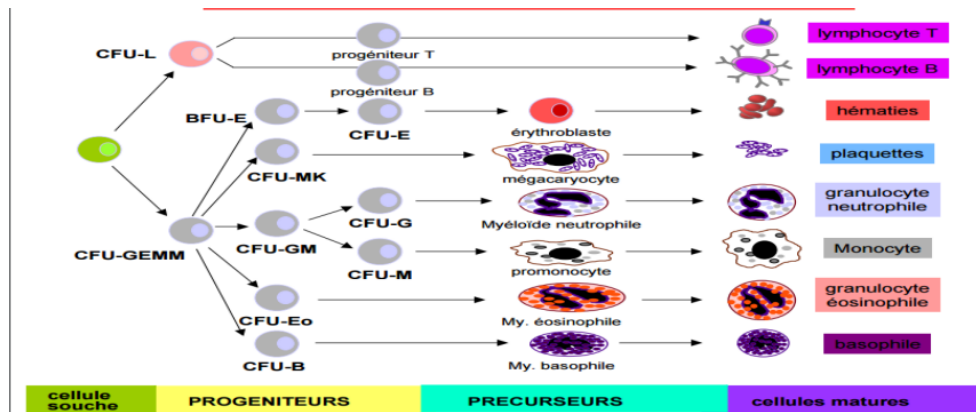
Grâce à leur mémoire immunitaire, les LT assurent une réponse plus rapide et efficace en cas de réinfection par le même agent pathogène, garantissant ainsi une protection durable de l'organisme.

Les **lymphocytes T $\alpha\beta$** constituent la majorité des LT circulants et sont définis par l'expression d'un **TCR composé de deux chaînes α et β** . Cependant, une sous-population distincte, les **lymphocytes T $\gamma\delta$** (1 à 10 % des LT totaux), est particulièrement abondante dans les tissus stratégiques tels que la peau, les muqueuses et le sang. À la croisée de l'immunité innée et adaptative, ces cellules exercent un rôle clé dans la surveillance immunitaire et la réponse rapide aux infections et aux agressions environnementales.

2.3. Education des cellules B à l'intérieur de la moelle

L'éducation des lymphocytes B se déroule principalement dans la moelle osseuse, où ces cellules subissent un processus de maturation rigoureux avant d'être libérées dans la circulation sanguine. Cette phase d'apprentissage immunologique est essentielle pour garantir que seules les cellules B fonctionnelles et non auto-réactives puissent participer à la réponse immunitaire adaptative.

La différenciation des lymphocytes B commence à partir **des cellules souches hématopoïétiques** pluripotentes de la moelle osseuse. Sous l'influence de divers facteurs de croissance et signaux environnementaux, ces cellules souches s'engagent progressivement dans la lignée lymphoïde, donnant naissance aux progéniteurs des lymphocytes B (pro-B).



L'éducation et la maturation des lymphocytes B se déroule en plusieurs stades :

a) Le stade pré-pro-B : l'engagement initial dans la lignée B

Au sein de la moelle osseuse, les précurseurs les plus immatures des lymphocytes B forment une population cellulaire appelée **pré-pro-B**. À ce stade précoce, ces cellules ne sont pas encore totalement engagées dans la lignée B et n'ont pas initié le réarrangement des gènes des immunoglobulines, un processus clé dans la formation du récepteur B (BCR).

Bien que leur programme de différenciation vers la lignée B soit en cours, l'expression des gènes *RAG-1* et *RAG-2*—indispensables à la recombinaison des segments géniques des immunoglobulines—reste très faible. En revanche, un marqueur précoce de l'identité B, **CD79a (Igα)**, est déjà détecté sous forme de protéines membranaires. Cette molécule, essentielle à la signalisation du futur BCR, marque ainsi le premier jalon moléculaire du destin lymphocytaire B.

Ce stade représente une phase préparatoire cruciale avant l'engagement définitif dans la lignée B et le passage au stade **pro-B**, où débutera le réarrangement des chaînes lourdes des immunoglobulines.

b) Le stade pro-B : l'initiation des réarrangements géniques

Le passage au stade **pro-B** marque le début du processus de réarrangement des gènes des immunoglobulines, qui s'effectue selon une séquence hautement contrôlée. Ce processus fondamental permet d'assurer la diversité et la spécificité du futur récepteur B (BCR).

Dans un premier temps, au sein des **pro-B précoces**, le réarrangement s'initie sur le **locus IGH** (chaîne lourde des immunoglobulines) simultanément sur les deux chromosomes 14. Il débute par la recombinaison d'un segment **DH (Diversity)** avec un segment **JH (Joining)**. Cette étape est

accompagnée de l'expression du marqueur membranaire **CD19**, un marqueur clé de l'identité lymphocytaire B.

Dans les **pro-B tardifs**, une recombinaison supplémentaire a lieu : un segment **VH (Variable)** s'associe aux segments **DJH** déjà réarrangés, mais uniquement sur un seul des deux allèles. Seuls les réarrangements **VHDJH** correctement formés, sans introduction de codon-stop, permettent la traduction d'une **région variable fonctionnelle**, conduisant à la synthèse d'une **chaîne lourde μ** dans le cytoplasme. Cette dernière constituera la première composante du futur BCR, marquant la transition vers le stade pré-B.

c) Le stade pré-B : l'expression du pré-BCR et l'expansion clonale

Le **stade pré-B** marque une avancée clé dans la différenciation des lymphocytes B. À ce stade, une faible proportion de la **chaîne lourde μ** est exprimée à la surface des cellules pré-B, où elle s'associe à une **pseudo-chaîne légère**, composée des protéines **$\lambda 5$** et **Vpré-B**. Ces éléments forment le **pré-BCR (précurseur du BCR)**, un complexe essentiel pour la progression de la maturation lymphocytaire B.

Le pré-BCR joue plusieurs rôles déterminants :

- ❖ Il permet à la cellule de franchir un **seuil de différenciation** et de poursuivre son développement.
- ❖ Il initie une **expansion clonale**, favorisant la prolifération des cellules pré-B porteuses d'un réarrangement fonctionnel de la chaîne lourde.
- ❖ Il induit le mécanisme d'**exclusion allélique**, en réduisant temporairement l'expression des **gènes RAG** afin d'empêcher la recombinaison de la chaîne lourde sur l'autre allèle, garantissant ainsi l'expression d'un unique récepteur B par cellule.

Après cette phase d'expansion, les **gènes RAG** sont de nouveau exprimés, permettant la recombinaison **VJ** des gènes des **chaînes légères**.

- ❖ Il commence sur un des deux **locus kappa**.
- ❖ Si aucun réarrangement fonctionnel n'est obtenu, la recombinaison se poursuit sur les **locus lambda**.

Seules les cellules ayant réussi un réarrangement productif des chaînes légères poursuivront leur maturation, franchissant ainsi le dernier palier vers le stade de lymphocyte B immature.

d) Le stade B immature : acquisition de la spécificité antigénique et sélection

Le **stade B immature** marque une étape déterminante dans la maturation des lymphocytes B. À ce stade, la **chaîne légère classique** remplace la pseudo-chaîne légère, aboutissant à l'assemblage d'un **BCR complet** sous forme d'**IgM membranaire**, conférant ainsi à la cellule sa **spécificité antigénique**. Les lymphocytes B immatures subissent un processus de **sélection positive et négative**, visant à garantir leur efficacité et leur tolérance au soi.

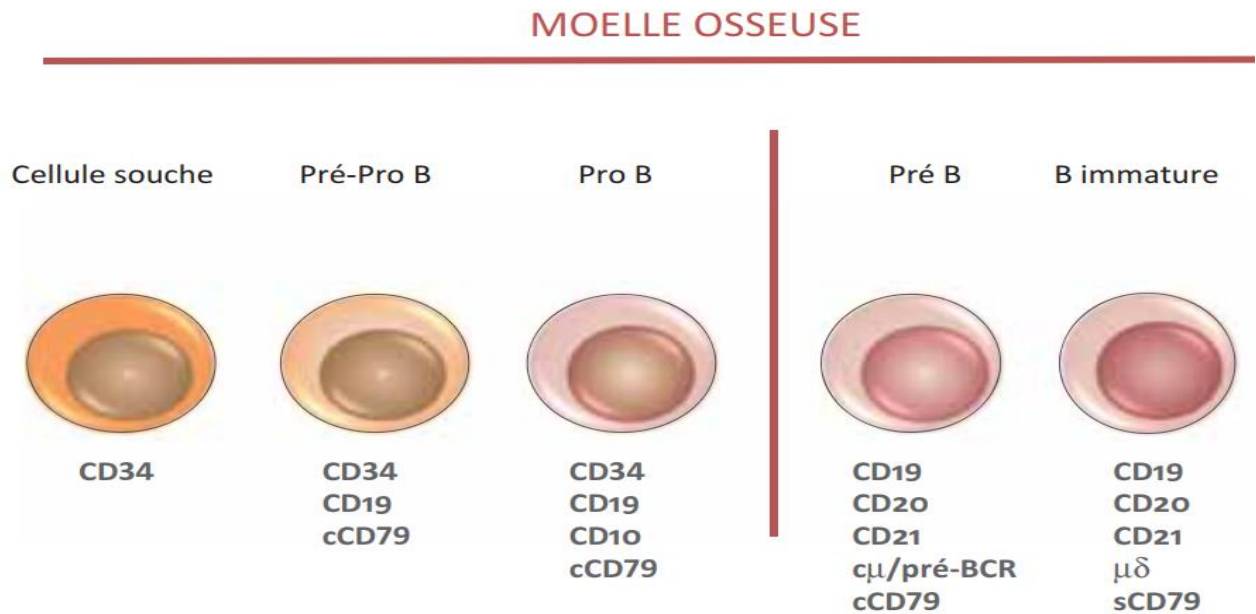


Figure 8 : Lymphopoïèse du LB

2.3. Education des cellules T à l'intérieur du Thymus

Le développement des lymphocytes T dans le thymus suit une séquence rigoureusement contrôlée de stades phénotypiques, marquée par l'expression différentielle des molécules membranaires CD4 et CD8. Chez l'Homme et la souris, la maturation des thymocytes progresse selon les étapes suivantes : double négatif (DN, CD4⁻CD8⁻), double positif (DP, CD4⁺CD8⁺), puis simple positif (SP, CD4⁺CD8⁻ ou CD8⁺CD4⁻).

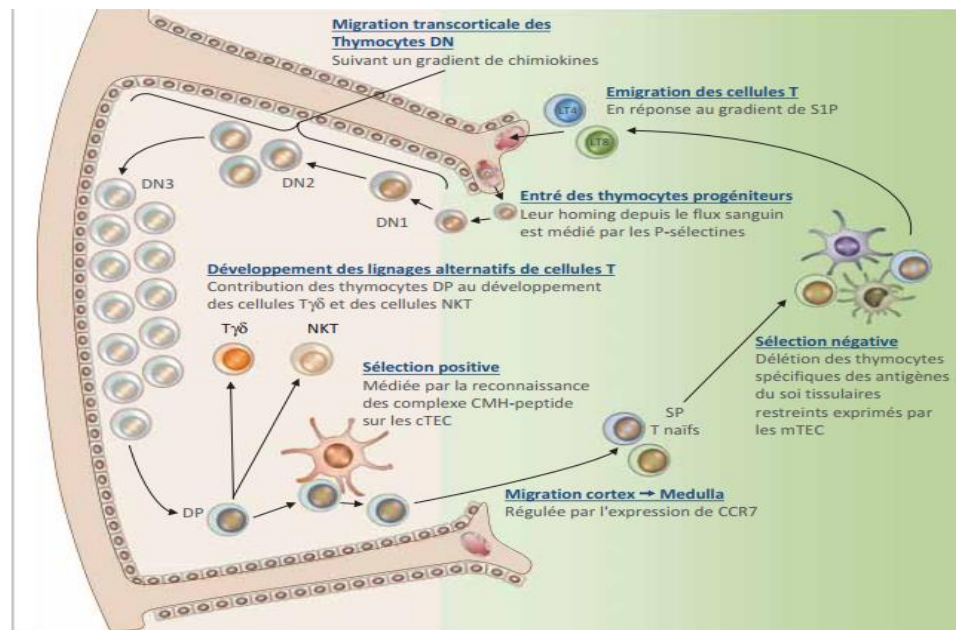


Figure 9 : Les différents stades du développement des lymphocytes T dans le thymus

En parallèle de ces changements phénotypiques, les thymocytes orchestrent le réarrangement des gènes codant pour les chaînes du **TCR (T Cell Receptor)**. Ces segments génétiques sont localisés sur les chromosomes **14 (TCR α et TCR δ)** et **7 (TCR β et TCR γ)**. L'activation précoce de la recombinaison génétique aboutit à l'expression d'un **pré-TCR**, composé d'une chaîne β associée à une **chaîne pré-Ta** invariable. Ce récepteur temporaire joue un rôle crucial en délivrant des signaux de prolifération et de survie aux thymocytes en développement, favorisant ainsi la poursuite du processus de maturation.

Une fois un **TCR $\alpha\beta$ fonctionnel** exprimé, les thymocytes double-positifs (DP) sont soumis à la **sélection positive**, un mécanisme clé dans l'éducation des lymphocytes T. Au sein du cortex thymique, les cellules épithéliales corticales exposent aux thymocytes des complexes **CMH-peptide du soi**. Seuls les thymocytes capables de reconnaître ces complexes reçoivent des signaux de survie. Ceux dont le **TCR ne perçoit pas efficacement le CMH** entrent en apoptose, empêchant ainsi la production de lymphocytes T incapables d'interagir avec le CMH de l'hôte. Ce phénomène illustre la **restriction du TCR au CMH**, un principe fondamental de l'immunité adaptative.

Les thymocytes ayant survécu à la sélection positive poursuivent leur maturation en traversant la jonction **cortico-médullaire**, où ils sont soumis à une **sélection négative**. Cette étape vise à éliminer les lymphocytes T dont le TCR présente une **affinité excessive pour les antigènes du soi**, prévenant ainsi l'émergence de cellules auto-réactives susceptibles de déclencher des maladies

auto-immunes. Ce processus est orchestré par les **cellules dendritiques thymiques** et les **cellules épithéliales médullaires**, qui exposent aux thymocytes un large éventail d'antigènes du soi.

Un acteur clé de cette tolérance centrale est la protéine **AIRE (AutoImmune Regulator)**, qui permet l'expression ectopique d'antigènes tissulaires dans le thymus, assurant ainsi une détection efficace des thymocytes auto-réactifs. Les cellules recevant un signal TCR trop intense sont éliminées par apoptose, garantissant la tolérance immunitaire et la prévention de l'auto-immunité.

Au terme de cette double sélection, seuls les thymocytes **simple-positifs (SP)** fonctionnels persistent :

- Les lymphocytes T CD4⁺, qui reconnaissent le **CMH de classe II**,
- Les lymphocytes T CD8⁺, qui interagissent avec le **CMH de classe I**.

Ces **lymphocytes T naïfs** quittent alors le thymus via les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires, où ils seront prêts à être activés en réponse à des pathogènes.

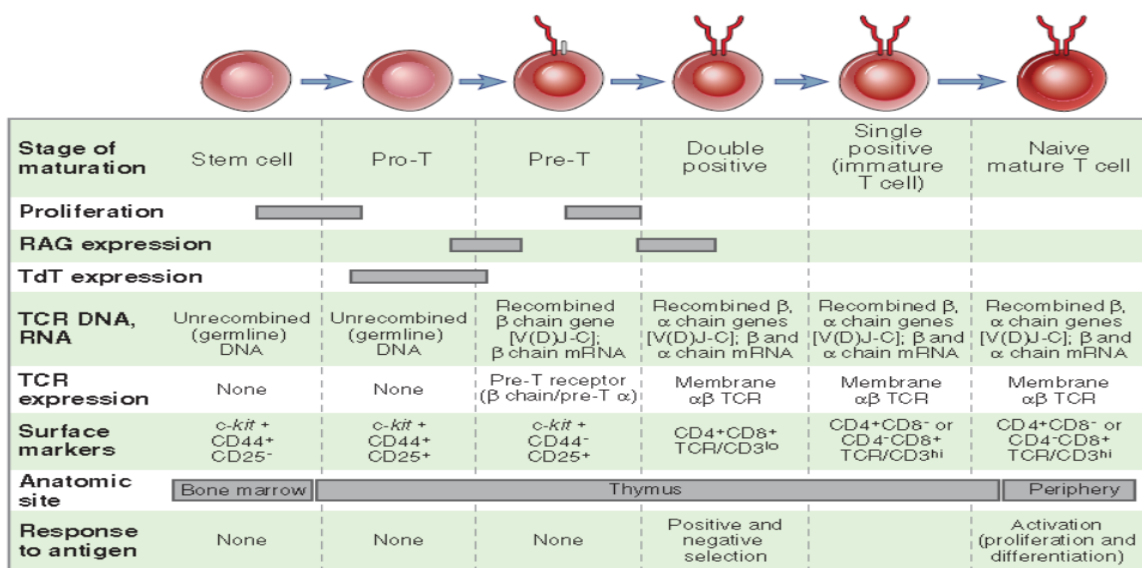


Figure 10 : Les différents stades de maturation des L T.

2.3. Autres cellules (Cellules myéloïdes)

a) Les cellules dendritiques (CD) :

Les **cellules dendritiques (CD)** sont des acteurs centraux du système immunitaire, situées à l'interface de l'**immunité innée et adaptative**. Elles dérivent d'un **progéniteur hématopoïétique** et se différencient en deux principales sous-populations fonctionnelles :

- ✓ **Les cellules dendritiques myéloïdes (mDCs)**, qui assurent une surveillance immunitaire efficace et une puissante activation des lymphocytes T.
- ✓ **Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs)**, spécialisées dans la production massive d'interférons de type I en réponse aux infections virales.

À l'état **immature**, les cellules dendritiques patrouillent dans les tissus périphériques et possèdent une remarquable capacité à **capturer une grande diversité d'antigènes**. Une fois l'antigène capturé, les cellules dendritiques subissent une transformation majeure. Leur maturation est déclenchée par la reconnaissance de signaux de danger tels que les **pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)** via les **récepteurs Toll-like (TLRs)**.

Simultanément, les cellules dendritiques acquièrent des récepteurs de chimiokines (ex : CCR7) qui leur permettent de migrer vers les **organes lymphoïdes secondaires**, où elles interagissent avec les lymphocytes T naïfs. Cette rencontre est déterminante pour l'**induction d'une réponse immunitaire spécifique**.

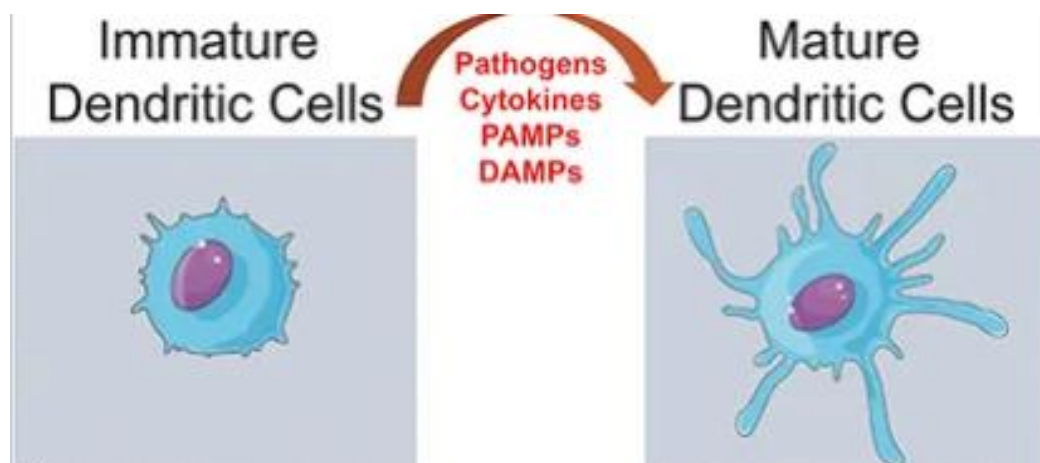


Figure 11 : Cellule dendritique

b) Monocyte/ Macrophage

Les monocytes et macrophages forment une composante essentielle du système immunitaire inné, assurant une surveillance permanente, une élimination des agents pathogènes et une régulation des réponses inflammatoires. Leur plasticité et leur capacité à s'adapter à différents environnements en font des acteurs clés de l'immunité et de l'homéostasie tissulaire.

Les **monocytes** sont des leucocytes mononucléés circulants issus de la **moelle osseuse**. Ils représentent environ **5 à 10 % des globules blancs**.

Les **macrophages** sont des cellules différenciées issues des monocytes ayant migré dans les tissus. Présents dans **tous les organes**, ils assurent une double fonction :

- Une **défense immunitaire** par la **phagocytose** des agents pathogènes et la sécrétion de cytokines.
- Un **rôle homéostatique** dans l'élimination des cellules apoptotiques, la réparation tissulaire et le remodelage des tissus.

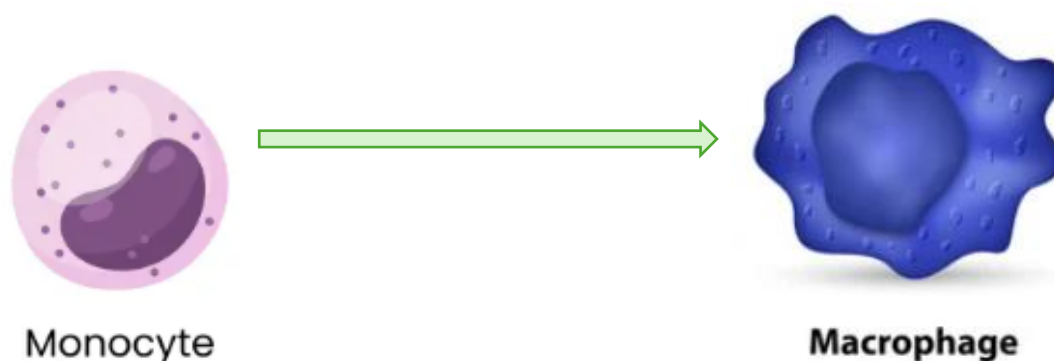


Figure 12 : Monocyte et macrophage

c) Les polynucléaires

Les **polynucléaires**, également appelés **granulocytes**, sont des leucocytes appartenant au système immunitaire inné. Ils sont caractérisés par un **noyau multilobé** et la présence de **granulations cytoplasmiques** contenant des enzymes et des médiateurs essentiels à la réponse immunitaire. Produits dans la **moelle osseuse**, ils représentent environ **50 à 70 % des globules blancs circulants**.

Les granulocytes se divisent en **trois grandes catégories**, chacune possédant des fonctions spécialisées dans l'immunité et l'inflammation :

- ❖ **Neutrophiles** : Les **polynucléaires neutrophiles** sont les plus abondants (environ **60 à 70 % des leucocytes**), ont un **noyau multilobé**, des **granulations cytoplasmiques** riches en enzymes antimicrobiennes et un **cytosquelette dynamique** facilitant leur mobilité.

Ils constituent la première ligne de défense contre les infections **bactériennes et fongiques**.

- ❖ **Éosinophiles** : Les **polynucléaires éosinophiles** ont un noyau généralement **bilobé** et sont spécialisés dans la lutte contre les **parasites multicellulaires**, notamment les **helminthes**.
- ❖ **Basophiles** : Les **polynucléaires basophiles**, bien que minoritaires (<1 % des leucocytes), ont un noyau souvent **en forme de S**, jouent un rôle central dans les réactions d'**hypersensibilité immédiate** et la régulation des réponses inflammatoires

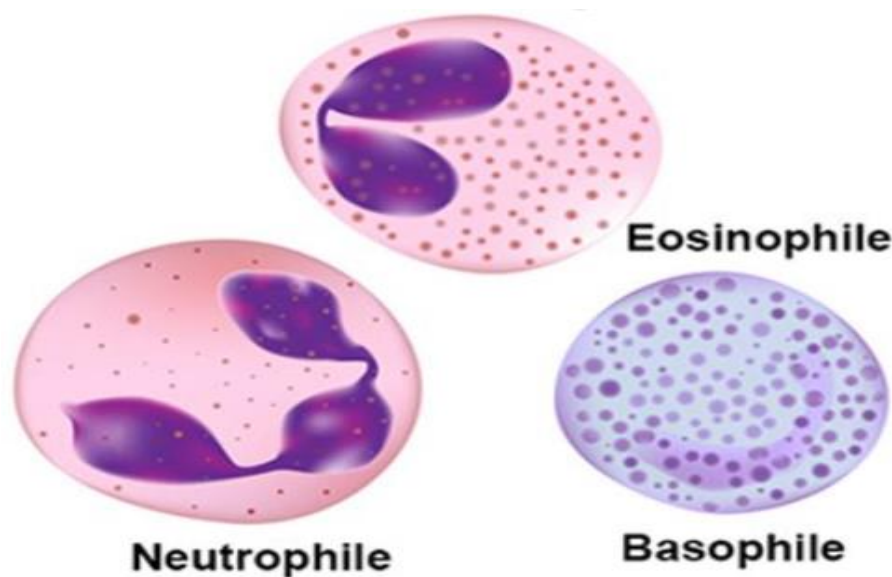


Figure 13 : Les polynucléaires

d) Les cellules NK (Natural Killer)

Les **cellules NK (Natural Killer)** sont des acteurs clés de l'immunité innée, spécialisées dans la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales.

Les cellules NK appartiennent à la famille des **lymphocytes** et dérivent des **cellules souches hématopoïétiques** situées dans la **moelle osseuse**. Après leur différenciation, elles migrent vers des organes lymphoïdes secondaires comme la **rate**, les **ganglions lymphatiques**, et le **foie**, où elles poursuivent leur maturation.

Elle est caractérisée par des marqueurs membranaires ; **CD56** (molécule d'adhésion cellulaire), et **CD16** (récepteur FcγRIII impliqué dans l'ADCC).

Une fois activées, les cellules NK tuent leurs cibles par plusieurs stratégies :

- ❖ **Libération de granules cytotoxiques** :

- ✓ **Perforines** : Créent des pores dans la membrane de la cellule cible.
- ✓ **Granzymes** : Pénètrent par ces pores et déclenchent l'apoptose (mort cellulaire programmée).
- ❖ **Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)** :
 - ✓ Grâce au récepteur **CD16**, les NK reconnaissent les cellules recouvertes d'anticorps et déclenchent leur destruction.
- ❖ **Production de cytokines pro-inflammatoires** :
 - ✓ **IFN- γ** : Active les macrophages et potentialise la réponse immunitaire adaptative.
 - ✓ **TNF- α** : Induit l'apoptose des cellules tumorales et stimule l'inflammation.

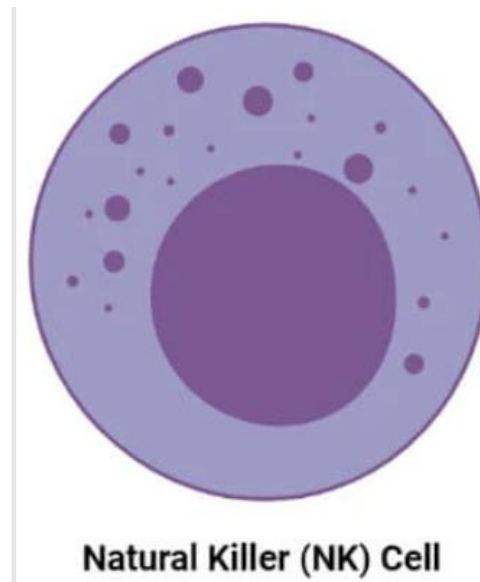


Figure 14 : Natural Killer

e) Les mastocytes

Les mastocytes dérivent des **cellules souches hématopoïétiques** situées dans la **moelle osseuse**. Contrairement aux granulocytes circulants (comme les basophiles), ils terminent leur maturation dans les **tissus périphériques** dans le **tissu conjonctif** (peau, muqueuses, organes), à proximité des **vaisseaux sanguins** et des **nerfs**, où ils interagissent avec leur environnement et dans les **muqueuses respiratoires, digestives et urogénitales**, premières lignes de défense face aux agents pathogènes.

Les mastocytes possèdent un **cytoplasme riche en granules**, contenant des **médiateurs chimiques** essentiels pour leur fonction qui sont : **Histamine** , responsable de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et des symptômes allergiques (démangeaisons, œdème), **Protéases (tryptase, chymase)** , dégradent les tissus extracellulaires pour moduler l'inflammation et la réparation tissulaire , **Cytokines et chimiokines**, recrutent d'autres cellules immunitaires vers le site de l'inflammation (TNF- α , IL-4, IL-5, IL-13) et les **Leucotriènes et prostaglandines** qui amplifient la réaction inflammatoire et augmentent la contraction des muscles lisses (bronchospasme dans l'asthme).

Chapitre 3 : (CMH)

Introduction

Le Complexe Majeur d’Histocompatibilité (CMH), appelé HLA (Human Leukocyte Antigen) chez l’humain, est un ensemble de molécules essentielles à la présentation des antigènes et à l’activation des cellules immunitaires. Il joue un rôle central dans la reconnaissance du soi et du non-soi, ce qui en fait un élément clé de la réponse immunitaire adaptative.

3.1. Définition

CMH: Complexe Majeur d’Histocompatibilité Complexe: il s'agit d'un ensemble de gènes .

Majeur: les produits codés par les gènes sont à l'origine de différences allogéniques importantes entre individus de la même espèce.

Histocompatibilité: à l'origine de phénomènes de rejet de greffe entre sujets incompatibles.

3.2. Structure et Classification du CMH

Les molécules du CMH sont des **glycoprotéines membranaires** exprimées à la surface des cellules. Elles sont codées par des gènes situés sur le **chromosome 6 chez l’humain**.

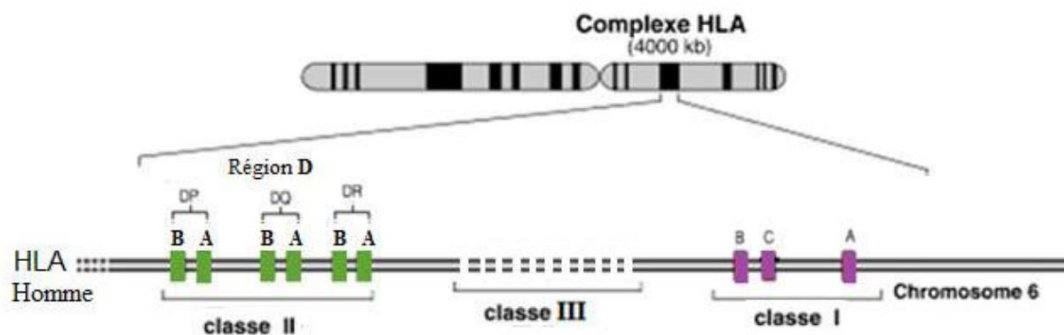


Figure 1 : Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité humain.

Il existe **deux classes principales** de molécules CMH :

a) CMH de Classe I : Présent sur **toutes les cellules nucléées** de l’organisme, sauf les érythrocytes, composé de **deux chaînes** :

- ✓ Une **chaîne lourde α** glycoprotéine transmembranaire, formée de 3 domaines extracellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, localisés sur un segment du bras court du chromosome 6 codée par les gènes A, B, C , les deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ fait apparaître un sillon

présentoir qui forme une **poche antigénique** où se fixe le peptide présenté qui est d'environ 9 à 10 acides aminés .

- ✓ Une chaîne légère non glycosylée : la **β_2 -microglobuline** , qui n'est pas implantée dans la membrane cellulaire codée par un gène situé sur le chromosome 15 et associé au domaine $\alpha 3$ de la chaîne lourde.
- ✓ Le domaine $\alpha 3$ porte un site d'interaction avec la molécule CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

Le **CMH de Classe I** joue un rôle dans la présente des **antigènes endogènes** (protéines issues du métabolisme cellulaire, virus, cellules cancéreuses) au **Lymphocytes T CD8⁺**.

b) CMH de Classe II sont exprimées à la surface des CPA (cellules présentatrices d'antigène), les endothéliums capillaires et certaines cellules de l'épithélium de l'intestin grêle , présente des **antigènes exogènes**, issus de pathogènes capturés et dégradés par phagocytose

Le **CMH de classe II** sont des glycoprotéines transmembranaires, formées de 2 chaînes polypeptidiques : α et β comportant chacune deux domaines extracellulaires, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire.

Il comprend un grand nombre de gènes regroupés en 3 sous régions principales :DR , DQ et DP, chacune d'entre elles contient :

- ✓ Des gènes A (DRA, DQA, DPA) qui codent pour la chaîne α
- ✓ Des gènes B (DRB, DQB, DPB) qui codent pour la chaîne β
- ✓ Les domaines $\alpha 1$, $\beta 1$ forment entre eux la cavité de liaison au peptide d'environ 12 à 25 AA.
- ✓ Le domaine **$\beta 2$** porte un site d'interaction avec la molécule **CD4**.

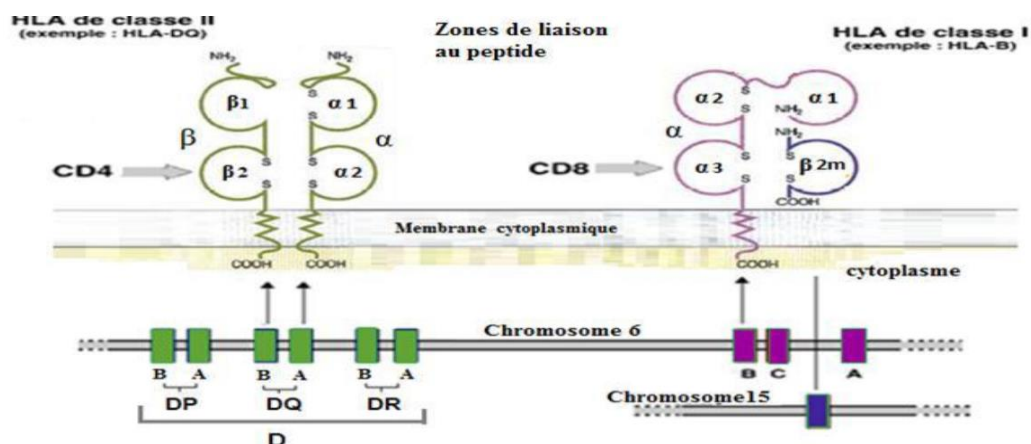


Figure 2 : Structure des molécules CMH I et II

c) **CMH III** , regroupe un ensemble de gènes sur le **chromosome 6 chez l'humain** codant pour des protéines impliquées dans **la réponse inflammatoire et le complément** (**C2** et **C4** : Composants essentiels des **voies classique et lectine**, **Facteur B** : Élément clé de la **voie alterne**).

3.3. Caractéristiques du système CMH

- ✓ **Transmission en haplotype**: un haplotype est un groupe de gène étroitement liés qui sont transmis en bloc par les parents .
- ✓ **Polymorphisme** : un grand nombre de formes alléliques à chaque locus.
- ✓ **Codominance** : les 2 allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés (chaque allèle exprimé est en général exprimé de la même façon)

3.4. Rôle du CMH:

- ✓ Présentation des peptides issus de protéines endogènes aux lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+) et exogènes aux lymphocytes T helper (LT CD4+).
- ✓ Acceptation ou rejet du greffon

3.5. Autres molécules présentatrice d'antigène (CD1)

Contrairement aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et II, qui présentent principalement des peptides, les molécules CD1 sont spécialisées dans la présentation des antigènes lipidiques et **glycolipides** provenant des membranes bactériennes ou des cellules endogènes aux lymphocytes T.

Les molécules CD1 sont **structurellement similaires aux molécules du CMH-I**, mais leur **fonction** se rapproche de celle du **CMH-II**.

Chapitre 4 : Réponse immunitaire non spécifique

Introduction

L'immunité non spécifique, également appelée immunité innée, représente la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Elle agit dès l'entrée d'un microorganisme sans nécessiter de reconnaissance préalable, elle ne confère pas de mémoire immunologique mais joue un rôle fondamental dans l'activation et l'orientation de la réponse immunitaire spécifique.

Les Composants de l'Immunité Non Spécifique

L'immunité innée repose sur des **barrières physiques, chimiques et cellulaires** qui interagissent pour empêcher, reconnaître et éliminer les agents pathogènes.

* Les Barrières Physiques et Chimiques

a) La peau constitue une barrière imperméable aux agents infectieux grâce à sa structure kératinisée et à son renouvellement cellulaire rapide.

b) Les muqueuses (respiratoire, digestive, uro-génitale) sont protégées par des sécrétions contenant des enzymes antimicrobiennes (lysozyme dans les larmes et la salive, lactoferrine).

c) Sécrétions antimicrobiennes :

- Suc gastrique (pH acide détruisant les pathogènes).
- Mucus et cils vibratiles des voies respiratoires, empêchant l'adhésion des microbes.
- Microbiote : bactéries commensales qui limitent la prolifération des agents pathogènes par compétition.

4.1. Les Cellules intervenantes dans l'immunité non spécifique :

Dès qu'un pathogène franchit ces barrières, des cellules immunitaires spécialisées sont activées pour l'éliminer.

a) Les Phagocytes :

- ✓ **Macrophages et polynucléaires neutrophiles** : Englobent et digèrent les microbes par phagocytose.
- ✓ **Cellules dendritiques** : Présentent des fragments d'antigènes aux lymphocytes pour activer l'immunité adaptative.

b) Les Cellules NK (Natural Killer) : Reconnaittent et éliminent les cellules infectées par des virus ou cancéreuses via la libération de perforines et granzymes.

c) Les Mastocytes et Basophiles : Libèrent de l'histamine et d'autres médiateurs pour amplifier l'inflammation et recruter d'autres cellules immunitaires.

❖ **Déroulement de la réaction immunitaire :**

Lorsque les **barrières physiologiques** (peau, muqueuses) sont blessées, les **micro-organismes envahissants** pénètrent dans les tissus et déclenchent une alerte immunitaire immédiate.

Cette intrusion active la libération de **signaux de danger** appelés **DAMPs** (Damage-Associated Molecular Patterns), résultant des dommages cellulaires. Parallèlement, les pathogènes eux-mêmes expriment des motifs moléculaires spécifiques, les **PAMPs** (Pathogen-Associated Molecular Patterns), qui sont reconnus par les cellules sentinelles du système immunitaire inné notamment les **mastocytes, macrophages et cellules dendritiques**, détectent ces signaux grâce à leurs **récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR, Pattern Recognition Receptors)**. Parmi eux, les **Toll-Like Receptors (TLR)** jouent un rôle clé en identifiant les PAMPs et en déclenchant une réponse inflammatoire immédiate.

L'activation des cellules endothéliales entraîne une expression accrue de molécules d'adhésion telles que **ICAM-1 et VCAM-1**, qui permettent aux cellules immunitaires circulantes (neutrophiles, monocytes) de s'accrocher à la paroi vasculaire. Ce processus en plusieurs étapes comprend :

1. **Margination et adhésion :** Les leucocytes ralentissent et adhèrent à l'endothélium.
2. **Diapédèse :** Ils traversent la paroi vasculaire pour migrer vers le tissu infecté.
3. **Chimiotactisme :** Sous l'effet des gradients de cytokines et chimiokines, les cellules immunitaires convergent vers le foyer inflammatoire.

Cette activation immunitaire se traduit par les **quatre signes cardinaux** : **Rougeur**(due à l'augmentation du débit sanguin local), **Chaleur**(Résultant de la vasodilatation et de l'afflux sanguin),**Douleur**(Causée par l'activation des récepteurs nociceptifs par les prostaglandines et bradykinines) et **Œdème** (Conséquence de l'extravasation plasmatique dans les tissus).

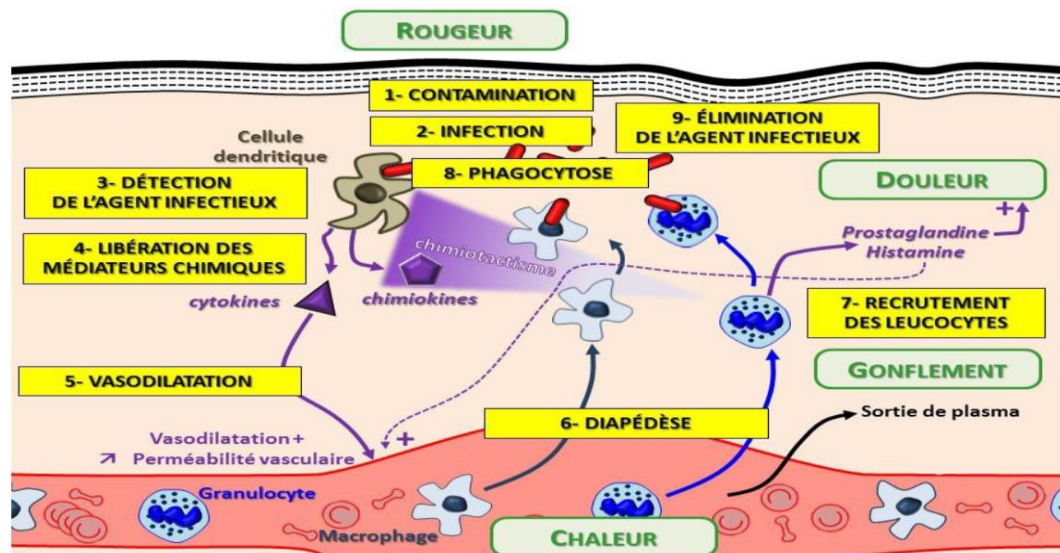


Figure 1 : déroulement de la réaction inflammatoire et ces caractéristiques

À l'issue de la réaction inflammatoire, l'organisme engage un processus fondamental visant à restaurer l'intégrité tissulaire et à prévenir les dommages chroniques. Cette phase de **résolution de l'inflammation** repose sur deux étapes essentielles : la **détersion** et la **réparation tissulaire**.

La **détersion** constitue une étape clé du retour à l'homéostasie. Elle consiste en l'élimination des **cellules nécrosées, des pathogènes détruits et des débris extracellulaires** accumulés dans le foyer inflammatoire. Ce processus repose principalement sur l'action des **macrophages**, qui assurent le **nettoyage tissulaire** par phagocytose. Ils ingèrent et dégradent ces éléments via leurs lysosomes, favorisant ainsi un environnement propice à la régénération.

Par ailleurs, les macrophages passent d'un **phénotype pro-inflammatoire (M1)** à un **phénotype anti-inflammatoire et réparateur (M2)**, sécrétant des cytokines anti-inflammatoires comme l'**IL-10** et le **TGF- β** , qui favorisent la résolution de l'inflammation et stimulent la réparation des tissus lésés.

Une fois le site inflammatoire assaini, la **réparation tissulaire** peut s'engager. Celle-ci suit deux trajectoires distinctes en fonction du type de tissu concerné et de l'ampleur des lésions :

- ◆ **Cicatrisation** : Lorsqu'un tissu détruit ne peut être intégralement restauré, il est remplacé par un **tissu conjonctif néoformé**, dépourvu de fonction spécifique mais assurant une **barrière physique protectrice**. Ce processus implique la **prolifération des fibroblastes**, la synthèse de **collagène**, et la formation d'un **tissu de granulation** qui évoluera en une **cicatrice**.
- ◆ **Régénération** : Dans certains cas, notamment au niveau des **tissus épithéliaux**, si l'atteinte reste limitée, les cellules résiduelles peuvent proliférer et restaurer la structure et la **fonction**

initiale du tissu. Ce phénomène repose sur l'activation des **cellules souches locales** et la libération de facteurs de croissance tels que l'**EGF (Epidermal Growth Factor)** et le **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**.

En plus du rôle fondamental des cellules immunitaires dans la réponse immunitaire non spécifique, le système du complément joue également un rôle essentiel dans l'élimination des agents pathogènes et la modulation de l'inflammation.

4.2. Le Complément

Le système du complément est un ensemble de 30 protéines sériques et thermosensibles présentes naturellement dans le sérum, principalement sous une forme inactive. Ces protéines, majoritairement synthétisées par les hépatocytes et les monocytes-macrophages, jouent un rôle clé dans l'immunité innée en facilitant l'élimination des agents pathogènes. Bien qu'il puisse agir en synergie avec les anticorps—d'où son nom de 'complément'—il est également capable de s'activer indépendamment, notamment via la voie alterne. Certaines protéines du complément sont également produites par les cellules épithéliales du thymus et de l'intestin grêle.

a) Les Voies d'Activation du Complément

➤ **La Voie Classique** : Une Activation Dépendante des Anticorps

Cette voie est déclenchée lorsque le fragment Fc d'un anticorps (IgG ou IgM) lié à un antigène interagit avec la protéine C1q du complément. Cela entraîne une cascade enzymatique impliquant C1r et C1s, qui activent successivement les protéines C4 et C2, aboutissant à la formation de la C3-convertase (C4b2a). Cette enzyme clive ensuite la protéine C3 en C3a (médiateur inflammatoire) et C3b (opsonine), facilitant ainsi la phagocytose des agents pathogènes.

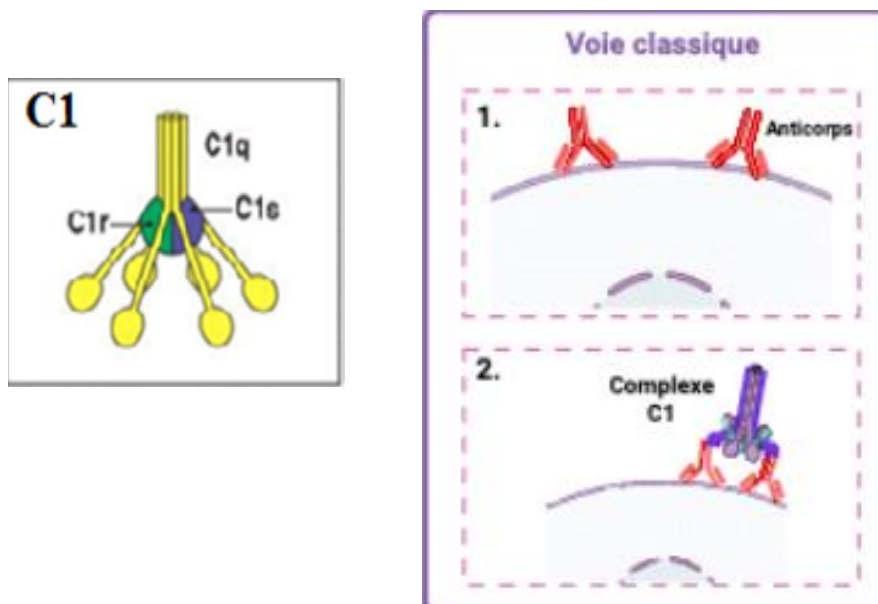


Figure2 : Structure du C1 du complément et mécanisme d'activation de la voie classique

➤ **La Voie des Lectines : Une Activation Indépendante des Anticorps**

Cette voie est initiée par la fixation de la Mannose-Binding Lectin (MBL) ou de ficolines sur des résidus glucidiques spécifiques présents à la surface des micro-organismes (bactéries, virus, champignons). La liaison de MBL active des sérine-protéases MASP-1 et MASP-2 (MBL Associated Serine Proteases) , qui déclenchent une cascade similaire à celle de la voie classique, générant une C3-convertase et amplifiant la réponse immunitaire.

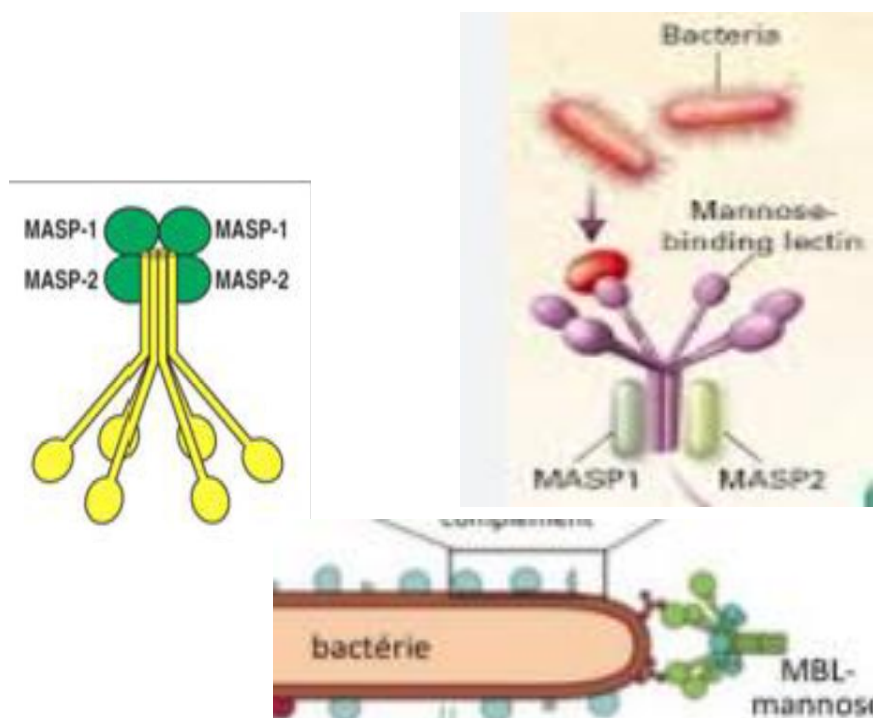


Figure3 : Complément et mécanisme d'activation de la Voie des Lectine.

➤ **La Voie Alterne : Un Mécanisme de Surveillance Spontané**

Contrairement aux deux autres voies, la voie alterne ne nécessite ni anticorps ni reconnaissance spécifique d'un motif moléculaire. Elle repose sur l'hydrolyse spontanée de C3 en C3(H₂O), favorisant le recrutement des facteurs B et D. L'activation de cette voie aboutit à la formation de la C3-convertase (C3bBb), qui amplifie massivement la production de C3b et déclenche la cascade terminale du complément.

❖ **La Cascade Terminale**

Quelle que soit la voie initiale d'activation, la cascade du complément converge vers l'activation de C5 en C5a (fort médiateur inflammatoire) et C5b, qui initie l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (C5b-9). Ce complexe forme des pores dans la membrane des cellules cibles, entraînant leur lyse osmotique et leur élimination.

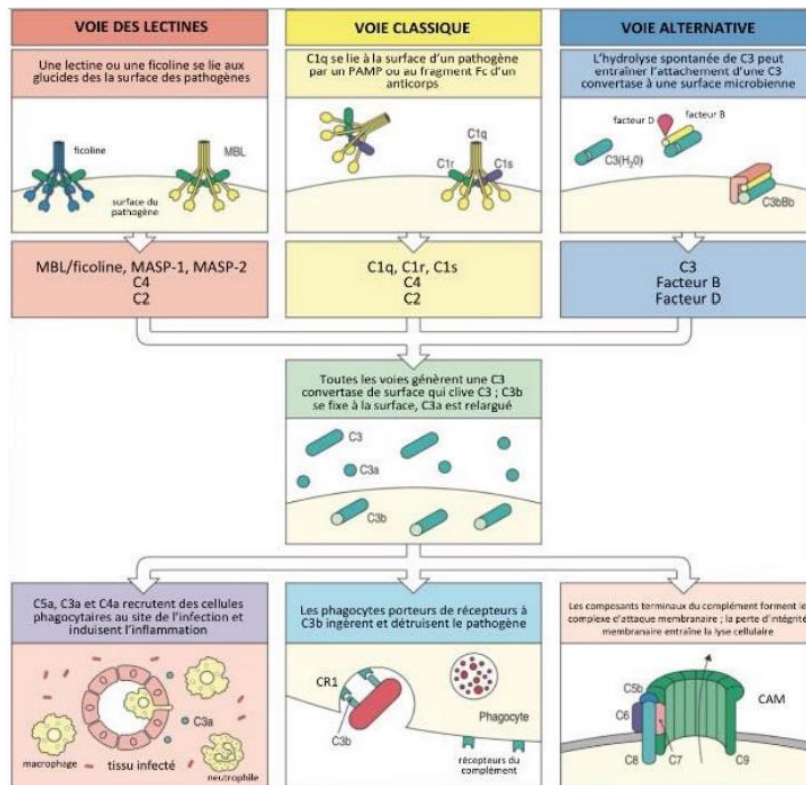


Figure 4 : Les trois voies d'activation du système du complément.

❖ **Rôle du système du complément**

- ✓ **Lyse des pathogènes :** Le complexe d'attaque membranaire (CAM), formé par l'activation en cascade des protéines terminales C5 à C9, provoque la perforation de la membrane de certaines bactéries, entraînant leur destruction.

- ✓ **Opsonisation et facilitation de la phagocytose** : Le dépôt de C3b à la surface des agents pathogènes favorise leur reconnaissance et leur élimination par les phagocytes.
- ✓ **Amplification de l'inflammation** : Les fragments C3a et C5a, appelés anaphylatoxines, induisent une réponse inflammatoire en favorisant la chimiotaxie des cellules immunitaires et en augmentant la perméabilité vasculaire.

Chapitre 5 : La réponse immunitaire spécifique

Introduction

La réponse immunitaire spécifique, ou adaptative, est un mécanisme de défense hautement spécialisé qui permet à l'organisme de reconnaître et d'éliminer efficacement les agents pathogènes. Elle repose sur deux grandes stratégies complémentaires : l'immunité humorale, qui repose sur la production d'anticorps, et l'immunité cellulaire, qui implique l'action directe des cellules immunitaires.

Contrairement à l'immunité innée, qui est rapide mais non spécifique, la réponse adaptative présente plusieurs caractéristiques distinctes :

- ✓ **Spécificité** : Chaque réponse est dirigée contre un antigène précis grâce à la reconnaissance moléculaire par les récepteurs des lymphocytes B et T (BCR et TCR).
- ✓ **Mémoire immunitaire** : Une exposition antérieure à un antigène permet une réponse plus rapide et plus efficace lors d'une nouvelle infection.
- ✓ **Diversité** : Un large répertoire de récepteurs immunitaires permet la reconnaissance d'une grande variété d'agents pathogènes.

5.1.Cellulaire :

L'immunité adaptative repose sur l'activation des lymphocytes T, un processus hautement orchestré qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires. Cette activation est essentielle pour combattre les infections virales, éliminer les cellules tumorales et réguler la réponse immunitaire. Elle implique une interaction complexe entre les **cellules présentatrices d'antigènes (CPA)** et les **lymphocytes T naïfs**, conduisant à leur prolifération et différenciation en cellules effectrices ou mémoires.

5.1.1.Activation des Lymphocytes T

1.1. Reconnaissance de l'Antigène et Formation de la Synapse Immunologique

L'interaction initiale entre les lymphocytes T naïfs et les CPA professionnelles (cellules dendritiques, macrophages, cellules B) se produit dans les ganglions lymphatiques ou la rate. Les cellules dendritiques, après avoir capté et traité un antigène, présentent des peptides antigéniques via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) :

- **CMH-I** pour l'activation **des lymphocytes T-CD8+ cytotoxiques**, impliqués dans la destruction des cellules infectées ou tumorales.

- **CMH-II** pour l'activation des **lymphocytes T-CD4+ auxiliaires**, qui régulent la réponse immunitaire.

Si le TCR (T-Cell Receptor) du lymphocyte T reconnaît spécifiquement le complexe peptide-CMH avec une affinité suffisante, il déclenche une cascade de signalisation intracellulaire. Cette interaction est stabilisée par des co-récepteurs : CD4 pour le CMH-II et CD8 pour le CMH-I. L'ensemble forme une structure appelée « **synapse immunologique** », permettant la phosphorylation des motifs ITAM et le recrutement de protéines de signalisation.

1.2. Signal de Co-Stimulation

L'activation complète du lymphocyte T nécessite un deuxième signal de co-stimulation :

- L'interaction entre la molécule **CD28** (présente à la surface du lymphocyte T) et **B7-1/B7-2 (CD80/CD86)** (exprimée par la CPA) renforce l'activation et empêche l'anergie du lymphocyte.

1.3. Signal de Cytokines et Polarisation Fonctionnelle

Un **troisième signal**, constitué de cytokines sécrétées par la CPA, oriente la différenciation du lymphocyte T en sous-populations spécifiques adaptées au type d'infection à combattre.

5.1.2. Activation et Différenciation des Lymphocytes T-CD4+

Après activation, les lymphocytes **T-CD4+ auxiliaires** subissent une prolifération intense sous l'effet de l'**IL-2**, une cytokine autocrine qui stimule leur expansion clonale.

Ces lymphocytes se différencient ensuite en sous-types spécialisés en fonction des cytokines présentes dans leur microenvironnement :

- **Th1** : Dirigent la réponse cellulaire contre les pathogènes intracellulaires (bactéries, virus) via la production d'**IFN- γ** , qui active les macrophages et les lymphocytes T-CD8+.
- **Th2** : Impliqués dans l'immunité humorale et antiparasitaire, ils sécrètent de l'**IL-4**, **IL-5** et **IL-13**, favorisant la production d'anticorps et l'activation des éosinophiles.
- **Th17** : Joue un rôle clé dans l'inflammation et la défense contre les infections fongiques et bactériennes extracellulaires via la sécrétion d'**IL-17**.
- **T régulateurs (Treg)** : Maintiennent l'homéostasie immunitaire en modulant la réponse immune pour éviter les maladies auto-immunes.

Une fois activés, ces lymphocytes quittent les organes lymphoïdes pour migrer vers le site de l'infection et orchestrer la réponse immunitaire.

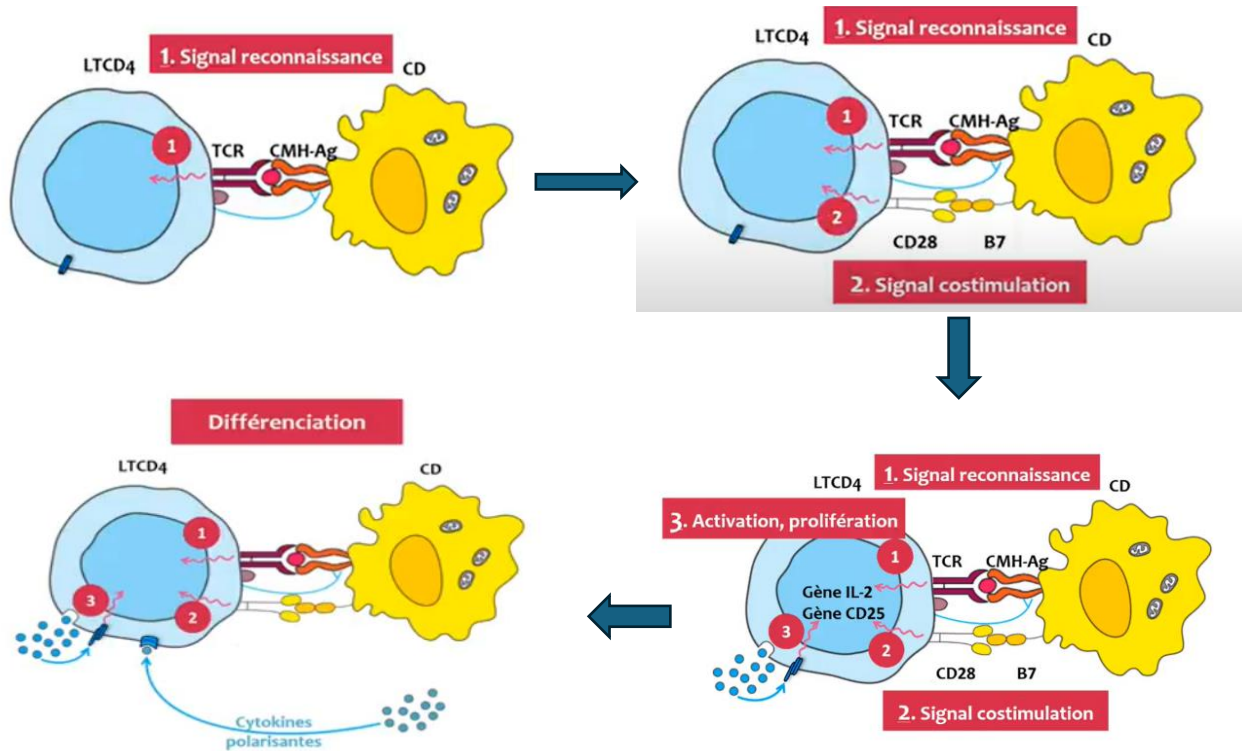


Figure 1: Les différentes étapes d'activation du lymphocyte T-CD4

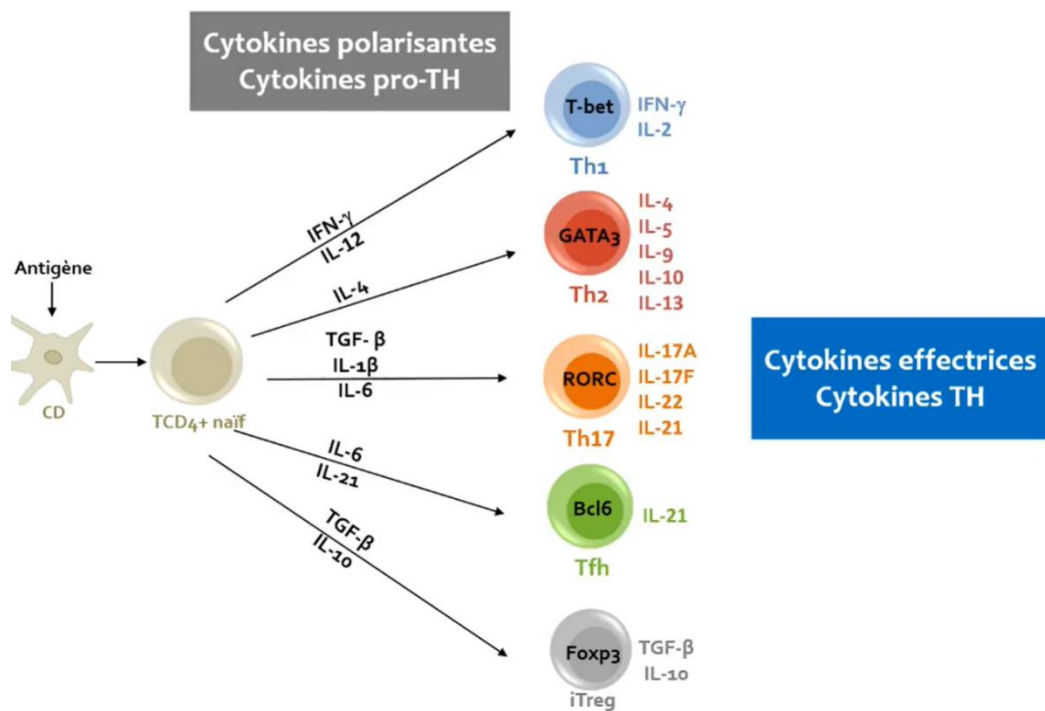


Figure 2 : Les sous-types de LTh.

5.1.3. Activation et Différenciation des Lymphocytes T-CD8+

Les **lymphocytes T-CD8+** jouent un rôle essentiel dans l'élimination des cellules infectées et tumorales. Leur activation repose sur deux mécanismes distincts :

a) Activation Directe des Lymphocytes T-CD8+

- Les CPA (principalement les cellules dendritiques) présentent l'antigène via le **CMH-I**.
- Cette interaction constitue le **premier signal**, renforcé par la co-stimulation avec **CD80/CD86**.
- Le **lymphocyte T-CD8+** activé produit de l'**IL-2**, favorisant sa prolifération et sa différenciation en **lymphocytes cytotoxiques effecteurs (Tc)** et en **lymphocytes mémoires**.

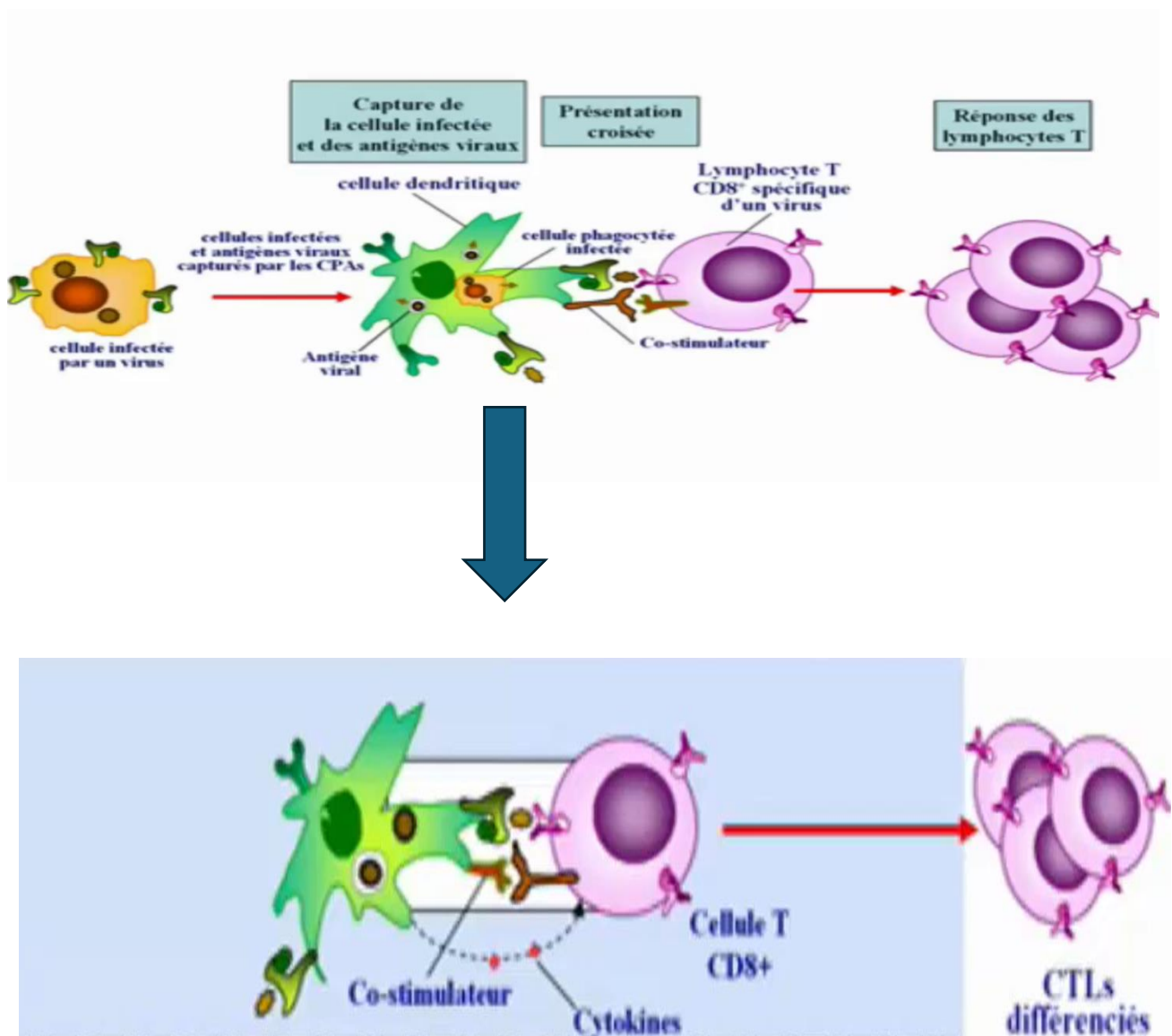
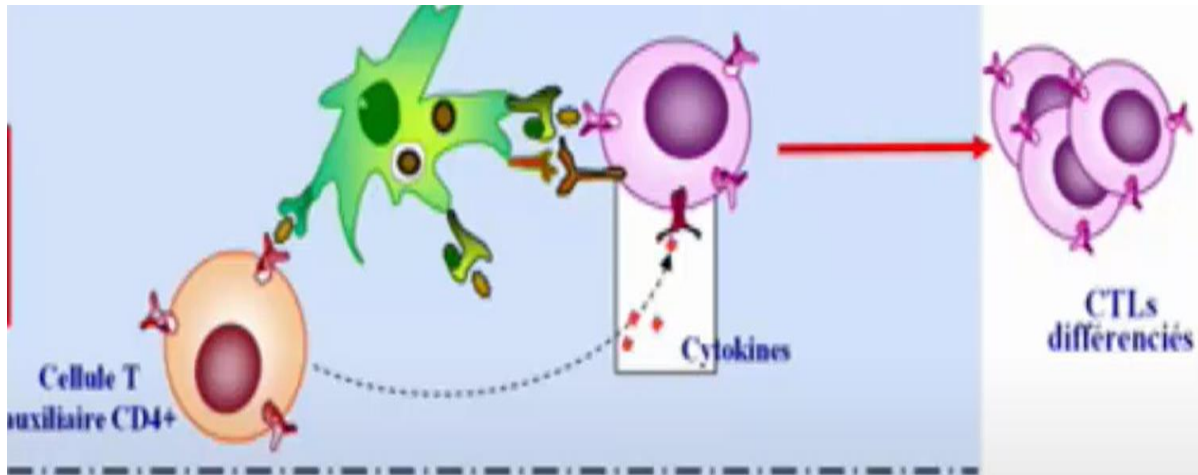


Figure 3 : Activation Directe des Lymphocytes T-CD8

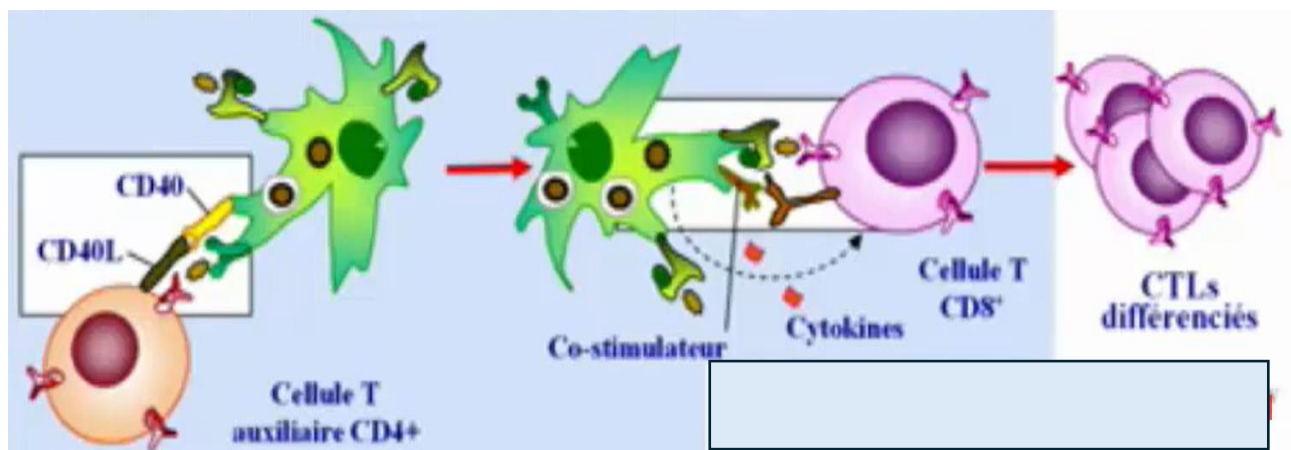
b) Activation Indirecte via les Lymphocytes T-CD4+

Dans certaines infections virales ou lors des rejets de greffe, l'activation des **lymphocytes T-CD8+** nécessite l'aide des **lymphocytes T-CD4+** :

- ✓ Soit les T-CD4+ sécrètent de l'**IL-2**, qui stimule directement les lymphocytes T-CD8+.



- ✓ Soit ils potentialisent la CPA en augmentant l'expression des molécules de co-stimulation, renforçant ainsi l'activation des T-CD8+.



Après leur activation, les **lymphocytes T-CD8+ effecteurs** migrent vers les tissus infectés pour éliminer les cellules cibles.

c) Mécanismes d'Action des Lymphocytes T Cytotoxiques (Tc)

Les **lymphocytes cytotoxiques** exercent leur fonction via deux mécanismes principaux :

➤ Voie des Perforines/Granzymes :

- Les **perforines** forment des pores dans la membrane des cellules cibles.
- Les **granzymes** pénètrent dans la cellule, déclenchant l'apoptose.

➤ **Voie du Récepteur Fas (FasL/FasR) :**

- L'interaction entre **Fas ligand (FasL)** du lymphocyte Tc et **FasR** de la cellule cible active les **caspases**, induisant une mort cellulaire programmée.

Ces mécanismes garantissent une élimination ciblée et contrôlée des cellules infectées, minimisant les dommages aux tissus environnants.

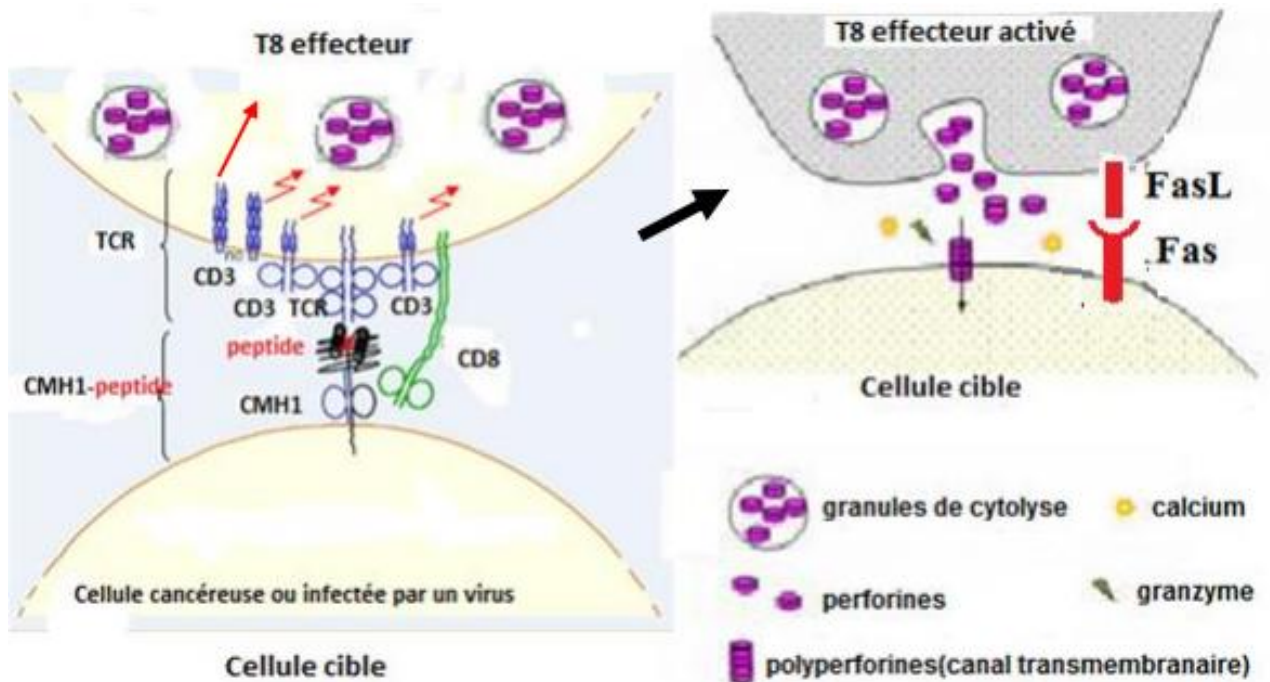


Figure 4 : Mécanismes d'Action des Lymphocytes T Cytotoxiques

d) Régulation et Mémoire Immunitaire

❖ **Régulation de la Réponse Immunitaire**

- ✓ **CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) :** 48 heures après l'activation, les lymphocytes T expriment **CTLA-4**, un régulateur négatif qui entre en compétition avec **CD28** pour se lier à **CD80/CD86**, limitant ainsi la réponse immunitaire excessive.
- ❖ **PD-1 (Programmed Death-1) :** Ce récepteur inhibiteur, exprimé par les lymphocytes T, est impliqué dans l'épuisement des cellules T lors d'infections chroniques ou dans le microenvironnement tumoral.

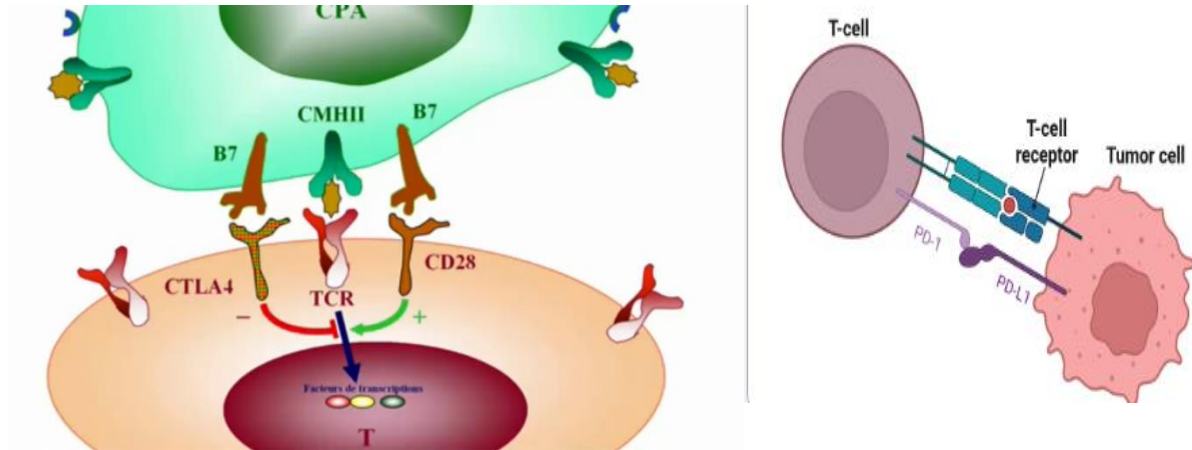


Figure 5 : Régulation de la Réponse Immunitaire

5.1.4. Mémoire Immunitaire et Réponse Secondaire

Après l'élimination de l'agent pathogène, une fraction des **lymphocytes T activés** se différencie en **lymphocytes mémoires**. Lors d'une **seconde exposition** à l'antigène, la réponse immunitaire est :

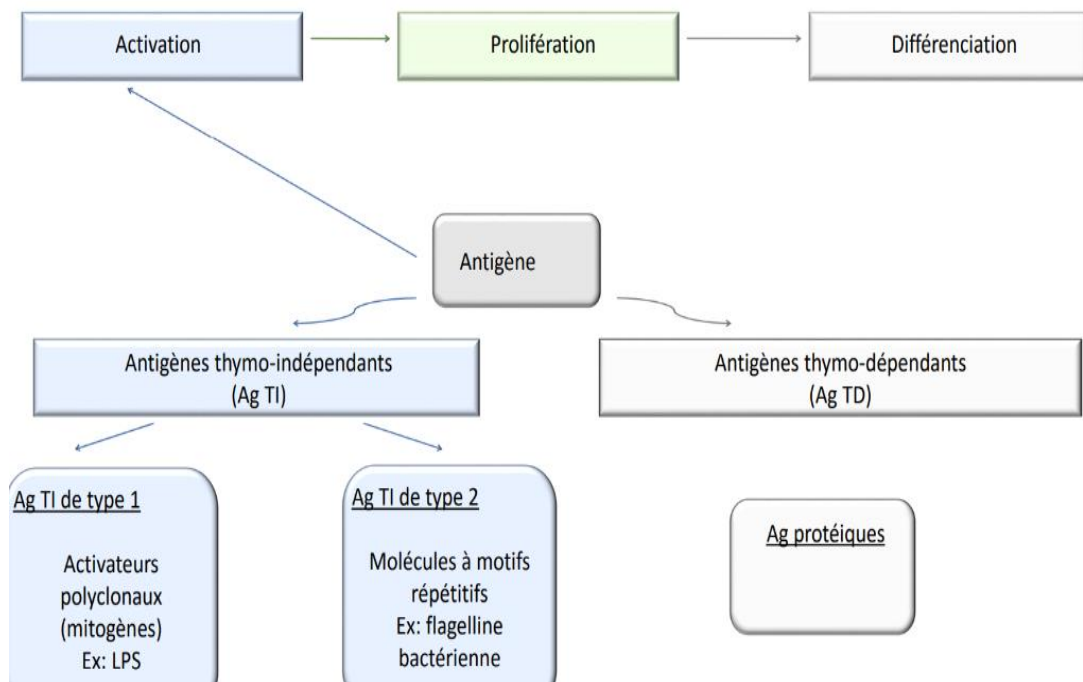
- **Plus rapide** : Activation immédiate des cellules mémoires sans nécessiter de présentation antigénique prolongée.
- **Plus intense** : Production accrue de cytokines et prolifération rapide des lymphocytes effecteurs.
- **Plus efficace** : Élimination précoce du pathogène, assurant une protection durable.

5.2. Humorale :

5.2.1 Activation des Lymphocytes B

L'activation des lymphocytes B (LB) peut se faire selon deux modalités principales, en fonction de l'implication des lymphocytes T (LT) :

- ✓ **Activation thymo-dépendante** (requiert l'aide des LT).
- ✓ **Activation thymo-indépendante** (se fait sans l'aide des LT).



5.2.1.1. Activation thymo-dépendante (Ag de nature protéique) :

Ce mode d'activation est le plus courant et implique deux types de signaux, déclenchés par l'interaction entre un antigène et le BCR (B-Cell Receptor).

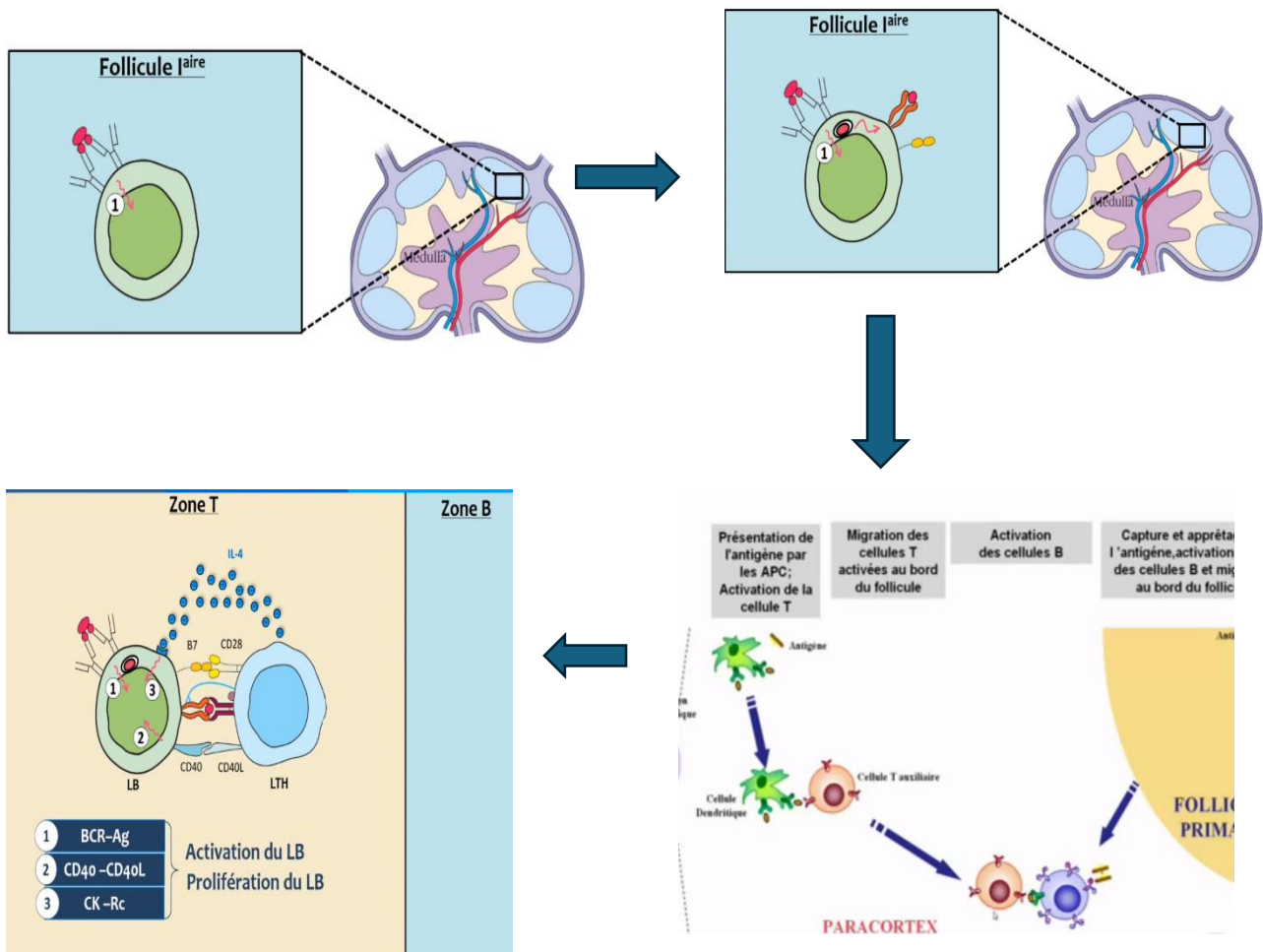
a) Les signaux d'activation

➤ Signal de stimulation

- L'interaction antigène-BCR déclenche l'endocytose du complexe, suivie de la dégradation de l'antigène dans le système endosomal.
- Les fragments peptidiques sont ensuite associés aux molécules du CMH-II, transformant le LB en cellule présentatrice d'antigène (CPA).
- La signalisation intracellulaire active des tyrosines kinases, phosphorylant les motifs ITAM du dimère $I\alpha-I\beta$, ce qui permet l'expression de nombreuses molécules nécessaires à l'activation du LB.

➤ Signal de co-stimulation

- Des corécepteurs comme **CD19**, **CD21** et **CD81** amplifient le signal et stabilisent l'activation.
- L'interaction entre le CD40 du LB et le CD40-Ligand du LT-H2 est cruciale pour la poursuite du processus.
- L'IL-4, produite par les LT-H2, stimule la prolifération des LB activés.



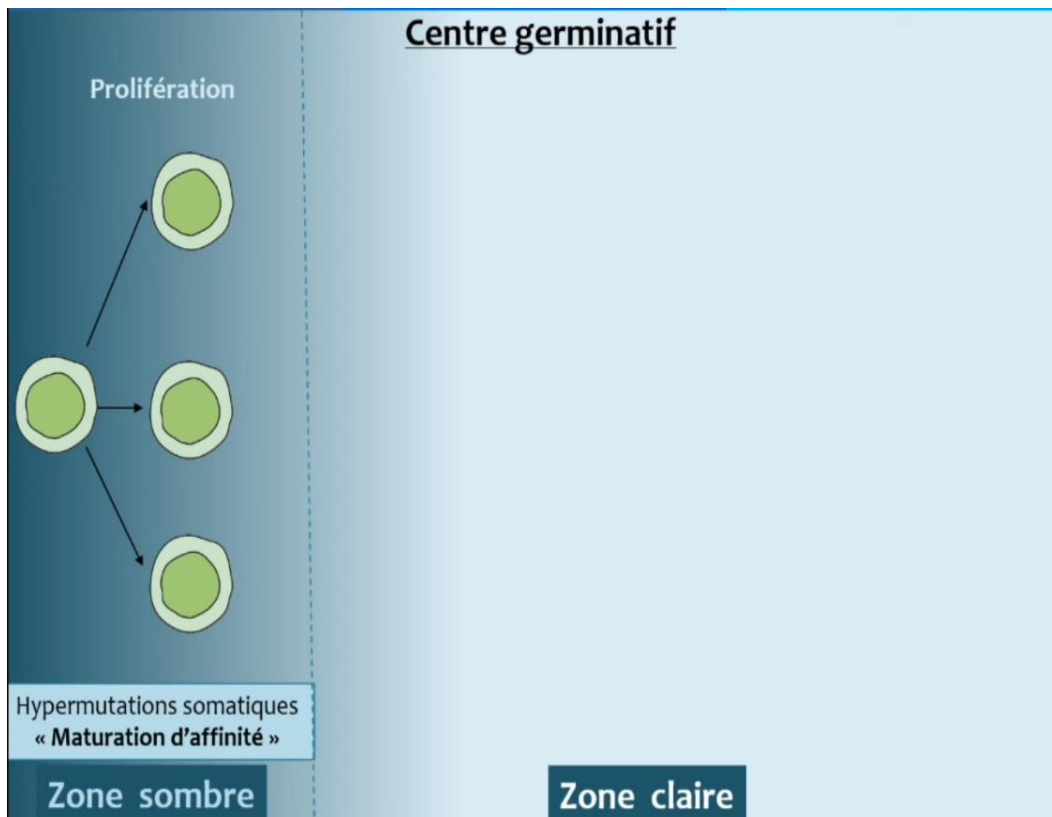
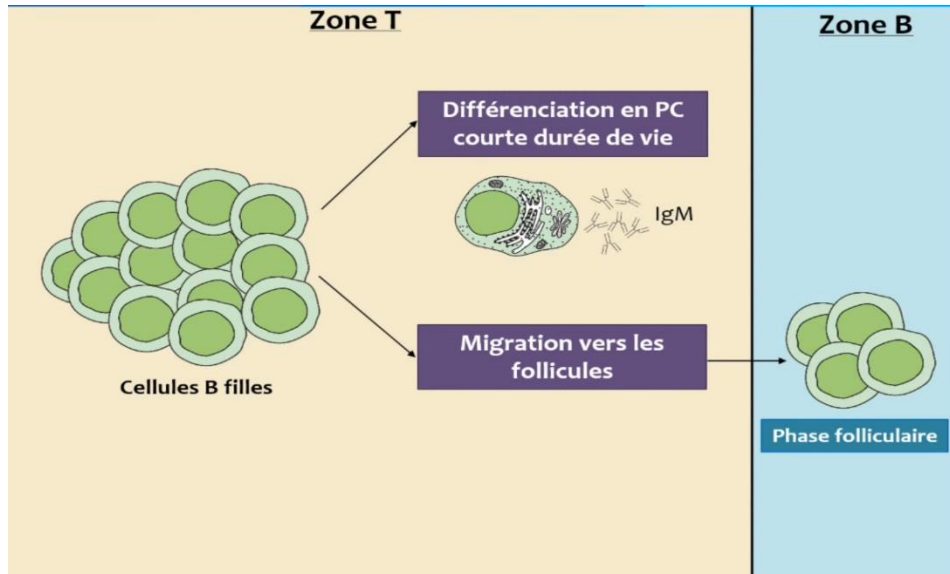
b) Prolifération et maturation de l'affinité

Après activation, les LB prolifèrent rapidement. Deux populations émergent :

- **Les plasmocytes précurseurs**, qui produisent des IgM de faible affinité et restent confinés aux organes lymphoïdes secondaires.
- **Les centroblastes**, qui prolifèrent intensément dans les follicules lymphoïdes et subissent des **hypermutations somatiques** dans les gènes codant pour les parties variables des chaînes d'Ig.

Les centroblastes se différencient ensuite en **centrocytes**, qui ré-expriment leur BCR modifié.

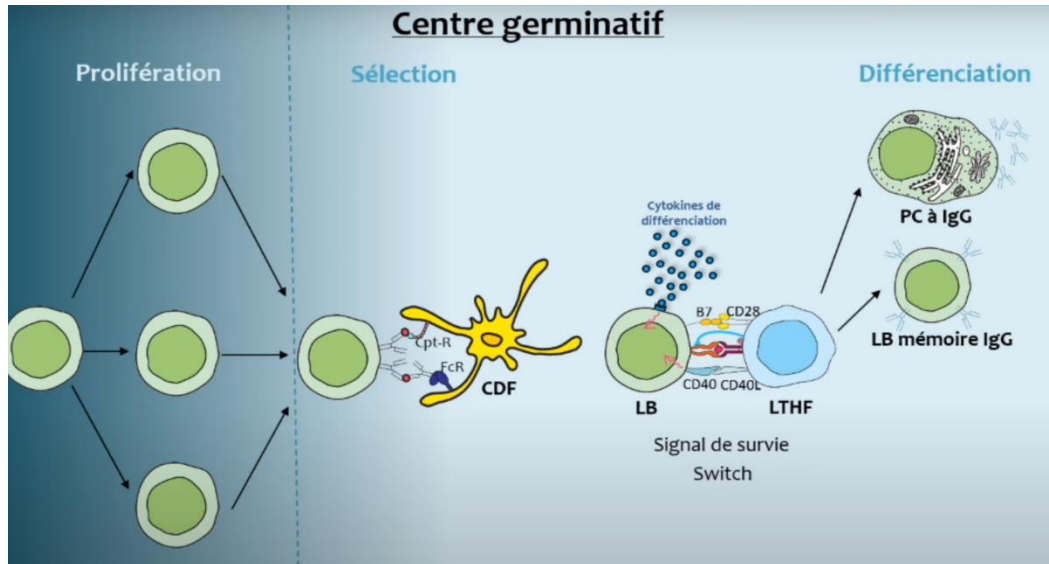
Seuls ceux ayant une affinité élevée pour l'antigène survivent grâce à une sélection opérée par les cellules dendritiques folliculaires.



c) Différenciation finale : production d'anticorps et mémoire immunitaire

Les centrocytes sélectionnés interagissent à nouveau avec les LT-H2, donnant naissance à :

- **Des plasmocytes matures**, qui sécrètent des IgM de haute affinité. Grâce à la **commutation de classe**, la production d'IgG, IgA ou IgE remplace celle des IgM.



- **Des lymphocytes B mémoires**, qui circulent dans le sang et la lymphe, prêts à réagir immédiatement lors d'une réinfection.

La réponse secondaire, en cas de nouvelle exposition à l'antigène, est ainsi **plus rapide, plus intense et plus efficace**.

5.2.1.2. Activation thymo-indépendante

Contrairement à l'activation thymo-dépendante, ces réponses **ne nécessitent pas** l'intervention des **LT-H2** et reposent sur deux mécanismes distincts :

- **Activation thymo-indépendante de type 1 (TI-1)**
 - Provoque une stimulation polyclonale des LB via des récepteurs spécifiques aux pathogènes appelés **mitogènes**.
 - Ne passe pas par le BCR mais par d'autres récepteurs de reconnaissance innée.
- **Activation thymo-indépendante de type 2 (TI-2)**
 - Se fait par la reconnaissance d'antigènes polysaccharidiques répétitifs via le BCR.
 - Aboutit principalement à la production d'IgM.

5.2.2. Structure et classes des immunoglobulines

a) Structure générale des anticorps (exemple de l'IgG)

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites en réponse à un antigène.

Une molécule d'IgG est constituée de **quatre chaînes polypeptidiques** :

- **Deux chaînes lourdes (H, heavy)** .
- **Deux chaînes légères (L, light)** .

Les chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures, conférant à l'anticorps une structure en "Y".

Chaque chaîne possède :

- Une **région constante (C)** qui détermine la fonction biologique de l'Ig
- Une **région variable (V)**, qui contient les **CDR (Complementarity Determining Regions)** responsables de la reconnaissance spécifique de l'antigène

La région charnière entre les chaînes lourdes confère une flexibilité essentielle à l'anticorps pour ses interactions avec l'antigène.

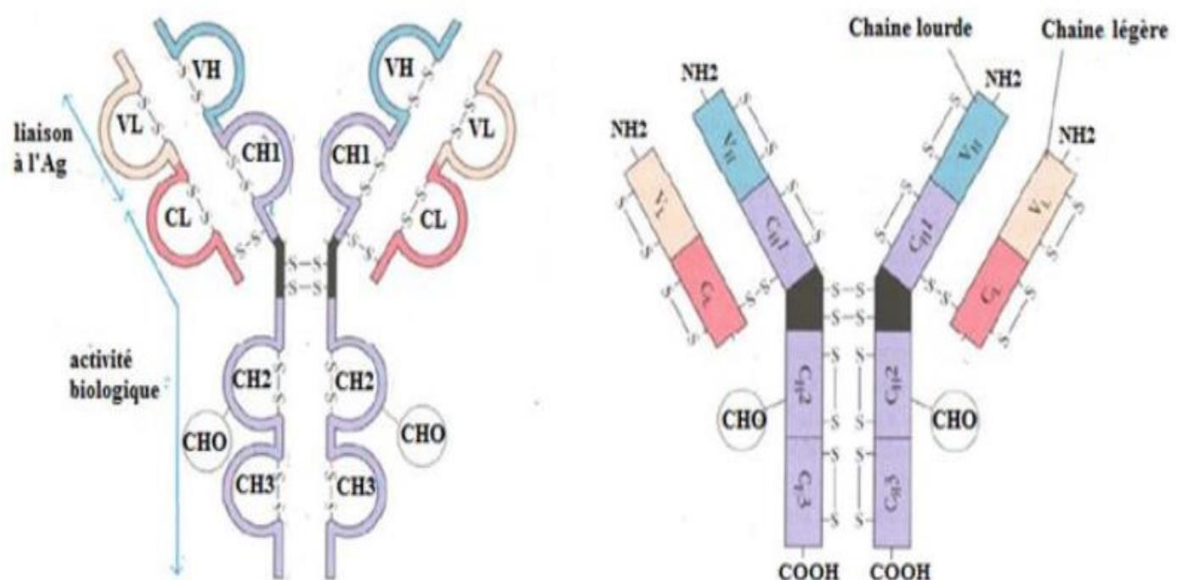


Figure 6. Structure d'une immunoglobuline G : IgG.

b) Classes et sous-classes des immunoglobulines

Les anticorps sont classés selon leur type de **chaîne lourde** :

- **IgM (chaîne μ)** : première Ig produite lors d'une infection, forte capacité d'activation du complément
- **IgG (chaîne γ)** : principale Ig sérique, immunité à long terme, traverse le placenta
- Sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- **IgA (chaîne α)** : rôle majeur dans l'immunité des muqueuses
- Sous-classes : IgA1, IgA2.
- **IgE (chaîne ϵ)** : impliquée dans les réactions allergiques et la défense antiparasitaire
- **IgD (chaîne δ)** : impliquée dans la maturation des LB

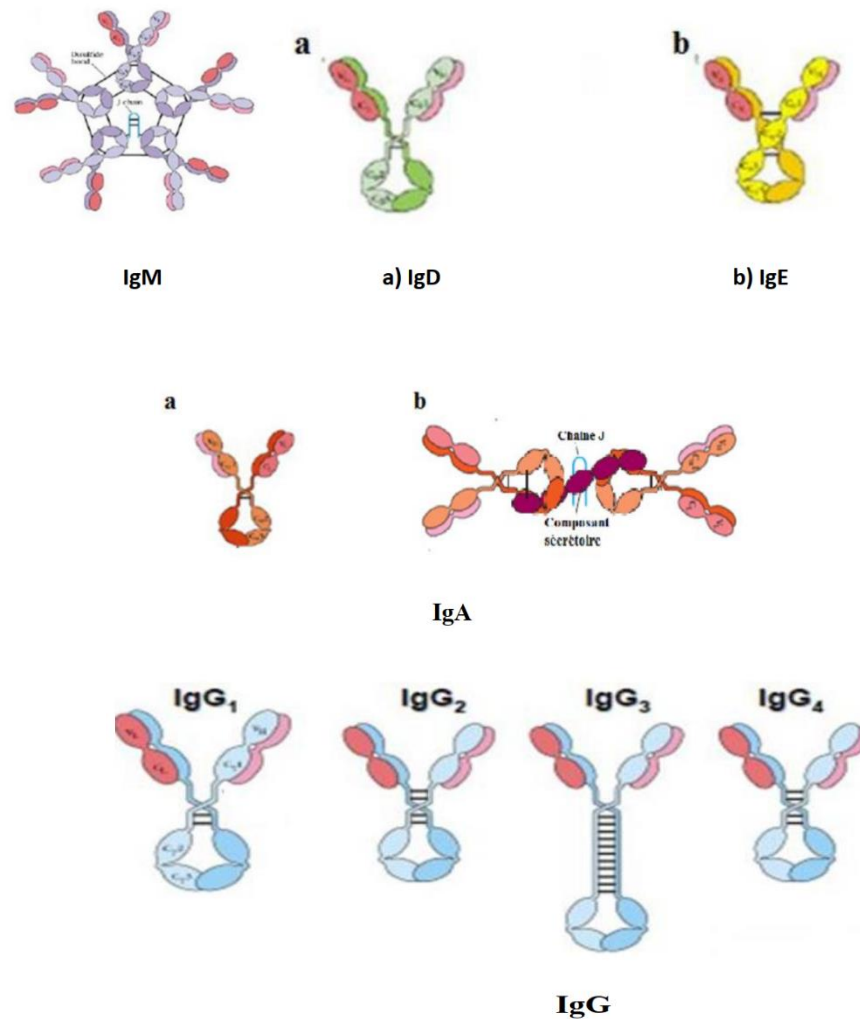


Figure 7 : Les différents types d'Anticorps.

5.2.3. Fonctions biologiques des anticorps

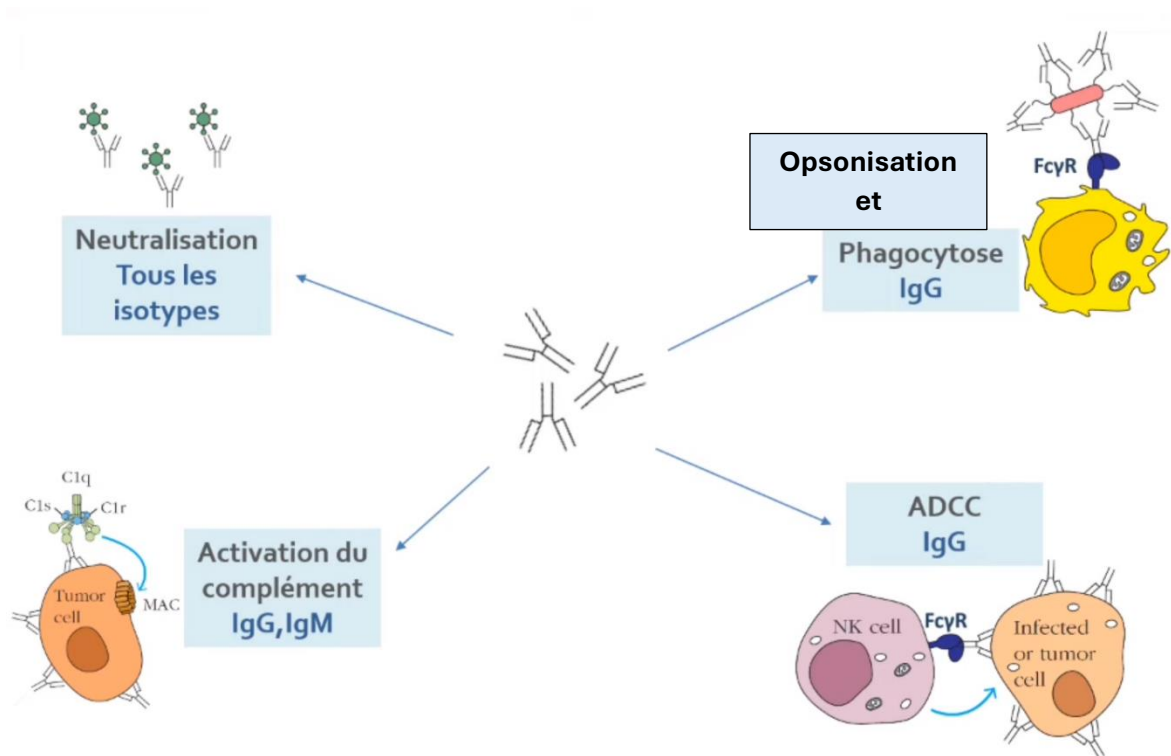


Figure 8 : rôle des anticorps

Chapitre 6 :Coopération Cellulaire et Humoral

Introduction :

Le système immunitaire repose sur une **interaction dynamique et coordonnée** entre ses différentes composantes pour assurer une défense efficace contre les agents pathogènes. Cette coopération implique principalement les **lymphocytes T**, les **lymphocytes B**, les **cellules présentatrices d'antigène (CPA)** et diverses molécules effectrices telles que les **anticorps** et les **cytokines**. L'intégration de ces différents acteurs permet l'établissement d'une **réponse immunitaire adaptative** à la fois spécifique et durable.

6.1. Coopération entre les Différentes Cellules :

a) Le Rôle Central des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA)

Les cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B jouent un rôle fondamental dans l'activation des lymphocytes T en capturant, traitant et présentant les antigènes via les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

- **Présentation antigénique :** Après avoir phagocyté un pathogène, les CPA dégradent ses protéines et exposent les fragments antigéniques sur leur surface, associés aux molécules du CMH de classe I (activation des lymphocytes T CD8+) ou du CMH de classe II (activation des lymphocytes T CD4+).
- **Activation des lymphocytes T :** Cette interaction avec les lymphocytes T naifs, renforcée par des molécules de co-stimulation comme CD80/CD86 (B7) et CD28, constitue le premier signal de l'activation lymphocytaire.

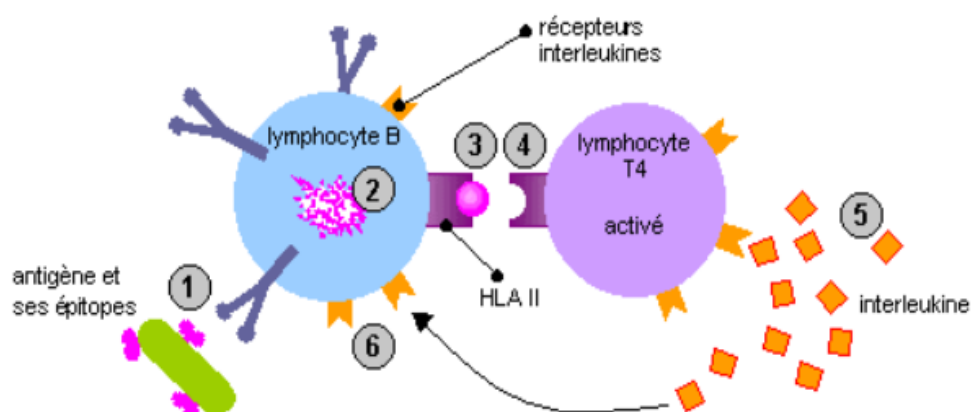


Figure 1 : Coopération entre les Lymphocytes B et T4 dans la Réponse Immunitaire Adaptative

b)Activation des Lymphocytes T CD4+ et Leur Rôle de Chef d'Orchestre

Les lymphocytes T CD4+ (ou lymphocytes T auxiliaires, Th) sont des régulateurs clés de l'immunité adaptative. Après leur activation par une CPA, ils se différencient en différents sous-types, chacun jouant un rôle spécifique :

- **Th1** : Sécrètent de l'**interféron- γ (IFN- γ)** et stimulent l'immunité cellulaire, favorisant l'activation des **macrophages** et des **lymphocytes T CD8+ cytotoxiques**.
- **Th2** : Produisent de l'**IL-4, IL-5 et IL-13**, stimulant la prolifération et la différenciation des **lymphocytes B** en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.
- **Th17** : Impliqués dans l'immunité contre les infections fongiques et bactériennes extracellulaires via la production d'**IL-17 et IL-22**.
- **Tfh (T folliculaires helper)** : Spécialisés dans l'activation des lymphocytes B et la formation des centres germinatifs dans les ganglions lymphatiques.

Les lymphocytes T CD4+ assurent ainsi une **coopération essentielle entre l'immunité cellulaire et humorale**, orchestrant la réponse immunitaire pour maximiser son efficacité.

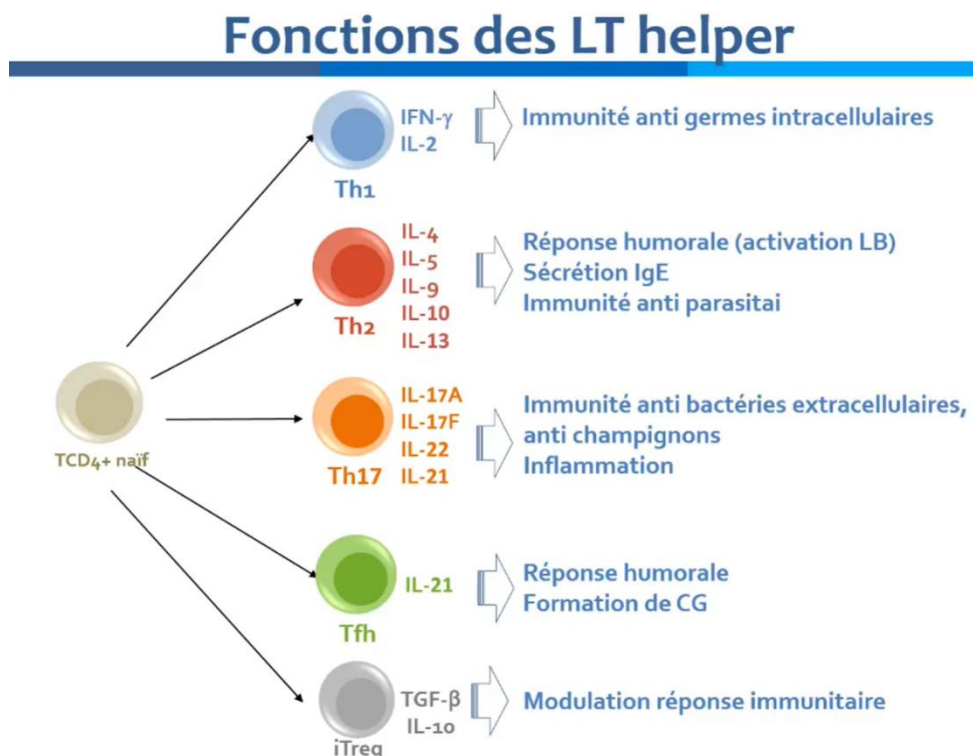


Figure 2 : Fonctions des LT helper

c) Activation des Lymphocytes B et la Production d'Anticorps

L'activation des **lymphocytes B** repose sur deux mécanismes :

- **Activation thymo-dépendante** : Les lymphocytes B interagissent avec les lymphocytes T CD4⁺ Tfh via le complexe **CD40-CD40L** et reçoivent des cytokines qui induisent leur prolifération et leur différenciation en plasmocytes. Ces derniers sécrètent alors des anticorps de haute affinité après un processus de **maturation d'affinité**.

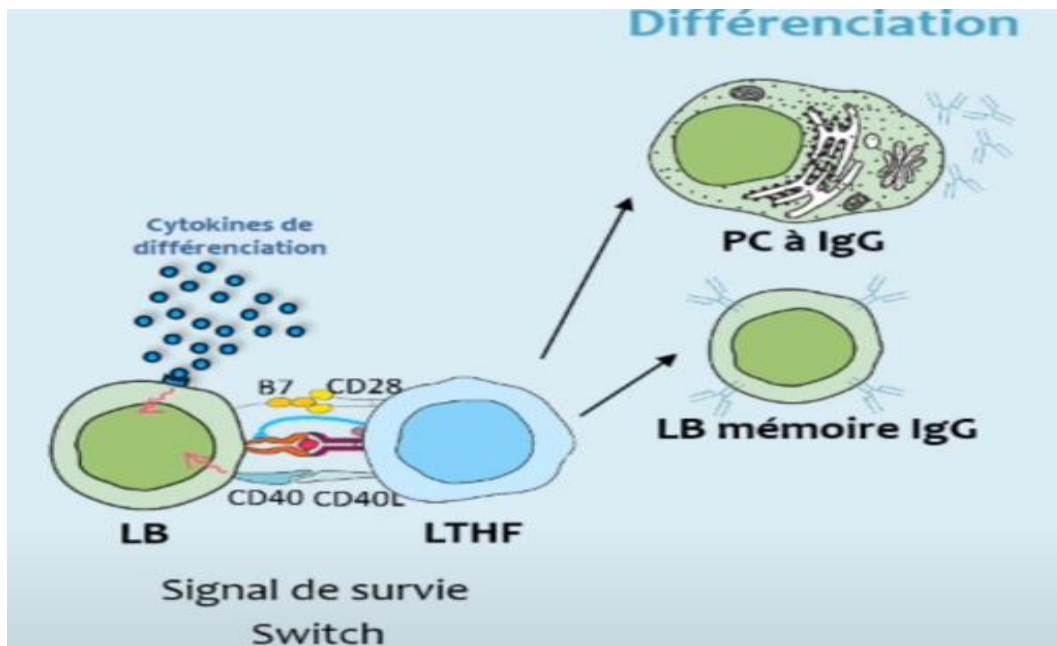


Figure 3 : Activation thymo-dépendante des LB.

❖ Conséquences de cette coopération :

- ✓ Une meilleure affinité des anticorps.
- ✓ Une mémoire immunitaire renforcée.
- ✓ Une réponse plus rapide lors d'une infection future.

Les anticorps produits jouent plusieurs rôles essentiels :

- **Neutralisation des pathogènes** en bloquant leur interaction avec les cellules hôtes.
- **Oponisation** facilitant la phagocytose par les macrophages.
- **Activation du complément**, conduisant à la lyse des bactéries.

d) Rôle des Lymphocytes T CD8⁺ : Immunité Cytotoxique

- Les **lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques (CTLs)**, une fois activés par les CPA, sont capables de **détruire directement** les cellules infectées ou cancéreuses en libérant des

perforines et des granzymes, induisant l'**apoptose**. Leur action est amplifiée par l'**IFN- γ** des lymphocytes Th1.

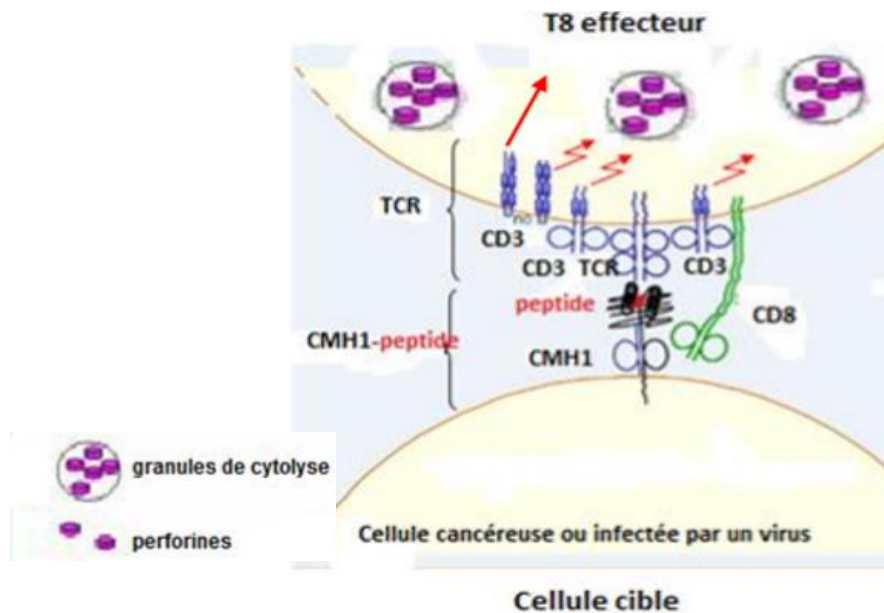


Figure 4 : Effet cytotoxique des LT8

e) La Synergie entre Lymphocytes T et Macrophages :

Les **lymphocytes Th1** et les **macrophages** forment un duo puissant dans la destruction des agents pathogènes intracellulaires :

- ✓ Les **lymphocytes Th1** activés libèrent **IFN- γ** , renforçant l'activité des macrophages.
- ✓ Les macrophages activés augmentent leur production de **NO (oxyde nitrique)** et d'enzymes lysosomales pour détruire les microbes phagocytés .

6.2. Cytokines :

Les cytokines sont des molécules de signalisation sécrétées par les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques, etc.) pour réguler la communication entre les cellules et coordonner les réponses immunitaires. Elles jouent un rôle clé dans l'immunité innée et adaptative, l'inflammation, la tolérance immunitaire.

a) Classification des Cytokines : Les cytokines se regroupent en plusieurs familles selon leurs fonctions principales :

- **Interleukines (IL) :** Assurent la communication entre les leucocytes et régulent la prolifération et l'activation des cellules immunitaires.

- **Interférons (IFN)** : Importants dans l'immunité antivirale et la modulation de la réponse immunitaire.
- **Facteurs de nécrose tumorale (TNF)** : Stimulent l'inflammation et participent à l'apoptose des cellules infectées ou cancéreuses.
- **Chimiokines** : Favorisent la migration des cellules immunitaires vers les foyers d'infection ou d'inflammation.
- **Facteurs de croissance hématopoïétiques (CSF)** : Régulent la production de cellules immunitaires dans la moelle osseuse.

b) Les récepteurs des Cytokines :

Les **récepteurs des cytokines** sont des protéines membranaires qui permettent aux cellules de répondre aux signaux transmis par les cytokines, ils sont classés en plusieurs familles selon leur structure moléculaire et leur mode d'activation :

- Récepteurs de la famille des hématopoïétines (Type I).
- Récepteurs de la famille des interférons et des TNF (Type II)
- Récepteurs de la famille des facteurs de croissance tumoraux (TNF-R)
- Récepteurs de la famille des immunoglobulines
- Récepteurs des chimiokines.

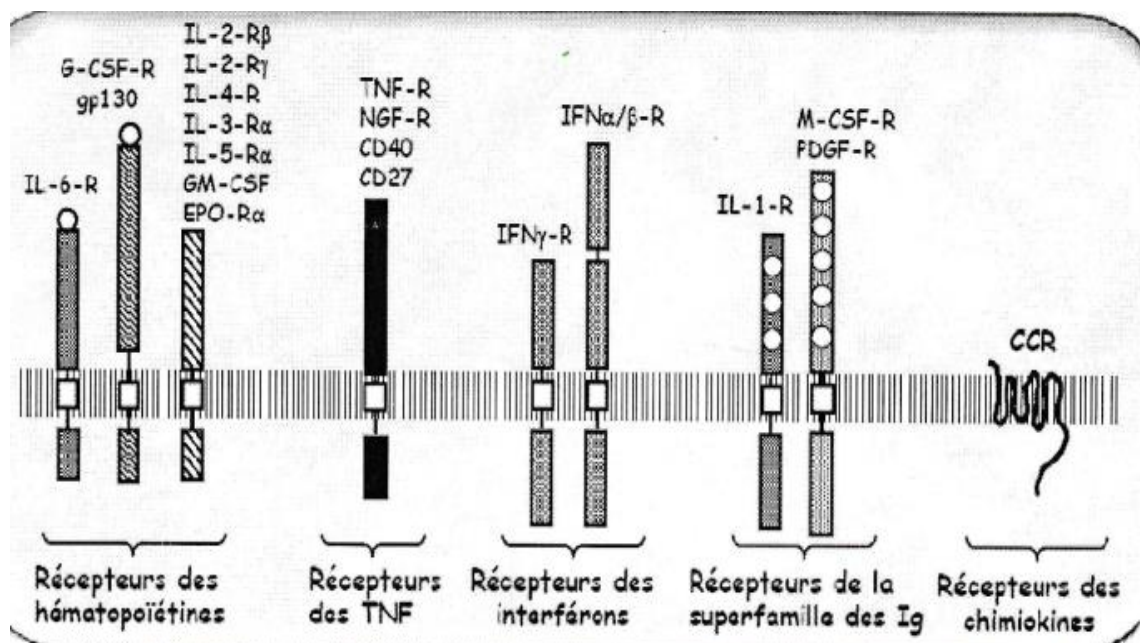


Figure 5 : Récepteurs des Cytokines.

c) **Mode d'action** : Les cytokines peuvent agir à différentes échelles :

- **Action autocrine** : La cytokine agit sur la cellule qui l'a produite.

Exemple : **IL-2** favorise l'**auto-prolifération** des lymphocytes T après activation.

- **Action paracrine**: La cytokine agit sur une cellule voisine.

Exemple : IFN- γ sécrété par les lymphocytes T active les macrophages à proximité.

- **Action endocrine** : La cytokine circule dans le sang pour atteindre une cible éloignée.

Exemple : IL-6 déclenche une réponse inflammatoire systémique et la production de protéines de phase aiguë par le foie.

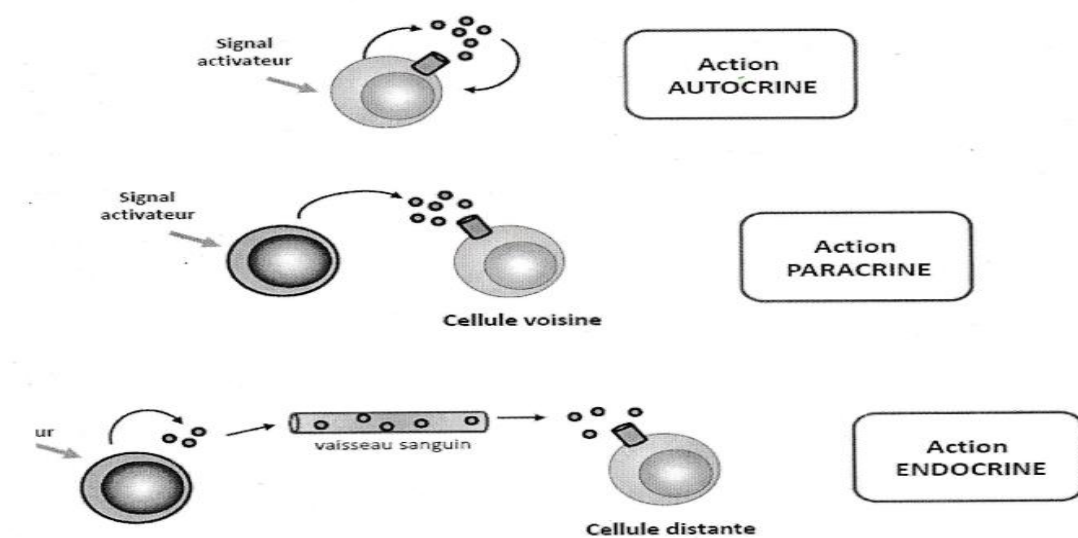


Figure 6: Mode d'action des cytokines.

d) **Propriétés générales des cytokines** : Les cytokines possèdent plusieurs propriétés générales qui les distinguent des autres molécules de signalisation :

➤ **Pléiotropie** : Une même cytokine peut avoir des effets différents sur plusieurs types cellulaires, en fonction du contexte et des récepteurs présents sur la cellule cible.

Exemple : L'**IL-4**

- Stimule la prolifération des lymphocytes B
- Favorise la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en sous-population Th2
- Augmente la production d'IgE par les plasmocytes

- **Redondance** : Plusieurs cytokines peuvent **induire le même effet biologique**, ce qui permet une compensation en cas de déficit de l'une d'elles.

Exemple : IL-2, IL-4 et IL-7

- Toutes ces cytokines favorisent la prolifération des lymphocytes T
 - Elles partagent des voies de signalisation communes
-
- **Synergie** : Certaines cytokines peuvent **agir ensemble** pour renforcer une réponse biologique spécifique.

Exemple : IFN- γ et TNF- α

- Agissent de concert pour activer les macrophages
 - Renforcent l'expression des molécules du CMH, améliorant ainsi la présentation antigénique
-
- **Antagonisme** : Certaines cytokines **peuvent inhiber l'effet d'autres cytokines**, jouant ainsi un rôle de régulation et de contrôle de l'inflammation.

Exemple : IL-10 vs TNF- α

- L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire qui inhibe la production de TNF- α
 - Elle limite ainsi l'excès d'inflammation et protège les tissus d'un dommage excessif.
-
- **Effet en Cascade** : Les cytokines forment un **réseau de signalisation complexe**, où une cytokine peut induire la production d'autres cytokines, amplifiant ainsi la réponse immunitaire.

Exemple : IL-12 \rightarrow IFN- γ \rightarrow Activation des macrophages

- L'IL-12 produite par les cellules dendritiques stimule la production d'IFN- γ par les lymphocytes T
- L'IFN- γ active ensuite les macrophages, renforçant l'élimination des pathogènes intracellulaires.

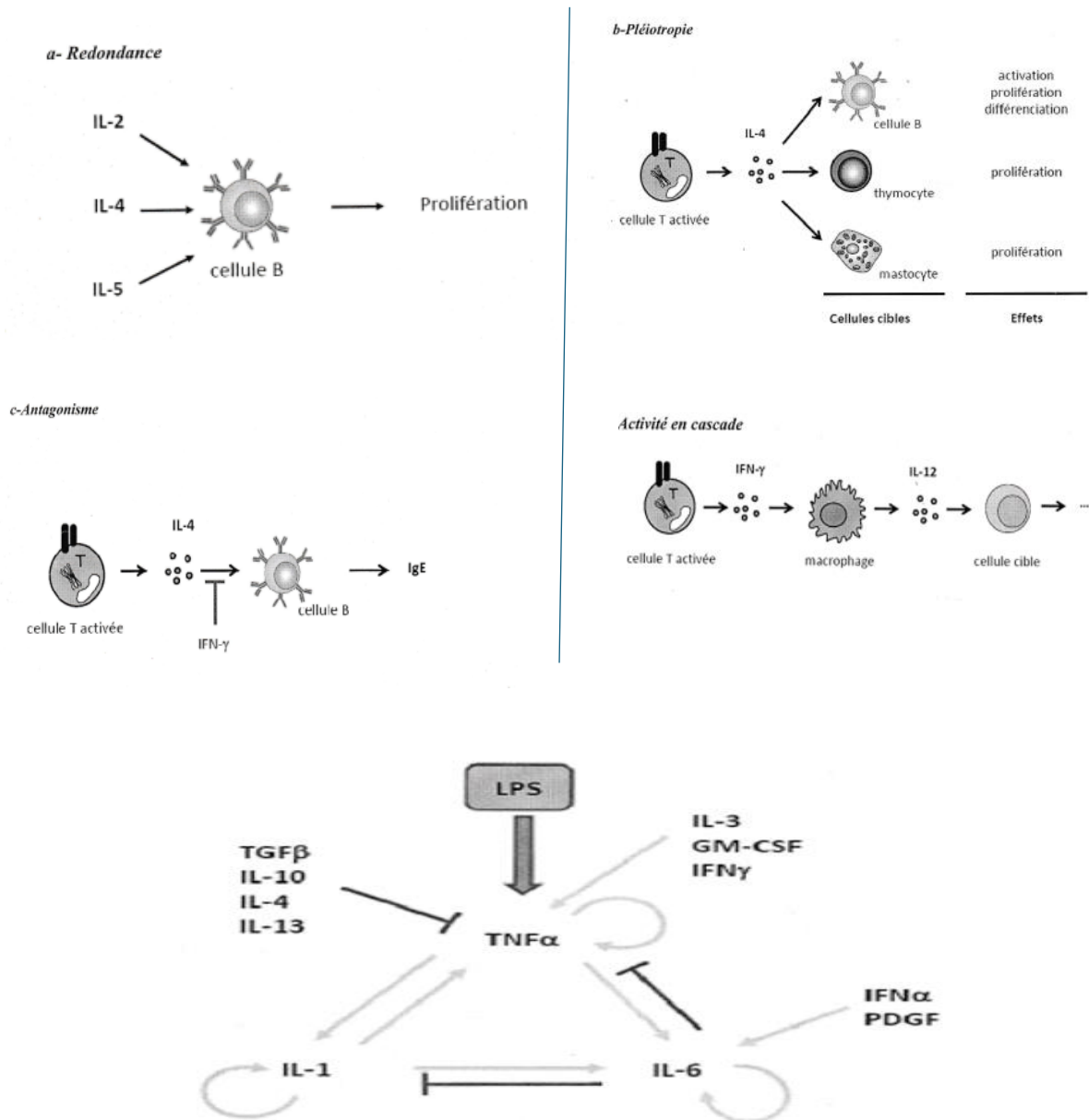


Figure 7 : Propriétés générales des cytokines

e) Cytokines et Réponses Immunitaires Adaptatives

Les cytokines déterminent le type de réponse immunitaire adaptative en orientant la différenciation des **lymphocytes T auxiliaires (Th)**.

- ❖ **Réponse Th1 (immunité cellulaire - anti-intracellulaire) : IL-12 et IFN-γ** stimulent les Th1 et activent les macrophages pour éliminer les pathogènes intracellulaires (virus, bactéries comme *Mycobacterium tuberculosis*).

- ❖ **Réponse Th2 (immunité humorale - anti-extracellulaire) :IL-4, IL-5 et IL-13** favorisent l'activation des lymphocytes B et la production d'IgE contre les parasites et les allergènes.
- ❖ **Réponse Th17 (inflammation et auto-immunité) : IL-17 et IL-22** recrutent les neutrophiles pour combattre les infections fongiques et bactériennes extracellulaires, mais leur excès est impliqué dans des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques.

Chapitre 7 : Dysfonctionnement du système immunitaire

Introduction

Le système immunitaire joue un rôle central dans la protection de l'organisme contre les infections et les agressions extérieures. Cependant, son dysfonctionnement peut conduire à de nombreuses pathologies, allant des déficits immunitaires aux maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques.

7.1. Les Principaux Types de Dysfonctionnements Immunitaires

7.1.1. L'Auto-immunité et les Maladies Inflammatoires :

Lorsque le système immunitaire s'emballe et attaque les cellules de l'organisme, on parle de maladies auto-immunes. Ces pathologies résultent d'une perte de la tolérance au soi et d'une activation incontrôlée des lymphocytes T et B. Il existe deux types :

a) Maladies Auto-immunes Systémiques : Elles affectent plusieurs organes et tissus à la fois.

Exemples

✓ **Lupus Érythémateux Systémique (LES)**

- Production d'auto-anticorps dirigés contre l'ADN et les protéines du noyau cellulaire.
- Symptômes : éruptions cutanées, douleurs articulaires, atteinte rénale et cardiaque.

✓ **Polyarthrite Rhumatoïde (PR)**

- Inflammation chronique des articulations due à une attaque auto-immune du tissu synovial.
- Symptômes : douleurs, raideurs articulaires et destruction osseuse progressive.

b) Maladies Auto-immunes Organe-spécifiques : Elles ciblent un organe précis.

Exemples

✓ **Diabète de Type 1**

- Destruction auto-immune des cellules β du pancréas, responsables de la production d'insuline.
- Symptômes : hyperglycémie, fatigue, amaigrissement.

✓ **Sclérose en Plaques (SEP)**

- Destruction de la myéline des neurones par le système immunitaire.
- Symptômes : troubles moteurs, visuels et cognitifs.

7.1.2. L'Immunodéficience :

L'immunodéficience correspond à une incapacité du système immunitaire à assurer une défense efficace contre les infections. Elle peut être :

a) Congénitale (primaire) : Causée par des mutations génétiques affectant le développement ou la fonction des cellules immunitaires .

Exemples :

✓ **Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS) :**

- Mutation affectant la production des lymphocytes T et B.
- Entraîne une susceptibilité aux infections sévères dès la naissance.

✓ **Agammaglobulinémie de Bruton**

- Mutation du gène *BTK*, empêchant la production des lymphocytes B et des anticorps.
- Infections bactériennes fréquentes dès l'enfance.

✓ **Syndrome de DiGeorge**

- Déficit en lymphocytes T dû à une anomalie du thymus.
- Anomalies cardiaques et développementales associées.

b) Acquis (secondaire) : Résultant de causes externes telles que des infections (VIH/SIDA), des traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie, corticothérapie prolongée) ou la malnutrition.

Exemples :

✓ **VIH/SIDA**

- Infection par le virus VIH qui détruit les lymphocytes T CD4+.
- Progression vers le SIDA lorsque l'immunité est très affaiblie.

✓ **Immunosuppression médicamenteuse**

- Certains traitements (corticostéroïdes, chimiothérapie, anti-rejets post-greffe) diminuent la réponse immunitaire.
- Risque accru d'infections opportunistes (ex. : pneumocystose, tuberculose).

✓ **Malnutrition**

- Carences en protéines, zinc et vitamines (notamment la vitamine D) affaiblissent la production de cellules immunitaires.

7.1.3.Hypersensibilité

a)Réactions Allergiques Immédiates :

L'allergie est une hypersensibilité exagérée du système immunitaire face à un antigène normalement inoffensif (allergène). Elle implique principalement les **lymphocytes Th2**, les **mastocytes** et les **IgE**. Ces réactions surviennent en quelques minutes après l'exposition à un allergène.

Exemples

✓ **Rhinite Allergique**

- Réaction aux pollens, acariens, moisissures.
- Symptômes : éternuements, congestion nasale, écoulement nasal.

✓ **Asthme Allergique**

- Inflammation et contraction des bronches après exposition aux allergènes.
- Symptômes : essoufflement, sifflements pulmonaires.

✓ **Choc Anaphylactique**

- Réaction systémique sévère après exposition à des allergènes (venin, arachides, médicaments).
- Symptômes : œdème de Quincke, hypotension, détresse respiratoire.

b)Hypersensibilité de Type III : Dépôts Immuns Complexes

Les complexes immuns circulants (antigène-anticorps) se déposent dans les tissus et provoquent une inflammation.

Exemples

- Lupus érythémateux systémique (LES)
- Glomérulonéphrite post-streptococcique.

c) Hypersensibilité de Type IV : Immunité Cellulaire Retardée

Médiée par les **lymphocytes T**, elle se manifeste plusieurs jours après l'exposition à l'antigène.

Exemples

- ✓ **Dermatite de contact** (réaction au nickel, latex).
- ✓ **Tuberculose** (formation de granulomes).

Chapitre 8 : Les principaux tests en immunologie

Introduction

L'immunologie repose sur des tests diagnostiques permettant d'évaluer l'état du système immunitaire, d'identifier des pathologies immunitaires et d'analyser la réponse immunitaire à des infections ou des maladies auto-immunes. Ces tests sont basés sur l'interaction antigène-anticorps et l'analyse des cellules immunitaires.

8.1. Agglutination

Le test d'agglutination est une méthode immunologique utilisée pour détecter et quantifier la présence d'un antigène ou d'un anticorps dans un échantillon. Il repose sur l'interaction spécifique entre un anticorps et un antigène, entraînant la formation de complexes visibles sous forme d'agrégats ou de particules agglutinées.

a) Principe : L'agglutination est un phénomène où des particules portant des antigènes spécifiques (globules rouges, bactéries, latex,) sont **liaisonnées** par des anticorps spécifiques, formant des amas visibles à l'œil nu ou sous un microscope.

Deux conditions essentielles pour l'agglutination :

- La présence d'un **antigène multivalent** (possédant plusieurs sites de liaison pour les anticorps).
- La présence d'anticorps **spécifiques bivalents ou multivalents** capables de lier plusieurs antigènes **simultanément**.

b) Types de Tests d'Agglutination

➤ *Agglutination Directe*

L'antigène est naturellement présent à la surface d'une cellule ou d'une particule (ex. : globule rouge, bactérie). L'ajout d'un anticorps spécifique entraîne la formation d'amas visibles.

Exemples :

- Test de groupage sanguin (système ABO et Rh) : Les anticorps anti-A ou anti-B provoquent l'agglutination des globules rouges porteurs des antigènes A ou B.
- Test Widal : Détection des anticorps anti-*Salmonella typhi* (fièvre typhoïde).
- Test Wright : Diagnostic de la brucellose (agglutination des bactéries *Brucella*).

➤ **Agglutination Passive (Indirecte)**

L'antigène ou l'anticorps est artificiellement fixé sur une particule inerte (billes de latex, charbons colloïdaux). L'ajout du réactif complémentaire entraîne l'agglutination des particules marquées.

Exemples :

- Test de détection du facteur rhumatoïde (FR) dans la polyarthrite rhumatoïde (agglutination des particules de latex recouvertes d'IgG humaines).
- Test de détection des toxines bactériennes ou des virus (ex. : test de *Streptococcus pyogenes*).
- Test de grossesse : Détection de l'hormone hCG (hormone chorionique gonadotrope).

c) Applications des Tests d'agglutination

✓ **Diagnostic des infections bactériennes et virales**

- Test Widal (*Salmonella typhi*).
- Test TPHA (syphilis).
- Test de détection du *Streptococcus pyogenes*.

✓ **Typage sanguin et compatibilité transfusionnelle**

- Détermination du groupe sanguin ABO et Rh.
- Test de Coombs (détection d'anticorps anti-érythrocytaires).

✓ **Détection des maladies auto-immunes**

- Test du facteur rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde).
- Test d'anticorps anti-nucléaires (lupus érythémateux systémique).

✓ **Tests de grossesse et dosage hormonal**

- Détection de l'hormone hCG dans l'urine ou le sang.

✓ **Détection des toxines et poisons**

- Identification de toxines bactériennes (toxine botulique, toxine cholérique).

d) Avantages et Limites des Tests d'Agglutination

➤ **Les avantages :**

- ✓ **Sensibilité élevée** : Détecte des antigènes et anticorps même en faible quantité.
- ✓ **Spécificité importante** : Peu de réactions croisées si les réactifs sont bien choisis.
- ✓ **Rapidité** : Résultats obtenus en quelques minutes à heures.
- ✓ **Faible coût** : Utilisation simple en laboratoire de routine.

➤ **Limite:**

- **Faux négatifs** : Un excès d'anticorps ou d'antigènes peut empêcher l'agglutination.

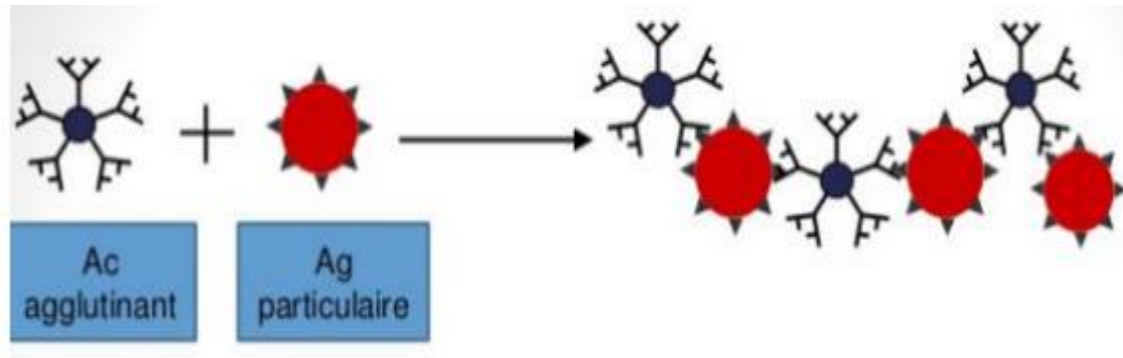


Figure 1 : Agglutination

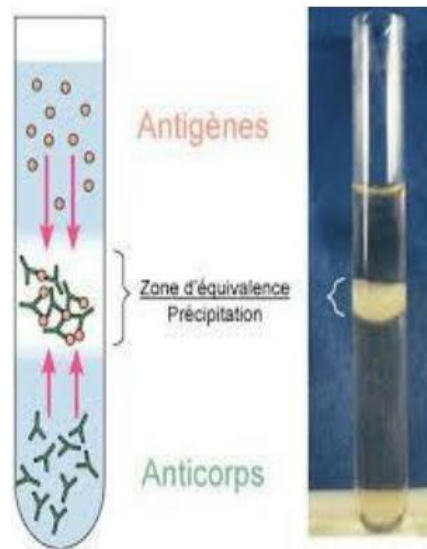
8.2. Immuno-précipitation :

a) Principe de l'Immunoprécipitation

L'immunoprécipitation repose sur la formation de complexes immuns entre un anticorps spécifique et un antigène soluble. Lorsque la concentration de l'anticorps est maintenue constante, l'antigène diffuse progressivement dans le milieu. La précipitation survient lorsque la concentration des deux partenaires atteint la zone d'équivalence, c'est-à-dire le point où les proportions d'anticorps et d'antigène permettent la formation de réseaux immunocomplexes insolubles, entraînant ainsi leur précipitation.

➤ Immunoprécipitation en phase liquide : Technique de l'anneau

La technique de l'anneau est une méthode d'immunoprécipitation en phase liquide qui permet d'observer la formation de complexes immuns entre un antigène et son anticorps spécifique. Par un processus de diffusion passive, ces deux composants migrent progressivement l'un vers l'autre. Lorsqu'ils atteignent des concentrations équimolaires dans la zone d'équivalence, des complexes immuns insolubles se forment et précipitent, donnant naissance à un anneau distinct visible à l'interface des solutions.

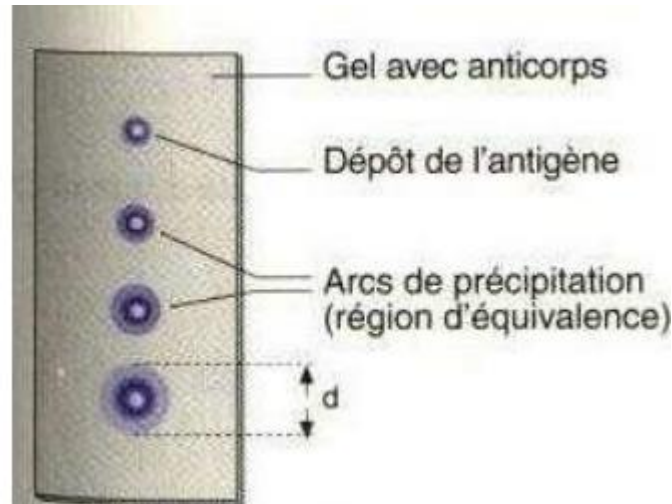


➤ Immunoprécipitation en milieu gélifié

L'immunoprécipitation en milieu gélifié est une technique permettant la détection et la quantification des complexes immuns formés entre un antigène et son anticorps spécifique. Contrairement à la phase liquide, cette méthode utilise un gel (souvent de l'agarose) comme support semi-solide pour la diffusion des réactifs.

L'antigène et l'anticorps sont déposés dans des puits distincts creusés dans le gel, où ils diffusent progressivement. Lorsque leurs concentrations atteignent la zone d'équivalence, des complexes immuns insolubles se forment et précipitent, apparaissant sous forme de lignes ou d'anneaux visibles dans le gel.

Cette technique est utilisée en immunologie diagnostique pour identifier des antigènes spécifiques, évaluer la concentration d'immunoglobulines ou détecter des anomalies immunitaires. Parmi les variantes les plus courantes, on retrouve l'**immunodiffusion radiale simple** (Mancini) et l'**immunodiffusion double** (Ouchterlony).



8.3. Immunoélectrophorèse

L'immunoélectrophorèse est une technique analytique combinant **électrophorèse des protéines** et **immunoprécipitation**, permettant l'identification et la quantification des antigènes présents dans un échantillon biologique. Elle est largement utilisée en immunologie clinique pour analyser les immunoglobulines et détecter d'éventuelles anomalies immunitaires.

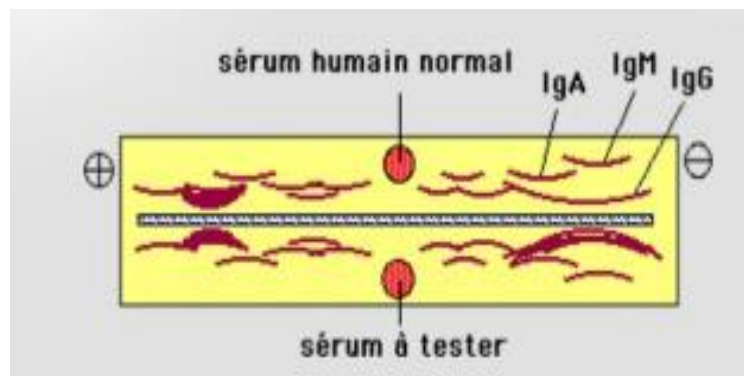
Principe de l'immunoélectrophorèse

1. Séparation électrophorétique :

- L'échantillon (sérum ou autre fluide biologique) est déposé sur un gel d'agarose.
- Une migration électrophorétique est réalisée, séparant les protéines selon leur charge et leur taille.

2. Réaction immunologique :

- Après la migration, une gouttière est creusée parallèlement au trajet des protéines et remplie avec un sérum contenant des anticorps spécifiques.
- Par **diffusion passive**, les antigènes et les anticorps interagissent et forment des complexes immuns insolubles qui précipitent, apparaissant sous forme d'arcs visibles dans le gel.



8.4. Immunofluorescence

L'immunofluorescence est une technique de détection et de localisation spécifique d'antigènes dans des cellules ou des tissus à l'aide d'anticorps marqués par un fluorochrome. Elle repose sur l'interaction antigène-anticorps et l'observation des signaux lumineux sous microscope à fluorescence.

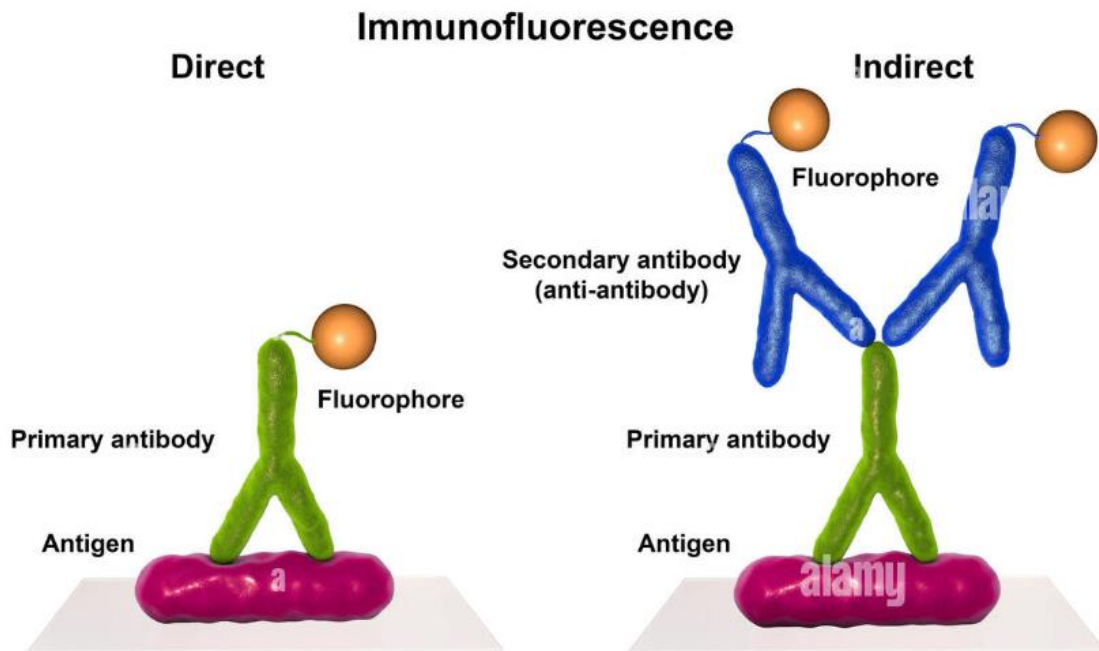
➤ Types d'immunofluorescence

1. Immunofluorescence directe (IFD)

- Un anticorps primaire spécifique de l'antigène est directement couplé à un fluorochrome.
- Avantage : rapide, faible risque de faux positifs.
- Inconvénient : moins sensible qu'une méthode indirecte.

2. Immunofluorescence indirecte (IFI)

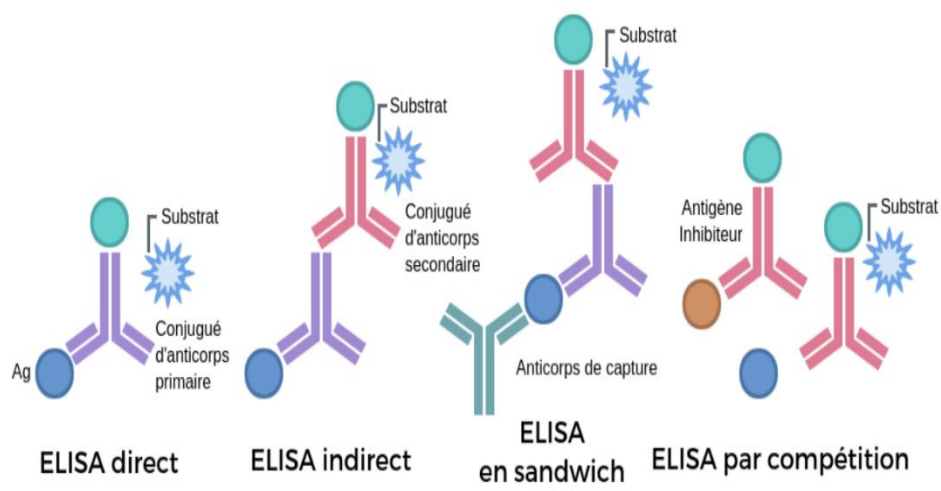
- Un anticorps primaire se lie à l'antigène, puis un anticorps secondaire fluorescent reconnaît cet anticorps primaire.
- Avantage : amplification du signal, meilleure sensibilité.
- Inconvénient : protocole plus long, possibilité de bruit de fond.



8.5. Elisa Techniques (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

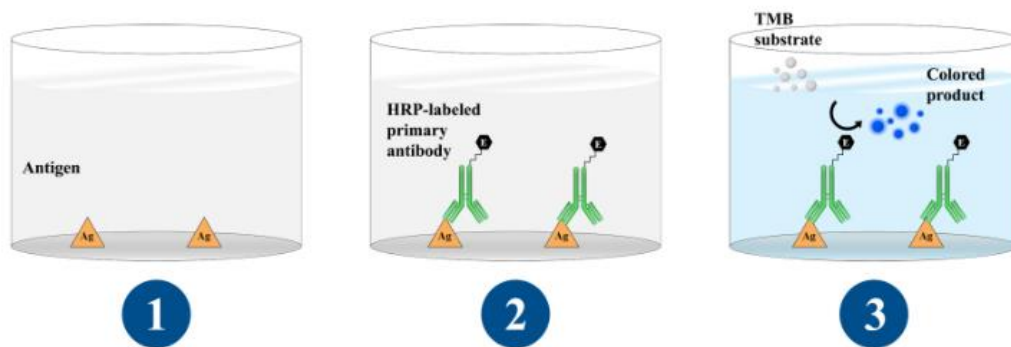
L'ELISA est une technique immuno-enzymatique permettant la détection et la quantification spécifique d'un antigène ou d'un anticorps dans un échantillon biologique. Elle repose sur la fixation d'un des composants (antigène ou anticorps) sur une surface solide, suivie d'une détection enzymatique produisant un signal colorimétrique proportionnel à la quantité de cible présente.

➤ Types d'ELISA



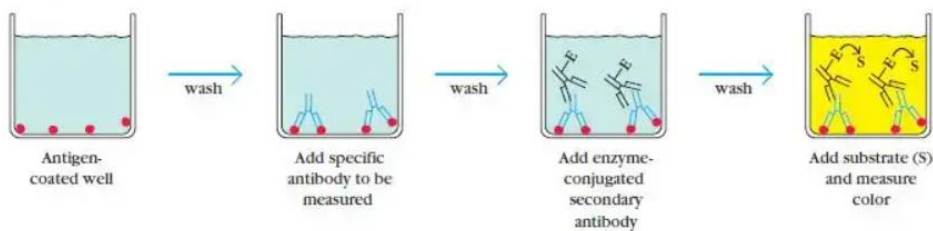
✓ **ELISA direct**

- L'antigène est fixé sur la plaque et un **anticorps unique couplé à une enzyme** est utilisé pour la détection.



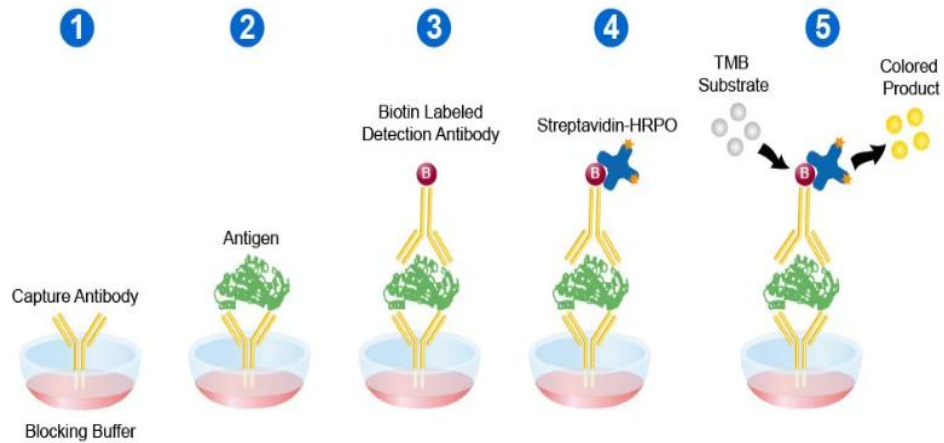
✓ **ELISA indirect**

- L'antigène est fixé sur la plaque, puis détecté par **un anticorps primaire**, suivi d'un **anticorps secondaire couplé à une enzyme**.



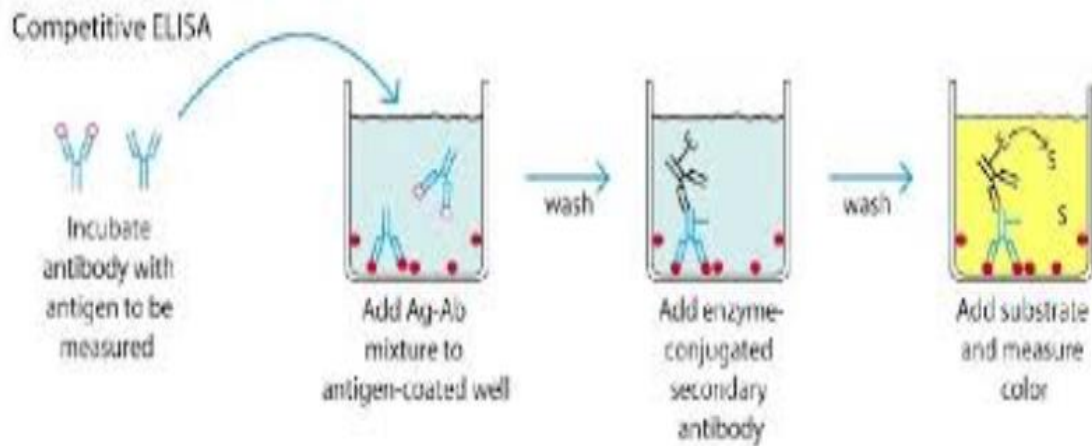
✓ **ELISA sandwich**

- Utilisé pour la détection d'un antigène.
- Un **anticorps de capture** est fixé sur la plaque, l'antigène est ajouté, puis un **anticorps de détection couplé à une enzyme** est utilisé.



✓ **ELISA compétitif**

- L'échantillon contenant l'antigène **compète** avec un antigène marqué pour se fixer à l'anticorps capturant.
- Utilisé pour la détection de petites molécules comme les **hormones, toxines et médicaments**.



Références

Aymard, J.-P. (2012). "Karl Landsteiner (1868-1943) et la découverte des groupes sanguins." Bibnum. Textes fondateurs de la science.

Degos, L. (2009). "Jean Dausset a scientific pioneer: intuition and creativity for the patients (1916–2009)." haematologica **94**(9): 1331.

Guislaine Carcelain , A. C., Sylvie Fournel , Brigitte Gubler , Jean-Daniel Lelièvre , Estelle Seillès , Joana Vitte (2013). Immunologie Fondamentale Et Immunopathologie, Elsevier Health Sciences France.

Pradeu, T. and E. D. Carosella (2004). "Analyse critique du modèle immunologique du soi et du non-soi et de ses fondements métaphysiques implicites." Comptes rendus. Biologies **327**(5): 481-492.

Teillaud, J.-L. (2009). "Une histoire de fusion... réussie et non brevetée: les anticorps monoclonaux." médecine/sciences **25**(12): 1010-1010.

Teillaud, J.-L. (2019). "L'immunothérapie des cancers couronnée avec l'attribution du prix Nobel de Physiologie ou Médecine à James Allison et Tasuku Honjo." médecine/sciences **35**(4): 365-366.

Zitvogel, L., S. Amigorena and J.-L. Teillaud (2011). "À propos de Ralph M. Steinman et des cellules dendritiques-Prix Nobel de Médecine 2011: Ralph M. Steinman, Jules A. Hoffman et Bruce A. Beutler." médecine/sciences **27**(11): 1028-1034.