



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université El-oued



Faculté des sciences naturelles et de la vie
Département de biologie cellulaire et moléculaire

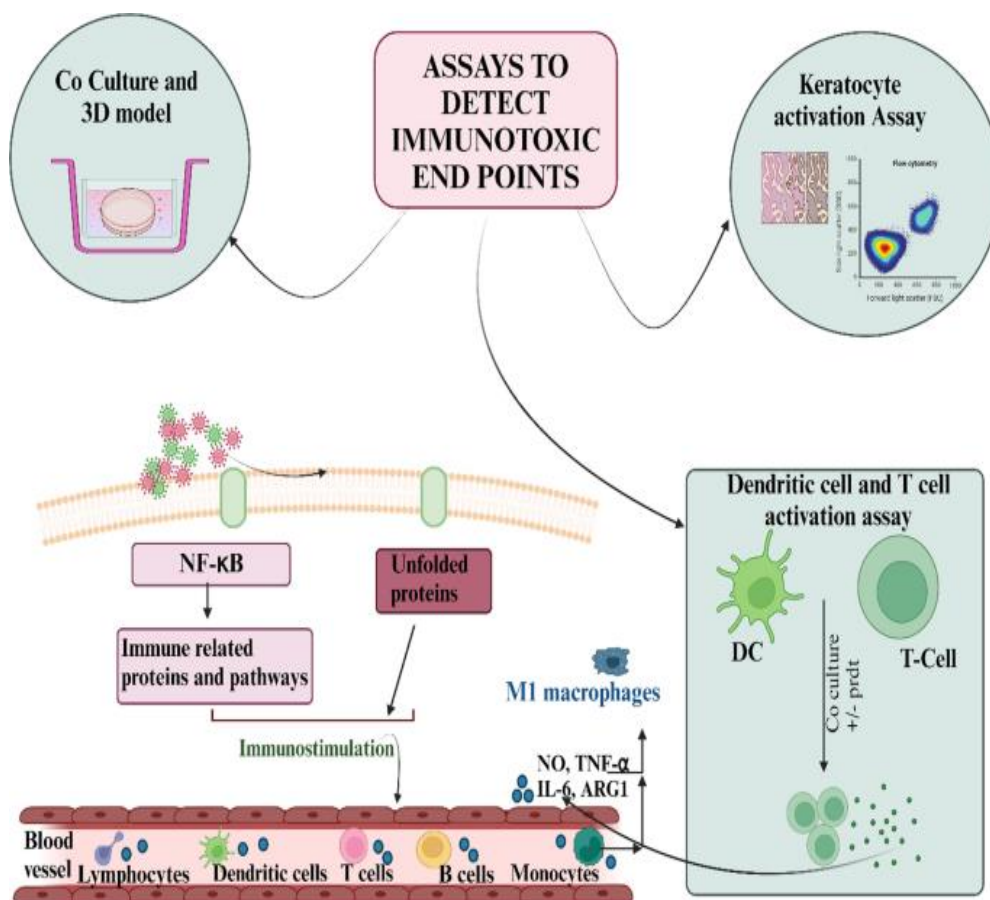
Matière : Immuno-toxicologie

Dr. Ibtissam Laib

Email : laib-ibtissam@univ-eloued.dz

Niveau : Master 2 (M2)

Spécialité : Toxicologie



Saison universitaire : 2024/2025

Informations sur le cours

- **Faculté des sciences naturelles et de la vie**
- **Volume horaire global** : 21 Heures
- **Volume horaire de travail requis/semaine** : 90 min
- **Public cible**: 2^{ème} Master Toxicologie
- **Lieux des activités**: Amphi
- **Horaire** : Dimanche :12 : 30-14 : 00 h
- **Enseignant**: LAIB Ibtissam
- **Contact**: laib-ibtissam@univ-eloued.dz
- **Coefficient**: 03
- **Crédits** : 06
- **Semestre** : III
- **Intitulé de l'UE** : fondamentales
- **Evaluation**:
 - ✓ Control contenu : 40%
 - ✓ Examen: 60%
 - ✓ Interrogation du cours: 50%, TD (Travaux dirigés) : les exposé 35% et Participation : 15%

2. Présentation du cours

Ce cours intitulé : **Immunotoxicologie**, est un cours destiné aux étudiants de **2ème année Master Toxicologie**.

L'objectif de ce cours est de **comprendre les effets des substances chimiques (xénobiotiques) sur le système immunitaire**, en identifiant les mécanismes impliqués dans l'immunosuppression, l'auto-immunité, l'allergie et l'inflammation chronique.

Les étudiants apprendront à **décrire les différentes altérations immunitaires provoquées par des agents toxiques**, à travers une terminologie immunologique appropriée. Le cours permettra également d'**identifier les mécanismes d'activation ou d'inhibition du système immunitaire**, notamment au niveau des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T/B, des cytokines, et des médiateurs solubles.

Le cours est divisé en un ensemble d'unités d'apprentissage qui vous permettent d'acquérir des **compétences en matière de compréhension des mécanismes immunopathologiques**, de **détection des substances sensibilisantes**, et d'**interprétation des réactions immunitaires induites par les toxiques**.

Ce cours permet, également aux étudiants, l'acquisition de connaissances approfondies sur **les maladies auto-immunes d'origine toxique**, les **méthodes de détection in vitro/in vivo de l'immunotoxicité**, ainsi que les **toxicités spécifiques liées aux biotechnologies pour la santé**.

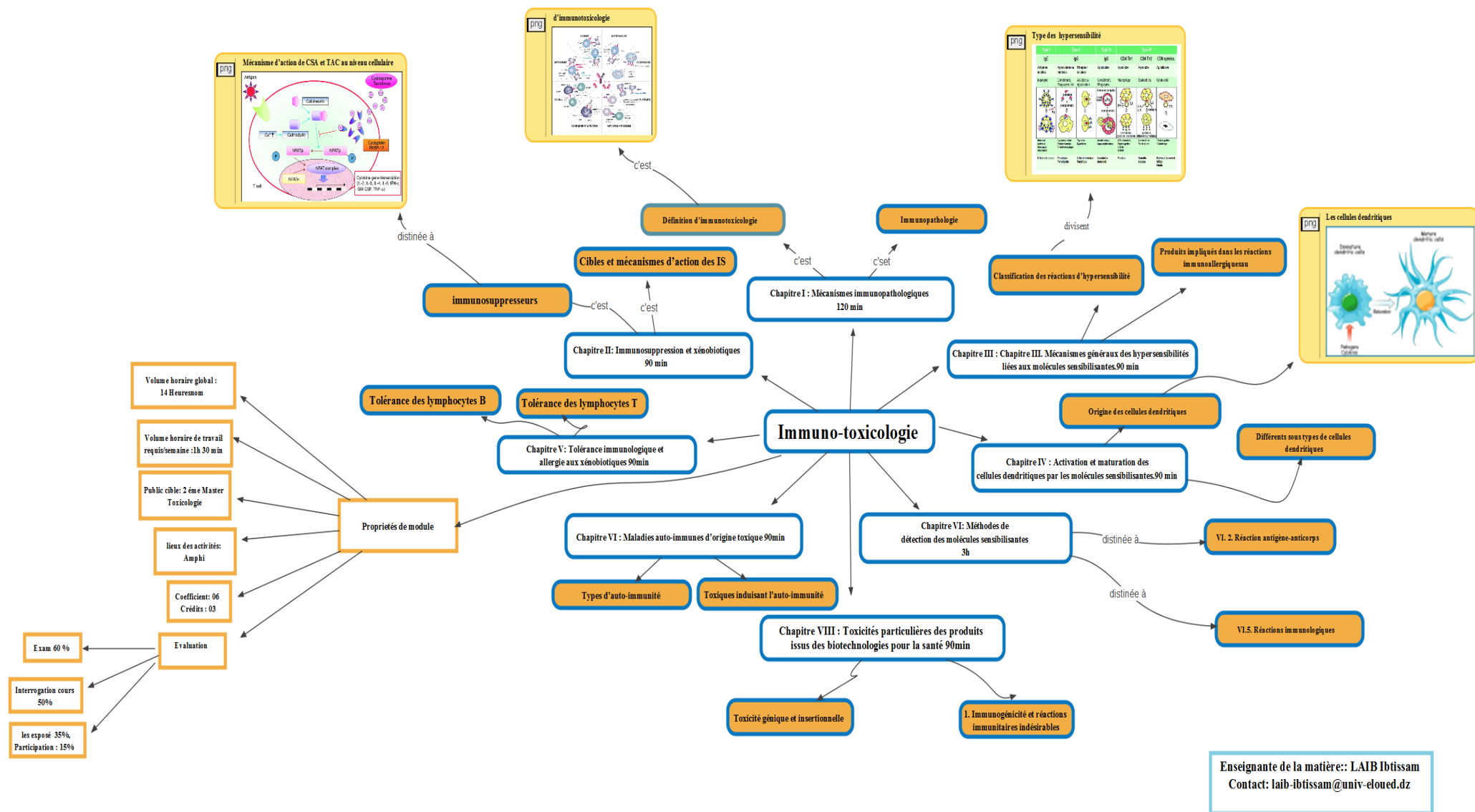


Figure 01 : Plan générale du cours

Pré-requis

Les étudiants doivent avoir acquis les connaissances de base suivantes :

- ✓ Notions fondamentales en **immunologie** (types cellulaires, organes lymphoïdes, immunité innée et adaptative).
- ✓ Bases en **toxicologie générale** (types de xénobiotiques, voies d'exposition, mécanismes de toxicité).
- ✓ Connaissance des **réactions inflammatoires** et des médiateurs chimiques impliqués.
- ✓ Compréhension des **grandes familles de biomolécules** (protéines, cytokines, anticorps, antigènes).
- ✓ Familiarité avec les **techniques de laboratoire de base** : spectrophotométrie, dosage immunologique (ELISA), cytométrie en flux, électrophorèse.
- ✓ Capacité à lire et interpréter des **articles scientifiques** en lien avec l'immunotoxicologie.

Objectifs du module

Ce module a pour objectif de :

- ✓ **Permettre** aux étudiants de comprendre les principes fondamentaux de l'immunotoxicologie.
- ✓ **Permettre** l'identification des effets immunologiques des xénobiotiques (immunosuppression, hypersensibilités, auto-immunité).
- ✓ **Connaître** les cellules et les médiateurs impliqués dans la réponse immunitaire affectée par les toxiques.
- ✓ **Permettre** l'analyse des interactions entre substances chimiques et système immunitaire à travers des exemples concrets.
- ✓ **Connaître** les mécanismes d'activation ou de dérégulation des cellules immunitaires par les molécules sensibilisantes.
- ✓ **Permettre** l'acquisition de méthodes expérimentales pour l'étude de la toxicité immunitaire (tests in vitro et in vivo).
- ✓ **Connaître** les grandes classes de xénobiotiques impliqués dans les pathologies immunitaires.
- ✓ **Permettre** l'interprétation des mécanismes de tolérance immunitaire et d'allergies induites par des substances chimiques.
- ✓ **Permettre** la compréhension des pathologies auto-immunes d'origine toxique et leur modélisation expérimentale.

Programme de l'Unité d'Enseignement : Immuno-toxicologie

Sommaire

Pré-requis	1
Objectifs du module	2
Introduction à l'immunotoxicologie	4
 Chapitre I: Mécanismes immunopathologiques : Mécanismes impliqués dans la pathogenèse des maladies humaines (déficits immunitaires primitifs ou acquis, auto-immunité, allergies, transplantation, immunité anti-cancéreuse)	
1. Définition d'immunotoxicologie.....	5
2. Réactions d'hypersensibilité (allergies) :	6
3. Immunopathologie	7
3. 1. Définition	7
3.2. Réactions d'hypersensibilité	7
3.3. Déficit immunitaire	9
3.3.2.1. Déficits immunitaires innés (lignée myéloïde) :	10
3.3.2.1.1. Déficit en lymphocytes B :	10
3.3.2.1.2. Déficit en lymphocytes T.....	10
3.3.2.1.3. Déficit en cellules souches.....	11
3.3.2.2. Déficit immunitaire secondaire ou acquises : cas du SIDA.....	11
3.4. Auto-immunité	12
3.4.2. Tolérance immunologique à la rupture de tolérance.....	12
3.4.3. Etiologie des réponses auto-immunes.....	12
• Les réponses auto-immunes peuvent être déclenchées par divers facteurs :	13
3.4.4. Traitement.....	14
3.5. Immunité anti-cancéreuse:	14
 Chapitre II: Immunosuppression et xénobiotiques : conséquences physiopathologiques et mécanismes	
1. Définition de l'immunosuppression :	17
2. Place des immunosuppresseurs (IS) dans la réponse immunitaire	17
3. Cibles et mécanismes d'action des IS	18
4. Conséquences cliniques de l'effet l'immunosuppresseur.....	23
 Chapitre III. Mécanismes généraux des hypersensibilités liées aux molécules sensibilisantes.	
1. Définition.....	25
2. Classification des réactions d'hypersensibilité.....	25

3. Produits impliqués dans les réactions immunoallergiques	26
3.1. Notions d'haptène, pré-haptène et pro-haptènes	26
4. Les différents types d'hypersensibilité	28
4.1. Hypersensibilité type I: « Immédiate »	28
4.2. Hypersensibilité II	30
4.3. Hypersensibilité de Type III	30
4.4. Hypersensibilité De Type IV	31
5. Facteurs influençant l'apparition d'une allergie aux xénobiotiques	33

Chapitre IV : Activation et maturation des cellules dendritiques par les molécules sensibilisantes.

1. Les cellules dendritiques :	34
2. Origine des cellules dendritiques	34
3. Différents sous types de cellules dendritiques	36
3.1. Cellules dendritiques plasmacytoïdes (lymphoïdes ou DC2)	36
3.2. Les DC myéloïdes	36
4. Activation des cellules dendritiques	37
4.1. Signaux inducteurs de la maturation et capture de l'antigène	37
4.2. Maturation des cellules dendritiques	37
5. Activation des lymphocytes T naïfs	38
6. Polarisation de la réponse immunitaire	38
7. Applications thérapeutiques des cellules dendritiques	39

Chapitre V: Tolérance immunologique et allergie aux xénobiotiques

1. Définition :	40
2. Mécanismes d'éliminations des lymphocytes (T,B) auto- réactives	40
3. Tolérance des lymphocytes T :	40
3.1. La tolérance centrale	40
3.2. La tolérance périphérique	41
4. Tolérance des lymphocytes B	42
4.1. Sélection négative dans la moelle osseuse	44
4.2. Sélection négative des cellules B matures auto-réactives dans les organes lymphoïdes secondaires	44
5. Activation des cellules auto-réactives ignorantes:	45
5.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes :	45
6. Rupture de tolérance induite par absence de lymphocytes T régulateurs (Tregs)	45

Chapitre VI: Méthodes de détection des molécules sensibilisantes

1. Introduction	47
-----------------------	----

2. Réaction antigène-anticorps	47
3. Caractéristiques principales :	47
4. Quelques applications de la réaction Ag-Ac :	47
5. Réactions immunologiques	48
5.1. Réaction d'agglutination	48
5.2. Hémagglutination directe	48
5.3. Réactions utilisant le complément	51
5.4. Réactions de précipitation	53
5.5. Techniques d'immunodiffusion	53
5.6. Réaction de précipitation en milieu liquide	54
5.7. Immuno-doasage avec marqueur radio actif : RIA (Radio Immuno Assay)	55
Principe de la méthode :	55
5.8. Immuno-doasage avec marqueur enzymatique: L'ELISA (Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay)	56
5.9. Immuno-doasage avec marqueur fluorescent : immuno fluorescence directe et indirecte	57

Chapitre VI: Maladies auto-immunes d'origine toxique

1. Définition :	59
2. Types d'auto-immunité	60
2.1. Auto-immunité systémique	60
2.2. Auto-immunité spécifique d'organe	60
3. Toxiques induisant l'auto-immunité	60
3.1. Auto-immunité systémique	62
3.2. Auto-immunité spécifique d'organe (traduction résumée)	63
4. Mécanismes de l'auto-immunité induite par les substances toxiques	65

Chapitre VIII : Toxicités particulières des produits issus des biotechnologies pour la santé

1. Immunogénicité et réactions immunitaires indésirables	67
2. Toxicité génique et insertionnelle	67
3. Effets indésirables systémiques ou hors cible	68
4. Toxicités spécifiques des cellules modifiées (CAR-T cells)	68

Références Bibliographiques	70
--	-----------

Introduction à l'immunotoxicologie

L'immunotoxicologie est une discipline scientifique située à l'interface entre l'immunologie et la toxicologie. Elle a pour objectif d'étudier les effets néfastes des substances chimiques, biologiques ou physiques — appelées **xénobiotiques** — sur le système immunitaire des organismes vivants. Ces substances peuvent être d'origine environnementale (polluants atmosphériques, métaux lourds, pesticides), industrielle (solvants, additifs), pharmaceutique (certains médicaments et vaccins), ou encore issues des biotechnologies (nanoparticules, anticorps monoclonaux, thérapies géniques).

Le système immunitaire, chargé de défendre l'organisme contre les agents pathogènes, peut être perturbé de différentes manières par ces composés. Ces perturbations peuvent se traduire par :

- ✓ une **immunosuppression**, qui augmente la susceptibilité aux infections ou aux cancers ;
- ✓ une **immunostimulation** inappropriée, pouvant mener à des réactions inflammatoires chroniques ou allergiques ;
- ✓ le déclenchement de **maladies auto-immunes**, où le système immunitaire attaque les cellules et tissus de l'organisme lui-même.

L'immunotoxicologie vise également à identifier les **mécanismes cellulaires et moléculaires** responsables de ces effets toxiques, notamment à travers l'étude des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques), des cytokines, des récepteurs de reconnaissance (comme les TLR), et des voies de signalisation.

Grâce à des modèles expérimentaux in vitro et in vivo, ainsi qu'à des tests de détection normalisés, l'immunotoxicologie permet de mieux **évaluer les risques immunitaires** liés à l'exposition à certaines substances. Elle joue ainsi un rôle fondamental dans la protection de la santé humaine, la réglementation des produits chimiques et le développement sécurisé de nouvelles thérapies.

Chapitre I: Mécanismes immunopathologiques : Mécanismes impliqués dans la pathogenèse des maladies humaines (déficits immunitaires primitifs ou acquis, auto-immunité, allergies, transplantation, immunité anti-cancéreuse).

1. Définition d'immunotoxicologie

Est la discipline qui étudie le dysfonctionnement immunitaire résultant de l'exposition d'un organisme à un xénobiotique. Le dysfonctionnement immunitaire peut prendre la forme d'une immunosuppression, d'une allergie ou d'une réaction d'auto-immunité.

✚ **Xénobiotique** : est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle. En général un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme, y compris en faibles voire très faibles concentrations. Deux cas typiques de xénobiotiques sont les pesticides, et les médicaments, en particulier les antibiotiques

✚ **Immunosuppression**: le plus souvent on constate une immunodépression, c'est-à-dire une diminution d'efficacité des réponses immunitaires vis-à-vis des agresseurs même ubiquitaires (microorganismes habituellement non pathogènes par exemple).

Exemple : Certains pesticides (par exemple, les organophosphorés) ou métaux lourds (par exemple, le plomb, le mercure) peuvent inhiber la production de cellules immunitaires, affaiblir la réponse des cellules T et B et réduire la libération de cytokines.

✚ **Immunostimulation** : Certains toxiques peuvent surstimuler le système immunitaire, entraînant des réponses immunitaires excessives, notamment une inflammation et des lésions tissulaires.

✓ **Exemple** : Une surexposition à des métaux comme le nickel ou le chrome peut entraîner des réactions immunitaires accrues, qui peuvent provoquer une inflammation ou des allergies chroniques.

✚ **Auto-immunité** : les substances toxiques peuvent interférer avec la régulation immunitaire, ce qui pousse l'organisme à attaquer ses propres tissus. Cela peut déclencher des maladies auto-immunes, dans lesquelles le système immunitaire identifie à tort les auto-antigènes comme nocifs.

✓ **Exemple** : L'exposition à certains médicaments (par exemple, l'hydralazine) ou à des polluants environnementaux peut déclencher des maladies auto-immunes telles que le

lupus ou la polyarthrite rhumatoïde.

2. Réactions d'hypersensibilité (allergies) : certains toxiques agissent comme des allergènes, entraînant des réponses immunitaires exagérées appelées réactions d'hypersensibilité. Celles-ci sont divisées en quatre types (I à IV) en fonction du mécanisme et du moment de la réponse.

- **Hypersensibilité de type I** (réaction immédiate) : les allergies au pollen, à la poussière ou à certains produits chimiques en sont des exemples. Elles libèrent de l'histamine et provoquent des symptômes tels que des éruptions cutanées, de l'asthme ou une anaphylaxie.
- **Hypersensibilité de type IV** (réaction retardée) : la dermatite de contact provoquée par des produits chimiques comme le nickel ou l'herbe à puce en est un exemple, où les symptômes apparaissent après plusieurs heures ou plusieurs jours.

❖ **Classes de substances immunotoxiques**

✓ **Médicaments et produits pharmaceutiques :**

Certains médicaments peuvent avoir des effets immunotoxiques non intentionnels. Par exemple, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent supprimer la réponse immunitaire, tandis que les immunosuppresseurs (par exemple, les corticostéroïdes, la cyclosporine) sont utilisés pour prévenir le rejet d'organes, mais peuvent augmenter le risque d'infections.

Antibiotiques : l'utilisation excessive ou à long terme de certains antibiotiques (par exemple, la pénicilline) peut entraîner des réactions allergiques et affaiblir les fonctions immunitaires au fil du temps.

✓ **Produits chimiques industriels :**

Les produits chimiques utilisés dans la fabrication, tels que le formaldéhyde ou le benzène, sont connus pour supprimer les cellules immunitaires, en particulier chez les travailleurs exposés à des niveaux élevés de ces substances.

L'exposition à l'amiante peut entraîner une dysrégulation immunitaire et une inflammation chronique, conduisant à des maladies comme le mésothéliome.

✓ **Toxines naturelles :**

Certaines toxines naturelles, comme les aflatoxines (produites par des champignons), peuvent avoir de puissants effets immunosuppresseurs, augmentant la sensibilité aux infections et aux cancers.

Toxines végétales : certaines plantes contiennent des composés toxiques qui peuvent nuire au système immunitaire lorsqu'ils sont ingérés.

3. Immunopathologie

3.1. Définition

L'immunopathologie est l'étude du rôle du système immunitaire dans les processus pathologiques, en particulier la manière dont les réponses immunitaires peuvent entraîner des lésions tissulaires et une pathologie. Elle englobe un éventail de pathologies dans lesquelles le système immunitaire est soit hyperactif, soit sous-actif, soit mal dirigé, ce qui entraîne des maladies telles que des troubles auto-immuns, des allergies, des maladies inflammatoires chroniques et des réponses immunitaires inefficaces (connues sous le nom d'immunodéficience). L'immunopathologie cherche à comprendre les mécanismes par lesquels les cellules et les molécules immunitaires contribuent à la maladie et les implications pour le diagnostic et le traitement.

3.2. Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont des réponses immunitaires indésirables classées en quatre types :

Type I : hypersensibilité immédiate

- **Mécanisme** : déclenché par une nouvelle exposition aux allergènes, caractérisé par la production d'IgE et la liaison aux mastocytes et aux basophiles. Une exposition ultérieure entraîne une dégranulation et la libération de médiateurs (par exemple, l'histamine), provoquant des symptômes tels qu'une vasodilatation et une contraction des muscles lisses.
- **Allergènes courants** : pollen, acariens, squames d'animaux et certains aliments.
- **Traitement** : évitement des déclencheurs, interventions pharmacologiques (par exemple, antihistaminiques, bronchodilatateurs) et les cas graves peuvent nécessiter de l'épinéphrine (anaphylaxie).

Type II : hypersensibilité cytotoxique

- **Mécanisme** : implique la liaison des anticorps IgG et IgM aux molécules de surface des cellules, activant ainsi le système du complément. Cela conduit à la lyse cellulaire, à l'opsonisation et à l'agglutination.
- **Exemples** : érythroblastose fœtale, syndrome de Goodpasture, anémies auto-immunes.
- **Début** : 2 à 24 heures après l'exposition.

Type III : maladie à complexes immuns

- **Mécanisme** : les anticorps IgG et IgM forment des complexes immuns avec des protéines solubles, ce qui entraîne un dépôt tissulaire, une activation du complément et une inflammation.
- **Exemples** : lupus érythémateux disséminé (LED), maladie sérique, arthrite réactive.
- **Début** : quelques jours à quelques semaines après l'exposition.
- **Traitement** : agents anti-inflammatoires et corticostéroïdes.

Type IV : hypersensibilité de type retardé

- **Mécanisme** : réponse à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes T et les macrophages qui libèrent des cytokines, provoquant une inflammation et des lésions tissulaires.
- **Exemples** : réactions cutanées au sumac vénéneux.
- **Début** : 2 jours ou plus après l'exposition.
- **Traitement** : évitement des déclencheurs et corticostéroïdes topiques.

Table 1 : Types de réactions d'hypersensibilité

Type	Alternate name	Examples	Mediators
Type I	Allergy (immediate)	• Atopy – Anaphylaxis – Asthma – Allergic rhinitis – Angioedema – Food allergy	IgE
Type II	Cytotoxic, antibody-dependent	• Erythroblastosis fetalis • Goodpasture syndrome • Autoimmune anemias, thrombocytopenias	IgG, IgM
Type III	Immune complex disease	• Systemic lupus erythematosus	Aggregation of antigens
		• Serum sickness	IgG, IgM Complement proteins
		• Reactive arthritis	
		• Arthus reaction	
Type IV	Delayed-type hypersensitivity, cell-mediated, antibody-independent	• Contact dermatitis • Tuberculosis • Chronic transplant rejection	T cells, monocytes, macrophages

3.3. Déficit immunitaire

Déficit immunitaire: un déficit immunitaire se caractérise par un affaiblissement des défenses de l'organisme contre de nombreuses attaques par des bactéries, des virus, des champignons ou par des cellules cancéreuses. Il peut être primaire, souvent d'origine génétique, ou secondaire à de nombreuses pathologies.

3.3.1. Les déficits immunitaires primaires ou congénitaux :

Sont des maladie génétiquement héréditaires qui se manifestent tôt dans la vie, souvent lorsque l'immunité passive des anticorps maternels diminue. Ces déficiences peuvent affecter divers composants du système immunitaire (SI), notamment le développement des lymphocytes, la fonction des granulocytes et les éléments du système du complément.

3.3.2. Principaux types de déficits immunitaires :

3.3.2.1. Déficiences immunitaires innées (lignée myéloïde) :

Défauts quantitatifs : Il s'agit notamment d'une réduction du nombre de neutrophiles (neutropénie), les cas graves ne présentant quasiment aucun neutrophile (agranulocytose), ce qui entraîne des infections bactériennes.

Défauts qualitatifs : Des maladies comme la maladie granulomateuse chronique (CGD), où les neutrophiles ne parviennent pas à générer des espèces réactives de l'oxygène, essentielles pour tuer les bactéries phagocytées.

Déficits du système du complément : Les défauts héréditaires des protéines du complément (par exemple, C1, C2, C3) peuvent entraîner une sensibilité accrue aux infections et aux troubles auto-immuns. Certains défauts du complément (C5-C9) peuvent entraîner des symptômes légers, mais ne prédisposent généralement pas aux infections.

3.3.2.1.1. Déficit en lymphocytes B :

Agammaglobulinémie de Bruton liée à l'X : caractérisée par l'absence de toutes les classes d'immunoglobulines (Ig) en raison d'un défaut de la tyrosine kinase de Bruton (Btk), entraînant une altération de la signalisation des lymphocytes B. Cela entraîne des infections bactériennes fréquentes à partir de 3 à 6 mois environ, traitées par des injections intraveineuses régulières d'Ig.

Un traitement régulier par Ig est essentiel pour gérer les déficits en lymphocytes B, et le traitement des déficits en neutrophiles ou en complément implique souvent un contrôle des infections et un soutien immunitaire.

3.3.2.1.2. Déficit en lymphocytes T

Le déficit en lymphocytes T, comme le syndrome de DiGeorge (aplasie thymique), résulte d'un défaut de développement du thymus, empêchant les cellules souches de se différencier en lymphocytes T. Cela conduit à un manque de réponses immunitaires cellulaires, rendant les patients vulnérables aux infections virales graves comme la rougeole et aux complications des

vaccins comme le BCG. Bien que les taux d'immunoglobuline sérique soient normaux ou élevés, la production d'anticorps est altérée en raison de l'absence d'implication des lymphocytes T dans l'activation des lymphocytes B.

Les options de traitement comprennent la transplantation thymique néonatale, qui peut restaurer la fonction immunitaire, ou dans les cas partiels (hypoplasie thymique), les hormones thymiques synthétiques (thymuline, thymosine, thymopoïétine) peuvent aider à stimuler l'activité immunitaire.

3.3.2.1.3. Déficit en cellules souches

Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) est une maladie héréditaire caractérisée par de graves défauts de l'immunité cellulaire et humorale, parfois accompagnés de déficits de la lignée myéloïde. Les infections apparaissent généralement avant l'âge de six mois. Le DICS est souvent causé par des mutations des gènes RAG-1 et RAG-2, qui altèrent la fonctionnalité des récepteurs des cellules T (TCR) et des récepteurs des cellules B (BCR). D'autres causes incluent des défauts dans la chaîne γ des récepteurs d'interleukine (tels que l'IL-2, l'IL-7) ou des mutations dans la kinase JAK-3. Le DICS lié au chromosome X, la forme la plus courante, touche principalement les garçons. Le traitement implique généralement une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur compatible, qui peut restaurer la fonction immunitaire dans la plupart des cas.

3.3.2.2. Déficit immunitaire secondaire ou acquises : cas du SIDA

L'immunodéficience secondaire (ou acquise) peut être due à des facteurs tels que le vieillissement, la malnutrition, des carences en nutriments essentiels (par exemple, en vitamines B12, en acide folique, en zinc, en fer et en vitamine C), des troubles de la prolifération des lymphocytes, une exposition aux radiations (par exemple, aux rayons X), à des médicaments cytotoxiques ou à des infections. L'exemple le plus connu est le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), causé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le SIDA affaiblit le système immunitaire, rendant l'organisme vulnérable aux infections opportunistes telles que *Pneumocystis carinii* (un protozoaire responsable d'un type spécifique de pneumonie) et le cytomégalovirus (une infection virale provoquant une pneumonie), qui peuvent être mortelles.

3.4. Auto-immunité

L'auto-immunité implique la perte de l'homéostasie immunitaire normale de telle sorte que l'organisme produit une réponse anormale à ses propres tissus. La caractéristique de l'auto-immunité est la présence de lymphocytes T auto-réactifs, d'auto-anticorps et d'inflammation. Parmi les exemples les plus marquants de maladies auto-immunes, on peut citer : la maladie cœliaque, le diabète sucré de type 1, la maladie d'Addison et la maladie de Graves.

3.4.1. Classification des maladies autoimmunes:

On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, qui touchent un organe en particulier (comme par exemple les maladies auto-immunes de la thyroïde), et les maladies auto-immunes systémiques, telles que le lupus, qui peuvent toucher plusieurs organes. Au début du XXI^e siècle en Occident, les maladies auto-immunes sont devenues la 3^e cause de mortalité/morbidité après le cancer puis les maladies cardiovasculaires et à peu près dans les mêmes proportions.

3.4.2. Tolérance immunologique à la rupture de tolérance

Le système immunitaire est responsable de la reconnaissance des environnements externes et internes. Les lymphocytes B et T sont conçus pour reconnaître spécifiquement les antigènes grâce à des récepteurs uniques. En raison de la diversité de ces récepteurs, certains lymphocytes reconnaissent inévitablement les auto-antigènes. Ces cellules auto-réactives sont contrôlées par des mécanismes de tolérance, qui empêchent le système immunitaire d'attaquer ses propres antigènes (auto-antigènes). Alors que l'auto-immunité physiologique existe, l'auto-immunité pathologique survient lorsque la tolérance immunitaire est perturbée, soit en raison d'anomalies génétiques, soit de modifications acquises de la régulation immunitaire. Notamment, de nombreux animaux, comme les chiens, peuvent développer des maladies auto-immunes.

3.4.3. Etiologie des réponses auto-immunes

L'étiologie des maladies auto-immunes (MAI) est largement inconnue, mais il est clair qu'elles sont multifactorielles. Les facteurs contributifs comprennent la génétique, les anomalies de régulation immunitaire, les influences externes (comme l'alimentation ou les infections), les hormones (comme les œstrogènes) et les facteurs psychologiques (le stress).

- ✓ **Vieillessement** : avec l'âge, le risque de dysfonctionnement du système immunitaire augmente, les composants du soi pouvant déclencher une réponse immunitaire. La prévalence des auto-anticorps augmente avec l'âge.
 - ✓ **Facteurs génétiques** : les maladies auto-immunes ont tendance à se produire au sein des familles, les proches ayant souvent des niveaux élevés d'auto-anticorps.
 - ✓ Facteurs immunologiques :
 - ✓ **Manque de tolérance** : les premières théories suggéraient que les auto-antigènes, cachés dans certains organes, n'établissaient pas de tolérance avec le système immunitaire. Lorsque ces antigènes sont libérés (par exemple, à partir du sperme, du tissu cérébral ou des protéines oculaires), ils peuvent déclencher la formation d'auto-anticorps. Cependant, la plupart des auto-antigènes sont accessibles aux lymphocytes circulants, mais nécessitent une interaction avec les molécules MHC-II pour déclencher une réponse immunitaire.
- ✚ **Les réponses auto-immunes peuvent être déclenchées par divers facteurs :**
- ✓ **Défaillances dans le contrôle de l'auto-réactivité** : l'auto-immunité résulte d'une rupture de l'auto-tolérance, due à des défaillances centrales (problèmes de suppression et d'édition dans le thymus ou la moelle osseuse) ou périphériques (problèmes d'ignorance immunitaire, d'anergie ou de suppression par les cellules Treg). Lorsque les cellules Treg Foxp3+, qui suppriment les cellules T auto-réactives, sont réduites ou que leur activité est inhibée (par exemple, avec le vieillissement), l'auto-immunité s'aggrave.
 - ✓ **Facteurs extrinsèques - Réactions croisées** : certaines bactéries ont des antigènes similaires aux antigènes humains, provoquant des réactions croisées qui conduisent à des maladies auto-immunes. Par exemple, dans le cas du rhumatisme articulaire aigu, les anticorps produits contre les toxines streptococciques réagissent de manière croisée avec les protéines du muscle cardiaque, provoquant de graves complications.

- ✓ **Facteurs hormonaux** : les auto-anticorps sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Les maladies comme le lupus érythémateux disséminé (LED) présentent une forte prédominance féminine (9:1). Les femmes ont tendance à avoir des réponses immunitaires plus fortes, ce qui peut renforcer l'auto-immunité, potentiellement influencée par l'expression génétique des œstrogènes altérant la fonction immunitaire.
- ✓ **Facteurs psychologiques** : Le stress précède souvent l'apparition et l'exacerbation des maladies auto-immunes. Dans des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Graves, le stress déclenche la libération de neuropeptides, qui interagissent avec les cellules immunitaires, favorisant la sécrétion de cytokines comme l'IFN- γ , amplifiant ainsi les réponses auto-immunes.

3.4.4. Traitement

Il n'existe pas encore de traitement curatif des maladies auto-immunes, mais plusieurs traitements permettent de suspendre les symptômes. Ces traitements ont des limites en raison de leur toxicité pour le système immunitaire et certaines cellules.

- ✓ **Les glucocorticoïdes** (traitement de première intention et le plus ancien) suppriment les réponses immunitaires globales en inhibant la prolifération des cellules T et B, et à des doses plus élevées, ils peuvent tuer ces cellules. Ils bloquent principalement la production de cytokines mais ont des effets secondaires importants.
- ✓ **Le cyclophosphamide** cible les cellules en division, en particulier les cellules B, et dans une moindre mesure les cellules T, et est utilisé pour ses effets immunosuppresseurs.

3.5. Immunité anti-cancéreuse:

3.5.1. Caractéristiques des cellules tumorales :

Les cellules tumorales sont connues pour leur croissance incontrôlée en raison de changements génétiques qui leur permettent de :

- **Proliférer indéfiniment** : Les cellules cancéreuses échappent souvent aux mécanismes de régulation normaux, deviennent résistantes aux signaux antiprolifératifs et évitent la mort cellulaire programmée (apoptose). Cela donne des cellules « immortelles » qui se divisent en permanence.

- **Induction de l'angiogenèse** : Les cellules tumorales favorisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) pour fournir les nutriments nécessaires à leur croissance.
- **Invasion et métastase** : Après avoir proliféré, les cellules cancéreuses peuvent :

Envahir les tissus voisins et éventuellement se propager (métastases) à d'autres organes via la circulation sanguine ou le système lymphatique, entraînant des tumeurs secondaires dans différentes parties du corps.

3.5.2. Les réponses immunitaires antitumorales, structurée pour plus de clarté :

1. Cellules immunitaires impliquées : diverses cellules immunitaires infiltrant les tissus tumoraux, notamment les cellules T CD4⁺ et CD8⁺, les cellules B et les cellules NK. Une proportion significative de tumeurs (80 %) présentent une expression réduite du CMH-I, activant les cellules NK en raison de l'absence de signaux inhibiteurs et de la surexpression de ligands induits par le stress.

2. Réponse immunitaire T-dépendante : le système immunitaire, en particulier par l'intermédiaire des cellules T cytotoxiques et des réponses anticorps T-dépendantes, joue un rôle clé dans le contrôle du développement tumoral, en particulier dans les cas de cancers induits par des virus.

3. Mécanismes cytotoxiques : la lyse des cellules tumorales se produit via :

- ✚ **Perforine/granzymes** : ces molécules induisent la mort cellulaire.
- ✚ **Voie Fas/FasL** : elle déclenche l'apoptose.
- ✚ **TNF- α / β** : ces cytokines contribuent à la destruction des cellules tumorales.

4. Réponses médiées par les anticorps : la mort des cellules tumorales implique également des mécanismes tels que la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

❖ **Cycle immunitaire antitumoral en sept étapes** :

- **Étape 1** : les antigènes tumoraux sont libérés et capturés par les cellules dendritiques.
- **Étape 2** : la présentation de l'antigène se produit par l'intermédiaire des molécules MHC-I et MHC-II.

- **Étape 3** : amorçage et activation des cellules T via des cellules présentatrices d'antigènes.
- **Étape 4-5** : les cellules T cytotoxiques activées migrent et infiltrent les tumeurs.
- **Étape 6** : les cellules T se lient aux cellules tumorales via des interactions entre le TCR et les antigènes tumoraux.
- **Étape 7** : les cellules T CD8⁺ et les cellules NK induisent l'apoptose des cellules tumorales, redémarrant ainsi le cycle immunitaire.

3.5.3. Mécanismes d'échappement immunitaire : les tumeurs développent diverses stratégies pour échapper au système immunitaire :

- **Faible immunogénicité** : les cellules tumorales ne parviennent pas à déclencher de fortes réponses immunitaires.
- **Cellules T régulatrices (Tregs)** : les cellules tumorales sécrètent des facteurs comme le TGF- β pour activer les Tregs, supprimant ainsi les réponses immunitaires.
- **Molécules inhibitrices** : les tumeurs expriment des molécules comme PD-1/PD-L1 et CTLA-4 qui inhibent la fonction des cellules T.
- **Modulation antigénique** : les tumeurs réduisent l'expression des antigènes ou internalisent les anticorps pour échapper à la détection immunitaire.

3.5.4. Effets immunologiques du traitement du cancer

Certaines thérapies contre le cancer, tout en supprimant le système immunitaire, peuvent paradoxalement renforcer l'immunité antitumorale. Par exemple :

- **Cyclophosphamide et gemcitabine** : ces médicaments peuvent épuiser les cellules immunosuppressives comme les Tregs et les cellules suppressives dérivées des myéloïdes.
- **Anthracyclines et bortézomib** : ils induisent la mort cellulaire immunogène, améliorant les réponses immunitaires contre les cellules tumorales.
- **Avenir du traitement du cancer** : la synergie entre la chimiothérapie (pour affaiblir les cellules tumorales) et l'immunothérapie (pour les détruire) est considérée comme une approche prometteuse pour l'avenir du traitement du cancer.

Chapitre II: Immunosuppression et xénobiotiques : conséquences physiopathologiques et mécanismes

1. Définition de l'immunosuppression :

Altération du système immunitaire conduisant à une diminution de la réponse immune. Phénomènes le plus souvent dépendants de la dose, pour lesquels les variations de sensibilité individuelles sont faibles mais les variations de sensibilité d'espèce peuvent être fortes.

2. Place des immunosuppresseurs (IS) dans la réponse immunitaire

L'immunosuppression peut être naturelle ou à usage thérapeutique.

-IS naturelle:

Afin de maintenir la tolérance au soi et d'éviter les réactions immunitaires excessives, les T régulateurs naturels ($CD4^+$ $CD25^+$ forts FoxP3+) et les T régulateurs induits Th3 exercent une fonction suppressive par leur :

- Capacité à réduire la production d'IL-2.
- Diminution l'expression des molécules du CMH
- Diminution de l'expression des molécules costimulatrices par les CPA

-IS en thérapeutique

Médicaments qui modulent la réponse immune : agissent surtout sur l'immunité cellulaire
Agissent sur la phase précoce de la réponse immune = sur le déclenchement de la RI

Donc inhibe l'activation + prolifération des LT alloréactifs (TCD4 auxiliaires).

Médicaments utilisés dans les domaines thérapeutiques:

- Transplantations d'organes
- Quelques maladies auto-immunes
- Maladies inflammatoires chroniques

3. Cibles et mécanismes d'action des IS

En pratique la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés bloquent la prolifération lymphocytaire en inhibant un des trois signaux de reconnaissance et d'activation et/ou la synthèse d'acides nucléiques.

- **La cellule T: principale cible des IS**

Lors d'une transplantation d'organe, le recours à des immunosuppresseurs puissants est nécessaire pour éviter le rejet de l'organe ou la maladie de greffon-vs-hôte.

- **La réaction immunitaire se compose de quatre signaux intervenant à différents moments de l'activation de la cellule T**

Le premier signal: intervient lors du contact entre les lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène. En effet, le récepteur du lymphocyte T, au contact de l'antigène présenté, va envoyer un message au noyau de la cellule afin que celle-ci produise de l'interleukine. Pour éviter cela, les médicaments immunosuppresseurs de niveau 1, parmi lesquels on peut citer la "Ciclosporine" et le "Tacrolimus", vont venir inhiber la transcription du message envoyé au noyau sensé provoquer la production d'interleukines.

Le second signal, se nomme signal de costimulation. En effet lors du contact entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T, en complément du premier signal intervient un second signal. Celui-ci, afin d'assurer la réaction immunitaire, se compose de quatre molécules d'adhésion supplémentaires qui vont stabiliser la synapse immunologique (c'est la mise en place d'une interaction cellulaire entre la cellule sentinelle et le lymphocyte T). Ainsi, pour limiter la synthèse d'interleukine par ce second biais, les immunosuppresseurs de niveau 2 tels que les "Corticoïdes" et les "Biomédicaments".

Le troisième signal, en réponse aux deux premiers consiste en la production d'interleukine(IL2), Sous forme d'ARN messager, le message sort du noyau et est traduit en la protéine qu'est l'interleukine2 dans le cytoplasme. Ceci dans le but d'activer le Lymphocyte T en venant se fixer sur un récepteur présent à la surface de celui-ci. En réponse à cela, les immunosuppresseurs de niveau 3 vont bloquer le récepteur en question. Ainsi, l'interleukine 2 ne pourra point venir s'y fixer. Dans cette

catégorie d'immunosuppresseurs, on retrouve des principes actifs tels que la rapamycine...

Le quatrième signal est la prolifération des lymphocytes T, c'est à dire la prolifération rapide de ces cellules. Pour stopper ce processus, on utilise des médicaments immunosuppresseurs de niveau 4. Catégorie dans laquelle nous pouvons retrouver le "Le flunomide" et "l'Azathioprine". Ces derniers inhibent le message envoyé par le récepteur permettant la prolifération de lymphocytes T. Le cycle cellulaire reste alors bloqué à la phase G1.

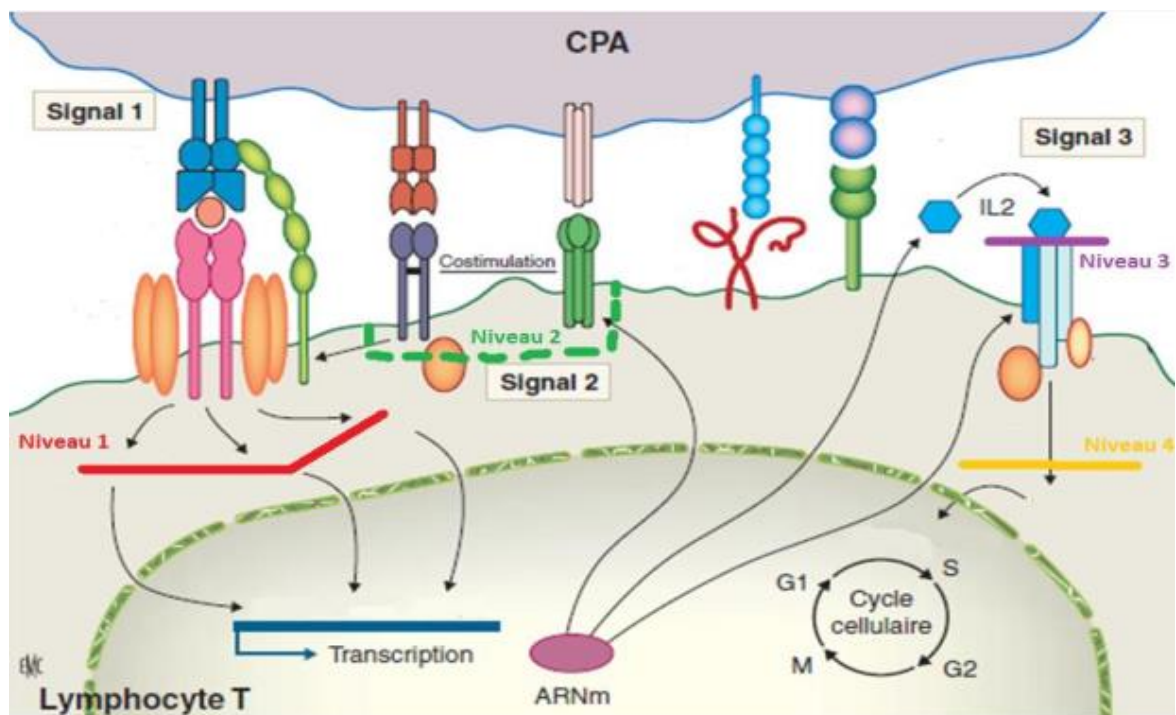


Figure 1 : Les quatre signaux intervenant à différents moments de l'activation de la cellule T

Récapitulation : signaux d'activation de T

- **Signale 1**

- Reconnaissance Ag et activation Calcineurine grâce au complexe récepteur TCR/CD3
- Reconnaissance facilitée / molécules d'adhésion ICAM1, LFA1
- Complexe Calcium – Calmoduline → active Calcineurine qui déphosphoryle NFAT

- NFAT déphosphorylé va être un facteur de Transcription du gène de l'IL2.

- **Signale 2**

- Activation des molécules de costimulation → Associé au 1er signal → Synthèse IL2 possible

- Cellules passe de G0 a G1.

- **Segnale 3**

- IL2 active le LT qui l'a produite. Progression de phase G1 à S.

Implique la Protéine m-TOR

- m- TOR pour Target Of Rapamycin

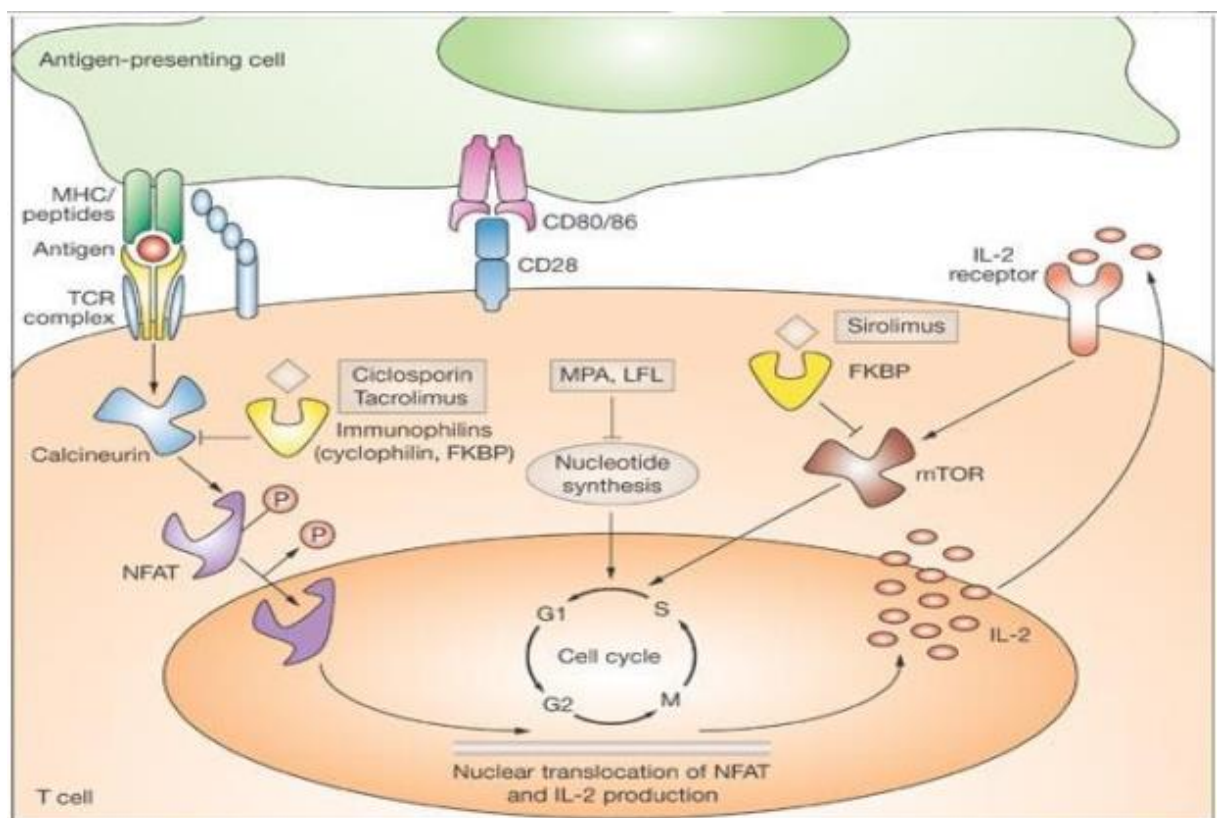


Figure 1 : Schéma montrant cible et sites d'action des IS

- ✓ Exemple de mécanisme d'action des inhibiteurs de la synthèse de l'IL2 (inhibiteur de la calcineurine); cyclosporine et tacrolimus

✚ -Deux IS majeurs: la cyclosporine (CSA) et le tacrolimus ou FK506(TAC)

la cyclosporine ainsi que le tacrolimus bloquent la déphosphorylation du facteur de transcription NF-AT(nuclear factor activator lymphT) pour la synthèse de l'IL2= inhibent donc la synthèse de l'IL2(le facteur de croissance de T).

- **CSA:** Polypeptide cyclique découvert dans un champignon microscopique (Tolypocladium inflatum Gams); Indiqué dans la prévention et traitement du rejet du greffon en transplantation rénale, hépatique, cardiaque, pulmonaire, cardiopulmonaire et pancréatique. 2ème intention : greffe de moelle osseuse, maladies auto-immunes.
- **Le TAC ou FK 506** est un macrolide obtenu à partir d'une souche de Streptomyces tsukubaensis; Indiqué dans la prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale ou hépatique ; traitement du rejet rebelle toutes greffes.

❖ Mécanisme d'action de CSA et TAC au niveau cellulaire

Ces deux IS se lient à des immunophilines dans le cytosol:

- La cyclosporine se fixe à la cyclophiline
 - Le tacrolimus se lie au FKBP(FK binding protein)
- Le complexe protéine –médicament se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique, le NF-AT phosphorylé ne peut pas pénétrer dans le noyau et n'induit plus la synthèse de l'IL2.
- La cyclosporine inhibe aussi la synthèse d'autres cytokines tels que:
- IL3,IL4, GM-CSF et le TNF(ce sont les cytokines qui interviennent dans le rejet de greffe).
- Un autre mécanisme d'action a été proposé: la cyclosporine augmente la synthèse de la TGF-β(puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'IL2).

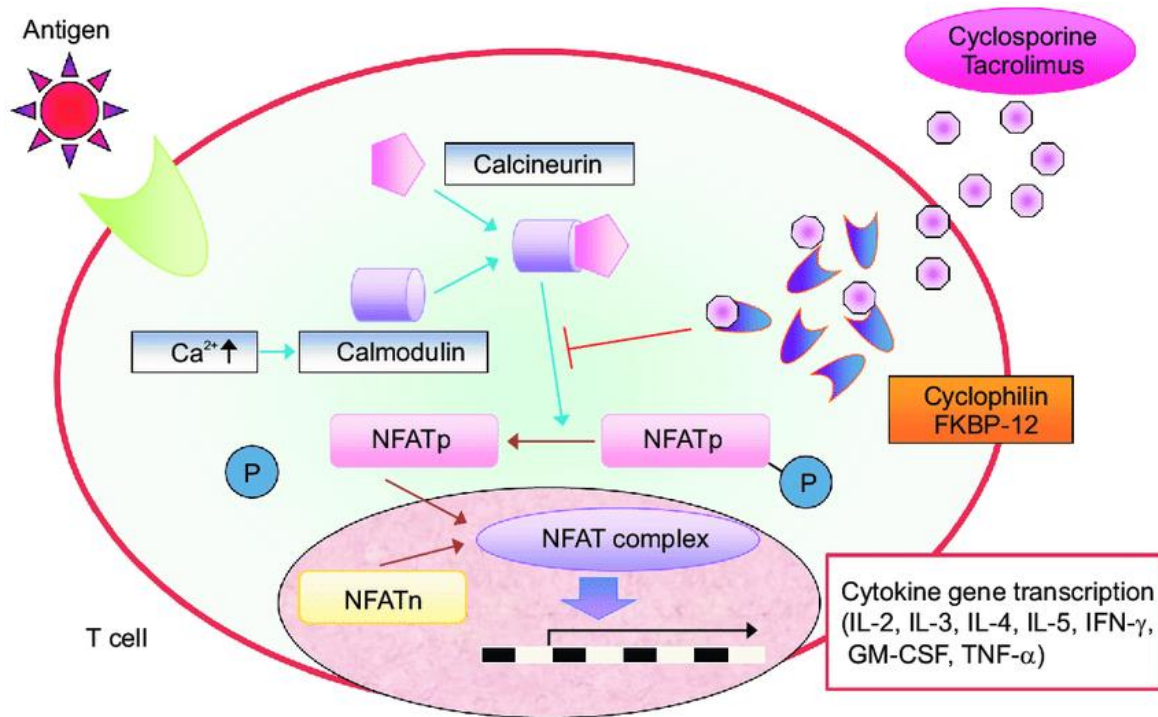


Figure 2 : Mécanisme d'action de CSA et TAC au niveau cellulaire.

❖ Immunosuppresseurs chimiques

• HYDROCARBURES AROMATIQUES HALOGENES:

-PCB (polychlorobiphényles)(Yu-Cheng, Taïwan), PBB (biphényles polybromés), Dioxine

• HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES:

- benzo[a]pyrène, 3-méthylcholanthrène, diméthylbenzanthrène

• CONTAMINANTS ALIMENTATION:

– Mycotoxines (Ochratoxine A)
–THI (2-acétyl-4(5)tétrahydroxybutylimidazole)

• PESTICIDES:

– Organochlorés

❖ Immunosuppression par les UV

- L'irradiation de la peau par les UV inhibe la réponse immunitaire locale et systémique.

- Un lien existe entre les endommagements de l'ADN provoqués par les UV dans les cellules dendritiques et l'immunosuppression (rôle IL-12).

4. Conséquences cliniques de l'effet l'immunosuppresseur

Les conséquences cliniques d'un IS sont bien connues en raison de l'expérience acquise avec l'utilisation des médicaments chez l'homme.

a) Baisse de la résistance vis à vis des agressions microbiennes et augmentation de l'incidence des infections

- **Diminution de la résistance aux infections microbiennes** : les médicaments immunosuppresseurs peuvent affaiblir les défenses du système immunitaire, permettant aux agents pathogènes de se propager rapidement, entraînant des infections fréquentes, graves, récurrentes ou atypiques (par exemple, des infections opportunistes).
- **Sites d'infection courants** : ils affectent généralement les zones bronchopulmonaires, gastro-intestinales, cutanées et du système nerveux central.
- **Polluants environnementaux et immunosuppression** : les organochlorés (par exemple, la TCDD) provoquent une immunosuppression, une atrophie du thymus et une inhibition du complément chez diverses espèces, y compris les primates. Les effets sont plus graves en cas d'exposition prénatale ou périnatale.
- **Exposition aux polychlorobiphényles (PCB)** : diminution des populations sériques d'IgA, d'IgM et de lymphocytes T chez les personnes exposées aux PCB. Les enfants exposés in utero ont connu une augmentation des bronchites et des pneumonies au cours de leurs six premiers mois de vie.
- **Métaux lourds** : les métaux comme le mercure, le cadmium et le plomb induisent une cytotoxicité et une apoptose dans les cellules immunitaires, diminuant encore davantage la résistance aux infections.

b) De l'augmentation de l'incidence de certains cancers

L'immunosuppression, en particulier après transplantation d'organe, augmente **significativement le risque de développer certains cancers**, notamment ceux liés à des **infections virales**. Par exemple, les carcinomes cutanés et les cancers liés au VPH, les troubles lymphoprolifératifs liés à l'EBV, le sarcome de Kaposi lié au HHV8 et les carcinomes hépatocellulaires associés aux hépatites B et C sont fréquents chez les patients

transplantés. Une immunosuppression prolongée augmente le risque de cancers cutanés chez 30 à 50 % des patients transplantés rénaux. **De plus, les lymphomes à cellules B constituent une complication majeure au cours de la première année suivant la transplantation** (dans 70 % des cas). De plus, **l'incidence des lymphomes est plus élevée dans les zones rurales en raison de l'exposition aux pesticides**, et des études suggèrent un **risque de cancer plus élevé chez les enfants exposés aux pesticides pendant la grossesse** ou la petite enfance. Des études géographiques montrent également une corrélation entre la pollution environnementale et une mortalité accrue due à des cancers tels que les tumeurs du cerveau, du système hématopoïétique et de la vessie.

Chapitre III. Mécanismes généraux des hypersensibilités liées aux molécules sensibilisantes.

1. Définition

On appelle **hypersensibilité** une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée à un antigène donné (appelé allergène), responsable de lésions tissulaires et qui se manifeste lors d'une deuxième exposition à cet allergène.

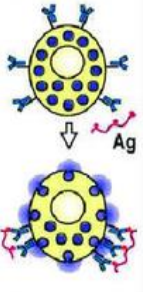
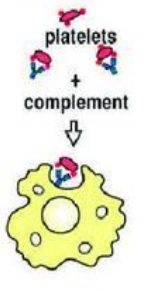
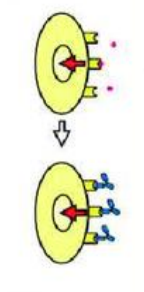
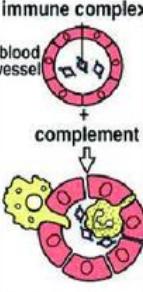
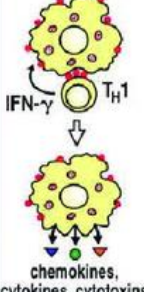
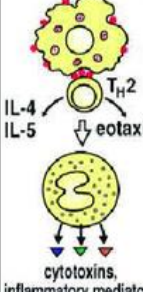
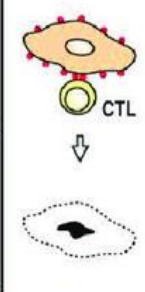
✚ **Allergie:** Terme introduit par Von Pirquet (1906), l'allergie correspond aux réactions d'hypersensibilité provoquées par des Ag habituellement bien tolérés par la majorité des individus.

2. Classification des réactions d'hypersensibilité

En 1963 Gell et Coombs, ont classé les réactions d'hypersensibilité en 4 types différents par la nature des effecteurs, le type de manifestations observées et le délai de leur apparition :

- **type I : hypersensibilité immédiate (HSI)**
- **type II : hypersensibilité cytotoxique dépendante d'anticorps (Ac)**
- **type III : hypersensibilité à complexes immuns ou semi-retardée**
- **type IV : hypersensibilité retardée (HSR) ou à médiation cellulaire.**

Tableau 1 : Classification des hypersensibilités

Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	*Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all. de contact Vitiligo Pelade

3. Produits impliqués dans les réactions immunoallergiques

- Les xénobiotiques et les médicaments sont susceptibles d'induire des réactions d'hypersensibilités (allergies).
- Les réactions d'HS sont les manifestations de **l'immunotoxicité** les plus fréquentes et les mieux connues.
- L'habilité des xénobiotiques (particulièrement ceux ayant un faible poids moléculaire) d'induire une sensibilisation est reliée à leur capacité de s'attacher à des protéines porteuses du corps.
- Les molécules liées aux protéines porteuses sont appelées **Haptènes**.

3.1. Notions d'haptène, pré-haptène et pro-haptènes

- ✓ 4000 molécules potentiellement allergisantes recensées = (haptènes).
- ✓ Origine diverse : cosmétiques (coumarine), bijoux (nickel), médicaments (pénicillines), habits (colorants), plantes...

-Définition

- Les haptènes sont des composés de faible poids moléculaire (< 10kDa).

Le concept de l'haptène a été introduit en 1936 par Landsteiner et Jacob. Etant trop petits pour être immunogènes, les haptènes doivent se lier à des protéines porteuses, appelées «

carrier » pour former une structure antigénique reconnaissable par le système immunitaire adaptatif. Il existe trois types d'haptènes.

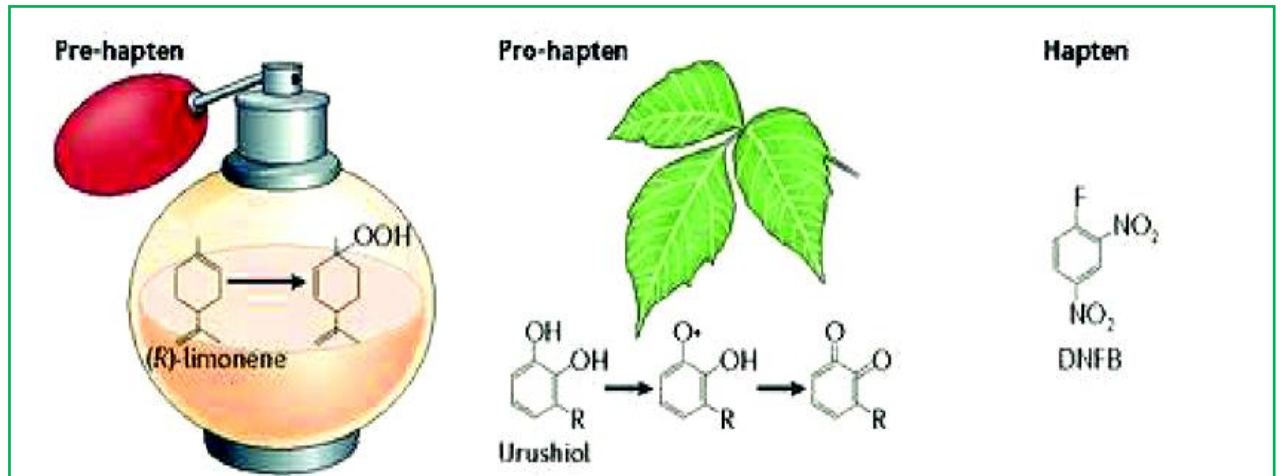


Figure 1. Les différents types d'haptènes

3.1.1.Haptène

- Interagissent directement avec des constituants cellulaires notamment les protéines.

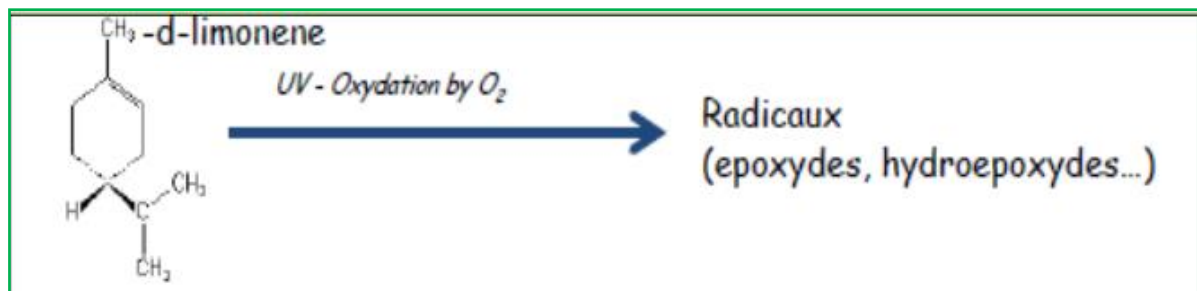
Ex : Molécules électrophiles (DNFB, DNCB, Hexyl cinnamaldehyde...),

Cas particulier des métaux (Nickel, Chrome...)

- Molécules électrophiles (2,4 DNCB, hexyl cinnamic aldehyde, penicillines)
- Métaux (nickel, chrome)

3.1.2.Pré-haptène

- Transformation par mécanismes non enzymatiques :



3.1.3. Pro-haptène

- Métabolisation nécessaire pour devenir réactif Para-phenylenediamine, eugenol, cinnamic alcool, sulfamethoxazole.

. Les toxiques

- Milieu professionnel (chrome, DNCB, TDI...)
- Cosmétiques (parfums...)
- Médicaments (pénicillines...)
- Environnement 'domestique' (nickel et bijou, tatouage et ppD, acariens...)
- Alimentation (cacahuète...)

4. Les différents types d'hypersensibilité

4.1. Hypersensibilité type I: « Immédiate »

- Les allergies immédiates sont médiées par des immunoglobulines de type E (IgE) dirigées contre les allergènes non pathogènes. Ces anticorps apparaissent progressivement suite à l'exposition répétée avec l'allergène et avant que le moindre symptôme ne soit apparent

- Le schéma classique de cette réaction impliquant allergène - lymphocyteB-IgE-mastocyte -libration d'histamine.

-Cette réaction se déroule toujours dans le temps en 2 grands étapes

- ✓ Étape de Sensibilisation
- ✓ Étape déclenchante

Les allergènes



Figure 2 : Les différents types d'allergènes

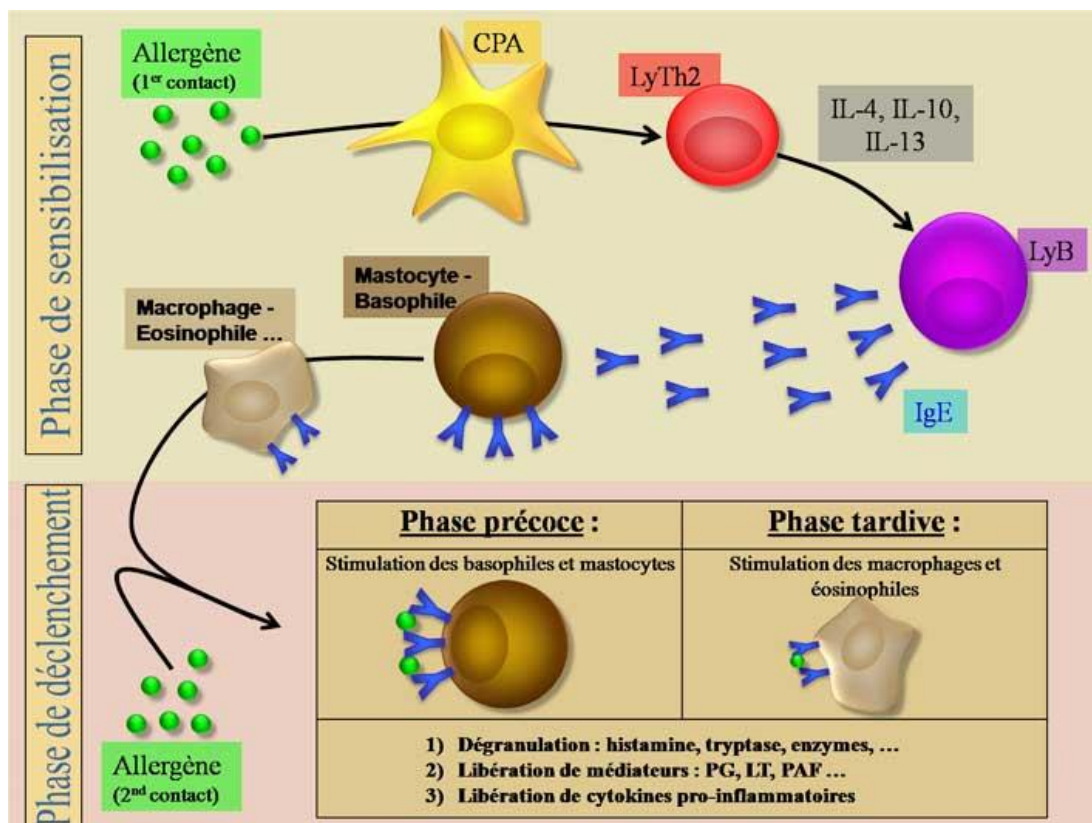


Figure 3 : Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat

4.2. Hypersensibilité II

Les anticorps en cause ne sont pas des Ig E , mais des Ig M et surtout des Ig G.

- ✓ -Ces Ig M et/ou Ig G se fixent à la surface des cellules cibles.
- ✓ Ce qui peut entraîner la lyse de cette cellule cible par différents mécanismes:
- ✓ -activation du complément« voie classique »)
- ✓ -opsonisation et phagocytose par des polynucléaires neutrophiles ou des macrophages
- ✓ activation de lymphocytes NK.
- ❖ **Exp:** Rejet hyperaigu des allogreffes Réactions transfusionnelles Erythroblastose fœtale .

II – L'hypersensibilité de type II : médiée par les Acs IgG/IgM

1) Activation du complément



2) Mécanisme d'ADCC

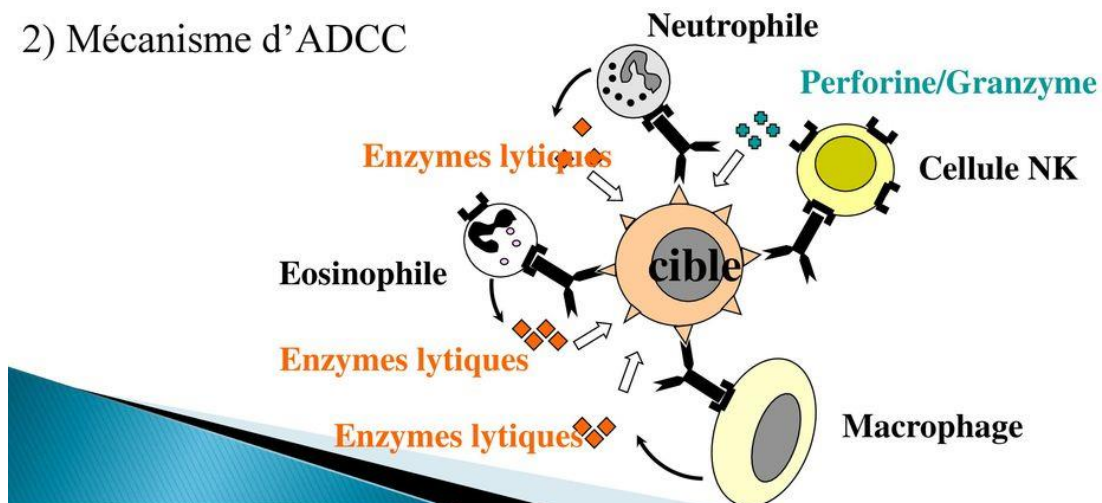


Figure 4 : Mécanismes de la réaction allergique de l'Hypersensibilité II

4.3. Hypersensibilité de Type III

- -La production de complexes immuns Ag+Ac est physiologique. Ces complexes immuns sont normalement éliminés par les macrophages.

- -S' il y a production d'une grande quantité de complexes immuns les mécanismes d'élimination de ces complexes sont débordés.

Conséquence: accumulation de ces complexes dans les tissus occasionnant des lésions tissulaires (par réaction inflammatoire).

Principales cibles: les alvéoles pulmonaires les glomérules des reins les articulations, les vaisseaux.

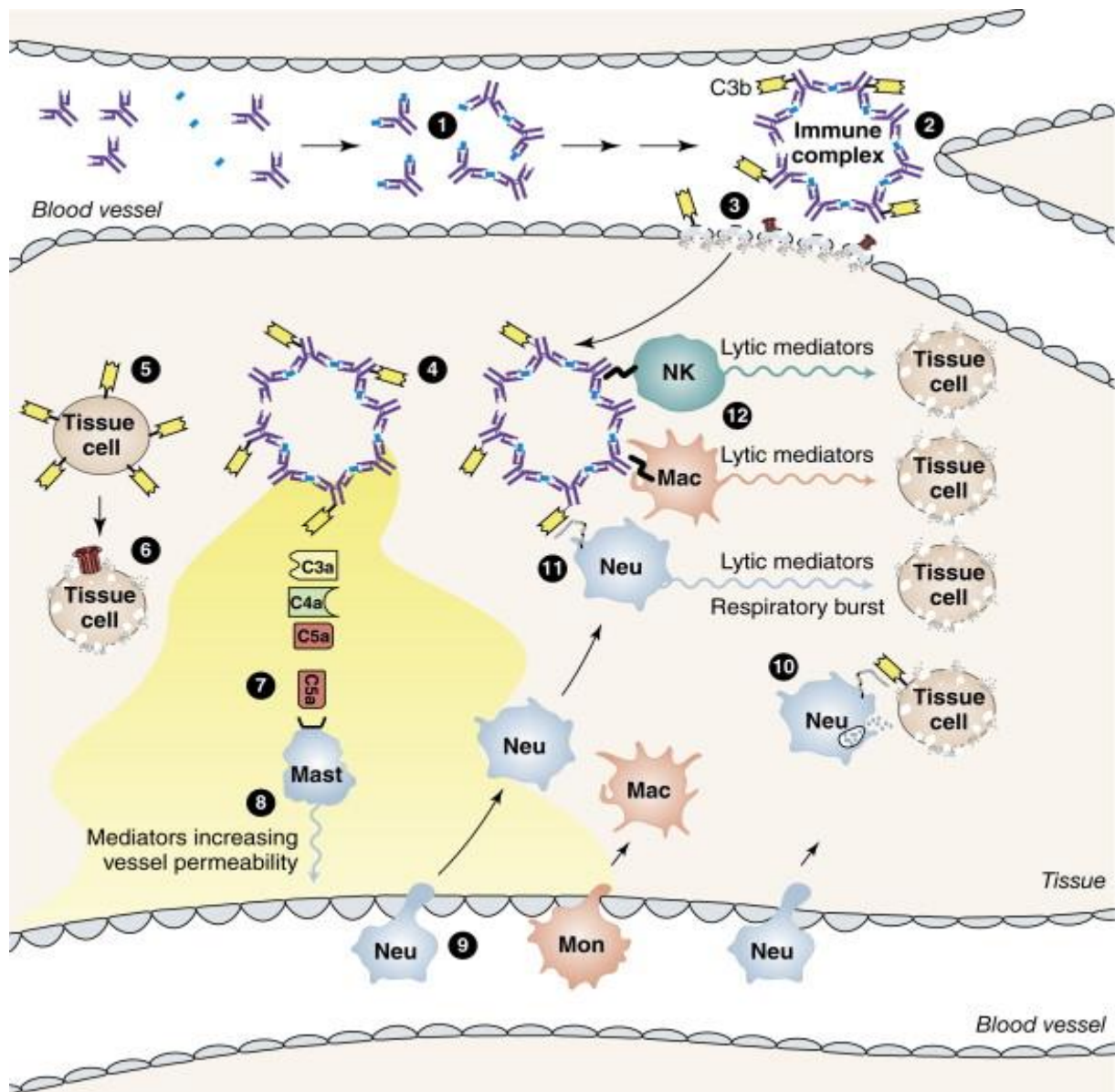


Figure 5 : Mécanismes de la réaction allergique de l'Hypersensibilité III

4.4. Hypersensibilité De Type IV

- Sont des réactions à médiation cellulaire induite par des lymphocytes T sensibilisés (Figure 6).

- Infiltration d'un tissu par des lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires de type Th1 et activation de macrophages, de lymphocytes T cytotoxiques (TCD8), de cellules NK par les cytokines des lymphocytes Th1 ; cette activation abîme l'organe infiltré.
- Recrutement local de macrophages par les cytokines et chimiokines des lymphocytes T auxiliaires activés. Si ce recrutement devient chronique : formation d'un granulome (tuberculeux par ex).
- Les phénomènes de type IV sont toujours localisés dans un tissu.

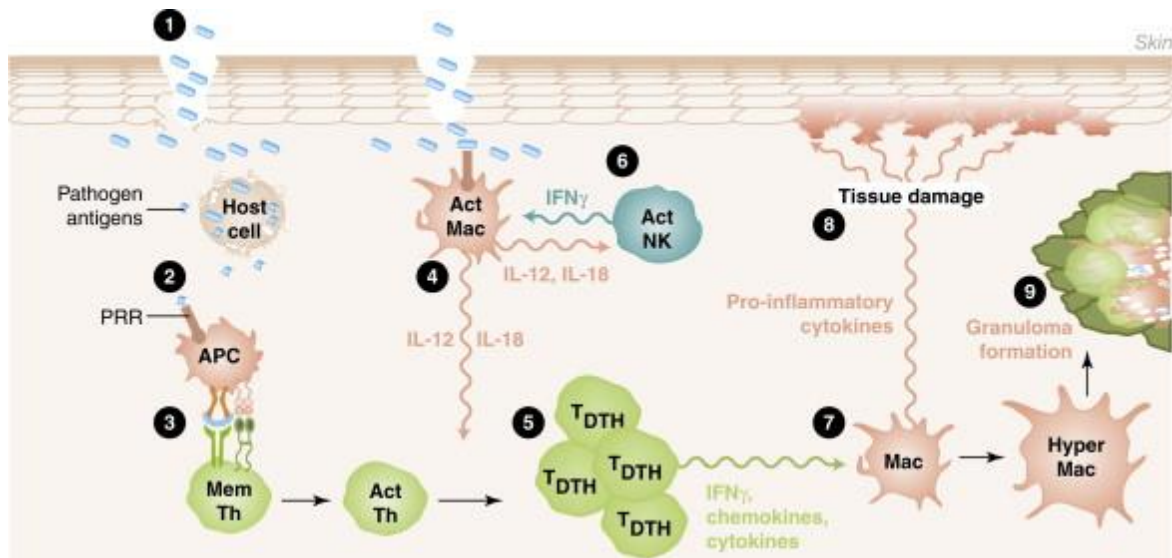


Figure 6 : Mécanismes de la réaction allergique de l'Hypersensibilité IV.

❖ Exemple eczéma contact

I-1 phase d'induction:

lors du 1^o contact avec haptènes <1Kd rencontrés dans la vie quotidienne ou professionnelle: métaux lourds (Cr, Ni), matières plastiques (résines époxy), solvants organiques (colorants, teintures), végétaux (caoutchouc), médicaments

- pénétration per-cutanée
- couplage par liaisons covalentes (NH₂ des résidus lysine)
- prise en charge par cellules de Langerhans
- migration ganglion lymphatique régional □ zone para-corticale (T)
- ↔ cellules interdigitantes = CPA
- présentation à CD4/CD8
- expansion clonale de T effecteurs / mémoires spécifiques

- **2 phases d'expression** : lors des contacts ultérieurs réaction 24-48h au point de contact:

érythème, oedème, vésiculation

- Présentation aux T sensibilisés mémoires dermiques

-sécrétion lymphokines: IL2, IFN γ , TNF α

-sécrétion de chimiokines: IL-8, CXCL9-10-11 CXCR3

-infiltrat cellules mononuclées: CD4/CD8 puis macrophages

envahissement du derme en 24-48h

- activation locale des CD4, CD8 et macrophages

-activation macrophages (IFN γ , TNF α)

-activation des CD8+: Fas/FasL, perforine/granzyme

- apoptose des kératinocytes (induction de Fas / IFN- γ)

5. Facteurs influençant l'apparition d'une allergie aux xénobiotiques

➤ Facteurs liés au toxique:

–Nature du toxique (réactivité)

–Voie d'administration

–Degré d'exposition

➤ Facteurs liés à l'hôte:

–Sexe (seraient plus fréquentes chez la femme) et âge (sujet âgé et nourrisson)

–Facteurs génétiques

–Réactions médicamenteuses antérieures

–statut immunitaire: infection

–Facteurs environnementaux : stress, pollution

Chapitre IV : Activation et maturation des cellules dendritiques par les molécules sensibilisantes.

1. Les cellules dendritiques : dont le nom découle de leurs formes caractéristiques, Les cellules dendritiques (DC) représentent une population hétérogène de cellules ayant comme origine des précurseurs médullaires. Elles sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des antigènes (Ag) aux lymphocytes T (LT). Elles sont réparties dans tout l'organisme, sont dotées de capacité de migration, et de ce fait peuvent se déplacer du site de capture des Ag vers les sites d'interactions cellulaires. Elles ont une morphologie très variée, qui présentent dans certaines conditions, comme leur nom l'indique, des dendrites (des prolongements cytoplasmiques) (Figure1). Les DC représentent le lien entre l'immunité innée et l'immunité spécifique adaptative. Les cellules dendritiques ont deux fonctions principales :

- ✓ le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, dont les acteurs principaux sont les lymphocytes T et les lymphocytes B, dirigée contre des antigènes du « non-soi »;
- ✓ le maintien de la tolérance centrale au « soi » dans le thymus, par le processus impliquant les lymphocytes T régulateurs dits de sélection négative.

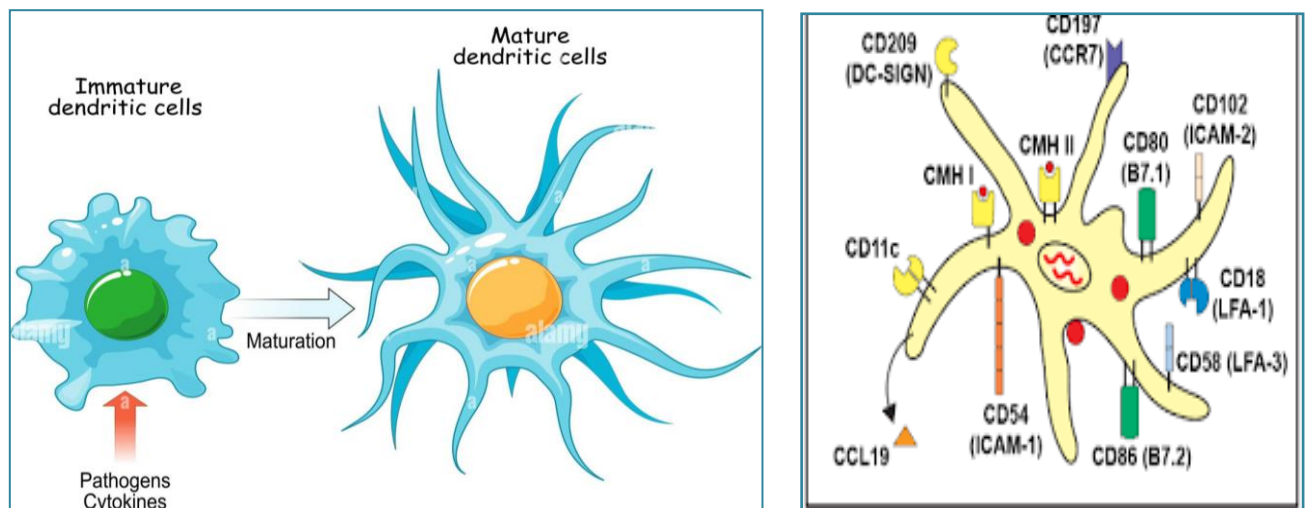


Figure 1 : Cellule dendritique

2. Origine des cellules dendritiques

Les DC se développent à partir des cellules souches **hématopoïétiques** de la moelle osseuse. Des expériences de transfert adoptif ont montré que la majorité des DC dérivent d'un progéniteur commun myéloïde et partage une origine commune avec les monocytes

et les polynucléaires. Au cours du développement dans la moelle osseuse, une séparation s'opère vers la lignée monocyttaire et vers la lignée dendritique. Le progéniteur des DC, appelé CDP (Common-DC Progenitor) va générer des DC myéloïdes ou classiques et des DC plasmacytoïdes. Alors que les CDP sont localisées dans la moelle, les précurseurs des DC (pré-DC) qui en dérivent migrent de la moelle osseuse, via la circulation, dans les organes lymphoïdes, avec une durée de passage très courte dans la circulation. Les pré-DC vont donner naissance à plusieurs sous-types différents de DC dans les organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques). A l'état basal, en plus des organes

lymphoïdes, les pré-DC contribuent au développement des cellules dendritiques CD103+ (Cluster of Differentiation) dans les organes non lymphoïdes comme l'intestin, le rein, les poumons ou le foie.

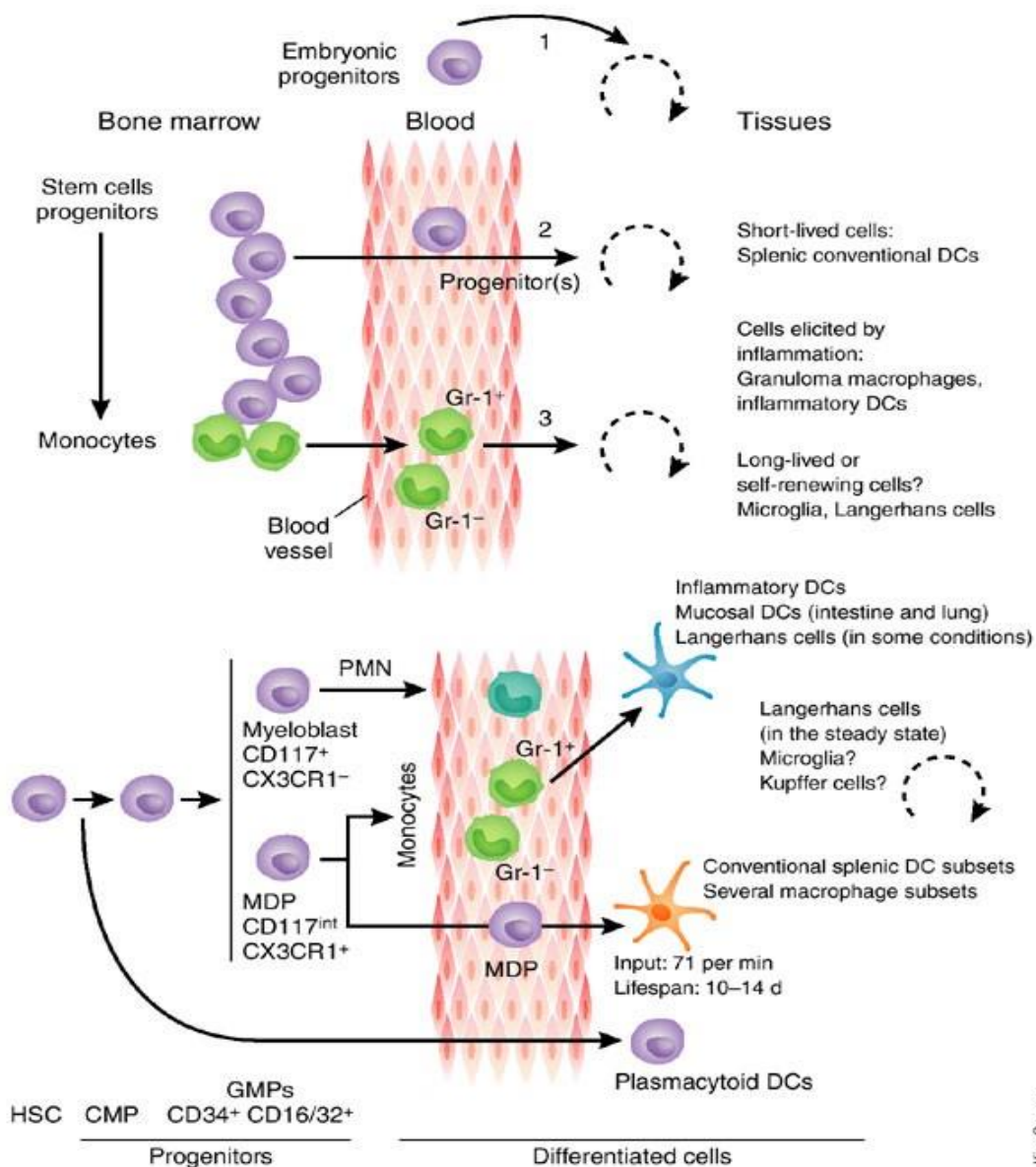


Figure 2 : Origine et développement des cellules dendritiques**3. Différents sous types de cellules dendritiques**

Il existe plusieurs façons de classer les DC chez l'homme. Classiquement, on les sépare en DC plasmacytoïdes et DC myéloïdes, appelées aussi DC conventionnelles ou DC classiques

3.1. Cellules dendritiques plasmacytoïdes (lymphoïdes ou DC2)

CD11c-CD123^{high}, doivent leur nom à leur ressemblance morphologique avec les plasmocytes ce sont des cellules circulantes, rondes et sans dendrites à l'état basal, mais qui se développent en cellules dendritiques conventionnelles après activation. Elles sont donc capables de présenter l'antigène. Elles sont appelées « précurseurs plasmacytoïdes de cellules dendritiques » lorsqu'elles sont à l'état immature. Après stimulation par un antigène viral en général, elles produisent une grande **quantité d'interférons de classe I**. Ces cellules sont essentiellement impliquées dans la réponse anti-virale et dans les désordres auto-immuns.

3.2. Les DC myéloïdes

CD11c⁺CD123^{low}, sont considérées comme les cellules présentatrices d'Ag professionnelles, capables d'apprêtement et présentation d'Ag, de sécrétion de grande quantité d'IL-12 (interleukine), d'expression de molécules de costimulation. Elles regroupent toutes les caractéristiques nécessaires pour l'activation des LT CD4⁺ et CD8⁺.

❖ **Une autre nomenclature tient compte du caractère résident ou migrateur des DC**

a). Cellules dendritiques migratoires : Ces DC se trouvent en périphérie à l'état basal. Après avoir phagocyté un antigène ou reçu un signal de danger, elles migrent vers les ganglions lymphoïdes secondaires par les vaisseaux lymphatiques. Elles atteignent leur maturité dans ces ganglions et y présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Exemples : cellules de Langerhans et DC des muqueuses.

b). Cellules dendritiques résidentes : Présentes dans les organes lymphoïdes (comme le thymus et la rate) où elles restent immatures, ces DC collectent et présentent des antigènes (du soi ou étrangers) directement dans ces organes.

4. Activation des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle important dans l'initiation des réponses immunes adaptatives et dans l'induction de la tolérance périphérique. Elles possèdent deux propriétés essentielles:

- Capture de l'antigène et présentation aux lymphocytes T naïfs ;
- Intégration des signaux de la périphérie permettant l'orientation des lymphocytes T vers un état de différenciation Th1, Th2, T régulateur, etc.

4.1. Signaux inducteurs de la maturation et capture de l'antigène

Dans les tissus périphériques, les cellules dendritiques immatures (DC) détectent les signaux inflammatoires et les modèles moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) grâce à des récepteurs spécialisés, tels que les récepteurs de type Toll (TLR). Ces signaux déclenchent la maturation des DC, améliorant temporairement leur activité phagocytaire. L'antigène est ensuite internalisé via des processus tels que la phagocytose ou la macropinocytose, dégradé et présenté sous forme de peptides sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Différentes sous-populations de DC expriment des récepteurs spécifiques, leur permettant de répondre à divers types de signaux.

4.2. Maturation des cellules dendritiques

À la suite de la capture de l'antigène, les cellules dendritiques subissent un processus de maturation caractérisé par (Figure 3) :

- ✓ Un changement de morphologie dû à la réorganisation du cytosquelette et permettant la motilité de la cellule ainsi qu'une interaction accrue avec les lymphocytes ;
- ✓ Une perte de la capacité à phagocyter (baisse du niveau d'expression de molécules impliquées dans ce processus) ;
- ✓ L'augmentation de la capacité à présenter efficacement l'antigène (augmentation de l'expression du CMH et des molécules de costimulation telles que CD80, CD86, CD40, sécrétion de cytokines);

- ✓ L'acquisition de capacités migratoires, liées à la modification de l'expression en surface des récepteurs des chimiokines, notamment du récepteur CCR7 qui entraîne la migration par chimiotactisme vers les organes lymphoïdes secondaires.

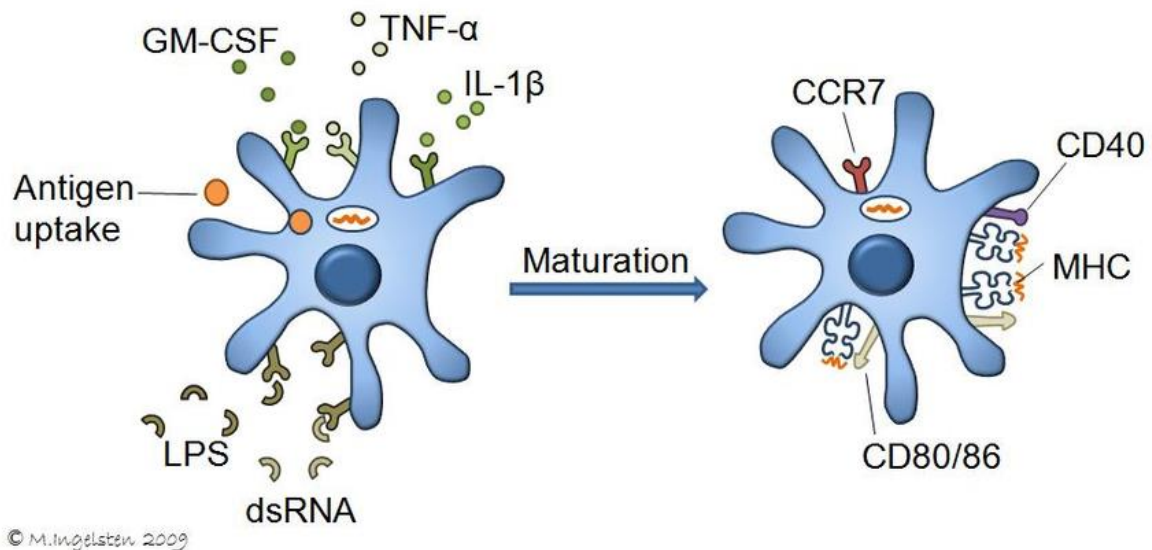


Figure 3 : Maturation et migration des cellules lymphoïdes ;

5. Activation des lymphocytes T naïfs

Les cellules dendritiques matures activent les lymphocytes T naïfs à l'aide de trois signaux simultanés :

- **Complexe MHC-Peptide** : Engage le récepteur des lymphocytes T (TCR) sur les lymphocytes T naïfs, initiant la signalisation intracellulaire.
- **Costimulation** : Fournit un signal de « danger » supplémentaire.
- **Sécrétion de cytokines** : Améliore le processus d'activation.

Ces trois signaux sont essentiels pour activer pleinement les lymphocytes T.

6. Polarisation de la réponse immunitaire

En fonction des signaux détectés, les cellules dendritiques sécrètent différentes cytokines, guidant les lymphocytes T vers des voies de différenciation spécifiques :

Réponse Th1 : Poussées par la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4⁺ naïfs deviennent des cellules Th1, produisant de l'IFN- γ . Les cellules Th1 jouent un rôle clé dans la lutte contre les agents pathogènes intracellulaires comme les virus et les bactéries.

Réponse Th2 : Principalement médiée par les anticorps, les cellules Th2 aidant les cellules B à produire des anticorps. Cette réponse est favorisée par l'absence de cytokines IL-12, ainsi que d'IL-4, IL-13, IL-5 et IL-10, qui contribuent à la régulation immunitaire et aux réponses allergiques.

Réponse Treg : Les cellules T régulatrices (Treg) sont induites par l'IL-10 et le TGF- β , favorisant la tolérance et supprimant les réponses immunitaires, essentielles au maintien de l'homéostasie immunitaire et à la prévention de l'auto-immunité.

Autres profils de cellules T : D'autres voies de différenciation, telles que Th17 et Th9, existent également mais sont moins bien comprises.

7. Applications thérapeutiques des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) peuvent être tolérogènes, ce qui signifie qu'elles peuvent favoriser la tolérance en activant les cellules T régulatrices (Tregs). En raison de leur rôle central dans le déclenchement des réponses immunitaires, les CD sont ciblées pour une manipulation thérapeutique. Dans les maladies auto-immunes, l'induction d'une réponse tolérogène dans les CD pourrait les aider à promouvoir la tolérance aux auto-antigènes, réduisant ainsi potentiellement l'auto-immunité. Inversement, dans l'immunothérapie du cancer, les cellules dendritiques peuvent être stimulées ex vivo avec des antigènes tumoraux pour provoquer une forte réponse immunitaire antitumorale lorsqu'elles sont réintroduites dans le patient. Cette double approche met en évidence la polyvalence des CD pour à la fois favoriser la tolérance immunitaire et activer des défenses immunitaires robustes.

Chapitre V: Tolérance immunologique et allergie aux xénobiotiques

Introduction : Le système immunitaire protège l'organisme en identifiant une grande variété de pathogènes tout en évitant de réagir aux antigènes du soi, un phénomène appelé tolérance immunitaire. Cette tolérance est acquise lors de la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse et des lymphocytes T dans le thymus. Paul Ehrlich, au début du 20^{ème} siècle, a proposé que le système immunitaire rejette les substances étrangères tout en préservant les structures de l'organisme. Il a également suggéré que des dérèglements du système immunitaire peuvent entraîner des maladies auto-immunes. Dans ces pathologies, le système immunitaire attaque les propres constituants de l'organisme, un phénomène d'auto-destruction dû à la présence de lymphocytes auto-réactifs. Ces cellules, qui reconnaissent les antigènes du soi, doivent être éliminées ou inactivées pour prévenir les réactions auto-immunes.

1. Définition : la tolérance immunologique est définie par un état de non réponse du système immunitaire vis à vis de diverses substances dont les antigènes (c'est l'inverse de l'immunité). Cet état de tolérance, comme l'immunité est spécifique d'un antigène est induit par un premier contact de l'organisme avec cet antigène d'intérêt. La tolérance peut être induite avec les antigènes du non soi (de l'environnement) mais le rôle physiologique majeur de ce système concerne la tolérance vis à vis du soi.

2. Mécanismes d'éliminations des lymphocytes (T,B) auto- réactives

Les lymphocytes B et T, issus de précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse, subissent une différenciation spécifique : les lymphocytes T dans le thymus et les lymphocytes B dans la moelle osseuse. Pendant cette différenciation, un processus de tolérance centrale sélectionne les lymphocytes dont les récepteurs ne reconnaissent pas, ou très peu, les antigènes du soi, favorisant leur reconnaissance efficace des antigènes étrangers. Cette éducation centrale est renforcée par des mécanismes de tolérance périphérique, qui contrôlent la réactivité des lymphocytes circulants. Ces processus empêchent les lymphocytes auto-réactifs d'attaquer les constituants du soi.

3. Tolérance des lymphocytes T :

3.1. La tolérance centrale

La tolérance centrale des lymphocytes T se déroule dans le thymus, où ces cellules, issues de la moelle osseuse, sont "éduquées" pour ne répondre qu'aux antigènes associés aux molécules de CMH du soi. Ce processus comprend deux étapes clés :

- ❖ **Sélection positive** : Elle favorise la survie des lymphocytes T dont les récepteurs (TCR) ont une affinité modérée avec les molécules de CMH du soi. Cela permet de former un répertoire de cellules T matures capables de reconnaître uniquement les peptides associés aux CMH du soi.
- ❖ **Sélection négative** : Elle élimine ou inactive les lymphocytes T ayant une forte affinité pour les molécules de CMH du soi seules ou associées à des auto-antigènes, empêchant ainsi les réactions auto-immunes.

3.2. La tolérance périphérique

La tolérance périphérique empêche l'activation des lymphocytes T auto-réactifs au niveau des tissus lymphoïdes secondaires par plusieurs mécanismes :

3.2.1. Ignorance :

- Les auto-antigènes (auto-Ag) sont séquestrés dans des zones inaccessibles, comme les spermatozoïdes ou les cellules du cristallin, empêchant leur rencontre avec les cellules T.
- Les auto-Ag sont présents en quantités insuffisantes pour activer les lymphocytes T.
- Certains tissus expriment peu ou pas de molécules de CMH ou manquent de cytokines essentielles à l'activation des lymphocytes T.

3.2.2. Tolérance ou anergie :

- Les cellules T auto-réactives deviennent tolérantes ou anergiques en fonction de la présence ou de l'absence d'un signal de co-stimulation.
- En présence du signal, elles passent par une expansion suivie d'un état anergique. En son absence, elles restent inactives.
- L'activité des lymphocytes T peut aussi être inhibée par des cytokines suppressives (comme TGF- β) ou par une interaction antagoniste entre différents types de cellules T helper (TH1 et TH2).

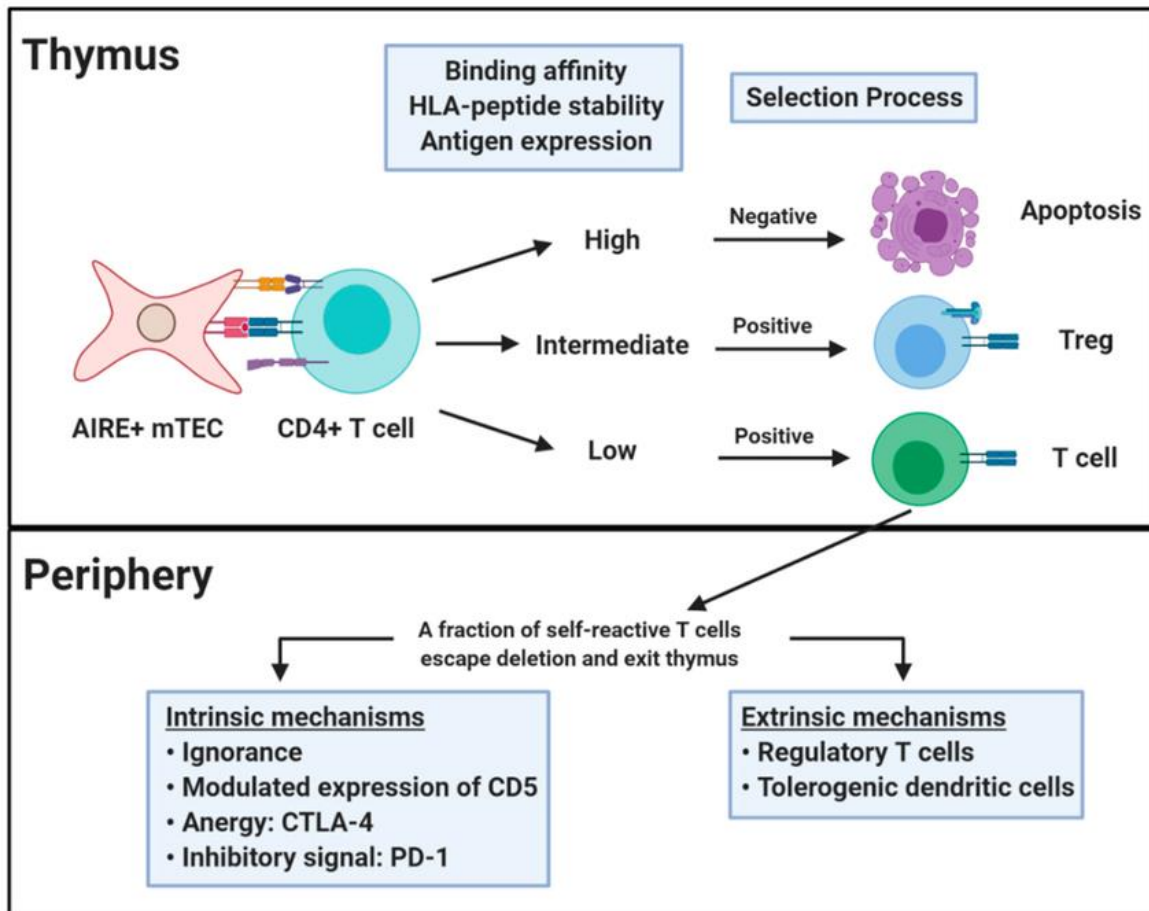


Figure 01 : Tolérance centrale et périphérique des lymphocyte T

4. Tolérance des lymphocytes B

Le développement des cellules B implique une maturation indépendante de l'antigène dans la moelle osseuse et une activation (une différenciation surtout) dépendant de l'antigène à la périphérie. Le résultat est la formation des plasmocytes sécréteurs d'anticorps et de cellules B à mémoire. Une phase indépendante de l'Ag dans la moelle osseuse: les cellules B produites dans la MO donnent des cellules B matures par réarrangement de leurs gènes des Ig. Ces cellules B matures passent ensuite dans les organes lymphoïdes secondaires, où a lieu la phase dépendante à l'Ag- 90% des cellules vont mourir par différentes sélections car ils ne voient pas l'Ag

- **10% passent** dans les organes lymphoïdes périphériques car reconnaissent les Ag (solubles ou libres).

- **10% des 10%** de départ deviennent mature pour se différencier en plasmocyte ou deviennent des cellules B à mémoire.
- **90% des 10%** de départ meurent Comme pour les cellules T il existe des cellules B auto-réactives, ces cellules peuvent induire des réponses immunitaires par l'intermédiaire des antigènes du soi et ou des antigènes du non soi ayant des réactions croisées avec ces derniers (Ag de non soi, tel que ceux des microorganismes). Ces cellules B sont beaucoup plus dangereuses que les cellules T, de tels antigènes pourraient induire une forte production d'anticorps contre les antigènes du soi. Les lymphocytes B auto réactif connaissent un antigène du soi, internalisent cet antigène et le présentent a une cellule T helper (Pas de coopération souvent), mais il peut connaître l'antigène du non soi, cet antigène va être internalisé par ce lymphocyte, devient plasmocyte donc sécréteur d'anticorps, le présente a une cellule TH normale, coopération via des cytokines et devient plasmocyte.

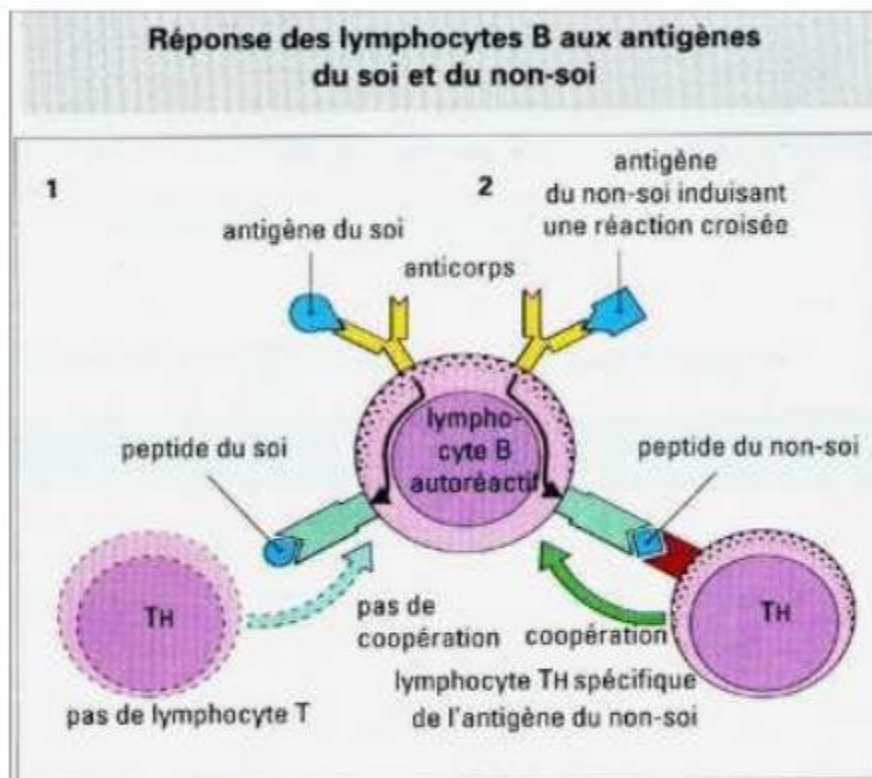


Figure : Réponse des lymphocytes B aux antigènes du soi et du non soi.

Contrairement aux TCR, les BCR subissent de nombreuses mutations, même après une stimulation antigénique, ce qui peut leur permettre de reconnaître des antigènes du soi. Ainsi, les lymphocytes B doivent être rendus tolérants, à la fois pendant leur

développement dans la moelle osseuse (tolérance centrale) et après leur stimulation dans les tissus lymphoïdes secondaires (tolérance périphérique). Plusieurs mécanismes de tolérance agissent successivement tout au long de leur différenciation et maturation.

A la différence des TCR, les BCR font l'objet de très nombreuses mutations même après stimulation antigénique et peuvent dès lors acquérir la capacité de se lier à des antigènes du soi. Il faut donc que les cellules B soient rendues tolérante à la fois pendant leur développement et même après la stimulation antigénique dans les tissus lymphoïdes secondaires. Plusieurs mécanismes de tolérance interviennent successivement au cours de la différenciation centrale des Lymphocytes B (ds la MO) et durant leur développement dans les organes périphériques.

4.1. Sélection négative dans la moelle osseuse

On estime que 90% des cellules B produites dans la moelle osseuse, y meurent. Une grande partie de cette perte est attribuée à une sélection négative dans la MO. Lorsqu'un auto-antigène est exprimé dans la moelle osseuse, une sélection négative des cellules B immatures auto-réactives se produit pour éliminer ces cellules. Les cellules sélectionnées sont déléetées par apoptose dans la plupart des cas, elles vont mourir. Ces cellules auto-réactives peuvent dans certain cas subir un réarrangement des gènes des Ig membranaire ce qui conduit à la production d'une Ig éditée qui n'est pas réactive vis à vis de l'auto-antigène.

4.2. Sélection négative des cellules B matures auto-réactives dans les organes lymphoïdes secondaires

Certains auto-Ag n'ont pas accès à la moelle osseuse, les cellules B matures exprimant une Ig membranaire spécifique de tel auto-Ag, ne peuvent pas être éliminés par le processus de sélection négative dans la moelle osseuse (lymphocyte B). Ils échappent donc à cette sélections et arrive au niveau des tissus lymphoïdes secondaires. Pour éviter des réponses auto-immunes de la part de telles cellules, certains processus permettant de les éliminer ou de les rendre inactives doivent avoir lieu dans le tissu lymphoïde périphérique (secondaire). La mise en jeu de chaque mécanisme dépend de l'affinité des BCR et de la nature de l'autoAg qu'il rencontre. Les cellules B qui interagissent avec des auto-antigènes membranaires sont détruites alors que celles qui interagissent avec des auto-antigènes solubles deviennent inactives, anergiques. A savoir que cette anergie des LB est réversible car elle s'accompagne d'une diminution de l'expression membranaire du

récepteur IgM mais pas IgD, c'est une modulation. Une cellule B inactivée peut reprendre sa réaction, des auto-anticorps peuvent être internalisés par ces récepteurs IgD.

5. Activation des cellules auto-réactives ignorantes: cas d'auto-antigène séquestrés mais libérés suite à un traumatisme

5.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes :

Ce mécanisme implique des auto-antigènes normalement cachés au système immunitaire, appelés antigènes séquestrés. Ces antigènes sont isolés dans des régions anatomiques dites immuno-privilegiées où le système immunitaire n'accède pas ou très peu, comme :

- ✓ Le cristallin de l'œil.
- ✓ Les spermatozoïdes dans les testicules.

Processus :

- Suite à un traumatisme, une chirurgie ou une infection, ces auto-antigènes sont libérés dans la circulation sanguine.
- Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA, comme les macrophages ou les cellules dendritiques) capturent ces auto-antigènes et les présentent aux lymphocytes T auto-réactifs.
- Les lymphocytes T auto-réactifs, jusque-là "ignorants" (inactifs car non exposés à ces auto-antigènes), sont alors activés, ce qui peut déclencher une réponse immunitaire anormale contre les tissus du soi.

❖ Exemple :

- **Ophthalmie sympathique :**

Un traumatisme dans un œil libère des protéines antigéniques intraoculaires. Ces protéines déclenchent une réponse auto-immune qui peut affecter les deux yeux (malade et sain).

✓ Conséquences :

Maladies auto-immunes localisées ou systémiques. Dans certains cas, cela peut conduire à une stérilité masculine d'origine auto-immune due à l'attaque des spermatozoïdes par le système immunitaire.

6. Rupture de tolérance induite par absence de lymphocytes T régulateurs (Tregs)

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) jouent un rôle crucial dans la prévention des réponses auto-immunes en maintenant la tolérance périphérique.

❖ **Mécanisme :**

Dans des modèles animaux, l'absence des Tregs (par exemple, après l'ablation précoce du thymus chez des souris nouveau-nées) entraîne une réponse auto-immune généralisée :

- Plusieurs organes, comme [l'estomac, la thyroïde ou la prostate, sont attaqués.](#)

Des lymphocytes T auto-réactifs échappent à la régulation et provoquent des lésions tissulaires.

❖ **Rôle des Tregs :**

- Suppriment les lymphocytes T auto-réactifs.
- Produisent des cytokines immunosuppressives (comme l'IL-10 et le TGF- β) pour limiter l'inflammation et protéger les tissus du soi.

❖ **Résolution expérimentale :**

Chez les animaux déficients en Tregs, une injection de lymphocytes T régulateurs arrête complètement la réponse auto-immune, soulignant leur rôle critique.

❖ **Implications cliniques :**

-Une dérégulation ou une insuffisance de Tregs peut favoriser :

- ✓ Le développement de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques.
- ✓ La perte de tolérance immunitaire périphérique.

Chapitre VI: Méthodes de détection des molécules sensibilisantes

1. Introduction

L'étude du système immunitaire nécessite l'utilisation d'un grand nombre de techniques et procédés dont certains sont empruntés à d'autres disciplines telles la biochimie et la biologie moléculaire. Toutefois, l'immunologie a aussi développé ses propres techniques et outils, basés en particulier sur les anticorps, dont les applications sont très importantes en biologie.

2. Réaction antigène-anticorps

Un antigène est une substance capable de déclencher une réponse immunitaire, notamment en stimulant la production d'anticorps. L'anticorps généré se lie spécifiquement à une partie de l'antigène appelée **épitope**, qui peut être unique ou répétée plusieurs fois. La partie de l'anticorps qui interagit avec l'antigène est nommée **paratope**. Cette interaction repose sur des forces électrostatiques et de Van der Waals, obéissant à la loi d'action de masse.

3. Caractéristiques principales :

1. **Affinité** : Mesure la force de liaison entre un épitope et un paratope. Plus l'affinité est élevée, plus la liaison est forte, ce qui correspond à une constante de dissociation (K_d) faible.
2. **Avidité** : Reflète la force globale de liaison d'un anticorps à un antigène, tenant compte du nombre d'interactions (valence). Par exemple, un anticorps IgG peut former jusqu'à deux interactions.
3. **Équilibre dynamique** : Les complexes antigène-anticorps atteignent un équilibre proportionnel aux concentrations en antigènes et anticorps.

Ces interactions spécifiques sont essentielles à la précision des réponses immunitaires et à leur application dans les diagnostics et la recherche en immunologie.

4. Quelques applications de la réaction Ag-Ac :

- 1) Diagnostic des maladies infectieuses (bactéries, virus, parasites, champignons) :
 - Diagnostic direct : recherche de l'agent infectieux.
 - Diagnostic indirect : recherche d'anticorps spécifiques.

2) Diagnostic de pathologies affectant le système immunitaire :

- Déficits immunitaires
- Maladies auto-immunes
- Hypersensibilités
- Syndromes lymphoprolifératifs.

5. Réactions immunologiques

5.1. Réaction d'agglutination

La réaction d'agglutination est une interaction immunologique où des anticorps provoquent la formation de complexes visibles en liant des antigènes présents sur de grosses particules, comme des bactéries ou des globules rouges (érythrocytes).

-Agglutination et Particules :

Les anticorps se fixent à des antigènes exprimés sur la surface de particules de grande taille.

Cela mène à la formation d'amas visibles, appelés agglutinats.

-Applications Pratiques :

Utilisée pour détecter des antigènes sur des bactéries ou des cellules.

Les érythrocytes (globules rouges) servent de modèle courant, pouvant être utilisés directement ou comme support pour des antigènes solubles fixés à leur surface (par exemple, dans l'héماغglutination passive).

-Détermination des Groupes Sanguins :

Cette méthode est essentielle pour les tests de typage sanguin.

5.2. Héماغglutination directe

On mélange des globules rouges avec des anticorps spécifiques (anti-A ou anti-B). Si l'antigène correspondant est présent à la surface des globules rouges, une agglutination visible se produit.

- ❖ **Exemple** : Si un patient est de groupe A, ses globules rouges expriment l'antigène A. Les anticorps anti-A provoqueront une agglutination, tandis que les anticorps anti-B n'en provoqueront pas.

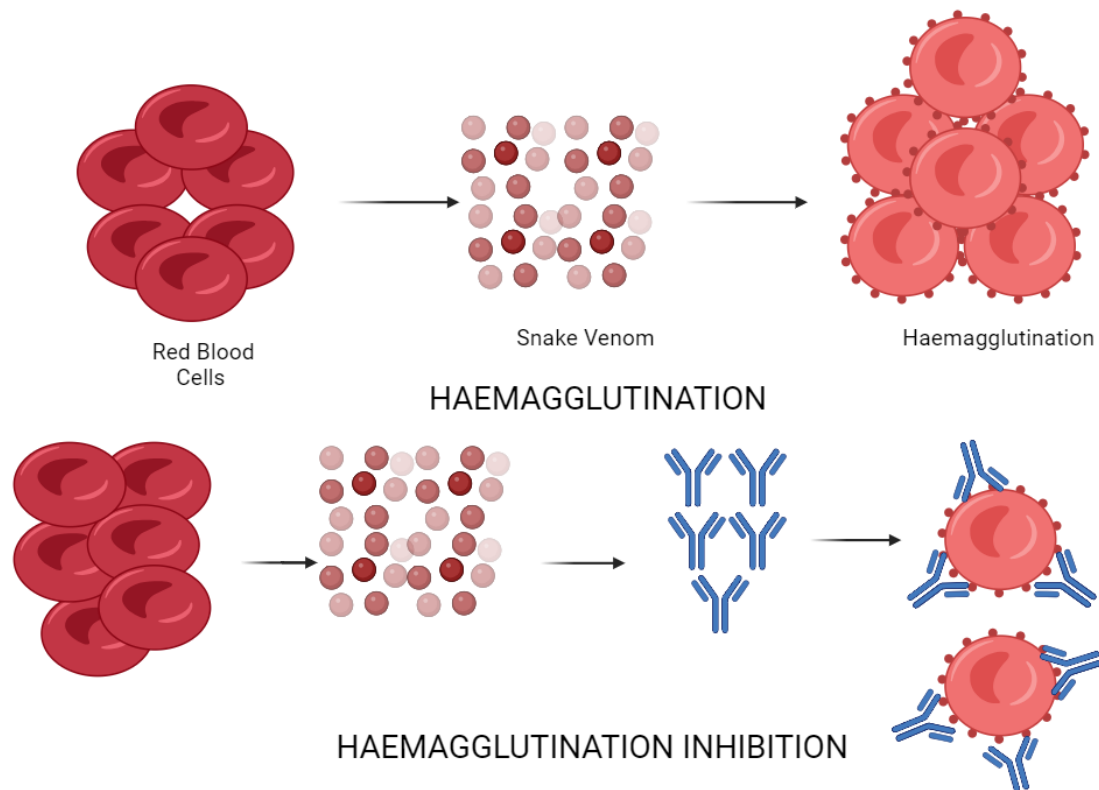


Figure 1 : Hémagglutination directe

5.2.1. Hémagglutination passive ou indirecte

L'**hémagglutination passive (ou indirecte)** est une méthode utilisée pour détecter la présence d'anticorps dans un échantillon. Elle repose sur l'utilisation de **hématies** (globules rouges) ou de particules inertes comme support pour l'antigène.

1. Principe :

- ❖ Les hématies sont recouvertes d'antigènes (comme des protéines ou des acides nucléiques) pour être utilisées dans un test d'agglutination.
- ❖ Cette fixation d'antigènes sur les hématies peut se faire par des méthodes chimiques, par exemple :
 - ✓ Traitement des hématies avec **acide tannique**, qui permet aux cellules de réagir spontanément avec des antigènes solubles.
 - ✓ Incubation des hématies avec des antigènes en présence de **glutaraldéhyde**, un réactif qui aide à fixer l'antigène sur la surface des hématies.

2. Rôle des hématies :

- ❖ Dans cette méthode, les hématies servent simplement de **support inerte** pour l'antigène. Elles ne participent pas directement à la réaction entre les antigènes et les anticorps.
- ❖ L'objectif est de tester si des **anticorps agglutinants** sont présents dans l'échantillon. Si ces anticorps sont présents, ils se lieront aux antigènes fixés sur les hématies, entraînant l'**agglutination** visible des cellules.

3. Applications :

- ❖ Cette méthode est utilisée pour détecter des anticorps dans le sérum d'un individu ou pour déterminer la présence de certaines infections ou pathologies, en fonction des antigènes fixés sur les hématies.

5.2.3. Inhibition de l'hémagglutination

L'inhibition de l'hémagglutination est une méthode utilisée pour détecter des anticorps antiviraux, particulièrement pour les virus qui possèdent des protéines hémagglutinines à leur surface. Ces protéines sont capables de provoquer l'agglutination des **globules rouges** (hémagglutination). Dans ce test, l'inhibition de cette réaction permet de déterminer si des anticorps antiviraux sont présents et si ces anticorps peuvent neutraliser l'infection virale.

❖ Principe de la réaction :

1. Le virus et ses hémagglutinines :

- Certains virus possèdent des **hémagglutinines** sur leur enveloppe, qui permettent au virus de se lier aux récepteurs des globules rouges, entraînant ainsi leur agglutination.

2. Les anticorps antiviraux :

- Lorsqu'un individu possède des **anticorps antiviraux** spécifiques contre le virus, ces anticorps se lient aux hémagglutinines et empêchent le virus de se lier aux récepteurs des hématies.

3. Mécanisme de l'inhibition :

- Si les anticorps sont **spécifiques** pour le virus testé, ils **neutralisent** la capacité hémagglutinante du virus, empêchant ainsi l'agglutination des globules rouges (résultat : **hémagglutination négative**).
- Si les anticorps **ne correspondent pas** au virus testé, le virus peut encore provoquer l'agglutination des globules rouges, ce qui indique l'absence de reconnaissance spécifique entre l'anticorps et l'antigène viral.

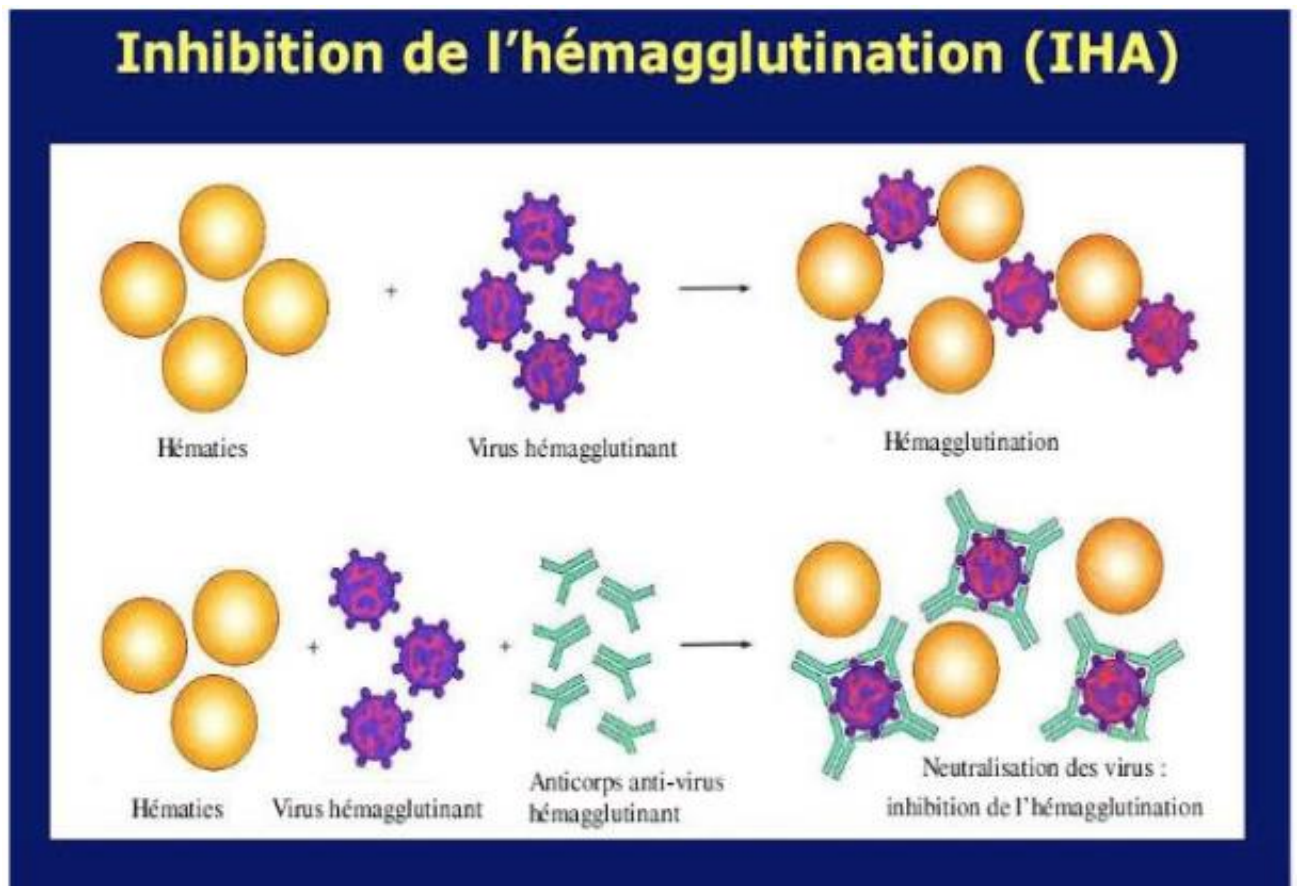


Figure 2 : Inhibition de l'hémagglutination

5.3. Réactions utilisant le complément

Le système du complément est un ensemble de protéines sériques qui interagissent avec les complexes formés par les anticorps et les antigènes. Lorsqu'une de ces réactions se produit à la surface des cellules, elle peut entraîner la formation de pores dans leur membrane, ce qui peut détruire la cellule. Cela est utilisé dans des tests diagnostiques, tels que le test de fixation du complément.

❖ Étapes du test de fixation du complément :

1. **Préparation du sérum** : Le sérum d'un patient contient des protéines du complément à des niveaux variables. Pour éviter des résultats biaisés, ces protéines sont détruites par chauffage avant d'ajouter des protéines du complément standardisées (souvent provenant de sérum de cobaye).
2. **Ajout de l'antigène et des globules rouges** : Une fois les protéines du complément standardisées ajoutées, l'antigène d'intérêt est introduit dans le sérum,

suivi de globules rouges de mouton, qui sont préalablement recouverts d'anticorps anti-globules rouges de mouton.

3. Interprétation des résultats :

- ✓ **Test positif** : Si des anticorps contre l'antigène sont présents, ils se lieront à l'antigène pour former des complexes. Le complément réagira avec ces complexes et sera épuisé. Lors de l'ajout des complexes anticorps-GR, le complément étant épuisé, les globules rouges resteront intacts.
 - ✓ **Test négatif** : Si aucun anticorps n'est présent, le complément restera actif et réagira avec les complexes anticorps-GR. Cela entraînera la lyse des globules rouges, ce qui colorera la solution en rose.
- ❖ **Quantification du test** : Ce test peut être quantifié en effectuant des dilutions du sérum pour déterminer le facteur de dilution le plus élevé donnant un test positif (absence de lyse des globules rouges). Ce facteur de dilution indique le **titre** des anticorps dans le sérum.

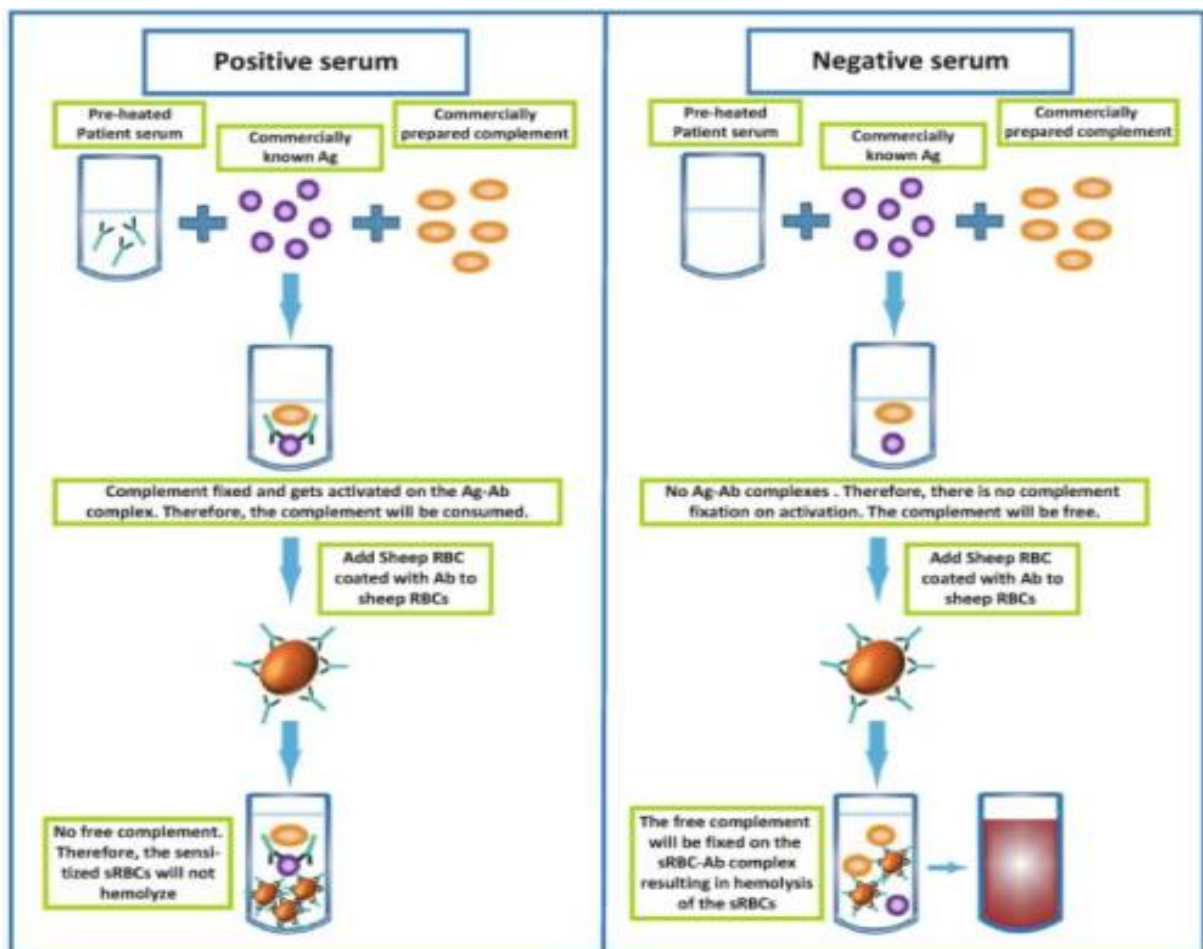


Figure 3 : Réactions utilisant le complément

5.4. Réactions de précipitation

Dans un gel (comme l'agar), les antigènes et les anticorps diffusent à partir de points séparés. Si leurs concentrations sont adéquates, un précipité se forme à leur zone d'équivalence. On observe trois types de réactions basées sur les caractéristiques antigéniques :

1. **Réaction d'identité** : Les antigènes de la solution 1 et 2 sont identiques, donnant des lignes de précipitation qui fusionnent complètement.
2. **Réaction de non-identité** : Les antigènes des solutions 1 et 3 sont différents, formant des lignes de précipitation distinctes et indépendantes.
3. **Réaction d'identité partielle** : L'antigène de la solution 1 partage certains épitopes avec celui de la solution 4, mais possède également des épitopes uniques. Cela produit des bandes fusionnées accompagnées d'un éperon distinctif.

5.5. Techniques d'immunodiffusion

Deux approches principales utilisent cette méthode pour l'étude des complexes antigène-anticorps :

1. Immunodiffusion en tube :

- Un gel contenant des anticorps est introduit dans un tube en verre.
- Une solution d'antigène est ajoutée et diffuse dans le gel, créant un gradient de concentration.
- Si l'antigène est en quantité suffisante, un précipité se forme à son front de diffusion, indiquant la réaction antigène-anticorps.

2. Immunodiffusion sur plaque (technique d'Ouchterlony) :

- Une plaque de verre contenant un gel d'agar est utilisée. Des puits sont creusés pour y placer séparément des solutions d'antigène et d'anticorps.
- Les substances diffusent dans le gel, formant des précipités dans la zone d'équivalence.
- Cette méthode est idéale pour comparer plusieurs antigènes. Par exemple :
 - ✓ **Réaction d'identité** : Les bandes de précipitation fusionnent complètement.

- ✓ **Réaction de non-identité** : Les bandes se croisent sans fusion.
- ✓ **Réaction d'identité partielle** : Les bandes fusionnent, mais un éperon prolonge la précipitation pour représenter des épitopes distincts.

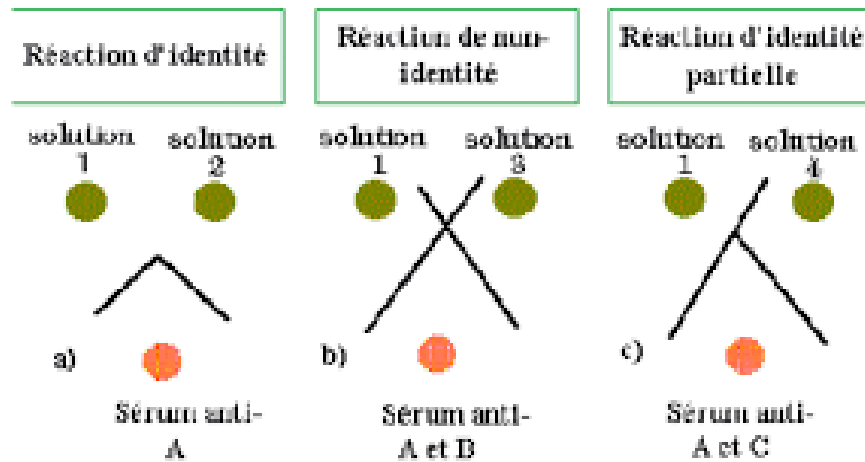


Figure 4 : Réaction d'immunodiffusion

5.6. Réaction de précipitation en milieu liquide

Les réactions de précipitation en milieu liquide se produisent lorsque des anticorps (**Ac**) sont mélangés à des antigènes solubles (**Ag**). Si les conditions sont optimales, ils forment un **précipité visible**, qui est un réseau de complexes antigène-anticorps.

Concepts Clés

1. Formation de précipité :

- ✓ L'antigène et l'anticorps se lient pour créer de grands agrégats insolubles.
- ✓ La quantité de précipité dépend :
 - De la **quantité** d'antigènes et d'anticorps.
 - Du **rapport** entre les deux.

2. Trois phases de la réaction de précipitation :

- ✓ La courbe de précipitation comporte trois zones distinctes selon le ratio antigène-anticorps.

Les trois phases de précipitation

1. Excès d'anticorps :

- ✓ L'anticorps est en surplus par rapport à l'antigène.

- ✓ Des petits complexes antigène-anticorps se forment, chaque antigène étant entouré de plusieurs anticorps.
- ✓ La précipitation est limitée, car les complexes ne sont pas assez grands pour former un réseau.

2. Zone d'équivalence :

- ✓ Les quantités d'antigène et d'anticorps sont équilibrées.
- ✓ Chaque anticorps lie deux antigènes, formant un grand réseau stable et insoluble.
- ✓ C'est la phase où le précipité atteint son **maximum**.

3. Excès d'antigène :

- ✓ L'antigène est en surplus.
- ✓ Les anticorps sont saturés et ne peuvent plus se lier efficacement à tous les antigènes.
- ✓ Des petits complexes solubles se forment, réduisant la formation d'un précipité visible.

5.7. Immuno-doasage avec marqueur radio actif : RIA (Radio Immuno Assay)

Le **RIA (Radio Immuno Assay)** est une technique d'immunodosage hautement sensible utilisée pour détecter ou mesurer des anticorps ou des antigènes dans un échantillon biologique en utilisant un traceur radioactif.

Principe de la méthode :

1. Marquage de l'antigène :

- ✓ L'antigène cible est marqué avec un isotope radioactif, généralement de l'**iode-125** (^{125}I).

2. Incubation :

- ✓ L'antigène radioactif est mélangé à l'échantillon contenant l'anticorps à doser.
- ✓ Les complexes **antigène-anticorps (Ag/Ac)** se forment.

3. Précipitation des complexes :

- ✓ Une solution de chlorure d'ammonium ou de polyéthylèneglycol est ajoutée pour isoler les complexes Ag/Ac.

4. Lavage :

- ✓ Le culot (complexes précipités) est lavé avec une solution saline pour éliminer les éléments non liés.

5. Mesure de la radioactivité :

- ✓ La radioactivité du précipité est mesurée.
- ✓ La concentration d'anticorps est déterminée en comparant cette radioactivité à une **courbe étalon** réalisée avec des concentrations connues d'anticorps.

5.8. Immuno-dosage avec marqueur enzymatique: L'ELISA (Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay)

L'ELISA est un immunodosage utilisé pour détecter ou quantifier des anticorps, antigènes ou protéines spécifiques dans un échantillon. Elle repose sur une réaction enzyme-substrat qui produit un signal coloré. Cette méthode a largement remplacé la RIA en raison de sa simplicité, son coût réduit et l'absence de matériaux radioactifs.

Principe Général de l'ELISA Indirecte :

1. **Objectif** : Détecter la présence d'un anticorps spécifique dans un échantillon.
2. **Composants nécessaires** :
 - ✓ Un antigène connu spécifique de l'anticorps recherché.
 - ✓ Un échantillon contenant l'anticorps (ex. : sérum).
 - ✓ Un anticorps secondaire marqué avec une enzyme (ex. : peroxydase).
 - ✓ Un substrat spécifique à l'enzyme, produisant une coloration en cas de réaction positive.

Étapes Clés de la Méthode ELISA :

1. **Fixation de l'antigène** :
 - ✓ L'antigène connu est fixé au fond des puits d'une plaque de microtitration par interactions électrostatiques.
 - ✓ Les antigènes non fixés sont éliminés par des lavages.
2. **Fixation de l'anticorps primaire** :
 - ✓ L'échantillon à analyser est ajouté dans les puits. Si des anticorps spécifiques sont présents, ils se lient à l'antigène fixé.
 - ✓ Les anticorps non fixés sont éliminés par des lavages.
3. **Fixation de l'anticorps secondaire** :
 - ✓ Un anticorps secondaire, marqué par une enzyme (ex. : peroxydase), est ajouté. Il se lie à l'anticorps primaire.

- ✓ Les anticorps secondaires non fixés sont éliminés par des lavages.

4. Révélation :

- ✓ Un substrat spécifique de l'enzyme est ajouté.
- ✓ En cas de réaction positive, l'enzyme transforme le substrat en un produit coloré.
- ✓ L'intensité de la coloration, mesurée par un spectrophotomètre, est proportionnelle à la concentration de l'anticorps recherché.

Avantages de l'ELISA :

- **Non-radioactif** : Utilise des enzymes au lieu d'isotopes radioactifs.
- **Sensibilité et spécificité élevées.**
- **Économique et facile à utiliser.**
- **Polyvalent** : Adapté à une large gamme de biomolécules.

5.9. Immuno-dosage avec marqueur fluorescent : immuno fluorescence directe et indirecte

L'immunofluorescence est une méthode avancée utilisée pour détecter des anticorps fixés sur des antigènes présents dans des tissus ou des cellules. Elle repose sur l'utilisation de colorants fluorescents couplés à des anticorps spécifiques.

Types d'Immunofluorescence :

1. Immunofluorescence directe :

- ✓ L'anticorps spécifique de l'antigène cible est directement couplé à un colorant fluorescent.
- ✓ Permet une détection rapide et directe de l'antigène.

2. Immunofluorescence indirecte :

- ✓ Utilise un anticorps primaire non marqué pour reconnaître l'antigène.
- ✓ Un anticorps secondaire fluorescent (anti-Ig) se lie ensuite à l'anticorps primaire.
- ✓ Avantage : amplification du signal grâce à plusieurs anticorps secondaires.

Étapes Principales :

1. Incubation du tissu ou de la cellule avec l'anticorps marqué (directe) ou avec l'anticorps primaire (indirecte).
2. Élimination des anticorps non fixés par lavage.
3. Observation des signaux fluorescents au microscope à UV.

Avantages :

- **Grande sensibilité** grâce à l'amplification en immunofluorescence indirecte.
- **Spécificité élevée** pour détecter des antigènes précis.
- **Visualisation directe** de la localisation des antigènes dans les tissus ou les cellules.

Applications :

- Diagnostic des maladies auto-immunes (ex. : lupus).
- Recherche en biologie cellulaire et moléculaire.
- Études des interactions antigène-anticorps.

Chapitre VI: Maladies auto-immunes d'origine toxique

1. Définition : Les maladies auto-immunes surviennent lorsque le système immunitaire attaque par erreur les tissus de l'organisme, les considérant comme étrangers. Bien que l'étiologie de ces pathologies soit multifactorielle, des preuves croissantes indiquent que certains agents toxiques environnementaux jouent un rôle crucial dans le déclenchement ou l'aggravation des réponses auto-immunes. L'exposition chronique à des substances toxiques telles que les métaux lourds, les solvants organiques, les pesticides, ou encore les nanoparticules, peut perturber l'homéostasie immunitaire, induisant une perte de tolérance immunologique et favorisant l'apparition de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodémie, ou la polyarthrite rhumatoïde.

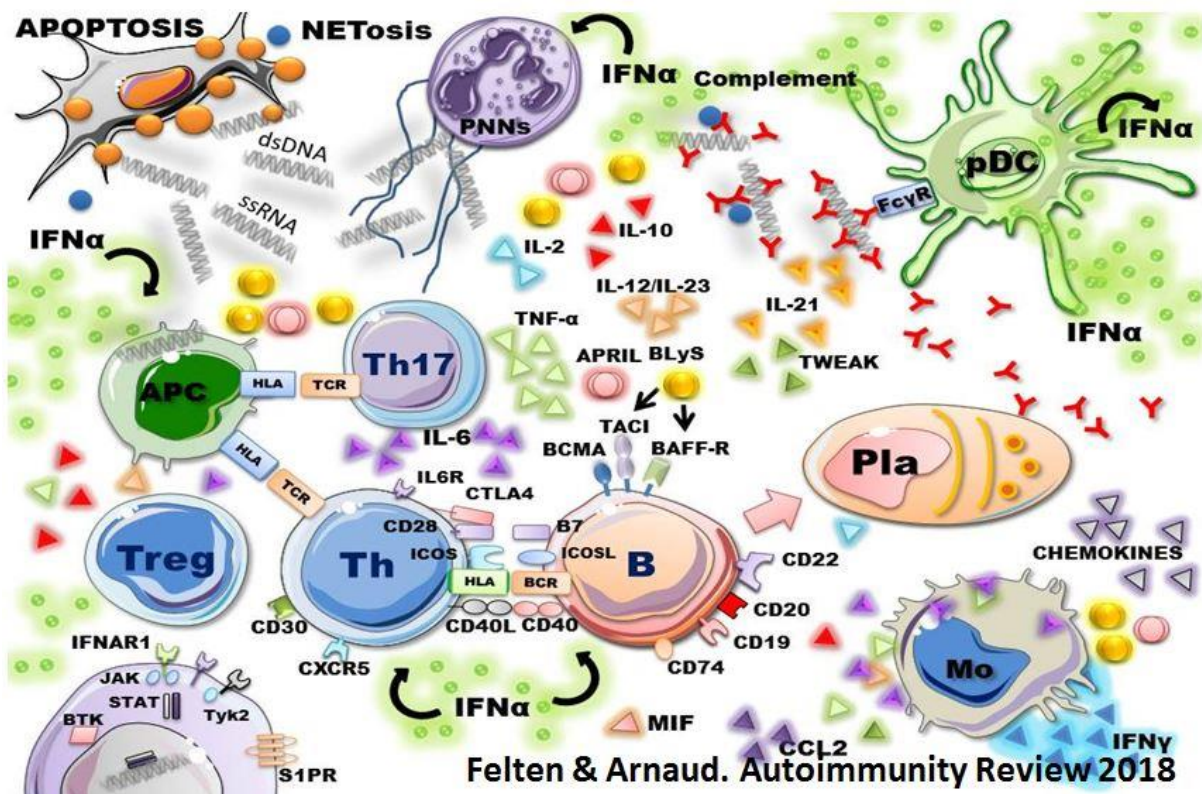


Figure 1 : Réseaux cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathogenèse des maladies auto-immunes systémiques

2. Types d'auto-immunité

2.1. Auto-immunité systémique

Les maladies auto-immunes systémiques forment un groupe hétérogène de pathologies dans lesquelles plusieurs systèmes organiques sont affectés. Elles incluent notamment les maladies du tissu conjonctif telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodermie, le syndrome de Sjögren, les myopathies inflammatoires, ainsi que les syndromes de chevauchement comme la maladie mixte du tissu conjonctif (MCTD) et les maladies du tissu conjonctif indifférenciées (non classées). Ces maladies présentent souvent une grande variabilité au niveau des manifestations cliniques, de la génétique et des autoanticorps.

Dans la majorité des maladies auto-immunes systémiques, les réponses auto-anticorps sont dirigées contre plusieurs autoantigènes, et le profil des spécificités auto-anticorps peut être spécifique à chaque maladie. Bien que ces autoanticorps aient une importance diagnostique, leur rôle exact dans le déclenchement, l'aggravation ou la progression de la maladie reste incertain. Toutefois, certains chercheurs suggèrent que les différences observées dans les profils auto-anticorps pourraient représenter des signatures moléculaires propres au processus pathologique.

2.2. Auto-immunité spécifique d'organe

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe affectent des tissus spécifiques dans lesquels l'auto-antigène cible est présent. Les tissus ou cellules couramment ciblés comprennent la thyroïde (thyroïdite), les cellules β des îlots de Langerhans (diabète), les cellules pariétales gastriques (gastrite), le foie (hépatite auto-immune) et les cellules productrices de stéroïdes dans les surrénales et les ovaires (maladie d'Addison). La susceptibilité à ces maladies est largement influencée par la génétique, en particulier par les gènes liés au CMH, mais elle peut également être influencée par des agents environnementaux. Plusieurs substances toxiques induisant des maladies auto-immunes spécifiques d'organe ont été identifiées.

3. Toxiques induisant l'auto-immunité

Divers produits chimiques et médicaments ont été associés à des caractéristiques auto-immunes chez l'homme. Établir un lien de causalité direct est souvent difficile en raison

du manque de données épidémiologiques, de l'apparition tardive de la maladie et de la co-exposition à plusieurs agents. Cependant, les médicaments offrent des associations plus claires, car les patients peuvent arrêter le traitement pour observer les changements. L'auto-immunité induite par les médicaments a permis de démontrer qu'une exposition répétée à certains toxiques peut déclencher une dysrégulation immunitaire. Cette section se concentre sur certains toxiques et médicaments connus pour induire des caractéristiques auto-immunes chez l'homme, en analysant, lorsque cela est possible, les mécanismes sous-jacents basés sur des modèles animaux et des données humaines (voir tableau 1).

Tableau 01 : Substances associées à l'auto-immunité chez l'homme et modèles animaux utilisés pour examiner les mécanismes de la maladie.

Médicaments/Produits chimiques a	maladie humaine	Modèle animal
Médicaments (procaïnamide)	Lupus d'origine médicamenteuse	Souris - Tolérance centrale - Méthylation de l'ADN
Silice/Amiante	Lupus, sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde, vascularites.	souris -C57Bl/6 -Souris prédisposée au lupus
Huile de colza frelatée	Syndrome de l'huile toxique	Souris -B10.S -Souris prédisposée au lupus
Iode	Thyroïdite	Souris -NOD-H-2h4
Trichloréthylène	Trouble cutané d'hypersensibilité,	Souris -Prédisposée au lupus

	sclérodermie, hépatite	-Prédisposée au lupus (exposition prénatale)
Metals (Hg, Au, Ag)	Néphropathie, autoanticorps	Souris - B10.S -Prédisposée au lupus
Pesticides/Fongicides (Hexachlorobenzène)	Réponse inflammatoire chronique	Rat -Souris (- sujet au lupus)

3.1. Auto-immunité systémique

3.1.1. Auto-immunité induite par les médicaments

De nombreux médicaments peuvent induire une auto-immunité, souvent similaire au lupus érythémateux systémique (LES). Cette auto-immunité peut apparaître chez des individus sains ou aggraver une maladie préexistante. Elle se distingue de la forme idiopathique par une moindre atteinte des organes majeurs (reins, système nerveux) et un profil auto-anticorps différent. Des médicaments comme la procainamide ou l'hydralazine induisent l'auto-immunité via des mécanismes épigénétiques, notamment la déméthylation de l'ADN, entraînant la surexpression de molécules immunostimulantes (LFA-1, CD70). D'autres études suggèrent que des métabolites de ces médicaments, comme le PAHA, perturbent la tolérance centrale des lymphocytes T en empêchant l'anergie, favorisant ainsi l'émergence de clones autoréactifs.

3.1.2. Auto-immunité induite par la silice et l'amiante

L'exposition professionnelle à la silice (mines, construction) ou à l'amiante est liée au développement de maladies auto-immunes telles que le LES et la sclérodermie. La silice active les macrophages alvéolaires via les récepteurs de type MARCO, et stimule l'inflammasome NLRP3, provoquant inflammation, apoptose et production de cytokines (IL-1 β). Chez les souris prédisposées (NZM), l'exposition à la silice entraîne infiltration inflammatoire, fibrose et élévation des autoanticorps. L'amiante induit des effets similaires, comme démontré dans des études à Libby (Montana), où une forte prévalence

d'auto-immunité a été observée. Chez la souris, l'exposition à l'amiante entraîne la production d'autoanticorps et des dépôts immunitaires rénaux.

3.1.3. Syndrome de l'huile toxique (TOS)

Le syndrome de l'huile toxique, survenu en Espagne dans les années 1980, a été causé par l'ingestion d'huile de colza frelatée contenant des anilides. Il a provoqué une pseudo-sclérodermie, une hypergammaglobulinémie, une splénomégalie et des réponses polyclonales des cellules B. Des modèles murins (souches B10.S, C57BL/6, A/J, MRL+/+) exposés à des anilides ont reproduit partiellement les manifestations humaines, selon les profils génétiques. Toutefois, aucun modèle animal ne reproduit totalement la maladie humaine, ce qui souligne l'importance de facteurs génétiques et environnementaux dans la réponse auto-immune.

3.1.4. Auto-immunité induite par les métaux (mercure, argent, or)

Le mercure, l'argent et l'or sont capables d'induire des réponses auto-immunes chez la souris, avec une réponse plus sévère pour le mercure. Le mercure induit une auto-immunité MHC-dépendante dirigée contre la fibrillaire, une protéine nucléaire également ciblée dans certaines sclérodermies humaines. Des études animales ont montré que l'exposition au mercure, même à des doses environnementales, active les lymphocytes T CD4+, stimule les auto anticorps, induit la glomérulonéphrite, et active l'inflammasome via la voie de l'IFN- γ et de l'IL-1 β . La réponse dépend fortement de la génétique de l'hôte, notamment du gène *Daf1*, qui module l'activation des lymphocytes T. Des altérations de la signalisation apoptotique (Fas/FasL) ou de la voie TCR ont aussi été impliquées dans la persistance des lymphocytes auto réactifs.

3.2. Auto-immunité spécifique d'organe (traduction résumée)

3.2.1 Thyroïdite auto-immune

La thyroïdite de Hashimoto est une maladie caractérisée par une inflammation de la thyroïde, associée à des autoanticorps dirigés contre la thyroglobuline et la thyroperoxydase. L'ingestion excessive d'iode favorise son apparition. Deux modèles murins sont décrits :

- **EAT** (thyroïdite auto-immune expérimentale), induite par immunisation avec thyroglobuline et adjuvant, ne dépend pas de l'IFN- γ .

- **SAT** (thyroïdite spontanée), chez la souris NOD-H2h4, est accélérée par l'iode, nécessite **CD4+**, **CD8+**, **cellules B**, et **IFN- γ** .

La déplétion des cellules T régulatrices (CD25+) aggrave la maladie. Le rôle contrasté de l'IFN- γ entre les deux modèles pourrait s'expliquer par la dose, le site, ou le contexte inflammatoire. IL-17 pourrait aussi jouer un rôle dans EAT.

3.2.2. Maladies auto-immunes du foie

Plusieurs substances chimiques (ex. : tienilic acid, halothane) sont impliquées dans des hépatites auto-immunes. La **cirrhose biliaire primitive (CBP)** est liée à la présence d'autoanticorps mitochondriaux (AMA) ciblant surtout la sous-unité E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDC-E2). Des xénobiotiques mimant des haptènes lipoylés peuvent induire une réponse AMA, mais seule l'immunisation de certains animaux (comme les cobayes) entraîne une pathologie hépatique.

Des modèles animaux utilisant l'acide 2-octynoïque ont induit AMA, infiltration hépatique CD8+, cytokines (TNF α , IFN- γ), sans toutefois provoquer de cirrhose. Des modèles murins génétiquement modifiés (dnTGF β RII, IL-2R α -/-, NOD.c3c4) montrent AMA, inflammation périportale, lésions des voies biliaires, voire obstruction létale, simulant des formes humaines de CBP. Le rôle des toxiques dans ces modèles reste à explorer.

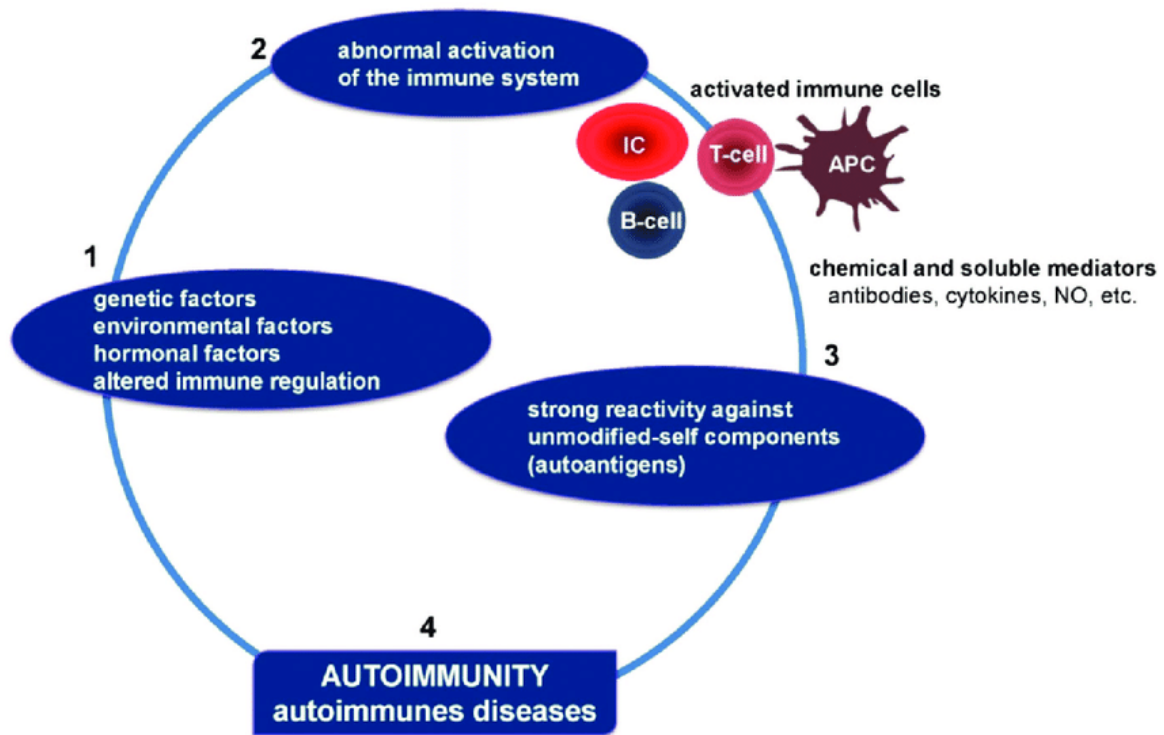


Figure 2 : Mécanismes immunopathologiques de l'auto-immunité hépatique induite par des xénobiotiques

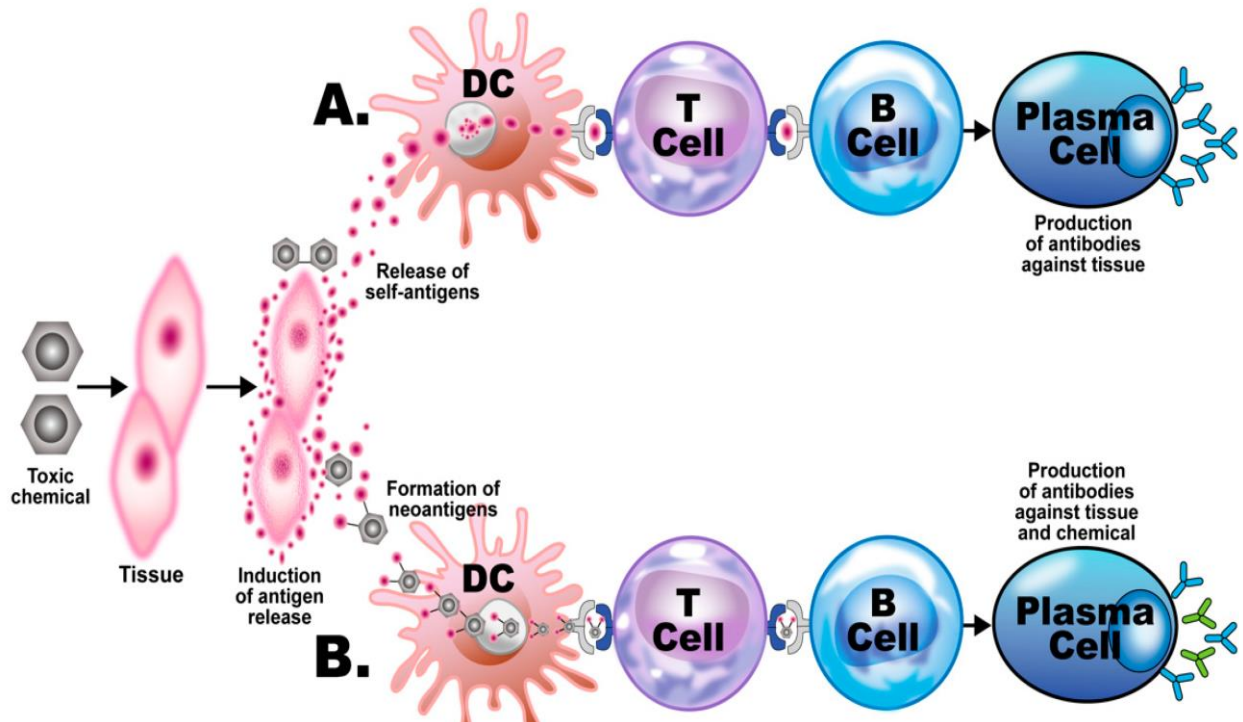
4. Mécanismes de l'auto-immunité induite par les substances toxiques

Les données expérimentales issues de modèles animaux suggèrent que les produits chimiques et les médicaments peuvent induire une auto-immunité par divers mécanismes. Certains agents, comme la procainamide ou la dioxine (TCDD), altèrent la tolérance centrale du système immunitaire, tandis que d'autres, comme les solvants organiques (ex. trichloroéthylène), perturbent le développement du système immunitaire dès la vie fœtale. Des métaux lourds comme le mercure, ou des particules inorganiques comme la silice et l'amiante, déclenchent des processus inflammatoires chroniques, favorisent la mort cellulaire et interfèrent avec les mécanismes de régulation immunitaire.

Un élément central est l'activation de récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires

(PRR) comme les TLR (Toll-like receptors) et les NLR (Nod-like receptors), responsables de l'initiation des réponses inflammatoires. L'activation de l'inflammasome, notamment NLRP3, entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires (ex. IL-1 β) et contribue à la perte de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. La mort cellulaire anormale induite par ces toxiques libère des antigènes intracellulaires sous des formes immunogènes, qui sont ensuite reconnus par les cellules dendritiques et les macrophages.

Cette reconnaissance conduit à la présentation antigénique et à l'activation de lymphocytes T autoréactifs, favorisée par une suppression des voies apoptotiques (ex. voie Fas) ou des régulateurs comme Daf1. Les lymphocytes B activés produisent des autoanticorps formant des complexes immuns qui se déposent dans les tissus (ex. les reins), exacerbant la réaction auto-immune.



Chapitre VIII : Toxicités particulières des produits issus des biotechnologies pour la santé

Les produits issus des biotechnologies, notamment les médicaments biologiques, les vaccins recombinants, les thérapies géniques et cellulaires, représentent une avancée majeure dans le traitement de nombreuses maladies. Toutefois, leur utilisation soulève des interrogations quant à leur profil de tolérance et de toxicité. Contrairement aux médicaments chimiques classiques, les produits biotechnologiques interagissent de manière complexe avec le système immunitaire, le génome et les cellules cibles, ce qui peut engendrer des réactions indésirables spécifiques.

1. Immunogénicité et réactions immunitaires indésirables

L'immunogénicité correspond à la capacité d'un produit biotechnologique à induire une réponse immunitaire chez l'hôte. Cette propriété, souvent imprévisible, peut entraîner la production d'anticorps dirigés contre le principe actif du médicament, en particulier dans le cas des protéines recombinantes (ex. : insuline humaine, facteurs de coagulation, interleukines, anticorps monoclonaux).

Ces anticorps peuvent être :

- **Neutralisants**, limitant l'efficacité du traitement,
- **Non neutralisants**, pouvant engendrer des complexes immuns à l'origine de réactions d'hypersensibilité ou de toxicités systémiques (ex. : syndrome grippal, réactions anaphylactoïdes).

Certains produits, comme les anticorps monoclonaux chimeriques ou murins, présentent un risque plus élevé d'immunogénicité que les anticorps humanisés ou totalement humains. La tolérance immunitaire peut être améliorée par l'utilisation de régimes d'induction immunosuppressive ou par la modification de la structure du produit.

2. Toxicité génique et insertionnelle

Les thérapies géniques visent à corriger un gène défectueux par l'insertion d'un gène fonctionnel. Toutefois, l'intégration de ce matériel génétique dans le génome peut induire des mutations insertionnelles ou activer des oncogènes, favorisant des processus tumoraux (ex. : leucémies observées dans certaines thérapies ex vivo chez l'enfant).

Les vecteurs viraux, notamment les rétrovirus et lentivirus, présentent un risque plus élevé d'intégration insertionnelle comparé aux vecteurs adénoviraux ou à l'utilisation de vecteurs non intégrants (plasmides, mARN). La régulation de la spécificité tissulaire et le contrôle de l'expression du gène introduit sont essentiels pour limiter ce risque.

3. Effets indésirables systémiques ou hors cible

Les produits issus des biotechnologies peuvent présenter une toxicité systémique par activation excessive de récepteurs ou voies de signalisation. Les cytokines recombinantes, comme l'interleukine-2 ou l'interféron alpha, peuvent induire un syndrome inflammatoire généralisé, une hypotension, une altération des fonctions hépatiques ou rénales.

Les anticorps monoclonaux peuvent entraîner des effets "off-target" (hors cible) en se liant à des antigènes partagés par plusieurs types cellulaires. Par exemple, les anticorps anti-CD20 peuvent affecter non seulement les cellules cancéreuses mais aussi les lymphocytes B normaux, induisant un état d'immunodépression.

Des cas graves de **libération massive de cytokines ("cytokine storm")** ont été observés, provoquant des défaillances multiviscérales. Ces réactions peuvent être imprévisibles, même à faibles doses, et soulignent la nécessité de phases d'essais précliniques rigoureuses.

4. Toxicités spécifiques des cellules modifiées (CAR-T cells)

Les thérapies par cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) représentent une révolution en immuno-oncologie, mais peuvent induire des effets toxiques sévères :

- **Syndrome de relargage de cytokines (CRS),**
- **Neurotoxicité aiguë (ICANS),**
- **Cytopénies prolongées,**
- **Infections opportunistes dues à l'immunodépression.**

La gravité de ces effets nécessite une surveillance hospitalière stricte et l'utilisation d'antagonistes de l'IL-6 (ex. : tocilizumab) en cas de CRS.

Références Bibliographiques

1. Gwaltney-Brant, S. (2014). Immunotoxicity biomarkers. In *Biomarkers in Toxicology* (pp. 373-385). Academic Press.
2. Germolec, D. R., Lebrech, H., Anderson, S. E., Bureson, G. R., Cardenas, A., Corsini, E., ... & Smith, M. T. (2022). Consensus on the key characteristics of immunotoxic agents as a basis for hazard identification. *Environmental health perspectives*, 130(10), 105001.
3. National Research Council, Division on Earth, Life Studies, Commission on Life Sciences, Board on Environmental Studies, Committee on Biologic Markers, & Subcommittee on Immunotoxicology. (1992). *Biologic markers in immunotoxicology*. National Academies Press.
4. Bou Zerdan, M., Moussa, S., Atoui, A., & Assi, H. I. (2021). Mechanisms of immunotoxicity: stressors and evaluators. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8242.
5. Dean, J. H., & Thurmond, L. M. (1987). Immunotoxicology: an overview. *Toxicologic Pathology*, 15(3), 265-271.
6. Dearman, R. J., & Kimber, I. (1991). Immunotoxicology and allergy: opportunities for in vitro analysis. *Toxicology in vitro*, 5(5-6), 519-524.
7. Magnan, A., Pipet, A., Bérard, F., Malinovsky, J. M., & Mertes, P. M. (2011, March). Mécanismes immunologiques de l'allergie peranesthésique. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 30, No. 3, pp. 240-245). Elsevier Masson.
8. Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2020). Mechanisms of hypersensitivity. In *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships* (pp. 59-137). Cham: Springer International Publishing.
9. Macri, C., Fancke, B., Radford, K. J., & O'Keeffe, M. (2019). Monitoring dendritic cell activation and maturation. In *Antigen Processing: Methods and Protocols* (pp. 403-418). New York, NY: Springer New York.

10. Bourque, J., & Hawiger, D. (2023). Activation, amplification, and ablation as dynamic mechanisms of dendritic cell maturation. *Biology*, 12(5), 716.
11. Brent, L. B. (2000). Tolerance and its clinical significance. *World journal of surgery*, 24(7), 787-792.
12. Jamilloux, Y., Frih, H., Bernard, C., Broussolle, C., Petiot, P., Girard, N., & Sève, P. (2018). Thymomes et maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 39(1), 17-26.
13. Morahan, G. (1983). A sensitive radioimmunoassay for the detection of monoclonal anti-idiotope antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 57(1-3), 165-170.
14. Gutierrez-Dalmau, A., & Campistol, J. M. (2007). Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*, 67(8), 1167-1198.
15. Ballow, M., Sánchez-Ramón, S., & Walter, J. E. (2022). Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 928062.
16. Bussone, G., & Mouthon, L. (2009). Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmunity reviews*, 8(4), 332-336.
17. Pollard, K. M., Hultman, P., & Kono, D. H. (2010). Toxicology of autoimmune diseases. *Chemical research in toxicology*, 23(3), 455-466.