



Principes et éléments d'Immunologie

**Parcours : Biologie Moléculaire et
Physiologie (BMP)**

Département de Biologie

FST - Université de Nouakchott

2025-2026

SOMMAIRE

Généralités

*Environnement de l'être humain/rôle du système
Immunitaire/Immunologie*

Immunité non spécifique (innée):

Définition et propriétés

Principaux éléments

Immunité spécifique (acquise) :

Définition et propriétés

Organes lymphoïdes

organes lymphoïdes centraux

organes lymphoïdes périphériques

Origine et nature des cellules du sang

Cellule hématopoïétique et filiation des cellules sanguines

Cellules lymphoïdes et myéloïdes

Lymphocytes B

- *Définition et rôle*
- *Notion d'antigène – anticorps*
- *Structure des Anticorps- classes d'anticorps*
- *Délétion et sélection clonale*
- *Origine de la diversité des anticorps*
- *Mécanisme de Switch : importance du changement de classe des Ac.*
- *Mécanisme de passage entre formes libre et liée d'anticorps*

Lymphocytes T

- *Hétérogénéité fonctionnelle : différents types des cellules T (Th, Tc et Ts)*
- *Structure des récepteurs T : homologie fonctionnelle avec les Anticorps*
- *Co-récepteurs T (CD)*
- *Diversité génétique des récepteurs T*

Système Majeur d'histocompatibilité (CMH)

- *CMH chez l'homme : HLA*
- *Principales classes : HLA-I et HLA-II*
- *Mécanisme moléculaire de la présentation des antigènes*
- *Caractéristiques du système HLA*
 - *Polymorphisme*
 - *Codominance*
 - *Transmission en bloc*
 - *Déséquilibre de liaison*
- *Typage HLA :*
 - *Nomenclature HLA*
 - *Techniques de typage sérologique et moléculaire*

Le complément

- *Fonctions du complément*
- *Principales voies d'action :*
 - *Voie classique (anticorps dépendante)*
 - *Voie alternative (anticorps indépendante)*

La réponse Immunitaire (RI)

- *Intégration des RI humorale et cellulaire*
- *Tolérance et Hypersensibilité*
- *Auto-immunité*
- *Immunodéficience*

Les vaccins

- *Bases immunologiques du vaccin*
- *Propriétés des vaccins*
- *Principaux types de vaccins*
- *Production des vaccins*
- *Principales vaccinations en Mauritanie (PEV)*

Régulation et détection de la réponse immunitaire

- *Notions d'immunopathologie*
- *Principales techniques immunologiques*
 - *Agglutination*
 - *Elisa*
 - *western blott*
 - *RIA*
 - *Immunofluorescence*



Résumé du cours I

- *Généralités sur l'immunologie***
- *Eléments de la RI non spécifique***

L'être humain vit dans un environnement hostile très varié :

- *Agents infectieux : virus, bactéries, parasites, etc..*
- *Produits toxiques : Tabac, alcool, ...*
- *Autres agents : malnutrition, cellules cancéreuses,...*

L'être humain doit donc se défendre contre tous ces agents qui veulent nuire à sa santé

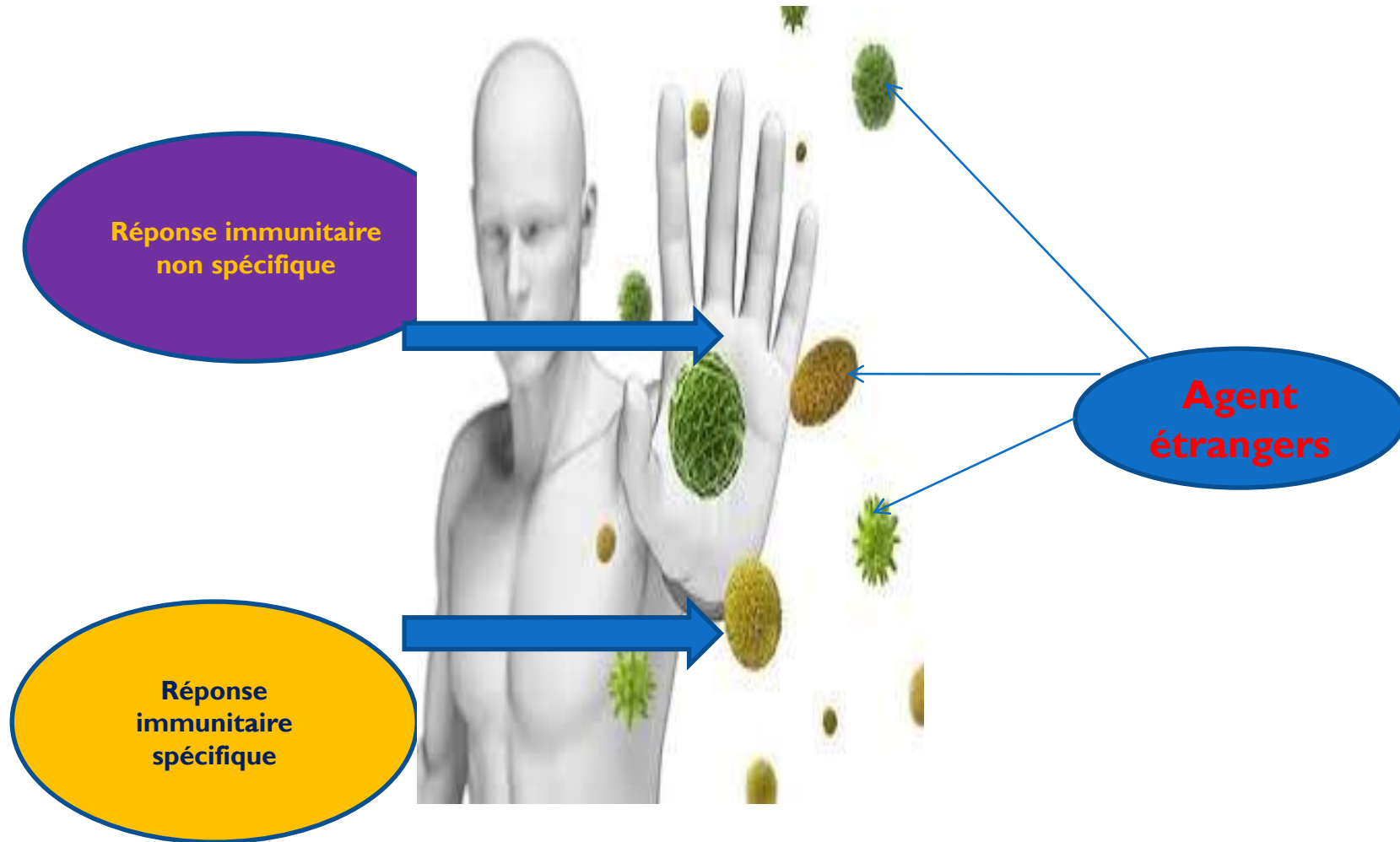
Le système immunitaire (SI) est l'ensemble de molécules, cellules et voies biologiques que l'organisme met en place pour identifier et détruire ces agents pathogènes : **système de défense.**

- **L'immunologie** est une science biologique qui étudie les éléments et mécanismes de la réponse immunitaire.



Pour avoir un système de protection efficace, le SI de l' être humain a établi un ensemble d'actions contre les agents étrangers. Ces actions dites **réponses immunitaires (RI)** peuvent être de type physique, chimique et biologique. On a donc

- * **RI non spécifique**
- * **RI spécifique**



Propriétés des deux principaux types de la réponse immunitaire :

➤ <i>Immunité non spécifique ou innée</i>	➤ <i>Immunité spécifique ou acquise</i>
Antigène non spécifique	Antigène spécifique
Première barrière de protection	Deuxième barrière de protection
Réponse immédiate maximale	Temps de délai, Amélioration avec réexposition
Sans mémoire immunologique	Avec mémoire immunologique

- *Ces deux voies d'action ont des propriétés différentes mais sont coordonnées.*

REPONSE IMMUNITAIRE NON SPECIFIQUE



1ère ligne défense. Elle a 2 niveaux d'action

**Empêche l'entrée du pathogène
ou le tue avant leur entrée)**

(après l'entrée du pathogène)

- Peau
- Poils/cils
- Membranes muqueuses

- Acidité de la peau
- Sueur

- enzymes digestives
- larmes
- Urines qui lavent le système urinaire

Action chimique

- Fièvre

- Inflammation

Molécules défensives :

- Interféron
- Complément

Cellules tueuses :

macrophages
neutrophiles

cellules NK et Flore naturelle: bactéries

Action mécanique

- Mucus des bronches
- Eternuement
- Toux

- Mouvements des muscles
de l'estomac et intestins

Principaux agents de la réponse immunitaire non spécifique

Action physique

La peau

Elle constitue la première et la plus importante ligne de défense du système immunitaire. En effet, la majorité des organismes ne peuvent pas traverser la peau sauf si elle est altérée : coupure, brûlure etc..

Les follicules des poils sécrètent le sébum qui contient l'acide lactique et les acides gras qui inhibent la croissance de certaines bactéries et microbes. Ainsi, les parties de la peau non couvertes de poils (paume, plante du pied) sont plus susceptibles à l'infection.*

Le sébum : film lipidique sécrété par les glandes sébacées de la peau qui protège et contre des micro-organismes plutôt anaérobies et lipophiles. Mélangé à la sueur, il protège aussi la peau du dessèchement.

Le mucus des voies respiratoires et intestinales piège beaucoup de microorganismes permettant leur exclusion du corps par les mouvements des cils ou par éternuement.

L'action mécanique de la toux, l'éternuement nettoie aussi le système respiratoire de ces pathogènes qui pénètrent l'organisme et peuvent être ainsi expulsés.

Secrétions

Le **pH acide** (inférieur à 7) des sécrétions de la peau (comme la sueur) inhibent la croissance bactérienne.

D'autres sécrétions dans la **salive, les larmes, les sécrétions nasales, la sueur, les urines** ...sont des substances anti-bactériennes mais constituent aussi un système de lavage qui participe à l'élimination des agents infectieux.

Elles contiennent aussi le **lysozyme**, un enzyme qui détruit les bactéries Gram + causant la lyse cellulaire. Le lysozyme sert d'opsonine* non spécifique innée en se fixant à la surface bactérienne, réduisant ainsi la charge négative et facilitant la phagocytose de la bactérie avant que les opsonines du système acquis de l'immunité. En d'autres termes, le lysozyme facilite la phagocytose par les leucocytes.

* toute substance qui se lie à la membrane d'une cellule cible et induit leur phagocytose par des macrophages ou des leucocytes neutrophile.

Les **sécrétions vaginales** sont légèrement acides. La **spermine et le zinc** dans le sperme détruisent certains pathogènes.

Secrétions (suite)

L'estomac est un obstacle puissant qui secrète le HCl (pH entre 0.9 à 3) et des protéases qui détruisent beaucoup d'agents pathogènes et autres substances chimiques.

Les enzymes digestives

Certaines de ces enzymes localisées à différents niveaux du système de dégradation oxydo-réductrice des aliments sont aussi des agents anti pathogènes.

Action moléculaire

Les interférons

Glycoprotéines produites par les cellule infectées à un état précoce de la réponse de l'infection virale avant que la RIS ne se forme. Les IFN produits dans le milieu environnant de la cellules infectée se fixent alors aux récepteurs des cellules cibles (cellules NK ou les macrophages). En retour, ces cellules forment un cordon sanitaire sur les cellules infectées et produisent une multitude de protéines cytotoxiques dont le but final est la mort de ces cellules entraînant l'arrêt de l'infection. En d'autres termes, la cellule infectée mourante (de cytolysse virale) alarme les cellules saines voisine de la présence virale en produisant les interférons.

- Il faut noter que les cellules non infectées (normales) ne produisent pas interférons
- Les interferons α et β sont des agents anti-viraux bien connus.

Le complément

C'est un système formé par une cascade enzymatique. L'une de ses fonctions (dans la réponse immunitaire NS) est d'entourer l'agent pathogène des protéines rendant sa phagocytose plus facile. Il a aussi une action importante dans la réponse humorale (voir cours du Complément).

Action cellulaire

Les neutrophiles

Ce sont de cellules phagocytaires (50-70% des leucocytes, voir composition cellulaire du sang) qui constituent la défense majeure contre les bactéries pyogéniques. Elles sont les premiers sur le lieu de l'infection suivie qq heures plus tard par les **macrophages** qui sont aussi des leucocytes phagocytaires.

Les Cellules NK (natural killers)

Ce sont des cellules qui circulent dans le sang et la lymphe pour tuer (lyse par éclatement) :

- les cellules du corps infectées par des virus
- les cellules cancéreuses
- Leur action est équivalente celle des lymphocytes T cytotoxiques de la réponse IS (voir cours lymphocytes TC) mais la précède car celle-ci est lente à se mettre en place.
- Contrairement aux TC, leur action n'a pas besoin de reconnaissance par les anticorps et CMH permettant une réponse **rapide** d'où leur nom de natural killer car ne nécessitent pas d'activation
- Les NK constituent le troisième groupe de la lignée lymphoïde après B et T
- Elle mûrissent dans la moelle osseuse, la rate et thymus
- Les NK diffèrent des NKT (Natural killer T cells) phénotypiquement, par leur origine et leur fonction et n'expriment pas de récepteur T mais des marqueurs comme CD16, CD56

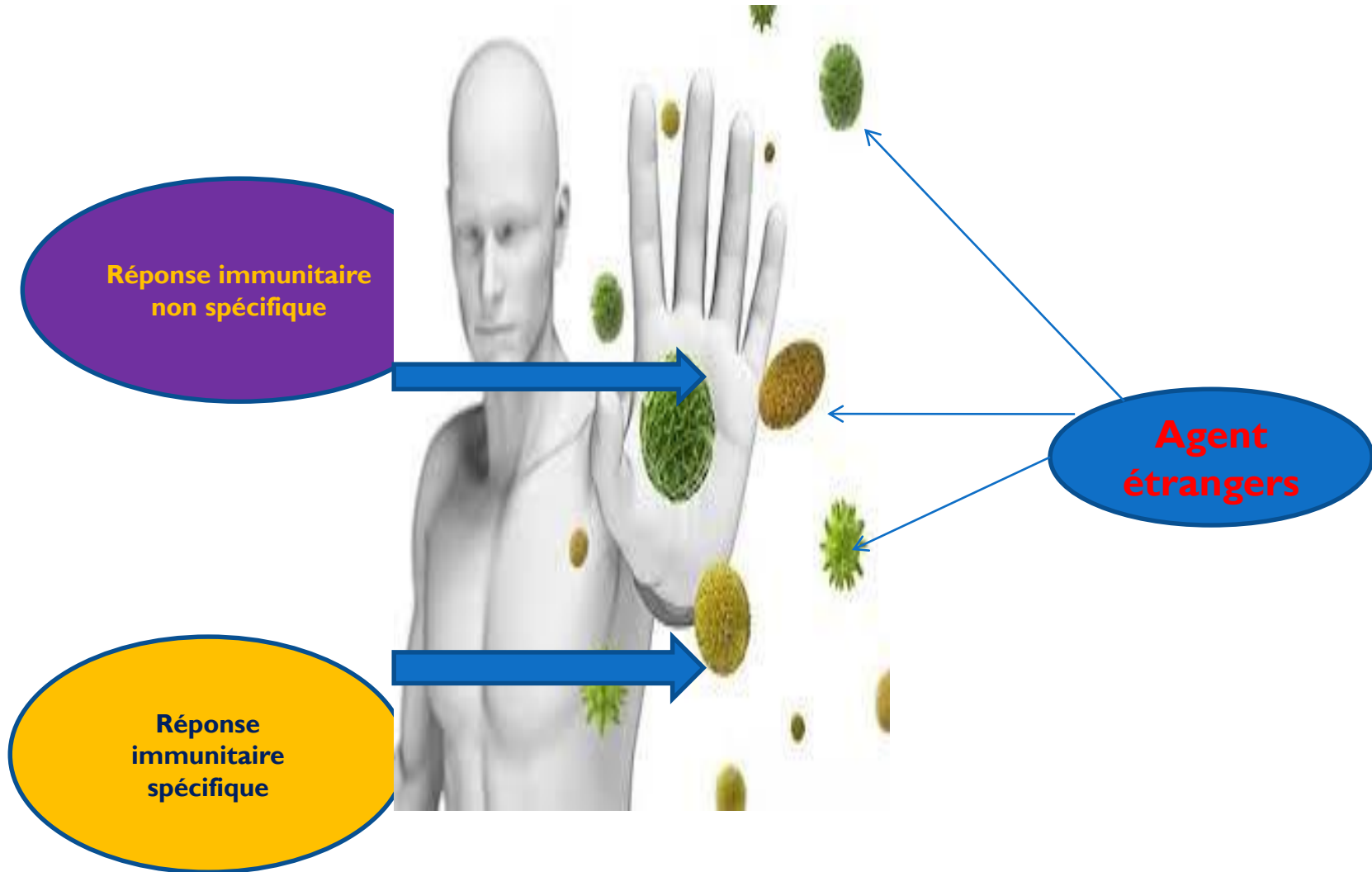
Action physiologique

- **L'inflammation** est la réponse immédiate de l'organisme à une lésion de ses tissus et cellules causée par des pathogènes, des stimuli dangereux ou une blessure physique. elle fait intervenir l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- **la fièvre** stimule l'immunité spécifique et non spécifique et la microbiostase (inhibition de la croissance) en diminuant le fer disponible pour les micro-organismes pathogènes afin de diminuer leur virulence.



Résumé du cours II
La Réponse Immunitaire spécifique
(Généralités)

Formes de défense du corps humain : la Réponse immunitaire



Formes de la Réponse immunitaire

Réponse immunitaire spécifique

2eme ligne de défense : 2 modes d'action

Antigènes exogènes



RIS à médiation humorale :
*Production d'anticorps
spécifiques par les lymphocytes B*

Antigènes endogènes



RIS à médiation cellulaire
*Action cellulaire directe
les lymphocytes T*

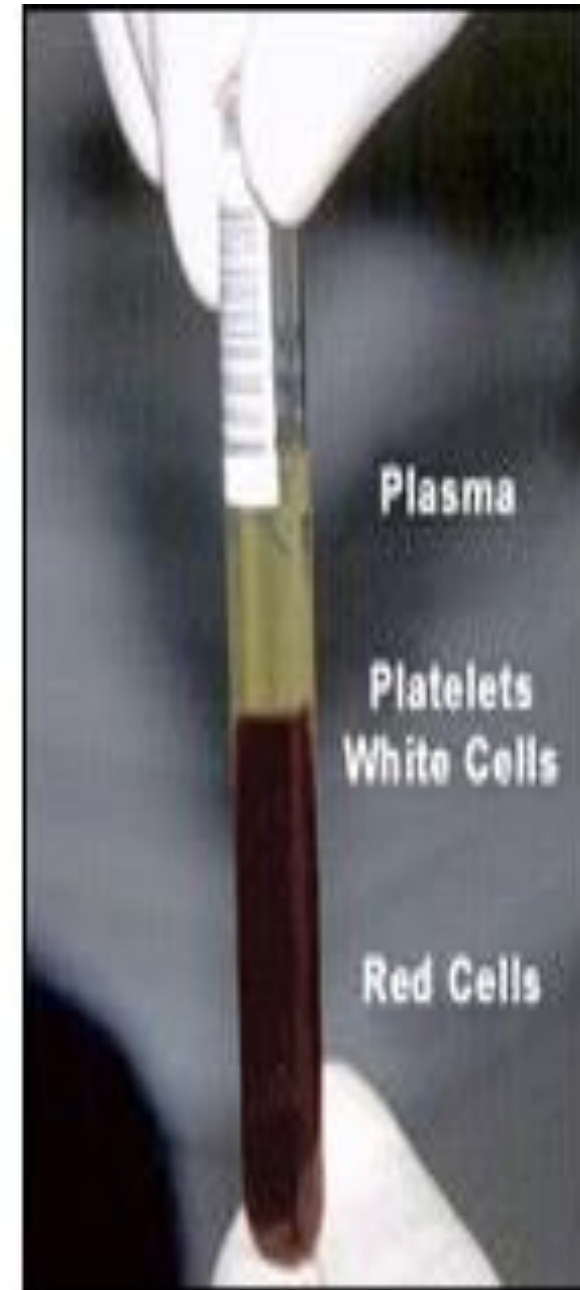
Agent principal



SANG

Le sang représente presque 7% de la masse corporelle d'un homme adulte, ce qui correspond à environ à 5 litres de liquide.

- Le sang apparait comme un liquide rouge. En fait, il est en fait formé d'un liquide jaunâtre appelé **plasma** dans lequel baignent des milliards de **cellules** : Quand vous centrifugez le sang frais, les cellules rouges vont au fond du récipient, les cellules blanches et les plaquettes au milieu, laissant le plasma jaunâtre au dessus. Dans ce plasma sont dissouts :
 - **les éléments nutritifs** (sucres, acides aminés/protéines, lipides, sels minéraux, etc.)
 - **les messagers chimiques** (anticorps, facteurs de coagulation, hormones etc ..)
 - **les déchets** (CO₂, acide lactique, urée, etc.)



Globalement,

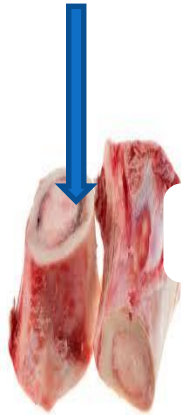
- *Les globules rouges ou érythrocytes ou hématies donnent au sang sa couleur rouge et sont impliqués dans la respiration : l'hémoglobine transporte l'oxygène des poumons vers les tissus et en retour transporte le CO₂, issu de la respiration cellulaire, vers les poumons pour être éliminé à l'extérieur du corps humain.*
- *Les globules blancs ou leucocytes ont un rôle fondamental dans défense de notre corps contre les infections. Ce sont les agents principaux de la réponse immunitaire.*
- *Le troisième constituant cellulaire du sang sont les plaquettes qui sont en fait de minuscules fragments de cellule. Ils sont impliqués essentiellement dans la coagulation du sang (hémostase).*

Origine et nature des cellules et organes du sang :

- *L'hématologie étudie la structure et la fonction du sang, son origine (la moelle osseuse), mais aussi celles des molécules, cellules, tissus et organes qui utilisent les globules sanguins dans leurs fonctions physiologiques. Nous allons d'abord parler des cellules du sang et ensuite des organes.*

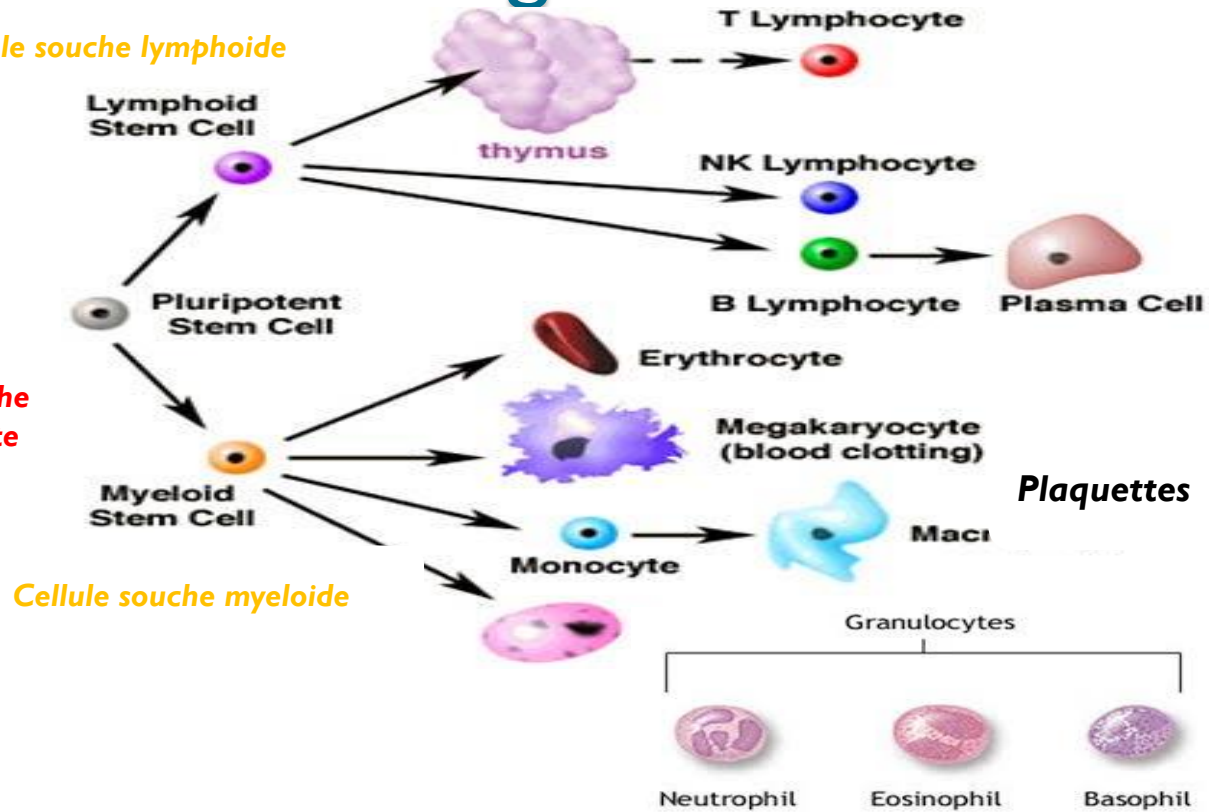
Origine des cellules sanguines

Moelle osseuse



Cellule souche multipotente

Cellule souche lymphoïde



Toutes les cellules du sang prennent naissance au niveau de la moelle osseuse en particulier dans les os plats (le crâne, le sternum, et le bassin).

Ces cellules se différencient à partir d'un seul type de cellules indifférenciées (précurseurs) appelées « stem cell » ou cellules souches dites ici **hématopoïétique** à l'origine des cellules sanguines.

Sous l'influence de facteurs spécifiques, on distingue deux lignées de différenciation cellulaire à partir de la cellule hématopoïétique :

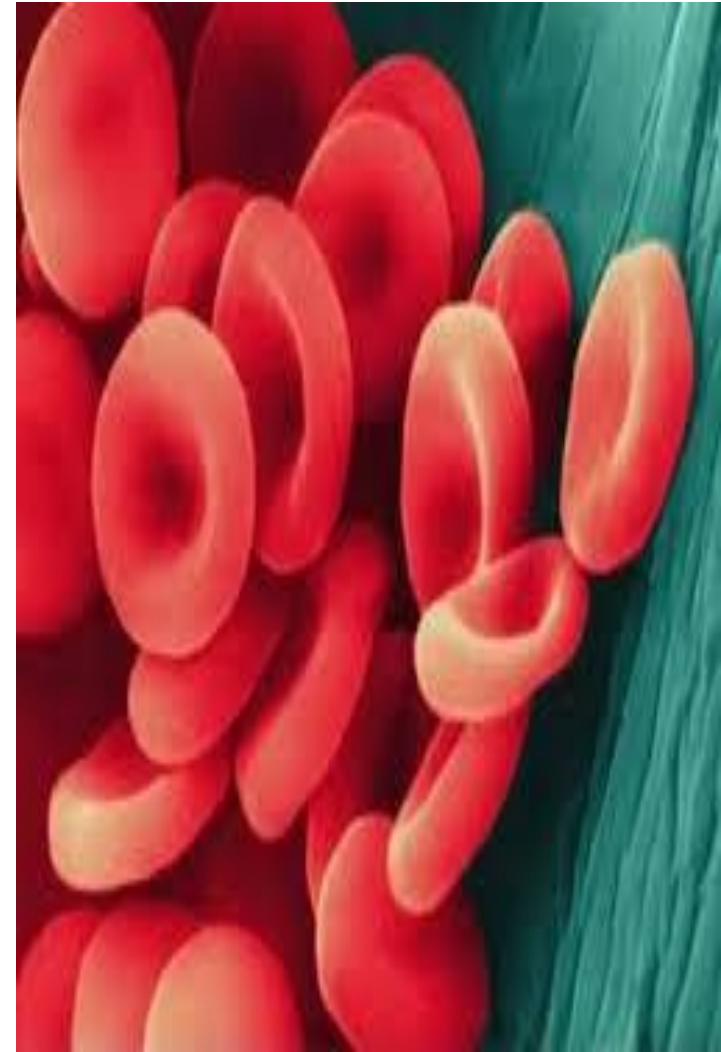
- la lignée myéloïde aboutissant aux granulocytes, monocytes (futurs macrophage), aux plaquettes, aux globules rouges.

- la lignée lymphoïde qui donne naissance aux lymphocytes B, T, NK et les cellules dendritiques

A noter : une cellule hématopoïétique peut conduire à un globule rouge mais elle-même ne peut pas produire l'hémoglobine.

ERYTHROCYTES

- Les érythrocytes (globules rouges ou hématies) sont les cellules sanguines les plus nombreuses, à raison de 4 à 6 millions par mm^3 soit de 4 à $6 \cdot 10^6$ par $\text{mm}^3(\text{ul})$ soit 4 à $6 \cdot 10^{12} /\text{L}$
- Chez tous les mammifères, les érythrocytes sont dépourvus de noyau et prennent la forme d'une lentille biconcave.
- Chez les autres vertébrés (poissons, amphibiens, reptiles et oiseaux), ils ont un noyau.
- Les globules rouges sont riches en hémoglobine, une protéine capable de se lier faiblement à l'oxygène et assurant la fonction respiratoire du sang.



PLAQUETTES

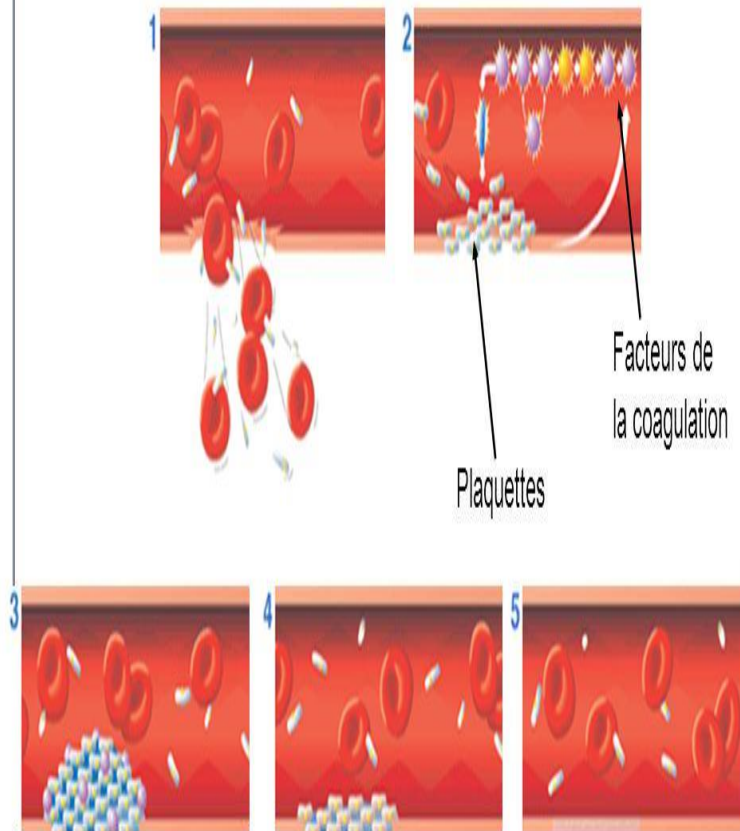
Leur densité dans le sang est de $200 \cdot 10^3$ à $300 \cdot 10^3/\text{mm}^3(\text{ul})$
soit $200\text{-}300 \cdot 10^9 \text{ L}$

La fonction principale des plaquettes, ou thrombocytes, est de faire cesser l'écoulement du sang par les plaies (hémostasie).
A cette fin, elles s'agglutinent favorisant la coagulation du sang.

La voie de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) est une d'activation faisant intervenir plusieurs molécules dites facteurs de coagulation dont les plus connus sont les facteurs VIII (hémophilie A), IX (hémophilie B) et la prothrombine (facteur II) précurseur de la thrombine, enzyme qui transforme la protéine de fibrinogène (soluble) brins de fibrine (insoluble) en caillot entraînant l'hémorragie.

Même si les plaquettes sont en apparence plutôt rondes, ce ne sont pas de véritables cellules mais plutôt des fragments cytoplasmiques. En raison de leur diamètre d'environ $2\text{-}3 \mu\text{m}$, elles sont beaucoup plus petites que les érythrocytes.

La coagulation



LEUCOCYTES

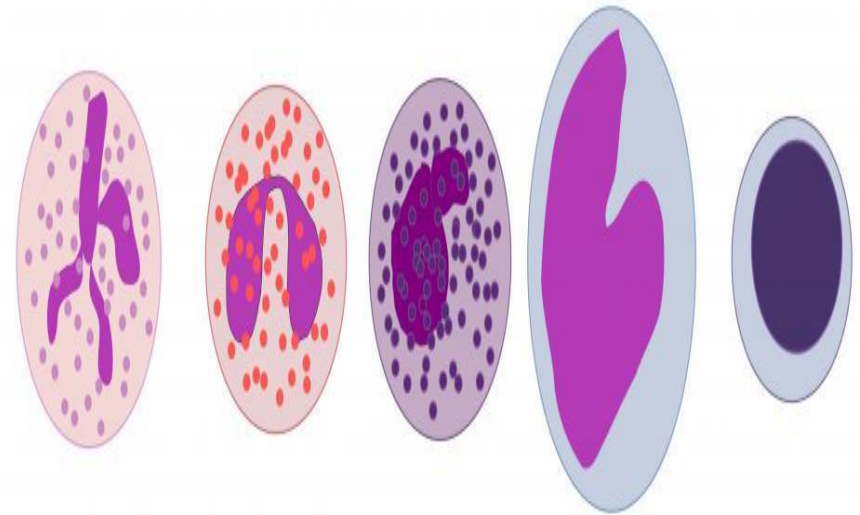
- Les leucocytes, ou globules blancs, sont chargés de défendre l'organisme. Ils sont beaucoup moins nombreux dans le sang que les globules rouges. La densité des leucocytes dans le sang est **de $5 \cdot 10^3$ à**

$7 \cdot 10^3/mm^3$ (ul) soit

$5-7 \cdot 10^9 /L$. contrairement aux globules rouges et plaquettes, elles sont nucléés.

Il y a cinq différents genres de globules blancs sanguins :

- **neutrophiles 40 - 75 %**
- **éosinophiles 5 %**
- **basophiles 0.5 %**
- **lymphocytes 20 - 50 %**
- **Monocytes (macrophages) 1 - 5 %**



neutrophil eosinophil basophil monocyte lymphocyte

Cellules granulocytaires

- Les **neutrophiles** phagocytent très activement les bactéries et sont présents en nombre élevé dans le pus des plaies. Bien qu'ils soient les plus nombreux et les premiers dans l'action de phagocytose, ils survivent très peu (qq heures seulement, probablement pour éviter la propagation du parasite phagocyté).
- Les **éosinophiles** attaquent les parasites par fixation sur leur cible et déversement de leur granules contenant des enzymes destructrices (sans les phagocyter). Leur augmentation est un indice d'une atteinte parasitaire.
- Les **basophiles** sécrètent des substances anticoagulantes et vasodilatatrices comme l'histamine ou l'héparine. Malgré leur capacité phagocytaire, leur principale fonction est de sécréter les substances qui servent à la médiation de la réaction d'hypersensibilité.

Lignée non granulocytaire

- Les **monocytes (macrophages)** sont les cellules phagocytaires les plus connus du système immunitaire. Ils sont essentiellement actifs dans la RI non spécifique. Elles se différencient à partir des monocytes et peuvent aussi jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigène (voir RIS).

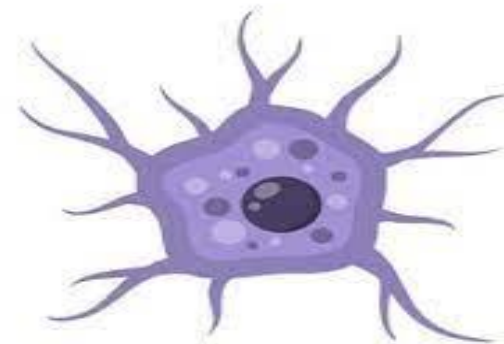
Comme les granulocytes neutrophiles, les macrophages (de plus longue durée de vie) ont rôle essentiel est dans le nettoyage des cellules infectées ou mortes par nécrose ou apoptose. Ils éliminent aussi les débris de poussière dans les poumons.


- Les **lymphocytes** sont impliqués dans la réponse immunitaire spécifique. Nous reviendrons en détail sur leur fonction structure et organisation.

CELLULES DENDRITIQUES (CD)

- *Elle prennent leur nom des projections de leur surface (dendrites) ressemblant aux neurones.*
- *Elles sont d'origine soit myéloïde en dérivant du monocyte soit lymphoïde*
- *Les cellules dendritiques sont présentes dans les tissus qui sont en contact avec l'environnement extérieur (peau, la paroi interne du nez, des poumons, de l'estomac et des intestins. Ils peuvent également être trouvés à l'état immature dans le sang pour la rencontre l'antigène externe.*
- *Une fois activés, elles migrent vers les ganglions lymphatiques où ils interagissent avec les cellules T et les cellules B pour initier et façonner la réponse immunitaire adaptative.*

CELLULE DENDRITIQUE





Résumé du cours II
La Réponse Immunitaire spécifique
(Organes lymphoïdes et structure des anticorps)

LIGNÉE LYMPHOÏDE : ORGANES LYMPHOIDES

Le tissu lymphoïde est formé par l'ensemble des organes où prennent naissance, mûrissent ou résident les lymphocytes et autres cellules du SI. On distingue deux types d'organes lymphoïdes :

LES ORGANES LYPHOIDES CENTRAUX

Ce sont les organes de naissance et de maturation des lymphocytes.

- **Moelle osseuse :**

C'est le lieu de naissance de toutes les cellules sanguines mais aussi le lieu de maturation des lymphocytes B.

- **Thymus**

C'est le lieu de maturation des lymphocytes T.

LES ORGANES LYMPOIDES PERIPHERIQUES OU SECONDAIRES

Ce sont les lieux de passage, d'accumulation des cellules de l'immunité et aussi l'endroit de rencontre des antigènes.

- **Ganglions lymphatiques**

- **Rate**

Oranges lymphoïdes centraux et périphériques

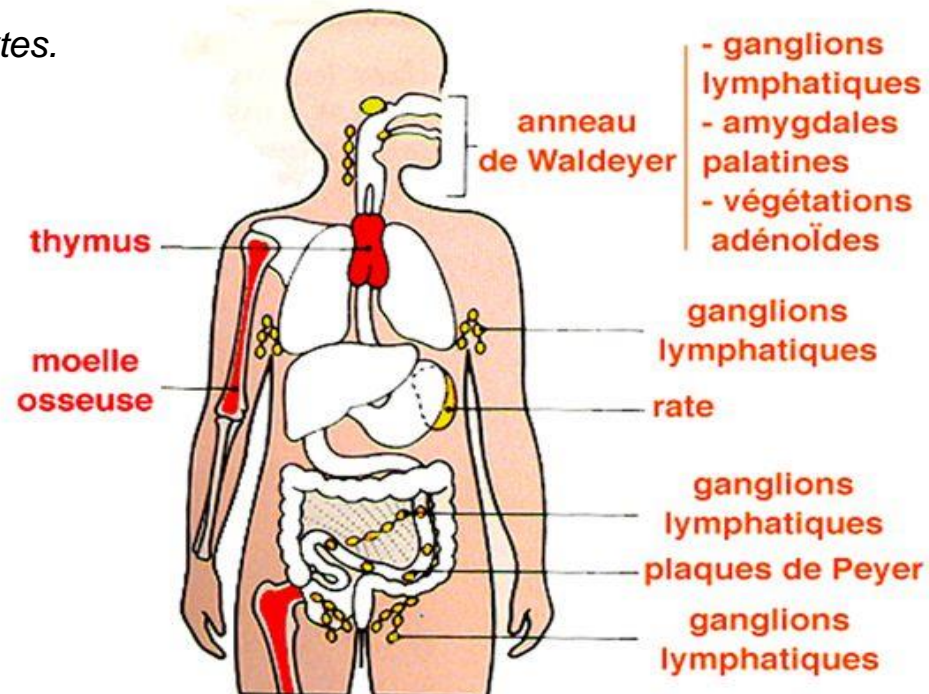
LES ORGANES LYMPHOÏDES

ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES

: Naissance et maturation des lymphocytes.

ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES

: Passage et accumulation des cellules du SI



Les cellules lymphoïdes : lymphocytes

Les lymphocytes (B et T) constituent les cellules essentielles de la lignée lymphoïde.

Chaque jour, le corps humain fait des millions de différents types de cellules B et T qui circulent dans le sang et le système lymphatique exécutant le rôle de la surveillance immunitaire.

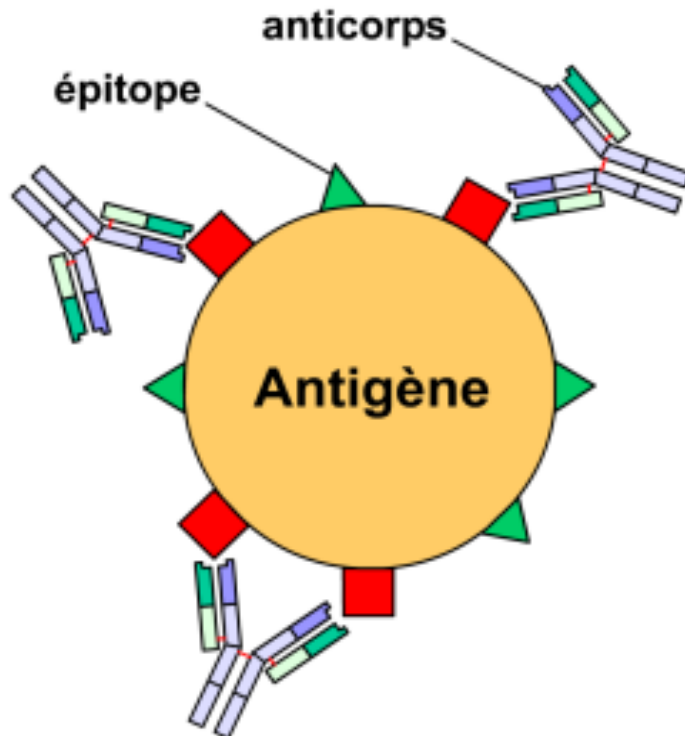
LYMPHOCYTES B

Les lymphocytes B jouent un grand rôle dans l'immuno-réaction humorale. Les principales fonctions et propriétés des cellules B sont :

- **Produire des anticorps spécifiques contre les antigènes (réaction humorale)**
- **Servir de cellules présentatrices d'antigène (APC)**
- Les cellules B non mûres (issues de la cellule souche HP) sont formées et mûrent (**acquisition des Ac de surface**) dans la moelle (Bone marrow).
- Ces cellules migrent ensuite vers la rate et les autres organes lymphoïdes secondaires.
- Après activation, par interaction d'antigène, elles se développent par la suite en cellules B mémoires.

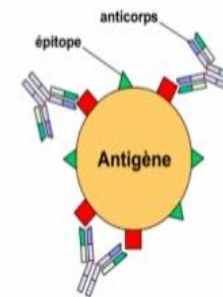
Notion d'anticorps-antigène

- On définit un **antigène** comme toute macromolécule naturelle ou synthétique, reconnue par des anticorps (RI humorale) ou des cellules (RI cellulaire) du système immunitaire et capable d'engendrer une **réponse immunitaire**.
- Dans la RI humorale : Chaque cellule B porte un récepteur unique sur sa surface qui liera un antigène particulier. Ce récepteur est appelé **anticorps (Ac)** ou **immunoglobuline (Ig)**.
- La partie de l'antigène spécifiquement liée par l'**anticorps** est appelé **épitope**.

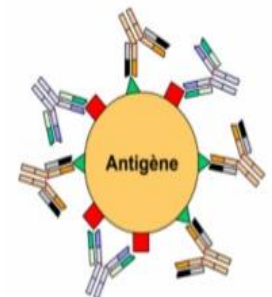


Types d'anticorps

Liaison à l'antigène



Anticorps monoclonaux
Liaison à un épitope spécifique



Anticorps polyclonaux
Liaison à des épitopes différents

Structure des anticorps

- La structure de base d'un anticorps est un monomère en forme de **Y** constitué de quatre chaînes polypeptidiques :

Deux chaînes identiques dites légères (**L**)

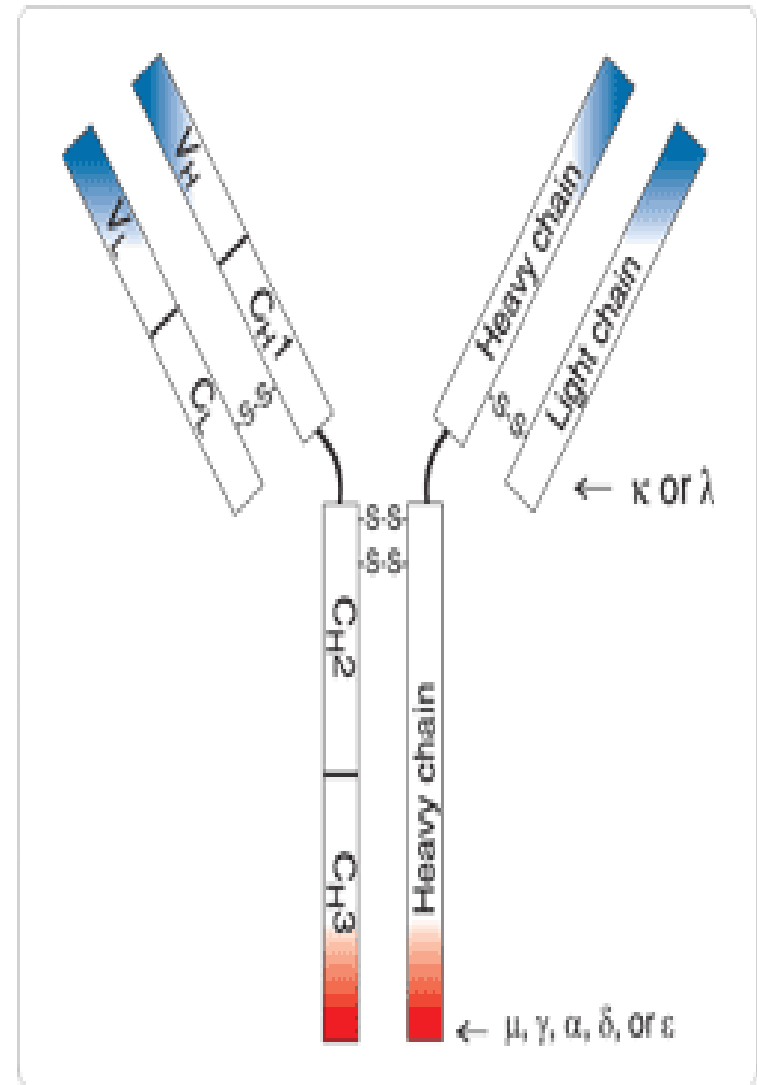
Deux chaînes identiques dites lourdes (**H**)

- Chaque chaîne est divisée en régions ou domaines composé chacun d'environ 110 résidus d'acide aminé :

La chaîne **L** est formée
2 domaines

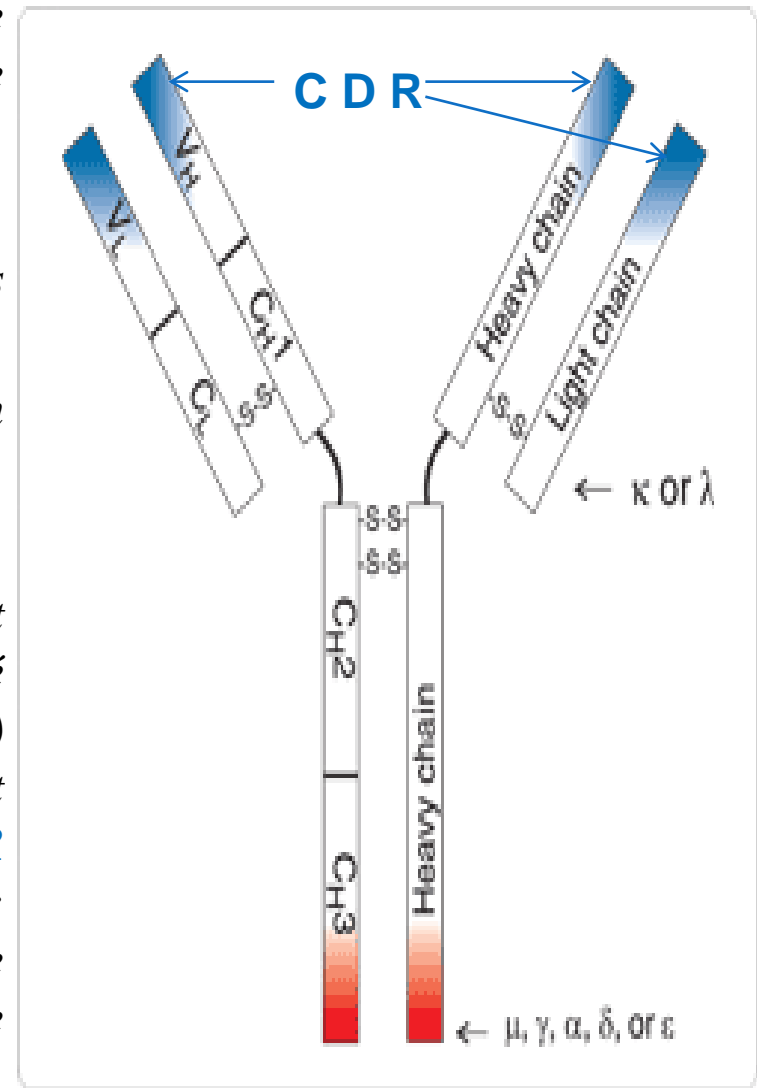
la chaîne **H** est formée de 4
domaines

- Les deux chaînes sont liées par des ponts S-S.



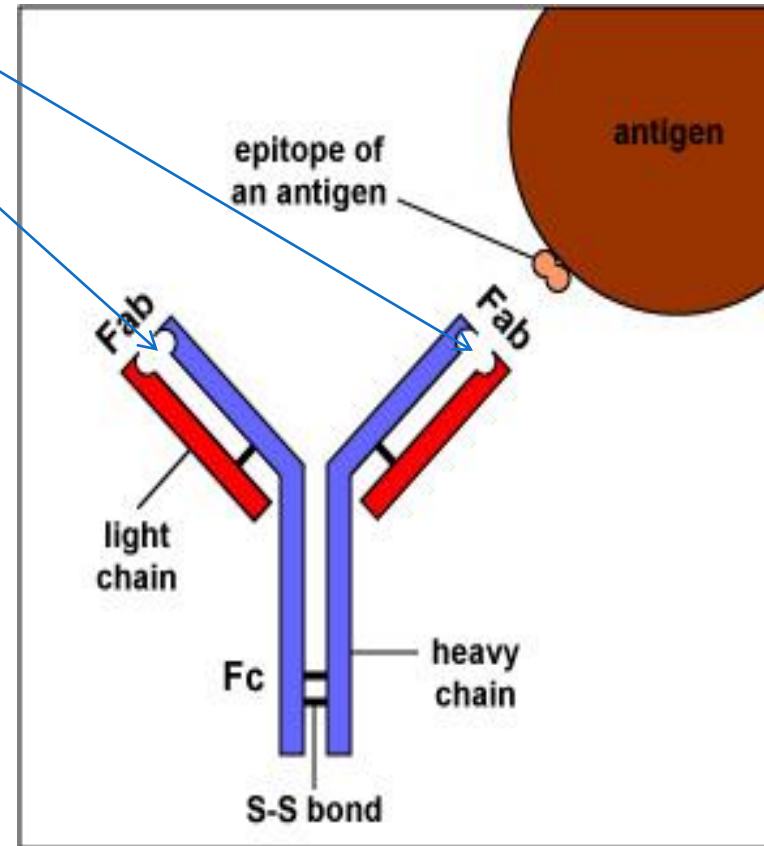
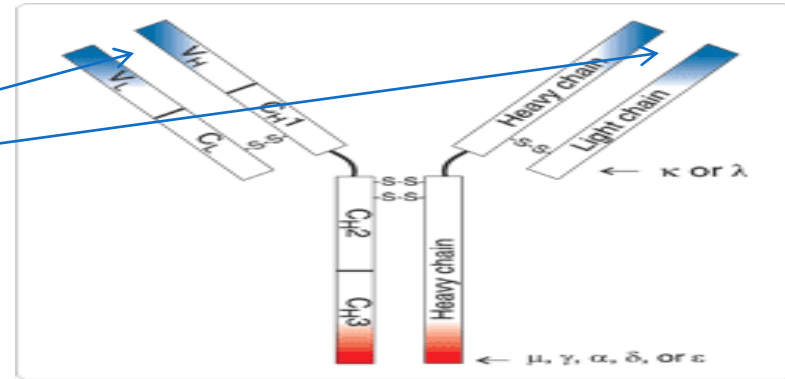
Structure des anticorps

- La partie N-terminale de chaque chaîne est au bout du Y. c'est une région dite variable (V) du fait de la variabilité de sa composition en a.a. On les note respectivement VL et VH.
- Au sein de ces régions, on note des domaines hyper variables.
- Leur longueur séquence diffèrent d'un anticorps à un autre.
- Ces domaines (en bleu) sont responsables de la spécificité (identification) et de l'affinité (liaison) des anticorps à leurs antigène cible et sont, pour cette raison appelé **CDR** (complementary determinant region : déterminant de la région de complémentarité). Ils constituent le site de fixation de l'antigène.



Structure des anticorps

- Chaque site de fixation de l'antigène dit aussi **Fab** (antigen binding fragment : fragment liant l'antigène) est donc formé par **VL** et **VH**.
- Chaque anticorps a donc 2 Fab (bivalent : capable de fixer deux antigènes identiques)
- Les autres domaines sont dits régions constantes (C) et sont notés respectivement **CL** (pour la chaîne légère) et , **CH1**, **CH2**, **CH3** (pour la chaîne lourde). Leur séquence est presque invariable d'un anticorps à un autre.
- Les domaines **CH3** forment le fragment **Fc** (crystallising fragment : fragment cristallisant). C'est ce fragment qui permet la fixation de l'anticorps à la membrane du lymphocyte B qui l'a produit. Il est aussi le site de fixation du complément (voir plus loin).

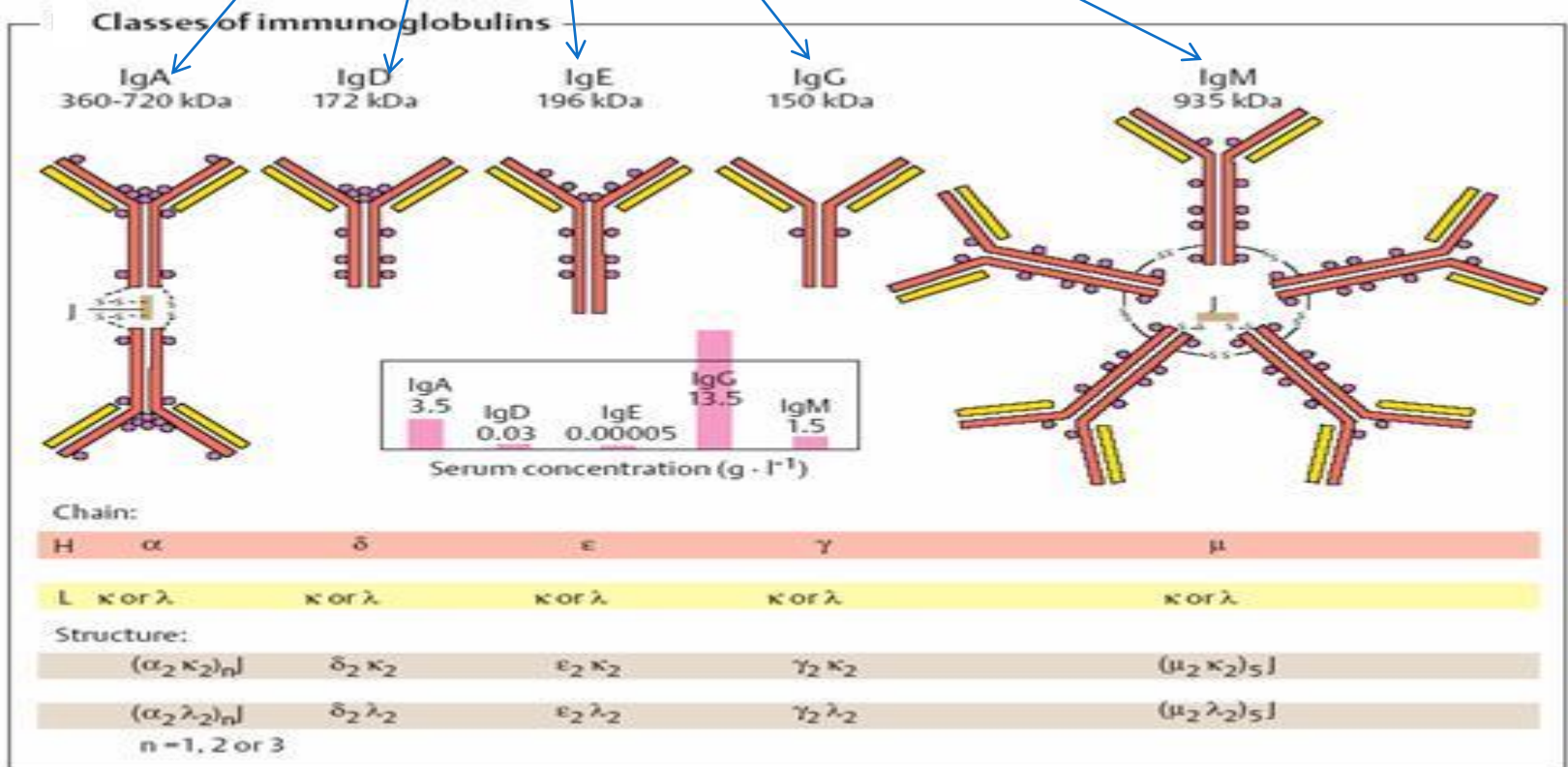
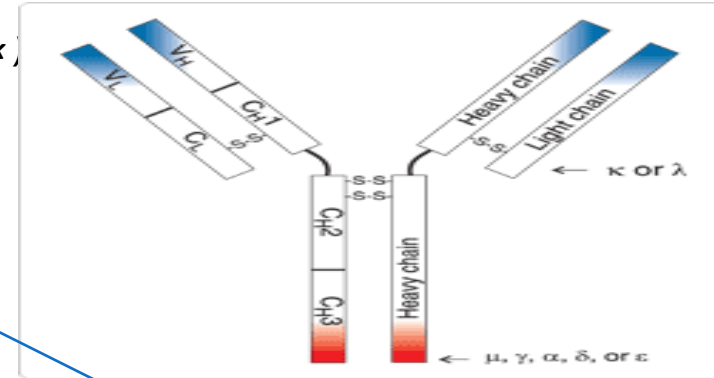


Structure des anticorps

Bien que la région C est dite constante, il existe de légères différences de composition en a.a. entre les chaînes.

En effet, il existe deux types de chaînes légères (gamma λ et kappa κ) et cinq types de chaînes lourdes (α , ϵ , δ , μ , γ).

Les 5 classes d'anticorps (isotopes) ont été identifiées en fonction de la chaîne lourde (α , δ , ϵ , γ , μ) qui les contient :



Propriétés physiologiques des Ig

Les cinq classes d'anticorps ont des **propriétés physiologiques différentes** :

IgG

- C'est la classe la plus abondante (8 à 14 g/l : 70 à 75%; $M_r = 150$ kD)
- Témoigne d'une infection chronique ou ancienne
- Quatre sous classes (isotypes) : (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4.)

IgM

- Produite lors de la première réponse immunitaire : premier contact
- Témoigne aussi d'une infection en cours
- Environ 10 % (1.25mg/ml) ; $M_r = 935$ kD pentamérique

IgE

- Produite lors d'une hypersensibilité (allergie) . 0.003% (0.4 mg/ml) ; $M_r = 195$ kD
- Se fixe par son Fc sur les cellules cell ou basophiles. Une deuxième re-exposition au même antigène, mast cell et basophiles se fixent sur l'antigène avec des IgE liés déclenchant une réaction allergique
- IgE protège contre les parasites en libérant des médiateurs qui attirent les eosinophiles

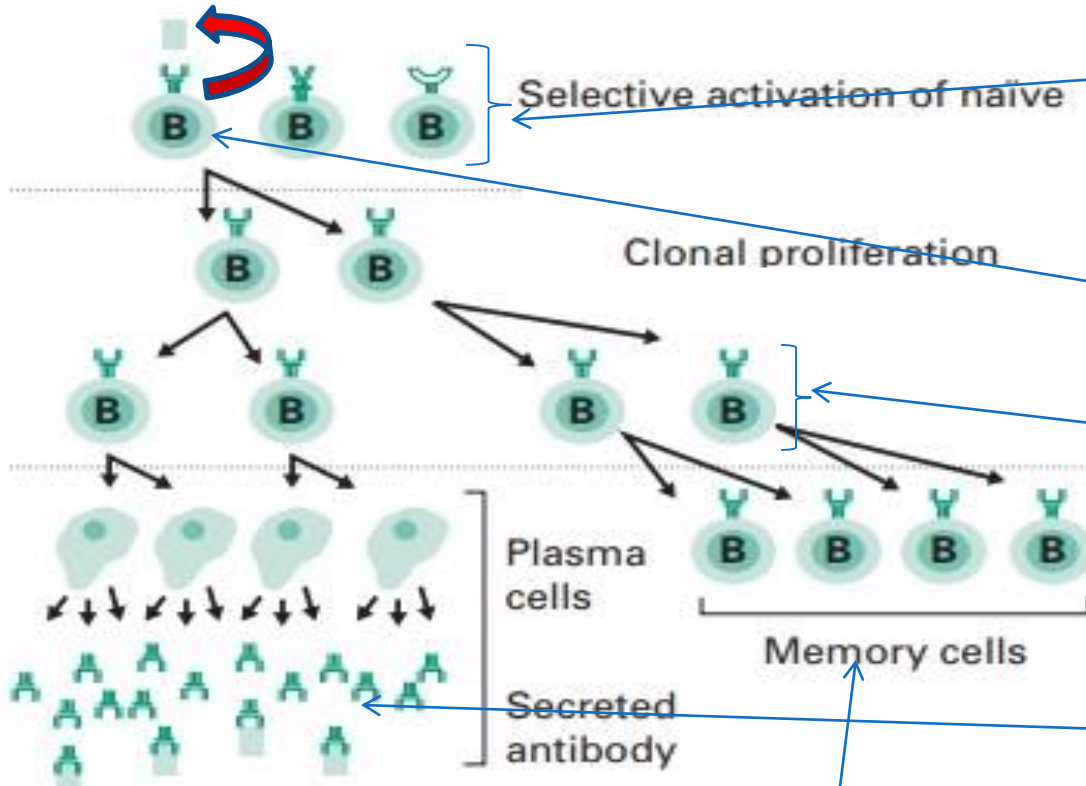
IgA

- présentes dans les mucus, la salive, les larmes et le lait maternel, protège contre les pathogènes. Présente à 15-20%. $M_r = 350-720$ kD. Deux sous classes
- **IgD** Fonction encore mal connue, moins de 1%; $M_r = 170$ kD

Sélection clonale – cellules mémoires

- Burnet et son partenaire, Frank Fenner, ont d'abord proposé que les marqueurs du « soi » pour les cellules hôtes sont déterminés à l'état embryonnaire.
- En 1959, Burnet a émis l'hypothèse de la sélection clonale basée sur :
 - Les cellules B existent en tant que **clones** : groupe de cellules portant le même anticorps (lié) et donc capables de reconnaître le même antigène.
 - Une fois qu'un clone de cellules B rencontre son antigène apparenté et reçoit un signal additionnel d'une cellule T spécifique (voir plus loin la coopération B et Th), **seules** ces cellules B se multiplient, produisant et sécrétant un grand nombre d'anticorps (libres) contre cet antigène.
 - Après prolifération et différenciation clonale (réponse immunitaire primaire), seulement une petite minorité de ces cellules (**cellules mémoires**) qui peuvent identifier de façon spécifique et efficace le même épitope survit.

Sélection clonale , prolifération et cellules mémoires



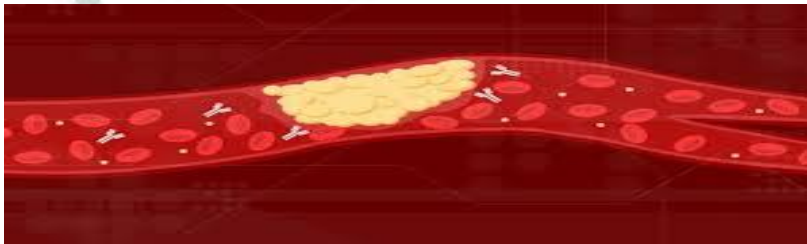
1- Plusieurs types de cellules B (portant chacun un Ac différent) sont produits à partir de la cellule souche avant l'arrivée de l'Ag

2- Seul le clone de cellules B portant un Ac spécifique de l'antigène arrivant se fixe et prolifère

3- Les lymphocytes B prolifèrent en plasmocytes produisant des anticorps libres

4- Ces anticorps sont sécrétés dans la circulation

5- Ces Ac circulants se fixent aux antigènes de la circulation permettant l'action du complément



6- Certains de ces lymphocytes prolifèrent en cellules mémoires qui plus tard seraient stimulées lors d'une réexposition

Sélection clonale – cellules mémoires

La sélection clonale des cellules B a lieu dans la moelle osseuse pendant la vie embryonnaire.

Un mécanisme similaire a lieu pour les cellules T (dans le thymus foetal).

L'acquisition des récepteurs B (Anticorps) et T constituent leur maturation.

Avec chaque cycle de contact avec le même antigène, le nombre de cellules mémoire (de survie) B et T augmente.

L'augmentation est accompagnée de L'amélioration de l'affinité à l'antigène particulier.

*Cette amplification ainsi que la spécificité améliorée est importante dans la **réponse immunitaire secondaire** (re-exposition du corps au **même** antigène)*

La spécificité améliorée est réalisée par hypermutation somatique (voir cours de la diversité des anticorps)

*Ce phénomène est à la base du principe de la **vaccination***

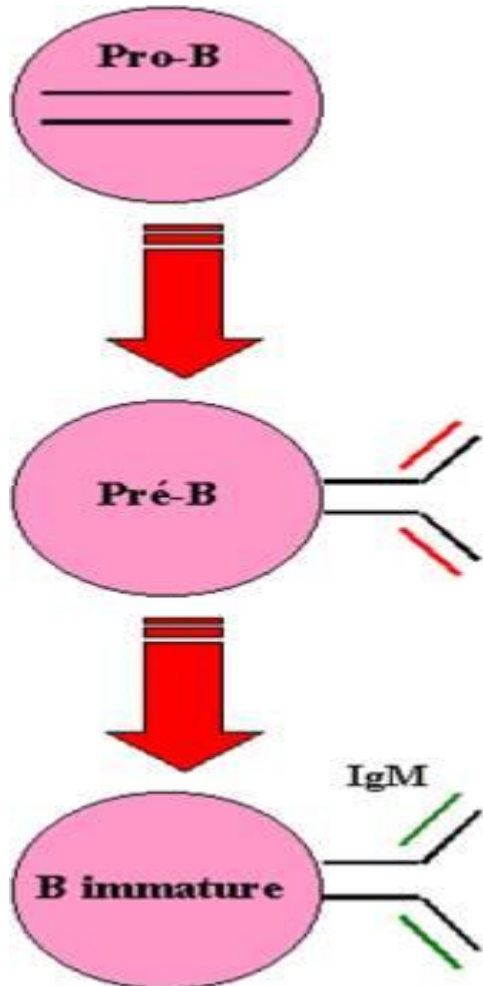


Résumé du cours IV
La Réponse Immunitaire spécifique
(Origine de la diversité des anticorps)

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

- *Nous avons vu que pratiquement n'importe quelle substance peut provoquer une réponse anticorps (sélection clonale).*
- *Le nombre total d'anticorps disponibles pour un individu est connu sous le nom de **répertoire d'anticorps**, ou **répertoire d'immunoglobulines (Ig)**. Chez l'homme, il est d'au moins **10²⁵ anticorps différents**.*
- *L'origine de la diversité des anticorps est créée par une série de réarrangements de l'ADN des Ig dans les cellules **B embryonnaires** pendant que ces cellules pro-B mûrissent en cellules B productrices d'anticorps actifs dans la moelle osseuse .*
- *Cette diversité est encore augmentée par un deuxième processus d'hypermutation somatique et cross réactivité dans les cellules B activées matures.*

Recombinaisons génétiques



*Réarrangement des segments de gènes **non fonctionnels** notés **V, J et D** dans le lymphocyte B non mature*

*un seul segment **V, D et J** reste et se situe à coté de la région C. C'est cette disposition et donc l'anticorps unique (Ig) correspondant qui sera exprimé par le lymphocyte B mature (prêt à la réponse immunitaire).*

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

Quatre mécanismes aboutissent à la création du répertoire d'anticorps humain :

1- Recombinaisons génétiques

2- Diversification jonctionnelle : Imprécision de recombinaison

3- Hypermutation somatique : Maturation de l'affinité

4- Cross réactivité : antigènes apparentés

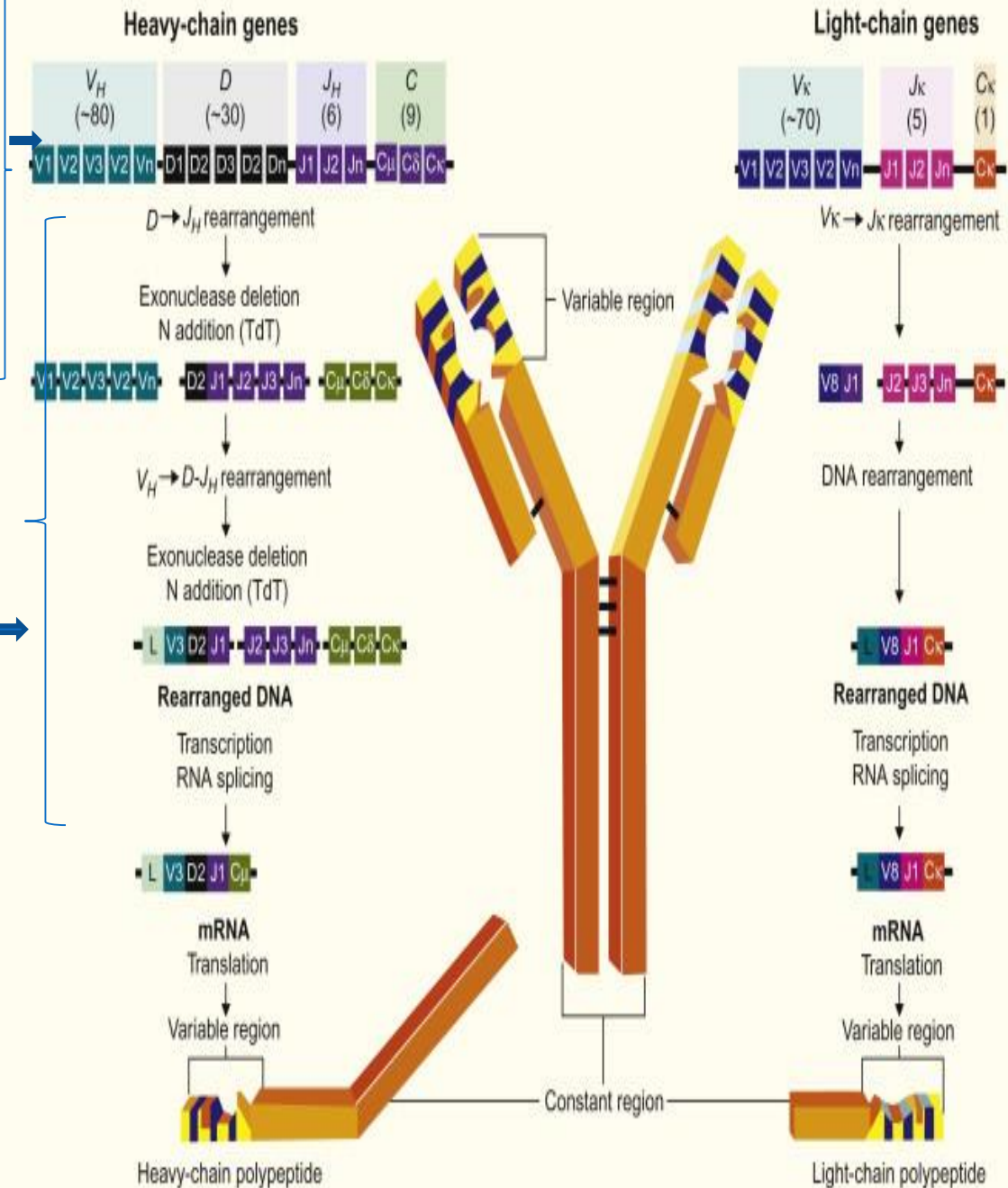
ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

A- Recombinaisons génétiques

A l'état embryonnaire (cellule B germinale), les gènes codant pour chaque chaîne légère et lourde sont formés de segments de gènes **non fonctionnels** notés **V, J, D** et **C** codant pour les différentes régions de l'anticorps. Plusieurs segments des régions **V, D, J** existent et sont à une distance considérable de la séquence codant pour la région **C**.

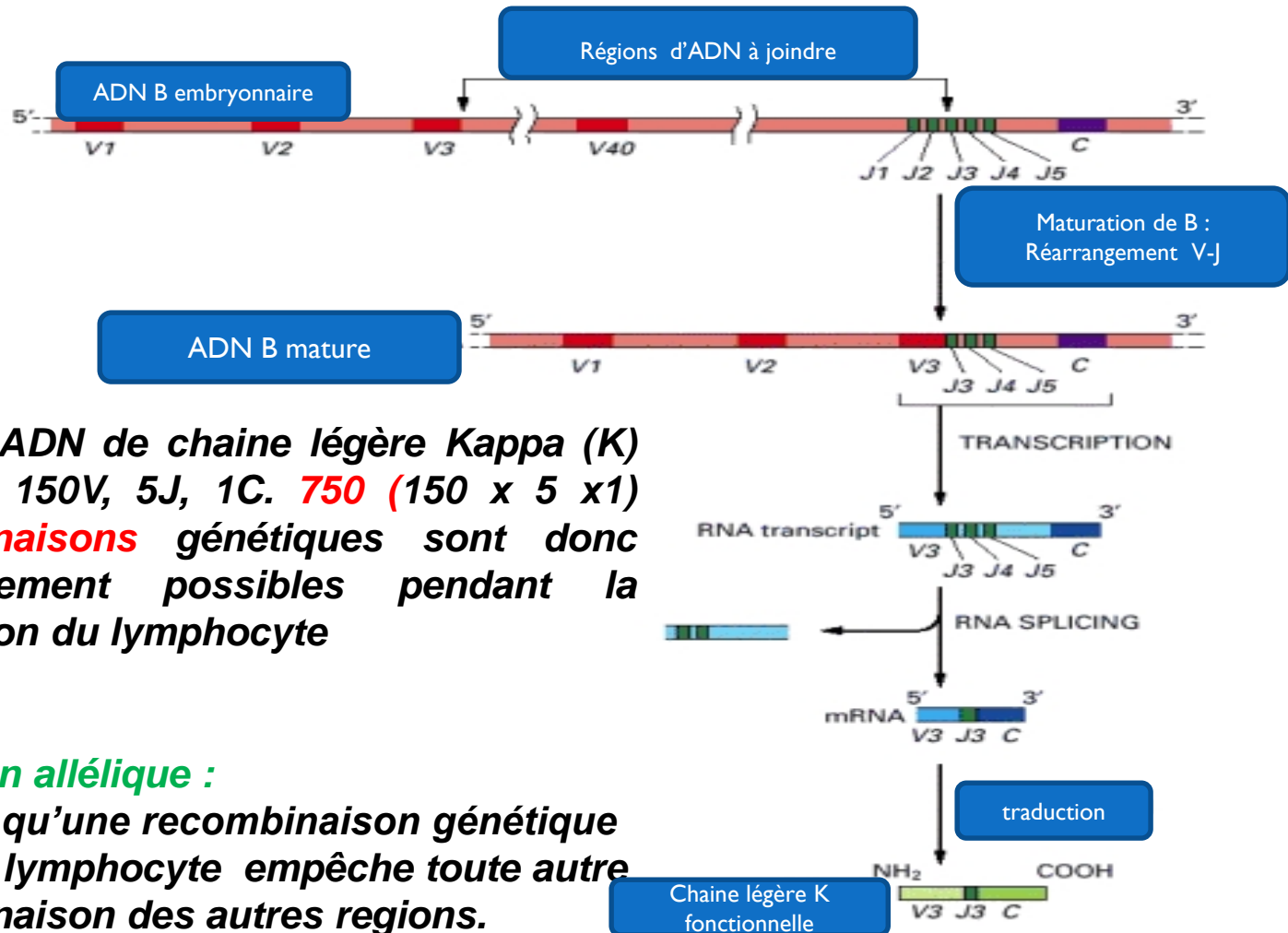
Pendant la maturation (acquisition de l'Ig) du lymphocyte, ces segments subissent des **réarrangements génétiques** qui conduisent à une disposition **unique fonctionnelle** de ces segments: un seul segment **V, D** et **J** reste et se situe à côté de la région **C**. C'est cette disposition et donc l'anticorps unique (Ig) correspondant qui sera exprimé par le lymphocyte B mature (prêt à la réponse immunitaire).

Nous allons voir ces réarrangements chez les chaînes légères et lourdes.



ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

1- chaîne légère Kappa (K)



Chaque ADN de chaîne légère Kappa (K) contient 150V, 5J, 1C. **750** (150 x 5 x 1) **recombinaisons** génétiques sont donc théoriquement possibles pendant la maturation du lymphocyte

Exclusion allélique :

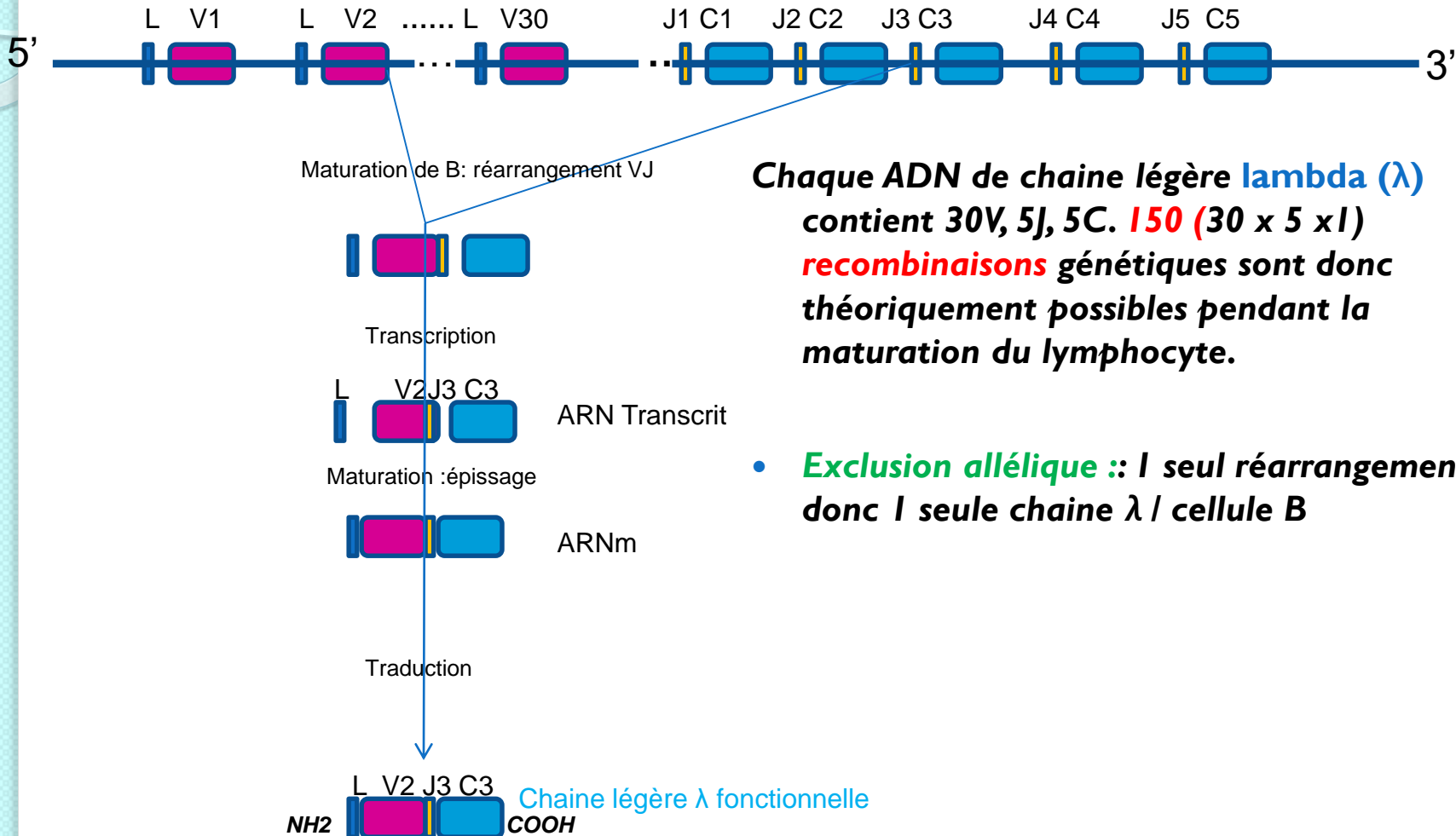
Une fois qu'une recombinaison génétique a lieu, le lymphocyte empêche toute autre recombinaison des autres régions.

1 seul réarrangement est donc possible :

1 seul type de chaîne K est produit par lymphocyte B.

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

2- chaîne légère lambda (λ) :

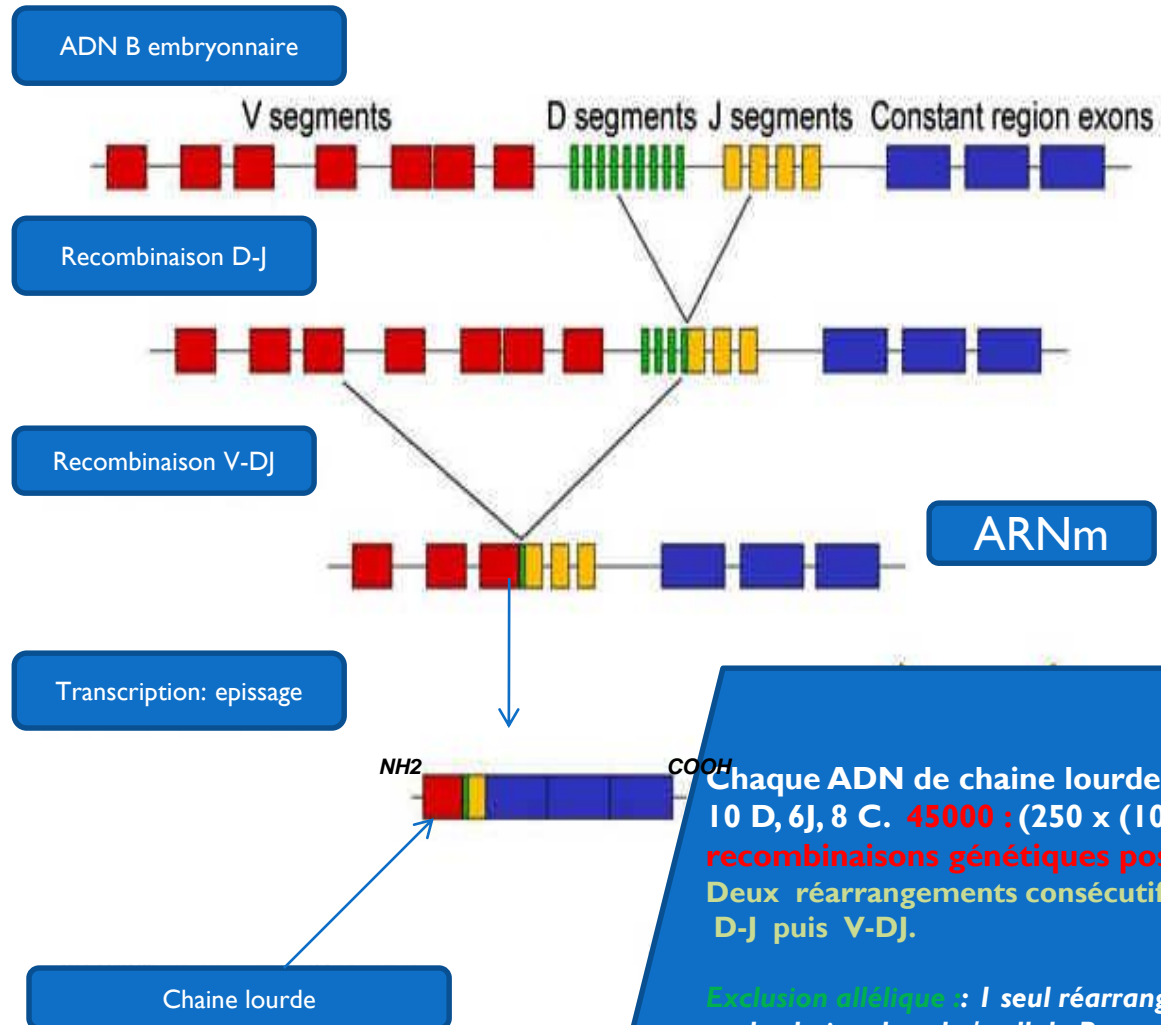


Chaque ADN de chaîne légère lambda (λ) contient 30V, 5J, 5C. **150 (30 x 5 x 1) **recombinaisons** génétiques sont donc théoriquement possibles pendant la maturation du lymphocyte.**

- **Exclusion allélique** :: **1 seul réarrangement donc 1 seule chaîne λ / cellule B**

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

3- chaîne lourde :

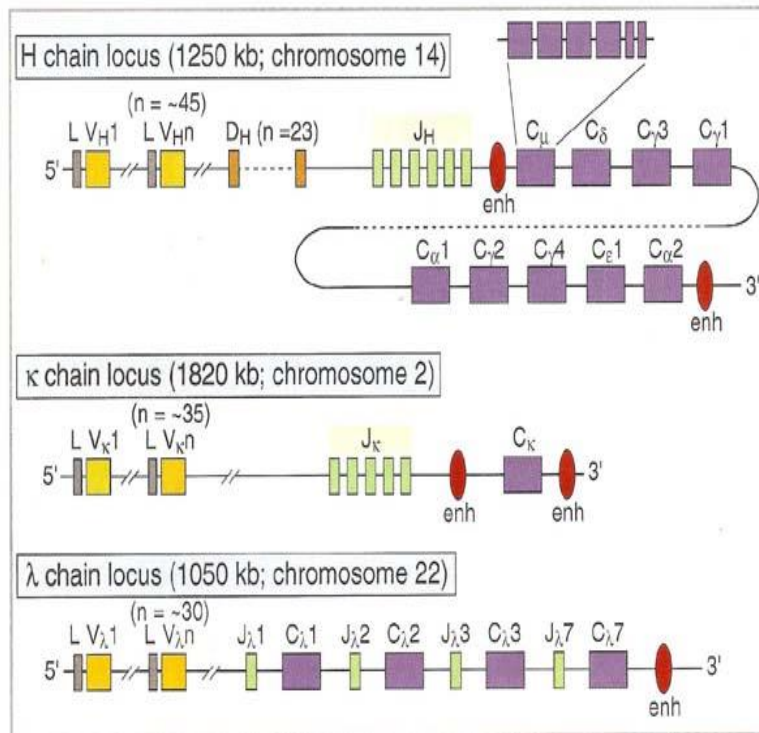


Chaque ADN de chaîne lourde contient 250 V, 10 D, 6J, 8 C. **45000** : $(250 \times (10 \times 3) \times 6 \times 1)$ **recombinaisons génétiques possibles.**
Deux réarrangements consécutifs : D-J puis V-DJ.

Exclusion allélique : 1 seul réarrangement donc 1 seule chaîne lourde / cellule B

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

Nature composition, endroit et nombre de segments génétiques des chaînes d'anticorps



Chaîne	Nombre de segments de gènes *
Chaîne kappa	150V, 5J, 1C
Chaîne lambda	30V, 5J, 5C
Chaîne lourde	250V, 10D, 6J, 8C

* Nombre récemment identifiés (en augmentation)

Le processus de Recombinaison permet environ :

$(nK + n\lambda) nH : (750 + 150) \times 4500 = 40\ 500\ 000$ Anticorps possibles /lymphocyte B mais une seule recombinaison sera possible et donc 1 anticorps /lymphocyte B

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

Quatre mécanismes aboutissent à la création du répertoire d'anticorps humain :

1- Recombinaisons génétiques

2- Diversification jonctionnelle : Imprécision de recombinaison

3- Hypermutation somatique : Maturation de l'affinité

4- Cross réactivité : antigènes apparentés

Origine de la diversité des anticorps

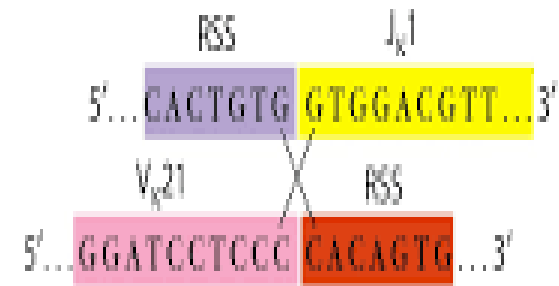
B- Diversification jonctionnelle : Imprécision de recombinaison

Le mécanisme d'association des différents segments V, J et D est assuré par des protéines RAG

Bien que souvent précis, des nucléotides peuvent être coupés ou ajoutés au niveau des bouts à joindre : pendant la recombinaison

Cette imprécision dans les sites de réarrangement entre les segments V, J et D peut conduire à des ADN (ARNm) non fonctionnels (dans 2/3 cas) : perte du lymphocyte

La réussite (ADN recombiné est fonctionnel : expression d'un anticorps viable) augmente la diversité des anticorps.



Pre-B cell lines	Coding joints (V _k 21 J _k 1)	Signal joints (RSS/RSS)
Cell line #1	5'-GGATCCGGACGTT-3'	5'-CACTGTGCACAGTG-3'
Cell line #2	5'-GGATCTGGACGTT-3'	5'-CACTGTGCACAGTG-3'
Cell line #3	5'-GGATCCTCTGGACGTT-3'	5'-CACTGTGCACAGTG-3'
Cell line #4	5'-GGATCCTTGGACGTT-3'	5'-CACTGTGCACAGTG-3'

Les processus de Recombinaison génétique + diversité jonctionnelle peuvent induire un répertoire d'environ 10¹² anticorps

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

Quatre mécanismes aboutissent à la création du répertoire d'anticorps humain :

1- Recombinaisons génétiques

2- Diversification jonctionnelle : Imprécision de recombinaison

3- Hypermutation somatique : Maturation de l'affinité

4- Cross réactivité : antigènes apparentés

Origine de la diversité des anticorps

Conclusion : Quatre mécanismes aboutissent à la création d'un répertoire d'anticorps humain estimé **10^{25} anticorps différents**.

Recombinaison des segments V, J et D

Diversification jonctionnelle

* Phase embryonnaire
* Cellule B non mature
* Avant contact avec l'antigène

Hypermutation somatique

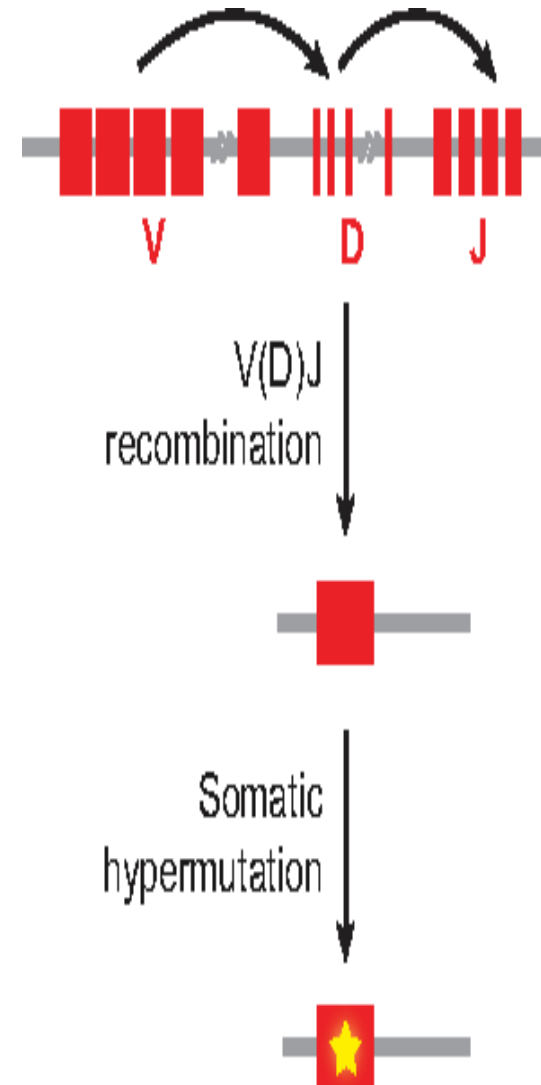
Cross réactivité

* Phase adulte
* cellule B mature
* Suite au contact avec l'antigène

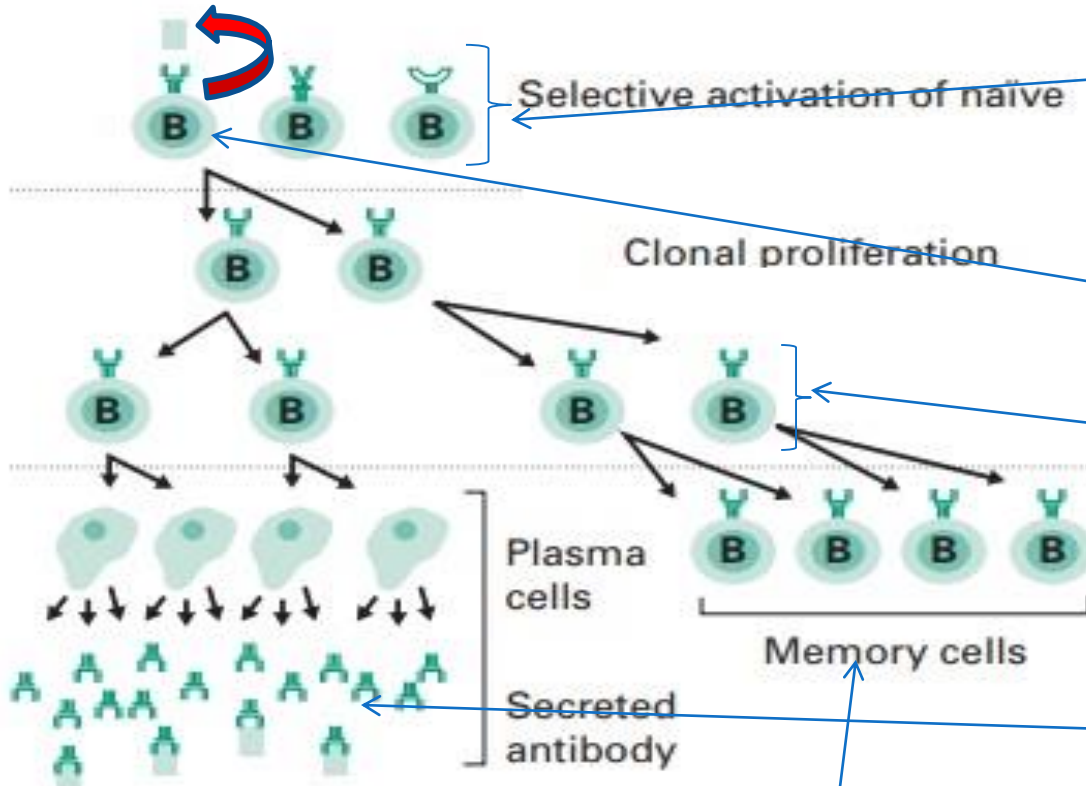
Origine de la diversité des anticorps

C- Hypermutation somatique : Maturation de l'affinité

- But : augmentation de l'affinité à l'antigène
- Contrairement aux processus de recombinaison génétique et de diversité jonctionnelle qui ont lieu pendant la phase de maturation (avant contact avec l'antigène), ce processus a lieu après exposition à l'antigène (immunisation).
- **L'Hypermutation somatique** est induite par la création de mutations ponctuelles sur les séquences codantes VDJ des chaînes légères et lourdes après stimulation des Cellules B par T et l'antigène
- Les cellules B qui n'ont pas subi cette deuxième modification génétique induite ont donc une moins forte affinité et sont détruites par apoptose
- Les cellules qui subissent cette modification persistent et constitueront les **cellules mémoires** à la fin de la réponse immunitaire
- C'est ce phénomène d'hypermutation qui augmente donc l'affinité et permet une protection (immunité) croissante lors de la réexposition à l'antigène (rappel de vaccins)



Sélection clonale , prolifération et cellules mémoires



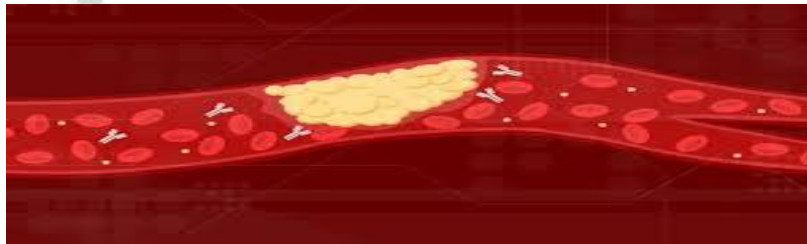
1- Plusieurs types de cellules B (portant chacun un Ac différent) sont produits à partir de la cellule souche avant l'arrivée de l'Ag

2- Seul le clone de cellules B portant un Ac spécifique de l'antigène arrivant se fixe et prolifère

3- Les lymphocytes B prolifèrent en plasmocytes produisant des anticorps libres

4- Ces anticorps sont sécrétés dans la circulation

5- Ces Ac circulants se fixent aux antigènes de la circulation permettant l'action du complément



6- Certains de ces lymphocytes prolifèrent en cellules mémoires qui plus tard seraient stimulées lors d'une réexposition

ORIGINE DE LA DIVERSITÉ DES ANTICORPS

Quatre mécanismes aboutissent à la création du répertoire d'anticorps humain

1- Recombinaisons génétiques

2- Diversification jonctionnelle : Imprécision de recombinaison

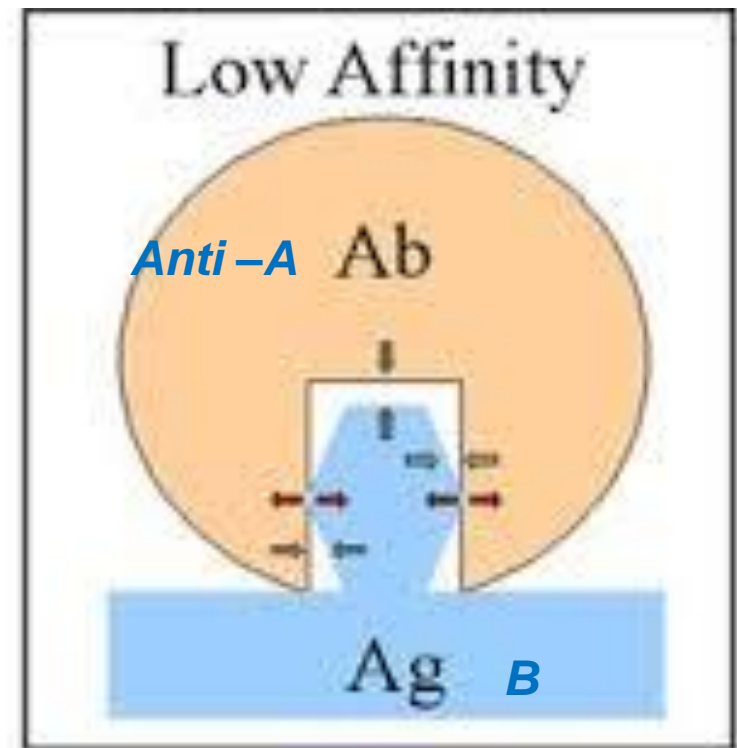
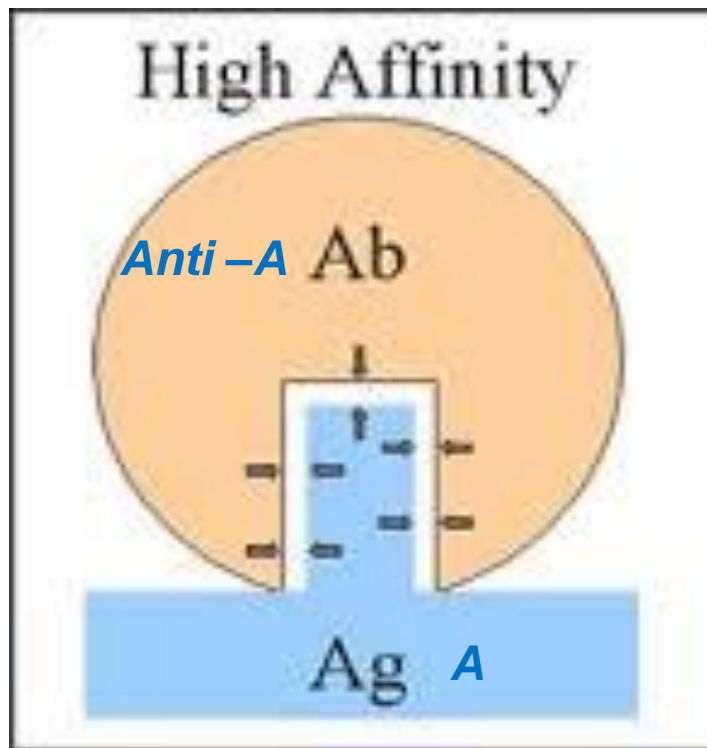
3- Hypermutation somatique : Maturation de l'affinité

4- Cross réactivité : antigènes apparentés

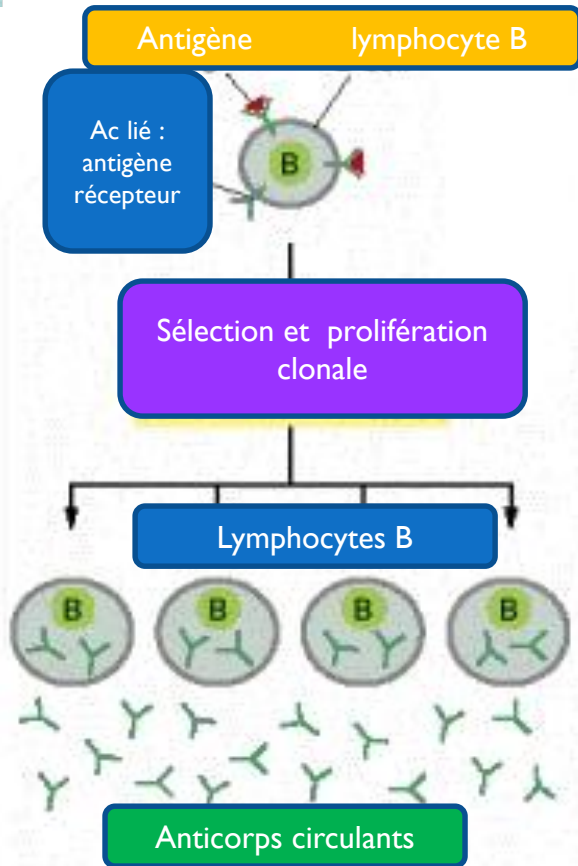
Origine de la diversité des anticorps

C- Cross réactivité

La ressemblance structurale entre plusieurs antigènes augmente le nombre d'antigènes cibles et virtuellement augmente la diversité des anticorps



Passage de l'anticorps de la forme attachée à B à la forme circulante



Avant l'arrivée de l'antigène :

l'anticorps produit par B reste attaché car il sert de récepteur pour l'antigène

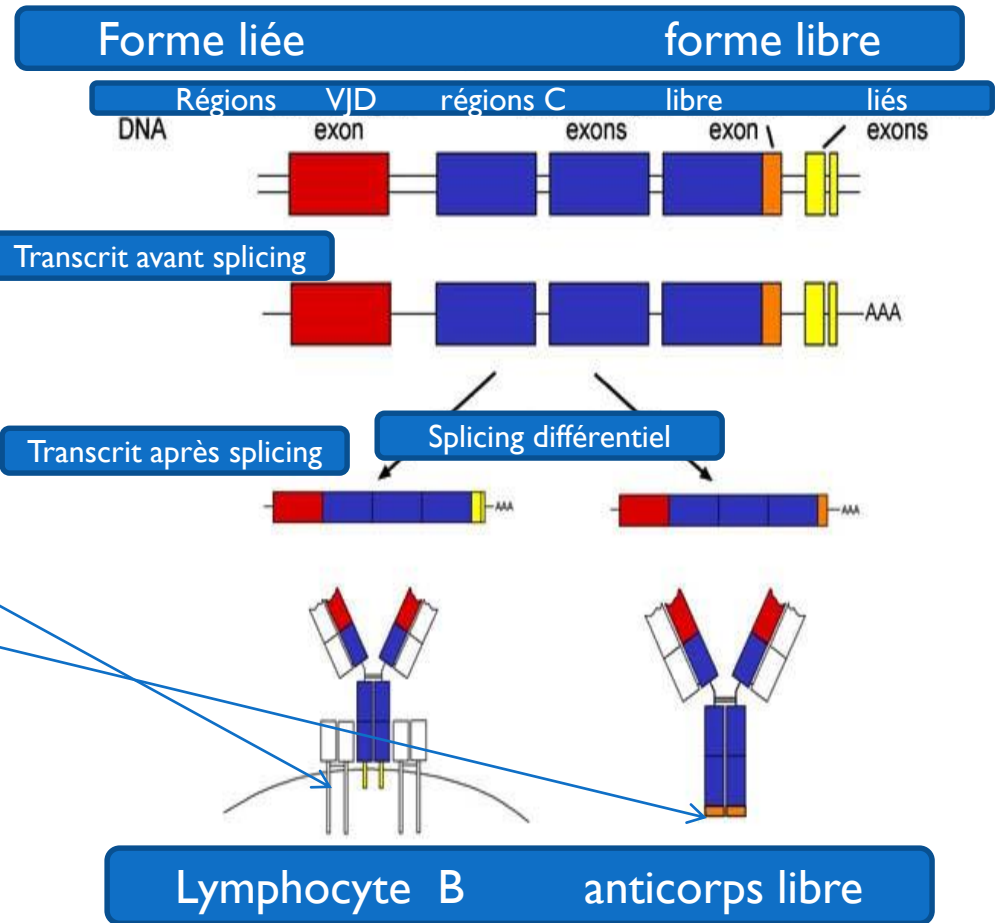
Au contact avec l'antigène :

il y a proliférations du lymphocyte B et production d'anticorps libres.

Passage de l'anticorps de la forme attachée à B à la forme circulante

Ce passage se traduit par la différence de séquence au niveau du C-terminal de la chaîne lourde (hydrophobe dans la forme attachée et hydrophile dans le libre de l'anticorps).

Cette variation de séquence est due à une différence de coupure pendant l'épissage conduisant respectivement à un peptide terminal long et hydrophobe pour la forme attachée de l'Ac et un peptide court hydrophile pour la forme libre secrétée de l'Ac



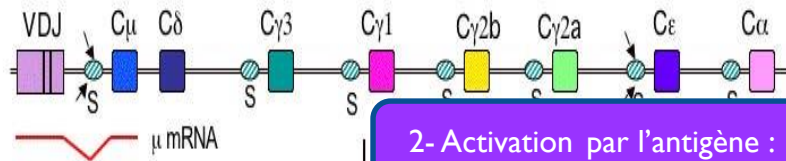
Changement de classe d'anticorps : Switch

- Dans la moelle osseuse toutes les cellules B commencent par avoir un récepteur **IgM** sur leur membrane (chaîne lourde **μ**)
- Quand elle quittent la moelle osseuse et après stimulation par l'antigène, elles forment et secrètent donc majoritairement des anticorps **IgM** circulants pentavalents : nécessaires pour la réponse immunitaire **primaire**.
- Dans le cas d'une **réexposition** au même antigène (réponse immunitaire **secondaire**), ces cellules B produisent une des autres classes d'Ig : essentiellement des **IgG**, mais dans certains rares cas des **IgE**, **IgA** ou **IgD** avec donc des chaînes lourdes respectivement **γ , ϵ , α et δ** .
- Ces anticorps ont la même partie variable (donc dirigés contre le même antigène) mais la partie constante de la chaîne lourde n'est pas la même : on parle de **changement de classe : Switch**
- Selon le type de classe produit, la RI peut avoir un effet physiologique parallèle en particulier dans le cas des **IgE** (voir hypersensibilité).

Changement de classe d'anticorps Switch de classe

Mécanisme moléculaire du changement de classe : Switch

Disposition des gènes dans B après RI primaire

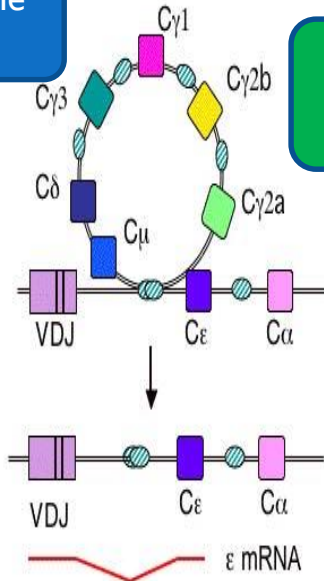


1- Production d'une chaîne μ donc IgM

2- Activation par l'antigène : RI secondaire

Conservation de la région VJD et changement de C

Switch recombination



3- Chaîne ε : IgM devient IgE

Le mécanisme moléculaire consiste à la conservation de la région VJD et la délétion de la région entre VJD et la région C spécifique de l'anticorps



Résumé du cours V
La Réponse Immunitaire spécifique
Lymphocytes T

Formes de la Réponse immunitaire

Réponse immunitaire spécifique

2eme ligne de défense : 2 modes d'action

Antigènes exogènes



RIS à médiation humorale :
*Production d'anticorps
spécifiques par les lymphocytes B*

Antigènes endogènes



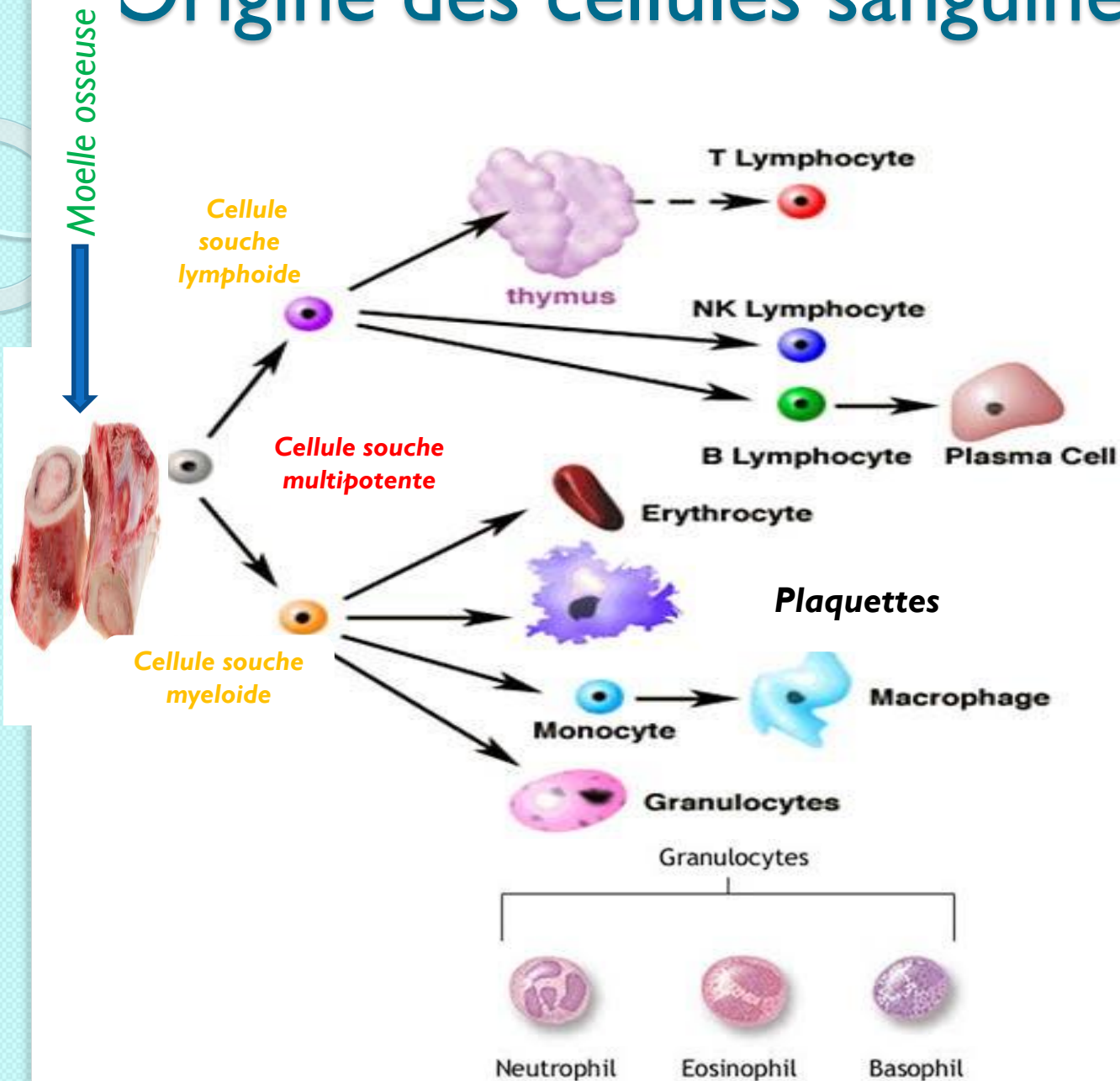
RIS à médiation cellulaire
*Action cellulaire directe
les lymphocytes T*

Agent principal



SANG

Origine des cellules sanguines



Lymphocytes T

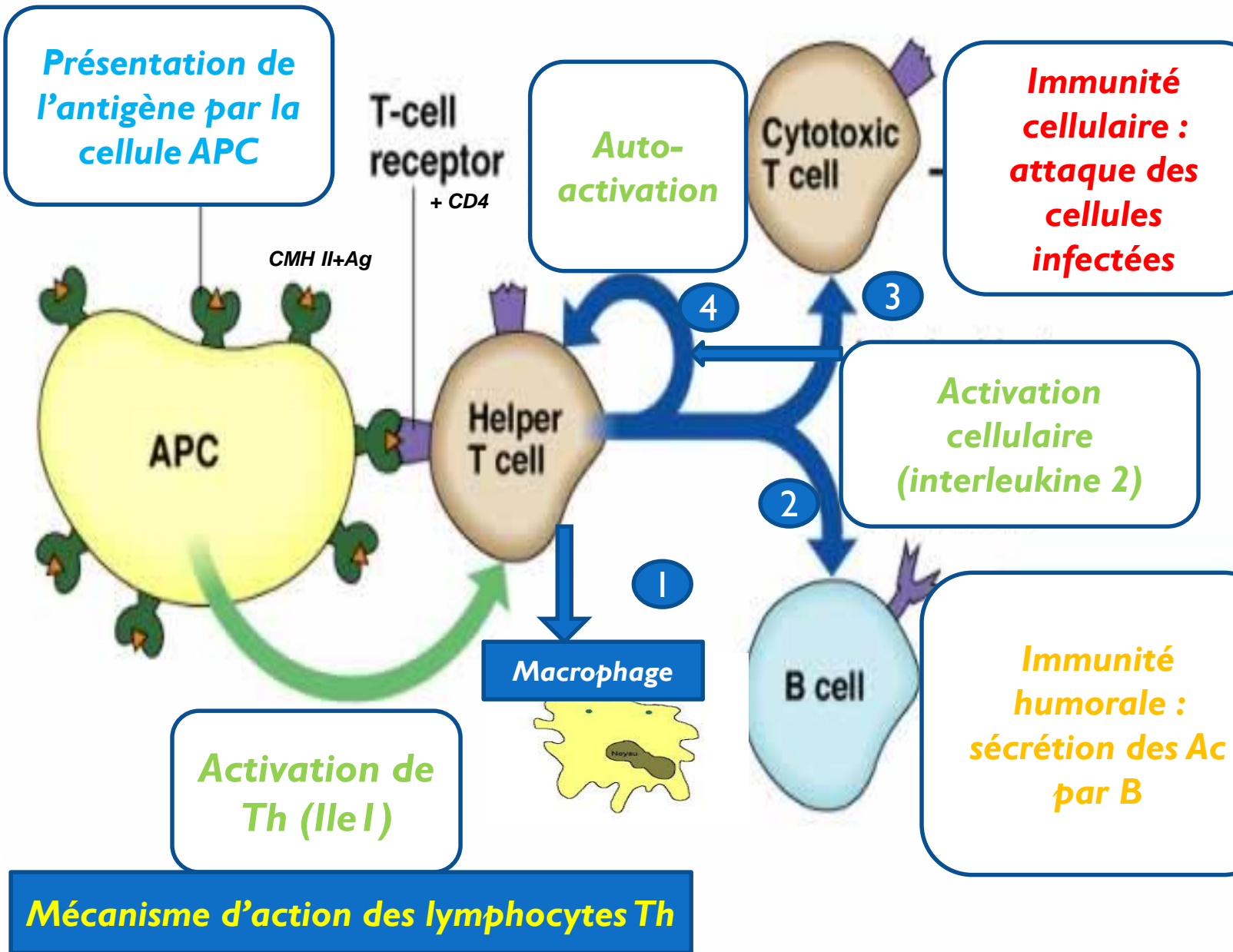
- Les lymphocytes T ou cellules T sont le deuxième type de la lignée lymphoïde .
- Elle jouent un rôle important dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale
- Leur lieu de maturation est **le thymus** où elles acquièrent leur récepteur (**TCr**).
- En plus du TCr, les cellules T se distinguent par la présence sur leur surface d'une glycoprotéine du type CD (cluster of différenciation).
- Le récepteur TCr se lie à l'épitope spécifique alors que le **CD** se lie à une molécule d'histocompatibilité (**CMH**) présentant l'épitope (sous forme de sandwich). (voir cours du CMH)
- Il existe trois sous groupes de lymphocytes :Th, Tc , Ts

Lymphocytes T


A- Les lymphocytes Th (helper)

- Elles sont aussi appelés cellules CD4+ car elles expriment à leur surface une glycoprotéine de type CD4.
- Le récepteur des Th se lie à l'épitope spécifique alors que le CD4 se lie au (CMH classe II) présentant l'épitope (sous forme de sandwich). (voir cours du CMH)
- Elles sont activées par la rencontre de l'antigène spécifique du récepteur sur leur surface (voir sélection clonale).
- Après activation elles secrètent des cytokines (protéines) diverses dont leur rôle est l'activation d'autres cellules immunitaires.
- Leur rôle est illustré par le SIDA qui infecte (via le CD4) ces cellules et les détruit entraînant une déficience su SI.

- 1- Les cellules Th activent les macrophages dans l'action de phagocytose
- 2- Th stimulent les lymphocytes B à produire et sécréter les AC
- 3- Elles activent les lymphocytes cytotoxiques dans la destruction des cellules infectées
- 4- Elles s'auto-activent

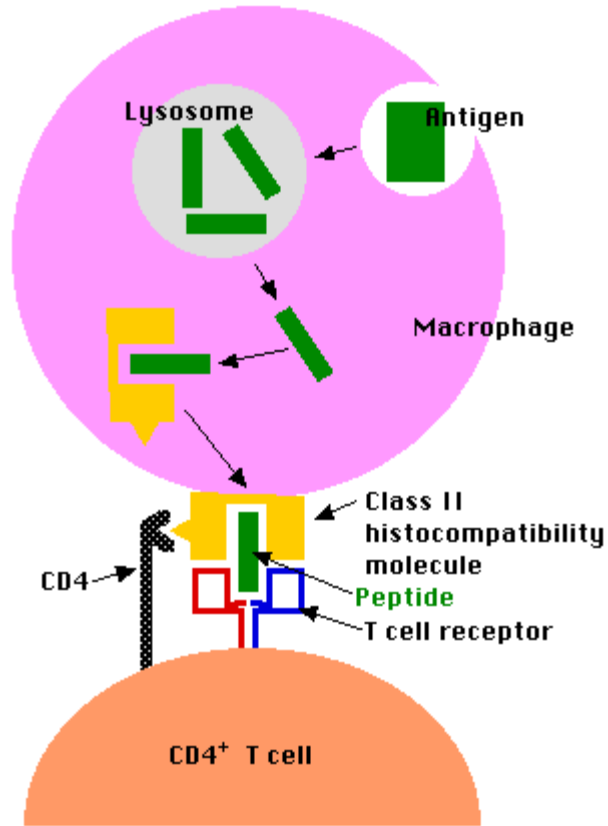


Mécanisme d'action des lymphocytes Th

- 
- Les Cellules Th sont les plus importantes cellules de la réponse immunitaire adaptative. Leur nom vient de leur rôle dans l'assistance (activation) des autres cellules immunitaires dans leur fonctions (lymphocytes B et Tc, macrophages) :
 - Les cellules Th stimulent les lymphocytes B à produire et sécréter les AC
 - Elles activent les macrophages dans l'action de phagocytose
 - Elles activent les lymphocytes cytotoxiques dans la destruction des cellules infectées
 - Elles s'auto-activent

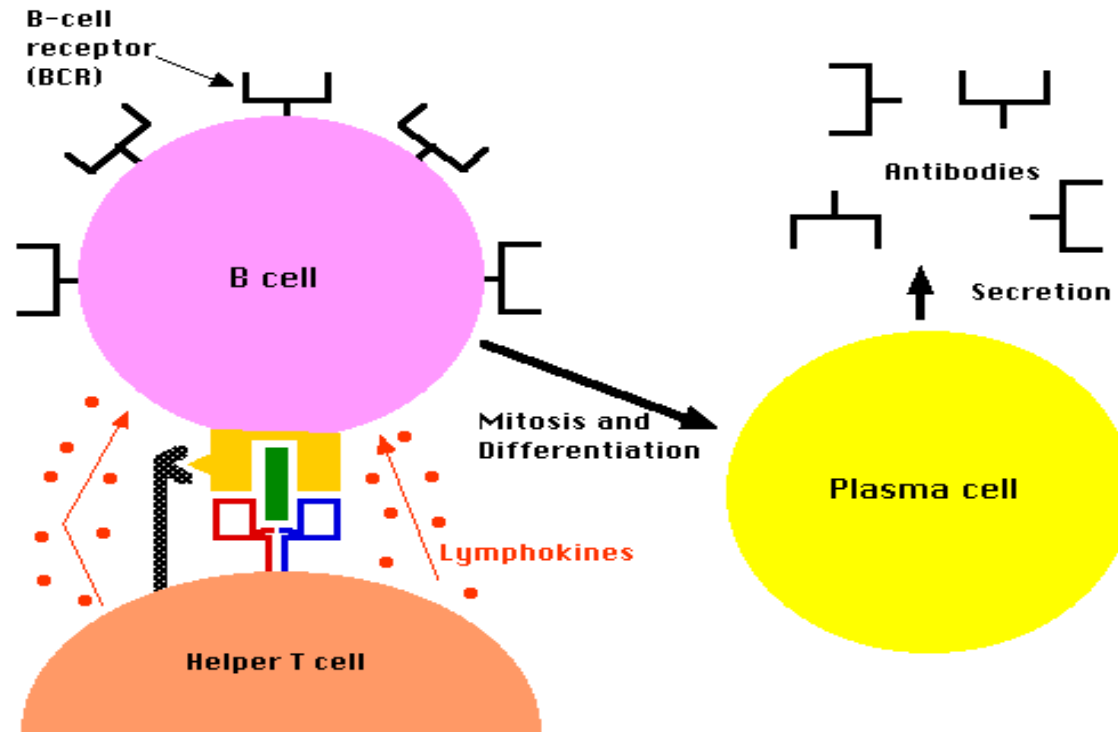
Lymphocytes T

Rôles : *Activation des Macrophages*



Lymphocytes Th

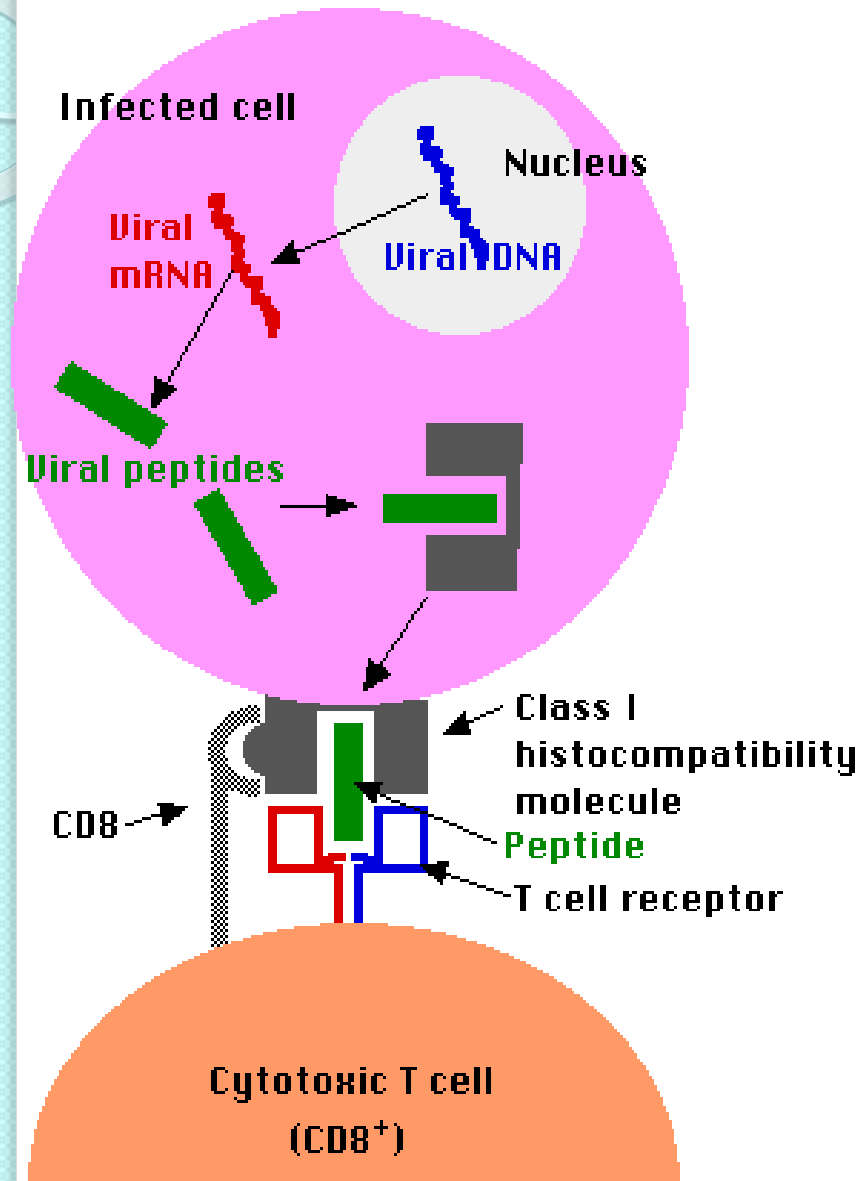
Rôles : *Activation des lymphocytes B*



Lymphocytes T

- **B- Les lymphocytes cytotoxiques (Tc)**
- Elles sont aussi appelés cellules CD8+ car elles expriment à leur surface une glycoprotéine de type CD8
- Leur nom vient de leur rôle dans la destruction de cellules infectées (par un virus), des cellules cancéreuses ou aussi la rejection des transplants.
- Au cours de l'infection, les cellules infectées montrent des fragments des protéines virales sur leur surface accompagnées de molécules CMH de classe I.

Lymphocytes Tc



- Généralement, le rôle des cellules de T de CD8+ est de surveiller toutes les cellules du corps, prêtes à détruire toute cellule infectée :
- Le récepteur des Tc se lie à l'épitope spécifique alors que le CD8 se lie au CMH classe I présentant l'épitope (sous forme de sandwich) entraînant la destruction de la cellule infectée avant qu'elle ne puisse libérer une récolte fraîche de ses virus. (voir cours du CMH)
- un phénomène similaire aboutit au rejet d'organes transplantés à travers une lyse directe des cellules cibles (voir chapitre rejet de greffe).

Lymphocytes T

- **C- Les lymphocytes suppresseurs (Ts)**
- *Elles sont aussi appelés cellules régulatrices car elles sont importantes dans la régulation de la réponse immunitaire en particulier dans l'arrêt de la réponse immunitaire à médiation cellulaire lors de la fin de la réaction immunitaires.*
- *Elles sont aussi impliqués dans la tolérance immunitaire c.a.d l'absence ou la faible réaction immunitaire contre un antigène donné du soi: Les cellules immunitaires auto-réactives sont détruite par délétion clonale des cellules B et T (voir chapitre délétion clonale) , ce qui empêche théoriquement les maladies auto immunes*

Lymphocytes T

Récepteurs des cellules T

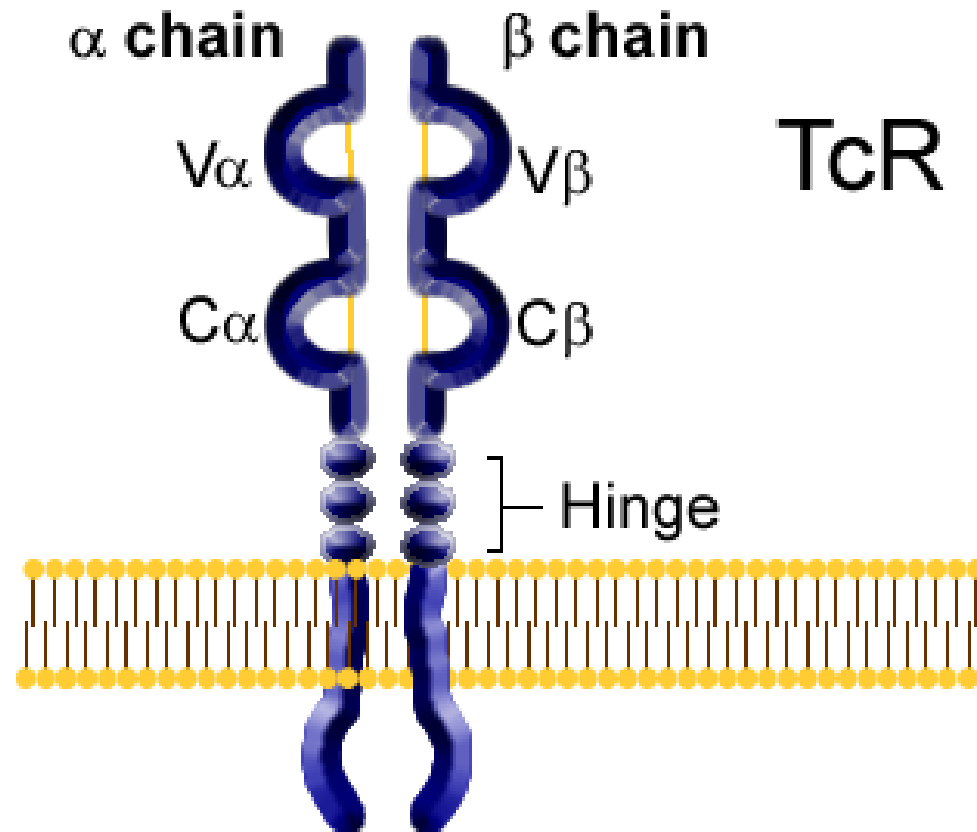
- La surface de chaque lymphocyte T montre des milliers de récepteurs identiques (**Tr**) pour un antigène particulier.
- Les récepteurs **Tr** et **B_r** partagent ces propriétés :
 - * Ils sont produits avant que la cellule ne rencontre un antigène.
 - * Ils ont un accepteur unique.
 - * Le récepteur lie seulement une partie de l'antigène appelé épitope
 - * La liaison du récepteur à l'épitope a pour conséquence le développement d'un clone des cellules mature : portant le même récepteur d'antigène : **sélection clonale**. Cependant le récepteur T_c reste tjs lié au lymphocyte T qui la produit.
 - *Les récepteurs Tr sont codés par des gènes assemblés par des mécanismes de recombinaison similaires à celui des anticorps

Lymphocytes T

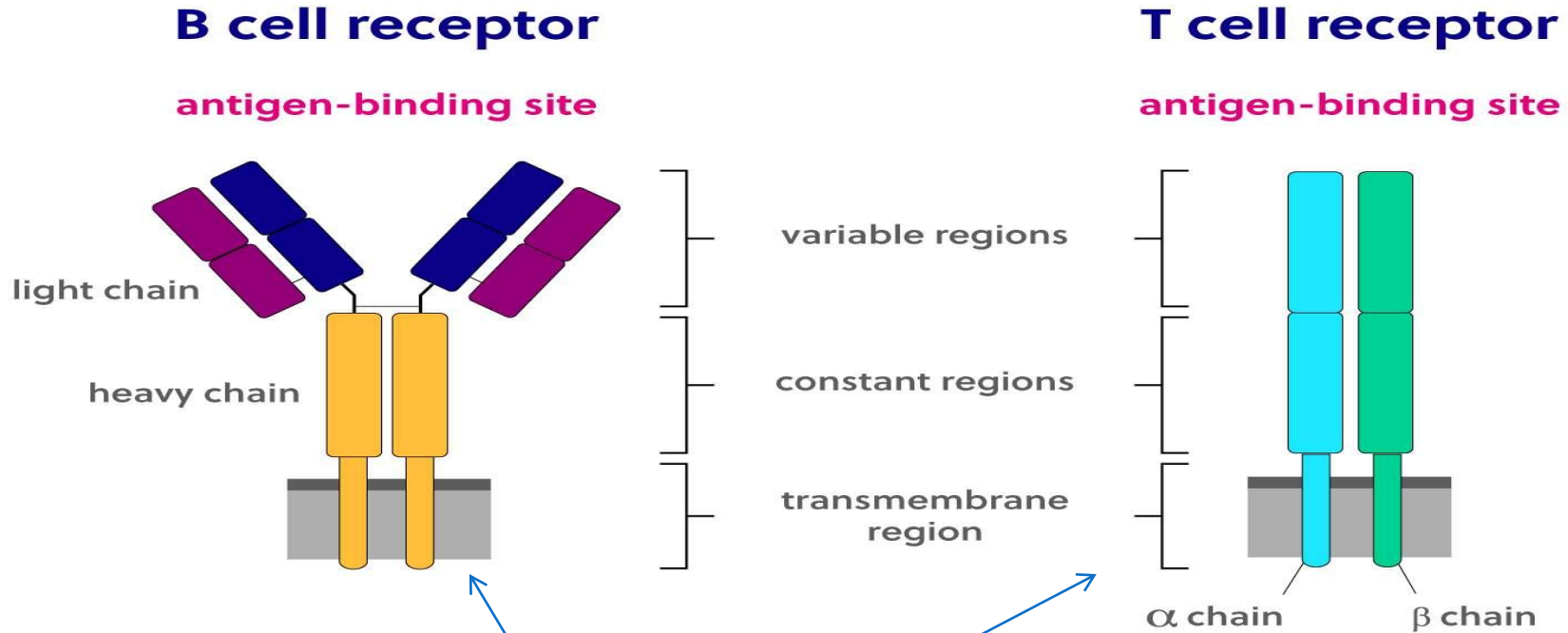
- **Structure des récepteurs T :**
- *Le récepteur T est un heterodimère de MW ~ 85.000 - 90.000 D composé de deux chaînes polypeptidiques α et β (95%) ou de γ et δ (5%).*
- *L'analyse d'acide aminé montre une similitude étonnante avec la structure des domaines Igs : Chaque chaîne a un domaine variable **V** et un domaine constant **C** (indiqués **V α** et **C α** , **V β** et **C β**).*
- *La complémentarité des déterminants **V α** et **V β** est équivalente au Fab dans les chaînes des Ac.*

Lymphocytes T

- Structure des récepteurs T



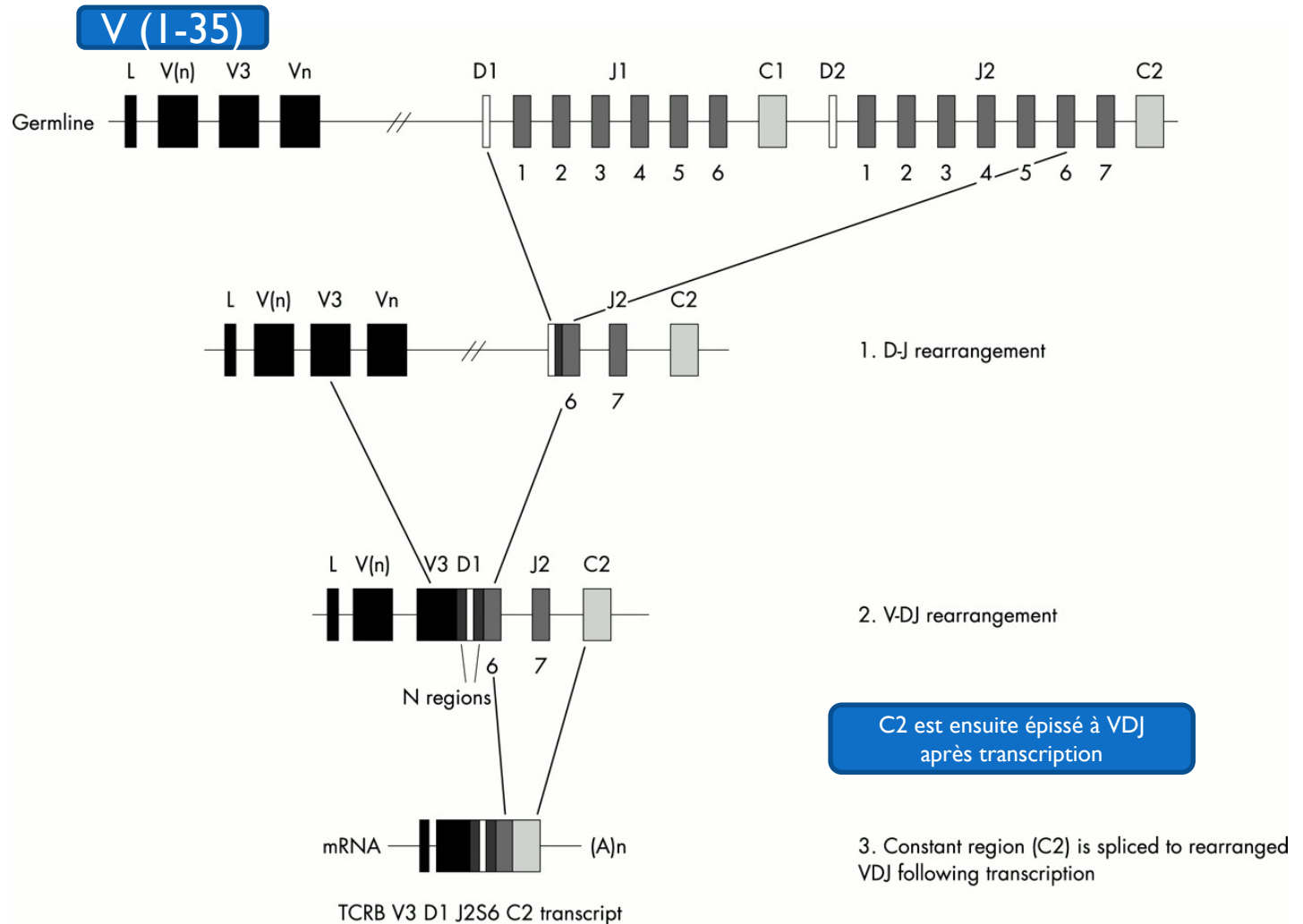
Structure of T cell and B cell receptors



- Les récepteurs **Br** et **Tr** partagent des propriétés fonctionnelles en particulier l'existence de régions variables et constantes.

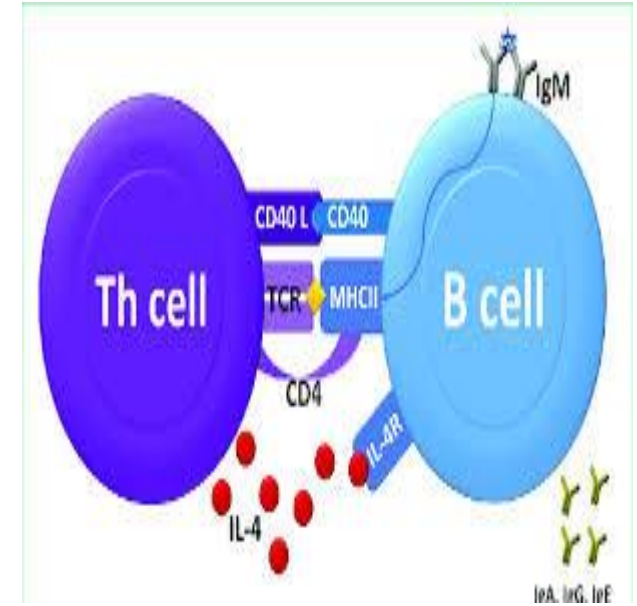
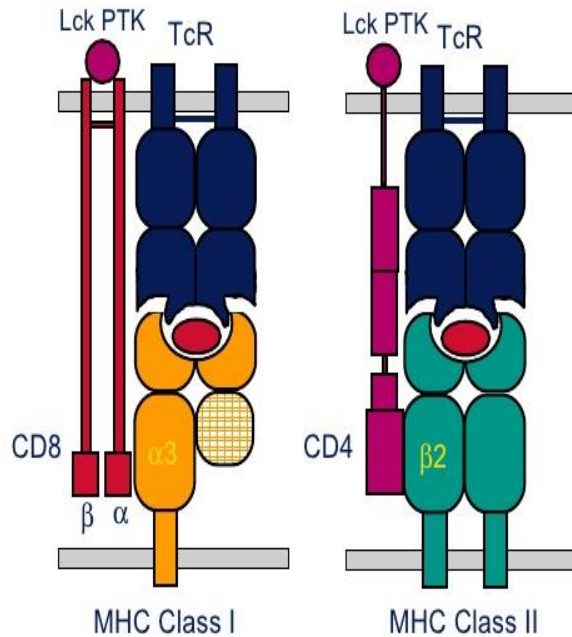
Diversité des récepteurs T

Les récepteurs Tr sont codés par des gènes assemblés selon des mécanismes de recombinaison similaires à ceux des anticorps




- Les co récepteurs T (CD) facilitent la reconnaissance des Ag par les récepteurs T et induisent le processus l'activation cellulaire,

T cell co-receptor molecules



Cd4 (pour Th) et CD8 (pour Tc) augmentent de 100 fois la sensibilité des cellules T aux molécules de CMH II et CMH I respectivement



Résumé du cours VI
La Réponse Immunitaire spécifique
Systeme HLA

Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Fonction globale du CMH : s'associer à l'épitope antigénique et permettre sa reconnaissance par les cellules du système immunitaire. Cela aura pour conséquence :

- **Reconnaissance du soi et non réactivité du SI**
- **Identification des molécules étrangères (non soi) et réponse immunitaire**
- Le système CMH humain ou **HLA (human leucocytes antigens)** a été découvert par J. Dausset en 1958. Son équivalent chez la souris : **H2**.
- Son rôle principal est illustré par le **rejet de greffe** lors d'une **transplantation d'organe** entre individus de **HLA différents**.

Complexe Majeur d'histocompatibilité

Les gènes HLA sont localisés sur le chromosome 6.

Trois classes de gènes HLA :

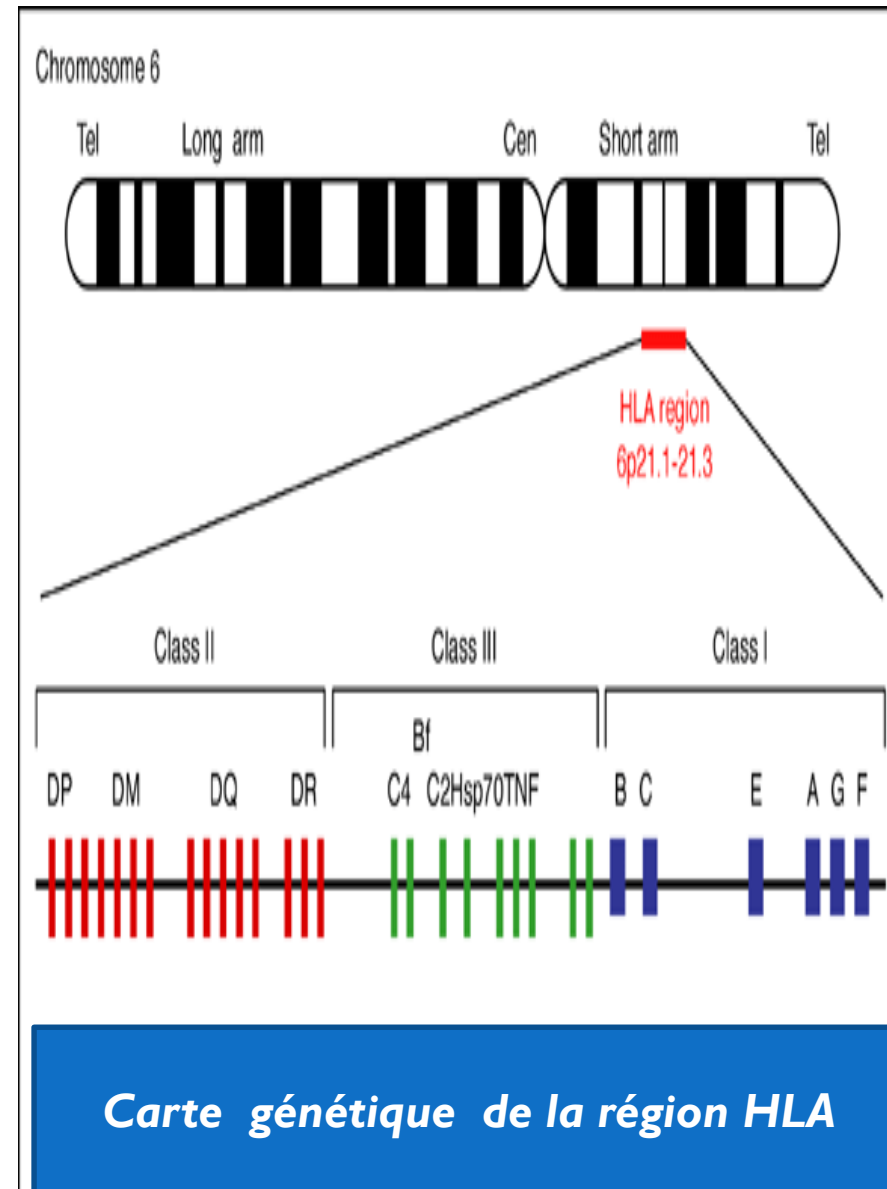
* *Gènes de classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C.*

* *Gènes de classe II: HLA-DP, HLA-DQ , HLA-DR*

ces deux classes de gènes codes pour des glycoprotéines impliquées directement dans reconnaissance de l'antigène

* *Gènes de classe III:*

codent pour des protéines non impliquées directement dans la reconnaissance de l'antigène comme le complément...

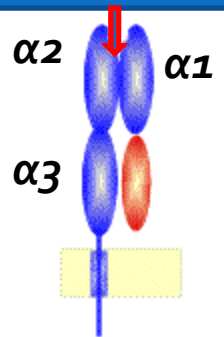


Complexe Majeur d'histocompatibilité

Molécules de classe I:

- Elles sont exprimées sur la surface de presque toutes les **cellules nucléées** des vertébrées
- Chaque gène (A, B ou C) code pour est une chaîne d'environ 44 KDa transmembranaire formée de :
 - 1 domain intracellulaire (environ 30 aa) C-terminal
 - 1 domaine transmembranaire (environ 40 aa)
 - 3 domaines extra cellulaires (α_1 , α_2 , α_3) : environ 30 aa chacun
- Le site de fixation de l'antigène se localise entre α_1 et α_2 :
- le complexe antigène- CMH classe I est reconnu respectivement par le complexe récepteur Tr-CD8.
- L'antigène classe I est toujours associé (1:1) à une chaîne β_2 -microglobuline

Site de fixation de l'antigène



Complexe Majeur d'histocompatibilité

Molécules de classe II:

Elles sont exprimées de façon restrictive aux *cellule présentatrices d'antigènes (APC)* pour présenter l'antigène aux cellules T.

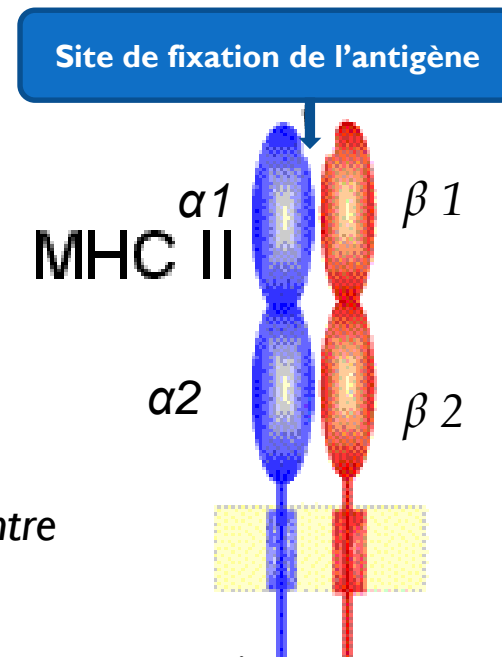
2 chaînes polypeptidiques transmembranaires α et β (33 KDa et 28 KDa) chacune formée de :

- 1 domaine intracellulaire
- 1 domaine transmembranaire
- **2 domaines extra cellulaires**

- Elles sont codées par trois gènes $DP\alpha/DP\beta$; $DQ\alpha/DQ\beta$, $DR\alpha/DR\beta$ (pour les deux chaînes α et β)

* Le site de fixation de l'antigène se localise entre les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$.

* Le complexe antigène- CMH classe II est reconnu respectivement par le complexe récepteur Tr-CD4.



Complexe Majeur d'histocompatibilité

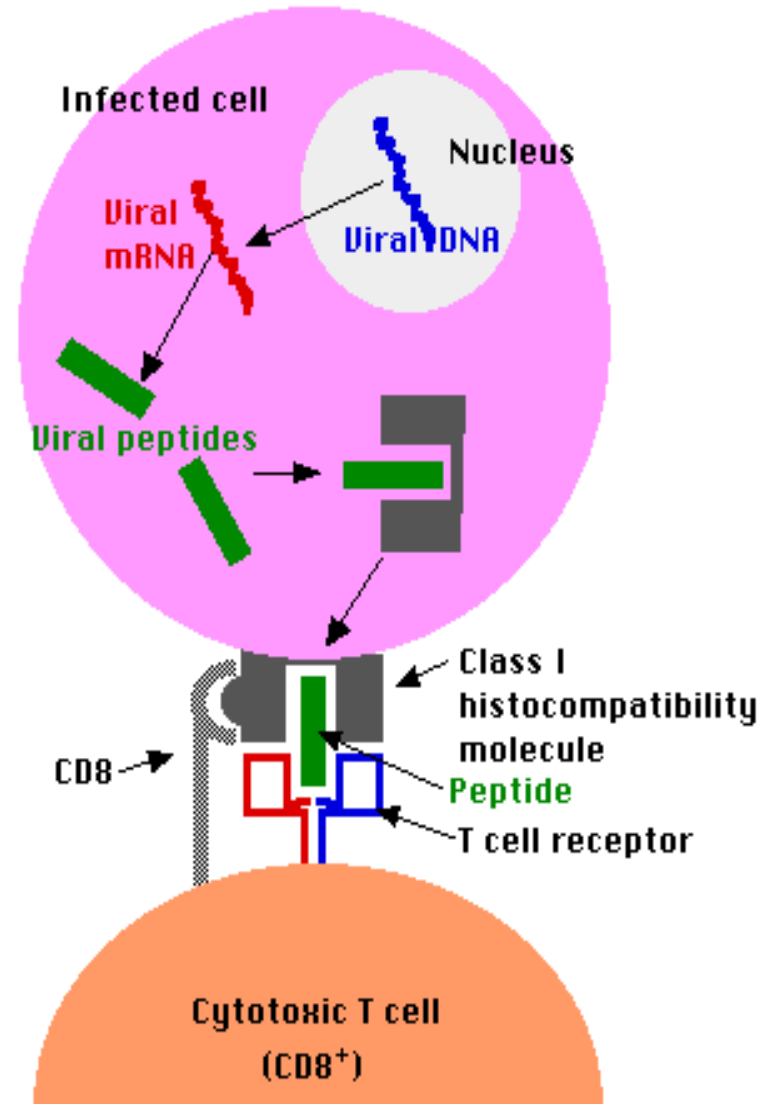
- **Rôle du HLA** : s'associer à l'épitope antigénique et permettre sa reconnaissance par les cellules du système immunitaire :

Exemples :

Classe I : (antigènes endogènes)

a- **Activation de la destruction de cellules infectées** : Les cellules du corps infectées présentent un fragment de l'agent infectieux lié à une molécule classe I aux lymphocytes Tc pour déclencher leur destruction (en collaboration avec les cellules Th).

Noter que l'épitope est reconnu par le TCr alors que le CD8 se lie au CMH-I



Complexe Majeur d'histocompatibilité

Rôle du HLA (suite)

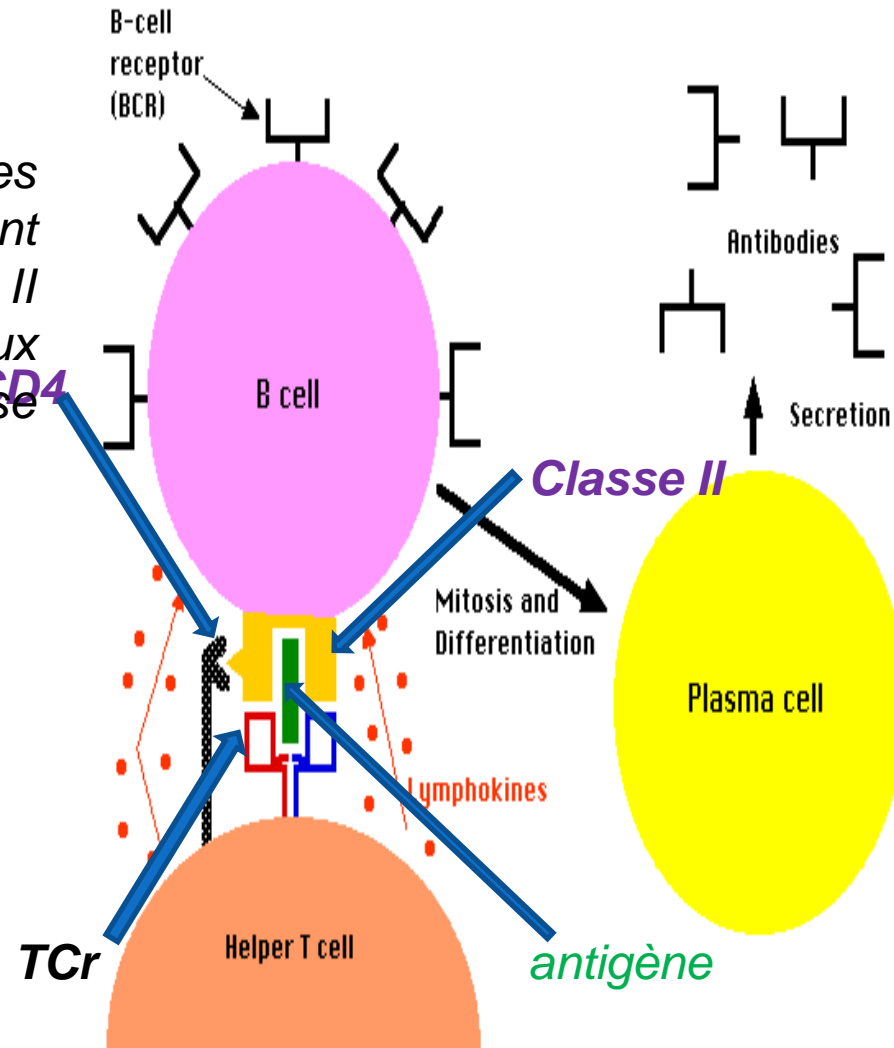
Classe-II (antigènes exogènes)

Les lymphocytes B et macrophages (cellules APC) captent l'antigène, le digèrent et le présentent avec les molécules II (**CMHII est limité à ces cellules**) aux lymphocytes Th pour déclencher la réponse immunitaire:

- Lymphocytes B

Dans le cas des lymphocytes B, l'Ag est reconnu par l'Ac spécifique (lié). Il est internalisé, associé avec HLA-II puis présenté aux Th qui stimulent alors la **prolifération des lymphocytes B** et la **production d'anticorps circulants spécifiques**.

Noter que l'épitope est reconnu par le TCr alors que le CD4 se lie au HLA-classe II



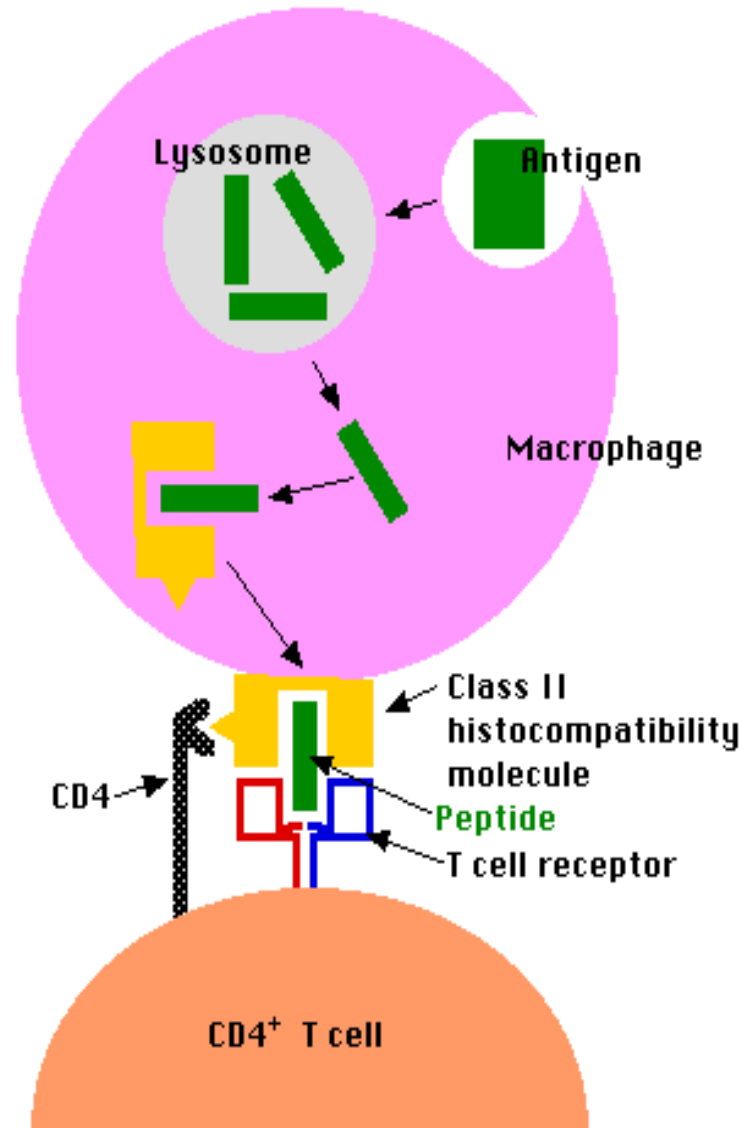
Complexe Majeur d'histocompatibilité

Rôle du HLA (suite)

- **Macrophages**

Les macrophages captent l'antigène, le digèrent et le présentent avec les molécules classe II aux lymphocytes Th qui, en retour, les activent pour déclencher la digestion de l'antigène.

Noter (comme pour les cellules B) que l'épitope est reconnu par le TCr alors que le CD4 se lie au HLA- classe II



Complexe Majeur d'histocompatibilité

Rôle du HLA (suite)

Activation de la réponse immunitaire contre les transplantations incompatibles

*Si les cellules du corps étranger transplanté (du donneur) ont des molécules de HLA (en particulier **classe I**) différentes de celles sur les cellules de l'hôte (receveur), une réponse immunitaire (humorale et cellulaire) va se déclencher contre l'organe greffé entraînant sa destruction (voir cours transplantation d'organes) .*

Complexe Majeur d'histocompatibilité

- ***Caractéristiques du système HLA***

- * *Polymorphisme*
- * *Codominance*
- * *Transmission en bloc*
- * *Déséquilibre de liaison*

Caractéristiques du système HLA

Polymorphisme HLA

- Le polymorphisme du complexe HLA est lié à la présence d'un **nombre très important d'allèles** pour chacun des gènes HLA classe I et classe II.

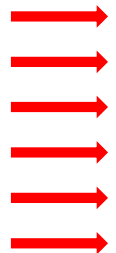
Classe I /HLA-A, HLA-B and HLA-C

Classe II : HLA-DPA1/HLA-DPA2, HLA-DQA1/HLADQA2, HLA-DRA1-HLA-DRA2

Ce polymorphisme conduit à un nombre important de combinaisons entre les gènes (chaque combinaison est appelée **haplotype**).

Pour les deux chromosomes 6 de chaque individu, on a plus de 10^{10} combinaisons génotypiques possibles.

Ce polymorphisme est si haut que dans une population mélangée (non-endogamique) il est difficile de trouver deux individus avec exactement le même haplotype de gènes et donc le même HLA, excepté chez les jumeaux identiques.



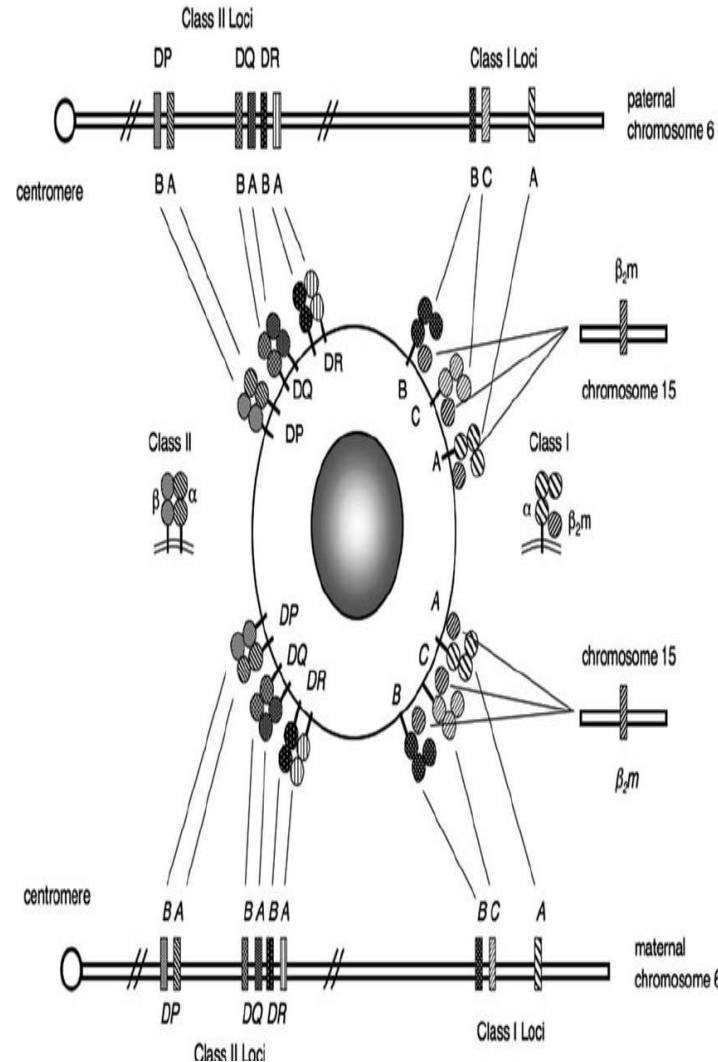
Gene	Number		
	Alleles	Proteins	Null Alleles
HLA-A	372	348	24
HLA-B	661	580	19
HLA-C	190	153	2
HLA-E	5	3	0
HLA-F	2	1	0
HLA-G	15	5	1
HLA-DRA	3	2	0
HLA-DRB	481	398	5
HLA-DQA1	28	21	1
HLA-DQB1	62	48	0
HLA-DPA1	23	14	0
HLA-DPB1	118	105	2
HLA-DMA	4	4	0
HLA-DMB	7	7	0
HLA-DOA	9	9	0
HLA-DOB	9	9	0
TAP1	7	5	1
TAP2	4	4	0
MICA	58	50	0
MICB	18	14	1

Caractéristiques du système HLA

Expression des gènes HLA PAR

Co-dominance

les allèles HLA classe I et classe II sont hérités par codominance : Les produits des allèles provenant des deux parents (père et mère) sont exprimés et donc présents à la surface cellulaire..

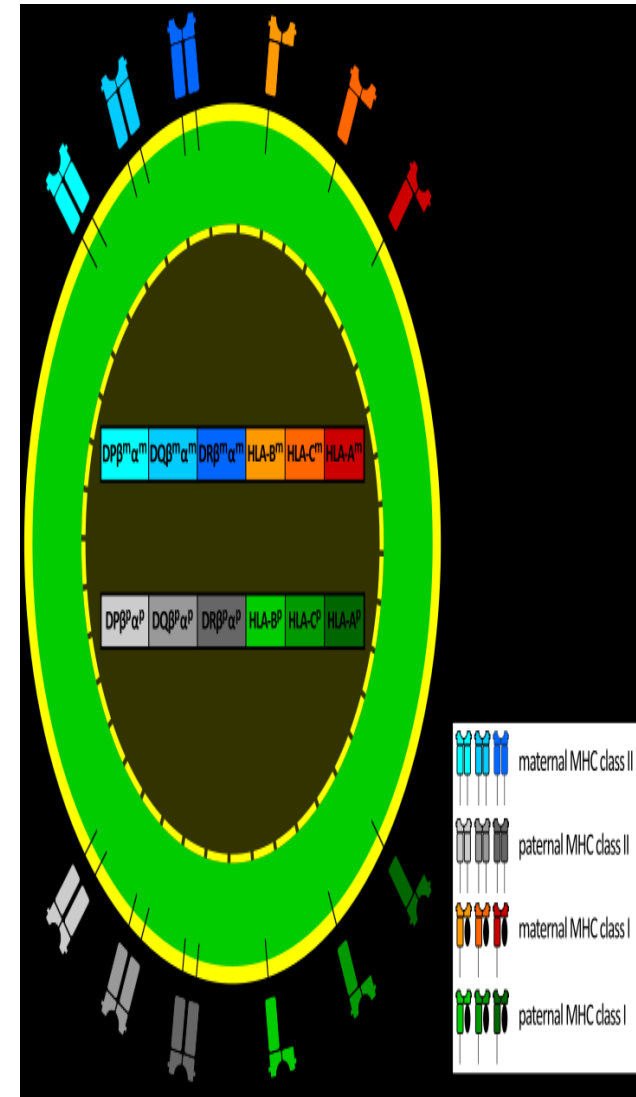


Caractéristiques du système HLA

- **Transmission des gènes HLA en bloc des allèles HLA**

Les gènes du HLA sont hérités en **bloc (haplotype)**. *En d'autres termes*, un homme hérite un haplotype paternel et un haplotype maternel, contenant chacune des trois locus de classe I (*HLA-A, HLA-B, HLA-C*) et des trois locus de classe II (*HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR*).

La transmission en bloc est le résultat de la forte liaison entre les différents gènes HLA sur le petit bras du chromosome 6 signifie que tous ces gènes sont transmis ensemble (en bloc) de parent à enfant.



Caractéristiques du système HLA

Déséquilibre de liaison

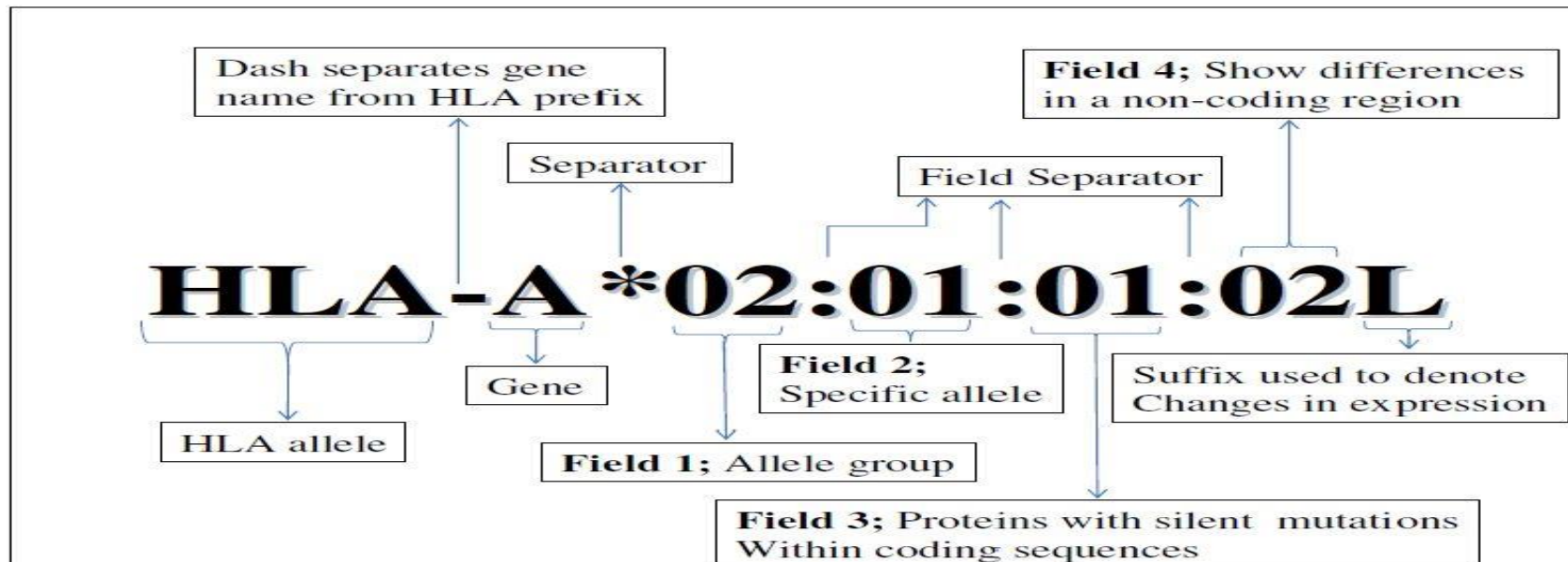
- *Le déséquilibre de liaison signifie que la fréquence des allèles de deux loci A et B est **différente** de ce que donnerait une **association aléatoire** de ces allèles. Autrement dit, qu'il y a association **préférentielle** entre deux allèles.*
- *Une recombinaison entre deux haplotypes peut survenir donnant un nouvel haplotype. Le taux de recombinaisons entre HLA-A et B est de 1 %, entre HLA-B et C pratiquement nul, et entre B et D de 1 %.*
- *Le déséquilibre de liaison du complexe HLA fait que la probabilité pour deux enfants d'une même fratrie d'être HLA identique est de 25 %, d'être HLA différent de 25 % et d'être HLA semi-identique de 50 % .*

Typage HLA

- Le *typage tissulaire* est une *procédure* dans laquelle les *tissus* d'un *donneur* et d'un *receveur* potentiels sont *testés* pour la *compatibilité* avant la *transplantation*. Des *tissus* *donneurs* et *receveurs* *incompatibles* peuvent *entraîner* le *rejet* des *tissus*.
- Le *typage HLA* permet de *déterminer* les *formes alléliques* caractéristiques de *chaque individu*.
- Il existe deux types de *typage* :
 - **Typage sérologique**
Le *typage* se fait à travers la *réaction* avec des *anticorps* de *spécificité* connue: *Test* de *cytotoxicité*.
 - **Typage moléculaire**
Il est basé sur la *détermination* *moléculaire* (*au* *niveau* de l'*ADN*) des *différences* *alléliques* entre les *individus* *donneur* et *receveur*.
Ce *typage* se fait par *plusieurs* *techniques* :
 - *Techniques* *d'hybridation* : *SSP*, *SSO*.....
 - *Séquençage*

Nomenclature du typage HLA

Le typage HLA est basé sur une nomenclature : Chaque nom d'allèle HLA possède **un numéro unique** correspondant à jusqu'à quatre ensembles de chiffres séparés par des deux-points. Le typage HLA haute résolution est régulièrement effectué pour fournir une correspondance HLA dans la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et moelle osseuse afin de prévenir le rejet d'allogreffe et la maladie du greffon contre l'hôte. En revanche, le typage HLA à basse résolution est régulièrement effectué lors des transplantations d'organes solides pour assurer la correspondance HLA mais, surtout, pour permettre la détection d'anticorps spécifiques du donneur afin de prévenir le rejet d'allogreffe médié par les anticorps.



LE COMPLEMENT

Le rôle de l'anticorps est limité à la reconnaissance de l'antigène.

- *Le système du complément intervient dans la dernière phase de la réaction antigène –anticorps.*
- *Son nom provient de ce rôle : il complète l'action de l'anticorps par des différents processus dont le but est de détruire et éliminer l'antigène :*
- *Globalement, l'action du complément se fait à travers trois processus :*
 - *Lyse directe des cellules pathogènes par formation du complexe d'attaque membranaire.*
 - *le déclenchement des réactions inflammatoires qui encerclent la zone d'inflammation et attirent les cellules phagocytaires (macrophages).*

Ces deux processus sont anticorps indépendante : réponse Immunitaire non spécifique : voie alterne de l'action du complément.

- *La stimulation de la phagocytose des antigènes étrangers par opsonisation* à travers la fixation d'anticorps sur la cellule cible. Elle est anticorps dépendante : réponse Immunitaire non spécifique : voir voie classique de l'action du complément.*

**L'opsonisation est la fixation d'une molécule dite opsonine sur la membrane d'une cellule cible (bactérie, cellule du corps infectée par un pathogène) entraînant sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.*

LE COMPLEMENT

Le mécanisme d'action du complément est formé d'une **cascade enzymatique de 35 protéines sériques**:

- * 12 de ces protéines participent directement au processus d'élimination de l'agent pathogène,
- * Les autres participent à la régulation de l'action des ces 12 protéines pour éviter les réactions auto-immunes.
- Les protéines du complément sont codées par les gènes de classe III

Le complément peut agir à travers trois mécanismes d'activation différents : Ces trois voies convergent vers la voie terminale commune qui conduit à la formation du MAC

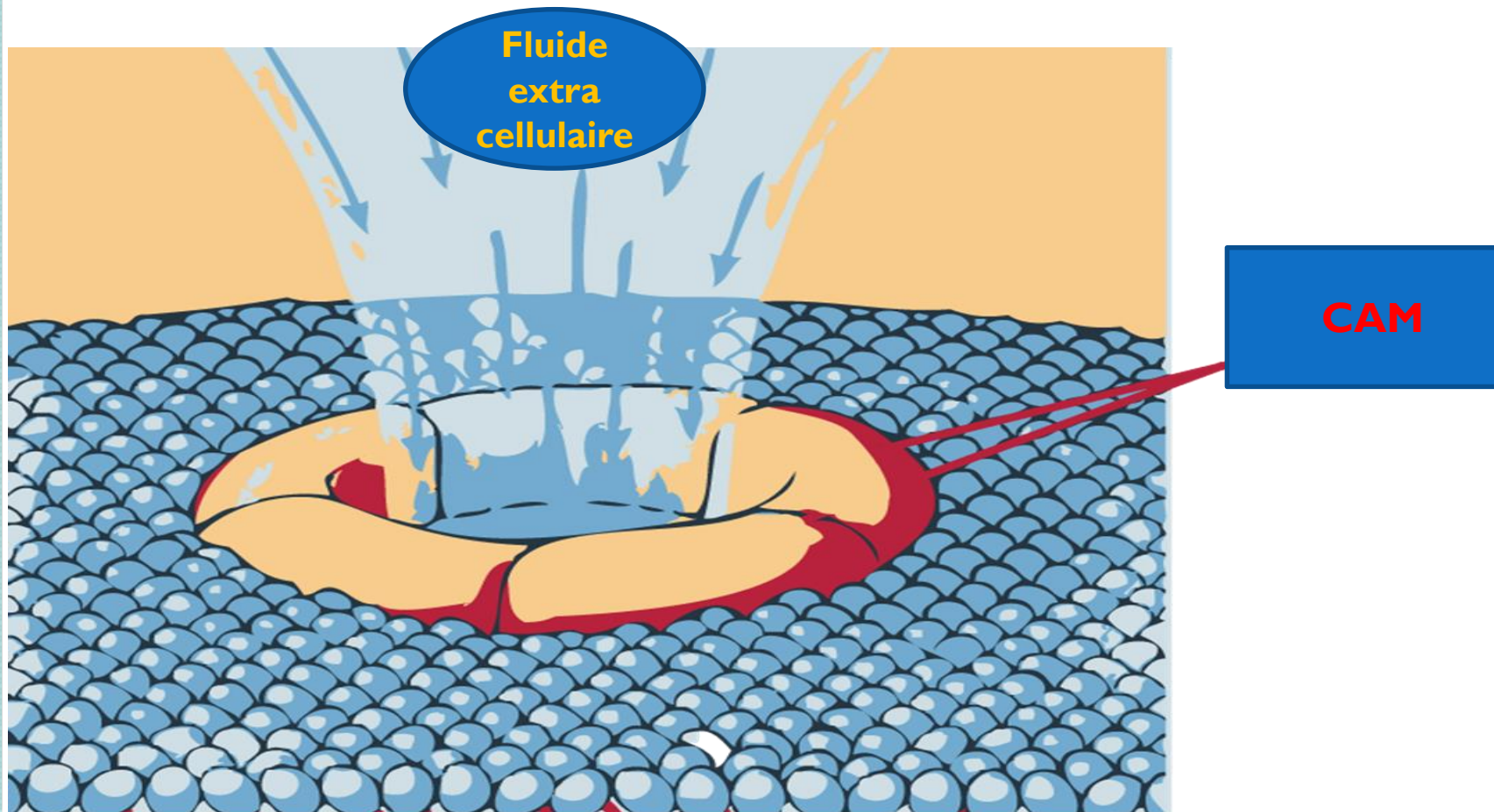
- la voie classique (anticorps dépendante),
- la voie alterne
- la voie des lectines liant les résidus mannose des membranes bactériennes.
- Ces deux dernières voies anticorps indépendantes font que le complément considéré comme faisant partie de l'immunité innée.
- Les trois voies d'action du complément aboutissent à la voie finale commune, ou formation du complexe d'attaque membranaire (**MAC**).

LE COMPLEMENT

Action

- *Mécanisme global de l'action du complément :*

L'addition *progressive* des différentes unités protéiques (*par une série de clivage et activation*) du complément conduit au complexe d'attaque membranaire (CAM) qui détruit les membranes cellulaires de l'antigène conduisant à sa destruction par *lyse osmotique*.

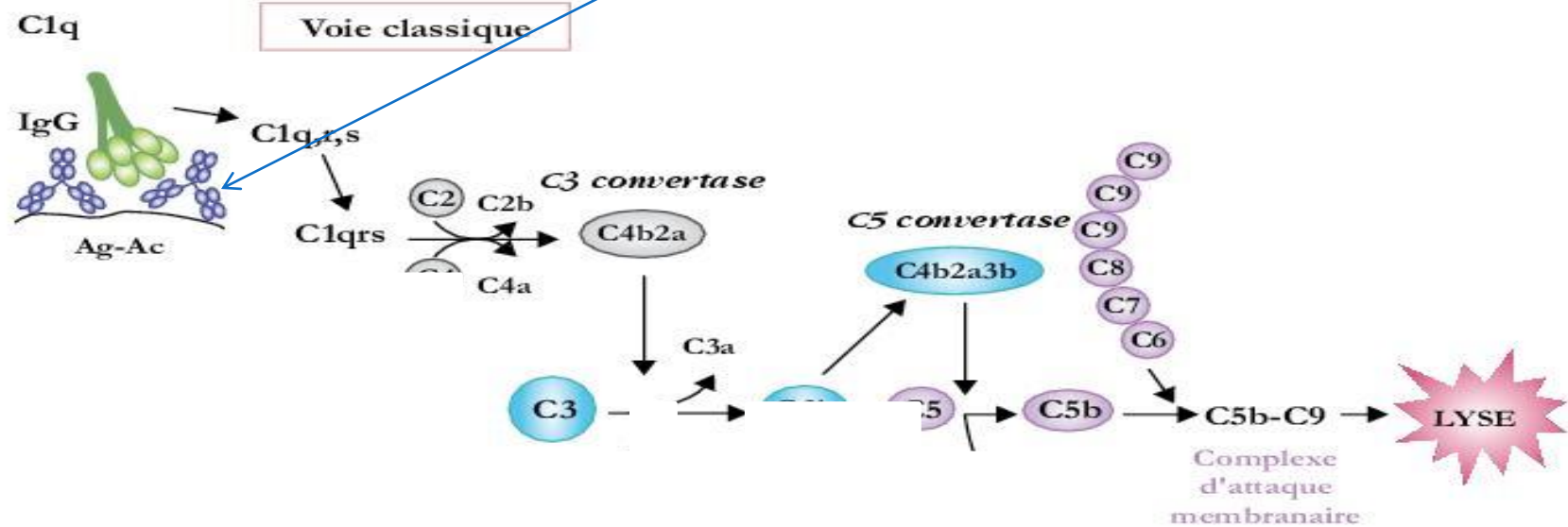


L'activation de la voie classique (anticorps dépendante) est déclenchée par le complexe Ac-Ag :

- la liaison de **C1** (la sous unité C1q se fixe la première, puis C1r qui, elle, active la fixation de C1s) à la partie **Fc** de l'anticorps IgM (RI primaire) ou IgG (RI secondaire) fixé sur antigène.

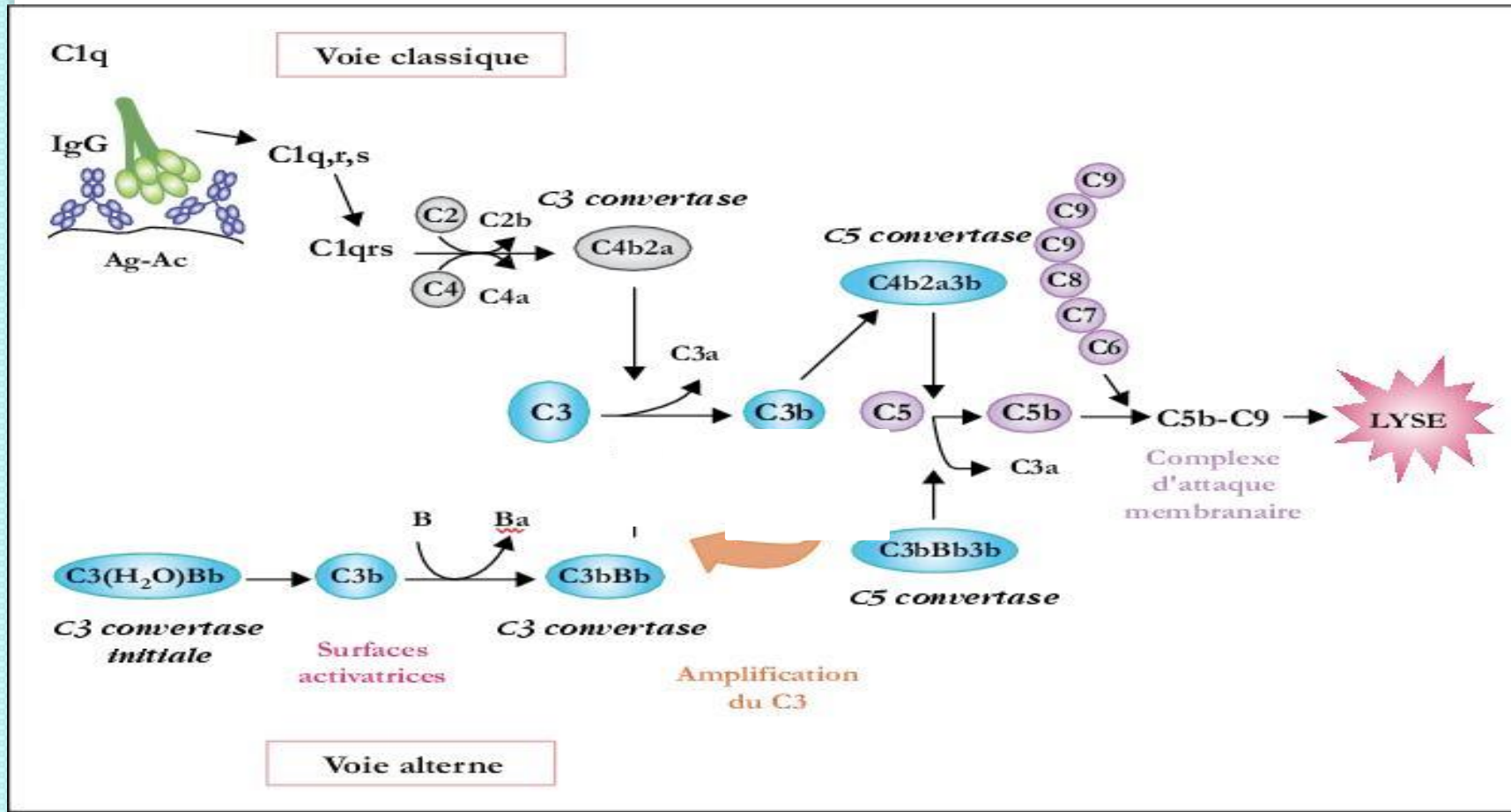
- Le complexe C1qrs active (par clivage) la fixation des composants **C4** (en C4a et C4b.) et **C2** en C2a et C2b.

Le complexe C4bC2a (C3 convertase) clive **C3** en C3a et C3b. Le complexe C4bC2aC3b qui est une C5 convertase clive **C5** en C5a et C5b. C5b devient alors l'initiateur de la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) par l'addition progressive des autres unités (**C6-C9**)



LES VOIES D'ACTION DU COMPLEMENT

La voie alterne (*anticorps non dépendante*) La voie alterne est la première défense mise en jeu lors d'une infection par un germe inconnu de l'organisme infecté avant une réponse immune spécifique. Elle est déclenchée par l'activation de C3 par les facteurs B et D et des cations Mg²⁺, éléments tous présents dans le sérum normal. Le complexe C3bB formé se fixe aux membranes des cellules de l'hôte initiant la cascade de complément



LES VOIES D'ACTION DU COMPLEMENT

La voie des lectines est initiée par la liaison d'une lectine de type MBL (mannose binding lectin) à des résidus mannose présents sur la surface des membranes bactériennes.

Cette liaison conduit à l'association de deux sérines protéases, MASP-1 et MASP-2 (MBL-associated-serine-proteases).

La formation du complexe MBL-MASP conduit au clivage de C4 en C4a et C4b. La suite de est commune avec la voie classique.

