

## **Résumé des cours de l'immunologie :**

### **I. Les organes lymphoïdes :**

Ces **organes** peuvent être classés selon leur fonction en deux groupes principaux :

**I.1. Les organes lymphoïdes primaires** : constituent les sites de développement et de maturation des lymphocytes (LT et LB).

**I.1.1. Thymus** : est un organe **lympho-épithélial, bilobé**, lieu de maturation des lymphocytes T, situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur au-dessus du cœur et des gros vaisseaux, constitué de deux lobes, chacun d'eux étant divisé en lobules par des travées de tissu conjonctif appelées trabécules. Chaque lobule est organisé en deux compartiments :

- Un compartiment externe **dense**, ou **cortex** ; contient de nombreux lymphocytes T immatures (90 à 95 % des thymocytes)
- Un compartiment interne **plus clair**, ou **médullaire** est pauvrement peuplé et contient des thymocytes plus matures (représentant 5 à 10 % des thymocytes)

**I.1.2. la moelle osseuse** : Elle constitue le compartiment des cellules souches. C'est là où se trouvent les cellules souches des lignées sanguines en général et des lignées lymphoplasmocytaires en particulier. Au cours de leur développement, les lymphocytes B interagissent directement avec les cellules stromales de la moelle osseuse qui vont sécréter différentes cytokines requises pour la maturation et la différenciation de ces cellules B.

**I.2. Les organes lymphoïdes secondaires** : captent les antigènes provenant de tissus et d'espaces vasculaires définis et constituent les sites où les lymphocytes matures peuvent interagir efficacement avec ces antigènes.

**I.2.1. Les ganglions lymphatiques** : constituent des filtres interposés sur la circulation lymphatique et forment un réseau complexe qui draine la peau ainsi que les organes internes. Leur fonction est double :

- Élimination des pathogènes par les macrophages ;
- Initiation de la réponse immunitaire adaptative.

Ils sont divisés en 3 régions :

- 1. Le cortex** : région riche en lymphocytes B organisés en couronnes formant les follicules primaires (zone B dépendante).
- 2. Le para-cortex** : largement peuplée de lymphocytes T (zone T dépendante). Elle contient également des cellules dendritiques inter-digitées et des macrophages.
- 3. La médulla** : C'est la région la plus interne, et qui plus pauvrement peuplée de cellules de la lignée lymphoïde.

**I.2.2. La rate** : Très richement vascularisée, et constituante un filtre interposé sur la circulation sanguine. La rate est composée de deux types de tissus, la pulpe rouge et la pulpe blanche séparées par une zone marginale diffuse :

- **La pulpe rouge** : constituée d'un réseau de sinus veineux peuplés de macrophages et de globules rouges. C'est le site de destruction des hématies sénescents.
- **La pulpe blanche** : peuplée essentiellement de lymphocytes T.
- **La zone marginale** : contenant des lymphocytes B organisés en follicules primaires.

**I.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses » ou MALT :** Les muqueuses qui bordent les tractus digestif, respiratoire et urogénital représentent les principaux sites d'entrée pour la plupart des antigènes.

1. **Les plaques de Peyer :** représentent par leur nombre et leur organisation, un organe lymphoïde très important assurant la défense de l'intestin grêle. Elles contiennent des **zones B dépendantes** (follicules primaires et secondaires) séparés par des **zones T dépendantes**.
  2. **La lamina propria :** est le site de différenciation terminale des plasmocytes originaires des plaques de Peyer et qui sécrètent, pour la plupart d'entre eux, des IgA dimériques qui vont être transportées par la cellule épithéliale vers la lumière intestinale et libérées sous forme d'IgA sécrétoires (IgAs).
- II. **Les cellules de l'immunité :** Naissent dans la moelle osseuse, elles migrent dans les tissus périphériques par la circulation sanguine et le système lymphatique.

**II.1. Les cellules de la réponse immunitaire naturelle :**

**II.1.1. Les phagocytes :** capables d'endocyter ou phagocyter des agents pathogènes (bactéries, virus, parasite...) :

- A. **Les monocytes :** est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes. qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages (mature), présentent l'antigène au LT4.
- B. **Les macrophages :** Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA).
- C. **La cellule dendritique (CD) :** La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (T et B) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

**II.1.2. Les polynucléaires ou granulocytes :** Les polynucléaires sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. On en distingue trois types :

- A. **Les polynucléaires neutrophiles :** sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose.
- B. **Les polynucléaires basophiles :** sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) et retardée.
- C. **Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles) :** ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie.

**II.1.3. les cellules NK (natural killer) :** La cellule NK fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. Les NK occupent une position à l'interface entre l'immunité naturelle et l'immunité spécifique. Jouent un rôle important contre les virus.

**II.1.4. Les mastocytes :** est une variété de leucocytes jouant un rôle primordiale dans les allergies. Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires de forte affinité aux fragments

constants (Fc) des IgE. Lorsque les mastocytes, liées avec les IgE dirigé spécifiquement contre les helminthes, libérées leurs granules.

## **II.2. Les cellules de la réponse immunitaire spécifique :**

**II.2.1. Le lymphocyte T :** Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. On distingue deux types de lymphocytes T :

- Les LT CD8 qui évolue en LT cytotoxique.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires).

**II.2.2 le lymphocyte B :** est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène.

## **III. Ontogénèse des lymphocytes :**

**III.1. Ontogénie des lymphocytes T :** correspond à leur développement, leur maturation (acquisition de TCR associé au CD3, plus au CD4 ou au CD8) et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi (phénomènes de sélection). Les progéniteurs T (pro-T) de la moelle osseuse accèdent au thymus. Leur différenciation se déroule du cortex vers la médullaire en 4 étapes :

1. **Stade 1 : progéniteurs de T (pro-T) :** thymocytes double négatifs (CD4-, CD8-)
2. **Stade 2 : précurseurs de T (pré-T) :** thymocytes doubles positifs (CD4+, CD8+).  
A ce stade se fait la **sélection positive**
3. **Stade 3 : lymphocytes T immatures :** simples positifs, à ce stade ce fait la sélection négative
4. **Stade 4 : lymphocytes T naïfs :** Les lymphocytes TCD4 et TCD8 deviennent matures.

**III.2. Ontogénie de lymphocyte B (Lymphopoïèse B) :** correspond à leur développement, leur maturation (acquisition de leur BCR associé au dimère  $Ig\alpha-Ig\beta$ ). Se fait en 2 phases :

- **La première phase** de différenciation et de maturation est indépendante de l'antigène. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B immatures exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène.
- **La deuxième phase**, d'activation et de différenciation finale, est dépendante des antigènes du soi d'abord puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

**IV. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) :** Les molécules du CMH sont des protéines membranaires se trouvant sur les CPA qui présentent des antigènes peptidiques afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

**IV.1. Organisation génétique du CMH :** Les gènes du CMH sont répartis en trois classes :

1. **Les gènes de classe 1** codent pour les molécules de classes 1 du CMH. Les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C.
2. **Les gènes de classe 2** codent pour les molécules de classes 2 du CMH. Les plus importantes sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.
3. **Les gènes de classe 3** codent pour des molécules n'intervenant pas dans la présentation de l'antigène.

#### IV.2. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) :

- Présent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme
- Présenter les Ag aux de lymphocytes TCD-8
- Sont composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$ ) et  $\beta$  ( $\beta 2$ -microglobuline :  $\beta 2m$ )

#### IV.3. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe-II (CMH-II) :

- Présent sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les cellules épithéliales du thymus.
- Présenter les Ag aux lymphocytes **LT-CD4**.
- sont composées de deux chaînes, appelées  $\alpha$  ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ) et  $\beta$  ( $\beta 1$  et  $\beta 2$ ).

#### V. L'immunité innée :

L'immunité innée constitue la première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Compte tenu de sa mise en jeu immédiate. Elle intervenir des mécanismes non spécifiques. Des cellules qui appartiennent classiquement au système immunitaire, macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, polynucléaires, cellules NK.

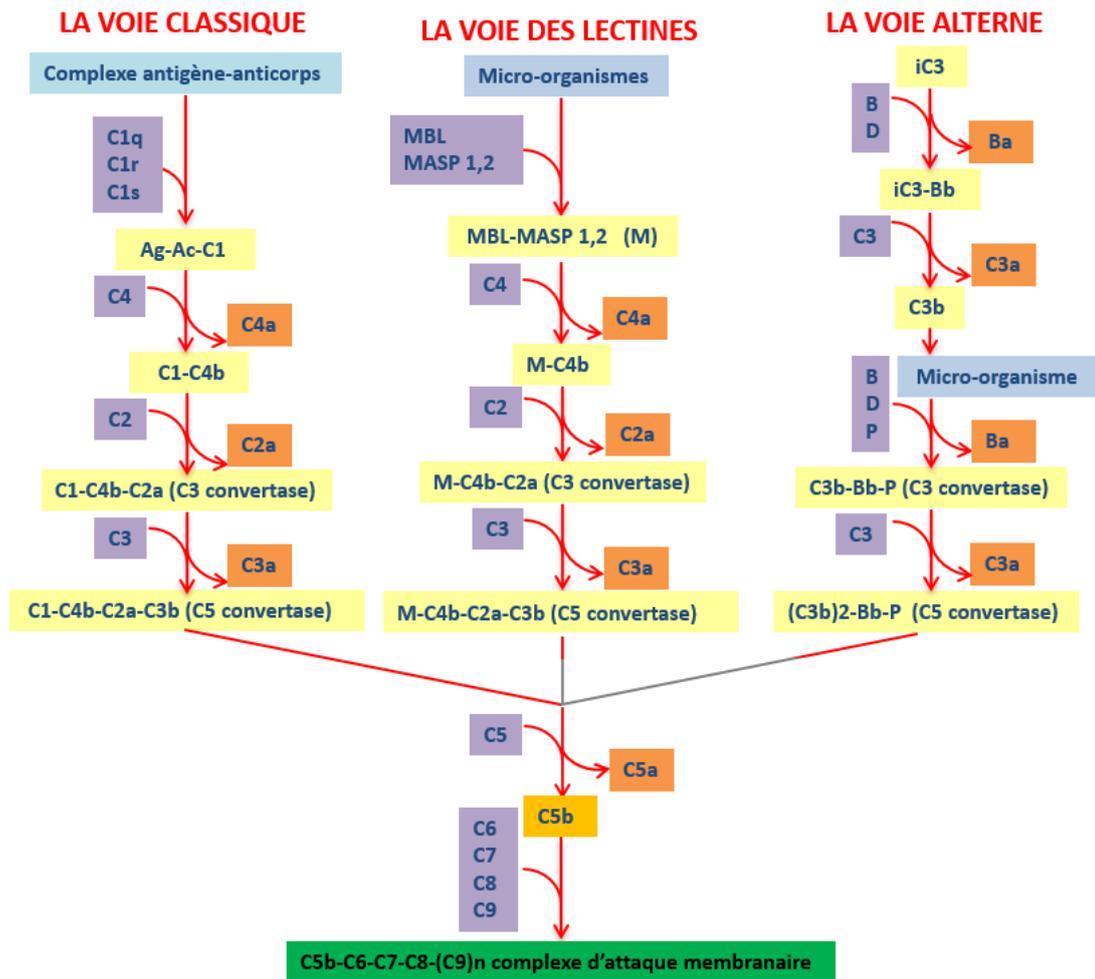
#### V.1. Organisation de l'immunité innée :

**1. Les barrières anatomiques** : Représentées par le revêtement cutané-muqueux,

- **Protection mécanique** : la peau et les muqueuses
- **Protection chimique** : PH acide, les flores symbiotiques, les sécrétions muqueuses.
- **Les facteurs cellulaires** : les cellules phagocytaires.

**VI. Le système du complément** : c'est un ensemble des protéines inactivés présente dans le plasma sanguin et dans les tissus.

**VI.1. les mécanismes d'activation de complément** : Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques. Trois voies d'activation : Classique, Alterne, Des lectines. Ces trois voies se distinguent au niveau de leur initiation. Elles convergent vers un point commun le C3 pour aboutir à un tronc commun terminal (C5-C9) appelé complexe d'attaque membranaire (MAC).



**VII. L'immunité adaptative :** la deuxième barrière de défense contre les microorganismes. Intervenir par les LT et LB spécifiques.

**VII.1. Capture des antigènes et présentation aux lymphocytes par les CPA :** Les antigènes protéiques microbiens qui pénètrent dans l'organisme sont capturés surtout par les Cellules Présentatrice d'Antigène CPA (Cellules dendritiques (professionnelles), Macrophages, Lymphocytes B)

**VII.2. Apprêtement et présentation des antigènes protéiques :**

- **Antigène extracellulaire = exogène :** Antigène présent à l'extérieur de la cellule et qui est capté par endocytose ou phagocytose. Il n'y a pas intervention de la machinerie cellulaire pour le synthétiser. Ex : une bactérie extracellulaire, le pollen... Sont présentés par le CMH 2 par voie exogène.
- **Antigène intracellulaire = endogène :** Antigène présent à l'intérieur de la cellule et qui utilise la machinerie cellulaire. Ex : protéine virale, bactérie intracellulaire. Sont présentés par le CMH1 par voie endogène.

**VII.3. L'immunité cellulaire :** Les réponses des lymphocytes T contre les antigènes microbiens associés aux cellules se composent d'une série d'étapes consécutives qui entraînent une

augmentation du nombre de lymphocytes T spécifiques de l'antigène et la conversion des lymphocytes T naïfs en cellules effectrices.

**VII.3.1. Reconnaissance de l'antigène et costimulation :** Le déclenchement des réponses par les lymphocytes T nécessite que de multiples récepteurs situés sur les lymphocytes T reconnaissent des ligands se trouvant sur les CPA :

- le TCR (*T cell receptor*) : Cette reconnaissance constitue le premier signal,
- les molécules d'adhérence renforcent la liaison des lymphocytes T aux CPA,
- les récepteurs pour les molécules de costimulation reconnaissent les seconds signaux fournis par les CPA.

**VII.3.2. Réponses fonctionnelles des lymphocytes T aux antigènes et à la costimulation :** La reconnaissance de l'antigène et des molécules de costimulation par les lymphocytes T déclenche l'expansion des clones de lymphocytes T spécifiques de l'antigène et la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs ou en cellules mémoire.

**VII.3.3. Sécrétion de cytokines et expression des récepteurs de cytokines :** les lymphocytes T CD4+, sécrètent rapidement plusieurs types de cytokines (IL -2) qui exercent des activités diverses

**VII.3.4. Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes effecteurs :** Les cellules filles des lymphocytes qui prolifèrent après stimulation antigénique commencent à se différencier en cellules effectrices dont la fonction est d'éradiquer les infections.

**VII.3.5. Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ :** Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ peuvent se différencier en sous-populations de cellules effectrices qui produisent différents groupes de cytokines assumant des fonctions variées.

- **TH1** : stimulent l'ingestion et la lyse des microbes par les phagocytes, un processus essentiel de l'immunité cellulaire. Sécréter l'**interféron-g** (IFN- $\gamma$ )
- **TH2** : Les lymphocytes TH2 stimulent l'activité immunitaire des éosinophiles, qui est indépendante des phagocytes et particulièrement efficace contre les helminthes. Elles produisent l'IL-4 et l'IL-5
- **TH17** : Les lymphocytes TH17 sécrètent la cytokine IL-17 et l'IL-22 et sont les principaux médiateurs de l'inflammation dans plusieurs réactions immunitaires.

**VII.3.6. Les lymphocytes T CD8+ :** Les lymphocytes T CD8+ activés par l'antigène et les molécules de costimulation se différencient en CTL qui ont la capacité de tuer les cellules infectées exprimant l'antigène.

**VII.3.7. Mécanismes effecteurs de l'immunité cellulaire :** L'immunité cellulaire c'est des mécanismes immunitaires spécialisés dont la fonction est d'éradiquer les microbes intracellulaires. Il existe deux modes de réactions immunitaires cellulaires :

1. les lymphocytes T auxiliaires CD4+ activent les phagocytes afin qu'ils détruisent les microbes résidant dans les vacuoles de ces phagocytes
2. les lymphocytes T CD8+ détruisent toute cellule contenant des microbes ou des protéines microbiennes dans le cytoplasme, éliminant ainsi le réservoir de l'infection.

**VII.4. L'immunité humorale :** C'est une intervention des anticorps produit par les LB suite à une agression par un agent infectieux extra-cellulaire. L'activation des lymphocytes B naïfs entraîne la prolifération de cellules spécifiques de l'antigène, appelée **expansion clonale**, ainsi que leur différenciation en cellules effectrices, les **plasmocytes**, qui sécrètent activement des anticorps.

**VII.4.1. Stimulation des lymphocytes B par l'antigène :** Les lymphocytes B spécifiques d'un antigène utilisent les immunoglobulines (Ig) membranaires (IgM et IgD) qui leur servent de récepteurs pour reconnaître l'antigène dans sa conformation native (c'est-à-dire sans nécessité d'apprêtement). La reconnaissance de l'antigène déclenche des voies de signalisation qui activent des lymphocytes B.

**VII.4.2. Rôle des protéines du complément dans l'activation des lymphocytes B :** Les lymphocytes B spécifiques des antigènes microbiens reconnaissent l'antigène par leurs récepteurs Ig et reconnaissent simultanément C3d lié au microbe par le récepteur CR2.

**VII.4.3. Conséquences fonctionnelles de l'activation des lymphocytes B par l'antigène :** Les conséquences de l'activation des lymphocytes B par l'antigène sont de déclencher la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, et de les préparer à interagir avec les lymphocytes T auxiliaires (si l'antigène est une protéine). Les lymphocytes peuvent également commencer à synthétiser les anticorps.

**VII.4.4. Fonctions des lymphocytes T auxiliaires dans les réponses immunitaires humorales dirigées contre les antigènes protéiques :**

- Les réponses à anticorps dirigées contre les antigènes protéiques nécessitent la participation des lymphocytes T auxiliaires spécifiques de cet antigène (antigène T-dépendant).
- Les lymphocytes T auxiliaires qui ont été activés afin de se différencier en cellules effectrices (TH1 ou TH2) interagissent avec les lymphocytes B stimulés par l'antigène en bordure des follicules lymphoïdes des organes lymphoïdes périphériques.
- Les lymphocytes T auxiliaires qui reconnaissent l'antigène présenté par les lymphocytes B activent ces derniers en exprimant le ligand de CD40 (CD40L) et en sécrétant des cytokines.

**VII.4.5. Cellules mémoire :** Une fraction des lymphocytes B activés, qui est souvent constituée par les cellules filles de lymphocytes B de haute affinité ayant subi une commutation isotypique, ne se différencie pas en cellules sécrétant activement des anticorps, mais évolue au contraire en cellules mémoire.

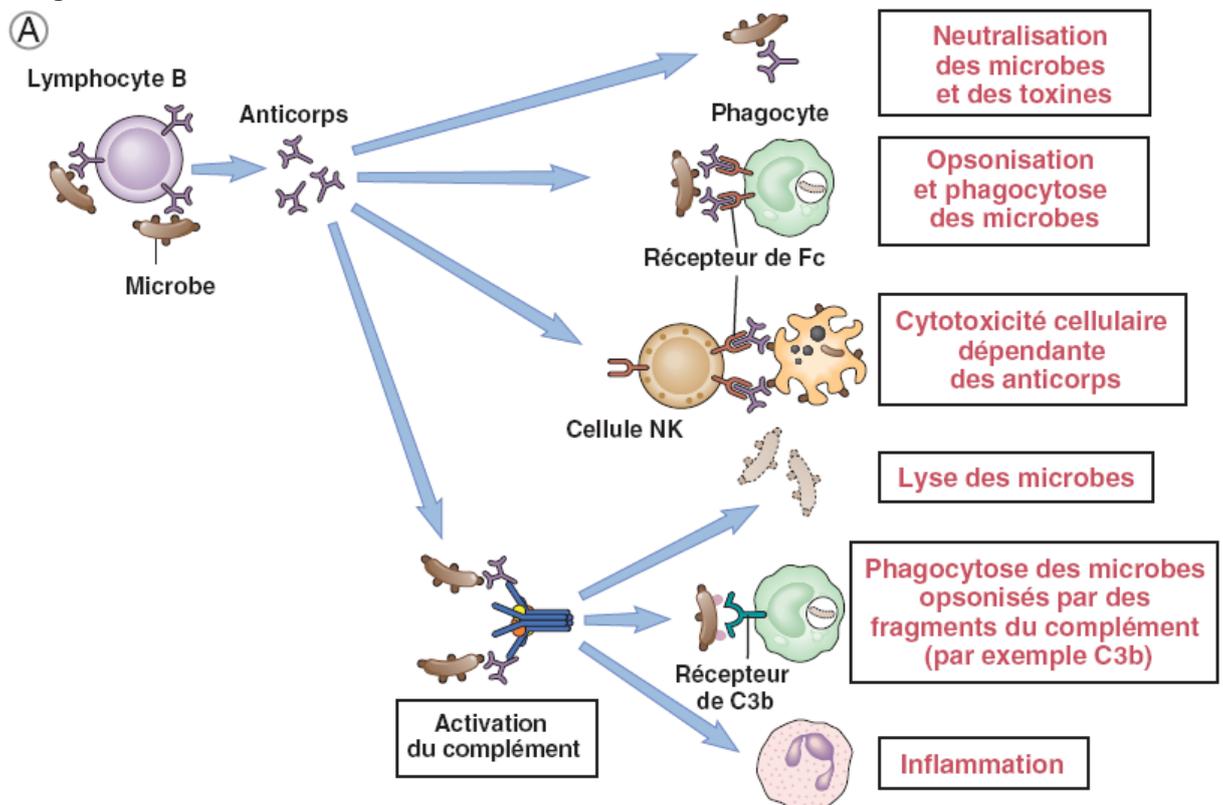
**VII.4.6. Réponses anticorps contre les antigènes T-indépendants :** Les polysaccharides, les lipides et les autres antigènes non protéiques déclenchent des réponses anticorps sans la participation des lymphocytes T auxiliaires.

**VII.4.7. Les immunoglobulines (Ig) :** sont des glycoprotéines douées d'activité anticorps. Elles sont produites par les lymphocytes B activés plasmocyte seulement. Capable de ne reconnaître qu'un seul épitope. **Structure générale des immunoglobulines :**

- **2 chaînes lourdes** dites **H**, pour "heavy".
- **2 chaînes légères** dites **L**, pour "light".
- Les chaînes lourdes sont spécifiques pour chaque classe d'Ig : **cinq isotypes** définissent les **5 classes** d'Ig : **IgG  $\gamma$** , **IgA  $\alpha$** , **IgM  $\mu$** , **IgD  $\delta$**  et **IgE  $\epsilon$** .

**VII.5. Mécanismes effecteurs de l'immunité humorale :**

- Les anticorps peuvent agir à distance de leur site de production.
- Les anticorps gagnent la circulation sanguine, d'où ils peuvent atteindre n'importe quel site périphérique d'infection.
- Les anticorps sont capables d'exercer leurs fonctions dans n'importe quel site dans l'organisme.



**VII.5.2. Fonctions des anticorps dans des sites anatomiques particuliers :** Les anticorps exercent aussi des fonctions protectrices dans deux sites anatomiques particuliers, les muqueuses et le fœtus.

- **Immunité associée aux muqueuses** : Les anticorps IgA sont produits dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses et transportés activement à travers les épithéliums. Ils se lient aux microbes qui pénètrent à travers les muqueuses et les neutralisent.
  - **Immunité néonatale** : Les anticorps maternels sont transportés activement à travers le placenta vers le fœtus et à travers l'épithélium intestinal du nouveau-né, afin de le protéger contre les infections.
- VIII. Dysfonctionnement du système immunitaire** : C'est un dérèglement du système immunitaire.

### VIII.1. Dysfonctionnement par excès :

**A- Les allergies** : C'est une réaction exagérée ou hypersensibilité vis à vis de certains antigènes appelé allergènes.

- **Hypersensibilité** : Manifestations relevant de mécanismes immunologiques particuliers délétères pour des cellules n'étant pas la cible directe des anticorps ou des lymphocytes T. Elles sont divisées en 4 classes dans la classification de Gell et Coombs actuellement en vigueur :

Type I (anaphylactique)	Type II (cytotoxique)
Les mastocytes fixent les IgE par le récepteur R <sub>Fc</sub> ε. En présence d'antigène, un pontage s'établit entre les IgE, déclenchant la dégranulation et la libération d'amines vaso-actives provoquant anaphylaxie, bronchospasme et oedème.	Des anticorps sont dirigés contre des antigènes portés par des cellules d'un individu. Il peut en résulter un phénomène de cytotoxicité par les cellules NK ou une lyse dépendant du complément.
Type III (à complexes immuns)	Type IV (à médiation cellulaire)
Des complexes immuns se déposent dans les tissus. Le complément est activé et les polynucléaires, attirés à proximité des dépôts, provoquent des lésions locales.	Lors d'un second contact avec l'antigène, des cellules T sensibilisées libèrent des lymphokines. Celles-ci induisent une réaction inflammatoire, activent des macrophages qui libèrent des médiateurs.

**B- Maladies auto-immunes** : Le système immunitaire du malade présente une agressivité vis à vis de ses propres composants c'est à dire les défenses immunitaires sont dirigées contre des molécules du « soi ».

- **Certaines maladies auto-immunes** : Le diabète type 1, la myasthénie, la thyroïdite de hashimoto, la maladie de Basedow,

**VII.2. Dysfonctionnement par défaut ou Immunodéficience :** C'est une insuffisance d'une ou plusieurs fonctions du système immunitaire entraînant des manifestations pathologiques.

**A-Déficits congénitaux ou primaires :** Certains enfants naissent dépourvus de défenses immunitaires, ils ne peuvent pas lutter contre les infections microbiennes.

**B-Déficits acquis ou secondaires :** Ils résultent de maladies, de carences alimentaires, de divers traitements médicaux, des infections virales aiguës conduisant à une baisse des défenses immunitaires : cas du SIDA.

**Dr. Samari H**