

Résumé de l'unité 5 : Immunologie- 2BSVTF

Proposé par : prof Khadija Zekrite

Le système immunitaire est l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules assurant la défense de l'organisme contre les agressions.

Le système immunitaire est capable de distinguer le non soi غير الذاتي, encore appelé antigènes pour l'attaquer, du soi pour le préserver للمحافظة عليه.

Notion du soi et du non soi

Le soi : الذاتي: Le soi d'un individu est représenté par l'ensemble des molécules résultant de l'expression de son génome : molécules extracellulaires, membranaires ou bien intracellulaires.

Le non soi : غير الذاتي

✿ Le non soi encore appelé **antigènes** مولد المضاد est l'ensemble des molécules qui ne sont pas codées par le génome de l'organisme considéré, qui, présentes dans l'organisme, vont déclencher des réactions immunitaires non spécifiques ou spécifiques.

✿ L'origine du non soi peut être :

- exogène (extérieur): il s'agit d'éléments étrangers à l'organisme, pathogènes ou non (exemple : bactéries, virus, champignons microscopiques, protozoaires unicellulaires, globules rouges transfusés, organes greffés, toxines, poils de chat, pollens...).

- endogène : il s'agit des moléculaires du soi modifiées = **soi modifié** ذاتي مغير (exemple: cellules cancéreuses, globules rouges âgés, cellules infectées ...).

✿ Seules certaines parties de l'antigène peuvent déclencher une réaction immunitaire, ces parties sont appelées **déterminants antigéniques ou épitopes ou sites antigéniques ou motifs antigéniques**.

Les déterminants moléculaires du soi= les marqueurs de l'identité

المحددات الجزيئية للذاتي = واسمات الذاتي

Les cellules de l'organisme portent, sur leur membrane plasmique, des molécules glycoprotéiques qui diffèrent d'une personne à une autre. Ces molécules constituent des « **marqueur du soi** », grâce à ces molécules les cellules ou les tissus étrangers sont identifiés comme non soi. On distingue deux types de marqueurs du soi :





- Les marqueurs mineurs du soi.
- Les marqueurs majeurs du soi.

I/ Les marqueurs mineurs du soi : marqueurs des groupes sanguins ABO

✿ La membrane cytoplasmique des globules rouges sanguins (les hématies) porte des glycoprotéines responsables des réactions d'agglutination التكد lors de certaines transfusions entre donneurs et receveurs incompatibles ; ces molécules sont appelés pour cette raison **agglutinogènes** مولدات اللكد ou **antigènes**.

✿ Il y'a de deux types de ces molécules :

- Agglutinogène de type A = antigène A : présent sur les globules rouges des personnes du groupe A et AB.
- Agglutinogène de type B = antigène B: présent sur les globules rouges des personnes du groupe B et AB.

Groupes sanguins	A	B	AB	O
Agglutinogènes (antigènes à la surface des globules rouges)				

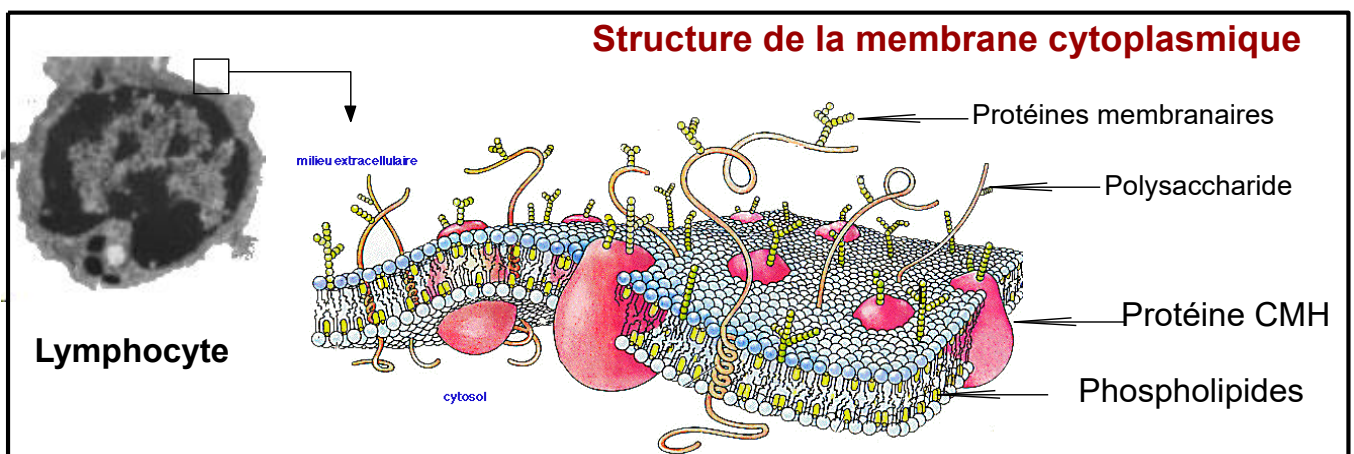
✳ Ces molécules jouent un rôle dans la détermination des groupes sanguins dans le système A.B.O. Lors des transfusions non conformes, le corps peut réagir contre ces molécules par des anticorps plasmatiques spécifiques nommés agglutinines. On qualifie alors ces glycoprotéines par **marqueurs mineurs du soi**.

II/ Les marqueurs majeurs du soi : Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

Des expériences de greffe de peau ont montré les résultats suivants :

Type de greffe	Résultat
① Autogreffe : le donneur de greffon est lui-même le receveur	Greffe réussie
② Isogreffe : donneur et receveur génétiquement identiques	
③ Allogreffe : donneur et receveur appartiennent à la même espèce mais génétiquement différents	Rejet du greffon
④ Xéno greffe : donneur et receveur appartiennent à 2 espèces différentes	

✳ Ces expériences de greffe parmi d'autre ont permis de conclure que toute cellule nucléé du corps porte des molécules membranaires qui distinguent le soi du non soi, ces molécules sont appelés **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** ou molécules HLA (Human Leucocyt Antigen), ces molécules sont de nature glycoprotéique.



On distingue deux types de CMH :

- **les molécules CMH de classe I** sont présentes sur toutes les cellules de l'organisme qui sont nucléées. Ils comportent un site pour fixer le déterminant antigénique et un autre pour fixer les marqueurs CD8.

- **les molécules CMH de classe II**, présentes uniquement sur les cellules impliqués dans les réaction immunitaire (cellules de Langerhans de la peau, cellules dendritiques,

quelques cellules du tissu endothélial, phagocytes, monocytes, lymphocytes B et T...). Ils comportent un site pour fixer le déterminant antigénique et un autre pour fixer les marqueurs CD4.

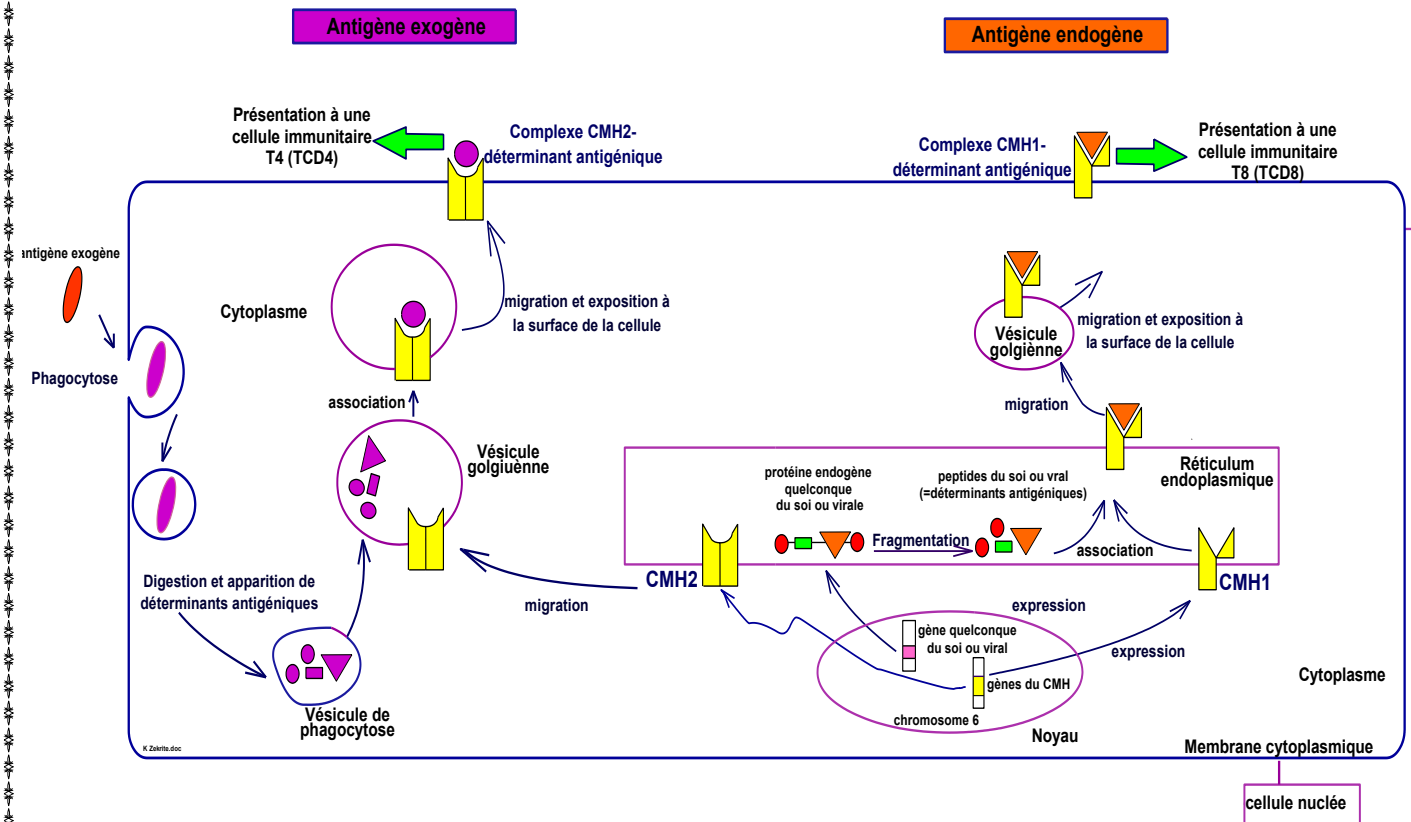
Les molécules de CMH sont codées par un groupe de gènes, localisés sur le brin court de la paire du chromosomes n° 6 chez l'Homme.

Ces gènes sont

- Liés et très proches l'un de l'autre (liaison absolue)
- Polyalléliques : contiennent plusieurs allèles.
- Les allèles de chaque gène sont codominants.

La multitude des allèles de ces gènes explique l'immense diversification des molécules CMH: ces molécules sont spécifiques et propres à chaque individu (à l'exception des vrais jumeaux).

Rôle des molécules de CMH



Rôles du CMH dans l'exposition et la présentation des déterminants antigéniques

- Dans chaque cellule, un échantillon des protéines endogènes ou exogène subit une fragmentation عملية تجزئ.
- Les fragments obtenus (peptides = déterminant antigéniques) s'associent aux molécules de CMH qui sont en cours de synthèse au niveau du réticulum endoplasmique (les molécules endogènes s'associent au CMH1 et les molécules exogènes s'associent au CMH2).
- Ces complexes, ainsi formés, seront expédiés ترسل et exposés à la surface de la membrane cytoplasmique de la cellule.
- Cette présentation des déterminants antigéniques, permet à une cellule qui réalise une synthèse protéique anormale ou qui a été infecté par un élément étranger d'être

correctement repérée et attaquée par les lymphocytes T8 ou T4, mais une cellule saine voisine ne risque pas d'être attaquée.

Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire est formé de cellules immunitaires et d'organes lymphoïdes et de molécules.

I/ Les organes lymphoïdes:

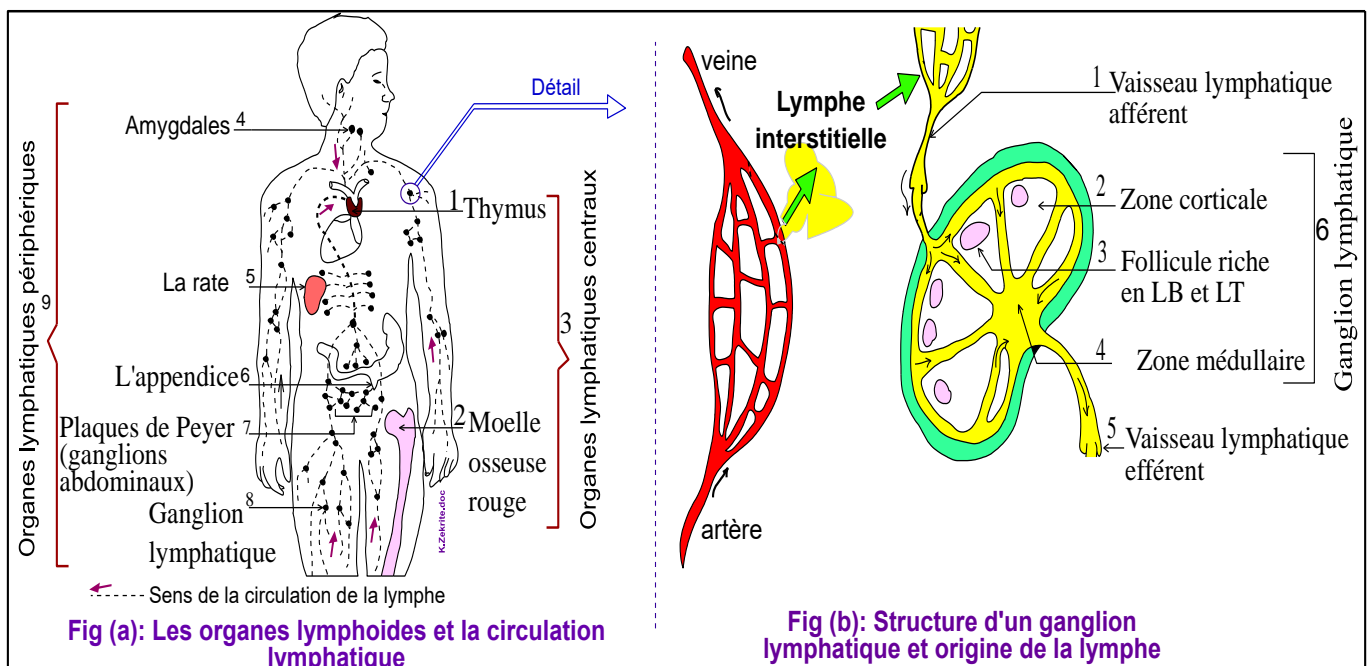
C'est l'ensemble des organes au niveau desquels se forment ou se stockent les cellules immunitaires. On en distingue deux types :

1/ Les organes lymphoïdes centraux : au niveau desquels se déroule la production et la maturation des cellules immunitaires, notamment des lymphocytes, ces organes sont :

- **La moelle osseuse rouge** qui assure la production de tous les leucocytes (globules blancs) et notamment les lymphocytes T et B, cet organe assure aussi la maturation des lymphocytes B.

- **Le thymus** : assure la maturation des lymphocytes T.

2/ Les organes lymphoïdes périphériques : c'est le lieu de stockage des cellules immunitaires, dans ces endroits se déroule la rencontre des cellules de l'immunité avec les agents pathogènes. Parmi ces organes périphériques, on peut citer : Les amygdales, la rate, les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer, l'appendice...



I/ Le sang et la lymphe:

- ✱ Le sang et la lymphe permettent d'amener les cellules immunitaires dans tout l'organisme .

- ✱ La circulation sanguine est un réseau de vaisseaux où circule le sang, elle est liée aux différents organes et elle circule dans deux sens : les veines transportent le sang des **organes vers le cœur** et les artères transportent le sang du cœur vers les organes.

Les moyens de défenses du soi

☀ L'ensemble des réactions de défense émises par le système immunitaire contre un antigène est appelé réaction immunitaire.

☀ On distingue deux types de réactions immunitaires :

1/ La réponse immunitaire innée ou non spécifique الاستجابة المناعية الفطرية أو غير النوعية :
cette immunité est :

- Immédiate : intervient quelques secondes après la contamination.
- Naturelle : elle est liée aux caractéristiques génétiques de l'individu et apparaît dès la naissance ou dès la maturation du système immunitaire.
- Non adaptative : c'est-à-dire qu'elle est la même quelle que soit la nature de l'antigène, ce qui permet à certains germes d'échapper à l'effet de ces moyens.
- Fait intervenir les granulocytes, les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK et des médiateurs non spécifiques : histamine, prostaglandine, système de kinine, facteur du complément, la prostaglandine

2/ La réponse immunitaire adaptative (ou acquise ou spécifique) الاستجابة المناعية التكيفية أو المكتسبة . Cette réponse immunitaire adaptative :

- est spécifique : dirigée contre un antigène précis.
- est acquise : apparaît après une infection par l'antigène donné.
- est doté d'une mémoire : la réponse secondaire est plus efficace et plus rapide que la réponse primaire.
- Fait intervenir les lymphocytes T et B immunocompétents et des médiateurs tel les interleukines.
- est marquée par une coopération entre les différentes cellules immunitaires (LB, LT8, LT4 et les cellules présentatrices de l'antigène) par des contacts directs et par des médiateurs chimiques comme les interleukines.
- est lente, n'apparaît qu'après une quinzaine de jours après l'infection, vu son déroulement en trois étapes : la phase d'induction, la phase d'amplification (prolifération et différenciation) et la phase effectrice.

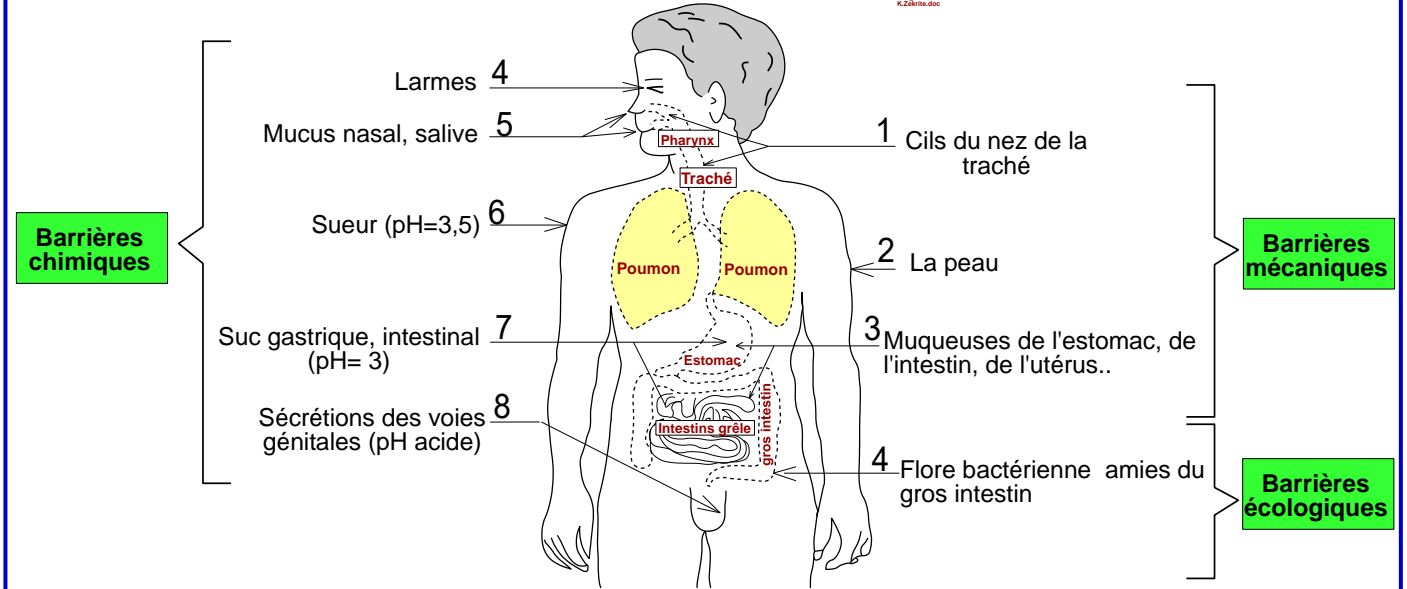
Immunité non spécifique :

I/ Les barrières naturelles de l'organisme

On peut classer les barrières naturelles en 3 types :

- **Barrières mécaniques** : comme la peau, les muqueuses, les cils...
- **Barrières biochimiques** : comme la salive, la sueur, les larmes, le mucus...
- **Barrières écologiques** : représentées la flore intestinale et vaginale, ainsi que les microorganismes utiles de la peau. (voir doc)

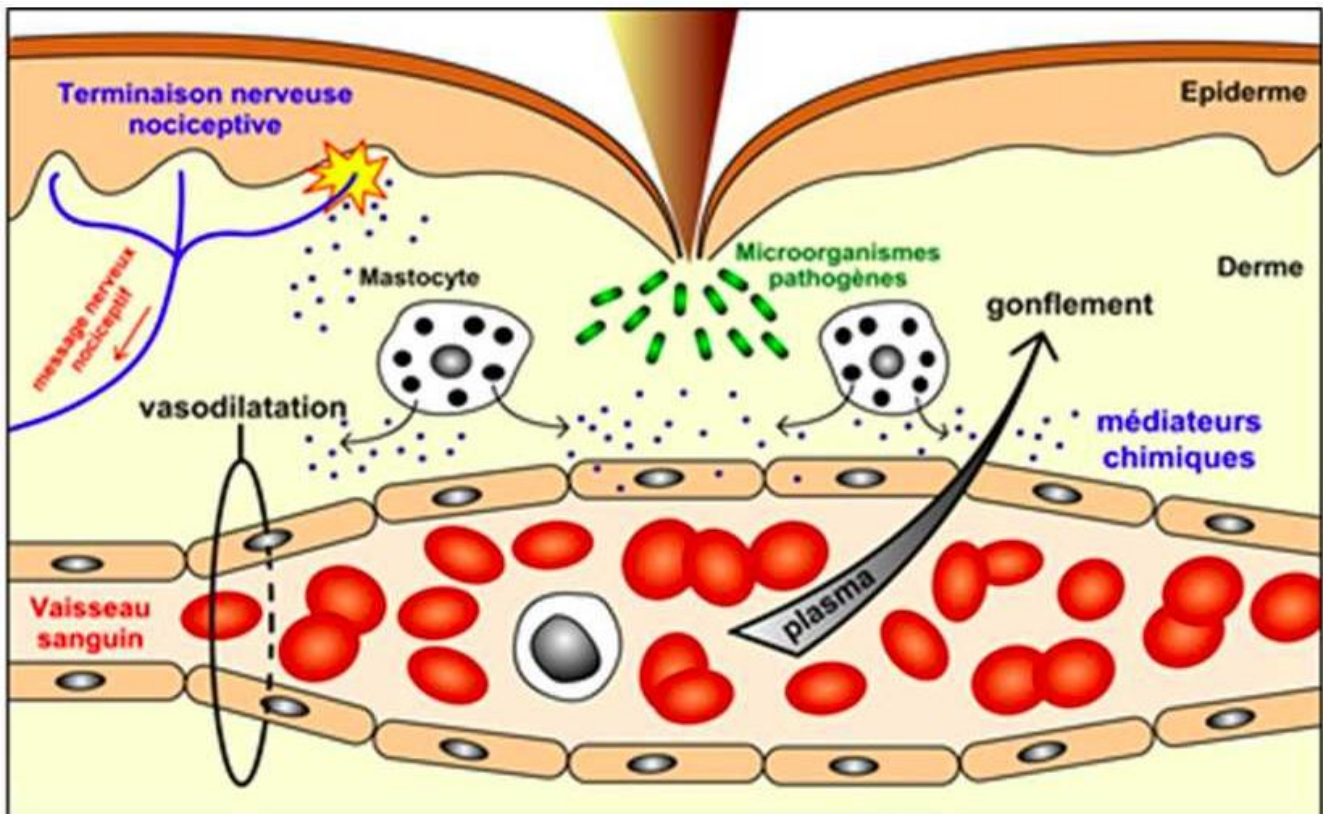
Document 1: Les barrières naturelles du corps



Les réponses immunitaires non spécifiques

I/ L'inflammation = التهاب

1/ Symptômes de l'inflammation



▲ Schéma des symptômes d'une réaction inflammatoire

L'inflammation apparait suite à une infection, elle se manifeste toujours par les mêmes symptômes :

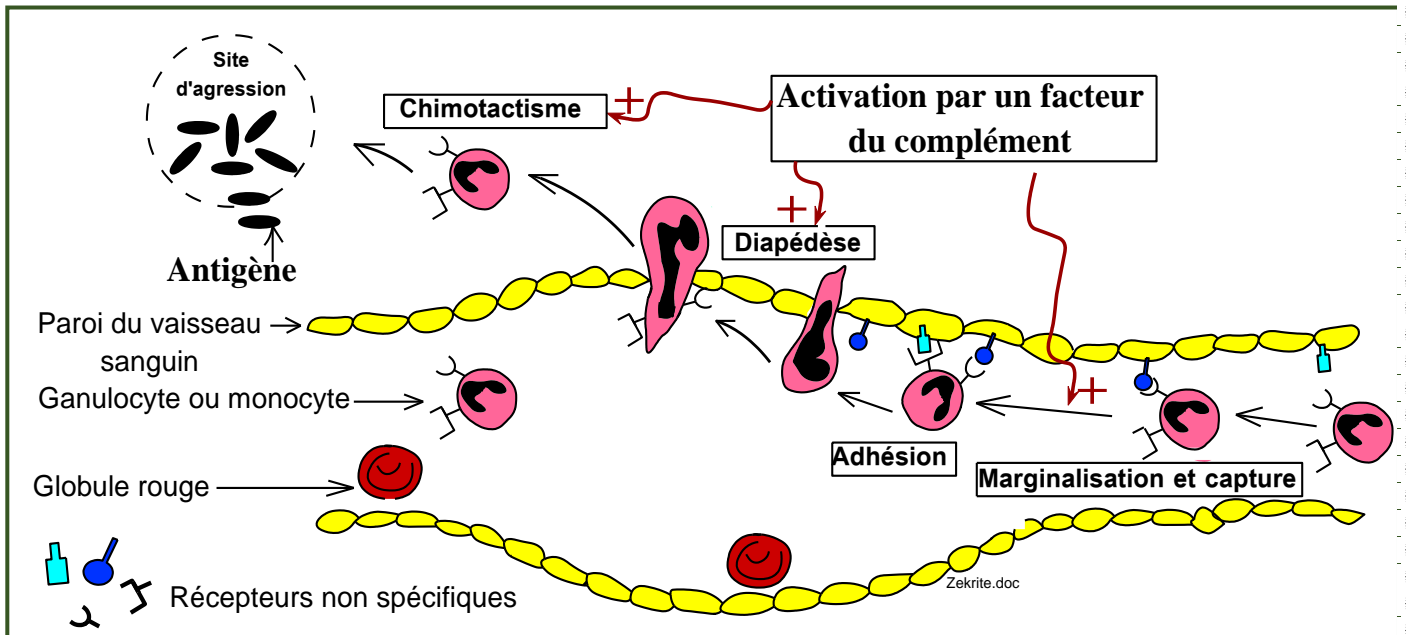
- * Une rougeur dû à une vasodilatation locale (=dilatation des vaisseaux sanguins تمدد العروق الدموية).
- * Une chaleur : augmentation de la température.
- * Un gonflement (œdème), due à un passage du plasma sanguin (exsudation) vers le site de l'infection ou de la lésion, ce passage est facilité par la vasodilatation.
- * Des douleurs, dues à la stimulation nerfs sensitifs par les prostaglandines ou par des signaux de danger libérés par les tissus lésés.
- * Une attraction انجذاب des cellules immunitaires, et notamment les granulocytes basophiles et les macrophages vers le site de l'infection.

2/ Les causes de l'inflammation : les médiateurs chimiques de l'inflammation

- * Les tissus susceptibles de laisser entrer les antigènes comme la peau et les muqueuses, contiennent beaucoup de cellules dendritiques et de mastocytes, de macrophages, qui jouent le rôle de cellules sentinelles (des gardiens حارسة).
- * Lorsque les antigènes pénètrent dans ces tissus, ils activent les cellule sentinelles
- * Les cellules sentinelles activées secrètent dans le tissu des **médiateurs chimiques de l'inflammation**. وسائط التهاب كيميائية.
- * Parmi ces médiateurs on peut citer:

Médiateur chimique	Cellules sécrétrices et caractéristiques	Rôle
L'histamine	sécrété par les mastocytes, les granulocytes basophiles et les plaquettes sanguines	- Vasodilatation → augmentation de la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins → symptômes de l'inflammation - Attraction des granulocytes vers le lieu infecté
La prostaglandine		
Le système kinine		
Le système du complément	Une vingtaine de protéines plasmatiques synthétisées par divers cellules et surtout celles du foie, ces protéines s'activent par l'antigène.	<ul style="list-style-type: none"> * Formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) : une sorte de pores construits sur la membrane cytoplasmique des cellule cibles ce qui entraine leur lyse انحلال par entrée massive d'eau, c'est ce qu'on appelle <u>une action cytolytique</u>. * L'attraction انجذاب des granulocytes (diapédèse et chimiotactisme) vers le site de l'agression. * Facilitation de la phagocytose par <u>opsonisation</u> (par recouvrement) : Des éléments du facteur du complément se fixent sur la surface de l'antigène, ce qui facilite la phagocytose de l'antigène.

II/ La diapédèse الانسلاخ et le chimiotactisme



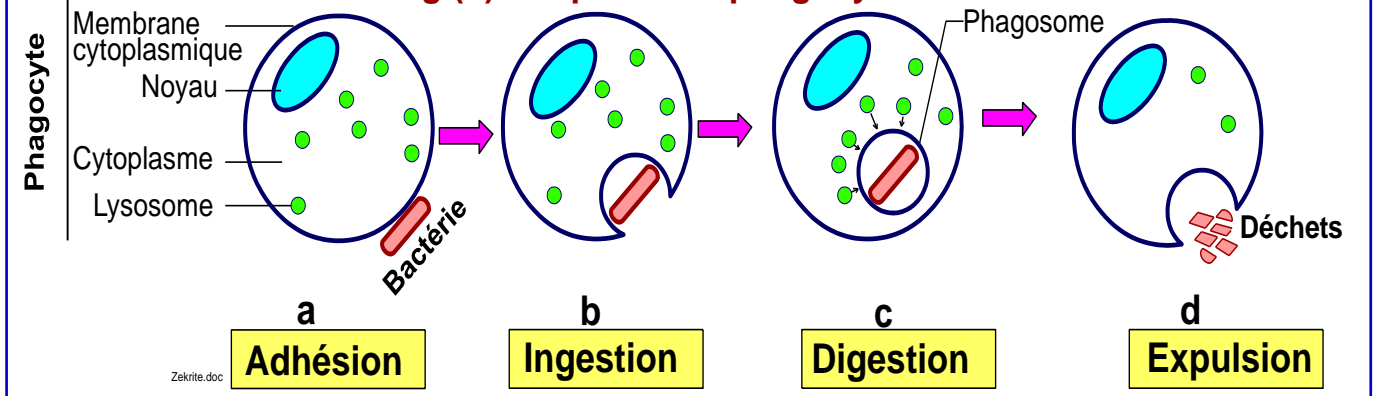
▲ Diapédèse et chimiotactisme des leucocytes

- ❁ La diapédèse est le mécanisme par lequel un leucocyte s'insinue ينسل entre les cellules de la paroi d'un capillaire sanguin شريان en réponse à des signaux chimiques inflammatoires pour passer vers différents tissus cibles.
- ❁ La diapédèse intéresse d'abord les granulocytes (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard les monocytes et les lymphocytes.
- ❁ La diapédèse se déroule en plusieurs étapes :
 - Marginalisation التهميش : les leucocytes s'approchent des parois internes des vaisseaux sanguins, ce rapprochement est facilité par le ralentissement du courant circulatoire provoqué par la vasodilatation.
 - Adhésion (fixation) : les leucocytes s'attachent aux cellules de la paroi des vaisseaux sanguins.
 - Passage des leucocytes, à travers les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins. Les leucocytes émettent des prolongements cytoplasmiques appelés pseudopodes أرجل كاذبة qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules de la paroi des vaisseaux sanguins, puis quittent la circulation sanguine.

III/ La phagocytose البلعمة

- ❁ La phagocytose est un phénomène cellulaire par lequel certaines cellules appelées **phagocytes**, peuvent ingérer et détruire un antigène (des particules, des cellules étrangères ou modifiés ...).
- ❁ Les phagocytes spécialisés sont **les granulocytes neutrophiles et les macrophages, et les cellules dendritiques.**

Fig (b): Etapes de la phagocytose

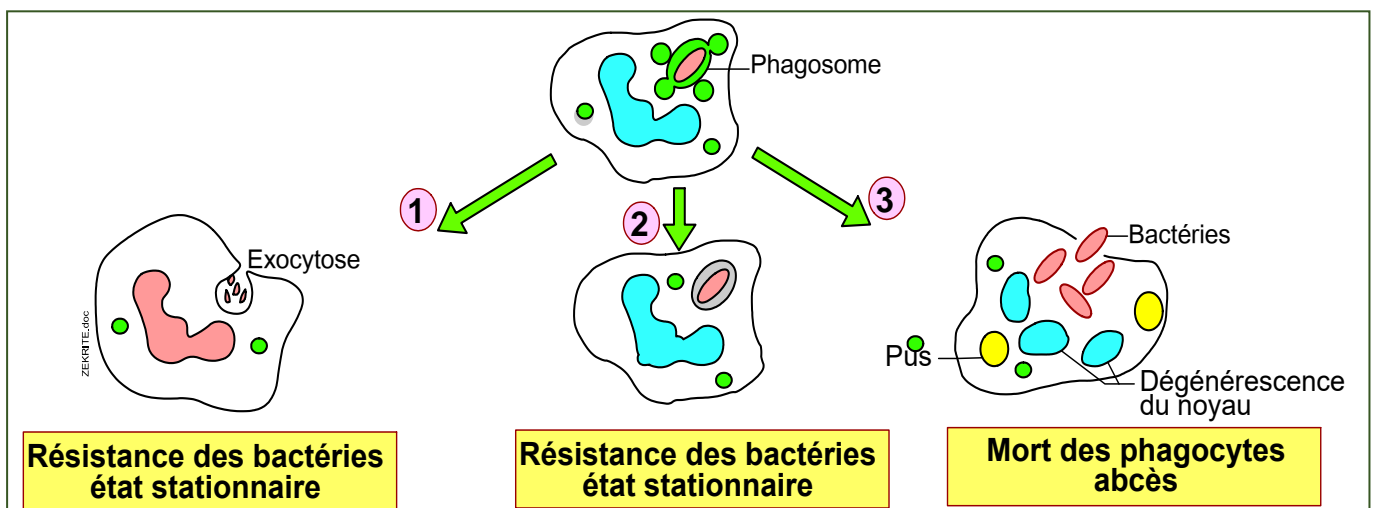


★ La phagocytose se déroule dans les étapes suivantes :

- **L'adhésion (fixation)** : le phagocyte, par des récepteurs non spécifiques adhère à un antigène.
- **Ingestion = endocytose** الابتلاع: le phagocyte envoie des prolongements cytoplasmiques appelés **pseudopodes** كاذبة أرجل et entoure le corps étranger, puis il l'enveloppe dans une vésicule de phagocytose appelé phagosome.
- **Digestion** الهضم : une fois entrée dans le cytoplasme du phagocyte, la vésicule de phagocytose emprisonnant l'antigène, fusionne avec des lysosomes (vésicules remplies d'enzymes lytiques), ce qui entraîne la digestion (la lyse) du corps étranger.
- **Rejet = exocytose** طح الحطام des résidus de l'antigène et régression de l'infection.

Remarque : Dans la plupart des cas, la phagocytose se termine avec succès en éliminant le corps étranger (cas 1 du schéma du doc ci dessous), mais elle peut échouer pour plusieurs raisons comme :

- La résistance des bactéries qui restent en vie dans le phagosome, elles pourront reprendre leur division (cas 2 du doc 4).
- Formation d'un abcès (poche pleine de pus قبيح), ou diffusion de l'infection en attaquant d'autres tissus (cas 3 du doc 4). Le pus est un mélange de phagocytes morts et d'antigènes



▲ Evolution de la phagocytose

Bilan de la réponse immunitaire non spécifique:

* La réponse inflammatoire semble être un phénomène nécessaire à l'organisme, car les médiateurs inflammatoires tels que le système de kinine, l'histamine et les prostaglandines provoquent :

♦ Une vasodilatation, il en résulte une diminution du débit sanguin local, ce qui facilite le phénomène de marginalisation et la diapédèse, ainsi, les phagocytes quittent la circulation sanguine pour participer au phénomène de phagocytose.

♦ L'augmentation de la perméabilité capillaire ; cela permet à certaines protéines plasmatiques comme le facteur du complément d'arriver au site de l'inflammation. Ce facteur contribue dans la formation du complexe d'attaque membranaire, facilite l'attraction des phagocytes pour atteindre le site d'infection et participer dans le phénomène de phagocytose.

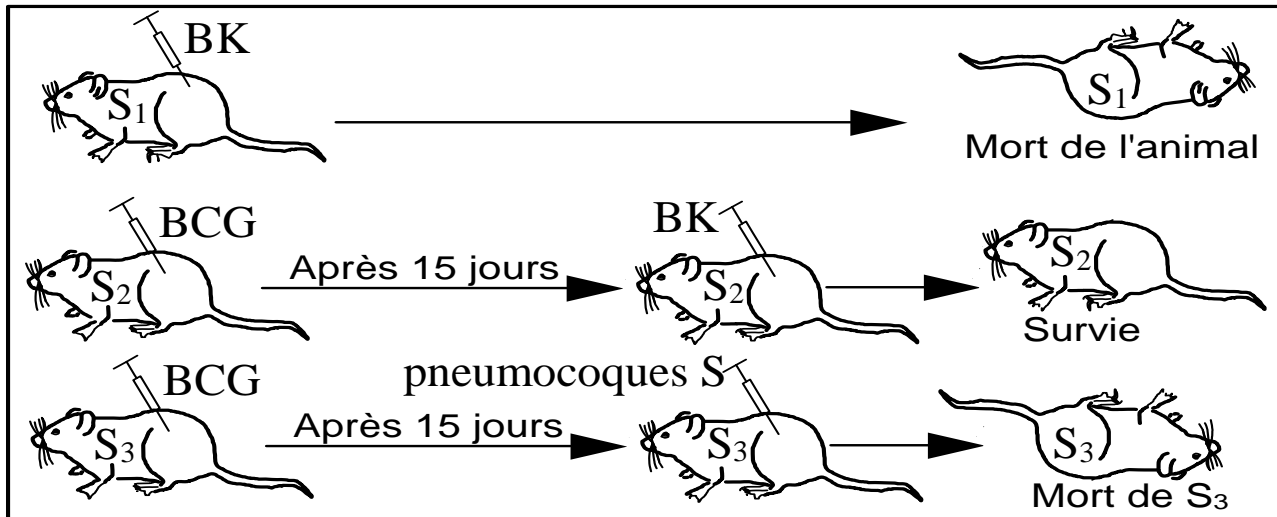
* La phagocytose est l'événement principal lors de la réponse non spécifique, car les phénomènes qui l'accompagnent ne visent qu'à fournir les conditions favorables à l'exercice de cette fonction.

La réponse immunitaire adaptative ou spécifiques ou acquise

I/ La réponse adaptative est spécifique et acquise :

Document 1 :

* Les bactéries nommées **bacille de koch (BK)** provoquent la tuberculose, ils sont mortelles. On peut obtenir une forme non virulente de BK de la vache, cette souche de bactérie est appelée **Bacille de Calmette et Guérin (BCG)**, cause une tuberculose légère. On injecte ces bactéries à des souris saines dans les conditions représentées dans le document suivant.



Expérience 1 : la souris témoin (S1) meurt après son injection par BK : on conclut que BK est mortel pour la souris et que la réponse immunitaire contre cet antigène n'est pas naturelle.

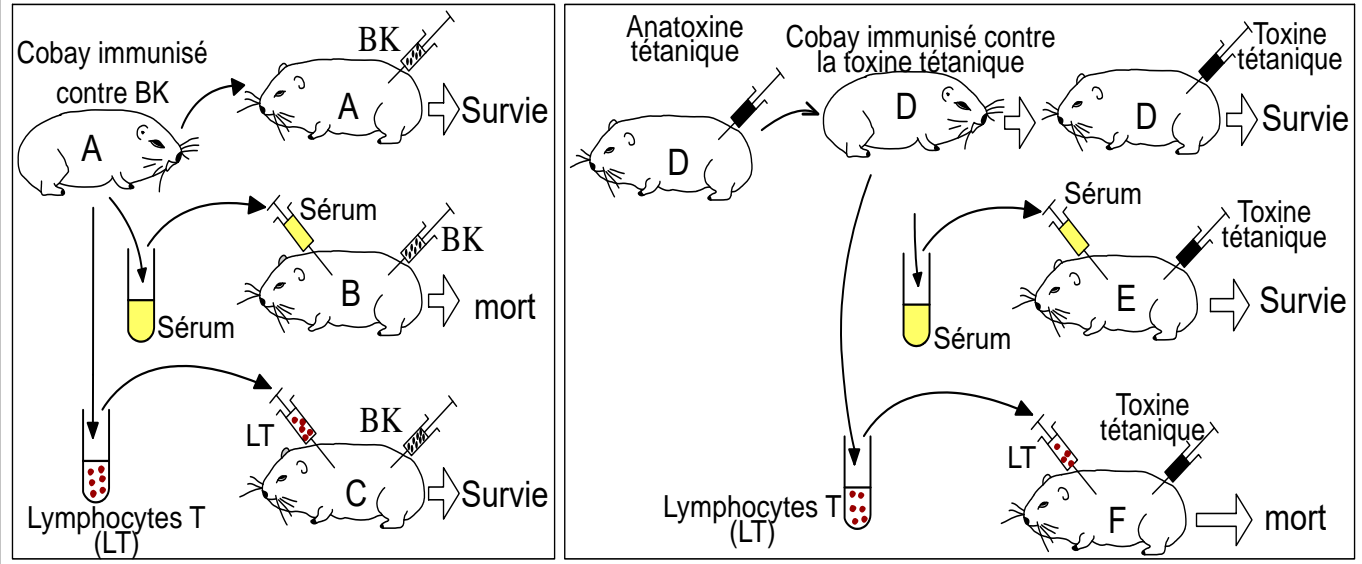
Expérience 2 : La souris S2 reste vivante après son injection par BK: le BCG a immunisé la souris contre le bacille de Koch. On conclut de cette expérience que la réponse contre BK est **une réponse immunitaire acquise** *مناعة مكتسبة*, en effet, l'animal acquiert cette immunité après avoir rencontré l'antigène.

Expérience 3 : La souris immunisée contre BK meurt après son injection par les pneumocoques S : Le BCG n'a pas immunisé la souris contre les pneumocoques S. On conclut de cette expérience que la réponse contre BK est une **réponse immunitaire spécifique** *مناعة نوعية*, elle est dirigée contre un antigène précis.

II/ la réponse immunitaire adaptative se fait par deux voie : voie cellulaire et voie humorale

Document 2 :

- * Le bacille tétanique et le bacille diphtérique *عصيات الكزاز والديفتيريا* sont morbides à cause des substances appelées : **toxines** السمينات qu'elles secrètent dans le milieu intérieur. Sous l'effet de certains facteurs comme la température et le formol, ces toxines perdent leur pouvoir virulent sans perdre leur capacité de déclencher une réponse immunitaire spécifique, ces toxines atténuées sont appelées **anatoxines** الذوفان
- * Le document suivant résume les résultats d'expériences réalisées sur des cobayes :



Sérothérapie : Injection de sérum riche en anticorps spécifiques à l'antigène agresseur.

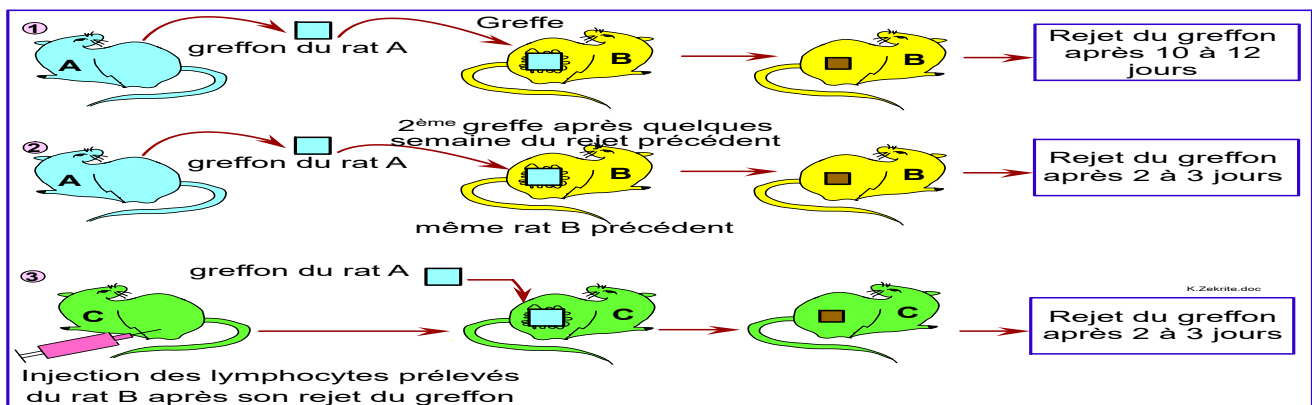
La réponse adaptative (spécifique et acquise) se réalise par deux voie :

- * **Une voie cellulaire** faisant intervenir les lymphocytes T : exemple la réponse contre BK (le cobaye C, non immunisé contre BK a échappé à la mort grâce au LT qui lui ont été transmise à partir de l'animal A immunisé contre cet antigène).
- * **Une voie humorale** grâce à des substances véhiculées par le sérum appelées anticorps مضادات الأجسام (le cobaye E, non immunisé contre la toxine tétanique a échappé à la mort grâce au sérum qui lui a été transmis à partir de l'animal D immunisé contre cet antigène).

III/ La réponse immunitaire adaptative se caractérise par une mémoire

Document 1 : Mémoire immunitaire de l'immunité à voie cellulaire

On propose les expériences suivantes réalisées sur des rats A, B et C. Les rats B et C sont de la même lignée (ont des CMH identiques) alors que le rat A appartient à une souche différente à celle de B et C.



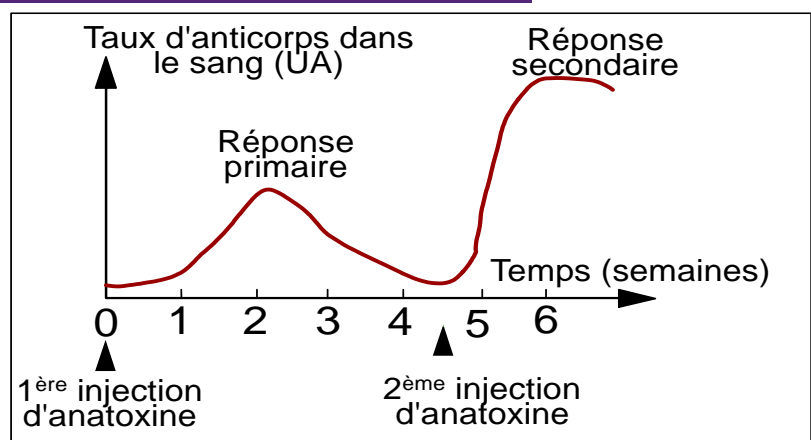
Expérience 1 : L'allogreffe cutanée du rat A au rat B a été rejetée, il s'agit d'une réponse immunitaire, en effet les cellules immunitaires du rat B reconnaissent le greffon issu du rat A comme élément du non soi puisque son CMH est différent et elles le détruisent. Le mécanisme de reconnaissance et d'exécution du rejet de l'antigène demande une durée relativement longue (12 jours).

Expérience 2 : La durée du rejet lors de la 2^{ème} greffe (réponse secondaire) est plus courte que la durée du rejet lors de la première greffe (réponse primaire), on conclut que le système immunitaire conserve en mémoire le premier contact avec l'antigène (il n'oublie pas ce contact), on parle d'une **mémoire immunitaire**. ذاكرة مناعية.

Expérience 3 : Les lymphocytes du rat C sont devenus capables de reconnaître directement l'antigène (greffon du rat A donneur) qu'ils ont déjà reconnu auparavant, on conclut que la réponse et la mémoire contre les cellules du greffon est une immunité adaptative à voie cellulaire.

Document 2 : Mémoire immunitaire de l'immunité à voie humorale

On injecte deux fois un cheval par des petites doses d'anatoxine tétanique, puis on prélève régulièrement son sang pour évaluer la concentration des anticorps antitétaniques; Le graphique ci-contre représente les résultats obtenus.

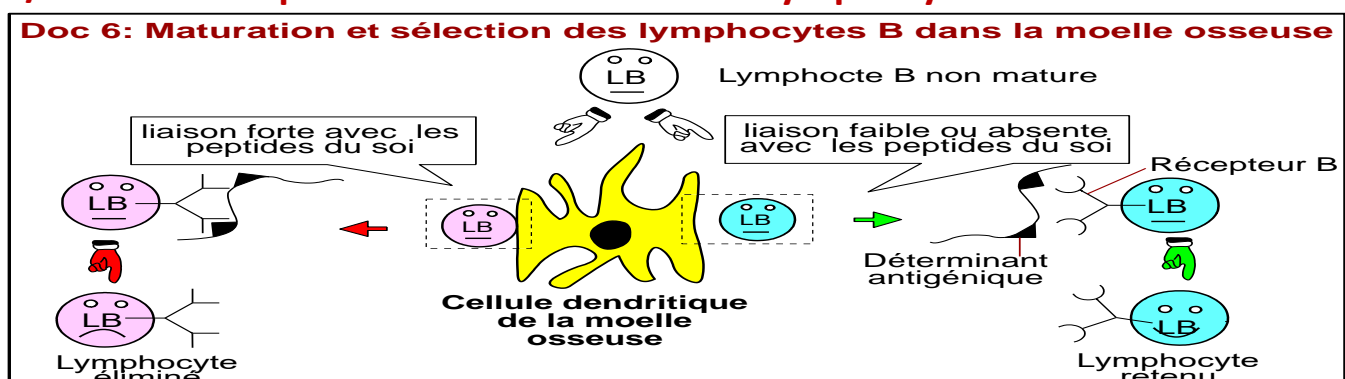


✳ La réponse immunitaire humorale secondaire est immédiate (très rapide) et plus forte que la réponse primaire. On conclut que la réponse à voie humorale est aussi caractérisée par **une mémoire immunitaire**.

✳ On conclut des expériences précédentes que les cellules de l'immunité adaptative (LT et LB) sont dotées d'une mémoire immunitaire faisant de la réponse immunitaire secondaire une réponse plus rapide et plus efficace.

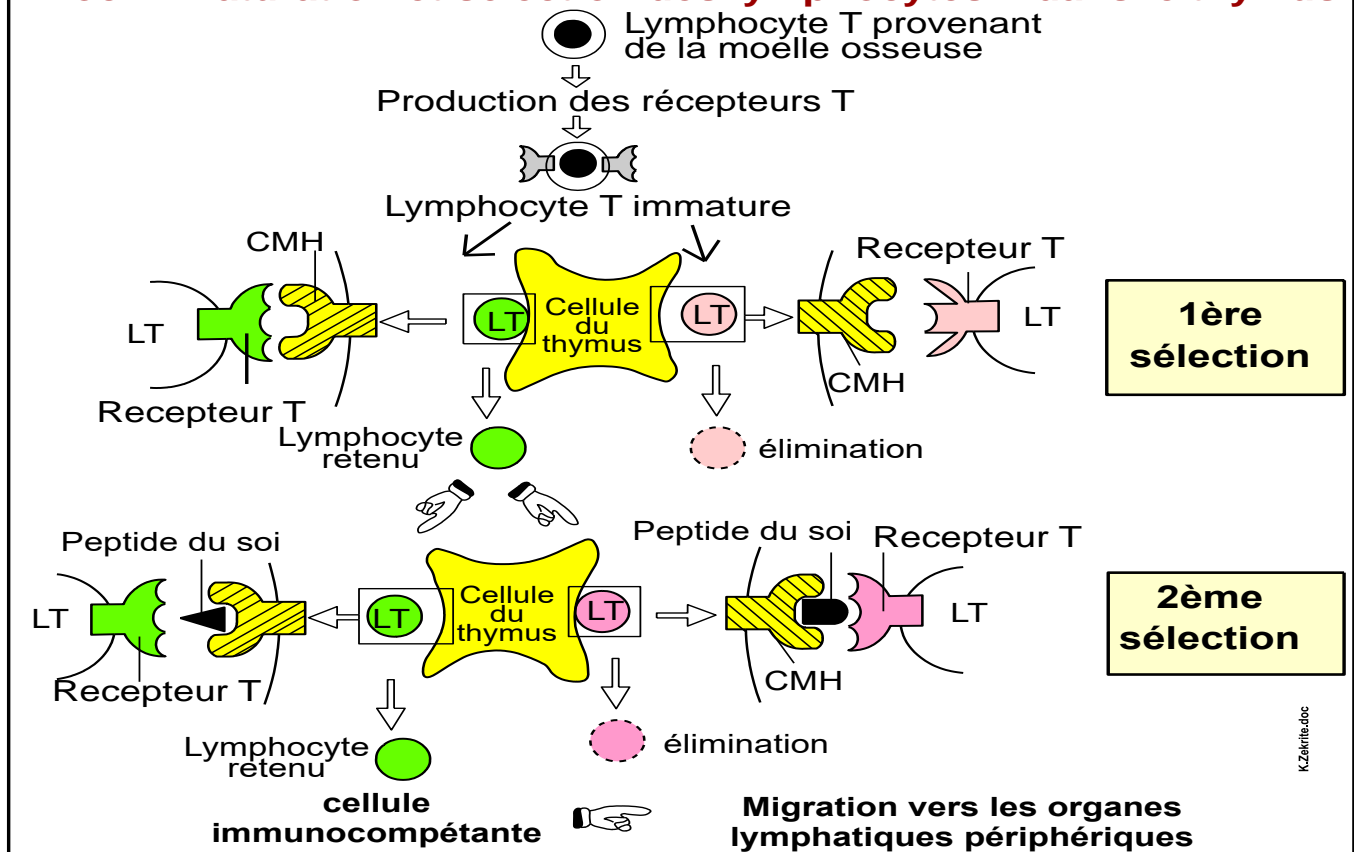
✳ La propriété de la mémoire immunitaire est exploitée médicalement pour aider le système immunitaire à faire face aux antigènes pathogènes, en effet, **le principe de la vaccination est basé sur la mémoire immunitaire**.

V/ Immunocompétence ou maturation des lymphocytes B et T.



* Dans la moelle osseuse rouge, les lymphocytes B subissent une sélection négative qui consiste à éliminer ceux dont les récepteurs se fixent fortement avec les peptides du soi présentés par les cellules dendritiques de la moelle osseuse, alors que les LB qui ne se fixent pas fortement avec les peptides du soi sont retenus. Les lymphocytes retenus sont qualifiés de **lymphocytes B immunocompétents** خلايا ذات كفاءة مناعية. Ils migrent vers les organes lymphoïdes périphériques où ils s'accumulent.

Doc 7: Maturation et sélection des lymphocytes T dans le thymus

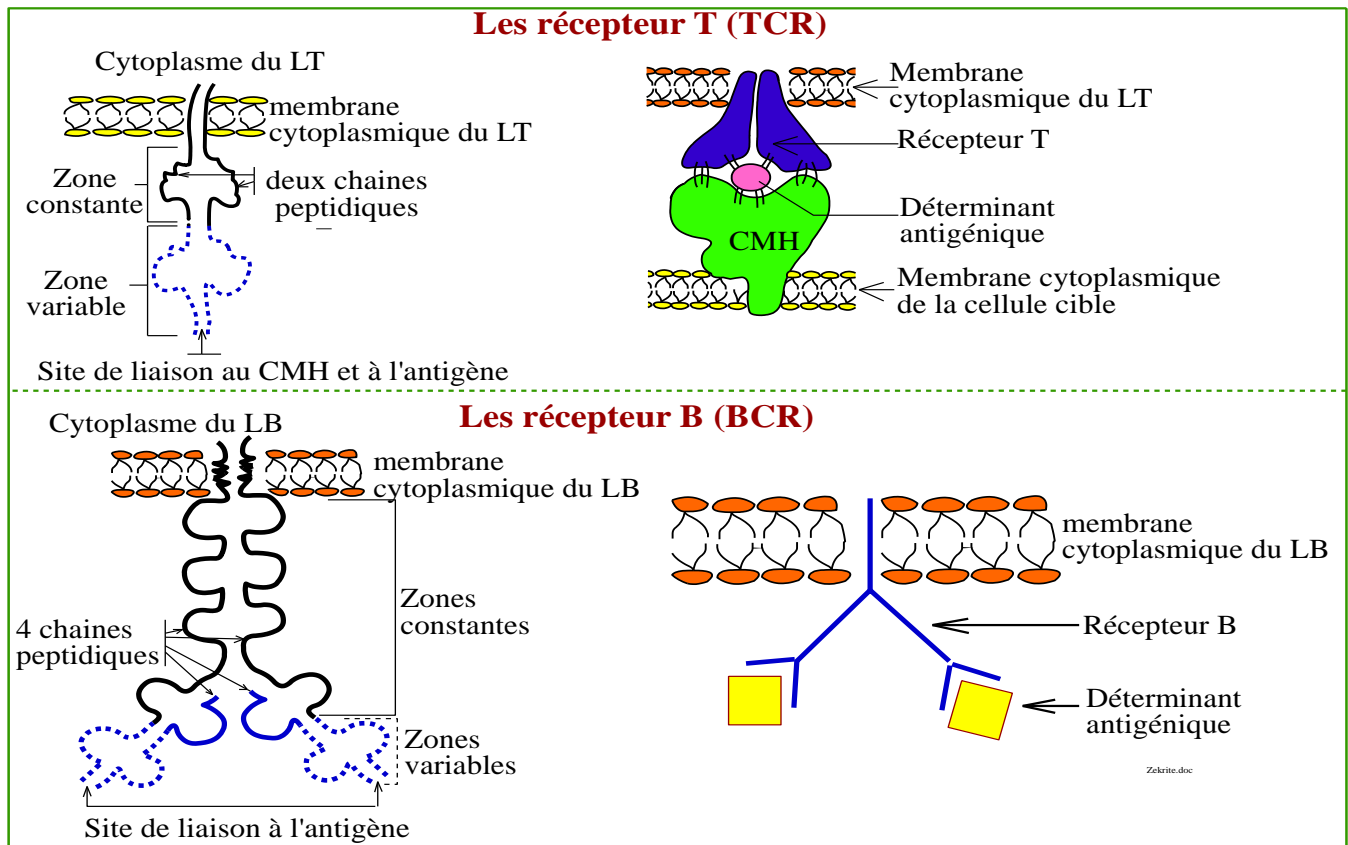


* Les lymphocytes T acquièrent leur immunocompétence au niveau du thymus. En effet après la production des récepteurs membranaires des lymphocytes T, ces derniers subissent :

- ★ Une première sélection, dans la partie corticale du thymus, elle consiste à leur présenter les molécules du CMH du soi par les cellules thymoïdes, ainsi :
 - Les lymphocytes T qui se lient spécifiquement au CMH II ne produisent que les molécules CD4 et constitueront les lymphocytes T4.
 - Les lymphocytes T qui se lient spécifiquement au CMH I ne produisent que les molécules CD8 constitueront les lymphocytes T8.
 - Les lymphocytes qui ne montrent aucune affinité au CMH du soi seront détruits.
- ★ Une deuxième sélection : dans zone médullaire du thymus, les lymphocytes T possédants des récepteurs T capables de reconnaître le soi présenté par les molécules de CMH sont éliminés, les autres sont conservés et seront considérés des LT immunocompétents. Ils migrent vers les organes lymphoïdes périphériques où ils se stockent.

IV/ Les récepteurs des lymphocytes B et T

★ Les lymphocytes portent sur leur membrane plasmique des récepteurs responsables de la reconnaissance spécifique d'un antigène étranger : voir fig ci-dessous.



★ Les récepteurs T sont des molécules protéiques formées de deux chaînes peptidiques α et β .

★ Les récepteurs B (ce sont des types d'anticorps) sont des molécules protéiques formées de 4 chaînes peptidiques.

★ Chacune des chaînes des récepteurs B et T possède :

- Une partie constante (C) semblable chez toutes les cellules T ou B de l'organisme.
- Une partie variable (V) qui diffère d'un clone de lymphocytes à une autre.

★ Les récepteurs T présentant deux sites de fixation situés au niveau de la partie variable:

- ◆ Un site de fixation du déterminant antigénique.
- ◆ Un site de fixation du CMH de la cellule présentatrice du déterminant antigénique.

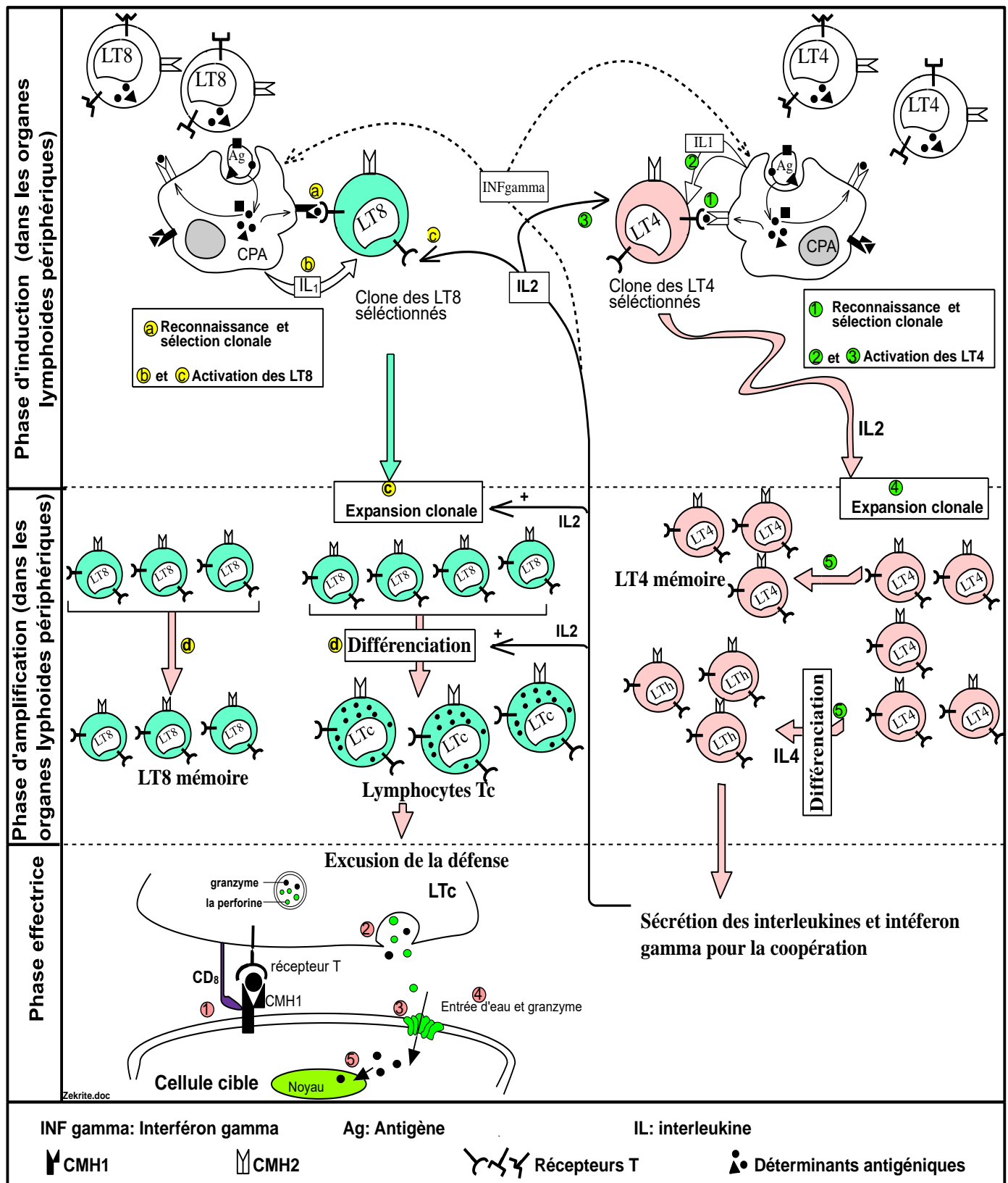
De ce fait, **les cellule T ne reconnaissent un antigène que s'il est présenté par le CMH ; on parle d'une double reconnaissance.**

★ Au niveau de la partie variable, les récepteurs B présentent un site de fixation spécifique au déterminant antigénique. Ainsi **les lymphocytes B reconnaissent et se fixent directement sur l'antigène sans intermédiaire du CMH.**

Clone de lymphocytes : désigne l'ensemble des lymphocytes qui ont des récepteurs semblables. On note une grande diversité des clones, en effet chez l'Homme on dénombre plus de 10^8 clones de lymphocytes T et plus de 10^{12} clones de lymphocytes B.

Etapes de la réponse immunitaire adaptative à voie cellulaire

➤ Schéma explicatif des étapes de la réponse à médiation cellulaire



Les interleukines et les interférons sont des cytokines de différents types, ce sont des petites protéines qui agissent à distance sur d'autres cellules pour réguler leur activité et fonction.

La réponse adaptative à médiation cellulaire se déroule dans les phases suivantes.

❁ **Phase d'induction** مرحلة التحسيس:

- Lorsque l'antigène pénètre dans les tissus, il est phagocyté par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui peuvent être des macrophages ou des cellules dendritiques.

- Ces cellules exposent à leur surface, les déterminants antigéniques de l'antigène fixés sur leurs protéines CMH (I et II) et se déplacent vers le ganglion lymphatique le plus proche de la zone d'infection.

- A cet endroit, se fait la reconnaissance des lymphocytes spécifiques aux déterminants antigéniques présentés par les CPA, en effet :

♦ Les lymphocytes T8 se fixent aux épitopes présentés par le CMH I.

♦ Les lymphocytes T4 se fixent aux épitopes présentés par le CMH II.

- Cette double liaison permet la sélection des lymphocytes spécifiques à l'antigène, on parle de sélection clonale.

- L'activation des lymphocytes T4 et T8 sélectionnés, nécessite :

♦ Une coopération directe par contact physique entre la CPA et les LT8 et entre CPA et les LT4.

♦ Une coopération indirecte par des interleukines (IL1 et IL2).

- L'IL1 est secrété par les CPA et active les LT4 et les LT8.

- L'IL2 est secrété par les LT4 activés, ce médiateur permet une auto activation des LT4 et une activation des LT8.

❁ **Phase d'amplification** مرحلة التضخم :

Cette phase est formée de deux étapes :

- **Etape de multiplication ou expansion clonale** : Durant cette étape, les lymphocytes T8 et T4 sélectionnés et activés se multiplient sous le contrôle de l'interleukine 2 qui provient des LT4 (plutôt LTh). Ils forment des clones (groupe de cellules identiques). Chaque clone provient de la prolifération d'un seul lymphocyte. On parle donc d'une expansion clonale.

- **Etape de différenciation** مرحلة التفرق: Au cours de cette étape,

♦ Les lymphocytes T8 se transforment en lymphocytes cytotoxique LTc. Contenant des vésicules golgiennes riches en particules protéiques appelées :

la perforine et granzymes.

♦ Les lymphocytes T4 se différencient en cellules auxiliaires (LTh = helper) capables de synthétiser les interleukines (2 et 4 et 5....) et les interférons gamma (IFN γ).

Remarque : l'interféron γ (IFN γ) secrété par les LTh stimule les macrophages et les LB, il donne aussi un signal aux différents cellules pour qu'elles résistent aux virus.

❁ **Phase effectrice** مرحلة التنفيذ: Pendant cette phase

♦ Les lymphocytes cytotoxiques (LTc) quittent les ganglions lymphatiques et se répartissent dans tout l'organisme à la recherche des cellules cibles présentant les épitopes de l'antigène grâce à leur CMH I.

♦ Suite à la double reconnaissance du lymphocyte Tc et des cellules cibles (récepteur T – CMH I et récepteur T – épitope), les lymphocytes cytotoxiques libèrent la perforine et le granzyme (enzyme).

♦ En présence du calcium, les particules de perforine se fixent sur la membrane cytoplasmique de la cellule cible et y provoquent des pores.

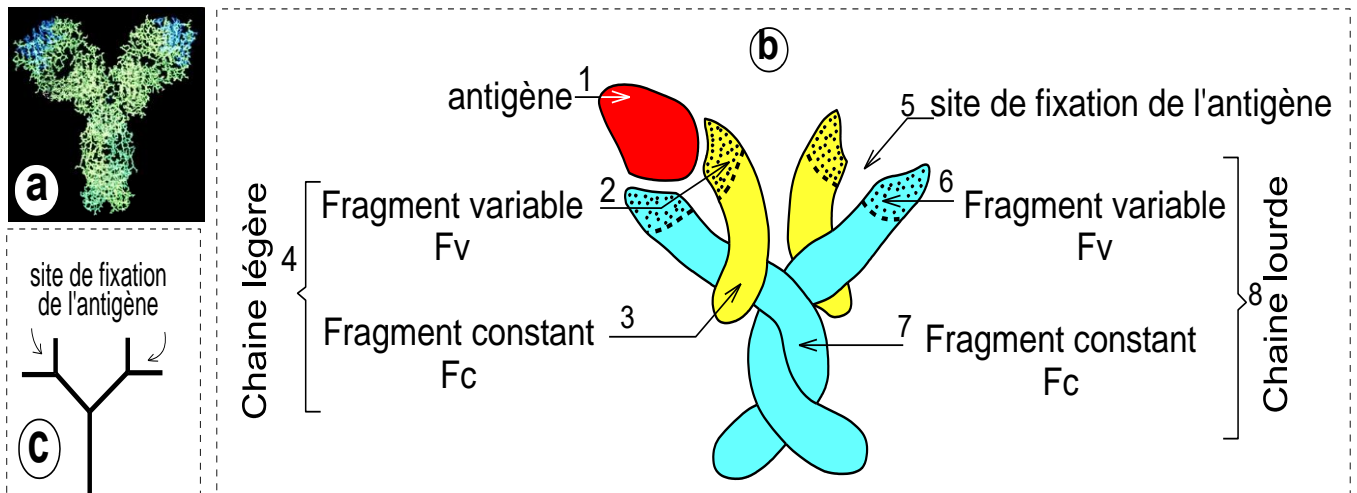
♦ A travers ces pores, il y'a entrée massive d'eau, ce qui éclate la cellule, d'autre part, le granzyme entre dans la cellule cible à travers ces pores et active des enzymes ADN^{ases} qui détruisent l'ADN de la cellule et induisent sa mort. Ce phénomène est appelé **cytotoxicité ou apoptose** السمية الخلوية .

La réponse immunitaire adaptative à voie humorale

La réponse immunitaire à médiation humorale est une réponse acquise dont les effecteurs sont les anticorps véhiculés par le plasma et qui déclenchent une attaque contre l'antigène qui a provoqué leur synthèse.

I/ Nature et structure des anticorps

★ Les anticorps sont des protéines plasmatiques de type **y globulines**, on les appelle pour cette raison **immunoglobulines**, on les symbolise par **Ig**.



▲ Structure moléculaire de l'anticorps

★ Chaque anticorps comprend :

- Deux chaînes peptidiques identiques légères désignées chaînes L (light)
- Deux chaînes peptidiques identiques lourdes désignées par chaînes H (Heavy)

★ Ces quatre chaînes sont liées entre elles par des liaisons chimiques et présentent une structure tordue ملتوية en forme de « Y ».

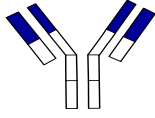
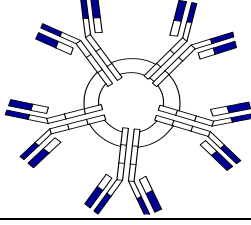
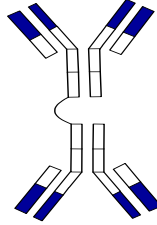
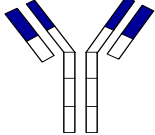
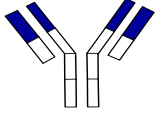
★ Chacune des quatre chaînes de l'anticorps comporte 2 zones :

- Une zone constante (C) semblable chez tous les anticorps du même type.
- Une zone variable (V) différente d'un anticorps à l'autre. Cette zone comporte le site de fixation de l'antigène, elle définit donc la spécificité de l'anticorps envers son antigène.

★ Chaque anticorps comporte **deux sites** de fixation de l'antigène.

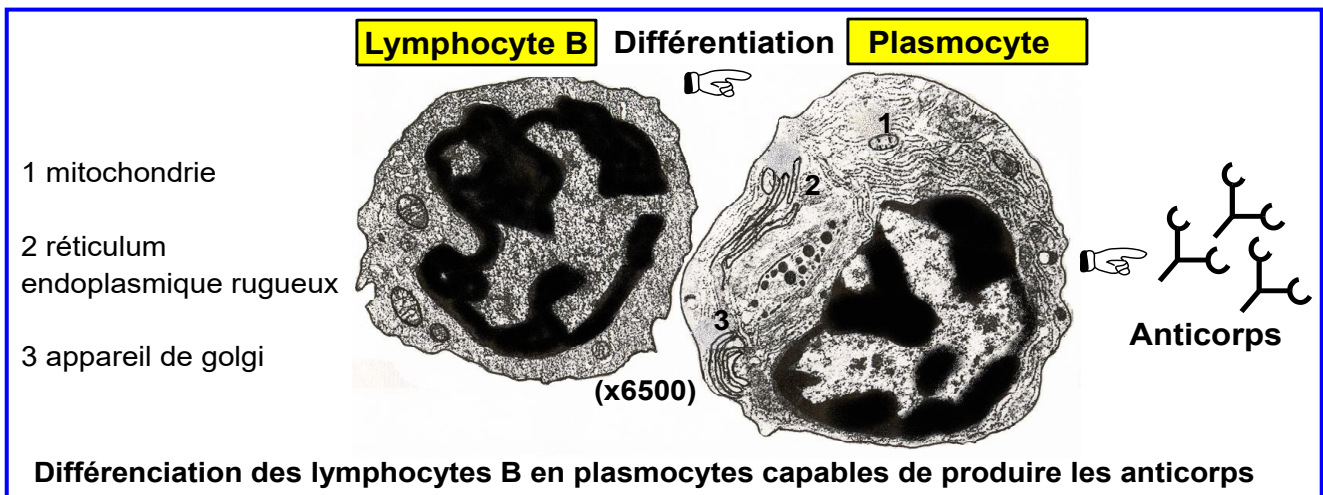
★ La zone variable d'un anticorps détermine sa spécificité vis-à-vis du déterminant antigénique.

- ★ La zone constante d'un anticorps détermine la classe à laquelle il appartient. Ainsi, on distingue 5 classes d'anticorps : Ig G, Ig A, Ig M, Ig D et Ig E (voir fig au-dessous)
- ★ Les Immunoglobulines de type M (Ig M) sont les récepteurs membranaires des lymphocytes B.

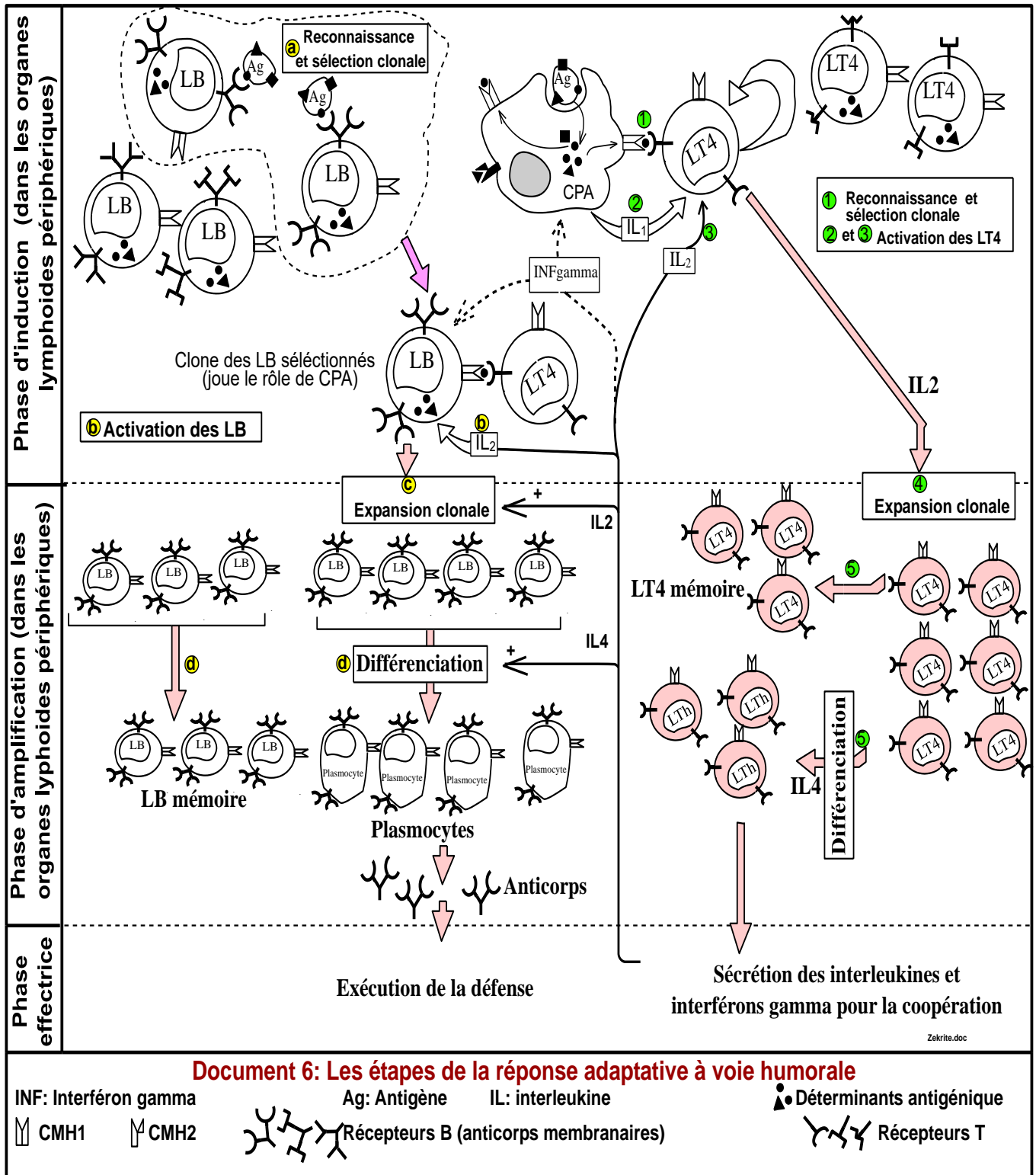
Les différentes classes d'anticorps					
Types d'anticorps	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
					
% par rapport au total des Ig	70 à 75%	10%	15 à 20%	Traces	Traces
Principales propriétés	Traversent le placenta	Ne traversent pas le placenta	- Se trouvent principalement dans les sécrétions. - Ils assurent une immunisation locale	- Se fixent sur les mastocytes. - Rôle dans l'allergie.	Fixées sur les LB mobiles
	- Ils sont libres ou fixes - Ils activent le facteur du complément et les macrophages				

II/ Qui synthétise les anticorps ?

- Les plasmocytes sont les cellules productrices des anticorps.
- La synthèse des anticorps nécessite :
 - La différenciation des lymphocyte B en plasmocytes : cellules riches en organites favorisant la synthèse des protéines.
 - Une collaboration تعاون entre les cellules immunitaires : lymphocyte B, lymphocytes T4 (auxiliaires) et les macrophages qui jouent le rôle de CPA.



III/ Les étapes de la réponse immunitaire adaptative à voie humorale



La réponse adaptative à médiation cellulaire se déroule dans les phases suivantes.

① Phase d'induction *مرحلة التحسيس:*

🌱 Lorsque l'antigène pénètre dans les tissus, il est phagocyté par les CPA. Ces cellules vont présenter les déterminants antigéniques par leurs CMH et se déplacent vers le ganglion lymphatique le plus proche de la zone d'infection. A cet endroit, les lymphocytes T4 spécifiques vont être sélectionné et activée de la même manière décrite dans les étapes de l'immunité cellulaire

❁ D'autre part, les lymphocytes B fixent et **reconnaissent directement** les déterminants antigéniques qui sont complémentaires à leurs récepteurs B, ce contact permet la sélection clonale des lymphocytes B spécifiques à l'antigène, ces derniers exposent des déterminants antigéniques par leurs molécules CMH (ils jouent alors le rôle de cellules CPA). Ces lymphocytes B présentatrices se lient avec les lymphocytes T4 déjà activés par le même antigène, ce contact physique ainsi que l'effet de l'interleukine 2 sont nécessaires pour déclencher l'activation des lymphocytes B sélectionnés au paravent.

② **Phase d'amplification** **مرحلة التضخم** :

Cette phase est formée de deux étapes :

- **Etape de la multiplication ou expansion clonale** : Durant cette étape, les lymphocytes B activés se multiplient sous l'effet des interleukines 2 pour former des clones (groupe de cellules identiques), les lymphocytes T4 subissent la même évolution. On parle donc d'une expansion clonale.

- **Etape de différenciation** **مرحلة التفرق** : Au cours de cette étape, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes capables de produire les anticorps sous le contrôle de l'IL4. Les lymphocytes T4 se différencient en cellules auxiliaires (LTh = helper). Un certain nombre des cellules T4 et B ne se différencie pas et constitue ce qu'on appelle des cellules mémoires (voir plus loin cette notion).

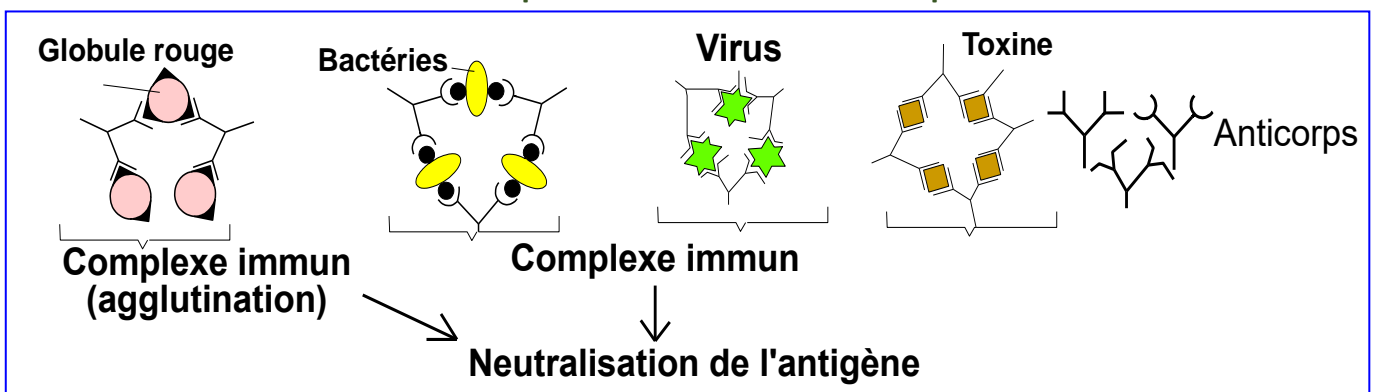
③ **Phase effectrice** **مرحلة التنفيذ** :

❁ Pendant cette phase les plasmocytes produisent les anticorps, ces derniers sont distribués par la lymphe et le sang sur tout le corps à la recherche des antigènes cibles présentant les épitopes qui ont induit cette réponse immunitaire.

❁ Les anticorps synthétisés favorisent la neutralisation de l'antigène par diverses manières :

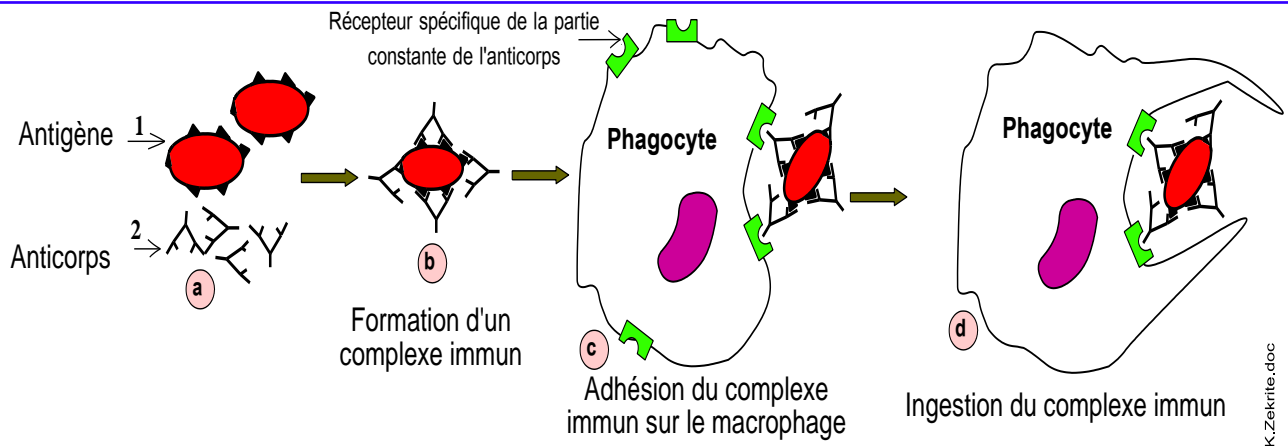
❁ La formation de **complexes immuns** : les anticorps se fixent sur les antigènes ce qui conduit à la neutralisation **إبطال مفعول** de l'effet de l'antigène, c'est-à-dire le rendre inactif (biologiquement inerte).

✔ **Rôle des anticorps dans la formation du complexe immun**

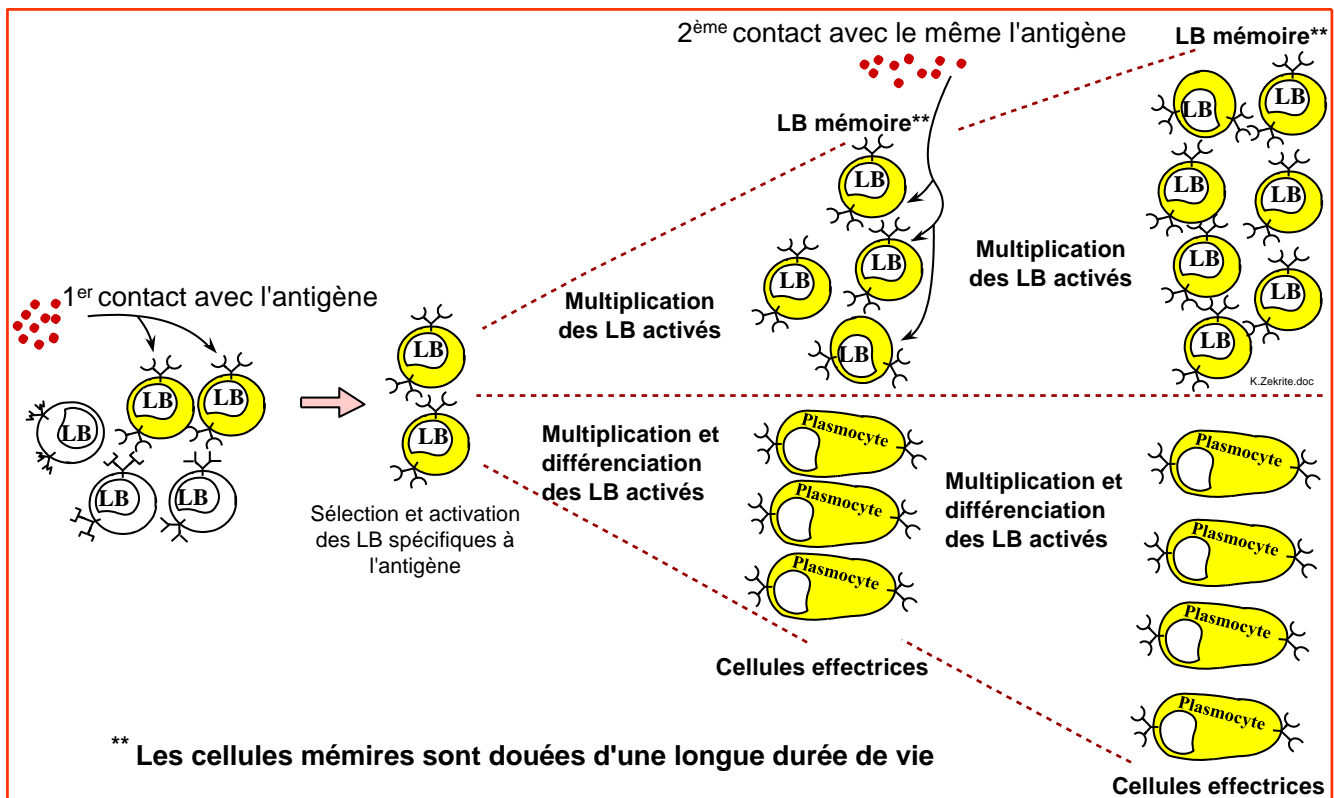


❁ Les complexes immuns ainsi formés activent le facteur du complément, celui-ci crée les complexes d'attaque membranaire à la surface des cellules cibles, ce qui provoque la lyse de ces cellules.

❁ Les complexes immuns ainsi formés favorisent **l'opsonisation** (recouvrement) de l'antigène, ce qui facilite la phagocytose de ces complexes par les phagocytes (fig ci-dessous).



Mécanisme de la mémoire immunitaire



- Lors de la phase d'amplification de la première réponse immunitaire, une partie des lymphocytes (qui ont déjà eu contact avec un antigène donné) ne se différencie pas et donnent des **lymphocytes mémoires** caractérisées par **une longue durée de vie**.
- Ainsi, se forme une réserve importante de cellules capables de reconnaître l'antigène déjà rencontré directement et rapidement après avoir franchi des barrières naturelles de l'organisme.
- De ce fait la réponse immunitaire secondaire est plus rapide et plus efficace. On signale que ce stock de cellules mémoire s'amplifie en fonction des contacts répétés avec

le même antigène, une réponse immunitaire tertiaire est plus efficace que la réponse secondaire.

Dysfonctionnements du système immunitaire

Le système immunitaire peut connaître des dérèglements de fonctionnement. Parmi ces dysfonctionnements on peut citer :

- ✿ L'allergie ou l'hypersensibilité :
- ✿ Le déficit immunitaire = immunodéficiences : exemple le SIDA .

Les allergies

I/ Définitions :

✿ L'allergie est une hypersensibilité c a d une réponse exagérée de l'organisme contre des substances, généralement non pathogènes appelées **allergènes**.

✿ L'allergie provoque des symptômes variés, mais la plus part ont en communs des caractéristiques de l'inflammation :

- Gonflement, rougeur, démangeaison et douleurs au niveau des tissus qui sont en contact avec l'allergène.

- Sécrétion de mucus par les tissus muqueux (écoulement nasal).

- Eternuements عطس

- Contraction des muscles lisses (des bronches, de l'estomac, des intestins...).

✿ On distingue plusieurs types de maladies allergiques : l'asthme, le rhume des foies (rhinite الزكام الأنفي الدائم), la conjonctivite, l'eczéma, l'urticaire, le choc anaphylactique...

✿ Un allergène est une substance capable de provoquer une réaction allergique chez un sujet préalablement sensibilisé lorsqu'il est à son contact (le plus souvent par contact avec la peau, inhalation استنشاق, ou ingestion). Les allergènes sont présents dans l'environnement (dans l'air, l'alimentation, les médicaments...) et ils sont variés : acariens, grains de pollen, poils des chats, venin d'insectes, produits chimiques, aliments (ex le gluten) ...

✿ Un choc anaphylactique : est une réaction allergique grave, immédiate et généralisée : il y a risque de mort si on n'intervient pas rapidement. Les causes peuvent être diverses : allergies alimentaires, médicamenteuses (pénicilline par ex), piqûres de guêpes, d'abeilles... Le choc anaphylactique présente plusieurs symptômes associés : urticaire (حكة شديدة), œdème, vomissements, baisse de la pression artérielle dans le cerveau, asphyxie اختناق.

II/ les effecteurs de la réaction allergique :

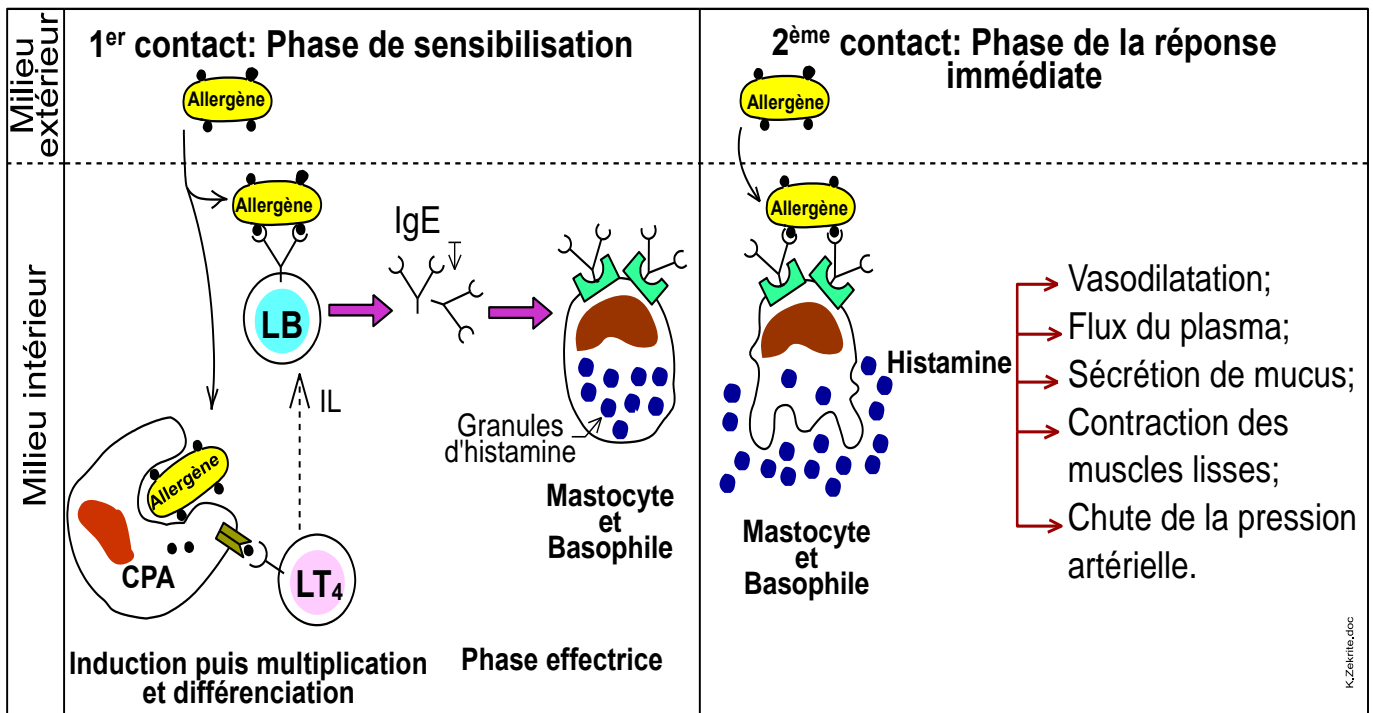
- Mastocytes et granulocytes basophiles.

- Histamine.

- Les anticorps de type IgE : le sérum des personnes allergiques contient des concentrations très élevées de IgE

III/ Les étapes de la réponse allergique

➤ Schéma résumant les étapes de la réponse allergique



La réaction allergique se déroule en 2 temps :

★ **Une phase de sensibilisation :** lors du 1^{er} contact avec l'allergène, les lymphocytes B reconnaissent l'allergène, s'activent, se multiplient et se différencient en plasmocytes qui sécrètent une grande quantité d'IgE spécifiques à l'allergène. Ces anticorps se fixent sur les mastocytes et les basophiles (granulocytes)

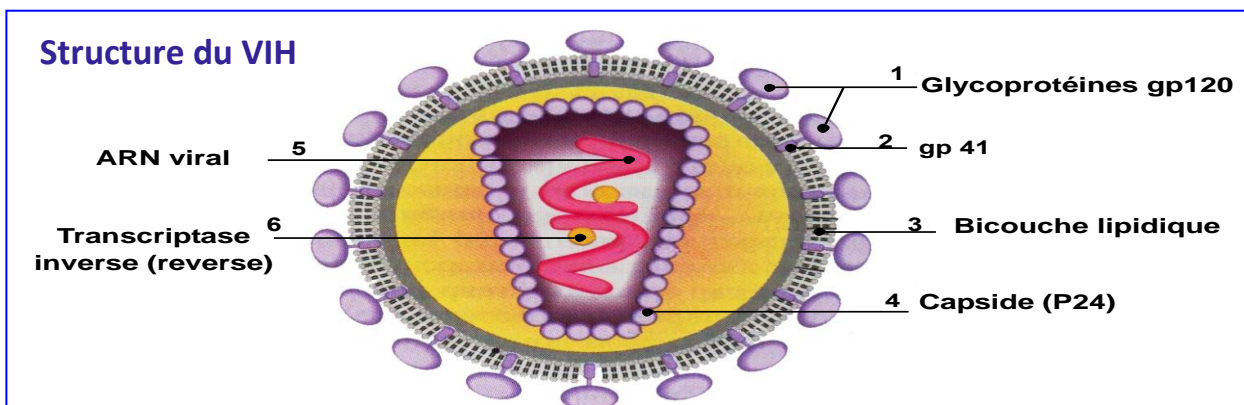
★ **Une phase de réaction allergique immédiate :** au cours d'un 2^{ème} contact avec le même allergène, celui-ci se fixe sur les IgE portés par les mastocytes et les basophiles, ce qui les active et ils sécrètent leurs médiateurs chimiques de l'inflammation comme l'histamine.

Remarque : Après quelques heures, on peut observer parfois la manifestation de ce qu'on appelle **une hypersensibilité retardée**.

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Le SIDA est un effondrement grave du système immunitaire dû à une infection par le **Virus d'ImmunoDéficience Humaine (VIH)**

I/ Structure du VIH

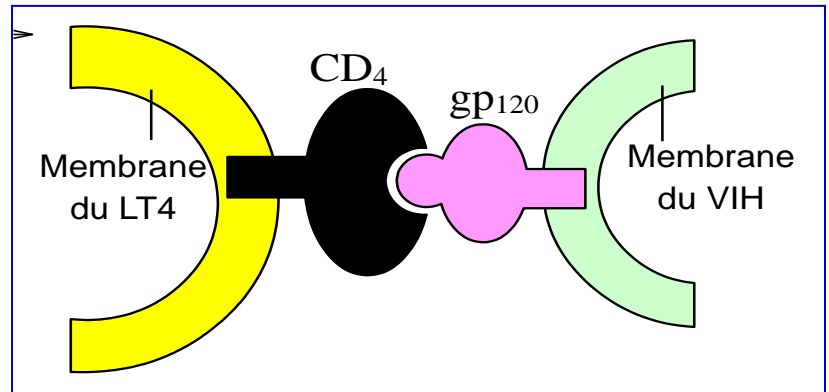


★ Le VIH est une très petite particule limitée par une enveloppe lipidique à laquelle sont fixées des protéines parmi lesquelles on trouve les glycoprotéines **gp 120**. Le VIH renferme une capsidie centrale contenant deux molécules d'ARN accompagnée chacune d'une molécule enzymatique : la transcriptase inverse (=reverse).

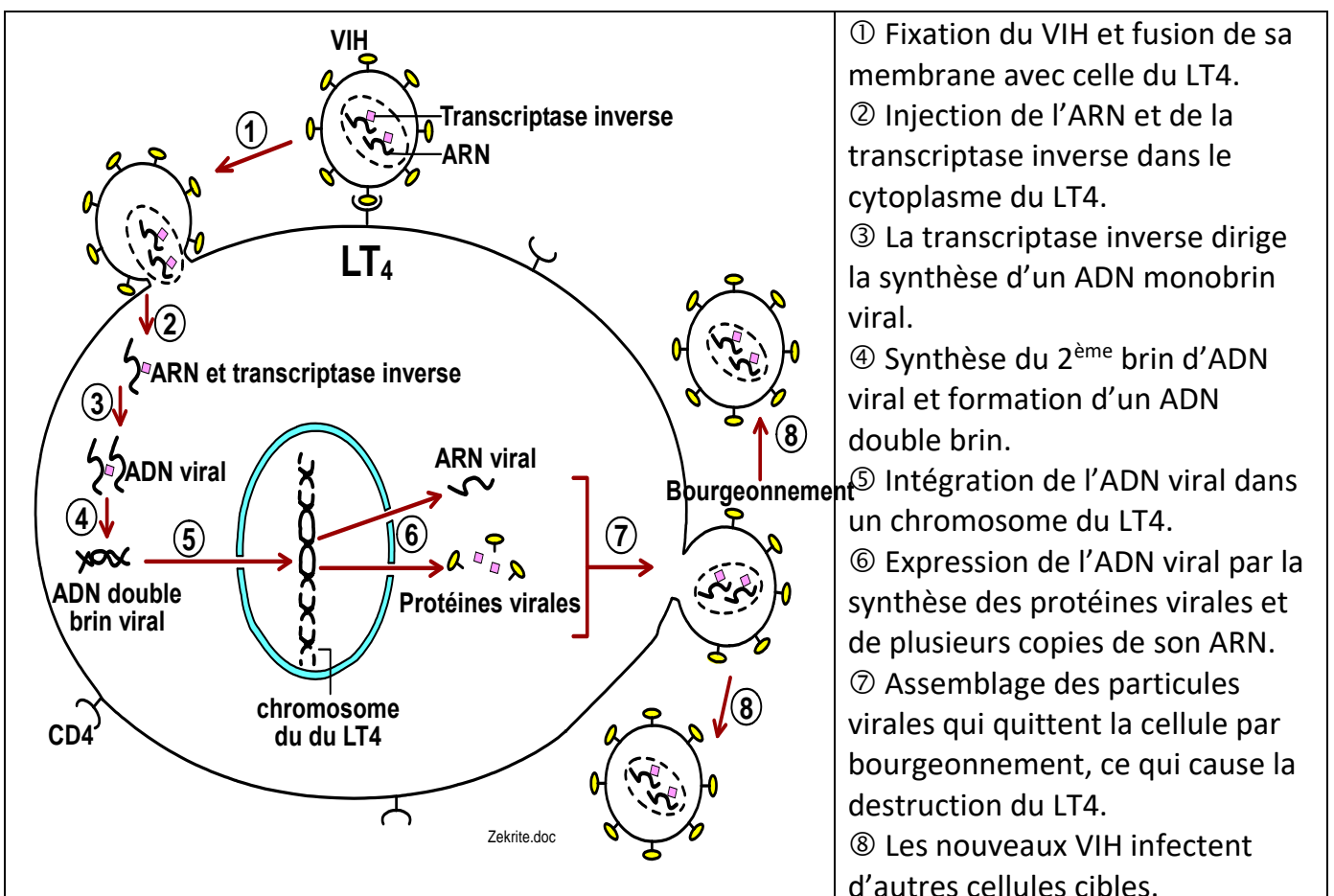
★ Le VIH est un **rétrovirus** car son matériel génétique est formé d'ARN (et non d'ADN).

II/ Pourquoi le VIH s'attaque-t-il spécifiquement aux lymphocytes T4

La fixation du VIH sur la surface de la cellule hôte est assurée par la complémentarité entre sa glycoprotéine gp120 et le marqueur CD4 présent à la surface des macrophages et des cellules dendritiques, mais surtout à la surface des LT4, c'est ce qui explique la grande affinité du VIH aux LT4



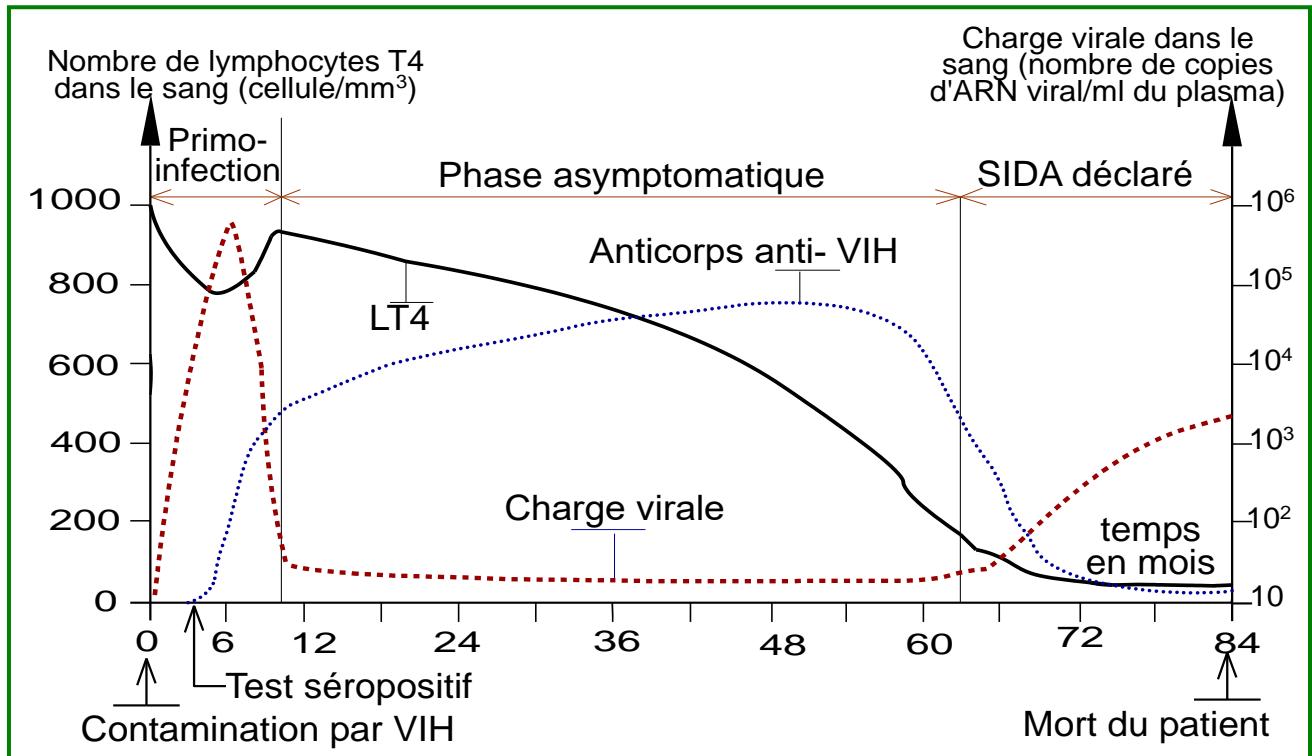
III/ Cycle de vie du VIH au sein d'un lymphocyte T4



Un lymphocyte T4 infecté produit environ 1000 nouveaux virus avant de mourir. En phase finale de la maladie, l'ensemble des cellules infectées de l'organisme peut produire jusqu'à dix mille milliards de virus en 24 heures.

- ★ Le VIH, comme tout virus, est un parasite obligatoire ; il infecte de préférence les lymphocytes T4. Le cycle de vie du VIH commence par l'injection de son génome et la fusion de ce matériel dans la cellule hôte.
- ★ Le cycle de vie du VIH peut s'arrêter à ce stade de fusion, le virus peut rester à cet état latent pendant plusieurs années, dans ce cas le sujet est contagieux (معدِي), et séropositif, c.-à-d. que son sang contient des anticorps anti-VIH.
- ★ Lorsque le génome du VIH commence à s'exprimer, le virus se multiplie dans le LT4 au détriment de la machinerie cellulaire de cette cellule hôte, ainsi commence la destruction progressive de ces cellules immunitaires.

IV/ Les étapes d'évolution du SIDA



En l'absence de traitement, et suite à une contamination par le VIH, la maladie évolue selon les trois phases suivantes :

Première phase : primo-infection مرحلة الإصابة الأولية

- ★ C'est une phase aigüe (حادة) qui suit l'infection, caractérisée :
 - Au début par une grande prolifération du virus dans les LT4, entraînant une baisse significative du nombre de ces cellules immunitaires cibles.
 - Le système immunitaire activé, commence à synthétiser des anticorps anti-VIH ; à partir de ce moment, le sujet est dit **séropositif**. Les anticorps produits se chargent de la neutralisation des VIH circulants, c'est ce qui explique la diminution de la charge virale après le 6^{ème} mois et l'augmentation à nouveau des lymphocytes T4.
- ★ Au cours de cette phase **le sujet ne présente pas de signes caractéristiques du SIDA** à part les symptômes d'une grippe légère.

2^{ème} phase : phase asymptomatique مرحلة بدون أعراض

- ★ Les anticorps continuent leur phase effectrice contre les virus circulants, c'est ce qui explique une sorte de stabilité de la charge virale plasmatique.

Les virus intracellulaires continuent leur multiplication dans les LT4, mais à une vitesse lente, c'est ce qui explique la diminution progressive du nombre des LT4.

★ Pendant cette phase, le sujet ne présente pas de symptômes particuliers : **c'est un porteur asymptomatique**. Cette phase peut durer de quelques mois à plusieurs années.

Remarque : Les changements rapides des déterminants antigéniques (mutations) du VIH réduit l'efficacité des anticorps.

3^{ème} phase : Phase du SIDA déclaré مرحلة السيدا المعلنة

★ C'est une phase chronique, le nombre des LT4 descend **au-dessous d'un seuil de 200 cellules/mm³ de sang**. Cette chute marquée des LT4, prive le système immunitaire de la coopération cellulaire indispensable à toutes réponses immunitaires adaptative.

★ Des **maladies opportunistes** أمراض انتهازية se déclarent alors profitants de l'affaiblissement du système immunitaire. Parmi les maladies opportunistes de cette phase on peut citer : la tuberculose, le sarcome de Kaposi (cancer de la peau), un muguet de la bouche (blancheur et inflammation) ...

V/ Les tests de dépistage du VIH اختبارات الكشف عن الفيروس

Pour savoir si une personne est porteuse du VIH ou pas, on se base sur deux test :

★ **L'examen ELISA** : est basé sur la recherche des anticorps anti-VIH dans le sang de l'individu, si ces anticorps sont présents, l'individu est séropositif donc il est contaminé par le VIH. Si ces anticorps sont absents, l'individu est séronégatif donc il est sain.

★ **L'examen Westen-blot** : c'est un examen plus précis puisqu'on procède à la recherche direct de plusieurs protéines virales : Gp160, Gp120, P68, P52, Gp41 dans le sang de la personne.

correspond à une protéine virale.

VI/ Traitement du SIDA

Malheureusement, à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement qui permet de guérir du SIDA. Cependant, il existe des traitements qui empêchent la prolifération du virus en bloquant une des étapes de son cycle de vie et permettent ainsi de lutter contre l'apparition des symptômes :

- des inhibiteurs de la fixation du virus.
- des inhibiteurs de la transcriptase inverse (par le médicament AZT).
- des inhibiteurs de l'intégrase, enzyme qui assure la fusion de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule T4.

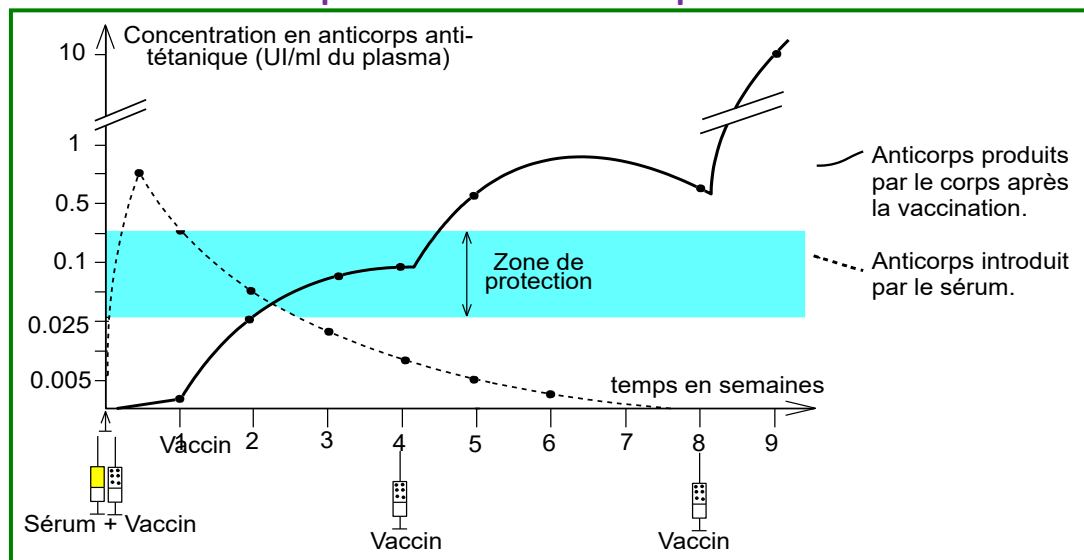
La trithérapie est un traitement basé sur l'utilisation simultanée de trois médicaments anti-VIH agissant sur différentes étapes du cycle de vie du virus.

Les moyens d'aide du système immunitaire

La vaccination, la sérothérapie et la greffe de la moelle osseuse sont des procédés de grande utilisation de nos jours pour aider le système immunitaire à défendre les antigènes pathogènes.

I/ La vaccination et la sérothérapie :

▼ Efficacité respective de la sérothérapie et de la vaccination



Principe de la vaccination :

La vaccination est une pratique médicale préventive **تقنية وقائية**, elle se base sur la mémoire immunitaire. Elle consiste à injecter (une fois ou plus) une personne par une forme non pathogène de l'agent responsable d'une maladie, qu'on appelle vaccin (microbe vivant atténué ou inactivé ou une molécule du microbe ou bien une anatoxine). En réponse à cette injection du vaccin, l'organisme développe une réponse immunitaire normale, et grâce au développement de la mémoire immunitaire, l'organisme devient capable d'affronter avec succès un éventuel contact avec le même agent de la maladie sous sa forme sévère.

Principe de la sérothérapie :

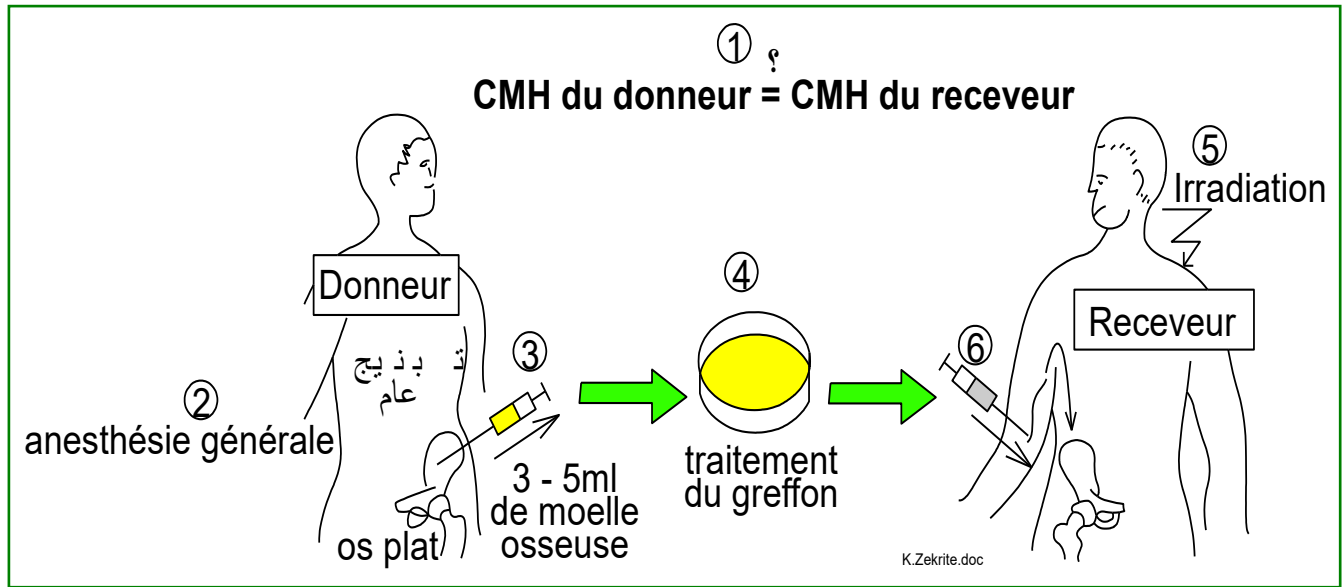
La sérothérapie est une pratique médicale thérapeutique (pour guérir) Elle consiste à injecter un patient contaminé par un agent pathogène (bactérie, virus, toxine ou même un venin) par un sérum sanguin très riche en anticorps spécifiques de l'antigène concerné. Le sérum sanguin provient d'un animale ou d'une personne immunisé contre l'agent pathogène.

Comparaison entre la vaccination et la sérothérapie :

Vaccination	Sérothérapie
Injection d'un antigène atténué.	Injection d'un sérum riche en anticorps
Effet spécifique	Effet spécifique
Moyen de prévention للووقاية	Moyen de thérapie للعلاج
Immunité acquise : système immunitaire actif.	Immunité transférée, le système immunitaire est passif.
Acquière une immunité lente mais dure longtemps (des mois et même des années).	Transmet une immunité immédiate mais dure peu de temps (quelques jours à quelques semaines).

Remarque : Les mutations nombreuses du VIH ont causé des difficultés pour la production d'un vaccin contre le SIDA.

II/ La greffe de la moelle osseuse **زراعة النخاع العظمي**:



La greffe de la moelle osseuse se déroule dans les étapes essentielles suivantes :

- ✳ Choix du donneur : taux suffisamment élevé d'histocompatibilité.
- ✳ Test d'histocompatibilité in vitro : on vérifie que les lymphocytes du donneur et du receveur ne réagissent pas entre eux.
- ✳ Prélèvement sous anesthésie générale du donneur, de quelques mm³ de moelle rouge des os plats.
- ✳ Traitement de cet échantillon : élimination des lymphocyte immunocompétents, élimination des globules rouge si le donneur porte un groupe sanguin ABO non compatible avec le receveur.
- ✳ Irradiation du receveur et son traitement par chimiothérapie pour détruire sa moelle malade. Le patient doit être mis dans une chambre stérile pour le protéger des infections.
- ✳ Injection de l'échantillon de moelle osseuse au receveur par voie veineuse, les cellules de la moelle prennent place automatiquement et progressivement au niveau des os.

Bonne chance

