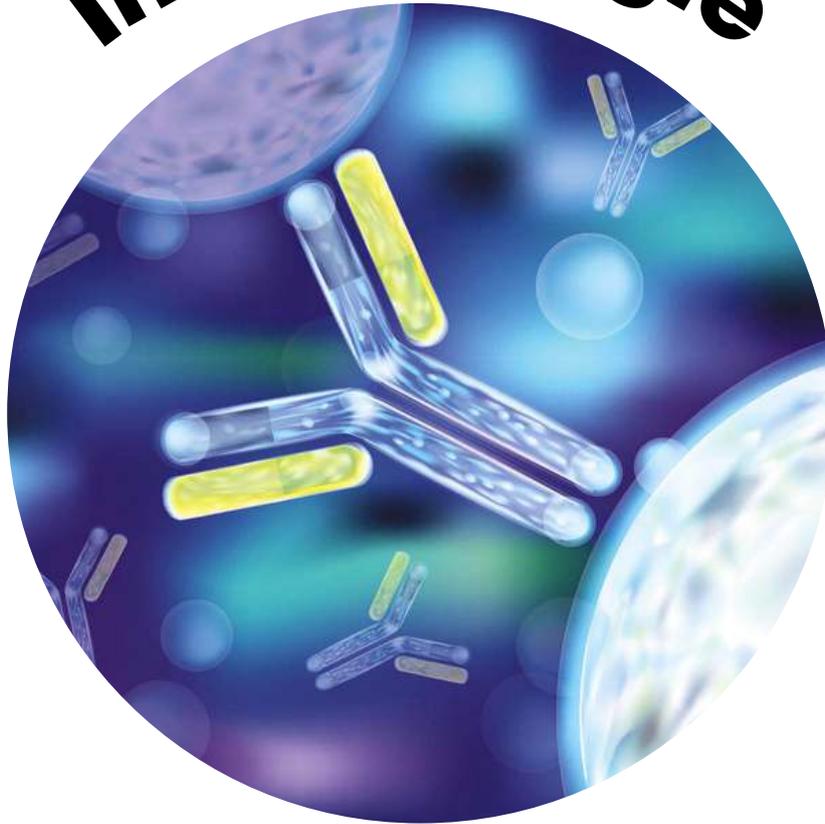


# Immunologie



## SCIENCES DE LA VIE



### Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



### Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



### Emploi



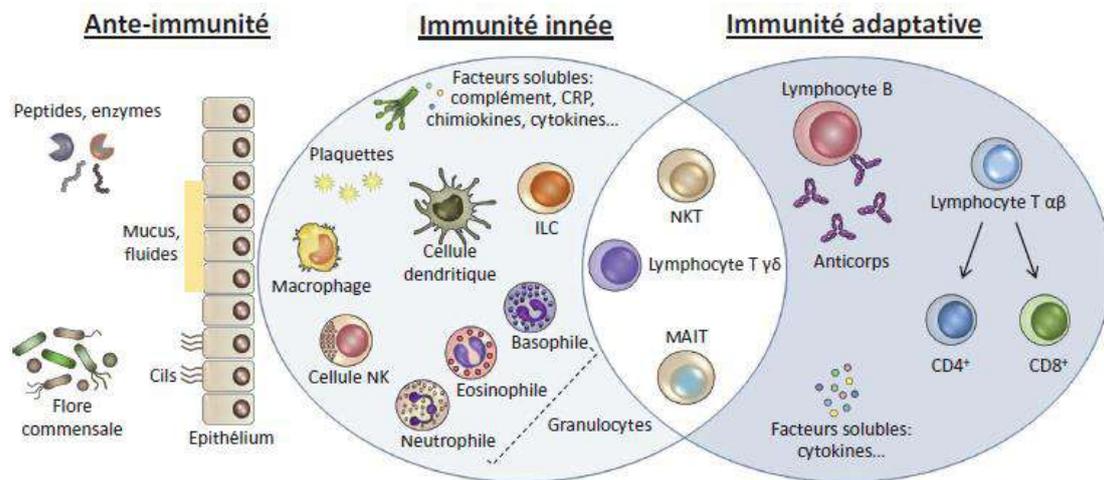
- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

# LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

## Bases fondamentales.

### Partie 1 : Antigènes

RESPONSABLE  
Professeur **ALI OUAROUR**  
*aouarour@uae.ac.ma*



Immunologie fondamentale et immunopathologie – 2<sup>ème</sup> édition, 2018.  
Fig. 2.1. Organisation générale du système immunitaire.

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021**

# SOMMAIRE

## IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE :

I. Immunologie : Définitions.....		3
II. d'antigène.....	Notions	4
III. Organes du système immunitaire.....	système	15
IV. Cellules du système immunitaire.....	système	51
V. Molécules du système immunitaire.....	système	54
VI. Mécanismes de défense .....	de	68
VII. immunité :.....	Ante-	77
VIII. Immunité innée naturelle :.....	ou	85
IX. Immunité adaptative spécifique :.....	ou	
X. Réponses immunitaires infectieuses .....	anti-	
XI. antitumorales .....	Réponses	
XII. Immunité intestinale .....	intestinale	
XIII. Régulation de la réponse immunitaire effectrice .....		
XIV. Nutrition et SI : Notion d'immuno-nutrition.....		

## IMMUNOPATHOLOGIE :

A. Hypersensibilités .....		87
I. Généralités.....		87
II. Type I : Hypersensibilité anaphylactique.....		88
III. Type II : Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps.....		91
IV. Type III : Hypersensibilité due à des complexes immuns .....		92
V. Type IV : Hypersensibilité à médiation cellulaire (retardée).....		93
B. Immunodéficiences .....		93
I. Immunodéficiences primaires ou congénitales (déficits innés).....		94
II. Immunodéficiences secondaires ou acquises : cas de l'infection VIH/SIDA.....		97
C. Auto-immunité .....		103
I. Auto-tolérance .....		103
II. Exemples de MAI .....		104
IV. Etiologie des réponses auto-immunes .....		105

## I. Immunologie :

### 1. Définition et origines :

L'immunité (*immunitas* : dispense ou exemption de charge) désignait initialement la résistance d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux auquel il est exposé. Cette définition s'est ensuite élargie à l'ensemble des réactions tendant à éliminer des substances étrangères. En biologie et en médecine, l'immunité est la propriété à ne pas contracter une affection suite à un 2<sup>ème</sup> contact avec l'agent pathogène.

Actuellement, l'immunologie est définie comme étant l'étude des défenses de l'organisme contre toute situation potentiellement délétère pour l'hôte (nuisible pour la santé, et pouvant même entraîner la mort) : **i.** Combattre le "non soi" comme les micro-organismes pathogènes responsables d'infections et **ii.** Éliminer les cellules du "soi" stressées, endommagées ou pathogènes (cellules cancéreuses ou infectées par des virus, par exemple).

**Mohammed Ibn Zakaria al-Razi, Abu-Bakr** (RHAZES, 865-925), un savant musulman, fut le 1<sup>er</sup> à diagnostiquer la variole et la rougeole ("*Al-Judari wal Hassaba*") et à décrire la différence clinique entre les deux maladies infectieuses. Ce n'est qu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle que **Robert Koch** et **Louis Pasteur** prouvèrent que les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes spécifiques.

Néanmoins, les origines de l'immunologie en tant que science remontent aux travaux d'**Edward Jenner** (1796) qui démontra que l'inoculation de la vaccine bovine (*administration d'une suspension issue de pustule de vache infectée par la vaccine*) pouvait protéger l'Homme contre la variole (maladie infectieuse due à un poxvirus totalement éradiqué depuis 1977). Ce fut la 1<sup>ère</sup> démonstration de la notion d'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre.

**Louis Pasteur**, l'un des pères de la bactériologie et de la vaccination, est considéré comme le fondateur de l'immunologie en tant que discipline notamment grâce au développement d'un vaccin contre le choléra des poules et un autre contre la rage (1880, *vaccins par atténuation de la virulence des germes par chauffage, dessiccation*).

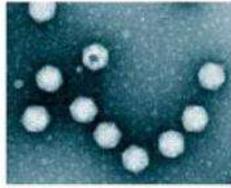
A partir de cette époque, la recherche de la nature des substances et des cellules qui conféraient à l'organisme un état d'immunité fut à l'origine de l'apparition de deux écoles. L'école "*cellulariste*", fondée par **Metchnikoff** (1884), repose sur la découverte de la phagocytose, et stipule une théorie phagocytaire de l'immunité. La découverte de l'immunité humorale et les anticorps (Ac) confortait l'école "*humoraliste*" de **Von Behring** et **Kitasato** (1890) et de **Paul Ehrlich**. Le rôle fondamental joué par les Ac a été renforcé par **Jules Bordet** qui a découvert (1899) le complément. En 1908, le prix Nobel de médecine fut attribué conjointement à Metchnikoff et Ehrlich.

### 2. Le système immunitaire :

Le système immunitaire (SI) est constitué d'un ensemble d'organes, de cellules et de molécules dont la distribution couvre les différents points de l'organisme, et qui coopèrent pour l'élaboration de réponses immunes capables d'éliminer les agents infectieux. Ce système protège l'organisme contre quatre grands groupes de pathogènes définis selon les mécanismes immunologiques développés contre eux et selon leur habitat naturel (extra- ou intracellulaire) : **i.** Les bactéries, les parasites et les champignons extracellulaires, **ii.** Les bactéries et les parasites intracellulaires, **iii.** Les virus (intracellulaires) et **iv.** Les vers parasites extracellulaires. Actuellement, des infections dues à plus de 208 virus, 538 bactéries, 317 champignons, 287 vers parasites ainsi que 57 protozoaires parasitaires sont répertoriées.



Bactéries



Virus



Parasites

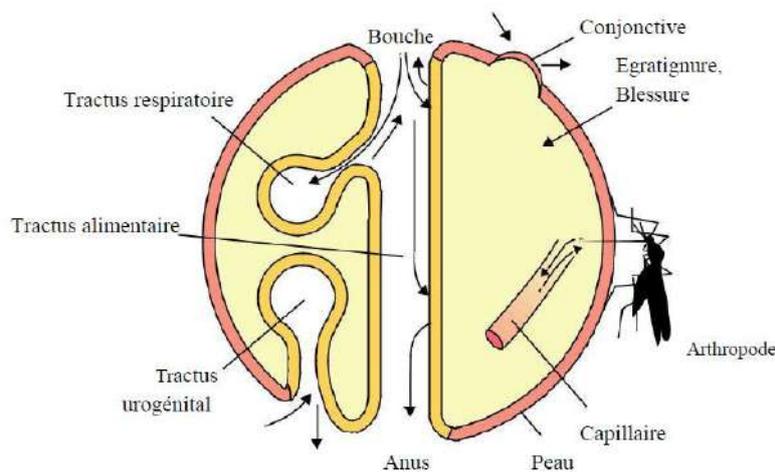


Champignons

*Les différentes catégories de micro-organismes (Metalta, 2016).*

Pour défendre l'organisme hôte, le SI doit développer des mécanismes de reconnaissance des agents pathogènes, des réponses effectrices (Mécanismes de défense variés), des boucles de régulation ainsi qu'une "mémoire" immunologique.

La mise en action du SI implique donc un grand nombre de mécanismes de défense adaptés à l'agent infectieux et à son comportement à l'intérieur de l'organisme hôte. En effet, les agents infectieux ont des tailles différentes, des voies d'entrée dans l'organisme hôte variées (peau / conjonctive / muqueuses respiratoire, digestive ou génitale), des habitats variés (extracellulaires / intracellulaires) et des mécanismes variés d'induction des pathologies.



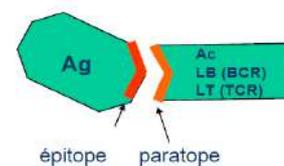
*Surfaces corporelles en tant que sites d'infection microbienne et d'excrétion (Nash et al., 2015).*

Aussi, les mécanismes de défense doivent-ils considérer les différentes stratégies de subversion du système immunitaire et des nombreux mécanismes d'échappement aux réponses immunes développés par les micro-organismes pathogènes.

## II. Notion d'antigène :

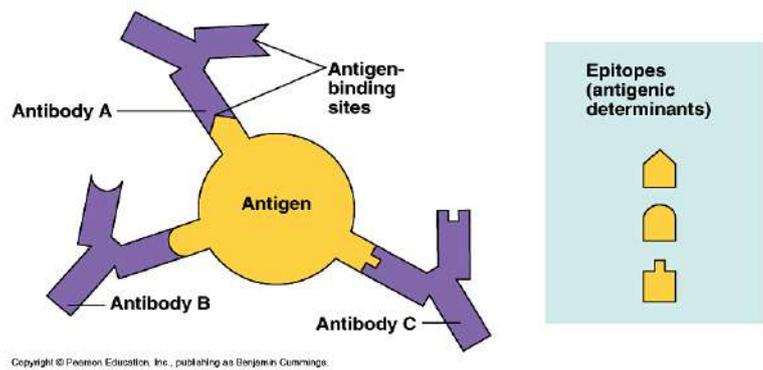
### 1. Définitions :

Un antigène (Ag : *Antibody Generating*) est une substance reconnue par le SI (antigénique), capable de susciter une réaction immunitaire spécifique (immunogène), humorale ou cellulaire. La région de l'Ag reconnue par un paratope comme le site de reconnaissance du récepteur de surface du lymphocyte B (BCR, *B-cell receptor*), celui des Ac ou encore celui du récepteur de surface du lymphocyte T (TCR, *T-cell receptor*) constitue l'épitope, également appelé déterminant antigénique.



Chaque molécule antigénique est constituée de nombreux épitopes ; l'Ag est, en fait, une mosaïque d'épitopes ou de déterminants antigéniques.

La valence d'un Ag est exprimée par le nombre maximum de molécules d'Ac qu'une molécule d'Ag peut fixer. Elle est donc inférieure ou égale au nombre de déterminants antigéniques.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Par rapport aux protéines antigéniques (formées d'une multitude d'épitopes différents), certaines régions peptidiques sont considérées comme des *épitopes dominants* car ils sont toujours présentés au SI, notamment le SI adaptatif (peptides aptes à être présentés efficacement au lymphocyte T c'est-à-dire qu'ils ont un bon apprêtement et un enchâssement correct dans la poche à peptide du CMH, complexe majeur d'histocompatibilité), d'autres régions peptidiques ne le seront que rarement, on parle d'*épitopes privés ou silencieux (ou encore invisibles)*.

Par ailleurs, certains Ag induisent des réponses immunologiques engendrant une résistance acquise à long terme contre certains agents infectieux, cet état de protection vis-à-vis de l'infection est dû à des déterminants antigéniques qualifiés d'*épitopes protecteurs*. Certains *épitopes non protecteurs* ne protègent pas contre la réinfection. La notion d'*épitopes dominants* est donc différente de celle d'*épitopes protecteurs*.

Tous ces épitopes appartenant aux protéines antigéniques sont soit séquentiels (*épitopes linéaires*) constitués d'une séquence primaire continue d'acides aminés ou conformationnels (*épitopes discontinus*) formés d'une séquence primaire discontinue d'acides aminés rapprochés entre eux grâce à la conformation spatiale.

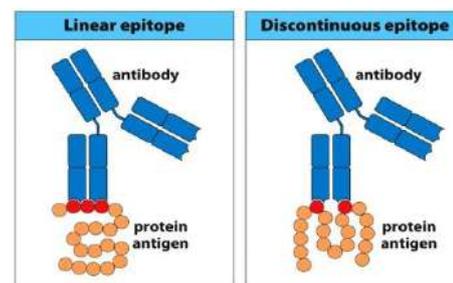


Figure 4-12 The Immune System, 3rd (© Garland Science 2002)

## 2. MAMPs ou PAMPs :

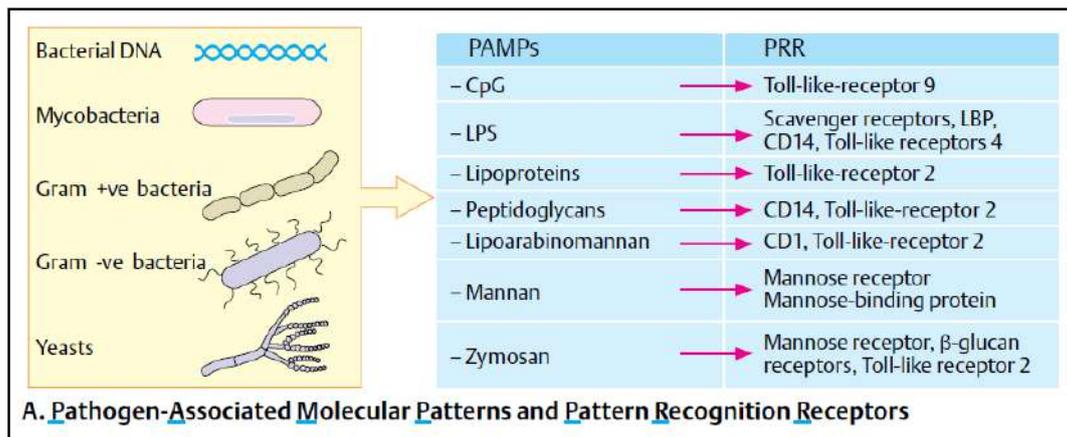
L'exemple d'Ag le plus caractéristique est celui des molécules antigéniques associées aux agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons et autres parasites : PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Tout dernièrement, ces molécules sont davantage qualifiées de MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*) du fait que le SI reconnaît des microbes sans forcément qu'ils soient pathogènes. Un microorganisme dit pathogène doit s'implanter dans l'organisme hôte et créer des troubles morbides.

Par rapport aux MAMPs ou PAMPs, il s'agit de stéréotypes, de motifs ou de patrons moléculaires qui, pour être antigéniques et entraîner une réponse protectrice de la part du SI, ils doivent obéir aux caractéristiques suivantes : **i.** être absents des cellules de l'hôte ; **ii.** être conservés au cours de l'évolution ; **iii.** être communs à beaucoup de micro-organismes pathogènes ce qui permet leur reconnaissance par un nombre restreint de récepteurs et **iv.** être essentiels à la survie des micro-organismes pour limiter les mutants qui échapperaient à la reconnaissance.

Les MAMPs ou PAMPs sont reconnus par des immunorécepteurs appelés PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) qui s'associent à eux. Ces récepteurs caractérisent particulièrement les cellules de l'immunité innée ou naturelle, mais ils sont retrouvés aussi au niveau des lymphocytes (cellules de l'immunité adaptative ou spécifique). Cette reconnaissance par les PRRs est relativement sommaire (pas très spécifique) puisqu'elle permet, sans une très haute spécificité, de reconnaître des

domaines moléculaires caractéristiques de familles moléculaires présents sur les agents pathogènes et non un épitope précis.

Certaines molécules dérivant des constituants du "soi" peuvent être des indicateurs d'infections cellulaires, de dommages tissulaires, de stress (cellules stressées ou nécrotiques et des lésions de la matrice extracellulaire) ou de transformations cellulaires. Elles peuvent être reconnues par des PRRs tels que les *Toll-like receptors* (TLRs) et entraîner l'activation des cellules de l'immunité innée. Ces indicateurs moléculaires sont qualifiés de DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) ou "Alarmines".



*Quelques exemples de PAMPs ou MAMPs et des PRRs correspondants : Yeasts (levure), champignon unicellulaire apte à provoquer la fermentation des matières organiques animales ou végétales ; CpG, motifs cytosine-phosphate-guanine d'ADN non méthylés bactériens et de quelques adénovirus ; LPS (lipopolysaccharides) de la paroi des bactéries Gram<sup>-</sup> ; zymosane, complexe de protéines et de glucides extrait de la membrane des cellule de levure contenant du  $\beta$ -D-glucane (Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003).*

### 3. Critères d'immunogénicité :

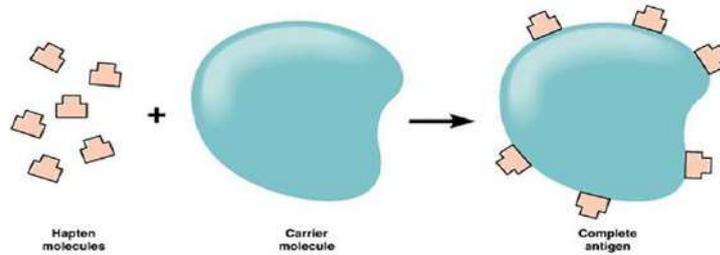
L'immunogénicité (capacité d'une substance à induire une réponse immunitaire spécifique) d'une molécule dépend d'un certain nombre de critères comme :

- i. le caractère étranger ou exogène de la particule par rapport à l'organisme hôte ("non-soi"),
- ii. la taille ou le poids moléculaire (plus une molécule est de grande taille plus elle est immunogène, comme les agrégats moléculaires dont le poids moléculaire est  $> 100\text{KD}$ , les petites molécules telles que les haptènes ne sont pas immunogènes),
- iii. la nature et la structure chimiques (les protéines et les polysaccharides sont d'autant plus immunogènes que leur structure est plus complexe, les lipides et les acides nucléiques sont peu voire pas du tout immunogènes),
- iv. la nature dégradable de la molécule (une molécule non hydrolysable a peu de chance de stimuler le SI adaptatif car incapable de dégager un épitope à partir d'un Ag),
- v. la forme particulière (une protéine globulaire constituée de sous-unité, structure quaternaire, est généralement très immunogène une fois dénaturée, les Ag solubles induisent moins les réponses immunes),
- vi. l'interaction avec le CMH de l'hôte (plus un Ag est mieux apprêté, plus il sera immunogène),
- vii. la dose (ou la quantité adéquate) et la voie d'administration (le taux de la molécule dans l'organisme hôte doit être optimal, ni trop faible ni trop élevé, administré en sous-cutanée ou intramusculaire ; l'administration répétitive ou rappels, par ailleurs, aide à mieux stimuler le SI).

### 4. Notion d'haptènes :

Un exemple de molécule antigénique, mais pas immunogène, est celui des haptènes. Il s'agit de petites molécules de synthèse (mono-épitope dont le poids moléculaire est  $< 10\text{kD}$ ) se liant aux

Ac sans engendrer une réponse immunitaire ; leur association à une protéine porteuse (*carrier*) peut, néanmoins, induire de l'immunogénicité (la taille optimale d'une molécule pour être immunogène est de 100KD).



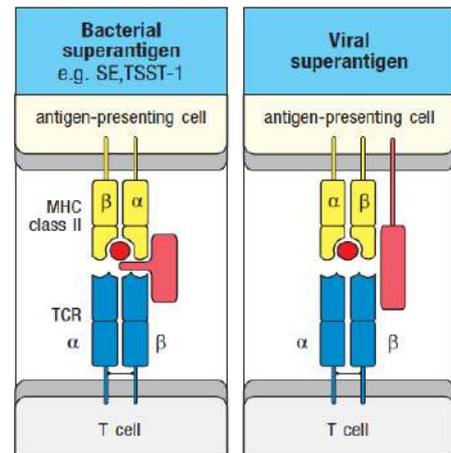
Association de molécules d'haptènes à une protéine porteuse.  
<https://www.creative-diagnostics.com/blog/index.php/immunogen-antigen-hapten-epitope-and-adjuvant/>

### 5. Notion de super-antigènes :

Il s'agit de molécules mitogènes (favorisant la mitose et la division cellulaire) capables d'activer un grand nombre de clones de lymphocytes T *via* le TCR, indépendamment de la spécificité antigénique, et sans être présentée par une molécule du CMH (*sans apprêtement*) : Liaison par pontage direct.

Ces Ag sont capables de se lier à la partie extérieure de la chaîne V $\beta$  du TCR des lymphocytes T<sub>H</sub>2, par exemple, et à de nombreuses molécules de CMH-II entraînant une activation polyclonale des T<sub>H</sub>2, sans que le TCR ne soit spécifique du peptide antigénique, et, par conséquent, une activation polyclonale des lymphocytes B grâce à des cytokines inflammatoires (IL-2, IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ).

Il existe des super-Ag bactériens solubles, non-liés à la membrane, comme les SE (*Staphylococcal Enterotoxins A, B, C1, C2, C3, D, E*), le TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome toxin-1*). Les super-Ag viraux sont liés à la membrane comme le MMTV-1 (*Mouse mammary tumor virus-1*) qui est intégré dans le génome de l'hôte et transmis *via* le lait maternel.



Janeway's Immunobiology, 9<sup>th</sup> ed. (© Garland Science 2017)

# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

