



**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed
Boudiaf
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Génétique Moléculaire Appliquée**

Polycopie de cours

Matière : Immunologie Générale

Destiné aux étudiants L2, Sciences Biologiques et Biotechnologie

Présenté par :

**Dr BOURAS Noria.
Maitre de conférences B**

Année universitaire 2021/2022.

PREFACE

Ce polycopié est le support de cours de la matière Immunologie Générale Unité d'Enseignement Fondamentale 2, destiné aux étudiants en 2^{ème} année Licences des filières Sciences biologiques et Biotechnologie.

Cette formation présente un volume horaire semestriel de 45 heures pour 15 semaines d'enseignements entre cours et TD.

Ce manuscrit a pour but de faire connaître aux étudiants le rôle de l'immunité, les systèmes de défense immunitaire, les types de réponse immunitaire et les dysfonctionnements du système immunitaire.

L'immunologie est la branche de la biologie qui s'occupe de l'étude du système immunitaire.

Apparu très tôt au cours de l'évolution, ce système a évolué pour distinguer le non-soi du soi. Les réactions de défense de l'organisme face à un organisme pathogène quelle que soit la nature de celui-ci, virus, bactéries, champignons ou protozoaires. Les maladies auto-immunes, les allergies et le rejet des greffes forment l'aspect médical de cette science. Les mécanismes de synthèse et de maturation des anticorps, d'activation du système du complément, la mobilisation et la coordination des cellules de défense, en forment l'aspect fondamental et mécanistique.

L'immunologie est une science en mouvement qui évolue en continu. Les espoirs portés par elle, sont justifiés mais les bases fondamentales encore en construction. Les nouvelles thérapies qui ont fait leurs preuves dans les dix années passées le démontrent notamment de l'immunothérapie dans différents cancers.

Semestre : 4

Unité d'enseignement Fondamentale

Intitulé des Licences : Sciences Biologiques et Biotechnologie

Intitulé de l'UE : UEF 2.2.2

Intitulé de la matière : Immunologie Générale

Crédits : 4

Coefficients : 2

Objectifs de l'enseignement

L'objectif de cet enseignement est de faire connaître aux étudiants le rôle de l'immunité, les systèmes de défense immunitaire, les types de réponse immunitaire et le dysfonctionnement du système immunitaire.

Connaissances préalables recommandées

- ❖ Cellules immunitaires et cytokines
- ❖ Reconnaissance du soi et du non-soi
- ❖ Immunité naturelle et adaptative

Contenu de la Matière

I. Introduction à l'immunologie :

Le système immunitaire est un système biologique complexe constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui discrimine le soi du non-soi. Il est hérité à la naissance, mais autonome, adaptatif et doué d'une grande plasticité, il évolue ensuite au gré des contacts qu'il a avec des microbes ou substances environnementales étrangères au corps.

I.1. Rôle de l'immunité

Ce qui est reconnu comme non-soi est détruit, comme les agents pathogènes : virus, bactéries, parasites, certaines particules ou molécules « étrangères » (dont certains poisons). Le système immunitaire est responsable du phénomène de rejet de greffe.

I.2. Rapport avec la quotidienne et grande découverte :

La connaissance de l'immunologie et les techniques immunologiques sont présentes à de nombreux niveaux en médecine, du diagnostic au développement de vaccins, du traitement de maladies auto-immunes aux thérapies par greffe ou utilisant des anticorps.

L'utilisation de toutes sortes de vaccins a permis le triomphe de la médecine contre de nombreuses maladies infectieuses. Ainsi, la variole est éradiquée, et d'autres maladies sont des candidats à l'éradication par la vaccination : la rougeole, l'hépatite B par exemple. Ce sont des maladies causées par des virus dont l'être humain est le seul réservoir. La vaccination d'une grande partie de la population permettrait de les éradiquer. Ce sont des objectifs fixés par l'Organisation mondiale de la santé.

Par ailleurs, il existe depuis 2006 un vaccin destiné à diminuer le risque de cancers du col de l'utérus. Ce vaccin est dirigé contre un virus responsable de la transformation des cellules épithéliales du col en cellules tumorales. Vacciner les jeunes filles avant leurs premiers contacts sexuels permettrait de diminuer de 80 % les cas de cancer du col.

L'immunologie et l'étude du système immunitaire est un outil indispensable pour deux domaines particuliers : le rejet de greffe et les maladies auto-immunes, comme le diabète.

Parallèlement, l'immunologie des tumeurs étudie comment le système immunitaire interagit avec les cellules tumorales, dans le but d'influencer médicalement la puissance potentielle d'une réaction immunitaire dirigée contre une tumeur.

Côté thérapeutique, on utilise des anticorps modifiés « humanisés » pour véhiculer des agents toxiques (toxines, radioéléments) jusqu'à des cellules cibles cancéreuses pour détruire des tumeurs (*Immuno-Thérapie*). Similairement mais pour du diagnostic, des anticorps spécifiques de marqueurs tumoraux sont marqués (fluorescence ou radioactivité faible (*Immunoscintigraphie/Immuno-Scintigraphie*)) et injectés au patient avant imagerie médicale afin de diagnostiquer ou localiser des tumeurs avant chirurgie. À ces applications pointues, appelons enfin simplement l'importance des techniques immunologiques classiques pour le diagnostic médical, sérologique ou infectieux.

II. Ontogénèse du système immunitaire et organes lymphoïdes

La cellule souche multipotente donne le progéniteur lymphoïde (*lymphoid progenitor*) au niveau de la moelle osseuse (Organe Lymphoïde Central) pour donner naissance à différents types cellulaires

II.1. Cellules B:

Ces cellules deviennent matures toujours au niveau de la moelle osseuse puis se différencient en cellule à mémoire B (*Memory B cell*) et en plasmocyte qui sécrète des anticorps. Ces cellules sont un composant majeur du système immunitaire adaptatif ;

Education des cellules B à l'intérieur de la moelle :

C'est là que les cellules du système immunitaire sont produites, par un processus appelé hématopoïèse. C'est également le lieu de l'acquisition de l'immunocompétence des lymphocytes B.

Lors de la production des lymphocytes B, ces derniers avant de quitter la moelle doivent avoir acquis certaines caractéristiques comme : les chaînes légères (κ ou λ) et lourdes (μ) des BCR. Il y a au sein de la moelle osseuse une sélection négative : 90 % des lymphocytes B sont

détruits. Les 10 % restant rejoindront la circulation systémique pour poursuivre leur maturation dans les organes lymphoïdes secondaires.

La maturation des cellules B se produit dans la moelle osseuse. La cellule souche donne un lymphocyte B selon des étapes bien définies :

- Pro B où se forme la chaîne lourde de l'immunoglobuline M avec recombinaison somatique pour sa partie variable des récepteurs cellulaires ;
- Pré B où la chaîne lourde apparaît à la surface de la cellule. À ce stade, un premier contrôle est fait : les cellules n'ayant pas la chaîne lourde sont détruites par apoptose ;
- Immature B où se forme la chaîne légère avec recombinaison somatique pour sa partie variable et formation d'un récepteur B complet de type immunoglobuline M. À ce stade, un deuxième contrôle est fait : les cellules n'ayant pas la chaîne légère (ou si celle-ci est de mauvaise qualité) sont détruites par apoptose ;
- Mature B où un deuxième type de récepteur apparaît, l'immunoglobuline D, par épissage alternatif. Les lymphocytes matures sont testés pour la réactivité au soi. Les lymphocytes B présentant une réactivité aux antigènes de la personne sont éliminés. Il existe aussi un autre processus appelé révision du récepteur (*receptor binding*) pour le lymphocyte B présentant une réactivité aux antigènes de la personne avec désactivation de la chaîne légère des immunoglobulines et fabrication d'une nouvelle chaîne légère par réactivation des enzymes RAG1 et RAG 2.

Ce processus de formation du répertoire des lymphocytes B par élimination est appelé sélection négative (Figure 1).

La formation des récepteurs nécessite aussi un contrôle allélique, c'est-à-dire que les gènes impliqués dans la formation des chaînes lourdes et légères soient toujours d'origine maternelle ou paternelle.

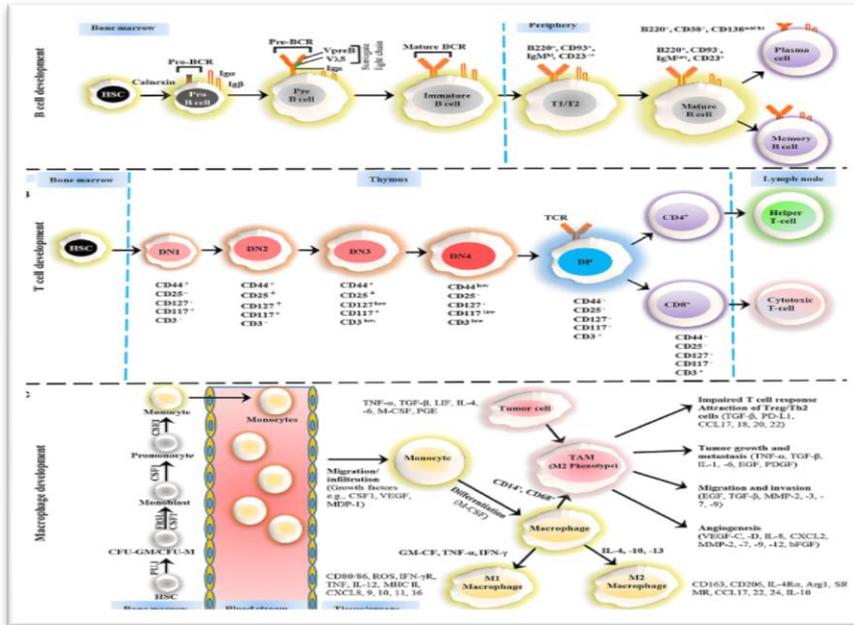


Figure 1 : Maturation des lymphocytes T des lymphocytes B et des macrophages (Owen et M.A, 1969)

II.2. Cellules T :

Les cellules T se différencient au niveau du Thymus (Organe Lymphoïde Central). Le thymus comprend deux zones : la zone corticale et la zone médullaire (Figure 2).

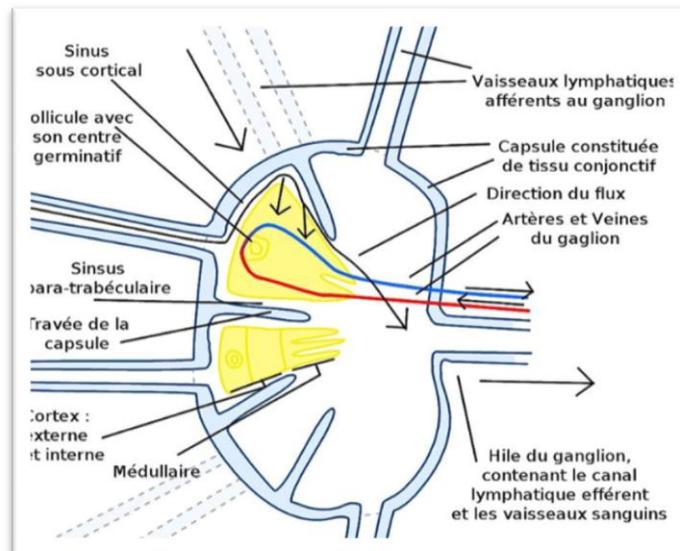


Figure 2 : Anatomie du Thymus (E. Holtta et al, 1973)

Education des cellules T à l'intérieur du Thymus : C'est là qu'à lieu la maturation et la sélection des lymphocytes T.

Les cellules (futurs lymphocytes) entrent dans le thymus et rejoignent le cortex. Il y aura apparition de caractéristiques de lymphocyte « delta-gamma » et « alpha beta »

- l'apparition de récepteurs TCR gamma-delta va entraîner le lymphocyte T dans la medulla, puis ce dernier va rejoindre la circulation systémique ;
- l'apparition de sous-unités alpha et bêta va entraîner par la suite une apparition des molécules membranaires CD4+ et CD8+. On dit alors que ces lymphocytes sont doublement positifs. Mais un lymphocyte T est soit CD4+ soit CD8+ donc il doit perdre soit la molécule de surface CD4 soit CD8.

Pour cela, il va y avoir des cellules épithéliales du thymus qui vont présenter les complexes CMH I et CMH II. Si la molécule de surface CD4+ reconnaît le CMH II, le lymphocyte T se différencie en lymphocyte T CD4+ ; si la molécule de surface CD8+ reconnaît le CMH I, le lymphocyte T se différencie en lymphocyte T CD8+. Cette étape s'appelle la sélection positive. Nous avons donc à la sortie du cortex du thymus des lymphocytes CD4+ et CD8+. À la jonction cortico-médullaire du thymus, il va y avoir l'étape de la sélection négative. En effet, il est dangereux de laisser quitter du thymus des lymphocytes ayant une trop grande affinité pour les cellules du soi (qui les détruirait ?). Pour cela, les thymocytes (lymphocytes T CD4+ et lymphocytes T CD8+) vont rencontrer des cellules du soi. Après la sélection positive dans le compartiment médullaire, il va y avoir la sélection négative. Les thymocytes vont rencontrer des cellules du soi.

- CD8 + CMH I : si trop forte reconnaissance : destruction du thymocyte
- CD4 + CMH II : si trop forte reconnaissance : destruction du thymocyte

Grâce à cela, on élimine les lymphocytes T auto-réactifs dangereux pour l'organisme.

Tous les lymphocytes T « en vie » vont former les lymphocytes T naïfs : car n'ont pas encore rencontré les antigènes du non-soi. Ils vont sortir du thymus et vont aller dans les organes secondaires. C'est là qu'ils rencontreront les antigènes externes du non-soi.

La maturation des cellules T se produit dans le thymus. Elle obéit aux mêmes règles que celles du lymphocyte B pour la formation du récepteur des lymphocytes T. La seule exception est que dans cette maturation, à côté de la sélection négative, il existe une sélection positive.

Cette sélection consiste à faire reconnaître par l'organisme les lymphocytes T réagissant à la présentation d'un peptide présenté par un MHC

Le récepteur TCR se doit de reconnaître à la fois le peptide présenté par le MHC et le type de MHC : le type I pour les MHC que possèdent toutes les cellules de l'organisme et le type II qui existe seulement dans les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques. Cette reconnaissance du type de MHC se fait grâce à des corécepteurs présents à la surface des lymphocytes T, le corécepteur CD4 pour les MHC de type II, le corécepteur CD8 pour les MHC de type I. La maturation des cellules T au niveau du thymus est régie par l'expression des corécepteurs CD4 et CD8 au niveau des lymphocytes T : les cellules n'exprimant ni CD4 ni CD8 sont nommées doubles négatives CD4⁻ CD8⁻. Les cellules exprimant CD4 et CD8 sont nommées doubles positives CD4 CD8 :

- Pré T où la chaîne lourde du TCR est présente à la surface de la cellule ;
- Immature T où sont présentes la chaîne lourde et la chaîne légère du TCR avec les deux corécepteurs CD4 CD8 (double positif).

Le processus de sélection aboutit à des lymphocytes T matures.

La sélection négative détruit les cellules réagissant aux cellules du moi.

La sélection positive assure que le lymphocyte T reconnaît un peptide présenté par une cellule dendritique :

- si le lymphocyte T reconnaît avec une faible affinité un peptide présenté par un MHC de classe I avec un corécepteur CD8, le corécepteur CD4 va être détruit ;
- si le lymphocyte T reconnaît avec une faible affinité un peptide présenté par un MHC de classe II avec un corécepteur CD4, le corécepteur CD8 va être détruit ;
- si le lymphocyte T ne reconnaît aucun peptide présenté par un MHC de classe I ou II, le lymphocyte T va être détruit par apoptose.

Il faut souligner que cette sélection se fait avec les peptides du soi, c'est pourquoi la sélection se fait sur la faible attractivité.

Organes lymphoïdes secondaires

Après la maturation des lymphocytes, ces derniers rejoignent les Organes Lymphoïdes secondaires ou périphérique où se passe la présentation antigénique. Ces organes peuvent être des ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.

II.3 Autres cellules (Cellules myéloïdes) (Figure 3)

Responsable de la production des hématies et plaquettes, cette lignée donne naissance à des cellules impliquées dans le système immunitaire inné et dans le système immunitaire adaptatif en produisant des cellules portant les antigènes des agents pathogènes pour les présenter aux cellules du système immunitaire adaptatif :

Cette lignée est divisée en deux grandes classes : Les Mononucléaires et les Polynucléaires.

❖ Les Mononucléaires :

- Les monocytes : Dans la moelle osseuse, les monocytes dérivent des cellules souches myélo-monocytaires, qui donnent naissance à des précurseurs plus directs comme les monoblastes et les pro-monocytes. Ces cellules ont été identifiées plus tôt sur la base de la morphologie⁴ de sorte que le monoblaste était un type de cellule mal défini. Chez la souris, il existe un progéniteur monocyttaire commun (cMoP), capable de proliférer et de donner naissance aux différents sous-ensembles de monocytes⁵. Un type de cellule monoblaste cMoP reste à identifier pour l'homme.

Le nombre de monocytes sanguins en circulation chez l'homme peut fortement augmenter en quelques minutes par le stress ou l'exercice, suivi d'un retour rapide aux niveaux de base. On pense que ces cellules recrutées proviennent de ce qu'on appelle le pool marginal. Ce compartiment décrit les zones à proximité de l'endothélium des veinules et ici les cellules peuvent adhérer librement et peuvent être mobilisées de manière dépendante des catécholamines. Ces monocytes de pool marginal peuvent avoir un modèle de molécule d'adhésion distinct des monocytes trouvés dans le sang au repos.

Dans des conditions homéostatiques ou inflammatoires, les monocytes migrent dans les tissus ; puis par définition, ces cellules sont appelées macrophages. Les cellules nouvellement émigrées dans les poumons ont été appelées monocytes dans certaines études. Étant donné

que les monocytes, une fois arrivés dans les tissus, commenceront à se transformer en cellules plus grandes et perdront rapidement leurs caractéristiques de monocytes, d'autres ont appelé ces cellules récemment émigrées « petits macrophages ».

- Les cellules dendritiques : sont des cellules du système immunitaire présentes au niveau des muqueuses, et qui sont donc parmi les premières cellules exposées à l'environnement extérieur. Elles sont présentes dans l'épiderme (où elles sont appelées cellules de Langerhans), dans les poumons, et dans l'intestin. Elles résident dans les tissus à l'état immature, et ont une morphologie très variée, qui présentent dans certaines conditions, comme leur nom l'indique, des dendrites (des prolongements cytoplasmiques) (Figure 4).

Les cellules dendritiques jouent un rôle essentiel dans la présentation antigénique et l'activation de l'immunité adaptative. Elles font partie du système phagocytaire mononucléaire, cellules présentatrices d'antigènes.

❖ Les polynucléaires :

- Les neutrophiles : sont les phagocytes les plus nombreux, constituant 50 % à 60 % de l'ensemble des leucocytes circulants, et sont parmi les premières cellules recrutées au site d'infection. La moelle osseuse d'un individu sain adulte produit environ 100 milliards de neutrophiles par jour, et environ 10 fois plus au cours d'une infection aiguë. Le passage des polynucléaires neutrophiles dans le sang est rapide et bref, car ils jouent leur rôle essentiellement dans les tissus, où ils sont le principal agent cellulaire anti-bactérien. La durée de vie du polynucléaire neutrophile est très courte, et il est entièrement consommé par sa fonction.

- Les éosinophiles : Leur taille varie de 12 à 14 μm . Ils présentent un noyau bilobé ainsi que de nombreuses granules qui se colorent avec de l'éosine (d'où leur nom).

À leur sortie de la moelle osseuse, les éosinophiles matures sont destinés à se répartir dans tous les tissus. Leur fraction circulante dans le sang est une fraction en transit qui ne représente que 1 % de leur nombre total. Leur durée de passage (demi-vie sanguine) est courte, de 3 à 8 heures, ou 18 heures au maximum.

L'éosinophilie circulante sanguine, dans des conditions normales, est de moins de 500 éléments par mm^3 en chiffres absolus ; et en pourcentage de 1 à 4 % (par rapport à l'ensemble des globules blancs). 99 % des éosinophiles se situent dans les tissus, pour une

durée d'une dizaine de jours. Ils se retrouvent plus particulièrement au niveau des muqueuses de surface, et de zones en contact avec l'environnement (peau, tube digestif, système bronchopulmonaire, urogénital...), mais potentiellement au niveau de tout organe selon l'existence d'un foyer inflammatoire.

La membrane des éosinophiles exprime divers récepteurs, spécifiques et non spécifiques, pour diverses chimiokines. La migration vers et la localisation dans les tissus sont ainsi contrôlées par des facteurs chimiotactiques comme l'éotaxine (une chimiokine spécifique), ainsi que par l'expression de molécules d'adhésion cellulaire sur l'endothélium.

- Le mastocyte est une cellule présente dans les tissus conjonctifs, qui fait partie des globules blancs et se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine.

Ces cellules contribuent à la défense contre les agents infectieux et à la cicatrisation, mais sont également associées à l'allergie et au phénomène d'anaphylaxie.

Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci ou en contact d'agents infectieux, il dégranule et libère ses médiateurs de façon très rapide, par un mécanisme d'exocytose. Les mastocytes relarguent rapidement des granules caractéristiques enrichies en histamine et en héparine, ainsi que différents médiateurs hormonaux et des chimiokines. L'histamine induit la vasodilatation, causant ainsi les différents signes caractéristiques de l'inflammation, et recrute des neutrophiles et des macrophages.

La même activation induit de façon plus retardée (quelques heures) la synthèse de nombreuses cytokines (comme le TNF-alpha) et chimiokines (cf. chimiotactisme) (comme les Interleukines et leucotriènes.) Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique qui engendre une hypotension.

- Les Basophiles : Sont de la même famille que les mastocytes sauf qu'ils se retrouvent uniquement dans le sang. Les inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules, et en particulier histamine et héparine (À la différence des mastocytes, ils ne contiennent pas de sérotonine. Une autre différence avec cette cellule est que les basophiles circulent dans le sang). L'histamine et l'héparine servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi à augmenter la perméabilité des capillaires sanguins, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse. Les polynucléaires basophiles ont également la propriété de

libérer un facteur, l'ECFA (Eosinophils Chemotactic Factor of Anaphylaxis), un facteur de chimiotaxie qui attire les polynucléaires éosinophiles (notamment parce que ces derniers sont capables de moduler une réaction allergique).

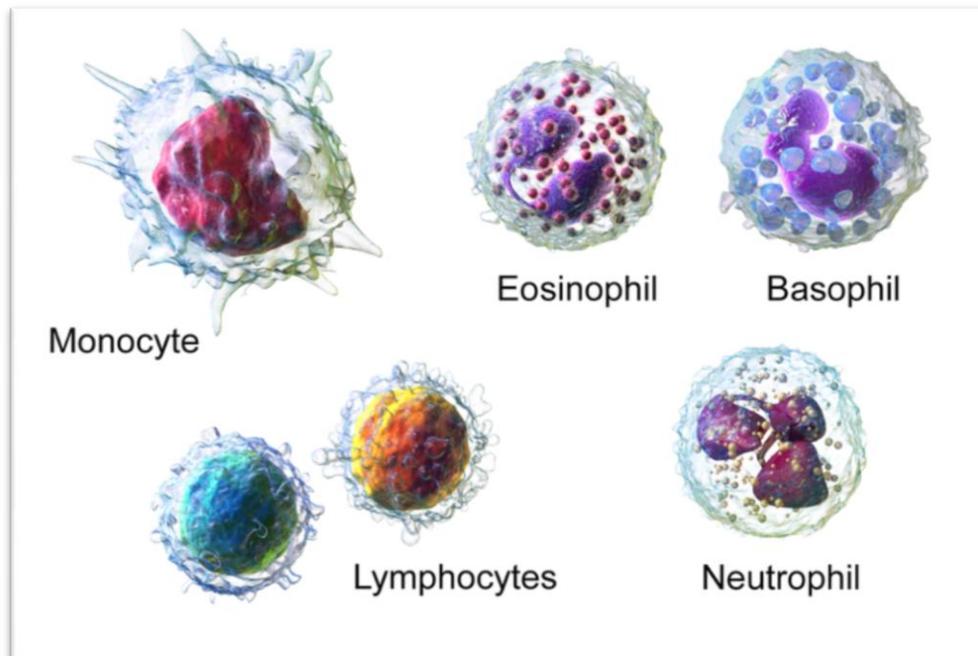


Figure 3 : Les cellules myéloïdes (Charles A et al, 2009)

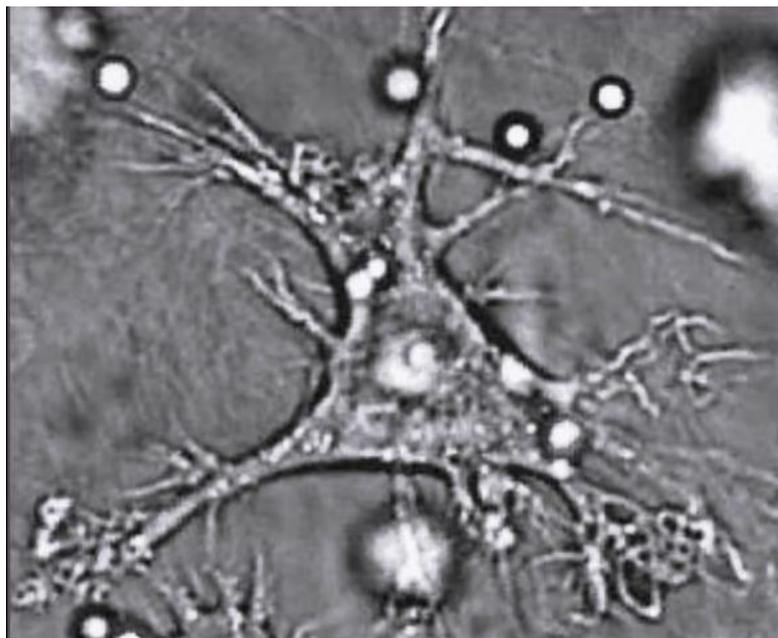


Figure 4 : Représentation d'une cellule dendritique (Charles A et al, 2009)

❖ Les cellules tueuses naturelles

Les cellules tueuses naturelles, ou lymphocytes NK, pour *Natural Killer*, sont des cellules du système immunitaire inné cytotoxique qui n'éliminent pas directement les agents infectieux notamment en raison de leurs récepteurs invariants.

Les cellules NK représentent environ 5 à 16 % des lymphocytes humains¹ Ce sont des cellules provenant de la lignée lymphocytaire proche des cellules des lymphocytes T, mais ne possédant pas de récepteur membranaire aux antigènes comme les lymphocytes (Figure 5). Ce sont de grands lymphocytes granuleux (par opposition aux « petits lymphocytes »), non T (CD3-) non B (CD19-), caractérisés chez l'humain par les marqueurs CD56, CD16 et NK. Les récepteurs du lymphocyte NK sont synthétisés au cours du développement et de la maturation de la cellule puis ceux-ci ne subiront plus de changement.

Les cellules NK utilisent des récepteurs inhibiteurs (récepteur tueur d'immunoglobuline et Ly49) pour se développer, mûrir et reconnaître le « soi » du « non-soi ». Les cellules tueuses naturelles éliminent les cellules dont la fonction est altérée, comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Par exemple, les cellules tueuses naturelles peuvent reconnaître les cellules n'exprimant plus le CMH de classe I. Cette situation est observée durant une infection virale, certains virus pouvant induire la diminution du CMH de classe I pour éviter la reconnaissance par d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T CD8.

Découvertes dans les années 1960, ces cellules tirent leur nom du fait qu'elles n'ont pas besoin de l'activation d'un lymphocyte CD4+ pour avoir une action cytotoxique. L'existence de lymphocytes cytotoxiques naturels ou lymphocytes NK (sigle de l'anglais *Natural Killer*, signifiant « tueur naturel ») aussi appelés cellules tueuses naturelles ayant des propriétés anti-tumorales intrinsèques et innées a été découverte lors d'expérience avec des lymphocytes T. L'activité des cellules NK a d'abord été observée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain; cependant, ses gros lymphocytes granuleux résident dans plusieurs tissus lymphoïdes et non lymphoïdes, notamment la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la peau, l'intestin, les amygdales, le foie et les poumons.

En matière de cytotoxicité, la différence fondamentale entre les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes NK est que la cellule T CD8+ nécessite une activation par le T CD4+ auxiliaire pour exprimer sa cytotoxicité entraînant une synthèse de récepteurs spécifiques d'une espèce microbienne par recombinaison somatique. Comme leur nom l'indique, les cellules NK sont

constitutivement cytotoxiques et, contrairement aux cellules T cytotoxiques, ne nécessitent pas d'exposition préalable à l'antigène pour médier leurs effets anti-tumoraux.

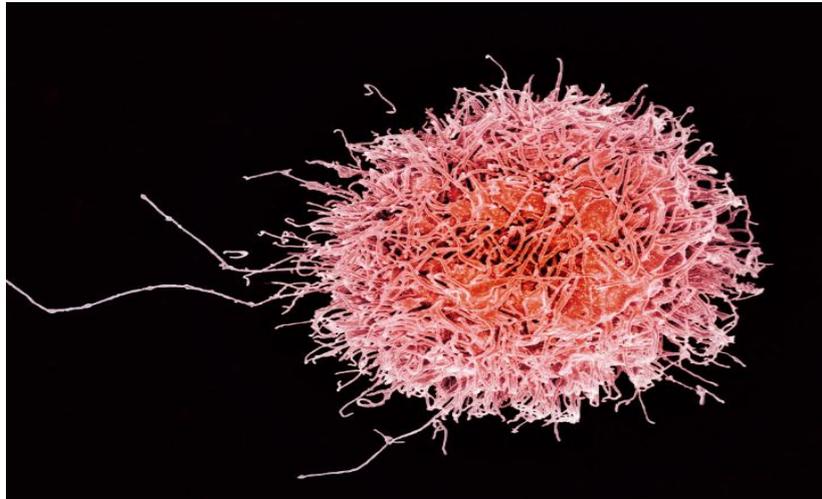


Figure 5 : Naturel Killer (Kiessling R et al, 1975)

III. CMH

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est, en immunologie, un système de reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés. On distingue les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II. Chez l'être humain, on parle d'antigène HLA. Les molécules du CMH sont à la surface de toutes les cellules nucléées pour le CMH de classe I et les cellules présentatrices de l'antigène pour le CMH de classe II qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer.

Il fut découvert en 1958 par Jean Dausset, qui fait la première description de ces antigènes à la surface des globules blancs sanguins (leucocytes) à partir de l'analyse de réactions d'agglutination obtenues avec des sérums de sujets immunisés à l'occasion de transfusions sanguines.

III.3 CMH classe I :

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) sont des glycoprotéines retrouvées de façon quasi-ubiquitaire à la surface des cellules nucléées des vertébrés à mâchoires (le CMH I est présent sur toutes les cellules nucléées sauf les cellules germinales).

Il est composé d'une chaîne lourde alpha et d'une chaîne légère, la microglobuline bêta 2. Les domaines α_1 et α_2 de la chaîne lourde forment une poche qui contient un peptide antigénique d'environ neuf acides aminés et de masse 12 kDa (Figure 6). Le complexe CMH I associé à ce peptide antigénique est reconnu par les lymphocytes T CD8 (notés parfois LT8) qui participent à la surveillance immunitaire. Une diminution de l'expression du CMH I à la surface des cellules déclenche l'activité des lymphocytes NK qui détruisent la cellule. Ceci permet d'éliminer les cellules tumorales ou infectées qui échappent au système immunitaire « classique » en diminuant l'expression du CMH I.

En cas d'infection d'une cellule par un virus, cette dernière présente dans la poche le déterminant antigénique de son hôte pathogène, entraînant alors une reconnaissance par les lymphocytes T CD8 du soi modifié.

Le CMH I possède sur son domaine α_3 un site de fixation pour la molécule CD8, renforçant ainsi l'interaction avec les lymphocytes T cytotoxiques.

Dans la maladie nommée le syndrome du lymphocyte nu (angl. *bare lymphocyte syndrome*), on observe une absence d'expression des molécules du CMH I due à l'absence des transporteurs TAP1 et TAP2 nécessaires au transport et à la fixation du peptide antigénique sur la molécule du CMH I.

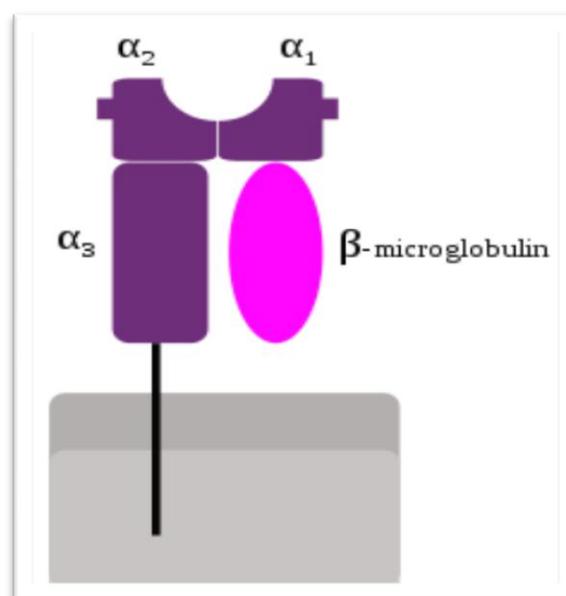


Figure 6 : Représentation schématique du CMH de classe I (Marlène Bouillon et al, 2003)

III.2 CMH II :

Les molécules CMH classe II sont des molécules retrouvées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dites « professionnelles » (parce que c'est le seul rôle qu'elles jouent) telles que les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés, les macrophages. Elles peuvent également être exprimées par certaines cellules de tissus particuliers (moelle osseuse rouge ou thymus) afin d'éduquer les lymphocytes à la reconnaissance des peptides du non-soi.

Le CMH de classe II est aussi exprimé par certaines cellules lymphoïdes innées et les cellules de Langerhans de la peau.

Elles sont constituées de quatre parties caractéristiques :

- une région de liaison au peptide antigénique est formée par les domaines α_1 et β_1 qui forment une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique ;
- une région *immunoglobuline like* est formée par les domaines α_2 et β_2 est la région qui fixe le CD4 (Figure 7) ;
- une région transmembranaire constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β ;
- une région intra-cytoplasmique est également constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire

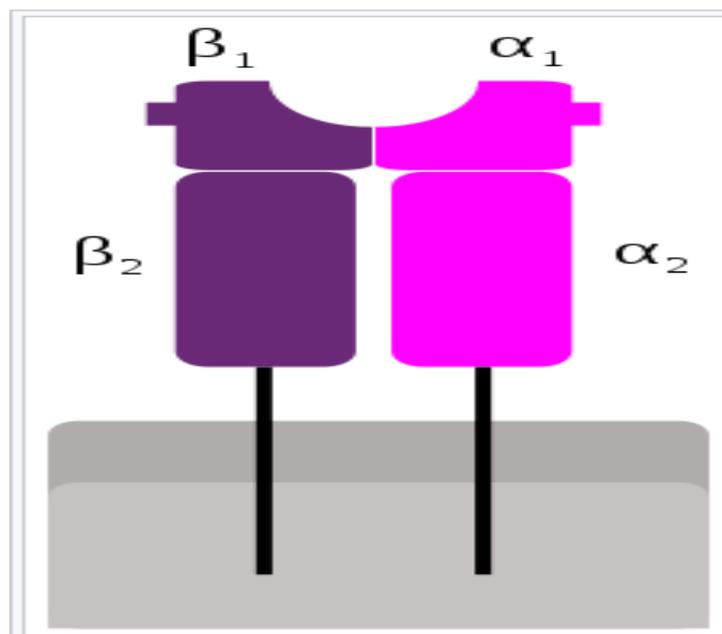


Figure 7 : Représentation schématique du CMH de classe II (Marlène Bouillon et al, 2003)

L'antigène exogène entré par phagocytose ou pinocytose est associé aux molécules du CMH II par des processus relativement complexes. Cet antigène se fixe au CMH II par l'intermédiaire de l'agrétope. L'association du CMH II à un peptide antigénique permet l'expression des molécules du CMH II à la surface cellulaire. Ainsi, le CMH II présente les peptides aux lymphocytes T CD4 naïfs afin d'entraîner leur différenciation en cellules auxiliaires (Th1, Th2, etc.). Le CMH II est aussi utile pour les lymphocytes B après association avec le TCR des Th2 de sorte que ces premiers puissent subir une maturation d'affinité et une commutation isotypique.

IV. La réponse immunitaire non spécifique

Le système immunitaire inné comprend les cellules et les mécanismes permettant la défense immédiate de l'organisme contre les agents infectieux de façon immédiate car elle ne nécessite pas de division cellulaire. Il s'oppose en cela au système immunitaire adaptatif, qui confère une protection plus tardive mais plus durable, et qui nécessite une division cellulaire (lymphocyte B et T).

IV.1 Barrière anatomique

- L'épithélium est une barrière physique constituant l'une des premières défenses contre les agents infectieux⁴. C'est une barrière mécanique, du fait de sa faible perméabilité. La desquamation de l'épiderme permet également d'éliminer des bactéries ou autres agents infectieux ayant adhéré à la surface de l'épithélium.
 - Les muqueuses ont un épithélium non kératinisé, par nature plus perméable, et sont donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses. Elles ont développé un moyen de défense supplémentaire : le mucus. Dans le tube digestif et les voies respiratoires, le mouvement opéré par le péristaltisme ou les cils contribuent à l'élimination des agents infectieux.
 - La flore commensale, qui est un ensemble de bactéries se situant sur la peau et les muqueuses, joue un rôle important de barrière. Elle prévient la colonisation par des bactéries pathogènes, en agissant notamment par compétition pour les nutriments.
-
- Les larmes et la salive contribuent également à prévenir l'infection des yeux et de la bouche, respectivement.

IV.2 Cellules intervenantes et complément

❖ Système phagocytaire

Le mot « phagocytose » signifie littéralement « ingestion de cellule ». Les phagocytes sont des cellules pouvant engouffrer (phagocyter) diverses particules, en particulier des agents infectieux. Les cellules les plus impliquées dans la phagocytose sont les macrophages, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques : ce sont des « phagocytes professionnels ». La phagocytose s'adresse à des particules de grande taille, supérieures à 0,5 micron.

La phagocytose s'effectue en plusieurs étapes.

- Dans la phase d'adhérence, le phagocyte reconnaît le pathogène, directement par ses récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, ou de façon indirecte par une opsonine, molécule se fixant sur le pathogène et reconnue par le phagocyte. Cette phase active la phagocytose.
- Le phagocyte allonge des parties de sa membrane plasmique, entourant ainsi progressivement la particule jusqu'à ce que cette dernière soit à l'intérieur de la cellule.
- À l'intérieur de la cellule, la particule phagocytée se trouve dans un endosome, qui fusionne ensuite avec le lysosome pour former le phagosome. Le lysosome contient des enzymes et des acides permettant de tuer et de digérer la particule (Figure 8).

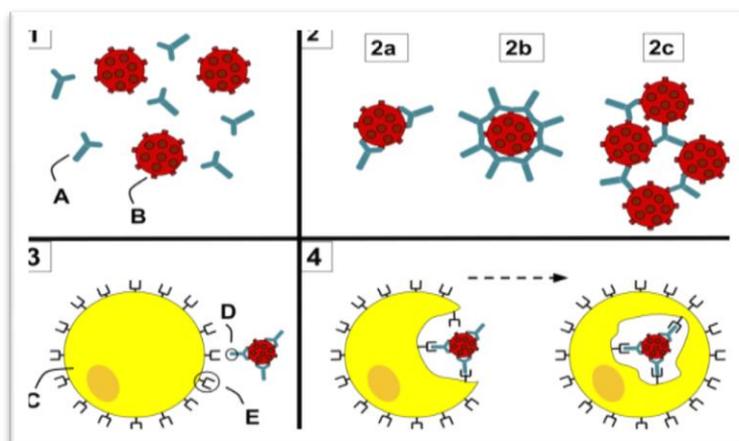


Figure 8 : Déclenchement de la phagocytose par une opsonine (Katherine Radek et al, 2007)

Les phagocytes permettent également l'élimination des cellules mortes de l'hôte, que celles-ci aient connu une mort programmée (apoptose) ou une mort cellulaire à la suite d'une infection bactérienne ou virale². La phagocytose constitue ainsi un phénomène important dans le processus de cicatrisation.

Le mode d'action des phagocytes dépend de la cellule considérée.

V. La réponse immunitaire spécifique

V.1. Cellulaire :

La fonction principale de l'immunité cellulaire est de détruire les agents infectieux intracellulaires. Les cellules responsables de la destruction des pathogènes extra-cellulaires sont les lymphocytes T qui agissent directement en injectant des substances toxiques dans les cellules infectées.

Les cellules du système immunitaire adaptatif sont les lymphocytes, dont les deux principaux types sont les lymphocytes T et les lymphocytes B. Le corps humain contient près de mille milliards de lymphocytes (10^{12}) qui sont présents majoritairement dans le sang mais également dans la lymphe, les organes lymphoïdes et les tissus.

Chez l'adulte, les organes lymphoïdes secondaires contiennent des lymphocytes T et des lymphocytes B pouvant être dans au moins trois stades de différenciation :

- Les lymphocytes naïfs sont des lymphocytes qui ont quitté la moelle osseuse ou le thymus, ont circulé dans les vaisseaux lymphatiques, mais n'ont pas encore rencontré leur antigène spécifique.
- Les lymphocytes effecteurs sont des lymphocytes qui ont été activés par leur antigène spécifique et qui sont encore dans le processus d'élimination du pathogène.
- Les lymphocytes mémoire sont des lymphocytes activés au cours d'infections antérieures et pouvant être réactivés.

Les cellules T sont au cœur de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules T assurent trois fonctions dans la lutte contre les infections :

- Elles détruisent le pathogène intracellulaire par une action directe des lymphocytes cytotoxiques T CD8+.
- Elles déclenchent la production d'anticorps des lymphocytes B en déclenchant un deuxième signal de danger par les lymphocytes helpers T CD4+.
- Elles stimulent la destruction des germes intracellulaires par les lymphocytes helpers T CD4+.

Les lymphocytes T auxiliaires, ou lymphocytes T CD4, jouent un rôle important dans l'établissement et le maintien de la réponse immunitaire adaptative. Ces cellules n'ont ni capacité cytotoxique ni capacité de phagocytose et ne peuvent pas directement tuer des cellules cibles ou éliminer des agents infectieux, mais elles jouent un rôle essentiel dans l'orchestration de la réponse immunitaire. Les lymphocytes T auxiliaires possèdent un récepteur antigénique qui reconnaît des peptides présentés par le CMH de classe II exprimé par les cellules présentatrices d'antigène professionnelles. Les lymphocytes T auxiliaires activés relarguent des cytokines qui influencent l'activité de nombreux types cellulaires, y compris les cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes T auxiliaires peuvent activer d'autres cellules comme les lymphocytes T cytotoxiques ou les lymphocytes B.

L'activation du lymphocyte T

L'activation du lymphocyte T se fait par la formation de la synapse immunologique entraînant l'activation avec une phase de prolifération nommée expansion clonale par l'action de l'interleukine 2. La prolifération s'accompagne d'une différenciation en lymphocytes cytotoxiques T CD8 et en cellules T à mémoire.

L'activation des cellules T nécessite deux événements : la reconnaissance de l'antigène par le récepteur de la cellule T (TCR) et une co-stimulation. Le contact initial entre la cellule dendritique et la cellule T se produit avec des molécules d'adhésion cellulaire. Après la reconnaissance du peptide montré par le MHC de classe II par le récepteur du lymphocyte T, un corécepteur va se former. La synapse immunologique comprend :

- le complexe MHC-peptide/ TCR ;
- les corécepteurs CD4/CD8 ;
- les molécules co-stimulatrices assurant le deuxième signal ;
- des molécules d'adhésion cellulaire permettant au lymphocyte T de rester un temps suffisant collé avec la cellule dendritique pour atteindre une force de signal suffisante permettant son activation. (Figure 9)

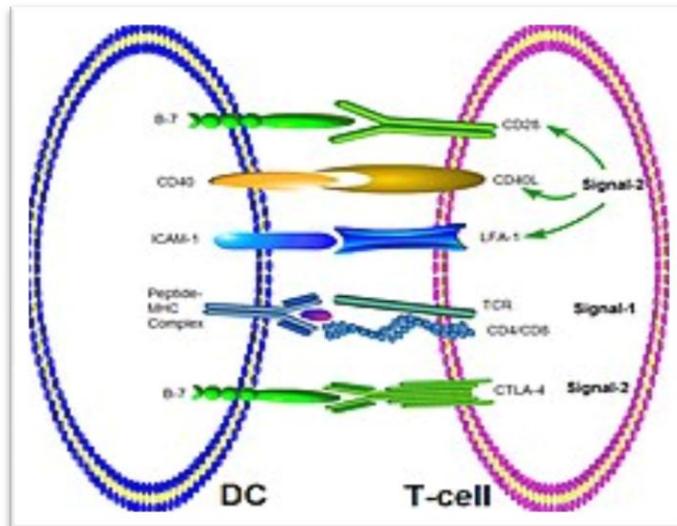


Figure 9 : Activation des cellules par les cellules présentatrices de l'antigène (R. M. Steinman et al, 1978)

Un super antigène est une protéine virale qui se fixe simultanément sur le récepteur du lymphocyte T et sur le récepteur MHC, entraînant une libération brutale et massive de cytokines et une expansion clonale de cellules T incompétentes.

❖ Molécules co-stimulatrices

Il existe deux classes de molécules co-stimulatrices.

- La classe CD80/CD86 parfois nommée B7-1/B7-2 qui interagit avec CD28 ou CTLA4 présent sur les cellules T en réduisant la force du signal nécessaire pour activer la cellule T
- La classe CD40/CD40 ligand, appartenant à la famille des récepteurs au facteur de nécrose tumorale
 - La classe CD40L est sur les cellules T et détermine la force de réponse des cellules T,
 - La classe CD 40, présente sur les cellules présentatrices d'antigène, assure un mécanisme de régulation sur les CD80/CD86 et intervient dans la libération de l'interleukine-12.

En l'absence de co-stimulation, la cellule T n'a pas d'expansion clonale. La cellule T est incapable de lutter contre l'infection. La co-stimulation est un mécanisme qui assure que la cellule T ne s'active que pour des pathogènes.

❖ Molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion permettent à la cellule dendritique de rester suffisamment longtemps pour transmettre les signaux de reconnaissance de peptide et de danger au lymphocyte T. Les molécules d'adhésion se trouvent sur les cellules T avec les ligands sur la cellule dendritique.

Les molécules d'adhésion appartiennent à la famille des protéines hétérodimériques nommée intégrine, par exemple la protéine LFA-1 (*Leucocyte Function Associated Antigen 1*) qui se fixe avec une protéine ICAM 1 (*Intracellular Adhesion Molecule 1*) de la cellule dendritique.

Activation du T CD8

L'activation du T CD8 par une infection peut se faire de deux façons : soit la cellule dendritique est elle-même infectée (par un virus par exemple) ; dans ce cas la cellule dendritique va stimuler directement le T CD8 en lui présentant les peptides viraux via les MHC de type II aux récepteurs des cellules T CD8 naïves, ceux-ci se transformant en lymphocyte killer. Donc, une activation des T CD8 en lymphocyte killer est possible sans intervention des T CD4

Soit la cellule dendritique va phagocyter une cellule quelconque infectée par le virus, présenter le peptide viral aux cellules T CD4 et aussi aux cellules T CD8. L'activation du T CD8 va nécessiter l'augmentation de l'activité des costimulateurs CD40/CD40L et la libération de cytokines.

Le récepteur CD40 est présent dans les cellules B, les macrophages et les cellules dendritiques.

❖ Conséquence de l'activation des cellules T

Le complexe MHC-peptide/ TCR et les co-récepteurs CD4/CD8 vont déclencher la voie de signalisation aussi nommée voie de transduction. En biologie cellulaire, on appelle ainsi les cascades de protéines déclenchées par un récepteur de surface qui vont modifier les propriétés de la cellule le plus souvent à travers l'expression des gènes :

- Prolifération des cellules par la voie de transcription des kinases.

Les cellules T sont au repos dans le thymus. L'activation par la cellule dendritique va réveiller la cellule T qui va se multiplier en produisant un ensemble de cellules rigoureusement

identiques et spécifiques pour attaquer le pathogène incriminé. La molécule responsable de l'activation et de la prolifération des cellules T est la cytokine interleukine-2. L'interleukine-2 va agir par voie autocrine (sur la cellule qui la produit) ou par voie paracrine (sur les cellules proches d'elle). Les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les greffes d'organes agissent en perturbant le fonctionnement de l'interleukine-2. L'amplitude de la réponse diffère selon le type de cellule T. Le nombre de cellules T CD8 va être multiplié par 100 000, le nombre de cellules T CD4 va être multiplié par un facteur compris entre 100 et 1000. La division lymphocytaire est un processus long: la division d'une cellule lymphocytaire dure 6 heures environ. Enfin, un clone cellulaire est spécifique pour un petit nombre de peptides immunodominants de l'agent infectieux.

- Différenciations des cellules T

La réponse Th1 est caractérisée par la production d'interféron γ qui active l'activité bactéricide des macrophages et induit la production d'immunoglobulines IgG par les lymphocytes B. La réponse Th1 permet notamment une réponse efficace contre les bactéries intracellulaires et les virus. La réponse Th2 est caractérisée par la production d'interleukine 4, qui induit la production d'immunoglobulines IgE par les lymphocytes B. La réponse Th17 est caractérisée par la production d'interleukine-17 qui induit le recrutement de neutrophiles. La réponse Th17 permet notamment une réponse efficace contre les bactéries extracellulaires et les levures comme *Candida albicans*.

Il existe d'autres sous-populations de lymphocytes T effecteurs, comme les lymphocytes Th9 caractérisés par la production d'interleukine 9 ou les lymphocytes Th22 caractérisés par la production d'interleukine-22 ou les lymphocytes T folliculaires. Les lymphocytes T régulateurs peuvent être préprogrammés ou être inductibles en périphérie comme les populations décrites ci-dessus et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires.

Comme pour les lymphocytes T cytotoxiques, une partie des lymphocytes T auxiliaires sont conservés après l'élimination d'un agent infectieux et constituent une population de lymphocytes T mémoire.

Le virus de l'immunodéficience humaine infecte et élimine progressivement les lymphocytes T auxiliaires, ce qui a pour effet de compromettre l'efficacité de la réponse immunitaire contre les virus mais également contre d'autres classes de microorganismes et conduit au syndrome d'immunodéficience acquise.

- Différenciations des cellules T CD4

À côté de la fonction d'activation de la cellule T CD8 en T Killer et de la fonction de stimulation de la cellule B indispensable pour la sécrétion d'antigène, la cellule B CD4 peut se différencier en cellule directement active en exprimant des molécules de surface et des cytokines différentes. Un des récepteurs de la cellule B activée est le ligand CL40L, Ce ligand CD40 L peut se fixer sur les macrophages au récepteur CD40. Le système immunitaire répond de façon différente à des pathogènes différents comme les virus, les parasites, les bactéries, les helminthes ou les champignons.

Par exemple, comme les helminthes sont trop gros pour être phagocytés, la réponse immunitaire à une infection par helminthes est dominée par la sécrétion d'immunoglobulines de type E et l'activation des éosinophiles. Pour un microbe intracellulaire comme celui de la tuberculose, qui résiste à la destruction intracellulaire, le système adaptatif consiste à activer les phagocytes par les T CD4 pour tuer les cellules infectées.

Cette réponse fait appel aux T CD4. En créant des T CD4 spécialisés, le système immunitaire peut répondre à différents type d'infection. Cette spécialisation est nommée la polarisation des cellules T.

Différenciation des T CD4 montrant l'interleukine responsable de la différenciation, la voie de transcription déclenchée par l'interleukine et finalement les interleukines produites par la cellule différenciée

❖ Les LTT CD4 Th1 et T CD4 Th2

Les groupes les mieux étudiés sont les groupes spécialisés pour les infections intracellulaires (virus, mycobactérie, listéria) de type Th 1 et le groupe pour les infections des vers parasites.

Tableau des cytokines impliquées dans le développement des CD4 Th1 et CD4.

Cette différenciation se fait principalement par le type de cytokine produite (Figure 10)

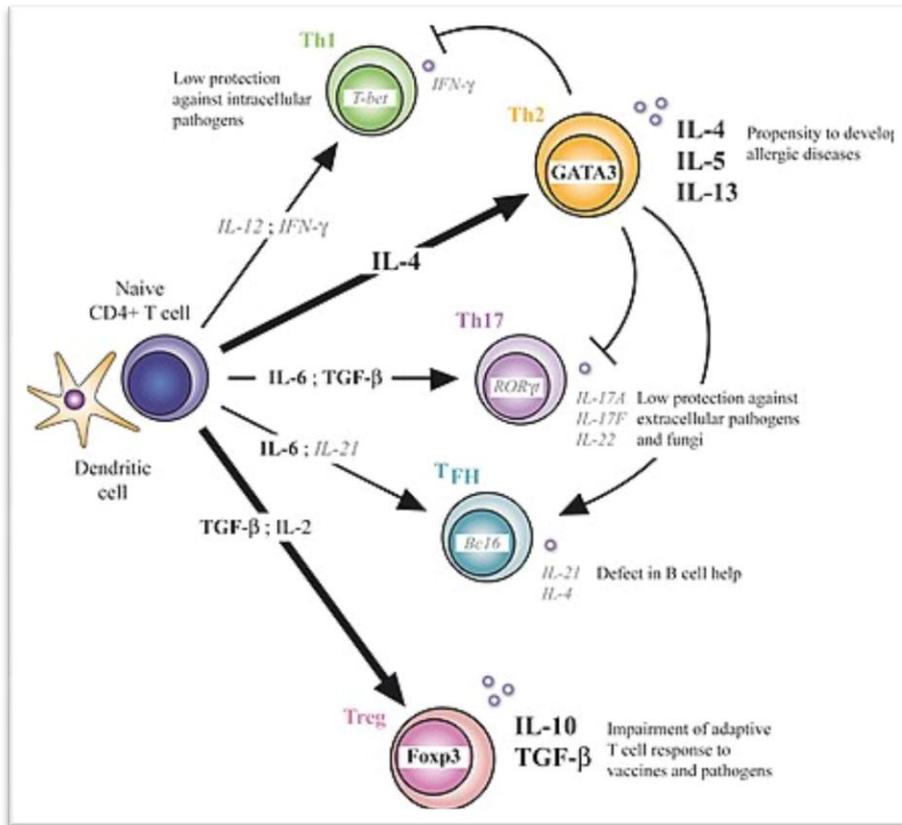


Figure 10 : Différenciation des LTh (M.A. Wurbel et al, 2002)

Cellules Th1

Les cellules Th1 produisent l'interféron gamma et l'interleukine-12 qui permet après activation du facteur de transcription T-Bet de :

- Activer des phagocytes à tuer les microbes ingérés
- Stimuler la production de certains types (isotypes) d'anticorps qui favorisent la phagocytose et l'opsonisation des microbes
- Stimuler l'expression des molécules MHC de classe II et des co-stimulateurs CD80/CD86 sur les macrophages et les cellules dendritiques
- Induire la prolifération des lymphocytes killer

Cellules Th2

La réponse Th2 permet notamment une réponse efficace contre les parasites ; Les réactions allergiques sont des réactions de type Th2

Les cellules Th2 produisent l'interleukine-4, l'interleukine-5, l'interleukine-13 qui stimule, après activation du facteur de transcription GATA-3:

- La production d'immunoglobulines E qui active les éosinophiles. L'immunoglobuline E active les mastocytes et se fixe aux éosinophiles (IL-4 et IL-5)
- L'expulsion des parasites des muqueuses et l'inhibition de l'entrée des microbes en stimulant la production de mucus

❖ La réponse effectrice des cellules T

Certaines populations de lymphocytes T auxiliaires ont une fonction prédéterminée, comme les lymphocytes T régulateurs qui se développent dans le thymus, alors que d'autres populations ont des fonctions inductibles. Au cours d'une infection, les cellules présentatrices d'antigène professionnelles détectent des signaux microbiens caractéristiques de l'agent infectieux. En fonction de ces signaux, les cellules présentatrices d'antigène peuvent produire différentes cytokines et exprimer différentes protéines à leur surface. Lorsque ces cellules interagissent avec les lymphocytes T auxiliaires naïfs dans les ganglions lymphatiques, différents programmes de différenciation sont induits en fonction des cytokines produites. Ainsi, des lymphocytes T ayant une spécificité donnée peuvent exercer des effets différents en fonction des signaux perçus par les cellules présentatrices d'antigène.

Les cellules effectrices augmentent l'expression des molécules d'adhésion à leur surface afin de favoriser et d'étendre le contact avec les cellules présentatrices d'antigènes pour les CD4 et avec les cellules cibles dans le cas des lymphocytes cytotoxiques CD8+. Les cellules effectrices modifient les récepteurs aux chimiokines nommés aussi récepteurs d'adressage qui permettent aux cellules T de quitter les ganglions lymphatiques et de migrer vers les sites d'infection (récepteur CCR5 et CXCR3). Le récepteur CCR5 est utilisé par le virus VIH pour pénétrer dans les lymphocytes. Une autre caractéristique des cellules T effectrices est la production de cytokines (IL-4) et d'enzymes (perforin et granzyme).

En résumé, une cellule T effectrice produira des cytokines, des récepteurs de chimiokines, des protéines d'adhésion et des molécules spécifiques pouvant agir sur les cellules cibles.

Les lymphocytes T cytotoxiques sont un sous-groupe de lymphocytes T qui sont capables d'induire la mort par apoptose des cellules infectées par des virus (ou par d'autres agents infectieux) ou des cellules cancéreuses.

Les lymphocytes T cytotoxiques naïfs sont activés lorsque leur récepteur antigénique reconnaît un complexe peptide-CMH de classe I présenté à la surface d'une cellule cible. L'interaction de haute affinité permet au lymphocyte T cytotoxique de rester en contact avec la cellule cible. Une fois activés, les lymphocytes T cytotoxiques prolifèrent. Ce processus, appelé expansion clonale, aboutit à un clone de cellules ayant une même affinité ce qui amplifie la réponse immunitaire spécifique de l'antigène reconnu. Les lymphocytes T cytotoxiques activés recirculent ensuite dans l'organisme afin de contrôler les cellules présentant le même antigène que celui pour lequel ils sont spécifiques.

Lorsqu'ils reconnaissent une cellule infectée ou une cellule cancéreuse, les lymphocytes T cytotoxiques relarguent des perforines qui induisent la formation de pores dans la membrane plasmique des cellules cibles, ce qui conduit à l'entrée d'ions et d'eau dans les cellules cibles et conduit à leur lyse. Les lymphocytes T cytotoxiques relarguent également des granzymes qui entrent dans les cellules à travers les pores et induisent la mort des cellules par apoptose. Afin d'éviter une dégradation tissulaire trop importante, l'activation des lymphocytes T cytotoxiques nécessite à la fois une interaction forte entre le récepteur antigénique et le complexe CMH-antigène de la cellule cible et l'interaction avec des lymphocytes T auxiliaires.

Une fois que l'infection est endiguée, la plupart des lymphocytes T cytotoxiques meurent par apoptose et sont éliminés par les phagocytes mais un petit nombre de lymphocytes deviennent des lymphocytes T cytotoxiques mémoire. Au cours d'une infection ultérieure par un même agent infectieux, ces lymphocytes T cytotoxiques mémoire prolifèrent plus rapidement et permettent donc une réponse immunitaire plus efficace.

V.2. Humorale

Le système immunitaire adaptatif comprend les lymphocytes T, qui contribuent à l'immunité à médiation cellulaire, et les lymphocytes B, qui sont responsables de l'immunité à médiation humorale. Ces deux populations cellulaires ont des propriétés et des fonctions distinctes des cellules du système immunitaire inné.

Il existe deux caractéristiques majeures propres à l'immunité adaptative :

- les gènes codant les récepteurs antigéniques des lymphocytes font l'objet d'une recombinaison somatique et aléatoire de l'ADN, appelée recombinaison somatique ; la nature des récepteurs antigéniques des lymphocytes n'étant pas entièrement prédéterminée génétiquement, l'immunité adaptative est également appelée immunité acquise ;

- l'activation d'un lymphocyte s'accompagne d'une expansion clonale (permettant d'amplifier la réponse immunitaire spécifique à l'antigène) et de la mise en place d'une réponse mémoire, ou anamnétique (sur laquelle repose le principe de la vaccination). C'est en cela que l'on parle d'immunité adaptative.

Le système immunitaire adaptatif permet de construire au cours de la vie une immunité acquise qui, avec le système immunitaire inné, constitue le phénotype immunitaire des individus.

L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par le système immunitaire inné. Bien que l'immunité innée permette de reconnaître des familles de pathogènes grâce à des récepteurs spécifiques dont il existe plusieurs types correspondant à plusieurs classes de pathogènes, elle ne peut pas reconnaître une espèce particulière : par exemple, elle peut reconnaître les bactéries Gram négatives, mais elle ne peut pas distinguer quelle espèce de Gram négative provoque l'infection.

L'immunité adaptative est spécifique pour une espèce donnée et a un mécanisme de mémoire. Le système immunitaire adaptatif permet d'amplifier la réponse immunitaire et confère à la fois une réponse spécifique à l'antigène, et donc particulièrement adaptée à l'agent infectieux, et une réponse mémoire permettant une élimination plus efficace du même agent infectieux si l'organisme y est de nouveau confronté. Les cellules de l'immunité adaptative constituent ainsi un complément essentiel de la réponse immunitaire innée.

Spécificité et mémoire sont les deux caractéristiques principales du système immunitaire adaptatif.

Une autre caractéristique importante de l'immunité adaptative est la nécessité de mettre en jeu un nombre important de cellules spécifiques pour combattre un agent pathogène spécifique. Cette multiplication spécifique est l'expansion clonale. Elle nécessite plusieurs jours, ce qui explique que les effets de l'immunité adaptative n'apparaissent qu'au bout d'environ sept jours.

L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par le système immunitaire inné². Bien que l'immunité innée permette de reconnaître des familles de pathogènes grâce à des récepteurs spécifiques dont il existe plusieurs types correspondant à plusieurs classes de pathogènes, elle ne peut pas reconnaître une espèce particulière : par exemple, elle peut reconnaître les bactéries Gram négatives, mais elle ne peut pas distinguer quelle espèce de Gram négative provoque l'infection.

L'immunité adaptative est spécifique pour une espèce donnée et a un mécanisme de mémoire. Le système immunitaire adaptatif permet d'amplifier la réponse immunitaire et confère à la fois une réponse spécifique à l'antigène, et donc particulièrement adaptée à l'agent infectieux, et une réponse mémoire permettant une élimination plus efficace du même agent infectieux si l'organisme y est de nouveau confronté. Les cellules de l'immunité adaptative constituent ainsi un complément essentiel de la réponse immunitaire innée.

Spécificité et mémoire sont les deux caractéristiques principales du système immunitaire adaptatif.

Une autre caractéristique importante de l'immunité adaptative est la nécessité de mettre en jeu un nombre important de cellules spécifiques pour combattre un agent pathogène spécifique. Cette multiplication spécifique est l'expansion clonale. Elle nécessite plusieurs jours, ce qui explique que les effets de l'immunité adaptative n'apparaissent qu'au bout d'environ sept jours.

L'organisme produit à l'avance des récepteurs pour tous les microbes présents et à venir. Si cette production dépendait du génome présent dans les lymphocytes, la taille du génome lymphocytaire contenant moins de 25 000 gènes serait insuffisante. Il faudrait des millions de gènes pour stocker autant d'information.

L'organisme peut fabriquer des milliards de récepteurs grâce à un mécanisme nommé la recombinaison somatique qui se produit dans l'ADN des lymphocytes B et T se trouvant dans les ganglions. La production des récepteurs des lymphocytes B et T s'accompagne de modifications de l'ADN de ces lymphocytes.

Le répertoire immunitaire est l'ensemble formé par les lymphocytes B et T ayant un récepteur membranaire spécifique pour un pathogène. Seule une partie du répertoire des lymphocytes peut reconnaître un antigène donné, par conséquent seule une partie du répertoire des lymphocytes est activée par un antigène donné dans un contexte infectieux.

❖ Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des structures protéiques dont il existe deux formes : les immunoglobulines membranaires au niveau des lymphocytes B naïfs qui vont recevoir l'antigène du pathogène et les immunoglobulines solubles qui sont sécrétées dans le plasma

par les plasmocytes (cellules dérivant des lymphocytes B). Les immunoglobulines solubles sont nommées anticorps et vont se fixer sur le pathogène.

L'immunoglobuline est formée de deux chaînes protéiques : la chaîne lourde et la chaîne légère

Les immunoglobulines membranaires se fixent au niveau des lymphocytes B naïfs par une petite zone : la zone d'ancrage membranaire (*B Cell Receptor*). La portion verticale d'une immunoglobuline, constituée uniquement de chaîne lourde, est nommée domaine Fc. Le domaine Fc détermine la fonction de l'immunoglobuline : c'est par exemple sur cette partie que se fixent les protéines du système de complément et les cellules ayant une action phagocytaire comme les récepteurs Fc d'un macrophage (*Fc Receptor*). C'est sur l'extrémité des portions variables que sont reconnus les antigènes du pathogène.

Il existe cinq classes, parfois nommées isotypes, d'immunoglobulines désignées par une lettre de l'alphabet (cette lettre de l'alphabet est en fait la première lettre du nom de la lettre grecque donnée par les biologistes à chaque chaîne lourde) : immunoglobuline A, immunoglobuline D, immunoglobuline E, immunoglobuline G, immunoglobuline M.

La région constante (en violet sur le schéma) identique pour toutes les immunoglobulines de la même classe et une région variable (en vert sur le schéma). La synthèse (formation) de la partie variable est un processus complexe car elle comporte une région hypervariable (à l'extrémité de la région variable) nommée CDR (*Complementary Determining Regions*) où se fixe l'antigène (Figure 11).

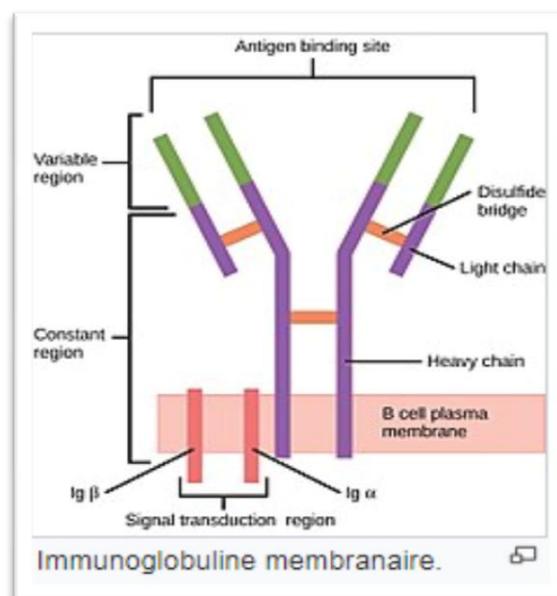


Figure 11 : Structure d'une Ig (Joachim Hombach et al, 1990)

L'immunoglobuline D n'existe que sous forme membranaire. Il n'existe pas d'immunoglobulines D solubles (dans le sang).

L'immunoglobuline M présente une forme sécrétée différente de la forme membranaire. L'immunoglobuline M soluble est formée de cinq immunoglobulines M, ou pentamères. Chaque pentamère a donc dix sites de reconnaissance antigénique, ce qui rend cette immunoglobuline particulièrement efficace pour la reconnaissance des antigènes pathogènes.

Les immunoglobulines D et les immunoglobulines M sont les immunoglobulines retrouvées à la surface des lymphocytes B naïfs.

L'immunoglobuline A dans sa forme soluble est un dimère. La liaison reliant les deux immunoglobulines se nomme la chaîne J. C'est l'anticorps le plus présent dans les muqueuses respiratoires, digestives et génitales⁴.

Les immunoglobulines E et G sont sécrétées sous forme de monomères.

VI. Coopération cellulaire et humorale

VI.1. Coopération entre les différentes cellules

- Première étape : la présentation de l'antigène par la cellule dendritique (figure 12)

La cellule dendritique est une cellule immunitaire résidant dans le derme ou dans le tissu conjonctif sous-épithélial des bronches ou de l'intestin. Dès l'introduction d'un pathogène, elle va être activée par les molécules émises par les cellules de l'épithélium (les peptides anti-microbiens et les cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine-1, l'interleukine-6 et l'interféron-1 alpha et beta).

La cellule dendritique immature possède des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires qui reconnaissent la famille du microbe porteur d'un motif moléculaire associé aux pathogènes. Elle va internaliser le microbe, le transporter vers un ganglion lymphatique par la lymphe. Au cours du transport, elle va devenir une cellule dendritique mature avec apparition de molécules qui vont lui permettre de se fixer à un lymphocyte T CD4+ auxiliaire naïf.

Durant son transport et dans le ganglion, la cellule dendritique coupe le microbe en morceaux compris entre 30 et 50 acides aminés. Ces morceaux vont être présentés aux lymphocytes T

CD4+ auxiliaires grâce au complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MCH II). C'est la présentation de l'antigène.

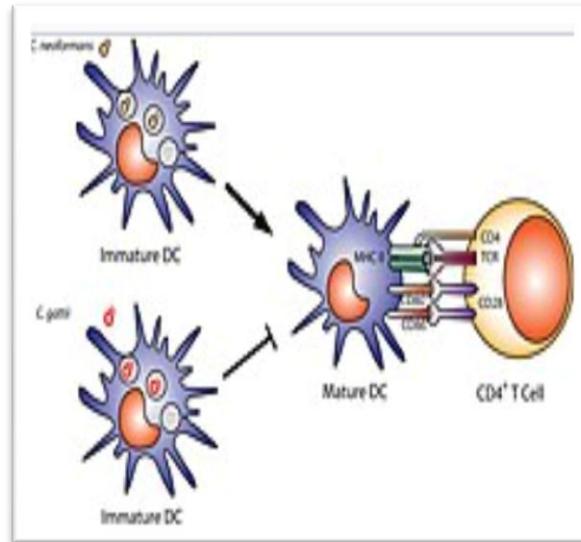


Figure 12 : Présentation de l'antigène et activation de la T CD4 + par la synapse immunologique (Bebhinn Treanor. 2012)

- Deuxième étape : l'activation de la cellule T CD4+ auxiliaire par la synapse immunologique :

L'activation de la cellule T CD4+ se fait grâce à la synapse immunologique. Des molécules d'adhésion immobilisent la cellule dendritique au lymphocyte TCD4+. La cellule dendritique présente un peptide à la cellule T CD4+. La protéine CD4 se fixe sur un domaine du MCH II. Enfin, des co-récepteurs sont produits par la cellule dendritique après stimulation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. L'ensemble représente la synapse immunologique : la cellule T CD4+ est avertie d'une espèce particulière de microbe par le MCH II de la cellule dendritique à travers les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires de cette cellule dendritique.

En fonction du signal de famille de pathogène donné par la cellule dendritique lors de la présentation de l'antigène, des cytokines de types différentes vont être émises par la cellule dendritique et activent de façon spécifique les lymphocytes T CD4+ notamment en Th1, Th2. Chaque groupe est spécialisé d'une famille de pathogènes (virus, ver, bactérie, etc.).

- Troisième étape : l'activation des lymphocytes B par la reconnaissance de l'antigène ayant activé la cellule T CD4+ auxiliaire (Figure 13)

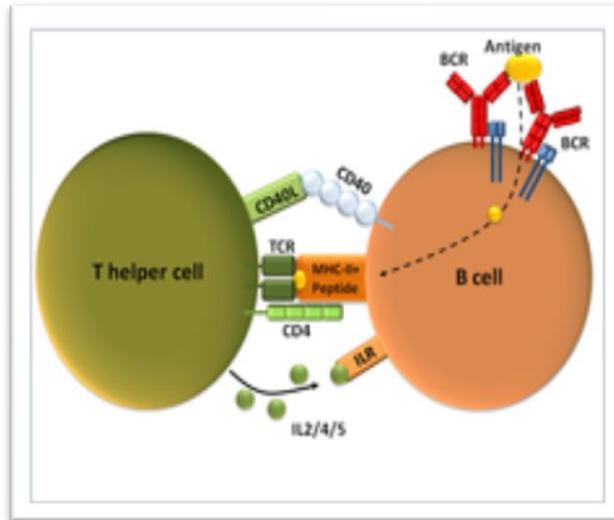


Figure 13 : Activation des LB par les LTh2 (Federica Sallusto et al, 1998)

Le même microbe qui a été reconnu par la cellule dendritique se fixe sur les récepteurs des cellules B. Cette fixation va entraîner une activation et un processus aboutissant à la présentation de peptides microbiens par les complexes majeurs d'histocompatibilité de type II (MCH II) au récepteur du T CD4+ : c'est le premier signal.

Le lymphocyte T CD4+ va reconnaître que ce peptide est le même que celui présenté par la cellule dendritique : c'est le deuxième signal.

En fonction du type de CD4+ (Th1, Th2), le TCD 4+ va synthétiser des cytokines, principalement des interleukines, qui à leur tour vont déterminer le type d'anticorps sécrétés. Le lymphocyte B naïf se transforme en lymphocyte B activé. Il va commencer à produire des anticorps A, G ou E. Ces anticorps vont rejoindre le site de l'infection par les canaux lymphatiques aboutissant au canal thoracique se jetant dans l'aorte et vont atteindre le site de l'infection. Un groupe de lymphocytes à mémoire est aussi créé.

- Quatrième étape : l'activation des lymphocytes T CD8+ tueurs par la cellule T CD4+ auxiliaire

La présentation de l'antigène à une cellule B naïve. Deux signaux sont nécessaires pour produire des immunoglobulines. Ce double signal explique la présence d'adjuvant dans les

vaccins. La cellule dendritique ayant transféré l'antigène dans la cellule T n'est pas représentée.

VI.2. Cytokines

Les cytokines (du grec *cyto*, cellule, et *kinos*, mouvement) sont un ensemble hétérogène de protéines ou de glycoprotéines solubles (masse moléculaire moyenne de 8 à 50 kDa). Elles jouent le rôle de signaux permettant aux cellules d'agir à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. À la différence des hormones dont le taux de sécrétion est continu bien que modifié par des signaux physiologiques, les cytokines sont synthétisées principalement en réponse à un signal activateur. Chaque cytokine peut être produite par de nombreux types de cellules. Les cytokines agissent sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques de haute affinité. La liaison d'une cytokine à son récepteur induit un ensemble de signaux d'activation, de prolifération, de différenciation ou de mort cellulaire. La plupart des cytokines entraînent des réactions en cascade en induisant la production d'une autre cytokine par leurs cellules-cibles. Leurs effets sont très souvent redondants : l'induction d'une même réponse cellulaire peut être obtenue avec différentes cytokines se fixant chacune sur son récepteur spécifique.

Moins connues du grand public que les hormones et neuromédiateurs, elles sont tout aussi essentielles à la communication entre cellules. Elles agissent via des récepteurs spécifiques, de manière paracrine (cellules proches), endocrine (cellules ou tissus distants), juxtacrine (cellules en contact), autocrine (la cellule elle-même va exprimer le récepteur pour la cytokine qu'elle produit), juxtacrine au sein de la synapse immunologique (certaines cytokines peuvent être exprimées sur la membrane sans être libérées) ou intracrine (la cytokine du cytoplasme agit directement au sein du noyau), et ce langage « universel » est compris par toutes les cellules de l'organisme.

Les cytokines sont souvent associées au concept de réseau : elles agissent en cascade, ce qui signifie que les cellules peuvent répondre aux cytokines en produisant elles-mêmes d'autres cytokines. Cette action peut être modulée. Dans le domaine des cytokines, il y a une certaine redondance, ce qui signifie que deux cytokines peuvent partager la même activité. Lorsqu'elles agissent ensemble, on n'obtient pas la somme des effets mais plus. Les mêmes cytokines ont souvent deux noms différents. Les différents cytokines sont :

❖ **Interférons**

Il existe trois types d'interférons : interféron alpha, interféron bêta ou interféron oméga.

❖ **Interleukines (IL-)**

Les interleukines sont des cytokines regroupées sous cette terminologie sans parenté biochimique ni de fonction, mais classées par commodité au gré des découvertes. Le terme a été créé en 1979 quand on ne connaissait que deux interleukines (IL-1 et IL-2). On en compte aujourd'hui 35 sous l'intitulé IL-, mais il en existe davantage car on compte par exemple 11 membres de la famille de l'IL-1. La plupart sont des agonistes, mais certaines sont des antagonistes. Certaines sont des chimiokines et d'autres sont des facteurs hématopoïétiques. La plupart des cytokines sont des monomères, mais certaines sont des homodimères ou des homotrimères.

❖ **Chimiokines**

Les chimiokines sont des cytokines de faible poids, ayant en commun un pouvoir chimiotactique. On en connaît plus de 40 ; leur nomenclature est basée sur des points précis de leur structure (CCL1 à CCL28, CXCL1 à CXCL16, XCL1 & 2, CX3CL1).

❖ **La famille du facteur de nécrose tumorale (TNF)**

Est issue d'un gène ancestral commun, elles peuvent aussi être à la surface des cellules. En 2016, cette super-famille comportait 19 membres.

❖ **Facteurs hématopoïétiques**

Les facteurs hématopoïétiques jouent un rôle dans l'hématopoïèse, mais peuvent aussi activer les leucocytes matures.

❖ **Facteurs de croissance de transformation**

Les facteurs de croissance de transformation (TGF) sont impliqués dans la cicatrisation et le contrôle négatif de l'inflammation.

❖ **Prostaglandines**

Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique. Elles jouent un rôle essentiels dans la reproduction et au cours de l'accouchement.

❖ Récepteurs

Les récepteurs membranaires semblent pouvoir se classer sous un certain nombre de familles en fonction des domaines qui les constituent :

- récepteurs des hématopoïétines ;
- récepteurs des IFNs ;
- récepteurs apparentés à la superfamille des immunoglobulines ;
- récepteurs des chimiokines (à 7 domaines transmembranaires) ;
- récepteurs de la famille du TNF.

Ils peuvent être libérés de la surface des cellules et modifier la fonction des cytokines en tant que récepteurs solubles

VII. Dysfonctionnement du système immunitaire

Un déficit immunitaire, une immunodéficience (IMD) ou une immunodépression, sont une situation pathologique liée à l'insuffisance d'une ou de plusieurs fonctions immunologiques. On parle aussi de « dysfonctionnement immunitaire ». La pandémie de SIDA est à l'origine d'une augmentation du nombre de cas d'immunodépression (en Afrique du Sud notamment). Dans les pays riches, dont en France, le nombre de patients immunodéprimés ou « immunosupprimés » est également en hausse régulière, d'une part en raison de l'amélioration du pronostic global du cancer, et d'autre part de l'utilisation croissante d'immunosuppresseurs pour d'autres maladies (auto-immunes), ainsi qu'en raison d'un nombre croissant de transplantations d'organes. Ces patients ont comme première cause d'admission en réanimation des infections sévères (atteintes respiratoires le plus souvent). Le déficit immunitaire est dit « primitif » quand le patient le présente dès sa naissance ou l'a acquis dans l'enfance, il est dit « secondaire » quand il survient à la prise de médicaments immunodépresseurs ou immunosuppresseurs ou pour d'autres raisons¹. Dans un organisme immunodéprimé, le risque est accru de voir plusieurs souches d'un pathogène se recombinaison génétiquement pour faire émerger un pathogène nouveau.

Les déficits immunitaires peuvent être héréditaires ou acquis. Ils sont classés en fonction de leur place dans l'organisation physiologique de l'immunologie.

- À prédominance humorale.
 - Agammaglobulinémie liée au sexe maladie de Bruton.
 - Hypogammaglobulinémie commune d'expression variable.
 - Déficits sélectifs en immunoglobulines.
- À prédominance cellulaire.
 - Microdélétion 22q11. Syndrome de Di George.
 - Syndrome de Hong et Good.
 - Syndrome de Nezelof.
 - Déficit en purine nucléoside phosphorylase.
 - Déficits isolés en Lymphocytes T.
- Déficits combinés

 - Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase.
 - Syndrome des lymphocytes dénudés.
 - Amegacaryocytose congénitale avec anomalie du développement des lignées T et B.
 - Syndrome de Wiskott-Aldrich.
 - Ataxie Téléangiectasie.

- Déficits en protéines du complément

Le système du complément est très complexe, avec des réactions en cascade de nombreuses protéines à action enzymatique et qui concourt à la lyse cellulaire, en collaboration avec le système immunitaire spécifique.

Chaque protéine du complément peut exprimer un déficit, génétique, autosomal récessif.

Ces déficits ont comme manifestations cliniques des infections à répétitions et des maladies auto-immunes, type LED (Lupus érythémateux disséminé)

- Déficits immunitaires acquis

Un grand nombre de situations pathologiques ou de blessures (chez le grand brûlé par exemple⁴) s'accompagnent d'un dysfonctionnement du système immunitaire, générateur d'infections à répétition. Il est difficile de les citer toutes, et nous devons nous contenter de faire état des situations les plus spécifiques.

- Agents infectieux
- Bactéries : cyanobactéries

- Virus : virus de l'immunodéficience humaine causant le SIDA
- Anomalies thymiques
- Thymome : tumeur bénigne du thymus.
- Hypoplasie thymique.
- Hémopathies malignes
- Leucémie aiguë
- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphome (cancer du système lymphatique proliférant des lymphocytes (globules blancs) B ou T de manière incontrôlée) peut être source d'immunodéficience notamment chez l'enfant, où le lymphome occupe la troisième place des cancers infantiles⁵. Chez les sujets jeunes (moins de 15 ans) le lymphome hodgkinien (maladie de Hodgkin) est le plus souvent diagnostiqué tandis que chez le sujet plus âgé le lymphome non hodgkinien arrive plus souvent.
- Myélome multiple
- Maladie de Waldenström
- Intoxications
- Drogues récréatives ou non : héroïne, cocaïne, ecstasy, etc.
- Sarcoïdose
- La sarcoïdose est une maladie non maligne du système lymphoïde qui s'accompagne d'un déficit de l'immunité cellulaire.
- Déficits immunitaires iatrogènes
- Un grand nombre de thérapeutiques ont comme effet secondaire l'apparition d'un déficit immunitaire plus ou moins sévère, on peut citer entre autres la banale et fréquente corticothérapie, mais aussi les traitements du cancer (radiothérapie, chimiothérapie). Sur le même principe, l'irradiation accidentelle peut être responsable d'une immunodéficience en cas de doses importantes.
- Le traitement immunosuppresseur, notamment pour lutter contre le rejet de greffe, mais aussi les maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques.
- Cause alimentaire
- La dénutrition constitue la première cause d'immunodéficience dans le monde⁶, la malnutrition⁷ et la sous-nutrition entraînent un état immunodéprimé (ou immunodépressif) qui favorise les infections.

VIII. Les principaux tests en immunologie

La connaissance des mécanismes immunologiques a permis le développement de nombreuses techniques d'analyses aussi bien quantitatives que qualitatives, utilisant notamment les anticorps, vecteurs de l'immunité humorale, mais aussi parfois des tests cellulaires. La maîtrise de production des anticorps a ouvert le champ à de nombreuses techniques de purification par « affinité », mais aussi des applications thérapeutiques.

VIII.1. Agglutination

Les tests de Coombs, maintenant appelés tests à l'antiglobuline, doivent leur nom à Robin R. Coombs, un scientifique de l'université de Cambridge. Ils permettent grâce à l'antiglobuline, un anticorps anti-anticorps, de mettre en évidence la présence d'autres anticorps reconnus spécifiquement par cette antiglobuline (IgG à l'origine, et maintenant IgA, IgM, et même fractions du complément). Cette réaction est une hémagglutination indirecte.

Ils sont utilisés pour diagnostiquer et caractériser les anémies hémolytiques à médiation immune.

❖ Test de Coombs direct, TDA

Le *test de Coombs direct*, ou test direct à l'antiglobuline (T.D.A.), dénomination actuelle, grâce à l'action de l'antiglobuline, révèle par une agglutination, la présence d'anticorps incomplets liés aux érythrocytes. Il est direct car les érythrocytes sont directement mis en contact avec l'antiglobuline. Test utilisé pour le diagnostic d'une anémie hémolytique immunologique (auto ou allo-immune, normocytaire régénérative).

❖ Test de Coombs indirect, TIA

Le *test de Coombs indirect*, ou test indirect à l'antiglobuline (T.I.A.), dénomination actuelle, révèle des anticorps incomplets circulants du plasma sanguin, ou permet la détermination d'un phénotype. Il est indirect, car le premier temps de la réaction consiste à fixer l'anticorps recherché sur des érythrocytes connus, ou à fixer l'anticorps connu sur les érythrocytes dont on veut déterminer un phénotype de groupe sanguin. C'est cette technique qui est utilisée et légalement obligatoire pour la recherche des anticorps irréguliers.

VIII.2. Immuno-précipitation

L'immunoprécipitation (IP) est la technique qui permet la précipitation d'un antigène (protéine) en solution par un anticorps qui agglutine spécifiquement une protéine particulière. On l'utilise pour isoler et concentrer une protéine précise parmi des milliers d'autres. L'immunoprécipitation impose que l'anticorps soit lié à un substrat solide à certaines étapes du traitement.

deux méthodes les plus courantes pour l'immunoprécipitation sont la « capture directe » et la « capture indirecte ».

❖ Capture directe

Les anticorps spécifiques d'une certaine protéine (ou d'un groupe de protéines) sont immobilisés sur un substrat en phase solide comme des billes superparamagnétiques microscopiques ou des billes d'agarose microscopiques (non-magnétiques). Les billes et les anticorps sont alors ajoutées au mélange de protéines, et les protéines correspondant aux anticorps sont capturées, *via* les anticorps, sur les billes (c'est-à-dire « immunoprécipitées »).

❖ Capture indirecte

Les anticorps spécifiques d'une certaine protéine, ou d'un groupe de protéines, sont ajoutés directement au mélange de protéines. Les anticorps n'ont pas encore été attachés à un support en phase solide et restent donc libres de flotter dans le mélange de protéines pour aller se fixer sur leurs « cibles ». Au fur et à mesure, on ajoute les billes enrobées de protéines A/G⁵ au mélange d'anticorps et de protéines. À ce stade, les anticorps qui sont maintenant liés aux protéines qui leur correspondent vont s'agglutiner sur les billes. À partir de cette étape, les méthodes par capture directe et indirecte se rejoignent car nous sommes en présence de mélanges contenant les mêmes ingrédients. Les deux protocoles donnent finalement les mêmes résultats avec des protéines, ou des complexes de protéines, liées aux anticorps, eux-mêmes fixés sur les billes.

VIII.3. Immunoélectrophorèse

L'immuno-électrophorèse est une méthode de laboratoire qui, en couplant une électrophorèse avec une solution contenant des anticorps spécifiques, va

séparer les molécules composants le sérum ou l'urine en formant un précipité qui sera spécifique de chaque immunoglobuline.

VIII.4. Immunofluorescence

L'immunofluorescence est une technique d'immunomarquage, qui utilise des anticorps ainsi que des fluorochromes. L'immunofluorescence permet de révéler une protéine spécifique directement dans la cellule, par émission de fluorescence. Elle permet donc de déterminer non seulement la présence, ou l'absence d'une protéine, mais aussi sa localisation dans la cellule, ou le tissu analysé.

Les premiers travaux utilisant l'immunofluorescence datent des années 1950, où des anticorps étaient conjugués à des fluorochromes de nature chimique, tels que la fluorescéine¹.

Il existe deux types de fluorescence (Figure 14) :

❖ la fluorescence dite « naturelle », ou auto-fluorescence

Émise spontanément par la cellule. On peut citer par exemple la chlorophylle des cellules végétales. Ensuite il y a la fluorescence conférée par un fluorochrome, substance chimique qui émet de la lumière si elle est excitée à une certaine longueur d'onde.

❖ la fluorescence indirecte :

Basée sur l'utilisation successive de 2 anticorps : le premier anticorps de type monoclonal reconnaît spécifiquement la protéine d'intérêt. Le second anticorps de type polyclonal est dirigé contre l'anticorps primaire (le premier).

C'est le second marquage. Dans ce cas, on a deux anticorps. L'anticorps primaire est dirigé contre l'antigène recherché. Ensuite on utilise un deuxième anticorps, marqué par un fluorochrome, et possédant une haute affinité pour l'anticorps primaire (dirigé contre l'isotype de l'anticorps primaire, il s'agit alors d'une antiglobuline.)



Figure 14 : Schéma de l'immunofluorescence directe (à gauche) et indirecte (à droite) (.
H. Coons et M. H. Kaplan, 1950)

VIII.5. Elisa

La méthode immuno-enzymatique ELISA (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*, littéralement « technique d'immunoabsorption par enzyme liée », c'est-à-dire technique immuno-enzymatique sur support solide) est un examen de laboratoire. Cette méthode est principalement utilisée pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon.

Cette technique d'analyse biochimique entre dans le cadre plus général des techniques de détection immuno-enzymatique (ou EIA pour *enzyme immunoassays*), dans lesquelles la reconnaissance d'un antigène étudié par un anticorps spécifique (ou inversement d'un anticorps étudié par un antigène) est suivie grâce à une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré dont la quantité est dosée par spectroscopie. Pour ce faire, l'antigène est reconnu par un anticorps couplé de manière covalente à une enzyme (ou inversement l'anticorps est reconnu par un antigène marqué). La fixation de la molécule marquée entraînera après utilisation d'un substrat chromogène ou fluorogène de l'enzyme liée à l'anticorps l'émission d'un signal coloré ou fluorescent. Ces techniques sont à opposer aux dosages radio-immunologiques (ou RIA pour *radio immunoassays*) dans lesquels le marquage est réalisé par un radioélément dont l'activité radiologique est mesurée en nombre de désintégrations par seconde. Pour faciliter la mise en œuvre de la technique, notamment

dans le cas d'un grand nombre d'échantillons à analyser, l'anticorps spécifique de l'antigène recherché ou l'antigène reconnu par l'anticorps recherché est lié au support utilisé qui s'en trouve recouvert, d'où le nom de technique d'immunoabsorption. Plusieurs variations de protocoles opératoires existent permettant d'augmenter la spécificité ou la sensibilité de reconnaissance de l'antigène (ELISA indirect, en sandwich ou compétitive) (Figure 15).

L'ELISA pouvant être utilisé tant pour évaluer la présence d'un antigène que celle d'un anticorps dans un échantillon, c'est un outil efficace à la fois pour déterminer des concentrations sériques d'anticorps (comme pour le test HIV ou le virus du Nil), que pour détecter la présence d'un antigène. Il a également trouvé des applications dans l'industrie alimentaire, pour détecter des allergènes alimentaires, comme le lait, les cacahuètes, les noix et les œufs. C'est un test simple, facile d'emploi et peu coûteux. Il est limité par la disponibilité en anticorps spécifique.

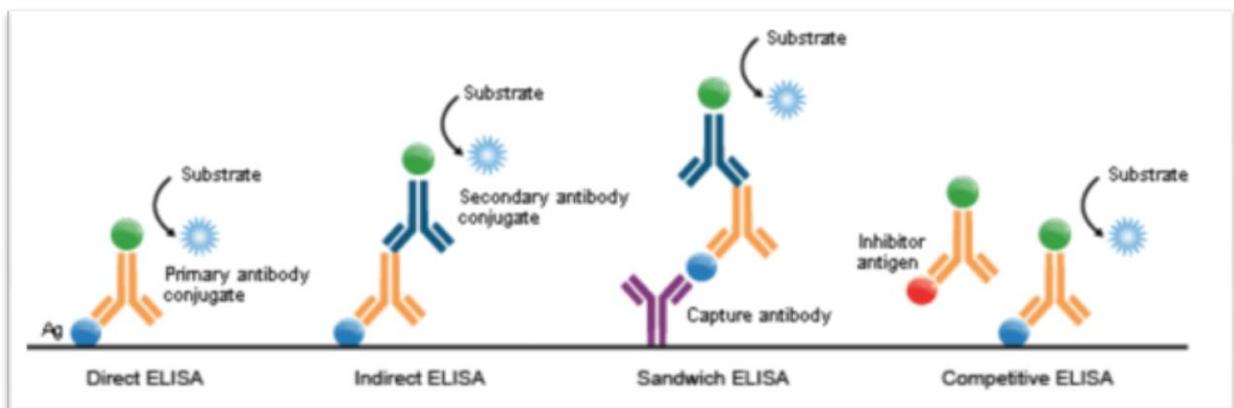


Figure 15 : Technique Elisa :

(1) La plaque est recouverte avec un anticorps "de capture" ; (2) l'échantillon est ajouté, et tout antigène présent se lie à l'anticorps "de capture" ; (3) l'anticorps de détection est ajouté, et se lie à l'antigène ; (4) l'anticorps secondaire lié à une enzyme est ajouté et lie l'anticorps de détection ; (5) le substrat de l'enzyme est ajouté et converti en une forme détectable (colorée ou fluorescente) (E).

Engvall et P. Perlman, 2003

Référence :

- Charles A. Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers et Mark Walport, « *Immunobiologie*, 3^e édition » traduction de Pierre L. Masson, éditions De Boeck, 2009.
- J.J.T. Owen et M.A. Ritter, « Tissue Interaction in the Development of Thymus Lymphocytes », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 129, n^o 2, 31 janvier 1969, p. 431-442
- E. Holtta, P. Hannonen, J. Pispá et J. Janne, « Effect of methylglyoxal bis (guanyldrazone) on polyamine metabolism in normal and regenerating rat liver and rat thymus », *Biochem. J.*, vol. 136, 1973, p. 669-676 (DOI 10.1042/bj1360669)
- Marlène Bouillon et Walid M. Mourad, « Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II : diversité fonctionnelle », *médecine/sciences*, vol. 19, n^o 10, 1^{er} octobre 2003, p. 988–993 (ISSN 0767-0974 et 1958-5381, DOI 10.1051/medsci/20031910988)
- David Male, « *Immunologie. Aide-mémoire illustré* », De Boeck, 2005. (ISBN 2-8041-4715-0)
- Kenneth M. Murphy, Paul Travers et Mark Walport, « *Janeway's immunobiology* », Garland Science, 2008. (ISBN 0-8153-4123-7)
- Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne et Richard A. “Goldsby, *Immunology*”, W.H. Freeman, 2003. (ISBN 0-7167-4947-5)
- M.A. Wurbel, M. Malissen, D. Guy-Grand, E. Meffre, M.C. Nussenzweig, M. Richelme, A. Carrier et B. Malissen, « Mice lacking the CCR9 CC-chemokine receptor show a mild impairment of early T- and B-cell development and a reduction in T-cell receptor $\gamma\delta$ + gut intraepithelial lymphocytes », *Blood*, vol. 98, n^o 9, 1^{er} novembre 2001, p. 2626-2632 (DOI 10.1182/blood.V98.9.2626)
- Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. (1975a). “Natural' killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell ». *Eur J Immunol* 5: 117–121
- Janeway CA, D. Guy-Grand, P. Travers, « *Immunobiolog* »,., Garland Science, 2005, (ISBN 0-443-07310-4)
- W. Rosenau et HD. Moon, « Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture », *J Natl Cancer Inst*, n^o 27, 1961, p.471–83.

- Smith HJ. “Antigenicity of carcinogen-induced and spontaneous tumours in inbred mice”, *Br J Cancer* (1966) 20:831–7. doi:10.1038/bjc.1966.95
- Robert K. Oldham, « Natural killer cells: Artifact to reality:: An odyssey in biology », *CANCER AND METASTASIS REVIEW*, vol. 2, n° 4, 1983, p. 323–336 (ISSN 0167-7659 et 1573-7233, DOI 10.1007/BF00048565)
- Oldham RK, Siwarski D, McCoy JL, Plata EJ, Herberman RB, «Evaluation of a cell-mediated cytotoxicity assay utilizing 125 iododeoxyuridine-labeled tissue-culture target cells», *Natl Cancer Inst Monogr* (1973) 37:49–58.
- Pross HF, Jondal M. «Cytotoxic lymphocytes from normal donors. A functional marker of human non-T lymphocytes»,. *Clin Exp Immunol* (1975) 21:226–35.
- Paolo Carrega et Guido Ferlazzo, « Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues », *Frontiers in Immunology*, vol. 3, 2012 (ISSN 1664-3224, PMID 23230434, PMCID PMC3515878, DOI 10.3389/fimmu.2012.00347)
- S. Huh, Lisa M. Boulanger, Hongping Du et Patricio A. Riquelme, « Functional Requirement for Class I MHC in CNS Development and Plasticity », *Science*, vol. 290, n° 5499, 15 décembre 2000, p. 2155–2159 (ISSN 0036-8075 et 1095-9203, PMID 11118151, DOI 10.1126/science.290.5499.2155)
- Marlène Bouillon et Walid M. Mourad, « Complexe majeur d’histocompatibilité de classe II : diversité fonctionnelle », *médecine/sciences*, vol. 19, n° 10, 1^{er} octobre 2003, p. 988–993 (ISSN 0767-0974 et 1958-5381, DOI 10.1051/medsci/20031910988,
- Katherine Radek et Richard Gallo, « Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system », *Seminars in Immunopathology*, vol. 29, n° 1, 18 avril 2007, p. 27–43 (ISSN 1863-2297 et 1863-2300, DOI 10.1007/s00281-007-0064-5)
- Hajime Kono et Kenneth L. Rock, « How dying cells alert the immune system to danger », *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, n° 4, avril 2008, p. 279–289 (ISSN 1474-1741, PMID 18340345, PMCID PMC2763408, DOI 10.1038/nri2215)
- T. Kawai et S. Akira, « TLR signaling », *Cell Death & Differentiation*, vol. 13, n° 5, mai 2006, p. 816–825 (ISSN 1476-5403, DOI 10.1038/sj.cdd.4401850)
- Robins, H. «*Immunosequencing: applications of immune repertoire deep sequencing*». *Current opinion in immunology*, 2013. 25(5), 646-652.
- DeWitt, W., Lindau, P., Snyder, T., Vignali, M., Emerson, R., & Robins, H, «Replicate immunosequencing as a robust probe of B cell repertoire diversity». arXiv preprint arXiv. 2014 :1410.0350.

- Martin F. Flajnik & Masanori Kasahara, « Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures », *Nature Reviews Genetics*, vol. 11, n° 1, 2010, p. 47–59 (DOI 10.1038/nrg2703)
- Medzhitov R. « Recognition of microorganisms and activation of the immune response », *Nature*. 2007: 449, 819-826
- Bruce D. Wines et P. Mark Hogarth, « IgA receptors in health and disease », *Tissue Antigens*, vol. 68, n° 2, août 2006, p. 103–114 (ISSN 0001-2815 et 1399-0039, DOI 10.1111/j.1399-0039.2006.00613.x)
- Bebhinn Treanor, « B-cell receptor: from resting state to activate », *Immunology*, vol. 136, n° 1, 2012, p. 21–27 (ISSN 1365-2567, PMID 22269039, PMCID PMC3372753, DOI 10.1111/j.1365-2567.2012.03564.)
- Michael Reth, « Antigen receptor tail clue », *Nature*, vol. 338, n° 6214, mars 1989, p. 383–384 (ISSN 0028-0836 et 1476-4687, DOI 10.1038/338383b0)
- Joachim Hombach, Takeshi Tsubata, Lise Leclercq et Heike Stappert, « Molecular components of the B-cell antigen receptor complex of the IgM class », *Nature*, vol. 343, n° 6260, février 1990, p. 760–762 (ISSN 0028-0836 et 1476-4687, DOI 10.1038/343760a0)
- Wolfgang W.A Schamel et Michael Reth, « Monomeric and Oligomeric Complexes of the B Cell Antigen Receptor », *Immunity*, vol. 13, n° 1, juillet 2000, p. 5–14 (DOI 10.1016/S1074-7613(00)00003-0)
- Matthew E. Call, Jason Pyrdol, Martin Wiedmann et Kai W. Wucherpfennig, « The Organizing Principle in the Formation of the T Cell Receptor-CD3 Complex », *Cell*, vol. 111, n° 7, décembre 2002, p. 967–979 (DOI 10.1016/S0092-8674(02)01194-7)
- De Dong, Lvqin Zheng, Jianquan Lin et Bailing Zhang, « Structural basis of assembly of the human T cell receptor–CD3 complex », *Nature*, vol. 573, n° 7775, septembre 2019, p. 546–552 (ISSN 0028-0836 et 1476-4687, DOI 10.1038/s41586-019-1537-0)
- Peter Mombaerts, John Iacomini, Randall S. Johnson et Karl Herrup, « RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes », *Cell*, vol. 68, n° 5, mars 1992, p. 869–877 (DOI 10.1016/0092-8674(92)90030-G)
- Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. « Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation », *Nat Rev Immunol*. 2011 Nov 11;11(12):823-36 (DOI : 10.1038/nri3084)

- R. M. Steinman et M. D. Witmer, « Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 75, n° 10, 1^{er} octobre 1978, p. 5132–5136 (ISSN 0027-8424 et 1091-6490, PMID 154105, PMCID PMC336278, DOI 10.1073/pnas.75.10.5132, lire en ligne [archive], consulté le 23 avril 2020)
- Jacques Banchereau, Francine Briere, Christophe Caux et Jean Davoust, « Immunobiology of Dendritic Cells », *Annual Review of Immunology*, vol. 18, no 1, 1er avril 2000, p. 767–811 (ISSN 0732-0582, DOI 10.1146a)
- Trombetta ES, Mellman I. « *Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo.* » *Annu Rev Immunol.* 2005;23:975-1028.
- Silvia Cerboni, Matteo Gentili et Nicolas Manel, « Chapter Eight - Diversity of Pathogen Sensors in Dendritic Cells », dans *Advances in Immunology*, vol. 120, Academic Press, coll. « Development and Function of Myeloid Subsets », 1^{er} janvier 2013
- Maria Rescigno, Francesca Granucci et Paola Ricciardi-Castagnoli, « [No title found] », *Journal of Clinical Immunology*, vol. 20, n° 3, 2000, p. 161–166 (DOI 10.1023/A:1006629328178)
- Marta Muzio, Daniela Bosisio, Nadia Polentarutti et Giovanna D'amico, « Differential Expression and Regulation of Toll-Like Receptors (TLR) in Human Leukocytes: Selective Expression of TLR3 in Dendritic Cells », *The Journal of Immunology*, vol. 164, n° 11, 1^{er} juin 2000, p. 5998–6004 (ISSN 0022-1767 et 1550-6606, DOI 10.4049)
- Ruslan Medzhitov, Paula Preston-Hurlburt et Charles A. Janeway, « A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity », *Nature*, vol. 388, n° 6640, juillet 1997, p. 394–397 (ISSN 0028-0836 et 1476-4687, DOI 10.1038/41131)
- R. Keller, R. Gehri et R. Keist, « Macrophage Response to Viruses, Protozoa, and Fungi: Secretory and Cellular Activities Induced in Resting Unprimed Bone Marrow-Derived Mononuclear Phagocytes », *Cellular Immunology*, vol. 159, n° 2, décembre 1994, p. 323–330 (DOI 10.1006/cimm.1994.1318)
- E. Sergio Trombetta et Ira Mellman, « CELL BIOLOGY OF ANTIGEN PROCESSING IN VITRO AND IN VIVO », *Annual Review of Immunology*, vol. 23, n° 1, avril 2005, p. 975–1028 (ISSN 0732-0582 et 1545 3278, DOI 10.1146)

- Lars Ohl, Mariette Mohaupt, Niklas Czeloth et Gabriele Hintzen, « CCR7 Governs Skin Dendritic Cell Migration under Inflammatory and Steady-State Conditions », *Immunity*, vol. 21, n° 2, août 2004, p. 279–288 (DOI 10.1016)
- Federica Sallusto, Patrick Schaerli, Pius Loetscher et Christoph Schaniel, « Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation », *European Journal of Immunology*, vol. 28, n° 9, 1998, p. 2760–2769 (ISSN 1521-4141, DOI 10.1002/1521-4141)
- R.M Steinman, « The control of immunity and tolerance by dendritic cells », *Pathologie Biologie*, vol. 51, n° 2, mars 2003, p. 59–60 (DOI 10.1016/S0369-8114(03)00096-8)
- Caetano Reis e Sousa, « Dendritic cells in a mature age », *Nature Reviews Immunology*, vol. 6, n° 6, juin 2006, p. 476–483 (ISSN 1474-1733 et 1474-1741, DOI 10.1038)
- Ralph M. Steinman, « Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future », *Annual Review of Immunology*, vol. 30, n° 1, 23 avril 2012, p. 1–22 (ISSN 0732-0582 et 1545-3278, DOI 10.114)
- J. Gryczan, « Etymologia: Cytokines », *Emerg Infect Dis.*, vol. 24, n° 7, juillet 2018 (DOI 10.3201).
- Deng, M. Lu, C. Korteweg et Z. Gao, « Distinctly different expression of cytokines and chemokines in the lungs of two H5N1 avian influenza patients », *The Journal of Pathology*, vol. 216, n° 3, novembre 2008, p. 328–336 (ISSN 1096-9896, PMID 18788084, DOI 10.1002)
- JR Sanford, X Wang, M Mort . « *Splicing factor SFRS1 recognizes a functionally diverse landscape of RNA transcripts* », *Genome Res.*, volume 19, pages 381 à 394, mars 2009.
- G. Dumas, N. Bigé, V. Lemiale et E. Azoulay, « Patients immunodéprimés, quel pathogène pour quel déficit immunitaire », *Médecine Intensive Réanimation*, vol. 27, no 4, 1er juillet 2018, p. 344–366 (ISSN 2496-6142, DOI 10.3166/rea-2018-0056)
- Andreoli A, Taban C & Garrone G, « *Stress, dépression, immunité : nouvelles perspectives de recherche dans le domaine de la psycho-immunologie* », *Annales médico-psychologiques*. 1989 (Vol. 147, No. 1, pp. 35-46)
- Echinard, C., & Vescovali, C. « L'immunité du grand brûlé », *Annals of the MBC*, 1991, 4(1).

- Echinard, C., Vescovali, C., David, M. F., Bernard, D., & Rolland, P. H. «*Cinétique et physiopathologie de la dépression immunitaire après brûlure grave. Étude expérimentale. Bénéfice de l'excision précoce. Rôle des prostaglandines*», *Annales de chirurgie plastique et esthétique*, 1989 : (Vol. 34, No. 1, pp. 30-37)
- E. Engvall et P. Perlman, « Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G », *Immunochemistry*, vol. 8, pages 871-874, 1971
- R. A. Goldsby, T. J. Kindt, B. A. Osborne et J. Kuby, « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay », *Immunology*, 2003, 5^e édition, pages 148-150
- A. H. Coons et M. H. Kaplan, « Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 91, n° 1, 1^{er} janvier 1950, p. 1–13 (ISSN 0022-1007)
- Gwenola Burgot, Jean-Louis Burgot, «Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications», Lavoisier, 3^e édition, 2011