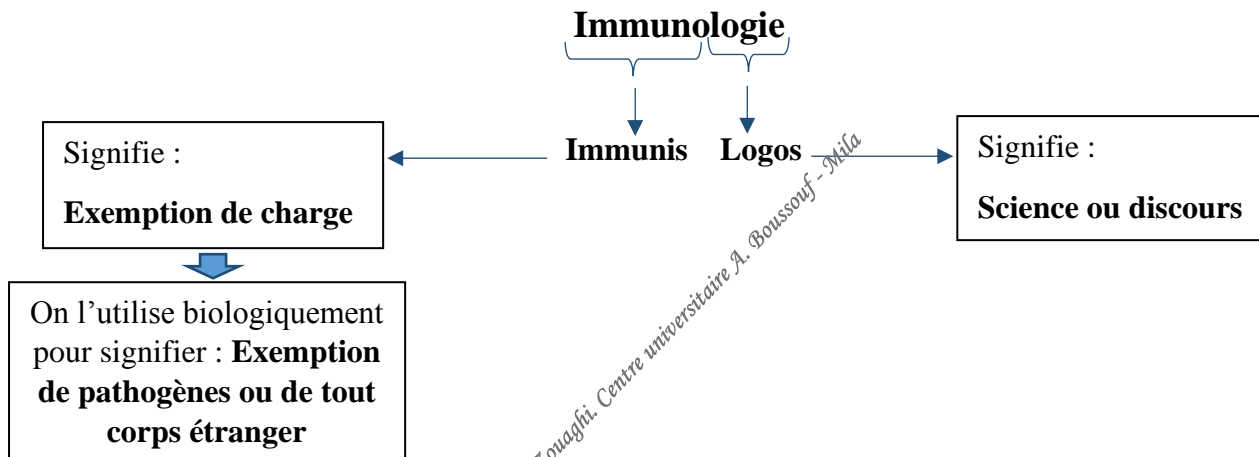


Chap. 1. Introduction à l'immunologie

I- Présentation.

Le terme « immunologie » se compose de deux mots latins comme suivant :



Donc, l'immunologie est une discipline scientifique positionnée à l'interface de la biologie et de la médecine. Elle s'intéresse à l'étude du fonctionnement du système immunitaire et de l'immunité. Celle-ci est en fait assurée par un ensemble coordonné de mécanismes ou d'éléments de reconnaissance et de défense capable de discriminer le « soi » et le tolérer du « non soi » et l'éliminer.

Actuellement la notion de « soi » et de « non soi » tend à être délaissée en faveur d'une nouvelle beaucoup plus précise : c'est la notion de « non danger » et de « danger ».

Ce système immunitaire qui nous protège, 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 des substances environnementales étrangères au corps.

Le domaine d'intérêt de l'immunologie en tant que science présente deux aspects :

A- L'aspect fondamental et mécanistique formé par :

- Les mécanismes de synthèse et de maturation des anticorps.
- Les mécanismes d'activation du système du complément.
- La mobilisation et la coordination des cellules de défense.

B- L'aspect médical formé par :

- Les réactions de défense de l'organisme face à un pathogène quel que soit sa nature (virus, bactéries, champignons ou protozoaires) ou une substance nocive (poison ...).
- Les maladies auto-immunes (provoquées par une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre des substances et tissus de l'organisme).
- Les allergies : réaction exagérée du système immunitaire au contact de substances étrangères dites allergènes.
- Le rejet de greffe.

En plus de ces deux aspects, l'immunologie s'intéresse également aux domaines suivants :

- La conception et le développement des vaccins.
- La lutte contre le cancer.
- La lutte contre le SIDA.

II- Historique sur le développement de l'immunologie.

II-1- Approche empirique.

Les plus anciens témoignages connus d'observation d'ordre immunologique datent de **430 ans avant Jésus Criss**. En effet l'historien grec « Thucydide » nota que pendant l'épidémie de fièvre typhoïde qui sévit à Athènes à l'époque, pendant la guerre du Péloponnèse (entre Sparte et Athènes), seules les personnes ayant déjà supporté et survécu à l'infection étaient aptes à s'occuper des malades.

On peut citer aussi le cas du roi grec Mithridate (**132 – 63 avant J.C.**) qui, afin de se protéger et d'acquérir une résistance contre les poisons, en absorbait des doses croissantes de ceux-ci. Le procédé est appelé mithridatisation du nom du roi qui l'avait pratiqué. Cette pratique fait le lien entre l'homéopathie et la vaccination

D'autres écrits rapportaient également qu'**au XI siècle**, les chinois pratiquaient des procédés anciens de transmission volontaire de la variole en vue d'une prévention contre cette maladie. Ce procédé appelé « variolisation » consiste à inoculer à des personnes saines des produits de pustules varioliques prélevés sur un sujet faiblement malade, ou lui-même variolisé.

A partir du XV^{ème} siècle, la pratique de la variolisation se répandit particulièrement en Chine, en Inde et en Turquie où on faisait même des inoculations en intranasal pour les nourrissons.

Vers le **début du XVIII^{ème} siècle** (1722), le procédé de variolisation fut ramené en Angleterre, en 1^{er} lieu, ensuite il s'est propagé un peu partout dans le monde (en Europe et en Amérique). Un nouveau moyen d'inoculation est introduit : la scarification.

Mais cette méthode de protection n'était pas sans danger, elle provoquait parfois des infections graves.

Vers la fin du **XVIII^{ème} siècle**, le médecin de campagne **Edward Jenner**, en menant une enquête épidémiologique sur la variole qui faisait des dizaines de milliers de morts par an en Europe, constatait que les fermières ou les vachers en contact régulier avec la variole de la vache (vaccine ou cow-pox) étaient épargnés par les épidémies de variole ou ne montraient que de faibles symptômes.



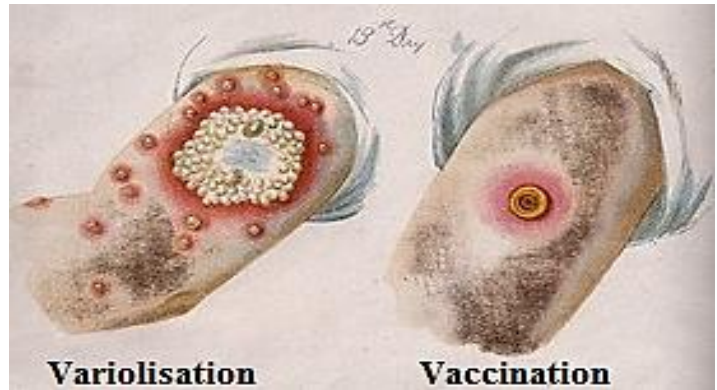
Pour confirmer sa constatation, Jenner préleva (14 mai 1796) du pu sur une pustule d'une jeune paysanne (Sarah Nelmes) contaminée par la vaccine et l'injecta à un jeune garçon de 8 ans (James Phipps). Après sa guérison de la vaccine, il lui injecta (1^{er} juillet 1796) de la variole humaine.



Résultat : le garçon surmonta l'infection sans symptômes sérieux.

Depuis, cette pratique appelée par la suite « vaccination » (du nom : vaccine) a remplacé la variolisation à cause des nombreux avantages qu'elle présente comparativement à la variolisation

Gravure de 1896 : comparaison de la variole (à gauche) et la vaccine (à droite) 13 jours après l'inoculation.



Deux siècles plus tard (en 1979), l'OMS annonce l'éradication de la variole.

En raison de cette découverte, Edward Jenner est considéré comme le 1^{er} fondateur de l'immunologie.

II-2- Naissance de l'immunologie (XIX^{ème} siècle).

L'époque du 19^{ème} siècle constitue une étape majeure dans le développement de l'immunologie avec les découvertes réalisées par Robert Koch (bacille de Koch responsable de la tuberculose) et Luis Pasteur dans le monde microbien. Ils prouvèrent la relation étroite entre microbes et maladies.

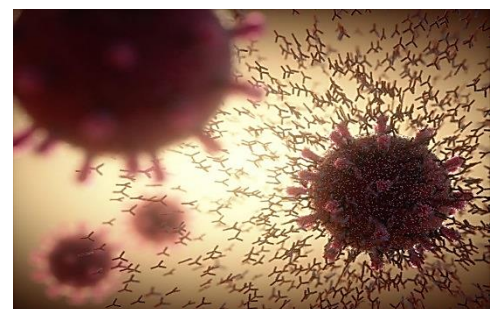
Ces révélations ont poussé les savants à étendre le procédé de Jenner à d'autres pathologies. Ainsi, Pasteur mit au point plusieurs vaccins tels que :

- Le vaccin contre le charbon du mouton (anthrax) (1881)
- Le vaccin antirabique (1885) qui a connu un très grand succès. La 1^{ère} vaccination a été pratiquée sur un jeune garçon de 9 ans (Joseph Meister) le 06/07/1885.
- Le vaccin prophylactique du choléra aviaire (1890).



En parallèle, des travaux de recherche concernant les bases sur lesquelles repose l'immunité sont menés dans différents laboratoires. Deux théories distinctes sont alors avancées :

- ❖ Théories de l'immunité cellulaire soutenue par George Nuttall et Elie Metchnikov qui a découvert le phénomène de phagocytose en 1881. Cette théorie attribue l'immunité à l'action de certaines cellules (macrophages) qui sont capables d'endocyter les microbes et de les digérer. Cette immunité ne peut être transmise par le transfert de sérum mais nécessite le transfert de cellules.
- ❖ Théorie de l'immunité humorale soutenue par Behring et Kitasato qui ont découvert les antitoxines (1890) ainsi que par Bordet et Ehrlich qui sont derrière la découverte du complément (1898). Pour cette théorie, l'immunité repose sur l'action de certaines substances solubles dans le sang et les tissus biologiques.



Celles-ci ont la capacité de neutraliser et de précipiter les toxines d'une part et d'agglutiner et de détruire les agents microbiens. Cette immunité peut être transmise par le transfert d'« humeurs » d'un patient à l'autre (ou d'un animal expérimental à l'autre

Remarque : Emil Von Behring fut le 1^{er} à utiliser des antisérums pour la prise en charge des malades diphtériques dans le cadre de la séroprophylaxie.

La théorie de l'immunité humorale prédomina depuis 1900 et cela pendant plusieurs dizaines d'années après. Alors que l'hypothèse de l'immunité cellulaire ne s'est imposée que vers les années 40 du 20^{ème} siècle et par là abandonner l'hypothèse selon laquelle les anticorps seraient les acteurs principaux de la réponse immunitaire.

II-3- L'immunologie au XX^{ème} siècle.

Au 20^{ème} siècle l'immunologie connaît un progrès énorme contribuant par là au développement de la médecine moderne. Ceci grâce aux découvertes réalisées le long de cette période parmi lesquelles on peut citer :

1- Découverte des groupes sanguins du système ABO par Karl Landsteiner (1901) : L'importance de cette découverte réside dans le fait :

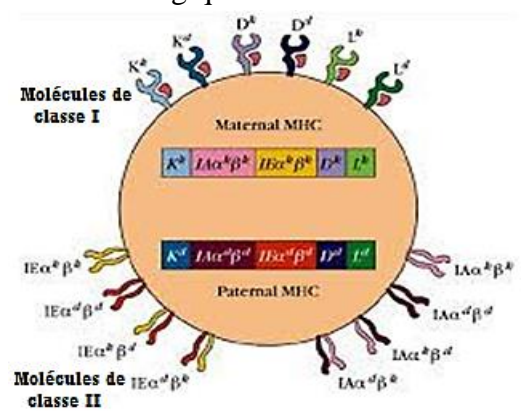
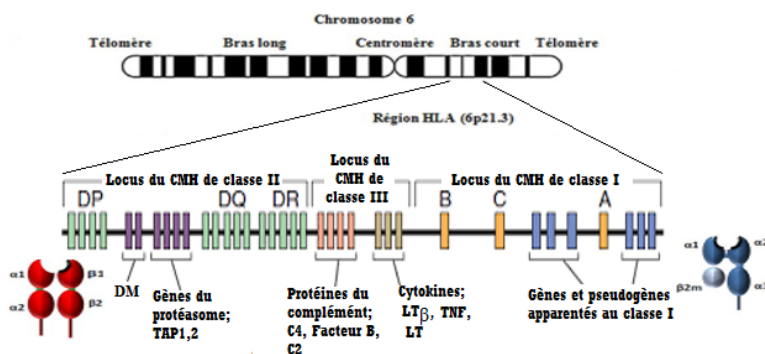
- Qu'il est devenu possible de faire des transfusions sanguines en choisissant le sang de sorte à ce qu'il ne soit pas détruit par le système immunitaire du receveur (destruction des globules rouges par des anticorps). Donc éliminer les risques majeurs d'incompatibilité.
- Qu'elle a permis l'apparition de notion de génétique d'une partie du système immunitaire.



2- Découverte du phénomène d'anaphylaxie par Charles Richet et Paul Portier (1902) : l'anaphylaxie est une illustration des effets néfastes voire mortels du système immunitaire. Il s'agit d'une réaction allergique rapide et sévère du système immunitaire suite à une réintroduction de l'allergène (exemple : Œdème de Quincke).



3- Découverte du CMH de l'homme (HLA) par Jean Dausset (1958) : Il s'agit d'un code présent à la surface de nos cellules et propre à chacun de nous et qui définit notre identité immunologique.

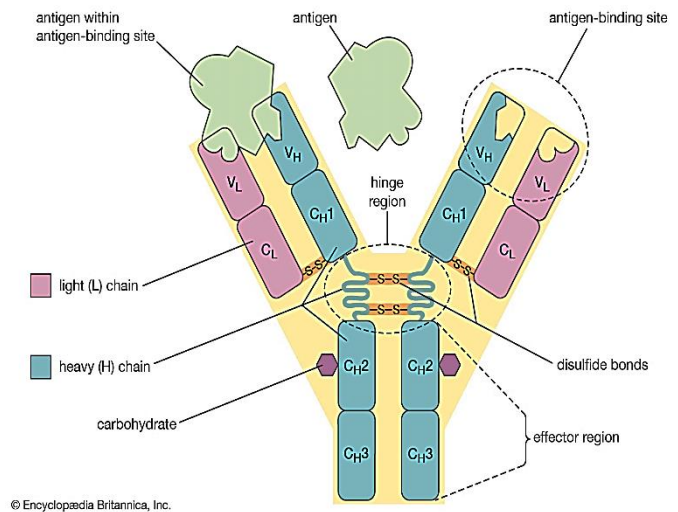


On comprend mieux l'importance de ce code si l'on sait que c'est lui qui gouverne l'acceptation (code compatible) ou le rejet (code incompatible) des greffes. Ce système gouverne aussi la détection des cellules infectées et cancéreuses au niveau de l'organisme grâce aux cellules LT.

4- Réalisation de la première allogreffe en transplantant un rein (Joseph Murray – 1959) et **étude de l'immuno-suppression artificielle** permettant la tolérance des patients vis-à-vis leur greffes (Donnall Thomas)

5- Elucidation de la structure des anticorps (entre 1959-1961) : Celle-ci est réalisée par Porter et Edelman.

6- Découverte des anticorps monoclonaux (Köhler et Milstein, 1975) : Elle a permis de produire en grande quantité des anticorps (utilisation en laboratoire et en médecine). Il s'agit d'une population homogène d'anticorps issus d'un « seul et unique » clone de cellules B.



7- Emergence du concept d'orientation de la réponse immunitaire développé par Coffman RL. et Mosmann TR. (1986). Ce concept est en relation avec le rôle des LT $CD4^+$: Th1 stimule la réponse cellulaire par contre Th2 stimule la réponse humorale.

8- Découverte des cellules T $CD4^+$ régulatrices naturelles (Shimon Sakaguchi – 1995). Ces cellules contribuent énormément au maintien de la tolérance immunitaire du soi (contrôlent l'auto-réactivité des cellules T).

9- Découverte des mécanismes génétiques permettant au corps de produire des anticorps contre des milliards de molécules ou antigènes différents (Tonegawa Susumu – prix Nobel en 1987). Ces mécanismes permettent de produire des milliards de protéines d'Ac avec seulement quelques dizaines de milliers de gènes (réarrangement aléatoire de segments de gènes (recombinaison)).

10- Découverte d'une part de « récepteurs » de microbes sur nos cellules et d'autre part de cellules très importantes de notre système immunitaire : les cellules dendritiques qui ont une capacité unique à activer et réguler l'immunité. Celles-ci reviennent aux travaux de recherche réalisés par Ralph Steinmann, Bruce Beutler et Jules Hoffmann qui ont décrochés le prix Nobel de médecine en 2011.

Les années soixante sont en général considérées comme le début de l'époque moderne de l'immunologie grâce aux découvertes importantes réalisées dans le domaine juste avant puis après jusqu'à nos jours

11- S'agissant des vaccins, plusieurs ont été mis au point tels que :

- **Vaccin contre la tuberculose (BCG ou bacille Calmette et Guérin)**, une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. Mis au point en 1921 par Calmette et Guérin.
- **Vaccin contre la diphtérie et le tétanos** : Mis au point par Gaston Ramon entre 1923 et 1924.
- **Vaccin contre la poliomyélite**, une infection virale touchant le système nerveux des enfants entraînant une paralysie totale en quelques heures. Il est découvert par le médecin américain Jonas Salk en 1953.
- **Vaccin contre la rougeole**, une des causes importantes de décès du jeune enfant. Il est mis au point par Maurice Hilleman à la fin des années 60.

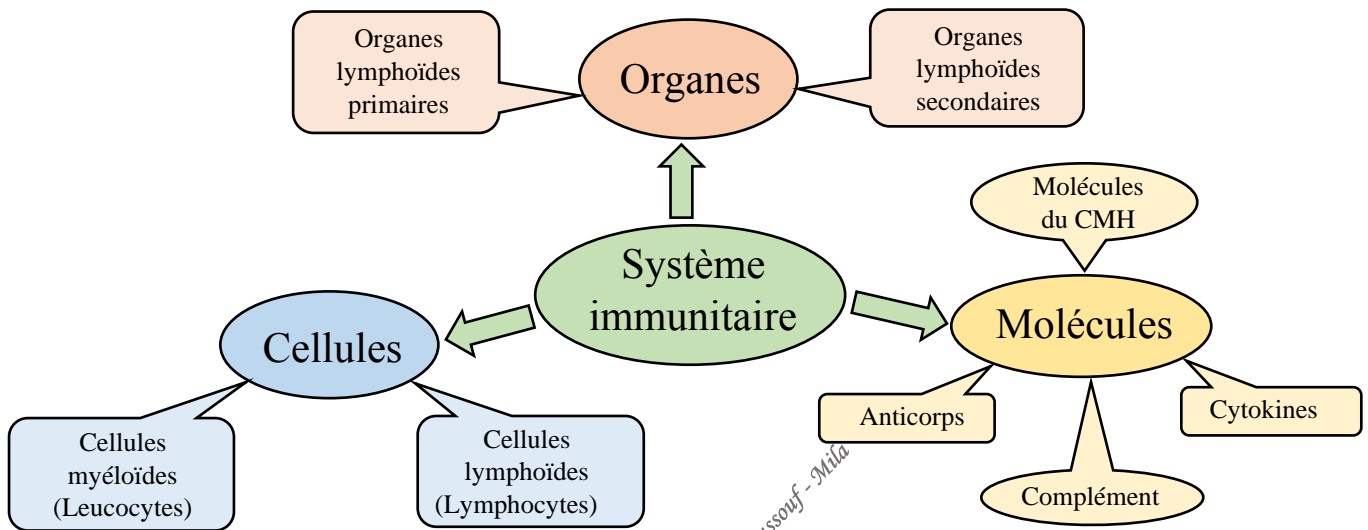
- **Vaccin contre le virus de l'hépatite B**, découvert par Philippe Maupas en 1976. **vaccin contre le rotavirus** (1998), **vaccin contre le papillomavirus** (2006).
- **Vaccins anti-SARS-CoV-2** (Développés par différents laboratoires, 2020)

Actuellement, les vaccins sont commercialisés souvent sous forme combinée (contre plusieurs maladies).

III- Le système immunitaire : Définition, organisation et arbre décisionnel.

III-1- Définition et organisation : Le système immunitaire est l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules qui fonctionnent en parfaite coordination pour défendre l'organisme contre tout danger « soi » ou « non-soi » (intrusion étrangère : bactéries, virus, champignons, etc.) et préserver son intégrité.

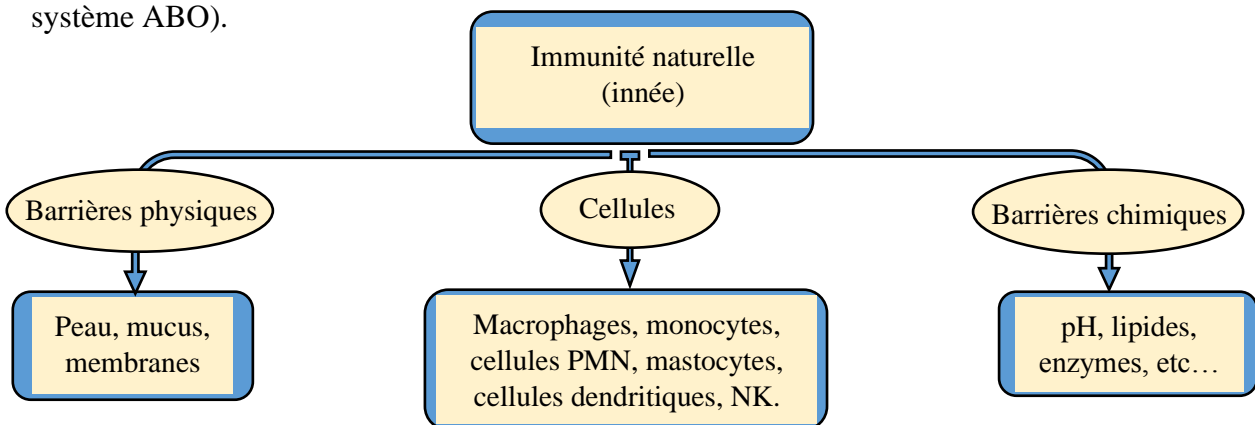
Le système immunitaire est organisé comme suite :



Pour que ce système puisse fonctionner, l'établissement d'un réseau de communication entre les cellules qui le constituent est indispensable. En effet les cellules sont dotées de récepteurs leur permettant de se reconnaître et s'adresser des messages. Ces derniers sont portés par de petites molécules protéiques, appelées généralement cytokines ou lymphokines lorsqu'elles sont produites par des lymphocytes.

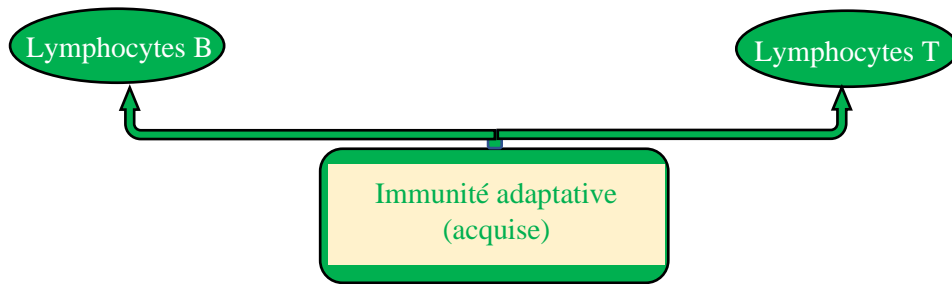
Le système immunitaire se divise en deux principaux sous-systèmes ayant chacun ses effecteurs spécifiques. Ces deux sous-systèmes sont :

- a- Le système immunitaire naturel constitué par : les barrières physiques, différentes cellules sanguines et des protéines spécialisées (complément, cytokines et anticorps naturels tels que AntiA et AntiB du système ABO).



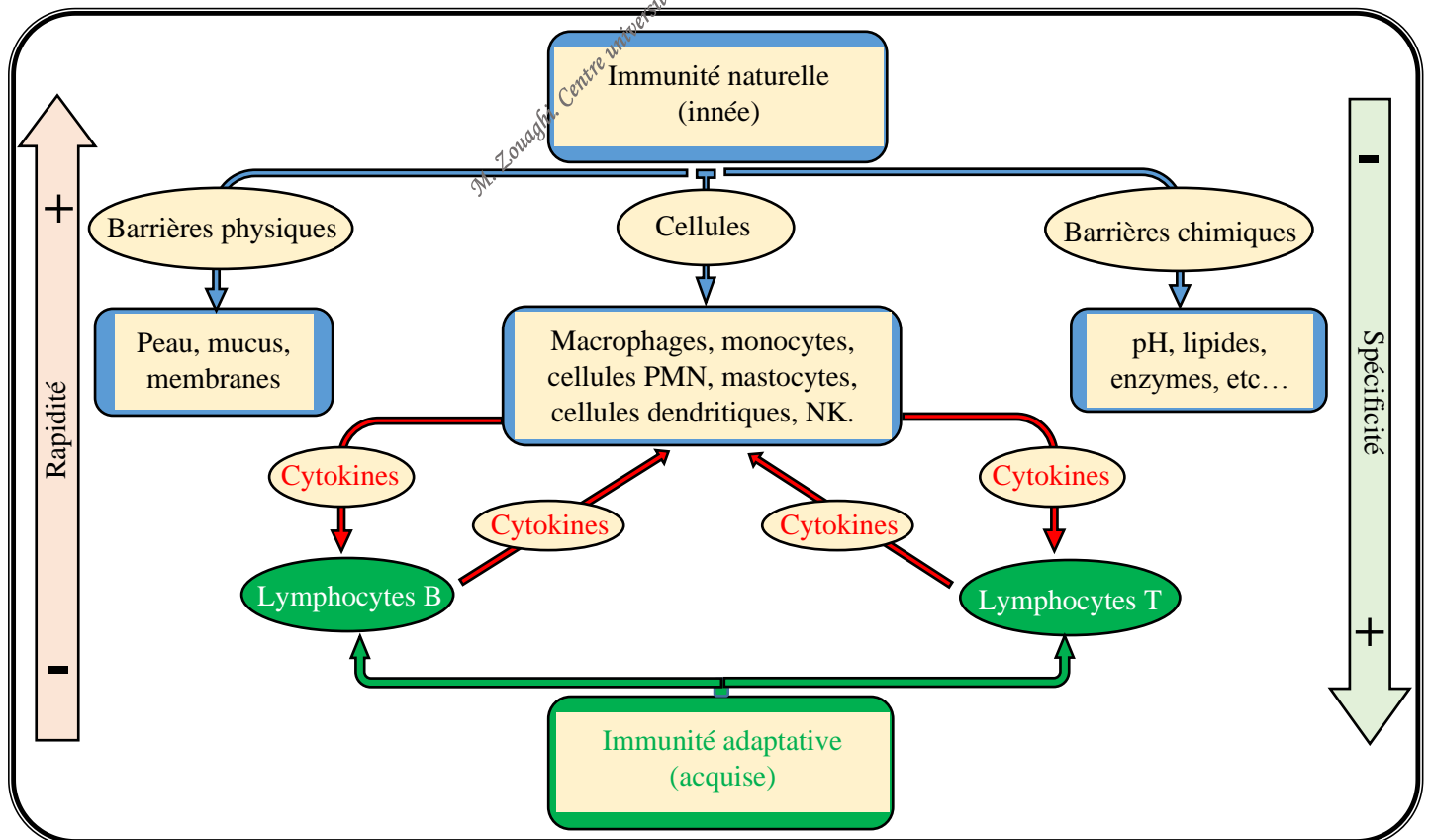
Effecteurs de l'immunité naturelle

b- Le système immunitaire adaptatif constitué par : les lymphocytes T et B et les molécules sécrétées par ces derniers à savoir les anticorps. Ce système s'adapte à chaque infection afin de réagir plus efficacement contre les microbes.



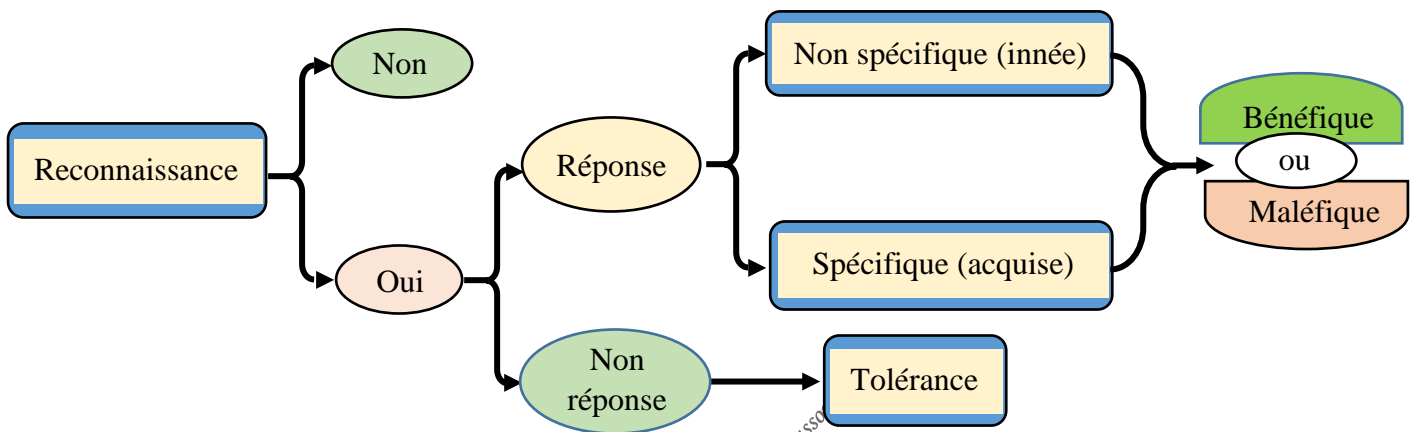
Effecteurs de l'immunité adaptative

Les deux systèmes possèdent des caractéristiques différentes (rapidité, spécificité) et agissent de manière coopérative pour lutter efficacement contre les infections. Cette coopération se fait par l'intermédiaires de cytokines libérées par les cellules intervenant dans chacun d'eux.



Caractéristiques et coopérativité des deux sous-systèmes immunitaires.

III-2- Arbre décisionnel du système immunitaire :



L'organisme est exposé à des milliards d'antigènes différents (cellulaires, particuliers ou moléculaires) dont de nombreux d'entre eux constitue un véritable danger vis-à-vis son intégrité. Son système de défense doit donc les identifier pour s'en protéger d'où l'obligation de disposer des mécanismes nécessaires pour discriminer :

- Le soi (organisme) du non soi (le reste du monde).
- Le soi « non danger » à préserver du soi « danger » à éliminer.
- Le non soi « non danger » à tolérer du non soi « danger » à détruire.

Le développement d'une réponse immunitaire face à un danger provenant du soi ou du non soi passe par :

- ❖ La reconnaissance de molécules spécifiques de groupes de microorganismes : enveloppe bactérienne, ARN double brins, sucres ... (assurée par le système immunitaire inné).
- ❖ La reconnaissance de l'absence de marqueurs du soi.
- ❖ La reconnaissance de molécules particulières spécifiques d'un microorganisme : protéines ou fragments de protéines (assurée par le système immunitaire adaptatif).