

Enseignement d'Immunologie: Bases fondamentales

Responsable: Pr MA Gougerot-Pocidalo

6 cours dans les 3 prochaines semaines

4 ED en Mars-Avril

Livre recommandé:

IMMUNOLOGIE: De la biologie à la clinique

Jean-François Bach

Lucienne Chatenoud

4ème édition

Médecine Sciences- Flammarion

GENERALITES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Ensemble des mécanismes assurant le maintien de l'intégrité biologique d'un individu en éliminant les agents dont la prolifération entraînerait sa destruction ou la modification de ses constituants :

→ Bactéries, virus, champignons, parasites, substances chimiques....

Agents reconnus comme étranger par l'organisme :

→ Antigènes

Contraintes du système immunitaire

Nécessité

De reconnaître:

- le « SOI » : ses propres constituants normaux

De les distinguer :

- du NON-SOI : agents pathogènes
- du SOI ALTERE : tumeur, constituants de l'organisme modifiés par un virus

D'éliminer les antigènes par différents moyens

→ Différentes Réponses Immunitaires

CONSEQUENCES DES REACTIONS IMMUNITAIRES

1) Appropriées et normalement régulées : bénéfiques

- Elimination de l'agent pathogène
 - protection de l'organisme = Immunité
- Action protectrice illustrée par les déficits immunitaires:
 - Infections graves et/ou répétées
 - Tumeurs malignes

2) Dérégulées:

- Hypersensibilités - Par ex: allergie (réactivité anormale vis à vis d'un Ag)
- Maladies auto-immunes

Relations Hôte/Agent pathogène= bidirectionnelles

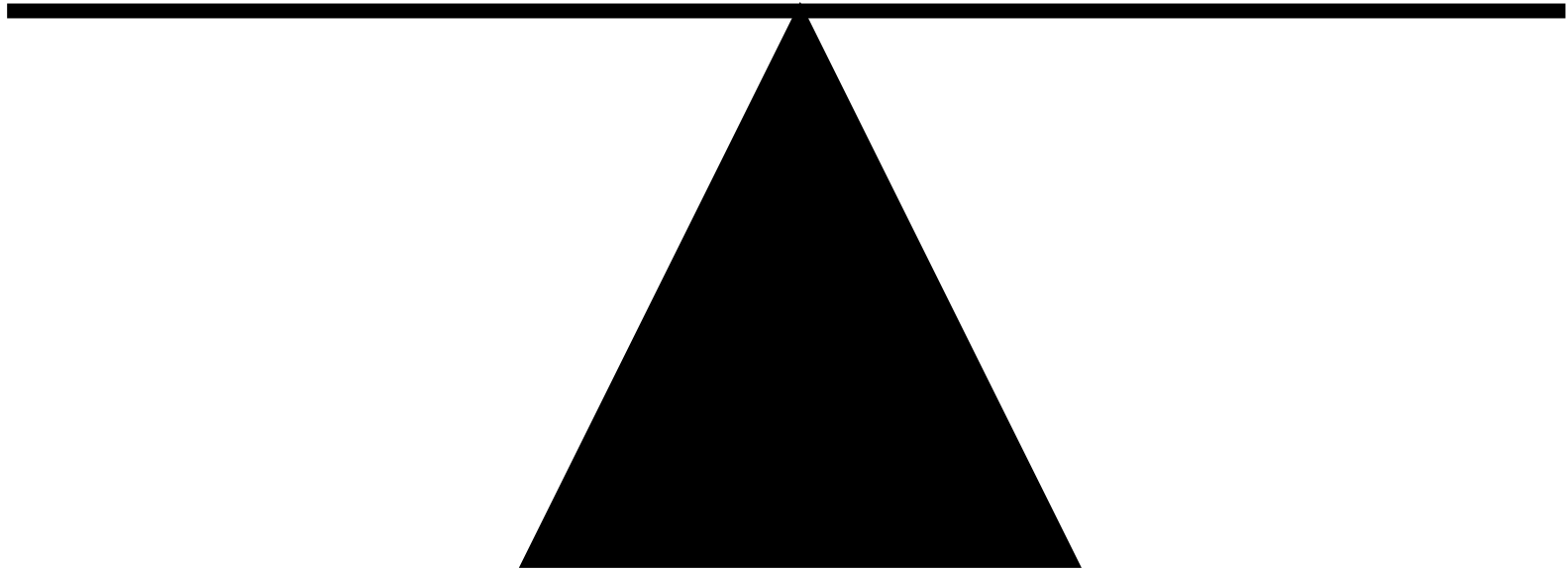
Au cours de l'évolution des êtres vivants sont survenues :

- Une pression de sélection des microorganismes sur les mécanismes de défenses de l'hôte aboutissant à:
une diversification des mécanismes immunitaires, agissant en interaction, en coopération, de façon complémentaire.
- Une pression de sélection de l'hôte sur les microorganismes qui ont développé des mécanismes de résistance vis à vis des systèmes de défenses:
 - Production d'inhibiteurs du système immunitaire
 - Mimétisme moléculaire

Equilibre entre infection et immunité

infection

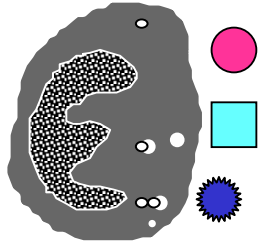
immunité



$$\text{Maladie} = \frac{\text{charge infectieuse} \times \text{virulence}}{\text{immunité}}$$

DIFFERENTS TYPES DE REponses IMMUNITAIRES

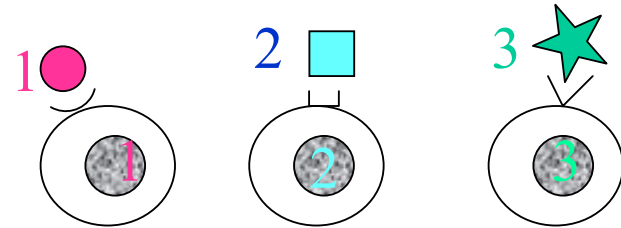
Naturelle = innée
Non spécifique



Immédiate

Barrière cutanéomuqueuse
Cils de C. muqueuses
Substances bactéricides
pH
Equilibre de la flore
Interférons
Syst. Complément
Phagocytes (PN, mono/m Φ)
Cellules Natural Killer (NK)
Cellules Dendritiques

Adaptative
Spécifique



Qlqs jours
+efficace lors de contacts répétés
mémoire I°
base des vaccinations

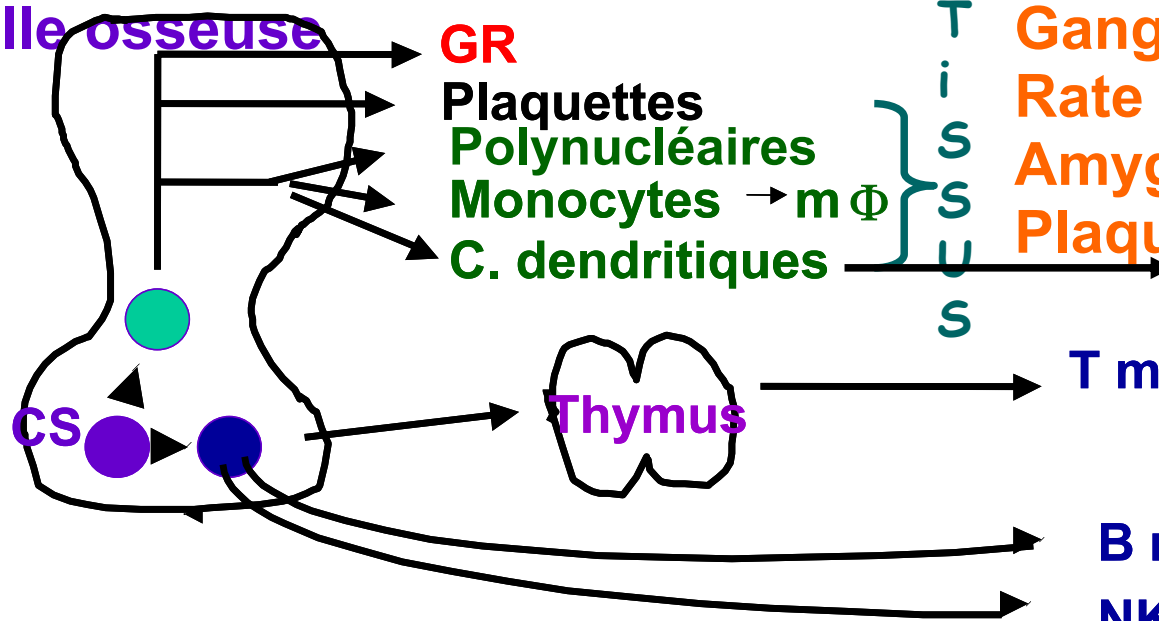
Lymphos T
Lymphos B
Anticorps

CELLULES ET ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

ORGANES CENTRAUX

ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES

Moëlle osseuse



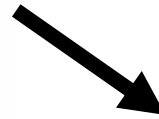
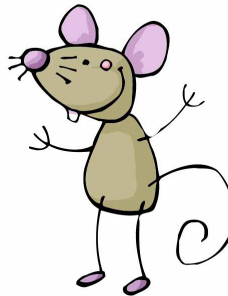
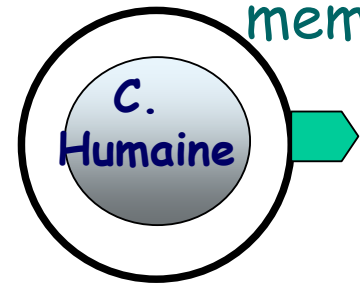
- Organes de maturation et différenciation
- Acquisition de la diversité de reconnaissance de l'Ag
- Tolérance

- Organes de stockage
- Lieu de contact avec l'AG
- Réponses immunitaires

Définitions: CD

CD = Classes de différenciation

Ex: molécule 1
membranaire



Ac monoclonal anti-1

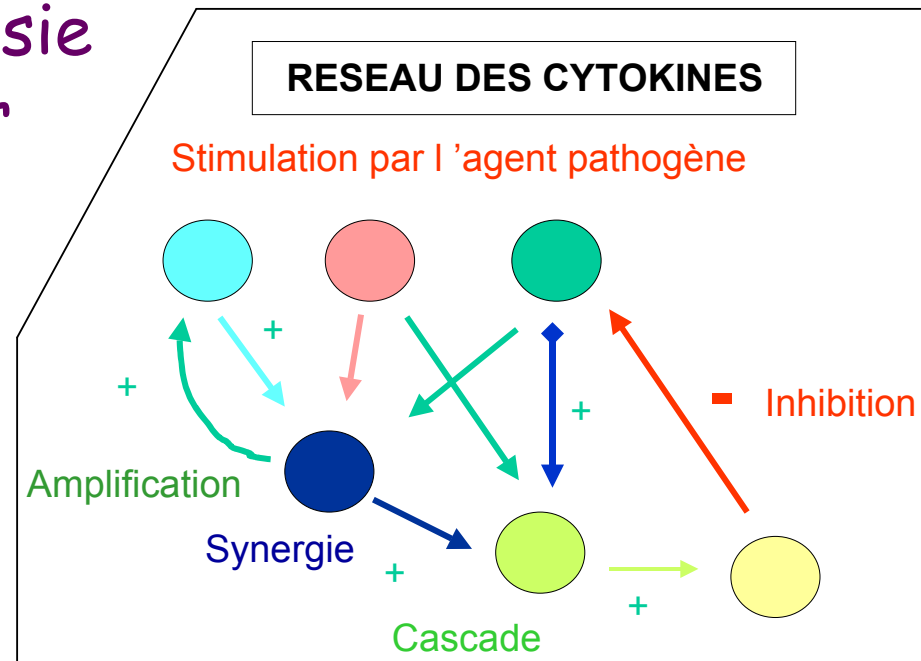
Classe de différenciation (CD) = l'ensemble des Acs monoclonaux qui reconnaissent la même molécule.

Par extension, la molécule est désignée par CD suivi d'un N° (1 à x).

Définitions: Cytokines

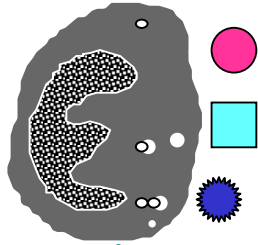
- Polypeptides synthétisés par des cellules et régulant le comportement cellulaire (activation, prolifération, différenciation) en se liant sur des récepteurs qui leur sont spécifiques.
- Se situent au sein d'un réseau complexe d'interactions positives et négatives, qui jouent un rôle majeur dans l'homéostasie de l'organisme et en particulier dans toutes les réponses I°

- Chimiokine: cytokine à activité chimioattractante



DIFFERENTS TYPES DE REponses IMMUNITAIRES

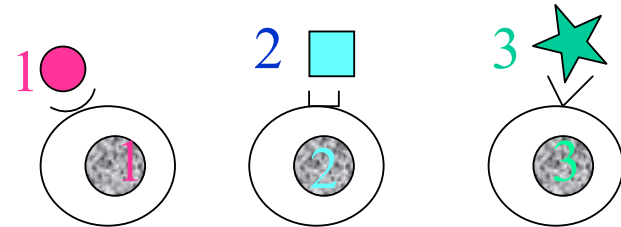
Naturelle = innée
Non spécifique



Immédiate

Barrière cutanéomuqueuse
Cils de C. muqueuses
Substances bactéricides
pH
Equilibre de la flore
Interférons
Syst. Complément
Phagocytes (PN, mono/mΦ)
Cellules Natural Killer (NK)
Cellules dendritiques

Adaptative
Spécifique



Qlqs jours
mémoire I°

+efficace lors de contacts répétés
base des vaccinations

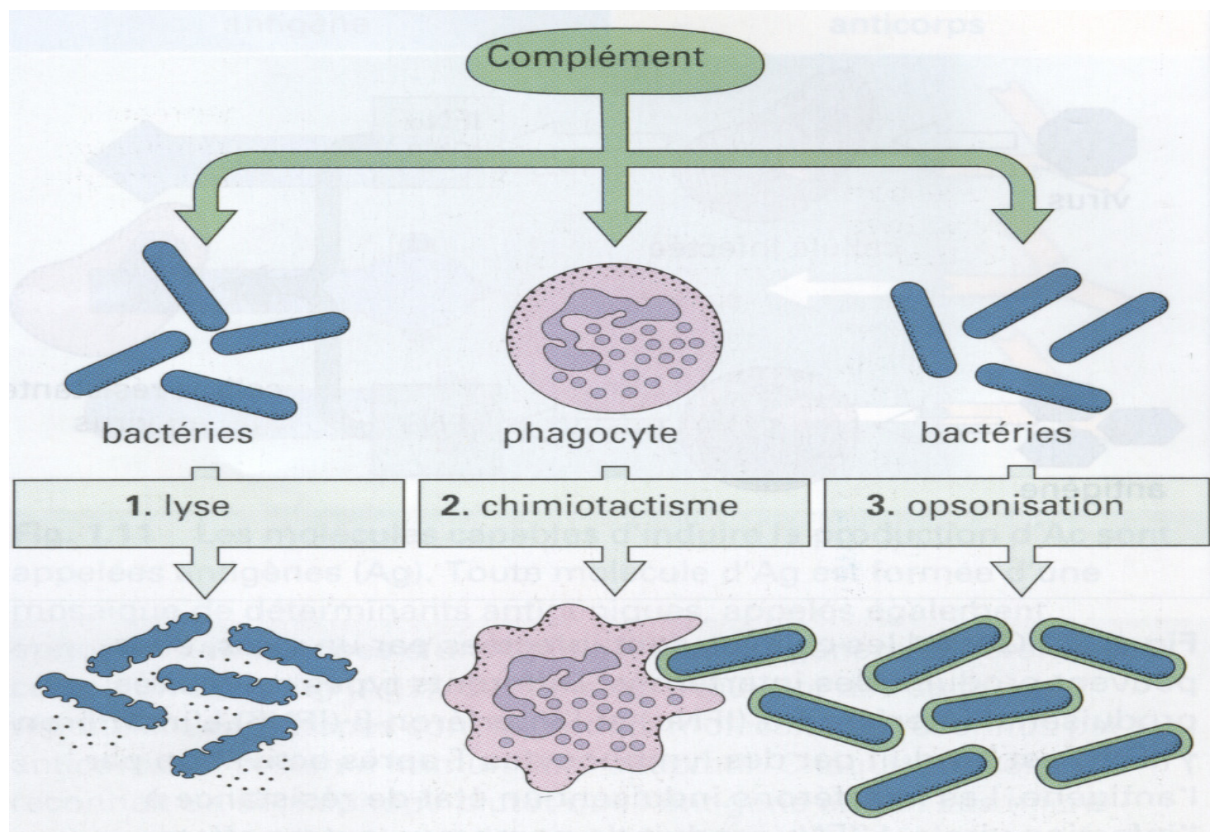
Lymphos T
Lymphos B
Anticorps

I-caractéristiques de l'Immunité innée

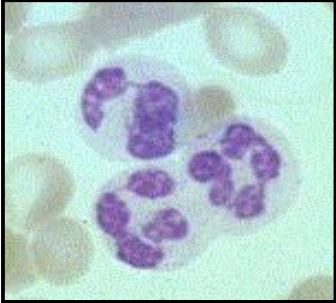
- Immédiate
- Rapide
- Sans mémoire immunologique
- Peu spécifique
- Coopère avec l'immunité adaptative et la régule

Rôle du complément dans la défense anti-bactérienne

Systeme de protéines dont l'activation en cascade est déclenchée par l'agent pathogène ou un complexe Ag-Ac, produit des médiateurs de l'inflammation, opsonise les bactéries, possède une activité cytolytique (cf cours).

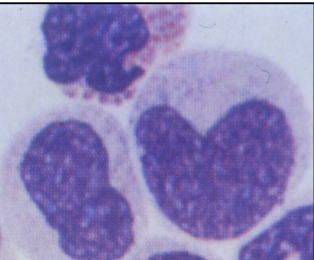


Quelques cellules de l'Immunité Innée



Polynucléaires neutrophiles: cellules myéloïdes à granulations neutro, Noyau polylobé, les 1^{ères} à migrer du sang vers le foyer inflammatoire, action rapide, phagocytaire, tueuse (bactéries à x extracellulaire, champignons), produisent des médiateurs de l'inflammation .

Mais aussi **poly éosino:** anti parasite, **poly baso:** allergie

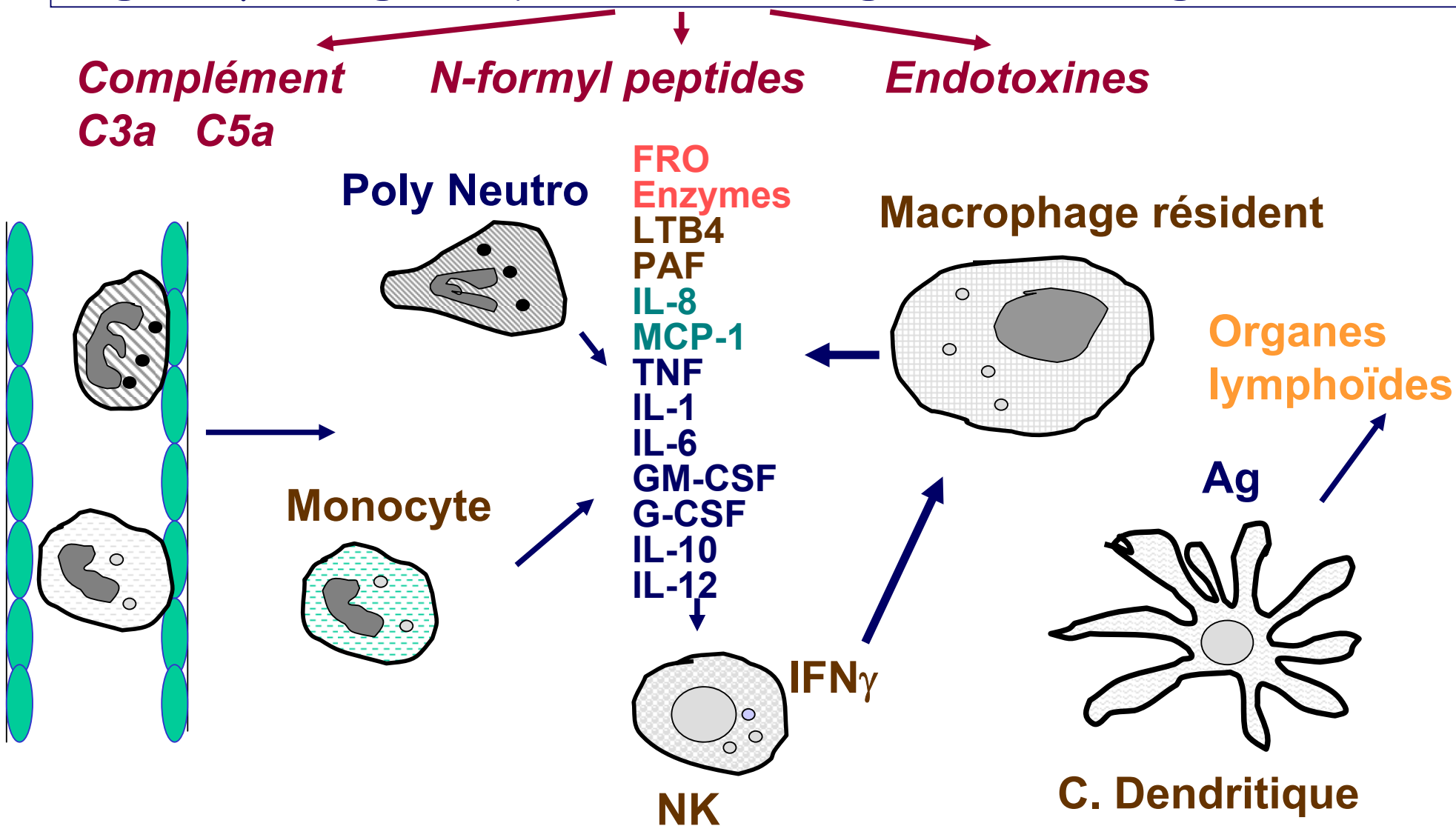


Monocytes: cellules phagocytaires mononucléées; 2^{ème} ligne de défense; tuent bactéries à x intracellulaire, produisent de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation, C. Présentatrices d'Ag, se transforment en macrophages résidents dans les tissus qui possèdent des caractères dépendants du Microenvironnement.



Cellules Natural Killer: Non phagocytaires, Tuent des cellules infectées et malignes ("soi altéré"). Cellules de veille anti-tumorale. Secrètent IFN- γ , TNF- α .

Immunité innée déclenchée rapidement par l'entrée de l'agent pathogène qui émet des signaux de danger. Par ex:



Cellule Dendritique = lien entre Immunité innée et Immunité adaptative

Agents pathogènes = NON SOI
± détruits

Gram-



Gram+



Fungi



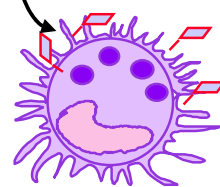
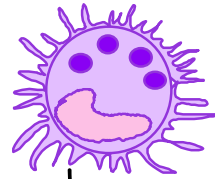
Virus



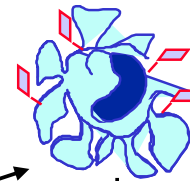
Motifs conservés au cours de l'évolution qui sont reconnus par les récepteurs des cellules de l'I° innée

I. innée →

cytokines



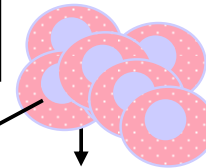
Processus de maturation



C. Dendritique mature:
C. Présentatrice de l'Ag

cytokines

Activation des Lymphos T



CD8

CD4

C. dendritique immature:
phagocytaire

Réponses innées

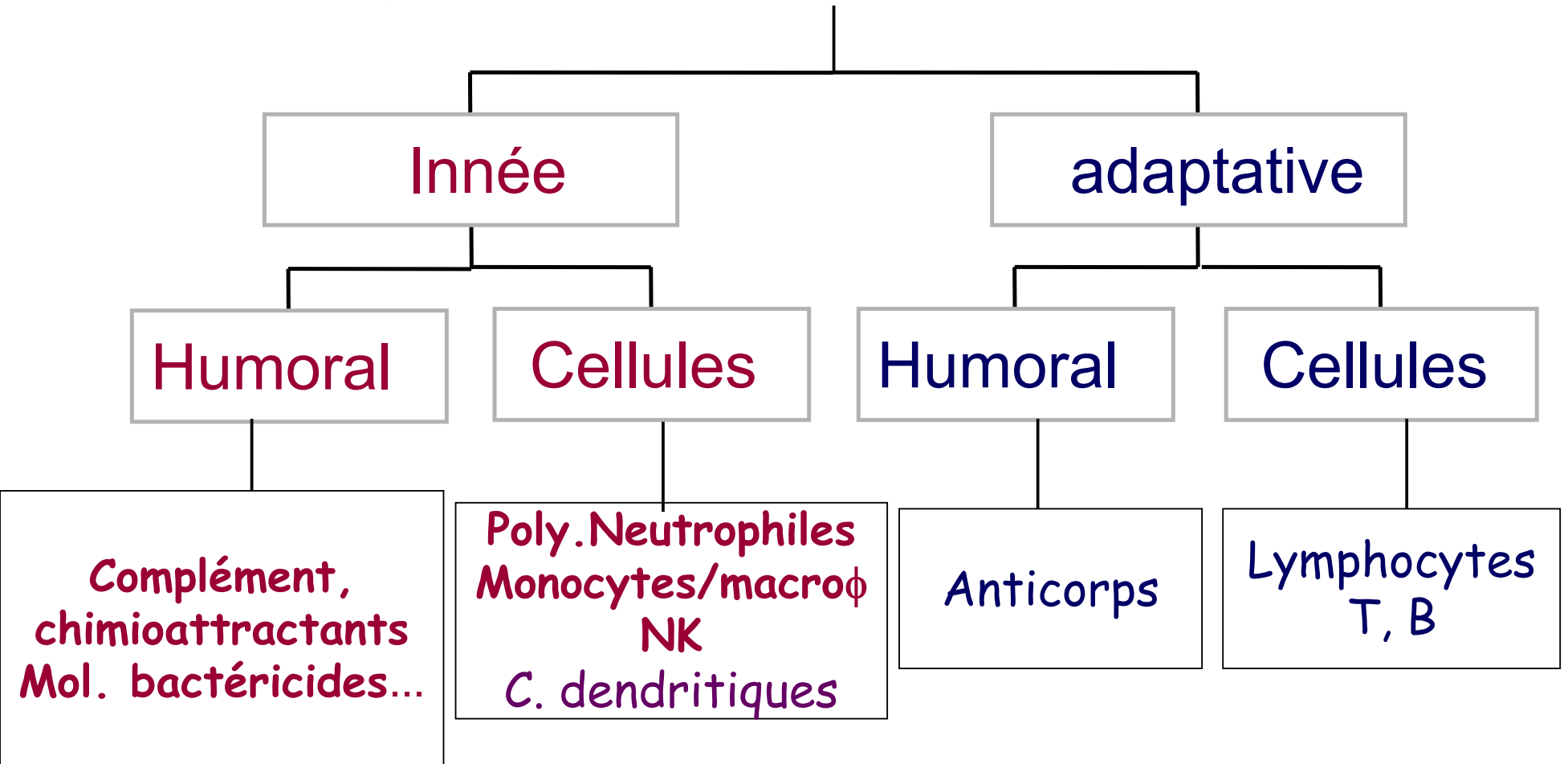


Réponses adaptatives

Tissus

Organes lymphoïdes
périphériques

Composants de l'immunité innée et adaptative (après franchissement des barrières)



II- Caractéristiques de l'Immunité adaptative

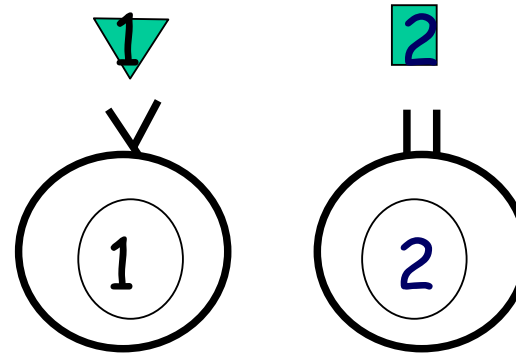
- Dépend des lymphocytes T et B
- Récepteurs de reconnaissance spécifiques de l'Ag
- Sélection et expansion clonale
- Mémoire immunologique

Cellules de l'immunité adaptative

- **Lymphocytes B**, sécrètent des immunoglobulines à fonction anticorps, permettant l'élimination de microorganismes à multiplication extracellulaire
- **Lymphocytes T**
 - T « **helper** » ou « **auxiliaires** » (marqueur **CD4**) « aidant » la prolifération et la maturation d'autres cellules
(LB dans la production d'Ac
Prolifération et maturation des LT cytotoxiques)
 - T « **cytotoxiques** » (marqueur **CD8**) permettant la destruction d'agents pathogènes à multiplication intracellulaires (virus).
 - T « **régulateurs** »

Molécules de reconnaissance spécifiques de l'antigène

Spécificité = affinité



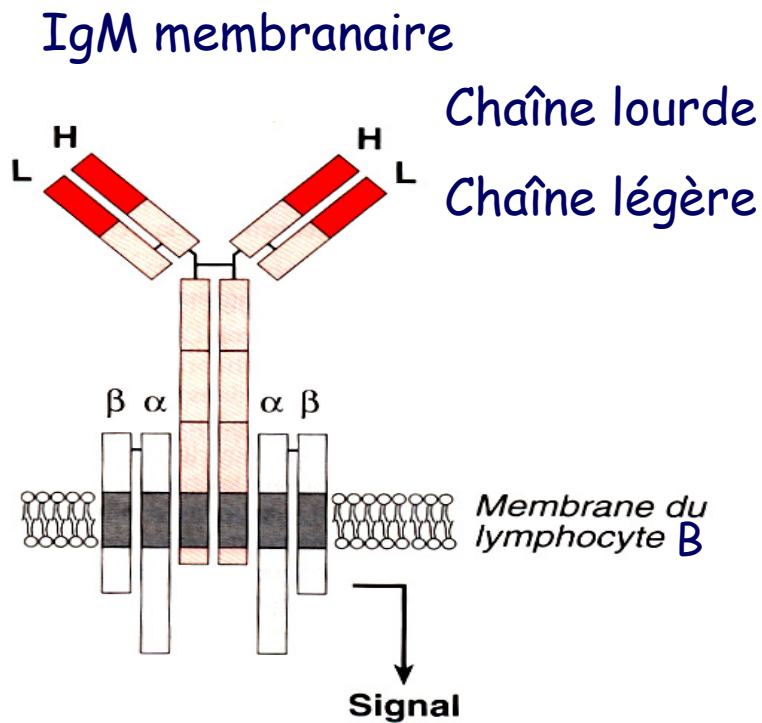
Répertoire immunologique:

Ensemble des diverses spécificités de reconnaissance pour faire face au gd nombre d'Ags dans la nature.

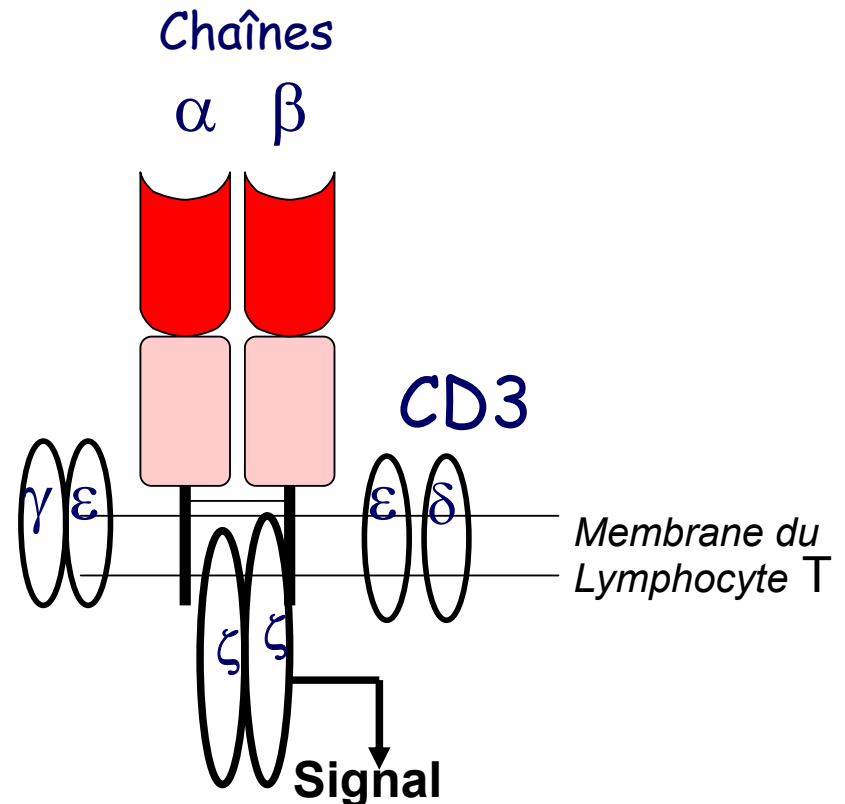
- 10^8 spécificités \neq de Ly. B
- 2×10^7 spécificités \neq de Ly. T

Diversité de reconnaissance acquise lors de la maturation des cellules du système immunitaire par recombinaison des gènes qui codent pour les parties variables des récepteurs de reconnaissance pour l'Ag

Récepteurs de reconnaissance spécifiques de l'antigène



Récepteur B à l'antigène (BcR)



Récepteur T à l'antigène (TcR)

Molécules d'Histocompatibilité (MHC) : cf cours

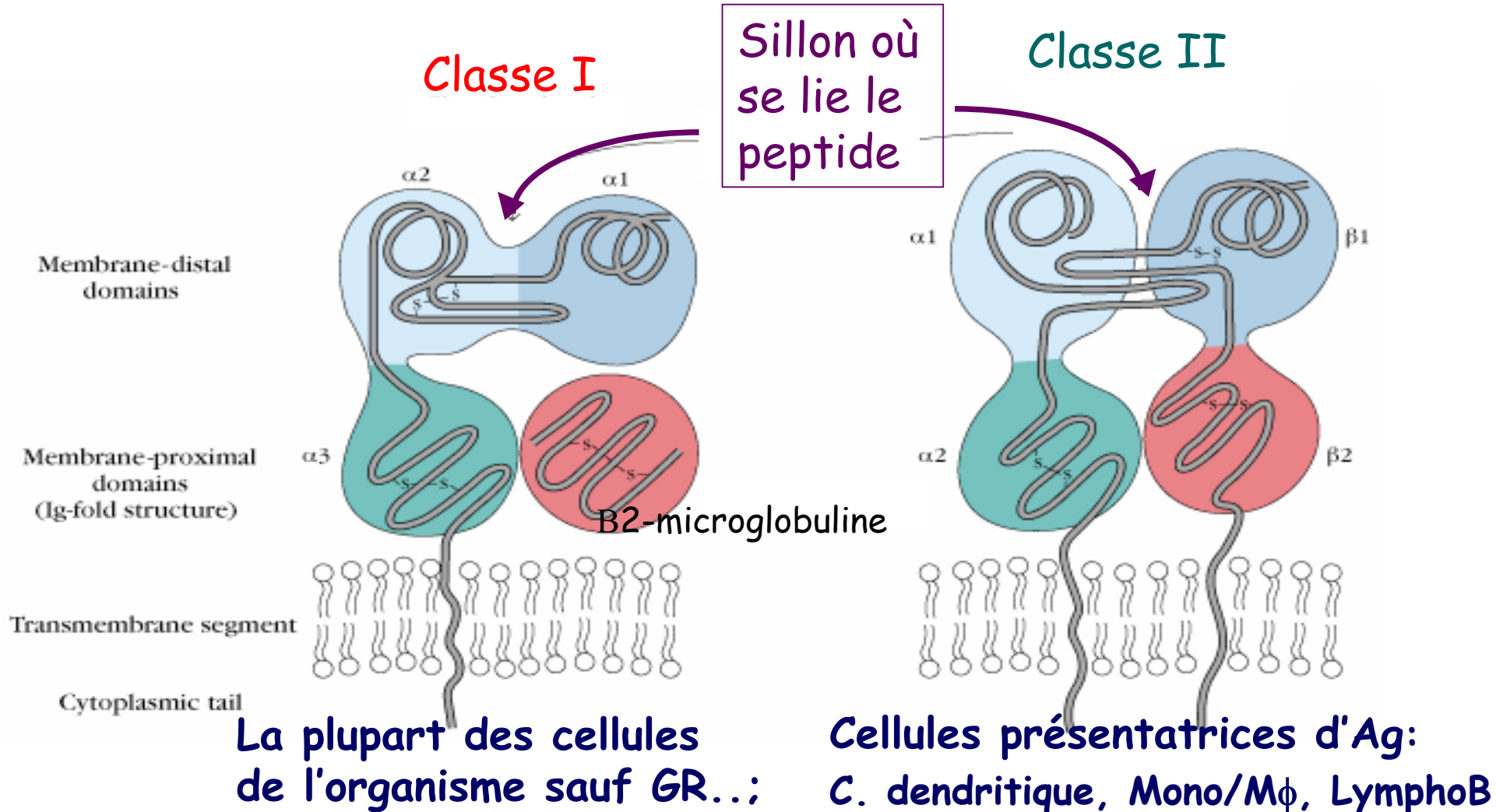
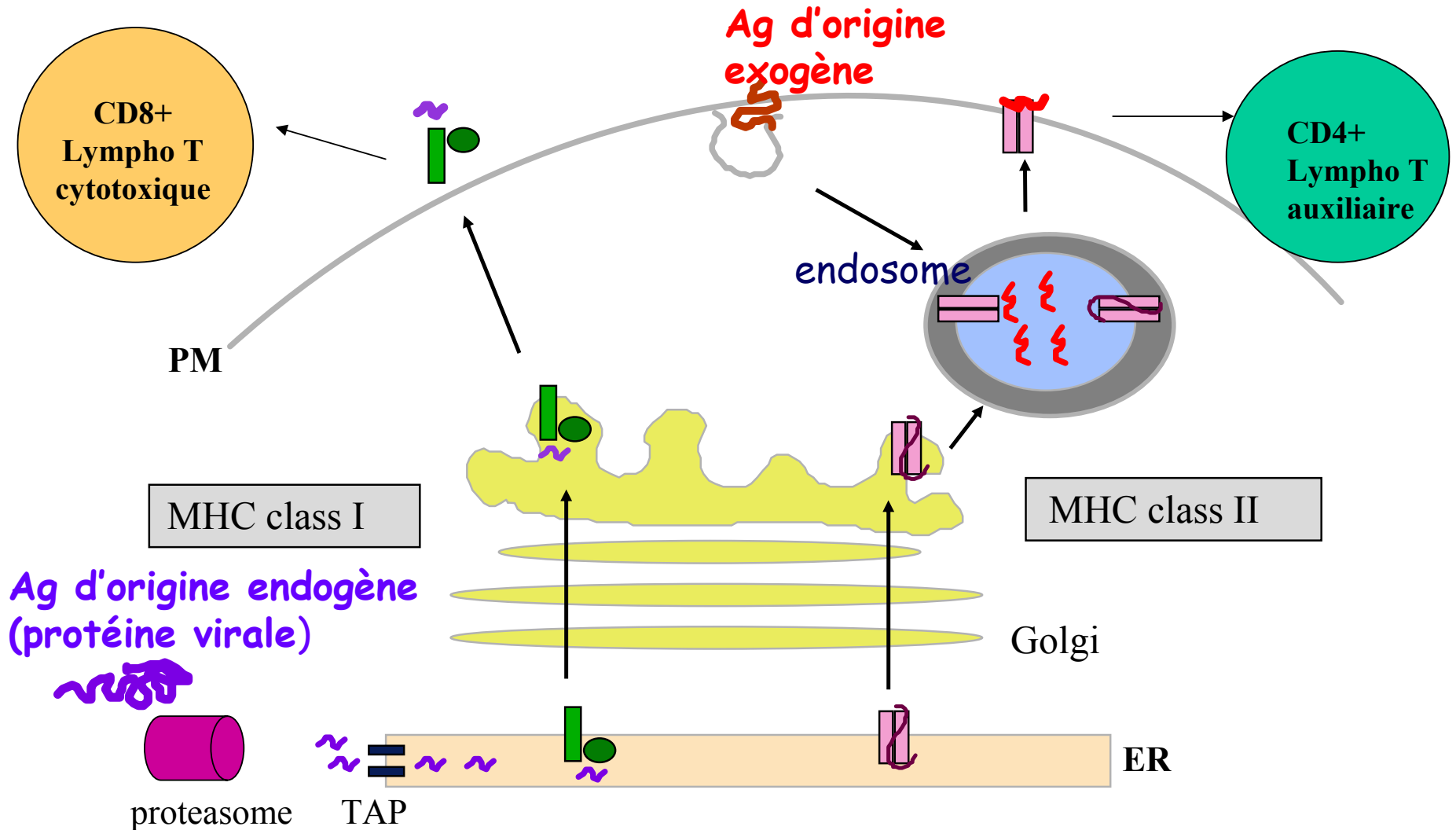


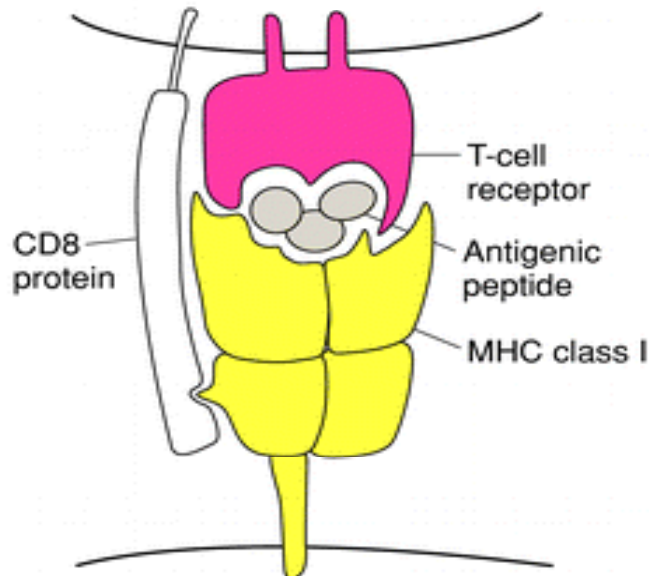
Schéma du transport intracellulaire des molécules HLA de classe I et de classe II



Les lymphos T CD8+ reconnaissent les peptides associés aux MHC de classe I

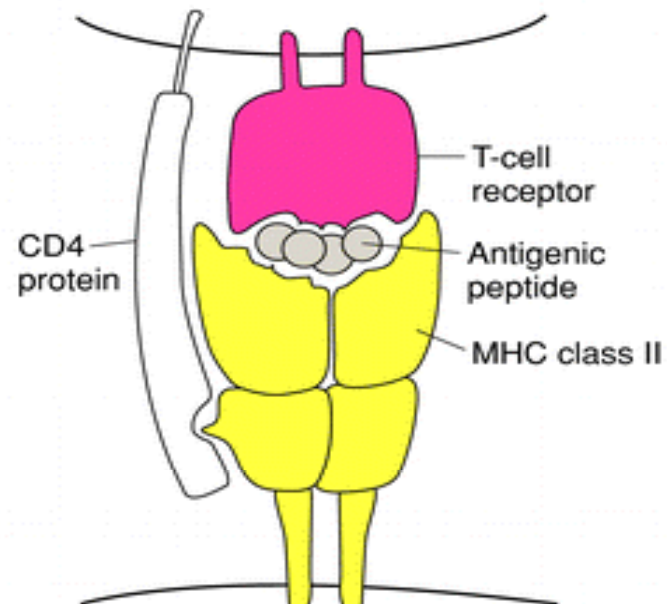
Les lymphos CD4+ reconnaissent les peptides associés aux MHC de classe II

Lympho T CD8+



Cellule épithéliale infectée

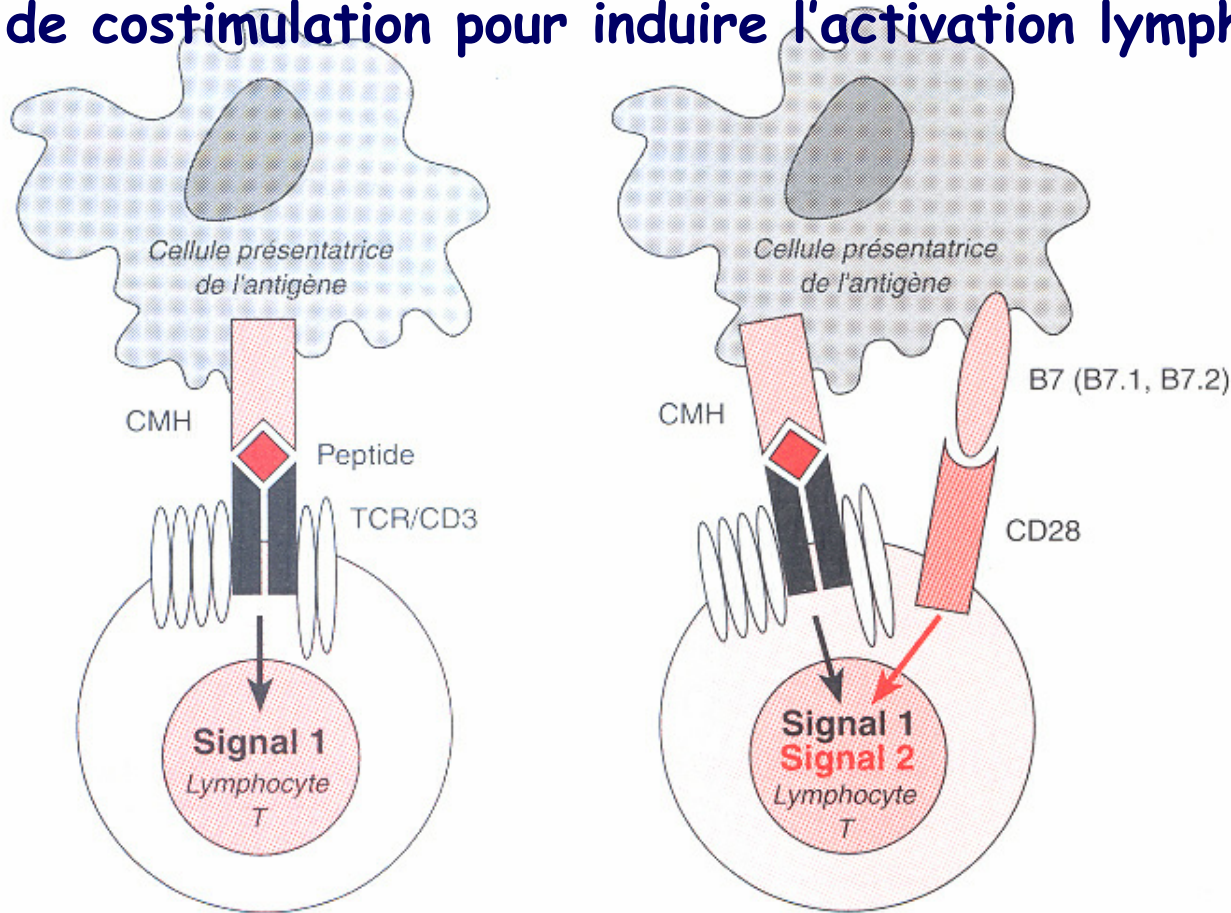
Lympho T CD4 +



Cellule présentatrice d'Ag

Signaux de costimulation

Il faut, en plus du signal induit par la reconnaissance spécifique, des signaux de costimulation pour induire l'activation lymphocytaire



un seul signal = Inactivation
ou anergie lymphocytaire

Au moins deux signaux pour
Activation lymphocytaire

Principe de base de l'immunité adaptative

- Chaque lymphocyte porte un seul type de récepteur de **spécificité unique**
- L'interaction de forte affinité entre le récepteur spécifique d'un antigène et celui-ci associée à des signaux de costimulation induit l'**expansion clonale** de lymphocytes portant cette spécificité.

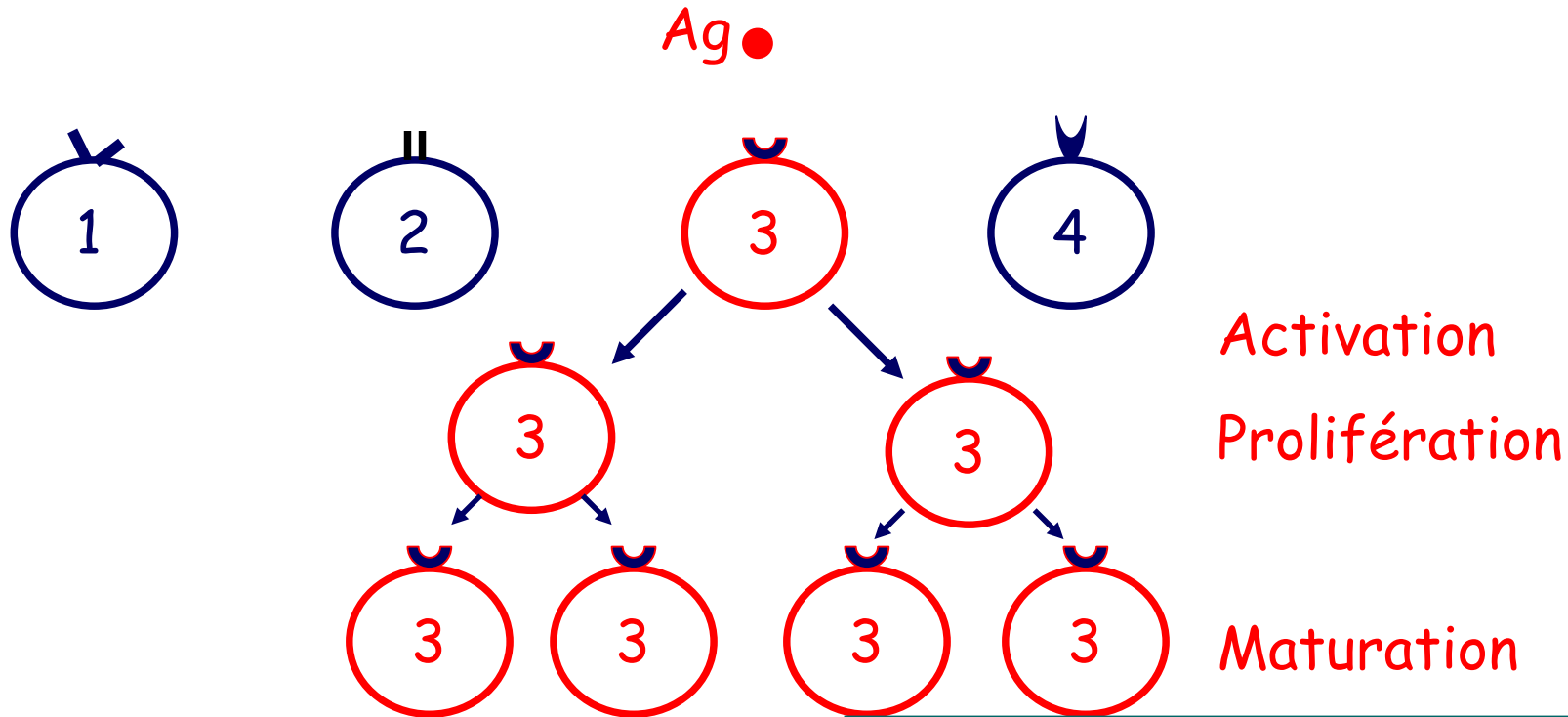
Sélection et expansion clonale



- cellules effectrices
- cellules mémoires



Même spécificité
que le clone initial



Cellules effectrices



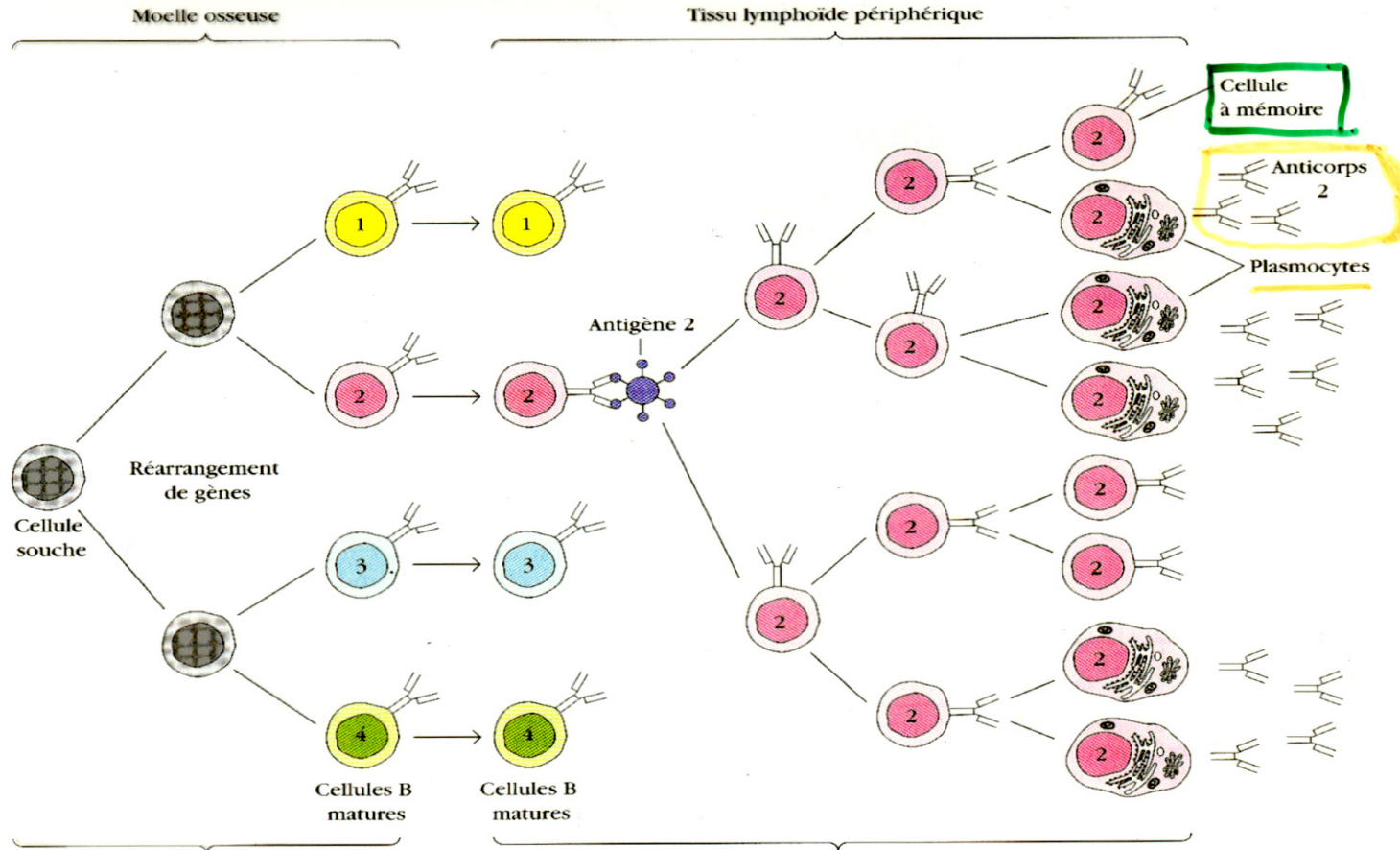
Mort par apoptose

Cellules mémoires
qui persistent:
+ nombreuses, + réactives que
cellules naïves du clone initiale

Sélection et Expansion clonale

Igs membranaires = récepteur pour l'Ag

Igs secrétées = molécules effectrices de même spécificité



Maturation des cellules B
→ Acquisition de la diversité de reconnaissance

Prolifération et différenciation dépendantes de l'antigène en plasmocytes et en cellules mémoire

Sélection et expansion clonale des lymphocytes T spécifiques
d'un peptide dérivés de l'Ag:

Lymphos T CD4+ = cellules effectrices: lymphos auxilliaires et
producteurs de cytokines

cellules mémoires: CD4+ de même spécificité que le
clone initial

Lymphos T CD8+= cellules effectrices: lymphos T cytotoxiques

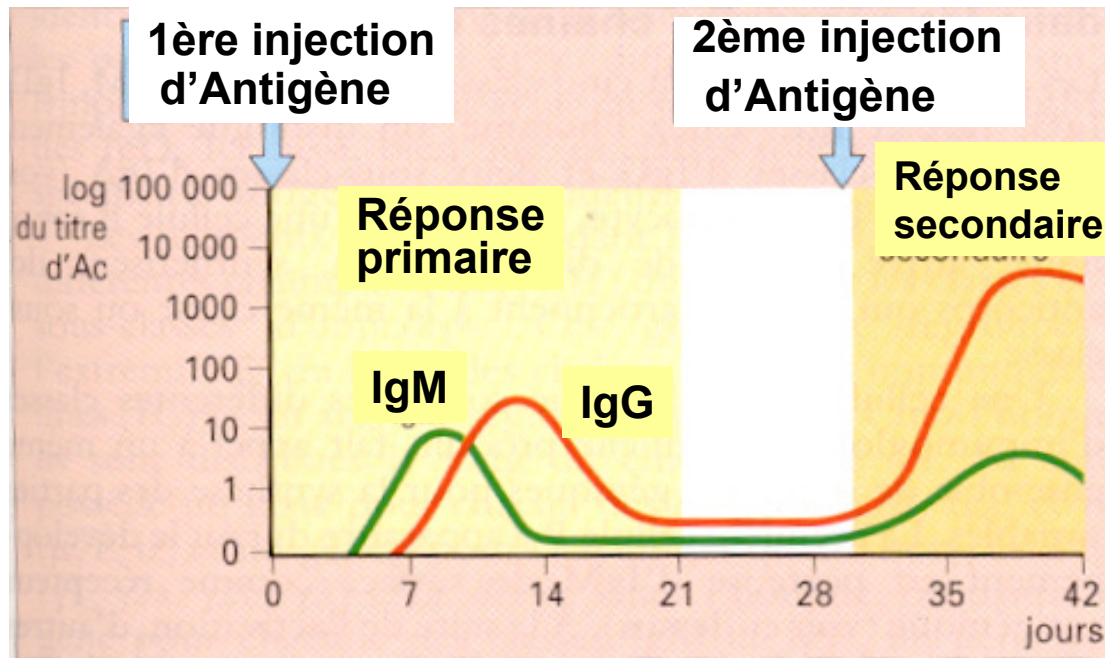
cellules mémoires: CD8+ de même spécificité que le
clone initial

Expansion clonale

- 2 à 4 duplications/24h durant 3 à 5 jours
 - 1 lymphocyte naïf donne naissance à 1000 cellules filles de même spécificité = **clone**
- Après l'activation de lymphocytes naïfs, l'expansion clonale dure 4 à 5 jours
 - **délai** dans l'établissement de la réponse adaptative
 - après l'expansion clonale et la phase effectrice, la réponse est contrôlée par la mort des cellules effectrices (**apoptose**) mais persistent des **cellules mémoires**.

Illustration de la mémoire immunologique: réponse secondaire à des injections répétées du même antigène

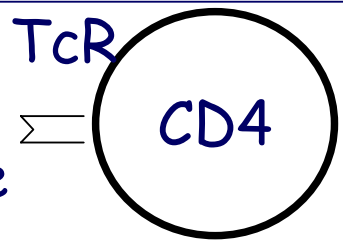
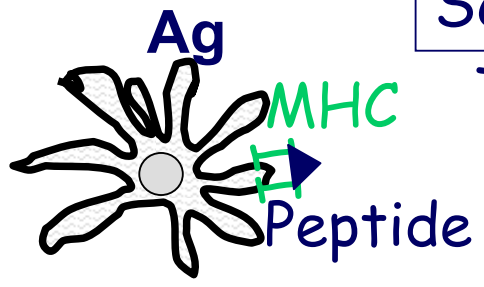
Antigène thymodépendant



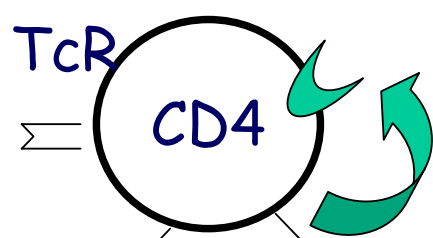
+ rapide (4j)
+ intense
+ prolongée
Affinité ↑

IgM ou IgG: même spécificité
Base des vaccinations

Schéma général de l'I° adaptative

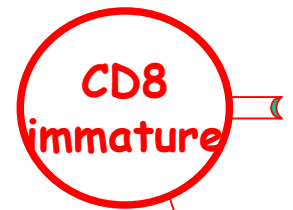
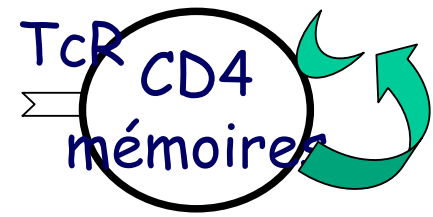


Activation

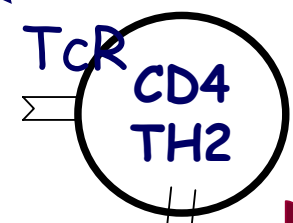
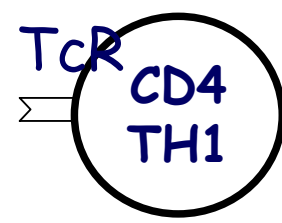


IL-2

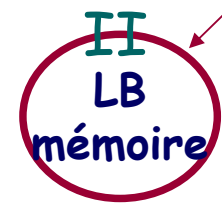
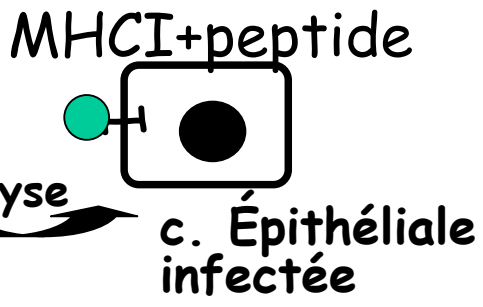
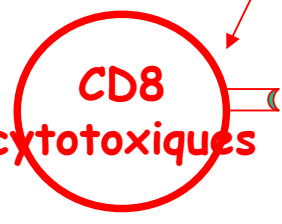
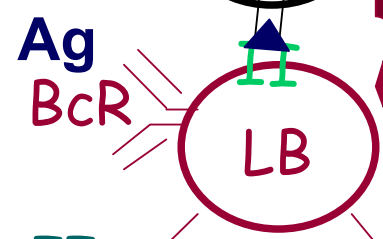
Expansion clonale



Cytokines Th1



Cytokines TH2



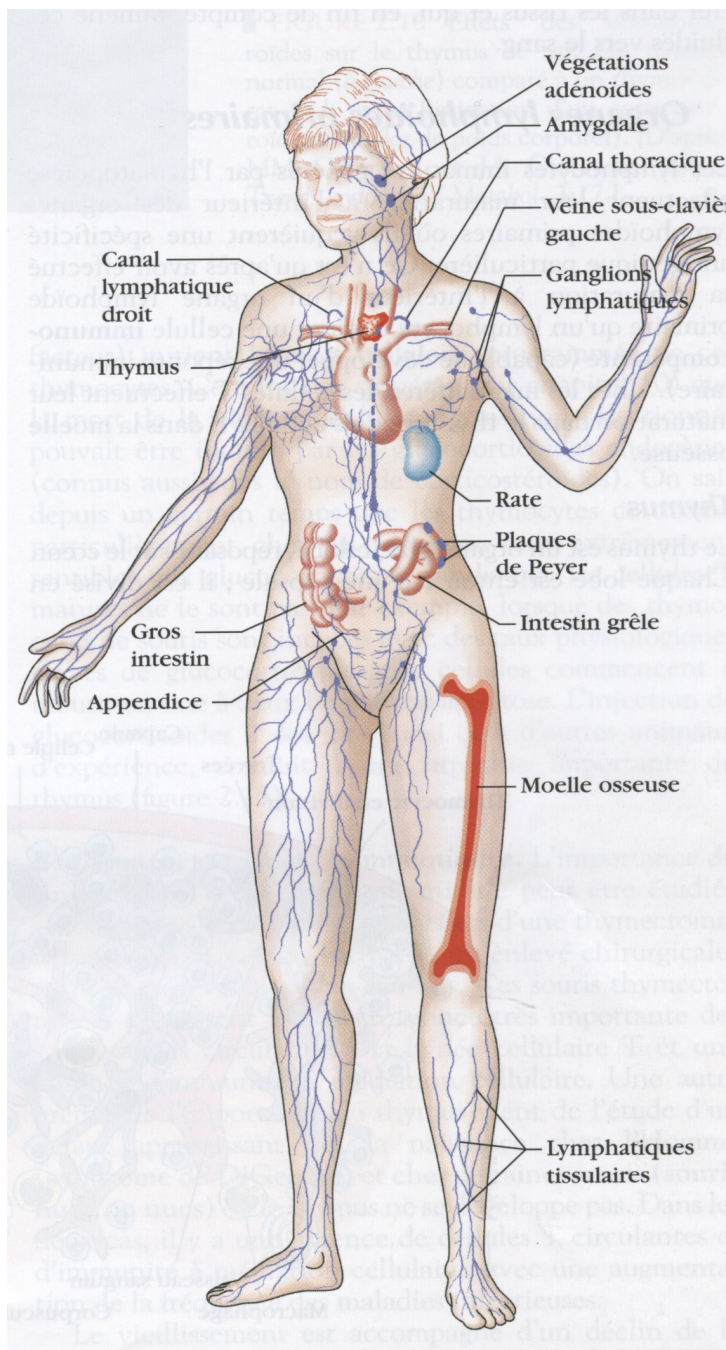
Mémoires

Effectrices

LOCALISATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

Réponses immunitaires innées: tissulaires

Réponses immunitaires adaptatives: organes lymphoïdes
disséminés



Système lymphoïde chez l'homme

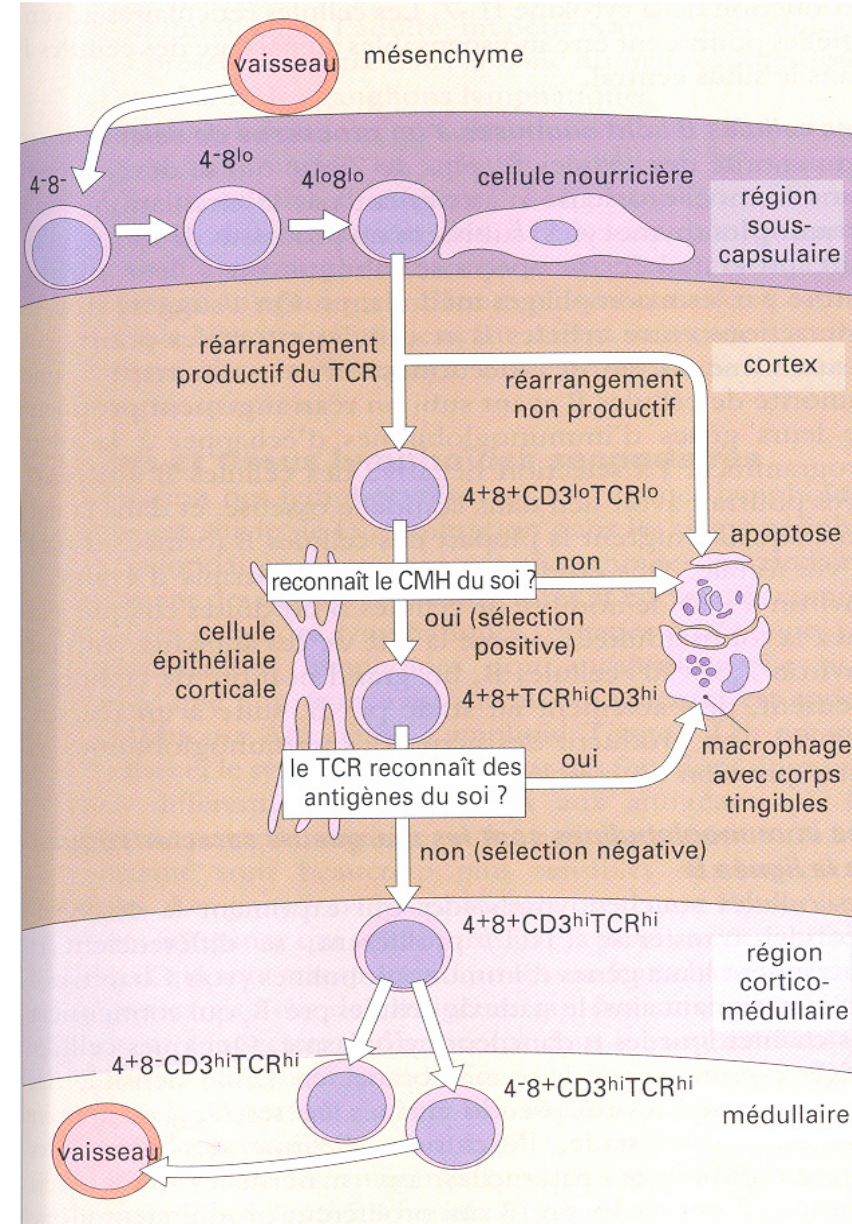
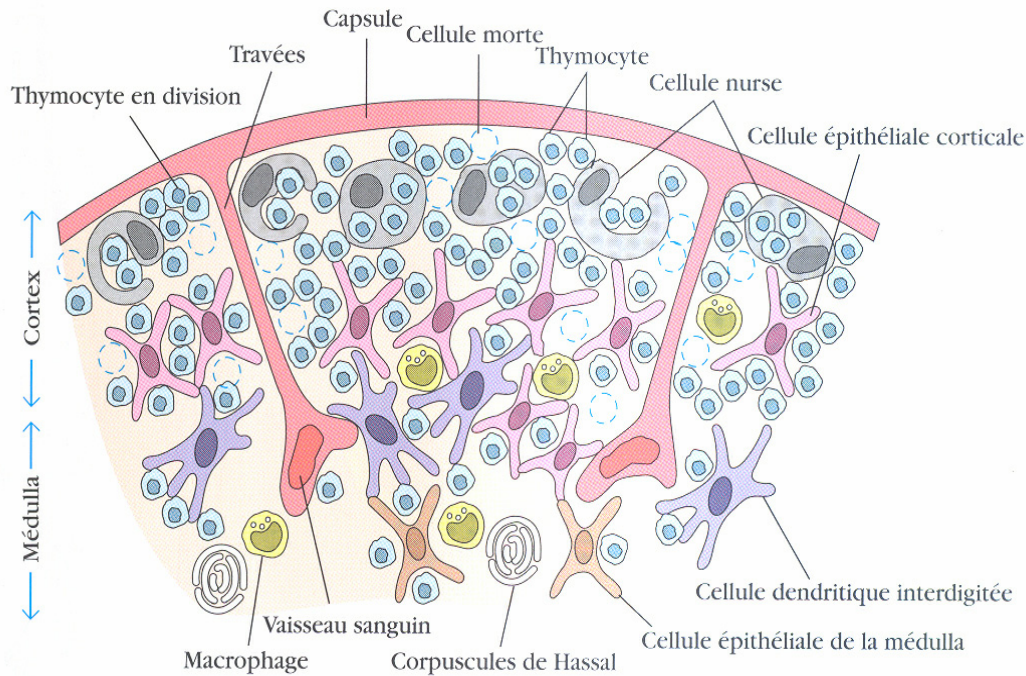
Organes centraux de différenciation

Moëlle : lymphocytes B

Thymus: Lymphocytes T

- Lieu de maturation et de différenciation des cellules lymphoïdes
- Acquisition de la diversité de reconnaissance de l'antigène
- Acquisition de la tolérance (reconnaissance du Soi et distinction du « Non Soi »)

Histologie du thymus et différenciation des cellules T dans le Thymus

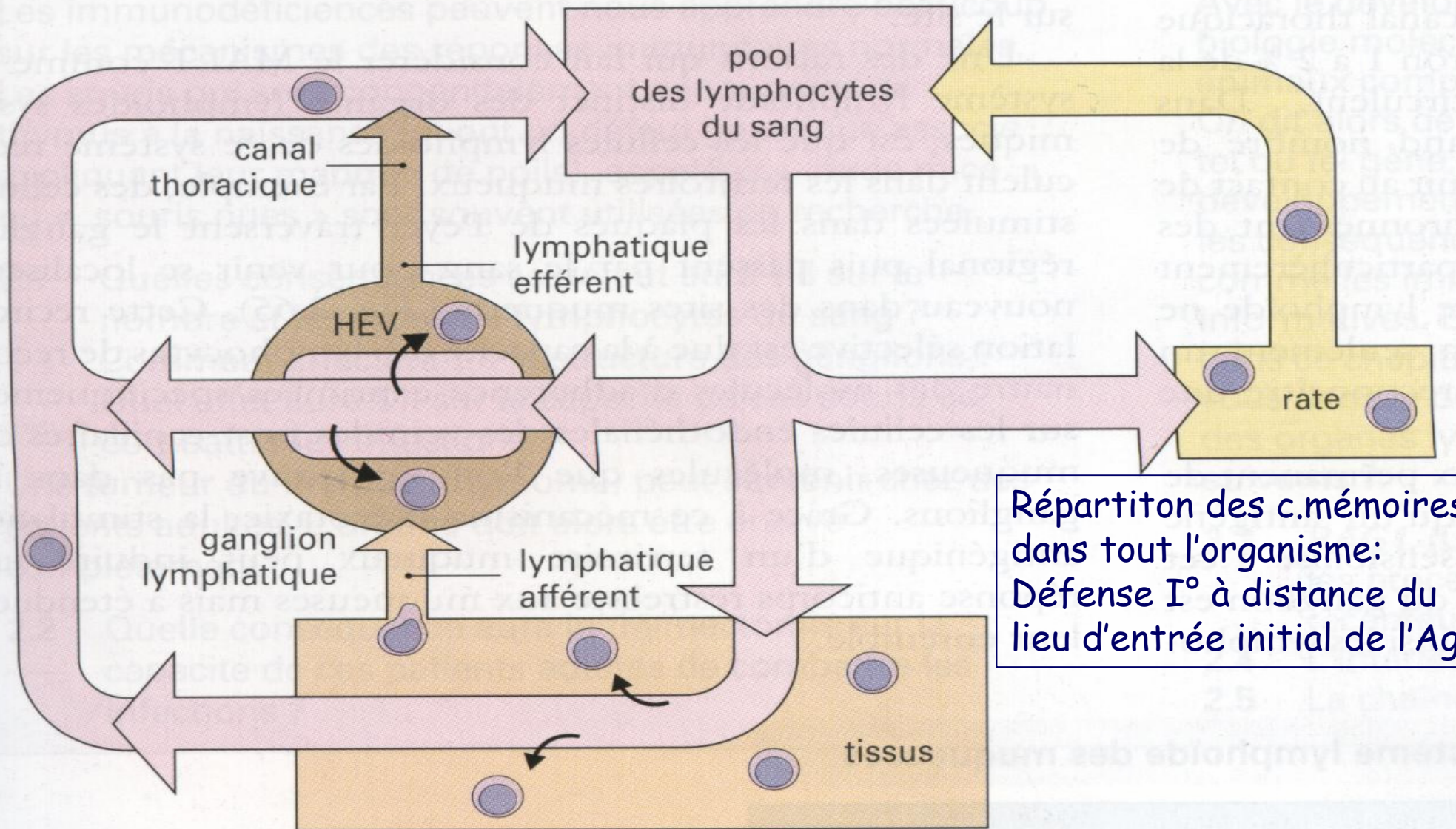


Organes lymphoïdes périphériques

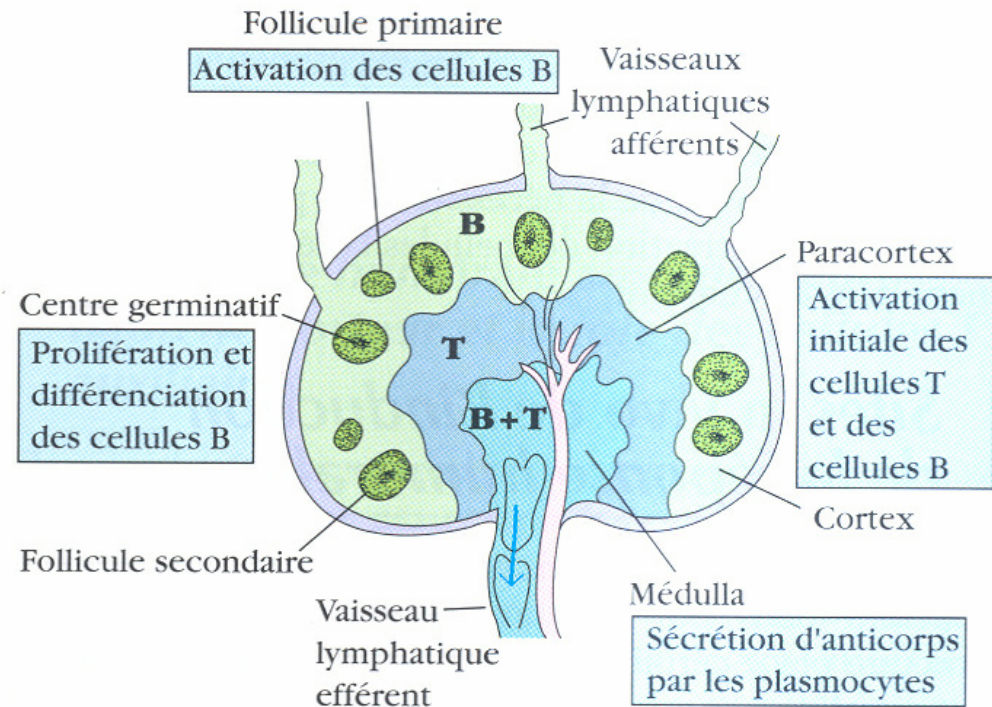
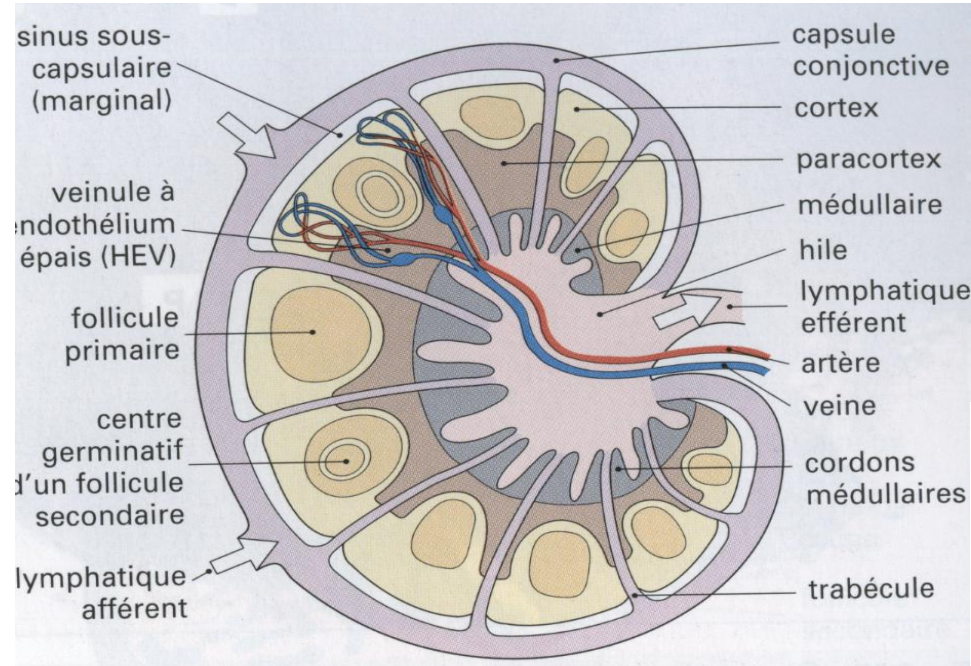
- Ganglions lymphatiques
- Rate
- Formations lymphoïdes disséminées notamment associées aux muqueuses

Organes de stockage des lymphocytes T et B
Lieu de rencontre avec l'antigène et de déclenchement des réponses immunitaires spécifiques

Trafic lymphocytaire



Structure schématique d'un ganglion lymphatique



Systeme immunitaire muqueux

MALT: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
50% du tissu lymphoïde

- NALT: « Nasal Associated Lymphoid Tissue » tissu pharyngien et amygdales
- GALT: « Gut Associated Lymphoid Tissue » plaques de Peyer (iléon terminal)
- BALT : « Bronchus Associated Lymphoid Tissue »

Immunité anti-infectieuse

1) Bactéries à multiplication extracellulaire

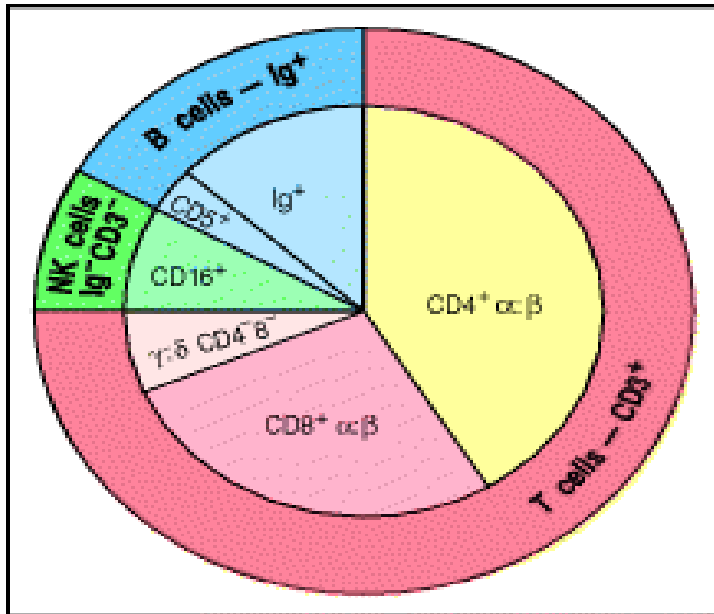
- Anticorps (Lymphos B/Lymphos CD4+)
Neutralisation des toxines bactériennes
Inhibition de l'adhérence des bactéries aux épithéliums
Opsonisation
- Système du complément
Voie classique (Ag/Ac)
Voie alterne
- Polynucléaires neutrophiles

2) Bactéries à multiplication intracellulaire et virus

Cellules T CD4+ et CD8+ cytotoxiques
Macrophages
NK

Coopération entre ces différents acteurs

Les sous-populations lymphocytaires sanguines



Numération lymphocytaire sanguine chez l'adulte normal

	%	Cell/ μ l
T CD3+	73% (58-88)	1340 (792-2458)
TCD3+CD4+	45% (30-61)	823 (453-1573)
T CD3+ CD8+	28% (13-43)	515 (244-1049)
NK (CD3- CD16+CD56+)	15% (3-36)	257 (54-700)
B (CD19+)	12% (5-25)	200 (66-541)

Lymphos T CD8+:
reconnaissent
Peptide +MHC classe I

Lymphos T CD4+:
Reconnaissent peptide + MHC classe II

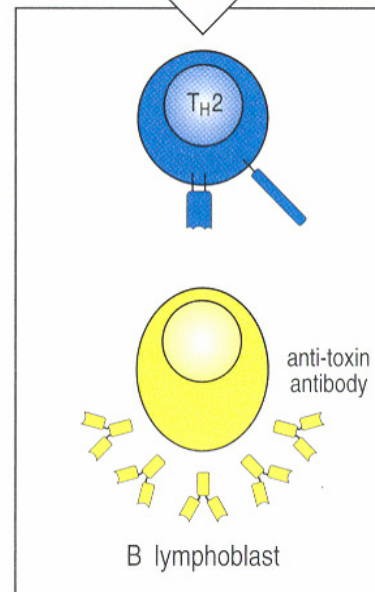
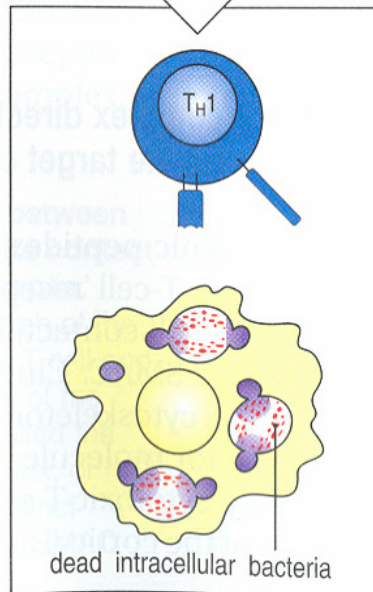
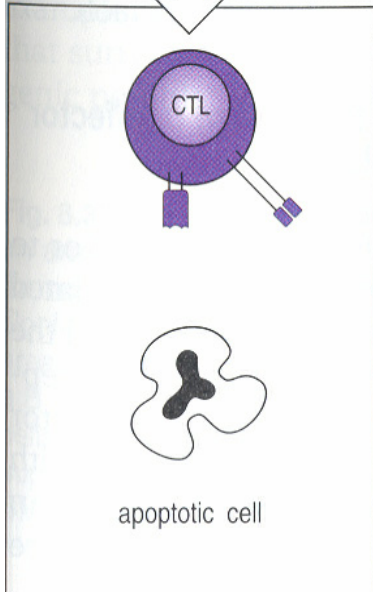
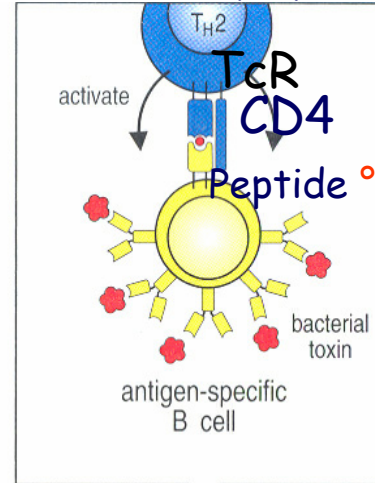
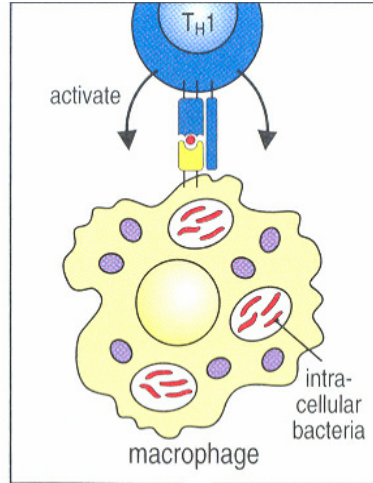
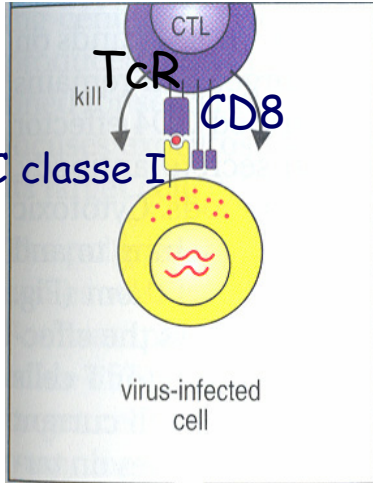
Tcytotoxiques

TH1: cytokines
activent mp

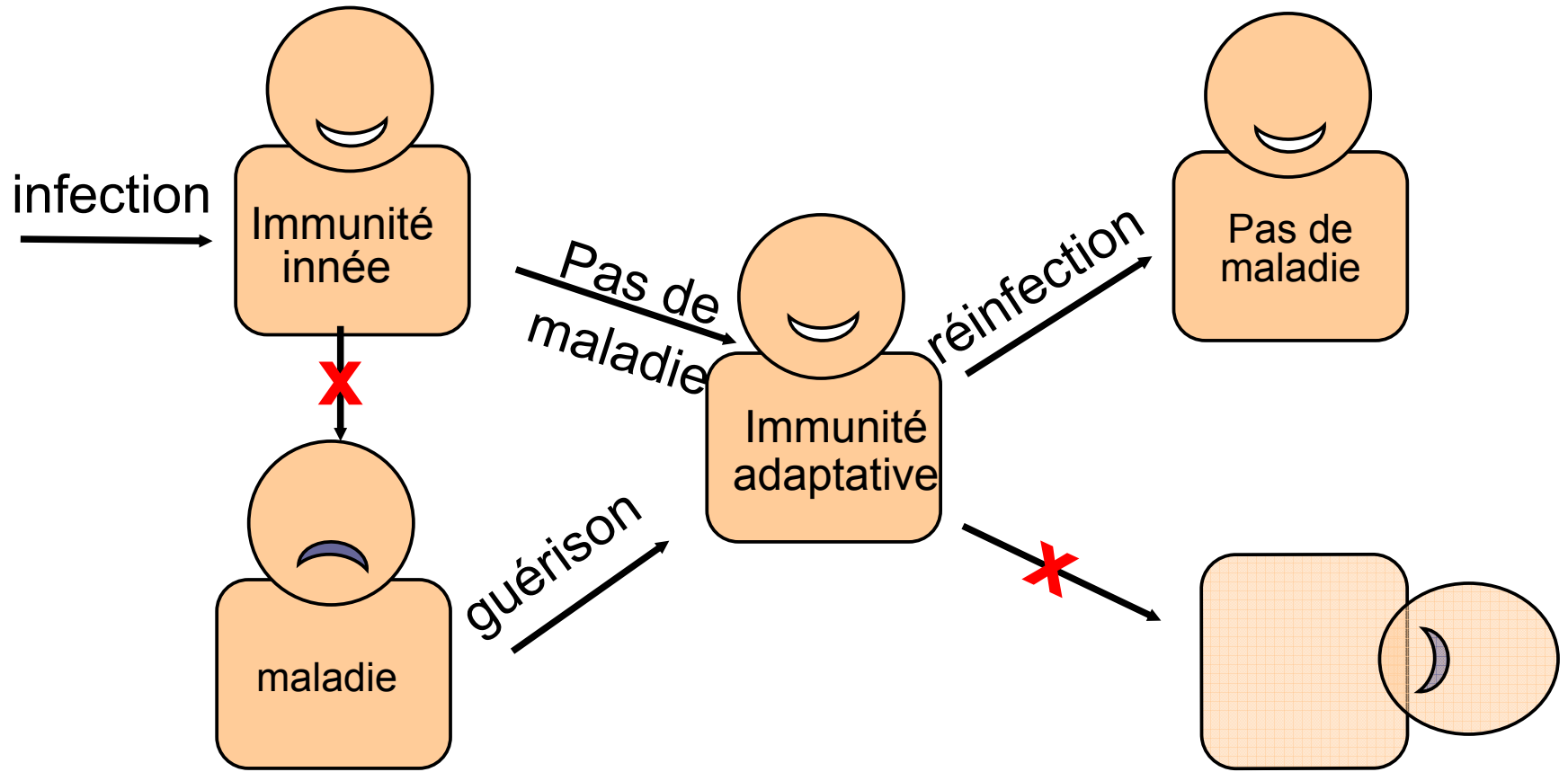
TH2: cytokines
Activent Lymphos B

Peptide +MHC classe I

Peptide +MHC classe II



Réponses aux infections



Organisation du tissu lymphoïde dans la rate

Pulpe rouge: siège de destruction des GR
Pulpe blanche: tissu lymphoïde

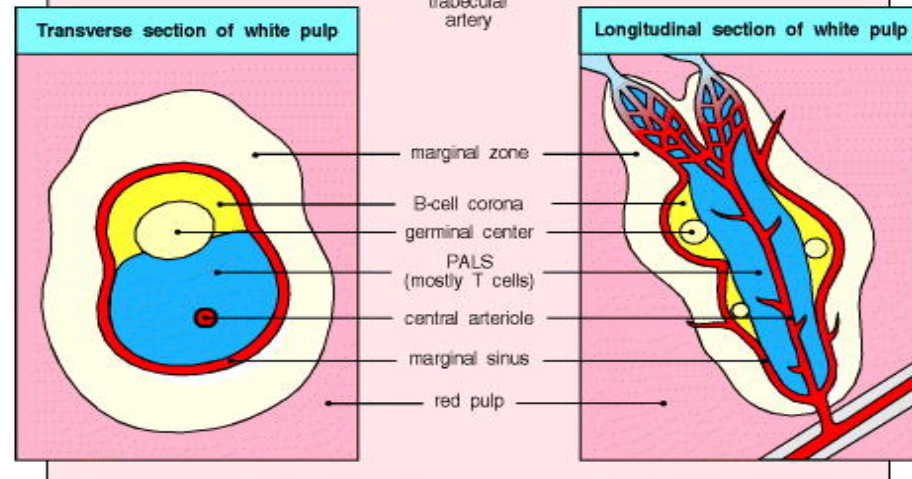
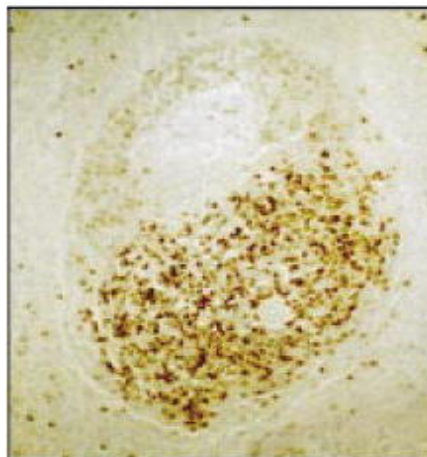
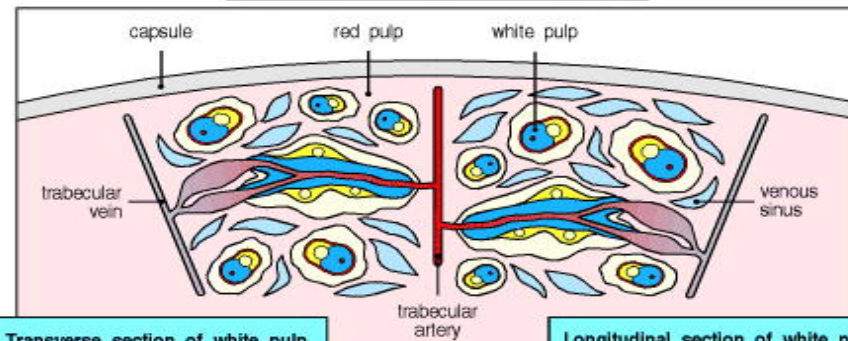
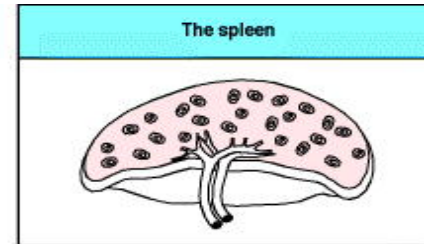
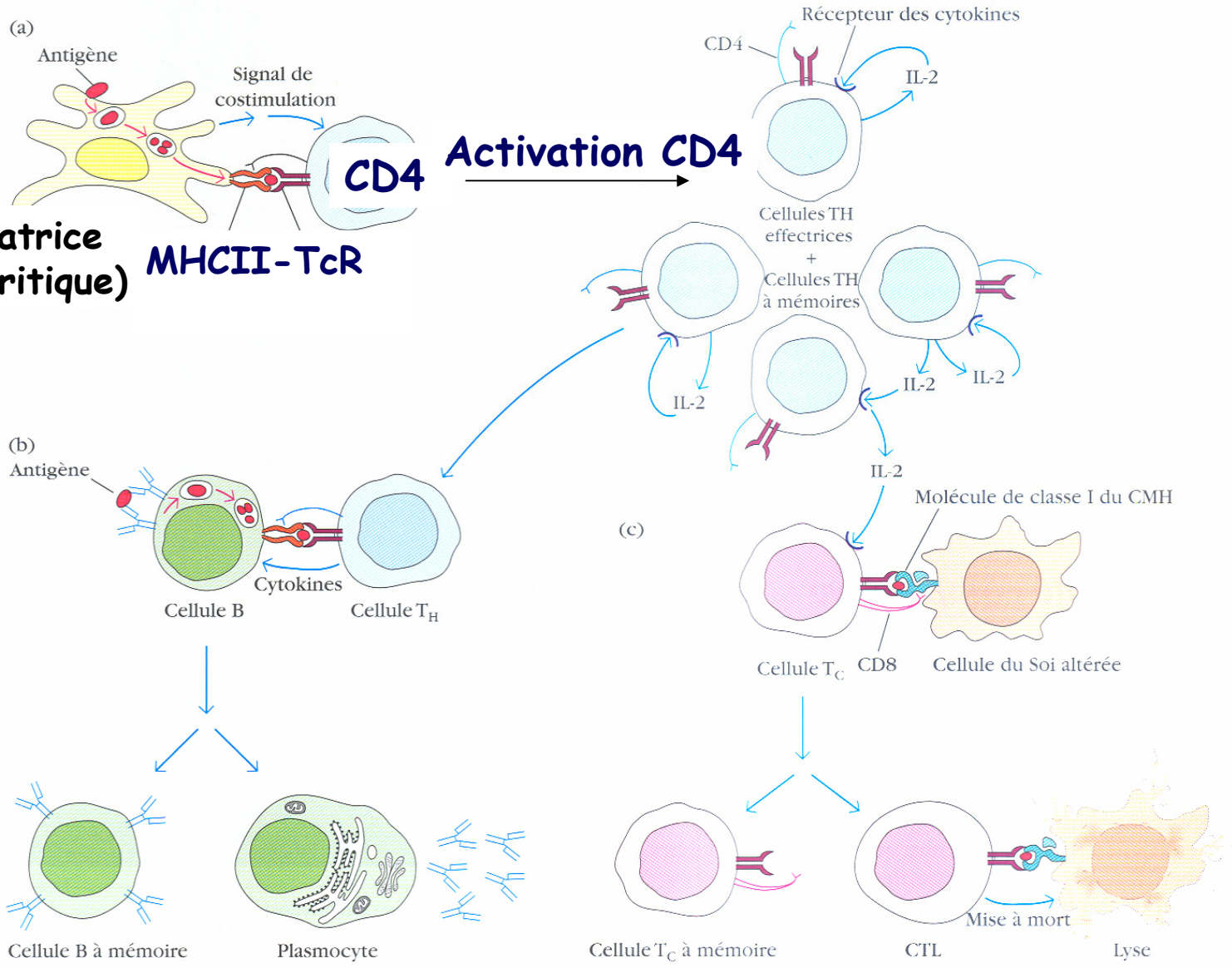


Schéma général du système immunitaire adaptatif



C. Présentatrice d'Ag (dendritique) MHCII-TcR