

Immunologie : cours de Janis Kuby Dunod Ed

Ghislaine Bernard
Laboratoire d'Immunologie
Pôle de Biologie-Pathologie
Hôpital de l'Archet
bernardg@unice.fr
0492035502

Immunologie

- du latin *Immunis* : libre de , indemne de
- L'immunologie naît au XIXème siècle mais le concept est aussi ancien que la médecine car il avait été observé que des sujets ayant survécus à des maladies transmissibles (rougeole, varicelle, variole....) présentaient un état de résistance qui les rendaient insensibles à une réinfection.

Immunologie

- Variolisation pratiquée au Moyen Orient et «importée» en Europe par Lady Montagu (1718)
- Naissance de la vaccination en 1796 avec Edward Jenner à partir de la vaccine de la vache, maladie proche de la variole humaine et les trayeuses de vache résistaient souvent aux épidémies de variole. Essai chez un enfant : inoculation liquide de pustule puis infection par virus de la variole

Immunologie

- 1880 Pasteur atténuation choléra des poules
- 1885 vaccination contre la rage
- 1884 Metchnikoff : phagocytose
- 1890 Von Behring anticorps

Koch Hypersensibilité

- 1895 Bordet : le complément
- 1897 Erlich les chaînes latérales

Immunologie

- 1921 Prausnitz et Kustner Transfert de l'hypersensibilité par le sérum
- 1942 Landsteiner et Chase Transfert hypersensibilité retardée par les cellules
- 1958 Burnet : théorie de la sélection clonale
- 1959 Gowans : lymphocytes = cellules immunocompétentes

Immunologie

Existence d'un système immunitaire efficace
condition *sine qua non* de la survie des
êtres vivants

Immunologie

Les grandes propriétés du système immunitaire :

- Spécificité
- Mémoire
- Tolérance

Spécificité

Le système immunitaire peut mettre en place des réactions spécifiques quelque soit l'agresseur extérieur à lui et à priori non connu par lui.

Mais certains agents infectieux font preuve d'une grande habileté pour détourner le système immunitaire (VIH) et échapper à la destruction

Mémoire

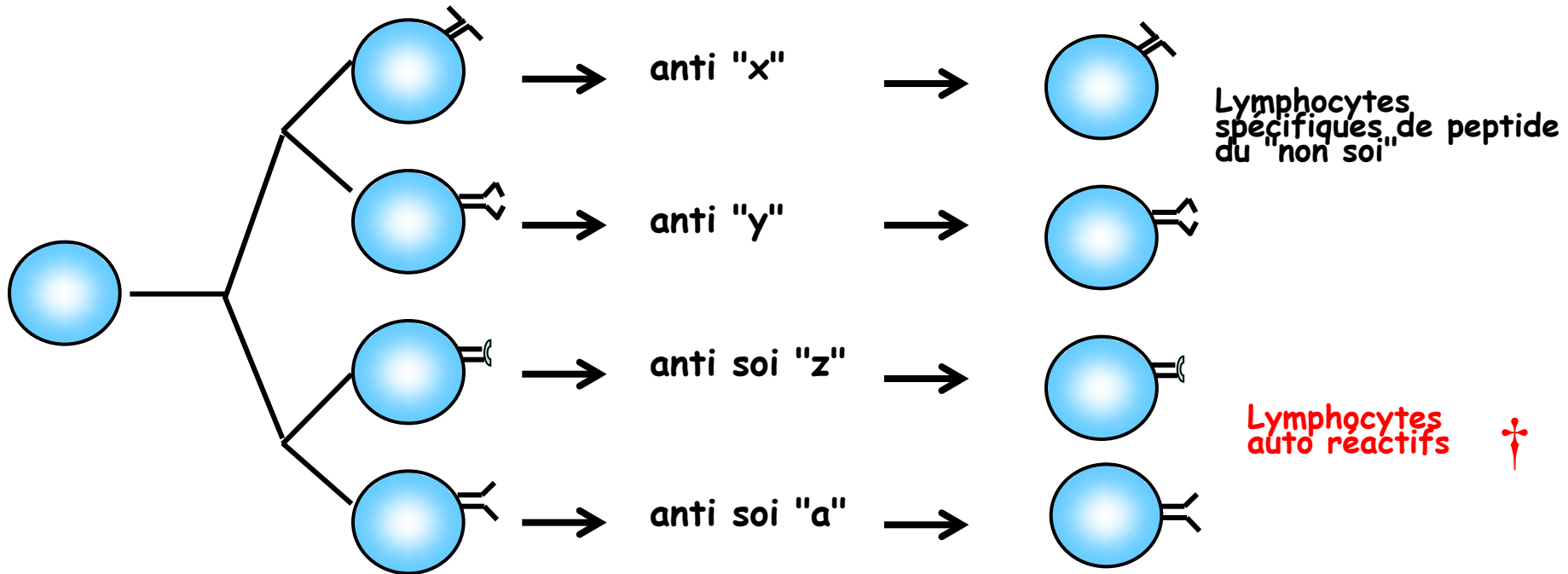
Propriété surprenante développée par
aucun autre systèmes végétatifs, partagée
avec le SNC = complexité

Tolérance au soi

Condition requise pour qu'une immunité efficace se mette en place sans détruire l'organisme qu'elle est chargée de protéger.....

Comment distinguer le "soi du non soi" ?

"filtre thymique"



Réarrangement des gènes
des récepteurs T pour l'antigène ⇒ diversité

"Sélection négative"
⇒ mort cellulaire

Lymphocytes
auto réactifs

Le système immunitaire peut se retourner contre le soi

Maladies auto-immunes = auto anticorps produits contre les tissus (lupus, diabète, myasthénie...)

Anaphylaxie = réaction violente de l'organisme contre lui-même après rencontre d'un allergène (Prix Nobel Richet 1913)

Evolution d'une maladie infectieuse: place du système immunitaire

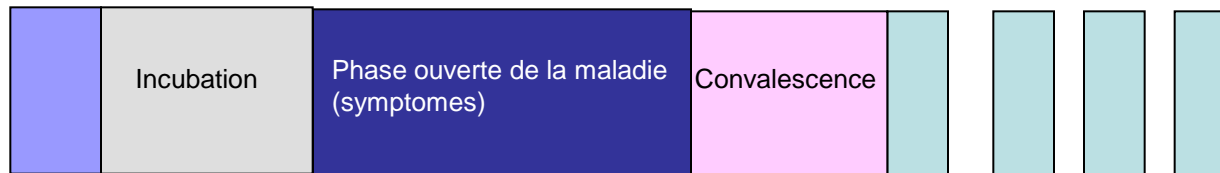
Phase d'invasion

Phase de régression

Agent Infectieux



Etat de protection



Défenses naturelles
(Physiques et chimiques)

Immunité naturelle humorale et cellulaire

Immunité spécifique humorale et cellulaire

1° Contamination virale



**2° Contamination
Même virus**



**2° Contamination
Autre virus**

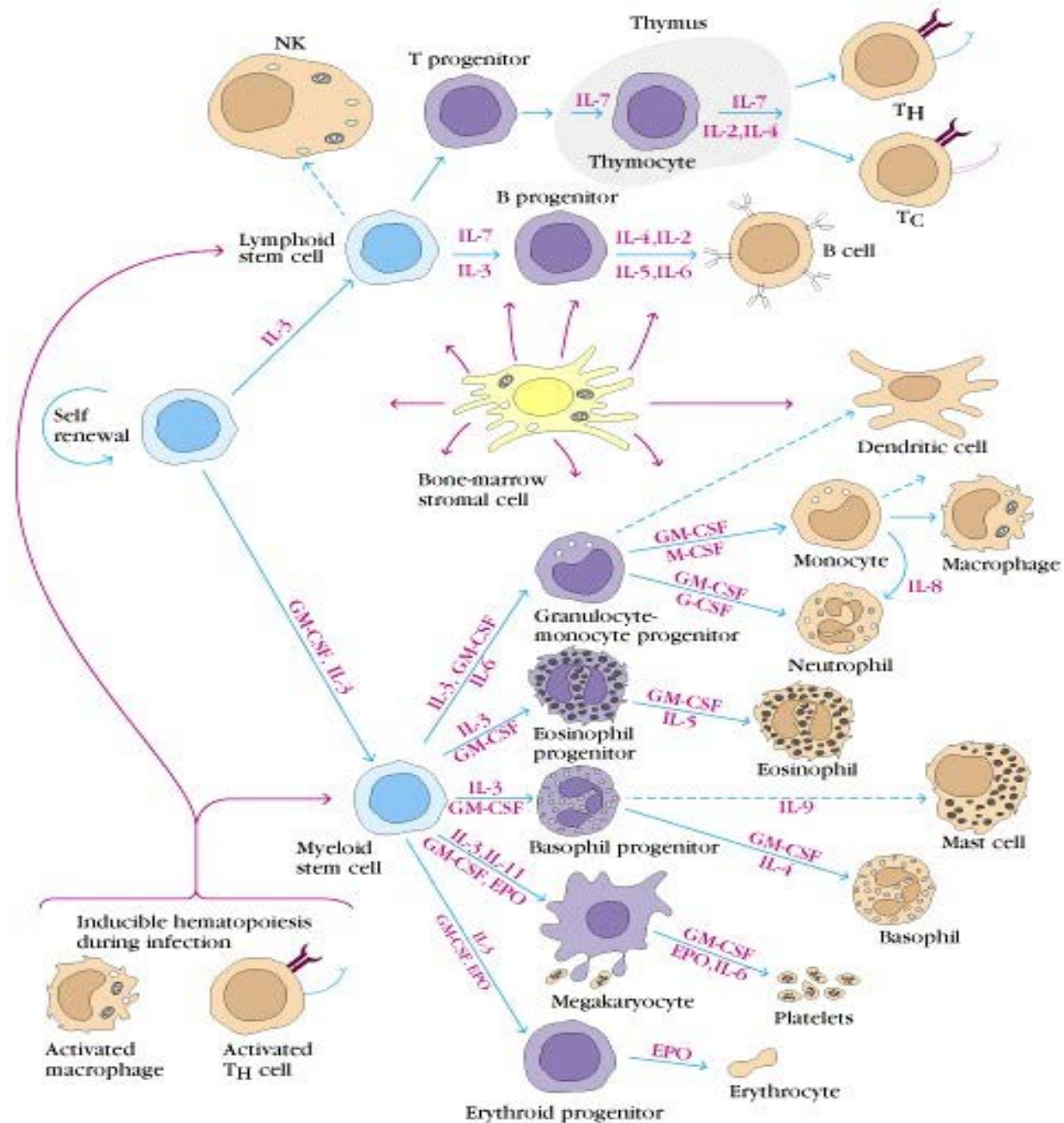
Symptomes



Spécificité

Mémoire

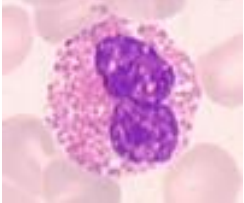
Tolérance au soi



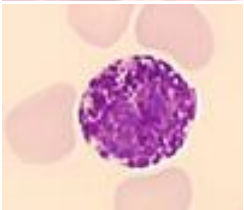
Les cellules du système immunitaire



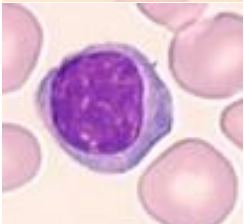
Granulocytes neutrophiles : phagocytose des bactéries



Granulocytes éosinophiles : destruction des vers parasites



Granulocytes basophiles et mastocytes : libération de médiateurs chimiques



Lymphocytes B : production d'anticorps

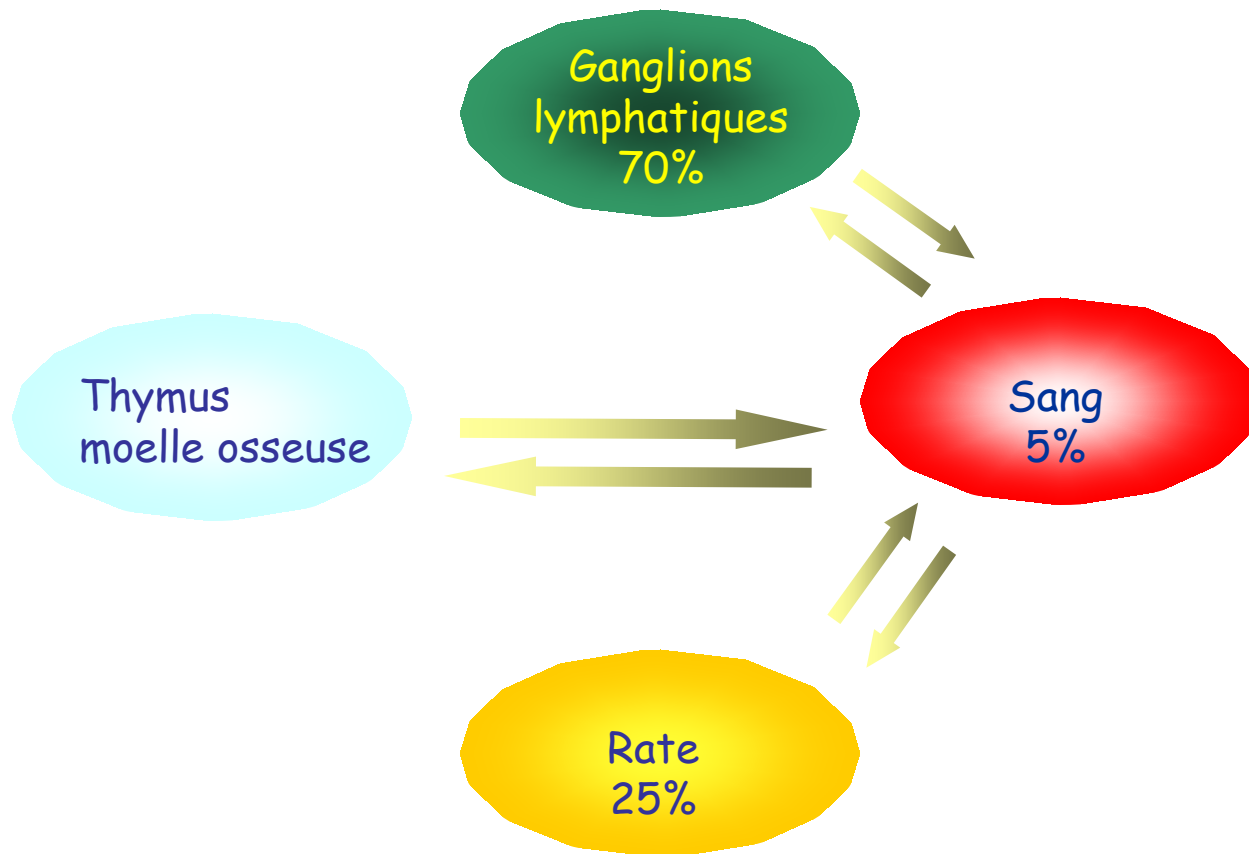
Lymphocytes T : attaque des cellules infectées



Monocytes : se transforment en macrophages → phagocytose



Répartition lymphocytaire



Activité hématopoïétique

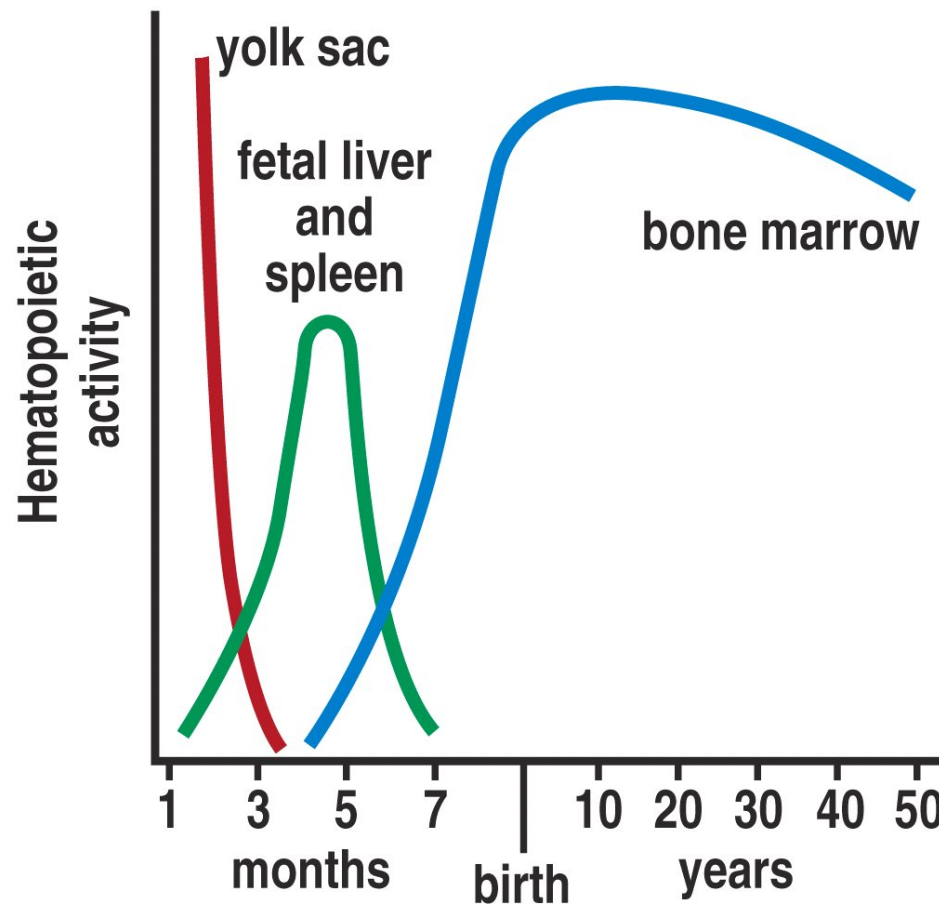
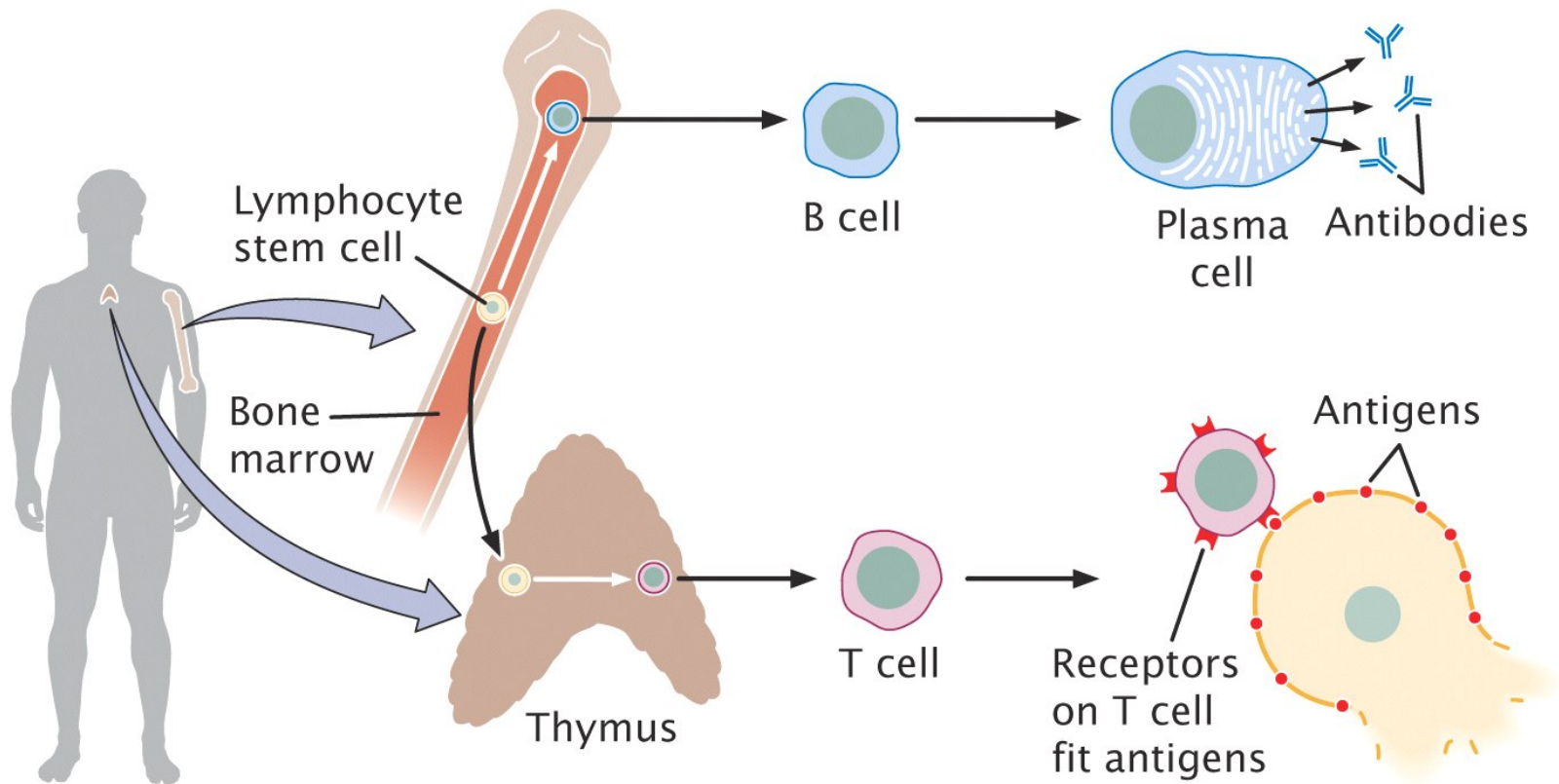
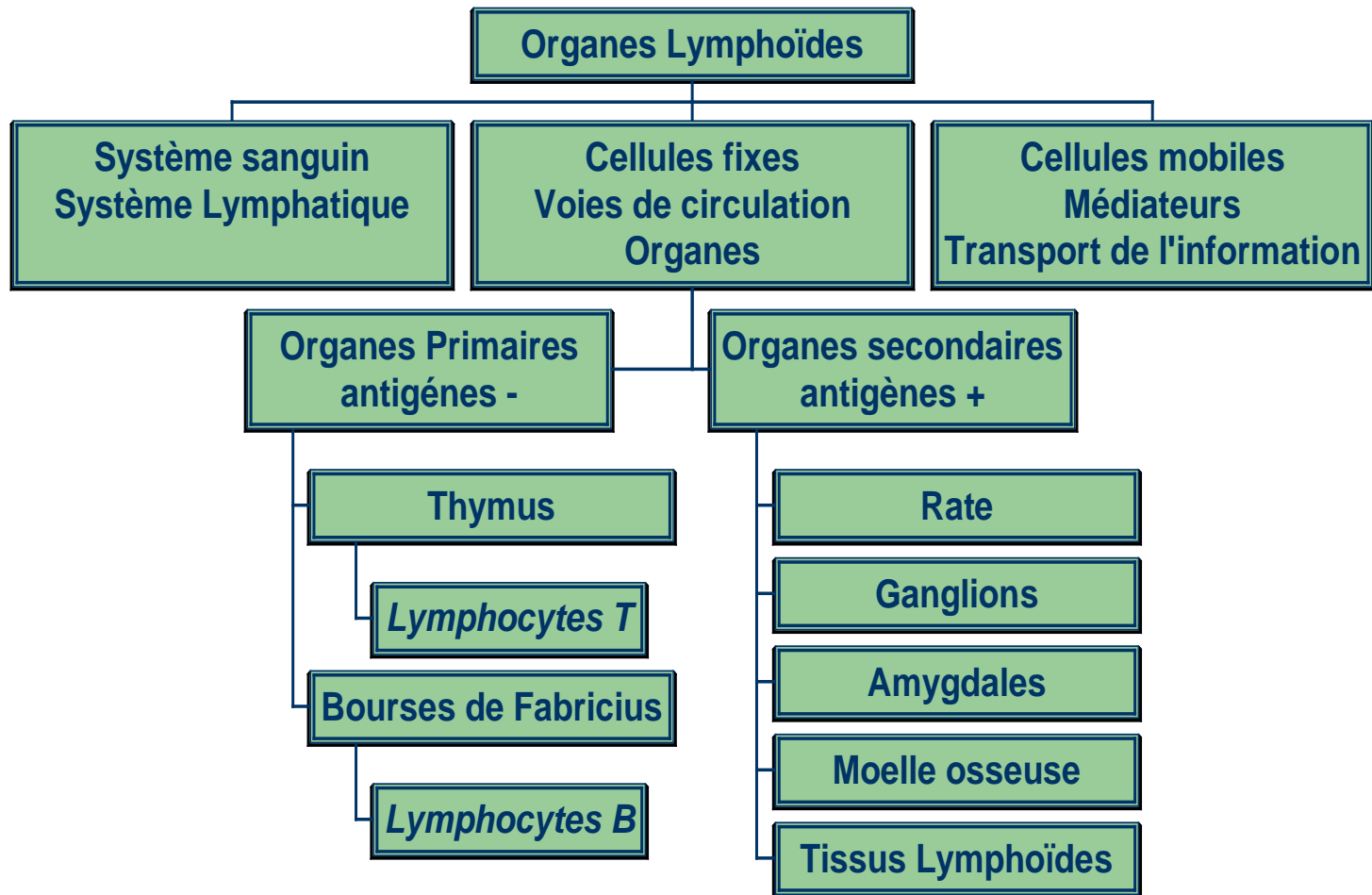


Figure 1-10 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Les fonctions

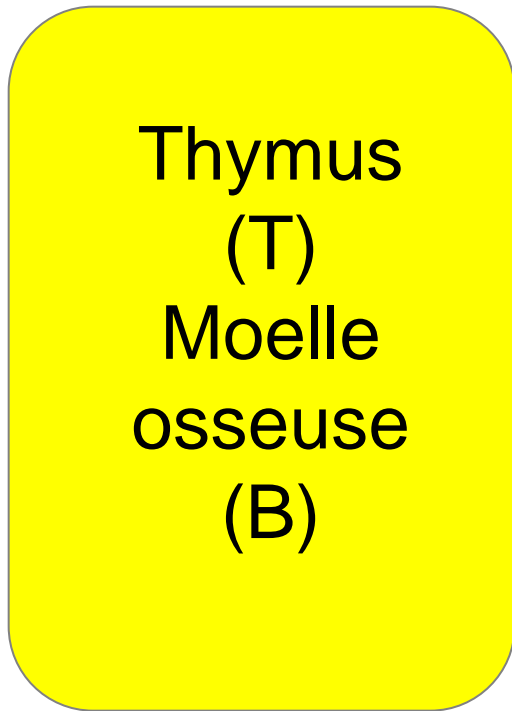


Organisation

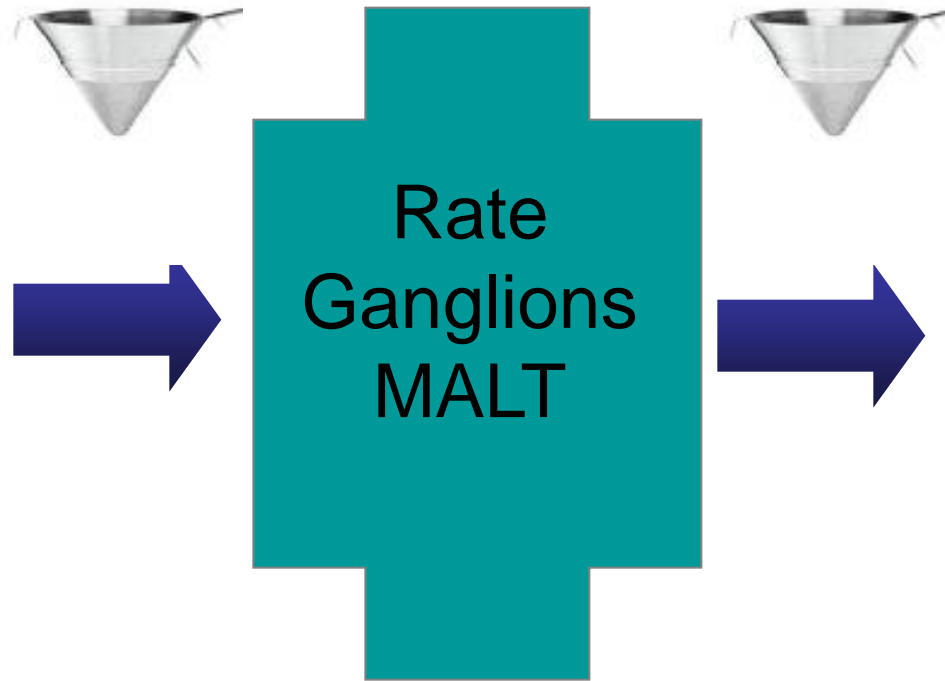


Un filtrage à deux niveaux

Réponses immunitaires



Sites de production
Organes lymphoïdes
primaires

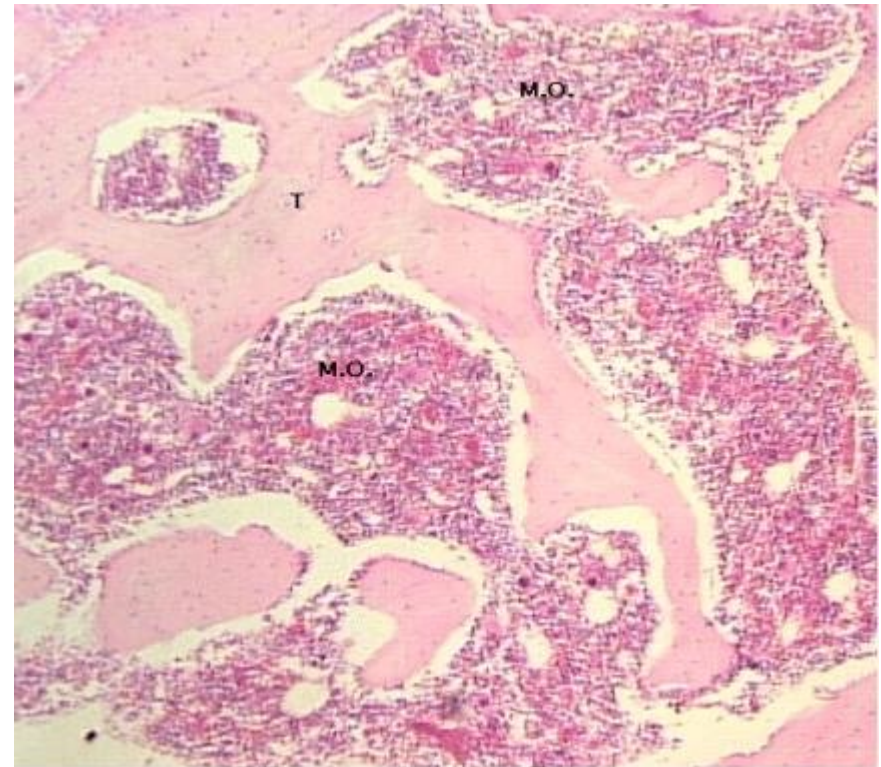
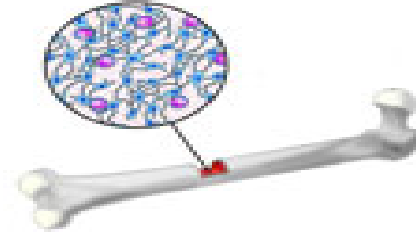


Sites d'initiation des réponses
Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse

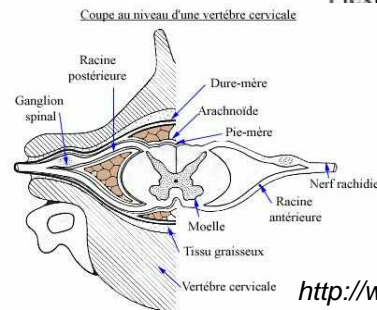
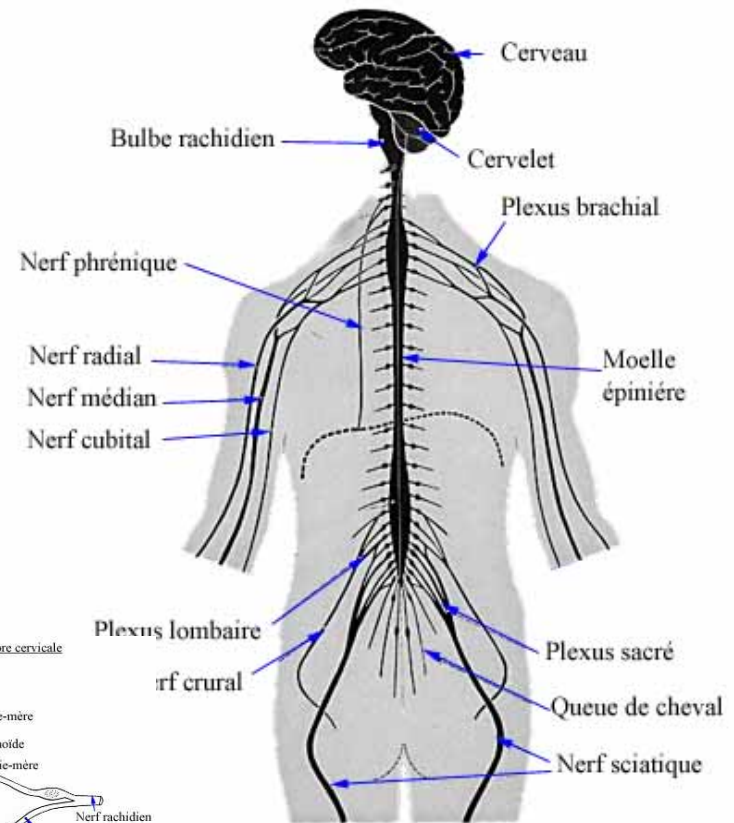
- La moelle osseuse est répartie dans les os du corps. Elle fabrique les cellules du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes sanguines) qui se renouvellent régulièrement.



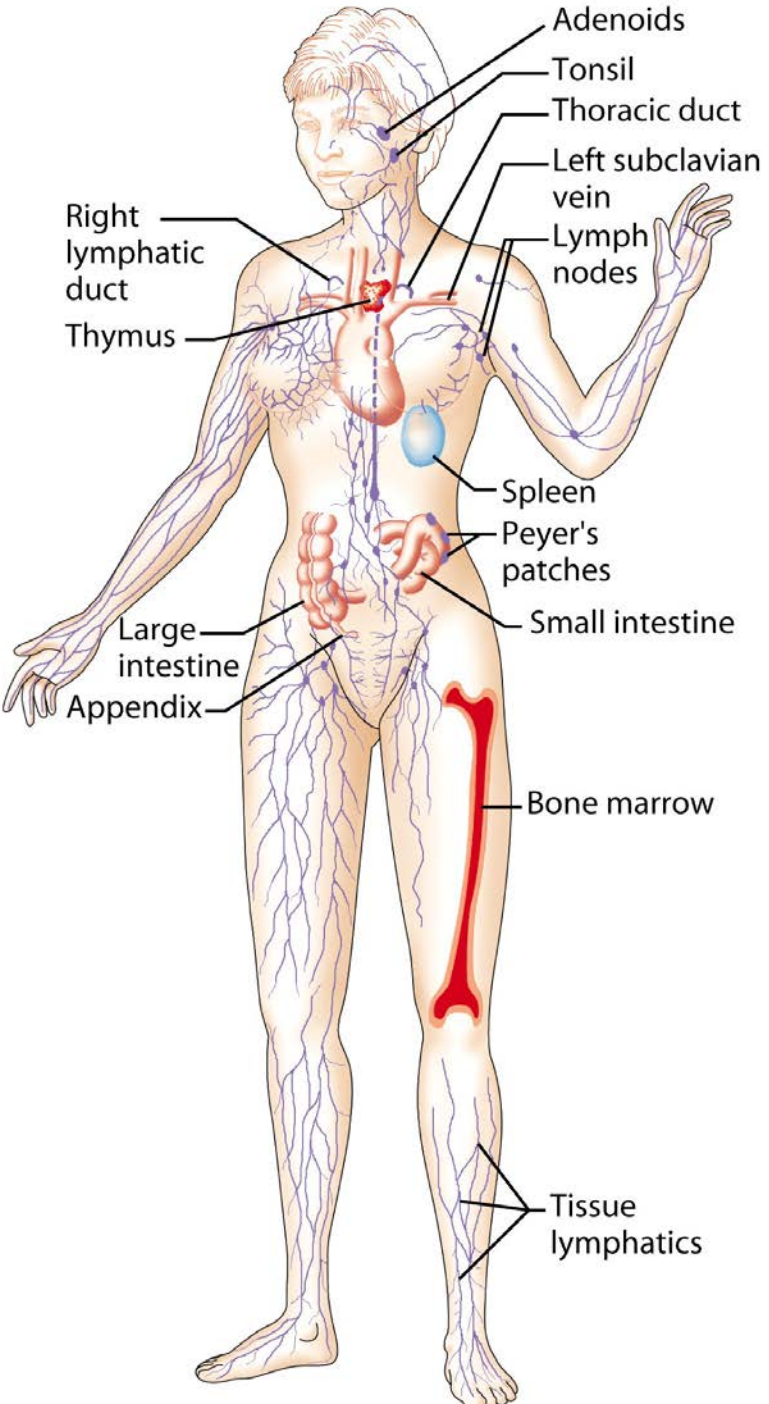
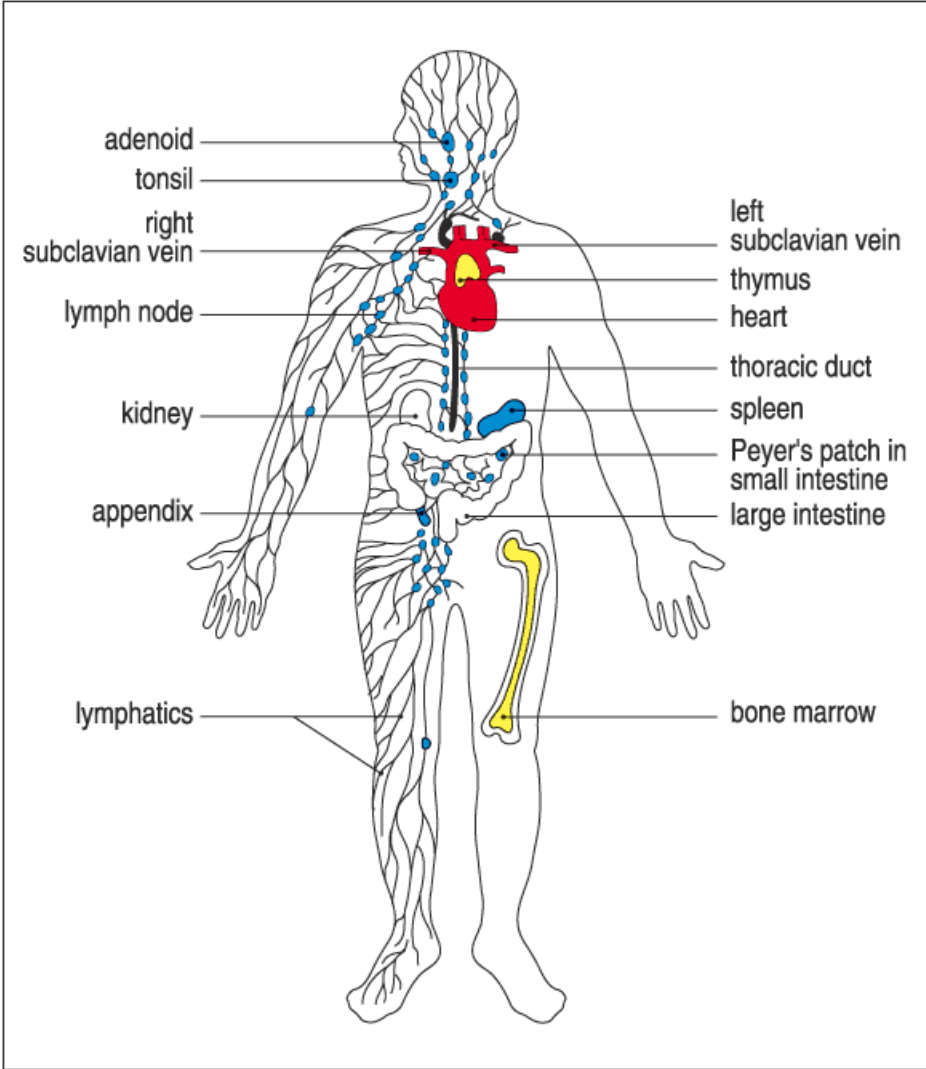
La moelle épinière

- La moelle épinière est un cordon blanc de 1 cm de diamètre et de 50 cm de longueur.
- Elle présente deux renflements correspondant à l'émergence des membres et se termine en pointe au niveau de la deuxième vertèbre lombaire.

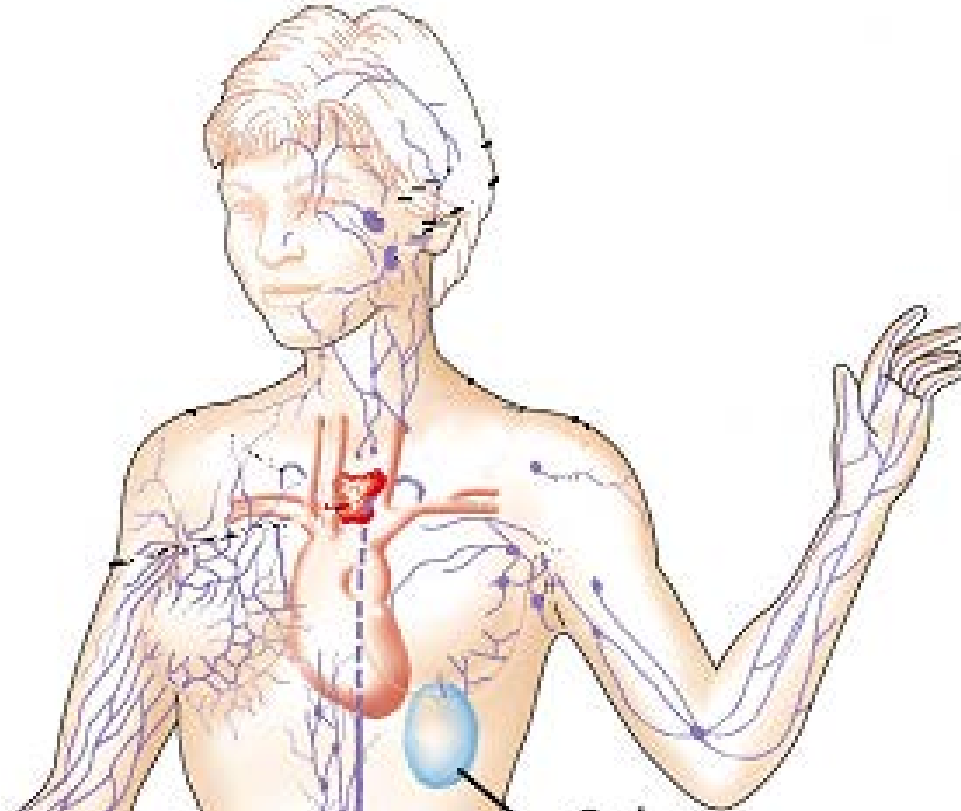
Schéma du système nerveux cérébro-spinal



Localisation



Le thymus



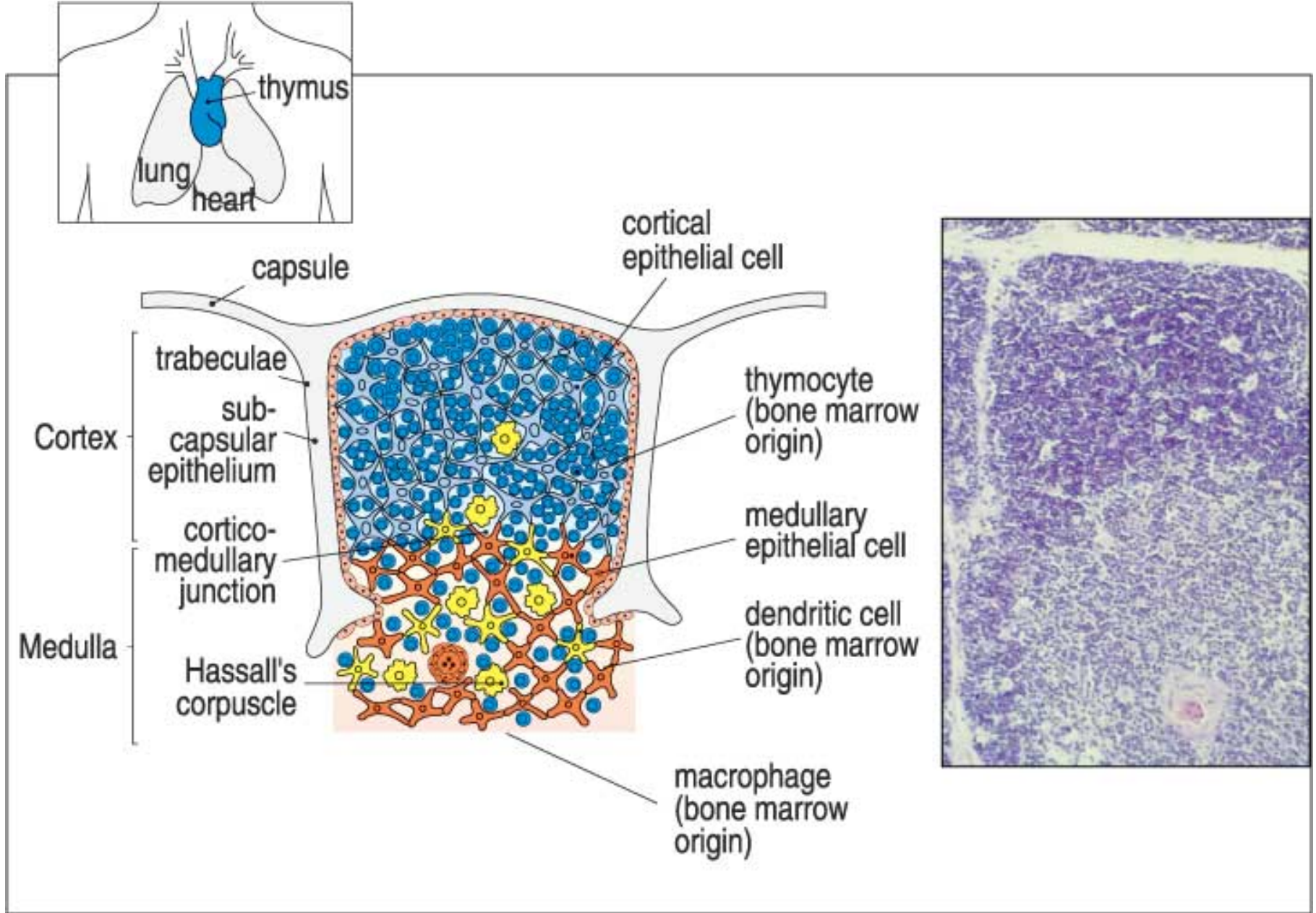


Fig 7.7 © 2001 Garland Science

Photo de microscopie électronique à balayage de thymus

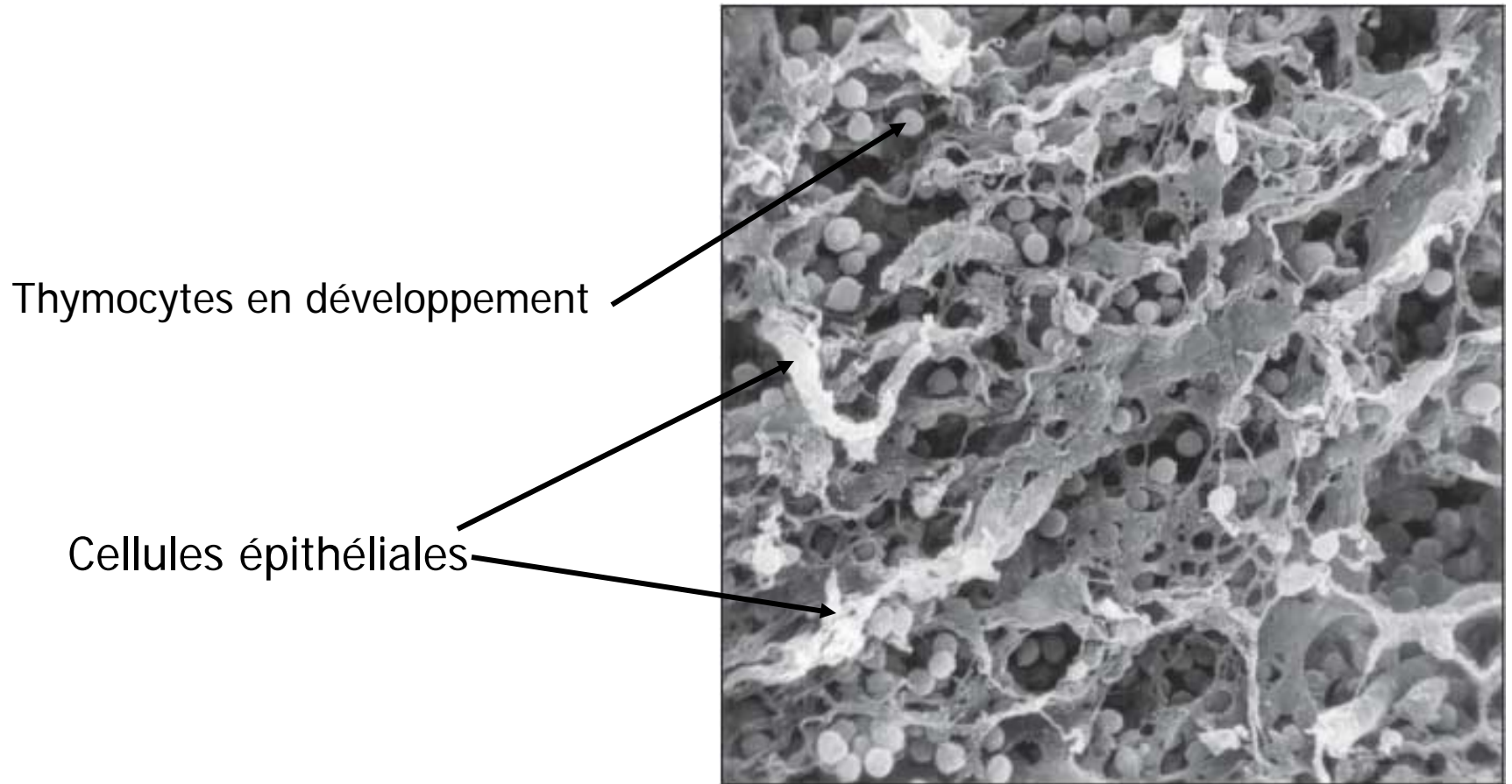


Fig 7.8 © 2001 Garland Science

Thymus jeune

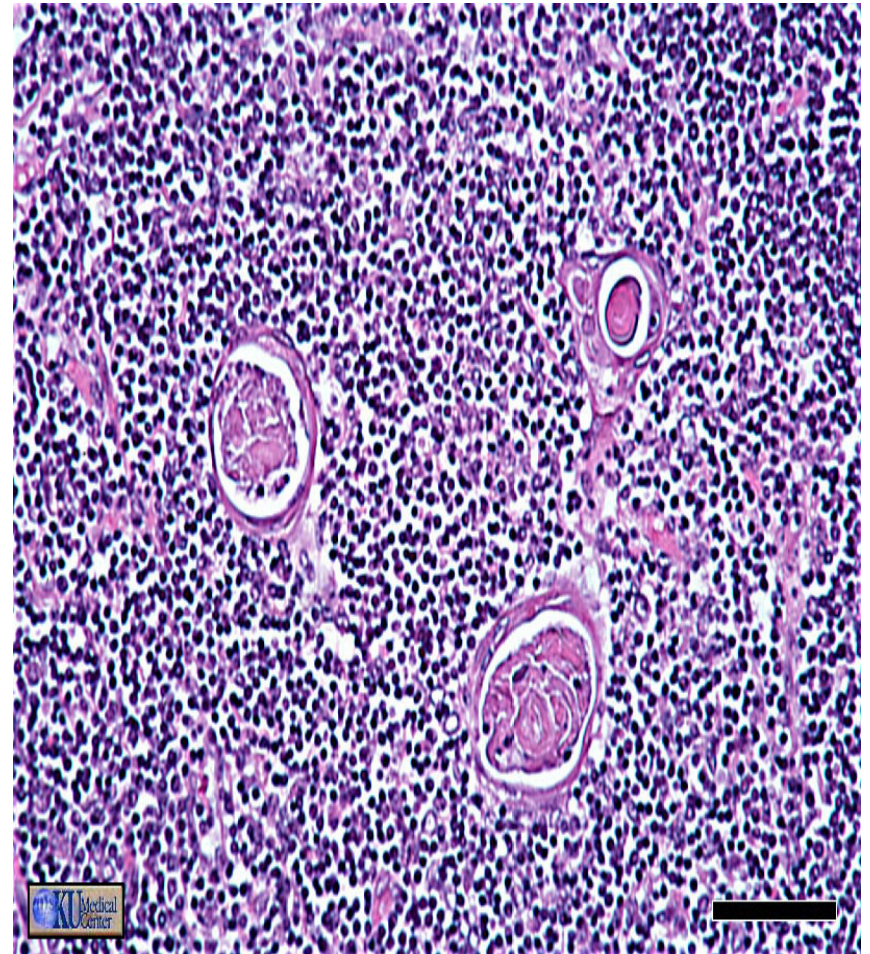
- Les lobules sont séparés par du tissu conjonctif
- Le Cortex contient les thymocytes
 - Futurs lymphocytes T
- La médulla est plus claire que le cortex
 - Cellules présentant l'antigène



1 mm

Corpuscules de Hassall

- Pas de centres germinatifs
- Les corpuscules de Hassall sont les seules structures cellulaires non lymphocytaires.
- Impliqués dans la destruction des cellules non sélectionnées.



50 μ m

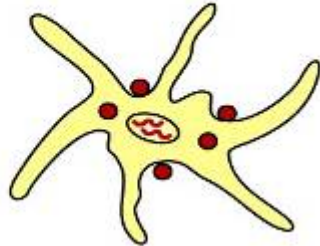
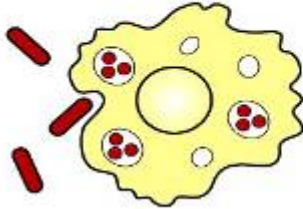
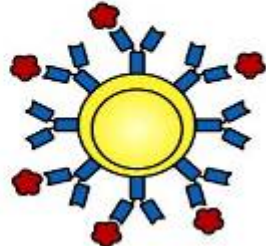
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

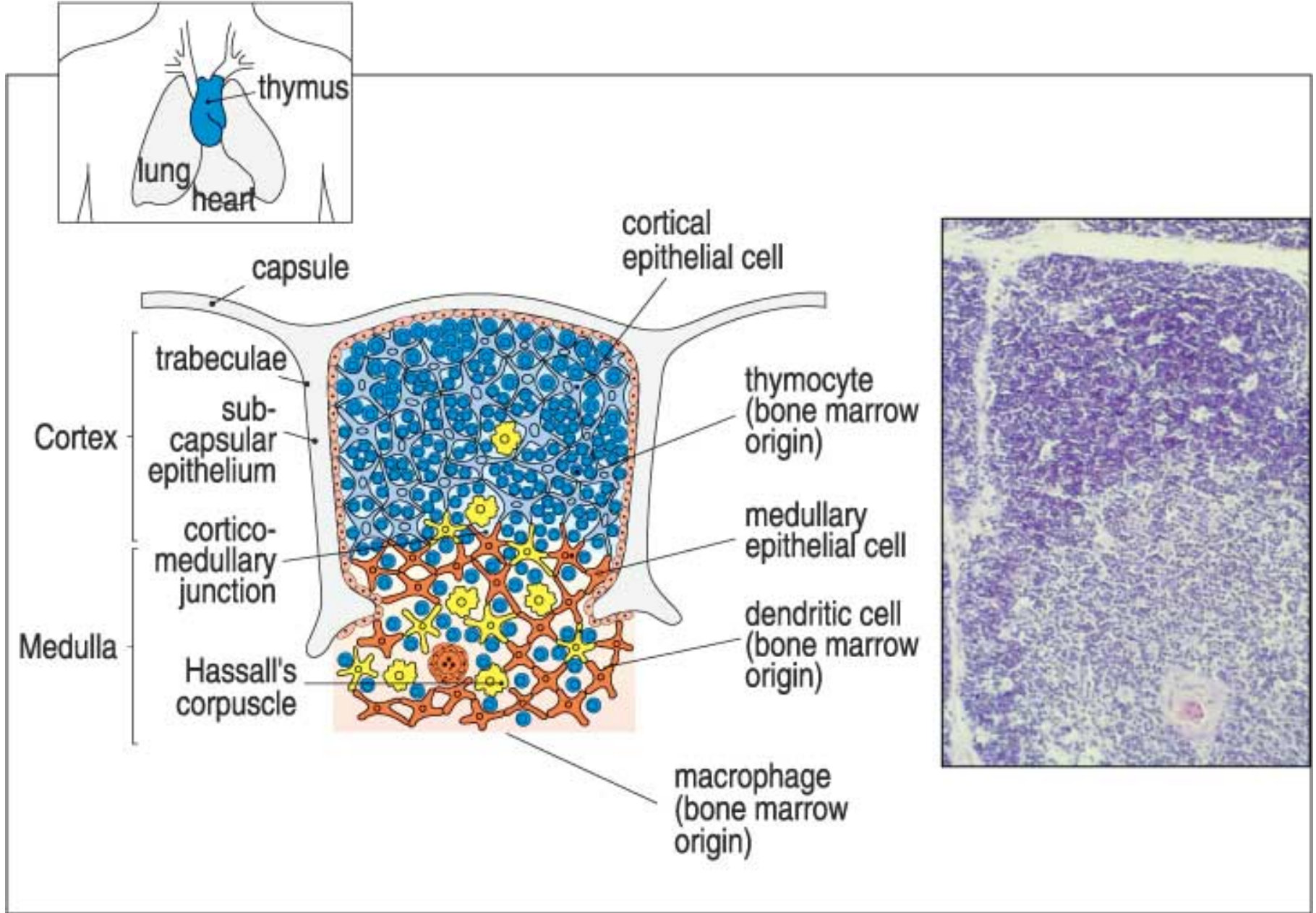
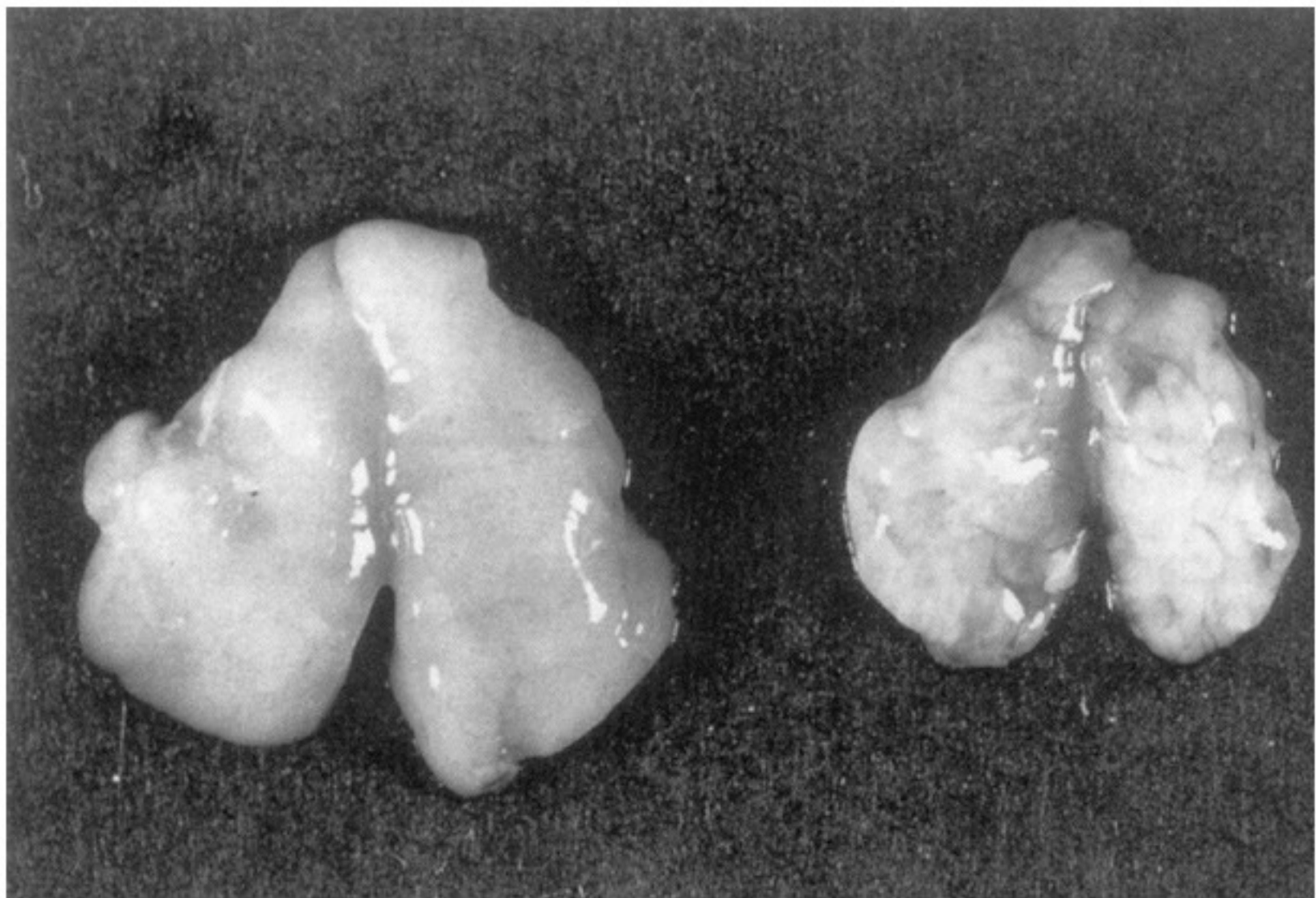


Fig 7.7 © 2001 Garland Science

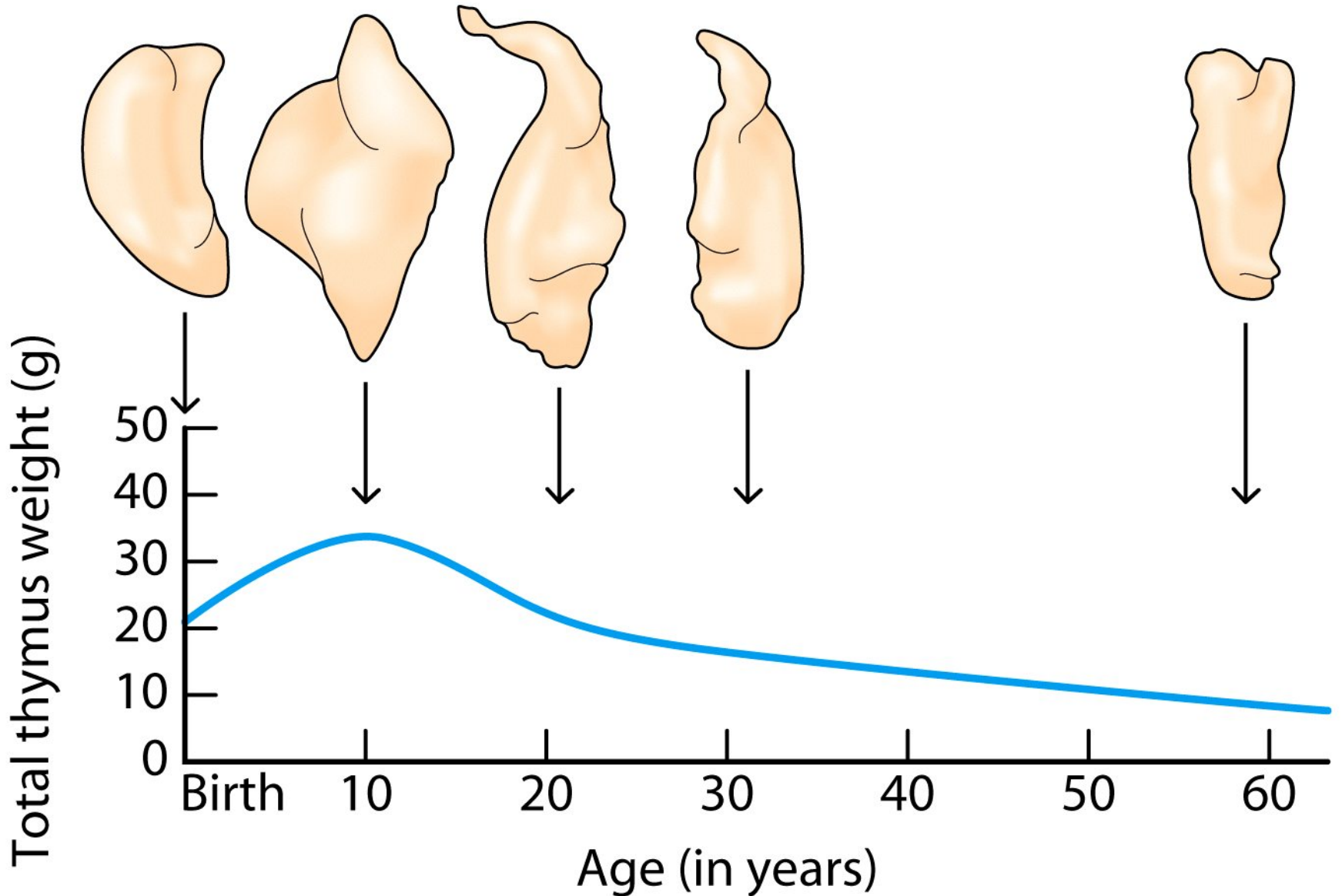


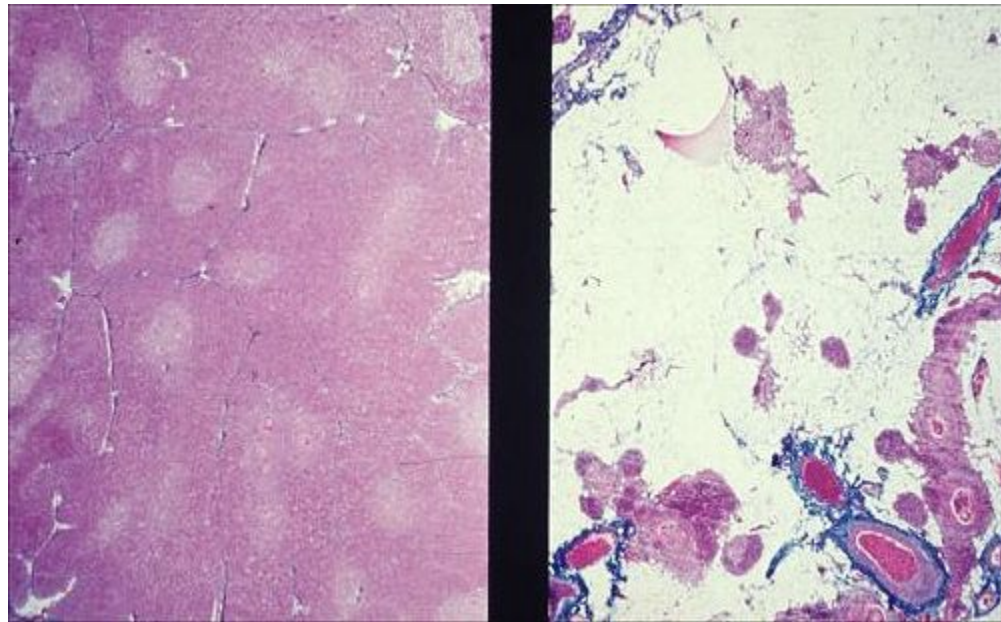
Thymus adulte

- Involution à la puberté
- Invasion du Thymus par des cellules adipeuses



Involution du thymus en fonction de l'âge

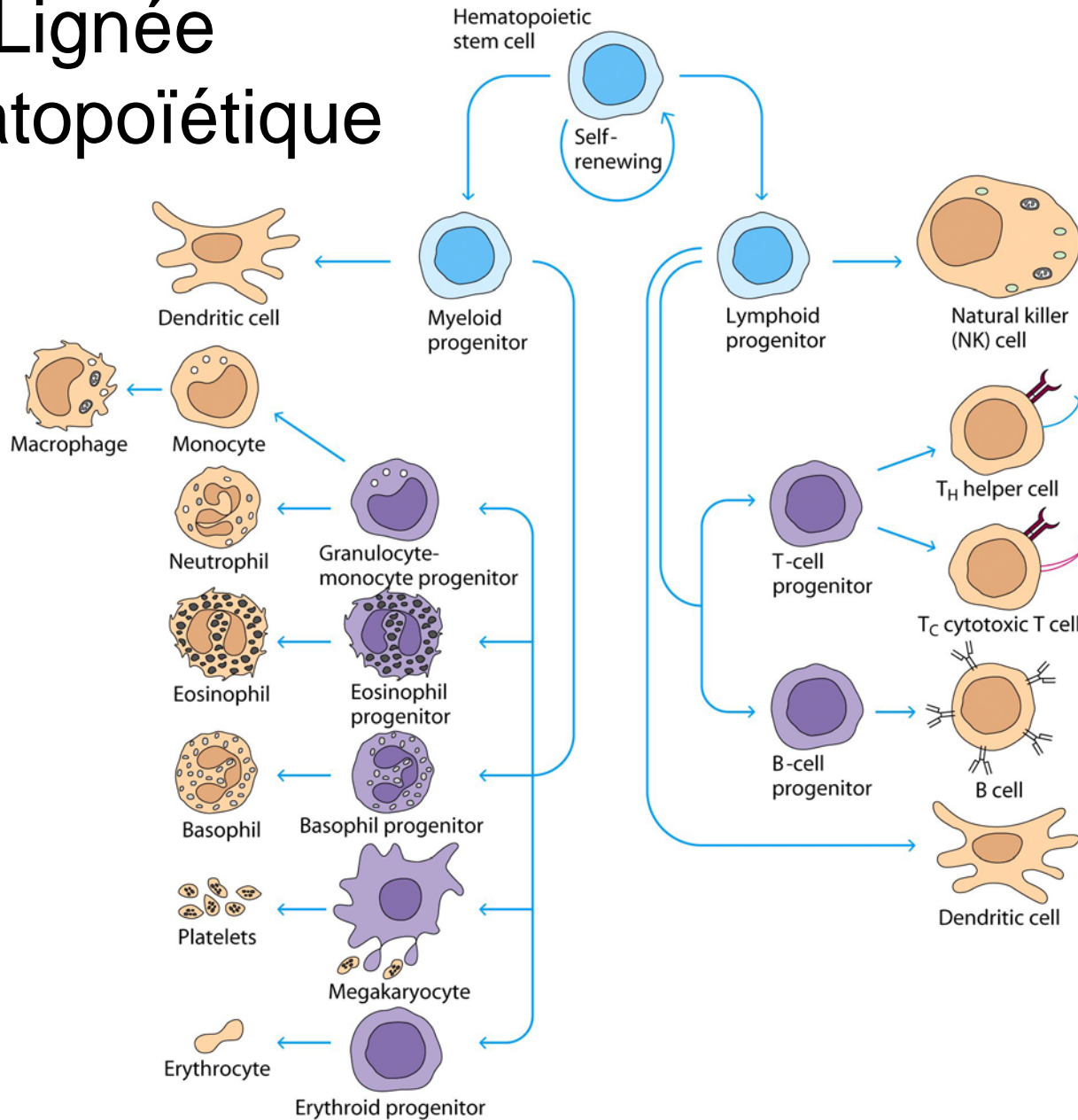




Thymus enfant 2 ans

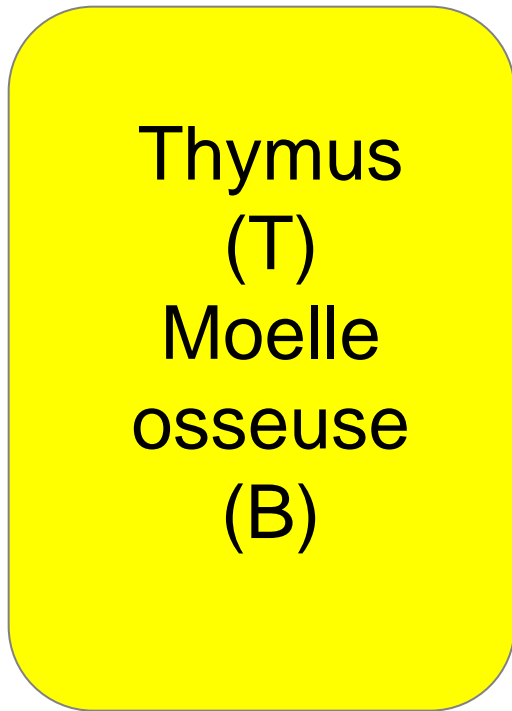
Thymus adulte

Lignée hématopoïétique

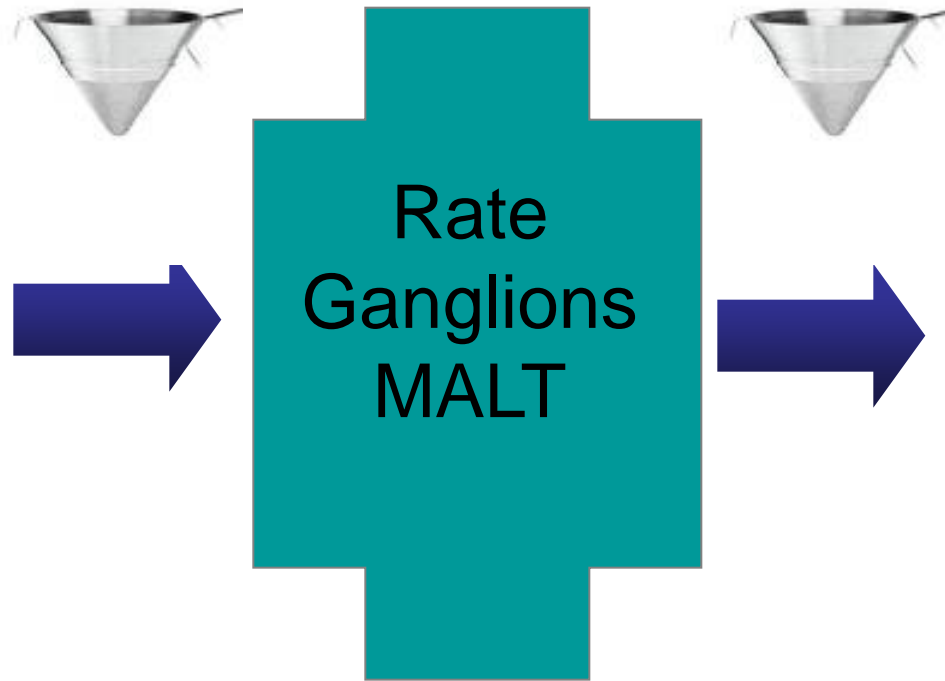


Un filtrage à deux niveaux

Réponses immunitaires



Sites de production
Organes lymphoïdes
primaires



Sites d'initiation des réponses
Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires

Ganglions lymphatiques

- Exclusion des pathogènes par phagocytose des macrophages, Filtration des antigènes
- Initiation de la réponse immunitaire adaptative
- Le réseau lymphatique double le système sanguin
- Organisation en forme de sinus
- Irrigation sanguine par le hile
 - Transfert de la lymphe vers le sang

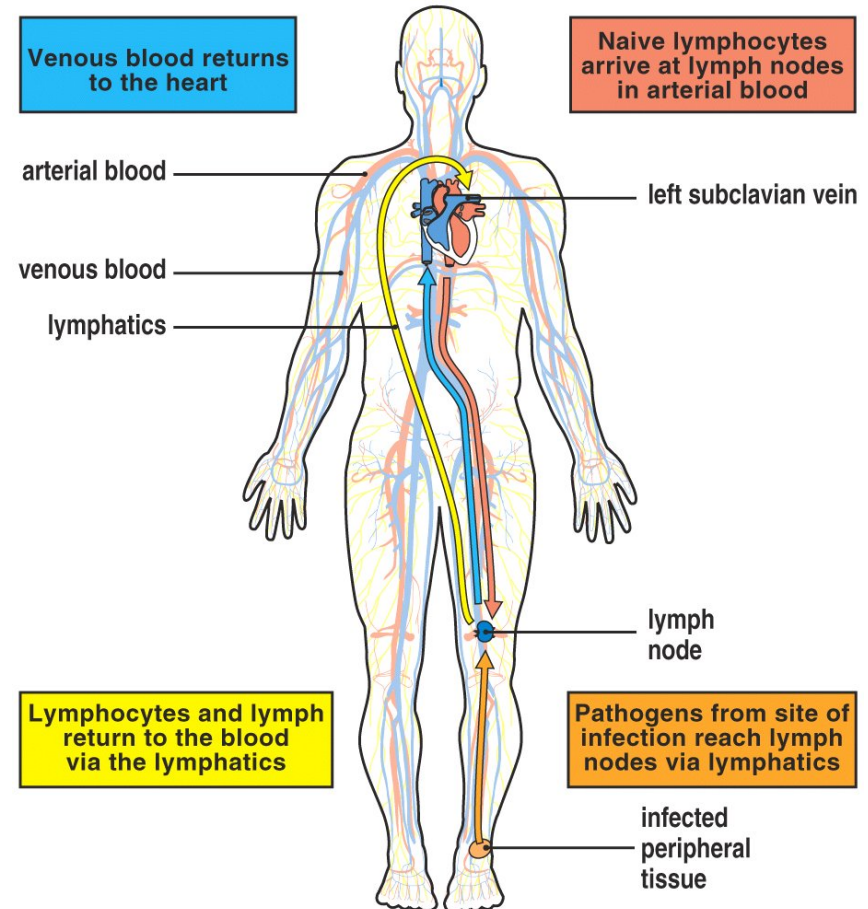
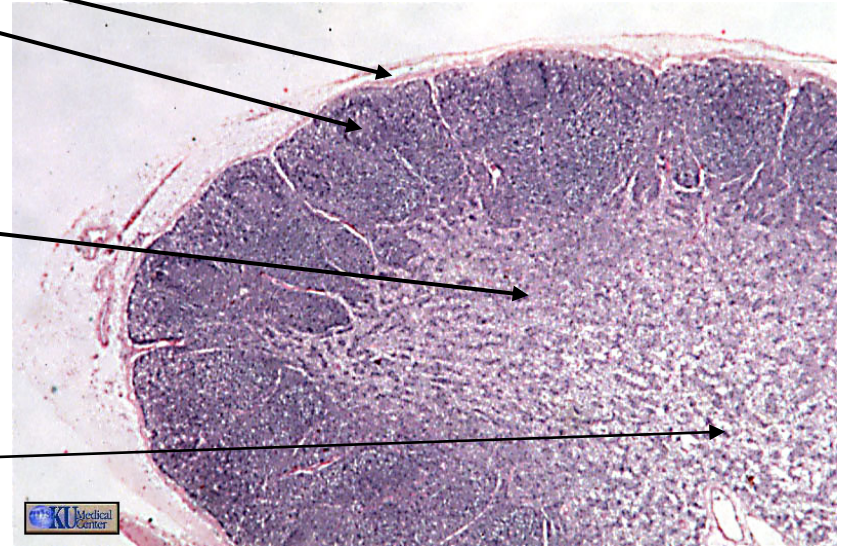


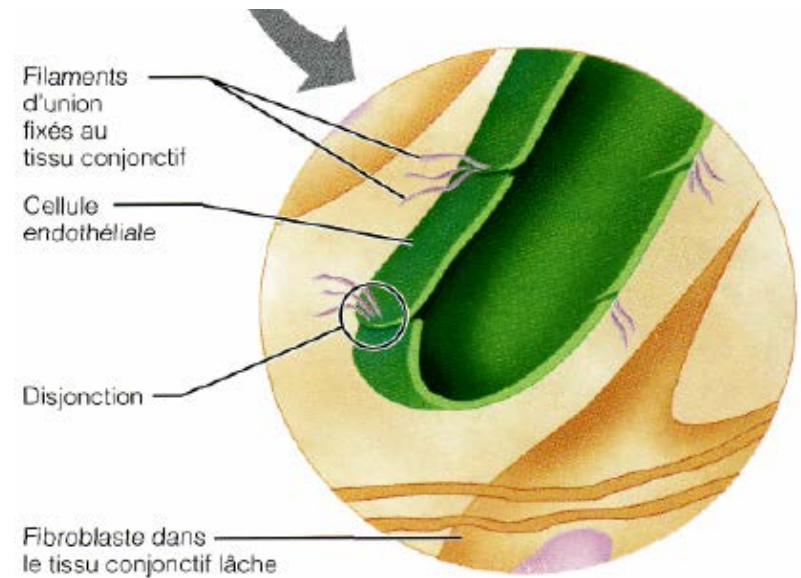
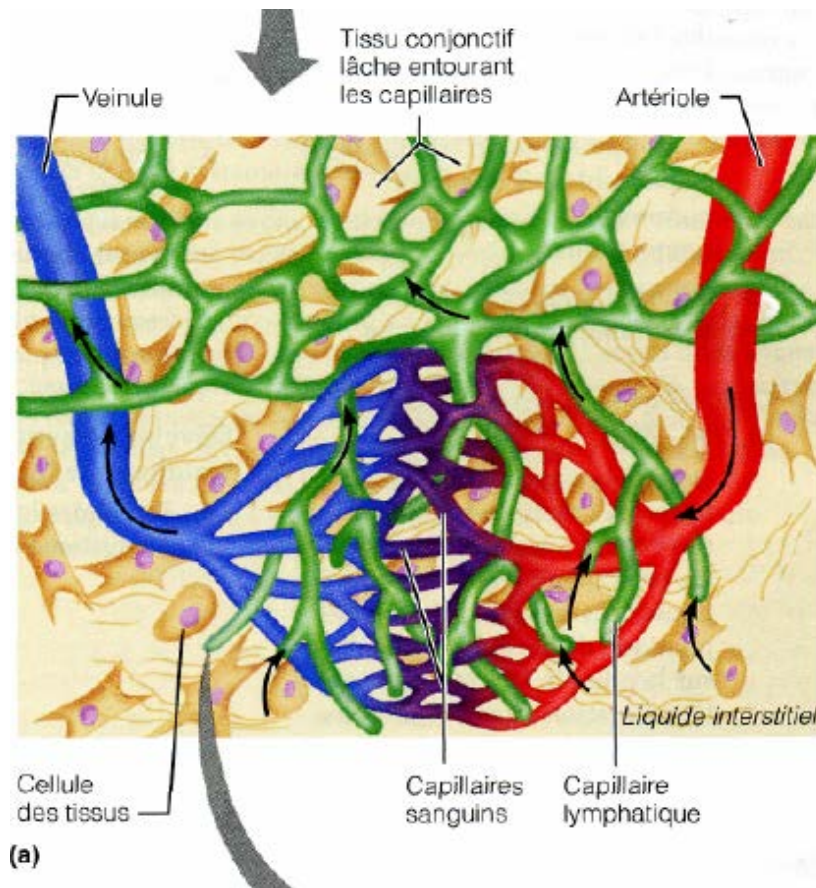
Figure 1-16 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Structure du ganglion

- Cortex externe
 - Centre germinatifs
 - Lymphocytes B
- Cortex profond
 - Lymphocytes T
- Médula
 - Macrophages, plasmocytes



Echanges avec le sang



(b)

FIGURE 1 Distribution et caractéristiques structurales des capillaires lymphatiques. (a) Relations structurales entre un lit capillaire du système cardiovasculaire et les capillaires lymphatiques. Les flèches indiquent la direction dans laquelle circule le liquide, (b) Les capillaires lymphatiques naissent sous forme de culs-de-sac. Les cellules endothéliales de leurs parois se chevauchent et forment des disjonctions.

Cellular traffic in the lymph node draining an infection

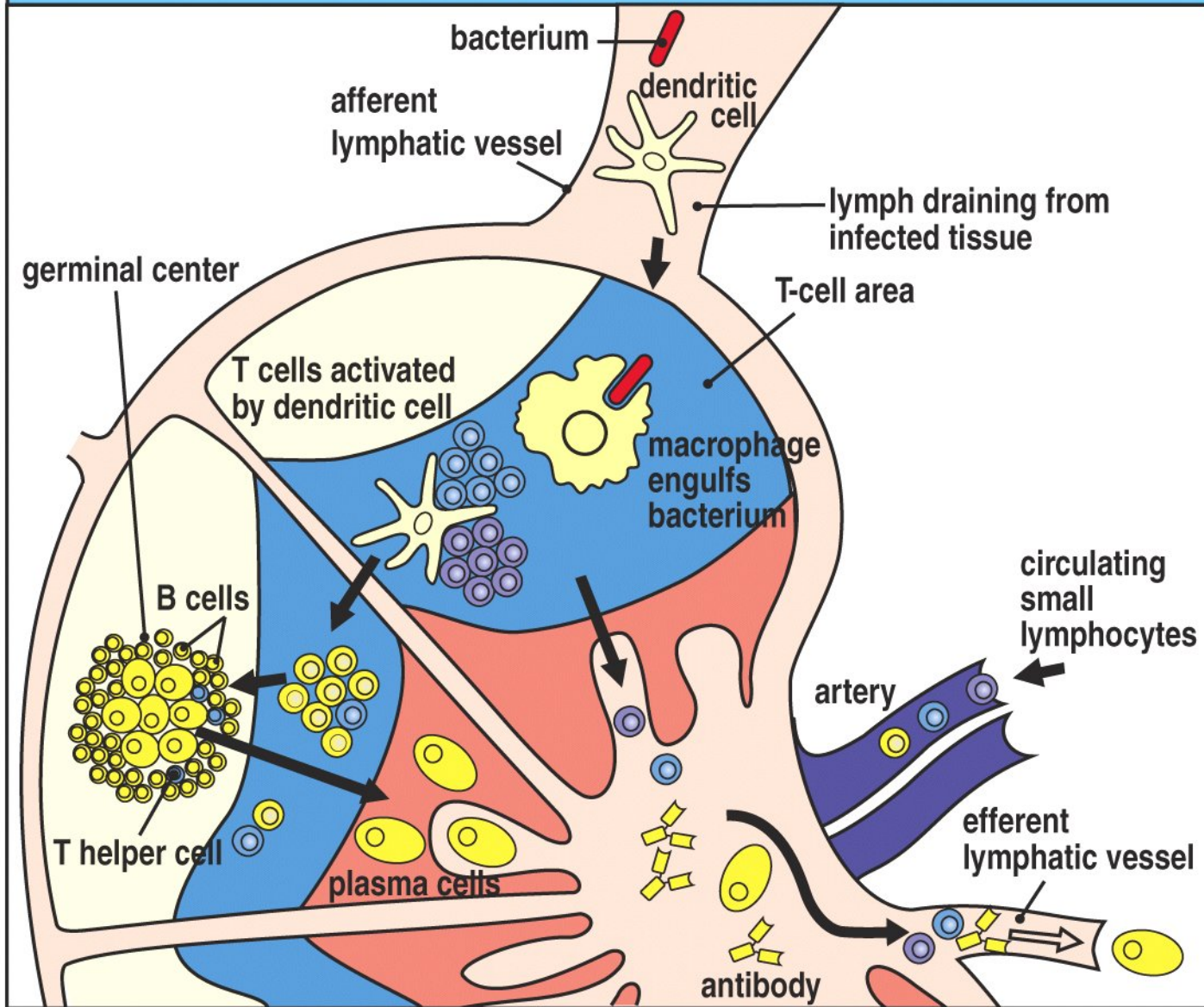
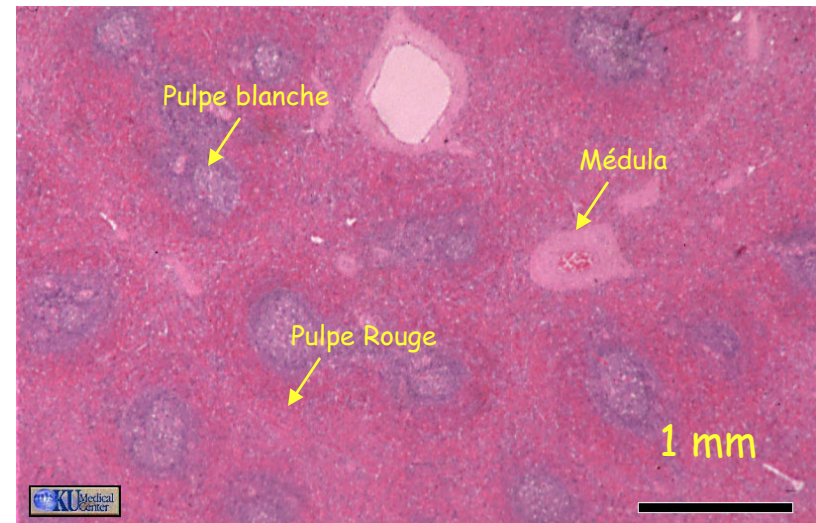
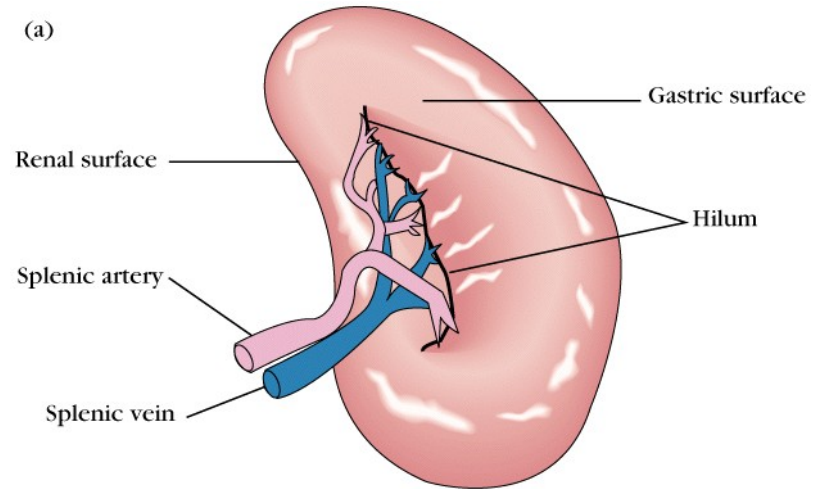


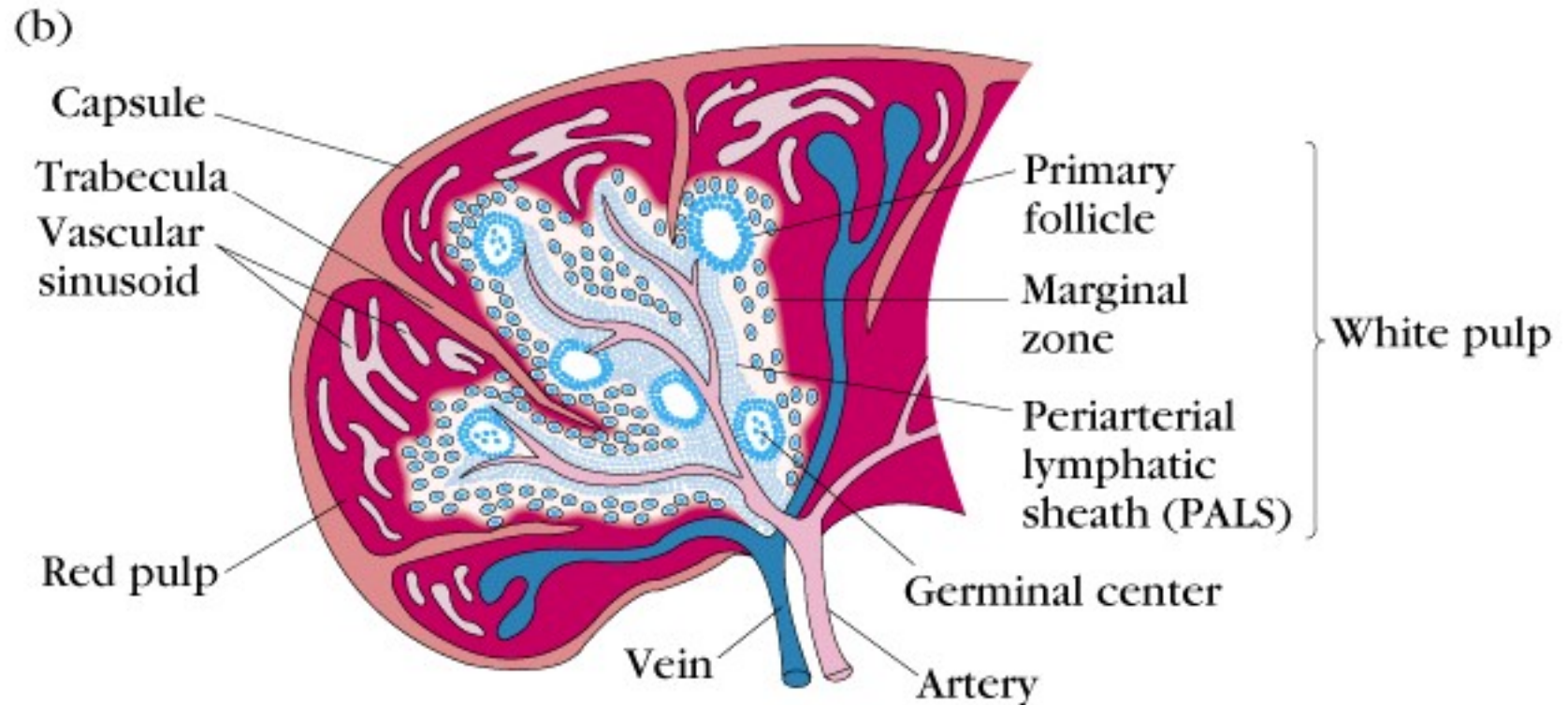
Figure 1-18 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

La rate

- Filtre sur la circulation sanguine
- Pas de vascularisation lymphatique
- Pulpe rouge
 - vaisseaux, macrophages, précurseurs
- Pulpe blanche
 - follicules lymphoïdes
- Zone marginale

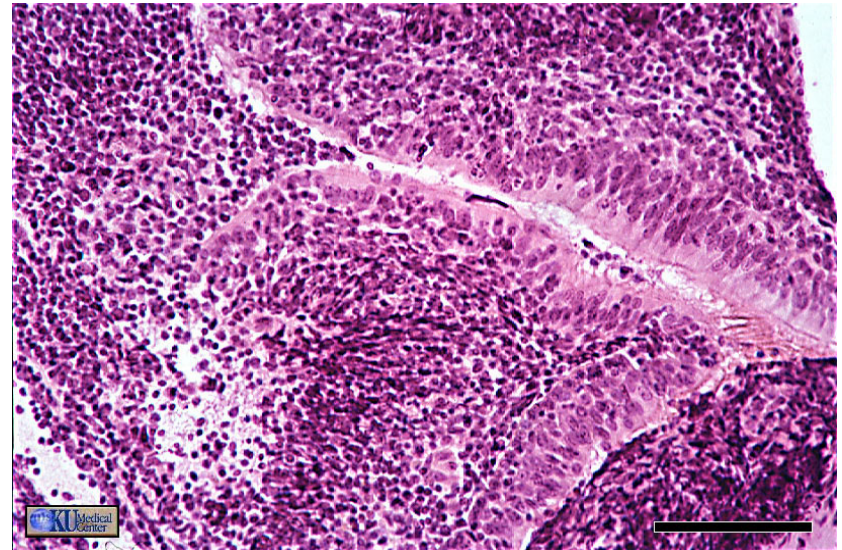


La rate (2)



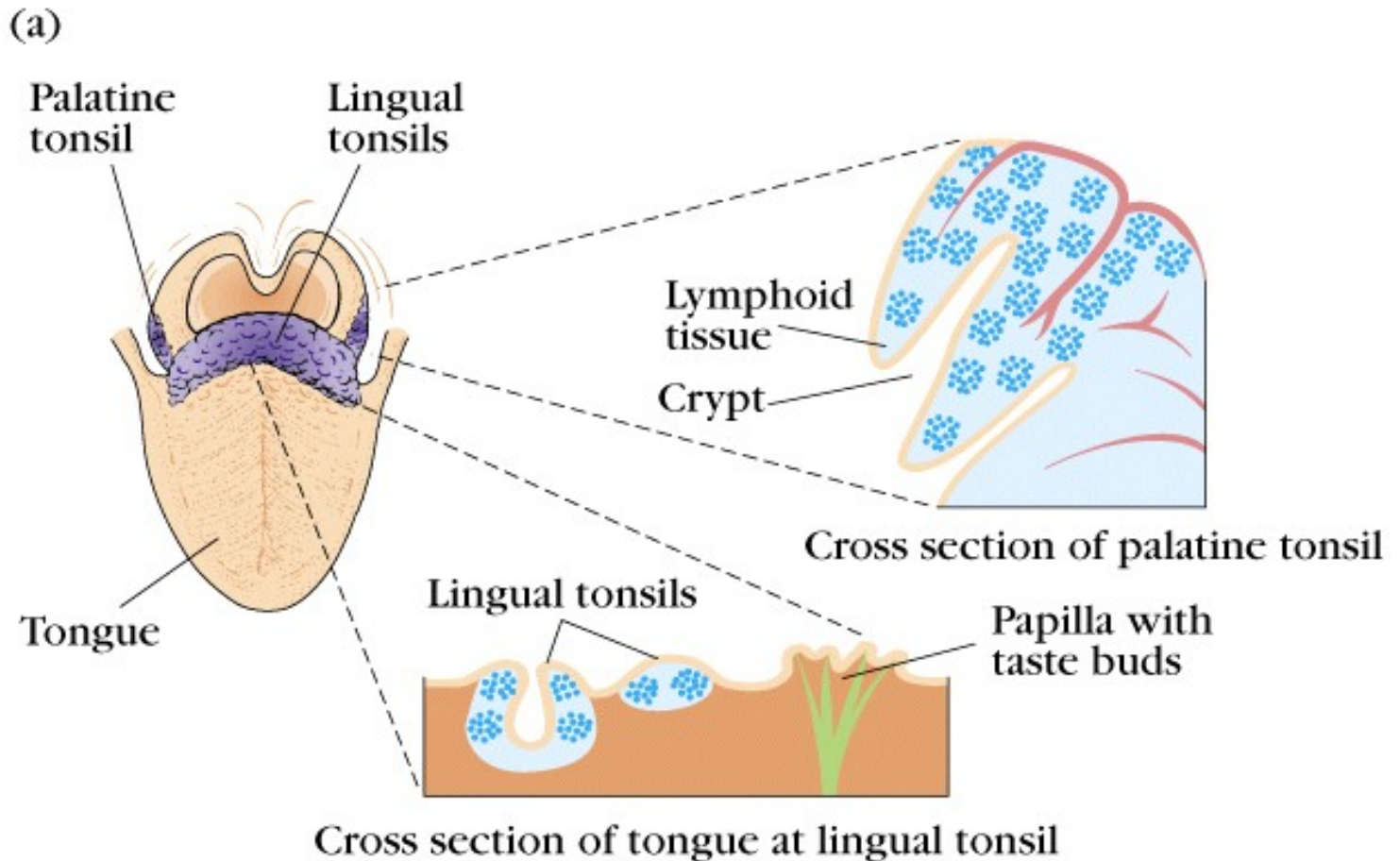
Les amygdales

- Autour de l'orifice pharyngien
- Présence de centres germinatifs
 - Essentiellement des plasmocytes : IgA et IgG



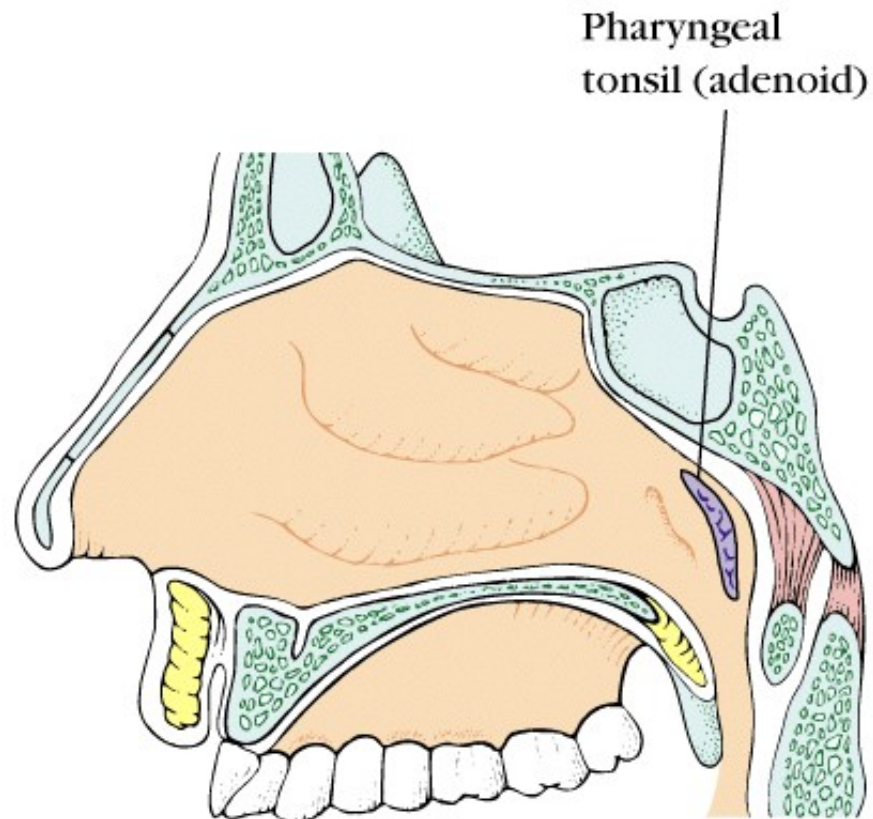
0,1 mm

Tissus Lymphoïde associés aux muqueuses (1)



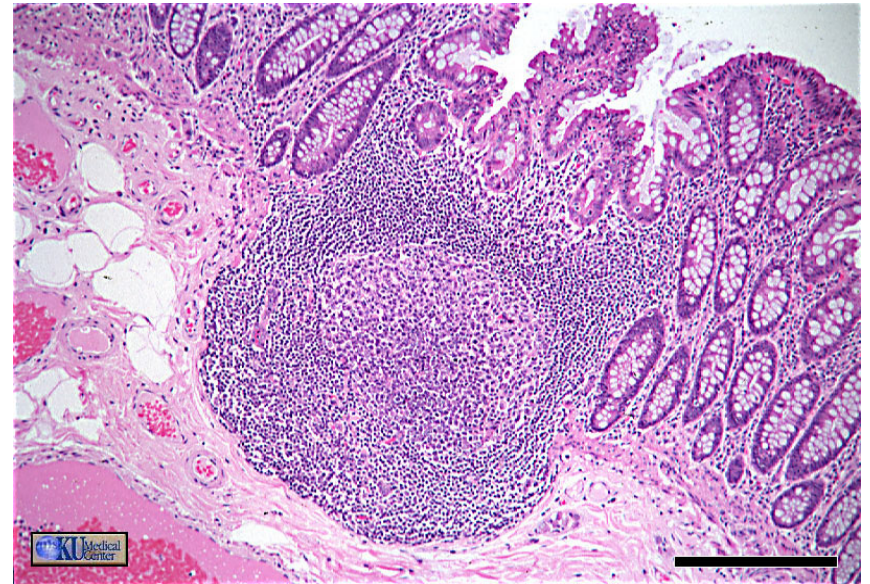
Les glandes adénoïdes

(b)

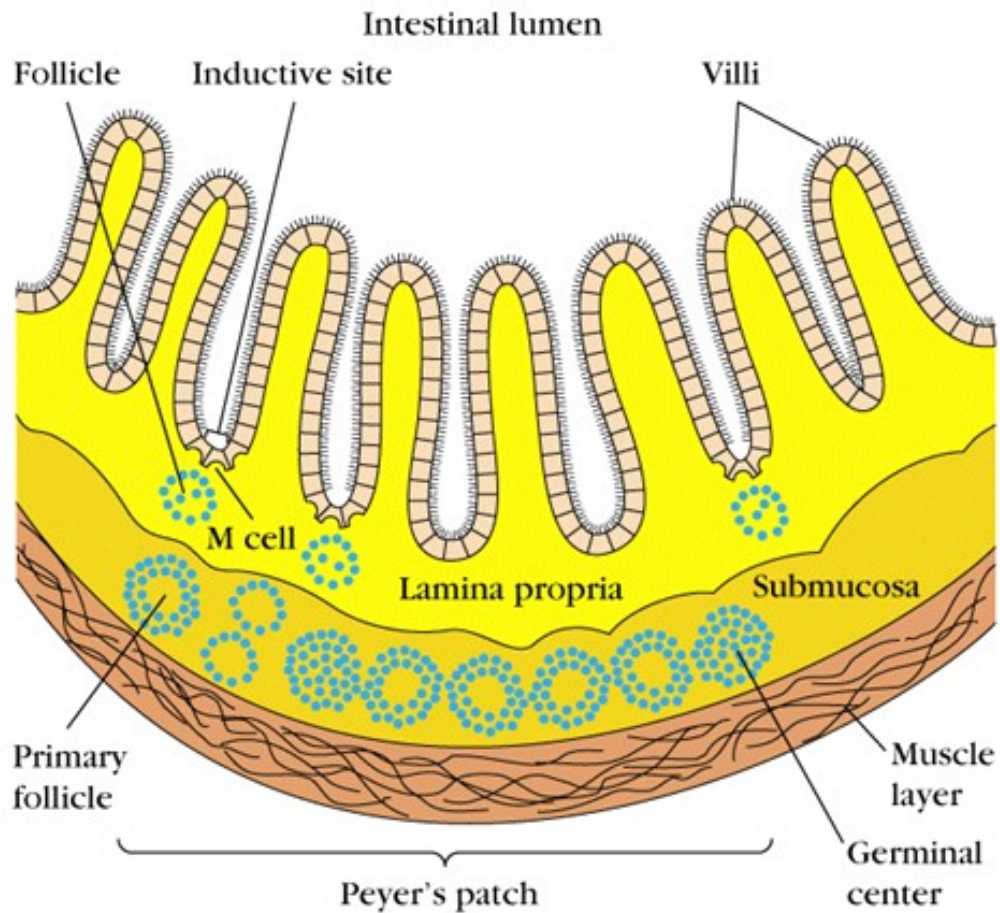


Les plaques de Peyer

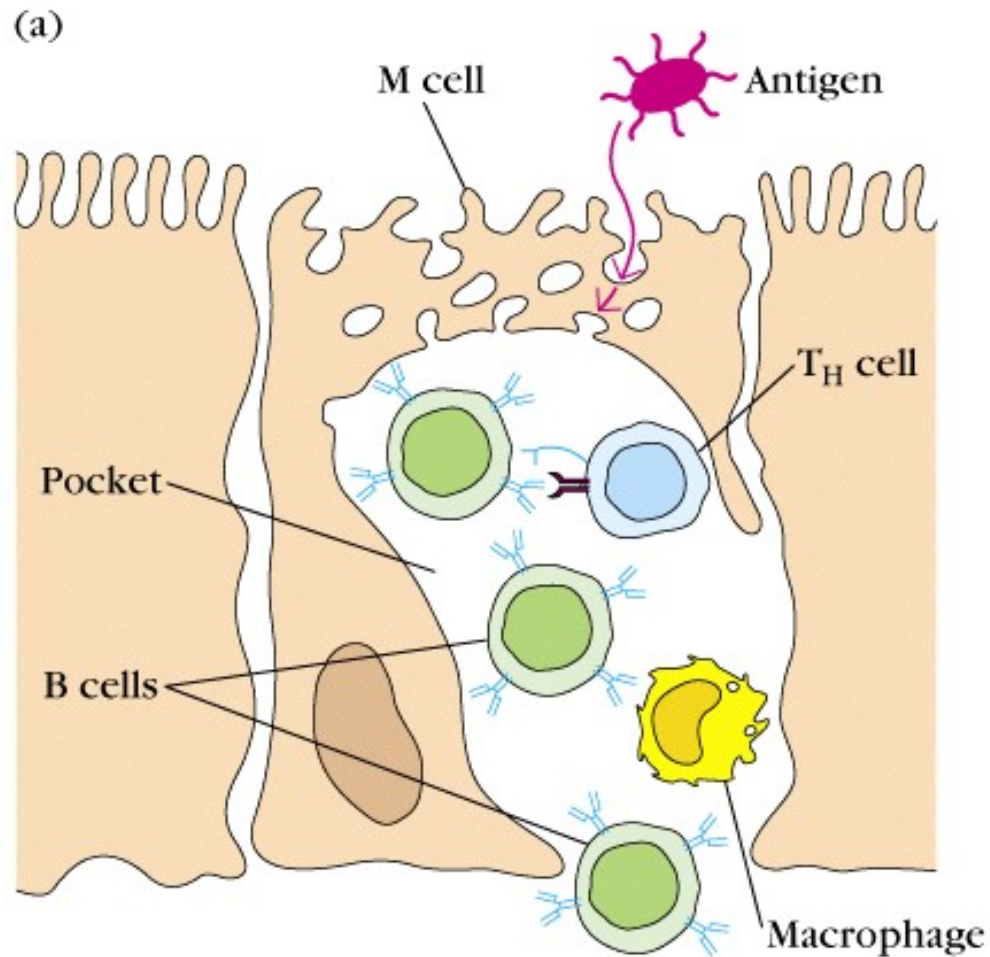
- Muqueuse digestive
 - Lymphocytes T
- Îlots lymphoïdes de l'intestin
 - Follicules lymphoïdes
 - Lymphocytes B et T
- Ganglions mésentériques
 - idem ganglion
 - stimulation permanente



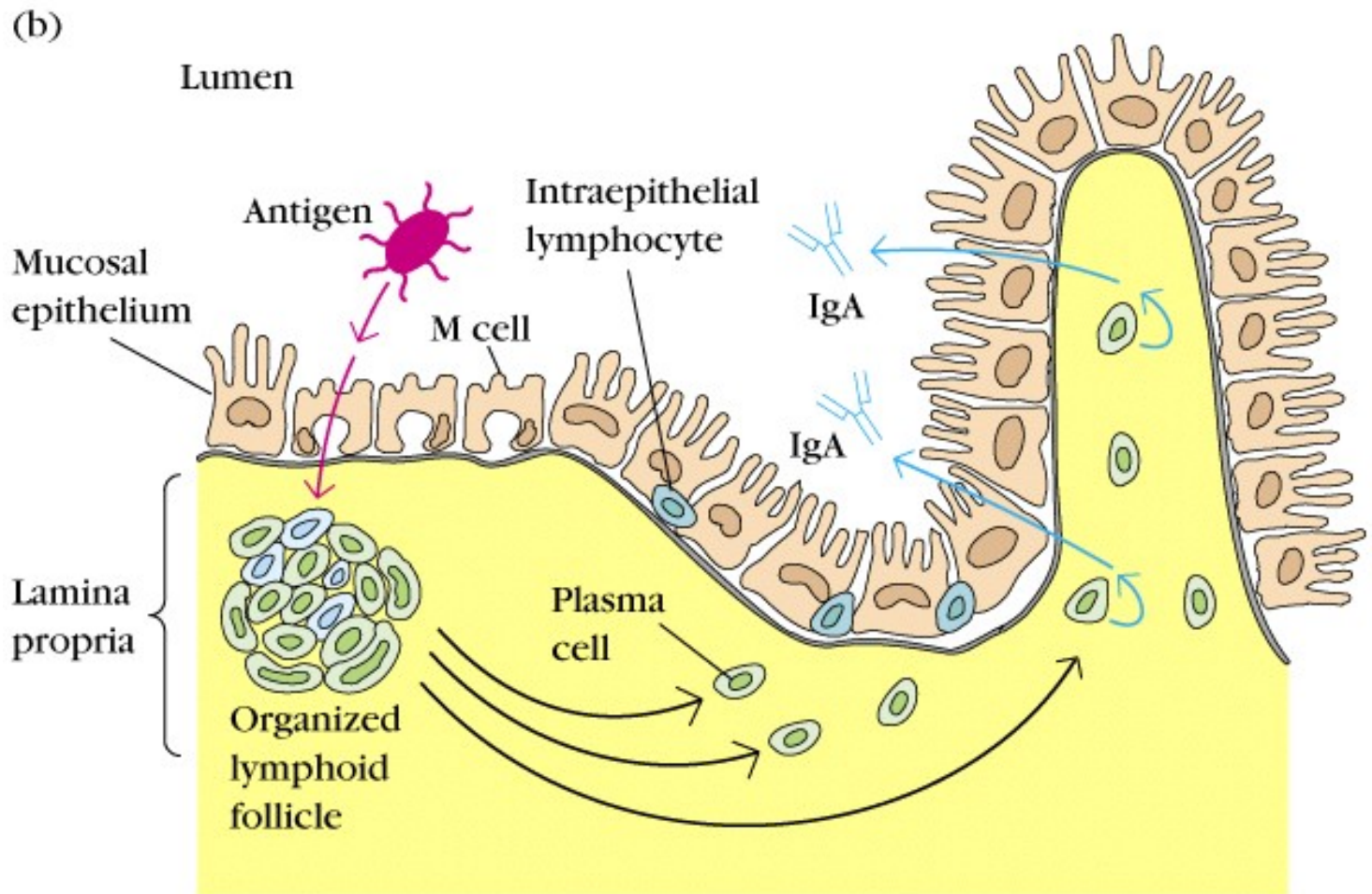
Les plaques de Peyer (2)



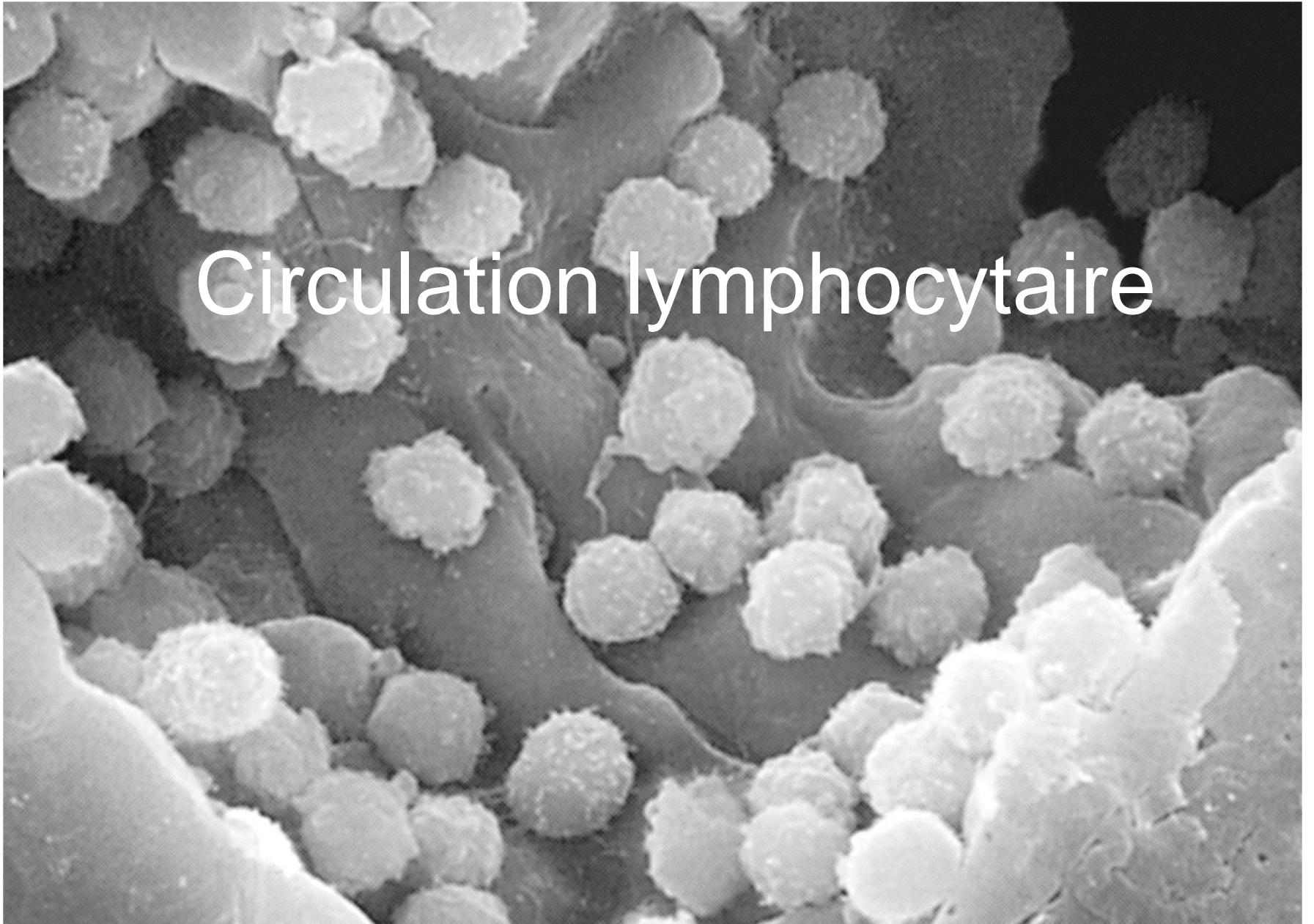
Les plaques de Peyer (3)



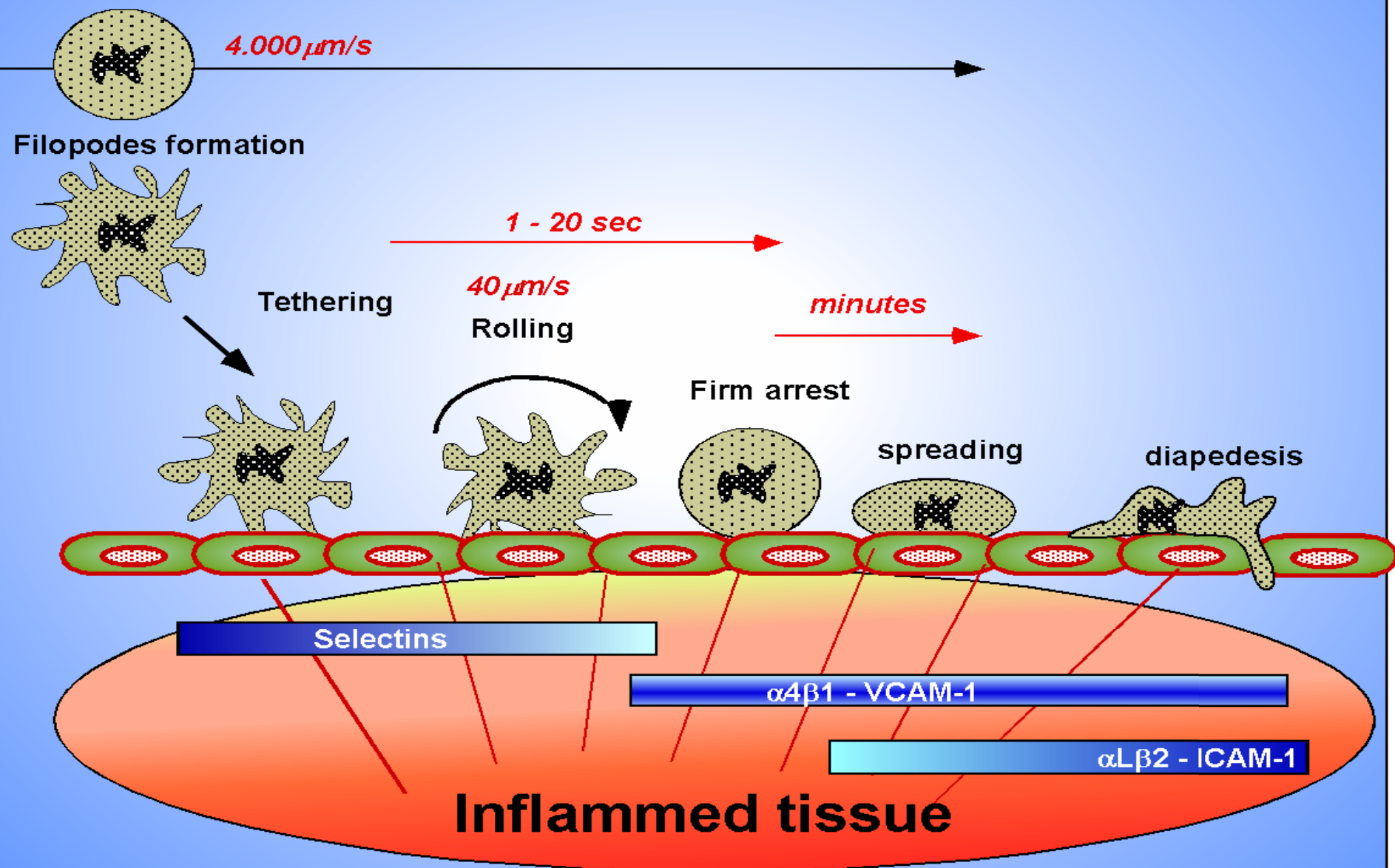
Les plaques de Peyer (4)



Circulation lymphocytaire

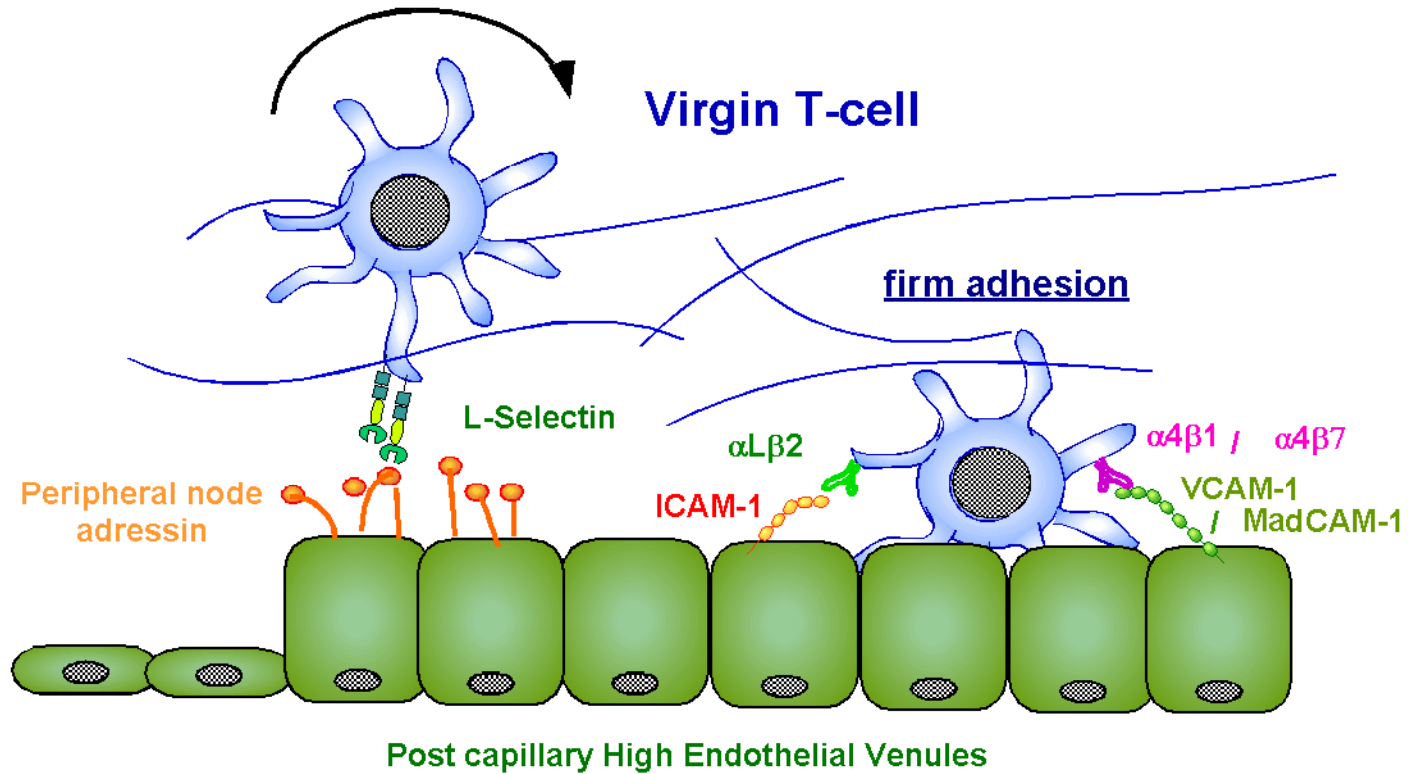


Leucocyte Extravasation in inflammed area : Typical scheme (neutrophiles)



Homing Virgin T-cells in Lymph Nodes

tethering & rolling



Peripheral Lymph Node

L-Sel - PNAd

α L β 2 ICAM-1

α 4 β 1 VCAM-1

Peyer's Patches

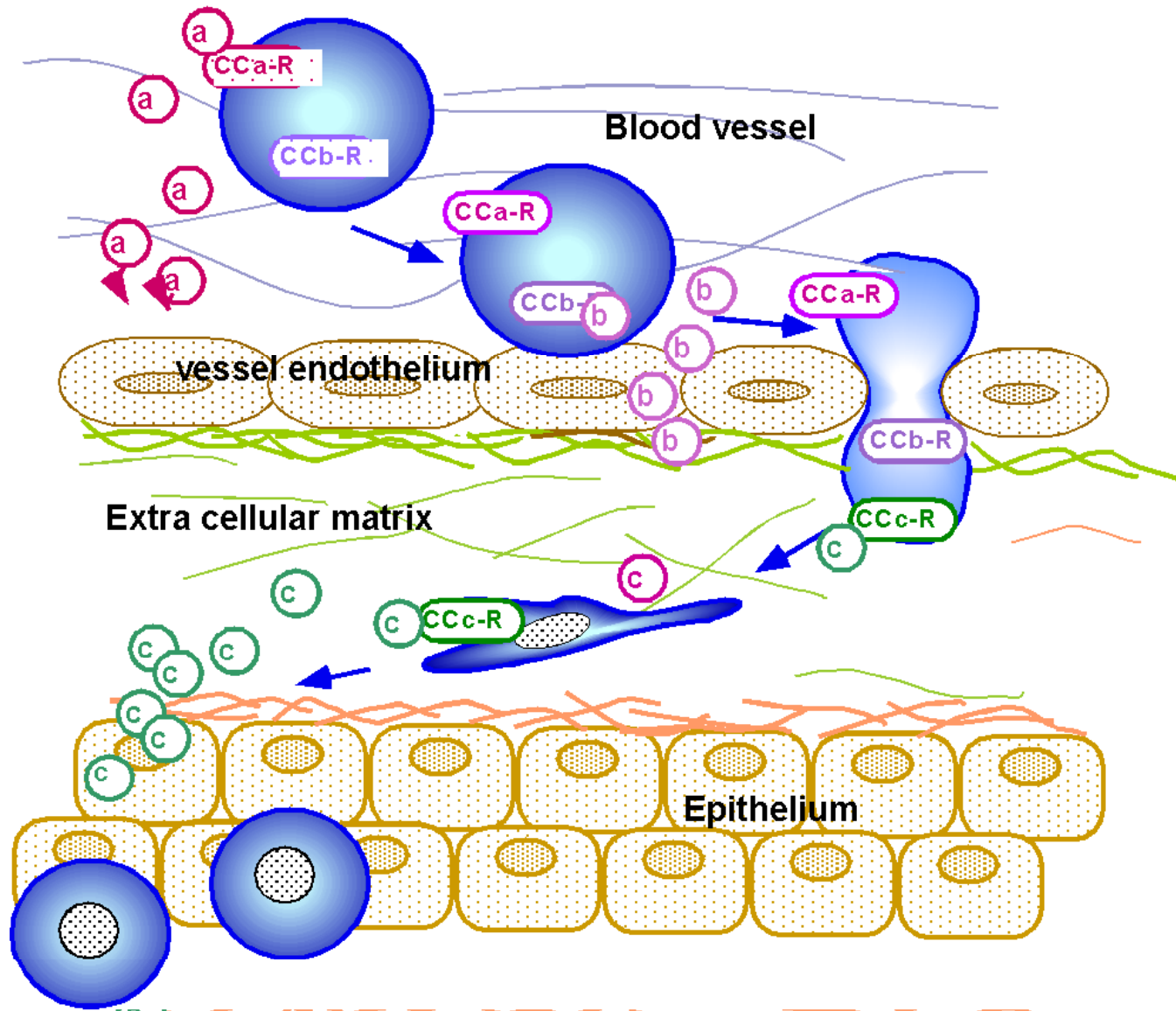
L-Sel - PNAd

α 4 β 7 MadCAM-1

α L β 2 ICAM-1

Chemokines

Combinatorial regulation of chemotaxis



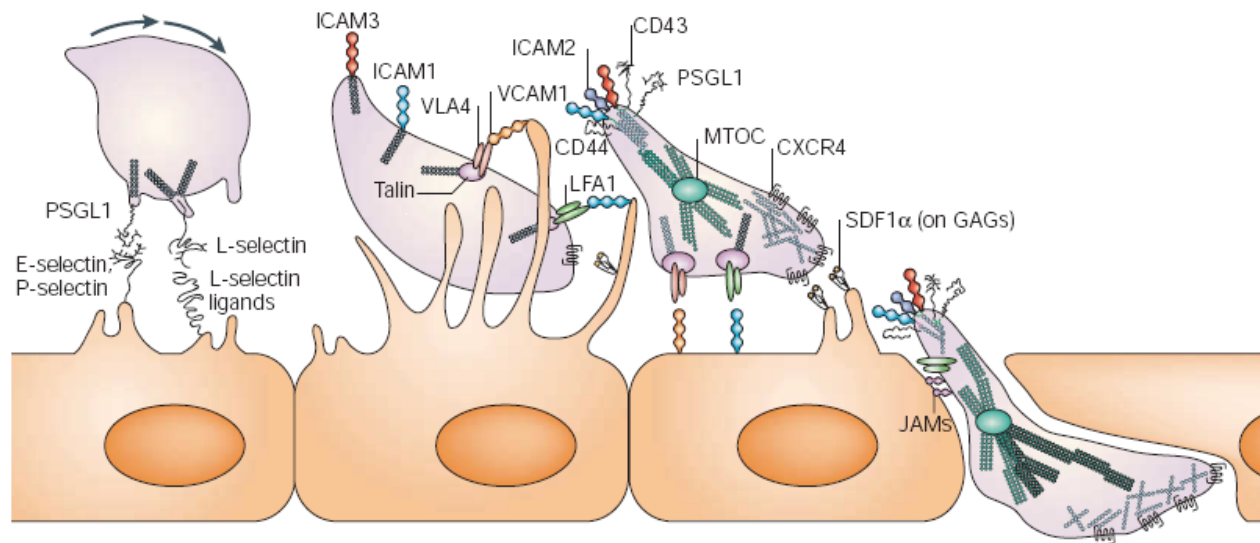
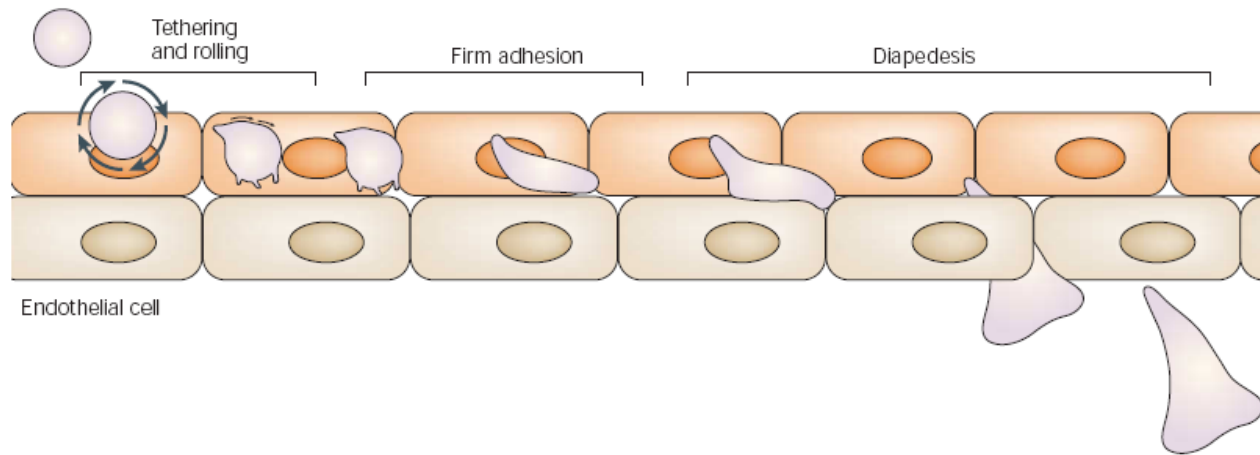
La migration transendothéliale

- Le passage des leucocytes du courant sanguin vers les tissus est connu depuis environ 100 ans
- Dès 1935, description de l'attachement prolongé (heures) des leucocytes à l'endothélium vasculaire et du processus rapide de diapédèse (mins)
- Ne crée pas de brèche de la barrière endothéliale
- Perméabilité vasculaire augmentée au cours de l'inflammation mais les jonctions cellulaires ne sont pas altérées

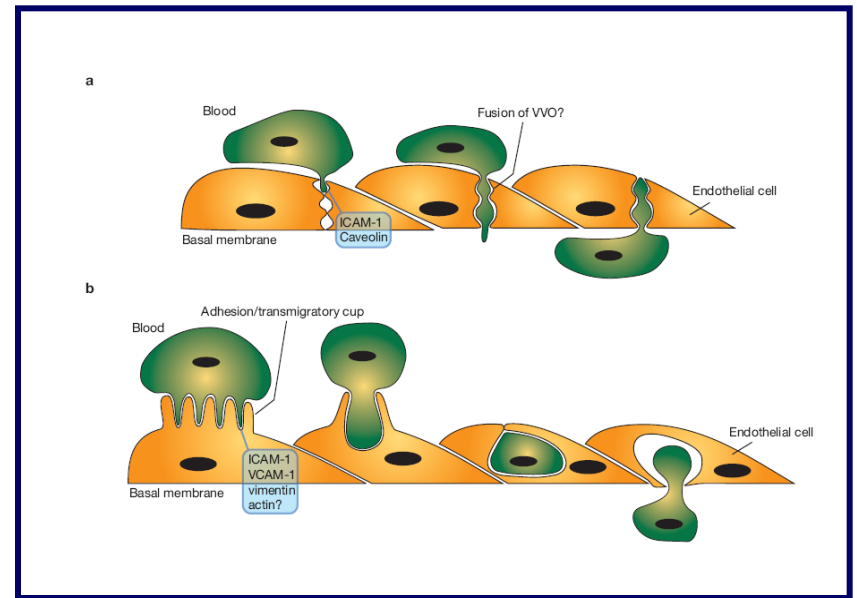
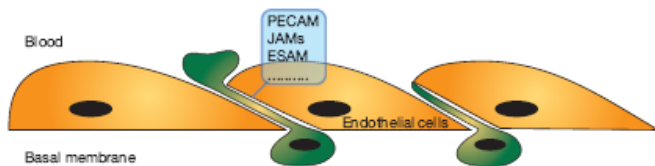
La migration transendothéliale

- La migration paracellulaire = La migration des leucocytes au niveau des jonctions intercellulaire des cellules endothéliales
- La migration transcellulaire = migration des leucocytes au travers de la cellule endothéliale
- Evènement crucial pour la surveillance immune et le développement de l'inflammation
- Se déroule en plusieurs étapes faisant intervenir des molécules différentes :
 - Le roulement et l'attachement
 - L'adhérence ferme
 - La migration

Les étapes de la migration transendothéliale

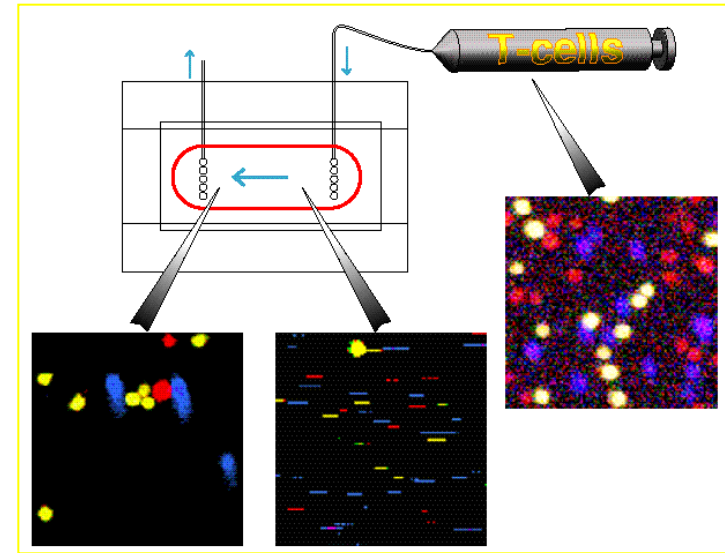
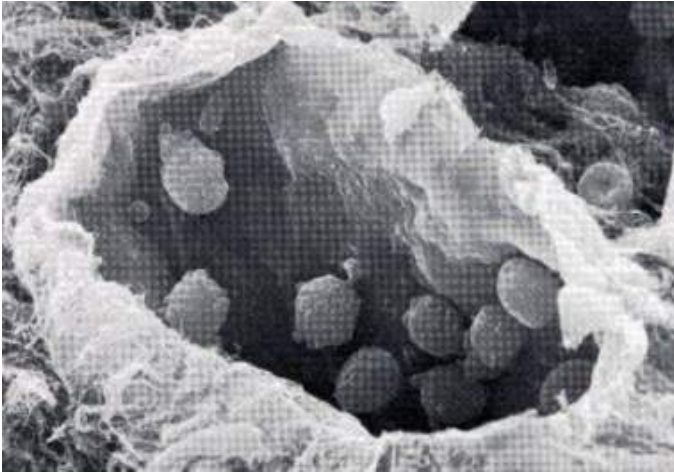


La migration transendothéliale : paracellulaire et transcellulaire



Modèle In vitro : Roulement et arrêt ferme

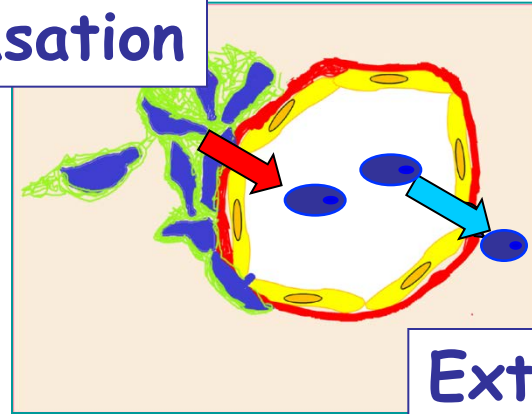
La chambre de Flux



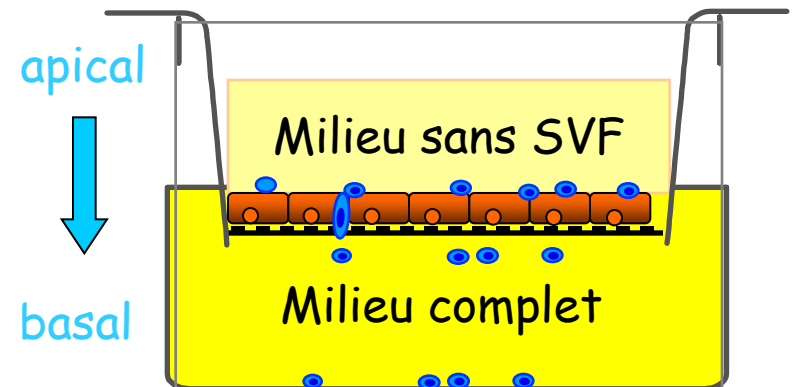
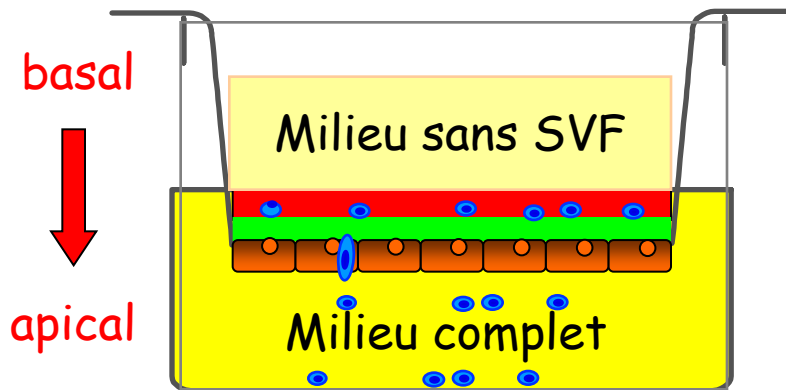
La Chambre de flux

Modèle expérimental de migration transendothéliale in vitro

Intravasation



Extravasation



- laminines
- Matrigel (3D)

La migration transendothéliale

- Migration des cellules naïves vers les ganglions pour rencontrer les antigènes
- Migration des cellules mononuclées, des polynucléaires vers les sites inflammatoires
- Migration des cellules souches hématopoïétiques CD34
- Migration des cellules cancéreuses pour établir des métastases

La migration transendothéliale

- Les molécules impliquées :

Le roulement et l'attachement : sélectines et
PSGL-1

L'adhérence ferme : LFA-1 (CD11a/CD18/ICAMS),
VLA-4/VCAM-1

La migration : PECAM-1, CD99, JAM, ESAM?
Cadherines

Les chimiokines

- Ces étapes s'accompagnent d'une modification morphologique très importante de la cellule migrante et de la cellule endothéliale

Interconnexion sang/lymphe

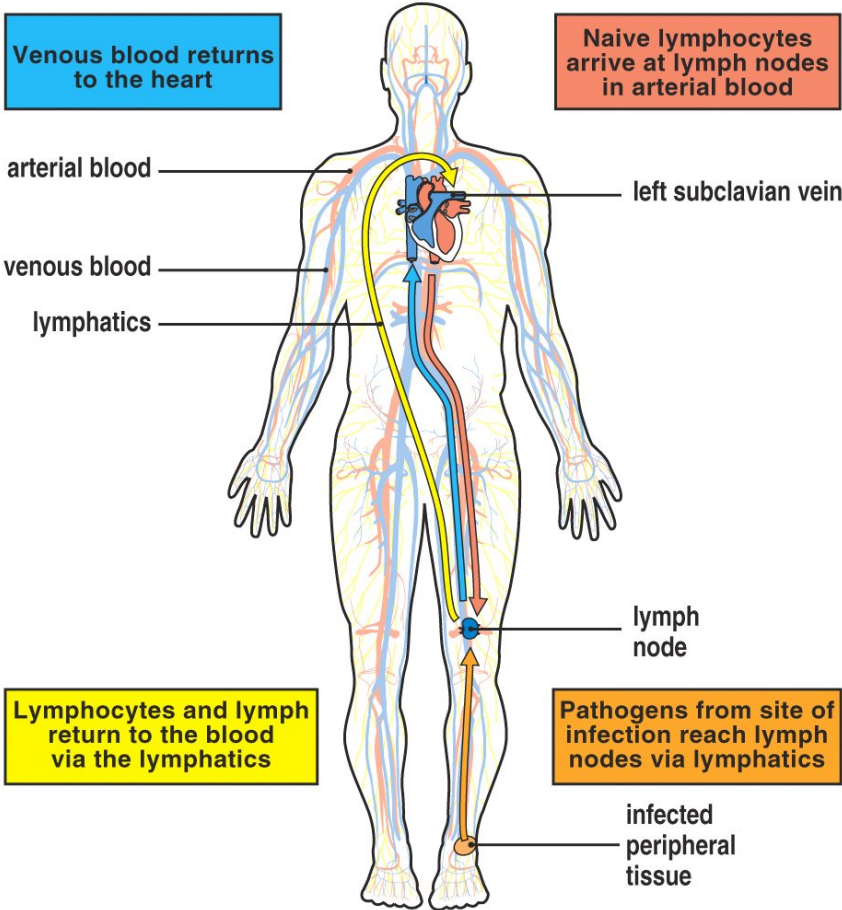
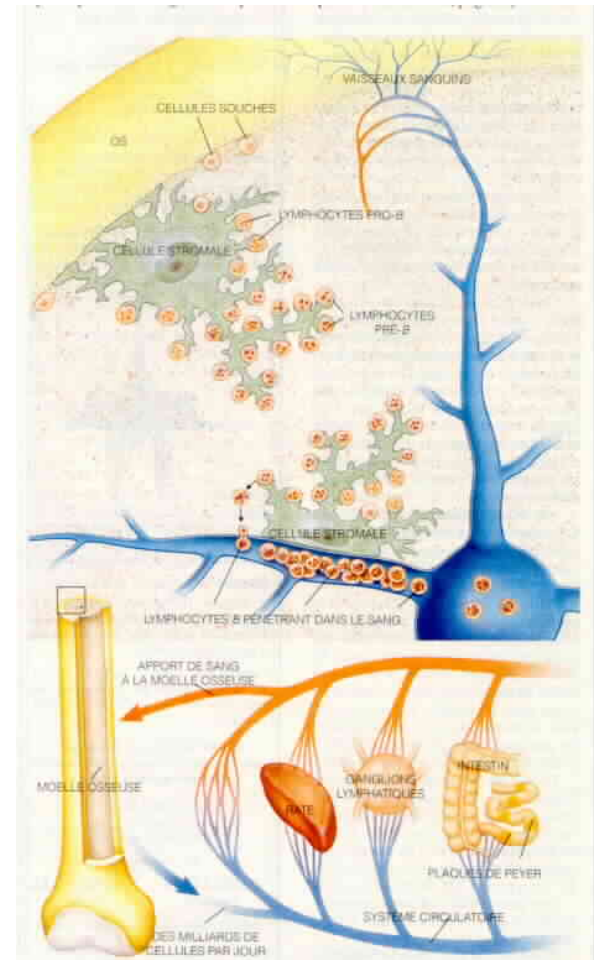


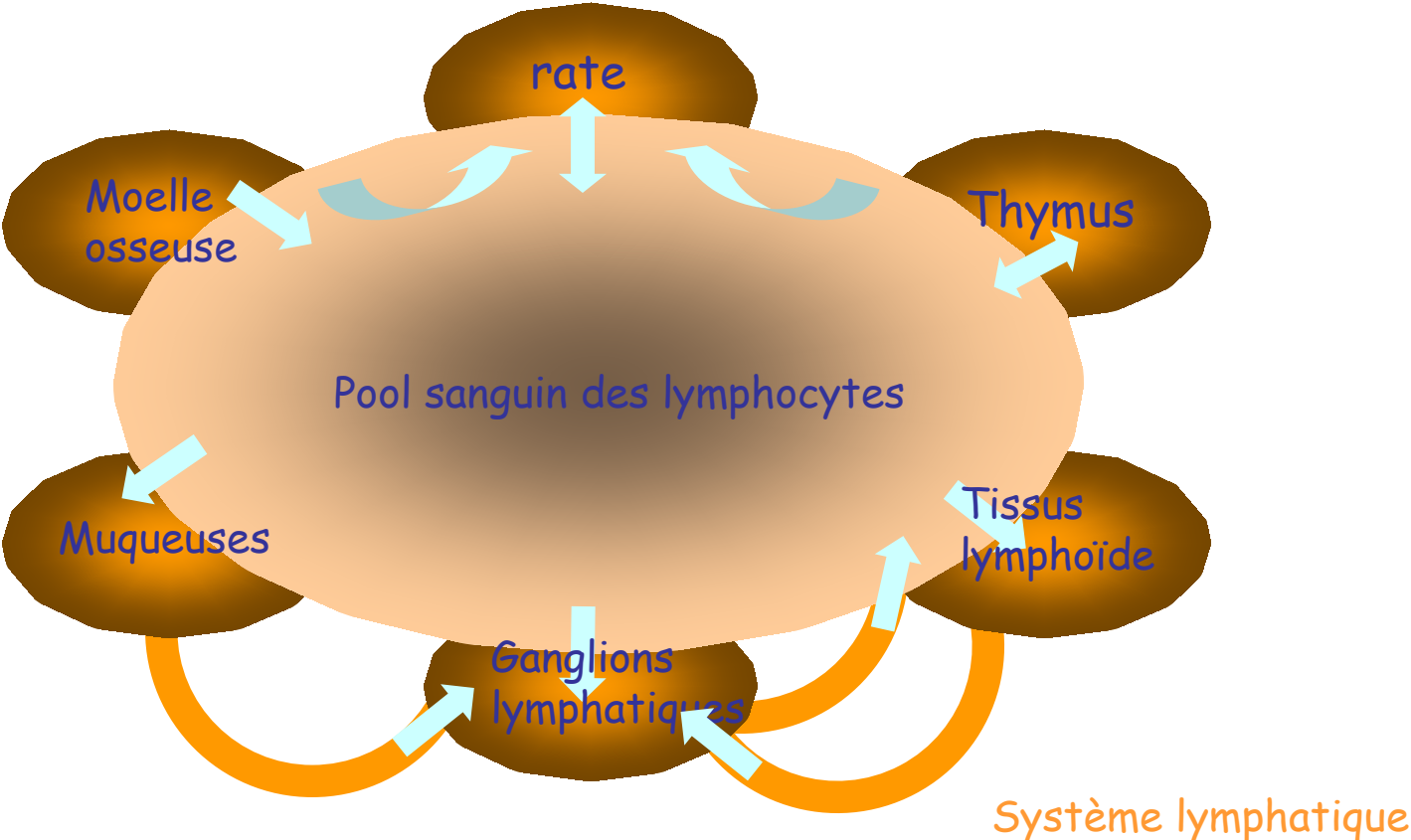
Figure 1-16 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

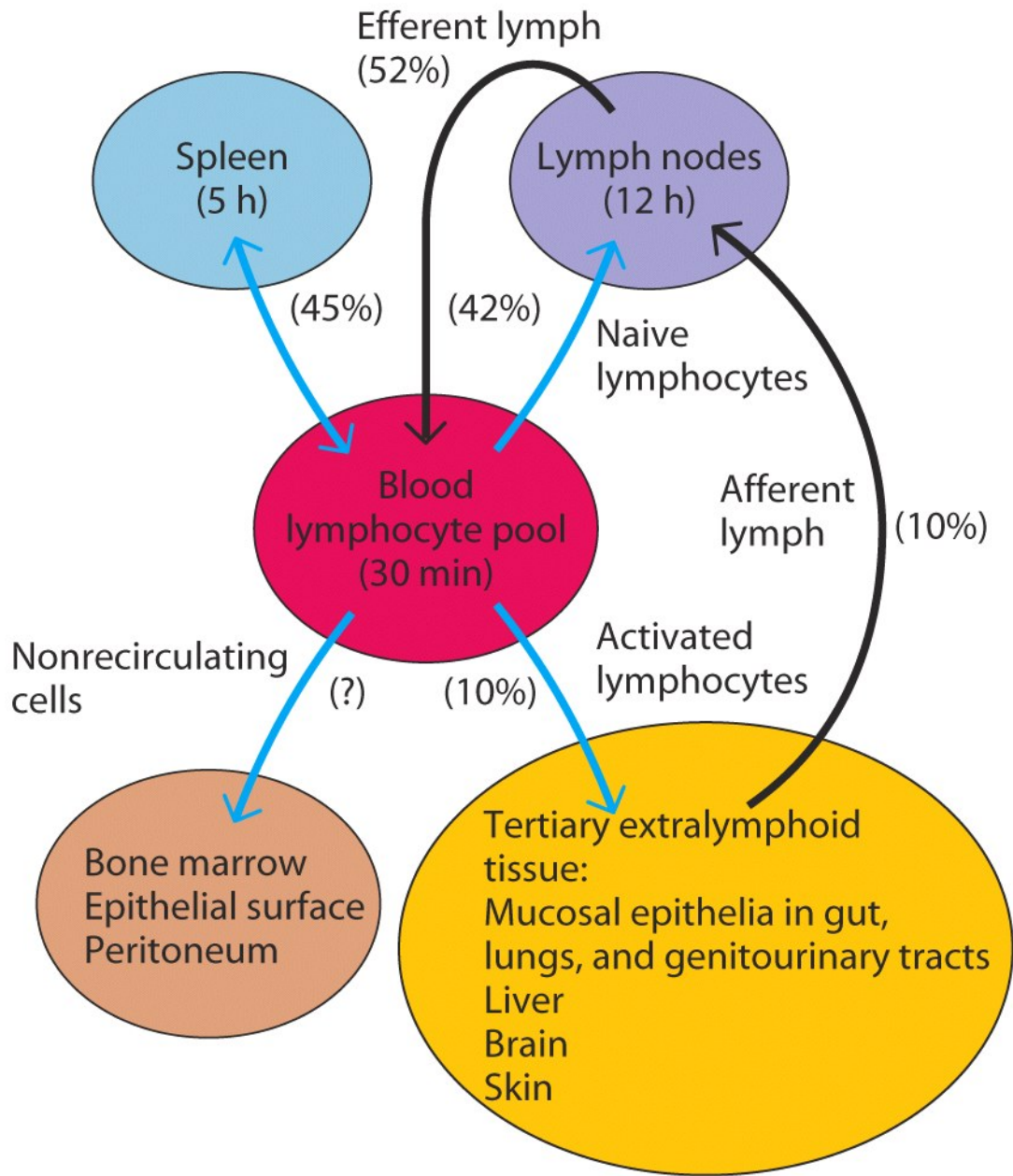
Recirculation lymphocytaire : le « *Homing* »

- Migration des lymphocytes matures vierges, cellules mémoires, cellules effectrices des organes primaires vers les organes secondaires
- Le « homing » ou écotoxicité
 - Récepteurs spécifiques sur les lymphocytes : les homing receptors HR
 - Adressines sur les cellules cibles endothéliales : les sélectines, les intégrines (ICAM 1 et 2), le CD44 et leur ligand **GlyCAM1** (glycolysation dependent cell adhesion molecule-1)



Circulation des lymphocytes

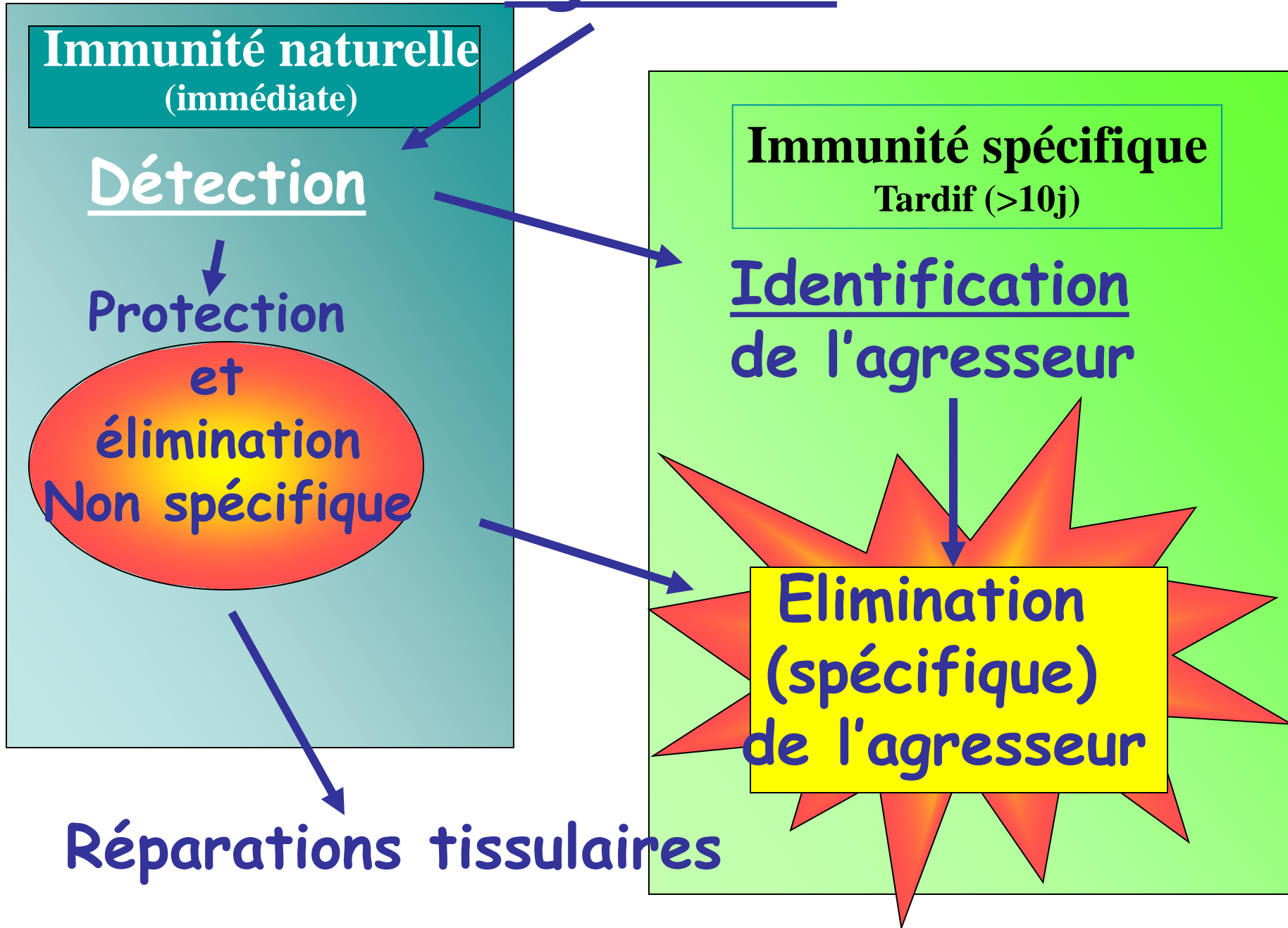




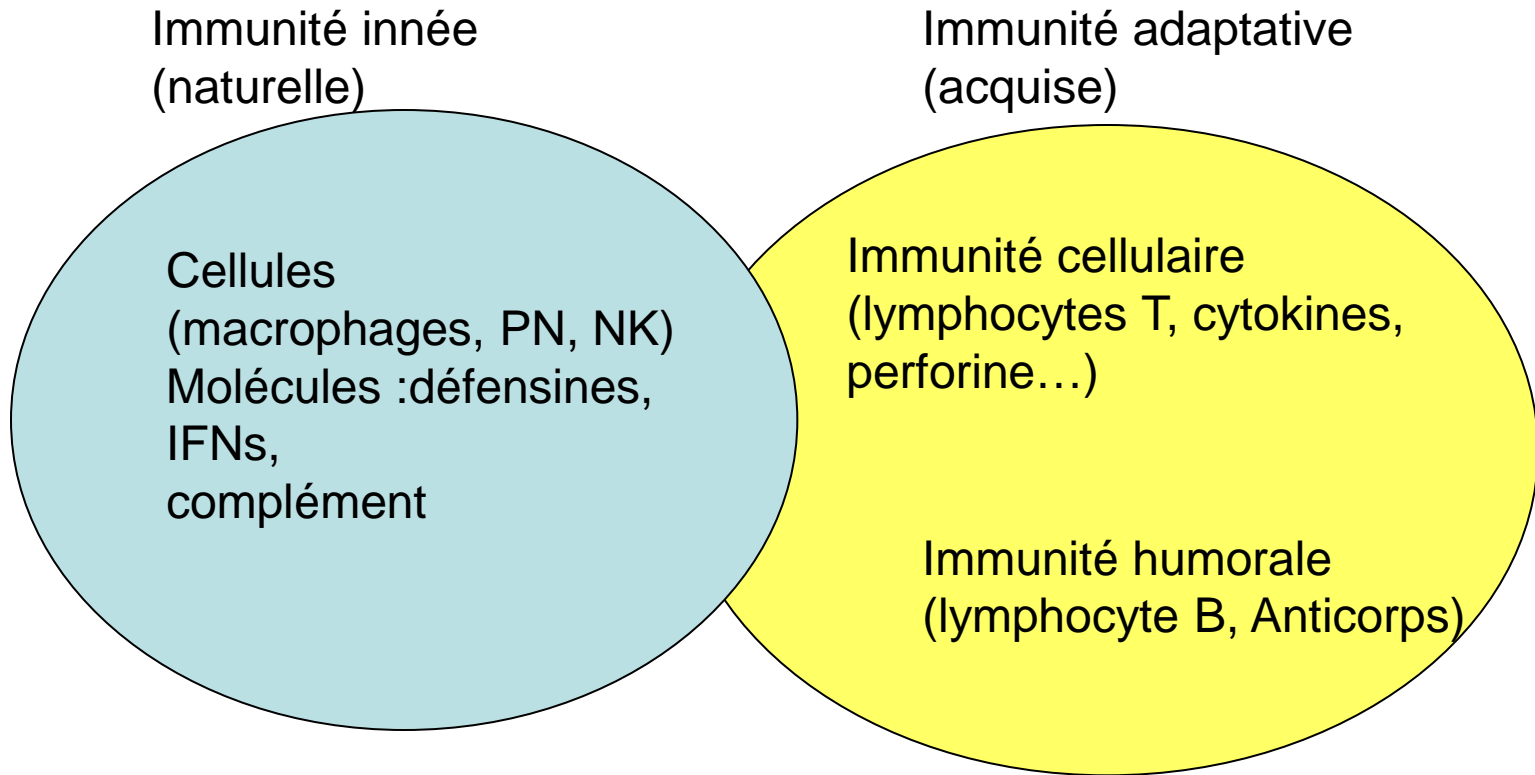
Immunité Innée

- Capacité de l'hôte à mettre en œuvre une réponse anti-infectieuse
- Due à des effecteurs préexistants
cellules ou molécules
sans nécessité d'un apprentissage ou de contacts antérieurs avec le m[^]me agent pathogène
- Dénommée aussi « non spécifique parce qu'une même cellule ou une même molécule peut reconnaître ou détruire des cibles différentes

agression



Immunité innée = mécanismes de défense non spécifiques



Infection

- Un germe
- Une porte d'entrée:
 - Adhérence
 - Pénétration
 - Extension (ou diffusion d'une toxine)
- Mise en jeu de l'immunité :
 - Innée
 - adaptative

Les moyens de défense

- Barrières physiques (mécaniques, température)
- Barrières chimiques (acides, substances germicides ou inhibitrices)
- Flore saprophyte
- Les cellules phagocytaires
- L'inflammation
- La synergie avec l'immunité adaptative

Les barrières de défense

- La peau
- Les muqueuses
- Les sécrétions (salive, larmes, lait sécrétion gastriques et digestives, urine)
- Les cellules PN et Macrophages
- Les molécules : lyzozymz, lactoferrine défensines
- La fièvre

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie	Primo-infection	Réponse rapide: Première barrière contre les pathogènes	deuxième ligne de défense: Temps de latence (env 7 jrs)
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire => Temps de latence quasi nul
Spécificité		Réponse non spécifique	Réponse spécifique (Ig et TCR)
Motifs moléculaires reconnus		Invariables et communs à de nombreux pathogènes	Propres à l'agent infectieux
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires et certaines cytokines	CTL (L cytotoxiques) et plasmocytes producteurs d'Ac, avec l'aide des effecteurs innés

Les cellules impliquées

- Polynucléaire Neutrophile
- Eosinophile
- Basophiles
- Macrophages
- Lymphocytes NK

Le processus de phagocytose

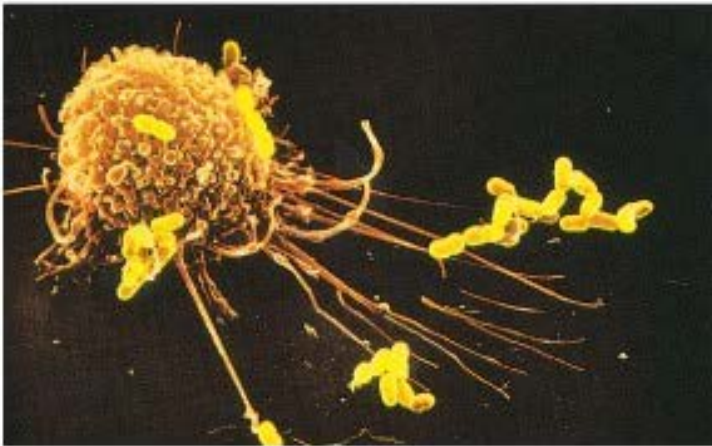
4 étapes :

- Chémotactisme
- Adhésion
- Phagocytose (sensu stricto)
- Microbicidie :
 - Oxydative
 - Non-oxydative

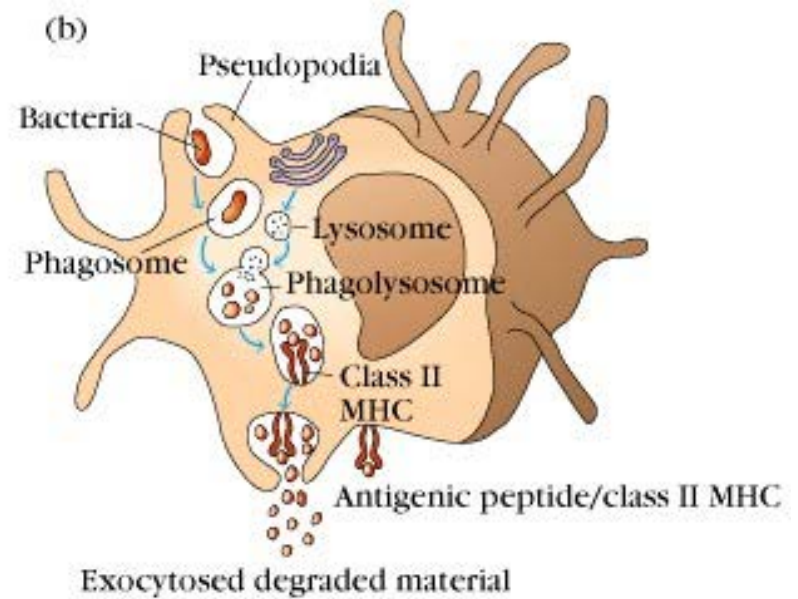
Phagocytose :

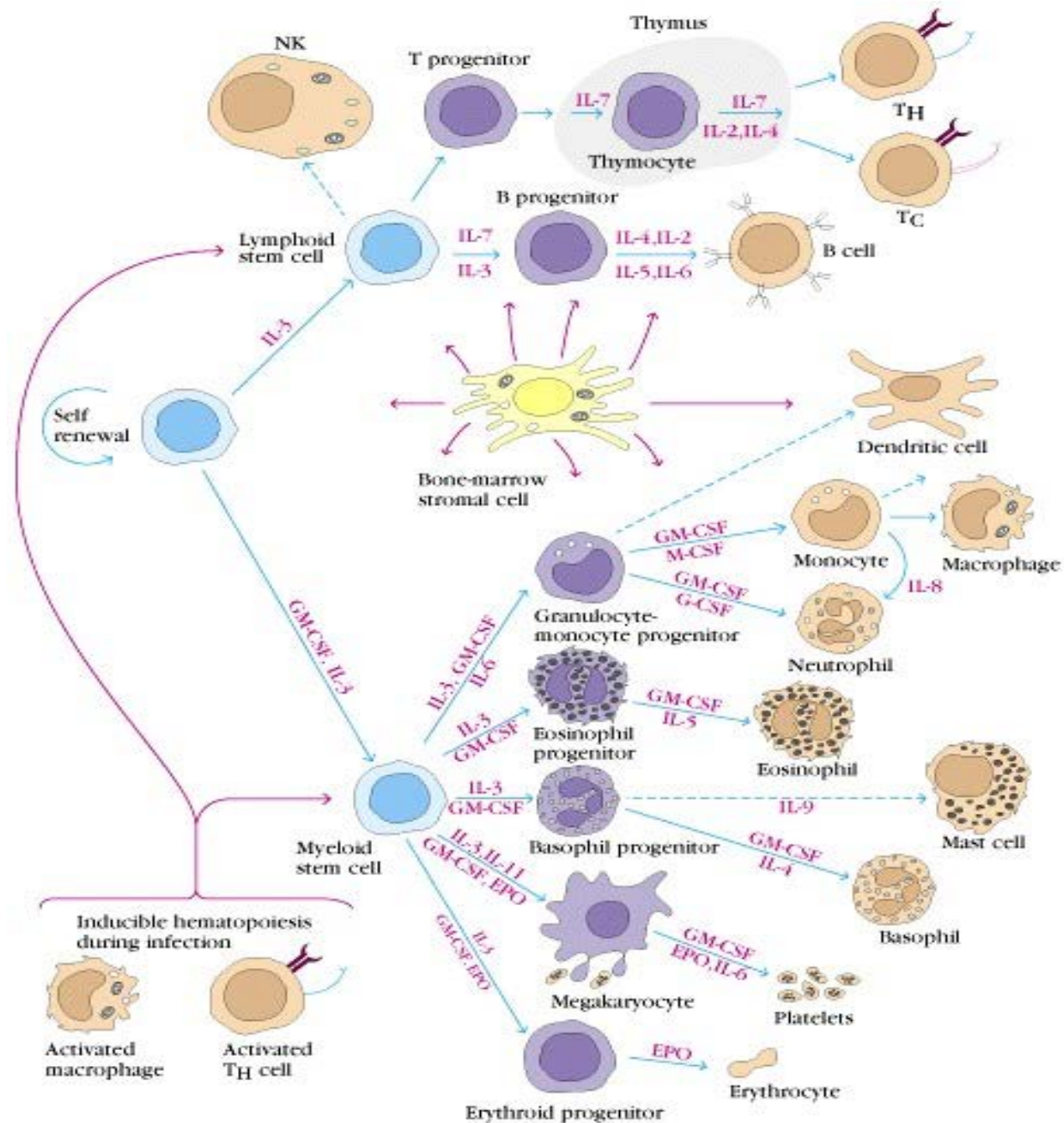
- Phénomène actif et consommateur d'énergie
- Efficacité accrue par l'opsonisation

(a)

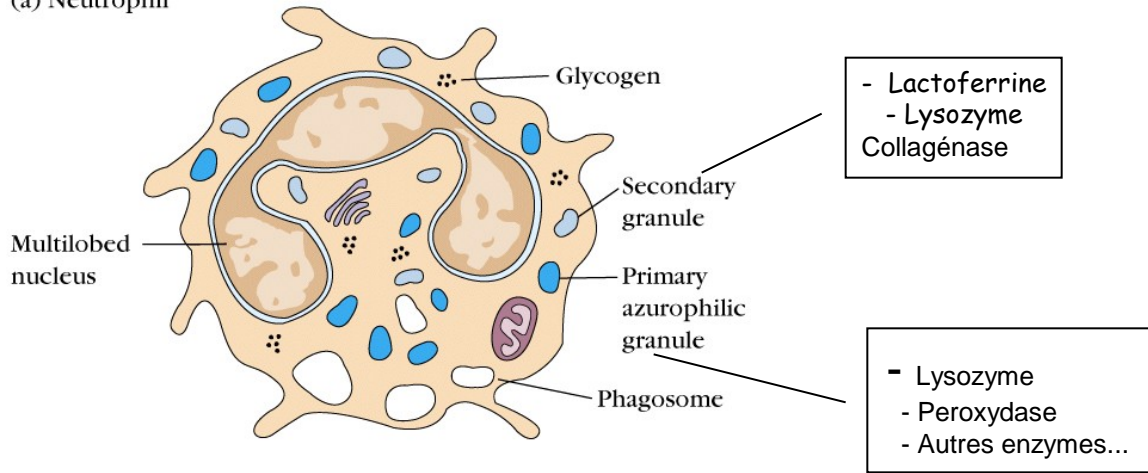


(b)

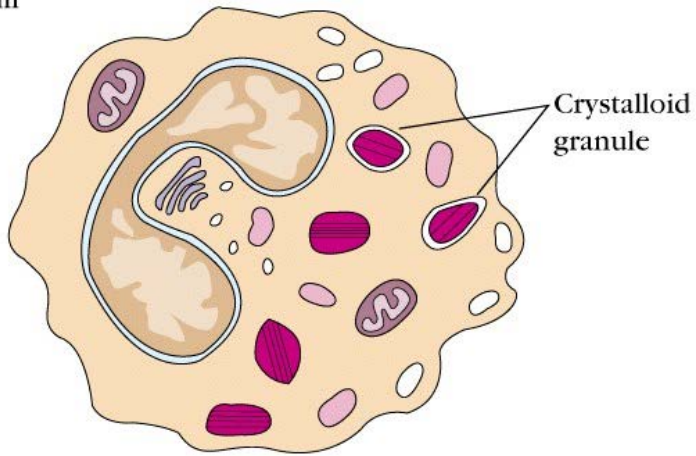




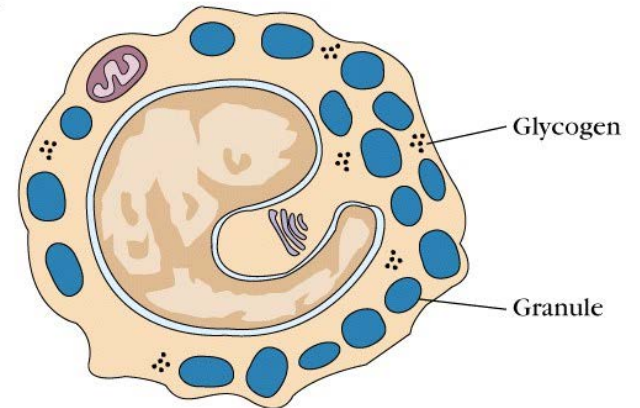
(a) Neutrophil



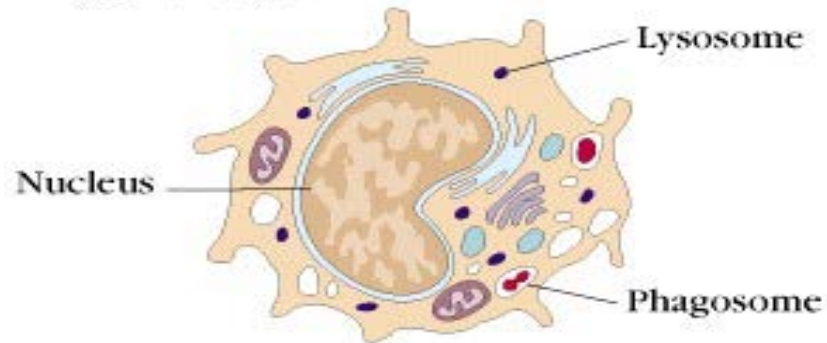
(b) Eosinophil



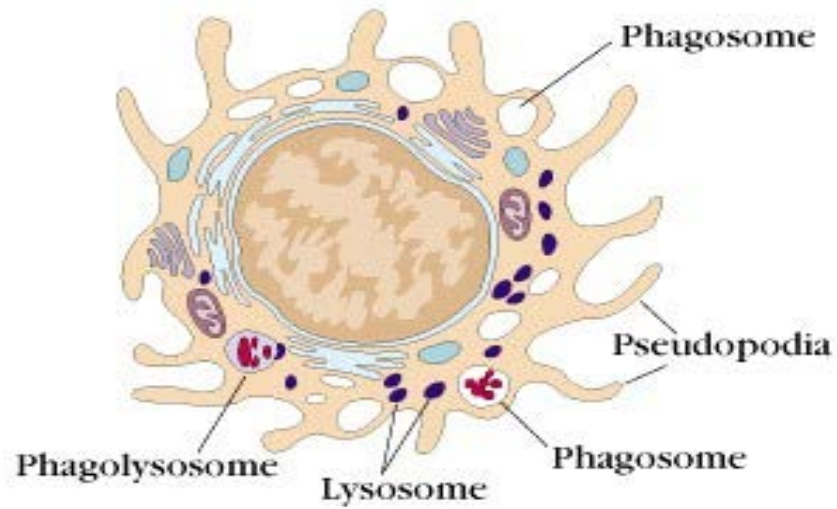
(c) Basophil



(a) Monocyte

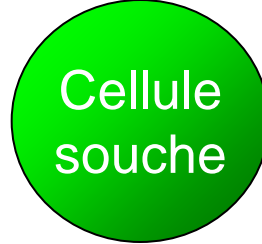


(b) Macrophage



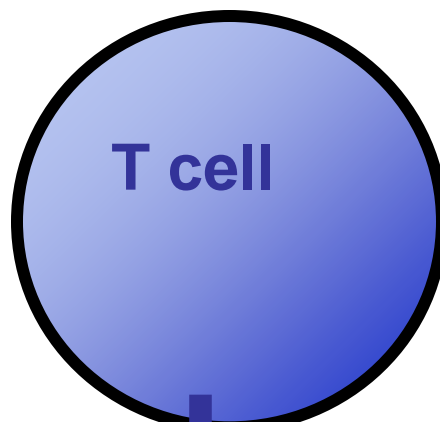
Un double système, cellulaire
et moléculaire
de reconnaissance
de l'antigène

Organe de différenciation



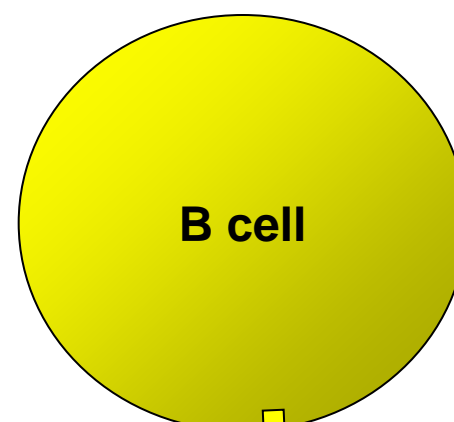
thymus

Bourse de Fabricius
Ou moelle osseuse



T cell

TCR



B cell

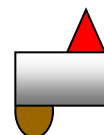
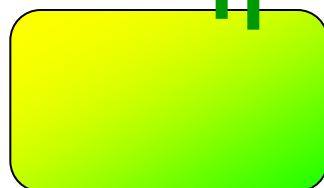
BcR

= immunoglobulines

Récepteurs clonaux

Peptide issu de l'antigène

MHC



Antigène entier

Antigène (protéine bactérienne)

LES PHAGOCYTES

- Polynucléaires neutrophiles (et dans une moindre mesure les polynucléaires éosinophiles)
- Monocytes & macrophages

- Cellules dendritiques

Granulocytes polymorphonuclées

<u>Caractéristiques</u>	<u>Granulations</u>	<u>Fonctions</u>
<u>Neutrophiles</u> <ul style="list-style-type: none">- 60 % des GB circulants- Noyau plurilobé- Courte durée de vie (36h) : meurent dans les tissus	<ul style="list-style-type: none">- Azurophiles (primaires) : myéloperoxidase, enzymes hydrolytiques- Spécifiques (secondaires) : lactoferrine, lysozyme	<ul style="list-style-type: none">- Phagocytose
<u>Eosinophiles</u> <ul style="list-style-type: none">- 2 à 5 % des GB circulantsNoyau bilobé	<ul style="list-style-type: none">- Éosinophiles : noyau cristalloïde de nature inconnue, peroxydases, phosphatase acide	<ul style="list-style-type: none">- Phagocytose (moindre)- Allergie- Maladies parasitaires
<u>Basophiles</u> <ul style="list-style-type: none">- <1 % des GB circulants- Noyau volumineux- Migration dans tissus : mastocytes	<ul style="list-style-type: none">- Basophiles : histamine, héparine	<ul style="list-style-type: none">- Phagocytose (moindre)- Inflammation- Réaction hypersensibilité immédiate par libération d'histamine

Monocytes / Macrophages

- Taille 15m
- Noyau volumineux
- Fines granulations, lysosomes

Capables de :

- Phagocyter
- Circuler dans le réseau lymphatique
- Transporter les Ag de la périphérie jusqu'aux ganglions loco-régionaux

<u>Caractéristiques</u>	<u>Effets biologiques</u>
FcR	Phagocytose et ADCC
Récepteurs du complément	Phagocytose et ADCC
HLA-DR	Présentation de l'Ag aux T
Hydrolases lysosomiales	Activité bactéricide et cytotoxique
Lysozime	Digestion enzymatique des parois bactériennes
TNF	Effet cytotoxique sur les cellules tumorales
IL-1	Activation des cellules T Facteur pyrogène Induction des protéines de phase aiguë

« Danger » et récepteurs

- Les PAMPs

Pathogen Associated Molecular Patterns ou Composants externes –membranes- ou internes -ac nucléiques- d'agents infectieux

- PRP : Pattern Recognition Receptors

- TLR Toll récepteurs TLR1 à 11

- NLRs : Nucleotide binding oligomerization like (NOD-like) Receptors

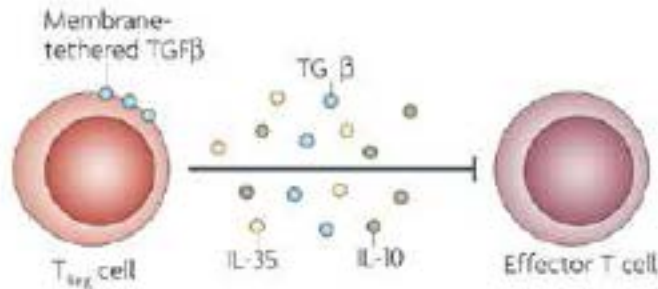
- CLRs C lectin Receptors

- TREMs Triggering receptors expressed on myeloid cells

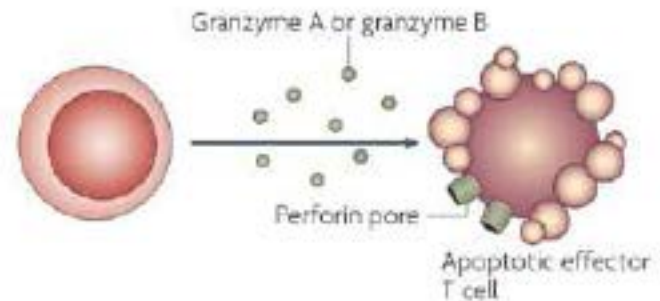
Les interactions PAMPs/PRP conduisent à l'éradication de l'agent infectieux

Synthèse des mécanismes d'action des Treg

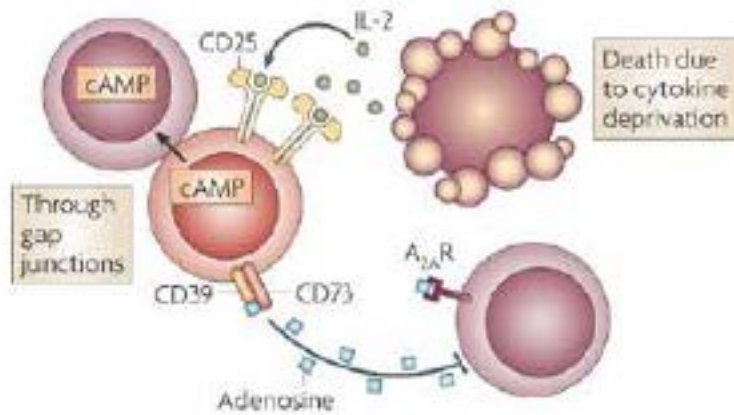
a Inhibitory cytokines



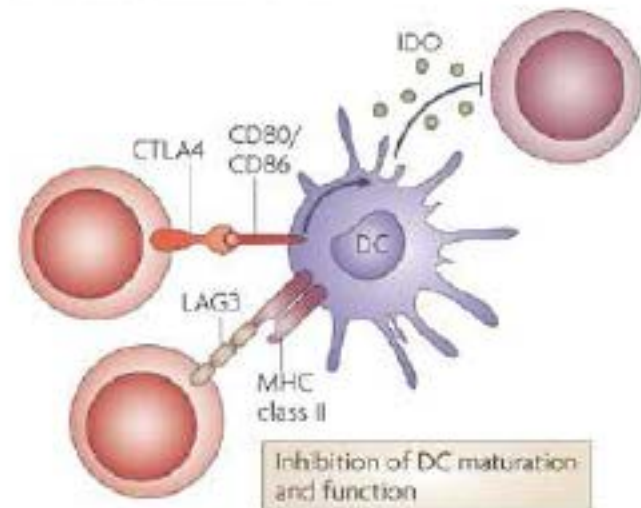
b Cytolysis



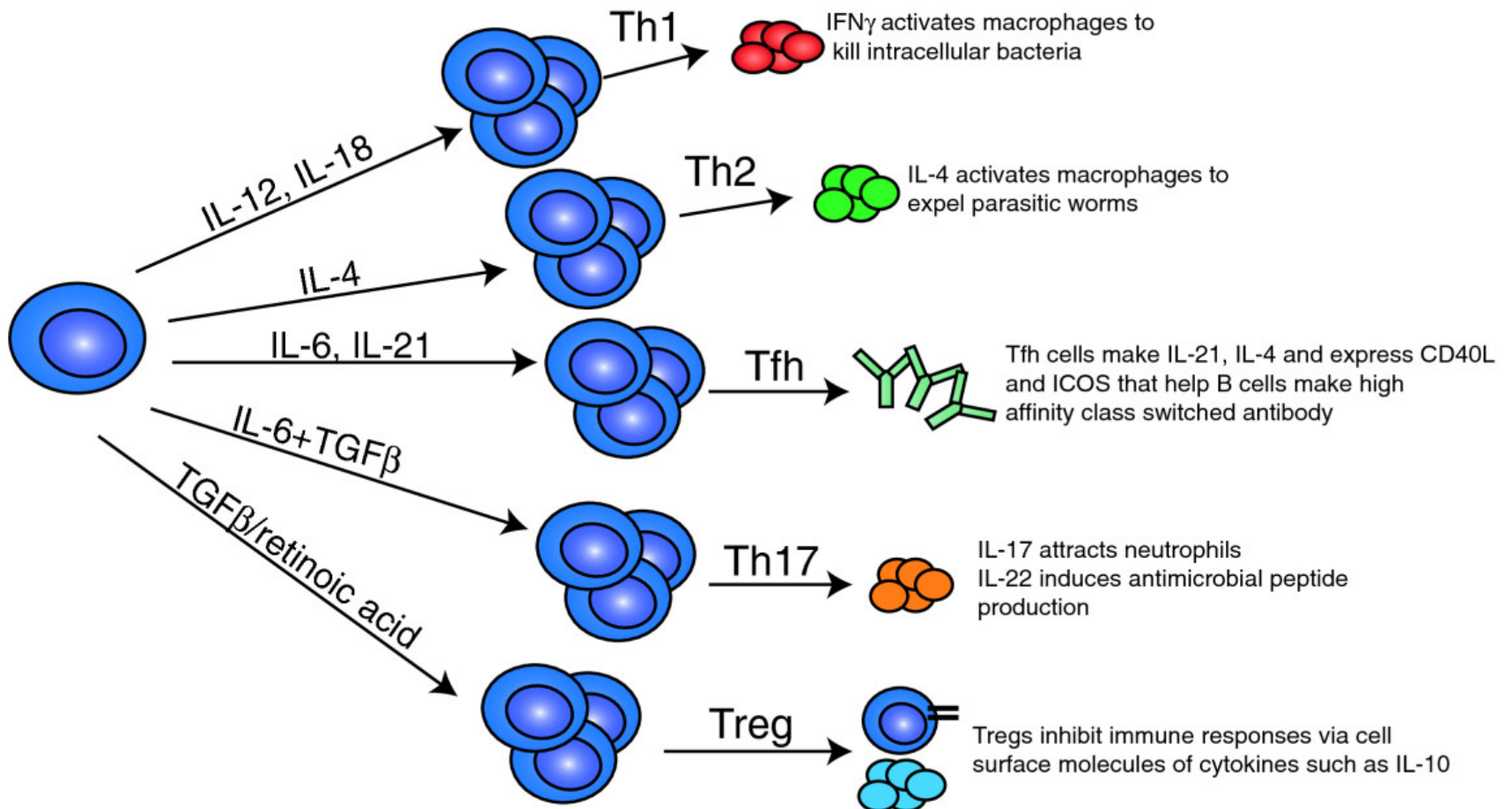
c Metabolic disruption



d Targeting dendritic cells



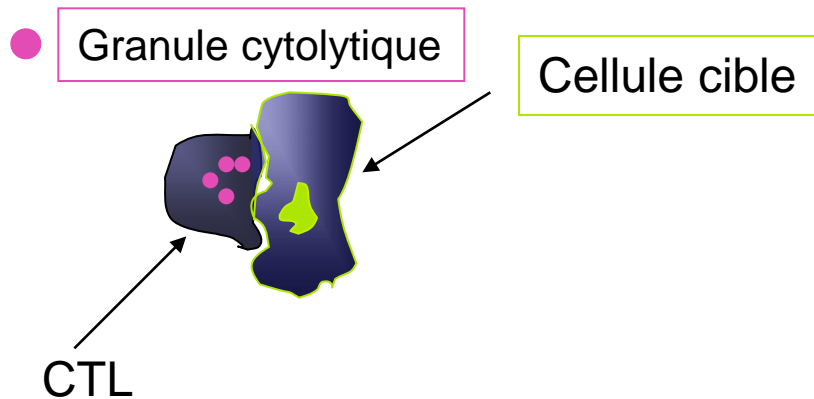
Réponse TH: spécialisation



LT régulateurs et pathologies

- Souris scurfy, déficientes en FOXP3
 - Développement maladies auto-immunes
 - Hyper réponse T CD4^{pos}
- IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy enteropathy) : syndrome lié à l'X
 - Développent MAI (diabète I, thyroidite...)
 - MAI liée à mutation Foxp3, déficience Treg
 - Défaut fonction suppressive Treg

Les granules cytolitiques des T cytotoxiques sont polarisés vers la cible.



QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

