

ACTUALISATION DES CONNAISSANCES EN IMMUNOLOGIE

1- MÉCANISMES FONDAMENTAUX



**Formation continue des enseignants de SV-STU
(2011-12)**

L'immunité permet de maintenir l'intégrité de l'organisme

Barrières naturelles (Ante-immunité)

Peau et muqueuses

Moyens mécaniques, chimiques, écologiques

Immunité innée

Immunité acquise ou adaptative

Cytokines et
molécules membranaires

Molécules

Cellules

Molécules

Cellules

Le Complément
Réaction inflammatoire

Les phagocytes, NK

Les anticorps

Les lymphocytes

Immunité à médiation
humorale

Immunité à médiation
cellulaire

De l'entrée du pathogène à sa destruction

1- Les acteurs du système immunitaire

1.1 Leucocytes et organes lymphoïdes

1.2 Molécules solubles

1.3 Molécules membranaires

2- Le déroulement d'une réponse immunitaire

2.1 La première ligne de défense: La réponse inflammatoire

2.2 Les espions de la réponse immunitaire adaptative: les cellules dendritiques

La capture de l'antigène

La maturation des DC et la présentation de l'antigène

2.3 Les fantassins de la réponse immunitaire adaptative : Les lymphocytes

La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th

La différenciation des Lymphocytes T CD8+ en lymphocytes T cytotoxique

L'activation des macrophages

La différenciation des lymphocytes B

3- La destruction du pathogène

De l'entrée du pathogène à sa destruction

1- Les acteurs du système immunitaire

1.1 Leucocytes et organes lymphoïdes

1.2 Molécules solubles

1.3 Molécules membranaires

2- Le déroulement d'une réponse immunitaire

2.1 La première ligne de défense: La réponse inflammatoire

2.2 Les espions de la réponse immunitaire adaptative: les cellules dendritiques

La capture de l'antigène

La maturation des DC et la présentation de l'antigène

2.3 Les fantassins de la réponse immunitaire adaptative : Les lymphocytes

La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th

La différenciation des Lymphocytes T CD8+ en lymphocytes T cytotoxique

L'activation des macrophages

La différenciation des lymphocytes B

3- La destruction du pathogène

Les cellules de l'immunité dérivent de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse

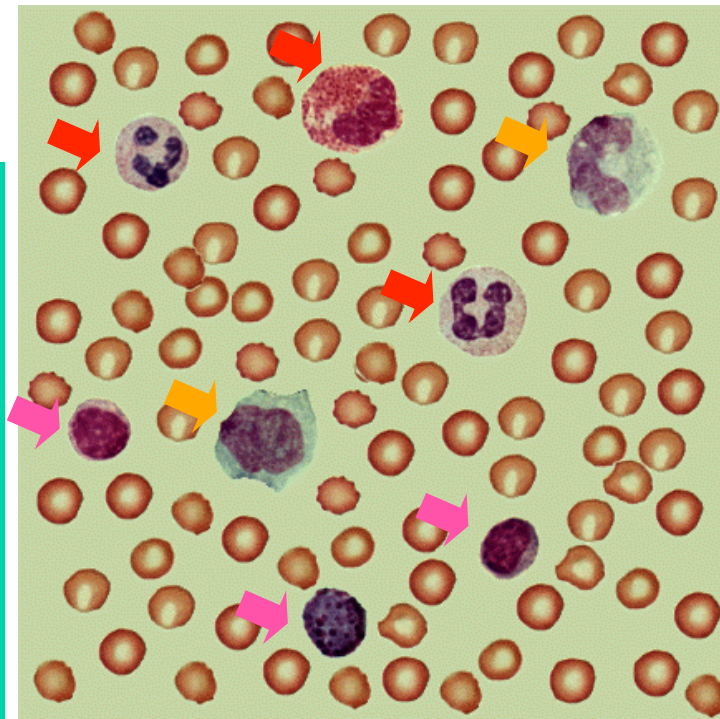
Lignée myéloïde

Lignée lymphoïde

Granulocytes

Monocyte /
macrophage

Cellule dendritique



Lymphocytes

Lymphocyte T

Lymphocyte B

Cellule NK

Immunité innée

Immunité adaptative

Les organes lymphoïdes

primaires

secondaires

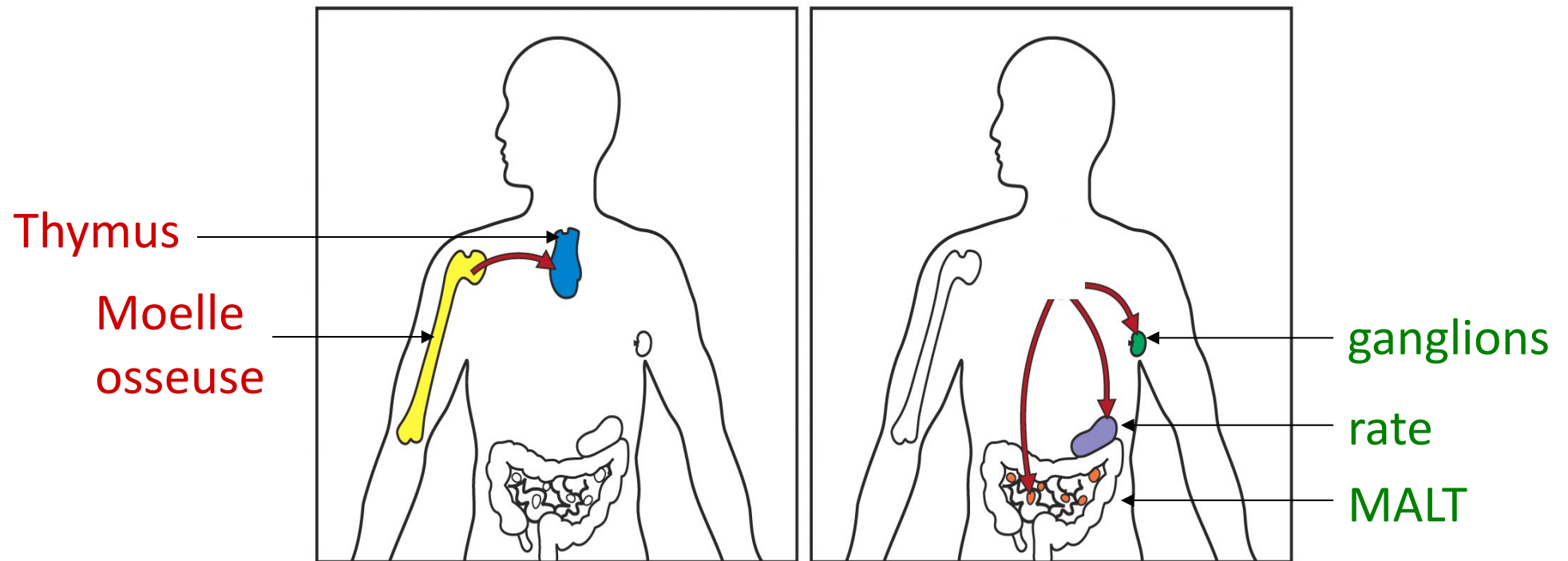


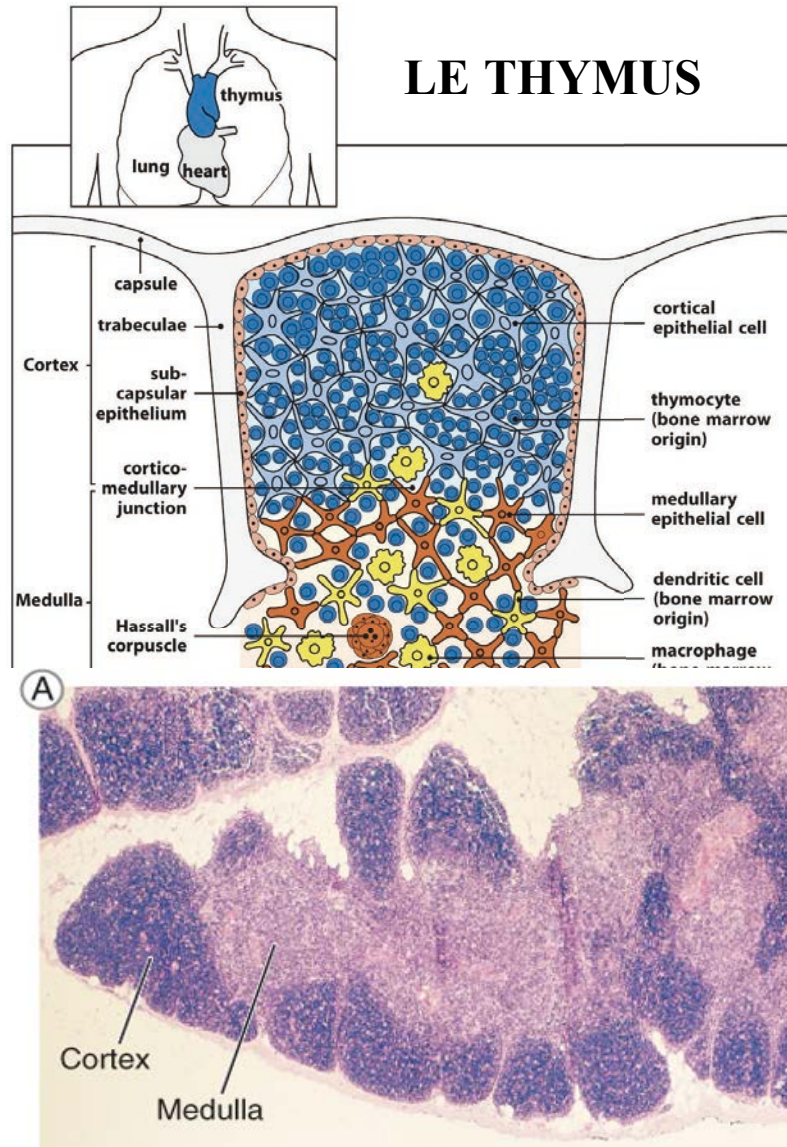
Figure 6-1 Case Studies in Immunology, 4/e (© Garland Science 2004)

Organes primaires (centraux): développement et maturation des lymphocytes

Organes secondaires (périphériques): initiation de la réponse immunitaire adaptative

Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes Primaires



Les organes lymphoïdes secondaires

LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

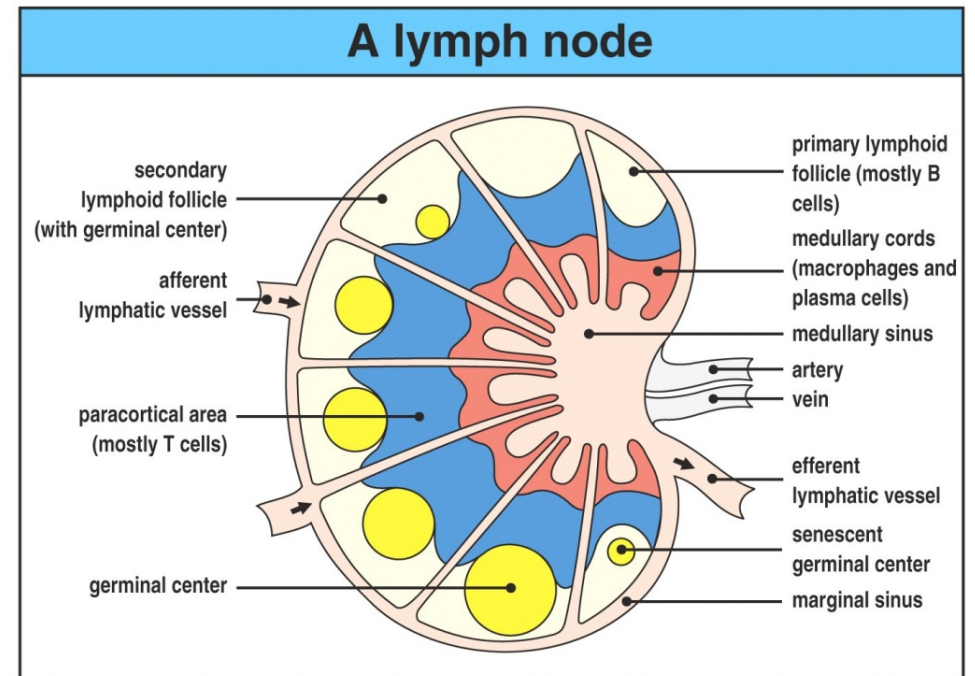


Figure 1-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes secondaires

Les ganglions lymphatiques

La rate

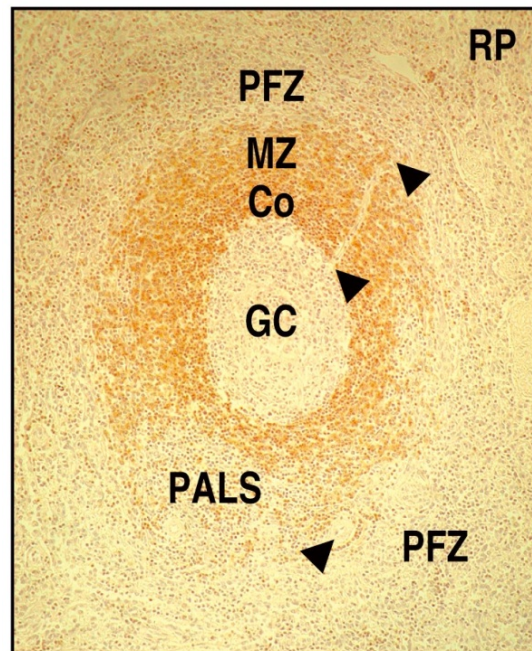


Figure 1-9 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

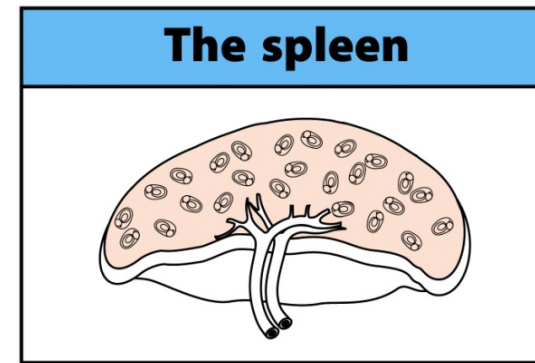


Figure 1-19 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

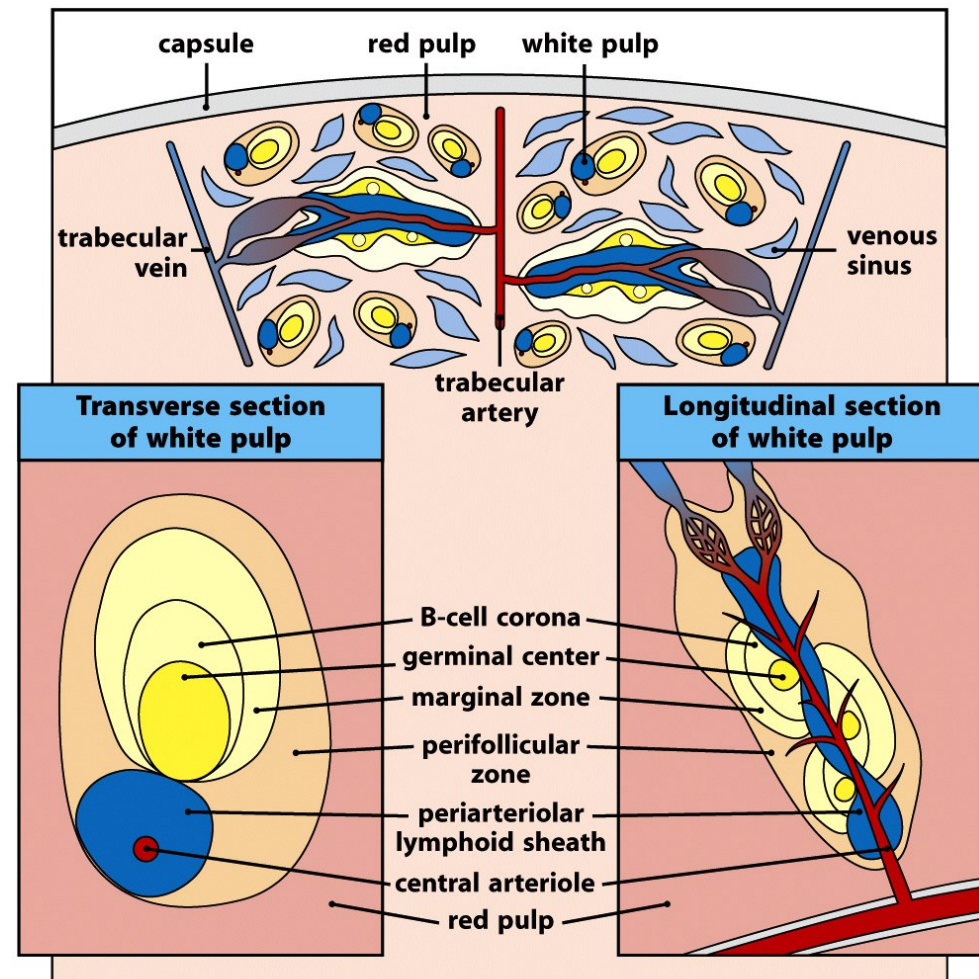


Figure 1-19 part 2 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes secondaires

Les ganglions lymphatiques

La rate

Le MALT: mucosae associated lymphoid tissu

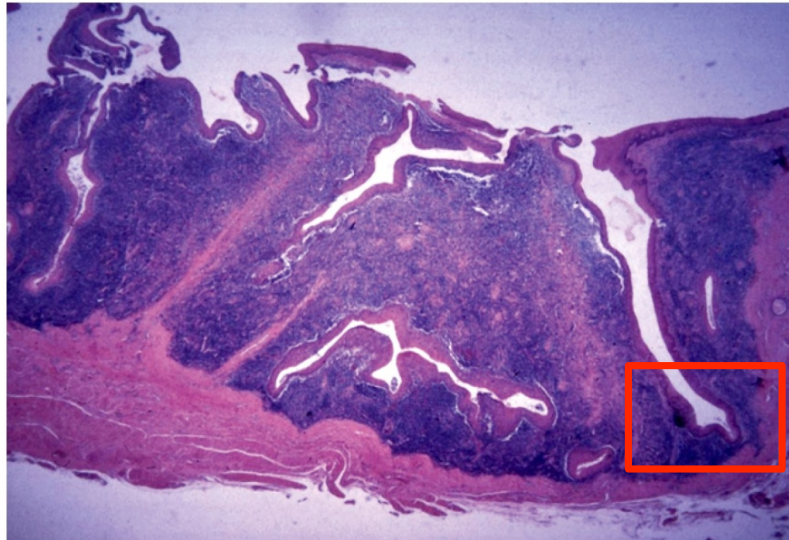


Figure 12.6 part 2 of 2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Crypte

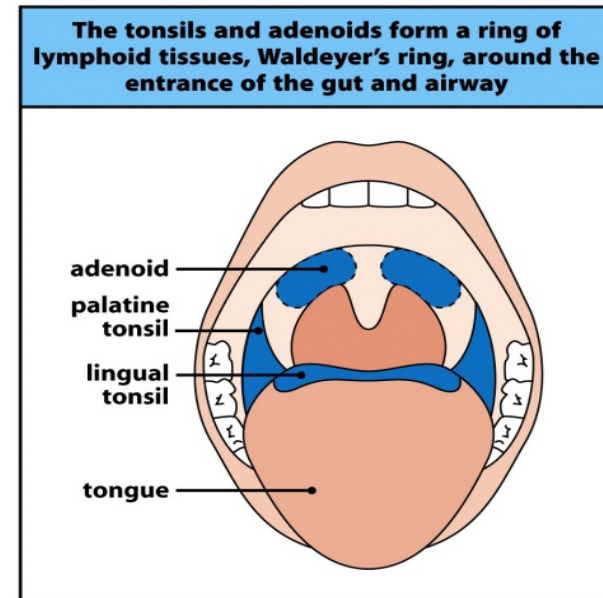
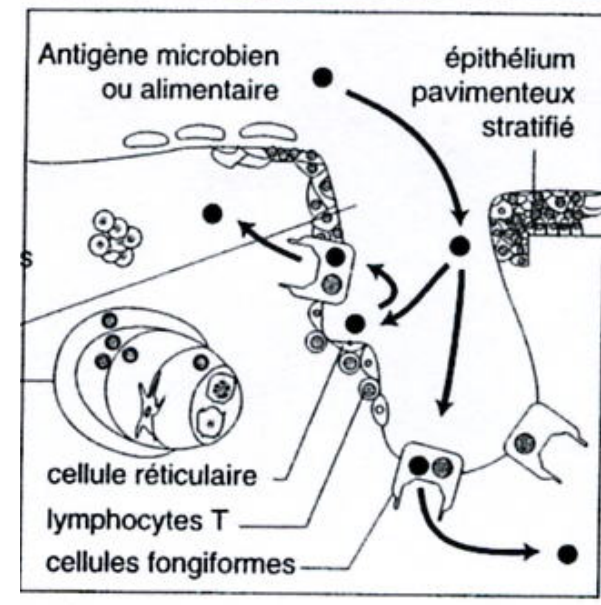


Figure 11-5 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes secondaires

Les ganglions lymphatiques

La rate

Le MALT

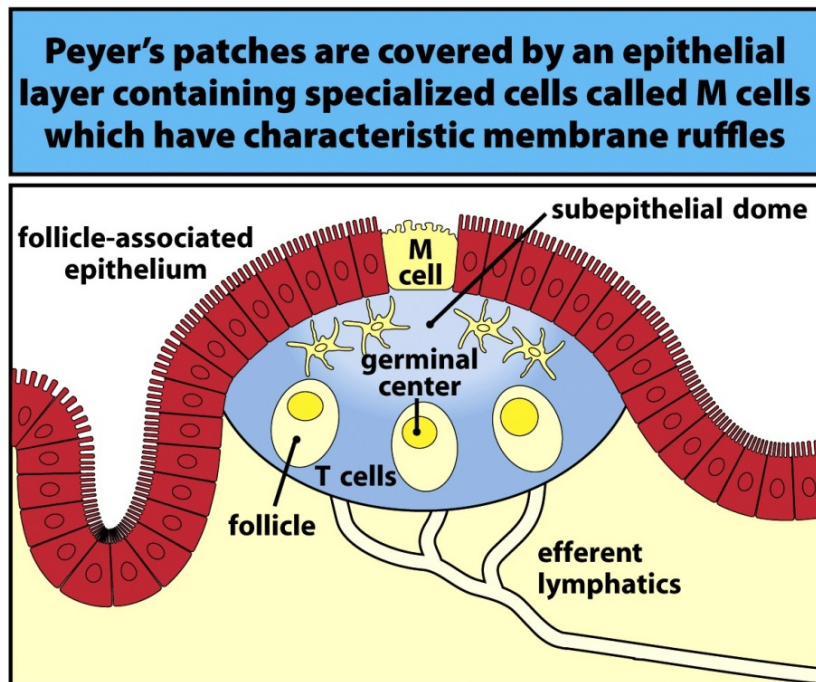


Figure 1-20 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

TISSUS LYMPHOÏDES ASSOCIÉS À L'INTESTIN

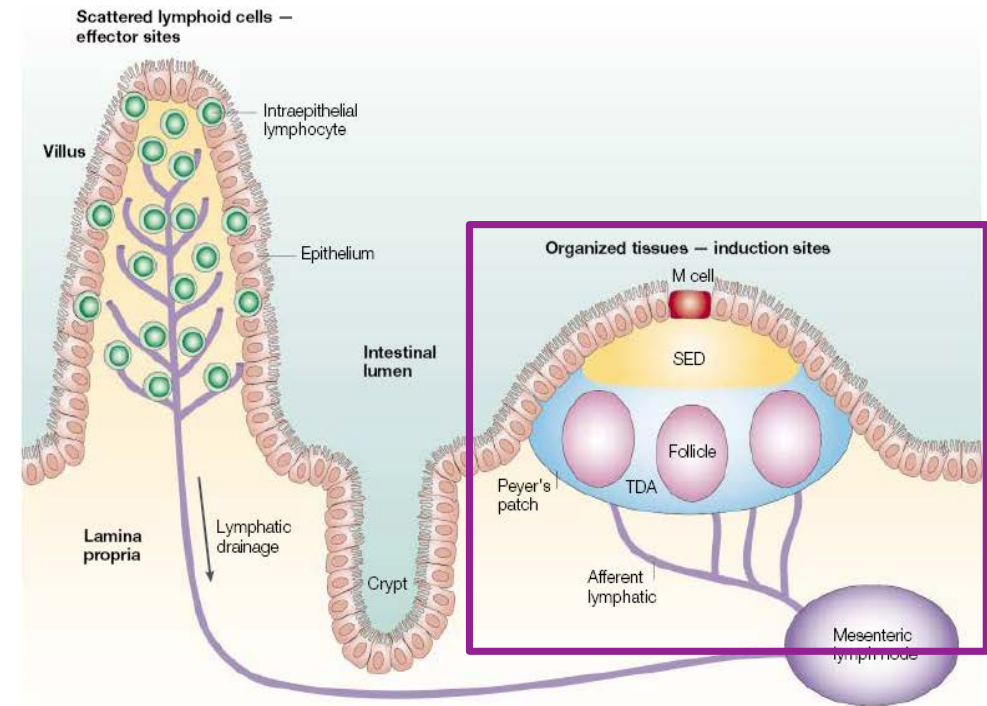
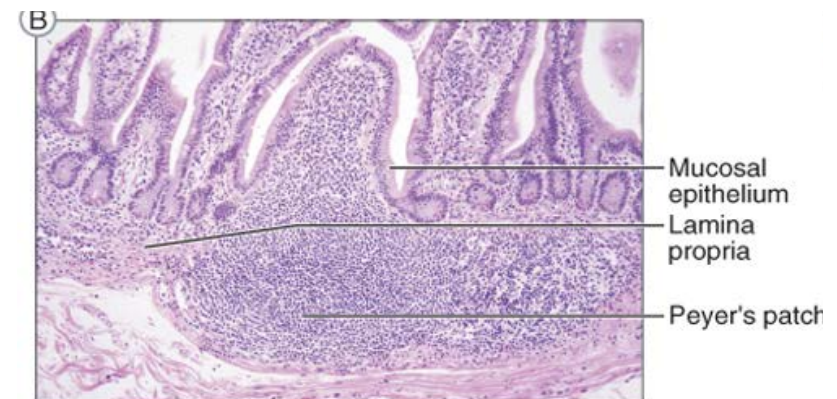


Figure 1 | Schematic representation of the lymphoid elements of the intestinal immune system. The organized tissues of the Peyer's patches and mesenteric lymph nodes (MLNs) are involved in the induction of immunity and tolerance, whereas the effector sites are scattered throughout the lamina propria and epithelium of the mucosa. Both the Peyer's patches and villus lamina propria are drained by afferent lymphatics that go to the MLNs. SED, subepithelial dome; TDA, thymus-dependent area.

Mowat et al (2003) Nat Rev Immunol



De l'entrée du pathogène à sa destruction

1- Les acteurs du système immunitaire

1.1 Leucocytes et organes lymphoïdes

1.2 Molécules solubles

1.3 Molécules membranaires

2- Le déroulement d'une réponse immunitaire

2.1 La première ligne de défense: La réponse inflammatoire

2.2 Les espions de la réponse immunitaire adaptative: les cellules dendritiques

La capture de l'antigène

La maturation des DC et la présentation de l'antigène

2.3 Les fantassins de la réponse immunitaire adaptative : Les lymphocytes

La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th

La différenciation des Lymphocytes T CD8+ en lymphocytes T cytotoxique

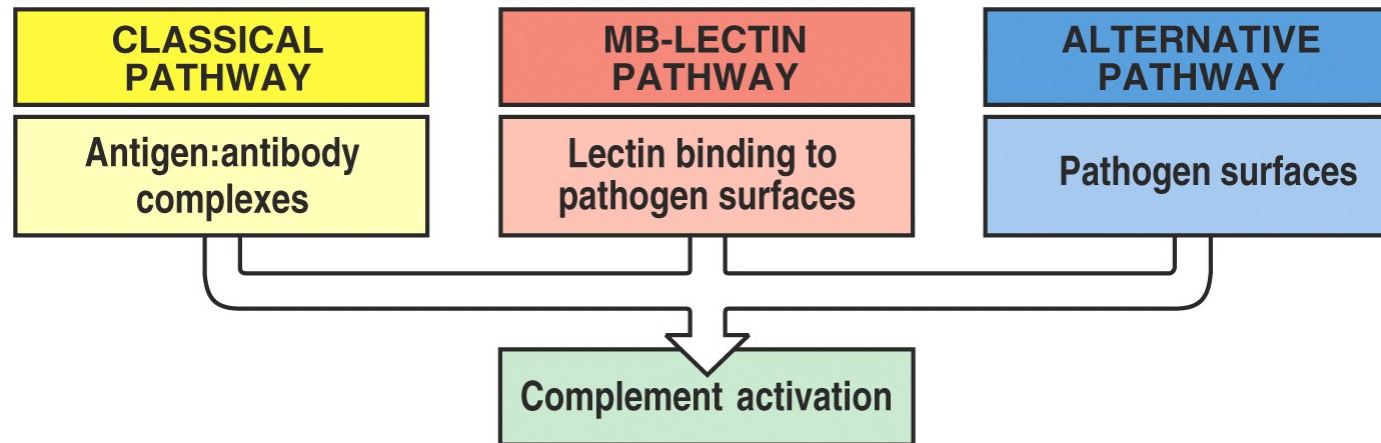
L'activation des macrophages

La différenciation des lymphocytes B

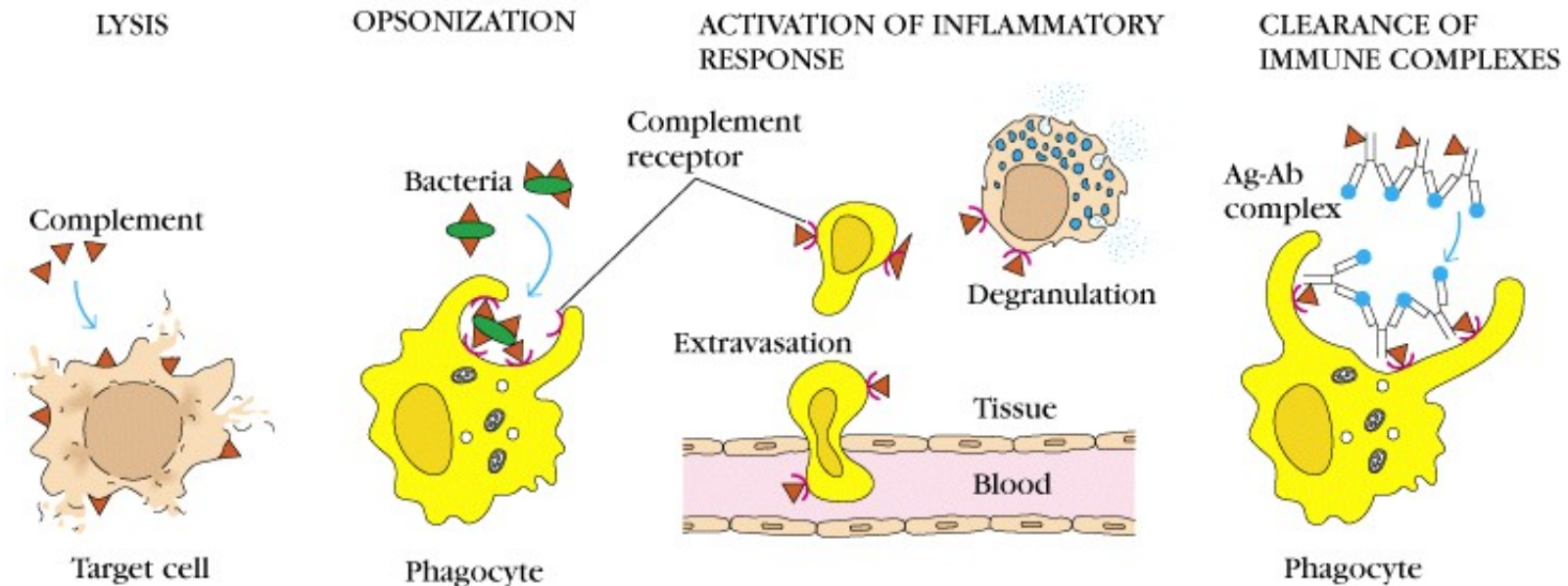
3- La destruction du pathogène

Exemples de molécules de l'immunité innée: le complément

Reconnaissance du pathogène



Rôles effecteurs du complément



Exemple de molécules impliquées dans l'immunité innée: Les molécules de l'inflammation (1/2)

LA REACTION INFLAMMATOIRE

Le quadrilatère de Celse : *tumor, rubor, calor et dolor*

- 1- **Dilatation des vaisseaux et augmentation du flux sanguin** dans les vaisseaux dilatés.
- 2- **Augmentation de la perméabilité vasculaire** : passage de plasma du sang vers les tissus et recrutement des leucocytes sur le site de l'infection (**EXTRAVASATION**).

Les médiateurs de l'inflammation incluent :

- les prostaglandines,
- les leucotriènes,
- le facteur d'activation plaquettaire (PAF),
- la protéine C réactive (CRP)
- les cytokines (TNFa, IL1, IL12),
- les chimiokines (IL-8, RANTES, C3a, C5a).



Exemple de molécules impliquées dans l'immunité innée: Les molécules de l'inflammation (2/2)

Inflammation locale

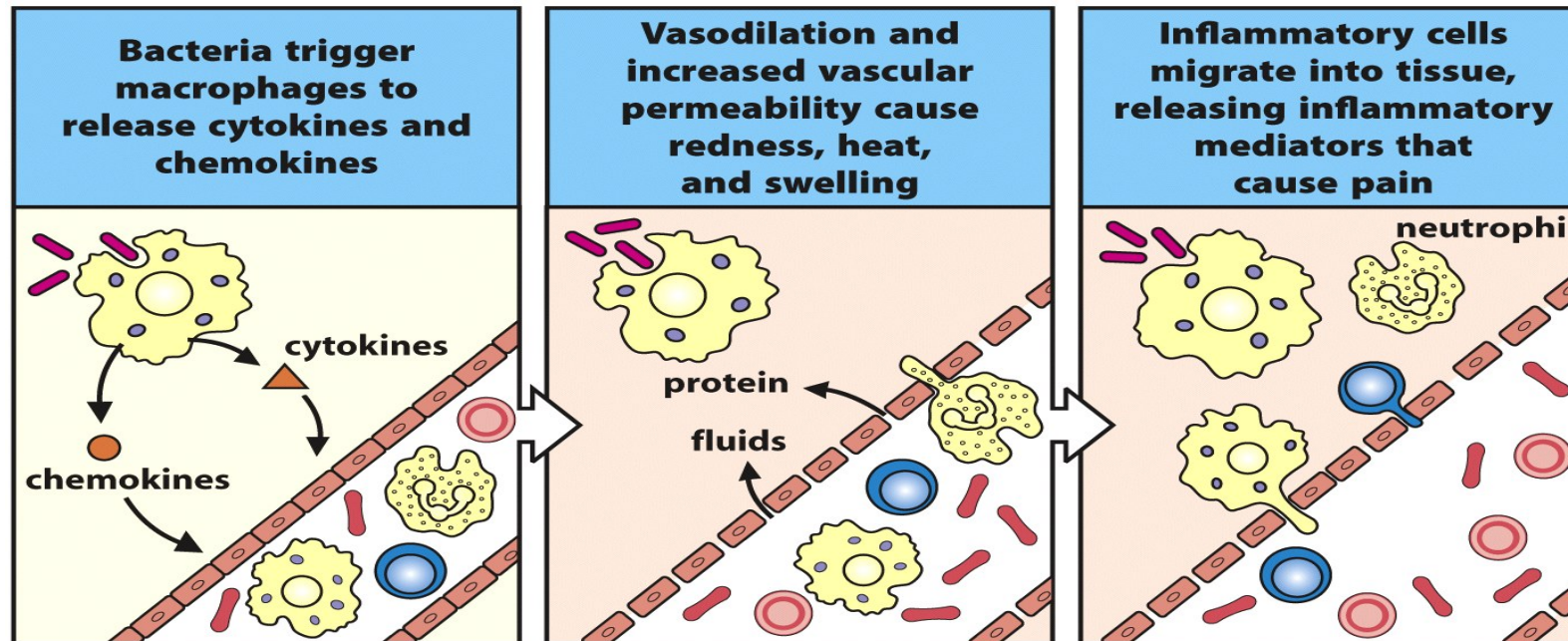


Figure 1.9 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Inflammation Systémique

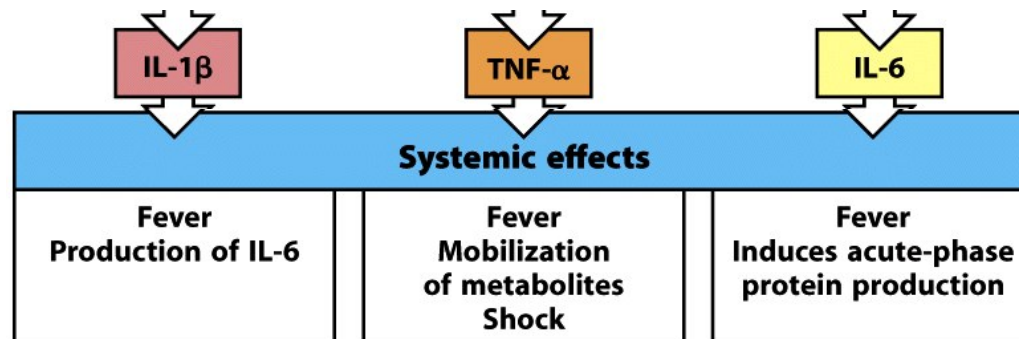
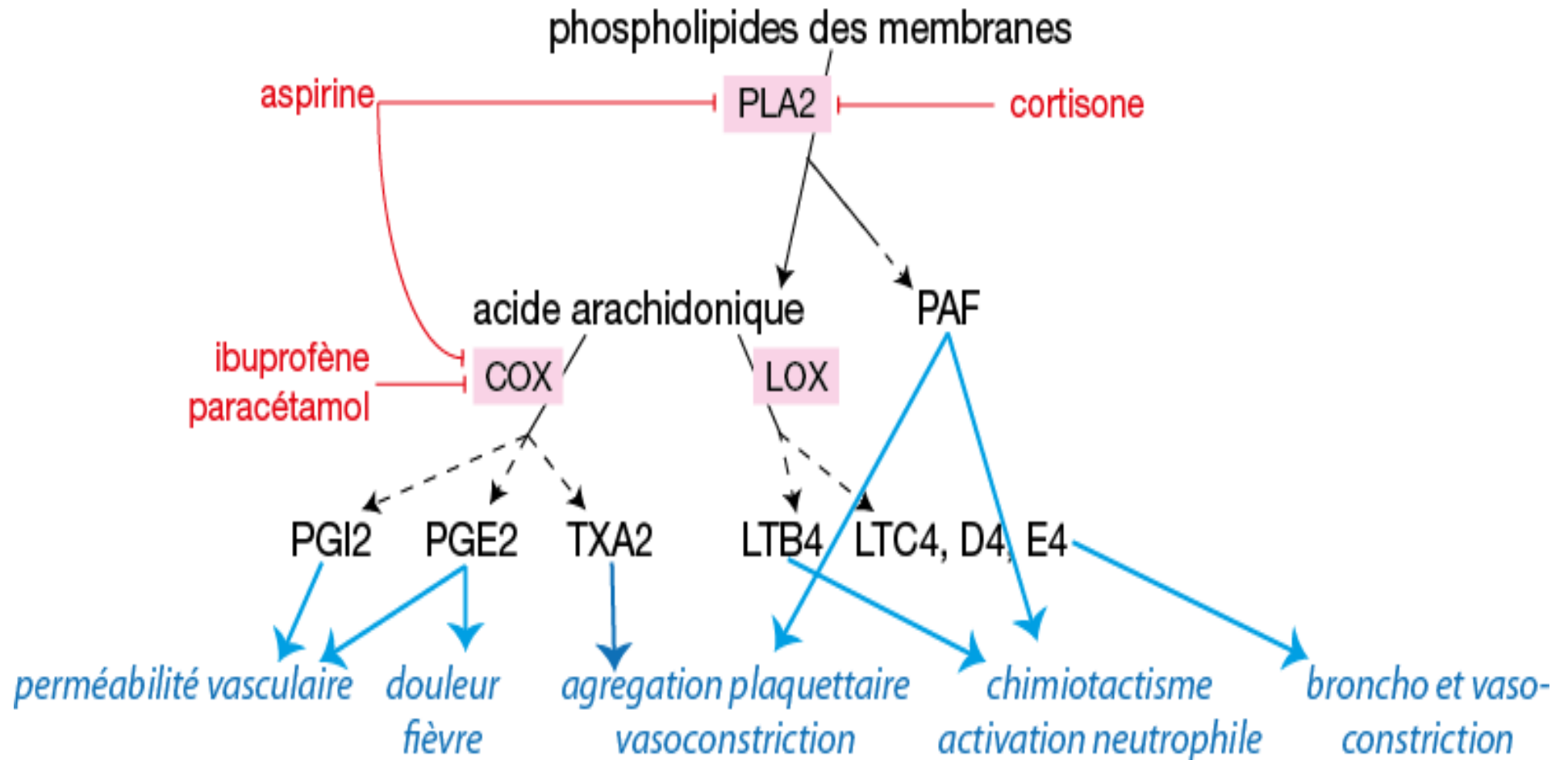


Figure 2-44 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Médiateurs lipidiques de l'inflammation, cibles des anti-inflammatoires



Exemple de molécules impliquées dans l'immunité adaptative : les anticorps

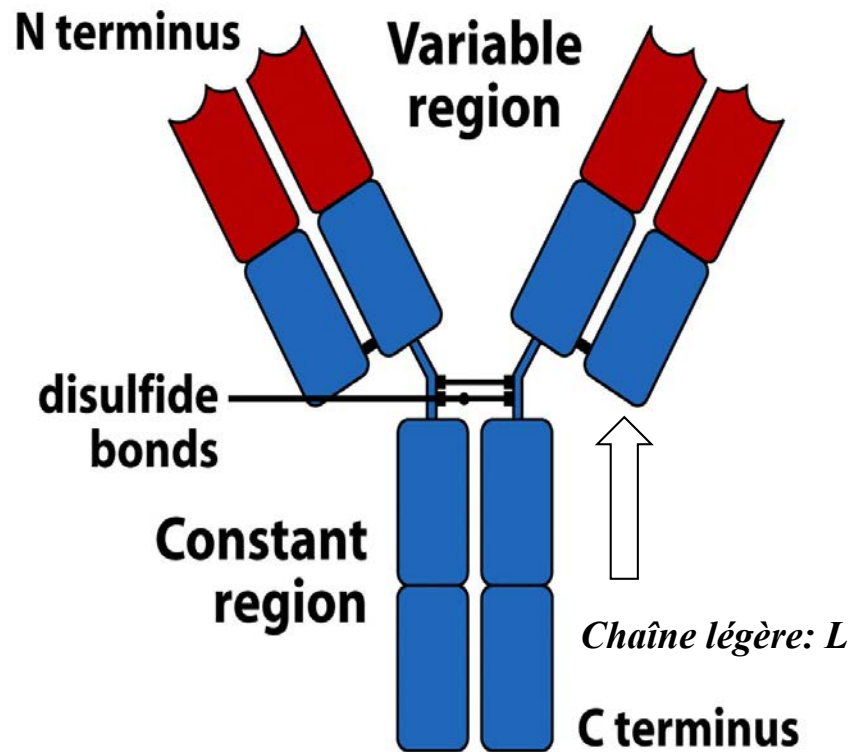


Figure 3-1c Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Chaîne lourde: H

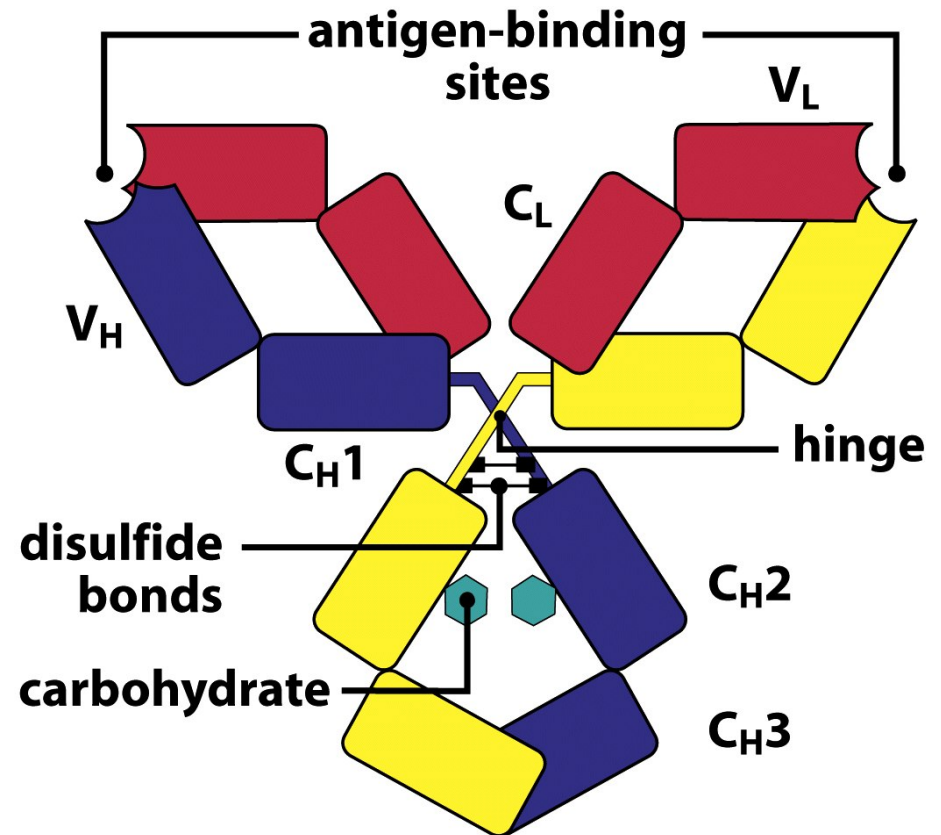
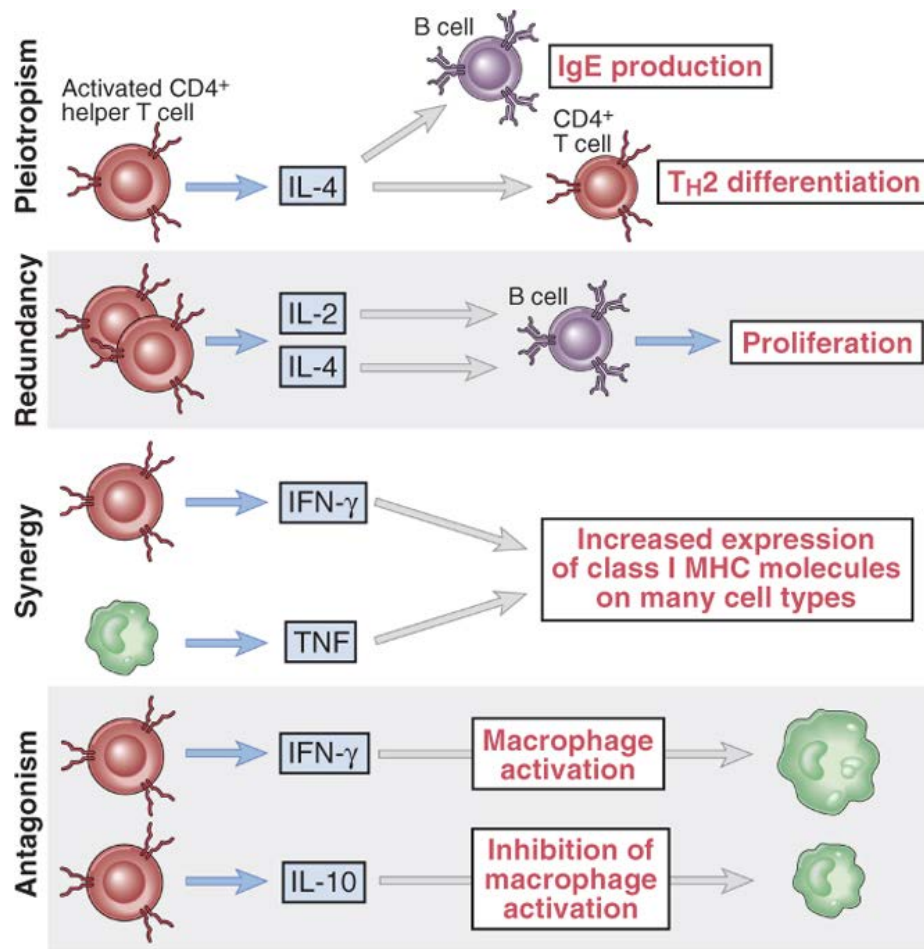


Figure 3-1b Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Domaine Ig: 110 acides aminés, stabilisé par un pont disulfure intra-chaîne, thermodynamiquement stable.

Les molécules impliquées dans la communication: les cytokines , un réseau complexe de protéines (1/2)



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Les cytokines sont des protéines sécrétées qui jouent un rôle important dans l'induction et la modulation des réactions immunes.

Leur action est qualifiée de :

- 1- pléiotrope
- 2- synergique
- 3- redondante
- 4- antagoniste

Les molécules impliquées dans la communication: les cytokines , un réseau complexe de protéines (2/2)

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hemato-poietic cells	Other tissue cells	
Interleukin-2 (IL-2)	Naive, T _H 1, some CD8	Stimulates growth and J-chain synthesis	Growth	–	Stimulates NK cell growth	–	↓ T-cell responses IBD
Interferon-γ (IFN-γ)	T _H 1, CTL	Differentiation IgG2a synthesis (mouse)	Inhibits T _H 2 cell growth	Activation, ↑ MHC class I and class II	Activates NK cells	Antiviral ↑ MHC class I and class II	Susceptible to mycobacteria, some viruses
Lymphotoxin-α (LT-α, TNF-β)	T _H 1, some CTL	Inhibits	Kills	Activates, induces NO production	Activates neutrophils	Kills fibroblasts and tumor cells	Absence of lymph nodes Disorganized spleen
Interleukin-4 (IL-4)	T _H 2	Activation, growth IgG1, IgE ↑ MHC class II induction	Growth, survival	Inhibits macrophage activation	↑ Growth of mast cells	–	No T _H 2
Interleukin-5 (IL-5)	T _H 2	Mouse: Differentiation IgA synthesis	–	–	↑ Eosinophil growth and differentiation	–	Reduced eosinophilia
Interleukin-10 (IL-10)	T _H 2 (human: some T _H 1), T _{reg}	↑ MHC class II	Inhibits T _H 1	Inhibits cytokine release	Co-stimulates mast cell growth	–	IBD
Interleukin-3 (IL-3)	T _H 1, T _H 2 some CTL	–	–	–	Growth factor for progenitor hematopoietic cells (multi-CSF)	–	–
Tumor necrosis factor-α (TNF-α)	T _H 1, some T _H 2 some CTL	–	–	Activates, induces NO production	–	Activates microvascular endothelium	Susceptibility to Gram –ve sepsis
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	T _H 1, some T _H 2 some CTL	Differentiation	Inhibits growth?	Activation Differentiation to dendritic cells	↑ Production of granulocytes and macrophages (myelopoiesis) and dendritic cells	–	–
Transforming growth factor-β (TGF-β)	CD4 T cells (T _{reg})	Inhibits growth IgA switch factor	Inhibits growth, promotes survival	Inhibits activation	Activates neutrophils	Inhibits/ stimulates cell growth	Death at ~10 weeks
Interleukin-17 (IL-17)	CD4 T cells (T _H 17) macrophages	–	–	–	Stimulates neutrophil recruitment	Stimulates fibroblasts and epithelial cells to secrete chemokines	–

Figure 9.34 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

De l'entrée du pathogène à sa destruction

1- Les acteurs du système immunitaire

1.1 Leucocytes et organes lymphoïdes

1.2 Molécules solubles

1.3 Molécules membranaires

2- Le déroulement d'une réponse immunitaire

2.1 La première ligne de défense: La réponse inflammatoire

2.2 Les espions de la réponse immunitaire adaptative: les cellules dendritiques

La capture de l'antigène

La maturation des DC et la présentation de l'antigène

2.3 Les fantassins de la réponse immunitaire adaptative : Les lymphocytes

La différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th

La différenciation des Lymphocytes T CD8+ en lymphocytes T cytotoxique

L'activation des macrophages

La différenciation des lymphocytes B

3- La destruction du pathogène

Les récepteurs des cytokines

Structure du récepteur à l'IL-2

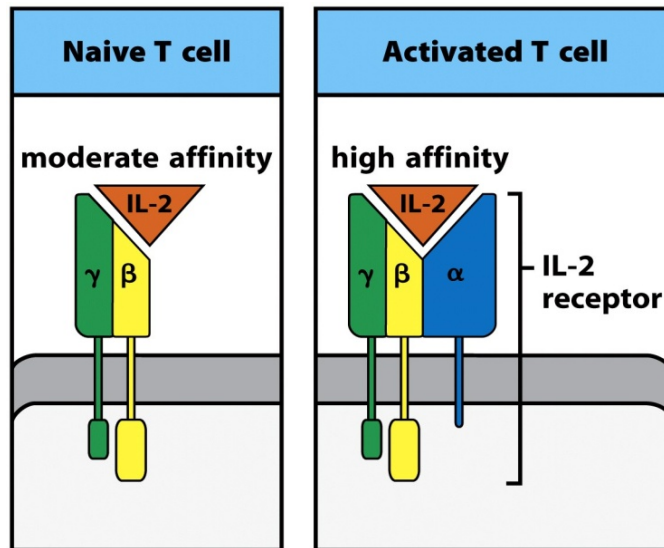


Figure 8-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les différentes familles de récepteurs

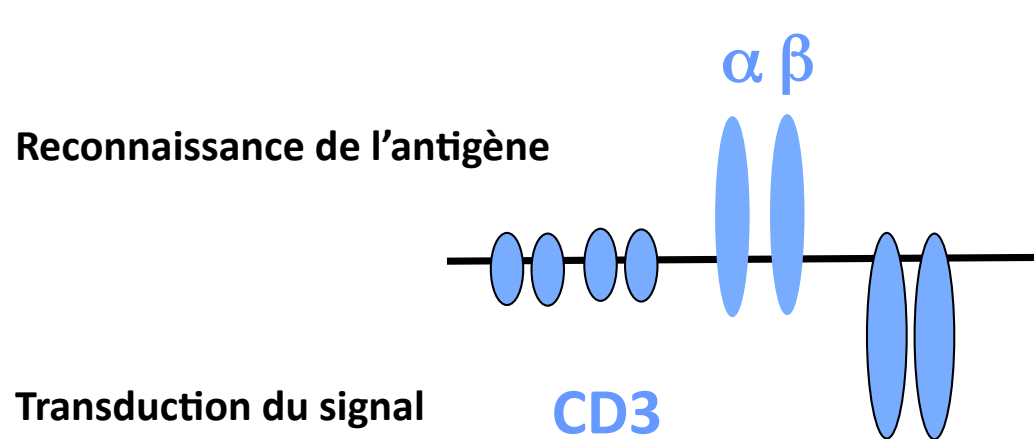
Homodimeric receptors		Receptors for erythropoietin and growth hormone
Heterodimeric receptors with a common chain		Receptors for IL-3, IL-5, GM-CSF, share a common chain, CD131 or β_c (common β chain)
		Receptors for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 and IL-15, share a common chain, CD132 or γ_c (common γ chain). IL-2 receptor also has a third chain, a high-affinity subunit IL-2R α (CD25)
Heterodimeric receptors (no common chain)		Receptors for IL-13, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10
TNF-receptor family		Tumor necrosis factor (TNF) receptors I and II CD40, Fas (Apo1, CD95), CD30, CD27, nerve growth factor receptor
Chemokine - receptor family		CCR1-10, CXCR1-5, XCR1, CX3CR1

Figure 8-35 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les récepteurs spécifiques des lymphocytes

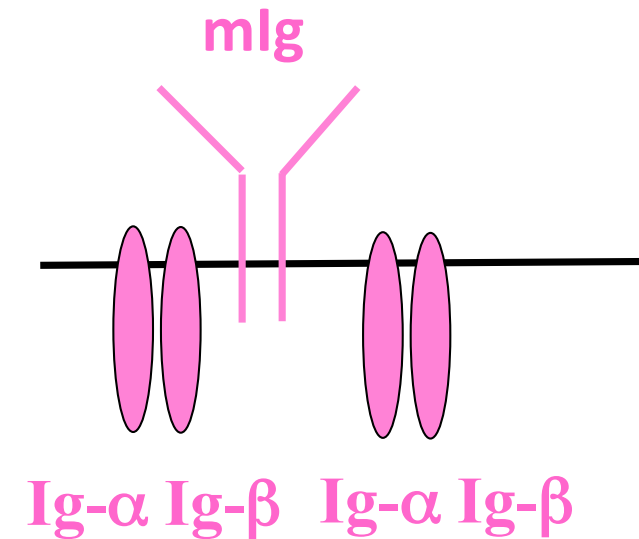
LE RÉCEPTEUR DE LA CELLULE T (TCR)

LE RÉCEPTEUR DE LA CELLULE B (BCR)



Antigène reconnu

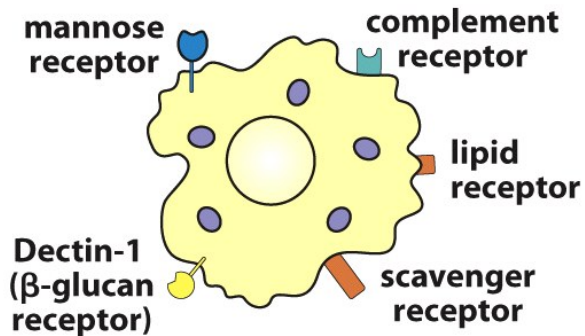
Peptide associé au CMH



Antigène particulaire ou soluble

Les récepteurs aux pathogènes (1/2)

Macrophages have phagocytic receptors that bind microbes and their components



PAMP: Pathogen Associated Molecular Pattern

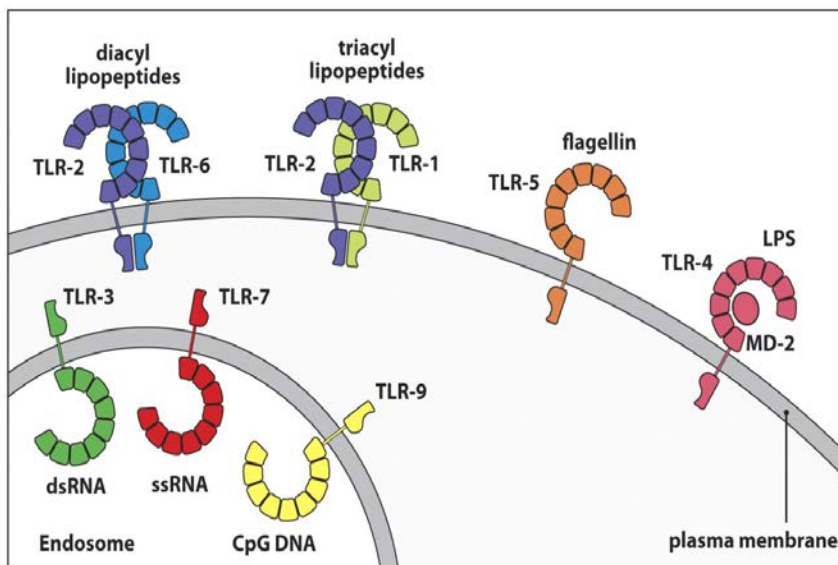


Figure 3.10 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

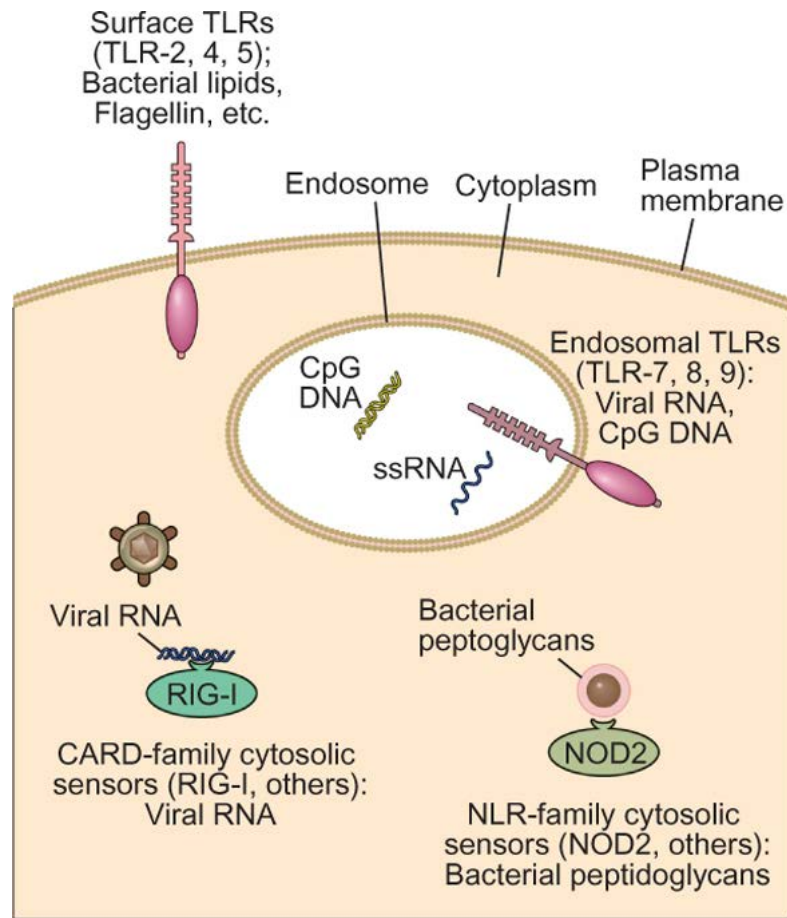
Toll-like receptor	Ligand
TLR-1:TLR-2 heterodimer	Lipomannans (mycobacteria) Lipoproteins (diacyl lipopeptides; triacyl lipopeptides) Lipoteichoic acids (Gram-positive bacteria) Cell-wall β -glucans (bacteria and fungi) Zymosan (fungi)
TLR-2:TLR-6 heterodimer	
TLR-3	Double-stranded RNA (viruses)
TLR-4 (plus MD-2 and CD14)	LPS (Gram-negative bacteria) Lipoteichoic acids (Gram-positive bacteria)
TLR-5	Flagellin (bacteria)
TLR-7	Single-stranded RNA (viruses)
TLR-8	Single-stranded RNA (viruses)
TLR-9	DNA with unmethylated CpG (bacteria and herpesviruses)
TLR-10	Unknown
TLR-11 (mouse only)	Profilin and profilin-like proteins (<i>Toxoplasma gondii</i> , uropathogenic bacteria)

Figure 3.9 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

PRR: Pattern Recognition Receptor

Les récepteurs aux pathogènes (2/2)

EXEMPLES DE PRR INTRACELLULAIRES



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Nods (Nucleotide-binding oligomerisation domain). Nod 1 et Nod 2 reconnaissent des dérivés des peptidoglycanes à la surface des bactéries.

Les récepteurs cytoplasmiques de l'ARN viral, **RIG1** (retinoic inducible gene-1) et **MDA5** (melanoma differentiation-associated gene 5).

Les antigènes

- **antigène** = toute molécule qui peut être reconnue par un récepteur du SI adaptatif
- **épitope** (déterminant antigénique) = zone de contact avec l'anticorps (ou le TCR)
- **immunogène** = qui induit une réponse immune
- **épitopes continus et discontinus**

Épitopes continus (linéaires) et discontinus (conformationnels)

