

Généralités sur le Système Immunitaire

Livre de rappel des bases

IMMUNOLOGIE GENERALE de l'ASSIM:

<http://www.assim.refer.org>

Association des enseignants d'immunologie (ASSIM)

Cliquer sur L2

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 ALTERÉ : 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 Défense de l'Hôte/Agent pathogène

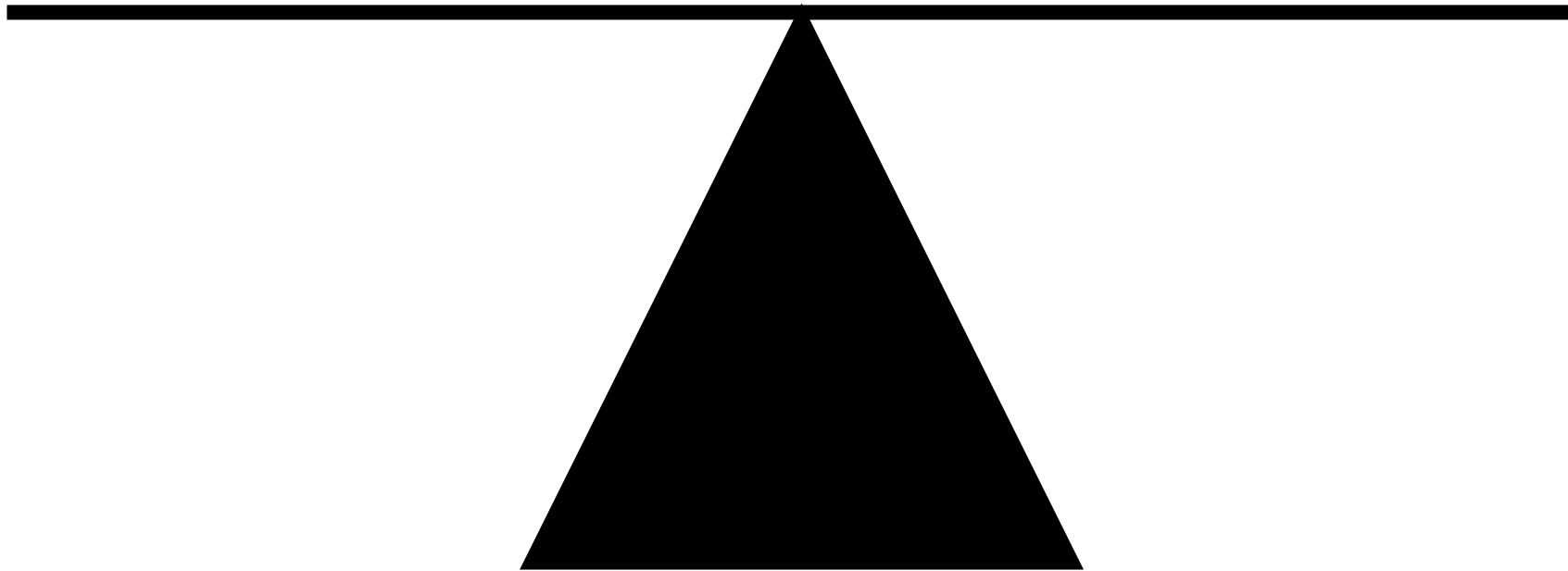
Au cours de l'évolution des êtres vivants sont survenues :

- 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 micro-organismes 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

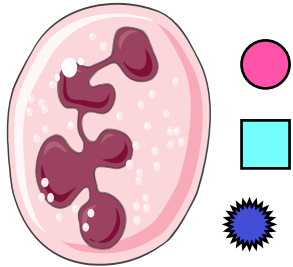


Maladie }

charge infectieuse x virulence
> Capacité protectrice du syst.immunitaire
de l'individu

DIFFERENTS TYPES DE REponses IMMUNITAIRES

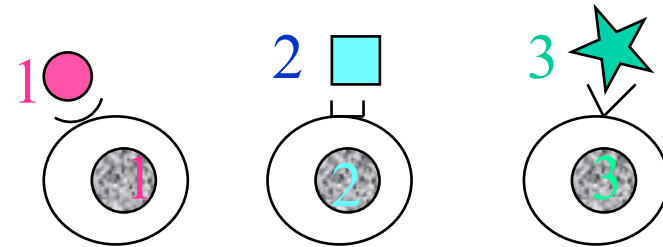
Naturelle = innée
Non spécifique



Immédiate

Barrière cutané-muqueuse
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°

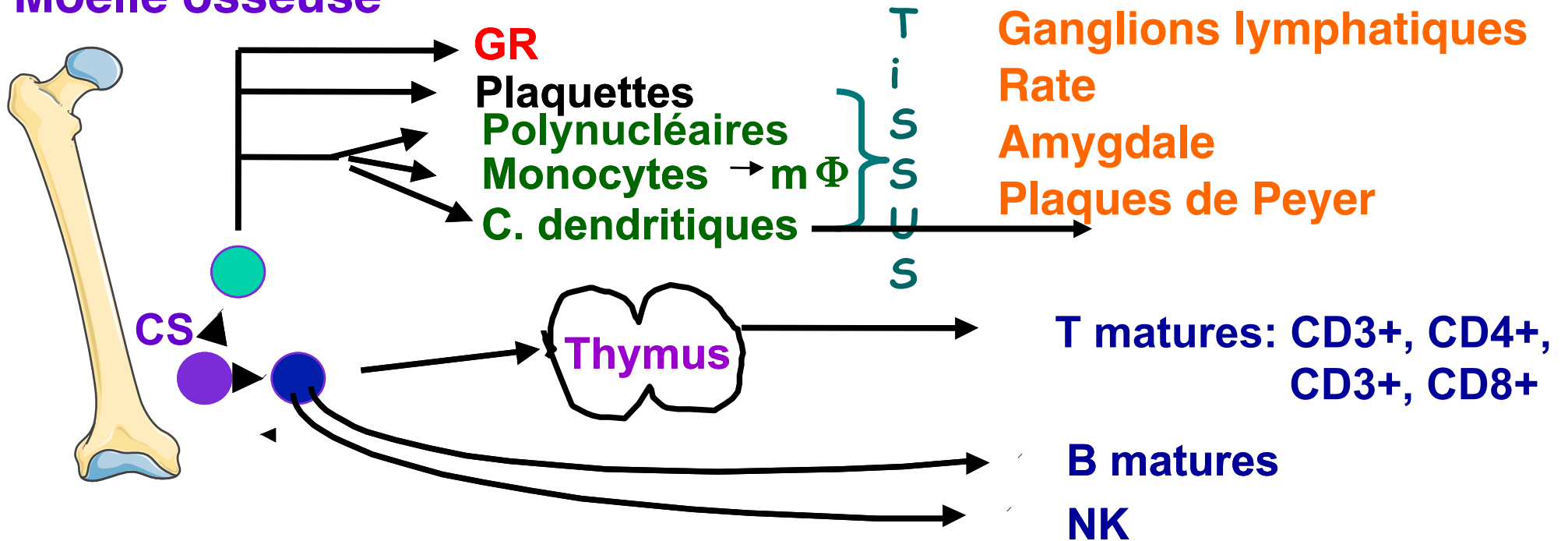
+efficace lors de contacts répétés
base des vaccinations

Lymphos T
Lymphos B
Anticorps

CELLULES ET ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

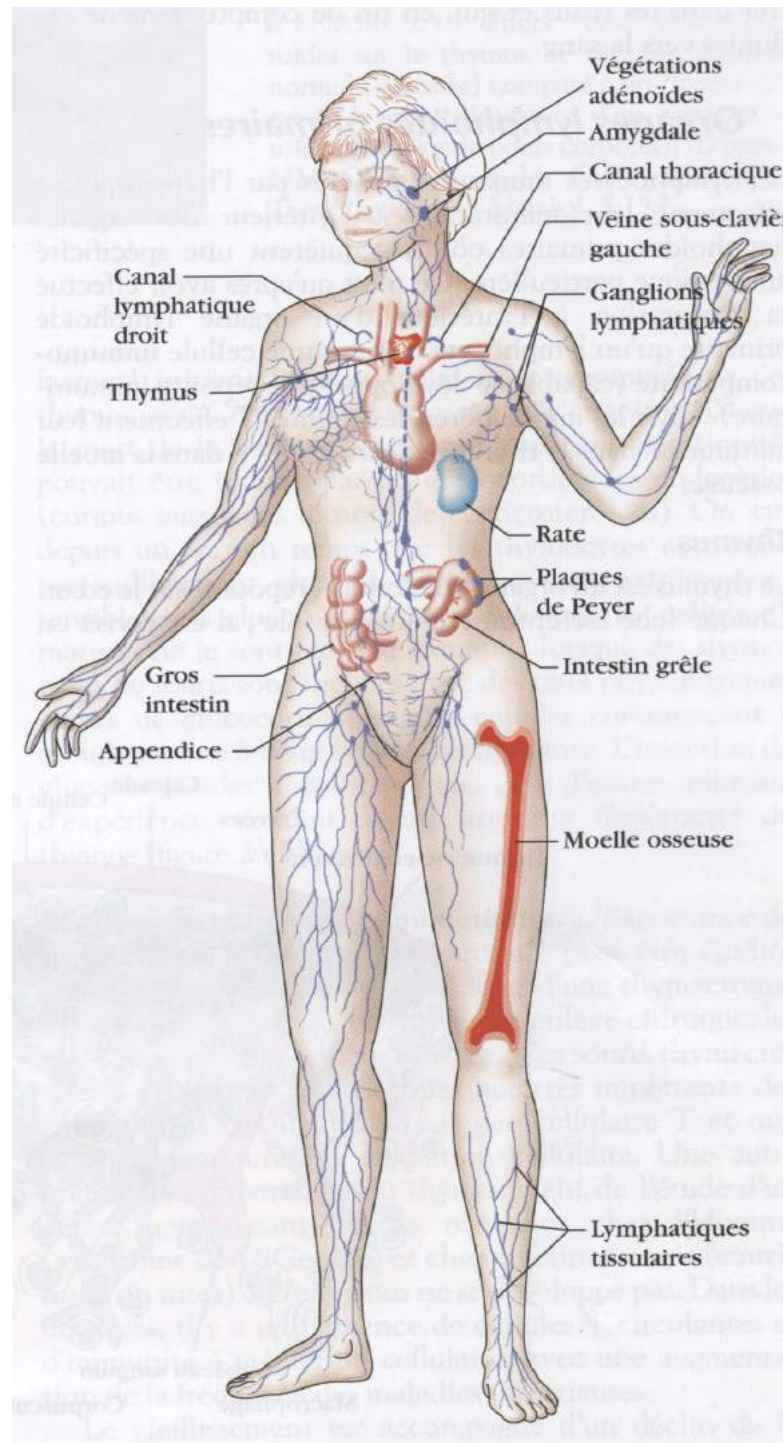
ORGANES CENTRAUX

Moëlle osseuse



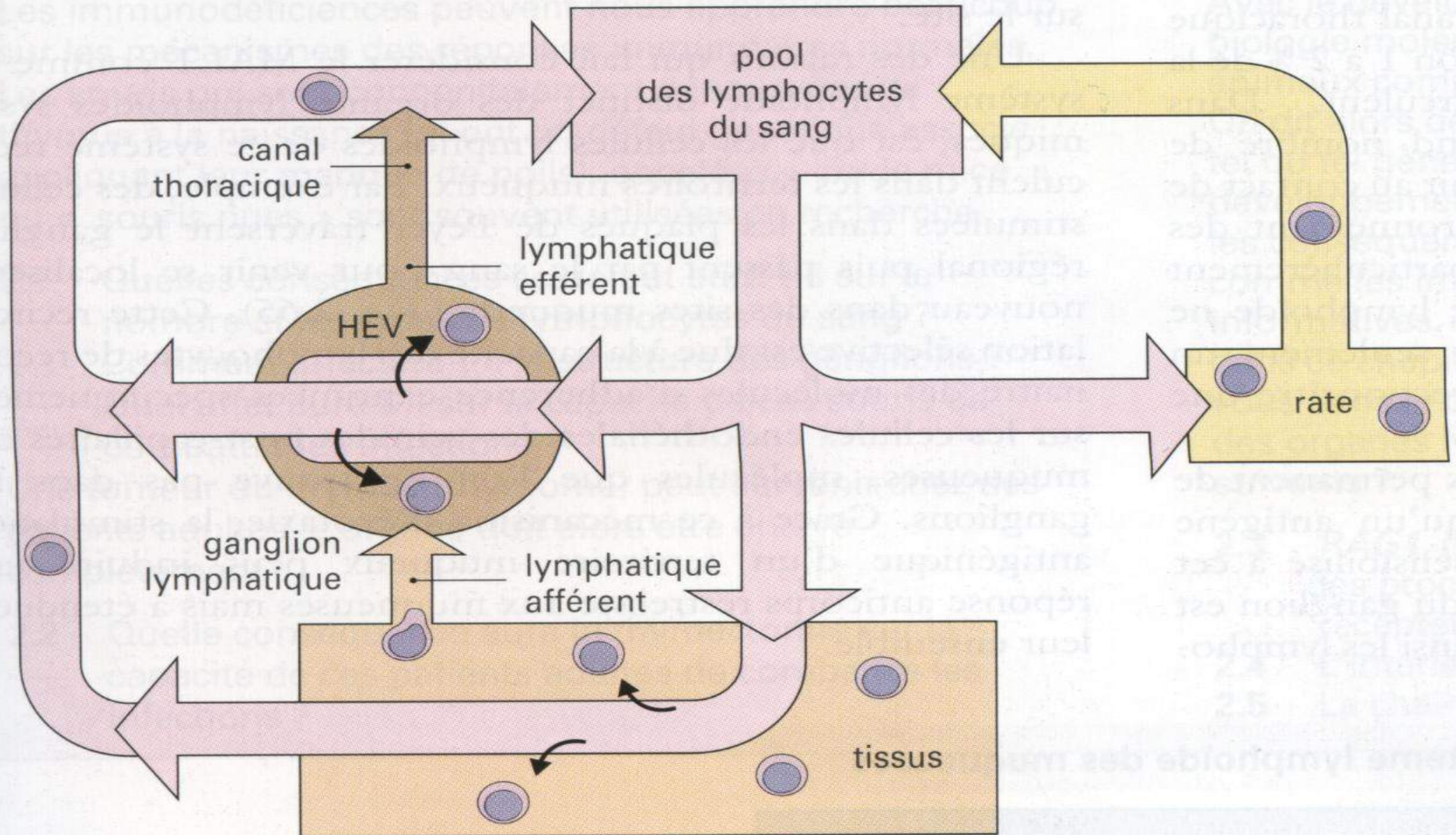
- Organes de maturation et différenciation
- Acquisition de la diversité de reconnaissance de l'Ag
- Tolérance

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



Systeme lymphoide chez l'homme

Trafic lymphocytaire



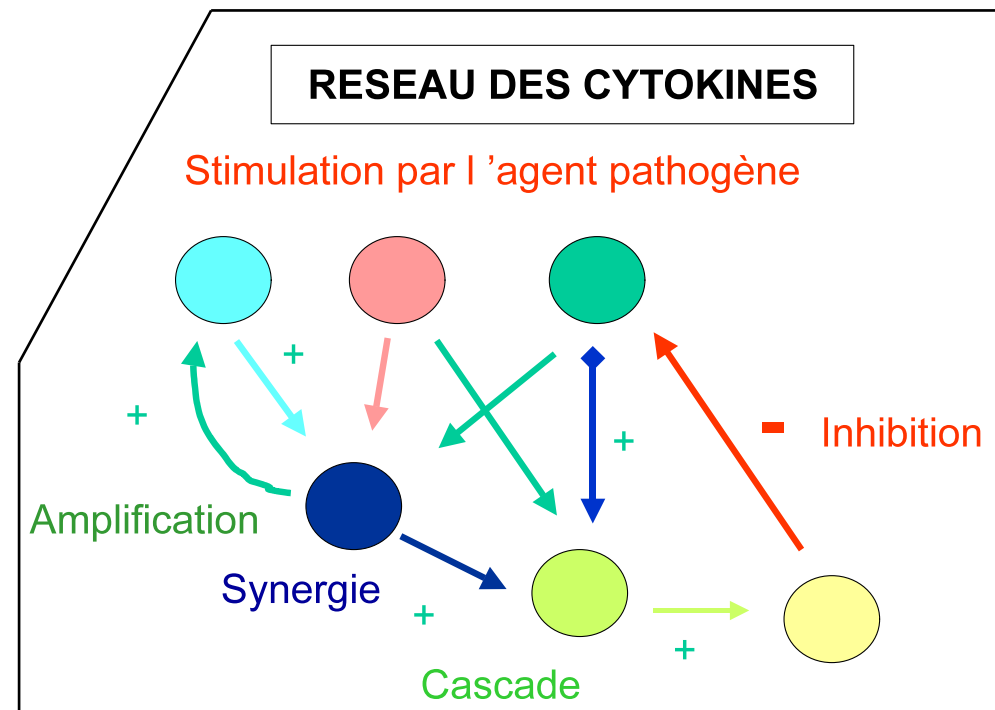
LOCALISATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

Réponses immunitaires innées: déclenchement au niveau
des tissus

Réponses immunitaires adaptatives: induction dans les
organes lymphoïdes
disséminés

Définitions: Cytokines

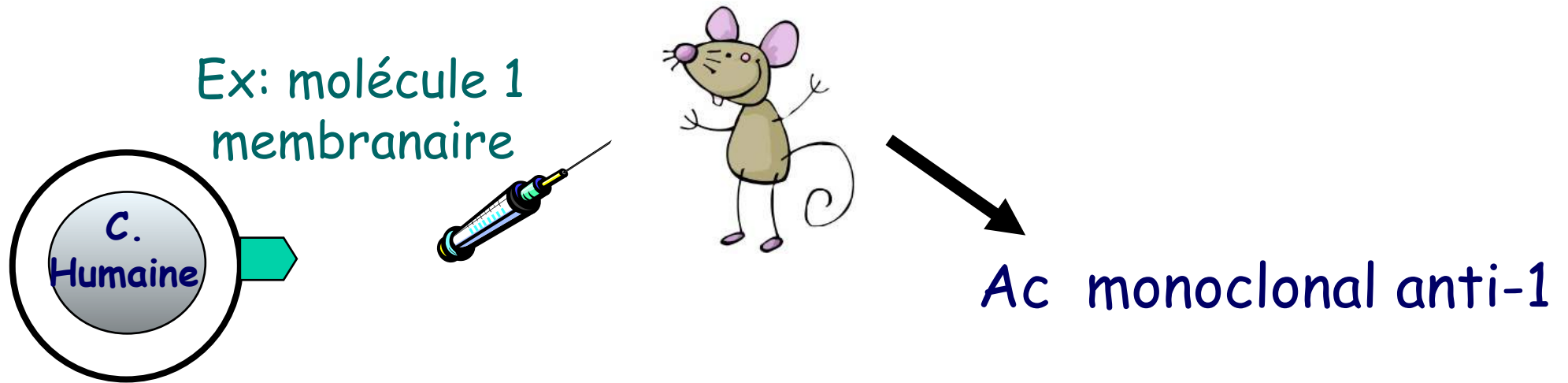
- Polypeptides synthétisés par des cellules et régulant le comportement cellulaire (activation, prolifération, différenciation) en se liant sur des récepteurs qui leur sont spécifiques.
- Se situent au sein d'un réseau complexe d'interactions positives et négatives, qui jouent un rôle majeur dans l'homéostasie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



Identification cellulaire : morphologie, fonctions, marqueurs cellulaires

Définitions: CD

CD = Classes de différenciation



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

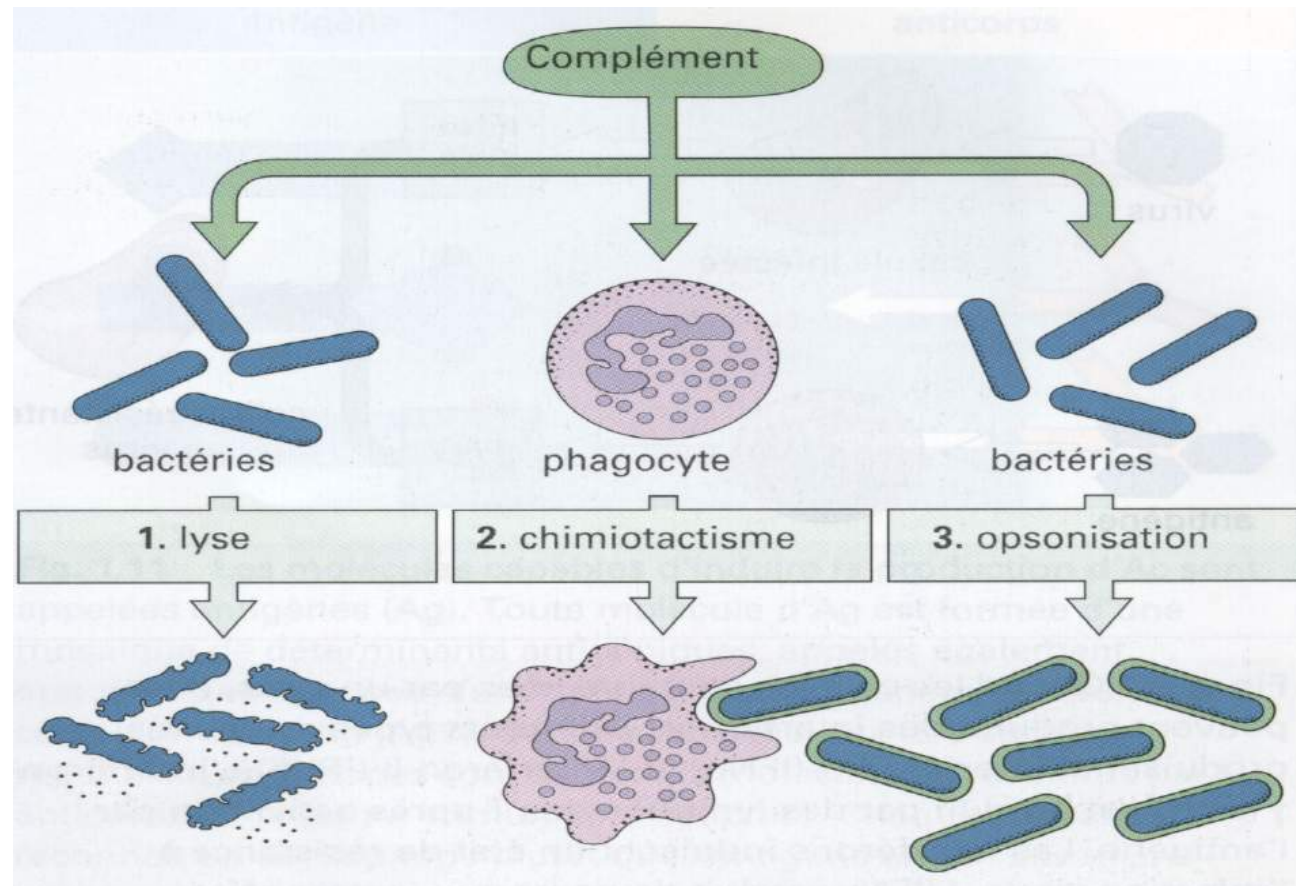
Par extension, la molécule est désignée par CD suivi d'un N° (1 à x).

I-caractéristiques de l'Immunité innée

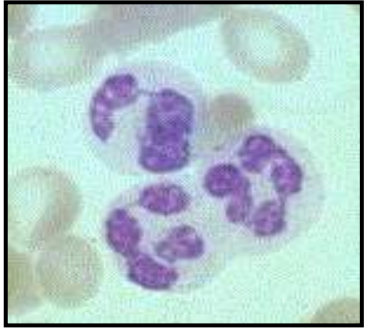
- Immédiate
- Rapide
- Sans mémoire immunologique
- Peu spécifique mais constitue une 1ère étape de discrimination entre le Soi et le Non Soi
- Coopère avec l'immunité adaptative et la régule

Rôle du complément dans la défense anti-bactérienne

Système 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.

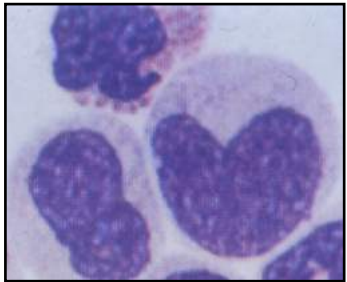


Quelques cellules de l'Immunité Innée



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, $\frac{1}{2}$ vie courte.

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

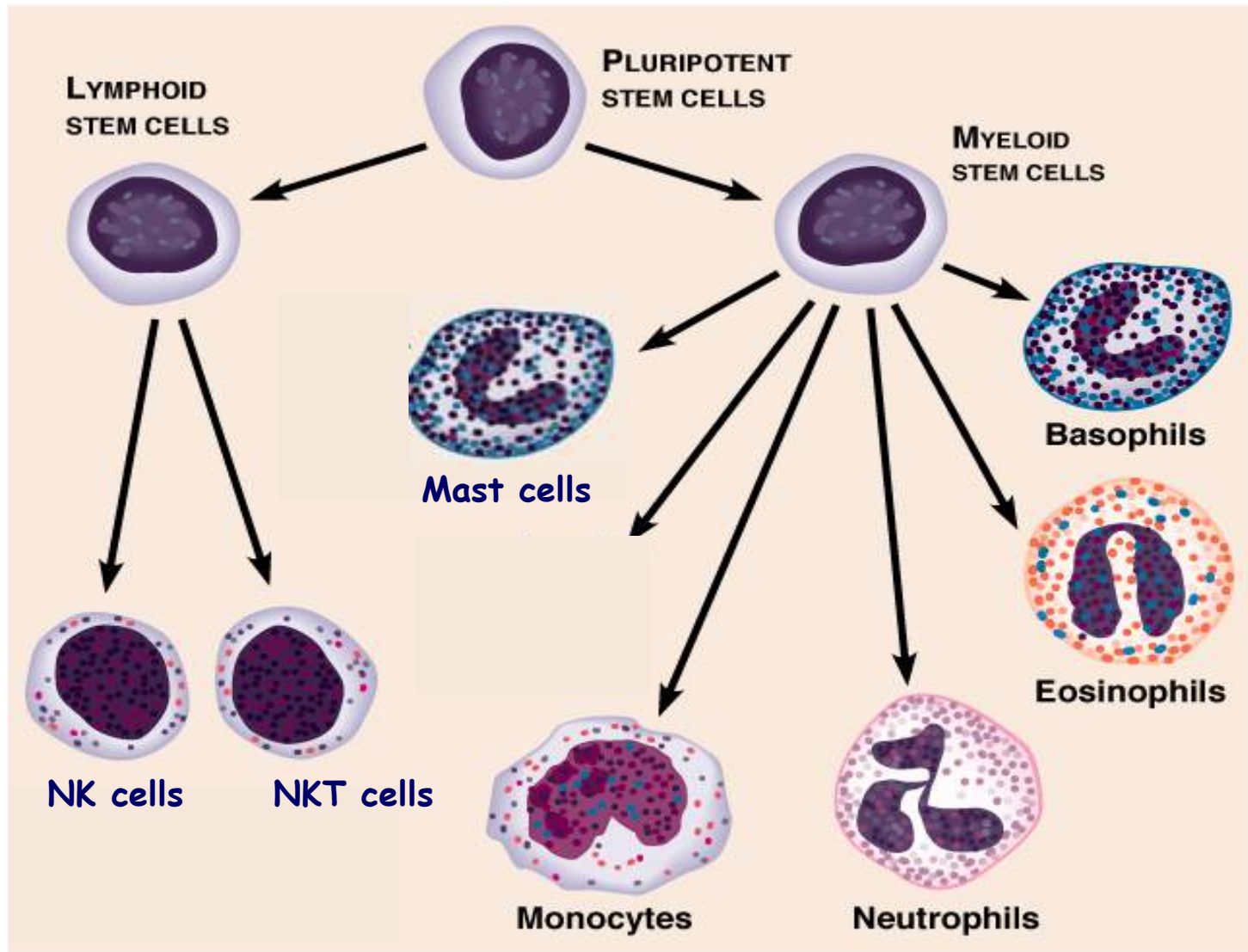


Monocytes: cellules phagocytaires mononucléées; 2^{ème} ligne de défense; tuent bactéries à x intracellulaire, produisent de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation, C. Présentatrices d'Ag, se transforment en macrophages résidents dans les tissus qui possèdent des caractères dépendants du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

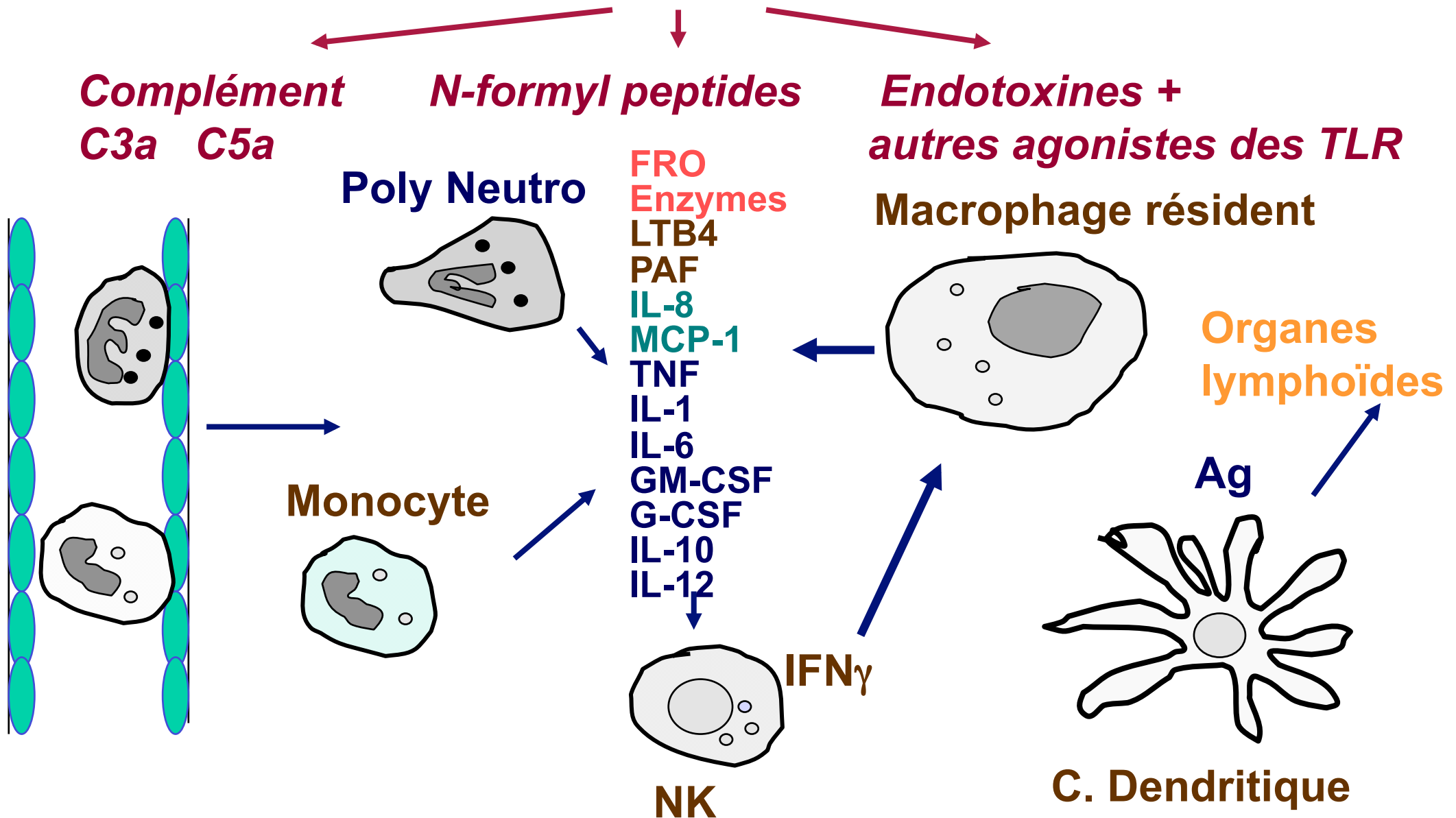


Cellules Natural Killer: Non phagocytaires, Tuent des cellules infectées et malignes ("soi altéré"). Cellules de veille anti-tumorale. Secrètent IFN- γ , TNF- α .

Cellules de l'Immunité Innée

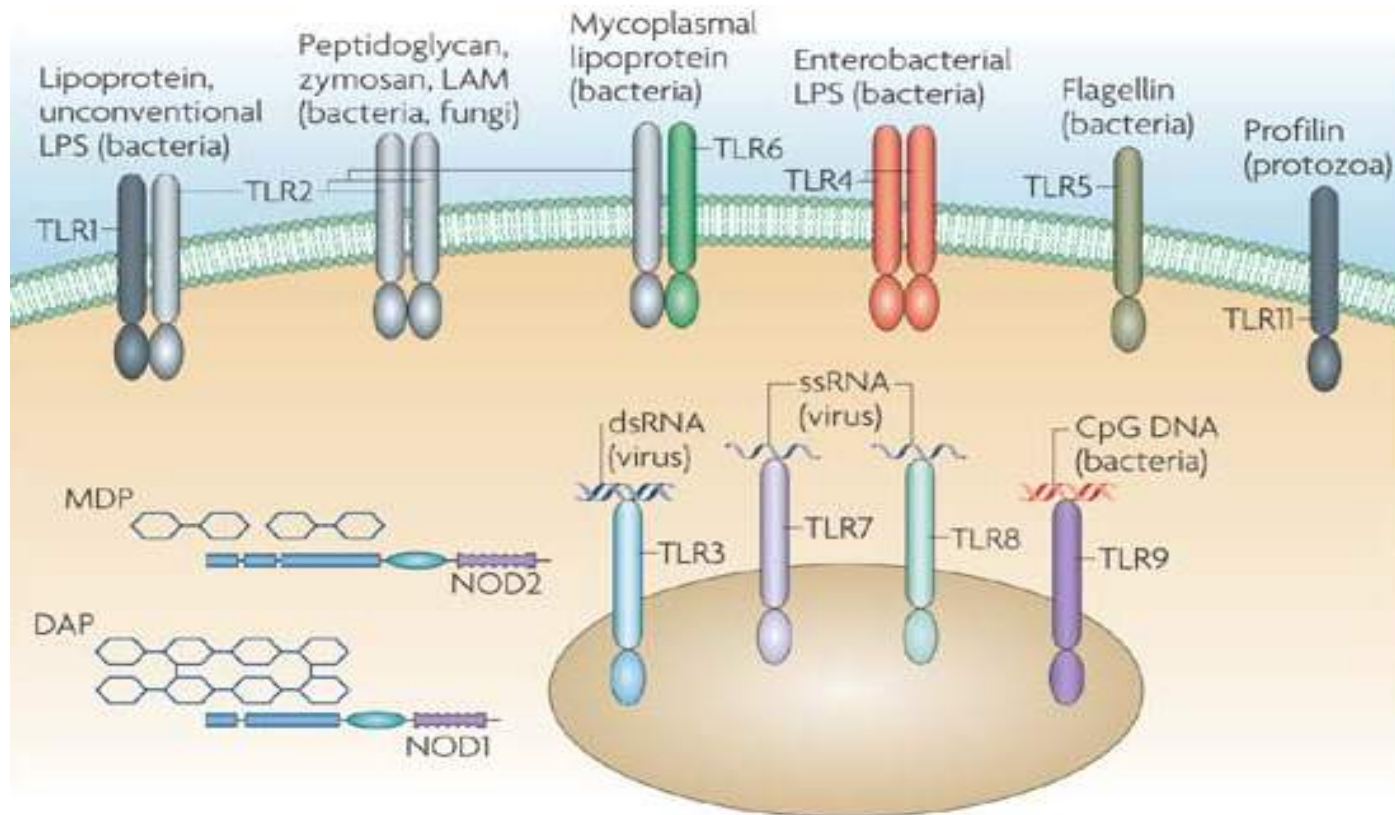


Immunité innée déclenchée rapidement par l'entrée de l'agent pathogène qui émet des signaux de danger. Par ex:



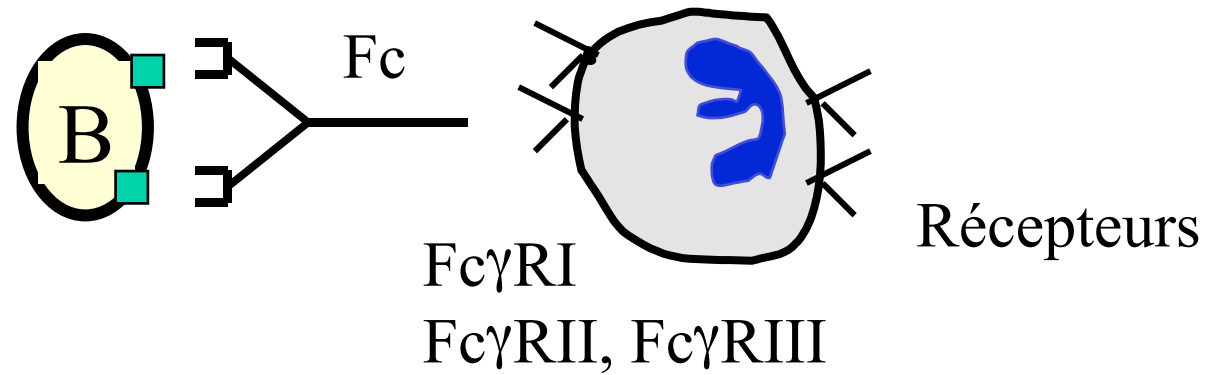
Sur une même cellule plusieurs récepteurs (« Pattern Recognition Receptors = PRR ») qui reconnaissent des motifs des agents pathogènes conservés au cours de l'évolution (« Pathogen-associated-molecular-patterns » = PAMPs) ou des signaux de danger.

Ex de PRR « Toll-Like-Réceptors »

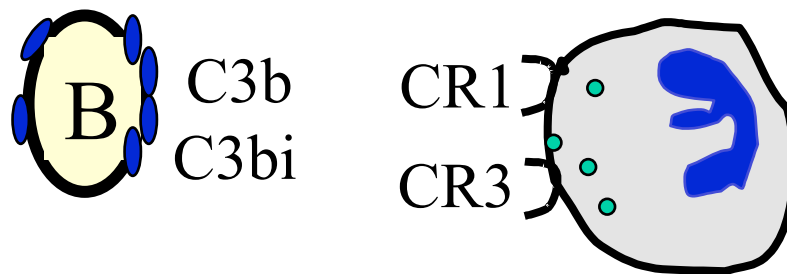


Adhérence facilitée par les opsonines

A- Les Immunoglobulines de classe G (IgG1 et IgG 3)



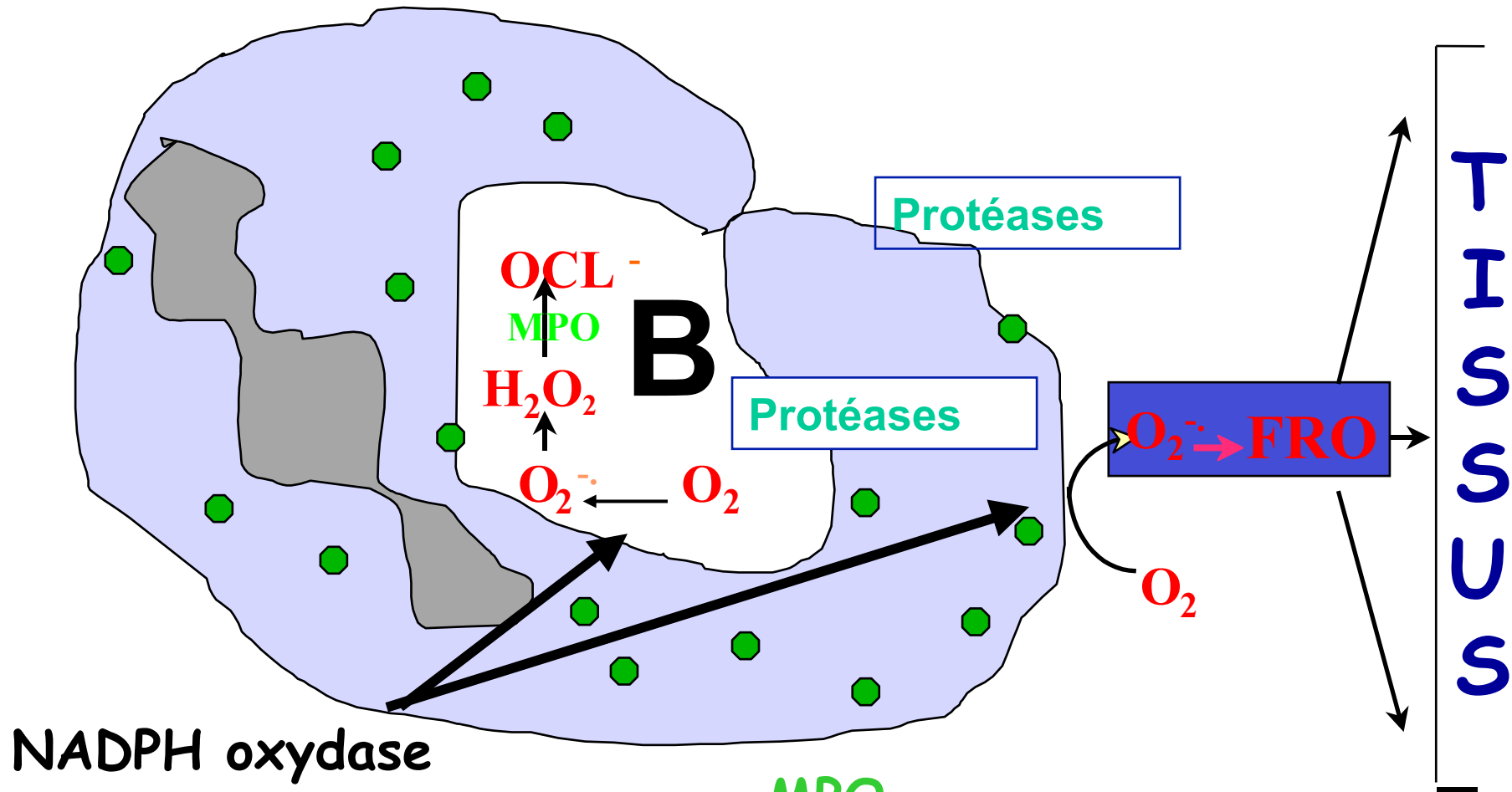
B- Les protéines dérivés du C3 du Complément



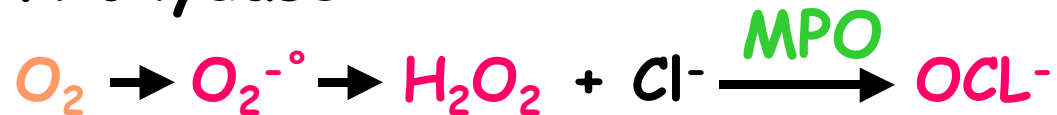
B: bactéries

CR3= CD11b/CD18
Récepteurs

PHAGOCYTOSE ET EXPLOSION OXYDATIVE DU PN



NADPH oxydase



Défense immunitaire
[anti-bactérienne
anti-fongique]

→ Lésions tissulaires
PR, vascularites, Crohn, ...

Cellule Dendritique = lien entre Immunité innée et Immunité adaptative

**Agents pathogènes = NON SOI
± détruits**

Gram-



Gram+



Fungi



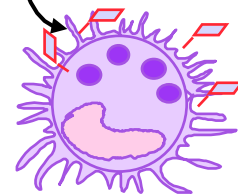
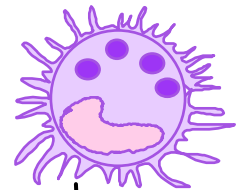
Virus



Motifs conservés au cours de l'évolution qui sont reconnus par les récepteurs des cellules de l'I° innée: « **Toll Like Recepteurs** »

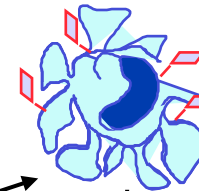
I. innée →

cytokines



Processus de maturation

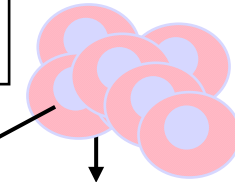
**C.dendritique immature:
phagocytaire**



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

cytokines

Activation des Lymphos T



CD8

CD4

Réponses innées

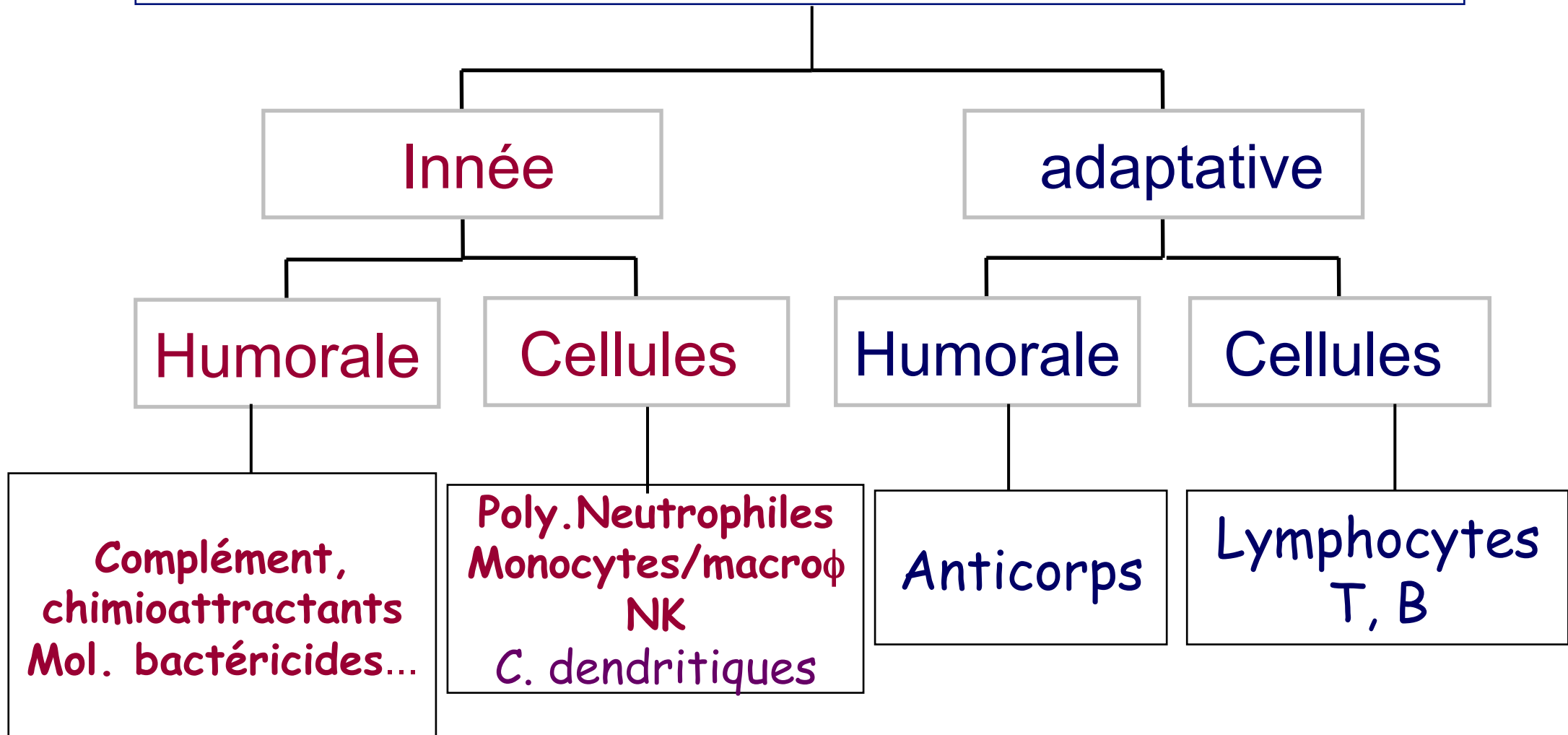


Réponses adaptatives

Tissus

**Organes lymphoïdes
périphériques**

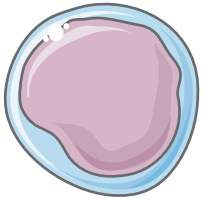
Composants de l'immunité innée et adaptative (après franchissement des barrières)



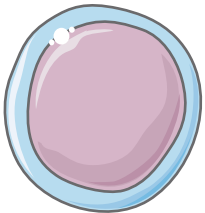
II- Caractéristiques de l'Immunité adaptative

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

Cellules de l'immunité adaptative



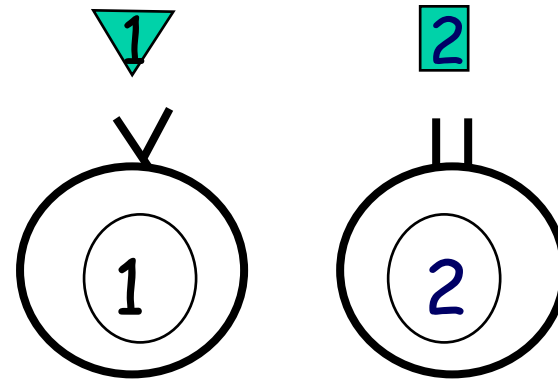
- **Lymphocytes B (CD19+)** $\Rightarrow$ **plasmocytes** sécrètent des immunoglobulines à fonction anticorps, permettant l'élimination de microorganismes à multiplication extracellulaire



- **Lymphocytes T (CD3+)**
 - T « **helper** » ou « **auxiliaire** » (**marqueur CD4**) « aidant » la prolifération et la maturation d'autres cellules (B dans la production d'Ac Prolifération et maturation des T cytotoxiques)
 - T « **cytotoxiques** » (**marqueur CD8**) permettant la destruction de d'agents pathogènes à multiplication intracellulaires (virus).
 - T « **Régulateurs** » **CD4+ et CD8+**

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.

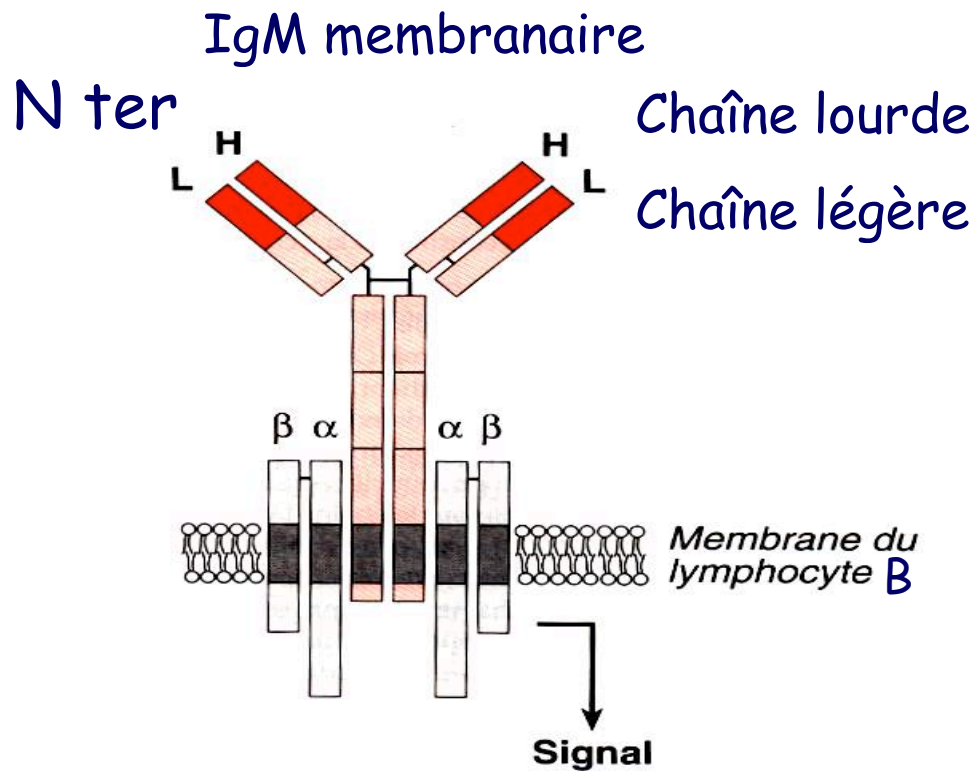
- 10^8 spécificités $\neq$ de Ly. B
- 2×10^7 spécificités $\neq$ de Ly. T

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

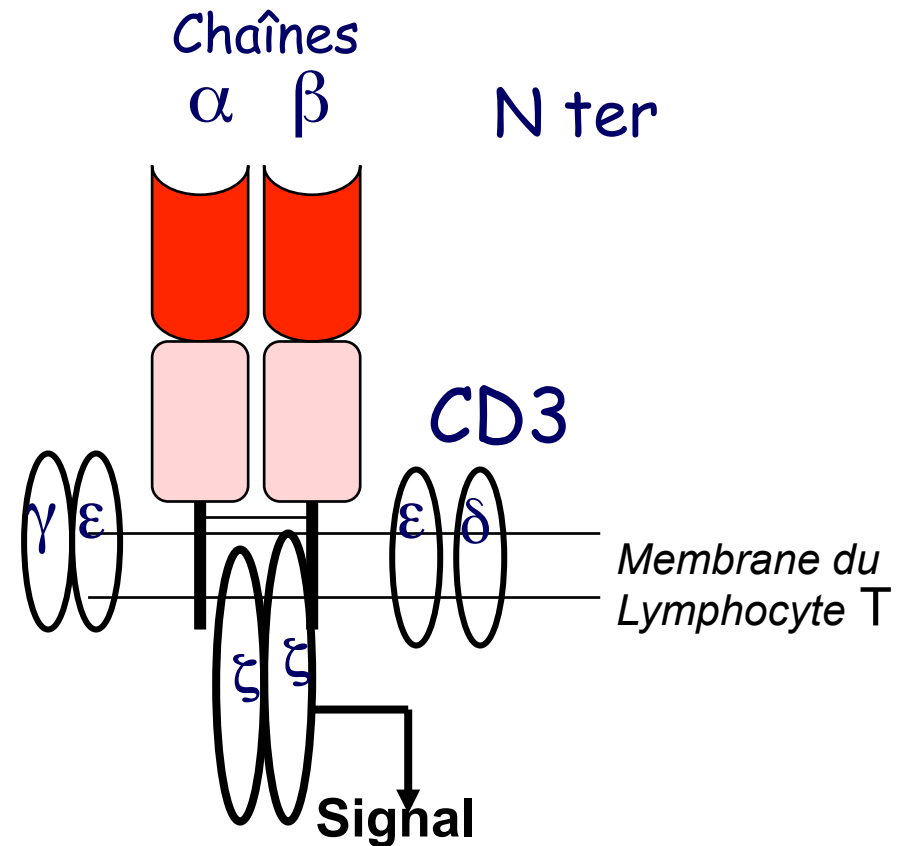


Lympho B



Récepteur B à l'antigène (BcR)

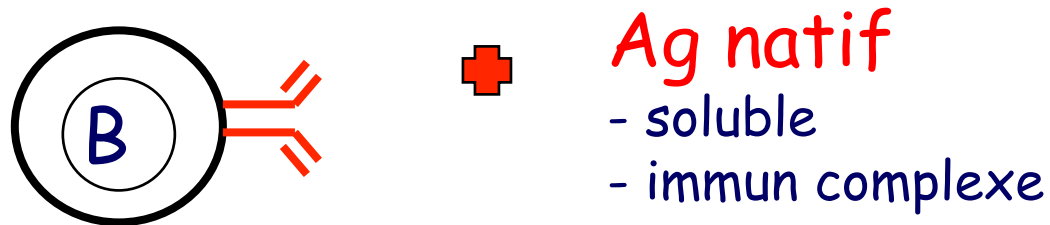
Lympho T



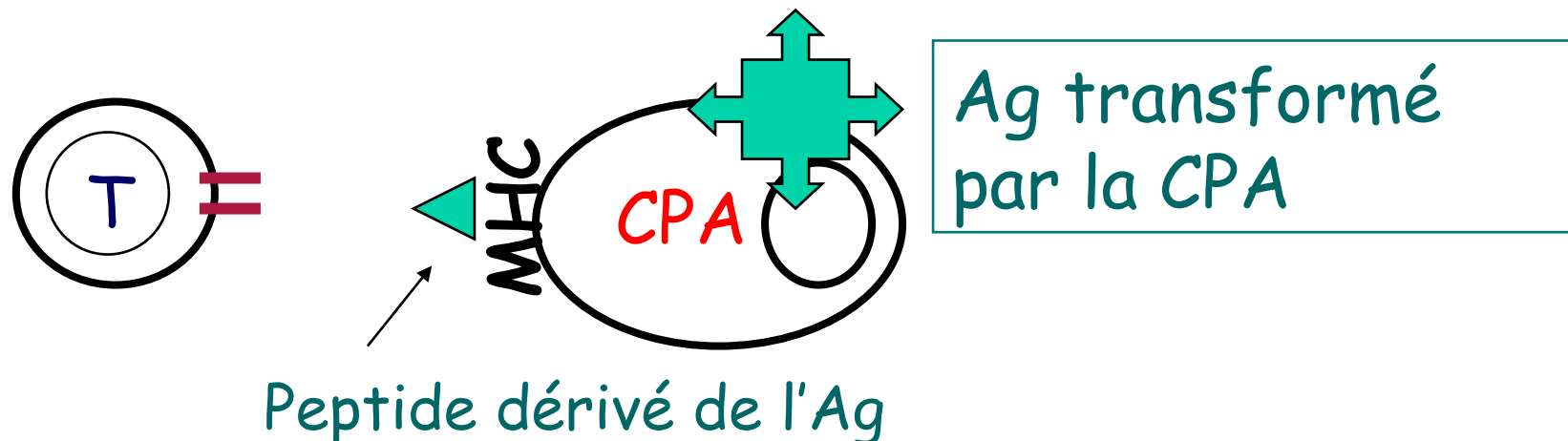
Récepteur T à l'antigène (TcR)

Récepteurs de reconnaissance spécifiques de l'antigène (suite)

BcR: reconnaissance d'un Ag natif



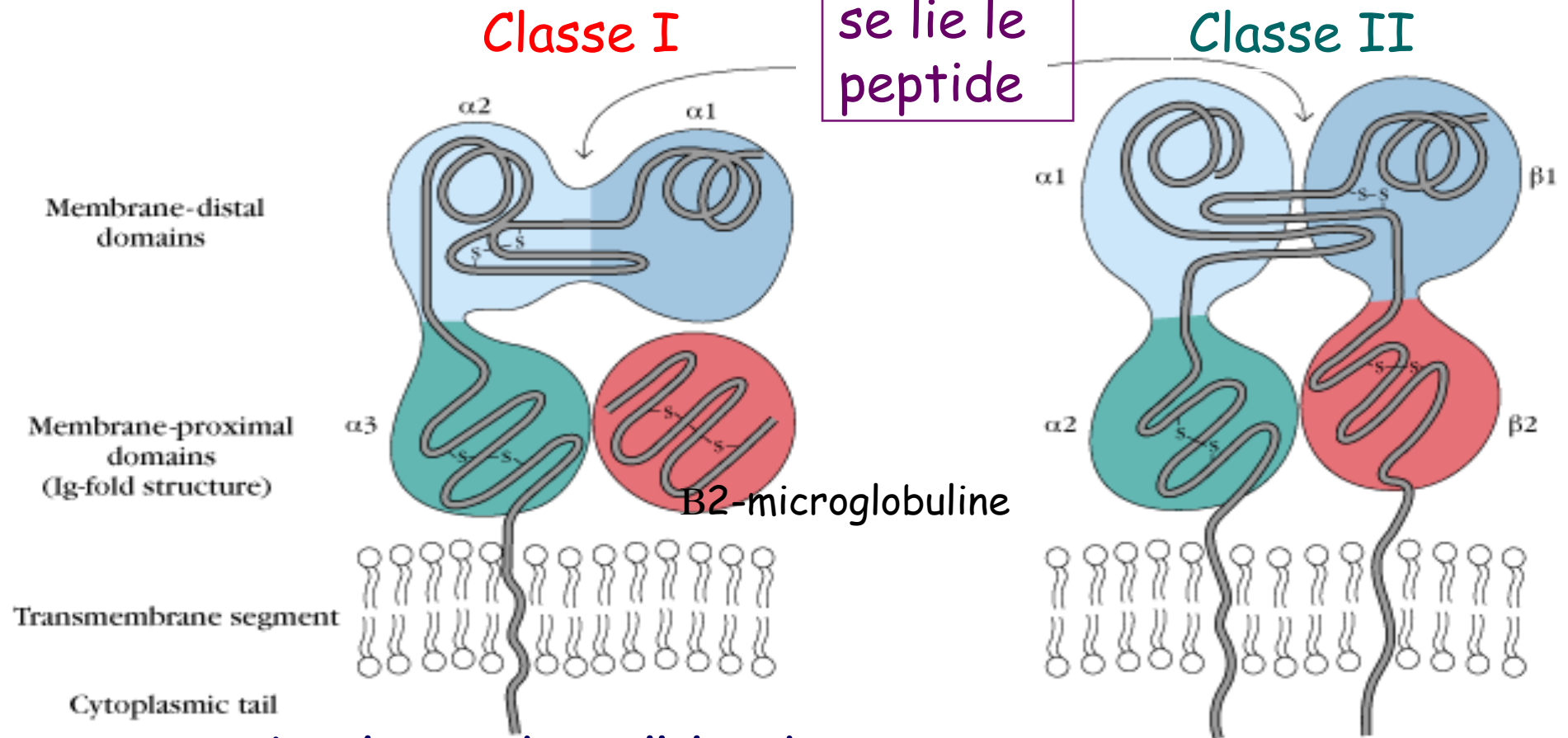
TcR : reconnaissance d'un peptide dérivé de l'Ag transformé par une c. présentatrice d'Ag (CPA) et présenté par les Molécules d' Histocompatibilité (MHC)



Molécules d'Histocompatibilité (MHC) = HLA chez l'homme

- Extrême polymorphisme
- Signe l'identité biologique d'un individu.
- Présentation de l'Ag aux LT

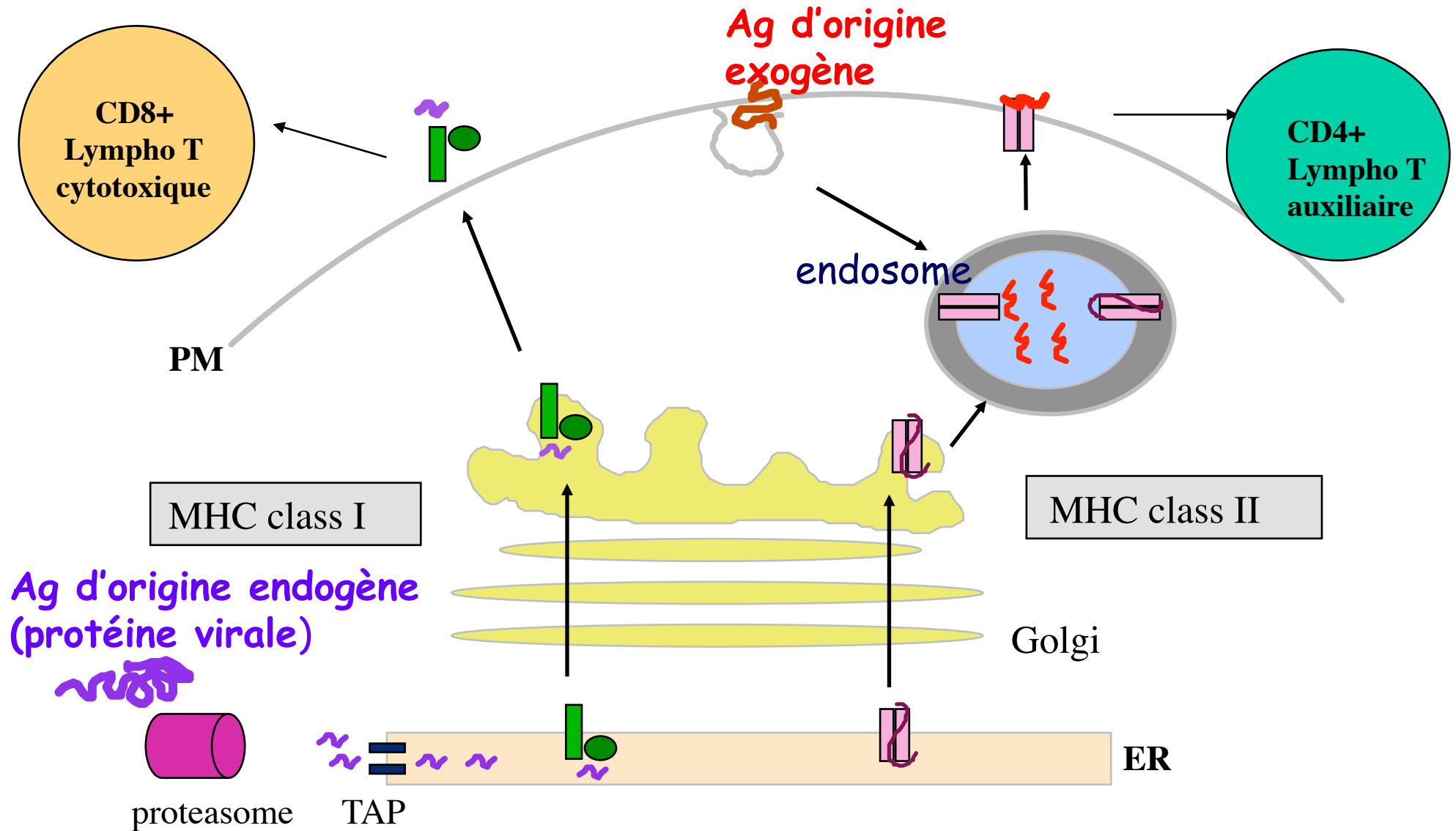
Sillon où se lie le peptide



La plupart des cellules de l'organisme sauf GR...;

Cellules présentatrices d'Ag: C. dendritique, Mono/Mφ, LymphoB

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

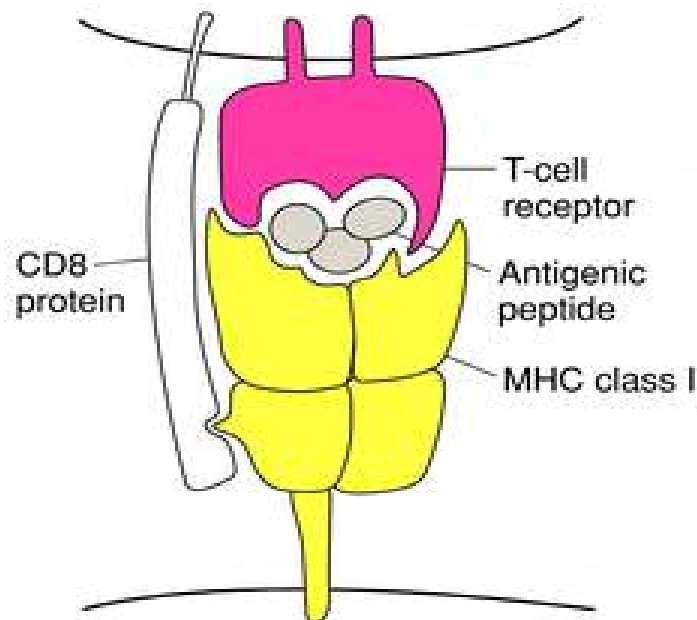


+ présentation croisée= Ag exogène sur classe I

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

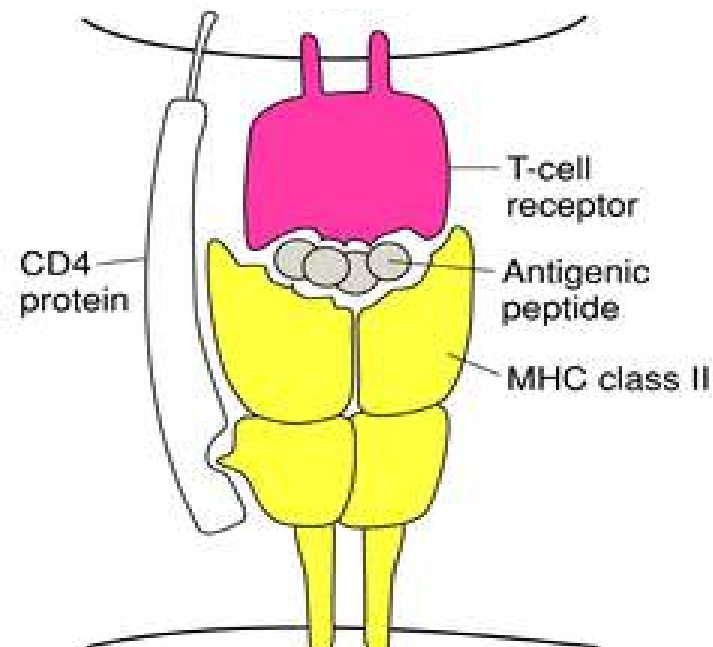
Les lymphos CD4⁺ reconnaissent les peptides associés aux MHC de classe II

Lympho T CD8⁺



Cellule épithéliale
infectée

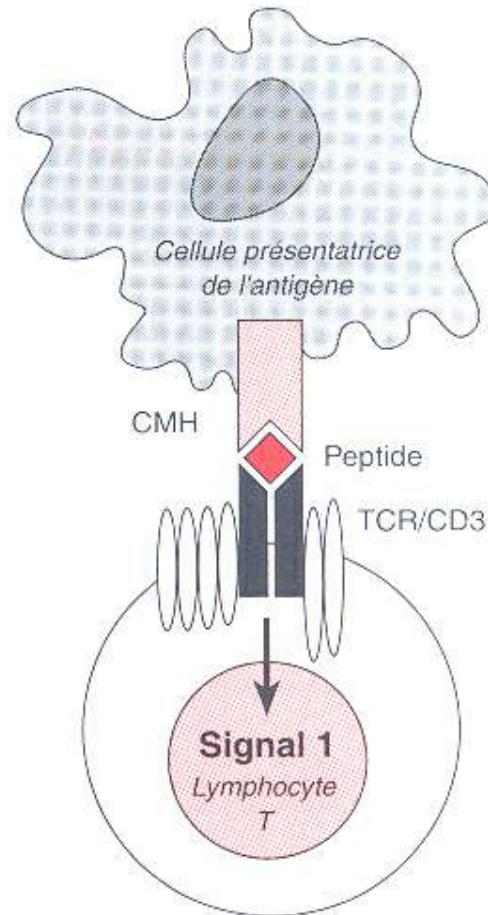
Lympho T CD4⁺



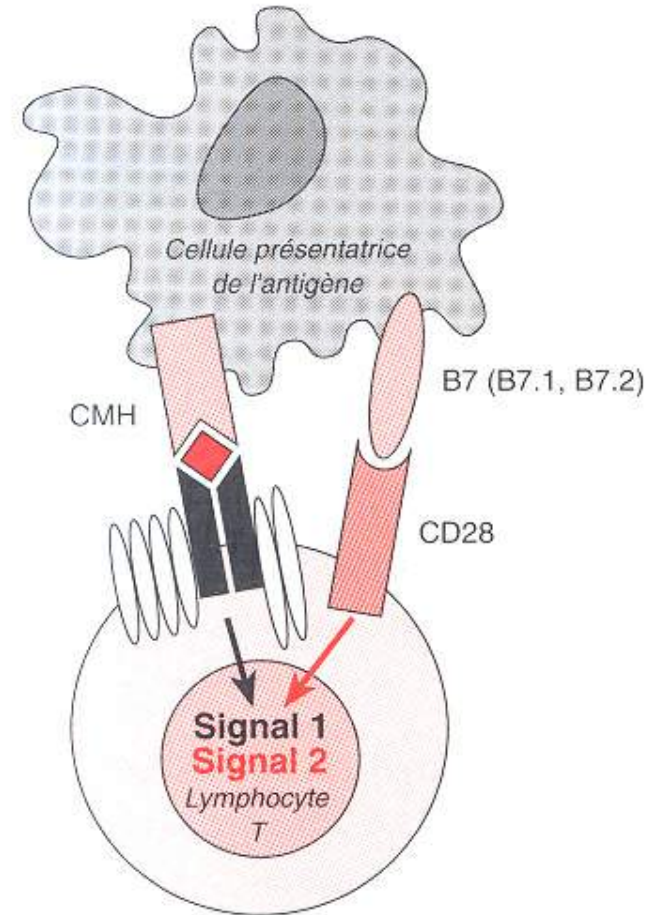
Cellule présentatrice
d'Ag

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



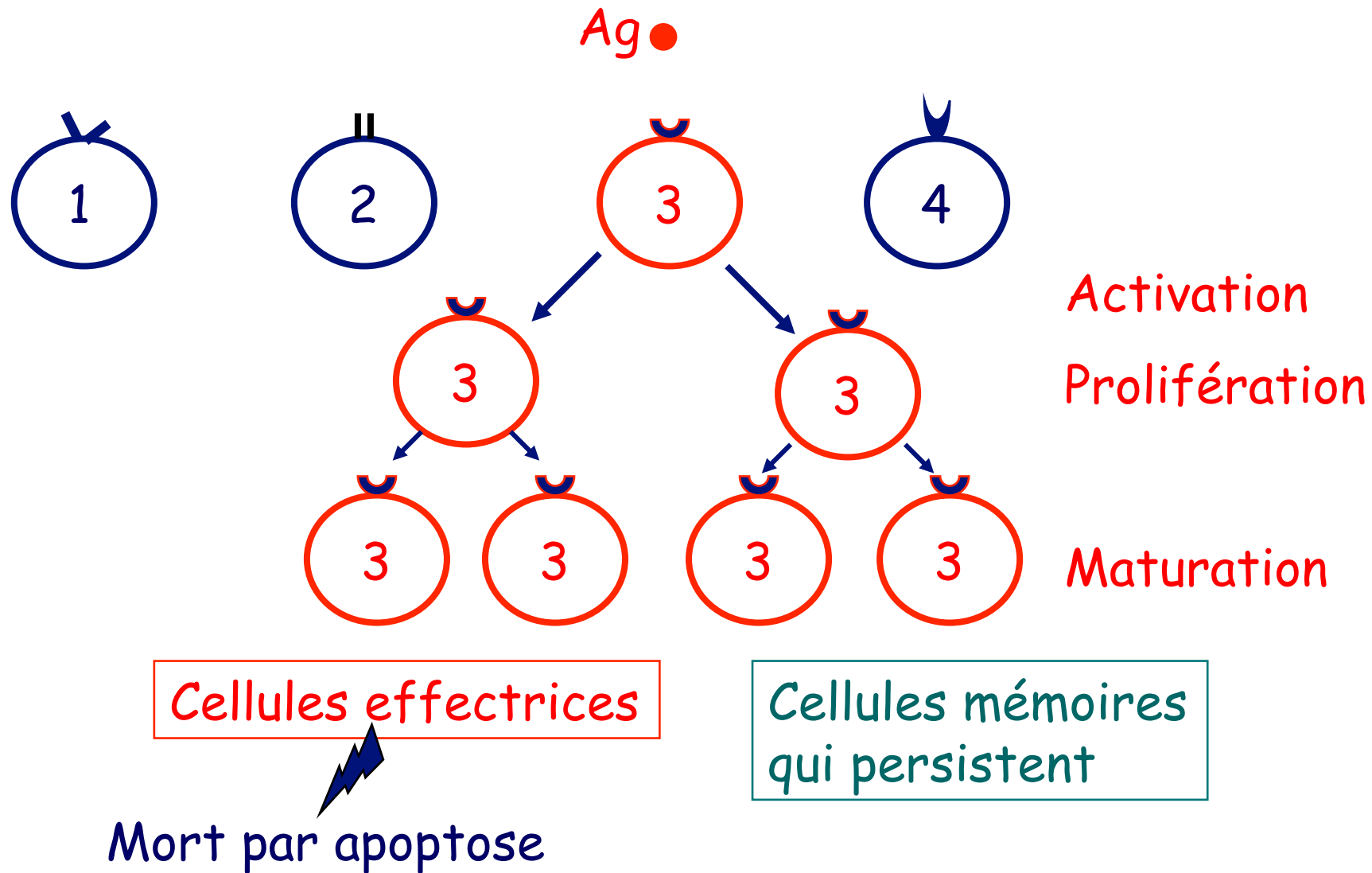
Au moins deux signaux pour
Activation lymphocytaire

Sélection et expansion clonale

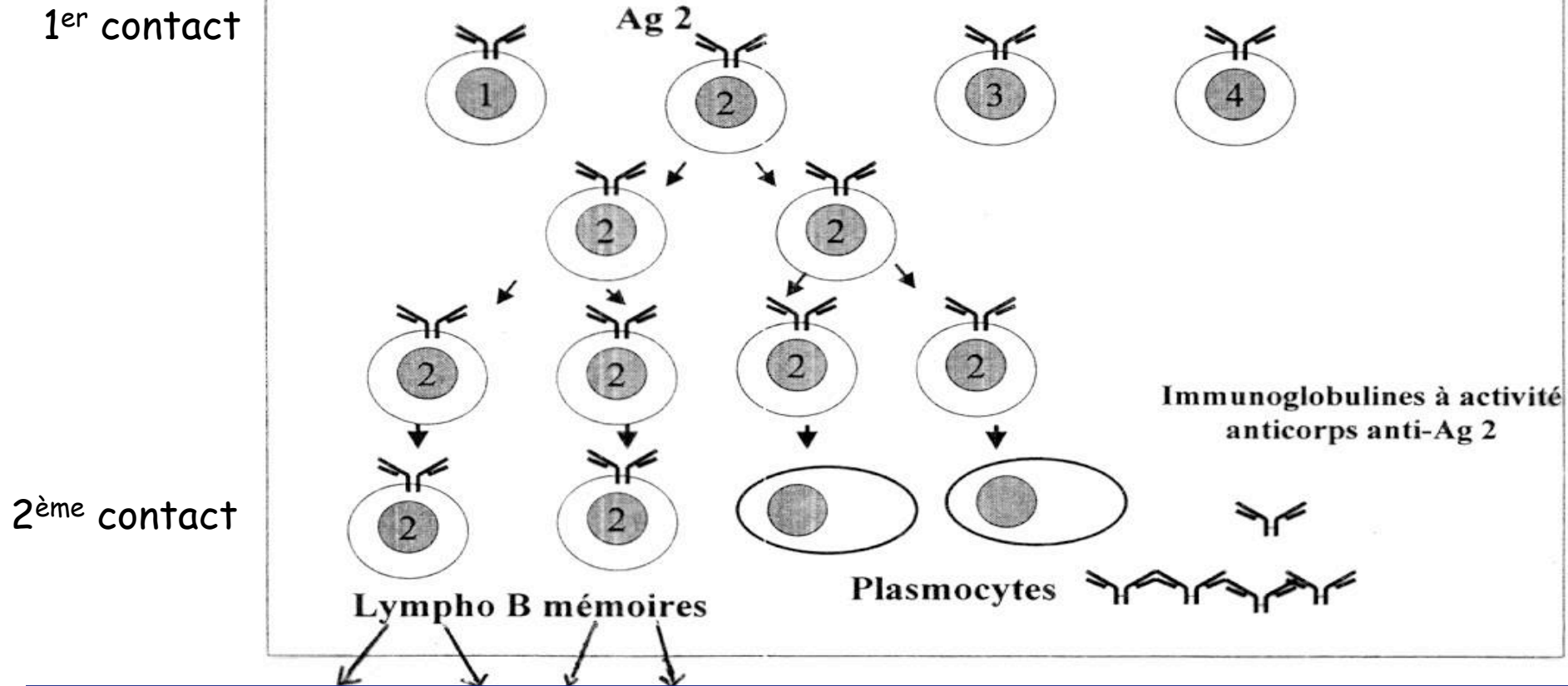


- cellules effectrices
- cellules mémoires

Même spécificité
que le clone initial



Expansion d'un clone lymphocytaire B



n lymphos mémoires + n plasmocytes sécrétant Ac anti-Ag2

Lors du 2^{ème} contact avec l'antigène:

-Expansion de cellules mémoires plus nombreuses avec meilleure affinité pour l'antigène:

→ Réponse + rapide, + intense
basée sur la mémoire spécifique de l'antigène

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
pivôts de l'immunité adaptative
TH1/TH2/TH17

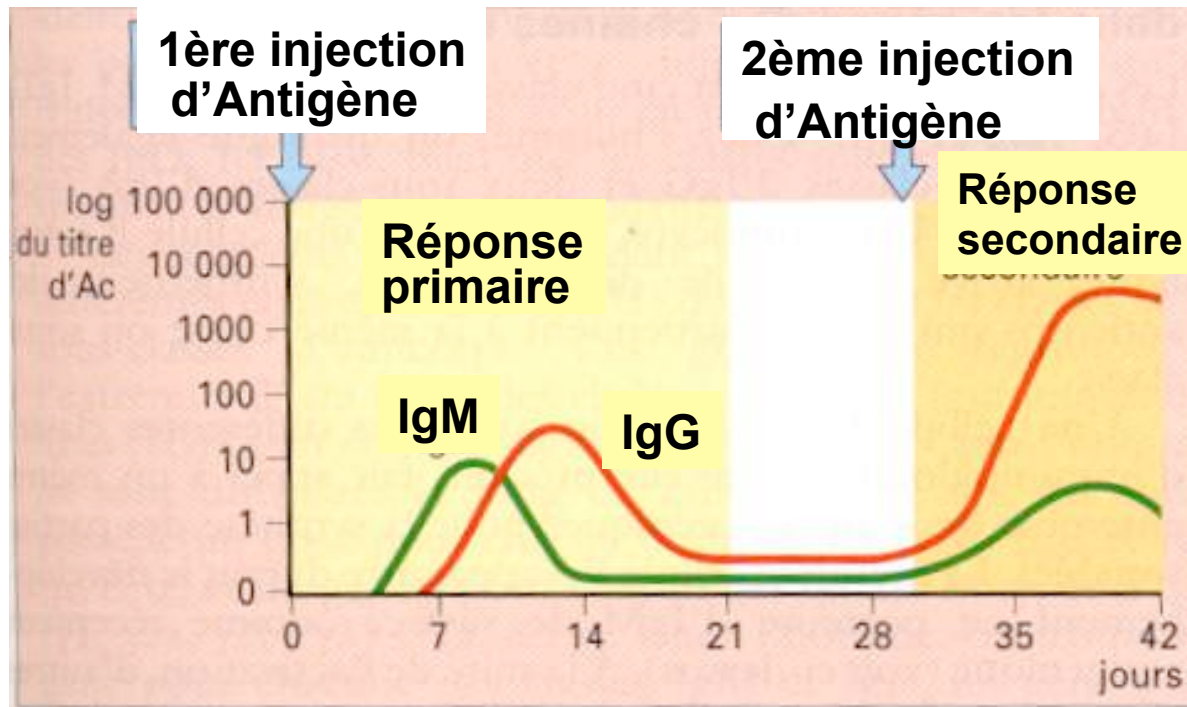
- cellules mémoires: CD4+ de même spécificité que

Lymphos T CD8+ = • cellules effectrices: lymphos T cytotoxiques

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

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

Antigène thymodépendant

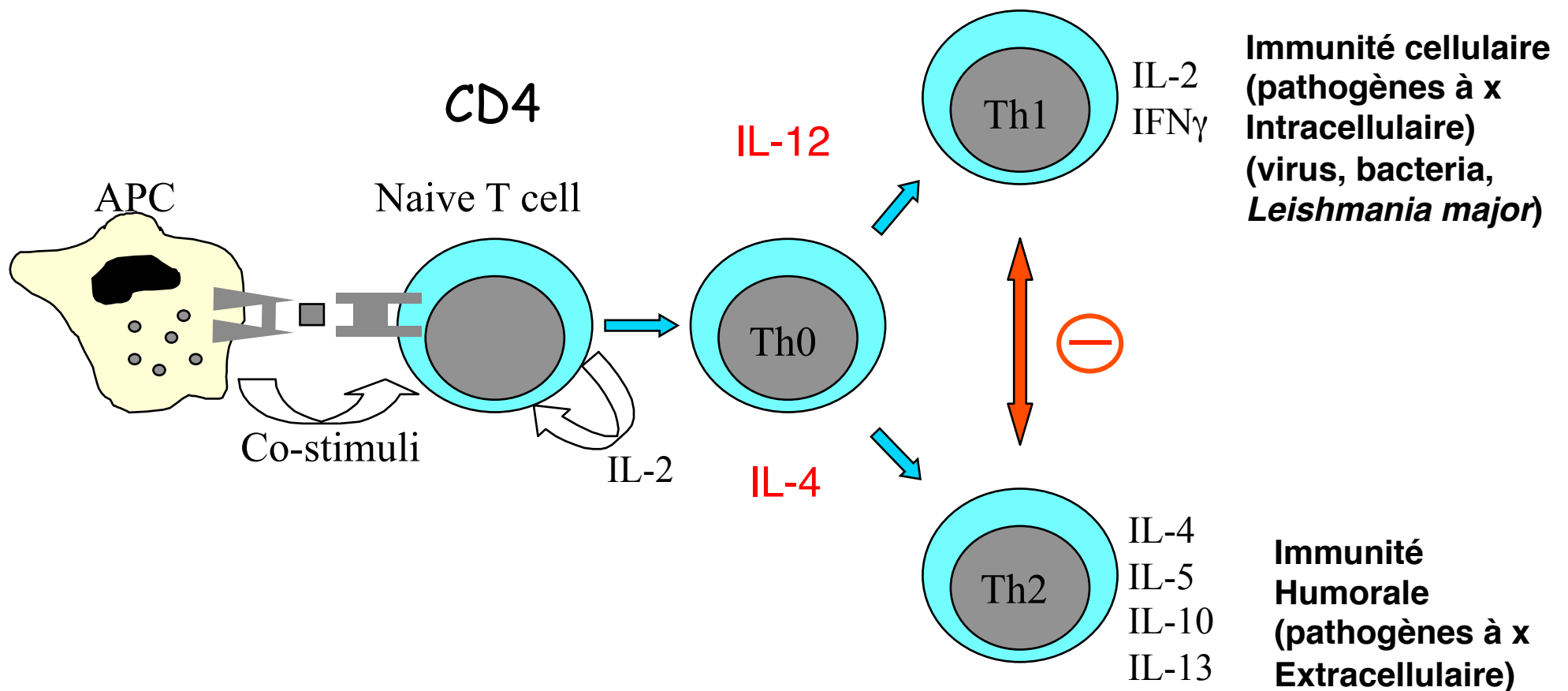


+ rapide (4j)
+ intense
+ prolongée
Affinité ↑

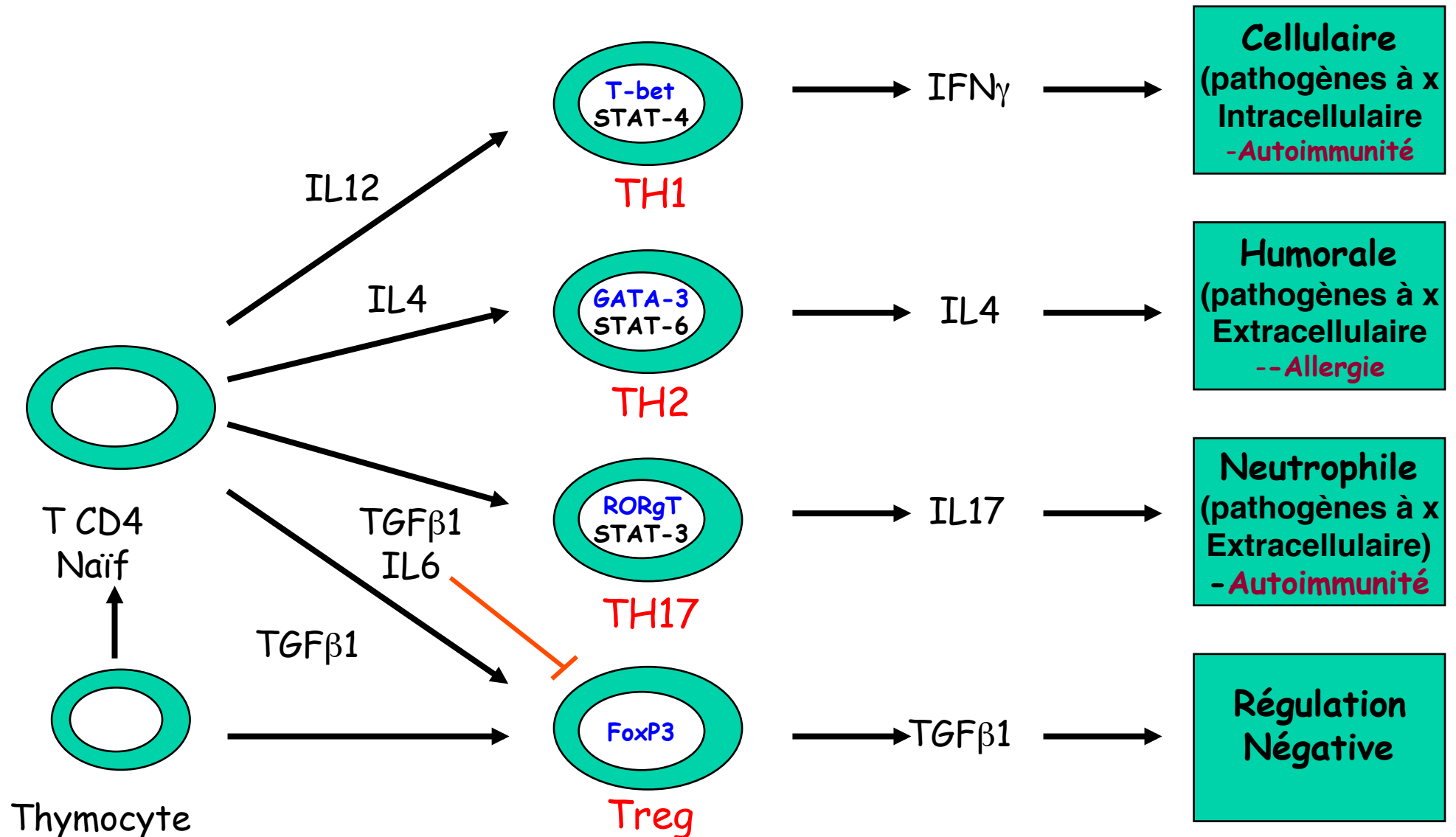
IgM ou IgG: même spécificité
Base des vaccinations

Immunité adaptative: interactions cellulaires (1)

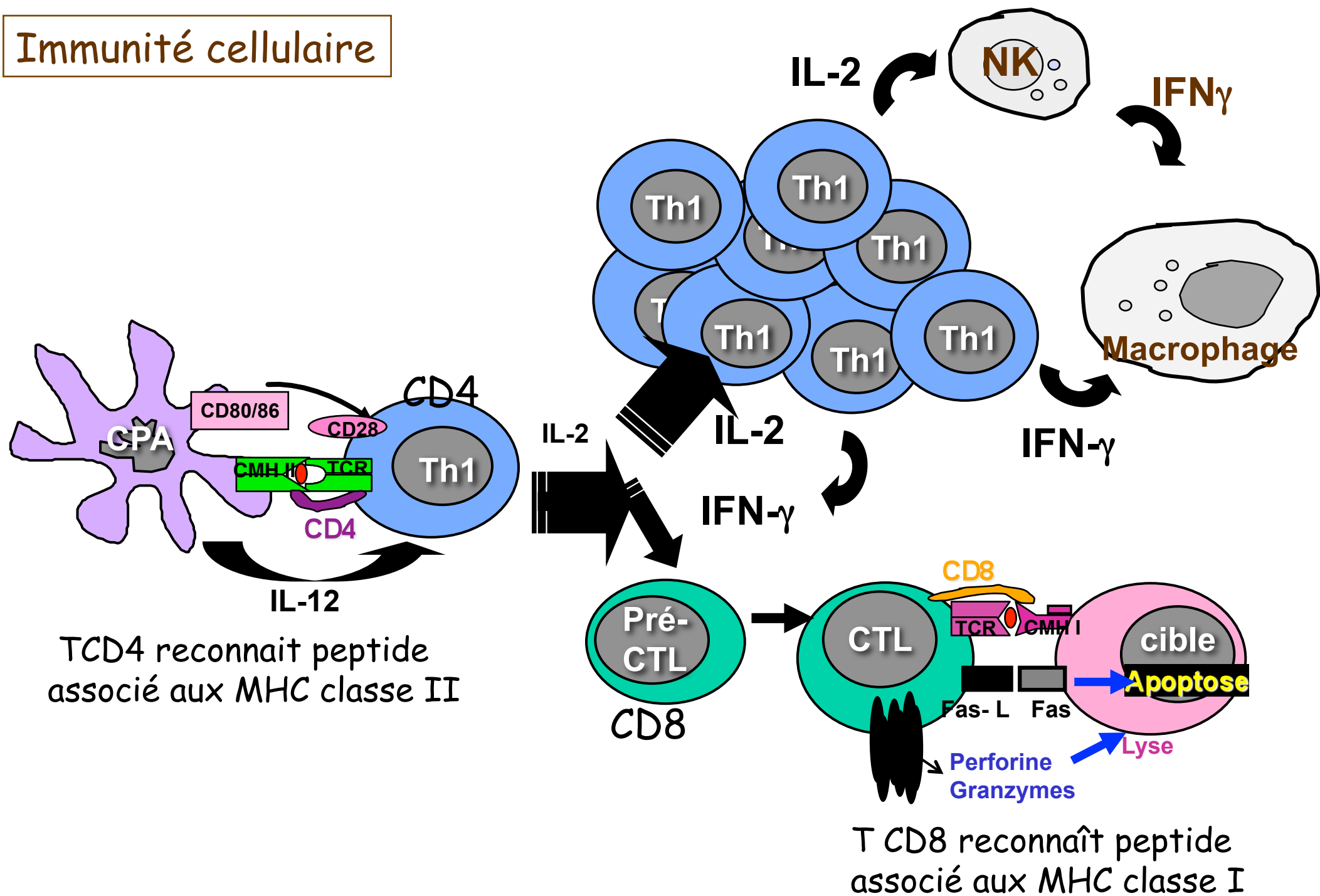
CD4: TH1 / TH2



Polarisation de la réponse T



Immunité cellulaire



2- Réponse anticorps: activation des Lymphos B

1) Pontage de l'IgM mb par l'Ag → signal 1

→ expression MHC Classe II
→ B7 (costimulation)

2) LTH2 CD4 reconnaît peptide + MHC II
présenté par le LB

+ signal de costimulation B7/CD28

→ Activation LTH2 qui exprime CD40L

Interaction CD40/CD40L → signal 2 dans LB

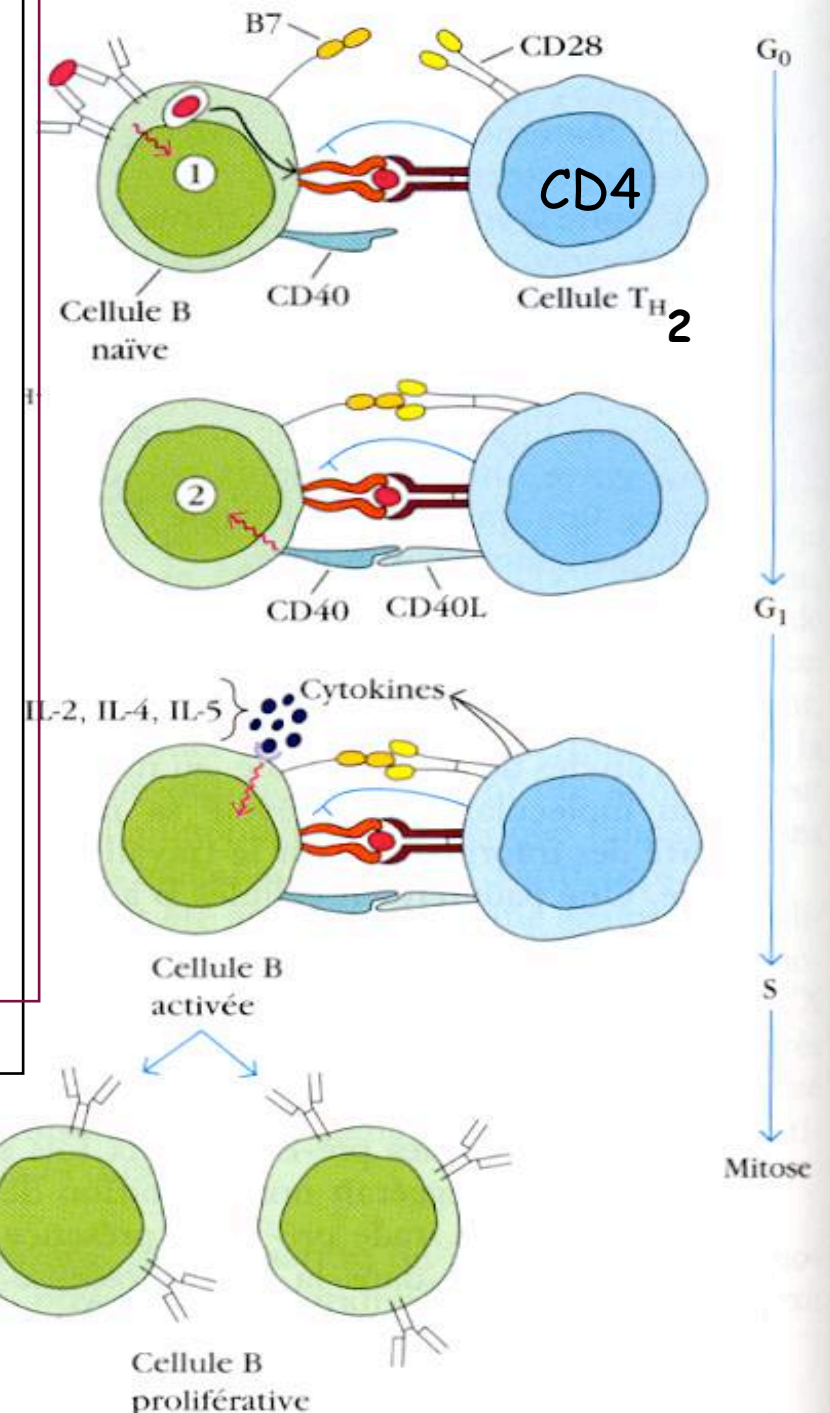
3) LTH2 produit des cytokines

LB exprime récepteurs de cytokines

→ Activation, prolifération et différenciation des LB

B mémoires

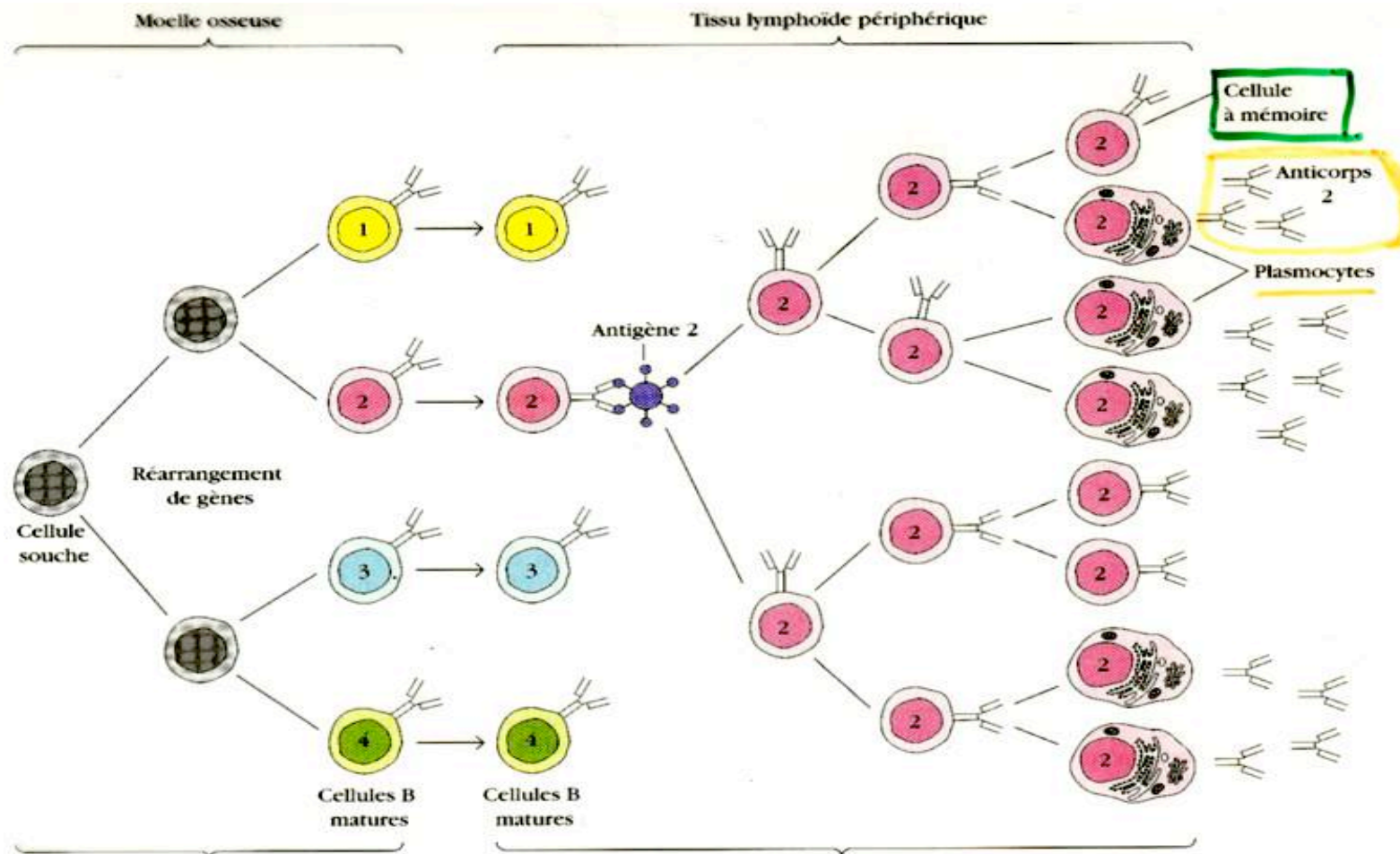
Anticorps ← Plasmocytes



Sélection et Expansion clonale

Igs membranaires = récepteur pour l'Ag

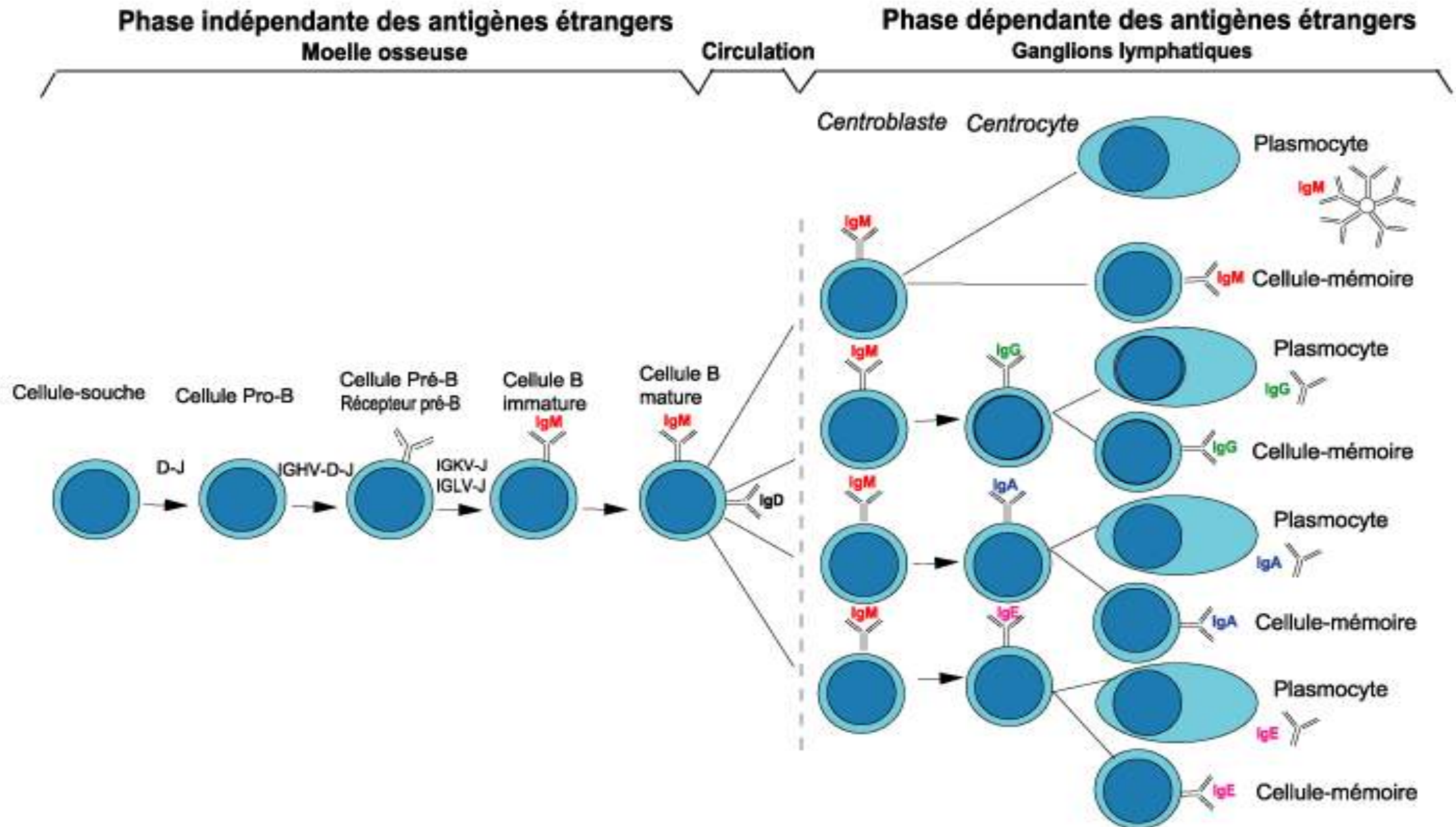
Igs secrétées = molécules effectrices de même spécificité



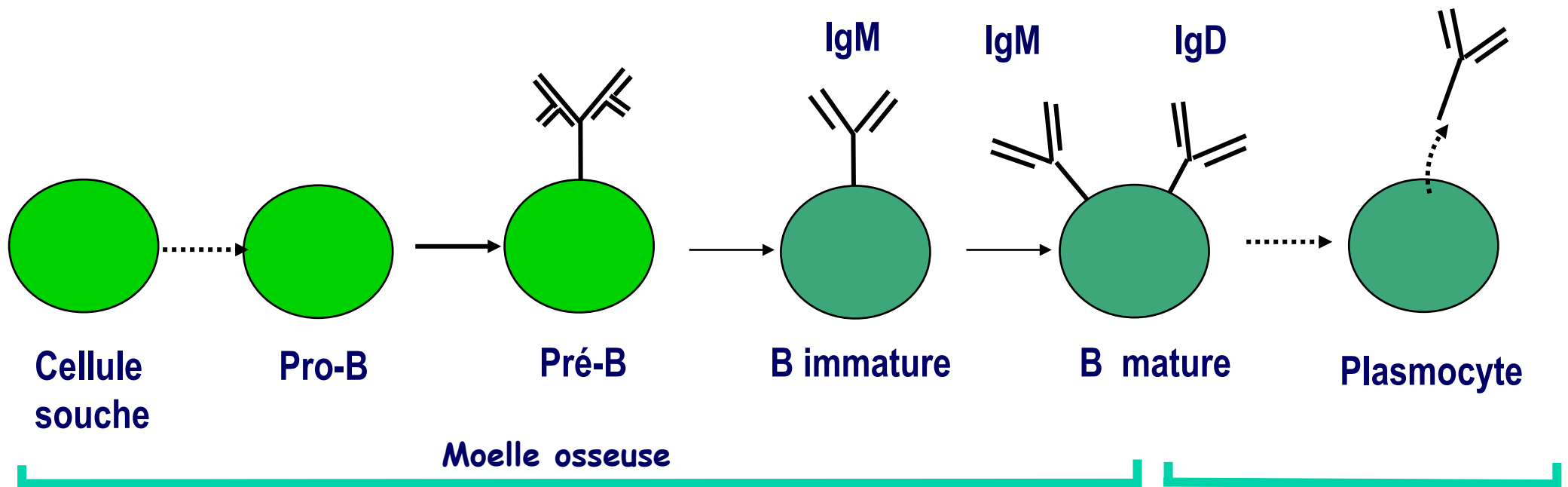
Maturation des cellules B
→ Acquisition de la diversité
de reconnaissance

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

Différenciation des lymphocytes B

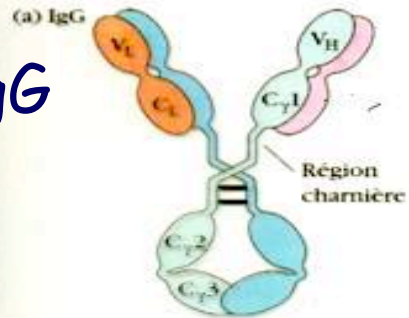


Lymphopoïèse B

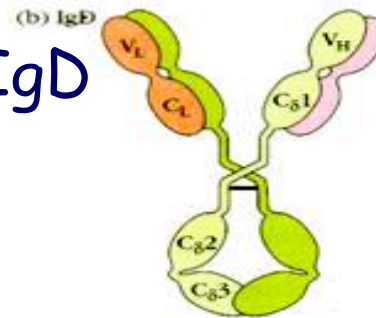


Les différentes classes d'Igs solubles

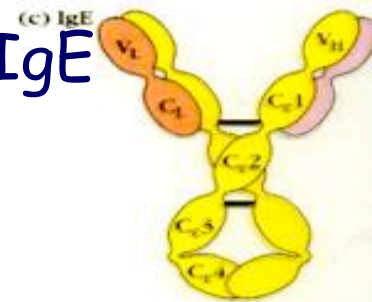
IgG



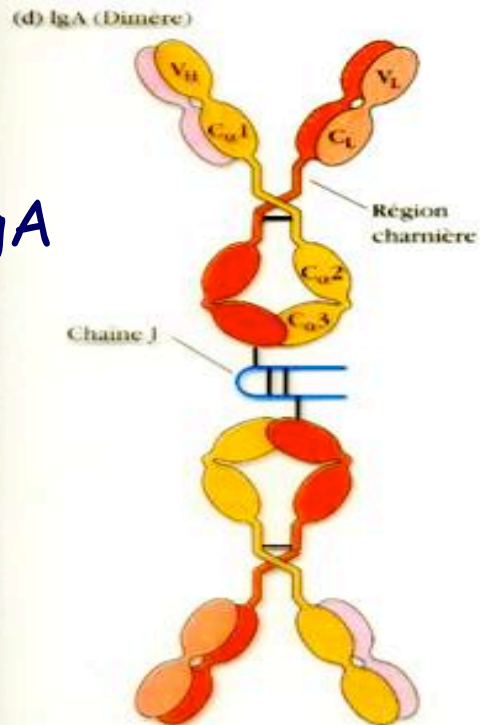
IgD



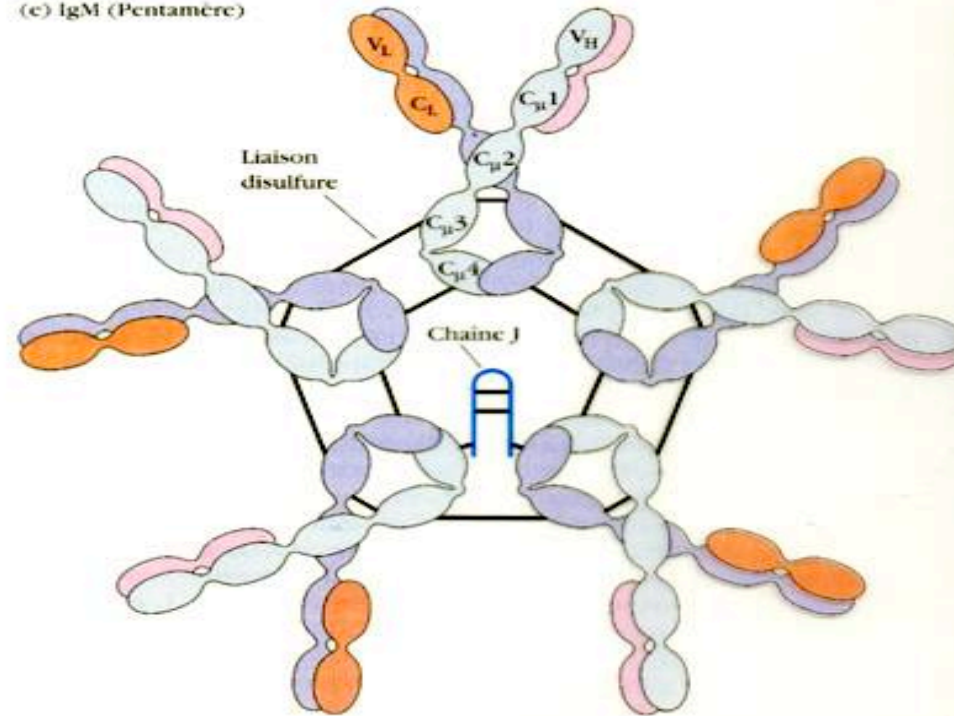
IgE



IgA



(e) IgM (Pentamère)



IgM

Fonctions des immunoglobulines

- Fonctions du domaine variable: liaison à l'Ag

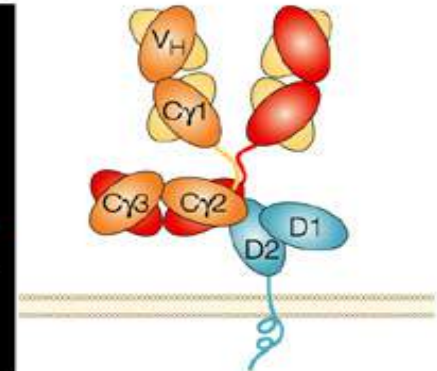
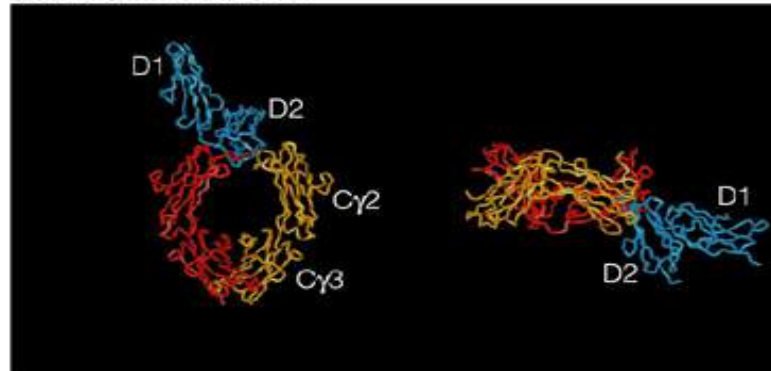
- Neutralise les toxines bactériennes
- Inhibe l'adhérence des bactéries aux surfaces cellulaires (ex : épithélium des muqueuses)
- Bloque la fixation des virus sur leur récepteur
- Reconnaissance Ag → réponse immunitaire adaptative

- Fonctions des domaines constants

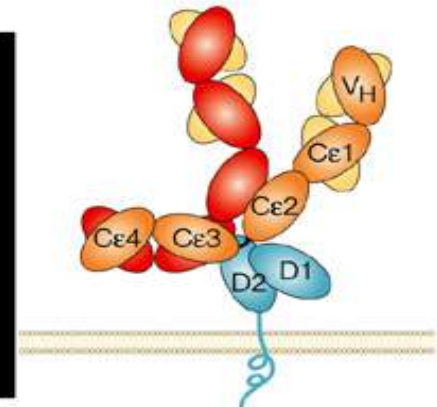
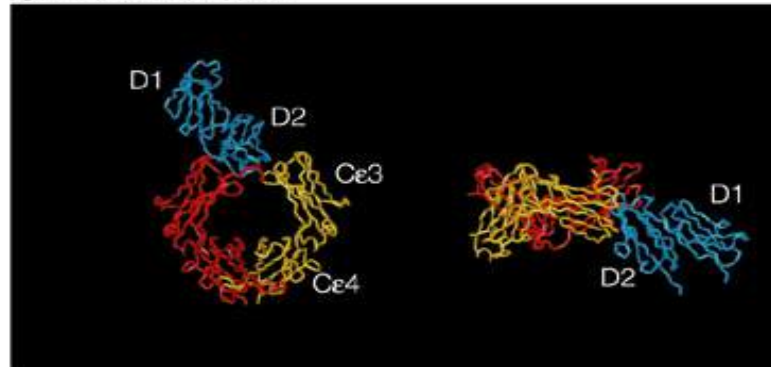
- Catabolisme (1/2 vie)
- Traversée du placenta : Fc des IgG
- Transcytose des IgA
- Opsonisation → phagocytose par Macrophage et Granulocyte
- ADCC (cellules NK)
- Activation complément (voies classique)
- Dégranulation des mastocytes et basophiles

Récepteurs Fc

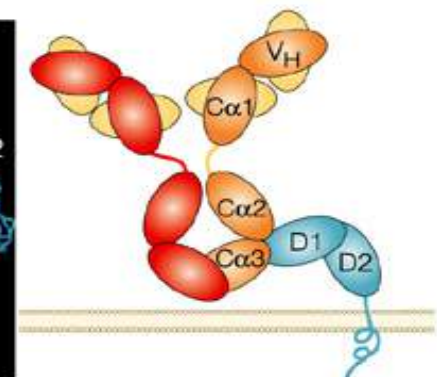
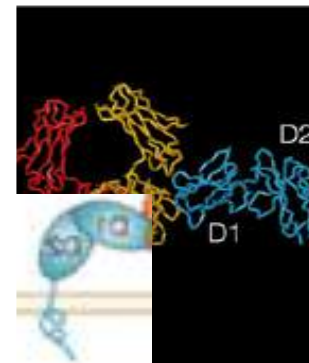
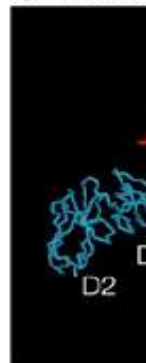
IgG-FcγRIII interaction



IgE-FcεRI interaction

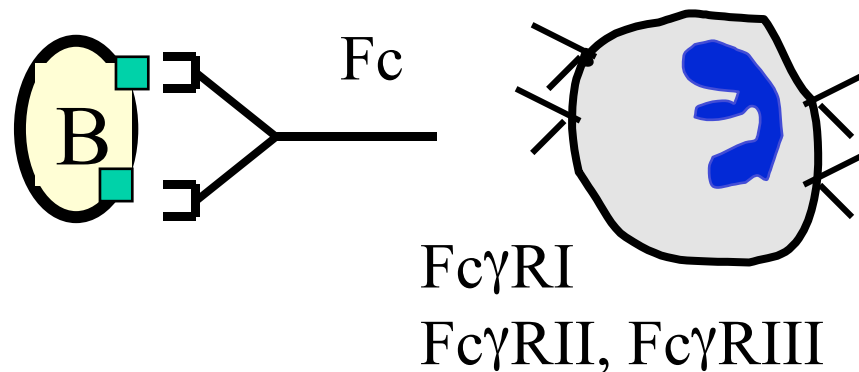


IgA-FcαRI interaction

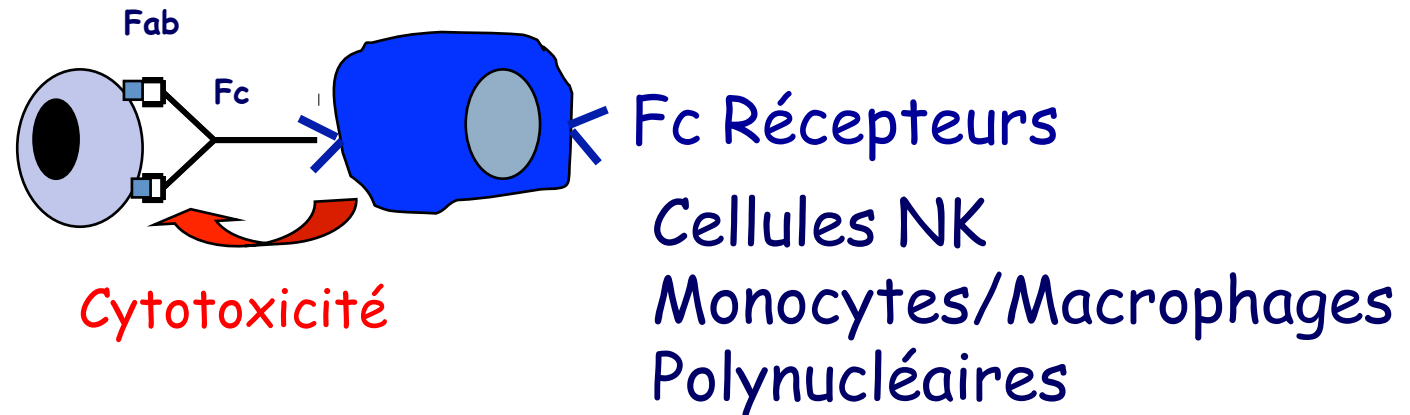


Action des Anticorps

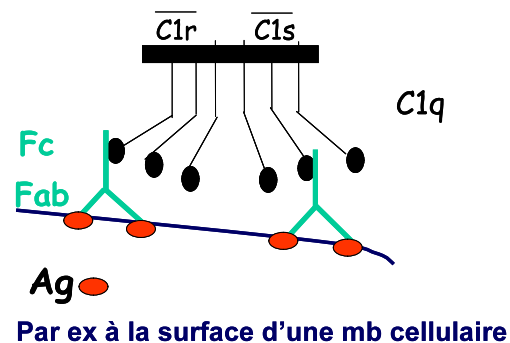
- Interactions avec leurs récepteurs Fc



- Cytotoxicité dépendante des Anticorps (ADCC)



- Activation du complément



Immunité anti-infectieuse

1) Bactéries à multiplication extracellulaire + parasites et champignons

- 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

Anticorps

Cellules T CD4+ et CD8+ cytotoxiques

Macrophages

NK

Coopération entre ces différents acteurs

Récepteurs des anticorps intracellulaires:
Ex du TRIM21 (film)