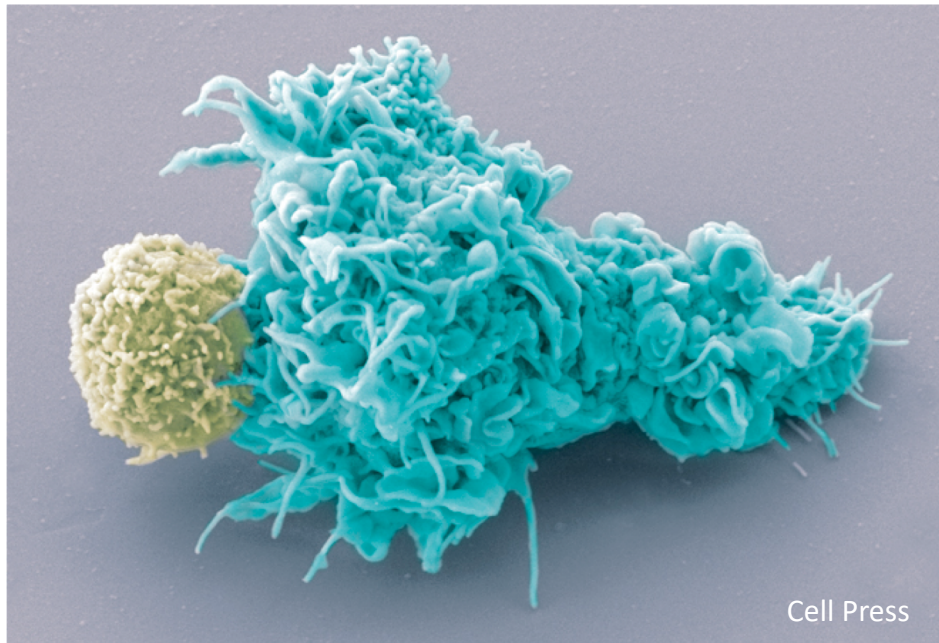


# Le système immunitaire



Synapse immunologique entre une cellule T et une cellule dendritique

Image: Olivier Schwartz et Plateforme de Microscopie Electronique, Institut Pasteur

# 1. Le système immunitaire - Introduction

par Bruno Lemaitre,  
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne  
Web: <http://ghi.epfl.ch>

Support:

Animations et illustrations par HSET ©. Nathalie Debbard, Jean-Pierre Kraehenbuhl

Edition: Claudine Neyen

# Introduction à l'immunologie

**Les objectifs du module d'immunologie consistent à:**

- ❑ comprendre la structure et la fonction du système immunitaire (des molécules à l'organisme)
- ❑ donner un aperçu sur les défenses immunitaires innées et adaptatives
- ❑ découvrir quelques aspects appliqués de l'immunologie: transplantation, vaccination, allergies, maladies auto-immunes

## **Bibliographie:**

- Immunologie, par Eric Espinosa et Pascal Chillet, Edition Ellipses
- Immunologie fondamentale, par Abul K. Abbas et Andrew Lichtman, Edition Elsevier-Masson

# Plan du cours

- I. Présentation générale du système immunitaire
- II. L'immunité Innée
- III. Les récepteurs à l'antigène et les tissus lymphoïdes
- IV. La présentation de l'antigène
- V. La réponse Immunitaire T: Activation et Mise en place
- VI. La réponse Immunitaire T: Mécanismes effecteurs
- VII. La réponse B et Conclusion
- VIII. Les hypersensibilités et les maladies auto-immunes\*
- IX. La transplantation\*
- X. La vaccination\*

\* Cours donnés par Adrian Duval

# Les interactions hôte-pathogène sont **diverses**

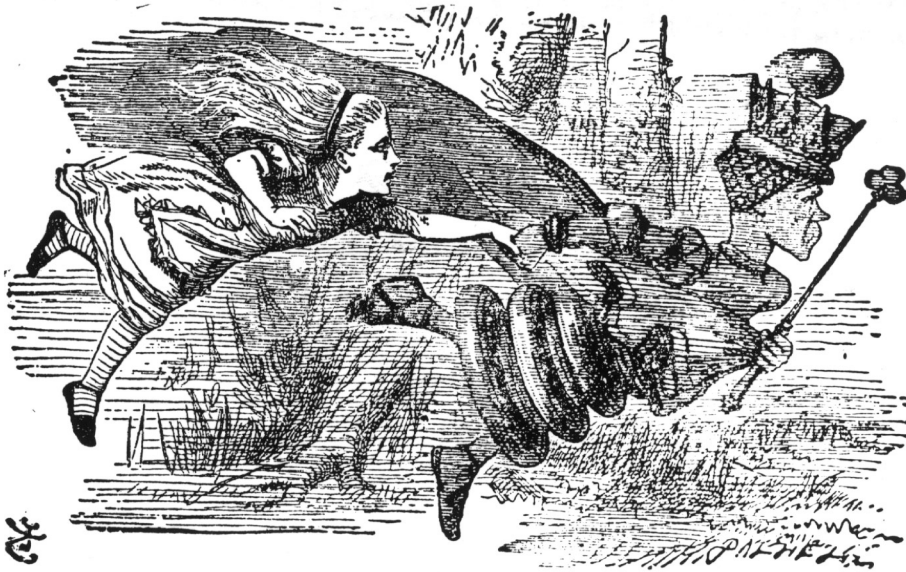


**Microbiote:** une communauté écologique comprenant micro-organismes symbiotes, commensaux et pathogènes associée à un métazoaire

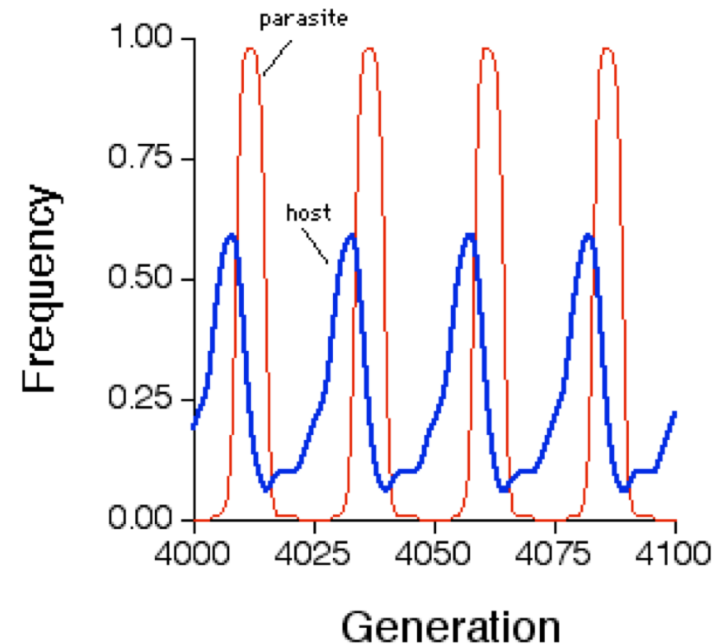
Différents **types de pathogènes:**

- Co-évolués (p. ex. tuberculose, VIH, helminthes) - interactions prolongées
- Spécifiques de l'hôte, multi-niches, libres
- Opportunistes (p. ex. *Aspergillus*, *Pseudomonas*) - interactions sporadiques avec l'hôte

# Les interactions hôte-pathogène sont **dynamiques**

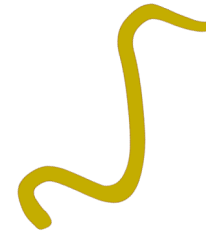
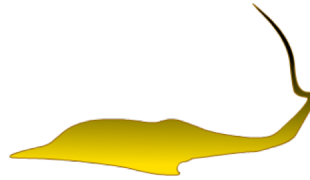
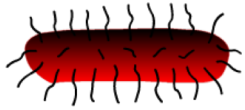


Hypothèse de la reine rouge



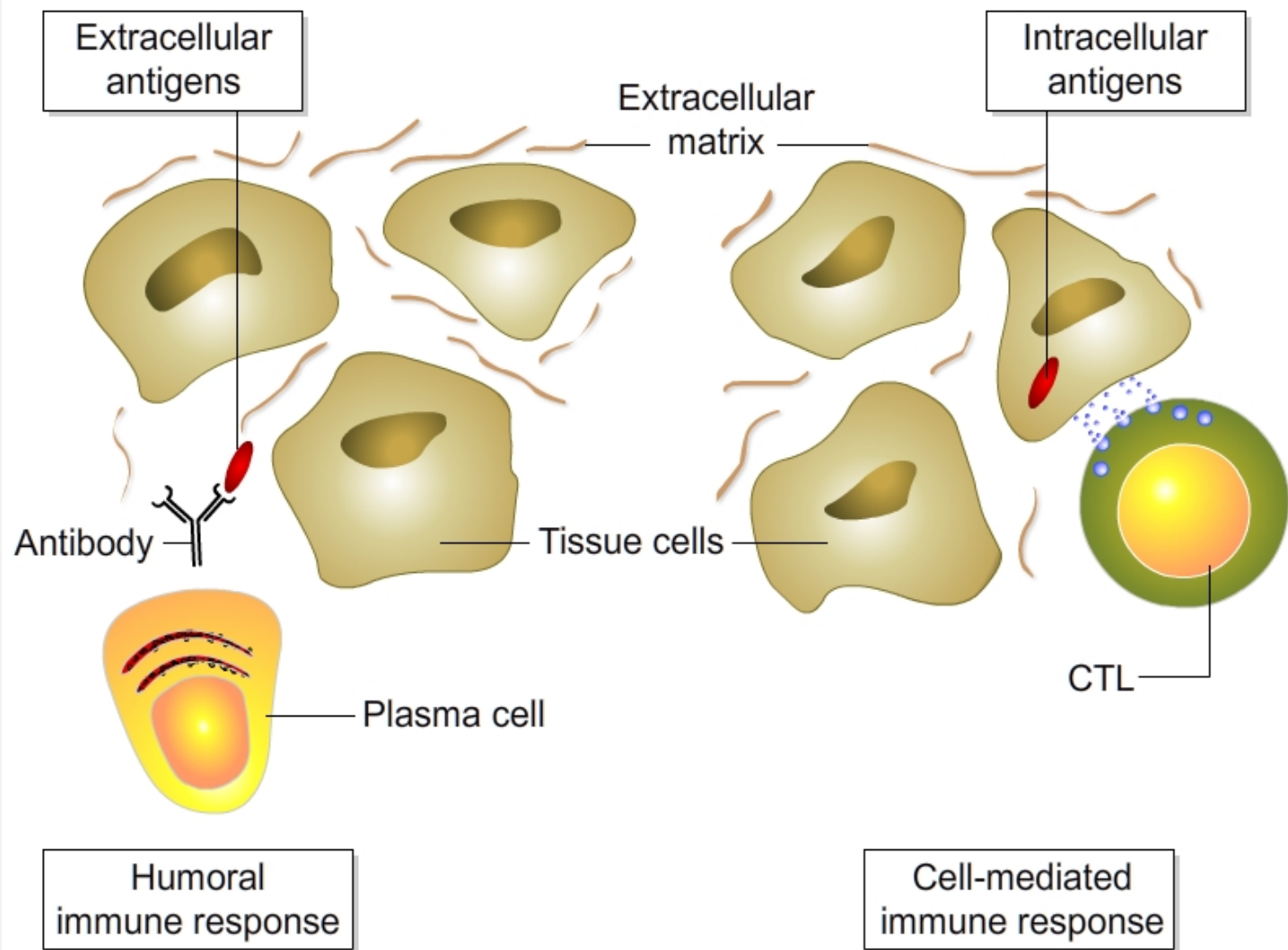
Le système immunitaire est coûteux en termes d'allocation de ressources. Ceci génère un *trade-off* entre immunité et autres fonctions physiologiques.

# Classes d'agents pathogènes



| Bactéries                                 | Virus                                      | Protozoaires                                          | Helminthes                                                   | Champignons                              |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Salmonella</i>                         | VIH (SIDA)                                 | <i>Plasmodium</i> (Malaria)                           | <i>Schistosoma</i><br>(dermatite, hépato-,<br>splénomégalie) | Dermatophytes<br>(mycose<br>cutanée)     |
| <i>Shigella</i> (dysenterie)              | <i>Influenza</i><br>(grippe)               | <i>Leishmania</i> (lésions<br>cutanées)               | <i>Tenia</i><br>(asymptomatique)                             | Saprophytes<br>(mycose sous-<br>cutanée) |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | HAV, HBV<br>(hépatite)                     | <i>Trypanosoma</i> (maladie du<br>sommeil, de Chagas) |                                                              |                                          |
| <i>Pneumococcus</i> (otite,<br>pneumonie) | <i>Rotavirus</i><br>(gastro-<br>entérites) | <i>Toxoplasma gondii</i><br>(malformations fœtales)   |                                                              |                                          |
|                                           |                                            | <i>Entamoeba histolytica</i><br>(dysentérie)          |                                                              |                                          |
|                                           |                                            | <i>Cryptosporidium parvum</i><br>(diarrhées)          |                                                              |                                          |

# La réponse immunitaire est adaptée aux différents modes de vie des pathogènes



# Trois façons de contrer l'infection microbienne

- **Evitement** (comportemental): éviter le contact avec les microbes



- **Résilience** (ou **tolérance**): mieux supporter les conséquences de l'infection (p. ex. réparer, détoxifier)
- **Immunité**: reconnaître et éliminer les microbes envahissants

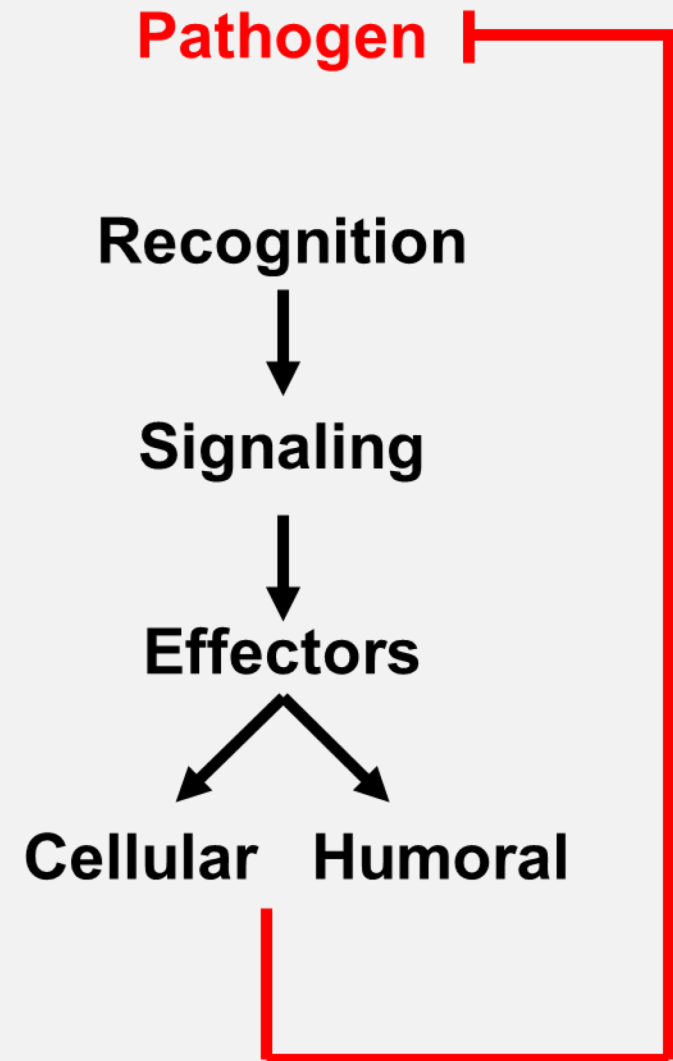
# Introduction au Système Immunitaire

L'**immunité** se définit comme la résistance à la maladie, plus spécifiquement aux maladies infectieuses. On appelle **système immunitaire** l'ensemble des **cellules**, **tissus** et **molécules** qui confèrent cette résistance à l'infection.

| Fonction immunitaire                                                | Conséquences                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Défense contre les infections                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Les individus immunodéprimés ont un risque élevé d'infections (p. ex. SIDA)</li><li>• Immunité protectrice par vaccins</li></ul> |
| Tolérance du microbiote (intestinal)                                | Inflammation chronique si le confinement du microbiote est rompu                                                                                                         |
| Défense contre les tumeurs                                          | Immunothérapie anti-cancer                                                                                                                                               |
| Reconnaissance de tissus (greffes) et protéines d'origine étrangère | Incompatible avec la transplantation et la thérapie génique                                                                                                              |

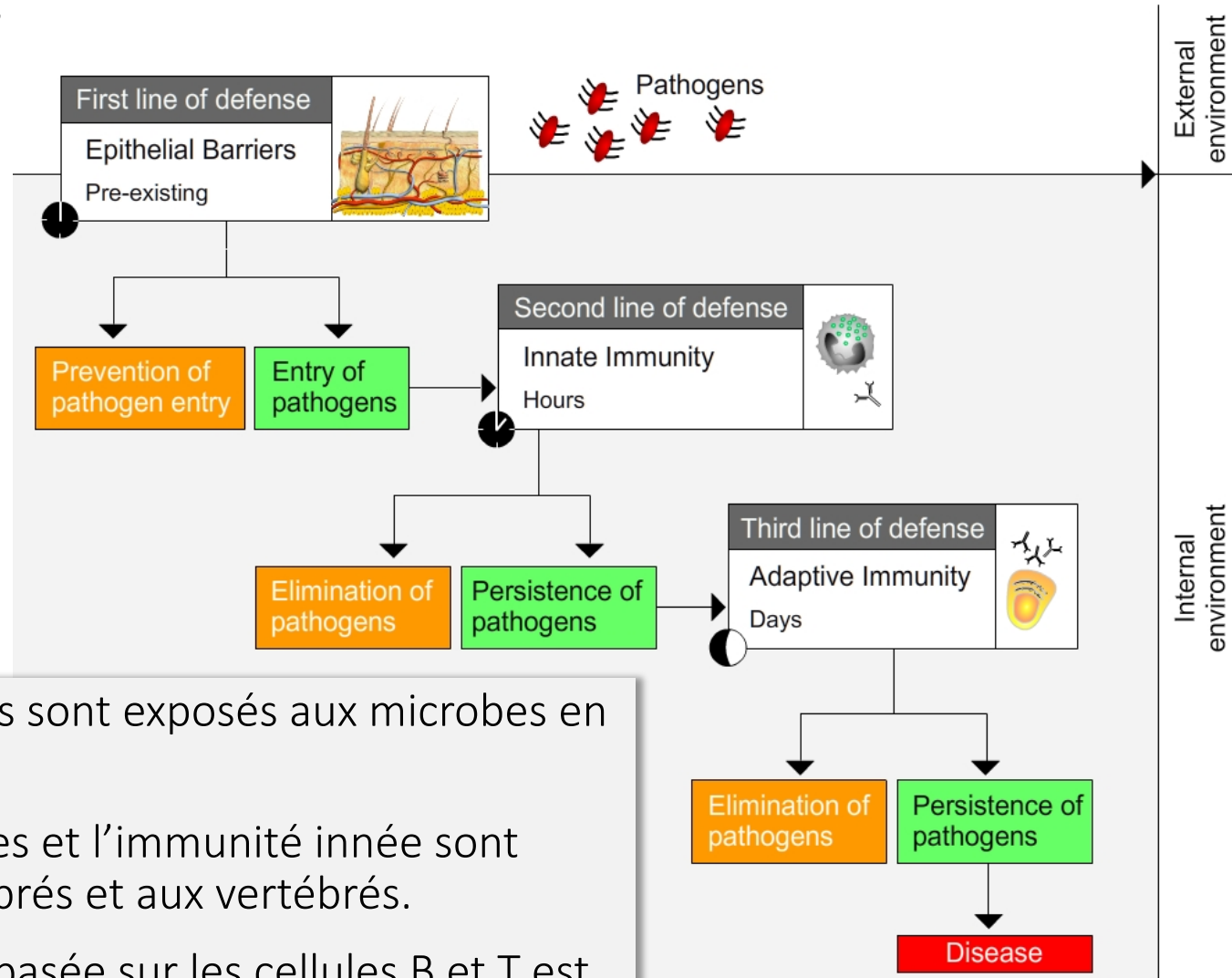
# Introduction au Système Immunitaire

- Le système immunitaire est basé sur:
  - des mécanismes de reconnaissance efficaces (non-soi infectieux)
  - des mécanismes effecteurs ciblés
- Les maladies immunitaires comportent:
  - les déficiences immunitaires
  - les maladies auto-immunes / les allergies



# Trois lignes de défense contre l'infection

1. Barrières épithéliales
2. Immunité innée
3. Immunité adaptative



- Invertébrés et vertébrés sont exposés aux microbes en permanence.
- Les barrières épithéliales et l'immunité innée sont communes aux invertébrés et aux vertébrés.
- L'immunité adaptative basée sur les cellules B et T est propre aux vertébrés.

# Immunité innée

Le **système immunitaire inné** consiste en:

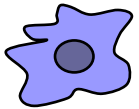
❑ des **molécules** produites par les cellules immunitaires innées ou le foie

- peptides antimicrobiens
- protéines de la phase aiguë
- Complément

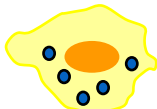
❑ une large variété de **cellules**

- en circulation dans le sang et distribuées dans les tissus

Macrophages



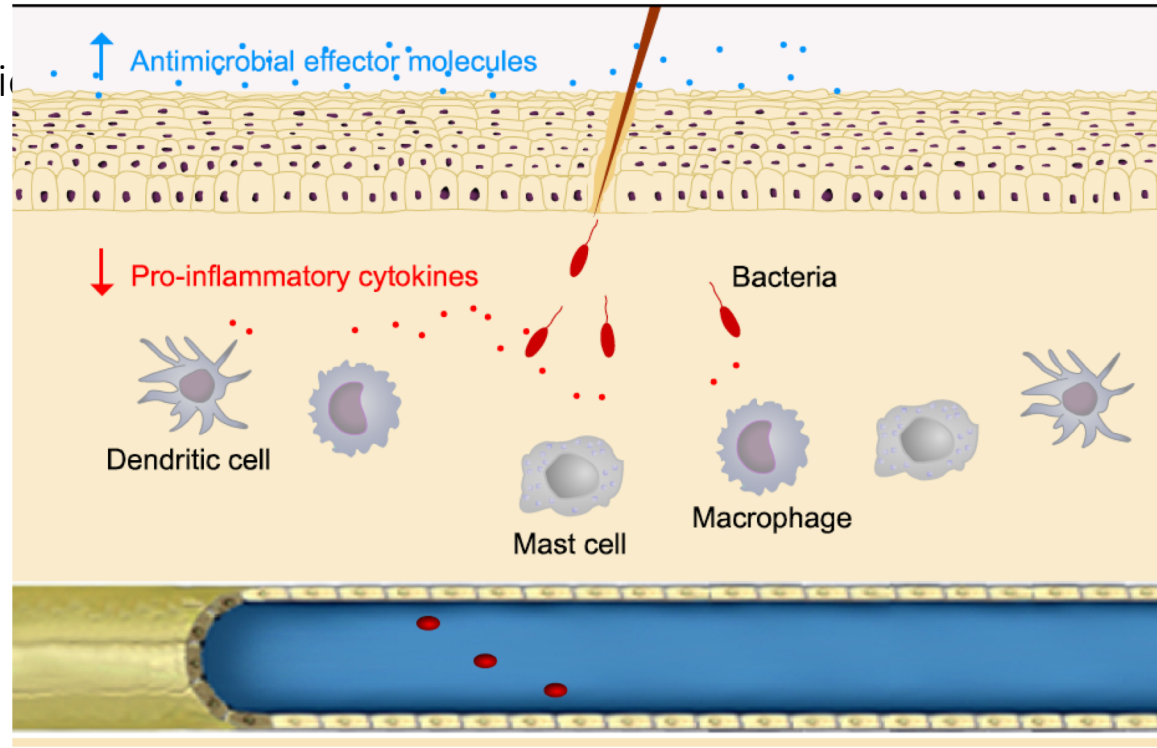
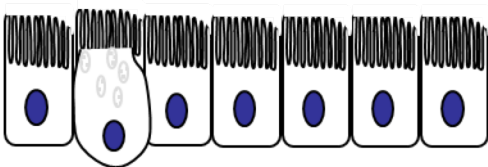
Mastocytes



Neutrophiles



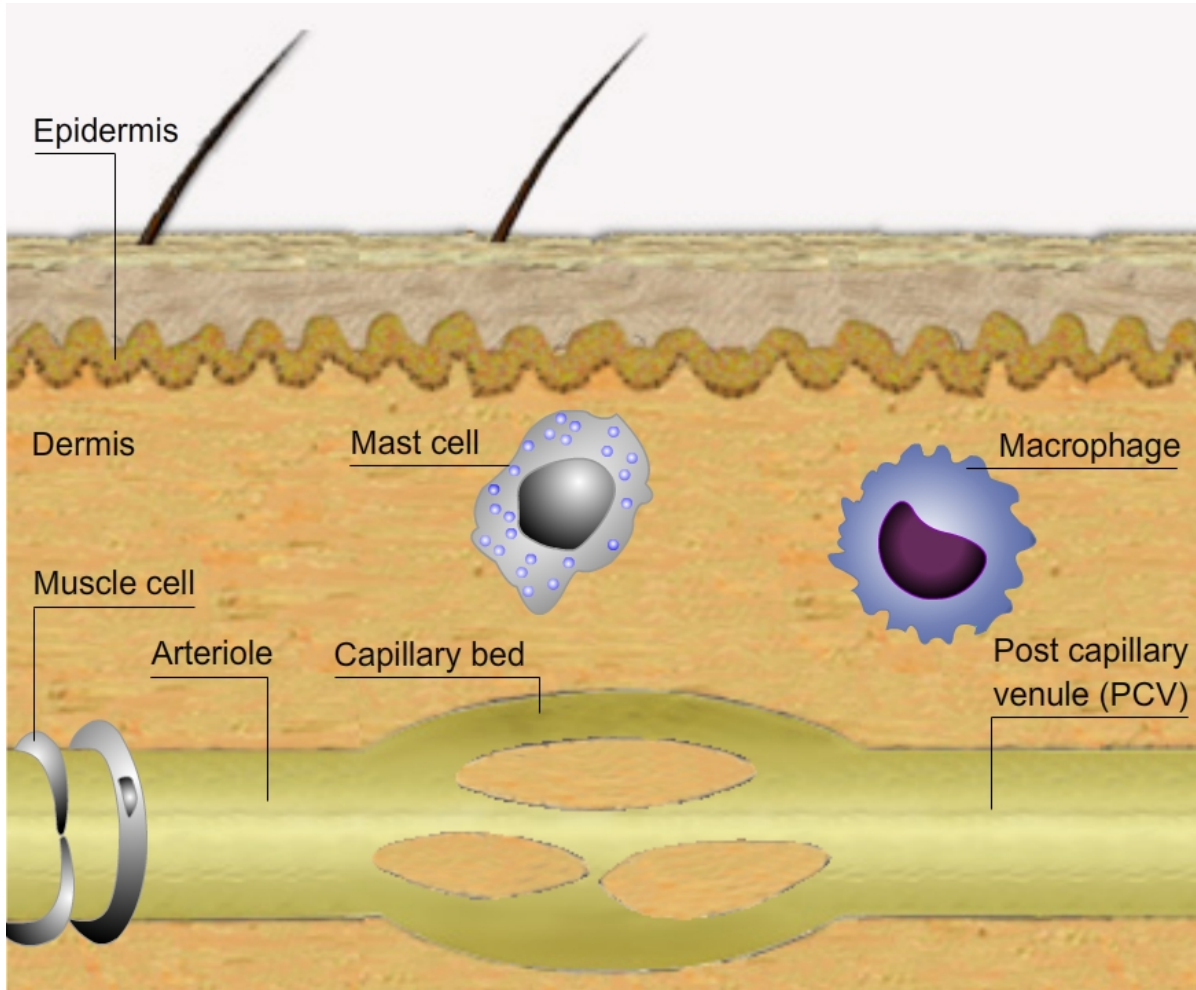
- formant des tissus séparant le milieu externe du milieu interne



# La réponse inflammatoire

Après une lésion du tissu, les **mastocytes** dégranulent. Les **histamines** ainsi libérées agissent localement sur les vaisseaux sanguins: le flux sanguin augmente et l'on voit un apport accru de macrophages et de peptides antimicrobiens depuis le vaisseau vers le tissu lésé.

Ces changements constituent la **réponse inflammatoire**.

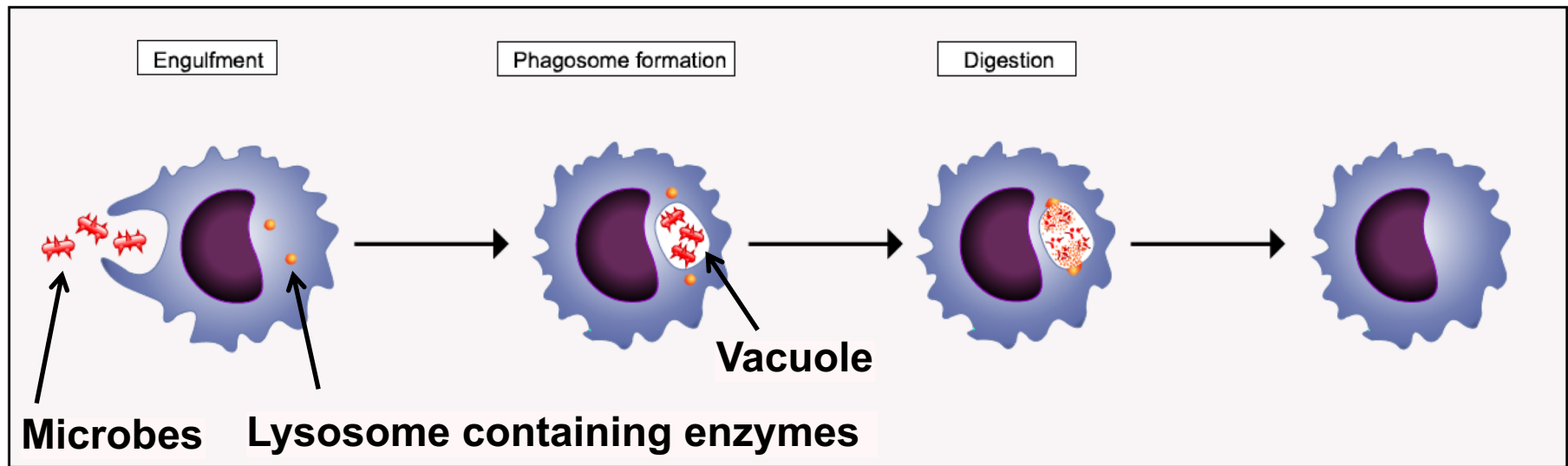


**Les chimiokines** sont des agents chimiotactiques.

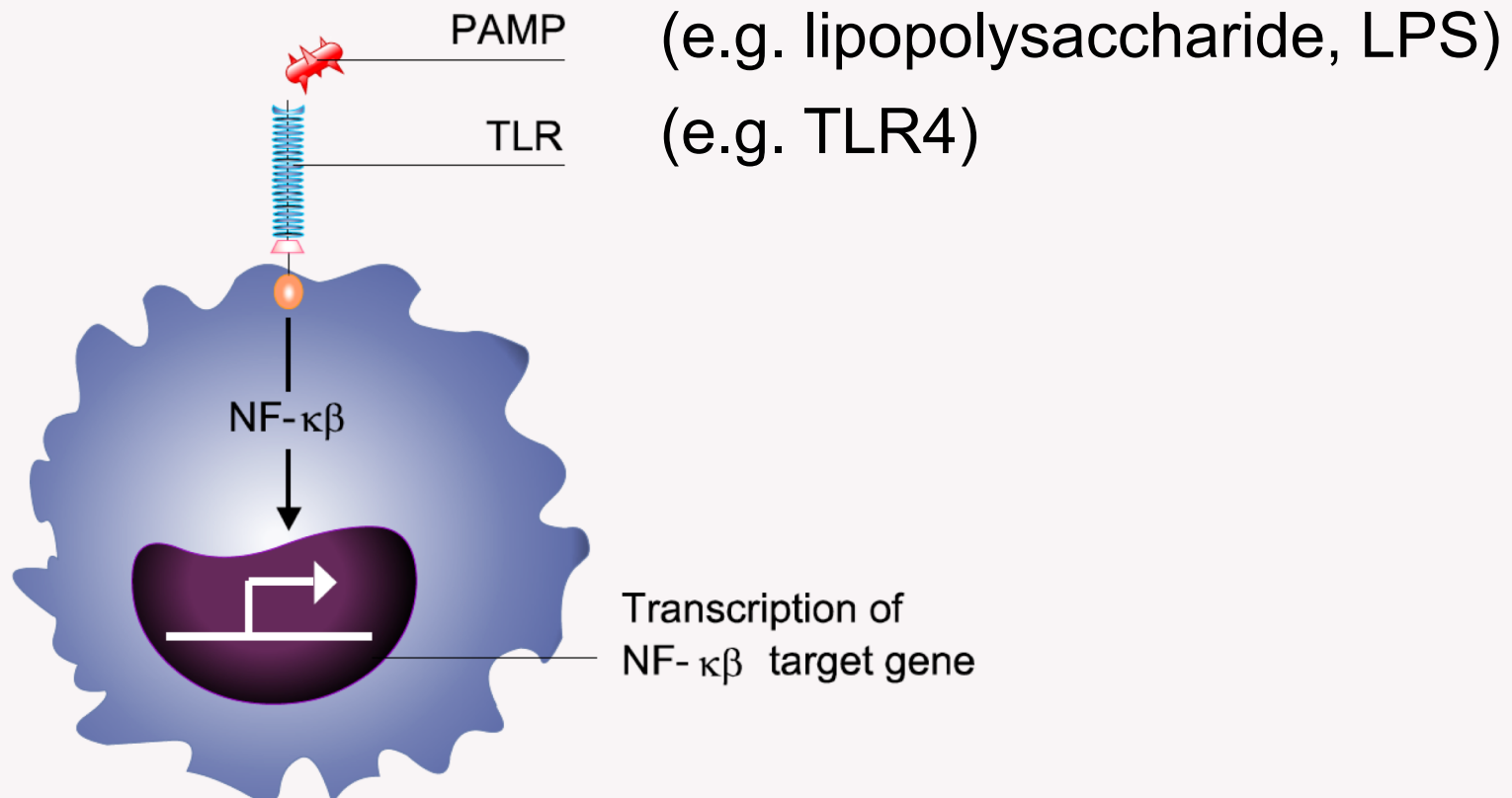
**Les cytokines** sont des molécules sécrétées qui transmettent un signal entre les différents acteurs du système immunitaire.

# La phagocytose: un mécanisme de défense universel

Les cellules phagocytaires incluent les neutrophils, les macrophages, et les cellules dendritiques (DCs).



L'immunité innée est déclenchée par des récepteurs détectant des structures moléculaires uniques aux microbes ou par des molécules signifiant un dégât



# Conclusion 1A

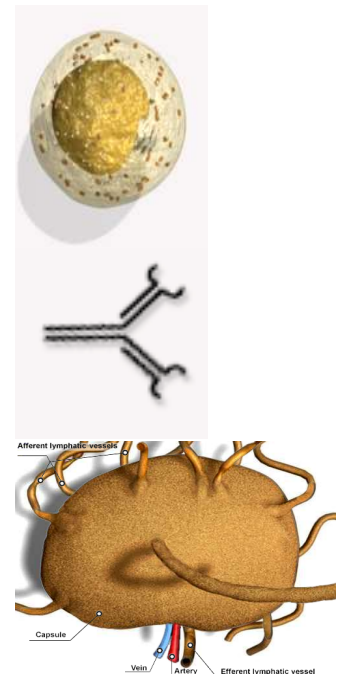
- La fonction physiologique du système immunitaire est de protéger l'individu contre les infections.
- L'immunité innée est une ligne de défense précoce, assurée par des cellules et des molécules présentes en permanence et prêtes à éliminer les microbes infectieux.
- Les mécanismes de l'immunité innée sont variés : phagocytose, dégranulation, interférons, peptides antimicrobiens.
- L'inflammation est une réaction rapide recrutant des cellules et des molécules du sang au site de l'infection.
- Le système immunitaire innée est activée par des récepteurs capables de reconnaître des molécules « signatures », spécifiques des agents infectieux

# La troisième ligne de défense: l'immunité adaptative

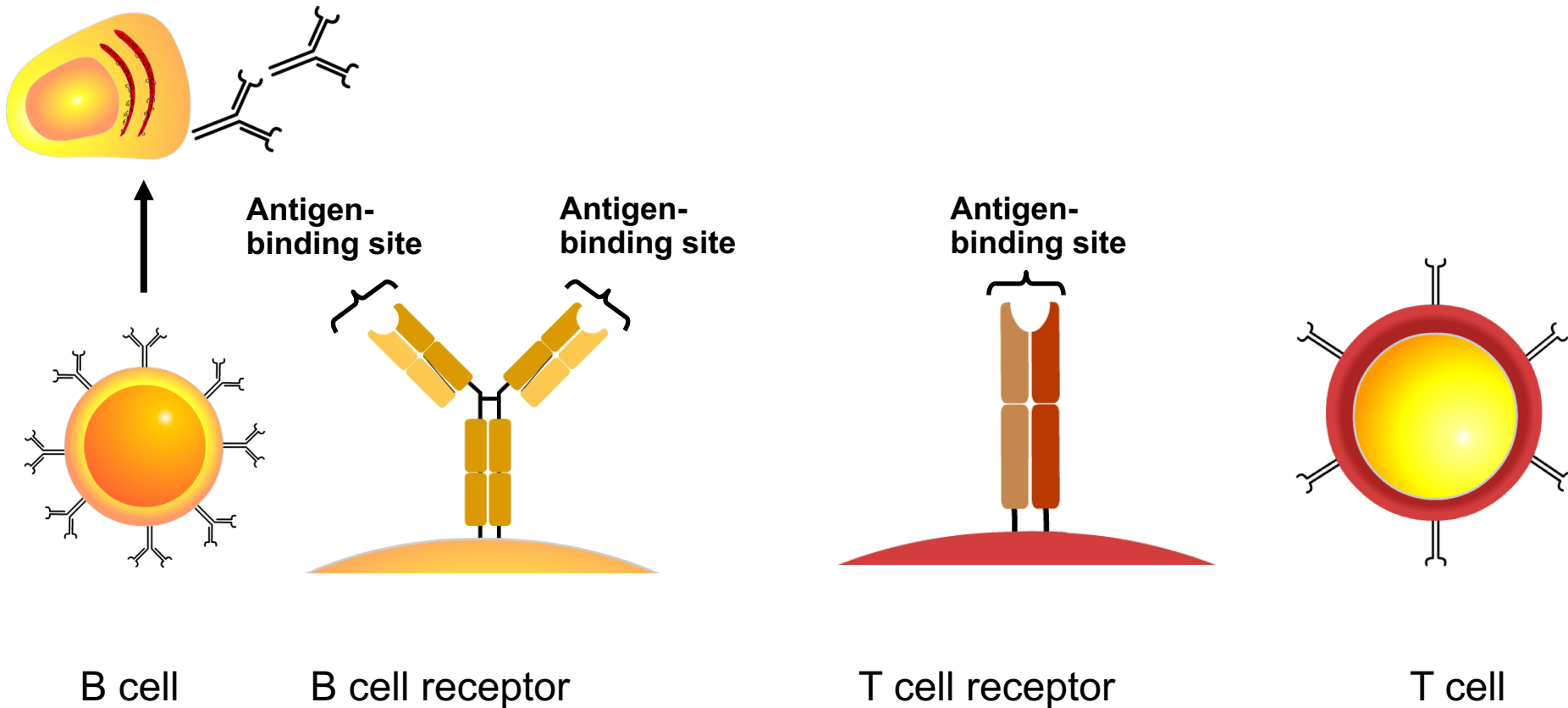
- Une défense de l'hôte propre aux vertébrés
- Mobilise des défenses adaptées spécifiquement à chaque agent pathogène
- Garde une 'mémoire' des rencontres précédentes

Le système adaptatif se compose de:

- Cellules appelées **lymphocytes**
- **Molécules** produites par les lymphocytes, y compris les anticorps
- Organes appelés **organes lymphoïdes** où les lymphocytes se divisent et se reproduisent, mûrissent et effectuent certaines de leurs fonctions. Les lymphocytes migrent vers et hors des organes lymphoïdes.



# Récepteurs d'antigène portés par les lymphocytes B et T



Le corps humain contient un répertoire extensif de cellules B et T aux capacités de lier un antigène de façon spécifique.

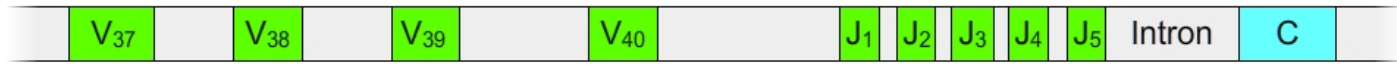
# Génération des répertoires de cellules B et T

Quels sont les mécanismes capables de générer un vaste répertoire de cellules B et T ayant des récepteurs différents?

Quels sont les mécanismes qui empêchent d'activer une réponse immunitaire contre des antigènes du soi?

# Le réarrangement des gènes des immunoglobulines

DNA of undifferentiated B cell



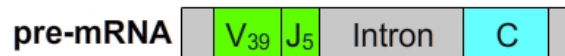
1 DNA deleted between randomly selected V and J segments

DNA of differentiated B cell

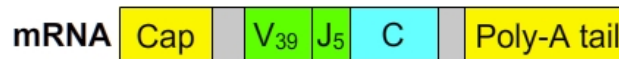


Functional gene

2 Transcription

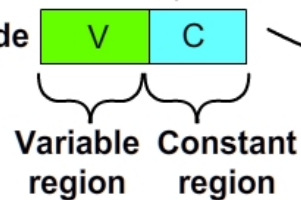


3 RNA processing

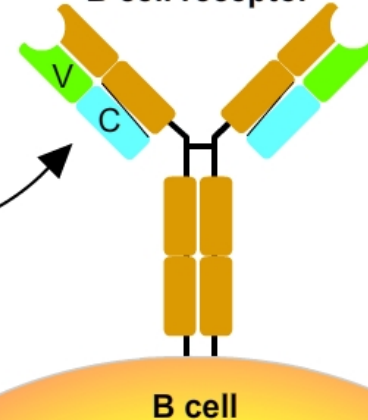


4 Translation

Light-chain polypeptide



B cell receptor

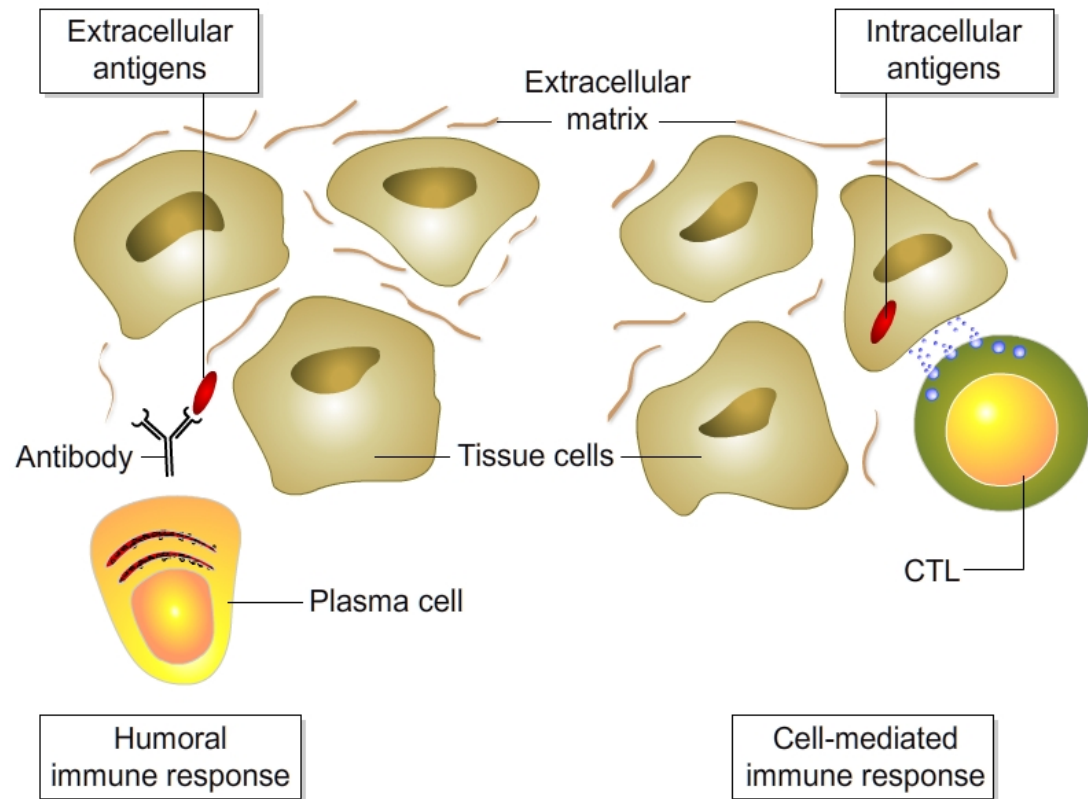


# La tolérance du soi

- Les récepteurs d'antigène sont générés par le réarrangement au hasard de l'ADN.
- Au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou dans le thymus, les lymphocytes sont testés pour une réactivité au soi.
- Les lymphocytes portant des récepteurs spécifiques de molécules du soi sont détruits par apoptose, ou désactivés.

# Deux types d'immunité adaptative: humorale et cellulaire

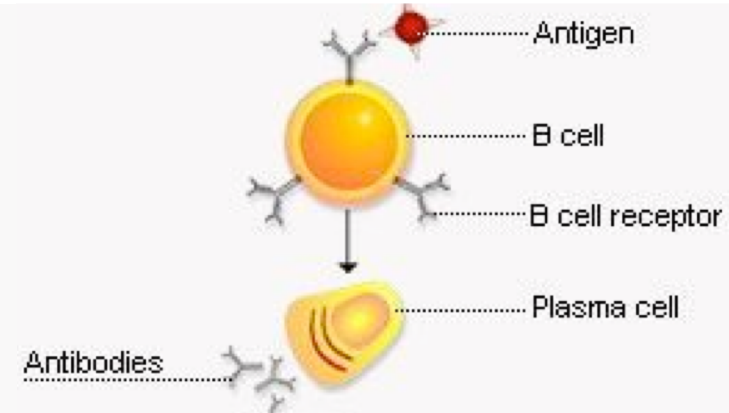
- L'immunité **humorale** est médiée par les anticorps produits par les lymphocytes B.
- L'immunité **cellulaire** est médiée par les lymphocytes T.
- 2 classes de cellules T:
  - CD4 ou cellules T helper ( $T_H$ )
  - CD8 ou cellules T cytotoxiques (CTL)



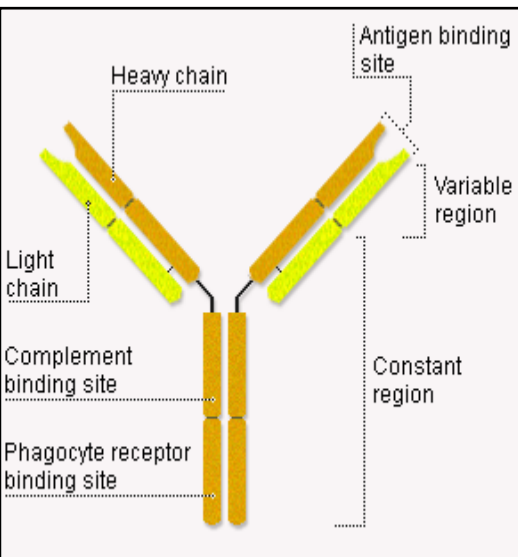
# Immunité humorale: les anticorps

Les anticorps sont produits par les lymphocytes B

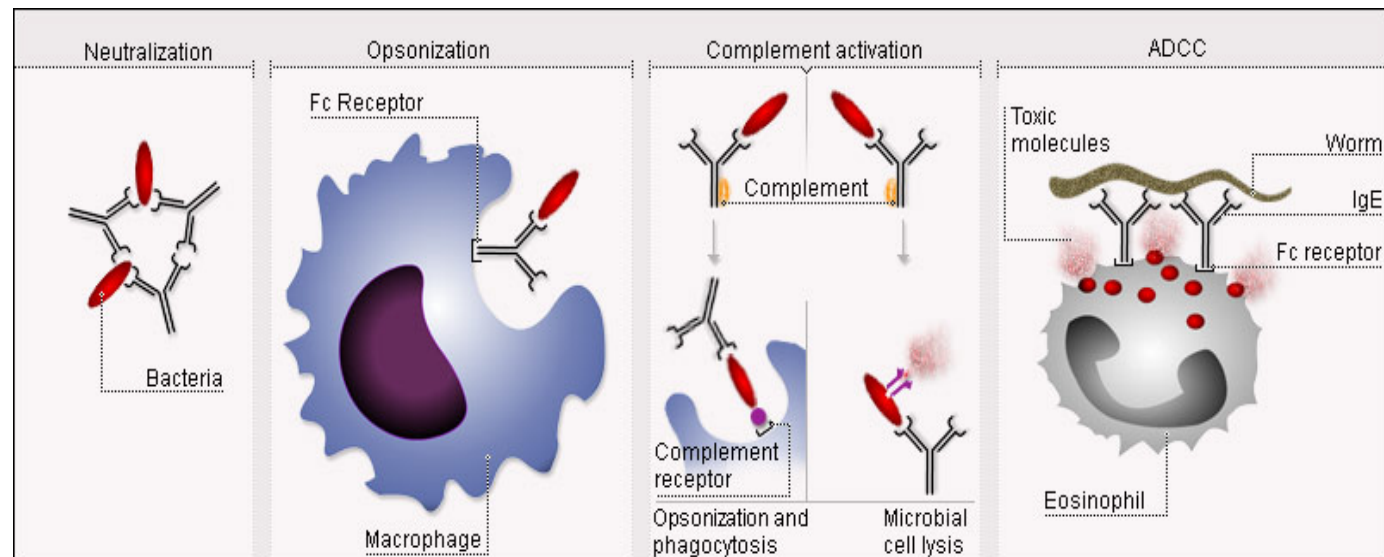
- 2 formes:
- liés à la membrane: récepteurs
  - sécrétés: anticorps



## Structure



## Fonction



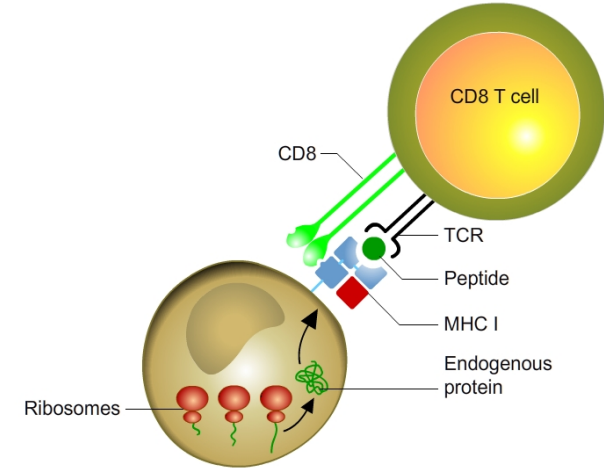
# La réponse cellulaire: cellules T CD4 et CD8

**Les cellules T CD4** activent les phagocytes pour détruire des microbes ingérés.

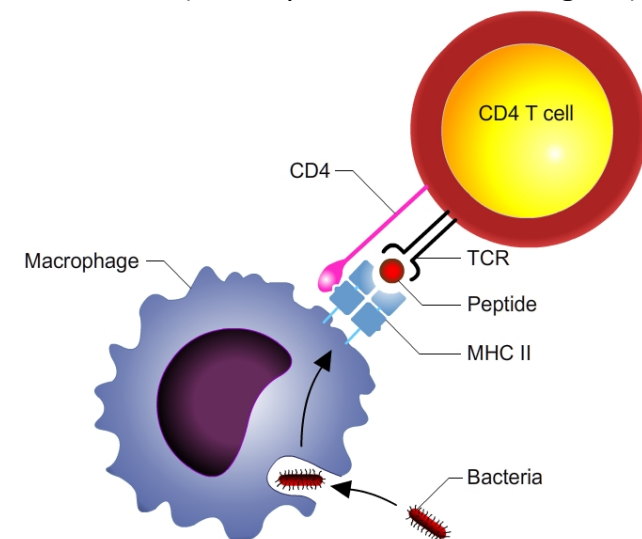
**Les cellules T CD8** tuent les cellules de l'hôte contenant des virus infectieux.

- Les antigènes sont présentés par des molécules du **Complexe majeur d'histocompatibilité (MHC)**.
- Les gènes MHC sont **fortement polymorphiques**. Ils furent découverts grâce à leur rôle dans le rejet de greffe.
- 2 types:
  - MHC classe I: toutes les cellules
  - MHC classe II: cellules présentatrices d'antigène (APCs) (cellules dendritiques, cellules B, macrophages)

MHC class I (intracellular antigens)

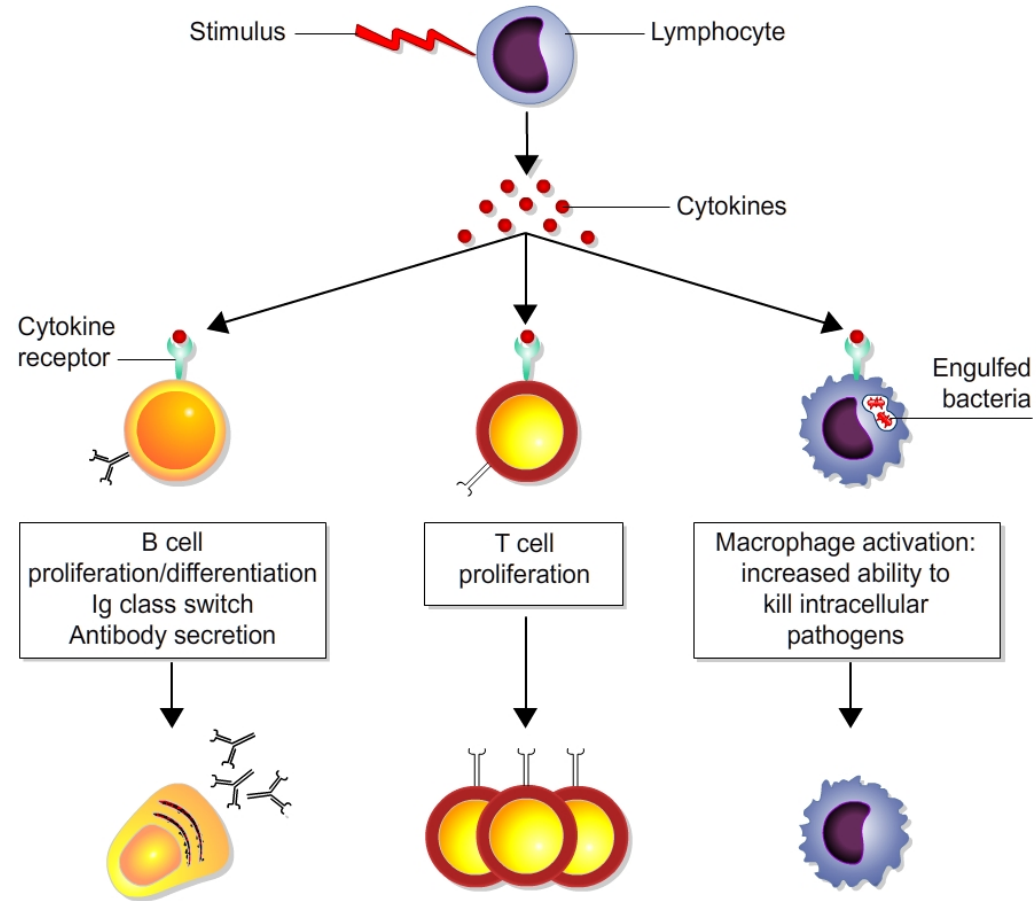


MHC class II ( mostly extracellular antigens)

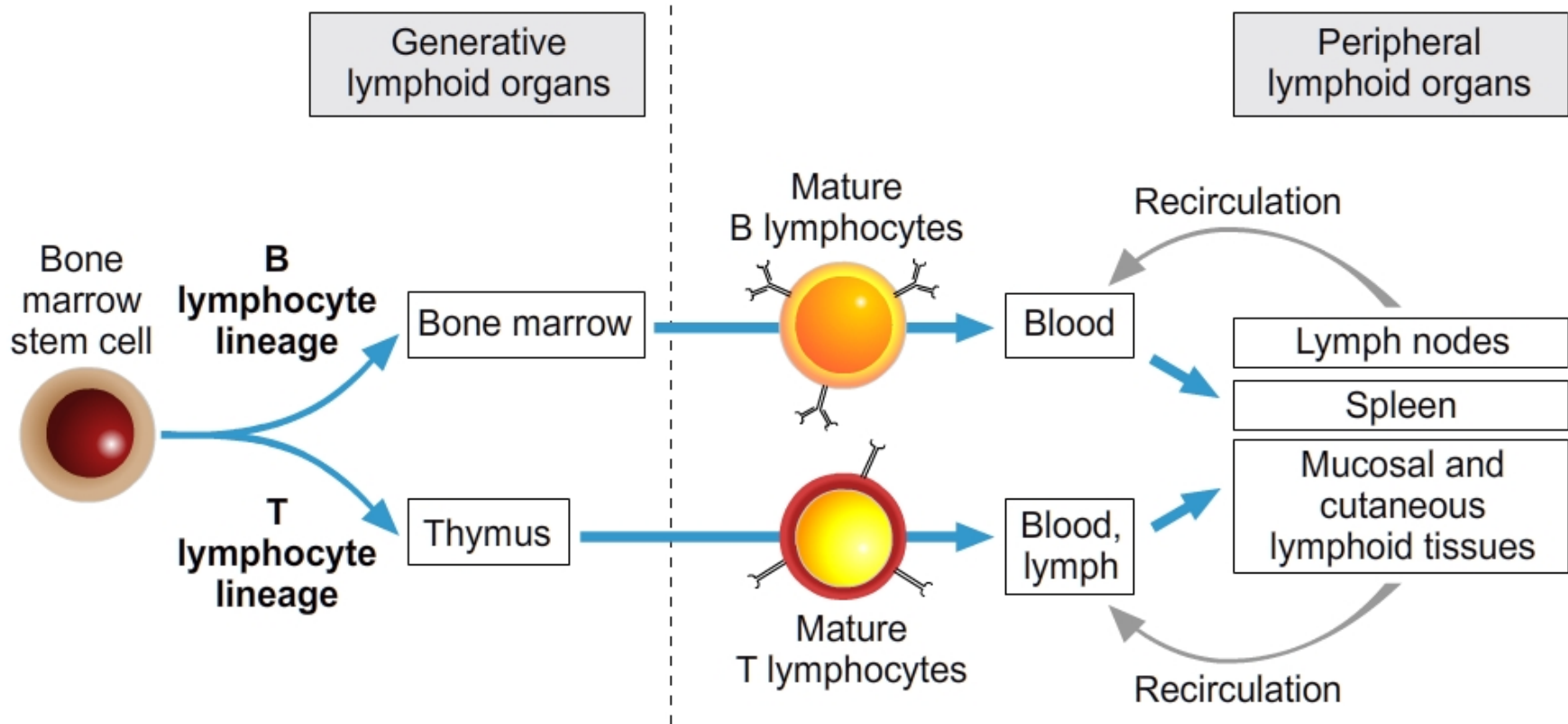


# Les cytokines: médiateurs de l'immunité adaptative

- Les cytokines sont produites par les lymphocytes B et T et d'autres cellules immunitaires. Elles comprennent:
  - Interleukines
  - Interférons
  - Chimioquinas
- Stimulent la prolifération des cellules T
- Stimulent la production d'anticorps
- Activent les lymphocytes et macrophages



# Maturation et circulation des lymphocytes



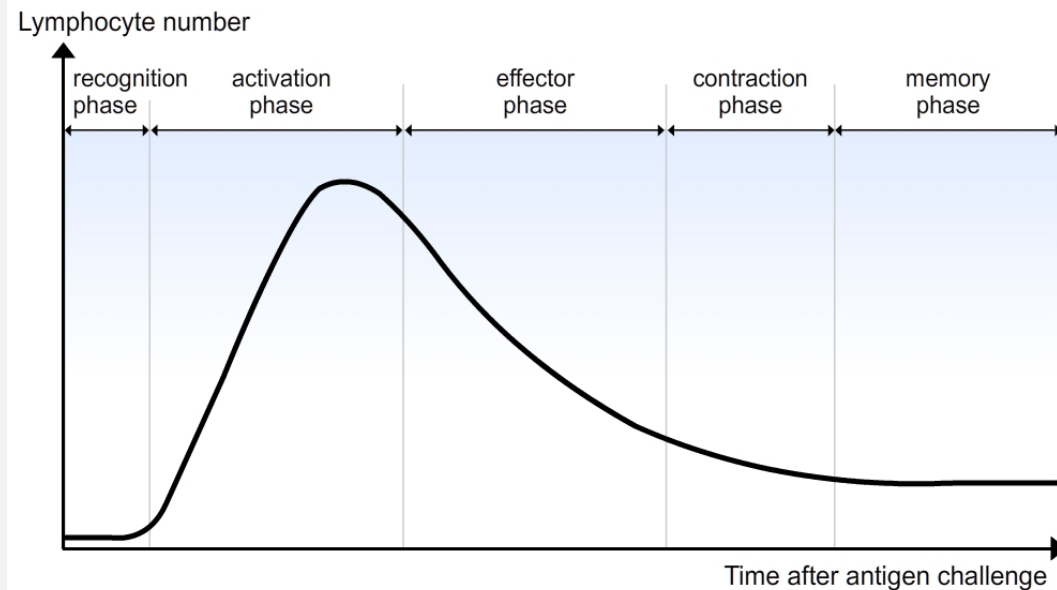
Les lymphocytes se développent à partir de précurseurs dans les **organes lymphoïdes primaires** (la moelle osseuse et le thymus).

Les lymphocytes matures rejoignent les **organes lymphoïdes secondaires**, où ils répondent aux antigènes étrangers. A partir d'ici, ils recirculent dans le **sang** et la **lymphe**.

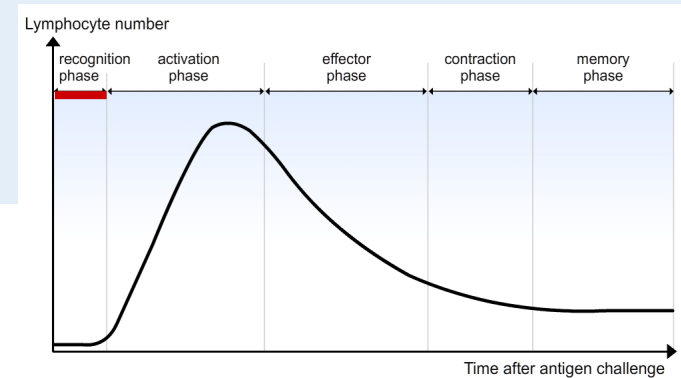
# La réponse adaptative comporte plusieurs étapes

La réponse immunitaire adaptative comprend:

1. **Une phase de reconnaissance:** détection du pathogène ou d'un élément étranger par les lymphocytes.
2. **Une phase d'activation,** lors de laquelle les lymphocytes spécifiques de l'antigène reçoivent un signal co-stimulateur qui induit leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices.
3. **Une phase d'expansion clonale** des lymphocytes spécifiques de l'antigène.
4. **Une phase effectrice,** lors de laquelle les lymphocytes effecteurs migrent au site d'infection.
5. **Une phase de contraction** qui suit l'élimination de l'antigène.
6. **Une phase mémoire,** lors de laquelle des lymphocytes spécifiques de l'antigène survivent et persistent à long terme.



# Etape 1: Présentation des antigènes par les cellules dendritiques



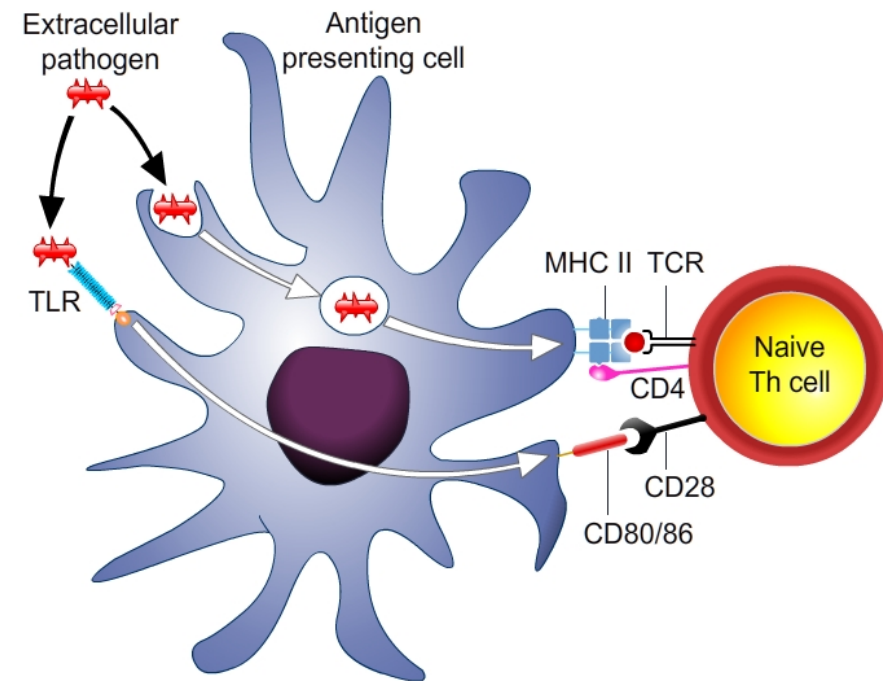
L'activation complète des lymphocytes spécifiques de l'antigène requiert deux signaux:

"signal 1" : l'antigène lui-même

"signal 2" : un signal de l'immunitaire innée

Ce besoin d'un deuxième signal dépendant de la présence de microbes garantit que les lymphocytes répondent à des agents infectieux et non à des substances non-infectieuses et bénignes.

Les cellules dendritiques intègrent les deux signaux et présentent les antigènes aux cellules T.



Conséquence:

Les vaccins à base d'antigène plutôt que de microbes entiers doivent contenir un **adjuvant** afin de stimuler une réponse immunitaire innée.

Deux signaux:

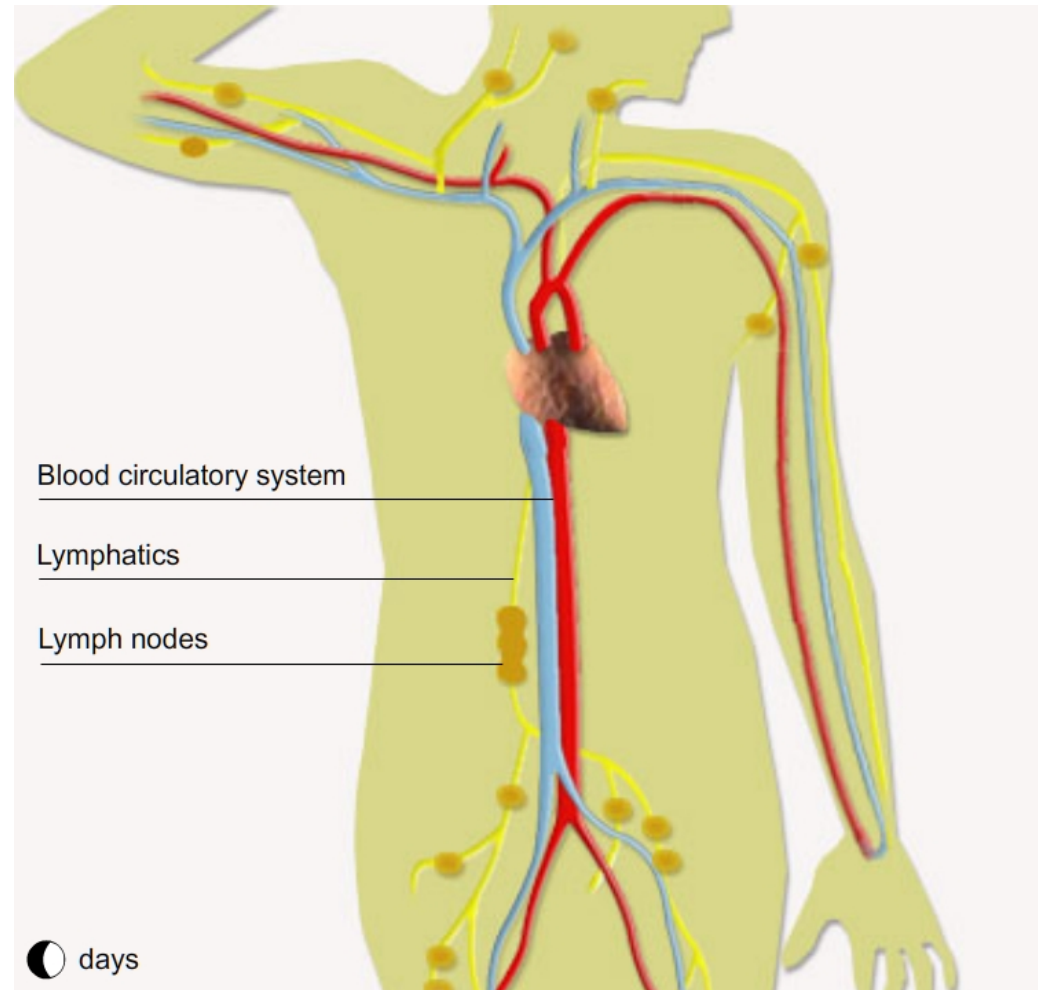
1. Antigènes (peptides) → TCR
2. PAMPs/DAMPs → Co-stimulation

# Présentation d'antigènes: le rôle des cellules dendritiques

**Echantillonnage des antigènes** par les cellules dendritiques (DCs) migrant du tissu infecté vers les ganglions lymphatiques et la rate

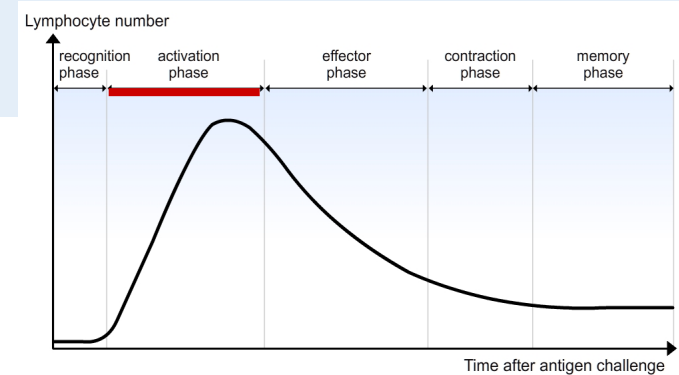
**Reconnaissance de l'antigène et activation:** interaction entre DCs et cellules T

**Elimination de l'antigène:** migration des cellules T activées vers le site de l'infection

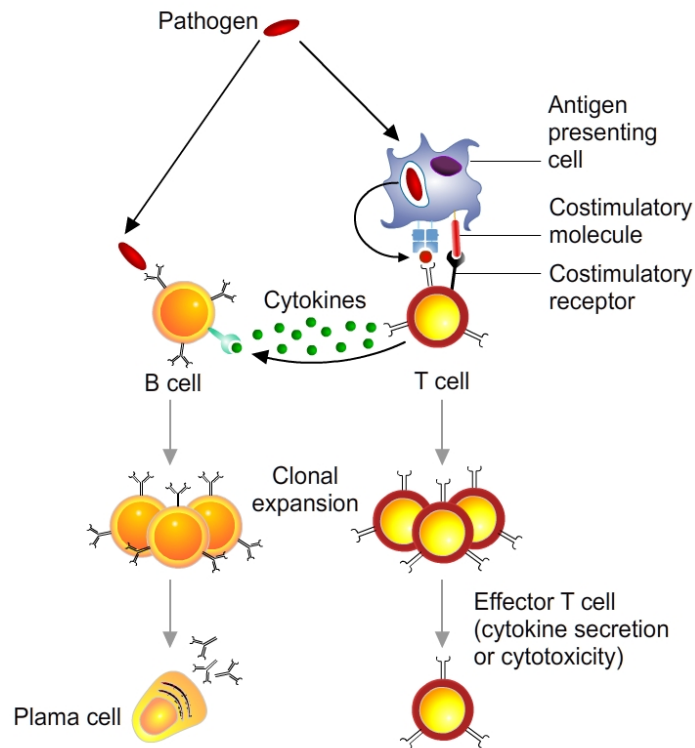


# Etape 2: Phase d'activation

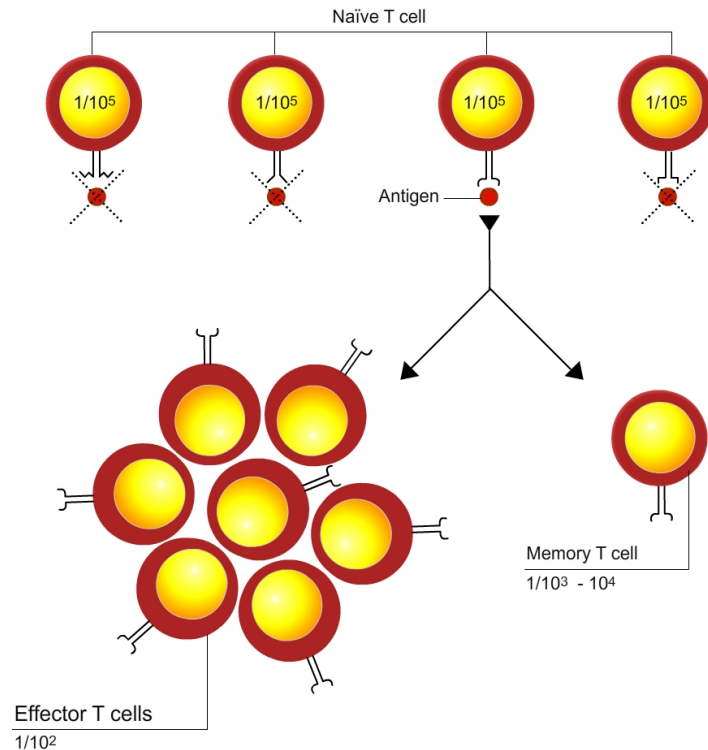
La réponse immunitaire adaptative comprend une **phase d'activation**, lors de laquelle les lymphocytes spécifiques de l'antigène reçoivent un signal co-stimulateur qui induit leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices.



## Activation

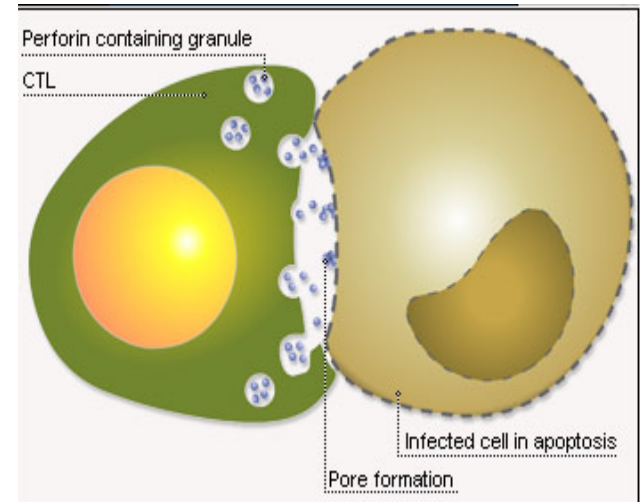
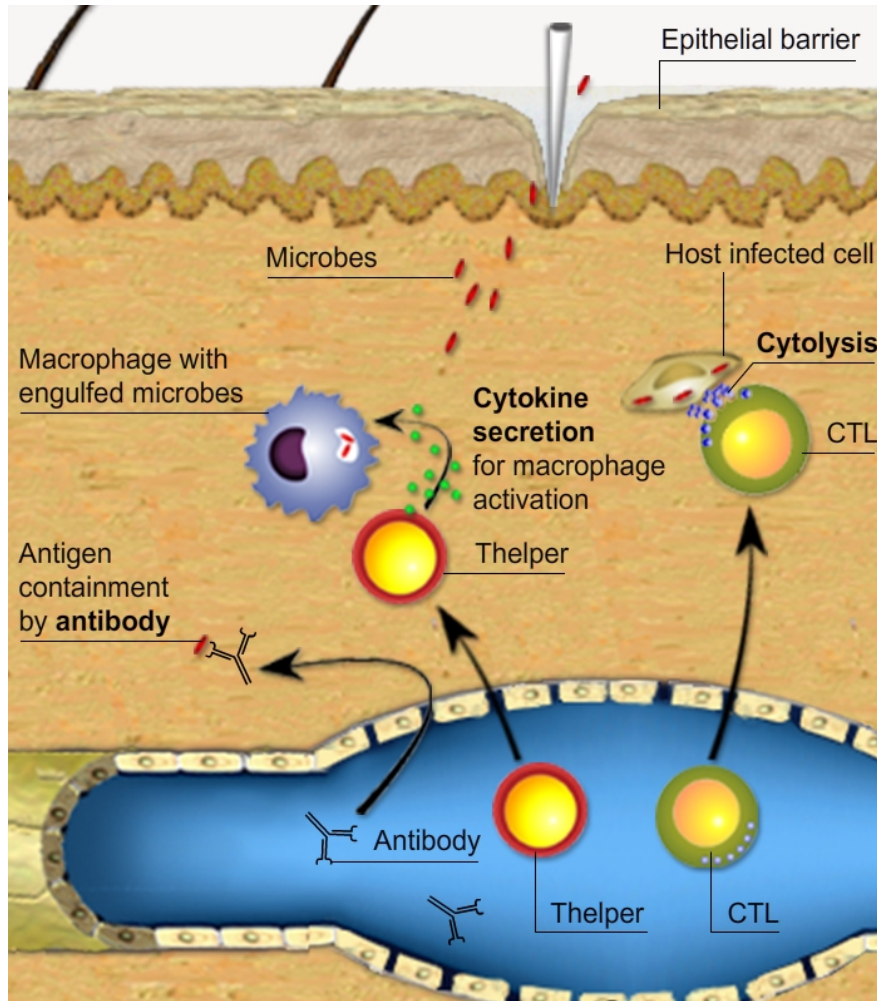
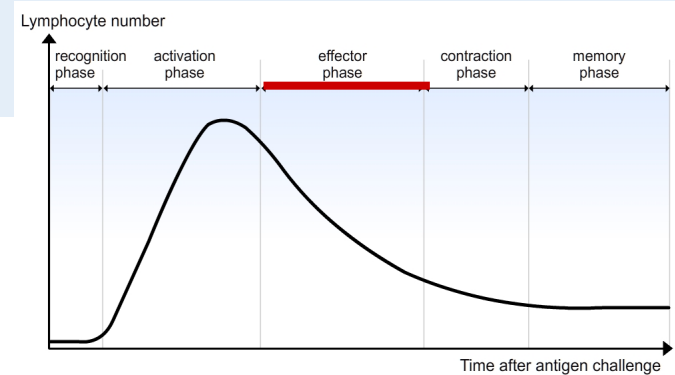


## Prolifération: expansion clonale des lymphocytes spécifiques de l'antigène



# Etape 3: Phase effectrice

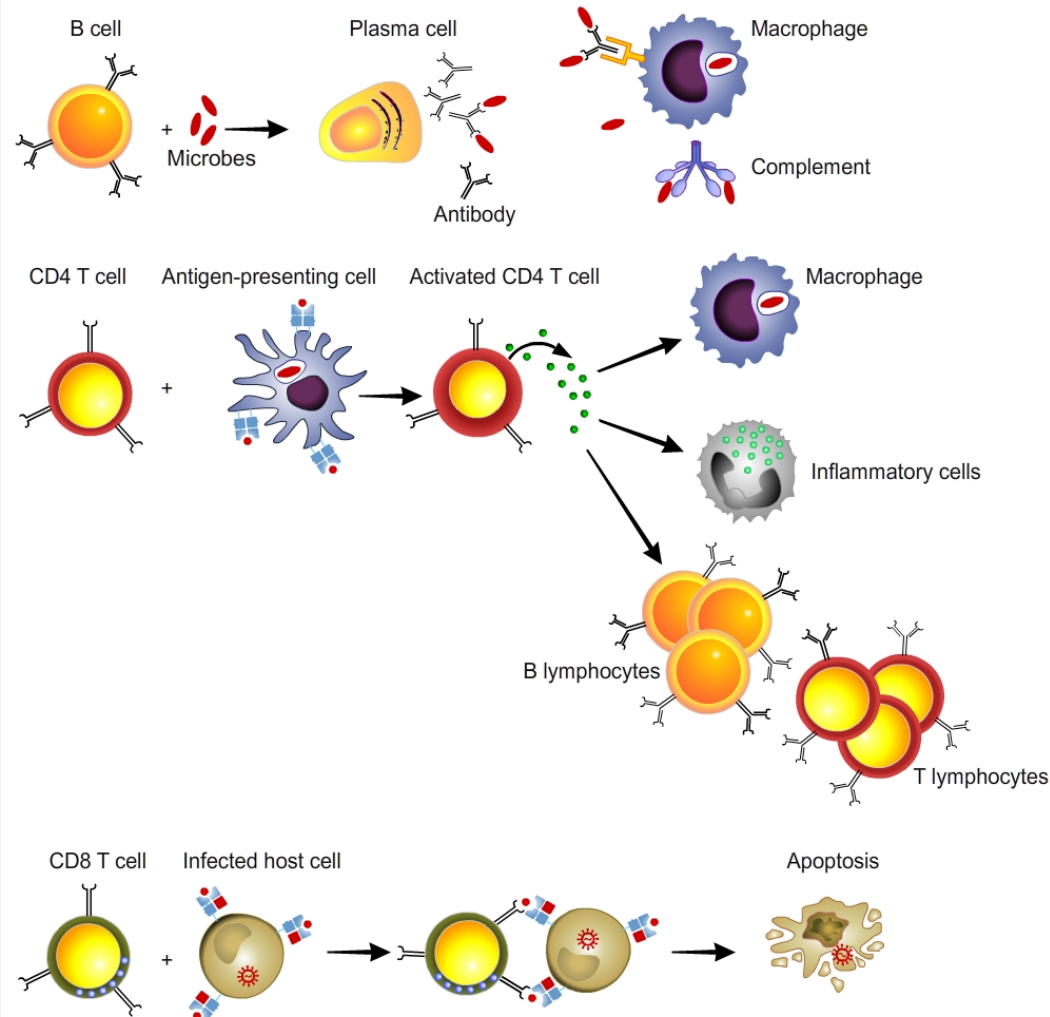
La réponse immunitaire adaptative comprend une **phase effectrice**, lors de laquelle les lymphocytes effecteurs sont distribués aux sites d'entrée de l'antigène.



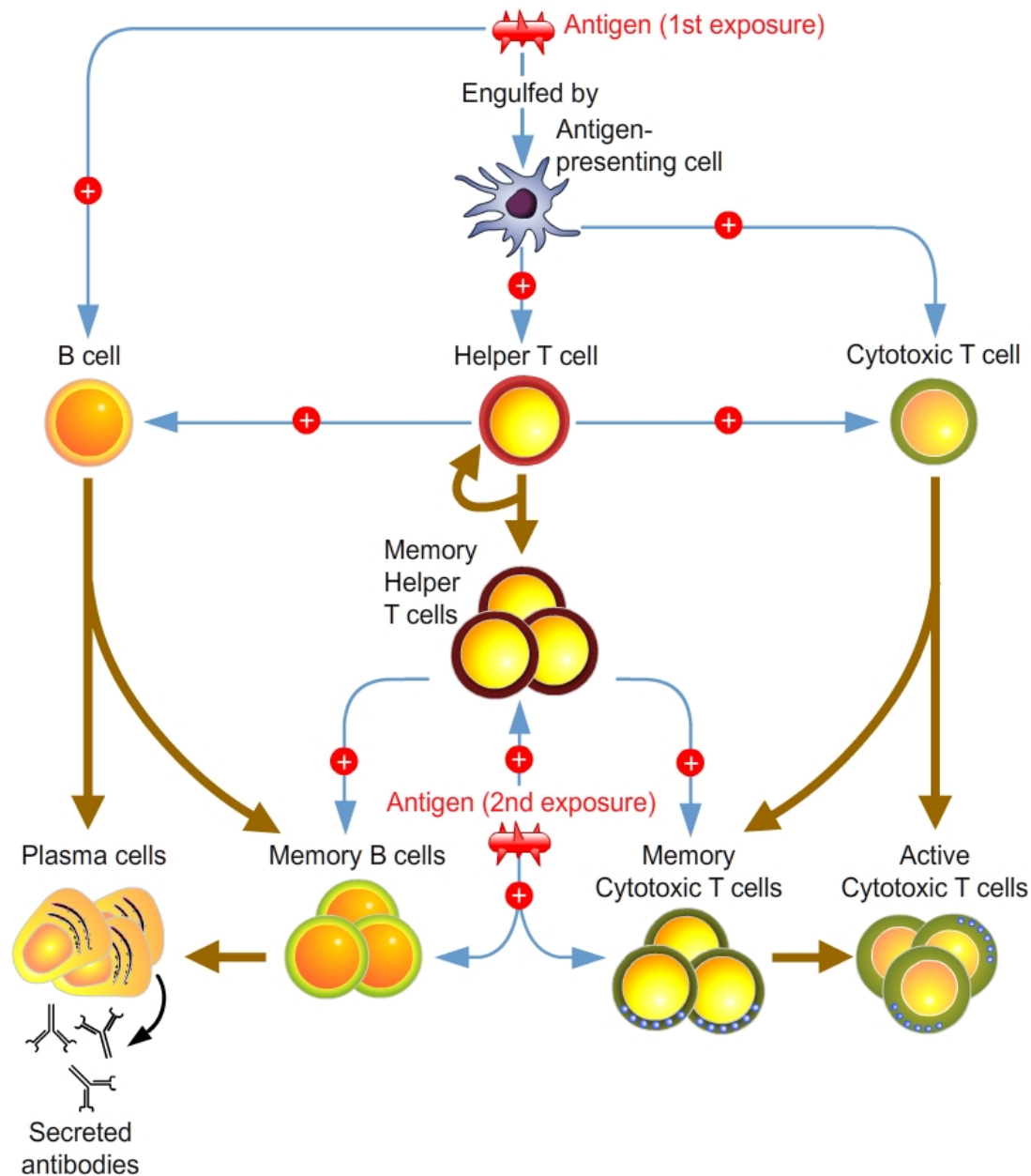
# Conclusion 1B: Différentes classes de lymphocytes

Les différentes classes de lymphocytes reconnaissent des types d'antigène distincts et se différencient en cellules effectrices dont la fonction est d'éliminer l'antigène.

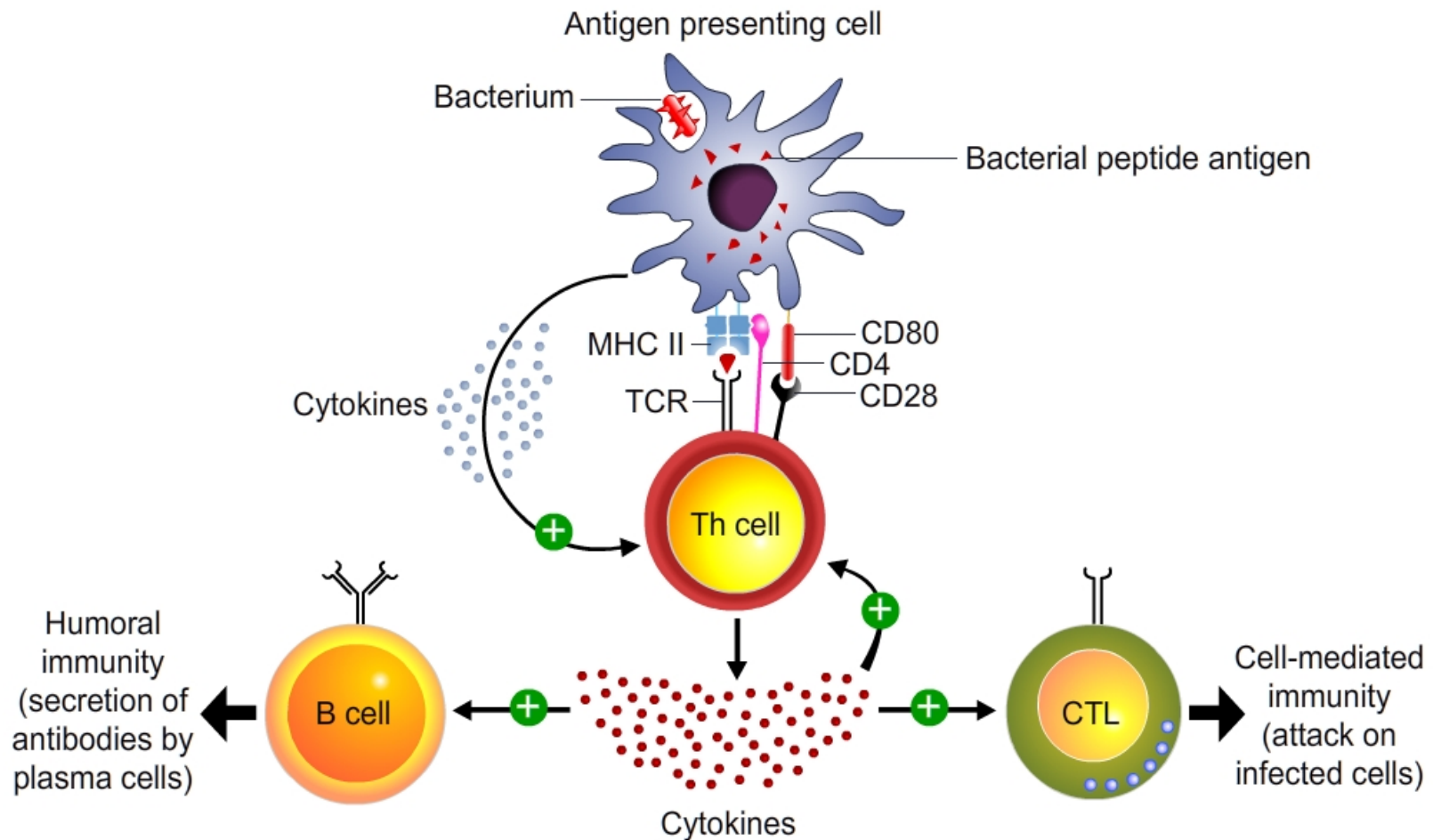
- **Les lymphocytes B** reconnaissent des antigènes solubles ou à la surface cellulaire et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps.
- **Les lymphocytes T Helper** reconnaissent des antigènes à la surface de cellules présentatrices d'antigènes et sécrètent des cytokines capables de stimuler différents mécanismes immunitaires et inflammatoires.
- **Les lymphocytes T cytotoxiques (cytolytiques)** reconnaissent des antigènes exposés par des cellules infectées et tuent ces cellules.



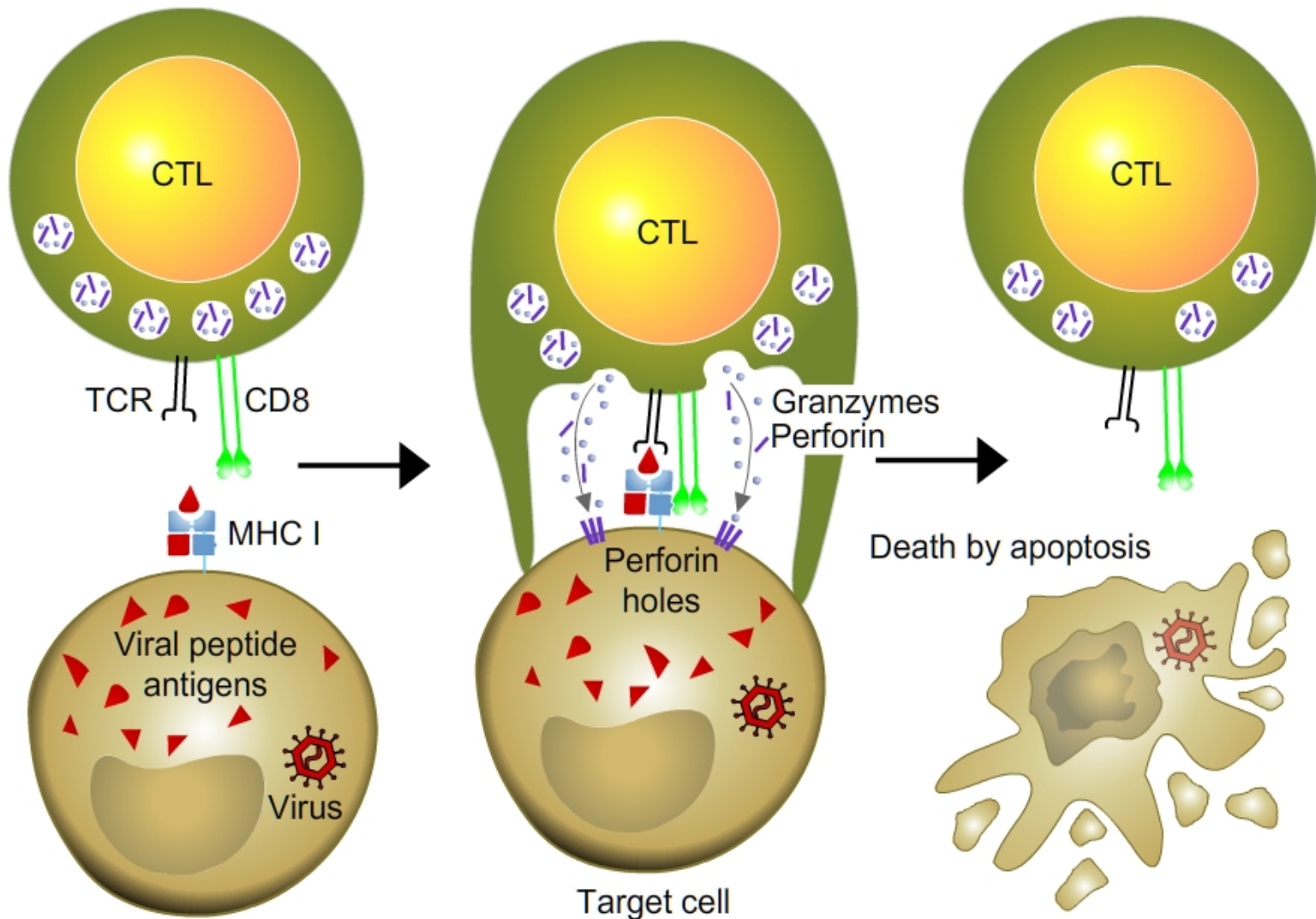
# Aperçu de la réponse immunitaire acquise



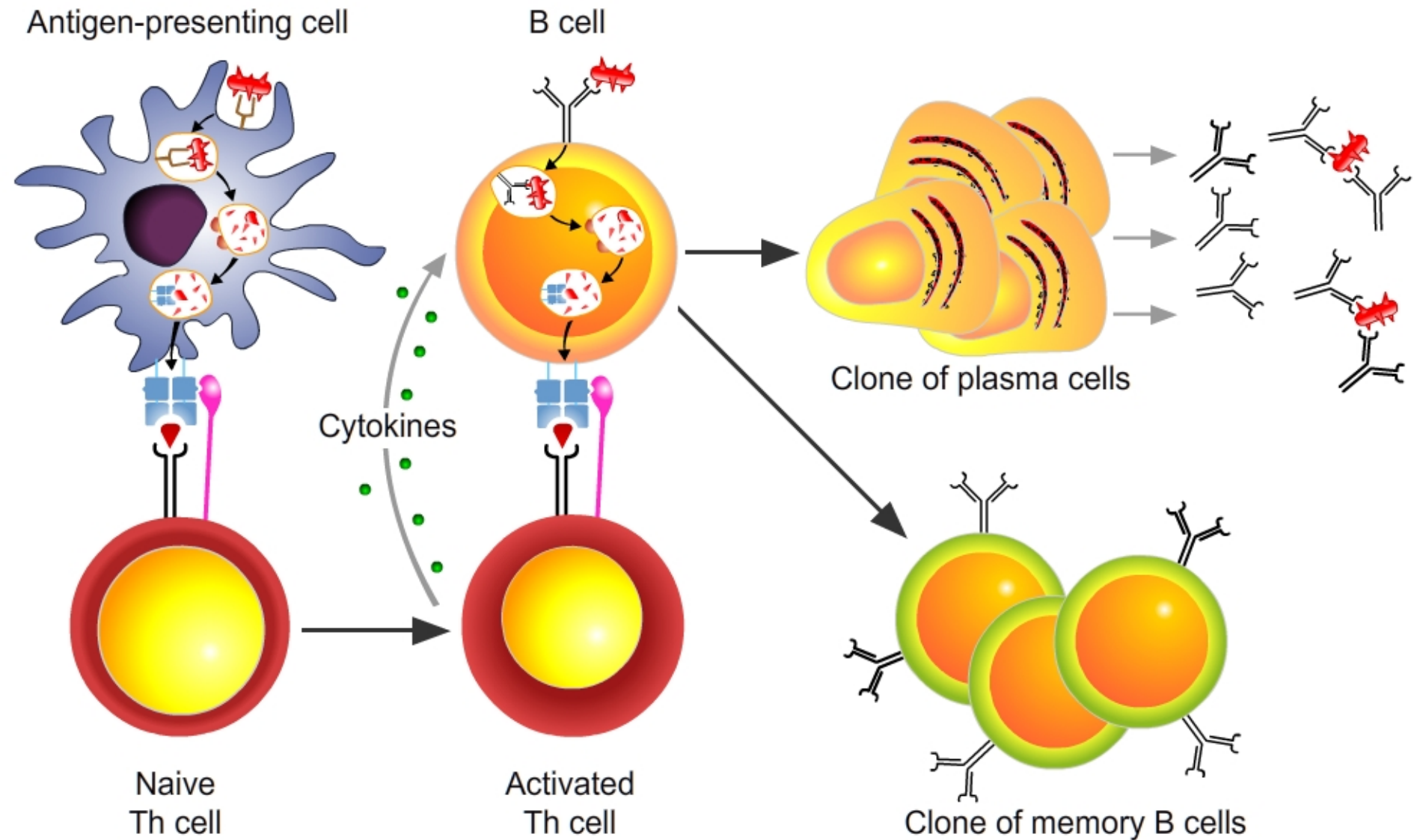
# 1. Le rôle central des cellules T Helper dans la réponse immunitaire humorale et cellulaire



## 2. Cellules T cytotoxiques: une réponse aux cellules infectées



### 3. Activation des cellules B dans la réponse immunitaire humorale

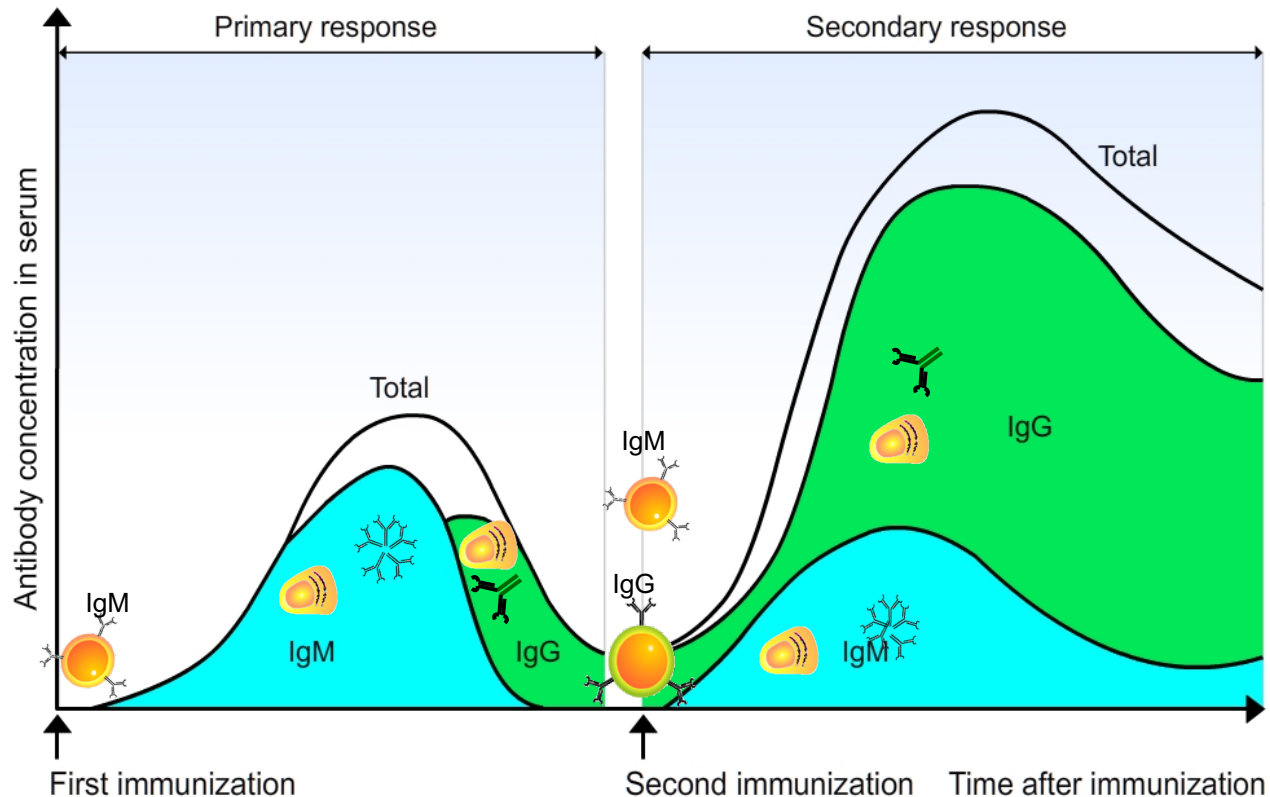


# Cellules B: réponse primaire versus secondaire

## Réponse anticorps primaire

Le premier contact avec un antigène active les cellules B naïves.

- long décalage (5-10 jours)
- faible amplitude
- IgM > IgG (faible affinité)



## Réponse anticorps secondaire

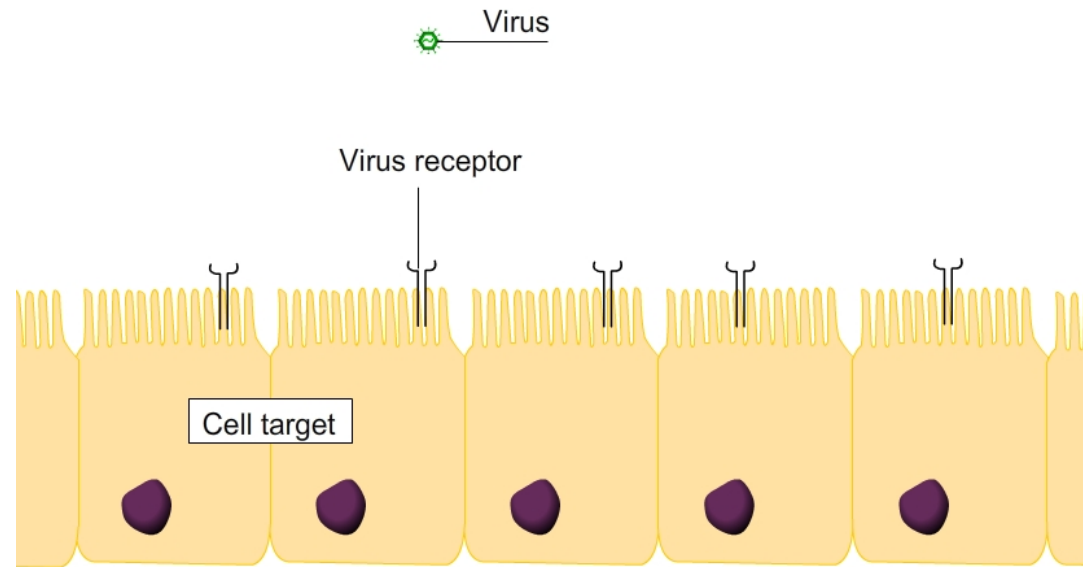
Le deuxième contact avec un antigène active les cellules B de mémoire.

- faible décalage (1-3 jours)
- amplitude plus élevée
- IgG > IgM (haute affinité)

# Défense contre les microbes

| Viral infection |                     | Bacterial infection |                  | Parasitic infection |                |
|-----------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Cytopathogenic  | Non- cytopathogenic | Extracellular       | Intracellular    | Protozoan           | Helminths      |
| Antibodies      | CTL                 | Antibodies          | Antibodies + CTL | Antibodies + CTL    | IgE antibodies |

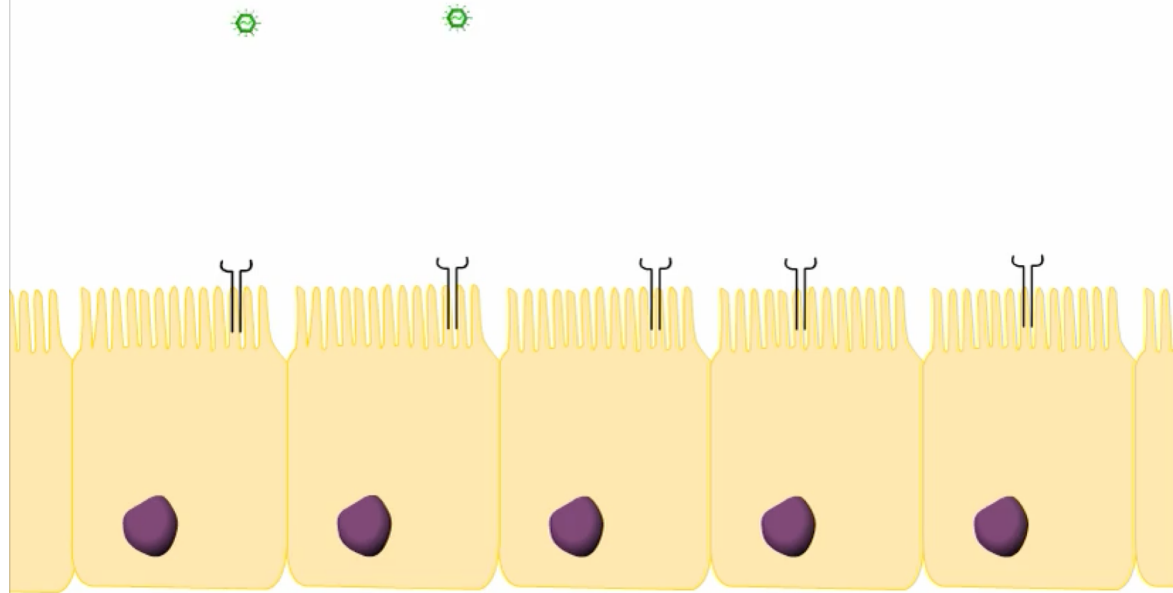
Virus cytopathogène



# Défense contre les microbes

| Viral infection |                     | Bacterial infection |                  | Parasitic infection |                |
|-----------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Cytopathogenic  | Non- cytopathogenic | Extracellular       | Intracellular    | Protozoan           | Helminths      |
| Antibodies      | CTL                 | Antibodies          | Antibodies + CTL | Antibodies + CTL    | IgE antibodies |

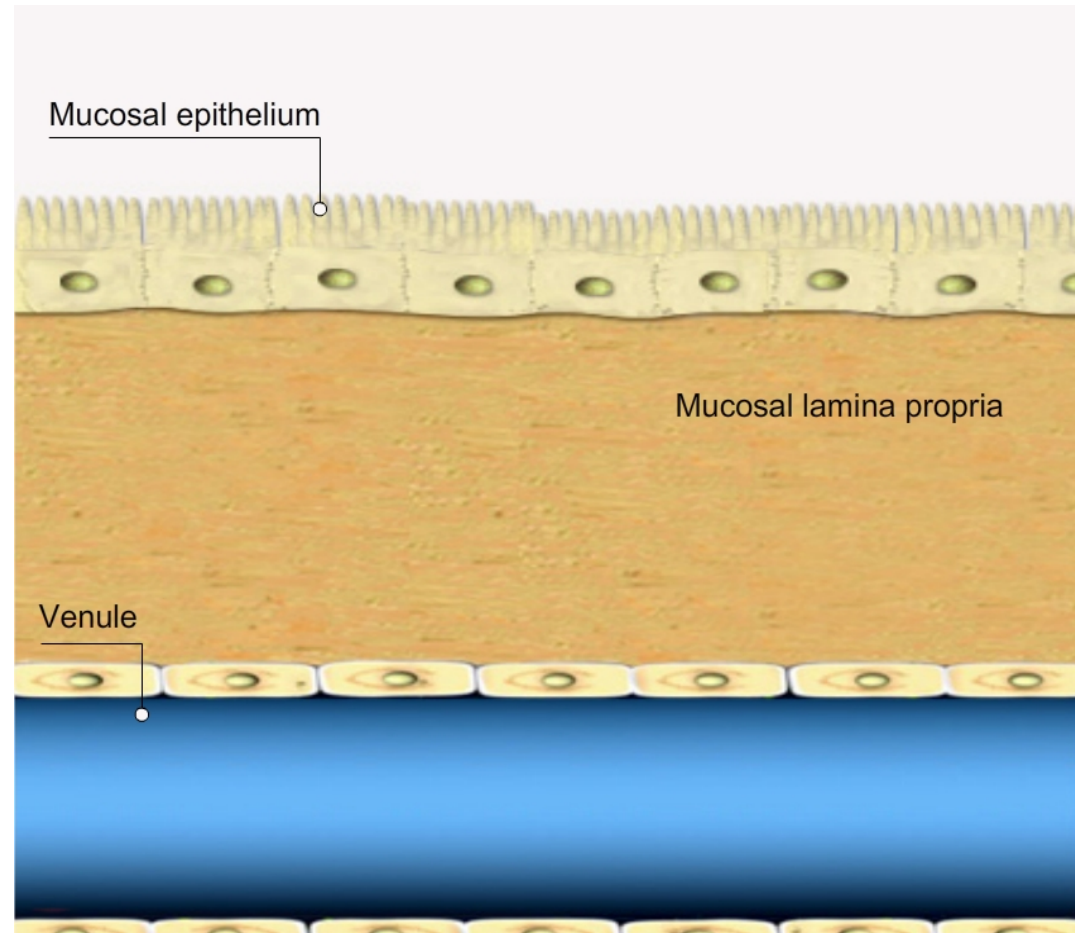
Virus non-  
cytopathogène



# Défense contre les microbes

| Viral infection |                     | Bacterial infection |                  | Parasitic infection |                |
|-----------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Cytopathogenic  | Non- cytopathogenic | Extracellular       | Intracellular    | Protozoan           | Helminths      |
| Antibodies      | CTL                 | Antibodies          | Antibodies + CTL | Antibodies + CTL    | IgE antibodies |

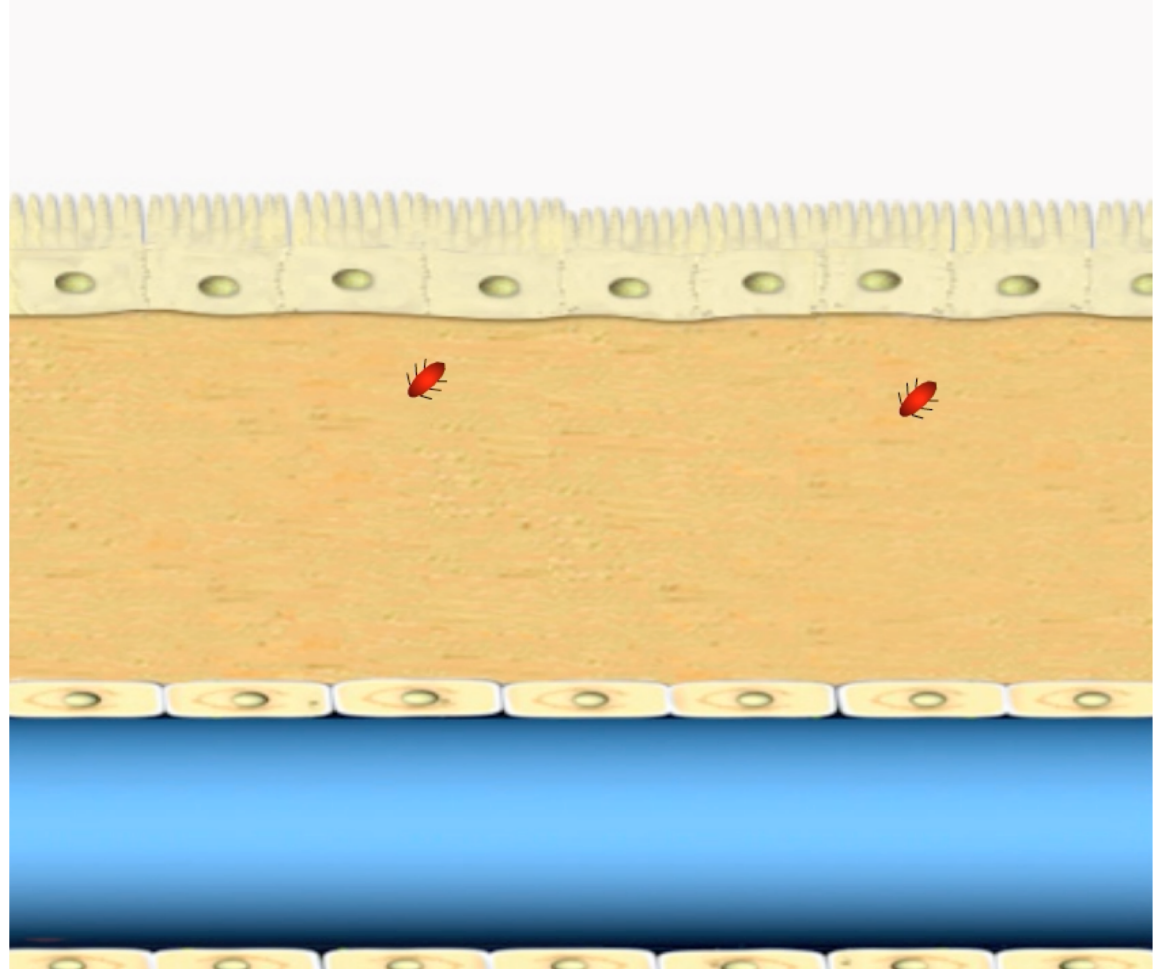
Neutralisation



# Défense contre les microbes

| Viral infection |                     | Bacterial infection |                  | Parasitic infection |                |
|-----------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Cytopathogenic  | Non- cytopathogenic | Extracellular       | Intracellular    | Protozoan           | Helminths      |
| Antibodies      | CTL                 | Antibodies          | Antibodies + CTL | Antibodies + CTL    | IgE antibodies |

Phagocytose



# Conclusion 1C

- L'immunité adaptative comprend l'immunité humorale, qui neutralise et élimine des microbes extracellulaires et des toxines par les anticorps, et l'immunité cellulaire, qui élimine les microbes intracellulaires par les lymphocytes T.
- La réponse immunitaire adaptative consiste en phases consécutives: reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes, activation des lymphocytes à proliférer et à se différencier en cellules effectrices et de mémoire, élimination des microbes, déclin de la réponse immunitaire, et mémoire à long terme.
- Les lymphocytes B sont les seules cellules à produire des anticorps. Les lymphocytes B expriment des anticorps en surface qui reconnaissent les antigènes, et les cellules B effectrices secrètent des anticorps qui neutralisent et éliminent les antigènes.
- Les lymphocytes T reconnaissent des fragments peptidiques d'antigènes protéiques présentés par d'autres cellules. Les lymphocytes T Helper activent les phagocytes à détruire les microbes ingérés, et activent les lymphocytes B à produire des anticorps. Les CTLs sont cytotoxiques: elles tuent les cellules infectées qui abritent des microbes dans leur cytoplasme.
- Les APCs capturent des antigènes dérivés de microbes entrés par voie épithéliale, concentrent ces antigènes dans les organes lymphoïdes, et présentent les antigènes aux cellules T.