

Introduction à l'immunologie

Professeur Sylvain Dubucquoi
Institut d'Immunologie
CHU de Lille

sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr

<https://biologiepathologie.chru-lille.fr/enseignement/>

Plan du cours

- Le système immunitaire :
 - « *Ça sert à quoi ? ça marche comment ? c'est qui ? c'est où ?* »
 - Les effecteurs de l'**Immunité innée** :
Barrières naturelles – Complément – cellules phagocytaires - Inflammation (cytokines)
 - Les effecteurs de l'**Immunité acquise**
Lymphocytes T et B – Anticorps
- Système immunitaire et pathologies
 - 1) Les déficits immunitaires
 - 2) Les hypersensibilités
 - 3) Les maladies auto-immunes
- Manipulation thérapeutique du système immunitaire

Le système immunitaire : C'est quoi ?

Qu'est-ce qu'il fait ?

- Un « organe de défense » : l'ensemble des mécanismes **cellulaires** et **moléculaires** contribuant à la protection de l'organisme et à sa survie dans l'environnement auquel il est exposé (« les environnements auxquels il est exposé... »)
 - **Protéger** l'organisme des différentes sources d'agression
 - **Ne pas agresser** cet organisme, ou rejeter ce qui lui est nécessaire/bénéfique (flore bactérienne intestinale par exemple) : notion de « **tolérance** immunitaire »
 - Contribuer à la **réparation** tissulaire après une agression (cicatrisation, restauration fonctionnelle)
 - **Prévenir** l'organisme d'une nouvelle agression (par un même pathogène) : la « **mémoire** immunitaire »

Quelle application en pratique quotidienne ?

Le système immunitaire nous protège de quoi ?

...d'un « Univers d'agresseurs differents »

Origines :

- **Externes**

- Agents infectieux : virus, bactéries, parasites
 - multiplication intracellulaire / extracellulaire... micro ou macroscopiques...
- Toxiques
- Traumatiques...

- **Internes :**

- Ischémique
- Dégénérescence
- Cancers
- Mort cellulaire : **nécrose**

Origines extrêmement diversifiées !



Une réponse immunitaire
ne peut pas être « monomorphe »

Stratégie

Différents effecteurs
± spécifiques pour
chaque pathogène ?

Des effecteurs et des
réponses qui
s'adaptent ?



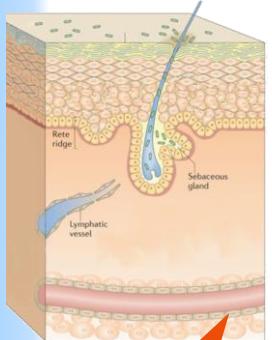
Le système immunitaire : comment Ça marche ?

- Des barrières naturelles, renforcées par un système de défense **organisé**

(...des systèmes de défense !)

Un système immunitaire : différents types d'immunité

Différents modes de réponses



« Effet de barrière »

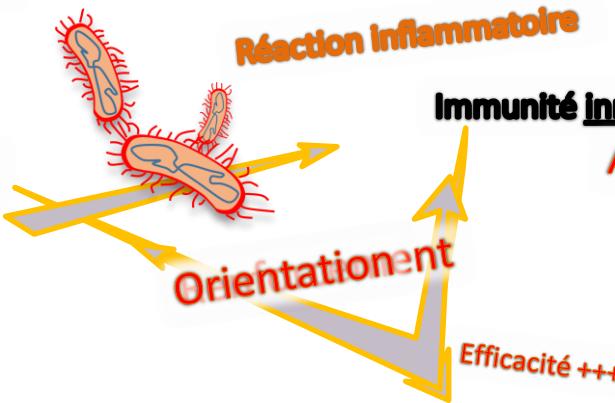
Surveillance de la qualité des tissus
« Trophicité »

Réponse « permanente »

Immunité naturelle

Cellules « sentinelles »

- Cellules dendritiques
- Macrophages
- Mastocytes
- Cellules épithéliales / endothéliales
- NK
- Lymphocytes T « gamma delta » ($\gamma\delta$)
- NKT, MAIT...
- ILCs
- ...



Immunité innée

Réponse immédiatement disponible

Alerte générale

- Système du Complément
- Protéines de l'inflammation
- Peptides antimicrobiens
- Polynucléaires neutrophiles

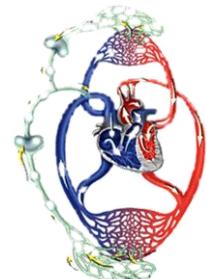
Immunité adaptative

Réponse retardée

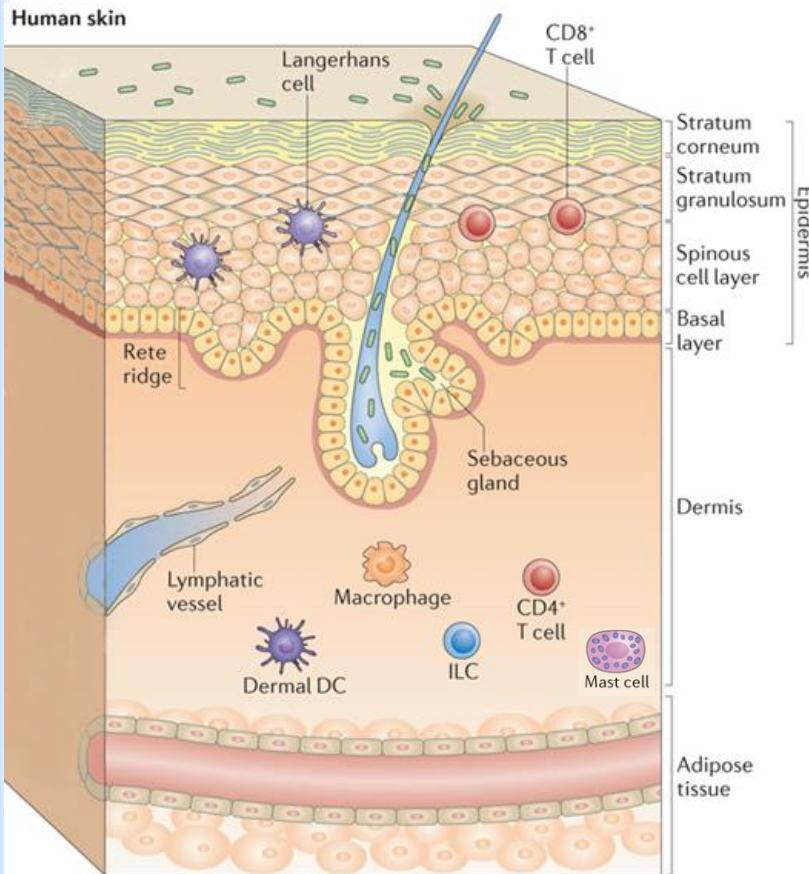
- Lymphocytes T
- Lymphocytes B

Mémoire(s)

Contrôle



Circulation entre les différents organes lymphoïdes secondaires



Un exemple de barrière naturelle : la peau

Un effet de barrière (« barrière naturelle »)

1) Le microbiote = bactéries, virus, champignons, naturellement hébergés par la peau (la « flore ») des fonctions essentielles !

a) Protection contre les pathogènes

(occupation de la niche, synthèse de substances interférant au développement des pathogènes) : *Staph. epidermidis* bloque le développement de *S. aureus*

b) Développement normal du système immunitaire

c) Communication avec le système immunitaire : induction de la production de peptides anti-microbiens

d) Cicatrisation cutanée !



2) Le film hydrolipidique (pH = 3-5) et les peptides anti-microbiens

3) L'étanchéité de l'épithélium (cohésion des kératinocytes de la couche cornée)

4) ...renforcé par le système immunitaire (ci-après)

Des barrières...

- Muqueuse respiratoire : mucus + système de mouvements ciliaires, microbiote...
- Intestin : microbiote, mucus, péristaltisme...
- Urogénital : microbiote, pH, flux urinaire...
- Pouvant être agressées par
 - Brûlures (UV), plaies, cathéters (opération)...
 - Mucoviscidose (poumons)
 - MICI (intestins)
 - Antibiotiques (altération de la flore naturelle)
 - Tout « décapage » altérant la flore et le pH +++



Pour bien comprendre...

Après les barrières... les lignes de défense

Différents types d'immunité

- Immunité **innée** (ou « naturelle »)
 - Immunité dite « **non spécifique** » (« à tort » parfois) : donc ciblage « large »
 - Les missions de ses effecteurs (exemples : *macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques,...*)
 - Assurer un état de **vigilance** ou de veille (« sentinelles »)
 - « Encourager », assurer, entretenir un effet de **barrière naturelle**
 - Mettre **rapidement** en place une réponse de défense en cas d'agression
 - **Recruter et éduquer** des effecteurs plus efficaces (les effecteurs de l'immunité adaptative)
 - Contribuer à la réparation tissulaire après l'agression et la réponse immunitaire (elle-même délétère à terme)
- Immunité **adaptative**
 - Immunité « spécifique » (défense « ciblée »/ « orientée » / « focalisée » sur un pathogène)
 - Les missions des effecteurs (**lymphocytes T** et **lymphocytes B**)
 - **Renforcer** la défense mise en place par les effecteurs de l'immunité innée (apportant une efficacité +++)
 - **Protéger** l'organisme d'une **nouvelle agression** (grâce à la « **mémoire** » immunitaire)
 - Assurer le contrôle de la réponse (le retour à la normale)
 - Entretien de la **tolérance** de nos propres tissus (le « soi ») et de ce qui nous est utile
 - Contribuer à la réparation (aussi)

Réponse immunitaire : schéma général

Pour engager 1 réponse immunitaire,

- Il faut des « **effecteurs** » (cellules, protéines...), capables de réagir (lutter, « répondre »...)

- Il faut que ces effecteurs puissent **détecter l'agresseur** :

Ils expriment donc des « **capteurs** », ou « **récepteurs** » capables :

- reconnaître les organismes dangereux pour l'organisme
- de percevoir l'accumulation de substances toxiques (ou signes de souffrance) pour l'organisme (origine interne)
- d'interagir de façon spécifique avec un motif moléculaire particulier, exprimé par la cible (agent pathogène) ou la cellule à éliminer

*Pour se défendre, on dispose donc de « **récepteurs de l'immunité innée** » et de « **récepteurs de l'immunité adaptative** »*

Forces et faiblesses des 2 types de réponse

Immunité innée

- **Les forces** de ces effecteurs

- Efficaces tout de suite, dès leur production
 - se distribuent au sein même des sites de pénétration des agents pathogènes ou rapidement mobilisables (PNN)
 - Mécanismes de protection partagés par de nombreuses cellules (« récepteurs »...)
- Réponse « immédiate » ou très rapide

- **Les faiblesses**

- Nombre de récepteurs « distincts » limité, immuables, **identiques** d'un individu à l'autre
- Réponse « identique » quel que soit le pathogène qui la déclenche (~inflammation)
- Système « ancestral, archaïque » : mécanismes facilement déjoués (voire « utilisés ») par les pathogènes
- Réponse « bridée » ; pas de mémoire
- les récepteurs sont **invariants**

Immunité adaptative

- **Les faiblesses** de ces effecteurs

- Nombre initialement « restreint » de cellules exprimant les récepteurs spécifiques et d'intérêt (LT, LB : fréquence $\leq 1/10^5$)
 - Besoin de temps pour se mettre en place (période de prolifération, d'apprentissage)
 - Présentation de l'antigène, sélection de la cellule capable de répondre
 - Domiciliation (distribution dans les tissus)
- Réponse retardée

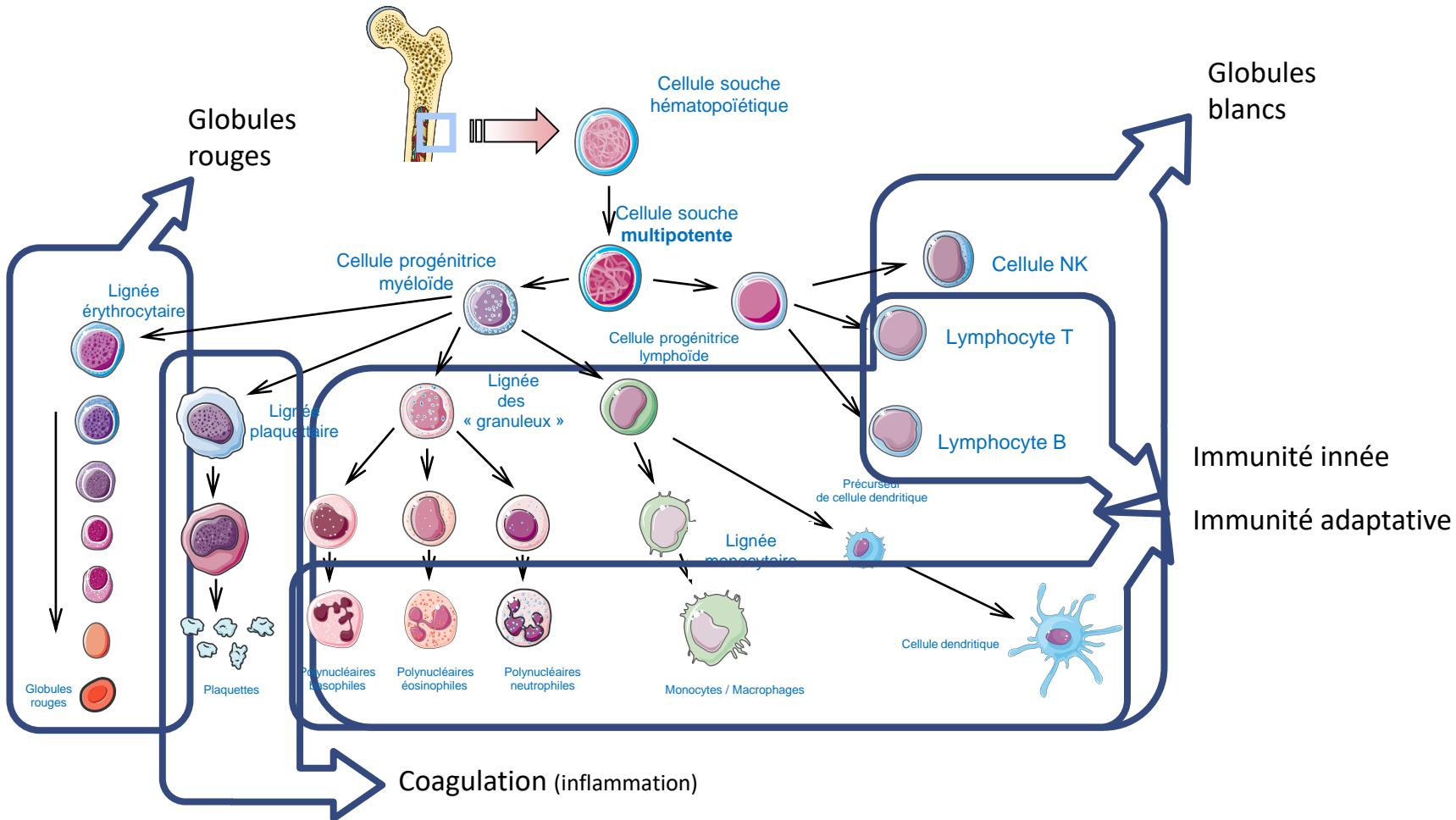
- **Les forces**

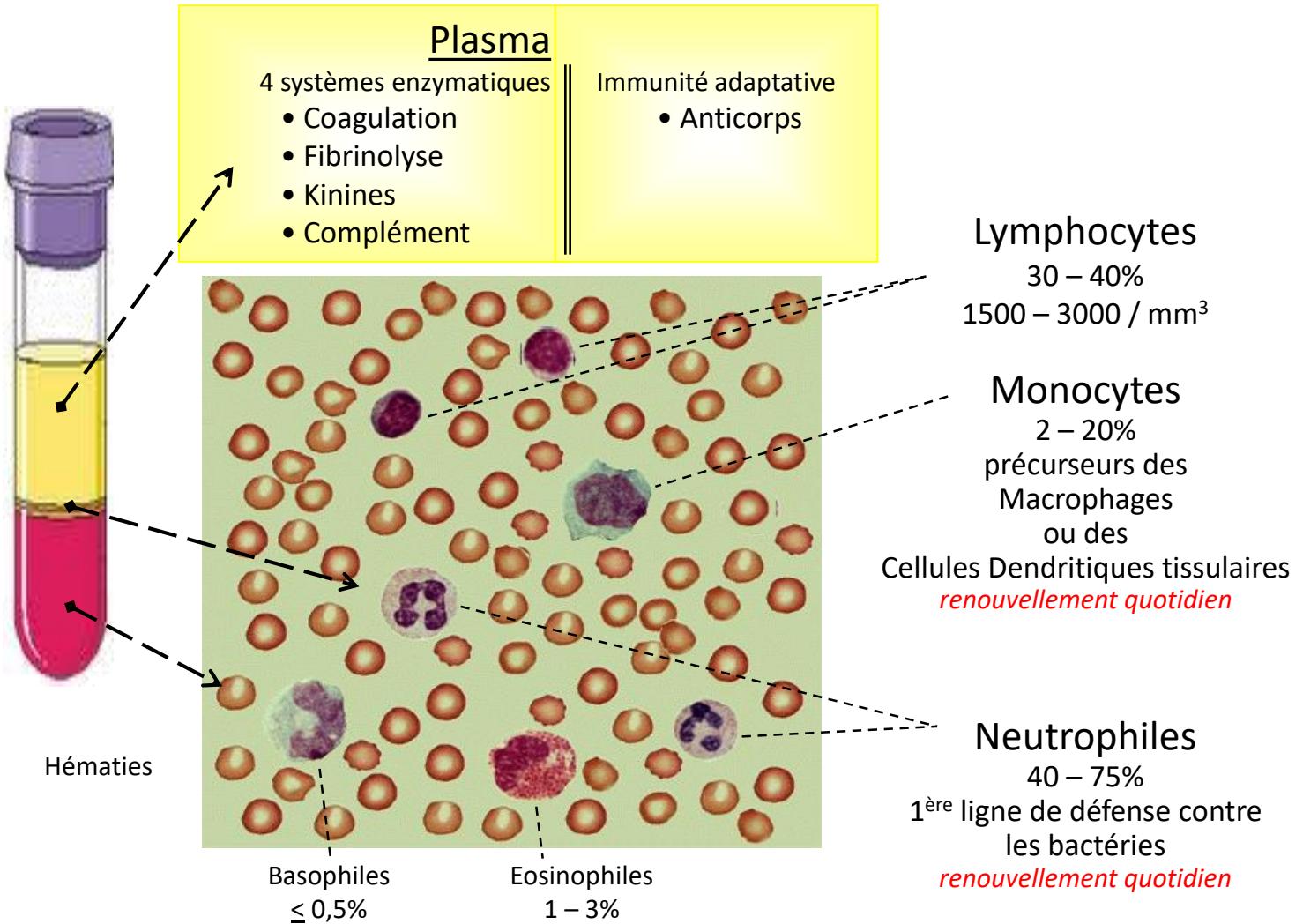
- Nombre de récepteurs « différents » **illimité**, spécifiques à chaque individu
- Multiplication importante du nombre d'effecteurs (une fois sélectionnés)
- Réponse qui s'adapte (récepteurs) aux pathogènes (cibler ses faiblesses)
 - une **réponse spécifique vis-à-vis du pathogène** (efficace +++)
- Mémoire
- Système « moderne » : mécanismes moins facilement déjoués (sauf par « super pathogènes » comme VIH, EBV, CMV)
- les récepteurs sont **hypervariables**

La combinaison des 2 types d'immunité renforce les moyens de défense de l'organisme !

Où sont produites les cellules du système immunitaire ?

12 /48



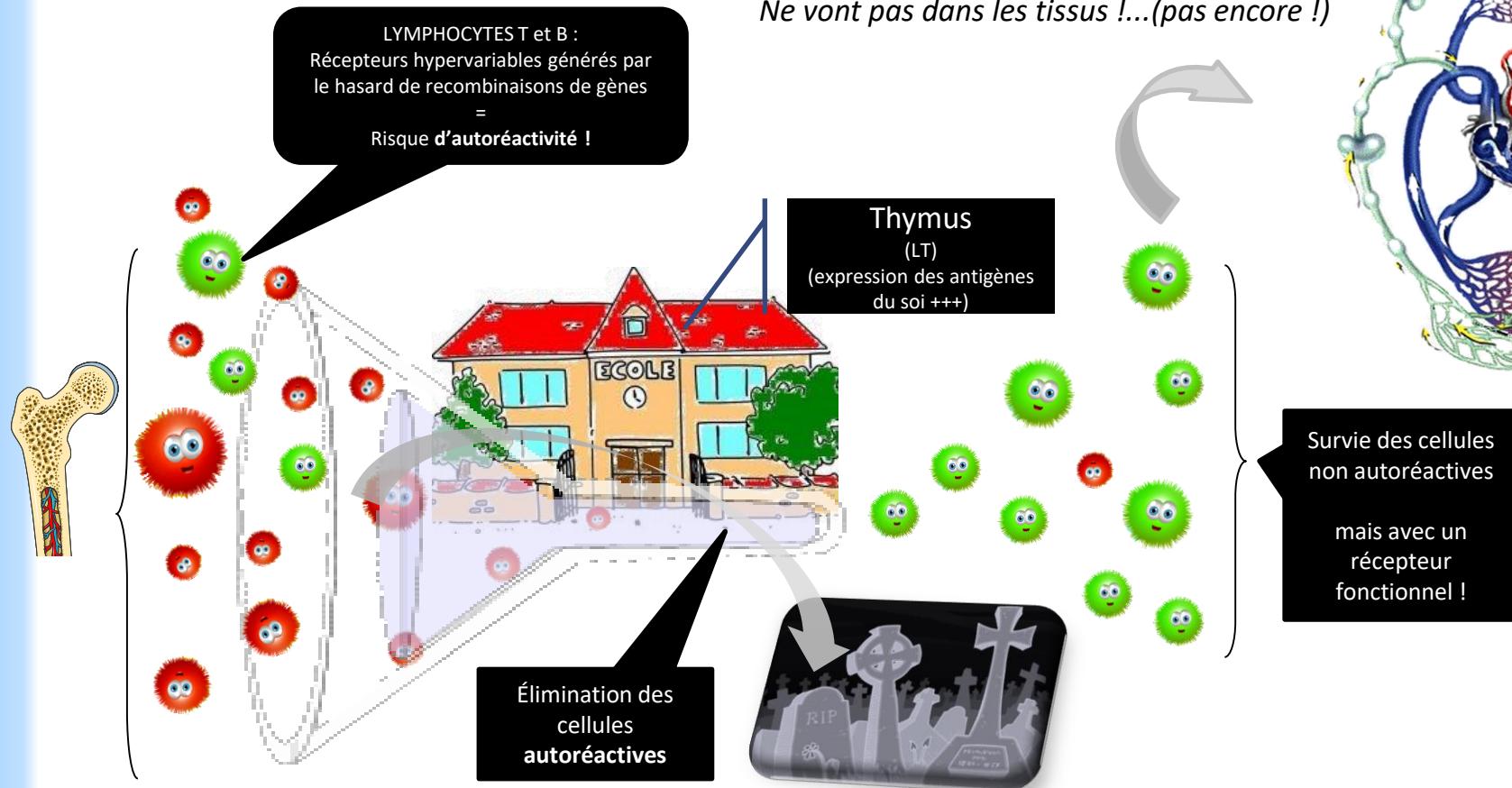




On se souviendra...

- Le **système immunitaire adaptatif** (lymphocytes T, lymphocytes B) apporte les éléments de défense les plus **efficaces** (et durables !)
- Pour être efficace... il faut se **préparer** ! (« être éduqué »)
 - Pouvoir distinguer ce qu'il faut préserver (nos cellules, notre flore) de ce contre quoi il faut lutter ... (les agents pathogènes)... (au risque de faire plus de dégâts que de bien : maladies inflammatoires chroniques, allergies...)

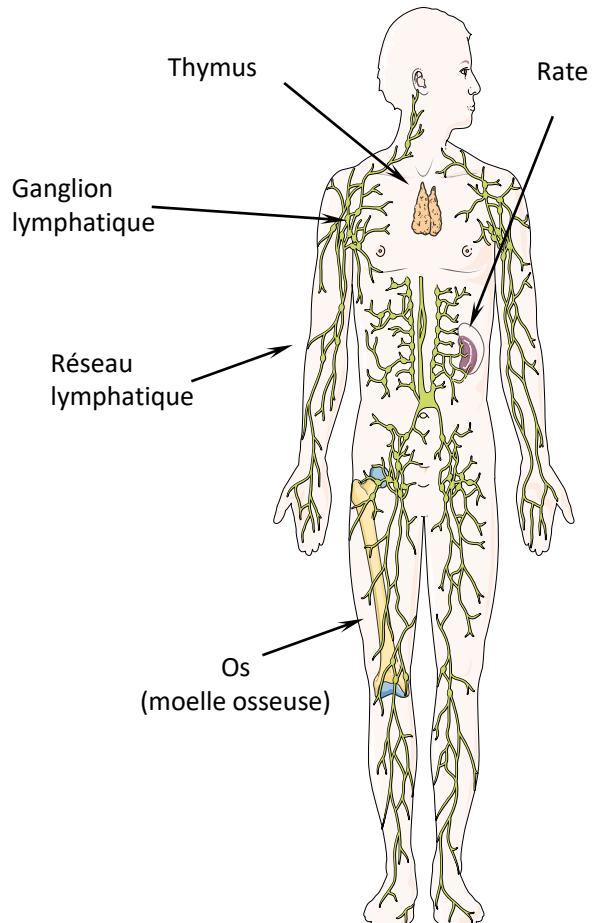
Circulation sanguine et entre les différents ganglions lymphatiques ou structures apparentées (rate)



Anatomie fonctionnelle du système immunitaire adaptatif

Les lymphocytes T et les lymphocytes B

- Des organes de **production** (= organes lymphoïdes primaires)
 - La moelle osseuse (le foie durant les premiers mois de la vie fœtale)
- Des organes **d'éducation** (= organes lymphoïdes primaires)
 - Le thymus : éducation des lymphocytes T (« T » comme Thymus !)
 - La moelle osseuse pour les lymphocytes B (« B » comme « bone » marrow)
- Des « **sites de rencontre** » ... de l'antigène ! (organes lymphoïdes secondaires)
 - Les ganglions lymphatiques (+ ganglions mésentériques, plaques de Peyer...), la rate.
- Des sites **effecteurs** : (là où la défense doit se mettre en place)
 - Les tissus : muqueuses, peau... (D-MALT = système immunitaire diffus associé aux muqueuses)





Bien comprendre

Les effecteurs de l'immunité innée
aident à la mise en place d'une réponse
adaptative efficace



- Complément
- Macrophages
- Neutrophiles
- Cellules dendritiques
- ...

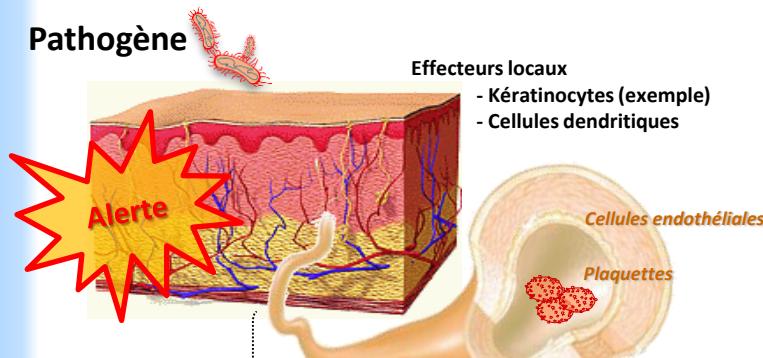


LT
LB + Anticorps

Les effecteurs de l'immunité
adaptative **renforcent**
(ou restaurent) les mécanismes
effecteurs des acteurs de
l'immunité innée

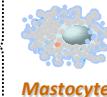


Pathogène



Dynamique de la réponse immunitaire : Chronologie de la mise en place

Phase
vasculaire
=
1^{ère} vague



Mastocyte

Complément



PPAI



OPN



Macrophage



Neutrophile



Defensines



Ac



LB



Immunité humorale



LT CD4



CMH_I



IL-1



Chimokines



IL-2



IL-4



TCR



LB



Immunité innée

Phase
Cellulaire
=
2^{ème} vague

Minutes

Heures

Jours

Semaines

PPAI : protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Le SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Les mots clés :

≈ 30 protéines (solubles et membranaires) :

- solubles: produites par le foie, entérocytes, macrophages... (ce sont des protéines de l'inflammation)
- ou membranaires : des récepteurs pour les protéines solubles (souvent rôle de protection)

Activation en cascade (révélant de nouvelles activités enzymatiques, phénomène comparable à ceux liés à la coagulation)

3 voies d'activation

- Alterne
- Dépendante des lectines
- Classique

Des composés « essentiels » = les convertases, le C3b et le complexe d'attaque membranaire : C5bC9

3 fonctions majeures (obtenues avec toutes les voies)

- Lyse des agents pathogènes (complexe d'attaque membranaire)
- Phagocytose des agents pathogènes
- Amplification de la réponse immunitaire (les anaphylatoxines C3a et C5a)

Besoin de Régulation +++ (*sinon pathologies +++*)

Les CELLULES PHAGOCYTAIRES

- Cellules impliquées :

Polynucléaires neutrophiles



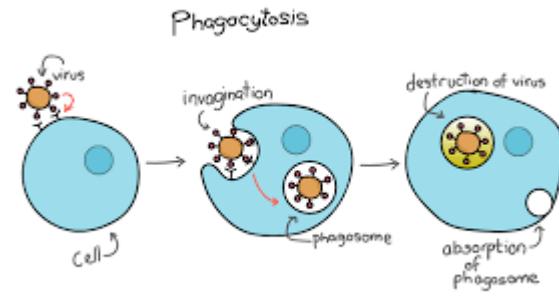
Cellule dendritique



Macrophages

- Missions :

- **Vigilance** (sentinelles dans les tissus) : cellules dendritiques, macrophages
- Réponse rapide (**disponibilité**) : polynucléaires neutrophiles = 1/3 des cellules circulantes)
- **Elimination physique** des particules étrangères : phagocytose, bactéricidie
- Puis : recrutement et **éducation** des acteurs de l'immunité adaptative (Cellules dendritiques)
- Contribuer à la **réparation** (macrophages)



Phagocytes et bactéricidie

Intervention en 4 étapes des cellules phagocytaires :

Recrutement : (depuis la circulation sanguine)

Fonction des molécules chimioattractantes et des molécules d'adhérence

Perception du « danger » : récepteurs membranaires ou intracellulaires de l'immunité innée

TLRs, NOD, CARD... = récepteurs de l'immunité innée

Phagocytose : (internalisation d'une particule étrangère en vue de sa dégradation)

Intervention **d'opsonines** (rôle du Complément +++) et de récepteurs cellulaires

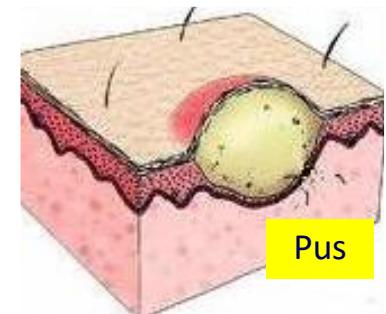
Bactéricidie :

Métabolisme oxydatif (dérivés toxiques de l'oxygène ou « *burst oxydatif* »)

Enzyme de dégradation

Peptides anti-microbiens (\approx antibiotiques)

(Nétose)



Comment Coordonner la mise en place de la défense ?



S.O.S

S.O.S

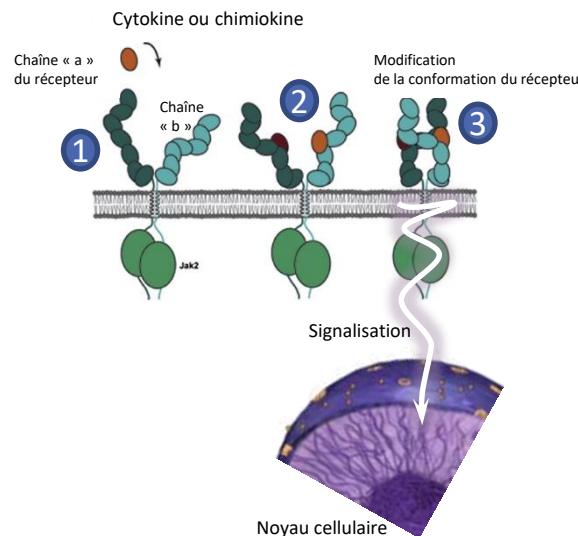
S.O.S



La communication au sein du système immunitaire



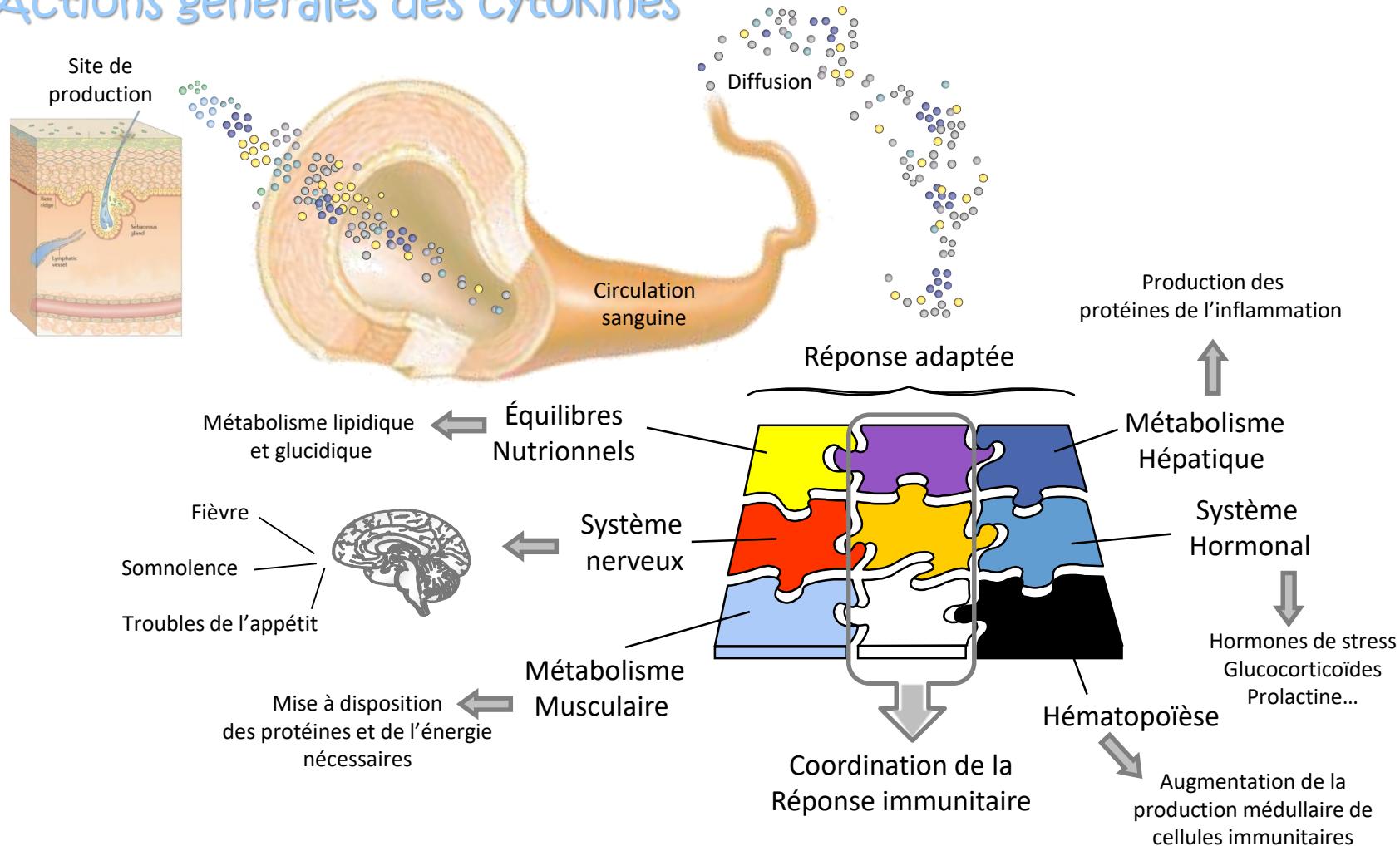
Par contacts membranaires : interactions récepteurs/ligands exprimés à la **membrane** des 2 partenaires



Par l'intermédiaire de facteurs **solubles** : interactions récepteurs cellulaires et de ligands, libérés dans le milieu extracellulaire par une autre cellule = cytokines ou interleukines

- très **nombreuses cytokines** (> 250 !)
- **Sources multiples**
- très **nombreuses fonctions** : activation, prolifération, différenciation, polarisation cellulaire, régulation (générale) des cellules immunitaires
- Action à ± longue distance, en réseau
- Spécialisées dans la domiciliation des cellules : appelées alors « chimiokines »
- Un véritable dialogue intercellulaire !

Actions générales des cytokines



L'Inflammation... en clinique

- Réponse des tissus vascularisés à une agression
 - Phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans un tissu conjonctif vascularisé
 - Phénomènes généraux = **syndrome inflammatoire**
- Processus bénéfique !
 - But = éliminer l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaires
 - Parfois néfaste : généralisation, persistance (chronicité), selon le siège de l'inflammation, anomalies de régulation...

Initiation – étape vasculaire – Réaction vasculo-exsudative

- Congestion active : **vasodilatation**

- augmenter apport sanguin
- ralentir le flux circulatoire
- augmentation de la pression hydrostatique → passage de plasma dans les T conjonctifs = gonflement des tissus, compression des nerfs → **œdème inflammatoire**
- L'Œdème apporte des effecteurs immunitaires (complément), des protéines (nutriments), évacue les débris cellulaires, dilue les toxines, donne l'alerte (douleur)...

Rougeur
Chaleur
Douleur
« Tumeur »
(œdème)



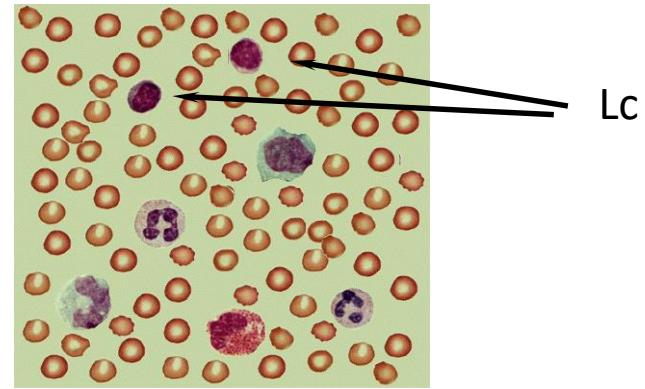
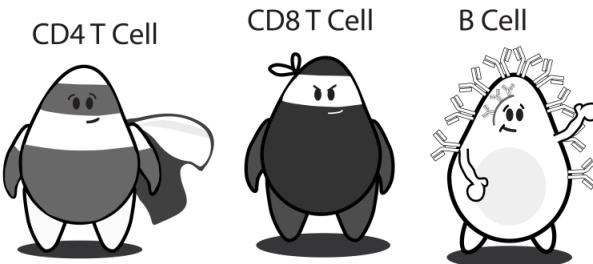
Résolution – Réparation et cicatrisation

- But : Restitution (intégrale) du tissu : selon ses capacités de régénération (peau, muqueuse, foie : importante ; SNC + faible ...)
- Parfois des séquelles : perte fonctionnelle + **fibrose** (si lésion importante ou faible capacité régénérative)
- Si inflammation chronique : possible risque de **cancérisation** (intestin, poumons, foie..)

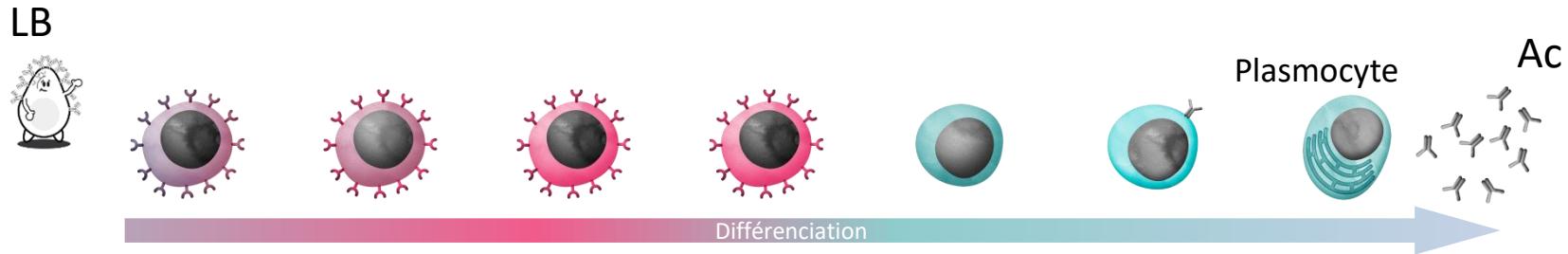
La réponse immunitaire adaptative

Les effecteurs de l'immunité adaptative

Immunité adaptative



- Mission des effecteurs (lymphocytes T et B)
 - Renforcer la défense mise en place par les acteurs de l'immunité innée
 - Protection contre une nouvelle agression (**mémoire** immunitaire)
 - **Tolérance** du soi (et environnement) et **contrôle** de la réponse immunitaire
 - Contribuer à la réparation



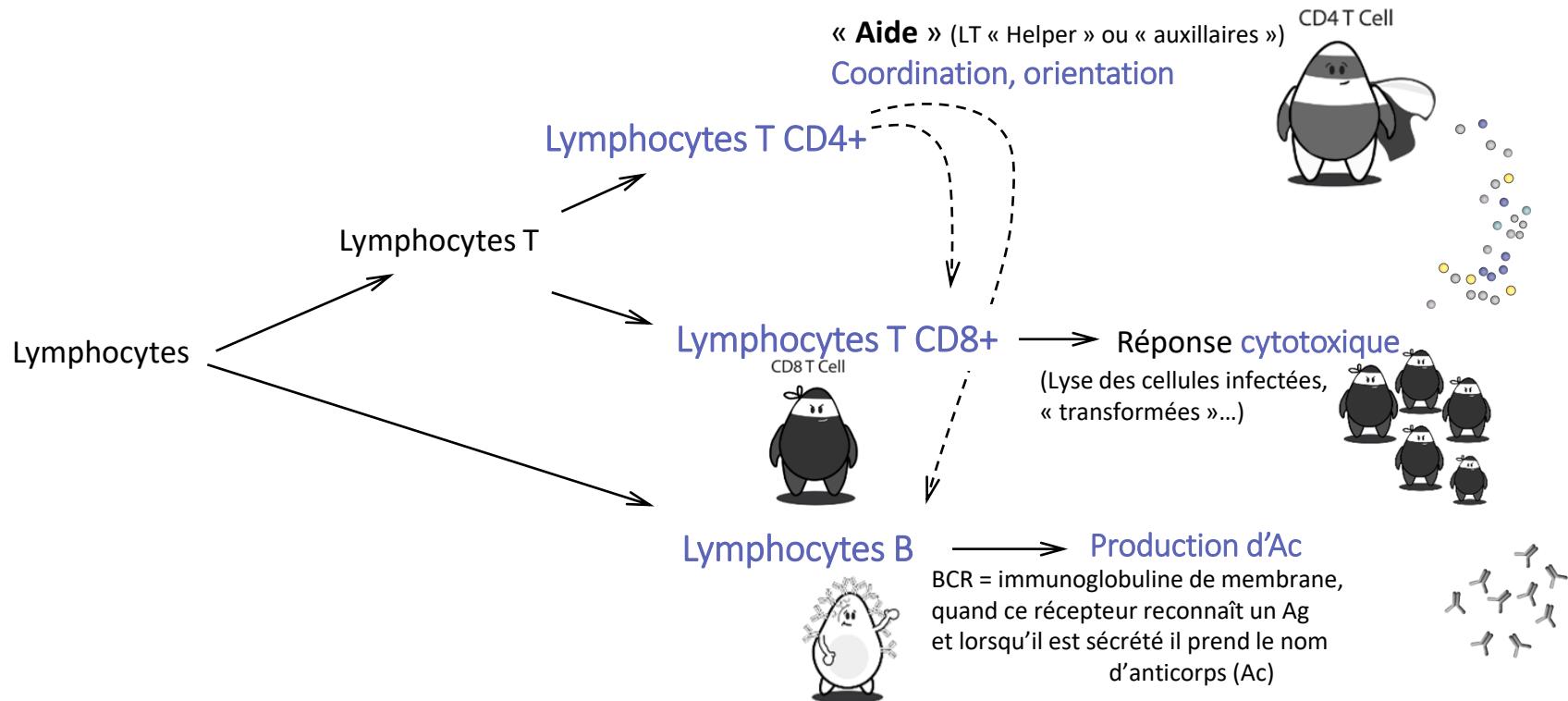


La force du système immunitaire adaptatif

- Ses capacités à **tout reconnaître** : un récepteur spécifique pour chaque cible antigénique
 - une cellule particulière exprime ce récepteur (...avant de rencontrer la cible)
 - Elle sera « sélectionnée », recevra des signaux qui l'engagent à s'activer et se multiplier au contact de l'antigène qu'elle reconnaît cette fois, donnant naissance à **des clones** qui expriment les mêmes capacités de reconnaissance mais des **propriétés fonctionnelles différentes** : la cellule n'est plus naïve, elle est activée !



Les effecteurs de la réponse immunitaire adaptative

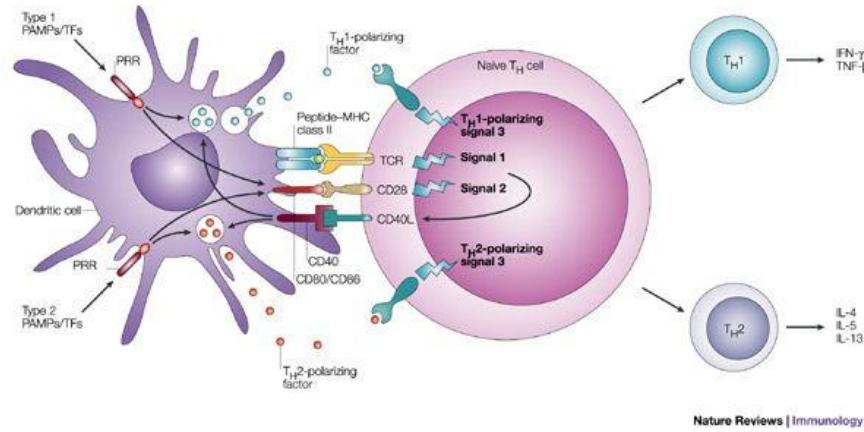


Reconnaissance de l'antigène par les LT

- Les LT ne reconnaissent pas une cible (un antigène) spontanément
- Pour leur apprentissage et pour exercer leurs fonctions : Ils ont besoin qu'une cellule leur expose ce qu'ils peuvent reconnaître (l'Ag) dans un contexte moléculaire particulier
 - La cellule qui instruit le LT est une **cellule présentatrice d'Ag professionnelle** (cellule dendritique)
 - Elle **capte** l'antigène (phagocytose), le **dégrade** pour en faire des petits peptides
 - Chaque petit peptide est **présenté**, **niché** dans une autre molécule appelée « **complexe majeur d'histocompatibilité** »
 - C'est ce complexe peptide-CMH que reconnaît le récepteur pour l'Ag du LT (appelé TCR : *T cell receptor*)
- Ce mécanisme permet au système immunitaire de s'assurer de la bonne santé des cellules de l'organisme, en ayant une vue directe sur leur métabolisme (au travers des protéines qu'elles produisent).
Si elles sont infectées ou cancéreuses, elles n'expriment plus les antigènes que les LT ont appris à tolérer (elles produisent des peptides viraux, ou des protéines anormales), elles sont alors éliminées.

De la réponse immunitaire innée à la réponse adaptative...

- Transfert de « l'information antigénique »
 - Antigène (Ag) capté par les **cellules dendritiques** qui font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.



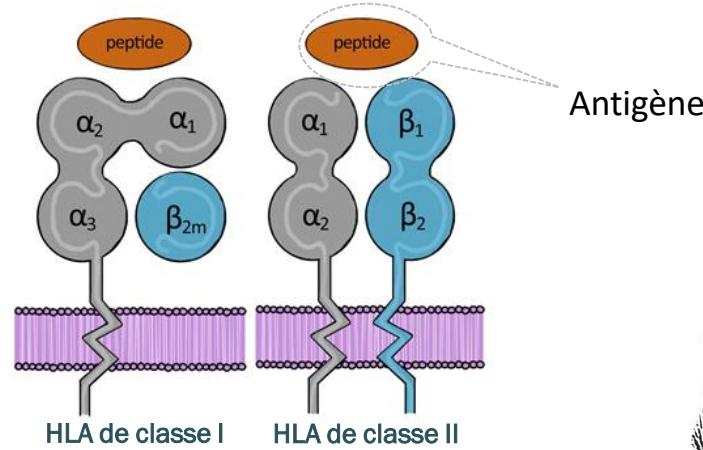
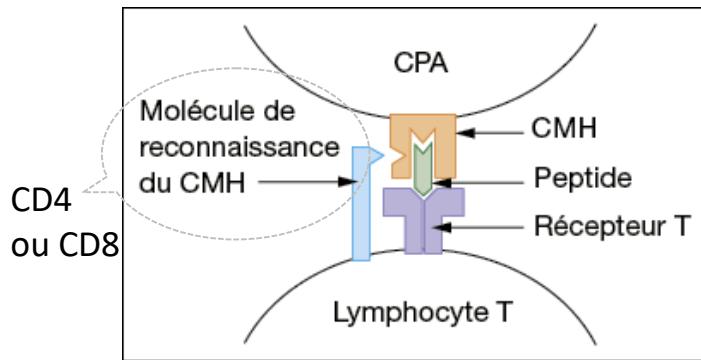
- Les **cellules dendritiques**
 - « Sentinelles" postées dans tout l'organisme
 - Elles captent l'Ag, le fragmentent et le présentent sous forme de peptide antigénique dans une molécule du CMH (les LT conventionnels ne reconnaissent que des peptides)
 - Elles ont d'autres « outils de langage » pour communiquer des informations essentielles (quel type de pathogène, où a lieu l'infection...)
 - Contacts membranaires et cytokines

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'Ag (CPAg) professionnelles

Reconnaissance de l'antigène par les LT

- Reconnaissance via les molécules HLA/CMH

- HLA **classe II** (CPAg) – interaction avec les LT **CD4** (orchestrateur)
- HLA **classe I** (exprimé par les toutes cellules) – interaction avec les LT **CD8** (cytotoxiques)



Plus de 16 molécules différentes de CMH peuvent être exprimées par une CPAg

Des individus différents n'expriment pas les mêmes molécules du CMH : conditionne **tout le fonctionnement du système immunitaire**

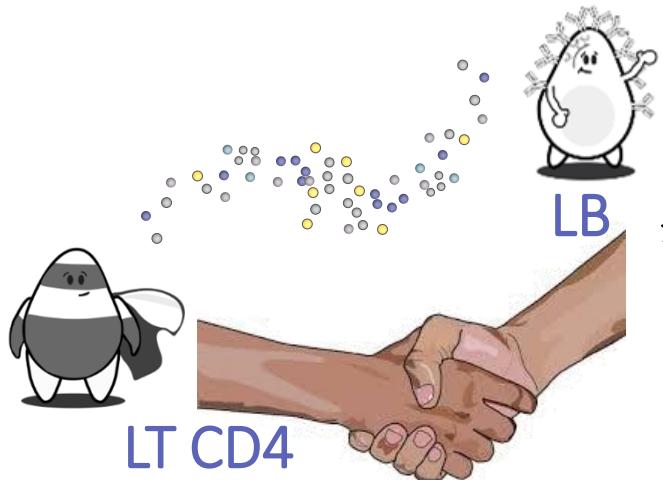
immunitaire : Ce système apporte une véritable **carte d'identité moléculaire** à chaque individu : impact +++ en greffe d'organes.

HLA : *human leukocyte antigen* / CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

β2m : béta 2 microglobuline

Reconnaissance de l'antigène par les Lymphocytes B

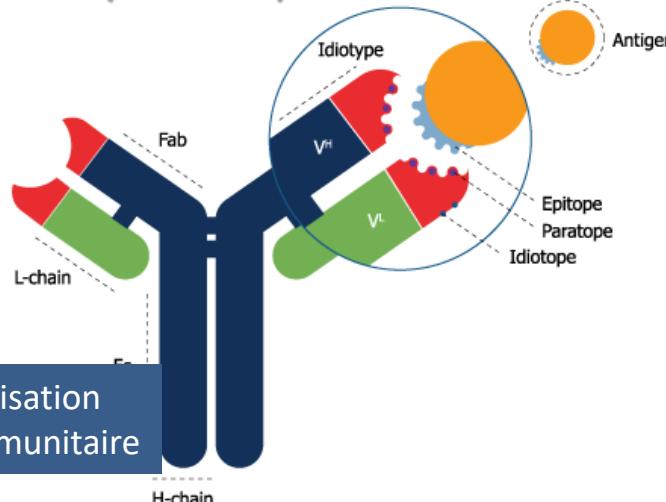
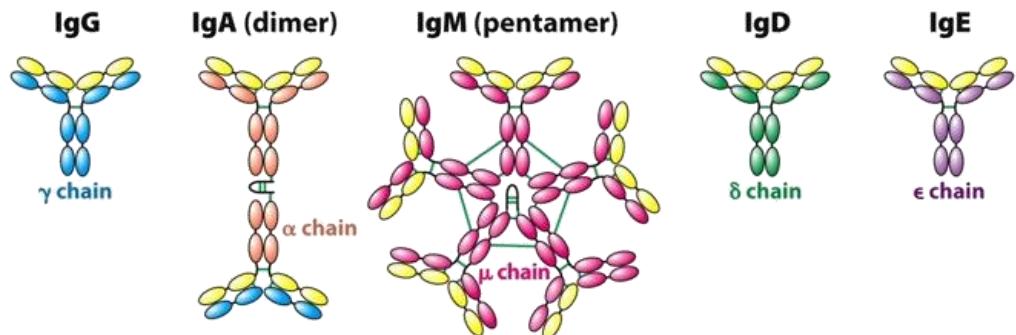
- Récepteurs pour l'antigène des LB (BCR) : Immunoglobulines (Ig) de membrane
- Capable de reconnaître un antigène sans que celui-ci ne soit présenté par le CMH
- Mais pour s'activer de façon optimale le LB a besoin de reconnaître l'antigène alors qu'il est présenté par une cellule présentatrice d'Ag (macrophages et cellules dendritiques folliculaires = pas les mêmes que LT)
- Pour optimiser la réponse Ac, le LB a besoin de collaborer avec les LT CD4



Communauté de classes d'immunoglobulines :
IgM → IgG (ou IgA...)

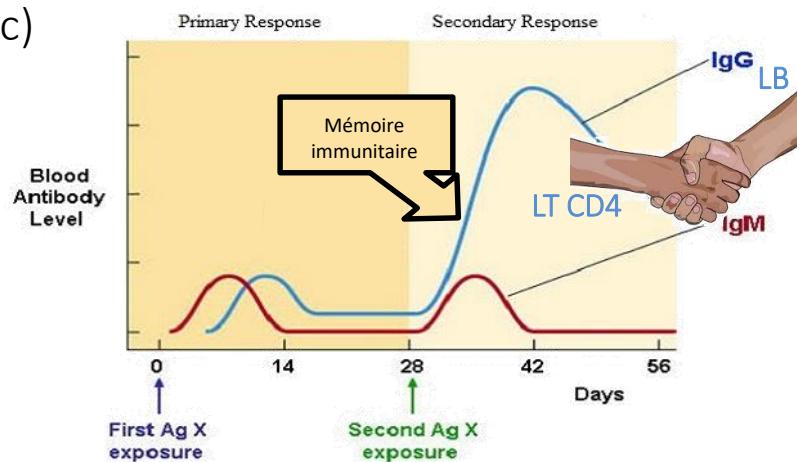
Gain d'affinité pour l'antigène par
hypermutations somatiques :
Faible affinité → forte affinité

Anticorps



Au début

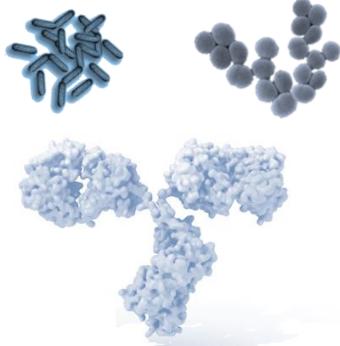
- Plusieurs classes : IgM, IgG, IgA, IgE...
- Sécrétion par les plasmocytes : les anticorps (Ac)
 - Formation des complexes immuns (clairance)
 - Activation du Complément (lyse)
 - Interaction avec les cellules :
 - Phagocytose
 - Induction de cytotoxicité cellulaire dépendante



Immunité :

2 grands types de mécanismes effecteurs

Pathogènes extracellulaires



Anticorps (IgM, G, A, E)

interactions avec

- Complément
- Neutrophiles
- Macrophages
- Polynucléaires
- ...

(bactéries,
parasites)

Immunité
« humorale »

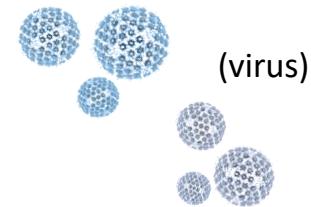
B

LT CD4
Collaboration +++

Immunité
« Cellulaire »

T

Pathogènes intracellulaires



Pour simplifier

Interactions entre

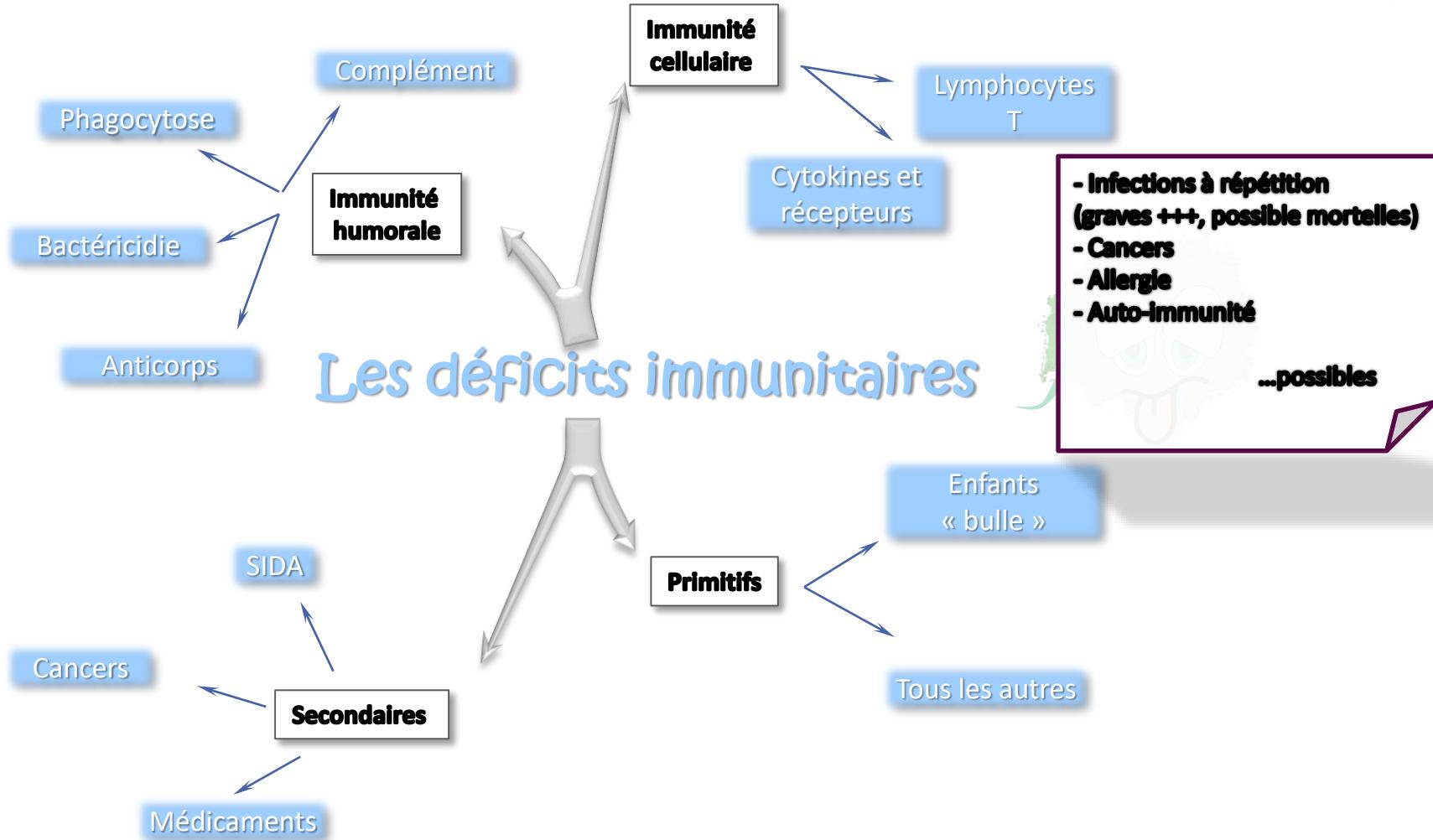
- LT CD8
- Macrophages
- NK...

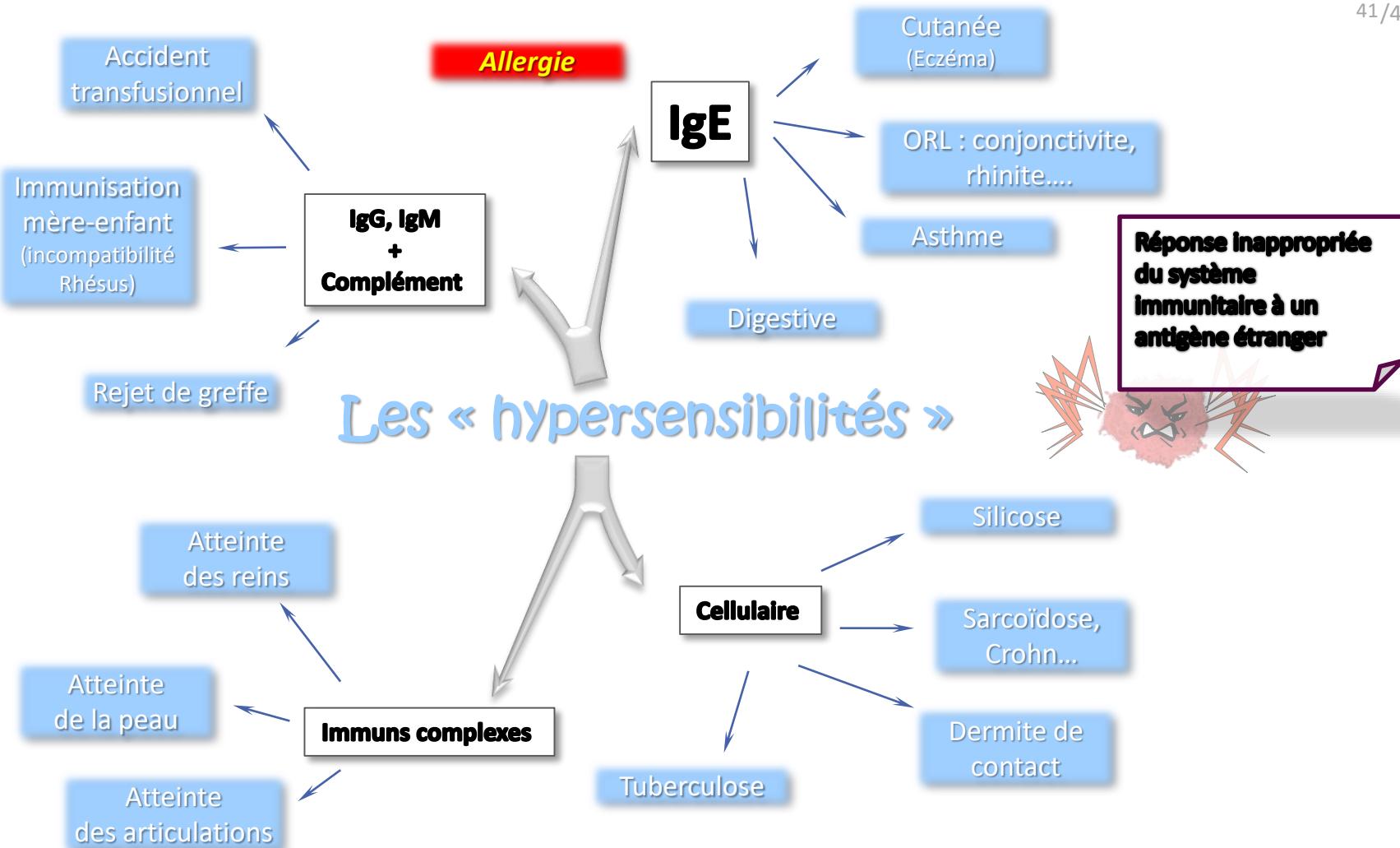
Système immunitaire

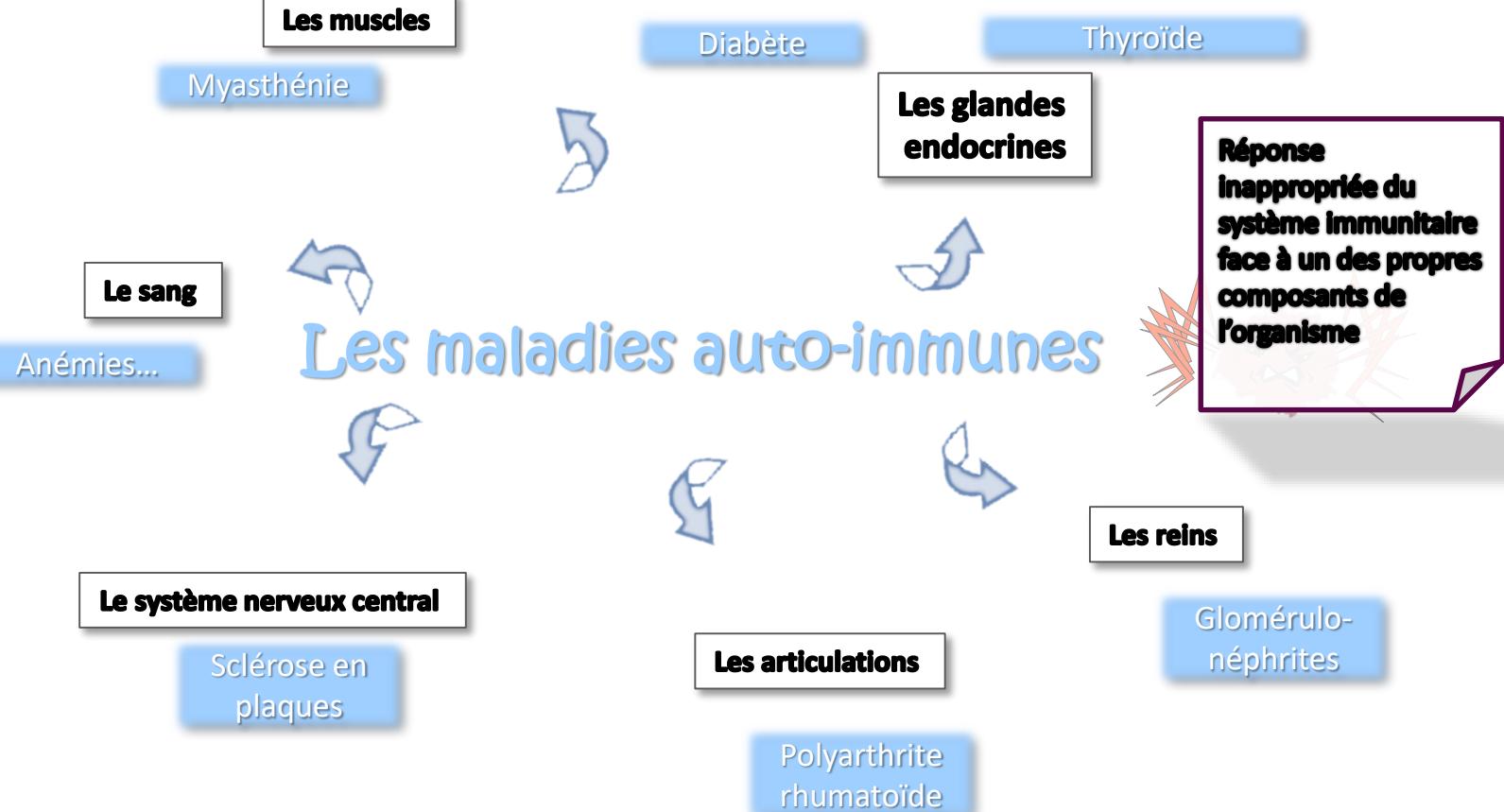
Dysfonctionnements et manipulation thérapeutique

Les dysfonctionnements du système immunitaire

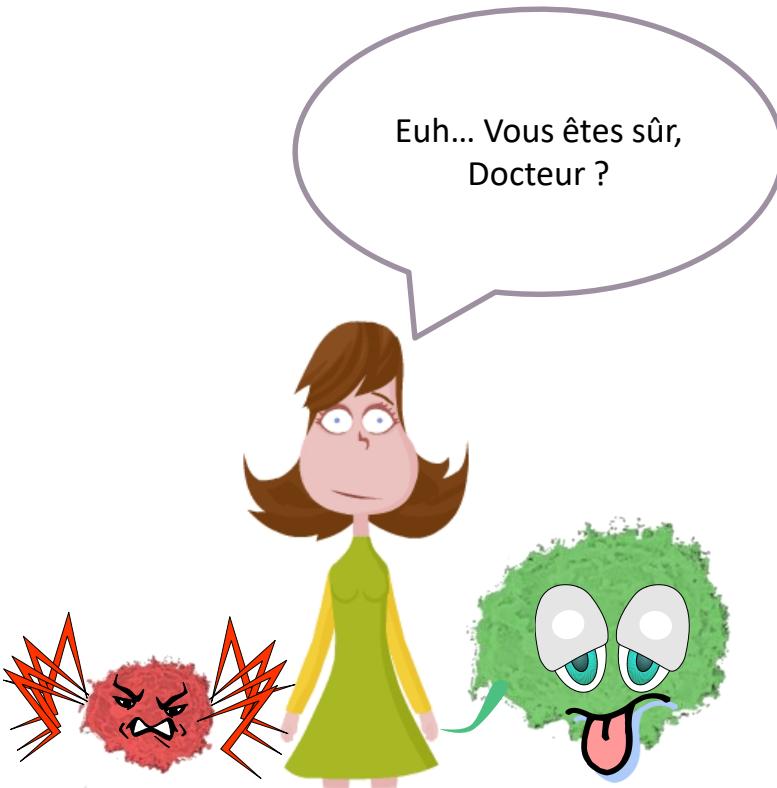








Les manipulations du système immunitaire



Protéger l'individu avant
le premier contact

Éviter les épidémies
(santé publique)

Protéger toute la
population

Économique

Éviter les formes graves,
les complications

Objectifs

La vaccination

Contraintes



Efficacité



Innocuité !

3 types principaux de vaccins :

- Vivants atténués (BCG, anti-rougeole/rubéole/oréillons (ROR), -fièvre jaune, -Herpès, -VZV) : Δ grossesse +++
- Inactivés (grippe, polio)
- Antigènes purifiés (tétanos, diphtérie, hépatite B, pneumocoque...)

EN RÉSUMÉ

AVANT LA GROSSESSE

- ◆ Coqueluche
- ◆ Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)
(vérifier que 2 injections ont été faites)
- ◆ Varicelle
(si pas eu la varicelle)

PENDANT LA GROSSESSE

- ◆ Grippe

Les vaccins
vivants atténués
sont interdits !

APRÈS LA GROSSESSE

- ◆ Coqueluche
- ◆ Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)
(vérifier que 2 injections ont été faites)
- ◆ Varicelle
(si pas eu la varicelle)

Remplacer la fonction défaillante d'un organe

**Survie
Confort**

Économiques

Objectifs

Greffe d'organe

Contraintes



**Complications
+++**

Immunosuppression



Efficacité

Qualité de vie

Objectif

Entre 1 500 et 250 000 € /
an et par patient

Généralement des Ac produits
par génie génétique qui ciblent
des acteurs du système
immunitaire (cytokines ou cellules)



Les biothérapies

(manipulation du système immunitaire)

Contraintes

Économique

Complications
+++

Immunosuppression



Merci de votre attention

sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr

Merci au Dr Rebecca VOREUX
d'avoir partagé son diaporama

Si j'avais des questions d'examen à poser

- Exemples (leur formulation dépend naturellement du temps accordé pour rédiger la réponse)
 - Expliquer la dynamique de mise en place d'une réponse immunitaire spécifique. Préciser le rôle des effecteurs de l'immunité innée et ceux de l'immunité adaptative.
 - Préciser ce qui fait la force des effecteurs de l'immunité adaptative en spécifiant leurs mécanismes de reconnaissance de l'antigène et leur mécanismes d'action.