



Introduction à l'immunologie

M Benhalima - service d'immunologie

Alger le 17/18/19-1-2014

INTRODUCTION

Systeme immunitaire

Reconnaissance, discrimination

Soi



Constituants normaux
de l'organisme

Tolérance

Non Soi



- Substances étrangères
- Agents infectieux
- Structures du soi altérées
(tumeurs ,virus)

Rejet et élimination

INTRODUCTION

Système immunitaire

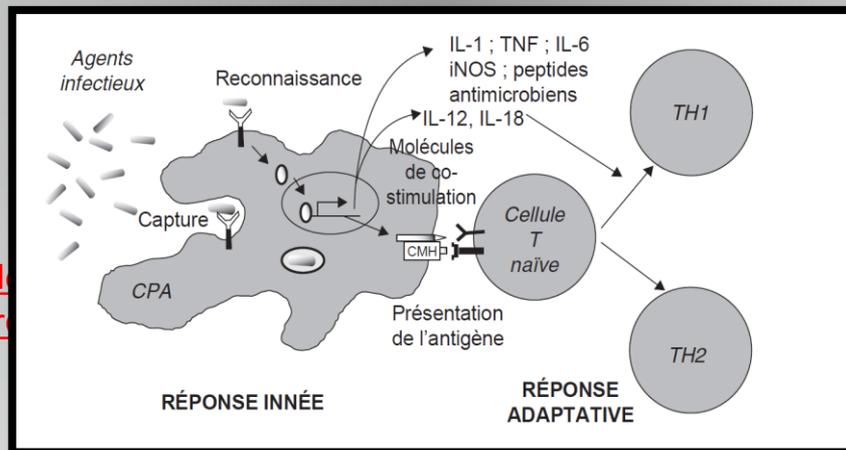
DEUX STRATÉGIES DE DÉFENSE

Interconnexion

Immunité innée ou naturelle

Immunité adaptative, acquise ou spécifique

- Conservée entre les espèces.
- Première ligne de défense contre les agents infectieux.
- Mise en jeu rapide.
- Pas de mémoire. .
- Initiation et d'orientation de la réponse immunitaire adaptative.

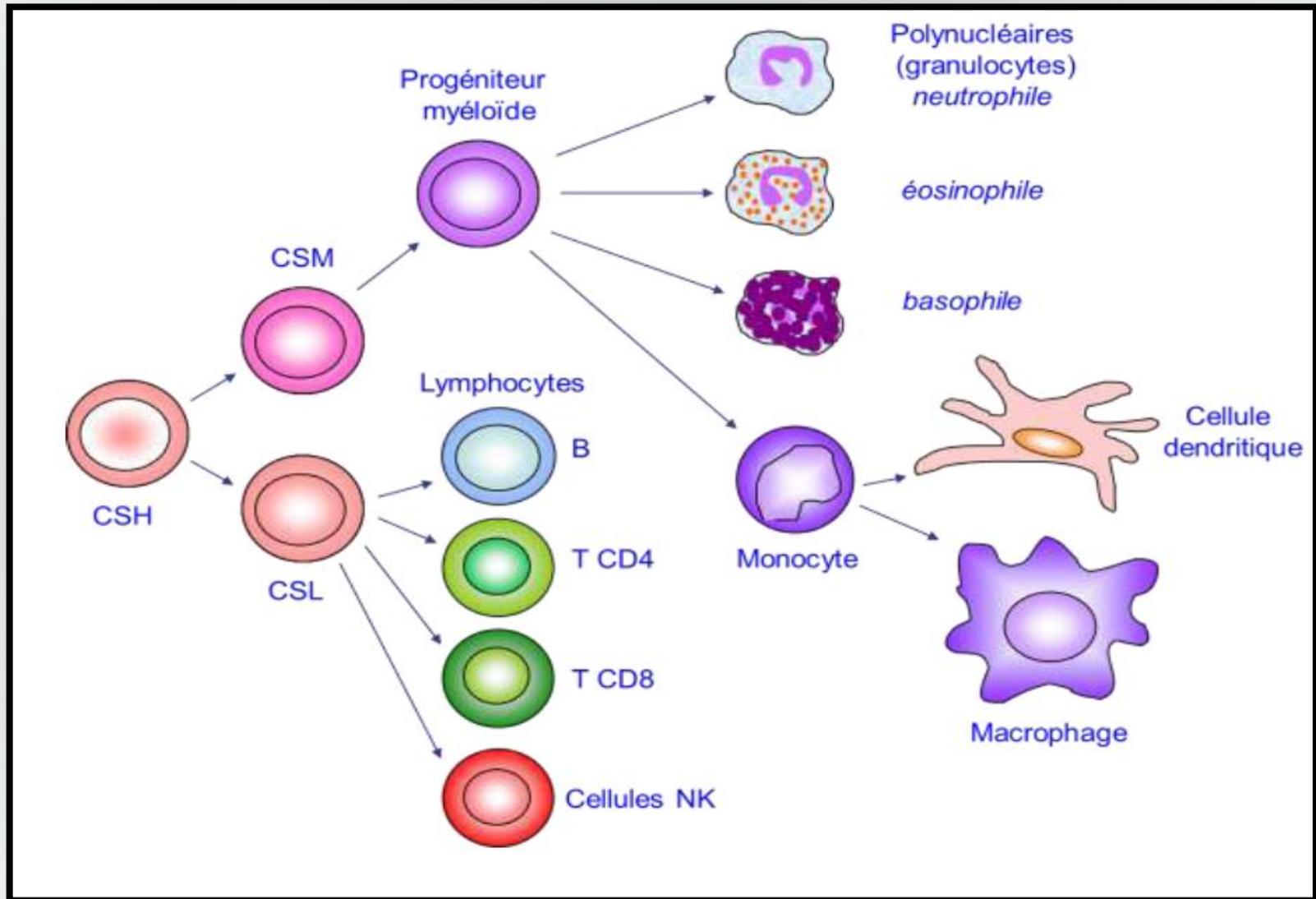


- Spécifique de l'Ag causal
- Mise en jeu tardive
- Douée de mémoire.
- Coopération cellulaire T-B et T-T : réponse immunitaire efficace.

Collaboration CD/LT bidirectionnelle → réseau de communication

- **Contact direct intercellulaire** : Interactions spécifiques ligands/récepteurs (CD28 /B7; CD40/CD40L, Fas/FasL).
- **Interaction spécifique** : antigène/récepteur (TCR ou BCR)
- **Signaux de communication**: cytokine/récepteur de cytokine

LES CELLULES IMMUNITAIRES : ORIGINE

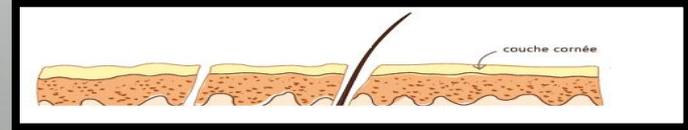


IMMUNITÉ INNÉE : ACTEURS

→ Contrôle la quasi-totalité des infections

→ Barrières anatomiques :

- Peau, muqueuses



→ Acteurs de la réaction inflammatoire, de la phagocytose et de la cytotoxicité:

- Substances humorales:
 - Cytokines
 - MBP, CRP
 - Protéine du Complément

- Cellules et récepteurs (PRR):



NK



Cellules polynucléés
(PNN, PNE, PNB)



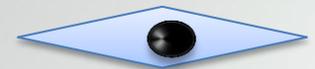
MO



MQ



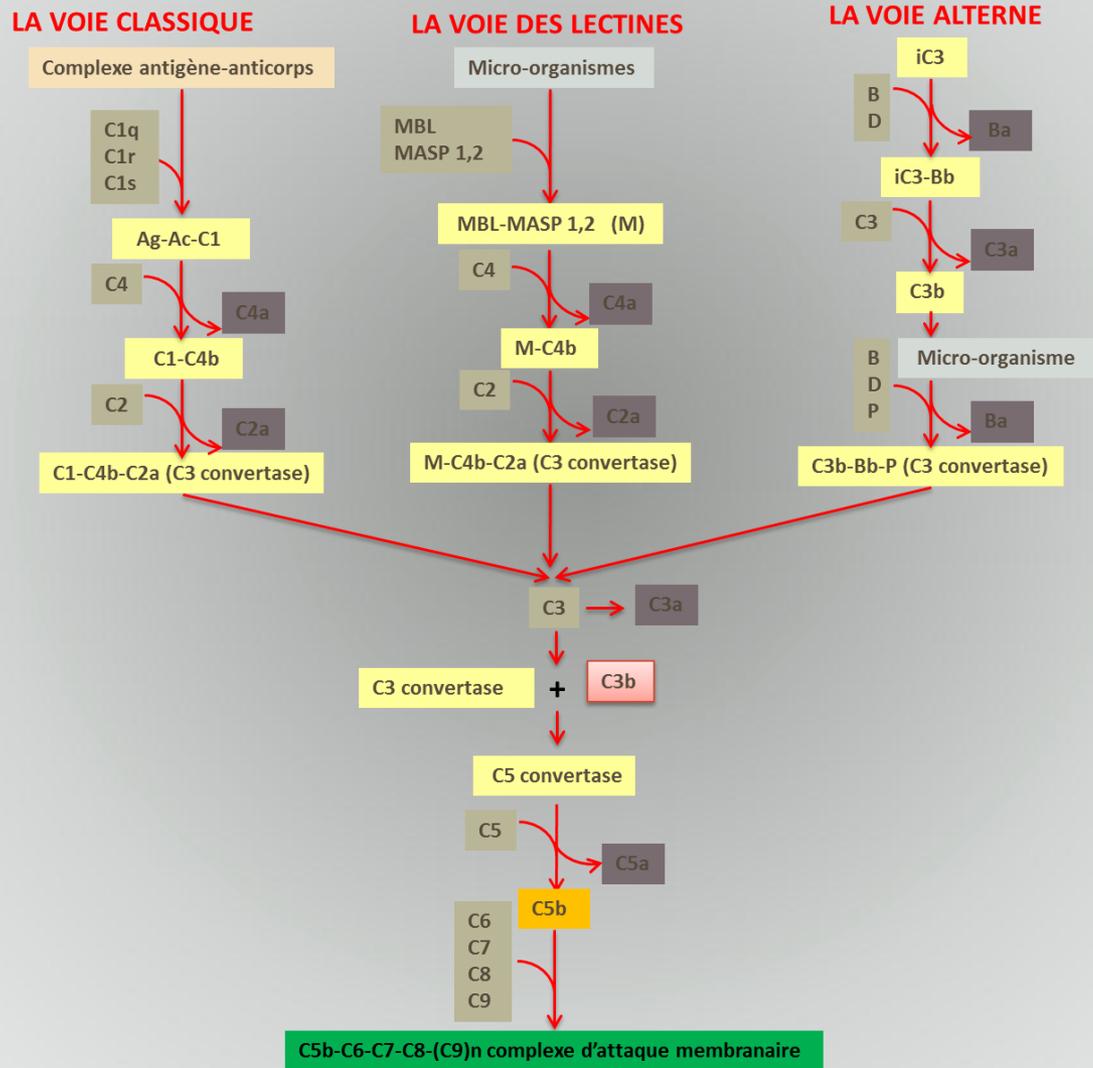
CD



résidentes

LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

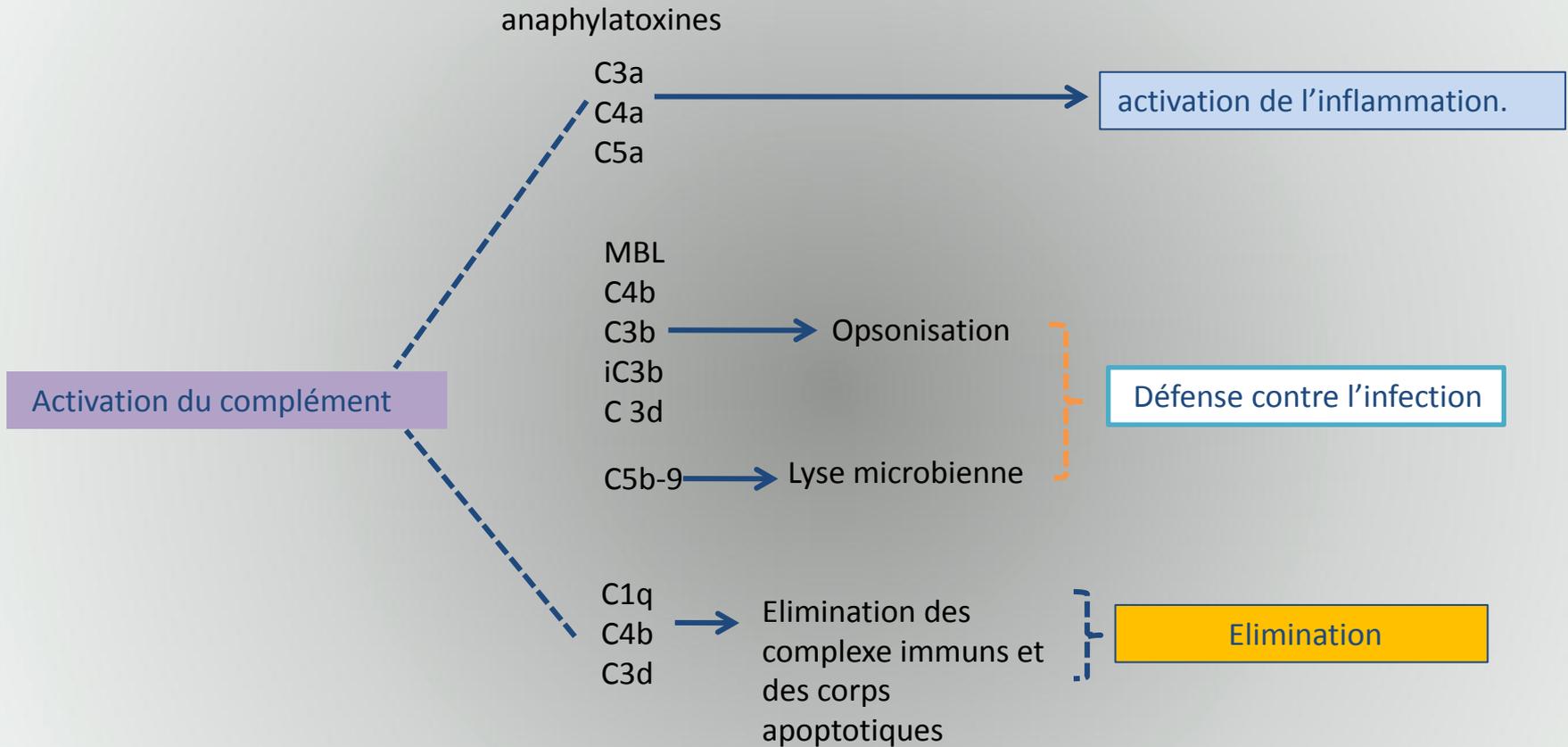
- Regroupe plus d'une quarantaine de protéines activées suite à l'interaction en cascade d'une partie de ses composants via une série de réaction enzymatiques :



Activation du complément

LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT : RÔLE

→ Active la réponse inflammatoire, facilite la phagocytose des bactéries.



RÉCEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE : PRR

Les cellules de l'immunité innée utilisent des immunorécepteurs appelés **PRR** (*Pattern Recognition Receptors*)

peu spécifiques (*pas de réarrangement génétique = Diversité limitée*).

Les PRR reconnaissent des signaux de danger d'origine:

- **Exogène** : → Motifs moléculaires appelés **PAMPs** (*Pathogen Associated Molecular Patterns*)

- Absents chez l'hôte.

- Spécifiques des micro-organismes.

- Partagés par de nombreux pathogènes apparentés

Par ex: Bactéries Gram (-) → LPS

- Relativement invariants.

- sont le plus souvent indispensables à la survie ou au pouvoir infectieux .

Par ex: flagelline

- **Endogène** : **DAMPS** (*damage Associated Molecular Patterns*)

- Relargués par des cellules en situation de stress ou suite à leur nécrose

Par ex: HMGB1 (High-Mobility Group Box-1), protéines de choc thermique (HSP), fragments d'ADN, ARN, acide urique.. etc.

L'Interaction spécifique PRR/PAMPs ou PRR/DAMPS:

→ Activation de la réaction inflammatoire.

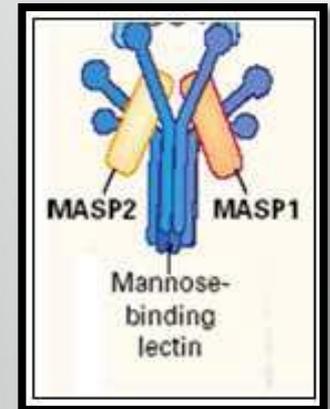
→ Initiation de la réponse adaptative.

LES RÉCEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE : PRR

- **Les PRR solubles ou PRR sécrétés:**

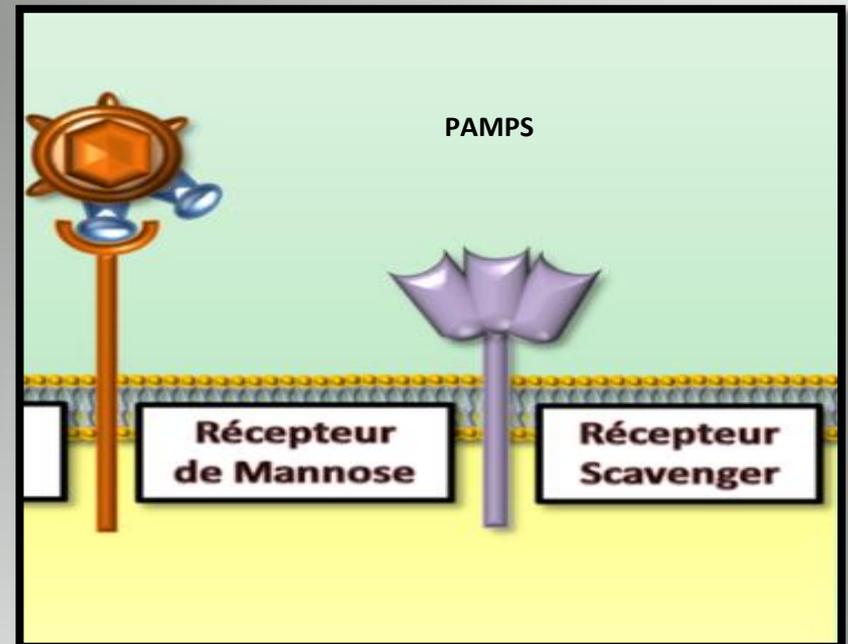
Se situent dans les fluides corporels

- MBP « Mannan Binding Protein » se fixe sur des résidus mannose présent à la surface des bactéries, et active le complément.
- CRP « C-Reactive Protein » Rôle d'opsonine, se fixe sur les microorganismes pathogènes.
- LBP « LPS-binding protéin ».



- **PRR internalisés (phagocytose):**

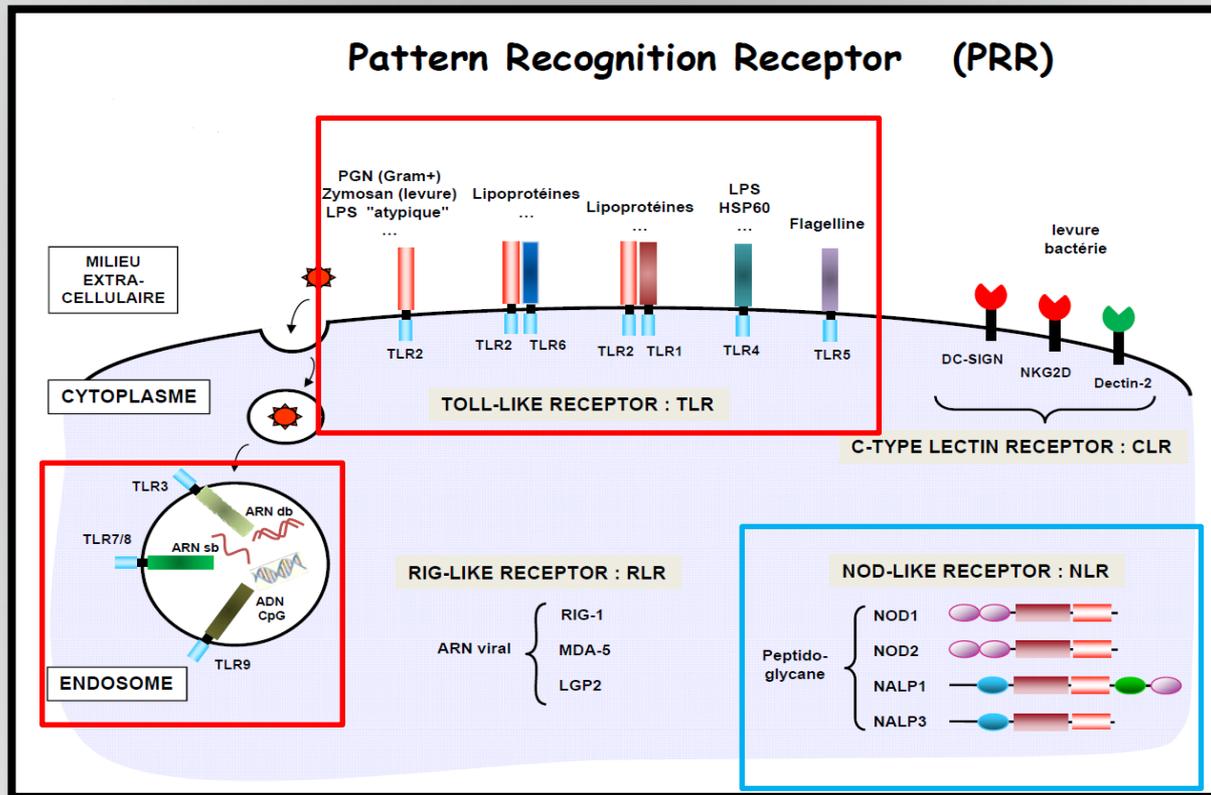
- Les récepteurs MMR « Macrophage Mannose Receptor ».
- Récepteurs dit « éboueurs » (*scavenger receptors*).



LES RÉCEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE : PRR

• PRR qui induisent un signal cellulaire:

- **TLR** (Toll like receptors) : constitue l'essentiel des PRRs.
- **NLR** (Nod- like receptors ou NACHT-domain and leucine rich repeat containing) : qui reconnaissent des composants bactériens et viraux intracellulaires.



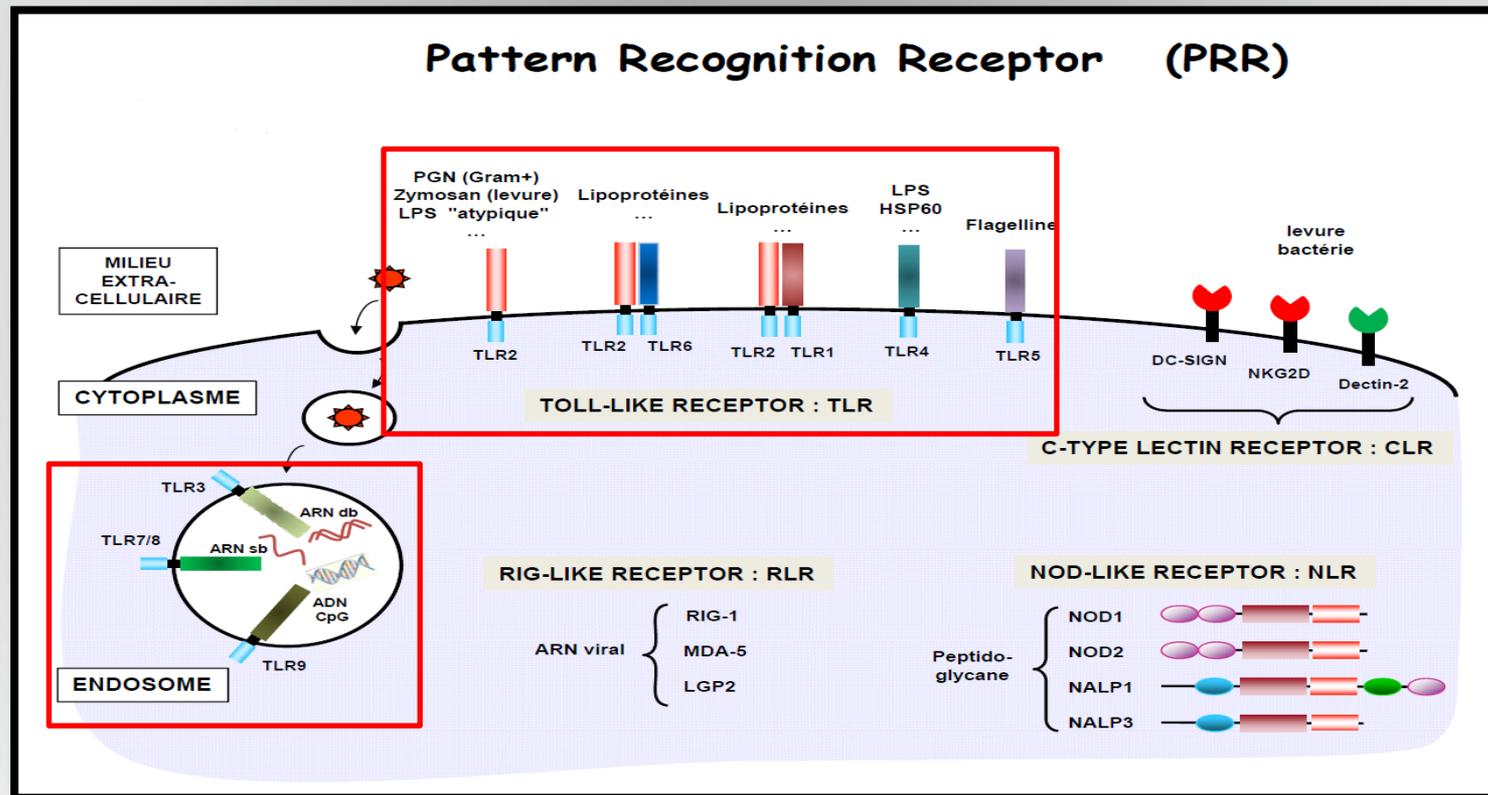
➔ Les seuls à reconnaître à la fois les PAMPS et DAMPS.

TLR (Toll like receptors)

- 11 TLR chez l'Homme (TLR1 à TLR11) .
- Défense primitive vis-à-vis des bactéries, des champignons, parasites et de certains virus.

→ TLR1, 2, 4, 5, 6, 10, et 11 exprimés à la surface cellulaire sous forme de récepteur membranaire.

→ TLR3, 7, 8 et 9 sont intercellulaires localisés à la membrane de l'endosome.



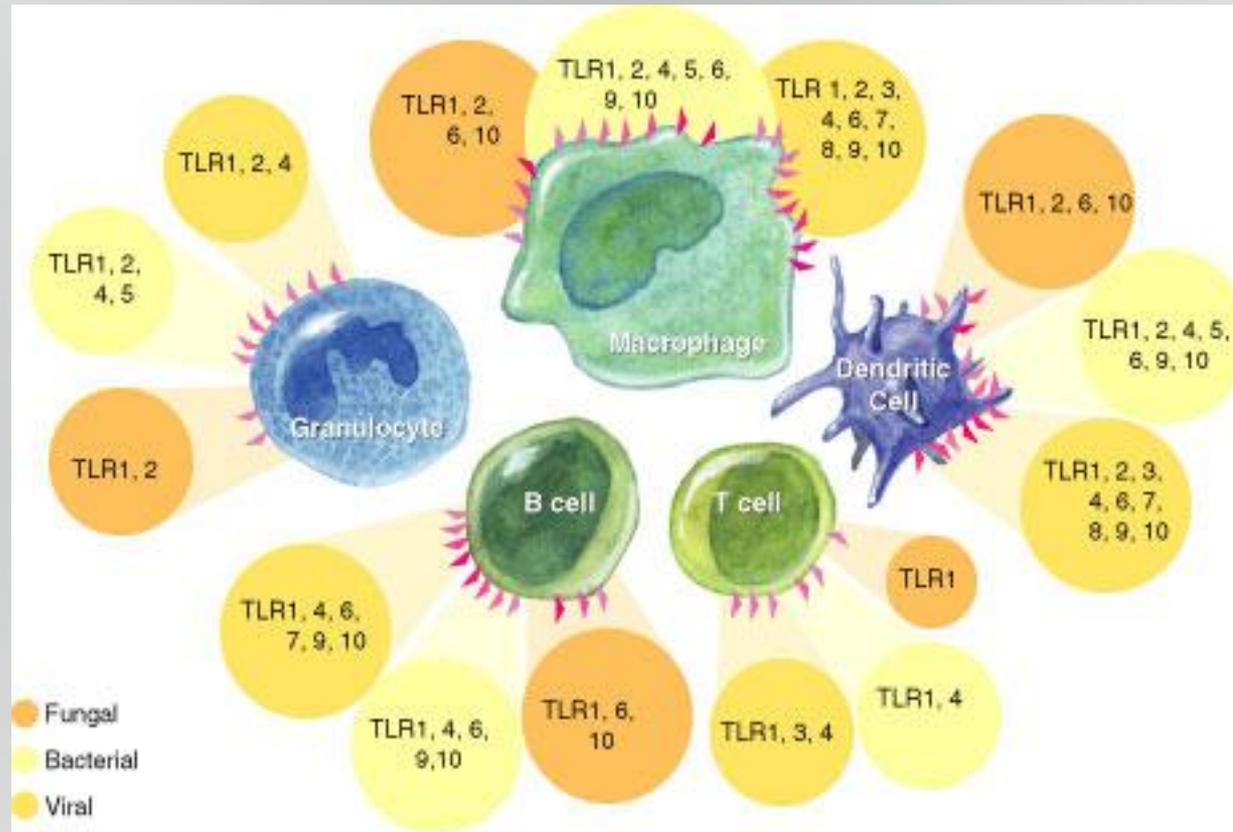
TLR (*Toll like receptors*) : Ligands

→ Reconnaissent des ligands variés:

TLR	Localisation	PAMP	DAMPS
TLR1	Membrane cellulaire	Lipopeptides des mycobactéries	β -défensines humaines
TLR2	Membrane cellulaire	Lipoprotéines des bactéries Peptidoglycane de bactéries Gram+ Acide lipotéichoïque des streptocoques B Porines de Neisseria Lipoarabinomannane des mycobactéries Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Phospholipomannane de <i>Candida albicans</i> Glucuronoxylomannane de <i>Cryptococcus neoformans</i> Mutin-type transmembran glycoprotein des trypanosomes Hémagglutinines du virus de la rougeole	Protéine du choc thermique (HSP) HMGB1
TLR3	Endosome	Polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC)	ARNm HSP HMGB1 Fragments de hyaluronane
TLR4	Membrane cellulaire	Lipopolysaccharides (LPS) bactériens Mannanes des champignons Glycoinositolphospholipides des parasites Protéines d'enveloppes virales	HMGB1 Fibronectine Surfactant A Lipoprotéines
TLR5	Membrane cellulaire	Flagelline des bactéries flagellées	
TLR6	Membrane cellulaire	Lipoprotéines des mycoplasmes LTA des streptocoques B Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	HSP HMGB1
TLR7 et 8	Endosome	ARN simple brin des virus	ARN simple brin
TLR9	Endosome	Cytosine-phosphate-guanine (CpG) des bactéries Hémozoïne du <i>Plasmodium falciparum</i>	ADN
TLR10	Membrane cellulaire	Inconnu	Inconnu
TLR11	Membrane cellulaire	Bactéries à tropisme urologique Profilin-like de <i>Toxoplasma gondii</i>	Inconnu

TLR (Toll like receptors) : Distribution

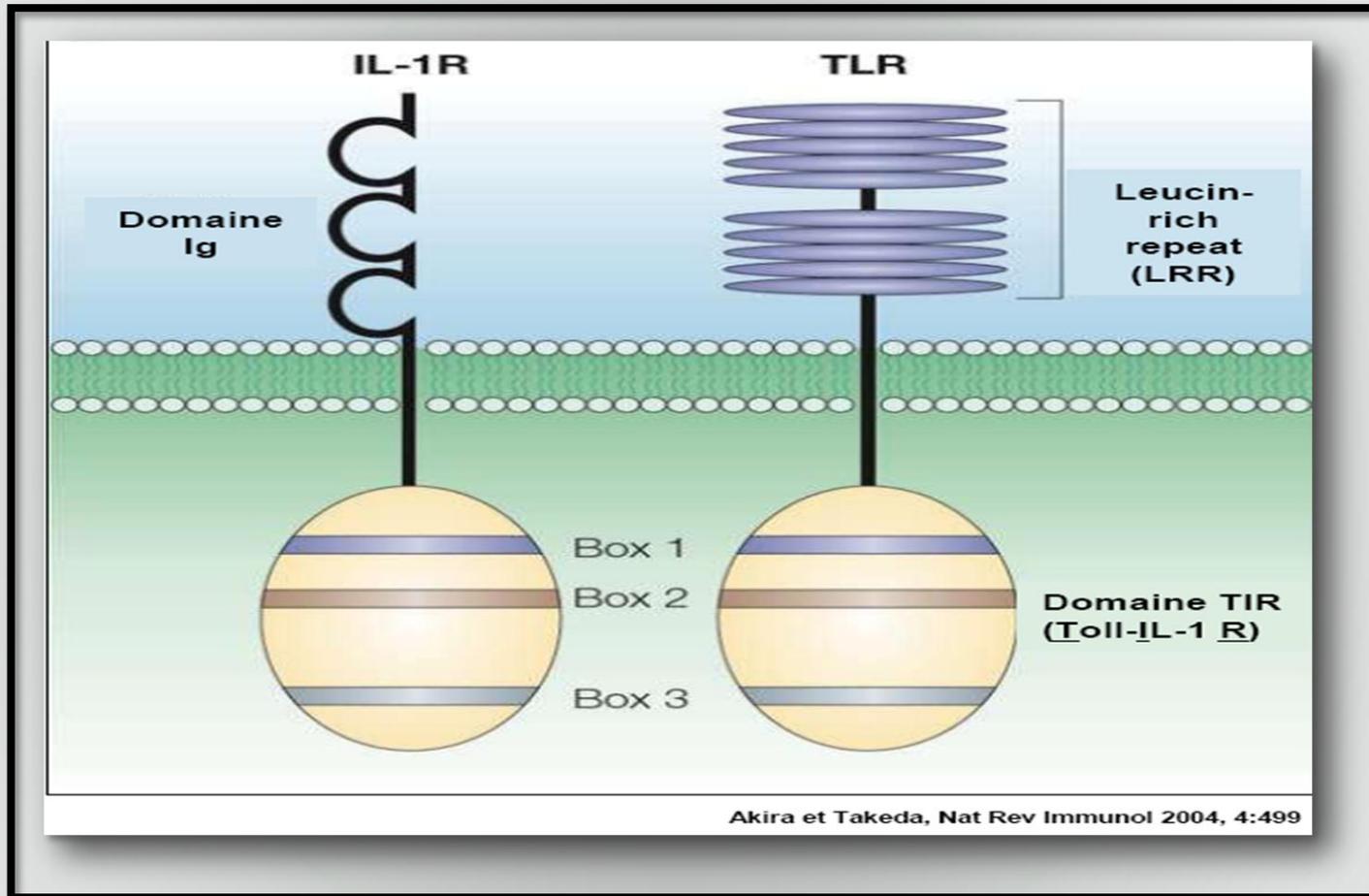
- Cellules immunitaires:



- Cellules non immunes :

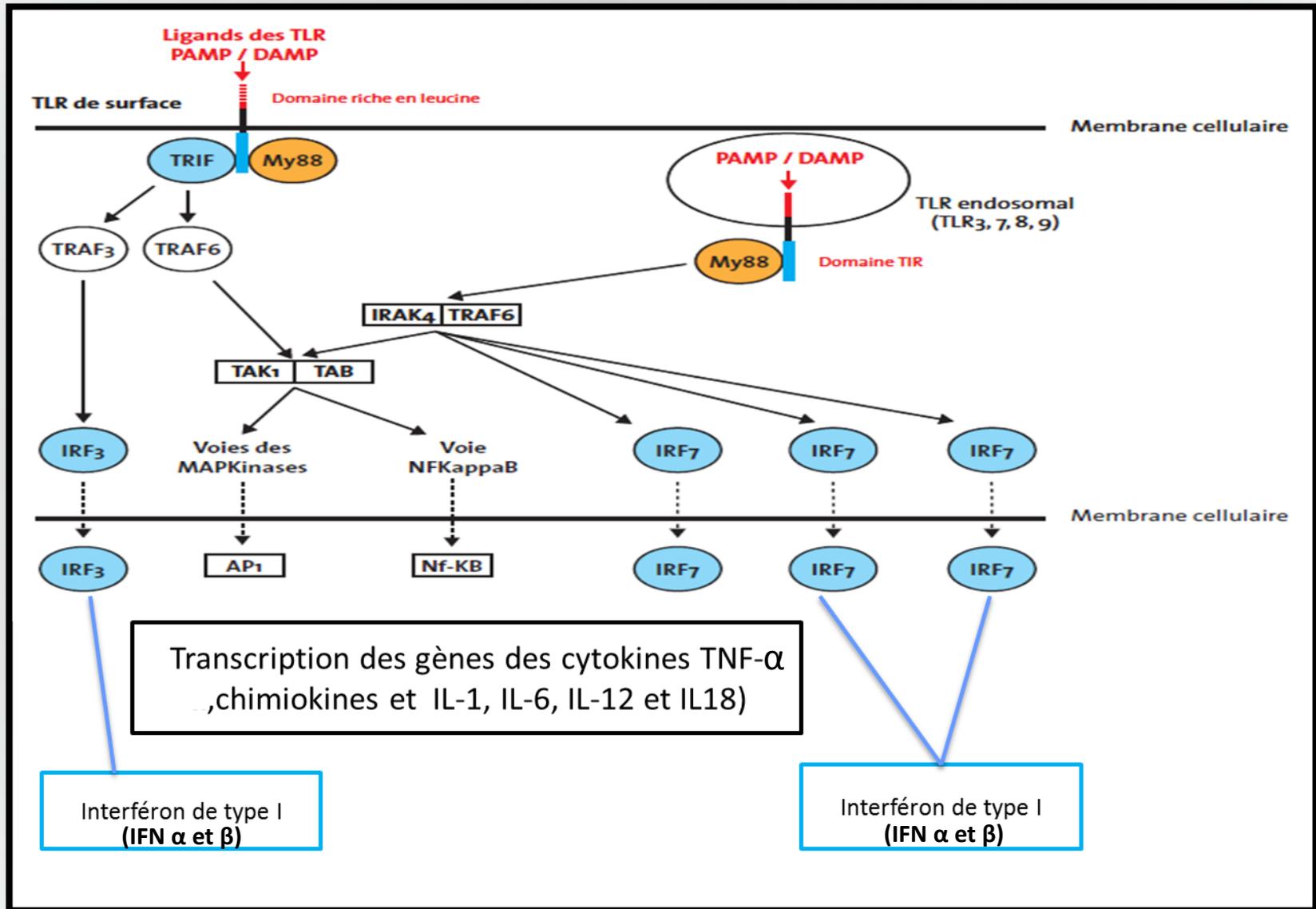
fibroblastes, synoviocytes, kératinocytes, cellules épithéliales des tractus intestinal, respiratoire et urogénital.

TLR (Toll like receptors) : Structure



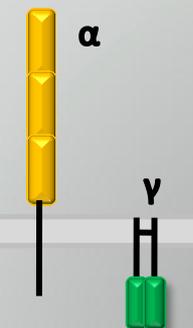
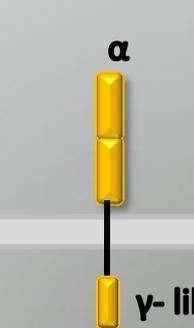
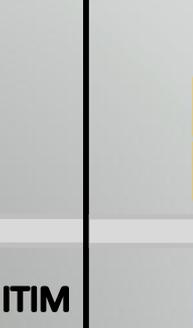
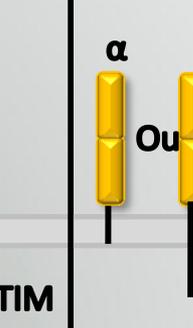
Voie d'activation commune des TLR et du récepteur à l'IL-1

TLR (Toll like receptors) : Signalisation



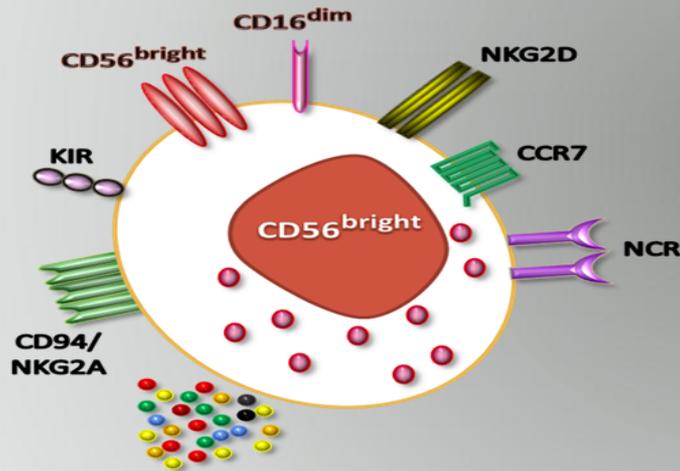
Voies de signalisation des TLR membranaires et intracellulaires

AUTRES: Récepteurs Fc gamma

Récepteur	FcγRI (CD64)	FcγRII-a (CD32)	FcγRII-b2 (CD32)	FcγRII-b1 (CD32)	FcγRIII (CD16)
Structure	 <p>α γ</p>	 <p>α γ-like</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>ITIM</p>	 <p>α Ou γ ou ζ</p>
	IgG1/G3	IgG1/G3 agrégées/complexées	IgG1	IgG1	IgG1
Type cellulaire	Mφ PNN PNE CD	Mφ PNN PNE Plaquettes CD	Mφ PNN PNE	Ly B Mastocytes	Cellules NK PNE Mφ PNN Mastocytes CDF
Conséquence de la fixation	Capture Stimulation Activation de la flambée oxydative Effet cytotoxique	Capture Dégranulation (PNN)	Capture inhibition de l'ingestion	Pas de capture Inhibition de la stimulation	Induction de cytotoxicité (cellules NK)

LES CELLULES NK

- Troisième type de lymphocytes (Précurseur médullaire commun aux lymphocytes T et B).
- Pas de récepteur spécifique de l'antigène : TCR(-), BCR(-), CD3(-).
- LGL (Large Granular Lymphocytes), 5 - 20% des CMN du SP, retrouvés également dans la rate, MO, épithélium+++.
- Pas d'organe de différenciation spécialisé.



CD56^{bright} CD16^{neg/dim}

10%

OLP +++

Sécrétion de cytokines +++

Cytotoxicité +



CD56^{dim} CD16^{bright}

90%

SP +++

Sécrétion de cytokines +

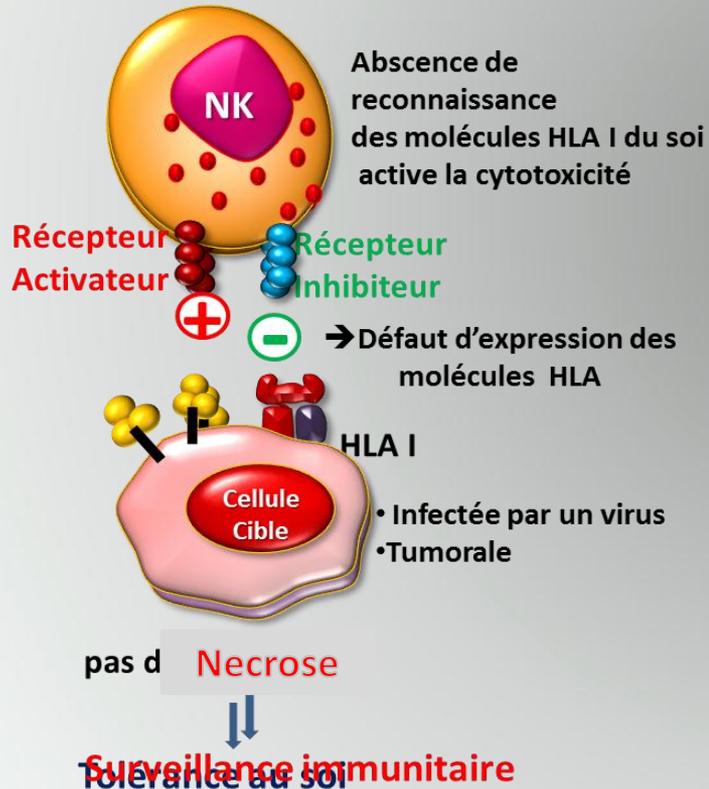
Cytotoxicité +++

LES CELLULES NK : rôles

Rôle important dans l'immunité anti-virale et anti-tumorale.

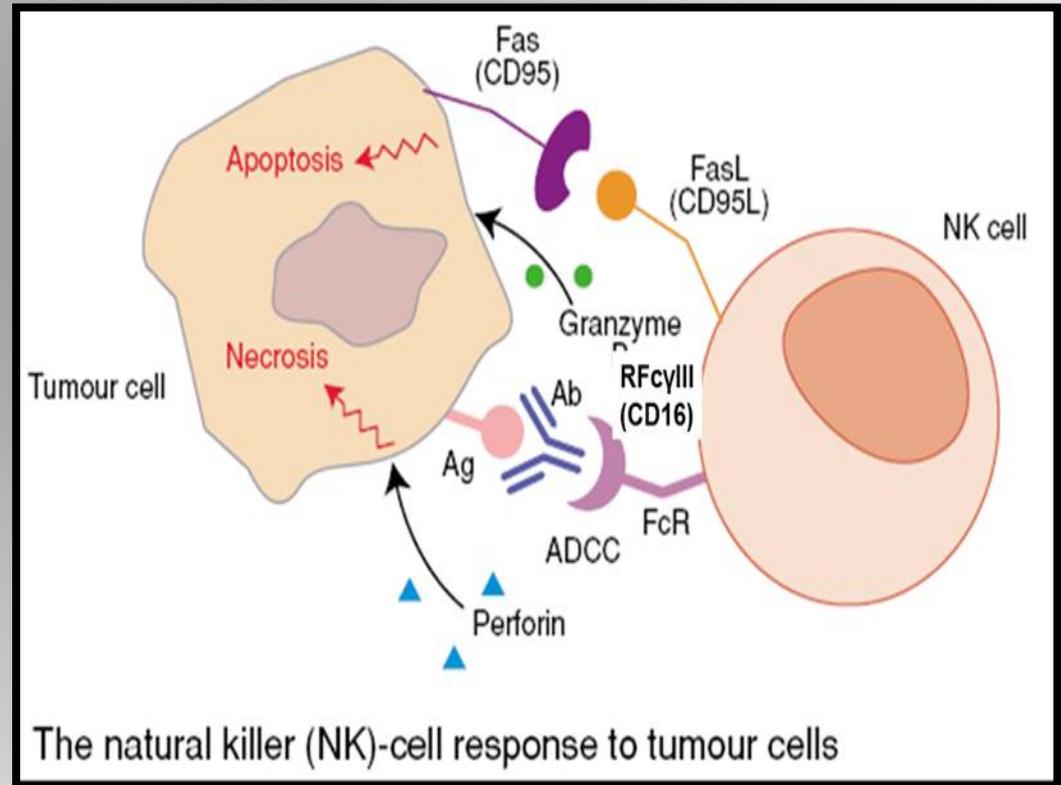
Cytotoxicité naturelle:

Régulation : molécules HLA I



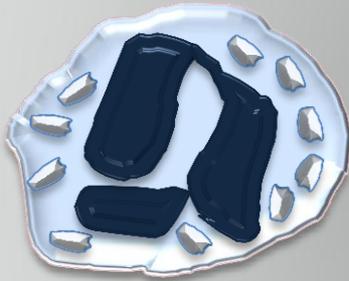
ADCC

Fas/FasL



Les cellules phagocytaires

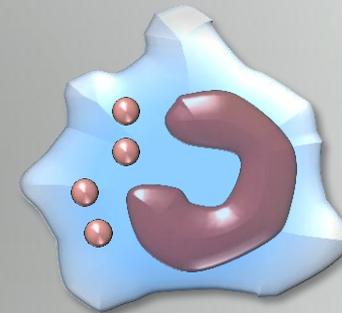
- Éboueurs de l'organisme, capables d'ingérer et de détruire des particules de taille variable, (bactéries, cellules mortes ect.....)



PNN



- Phagocytose
- Nétose



MΦ

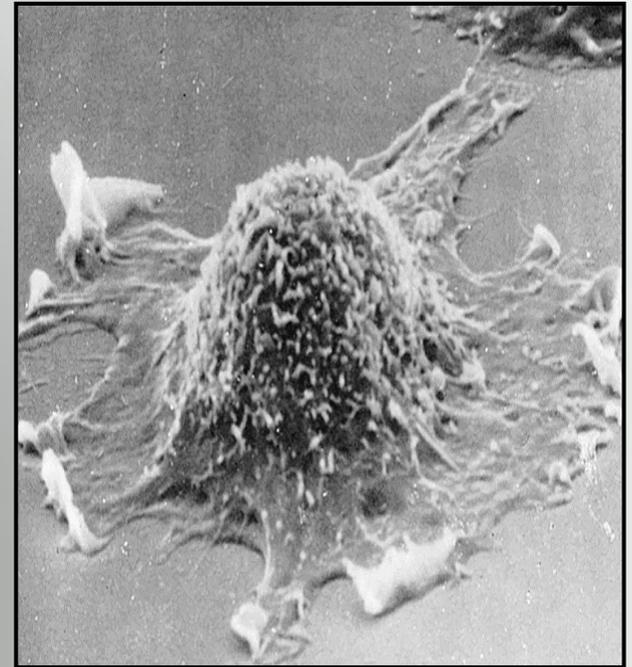


- Phagocytose
- Présentation de l'antigène

LE MACROPHAGE

Caractéristiques:

- Longue durée de vie (1 à 3 mois)
- Dérive des monocytes sanguins
- Différenciation en macrophage dans les tissus
- Morphologie variée en fonction de leur tissu de résidence: (microglie, cellule de Kuppfer, cellule mésiangiale.....)
- Activation par l'IFN- γ .



Phénotype:

- Toll like receptor, CD14, Scavenger Receptor, récepteur du Mannose.
- Récepteurs pour les cytokines
- Récepteurs pour opsonisation : Fc des Ig, C3b
- Molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1.
- Molécules du CMH classe I et II.

Granules

Lysozyme

Protéases neutres

collagénase

élastase

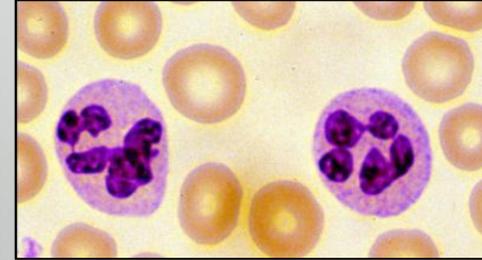
enzyme dégradant le protéoglycane

Hydrolases acides

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE

Caractéristiques:

- Noyau polylobé et présence de granulations cytoplasmiques riches en enzymes :
- Courte durée de vie en dehors de la MO ($\frac{1}{2}$ vie 4 – 10h) et 4j dans les tissus.
- 60 – 70% des leucocytes sanguins.
- Premier leucocyte à migrer dans les tissus en cas d'inflammation:
- Première barrière de défense contre un pathogène invasif
- Fonction de Défense : **Phagocytose** et **NÉTOSE**



Phénotype:

Antigènes pan leucocytaire	CD43/CD44/CD45/CD58
Antigènes pan myéloïde	CD13/CD65
Récepteurs de reconnaissance	TLR1/TLR2/TLR4/TLR6++ TLR5/TLR7/TLR9/TLR10+ TLR3-
Récepteurs de la phagocytose	Récepteur FC des Immunoglobulines CD16/CD32/CD89 RMMF (R - mannanes mannosyl-fucosyl)
Récepteurs du complément	CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18) MCP (CD46), DAF (CD55), Protectine (CD59)
Récepteurs du chimiotactisme	C5a-R, LTB4-R, PAF-R, FMLP-R, CXCR1/CXCR2

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Granules

Granulations Azurophiles (primaires) :

- **Myéloperoxydase**
- **Protéinase 3**
- Elastase
- Défensines

Granulations spécifiques (secondaires) :

- **Protéinase 3**
- **Lactoferrine**
- Lysosyme
- Collagénases
- Leucolysines



Granulations tertiaires:

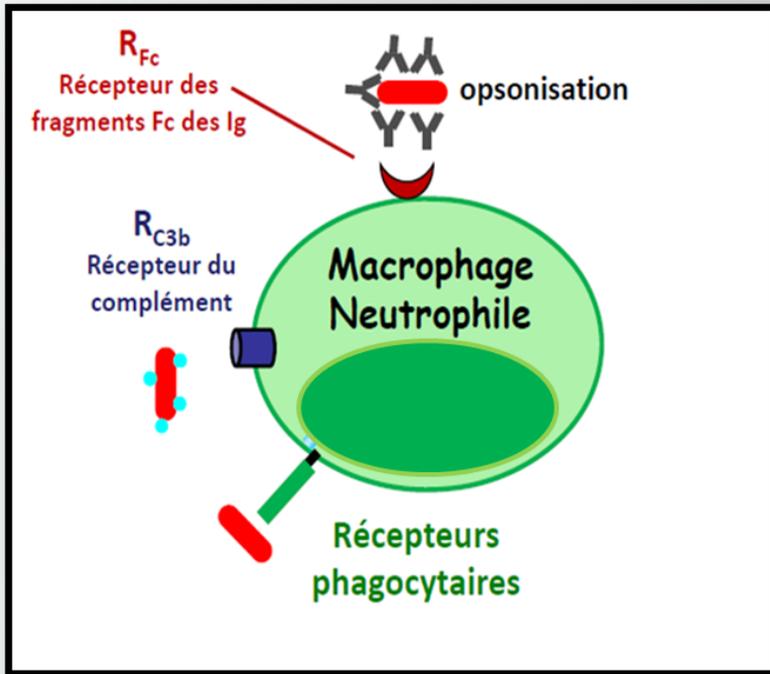
- **Gélatinase**
- **Protéinase 3**
- Acétyl tranférase
- Lysosyme

Vésicules sécrétoires :

- B2-intégrine.
- RFCyIII.
- CD14
- fMLP-, **CR1 membranaire**

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Phagocytose

1- Capture avec ou sans opsonisation

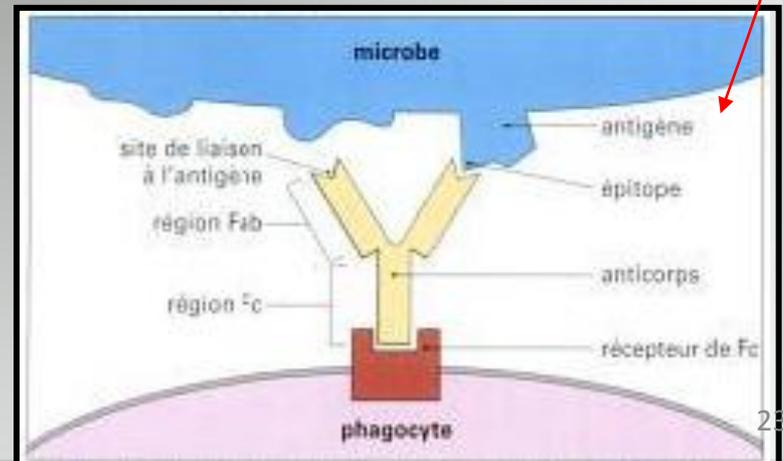


Capture



	phagocyte	opsonine	liaison
1		-	±
2		facteur C3b du complément	++
3		anticorps	++
4		anticorps et facteur C3b du complément	++++

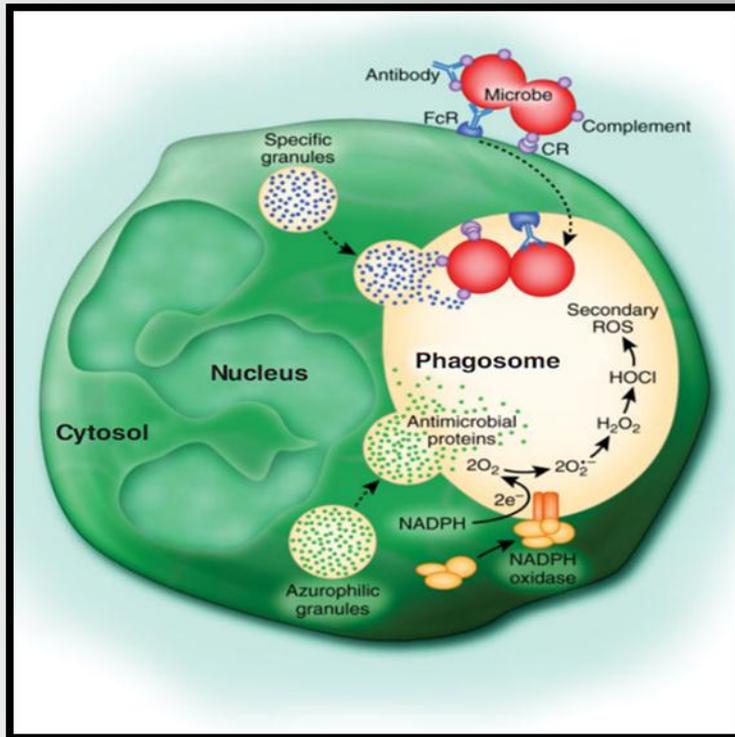
Le processus de liaison aux micro-organismes est accéléré après opsonisation



LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Phagocytose

2- Bactéricidie

Les activités microbicides et cytotoxiques des neutrophiles impliquent:



Des facteurs dépendant de l'oxygène

- Production rapide de formes réactives FRO par la NADPH oxydase:

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), le radical hydroxyle (OH⁻), l'oxygène singulet (¹O₂) et acide hypochloreux (HOCl)

Des facteurs indépendent de l'oxygène

- Libération d'enzymes protéolytiques.
- De protéines à activité antimicrobienne.

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Nétose

- In vivo 1/3 des PNN
- La stimulation via les RFCy et TLR:
 - TLR 2 bactérie gram +
 - TLR 4 bactérie gram –

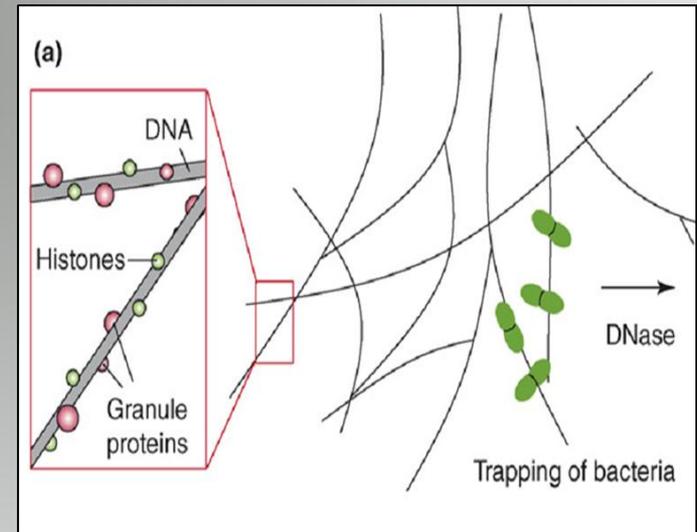


Médiée par une structure extracellulaire
: le **NET**
(*neutrophil extracellular traps*)



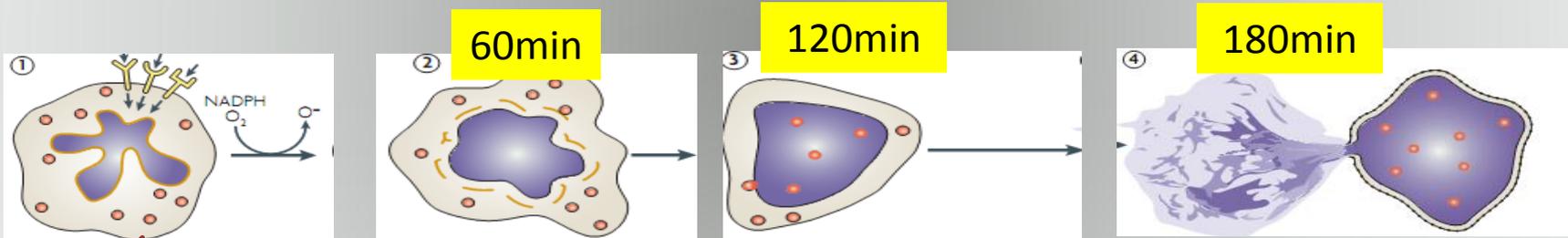
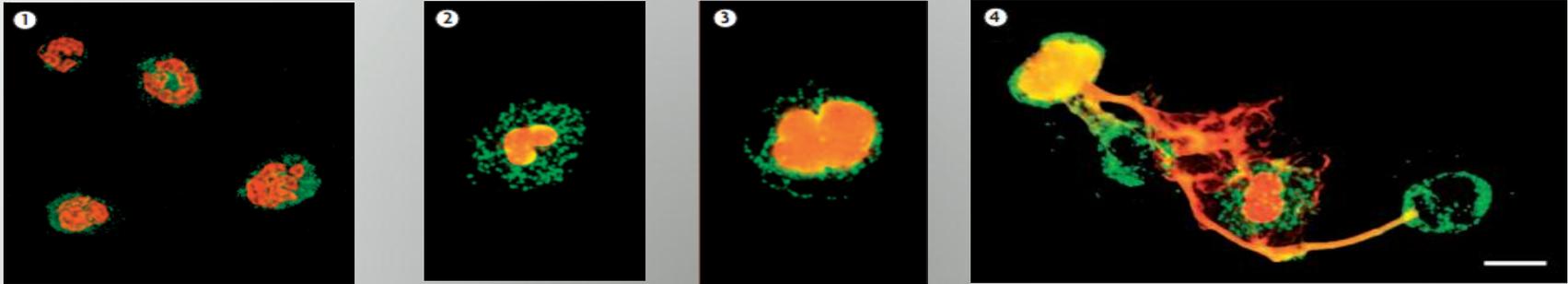
Réseau filamenteux enchevêtré composée de:

- Chromatine ADN, histones
- Protéines granulaires (enzymes, lysosomes, elastase, **myeloperoxydase**, **proteinase3**)



LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Nétose

FORMATION DU NET: Dépend de la production de FRO par la NADPH oxydase



stimulation par endotoxines bactériennes, cytokines, etc.

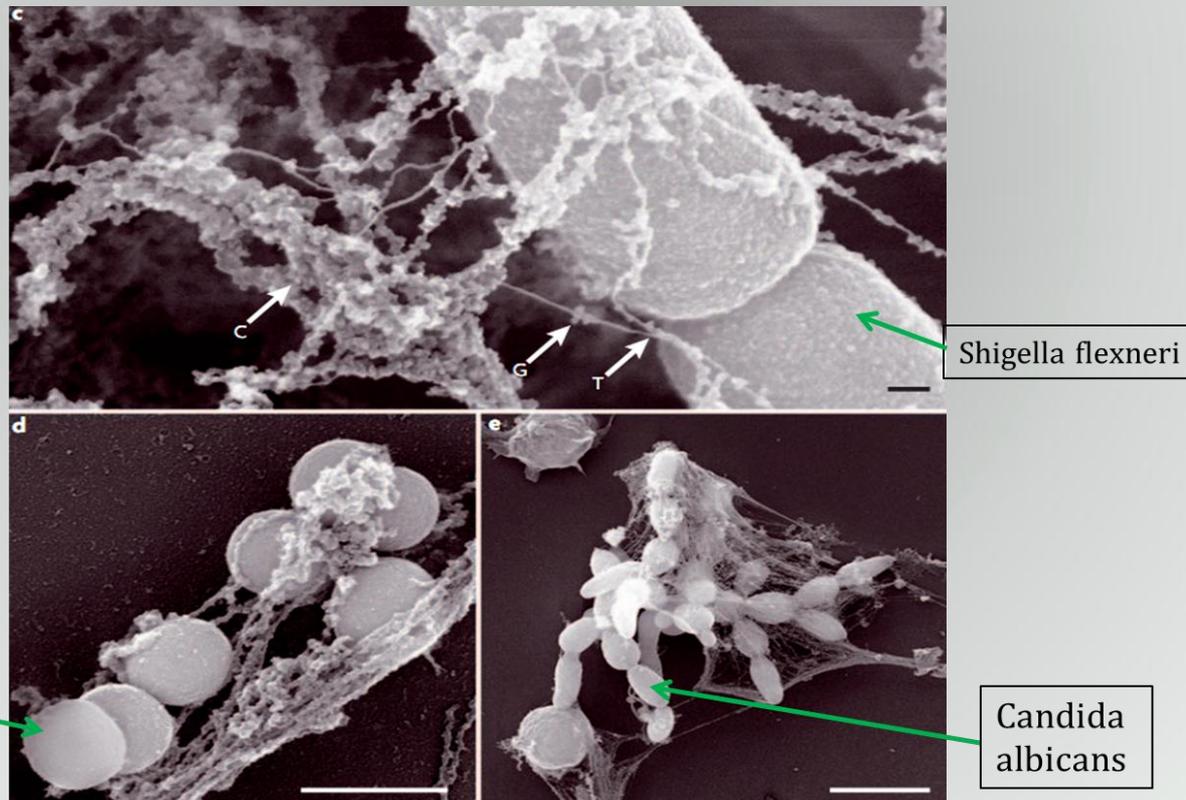
1. Début de désintégration de la membrane nucléaire et des granules
2. Perte des lobules et le matériel nucléaire se mélange avec celui des granules
3. Rupture de la mb plasmatique + relargage du NET

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Nétose

Fonction physiologique du NET: Capacité à piéger et détruire les micro-organismes (bactéries, champignons, protozoaires)

➔ Augmentation de l'efficacité microbicide du PN par contact prolongé des microorganismes à des protéines à activité antimicrobienne une concentration élevée.

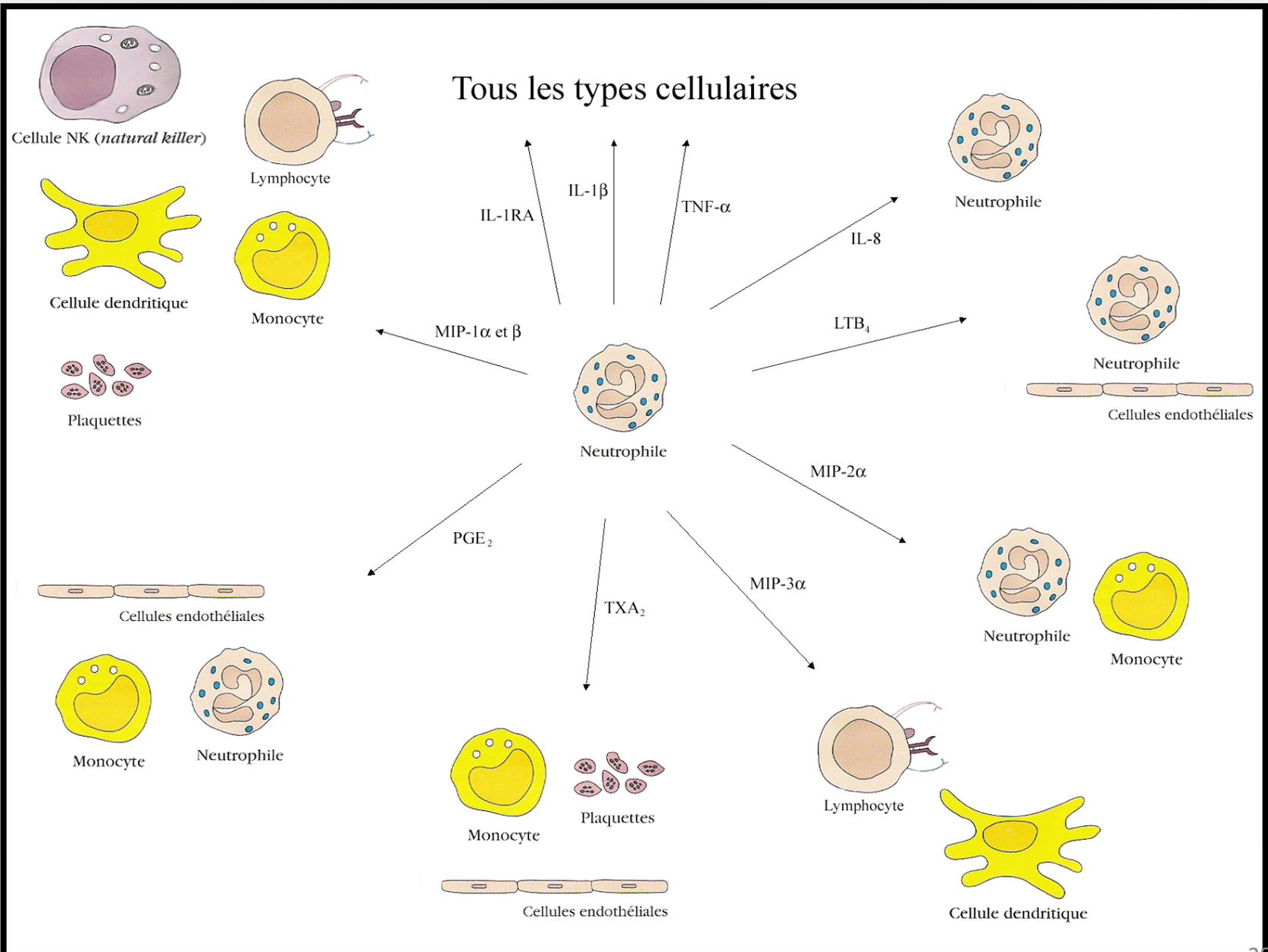
Li P, Li M, Lindberg MR, et al. J Exp Med 2010;207:1853–62.



Polynucléaires Neutrophiles et vascularites auto-immunes

- Les ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) joue un rôle central dans la physiopathologie dans la granulomatose de Wegener la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg-Strauss.
- Dans ces maladies: Les PN activés par des cytokines pro inflammatoires: exposent à leur surface MPO ou PR3. expriment des molécules d'adhésion se liant à celles des vaisseaux.
- La liaison des ANCA à leurs antigènes cibles (MPO et PR3), et leur interaction avec les FcγII_a-R déclenchent une production massive de FRO et la dégranulation complète d'enzymes lytiques au voisinage du vaisseau, responsables de leurs lésions.
- Des NETs sont produites par les neutrophiles stimulés par les ANCA et ont été observés dans les glomérules et l'interstitium rénal chez des patients atteints de ces vascularites.
- PR3 et MPO sont des composants des NETs, exposant ces auto-antigènes et entretenant la réponse auto-immune.

LE POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE: Production de cytokines



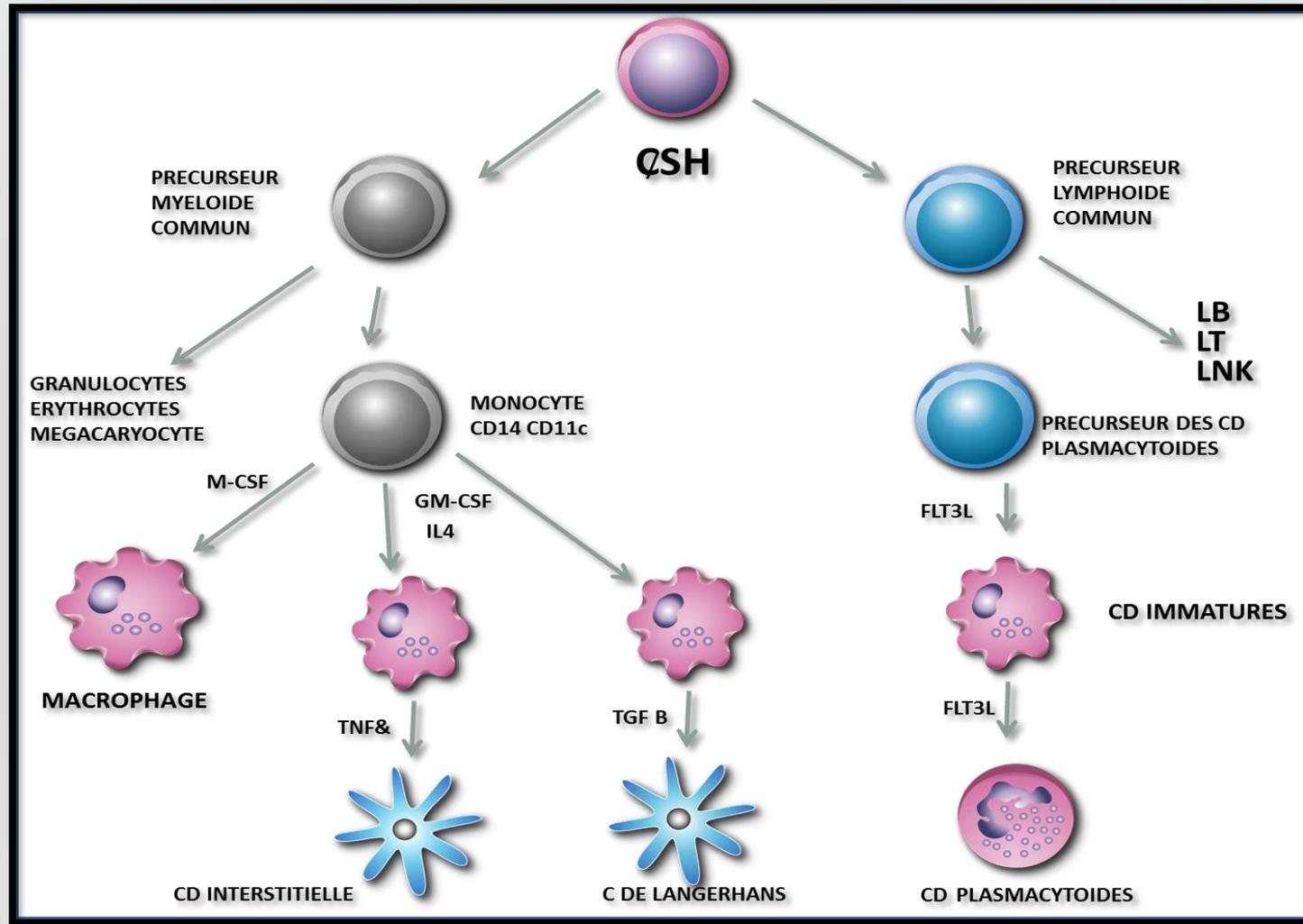
CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNE : CPA

Trois types de CPA :

- **Macrophages.**
- **Lymphocytes B.**
- **Cellules dendritiques (CD).**
 - Décrites pour la première fois en 1868, par Paul Langerhans.
 - Spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des Ags aux lymphocytes T: Défense contre les microorganismes.

Steinman et al. Annu Rev Immunol 2003;21:685–711.
Steinman RM. Annu Rev Immunol 1991;9:271–96.
 - Participent aux phénomènes de tolérance centrale et périphérique et préviennent l'émergence de maladies auto-immunes.
 - Deux états:
 - **Immatures** : capture de l'antigène,
 - **Matures**: présentation de l'antigène.

CELLULES DENDRITIQUES: Origine



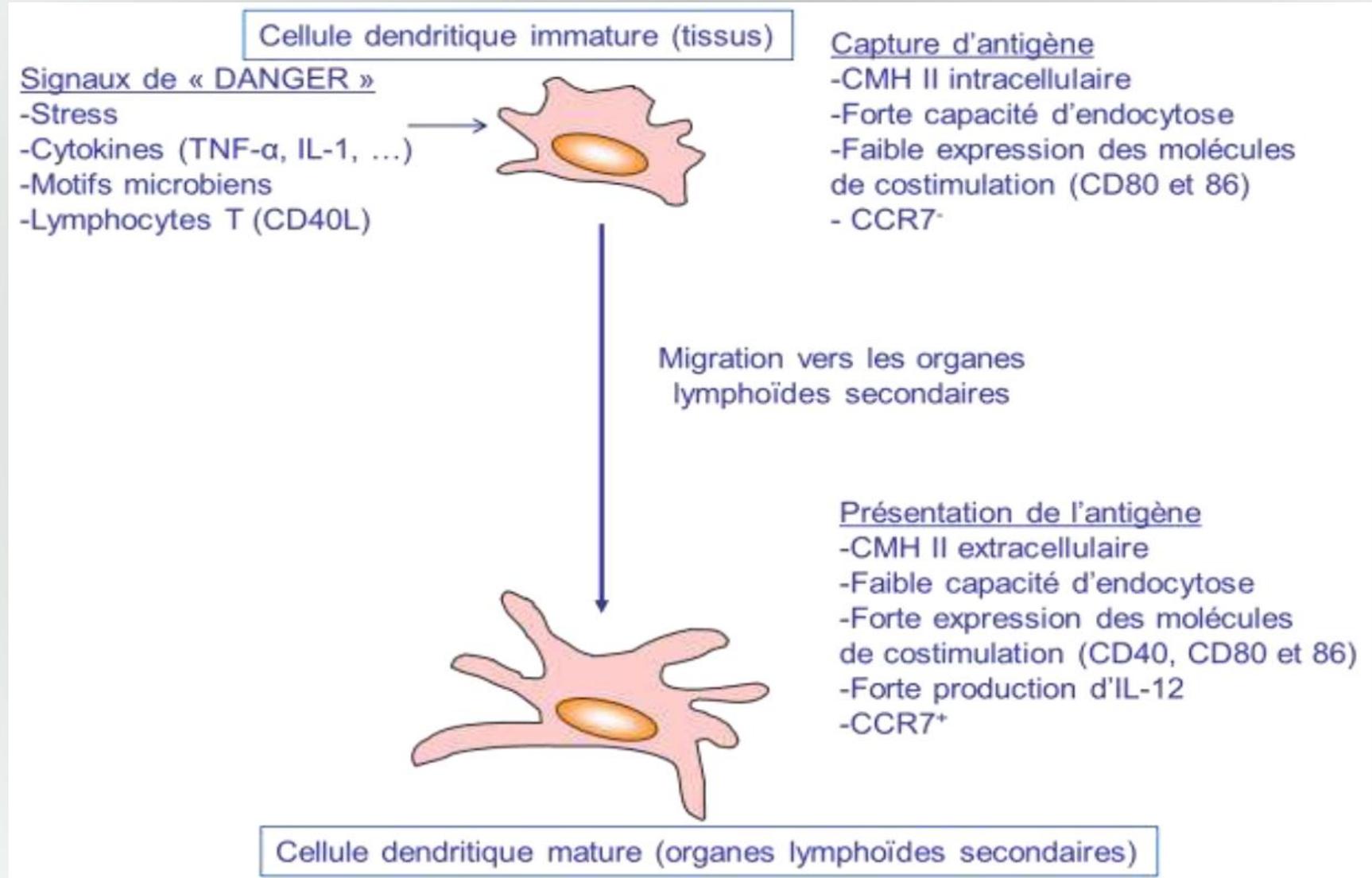
**CDs conventionnelles (cDC);
CD Myéloïdes ou DC1.**

**CDs plasmacytoïdes (pDC).
CD lymphoïde, ou DC2.**

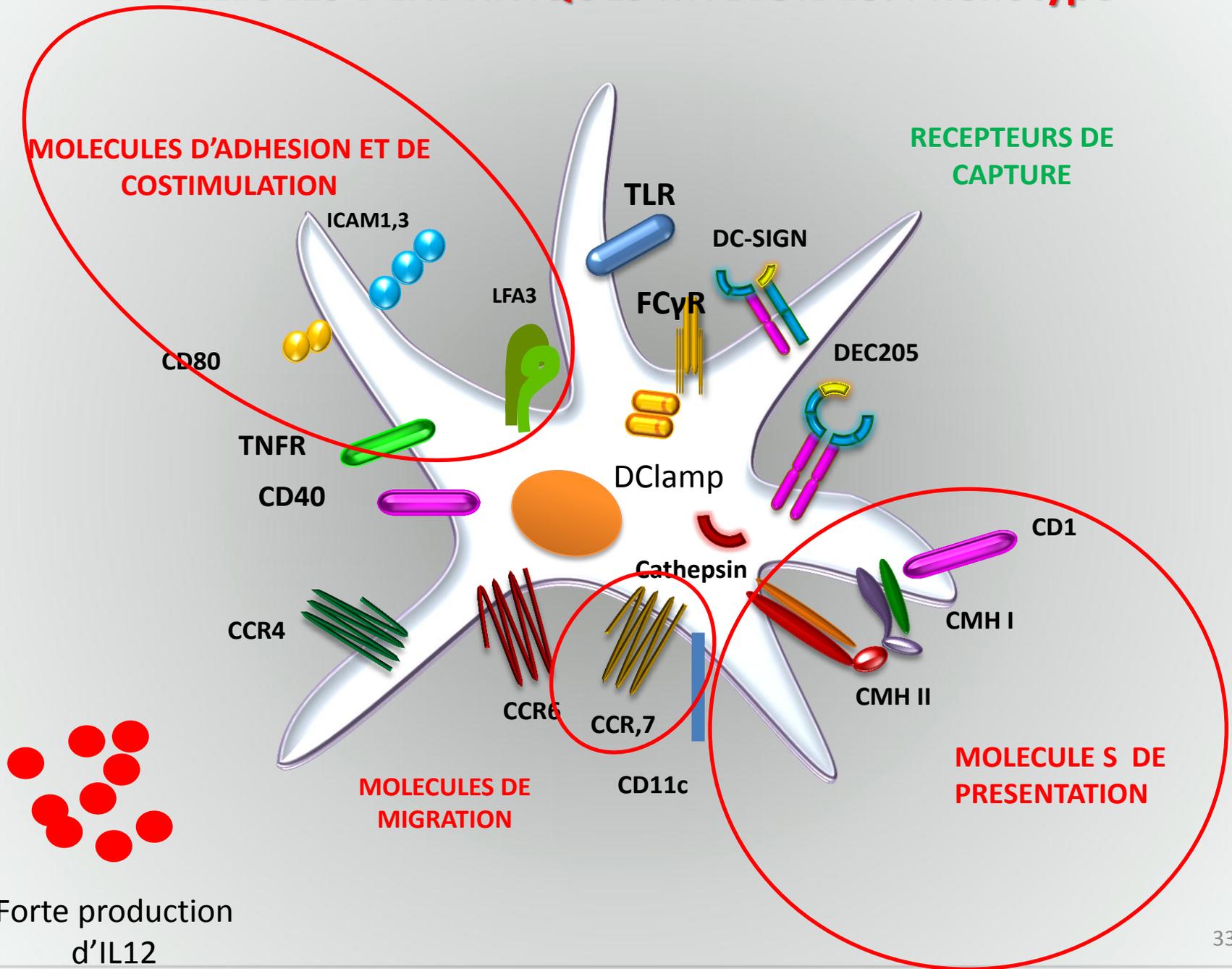
CELLULES DENDRITIQUES MYELOIDES

Forment un réseau de cellules sentinelles

→ Dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur (peau et épithéliums muqueux)



CELLULES DENDRITIQUES MYELOIDES: Phénotype

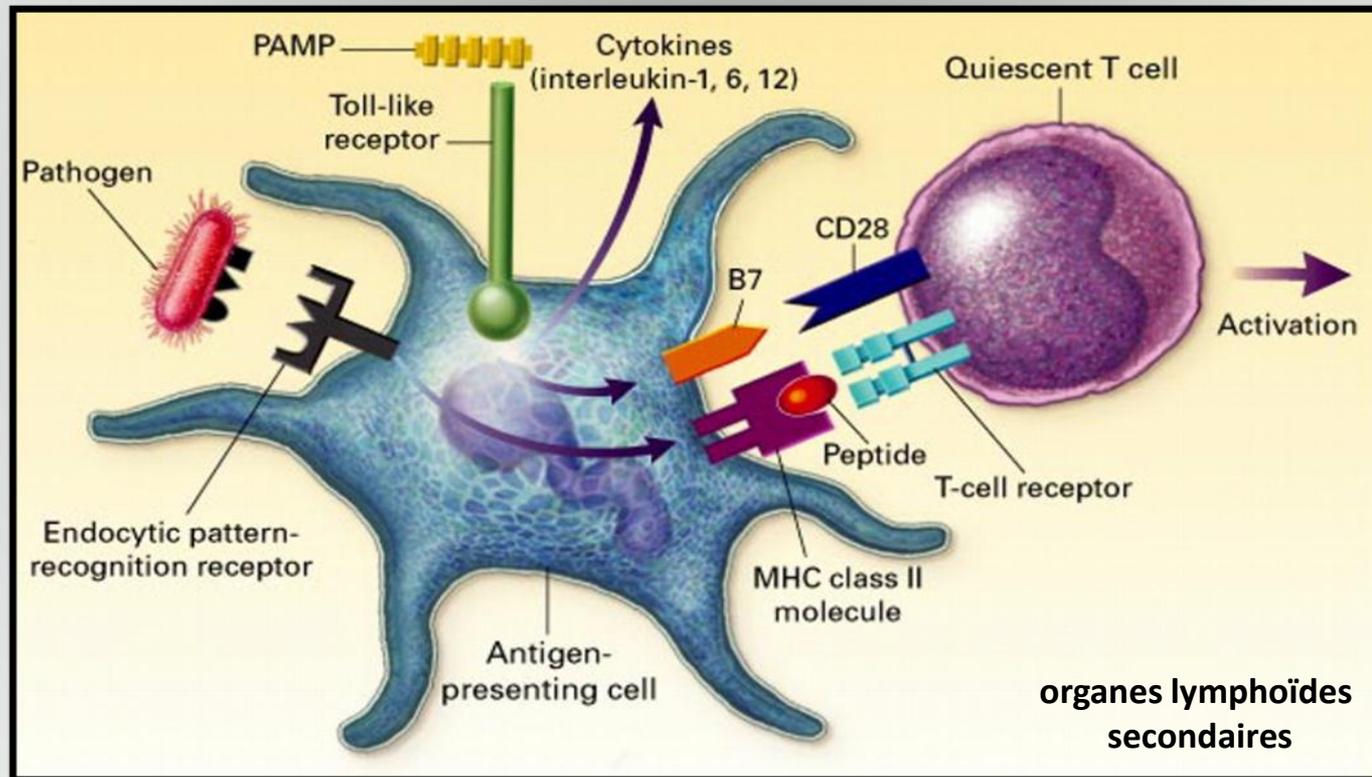


CELLULE DENDRITIQUE MYELOÏDE

Interface entre immunité innée et adaptative

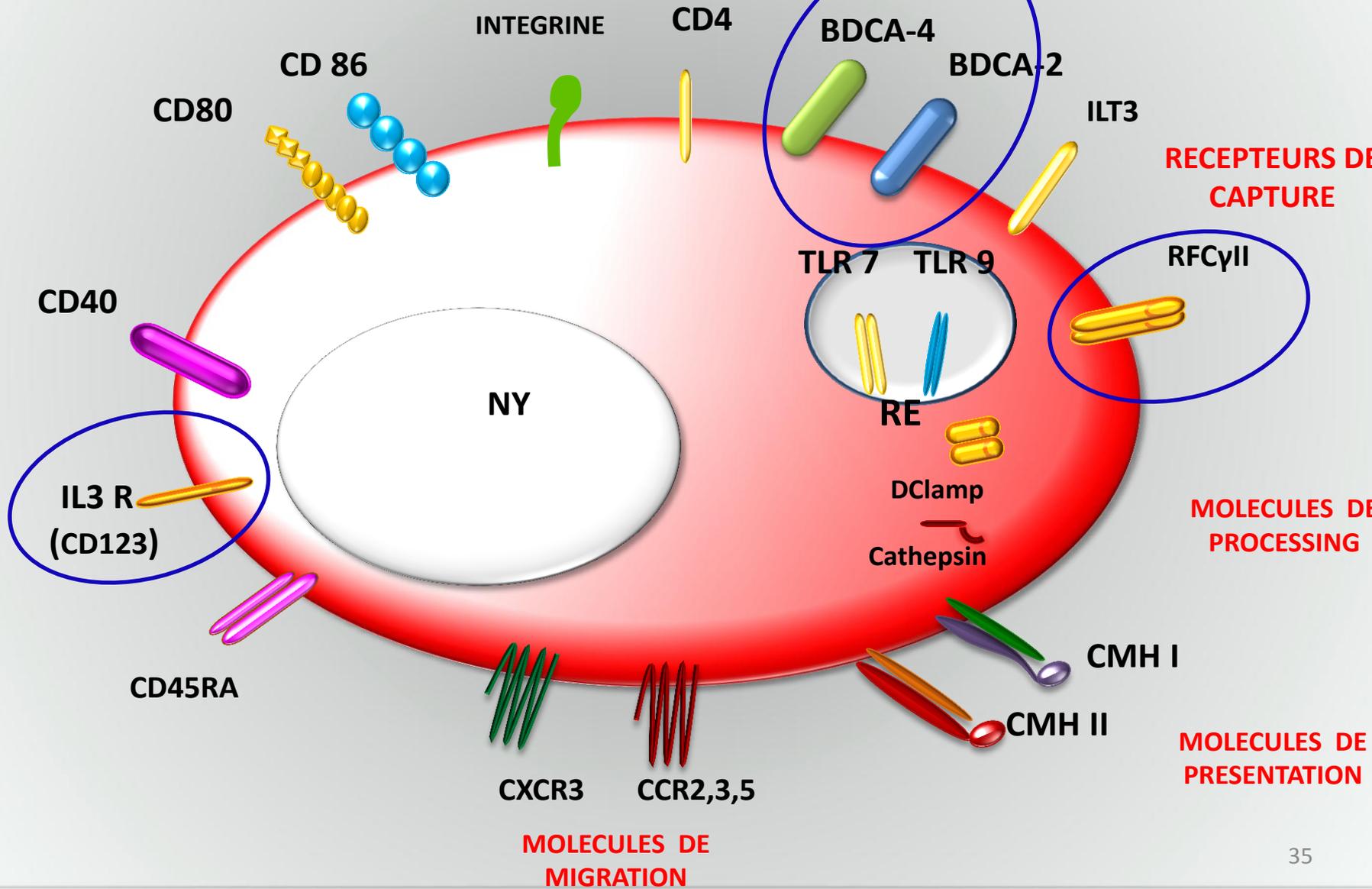
- CPA professionnelles :

→ Capacité unique d'activer des L T naïfs CD4+ et CD8+ et orienter de la réponse immunitaire adaptative



CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOIDE : Phénotype

MOLECULES D'ADHESION ET COSTIMULATION



CELLULES DENDRITIQUES: mDC/pDC

	mDC	pDC
Localisation	Tissu non lymphoïdes	Tissu lymphoïdes: zone T
Endocytose	+++	+
TLR	1,2,3,4,5,6,8,10	7,9
CD11c	positif	neg
BDCA-2 récepteur d'endocytose	neg	pos
CD123(IL3 R)	négatif	positif
HLA DR/CD116 (GM-CSF R)	++	+
Immunité	Antibactérienne surtout	antivirale
Antigène stimulant	PAMPS/DAMPS intra et extra C	PAMPS/DAMPS intra c
Production de cytokines	TNF α , IL-1, IL-6, IL-18 et IL-12	IFN α et β

CELLULE DENDRITIQUE PLASMACYTOIDE: Production de cytokines

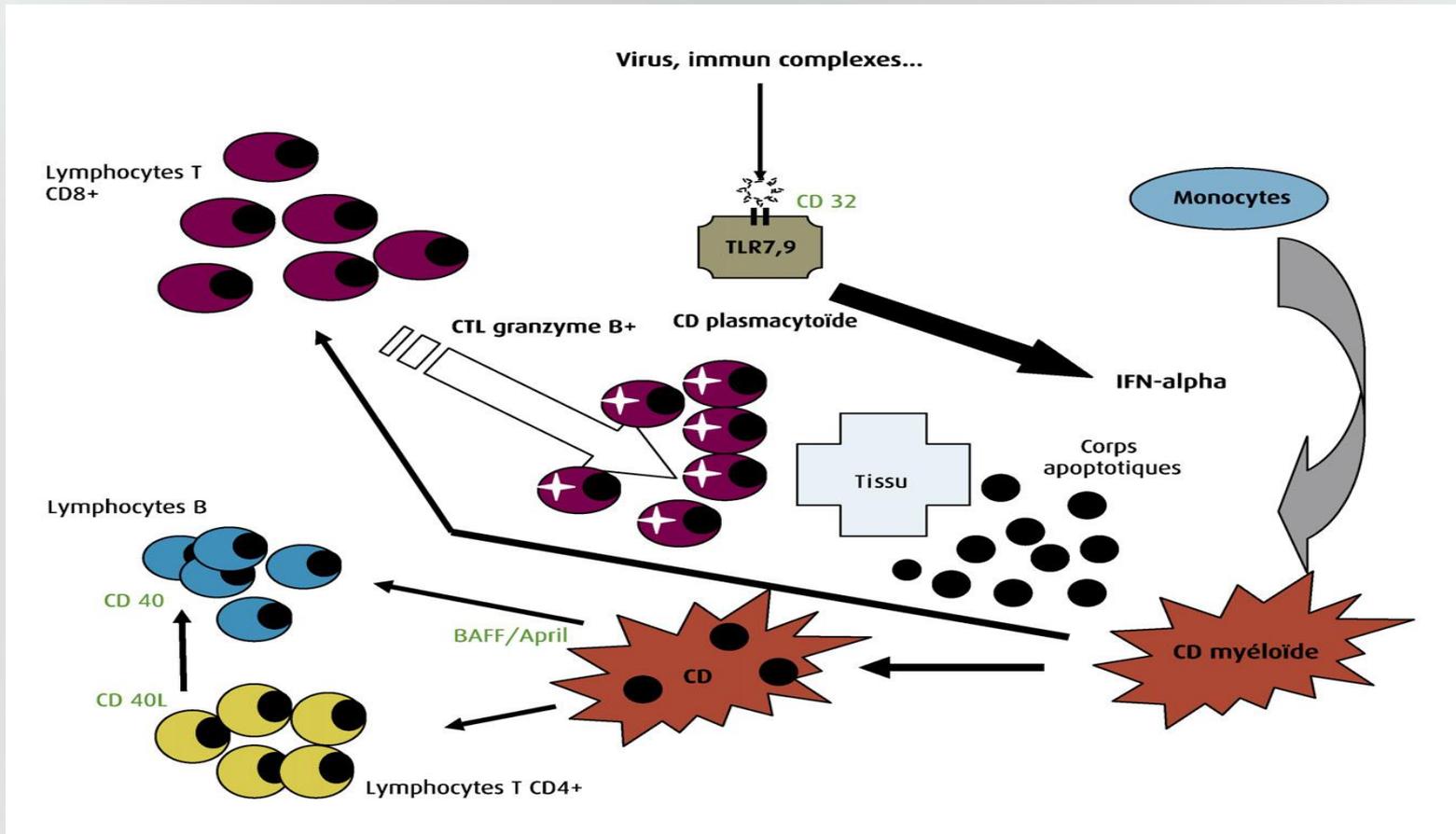
Activation après reconnaissance de:

- ARN simple brin viraux via le **TLR7**.
- Motifs Cytosine-phosphate Guanine CpG des ADN viraux et bactériens via **TLR9**.
- Complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN de virus opsonisés via le **FcγRII (CD32)** peuvent ainsi activer les TLR 9 et 7 pour la sécrétion d'IFN-α par les pDC.

Conséquences → Production des cytokines:

- **IFN-α :**
 - **Activité anti-virales et anti-tumorales** (Siegal *et al.* 1999).
 - Active NK, LT, lymphocytes B, macrophages et mDC.
 - Effet auto-stimulant sur les pDC, participant à leur **maturation**.
- **Cytokines pro-inflammatoires: IL-6, IL-8 et TNF-α.**

CELLULE DENDRITIQUE PLASMACYTOÏDE et LES



D'après Patrick Blanco^{1,2} Presse Med. 2007; 36: 825-34,

Plusieurs stimuli des CDp, principales productrices d'IFN α dans le lupus **ont été identifiés**. La coactivation du récepteur Fc γ IIa et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple entraîne leur activation [Katsiari CG, et al. *Lupus*. 2002; 11: 370-8.].

IMMUNITÉ ADAPTATIVE

LYMPHOCYTES T ET B



Support de l'immunité à médiation humorale



Support de l'immunité à Médiation cellulaire

- Issus d'une cellule souche pluripotente présente dans la moelle osseuse.
- Se localisent dans des organes et tissus spécialisés :

Organes lymphoïdes primaires : lieu de différenciation et maturation

- Thymus pour le LT
- Moelle osseuse pour le LB

Acquisition d'un immuno récepteur spécifique pour l'antigène propre à chaque cellule (BCR : B Cell Receptor et TCR : T Cell Receptor)

Acquisition des marqueurs de surface spécifiques de lignée .

Organes lymphoïdes secondaires : (Rate, gg, tissu lymphoïde associé aux muqueuses MALT)

Migration des LT et LB naifs pour exercer leur fonction.

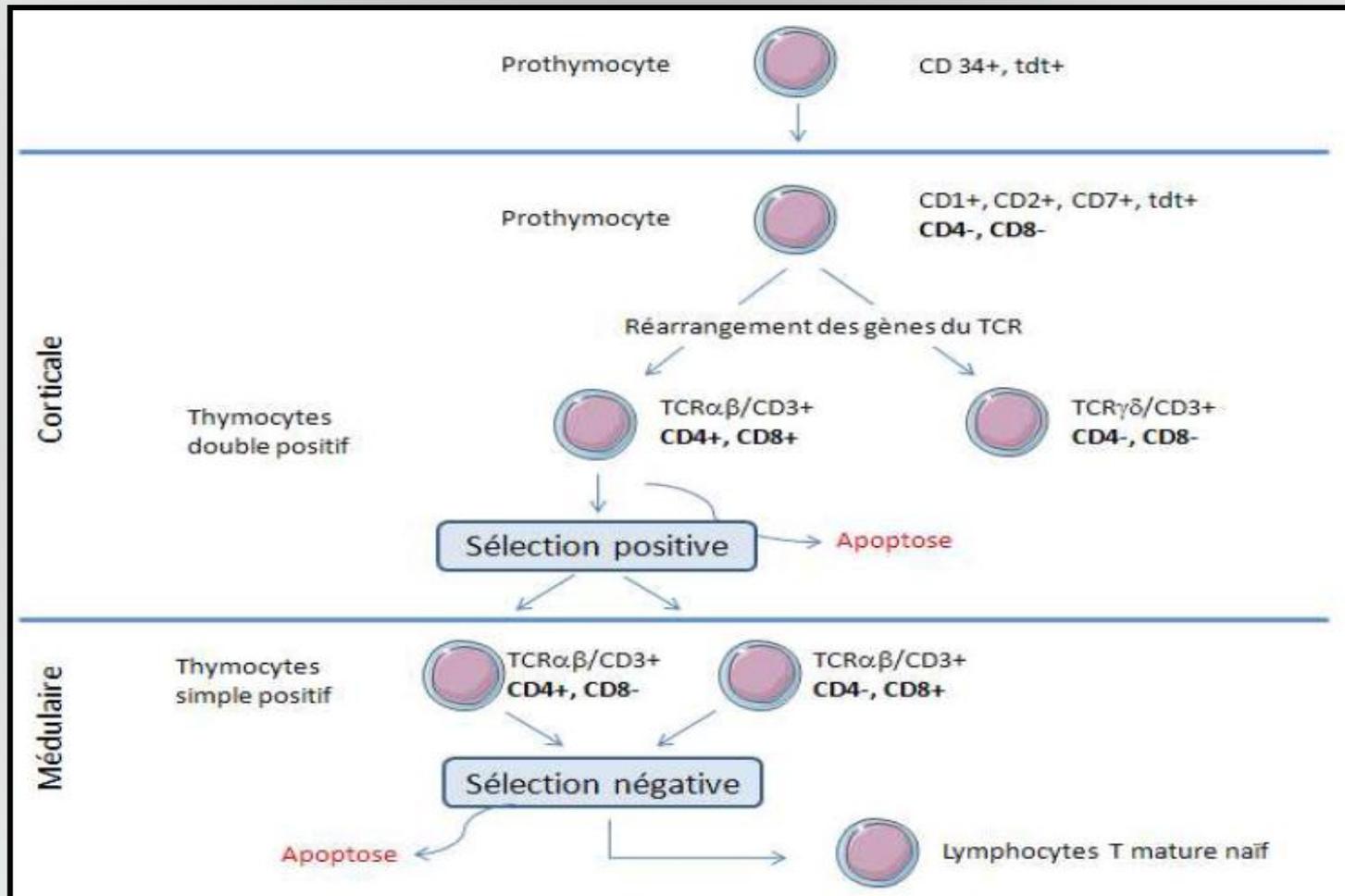
Les effecteurs, une fois activés, peuvent être distribués, via le sang, vers les tissus.

LYMPHOCYTES T

LYMPHOCYTES T: Ontogénèse et différenciation

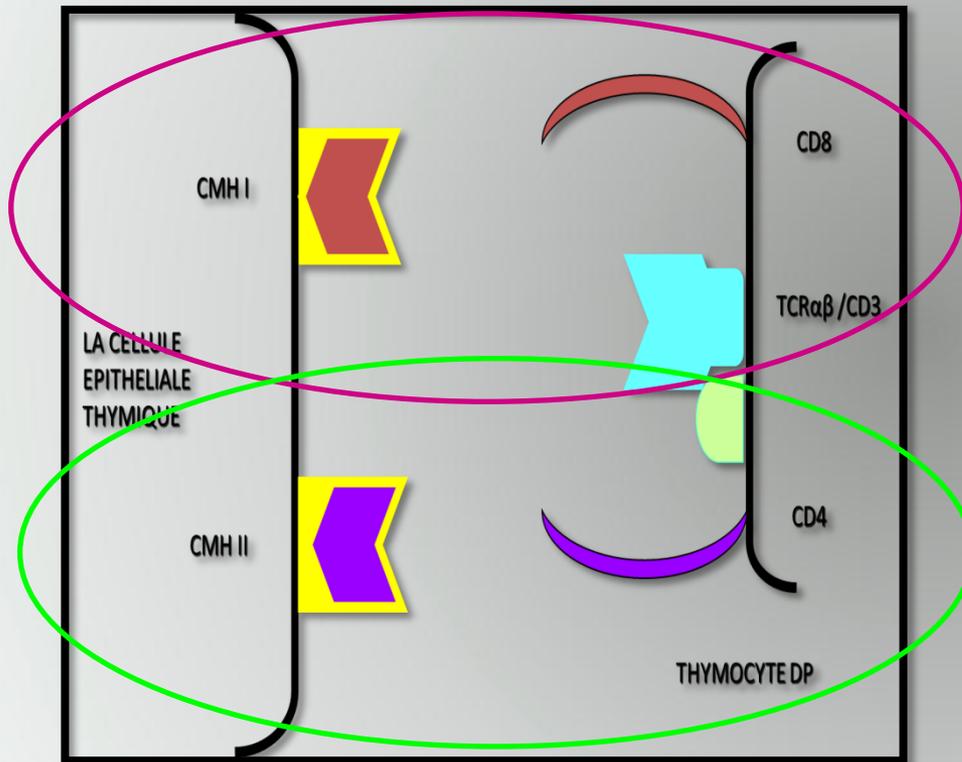
Rôle central du thymus

Etapes de la maturation intra-thymique des Lymphocytes T.



LYMPHOCYTES T: Ontogénèse et différenciation

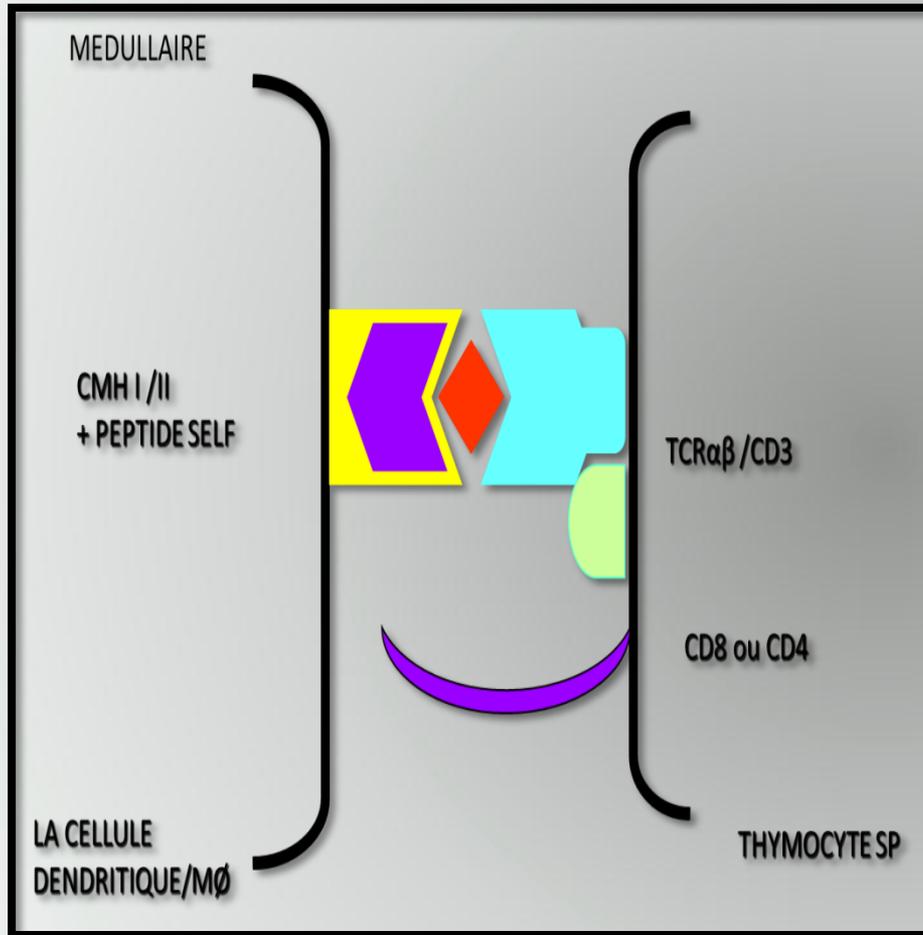
Sélection positive



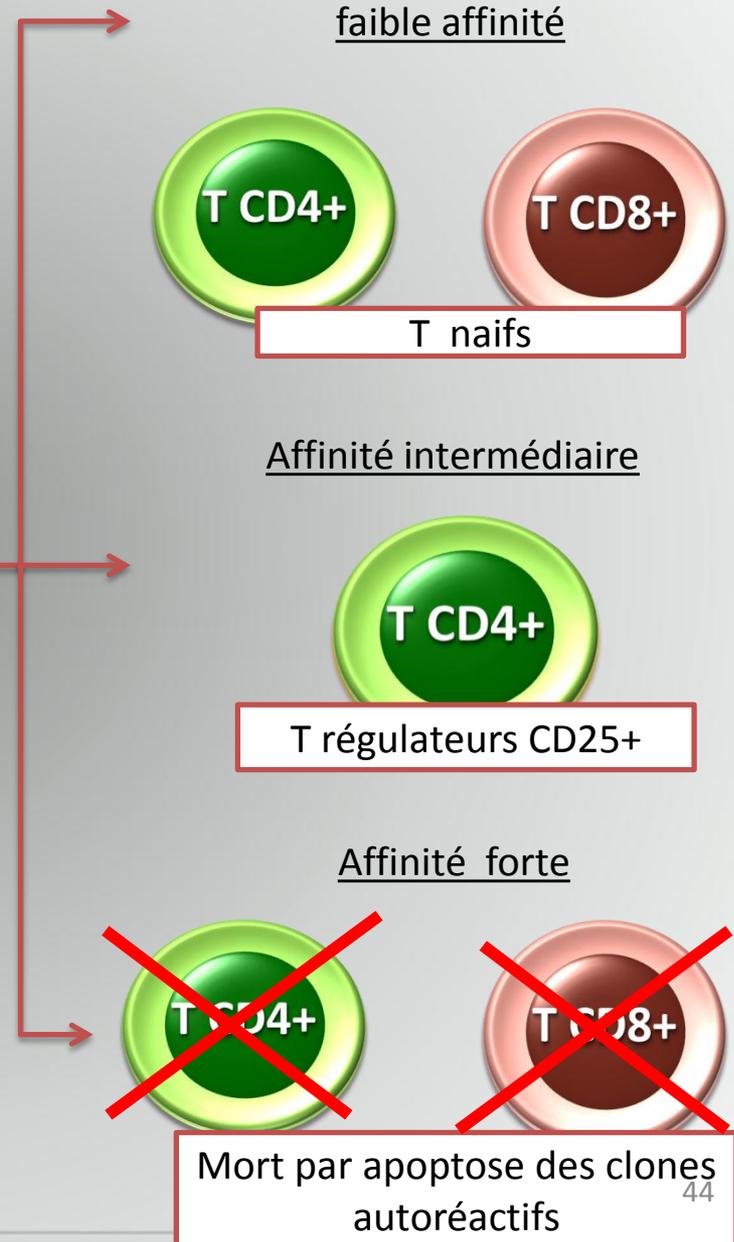
10 % des thymocytes DP ayant reconnu des molécules HLA **survivent**

LYMPHOCYTES T: Ontogénèse et différenciation

Sélection négative

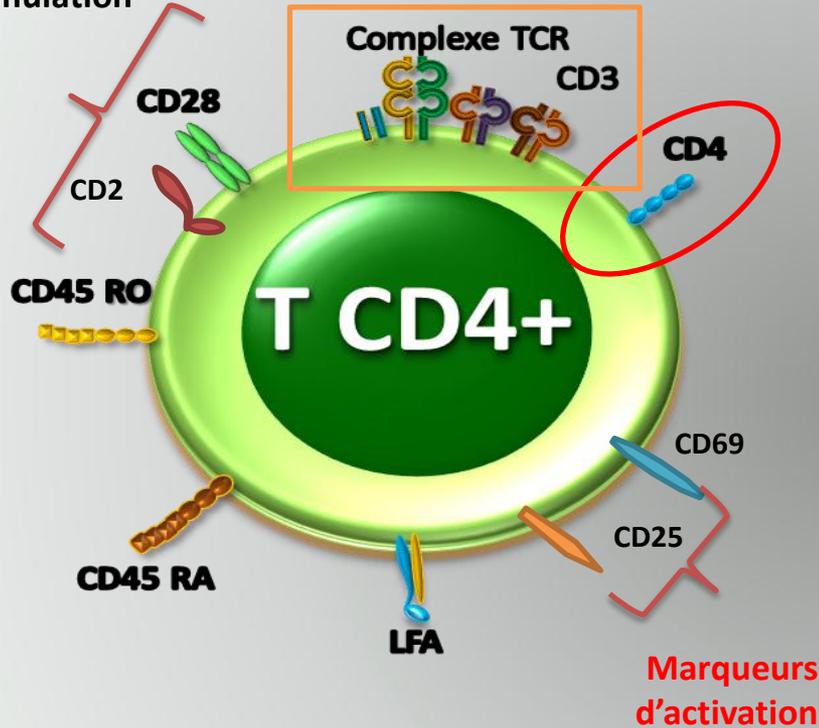


Seuls les **3% de thymocytes** CD4 ou CD8 ne reconnaissant que "faiblement" les complexes HLA+ peptides, survivront.



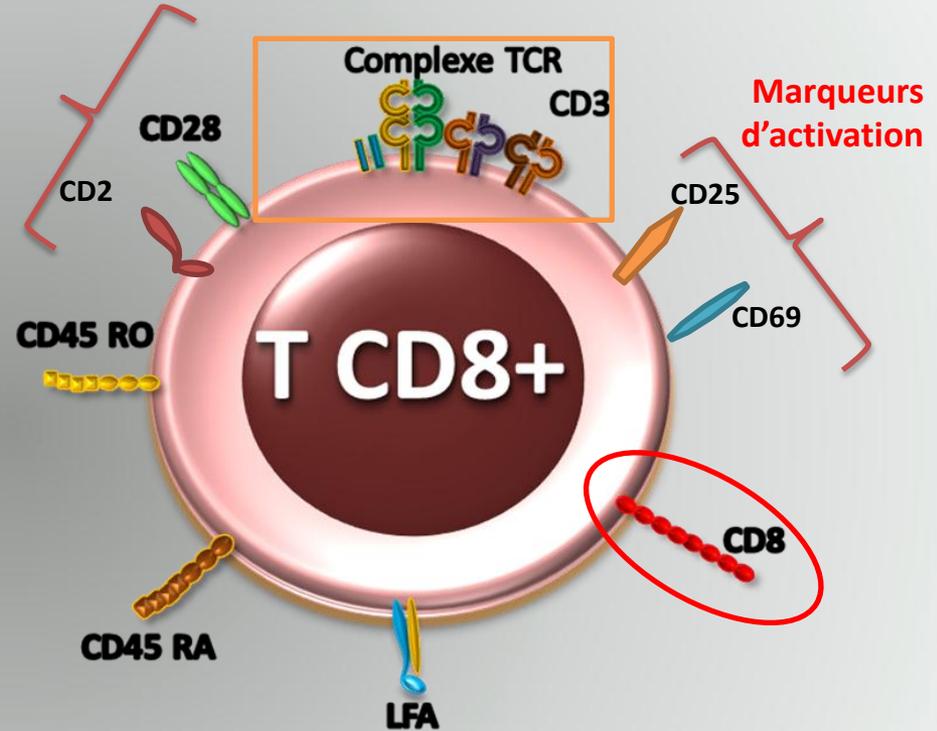
LYMPHOCYTES T: Phénotype

Molécules de costimulation



- 55% des LT périphériques.
- Fonctions :
 - LT auxilliaire
 - LT Régulateur

Molécules de costimulation

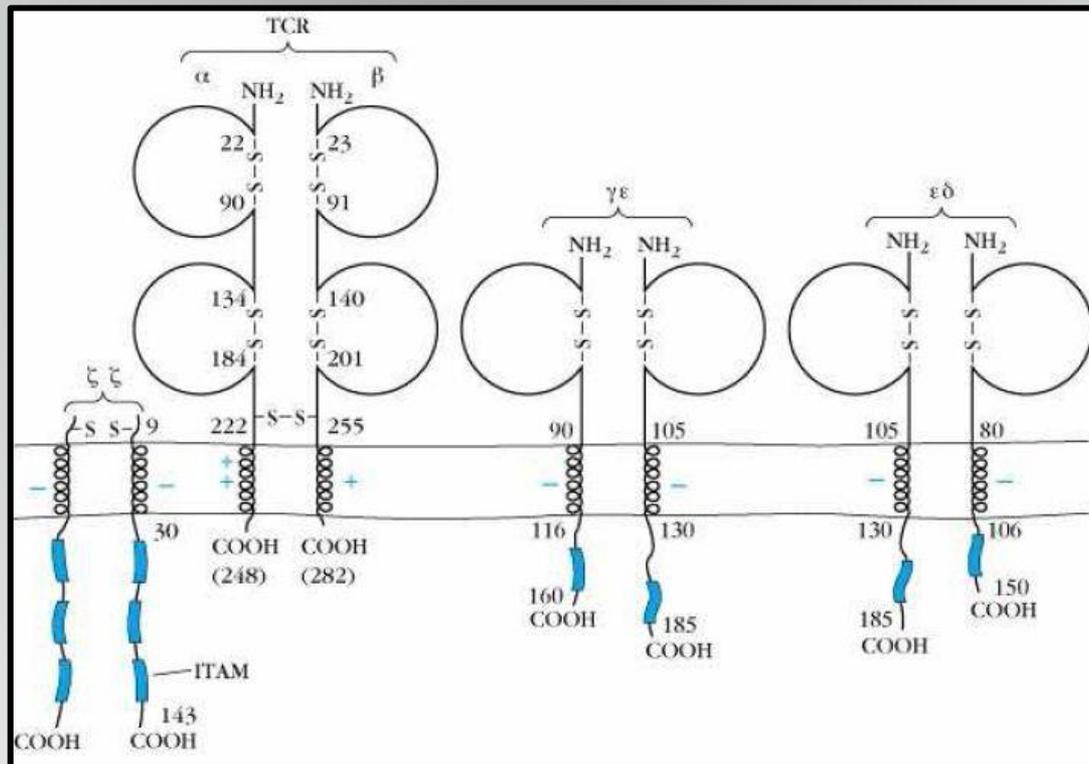


- 35% des LT périphériques.
- Fonction :
 - LT cytotoxique

LYMPHOCYTES T: Phénotype

LE TCR $\alpha\beta$:

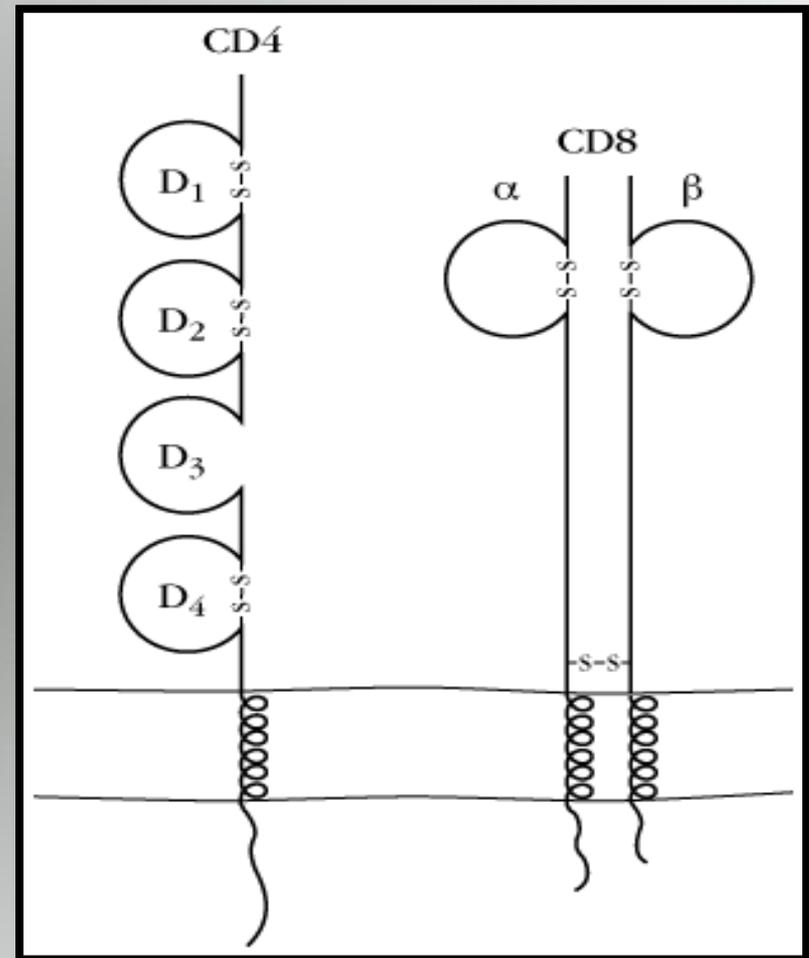
- Récepteur spécifique de l'Ag variable d'un lymphocyte a un autre → **Diversité importante**: Résultat d'un phénomène de réarrangement génique au niveau des locus des chaînes du TCR.
- Pas de forme soluble
- Associé a la **molécule CD3 constant** responsable de la transduction du signal (trois dimères $\gamma\epsilon$, $\epsilon\delta$, $\zeta\zeta$).



LYMPHOCYTES T: Phénotype

CO-RECEPTEURS CD4 ET CD8:

- CD4 : interaction avec CMH II sur CPA.
- CD8 : interaction avec CMH I sur les cellules nucléées.
- CD4 et CD8 augmentent jusqu'à 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH.
- En outre, via leur domaine intracytoplasmique ils activent directement des systèmes de transduction de signal à l'intérieur de la cellule.



Monomère

homo- ou
hétéro-dimère

LYMPHOCYTES T: Phénotype

Autres molécules accessoires :

Capacité de lier spécifiquement différents ligands présents à la surface des CPA, des cellules cibles, de l'endothélium vasculaire ou de protéines extracellulaires.

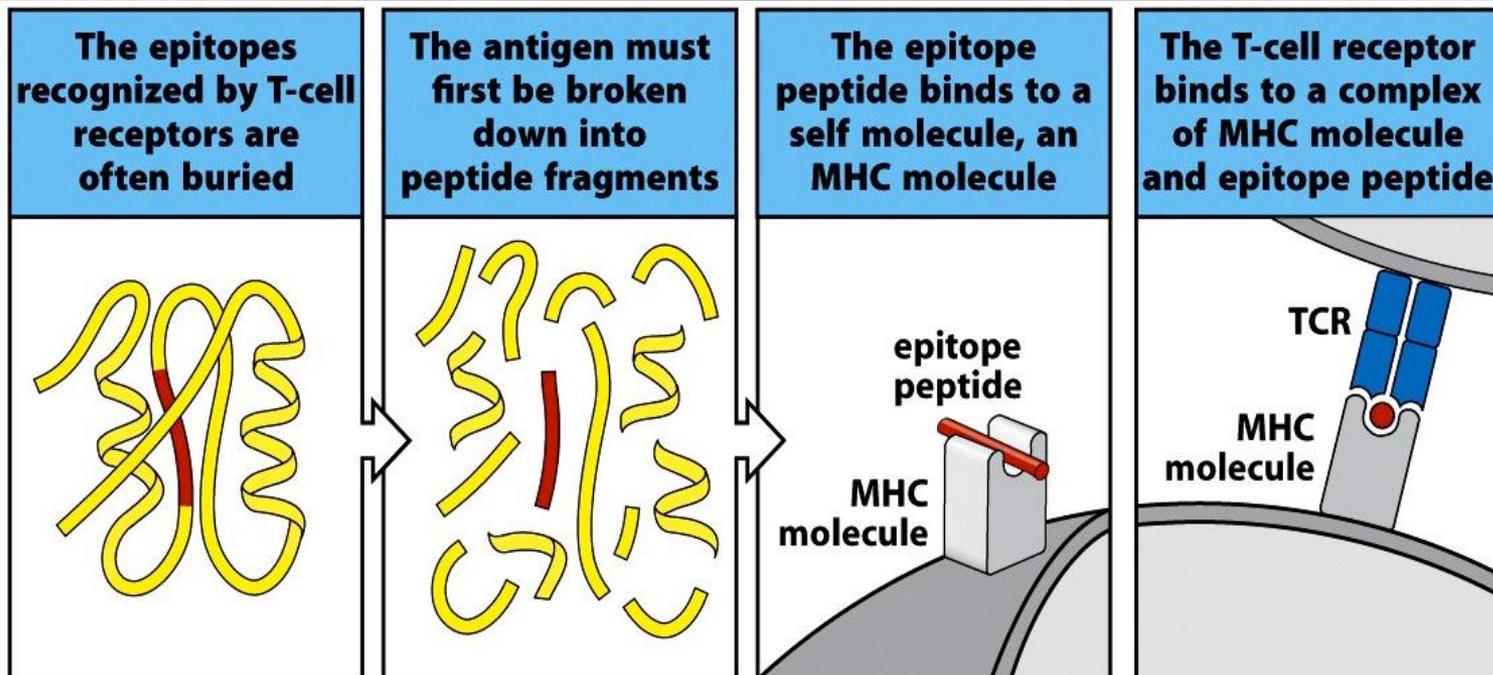
Parmi ces molécules on cite :

- **LFA-1** : famille des intégrines, impliquée dans les processus d'adhésion entre les cellules et avec les matrices extracellulaires.
- **CD28 et CD2** : (Sig); elles délivrent des signaux co-stimulateurs, dont certains indispensables à une réponse T optimale, en particulier ceux consécutifs à la liaison du CD28 avec les molécules B7.
- **CD45** : c'est une tyrosine phosphatase intervenant dans l'activation des lymphocytes T ; l'isoforme CD45RA est exprimée sur les lymphocytes T naifs.
- **CD62L** : c'est le ligand des selectines, intervient les phénomènes d'adhésion cellulaire et de domiciliation (homing).

LYMPHOCYTES T: Activation

Reconnaissance de l'antigène:

Les TCR $\alpha\beta$ reconnaissent des Ags protéiques sous forme de peptides immunogènes apprêtés par une CPA et présenté par les produits des gènes du CMH I et II (molécule HLA I, II)



RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE ET ACTIVATION DU LT

Molécule HLA I, II

HLAI

$\alpha 2$ $\alpha 1$

$\alpha 3$ β_{2m}

Présentes sur toutes les cellules nucléés

A, B, C

HLAII

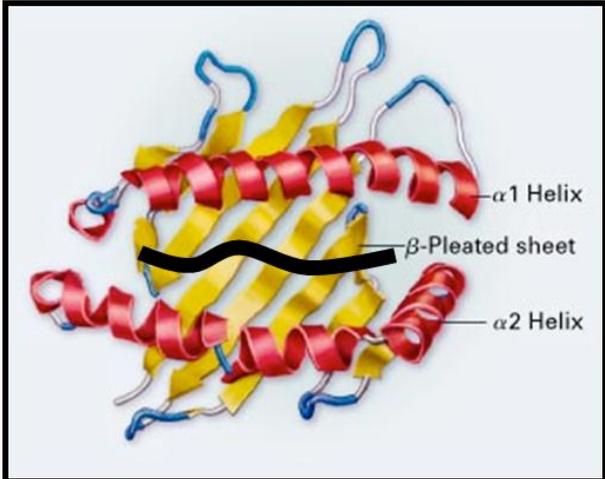
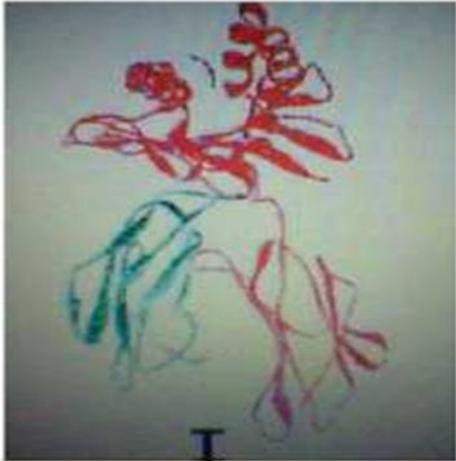
Peptide antigénique

$\alpha 1$ $\beta 1$

$\alpha 2$ $\beta 2$

Présentes sur CPA, LT activés

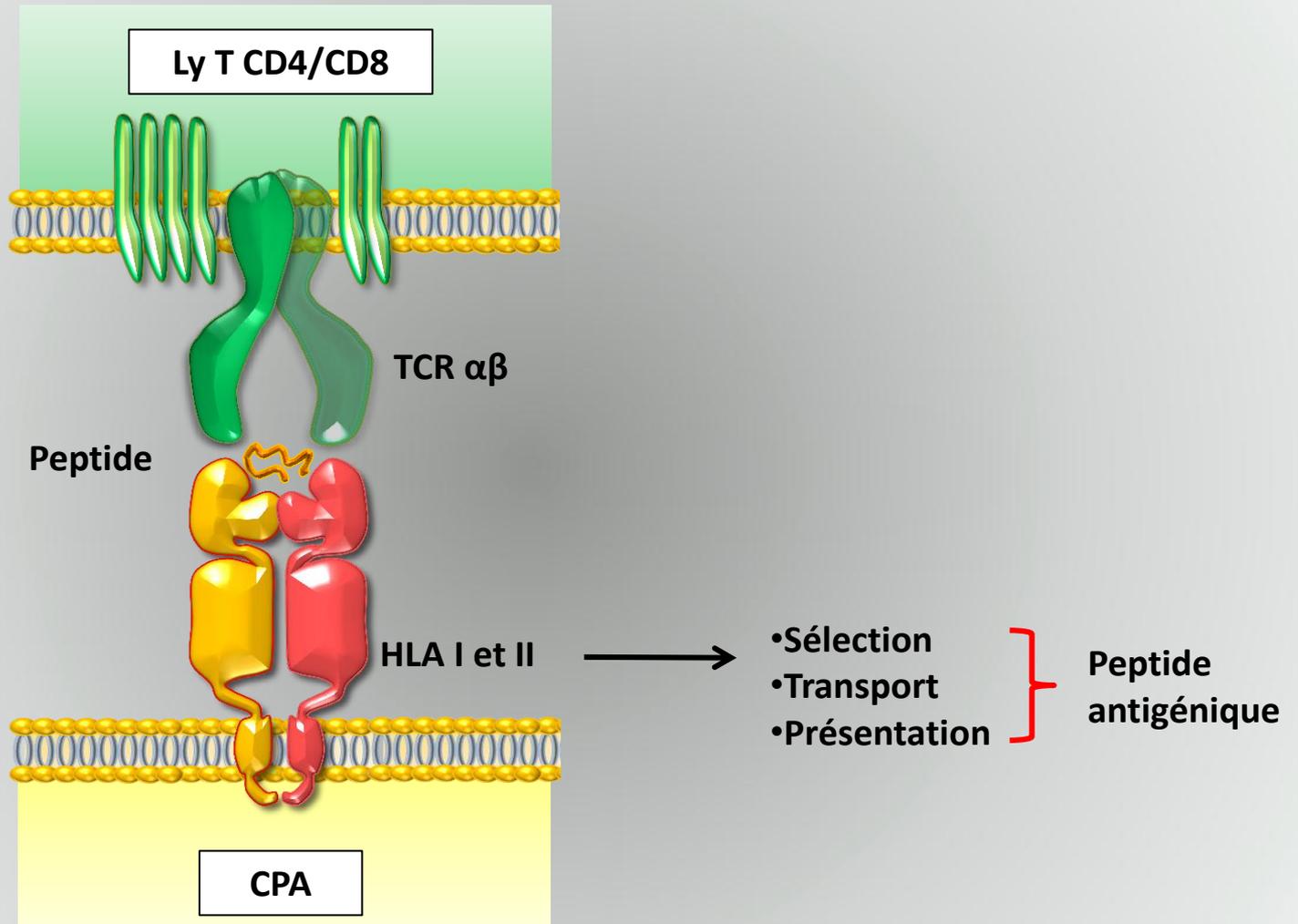
DR, DQ, DP



The diagram illustrates the structure of HLA I and HLA II molecules. HLA I is composed of $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, and β_{2m} domains. HLA II is composed of $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, and $\beta 2$ domains. A peptide antigen is shown bound to the groove formed by the $\alpha 1$ and $\beta 1$ domains of HLA II. The HLA I molecule is present on all nucleated cells, while HLA II is present on antigen-presenting cells (CPA) and activated T lymphocytes (LT).

RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE ET ACTIVATION DU LT

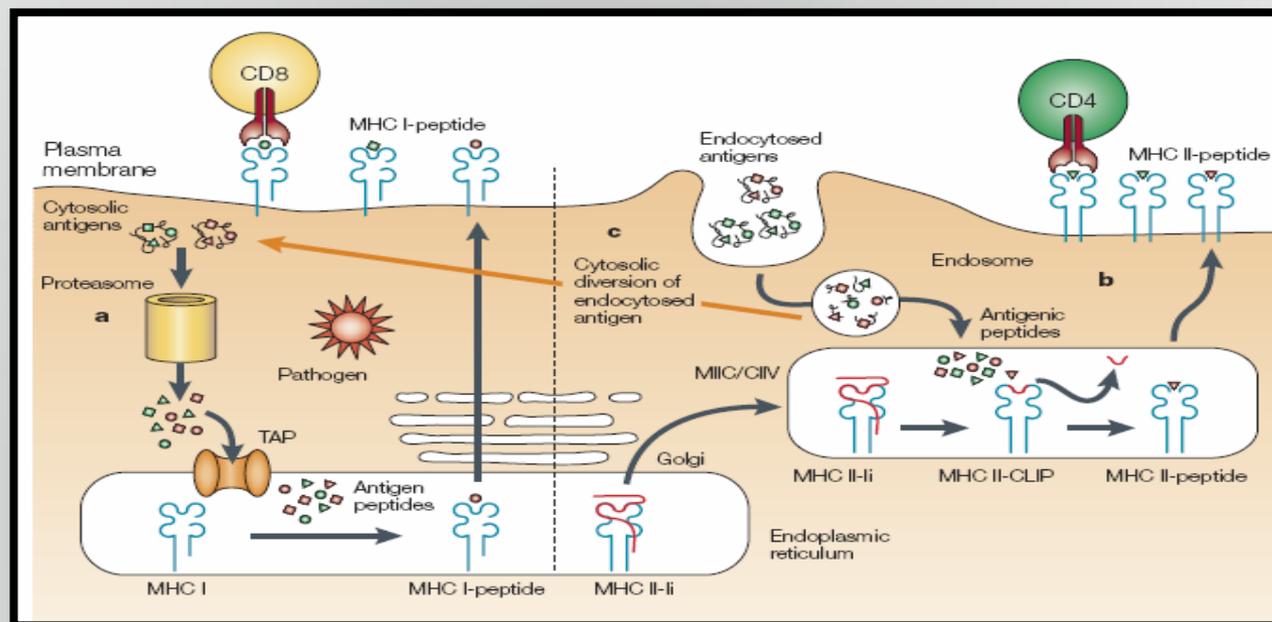
Reconnaissance : Peptide antigénique + CMH Restriction par le CMH.



Trio moléculaire :
TCR – CMH – Peptide

RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE ET ACTIVATION DU LT

APRETEMENT ET PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE



CD

■ Source des peptides:

- Protéines endogènes/exogènes → HLA I
- Protéines exogènes → HLA II

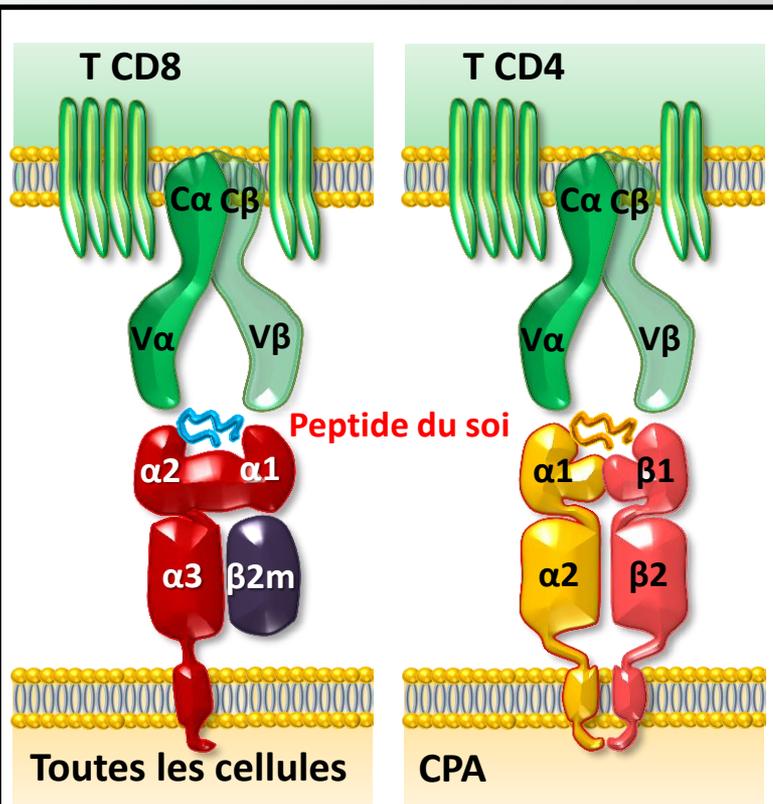
■ Voies intracellulaires:

- Voie phagolysosomiale → HLA II
- Voie du réticulum endoplasmique → HLA I

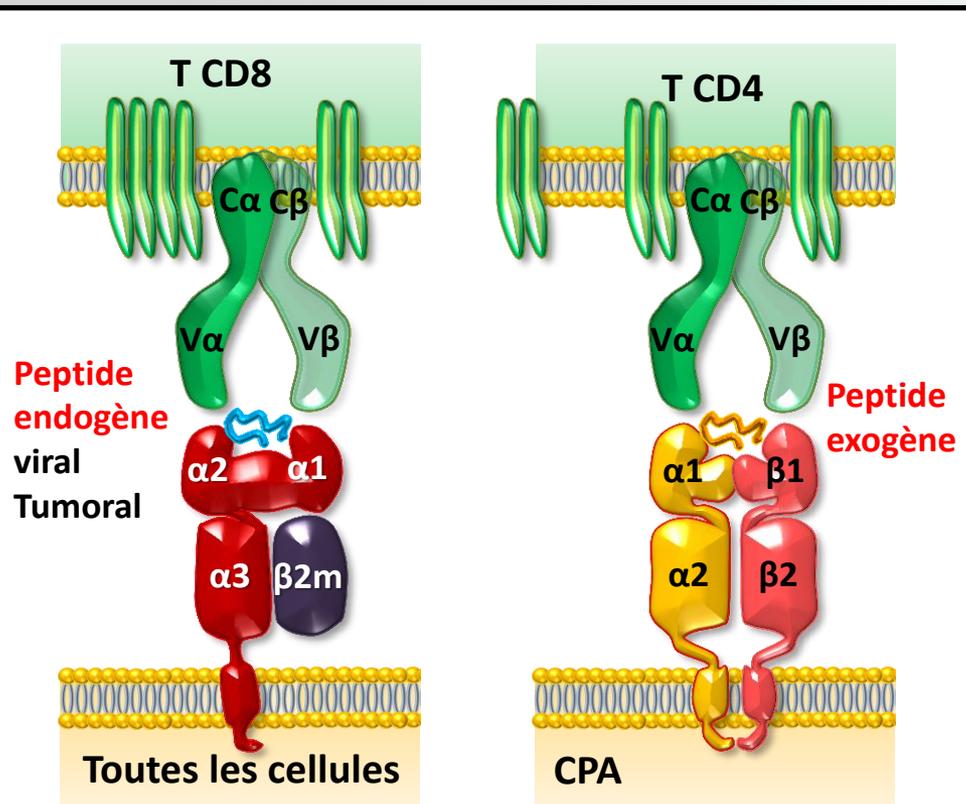
■ Lymphocytes reconnaissant le complexe HLA- peptide:

- T CD8⁺ → HLA I – peptide
- T CD4⁺ → HLA II – peptide

Interactions entre HLA I/II et lymphocytes

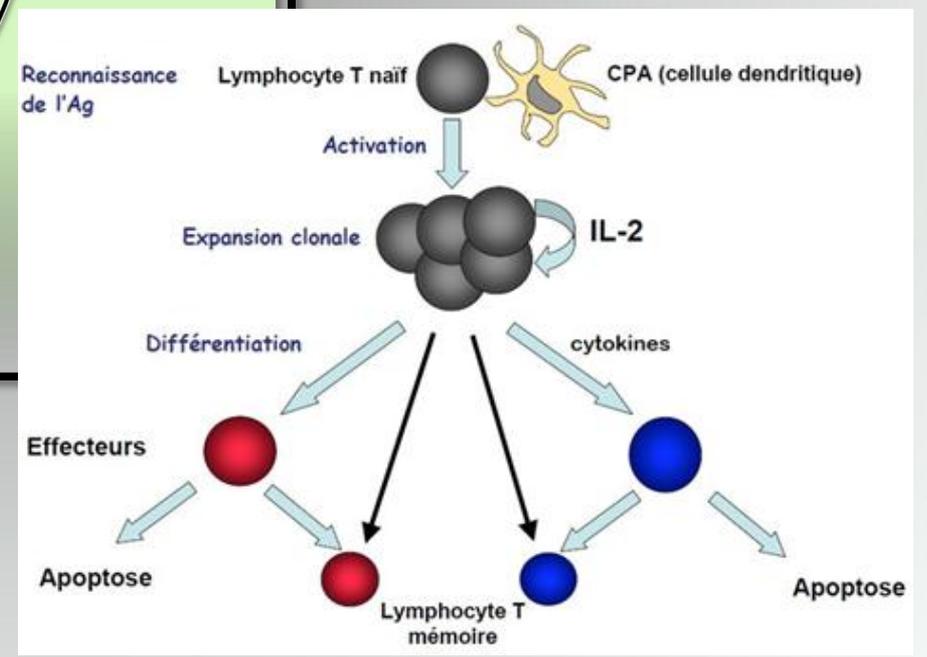
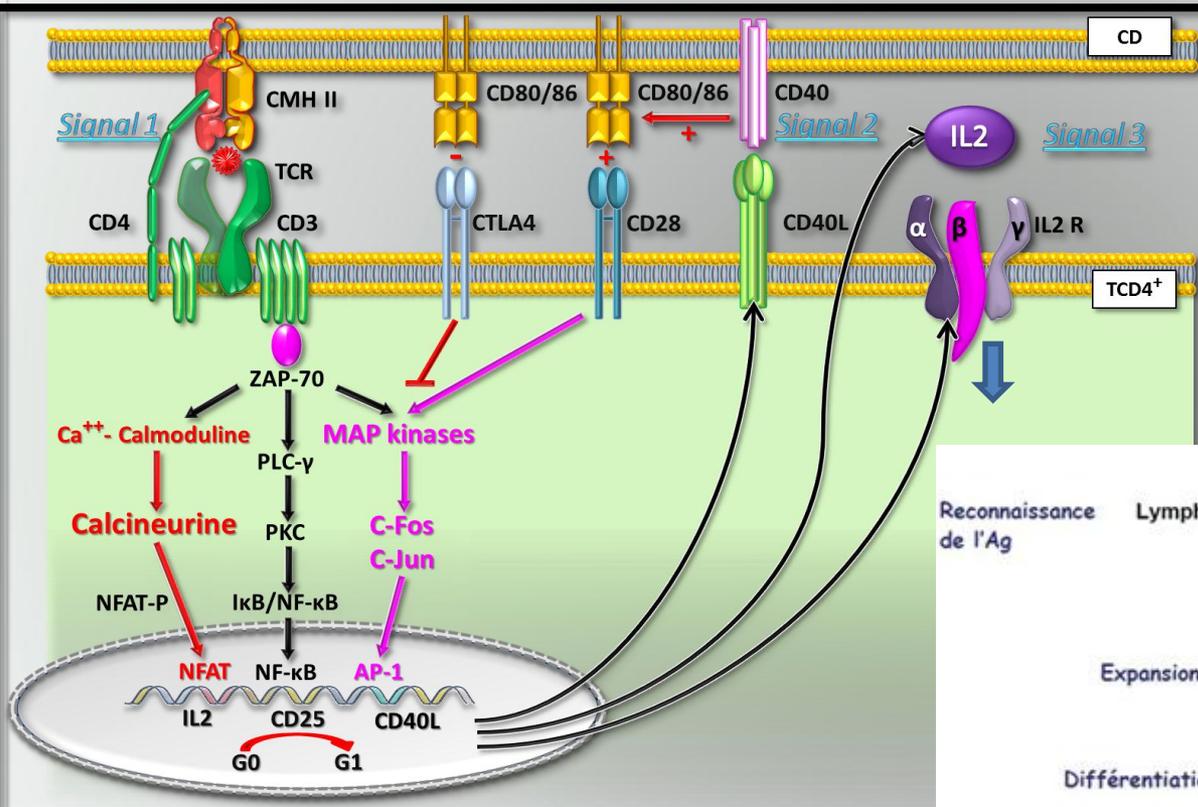


Tolérance au soi



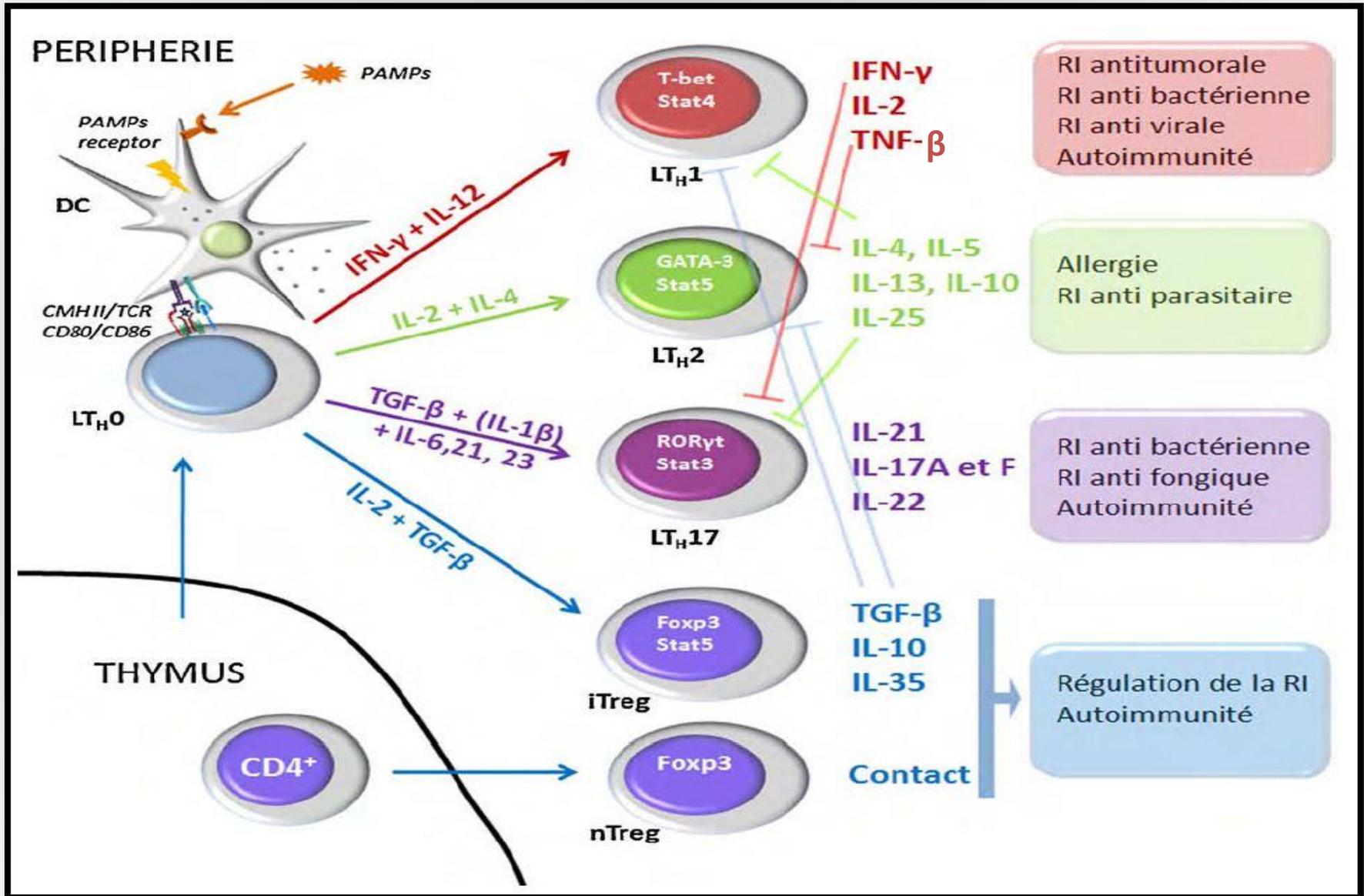
Défense anti infectieuse et anti tumorale

Activation du lymphocyte T CD4

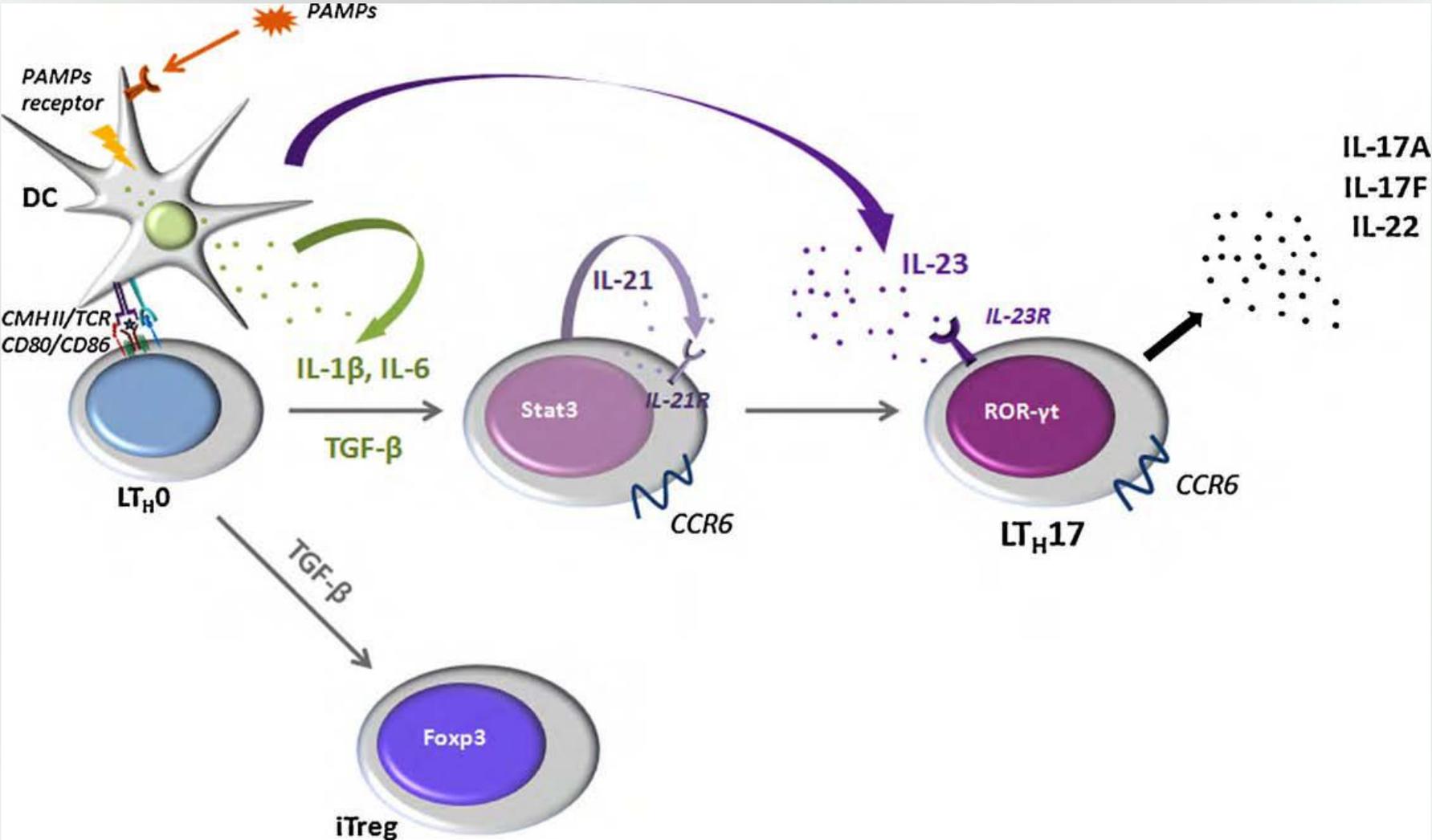


prolifération clonale

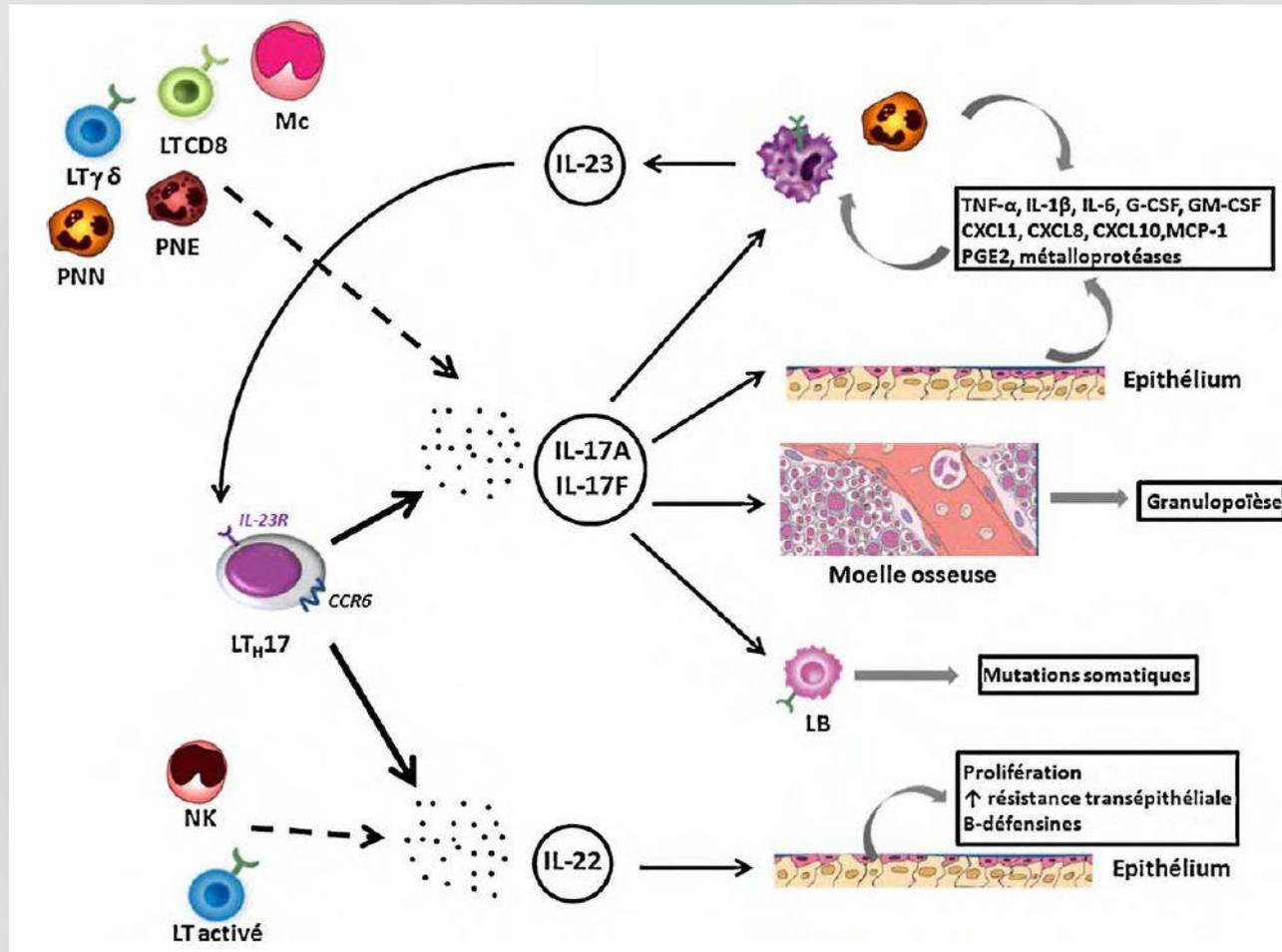
DIFFÉRENCIATION DU LYMPHOCYTE T CD4



LES LTH17 : Génération



LES LTH17 : Effet des cytokines



Les LTH17 :

- Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-22.
- implication dans la réponse anti- infectieuse contre des pathogène extracellulaire

LES LTH17 : en pathologie

Les LTH17 :

- implication dans les maladies inflammatoires ou auto-immunes :
PR, psoriasis, sclérodermie, arthrites réactionnelles, LES, vascularites,
Gougerot-Sjögren

Tesmer LA, et al. Immunol Rev 2008;223:87–113.

Wilson NJ, et al. Nat Immunol 2007;8:950–7.

Chabaud M, et al Arthritis Rheum 1999;42:963–70.

Miossec P. Joint Bone Spine 2004;71:87–90.

Abdulahad WH, et al Arthritis Rheum 2008;58:2196–205.

Sakai A, et al Immunol 2008;181:2898–906.

NOGUEIRA E, et al Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 : 2209-2217.

Miossec P. Arthritis Rheum 2007;56:2111–5.

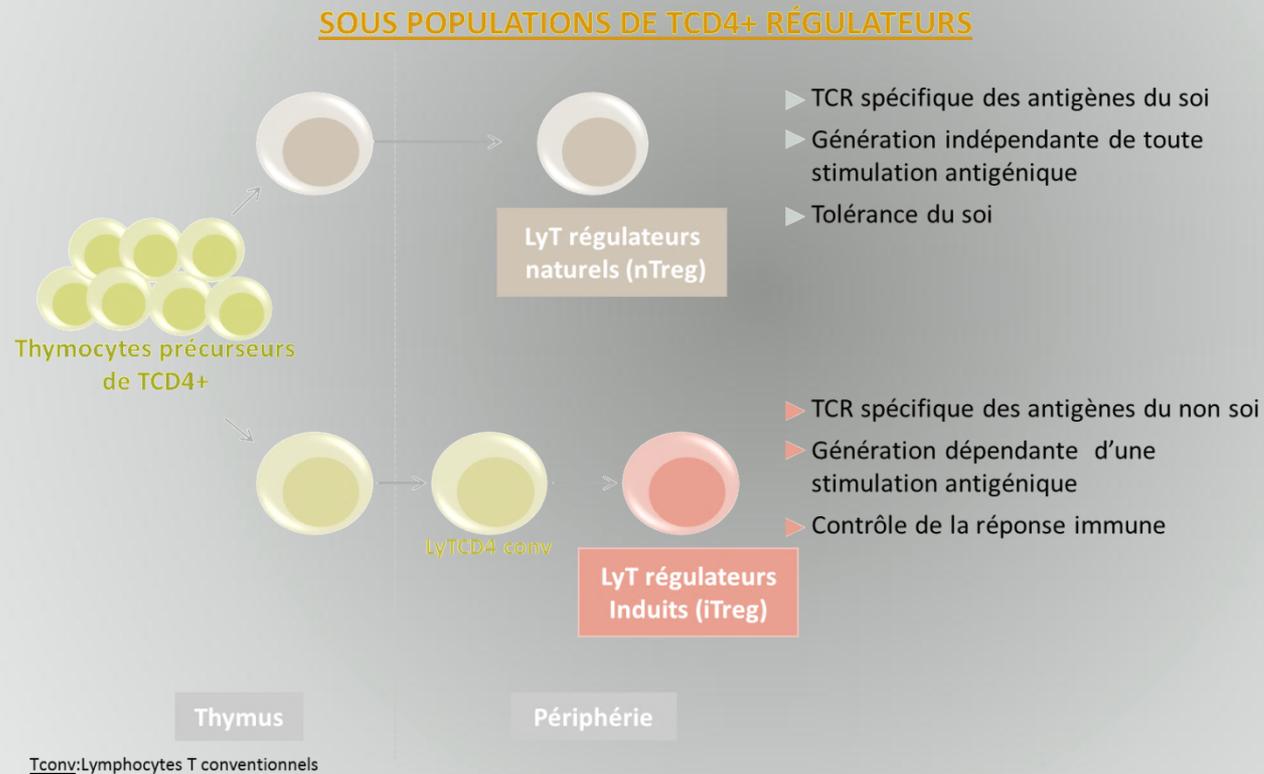
Lundy SK, Arthritis Res Ther 2007;9:202. ,

Sato K, J Exp Med 2006;203: 2673–82.]

Samson M et al. Arthritis Rheum 2012

Les lymphocytes T régulateurs

lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) produits par le thymus,
lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) ou adaptatifs produits en périphérie.



LYMPHOCYTES T REG naturels : Phénotype

1 a 2% des lymphocytes T CD4+ du sang.

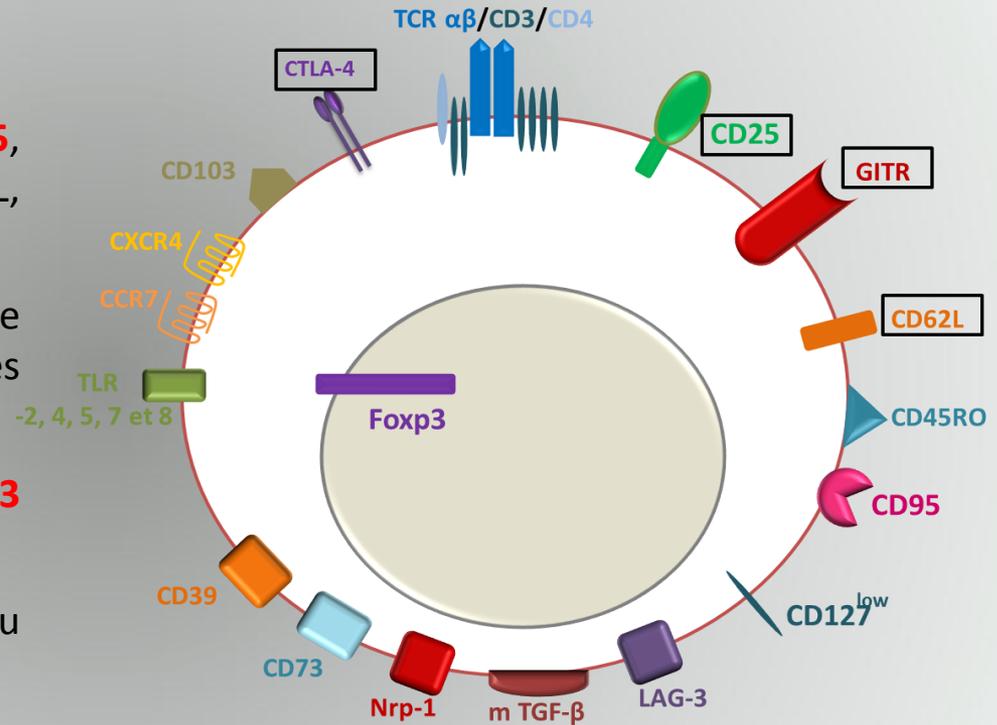
Lymphocytes T à TCR $\alpha\beta$

-Expression constitutive des molécules: **CD25**, **CTLA4**, GITR, CD45RO, HLA DR, CD103, CD62L, TGF β membranaire.

-Portent un TCR $\alpha\beta$: recombinaison génétique aussi variée que pour le répertoire des lymphocytes T conventionnels.

-Expression du facteur de transcription **FOXP3** (forkhead box p 3).

-Secrètent après activation, de l' IL10 et du TGF β mais pas d'IL2, IL4 et TNF α



Nrp-1: Neuropiline-1

LAG-3: Lymphocyte Activation Gene-3

GITR: Glucocorticoid-Induced TNF Receptor-related protein

LYMPHOCYTES T REG naturels : RÔLE DU GÈNE FOXP3

Thymectomie
néonatale

souris

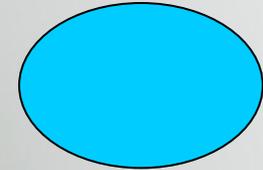
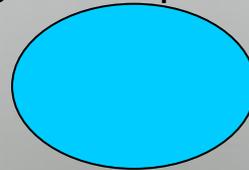
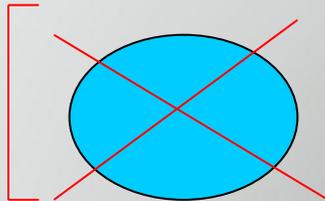
Souris SCURFY mutation

du gène Foxp3

HOMME

mutation du gène FOXP3

Thymus



Périphérie

Absence
TCD4+CD25+

Absence
TCD4+CD25+

absence
T CD4+CD25+



Maladie auto-immunes
spécifiques d'organe:
thyroïdite, diabète auto-
immun, Gastrite.....

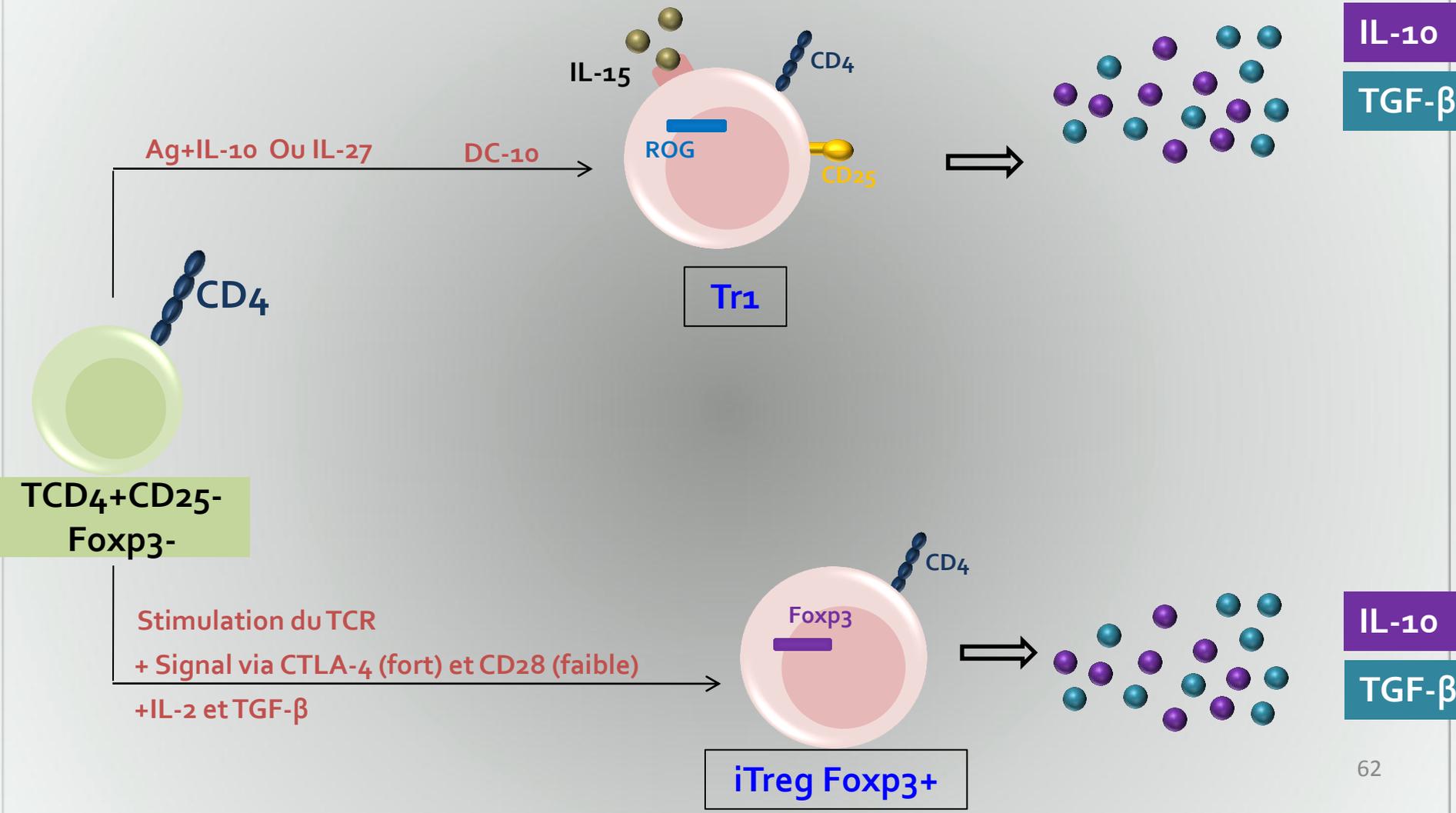
Syndrome lympho-prolifératif
hyper gamma globulinémie

Maladies auto-immunes
spécifique d'organe

IPEX
immune dysregulation
polyendocrinopathy enteropathy
X-linked

Syndrome d'auto-immunité

LYMPHOCYTES T REG Induits

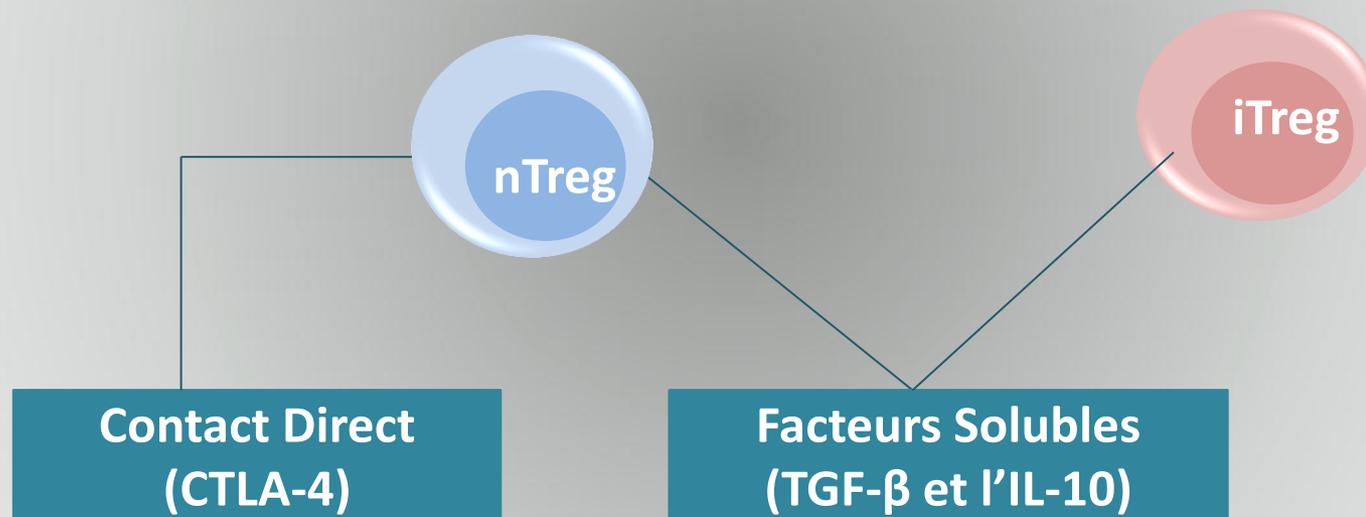


Awasthi A et al. Nat Immunol 2007 ; 8(12):1380-9.
 Bacchetta R et al.. J Allergy Clin Immun 2007 ; 120(2):227-35; quiz 36-7.

LYMPHOCYTES T REG : Mécanismes de suppression

Effet supprimeur sur :

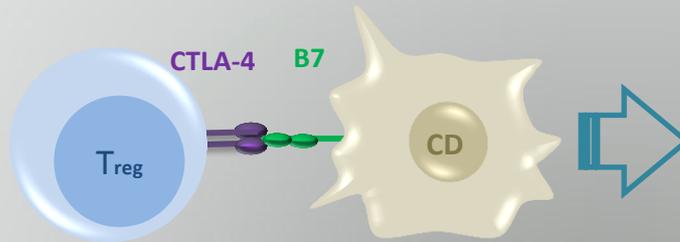
- CD +++
- L T



LYMPHOCYTES T REG : Mécanismes de suppression

Contact direct

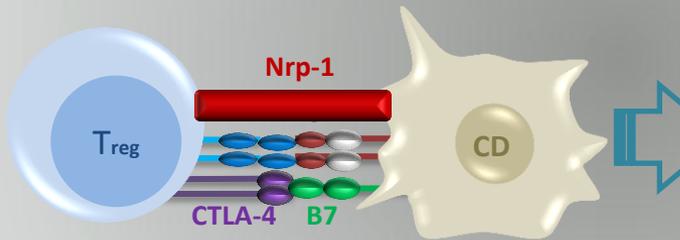
1. CTLA-4



de la production d'IL-12
de l'expression de CD80, CD86 et CMH

Misra N, et al. J Immunol 2004 ; 172(8):4676-80.

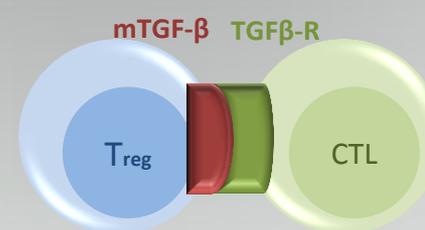
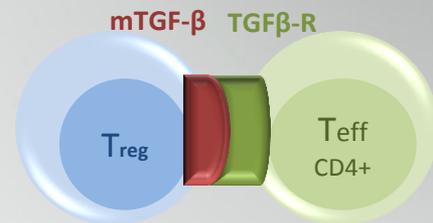
2. Compétition pour la liaison avec CD



Réduction de la présentation antigénique

Sarris M, et al. Immunity 2008 ; 28(3):402-13.

3. mTGF-β

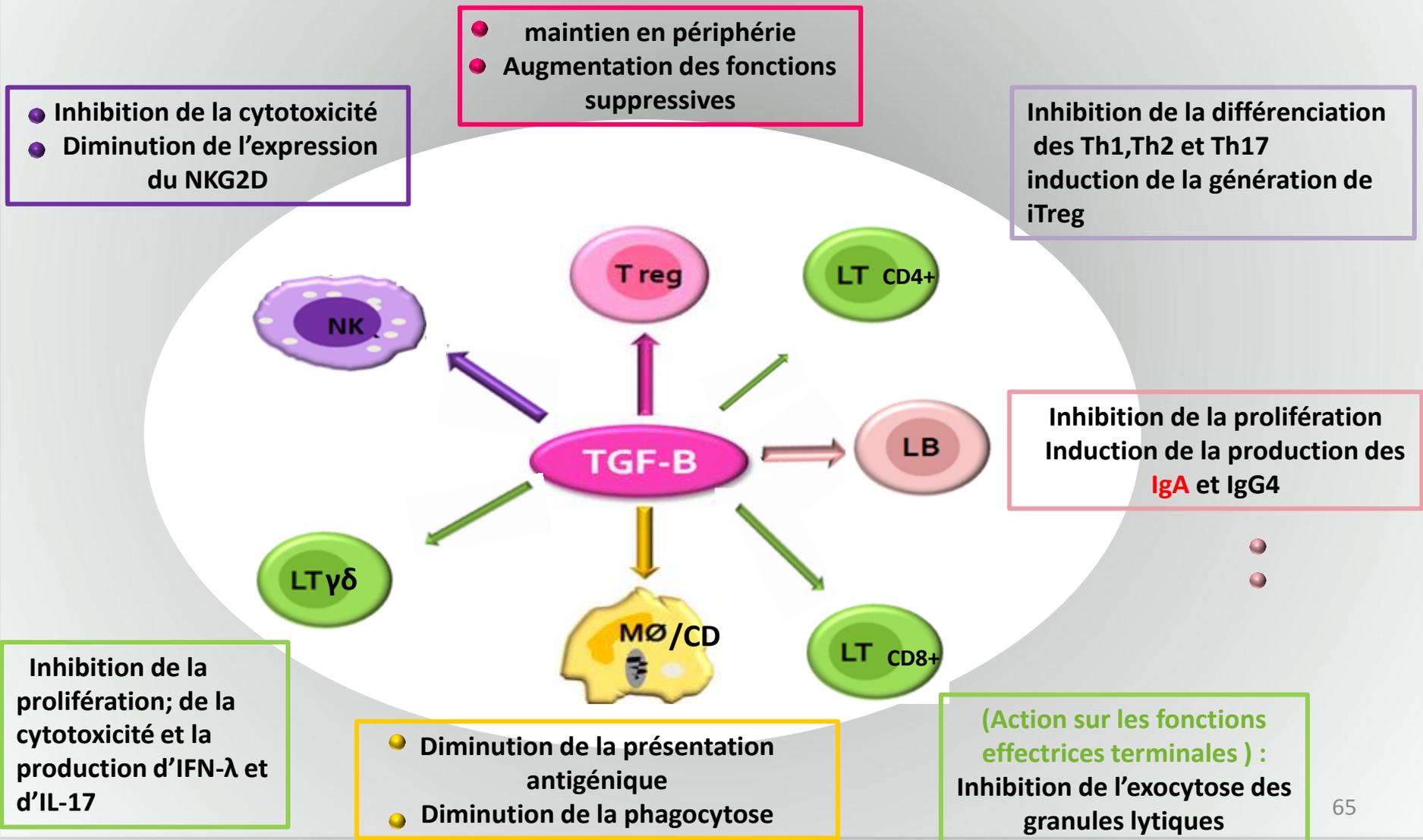


Apoptose du LT effecteur
Inhibition du CTL (inhibition de la dégranulation)

LYMPHOCYTES T REG : Mécanismes de suppression

Facteurs Solubles

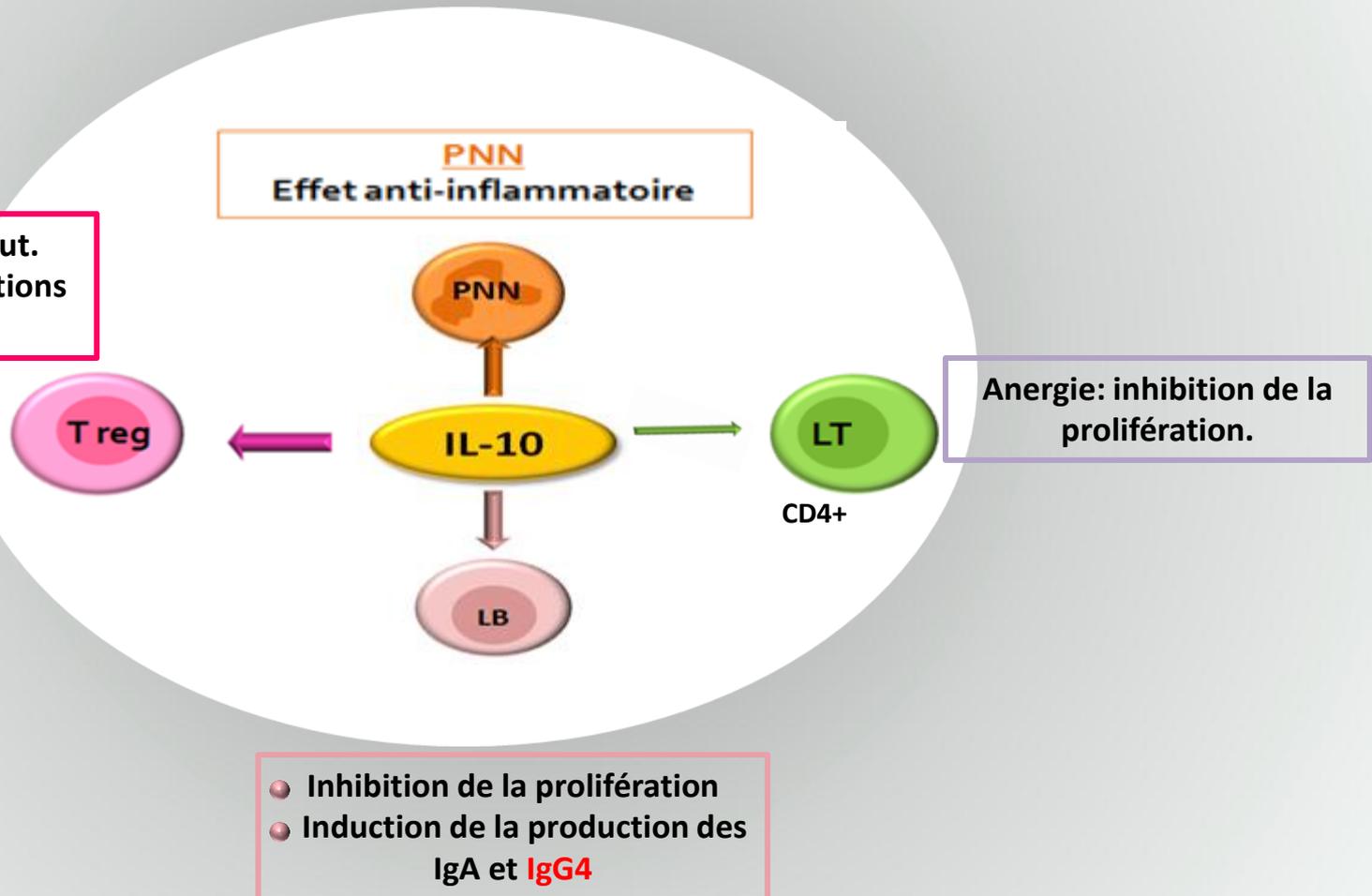
Immunosuppression médiée par les cytokines TGF-B et l'IL-10



LYMPHOCYTES T REG : Mécanismes de suppression

Facteurs Solubles

Immunosuppression médiée par les cytokines TGF-B et l'IL-10



Treg maladies auto-immunes

Rôle principal des nTreg

Contrôle des clones auto-réactifs en périphérie → **Contrôle des MAI**

Une diminution du taux des lymphocytes TCD4+CD25+ régulateurs a été observée dans le sang périphérique chez des patients souffrant de LED, diabète de type I et arthrite rhumatoïde. Cette diminution pourrait être due à leur recrutement au niveau des tissus inflammatoires

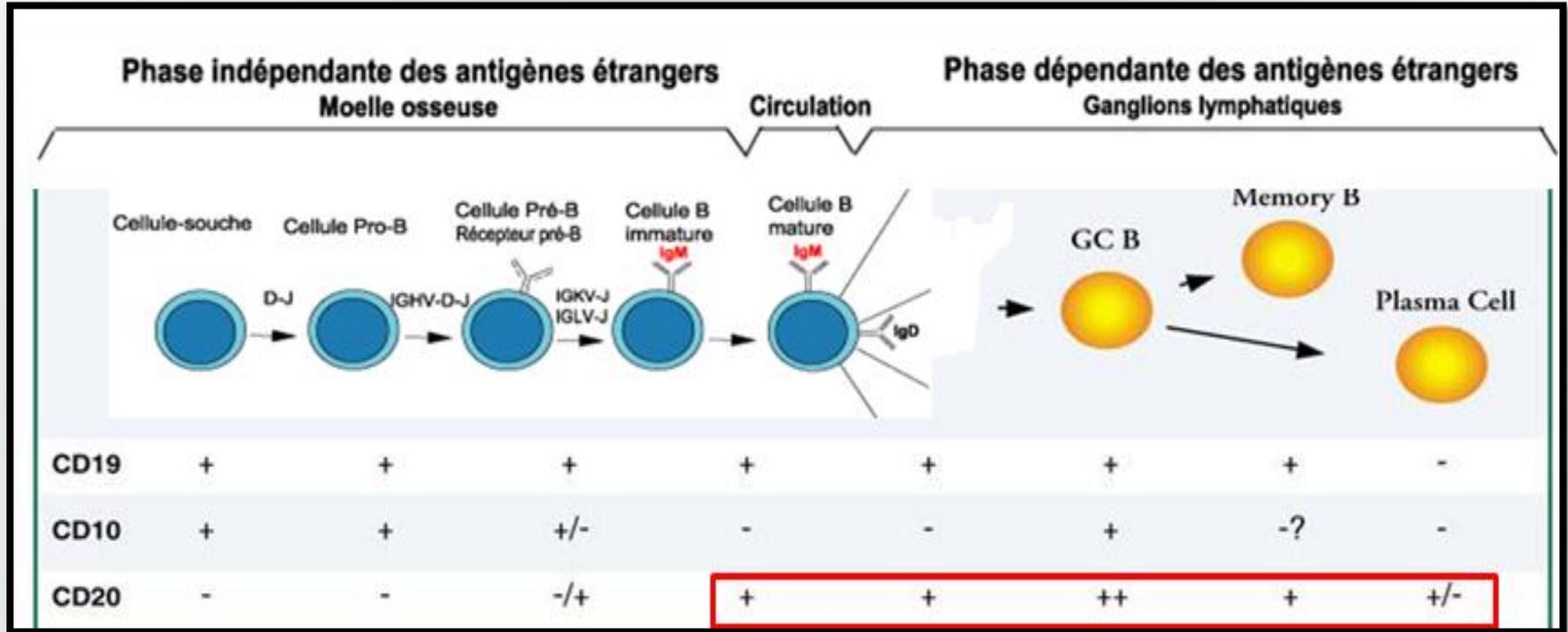
Dans le LES: la plupart des études objectivent un déficit quantitatif des Tregs circulants, corrélé à l'activité de la maladie.

Dans la PR:

Le liquide synovial est enrichi en Treg et leur fonction suppressive est normale in vitro!
⇒ Modulation des Treg in vivo, notamment par l'environnement cytokinique inflammatoire .
⇒ Résistance des LyT effecteurs.

LYMPHOCYTE B

ONTOGÉNÈSE



• **stade pro-B** : réarrangement V-DJ de la chaîne lourde

• **stade pré-B** : expression du pré-BCR (chaîne lourde mu + pseudo-chaîne légère)

➡ **sélection positive**: - expression productive du pré-BCR ➡ **signal de survie**

- non expression ➡ apoptose

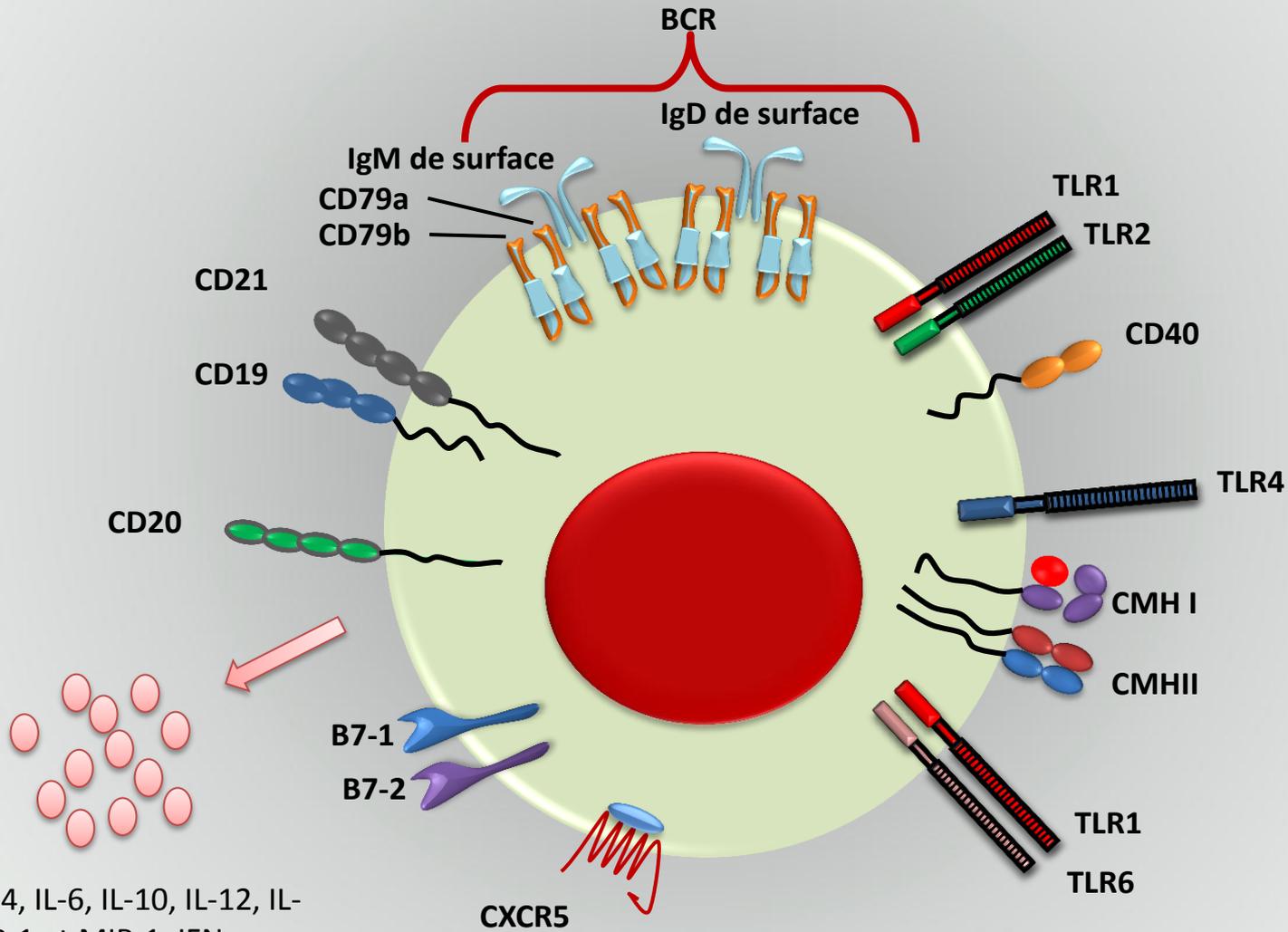
réarrangements V-J des gènes des chaînes légères.

• **stade B immature** : expression **IgM** membranaire.

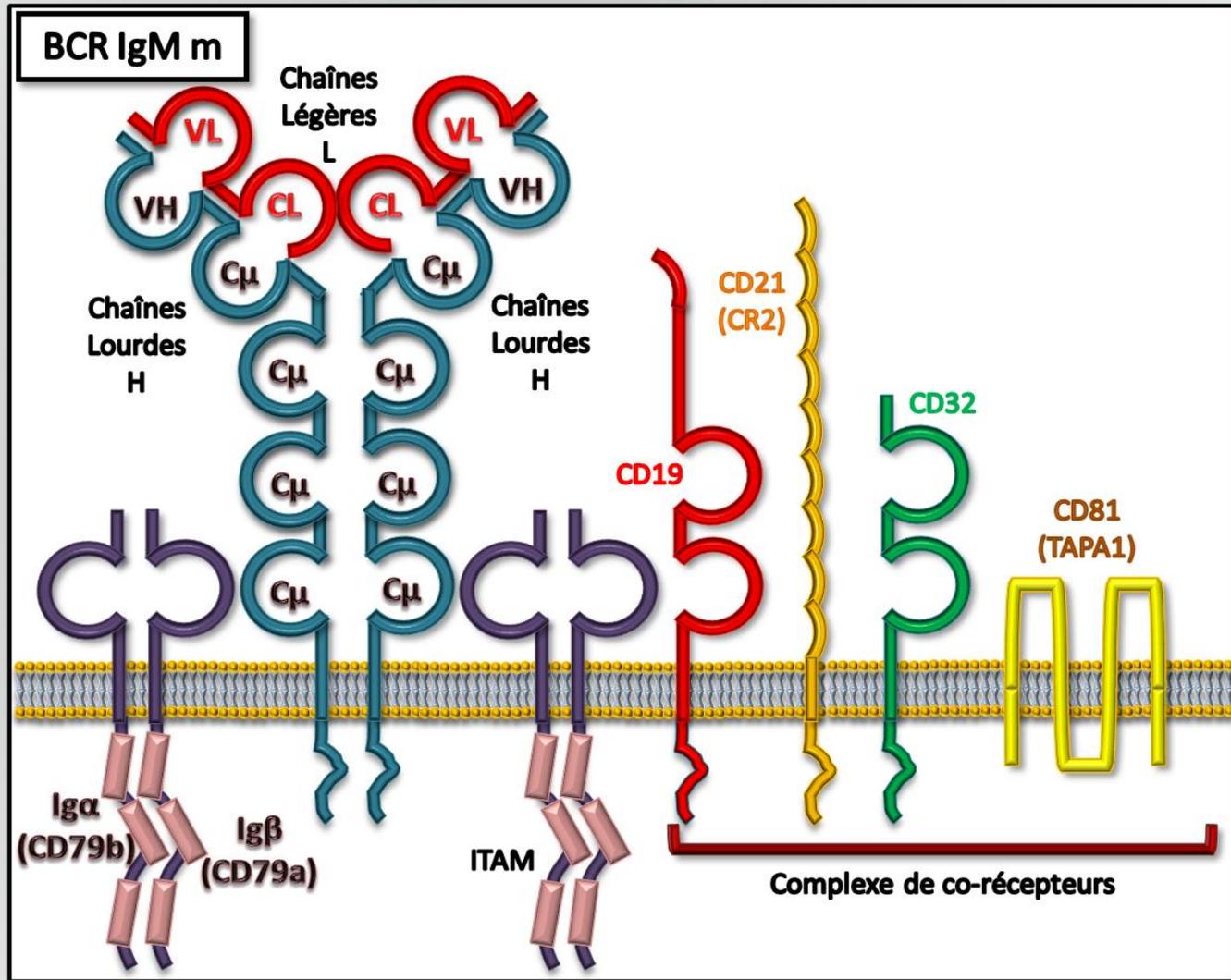
➡ **sélection négative** : Acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs

LB reconnaissent des peptides du soi liés aux molécules CMH et exprimés à la surface de cellules stromales

Caractéristiques phénotypiques : LB



B Cell Receptor « BCR »



Complexe BCR + co-récepteurs

CD 19 / CD 20

Molécule CD 19

Phospho-glycoprotéine exprimé à partir de stade pro-B précoce et disparaît au stade de plasmocytes

Se lie avec CD21 et CD81 pour former le complexe de co-récepteur des cellules B .

Abaisse le seuil de sensibilité du BCR à l'antigène par un facteur 100.

Molécule CD 20

Phospho-glycoprotéine exprimé à partir de stade pré-B et disparaît au stade de plasmocytes
permetté une réponse optimale du LB, spécifiquement contre des antigènes T-indépendants.

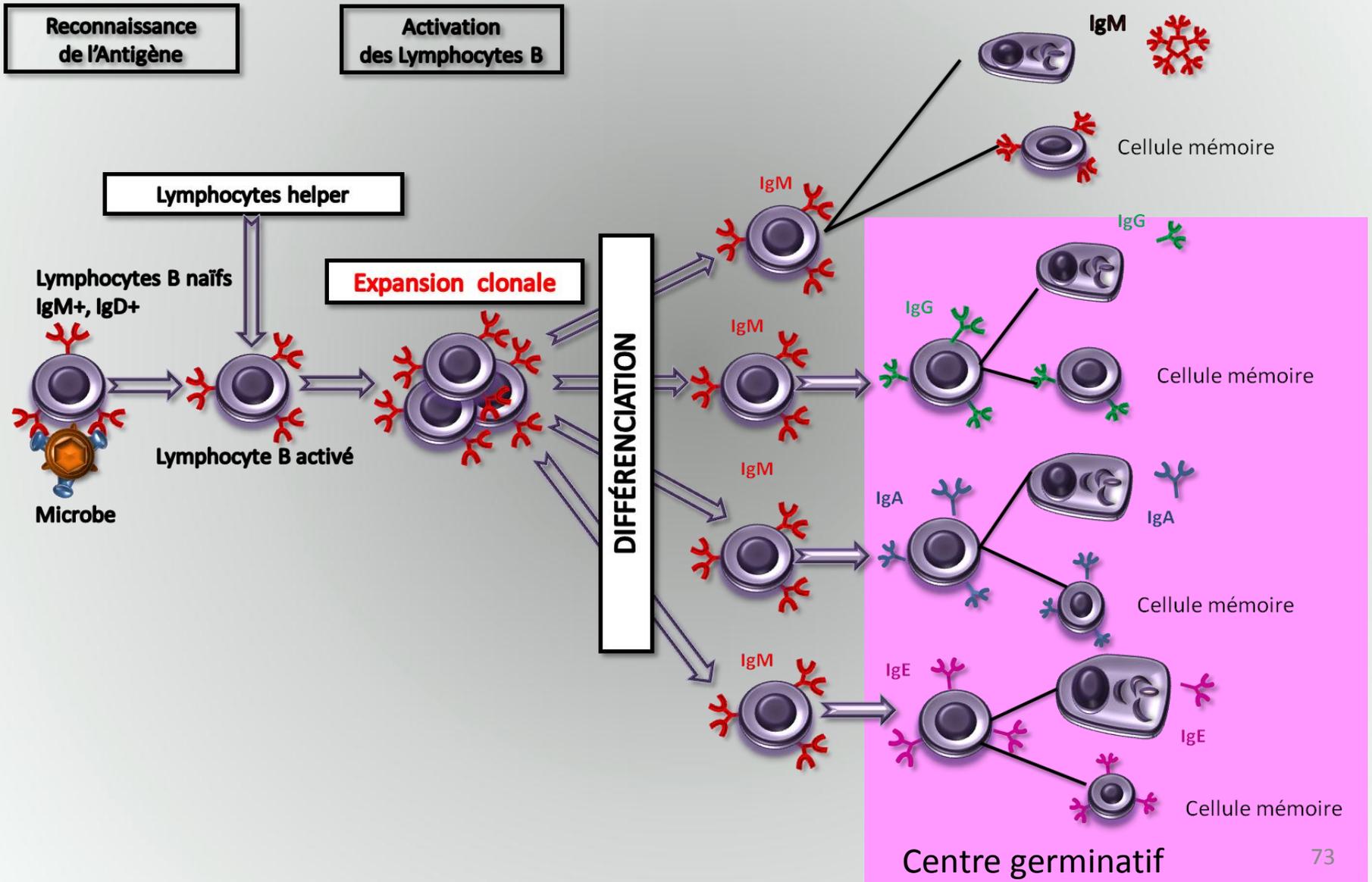
amplification de signaux calciques transduits par le BCR

Kuijpers TW, et al (January 2010) J. Clin. Invest.

Hardy, Richard (2008). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 237–269. ISBN 0-7817-6519-6.

Abbas AK, Lichtman AH (2003). Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia: Saunders, ISBN 0-7216-0008-5

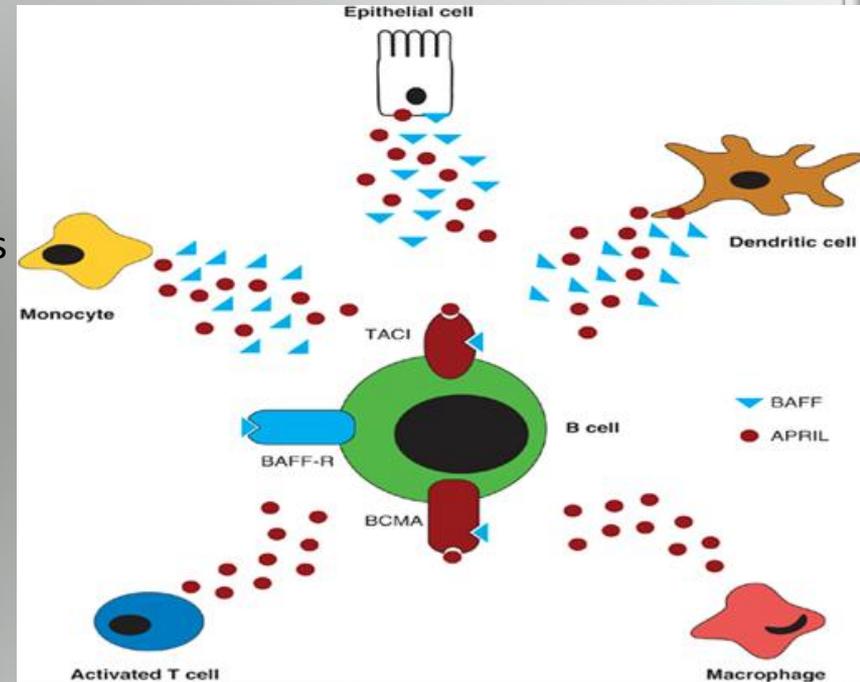
Activation et différenciation



Lymphocyte B et BAFF : B-cell survival factor

BAFF(B Lymphocyte Stimulator) ou BlyS est Cytokine:

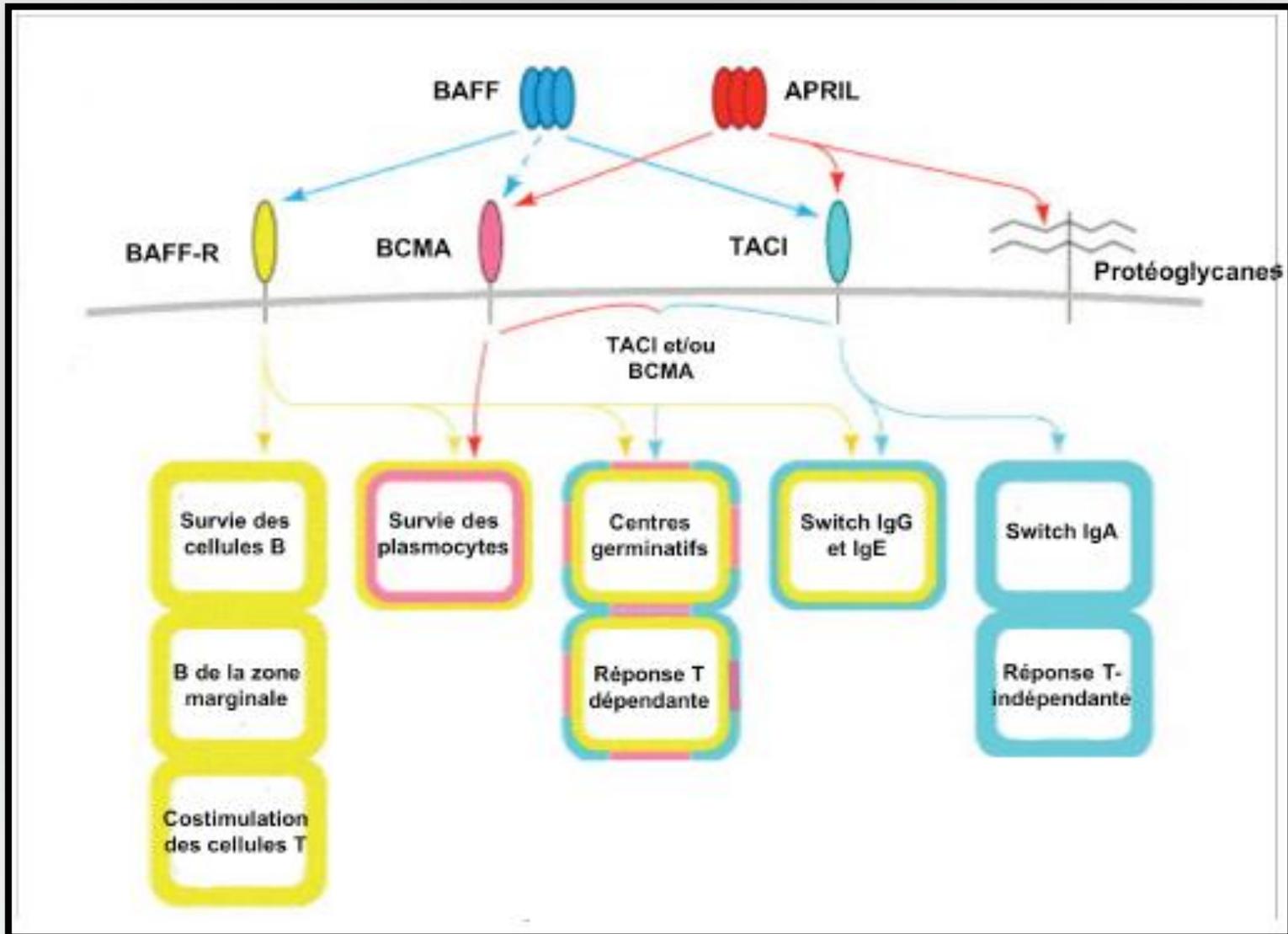
- famille de tumor necrosis factor (TNF).
- Exprimée en tant que protéine transmembranaire exprimée sur: monocytes/macrophage, CD, PNN, LB, LT et les cellules stromales de la MO.
- Existe sous forme soluble après clivage de la forme transmembranaire
- Récepteurs de BAFF:
 - BAFF-R ,
 - BCMA (B-cell maturation antigen),
 - TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor)



exprimés principalement sur L B matures

INTERACTION BAFF-BAFF RÉCEPTEUR

→ Signaux essentiels pour la formation et La survie des cellules B.



Le rôle de BAFF a été incriminé dans les maladie auto immune

- Augmentation du BAFF dans le sérum de malades atteints de MAI.
- Activation du LB autoréactif par la molécule BAFF
- Augmentation du taux de BAFF dans le sérum des patients atteints de Sjogren, de lupus ou de PR avec présence d'une corrélation entre le taux de BAFF et la présence d'auto-anticorps Ac anti-SSA, anti DNA natif et facteur rhumatoïde

Gross ja, et al. nature 2000;404:995–9.

Mariette x, et al. ann rheum dis 2003;62:168–71.

X. Mariette La Revue de médecine interne 31S (2010) S2–S6

CONCLUSION

Organisation : Réseau de communication

Régulation

Préservation en permanence de son
équilibre (homéostasie)



Réponse immunitaire
adaptée

Effecteurs Performants

Protection de l'intégrité de l'organisme.

La perturbation de ce système est à l'origine des :

- Déficits immunitaires
- Maladies auto-immunes
- Etats d'hypersensibilité