

# La réponse immunitaire introduction

,

**SYSTEME IMMUNITAIRE**

```
graph LR; A([SYSTEME IMMUNITAIRE]) --> B[Préserver une intégrité  
Défense anti-infectieuse  
Défense anti-cancer]; A --> C[Préserver un équilibre  
Homéostasie - Tolérance]; D[Singularité individuelle];
```

Préserver une intégrité  
Défense anti-infectieuse  
Défense anti-cancer

**Singularité individuelle**

Préserver un équilibre  
Homéostasie - Tolérance

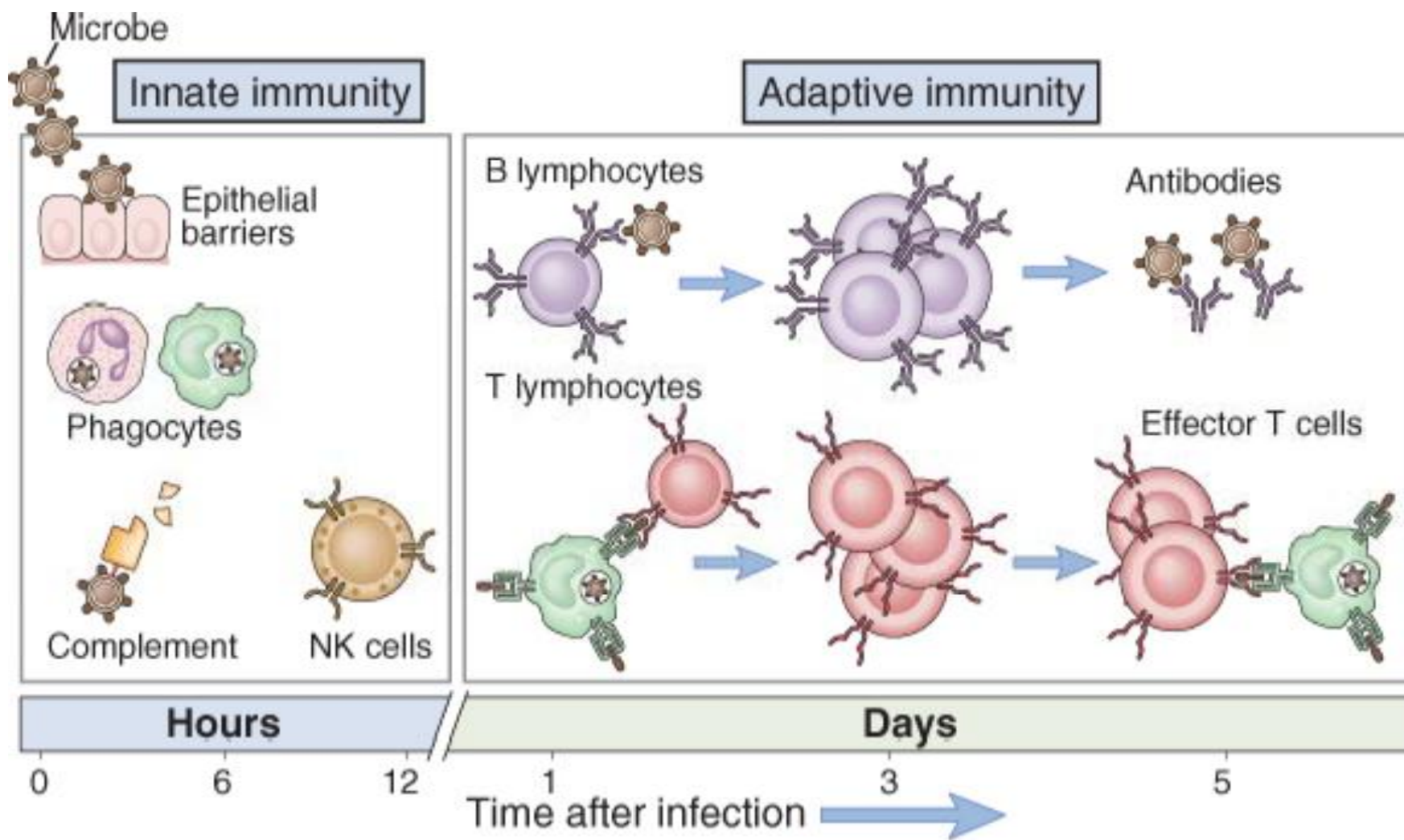
# IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

## INTRODUCTION

Immunité et Infections sont indissociables

Implique deux modes complémentaires:

- ✚ **Résistance naturelle ou innée**
  - ✚ **Existe avant tout contact avec l'agent infectieux**
  - ✚ **Non spécifique**
- ✚ **Résistance acquise ou adaptative**
  - ✚ **Apparaît après contact avec l'agent infectieux**
  - ✚ **spécifique**



# IMMUNITÉ NATURELLE OU INNÉE

## I - BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE

### ROLE MECANIQUE

- **PEAU** : revêtement kératinique de l'épiderme

- ✦ Texture

- ✦ Desquamation

- **MUQUEUSES** : plus facilement franchies.

- ✦ Buccale, nasale et bronchique: film protecteur de mucus

- ✦ Conjonctives : lavage par sécrétions lacrymales

- ✦ Digestive : Flore intestinale, commensale

- ✦ Urétrale : rôle mécanique de l'urine (lavage)

### ROLE CHIMIQUE

- **A LA SURFACE DE LA PEAU**

- ✦ Sécrétion des glandes sudoripares : ac. lactique  $3 < \text{pH} < 5$

- ✦ Sécrétions sébacées : ac. gras saturés et insaturés

- **A LA SURFACE DES MUQUEUSES**

- ✦ Lysozyme (Flemming 1922) bactéries Gram+

- ✦ pH acide : estomac ( $2 < \text{pH} < 3$ ); vagin ( $4 < \text{pH} < 4,5$ ); urètre (pH urinaire  $\approx 5,4$ )

- ✦ Flore symbiotique et commensale

# IMMUNITÉ NATURELLE OU INNÉE

## II - FACTEURS HUMORAUX

- POLYPEPTIDES BASIQUES : substances thermostables anti-Gram+
  - ❖ Polylysine
  - ❖ Polyarginine
  - ❖ Protamine
  - ❖ Spermine et spermidine
  
- LYSOZYME
  
- FACTEURS BACTERICIDES
  - ❖ Protéine C réactive (CRP)
  - ❖ Bêta-lysine
  
- Complément (voie alterne, voie des lectines)
  
- INTERFERONS

# IMMUNITÉ NATURELLE OU INNÉE

## III – FACTEURS CELLULAIRES

### ➤ REACTION INFLAMMATOIRE ET PHAGOCYTOSE

#### ❖ INFLAMMATION : conséquence de l'activation

Q Des plaquettes et mastocytes

Q De protéines sériques:

- Coagulation
- Kinines
- Fibrinolyse
- Complément (alterne, lectine)

Vasodilatation

Accroissement de  
P.V

Marginalisation des P.N,  
diapédèse Hyperthermie  
locale

#### ❖ FONCTION PHAGOCYTAIRE

Q Mécanismes de lyse indépendants de l'O<sub>2</sub>



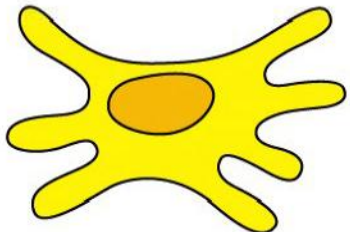
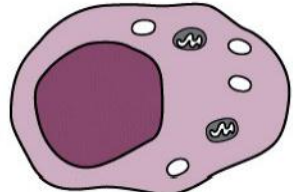
Q Action bactéricide dépendant de l'O<sub>2</sub>

- Radicaux oxygénés libres et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Myéloperoxydase

### ➤ FONCTION NATURAL KILLER (N.K.)

❖ Action anti-virale

❖ Action anti-tumorale

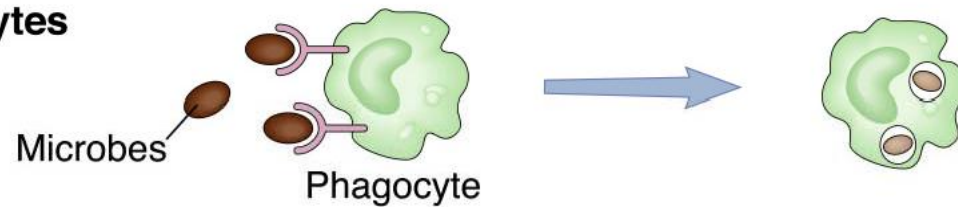
<b>Cell type</b>	 <p><b>Neutrophils</b></p>	 <p><b>Macrophages</b></p>	 <p><b>Dendritic cells</b></p>	 <p><b>Natural killer cells</b></p>
<b>Function</b>	<p>Phagocytosis Reactive oxygen and nitrogen species Antimicrobial peptides</p>	<p>Phagocytosis Inflammatory mediators Antigen presentation Reactive oxygen and nitrogen species Cytokines Complement proteins</p>	<p>Antigen presentation Costimulatory signals Reactive oxygen species Interferon Cytokines</p>	<p>Lysis of viral-infected cells Interferon Macrophage activation</p>

**Figure 3-12**  
*Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*  
 © 2007 W. H. Freeman and Company



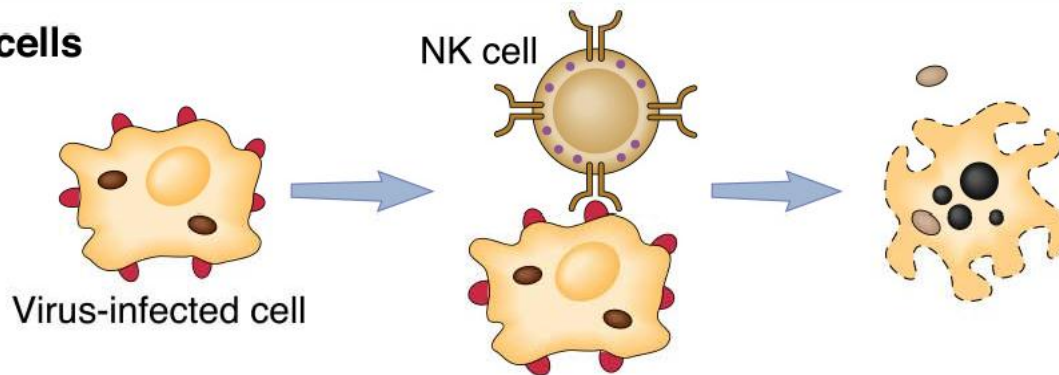
## Components of innate immunity (a)

### A Phagocytes



**Phagocytosis  
and killing of  
microbes**

### B NK cells



**Lysis of  
infected cell**

# Polynucléaires neutrophiles

- c'est le type de polynucléaires le plus important en nombre et en fonction
- 1<sup>ère</sup> ligne de défense contre de nombreux types de germes

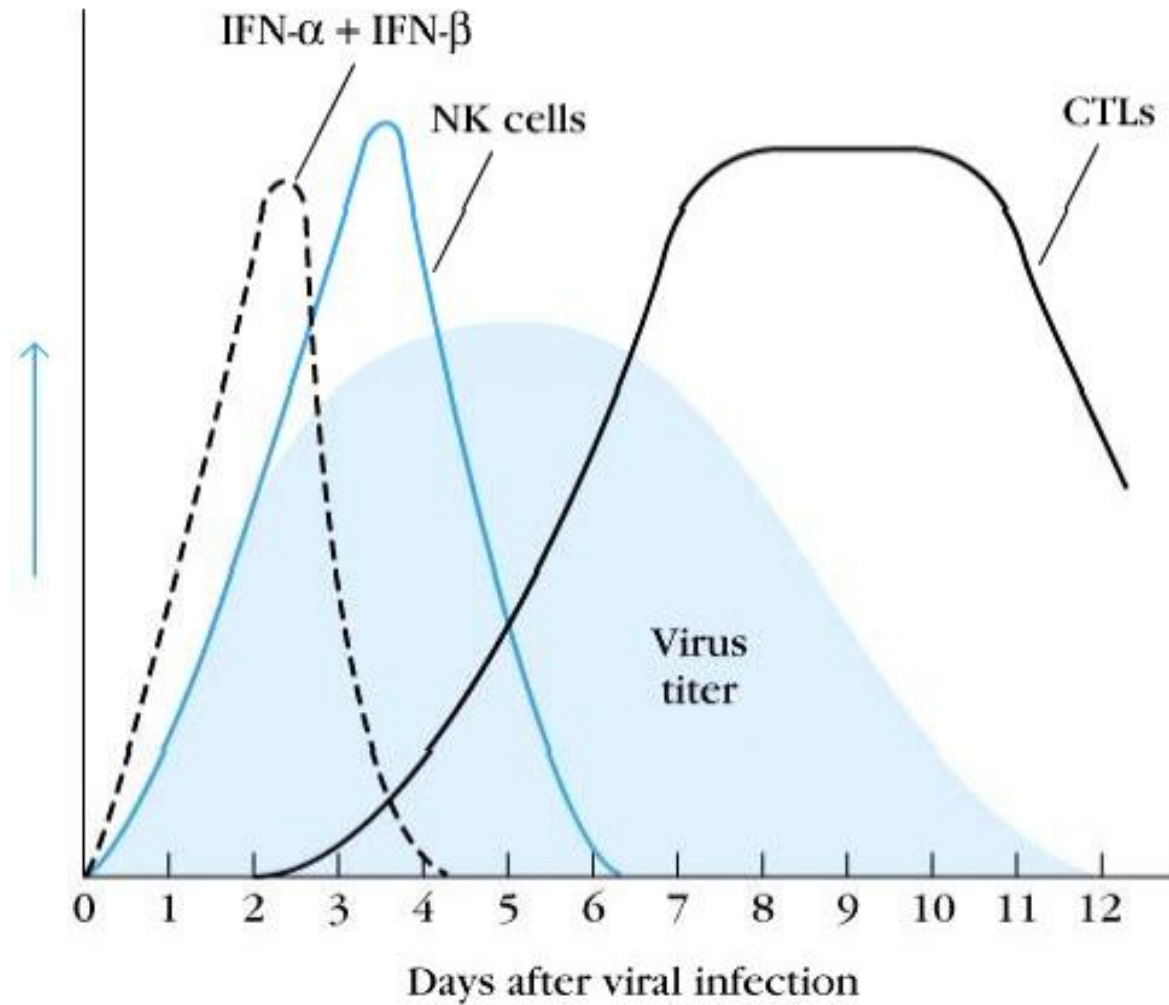
# Macrophages

- Poumon : macrophages alvéolaires
- Tissus conjonctifs : histiocytes
- Rein : cellules mésangiales
- Foie : cellules de Küpfer
- Cerveau : microglie
- Os : ostéoclastes

# Les cellules dendritiques

- Différents dénominations selon le site et la l'état de différenciation/activation
  - peau et muqueuses : cellules de Langerhans
  - organes : cellules dendritiques interstitielles
  - organes lymphoïdes : cellules dendritiques interdigitantes
  - sang : cellules dendritiques circulantes (veiled cells)

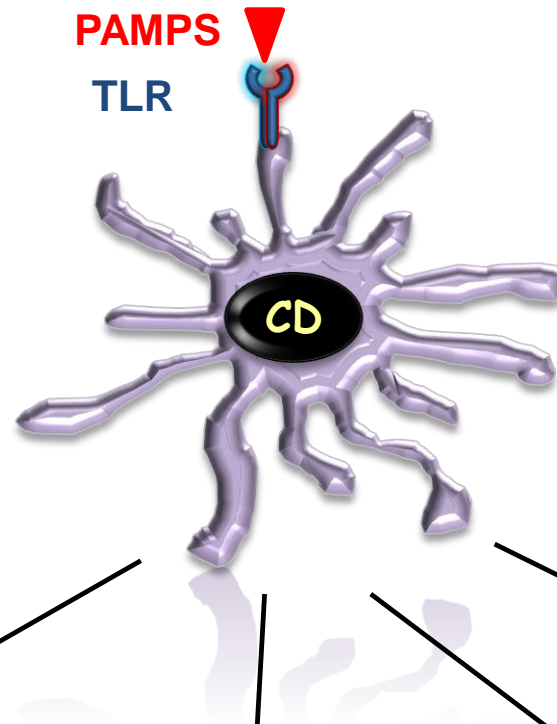
# LES CELLULES NK



# **DEVELOPPEMENT DE LA REponse IMMUNITAIRE**

# INITIATION DE LA REPOSE

## Activation cellulaire



Production de IL1, TNF, INF  
activation de l'endothélium,  
CXCR1, MIP1 chimiotactisme

↗ CMH II et molécules  
de costimulation

Induction du Notch ligand  
DL4 (delta-like 4) TH1



Production de  
IL12 → TH1 et  
cellulaire

# INITIATION DE LA REPONSE

## L'Antigène :

**1/Antigènes infectieux:** Germes intracellulaires impliquant :

<b>BACTERIES</b>	<b>VIRUS</b>	<b>CHAMPIGNONS</b>	<b>PROTOZOAIRE</b>	<b>NON CLASSES</b>
<b>M. tuberc. M. Leprae, Salmonella, Listeria, brucella</b>	<b>Herpes simplex, Herpes zooster, CMV, Rougeole, Vaccine-pox</b>	<b>Aspergillus, Candida, Histoplasma.</b>	<b>Toxoplasma, Plasmodium.</b>	<b>Pneumocystis carinii.</b>

**2/Antigènes tumoraux:** cellules autologues transformées par des oncogènes

**3/Alloantigènes :** greffes et transplantations



# IMMUNITÉ INNÉE

## RECONNAISSANCE (1)

- Récepteurs (pattern recognition receptors)

### PRRS

- ✓ Macrophage Mannose Receptor
- ✓ Scavenger Receptor
- ✓ **TLR**

Soluble
Membranaire
Intracytoplasmique

- Ligands : motifs moléculaires associés aux pathogènes

### PAMPs

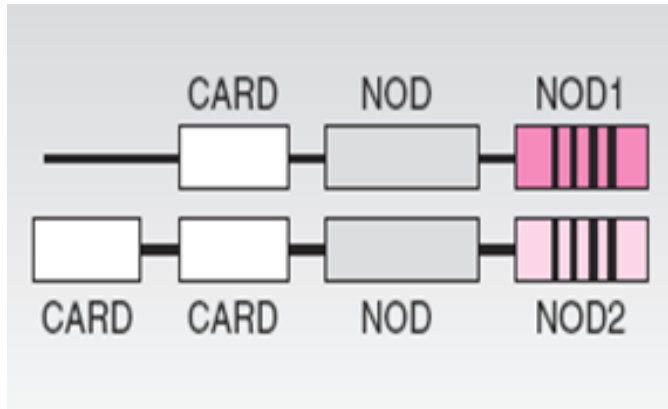
- ✓ LPS (gram -)
- ✓ ARN viral double brin
- ✓ Motif CpG deméthylé du DNA
- ✓ Peptidoglycanes
- ✓ Polysaccharides
- ✓ Peptides formylés (Fmlp)...

Motifs « conservés » (invariants)  
Propres au « monde microbien »

OPSONISATION – PHAGOCYTOSE - INSTRUCTION

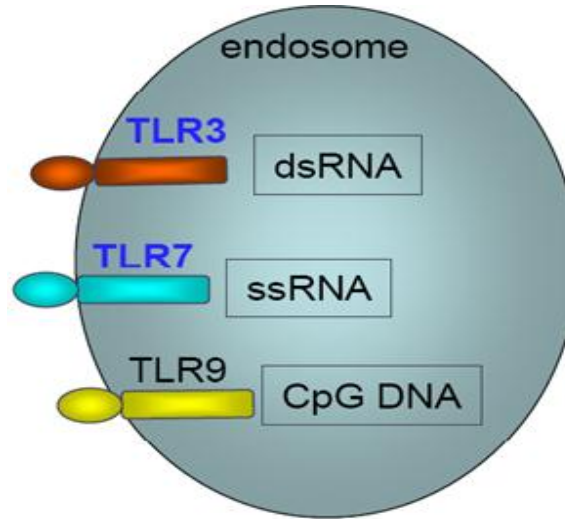
# INITIATION DE LA REPONSE

## Capture antigénique



### NLR

[NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-like receptors]



### TLR

[Toll like receptors]



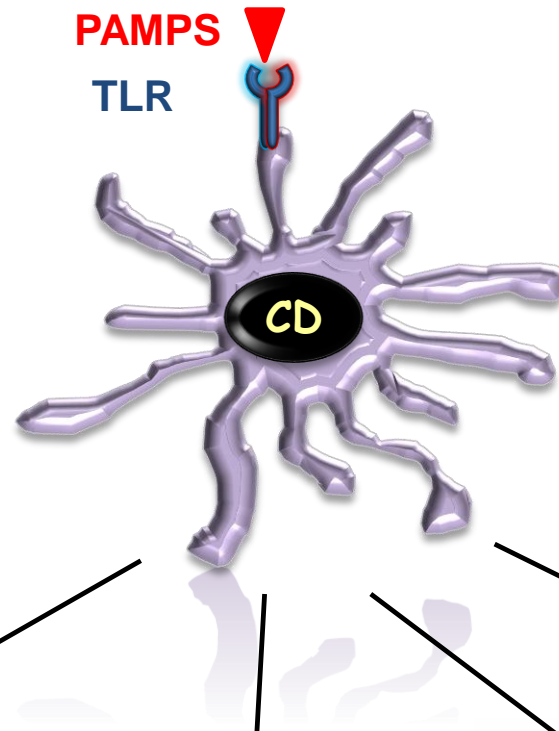
### RLR

[RIG (retinoic acid-inducible gene 1) -like helicases]  
ou RLH

**REPONSE ADAPTATIVE**

# INITIATION DE LA REPOSE

## Activation cellulaire



Production de IL1, TNF, INF  
activation de l'endothélium,  
CXCR1, MIP1 chimiotactisme

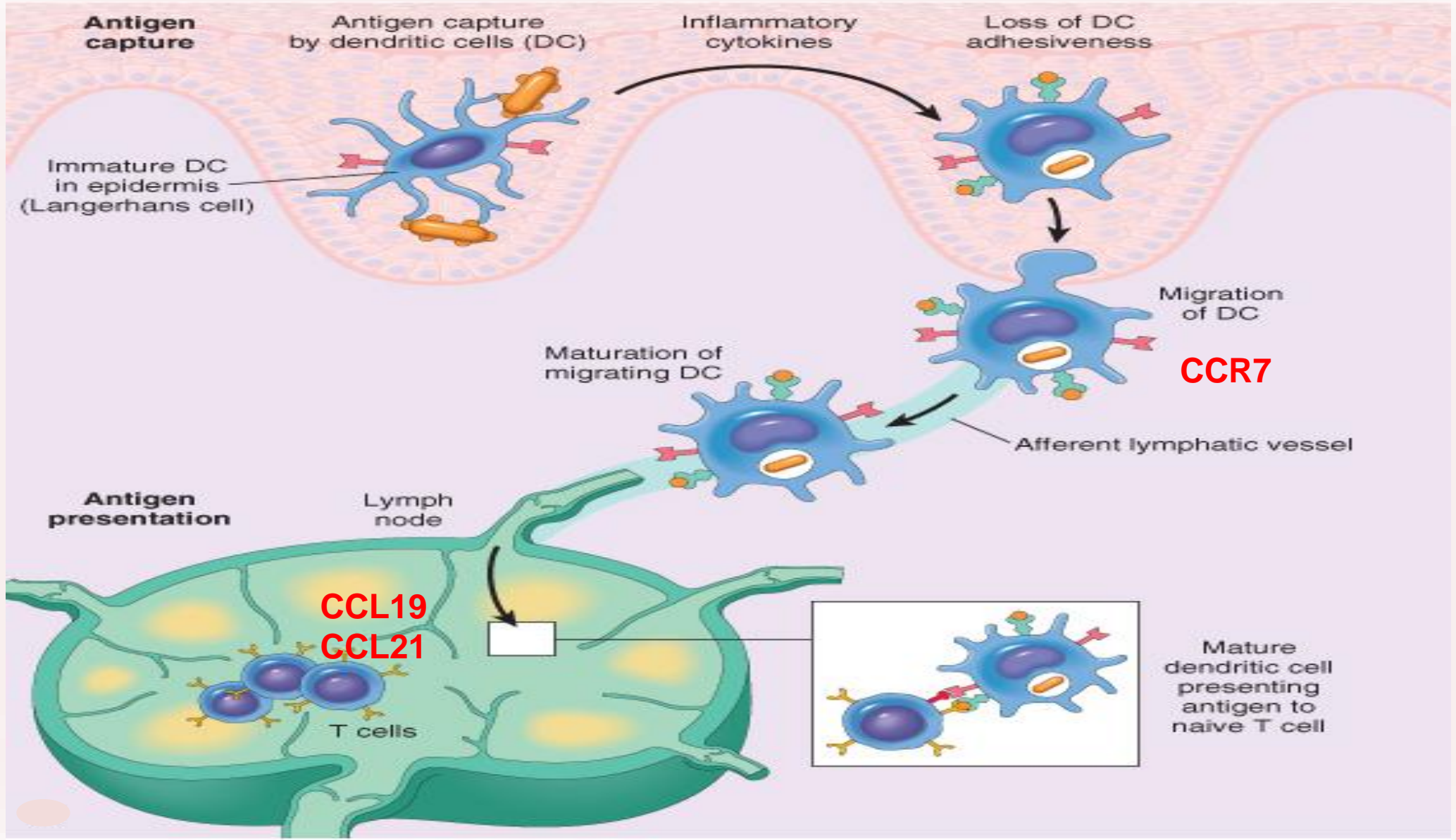
↑  
MHC II et molécules  
de costimulation

Induction du Notch ligand  
DL4 (delta-like 4) TH1  
→

Production de  
IL12 → TH1 et  
cellulaire

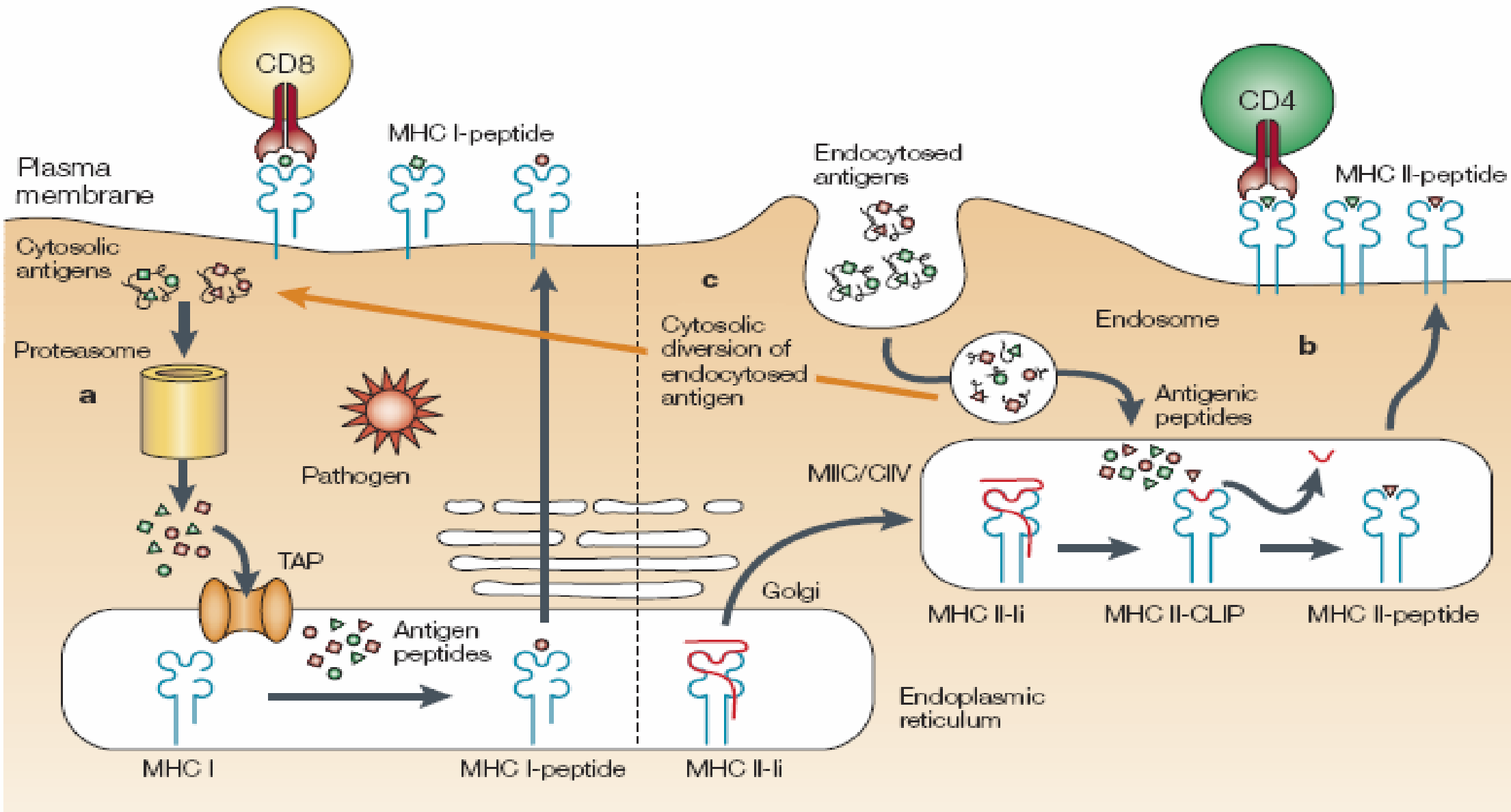
# INITIATION DE LA REPONSE

## Migration vers les OL II



# GENERATION DES EFFECTEURS

## PRESENTATION DE L'ANTIGENE



# GENERATION DES EFFECTEURS

Activation des cellules T

Activation des cellules TCD4

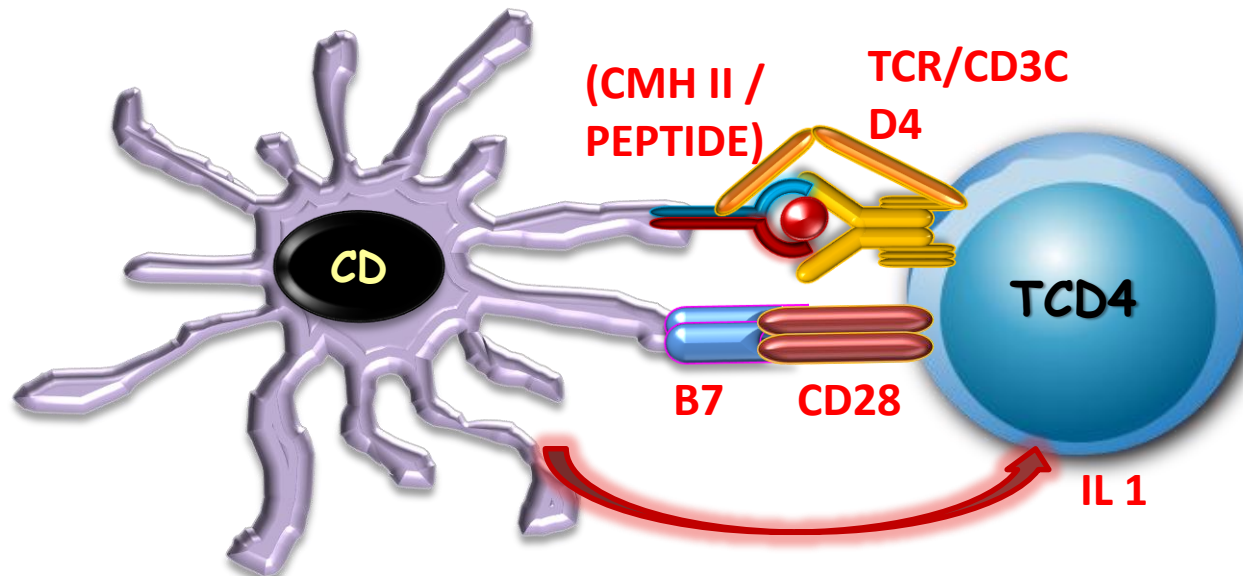
toute réponse immunitaire, cellulaire ou humorale, nécessite l'intervention des lymphocytes **TCD4** par:

- contacts membranaires direct
- l'intermédiaire des cytokines

L'activation des lymphocytes TCD4 qui conduit à l'expansion clonale nécessite, en plus de l'**IL1** synthétisée par la CPA au moins deux stimuli :

1/ provenant du TCR suite à la reconnaissance spécifique de l'Ag de co-stimulation

2/ des molécules





# GENERATION DES EFFECTEURS

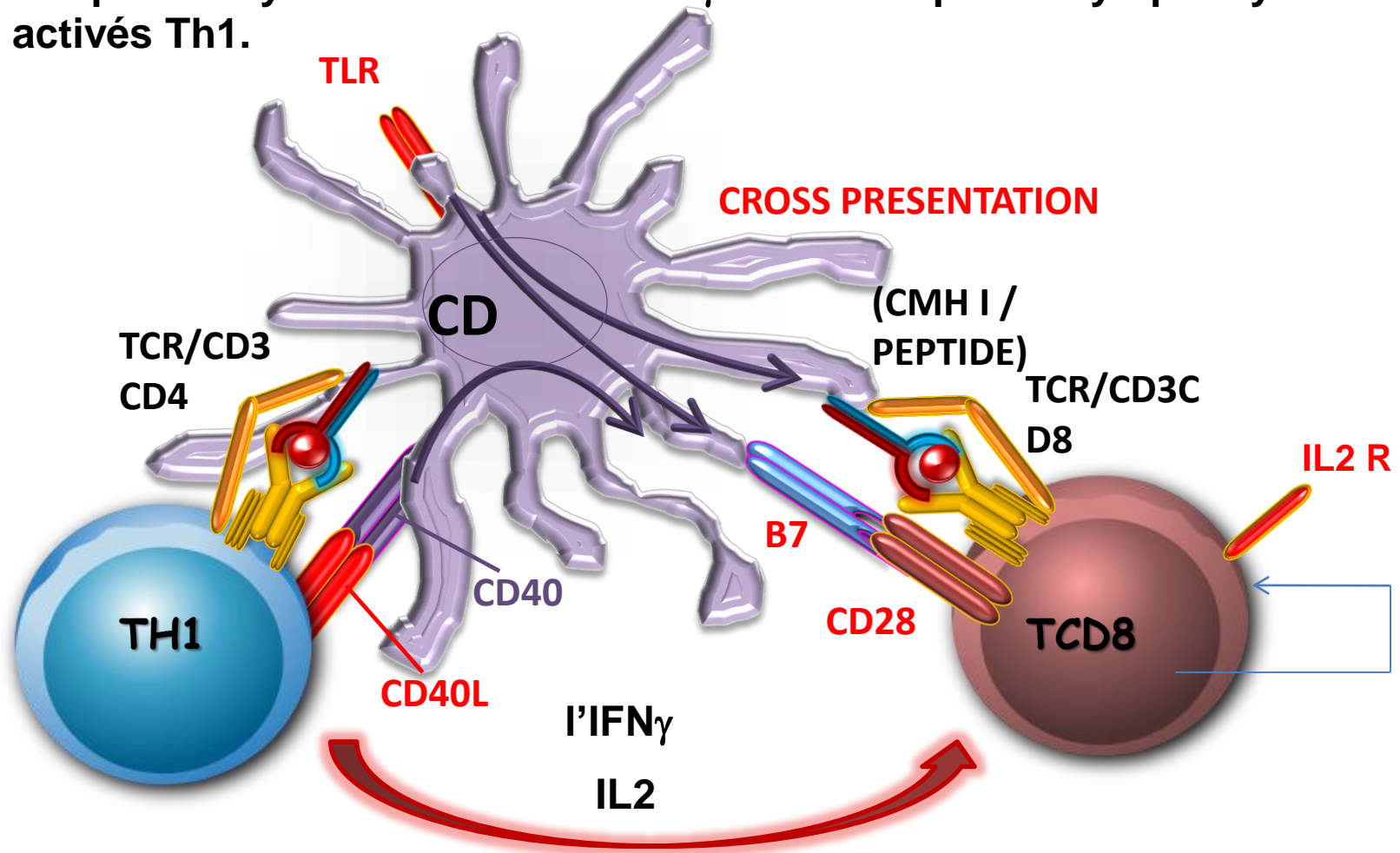
## Activation des cellules TCD8

L'activation des LT cytotoxiques en cellule effectrice, nécessite

deux

processus :

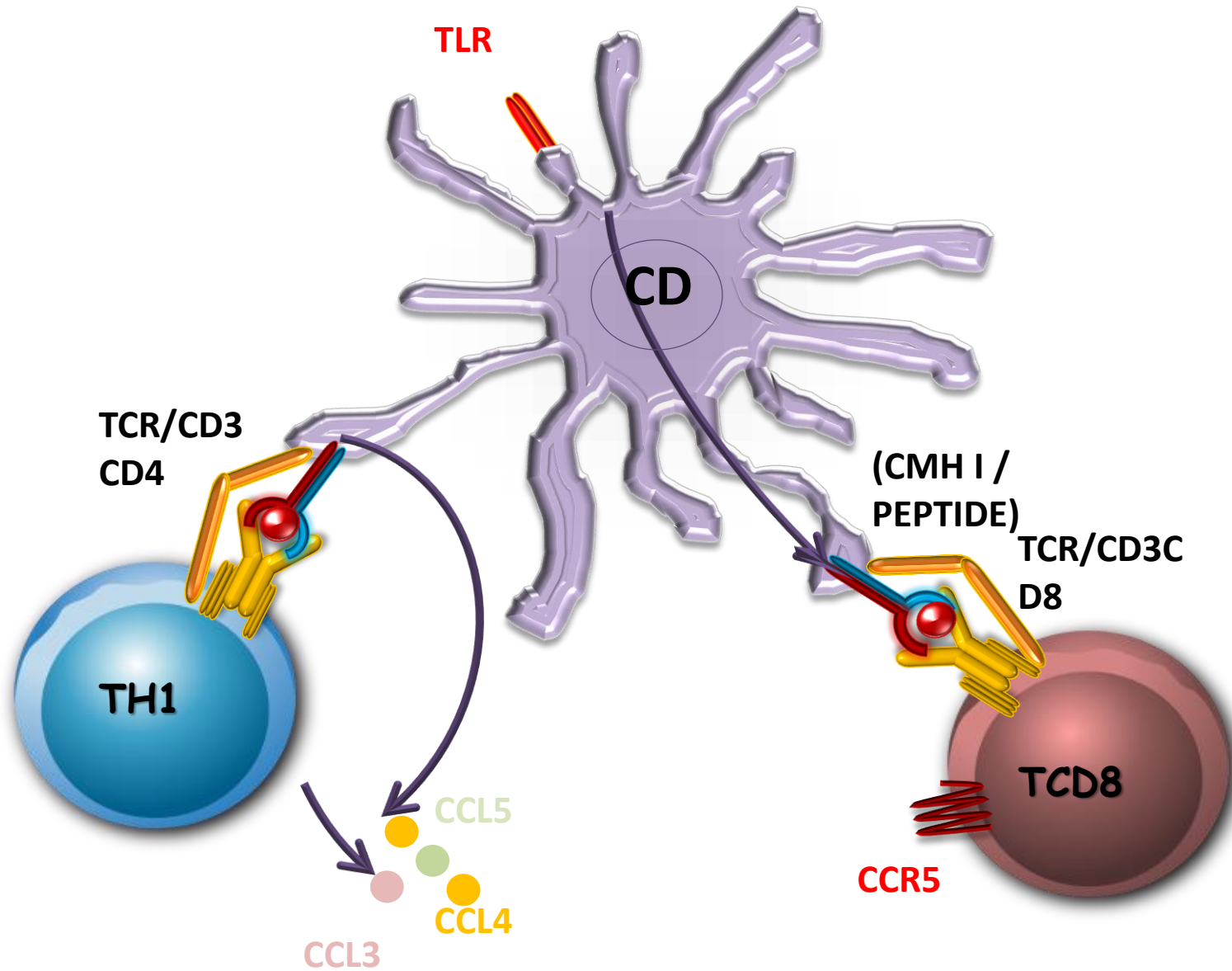
- 1/ La reconnaissance du complexe formé par le peptide étranger et la molécule de CMH de classe I de la cellule cible : cette interaction directe induit l'expression des récepteurs de haute affinité à l'IL2.
- 2/ La stimulation par les cytokines : l'IL2 et l'IFN $\gamma$  sécrétées par les lymphocytes auxiliaires activés Th1.





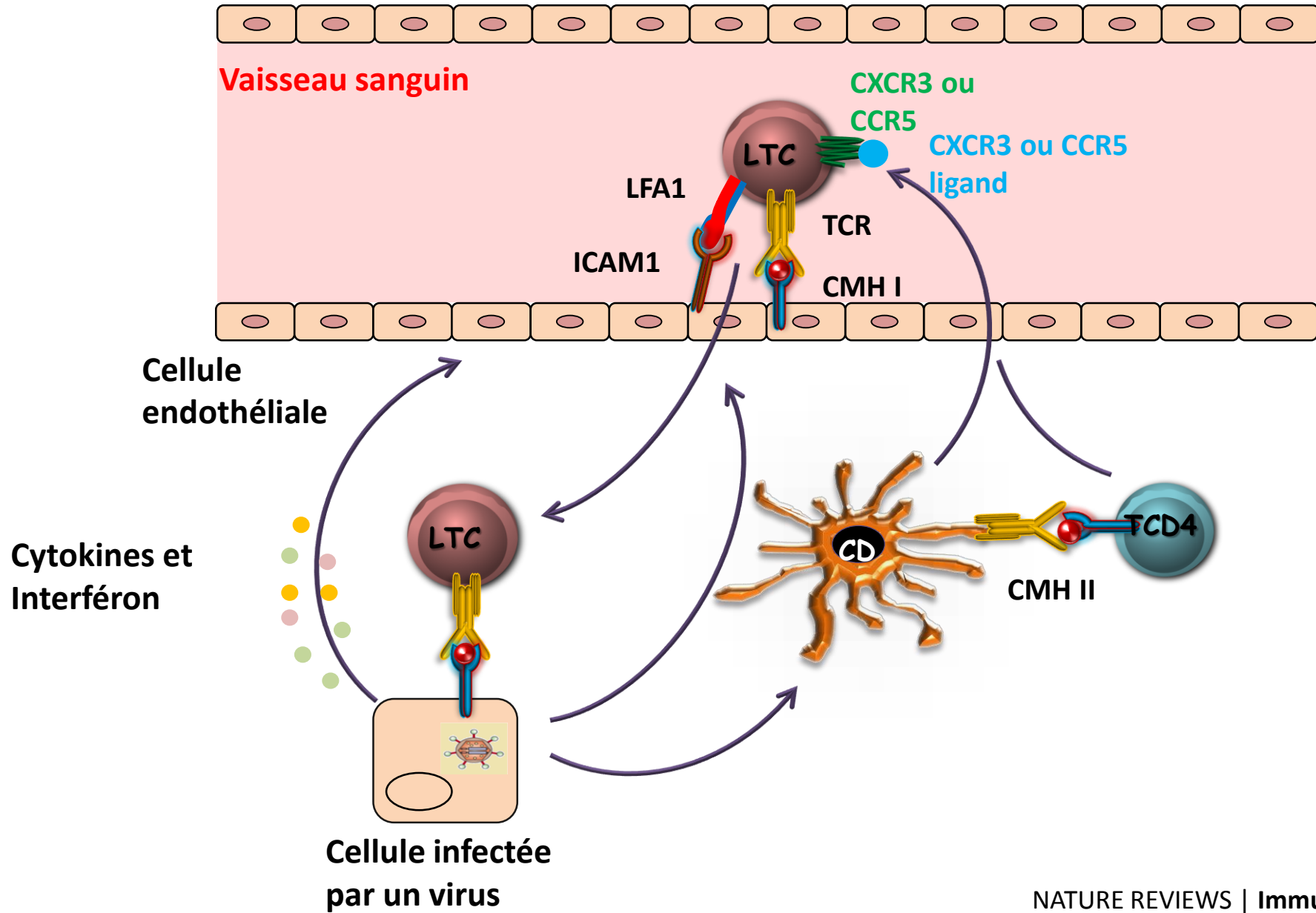
# GENERATION DES EFFECTEURS

## Activation des cellules TCD8



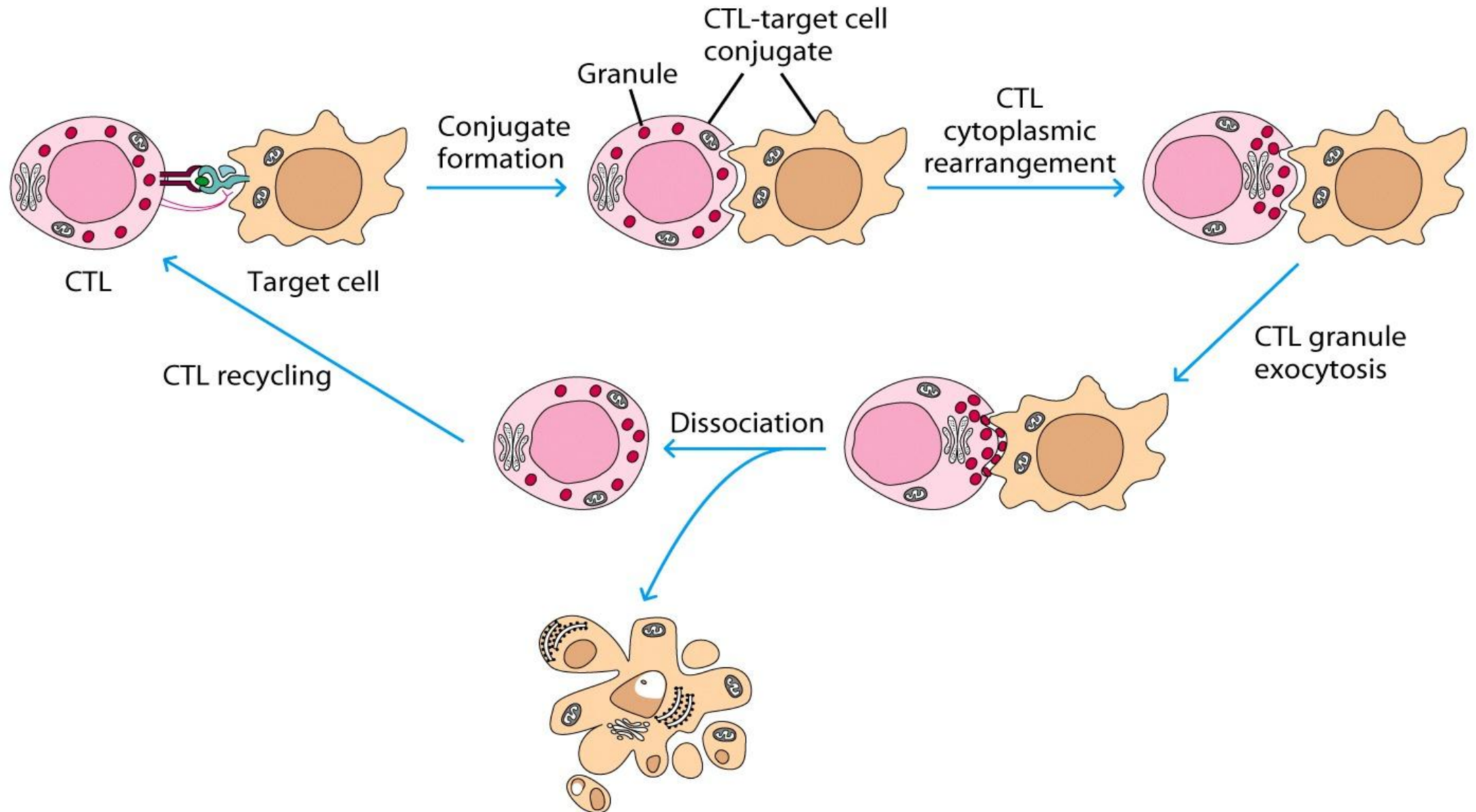
# LA PHASE EFFECTRICE

## Migration des effecteurs



# LA PHASE EFFECTRICE

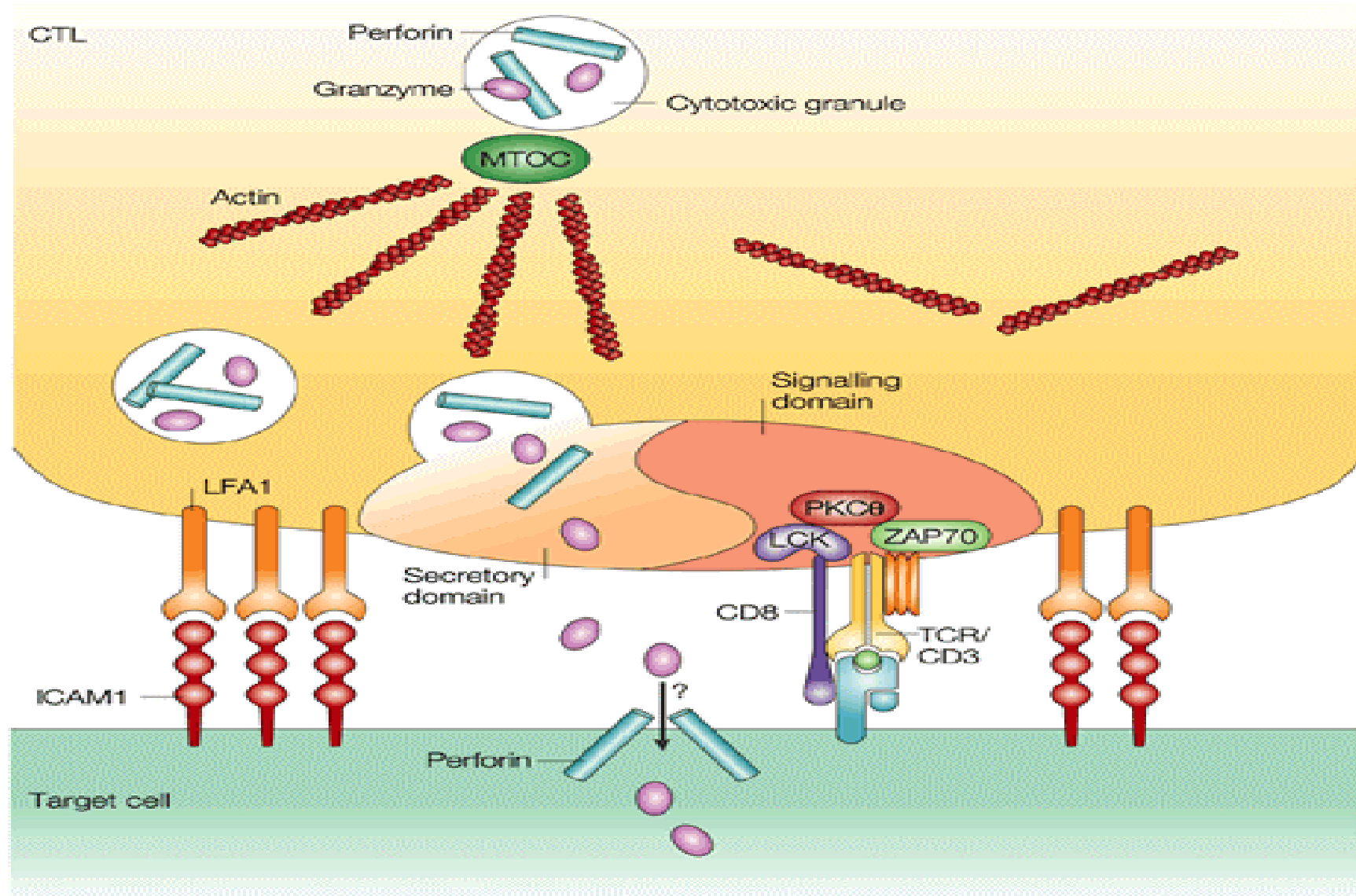
## Réponse cytotoxique



# LA PHASE EFFECTRICE

## Réponse cytotoxique

### Réorganisation du cytosquelette et du centre organisateur de microtubules (MTOC)



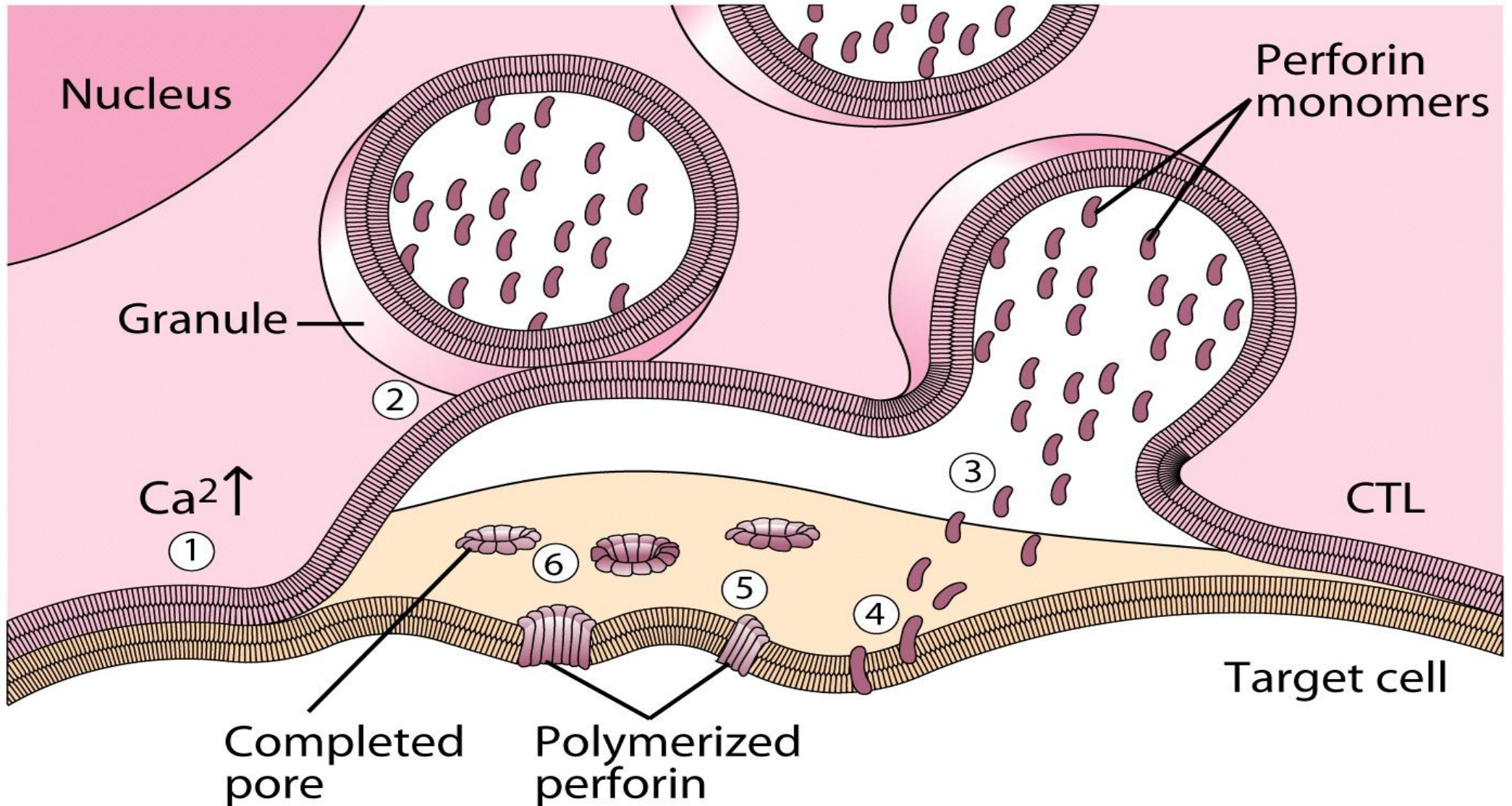
Lieberman 2003



# LA PHASE EFFECTRICE

Réponse cytotoxique

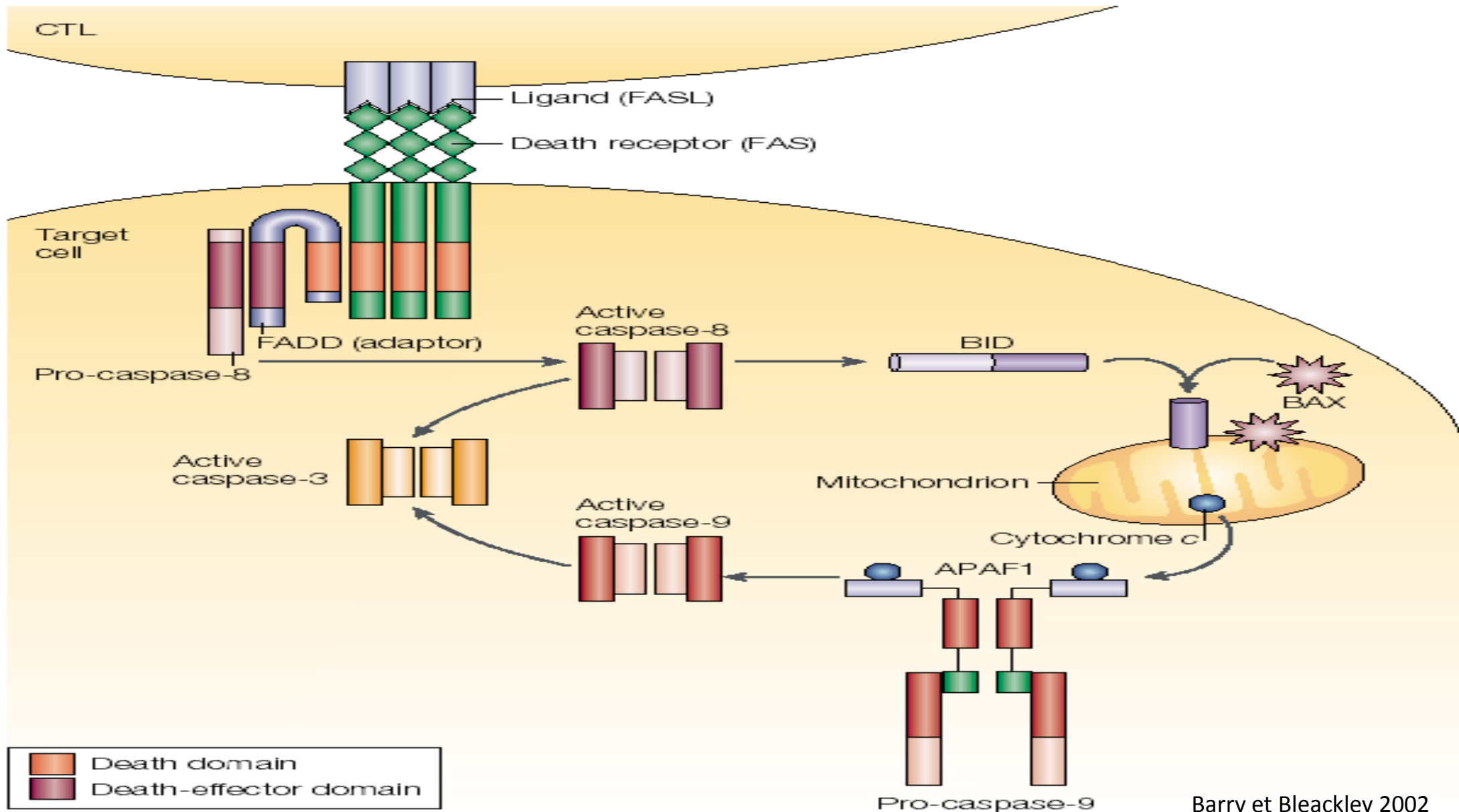
## Mécanismes d'action des effecteurs lytiques



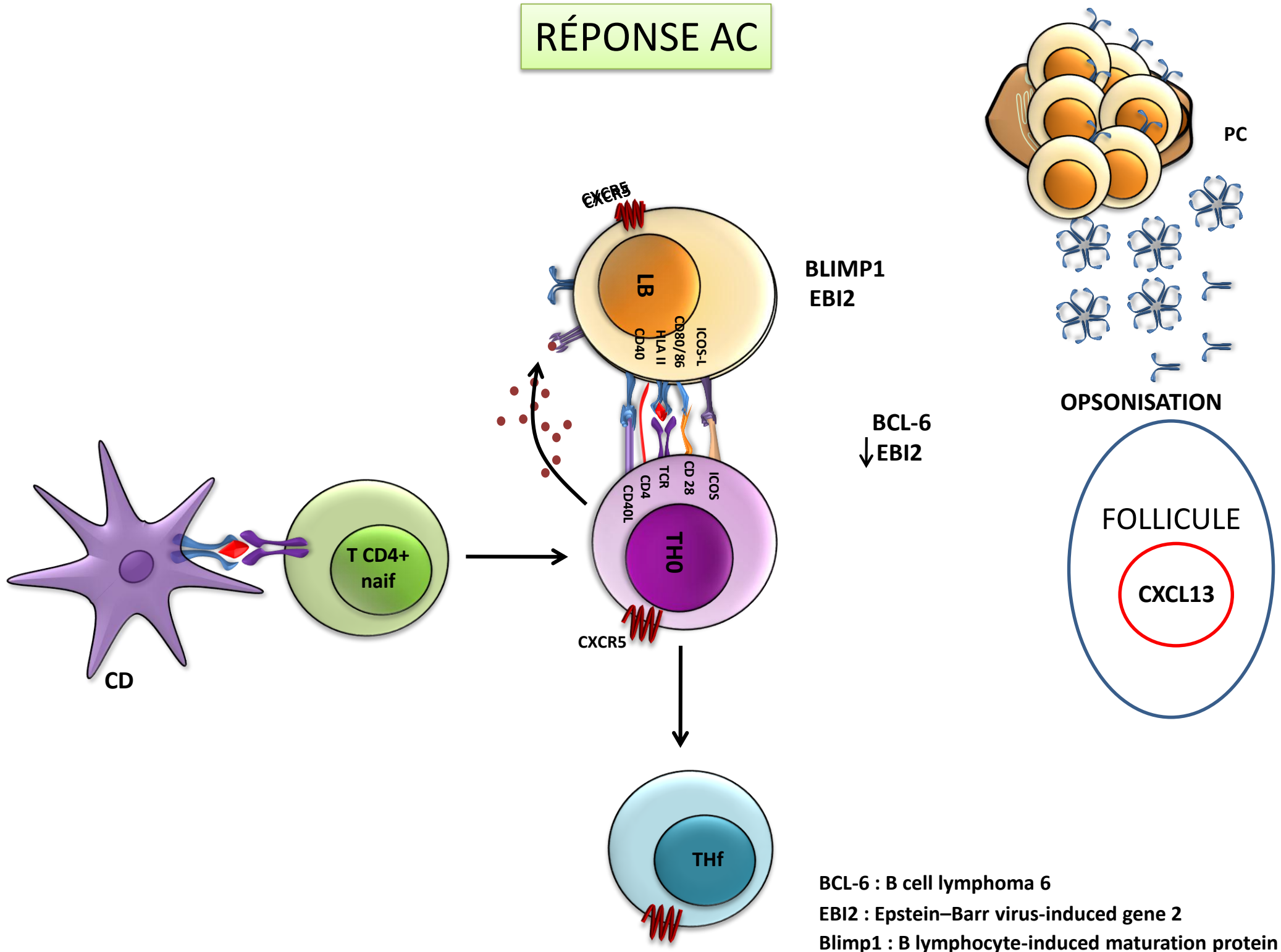
# LA PHASE EFFECTRICE

## Réponse cytotoxique

### Voie des récepteurs de mort



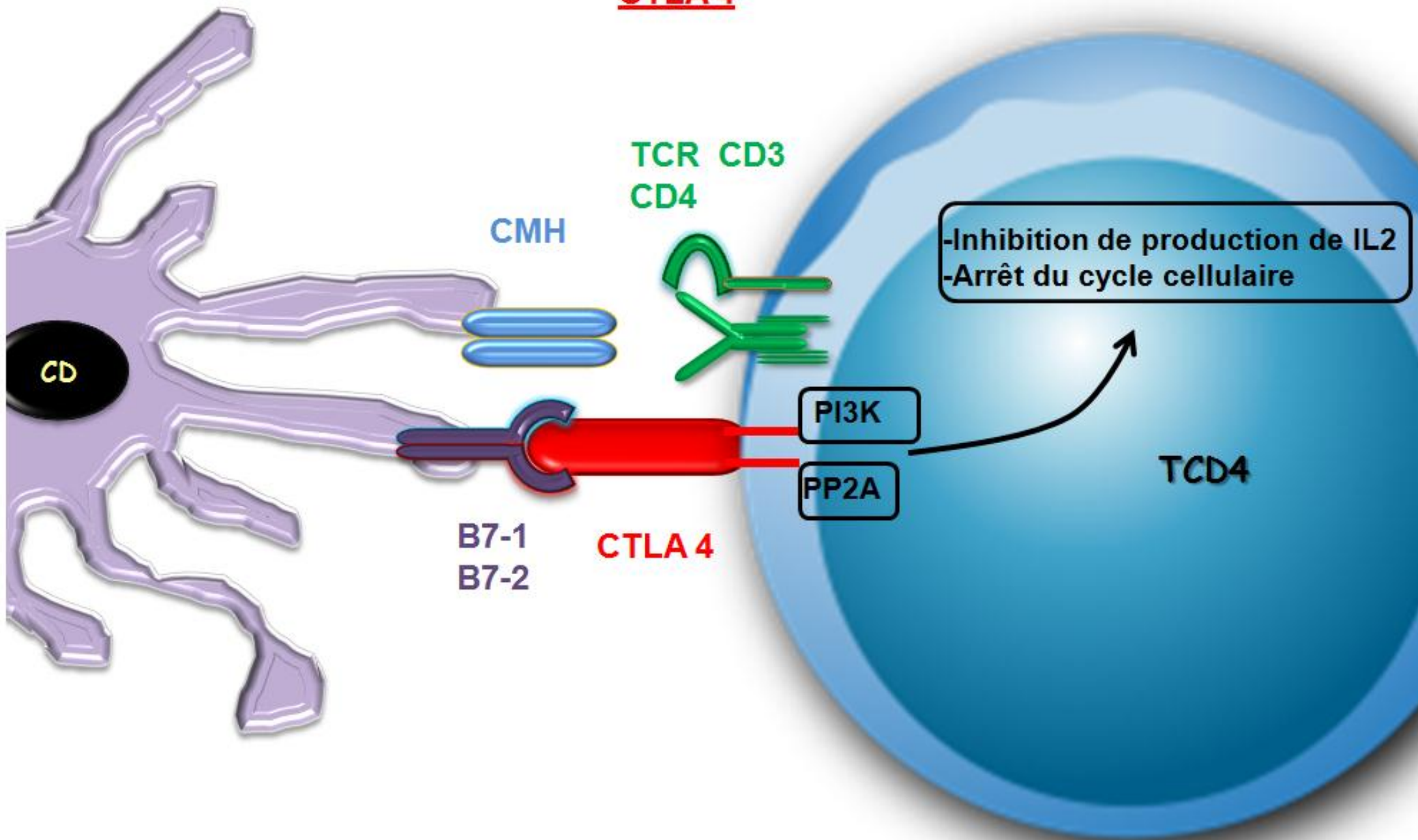
# RÉPONSE AC





# Activation des cellules TCD4

## CTLA 4



CD

CMH

TCR CD3  
CD4

-Inhibition de production de IL2  
-Arrêt du cycle cellulaire

PI3K

PP2A

TCD4

B7-1  
B7-2

CTLA 4



# Infections par des bactéries extracellulaires

- Rôle *fondamental* des anticorps et des phagocytes (polynucléaires neutrophiles et macrophages)
- Pas de rôle significatif des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK

# Infections par des bactéries extracellulaires

- Rôle fondamental des anticorps
  - Oui mais ne pas oublier les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> auxiliaires qui permettent leur commutation isotypique et leur maturation d'affinité (Th2)

# Bactéries intracellulaires

- Exemple : mycobactéries (tuberculose)
- Peu d'efficacité des anticorps
- Importance de l'immunité à médiation cellulaire
- Les systèmes microbicides du macrophage ne sont capables de tuer les BK que s'il y a eu exposition à l'interféron- $\gamma$

Une forte réponse de type Th1  
est indispensable pour  
contrôler une tuberculose

# MÉCANISMES IMMUNITAIRES DANS LES INFECTIONS VIRALES

- capside protéiques ± enveloppe
- Parasite intra-cellulaire stricte
- Pénétration par endocytose, fusion
- Interaction avec un récepteur cellulaire
- insertion du matériel génétique
- Éventuelle phase de latence
- Expression de protéines virales par la cellule infectée
- Synthèse de nouveaux virions et recrutement de nouvelles cellules
- Libération des virions par lyse cellulaire
- Bourdonnement de membrane .contact intercellulaire

Intervention *précoce* : neutralisation  
des particules virales libres par des  
*anticorps neutralisants*

- Intervention aux sites d'entrée du virus dans l'organisme
- Rôle importante mais pas exclusif des IgA sécrétoires (il y a des anticorps neutralisants dans le sang)

# Anticorps neutralisants

- Plusieurs types de mécanismes
  - Antagonisme de récepteurs viraux intervenant dans l'adhésion aux épithéliales ou aux cellules cibles
  - Activation du complément et lyse des virions enveloppés
  - Agglutination et opsonisation avec facilitation de la phagocytose

La réponse humorale est généralement inutile lors d'une primo-infection virale : le temps nécessaire à l'obtention de titres élevés d'anticorps est trop long



... par contre, l'obtention d'un  
titre élevé d'anticorps  
spécifiques (par exemple IgA)  
après une première infection  
ou un vaccin peut être  
protectrice

# Les défenses antivirales de seconde ligne

- Dès que les premières cellules sont infectées, seuls les lymphocytes T cytotoxiques et leurs auxiliaires : les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de type Th1, peuvent contrôler l'infection virale
  - Toute cellule infectée exprime des *peptides* viraux présentés par des molécules CMH de classe I
  - La lyse des cellules infectées interrompt la synthèse de nouveaux virion et livre les virions déjà synthétisés à l'action neutralisante des anticorps