

FACULTE DE MEDECINE D'ANNABA
2^{ème} année de Médecine dentaire
Année universitaire 2018/2019

Les aspects humoraux et cellulaires de la réponse immunitaire

1

Dr Alliouch-Kerboua A.
Service d'immunologie , CHU Annaba
(Faculté de Médecine)

Immunité innée / Immunité acquise

2

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie	Primo-infection	Réponse rapide: Première barrière contre les pathogènes	deuxième ligne de défense: Temps de latence (env 7 jrs)
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire => Temps de latence quasi nul
Spécificité		Réponse non spécifique	Réponse spécifique (Ig et TCR)
Motifs moléculaires reconnus		Invariables et communs à de nombreux pathogènes	Propres à l'agent infectieux
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires et certaines cytokines	CTL (L cytotoxiques) et plasmocytes producteurs d'Ac, avec l'aide des effecteurs innés

Deux systèmes complémentaires et coopératifs

Réponses immunitaires spécifiques

De l'entrée du pathogène dans l'organisme à l'activation des lymphocytes spécifiques en cellules effectrices ou mémoire.

Capture et apprêtement et présentation de l'antigène

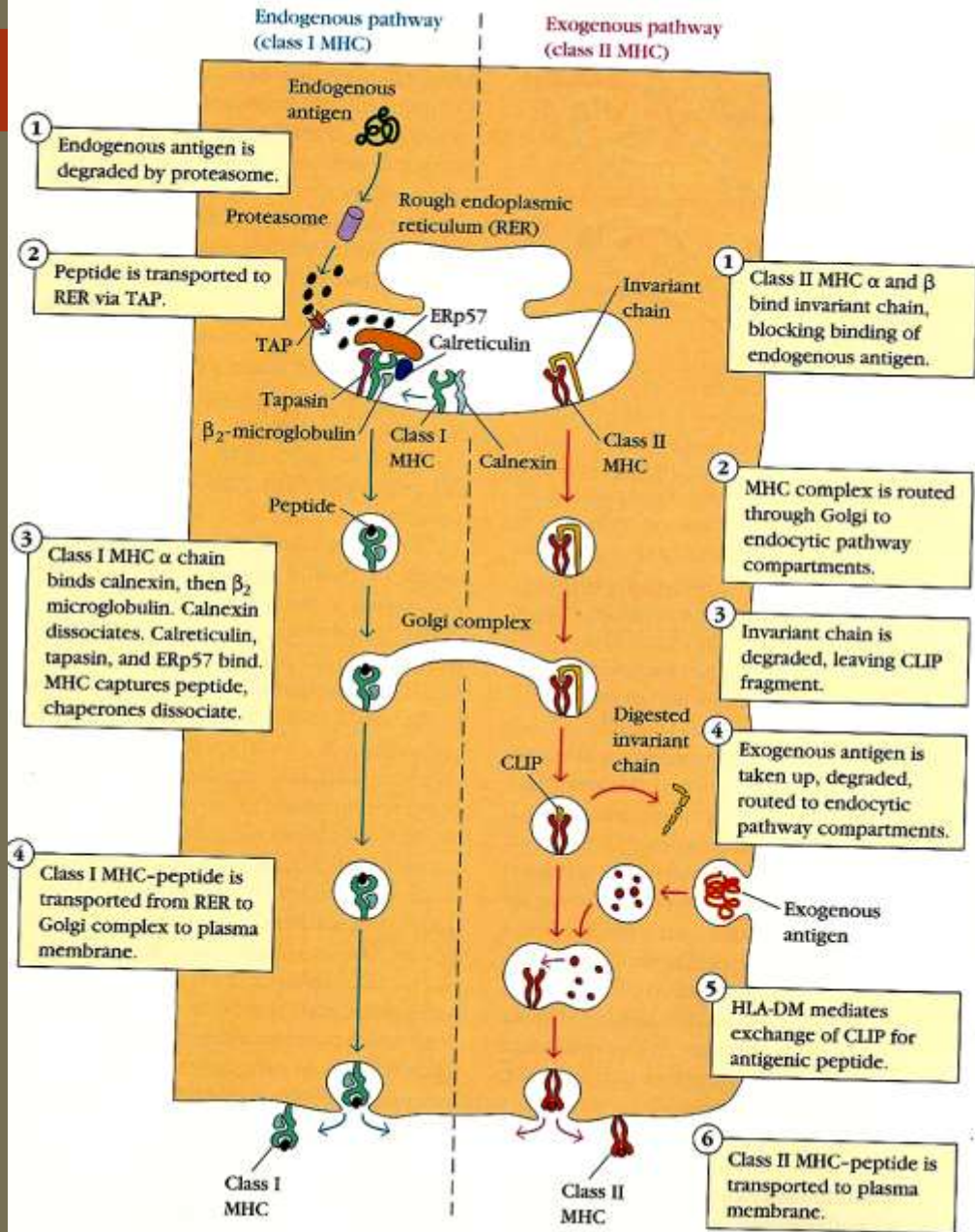
Cellules impliquées dans ces 3 fonctions = CPA

- Maraudeurs immunologiques: capturent l'Ag dans les tissus infectés puis migrent vers les OLP pour les présenter aux cellules T naïves.
- Expression CMH classe II (et I)
- Exs: Macrophages, cellules dendritiques et LB

La capture de l'Ag par les CPA

- 3 modes de capture:
 - **endocytose** (pour une macromolécule)
 - **phagocytose** (pour une cellule). Optimisée par opsonisation préalable
 - **entrée « passive »**, contre le gré des cellules, pour les pathogènes intracellulaires (bactéries, virus). Intervention de récepteurs (gp120-CD4)
- LB: Capture optimisée par l'Ig membranaire => CPA très efficace

Les deux voies d'apprêtement et de présentation de l'Ag

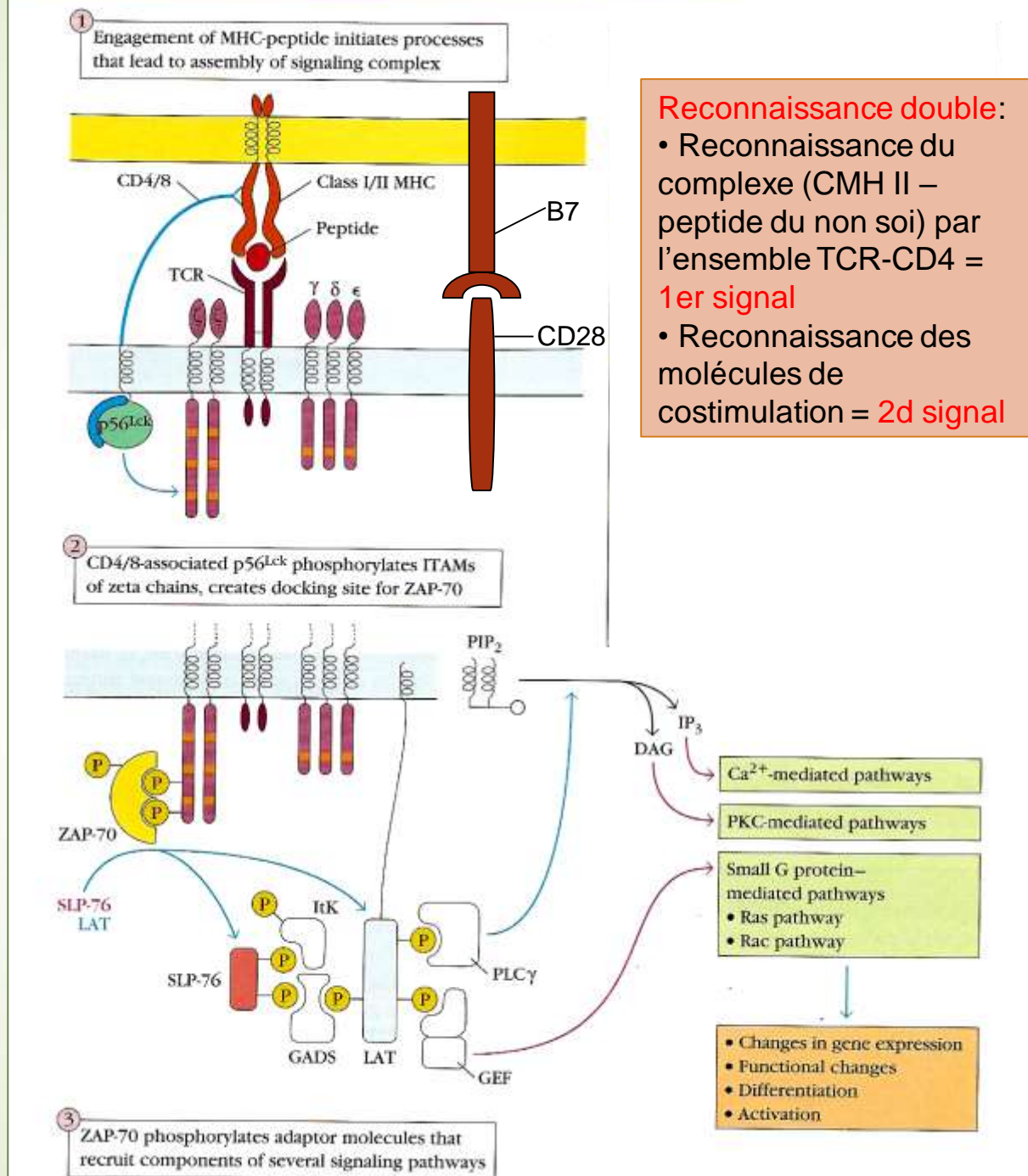


- Ag **endogènes** (issus de pathogènes intracellulaires):
 - apprêtés par le **protéasome**
 - présentés par le **CMH classe I** aux **LT CD8**
- Ag **exogènes**:
 - apprêtés par les **hydrolases endo-et lysosomales**
 - présentés par le **CMH classe II** aux **LT CD4**

Activation du chef 7 d'orchestre immunitaire, le lymphocyte LT h

Transduction du signal
Voie de signalisation intracellulaire =
 Cascade enzymatique:
 Phosphorylations par des PK,
 recrutement de protéines
 adaptatrices, production de 2d
 messagers, amplification

Réponse: Activation de gènes cibles
 en 3 vagues séquentielles:
 Activation immédiate des gènes de
 facteurs de transcription =>
 - Activation des gènes de CK et de
 leurs récepteurs (IL2, IL2-R, IL6, IFN-
 g)
 - Activation de gènes de molécules
 d'adhésion



Reconnaissance double:

- Reconnaissance du complexe (CMH II – peptide du non soi) par l'ensemble TCR-CD4 = **1er signal**
- Reconnaissance des molécules de costimulation = **2d signal**

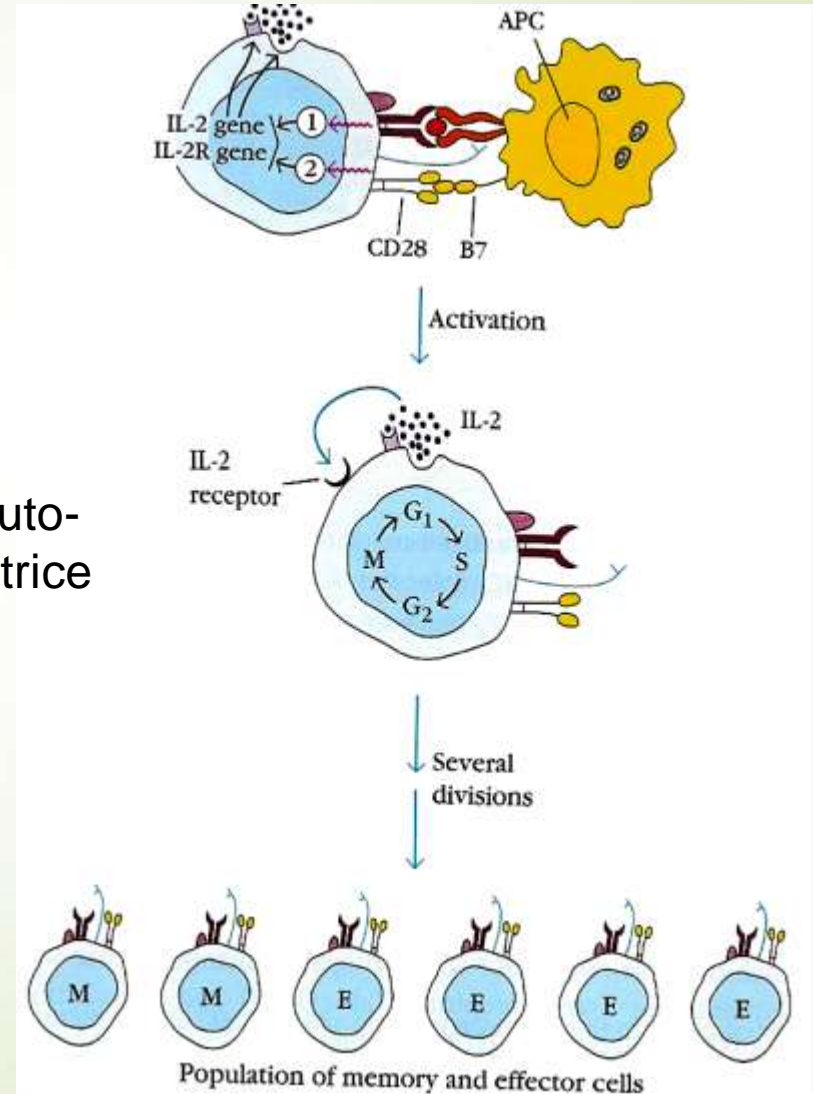
Activation des LT helper: Le rôle clef de l'IL2

Double reconnaissance
=> Transduction =>
Activation des gènes de
l'IL2 et de son récepteur

IL2 active prolifération et
différenciation des LT
Effet centuplé par
l'augmentation
du nombre de IL2-R

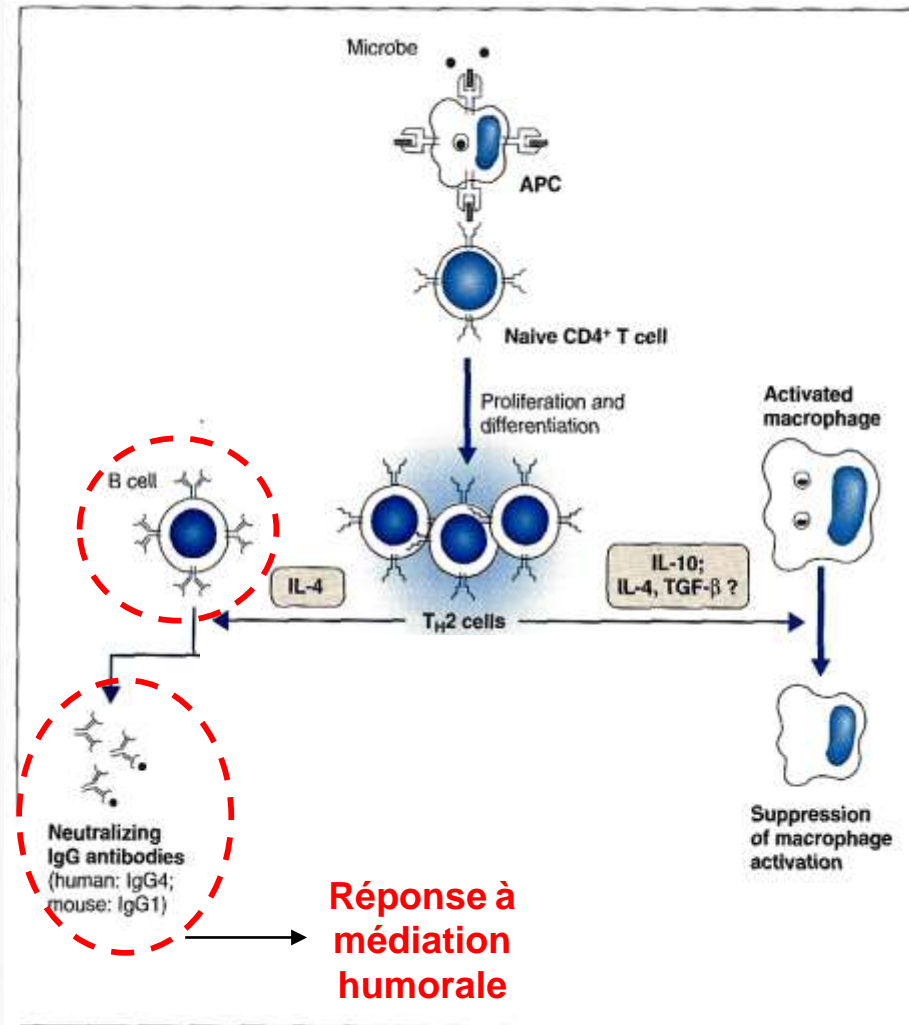
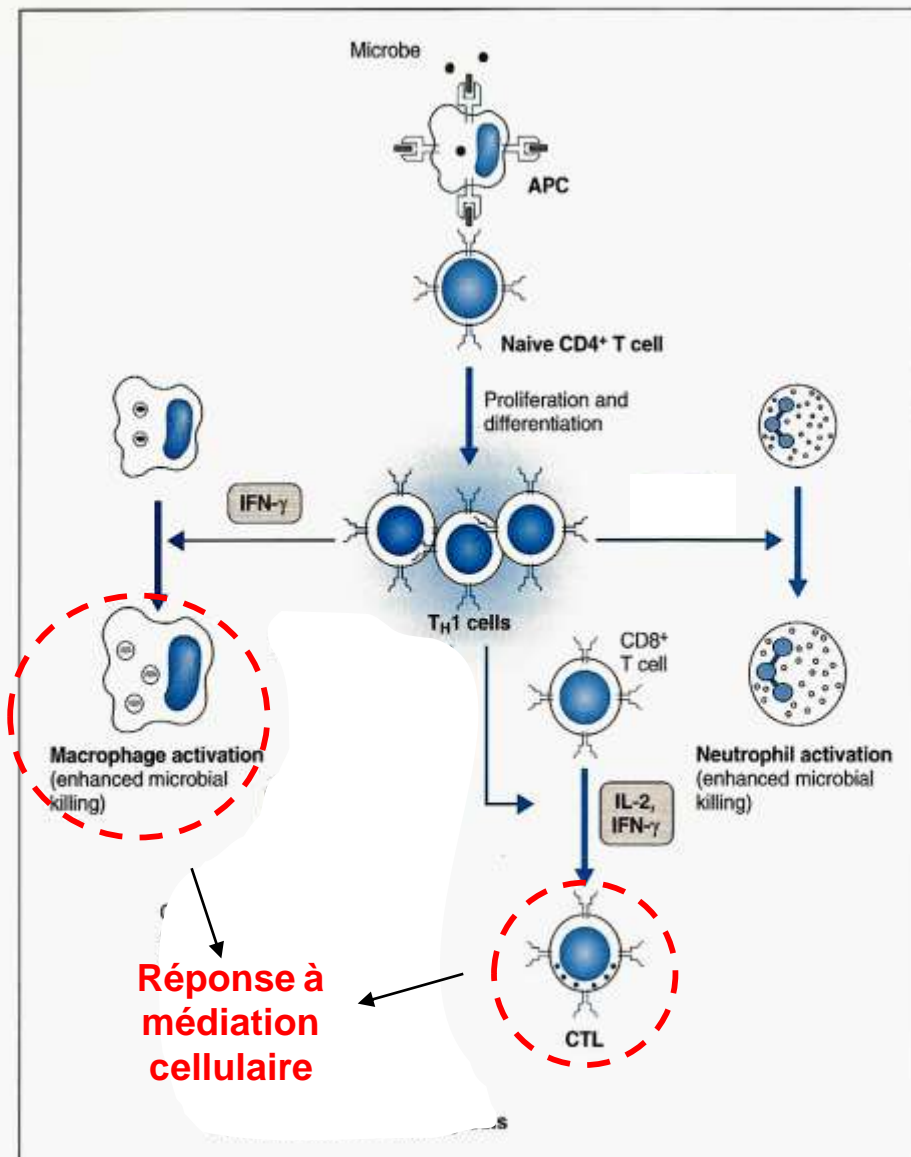
Expansion clonale du LT spécifique

Boucle auto-
amplificatrice



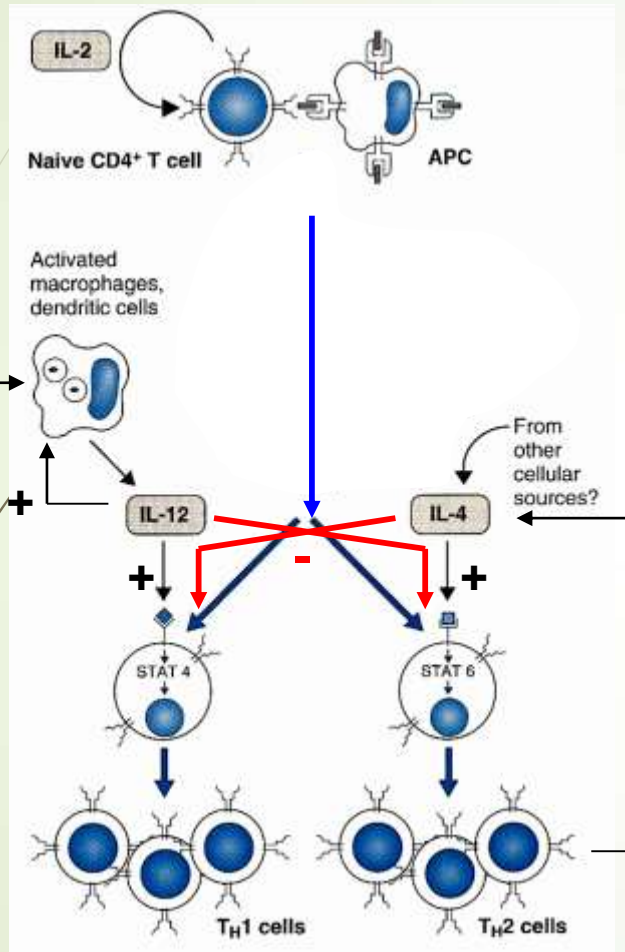
Chaque type de TH stimule un type de réponse adaptative

9



Comment se réalise le choix d'une réponse TH1 ou TH2 ?

10



- **Voie TH1**: Induction initiale par **IL12** puis auto-renforcement
- **Voie TH2**: Induction **par défaut** puis auto-renforcement par **IL4**

Cohérence fonctionnelle:
Un pathogène intracellulaire (extracellulaire) active la voie TH1 (TH2) qui stimule une réponse immune cellulaire (humorale) qui assure sa destruction.

Mise en place des cellules effectrices

La différenciation terminale des lymphocytes effecteurs, plasmocytes et CTL

Activation (prolifération puis différenciation) d'un LB naïf en plasmocyte ou LB mémoire

Comment activer un LB au repos?

Les trois phases de l'activation d'un LB naïf

- **Signal 1**: Cross-linking des Ig de surface par reconnaissance de l'Ag

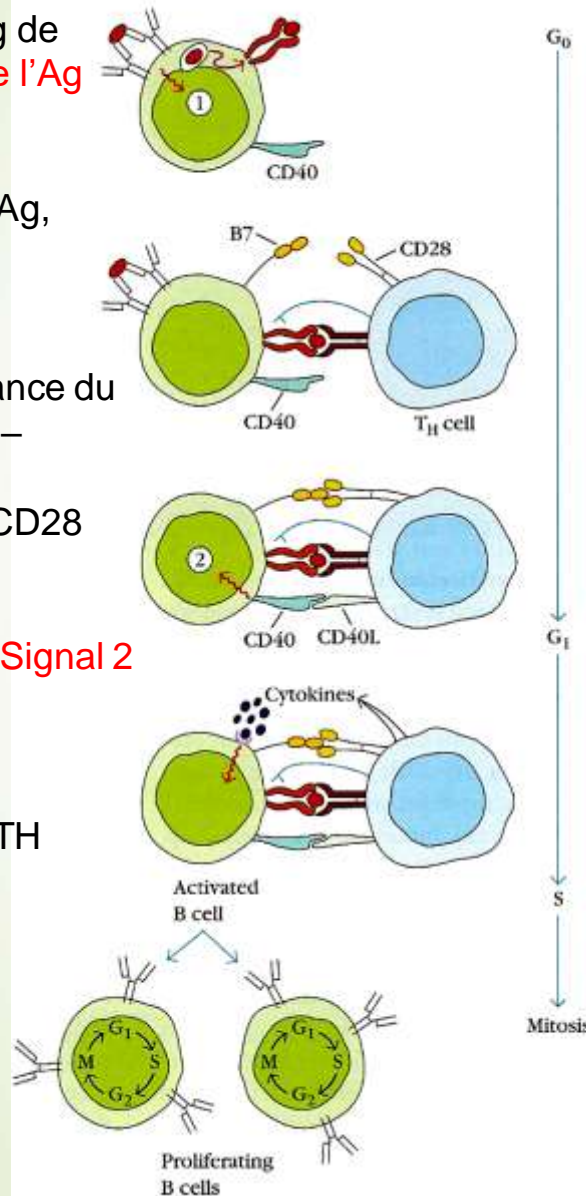
- **LB fonctionne comme CPA** (Endocytose du complexe Ac-Ag, apprêtement et présentation)

- **Interaction LB – LTH**:
 - Reconnaissance du complexe (CMH II – peptide) par TCR
 - Costimulation B7-CD28

⇒ **LTH activé**
 ⇒ Expression de CD40L
 ⇒ Interaction CD40L-CD40 = **Signal 2**

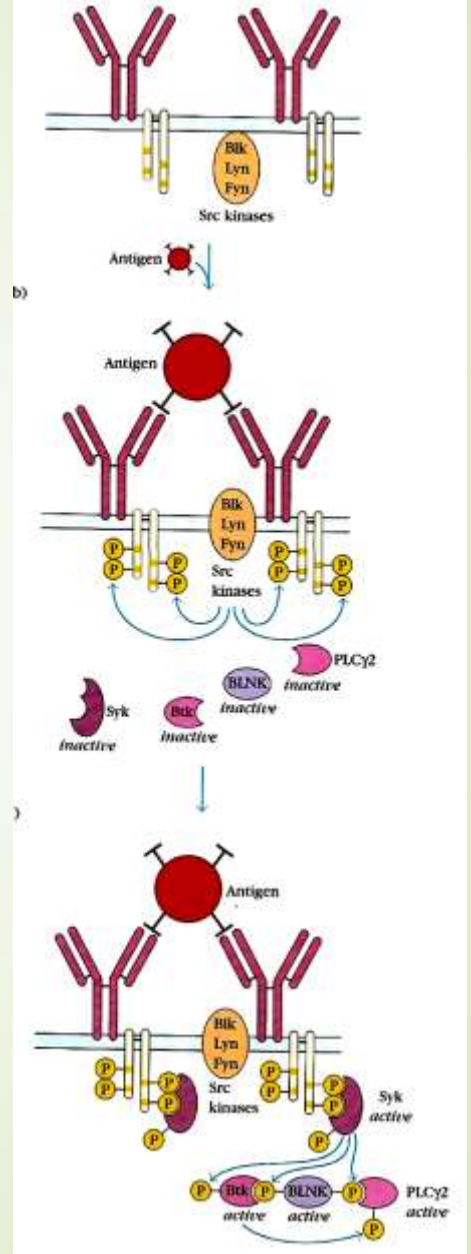
- **Signal 3**: CK émises par le LTH activé

S1 + S2 + S3 => prolifération
S3 => Différenciation



Cascade de transduction du signal 1

Noter les analogies avec la transduction via le TCR-CD3



Les évènements-clef de la différenciation terminale des lymphocytes B activés

14

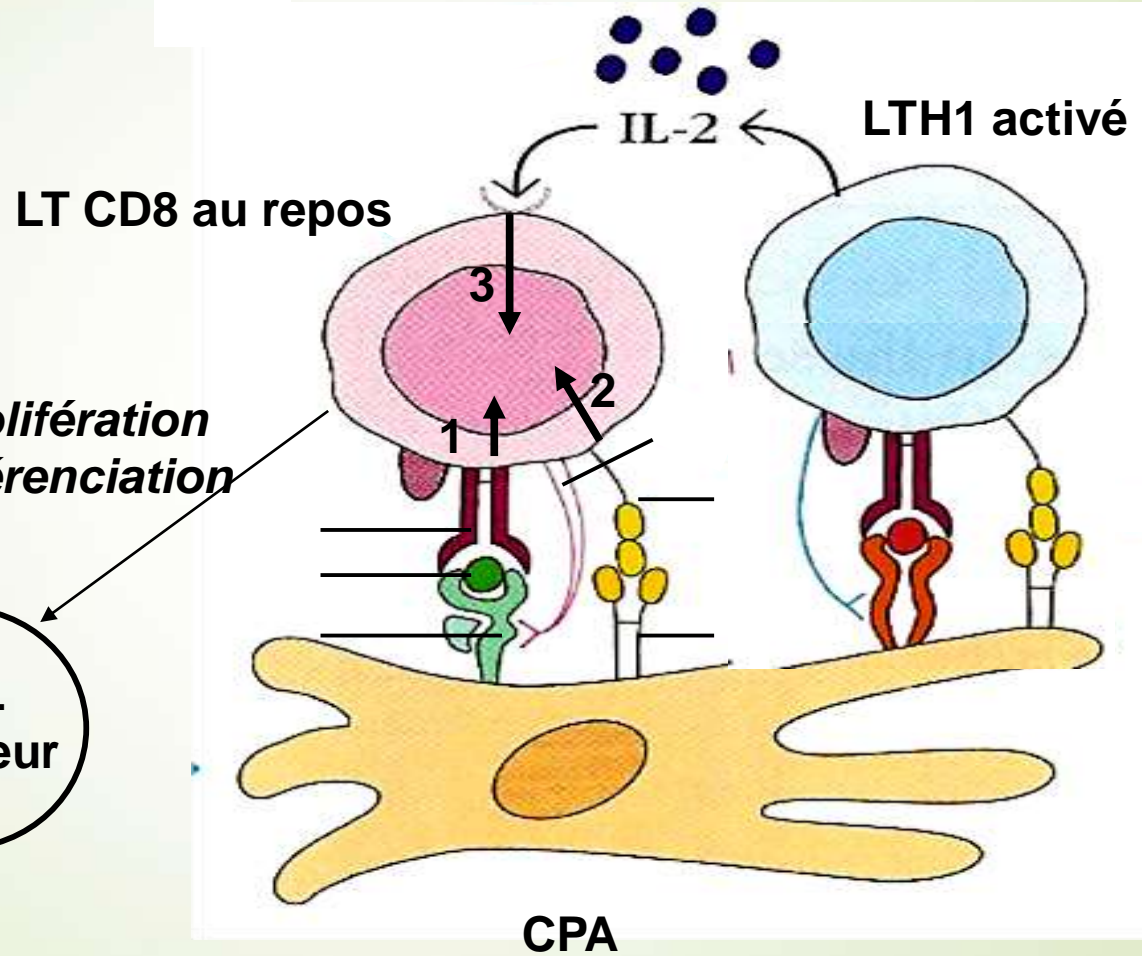
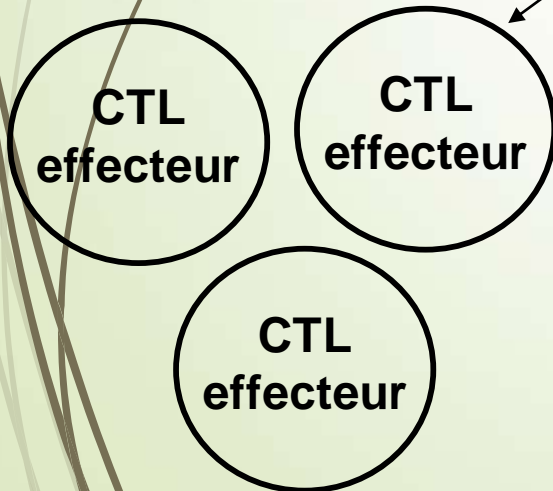
- **Maturation d'affinité** par **hypermutation somatique** (Tx de mutation $\times 10^5$) puis **sélection antigénique** des clones les plus affins
- Choix de la lignée **plasmocytaire** ou **mémoire**
- Pour les plasmocytes,
 - Passage d'une Ig de membrane à une **Ig sécrétée**
 - **Commutation isotypique (Switch)** vers Ig G, E ou A) selon le cocktail de CK du signal 3
 - Enorme **augmentation du taux de production d'Ig** (activation transcriptionnelle)

Activation d'un LT CD8 naïf en LT cytotoxique (CTL)

Petit exercice:
- Légendez les molécules.

- S1 = ?
- S2 = ?
- S3 = ?

*Prolifération
différenciation*



Coopération cellulaire tripartite

L'activation lymphocytaire

- L'activation du S.I. est basée sur de multiples **coopérations cellulaires bi-ou tripartite** entre le chef d'orchestre (LTH), les CPA et les autres lymphocytes futurs effecteurs (LB et LT8)
- L'activation des lymphocytes requiert une **double stimulation**:
 - Signal 1: **Signal spécifique** fourni par la reconnaissance de l'Ag
 - Signal 2: **Signal non spécifique**, dit de **costimulation**, délivré par un spectre très limité de cellules « autorisées » (CPA pour LT et LTH pour LB):
 - Signal 2a: Signal **membranaire** (CD28-B7 ou CD40-CD40L)
 - Signal 2b : Signal **soluble = CKs**
 - IL2 pour les CTL
 - IL4 pour les LB
- La nécessité d'une co-stimulation est un **garde-fou contre l'auto-immunité** (Une activation des CTL par une simple reconnaissance (CMH I – Peptide) pourrait déclencher des R.I. anti-soi au regard de l'ubiquité de l'expression du CMH classe I).

La phase effectrice : L'élimination du pathogène

17

En amont de la réponse immune, il existe une **exclusion des pathogènes par les barrières cutanées et muqueuses :**

- Barrières **physiques** (cellules épithéliales jointives + mucus empêchant l'adhérence du pathogène)
- Barrières **chimiques** via certaines sécrétions:
 - **Elimination** des pathogènes (Lysosyme attaquant paroi bactérienne)
 - **Inhibition** de leur croissance (peptides antibiotiques,...)

La réponse à médiation humorale induite par des LTH2 contre les pathogènes extracellulaires

18

- Exemples de pathogènes extracellulaires:
 - Certaines **bactéries** (Streptococcus pneumoniae, Salmonella typhi, Clostridium tetani)
 - **Champignons** (levures (candidose), Aspergillus)
 - **Vers** (Ascaris, Schistosome (Bilharziose))
- Les effecteurs de la réponse humorale:
 - **Les anticorps**
 - Le complément
- Mode d'action des effecteurs spécifiques
 - **Opsonisation** des pathogènes par les Ac via reconnaissance spécifique
 - Double intervention de la région constante de l'Ac pour **éliminer l'intrus**:


Fixation de la région constante
au complément puis
lyse du pathogène par le CAM

Fixation de la région constante
au RFC du macrophage puis
phagocytose des complexes immuns

La réponse à médiation cellulaire induite par des LTH1 contre les pathogènes intracellulaires

19

- Exemples de pathogènes intracellulaires:
 - Certaines **bactéries** (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*)
 - Certains **protozoaires** (Toxoplasme, Plasmodium, Leishmanies, Trypanosome)
 - **Tous les virus**: à ADN (Herpes, Hépatite) et à ARN (HIV, Influenza)
- Les effecteurs de la réponse cellulaire:
 - **Les lymphocytes T cytotoxiques**
 - Les macrophages
- Mode d'action des effecteurs spécifiques:



Perforation membranaire
induisant **lyse osmotique et**
apoptose de la cellule cible

Interaction Fas-FasL
induisant l'**apoptose**
de la cellule cible