

COURS 01: INTRODUCTION

Revision Cours Immunologie Fondamentale
2ème année Medecine

Dr. Naci D.
Immunologiste
LCB, CHU Khelil Amrane
Department Medecine, Universite A. Mira

OBJECTIVES

Voir un rappel des différentes notions de base en Immunologie fondamentale

Introduction à l'immunopathologie

Discussion de l'organisation des cours et TD

COURS 3EME ANNEE IMMUNPATHOLOGIE

Les Dimanche de 14h30 à 16h

Les Lundi de 13h à 14h30

- A. IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE**
- B. IMMUNITE ANTI-CANCEREUSE**
- C. REACTION D' HYPERSENSIBILITE DE TYPE I**
- D. REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE II**
- E. REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE III**
- F. REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE VI**
- G. MALADIES AUTOIMMUNES**
- H. HLA ET TRANSPLANTATION**
- I. DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS**
- J. SIDA**
- K. GAMAPATHIES**
- L. IMMUNOTHERAPIE**

COURS 3EME ANNEE IMMUNPATHOLOGIE

LE TEMPS DES TDs SERA RESERVE:

- I. LES TECHNIQUES EN IMMUNOLOGIE (PART-1)**
- II. LES TECHNIQUES EN IMMUNOLOGIE (PART-2)**
- III. PRESENTATION DE CAS CLINIQUES EN ALLERGIES DE TYPE I**
- IV. PRESENTATION DE CAS CLINIQUES EN ALLERGIES DE TYPE II ET DE TYPE III**
- V. ETUDE DE CAS CLINIQUES D'AUTOIMMUNITE**
- VI. EXEMPLES DE CAS DE GREFFES RENALES ET DE MOELLE OSSEUSE**
- VII. ETUDE DE CAS DE DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIVE**
- VIII. ETUDE DE CAS DE SIDA**
- IX. ETUDE DE CAS DE GAMMAPATHIES**

FONCTIONS DE L'IMMUNITE

- Detruire les agents etrangers (pathogènes) sans nuire a l'organisme
- Defense contre tous les agents externs et internes pouvant causer des **domages cellulaires et tissulaires: induire des maladies**
- Variété vaste de pathogènes:
 1. Externes (bacteries, virus, fungus, helminthes)
 2. Particules chimiques (pollution)
 3. Endogènes: Cancers
- But du système immunitaire est d'être rapide, efficace et specifique
- Système hautement organisé

FONCTIONS DE L'IMMUNITE

- Preserver l'intégrité des tissus (réparation tissulaire)
- Tolerance Immune du soi et du non soi (nutriments, flore microbienne)

FONCTIONS DE L'IMMUNITÉ

- Majorité des cellules immunitaires se développent au niveau **de la moelle osseuse**
- Les cellules immunitaires se **diffusent dans toute les parties de l'organisme**
- Influence des facteurs génétiques et de l'environnement sur les propres fonctions du système immunitaire

IMPORTANCE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

David, "enfant-bulle"



STERILE BUBBLE protected a boy named David, who suffered in the 1970s from severe combined immunodeficiency, or SCID, an inherited disorder in which the immune system is

profoundly impaired. SCID patients have better options today and may have more in the future: the first gene therapy approved for clinical trial aims to ease a form of the disorder.

David, "enfant-bulle"

Par JEAN-YVES NAU.

Publié le 24 février 1984 à 00h00, modifié le 24 février 1984 à 00h00 Temps de Lecture 1 min.

David, douze ans, est mort. En dépit d'une série de prouesses techniques et de tentatives thérapeutiques, l'" enfant-bulle " américain n'a pas survécu à sa maladie.

Lorsqu'il naît, en 1971, on sait que David court un risque majeur. Un de ses frères est déjà mort, à l'âge de sept mois, d'un déficit immunitaire combiné sévère, maladie héréditaire rare qui prive l'organisme de toute défense immunologique. La moelle osseuse est incapable, chez ces enfants, de produire ni des lymphocytes T ni de lymphocytes B , cellules spécialisées dans la destruction ou la neutralisation des substances et des germes étrangers à l'organisme.

Dépourvu d'immunité, David doit, pour vivre, être artificiellement protégé. Il faut construire une barrière entre le monde et lui. C'est ce qu'on fait. Quelques minutes après sa naissance, on enlève l'enfant à sa mère. Ils ne se toucheront pas pendant douze ans.

Placé dans une bulle en plastique, David grandit. La bulle aussi. Nourriture stérilisée, air filtré, David marche, parle. Ses jouets, ses livres, sont débarrassés chimiquement de tout germe. C'est l'âge de l'école. On relie téléphoniquement la bulle à une classe. La famille organise sa vie autour de l'enfant.

David devient bientôt une sorte de héros. Un film de télévision est réalisé qui s'inspire de son histoire.

À six ans, l'âge pour les autres des premières courses folles, David se voit offrir un scaphandre spécialement conçu pour lui par la NASA.

Mais parce que la bulle n'est pas, en définitive, un traitement, on tente- en octobre 1983 -une greffe de moelle osseuse en utilisant des cellules prélevées chez sa sœur, âgée de quinze ans. David sort de son enceinte. Premiers baisers, premières caresses. " Je n'imaginais pas qu'il avait les cheveux si épais et si doux", dit sa mère. Le bonheur sera bref. La greffe réalisée à l'hôpital de Houston (Texas) est un échec. David est mort le 22 février.

Ce destin dramatique ne doit pas faire oublier que, depuis plusieurs années, on soigne, souvent avec succès, les déficits immunitaires combinés sévères. Outre la greffe de moelle, on pratique des greffes de tissus provenant de fœtus (foie ou thymus).

FONCTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

1. **Reconnaissance et identification du soi par rapport au non soi**
2. **Mobilisation** de cellules et de molécules effectrices (système du complément) vers le site de localisation de l'agent agresseur
3. **Elimination de l'agent pathogène:** par l'utilisation de moyens de défenses intracellulaires (phagocytose) et extracellulaire (dégranulation, lyse par le complément) efficace et rapide
4. **Prévention de future attaques** par le même agresseur ou des agents avec similitude structurale via l'installation d'une **mémoire immunologique** touchant aussi bien à l'immunité innée qu'à l'immunité adaptative.

STRUCTURE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

1. Spécificité et Diversité: Un même agent pathogène peut être ciblé par de nombreuses cellules de la réponse innée et adaptative agissant de façon complémentaire et redondante (exple. Réponse des neutrophiles et macrophages en présence d'anticorps contre les bactéries exogènes)
2. Génération d'un large répertoire de lymphocytes T et B naïfs capable de reconnaître n'importe quel agent pathogène probable par mécanisme de réarrangement génique.
3. Démobilisation et mémoire immunologique: A la fin de chaque réponse immune, les cellules effectrices sont éliminés par apoptose. Un petit nombre de lymphocytes T et B se transforment en cellules mémoires et se résident au niveau tissulaire, circulatoire ou médullaire surveillant l'avènement d'une nouvelle attaque.

03 PHASES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

1. Phase de **l'immunité innée (0-4h)**: Reconnaissance et réponse via les médiateurs tissulaires et cellulaires de l'immunité innée qui sont préformés et non spécifiques (peptides anti-microbiens, suc gastrique, mucus...)
2. Réponse **innée induite précoce (4-96h)**: induction de la réaction inflammatoire et chimiotaxie des cellules circulatoires
3. **Réponse adaptative ou acquise (> 96h)**: Transport des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vers les organes lymphoïdes secondaires , identification et réaction spécifique aux antigènes via les lymphocytes T et B (production d'anticorps et de lymphocytes T effecteurs)

Pathogens

Physical & Physiological Barriers

Skin

Mucous membranes

Cilia

Body Temperature

pH

Innate immunity



Neutrophils

Basophils



Eosinophils

Macrophages



Mast cells

Dendritic cells



Natural Killer Cells

Adaptive immunity



T helper cells

Cytotoxic T cells



Naïve B cells

Plasma cells



DIFFERENT TYPES DE CELLULES IMMUNITAIRES

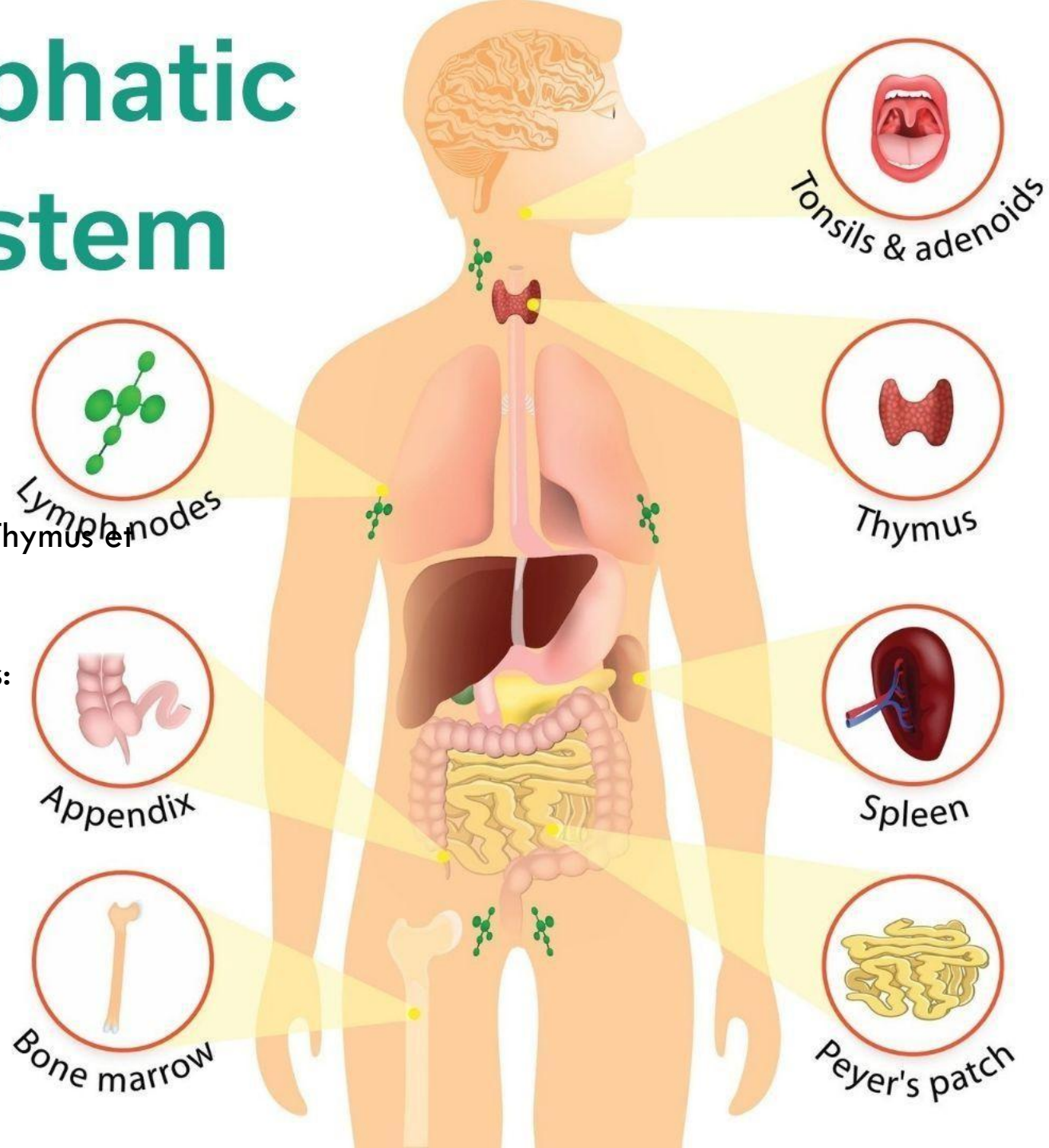
- **Cellules sentinelles** tissulaires: ex. Macrophages, cellules dendritiques, mastocytes...
- **Cellules circulatoires** (Sang, lymphe, migration tissues via les chimiokines): ex. Neutrophiles, monocytes, des eosinophiles, lymphocytes T et B memoires.
- **Cellules tissulaires non migratoires**: Cellules epitheliales (structurales)

Lymphatic System

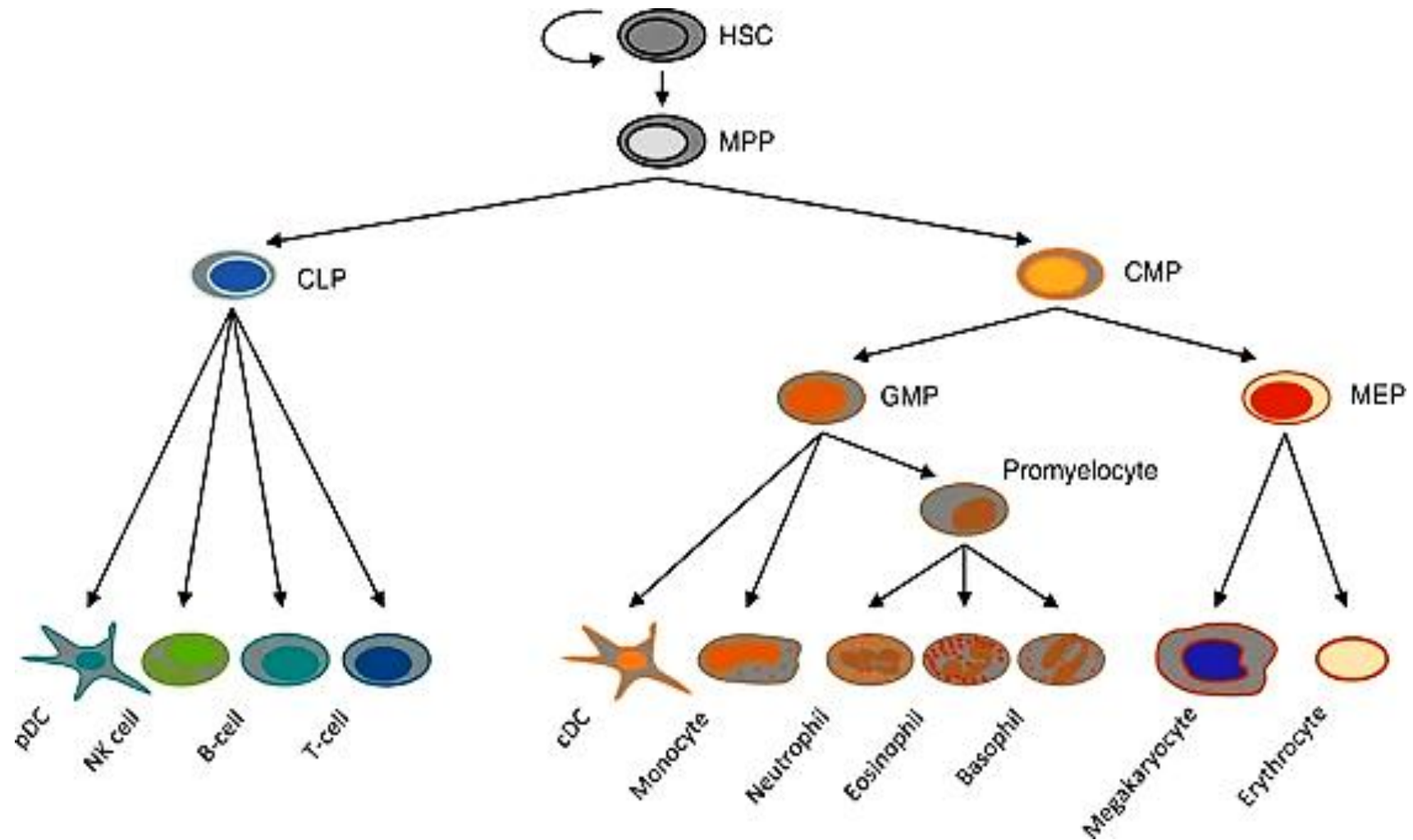
- Organes lymphoïdes primaires: Thymus et moelle osseuse

- Organes lymphoïdes secondaires:
 - ganglions, la rate, Peyer's patch

- Circulation lymphatique



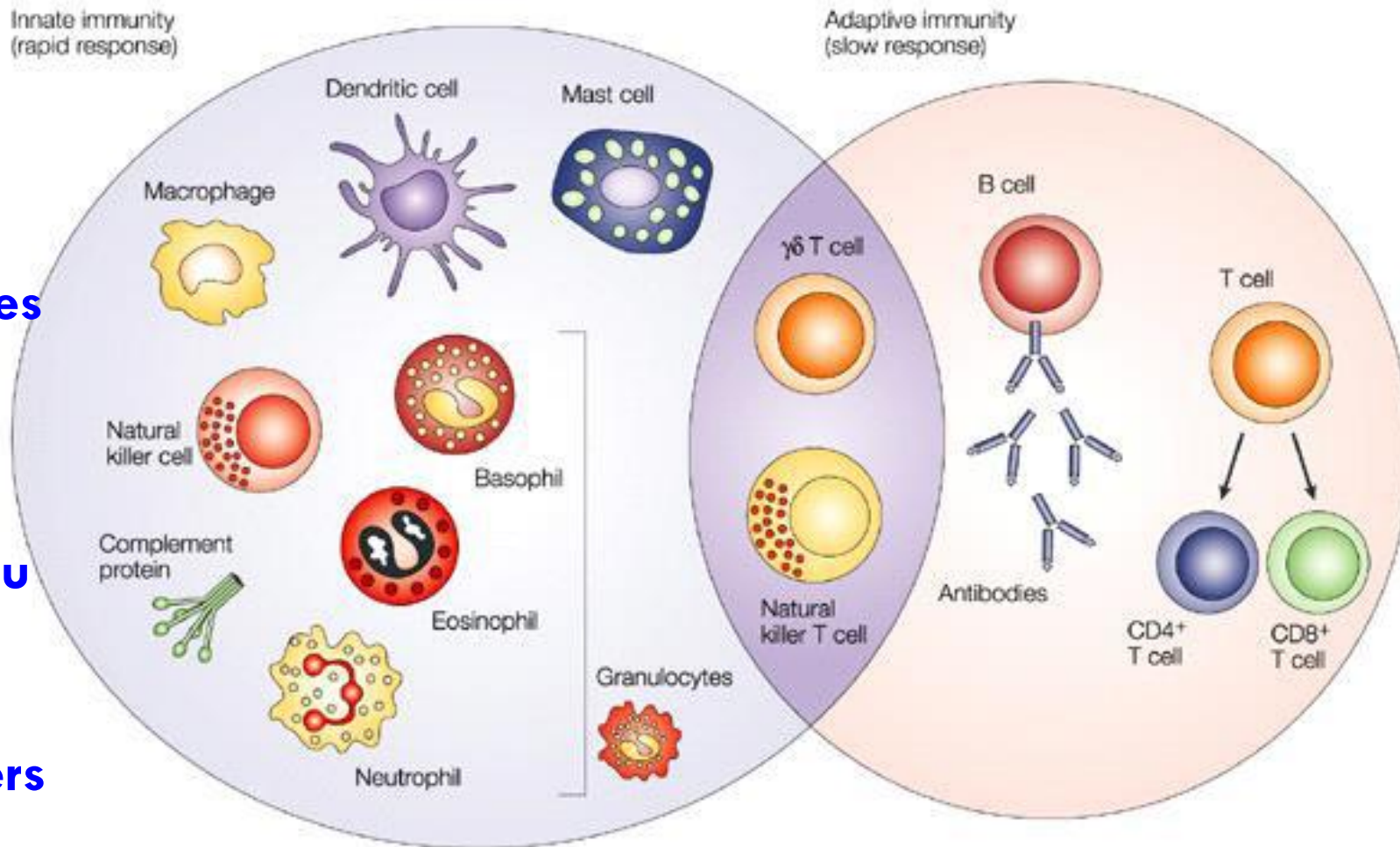
DEVELOPMENT DES CELLULES IMMUNITAIRES AU NIVEAU DE LA MOELLE OSSEUSE



PATTERN RECOGNITION RECEPTOR (PRR)

PRR

exprimés par les
cellules
phagocytaires,
reconnaissant
des marques du
non soi
spécifiques au
agents étrangers



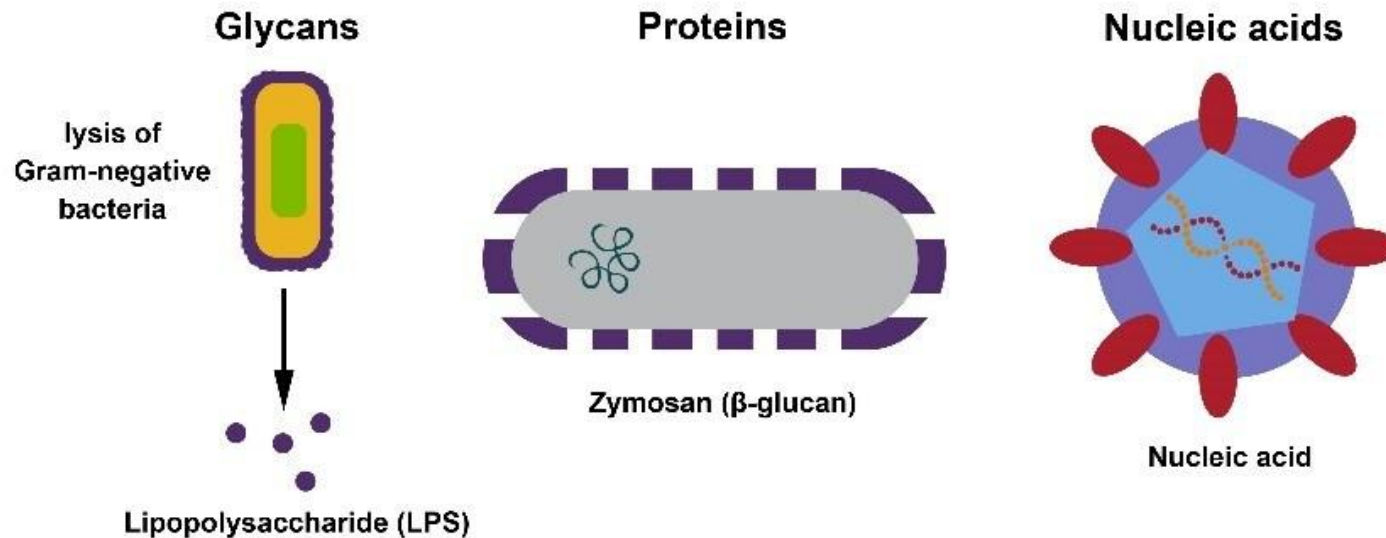
TCR ET BCR

Récepteurs de
reconnaissance
des lymphocytes
T et B

Reconnaissant
des peptides
antigéniques

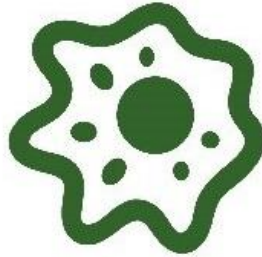
PRR: PATTERN RECOGNITION RECEPTORS

Pathogen- or damage-associated molecular patterns (PAMPs and DAMPs)



Innate immune cells

Macrophages



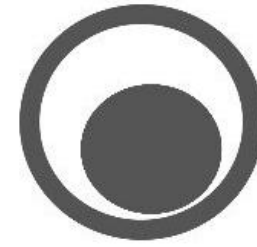
Dendritic cells



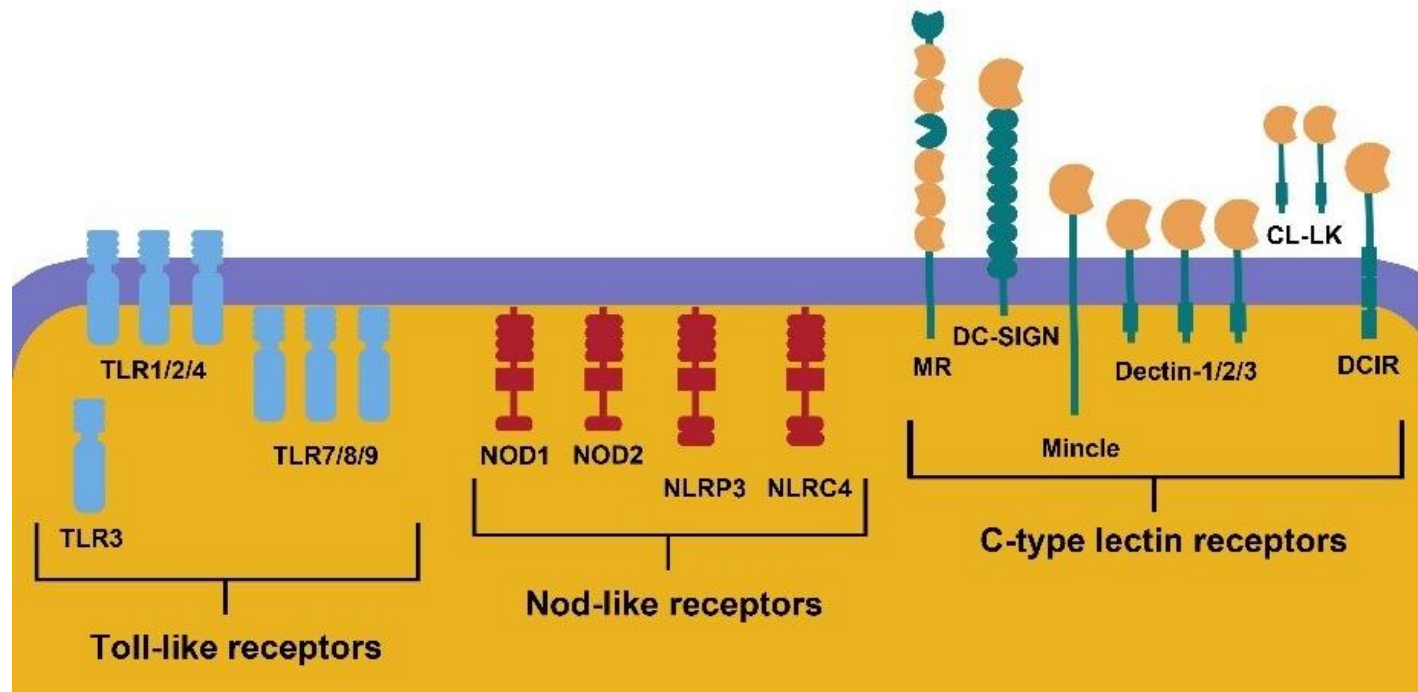
Neutrophils



Natural killer cells



Immune cell pattern recognition receptors

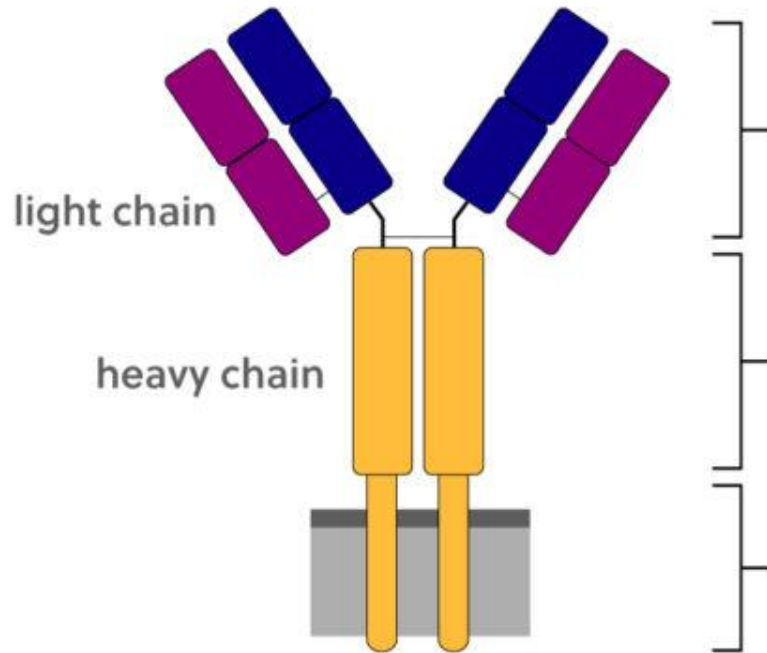


Structure of T cell and B cell receptors

Peptides lineaires
et conformationnels

B cell receptor

antigen-binding site



variable regions

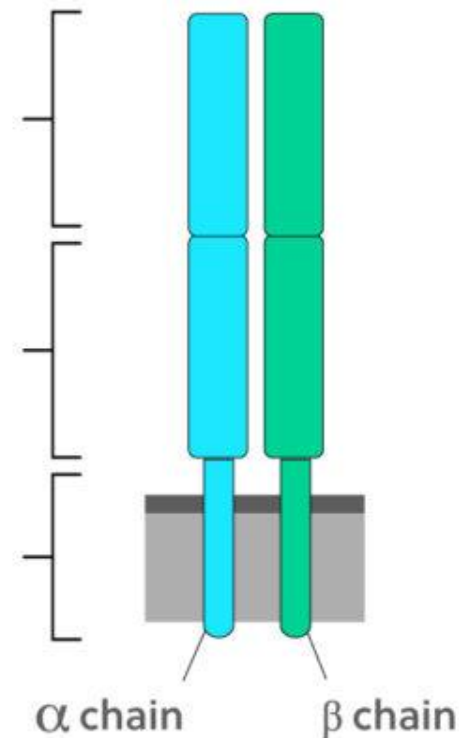
constant regions

transmembrane
region

T cell receptor

antigen-binding site

Peptides lineaires

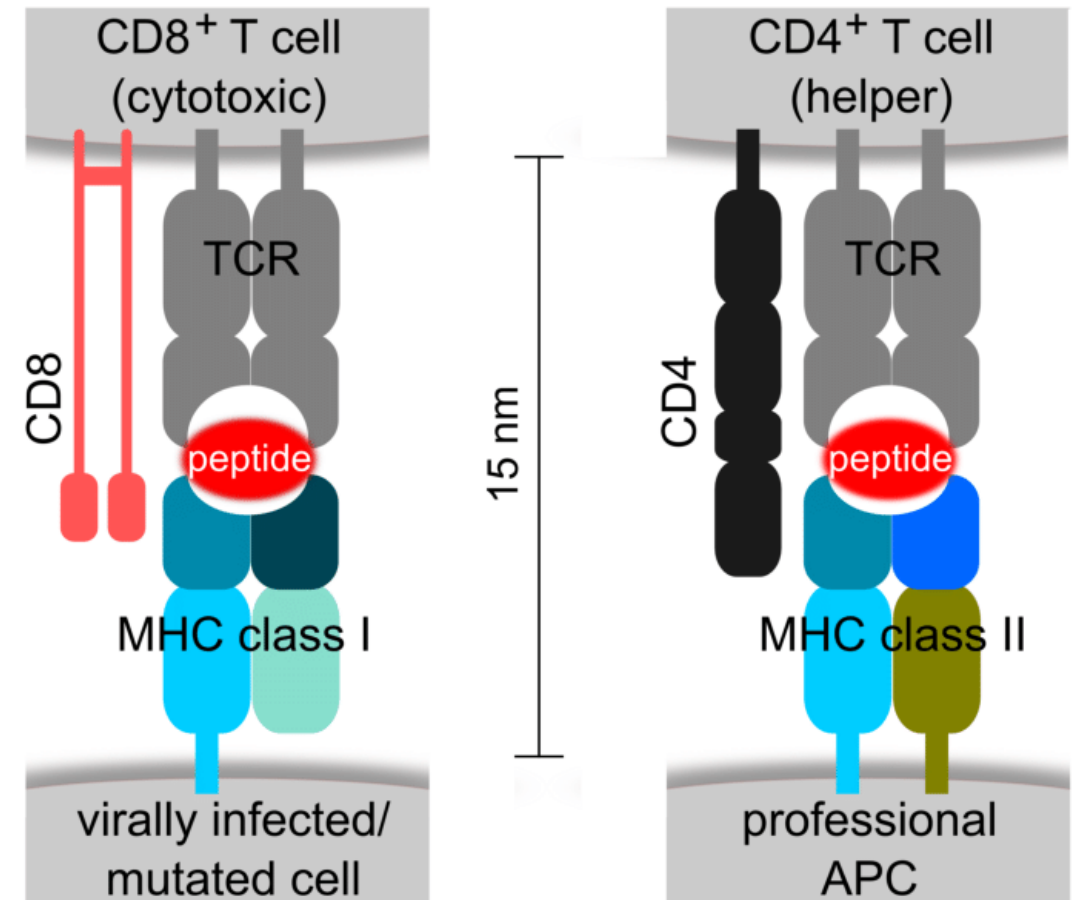
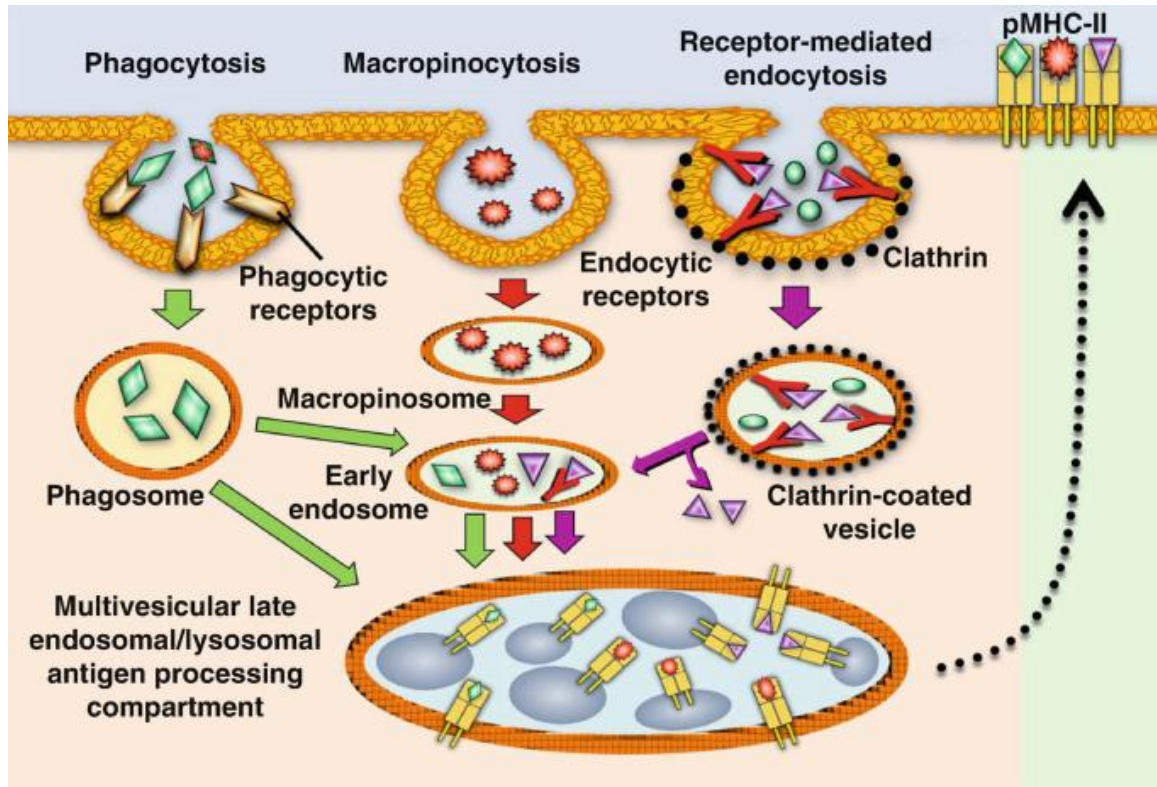


α chain

β chain

RECONNAISSANCE DES ANTIGÈNES PAR LES LYMPHOCYTES T

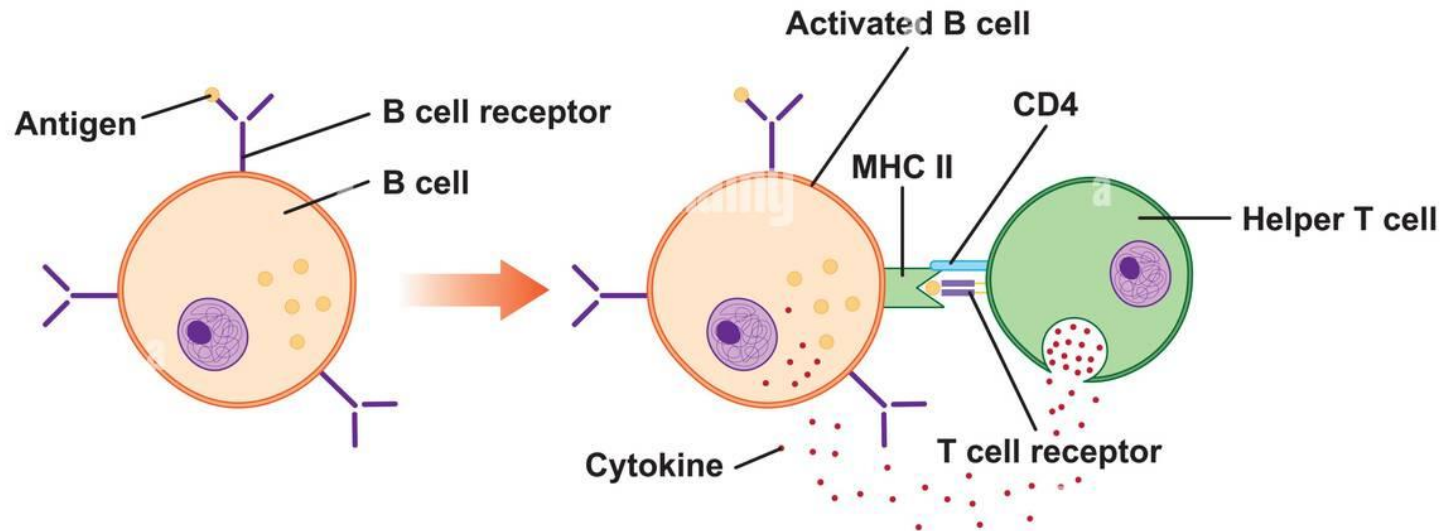
(présentation d'un peptide linéaire d'une taille précise par les CPA aux lymphocytes T CD4 et T CD8 dans un contexte de CMH de classe II (T-CD4) et CMH classe I (T CD8).



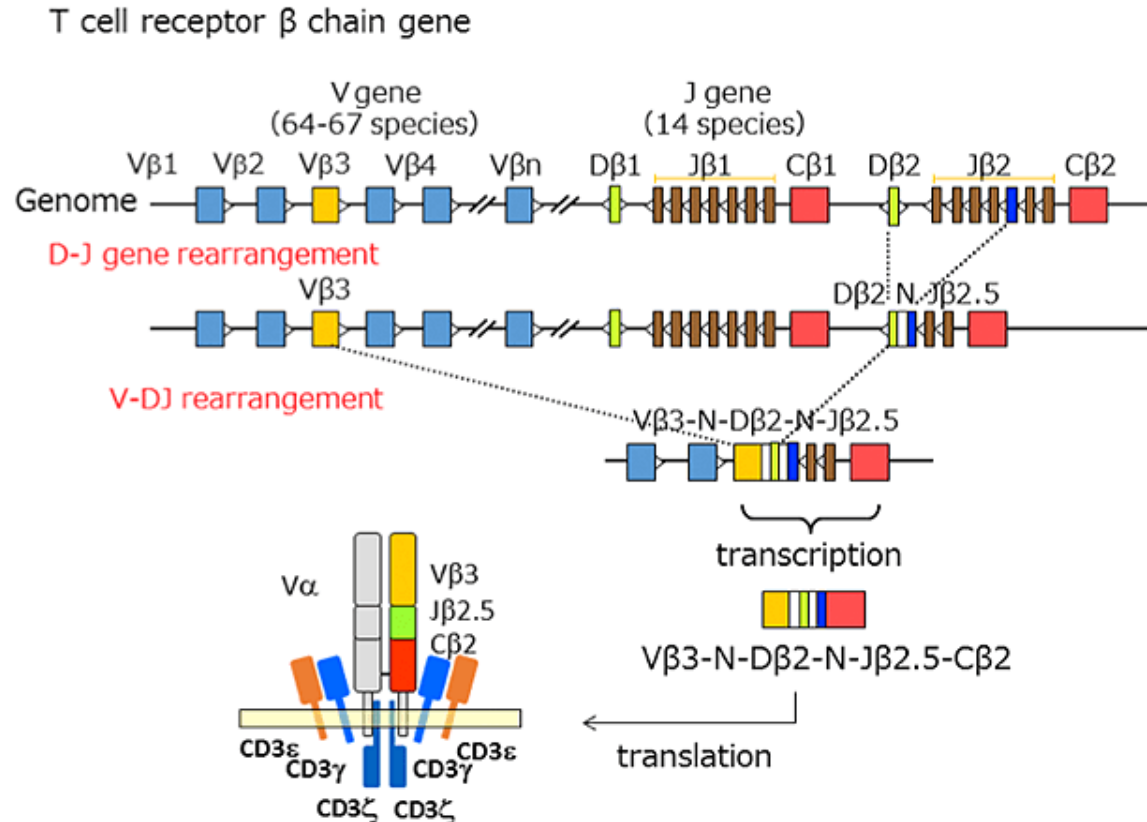
RECONNAISSANCE DES ANTIGÈNES PAR LES LYMPHOCYTES B ET LES ANTICORPS

B Cell and T Cell Interactions

Epitopes linéaires
ou conformationnels



REARRANGEMENT GENIQUE TCR ET BCR



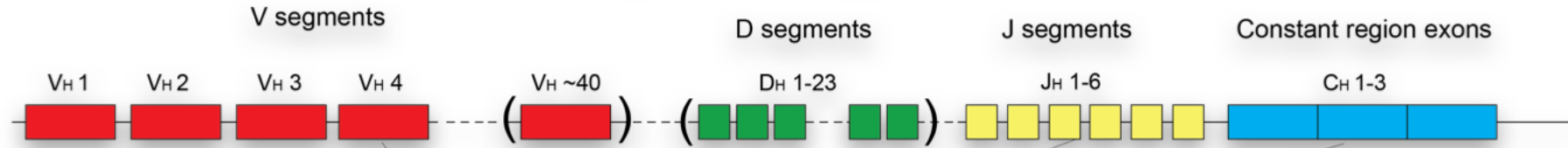
- Création de la Diversité TCR et BCR par réarrangement aléatoire de la région variable

- Source de l'immense capacité des lymphocytes à reconnaître n'importe quel agent pathogène probable.

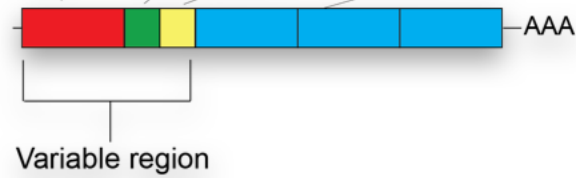
- Mais sélection clonale des clones hétéroreactifs non auto-immuns est une étape incontournable pour éviter d'éventuelles réactions et maladies auto-immunes.

Figure 1. Gene rearrangement in the T cell receptor β chain gene

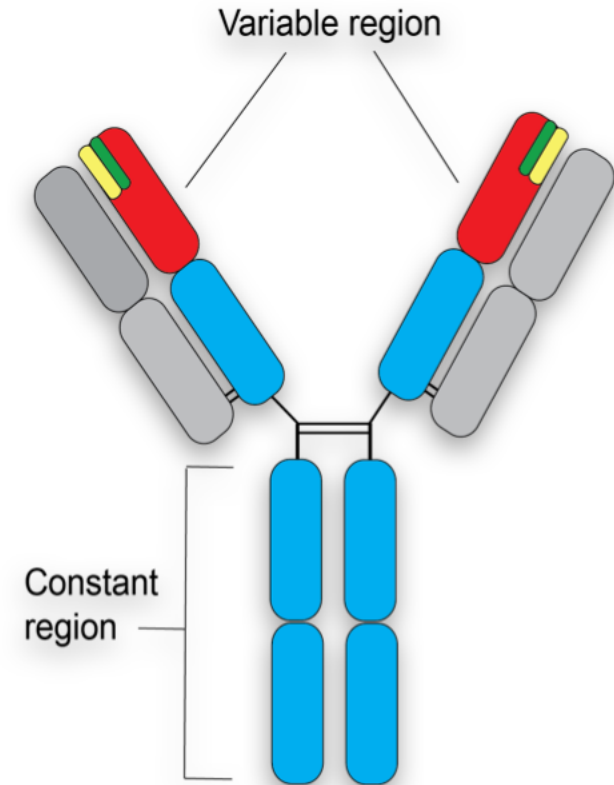
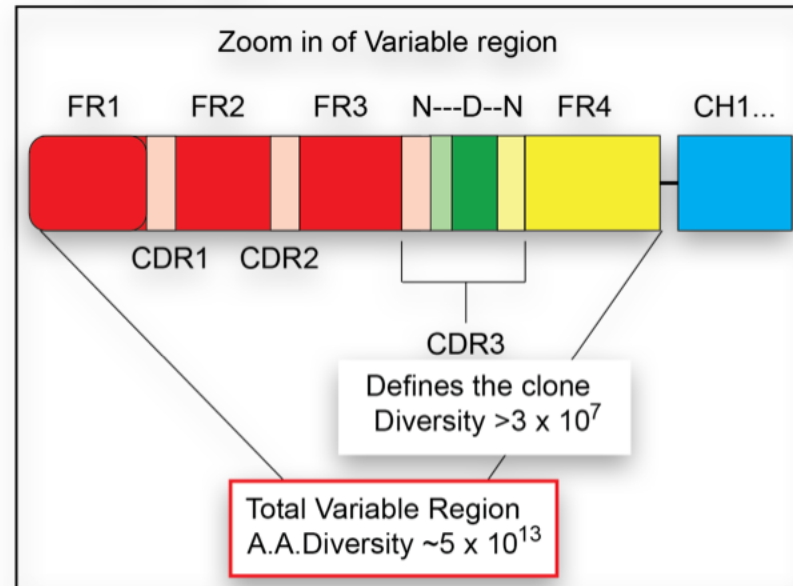
Germline configuration of antibody gene locus



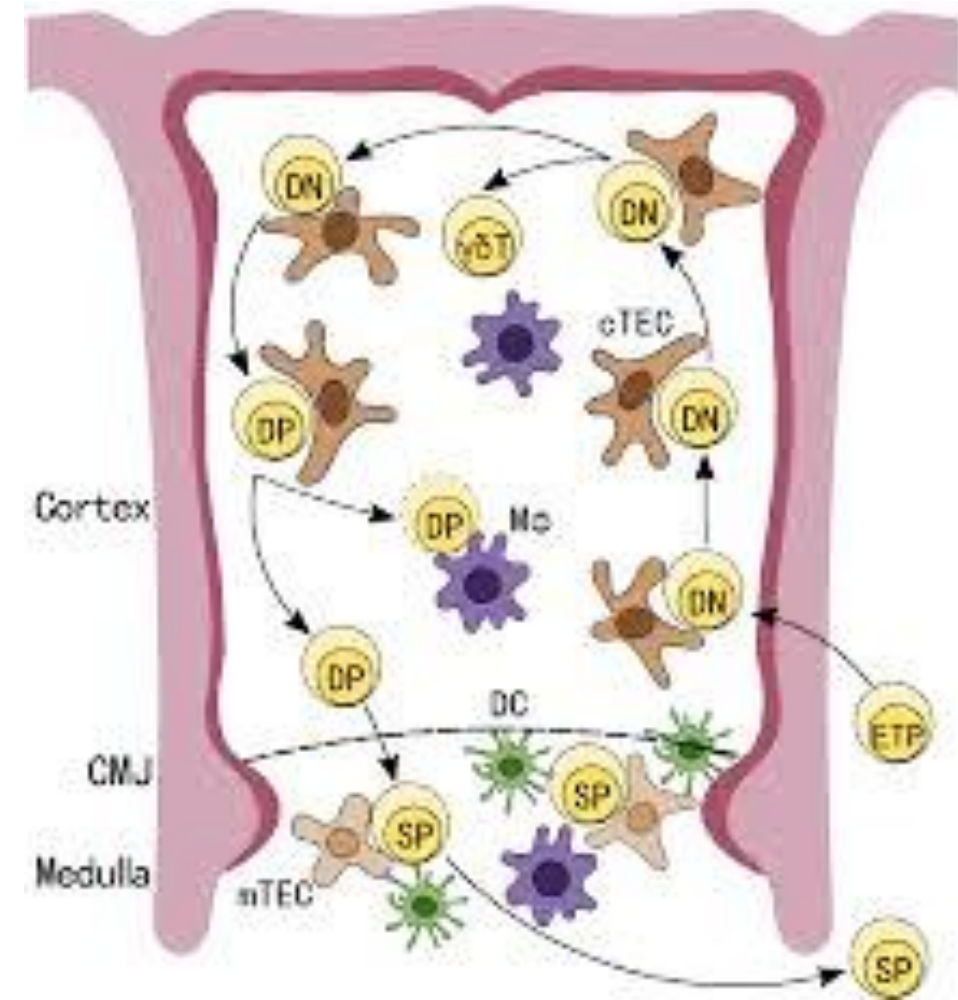
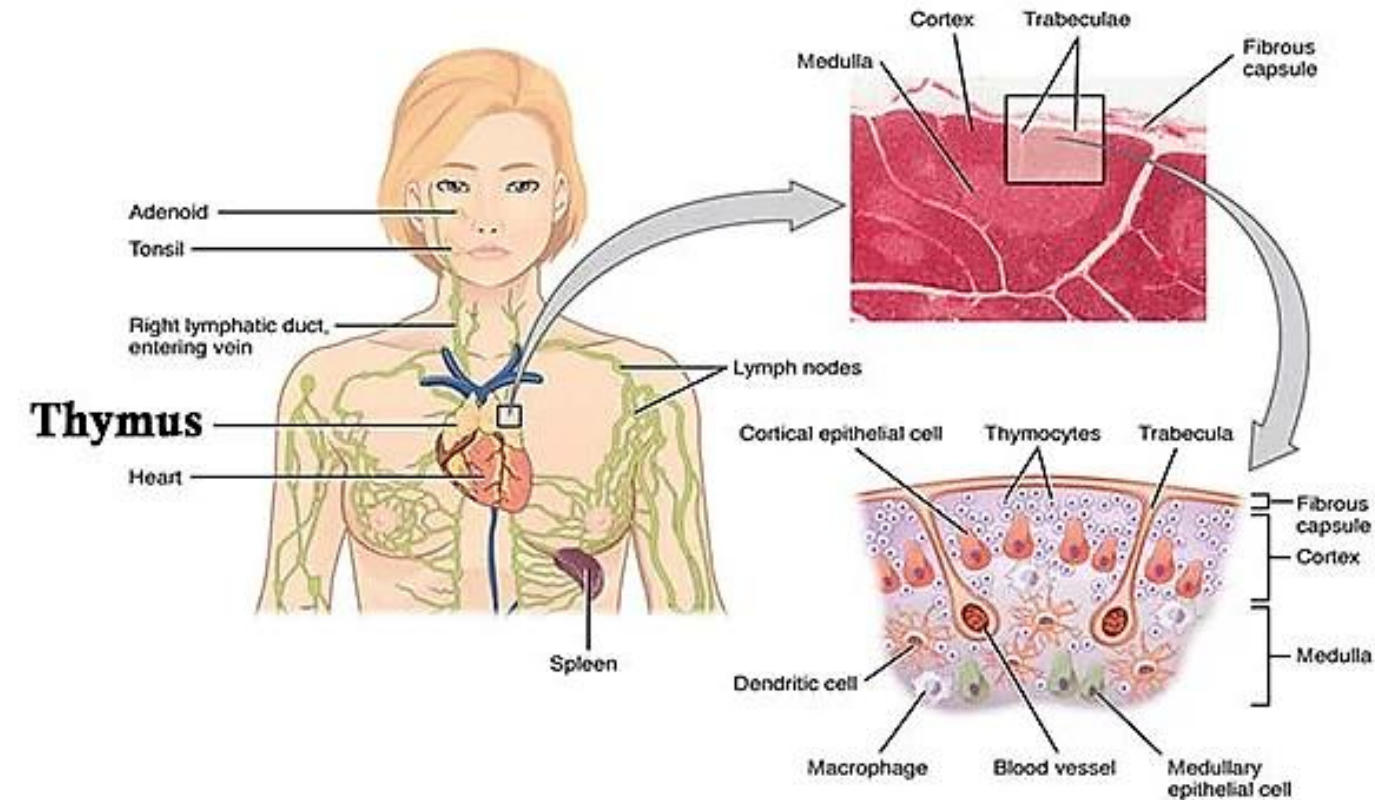
VDJ Recombination



Number of functional gene segments in human immunoglobulin loci			
Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	34–38	29–33	38–46
Diversity (D)	0	0	23
Joining (J)	5	4–5	6
Constant (C)	1	4–5	9

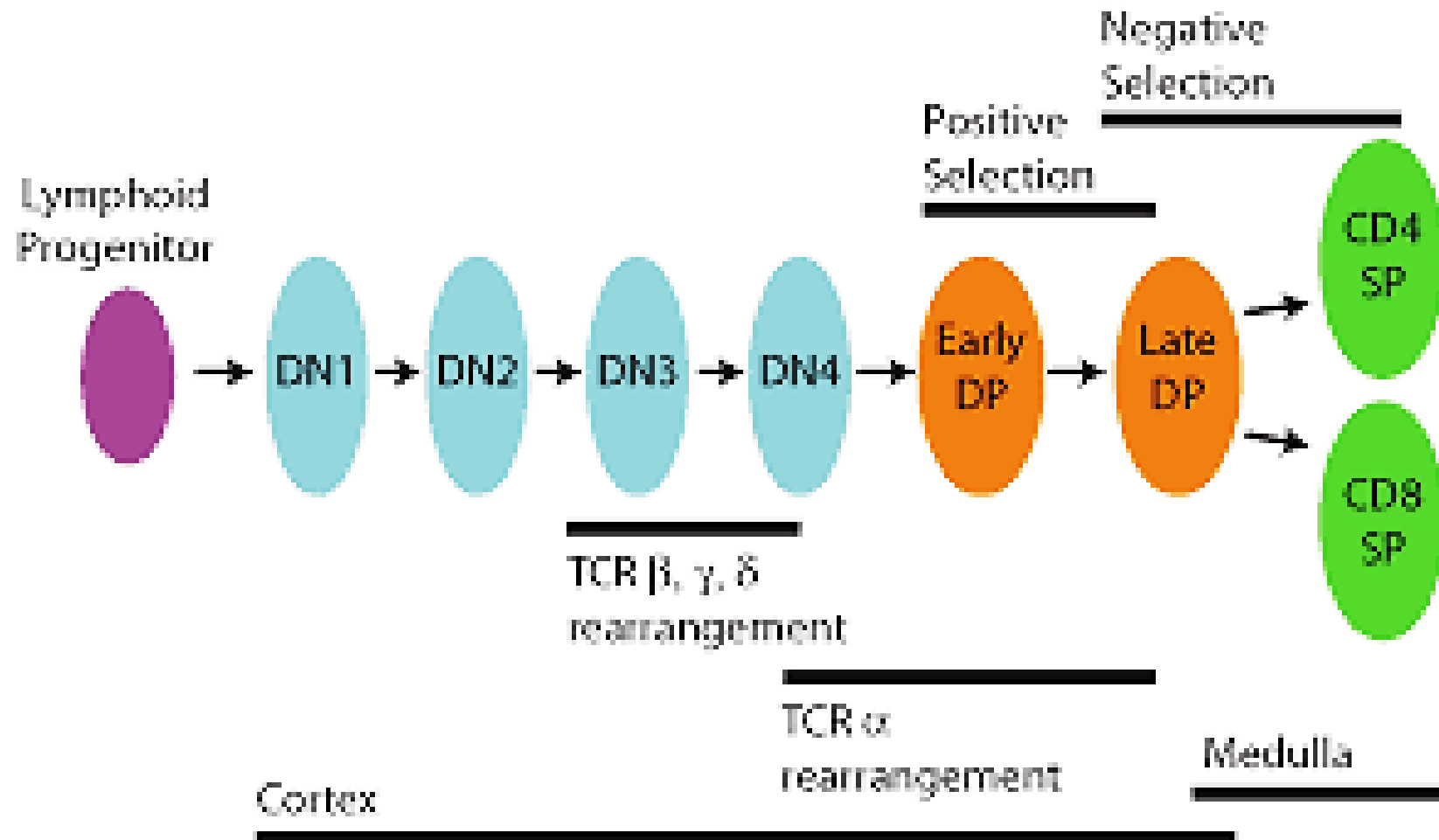


THYMUS: SELECTION ET MATURATION DES THYMOCYTES

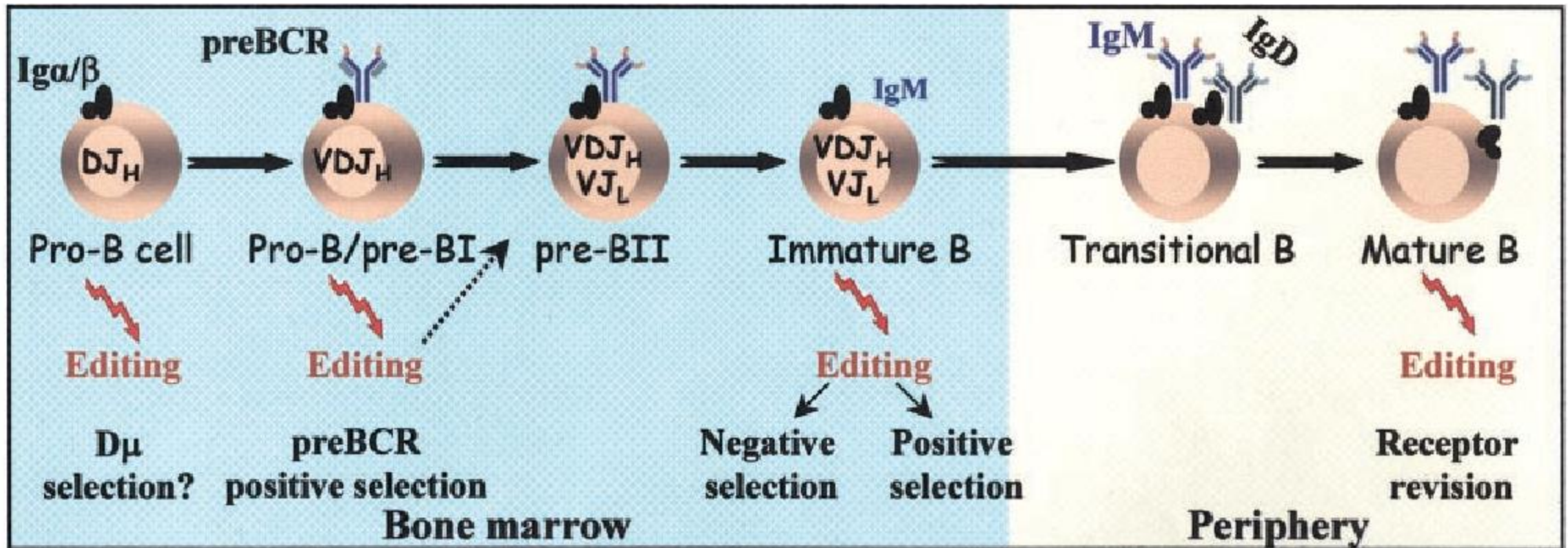


- Elimination des clones T auto-reactifs
- Passage des clones hétéroreactifs à TCR fonctionnel vers la périphérie (organes lymphoïdes secondaires)
- Génération de lymphocytes T régulateurs

THYMUS: SELECTION ET MATURATION DES THYMOCYTES



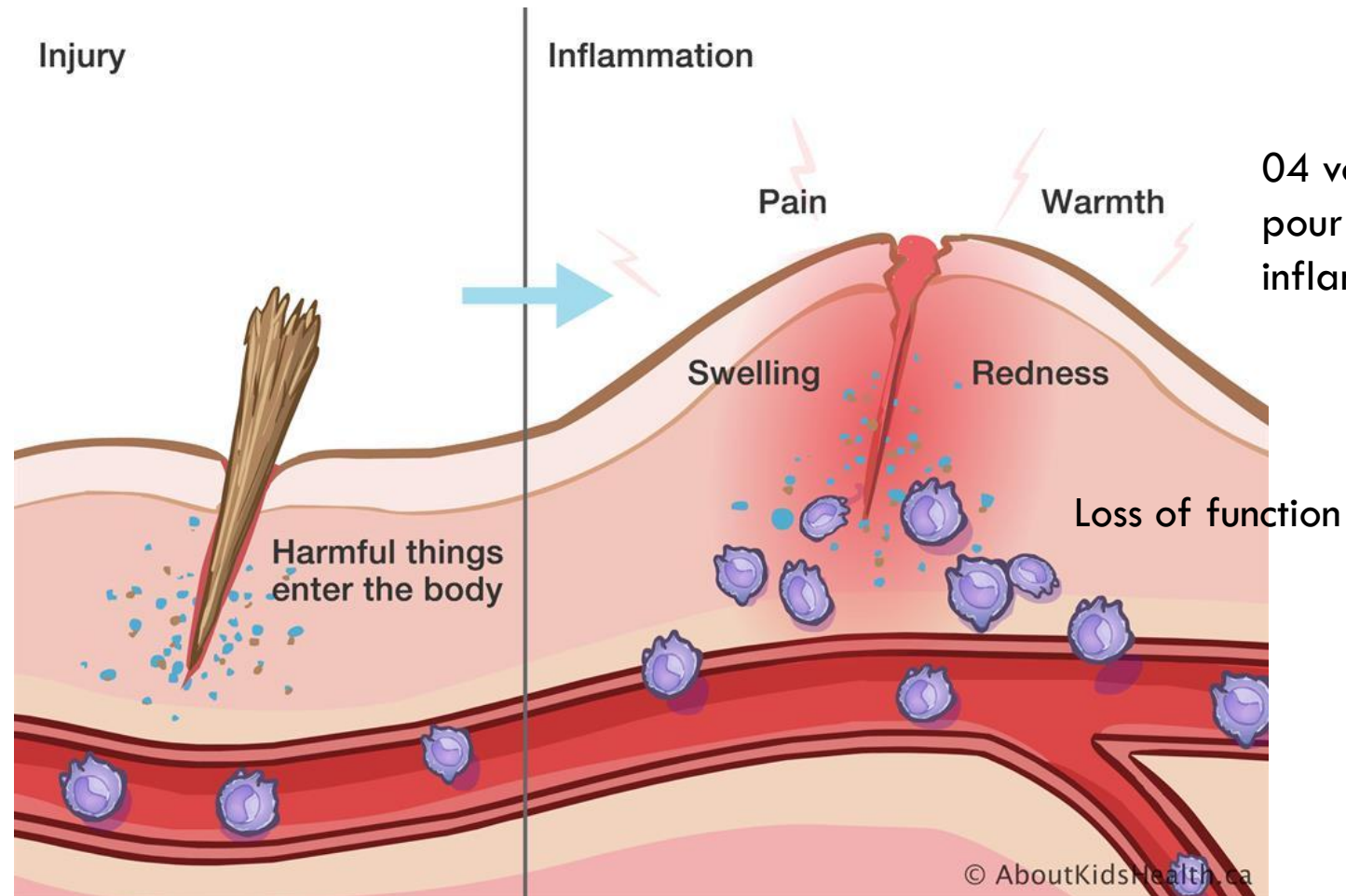
MOELLE OSSEUSE: SELECTION ET MATURATION DES LYMPHOCYTES B



- Elimination des clones B auto-reactifs
- Passage des clones hétéroreactifs à BCR fonctionnels vers la périphérie (organes lymphoïdes secondaires)

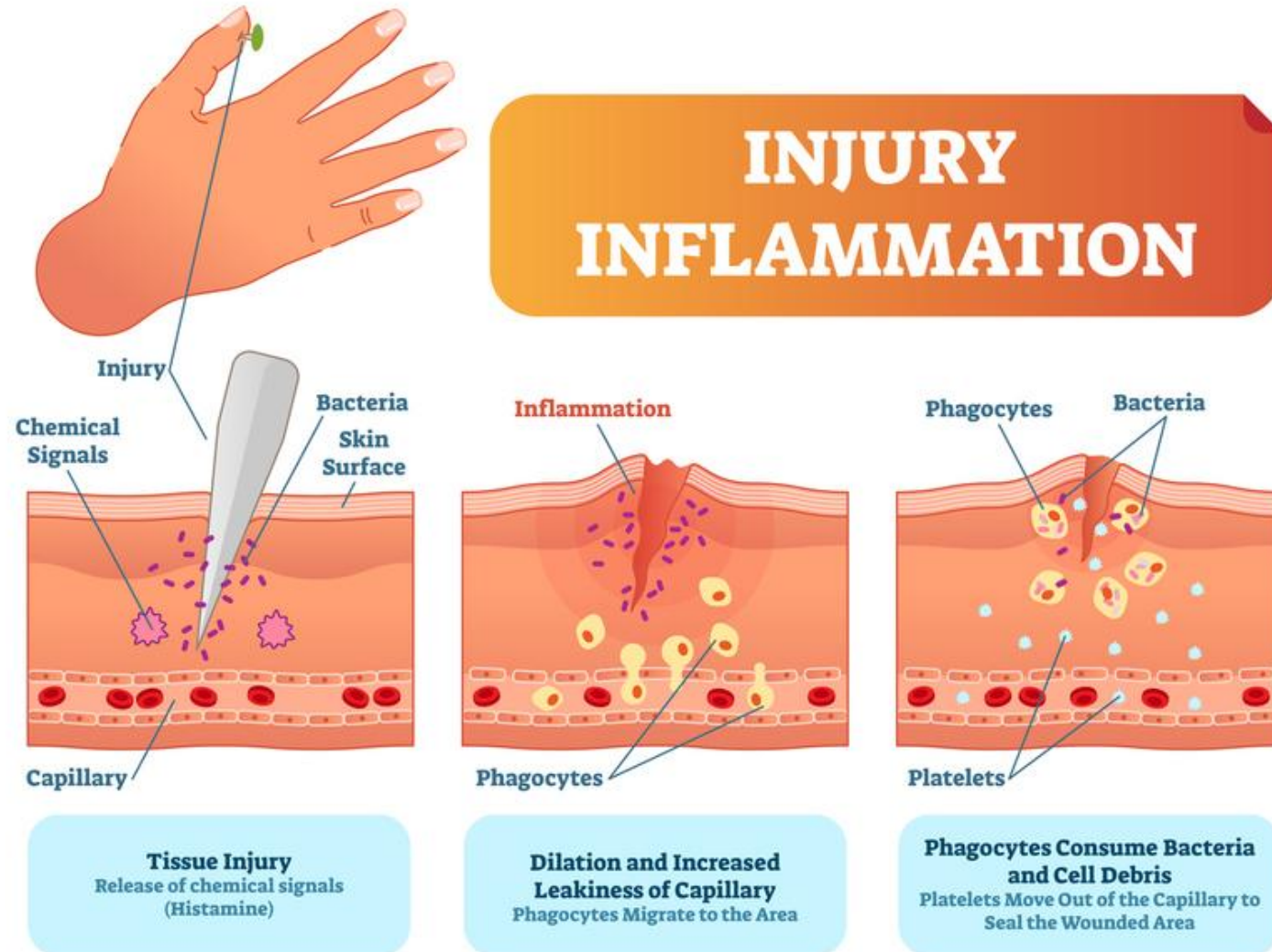
points mediated by the $preBCR$ or the BCR are specified. R.

LA REACTION INFLAMMATOIRE

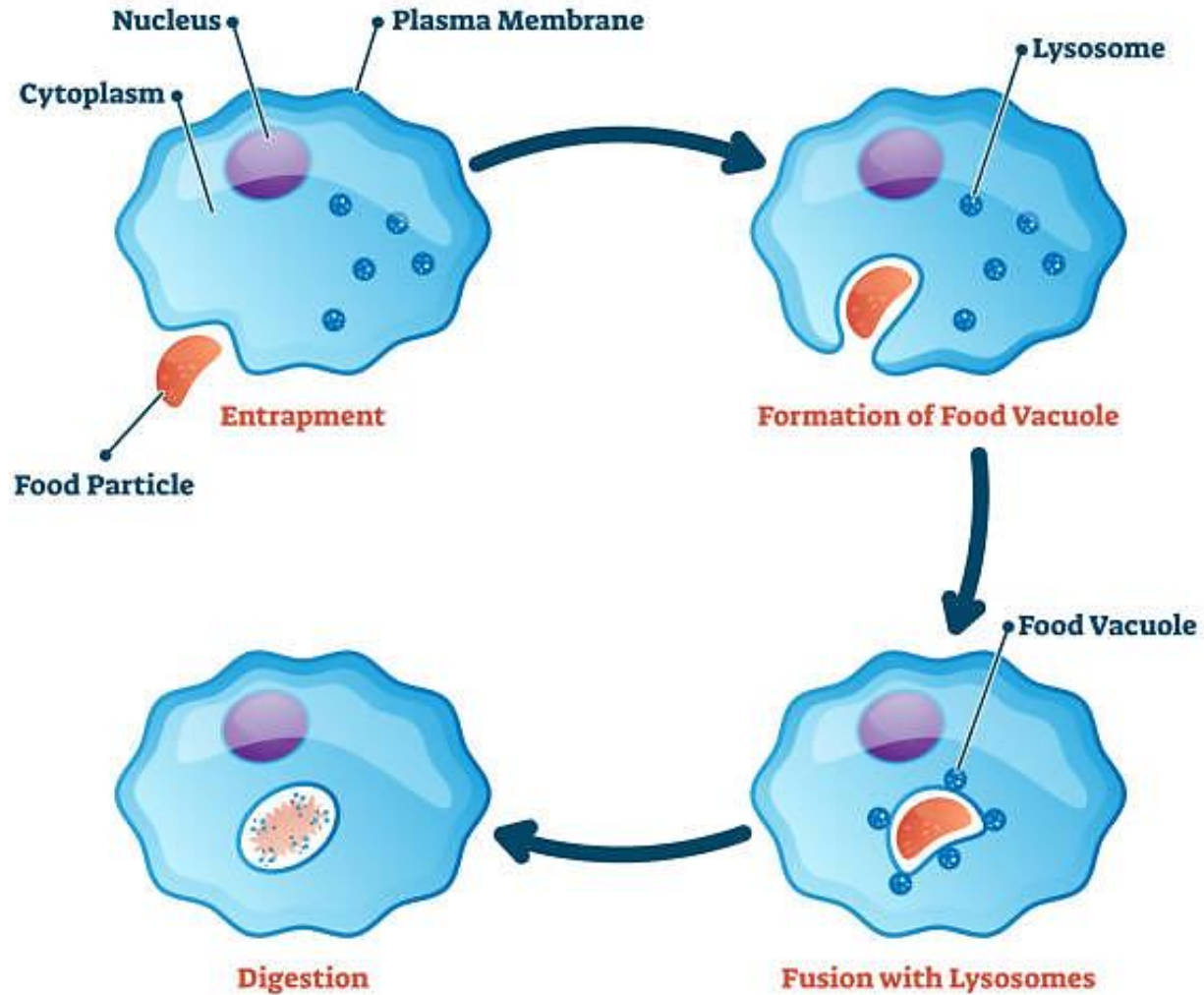


04 voir 05 signes cardinaux pour reconnaître une inflammation.

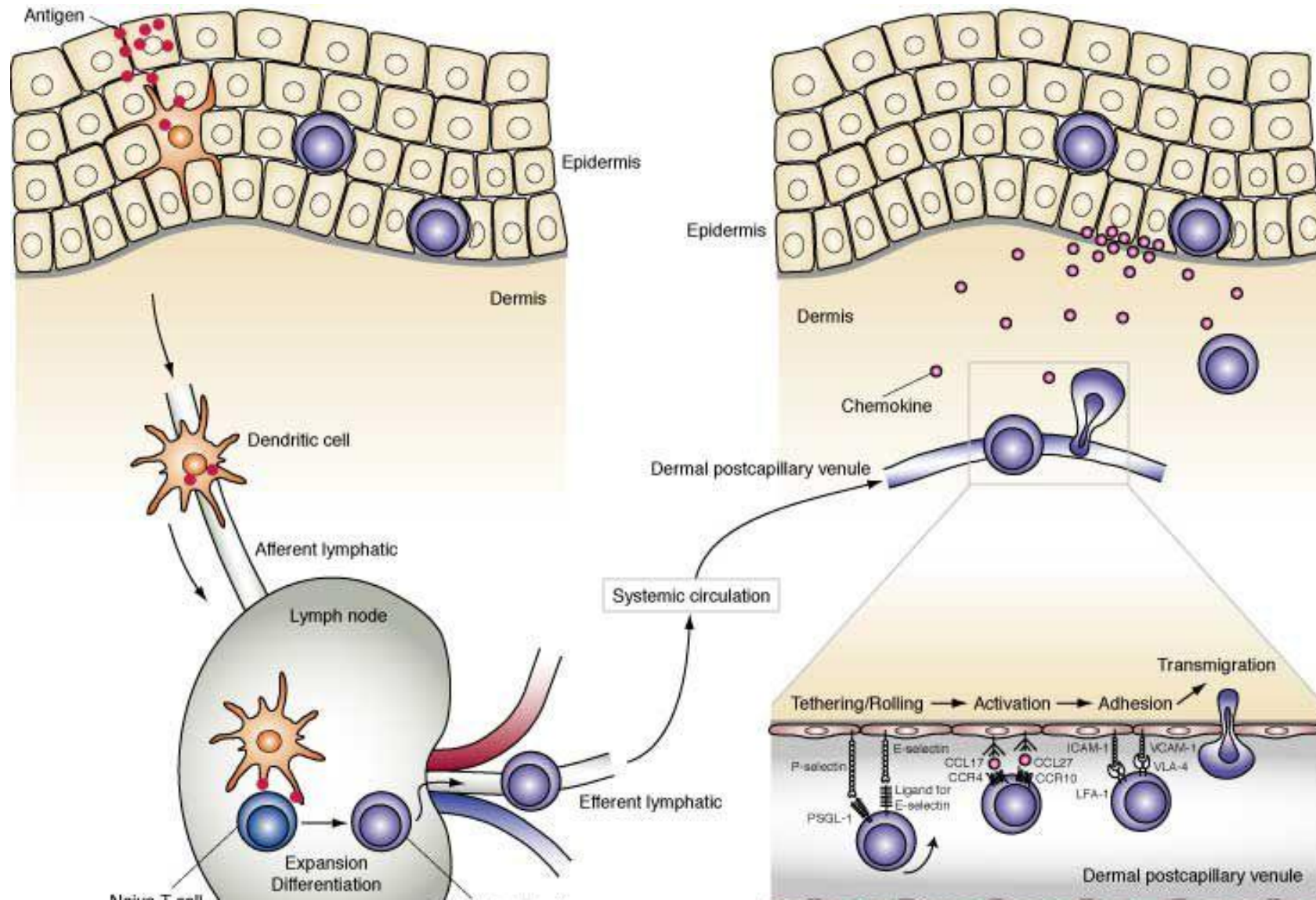
LA REACTION INFLAMMATOIRE



PHAGOCYTOSIS

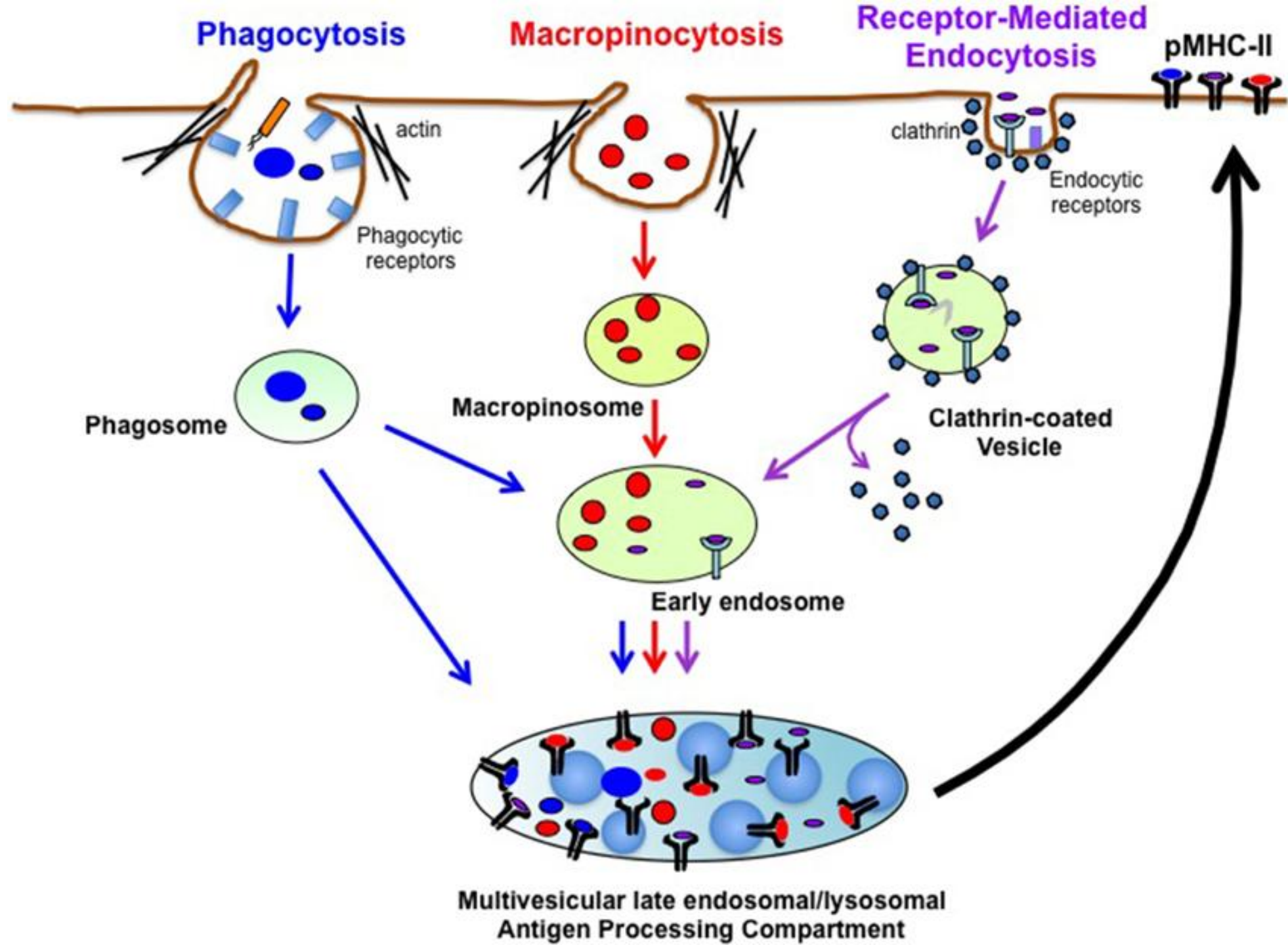


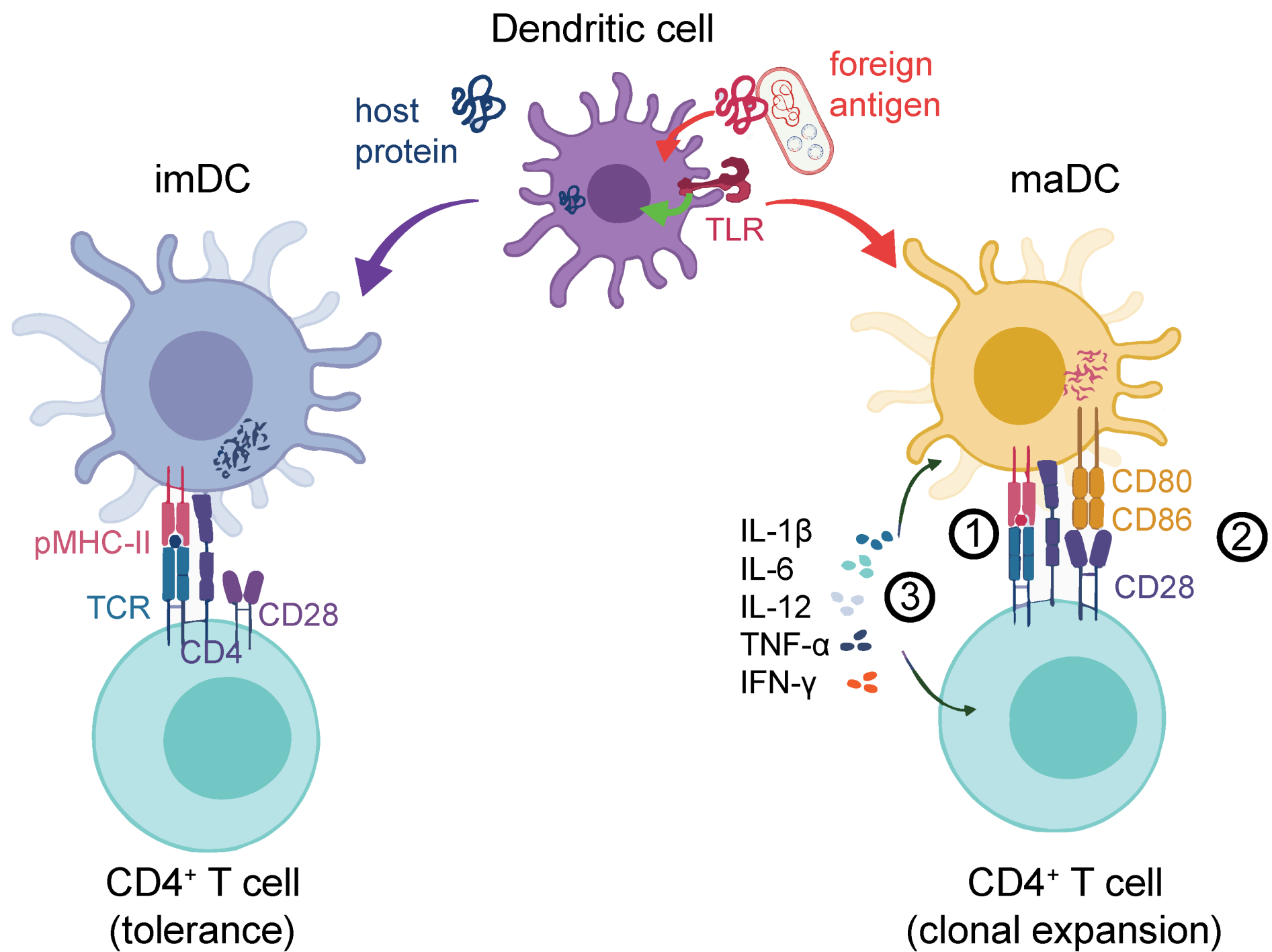
MIGRATION DES CPA AUX ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES



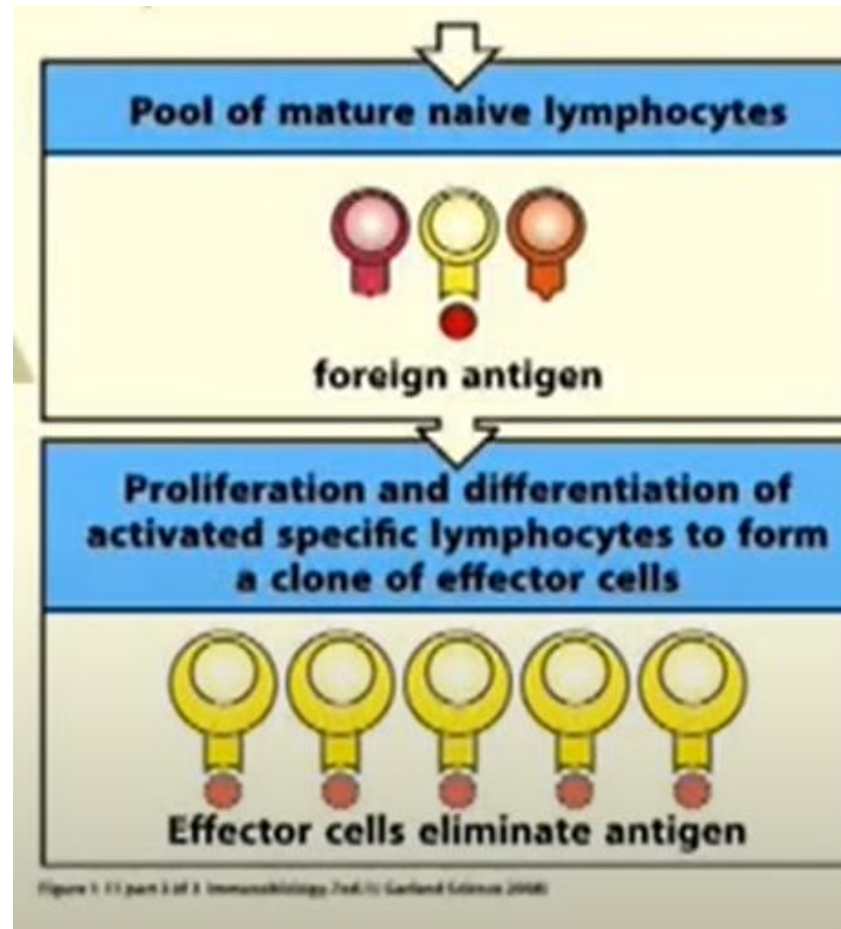
MIGRATION DES CPA AUX ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

- CPA assure la reconnaissance indirecte des antigènes par les lymphocytes T.
 - Les cellules dendritiques sont les cellules professionnelles pour l'activation des lymphocytes T naïfs et l'induction des réponses spécifiques primaires. Autres CPA (exple. Macrophages et lymphocytes B peuvent déclencher des réponses immunitaires secondaires)
 - Au cours de la migration des cellules dendritiques vers les OLP, il aura lieu leur maturation qui se traduit par une expression qualitative et quantitative de molécules CMH, de molécules de costimulation, de signaux cytokiniques.
- L'état de maturation des cellules dendritiques transmet aux lymphocytes T les informations sur la qualité et la quantité de l'agent pathogène et les informations relative à l'immunologie de l'environnement atteint.
- Rôle des cellules dendritiques dans la différenciation appropriée des lymphocytes T-helpers

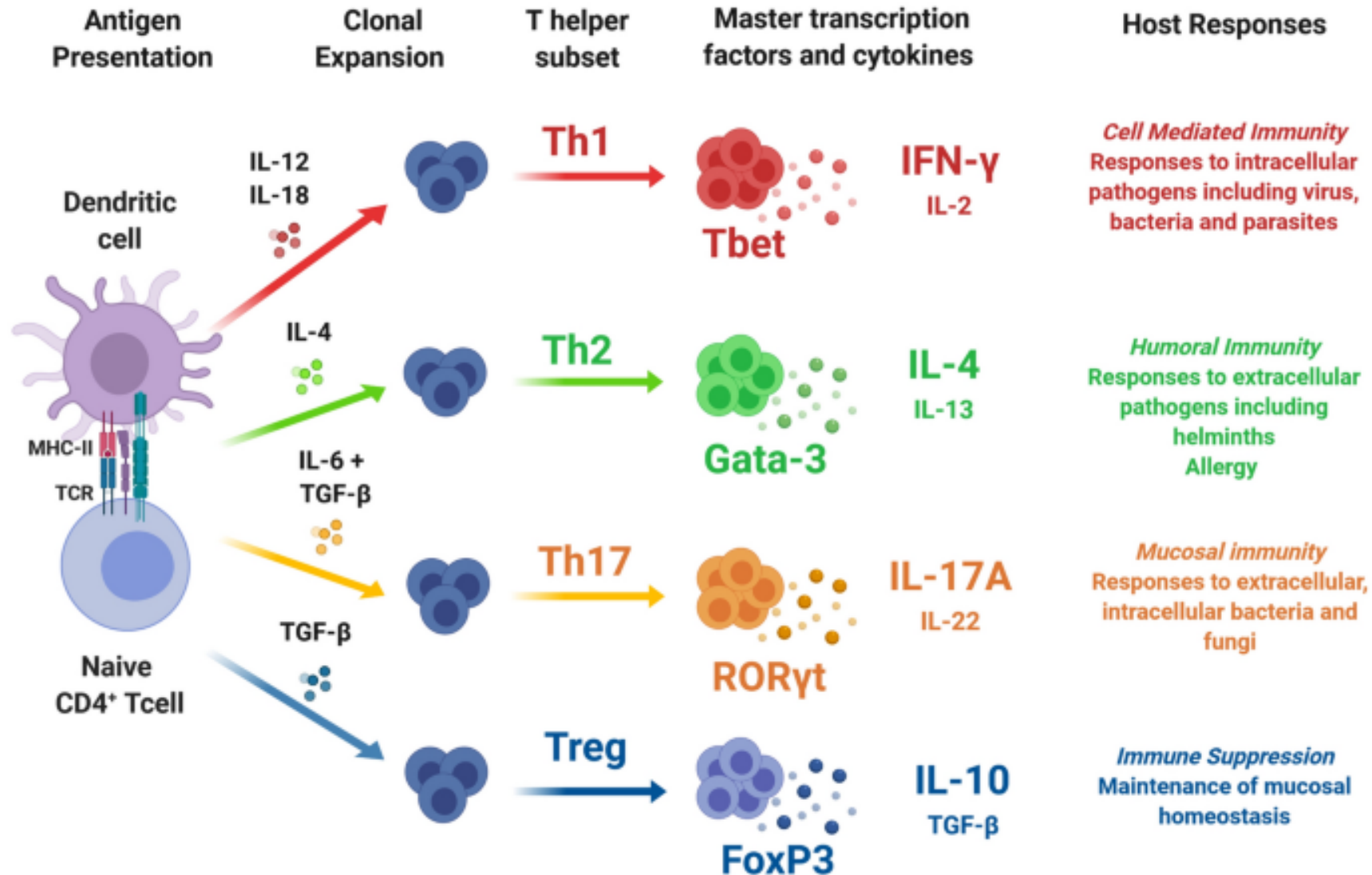




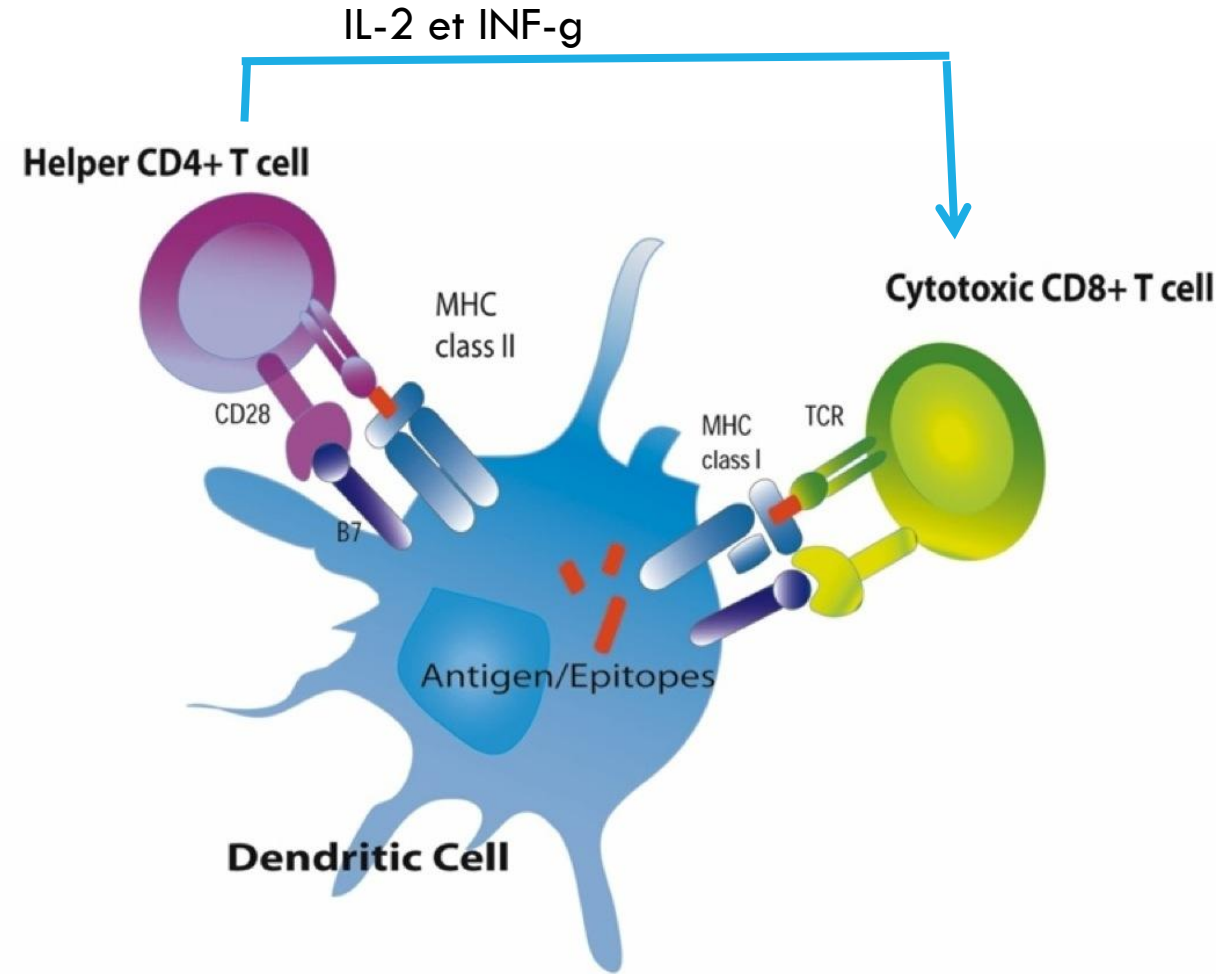
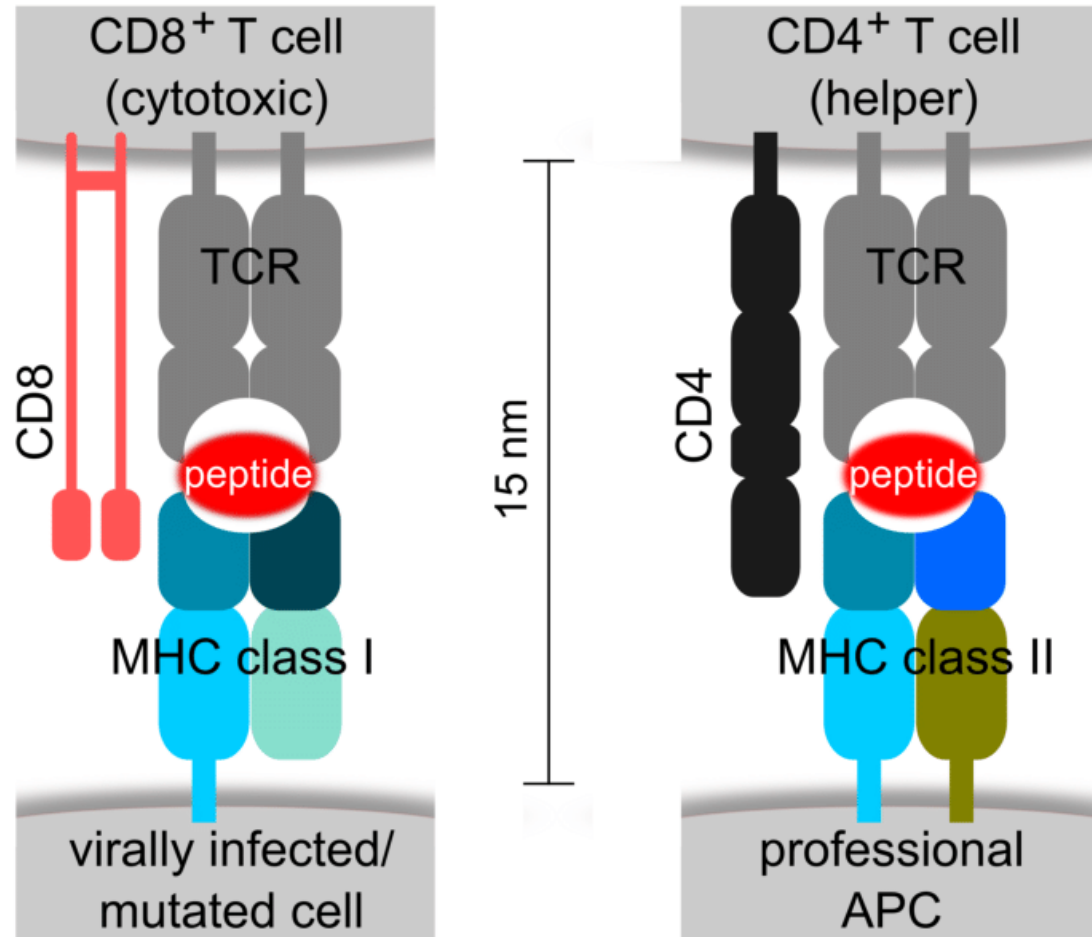
LA SELECTION CLONALE AU NIVEAU D'ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES



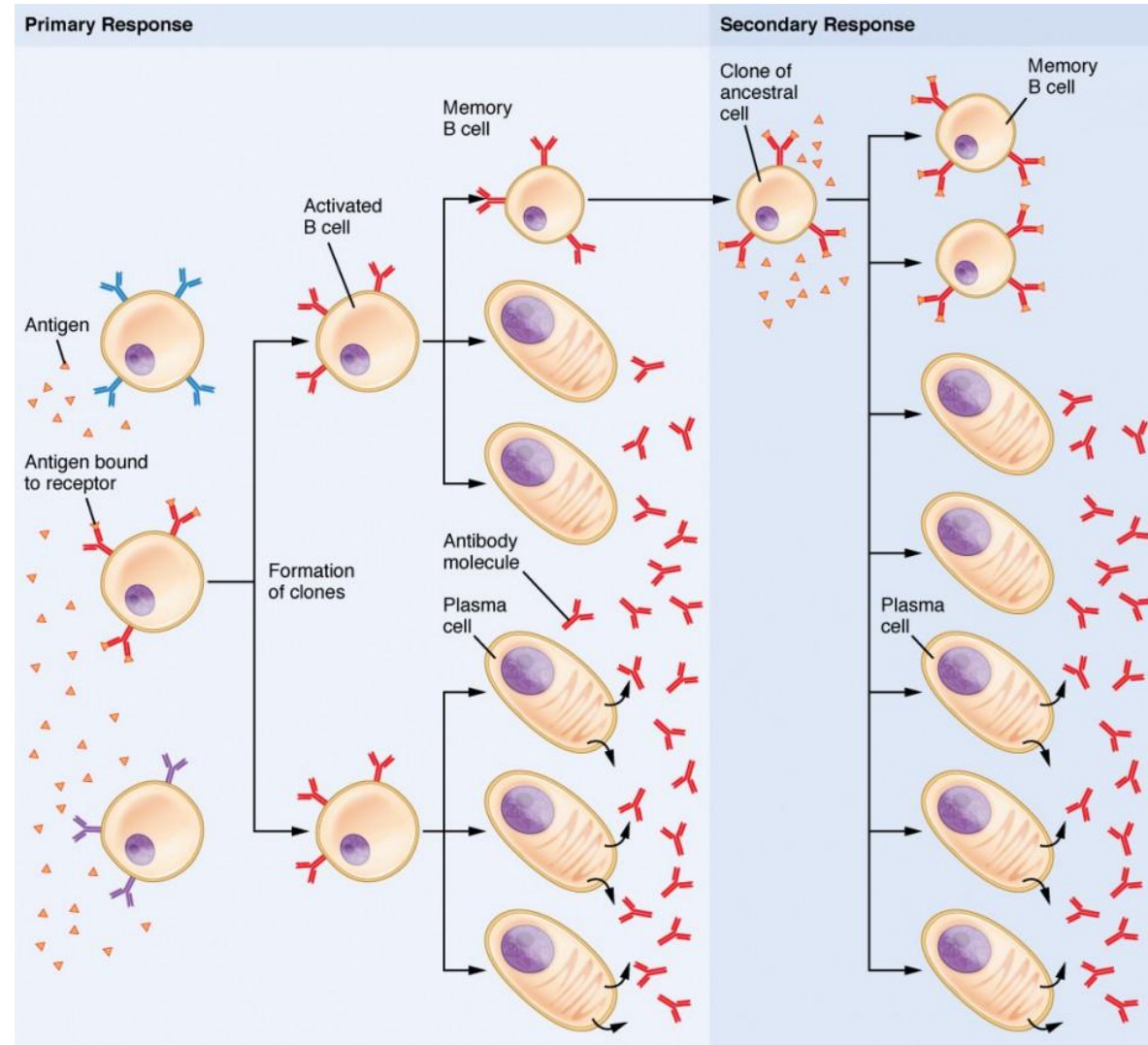
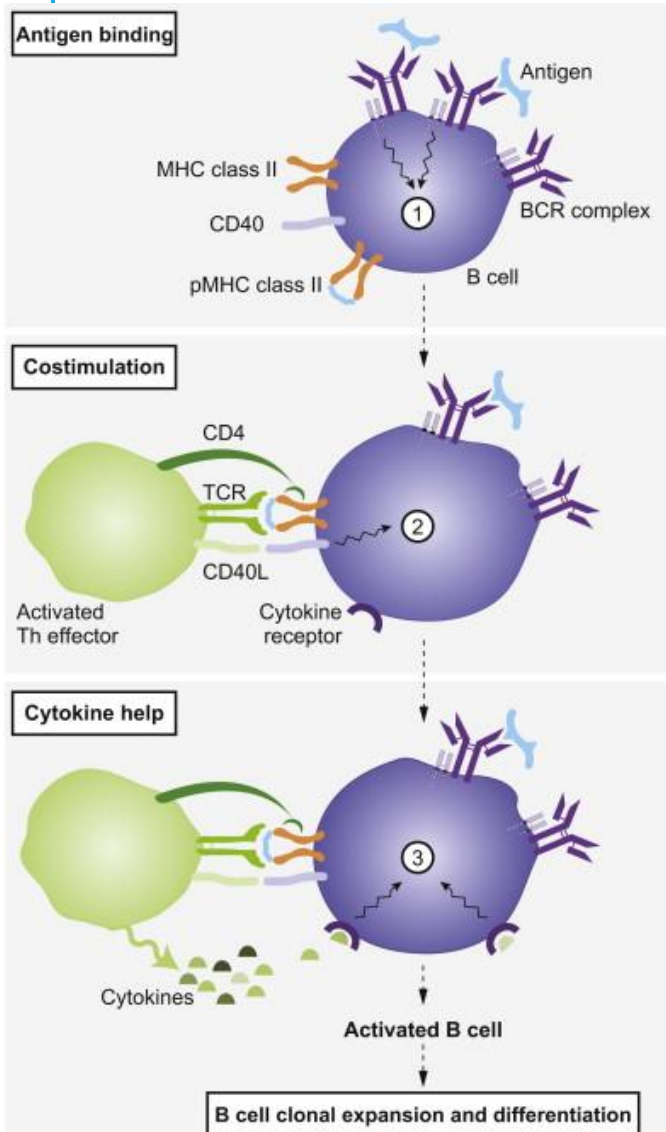
LA DIFFERENTIATION DES LYMPHOCYTES T- HELPERS



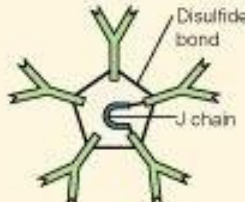
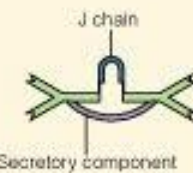
Activation des lymphocytes T



ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B



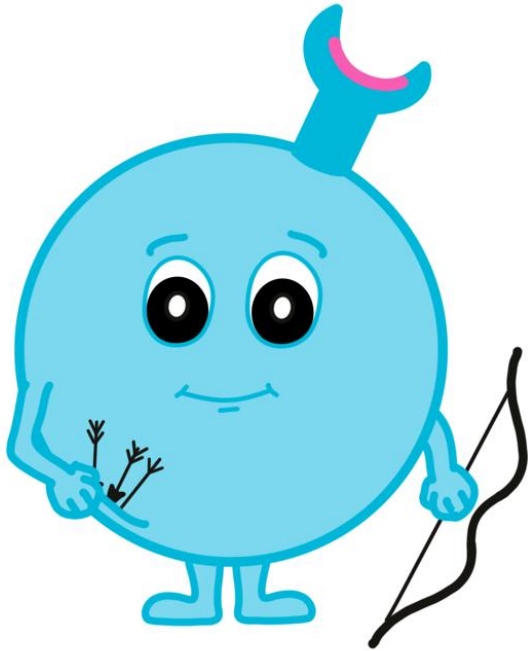
A Summary of Immunoglobulin Classes

Characteristics	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
					
Structure	Monomer	Pentamer	Dimer (with secretory component)	Monomer	Monomer
Percentage of total serum antibody	80%	5–10%	10–15%*	0.2%	0.002%
Location	Blood, lymph, intestine	Blood, lymph, B cell surface (as monomer)	Secretions (tears, saliva, mucus, intestine, milk), blood lymph	B cell surface, blood, lymph	Bound to mast and basophil cells throughout body, blood
Molecular weight	150,000	970,000	405,000	175,000	190,000
Half-life in serum	23 days	5 days	6 days	3 days	2 days
Complement fixation	Yes	Yes	No [†]	No	No
Placental transfer	Yes	No	No	No	No
Known functions	Enhances phagocytosis; neutralizes toxins and viruses; protects fetus and newborn	Especially effective against microorganisms and agglutinating antigens; first antibodies produced in response to initial infection	Localized protection on mucosal surfaces	Serum function not known; presence on B cells functions in initiation of immune response	Allergic reactions; possibly lysis of parasitic worms

*Percentage in serum only; if mucous membranes and body secretions are included, percentage is much higher.

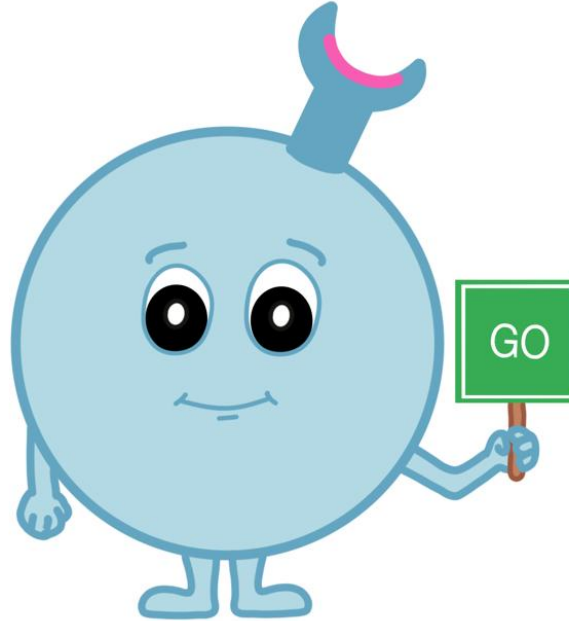
[†]May be yes via alternate pathway.

cytotoxic T cells



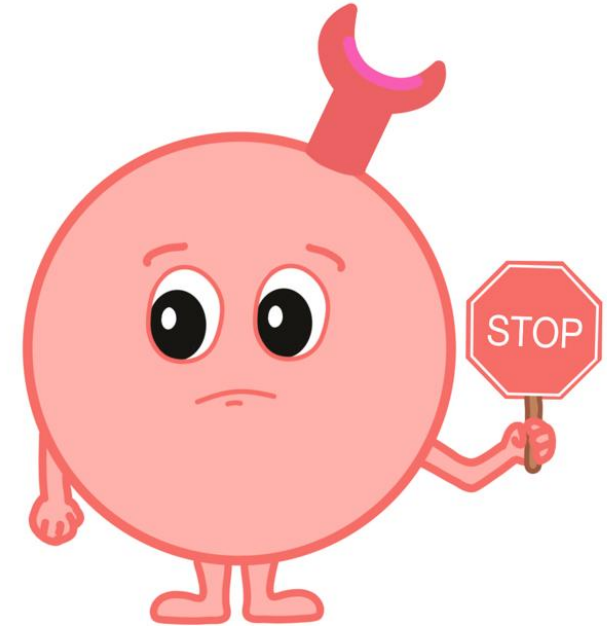
produce toxic
agents to kill
their targets

helper T cells



stimulate B cells to
make antibodies
stimulate T cells to
become active

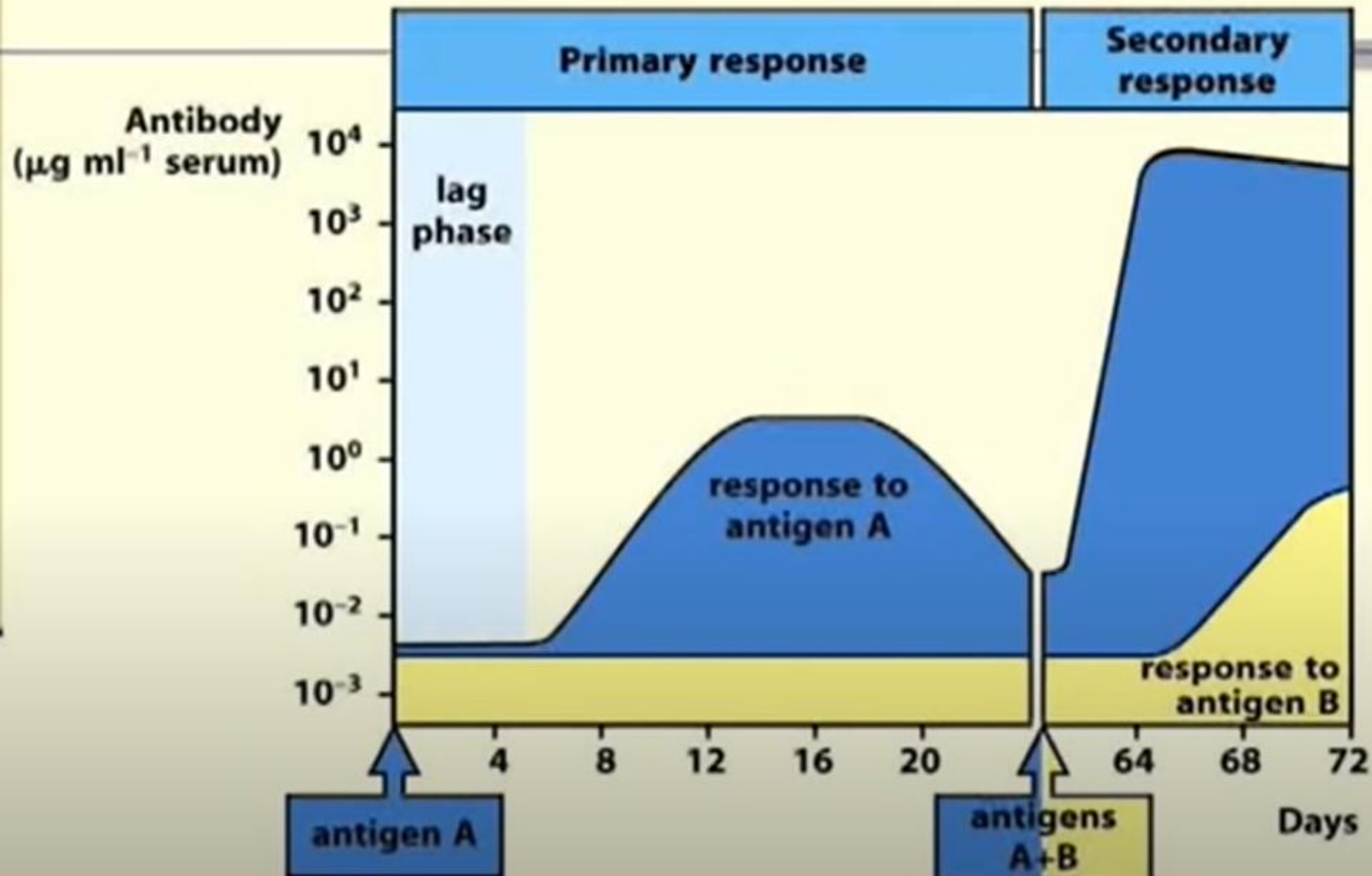
regulatory T cells



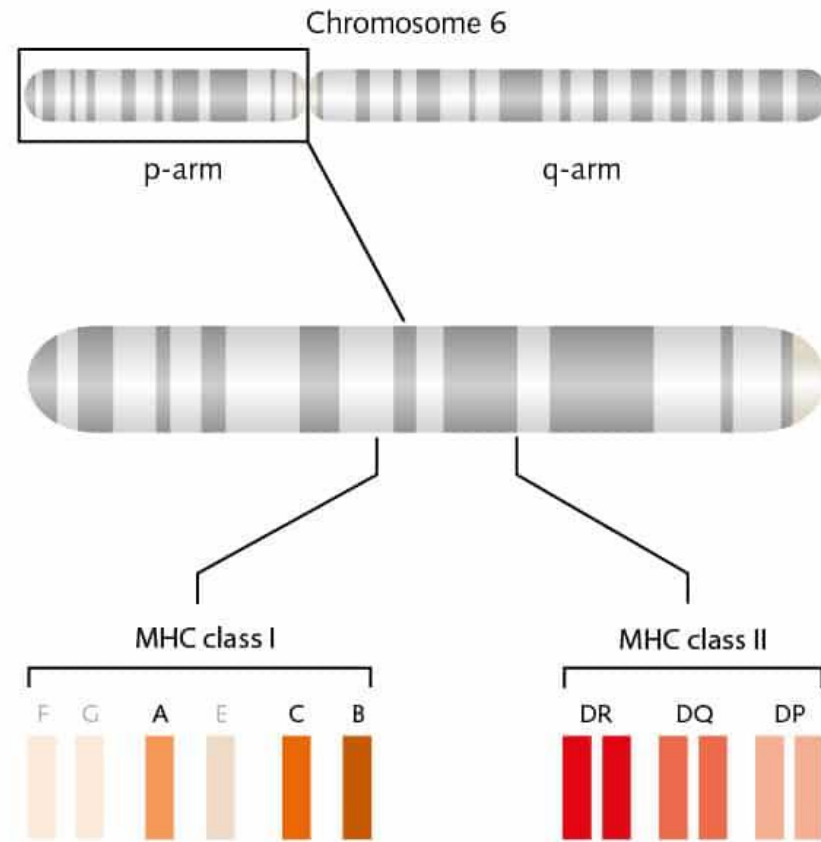
suppress
immune
responses

Development of a Secondary Amplified Response

Albert Einstein
College of Medicine
OF YESHIVA UNIVERSITY

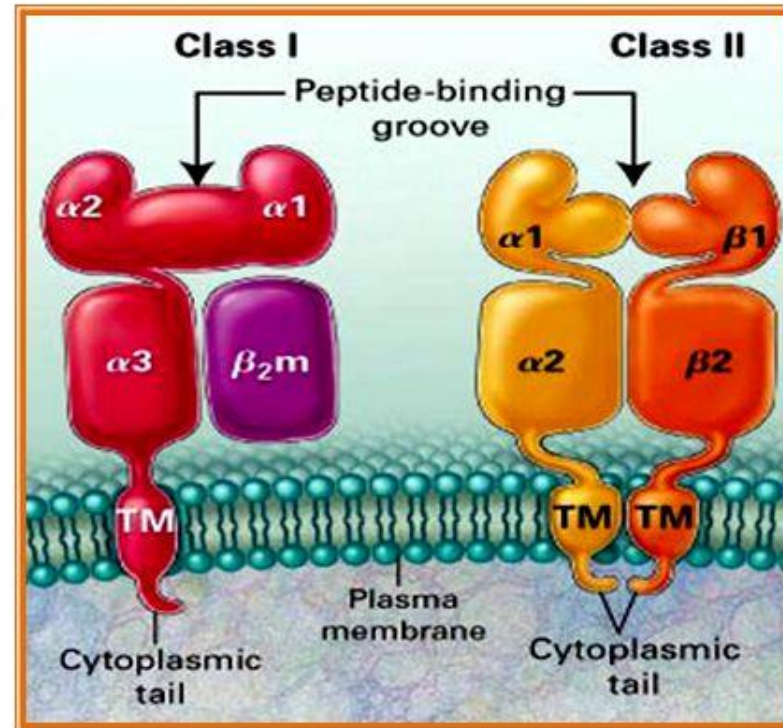


SYSTEME MAJEUR D'HISTOCOMPATIBIE (HLA: HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN)



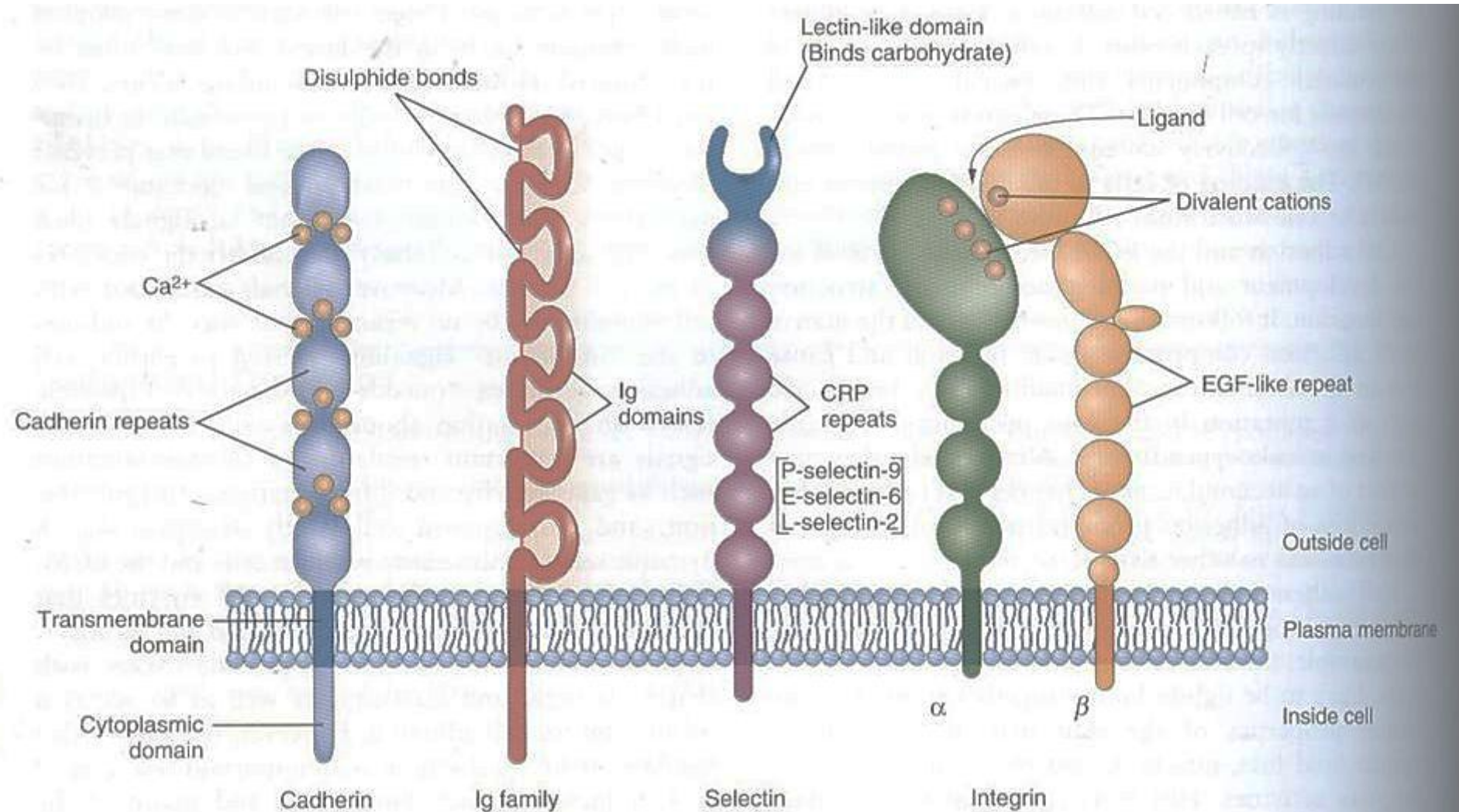
HLA class I and class II antigens

- Monomer with non-covalently associated subunit (β_2m)
- Presents antigenic peptides to CD8+ T cells
- Expressed by all nucleated cells

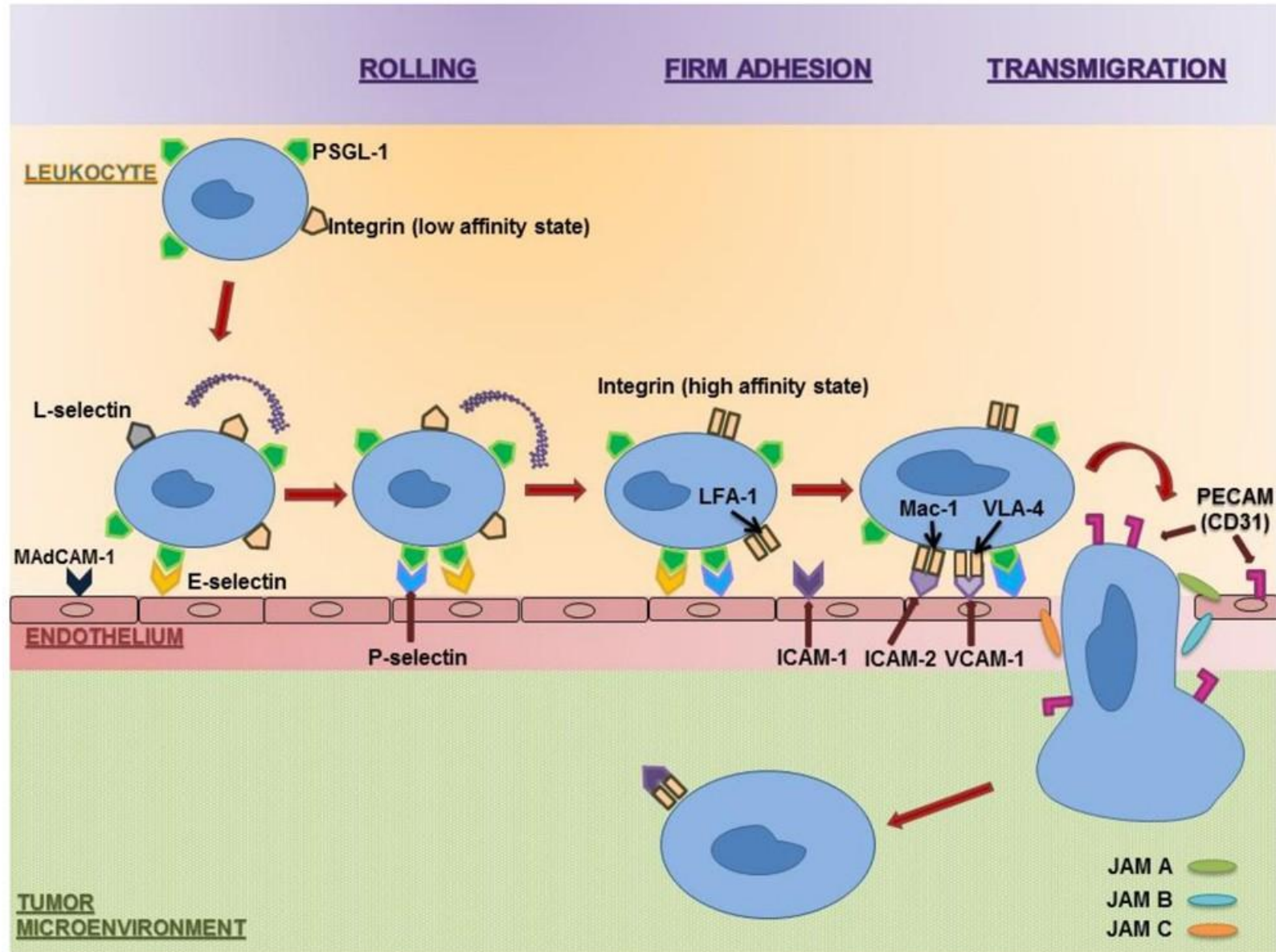


- Heterodimer
- Presents antigenic peptides to CD4+ T cells
- Restricted expression on antigen presenting cells (dendritic cells, B cells, macrophages)
- Inducible on other cells (endothelium and epithelium)

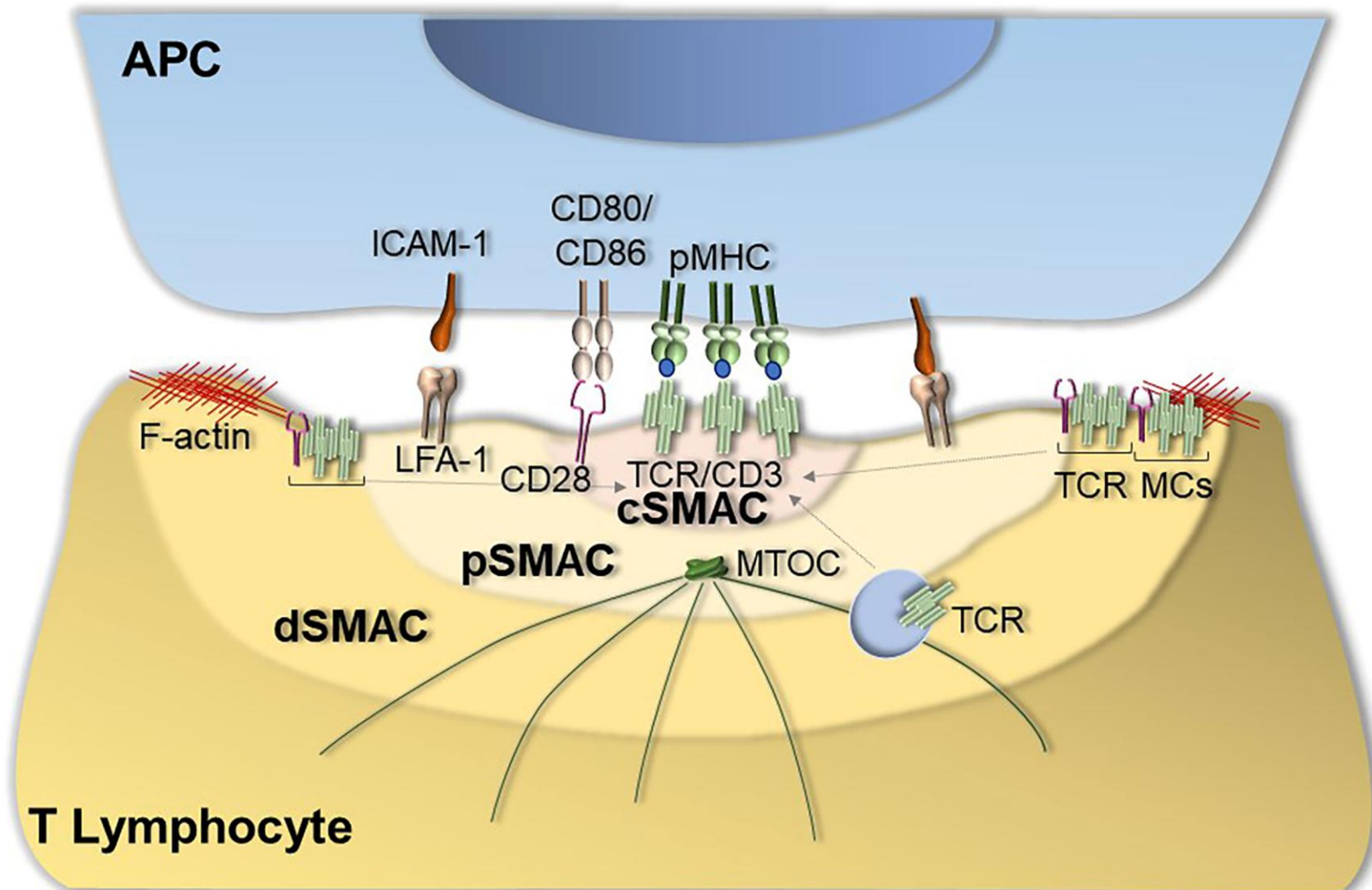
CELL ADHESION MOLECULES (CAM)



ROLE OF CELL ADHESION MOLECULES IN IMMUNE CELL MIGRATION



ROLE OF CELL ADHESION MOLECULES IN INTERCELLULAR COMMUNICATION



CLASSIFICATIONS OF CYTOKINES

ACCORDING TO DIVISION OF LABOR

T- helper 1 type of cytokines
e.g IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ

T- helper 2 type of cytokines
e.g IL-3, IL-4, IL-5, IL-13

T- helper 3 type of cytokines
e.g IL-10, TGF- β

STRUCTURAL CLASSIFICATION OF CYTOKINES

IL-2/IL-4 family
e.g IL-2, IL-4, IL-5, granulocyte-macrophage
colony stimulating factor

TNF family
TNF- α , lymphotoxin- α , LT- β , FasL,
CD40L, TRAIL, LIGHT

IL-1 family
IL-1 α , IL-1 β , IL-1, IL-18

STRUCTURAL CLASSIFICATION BASED ON RECEPTORS

Heamatopoitin family receptors
(class I receptors)
Growth hormone
Prolactin
Erythropoitin
Interleukin
(2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 25)
Granulocyte macrophage colony
stimulating factor
Granulocyte colony stimulating factor

RECEPTOR CLASSIFICATION BASED ON POSITION OF CYSTEINE RESIDUES NEAR THE N-TERMINUS

CC

CXC

C

CX3C

FUNCTIONAL CLASSIFICATION

Those produced after
inflammatory
stimuli
(inflammatory chemokines)

Those produced
consecutively in tissues
(homing chemokines)

Interferon/ IL-10family receptors
(class II receptors)
Type I interferons
(IFNC, β , δ , κ , ω , I, IL-28A, IL-28)
Interferons γ
Interleukin (10, 19, 20, 22, 24)

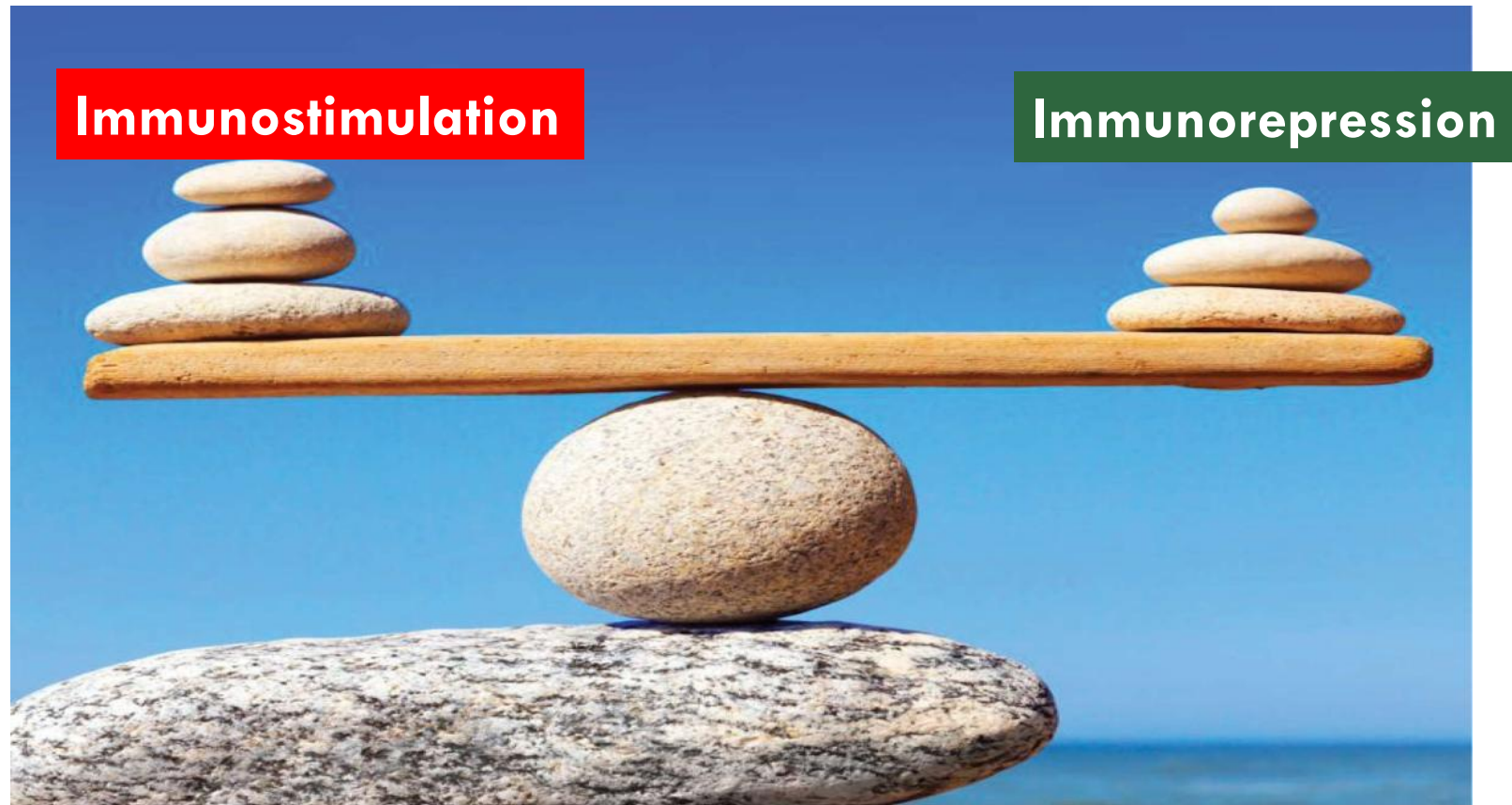
LES CYTOKINES: LES HORMONES-LIKE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

La classification fonctionnelle des cytokines est elle la plus utilisée en immunologie clinique

DYSREGULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

- ❑ Hypersensibilités (Maladies autoimmunes) ou Deficits immunitaires (SIDA)
- ❑ causée par des facteurs génétiques et/ou environnementales
- ❑ peut affectée l'immunité innée et/ou adaptative

Détruire les agents étrangers (pathogènes) sans nuire à l'organisme.
Importance de la balance immunostimulation versus immunorepression



Hypersensibilité

**Déficits
immunitaires**

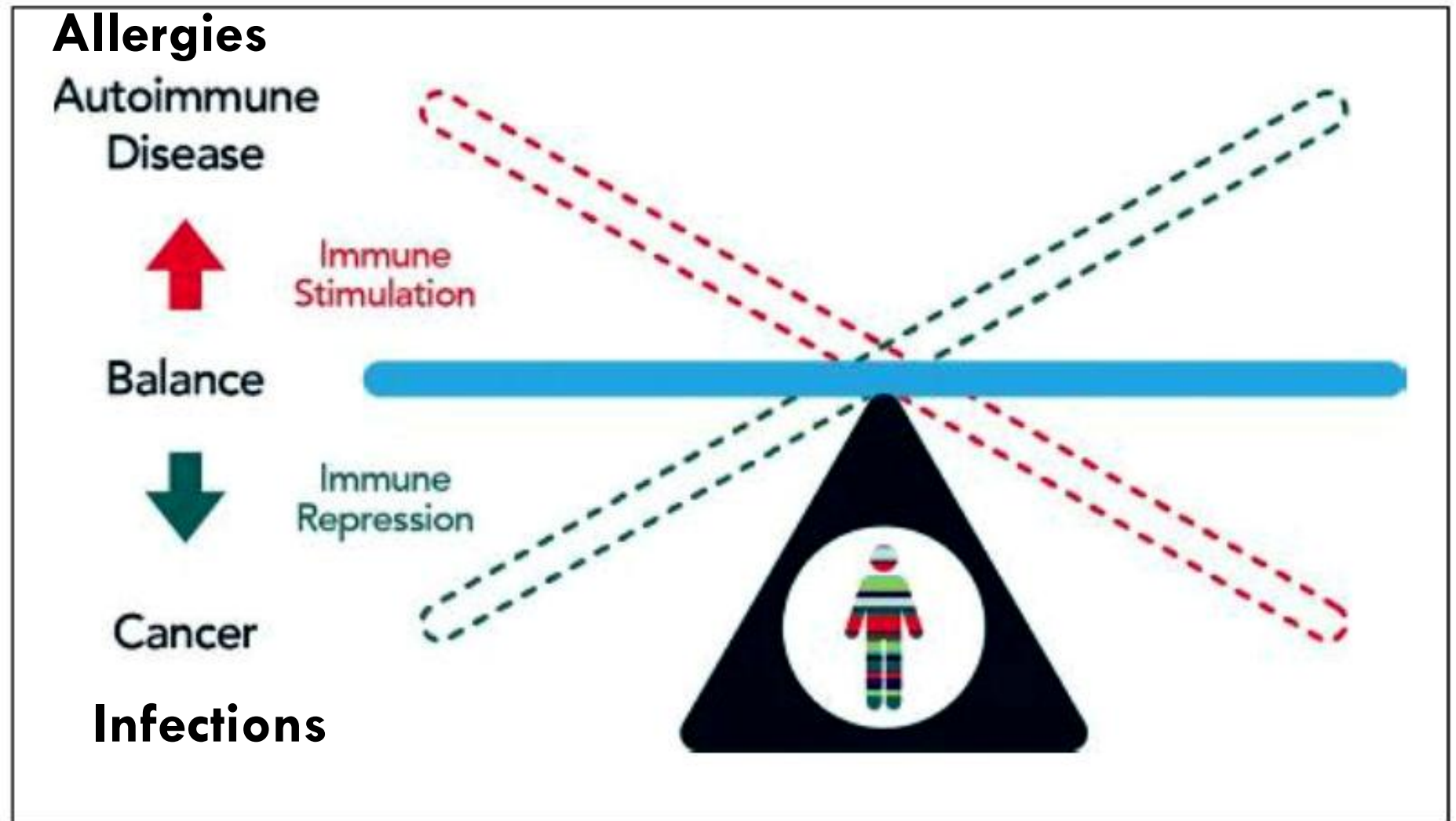
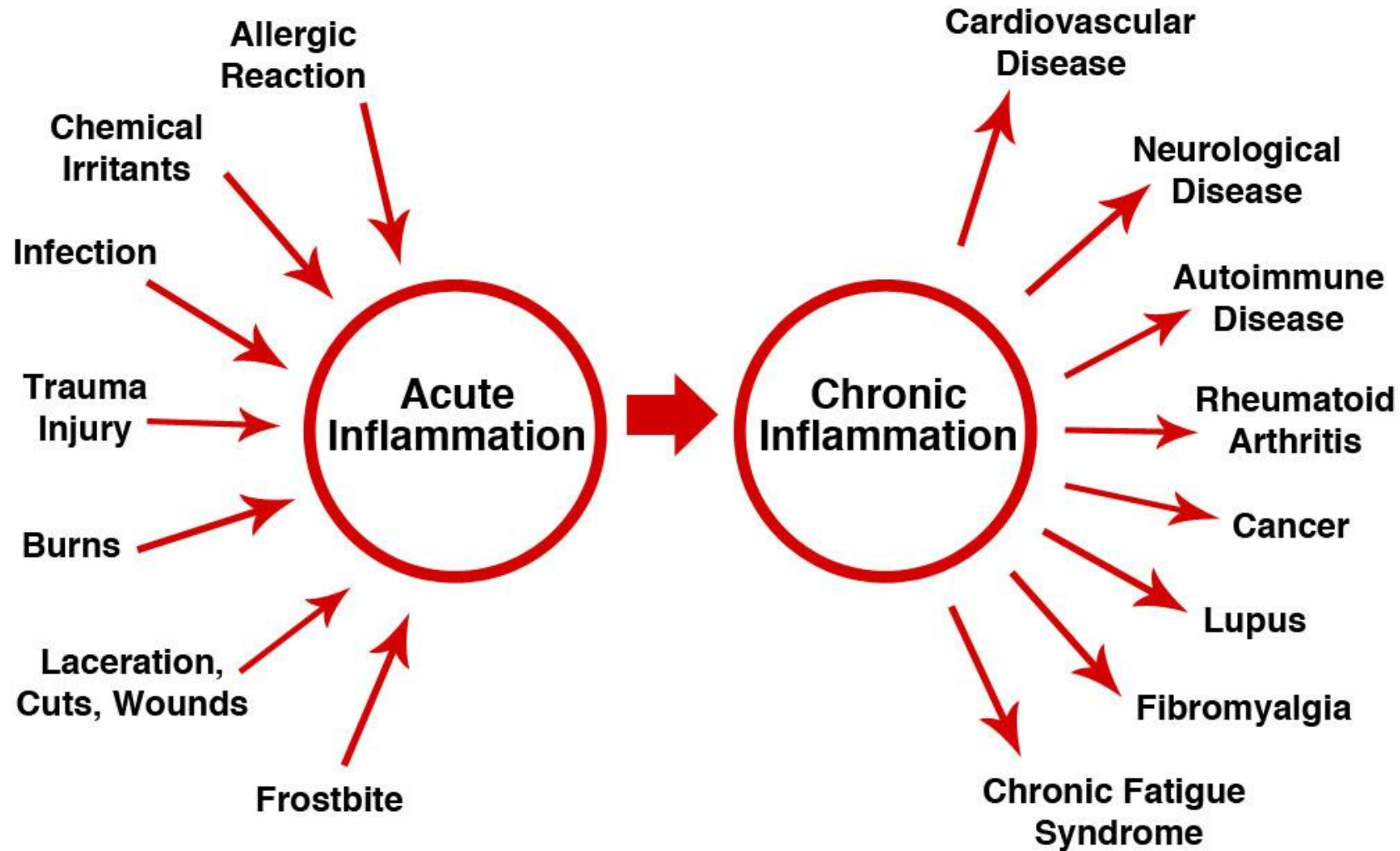


Figure 1 Stimulating the immune system to fight cancer involves monitoring the careful balance between immune repression and stimulation to detect side-effects such as the formation of autoimmune diseases

Acute Vs. Chronic Inflammation



RÉFÉRENCES

<https://bookauthority.org/books/best-immunology-books>

- ✓ **Clinical Immunology: Principles and Practice** (2022) by Robert R. Rich MD, Thomas A. Fleisher MD FAAAAI FACAAI, Harry W. Schroeder Jr. II MD PhD, Cornelia M. Weyand MD PhD
- ✓ **Janeway's Immunobiology** (2016) by **Kenneth M. Murphy, Casey Weaver**
- ✓ **A History of Modern Immunology, The Path Toward Understanding** (2014) by Zoltan A Nagy
- ✓ **Book : Basics and Fundamentals of Immunology (2020)** by Manzoor Ahmad Mir
- ✓ **How the Immune System Works** (2019) by Lauren M. Sompayrac
- ✓ **Paul's Fundamental Immunology** (2022) by Martin Flajnik



Diapos+ transcrit des cours avec le délégué

MERCI VOTRE ATTENTION