

Immunologie – une introduction

Oliver Nüsse

- Le système immunitaire : cellules, organes et médiateurs
- Antigène, anticorps et lymphocytes B (anticorps, BCR...)
 - Immunité innée et inflammation

Pierre Bobe

- Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et présentation de l'antigène
 - Lymphocytes T (TCR et activation)
- Effecteurs lymphocytaires (activité cytotoxique/helper, coopération)

Immunologie-virologie, Licence Biologie, L3, 2024/2025,
Université Paris-Saclay, Faculté des Sciences, Orsay
oliver.nusse@universite-paris-saclay.fr

Sources: « Immunobiology », 6-8th ed., Janeway et al., Garland Science
« Roitt's Essential Immunology », 12th ed., Blackwell Press

Le système immunitaire

- cellules, organes et médiateurs

Défense contre les infections

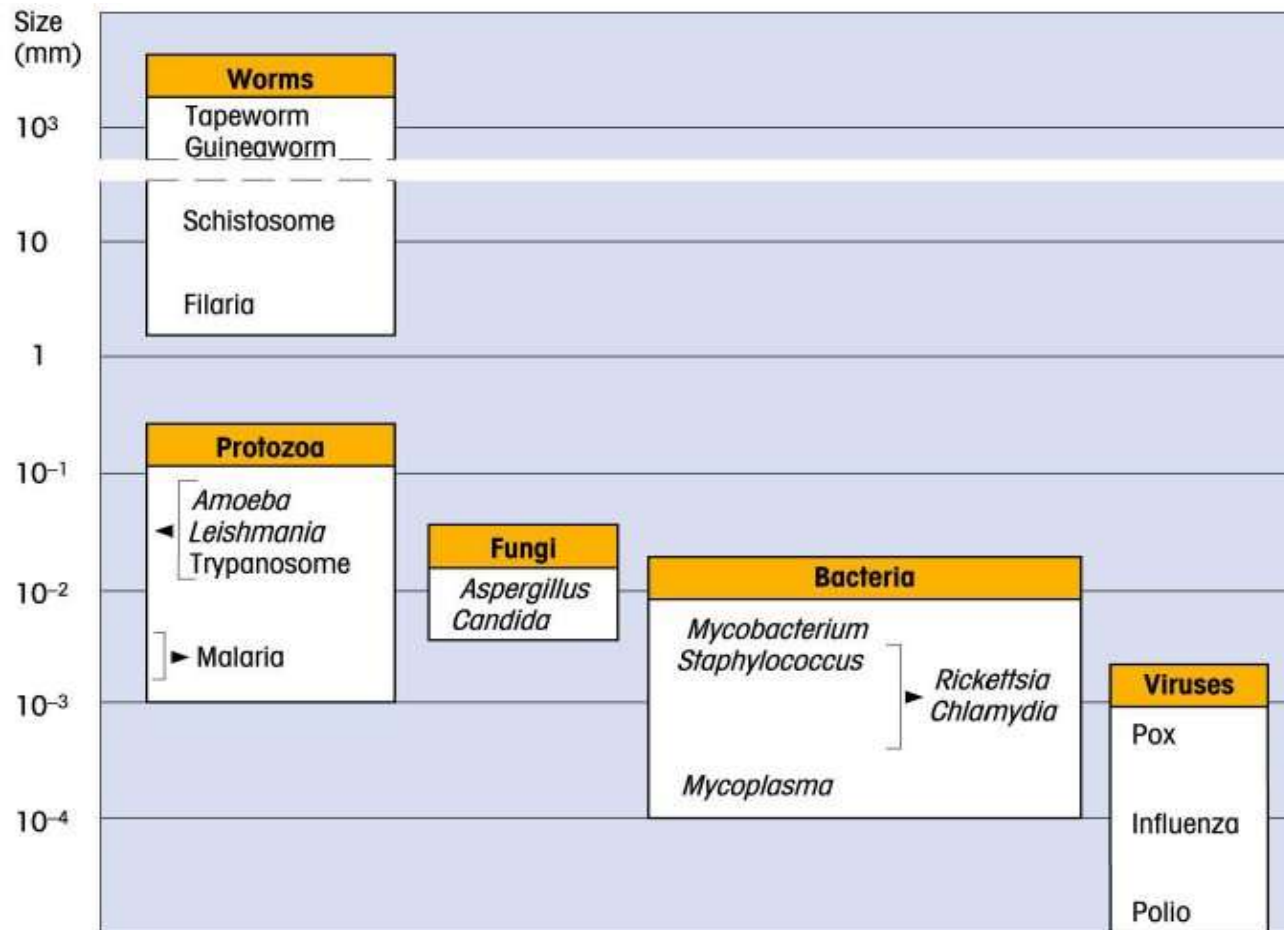
Les cellules du système immunitaire

Les organes du système immunitaire

La communication

La reconnaissance

Le système immunitaire – une réponse aux infections



Diversité de taille,
mode de vie et
structure de surface des
agents infectieux

Immunité :
Reconnaissance et
réponse adapté

← SARS-CoV2

Delves et al. *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves et al. Published 2011 by Blackwell
Publishing Ltd.

Fig 1.1

Comprendre les pathologies impliquant le système immunitaire



Covid-19



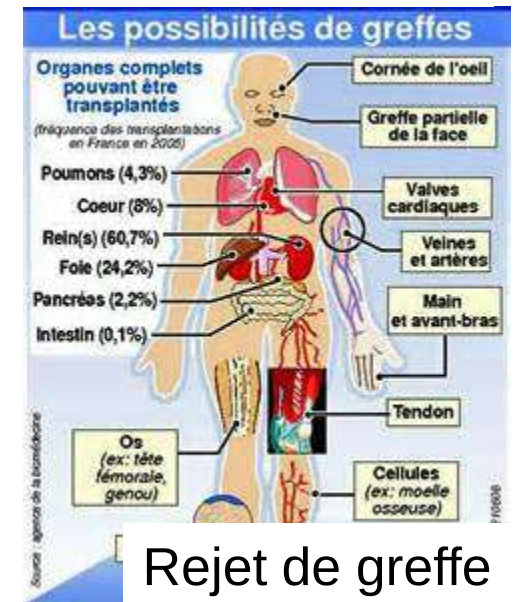
Grippe

Salmonellose



Allergie

Arthrite rhumatoïde



Rejet de greffe

Immunologie :

Innée ou acquise

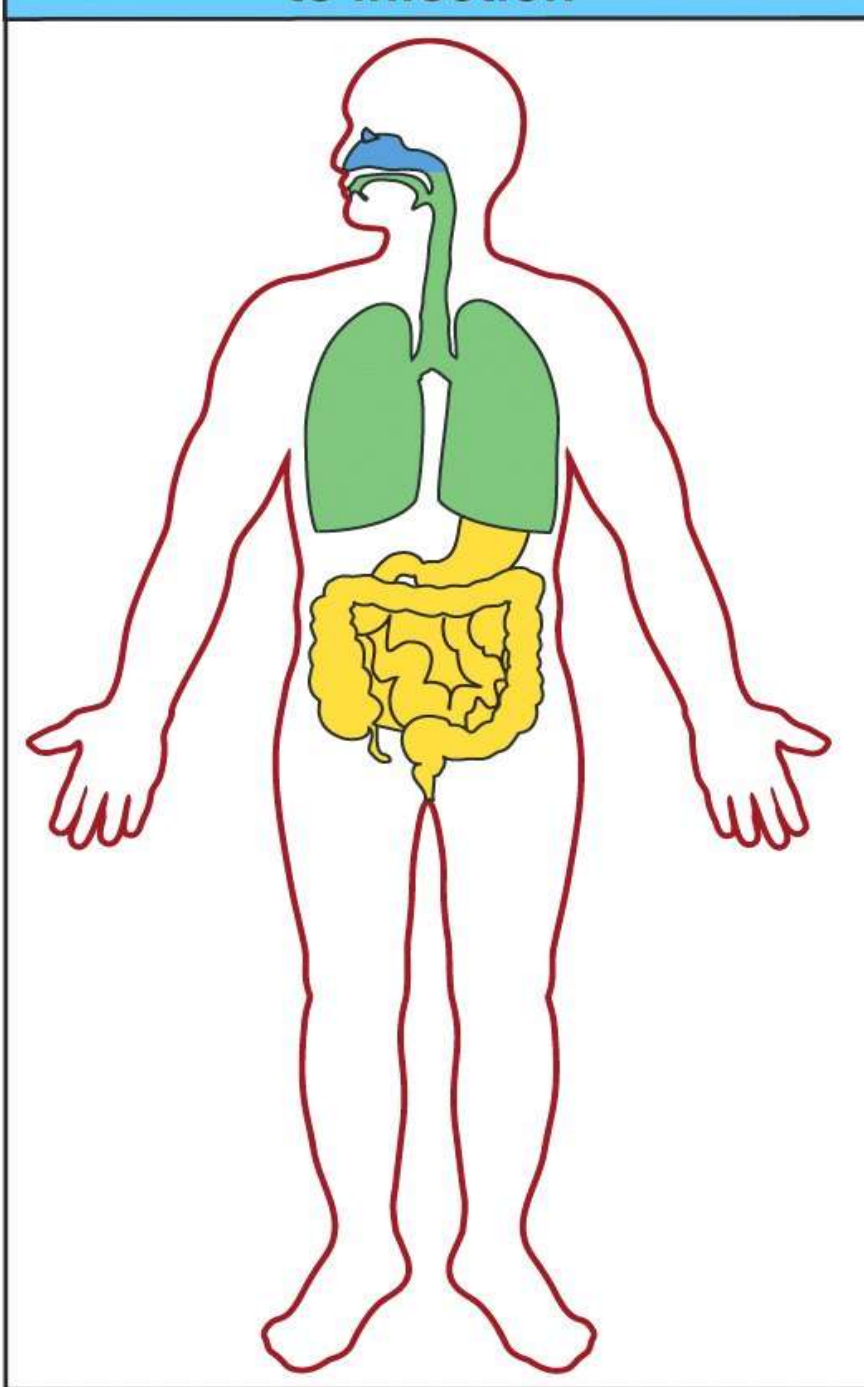
Distinction entre soi et non - soi

Reconnaissance de motifs (ex glycolipides bactériens)

- Récepteurs « Toll-like », TLR1, 2, 3, 4...

Reconnaissance spécifique d'un antigène

- anticorps, TCR, BCR



Barrières contre les infections

- Épithélium
- muqueuses

Infection => inflammation

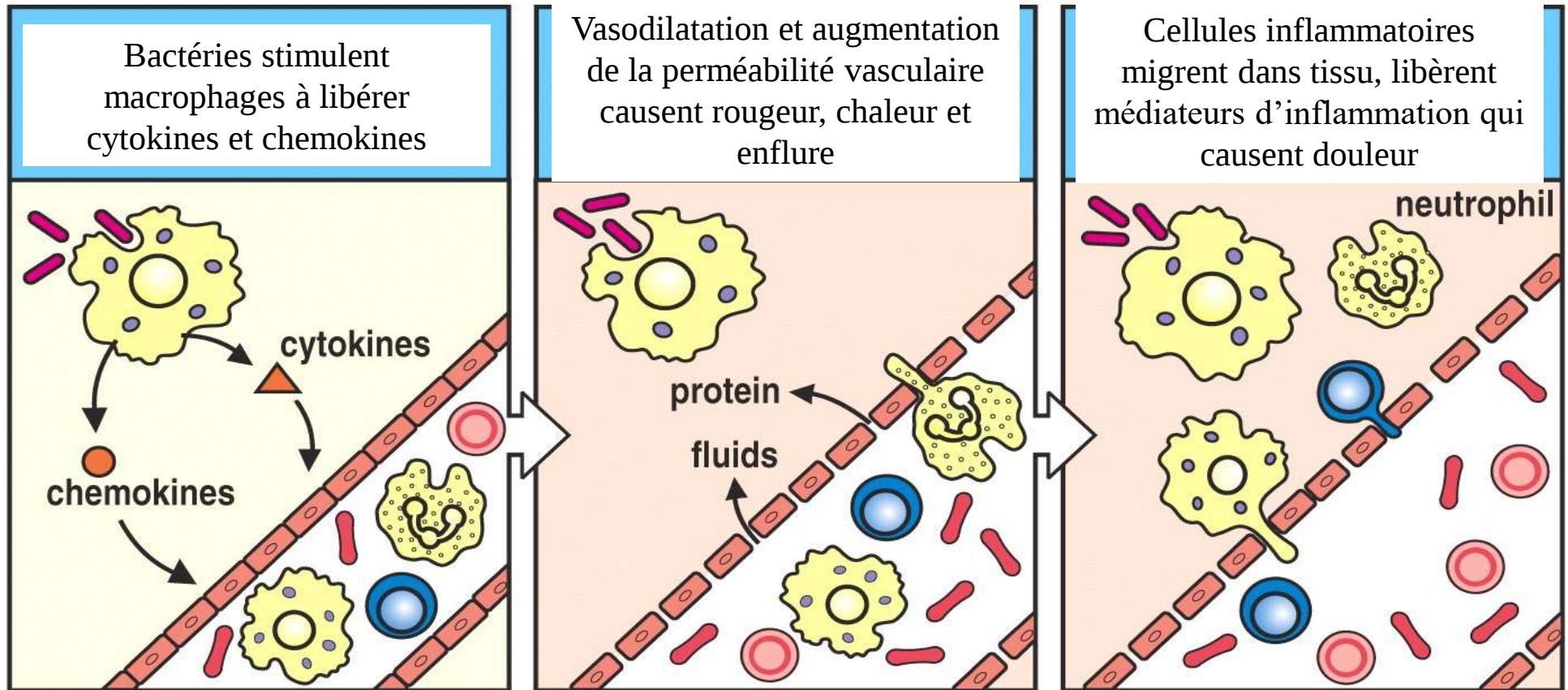


Figure 1-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Symptômes de l'inflammation :
Rougeur, douleur, chaleur, enflure

Formule sanguine humaine

	Cellules / μl	% de leucocytes
Lymphocytes	2200	30
Monocytes	500	6
Granulocytes	4300	65
neutrophiles	4100	60
éosinophiles	150	2-5
basophiles	50	< 1
=====	=====	=====
total	7000	100

Valeurs moyennes approximatives

Leucocytose / Leucopénie, excès / manque de leucocytes

Neutrophiles, demi-vie 6-8 h,

Production d'un adulte 10^{10} à 10^{11} cellules/24h

Les cellules du système immunitaire

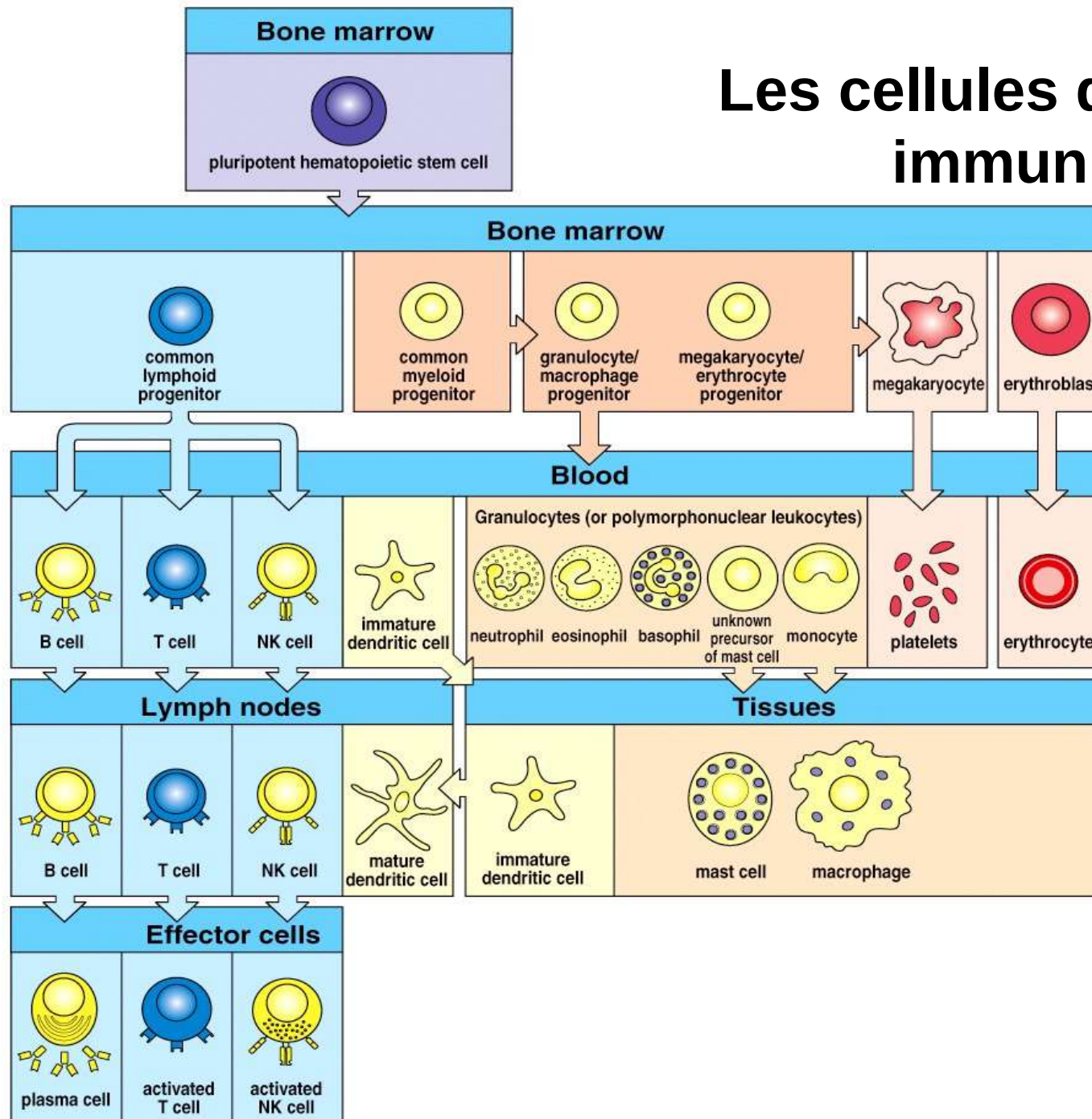
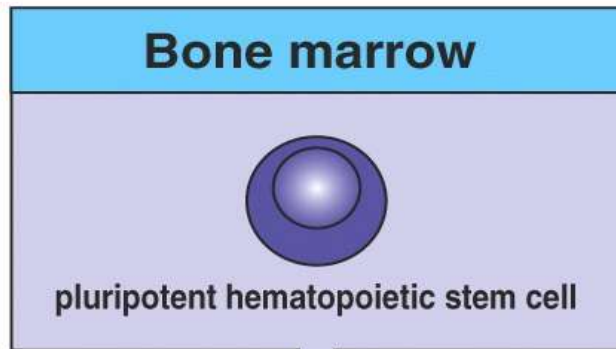


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Prolifération, différenciation et migration 1



Moelle osseuse

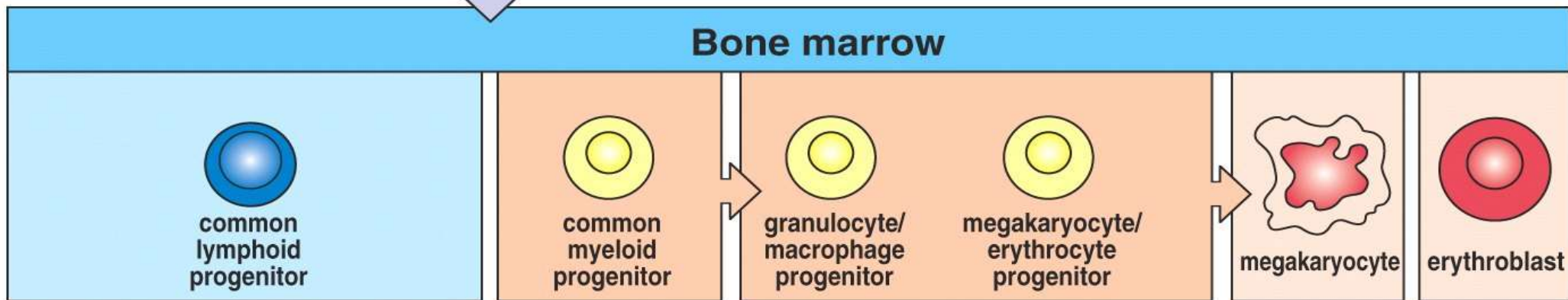


Figure 1-3 part 1 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Prolifération, différenciation et migration 2

Moelle osseuse

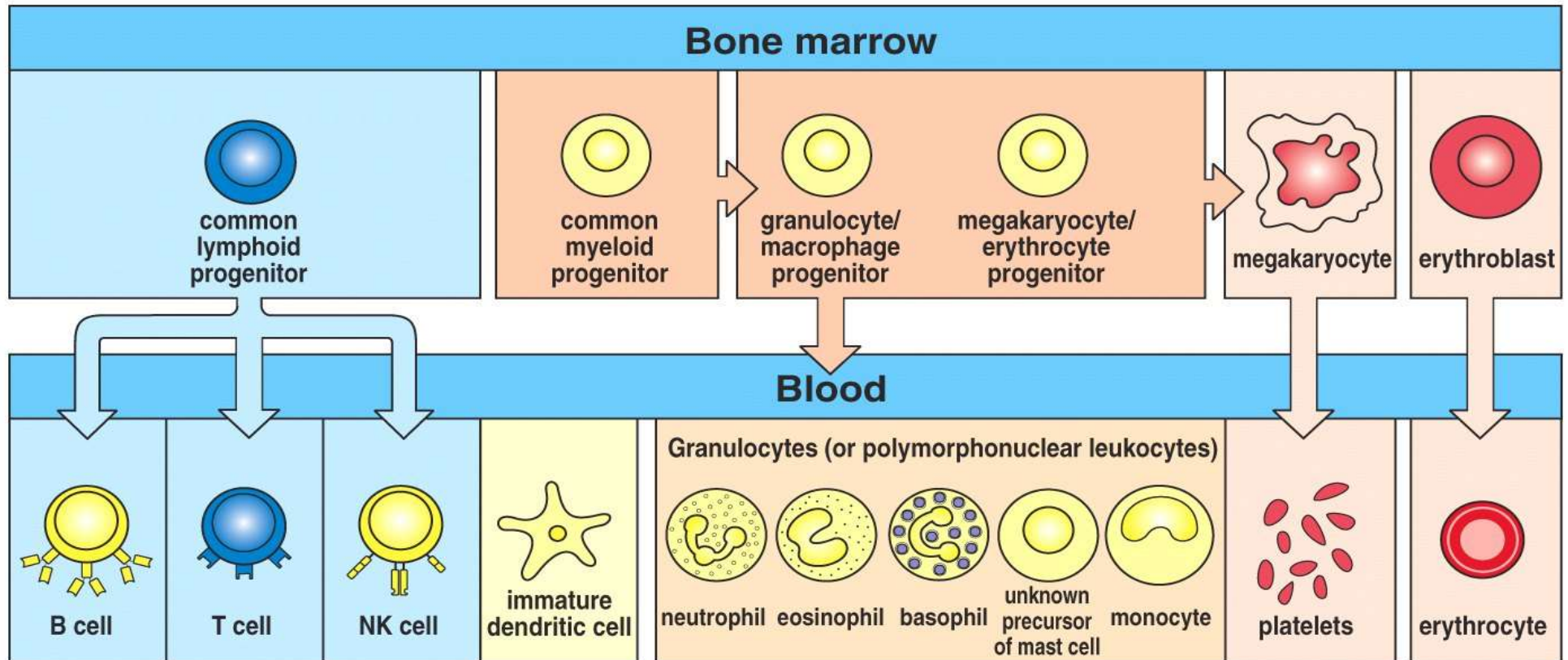


Figure 1-3 part 2 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Sang

Prolifération, différenciation et migration 3

sang

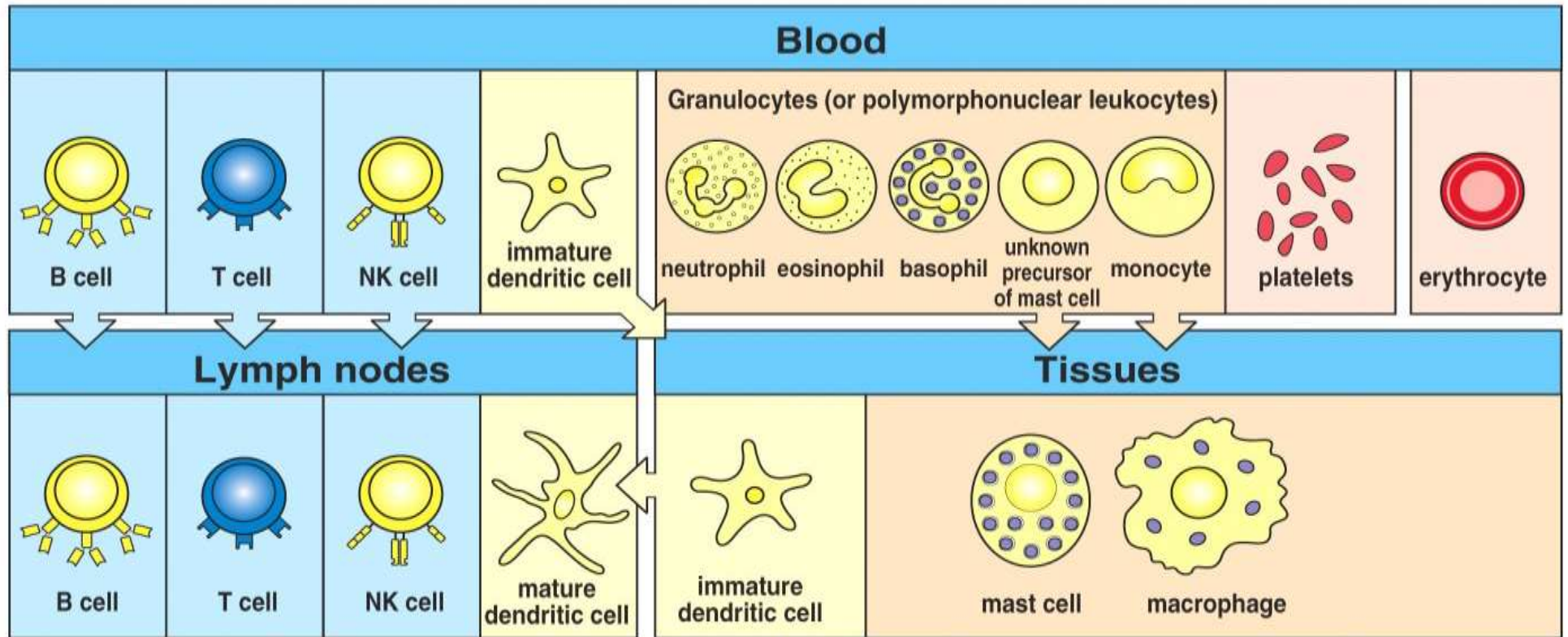


Figure 1-3 part 3 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ganglions

Tissus

Prolifération, différenciation et migration 4

ganglions

Moelle osseuse

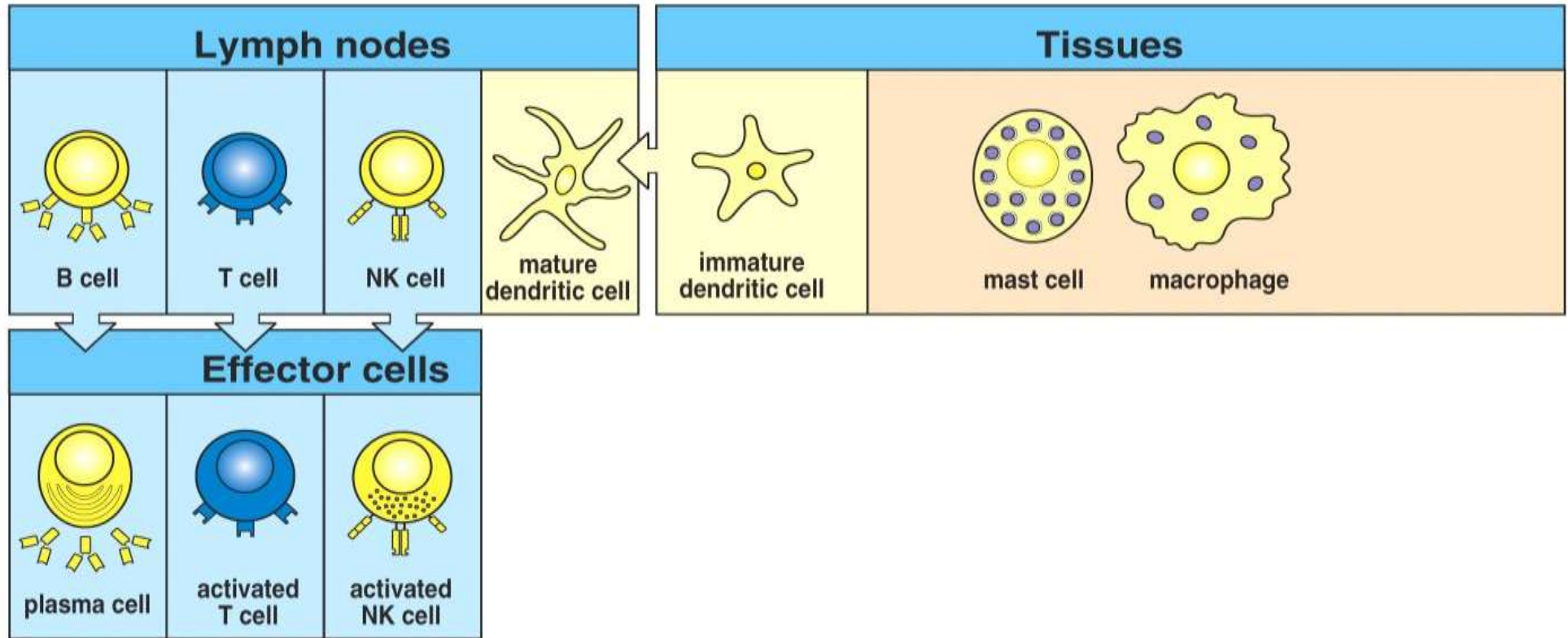


Figure 1-3 part 4 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cellules effectrices

Les organes et tissus lymphoïdes

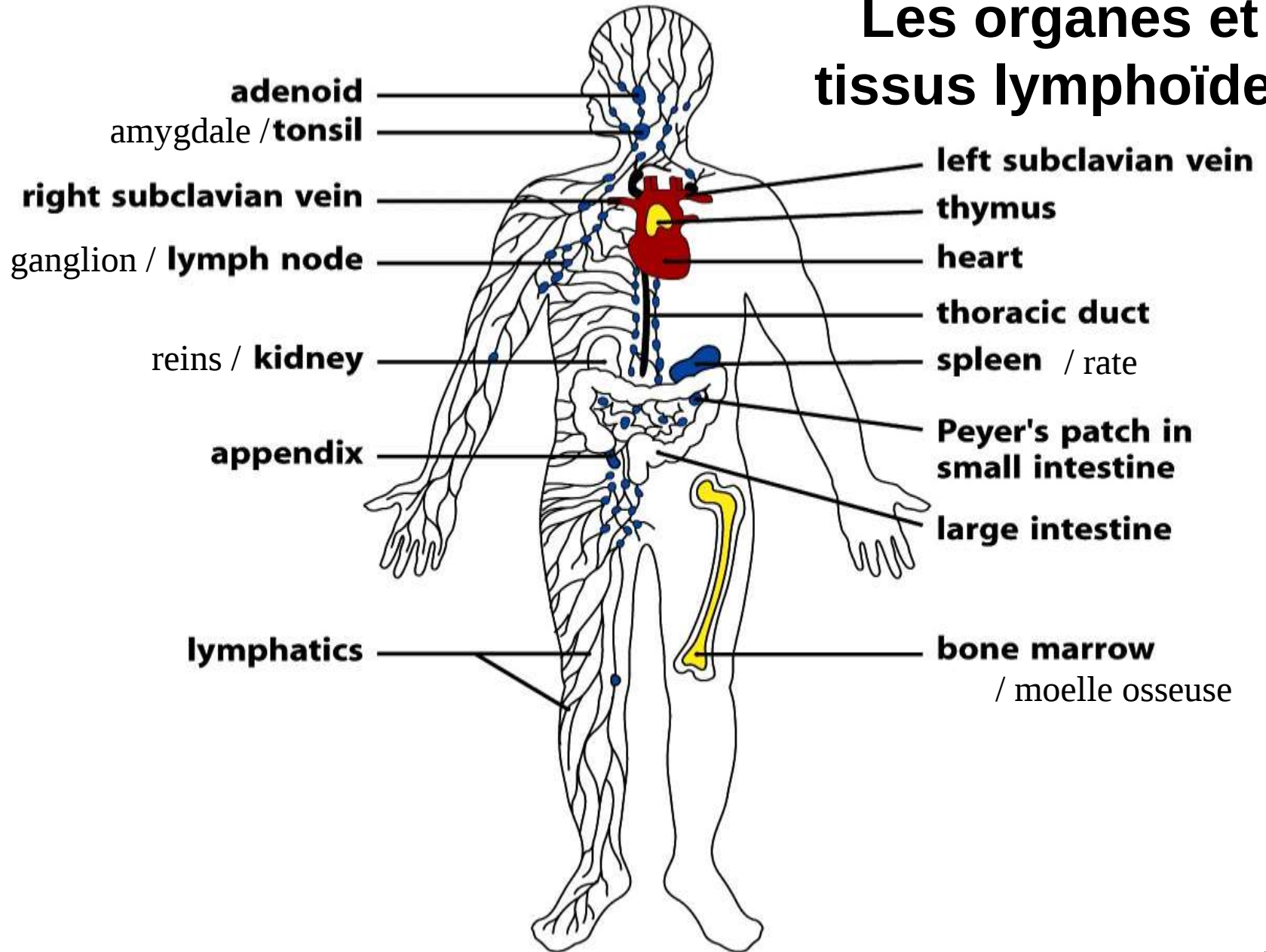
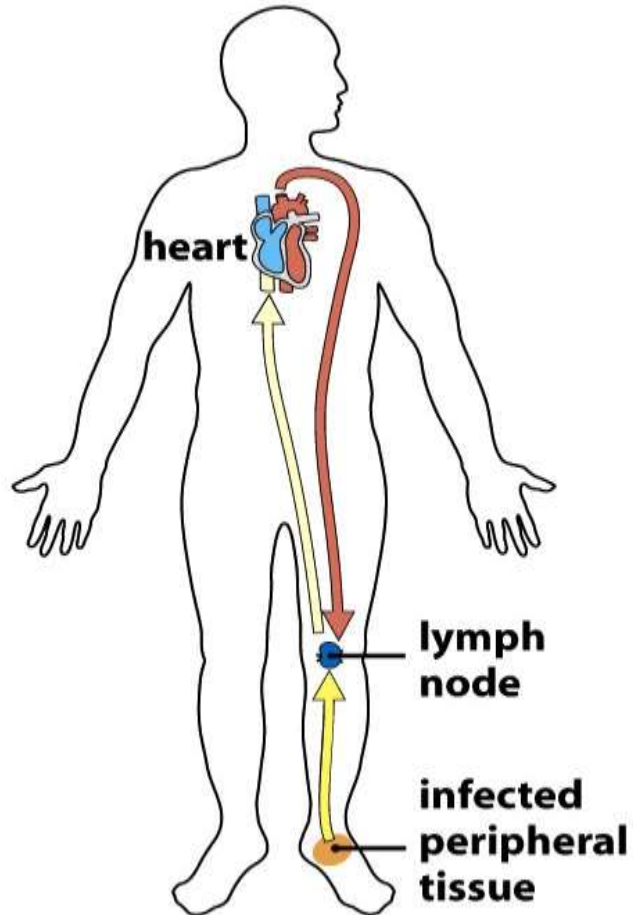


Figure 1-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

**Lymphocytes et lymphes
retournent au sang par le
canal thoracique**

**Lymphocytes naïves
entrent le lymphes à
partir du sang**

Le lymphes et la circulation des lymphocytes



**Antigènes venant des sites d'infection
arrivent aux ganglions par le lymphes**

Un ganglion (lymph node)

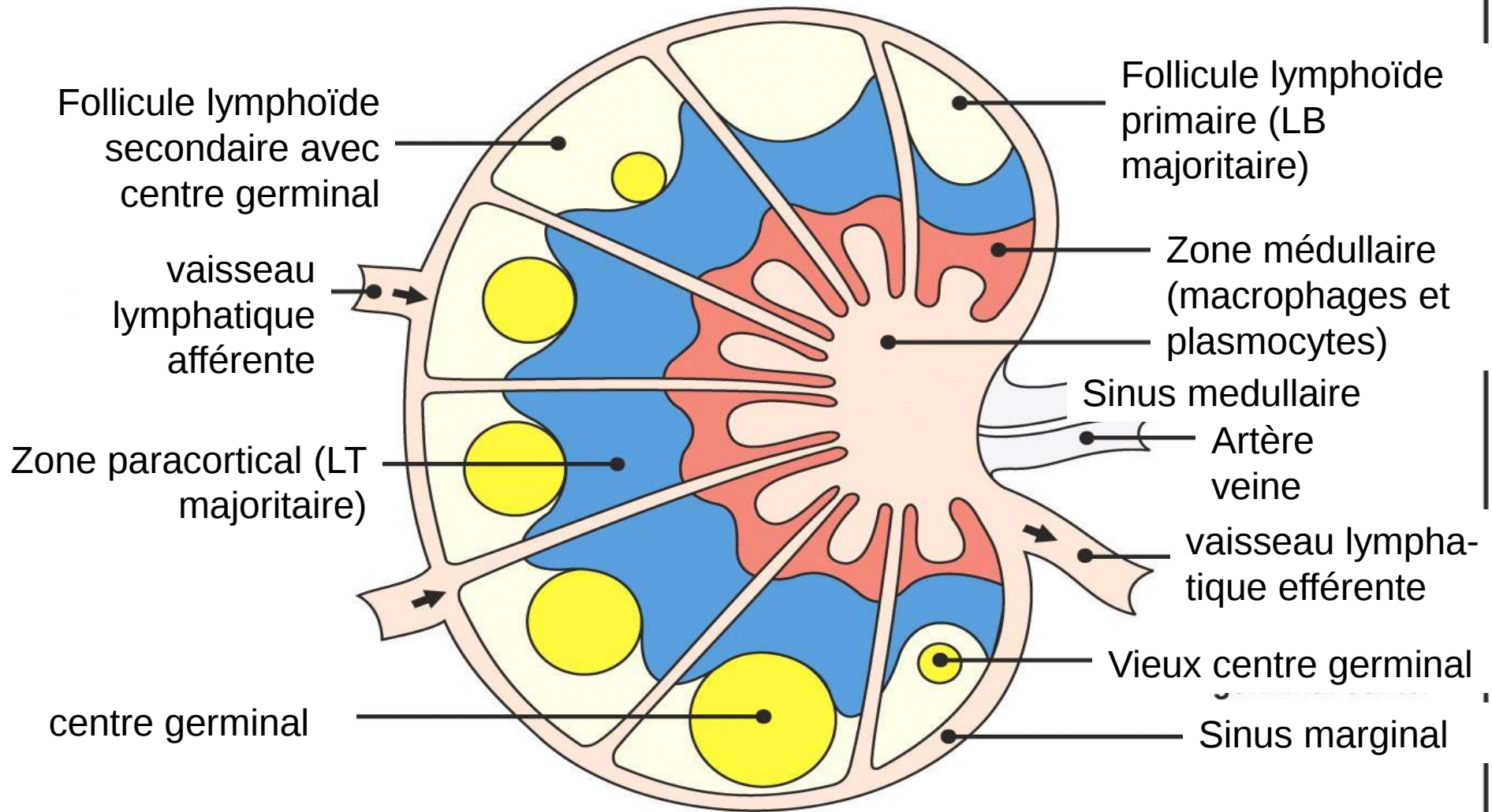
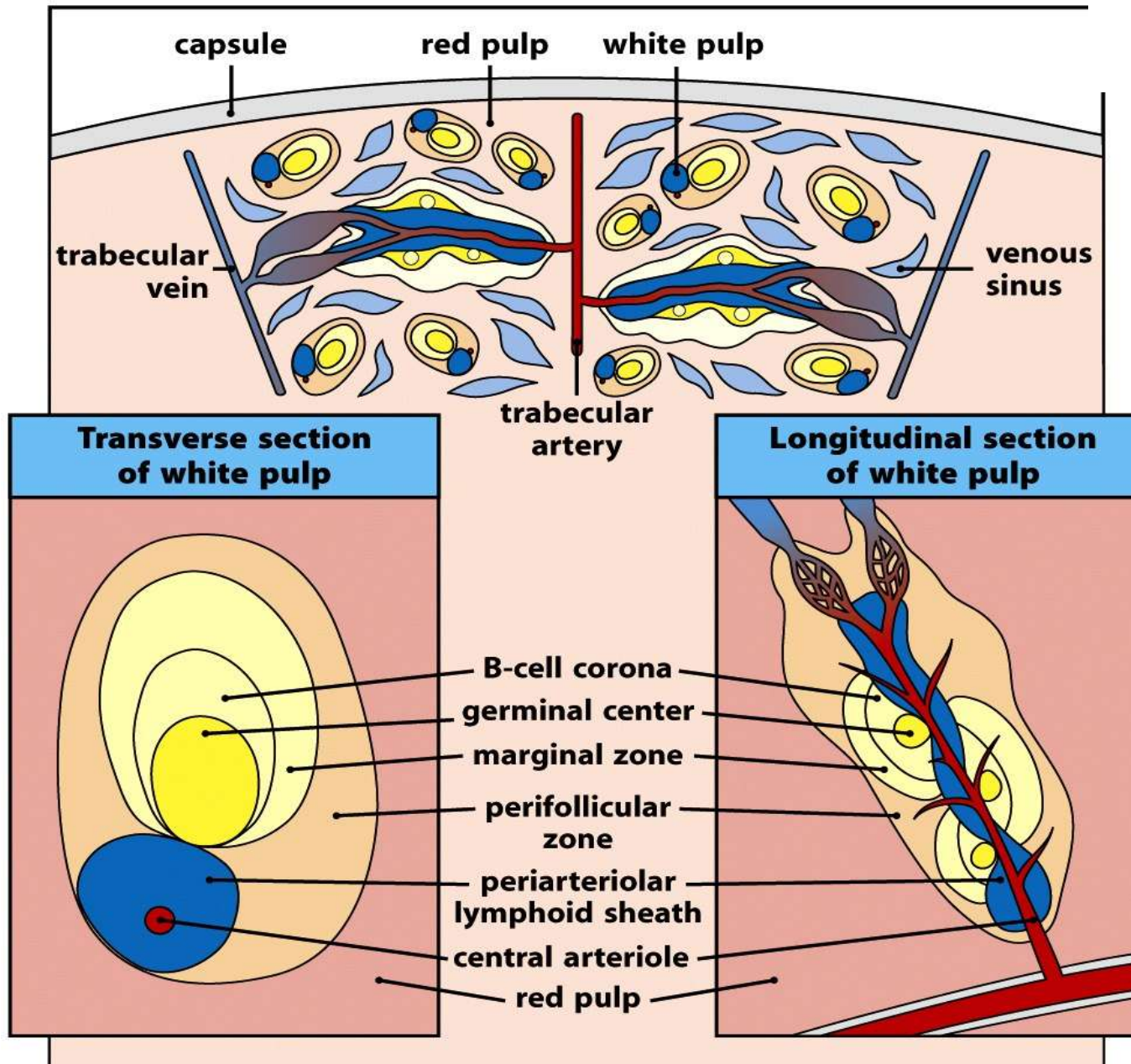


Figure 1-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Centres germinatifs, lieux de prolifération des lymphocytes B activés

La rate (spleen)



Centre germinal

Les plaques de Peyer sont associées à l'épithélium intestinal et aux cellules M

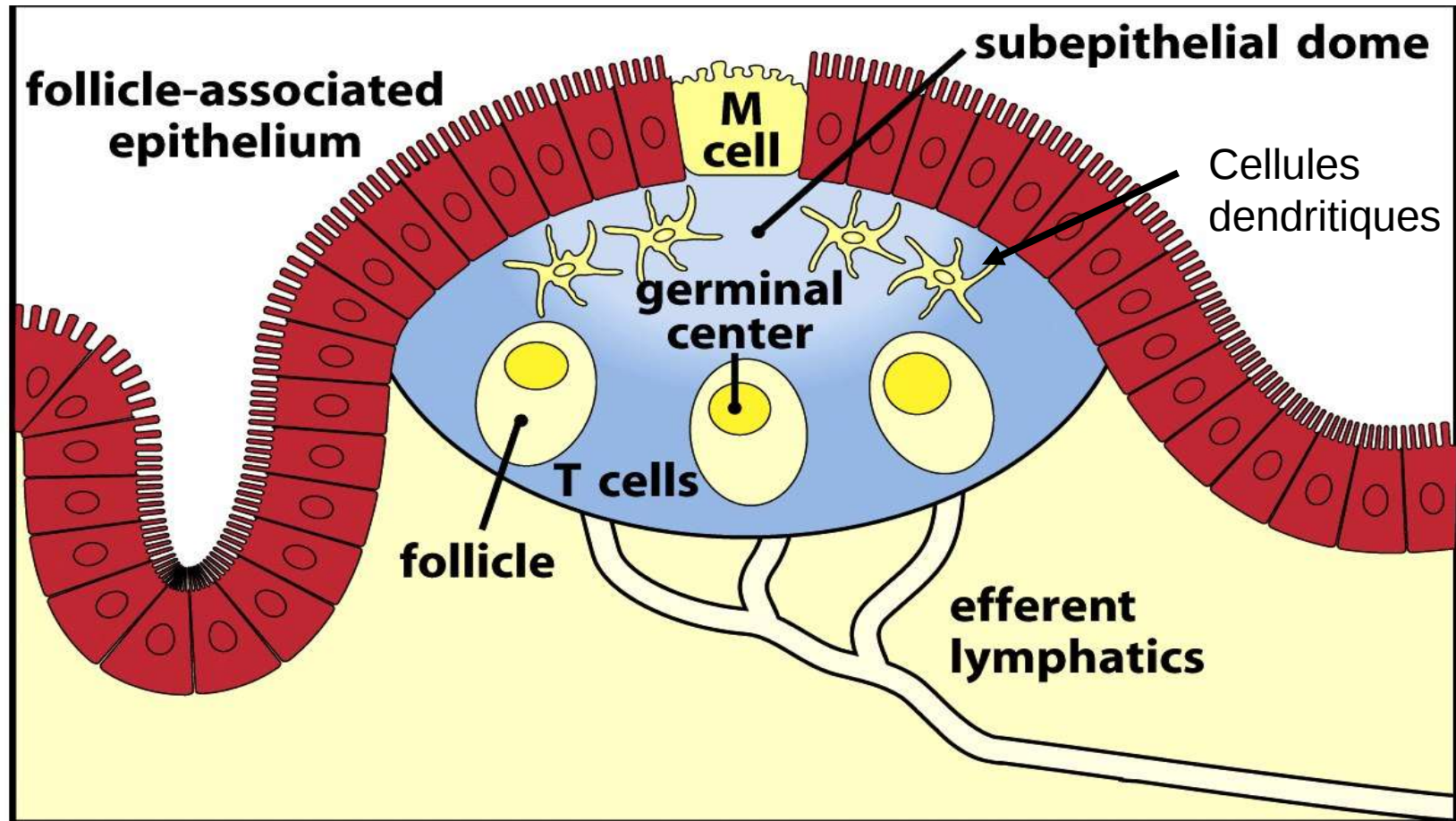


Figure 1-20 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Cellules dendritiques : capture et présentation d'antigènes

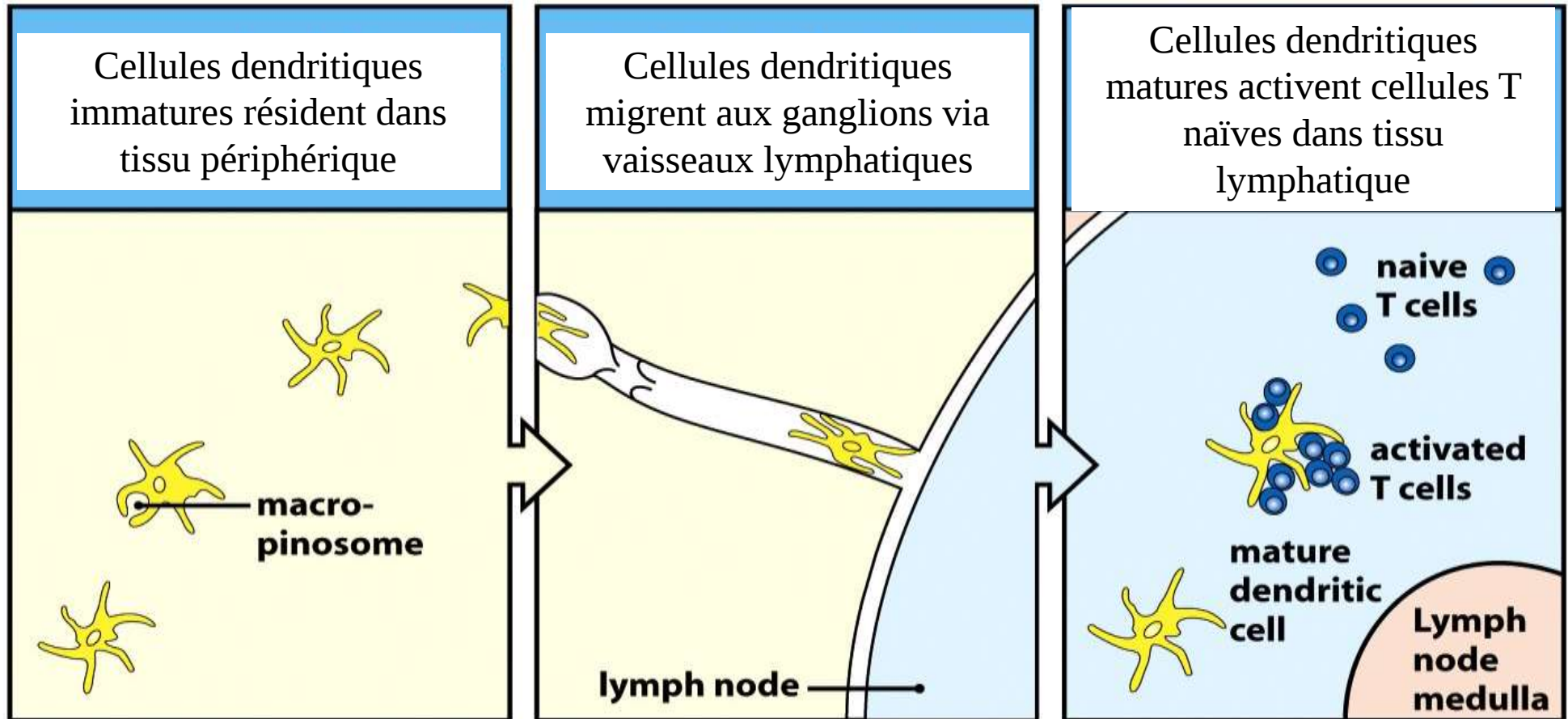


Figure 1-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Reconnaître l'ennemi

Danger associated molecular pattern – DAMP

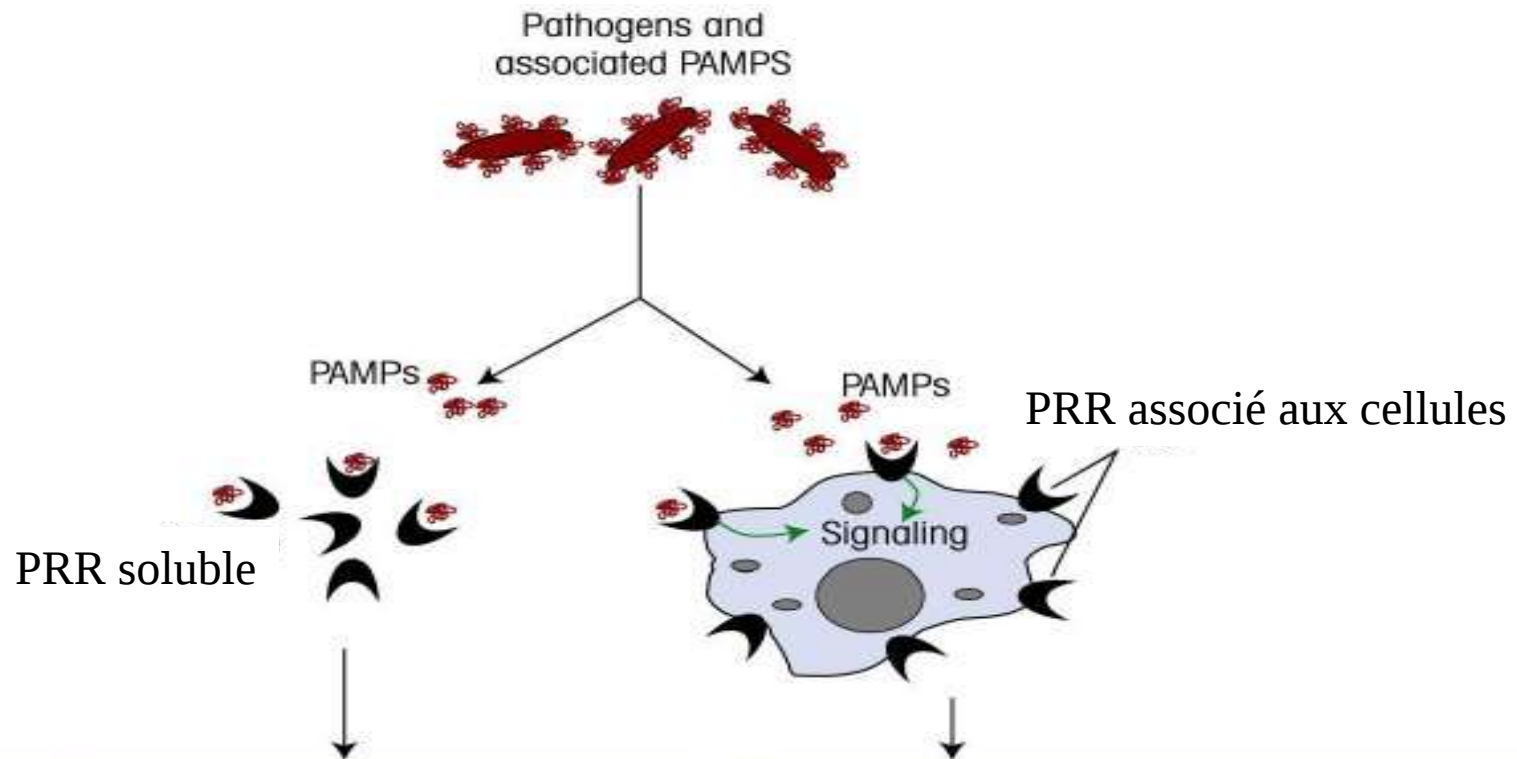
Pathogen associated molecular pattern – PAMP

Pattern recognition receptor – PRR

Toll-like receptor – TLR (TLR 1-10)

Pattern = motif

Les PRRs détectent les PAMPs et initient des réponses diverses



- Attaque directe du microorganisme par PRR soluble
- Amélioration de la phagocytose par PRR-lié au PAMP
- Cascade protéolytique conduisant à la lyse du microorganisme

- Phagocytose de PAMP et du microorganisme associé
- Activation de cellule immunitaire par le rencontre avec PAMP
- Libération de médiateurs d'inflammation

Delves et al. *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves et al. Published 2011 by Blackwell
Publishing Ltd.

Les macrophages expriment plusieurs récepteurs des composantes microbiennes

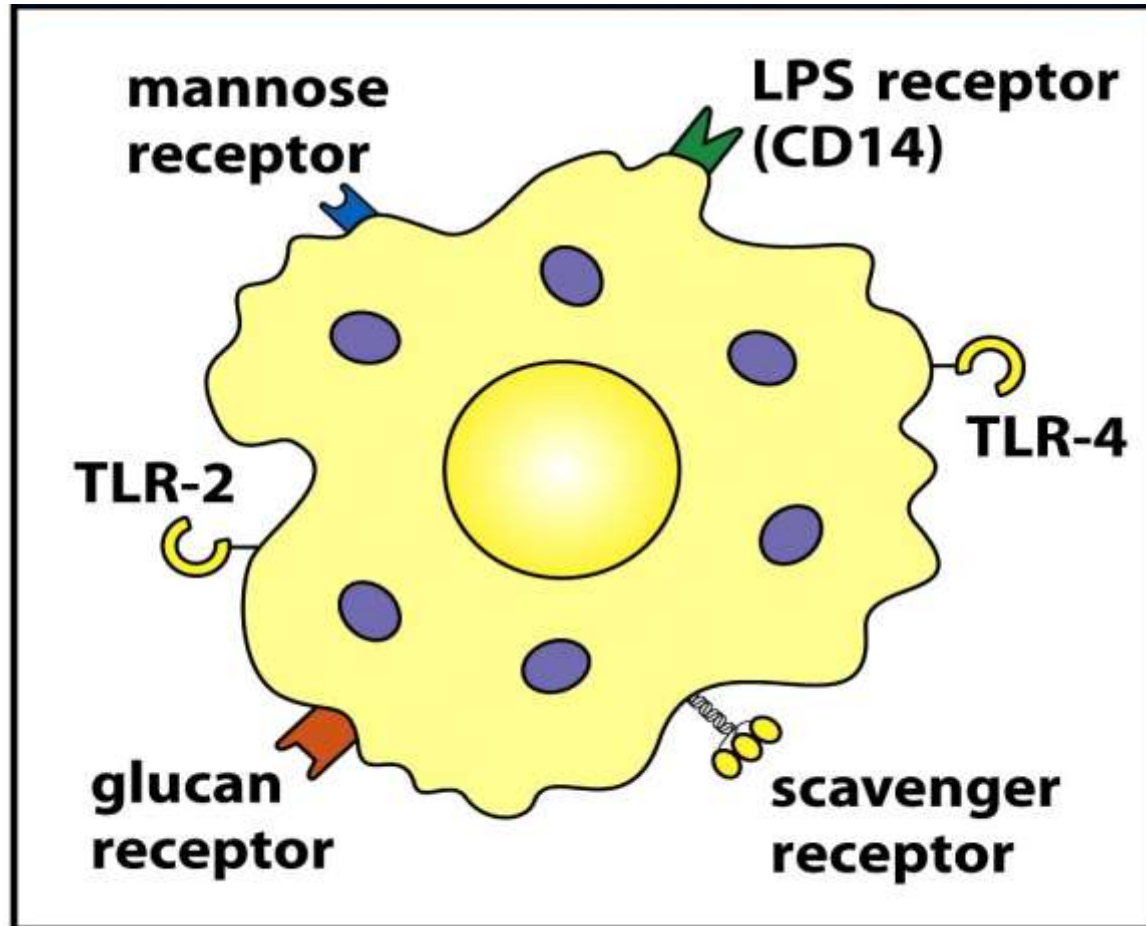
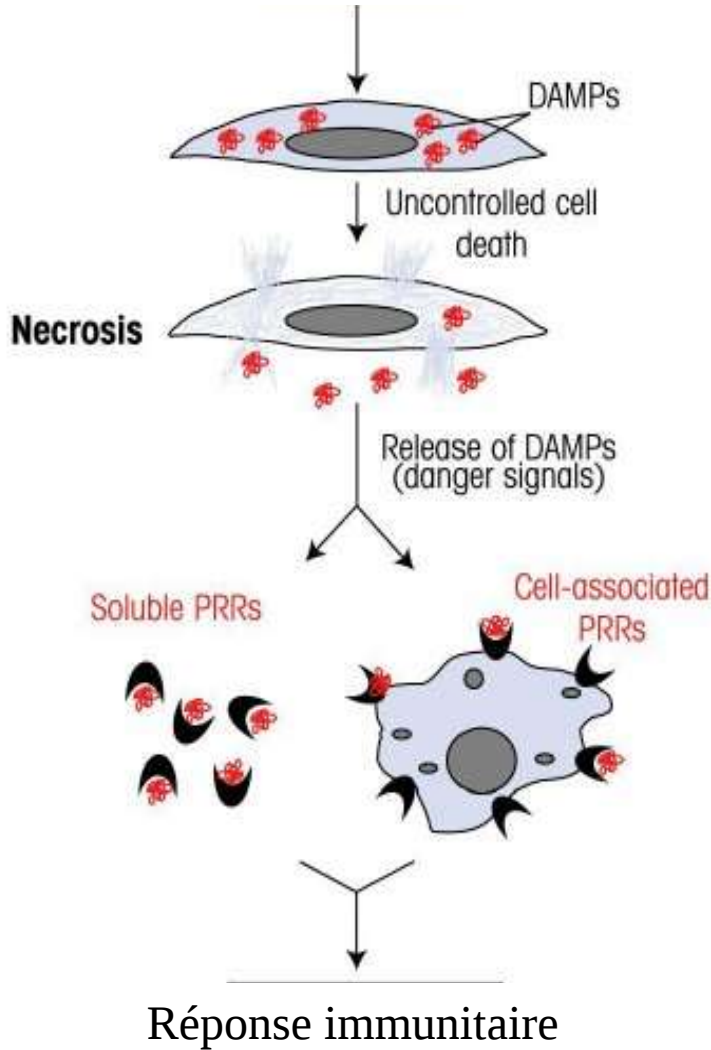
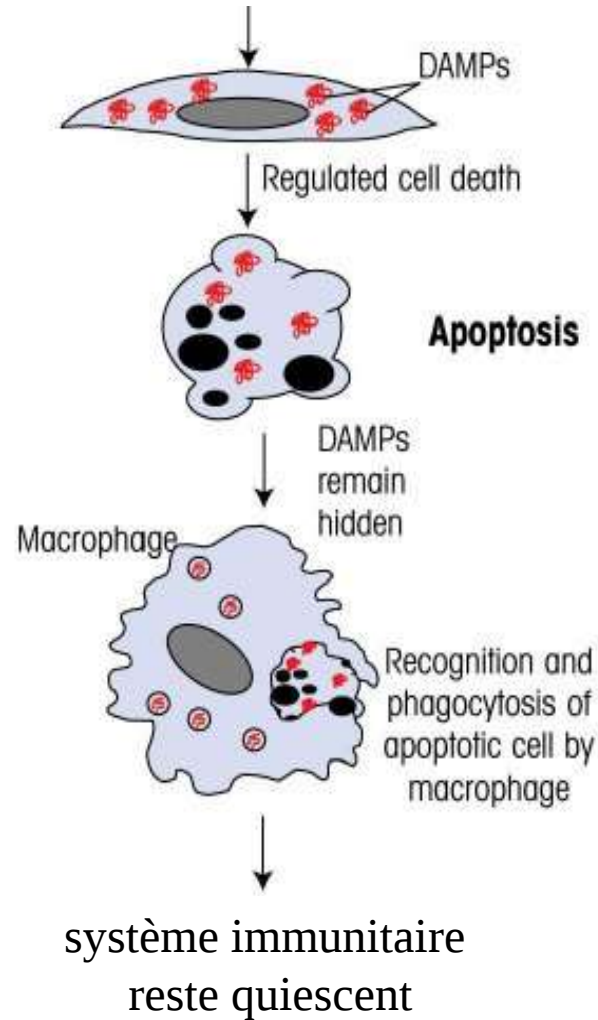


Figure 1-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Blessure majeure

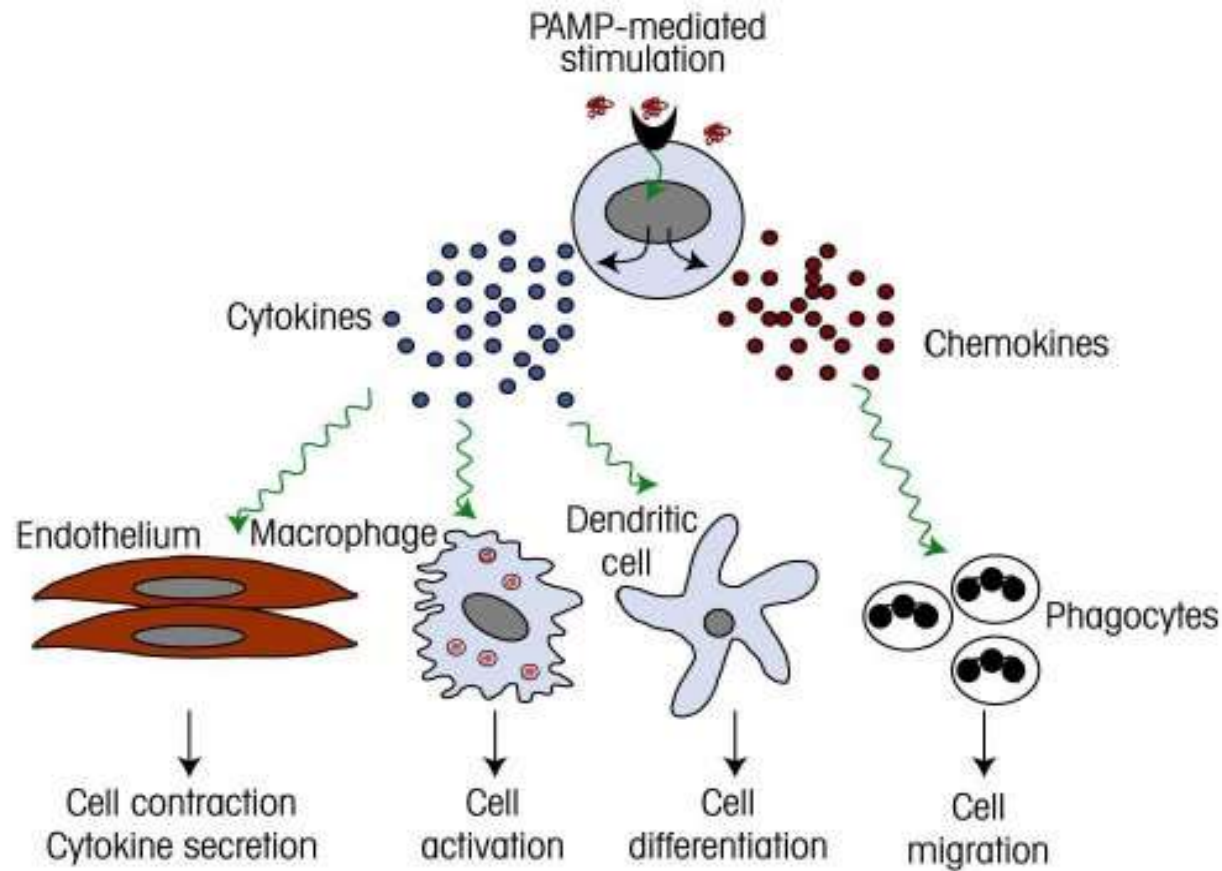


Blessure mineure
ou stimulation physiologique



**Les cellules
nécrotiques
libèrent des
DAMPs
cytosoliques
et provoquent
une réponse
immunitaire**

Conséquences multiples d'une activation par les PAMPs



Delves *et al.* *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell
Publishing Ltd.

Fig 1.4

Résumé

- Réponse immunitaire adapté à un type d'infection (d'agression)
- Reconnaissance de l'agent infectieux (PAMP, PRR, ...)
- Leukocytes spécialisés (lymphocytes B et T, macrophages, granulocytes...)
d'origine commune (moëlle osseuse) suivi d'une différenciation complexe
- Organes lymphoïdes, lieu de différenciation et de contact avec l'antigène
- Des signaux divers pour stimuler une réponse immunitaire adaptée

Antigène, anticorps et lymphocytes B

Immunoglobulines/Anticorps dans la réponse immunitaire

La structure des anticorps

Variabilité et spécificité

Production des anticorps

Le BCR et le développement du lymphocyte B

Lymphocytes B, producteurs d'Anticorps

Fonctions des Anticorps (neutralisation, opsonisation,
activation du complément)

Les récepteurs Fc

ADCC

Immunologie-virologie, Licence Biologie, L3, 2022/2023,

Université Paris-Saclay, Faculté des Sciences, Orsay

Sources: « Immunobiology », 6-8th ed., Janeway et al., Garland Science

La production d'anticorps lors de la réponse primaire et secondaire à un antigène

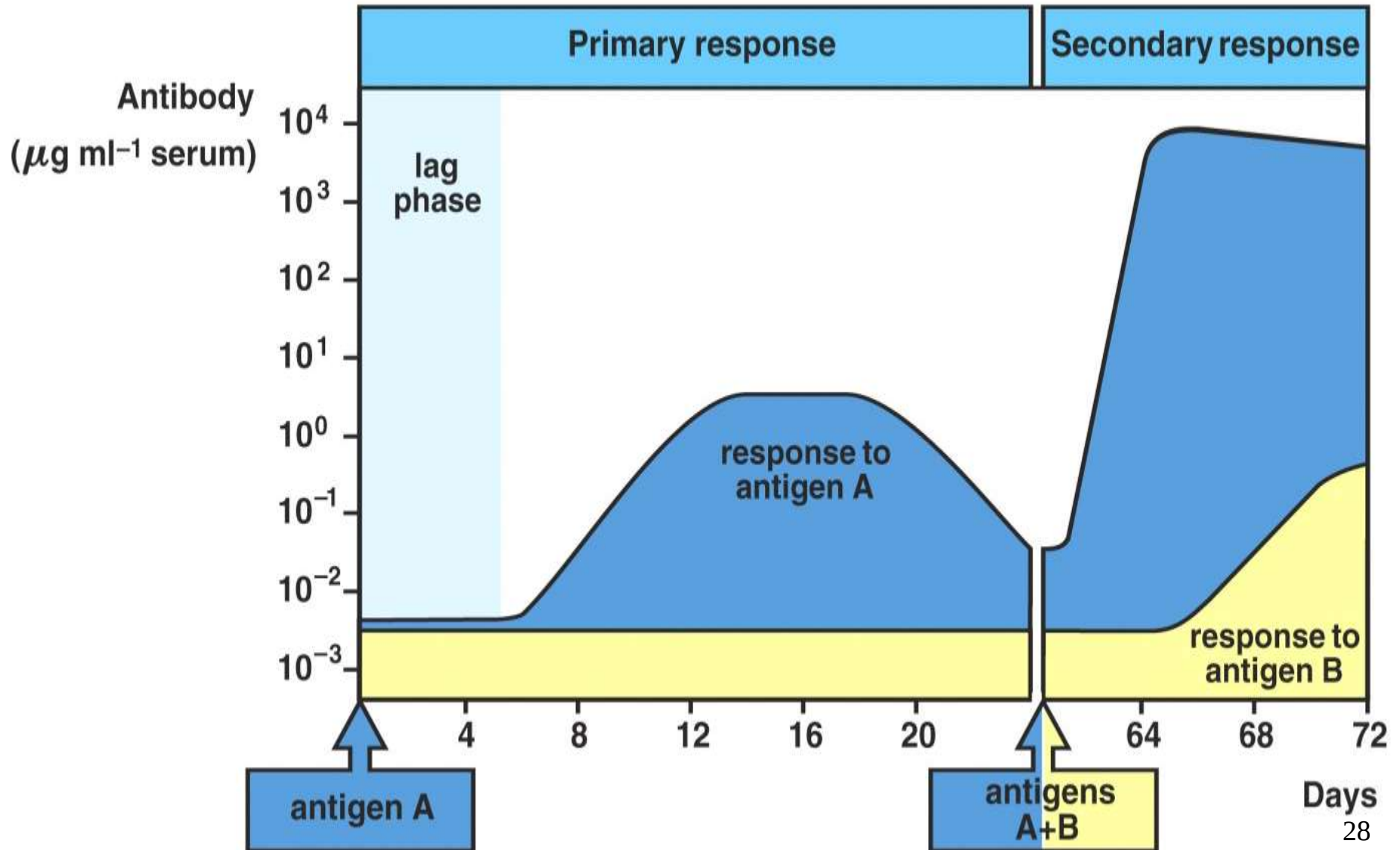


Figure 1-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La production d'anticorps et les vaccins

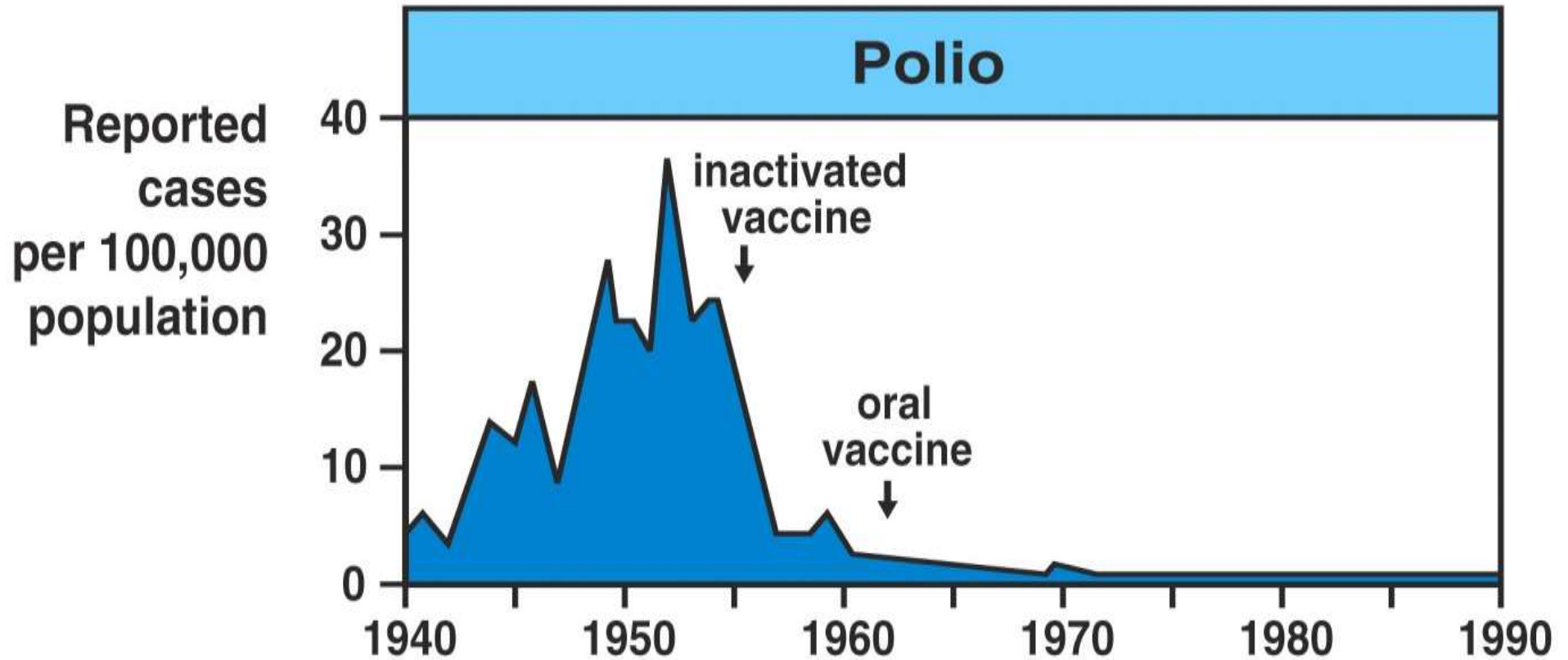
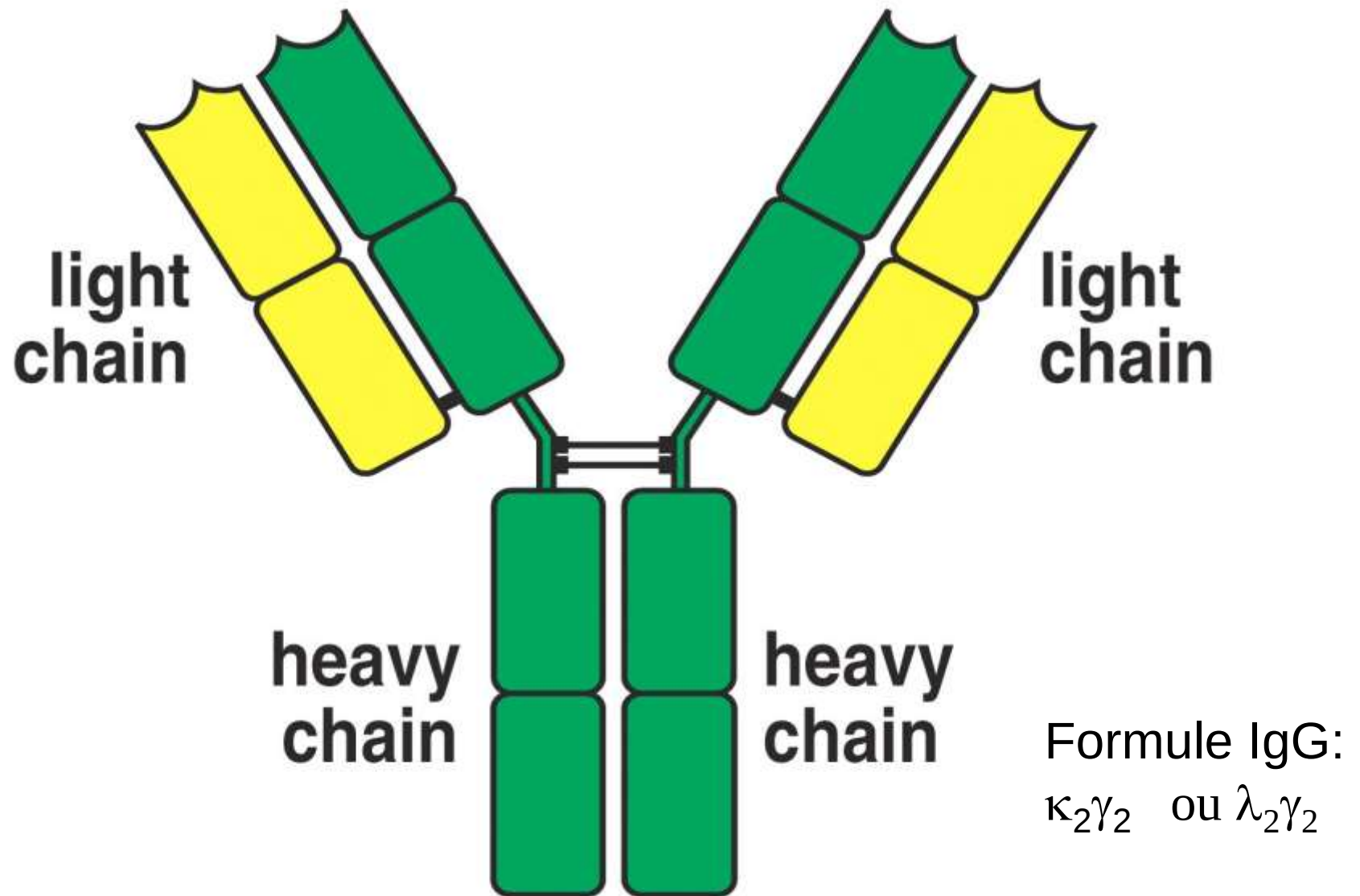


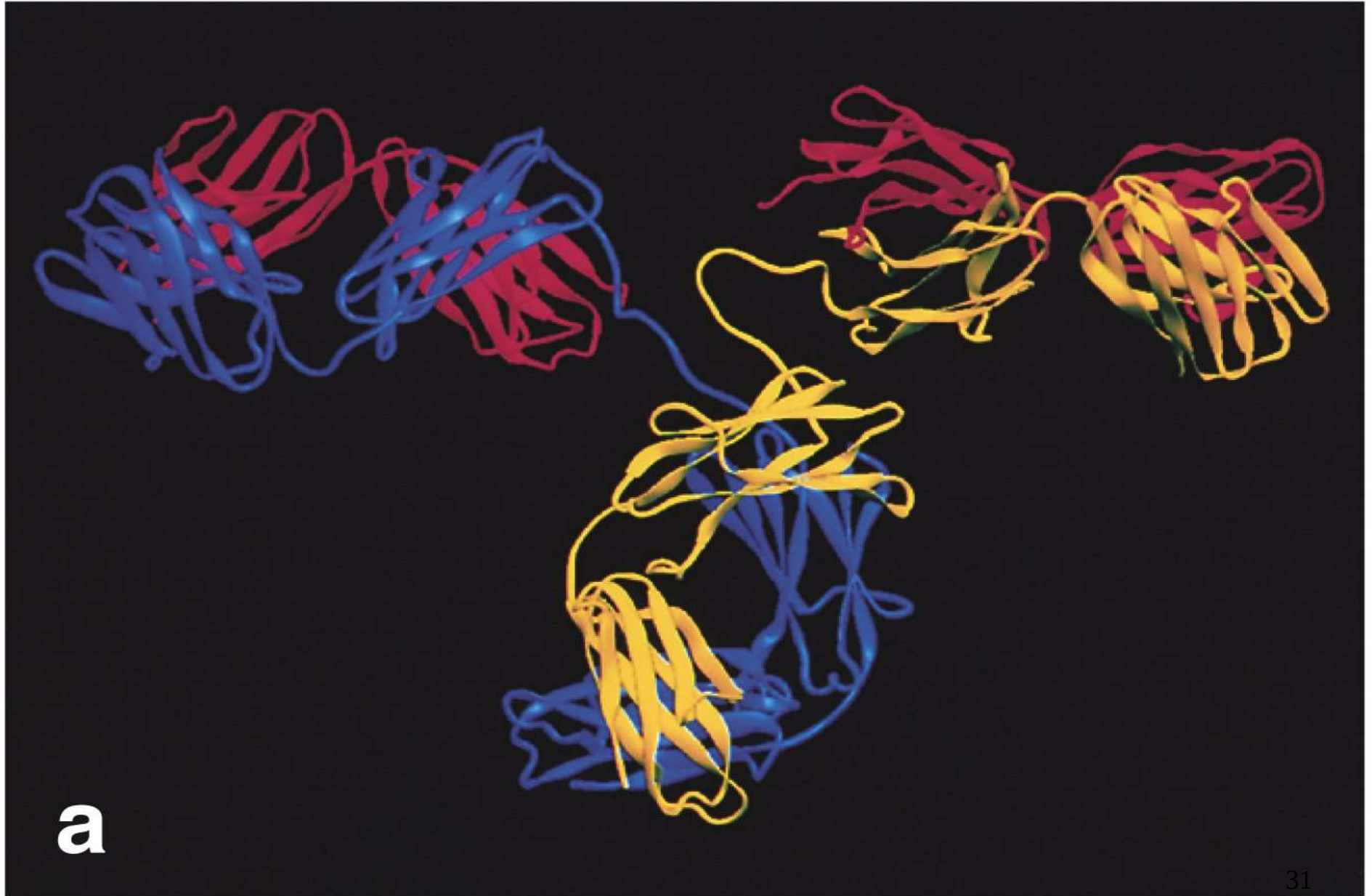
Figure 1-33 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Éradication complète de la poliomyélite par vaccination en échec pour l'instant

La structure de base des anticorps 1



La structure de base des anticorps 2



La structure de base des anticorps 3

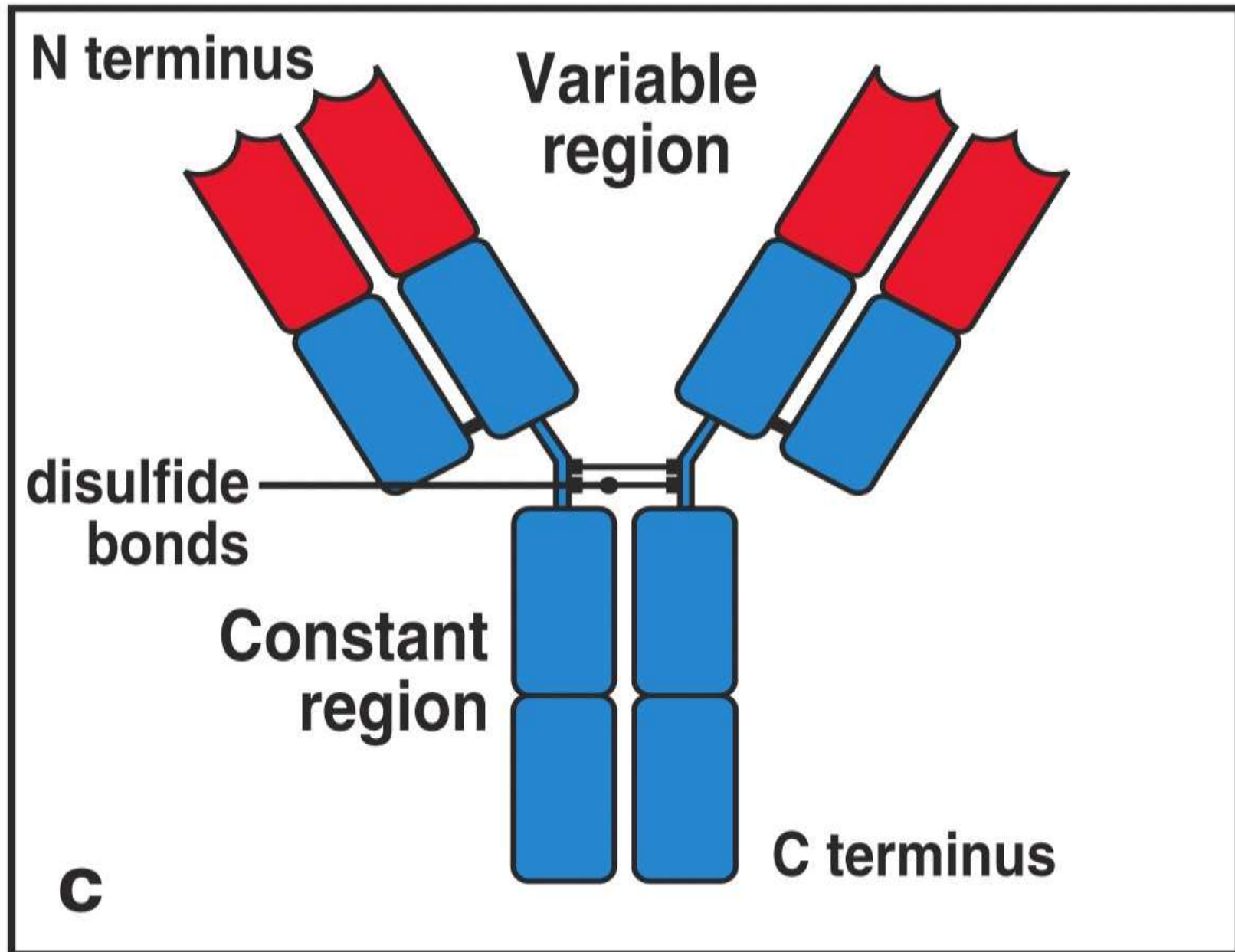
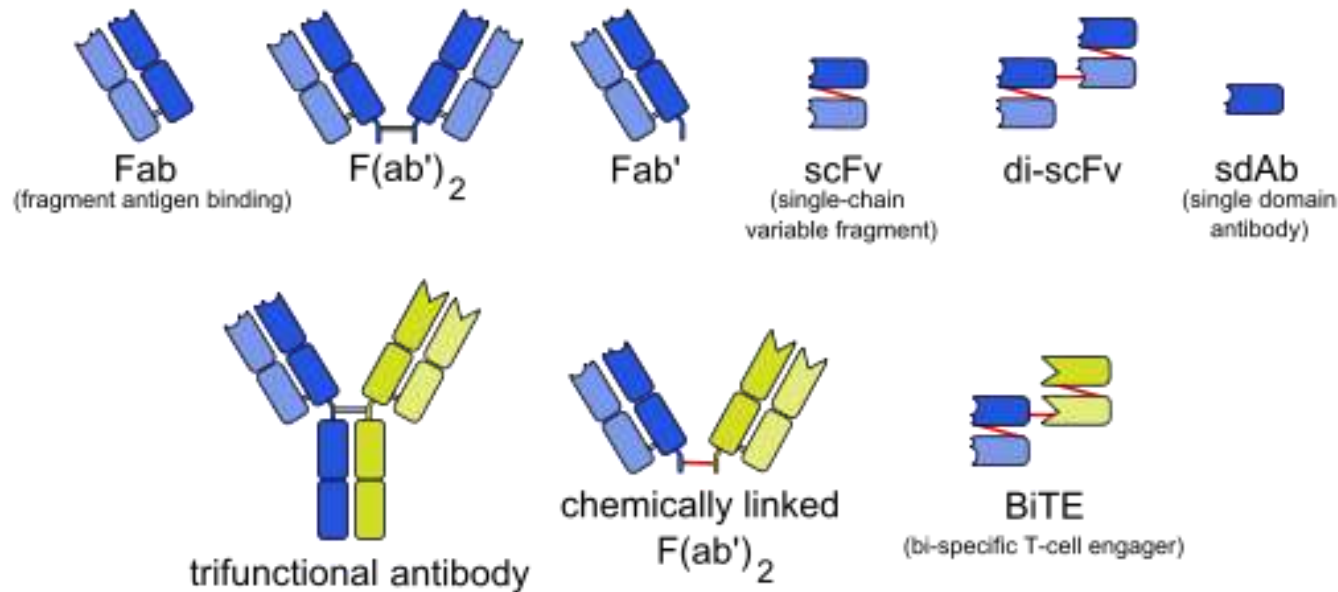


Figure 3-1 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Immunothérapie par anticorps monoclonaux



Wikipedia, cancer immunotherapy

Cancer, maladies autoimmunes, Alzheimer...

Ramucirumab, Infliximab, Bapineuzumab...

2018 prix Nobel de médecine
James Allison et Tasuku Honjo

Générer des fragments d'anticorps

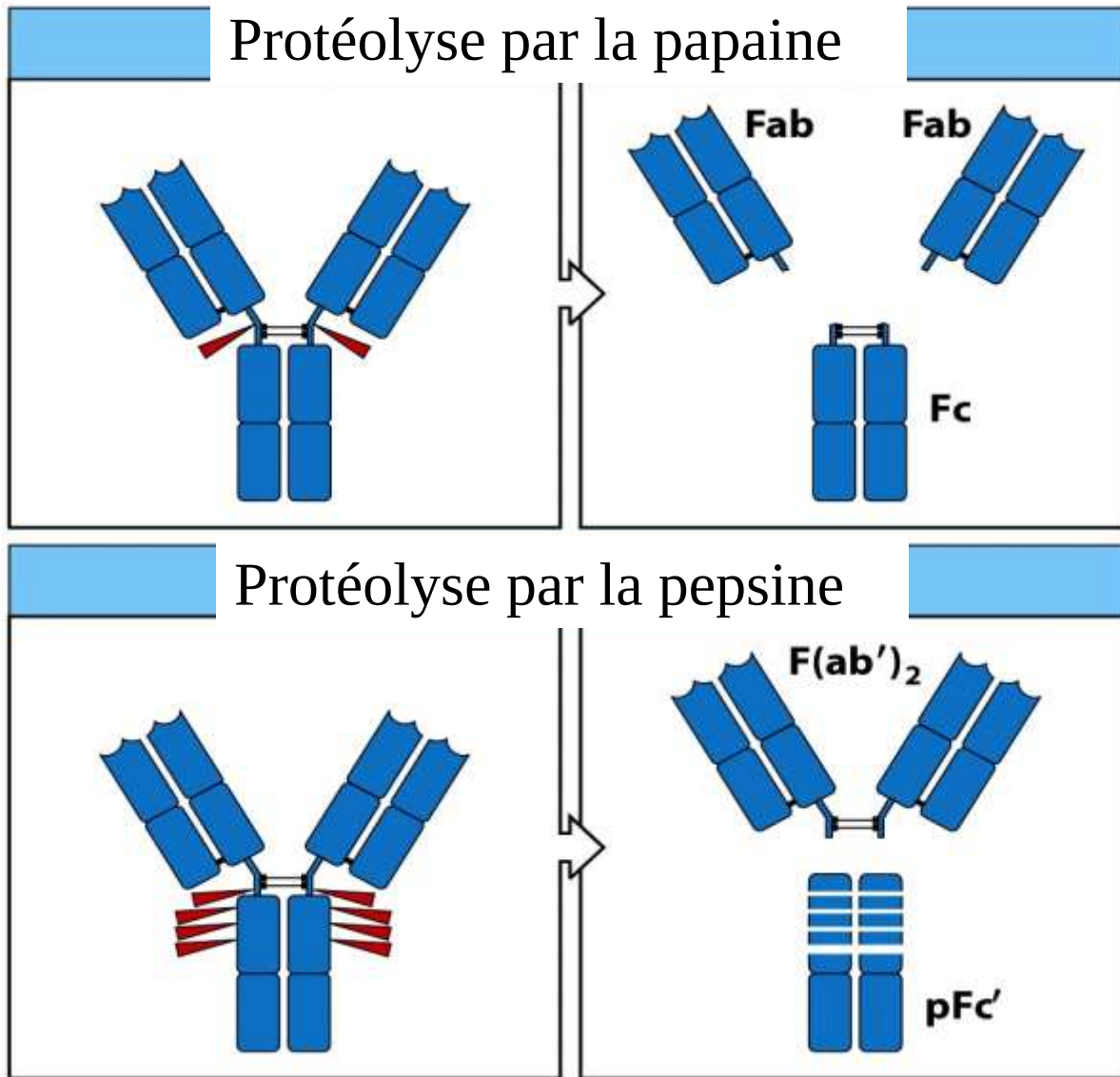


Figure 3-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les isotypes d'immunoglobulines

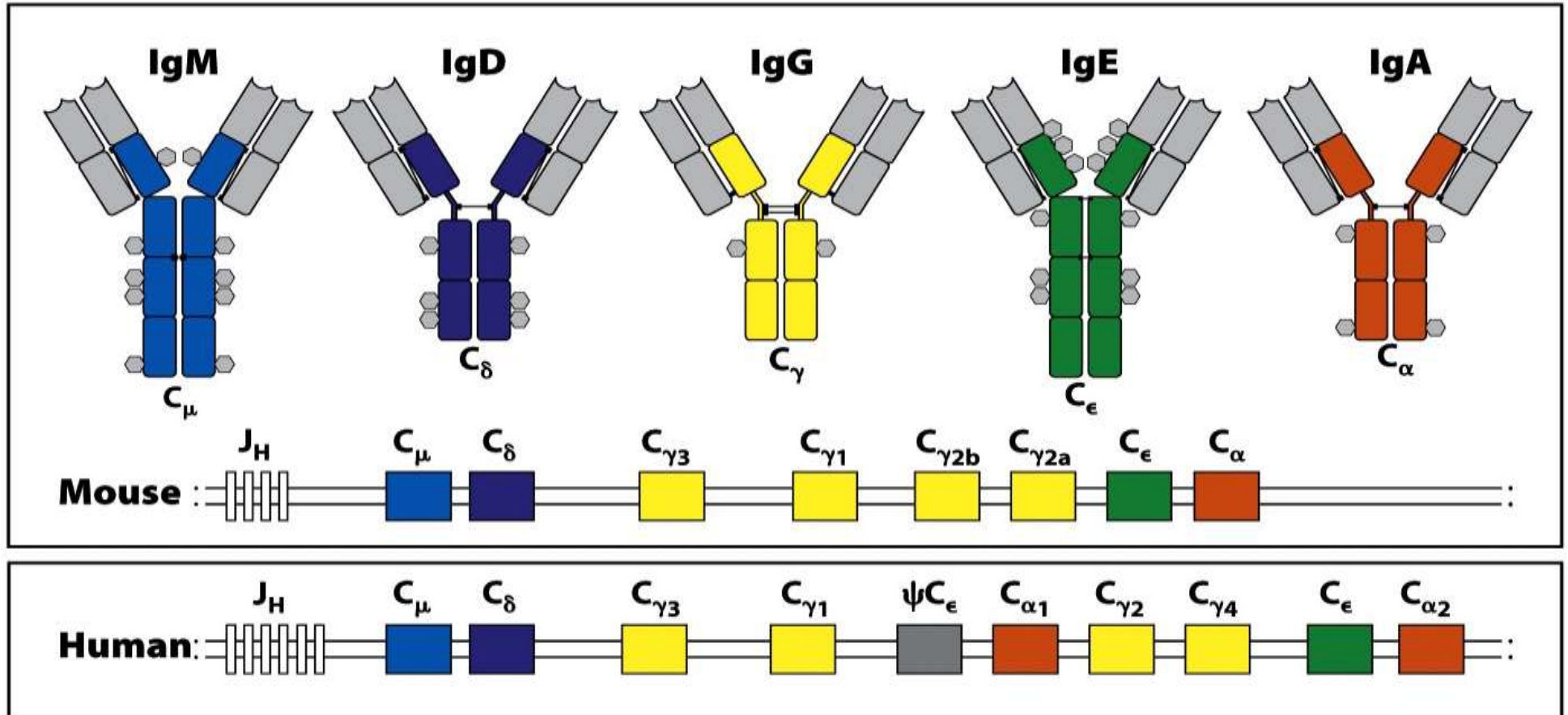


Figure 4-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

IgM pentamérique et IgA dimérique

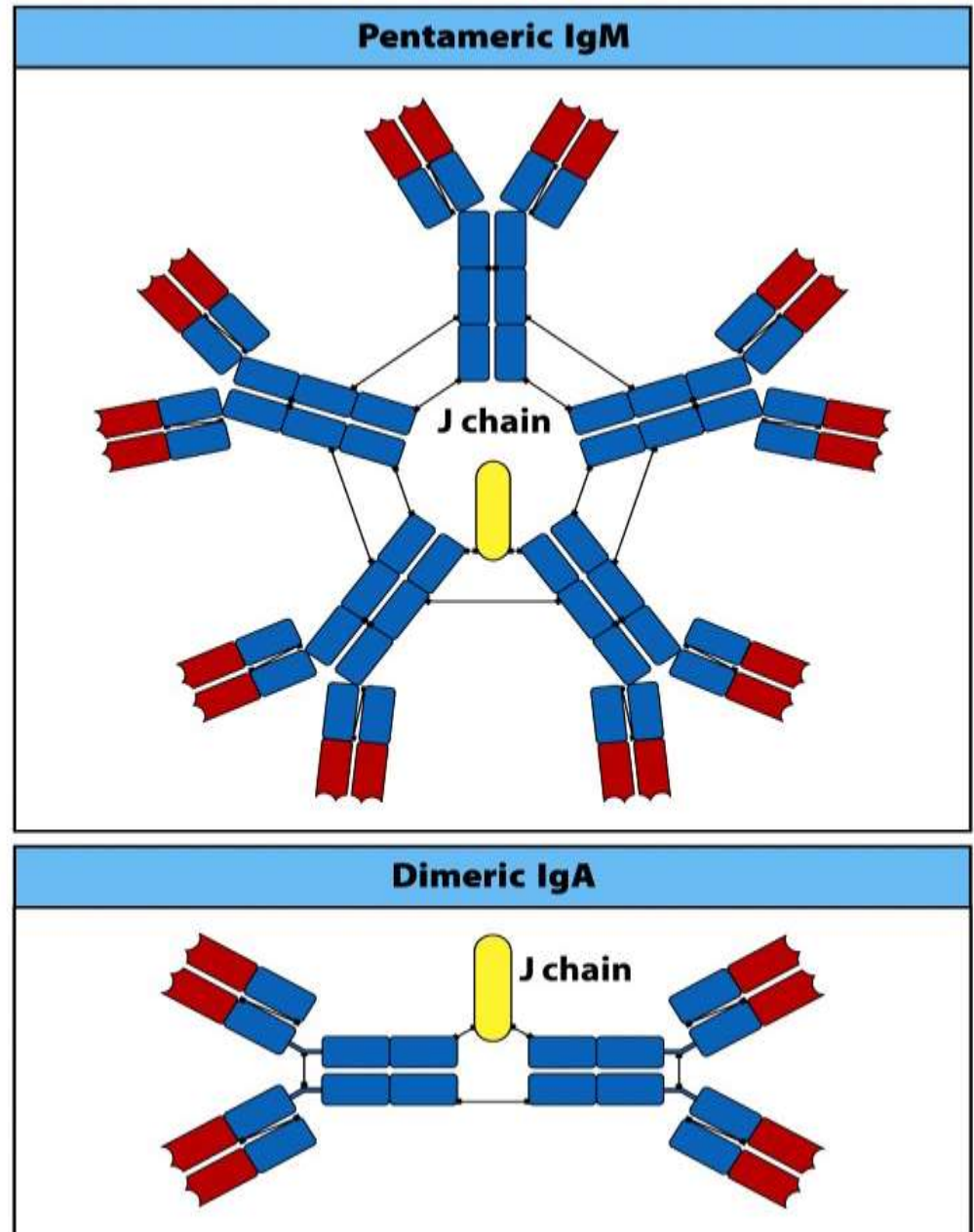


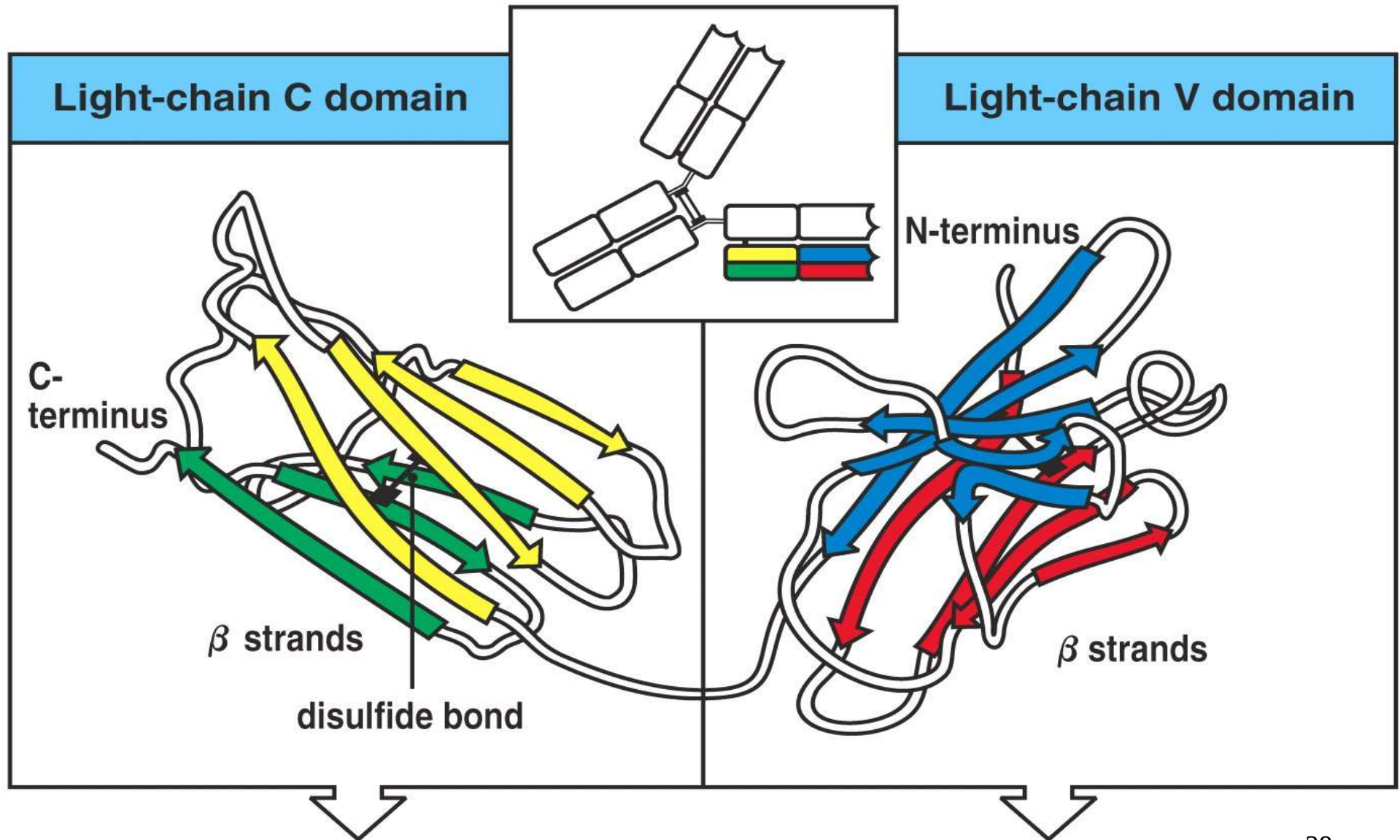
Figure 4-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Propriétés des isotypes d'immunoglobulines (humaines)

	Immunoglobulin								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Heavy chain	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	μ	α_1	α_2	δ	ϵ
Molecular weight (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Serum level (mean adult mg ml ⁻¹)	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.03	5×10^{-5}
Half-life in serum (days)	21	20	7	21	10	6	6	3	2

Figure 4-17 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Structure de la chaîne légère 1



Structure de la chaîne légère 2

Arrangement of β strands

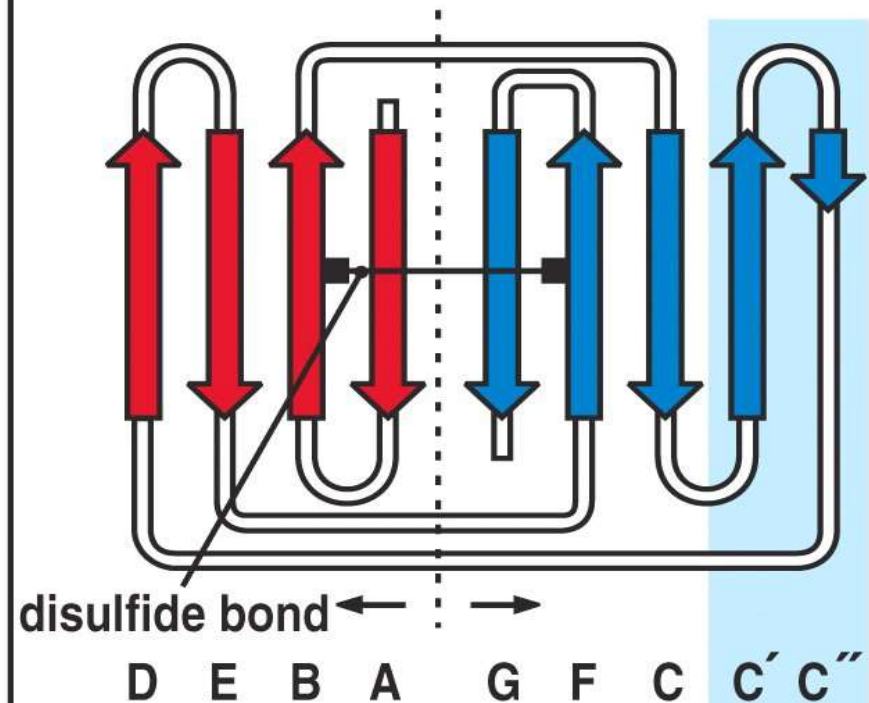
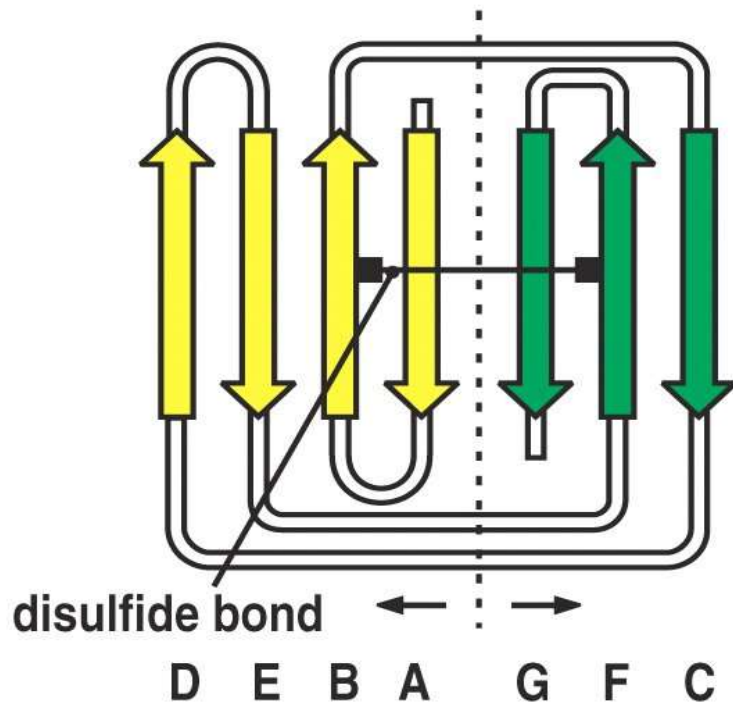
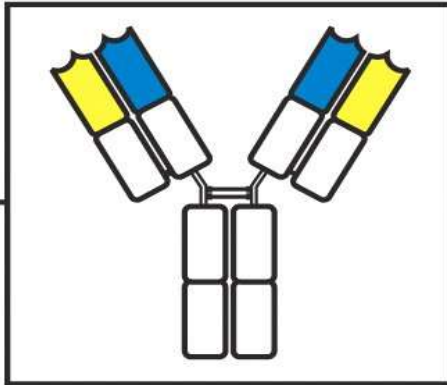
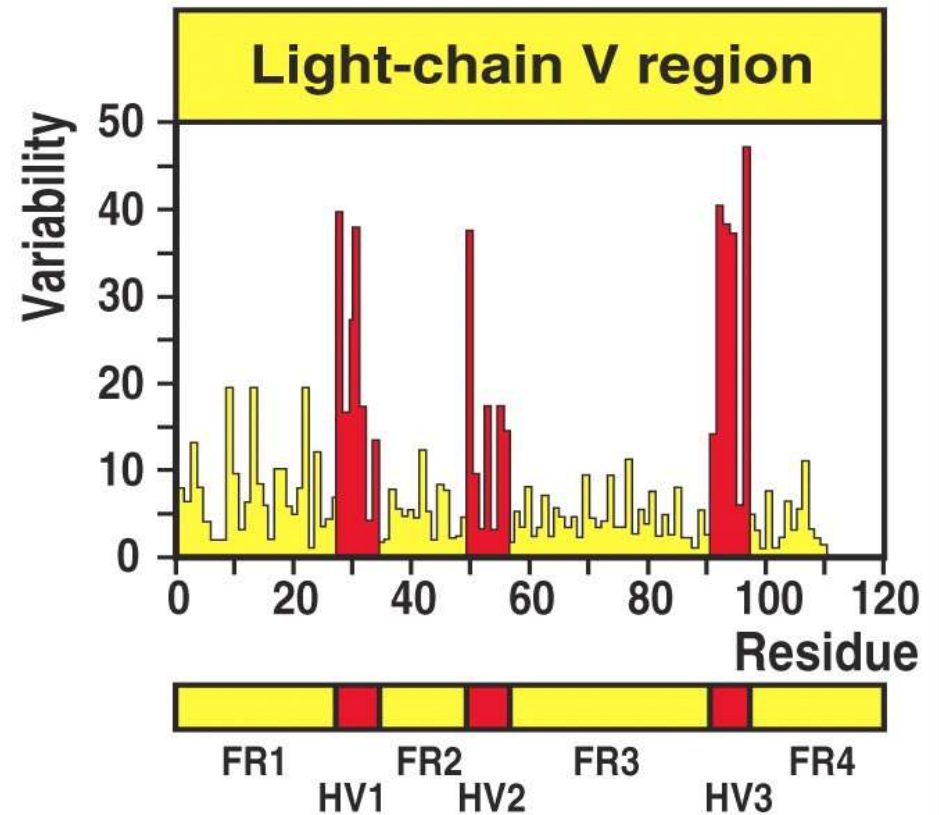
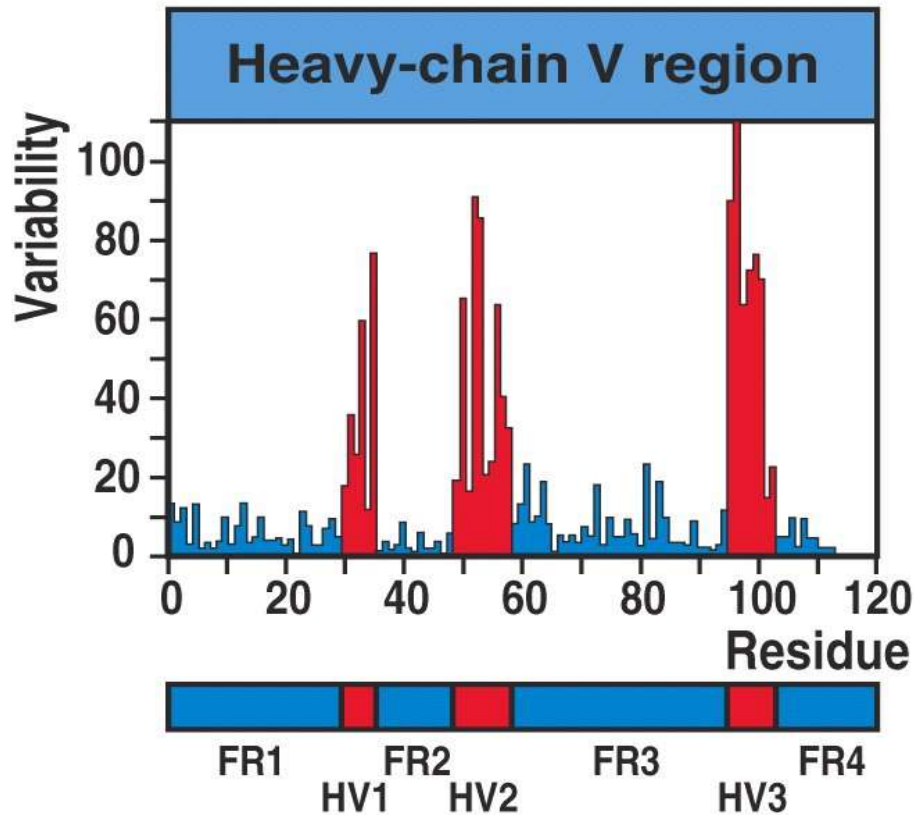


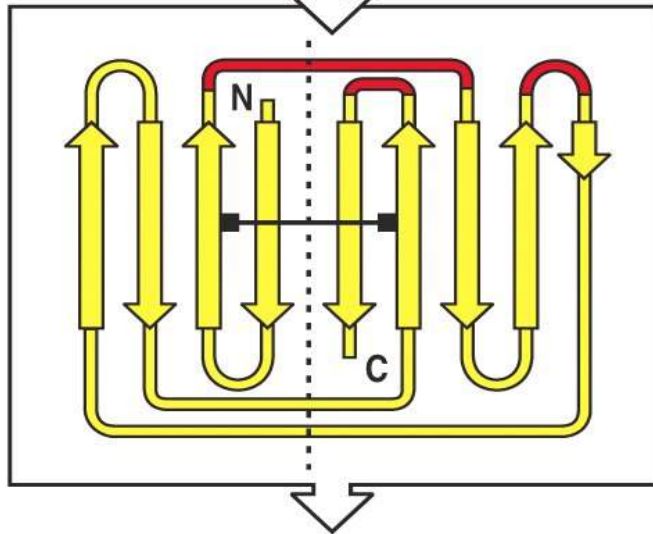
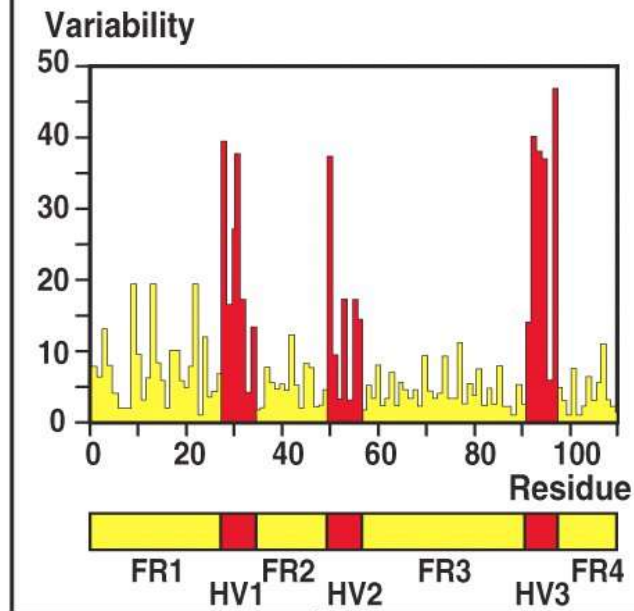
Figure 3-5 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Variabilité inhomogène dans les domaines V



Light-chain V region



Les 3 régions hypervariables (HV) d'une domaine V de la chaîne légère

**Les 3 boucles
hypervariables (HV) –
complementarity
determining regions
(CDR) d'une chaîne légère**

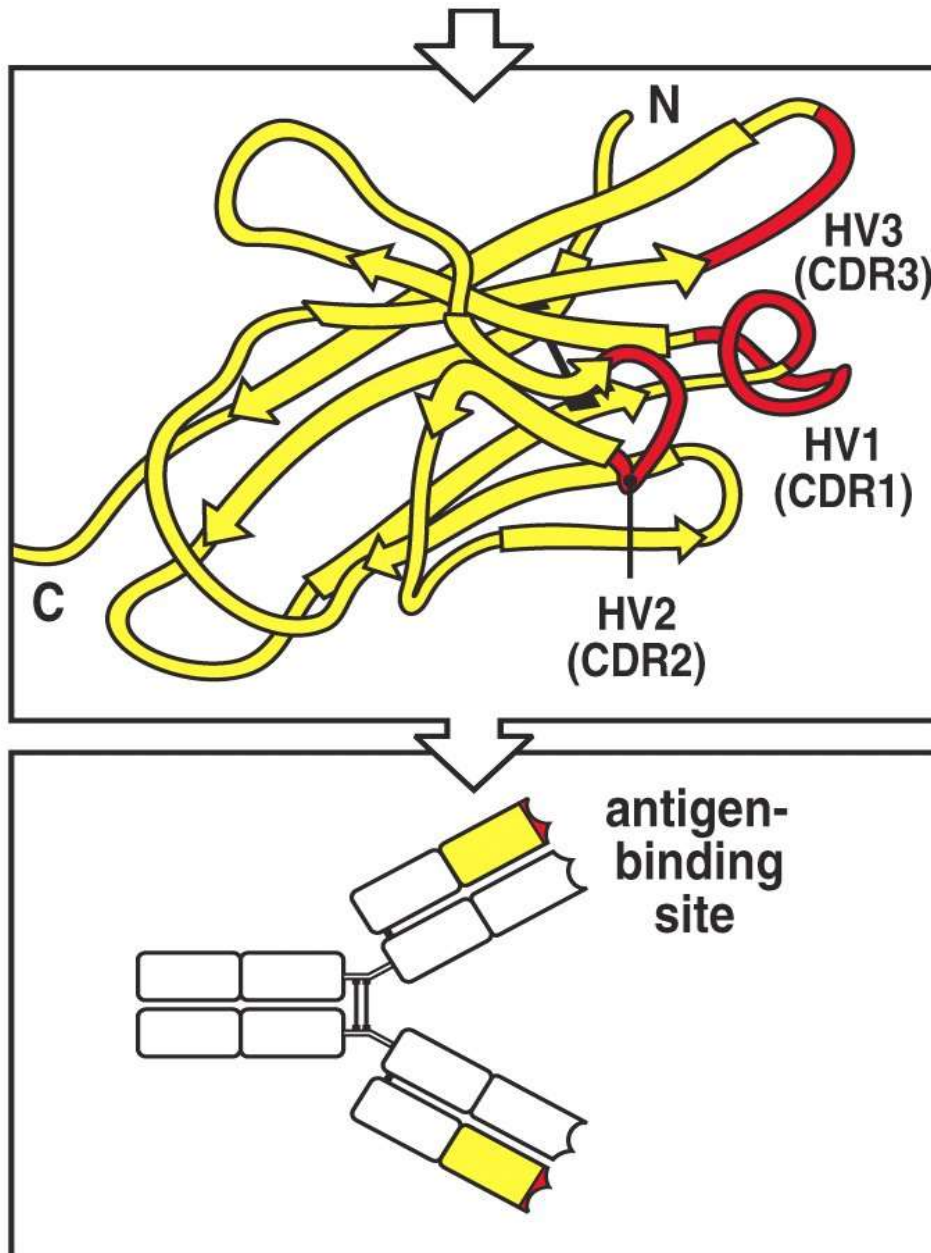


Figure 3-7 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Complémentarité entre anticorps et antigène (paratope et épitope)

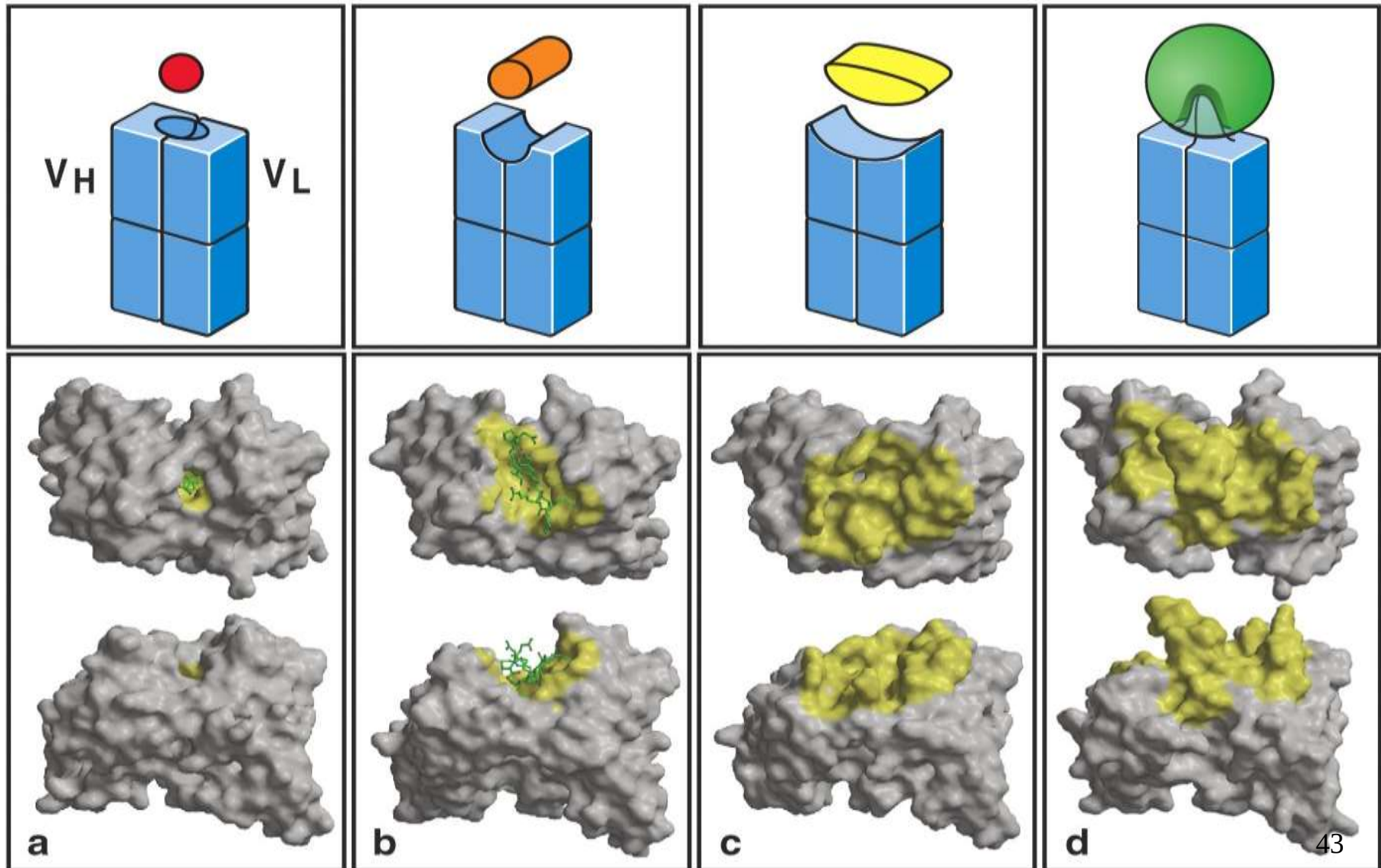
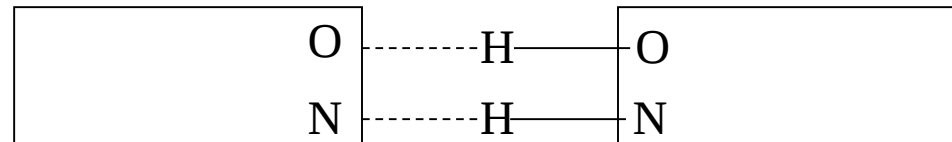


Figure 3-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

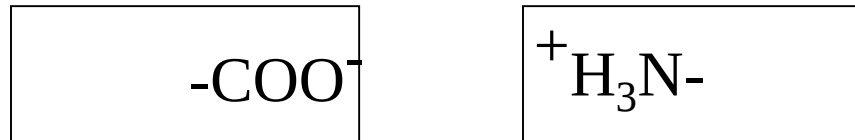
4 Forces d'interaction anticorps - antigène

Liaisons: anticorps $\Rightarrow$ $\Leftarrow$ antigène

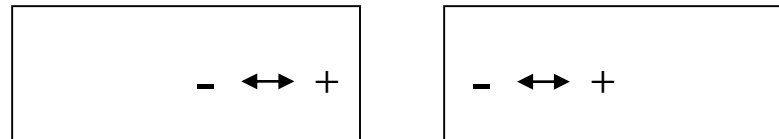
hydrogènes



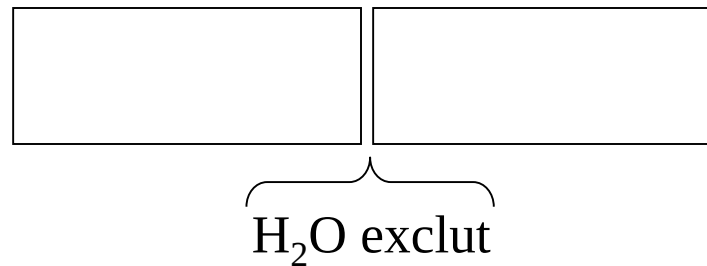
électrostatiques



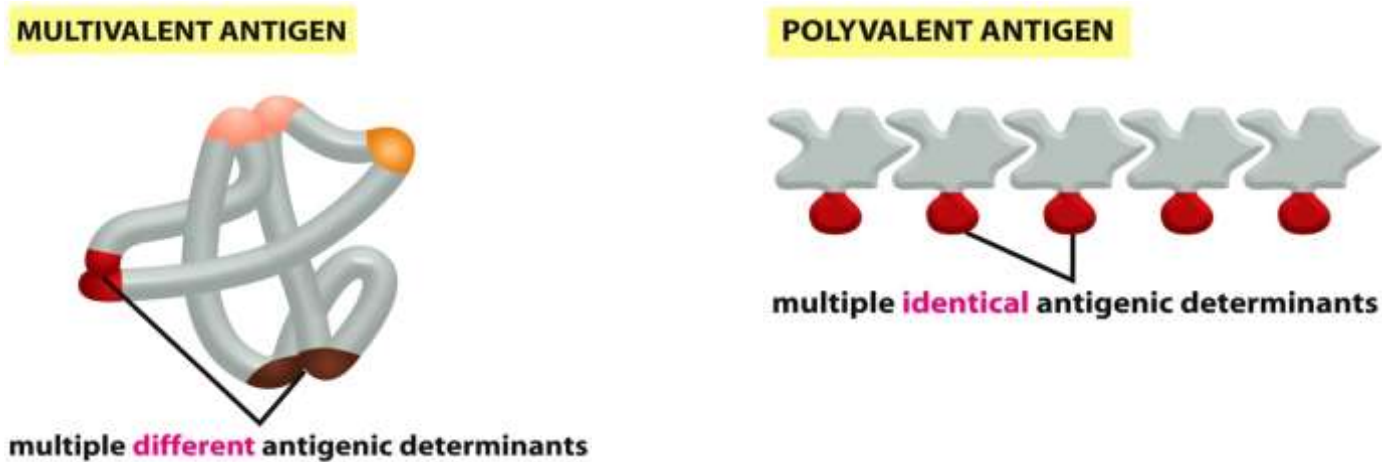
Forces de
Van der Waals



hydrophobes



Les antigènes sont reconnus au niveau d'épitopes ou déterminants antigéniques



Epitope continu



Epitope discontinu



Conformation 3D de la protéine

La théorie de la sélection clonale

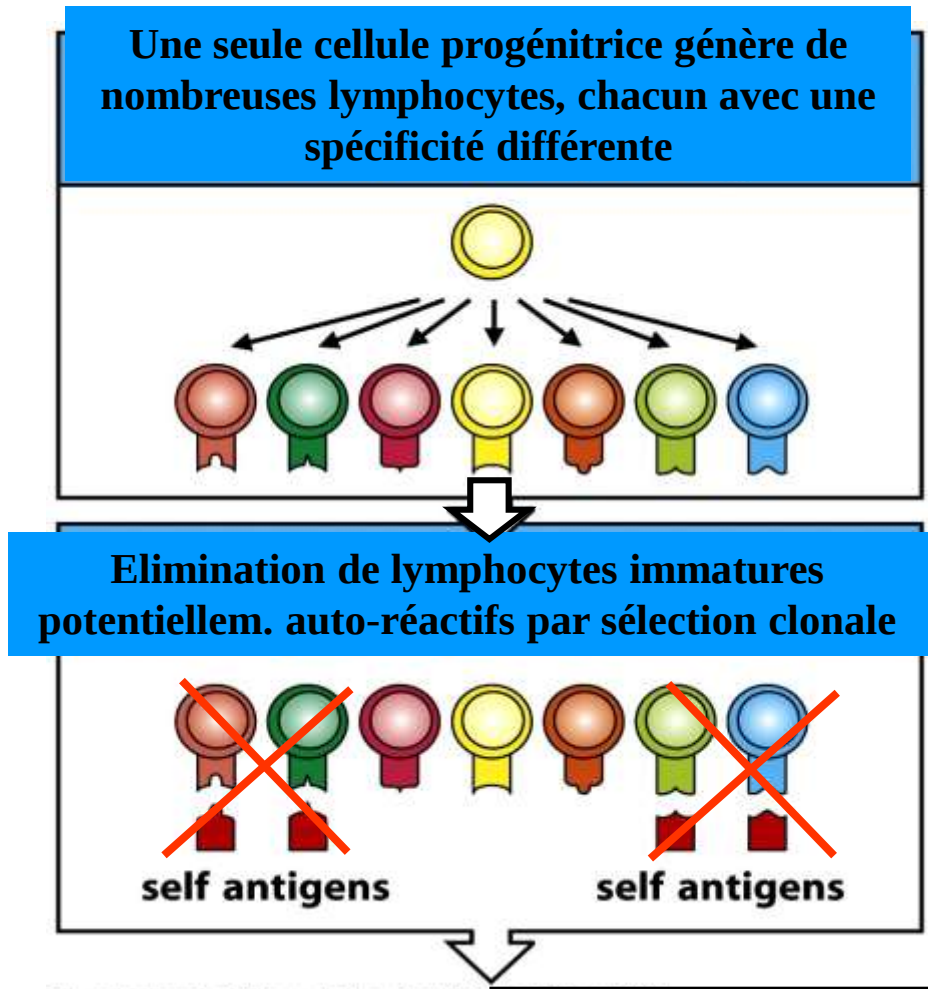


Figure 1-11 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

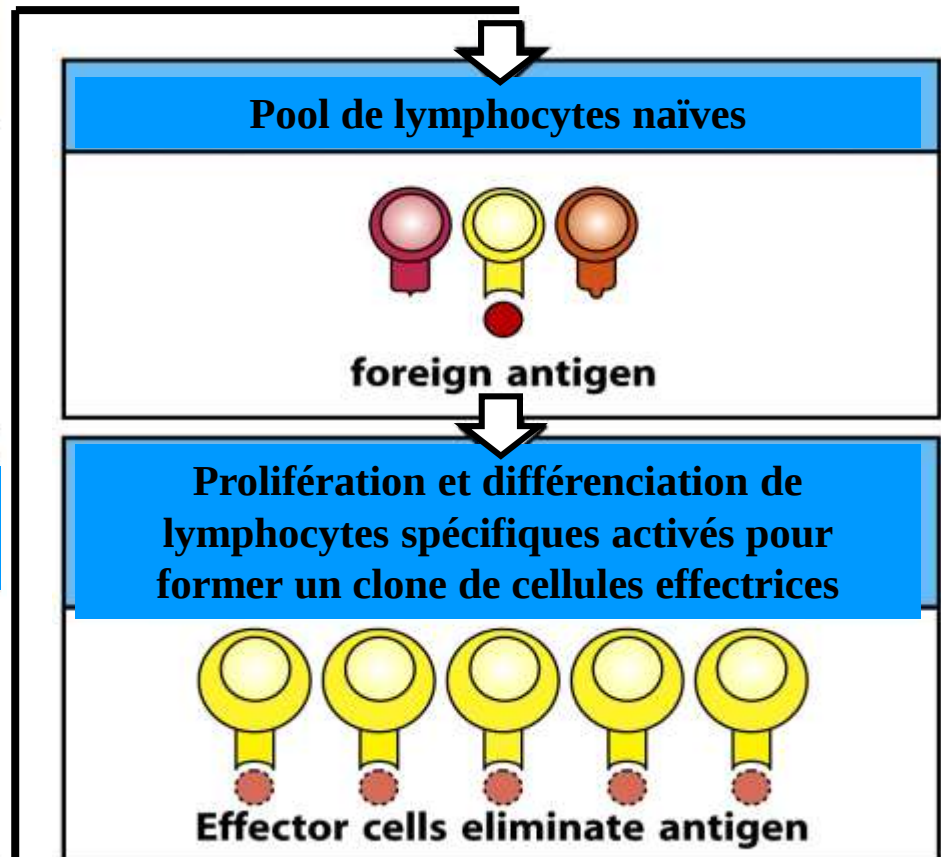
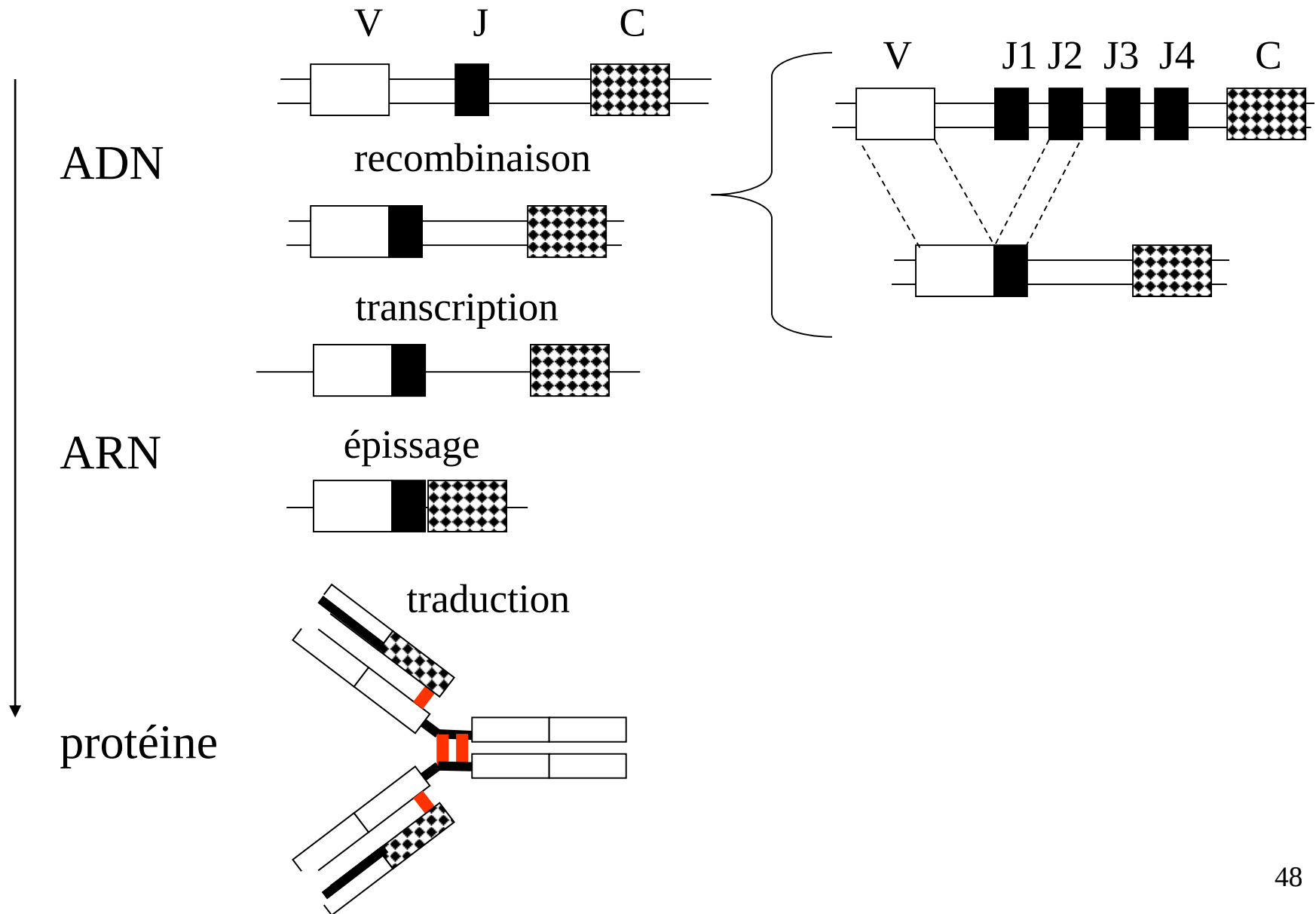


Figure 1-11 part 3 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les postulats de l'hypothèse de la sélection clonale

- Chaque lymphocyte porte un seul type de récepteur ayant une spécificité unique.
- Une interaction de forte affinité entre une molécule étrangère et le récepteur de l'antigène d'un lymphocyte conduit à la prolifération du lymphocyte.
- Les cellules effectrices dérivant d'un lymphocyte activé portent des récepteurs de l'antigène de spécificité identique à celle des récepteur de ce lymphocyte parental.
- Les lymphocytes exprimant des récepteurs spécifiques de molécules ubiquitaires du soi sont éliminés à un stade précoce du développement et sont donc absents du répertoire des lymphocytes matures.

Recombinaison des gènes d'Ig



Organisation des gènes des immunoglobulines humaines (chromosome 22, 2, 14)

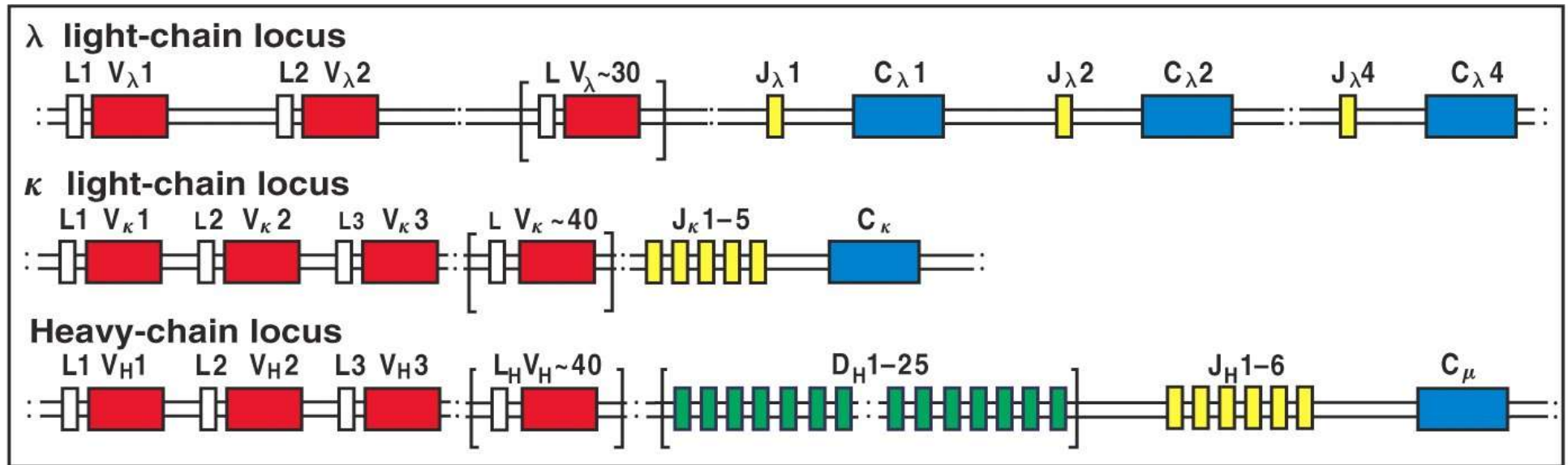


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nombre de segments fonctionnels de gènes dans les loci des immunoglobulines humaines

Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

Figure 4-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Chaîne légère : $40 \times 5 + 30 \times 4 = 320$ possibilités

Chaîne lourde : $40 \times 25 \times 6 = 6000$ possibilités

$\approx 2.10^6$ possibilités

La règle 12/23 dans la recombinaison des segments VJ et VDJ

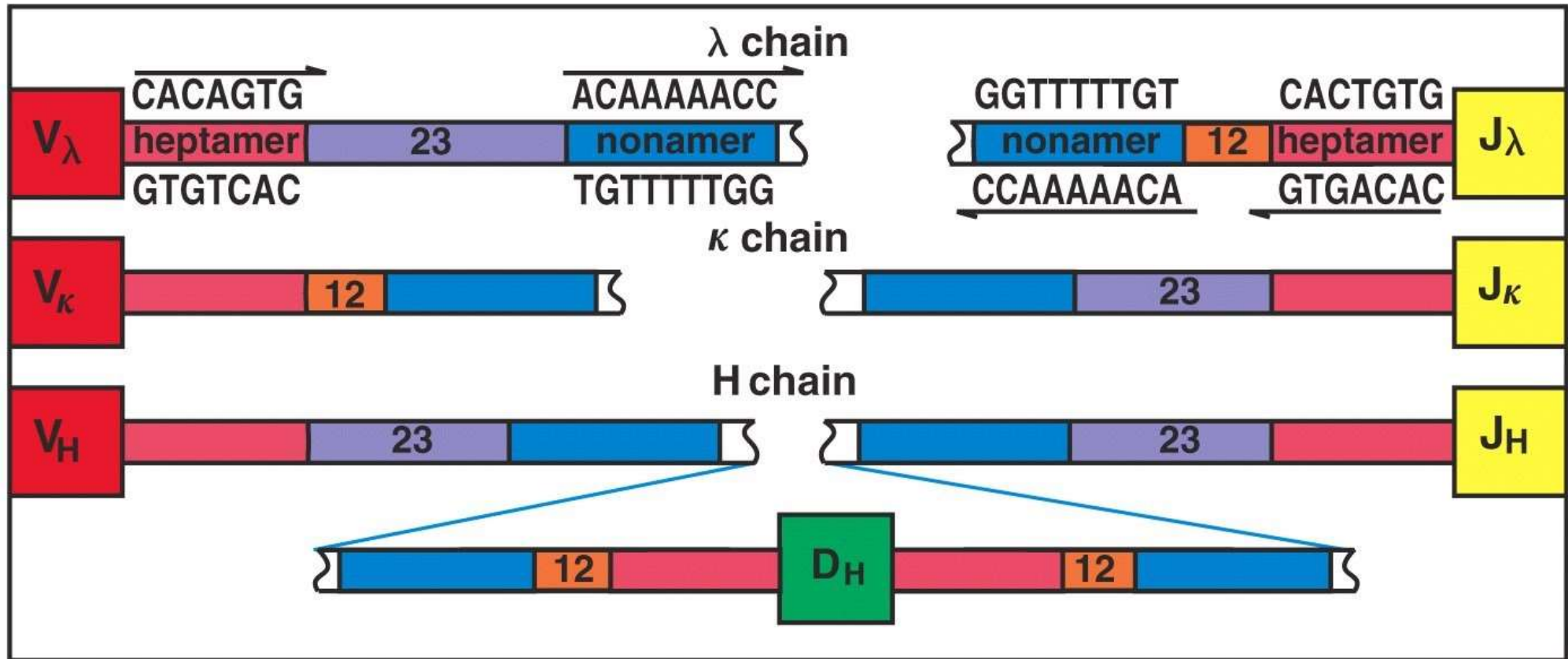
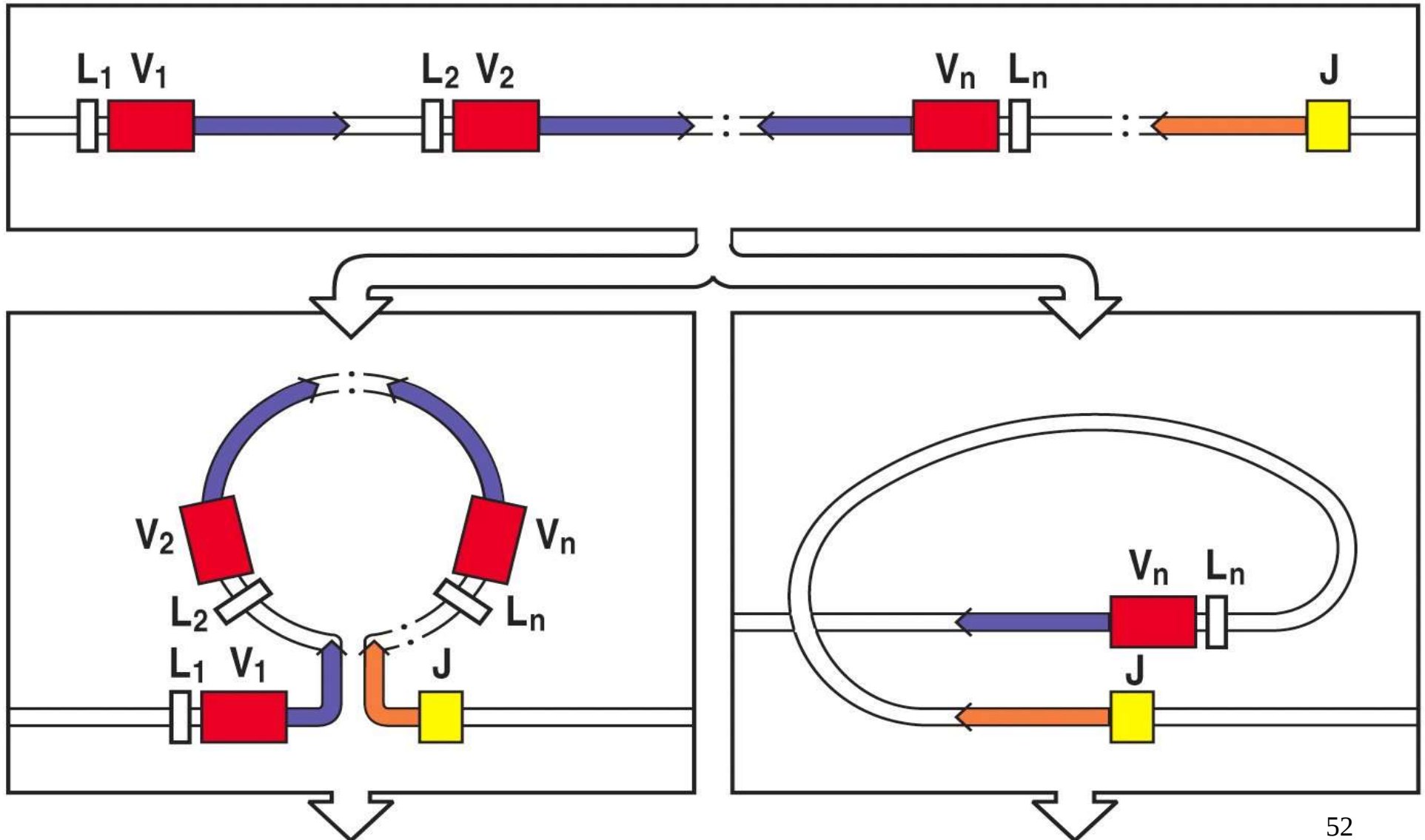
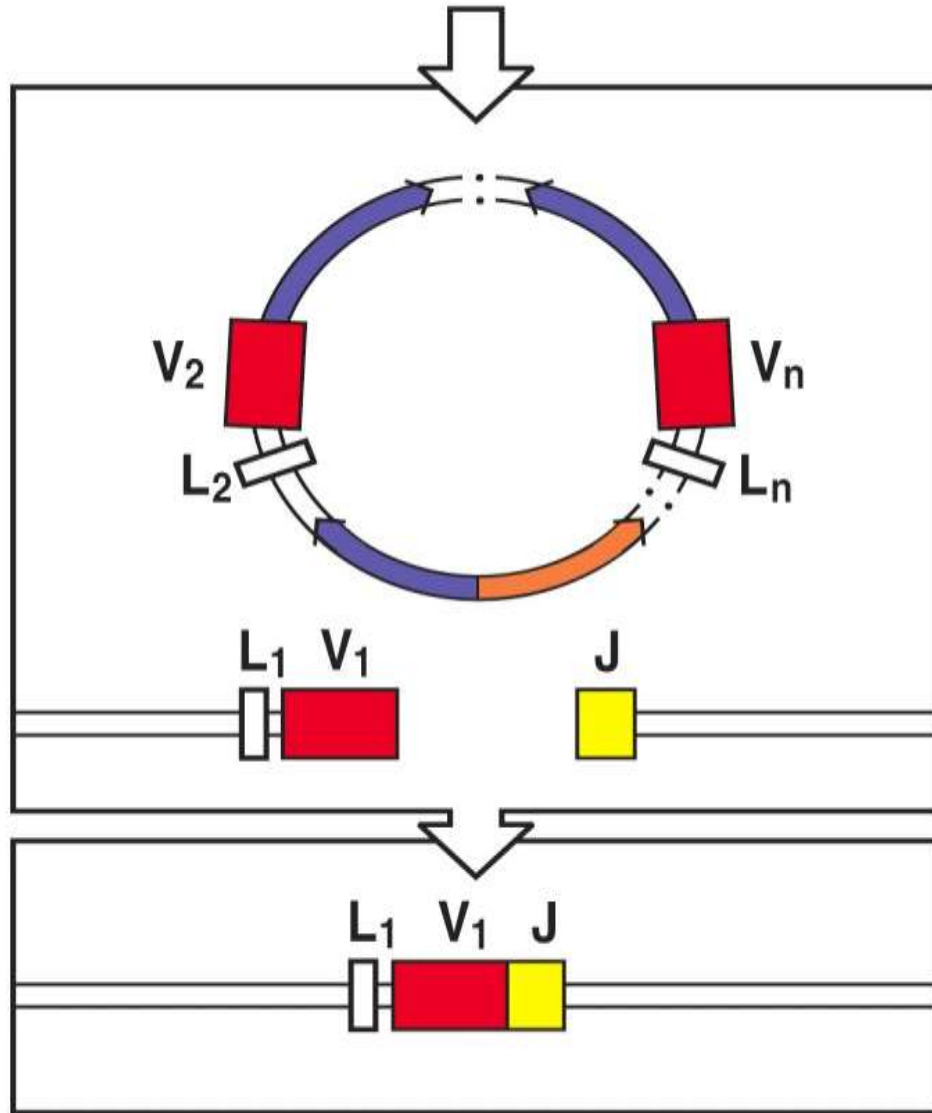


Figure 4-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Le mécanisme de recombinaison dépend de l'orientation des gènes



« Looping out »



// réorganisation complexe

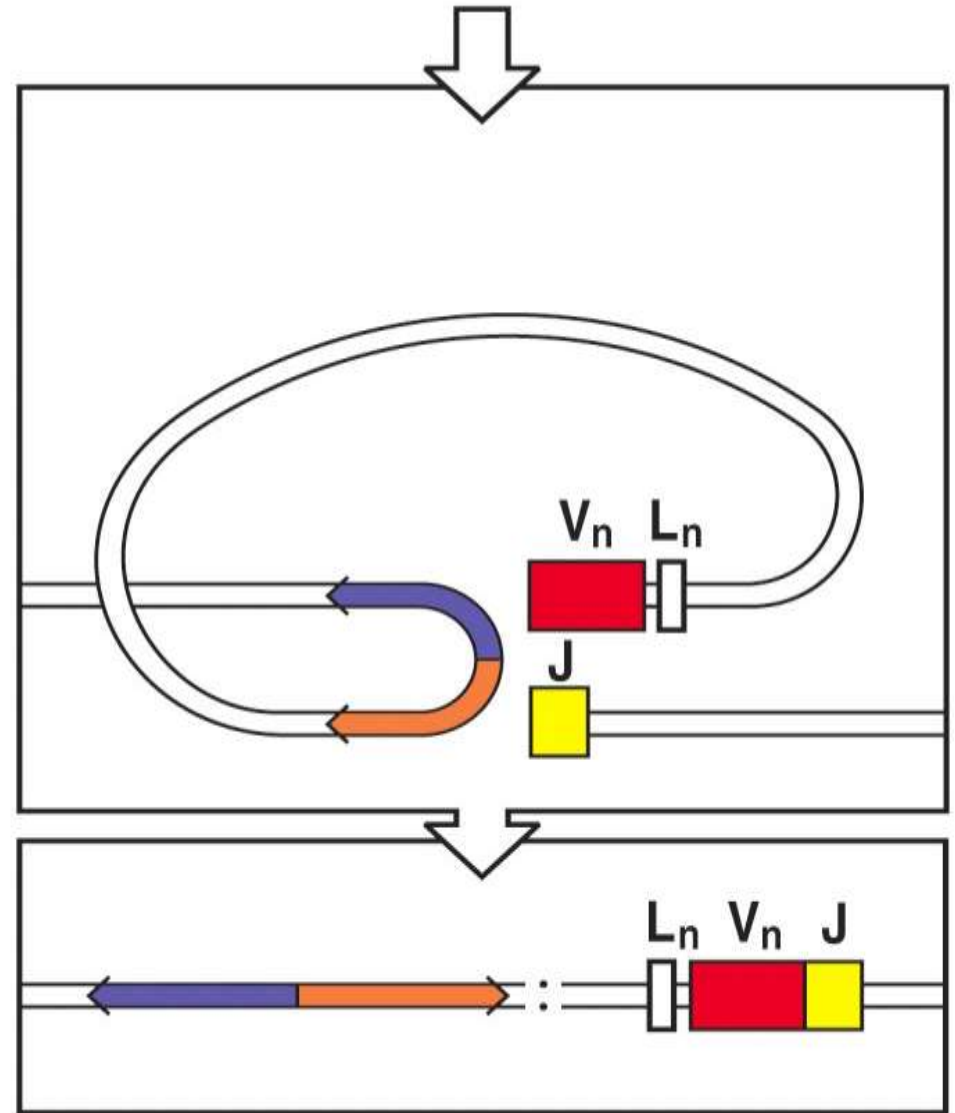


Figure 4-6 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Diversité des immunoglobulines et du TCR

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa + \lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Hypermutation somatique

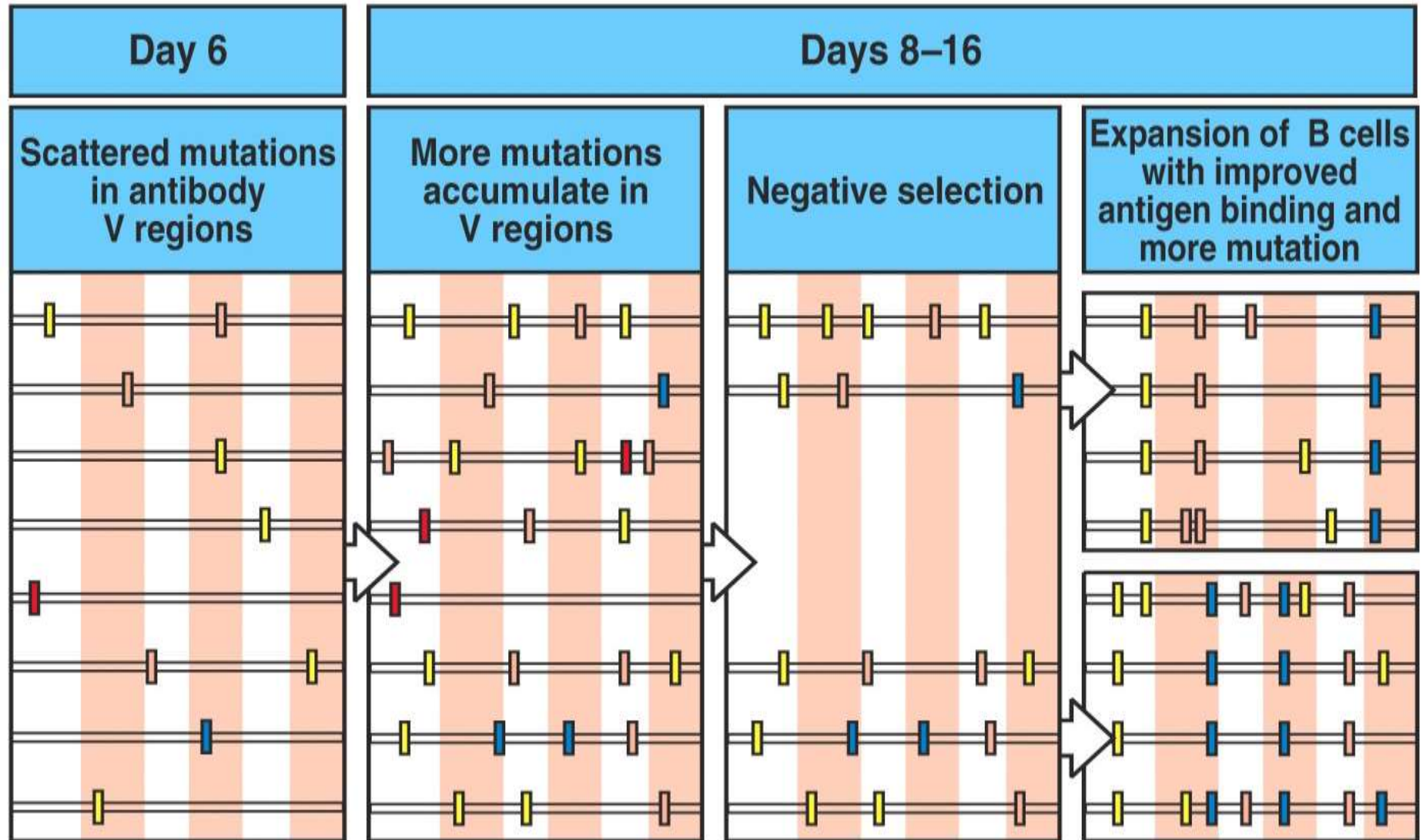


Figure 4-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mutations des gènes d'Ig dans 8 clones (lignes) de L_B :
silencieuses (jaune), neutre (rose), délétères (rouge) ou positives (bleu)

Co-expression IgM et IgD par épissage alternatif

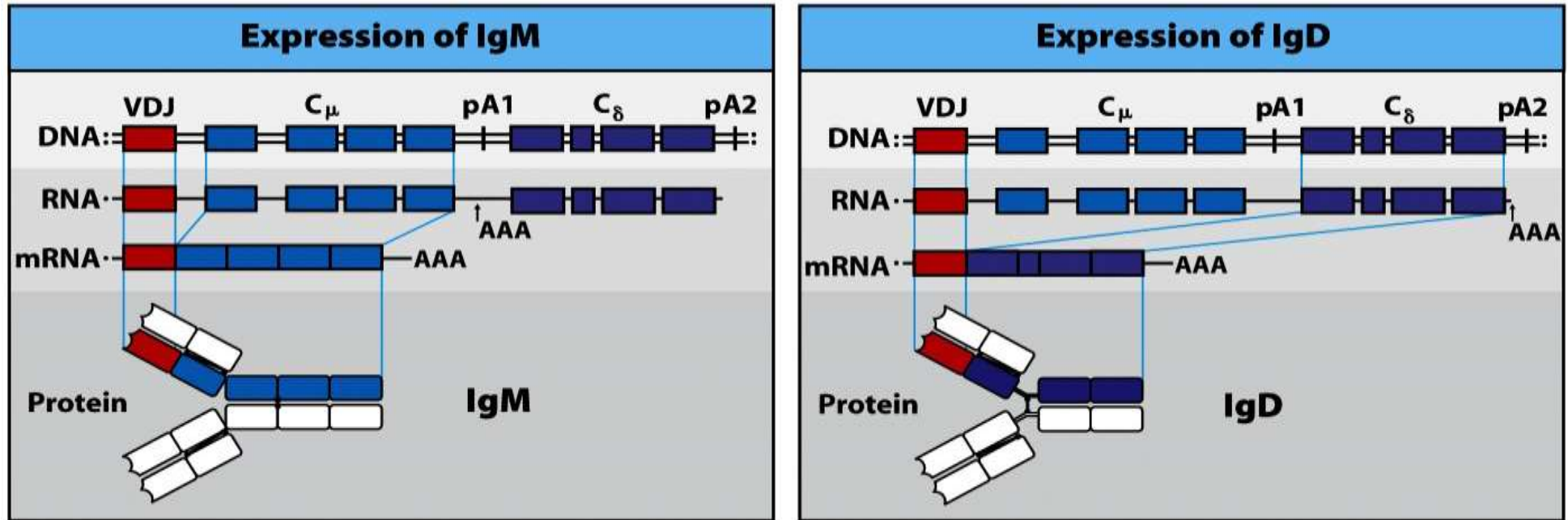


Figure 4-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Par contre,
Le changement de classe (isotype switching) vers IgG, IgA ou IgE dépend de recombinaison ADN (irréversible).

Immunoglobulines transmembranaires (BCR) ou secrétées, épissage alternatif

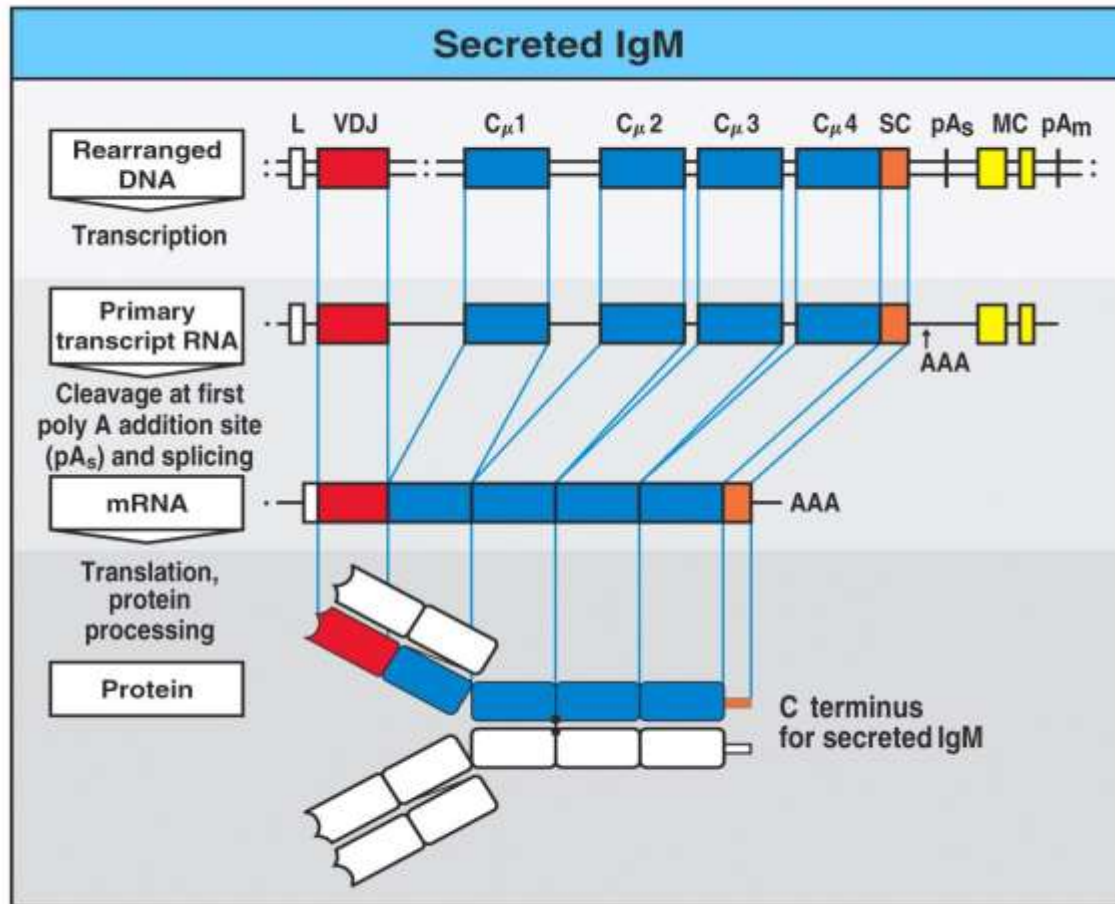
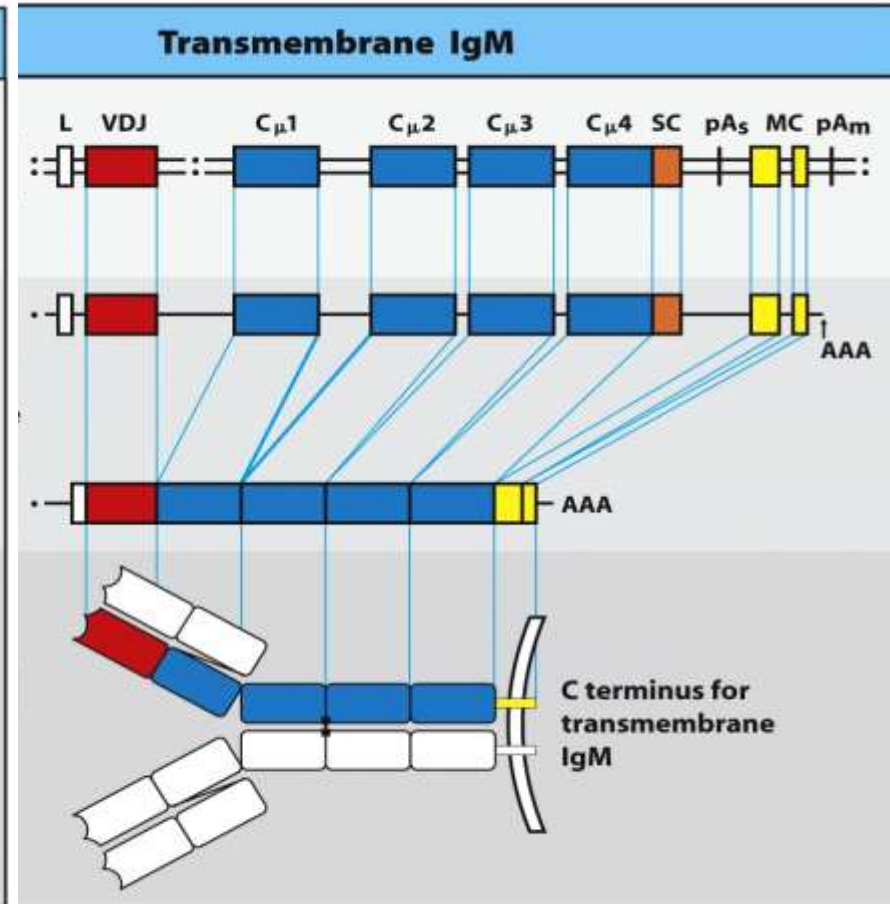


Figure 4-16 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



iology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Quantité et affinité des anticorps augmentent par immunisation répétée

Ex.: simple ou double vaccination
contre la grippe

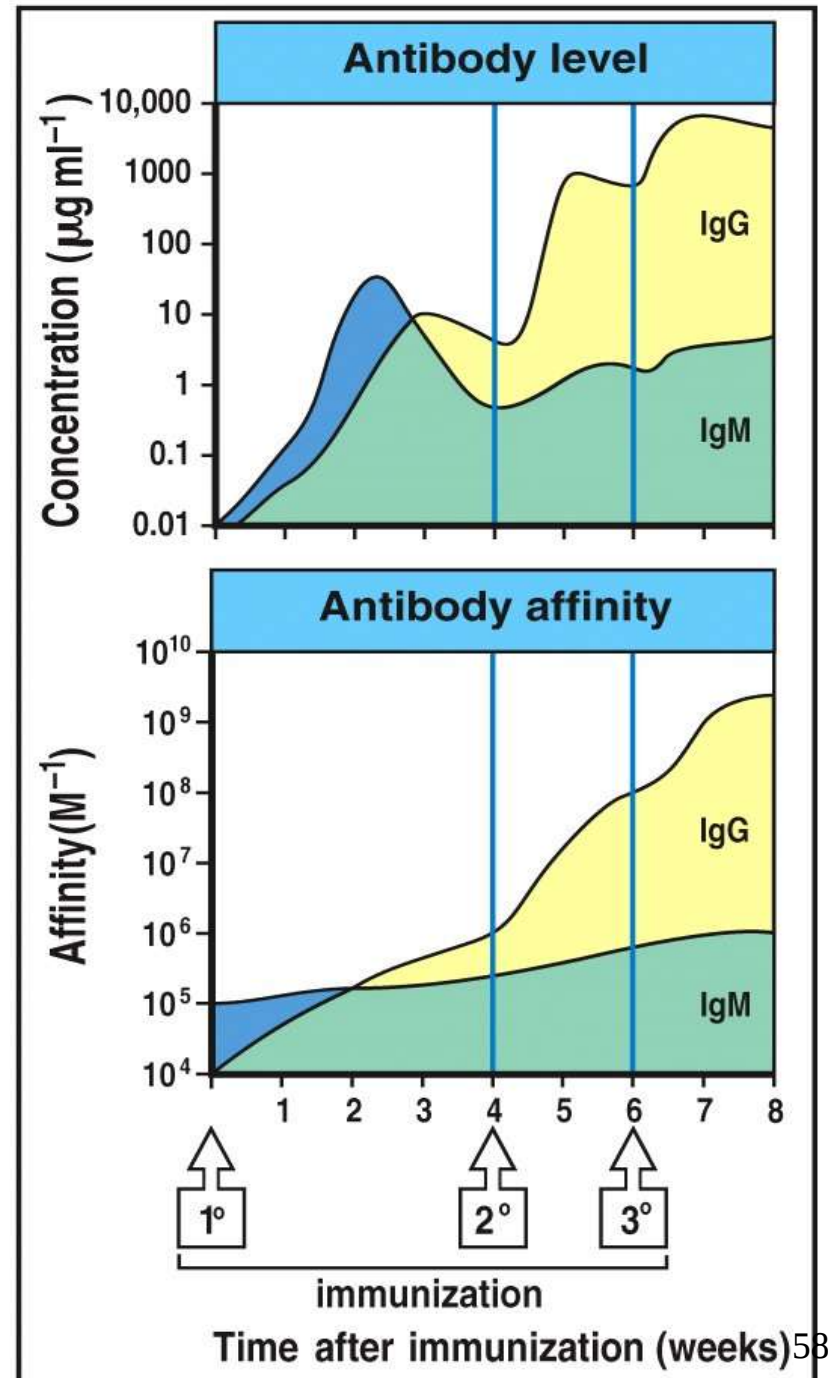


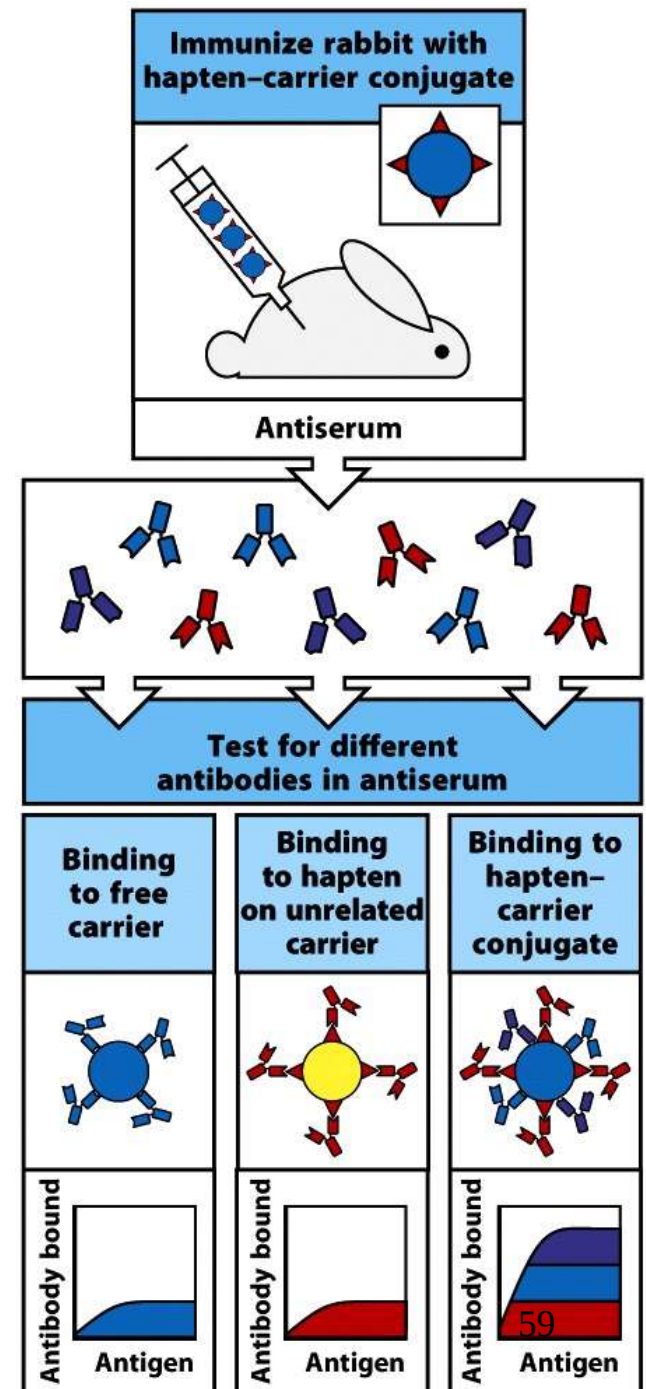
Figure 10-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Production d'anticorps

- Injection répétée dans l'animal (antigène, haptène et adjuvent)
- récupération du sérum
- test d'efficacité, spécificité, evtlm purification

Anticorps polyclonal

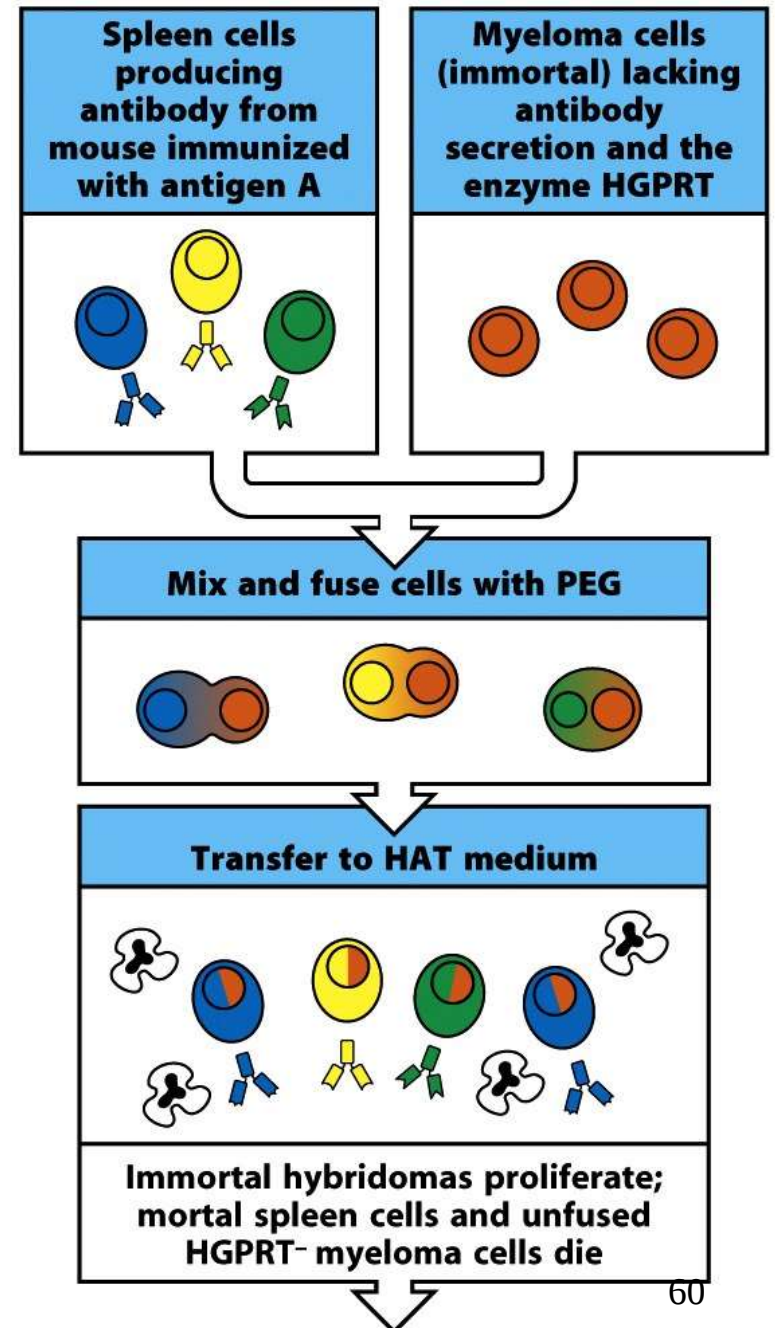
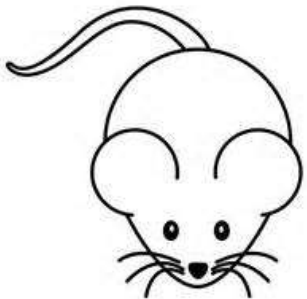
Haptène - antigène non-immunogénique
Carrier - porteur de haptène qui le rend immunogénique
Adjuvant - substance augmentant la réponse immunitaire



Immortaliser des clones produisant l'anticorps de choix

- fusion des plasmocytes de la rate avec cellules immortalisées (myelome)
- sélection des clones (hybridome)
- production (culture des hybridomes) et isolation de l'anticorps

Anticorps monoclonal



Le BCR

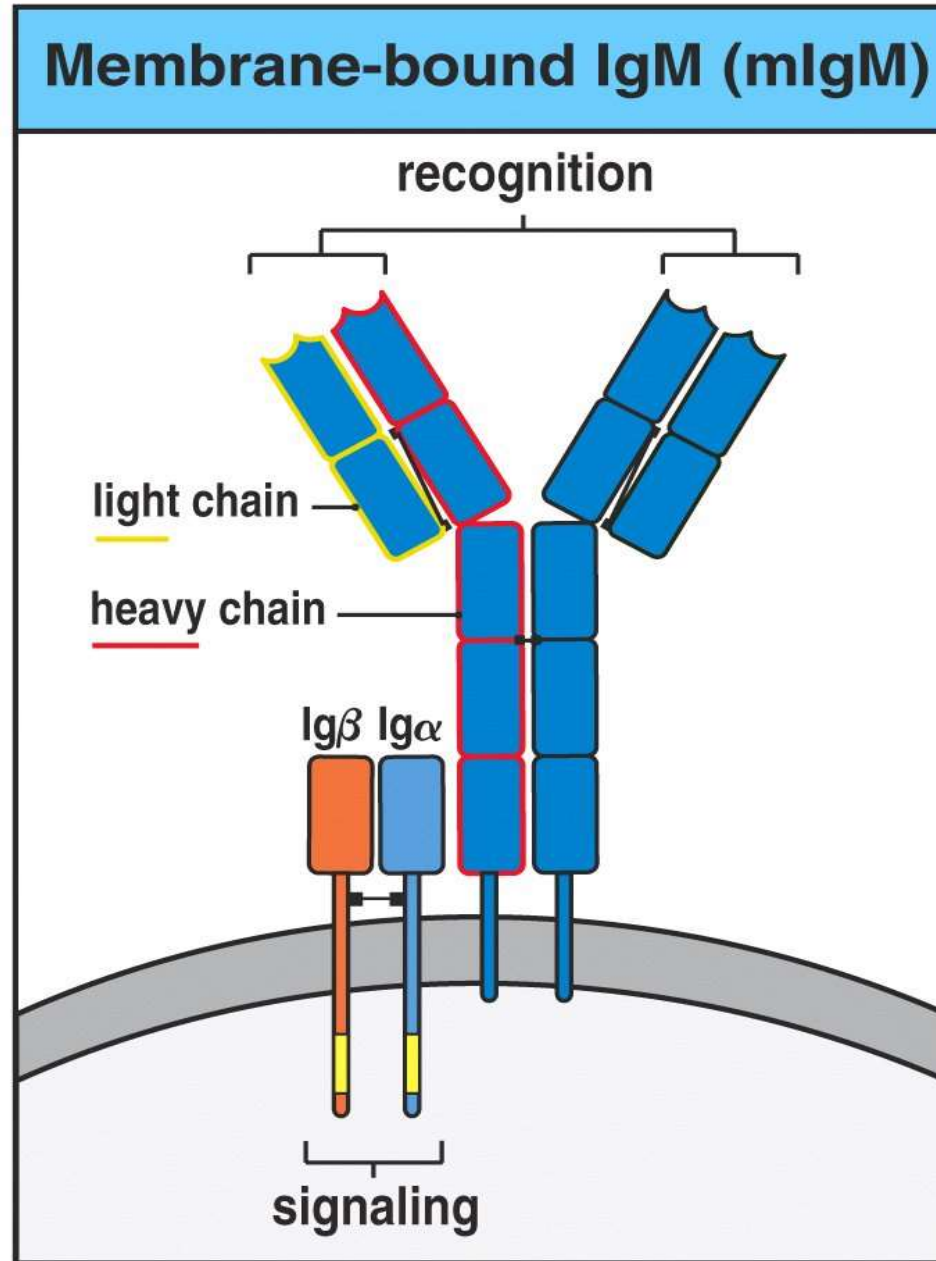


Figure 6-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Phosphorylation des ITAMs sur le BCR par les kinases de la famille src

Immunoreceptor
tyrosine-based
activation
motifs
ITAMs

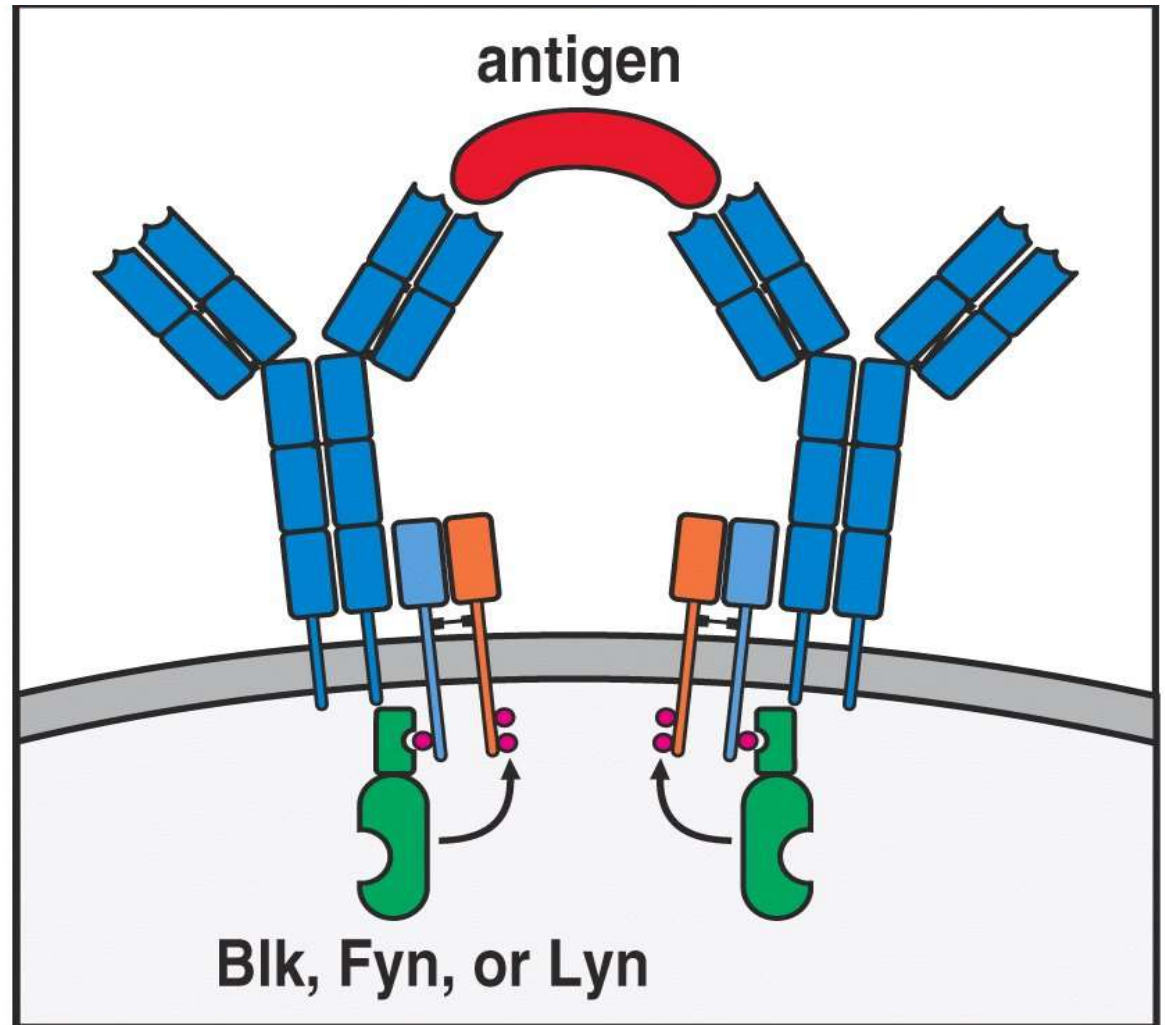


Figure 6-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les co-récepteurs du BCR

CD21 lie C3d et s'associe avec le BCR

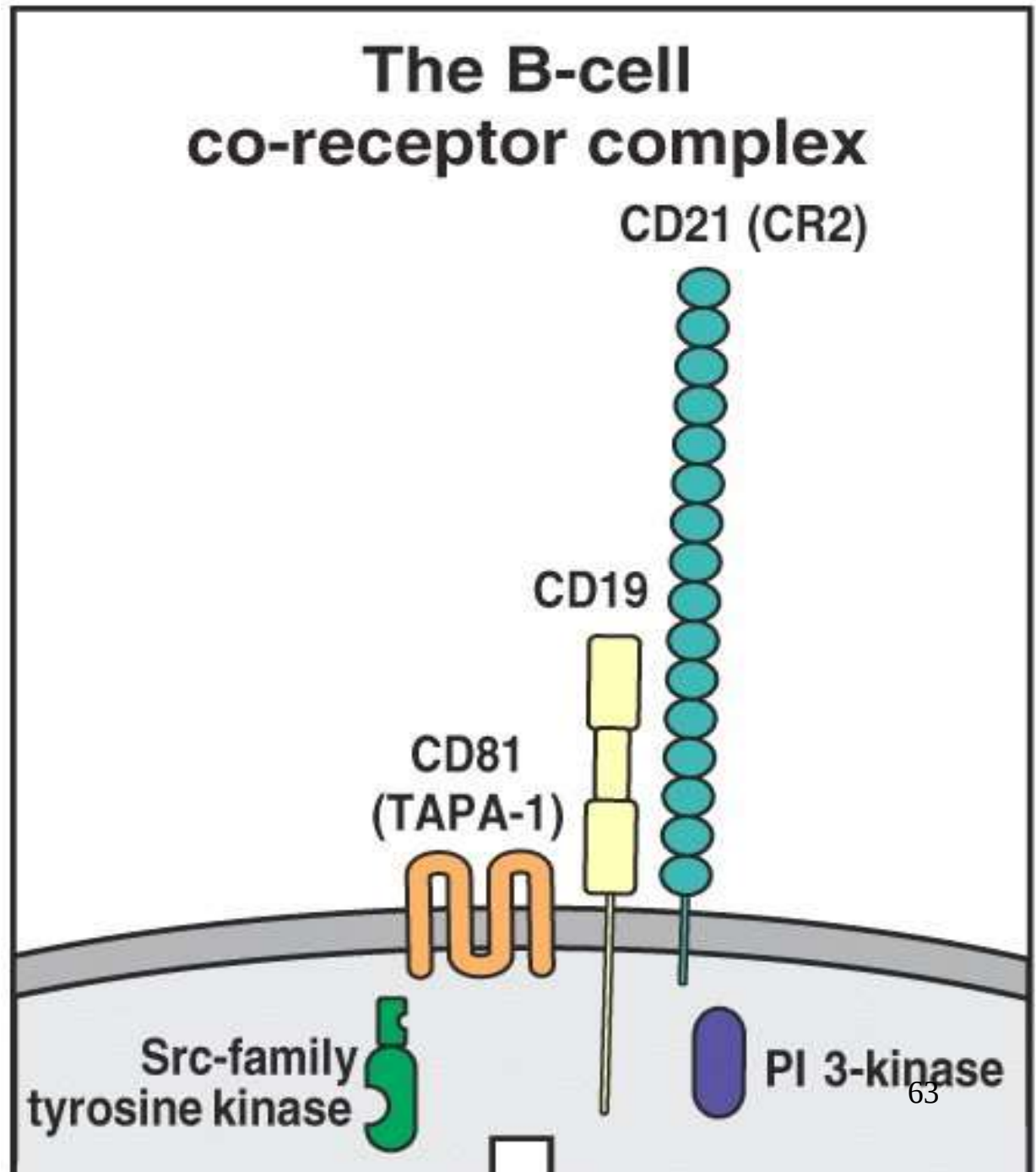


Phosphorylation de CD19 par les kinases associés au BCR



CD19 lie src-kinases et active PI3kinase

Rôle CD81 ??



Capture et présentation d'antigène par le lymphocyte B

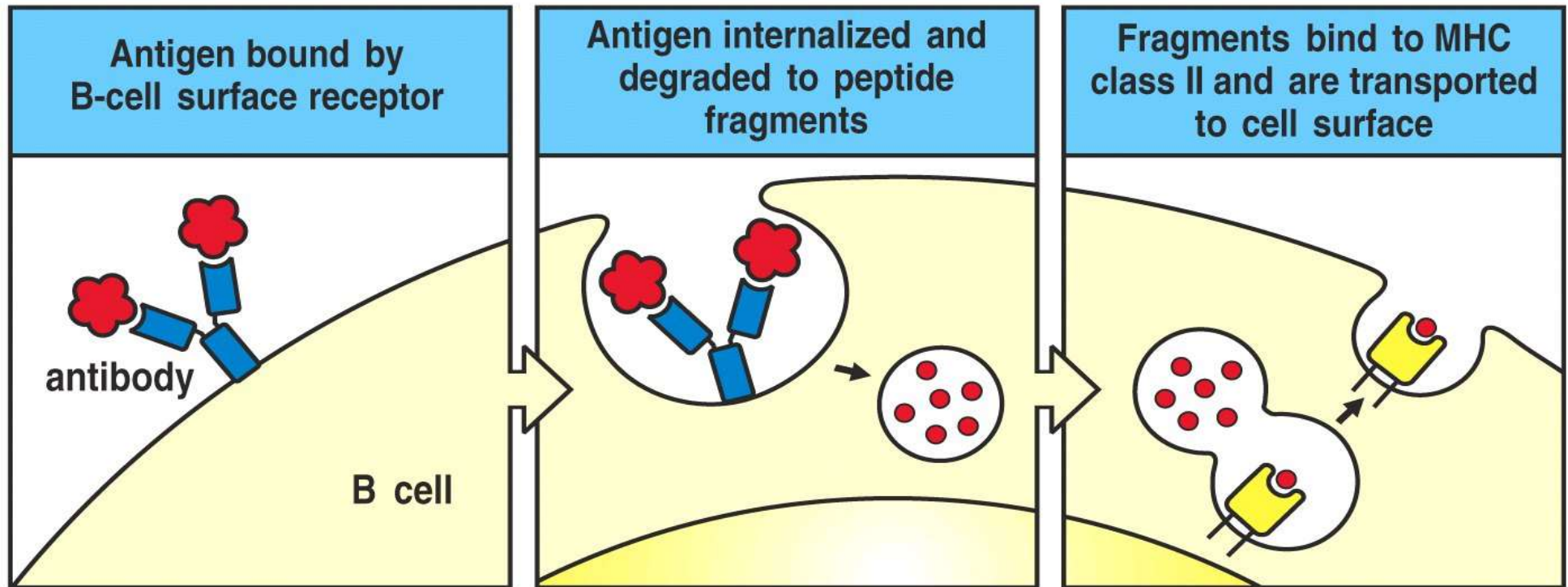


Figure 1-29 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Production des anticorps

plasmocyte

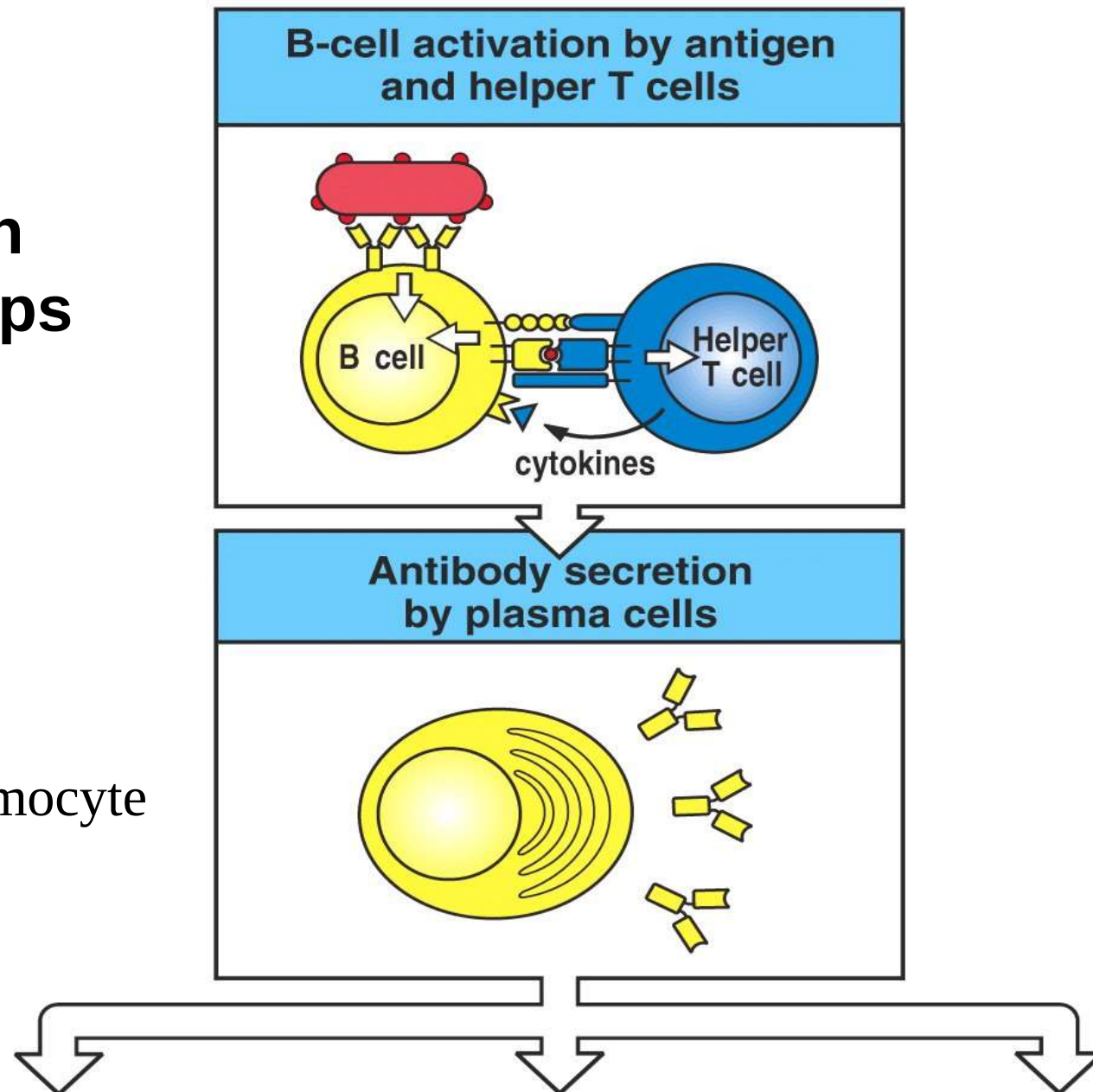


Figure 9-1 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Destin des lymphocytes B

1. moelle osseuse

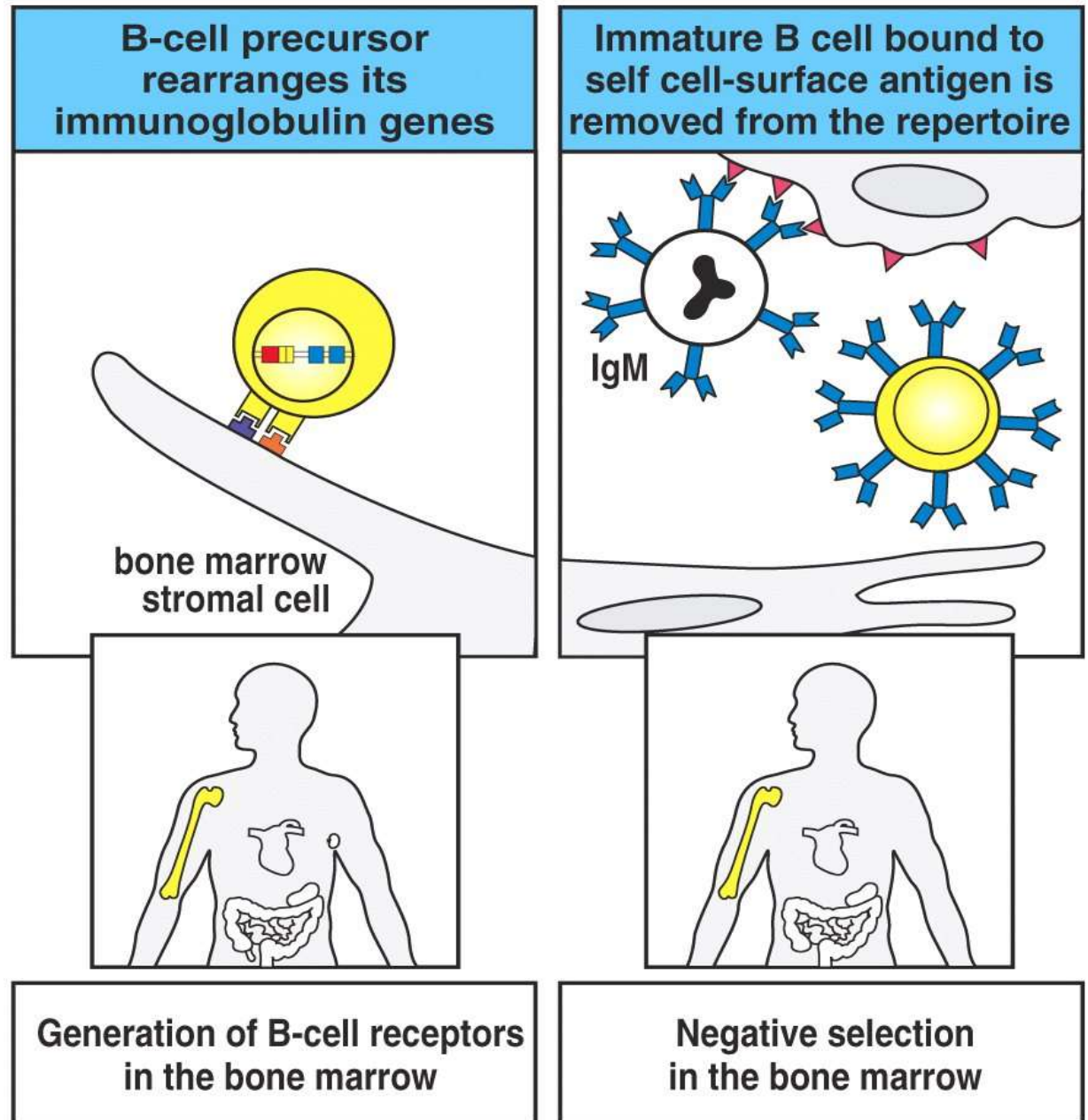


Figure 7-1 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Destin des lymphocytes B

2. organes Lymphoïdes secondaires

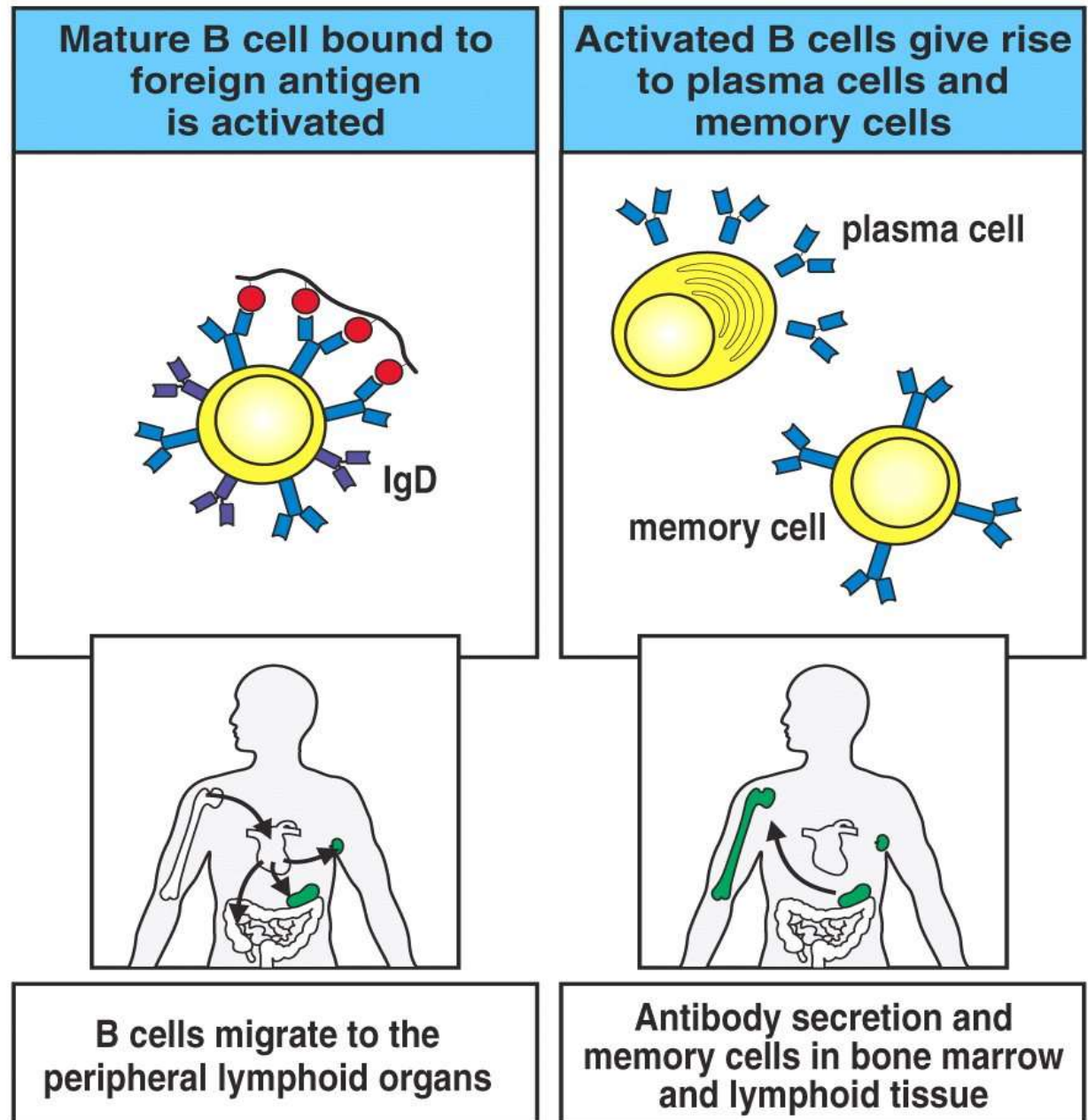


Figure 7-1 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Réarrangement des gènes d'immunoglobulines pendant la maturation des lymphocytes B

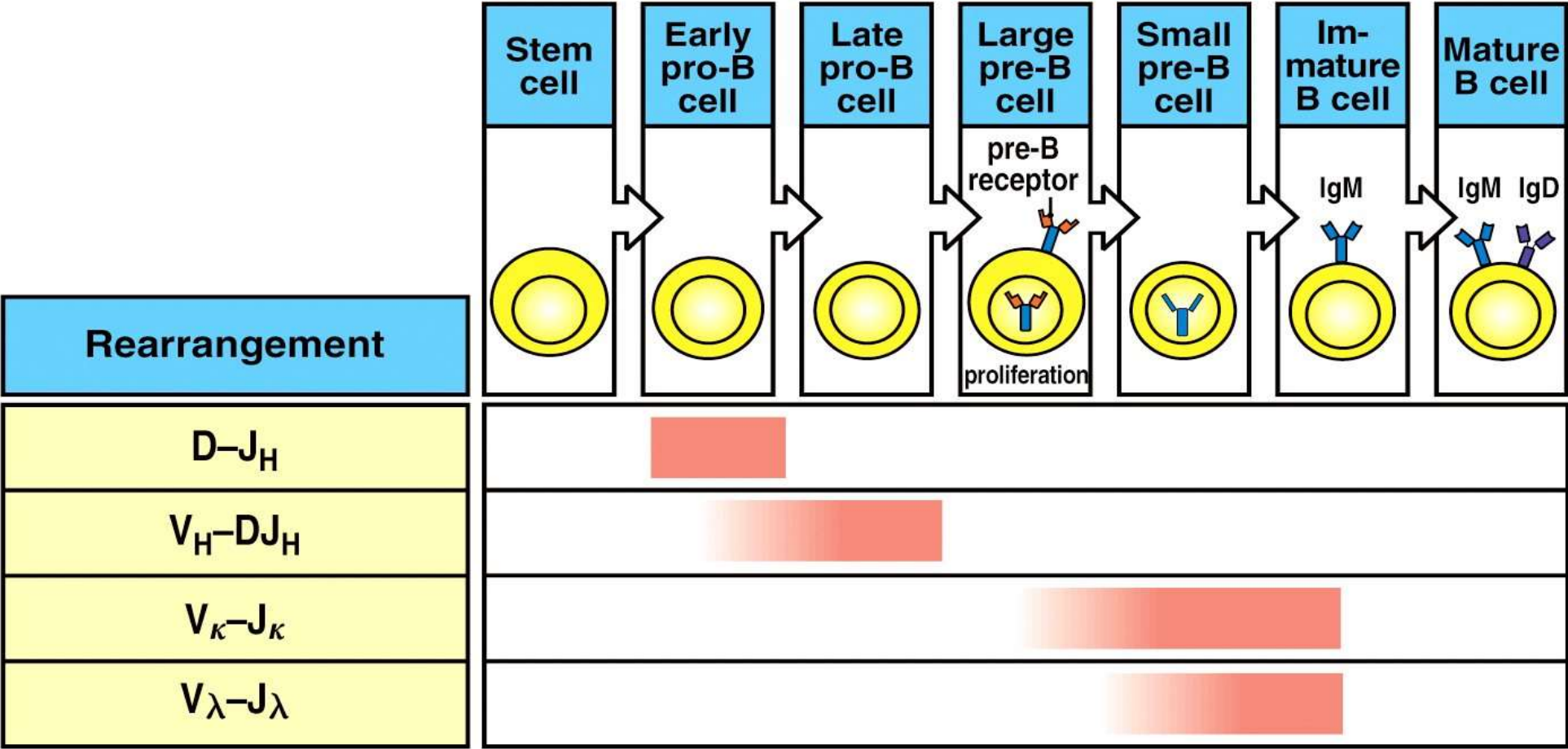
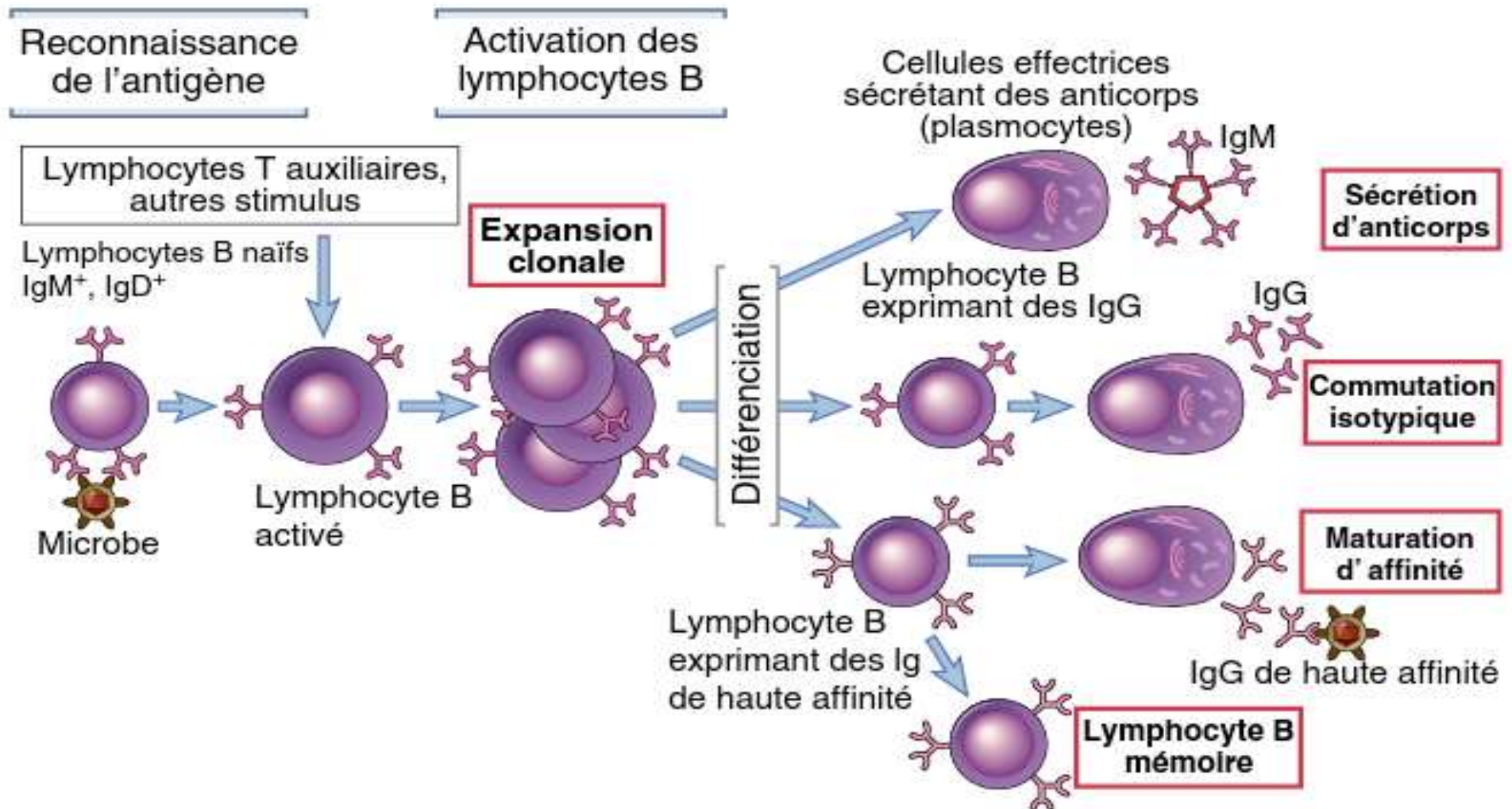


Figure 7-7 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Phases des réponses immunitaires humores



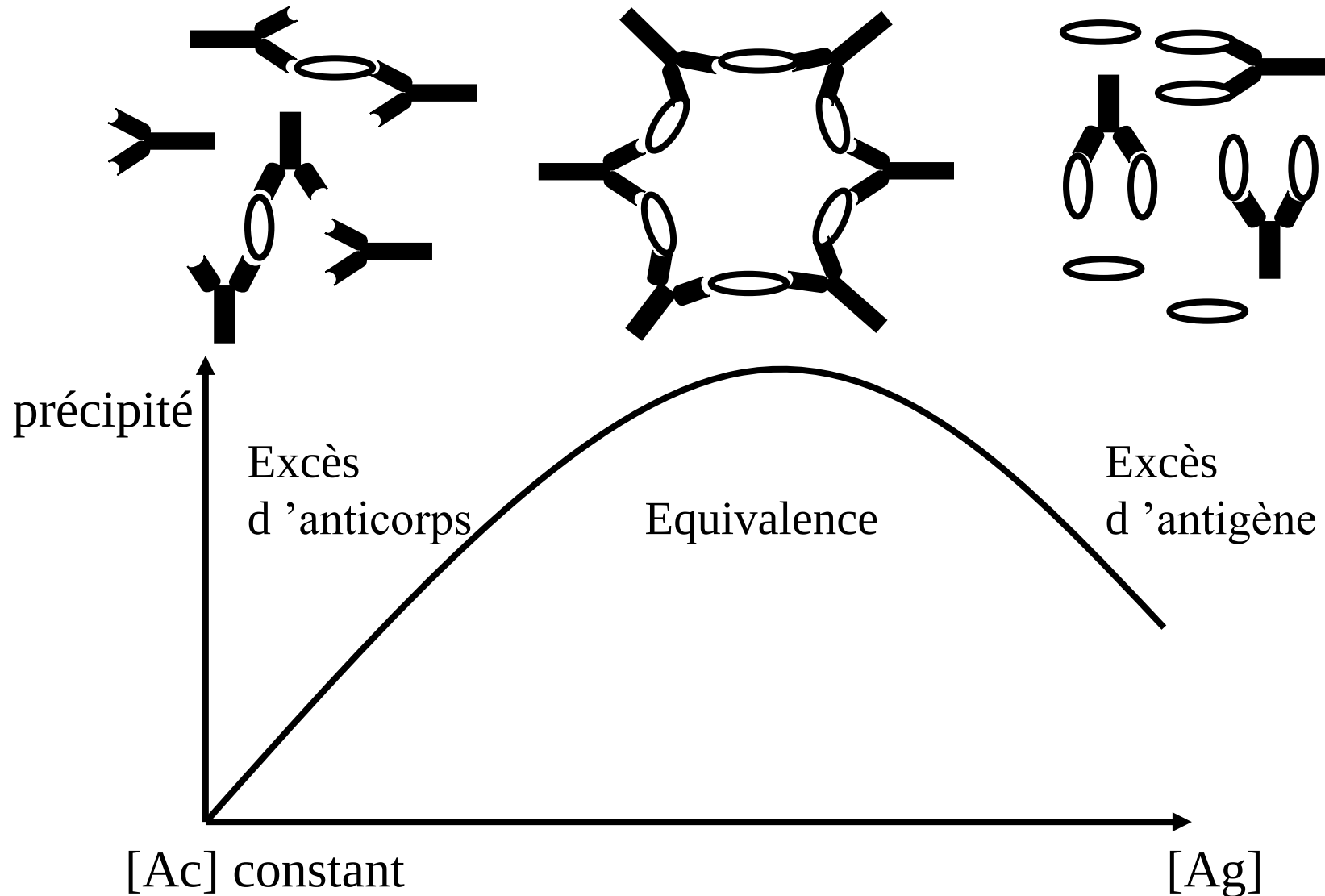
Le principe d'application des anticorps

et

Les fonctions des immunoglobulines

Courbe de précipitation

Heidelberger et Kendall



3 fonctions des immunoglobulines

Neutralisation

opsonisation

activation du complément

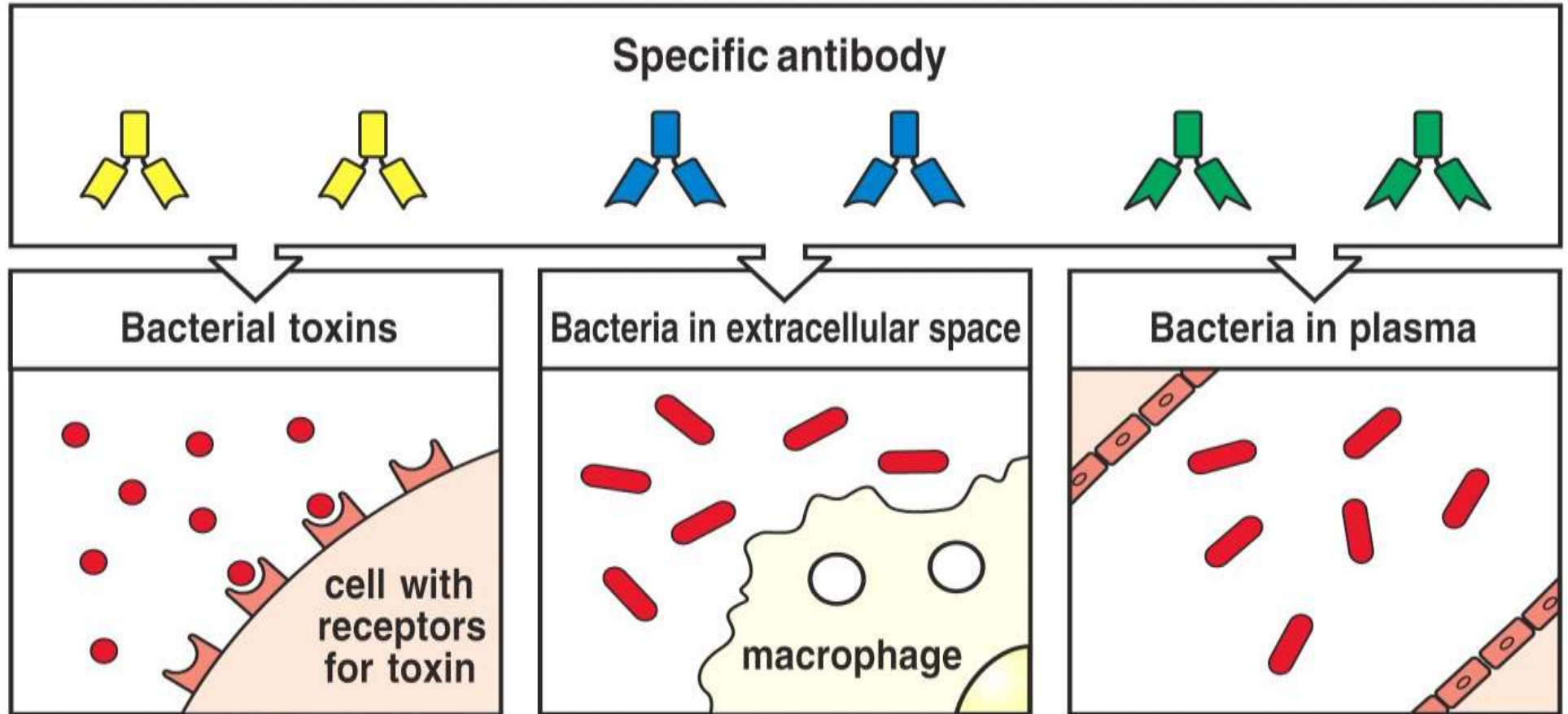


Figure 1-24 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

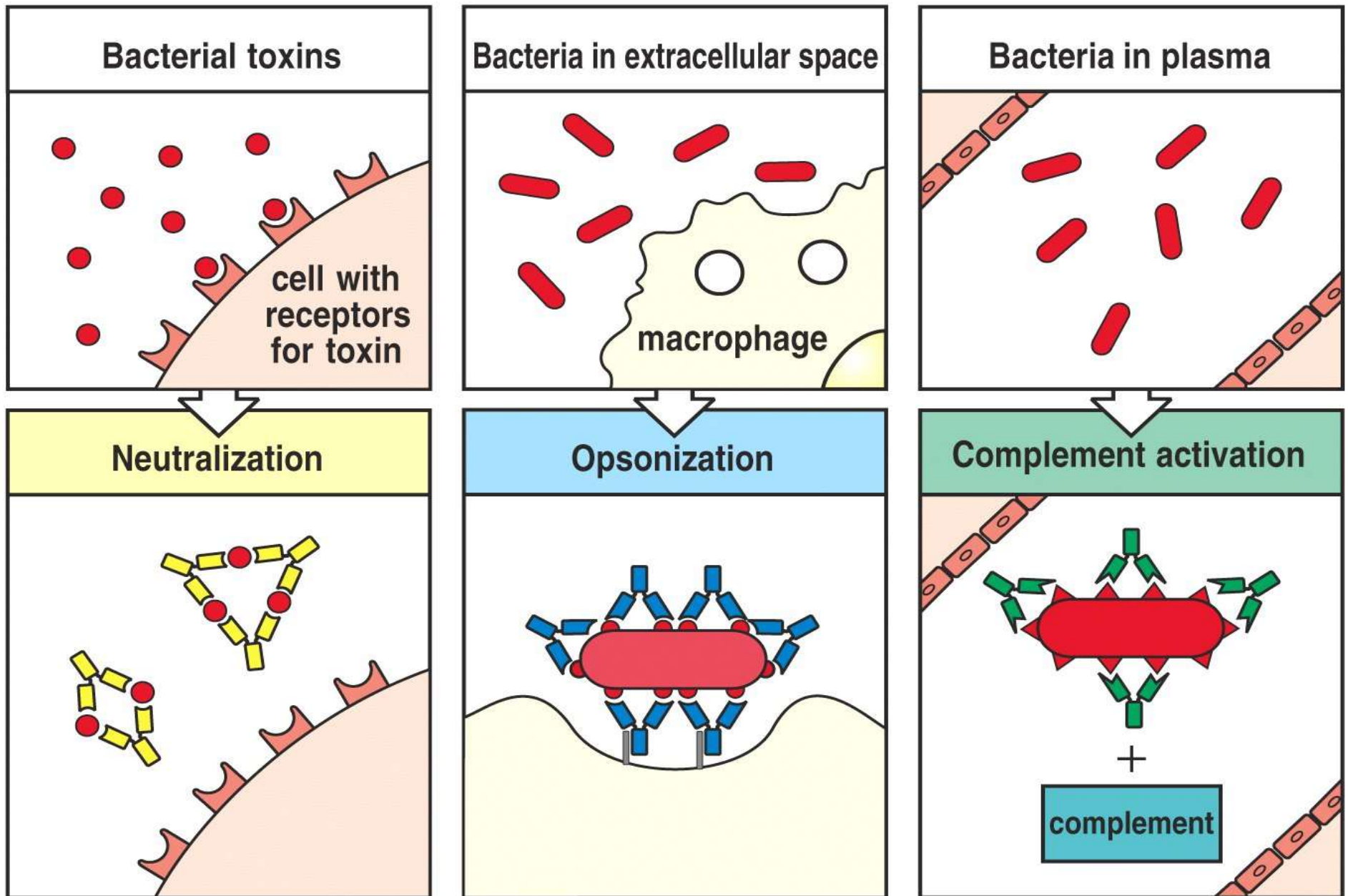


Figure 1-24 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

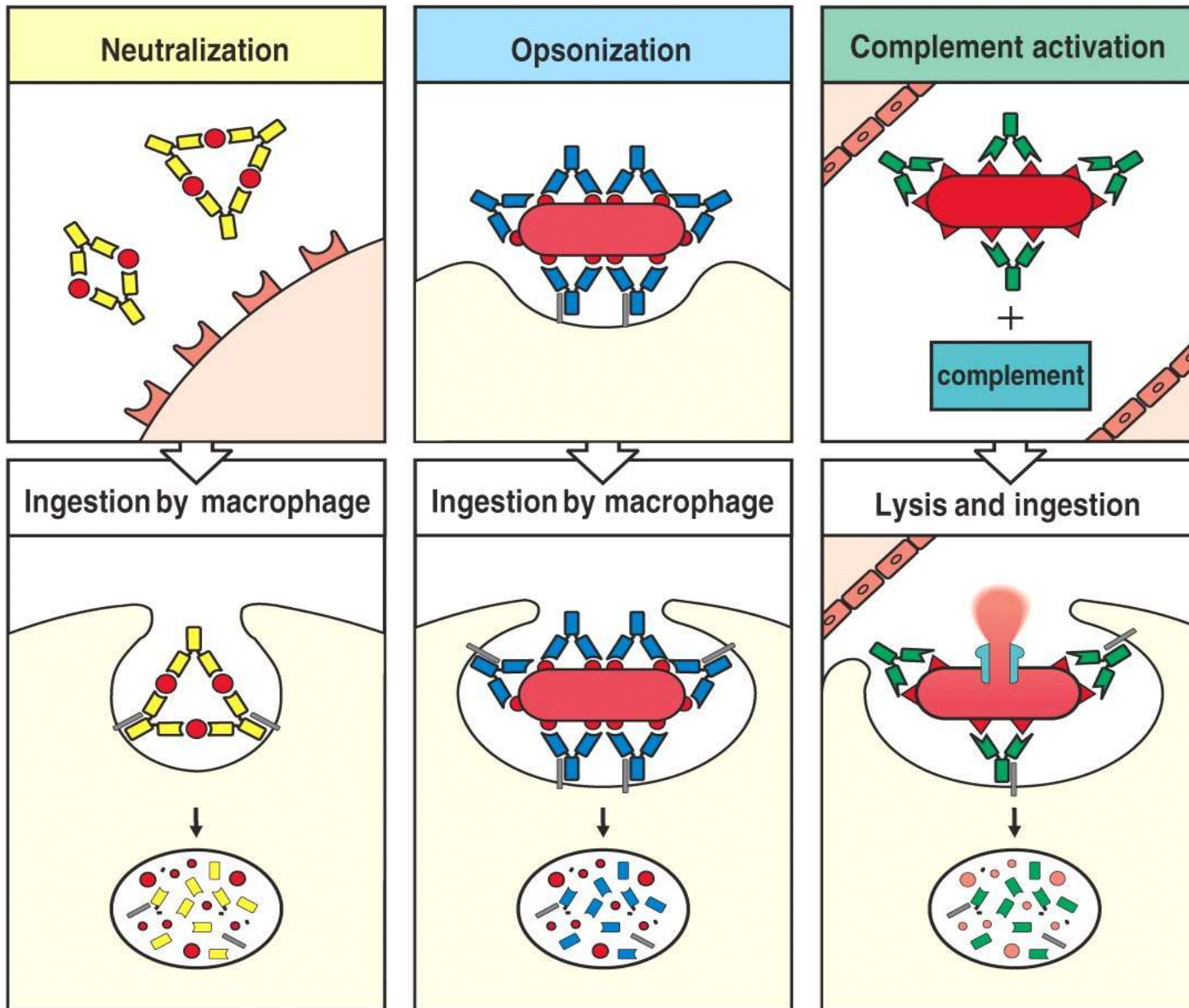


Figure 1-24 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La distribution des isotypes d'immunoglobulines

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	–	–	–	–	–	+++ (dimer)	–
Transport across placenta	–	–	+++	+	++	+/-	–	–
Diffusion into extravascular sites	+/-	–	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10 ⁻⁵

Figure 9-19 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les fonctions des isotypes d'immunoglobulines

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Figure 9-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Distribution des immunoglobulines dans l'organisme

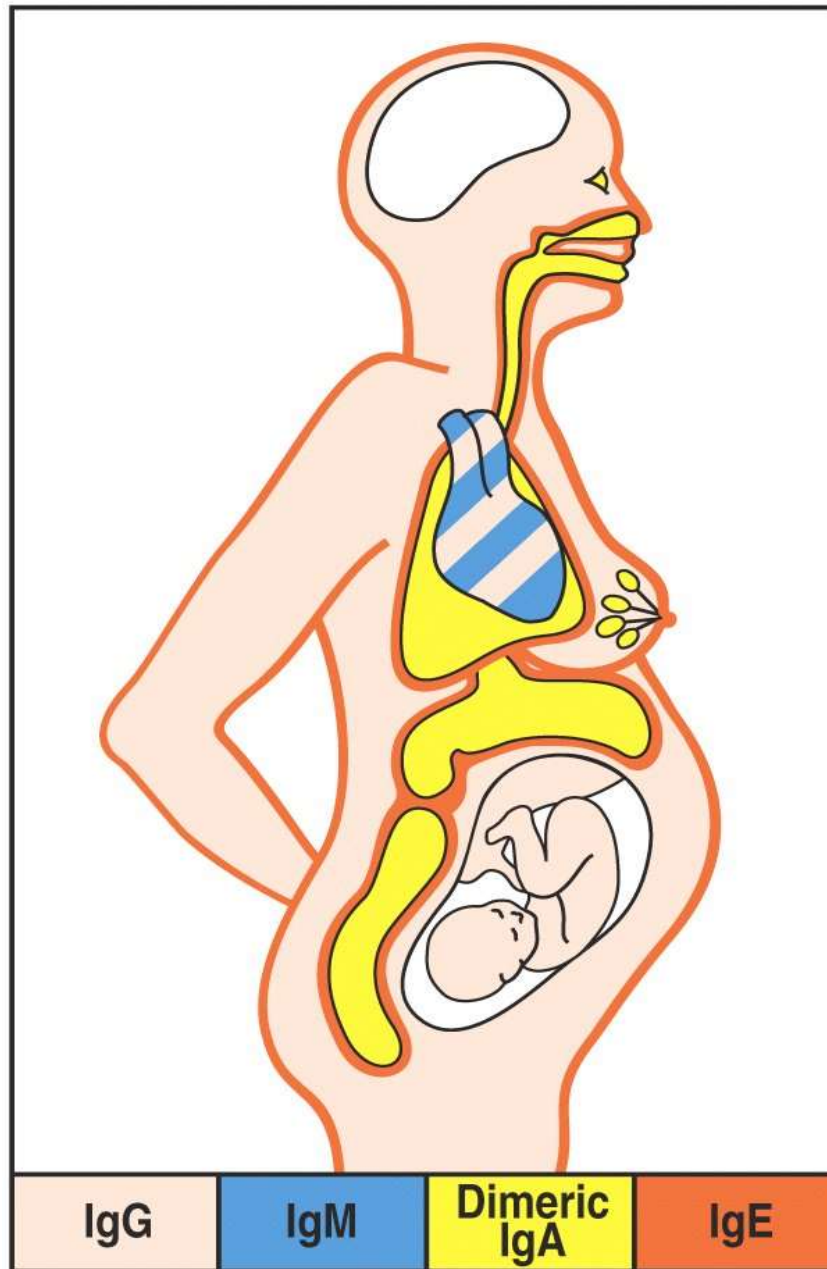


Figure 9-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Sécrétion épithéliale des IgA

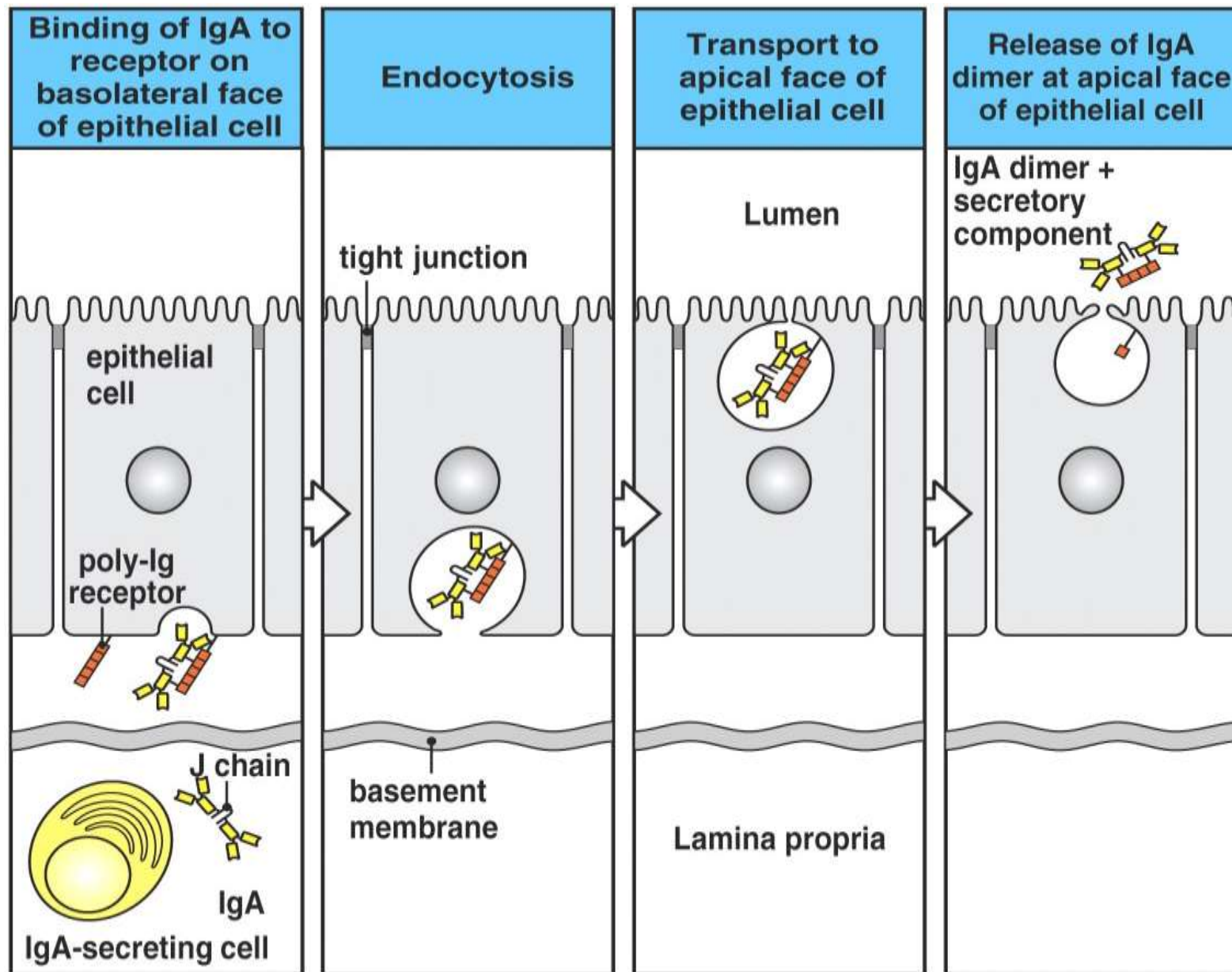


Figure 9-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les Récepteurs Fc I

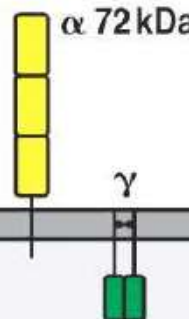
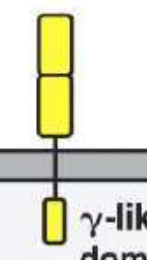
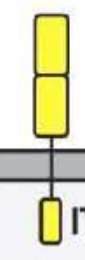
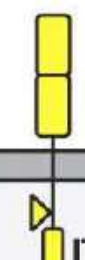
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)
Structure	 α 72 kDa γ	 α 40 kDa γ-like domain	 ITIM	 ITIM
Binding	IgG1 10^8 M^{-1}	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$
Order of affinity	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2
Cell type	Macrophages Neutrophils† Eosinophils† Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation

Figure 9-30 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les Récepteurs Fc II

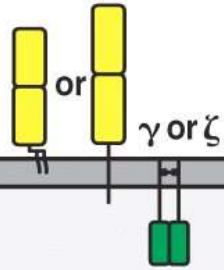
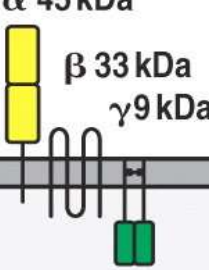
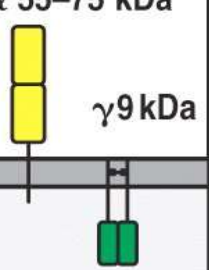
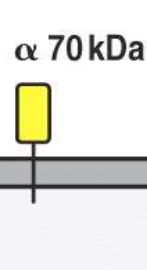
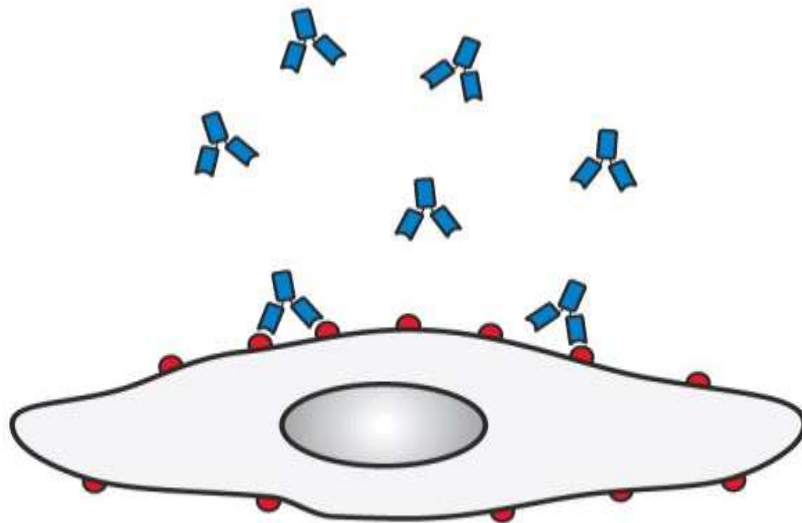
Receptor	Fc γ RIII (CD16)	Fc ϵ RI	Fc α RI (CD89)	Fc α/μ R
Structure	α 50–70 kDa 	α 45 kDa β 33 kDa γ 9 kDa 	α 55–75 kDa γ 9 kDa 	α 70 kDa 
Binding	IgG1	IgE	IgA1, IgA2	IgA, IgM
Order of affinity	$5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ IgG1=IgG3	10^{10} M^{-1}	10^7 M^{-1} IgA1=IgA2	$3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 1) IgM 2) IgA
Cell type	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils [†] Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils [†]	Macrophages B cells
Effect of ligation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing	Uptake

Figure 9-30 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ADCC

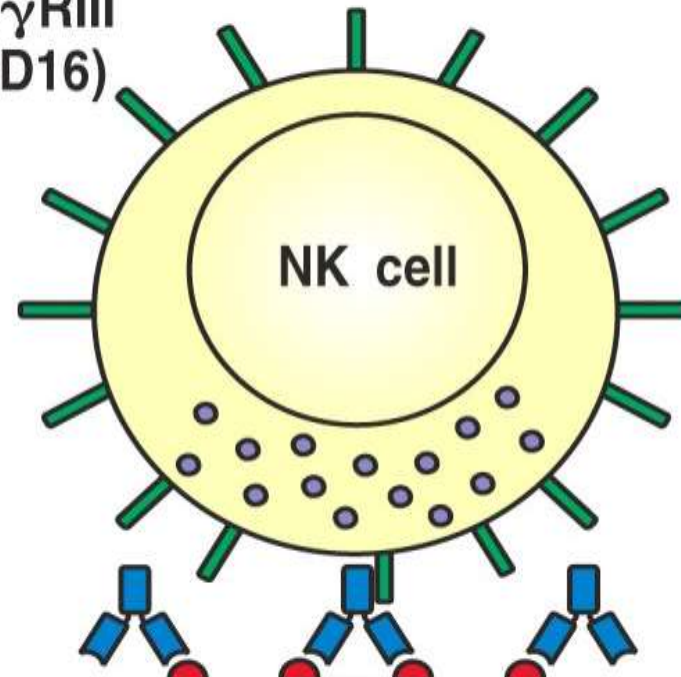
Cytotoxicité dépendant d'anticorps, à médiation cellulaire

Anticorps se lie aux antigènes sur la cellule cible



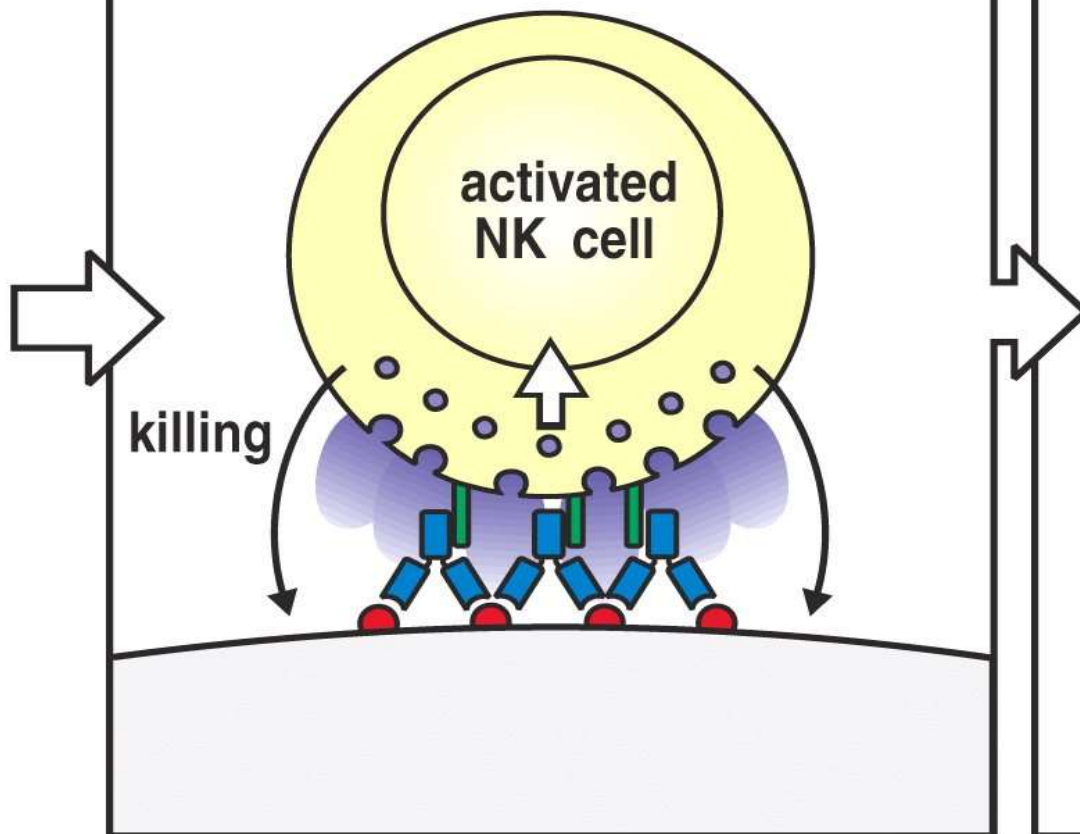
Récepteurs Fc sur cellule NK reconnaissent les anticorps sur la cellule cible

Fc γ RIII
(CD16)



Target cell

Agrégation des récepteurs Fc déclenche signaux dans cellule NK pour tuer la cellule cible



Cellule cible meurt par apoptose



Figure 9-34 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Résumé

- Immunoglobulines/Anticorps dans la réponse immunitaire
 - Lymphocytes B, producteurs d'anticorps après différenciation et stimulation
- La structure des anticorps: glycoprotéines avec 2 chaînes lourdes, 2 chaînes légères, domaines constants et variables; 5 classes (isotypes) d'anticorps définit par leur chaîne lourde
 - Production des anticorps; réponse primaire et secondaire, vaccination
- Variabilité et spécificité; sélection clonale et recombinaison de gènes; régions hypervariables complémentaires à l'antigène
- Le BCR et le développement du lymphocyte B; immunoglobuline membranaire
 - Applications et Fonctions des Anticorps: précipitation d'antigène; neutralisation, opsonisation, activation du complément; localisation différentielle des isotypes
- Les récepteurs Fc: interaction anticorps – leukocyte, Signalisation, contrôle de fonctions cellulaires spécifiques
 - ADCC; cytotoxicité contre cellules reconnues par anticorps

Immunité innée et inflammation

Le système du complément

Les TLRs

Cytokines et chemokines

Phagocytose

Éosinophiles et mastocytes

Extravasation

Inflammation

Le système du complément

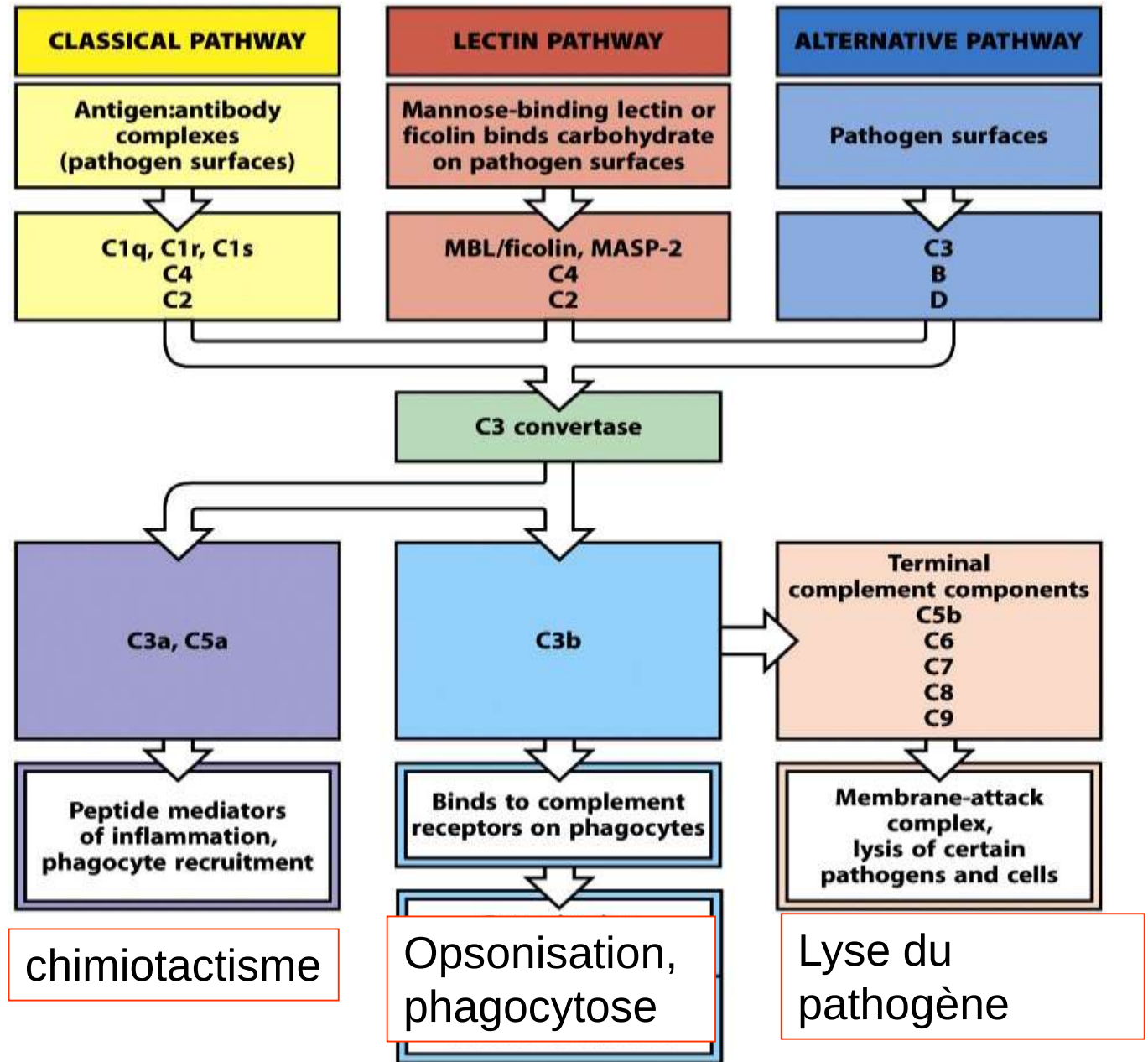


Figure 2-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les motifs associés aux pathogènes (PAMP), l'exemple du LPS

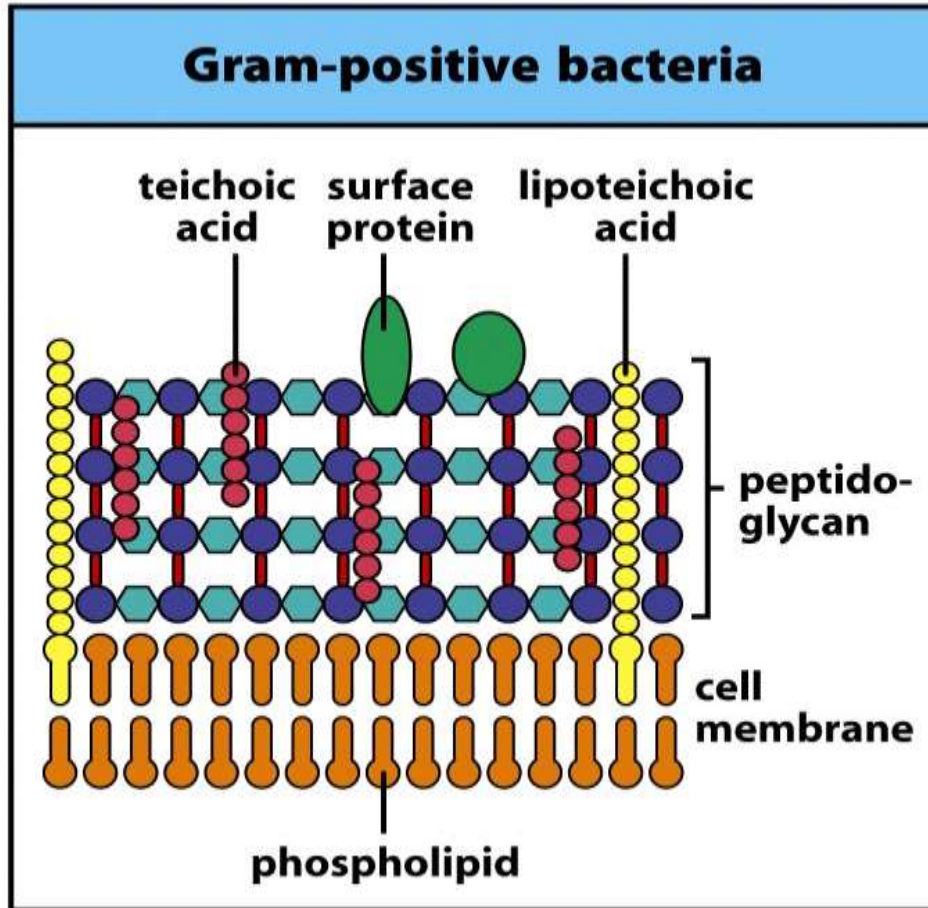
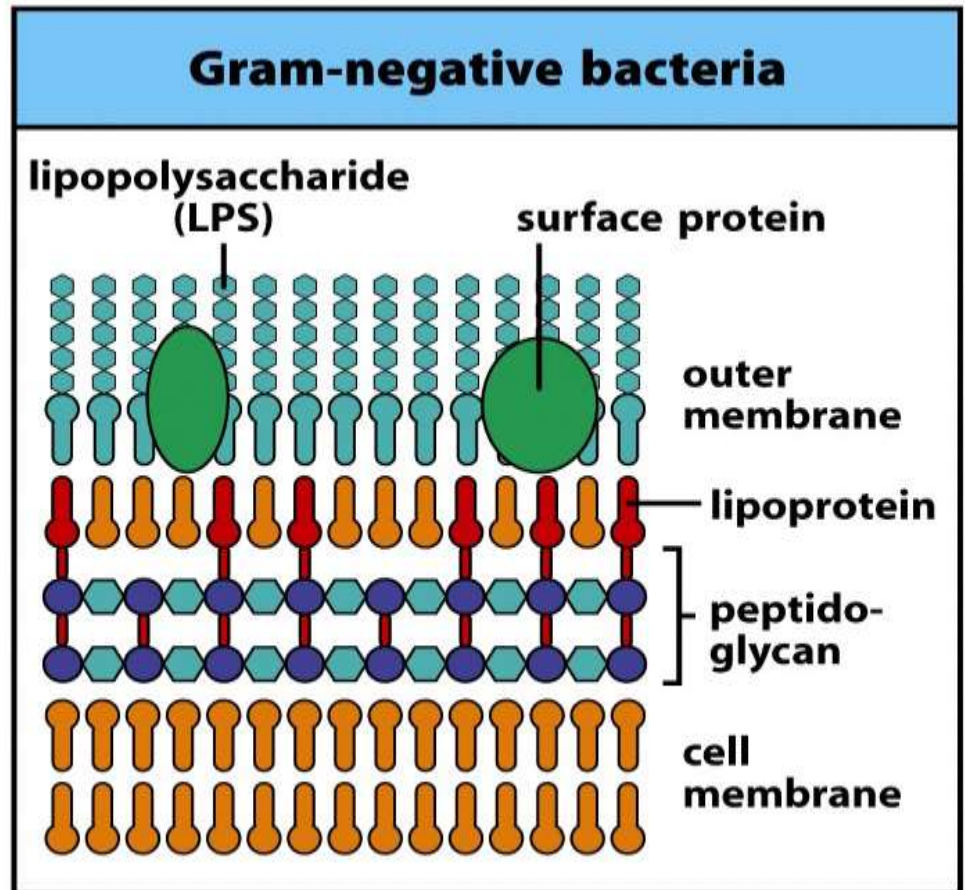


Figure 2-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Les TLRs à la surface des leukocytes et dans les endosomes

Toll-like receptor = TLR

SARS-CoV2 génome

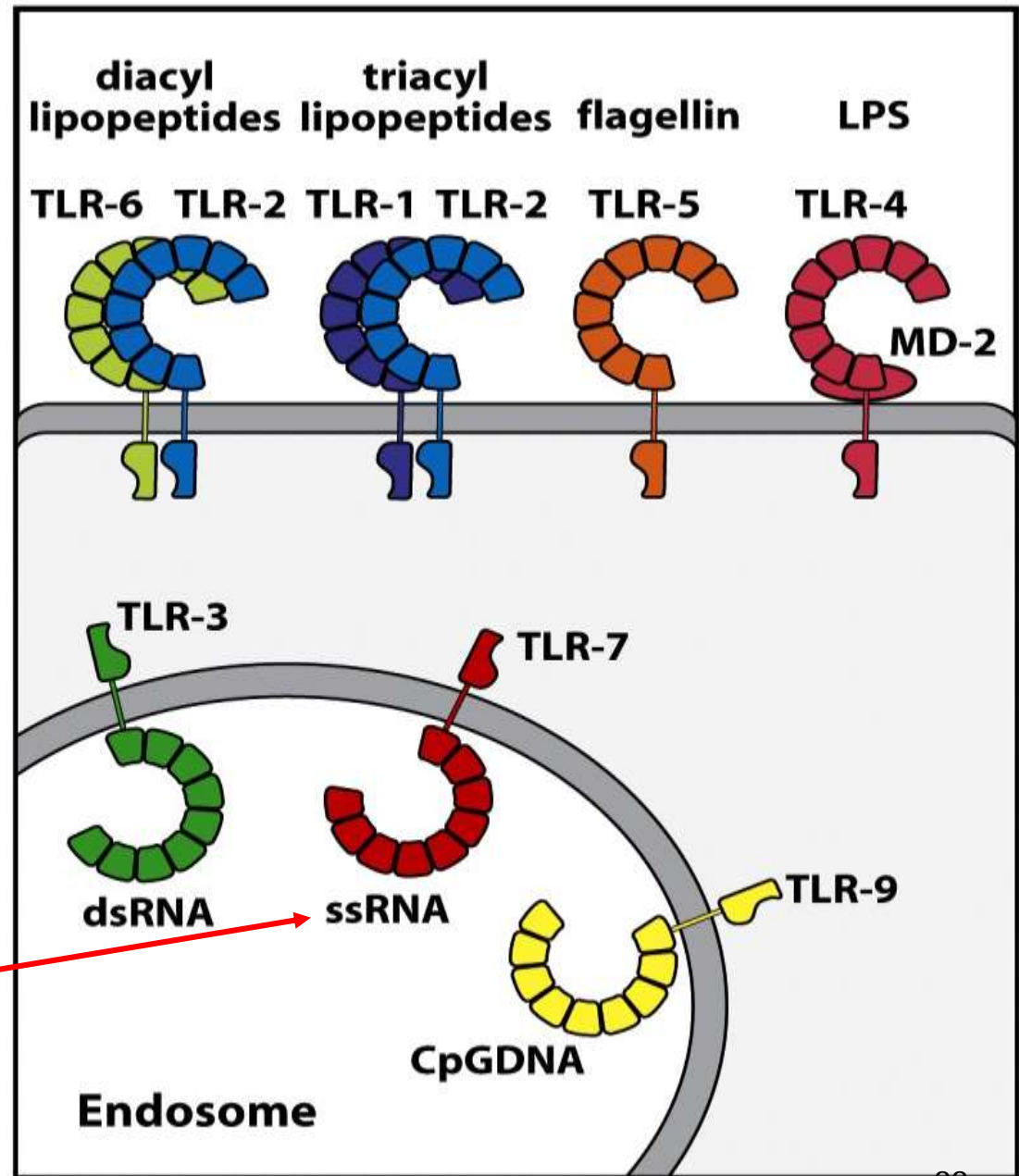
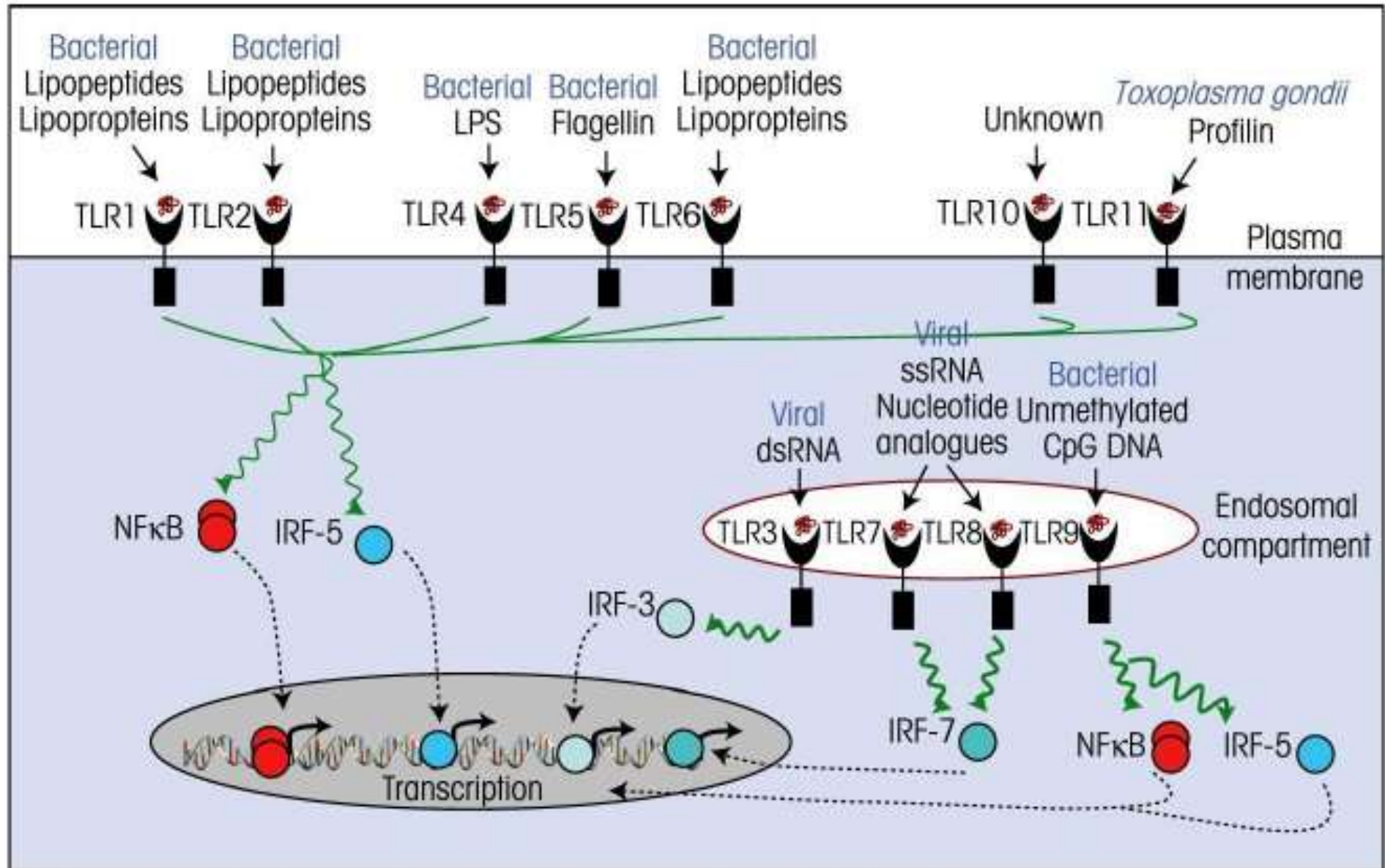


Figure 2-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les ligands des TLRs

Innate immune recognition by Toll-like receptors	
Toll-like receptor	Ligand
TLR-1:TLR-2 heterodimer	Peptidoglycan Lipoproteins Lipoarabinomannan (mycobacteria) GPI (<i>T. cruzi</i>) Zymosan (yeast)
TLR-2:TLR-6 heterodimer	
TLR-3	dsRNA
TLR-4 dimer (plus MD-2 and CD14)	LPS (Gram-negative bacteria) Lipoteichoic acids (Gram-positive bacteria)
TLR-5	Flagellin
TLR-7	ssRNA
TLR-8	G-rich oligonucleotides
TLR-9	Unmethylated CpG DNA

Les TLRs activent plusieurs voies de signalisation



Les récepteurs NOD reconnaissent les protéoglycanes à l'intérieur de la cellule

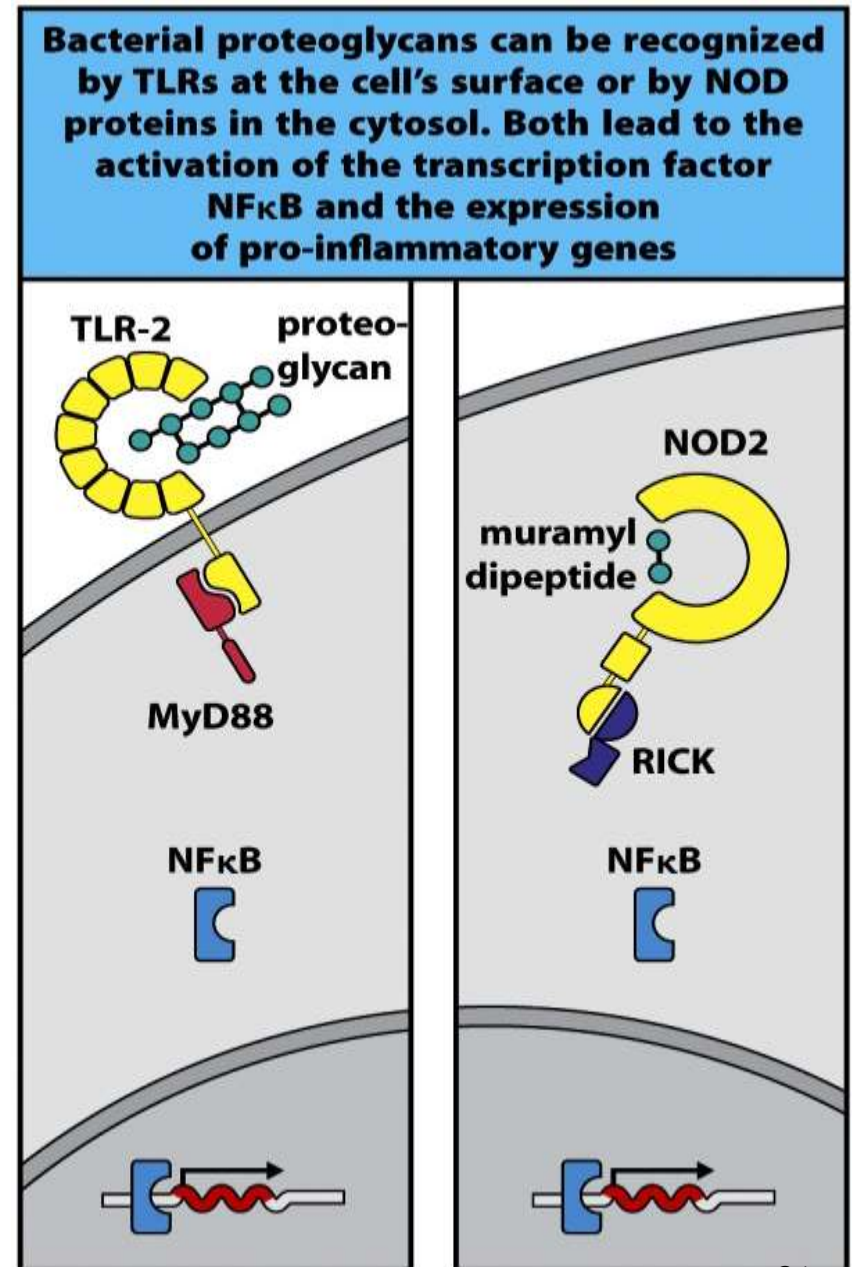


Figure 2-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La chaîne de détection du LPS

LPS

-> protéine de liaison du LPS (LBP)

-> CD14

-> complexe TLR4:MD2

-> activation NFκB

-> transcription

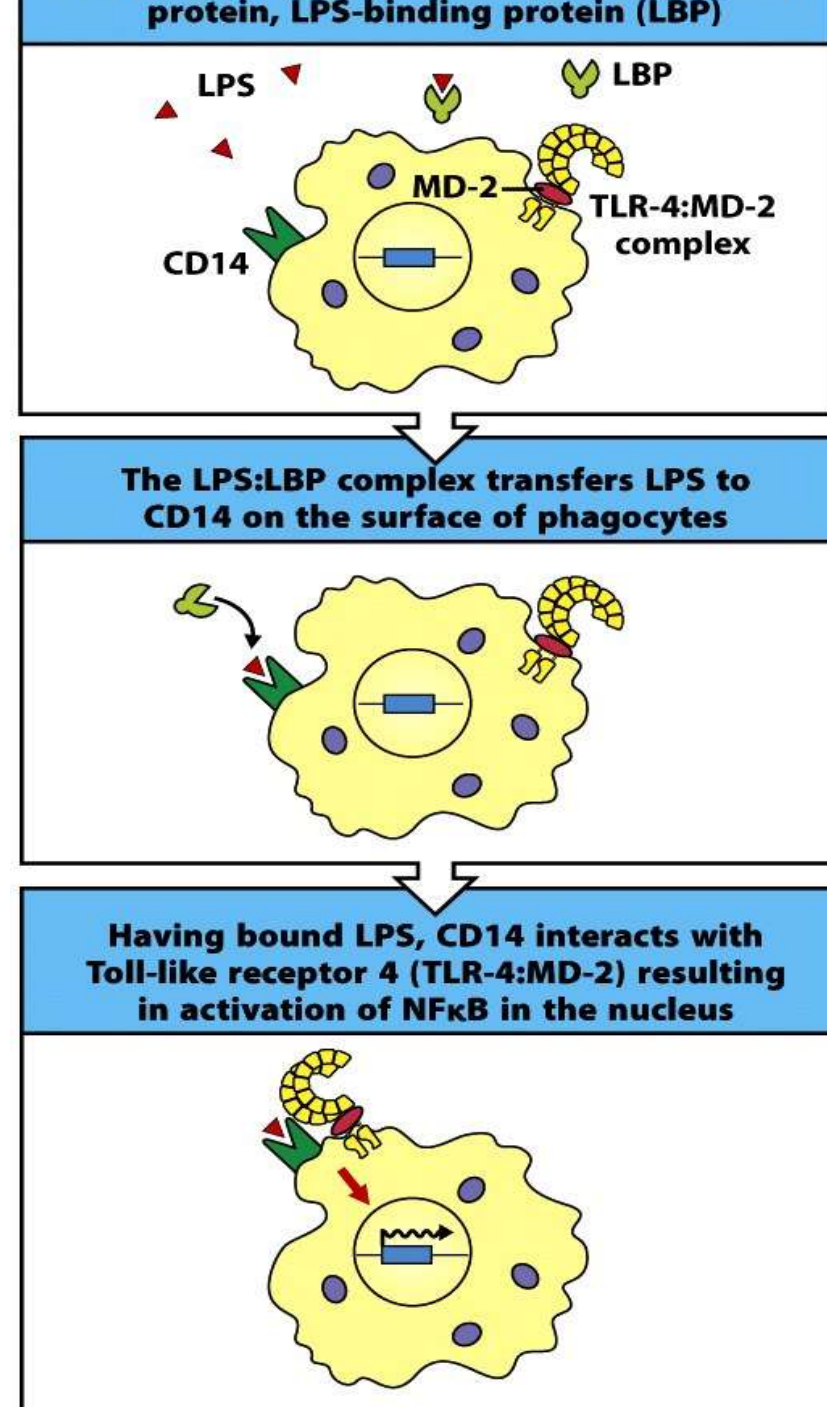


Figure 2-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Sécrétion de chemokines et cytokines par les macrophages activés

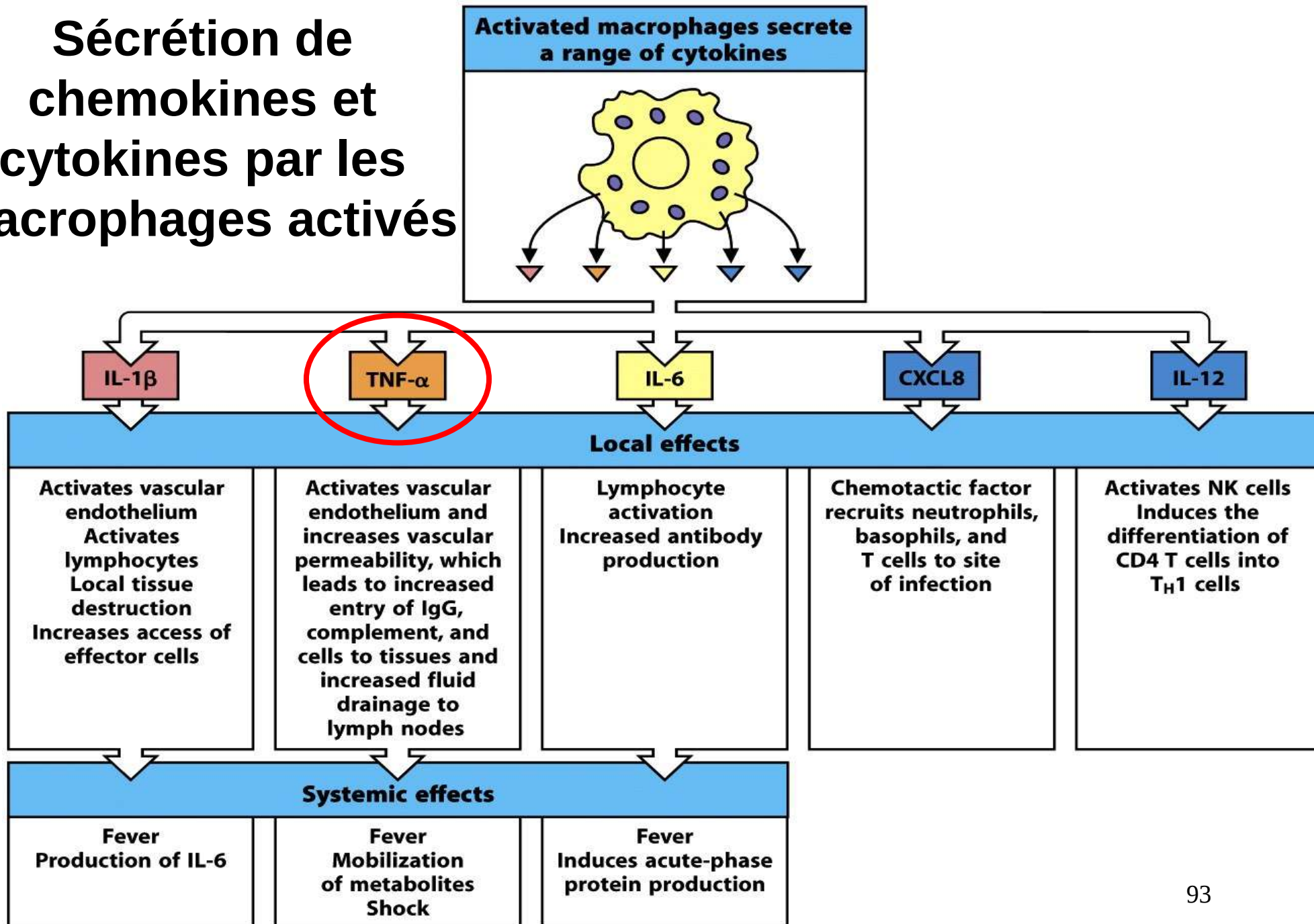
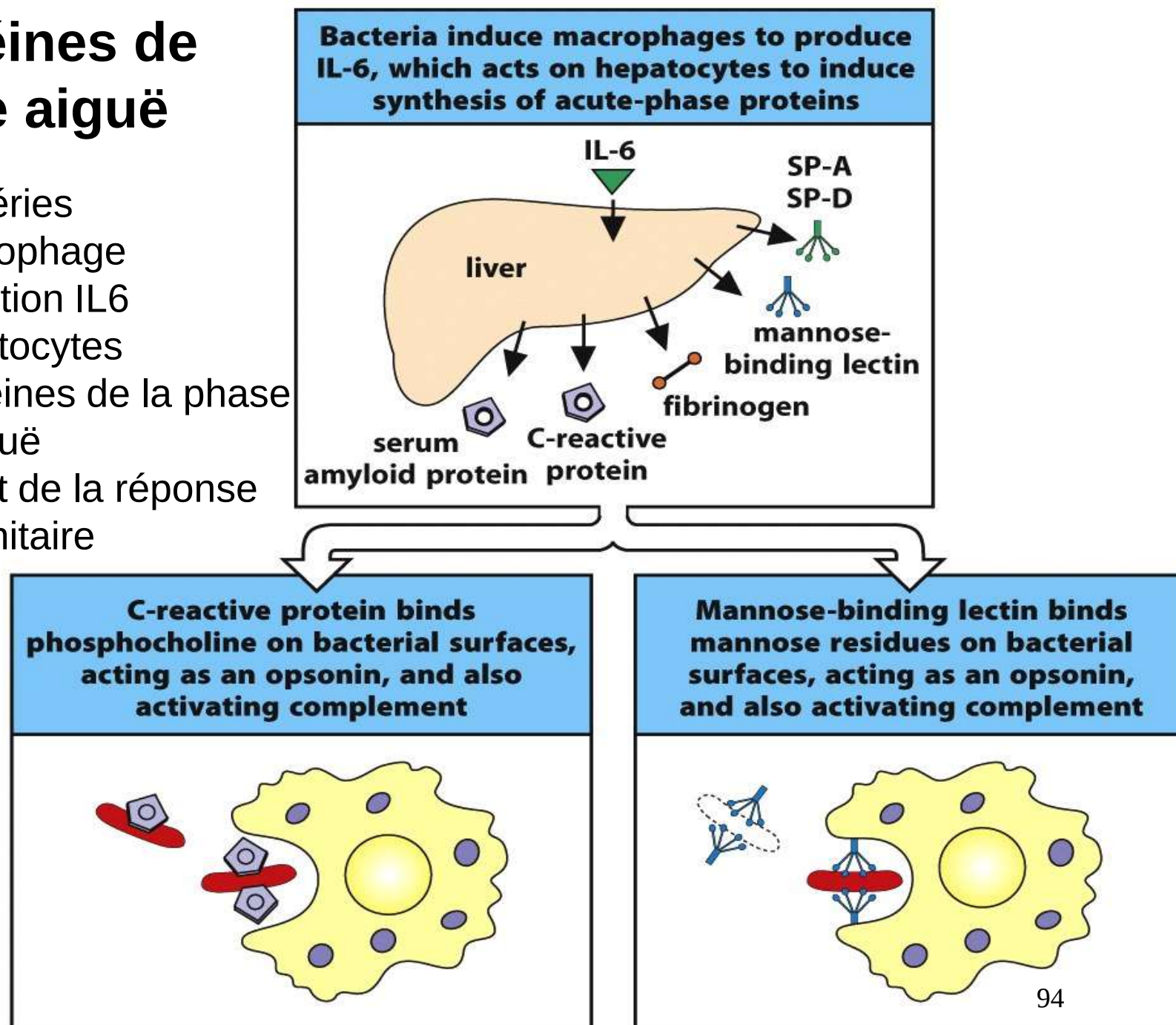


Figure 2-44 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les protéines de la phase aiguë

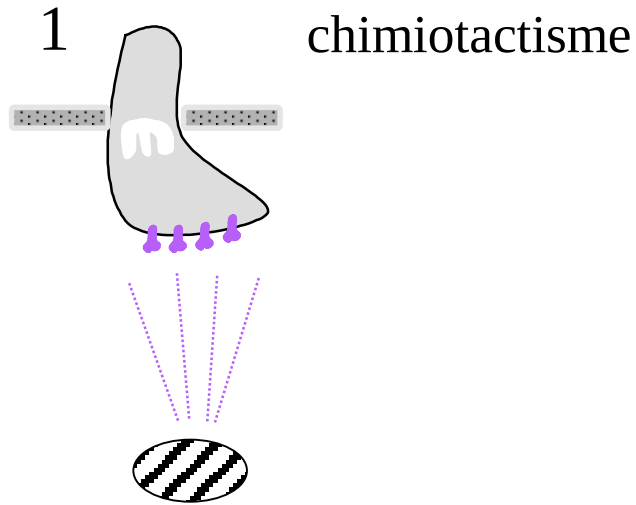
- bactéries
- > macrophage
- > sécrétion IL6
- > hépatocytes
- > libération protéines de la phase aiguë
- > renforcement de la réponse immunitaire



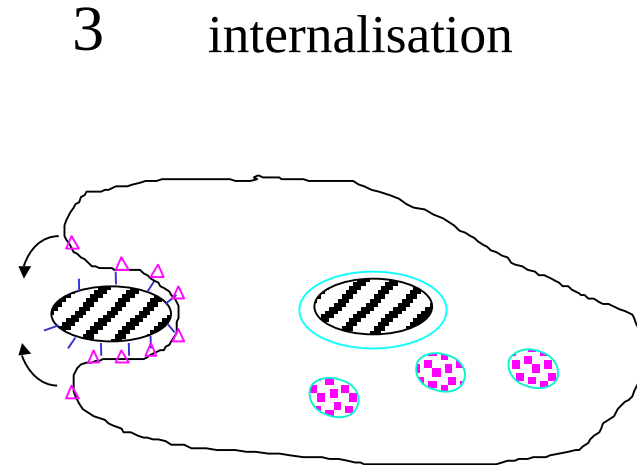
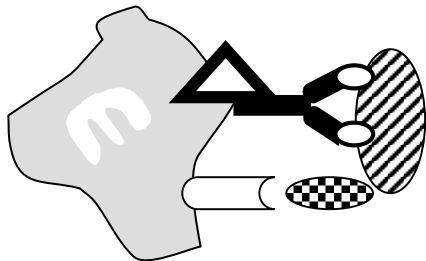
**Phagocytose d'une
levure par un
polynucléaire
neutrophile**

granules

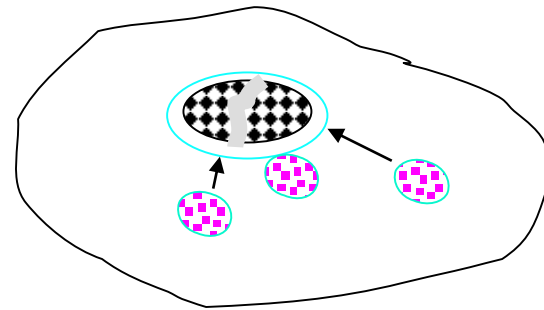
Etapes de la phagocytose



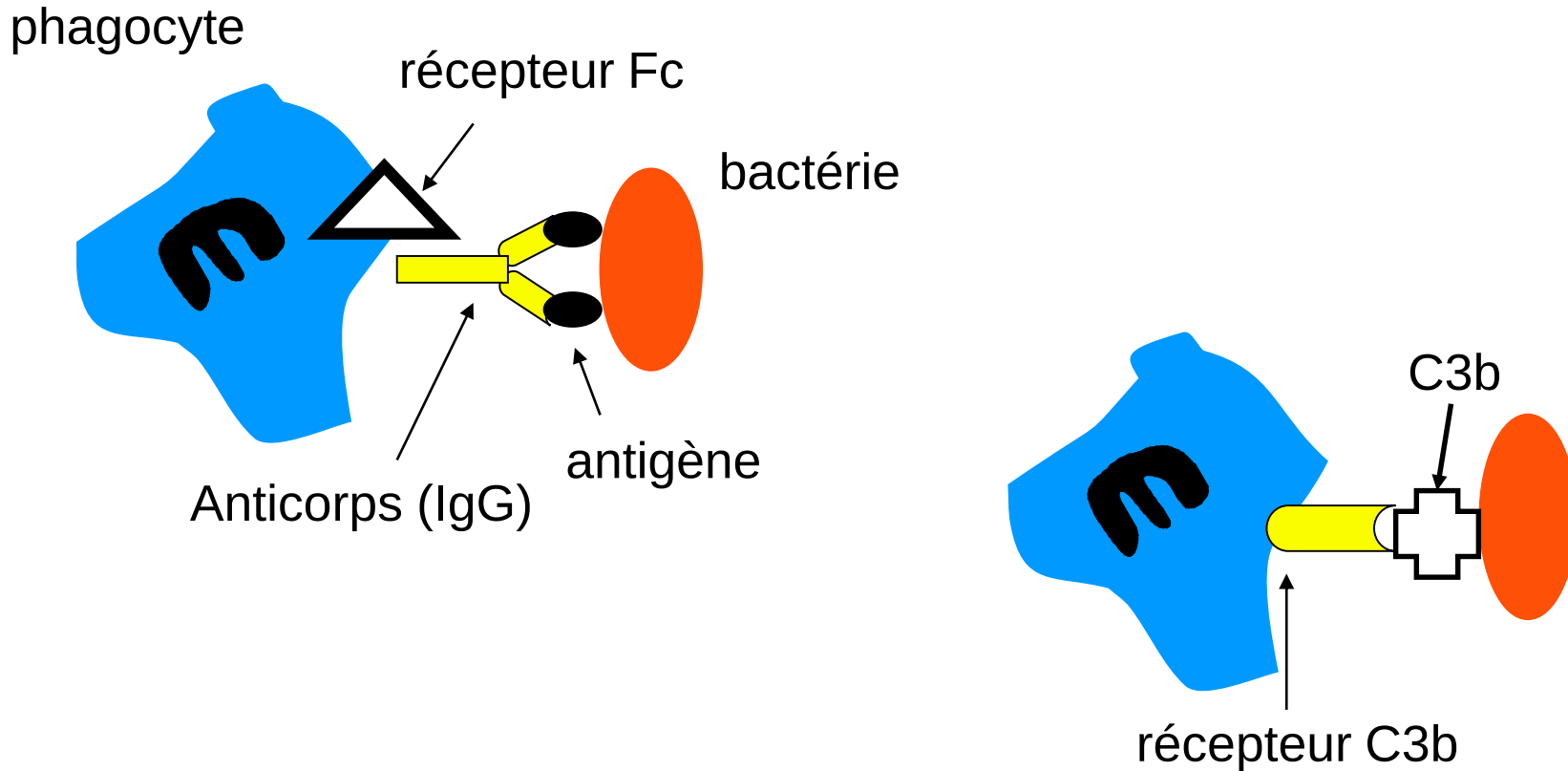
2 reconnaissance / adhérence



4 maturation du phagosome

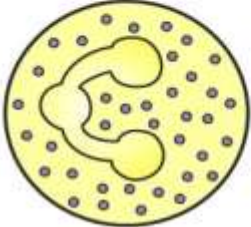
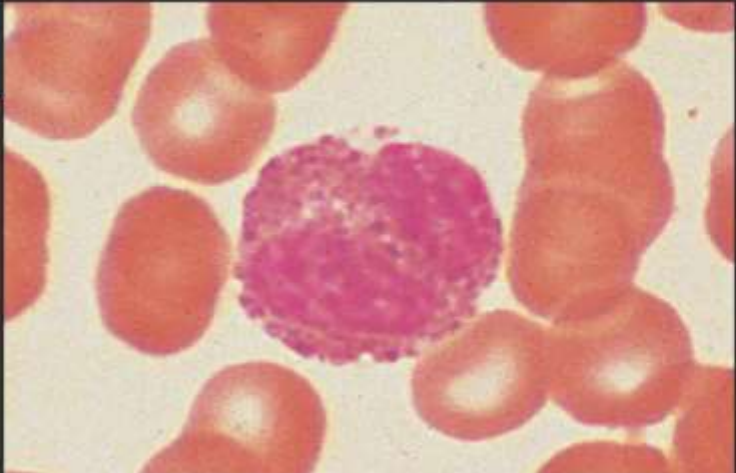


Opsonisation : couvrir la surface d'une particule pour améliorer sa **phagocytose**

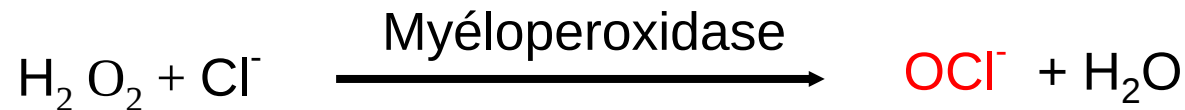
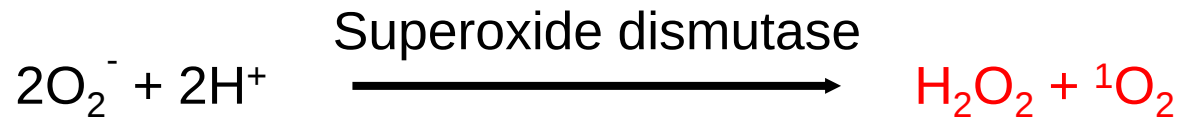
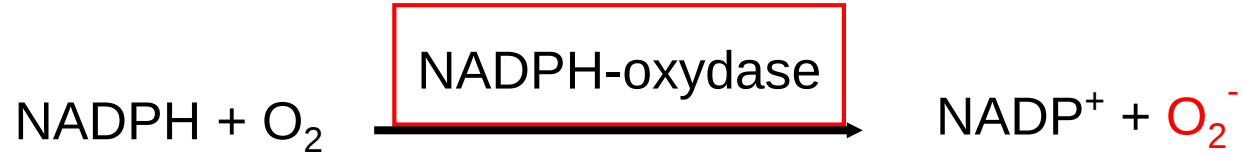


Phagocytes : polynucléaires neutrophiles et macrophages

Cellules myéloïdes: polynucléaires neutrophiles et éosinophiles

Cell	Activated function
Neutrophil 	 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil 	 Killing of antibody-coated parasites

Production de formes réactives d'oxygène

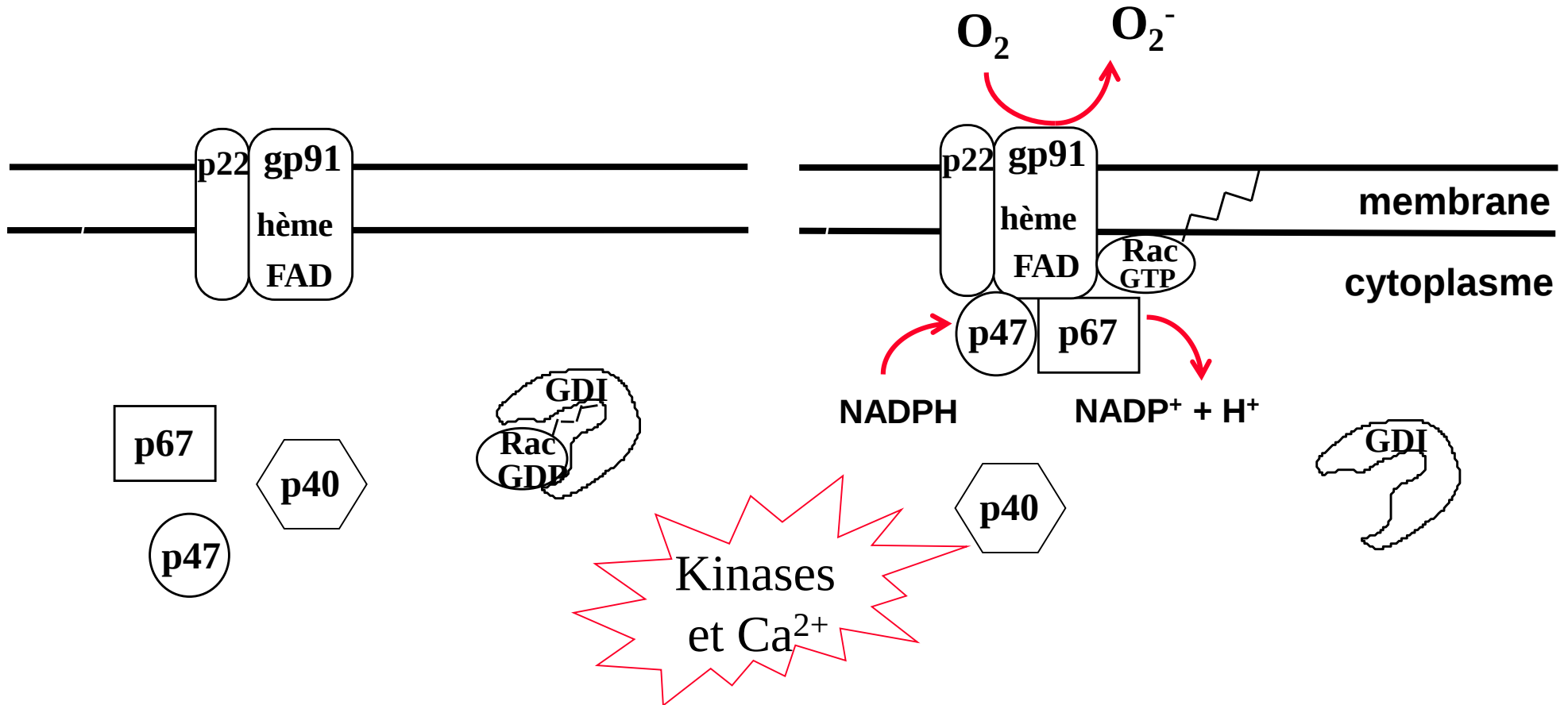


“ROS” : H_2O_2 , ${}^1\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$, OCl^-

L'activation de la NADPH oxydase

repos

activation



Mécanismes bactéricides à l'intérieur des phagosomes

Mécanisme	Agents bactéricides
Acidification : bactériostatique ou bactéricide	pH = 5
oxydants toxiques : dégradation	O_2^- , H_2O_2 , $\bullet OH$, OCl^- , $NO\bullet$...
peptides antimicrobiennes : perméabilisation	Défensines, protéines cationiques
Enzymes : dégradation de la paroi bactérienne	Lysozyme, hydrolases acides, protéases
Compétiteurs : bactériostatique	Lactoferrine, protéine liaison vitamine B12

Eosinophiles attaquant une larve de schistosome

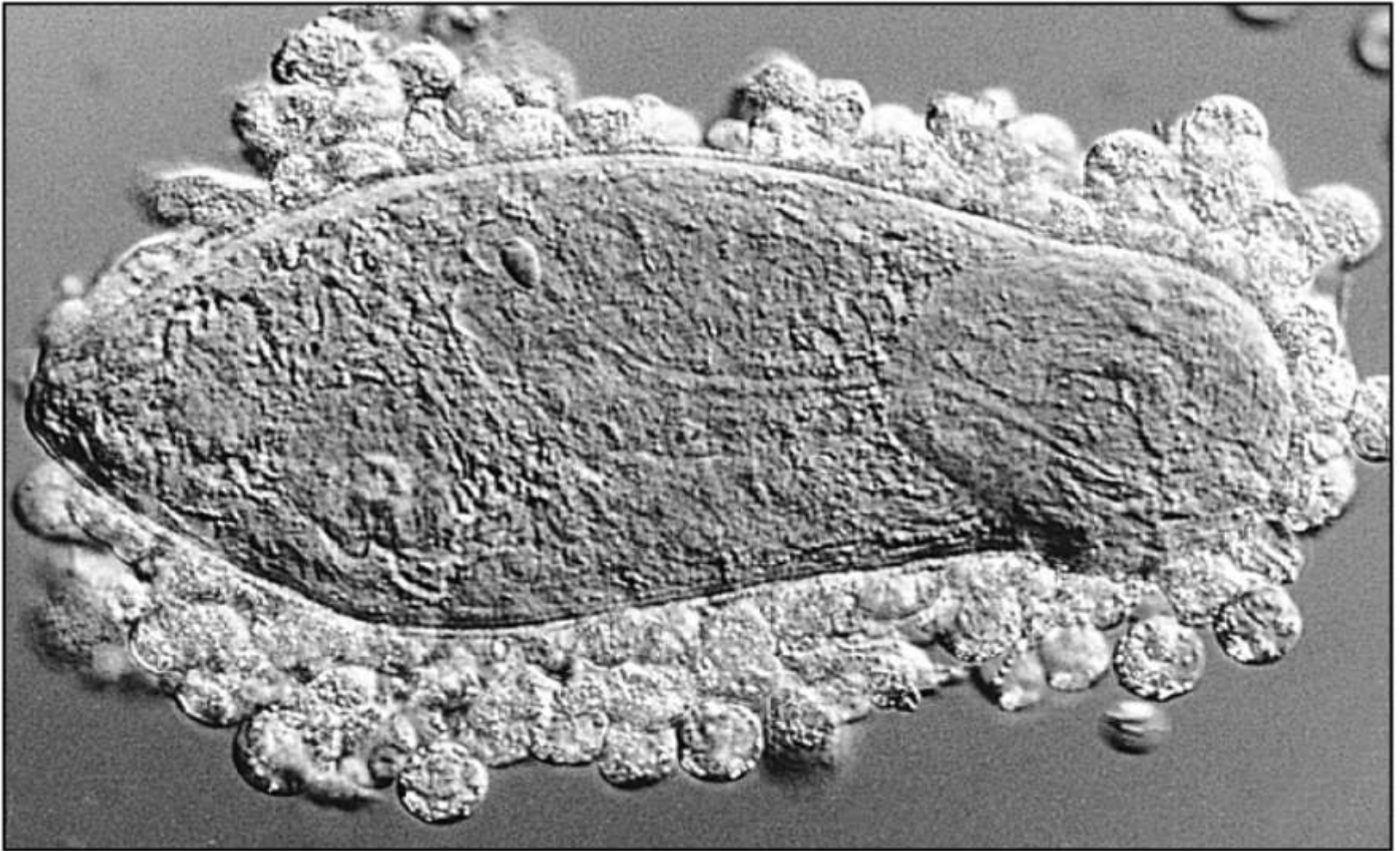
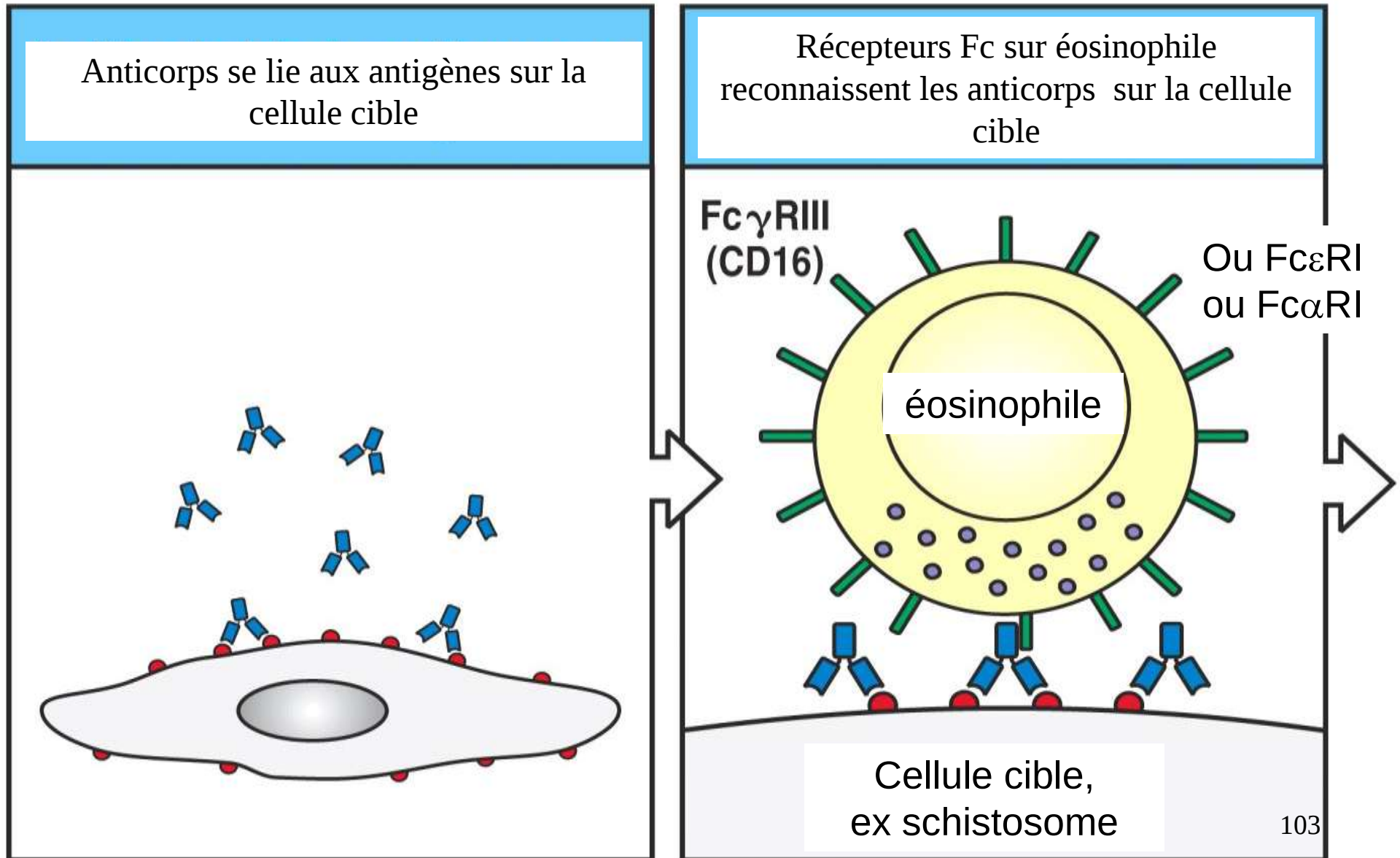


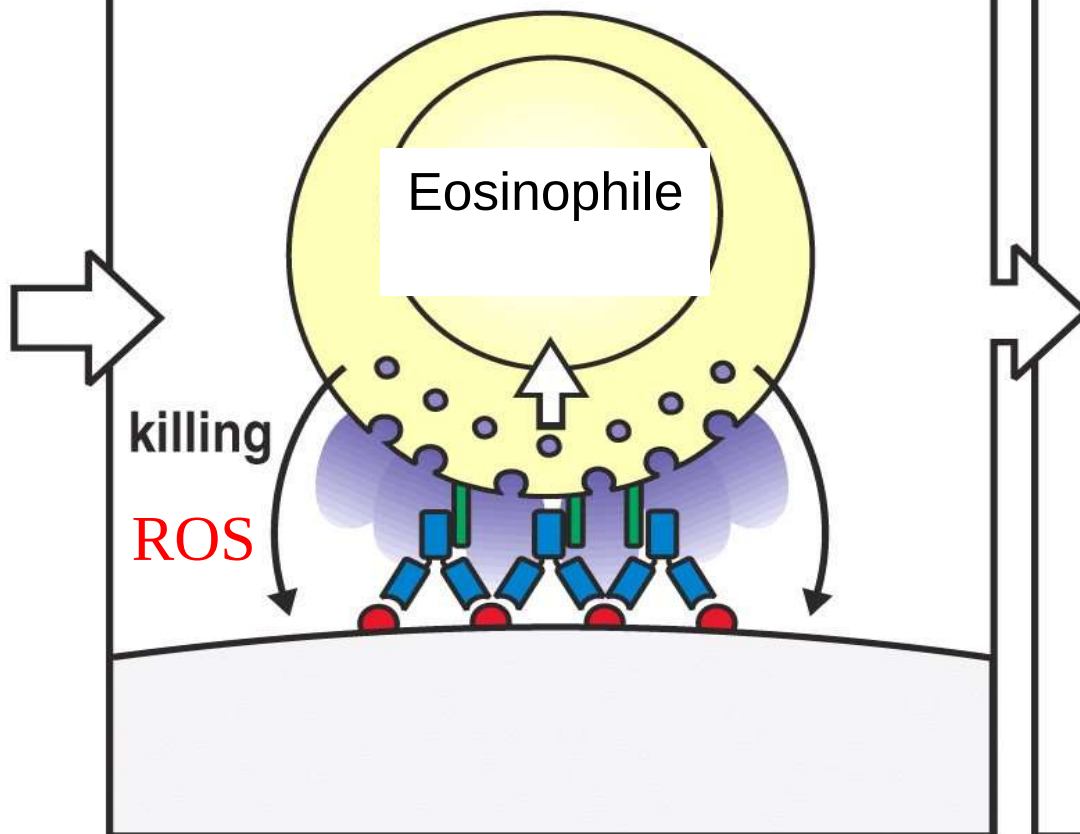
Figure 9-33 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Schistosomes, vers plats provoquant entre autre la bilharziose

L'exocytose des éosinophiles ressemble à l'ADCC



Agrégation des récepteurs Fc déclenche signaux dans l'éosinophile pour tuer la cellule cible

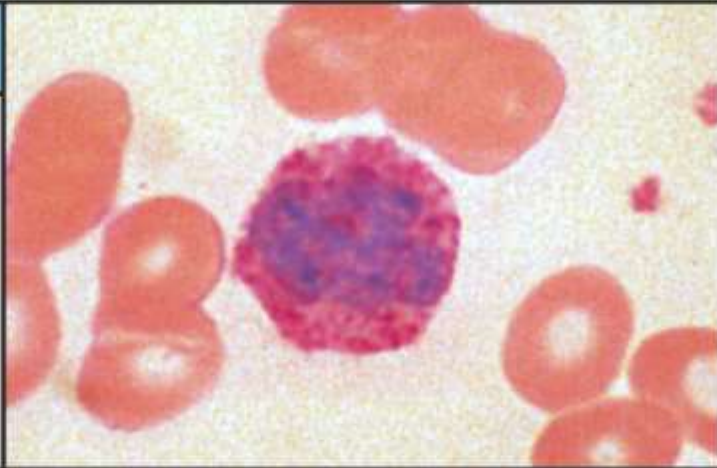
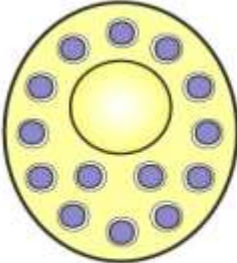


Cellule cible meurt par lyse (?)

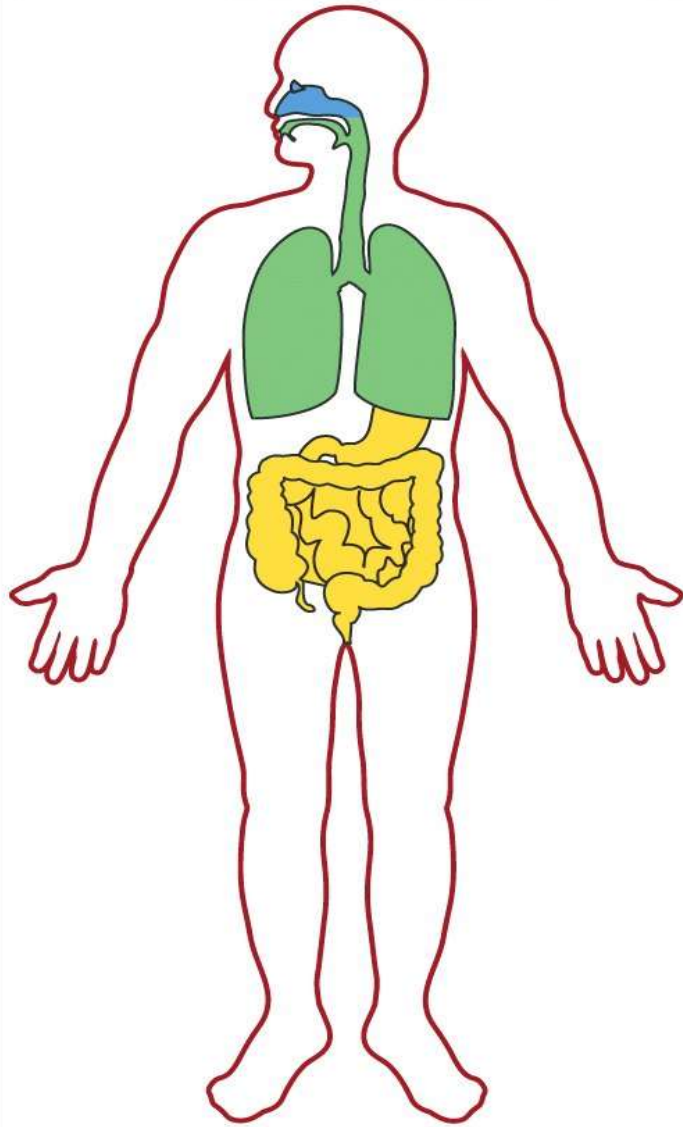


Figure 9-34 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cellules myéloïdes: basophiles et mastocytes

Cell		Activated function
Basophil 		Unknown
Mast cell 		

Intrinsic epithelial barriers to infection

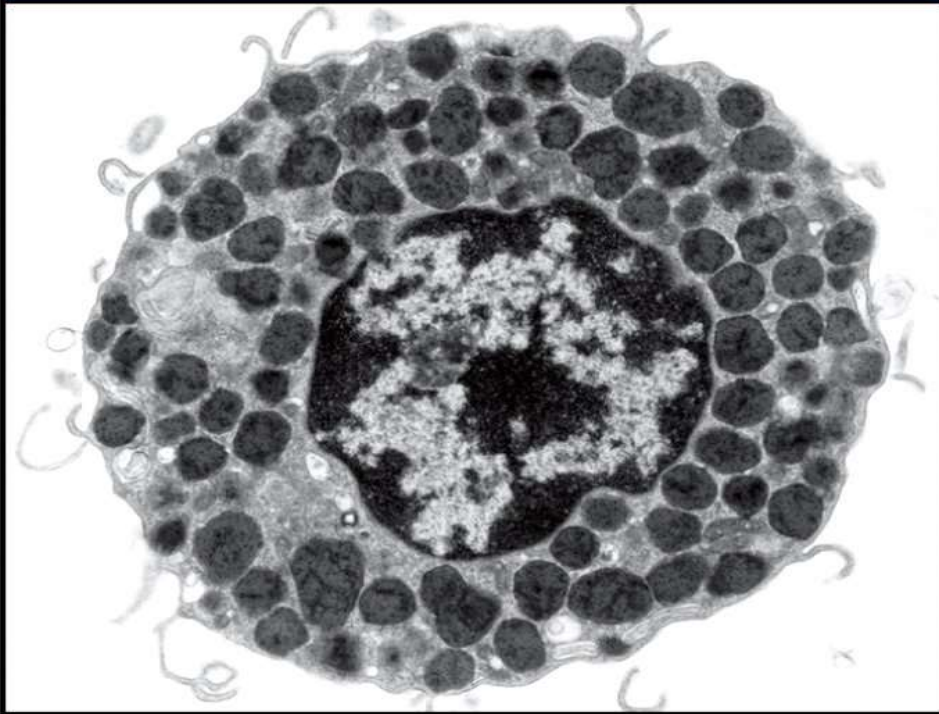


**Emplacement des
mastocytes –
tissu conjonctif sub-
épithélial et
muqueuses**

Figure 2-4 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'activation des mastocytes provoque une dégranulation massive

Resting mast cell



Activated mast cell

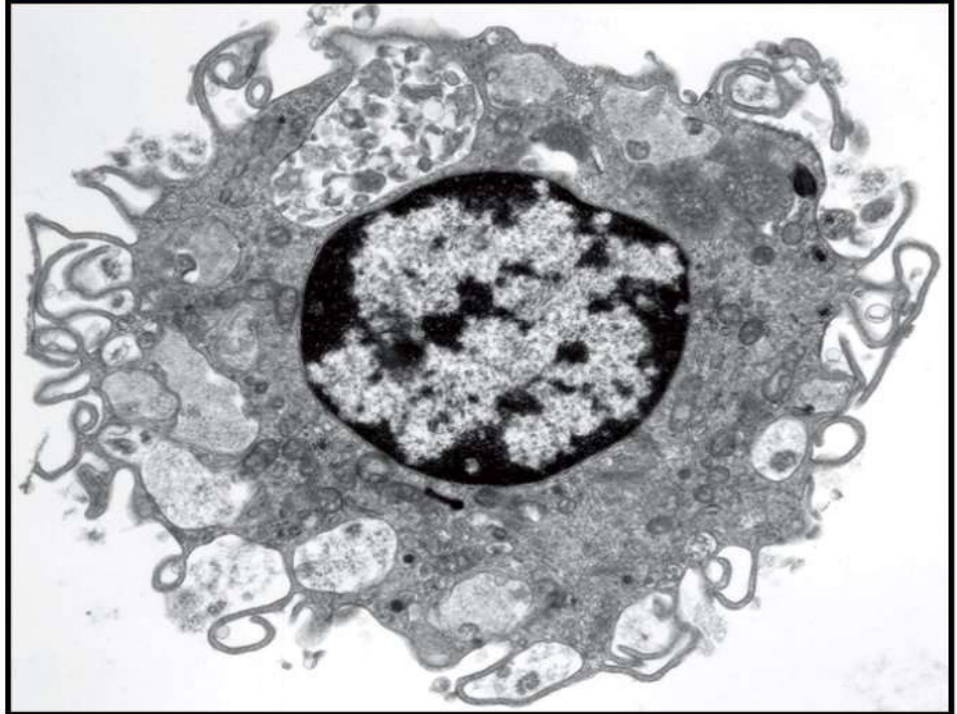


Figure 9-35 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'activation des mastocytes par crosslink des récepteurs FcεRI

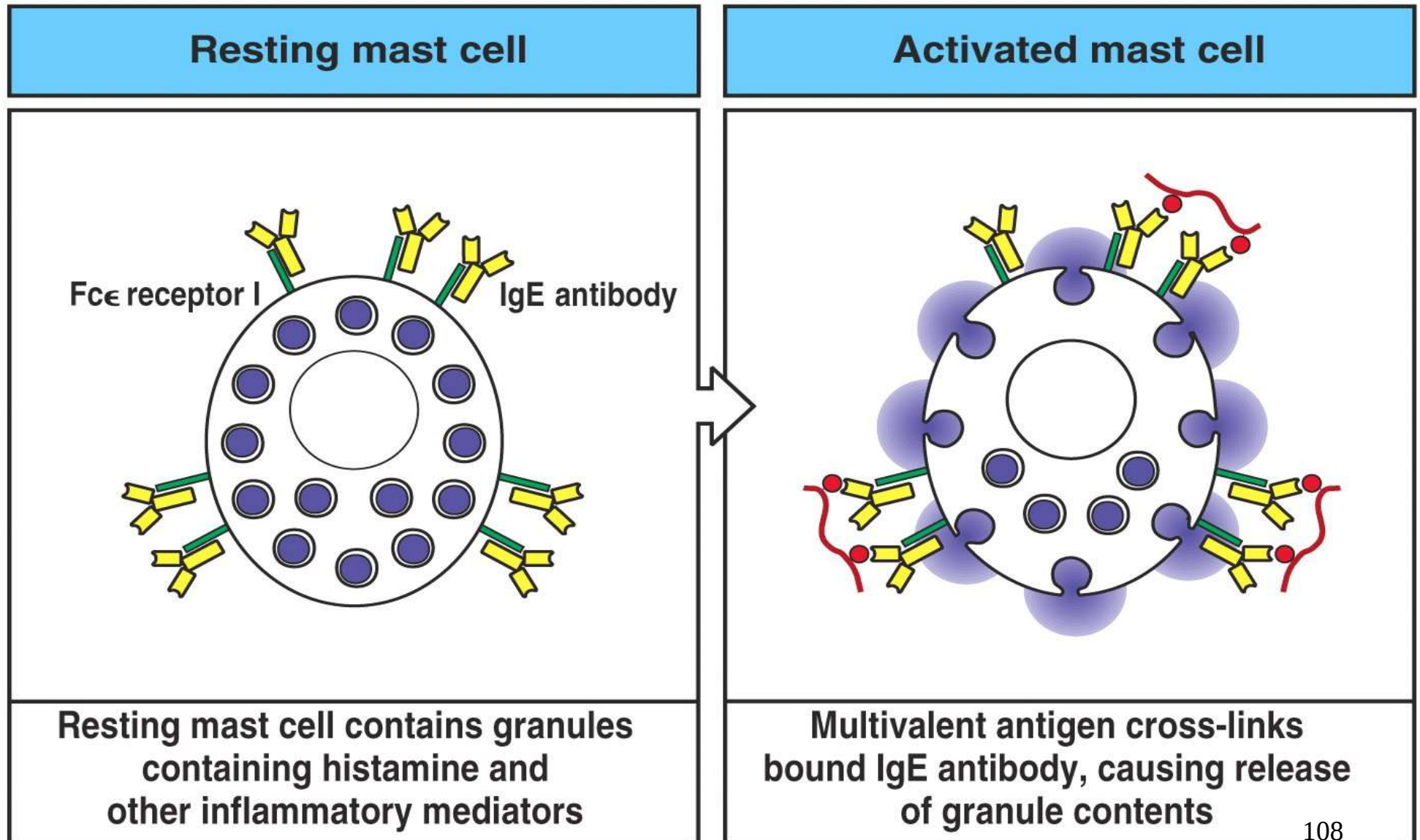


Figure 9-35 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Production des IgE par les plasmoytes et rétrocontrôle par les mastocytes

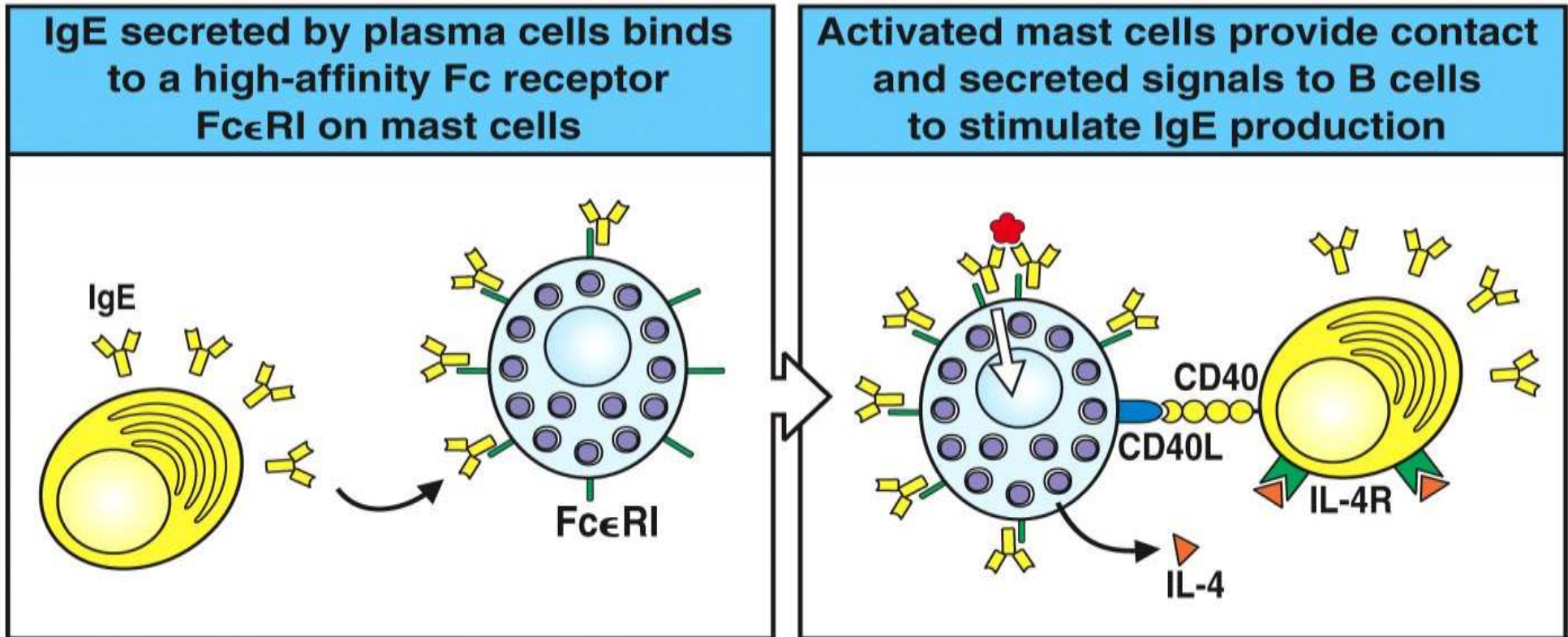


Figure 12-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Augmentation de la perméabilité vasculaire
=> arrivée de médiateurs solubles et leucocytes**

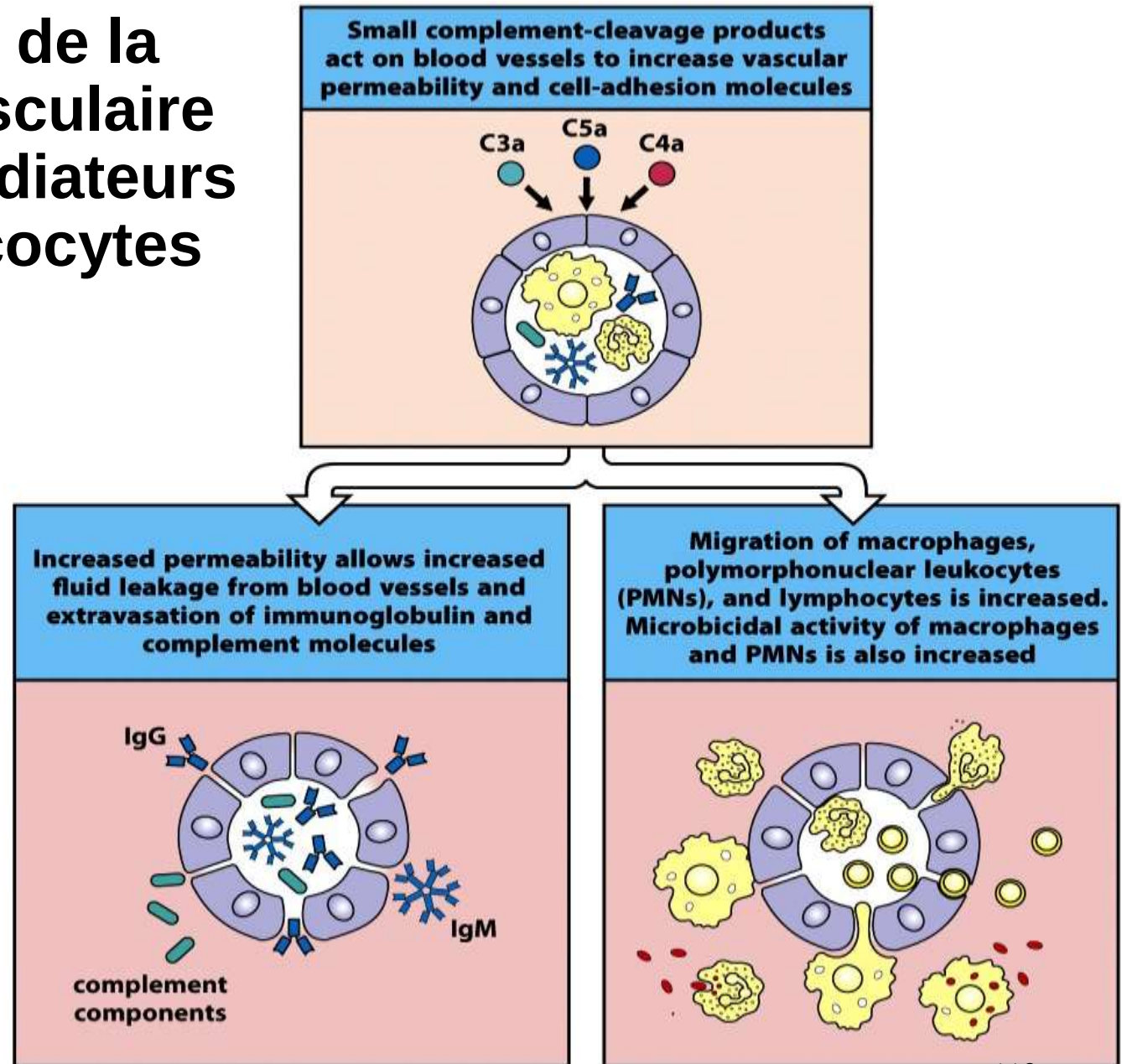


Figure 2-39 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Extravasation des leucocytes

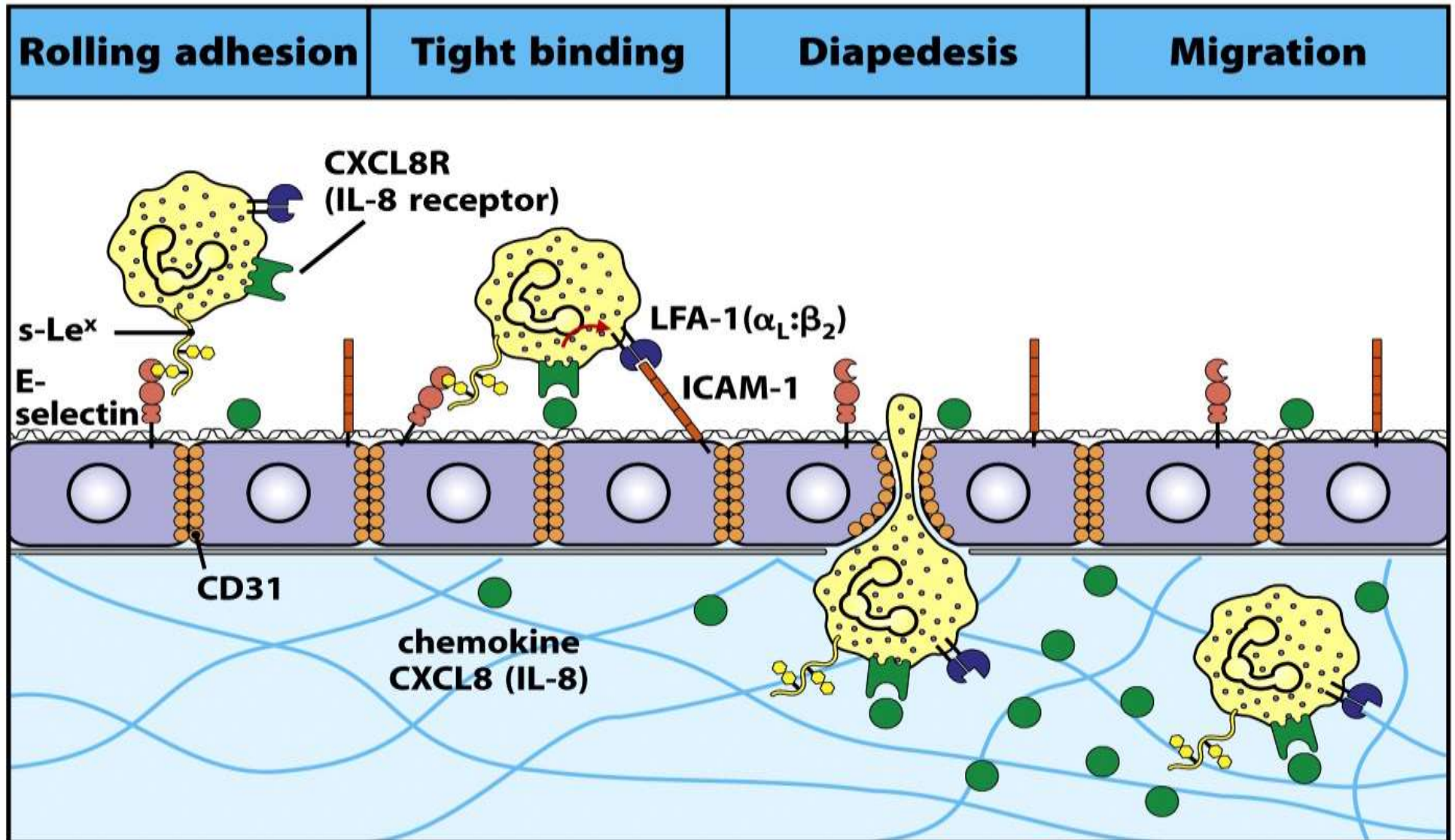
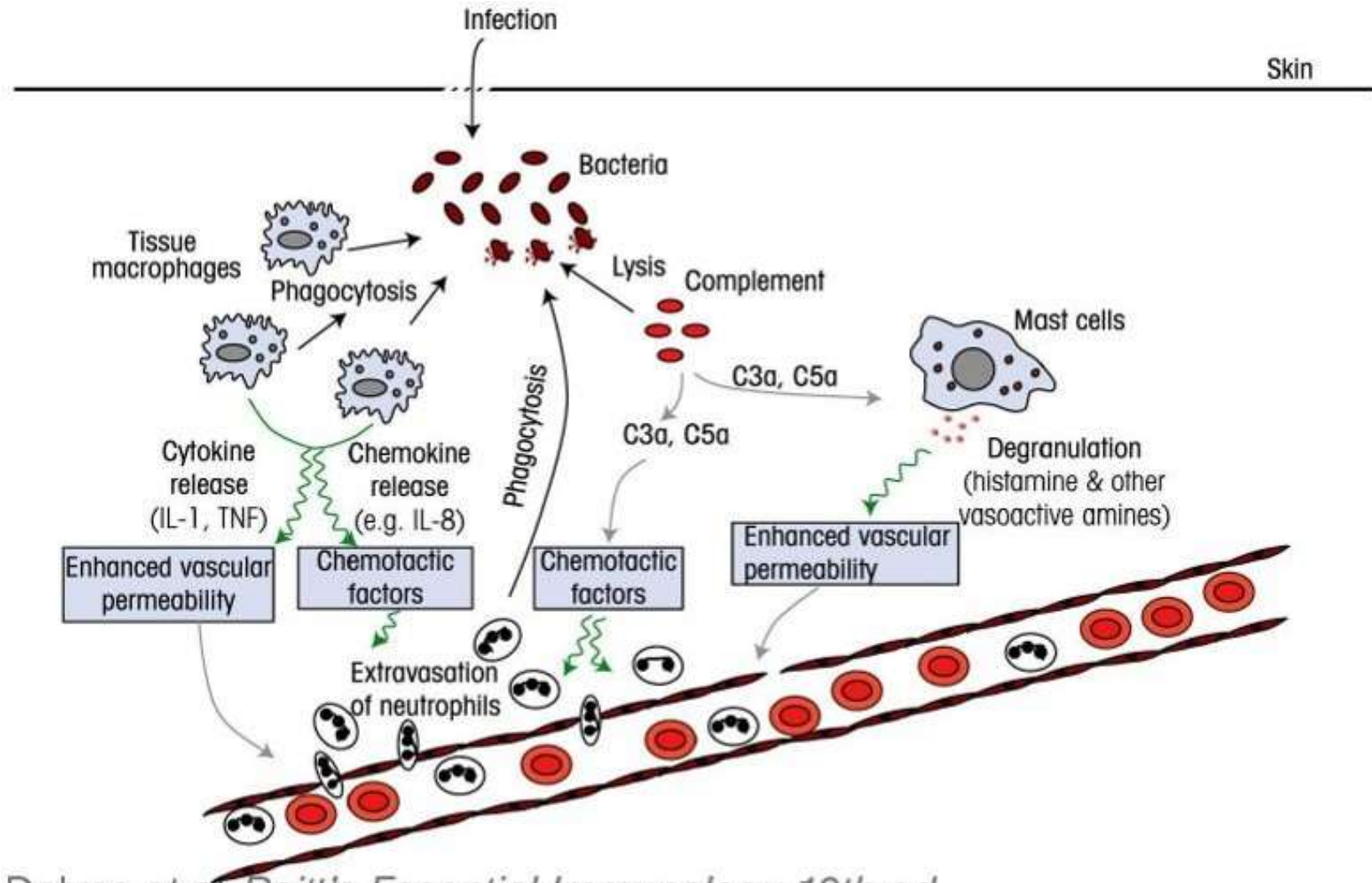


Figure 2-49 part 2 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Acteurs de l'inflammation



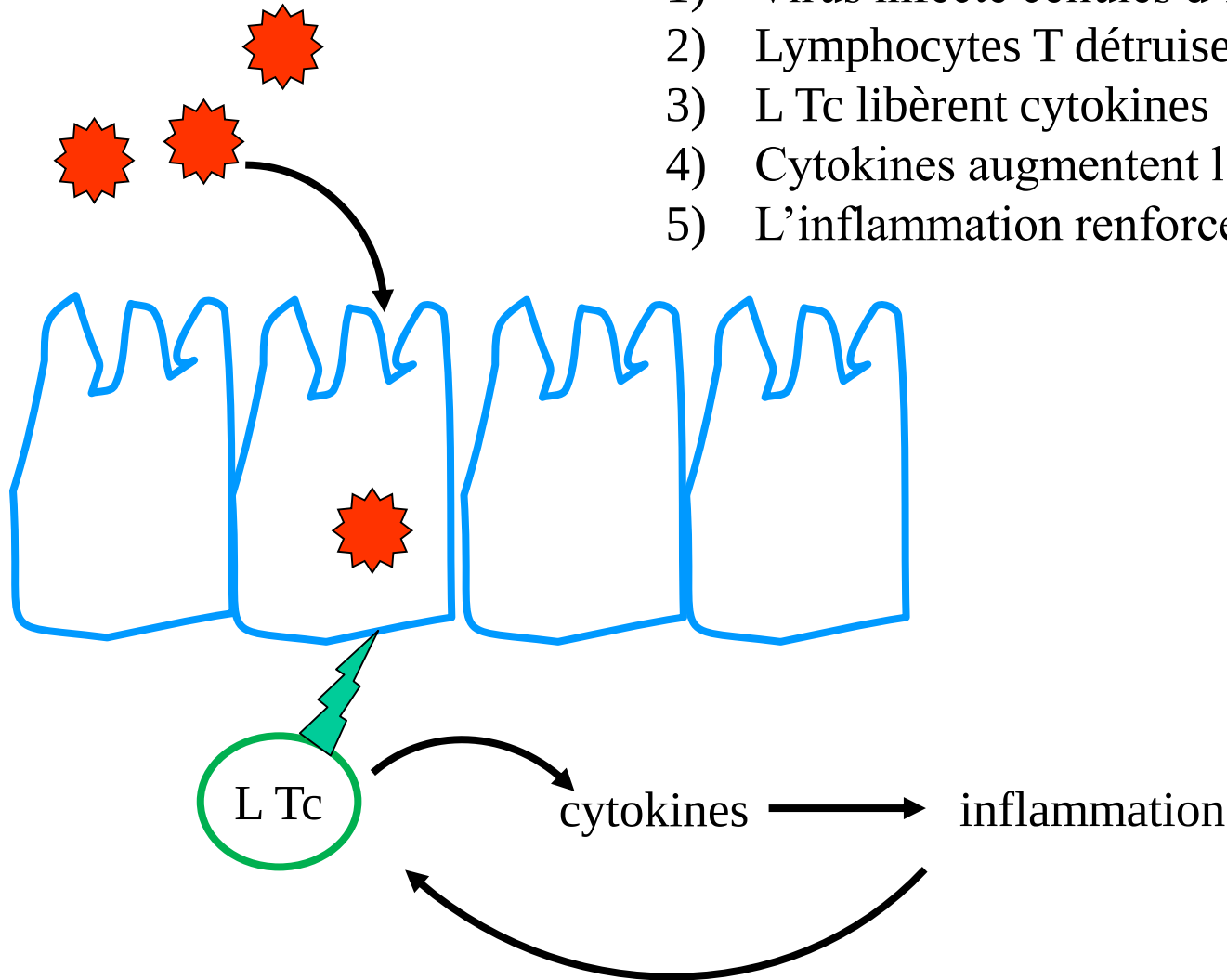
Delves *et al.* Roitt's *Essential Immunology*, 12th ed.
 © 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell
 Publishing Ltd.

Résumé

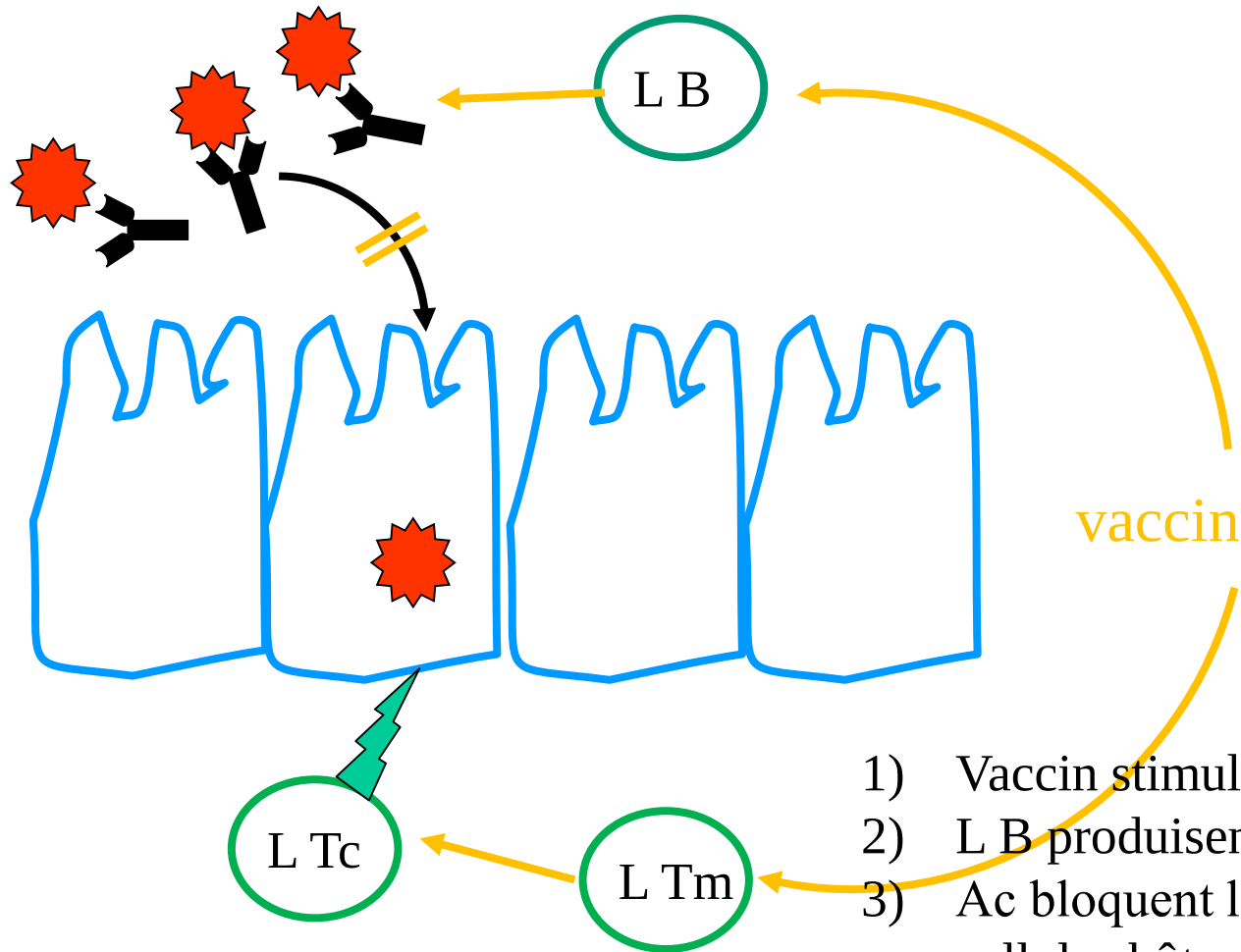
- Le système du complément : chimiotactisme, opsonisation et attaque membranaire
- Les TLR, reconnaissance de motifs associés aux pathogènes (PAMP) extra- et intra-cellulaire
 - Chemokines, cytokines et protéines de la phase aiguë
- Phagocytose, opsonisation (Ig et complément), internalisation, maturation du phagosome
 - Les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et macrophages
- Destruction intraphagosomale; NADPH oxydase (ROS) , enzymes, acidité, compétition
- Eosinophiles, défense contre les parasites, IgE – RFc ϵ , production de ROS et libération d'enzymes
 - Le mastocyte, médiateur d'inflammation et d'allergie

La réponse immunitaire au SARS-CoV-2

- 1) Virus infecte cellules d'hôte
- 2) Lymphocytes T détruisent cellules infectées
- 3) L Tc libèrent cytokines
- 4) Cytokines augmentent l'inflammation
- 5) L'inflammation renforce L Tc



Le vaccin contre le SARS-CoV-2



- 1) Vaccin stimule lymphocytes B
- 2) L B produisent anticorps contre le virus
- 3) Ac bloquent l'entrée du virus dans cellules hôte
- 4) Vaccin stimule mémoire LT
- 5) LTm renforcent réponses contre virus

COVID-19 - maladie provoquée par l'infection avec virus SARS-CoV-2

22.1.2022	15 548 782 cas positifs en France 102 509 morts en France 349 130 000 cas d'infection dans le monde 5 590 000 morts dans le monde
20.1.2023	39 306 424 cas positifs en France 135 198 <u>décès hospitaliers</u> en France 694.894.894 cas d'infection dans le monde 7.036.196 morts dans le monde

<https://covidtracker.fr>

La détection des infections COVID-19

Détection d'ARN virale par PCR

Détection d'anticorps contre SARS-CoV-2

Détection d'antigènes viraux

The concept of a SARS-CoV-2 / COVID-19 rapid test

Text and video

<https://www.genetex.com/MarketingMaterial/Index/COVID-19-Rapid-Tests>

