

Introduction à l'immunologie

Stephanie Hugues

Département de Pathologie et Immunologie

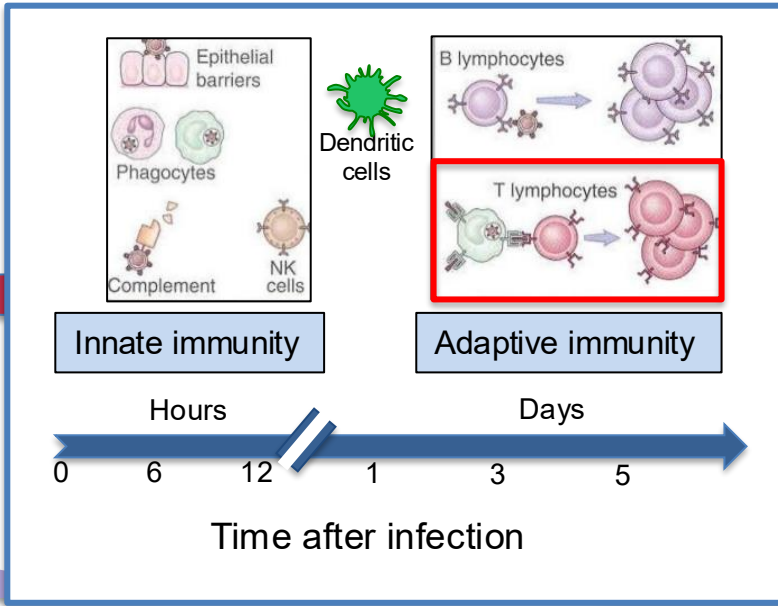
March 2026

Immune System

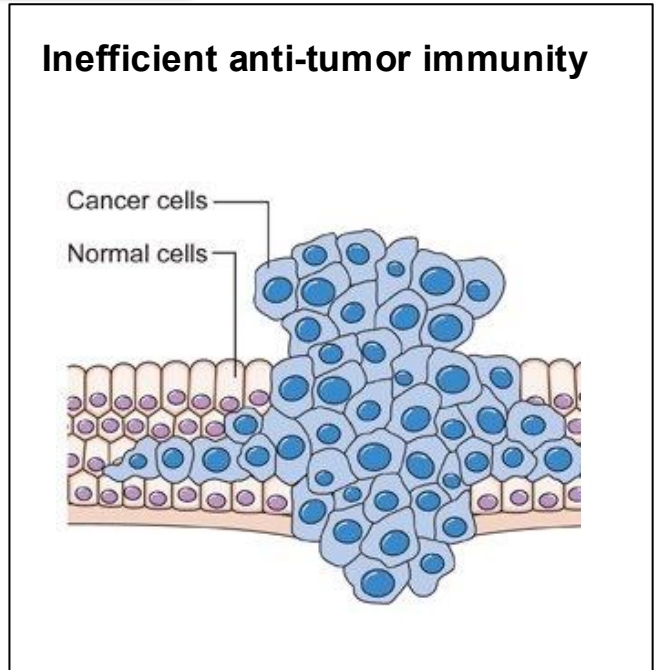
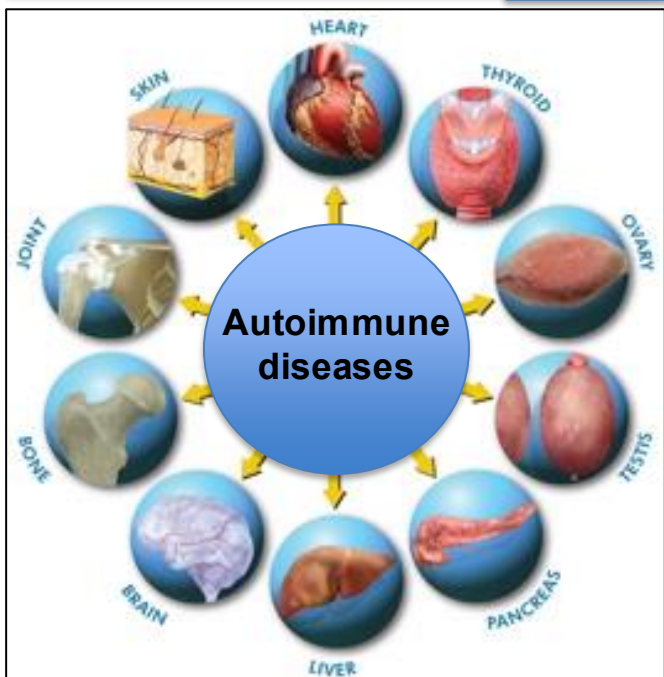
Pathogen



Activation



Tolerance



Immunité adaptative

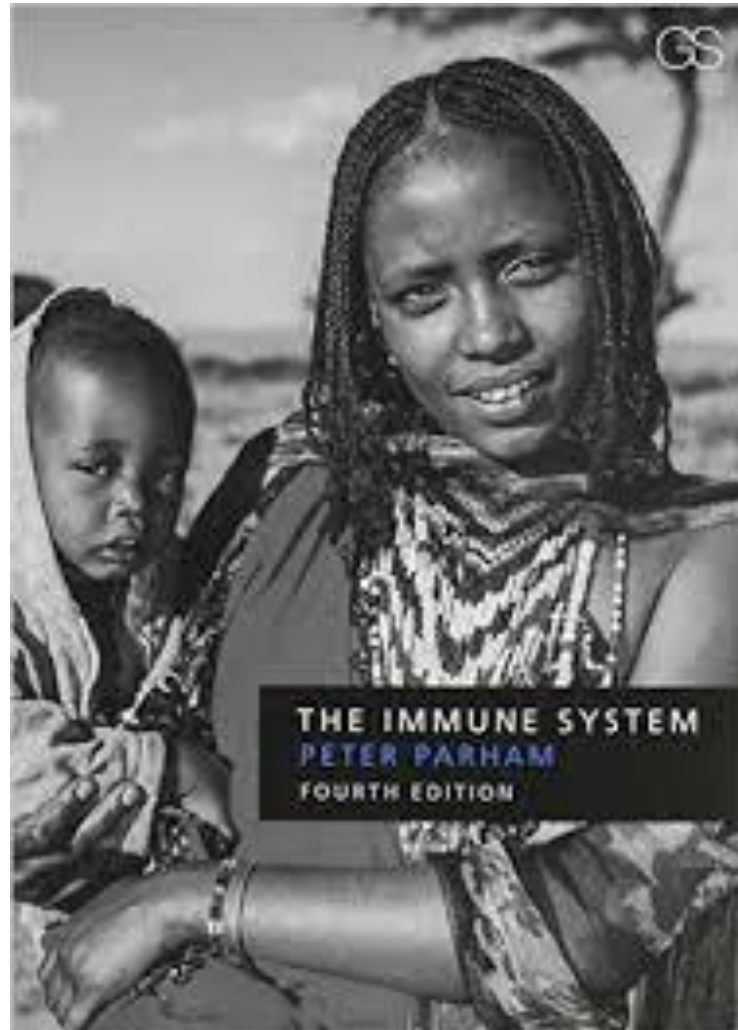
- Développement des lymphocytes T
Thymus : sélection positive / sélection négative (tolérance centrale)
- *Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (J. Villard)*
- Réponse des lymphocytes T, mécanismes effecteurs

- *Développement des lymphocytes B (O. Hartley)*
- Activation des lymphocytes B
- Production d'anticorps
Centre germinatif : switch isotypique et mutations hypersomatiques
- Fonctions des anticorps

- Tolérance T et B, immunopathologies : Autoimmunité (rupture de tolérance)
- Mémoire immunologique / principe des vaccins

The Immune System Fourth Edition

Peter Parham, Stanford University



Immunité innée et immunité adaptative

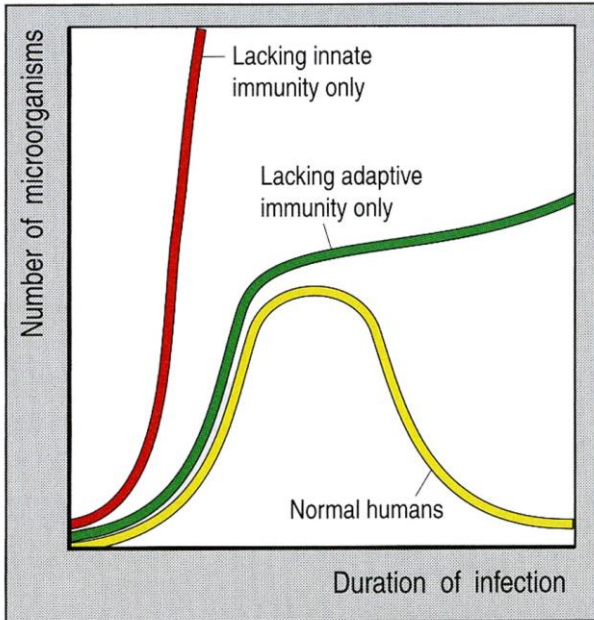


Figure 1.10

| Recognition mechanisms of innate immunity | Recognition mechanisms of adaptive immunity |
|---|---|
| Rapid response (hours) | Slow response (days to weeks) |
| Fixed | Variable |
| Limited number of specificities | Numerous highly selective specificities |
| Constant during response | Improve during response |

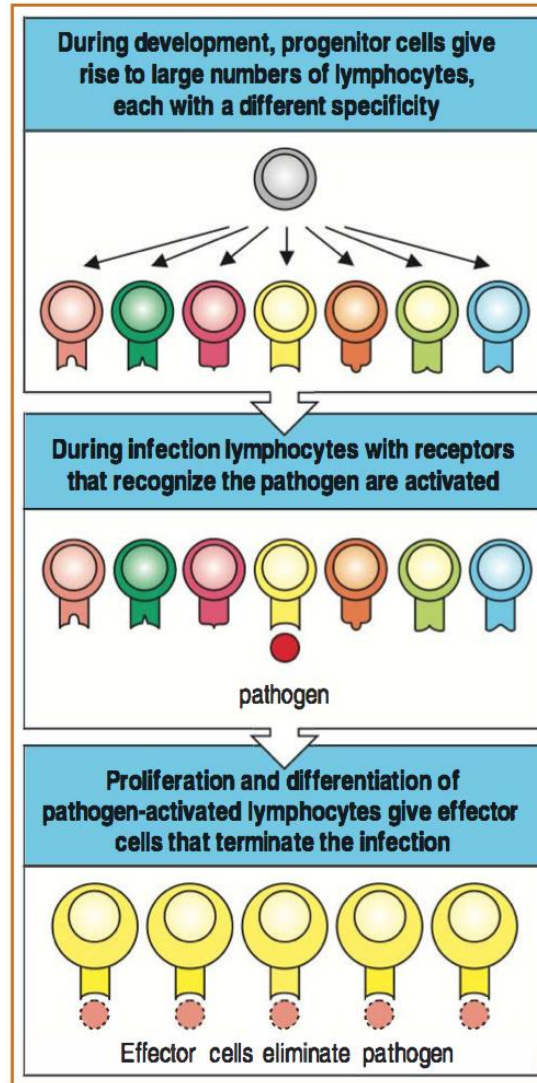
Common effector mechanisms for the destruction of pathogens

Figure 1.8

Caractéristiques du système immunitaire adaptatif

→ Lymphocytes T (réponse cellulaire), lymphocytes B (réponse humorale)

- **Spécificité**
- **Mémoire**



$>10^{13}$ "spécificités antigéniques" de lymphocytes possible!

Pour chaque pathogène au moins une bonne spécificité à disposition

"expansion clonale":
 >15 divisions séquentielles!

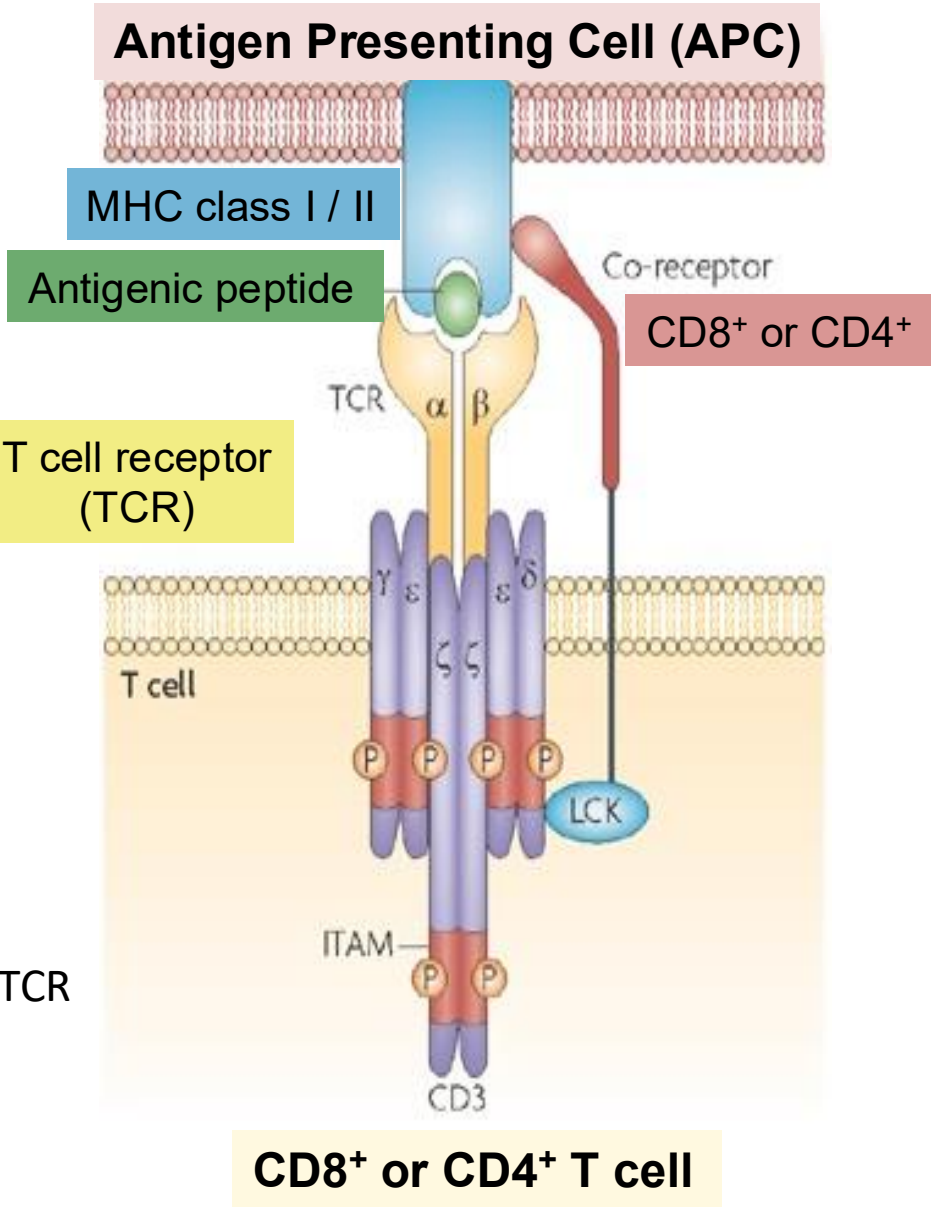
Armée spécifique à fréquence augmentée, ensuite persistance d'une "mémoire immune"
principe des vaccins

Figures 1.9

Développement des lymphocytes T

Antigen presentation to naive T cells

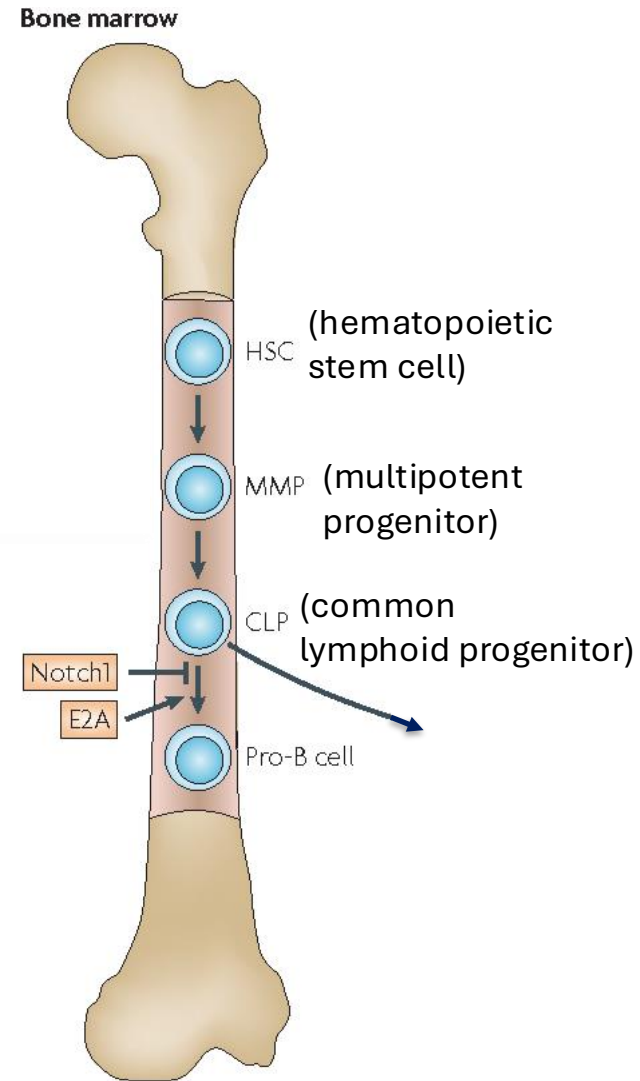
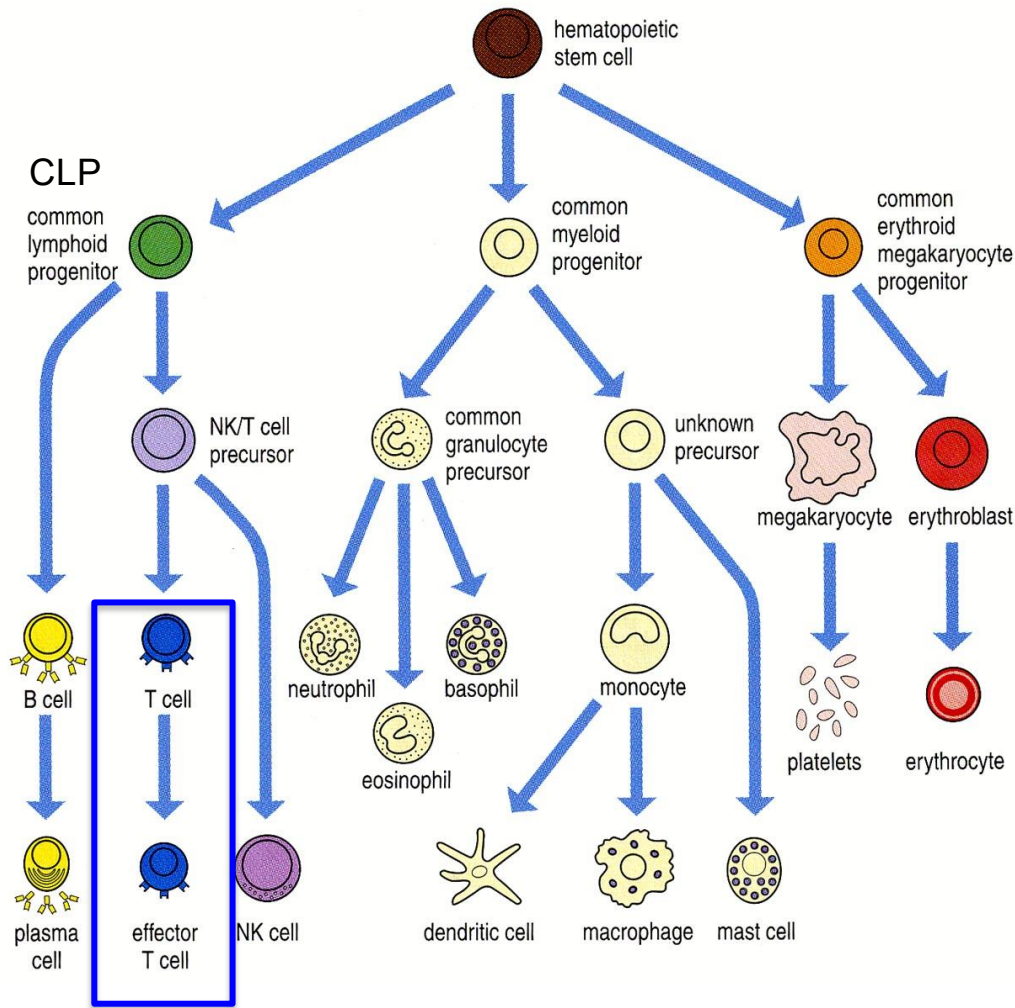
MHC molecules:
major histocompatibility
complex molecules



→ Signalisation TCR

LCK:
lymphocyte-specific protein
tyrosine kinase
ITAM:
immunoreceptor tyrosine-
based activation motifs

Origine des lymphocytes T : la moelle osseuse



(cours Julien Bertrand)

Figure 1.13

La maturation des lymphocytes T a lieu dans le thymus (= thymocytes)

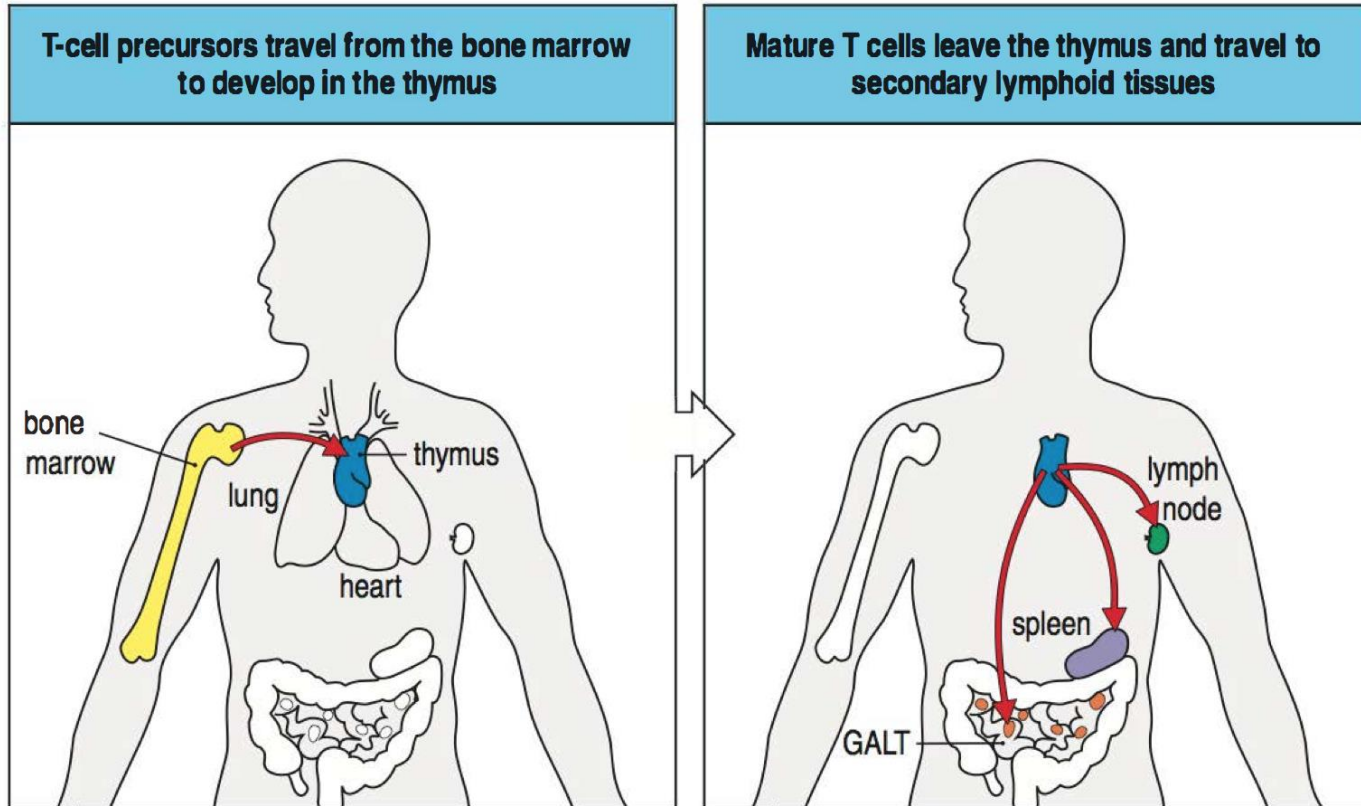


Figure 7.1

Les lymphocytes T se développent dans le thymus

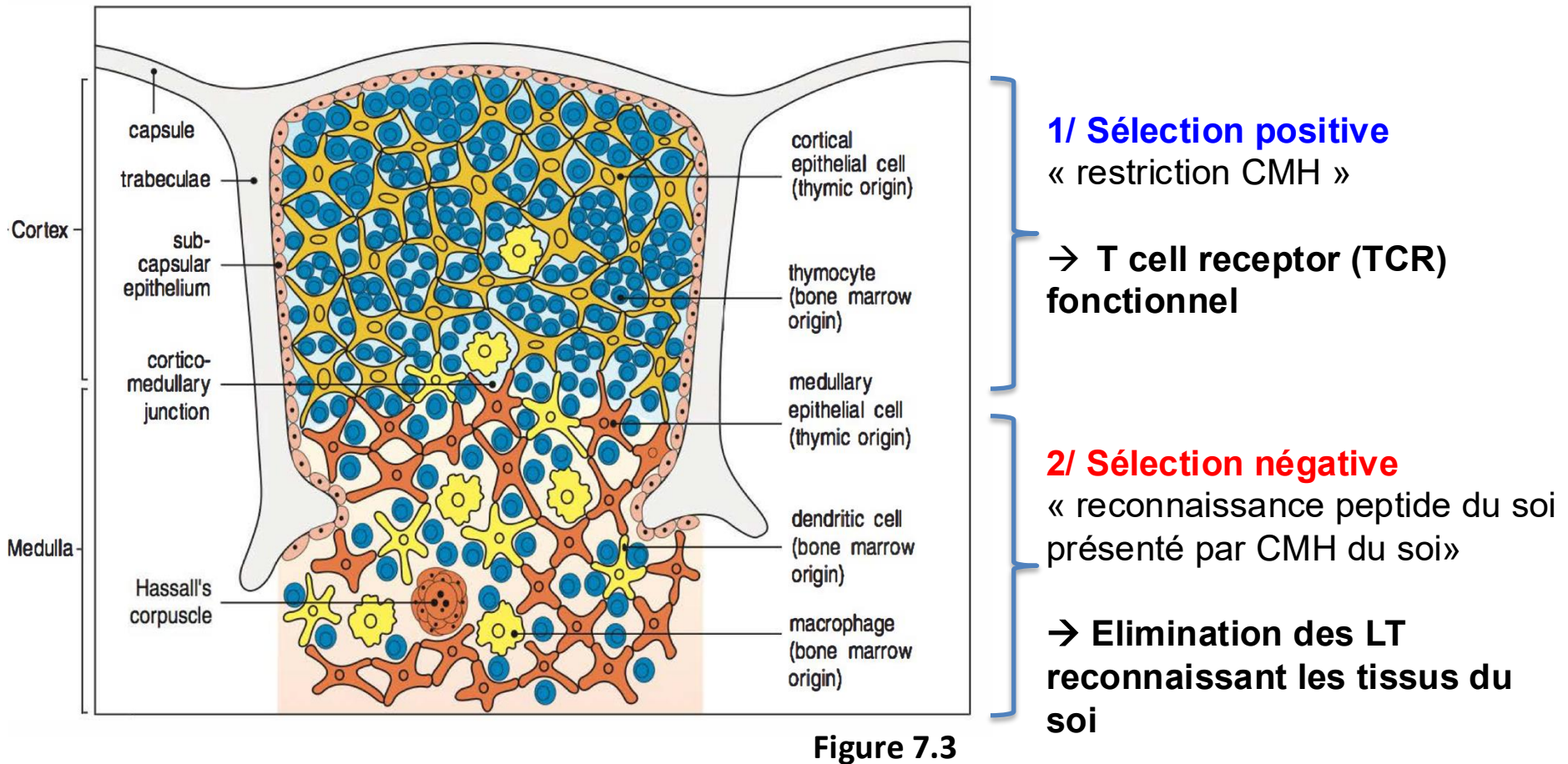


Figure 7.3

Sélection positive des lymphocytes T : dans le cortex du thymus

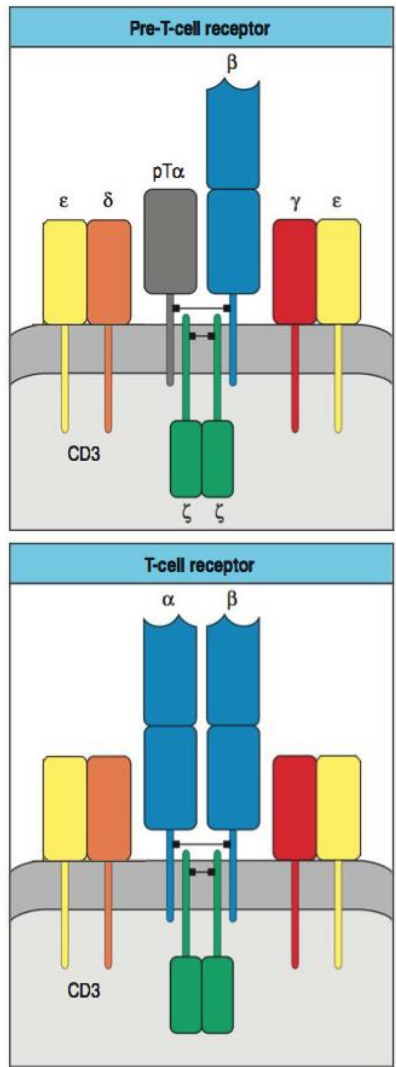


Figure 7.10

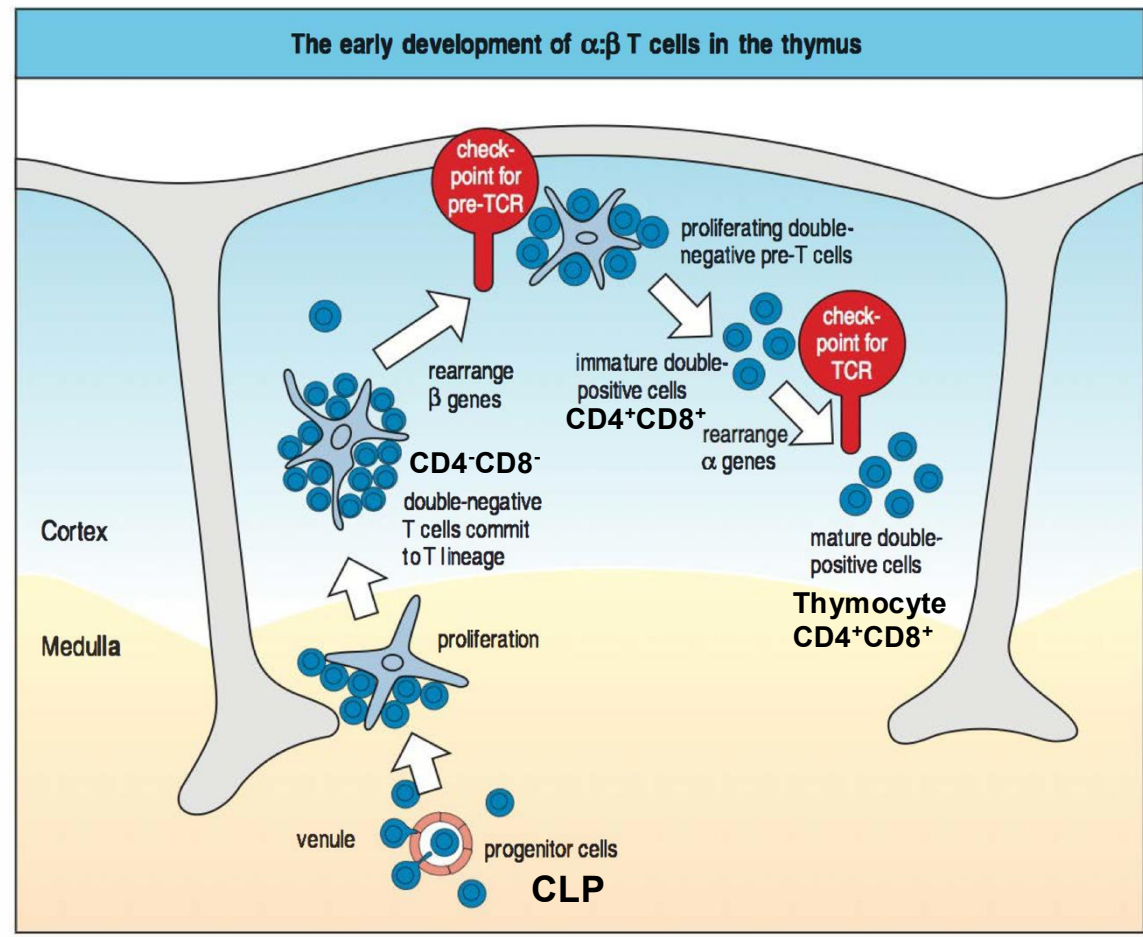
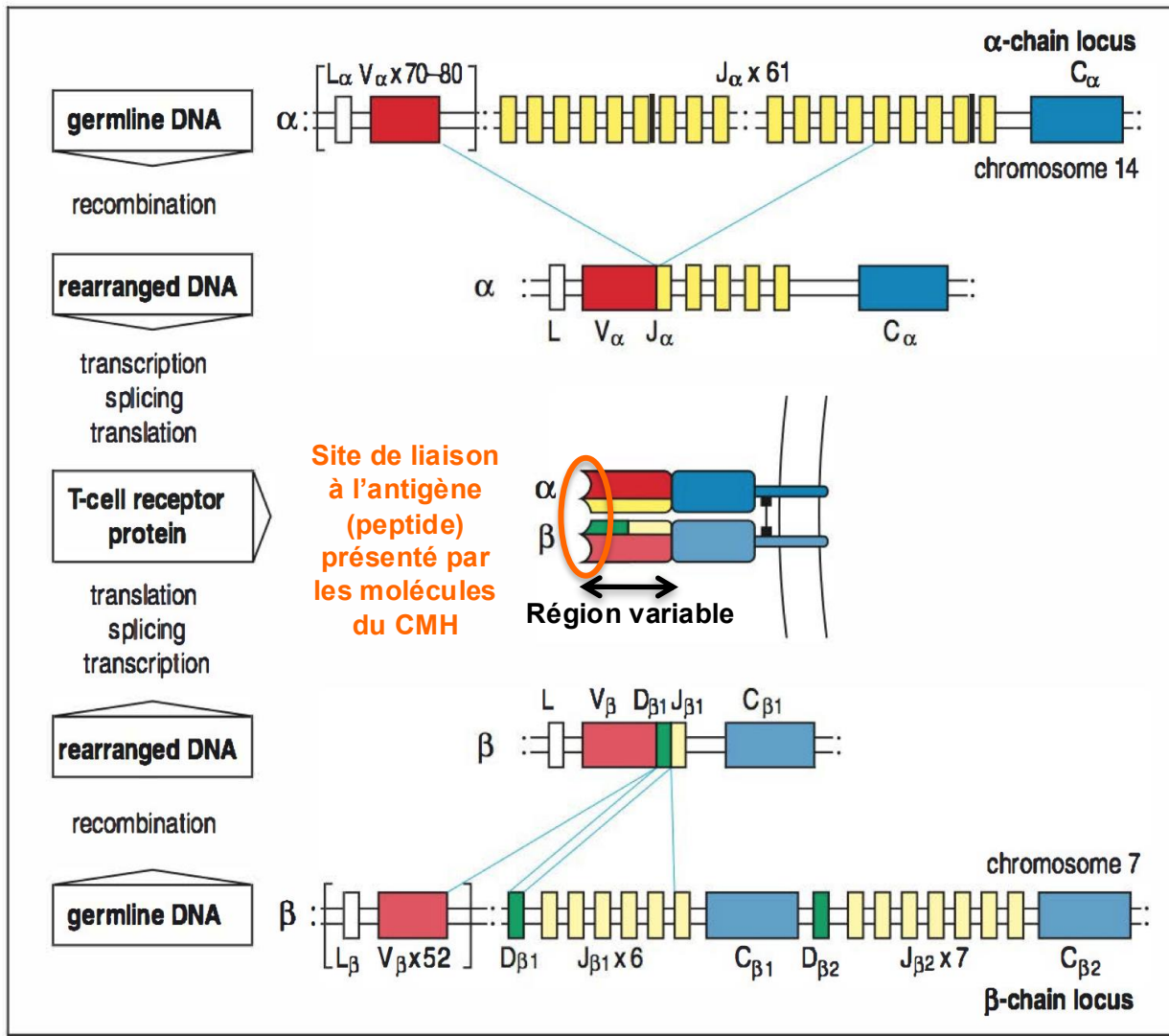


Figure 7.15

Sélection positive des lymphocytes T : dans le cortex du thymus

Réarrangement des gènes du récepteur T → diversité TCR



Diversité combinatoire

Diversité jonctionnelle VJ

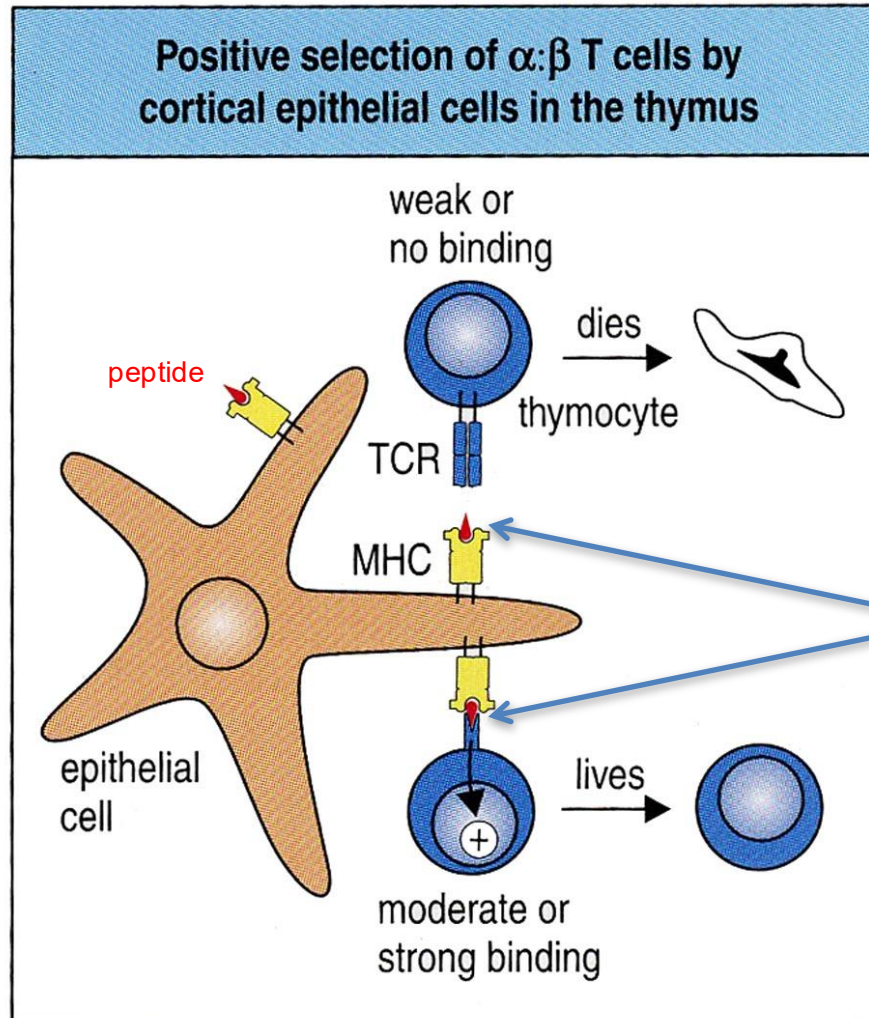
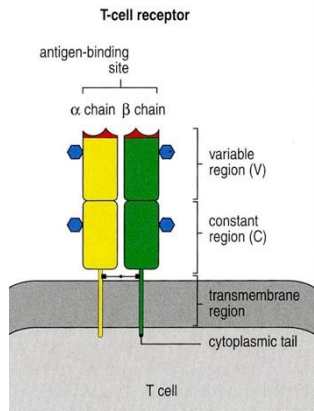
Diversité jonctionnelle VDJ

Diversité combinatoire



Etablissement d'un repertoire LT "diversifié"

Sélection positive des lymphocytes T : dans le cortex du thymus



**CMH du soi
présentant un
peptide du soi**

Figure 7.16



Etablissement d'un répertoire T "fonctionnel"

Dans le **cortex** du thymus,
le thymocyte double positif $CD4^+CD8^+$ se différencie en simple positif...

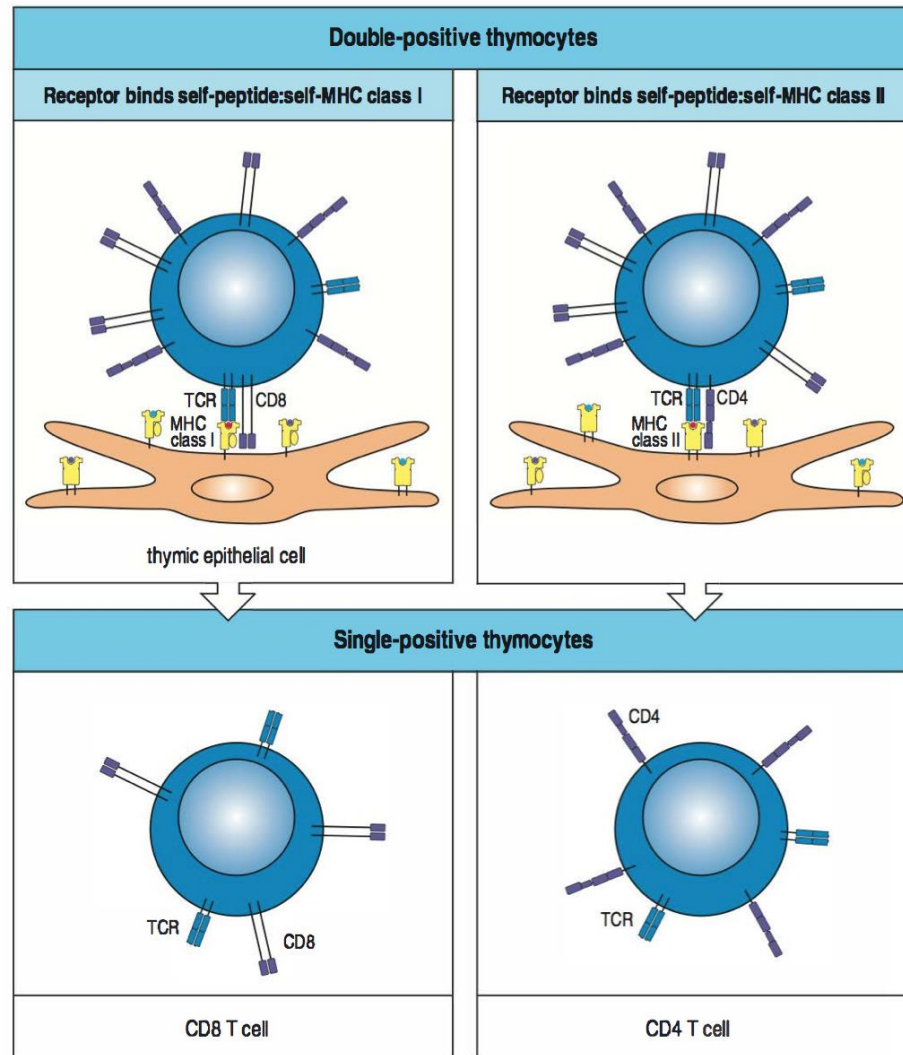


Figure 7.17

... puis migre dans la **medulla** du thymus

Sélection négative des lymphocytes T : dans la medulla du thymus

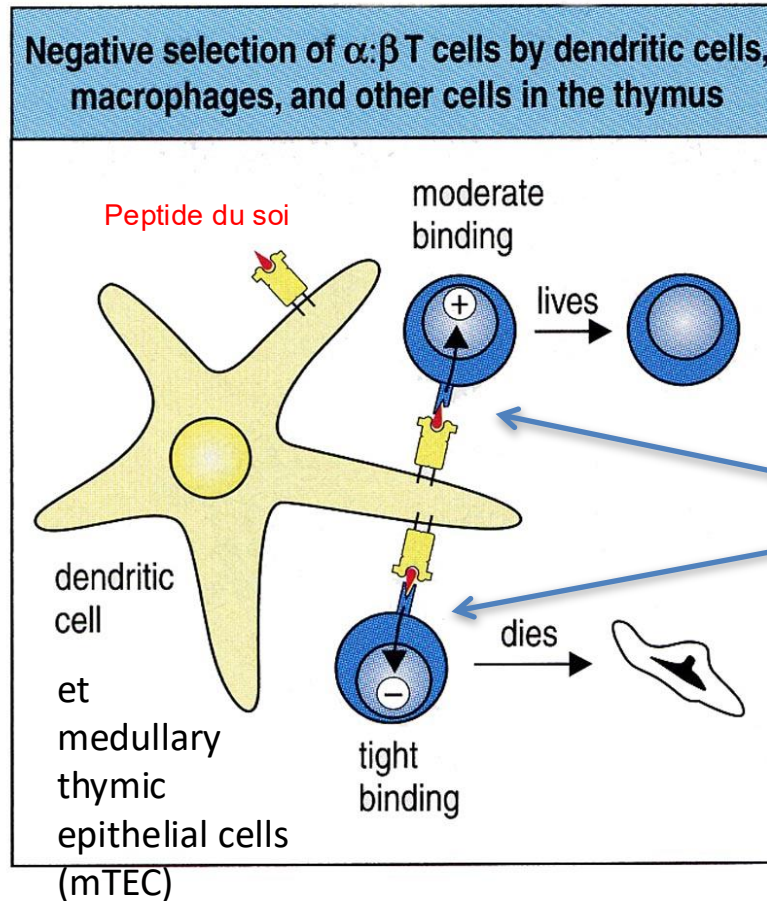


Figure 7.18

CMH du soi
présentant un
peptide du soi (dérivé
d'un tissu du soi)

Elimination des lymphocytes T auto-réactifs (spécifiques des tissus du soi)

mTEC: expression de gènes codant pour des protéines des tissus du soi (via **facteur de transcription AIRE**)

Dendritic cells: capturent des protéines des tissus du soi et migrent dans le thymus



Etablissement d'une tolérance envers le "soi" (tolérance centrale)

Molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

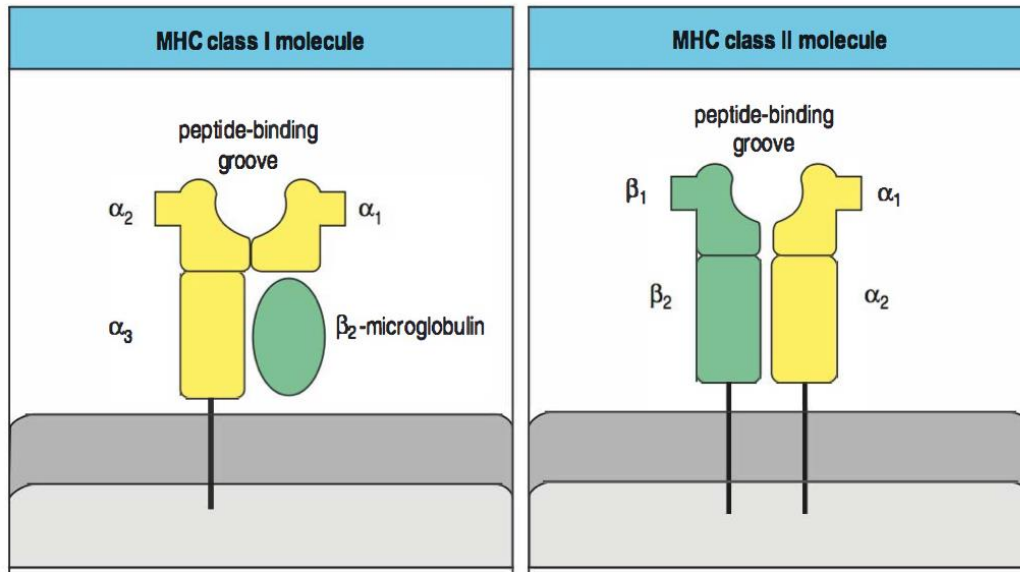
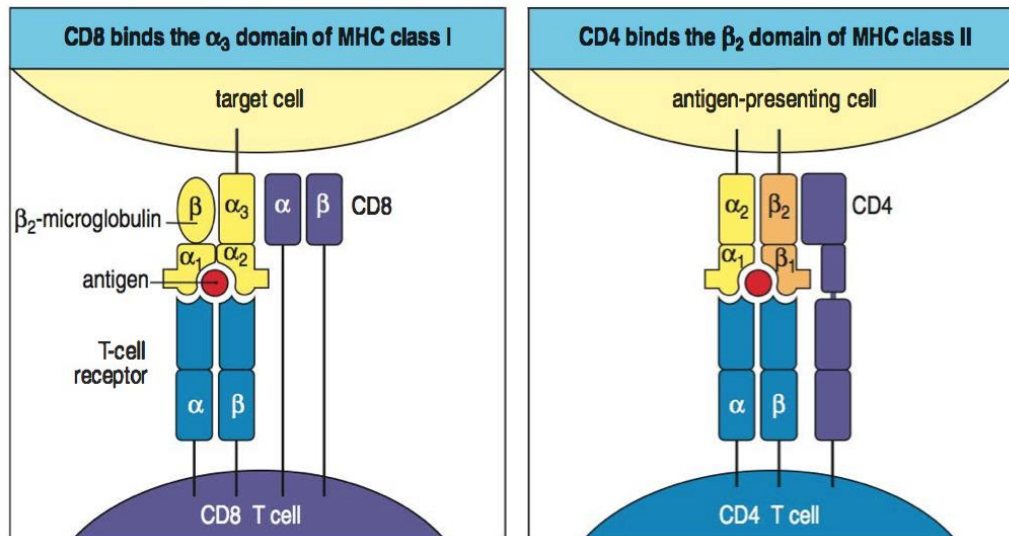


Figure 5.13



peptide antigénique

Figure 5.15

Les molécules du CMH de classe I et II

* Chez l'homme: human leucocyte antigen (HLA) complex

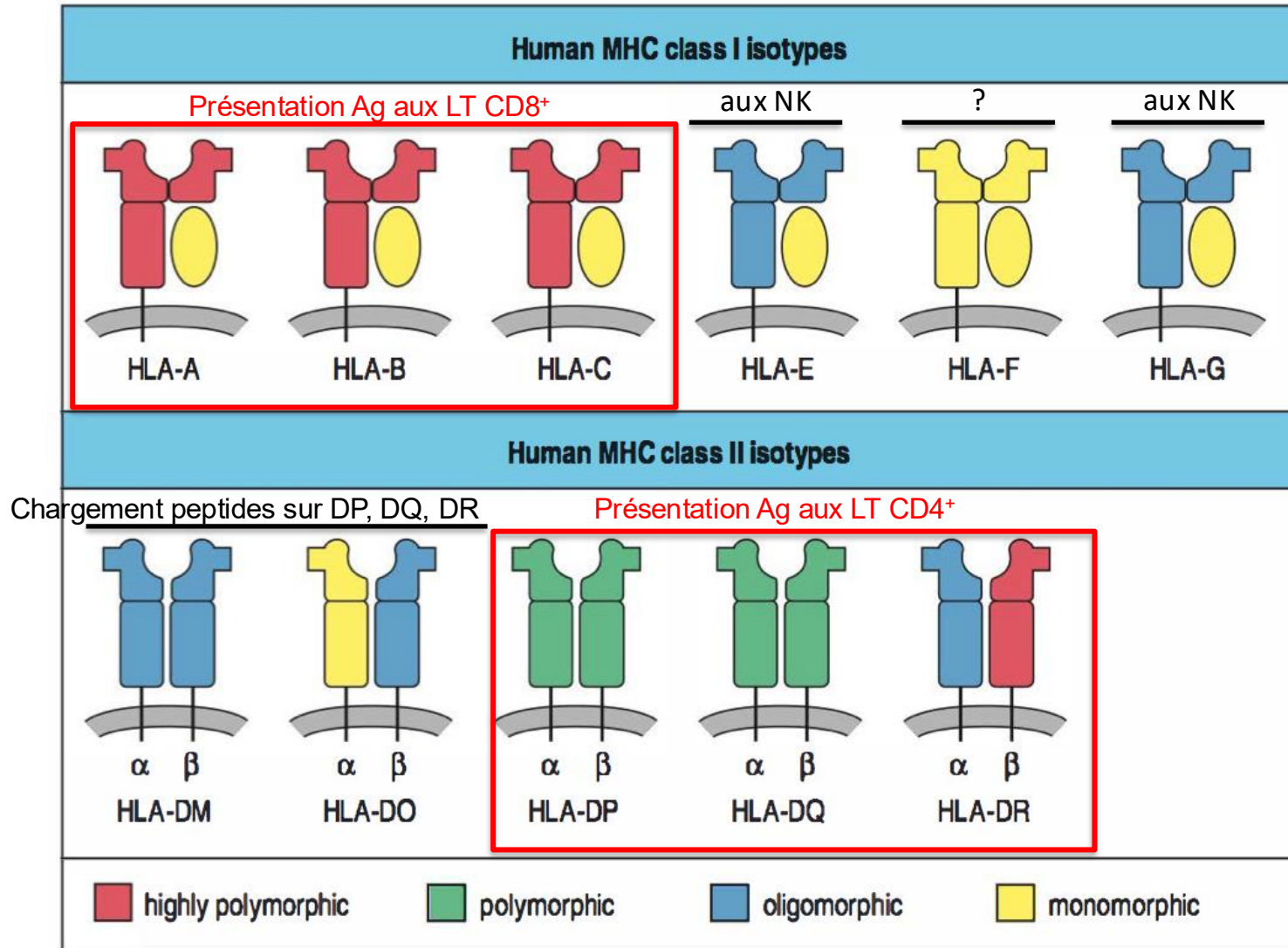
| | CMH classe I | CMH classe II |
|---------------|-------------------------|----------------------------|
| Loci humains: | HLA-A HLA-B HLA-C | HLA-DP HLA-DQ HLA-DR |

* **La diversité CMH** : pouvoir présenter une grande diversité de peptides différents aux lymphocytes T

→ différents gènes codent pour les molécules du CMH : **polygénique (famille de gènes)**

→ différentes formes d'un gène (→ différents allèles) : **polymorphiques**

Polymorphisme des molécules CMH de classe I et II



Combinaison de différents allèles HLA = haplotype

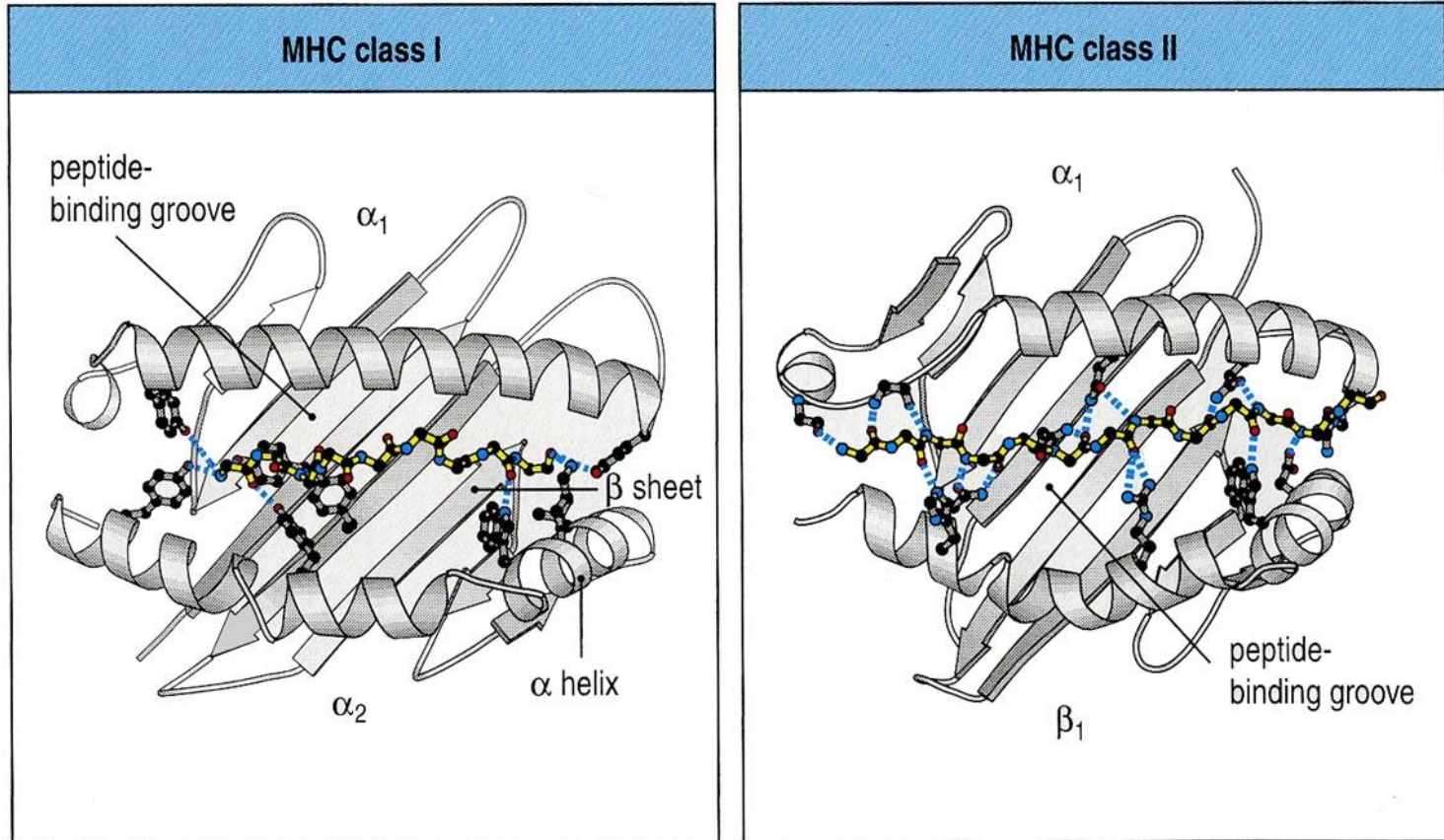
Figure 5.28

Polymorphisme des molécules CMH de classe I et II

| HLA polymorphism | | |
|------------------|--------------|---------------------|
| MHC class | HLA locus | Number of allotypes |
| MHC class I | A | 506 |
| | B | 872 |
| | C | 274 |
| | E | 3 |
| | F | 4 |
| | G | 10 |
| | MHC class II | DMA |
| DMB | | 7 |
| DOA | | 3 |
| DOB | | 4 |
| DPA1 | | 15 |
| DPB1 | | 114 |
| DQA1 | | 25 |
| DQB1 | | 66 |
| DRA | | 2 |
| DRB1 | | 466 |
| DRB3 | | 37 |
| DRB4 | | 7 |
| DRB5 | | 15 |

Combinaison de différents allèles HLA = 1 haplotype

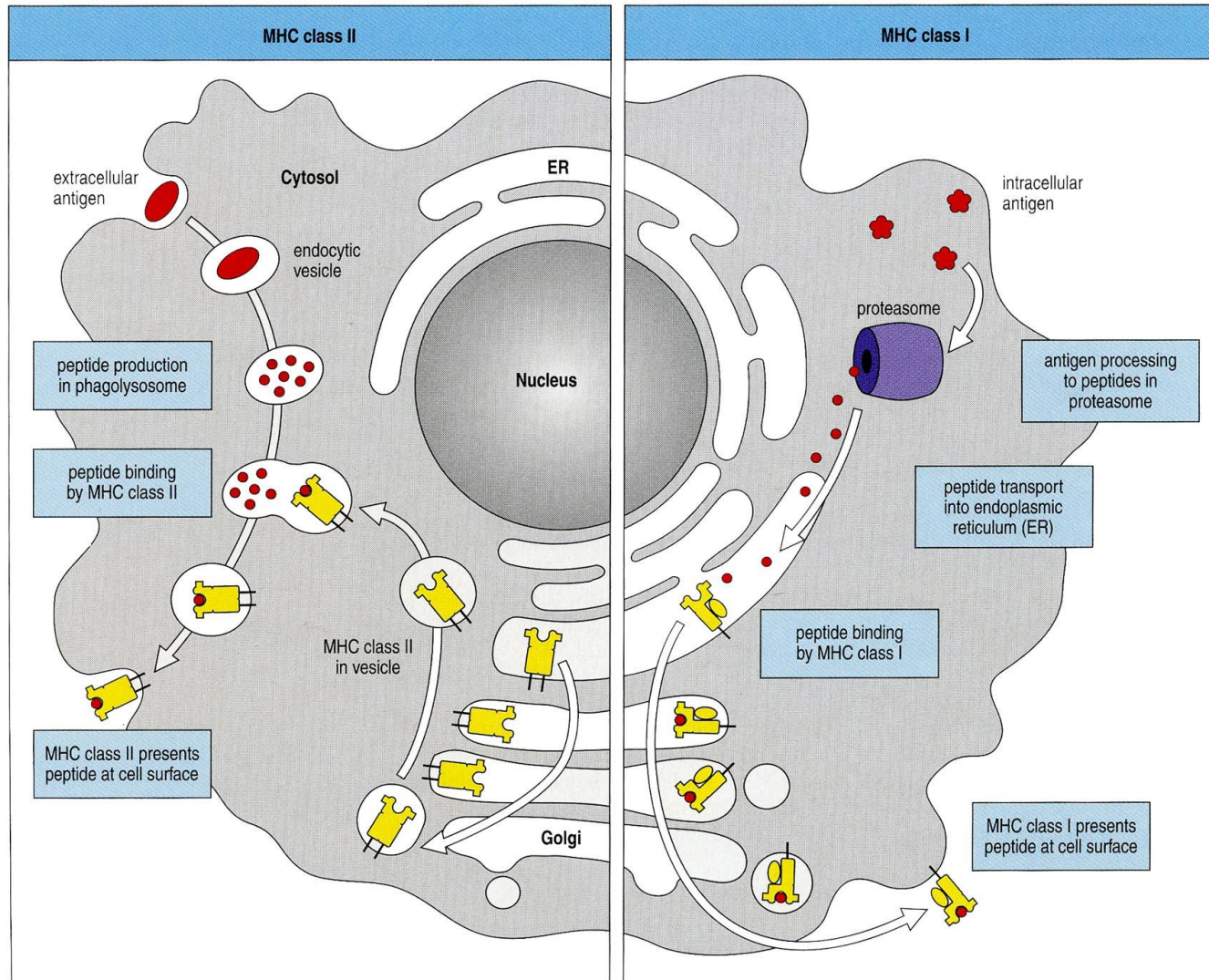
Présentation des peptides par les molécules du CMH de classe I et II



Peptides : 8-10 acides aminés

13-25 acides aminés

Origine des peptides présentés par les molécules CMH de classe I et II



Peptides d'origine:

exogène

endogène

Figure 5.27

Molécules CMH de classe I et II : expression sur différents types cellulaires

| Tissue/cell | MHC | |
|--------------------------|---------|----------|
| | class I | class II |
| Hematopoietic | | |
| T cells | +++ | +* |
| B cells | +++ | +++ |
| Macrophages | +++ | ++ |
| Dendritic cells | +++ | +++ |
| Neutrophils | +++ | - |
| Erythrocytes | - | - |
| Non-hematopoietic | | |
| Thymic epithelium | + | +++ |
| Liver hepatocytes | + | - |
| Kidney epithelium | + | - |
| Brain | + | - † |

cellules présentatrices d'antigène (CPA)

*chez l'homme, fonction méconnue

Figure 5.25

Les lymphocytes T reconnaissent un peptide du non-soi
présenté par des molécules du CMH du soi
= restriction CMH

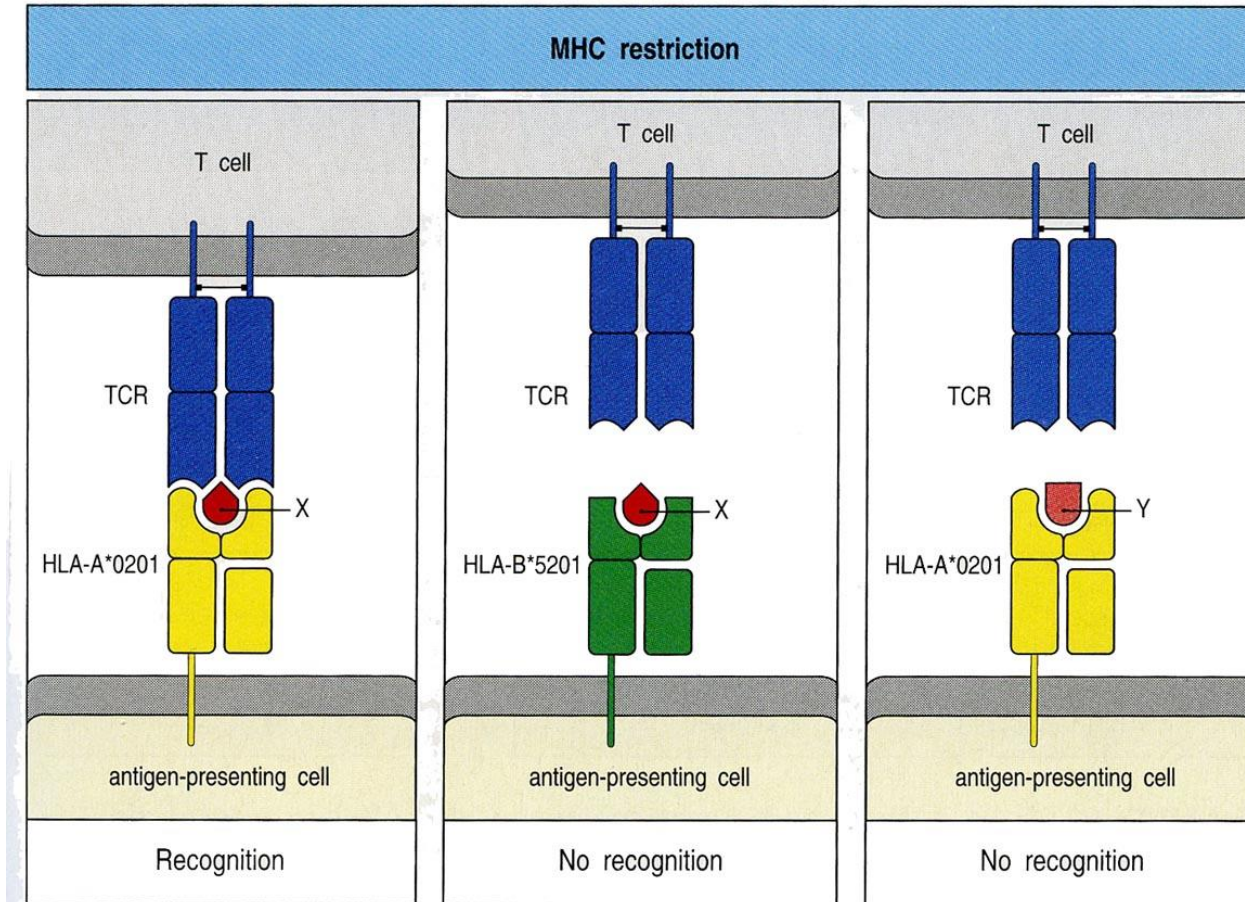


Figure 5.35

Prix Nobel 1996: Rolf Zinkernagel (Zurich, CH) and Peter Doherty (USA) “for their discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defense”

Exceptions, pathologies : Autoimmunité, allereactions (cours Jean Villard)

Réponse des lymphocytes T

Les lymphocytes T naifs sont localisés dans les organes lymphoïdes secondaires

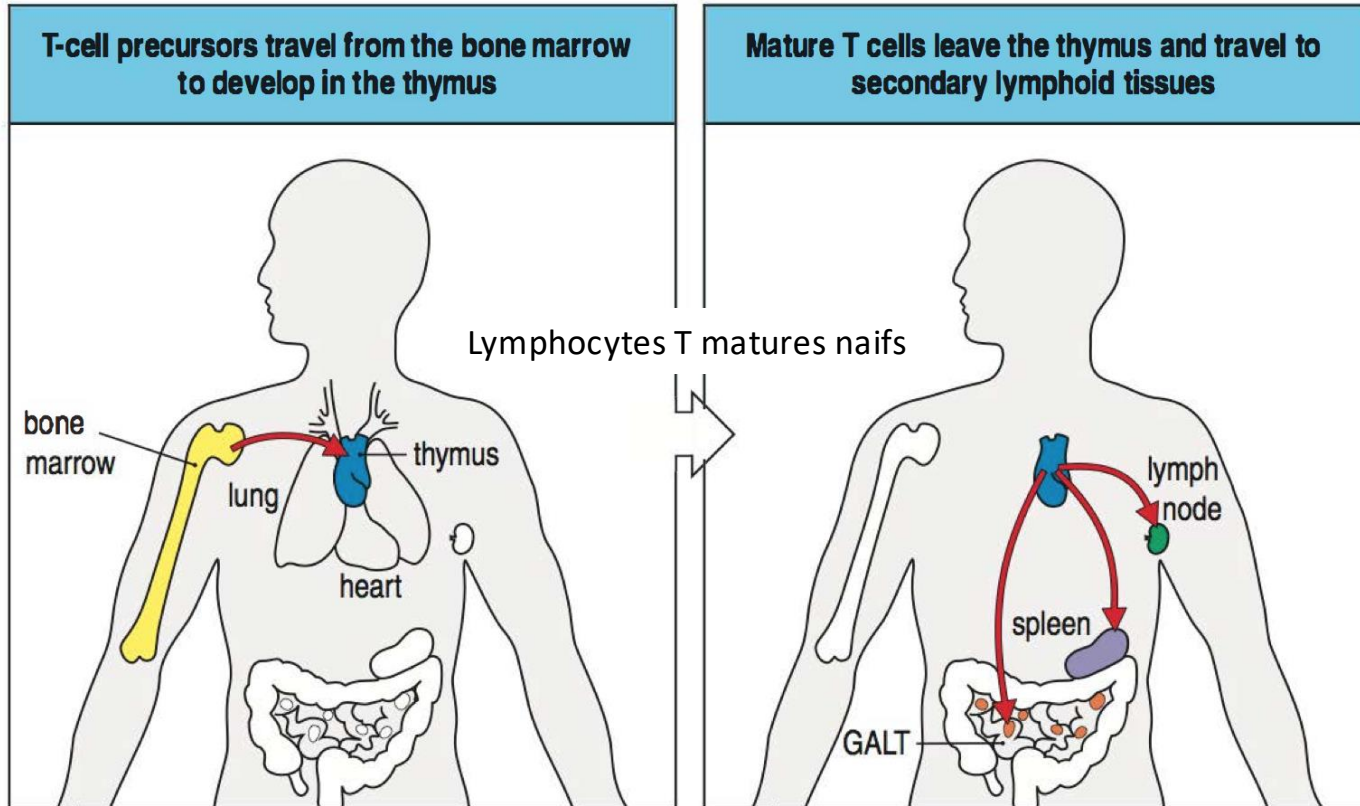


Figure 7.1

Initiation : les cellules dendritiques (DC) capturent l'antigène et migrent dans les ganglions lymphatiques

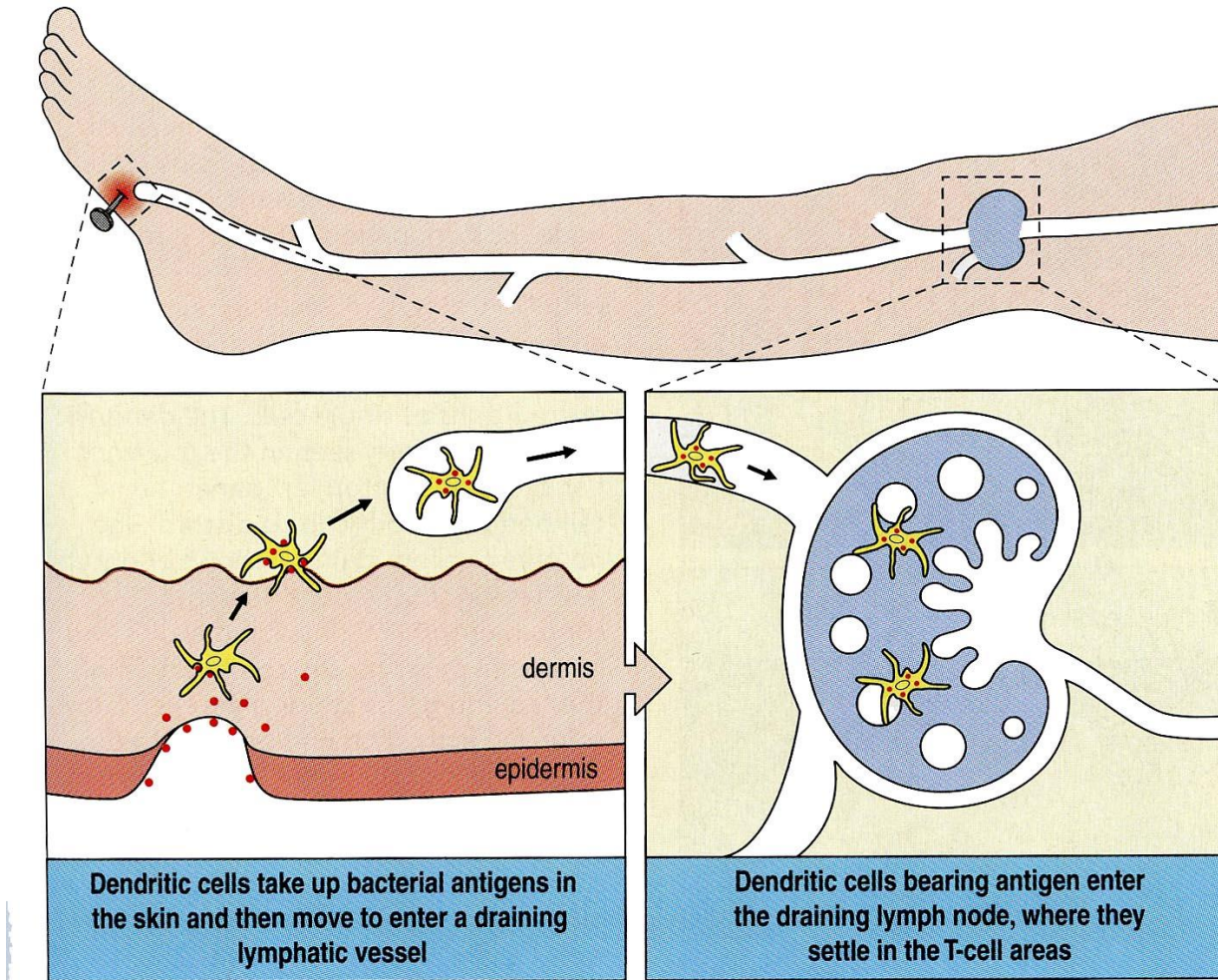
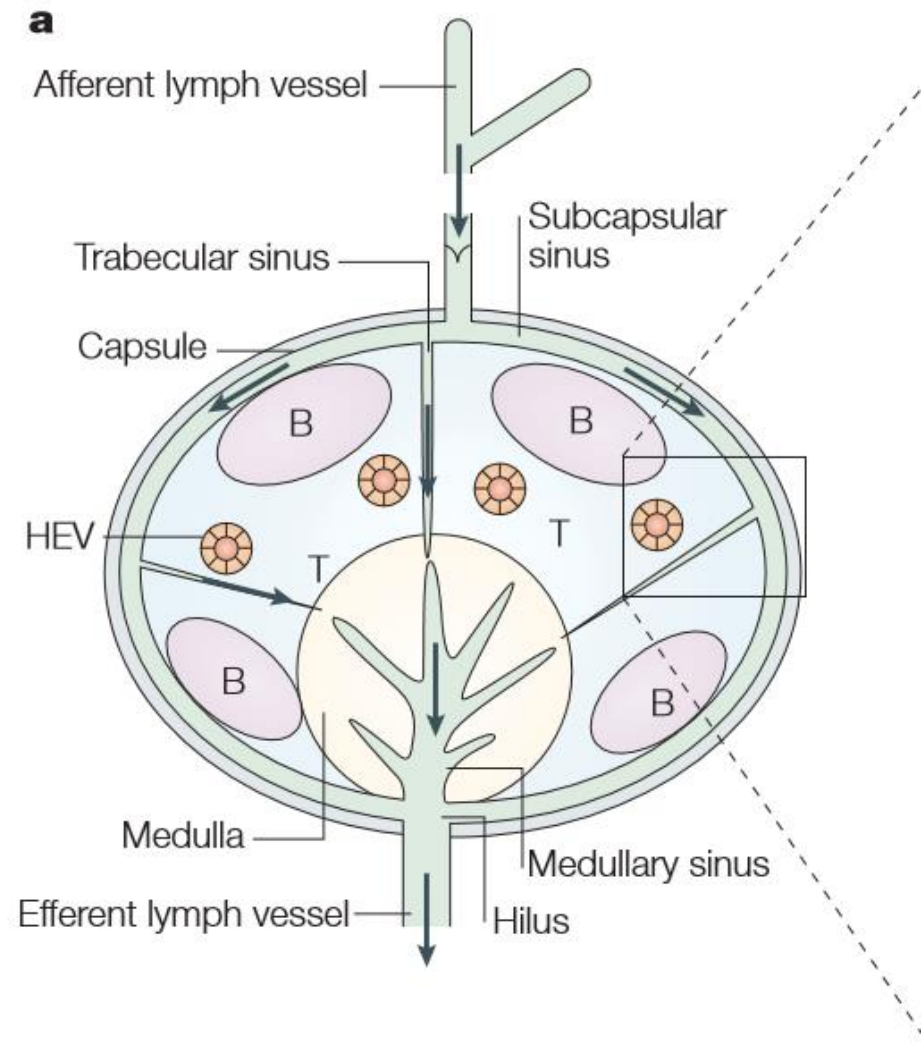


Figure 8.1

Rencontre entre la DC et le lymphocyte T naif: dans le ganglion lymphatique



HEV: high endothelial veinules

Rencontre entre la DC et le lymphocyte T naif: dans le ganglion lymphatique

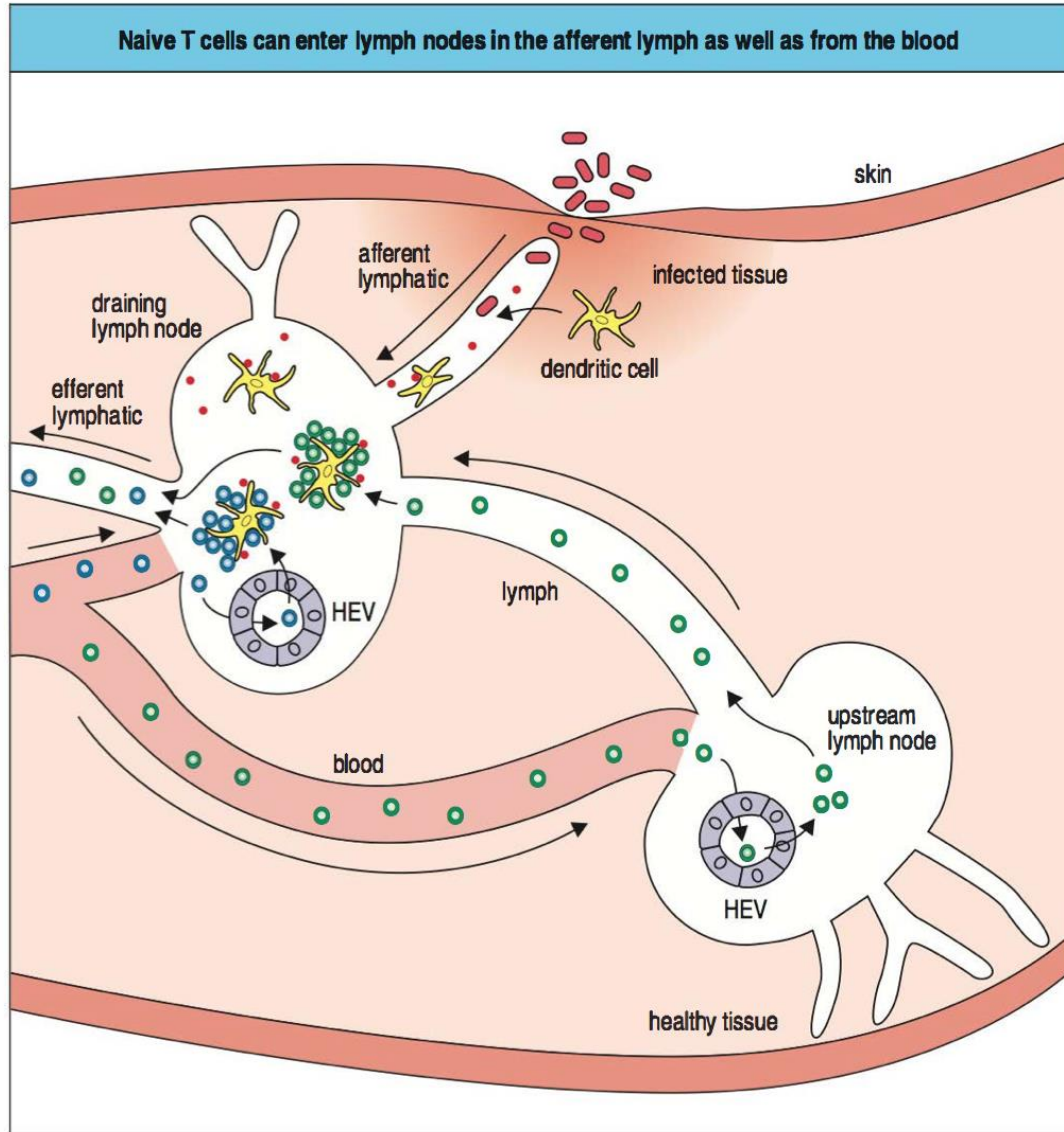
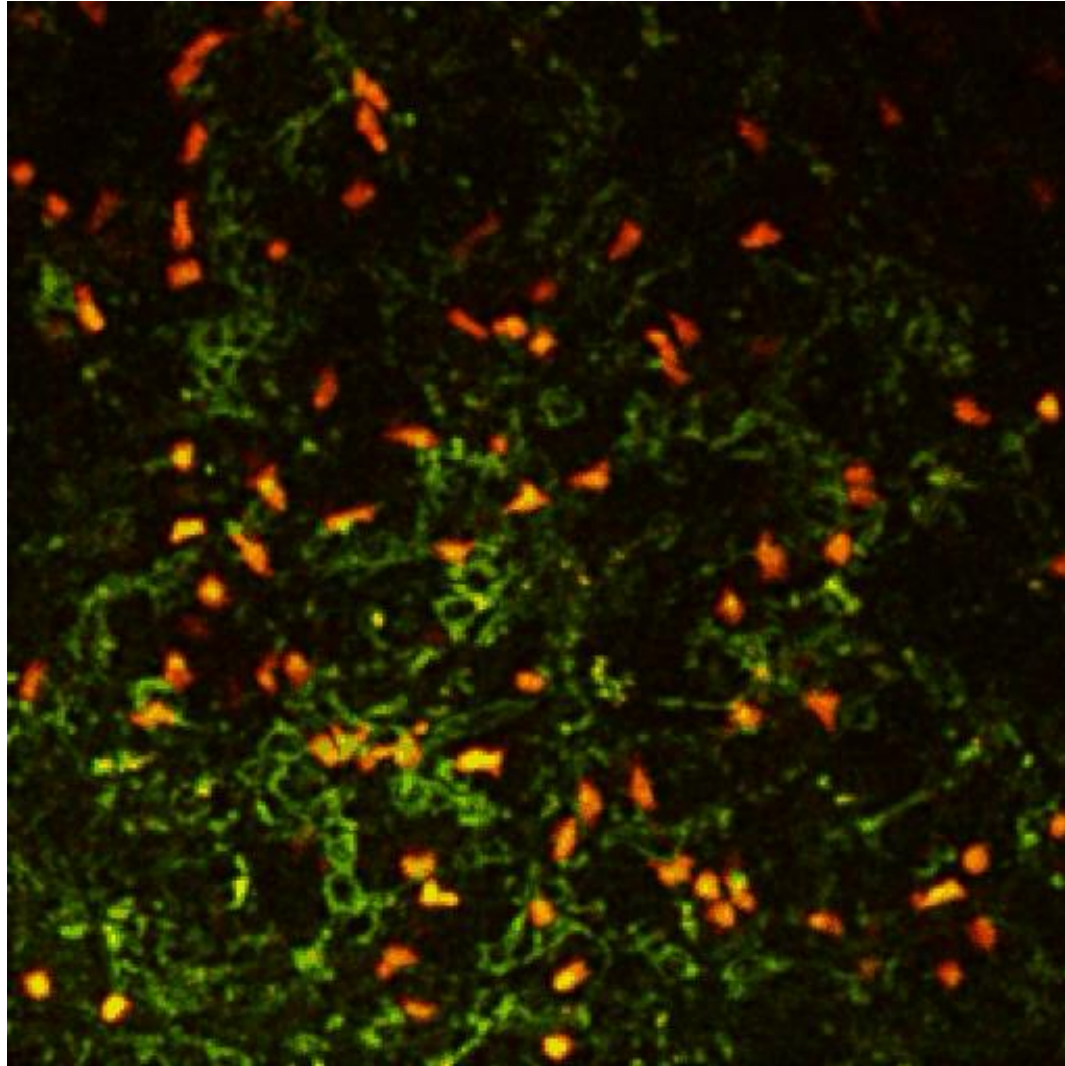


Figure 8.5

Rencontre entre la DC et le lymphocyte T naif: dans le ganglion lymphatique



DC
(vitesse: 2-3 μ m/min)

Lymphocyte T naif
(vitesse \approx 12 μ m/min)

Ganglion lymphatique intact, zone des lymphocytes T (30 min, accélération 400x)

Rencontre entre la DC et le lymphocyte T naif: dans le ganglion lymphatique

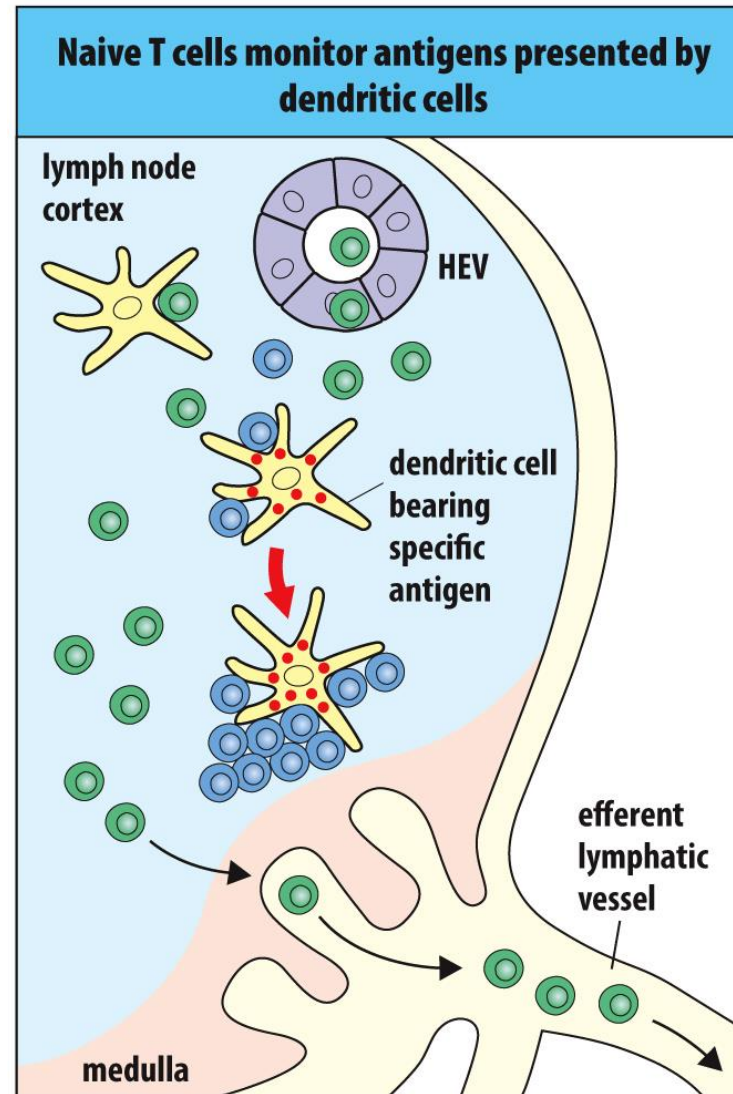
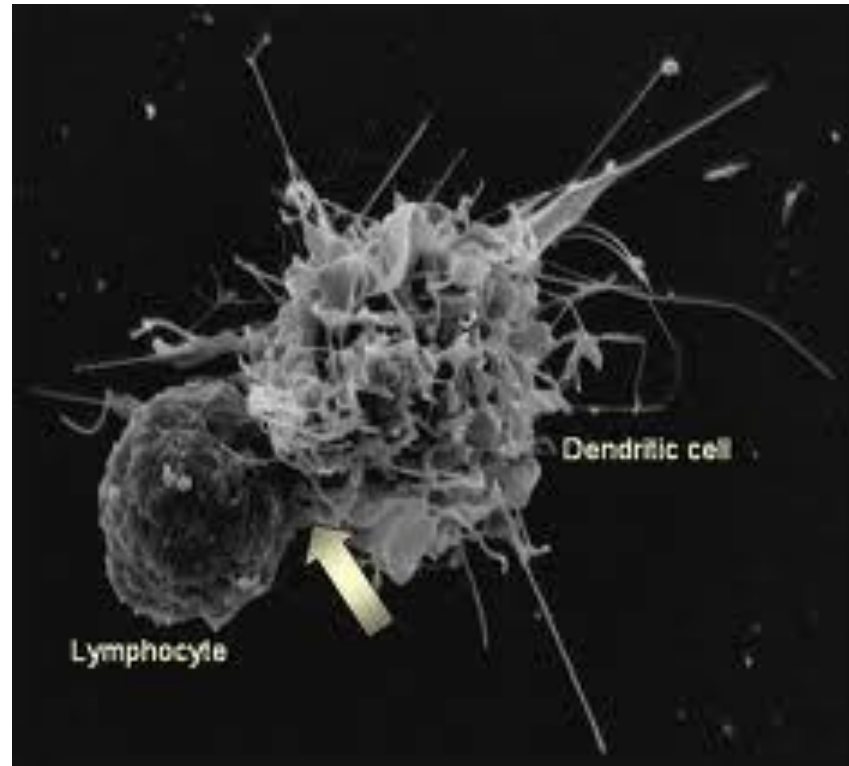


Figure 8.4 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 8.4

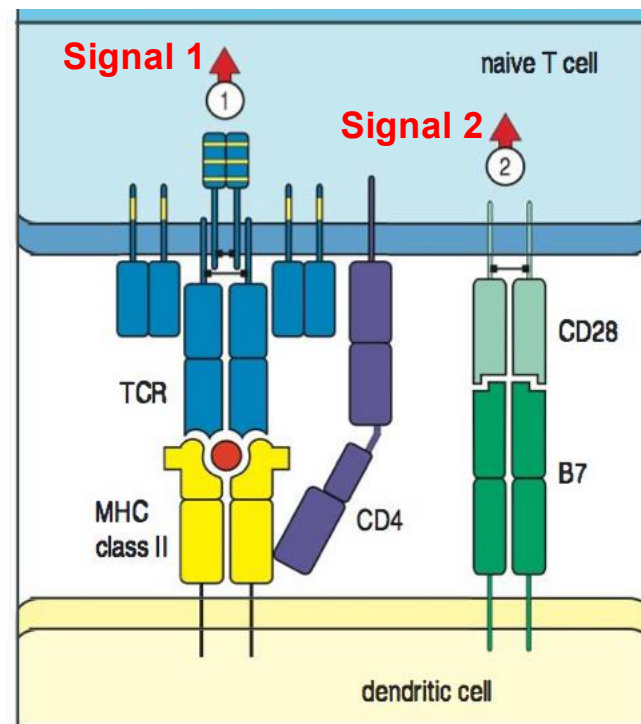
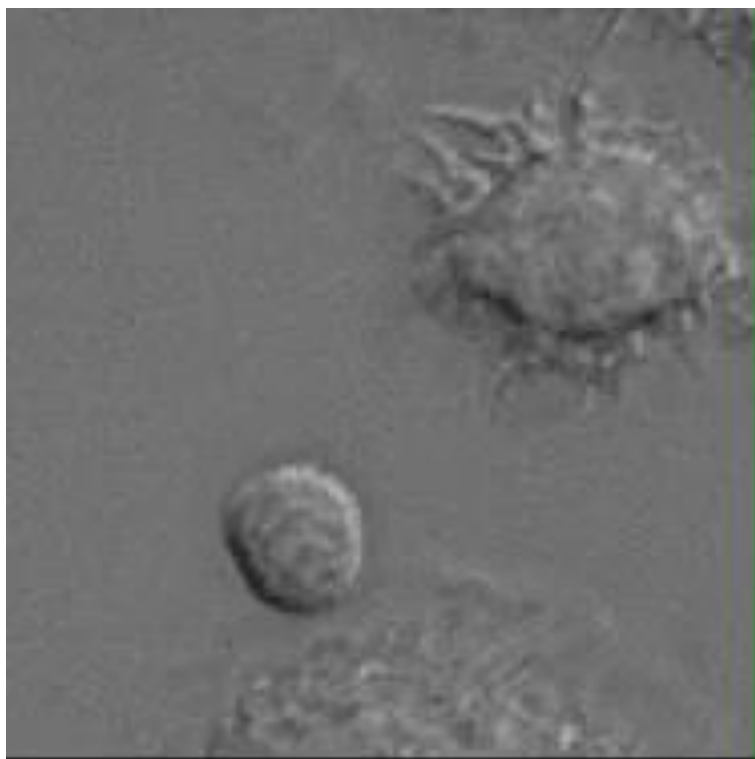
Interaction entre la DC et le lymphocyte T naif



« **Synapse Immunologique** »
= interaction spécifique de l'antigène

Interaction entre la DC et le lymphocyte T naif

Signaux de transduction
aux lymphocytes T



Synapse immunologique

complexes peptide-MHC: **Signal 1** → TCR
B7 (costimulation): **Signal 2** → CD28

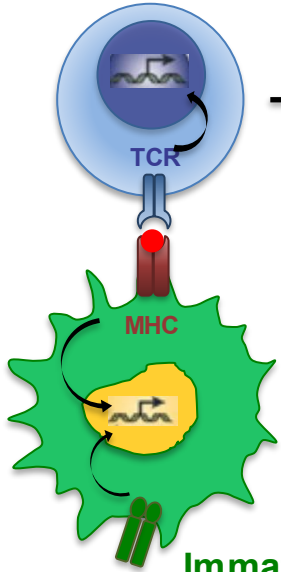


Activation et expansion des lymphocytes T

Activation des lymphocytes T

Lymph node

Pathogen-specific naive T cell

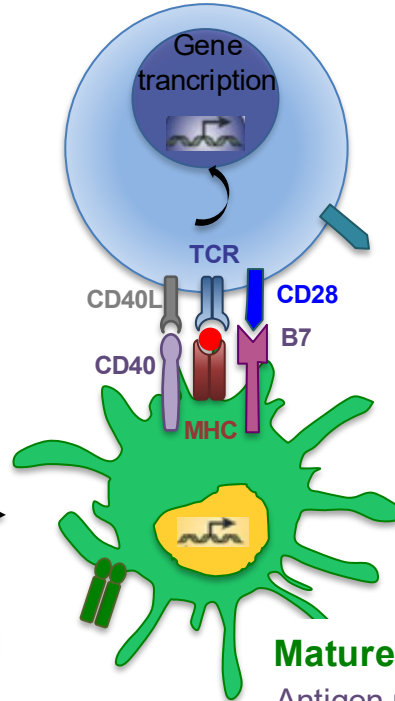


Activation

1-2 days

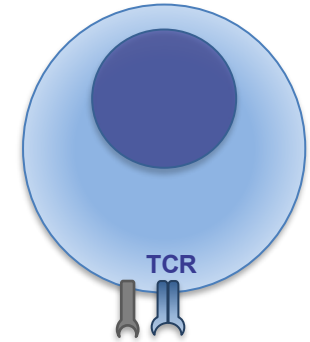
Maturation

Activated T cell



Differentiation

Effector T cell



CD8⁺ T cells
→ cytotoxic T lymphocytes

CD4⁺ T cells
→ different Thelper functions

Immature dendritic cell

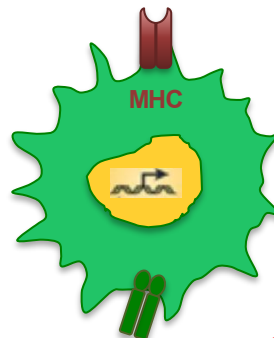
Antigen uptake and processing

Mature dendritic cell

Antigen presentation
Costimulation

MIGRATION

Tissues



UPTAKE

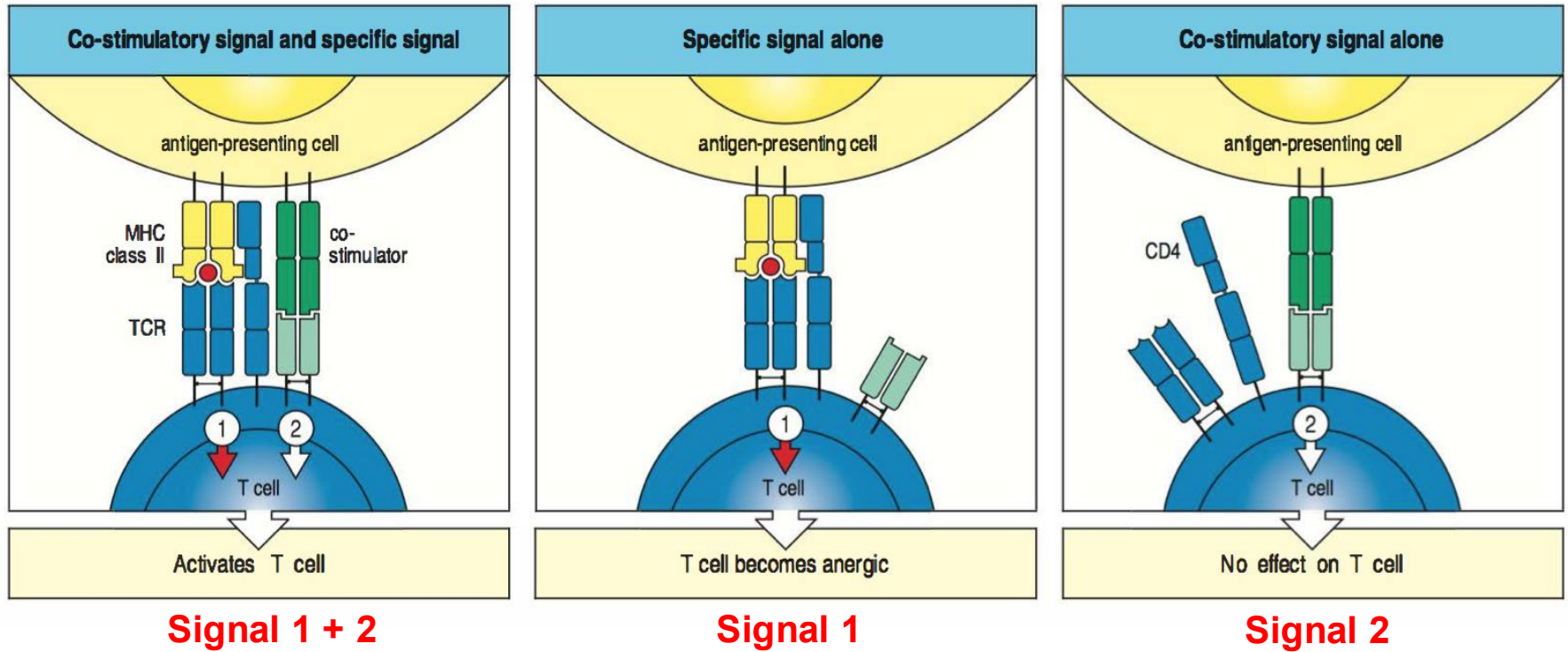


Pathogen recognition receptor (PRR):
= Danger Sensors

Reconnaissance des pathogènes (PAMP)
= Signaux de dangers

PAMP
pathogen associated
molecular pattern

Interaction entre la DC et le lymphocyte T



(implication dans la tolérance vis à vis des antigènes du soi)

Les fonctions principales des lymphocytes T effecteurs

| CD8 T cells | | CD4 T cells | | | | |
|--|-----------------------------|--|---|---|--|--|
| Cytotoxic T cells | | T _H 1 cells | T _H 2 cells | T _{FH} cells | T _H 17 cells | T regulatory cells (T _{reg}) |
| Cytotoxins | Cytokines | Cytokines | Cytokines | Cytokines | Cytokines | Cytokines |
| perforin granzymes granulysin serglycin | IFN- γ LT IL-2 | IFN- γ GM-CSF TNF- α LT IL-2 | IL-4 IL-5 IL-10 IL-13 TGF- β | IL-21 IL-4 IFN- γ | IL-17 IL-21 IL-22 IL-26 | TGF- β IL-10 IL-35 |
| Kill virus-infected cells | | Help macrophages to suppress intracellular infections | Help basophils, mast cells, eosinophils, and B cells respond to parasite infections | Help B cells become activated, switch isotype, and increase antibody affinity | Enhance the neutrophil response to fungal and extracellular bacterial infections | Suppress the activities of other effector T-cell populations |

Figure 8.21 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

T_H = Thelper
 T_{FH} = T follicular helper

CD8⁺ T cells : IFN- γ * inhibe la réplication virale
 * contribue à l'activation des macrophages

Figure 8.27

Fonction principale des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques: élimination des cellules infectées

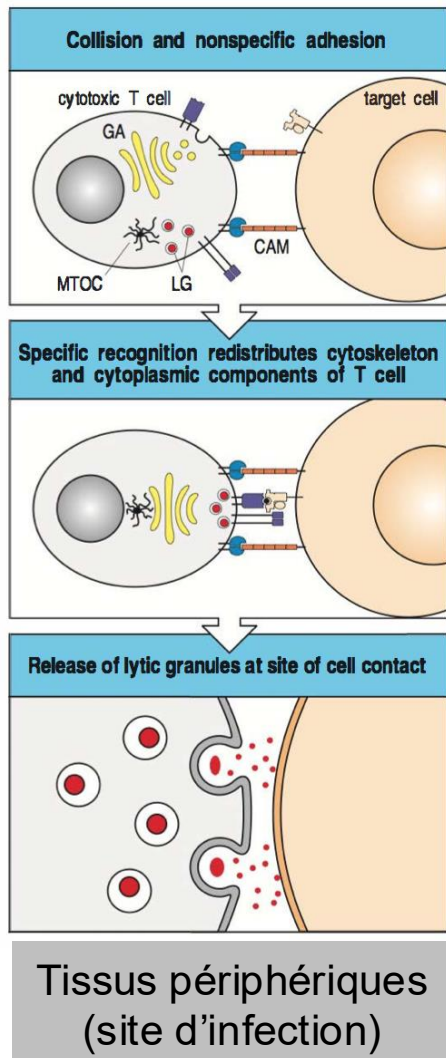
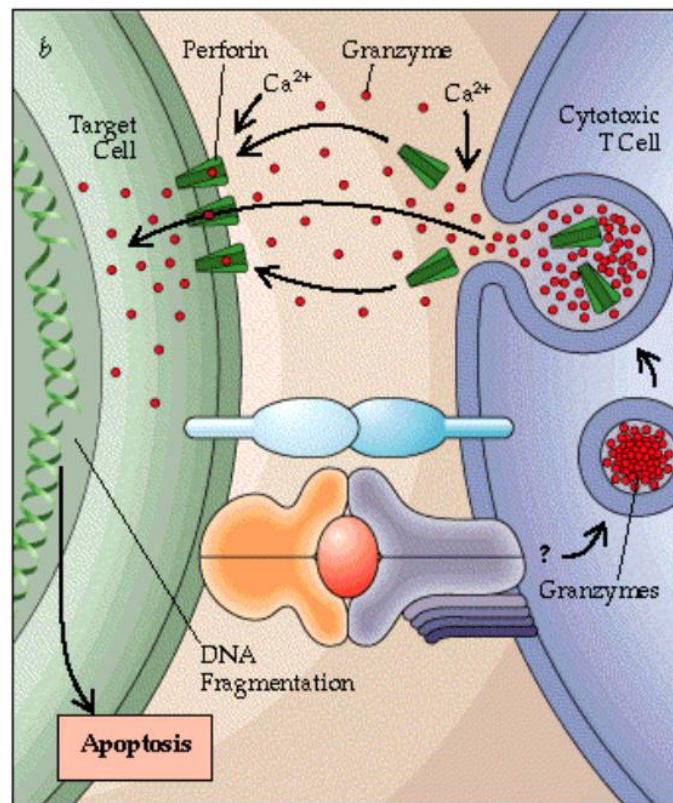
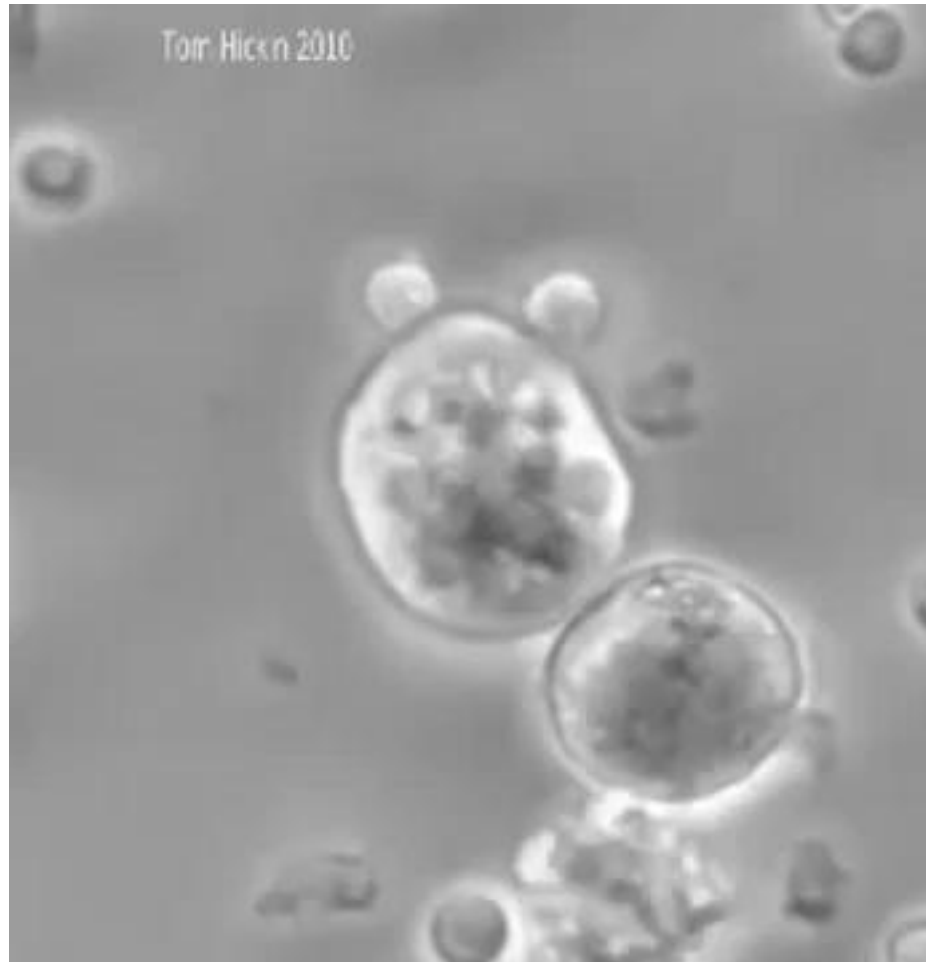


Figure 8.23



- Synapse immunologique (spécifique de l'antigène)
- Relargage **perforine /granzyme**

Fonction principale des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques: **élimination des cellules infectées**



Apoptose de la cellule cible

Lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques = serial killers

Lyse rapide
(quelques minutes)

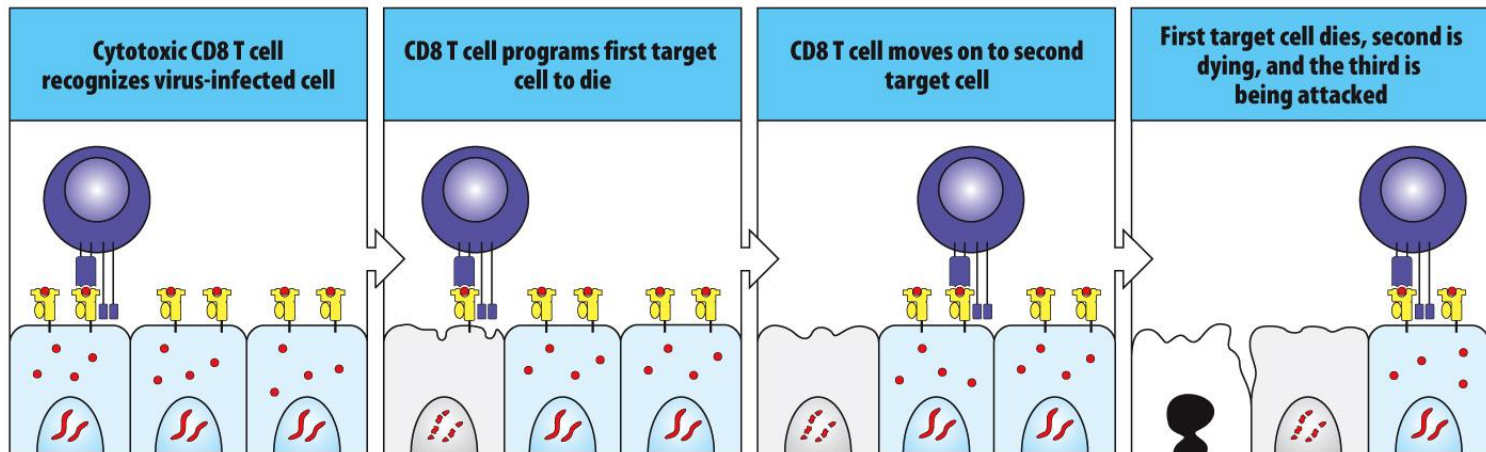
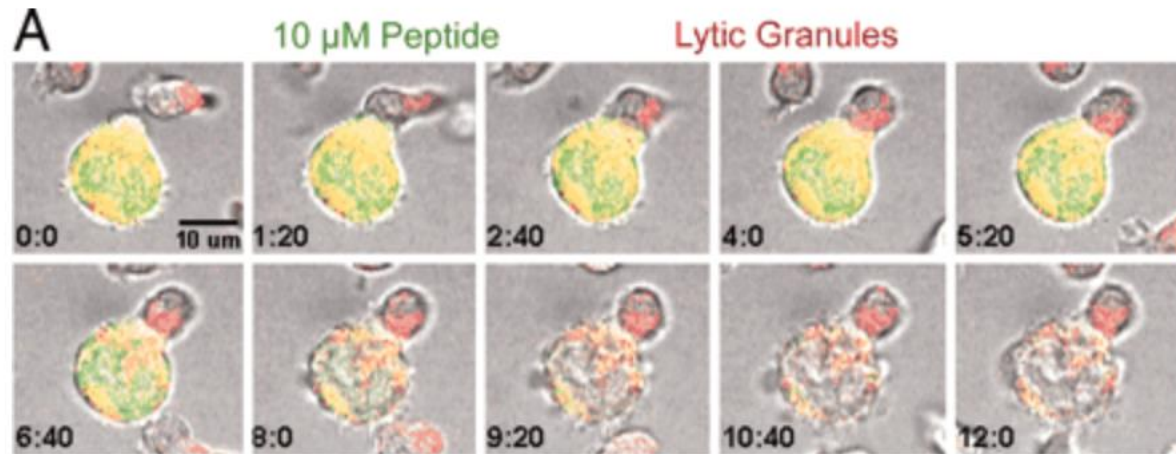
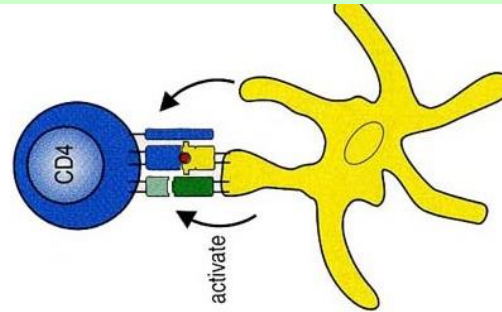


Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 8.24

Les fonctions principales des lymphocytes T CD4⁺



+ Cytokines polarisantes (signal 3)

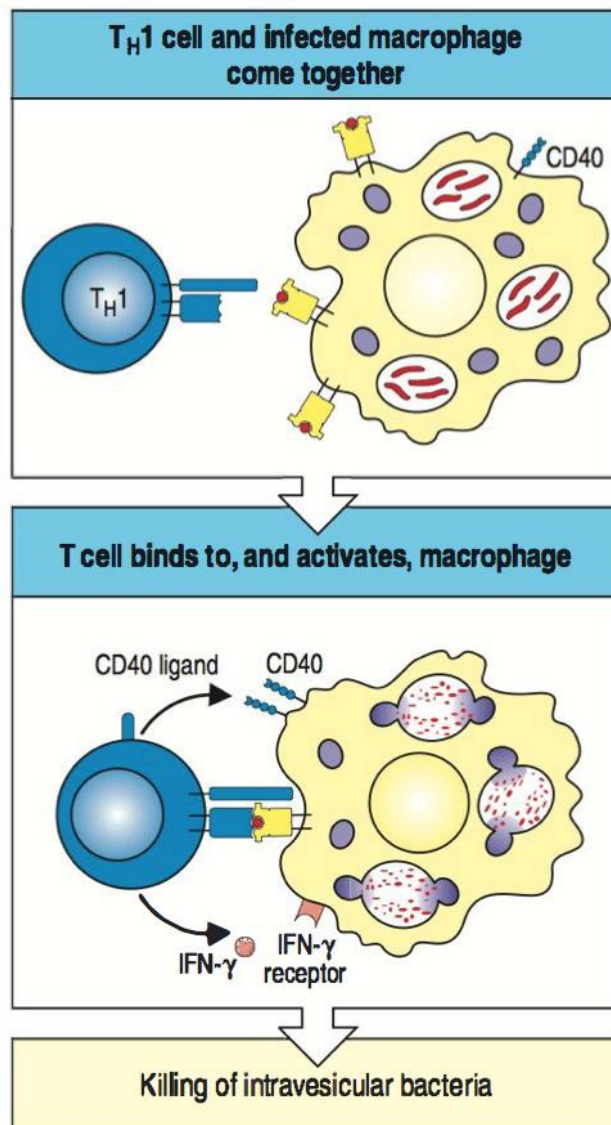
| CD4 T cells | | | | |
|--|---|---|--|--|
| T _H 1 cells | T _H 2 cells | T _{FH} cells | T _H 17 cells | T regulatory cells (T _{reg}) |
| Cytokines | Cytokines | Cytokines | Cytokines | Cytokines |
| IFN- γ GM-CSF TNF- α LT IL-2 | IL-4 IL-5 IL-10 IL-13 TGF- β | IL-21 IL-4 IFN- γ | IL-17 IL-21 IL-22 IL-26 | TGF- β IL-10 IL-35 |
| Help macrophages to suppress intracellular infections | Help basophils, mast cells, eosinophils, and B cells respond to parasite infections | Help B cells become activated, switch isotype, and increase antibody affinity | Enhance the neutrophil response to fungal and extracellular bacterial infections | Suppress the activities of other effector T-cell populations |

Figure 8.27

Lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires Th1

Activation des macrophages

Th1: IFN- γ



Tissus périphériques
(site d'infection)

Figure 8.27

Lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires T_{FH} (Follicular Helper) Activation des lymphocytes B

Ganglions lymphatiques

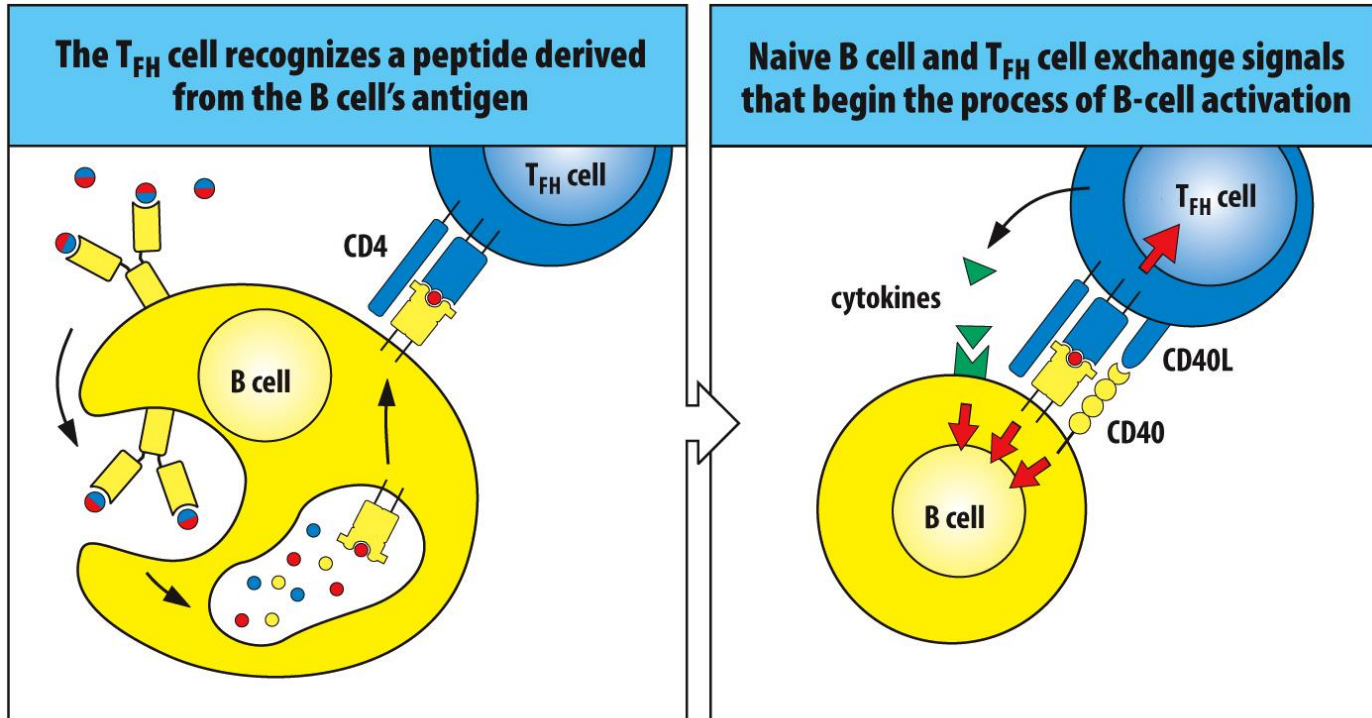


Figure 8.28 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 8.28

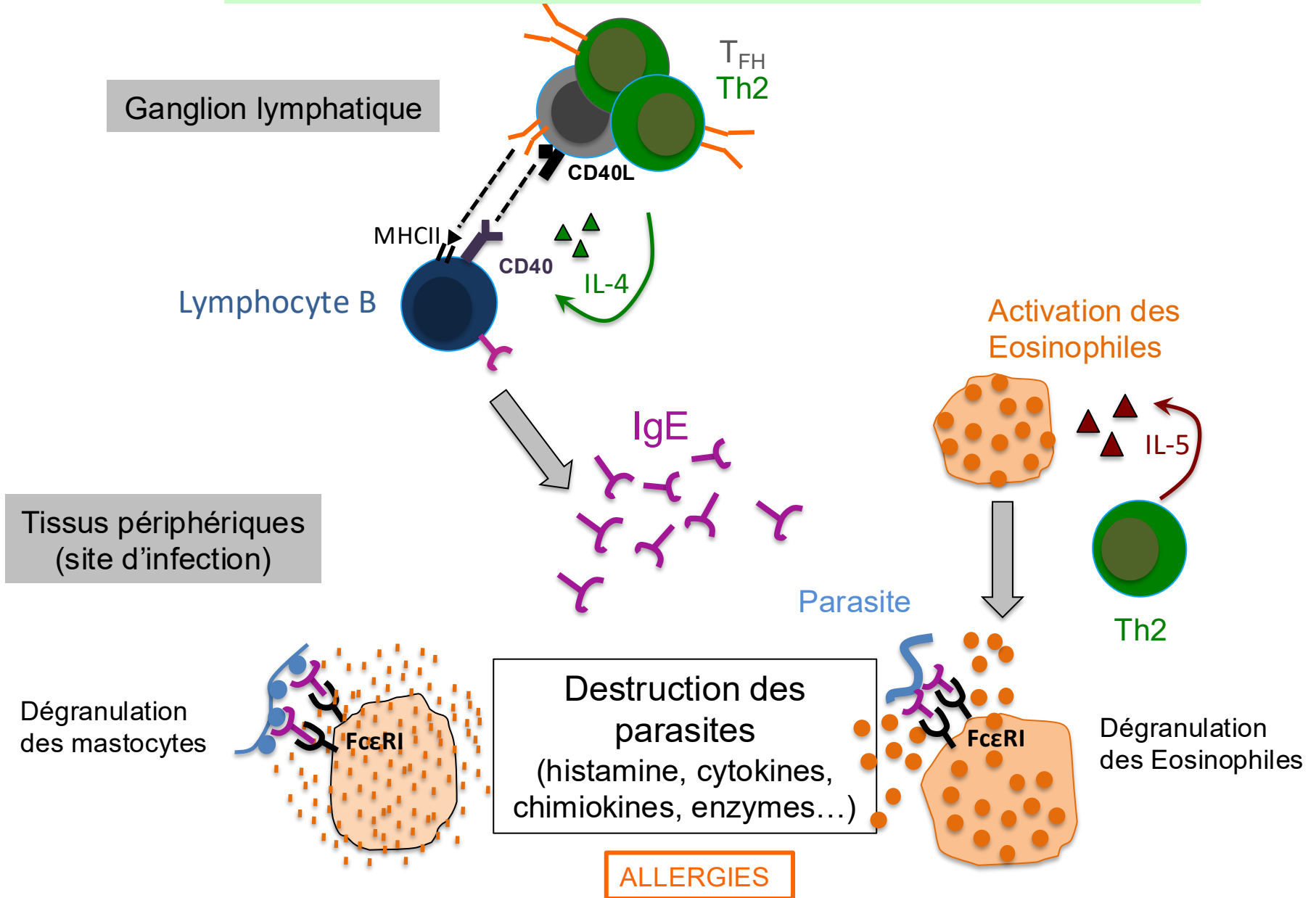
→ Production d'anticorps
(immunoglobulines: Ig)

Switch isotypique / maturation d'affinité
Lymphocytes B mémoires

(voir cours Lymphocytes B)

Lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires Th2

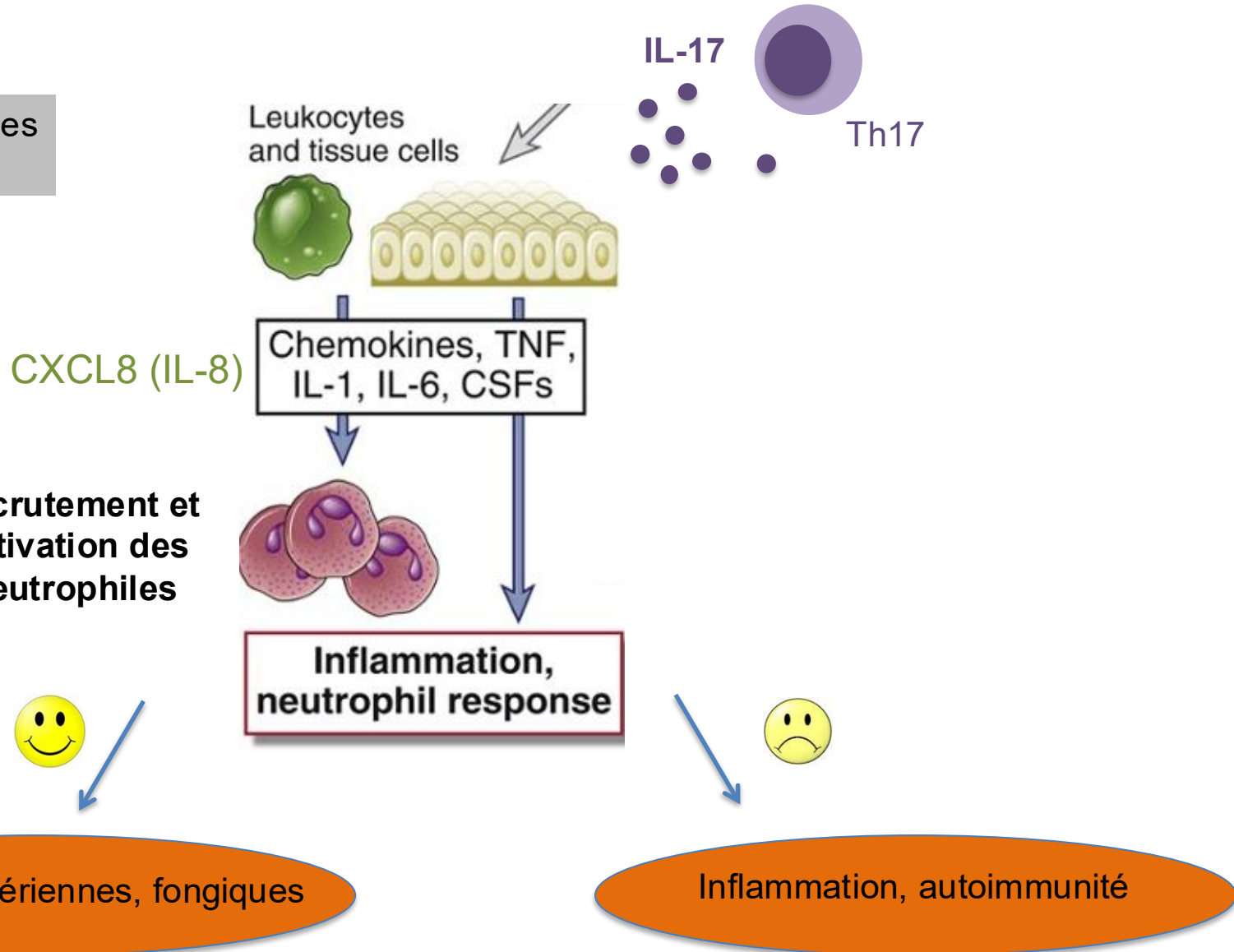
Réponses antiparasitaires et allergies



Lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires Th17

Médiateurs de l'inflammation

Tissus périphériques
(site d'infection)



Lymphocytes T CD4⁺ régulateurs (Treg) Inhibition des lymphocytes T autoréactifs

Ganglions lymphatiques

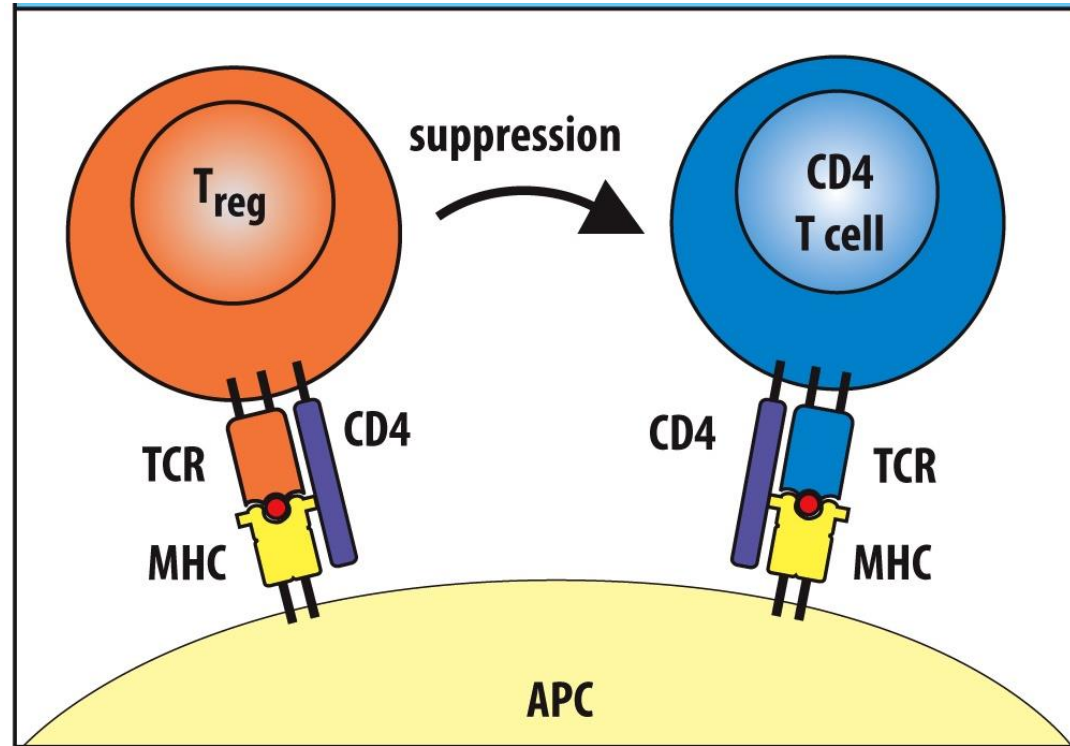


Figure 7.19 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

+ Tissus périphériques

Figure 7.19



Treg inhibent les lymphocytes T autoréactifs qui ont échappé à la tolérance centrale dans le thymus

