

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

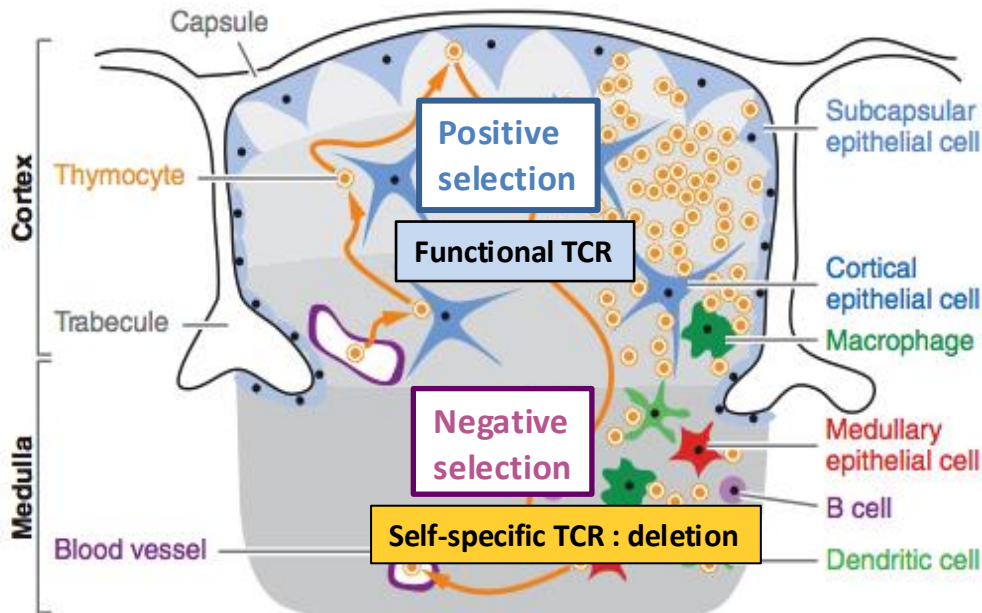
- *Développement des lymphocytes B (O. Hartley)*
- Activation des lymphocytes B
- Production d'anticorps
Centre germinatif : switch isotypique et mutations hypersomatiques
- Fonctions des anticorps

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

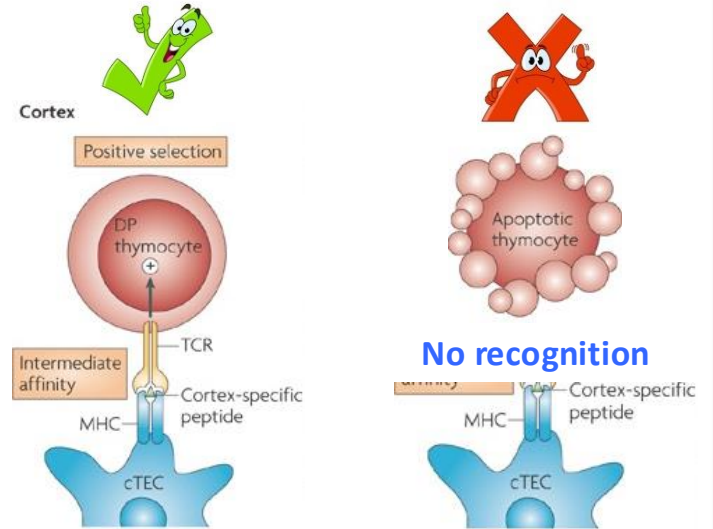
Tolérance des lymphocytes T

Tolérance centrale

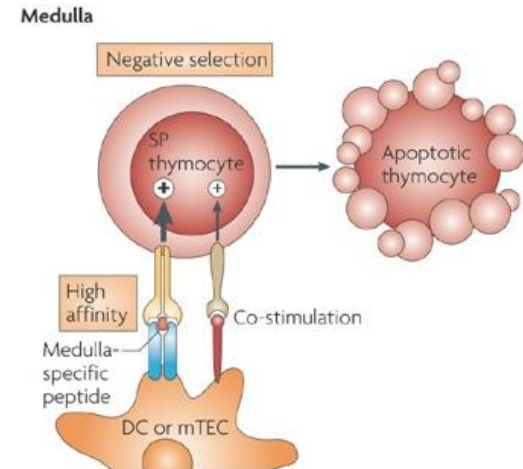
Thymus



Positive selection



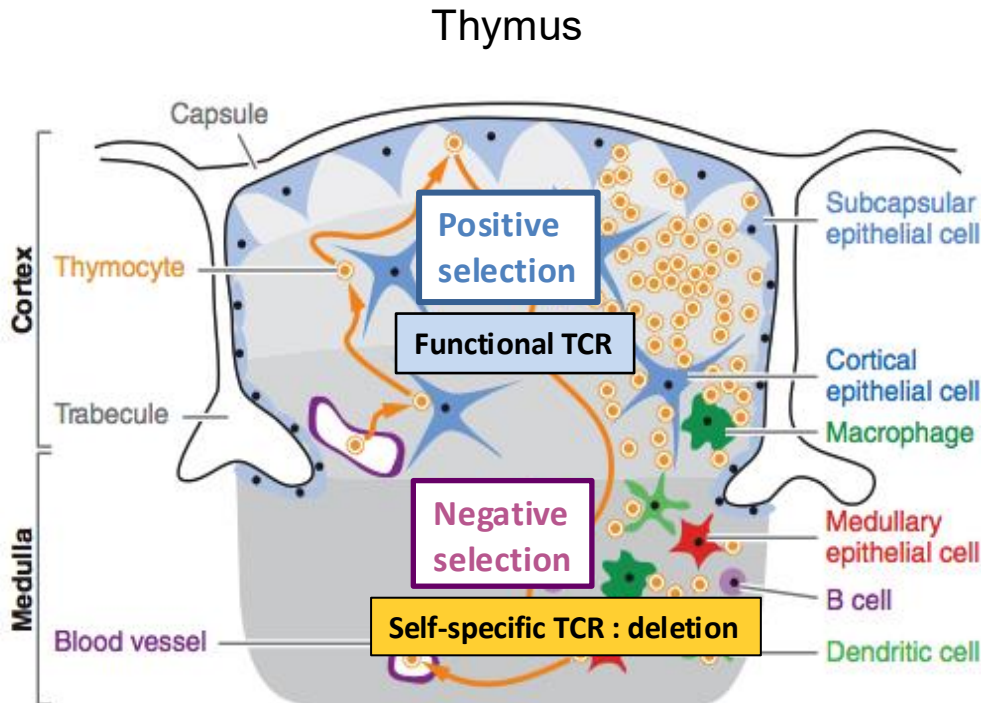
Negative selection



(mTEC: medullary epithelial cell, DC: dendritic cell)

Tolérance des lymphocytes T

Tolérance centrale



Cellules épithéliales dans la médulla du thymus
expriment des antigènes spécifiques d'organes (pancréas, cerveau, ...)
SOUS LE CONTRÔLE DE FACTEURS DE TRANSCRIPTION (ex: AIRE, autoimmune regulator)

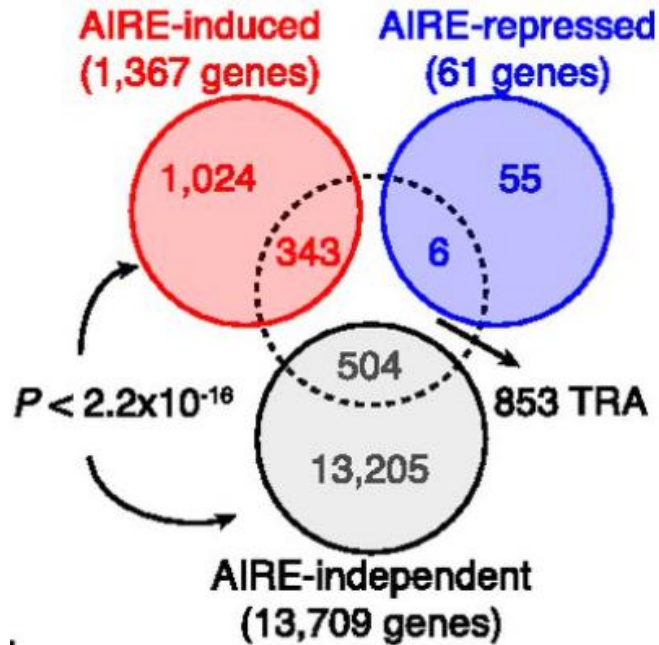
+ cellules dendritiques (provenant des tissus périphériques)



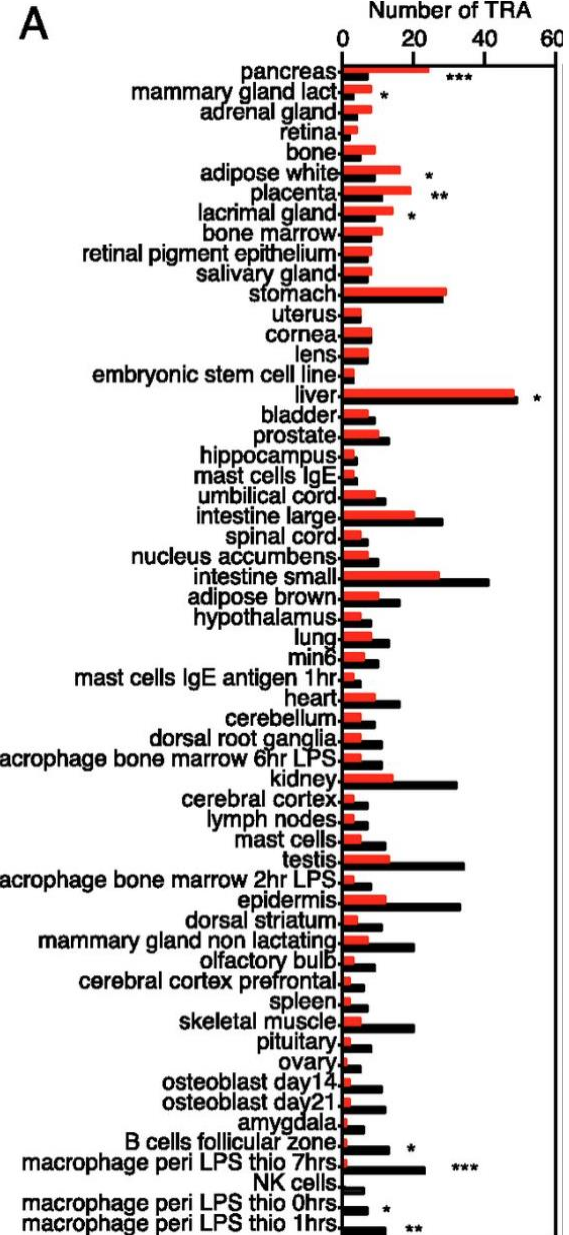
Délétion des lymphocytes exprimant un TCR reconnaissant trop fortement des peptides du soi (présentés par les molécules du CMH)

Tolérance des lymphocytes T

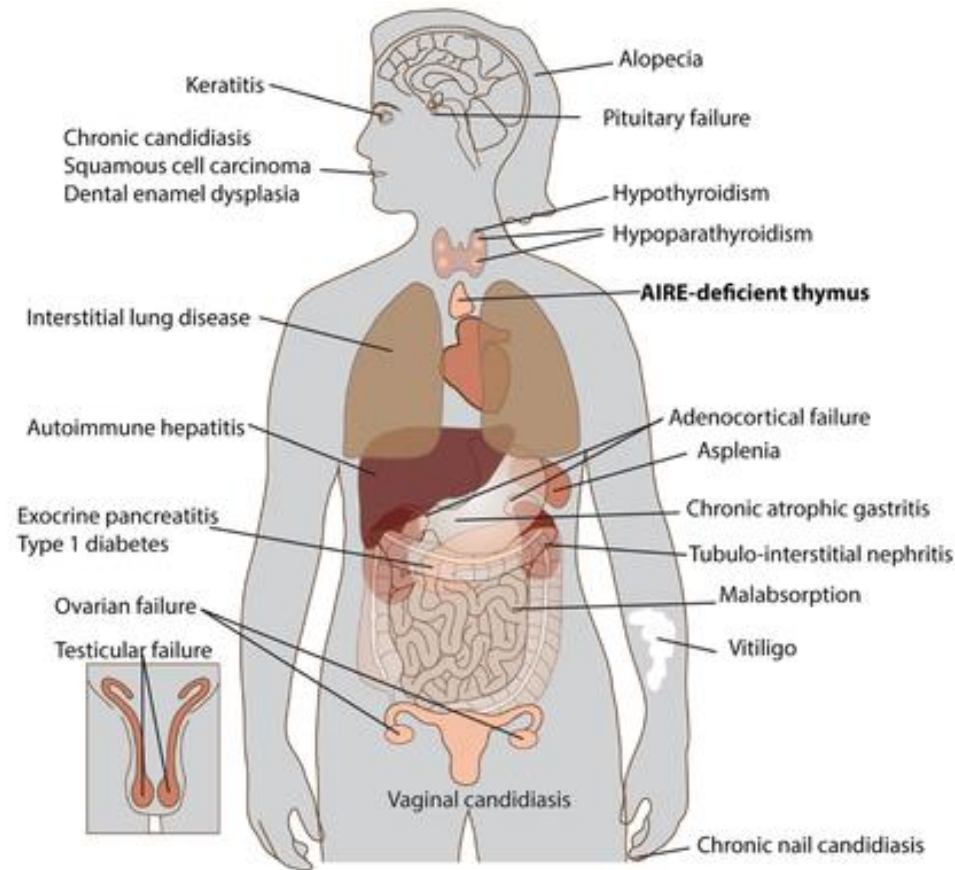
Tolérance centrale



(TRAs: tissue-restricted antigens)



Déficience en Aire



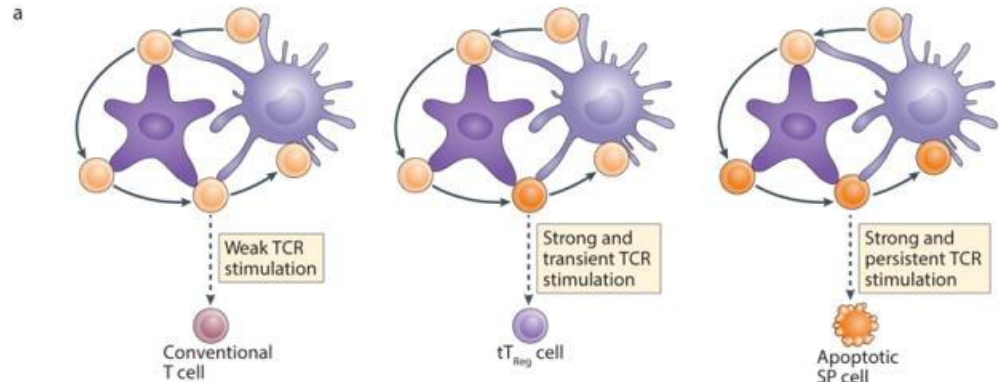
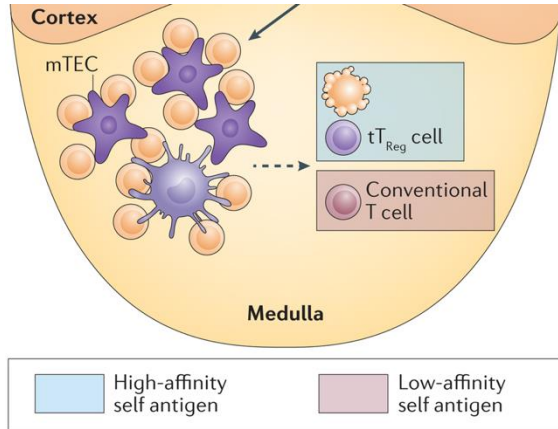
APECED patients suffer a variety of autoimmune diseases and candidiasis	
Symptom	Frequency in Finnish patients (%)
Endocrine glands	
Hypoparathyroidism	85
Adrenal failure	72
Ovarian failure	60
Insulin-dependent diabetes mellitus	18
Testicular atrophy	14
Parietal cell atrophy	13
Hypothyroidism	6
Other tissues	
Candidiasis	100
Dental enamel hypoplasia	77
Nail dystrophy	52
Tympanic membrane calcification	33
Alopecia	27
Keratopathy	22
Vitiligo	13
Hepatitis	13
Intestinal malabsorption	10

Figure 13.20 Patients with deficiency of the autoimmune regulator protein AIRE suffer a wide range of autoimmune diseases. This condition is called autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) or inherited autoimmune polyglandular disease (APD).

APECED (autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy/dysplasia)

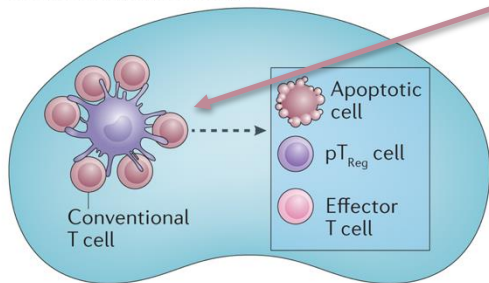
Tolérance des lymphocytes T

Lymphocytes T régulateurs (Tregs)



Tregs thymiques (tTregs)

b Peripheral lymphoid organ



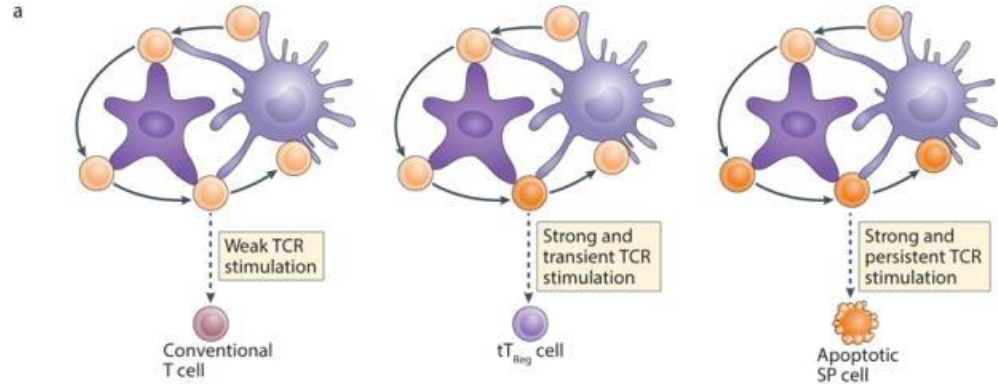
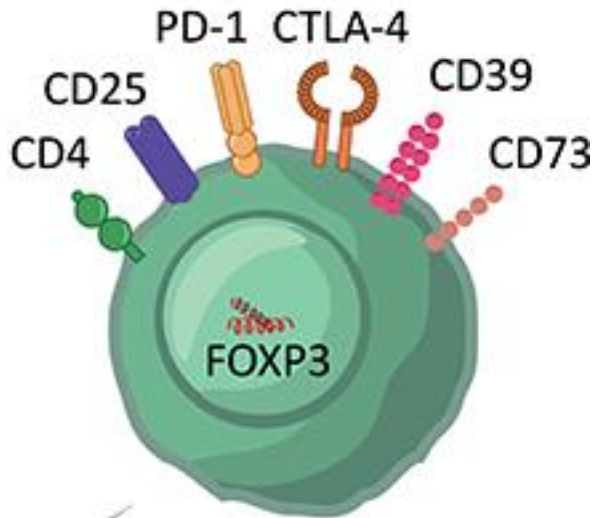
Immunosuppressive microenvironment
IL-2, TGF- β , microbial antigen, food antigen, ...

Tregs peripheriques (pTregs)

Nature Reviews | Immunology

Tolérance des lymphocytes T

Lymphocytes T régulateurs (Tregs)



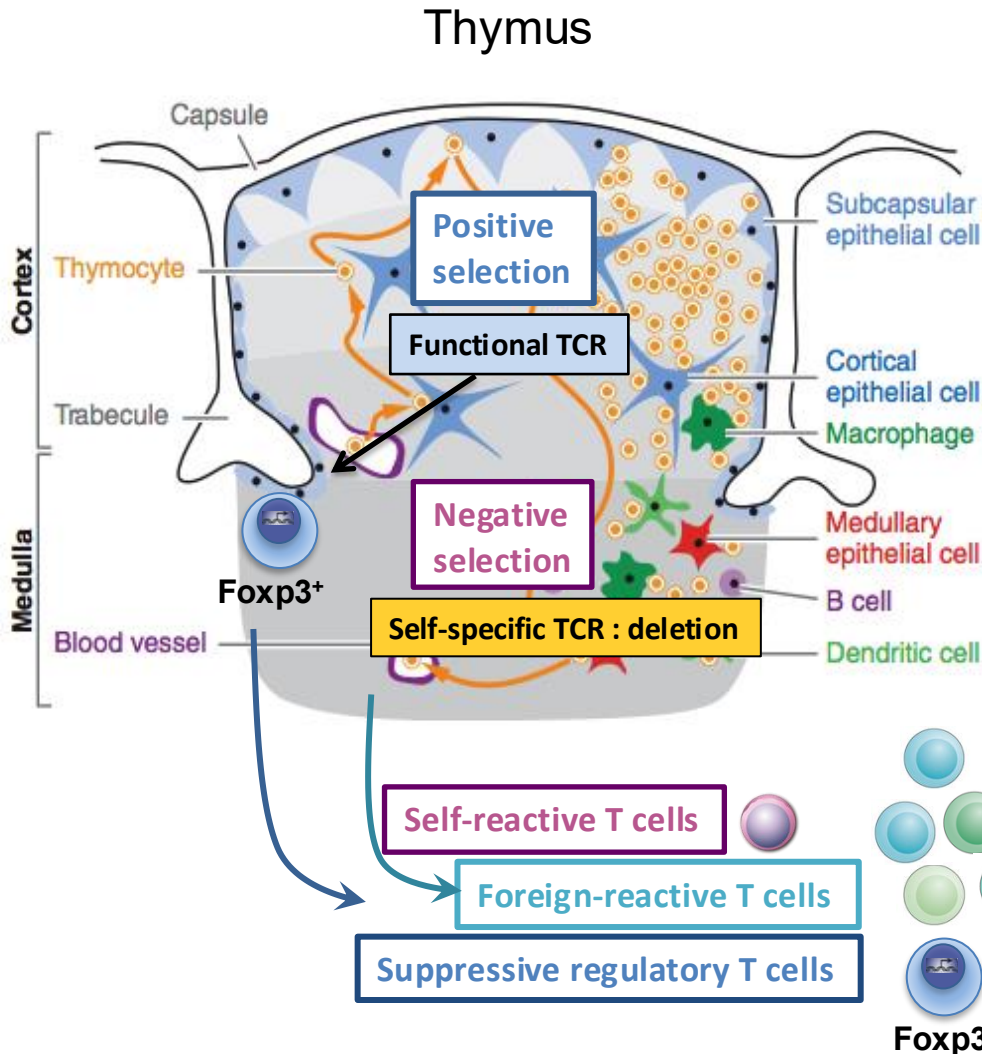
Tregs thymiques (tTregs)

Immunosuppressive microenvironment
IL-2, TGF- β , microbial antigen, food antigen, ...

Tregs peripheriques (pTregs)

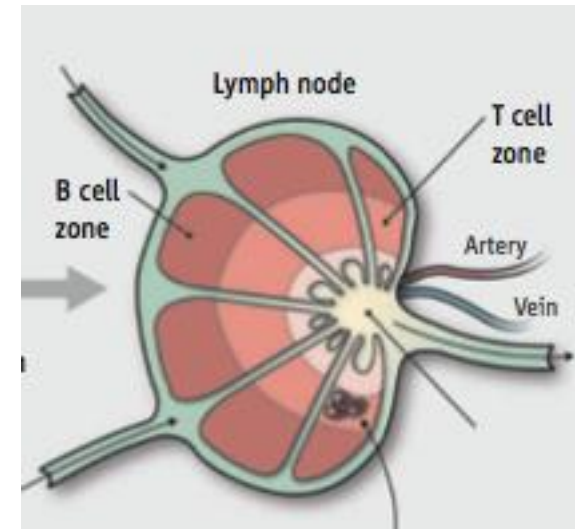
Tolérance des lymphocytes T

Tolérance centrale



Tolérance / Activation périphérique des lymphocytes T

Secondary Lymphoid Organs



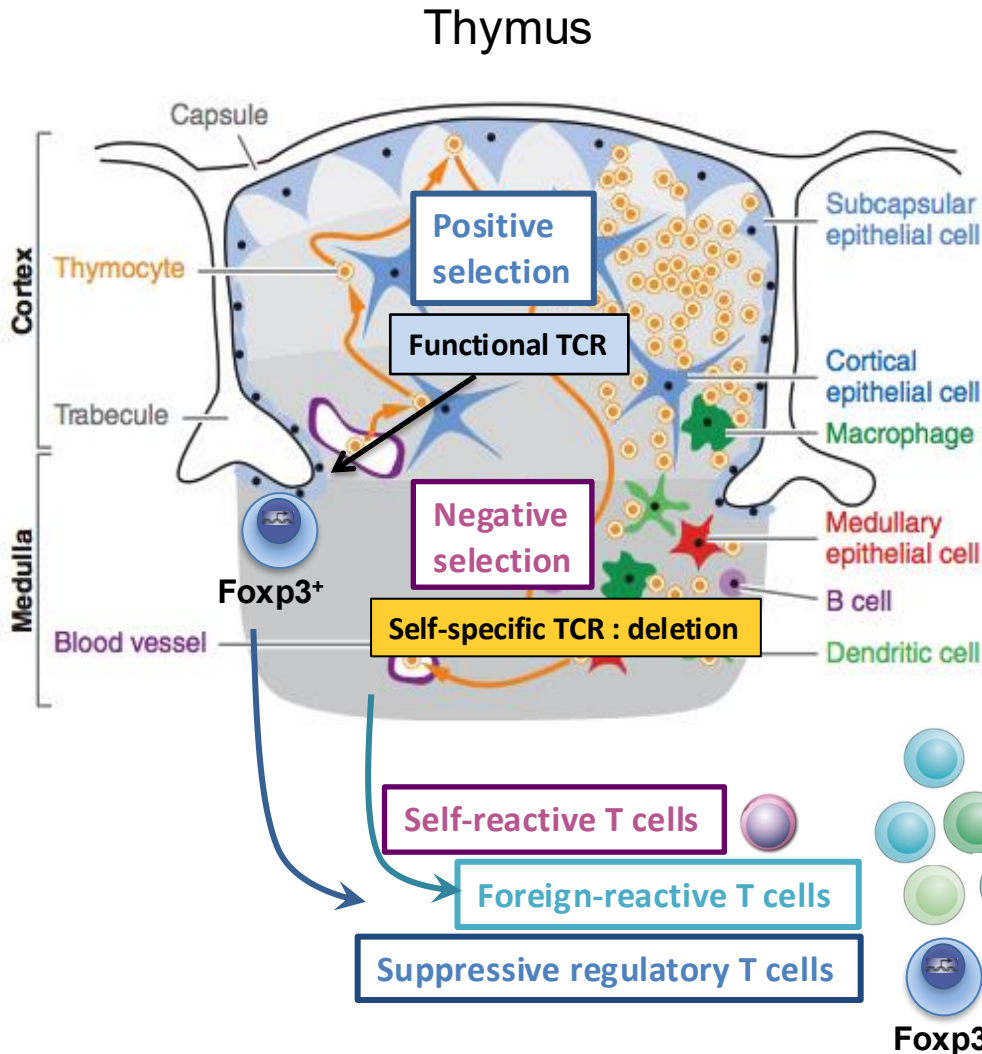
Self-reactive T cell inactivation

- Regulatory T cells (Foxp3⁺)
- Anergy

Foreign-reactive T cell activation

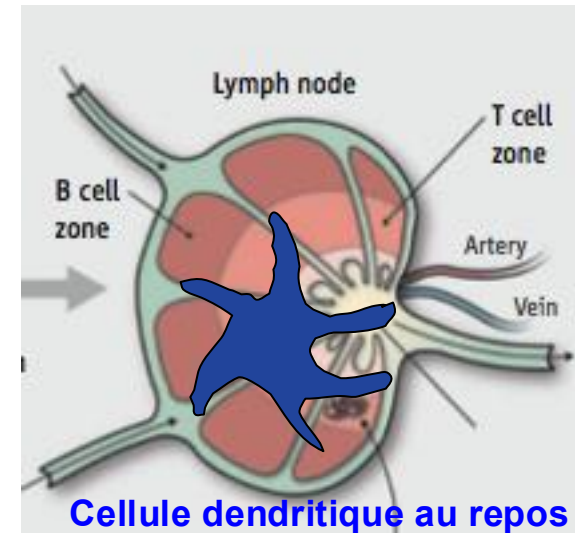
Tolérance des lymphocytes T

Tolérance centrale



Tolérance / Activation périphérique des lymphocytes T

Secondary Lymphoid Organs



Self-reactive T cell inactivation

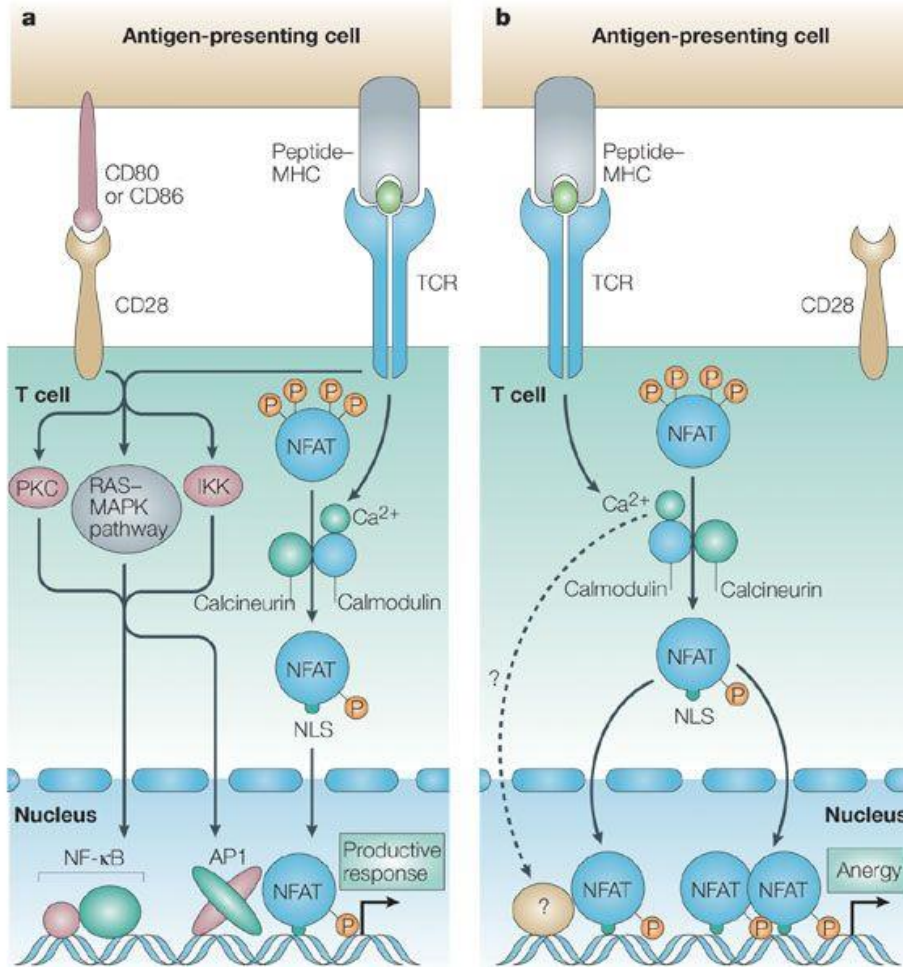
- Regulatory T cells (Foxp3⁺)
- Anergy

Foreign-reactive T cell activation

Tolérance périphérique des lymphocytes T: anergie

INFLAMMATION (PAMP)
Cellule dendritique mature

REPOS
Cellule dendritique immature



Signal 1 + 2

→ Réponse des lymphocytes T

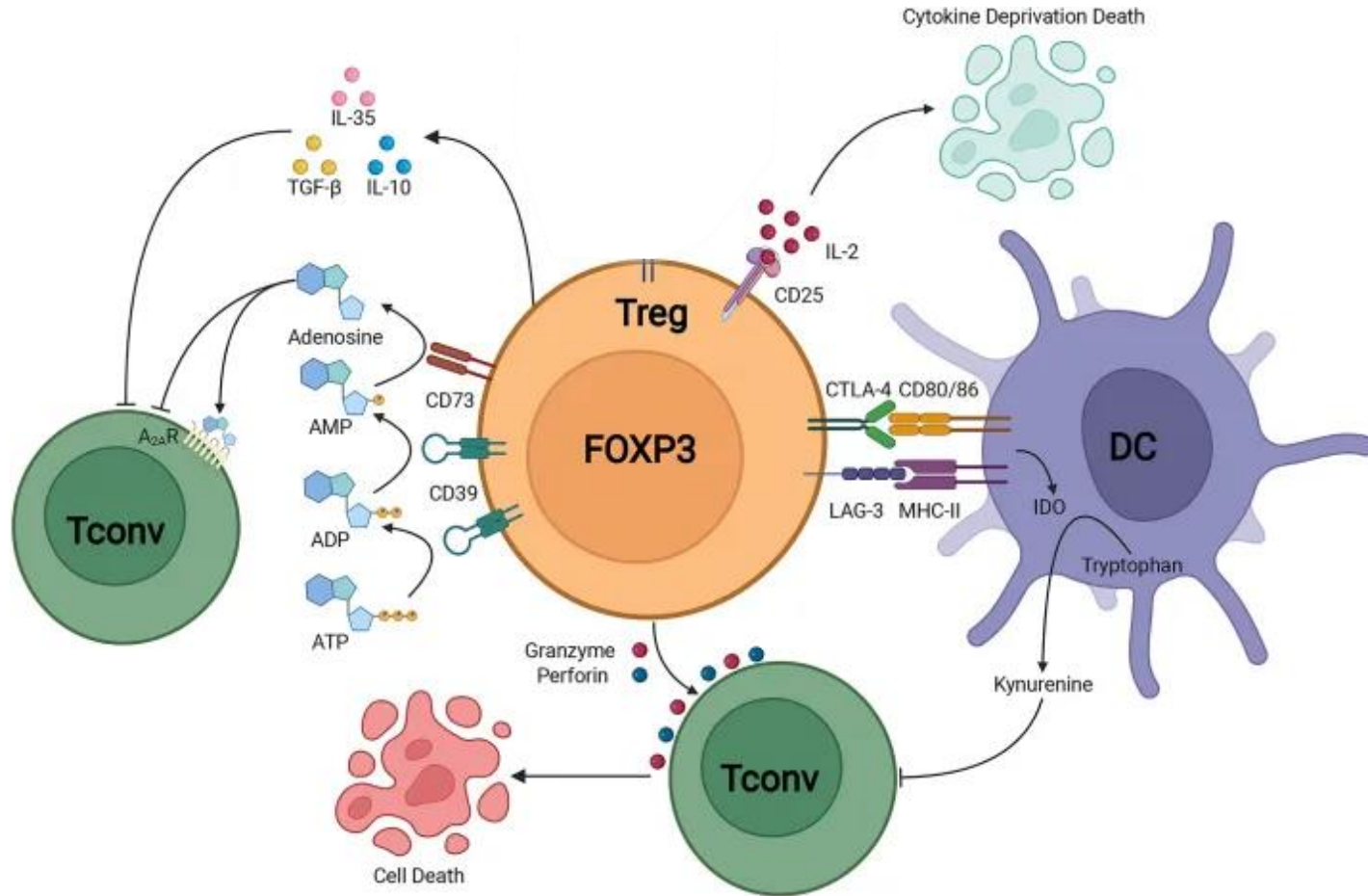
Signal 1

→ Anergie des lymphocytes T

Irreversible!

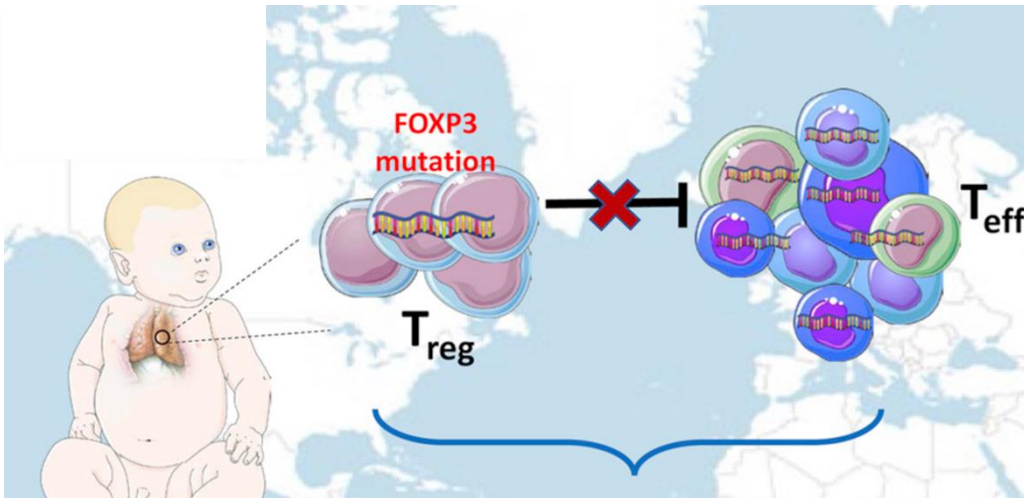
Tolérance des lymphocytes T: inhibition par les Tregs

Lymphocytes T régulateurs (Tregs)

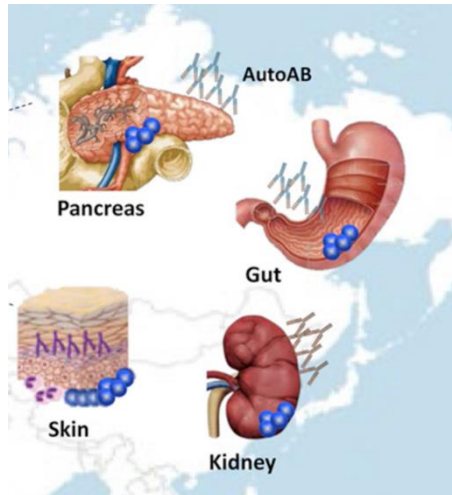


IDO: Indoleamine 2,3-dioxygénase

IPEX syndrome: déficience en Foxp3



Barzaghi et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018



Organ system	Manifestations*
Endocrine	Insulin dependent diabetes mellitus Thyroid dysfunction Parathyroid hormone resistance
Gastrointestinal	Autoimmune enteropathy Diarrhea Villous atrophy, failure to thrive
Skin	Eczema Ichthyosiform dermatitis Exfoliative dermatitis
Infectious disease	Exaggerated response to viral infections Frequent infections
Immune dysregulation	Increased IgE, intermittent eosinophilia Skewing of T lymphocytes to Th2 phenotype Hemolytic anemia Immune thrombocytopenia Coagulopathy

IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Autoimmunité: causée par une rupture de la tolérance des lymphocytes T vis-à-vis des antigènes soi

- **Déficiences monogéniques (Aire, Foxp3), très rares**
- **Cross-réaction avec des antigènes pathogéniques**

Lymphocyte T spécifique pour un complexe peptide pathogénique-MHC
« cross-réagit » avec un complexe peptide du soi-MHC
= « **mimétisme moléculaire** »

- **Molécules HLA** : facteur génétique important pour la susceptibilité aux maladies autoimmunes (**cours Jean Villard**)



Activation de **lymphocytes T auto-réactifs** (TCR spécifique d'un peptide du soi) → fonctions effectrices + aide aux lymphocytes B production d'anticorps dirigés contre nos propres tissus



Destruction des tissus du soi

Autoimmunité: causée par une rupture de la tolérance des lymphocytes T vis-à-vis des antigènes soi

- Ex: **Diabète autoimmun** (diabète de type I, T1D) : destruction des cellules β pancréatiques productrices d'insuline par lymphocytes T autoréactifs

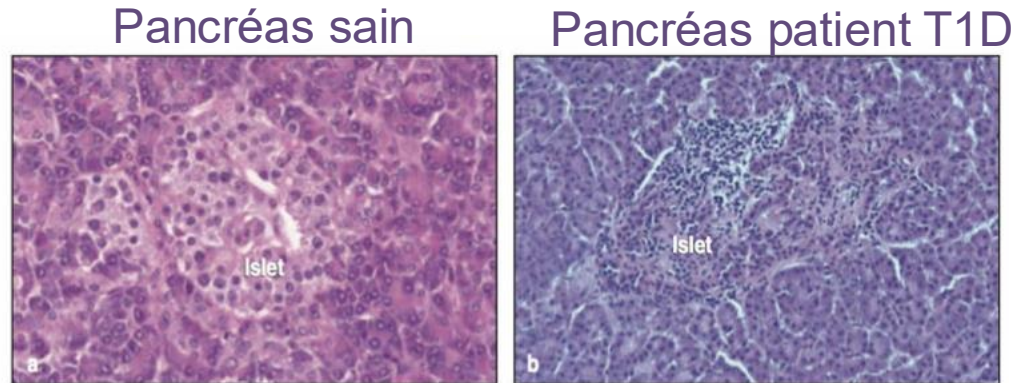
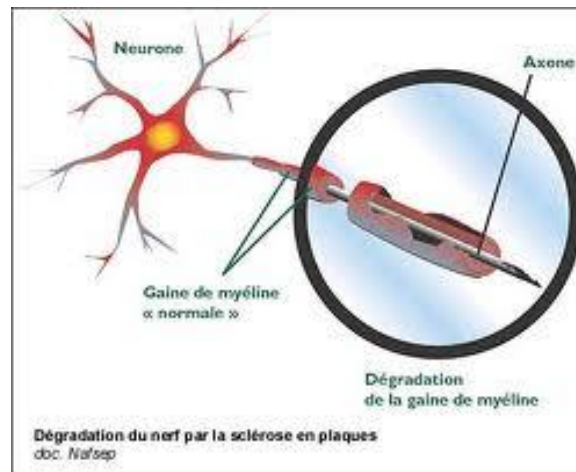
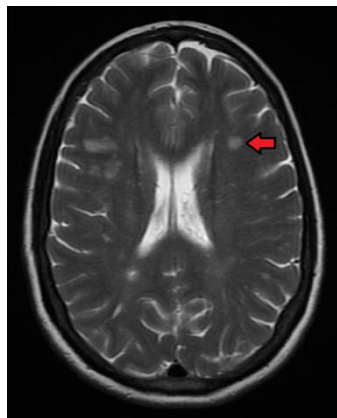


Figure 13.9

- Ex: **Sclérose en plaque** : destruction des gaines de myéline au niveau des axones par lymphocytes T autoréactifs

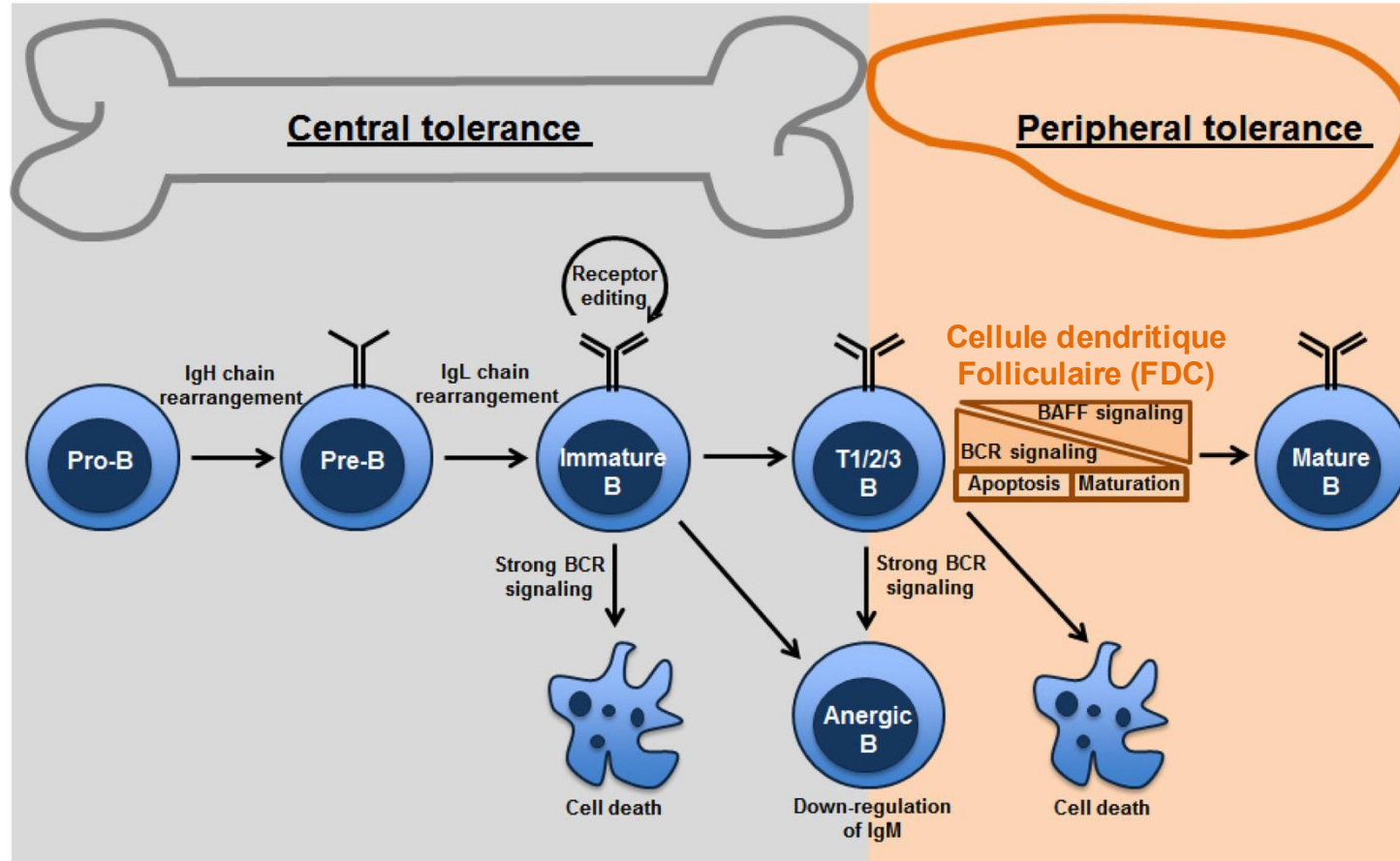


→ Influx nerveux altéré



Altération du mouvement

Tolérance des lymphocytes B



Lymphocytes B immatures testent leur BCR pour la liaison à des molécules du soi

- pas de liaison → lymphocyte B naïf
- forte liaison → apoptose du lymphocyte B
- liaison soluble/faible → anergie

Lymphocytes B naïfs doivent recevoir un signal de survie (BAFF) par les FDC. Si liaison du BCR avant cela (dans la circulation) → apoptose ou anergie

Mémoire immunologique

Infection par un pathogène

→ mémoire immunologique des lymphocytes T et des lymphocytes B

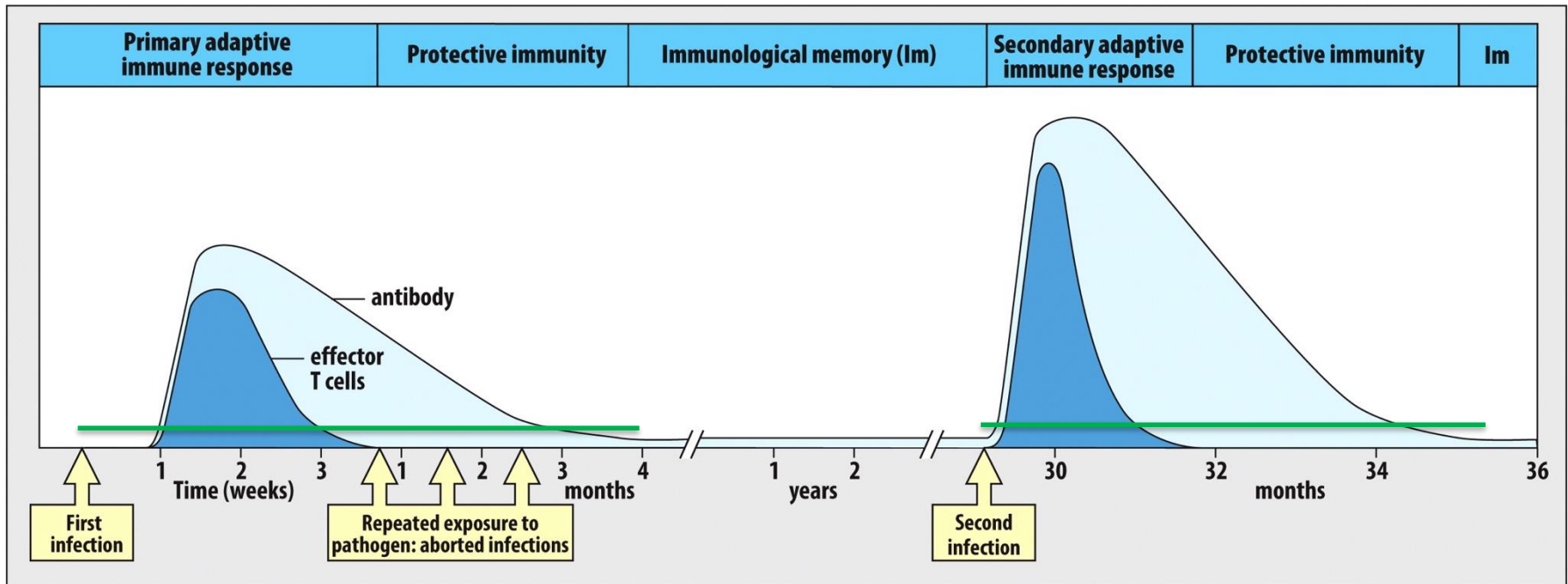


Figure 11.1 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 11.1

Immunité innée (pas de mémoire!): toujours utilisée

Lymphocytes T et B mémoires

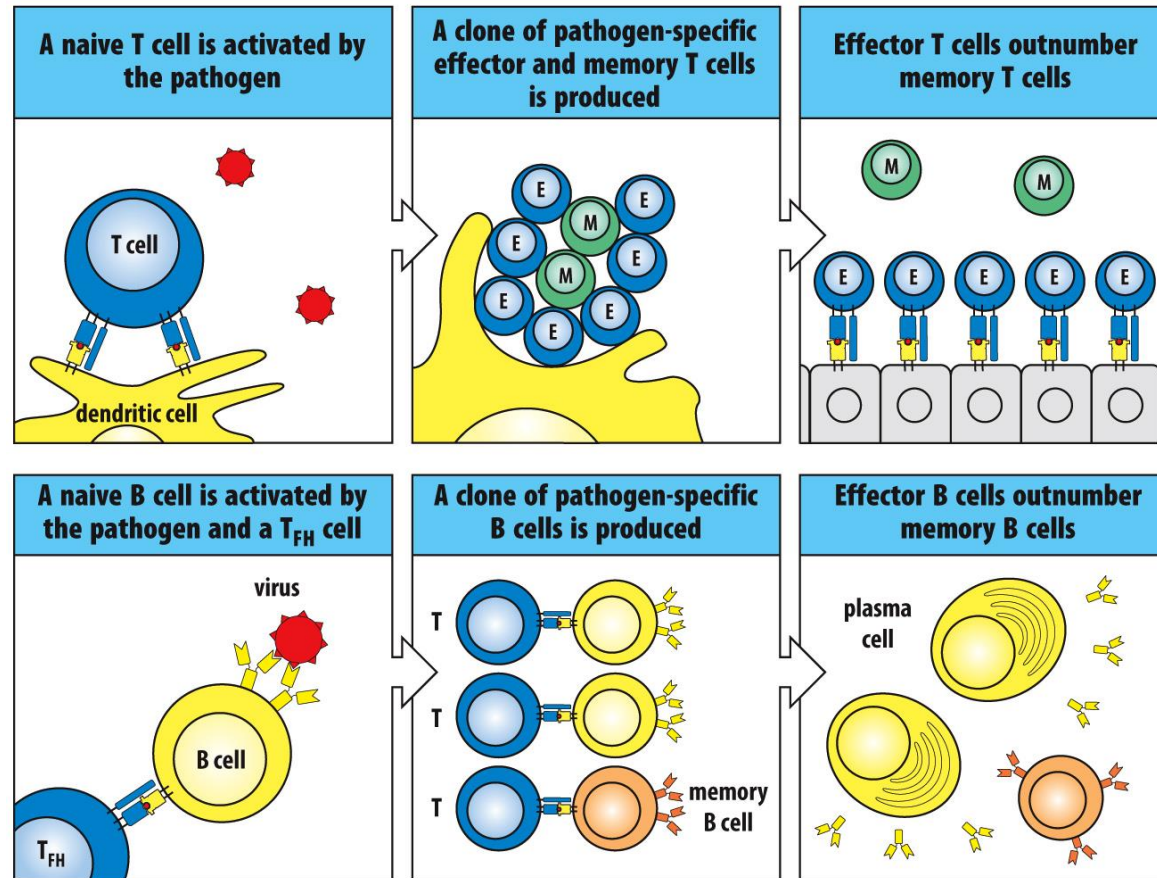


Figure 11.2 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figure 11.02

Pendant la
réponse
primaire

Lymphocytes effecteurs meurent Lymphocytes mémoires

- Persistent
- Prolifèrent et se différencient en effecteurs lors d'une 2^{ème} rencontre avec le **MÊME** pathogène

Lymphocytes T mémoires

Sous-types de lymphocytes T mémoires

Figure 11.8

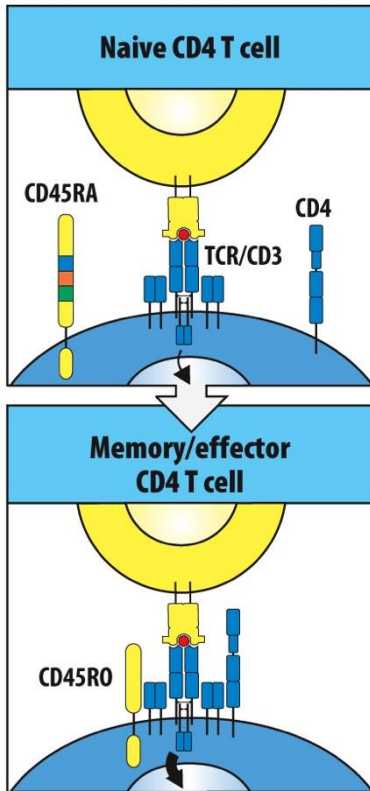
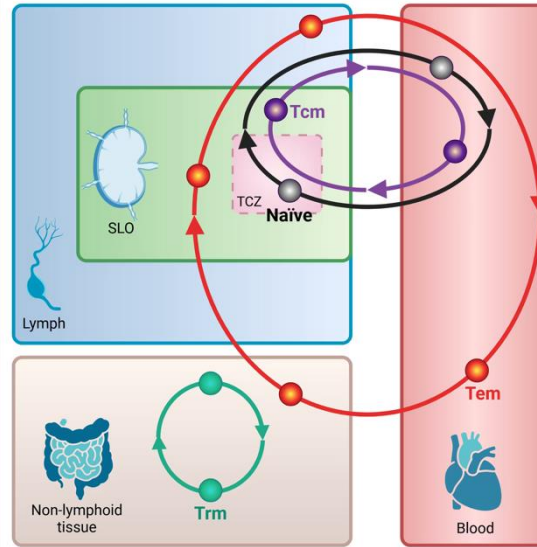


Figure 11.8 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Différents isoformes de CD45
 → CD45R0 renforce la transduction du signal TCR → activation plus sensible et plus rapide



Tcm (central memory)
 Tem (effector memory)
 Trm (resident memory)

expérimentalement discriminés basé sur l'expression de marqueurs spécifiques

Antibodies.com

Central memory cells (T _{CM})	Effector memory cells (T _{EM})
L-selectin-positive	L-selectin-negative
CCR7-positive	CCR7-negative
Circulate in lymphoid organs	Circulate in non-lymphoid tissues
Stem-cell-like; can be activated by antigen and cytokines	Already differentiated; have high levels of effector molecules

Figure 11.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Trm

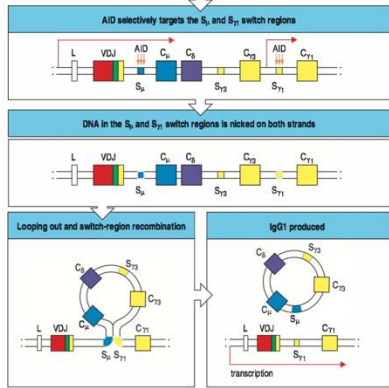
L-selectin negative
 CD69+, CD103+
 Tissue-resident
 (epithelial barrier tissues)
 Effectors ++

Figure 11.9

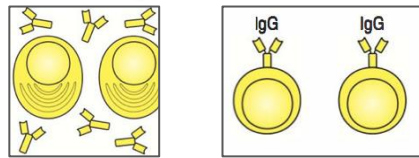
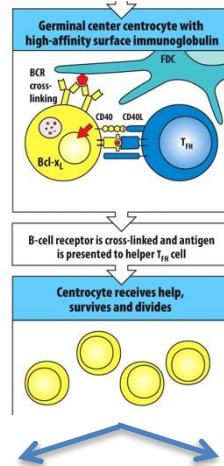
Lymphocytes B mémoires

Réponse primaire → Centre germinatif

Switch isotypique (irréversible)



Maturation d'affinité



Plasmocytes

Lymphocyte B mémoire

Expérience :
injections successives
du même antigène à des souris

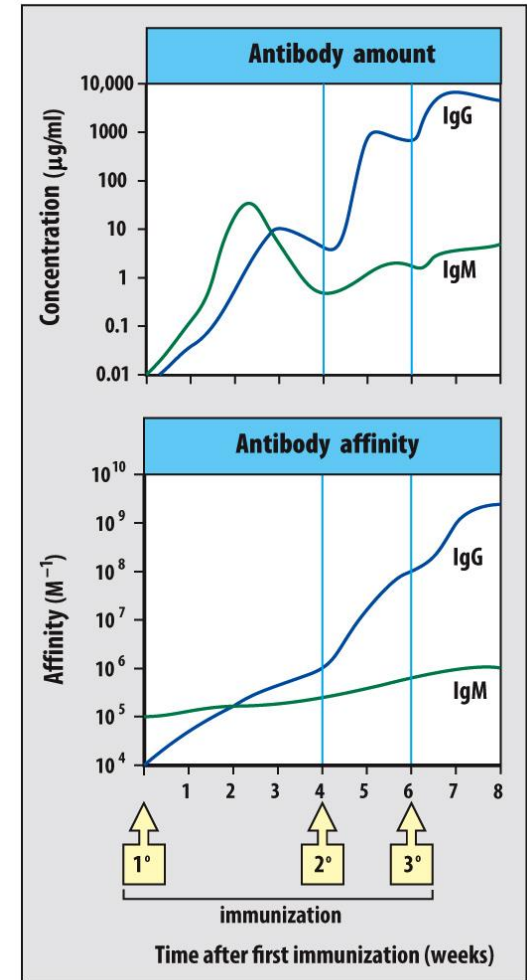


Figure 11.6 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

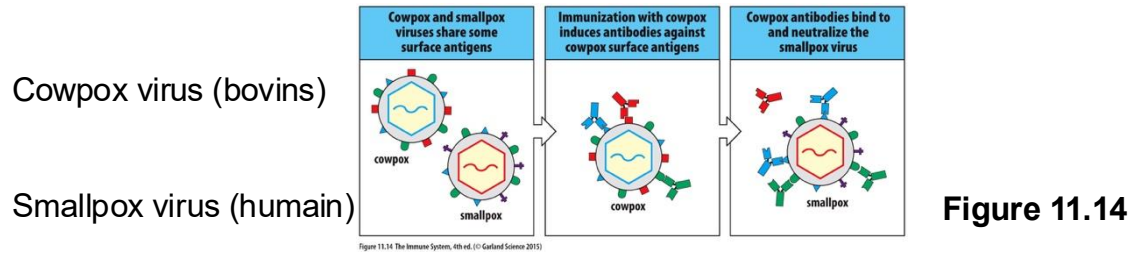
Figure 11.6

Réponse secondaire → Centre germinatif

→ Les lymphocytes B mémoires prolifèrent et sont soumis à la maturation d'affinité

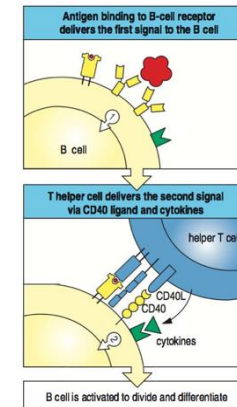
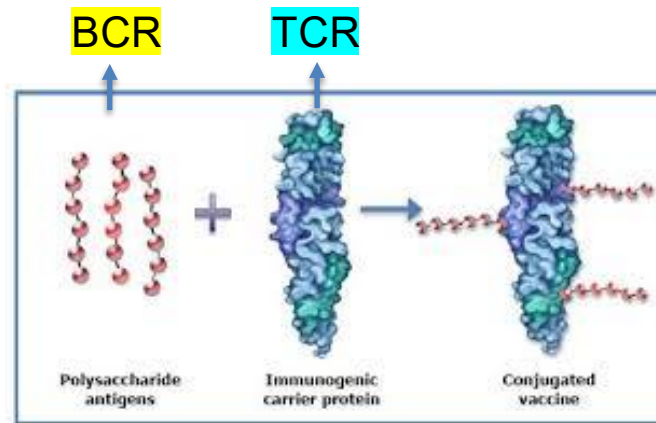
Les vaccins

- **Vaccins partageant des antigènes**



- **Vaccins utilisant des virus inactivés ou tués** (température, produits chimiques)
- **Vaccins recombinants (protéines recombinantes)**
- **Vaccins atténués** : mutant du virus (ex: pas de réplication dans les cellules infectées)
- **Vaccins à ARN**

- **Vaccins conjugués**



Permet la coopération T-B pour la production d'Ac

+ « Adjuvant » : contient des « **PAMPs** » (pas d'antigène) qui activent le système immunitaire (signal 2 de costimulation)

