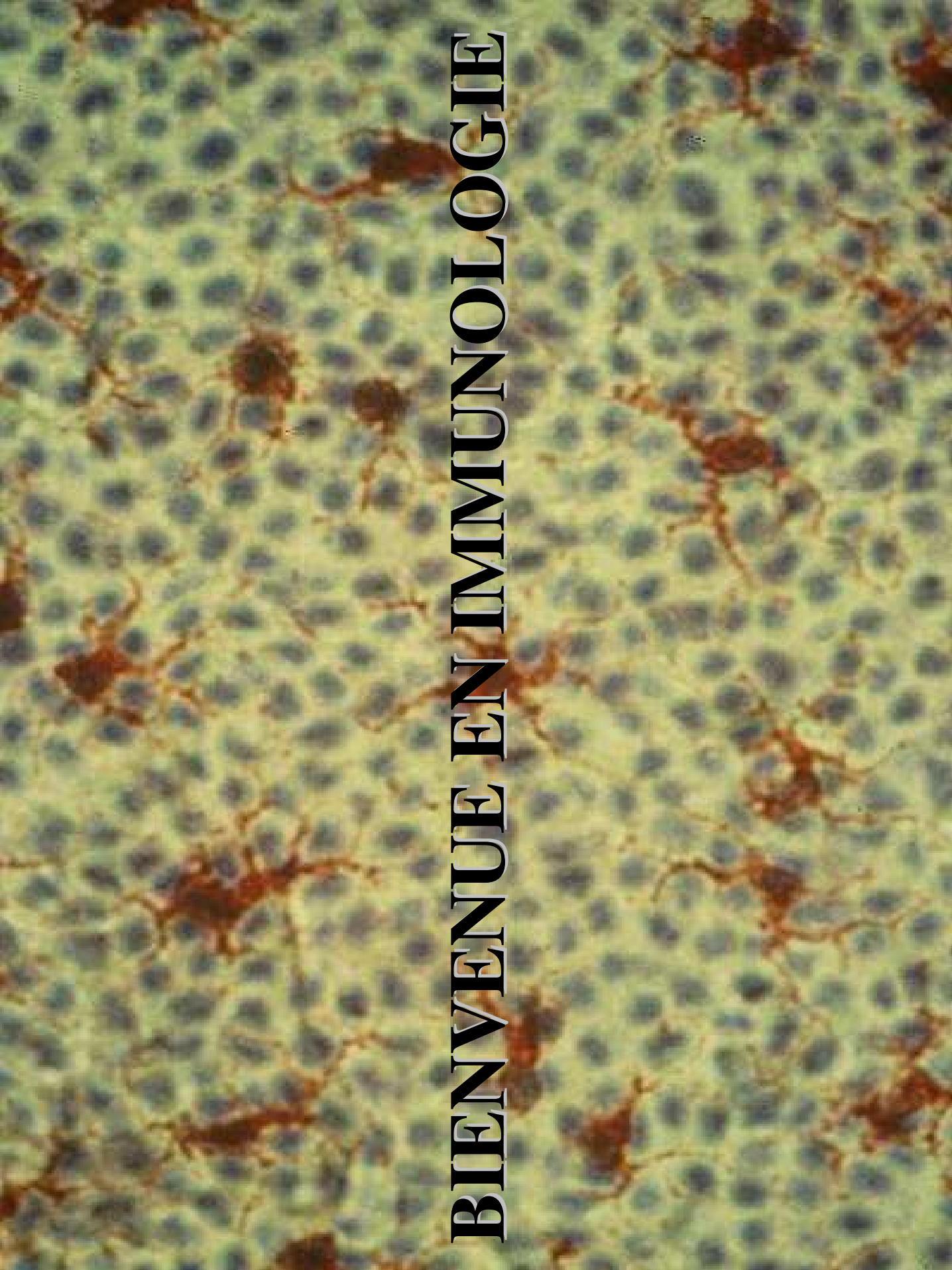


A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing numerous blue-stained nuclei and brown-stained structures, possibly representing immune cells or specific tissue components. The background is a light, textured yellowish-green.

BIENVENUE EN IMMUNOLOGIE

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hôpitaux de Lyon



Introduction au M1

« Immunologie et mécanismes immunopathologiques »

Pr Frédéric Bérard

**Service d'Immunologie Clinique et Allergologie
UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux**

Jeudi 1^{er} octobre 2009

IMMUNOLOGIE ET MECANISMES IMMUNO-PATHOLOGIQUES
Responsable : Professeur Frédéric BERARD

Amphithéâtre Dufourt 5F – Centre Hospitalier Lyon-Sud
(Cours magistraux = 9 crédits, mémoire bibliographique= 6 crédits)

PROGRAMME 2009-2010

1^{ère} partie/ septembre – décembre 2009) : IMMUNOLOGIE (40 heures) :

1^{er} octobre 2009

14h-16h : F. BERARD : Introduction
16h-18h : J.-F. NICOLAS : La vaccination comme modèle de mise en place de la réponse immune spécifique.

8 octobre

14h-16h : F. BERARD : Immunité innée
16h-18h : P. MIOSEC : Cytokines et leurs récepteurs

15 octobre

14h-16h : C. BALTER : Complément.
16h-18h : F. BERARD : Inflammation - interactions leucocytes endothélium

22 octobre

14h-16h : M.-N. KOLOPP-SARDA : Structure des Immunoglobulines.
16h-18h : V. DUBOIS : Complexe majeur d'histocompatibilité

5 novembre

14h-16h : G. COZON : Structure du TCR. Différenciation des cellules T.
16h-18h : C. ARPIN : La mémoire T

12 novembre

14h-18h : G. COZON : Réarrangements génomiques au cours de la différenciation B.
16h-18h : T. DEFRAANCE : Différenciation des cellules B.

19 novembre

14h-16h : F. BERARD : Motifs moléculaires inducteurs d'une réponse immune.
16h-18h : J. BIENVENU : Interactions antigène/anticorps.

26 novembre

14h-16h : B. DUBOIS : Cellules dendritiques
16h-18h : J. MARIE : Expansion clonale, anergie lymphocytaire, T régulateurs.

3 décembre

14h-16h : M.-N. KOLOPP-SARDA : Immunité muqueuse et tolérance orale
16h-18h : Y. LEVERRIER : Mort cellulaire et réponse immunitaire

10 décembre Techniques de diagnostic Immunobiologique
14h-16h J. BIENVENU : I : Techniques immunochimiques
16h-18h G. MONNERET : II : Aspects cellulaires

17 décembre
14h-17h

Examen 1^{ère} partie

2 parties

1- Immunologie (40 heures)

Examen validant 3H le 17 décembre

10 décembre Techniques de diagnostic Immunobiologique

14h-16h J. BIENVENU : I : Techniques immunochimiques
16h-18h G. MONNERET : II : Aspects cellulaires

17 décembre

14h-17h **Examen 1ère partie**

2^e partie (Janv – Avril 2010) : MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES (48 heures):

21 janvier Introduction à l'immunopathologie, déficits immunitaires primitifs

14h-16h F. BERARD : - Introduction à l'immunopathologie
- Distribution des sujets de mémoire
16h-18h G. COZON : Déficits immunitaires primitifs.

28 janvier Hypersensibilités, maladies allergiques I

14h-15h F. BERARD : Physiopathologie et clinique de l'hypersensibilité immédiate
15h-17h F. BIENVENU : Biologie de l'allergie par hypersensibilité immédiate
17h-18h F. BERARD : Hypersensibilité de type II : généralités et cas cliniques

4 février Hypersensibilités, maladies allergiques II

14h-16h G. DEVOUASSOUX : Physiopathologie des hypersensibilités de type III
16h-17h JF. NICOLAS : Hypersensibilité retardée et maladies dues aux lymphocytes T
17h-18h JF. NICOLAS : L'allergie au médicament : Hypersensibilités de types I à IV

11 février Immunité anti infectieuse I

14h-16h C. DELPRAT : Tuberculose et système immunitaire
16h-18h G. COZON : Immunité antiparasitaire.

25 février Immunité anti infectieuse II

14h-16h P. ANDRE : Interactions système immunitaire et virus des hépatites
16h-18h F. ZOULIM : Immunothérapie préventive et curative des hépatites virales

4 mars Immunité anti infectieuse III

14h-16h J-L. DARLIX : Interactions entre le VIH et le système immunitaire
16h-18h P. VANHEMS : Épidémiologie, histoire naturelle et principes thérapeutiques de l'infection par le VIH

11 mars Transplantation

14h-16h E. MORELON : Immunologie de la transplantation
16h-18h O. THAUNAT : Immunosuppression thérapeutique

18 mars Interactions entre cancer et système immunitaire

14h-16h J-Y. BLAY : Immunité et cancer
16h-18h J. HONNORAT : Auto-immunité associée au cancer

25 mars Maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques I

14h-16h N. FABIEN : Indications du dosage des auto-anticorps, interprétation des résultats
16h-18h F. BERARD : Immunopathologie cutanée

1^{er} avril Maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques II

14h-16h C. THIVOLET : Le diabète auto-immun
16h-18h P. MIOSEC : La polyarthrite rhumatoïde

8 avril Maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques III

14h-16h S. NANCEY : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
16h-18h C. CONFAYREUX : La sclérose en plaque

22 avril Présentation orale des mémoires

14h-19h Chaque mémoire est présentée devant un Jury de 3 enseignants

29 avril Immuno-intervention

14h-16h P. MIOSEC : Traitements par anti-cytokines.
16h-18h JF. NICOLAS : Désensibilisation, induction de tolérance.

6 mai

14h-18h **Examen final**

Session de rattrapage : Jeudi 9 septembre 14h-18h

2- Immunopathologie (48 heures)

Mémoire (soutenance orale) le 22 avril
= 6 crédits

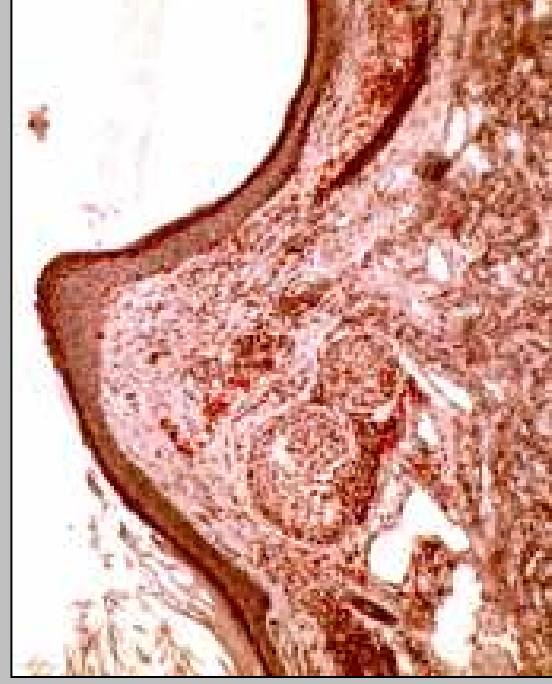
Examen final 4H le 6 mai

Conférences thématiques

- **3 conférences le mercredi soir (18h-20h)
après le mois de janvier**
- **Thématiques : applications cliniques de
l'immunologie**
- **Lieu à définir (LS ou GB)**

Le Système Immunitaire

Protection : Infections / Cancers



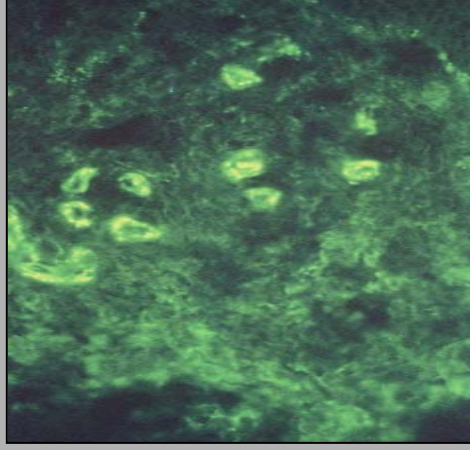
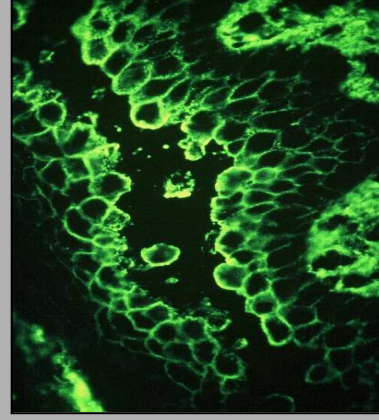
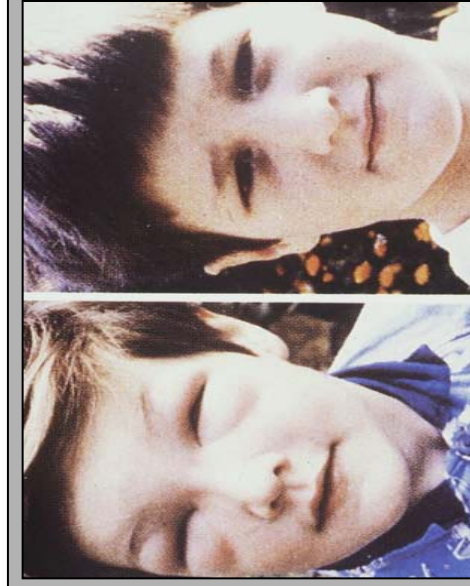
Oui = Le système immunitaire
= différencier le « Soi » vs « Non soi »
= élaborer une réponse en fonction

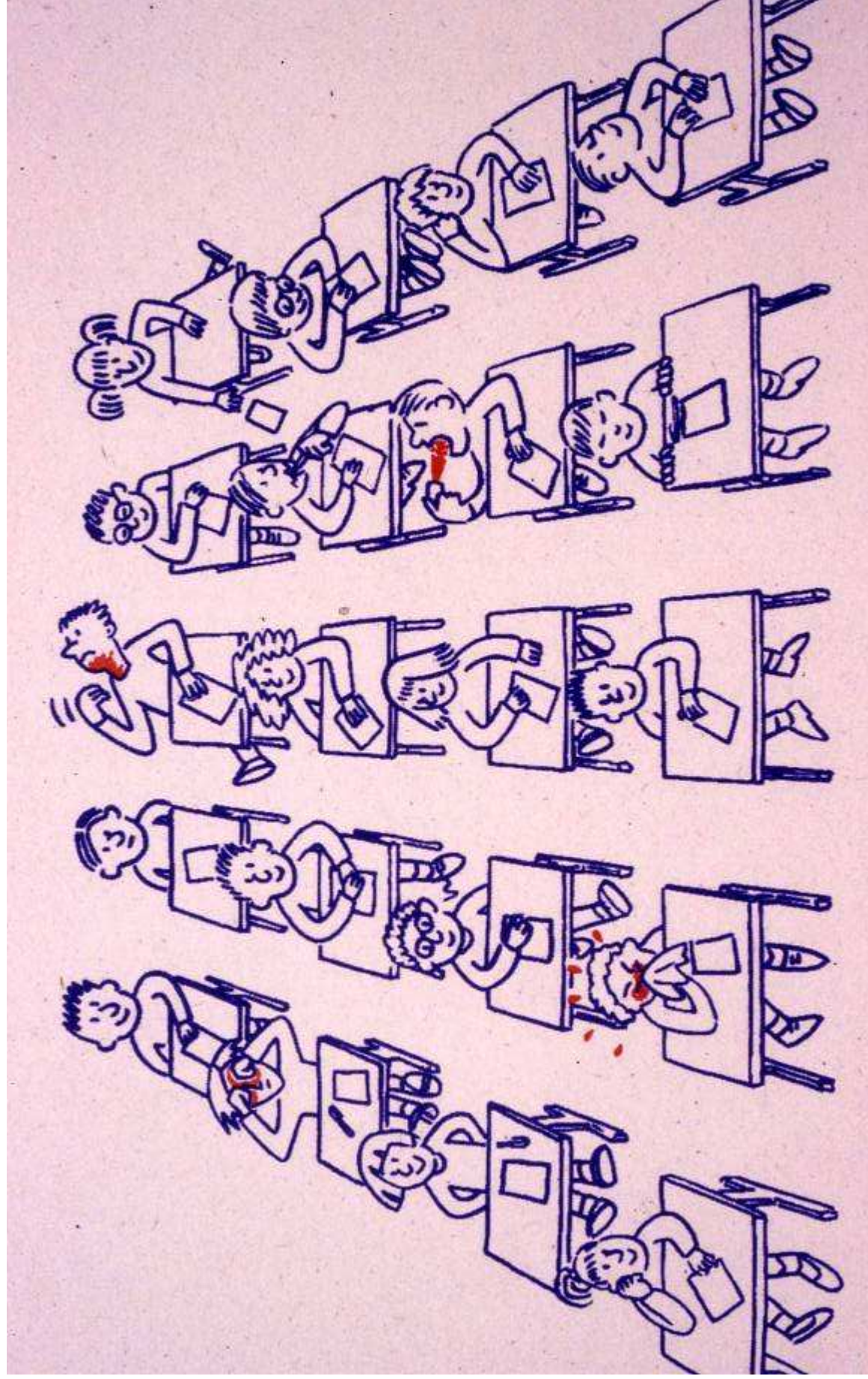
Inflammation
Déclencher les
mécanismes de
défense contre une
agression :
- cicatrisation
- infections
- cancers
...



Contrôle de
l'inflammation
Préserver le « soi »
- Sélection (moelle
et thymus)
- Régulation
(système anti-
inflammatoire)

Maladies inflammatoires chroniques = confusion « soi » et « non soi », et/ou déficit réponse immunitaire anti-inflammatoire





« 20% de la population née en 2000 est allergique »

ANATOMIE DU SI

- **Questions :**
 - **Où sont fabriqués les cellules du SI ?**
 - **Où est élaborée la réponse immunitaire ?**

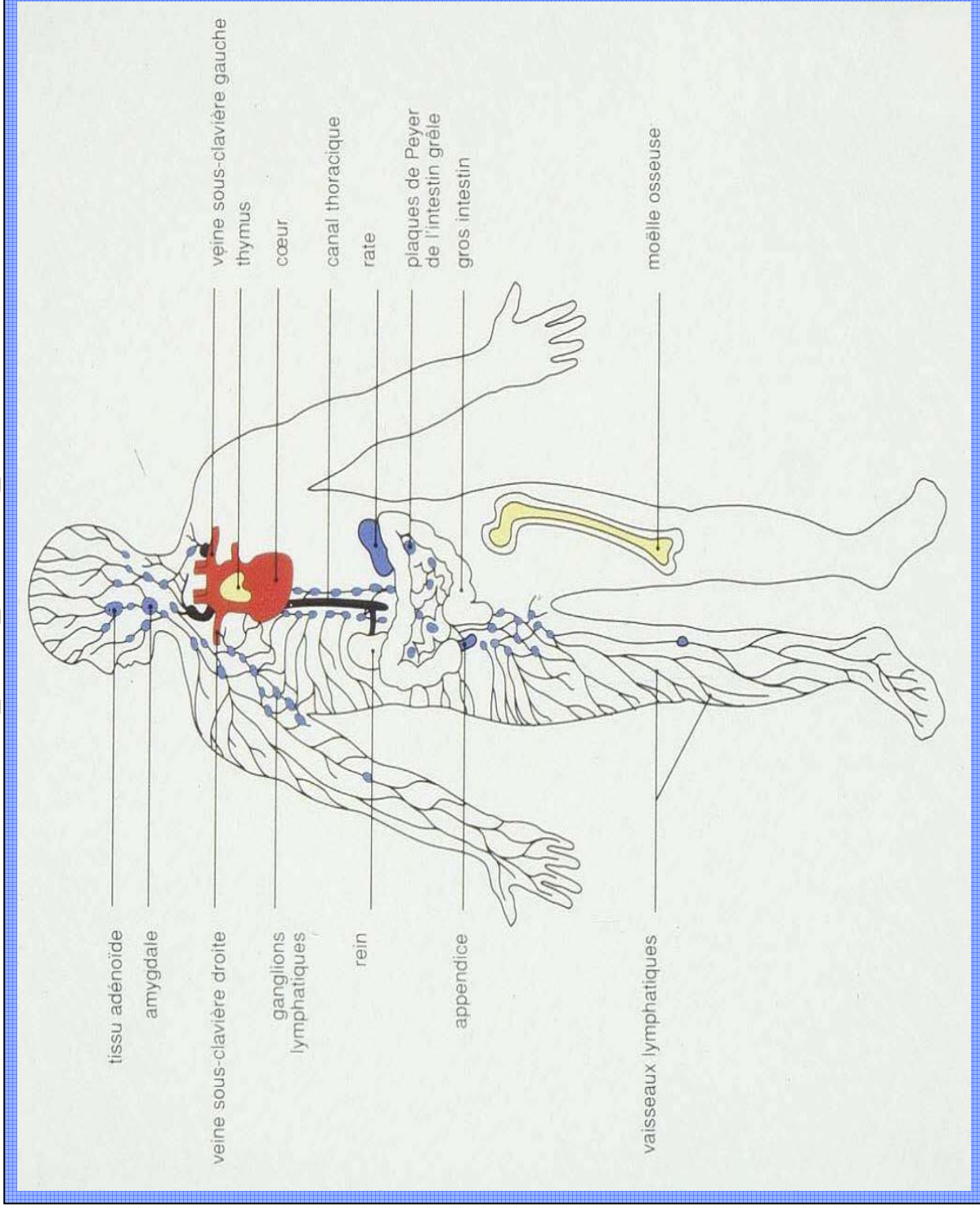
- Les cellules du SI sont fabriquées dans la moelle osseuse
- La réponse immunitaire est élaborée dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires

Les organes lymphoïdes

- Primaires :
 - a) Moelle (tolérance centrale des lymphocytes B)
 - b) Thymus (différenciation des LT, tolérance centrale des LT)
- Secondaires : Ganglions, amygdales, plaques de Peyer,... = organisation de la réponse immunitaire adaptative (spécifique d'antigène)
= lieu où se joue l'équilibre (tolérance périphérique vs réponse effectrice)

SYSTEME IMMUNITAIRE

« Recirculation entre organes lymphoïdes secondaires et tissus périphériques »



ANATOMIE DU SI

- **Questions :**
 - **Comment survivre aux agressions ?**
 - **R : il y a une course entre le SI et l'agresseur**

Il existe 2 Grandes familles

Système de l'Immunité Innée

ou naturelle

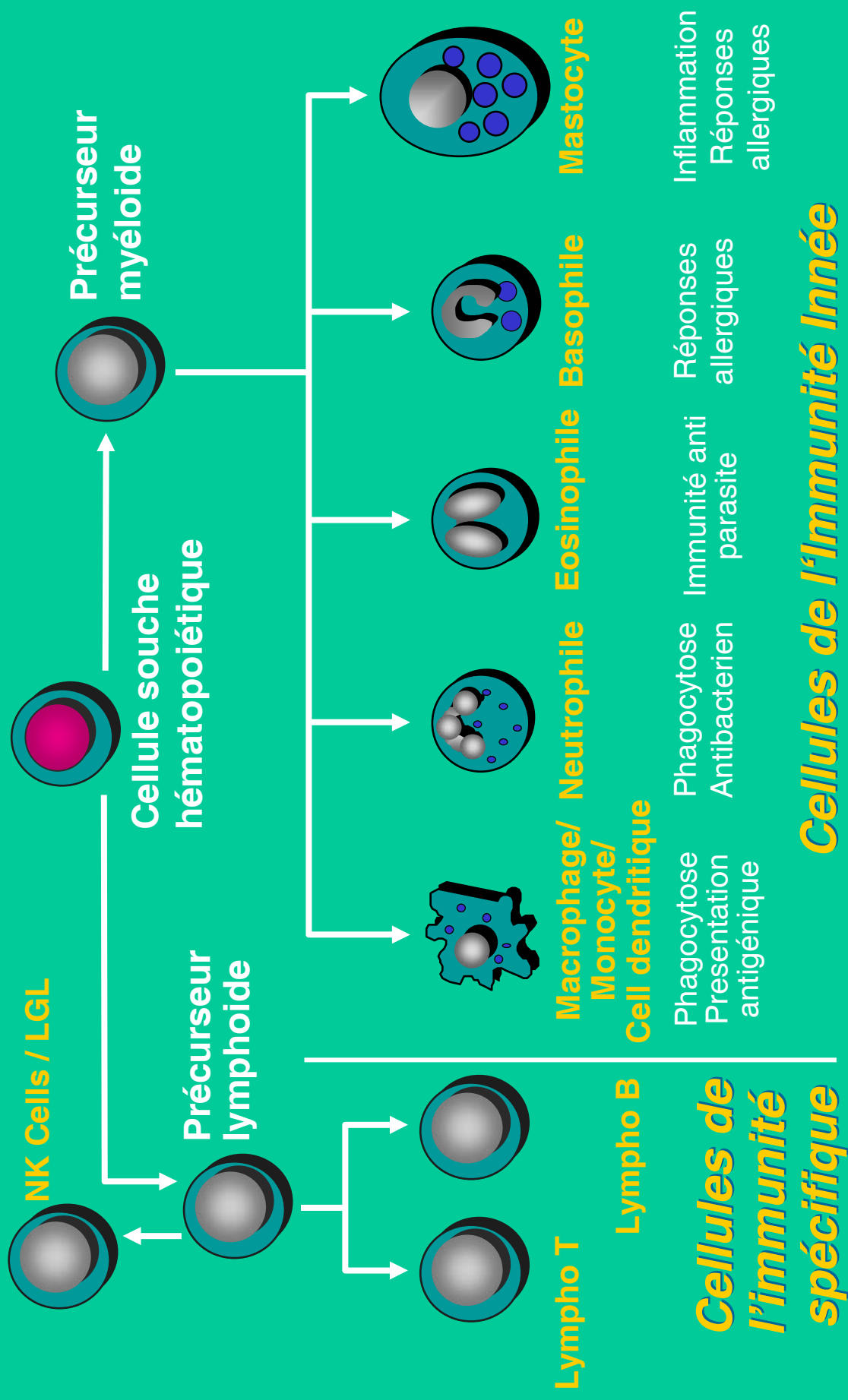
ou Non - spécifique

Système de l'Immunité acquise

ou adaptative

ou Spécifique

Cellules du système immunitaire

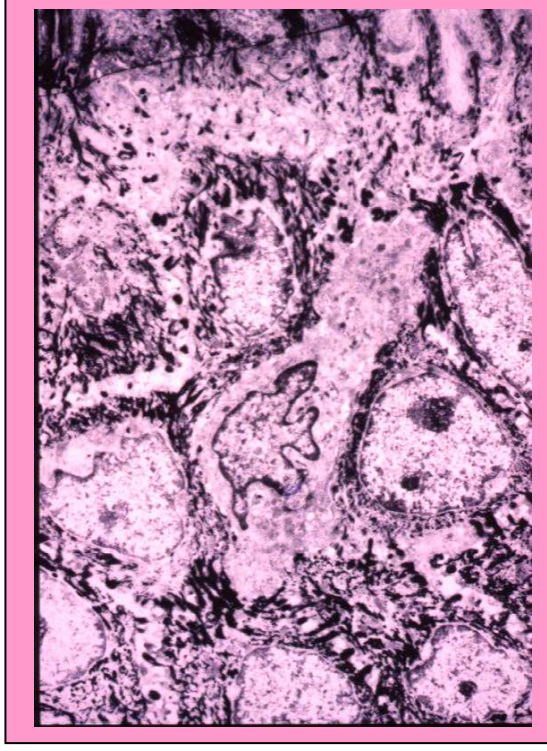


Immunité innée vs adaptative

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Réponse immédiate <p>= <u>Discrimination du danger</u></p> <p>= Fonctions effectrices <u>constitutives</u> dès la rencontre avec le pathogène (inflammation, phagocytose)</p> <ul style="list-style-type: none">• qq centaines de récepteurs <u>fixes</u> (Toll-like receptors,...)• Cellules : PN, mono, masto, CPA,...• Fact. sériques : Ctk, chimiok, PG, LT, complément,...• <u>Pas de mémoire (qualité cste de réponse)</u> | <ul style="list-style-type: none">• Réponse retardée (1-7 jours) <p>= « soi » vs « non soi »</p> <p>= Fonctions effectrices adaptées donc <u>inductibles</u> (prolifération, activation, maturation, différenciation)</p> <ul style="list-style-type: none">• 10^{14-18} Récepteurs <u>modulables</u> (maturation d'affinité) très polymorphiques (AC / TCR)• Cellules : Lymphocytes T et B• Fact. sériques : Anticorps +++• <u>Mémoire (réponse de + en + rapide et efficace = adaptée)</u> |
|---|--|

Le chef d'orchestre : la cellule dendritique (DC)

- Paul Langerhans (1868)
- Origine hématopoïétique
- Ubiquitaire (moelle, sang, tissus périphériques, ganglions)



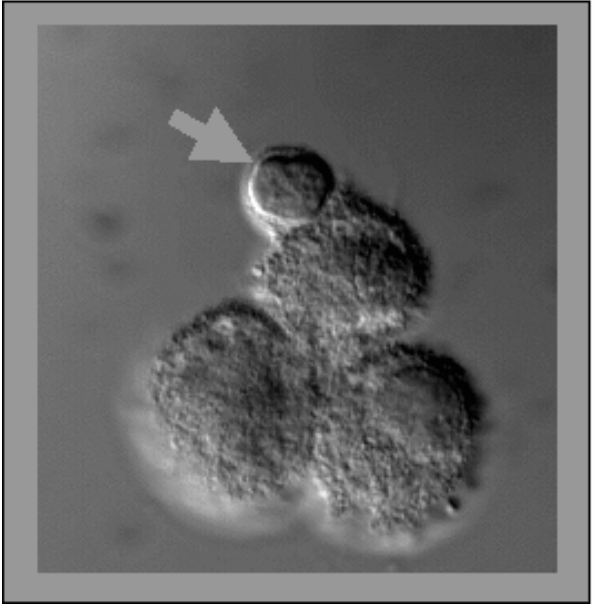
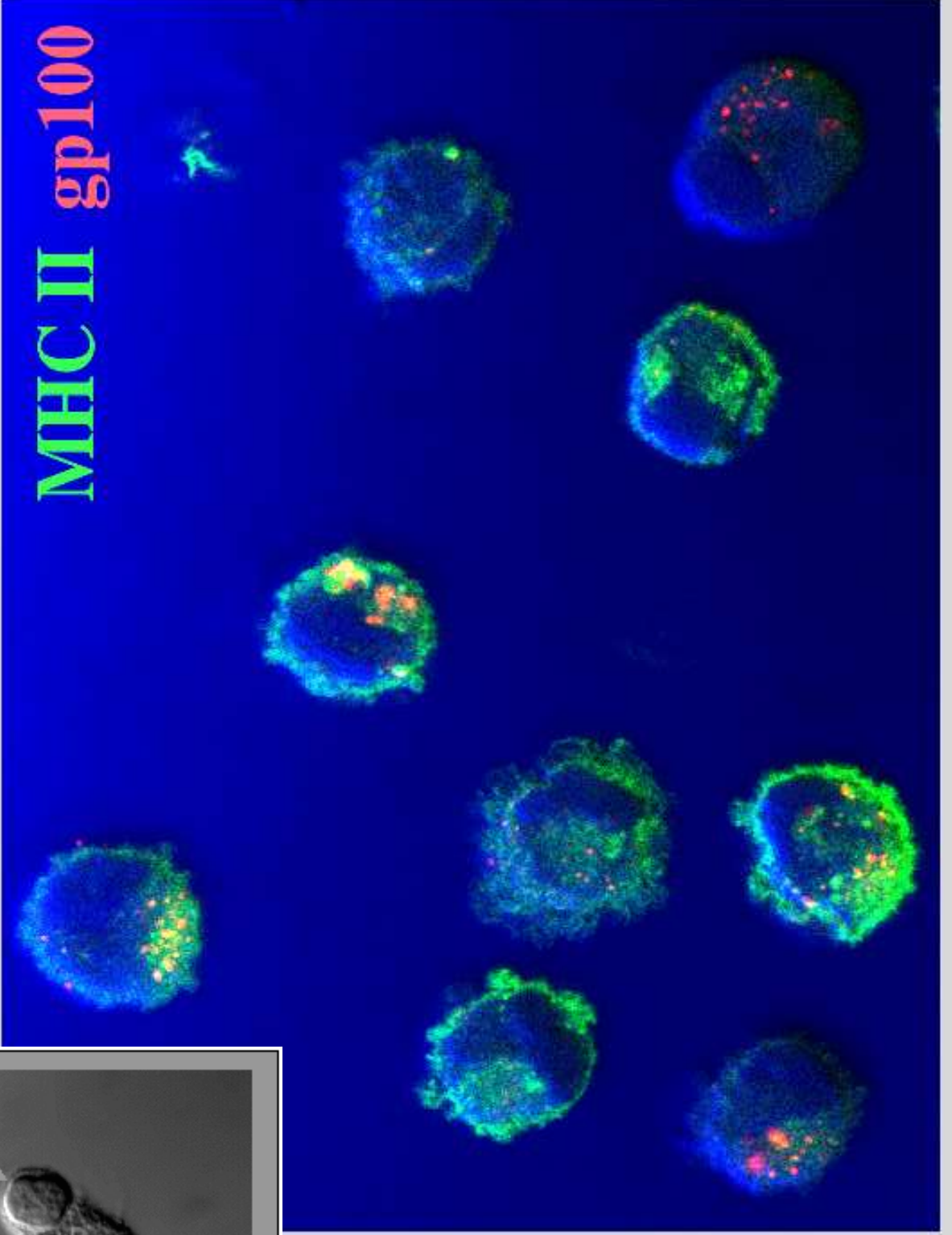
Cellules de Langerhans / Granules de Birbeck

Au stade immature

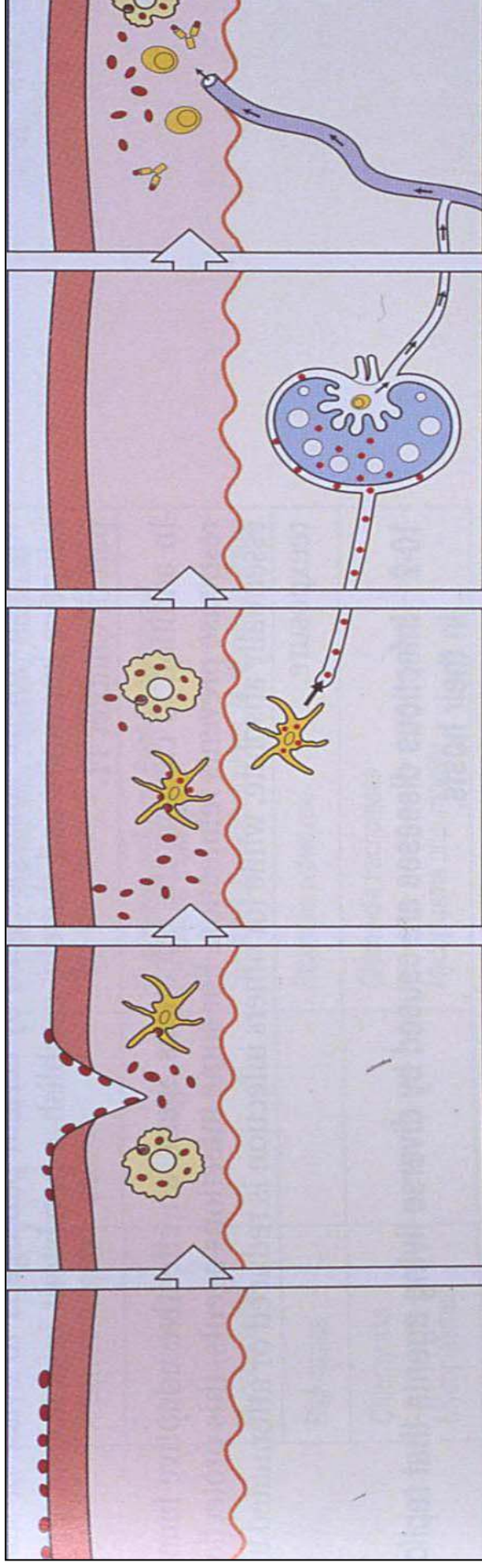
Endocytose +++

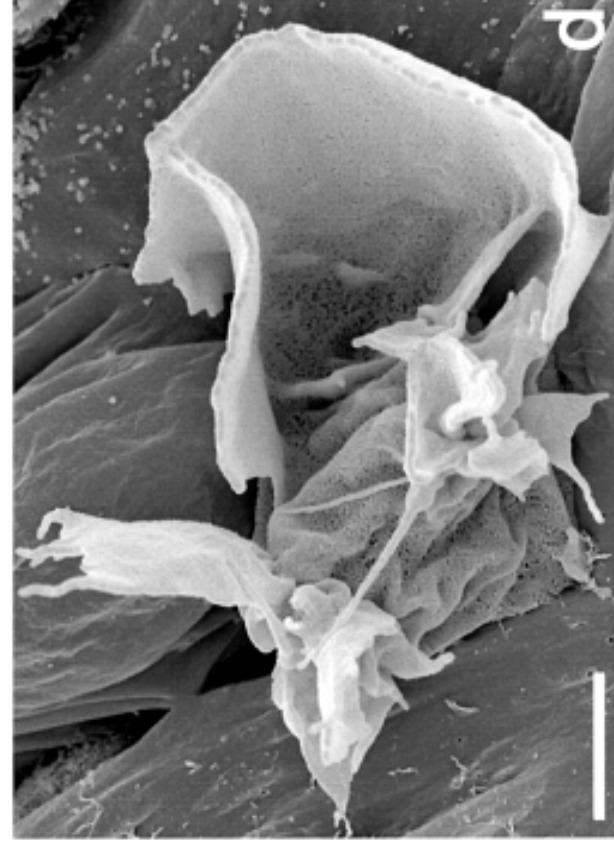
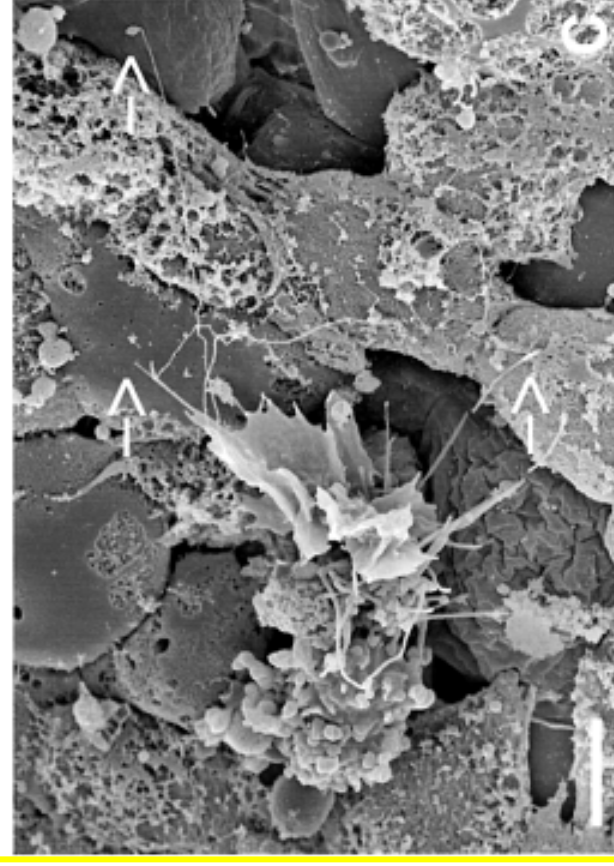
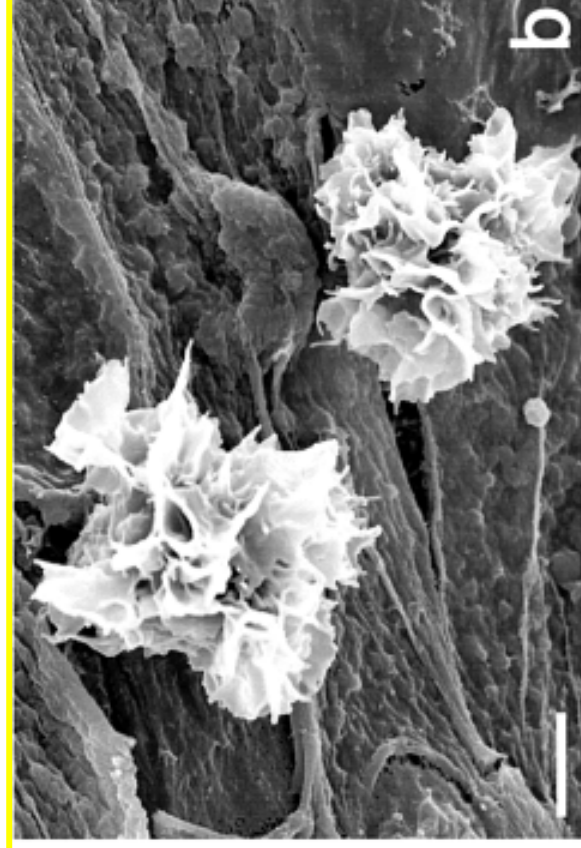
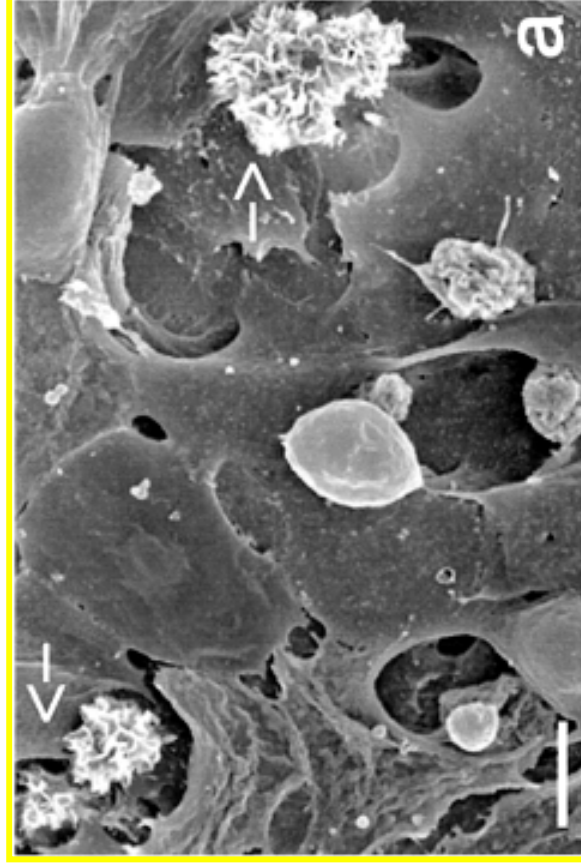
Endocytose Mo.ogg

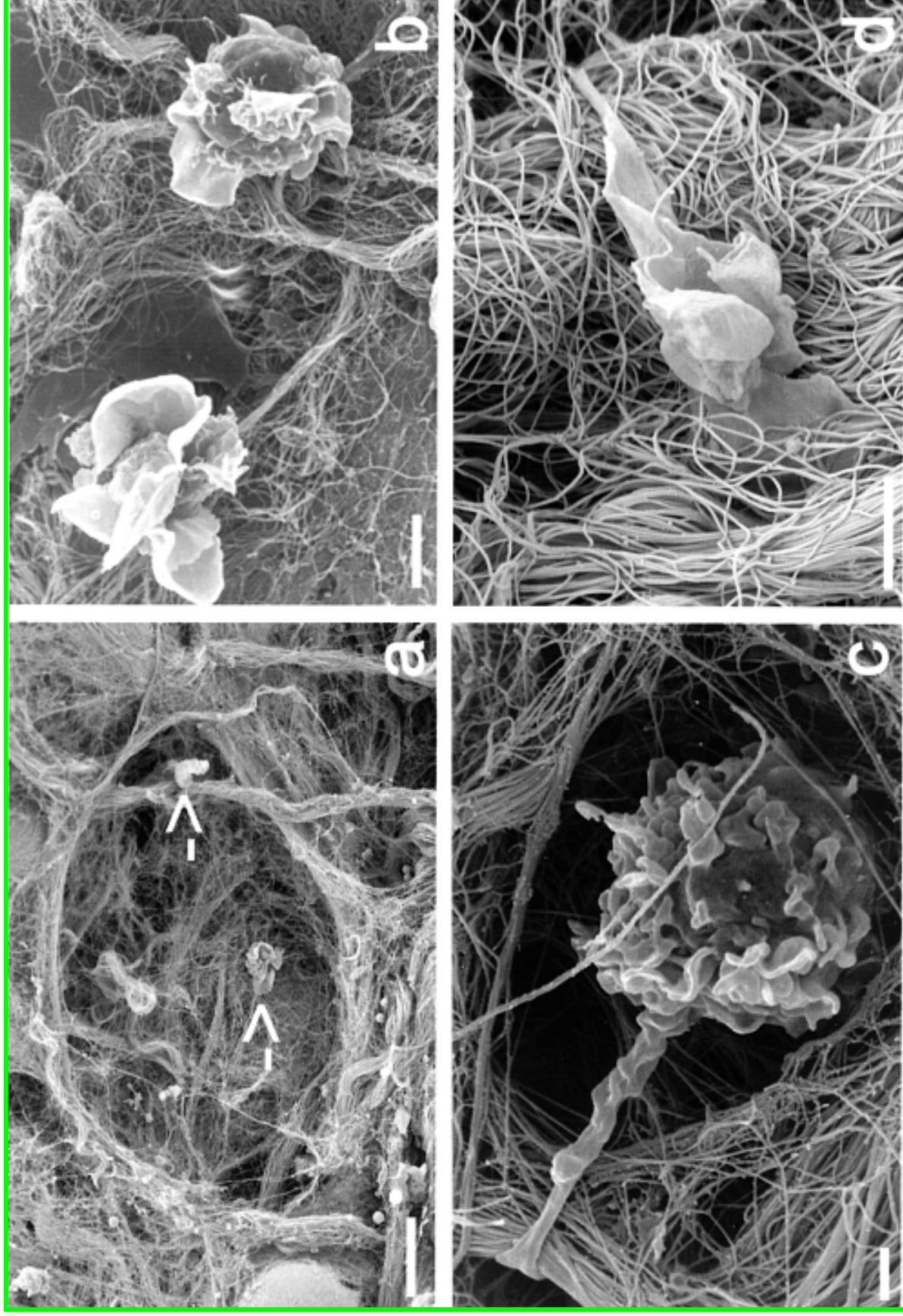
MHC II gp100



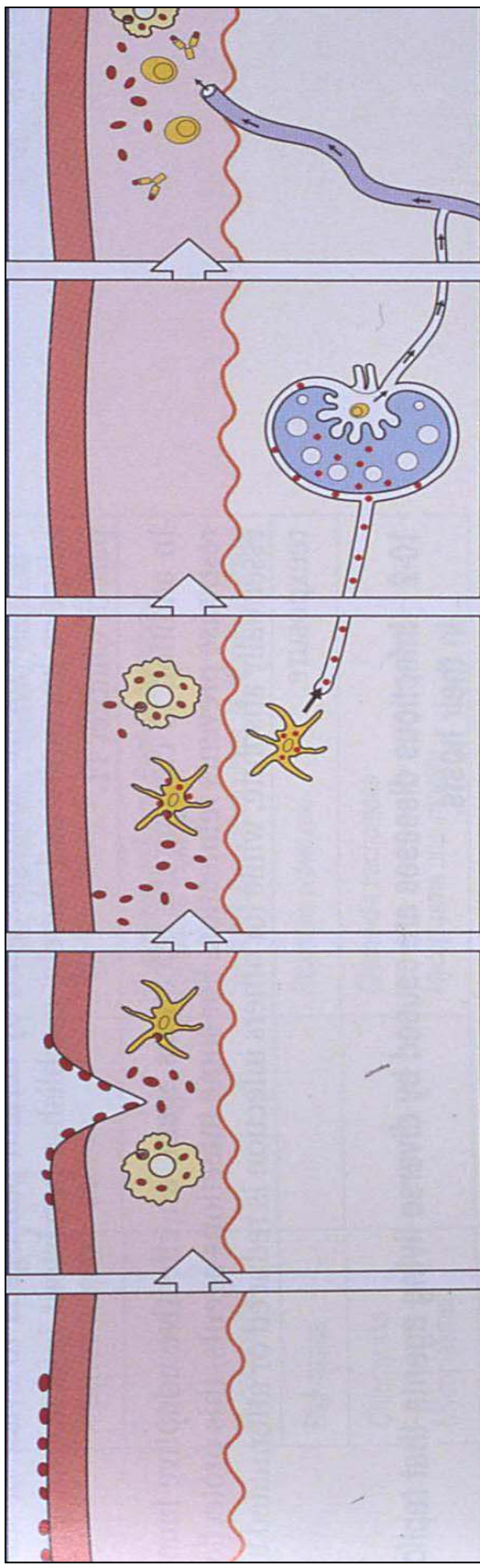
Maturation puis migration

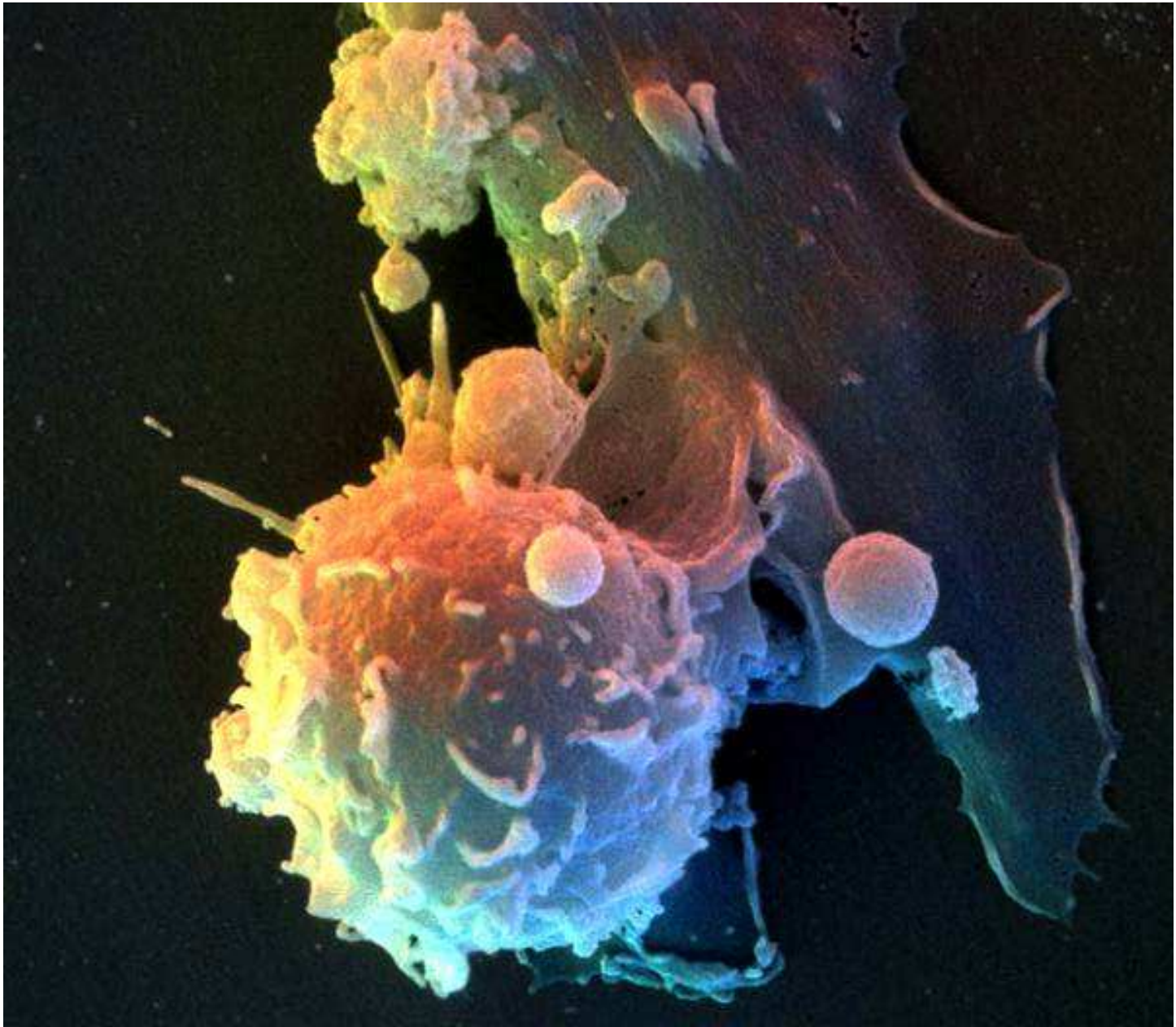






- Puis la DC présente l'antigène aux cellules de l'immunité adaptative dans les organes lymphoïdes secondaires

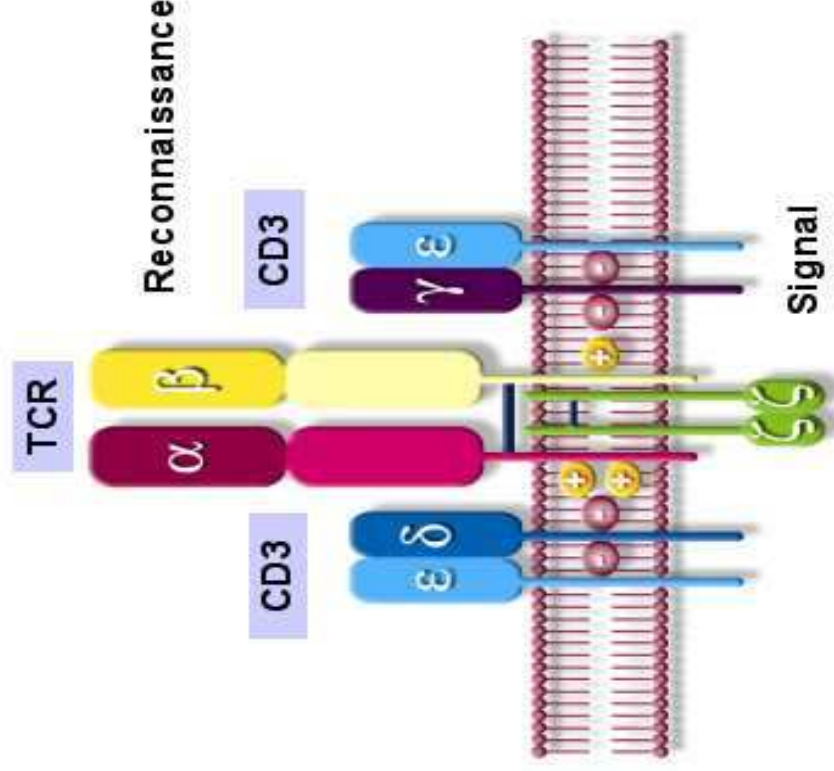




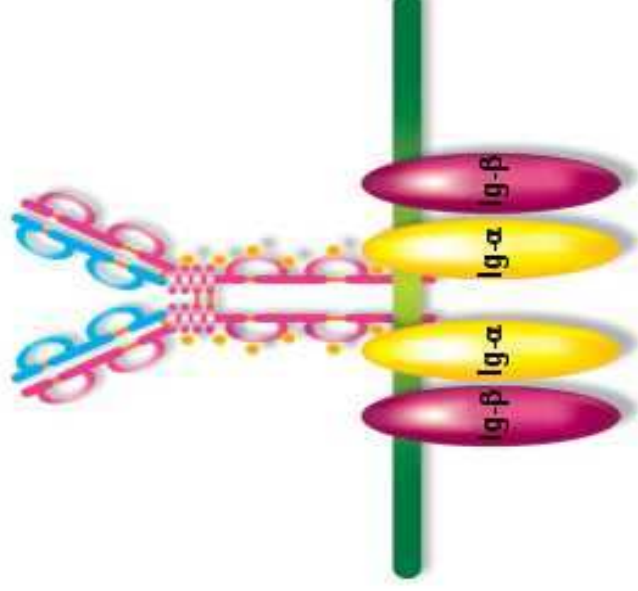
ANATOMIE DU SI

- **Questions :**
 - **Comment se fait la reconnaissance spécifique (ou « adaptative ») de l'antigène ?**

Lymphocytes T et B



Récepteur antigénique
du lymphocyte B (BcR)



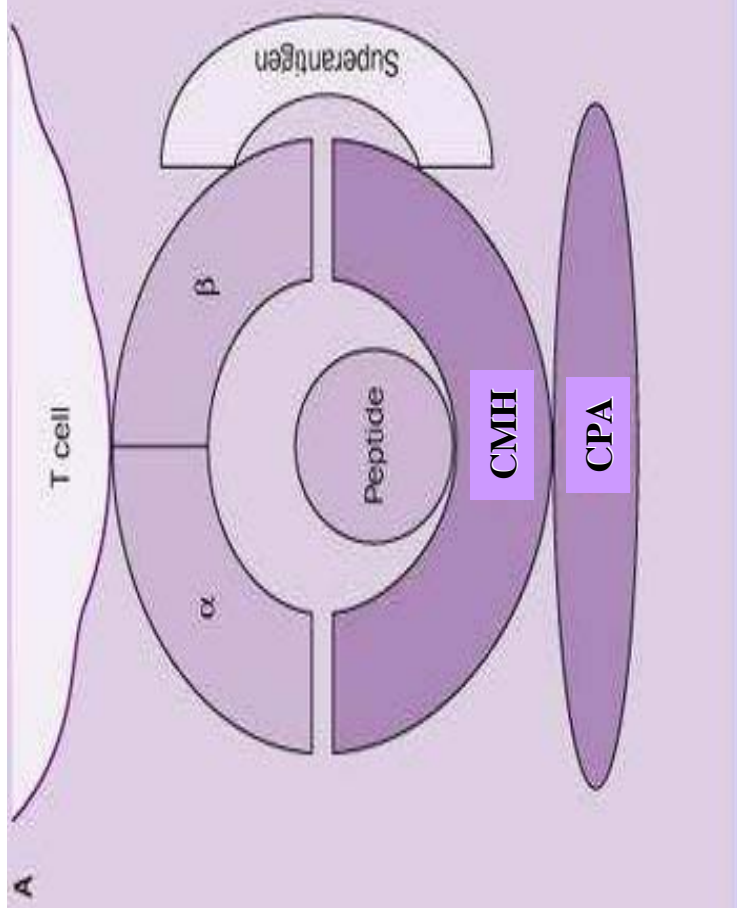
1 site de reconnaissance

Pas de TCR soluble

2 sites de reconnaissance

BCR soluble= Anticorps

Contrairement au lymphocyte B, le lymphocyte T ne peut pas reconnaître l'antigène circulant...



**...nécessité de dégradation de l'antigène par
une cellules présentatrice d'antigène (CPA),
puis de présentation de l'antigène associé à
une molécule du CMH**

ANATOMIE DU SI

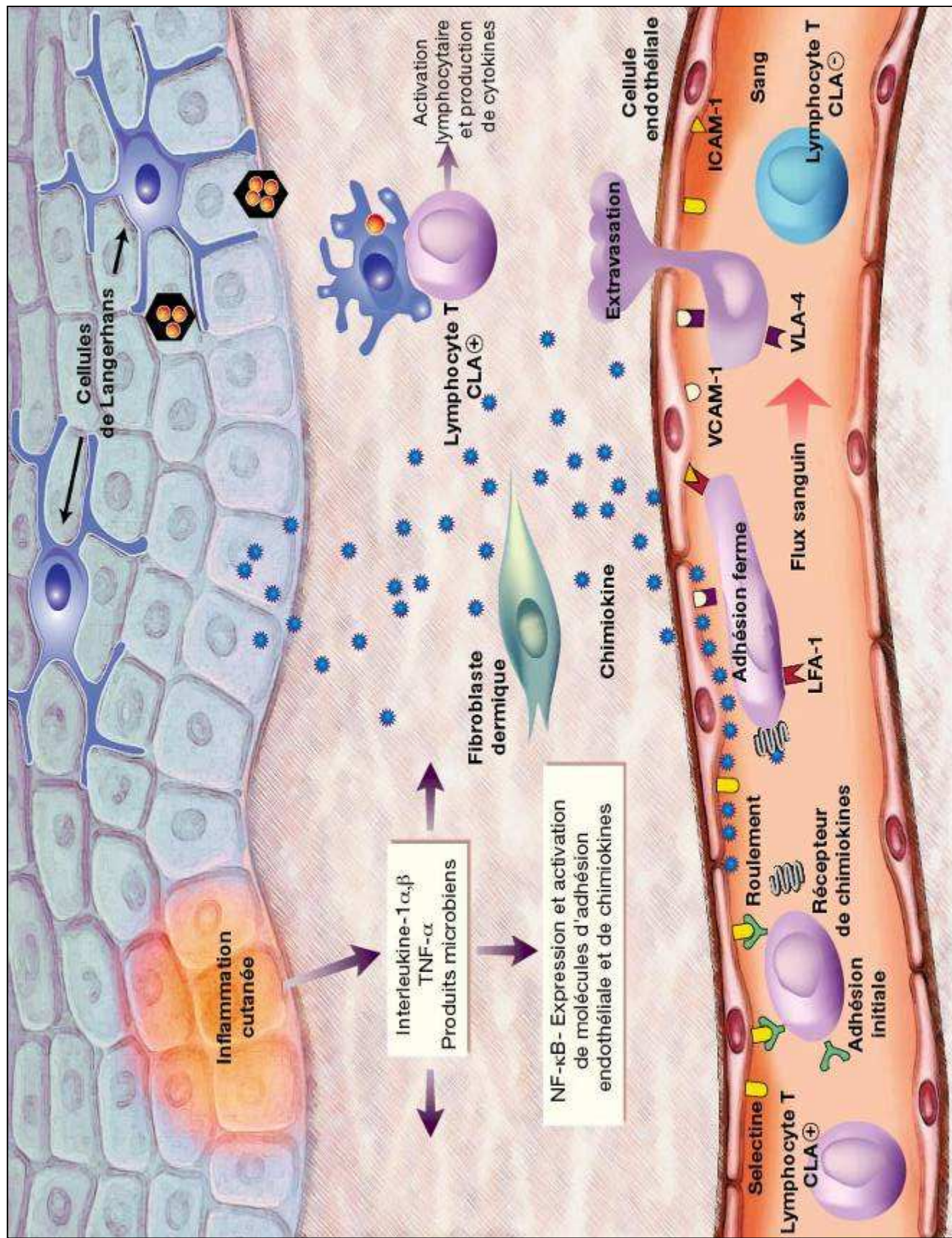
- **Questions :**
 - **Comment se fait la communication (rejet ou tolérance) entre les différentes cellules ?**

Les systèmes de communication

- Entre les cellules du SI
- Entre les cellules du SI et les autres cellules du soi
- Entre les cellules du SI et les cibles (non soi)

Les systèmes de communication

- Entre les cellules du SI
- Entre les cellules du SI et les autres cellules du soi
- Entre les cellules du SI et les cibles (non soi)
- Les molécules d'adhésion permettent un contact et des échanges entre les différentes cellules
- Les cellules sécrètent des cytokines qui permettent la communication à distance (courte = autocrine ou paracrine, longue = endocrine) et régulent la réponse (cytokines inflammatoires vs tolérogènes)
- Les chimiokines (chemokines) permettent d'orienter la migration des cellules de l'immunité



RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

**AGRESSION
(DANGER)**

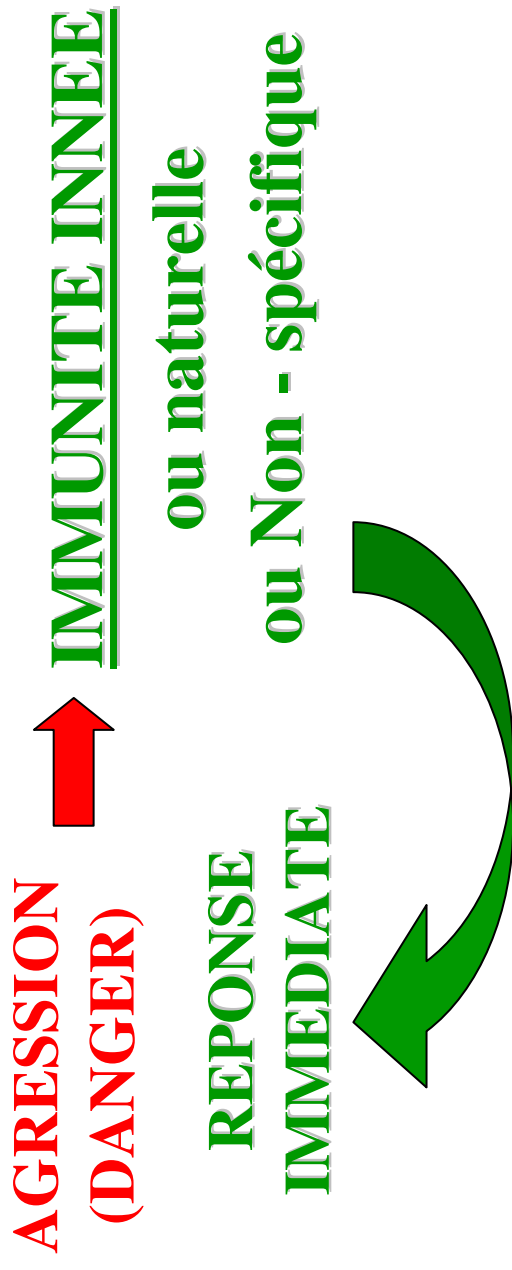


IMMUNITÉ INNÉE

ou naturelle

ou Non - spécifique

RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE



RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

**AGRESSION
(DANGER)**

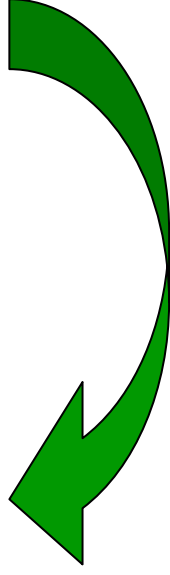


IMMUNITÉ INNÉE

ou naturelle

ou Non - spécifique

**REPONSE
IMMEDIATE**



IMMUNITÉ ACQUISE

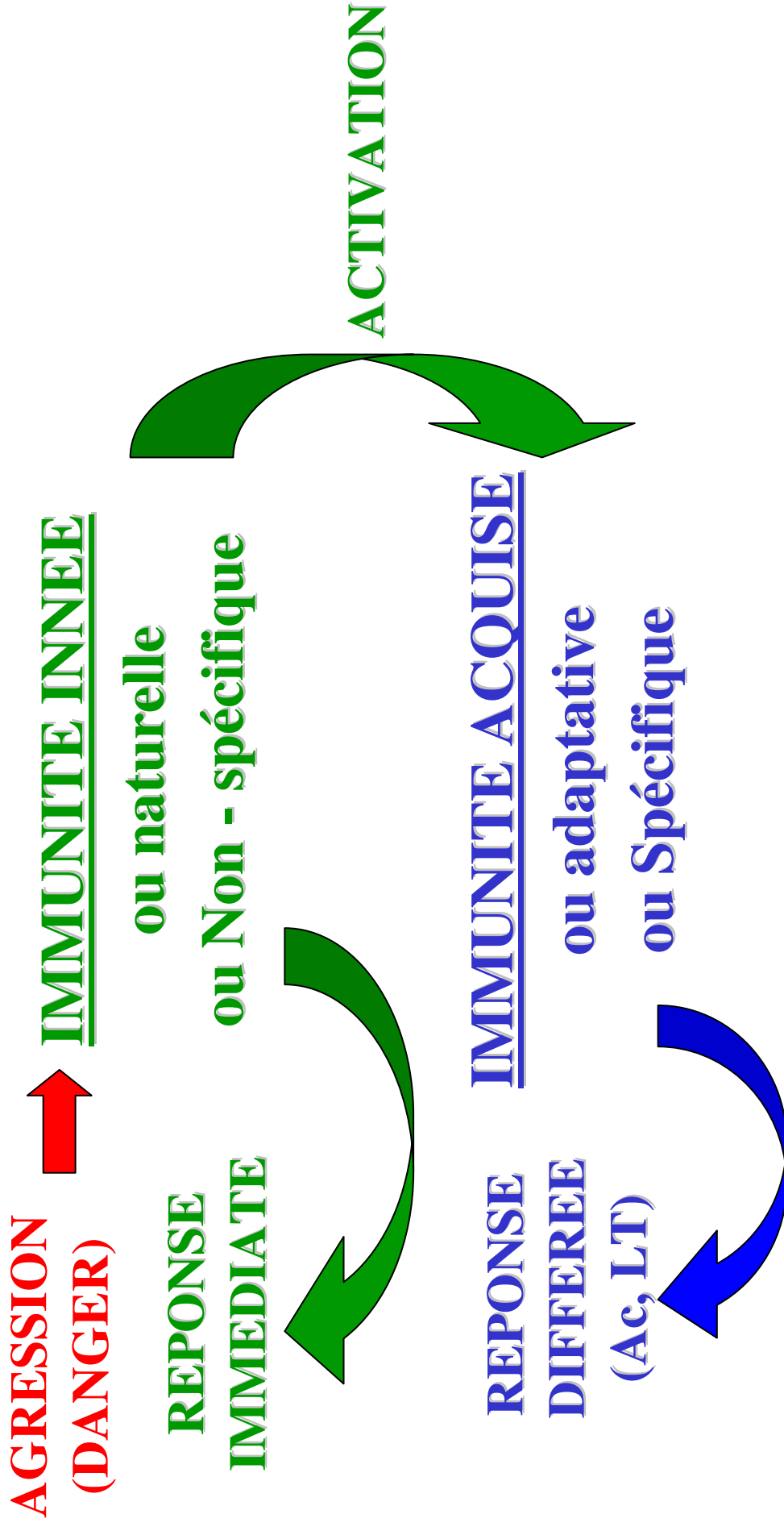
ou adaptative

ou Spécifique



ACTIVATION

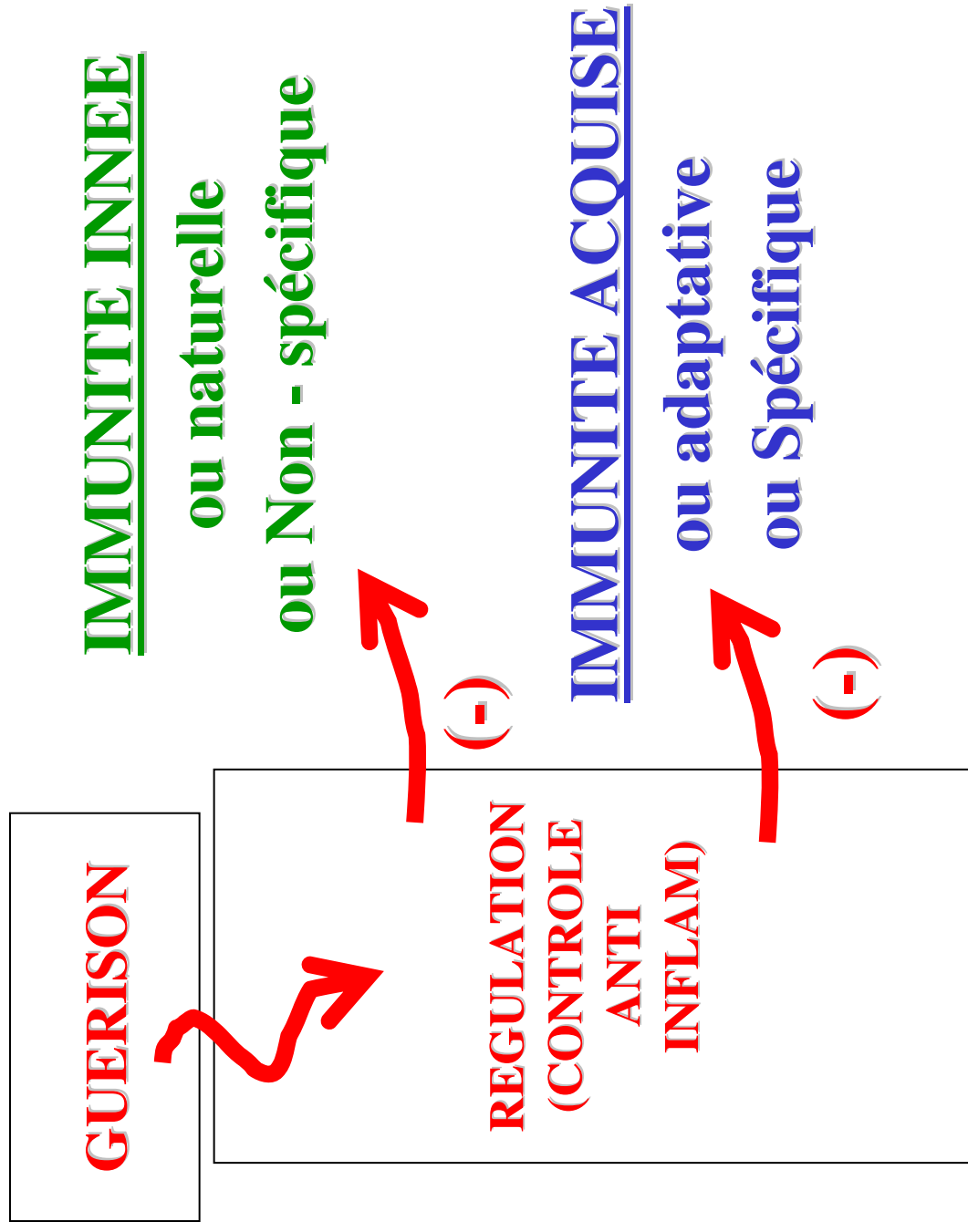
RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE



RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE



RESUME : LE SYSTEME IMMUNITAIRE



Si pas de guérison, 2 options

1- Disparition de l'hôte (décès)

2- Inflammation chronique (toujours délétère)

Conclusion

- **L'immunologie est une science transversale (infectieux, cancérologie, allergologie,...)**

Conclusion

- **L'immunologie est une science transversale (infectieux, cancérologie, allergologie,...)**
- **C'est l'étude des mécanismes permettant le maintien de l'intégrité de l'organisme (de la cicatrisation à la destruction spécifique d'un pathogène...)**

Conclusion

- **L'immunologie est une science transversale (infectieux, cancérologie, allergologie,...)**
- **C'est l'étude des mécanismes permettant le maintien de l'intégrité de l'organisme (de la cicatrisation à la destruction spécifique d'un pathogène...)**
- **3 grands systèmes :**
 - **Système effecteur**
 - **Système de communication**
 - **Système régulateur**

Applications biologiques

- **Sérologie (réaction antigène-anticorps)**
- **Diverses utilisations diagnostiques des anticorps (coupes tissulaires, cellules en suspension, dosages de molécules : phénotypes et fonctions)**
- **Etude des polymorphismes génétiques et de l'ARN (puces d'expression)**
- **Pharmacogénomique et réponse aux traitements**
- **....**

Applications thérapeutiques

- **Vaccins**
- **Immunosuppresseurs vs immunostimulants**
- **Anti-inflammatoires**
- **Thérapeutiques ciblées et biothérapies :**
 - **Inhibiteurs des interactions cellulaires**
 - **Inhibiteurs des cytokines**
 - **Thérapie cellulaire**

Les enjeux

- Immunité anti-infectieuse et anti tumorale
 - Corriger les déficits immunitaires (congénitaux ou acquis)
- Vaccinations
 - Induction d’une immunité acquise protectrice
- Auto – immunité
 - Faire reconnaître du soi qui est visualisé comme le non soi
- Maladies inflammatoires chroniques
 - Re-équilibrer la balance inflammation / régulation
- Greffes
 - Tolérer le greffon (non soi) sans tolérer les infections ni les cancers

**La connaissance de l'immunologie peut
faire évoluer la prise en charge de
malades a priori «non immunologiques»**

- **Ex : ulcère duodénal**
 - 1970 : vagotomie, anti acides
 - 1980 : *Helicobacter Pylori* : antibiotiques
 - Dans le futur : vaccin
- **Ex : cancer du sein**
 - Chirurgie, chimio, radiothérapie
 - 1996 : herceptine (anti Her2neu)