

# Comprendre les IMMUNODEFICIENCES et les IMMUNOTHERAPIES

**Rappels sur les acteurs cellulaires et  
moléculaires, les interactions SI inné / SI  
adaptatif**

**Immunodéficiences : innées, acquises  
(Hypersensibilités et Auto-immunité?)**

**Immunothérapies : actives, passives**

# Réponse innée / réponse adaptative

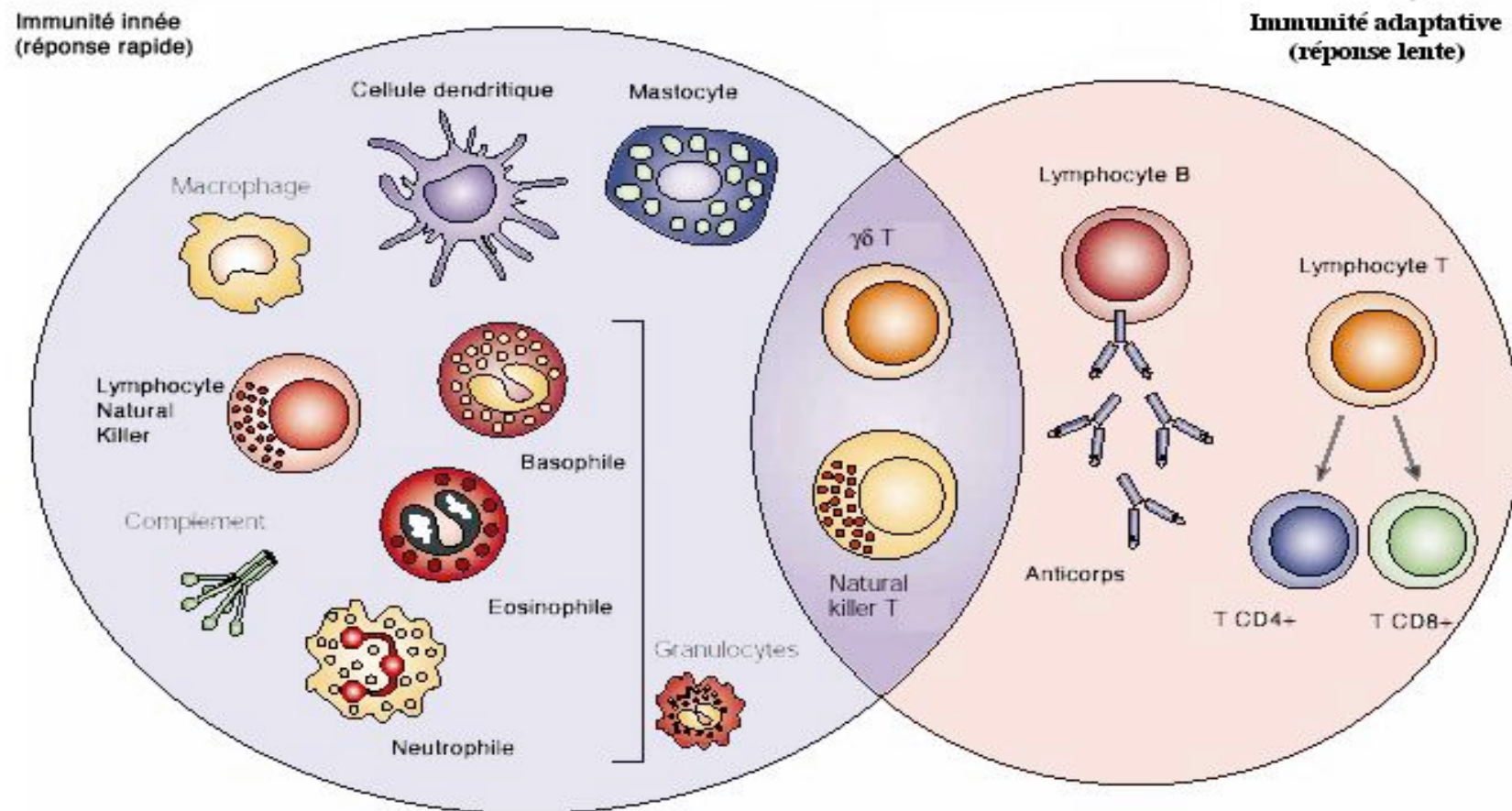
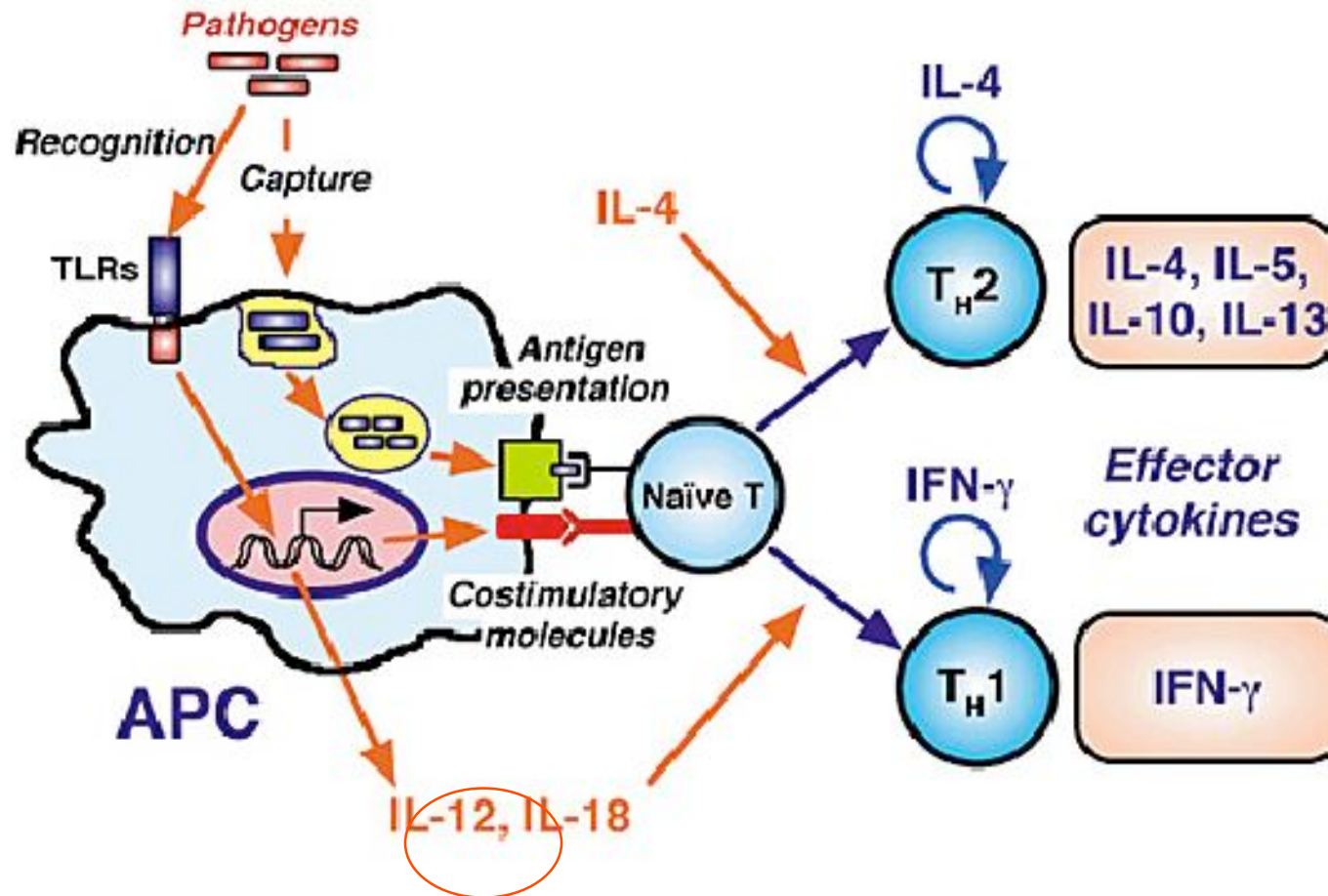


Figure N°2

Motifs PAMP : LPS, peptidoglycanes, ARN db viraux, îlots CpG ADN bact...



Nature Immunology Août 2001

PAMP = « motif moléculaire associé aux pathogènes »

**Origine de l'IL-12 : reconnaissance d'un motif PAMP par un récepteur de type TLR**

Figure N°28

# Que « voient » les LT, les LB et les Ig ?

## Épitope conformationnel

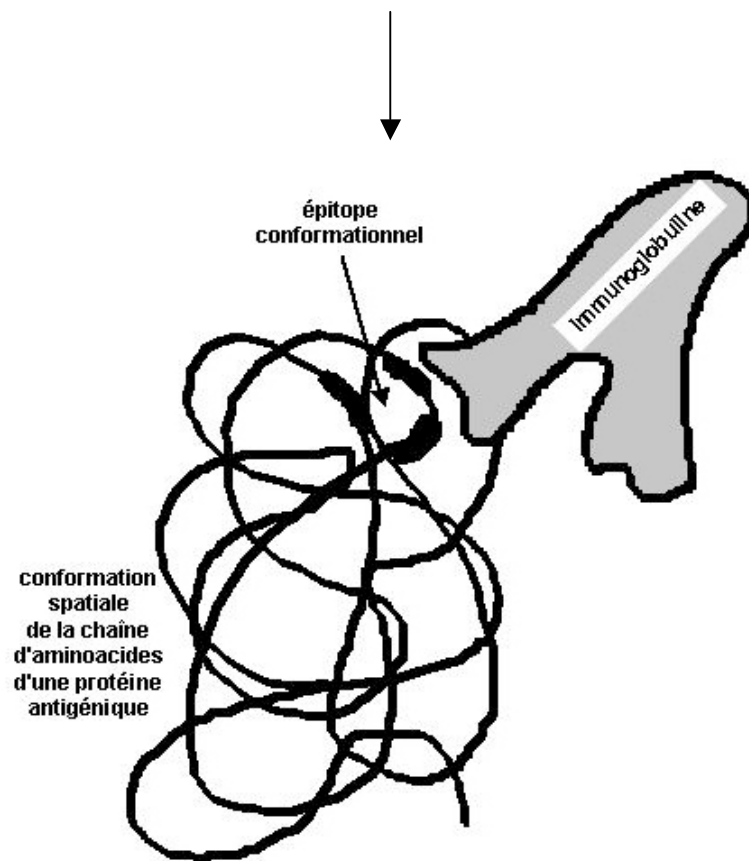


Figure 3 : reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et par les anticorps (l'épitope est représenté en trait épais)

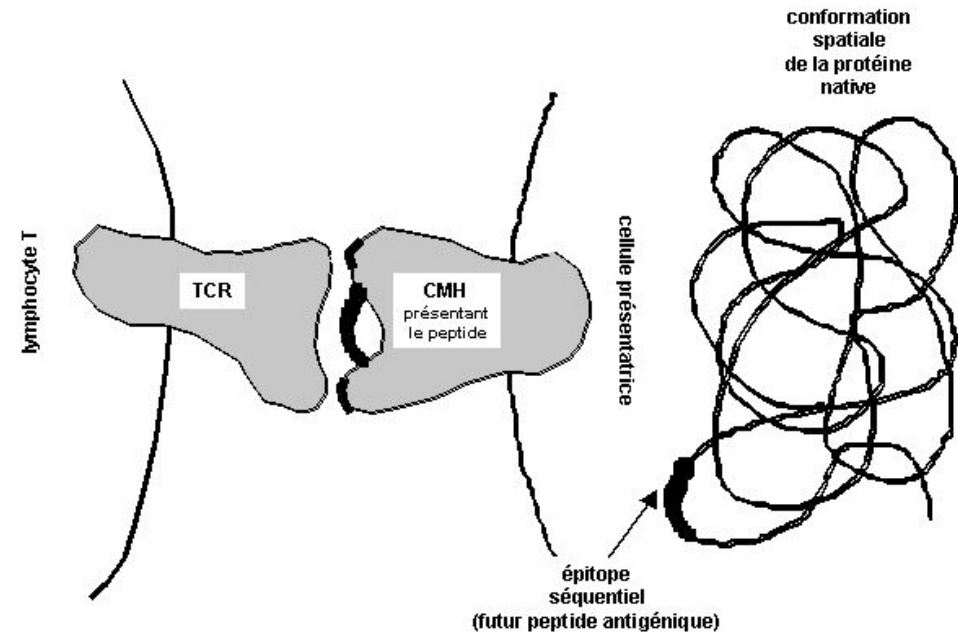
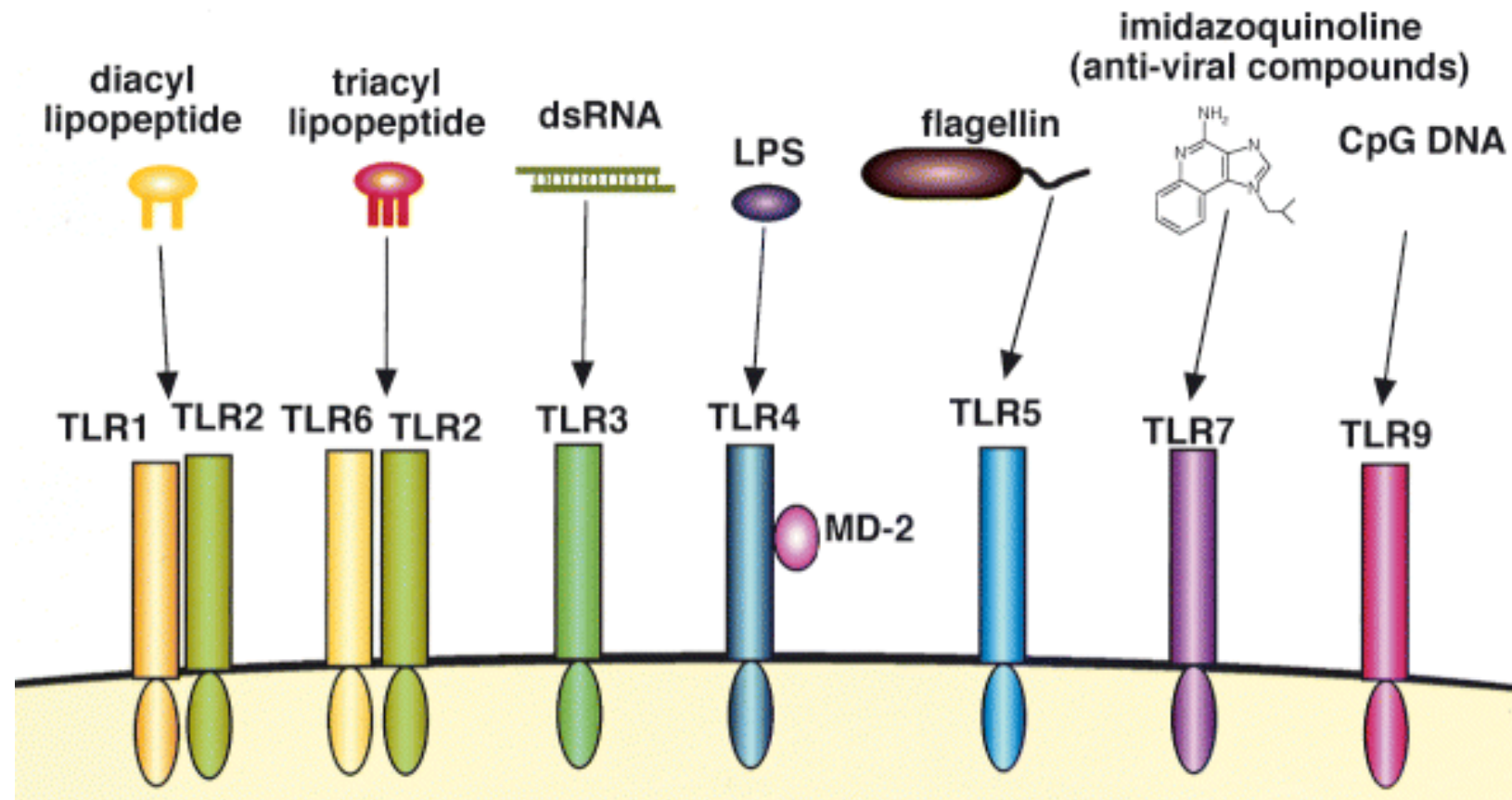
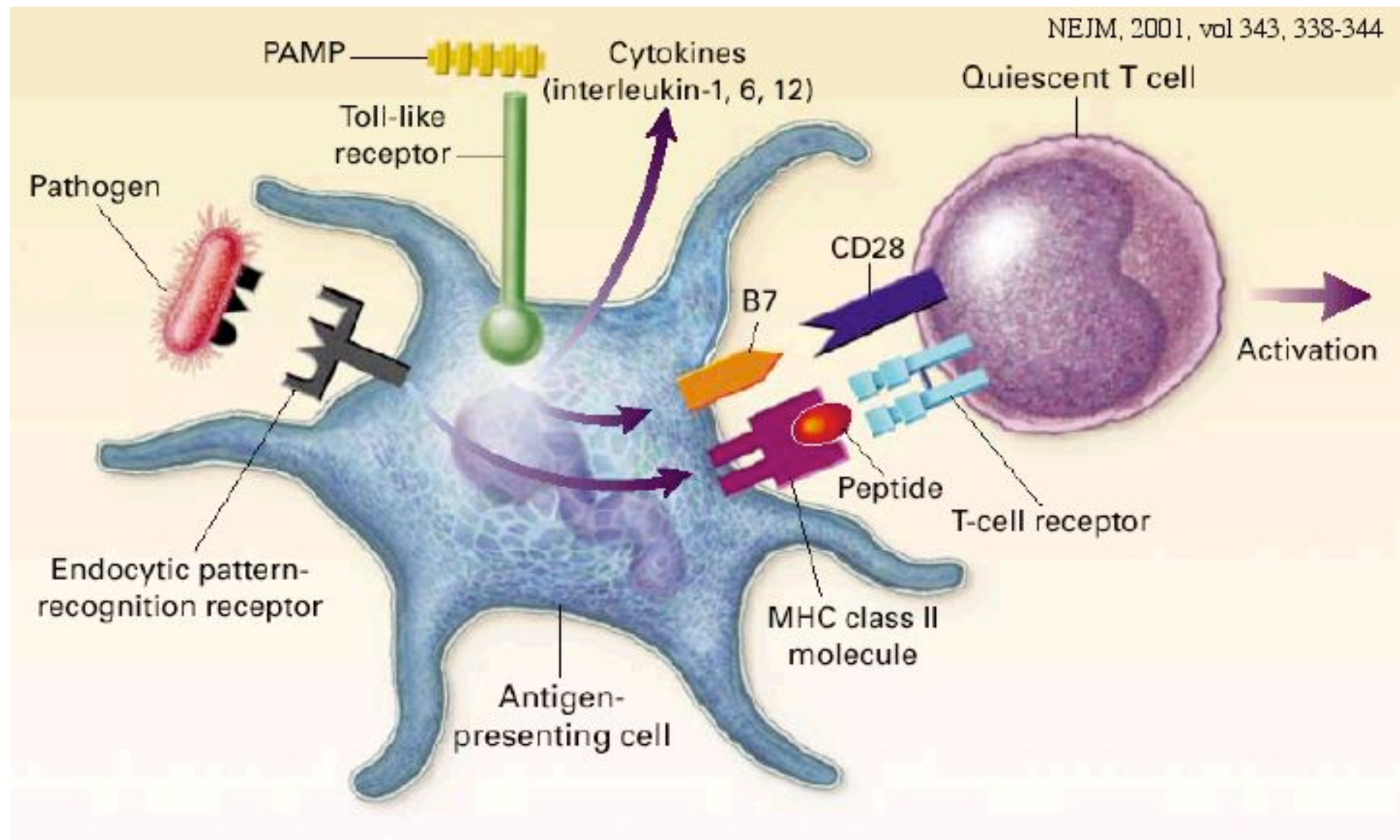


Figure 4 : reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T (le peptide antigénique et la partie reconnue du CMH sont représentés en traits épais)

## Épitope séquentiel

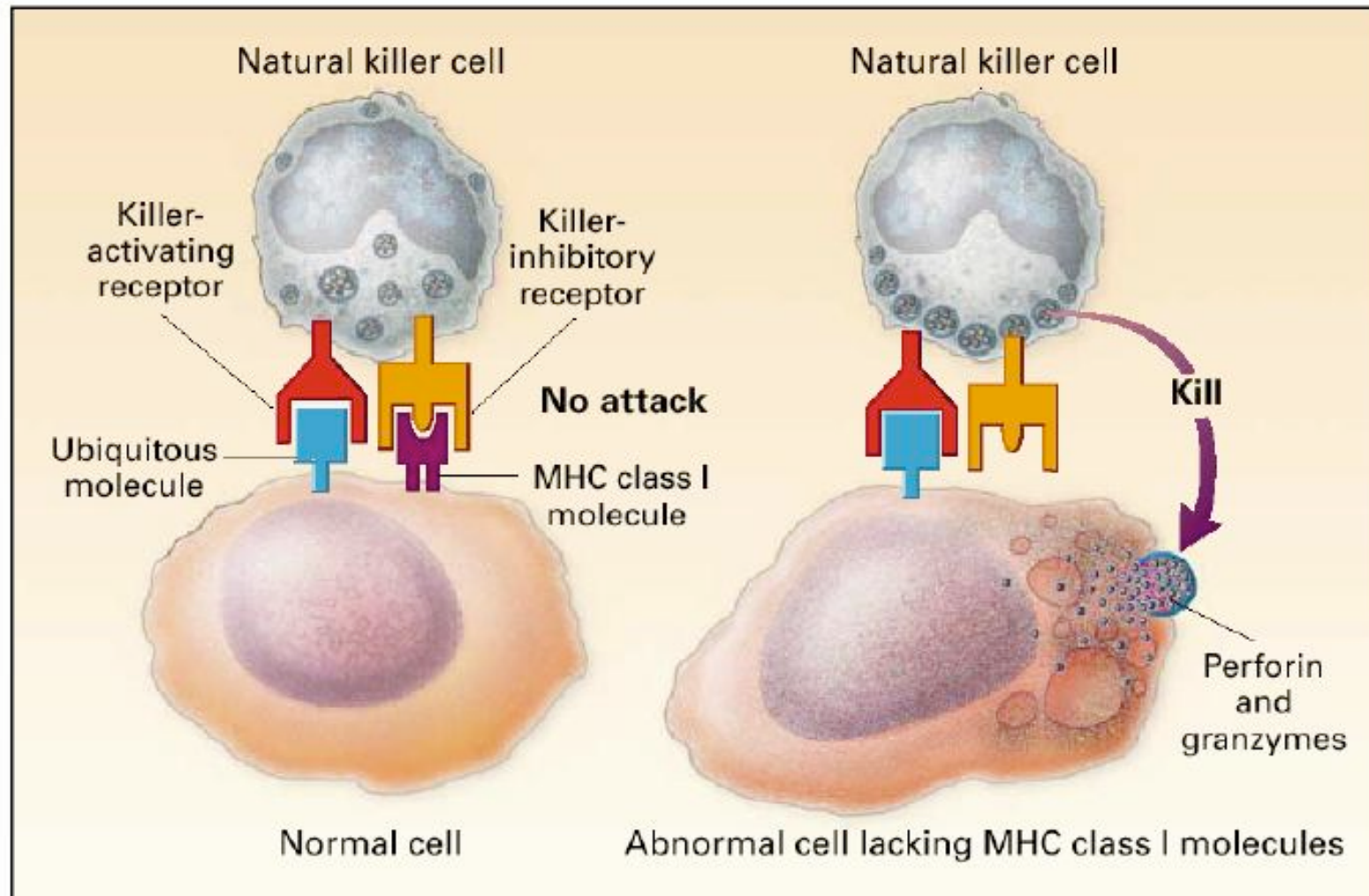
# Que voient les macrophages ?





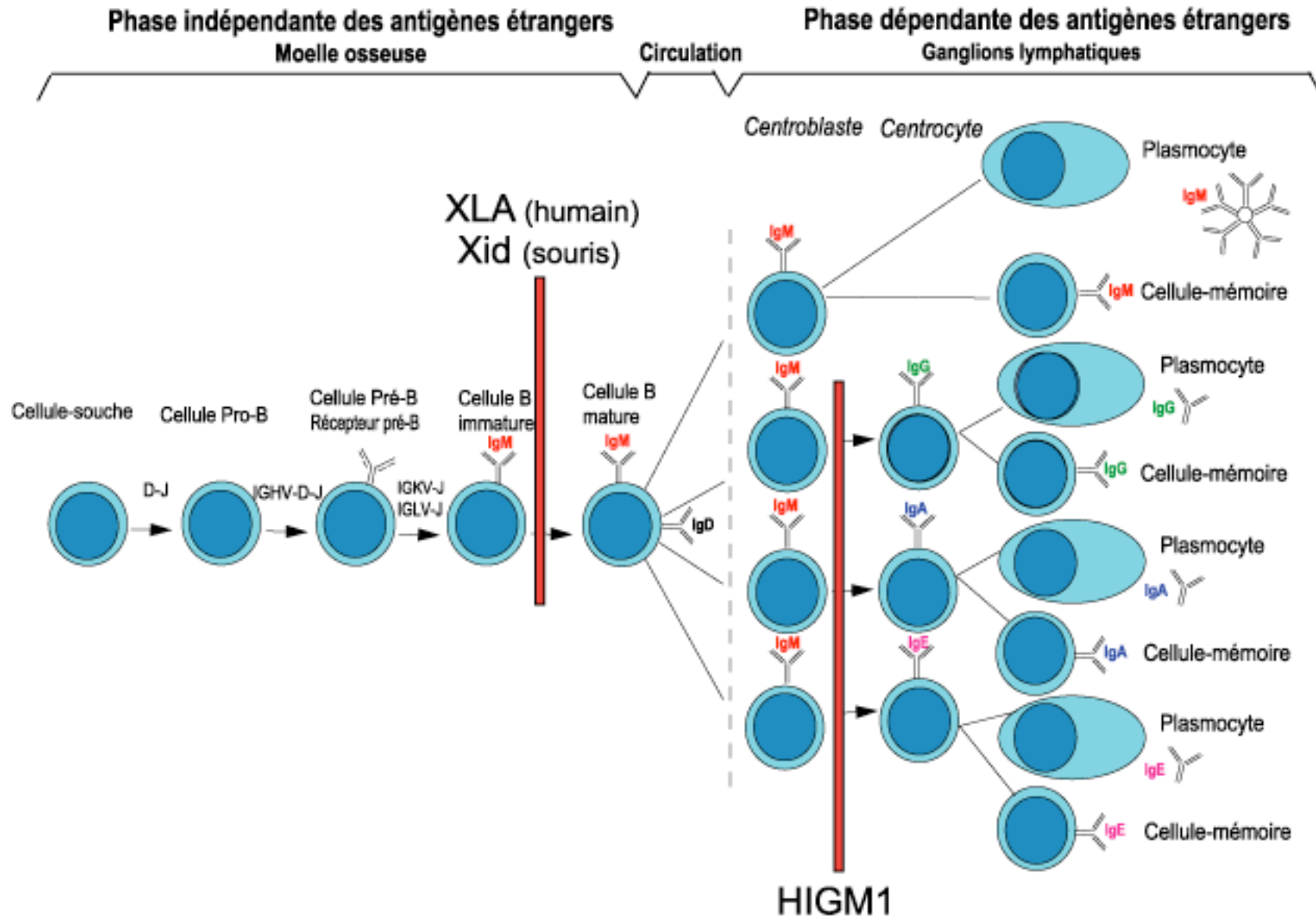
**Reconnaissance du non soi microbien** L'hôte reconnaît des produits microbiens qui leur sont propres et que lui-même ne possède pas. Ces structures sont dénommées PAMPs pour Pathogen Associated Molecular Patterns. Les récepteurs invariants de l'hôte qui leur correspondent sont appelés PRR, Pattern Recognition Receptors. Ces PRR peuvent être membranaires, intracytoplasmiques ou solubles dans les liquides biologiques

# Cellules NK



Modèle de fonctionnement des lymphocytes NK dit du missing self

# IMMUNODÉFICIENCES



*D'après MP Lefranc*

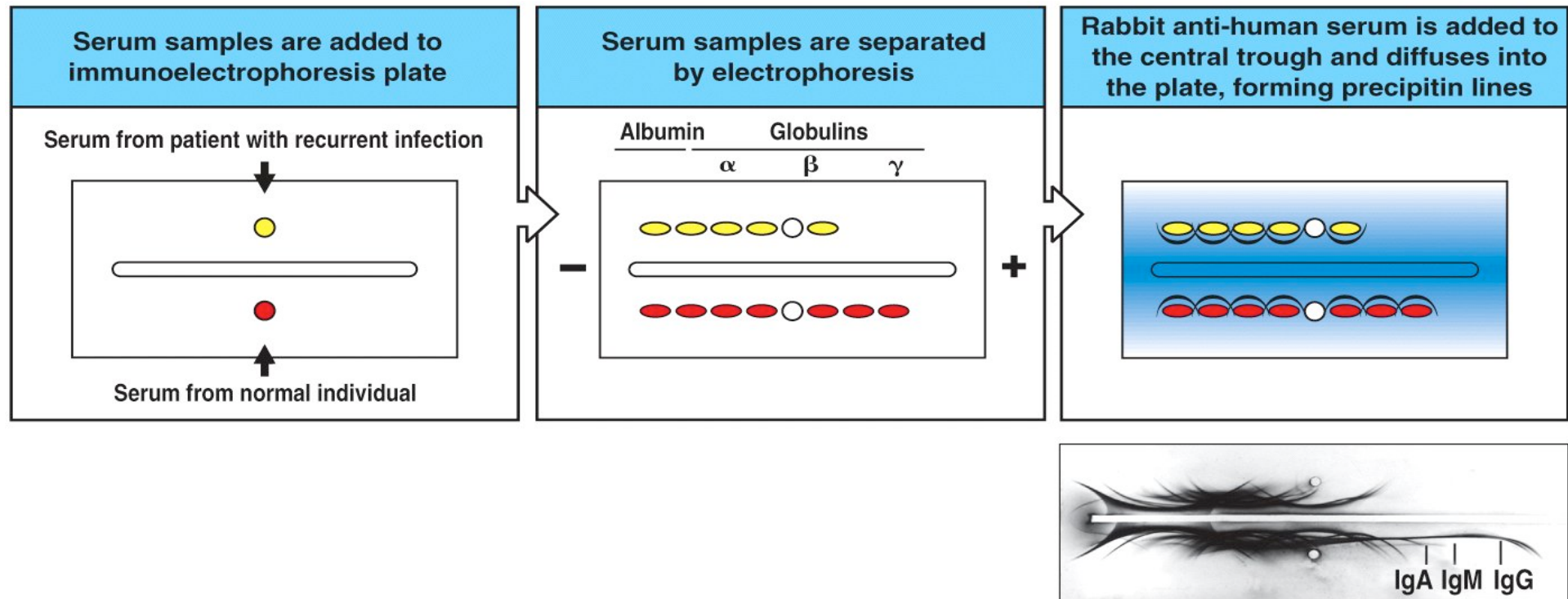


Figure 11-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Diagnostic d'une agammaglobulinémie par IEP

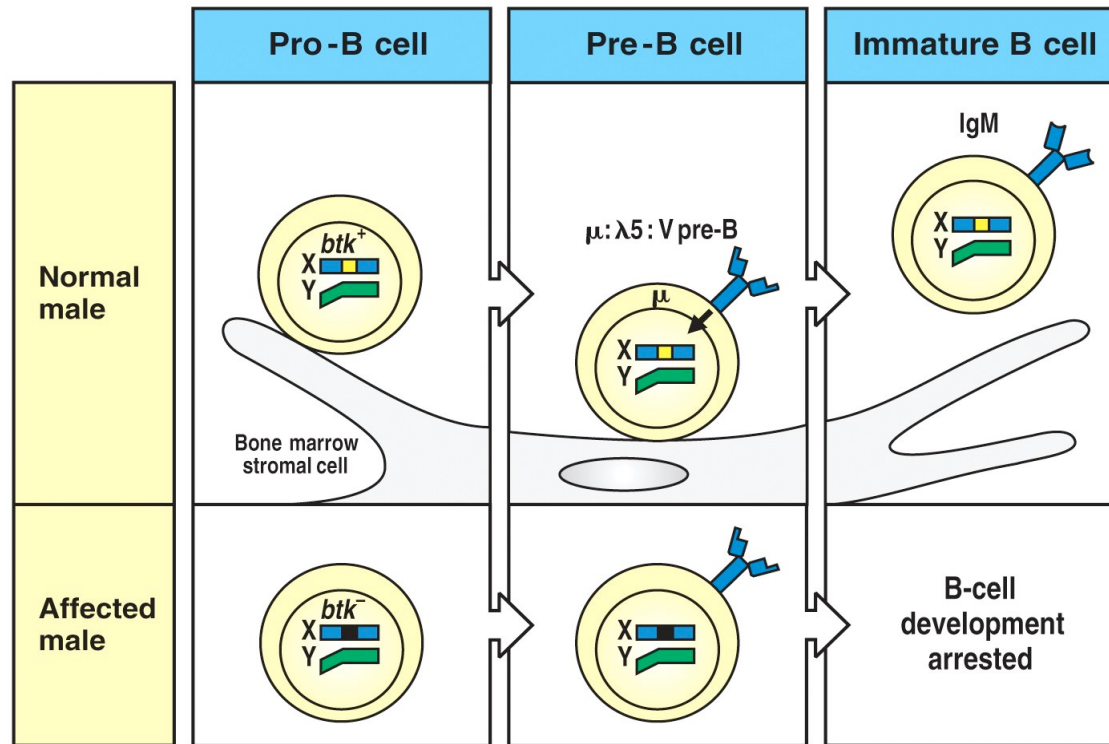


Figure 11-10 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Génétique de la  
maladie de Bruton :  
1 garçon sur 150 000

Les femmes ne sont  
pas atteintes, mais  
porteuses (dominance  
des clones B normaux)

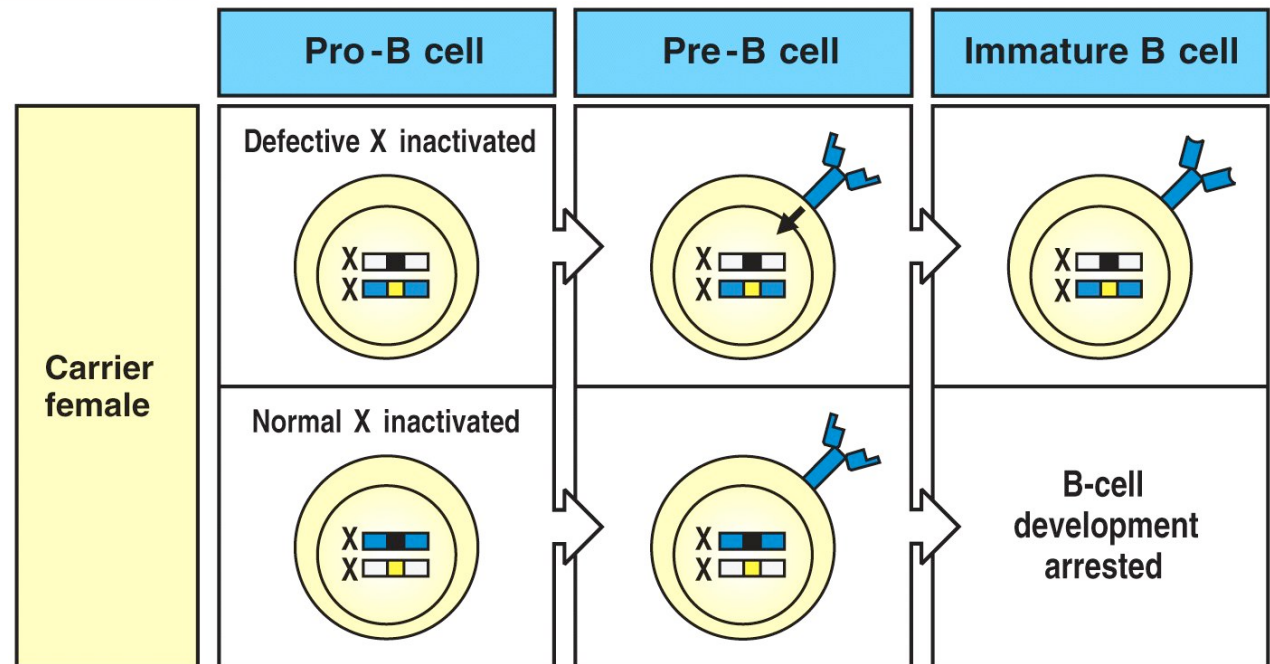
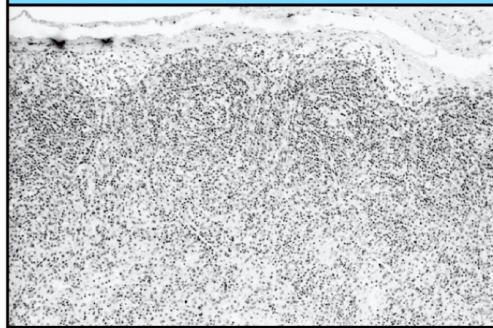


Figure 11-10 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Hyper-IgM

Lymph node from patient with hyper-IgM syndrome (no germinal centers)



Normal lymph node with germinal centers

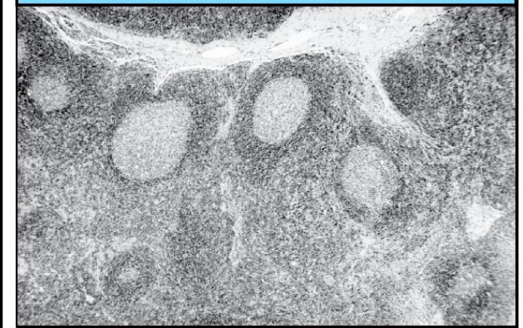
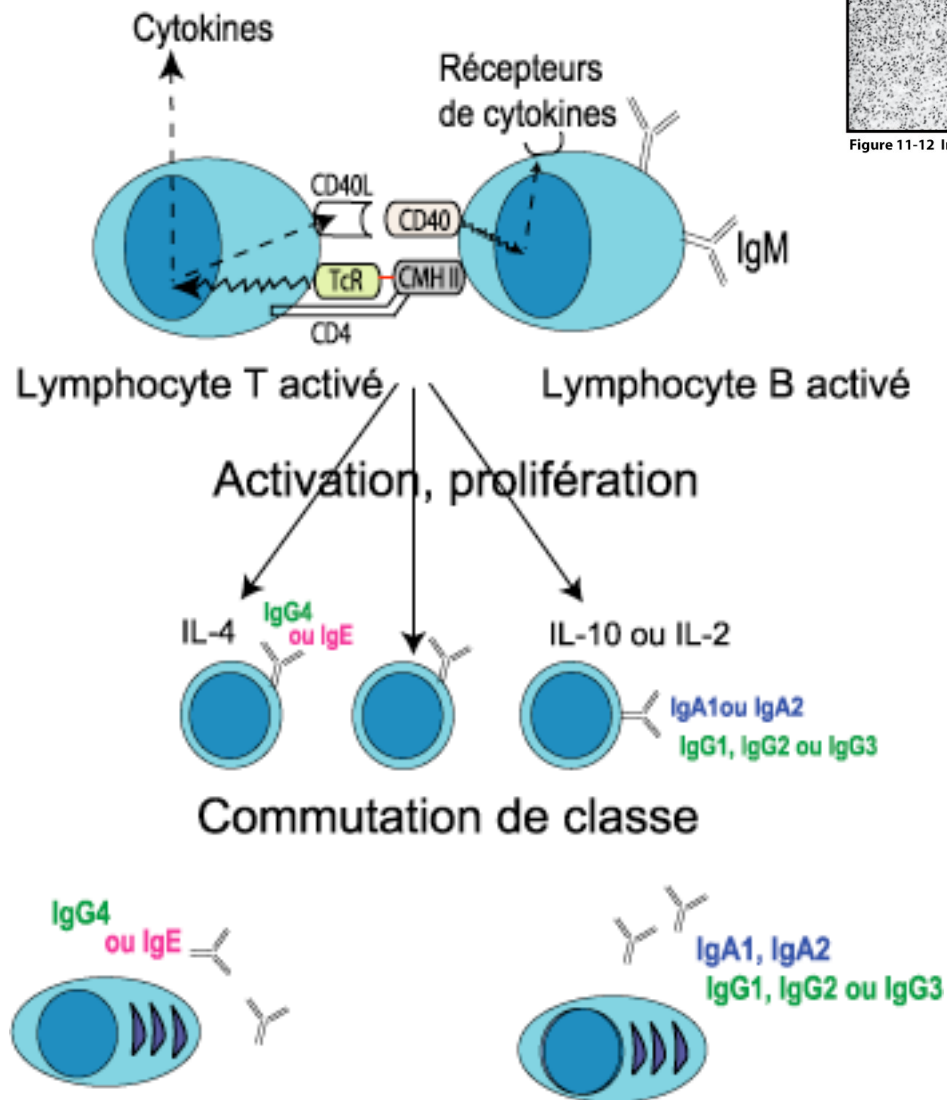


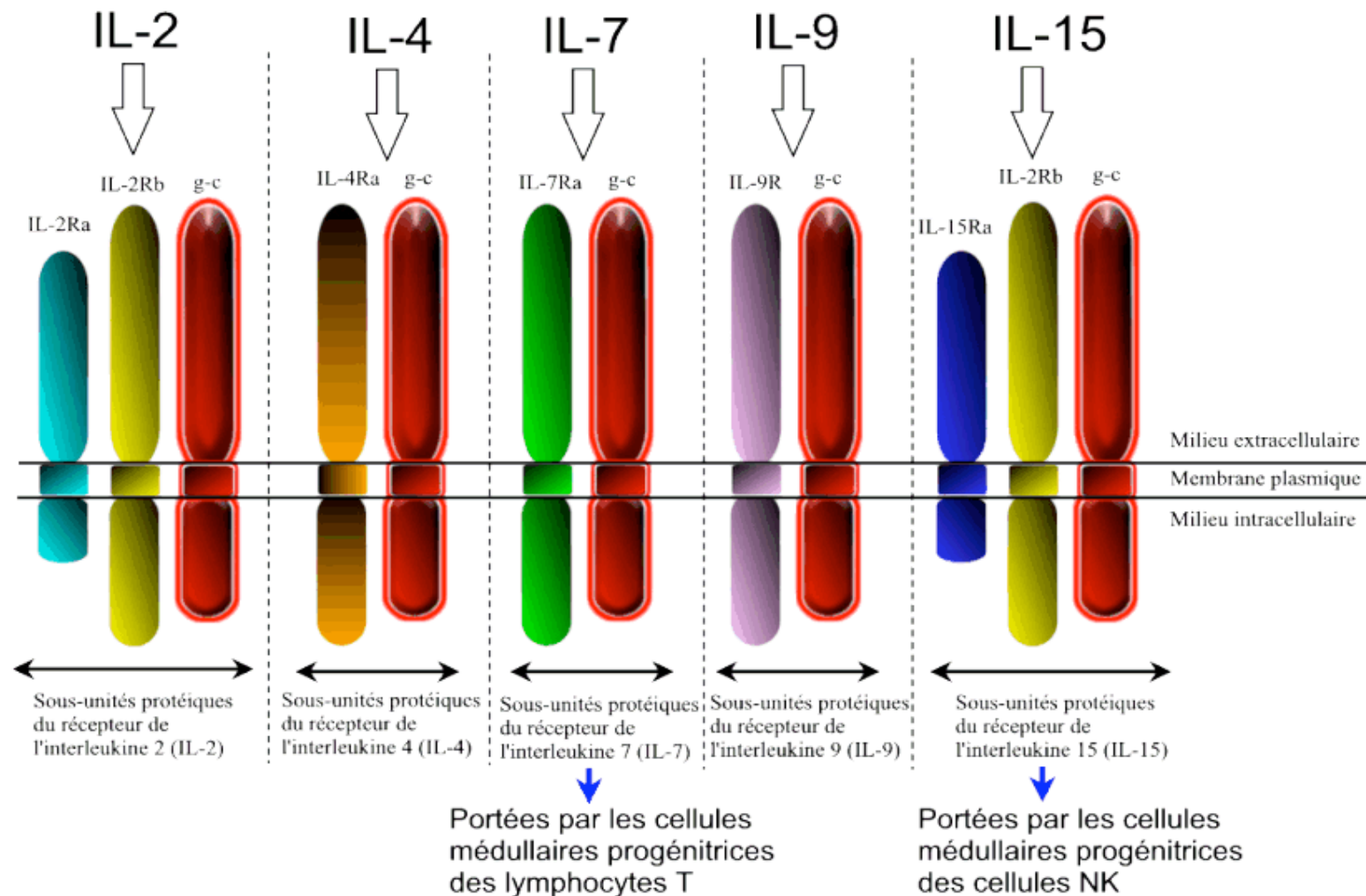
Figure 11-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

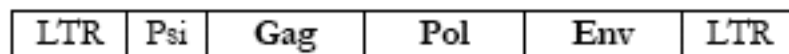


## Déficit en CD40L (ligand de CD40) sur LT

--> 1 'IA CD40/CD40L est obligatoire pour initier le phénomène de switch dans les ganglions, orienté vers  $\neq$  isotypes selon les cytokines présentes  
 --> donc pas d 'autre isotype qu 'IgM dans le sérum

# Récepteurs des interleukines : rôle de la chaîne $\gamma$ C



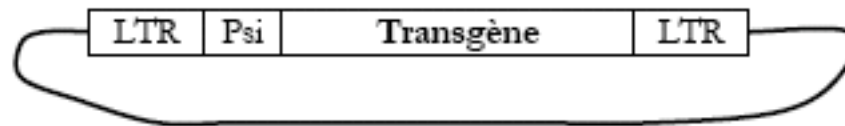


ADN proviral

Délétion et remplacement par  
le gène à transférer

LTR : Long Terminal Repeat  
Psi : séquence d'encapsidation

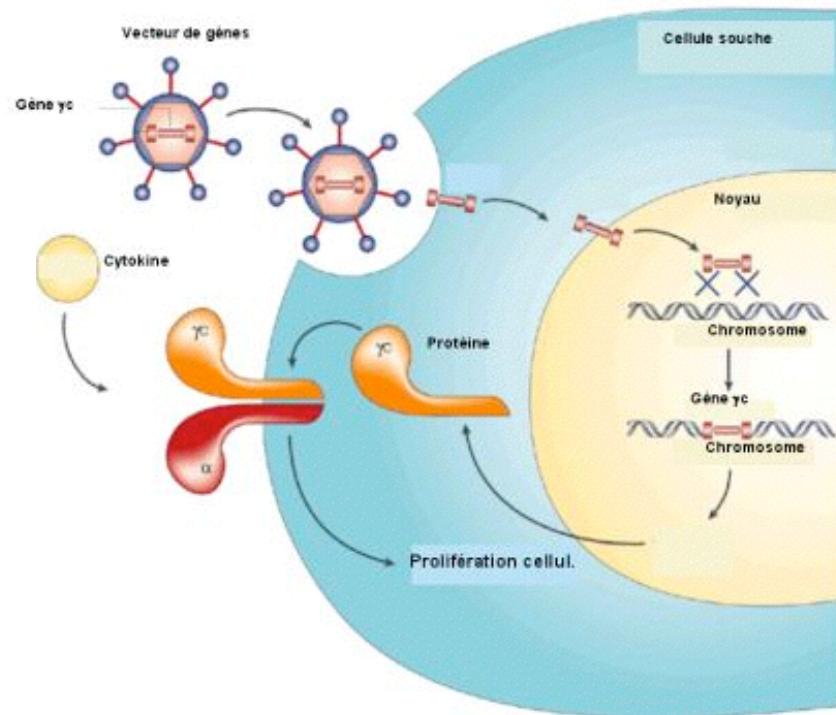
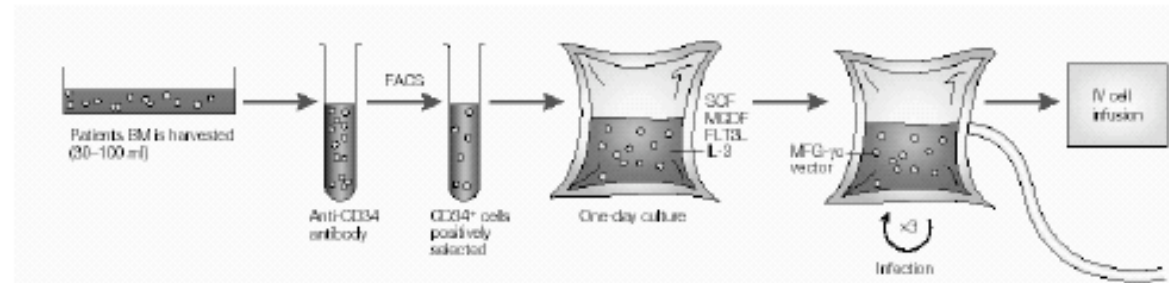
Gag : protéine de capside  
Pol : transcriptase inverse, intégrase  
Env : protéine d'enveloppe



ADN Vecteur  
Plasmide avec  
provirus recombinant

# DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES SEVERES

## Transduction Ex Vivo de cellules souches Hématopoïétiques



# L 'infection à VIH

Éléments de physiopathologie

# Les virions

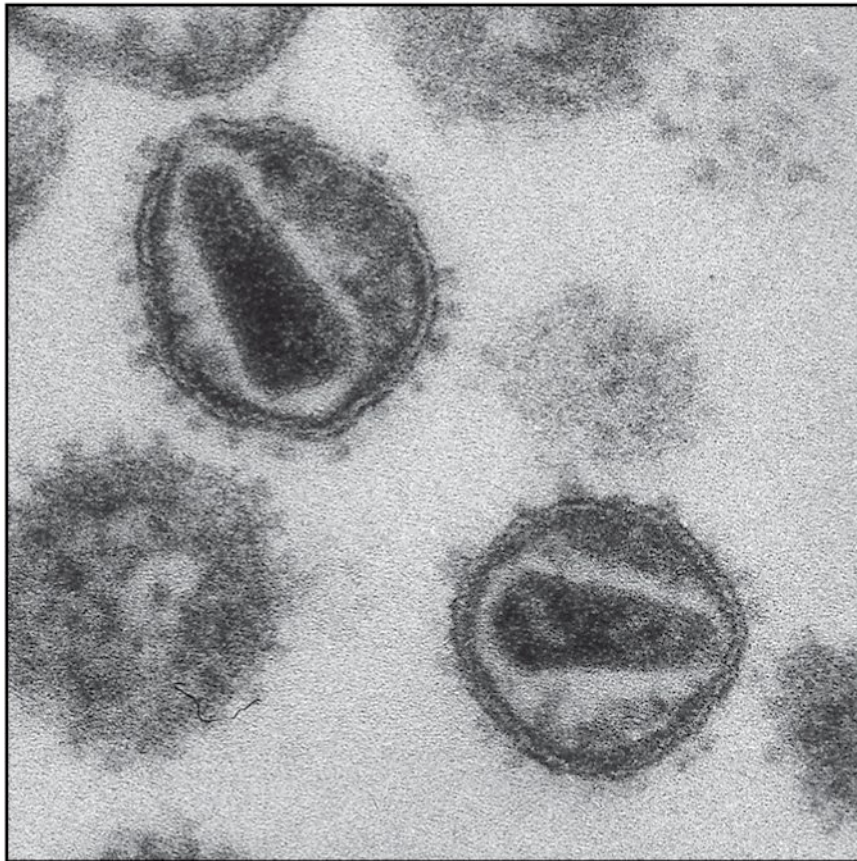
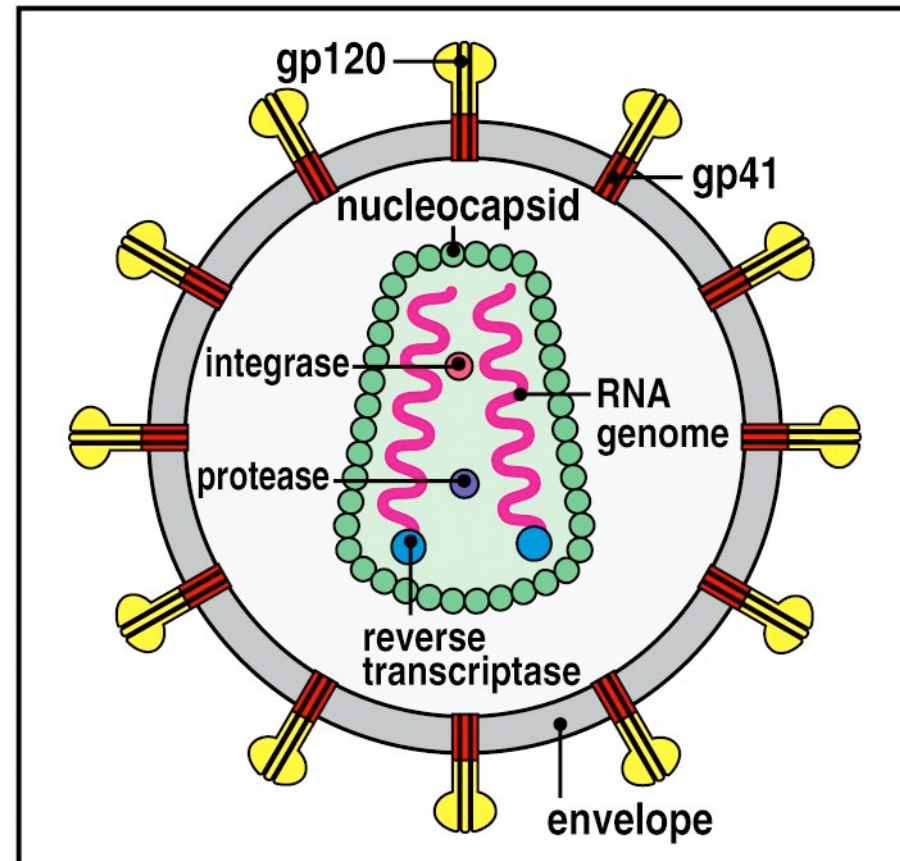


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Rôle des cellules dendritiques

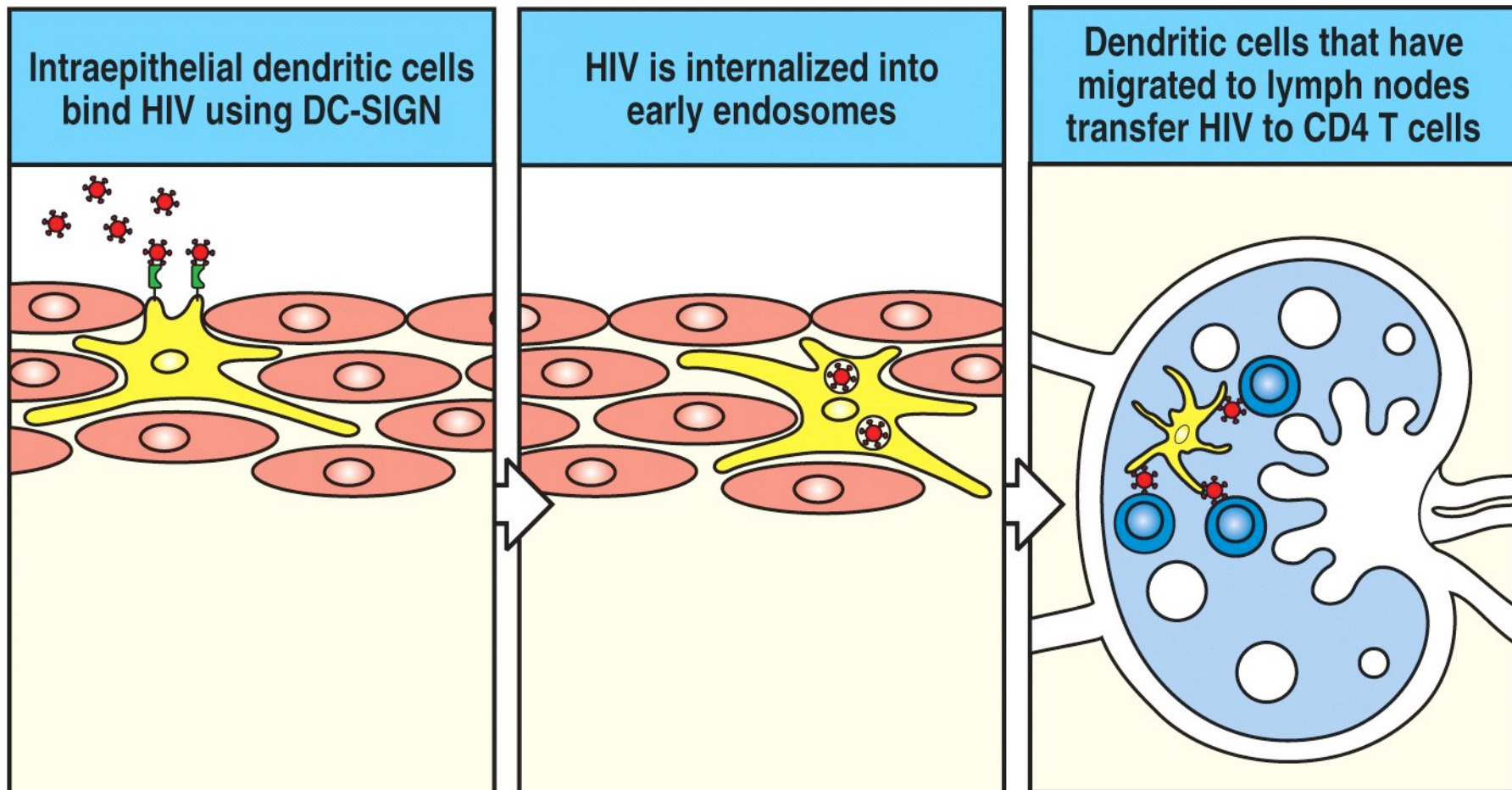


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Taux de LT/CD4+ et état clinique

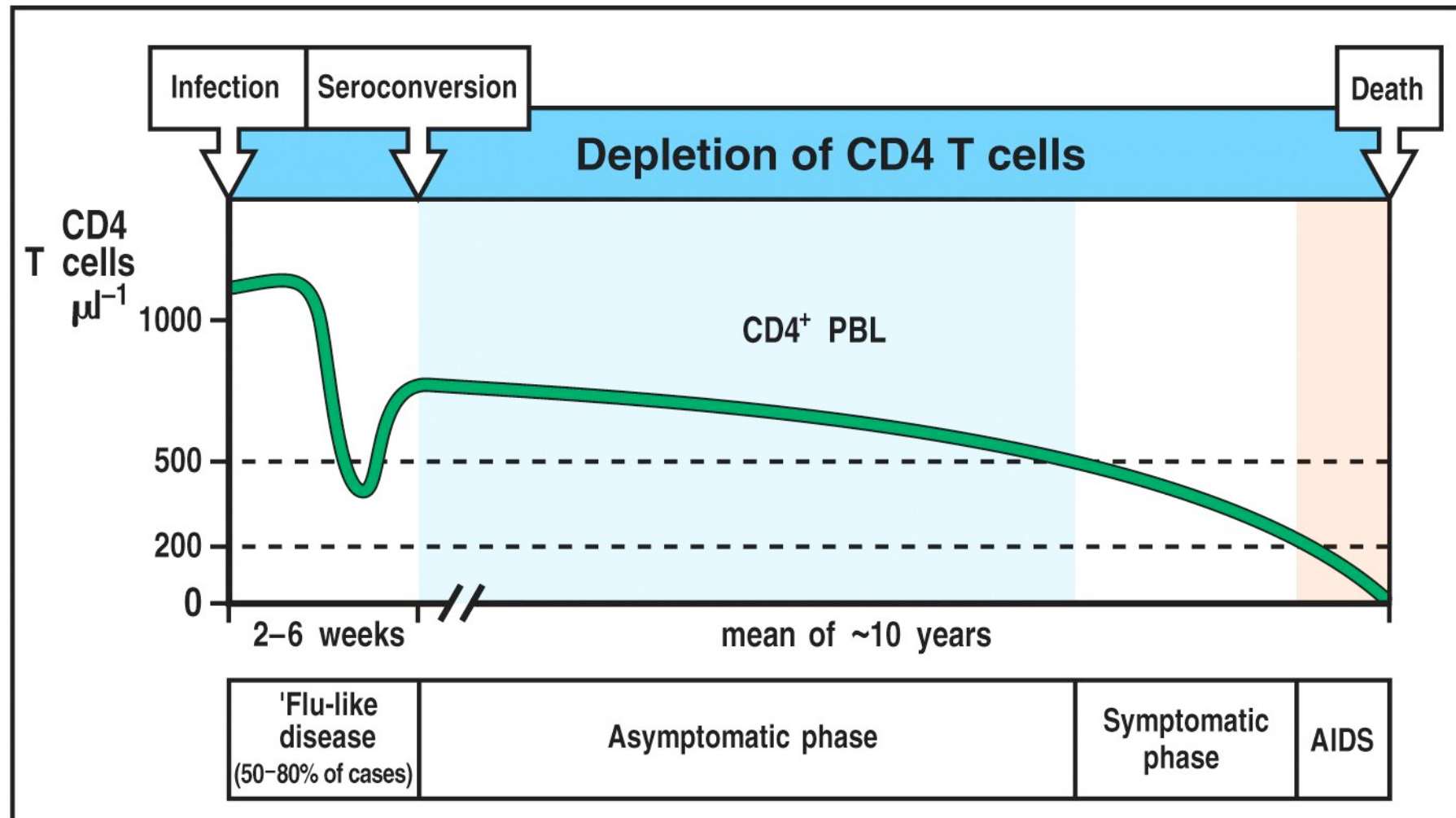
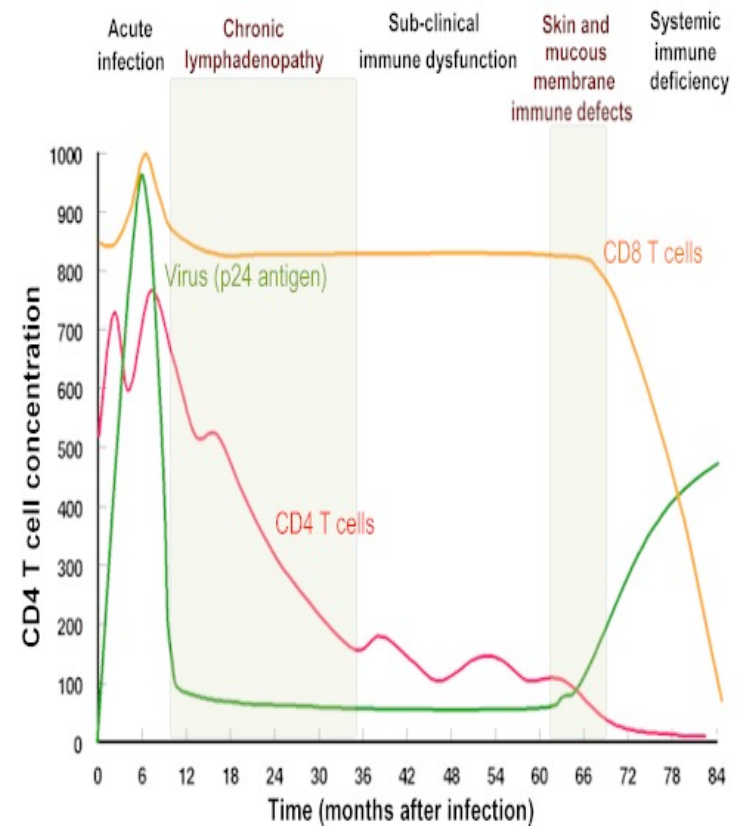
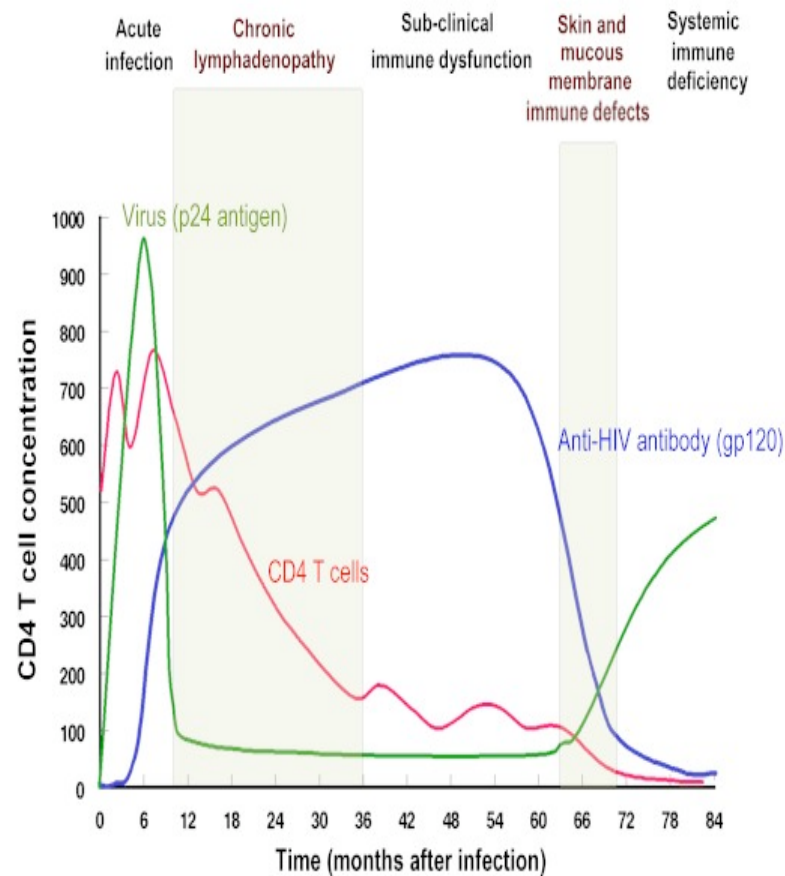


Figure 11-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Cinétiques virales et immunitaires



La réponse immunitaire est protectrice tant que le nb de LT4 reste correct

# Cinétiques Ac /CTL/ virus plasmatique

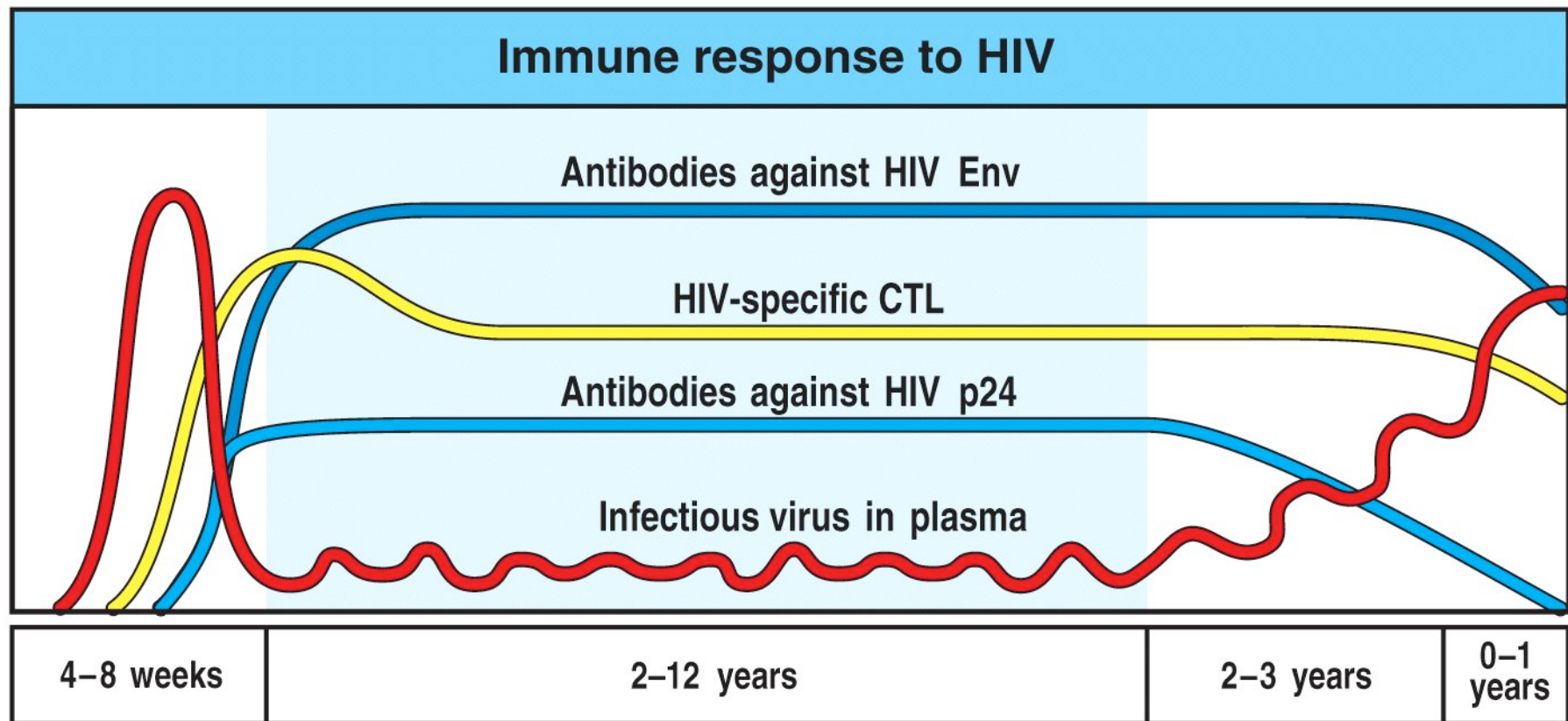
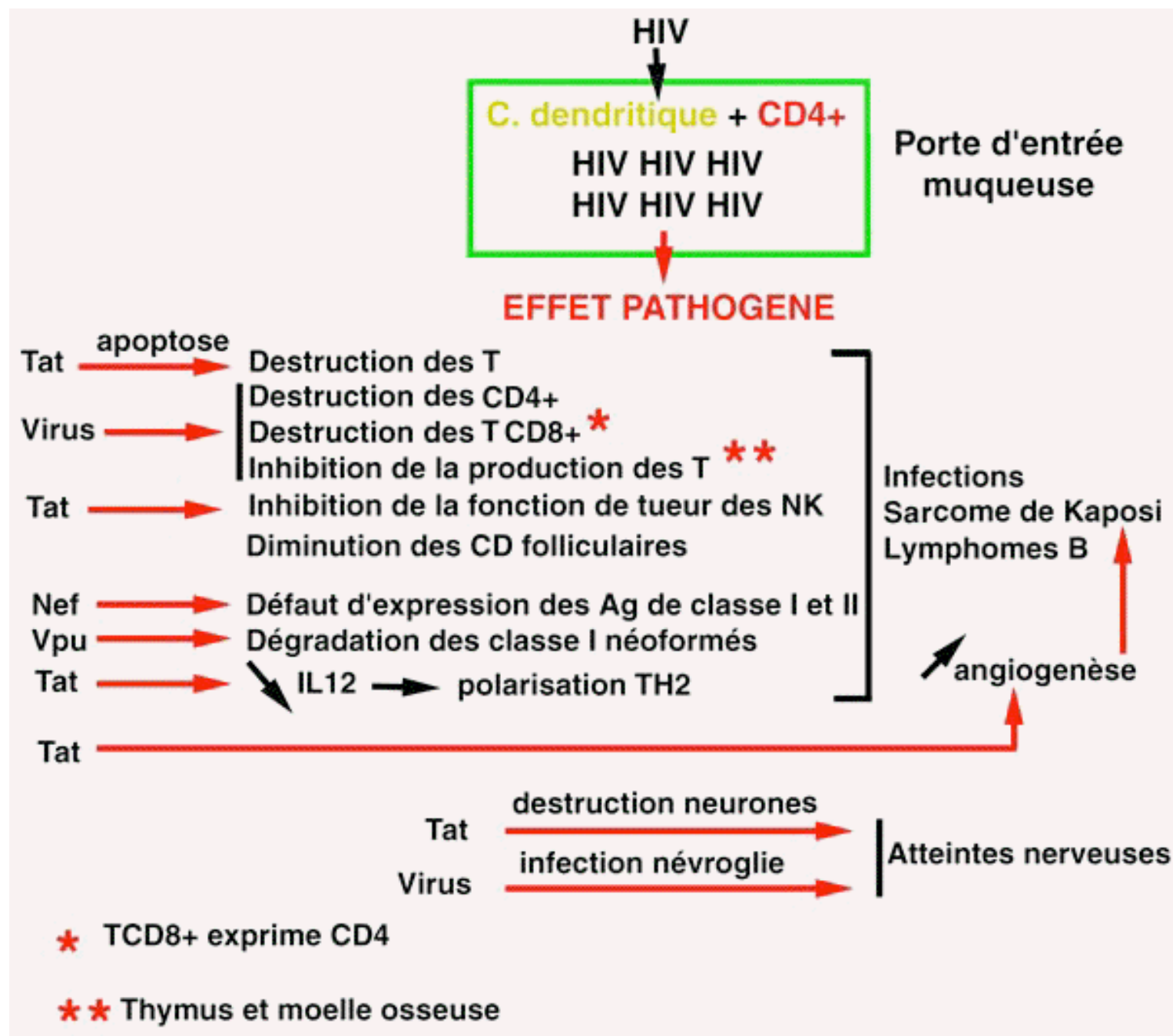


Figure 11-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



| Infections             |                                                                                                                                                      | Malignancies                                                                                                                     |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parasites              | <i>Toxoplasma</i> spp.<br><i>Cryptosporidium</i> spp.<br><i>Leishmania</i> spp.<br><i>Microsporidium</i> spp.                                        | Kaposi's sarcoma - HHV8<br>Non-Hodgkin's lymphoma, including<br>EBV-positive Burkitt's lymphoma<br>Primary lymphoma of the brain |
| Intracellular bacteria | <i>Mycobacterium tuberculosis</i><br><i>Mycobacterium avium intracellulare</i><br><i>Salmonella</i> spp.                                             |                                                                                                                                  |
| Fungi                  | <i>Pneumocystis carinii</i><br><i>Cryptococcus neoformans</i><br><i>Candida</i> spp.<br><i>Histoplasma capsulatum</i><br><i>Coccidioides immitis</i> |                                                                                                                                  |
| Viruses                | Herpes simplex<br>Cytomegalovirus<br>Varicella zoster                                                                                                |                                                                                                                                  |

Maladies opportunistes le plus souvent rencontrées

→ + symptômes directement liés à l'infection : intestinaux, neurologiques

Figure 11-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# IMMUNOTHERAPIES

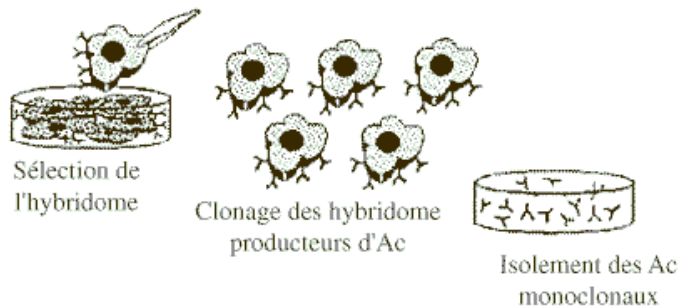
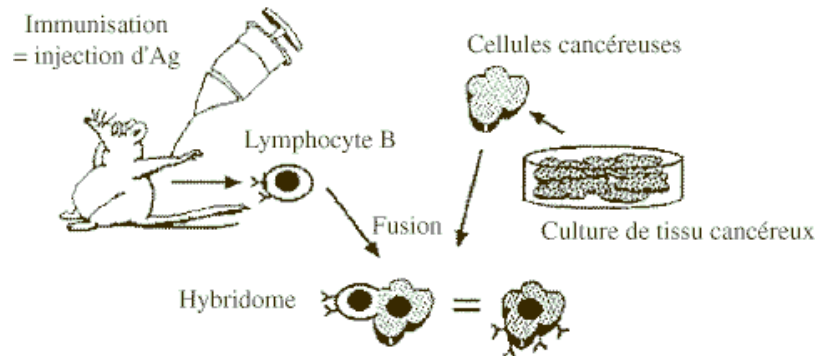
Actives, passives

Préventives, curatives

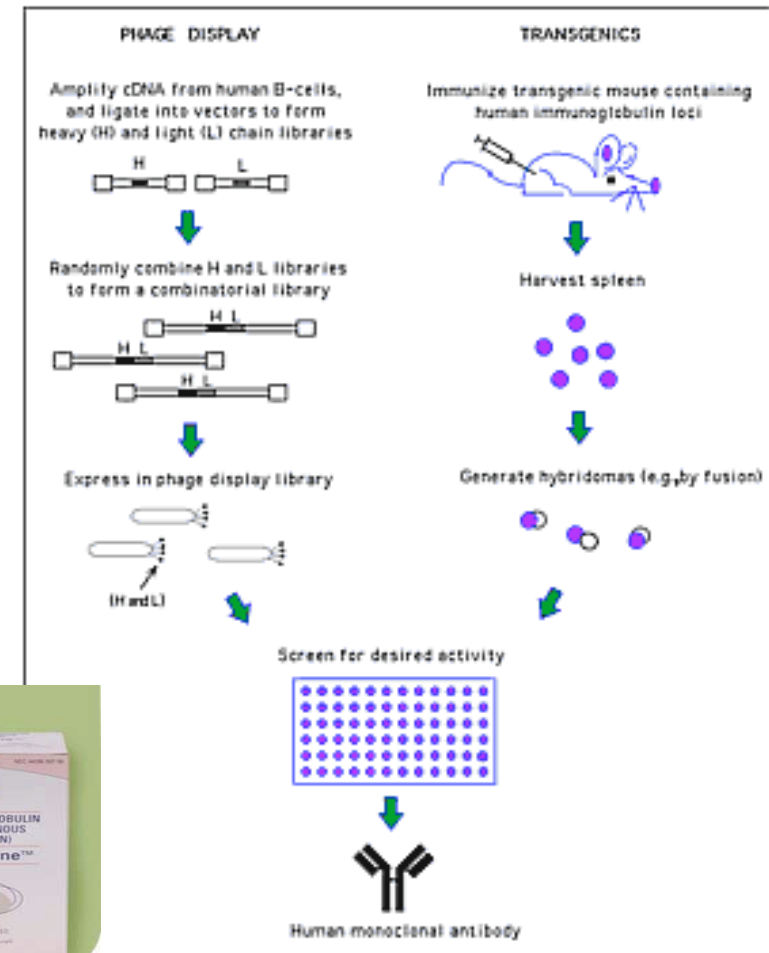
Infectieuses, non infectieuses

# A - Applications thérapeutiques des Ac: sérums et sérothérapies

- Les sources



Technique des hybridomes



Ac monoclonaux humains

# Atténuations de virus

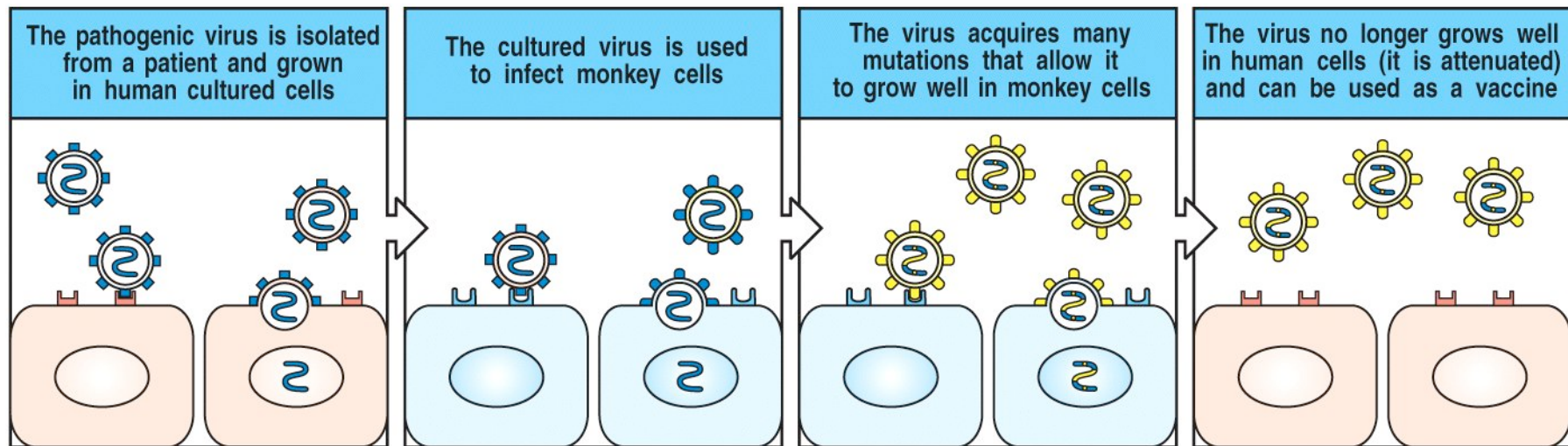
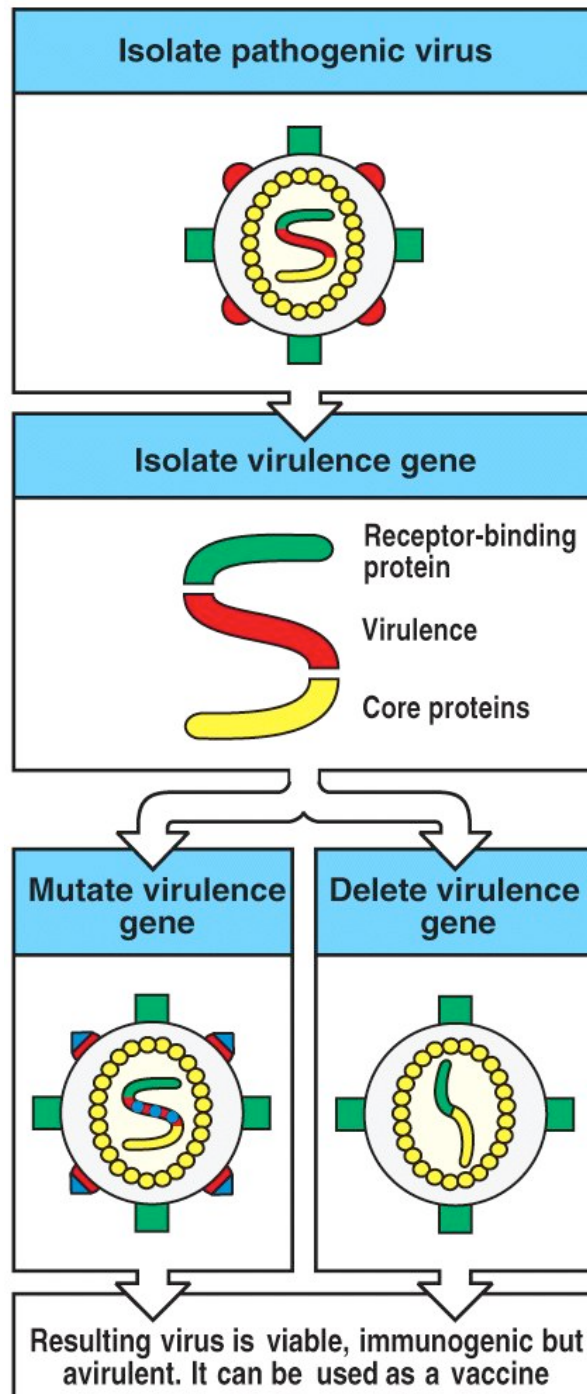


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Des stratégies de + en + maîtrisées : culture  
sur cellules d 'espèce ≠



Atténuation contrôlée :  
Délétion ou  
mutagénèse dirigée de  
gènes de virulence

Figure 14-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

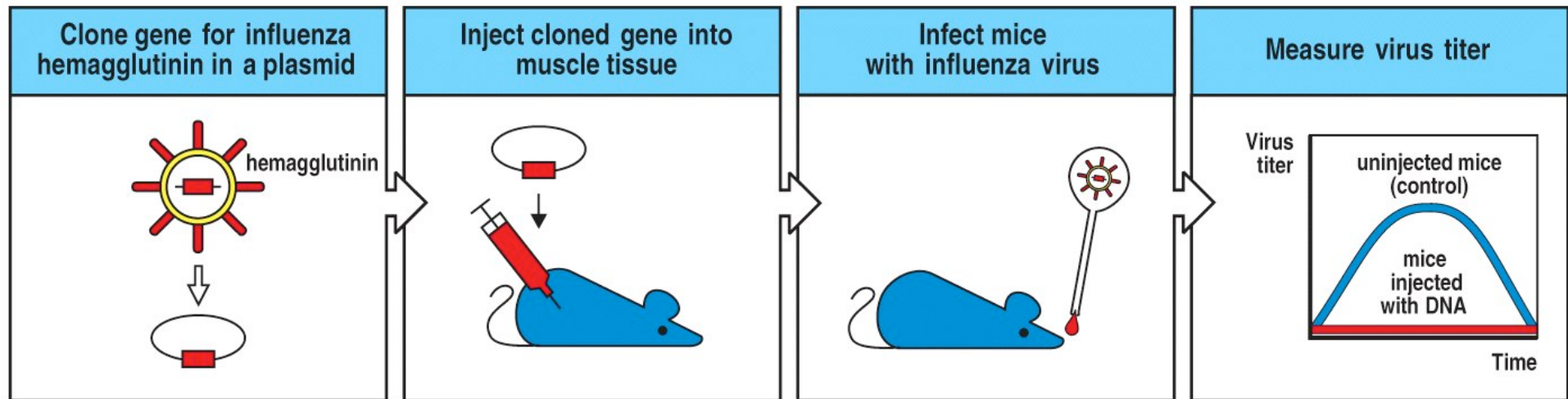


Figure 14-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Vaccins ADN** : semblent prometteurs, mais encore beaucoup d'inconnues (induction Ac et CTL, présentation CMH1 et CMH2, stabilité, risque d'intégration ??)

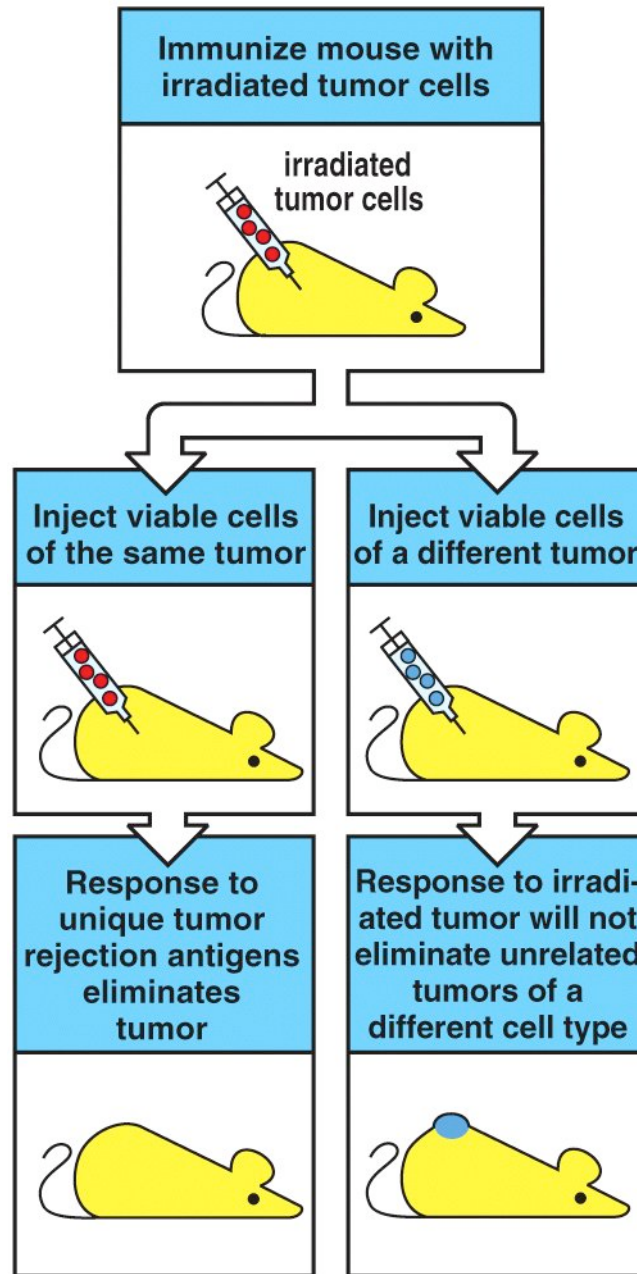


Figure 14-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les tumeurs sont immunogènes :

--> Notion d'antigène tumoral

| Potential tumor rejection antigens have a variety of origins |                                 |                                                             |                              |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Class of antigen                                             | Antigen                         | Nature of antigen                                           | Tumor type                   |
| Tumor-specific mutated oncogene or tumor suppressor          | Cyclin-dependent kinase 4       | Cell-cycle regulator                                        | Melanoma                     |
|                                                              | $\beta$ -Catenin                | Relay in signal transduction pathway                        | Melanoma                     |
|                                                              | Caspase-8                       | Regulator of apoptosis                                      | Squamous cell carcinoma      |
| Germ cell                                                    | MAGE-1<br>MAGE-3                | Normal testicular proteins                                  | Melanoma<br>Breast<br>Glioma |
| Differentiation                                              | Tyrosinase                      | Enzyme in pathway of melanin synthesis                      | Melanoma                     |
|                                                              | Surface Ig                      | Specific antibody after gene rearrangements in B-cell clone | Lymphoma                     |
| Abnormal gene expression                                     | HER-2/neu                       | Receptor tyrosine kinase                                    | Breast<br>Ovary              |
| Abnormal post-translational modification                     | MUC-1                           | Underglycosylated mucin                                     | Breast<br>Pancreas           |
| Oncoviral protein                                            | HPV type 16, E6 and E7 proteins | Viral transforming gene products                            | Cervical carcinoma           |

Figure 14-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

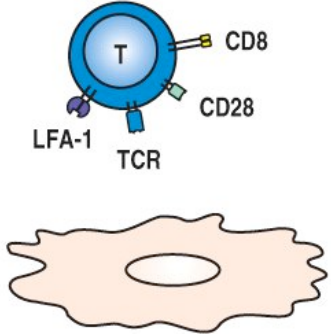
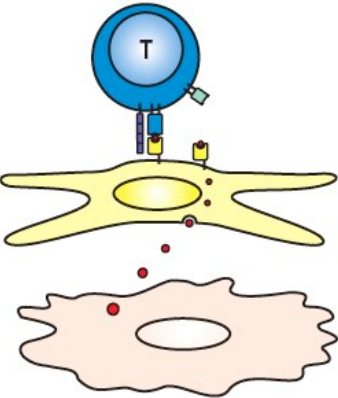
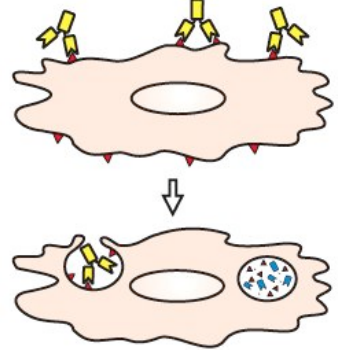
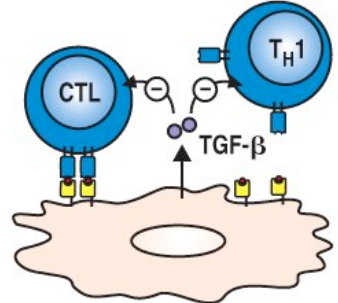
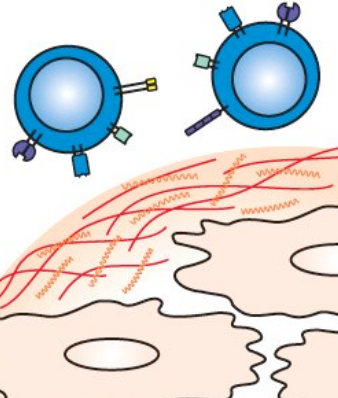
| Mechanisms by which tumors escape immune recognition                               |                                                                                                |                                                                                                                                               |                                                                                      |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Low immunogenicity                                                                 | Tumor treated as self antigen                                                                  | Antigenic modulation                                                                                                                          | Tumor-induced immune suppression                                                     | Tumor-induced privileged site                                                        |
| No peptide:MHC ligand<br>No adhesion molecules<br>No co-stimulatory molecules      | Tumor antigens taken up and presented by APCs in absence of co-stimulation<br>tolerize T cells | Antibody against tumor cell-surface antigens can induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants | Factors (eg, TGF- $\beta$ ) secreted by tumor cells inhibit T cells directly         | Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system       |
|  |              |                                                            |  |  |

Figure 14-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

--> manipulations de la réponse anti-tumorale

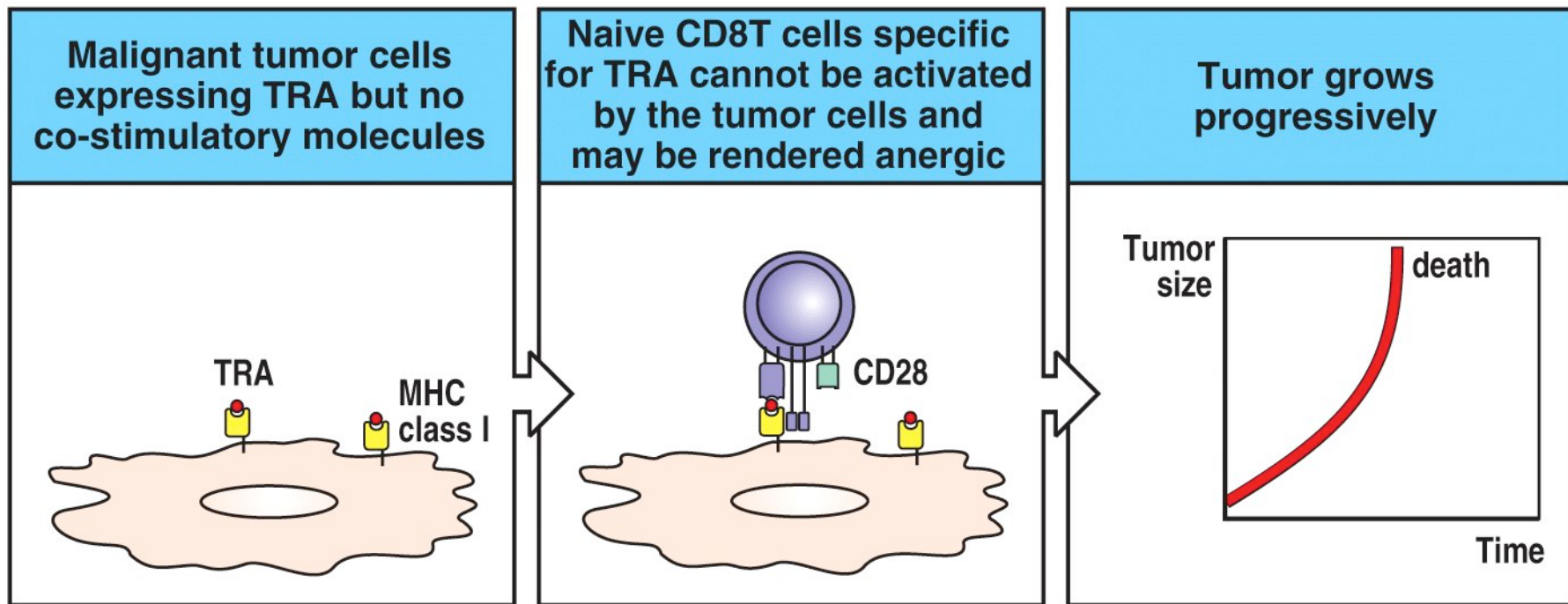


Figure 14-20 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Comment la tumeur « tolérise » les LT cytotoxiques

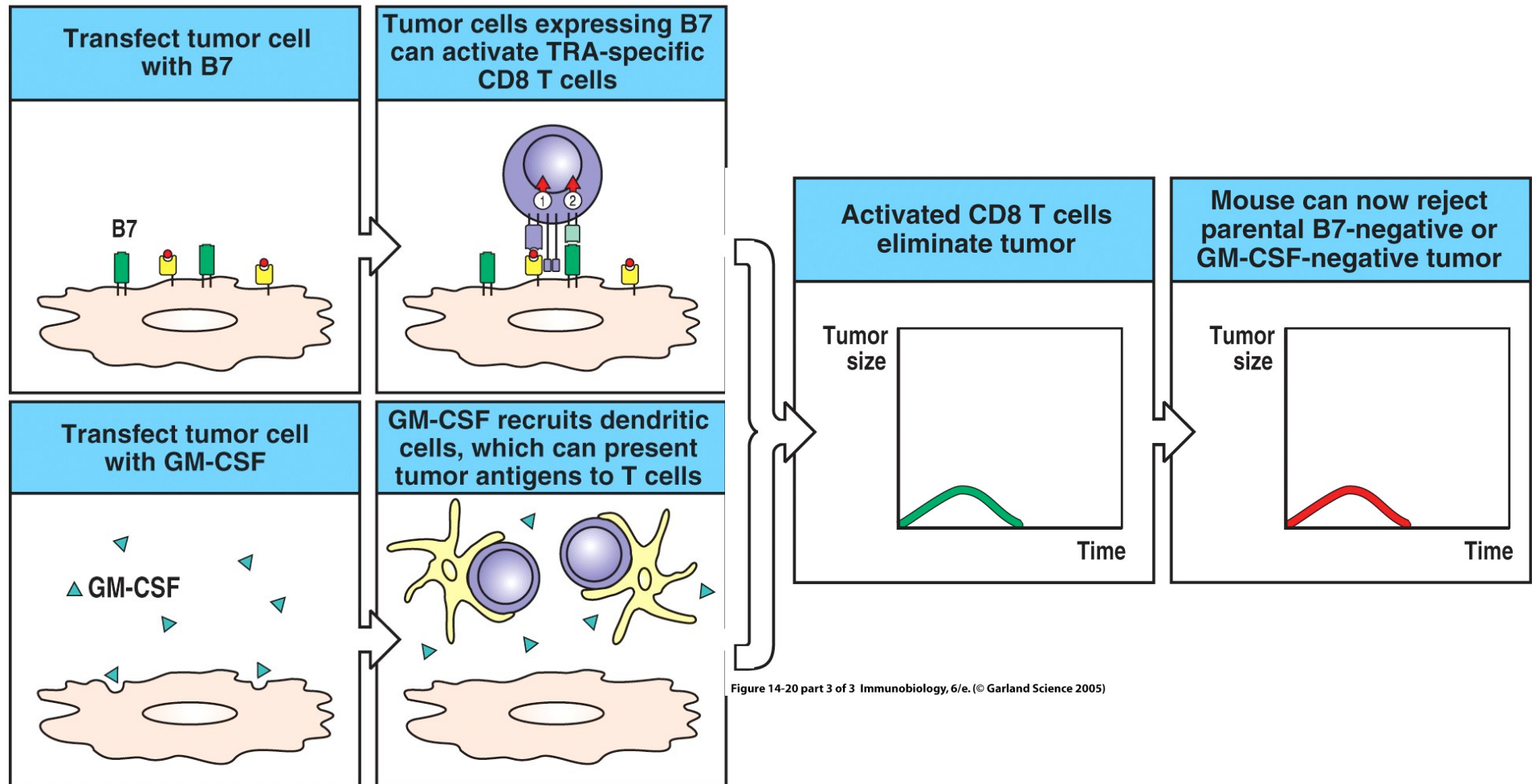


Figure 14-20 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 14-20 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Comment on peut rendre une tumeur plus immunogène :  
B7, GM-CSF...

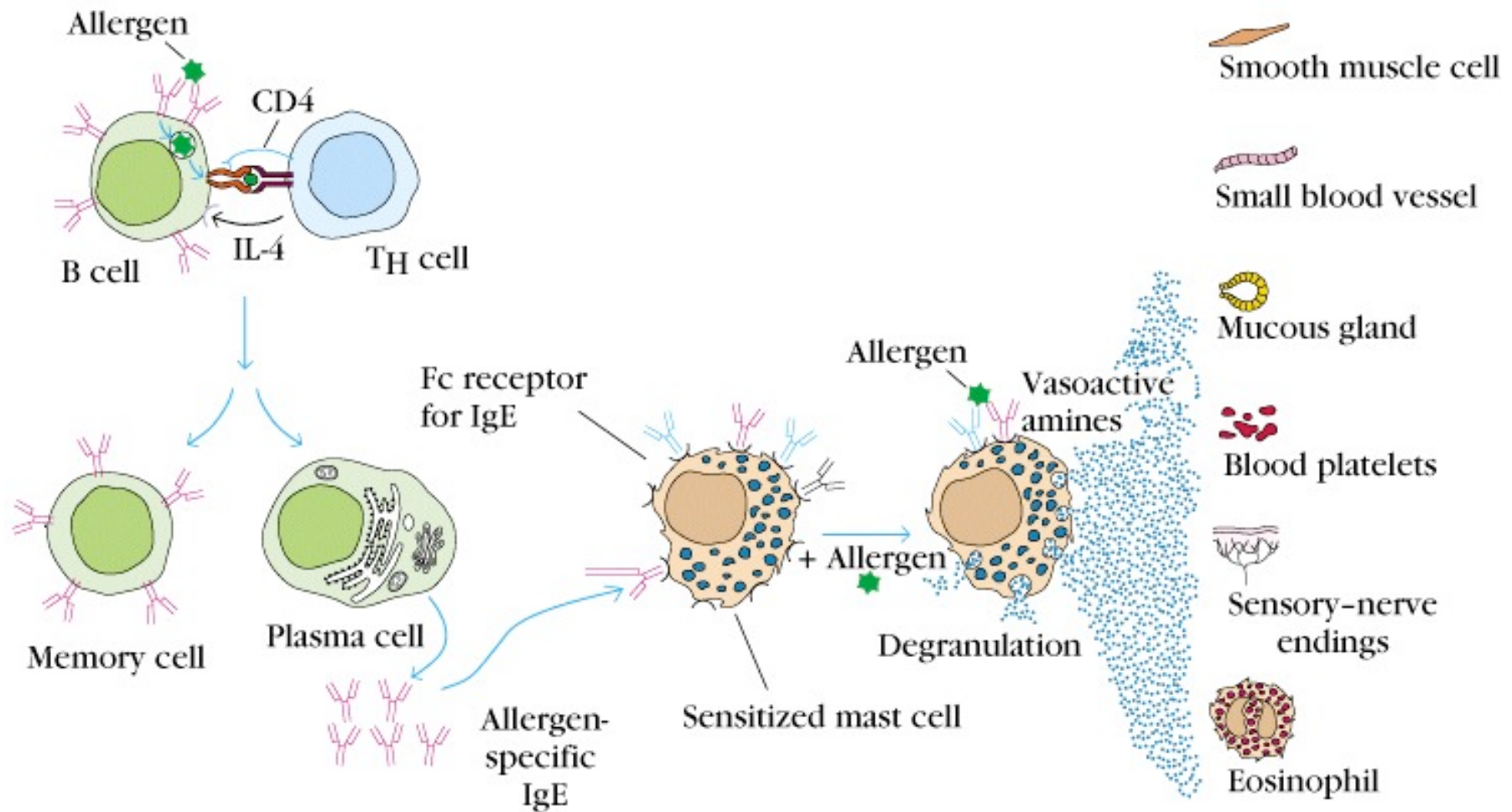
# Dérèglements du SI

(hors programme ? Ou  
« déficiences fonctionnelles » ?

Hypersensibilités

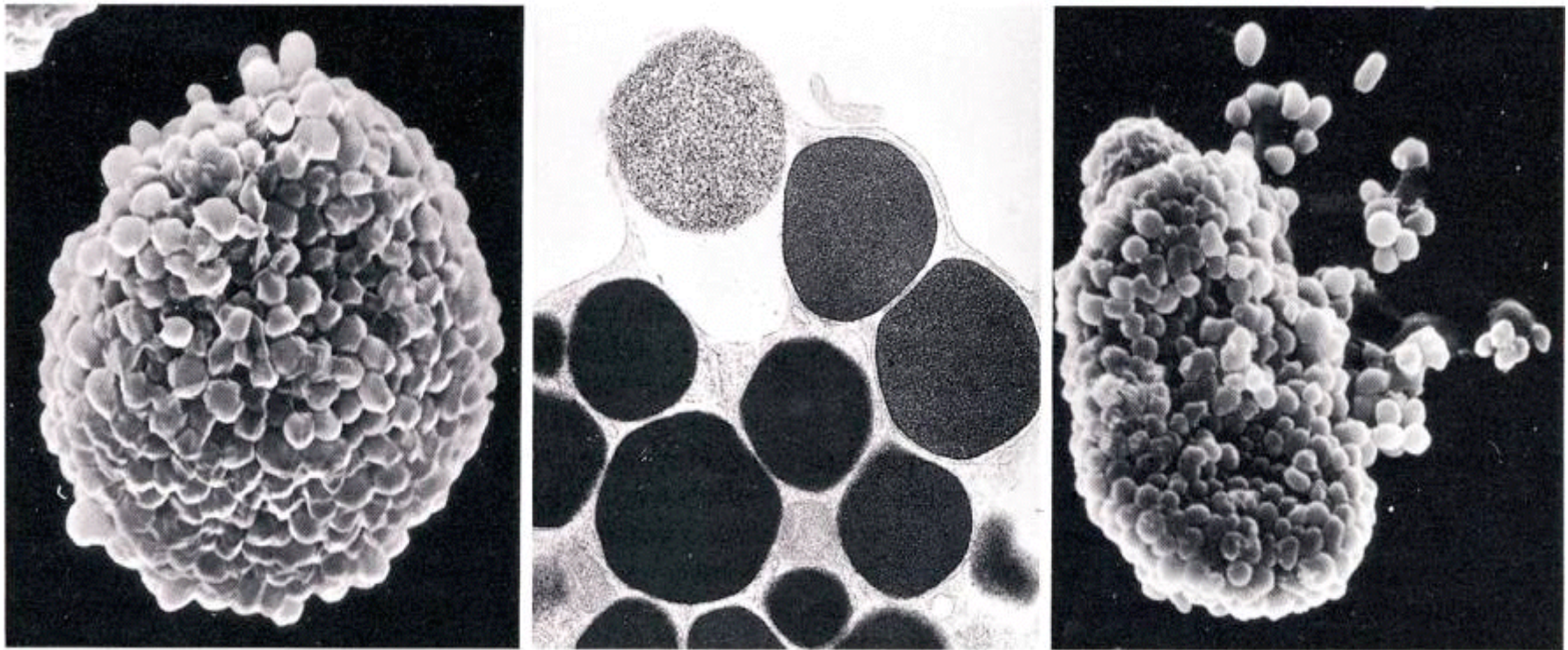
Auto-immunité

# IgE, mastocytes et réactions d'hypersensibilité de type I



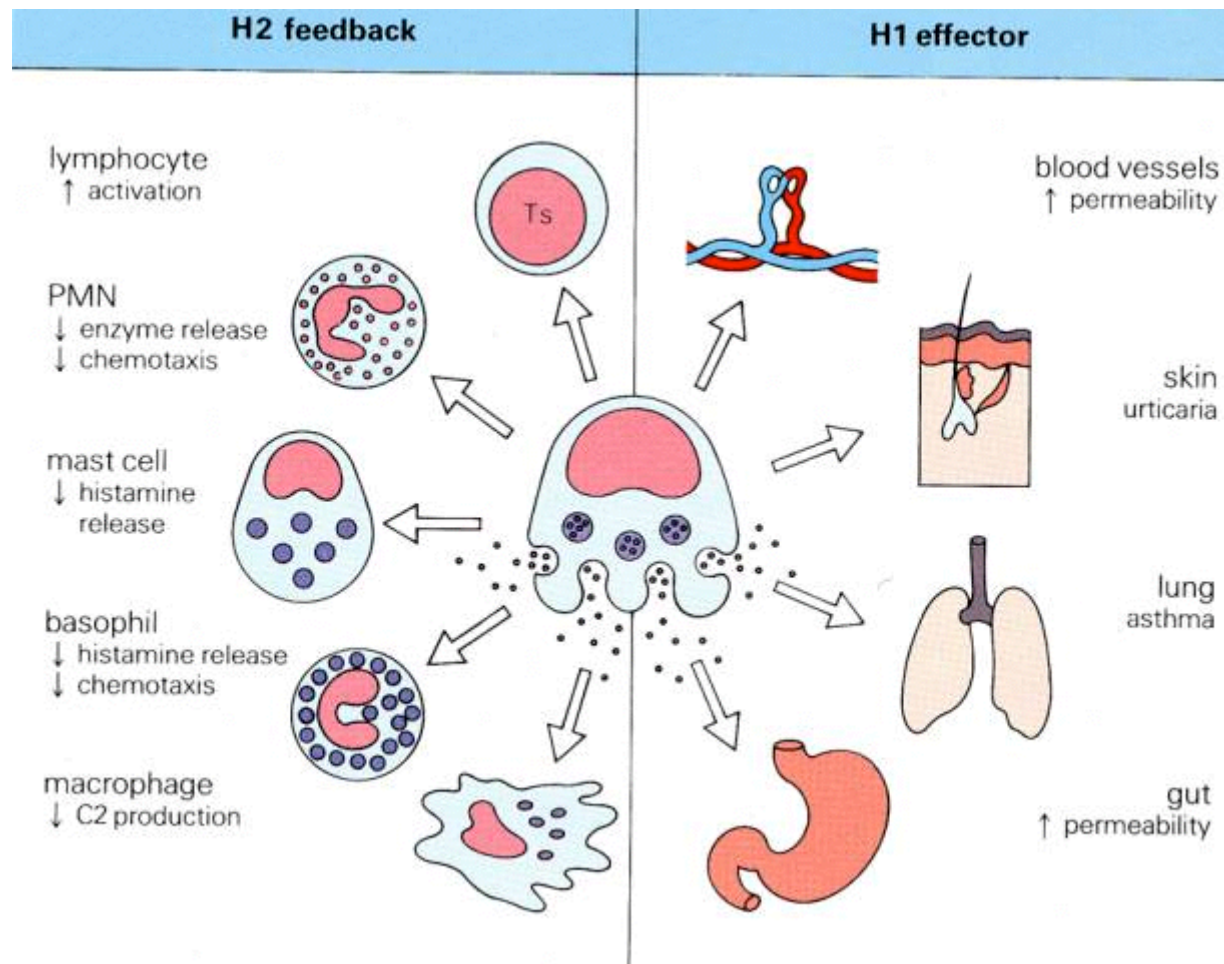
Production d'IgE contre Ag non parasitaires ...

**Les allergènes** ??? généralement des petites protéines (15.000 à 40.000 kd) ou des haptènes, mais le déterminisme physico-chimique de l'allergénicité reste mal compris ....



**Dégranulation des mastocytes : micrographie électronique**

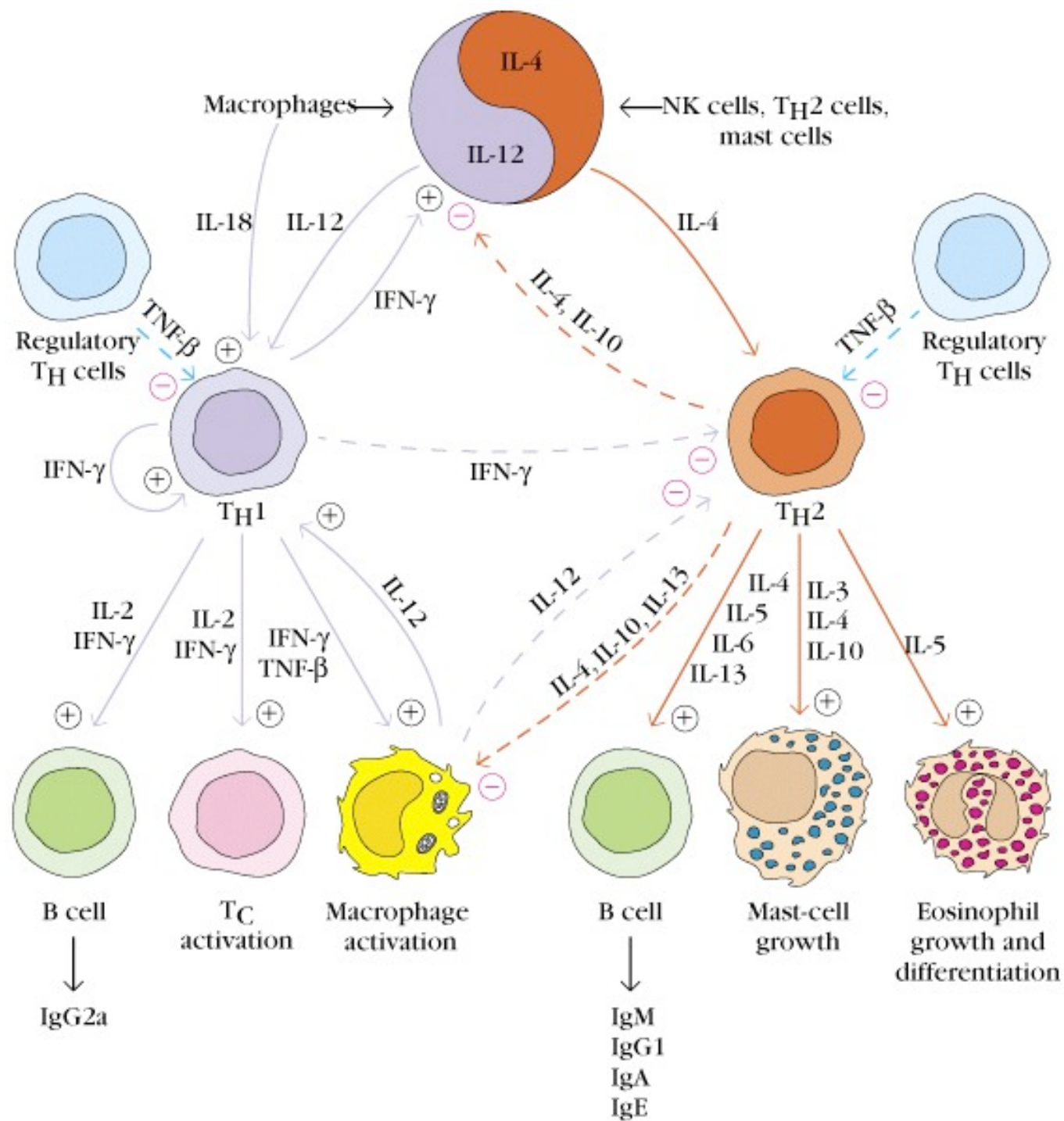
# Effets de l'histamine sur différents organes



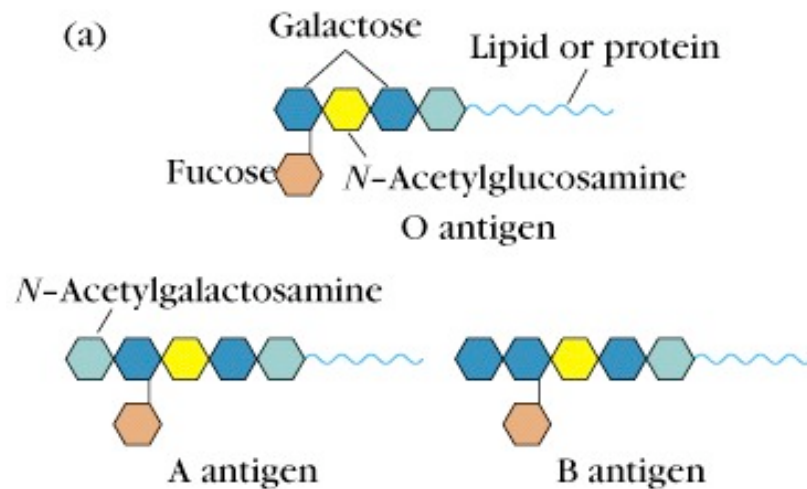
- Fixation aux récepteurs H1

- Effets différents selon les organes

- variation selon voie d'entrée et dose ( IV -> vasodilatation, bronchoconstriction, œdème de la glotte -> choc anaphylactique)

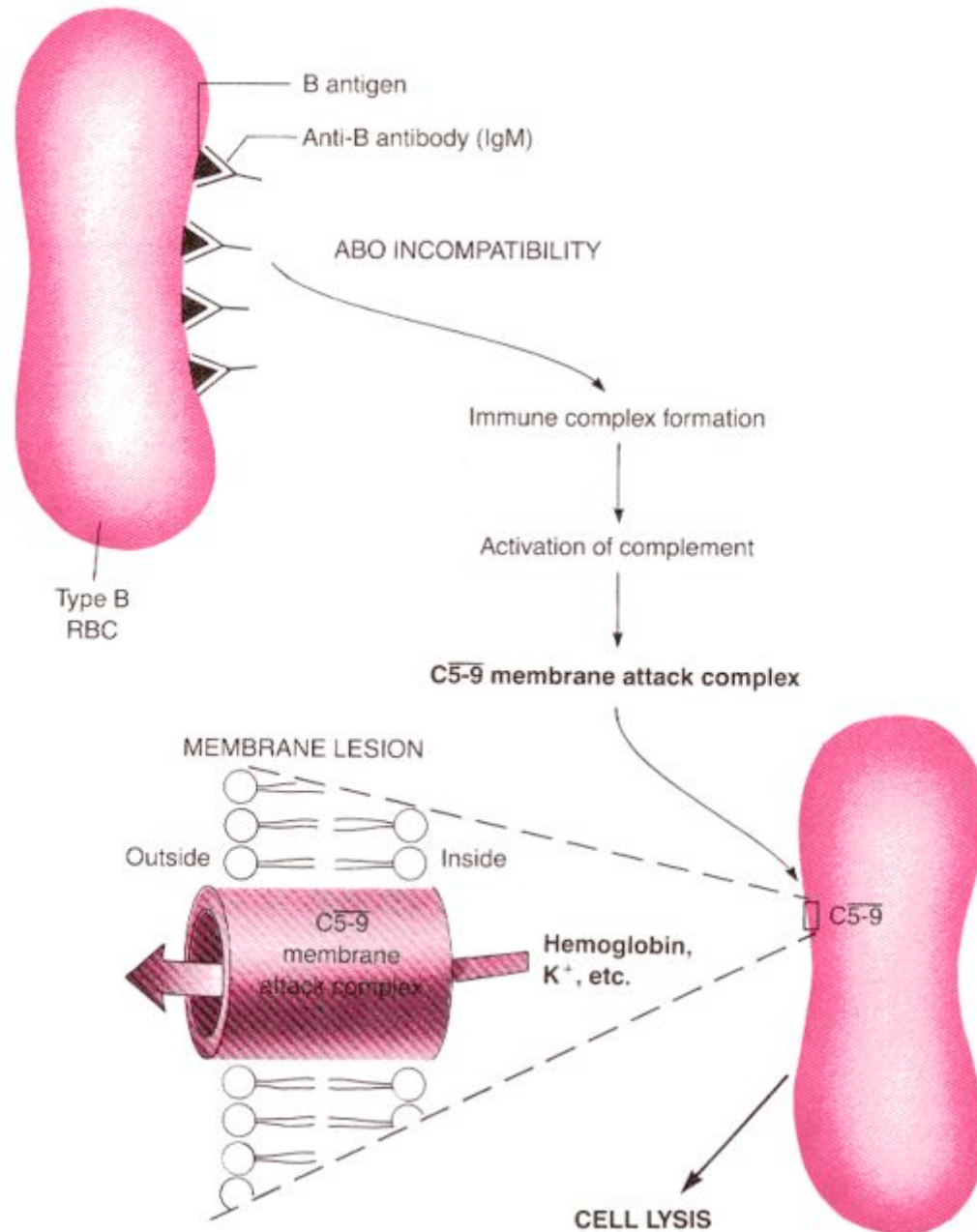


# Exemple de réaction de type II : les réactions transfusionnelles



(b)

| Genotype | Blood-group phenotype | Antigens on erythrocytes ( <i>agglutinins</i> ) | Serum antibodies ( <i>isohemagglutinins</i> ) |
|----------|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| AA or AO | A                     | A                                               | Anti-B                                        |
| BB or BO | B                     | B                                               | Anti-A                                        |
| AB       | AB                    | A and B                                         | None                                          |
| OO       | O                     | None                                            | Anti-A and anti-B                             |

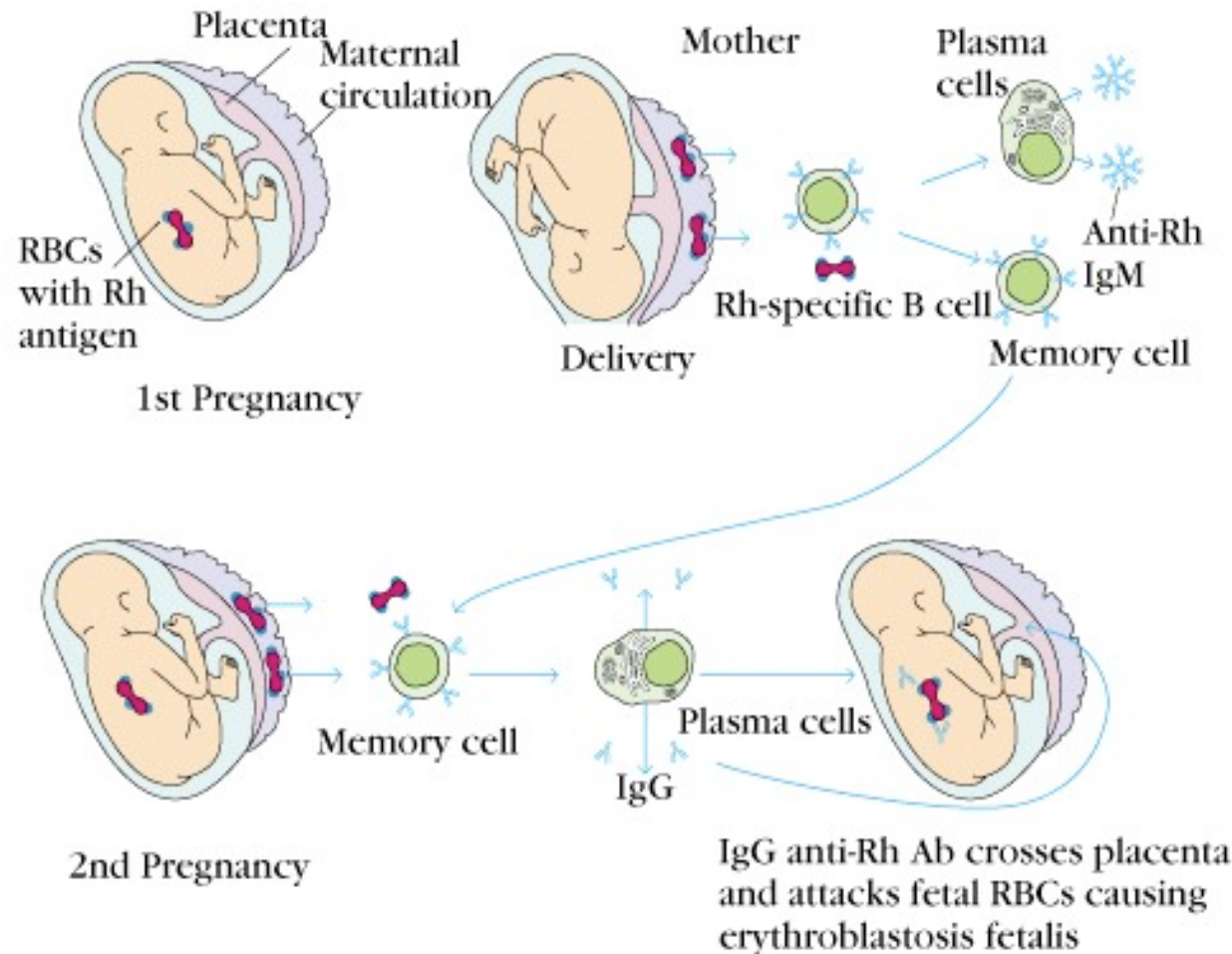


Hypersensibilité type II:  
la réaction de transfusion  
sanguine

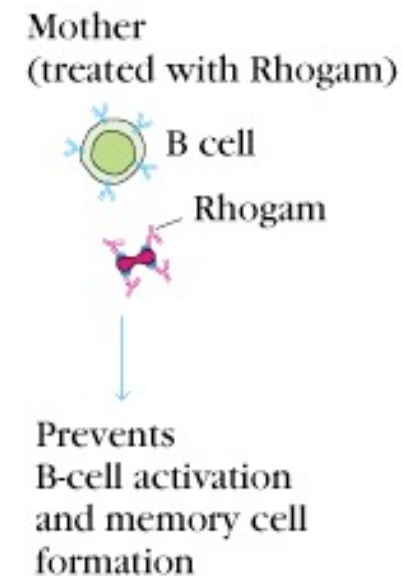
Ac « naturels »,  
de type IgM

# Erythroblastose fœtale : allo-immunisation foeto-maternelle par incompatibilité Rhésus

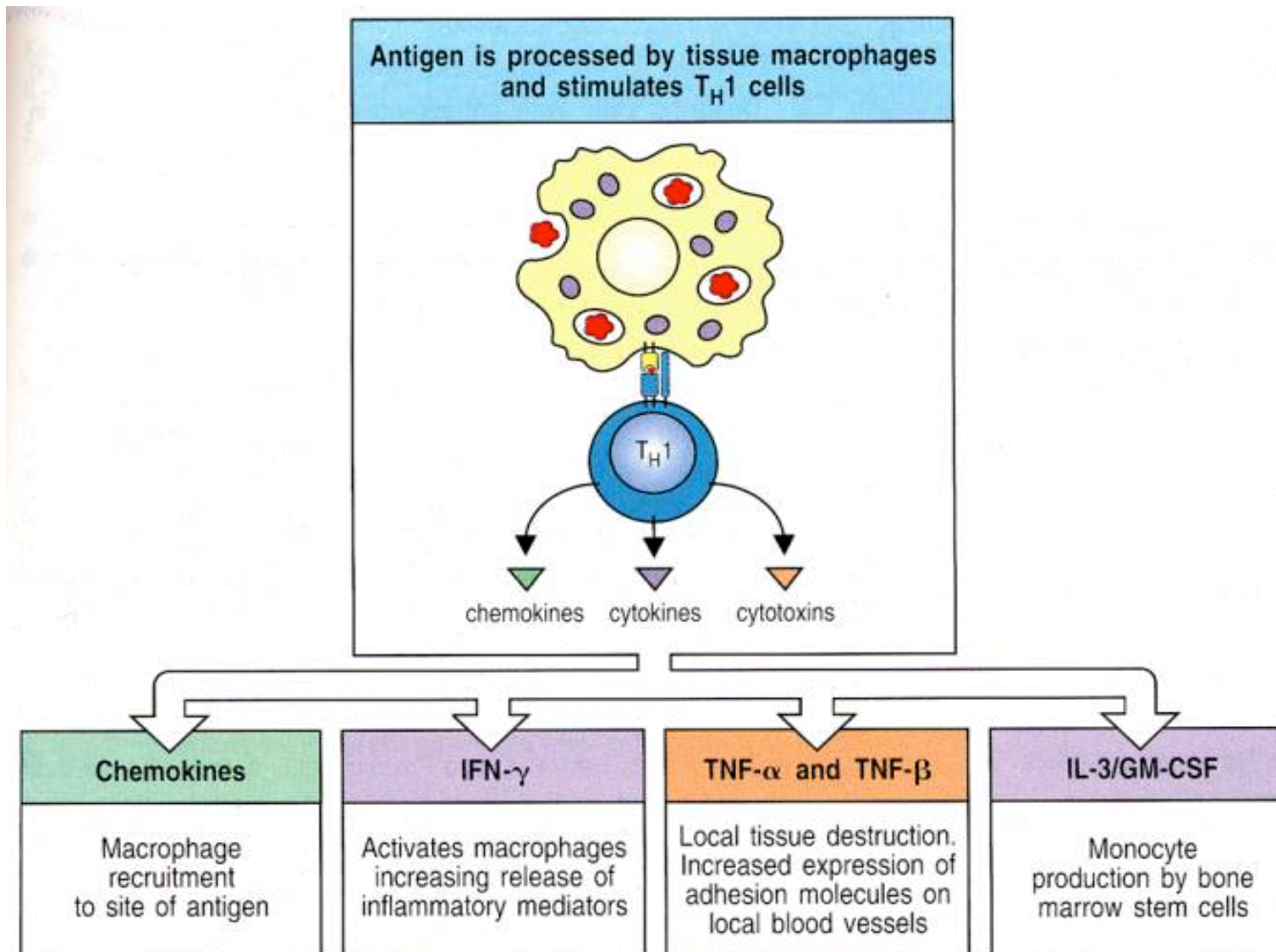
DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)



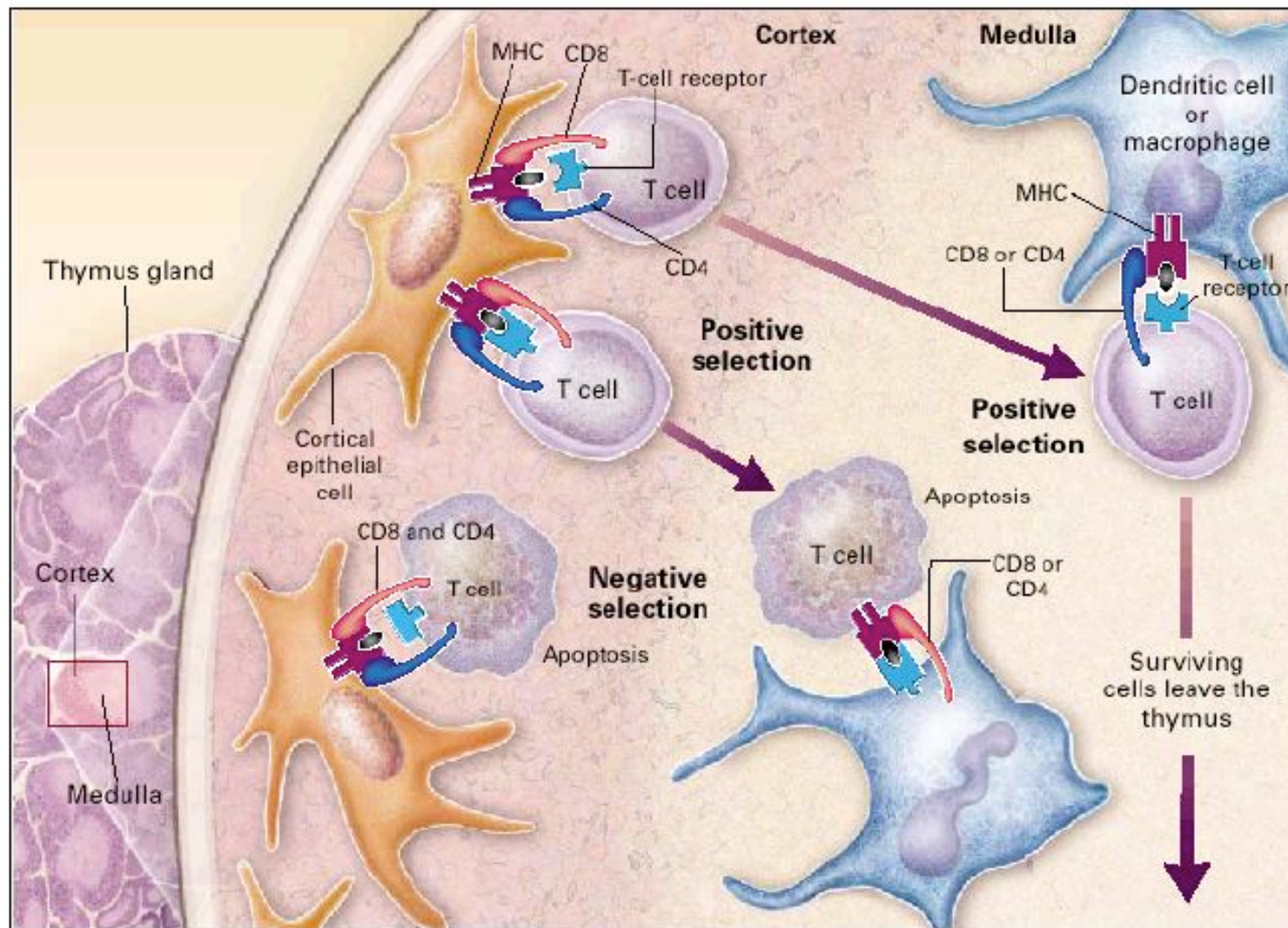
PREVENTION (WITH RHOGAM)



# La réaction d'hypersensibilité retardée



# La sélection centrale : LT et thymus

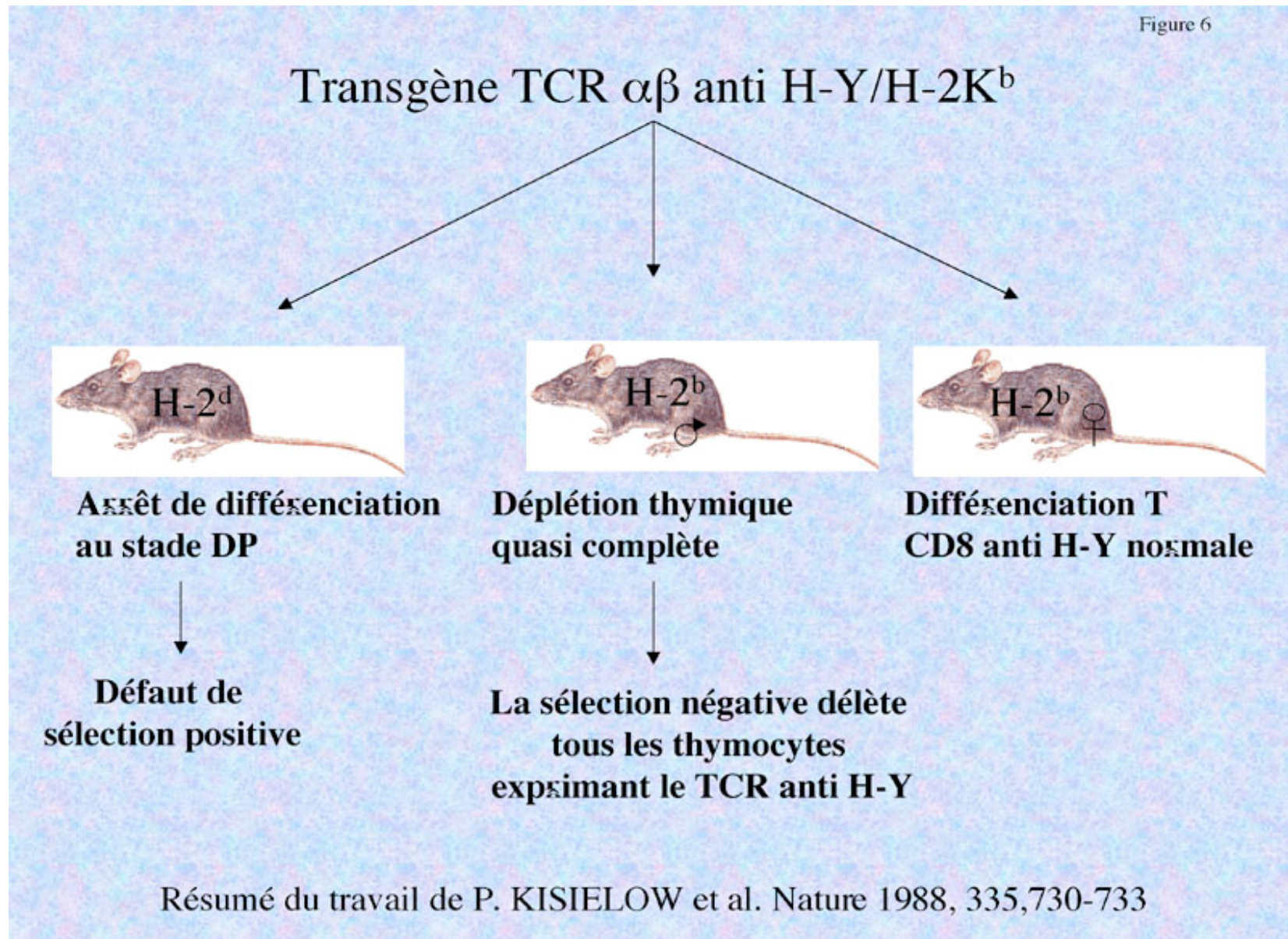


Sélections positive et négative dans le thymus

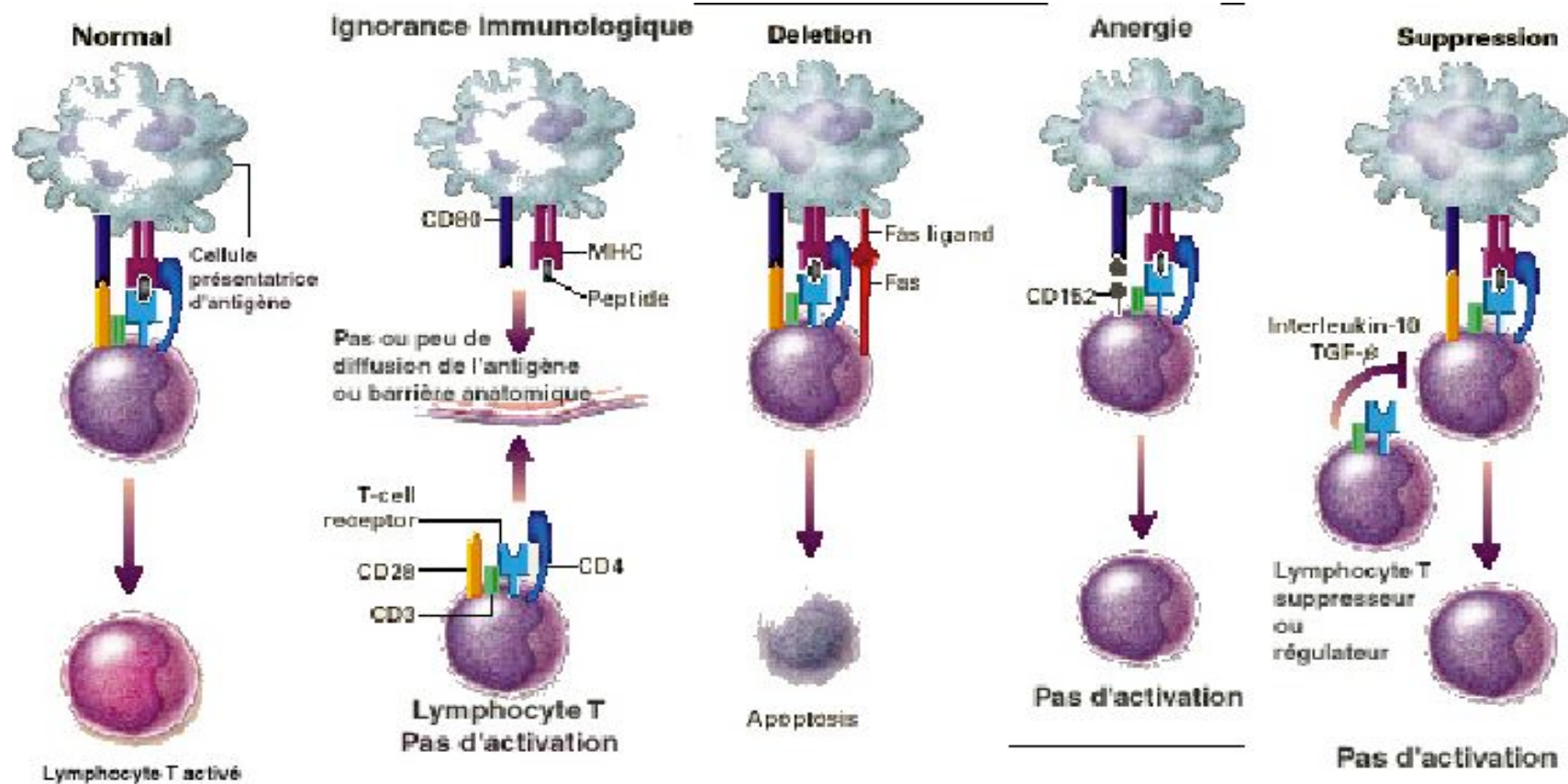
Tiré de Ian Mackay, New England Journal of Medicine, 2000, 343 N°1

Figure N°24

# Modèle expérimental d'étude des sélections thymiques



# Tolérance périphérique



Mécanismes possibles de la tolérance périphérique

Figure N°22

New England J Med 2001, 344, 65!

Mouse after induction of EAE (left), compared with normal healthy mouse



Physiopathologie de l'EAE (*Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale : modèle de la sclérose en plaque*) :

rôle ++ de LT/ TH1

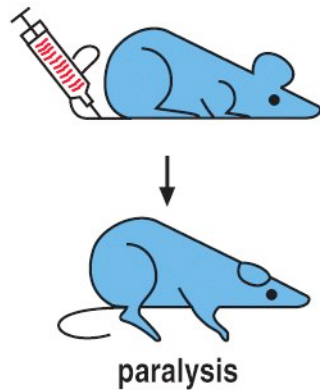
spécifiques de la MBP

(protéine basique

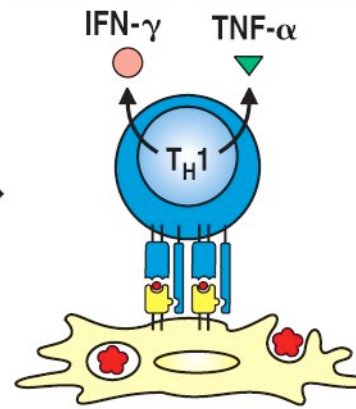
de la myéline = auto-antigène

présumé)

Mice injected with myelin basic protein and complete Freund's adjuvant develop EAE and are paralyzed



The disease is mediated by myelin basic protein-specific T<sub>H</sub>1 cells



Disease can be transmitted by transfer of T cells from affected animal

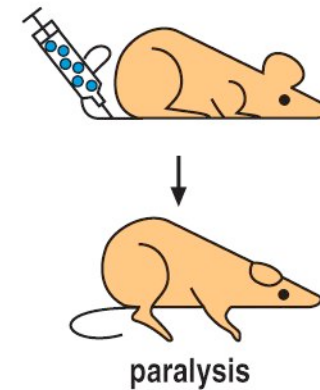
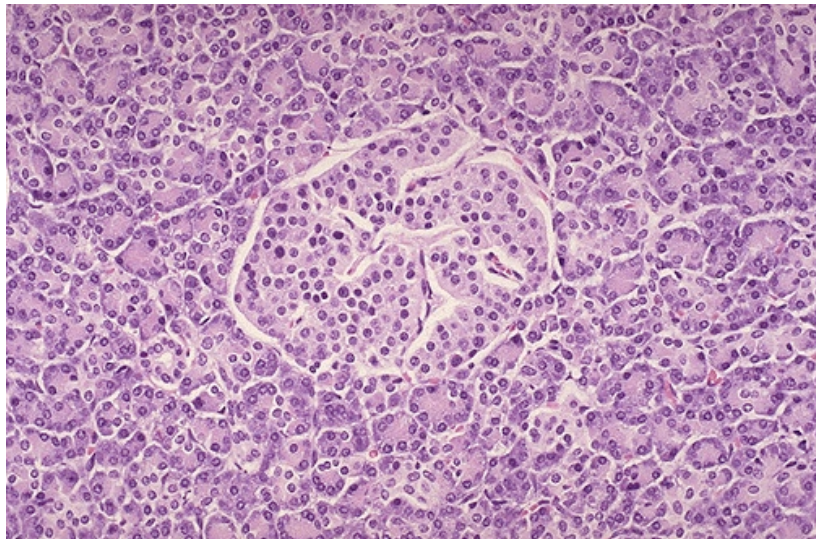


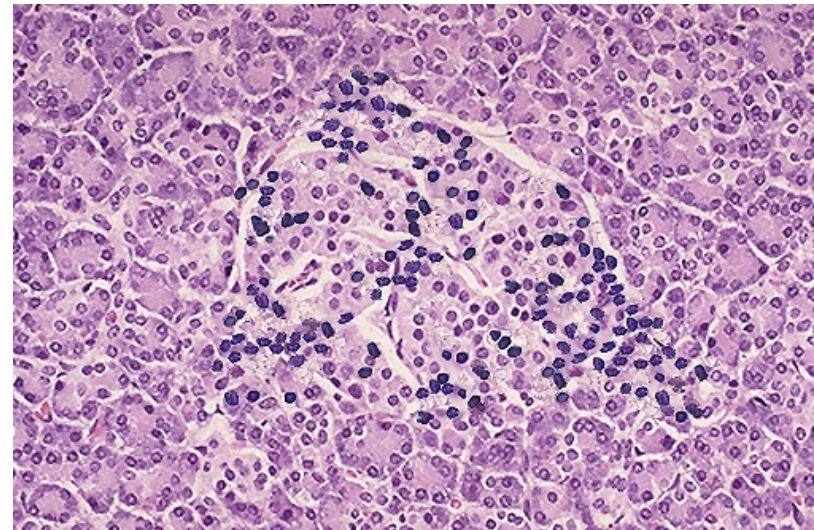
Figure 13-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Diabète de type 1

- destruction à médiation immunitaire des îlots de Langerhans



Ilot normal



Infiltrat de lymphocytes T

# Une maladie spécifique d'organe: la myasthénie grave

