

# La réponse immunitaire

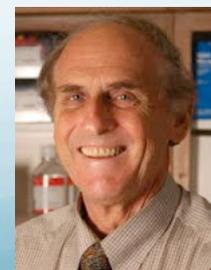
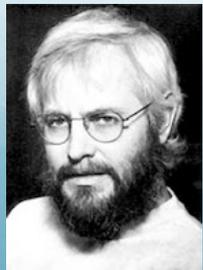
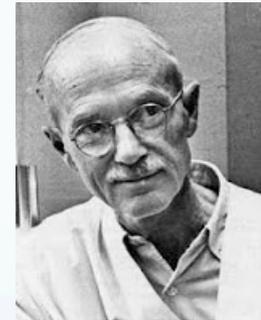
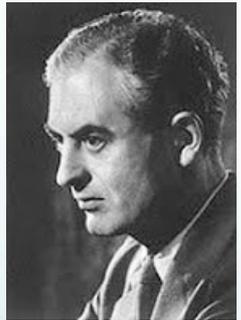
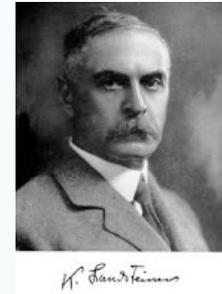
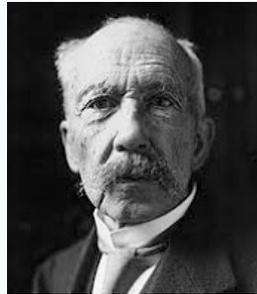
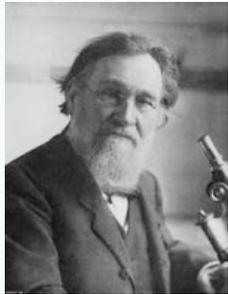
De l'étoile de mer de Metchnikoff à la drosophile d'Hoffman, une histoire qui intéresse les hommes



# Résumé

- Les premiers mécanismes immunitaires ont été décrits à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Metchnikoff et Behring, qui pensaient respectivement que la destruction des agents pathogènes était assurée par le phénomène de phagocytose ou par les anticorps. La théorie cellulaire s'est ainsi opposée plusieurs années à la théorie humorale, suivant les oppositions nationales de ces deux scientifiques et leurs écoles ; puis la théorie humorale a occupé pour longtemps le devant de la scène, en raison des applications de la sérothérapie en particulier. L'immunité cellulaire a ensuite refait son apparition dans les années 1950 par des travaux sur le rejet de greffe, puis sur les rôles des différents lymphocytes, leur action coopérative et l'étude de leur diversité.
- Ce n'est que plus récemment, à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, que les macrophages de Metchnikoff et des cellules voisines, nommées cellules dendritiques, ont de nouveau intéressé des immunologistes travaillant chez la drosophile et la souris ; leurs travaux, récompensés en 2011 par le prix Nobel de Médecine, permettent de donner une nouvelle cohérence au « système immunitaire », et d'envisager peut-être des applications médicales prometteuses chez l'homme.

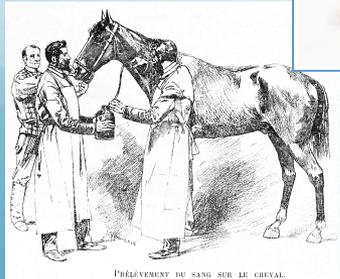
# Les grandes figures : 21 Nobel (1901-2011)

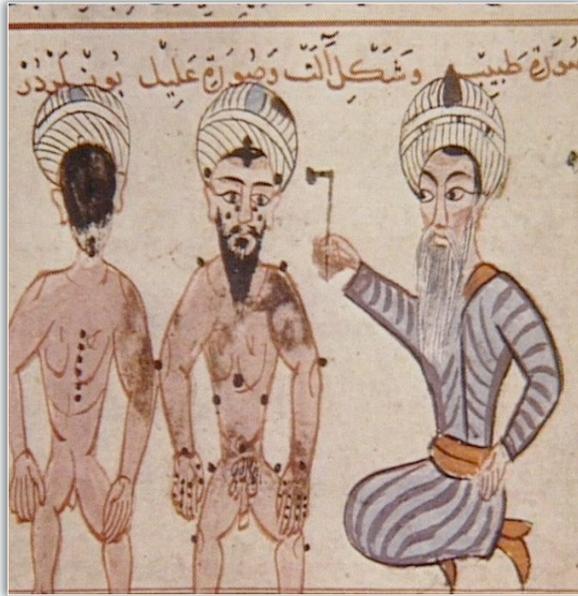


# Des mots et des modèles



- Des métaphores guerrières (défense, attaque, cellules tueuses...) au vocabulaire de la cognition (reconnaissance, discrimination, dialogue, interactions, mémoire...), avec une prétention à la philosophie (le soi et le non-soi, l'identité...)
- Une vaste ménagerie : souris, rats, lapins, chevaux, porcs, mais aussi drosophiles, étoile de mer, xénopes, poissons, limules





# Les débuts du concept d'immunité

De la période pré-Jennérienne à Pasteur

# La naissance de l'immunologie ? avant la bactériologie...

- Depuis très longtemps, on connaît **l'immunité**
  - *Immunitas* : exemption de certains citoyens de diverses corvées, du service militaire → privilège
  - Observations anciennes : on n'est pas malade 2 fois de la même maladie... → pratiques de « variolisation »
  - Déjà un objectif de généralisation dans les « Aphorismes » de Boerhaave, 1722 : il cherche une méthode pour « *obtenir sur un corps sain le même effet que chez ceux qui ont contracté une fois une maladie ou de par leur constitution ne sont pas soumis à la contagion, en un mot pour obtenir **l'immunité** à l'égard de la maladie* »

# De la variolisation à l'inoculation de la vaccine



- Chine, Inde, Turquie... : croutes de malades pilées et introduites dans le le corps par inhalation, scarification ou injection (début 18<sup>ème</sup>, avant ??)
- Lady Montagu : pratique exportée vers cour d'Angleterre et autres cours européennes
- Autres observations : le cowpox protège de la variole
  - L'expérience de Jenner, 14 mai 1796
  - La vache Blossom, Sarah Nelmes et James Phipps (variolisation d'épreuve)



.....la variole est  
déclarée éradiquée  
par l'OMS en 1979



Dessin de 1802, publié en Angleterre par la société des anti-vaccinateurs

Le retour...

Afghanistan : 35 morts en 2013 parmi les vaccinateurs, polio endémique qui s'étend aux pays voisins



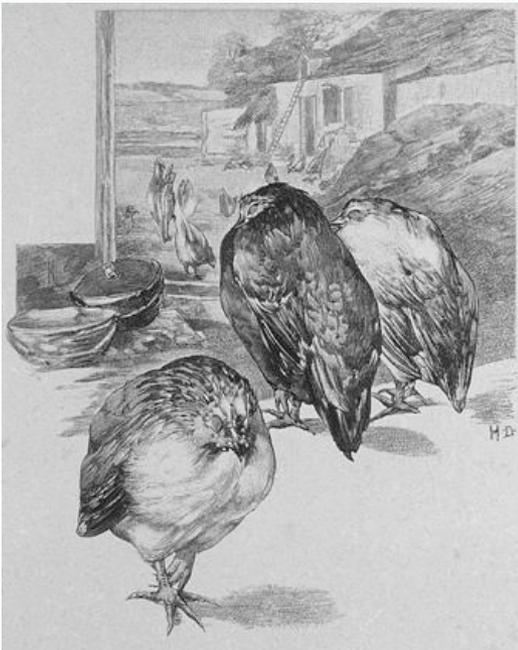
If vaccine rates continue to drop, signs like this one may again become a common sight. Before polio vaccine was available, 13,000 - 20,000 cases of paralytic polio were reported each year in the United States. These annual epidemics of polio often left thousands of victims - mostly children - in braces, crutches, wheelchairs, and iron lungs. The effects were life-long. (Photograph property of MOD archives).

Polio virus causes acute paralysis that can lead to permanent physical disability and even death. (Photograph: World Health Organization)



# L'ère de la microbiologie

- 1880-1900 : découverte +++ de microbes et leur implication dans la genèse de nb maladies (Pasteur, Cohn, Koch)
- Vers 1895, découverte des virus
- Travaux de Pasteur, chimiste, sur le rôle de différents agents (oxygène, température...) qui « atténuent » les bactéries
  - Expérience sur le choléra des poules : cultures « vieilles »
  - Expérience de Pouilly le Fort sur le charbon des moutons
  - Expérience de 1885 de vaccination contre la rage de J. Meister (vaccination curative...contre une maladie rare – injection de contrôle !)



# La prophétie de Pasteur

- 1881 : « *Nous sommes en possession d'une méthode générale de préparation des virus vaccins* »
- Il ne raisonne pas en « immunologiste » : il adopte tour à tour 2 idées ≠ pour expliquer le mécanisme de l'immunisation
  - La prolifération d'un microbe dans un organisme provoque l'épuisement des éléments nutritifs nécessaires au microbe, d'où une protection contre la réinfection
  - La vie du microbe ajoute une « matière » qui nuit à son développement ultérieur



# La naissance de l'immunologie, en lien étroit avec la microbiologie

- Pourquoi survit-on alors qu'on est entouré de microbes ?
- Que se passe-t-il entre les microbes et leurs poisons, et nos propres cellules et molécules ?
- Les germes étant de mieux en mieux connus et différenciés, une spécificité se retrouve-t-elle du côté de nos cellules et molécules de défense ?
- La 1ère revue d'immunologie (*The Journal of Immunology*) paraît en 1916 à Baltimore

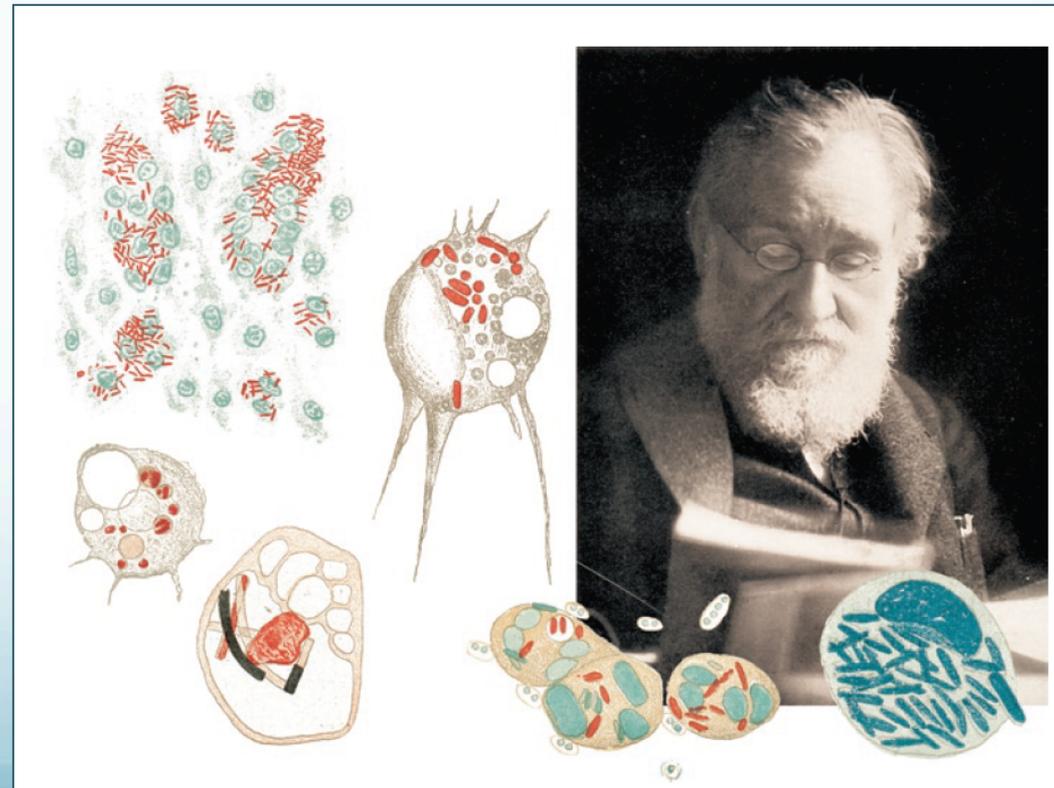
# Immunité cellulaire ou immunité humorale ?

La bataille originelle, sur fond de vrai conflit

# La phagocytose et la théorie cellulaire (française)

- ◆ Metchnikoff, zoologiste russe (Institut Pasteur, années 1880) : de la digestion à la phagocytose, qui permet de « voir l'immunité »

A common adult starfish and a larva

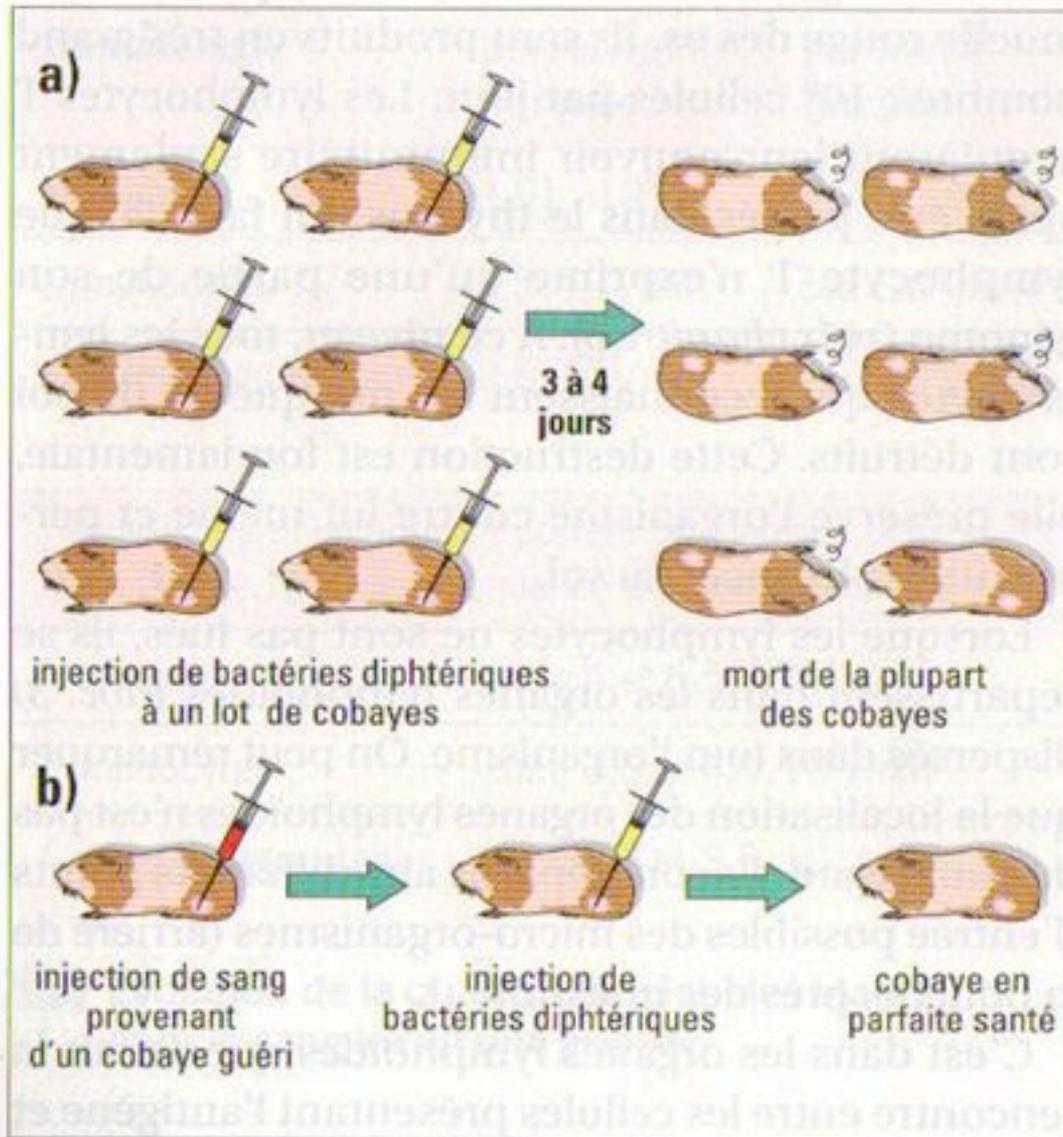


Pb : et les toxines ?

# Le sérum anti-diphtérique (1890) et la théorie humorale (allemande)

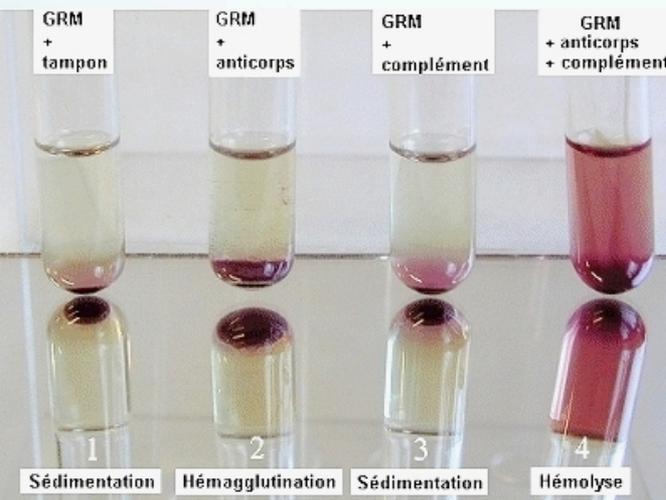
- Le bacille de la diphtérie produit une toxine : Behring et Kitasato font l'hypothèse qu'en sa présence, des substances solubles apparaissent dans les « humeurs », capables de la neutraliser
- Succès de la 1<sup>ère</sup> sérothérapie (sérum de cheval immunisé) en 1894, par les mêmes et Emile Roux à Paris
- Ehrlich nomme qq années après Antikörper ces substances spécifiques d'un microbe donné : base de l'immunité humorale et spécifique (qui s'oppose à l'immunité cellulaire, non spécifique, basée sur les phagocytes)

Expérience de Emil Von Behring (1854-1917) reçoit le prix Nobel de médecine en 1901

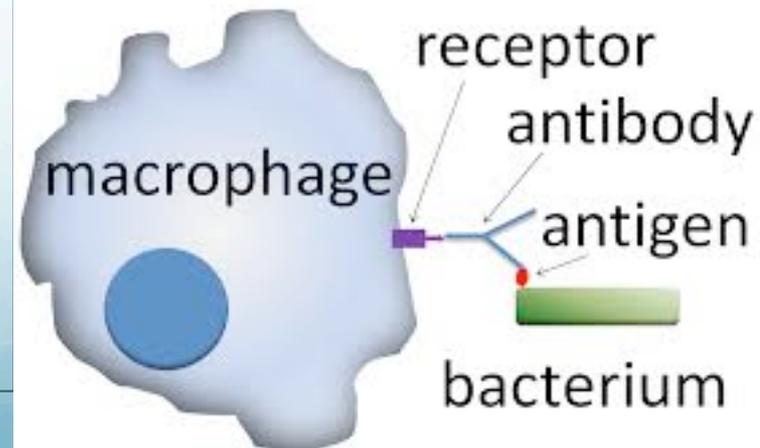


# Le triomphe de l'immunité humorale

- Ce sont les anticorps (pour leur spécificité) qui s'avèrent les plus prometteurs, pendant 50 ans !
- Jules Bordet à l'IP travaille sur l'alexine (appelé ensuite complément) et montre le rôle anti-bactérien des anticorps, tout en les décrivant comme des « adjuvants de la phagocytose »... (la réconciliation ?)
- Wright décrit l'opsonisation (la réconciliation...)

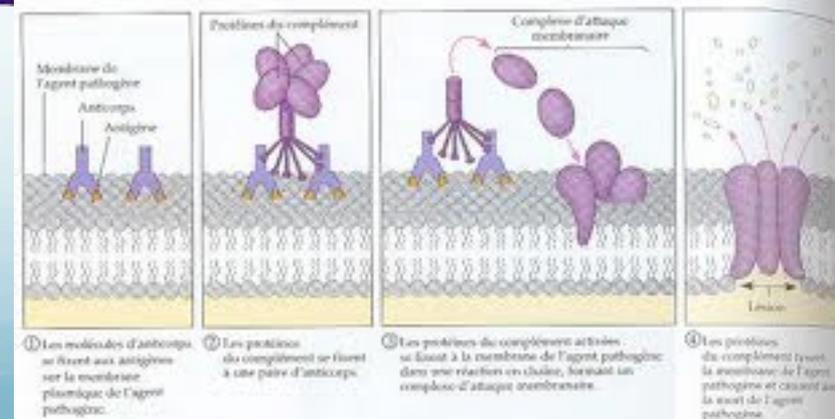
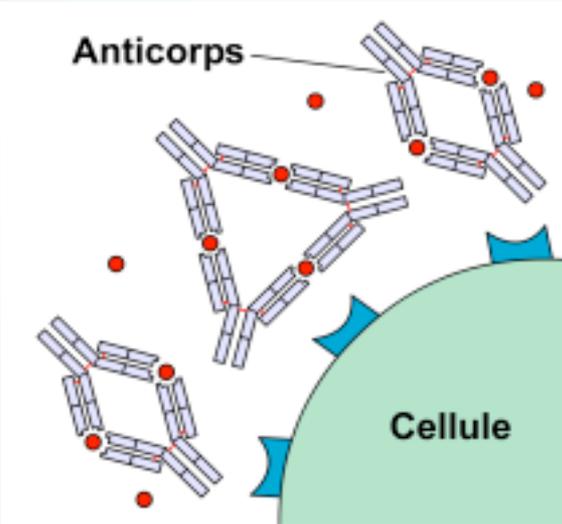
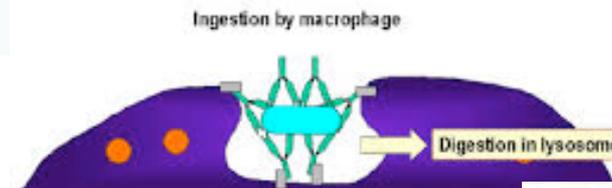
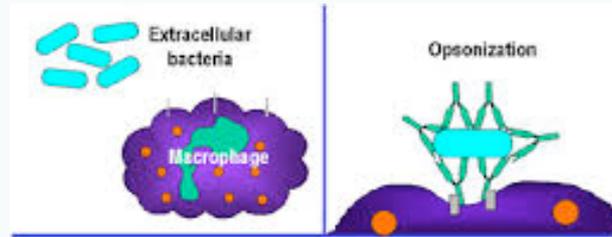


Mise en évidence du rôle du « complément » par test d'hémolyse en présence d'anticorps anti-hématies



# Comment les Ac nous protègent-ils ?

- Neutralisation – opsonisation – activation du complément – agglutination (complexes immuns)

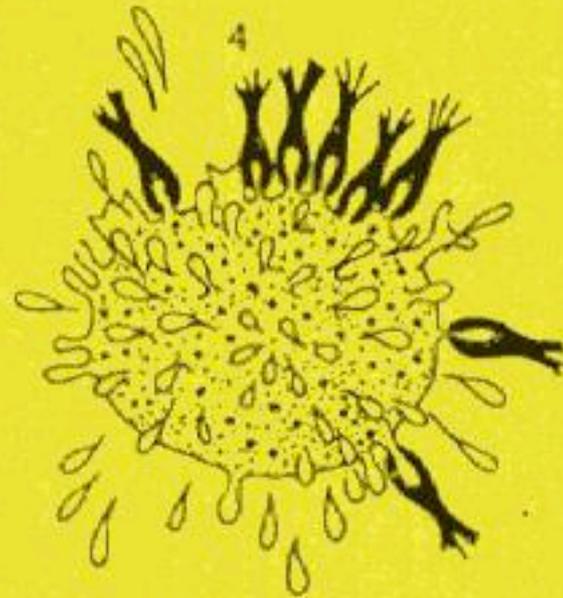
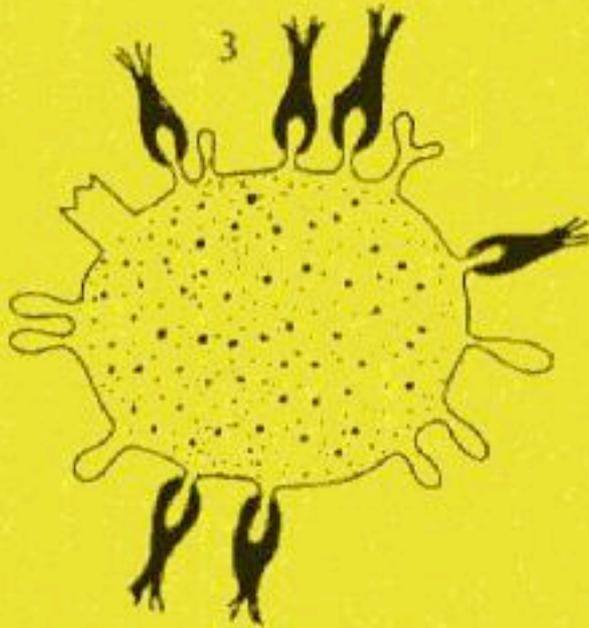
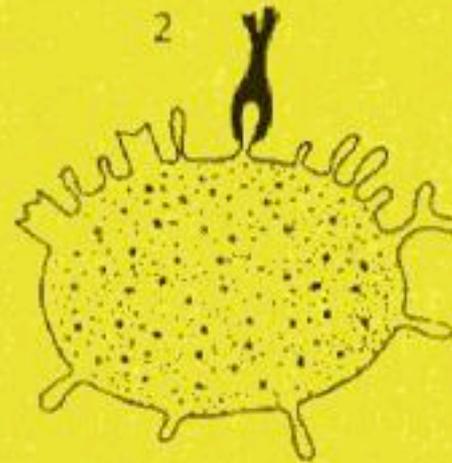
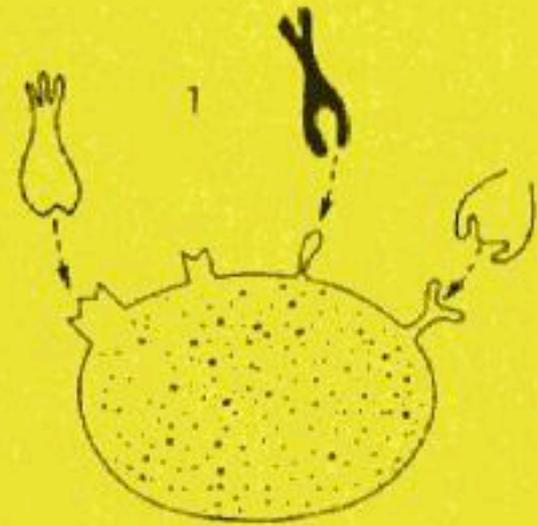


# Comment se forment les anticorps ?

Théorie instructive contre théorie sélective

# 2 concepts différents

- Théorie **sélective** : une large panoplie d'anticorps existe, c'est la liaison d'un antigène avec un anticorps qui lui est complémentaire qui en provoque une synthèse abondante (Ehrlich)
- Théorie **instructive**/instructionniste : l'antigène réagit avec l'anticorps et lui impose une forme complémentaire (comme un « moulage », Landsteiner/Pauling)



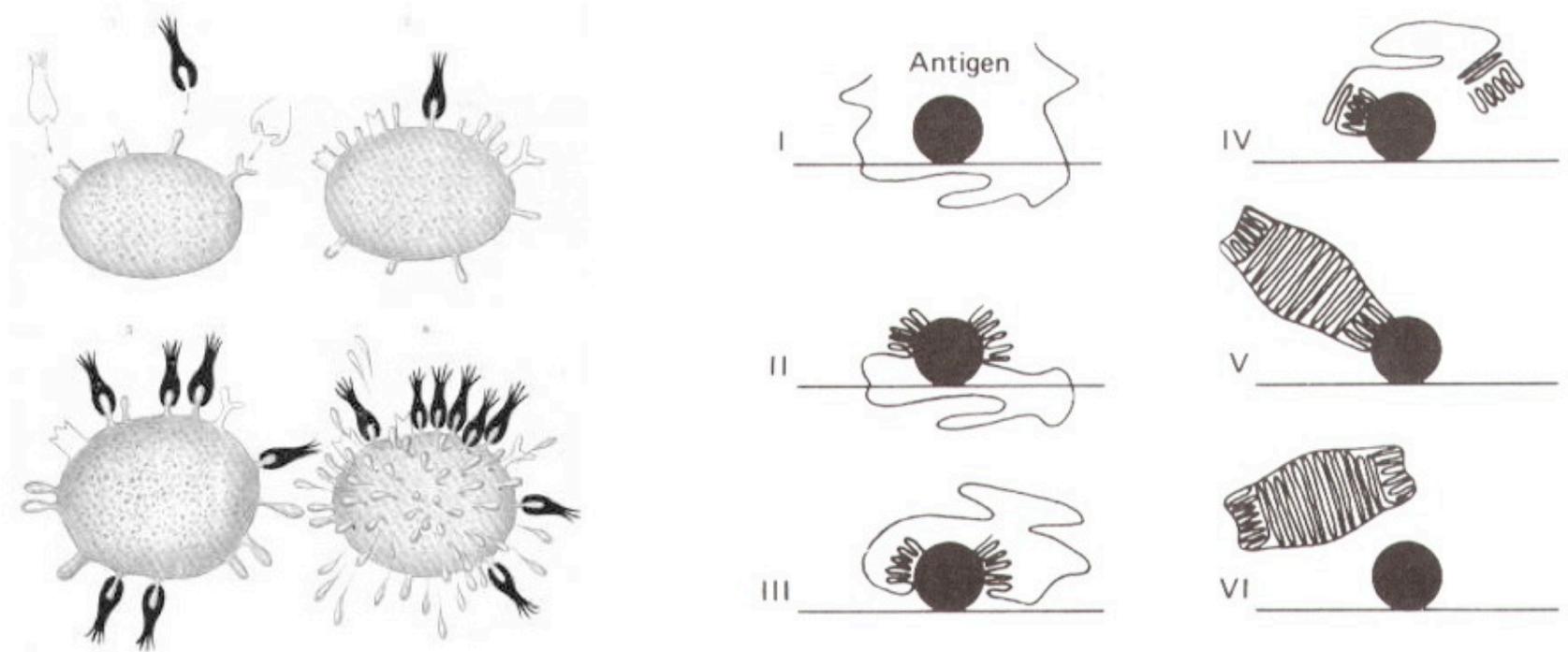
Le modèle d'Ehrlich, dit des « chaînes latérales », début 20<sup>ème</sup> siècle

**Pb** : comment peut-on avoir assez d'anticorps pour reconnaître la totalité des antigènes existants ?



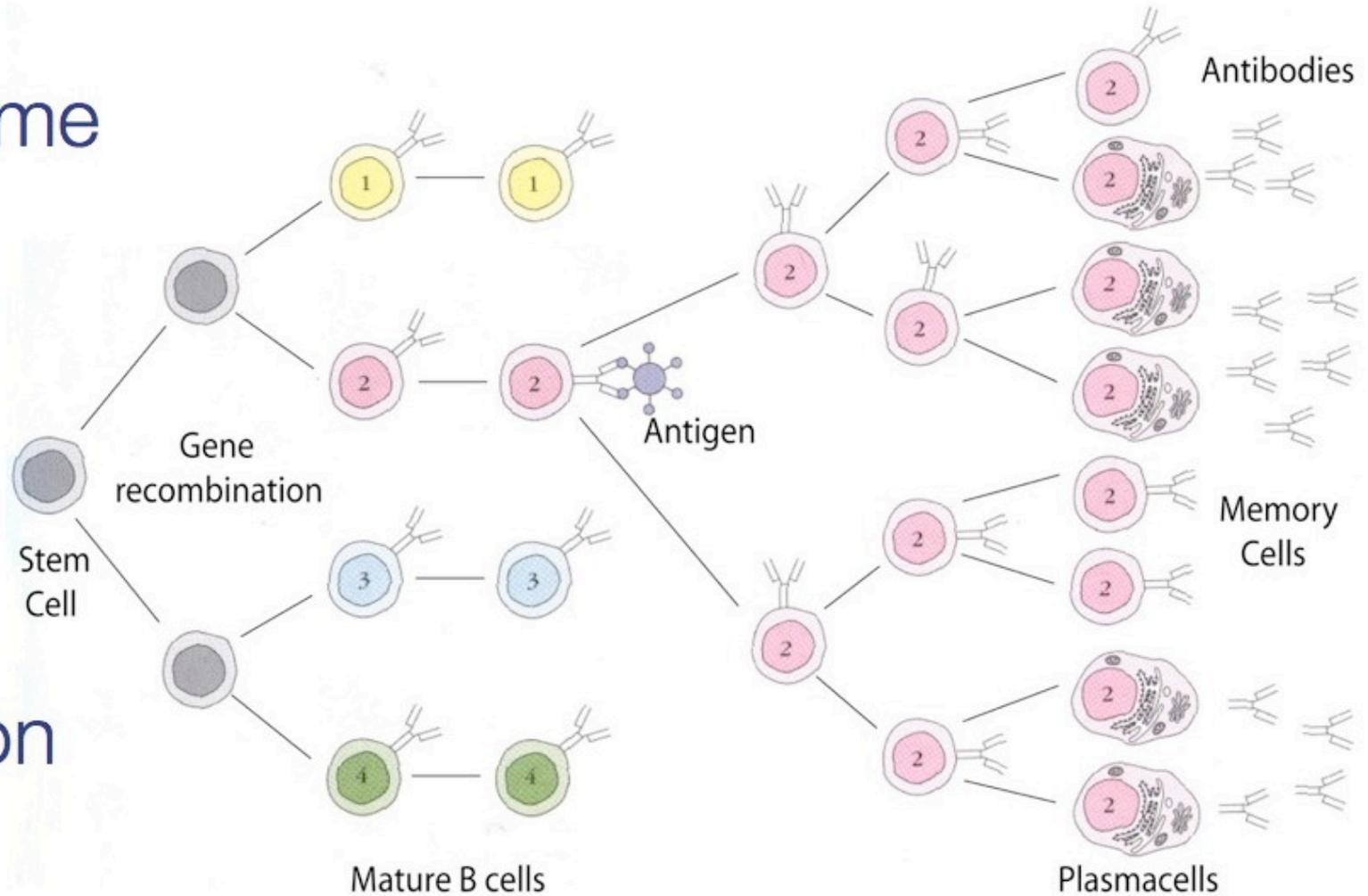
Théorie instructive

# Ehrlich's side-chains theory (left) and L Pauling's instructive theory (right) of antibody formation



Le modèle de droite a prévalu jusque dans les années 1950 : invalidé par les nouvelles connaissances sur l'ADN codant les protéines → théorie de la sélection clonale de Burnet et Jerne, s'inspirant du modèle d'Ehrlich (mais un seul type de récepteur par cellule !)

A scheme  
of  
how  
the  
clonal  
selection  
theory



**Notion de clone : les cellules portent et sécrètent le même anticorps que la cellule-mère (l'arrivée d'un antigène sélectionne les clones correspondants)**

# La spécificité des anticorps

Support moléculaire  
Immunochimie, essor des techniques  
Origine de la diversité

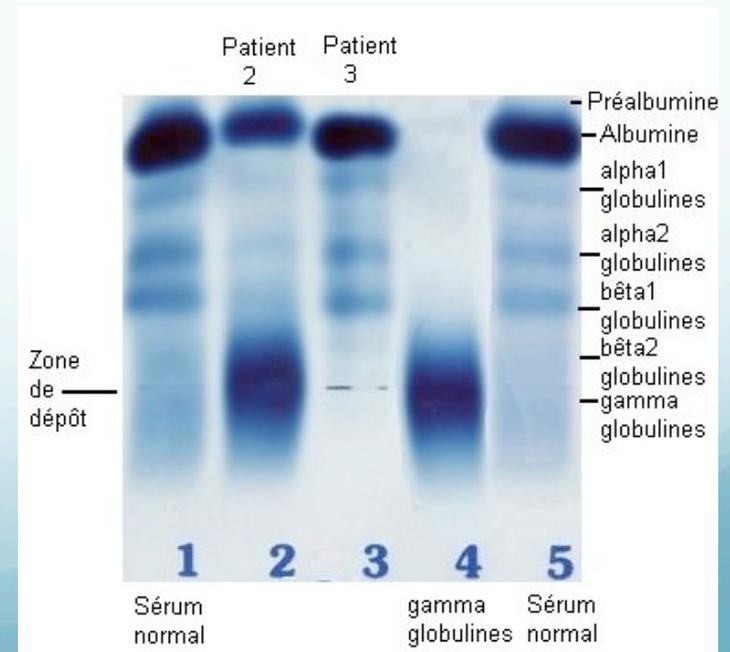
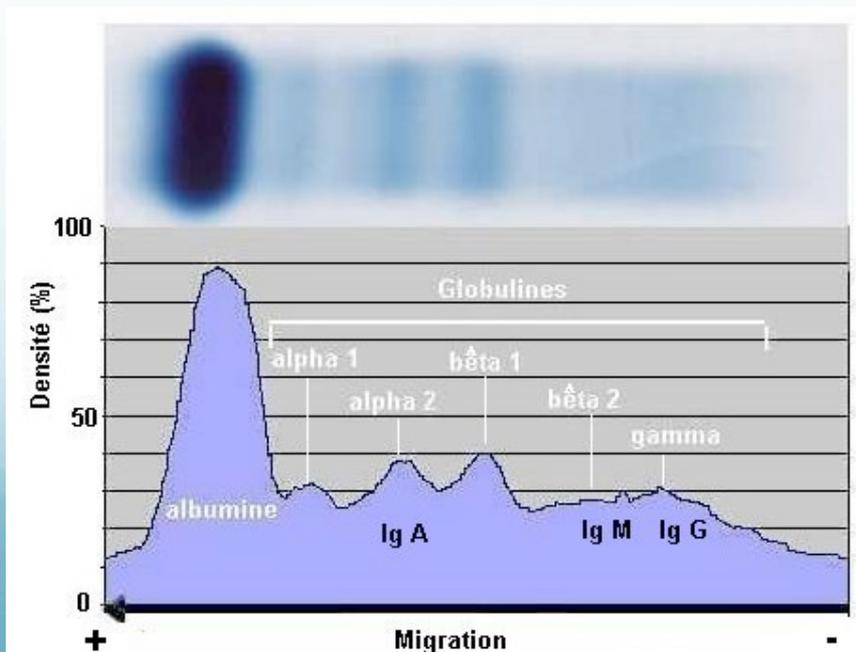
# Les Ac ne se lient pas qu'à des agents infectieux...

- Landsteiner et ses collaborateurs (1920-1940) travaillent avec des substances variées, naturelles puis de synthèse
- Définition des haptènes comme de petites molécules reconnues par les Ac, mais non immunogènes
- Réfutation de la notion de spécificité absolue → réaction « croisée »
- Travaux sur les « immun-sérums » : contiennent des Ac nombreux reconnaissant des épitopes différents avec des affinités variables...



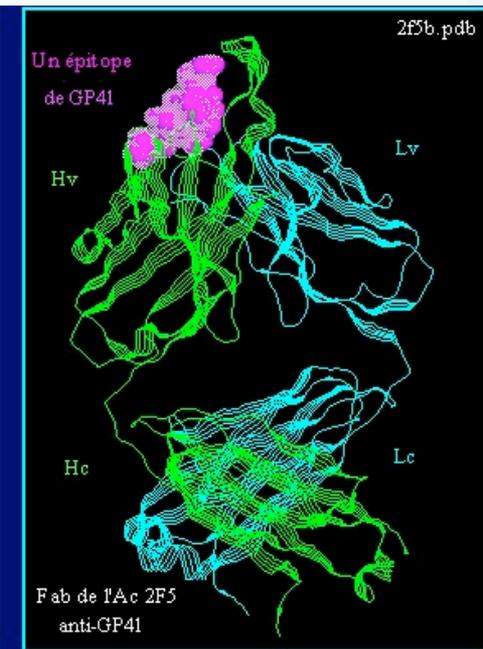
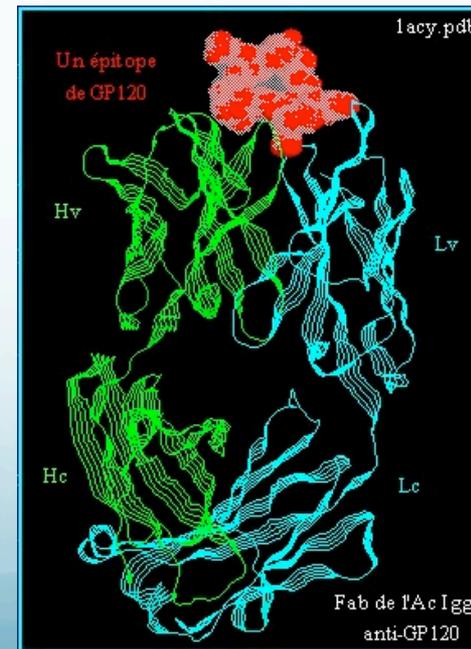
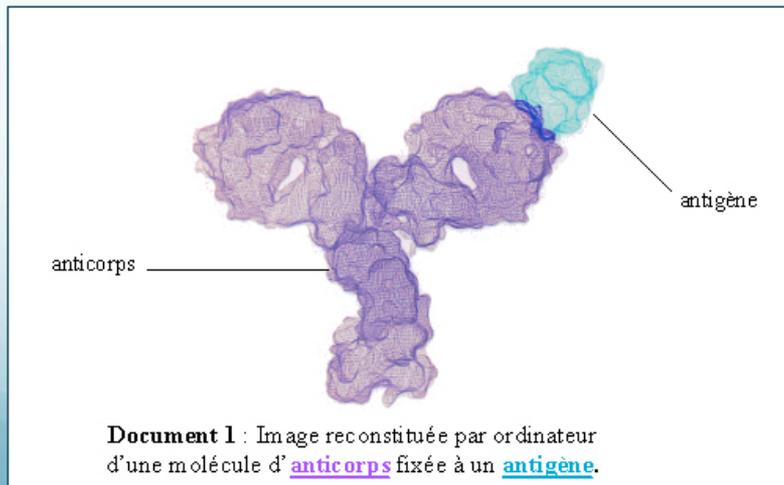
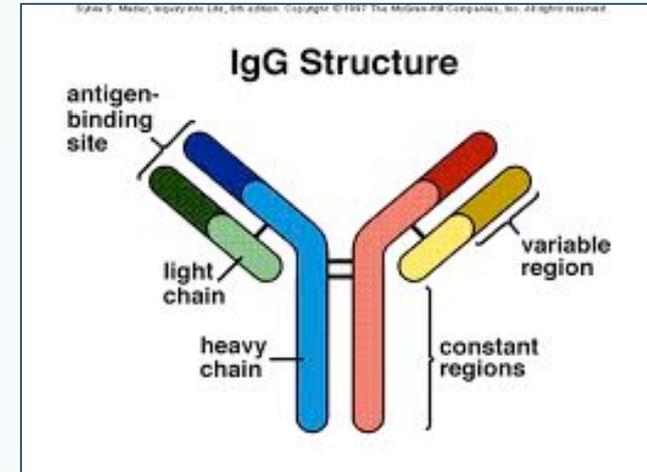
# Les anticorps sont des protéines

- Techniques d'étude : électrophorèse = séparation sur un gel ou une membrane dans un champ électrique, selon la masse et/ou la charge (travaux de Kabat, Edelman et Porter, années 40-60)
- Protéines du sérum séparées selon leur charge : les anticorps sont des **gamma-globulines à fonction immunitaire** → **immunoglobulines (Ig)**



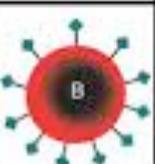
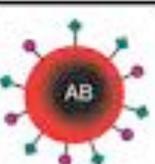
# Notion de spécificité

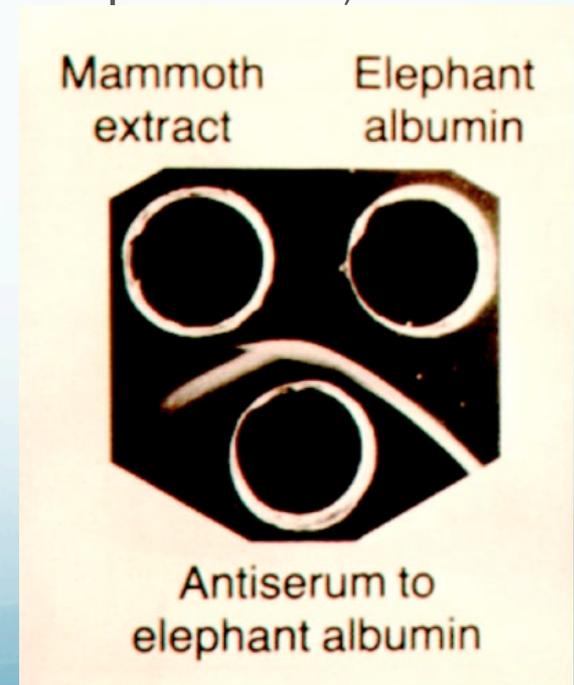
- Terme assez finaliste...
- Les anticorps sont générés au hasard, leur structure spatiale se trouve complémentaire, avec des affinités diverses, d'une partie (épitope) d'une molécule dite « antigène »



# L'âge d'or des anticorps commence !

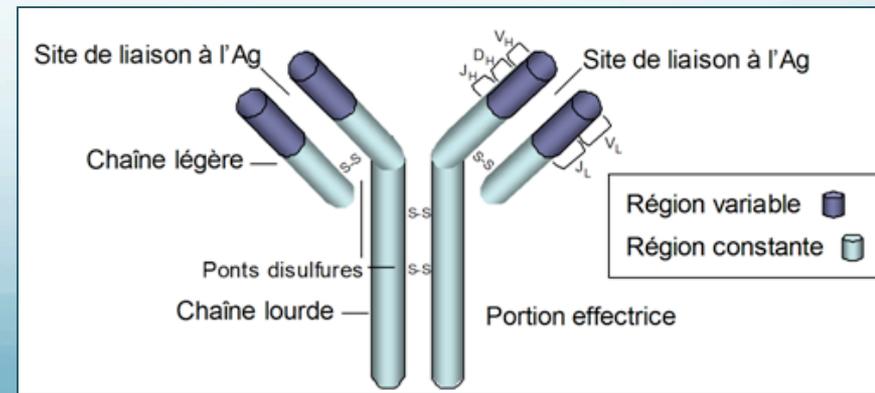
- Techniques très nombreuses et performantes utilisant les Ac comme outils très spécifiques : sensibles, quantitatives...
- Agglutination (groupage sanguin), précipitation, fixation du complément...

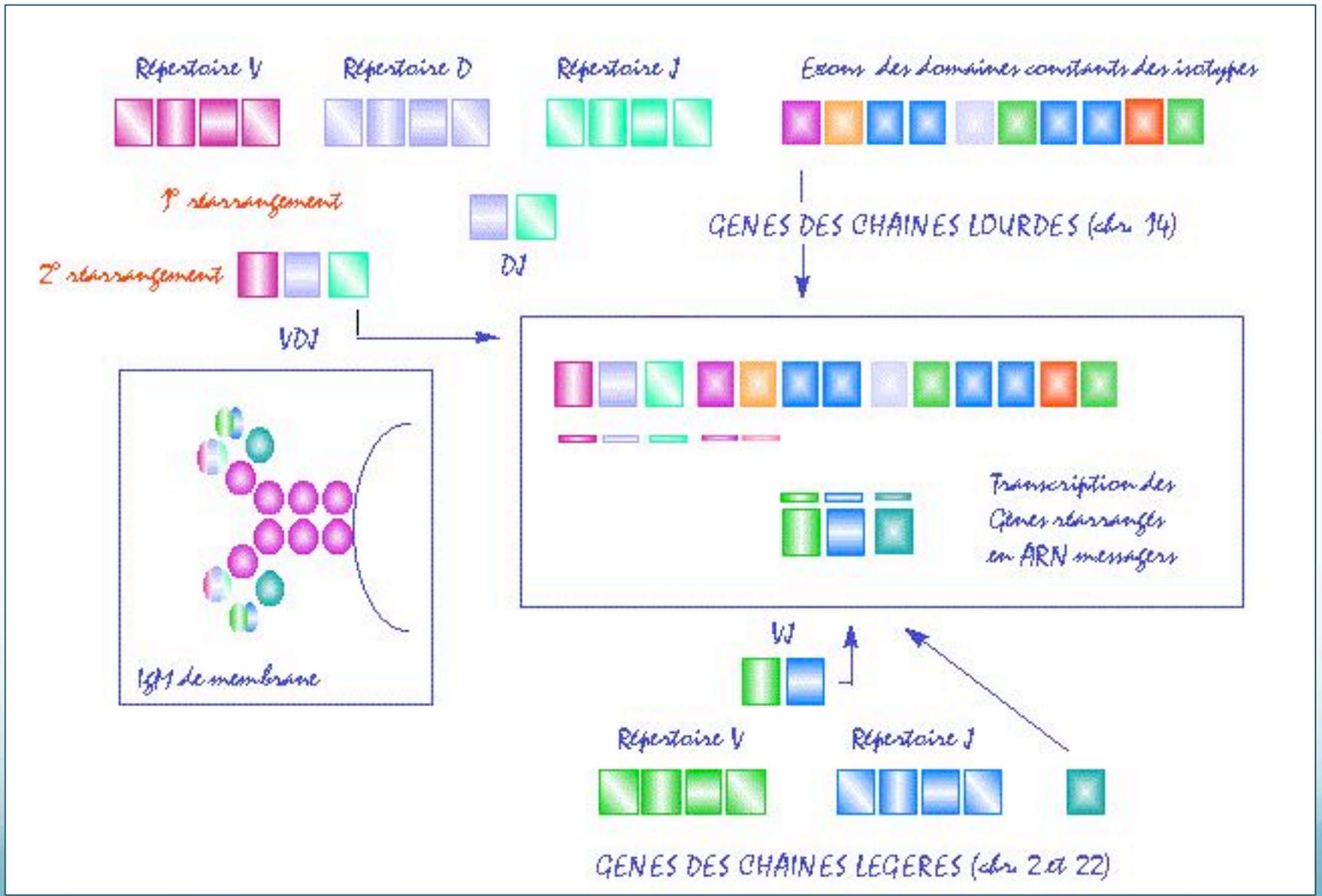
	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	 Antigène A	 Antigène B	 Antigène A et B	Pas d'antigène



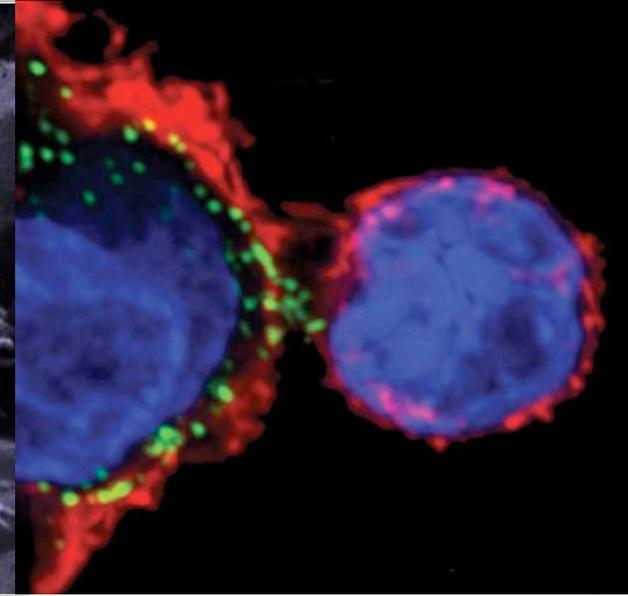
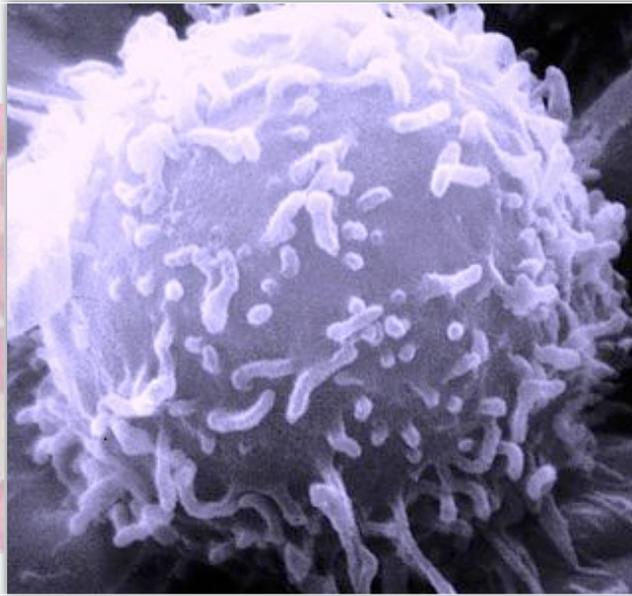
# Le problème de l'origine de la diversité

- Face à l'énorme diversité des antigènes, on estime à au moins  $10^{10} - 10^{11}$  le nombre d'anticorps différents pour y répondre
- Notre génome compte moins de 25 000 gènes : pb !
- Tonegawa propose en 1976 un mécanisme de recombinaison, au hasard, de segments de gènes codant pour les parties variables des Ac (chaînes lourdes et légères)





+ imprécisions dans le « collage » + mutations → diversification +++

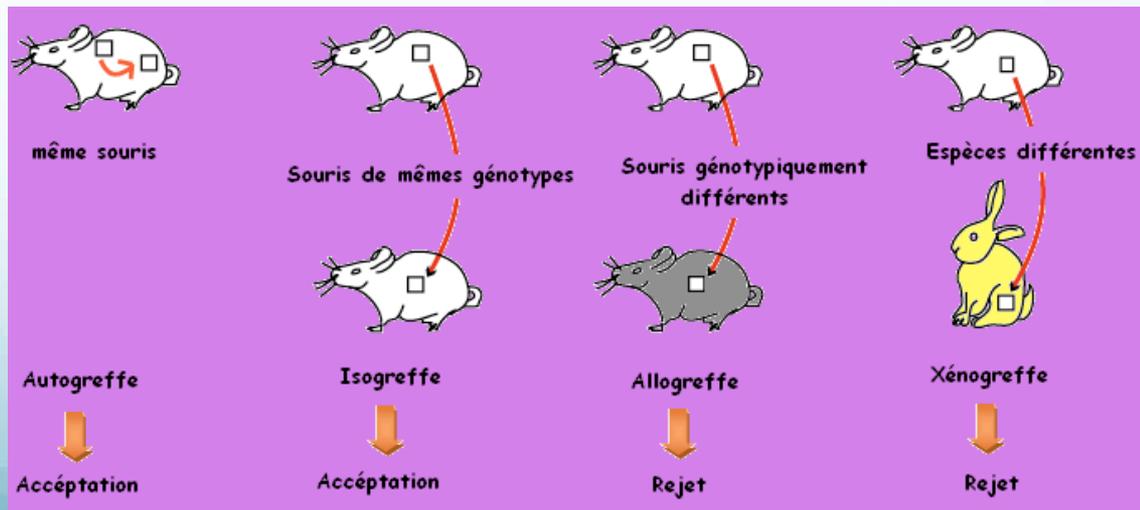
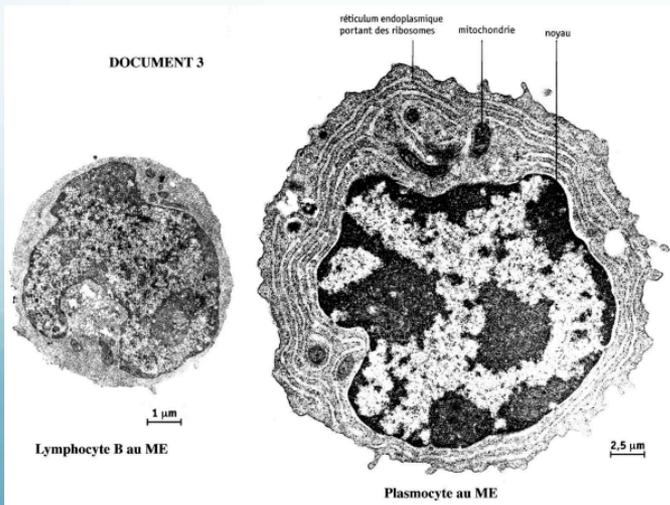


# Le retour de l'immunité cellulaire

Le monde des lymphocytes

# Les lymphocytes ?

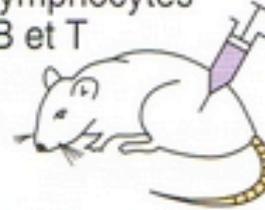
- Les chercheurs se sont focalisés sur les Ac jusque dans les années 1950
- Description du plasmocyte comme « usine à anticorps », mais pas relié aux lymphocytes
- Les lymphocytes s'avèrent les acteurs principaux du rejet de greffe : travaux de Medawar, 1953



# Mais ils n'ont pas été sélectionnés pour ce rôle ...

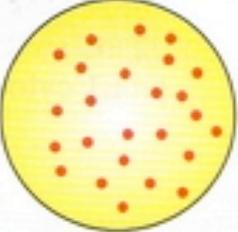
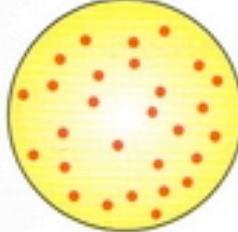
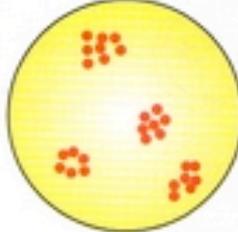
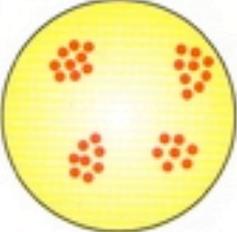
- Travaux sur les organes lymphoïdes « primaires » : thymus, moelle osseuse
  - Nécessité d'une coopération entre 2 types de lymphocytes : LB à l'origine des anticorps, et LT exerçant diverses fonctions (coopération cellulaire)
  - Travaux +++ sur le CMH, la diversité des récepteurs des LT (idem Ac) et des fonctions des LT, la communication entre les cellules immunitaires (cytokines, interleukines...), les anticorps monoclonaux, le rôle des cellules dendritiques... : émergence d'un nouveau système (comme nerveux, digestif...)
- la discipline « Immunologie » se différencie de plus en plus, avec un vocabulaire spécialisé, des concepts en évolution

## PRÉPARATION DES ANIMAUX

Ablation du thymus puis irradiation (qui détruit tous les lymphocytes)			Aucun traitement (lot témoin)
lot 1 lymphocytes B 	lot 2 lymphocytes T 	lot 3 lymphocytes B et T 	lot 4 

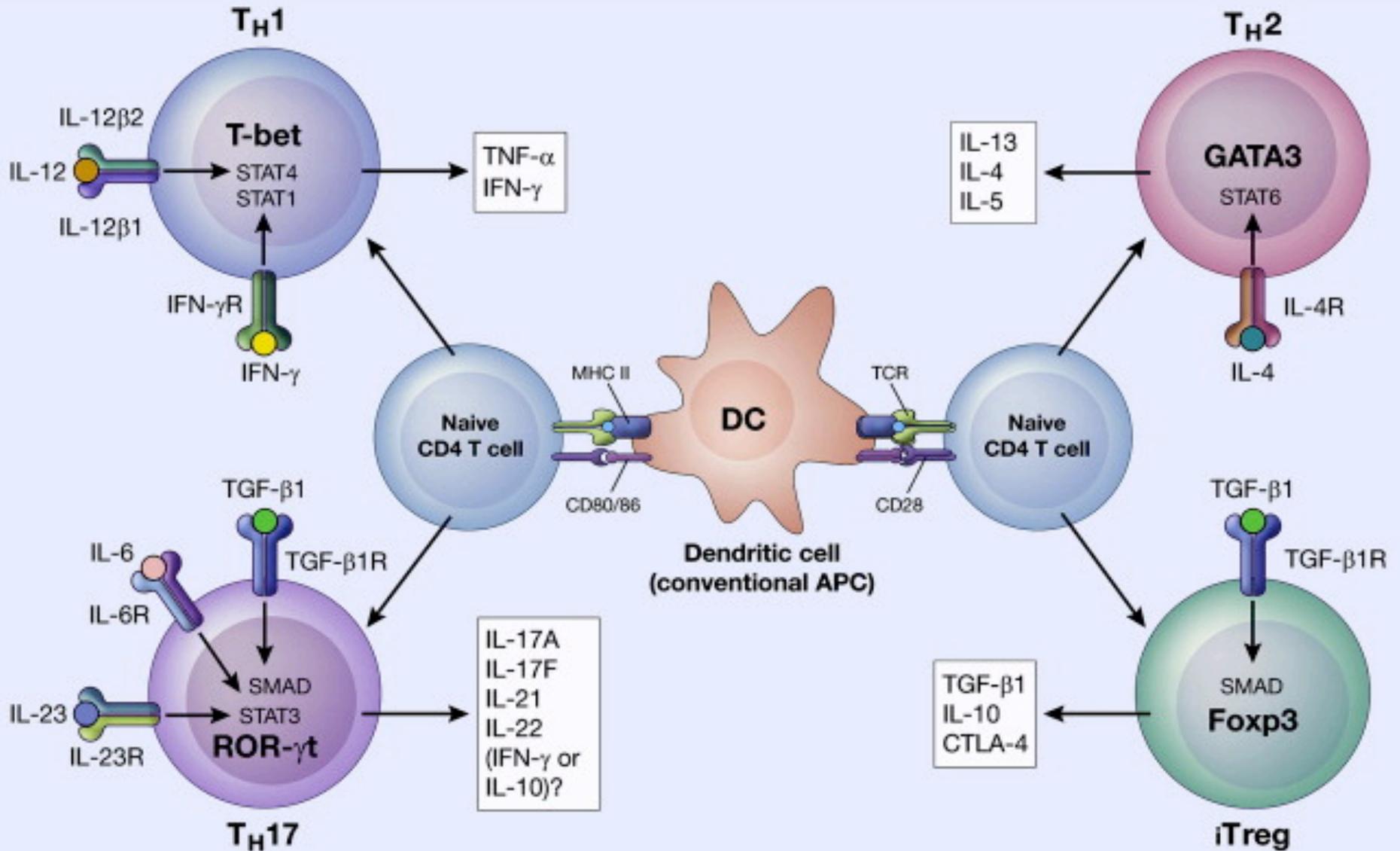
## IMMUNISATION ET CONTRÔLE D'IMMUNISATION

- injection de GRM (globules rouges de mouton)
- une semaine plus tard, mélange d'une goutte de sérum de chaque lot et de GRM

sérum du lot 1 + GRM	sérum du lot 2 + GRM	sérum du lot 3 + GRM	sérum du lot 4 + GRM
			
pas d'agglutination	pas d'agglutination	agglutination	agglutination

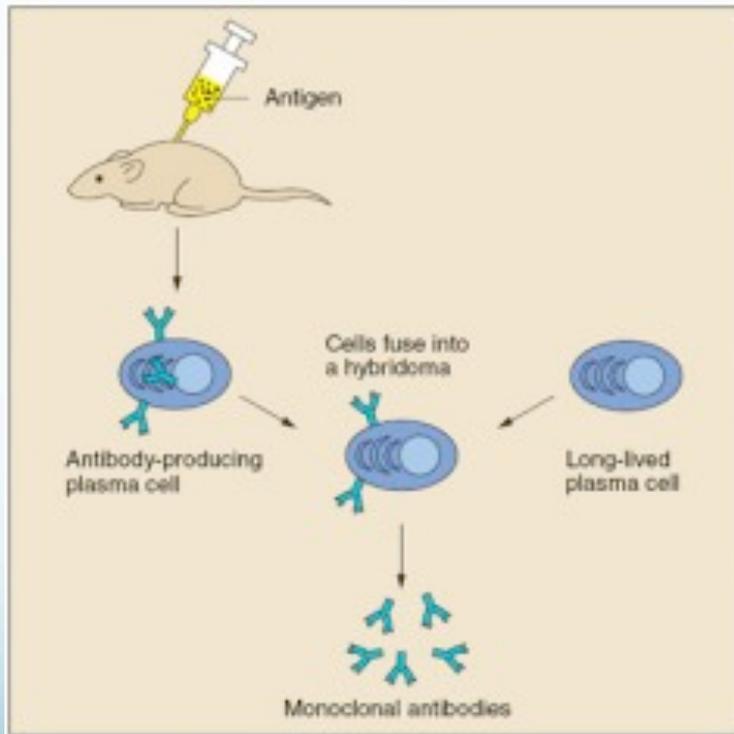
Des expériences des années 60...

# Aux modèles de réseaux de cellules et molécules des années 2000-2010



# Quelques zooms sur l'immunologie récente et actuelle

# Anticorps monoclonaux

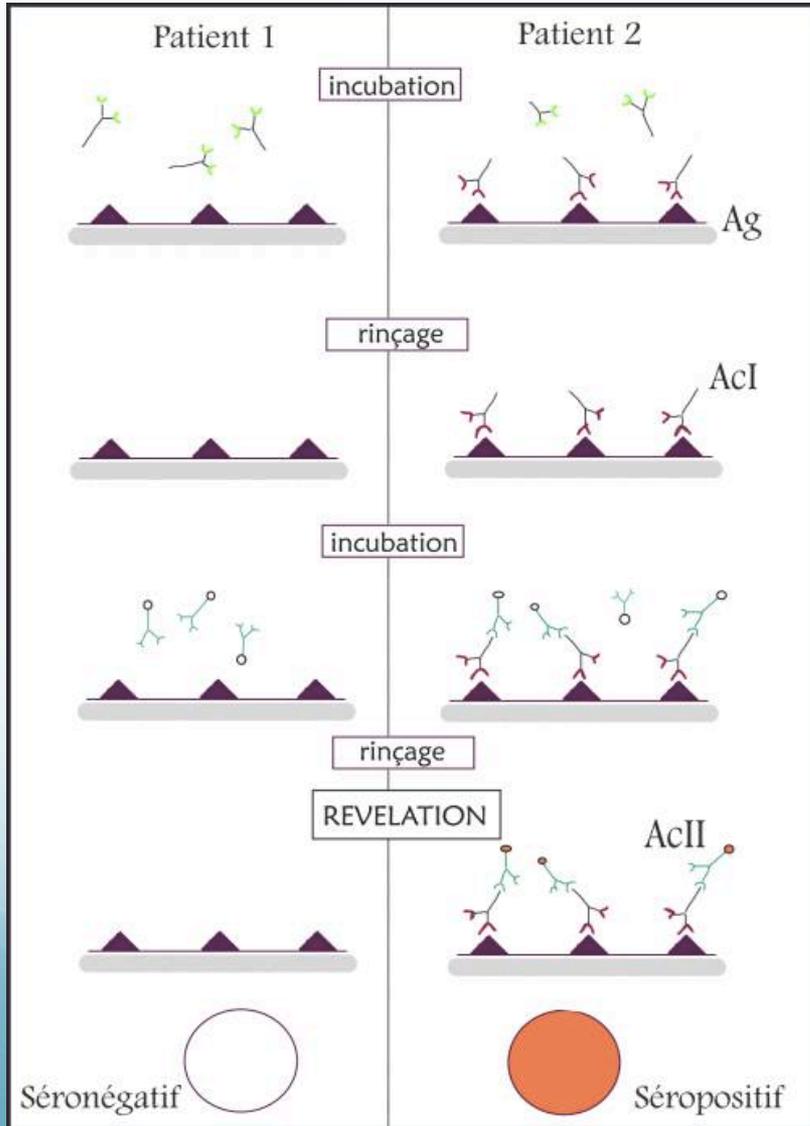
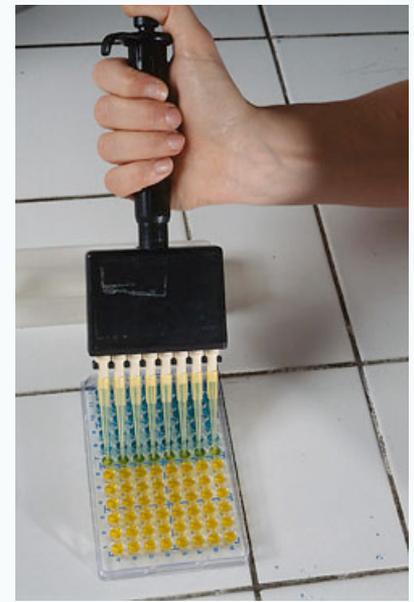


- Une technologie des années 75-80
- Réactifs définis et stables : ils reconnaissent le même épitope car issus d'une seule lignée de plasmocytes, provenant d'une seule cellule qui est le produit d'une fusion entre un LB et une cellule cancéreuse (myélome).
- Simple en théorie...

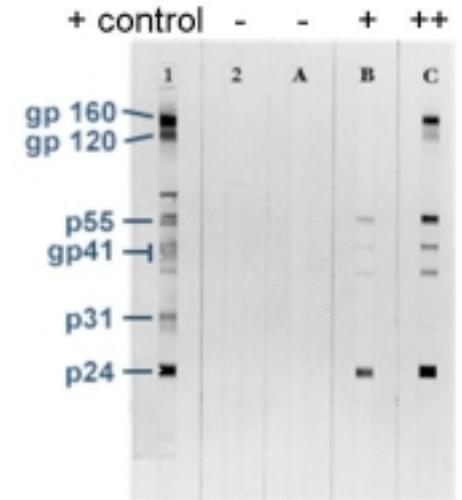
# Des applications infinies

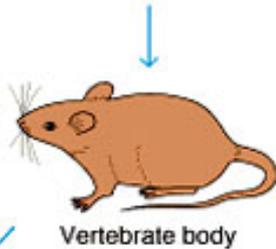
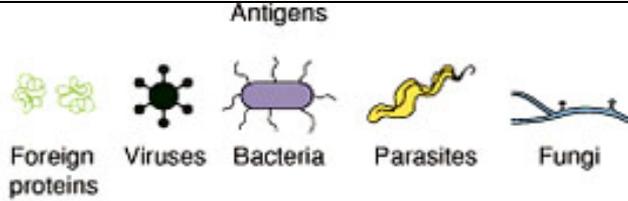
- Marché mondial > 20 milliards de dollars en 2012
- La plupart des nouveaux traitements ciblés en matière de cancer appartiennent à cette catégorie :
  - Exemples : Avastin (anti-VEGF/anti-angiogénèse), Herceptin (anti-récepteur de l'EGF)
- Diagnostic : tests de grossesse, tests de dépistage VIH, dosages d'hormones, de polluants, imagerie de fluorescence...
- Progrès attendus : Ac humains

# Exemple : le test ELISA/VIH



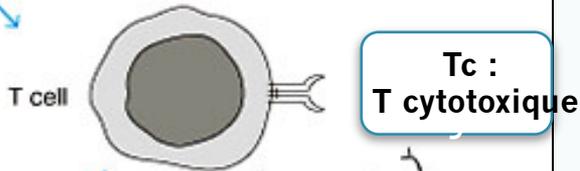
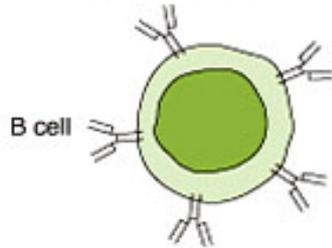
ELISA Serodiagnosis and first generation HIV confirmation test: western blot



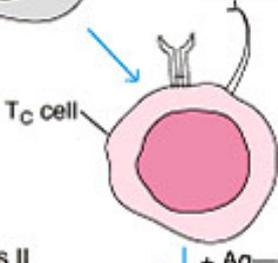
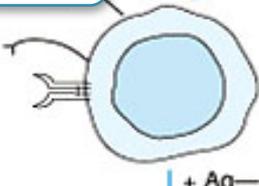
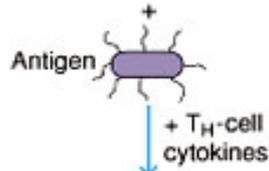


HUMORAL RESPONSE

CELL-MEDIATED RESPONSE



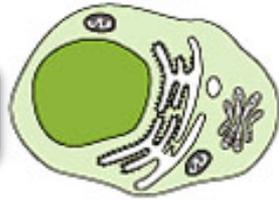
TH :  
T auxiliaire



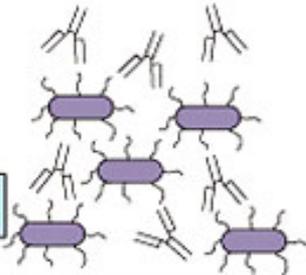
+ Ag—class II MHC molecule

+ Ag—class I MHC molecule

plasmocyte



Antigen elimination



Cytokine secretion

Killing of altered self-cells

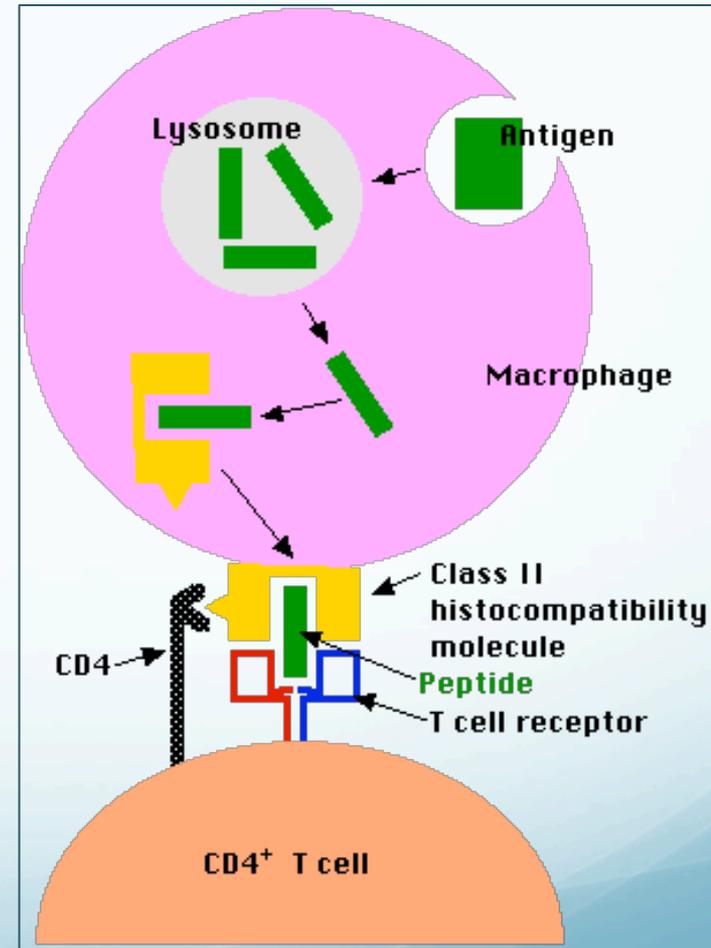
Altered self-cell



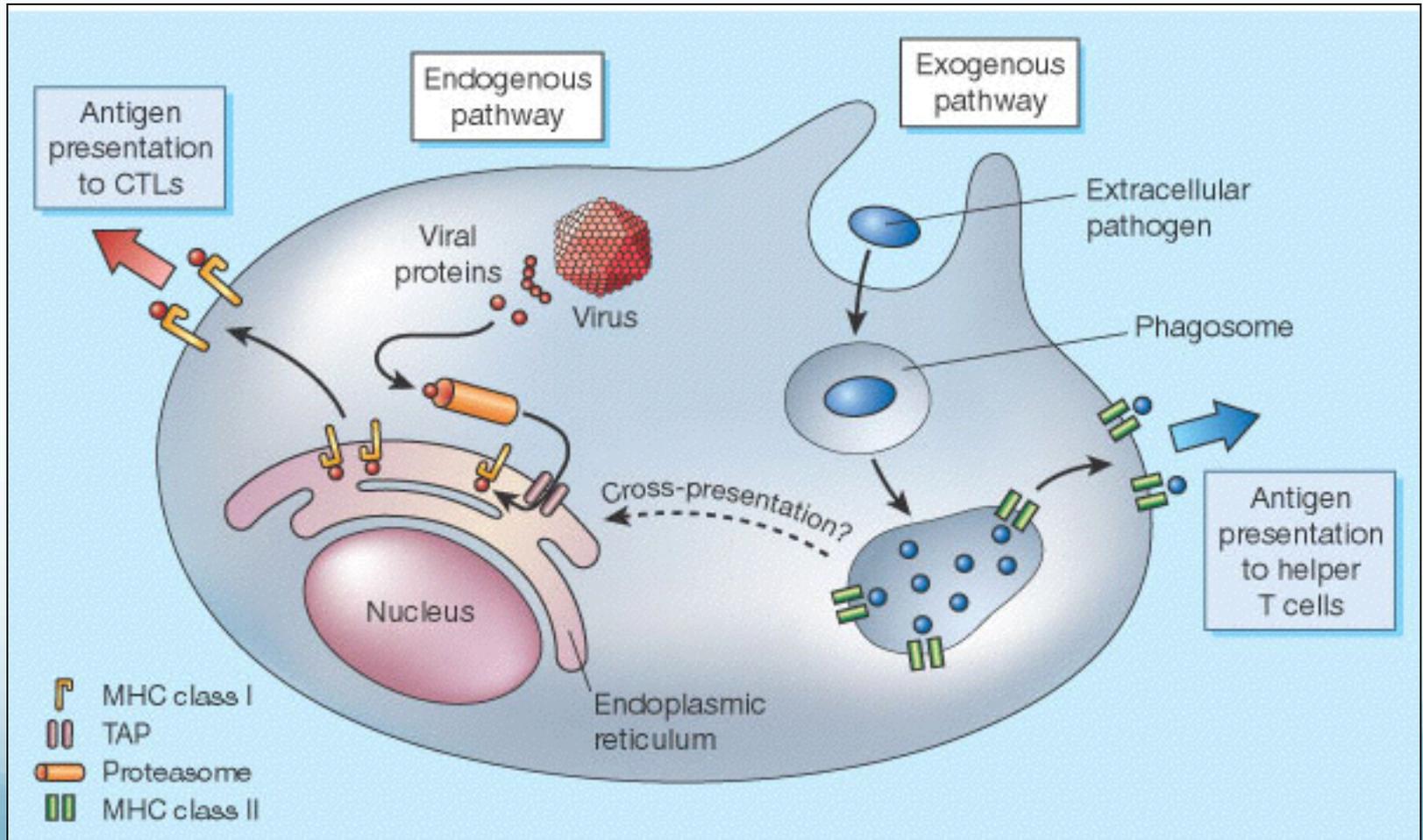
**Vue d'ensemble des branches humorales et cellulaires de l'immunité adaptative**

# Le CMH

- Complexe majeur d'histocompatibilité (HLA humain)
- Découvert lors d'expériences montrant des rejets de greffes, mais ce n'est pas sa fonction...
- Complexe de gènes codant des molécules hautement polymorphes dans l'espèce, qui permettent la « présentation des antigènes » aux LT
  - Les LT ne reconnaissent pas les antigènes directement, il est nécessaire qu'une cellule spécialisée (CPA) leur expose sur des molécules du CMH « du soi »
  - Nous avons tous des molécules de CMH différentes : problème de compatibilité pour les greffes !



# 2 types de molécules : 2 modalités de présentation de l'Ag



# La tolérance

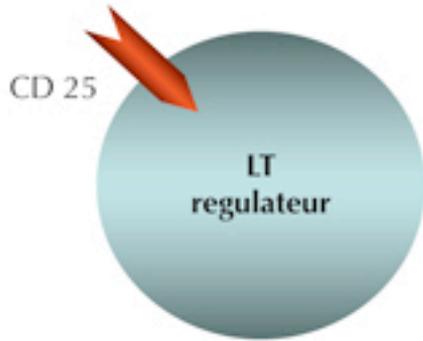
- La diversité des Ac et récepteurs de l'immunité adaptative (TCR, BCR) est générée au hasard
  - Certains sont capables de reconnaître les molécules « du soi » → risque potentiel de maladies auto-immunes
- Des mécanismes de contrôle existent dans les organes de génération (thymus, moelle osseuse) qui induisent le suicide (apoptose) des lymphocytes qui les portent
- En cas d'échec de cette 1<sup>ère</sup> ligne, d'autres mécanismes limitent les fonctions de ces lymphocytes auto-réactifs
  - Des maladies auto-immunes surviennent quand ces mécanismes de contrôle sont mis en échec : diabète insulino-dépendant, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde...

# Immunité anti-tumorale

- Le système immunitaire exercerait une « surveillance » et éliminerait les cellules qui présentent des anomalies qui pourraient les faire évoluer vers une cancérisation...
- Course de vitesse : les cellules tumorales se multiplient plus vite que les lymphocytes
- De plus, les cellules cancéreuses développent des mécanismes d'échappement à l'immunité, de plus en plus efficaces au cours du temps, des chimiothérapies, radiothérapies...

### Cellules tumorales:

- ↓ expression du CMH I
- ↓ présentation des Ag
- Production de molécules immunosuppressives
- Résistance à l'apoptose (↓ Fas ligand)



- Recrutement de cellules immunosuppressives (LT régulateurs)

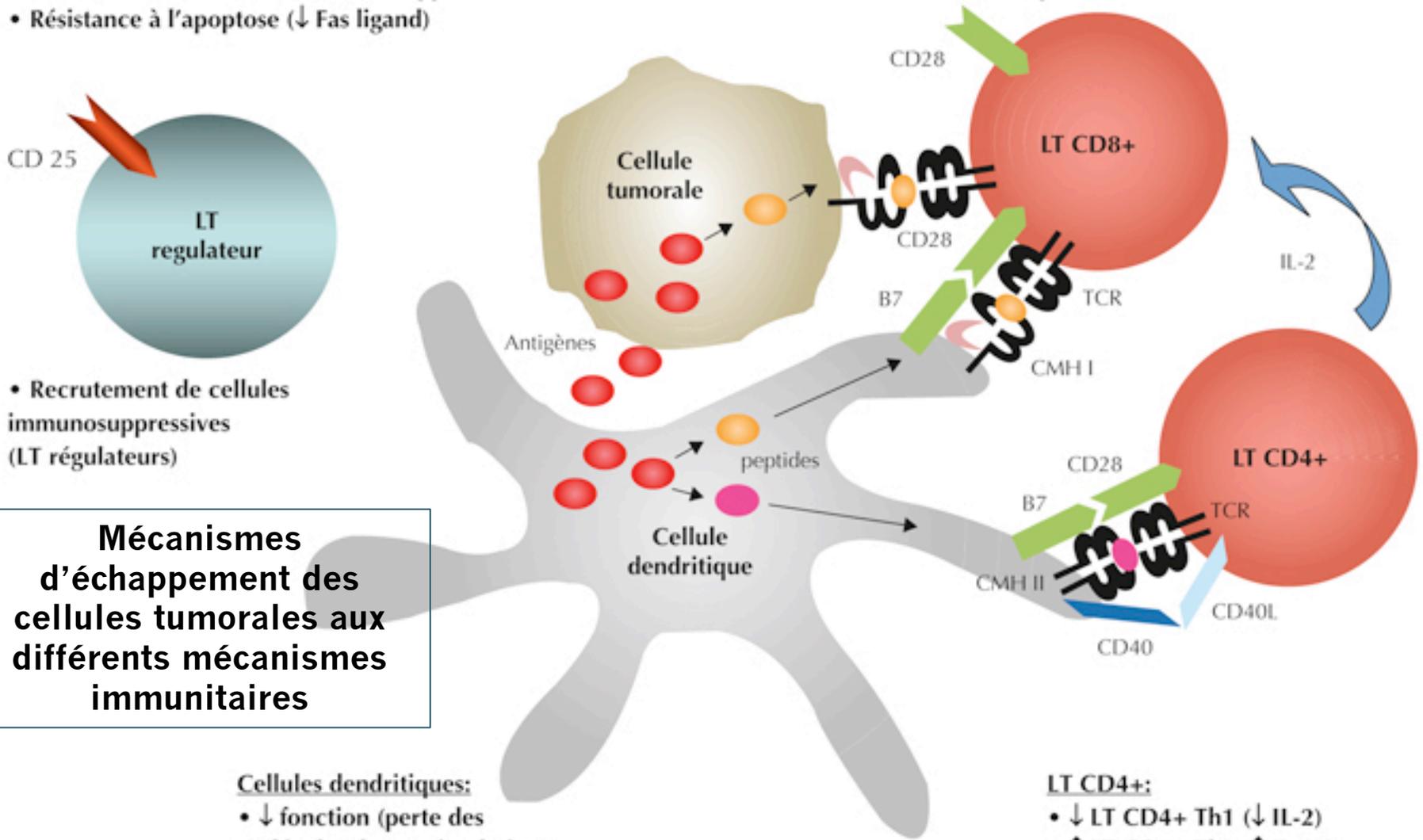
## Mécanismes d'échappement des cellules tumorales aux différents mécanismes immunitaires

### Cellules dendritiques:

- ↓ fonction (perte des molécules de co-stimulation)
- ↓ prolifération

### LT CD8+:

- ↓ fonction (perte des molécules de transmission du signal T)
- ↓ prolifération



### LT CD4+:

- ↓ LT CD4+ Th1 (↓ IL-2)
- ↑ LT CD4+ Th2 (↑ IL-10)

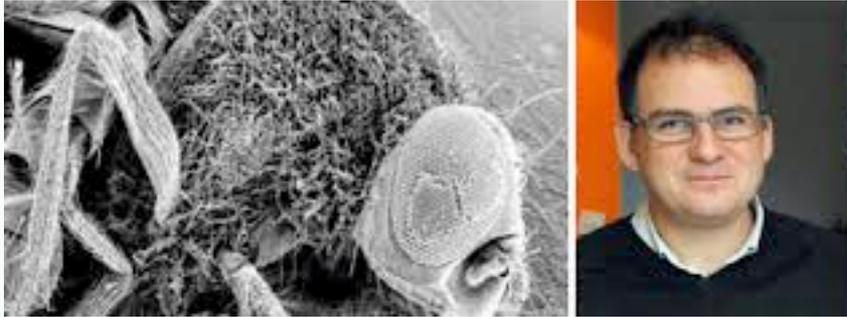
# Concepts...

- Soi/non soi : qu'est-ce que c'est ?
  - Concept pratique, mais peu pertinent (cellules tumorales ? microbiote ? Allergènes ?...)
  - *Le SI doit pouvoir discriminer ce qu'il doit éliminer, qu'il s'agisse de soi ou de non-soi, et respecter ce qui doit l'être, soi ou non-soi*
- La théorie de Danger : Polly Matzinger
- Motifs infectieux : les PAMP (motifs moléculaires associés aux pathogènes) et leurs récepteurs
  - Rôle des « récepteurs *Toll-like* », analogues de Toll découvert par J. Hofmann chez la drosophile
  - Conservation des processus immunitaires liés à Toll
  - De l'intérêt des recherches dites « fondamentales »...

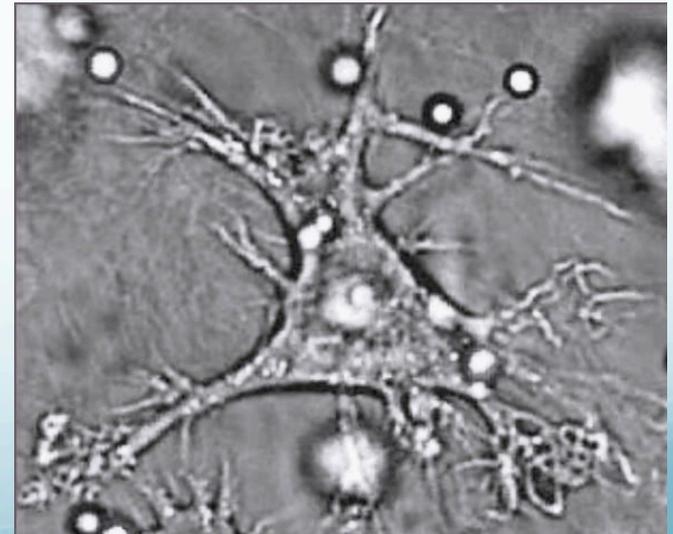
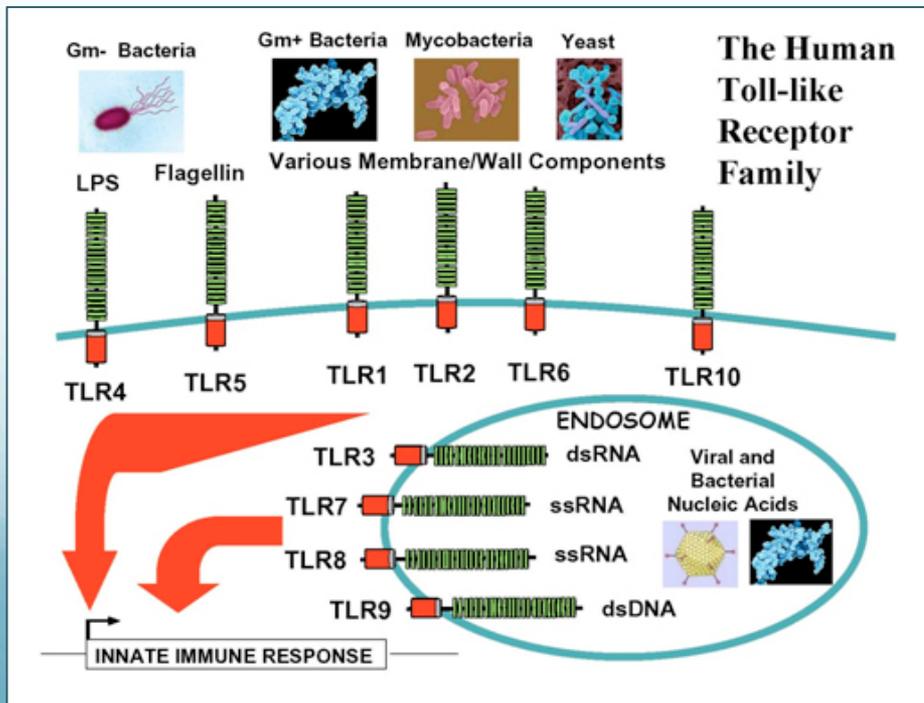
# L'histoire du dernier Nobel d'immunologie



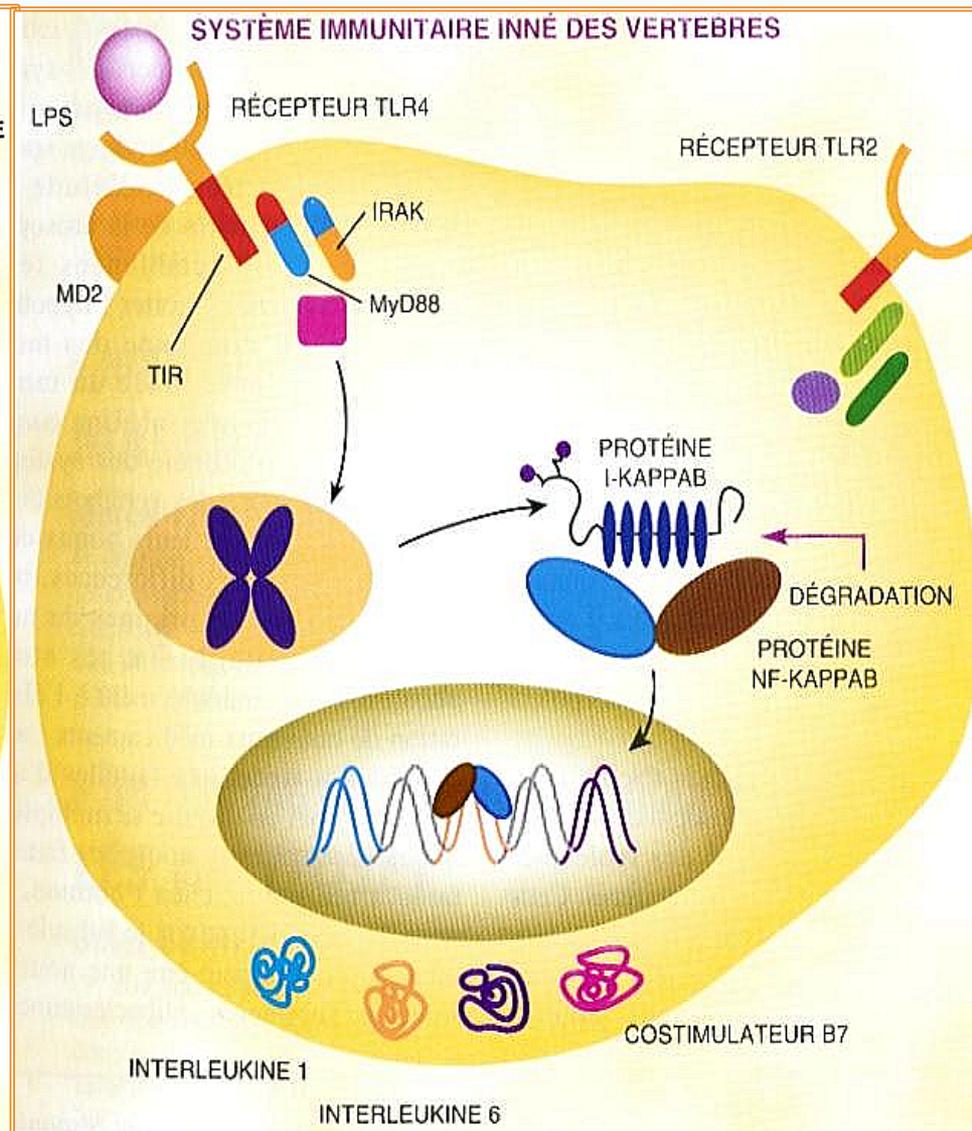
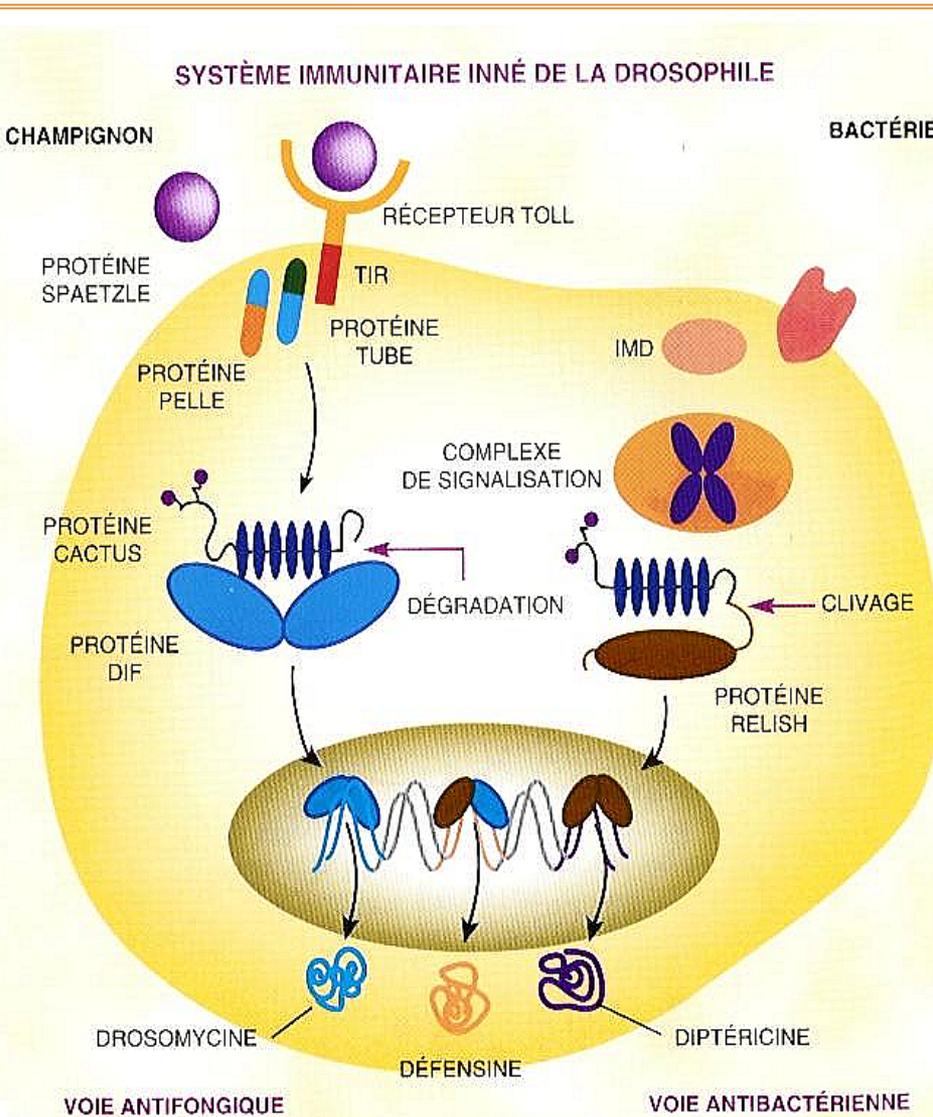
- Une équipe française (**Hoffmann, Strasbourg**) travaille sur **le gène Toll** impliqué dans le développement de la drosophile → mutants qui s'avèrent immunodéprimés
- Travaux sur l'immunité des insectes : rôle de Toll dans le déclenchement de la synthèse des peptides antibactériens
- Des analogues de Toll (**TLR**) sont découverts chez la souris (équipe de **Beutler, USA**), puis chez tous les animaux
- Ces TLR sont portés par les **cellules dendritiques**
  - « cellules sentinelles » découvertes par **Steinman (Canada)** chez les vertébrés qui détectent le danger infectieux grâce à ces TLR



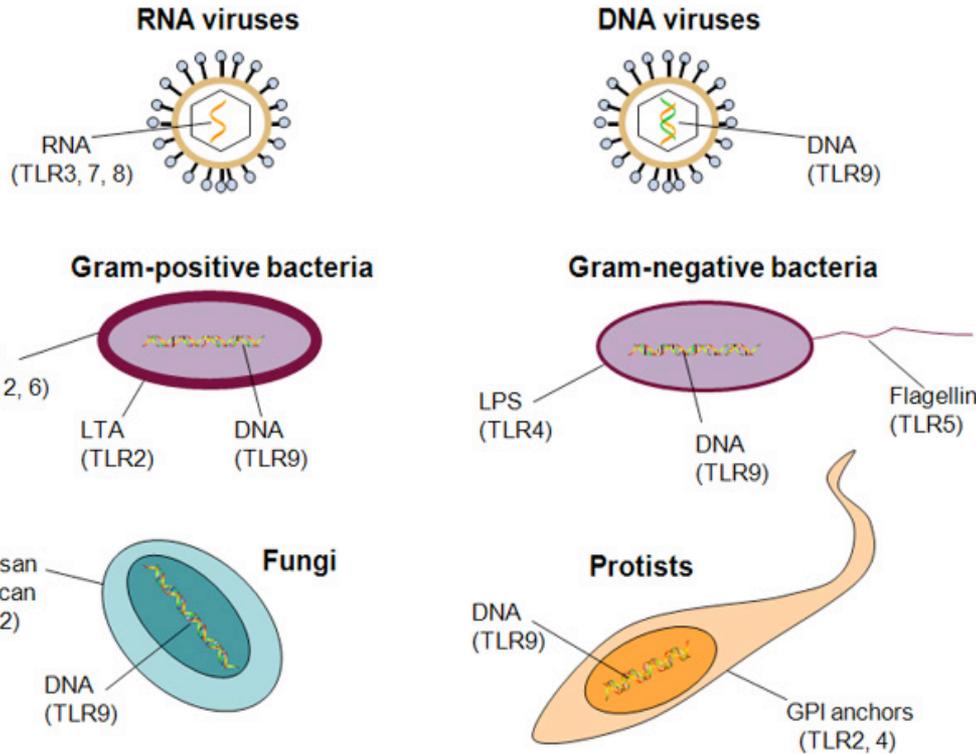
L'infection d'une larve de drosophile par des bactéries (fluorescence verte) déclenche la synthèse de peptides antimicrobiens (fluorescence rouge) dans les cellules du corp gras.



# Comparaison des systèmes immunitaires innés des insectes et des vertébrés



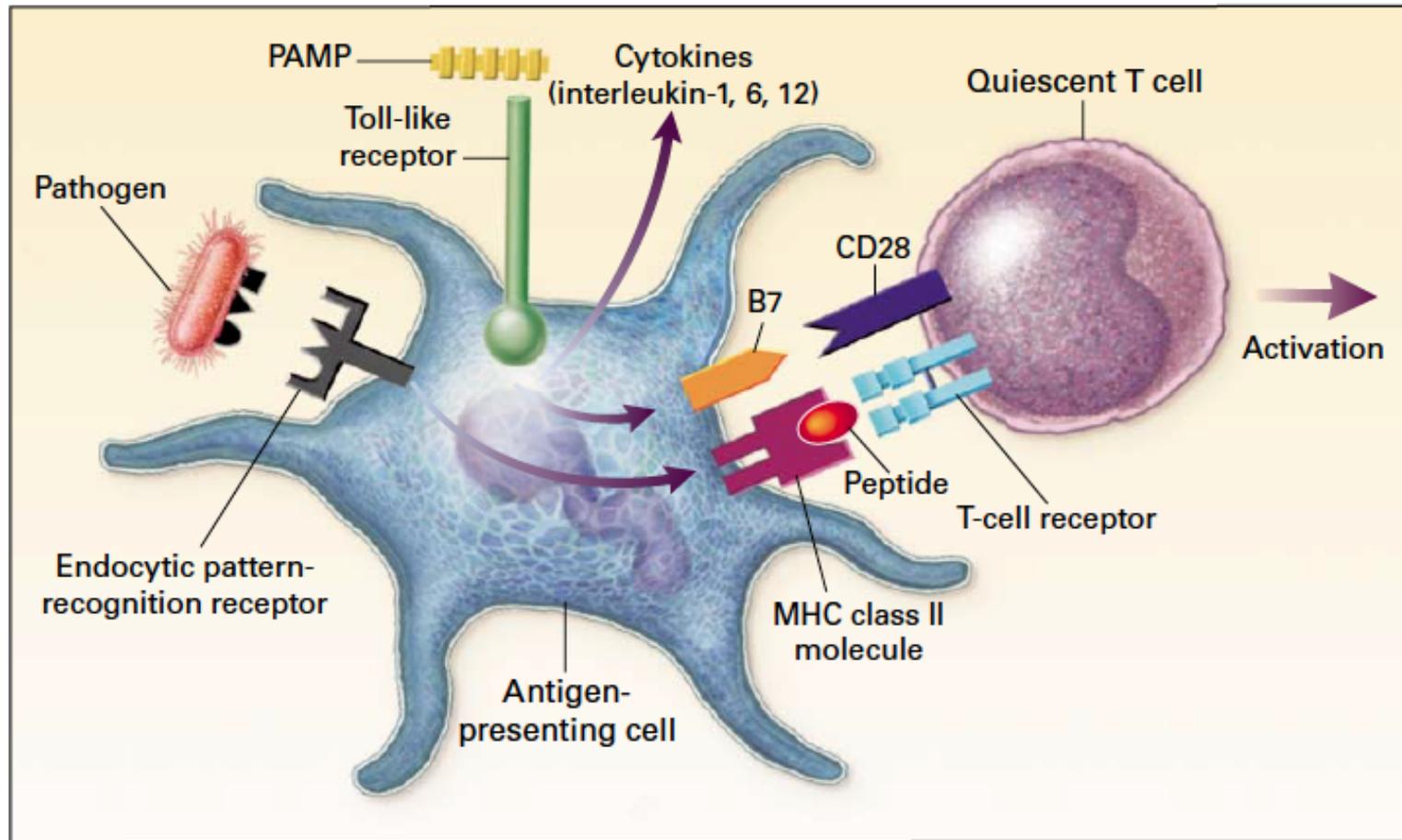
# Vertébrés : 2 types de reconnaissance qui font sens ensemble



- Les lymphocytes reconnaissent un épitope : appartient-il à une cellule dangereuse/infectieuse/tumorale... ?
- Les cellules de l'immunité innée reconnaissent un motif PAMP partagé entre toutes les bactéries Gram- (ou les virus...)

**La perception du PAMP va permettre d'alarmer le lymphocyte sur le caractère dangereux de l'antigène reconnu par le lymphocyte : coopération des 2 types d'immunité**

# Le retour de l'immunité naturelle

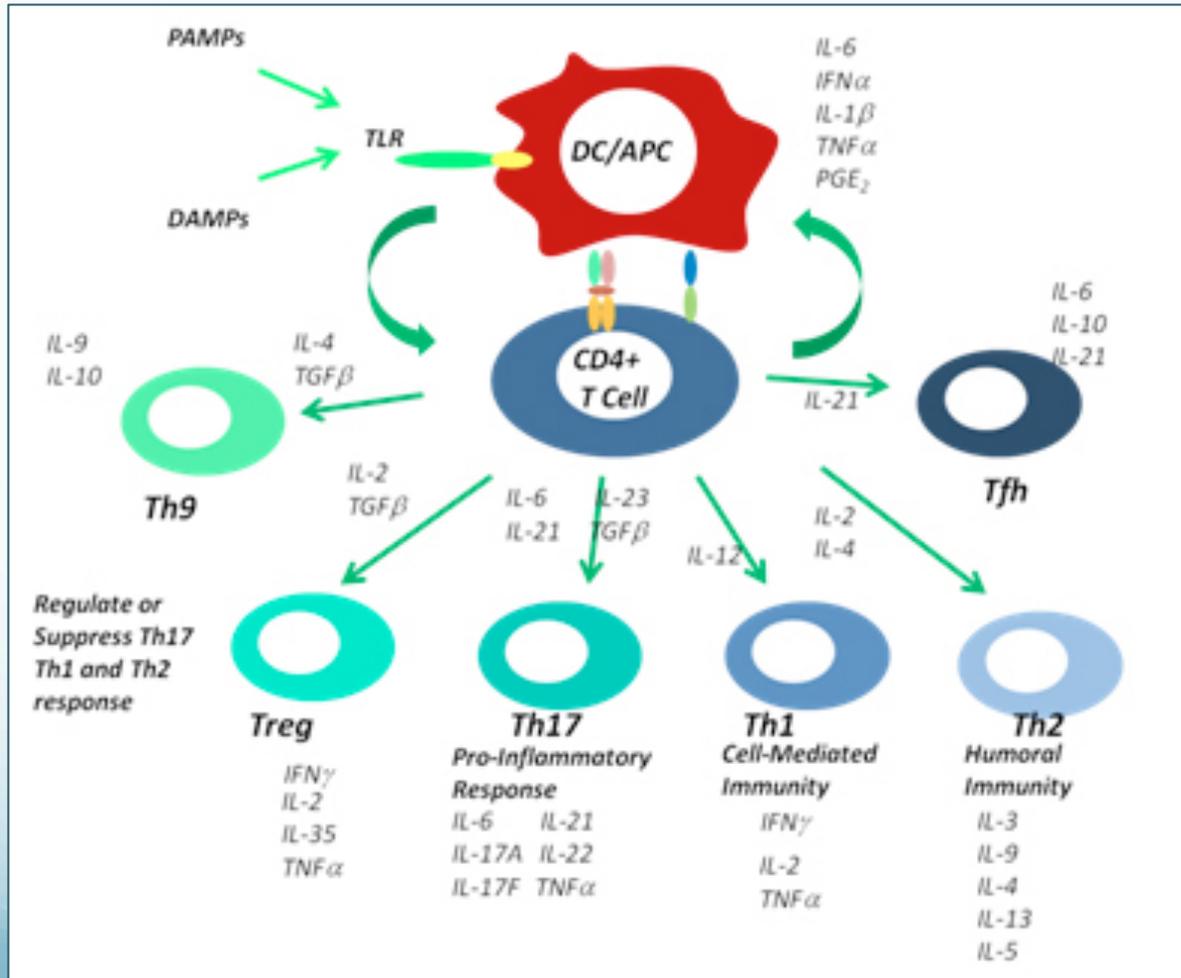


Fonctions  
diverses  
des LT

Figure 3. The Receptors Involved in the Interplay of the Innate and Adaptive Immune Systems.

Si pas de PAMP → pas d'activation du LT → tolérance

# Le LTH = cellule de régulation



Quand le VIH infecte les LTH ...

# Le LTC = cellule tueuse

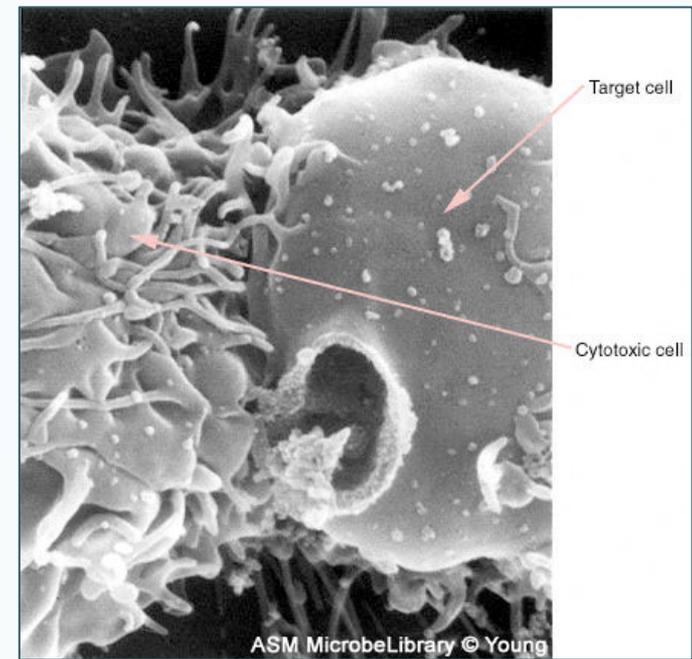
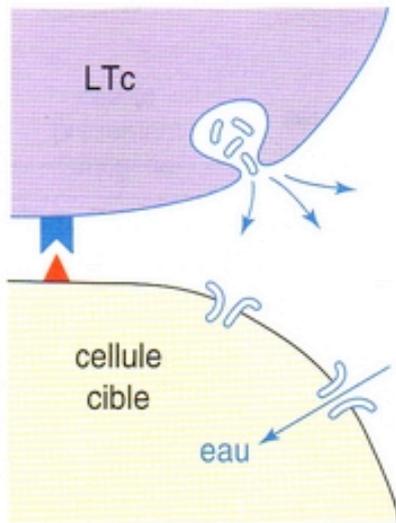
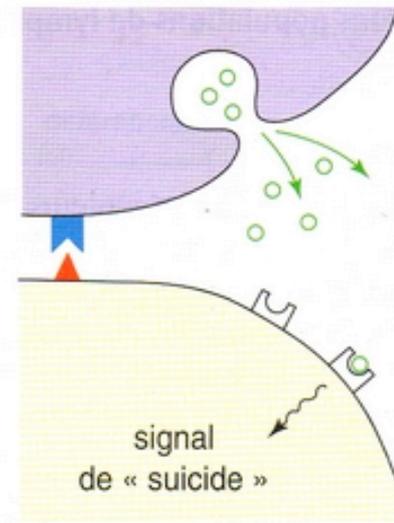


Illustration de deux mécanismes conduisant à la mort de la cellule cible



- reconnaissance de la cellule cible
- libération de protéines capables de créer des pores dans la membrane de la cellule cible
- entrée d'eau et mort de la cellule par éclatement



- reconnaissance de la cellule cible
- libération de « signaux » chimiques capables de se fixer sur des récepteurs de la cellule cible
- induction de la mort de la cellule par apoptose

# Les « enfants-bulles »

- Ne possèdent ni LT, ni LB par défaut génétique
- Ne peuvent survivre qu'en atmosphère stérile
  - Traitement possible par greffe de cellules-souches (pb de compatibilité)
  - Essai de thérapie génique par Pr Fischer, Paris Necker, 2000
  - 10/11 sortis de leur bulle, 3 ont développé une leucémie (1 mort)
  - Pb de vecteur de transfert du gène-médicament...

# Bibliographie

- Bactéries et virus :
  - La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes (Dedet, Dunod, 2007)
  - Histoire des microbes (Berche, Libbey, 2007)
  - Virus et hommes, un destin commun ? (Ryan, Essais le Pommier, 2009)
  - Des microbes et des hommes (Sansonetti, Fayard, 2009)
- Immunologie :
  - Le dernier langage de la médecine (AM Moulin, PUF, 1991)
  - Les limites du soi, immunologie et identité biologique (Pradeu, Vrin, 2009)
  - La vie, et alors ? (dir JJ Kupiec, Belin Pour la Science, 2013, 2 chapitres sur l'histoire et les concepts « philosophiques » en immunologie)