

Résumés des intervenants du 20^e Cours Annuel de la SFI

Jean DAVOUST et David GROSS

Unité INSERM 580, Paris

Les cellules dendritiques, ou le SHIVA du système immunitaire adaptatif

L'extraordinaire diversité des récepteurs des lymphocytes T et la représentativité extrêmement réduite de chaque clone pose au cours d'un processus vaccinal, le problème crucial du criblage et de l'amplification sélective des lymphocytes par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. Les cellules dendritiques assurent en parallèle le contrôle de clones auto-réactifs présents en périphérie et participent ainsi au maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes du « soi ». Les cellules dendritiques véhiculent les antigènes captés en périphérie vers les organes lymphoïdes secondaires où elles déploient leurs dendrites, présentent les antigènes, établissent de nombreux contacts intercellulaires et induisent de remarquables proliférations lymphocytaires. Tel le dieu SHIVA, les cellules dendritiques ont un rôle complexe et d'apparence contradictoire puisqu'elles ont le pouvoir suprême d'assurer en périphérie, l'expansion, la disparition ou la régulation sélective de populations lymphocytaires T.

Quel contrôle les lymphocytes T régulateurs exercent-ils lors d'une immunisation ?

Alexandre ALCAIS

Unité INSERM 550, Paris

Contrôle génétique de la susceptibilité aux infections

Depuis ses origines, l'homme est en interaction dynamique avec son environnement. D'importance particulière est sa relation avec les microbes puisque l'infection représente la plus grande cause de mortalité de toute l'histoire de l'humanité. L'espérance de vie à la naissance ne dépassait pas 25 ans jusqu'aux progrès récents de l'hygiène, de la vaccination et des traitements antimicrobiens construits sur la théorie microbienne de la maladie développée par Pasteur. Confrontée à la formidable diversité de microbes coévoluant, l'immunité naturelle a assuré la survie globale des espèces en dépit de la mort prématurée de la plupart des individus. En identifiant la cause des maladies infectieuses, la théorie microbienne de la maladie a résolu la plus importante question de la médecine humaine mais n'a pas expliqué les causes de la grande hétérogénéité clinique intrafamiliale au sein des familles exposées au même environnement, probablement la deuxième question la plus importante en médecine. C'est l'objectif de la génétique humaine des maladies infectieuses.

Les données épidémiologiques et expérimentales accumulées ces dernières décennies ont clairement établi que la génétique humaine joue un rôle central dans la susceptibilité/résistance aux infections mycobactériennes. Cette prédisposition humaine aux maladies infectieuses recouvre apparemment un spectre continu depuis l'hérédité monogénique jusqu'à l'hérédité complexe. De nombreux déficits immunitaires primaires ont été décrits cliniquement et expliqués génétiquement et dans la grande majorité des cas ils prédisposent les individus atteints à des infections récurrentes par de multiples pathogènes. D'autres traits monogéniques prédisposant spécifiquement aux infections mycobactériennes chez des individus par ailleurs sains ont été récemment identifiés. Au niveau populationnel, des gènes d'importance particulière (dits gènes majeurs) ont été identifiés dans un nombre limité mais croissant d'infections communes comme la lèpre ou la tuberculose.

Grégoire LAUVAU

Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University

Bronx, New York

Interactions hôtes - bactéries : stratégies de virulence bactérienne, mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire protectrice innée et adaptative *in vivo*

Le cours présentera les principaux mécanismes moléculaires et facteurs de virulence associés utilisés par les bactéries pathogènes afin de coloniser l'hôte avec la meilleure efficacité. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux liens entre ces facteurs de virulence et la réponse immunitaire de l'hôte en approfondissant certains systèmes expérimentaux mieux connus tels que l'infection par *Salmonella Typhimurium*, *Listeria monocytogenes* ou *Mycobacterium tuberculosis*. Nous développerons à la fois la composante immunitaire innée mais aussi adaptative ainsi que les mécanismes effecteurs bactéricides mis en jeu *in vivo* au cours d'une réponse protectrice.

Olivier SCHWARTZ

Institut Pasteur, Paris

HIV et son hôte: synapses immunologiques et virologiques

Nous étudions les interactions virologiques et immunologiques entre le VIH et son hôte.

Le cours portera sur les mécanismes de multiplication du VIH, la reconnaissance du virus et des cellules infectées par le système immunitaire, la réponse immunitaire innée et adaptative, les approches vaccinales

Laurent RENIA

Laboratory of Malaria Immunobiology

Singapore Immunology Network- Singapore

Immunité anti-plasmodium et vaccination anti-paludisme

Malgré plus de cent années de recherche et de tentatives de contrôle diverses et variées, le paludisme reste un problème de Santé publique majeure dans beaucoup de Pays la zone intertropicale. Un vaccin efficace pourrait être un outil important pour réduire la mortalité et les morbidités dues à ce parasite. Cependant au jour d'aujourd'hui, le meilleur candidat vaccin conduit qu'à une protection de 30-40% contre l'infection et la maladie qu'elle engendre. Dans ce cours, nous présenterons les mécanismes mis en œuvre par le système immunitaire pour combattre le parasite et comment ils peuvent être utilisés pour élaborer de nouvelles formulations vaccinales.

Claude CARNAUD

INSERM UMRS 938, Paris

Prions et système immunitaire : une relation ambiguë de complicité et d'aveuglement

Les maladies à prions (maladie de Creutzfeldt Jakob, tremblante des ovins, ESB) sont des affections neurodégénératives fatales, dues à un changement de conformation d'une glycoprotéine de membrane, la PrP (protéine prion). La conversion de l'état « PrP cellulaire » à l'état « PrP scrapie » se fait de proche en proche tel un processus infectieux et finit par gagner des régions entières du cerveau en provoquant des lésions neuronales et microgliales d'une extrême sévérité.

La relation prion-système immunitaire a été longtemps sous-estimée pour la raison que l'agent infectieux, le prion, autrement dit la PrP scrapie, est une protéine du soi fortement tolérogène. On peut néanmoins mettre en évidence des relations entre système immunitaire et prions. Nous montrerons dans ce cours que la propagation des prions dépend de sous-populations et de structures lymphoïdes précises, et que cette propagation peut être bloquée par des effecteurs de l'immunité : anticorps et cellules T CD4+.

Jean-Luc IMLER

UPR9022 – CNRS Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg

La drosophile comme modèle d'étude des relations hôte-pathogènes

Cours 1 : Le modèle drosophile, historique et perspectives.

La drosophile est un modèle original pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires des interactions hôte-pathogène. Le cours présentera la démarche qui a conduit à utiliser la drosophile pour étudier l'immunité innée, de la découverte des peptides antimicrobiens à celle des récepteurs Tolls. Les mécanismes de détection du non-soi infectieux (patterns moléculaires microbiens ou signaux de danger) et de signalisation seront également présentés. Enfin, les perspectives futures (interaction avec la flore endogène ; homéostasie de la réponse immunitaire ; application aux insectes vecteurs) seront discutés.

Cours 2 : Immunité innée antivirale, de la drosophile aux mammifères.

Les mécanismes de défense antivirale chez la drosophile, centrés autour de l'ARN interférence, seront présentés. Le rôle des hélicases à DExD/H box dans la détection des infections virales chez la drosophile et les mammifères sera notamment discuté. Les virus évoluent rapidement pour s'adapter à leur hôte, dans les cellules duquel ils se multiplient, et les mécanismes de résistance à l'immunité antivirale développés par les virus d'insecte seront décrits.

Behazine COMBADIÈRE

Inserm U945, Paris

Réponse immunitaire anti-infectieuse : nouvelles stratégies et développement de méthodes de vaccination

La vaccinologie, par l'importance qu'elle a en prévention et en thérapeutique, est notre sujet d'étude. Nous discuterons les paramètres des réponses immunitaires aux vaccins pour comprendre leur efficacité ou leur inefficacité afin de mettre en place de nouvelles stratégies vaccinales. Bien que la réponse humorale garde une place primordiale dans la vaccination, l'étude du rôle de la réponse cellulaire CD4 et CD8 devient aussi cruciale dans la lutte contre certaines infections virales. De plus, les concepts d'immunisation évoluent avec nos connaissances approfondies du fonctionnement du système immunitaire et des nouveaux développements technologiques. Les nouvelles stratégies vaccinales peuvent tirer profit des composés particuliers des pathogènes - des microsphères ou des nanoparticules - pour améliorer le ciblage des cellules présentatrices d'antigène, qui doivent migrer vers les organes lymphoïdes secondaires où la réponse immunitaire est initiée. Nous discuterons l'intérêt d'utiliser la peau comme organe cible pour la vaccination où l'on retrouve de forte densité de cellules dendritiques immatures dans l'épiderme et le derme. Ces nouveaux concepts ont mené à concevoir diverses méthodes de vaccination par les voies intradermiques ou les voies transcutanées que nous développerons à travers de modèles pré-cliniques et des études cliniques de vaccination chez l'homme.