

Plan du Cours

I. Introduction générale au système immunitaire (SI).....	
II. Les antigènes.....	
III. Les organes du SI.....	
1. La moelle osseuse.....	
a. Définition.....	
b. Hématopoïèse.....	
2. Le thymus.....	
3. Les ganglions lymphatiques.....	
4. La rate.....	
5. Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses.....	
IV. Les cellules du SI.....	
1. Système CD.....	
2. Cellules de l'immunité innée ou naturelle.....	
a. Monocytes (macrophages tissulaires).....	
b. Cellules dendritiques.....	
c. Polynucléaires (PNN, PNE et PNB).....	
d. Mastocytes.....	
e. Cellules NK.....	
3. Cellules de l'immunité spécifique ou adaptative.....	
a. Lymphocytes T.....	
b. Lymphocytes B.....	
V. Molécules du système immunitaire.....	
1. Anticorps (immunoglobulines sécrétées, sIg).....	
a. Structure générale des Ac.....	
b. Classes et sous classes des Ac.....	
c. Fonctions des Ac.....	
2. Cytokines.....	
3. Chémokines (chimiokines).....	
4. Système du complément.....	
a. Voie alterne du complément.....	
b. Voie classique du complément.....	
c. Voie des lectines.....	
d. Rôle des éléments du complément (ou composants du complément).....	
5. Molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.....	
VI. Mécanismes de défense.....	
VII. Ante-immunité.....	
VIII. Immunité innée ou naturelle.....	
1. Réponses de l'IN.....	

2. Facteurs humoraux de l'IN.....	
a. Complément.....	
b. Interleukines-1 et -6 (IL-1/IL-6).....	
c. Tumor necrosis factor α (TNF α) ou cachectine.....	
d. Interférons (IFN α et β).....	
e. C réactive protéine (CRP).....	
3. Réaction inflammatoire.....	
IX. Immunité spécifique ou adaptative.....	
1. Réponses immunitaires spécifiques : Ag peptidiques thymo-dépendants.....	
a. Activation du lymphocyte TH.....	
b. Prévalence du type de réponse spécifique.....	
c. Réponse à médiation cellulaire.....	
d. Réponse à médiation humorale.....	
2. Réponses immunitaires spécifiques : Ag thymo-indépendants.....	
X. Réponses immunitaires anti-infectieuses.....	
1. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries extracellulaires.....	
2. Réponses innées et adaptatives contre les bactéries intracellulaires.....	
3. Réponses innées et adaptatives contre les cellules infectées par les virus.....	
4. Réponses innées et adaptatives contre les champignons.....	
5. Réponses innées et adaptatives contre les parasites.....	
6. Réponses antitumorales.....	
a. Apparition du cancer.....	
b. Surveillance immunologique.....	
c. Ag nouveaux associés au cancer.....	
d. Réponses immunitaires antitumorales.....	
e. Echappement immunologique.....	
XI. Immunité intestinale.....	
1. Immunité innée des muqueuses.....	
2. Flore intestinale.....	
3. Plaques de Peyer.....	
4. IgA sécrétoires.....	
XII. Régulation de la réponse immunitaire effectrice.....	
1. Cytokines.....	
2. Compétition antigénique (CD28/CD80 ou CTLA-4/CD80).....	
3. Rétrocontrôle négatif par des Ac.....	
4. Apoptose des lymphocytes T et B.....	
5. M Φ -M2.....	
6. Lymphocytes T de régulation, Treg.....	
7. Contrôle neuroendocrinien.....	

XIII. Nutrition et SI.....	
1. Malnutrition et développement du SI.....	
2. Leptine.....	
3. Obésité.....	
4. Immunonutrition.....	

HYPERSENSIBILITES

I. Classification de Gell et Combs.....	
II. Type I : Hypersensibilité anaphylactique.....	
1. Rôle de l'IgE.....	
2. Les facteurs de risque.....	
3. Réponse initiale et réponse tardive.....	
III. Type II : Hypersensibilité par cytotoxicité dépendante d'anticorps (ADCC/CDC).....	
1. Mécanismes d'action des Ac.....	
2. Exemple de la maladie hémolytique du nouveau-né.....	
IV. Type III : Hypersensibilité due à des complexes immuns.....	
1. Mécanismes d'action des Ac.....	
2. Réactions de type III localisées.....	
3. Réactions de type III généralisées.....	
V. Type IV : Hypersensibilité à médiation cellulaire (retardée).....	

IMMUNODEFICIENCES

I. Les immunodéficiences primaires ou congénitales (déficits innés).....	
1. Déficits de l'immunité naturelle.....	
2. Déficit en lymphocytes B.....	
3. Déficit en lymphocytes T.....	
4. Défauts dans l'interaction cellulaire.....	
5. Déficit en cellules souches.....	
II. Les immunodéficiences secondaires ou acquises : cas du SIDA.....	
2. Mode de transmission.....	
3. Mécanisme d'action du VIH.....	
4. Réponse immune spécifique contre le VIH.....	
5. Symptômes et évolution.....	
5. Traitements du SIDA.....	
<i>a. Antiviraux classiques</i>	
<i>b. Antiprotéases</i>	
<i>c. Inhibiteurs de l'intégrase virale</i>	
<i>d. Inhibiteurs d'entrée</i>	
<i>e. Traitement des infections opportunistes</i>	
<i>f. Multithérapie et prévention</i>	

AUTOIMMUNITE

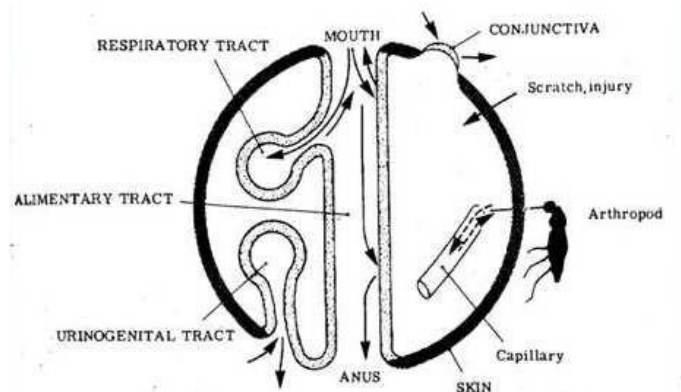
I. L'auto-tolérance.....	
II. Exemples de MAI.....	
III. Imbrication des MAI.....	
IV. Etiologie des réponses auto-immunes.....	
1. Vieillesse.....	
2. Facteurs génétiques.....	
3. Facteurs immunologiques.....	
<i>a. Non établissement de la tolérance : Notion d'Ag séquestré.....</i>	
<i>b. Défaillances dans le contrôle de l'auto-réactivité.....</i>	
4. Facteurs extrinsèques : Réactions croisées.....	
5. Facteurs hormonaux.....	
6. Facteurs psychologiques.....	

I. Introduction générale au système immunitaire (SI) :

L'immunité (*im-munus* : *im*, particule latine marquant la négation ; *munus* : charge, impôt, *immunitas* : dispense ou exemption de charge) désignait initialement la résistance d'un organisme vis-à-vis d'un agent infectieux auquel il est exposé. Cette définition s'est ensuite élargie à l'ensemble des réactions tendant à éliminer des substances étrangères. Actuellement, l'immunologie est définie comme étant l'étude des défenses de l'organisme contre toute situation potentiellement délétère pour l'hôte (nuisible pour la santé, et pouvant même entraîner la mort) : **i.** Combattre le "non soi" comme les microorganismes pathogènes responsables d'infections et **ii.** Éliminer les cellules du "soi" stressées, endommagées ou pathogènes (cellules cancéreuses ou infectées par des virus, par exemple).

Le SI est constitué d'un ensemble d'organes, de cellules et de molécules dont la distribution couvre les différents points de l'organisme, et qui coopèrent pour l'élaboration de réponses immunes capables d'éliminer les agents infectieux. Ce système protège l'organisme contre quatre grands groupes de pathogènes définis selon les mécanismes immunologiques développés contre eux et selon leur habitat naturel (extra- ou intracellulaire) : **i.** Les bactéries, les parasites et les champignons extracellulaires, **ii.** Les bactéries et les parasites intracellulaires, **iii.** Les virus (intracellulaires) et **iv.** Les vers parasites extracellulaires. Actuellement, des infections dues à 208 virus, 538 bactéries, 317 champignons, 287 vers parasites ainsi que 57 protozoaires parasites sont répertoriées.

La mise en action du SI implique un grand nombre de mécanismes de défense adaptés à l'agent infectieux et à son comportement à l'intérieur de l'organisme hôte. En effet, les agents infectieux ont des tailles différentes, des voies d'entrée dans l'organisme hôte variées (peau / conjonctive / muqueuses respiratoire, digestive ou génitale), des habitats variés (extracellulaires / intracellulaires) et des mécanismes variés d'induction des pathologies.



Aussi, les mécanismes de défense doivent considérer les différentes stratégies de subversion du SI et des nombreux mécanismes d'échappement aux réponses immunes développés par les microorganismes pathogènes.

II. Les antigènes :

Un antigène (Ag : *Antibody Generating*) est une substance reconnue par le SI (antigénique), capable de susciter une réaction immunitaire spécifique (immunogène), humorale ou cellulaire. Un exemple de molécule antigénique, mais pas immunogène, est celui des haptènes. Il s'agit de petites molécules de synthèse (mono-épitope dont le poids moléculaire est $< 10kD$) se liant aux anticorps (Ac) sans engendrer une réponse immunitaire ; leur association à une protéine porteuse peut, néanmoins, induire de l'immunogénicité (*taille optimale pour être immunogène est de 100KD*).

L'exemple d'Ag le plus caractéristique est celui des molécules antigéniques associées aux agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons et autres parasites : Les PAMPs, *Pathogen Associated Molecular Patherns*). Il s'agit de stéréotypes ou de patrons

moléculaires qui pour être antigéniques et entraîner une réponse protectrice de la part du SI, il faut qu'ils obéissent aux caractéristiques suivantes : **i.** être absents des cellules de l'hôte ; **ii.** être conservés au cours de l'évolution ; **iii.** être communs à beaucoup de micro-organismes pathogènes ce qui permet leur reconnaissance par un nombre restreint de récepteurs et **iv.** être essentiels à la survie des micro-organismes pour limiter les mutants qui échapperaient à la reconnaissance.

Les PAMPs sont reconnus par des récepteurs appelés PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) qui s'associent à ces patrons ou stéréotypes moléculaires. Ces récepteurs caractérisent particulièrement les cellules de l'immunité naturelle, mais ils sont retrouvés aussi au niveau des lymphocytes B (cellule de l'immunité spécifique). Cette reconnaissance par les PRRs est relativement sommaire (pas très spécifique) puisqu'elle permet, sans grande spécificité, de reconnaître des domaines moléculaires caractéristiques présents sur les agents pathogènes et non un épitope précis.

Quelques exemples de PAMPs et des PRRs correspondants (Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003).

Bacterial DNA	Mycobacteria	Gram +ve bacteria	Gram -ve bacteria	Yeasts	PAMPs	PRR
					- CpG	Toll-like-receptor 9
					- LPS	Scavenger receptors, LBP, CD14, Toll-like receptors 4
					- Lipoproteins	Toll-like-receptor 2
					- Peptidoglycans	CD14, Toll-like-receptor 2
					- Lipoarabinomannan	CD1, Toll-like-receptor 2
					- Mannan	Mannose receptor Mannose-binding protein
					- Zymosan	Mannose receptor, β -glucan receptors, Toll-like receptor 2

A. Pathogen-Associated Molecular Patterns and Pattern Recognition Receptors

Pour qu'une molécule soit immunogène, il faut qu'elle soit un élément exogène ou reconnu comme tel (notion de "non soi"), de relativement grande taille (les petites molécules telles que les haptènes ne sont pas immunogènes), de structure chimique complexe (les protéines sont plus immunogènes que les glucides lesquels le sont mieux que les lipides ; les acides nucléiques sont les moins immunogènes), dégradable (possibilité de dégager un épitope à partir d'un Ag), de forme particulière (les Ag solubles induisent moins les réponses immunes) et en quantité adéquate (ni une très forte concentration d'Ag, ni une très faible, ne conviennent à une stimulation appropriée du SI).

La reconnaissance spécifique d'un Ag se fait par son épitope qui est la région de l'Ag reconnue par un paratope comme le site de reconnaissance du récepteur de surface du lymphocyte B (BCR, *B cell receptor*), celui des Ac ou encore celui du récepteur de surface du lymphocyte T (TCR, *T cell receptor*). Un Ag peut représenter toute une mosaïque d'épitopes (déterminants antigéniques).

Par rapport aux protéines antigéniques (formées d'une multitude d'épitopes différents), certains peptides sont considérés comme des *épitopes dominants* car ils sont toujours présentés au SI, notamment spécifique, d'autres peptides ne le seront que rarement, on parle d'*épitopes privés*. Par ailleurs, certains Ag induisent des réponses immunologiques engendrant une résistance acquise à long terme contre certains agents infectieux, cet état de protection vis-à-vis de l'infection est dû à des déterminants antigéniques qualifiés d'*épitopes protecteurs*. Certains *épitopes non protecteurs* ne protègent pas contre la réinfection. La notion d'*épitopes dominants* est donc différente de celle d'*épitopes protecteurs*.

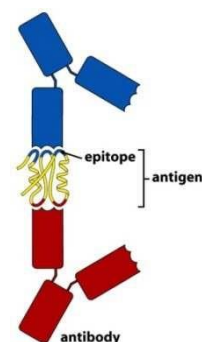
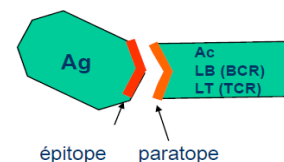


Figure 1-13 Immunobiology, 8th Edition, 2012.

III. Les organes du SI :

Le SI est formé d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent des cellules de l'immunité naturelle et de l'immunité adaptative, dites cellules immunocompétentes. Par le biais de mécanismes de communication perfectionnés (impliquant des molécules solubles et membranaires), le SI est capable de produire et de réguler des réponses effectrices susceptibles de protéger l'organisme hôte.

Le système lymphoïde est composé de deux types d'organes lymphoïdes :

- Les *organes lymphoïdes primaires ou centraux* (moelle osseuse et thymus) sont le site majeur de la lymphopoïèse où les lymphocytes se différencient, deviennent matures en acquérant leur compétence (notamment l'expression des immunorécepteurs, BCR et TCR).
- Les *organes et tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques* comprennent des organes encapsulés ou organes systémiques (ganglions lymphatiques et rate) et des accumulations de tissu lymphoïde distribuées principalement au niveau des muqueuses (organes muqueux) ; il s'agit de sites de capture et de présentation de l'Ag aux différentes cellules participant à la réaction immunitaire.

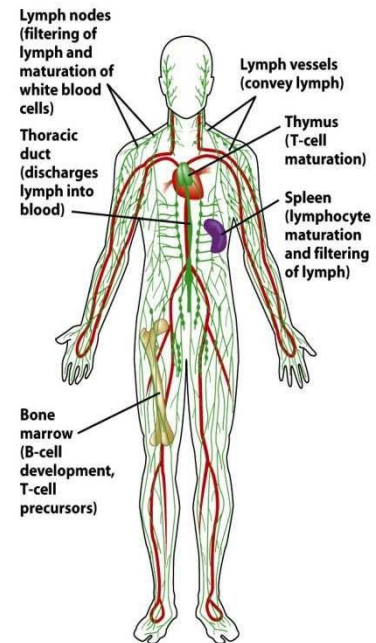
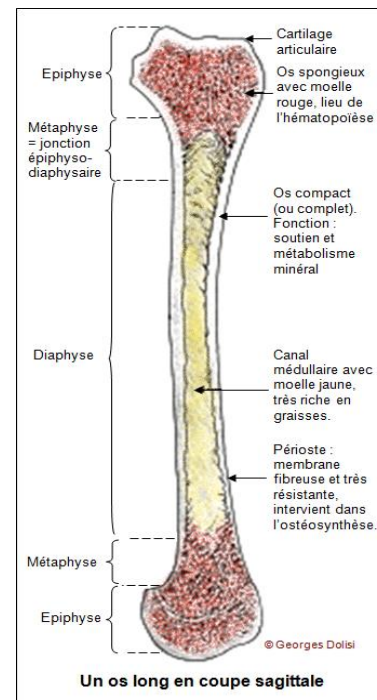


Figure 24-2
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

1. La moelle osseuse :

a. Définition :

Organe lymphoïde primaire, la moelle osseuse contient les *cellules souches hématopoïétiques* (CSH) *totipotentes*, ou *pluripotentes*, responsables de la production de tous les précurseurs des cellules sanguines (*hématopoïèse*) : hématies, plaquettes et cellules de l'immunité ; elle est aussi le siège de la maturation des lymphocytes B (expression du *BCR*, surtout). chez l'Homme, la moelle osseuse est localisée dans les os plats et dans les épiphyses des os longs (os iliaques du bassin, tête de fémur, sternum, vertèbres, côtes, clavicule et crâne chez l'adulte). Elle est constituée d'un réseau de fibrilles vascularisé par des sinus sanguins. Elle contient des cellules adipeuses formant la *moelle jaune* (inactive) et du tissu hématopoïétique de la *moelle rouge*.



b. Hématopoïèse :

L'hématopoïèse est le processus physiologique permettant la création, la différenciation et le renouvellement de toutes les cellules du SI, les globules rouges et les plaquettes, à partir des CSH multipotentes.

Les différentes proliférations et différenciations qui caractérisent l'hématopoïèse sont sous le contrôle, central et périphérique, de cytokines et de facteurs de transcription.

L'hématopoïèse est, en effet, très régulée pour garantir les taux cellulaires d'équilibre propres à chacun des types de cellules sanguines. Les divisions cellulaires et les différenciations sont équilibrées par la mort cellulaire programmée ou apoptose.

A partir des CSH naissent deux précurseurs à l'origine de deux lignées cellulaires. La lignée myéloïde donne, en plus des érythrocytes et des plaquettes, les monocytes / macrophages (MΦ), les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les mastocytes et les cellules dendritiques (DCs). La lignée lymphoïde donne origine aux lymphocytes T, aux lymphocytes B et aux cellules NK (*Natural Killer cell*, φ NK).

En outre, il est actuellement bien établi que les cellules dendritiques (DCs) peuvent être d'origine myéloïde (mDCs) comme elles peuvent être d'origine lymphoïde (DCs plasmacytoïdes, pDCs).

Cell type	Proportion of leukocytes (%)
Neutrophil	40–75
Eosinophil	1–6
Basophil	<1
Monocyte	2–10
Lymphocyte	20–50

Figure 1-12 The Immune System, 2nd Edition Garland Science 2008

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

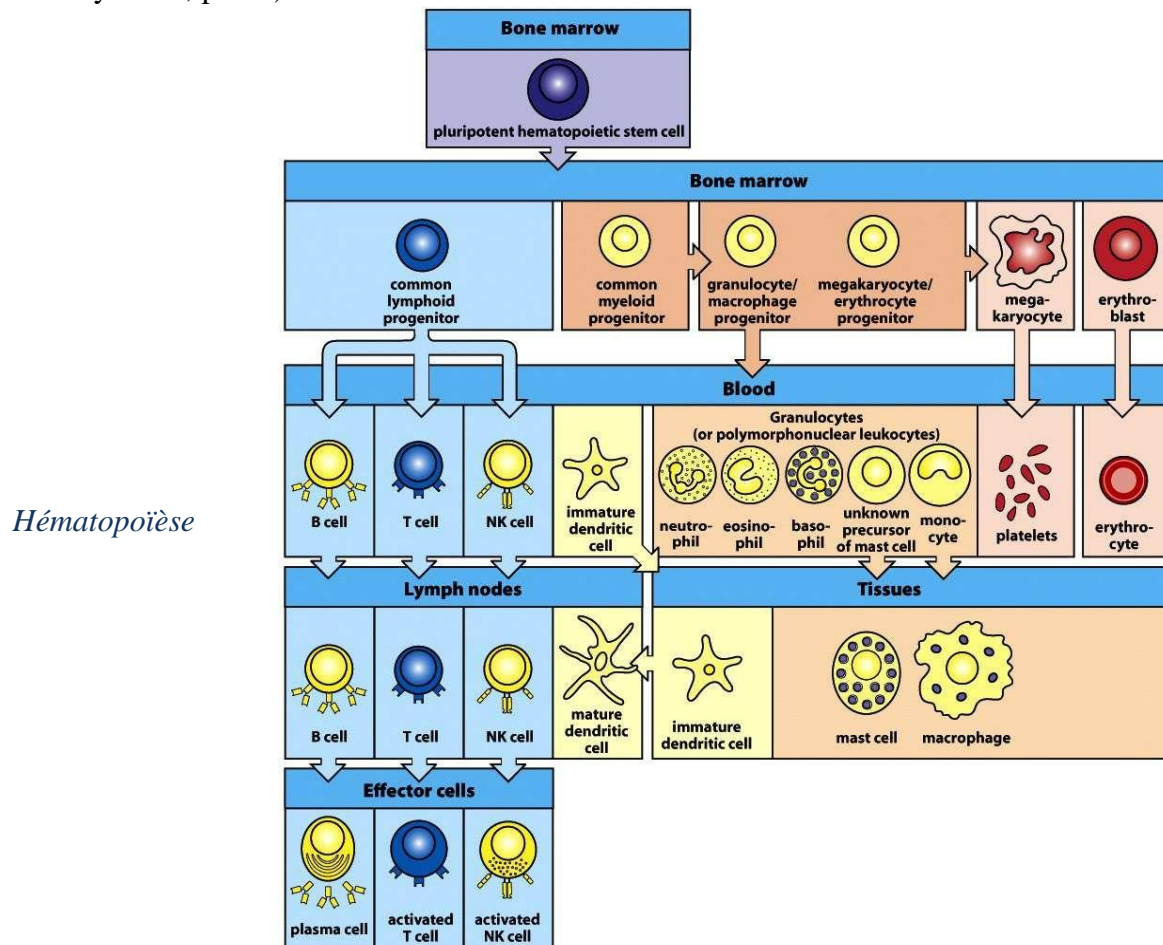


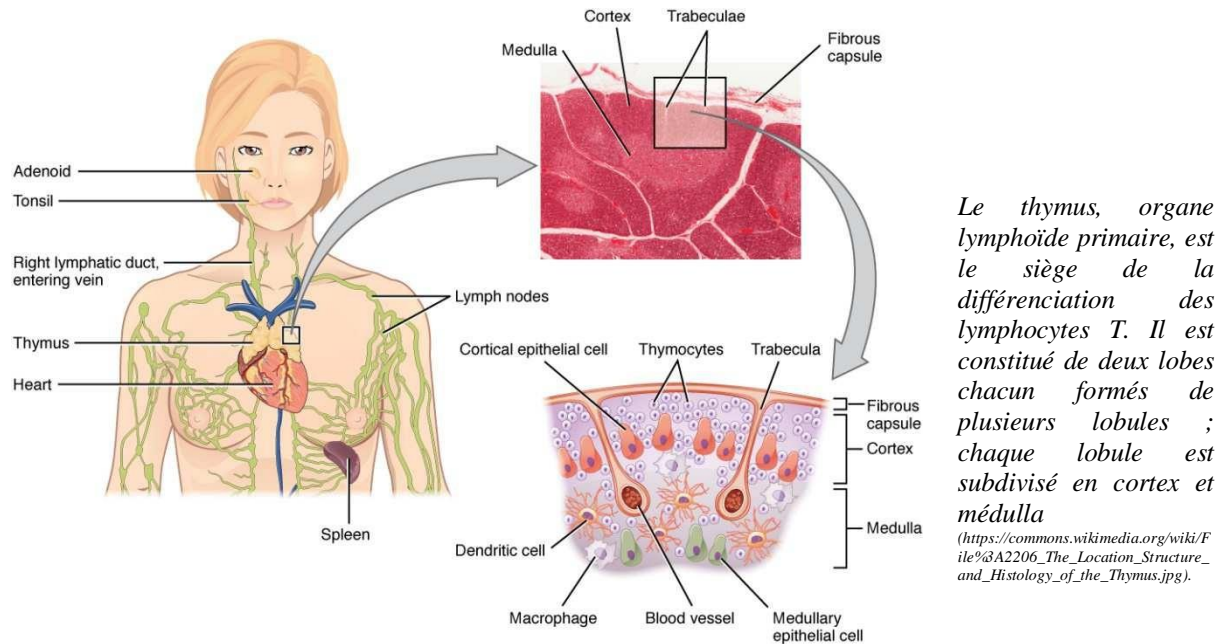
Figure 1-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

2. Le thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde primaire (lympho-épithélial), reposant sur le cœur, il est constitué de deux lobes séparés par une cloison et entourés d'une capsule. Chaque lobe thymique est divisé en lobules par des travées conjonctives. L'irrigation est assurée par des vaisseaux provenant des artères thoraciques. Chaque lobule comprend deux zones : une zone périphérique, le *cortex*, peuplé de "thymocytes corticaux" qui sont produits par la multiplication des pro-thymocytes qui ont quittés la moelle osseuse ; une zone médullaire (*médulla*) qui contient, en densité plus faible, des lymphocytes T immatures différenciés, des MΦ et des DCs.

Les pro-thymocytes se multiplient activement au contact des cellules épithéliales thymiques et deviennent des cellules T immatures ou thymocytes. Ces thymocytes poursuivent leur maturation sous l'influence d'hormones thymiques sécrétées par les cellules épithéliales et le corpuscule d'Hassall (thymuline, thymosine $\alpha 1$, thymopoïétine, etc). Les thymocytes expriment progressivement des molécules de surface (CD3⁺, TCR, CD8⁺, CD4⁺ ; CD pour *cluster of differentiation*) qui seront le support de leur fonction : reconnaître l'Ag présenté par les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

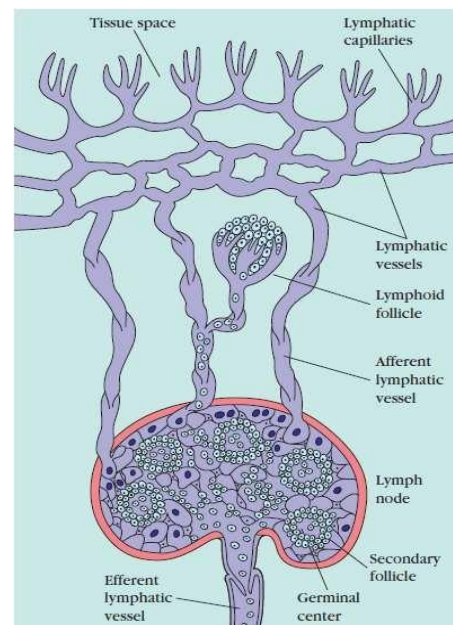
Le thymus est fortement vascularisé et possède des vaisseaux lymphatiques efférents qui drainent vers les ganglions lymphatiques médiastinaux.



3. Les ganglions lymphatiques :

Le système lymphatique est constitué de vaisseaux lymphatiques, où s'écoule la lymphe, et de ganglions lymphatiques. La lymphe est un liquide interstitiel résultant de la filtration du plasma du sang à travers la paroi des capillaires sanguins. De petits capillaires lymphatiques s'ouvrent dans les espaces tissulaires et récupèrent la lymphe pour la transporter à des vaisseaux lymphatiques de plus en plus gros. Ces derniers ramènent la lymphe vers les ganglions lymphatiques : organes lymphoïdes secondaires dispersés le long des vaisseaux lymphatiques.

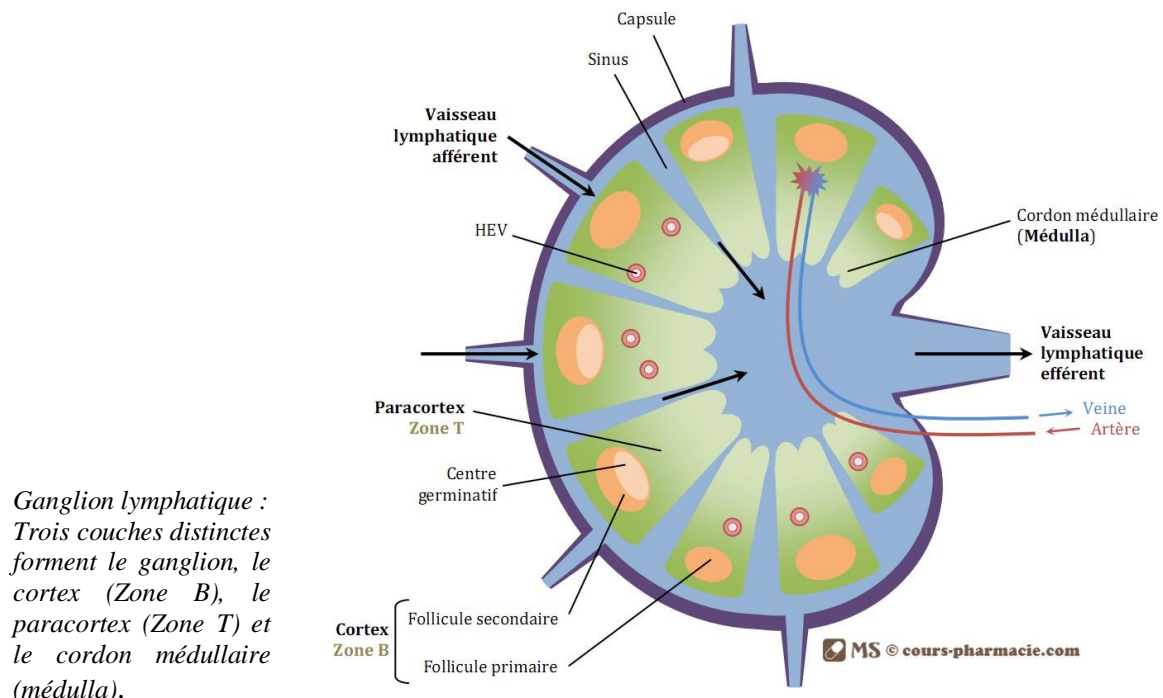
La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens, des tissus vers le sang en traversant les ganglions. Mais le canal thoracique permet le passage de la circulation lymphatique à la circulation sanguine.



Immunology, 4th edition, W.H. Freeman and Company, 2000.

Les ganglions lymphatiques ont une double fonction : l'élimination des micro-organismes pathogènes par la phagocytose des MΦ et le développement des réponses immunitaires spécifiques (*agrégation, activation et prolifération des lymphocytes T et B*). On dénombre environ 1000 ganglions répartis dans tous les points de l'organisme. Ce sont de petits organes arrondis ou réniformes de 1 à 15 mm de diamètre entourés d'une capsule. Ils sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques, particulièrement au niveau des confluent. Le parenchyme ganglionnaire comprend trois zones successives : La zone corticale (Zone B), la zone para-corticale (Zone T) et la zone médullaire (Zone des MΦ et des DCs). La zone corticale est organisée en follicules lymphoïdes qui se développent en follicules secondaires contenant des centres germinatifs. Un centre germinatif est une structure lieu d'une forte prolifération et maturation des lymphocytes B activés.

La lymphe apporte les Ag au ganglion par les vaisseaux lymphatiques afférents (microbes, cellules anormales) où ils sont captés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui les présentent aux lymphocytes T de la zone para-corticale. Les cellules T activées quittent le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent.

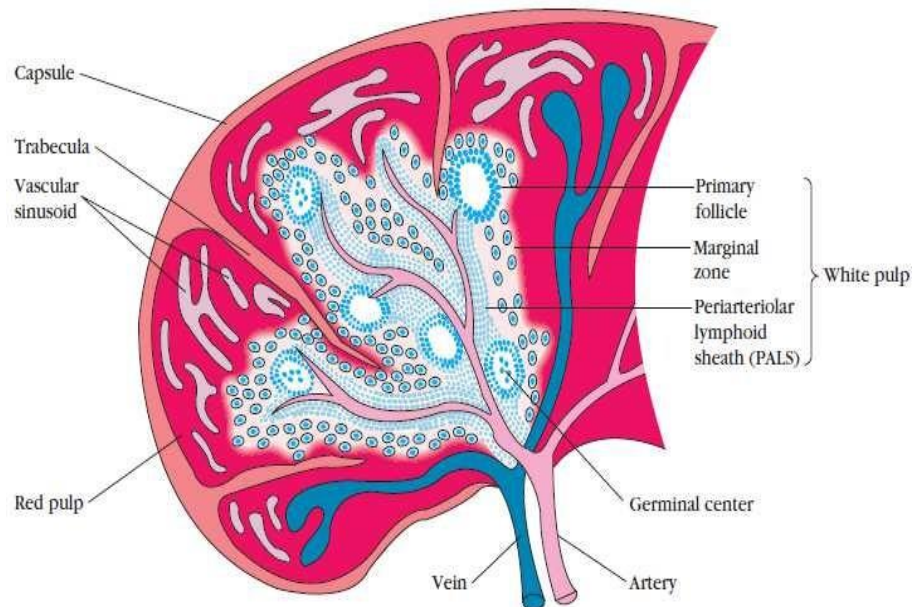


4. La rate :

La rate est un organe lymphoïde secondaire placé en dérivation sur la circulation sanguine, mais non pourvu de vascularisation lymphatique : C'est le plus grand organe lymphoïde (environ 12 x 7 x 4 cm, un poids de 200 g). La pulpe rouge (plus de 80% du volume de la rate) est à la fois un site de destruction des hématies sénescents et un réservoir d'hématies injectables par contraction de la rate. La pulpe blanche (moins de 20% du volume de la rate) est constituée de manchons ou gaines lymphoïdes périartériolaires (PALS, *Periarteriolar lymphoid sheaths*) : la couche périartériolaire d'un manchon est riche en lymphocytes T, et la zone périphérique ou zone marginale, riche en lymphocytes B, est organisée, comme dans les ganglions lymphatiques, en follicules lymphoïdes dites primaires qui peuvent devenir des follicules secondaires contenant des centres germinatifs.

La rate est le lieu principal de capture des Ag injectés dans la circulation sanguine : la pulpe rouge est un filtre à Ag et la pulpe blanche est l'organe de réponse.

Coupe schématique de la rate, organe lymphoïde secondaire : Pulpe blanche possédant une zone T (PALS) et une zone B (centre germinatif et zone marginale) et pulpe rouge (Immunology, 4th edition, W.H. Freeman and Company, 2000).



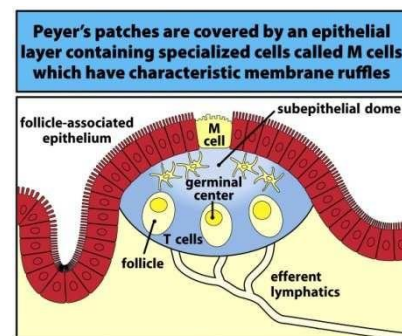
5. Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses :

Le tissu lymphoïde annexé aux muqueuses constitue à lui seul un SI commun aux muqueuses encore dénommé MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*). Ce système assure la protection des muqueuses exposées aux risques de l'environnement : muqueuses oculaire, respiratoire, digestive, urogénitale, etc. Les tissus lymphoïdes peuvent être diffus infiltrant toutes les muqueuses ou sous forme de nodules lymphoïdes comme la plaque de Peyer, l'appendice ou les amygdales. Il s'agit de structures individualisées, mais non encapsulées.

On peut individualiser différents systèmes: **NALT**: au niveau du nasopharynx (Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue) **BALT** : au niveau des voies aériennes supérieures (Bronchus Associated Lymphoid Tissue) **GALT** : au niveau du tube digestif (Gut Associated Lymphoid Tissue) : contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme

Au niveau des MALT, on remarque une prépondérance de la réponse humorale sur la réponse cellulaire avec une production considérable d'Ac appartenant à l'isotype IgA. Ces Ac sont capables de traverser les muqueuses donc d'en assurer la protection. Dans le tube digestif, des îlots lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale, appelés plaques de Peyer, lorsqu'ils sont volumineux, constituent le GALT (*gut associated lymphoid tissue*).

Le GALT contient à lui seul plus de cellules immunitaires que tout le reste de l'organisme, il renferme les cellules "M", porte d'entrée pour l'échantillonnage des Ag et des pathogènes capturés par transcytose.



Plaquette de Peyer avec une cellule M (microfolds, qui veut dire microplis) JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

IV. Les cellules du SI :

1. Système CD :

Lors de conférences internationales de consensus, des désignations de validité internationale ont été établies et sont attribuées aux molécules de surface qui sont nommés «CD» (*cluster of differentiation*, classe de différenciation) associés à un numéro. Il s'agit de marqueurs de surface cellulaires utilisés pour identifier le type de cellule, le stade de différenciation et l'activité des cellules. Il existe plus de 440 molécules CD décrites chez l'Homme, certaines sont des récepteurs, des glycanes, des molécules d'adhésion cellulaire (CAM), des enzymes membranaires, etc., et d'autres dont la fonction est encore inconnue.

Quelques exemples de marqueurs de surface CD.

<u>CD1</u>	= molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui présente des molécules de lipides.
<u>CD3</u>	= caractérise les lymphocytes T, transduction de signal du TCR.
<u>CD4</u>	= caractérise les lymphocytes T- <i>Helpers</i> et Monocytes.
<u>CD5</u>	= fonction inconnue.
<u>CD8</u>	= caractérise les lymphocytes T cytotoxiques.
<u>CD14</u>	= récepteur du LPS (Ag de surface des bactéries gram ⁻), interagit avec le <i>Toll-like Receptor 4</i> (TLR4), ce qui provoque la synthèse et la migration dans le noyau du facteur de transcription NFκB.
<u>CD16</u>	= caractérise les cellules NK, récepteur de faible affinité pour la région Fc des IgG (FcγRIII).
<u>CD21</u>	= CR2 des cellules B, récepteur du C3d et du virus d'Epstein-Barr (mononucléose et certains cancers).
<u>CD28</u>	= récepteur sur les cellules T pour la molécule B7 de co-stimulation des CPA.
<u>CD40</u>	= transduction du signal d'activation des cellules B (CD40L = CD154 des T _H).
<u>CD360</u>	= récepteur de l'interleukine 21, IL-21R.

2. Cellules de l'immunité innée ou naturelle :

a. Monocytes (*macrophages tissulaires*) :

Les monocytes sont des cellules rondes, ou ovales, circulant dans le sang et dont le diamètre peut dépasser les 25 µm. Leur durée de vie est de quelques jours à quelques mois. Ils contiennent des granulations basophiles dites azurophiles (contenant plusieurs variétés d'estérases, de lipases et de peroxydases). Après leur production dans la moelle osseuse, les monocytes migrent dans la circulation périphérique où ils séjournent de quelques heures à quelques jours, avant de migrer dans les tissus par diapédèse (passage transendothélial) et de se différencier en macrophages tissulaires (MΦ) de durée de vie plus longue. Dans un tissu, un monocyte subit donc des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en MΦ (la taille, par exemple, est augmentée de 5 à 10 fois). Les monocytes circulants sont également les précurseurs des DCs myéloïdes.

Selon leur localisation, les MΦ, du grec "*gros mangeur*" (*makros* = grand, *phagein* = manger), sont dénommés cellules de Küpfer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os, etc. Ce sont des cellules riches en lysosomes, leur membrane plasmique est pourvue d'un grand nombre de récepteurs. Leurs sécrétions sont également nombreuses : protéines du complément (C1 à C5, Facteurs B et D, properdine), facteurs de coagulation (V, VIII, IX, X), fibronectine, INFα et β (interférons), IL-1/IL-6, TNF(*Tumor necrosis factor*), chimiokines et érythropoïétines (cytokines qui agissent sur l'hématopoïèse telles que GM-CSF, G-CSF ou M-CSF).

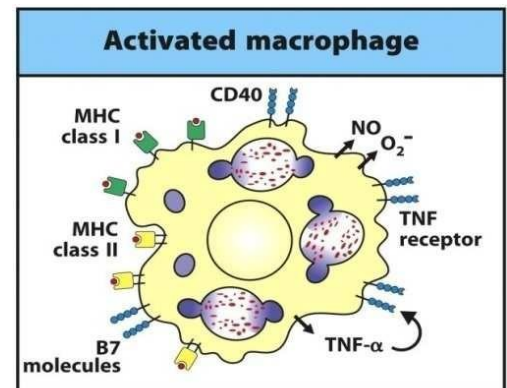


Figure 9.41 Janeway's Immunobiology, Red, 10th Edition, 2012

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

• PRRs des MΦ :

Les MΦ, comme toutes les cellules de l'immunité innée, expriment un grand nombre de récepteurs tels que les PRRs (Pattern Recognition Receptors) qui reconnaissent certains constituants microbiens (PAMPs) (Pathogen Associated Molecular Patterns) ainsi que des récepteurs pour plusieurs cytokines (dont les interférons) et chimiokines. Des récepteurs pour l'élément du complément C3b (CR1 et CR3), les fragments Fcγ des IgG et Fcε des IgE (faible affinité) sont également présents.

Les TLRs (*Toll-like receptors*) représentent la famille la plus importante des PRRs présents chez les MΦ. Ils possèdent un domaine extracellulaire riche en leucine et un domaine intra-cytoplasmique semblable à celui du récepteur de l'IL-1 (domaine dit TIR de *Toll/IL-1 Receptor*). Chez les mammifères, 13 TLRs sont connus, certains sont des récepteurs membranaires et d'autres sont présents sur la membrane des endosomes.

D'autres PRRs sont caractéristiques des MΦ : les récepteurs aux β -glucanes (monomères de D-glucose liés en β -1,3 et en β -1,6), le mannose récepteur, les récepteurs aux lipopolysaccharides (LPS), les *Scavenger receptors*, etc.

Ainsi, du fait de l'implication de l'ensemble de ces PRRs des cellules de l'immunité innée dans la capture des particules antigéniques, et aussi leur tolérance du "soi", l'emploi du terme "non spécifique" pour désigner l'immunité naturelle est relativement incorrecte.

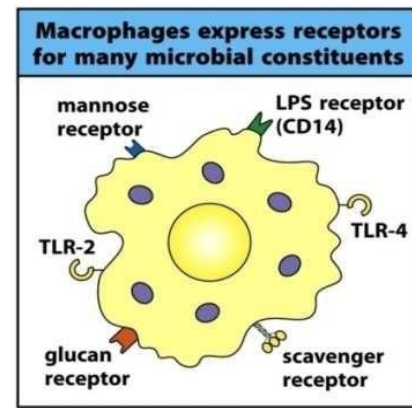


Figure 1-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)
JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

• Migration :

Les MΦ sont capables de migrer de la circulation sanguine vers les tissus infectés ; ce processus suit quatre étapes : roulement, activation, adhésion et diapédèse. La migration peut amener les MΦ des vaisseaux sanguins aux tissus, *extravasation*, comme elle peut les ramener des tissus aux vaisseaux sanguins, *intravasation*.

L'extravasation des monocytes des vaisseaux sanguins aux tissus, par exemple, commence par un roulement grâce aux L-sélectines qui font adhérer modérément la cellule à l'endothélium vasculaire, une activation par des chémokines s'ensuit grâce à l'expression de récepteurs aux chémokines (CCL21R) à la surface cellulaire, une adhésion forte à l'endothélium par les intégrines (LFA-1) s'opère, et enfin une diapédèse se produit grâce aux chémokines (CCL21 et CCL12) sécrétées depuis le foyer tissulaire de l'inflammation. Au niveau tissulaire, les monocytes se différencient en MΦ et migrent vers le site de l'infection.

Extravasation des MΦ des vaisseaux sanguins aux tissus : roulement grâce aux L-sélectines, activation, adhésion et diapédèse (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).

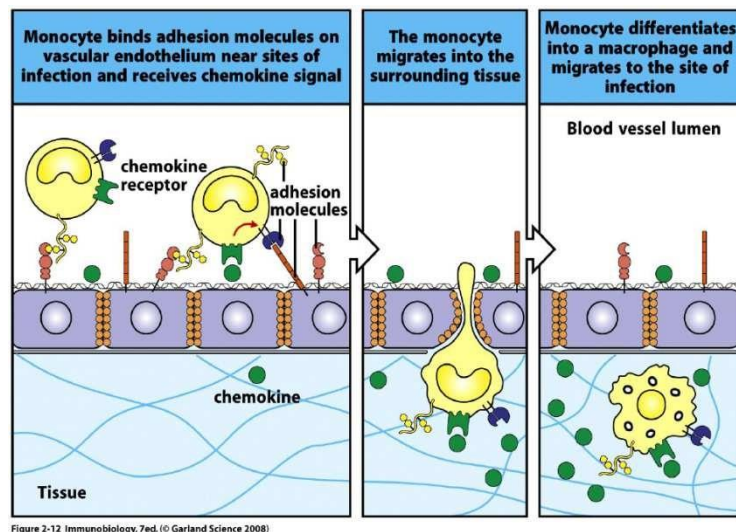
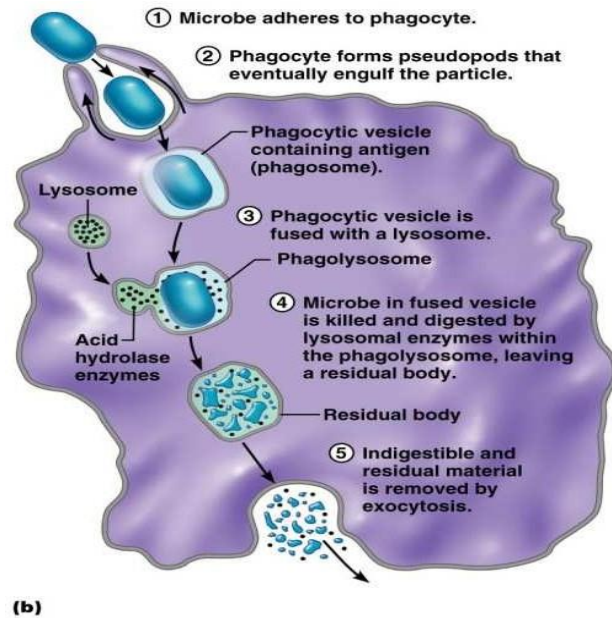


Figure 2-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

• Phagocytose :

Les MΦ sont des cellules "professionnelles" de la phagocytose. On distingue classiquement trois phases dans la phagocytose : **i.** migration du phagocyte vers sa proie ou chimiotactisme d'origine bactérienne, tissulaire (prostaglandines et leucotriènes) ou plasmatisque (surtout, le C5a), **ii.** capture de la proie dans une vacuole endocellulaire appelée phagosome qui se réalise grâce aux pseudopodes (expansions cellulaires rétractiles), et **iii.** destruction de la proie grâce à la fusion du phagosome avec les lysosomes primaires (riche en hydrolase acides) pour former un phagolysosome (phase de bactéricidie).

La particule étrangère peut être exceptionnellement phagocytée directement mais, en règle générale, elle est recouverte par les *opsonines*, substances plasmatiques qui facilitent la phagocytose [Ac naturels (ou Ac réguliers dont l'apparition semble spontanée comme les anti-A et les anti-B du système ABO), le C3b (un élément du complément), la CRP (*C-Reactive Protein*), le MBL (*Mannose-Binding Lectine*) et la fibronectine, notamment]. Les cellules "professionnelles" de la phagocytose (MΦ et PNN) disposent de récepteurs de surface pour toutes ces opsonines.



• **Microbicidie :**

Les MΦ sont capables de microbicidie (ensemble d'actions qui tuent les microbes) laquelle peut être O₂-indépendante ou O₂-dépendante.

- La *microbicidie indépendante de l'O₂* se réalise par la production de molécules antimicrobiennes et cytotoxiques telles que les enzymes hydrolytiques, les défensines (peptides circulaires formant des canaux perméables aux ions dans les membranes des cellules bactériennes ; β-défensines, peau et tractus respiratoire ; α-défensines = Cryptidines, cellules de Paneth de l'intestin), le TNF-α (rétraction de l'endothélium vasculaire et donc augmentation de la perméabilité vasculaire), les lysozymes (hydrolyse des peptidoglycane, il s'agit de muramidases), les lactoferrines (effets bactériostatiques et bactéricides par la séquestration du Fe²⁺) ou les cathélicidines (hélices α, antibactériens naturels modifiant la perméabilité membranaire). Aussi, la baisse du pH dans le phagolysosome a un effet directement bactériostatique ou bactéricide pour certaines bactéries.

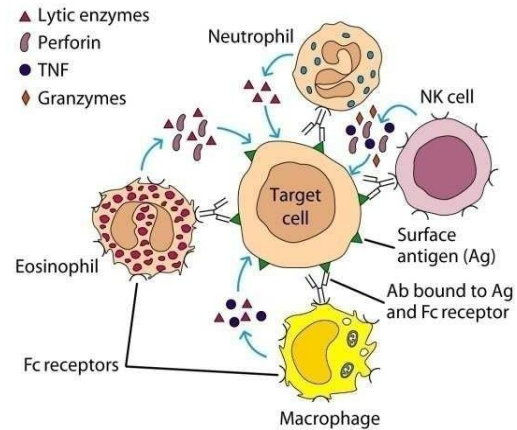
- La *microbicidie dépendante de l'O₂* est possible grâce au "Burst" oxydatif qui permet la production d'intermédiaires réactifs de l'oxygène (ROS, *Reactive oxygen species*) cytotoxiques. En effet, la consommation d'O₂ est multipliée par 10 à 20 après l'activation du MΦ, et l'O₂ consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde (O₂⁻) qui permet la formation d'hypochlorite, un agent bactéricide puissant (OCl⁻, associé au Na⁺, il forme l'eau de Javel) qui agit sur la membrane des bactéries en fixant le chlore, en oxydant les groupements SH et en décarboxylant les acides aminés en aldéhydes, ce qui provoque une perte de l'intégrité de la membrane bactérienne. L'ion superoxyde est directement toxique sur les microorganismes, de même que le H₂O₂ (l'eau oxygénée). Des intermédiaires réactifs de l'azote (RNS, *Reactive nitrogen species*) sont également produits grâce à une enzyme, l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Cette enzyme catalyse la production de composés azotés hautement toxiques pour les agents infectieux à partir du monoxyde d'azote (NO, oxyde nitrique) comme l'anion peroxynitrite (NO₂⁻).

• **ADCC :**

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) est une action par laquelle des cellules immunitaires sont capables d'effectuer de la cytolysse par l'intermédiaire d'Ac qui opsonisent les cellules à détruire en se

liant spécifiquement à des Ag de surface des cellules cibles. Dans un temps, des Ac se fixent sur les Ag de surface de la cellule cible et, dans un deuxième temps, le MΦ vient se lier au fragment Fc de l'Ac ; il y a donc sensibilisation de la cellule cible.

Ainsi, lors de l'ADCC, le MΦ par son récepteur de la fraction Fcγ des Ac de la classe IgG peut réaliser une liaison avec un Ac de cette classe lié aux Ag de surface de la cellule cible. Plusieurs substances sont alors secrétées par le MΦ activé telles que les enzymes lytiques ou le TNF entraînant la lyse extracellulaire de la cellule cible. D'autres catégories de cellules de l'immunité sont également capables d'ADCC (lymphocytes T_C, cellules NK, PNN ou PNE).



Immunology, 4th edition, W.H. Freeman and Company, 2000.

• Déclenchement de la réaction inflammatoire :

L'activation des MΦ tissulaires par la phagocytose des bactéries pathogènes extracellulaires induit la sécrétion de cytokines et chimiokines qui déclenchent l'inflammation dans le site de la lésion tissulaire. Le TNFα s'accroche à des récepteurs de surface des cellules endothéliales entraînant une rétraction de celles-ci d'où une augmentation de la perméabilité vasculaire. Une vasodilatation locale assure l'exsudation plasmatique et la traversée des PNN, suivis par les monocytes et les lymphocytes. Les Ac naturels, IgM et IgG, comme certains éléments du complément circulants, vont également arriver au site tissulaire de l'infection. Ainsi, la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire apportent des facteurs humoraux et cellulaires de l'immunité, et elles sont derrières l'apparition des quatre signes cardinaux de l'inflammation : *Chaleur, Rougeur, Gonflement* ou tumeur et *Douleur*.

Activation des MΦ tissulaires par la phagocytose et déclenchement de l'inflammation

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

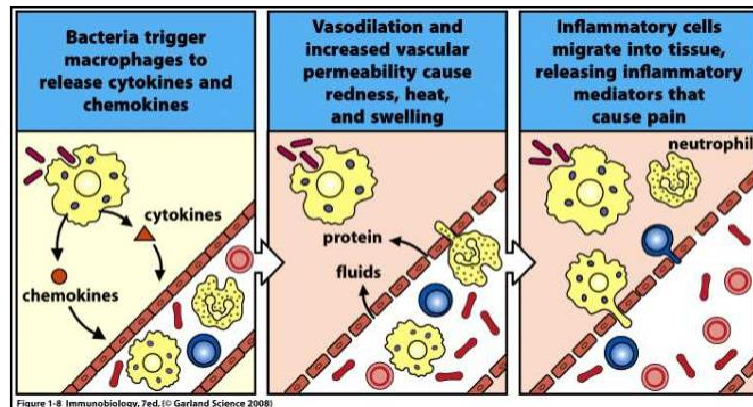
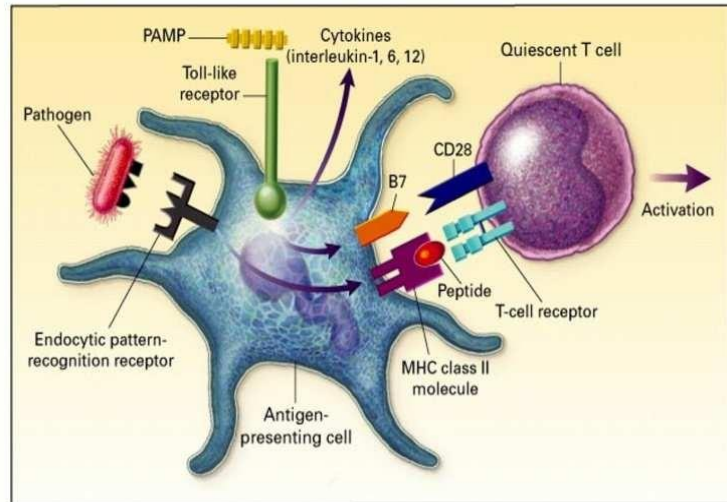


Figure 1-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

• Présentation de l'Ag ou activité CPA :

Les MΦ sont des "professionnels" de la phagocytose, mais ils font aussi de la présentation d'Ag aux Lymphocytes T_H et T_C : ce sont donc des cellules présentatrices d'Ag (CPA) au même titre que les cellules dendritiques (DCs). Le processus de présentation de l'Ag par les CPA suit les étapes suivantes : **1)** Rupture des barrières de l'ante-immunité ; **2)** capture par phagocytose du pathogènes ; **3)** dégradation par des enzymes lytiques ou le protéasome et dégagement de peptides antigéniques ; **4)** association de l'Ag avec du CMH-I ou CMH-II (apprêtement) ; **5)** présentation avec expression de molécules de co-stimulation (B7).

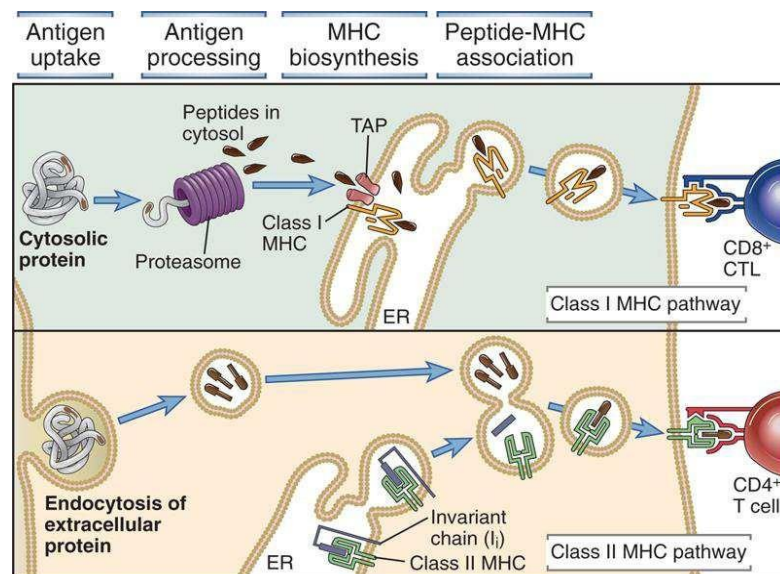
Processus de présentation de l'Ag par les MΦ : Récepteurs impliqués dans l'interaction des systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Innate Immunity, R. Medzhitov and C. Janeway, The New England Journal of Medicine, 2000).



Les Ag extracellulaires suivent une voie d'apprêtement exogène qui les associe à du CMH-II (Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II) alors que les Ag intracellulaires (virus) suivent une voie d'apprêtement endogène qui les associe à du CMH-I : le complexe Ag-CMH-II sera reconnu par le TCR des lymphocytes T_H $CD4^+$ alors que le complexe Ag-CMH-I sera reconnu par le TCR des lymphocytes T_C $CD8^+$.

- *Apprêtement des Ag pour les molécules du CMH-I* : Les Ag endogènes, c'est-à-dire les protéines cellulaires ou virales synthétisées dans le cytoplasme, sont dégradés en peptides courts par de grands complexes protéolytiques (protéasomes) au sein du cytoplasme. Les produits peptidiques sont acheminés vers le réticulum endoplasmique (RE) par un transporteur, TAP (*transporter associated with antigen processing*) où s'effectue la liaison de l'Ag à la niche de la molécule de CMH-I. Une petite vésicule bourgeonne ensuite à la surface du RE pour aller fusionner avec la membrane cytoplasmique et ramener ainsi le complexe Ag-CMH-I à la surface de la CPA.

Voies d'apprêtement exogène et endogène.



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

- *Apprêtement des Ag pour les molécules du CMH-II* : Les Ag exogènes arrivent à l'aide de récepteurs de surface spécifiques ou par pinocytose dans les vésicules endosomiales. Le pH acide des endosomes facilite la digestion des microorganismes ou des protéines endocytées en peptides de 10 à 20 acides aminés par diverses protéases telles que la cathepsine B et D. Les

endosomes fusionnent avec d'autres vésicules contenant des molécules du CMH-II nouvellement synthétisées dans le RE. Une molécule spéciale de CMH-II, HLA-DM, permet la liaison de l'Ag à la niche de la molécule de CMH-II. Une petite vésicule ramène le complexe Ag-CMH-II à la surface de la CPA.

L'interaction entre les CPA "professionnelles" et les lymphocytes T_H naïfs (T_H0) a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les CPA sont chargées de peptides antigéniques apprêtés par association à une molécule de CMH-II. L'interaction implique le TCR du lymphocyte T_H et le complexe peptide-CMH-II porté par la CPA, il s'agit du premier signal de l'activation du lymphocyte T_H (signal de reconnaissance ou de spécificité). Une réorganisation du cytosquelette permet la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la CPA, la *synapse immunologique*. Dans une partie plus périphérique de cette structure des molécules d'adhésion assure une interaction d'adhésion entre la CPA et le lymphocyte T_H. En effet, la plupart des CPA expriment sur leur membrane des molécules d'adhésion cellulaire telles que ICAM pour *Inter cellular adhesion molecule* ou LFA pour *lymphocyte function associated* et *E-sélectines*).

Dans la partie centrale de la *synapse immunologique* se localisent le TCR, le co-récepteur CD4, la molécule CD2 et la molécule de co-stimulation CD28. En effet, un deuxième signal est nécessaire pour poursuivre l'activation du lymphocyte T_H spécifique de l'Ag apprêté : le signal de co-stimulation. Les CPA dans le ganglion expriment les molécules CD80/CD86 (B7) à leur surface qui sont reconnues par le CD28 exprimé à la surface des lymphocytes T.

Un troisième signal dit de différenciation parvient au lymphocyte T_H et qui consiste en des cytokines sécrétées par la CPA telles que IL-6, IL-12, TGF- β ou IL-4. Le lymphocyte T_H doit disposer de récepteurs pour ces cytokines de différenciation.

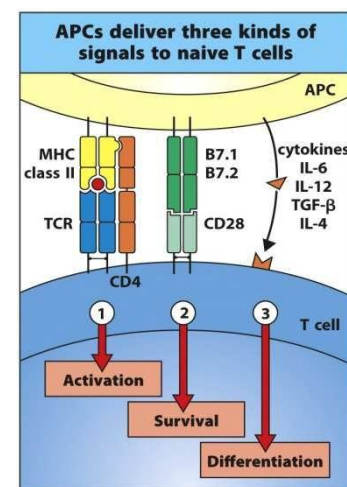


Figure 9.19 Janeway's Immunobiology, 8th Edition, 2012.

b. Cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques (DCs, *dendritic cells*) sont des cellules sentinelles caractérisées par la présence de PRRs et de longs prolongements cytoplasmiques, rappelant les dendrites des neurones (*dendron*, du grec, arbre), pouvant atteindre plus de 1 μ m ; elles présentent des peptides antigéniques associés aux CMH-II aux T_H, ce sont donc des CPA "professionnelles" (cellule présentatrice d'Ag), et leur dénomination est selon leur site de localisation dans l'organisme et aussi selon leur état de différenciation ou d'activation (exemple, cellules de *Langerhans* localisées dans l'épiderme).

Bien qu'elles ne représentent que 0,5% des cellules mono-nucléées du sang, les DCs sont trouvées dans tous les organes. Il s'agit de grandes cellules possédant peu d'organites cytosoliques, mais un grand nombre de mitochondries. Elles sont douées d'une motilité très élevée. Les DCs sont subdivisées en deux sous-types, les DCs myéloïdes (mDCs) qui ont un précurseur commun avec les M Φ et les DCs plasmacytoïdes (pDCs) issues de la lignée lymphoïde.

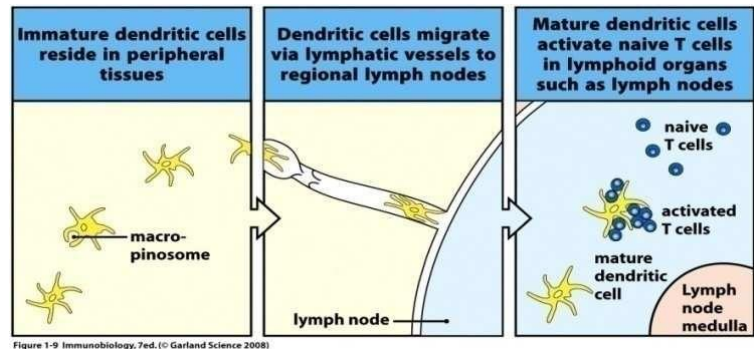
Cell	Activated function
	Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation

Figure 1-4 part 2 of 6 Immunobiology, 7th Edition, Garland Science 2008

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

Les DCs immatures séjournent dans des tissus périphériques, et dès qu'elles capturent un Ag, elles se dirigent vers les ganglions lymphatiques *via* les vaisseaux lymphatiques afférents. Devenues matures, elles présentent l'Ag apprêté à des lymphocytes T naïfs (T_H0). En effet, les DCs matures expriment davantage de molécules de CMH et de co-stimulation (B-7) à même de leur permettre d'exercer l'activité CPA. Des récepteurs de chimiokines (CCR7) sont également exprimés et servent à la migration vers les ganglions lymphatiques. L'expression *de novo* du CCR7 permet la reconnaissance des chimiokines CCL19 et CCL21 sécrétées dans les ganglions lymphatiques.

Activation des DCs immatures, leur migration vers les ganglions lymphatiques et activité CPA vis-à-vis des lymphocytes T_H0 (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).



c. Polynucléaires (PNN, PNE et PNB) :

• PNN :

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont caractérisés par la présence de granules cytoplasmiques contenant de nombreux médiateurs chimiques (myélopéroxydase, lysozyme, lactoferrine et hydrolases acides). Leur demi-vie est brève (6-10h), et leur membrane plasmique porte des récepteurs pour les PAMPs (PRRs), le C3b (CR1 et CR3), les C3a et C5a du complément (C3aR et C5aR) et le fragment Fc γ des IgG. Il s'agit de cellules spécialisées dans la phagocytose ("professionnels" de la phagocytose au point où ils en meurent). Aussi, les PNN ont une action bactéricide (O_2 -dépendante et O_2 -indépendante) ainsi qu'ils sont capables d'ADCC.

Suite à une chimio-attraction par les chimiokines libérées par les M Φ et les mastocytes au niveau du site tissulaire d'une infection, les PNN migrent rapidement et massivement depuis la moelle osseuse pour exercer leur activité de phagocytose afin d'éliminer les bactéries. Après élimination de l'agent pathogène, les PNN meurent par nécrose ou par apoptose. Ce sont les M Φ qui vont les phagocyter et les dégradés pour éviter la libération de leurs substances toxiques : C'est la résolution du processus inflammatoire et le retour à l'homéostasie.

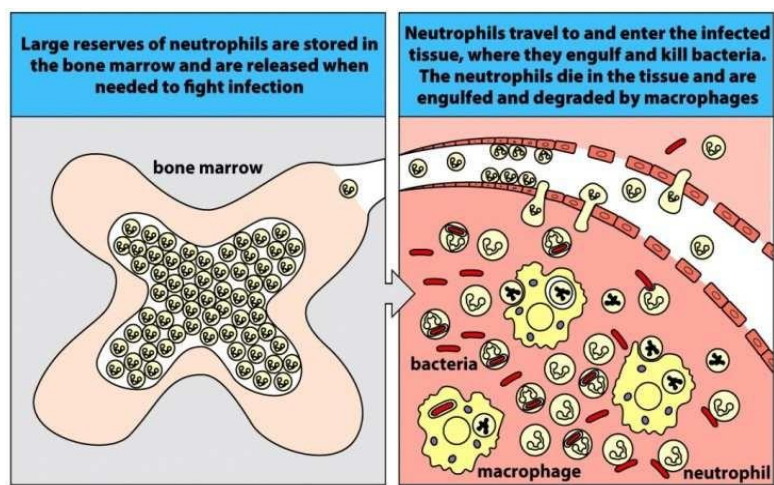


Schéma simplifié de la phase précoce du processus inflammatoire suite à une infection (JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).

• PNE :

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) renferment de grosses granulations éosinophiles avec des protéines basiques majeures (55% des protéines du granule) et une peroxydase. Ces protéines basiques exercent une activité cytotoxique vis-à-vis de larves parasitaires mais aussi de nombreuses autres cibles cellulaires. La membrane plasmique est riche de récepteurs pour les PAMPs, le C3b, le fragment Fc γ des IgG, le fragment Fc ϵ des IgE (faible affinité) et l'histamine. Ils font moins de phagocytose en rapport aux PNN, mais ils sont capables de détruire des parasites intracellulaires (ADCC) et de neutraliser les effets nocifs d'une dégranulation importante des mastocytes.

• PNB :

Les polynucléaires basophiles (PNB, 10-50/mm³) sont riches en granules basophiles, ils ont les mêmes précurseurs sanguins que les mastocytes tissulaires, ils sont, cependant, beaucoup moins nombreux que les PNN (1700-7000/mm³) et les PNE (50-500/mm³). Leur demi-vie tissulaire est de l'ordre de 7 jours. Ils sont capables de sécréter des médiateurs de l'inflammation, en particulier l'histamine et l'héparine. Ils interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate grâce au Fc ϵ RI. Les PNB ne sont capables ni de phagocytose ni de bactéricidie.

d. Mastocytes :

Les mastocytes (*mast = grasse en allemand*) sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins (*tissu conjonctif et muqueuses*). Ils contiennent de nombreux granules riches en médiateurs de l'inflammation. L'activation des mastocytes entraîne la dégranulation (photo du bas) et la synthèse de dérivés lipidiques. Ils sécrètent aussi beaucoup de cytokines et de chimiokines ce qui leur permet d'initier et d'amplifier la réaction inflammatoire.

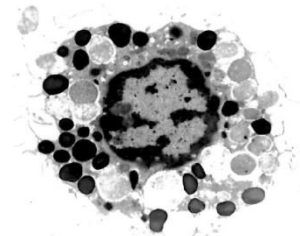
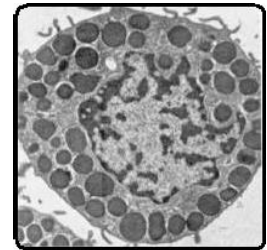
La membrane plasmique des mastocytes porte des récepteurs pour les PAMPs, le C3b, les C3a, C4a et C5a, le fragment Fc γ des IgG et le fragment Fc ϵ des IgE (faible affinité) ce qui leur permet d'initier et d'amplifier la réaction inflammatoire.

Ce sont en fait des *Veilleurs* de l'organisme (cellules sentinelles) puisqu'en mesure de détecter nombre d'agents de l'infection par le biais de leurs PAMPs et les "signaux de danger" (DAMPs, *danger-associated molecular pattern molecules*).

Grâce à une multitude de récepteurs de surface (PRRs), la dégranulation des vésicules mastocytaires libère des médiateurs chimiques qui recrutent d'autres cellules immunocompétentes et donc d'initier et d'amplifier la *réaction inflammatoire* (des PNN et des DCs, pour une activité antibactérienne ou des T_C CD8⁺ et des cellules NK pour une action antivirale). Les médiateurs chimiques de l'inflammation sécrétés par les mastocytes sont de deux types : Les médiateurs préformés ou primaires (enzymes et médiateurs toxiques, comme l'histamine) et les médiateurs néo-synthétisés ou secondaires (cytokines, chémokines et médiateurs lipidiques). Les médiateurs lipidiques sont les prostaglandines (PGE2 : vasodilatateur) et les leucotriènes (leucotriène B4 : vasodilatateur et facteur chimiotactique pour les PNN).

e. Cellules NK :

Les cellules dénommées cellules NK (pour *Natural Killer*) ont été qualifiées de cellules tueuses naturelles parce qu'elles exercent un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales : cellules infectées par des virus ou cellules cancéreuses.



Les cellules NK sont de grands lymphocytes granuleux ni T ni B puisque ne portant aucun des marqueurs B ou T (elles sont $\text{TCR}\alpha\beta^-$ CD3^- , CD56^+ , N-CAM^+). Les cellules NK expriment des récepteurs de faible affinité pour le fragment Fc des IgG ($\text{Fc}\gamma\text{RIII}$ ou CD16). Lorsque ces anticorps (Ac) reconnaissent un Ag fixé sur une cellule-cible, ils permettent la fixation de la cellule NK et le déclenchement de son activité cytotoxique, c'est la cytotoxicité cellulaire Ac-dépendante ou ADCC (pour *antibody-dependant cellular cytotoxicity*).

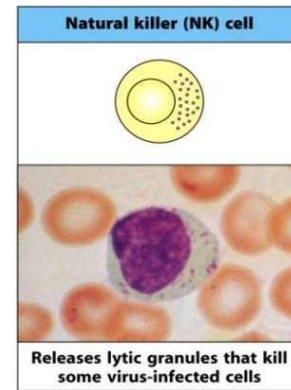


Figure 1.6 Janeway's Immunobiology, 8th Edition, 2012.
JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012.

Lyse extracellulaire d'une cellule cible par le phénomène d'ADCC exercé par une cellule NK.

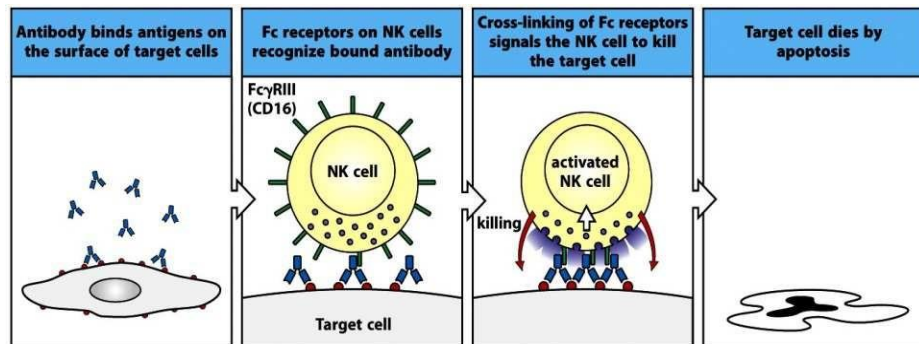


Figure 9-34 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La destruction des cellules cibles implique une balance entre des signaux activateurs (KAR, *killer activating receptors*) et des signaux inhibiteurs (KIR, *killer inhibitory receptors*), et elle se fait par le biais du système perforine / granzymes ou par induction de l'apoptose impliquant des récepteurs de la mort (Fas/FasL et TRAILR /TRAIL, *Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand*, membre de la superfamille des TNF possédant une homologie avec le FasL). Les cellules NK sécrètent des cytokines et des chimiokines inflammatoires pour recruter et activer d'autres cellules de l'immunité innée.

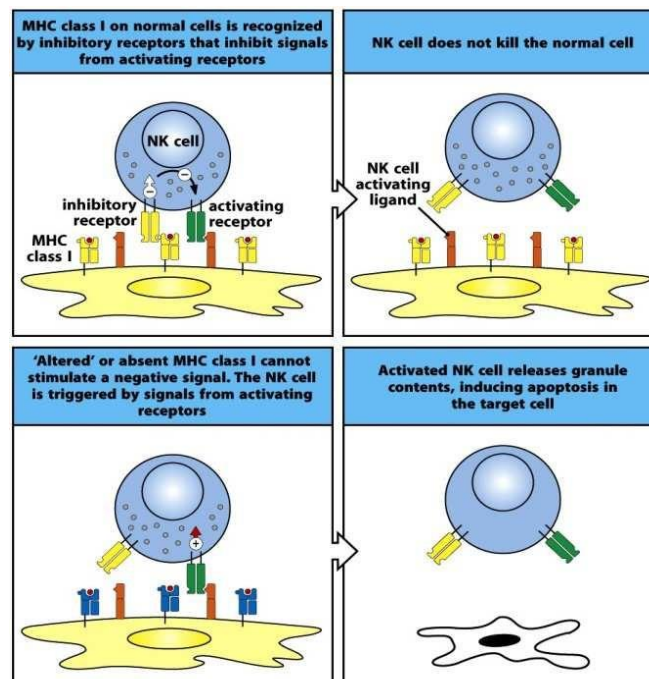


Figure 2-56 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les cellules NK font de la lyse cellulaire qui dépend d'une balance entre des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs.

3. Cellules de l'immunité spécifique ou adaptative :

a. Lymphocytes T :

• T_H vs T_C :

Il s'agit de cellules ovoïdes de la lignée lymphoïde, d'environ 7 μm de diamètre avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et une chromatine condensée au repos (G_0). Après activation, la taille cellulaire augmente, on parle de lymphoblastes. On distingue deux populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires spécifiques : **i.** les lymphocytes T cytotoxiques, T_C ou $T\ CD8^+$, attaquent et détruisent directement les cellules étrangères ou anormales, ils reconnaissent l'Ag présenté par une molécule de CMH de classe I : il s'agit d'Ag endogènes, produits par la cellule cible ; **ii.** Les lymphocytes T auxiliaires (lymphocytes *helpers*), T_H ou $T\ CD4^+$, reconnaissent l'Ag présenté par une molécule de CMH de classe II : il s'agit d'Ag exogènes qui ont été endocytés par les CPA ; une fois actifs, les lymphocytes T_H prennent le profil T_H1 ou T_H2 et amplifient la réponse immunitaire en régulant l'activité des autres cellules du SI (y compris les T_C , les lymphocytes B et les $M\Phi$) grâce à la sécrétion d'une grande variété de cytokines.

Selon l'environnement cytokinique dans lequel ils se trouvent, et après activation, les lymphocytes T_H se différencient soit en lymphocytes T_H1 soit en lymphocytes T_H2 : Notion de balance T_H1/T_H2 . Grâce à une combinaison de cytokines caractéristiques, les lymphocytes T_H1 orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation cellulaire (inflammatoire par les $M\Phi$ ou cytotoxique par les lymphocytes T_C), et les lymphocytes T_H2 orientent la réponse immunitaire vers l'immunité humorale (production d'Ac par les lymphocytes B transformés en plasmocytes).

Balance T_H1/T_H2 et rôles effecteurs des T_H : Selon l'environnement cytokinique, les lymphocytes T_H se différencient soit en lymphocytes T_H1 qui activent les lymphocytes T_C et les $M\Phi$ soit en lymphocytes T_H2 qui activent les lymphocytes B.

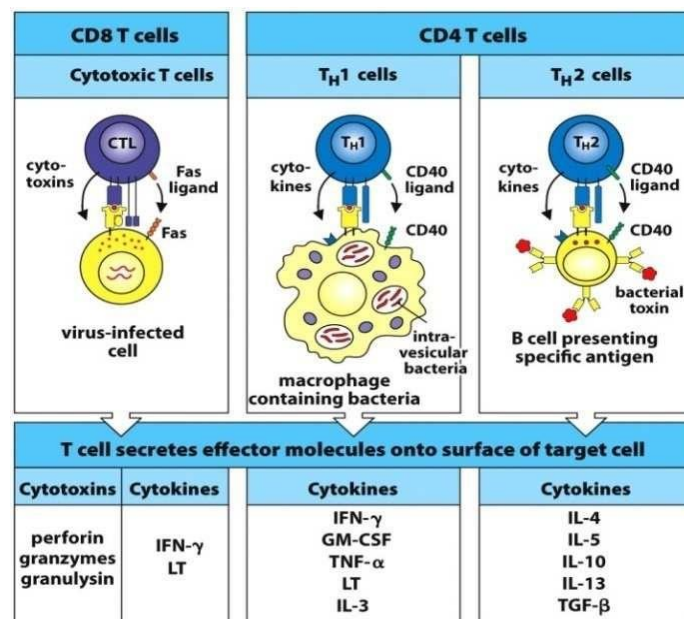


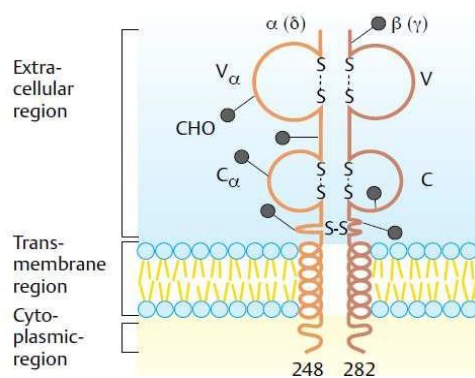
Figure 8.27 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

• $\alpha:\beta$ TCR :

A la surface des lymphocytes T_H et T_C , le récepteur de spécificité pour l'Ag s'appelle le $\alpha:\beta$ TCR (*T cell receptor*). Il est constitué de deux glycoprotéines, la chaîne α et la chaîne β possédant chacune une région variable (V) et une région constante (C). Les régions V et C des chaînes α et β contiennent deux résidus cystéine qui permettent la formation d'un pont disulfure. Le domaine transmembranaire est composé de 20 à 24 acides aminés majoritairement hydrophobes. Le CD3 est une molécule associée au $\alpha:\beta$ TCR, elle est composée de protéines transmembranaires ($\epsilon\gamma\delta$ et ζ) impliquées dans la transduction du signal activateur grâce aux ITAMs, *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*. Les

lymphocytes T expriment également à leur surface la molécule CD2, un facteur d'adhésion qui se lie au récepteur LFA-3 des CPA (LFA pour *leucocyte function associated*).

Organisation du $\alpha:\beta$ TCR caractérisée par la présence de domaines de type Ig : environ 110 AA, stabilisation par une liaison S-S intra-chaîne et structure III en feuillet β (ITAMs, immunoreceptor tyrosine-based activation motifs).



Color Atlas of Immunology © Burmester et al., 2003.

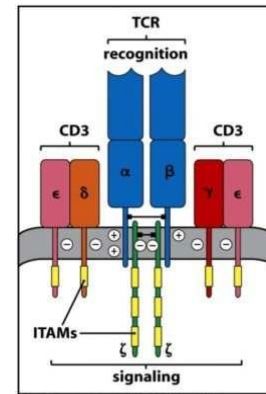


Figure 6-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012

Le $\alpha:\beta$ TCR ne reconnaît que les Ag peptidiques séquentiels (de 8 à 9 acides aminés), non à l'état natif (besoin de l'apprêtement antigénique), associés au CMH (et non les Ag polysaccharidiques). L'expression de la molécule CD4 caractérise les cellules T_H et elle joue un rôle important dans l'interaction du TCR avec les molécules du CMH. Le TCR des lymphocytes T_C est associé quand à lui à la molécule CD8 qui joue le même rôle que la CD4.

Contrairement au BCR, le TCR des lymphocytes T ne reconnaît que les Ag apprêtés.

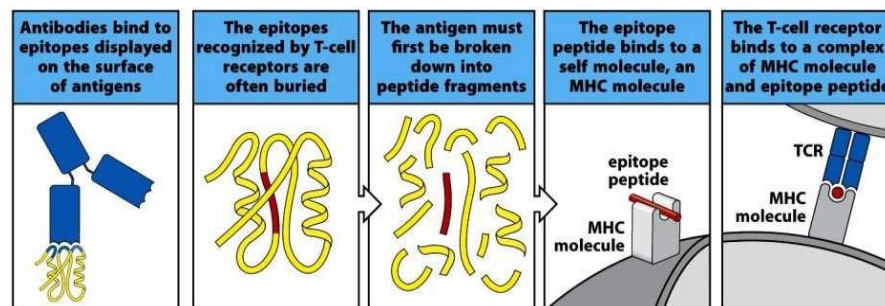
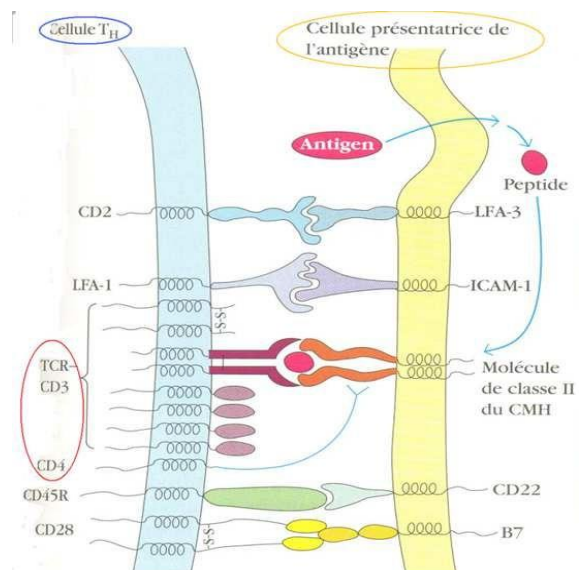


Figure 1-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

• Synapse immunologique :

Lors de la présentation de l'Ag par les CPA, il se forme une "synapse immunologique" entre le lymphocyte T_H et la CPA qui fait intervenir trois types d'interaction : l'adhésion cellulaire assurée par les CAMs (cell adhesion molecules), la reconnaissance mettant en jeu le TCR, CD3 et CD4, d'un côté, et l'association du CMH-II et de l'Ag, de l'autre, et enfin la co-stimulation (B7 des CPA et CD28 des T_H).

Lorsque le TCR reconnaît spécifiquement le complexe Ag-CMH à la surface de la CPA, une forte liaison s'établit et un processus d'expansion clonale débute.



Immunology, 4th edition, W.H. Freeman and Company, 2000.

Les lymphocytes T CD4⁺ prolifèrent donc et une partie du clone devient des lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (T_H) qui jouent un rôle majeur dans la coordination des réponses immunes, notamment par leur aide (*help*) apportée aux lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques et aux lymphocytes B spécifiques de l'Ag ainsi que par l'amplification de la réponse immunitaire innée (activation des MΦ, notamment). Une deuxième partie du clone cellulaire forme des cellules qui garderont la "mémoire" de la rencontre avec l'Ag : les lymphocytes "mémoire". Lors d'un nouveau contact antigénique, ces cellules auront la capacité de développer une réponse secondaire.

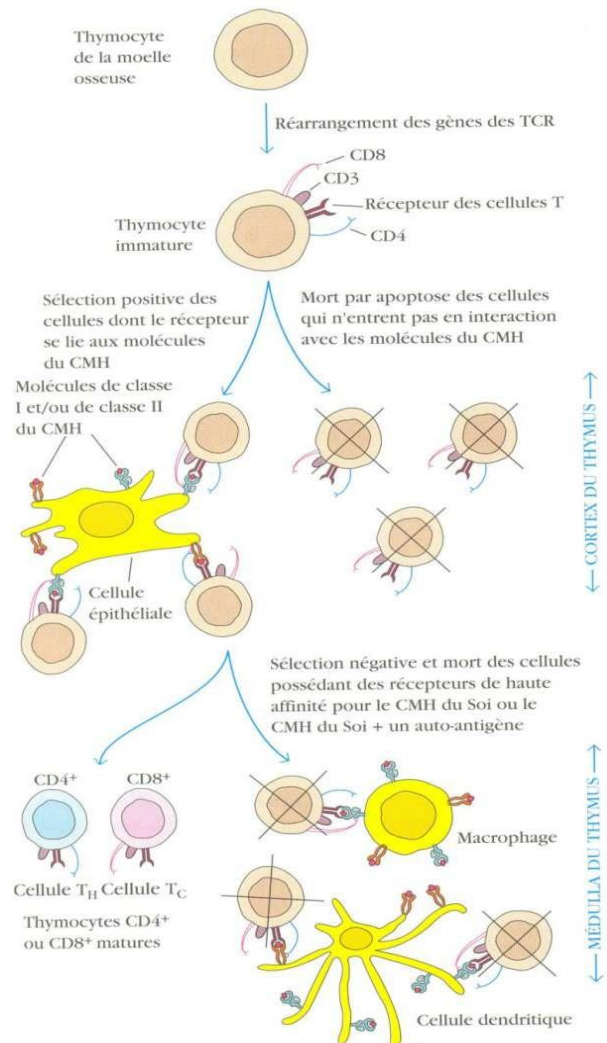
• *Sélection positive et sélection négative des thymocytes dans le thymus :*

Les lymphocytes T sont issus, chez l'adulte, de la moelle osseuse ; toutefois, leur maturation et leur différenciation s'effectuent dans le thymus. Cet organe lymphoïde primaire sélectionne les thymocytes formés sur un seul critère : le TCR qu'ils expriment.

Des mécanismes de «sélections» se mettent en place pour sélectionner uniquement les thymocytes qui reconnaissent les peptides du "non-soi" présentés par les molécules du CMH du "soi".

• **Sélection positive** : seuls les thymocytes qui sont capables de reconnaître les molécules du CMH de l'organisme sont retenues. Les cellules épithéliales thymiques sont les agents de la sélection positive qui se réalise au niveau du cortex. Si le TCR se lie à une molécule de CMH-I, il exprimera du CD8 pour devenir T_C. Si, par contre, il interagit avec une molécule de CMH-II, il augmentera l'expression du CD4 pour devenir T_H.

• **Sélection négative** : Les thymocytes qui reconnaissent les Ag du "soi" associés aux molécules du CMH de l'organisme sont détruits. Les DCs et les MΦ sont les agents de la sélection négative qui a lieu dans la *médulla*. Les lymphocytes conservés sont des lymphocytes immunocompétents : ils peuvent quitter le thymus pour aller coloniser les organes lymphoïdes périphériques.



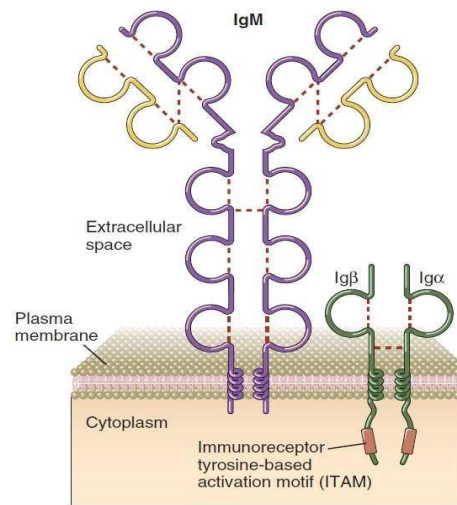
Immunology, 4th edition, W.H. Freeman and Company, 2000.

b. Lymphocytes B :

C'est seulement après activation qu'il devient possible de distinguer un lymphocyte B d'un T : le premier possède un appareil de Golgi bien développé résultat des synthèses d'Ac. Les lymphocytes B sont caractérisés par le CD19, un corécepteur, et par un récepteur de surface pour l'Ag qui s'appelle le BCR (*B cell receptor*), il s'agit d'une immunoglobuline membranaire (mIg). Le BCR est constitué de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques lesquelles possèdent un domaine constant (C) et un domaine

variable (V). Les deux domaines V des chaînes légères et lourdes forment les deux sites de reconnaissance de l'Ag. La voie de signalisation démarre par les Ig α et Ig β qui accompagnent le BCR grâce aux ITAMs, *Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*.

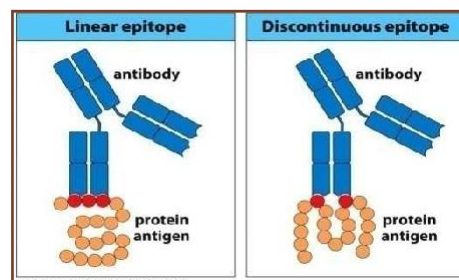
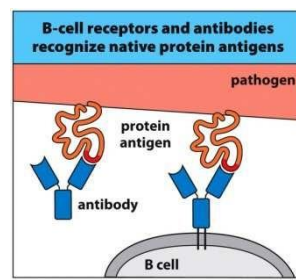
Les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères, ainsi que les Ig α et Ig β , sont caractérisées par la présence de domaines de type Ig : environ 110 AA, stabilisation par une liaison S-S intra-chaîne et structure III en feuillet β .



Cellular and Molecular Immunology, Abbas et al., 8th Edition, 2014.

A la surface de chaque lymphocyte B on trouve environ 105 molécules de BCR. Toutes ces molécules sont identiques, chaque lymphocyte B ne synthétise qu'une seule variété d'Ig. Un lymphocyte B n'est donc capable de reconnaître qu'un seul épitope : chaque molécule d'Ig possède deux sites reconnaissant spécifiquement l'épitope. Le BCR reconnaît un Ag à l'état natif, peptidique, séquentiel ou conformationnel, de 8 à 16 acides aminés, ou des oligosaccharides de 5 à 6 monomères.

Le BCR reconnaît des Ag à l'état natif qu'ils soient séquentiels ou conformationnels
(JANEWAY'S IMMUNOBIOLOGY, 8TH EDITION, 2012).



Les lymphocytes B expriment également à leur surface les molécules de CMH-I (comme toutes les cellules nucléées) et les molécules de CMH-II, ce qui en fait des CPA. Par ailleurs, ils possèdent des récepteurs pour les PAMPs (PRRs), les éléments du complément (CR, *complement receptor*), notamment pour le composant C3, et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (Fc γ R).

Parvenus au stade terminal de leur différenciation après activation par l'Ag, les lymphocytes B n'expriment plus les Ig de membrane (BCR), ils deviennent plasmocytes producteurs d'Ac, molécules sécrétoires solubles (sIg), agents de l'immunité humorale. La réponse humorale démarre quand l'Ag se fixe à plusieurs récepteurs des cellules B (*cross-linking* des BCR). Pour que le lymphocyte B s'active après la présentation de l'Ag à la cellule T_H, il est nécessaire qu'il reçoive trois types de signaux : le signal de reconnaissance BCR/Ag, le signal de co-stimulation CD40/CD40L et le signal de différenciation grâce aux cytokines du lymphocyte T_{H2} activé. L'activation du clone de cellules B possédant le BCR spécifique de l'Ag se traduit d'abord par une phase de prolifération suivie d'une phase de différenciation qui va donner lieu à de sous-clones : des lymphocytes B effecteurs qui se transforment en

plasmocytes producteurs d'Ac et des lymphocytes B "mémoire" à longue vie capables de persister à l'état quiescent sans proliférer (de plusieurs mois à plusieurs dizaines d'années chez l'Homme).

Activité CPA des lymphocytes B et différenciation en plasmocytes producteurs d'Ac.

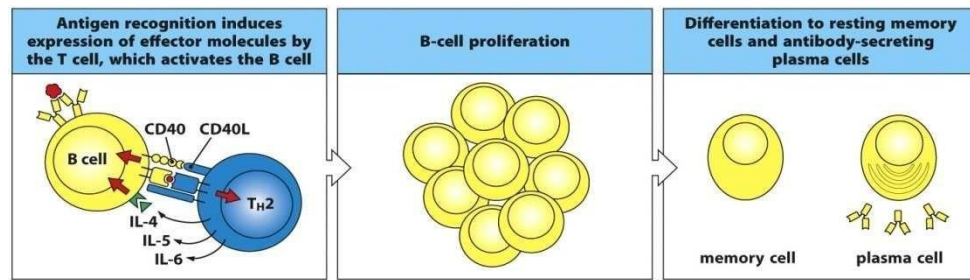


Figure 10.3 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Les principales CPA sont donc les DCs, les MΦ tissulaires et les lymphocytes B : Trois types de CPA pour trois buts différents. En effet, les Dcs présentent les Ag viraux et les allergènes, les MΦ font de même vis-à-vis de pathogènes intra- et extracellulaires, enfin les cellules B présentent les Ag solubles, les toxines bactériennes et les Virus.

	Dendritic cells	Macrophages	B cells
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells	+++ Macropinocytosis +++ Phagocytosis	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on immature dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulation delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood
Effect	Results in activation of naive T cells	Results in activation of macrophages	Results in delivery of help to B cell

Figure 9.16 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Trois types de CPA pour trois buts différents.