

**MERCI DE BIEN VOULOIR ETEINDRE  
VOS TELEPHONES MOBILES**



# LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

## Bases fondamentales

Pr. AZELMAD KHADIJA

# **Les cellules du système immunitaire (SI)**

**1. Système CD**

**2. Cellules de l'immunité innée ou naturelle**

*a. Monocytes (macrophages tissulaires)*

*b. Polynucléaires (PNN, PNE et PNB)*

*c. Cellules dendritiques*

*d. Cellules NK*

*e. Mastocytes*

**3. Cellules de l'immunité spécifique ou adaptative**

*a. Lymphocytes T*

*b. Lymphocytes B*

# **Système CD**

(classe de différenciation)

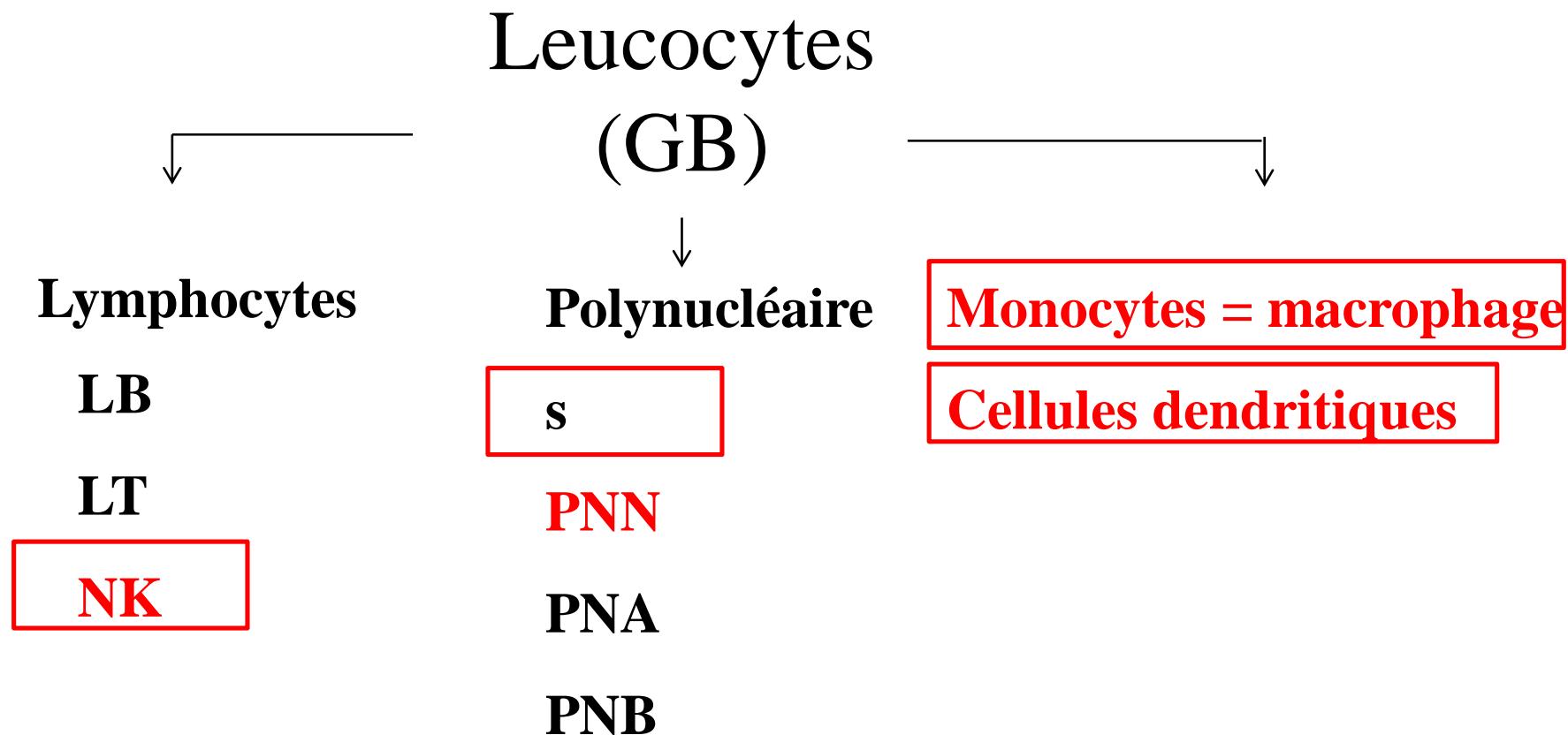
# Système CD

- Se sont des molécules de surface qui sont nommés «CD» (*cluster of differentiation*, ou 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:*

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

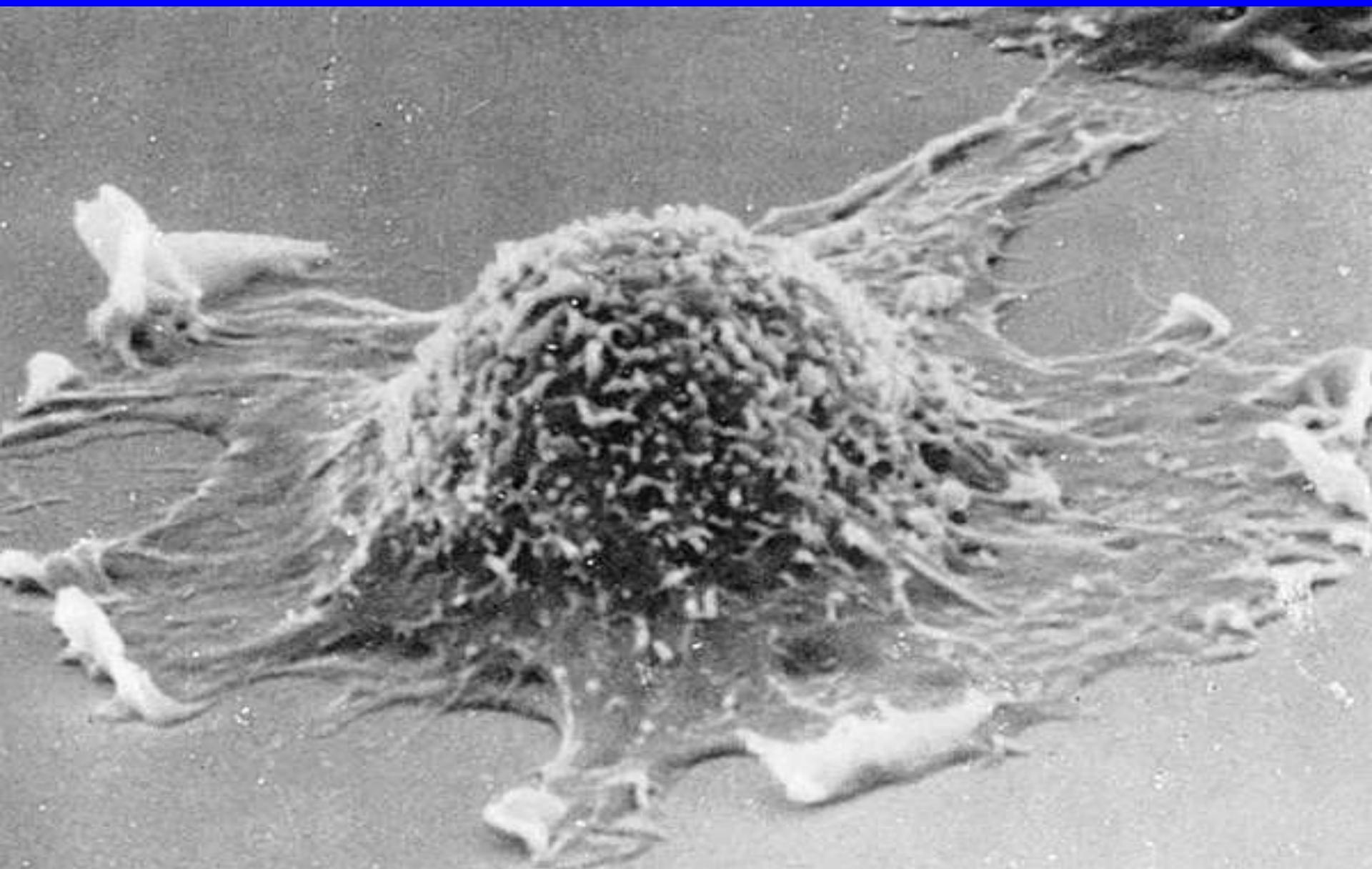
# Cellules de l'immunité innée ou naturelle



# Les cellules phagocytaires

- Les **cellules phagocytaires** ou les **phagocytes** sont les cellules capables d'endocyster des bactéries et des cellules mortes.
- Les cellules phagocytaires = les éboueurs de l'organisme.
- Parmi ces cellules, on compte les **macrophages** (monocytes), et les **polynucléaires PNN**.

## A- Les macrophages



# Définition

- Les macrophages: cellules de la 1<sup>ère</sup> ligne de défense.
- Ce sont des cellules riches en lysosomes, leur membrane plasmique est pourvue d'un grand nombre de récepteurs.
- leur principale fonction comme l'avait déjà démontré Elie METCHNIKOFF (1882) est la **phagocytose** d'agents infectieux et de déchets autologues.
- Comme les autres cellules de l'immunité naturelle, certaines de ses fonctions établissent un **pont** avec **la réponse adaptative**.

# Origine

- Les macrophages dérivent des monocytes sanguins
- Constituent la forme tissulaire des monocytes
- 8 % des leucocytes sanguins
- $\frac{1}{2}$  vie: 12- 100 heures
- Les MΦ sont des cellules "professionnelles" de la phagocytose

# Distribution des macrophages

ORGANES/ TISSUS	Noms
<input type="checkbox"/> Poumon	<input type="checkbox"/> Macrophage alvéolaire
<input type="checkbox"/> Séreuse	<input type="checkbox"/> Macrophage
<input type="checkbox"/> Os	<input type="checkbox"/> Ostéoclastes
<input type="checkbox"/> Foie	<input type="checkbox"/> Cellule de Kupffer
<input type="checkbox"/> SNC	<input type="checkbox"/> Cellule microgliale
<input type="checkbox"/> REIN	<input type="checkbox"/> Cellule mésangiale

# Marqueurs de surface

- Récepteurs pour les micro-organismes (Toll like receptor)
- CD14 (R pour les LPS)
- **Scavenger receptor:** (Les **récepteurs éboueurs** sont une famille de récepteurs, et qui reconnaissent et dégradent les lipoprotéines de basse densité (LDL). Ils sont situés à la surface des cellules musculaires lisses (fibroblastes), des macrophages et des cellules endothéliales.)
- Récepteurs pour les cytokines
- Récepteurs pour le Fc des IgG (Fc $\gamma$ RI,II, III)
- Récepteurs pour C3b, C4b (CR1) (système du complément)
- Molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1.
- Molécules du CMH classe **I et II**.

# Récepteurs : PRRs

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 = motifs moléculaires associés aux pathogènes) = **Ag microbiens**

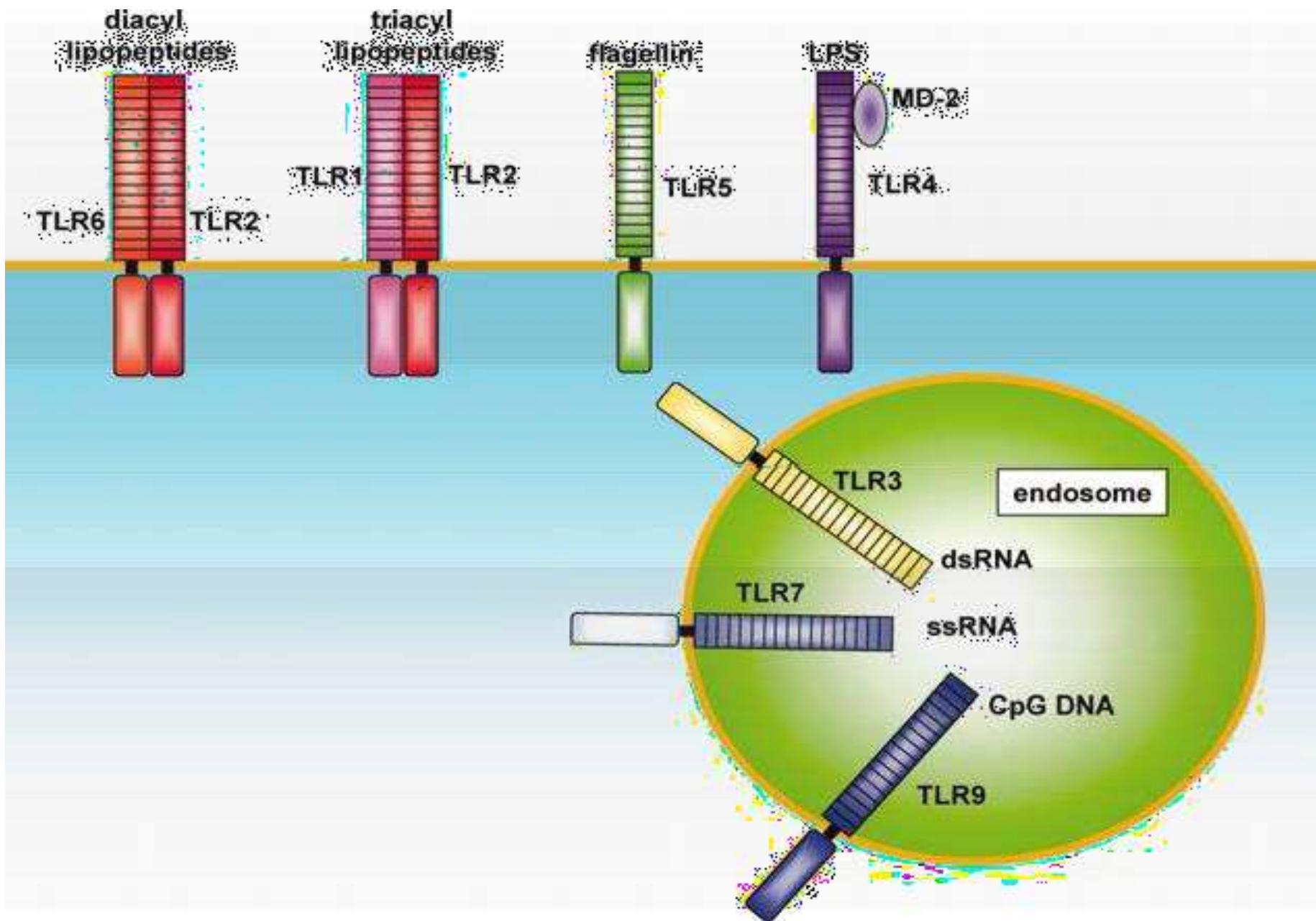
## Les différentes familles de PRR :

- Toll like receptors (TLR)
- Nod-like receptors (NLR)
- RIG-I-like receptors (RLR)
- C-type lectin receptors (CLR)

Ces récepteurs sont exprimés sur les cellules phagocytaires, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et épithéliales.

# Les Toll Receptor

Les TLRs (*Toll-like receptors*) représentent la famille la plus importante des PRRs présents chez les MΦ, Les Toll Like Receptor (TLR) sont des glycoprotéines transmembranaires caractérisées par un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intra cytoplasmique transducteur du signal.



Localisation des TLR au niveau de la cellule

# Les motifs bactériens reconnus par les TLR

## Deux groupes de TLR :

- TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 et TLR11 situés à la surface des cellules reconnaissant principalement les **composants membranaires des micro-organismes**
- TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9 localisés dans des vésicules intracellulaires (réticulum endoplasmique, lysosomes et endolysosomes) qui détectent essentiellement les **acides nucléiques microbiens et les virus.**

## The macrophage expresses several receptors specific for bacterial constituents

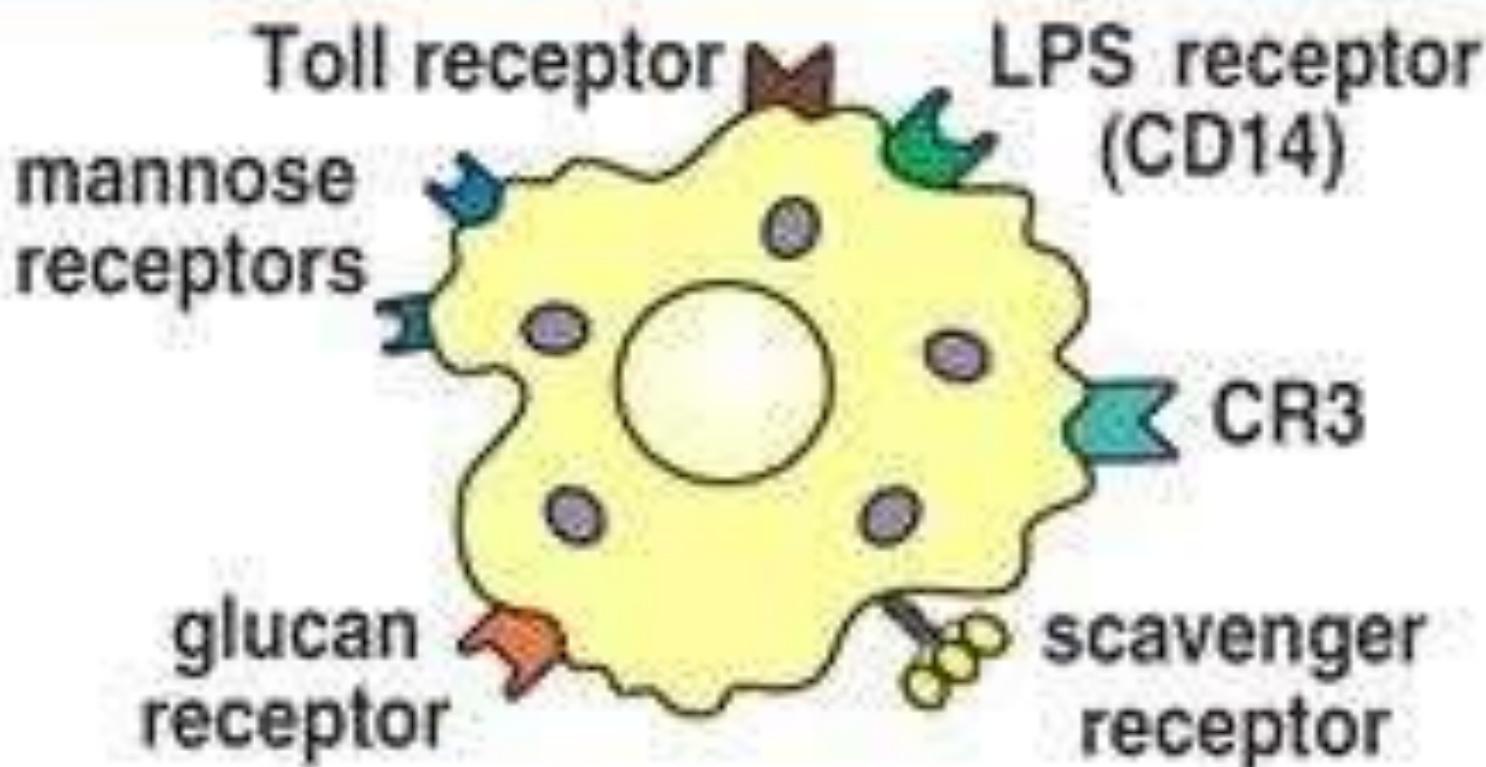


Figure 8-12 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Fonction

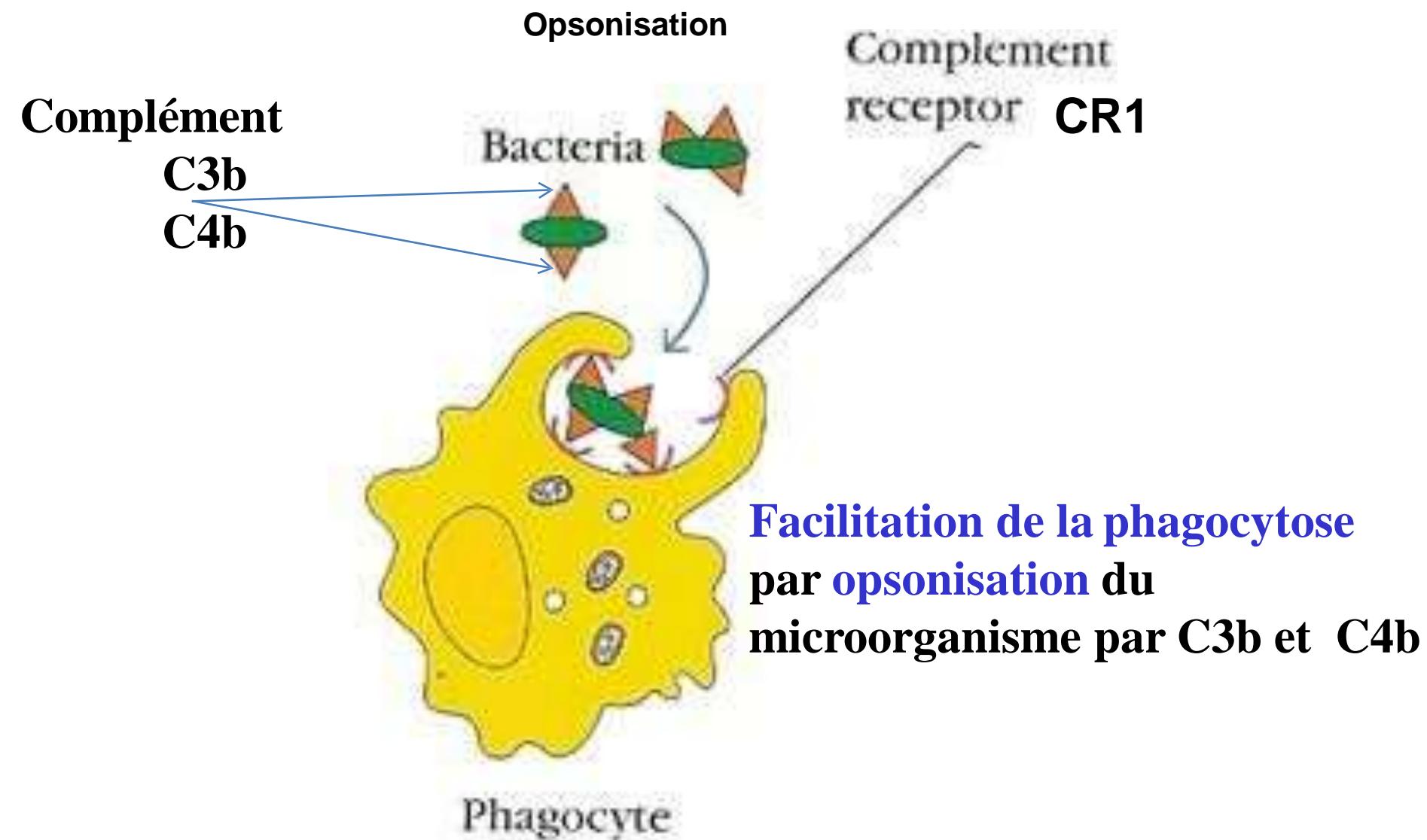
## A- Phagocytose

- Cytotoxicité Cellulaire Complément Dépendante (CDCC)
- Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante (ADCC)

## B- Présentation de l'antigène

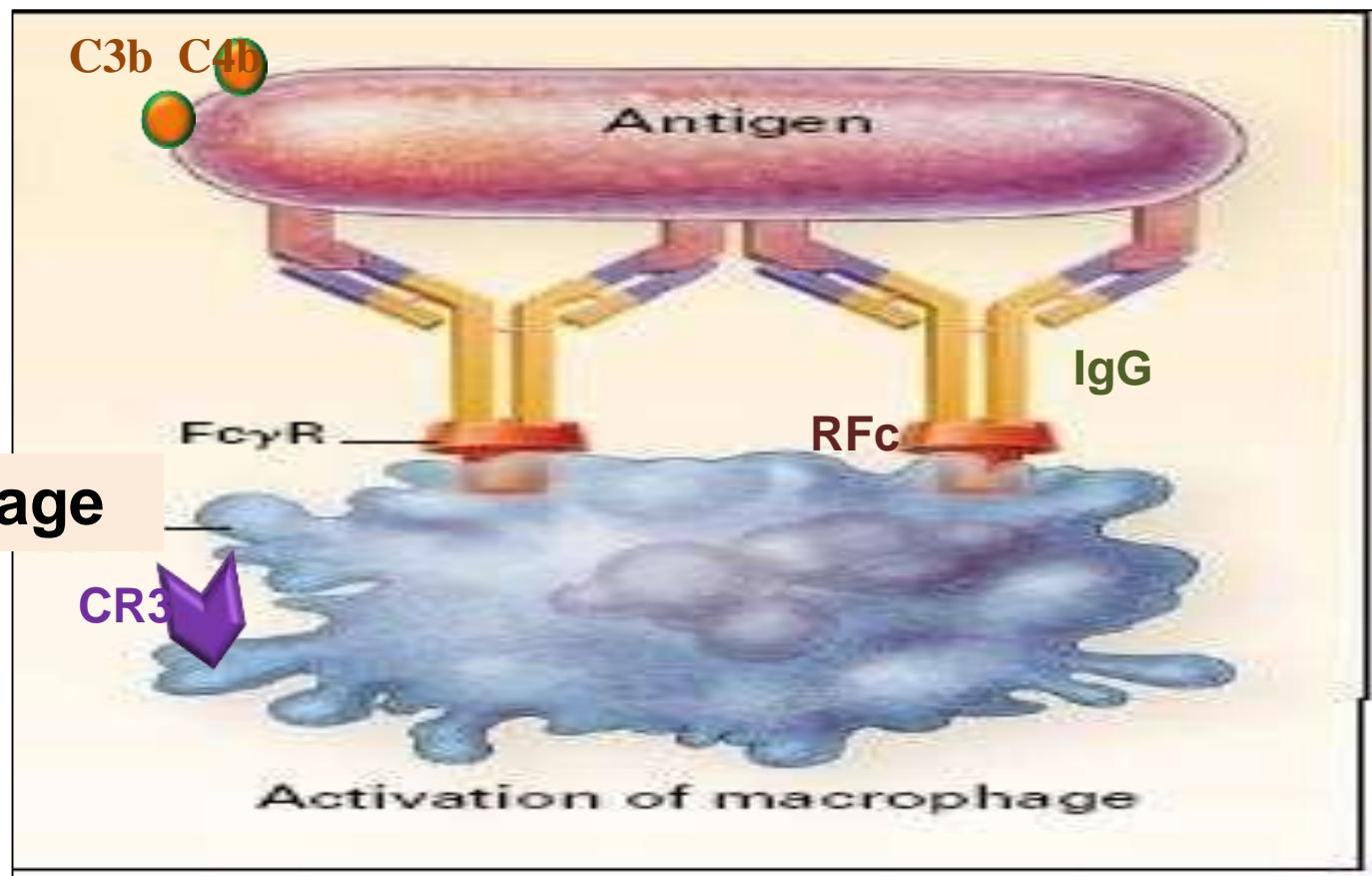
- Les peptides issus de la dégradation de l'Ag sont présentés aux LT par les molécules du CMH.

# Cytotoxicité Cellulaire Complément Dépendante (CDC)

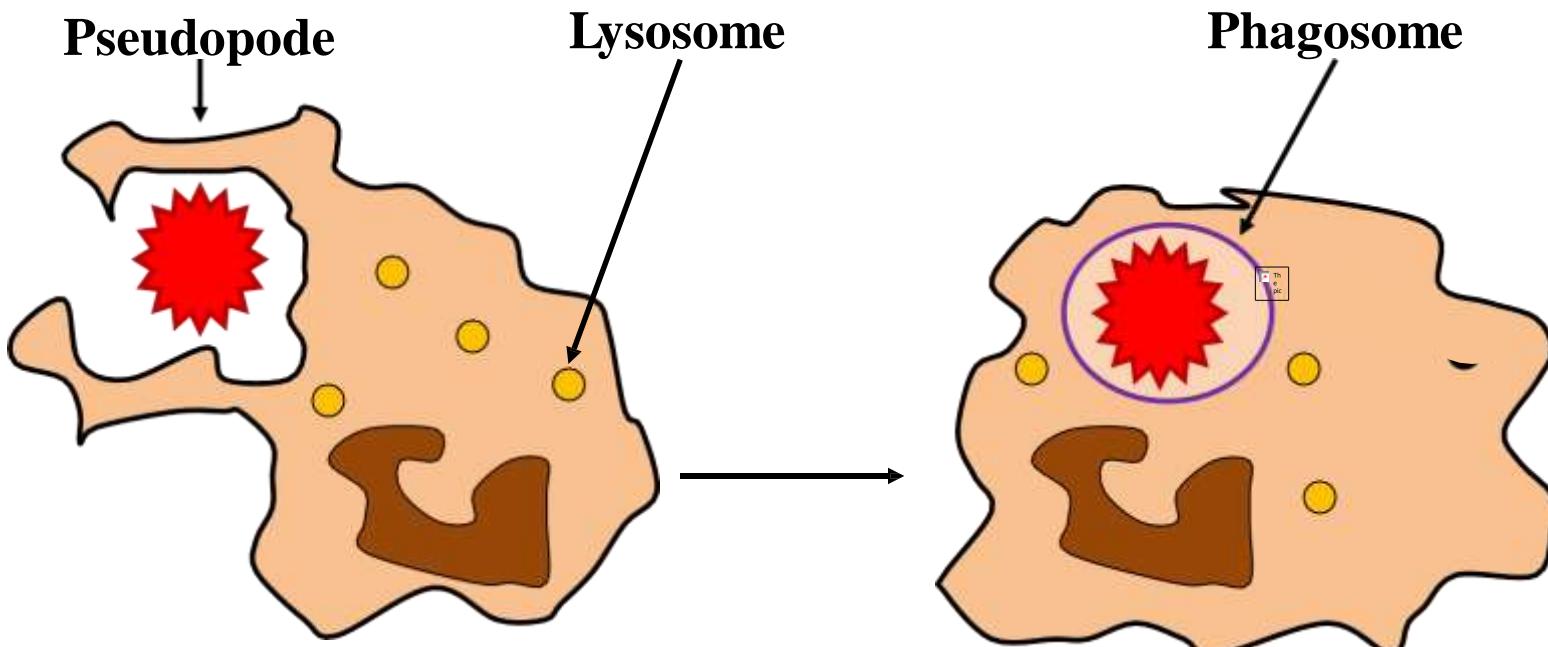


# Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante (ADCC)

Facilitation de la phagocytose via le RFc des Ig



# Etapes de la phagocytose



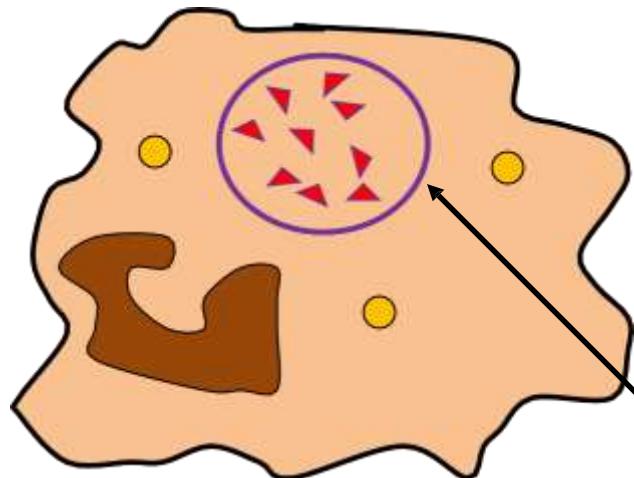
Étape 1

Formation de pseudopodes

Étape 2

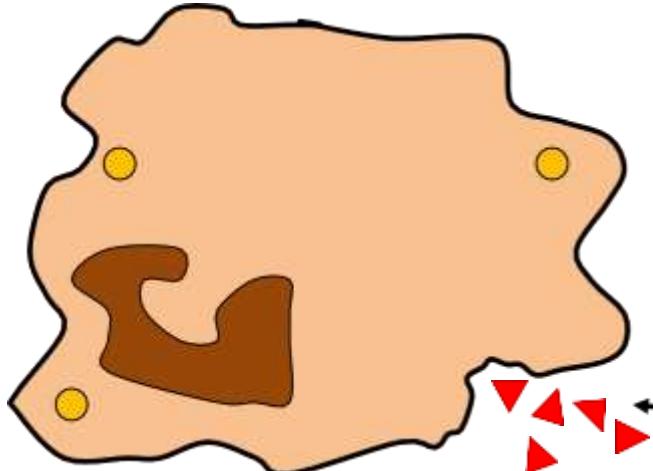
Formation d'un phagosome puis  
d'un phagolysosome.

# Etapes de la phagocytose



## Étape 3

Le microorganisme est détruit par les enzymes hydrolytiques apportées par les lysosomes.



## Étape 4

Les débris cellulaires sont libérés par exocytose.

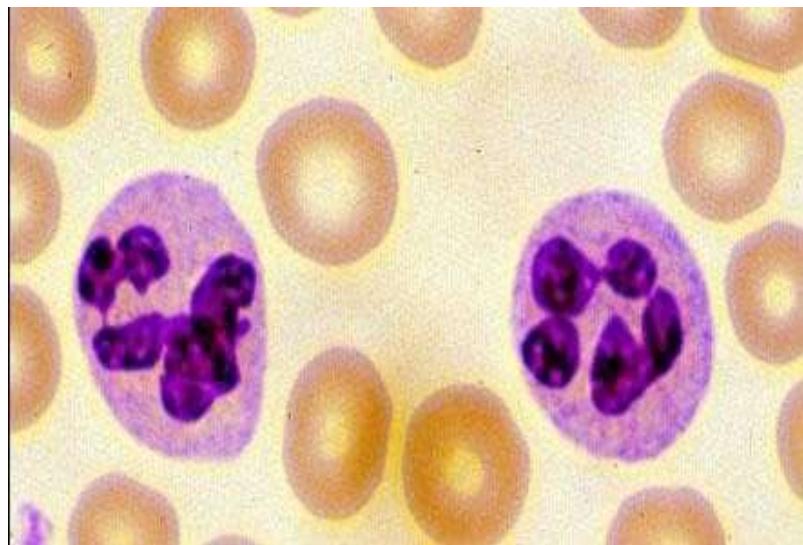
## **B- Le polynucléaire neutrophile (PNN)**

## B- Le polynucléaire neutrophile (PNN)

- 1) Les polynucléaires **neutrophiles** (**PNN**) sont les leucocytes les plus nombreux du sang.
- 2) Leur numération étant comprise entre 4000 et 10 000 par  $\mu\text{l}$ .
- 1) En réponse aux infections, la production des neutrophiles à partir de la moelle osseuse augmente rapidement et leur nombre peut atteindre 20 000 par  $\mu\text{l}$  du sang.

## B- Le polynucléaire neutrophile (PNN)

- durée de vie courte en dehors de la MO (  $\frac{1}{2}$  vie 4 – 10h) et 4j dans les tissus
- 60 – 70% des leucocytes sanguins
- Cytoplasme abondant et basophile
- Noyau segmenté



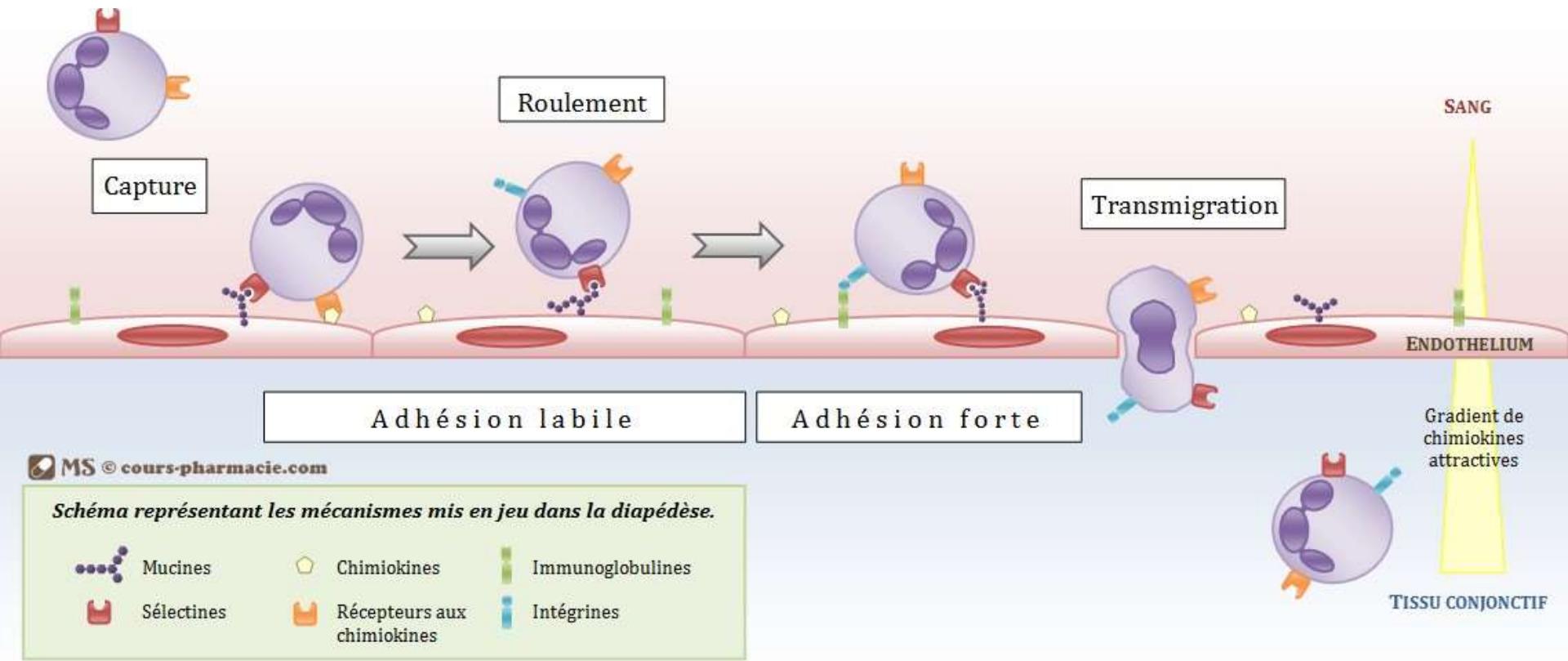
- Cellules de fin de lignée, matures, non proliférantes
- Granules : Enzymes : **Myélopéroxydase, Collagénaes, Elastase, lysozyme, radicaux oxygénés...**

# Marqueurs membranaires

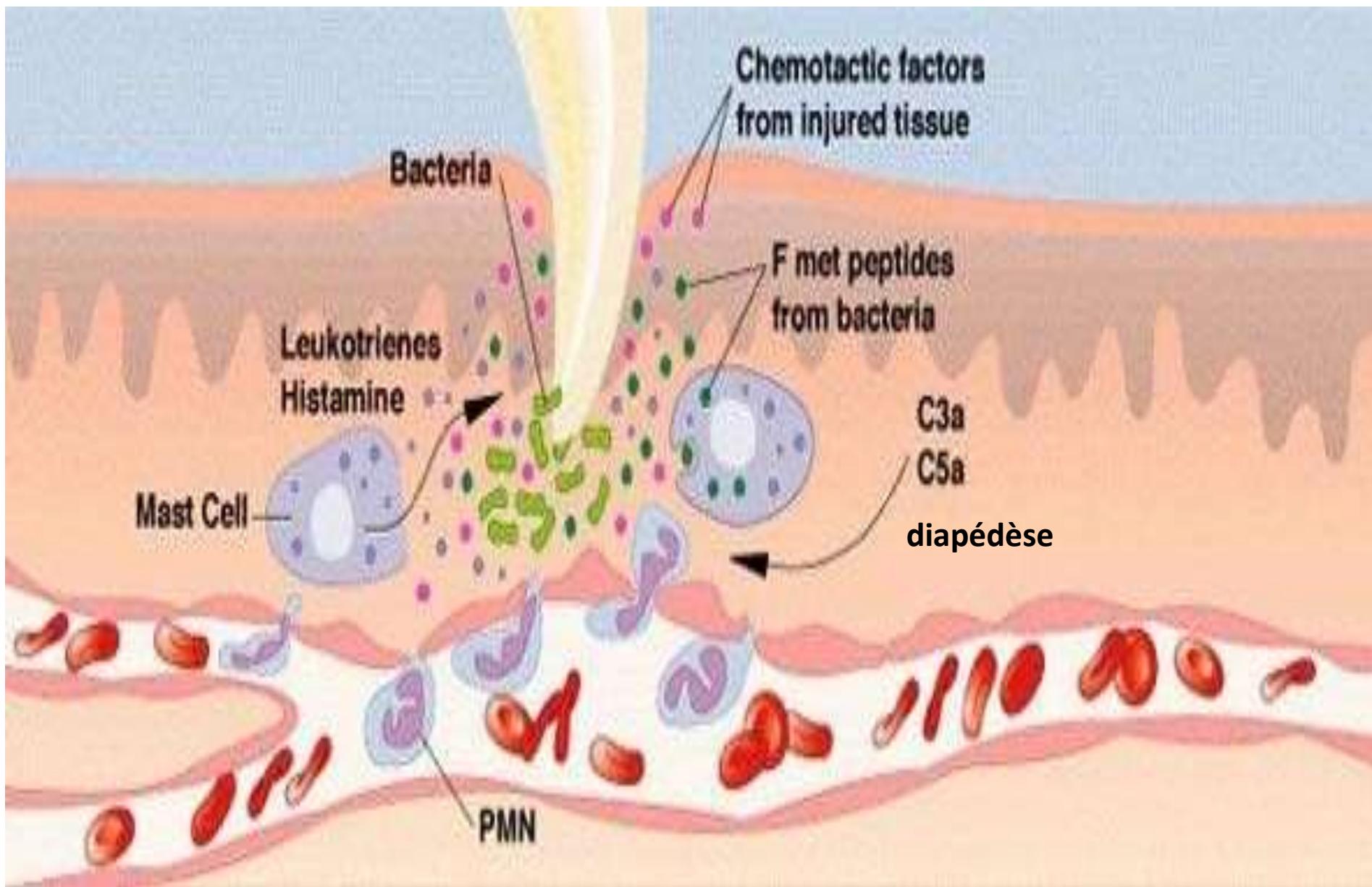
- Récepteurs pour les cytokines (IL-8)
- Récepteurs pour Fc $\gamma$  I,II et III
- TLR
- Récepteurs pour C3b, C5a
- Molécules du CMH classe I.

# ❖ circulante du sang → tissus.

Chimiotactisme + mobilité + adhésion + diapédèse + phagocytose + bactéricidie.



# MIGRATION DES PNN

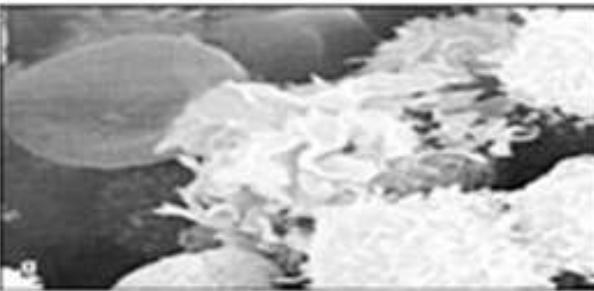
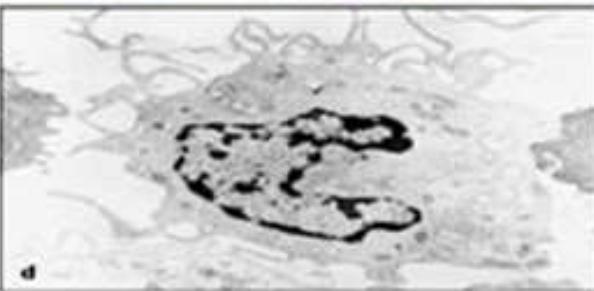
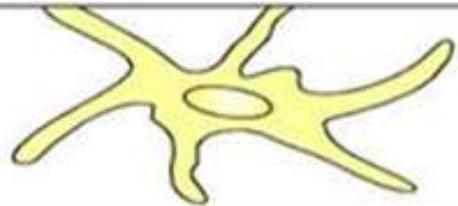


# Fonctions

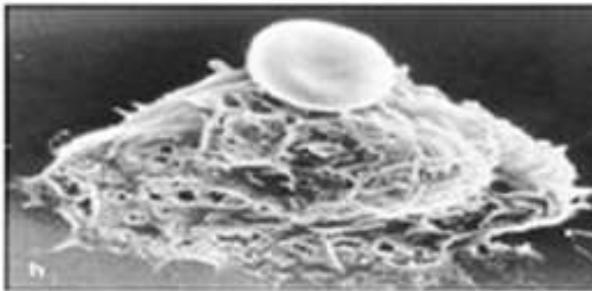
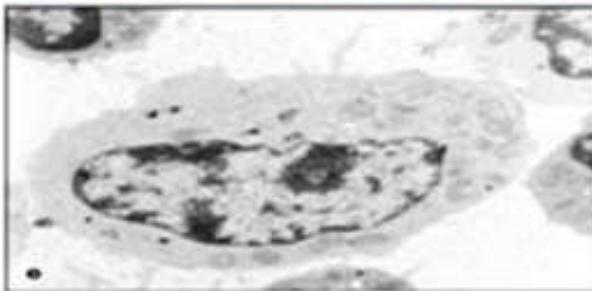
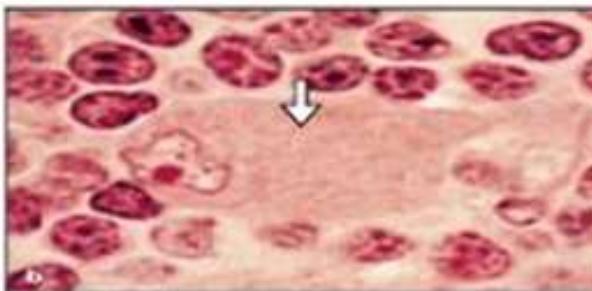
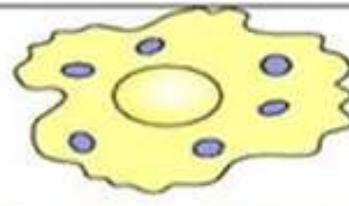
- ✓ Phagocytose et bactéricidie des bactéries pyogènes
- ✓ Clearance des CI (complexe humain: complexe antigène-anticorp) via le RFcγ ou R-C3b
- ✓ intervient dans la réaction inflammatoire  
( 1<sup>er</sup> cellule qui intervient dans les réponse inflammatoire)

# Les cellules présentatrices d'antigènes

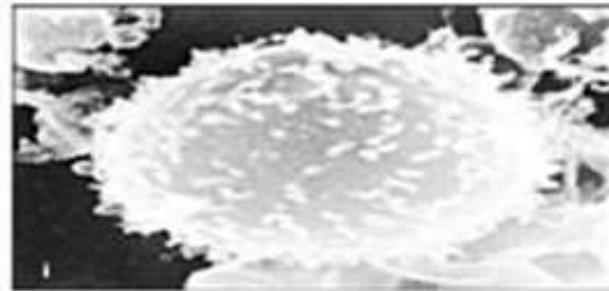
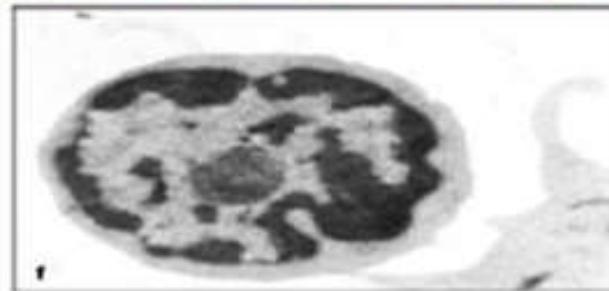
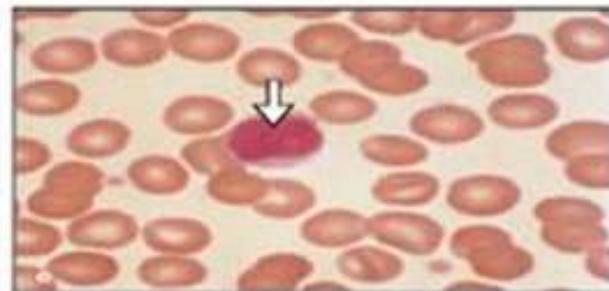
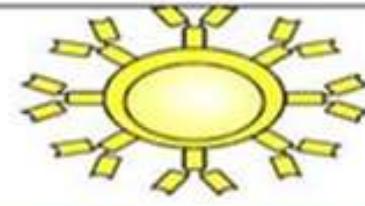
Cellule DENDRITIQUE



MACROPHAGE



LYMPHOCYTE B

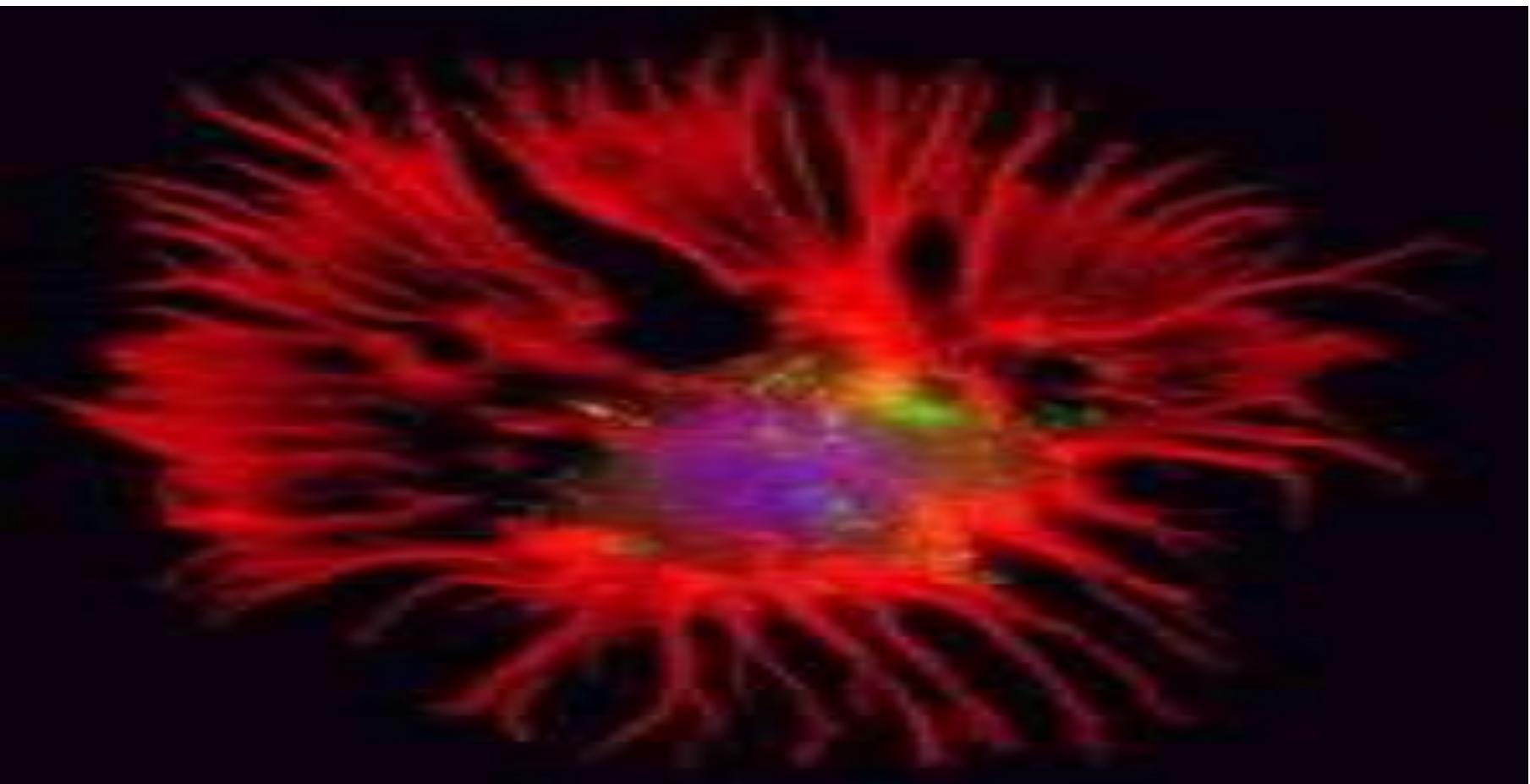


# Caractéristiques des CPA

- La CPA doit présenter les caractéristiques indispensables à l'activation des LT :
  - récepteurs de surface pour la capture de l'Ag
  - dégradation de l'Ag en peptides
  - molécules HLA I et II
  - Molécules d'adhérence et de co-stimulation

# C- Les cellules dendritiques

- **CPA professionnelles.**
- Seules CPA capables de stimuler les LT naïfs. Car elles expriment, de manière constitutive, une forte densité de **molécules de classe II** du CMH et de molécules de costimulation.



# Ontogénie

Les CD prennent naissance dans la MO:

- A partir d'un précurseur **myéloïde: CD myéloïde ou CD1,**
- A partir d'un précurseur **lymphoïde** commun aux LT,LB et aux cellules NK : **CD plasmocytoïde ou CD2.**

# Distribution des cellules dendritiques

## 1- CD du sang

- 1 - 2 % des cellules mononucléées du sang. Population non homogène :
- précurseurs des cellules dendritiques (**MO vers tissus**)
- des cellules différenciées ( tissus vers les organes lymphoïdes secondaires )

## **2 - CD des épithéliums**

La cellule de **Langerhans** ( LC) = CD de l 'épiderme.

3 - 8 % des cellules épidermiques

Granules de Birbeck :

- spécifiques des cellules de Langerhans
- disparaissent lors de la maturation

## **3 - CD des tissus non lymphoïdes**

Exception pour les tissus non lymphoïdes: très faible quantité de CD. (cornée centrale, parenchyme cérébral ).

« **CD interstitielles** »  1% de l 'ensemble des cellules.

## **4- CD dans les canaux lymphatiques afférents**

### **« Cellules voilées »**

les CD ont un aspect voilé lorsqu'elles migrent vers Les organes lymphoïdes II pour se localiser au niveau des zones T dépendantes.

## **5- CD des organes lymphoïdes**

### **«Cellules interdigitées »**

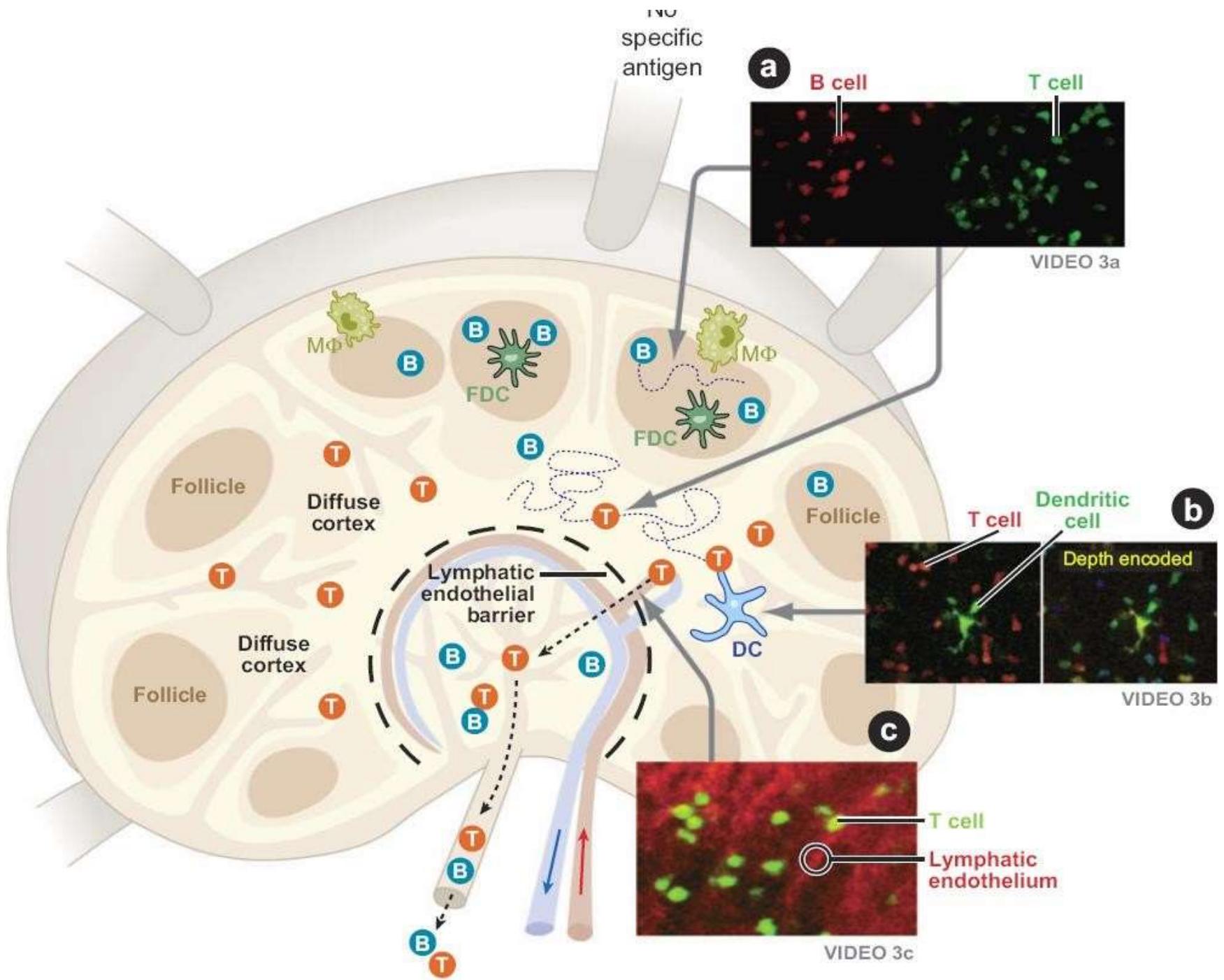
0,5- 2% des cellules des organes lymphoïdes .

**A - le thymus :** Dans la médullaire et la jonction cortico –médullaire. Elles jouent un rôle dans la sélection négative au cours de la différentiation T.

**B - la rate :** manchon péri- artériolaire de la pulpe blanche.

**C - les ganglions lymphatiques:** paracortex. dans follicules: CDF

**D - MALT :** Zone Sous- épithéliale  
Zone interfolliculaire



# Molécules de surface

- Recepteurs pour la capture

- antigénique

- Toll like recepteurs ,

- Fc $\square$ R (CD32, CD64)

- Molécules de processing antigénique

- Cathepsine , DC-LAMP

Molécules de présentation antigénique

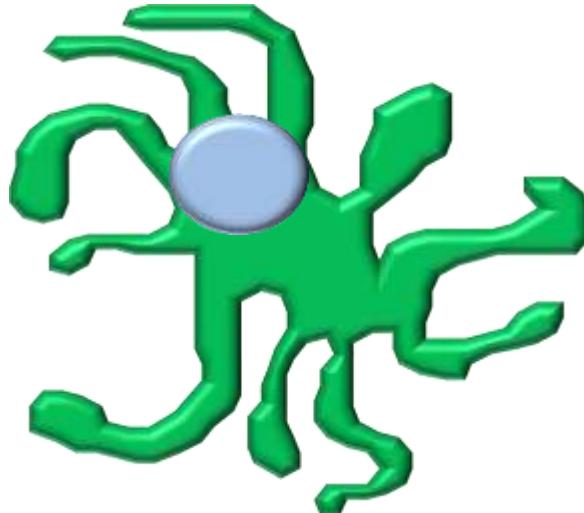
CMHI, CMHII

## Adhésion et costimulation

CD50, CD54/ICAM-1,3

CD58/LFA-3

CD80, CD86/B7-1, B7-2



## Migration :

CD 11a, b, c

CD49d, E cadhérines

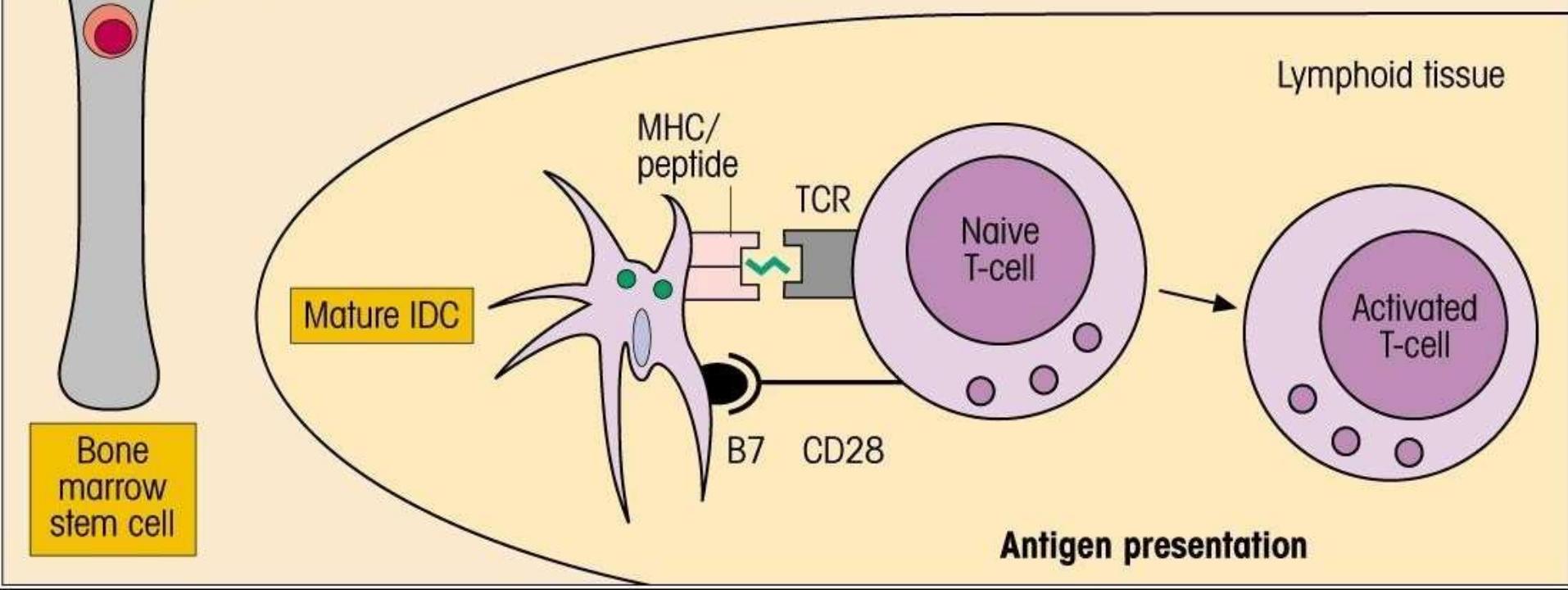
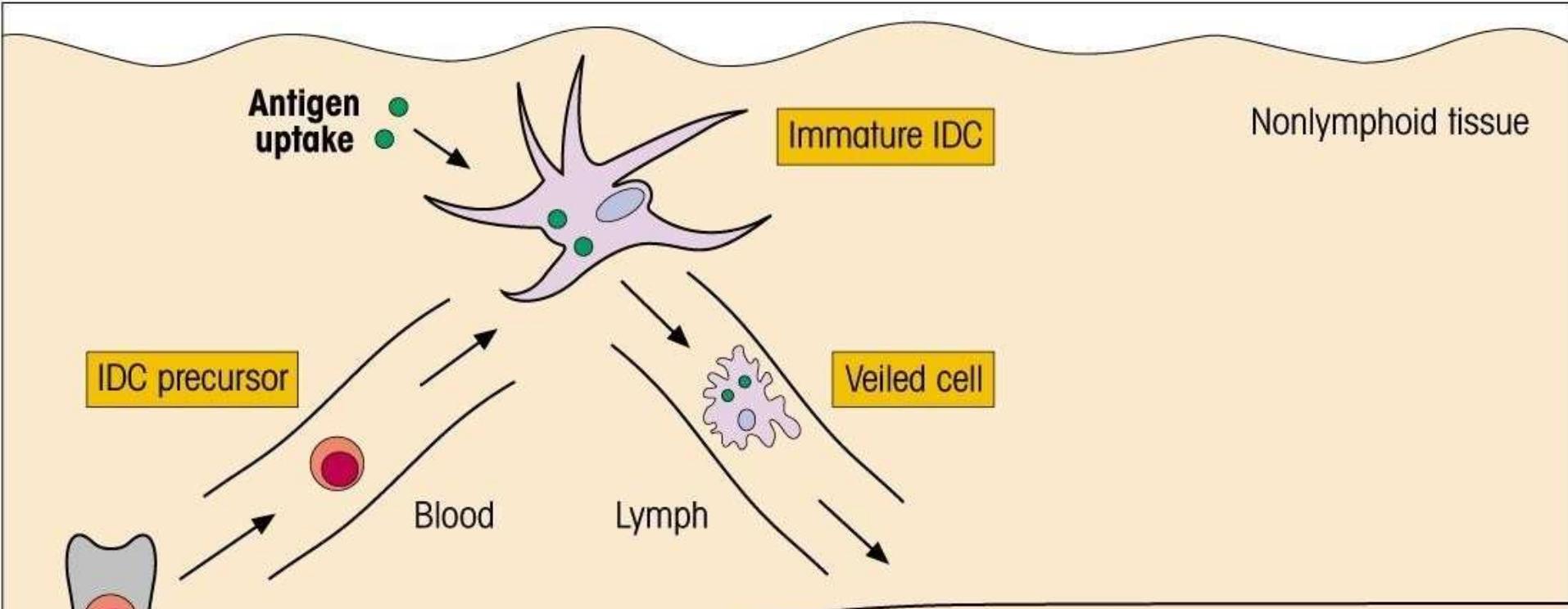
CCR1,5,6,7

# Fonction des cellules dendritiques (1)

- Les CD sont les CPA professionnelles. Elles présentent l'Ag aux cellules lymphoïdes immunocompétentes (LT, LB).
- Les CD exercent aussi un rôle fondamental dans la tolérance centrale et périphérique des LT.
- Les CD peuvent aussi stimuler les LB naïfs et mémoires.

# Fonction des cellules dendritiques (2)

- Les fonctions de **capture antigénique** et de **présentation antigénique** sont séparées dans le temps et dans l'espace.
- Les **CD immatures** dans les tissus sont spécialisées dans la **capture antigénique** et **l'apprêtémentation** .
- Les **CD matures** dans les zones T des OLII sont spécialisées dans **la présentation** de complexes CMH-Peptide aux LT.



# Présentation de l'antigène

- Les LT reconnaissent l'Ag sous forme de peptides
- étape de dégradation de l'Ag : **Processing ou apprêtement.**
- Il existe 2 voies de présentation :
  - **La voie des Ag d'origine exogène: HLAII, LTCD4**
  - **La voie des Ag d'origine endogène: HLAI, LTCD8**

# Les deux voies d'apprêtement et de présentation de l'Ag

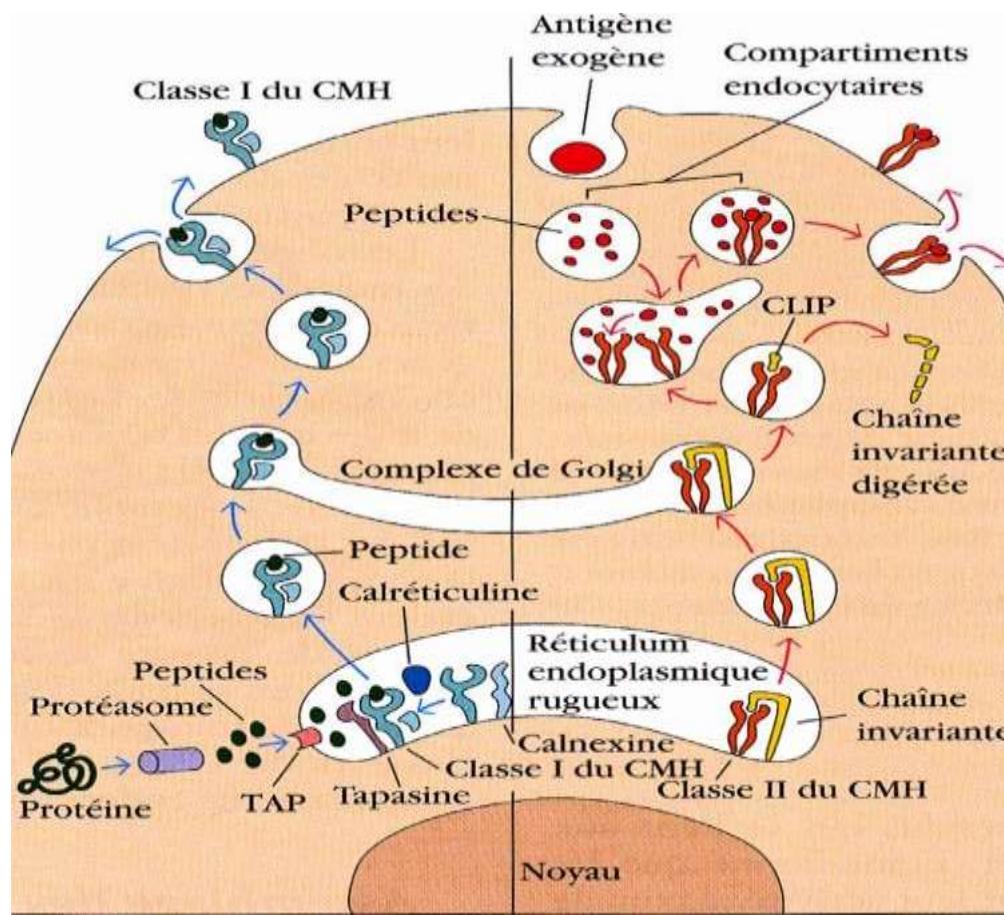
1

- Ag d'origine **endogène** (issus de pathogènes intracellulaires ou de cellules tumorales ou protéines ratées)
- apprêtés par le **protéasome**
- présentés par le **CMH classe I aux LT CD8**

2

Ag d'origine **exogène** (issus de pathogènes extracellulaires)

- apprêtés par les **hydrolases**
- **endo-et lysosomales**
- présentés par le **CMH**
- **classe II aux LT CD4**

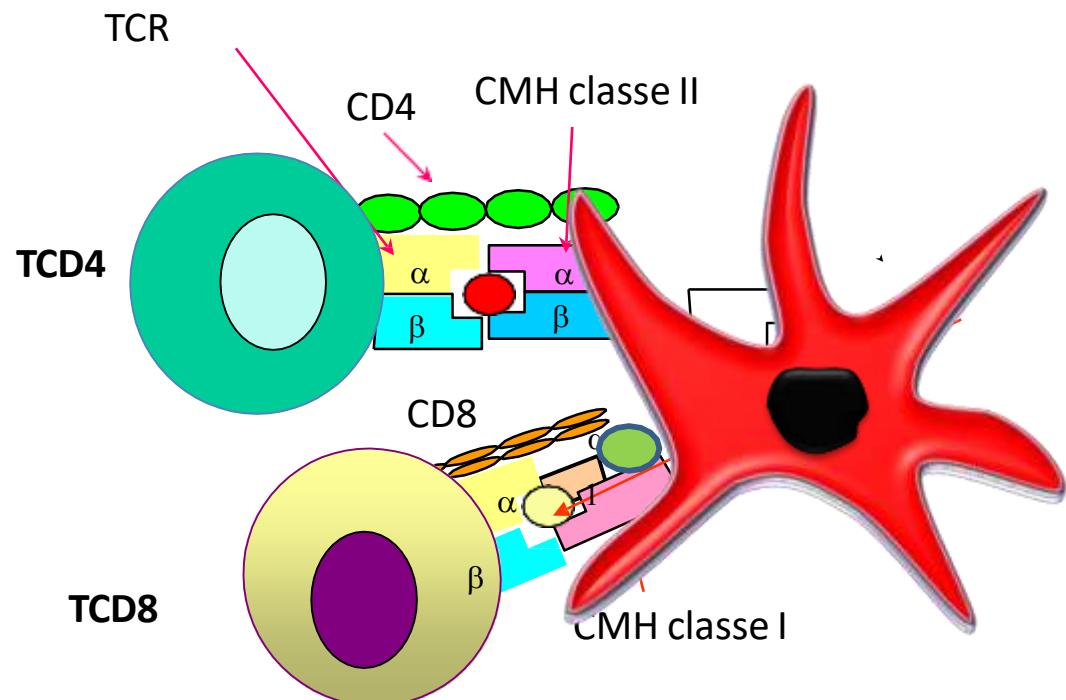


# RECONNAISSANCE / ACTIVATION DES



Reconnaît le peptide présenté par les molécules du CMH II

Reconnaît le peptide présenté par les molécules du CMH I



# **D- Les Lymphocytes Natural Killers (NK)**

# Introduction

## n

- 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.
- l'activité cytotoxique pour des cibles cellulaires s'exerce directement
  - sans spécificité,**
  - sans sensibilisation préalable par un antigène.**
- Les cellules NK = **3ème type de lymphocytes.**

# Différentiation et maturation

- Précurseur médullaire commun aux LT et LB
- N'expriment pas le récepteur spécifique de l'Ag des LT(TCR/CD3), ni l'Ig membranaire des LB (BCR).
- Différentiation dans la MO.
- Les cellules NK passent dans le sang périphérique (10 à 15 % des lymphocytes sanguins).

# Morphologie

Grands lymphocytes contenant des granules riches en perforines et granzymes, libérées lors de la phase effectrice de la cytotoxicité

## Phénotype

Les cellules NK constituent une population hétérogène. Sur la base de l'expression différentielle des marqueurs **CD56** et **CD16**, on peut distinguer phénotypiquement deux sous- populations:

**CD56-/CD16+ (+ dans le sang)**

**CD56 +/CD16- (+ dans les OLII)**

**Les cellules CD16:** forte capacité cytotoxique, sécrètent peu de cytokines.

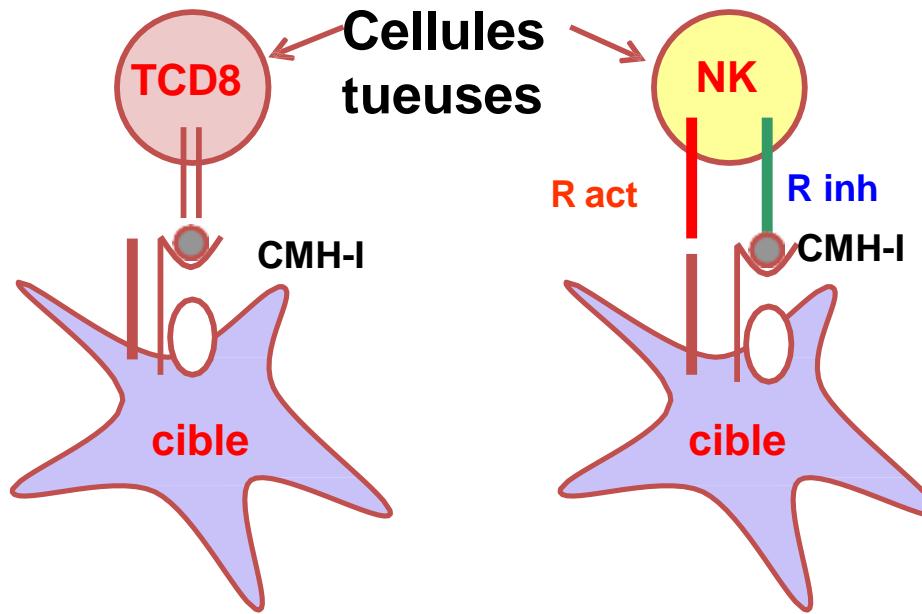
**Les cellules CD56** ont une importante capacité de synthèse de cytokines mais sont faiblement cytotoxiques.

# Rôles des molécules HLA classe I dans la régulation de la cytotoxicité des cellules NK

Cela implique la présence de récepteurs à la surface des cellules NK, les KIR (*killer inhibitory receptors*) qui reconnaissent les molécules HLA de classe I ce qui induit un signal inhibiteur de la cytotoxicité.

La destruction des cellules cibles implique une balance entre des signaux activateurs (KAR, *killer activating receptors*) et des signaux inhibiteurs (KIR, *killer inhibitory receptors*),

NB: **HLA** : *Human Leukocyte Antigen*

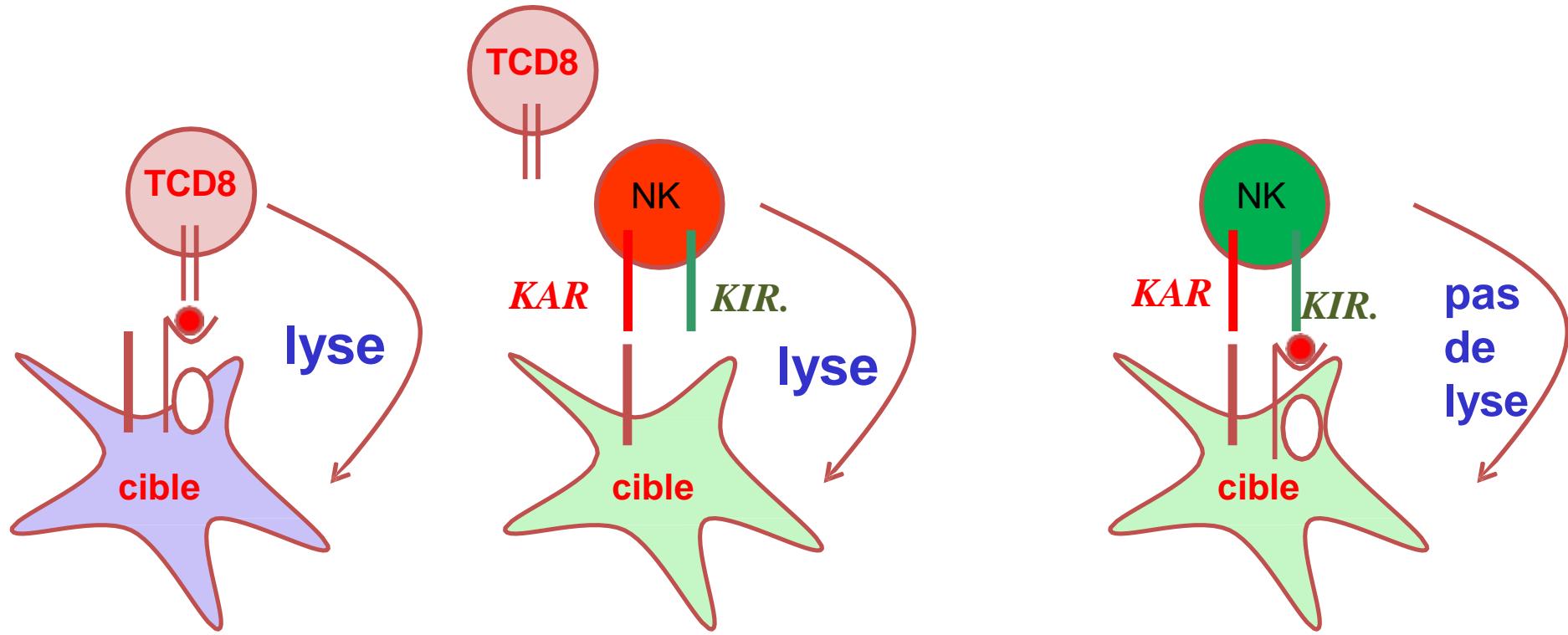


**Reconnaissance de la cible non restreinte au CMH-I**

**La perte d'expression du CMH-I est reconnue par les NK**

- La réponse cytotoxique par les T CD8 est CMH-I restreinte.
- Les cellules tumorales / infectées peuvent diminuer l'expression du CMH-I pour éviter d'être reconnues par les TCD8 cytotoxiques.

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



NK = stratégie complémentaire aux TCD8 cytotoxiques pour lutter contre les cellules du non-soi ou soi altéré

# Récepteurs des cellules NK

## Les récepteurs NK inhibiteurs: KIR inhibiteurs

- : Ce sont les Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) ligands des molécules HLA-I
- Récepteur CD94/NKG2A: ligands des molécules HLA-E

## Les récepteurs NK activateurs: Les KAR activateurs

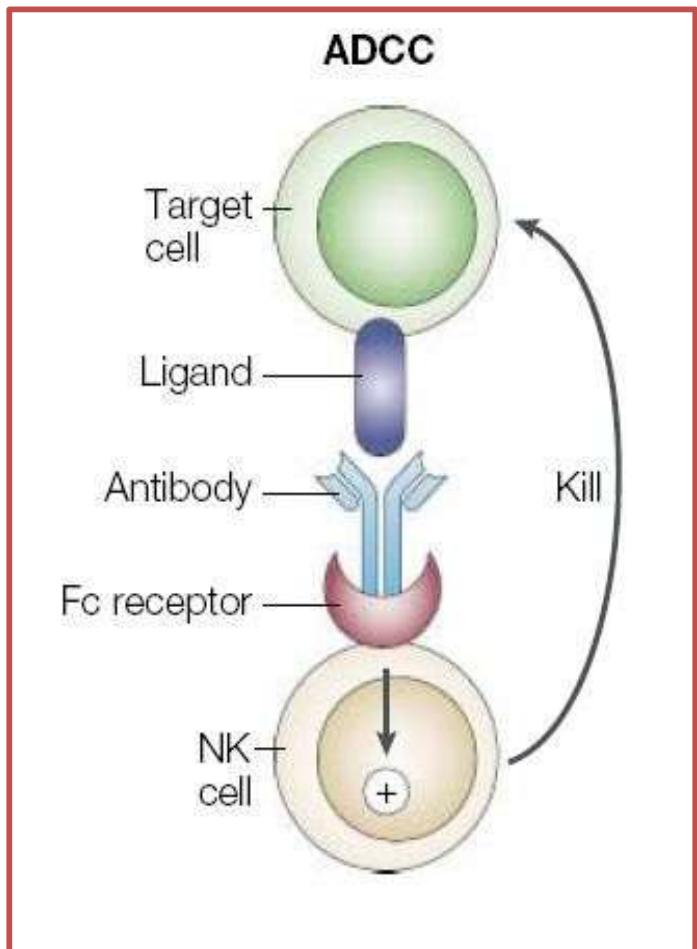
- Récepteur CD94/NKG2C
- Récepteur NKG2D

## Les récepteurs de la cytotoxicité naturelle (NCR) :

NKp30, NKp44 et NKp46: ligands viraux

# Mécanismes de cytotoxicité des NK (1)

## A- La cytotoxicité cellulaire dépendante de la présence d'anticorps : ADCC



- La cible est reconnue par Ac
- Complexe cellule cible / Ac reconnu par le Fc $\gamma$ R-III (CD16)
- Déclenchement de la lyse dégranulation

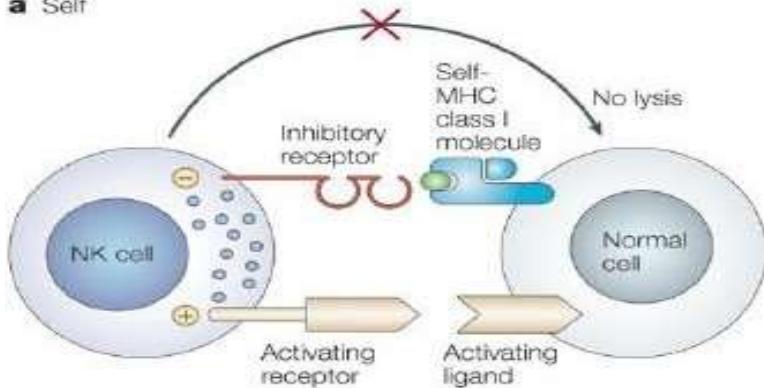
# Mécanismes de cytotoxicité des NK (2)

## B- La cytotoxicité naturelle :

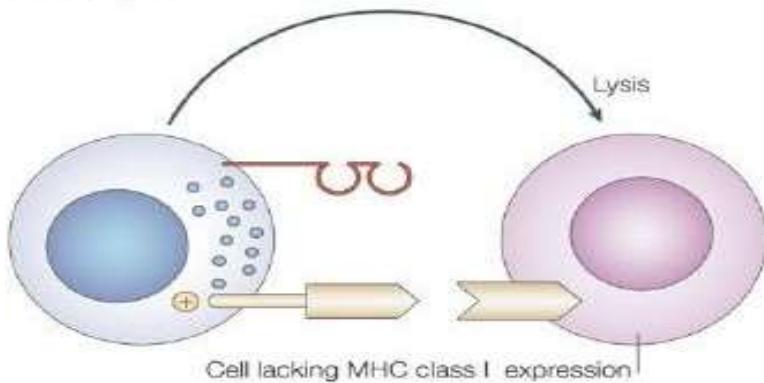
À la différence de l'ADCC, elle s'exerce en l'absence d'Ac. Elle fait intervenir des récepteurs activateurs de la cytotoxicité naturelle.

Les modes d'engagement de l'ADCC et de la cytotoxicité naturelle sont différents mais conduisent à l'apoptose des cellules cibles (mort cellulaire avec fragmentation du noyau et condensation cytoplasmique), par un mécanisme effecteur commun impliquant l'exocytose des granules riches en **perforines et granzymes**.

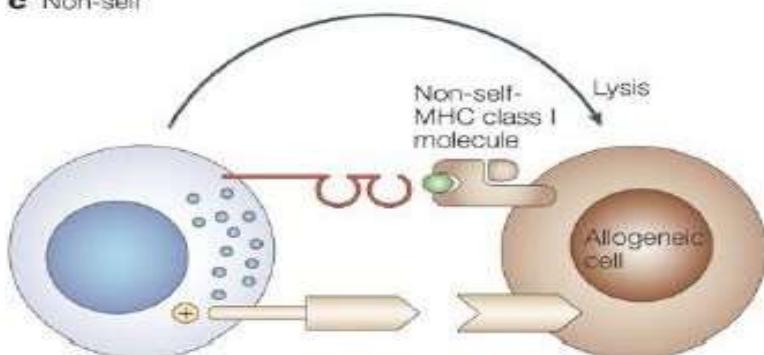
a Self



b Missing self



c Non-self



Une cellule du soi est **protégée** de la lyse NK car le signal inhibiteur (CMH-I) l'emporte toujours sur l'activateur !

Une cellule « suspecte » (qui n'exprime pas de CMH-I) est lysée car aucun signal inhibiteur ne vient contrebalancer l'activateur

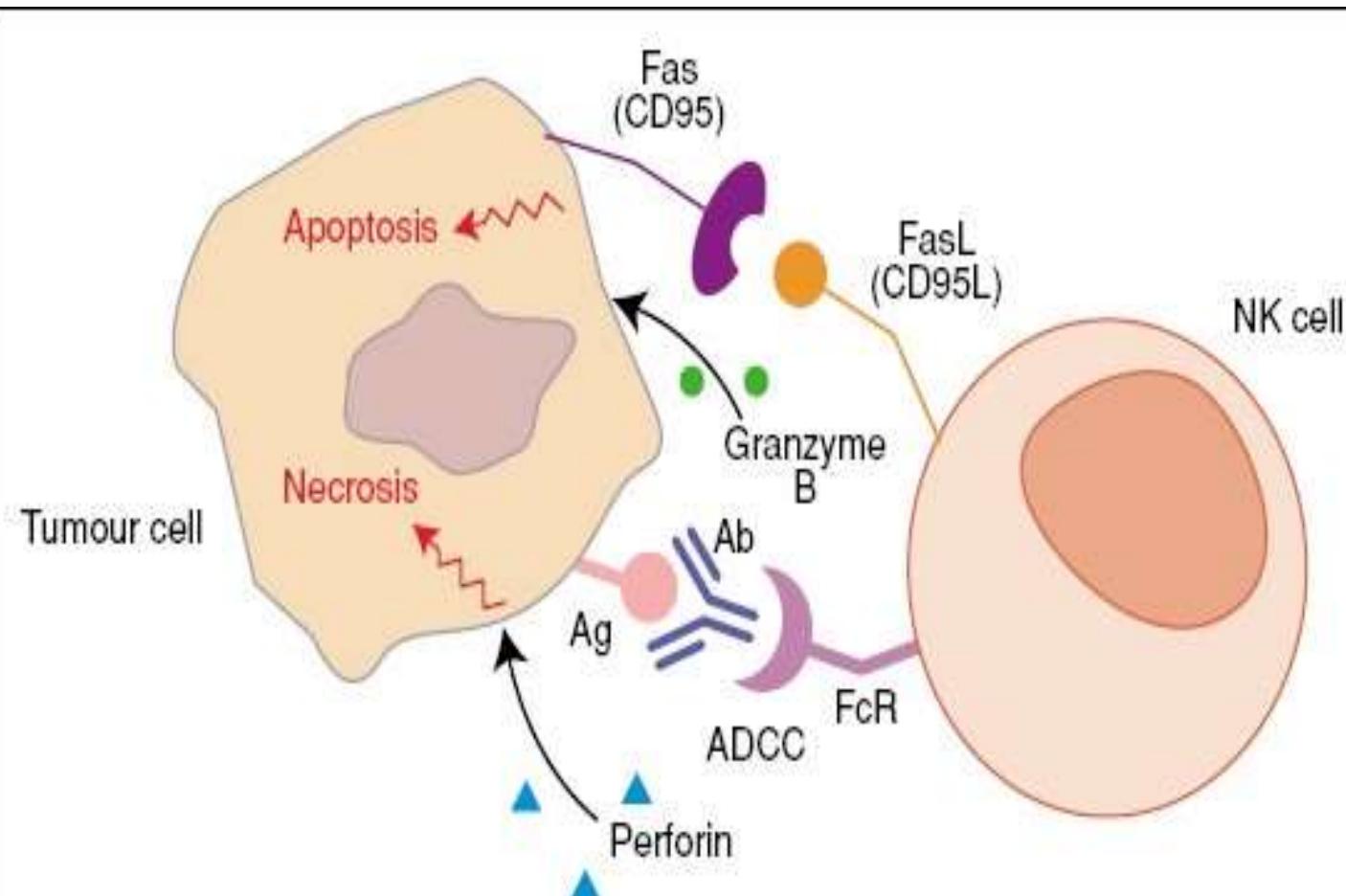
Une cellule allogénique est lysée car le CMH-I du non-soi ne déclenche pas de signal inhibiteur

# Mécanismes de cytotoxicité des NK (3)

## C- La cytotoxicité via la voie Fas /Fas-ligand :

Fait intervenir le couple **Fas ligand** sur les cellules NK et **Fas** à la surface de la cible. Cette voie conduit à l'apoptose de façon indépendante de l'exocytose des granules intracytoplasmiques.

# Les voies de la cytotoxicité des cellules NK



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

# Autres fonctions des cellules NK

Les cellules NK interviennent également dans la coopération cellulaire par la production de cytokines de type TH1 (IFN $\gamma$ ) et de type TH2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13).

Elles produisent également des cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , et des chémokines IL-8.

La cellule NK n'est donc pas seulement un "tueur" du système immunitaire, mais une cellule potentiellement capable par sa production de cytokines d'orienter la réponse immunitaire adaptative.

# *E-Mastocytes*

## Mastocytes :

- Les mastocytes et les polynucléaires basophiles possèdent une origine commune à partir des cellules souches hématopoïétiques,
- Les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins (*tissu conjonctif et muqueuses*).

# Marqueurs membranaires

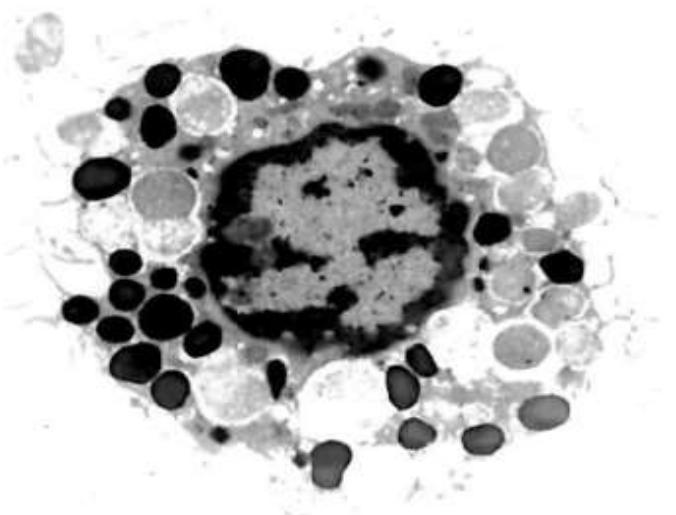
La membrane plasmique des mastocytes porte des récepteurs pour:

- les PAMPs,
- le C3b, les C3a, C4a et C5a,
- le fragment Fc $\gamma$  des IgG et le fragment Fc $\epsilon$  des IgE (faible affinité)

ce qui leur permet d'initier et d'amplifier la réaction inflammatoire.

# Fonction

- Ils contiennent de nombreux granules riches en médiateurs de l'inflammation (histamine).
- L'activation des mastocytes entraîne la dégranulation (photo du bas). Ils sécrètent aussi beaucoup de **cytokines** et de **chimiokines** ce qui leur permet d'initier et d'amplifier la réaction inflammatoire.

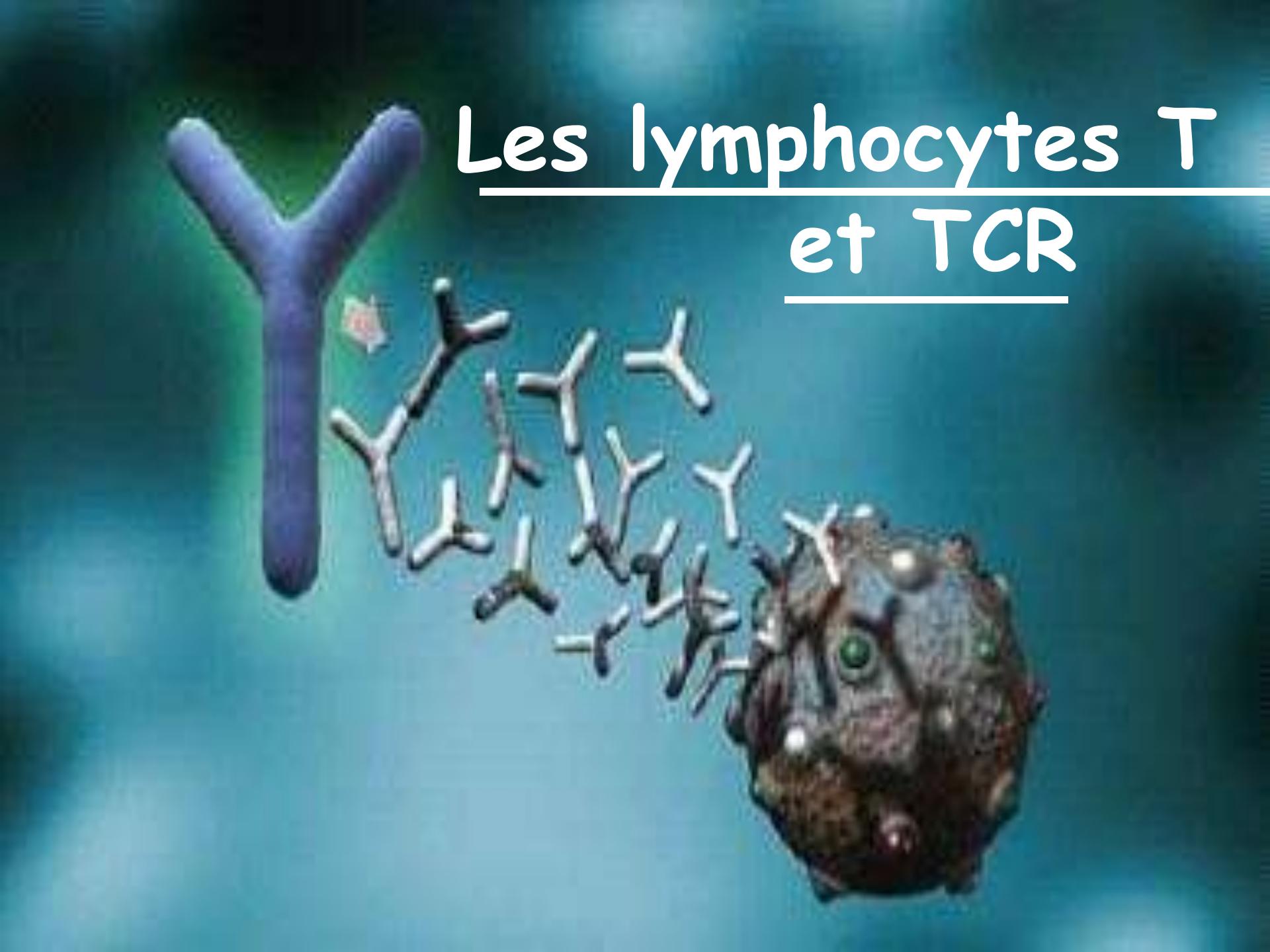


# Fonction

- Ce sont en fait des *Veilleurs* de l'organisme (cellules sentinelles)
- Grâce à une multitude de récepteurs de surface (PRRs), la dégranulation des vésicules mastocytaires libère des médiateurs chimiques (histamine **cytokines** et de **chimiokines**) 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<sub>C</sub> CD8<sup>+</sup> et des cellules NK pour une action antivirale).

## Cellules de l'immunité spécifique ou adaptative:

- a. Lymphocytes T
- b. Lymphocytes B



# Les lymphocytes T

## et TCR

# Plan

- Introduction
- Ontogenèse des cellules T
- Phénotype des lymphocytes T
- Complexe TCR
- Activation des lymphocytes T
- Fonction des lymphocytes T
- Sous-populations des lymphocytes T

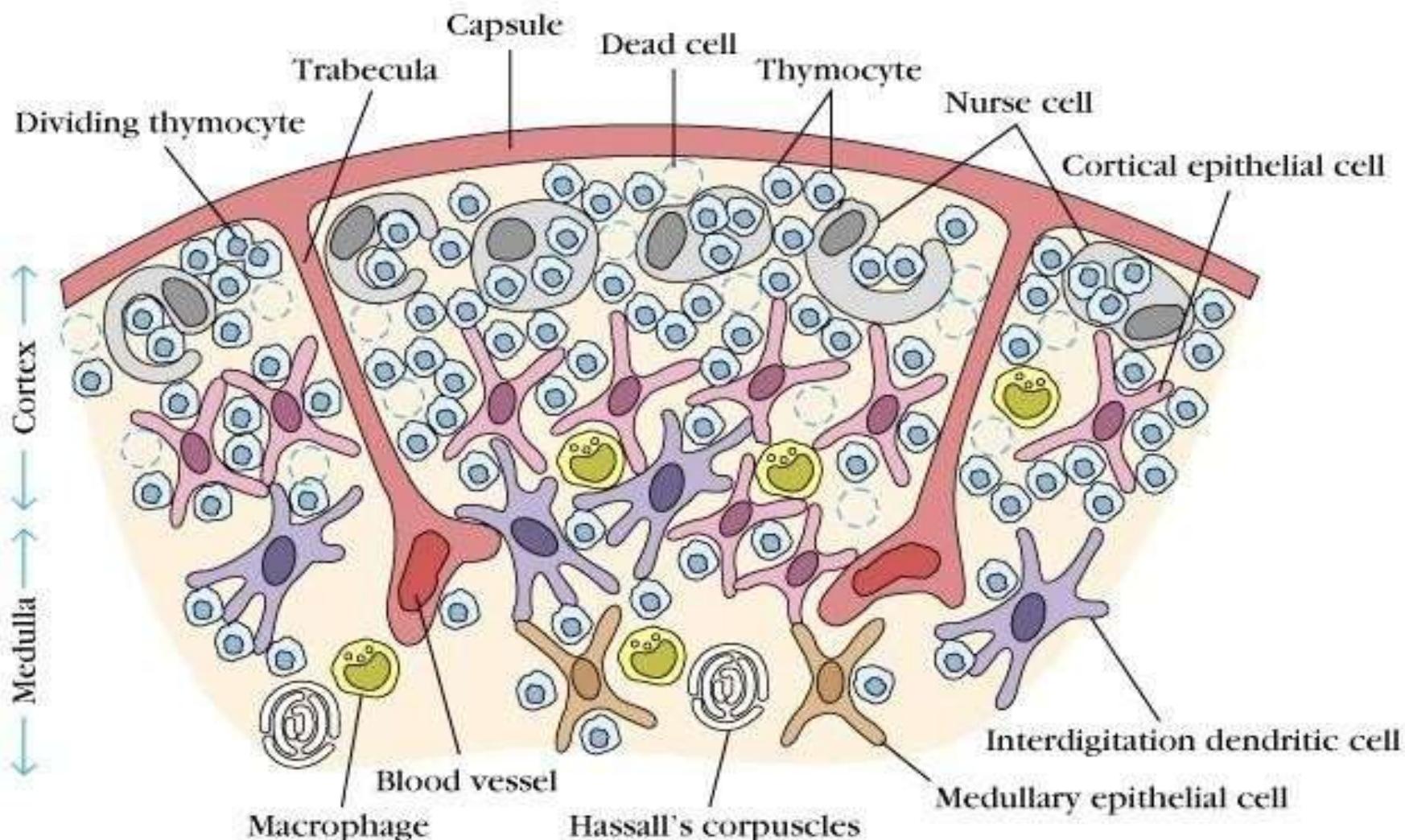
# Introduction

- Les lymphocytes T (LT) sont des **cellules mononucléées** d'origine **lymphoïde**.
- La lymphopoïèse T se déroule dans le thymus.
- Les LT sont le support de l'**immunité cellulaire adaptative**.
- Ils expriment des **marqueurs de surface spécifiques** les distinguant des LB.
- Ils reconnaissent l'**Ag** dans le cadre d'une **présentation** par les **CPA** et en association avec les molécules du **CMH**.
- Ils comportent différentes **sous populations**

# Introduction

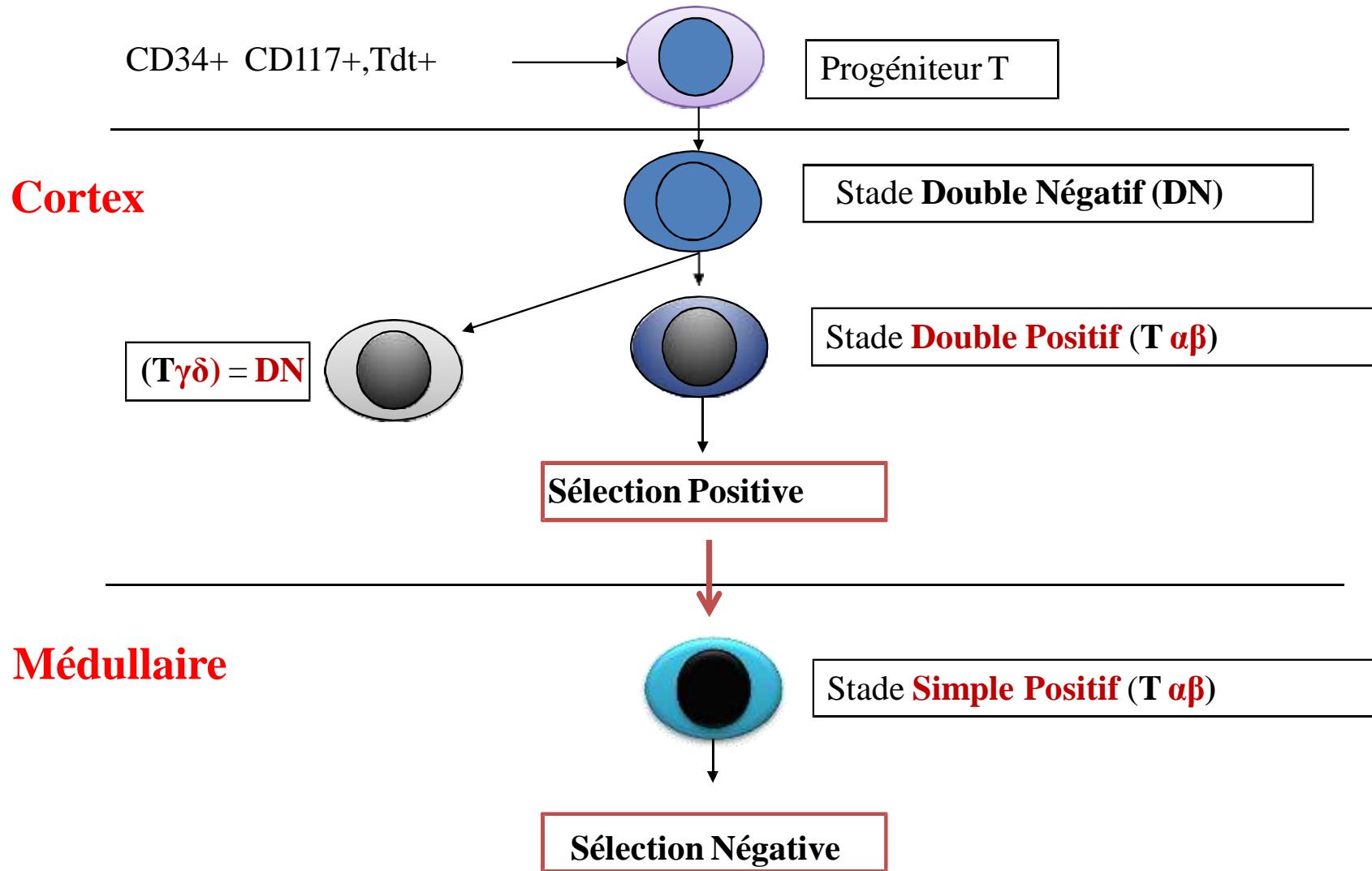
- Les étapes de la sélection intra-thymique permettent la génération du répertoire T.
- Les lymphocytes matures sont éduqués à reconnaître le soi et le **tolérer** et reconnaître le non soi et le **rejeter**
- Ils quittent le thymus pour aller se localiser dans les **organes lymphoïdes secondaires au niveau des aires T dépendantes**.
- Ils y accèdent par **voie sanguine**.
- Ces LT, récemment générés, en attente d'une éventuelle rencontre avec l'Ag sont appelés **LT naïfs**.

# Ontogenèse des cellules T

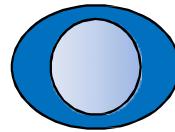


Organisation cellulaire du thymus

# Stades de différenciation des lymphocytes T



**Cortex**



95%

TCR  $\alpha\beta^+$  / CD3+

CD4+, CD8+



# Stades de différenciation des lymphocytes T

Les lymphocytes T à TCR ( $\gamma\delta$ ) sont doubles négatifs (CD4- CD8-), expriment les NK Récepteurs quittent le thymus pour les muqueuses

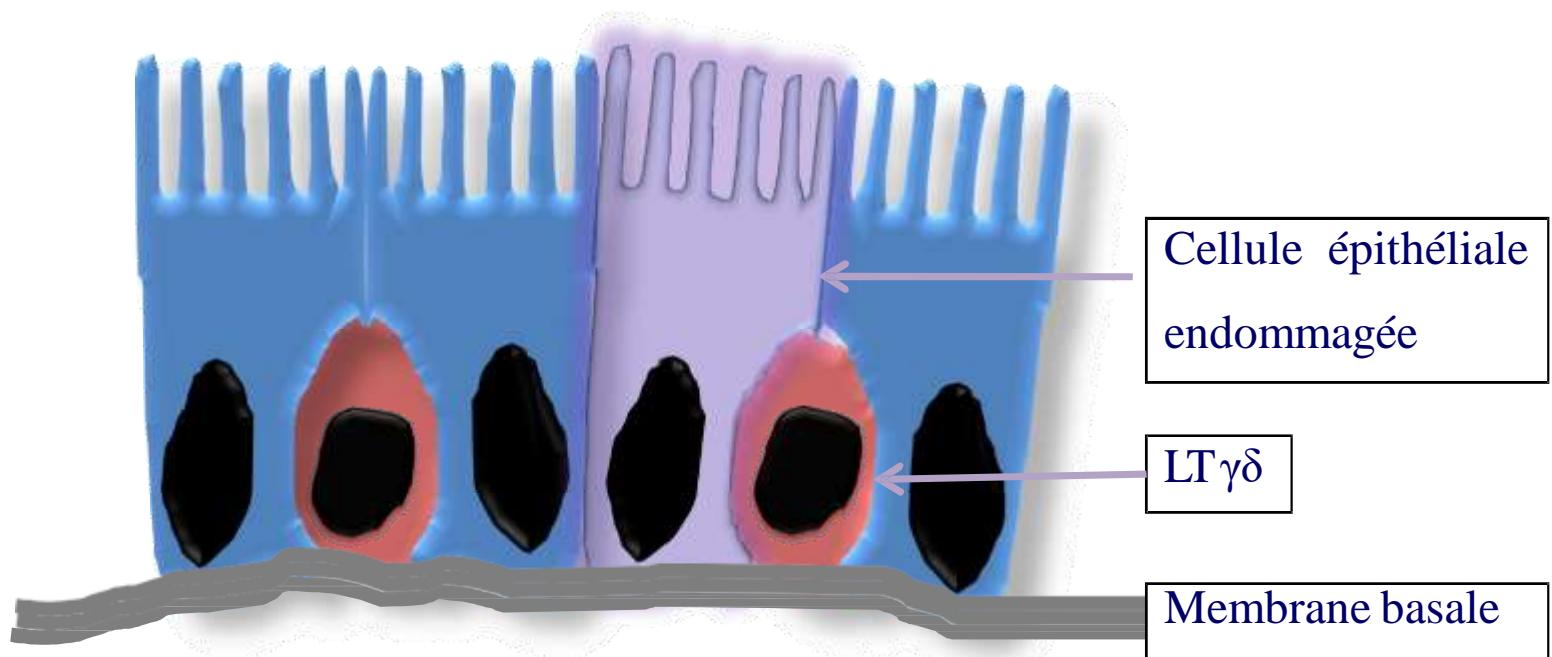


Lymphocytes intra épithéliaux (IEL)



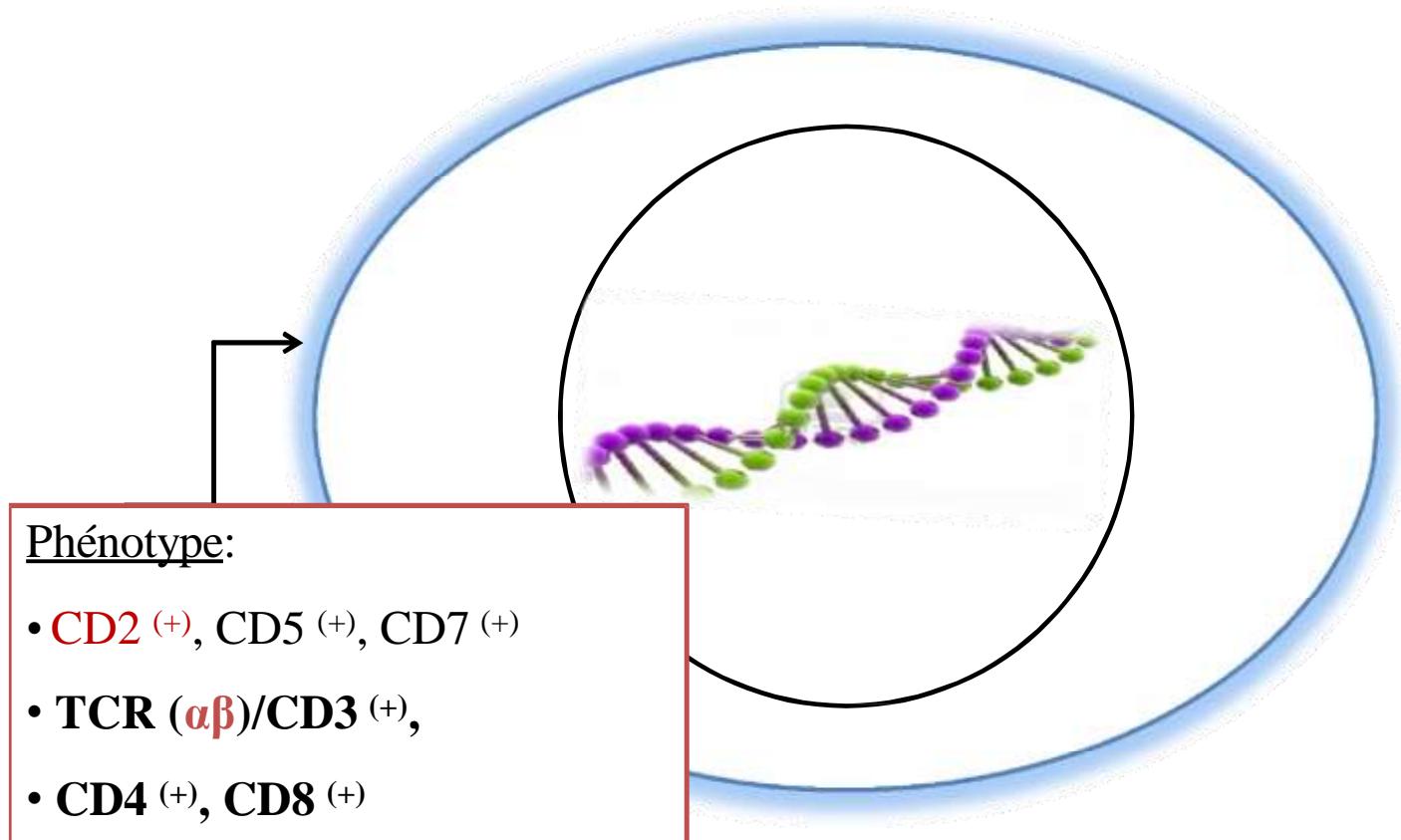
Immunité des muqueuses

- Les IEL disséminés entre les cellules épithéliales sont capables de détecter les signaux de stress exprimés par les cellules infectées ou siège de lésions,
- Ils contribuent à l'élimination des cellules endommagées



## Thymocytes doubles positifs à TCR $\alpha\beta$

**95%**

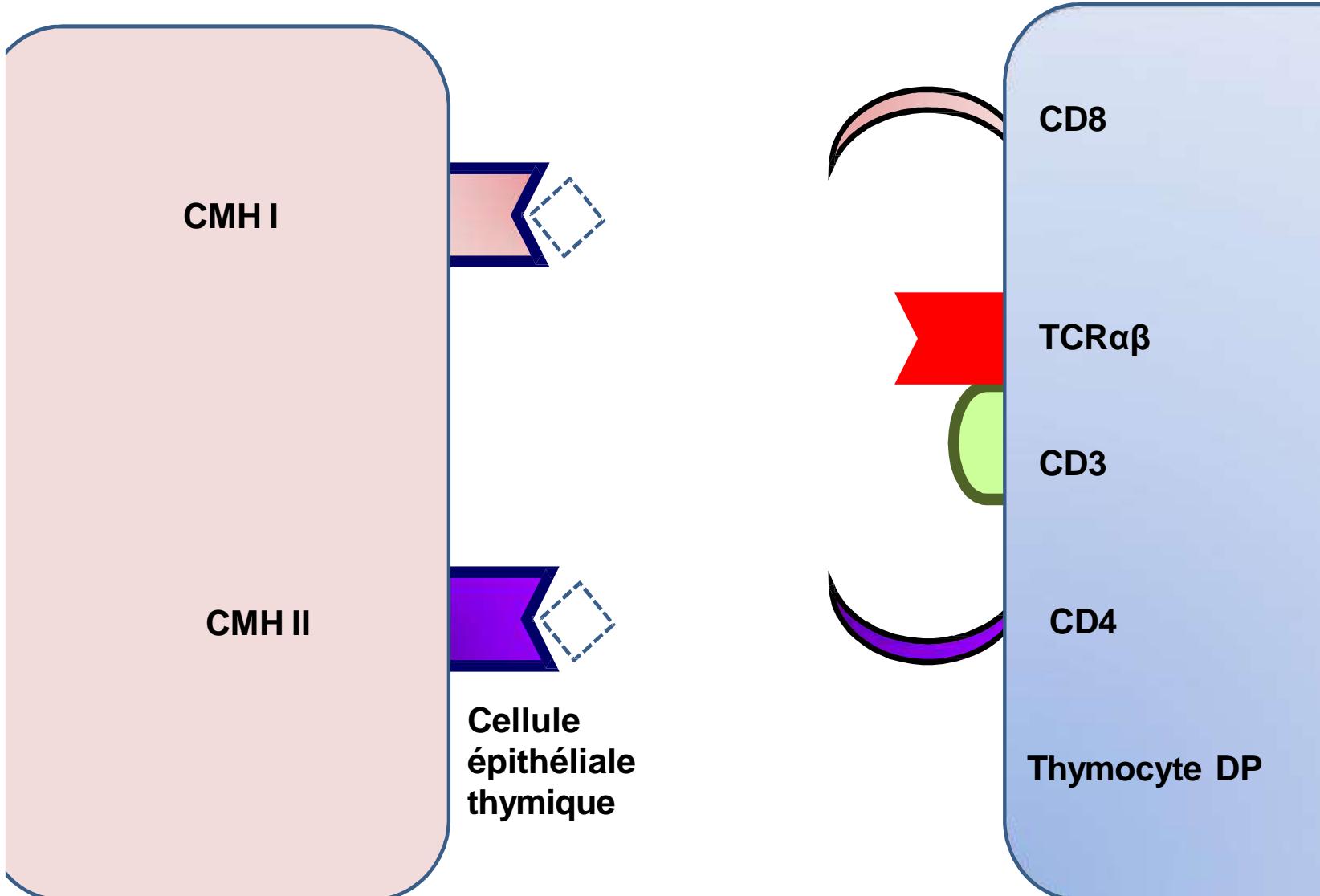


### Phénotype:

- CD2<sup>(+)</sup>, CD5<sup>(+)</sup>, CD7<sup>(+)</sup>
- TCR ( $\alpha\beta$ )/CD3<sup>(+)</sup>,
- CD4<sup>(+)</sup>, CD8<sup>(+)</sup>

## Sélection positive

Cortex

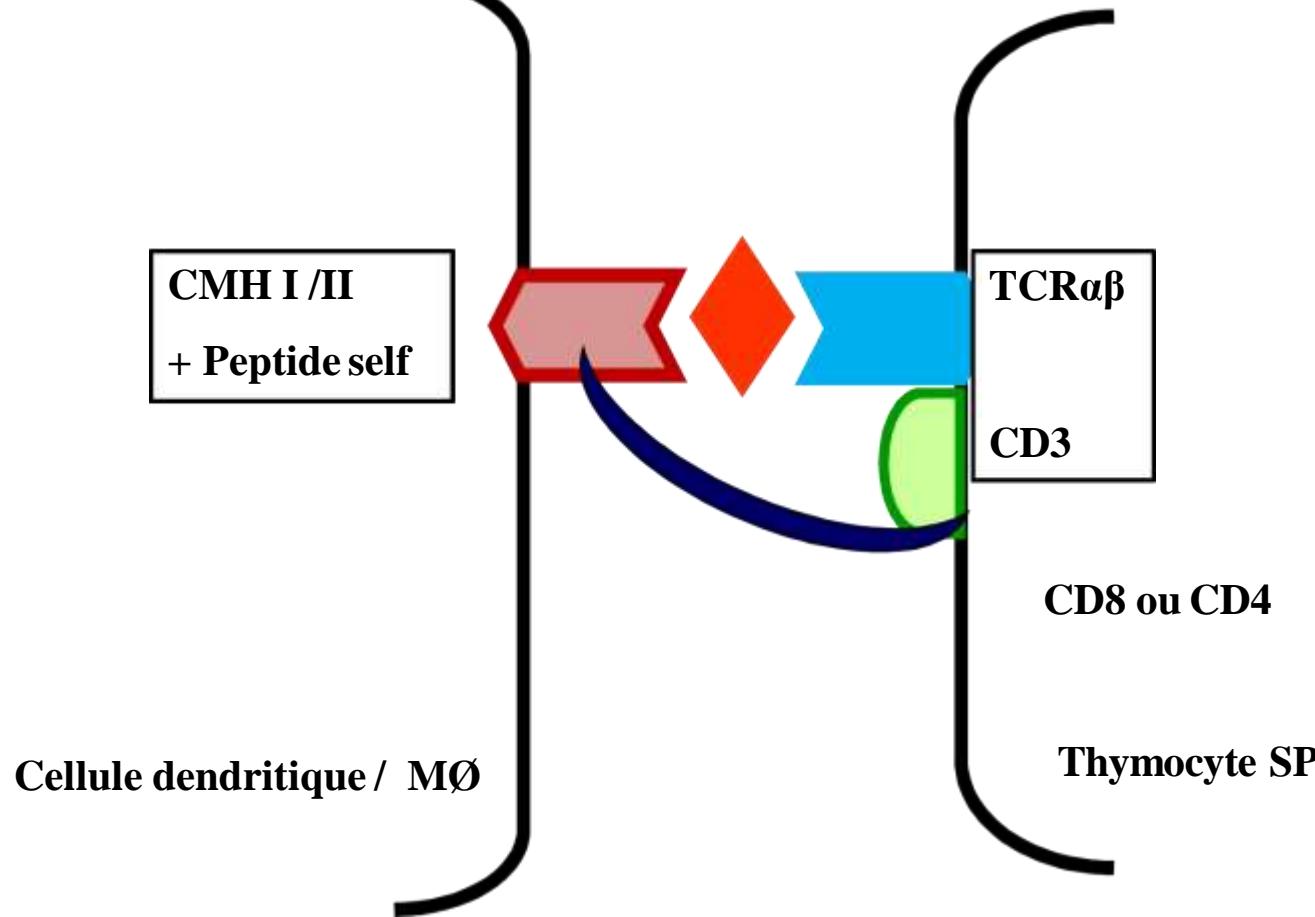


- Les thymocytes qui interagissent avec le CMH du soi avec une très forte ou une très faible affinité, sont éliminés par apoptose ou par déletion clonale.
- Seuls survivront, les thymocytes ayant interagi convenablement avec le CMH self.
- Les cellules sauvegardées seront simples positives car elles exprimeront uniquement soit le CD4 ou le CD8.
- Elles poursuivront leur maturation dans la médullaire.

- Les thymocytes **CD4<sup>+</sup>** reconnaissent des peptides immunogènes présentés en association avec les molécules du **CMH de classe II**.
- Les thymocytes **CD8<sup>+</sup>** reconnaissent des peptides immunogènes présentés en association avec les molécules du **CMH de classe I**.

## Sélection négative

Médullaire



- La sélection négative concerne les thymocytes simple positifs qui testent leur TCR (T cell receptor: récepteur spécifique des lymphocytes T) vis-à-vis des peptides endogènes (peptides du soi).
- Ces peptides leur sont présentés par les **cellules dendritiques** de la jonction cortico-médullaire.
- L'**affinité** de l'interaction détermine le devenir de ces thymocytes.
- Les LT ayant un TCR reconnaissant avec forte affinité les peptides du soi sont éliminés par apoptose.

# Les marqueurs des LT

TCR	récepteur à l'antigène
CD2, CD5, CD7	marqueurs de lignée T
CD3	transduction du signal
CD4	liaison MHC CI II
CD8	liaison MHC CI I
CD28	co-activation / B7
CD40L	co-activation / CD40
IL2R	récepteur à l'IL2
LFA1, ICAM-1	molécules d'adhésion
CD45 RA / RO	marqueur de différenciation

# Les marqueurs des LT

## B/- Marqueurs de surfaces:

### 2/Les corécepteurs CD4 et CD8:

-Le CD4: marqueur des lymphocytes T auxilliaires (T helper)

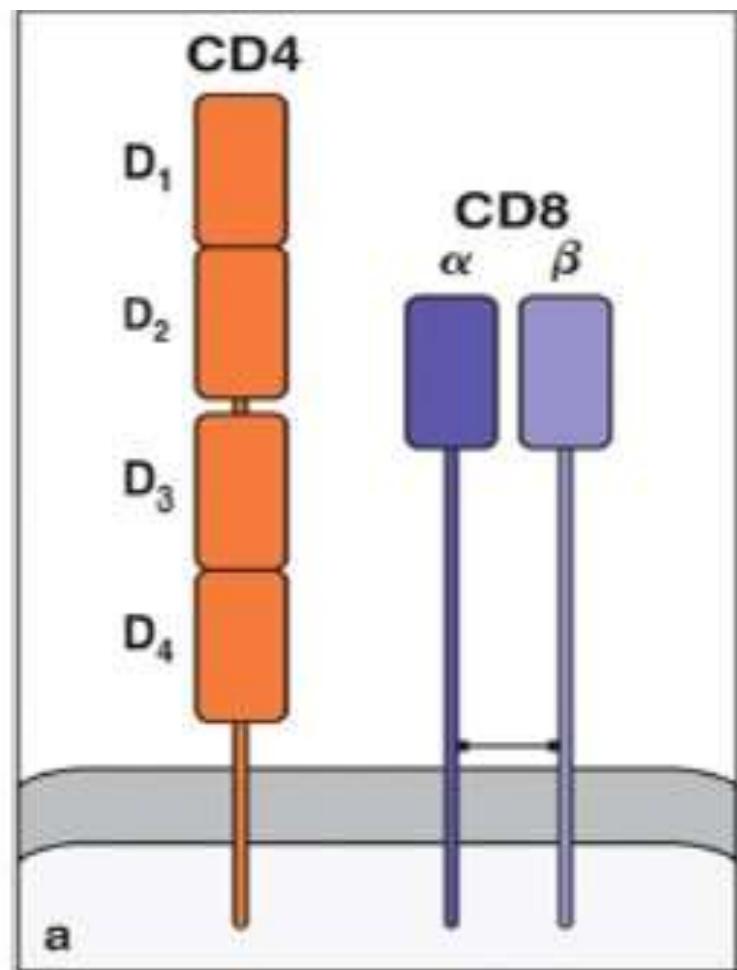
- **Structure**: glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines

- **Rôle**: Liaison spécifique au CMH de classe II

-Le CD8: marqueur des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

- **Structure**: Hétéro-dimère de glycoprotéines  $\alpha\beta$  appartenant à la superfamille des immunoglobulines

- **Rôle**: Liaison spécifique au CMH de classe I



**Les molécules CD4 et CD8 stabilisent l'interaction CMH/TCR en interagissant avec une partie faiblement polymorphe du CMH et participent à la signalisation intracellulaire en recrutant des kinases de type Ick. Ils augmentent jusqu'à 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH**

# Complexe TCR

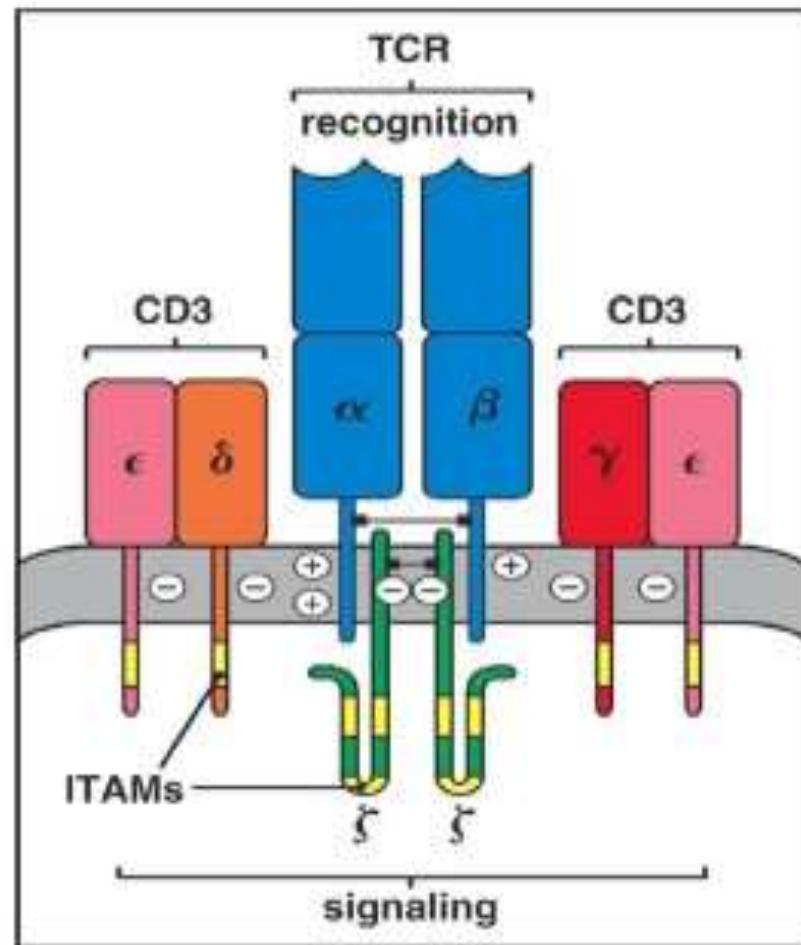
B/- Marqueurs de surfaces:

## 1/Le complexe TCR/CD3:

### a. Le Module de reconnaissance :le TCR:

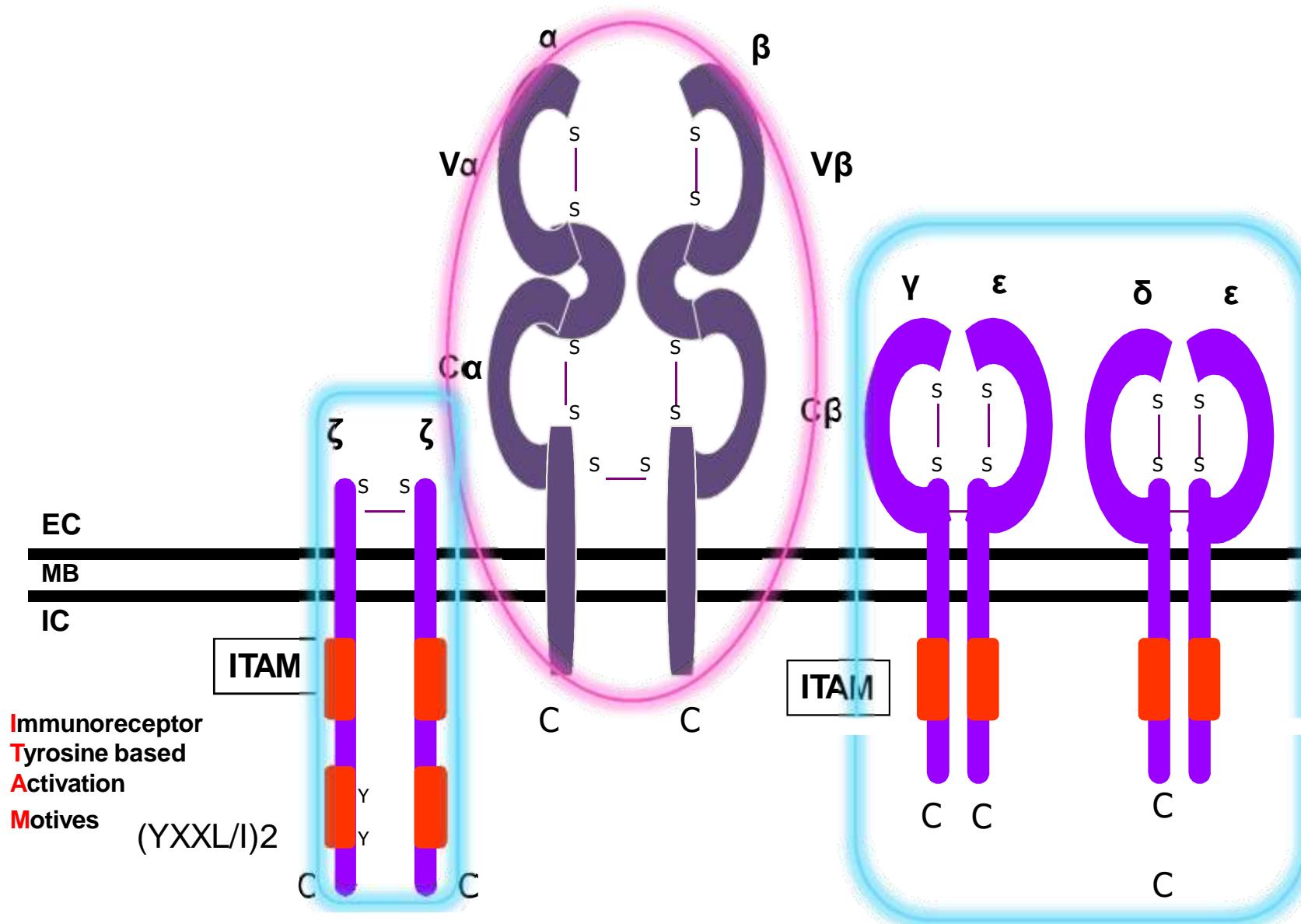
Il existe deux types de récepteurs d'antigènes  
TCR1 (TCR $\gamma\delta$ ) et TCR2 (TCR $\alpha\beta$ )

- Structure: glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, composé de deux sous-unités hétéro-dimère  $\alpha\beta$  (ou  $\gamma\delta$ )
- Rôle: Reconnaissance du peptide antigénique en association du CMH



Le lymphocyte T reconnaît via son TCR des peptides antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité  
Le TCR possède une courte portion intra-cytoplasmique incapable de transmettre le signal antigénique

# TCR ( $\alpha\beta$ ) / CD 3



# Complexe (TCR)

- Un seul type de récepteur pour chaque lymphocyte (**clonotypique**) : monospécificité
- Famille des **immunorécepteurs** impliqués dans l'activation des Ly

Création d'un récepteur unique par un mécanisme **recombinatoire génétique** (Tonegawa 1976) Trois conséquences importante de ce mécanisme :

- Nombre limité de gènes capable de créer une grande diversité d'anticorps
  - Réarrangement donné propre à une cellule : **spécificité**
  - Réarrangement irréversible**: toutes les cellules filles en hériteront
  - Ce processus s'applique aux cellules T et B
- Récepteur : association de **2 types de chaînes** pour former le site de liaison à l'Ag Niveau supplémentaire de diversité dite combinatoire

**Très petit nombre de gènes** : importante diversité de récepteurs :  $10^9$  à  $10^{11}$  Ly différents/1 individu

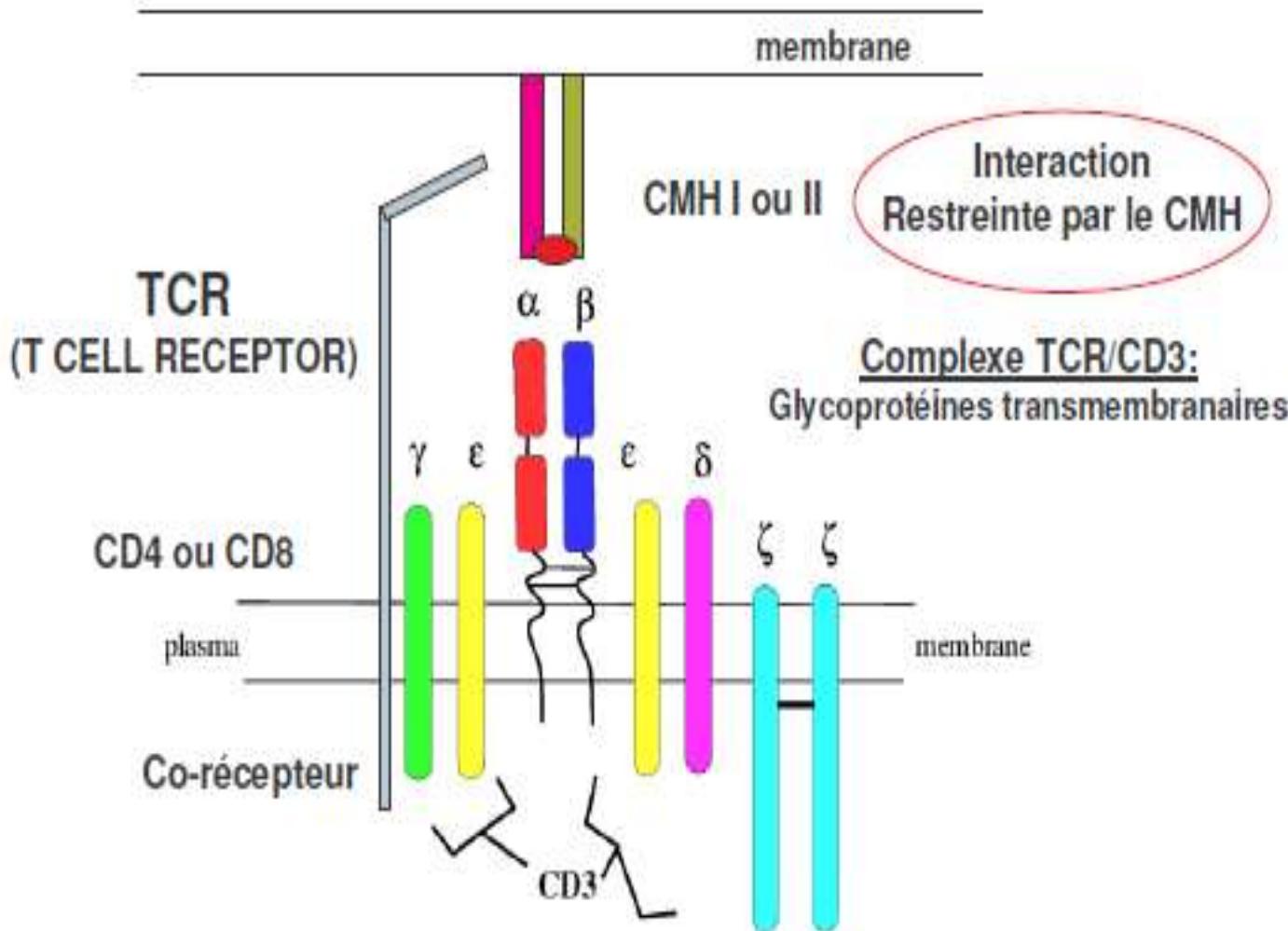
**Répertoire** : ensemble des récepteurs (répertoire T et répertoire B)

# Complexe (TCR)

- Les genes codant pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR sont morcelés en segments géniques V, D et J
- La partie variable du TCR est issue d'une combinatoire aléatoire entre un gène V et J pour la chaine  $\alpha$  et entre un gène V+ D + J pour la chaine  $\beta$
- Ces réarrangement géniques expliquent la diversité des TCR

## 1.1 Origine/Phénotype

Spécificité: expression de **Récepteurs SPECIFIQUES (TCR)**



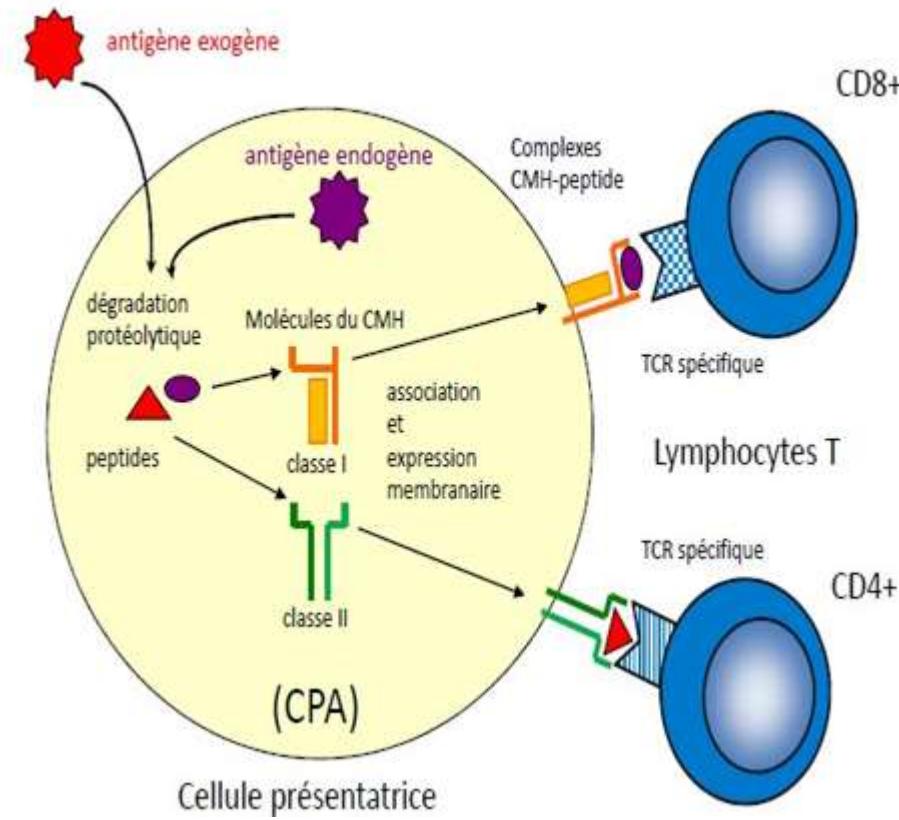
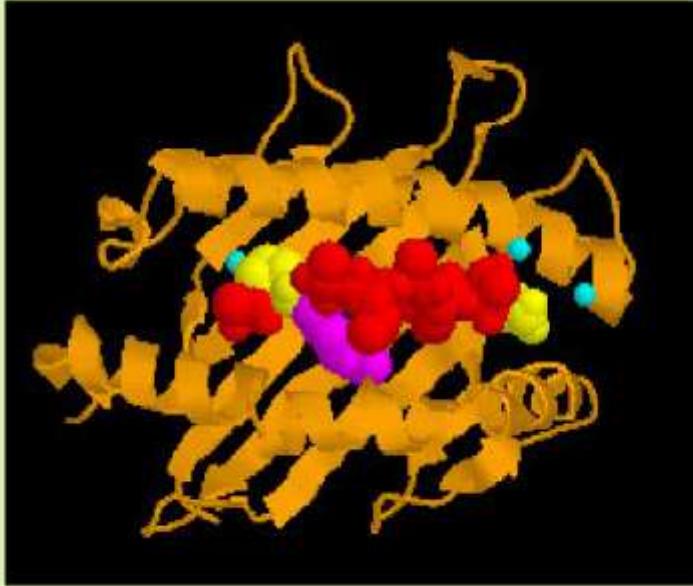
# Activation du lymphocyte T

## Intéraction lymphocyte T-CPA

L'antigène est d'abord pris en charge par la CPA, il subit un processus intra-cellulaire de traitement appelé **apprêtement ou processing**, comportant :

- le clivage et la dégradation de l'antigène
- La sélection de peptides immunogènes
- L'incorporation de ces peptides dans la niche des molécules du CMH.
- Expression en surface du complexe peptide -CMH

# CMH- PEPTIDE



# Activation des lymphocytes T

L'interaction lymphocyte T- CPA implique:

Le 1<sup>er</sup> signal d'activation:

- Liaison TCR/CD3 et CMH/peptide
- Liaison CD4 /CMH II ou CD8/CMH I

Le 2<sup>ème</sup> signal d'activation:

Fait intervenir les molécules de co-activation ou co-stimulation

CD28-CD80

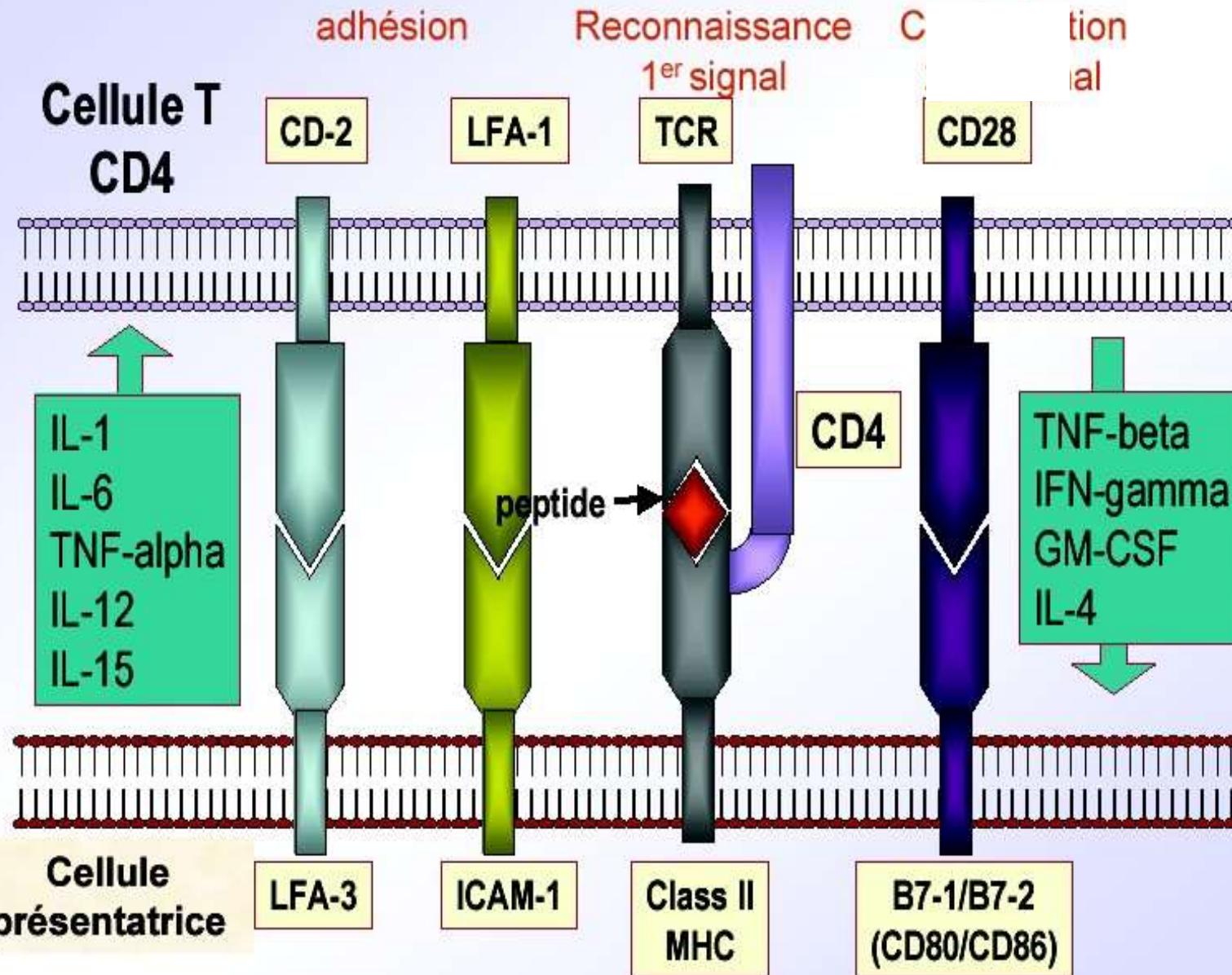
CD28-CD86

CD2 - CD58

LFA1-ICAM1

Pour former la synapse immunologique

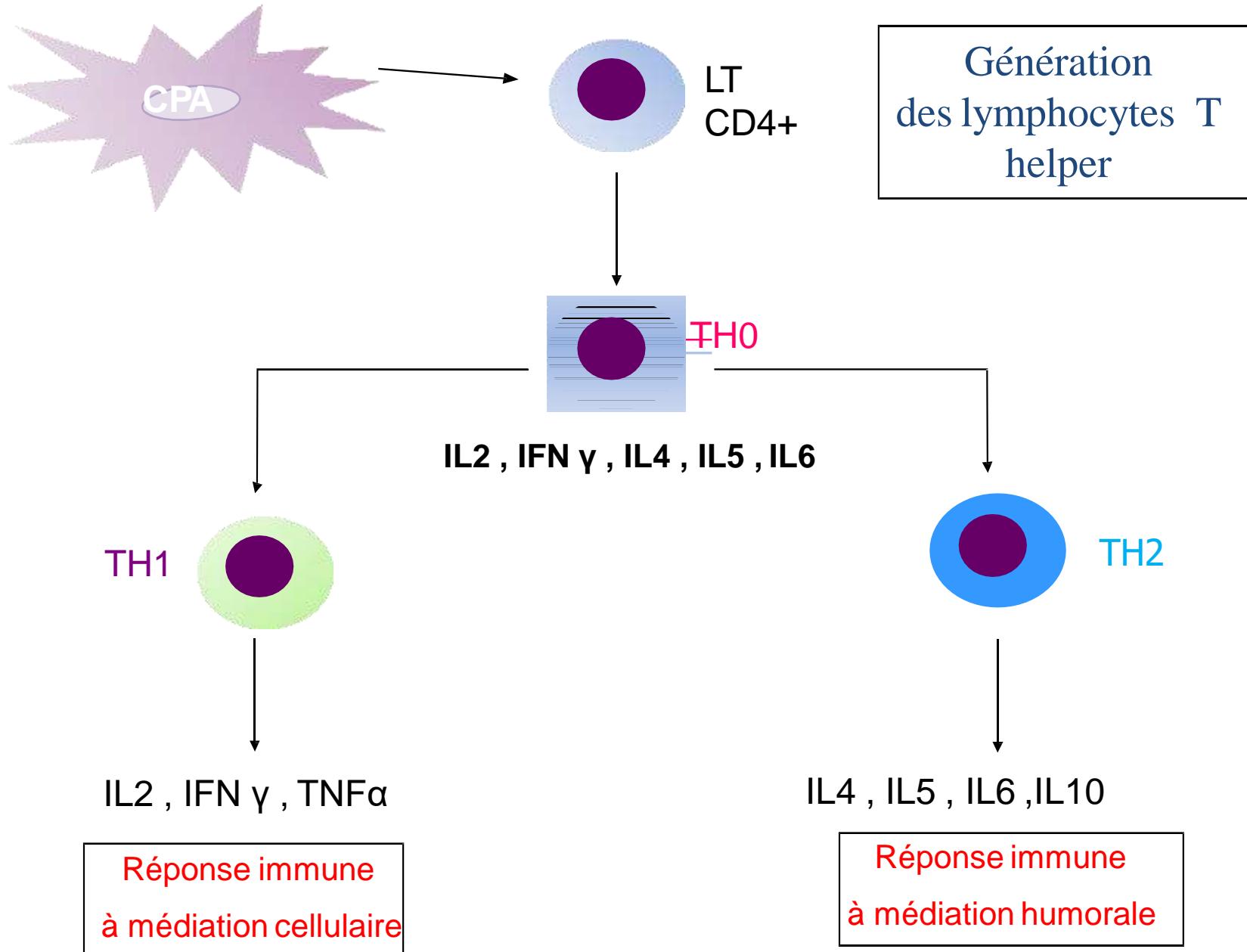
# SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE (1)



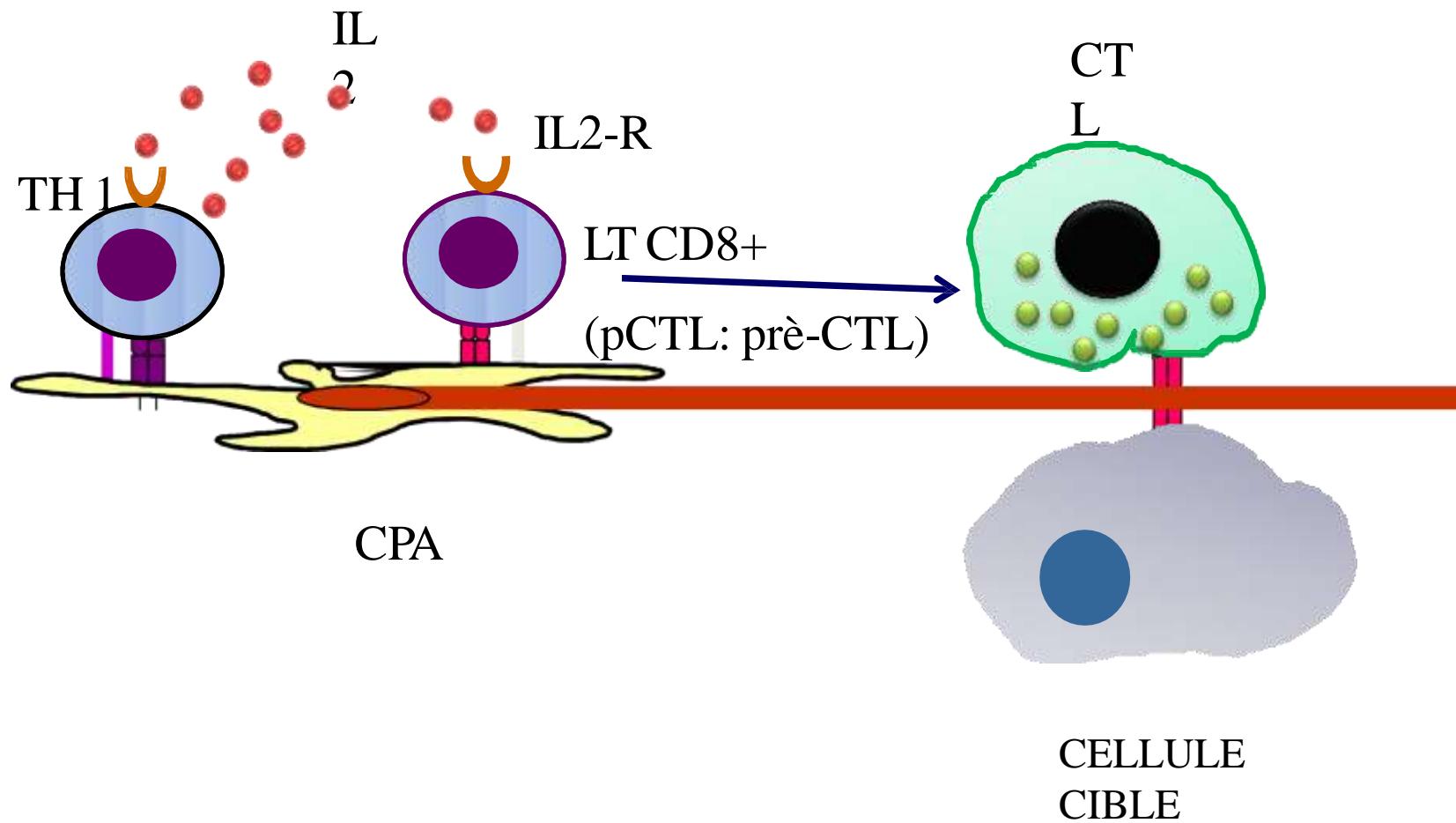
- Le CD28 apporte le signal de costimulation majeur pour la production d'**IL2** qui agira de façon autocrine et est impliquée dans la génération des **CTL** (**cellules cytotoxiques issues de la différenciation terminale des LT CD8+**)
- Le **CD28** et le **CTLA4** ont pour ligand le **B7.1 (CD80)** et le **B7.2 (CD86)**
- Le **CTLA4** est exprimé à la surface des LT activés avec un pic d'expression au 3<sup>ème</sup> jour.
- Le **CTLA4** délivre un signal inhibiteur pour les lymphocytes T.

## Fonction des LT CD4<sup>+</sup> (Helper)

- Le LT CD4<sup>+</sup> naïf après activation secrète un ensemble de cytokines telles que:
  - IL2, IFN $\gamma$ , IL4, IL5, IL13, IL10
- Il est appelé alors TH<sub>0</sub>
- En fonction de l'environnement cytokinique, il se différenciera
  - en TH<sub>1</sub> qui sécrète : IL2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$
  - ou
  - en TH<sub>2</sub> qui sécrète: IL4, IL5, IL6, IL10

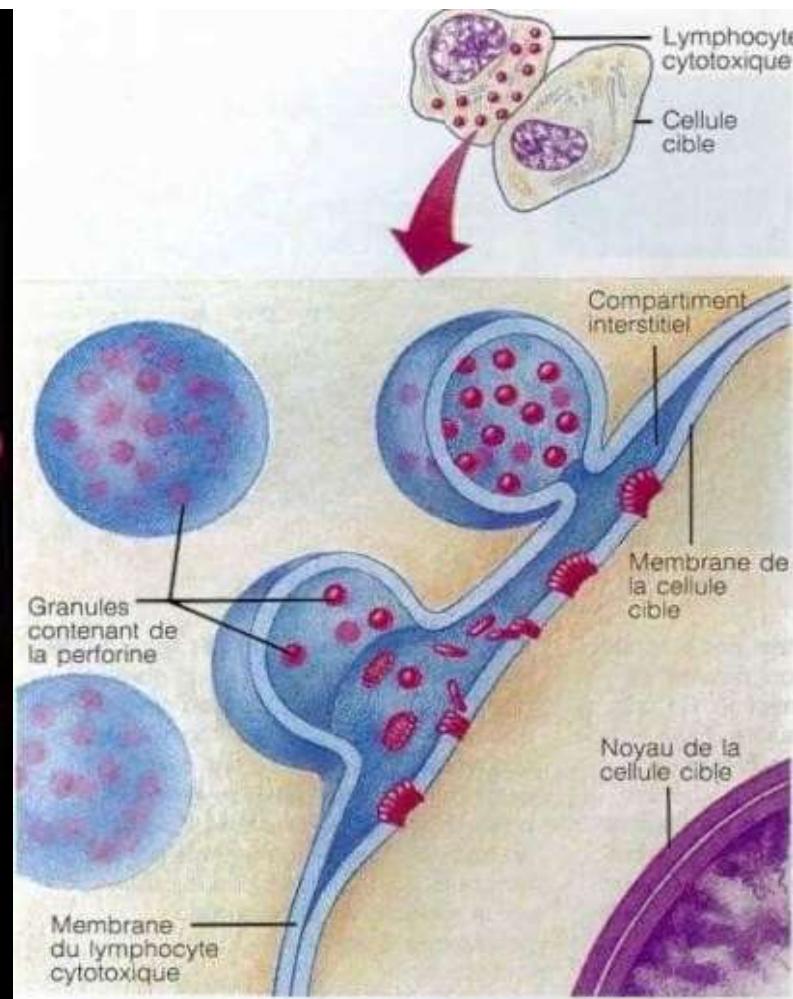
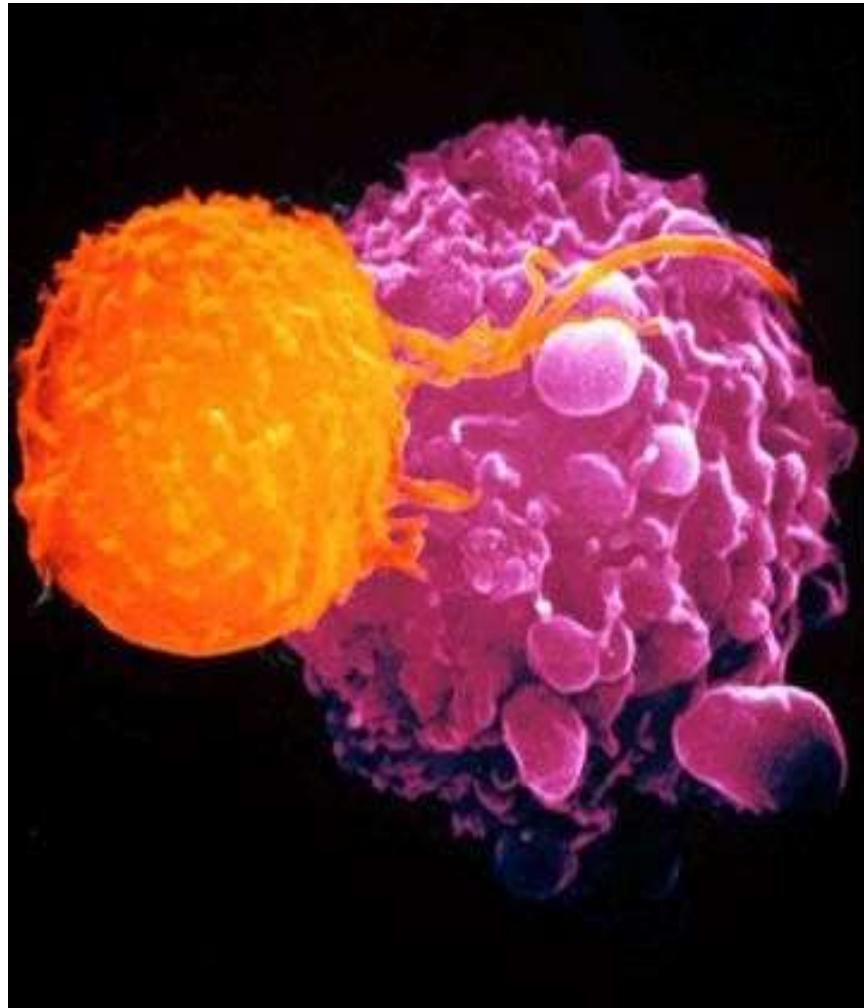


## Génération des CTL (LT CD8+)



# INTERACTION CELLULE CIBLE

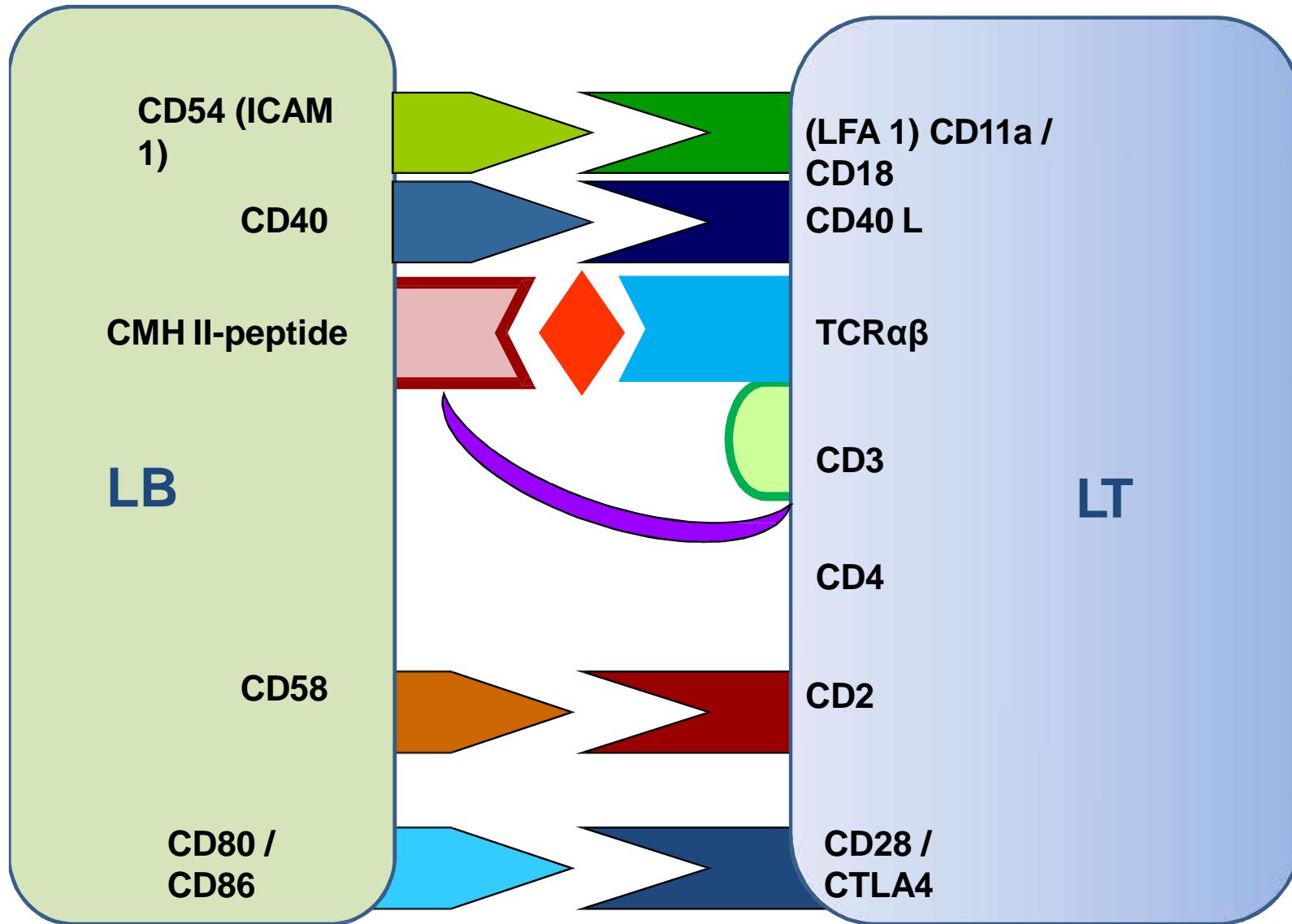
CTL –



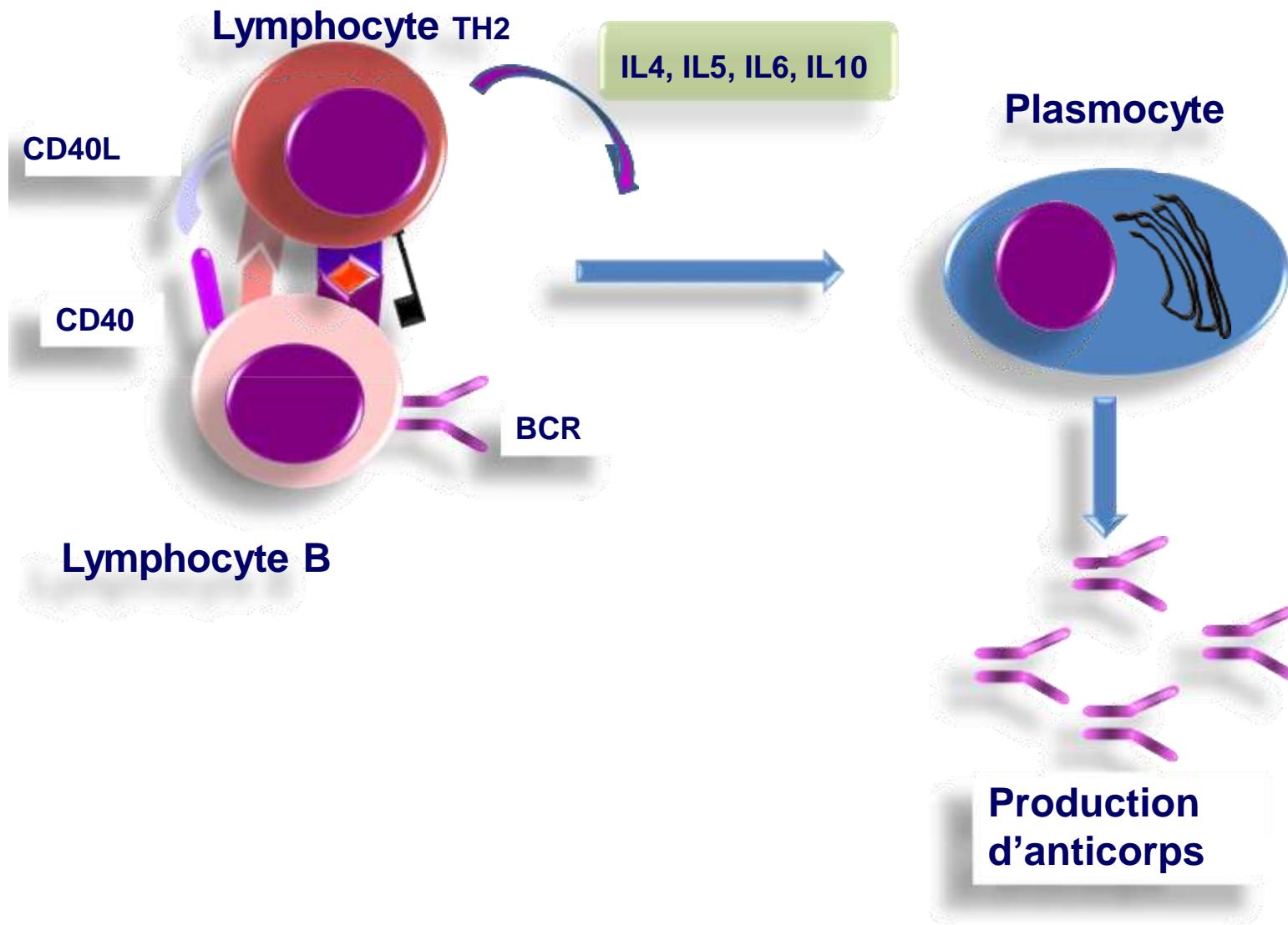
# FONCTIONS

- 1- Les T CD4+ Th1 favorise l'activation des macrophages, la différenciation des LTCD8+ effecteurs, ainsi que l'activité microbicide des NK qui sont les acteurs de l'immunité cellulaire qui agit surtout sur les germes à multiplication intra cellulaire.
- 2-Les T CD4+ Th2 activent les LB donc l'immunité humorale efficace sur les germes extracellulaires.

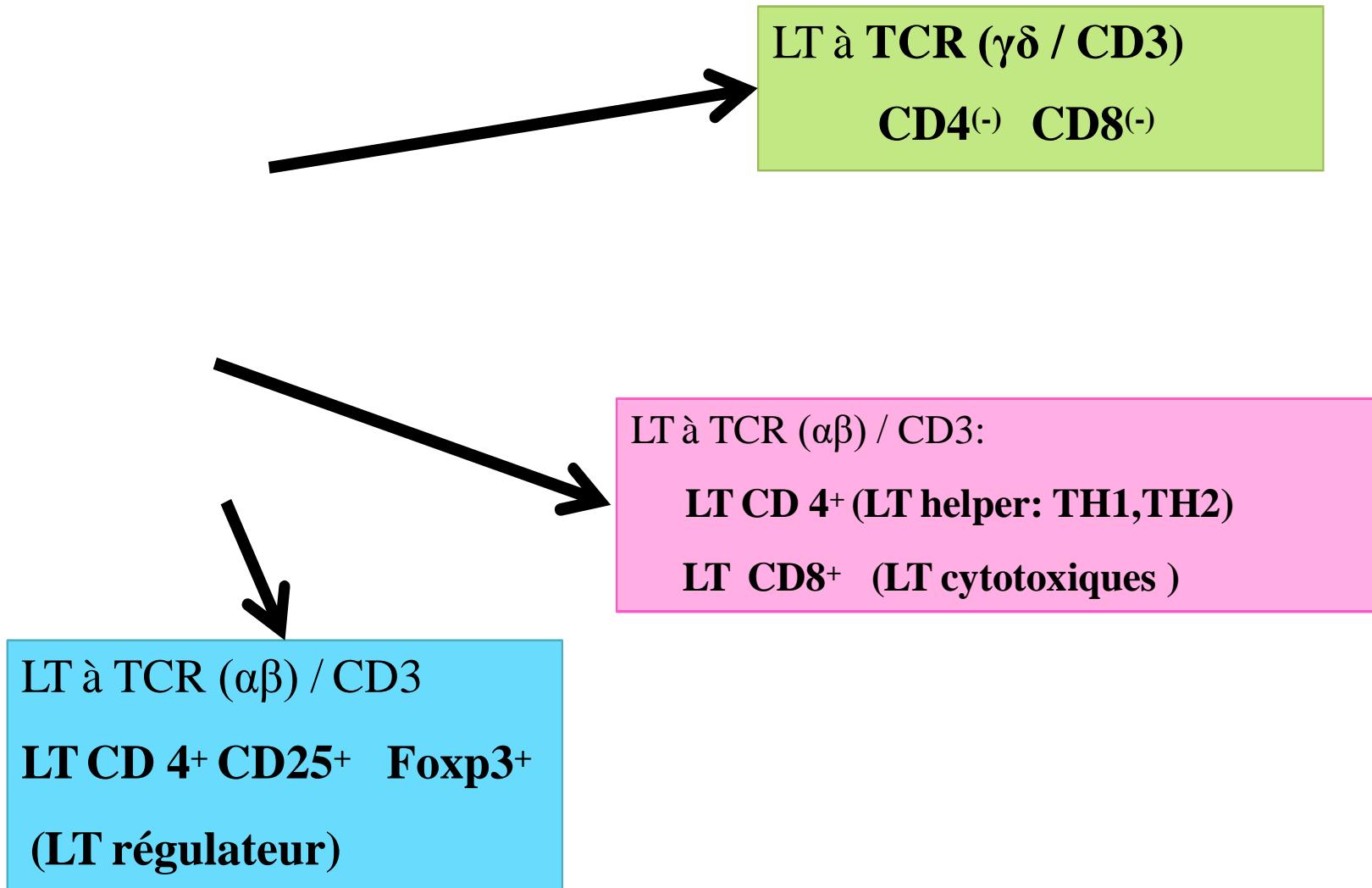
# Coopération LT –LB



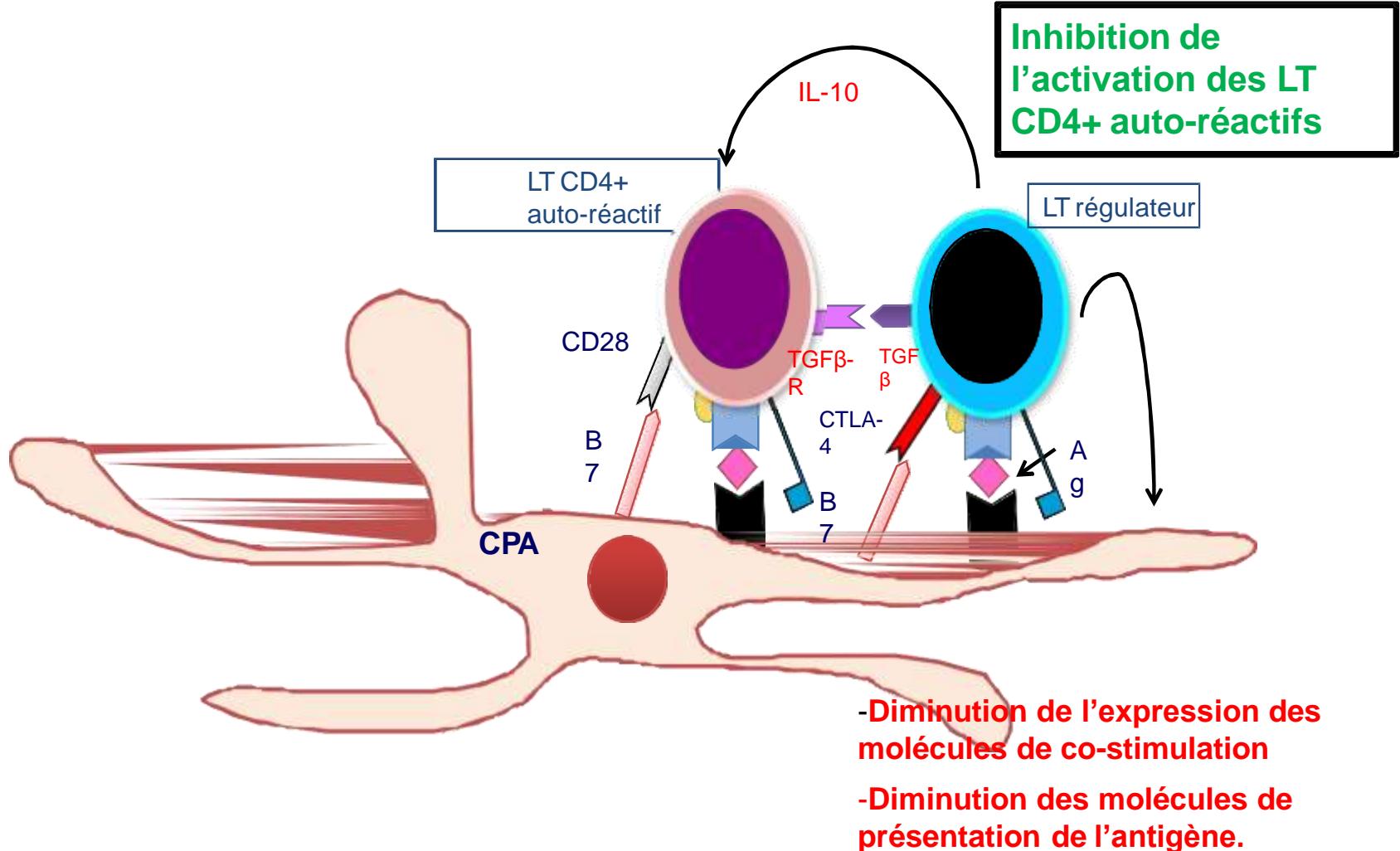
# L'activation des LB par les Ag T dépendants nécessite la coopération des LT



# Sous populations lymphocytaires T

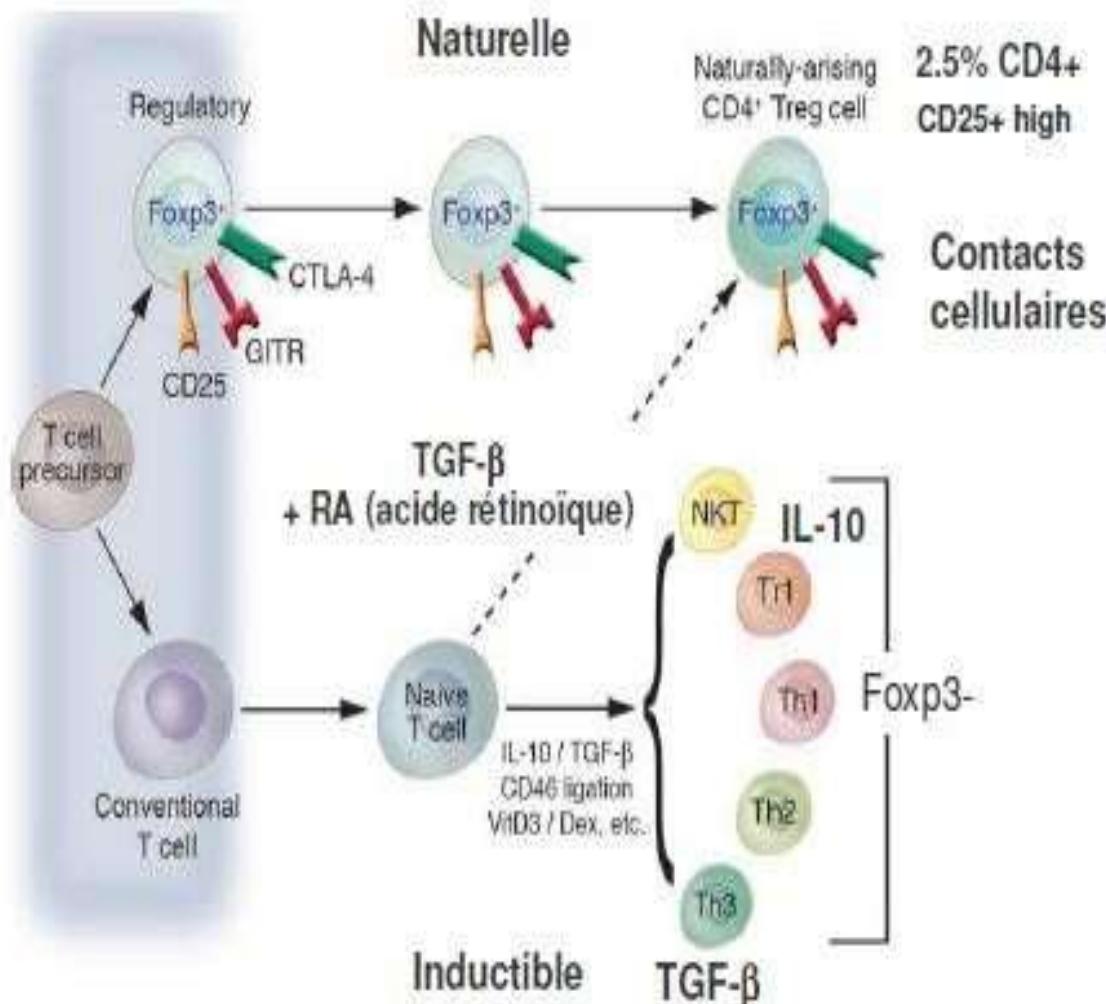


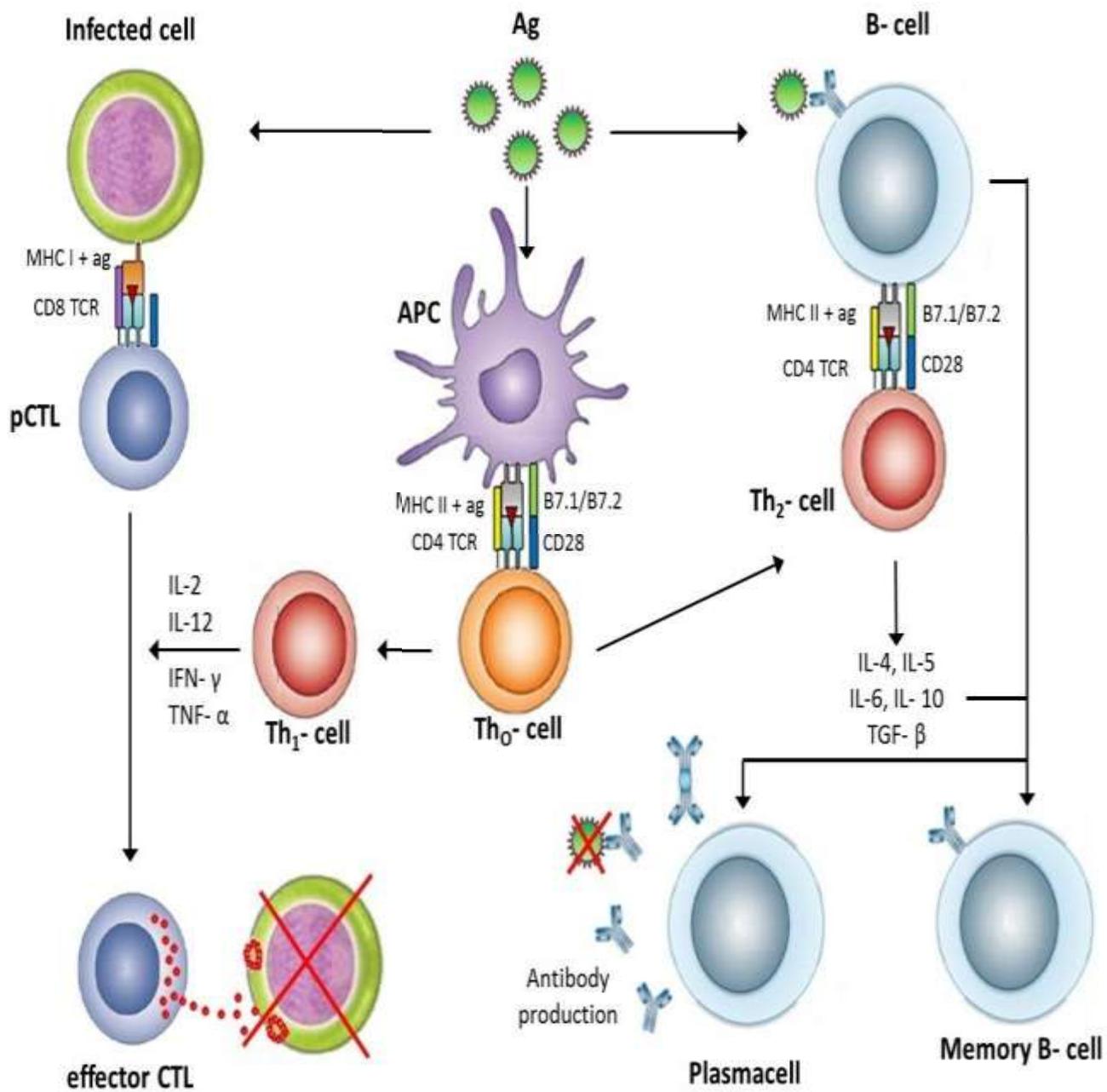
# Rôle des LT régulateurs



# Cellules T régulatrices (T reg)

Les cellules T régulatrices appartiennent à un système régulateur complexe qui fait intervenir de nombreux types cellulaires et qui a pour fonction d'éviter le débordement d'une réponse immunitaire ou la génération de réponses auto-immunes.

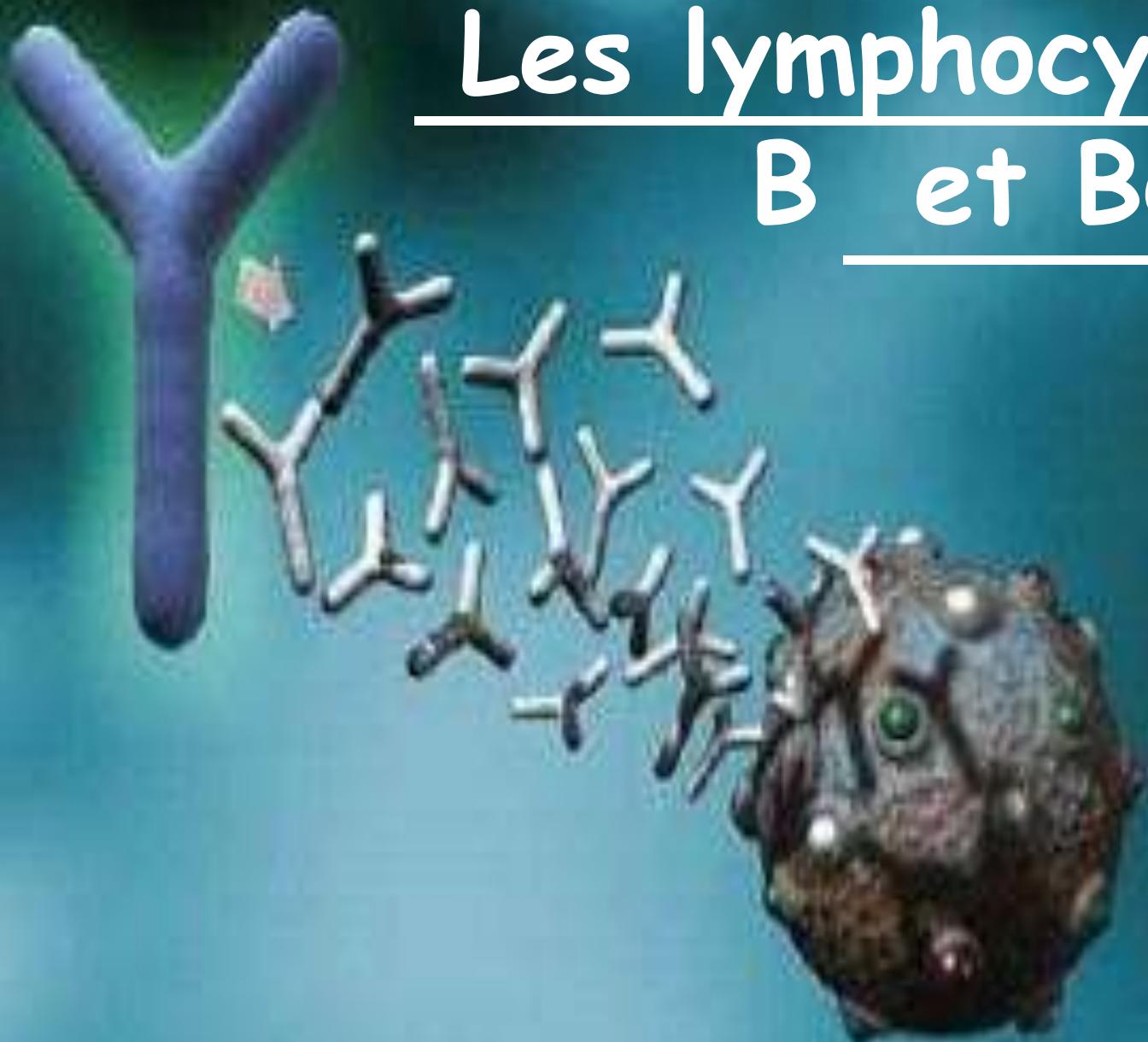




# Les lymphocytes

---

## B et BCR



# Plan

**I. Introduction**

**II. Lymphopoïèse B**

**III. Principaux marqueurs de surface du LB**

**IV. Activation des LB**

**V. Cinétique de la réponse Ac**

**VI. Réponse à un antigène thymo-indépendant**

**VII. Conclusion**

# I. Introduction

- Les lymphocytes B (LB) représentent 10 à 15 % des lymphocytes circulants.
- Sont le support de **la réponse humorale** (Ag extracellulaires).
- Sont à l'origine de la **synthèse des Immunoglobulines (Ig)** :
  - Sous la forme soluble: Anticorps (Ac) sériques
  - Sous la forme membranaire: B Cell Receptor(BCR)
- Cette immunité est transférable par le sérum.

## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES

les cellules B se développent à partir des cellules *souches hématopoïétiques (CSH)*:

✓ Du *foie fœtal* : durant la vie fœtale.

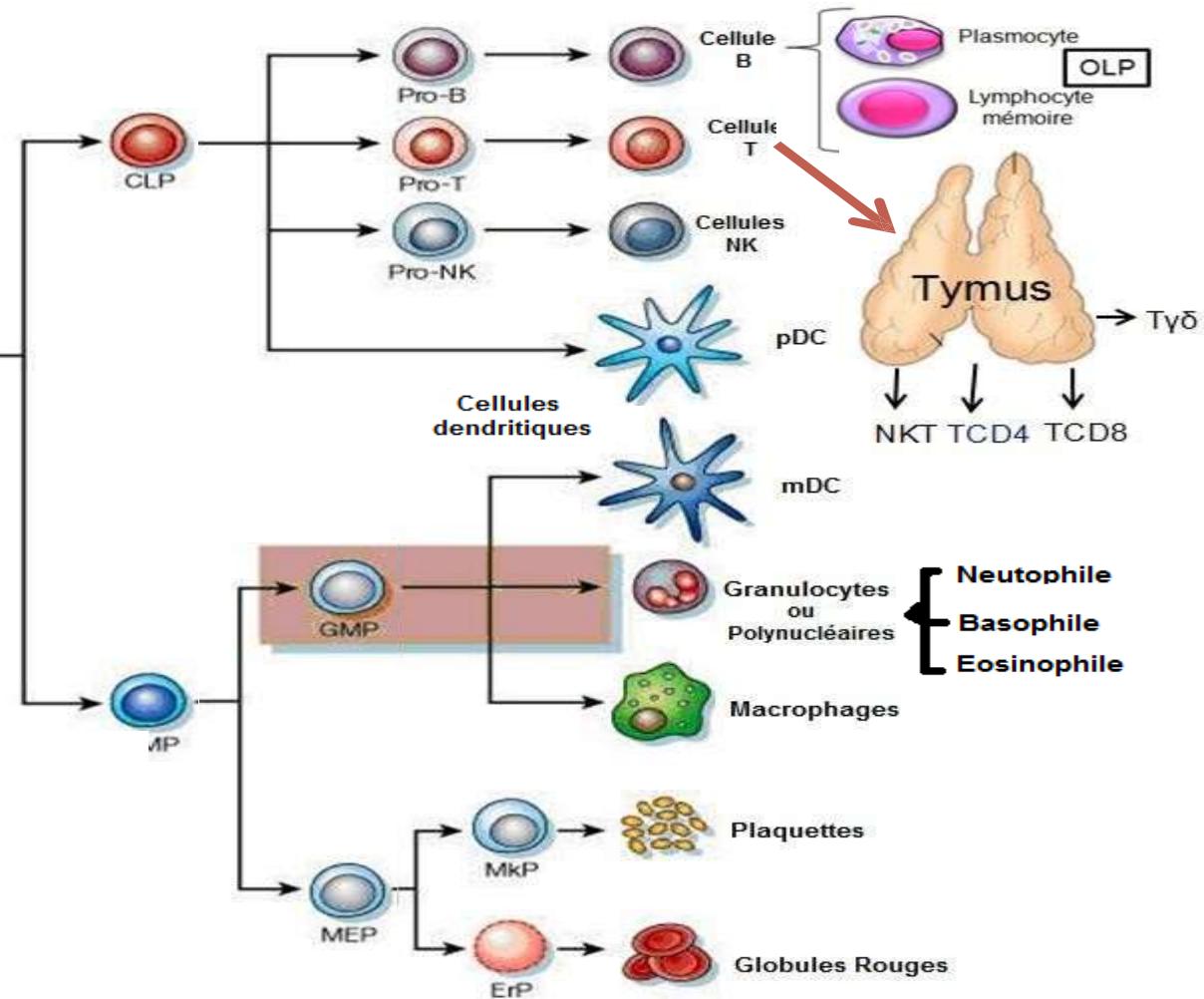
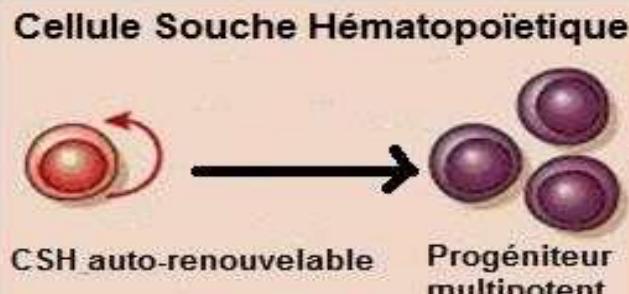
**Cellules pre-B** : 8<sup>ème</sup> semaine de gestation;

**Cellules B immatures** : 9ème semaine de gestation;

**Cellules B matures** : 12ème semaine de gestation.

✓ De la *moelle osseuse*: qui prend le relai en milieu de gestation et continue durant la vie adulte.

# HEMATOPOIESE



OLP: Organe Lymphoïde Périphérique

CSH: Cellule Souche Hématopoïétique

CLP: Progéniteur des Cellules Lymphoïdes

CMP: Progéniteur des Cellules Myéloïdes

Pro-B: Progéniteur-B

Pro-T: Progéniteur-T

Pro-NK: Progéniteur-NK

GMP: Précureur des Granulocytes et Macrophages

MEP: Précureur des Mégacariocytes et Erythrocytes

MkP: Précureur des Mégacariocytes

ErP: Précureur des Erythrocytes

NK cells: Natural Killer Cells (Cellules Tueuses)

pDC: Cellule Dendritique plasmocytaire

mDC: Cellule Dendritique myéloïde

## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

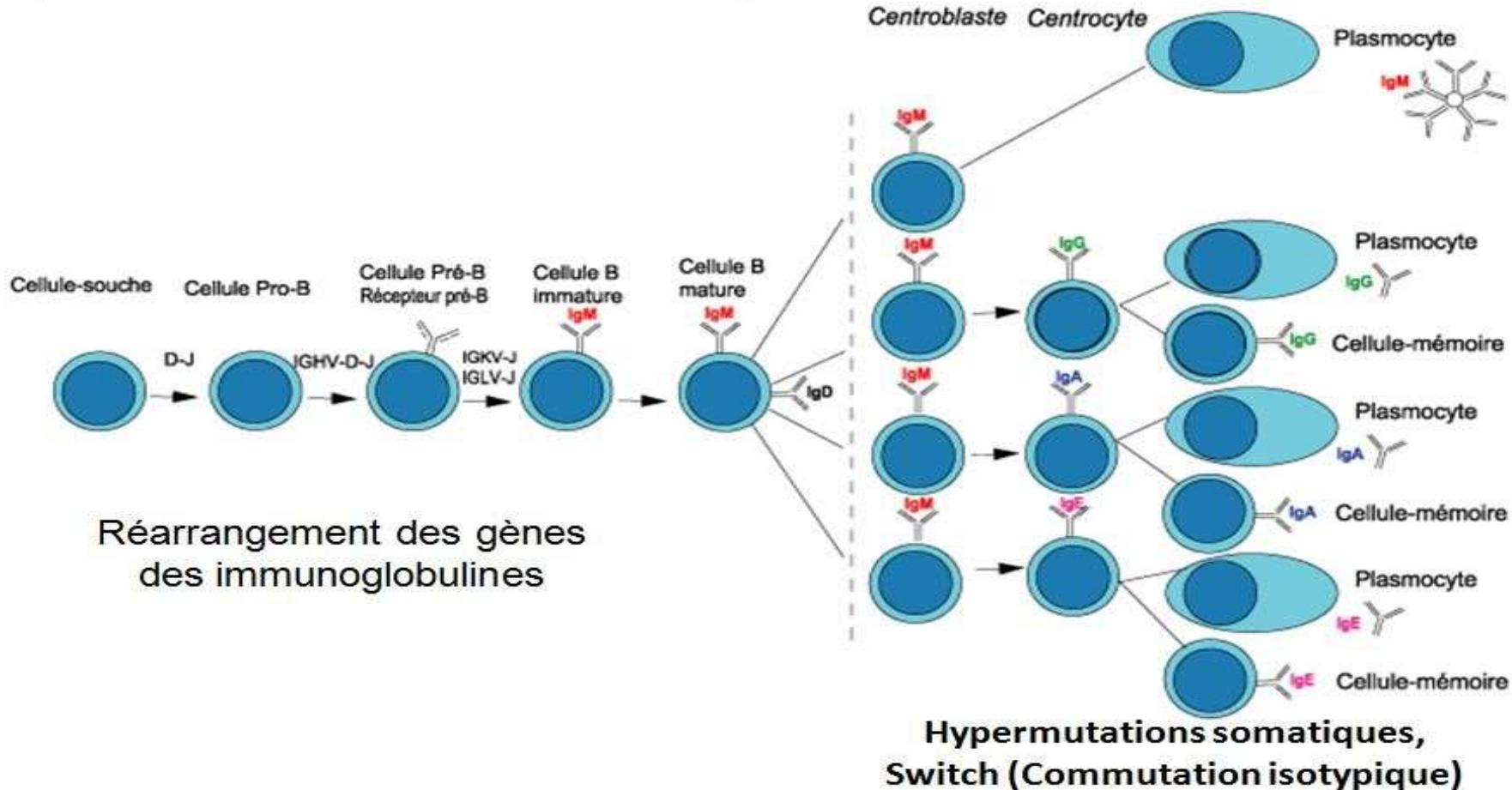
Phase indépendante des antigènes étrangers

Sac vitellin, foie fœtal, moelle osseuse

Circulation

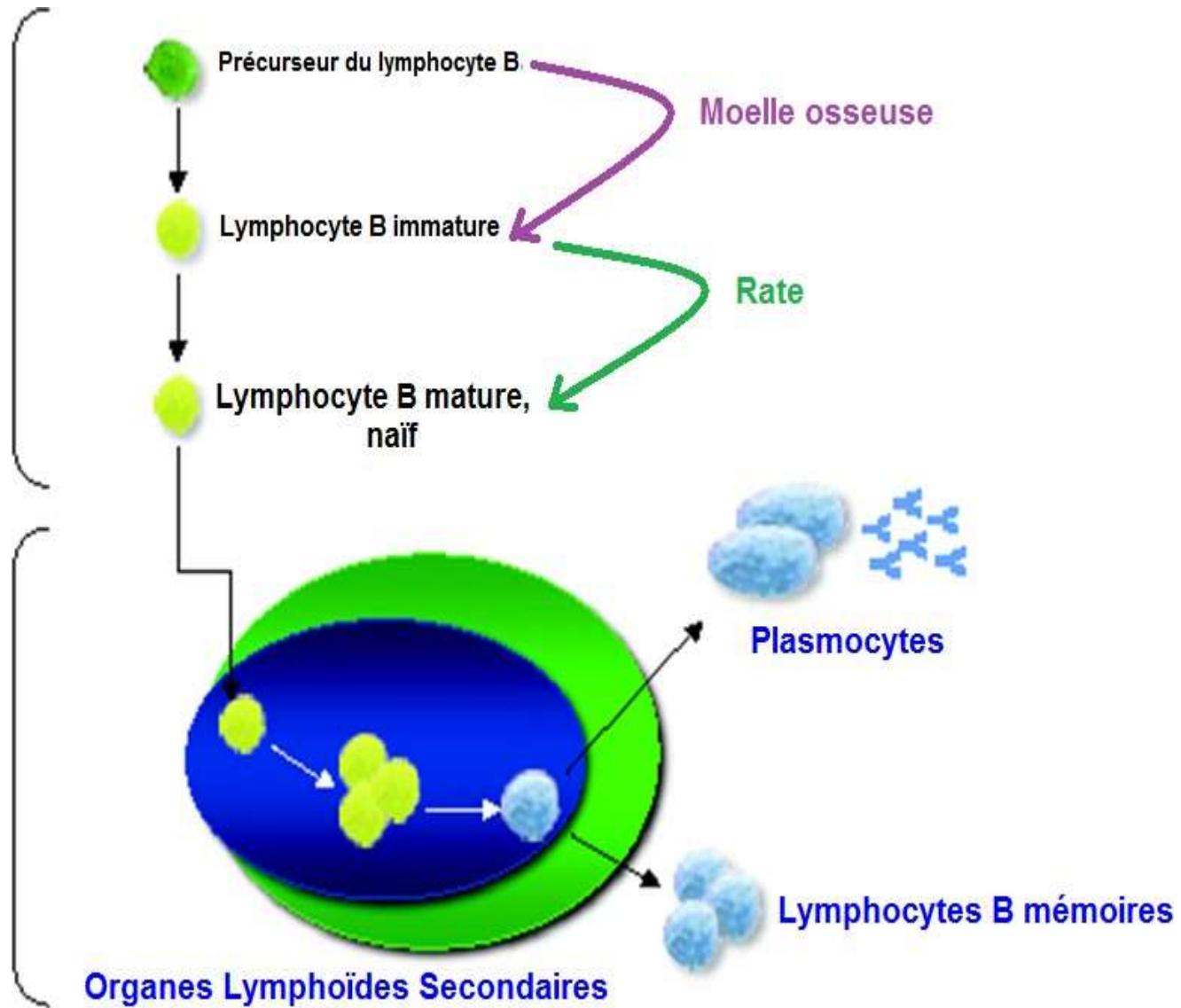
Phase dépendante des antigènes étrangers

Organes lymphoïdes secondaires



## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

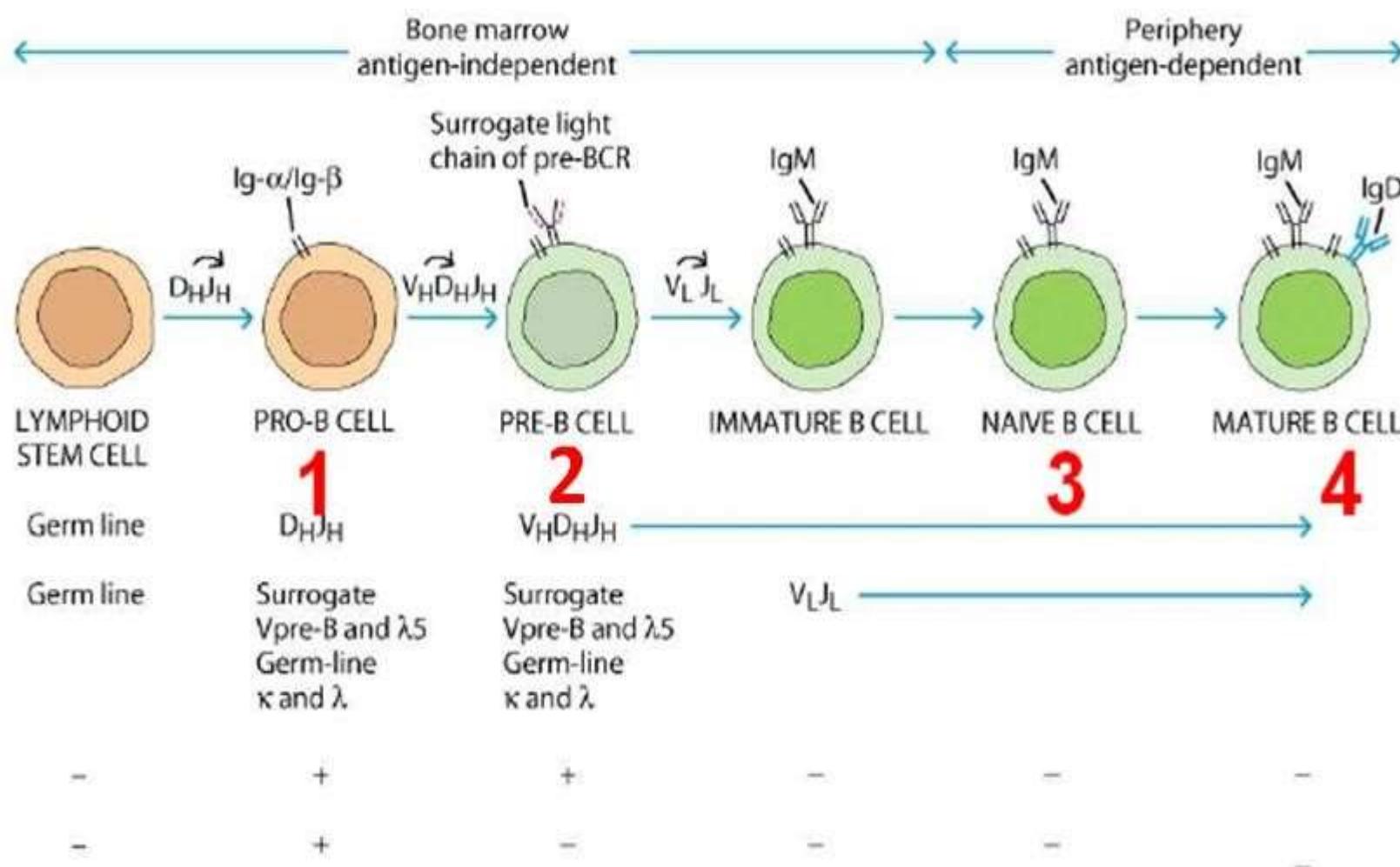
Phase indépendante des Ag  
Répertoire primaire des Ac



## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

- Elle est caractérisée par l'expression-disparition séquentielle de facteurs de transcription et de marqueurs de surface qui nous permettent d'identifier le stade de maturation. La différenciation-maturation des LB à partir de la CSH, se déroule dans la moelle osseuse (MO).
- 75% des cellules B en cours de différenciation médullaire, meurent par apoptose.
- Les interactions entre les cellules B et les cellules stromales assurent une forme de sélection négative permettant à une minorité de cellules B ayant subi **un réarrangement productif** des gènes d'Ig de poursuivre leur maturation.

## II. Les quatre étapes de la Maturation des lymphocytes B



## II. Lymphopoïèse B

Les LB auto réactifs subiront une sélection négative et meurent par apoptose dans la MO.

Le progéniteur lymphoïde B qui dérive de la cellule souche hématopoïétique (CSH), passe par différents stades de maturation :

### ***1- Stade pro B :***

Les gènes des Ig ne sont pas réarrangés, ils sont en configuration germinale.  
A ce stade apparaissent les marqueurs:

- CD19,
- CD79a/CD79b ou Ig $\alpha$ /Ig $\beta$ : constituant le module de transduction du signal.

## II. Lymphopoïèse B

### 2- Stade pré B :

A ce stade:

- les gènes de la chaîne lourde mu ( $\mu$ ) sont réarrangés.
- les marqueurs: CD20,CD22 sont exprimés.

On distingue:

→ Stade pré B I: la chaîne  $\mu$  est intra cytoplasmique.

→ Stade pré B II : la chaîne  $\mu$  est exprimée à la surface en faible quantité en association avec une pseudo chaîne légère: (constituée d'un domaine variable V<sub>pré</sub>  $\beta$  et d'un domaine constant  $\lambda 5$ ).

Cette association forme **le pré- BCR, indispensable** pour la poursuite de la maturation du lymphocyte B et les gènes codant la chaîne légère débutent leur réarrangement.

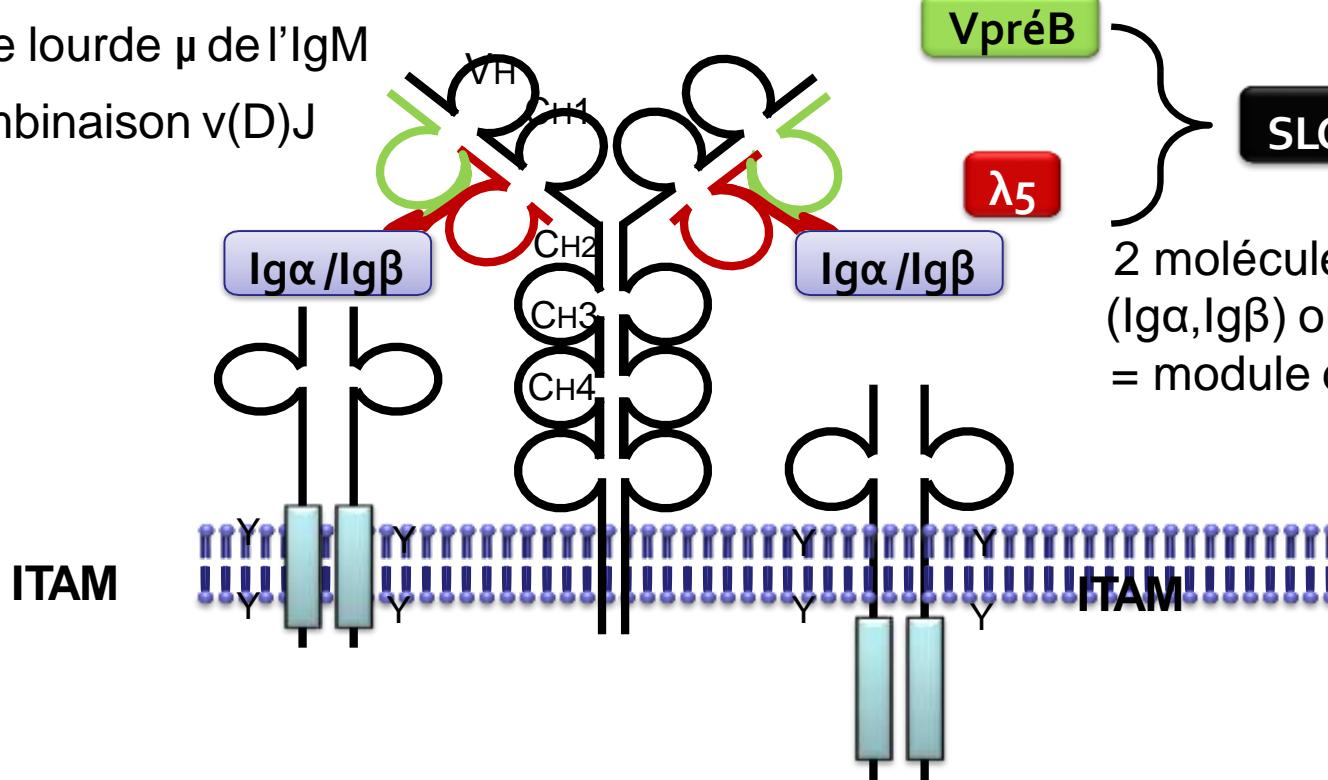
## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

### Structure et signal du pré BCR

#### Structure du PréBCR:

Chaîne lourde  $\mu$  de l'IgM

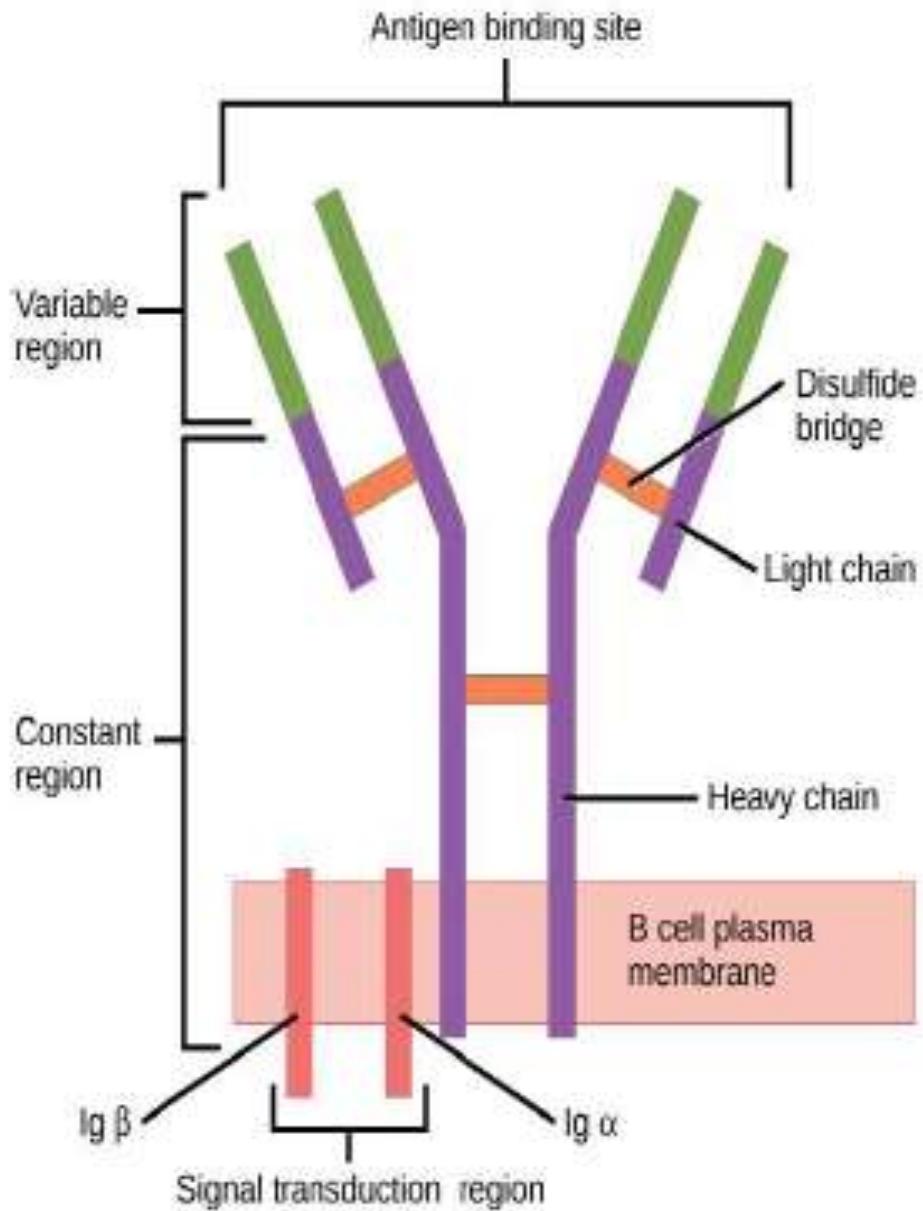
Recombinaison v(D)J



Pseudo chaîne légère (VpréB,  $\lambda 5$ )  
= Chaîne légère de substitution  
(SLC)

VpréB  
 $\lambda 5$   
SLC

2 molécules de signalisation  
(Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ) ou (CD79a, CD79b)  
= module de transduction du signal



## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

### ***3- Stade B immature:***

- A ce stade, la chaîne légère est réarrangée, elle s'associe avec la chaîne lourde  $\mu$  pour constituer un BCR fait d'une IgM de surface.
- Les LB immatures quittent la MO, passent dans la circulation sanguine et finissent leur différenciation dans la rate.

## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

### La sélection négative

phase 1

Production des B à partir du progéniteur lymphoïde

phase 2

Elimination des B autoréactives

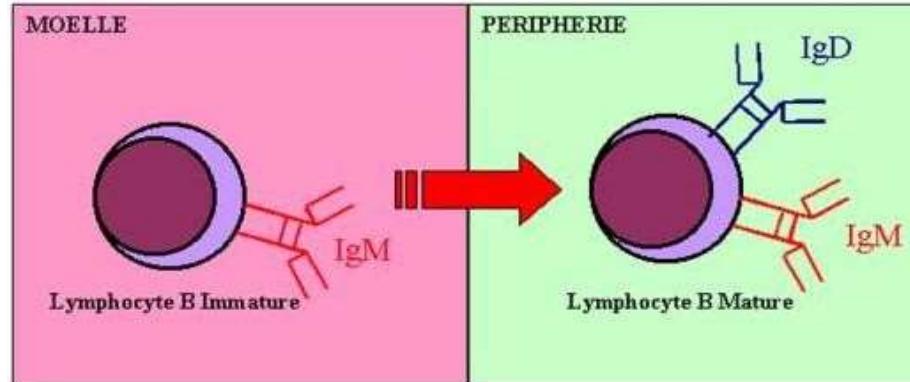
Moelle  
osseuse

Ag-INdépendantes

## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

### 4- Stade B mature :

- Dans la rate, les lymphocytes B immatures acquièrent l'**IgD** de surface pour devenir **matures**. Ce sont les LB naïfs fonctionnels exprimant **IgM et IgD** de surface,
- Les LB matures colonisent par la suite les zones B dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (OLP) et s'organisent en follicules primaires.



## II. ONTOGENIE DES LYMPHOCYTES B

### La sélection positive

phase 3

Activation des cellules B par les antigènes d'origine étrangère

phase 4

Différenciation des LB en plasmocytes secrétant des Ac et en LB mémoires

Zones B-dépendantes des OLP

Ag-dépendantes



### III. Principaux marqueurs de surface du LB

#### 1- B cell receptor (BCR)

- Elément fonctionnel majeur de la lignée B, marqueur le plus spécifique .

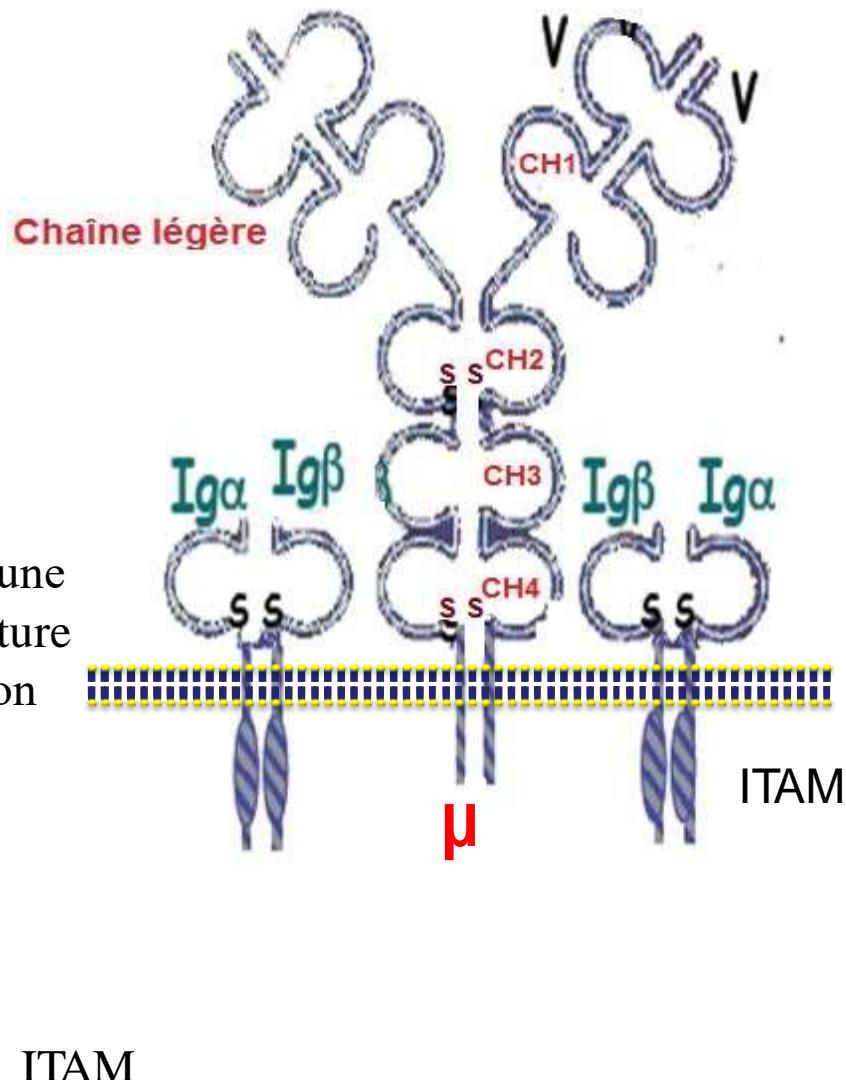
- L'expression du BCR est restreinte aux LB.

- Le complexe moléculaire BCR comprend:

**A- Un module de reconnaissance**, constitué d'une molécule d'Ig de membrane (mIg) dont la structure est identique à celle des Ac solubles à l'exception de l'extrémité C terminale des chaînes

lourdes (H) qui possède:

- une région transmembranaire (TM) formée d'une vingtaine d'acides aminés.
- une très courte région cytoplasmique.



### III. Principaux marqueurs de surface du LB

- Le BCR des lymphocytes B matures comporte une IgM et une IgD membranaires (mIgM, mIgD) qui possèdent la même chaîne légère et le même domaine VH (même spécificité antigénique).
  - Les chaînes  $\mu$  et  $\delta$  résultent de l'épissage alternatif d'un même ARN primaire contenant les deux transcrits : **C $\mu$**  et **C $\delta$** .
  - Les IgM membranaires sont monomériques ( $\mu 2 L2$ )
  - Le BCR des lymphocytes **B mémoires** ne comportent pas **d'mIgD ni mIgM** et comportent en général, une seule classe d'Ig (IgG, IgA ou IgE).

### **III. Principaux marqueurs de surface du LB**

#### **B- Un module de transduction du signal d'activation :**

- Il s'agit d'un hétérodimère formé des molécules transmembranaires Ig $\alpha$  (CD79a) et Ig $\beta$  (CD79b) liées par un pont S-S.
- L'hétérodimère Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  **assure la transduction** du signal induit par la reconnaissance spécifique d'un Ag par les domaines variables de l'Ig de surface. Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  possèdent dans leurs régions cytoplasmiques des motifs **ITAM** qui servent de substrats pour les protéines tyrosine kinase, intervenant dans la signalisation intracellulaire.

### III. Principaux marqueurs de surface du LB

- **CD19:** B (100% ), c'est le meilleure marqueur des LB (identification et numération de ces cellules). Il est exprimé très tôt au cours de la différenciation pour disparaître au stade de plasmocyte.
- . **CD20:** B (à partir de stade pré-B).
- . **CD21:** transmission d'un signal de co-stimulation, conduisant à une protection vis à vis de l'apoptose des LB, et à une hyper expression des CD80, CD86, CD23
- . **CD 23:** ( FC $\square$ R-IIa), molécule de prolifération des LB activés.
- **CD40:** intervient dans l'interaction LT-LB en se liant à son ligand CD40 ligand. Cette interaction est nécessaire pour la commutation isotypique (switch) aboutissant à la synthèse d'IgG, IgA, IgE.
- **CD80/CD86 (B7.1/B7.2):** liaison avec CD28/CTLA.4 sur les LT dans la coopération T/B

### **III. Principaux marqueurs de surface du LB**

#### **3 Les molécules d'adhésion:**

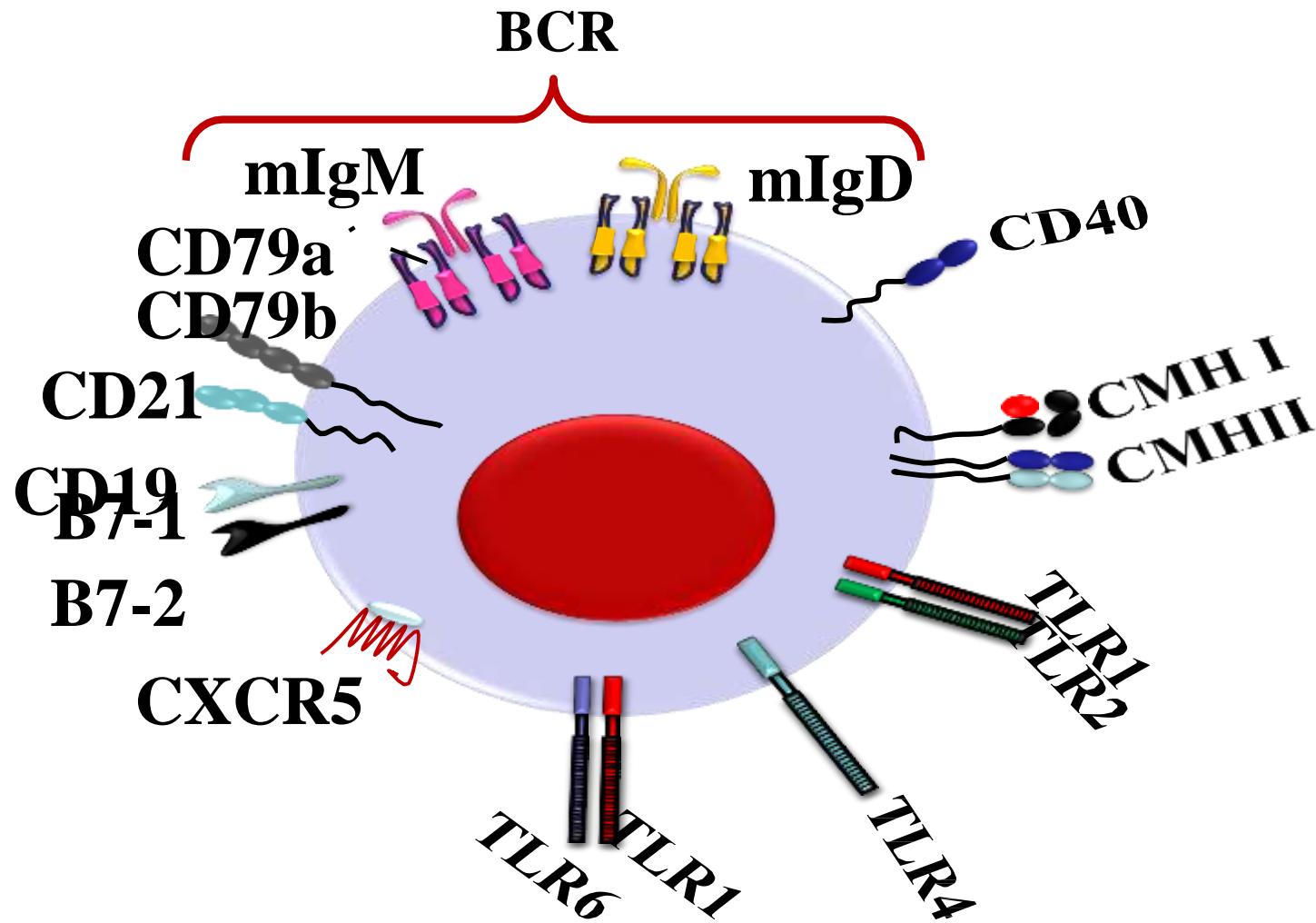
**LFA-1, LFA-3, VLA-1**

#### **4 Autres:**

**Molécules HLA-I: expression constitutive**

**Molécules HLA-II: expression constitutive**

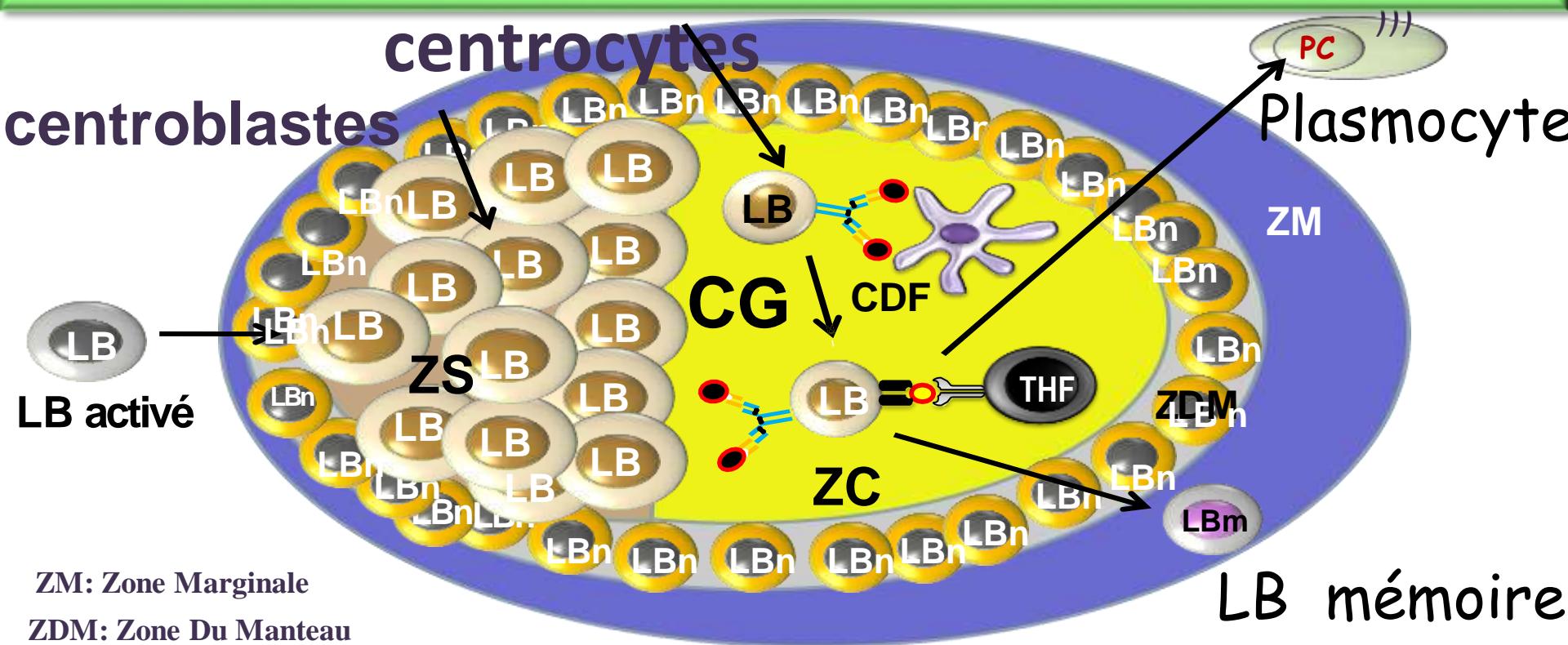
### III. Principaux marqueurs de surface du LB



## IV. Activation des LB

- Contrairement aux LT, les LB reconnaissent l'Ag natif sans apprêtement.
- La reconnaissance se fait au niveau de la **zone B** des organes lymphoïdes secondaires.
- Au niveau des ***follicules primaires*** qui se transforment en ***follicules secondaires*** caractérisé par la formation d'un ***centre germinatif (CG)***.
  - le CG comporte une zone sombre et une zone claire.
  - Les lymphocytes du centre germinatif se regroupent en:
    - ***Centroblastes***: grandes cellules de la zone sombre (**maturation de l'affinité de BCR**).
    - ***Centrocytes***: petites cellules de la zone claire. (**tester le BCR**)

## VI. Follicule lymphoïde II<sup>ère</sup>: Centre germinatif Réponse à un antigène thymo-dépendant



ZM: Zone Marginale

ZDM: Zone Du Manteau

CG: Centre Germinatif

ZS: Zone Sombre

ZC: Zone Claire

CDF: Cellule Dendritique Folliculaire

THF: Lymphocyte T Helper Folliculaire

**LBN: Lymphocyte B naïf**

LB naïf

→ LB activé

→

Centroblastes:

→

Centrocytes:

→

Plasmocyte

LB mémoire

## IV. Activation des LB

- On y retrouve également les cellules dendritiques folliculaires (CDF), THF et quelques macrophages.
- Le centre germinatif est entouré d'un manteau de lymphocytes LB naïfs,
- Le centre germinatif est le siège de 3 phénomènes essentiels:
  - Génération de lymphocytes B mémoires
  - Maturation d'affinité
  - Commutation de classe d'Ig: switch

## IV. Activation des LB

La différenciation terminale des LB conduit à la formation de:

- *Plasmocytes*: sécrétant des Ac.
- *LB mémoires*: les cellules mémoires sont quiescentes, en phase G0

## V. Cinétique de la réponse Ac

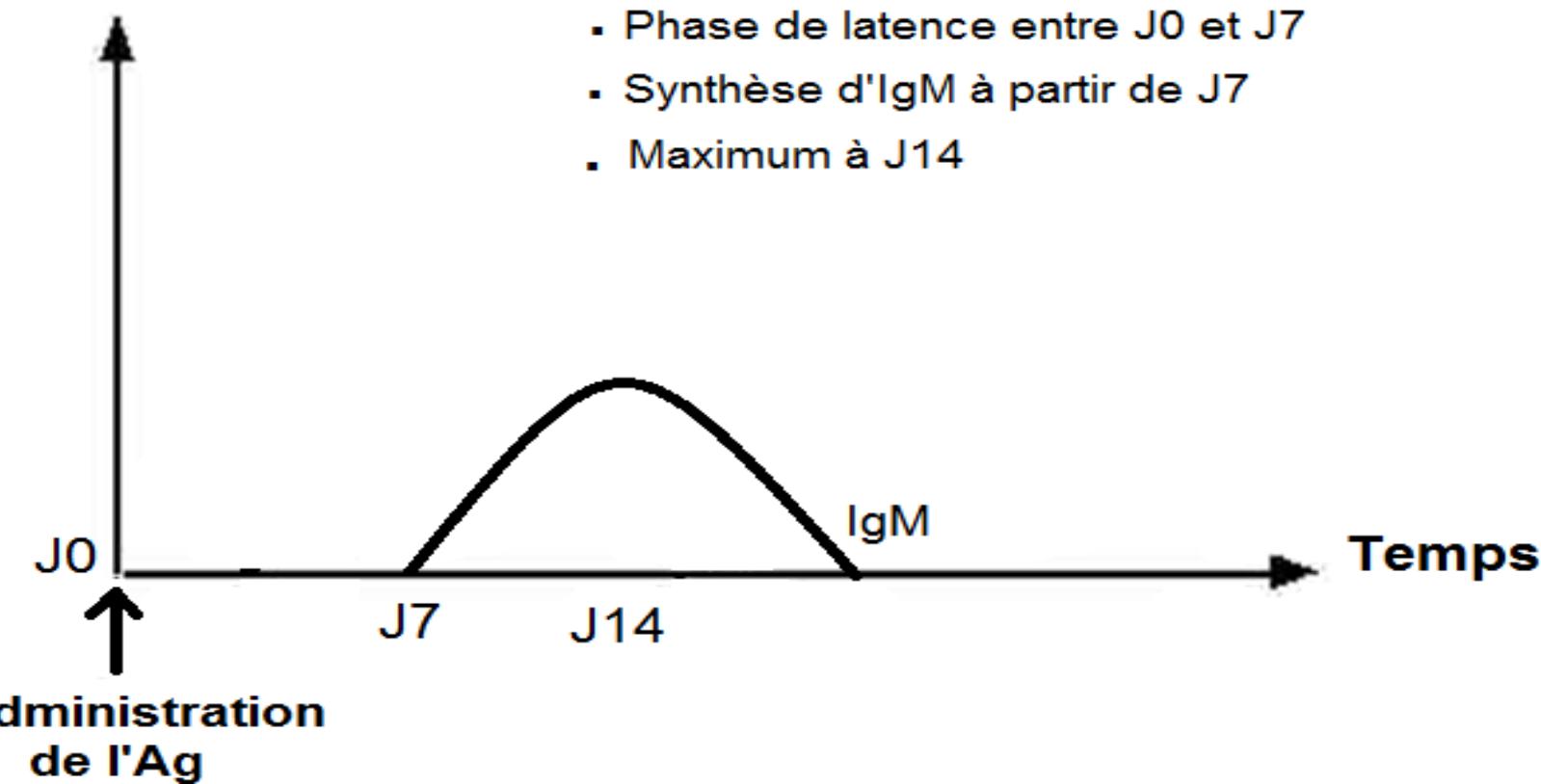
- Après la première administration de l'Ag, il y a une phase de latence initiale où l'on ne détecte pas d'Ac, puis le titre d'Ac augmente de façon exponentielle, atteint une phase de plateau et diminue.
- L'isotype produit est l'**IgM**. Cette réponse Ac induite par une première administration d'Ag est appelée: **réponse primaire**.

# V. Cinétique de la réponse Ac

## 1/ La réponse primaire:

- dose faible:

**Concentration  
d'Ig**

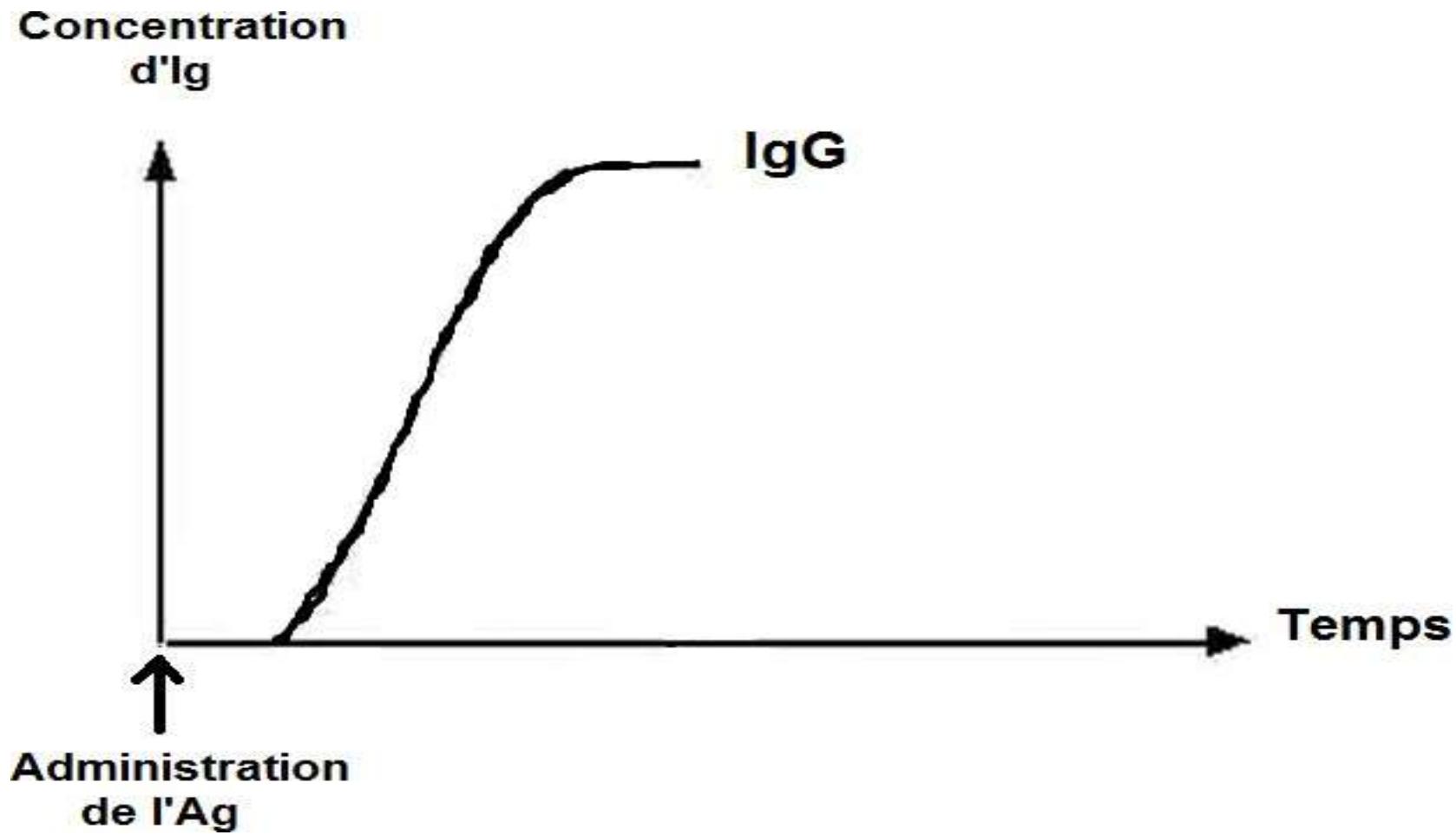


## V. Cinétique de la réponse Ac

- Lors d'une injection ultérieure de l'Ag (même Ag); il se produit une **réponse secondaire**, où la phase de latence est raccourcie, le titre d'Ac est 10 fois plus élevé, le plateau dure plus longtemps et décroît plus lentement.
- L'isotype produit est l'**IgG** (commutation isotypique ou switch).
- Cette commutation nécessite la coopération des LT et l'intervention des cytokines.
- Il y a également une maturation d'affinité (mutations somatiques des gènes des Ig)

# V. Cinétique de la réponse Ac

## 2/ la réponse secondaire:



## VI. Réponse à un antigène thymo-indépendant

- La majorité des réponses à un Ag, résulte de sa reconnaissance par les LT et LB, ils sont dits: ***T dépendants***.
- Il existe un petit nombre d'Ag qui induisent une réponse B sans coopération des LT, ils sont dits : Ag ***T indépendants***.

### Caractéristiques des Ag T indépendants :

- Sont fait de déterminants répétitifs.
- Sont généralement de nature polysaccharidique.
- N'induisent pas de mémoire.
- Induisent une réponse faible, l'isotype produit est l'IgM en réponse primaire et secondaire.

# VII. Conclusion

- Les lymphocytes B sont les cellules clés de la réponse immunitaire adaptative à médiation humorale
- Rôle dans l'élimination / neutralisation des agents pathogènes à multiplication EXTRACELLULAIRE

Suite.....



# Les molécules du système immunitaire (SI)