

## V. Immunité cellulaire (Suite)

### Quelques définitions

**CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)** : chez l'homme, le CMH est appelé Complexe HLA (Human Leucocytes Antigen). C'est une glycoprotéine membranaire dont le rôle principale est la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

**CMH I (HLA I)** : Se trouve à la surface des membranes cellulaires de toutes les cellules nucléées (à l'exception des globules rouges et les cellules nerveuses). Leur principale fonction est de présenter des peptides issus de protéines endogènes aux lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+) ⇒ Présentation selon la voie endogène.

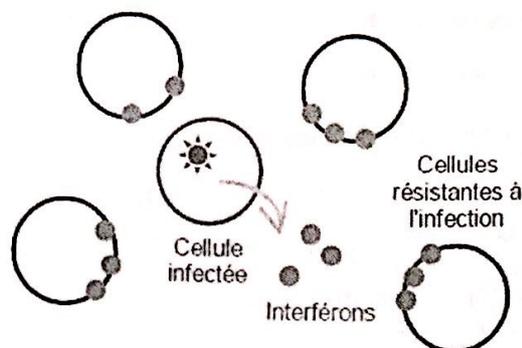
**CMH II (HLA II)** : Réservé aux cellules présentatrices d'antigène (CPAg) comme les lymphocytes, phagocytes, cellules dendritiques, cellules des muqueuse intestinale et respiratoire,...). Ils présentent des peptides issus de protéines exogènes aux lymphocytes T helper (LT CD4+) ⇒ Présentation selon la voie exogène.

Ces propriétés sont à l'origine de ses fonctions :

**En physiologie** : grâce à leur fonction principale de présentation, les molécules HLA sont impliquées dans l'immunité antivirale et antitumorale (HLA I) ainsi que dans les réponses immunes aux antigènes exogènes infectieux et autres (HLA II).

**En pathologie** : le système HLA est à l'origine des réactions de rejet au cours des greffes entre individus histo-incompatibles.

**Interférons** : Substance chimique aident à résister aux infections virales. Lorsqu'une cellule est infectée par un virus, celle-ci produit des **interférons** qui iront se fixer sur des cellules saines. Celles-ci résistent alors à l'infection virale.

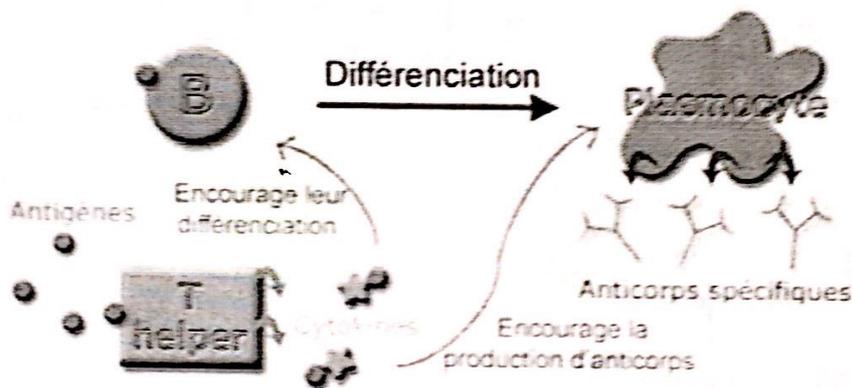


## 1. Lymphocytes T auxiliaires et production des lymphokines

Historiquement, les LT CD4<sup>+</sup> ont été appelé Th pour T helper (auxiliaires) puisque certains aident ou contribuent à l'activation d'autres lymphocytes lors de la réponse immunitaire.

L'activation des LT4 dépend le plus souvent de la présentation d'un antigène par une cellule présentatrice d'antigène (CPAg) comme la cellule dendritique.

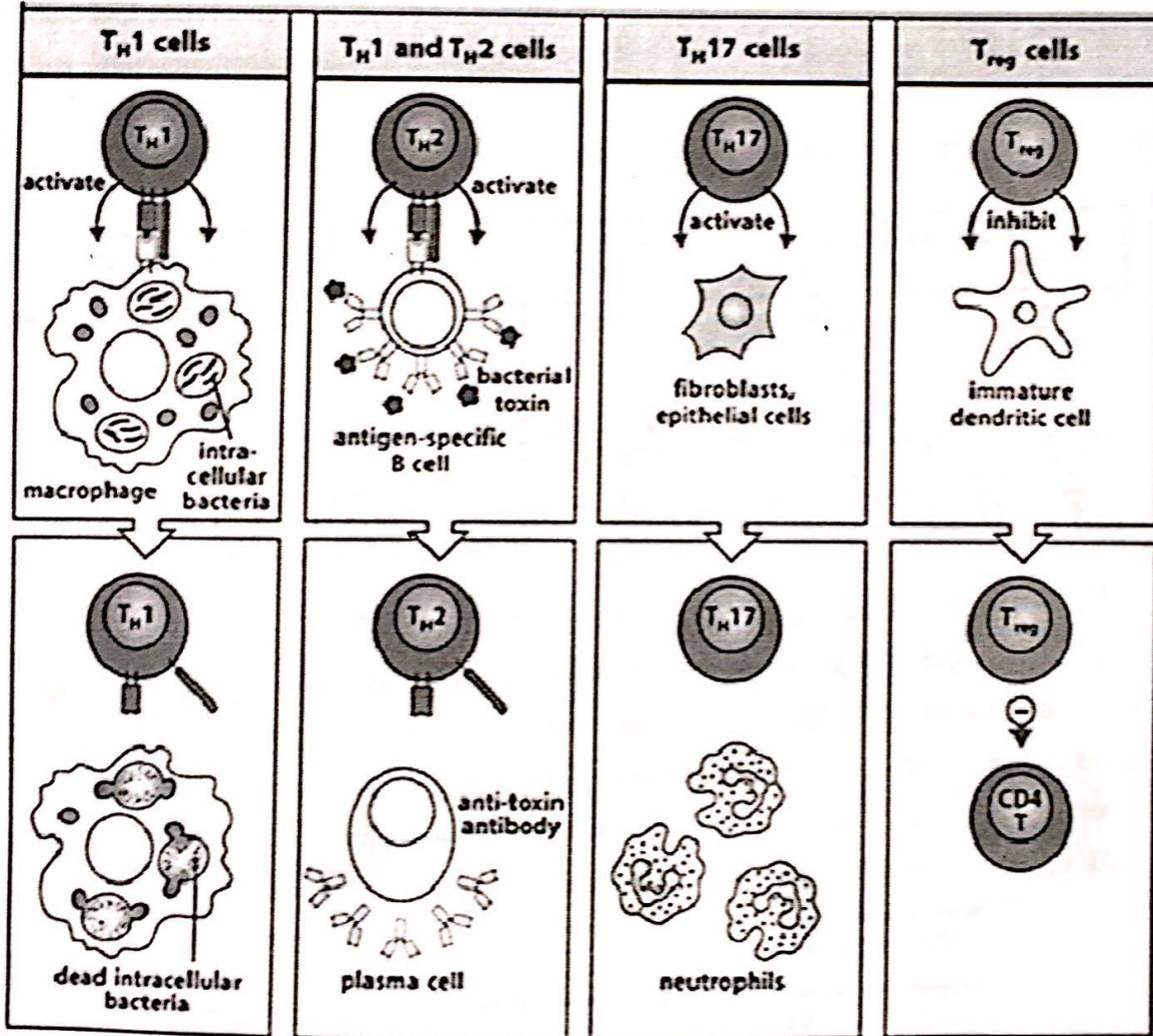
Les LTh reconnaissent les antigènes présentés sous forme d'un peptide exogène par les molécules du CMH de classe II (voir définitions) exprimées à la surface d'une CPAg. Les LTh ont pour rôle d'adapter la réponse immunitaire primaire à la nature de l'antigène, en libérant des cytokines qui permettent la communication entre les différentes cellules du système immunitaire, en véhiculant des signaux de croissance, de différenciation et d'activation. C'est le type de cytokines libérées qui orientera la réponse vers celle qui sera la plus appropriée à l'élimination du pathogène.



La polarisation est un phénomène très bien connu pour les LT auxiliaires. Les LT CD4<sup>+</sup> naïfs se polarisent en différentes sous populations de LTh : principalement LTh1 et LTh2. C'est l'environnement cytokinique des LT CD4<sup>+</sup> naïfs, lors de la rencontre avec l'Ag, qui régule le choix entre ces deux voies. Les LTh1 et les LTh2 diffèrent par les cytokines qu'ils sécrètent.

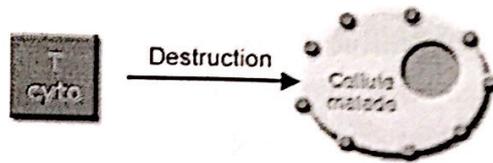
Les LTh1 sécrètent de l'IFN- $\gamma$  (voir définitions) et de l'IL-2, et de cette manière polarisent la réaction immunitaire vers une réponse Th1 dite cellulaire, avec une mise en jeu des LT CD8<sup>+</sup> cytotoxiques. Les LTh2, en produisant de l'IL-4, IL-13 .... orientent vers une réponse Th2 dite humorale, avec une importante production d'Ac.

- 1- Le T CD4+ Th1 (cytokine 1 du Th) favorise l'activation des macrophages, et des LTC
- 2- Le T CD4+ Th2 (cytokine 2 du Th) active les LB donc l'immunité humorale
- 3- Le T CD4+ Th17 (cytokine 17 du Th) recrute et active les polynucléaires neutrophiles acteurs de la réaction inflammatoire
- 4- Les Treg contrôlent l'activation du système immunitaire par son action négative sur les lymphocytes T (les lymphocytes T susceptibles de réagir de manière nocive contre les protéines du soi).

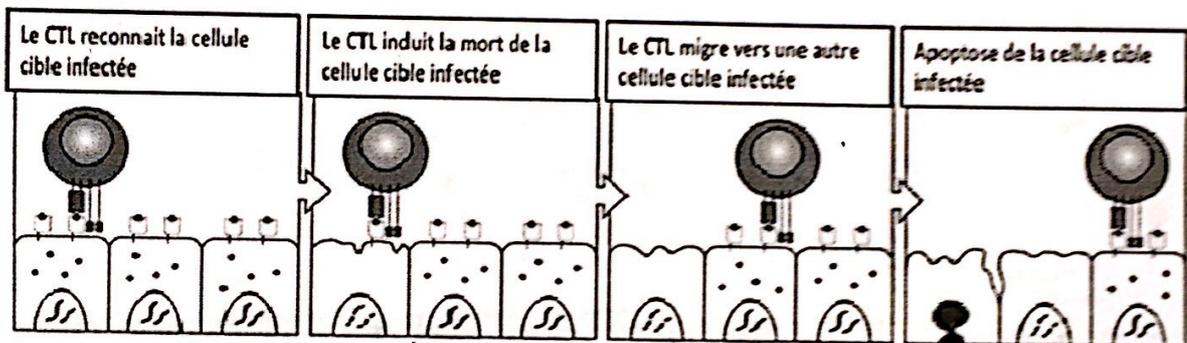


## 2. Lymphocytes T cytotoxiques (LTC) et le phénomène de la cytotoxicité

Les LTC reconnaissent les antigènes sous forme d'un peptide endogène via des molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de CPAg, de cellules tumorales ou infectées par un pathogène intracellulaire.



Une fois activés, les LTc sont alors en mesure de reconnaître les cellules cibles infectées ou devenues anormales. Les granules du LTc se polarisent et libèrent leur contenu en perforine et granzyme (protéase et estérase) à l'interface formée avec la cellule cible. Cette dégranulation va aboutir à la mort de la cellule cible. En effet, la perforine forme tout d'abord des canaux dans la membrane de la cellule à détruire ; les granzymes pénètrent ensuite par ces canaux pour provoquer la mort cellulaire. Le LTc fonctionne comme un tueur en série des cellules infectées ou transformées (cellule tumorale).



### 3. Récepteurs des lymphocytes T

Les lymphocytes T présentent une différenciation contrôlée par le thymus (lymphocytes thymo-dépendants ou T). La différenciation thymique est marquée par le réarrangement des gènes codant pour les chaînes des récepteurs T et l'expression membranaire d'un récepteur de membrane à l'antigène, le TCR (pour « T-cell receptor ») composé d'un hétérodimère et du CD3. Les 3 stades de différenciation sont donnés dans le tableau suivant

Stade de différenciation	récepteurs de surface
Stade 1 triple négatif	CD4 <sup>-</sup> , CD25 <sup>-</sup> , CD3 <sup>-</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup>
Stade 2 double positif	CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>-</sup> , CD1 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>
Stade 3 simple positif	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ou CD8 <sup>+</sup>

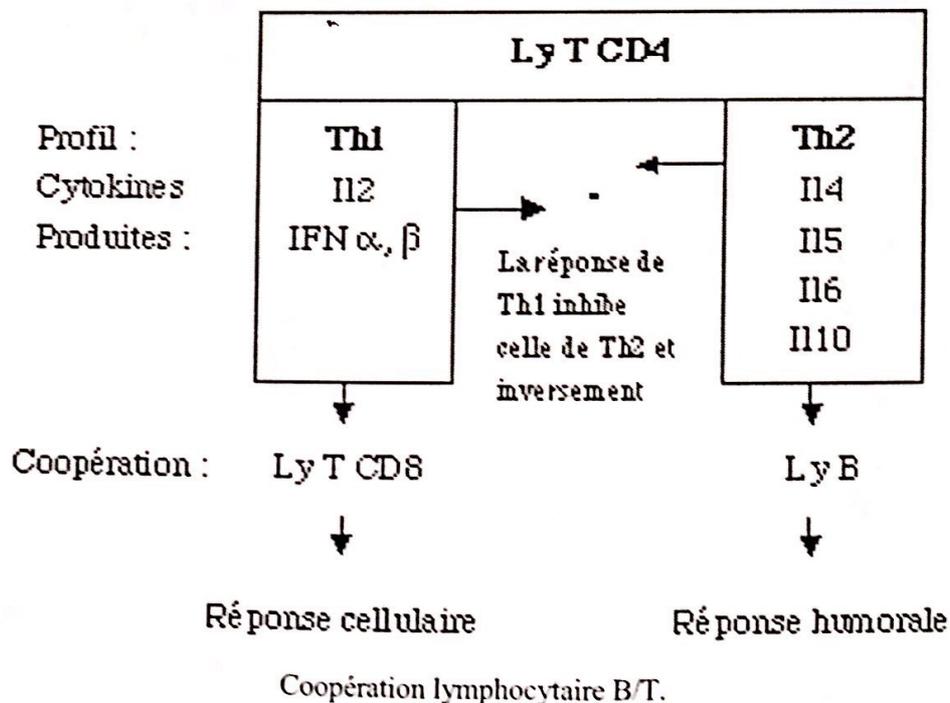
#### 4. Interaction T-B (coopération lymphocytaire)

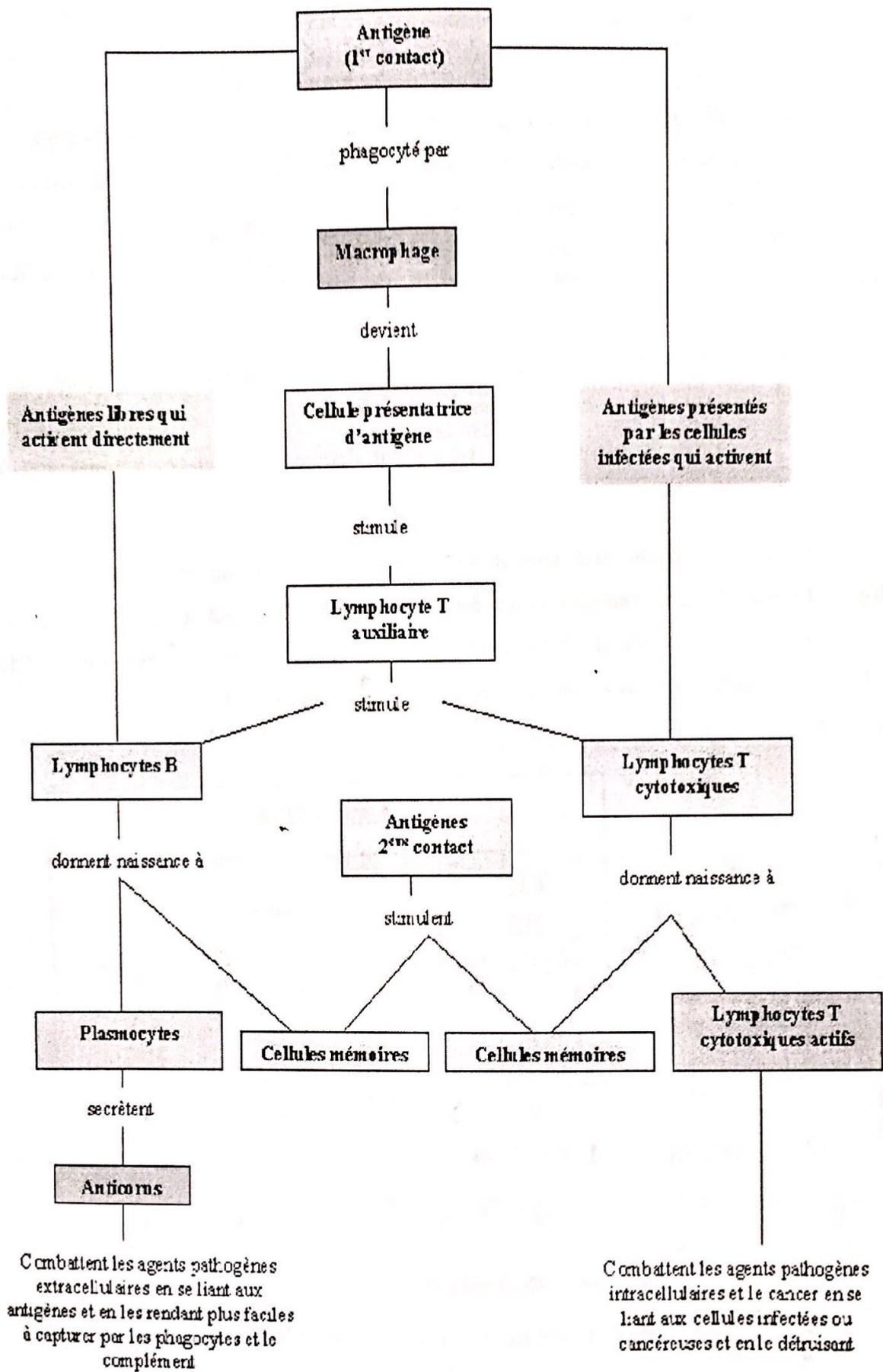
Le lymphocyte B est responsable d'une réponse humorale B de deux types :

- antigène T indépendant (antigènes polysaccharidiques ou lipopolysaccharidiques);
- antigène T dépendant où existe une coopération entre les lymphocytes B, les macrophages et les lymphocytes T CD4+, en présence d'une histocompatibilité HLA de classe II. . Seules les réponses T-dépendantes, qui impliquent une collaboration entre cellules T et B spécifiques du même antigène.

Les lymphocytes B nécessitent, pour le développement d'une réponse anticorps spécifique d'un antigène (Ag), l'intervention, dans les organes lymphoïdes secondaires, de partenaires tels que les cellules dendritiques (qui rapportent l'Ag capturé) et les lymphocytes T CD4 auxiliaires

Les lymphocytes CD4 interviennent dans la régulation de l'immunité humorale où ils sont indispensables dans la réponse B vis-à-vis d'antigènes T dépendants, et dans la réponse cellulaire par la sécrétion de cytokines (lymphocytes CD4+ Th1 et sécrétion de l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$  ; lymphocytes CD4+ Th2 et sécrétion d'IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 et IL-15).



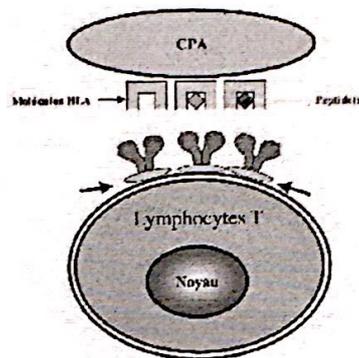


Coopération lymphocytaire dans la génération de la réponse immunitaire

## VI. Interaction T-B : Conséquences fonctionnelles consécutives à la reconnaissance de l'antigène (signaux de transduction et transcription) (voir III. Activation des lymphocytes (T et B))

Le co-signal peut être délivré de deux manières :

- par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sous forme de médiateur soluble, agissant via des récepteurs de cytokines sur les cellules T ;
- ou résultant d'un contact cellulaire direct entre les CPA et les cellules T grâce à leurs molécules de surface (TcR).



Le rôle des lymphocytes T est surtout d'amplifier la réponse immune (par la production de cytokines ++) et/ou stimuler les cellules 'tueuses' (macrophages, PN, NK, sécrétion d'anticorps par les B) après avoir reconnu par leur unique TcR des complexes HLA+peptide présentés par une cellule professionnelle (dendritique surtout). Le TcR est composé d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  qui flottent sur des radeaux lipidiques. La reconnaissance d'un Ag par un lymphocyte T se produit au cours d'une interaction cellulaire (CPA-LT) et met en jeu de nombreuses molécules.

