

Chapitre 07 : La Réponse Immunitaire

Introduction

La plupart des substances étrangères sont détectées et détruites rapidement par des mécanismes de défense naturelle, ce type de défense ne nécessite pas une expansion clonale des lymphocytes spécifiques d'un antigène particulier. Les mécanismes impliqués dans **l'immunité innée naturelle** agissent immédiatement après l'entrée du pathogène. L'immunité naturelle constitue une première ligne de défense, si l'agent pathogène franchit cette première barrière, se développe alors une **réponse immunitaire adaptative** conduisant à la génération de cellules effectrices spécifiques du pathogène et au développement de cellules mémoires. Les deux types de réponse (spécifique et non spécifique) se succèdent et sont étroitement liées les unes aux autres; elles coopèrent en de nombreux points pour produire une immunité plus efficace.

I- La Réponse Immunitaire naturelle (non spécifique)

À l'occasion du premier contact avec un antigène, des mécanismes de défense **naturelle ou « innée »** sont mis en jeu. Il s'agit de mécanismes **non spécifiques** qui interviennent quel que soit l'agent infectieux rencontré. Tous les individus normaux possèdent ces mécanismes qui sont fonctionnels dès la naissance, sans nécessiter d'exposition préalable au microorganisme. Leur mise en œuvre est donc **immédiate**. Parmi ces mécanismes, on peut citer **une défense physique, une défense biochimique, le système de complément et une réaction inflammatoire**.

- **Une défense physique**, assurée par la peau et les muqueuses (tissus qui recouvrent les voies digestives, les voies respiratoires et urogénitales) qui, par leur continuité, forment des barrières étanches appelées barrières naturelles. Les poils et les cils retenant les poussières et les microbes augmentent l'efficacité de cette protection. En surface de certaines muqueuses, un film de mucus animé par les battements de cils vibratiles permet de fixer, enrober puis évacuer vers l'extérieur la plupart des particules ou être vivants intrus.
- **Une défense biochimique** : les sécrétions des glandes comme les larmes, la salive, les sécrétions vaginales ou séminales, contiennent des substances chimiques bactéricides qui sont un moyen de défense très efficace contre un grand nombre de bactéries. L'acidité de l'estomac (pH 1 à 2) ou celle de la sueur libérée par les glandes sudoripares (pH 3,5) s'opposent au développement de champignons microscopiques ou de certaines bactéries.
- **le système du complément** : l'activation du complément par la voie alterne ou la voie des lectines permet de détruire les microorganismes.
- **Une réaction inflammatoire**, qui mobilise immédiatement des cellules peu spécifiques, notamment les cellules phagocytaires ou phagocytes lorsque la barrière cutané-muqueuse (peau et muqueuse) est franchie, soit accidentellement après blessure ou piqûre, soit naturellement au niveau des voies respiratoires ou digestives.

La réponse inflammatoire

Les quatre signes de l'inflammation sont **rougeur, chaleur, douleur et œdème**, s'accompagnent le plus souvent d'un cinquième qui est le dysfonctionnement de l'organe enflammé.

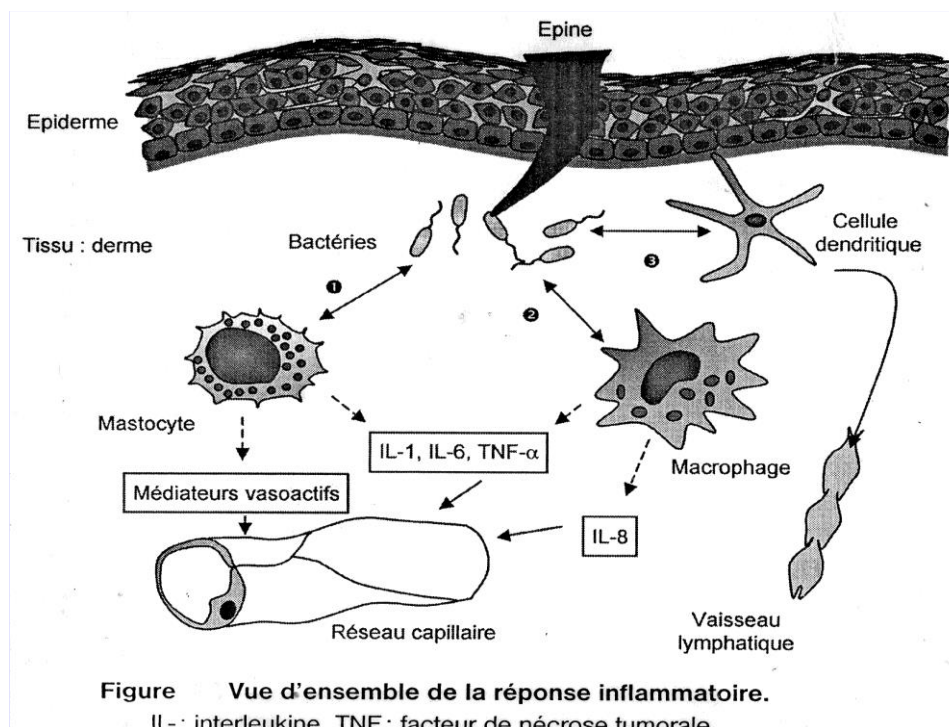
- **La chaleur et la rougeur** sont dues à la dilatation locale des vaisseaux sanguins et à l'augmentation du débit sanguin.
- **La douleur** est due à la compression des fibres nerveuses liée à l'afflux sanguin.
- **L'œdème** est dû à la libération, à partir des vaisseaux sanguins, de plasma contenant des cellules et des quantités importantes de protéines, nécessaires à la réponse immunitaire. Des globules

blancs du sang se rendent ainsi rapidement sur le lieu de l'infection pour capturer et digérer les agents infectieux.

Déroulement de la réponse inflammatoire

Lors d'une coupure au niveau de la peau, de nombreux microorganismes (bactéries) pénètrent dans le derme sous-jacent. Trois types de cellules (les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) peuvent être les rencontrer et les identifier immédiatement grâce à des récepteurs. Après reconnaissance, les macrophages phagocytent les bactéries et aussi participent à l'organisation de la réponse inflammatoire. Ils secrètent de nombreuses cytokines comme le trio-inflammatoire IL-1/IL-6/TNF- α et les chimiokines comme IL-8 qui recrute des granulocytes neutrophiles et MCP-1 qui recrute les monocytes au sein du foyer inflammatoire. Ces leucocytes sanguins migrent vers les sites infectieux par **la diapédèse** (passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles).

Il y a formation sur le lieu de l'infection d'un liquide jaunâtre, **le pus**. Il contient des granulocytes neutrophiles ou des macrophages, des débris cellulaires, des cellules mortes ou mourantes. Les cellules phagocytaires absorbent peu à peu le pus. Elles jouent le rôle d'éboueur et assurent un nettoyage permanent de l'organisme.

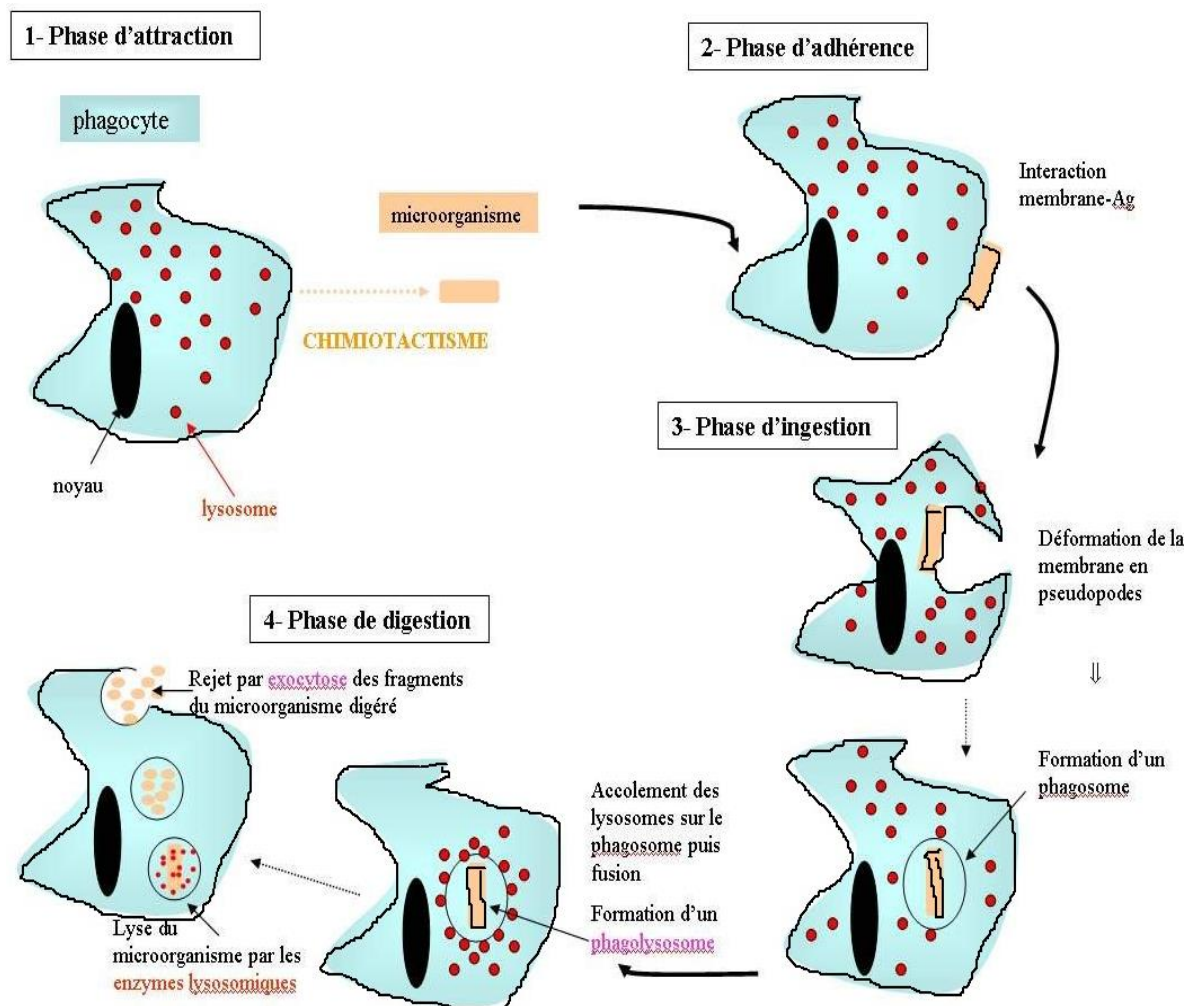


La phagocytose

La phagocytose (du grec *phagein* : manger) est le processus qui permet à certains globules blancs d'éliminer les micro-organismes pathogènes. Elle est réalisée par les cellules phagocytaires, ou **phagocytes**. Ils comprennent des granulocytes (ou polynucléaires) et des macrophages, qui apparaissent dans les tissus par transformation des monocytes du sang. Elle se déroule en plusieurs étapes :

- Dans un premier temps les agents infectieux doivent adhérer aux cellules phagocytaires qui les entourent de pseudopodes, avant de les internaliser.

- Des récepteurs de surface facilitent l'ingestion. Ils sont spécifiques de molécules qui fonctionnent comme des **opsonines**.
 - Le dépôt d'anticorps et de composant C3b sur les bactéries en facilite l'ingestion par les phagocytes qui possèdent à leur surface des récepteurs pour le Fc des immunoglobulines et pour le C3b (CR1).
- Après internalisation complète et formation d'une vacuole, appelée **phagosome**, englobant l'agent infectieux, on observe la fusion de ce dernier avec les granules lysosomiaux du phagocyte. Ces derniers contiennent des substances toxiques, bactéricides: enzymes protéolytiques (lysozyme, protéases), enzymes responsables de la production des dérivés toxiques oxygène-dépendants (myéloperoxydase) et de la production des dérivés nitrés (NO synthétase).



Les cytokines inflammatoires

Les **cytokines** (du grec *cyto*, cellule et *kinos*, mouvement) sont des substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Elles sont une centaine. Parmi elles on trouve le **TNF- α** , les **interleukines**, les **chimiokines** et les **interférons**. Leur action, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, peut être **paracrine** (cellules proches), **endocrine** (cellules ou tissus distants), ou **autocrine** (sur la cellule productrice ou une cellule proche du même type). On compte aujourd'hui 35 cytokines sous l'intitulé **IL- (Interleukines)** (Ex : IL-1, IL-2,.....).

L'Interleukine 1 (IL-1)

L'IL-1 est sécrétée par les macrophages activés. Elle agit en particulier sur les cellules de l'hypothalamus et du foie et cette activité en fait un médiateur humoral de l'immunité non spécifique :

- l'IL1 agit sur le centre de régulation thermique de l'hypothalamus et engendre une hyperthermie qui a un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection:
 - en inhibant la croissance tissulaire des bactéries et la multiplication de nombreux virus par blocage des systèmes enzymatiques.
 - en augmentant la mobilité des granulocytes et leurs capacités bactéricides.
 - en accroissant la production d'interféron.

Le facteur de nécrose tumorale α (Tumor Necrosis Factor α : TNF α)

Il est appelé ainsi car il peut léser les cellules cancéreuses par simple contact. Il est principalement sécrété par les mastocytes et les macrophages activés.

Le TNF, comme l'IL1, a une activité pléiotrope :

- il a une action activatrice sur les cellules de l'immunité spécifique,
- il active la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation,
- il stimule l'activité des polynucléaires.

Les Interférents (IFN)

Ils ont une activité antivirale, ils constituent un ensemble de glycoprotéines qui sont produites précocement et brièvement par les cellules infectées par un virus. Ils diffusent dans les tissus avoisinants et se fixent à des récepteurs spécifiques sur les cellules non infectées : la fixation d'IFN réprime la synthèse de plusieurs systèmes enzymatiques qui s'activeront si le virus pénètre dans la cellule et empêcheront l'information génétique virale de s'exprimer. Les IFN sont spécifiques de chaque espèce productrice mais protègent les cellules de l'infection par de nombreux virus. Ils stimulent l'activité cytotoxique des macrophages et des cellules NK.

II- La Réponse Immunitaire adaptative (spécifique)

A la différence des mécanismes de défense naturels, les systèmes de défense spécifiques ne sont pas entièrement fonctionnels à la naissance et il leur faut du temps pour se développer après exposition à l'agent infectieux ou à ses antigènes. Donc la réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux. Les caractéristiques majeures de la réponse immunitaire adaptative sont la **mémoire** et la **spécificité**.

La R.I adaptative ne se fait pas dans le site d'infection, mais elle se passe dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les antigènes qui pénètrent par voies sanguine sont piégés par la rate alors que ceux qui pénètrent par voie cutanée ou muqueuse sont piégés dans les ganglions lymphatiques ou les plaques de Peyer ou les amygdales, les cellules de Langerhans (cellules dendritiques de la peau) captent l'antigène dans la peau et transportent le dans les O.L.S. tous les organes lymphoïdes secondaires contiennent des CPA (cellules dendritique, macrophages et les cellules B).

On distingue deux types de réponse adaptative : l'immunité à médiation humorale (liée aux cellules B et les anticorps) et l'immunité à médiation cellulaire (liée aux cellules T).

Ces deux composantes de l'immunité spécifique sont étroitement liées. Les cellules T interagissent avec les cellules B dans la production d'anticorps contre la plupart des antigènes. Toutes les infections induisent la production d'anticorps spécifiques et une immunité à médiation cellulaire, mais l'ampleur et la qualité de chacune de ces réponses varie selon les infections.

II-1 La Réponse Immunitaire humorale

Le rôle de la réponse immunitaire humorale est de conduire à la destruction des microorganismes présents dans les compartiments extracellulaires (entre les cellules) par les anticorps qui sont produits par les cellules B; ces anticorps protègent l'individu par 3 voies :

Neutralisation : les antigènes intracellulaires dont leur croissance nécessite une étape intracellulaire, passent d'une cellule à une autre en se fixant sur des récepteurs spécifiques sur cette cellule. Les AC peuvent prévenir ce phénomène en se fixant sur l'Ag et empêchant sa fixation sur les cellules.

Opsonisation : les Ag qui se multiplient dans le compartiment extracellulaire peuvent fixer les AC et favorisent leur phagocytose par les cellules phagocytaires.

L'activation du complément : les AC fixés sur l'antigène peuvent activer les protéines du complément, ces protéines se fixent sur les Ag. Le complément soit opsonise l'Ag et favorise leur phagocytose par les cellules phagocytaires, soit il conduit à la formation du complexe d'attaque sur la surface de l'Ag et provoque leur lyse.

Après l'exportation des cellules B de la moelle osseuse, les étapes suivantes du développement des cellules B, l'activation, la prolifération et la différenciation, se produisent à la périphérie et nécessitent la présence de l'antigène. L'activation déclenchée par l'antigène et la sélection clonale des cellules B naïves conduisent à la génération de plasmocytes et de cellules B à mémoire. En l'absence d'activation induite

par l'antigène, les cellules B naïves de la périphérie ont une durée de vie courte, et meurent en quelques semaines par apoptose.

II-1-1 Les voies d'activation des cellules B :

Selon la nature de l'antigène, l'activation des lymphocytes B qui aboutit à la production d'anticorps se fait selon deux voies différentes. Bien que la plupart des antigènes requièrent un thymus (antigènes thymodépendants), quelques antigènes peuvent induire une réponse anticorps même en l'absence d'un thymus. Les antigènes qui peuvent activer les cellules B en l'absence de participation directe des cellules TH sont connus sous le nom d'antigènes thymoindépendants (TI, de *thymus-Independent*).

La réponse des cellules B aux antigènes thymodépendants (TD, de *thymus-dependent*) nécessite un contact direct avec les cellules TH et non pas une simple exposition aux cytokines dérivées des cellules TH.

A- La réponse humorale T-indépendant :

Certains constituants microbiens peuvent induire la production d'anticorps par les lymphocytes B sans coopération des cellules T, ce qui permet une production rapide d'anticorps contre de nombreux pathogènes. Ces antigènes microbiens sont dits thymo-indépendant. Il s'agit de grosses molécules de structure polymériques et répétitive (polyosides, dextrans, lipopolysaccharides, endotoxine....). la réponse anticorps à ce type d'antigène est en règle générale de type Igm, avec des anticorps d'affinité relativement faible.

B- La réponse humorale T-dépendant :

Les Lc B nécessitent l'aide des Lc T auxiliaires (souvent de type Th2) pour s'activer, ils génèrent des réponses humorales T-dépendantes. Ces réponses sont déclenchées par des Ag thymo-dépendants (TD) qui sont en générale de nature protéique.

La réponse humorale T-dépendante peut être découpée en plusieurs parties :

1. Reconnaissance de l'Ag par les Lc B

La liaison de l'Ag au BCR est le point de départ de l'activation des cellules B, le BCR est une Ig de type Igm (ou IgD) ancrée dans la membrane et susceptible de lier l'Ag au niveau des parties variables NH₂ terminales des chaînes H et L, l'interaction est directe. la région intra cytoplasmique du BCR étant très courte pour interagir avec les protéines nécessaires pour transmettre un signal intracellulaire. la transmission des signaux dépend de deux chaînes protéiques (dimères) associées à des l'IG membranaire de la cellule B qui sont : Igα et Igβ. Ces dernier possèdent des motifs ITAM qui vont permettre l'initiation de la cascade de phosphorylation après activation de BCR. Le complexe formé par le CD 19, le CD21 et le CD81 agit comme un corécepteur de l'antigène sur le Lc B et augmente fortement la réponse à l'Ag.

2. Présentation de l'Ag à la surface des Lc B

Lorsque l'antigène se fixe au BCR, celui-ci transmet un signal d'activation intracellulaire et, via l'endocytose du complexe récepteur-ligand, il délivre l'antigène dans les compartiments intracellulaires. L'antigène est alors dégradé en fragment peptidique, associé aux molécules de classe II du CMH et présenté à la surface du lymphocyte B, qui se prépare ainsi à interagir avec un Lc Th. Il devient une

cellule présentatrice d'Ag efficace. Le complexe peptide-CMH peut alors être reconnu par les lymphocytes T auxiliaires spécifiques.

3. Coopération cellulaire Lc B- Lc Th

La liaison de l'antigène aux cellules B initie un signal venant du BCR qui induit la cellule B à réguler positivement l'expression de nombreuses molécules membranaires, y compris les molécules de classe II du CMH et le ligand B7 de costimulation. L'augmentation de l'expression de ces deux protéines membranaires augmente la capacité de la cellule B à se comporter en cellule présentatrice de l'antigène dans l'activation des cellules TH. Une fois qu'une cellule TH a reconnu par son TCR un peptide antigénique apprêté présenté par une molécule de classe II du CMH sur la membrane d'une cellule B, les deux cellules entrent en interaction pour former un conjugué T-B.

Lorsque le Lc Th reçoit un signal par son TCR et CD28, il exprime en grandes quantités à sa surface la molécule CD40L (ligand de CD40 ou CD154) qui peut alors lier CD40 exprimé par le Lc B. le signal transmis au Lc B par CD40 est crucial pour que le Lc B s'active et se différencie.

L'activation de CD40 par CD40L contrôle de nombreuses étapes de l'activation lymphocytaire B :

- Elle permet notamment la transduction de signaux activateurs aux lymphocytes B.
- La formation des centres germinatifs dépend elle aussi de l'interaction CD40/CD40 ligand.
- Dans les centres germinatifs, cette interaction prévient l'apoptose des cellules B et la sélection des mutants de haute affinité pour l'antigène.
- L'interaction CD40/CD40L contrôle la commutation isotypique.
- Enfin, elle permet l'induction et la maintenance de la mémoire immunitaire.

Le Lc Th sécrète en outre des cytokines qui participent à l'activation du Lc B. Les principales cytokines sont l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-6 qui se lient à leurs récepteurs exprimés aux membranes des Lc B activés.

4. Prolifération et différenciation du Lc B

4.1. Amplification clonale

Suite à la coopération avec le Lc Th, le Lc B s'active et entre dans le cycle cellulaire et subir de nombreuses mitoses. C'est la phase de prolifération appelée amplification (expansion) clonale.

4.2. Sécrétion d'IgM

Une étape de différenciation suit la phase d'amplification clonale. La majorité des Lc B se différencient en plasmocytes qui gagnent la médulla d'organe lymphoïde ou la pulpe rouge de la rate. Elles sécrètent alors des IgM dirigées contre l'Ag rencontré. La demi-vie des plasmocytes est de trois à cinq jours.

II-1-2 Formation du centre germinatif

Les centres germinatifs apparaissent dans les 7 à 10 jours qui font suite à une exposition initiale à un antigène thymo-dépendant. Trois événements importants de la différenciation des cellules B se passent dans les centres germinatifs : la maturation d'affinité, la commutation de classe et la formation de plasmocytes et de cellules B à mémoire. La maturation d'affinité et la formation de cellules B à mémoire nécessitent des centres germinatifs.

Cependant, une commutation de classe et une formation significative de plasmocytes peuvent avoir lieu en dehors des centres germinatifs. Durant les premières étapes de la formation des centres germinatifs, les cellules B activées subissent une intense prolifération.

Chez l'Homme, ces cellules B activées en cours de prolifération, connues sous le nom de centroblastes,

apparaissent dans les centres germinatifs dans une zone sombre bien définie. Les centroblastes se distinguent par leur grande taille, leur cytoplasme étendu, leur chromatine diffuse et l'absence ou presque d'Ig membranaire. Les centroblastes peuvent éventuellement donner naissance aux centrocytes, qui sont de petites cellules B qui ne se divisent pas et qui expriment alors une Ig membranaire.

Les centrocytes passent de la zone sombre à une région, appelée zone claire, contenant de nombreuses cellules dendritiques folliculaires, et elles se différencient en plasmocytes et en cellule B à mémoire.

II.2. La Réponse Immunitaire à Médiation Cellulaire

La réaction à médiation cellulaire met en jeu des lymphocytes T (thymodépendants). Les lymphocytes qui acquièrent la spécialisation T dans le thymus gagnent, par voie sanguine, les aires thymodépendantes des organes lymphoïdes périphériques ; certains ont une durée de vie courte, d'autres (la majorité) ont une durée de vie longue et font partie du pool des lymphocytes circulants.

La stimulation antigénique provoque la transformation lymphoblastique des lymphocytes porteurs de sites récepteurs et leur multiplication en cellules effectrices ou cellules mémoires.

II.2 .1. La phase de reconnaissance : (interactions cellulaires dans les OLII^{aires})

Après leur migration vers les ganglions lymphatiques les LcT naïfs rencontrent des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA_{pro}), parmi lesquelles **les cellules dendritiques** (en grande majorité) et les macrophages. Les CPA_{pro} qui ont migré au sein des ganglions se mettent à interagir avec les LcT naïfs. Les LcT naïfs qui possèdent un TCR spécifique du complexe peptide-antigène s'activeront. La différenciation du LcT naïf en LcT activé dépend de l'activation de son TCR et de la reconnaissance de molécules de co-stimulation exprimées par les CPA ainsi que de la sécrétion de cytokines.

A. l'activation des LcT

Trois types de signaux sont d'une importance capitale pour conduire à l'activation de LcT :

1. **un signal 1** de spécificité est délivré par le TCR lors de sa reconnaissance de l'Ag.
2. **Un signal 2** de co-stimulation : délivré par la même cellule CPA.
3. **Un signal 3** d'immunomodulation intégrant les signaux provenant des récepteurs des cytokines.

B. Molécules associées à la reconnaissance

La reconnaissance TCR/CMH -P est primordiale mais insuffisante :

- **TCR-CD3/CMH-Peptide** (toujours insuffisant): le CD3 a un rôle dans la transduction; conversion des messages extracellulaires en messages intracellulaires
- **(TCR-CD3)-CD4 ou CD8/CMH-Peptide**; les CD4 et CD8 augmentent l'affinité du TCR/CMH-peptide (le CD4 ou CD8 transmet à la cellule T un premier signal indiquant que l'Ag a été reconnu).

C. Rôle des molécules d'adhérence

Les CPA professionnelles peuvent interagir efficacement avec les LcT naïfs par l'intermédiaire des molécules d'adhérences (**CD2** se lie à LFA-3(CD59) et **des intégrines : LFA 1** se lie à ICAM 1). Ces molécules stabilisent la fixation des Lc sur les CPA. Cette fixation transitoire entre la cellule naïve et la CPA permet au LcT d'avoir le temps nécessaire pour tester un grand nombre de complexe CMH-P présents à la surface de CPA.

D. La co-stimulation

Les molécules de co-stimulation les mieux caractérisées sont les molécules **B7** (B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86). Elles appartiennent à la famille des immunoglobulines. B7-1 et B7-2 sont exprimés exclusivement aux surfaces des cellules capables de stimuler la prolifération des LcT.

Les molécules B7 interagissent avec **CD28** (récepteur présent à la surface des LcT). La liaison B7/CD28 stimule la prolifération des LcT. CD28 est le seul récepteur des molécules de co-stimulation exprimé sur les cellules T naïves.

E. Rôle des cytokines

Les cytokines reçues par le Lc au cours de la coopération cellulaire avec la CPA fournissent des signaux d'immunomodulation (appelés signal 3).

Après leur activation, les cellules doivent entrer en cycle et se diviser rapidement pour donner naissance à de nombreuses cellules filles qui se différencieront en cellules effectrices activées. La prolifération et la différenciation sont induites par un facteur de croissance protéique (une cytokine) appelé **interleukine-2 (IL-2)** et produit par le LcT active lui-même, et ils expriment aussi la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25), permettant ainsi à cette cytokine d'agir de manière autocrine pour activer leur prolifération.

La production d'IL-2 est le principal effecteur de la prolifération et de la différenciation des LcT en cellules effectrices. Le rôle majeur des molécules de co-stimulation est d'induire la synthèse d'IL-2.

Lorsqu'elle ne reconnaît un Ag en absence des co-signaux de stimulation, très peu d'IL-2 est produit et la cellule naïve ne prolifère pas. Dans ce cas, la cellule naïve entre dans un état de paralysée fonctionnelle appelée **anergie**. La caractéristique principale d'une cellule anergique est son incapacité de produire de l'IL-2.

Lorsque l'Ag et des molécules de co-stimulation interviennent, l'IL-2 produite favorise l'expansion clonale des cellules naïves. Après 4 à 5 jours d'intense prolifération, ces LcT se différencient en cellules T effectrices capables de synthétiser toutes les protéines nécessaires à leur fonction de cellules T cytotoxiques ou auxiliaires.

II.2.2 Différenciation des LcT CD4+ et CD8+

Les cellules T CD8+ qui sortent de thymus sont déjà programmées pour devenir des effecteurs cytotoxiques. Les LcT CD4+ peuvent en effet se différencier après leur activation en **Lc Th1** ou en **Lc Th2 (les LcT auxiliaires ou helper)**. Ces deux types de cellules CD4+ diffèrent par le spectre des cytokines qu'elles peuvent produire. Ces deux populations possèdent donc des fonctions effectrices différentes.

- Les Lc Th1 sont produits principalement lors de réponse à médiation cellulaire (on les appelle aussi T inflammatoires) face à des microorganismes intracellulaires.
- Les Lc Th2 sont produits principalement lors de réponse humorale face à des microorganismes extracellulaire.

La différenciation en l'un ou l'autre type de cellules CD4+ se fait lors de 1^{er} contact avec l'Ag. Les facteurs qui déterminent si une cellule CD4+ va se différencier en Th1 ou Th2 sont incomplètement connus. Le type de cytokine initialement induites (IL-4 ou IL-12), le type de molécules de co-stimulation engagé lors de 1^{er} contact avec l'Ag, le type de CPA et la nature de cplx CMH-P peuvent jouer un rôle dans la différenciation.

Les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée sont fondamentales dans le type de réponse adaptative induite. En effet, si les cellules de l'immunité innée produisent de l'IL-12, la différenciation se fera dans le sens Th1 et la RI adaptative qui se développera sera une réponse à médiation cellulaire. Si au contraire, les cellules de l'immunité innée produisent de l'IL-4, la différenciation se fera dans le sens Th2 et la RI sera à médiation humorale.

A. Cytokines produites par les LcT activés :

Les molécules effectrices produites par les LcT activés appartiennent à deux grandes catégories : les cytotoxines et les cytokines.

Les cytotoxines sont stockées dans des granules spécialisés et sont libérés par des LcT CD8+ cytotoxiques. Leur libération doit être finement régulée car ces molécules ne sont pas spécifiques : elles peuvent pénétrer dans la bicouche lipidique et induiront la mort de n'importe quelle cellule cible.

Les cytokines et les molécules membranaires apparentées sont synthétisées *de novo* par toutes les cellules T effectrices. Ces protéines agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques sur la cellule cible.

La principale cytokine produite par les lymphocytes TCD8+ est l'IFN- γ . Cette cytokine bloque la réplication virale et conduit à l'élimination des virus des cellules infectées. Les Lc Th1 produisent de l'IFN- γ qui est la principale cytokine responsable de l'activation macrophagique induite par les cellules CD4+, et de TNF α et β qui activent le macrophage, inhibe la réponse humorale et favorise le potentiel cytotoxique de certaines cellules.

Les Lc Th2 produisent de l'IL-4 et de l'IL-5 qui activent les cellules B et de l'IL-10 qui inhibe l'activation macrophagique.

B. Rôle des lymphocytes Th1

➤ Activation des macrophages :

L'action des Lc Th1 sur les macrophages se déroule de la manière suivante :

- Les Lc Th1 effecteurs migrent sur le lieu de l'inflammation attirés par les chimiokines.
- Le macrophage présente l'Ag a la surface des molécules de classe II de CMH au Lc Th1.
- Une coopération cellulaire s'établit : le Lc sécrète de l'IFN- γ et engage le CD40 du macrophage par son CD40L.
- Le macrophage passe alors dans un état super-actif le conduisant à produire plus de dérivés toxiques comme des radicaux libres et de monoxyde d'azote (NO) (ayant chacun des activités bactericides), ainsi que des cytokines inflammatoires.
- Ce sursaut d'activation aide le macrophage à se débarrasser de ses parasites intracellulaires.

➤ Recrutement des cellules phagocytaires :

Les LcTh1 recrutent les macrophages par deux mécanismes :

1. elles produisent des facteurs de croissance hématopoïétiques comme l'IL-3 et le GM-CSF qui stimule la production de nouvelles cellules phagocytaires par la moelle osseuse.
2. le TNF α et β sécrétés par les LcTh1 au site de l'infection modifie les propriétés des cellules endothéliales de sorte que les cellules phagocytaires peuvent s'y fixer.

Certaines chimiokines comme MCP-1 produite par les LcTh1, permettent alors la migration de ces cellules phagocytaires a travers l'endothelium et leur migration jusqu'au site d'infection.

➤ Activation des LcTCD8+

Les Lc Th1 sont souvent impliqués lors des réponses anti-virales et induisent l'activation des Lc TCD8+. Mais il faut noter que la différenciation en Th1 n'est pas toujours nécessaire pour activer une réponse cytotoxique.

C. Rôle des Lc Th2 :

Le rôle principal des Lc Th2 est la mise en route d'une réponse adaptative humorale en coopérant avec les LcB. Lors d'une infection par des vers ou des champignons extracellulaires, les Lc Th2 interviennent aussi en interagissant soit directement, soit via leur cytokines avec les mastocytes, les granulocytes éosinophiles et basophiles.

D. La différenciation des LcT CD4+ en Lc Th mémoires:

Certaines cellules acquièrent au cours de la réponse un phénotype particulier. Elles ne participent pas à la réponse en cours mais sont mise en réserve par le système immunitaire, notamment lorsque l'Ag a été éliminé. Ce sont des cellules à long durée de vie, qui s'activeront facilement et rapidement lors de la prochaine rencontre avec le même Ag pour démarrer une réponse secondaire. On les appelle **Lc Th mémoire centraux** ; ils recrutent en permanence dans les OLII^{aires} (ils s'expriment le récepteur de la chimiokine CCR7 qui détecte des chimiokines produites dans ces organes).

II.2.3. cytotoxicité a médiation cellulaire :

Les cellules T cytotoxiques détruisent leurs cibles en induisant leur apoptose. L'apoptose se caractérise par des changements de la morphologie de la cellule. La cellule se suicide de l'intérieur. La caractéristique principale de ce type de la mort cellulaire est la fragmentation de l'ADN. Parallèlement à la destruction de la cellule, les mécanismes apoptotiques peuvent aussi agir directement sur les microorganismes cytosoliques. Par exemple, la nucléase qui clive l'ADN cellulaire peut aussi dégrader l'ADN viral.

A. Molécules solubles induisant l'apoptose des cellules cible

Le principal mécanisme par lequel la cellule T cytotoxique exerce son effet est la libération dépendante de calcium, de granules lytiques spécialisés. Ces granules sont des lysosomes modifiés qui contiennent au moins deux classes distinctes d'effecteurs cytotoxiques exprimées seulement dans les Lc TCD8+. Ces molécules sont stockées sous forme active dans des granules lytiques.

- La perforine qui possède une parente structurale avec le cplx d'attaque membranaire se polymérise pour former des pores dans la membrane de la cellule cible.
- Les granzymes qui pénètrent dans la cellule cible à travers les pores des perforines et interviennent dans la fragmentation de l'ADN conduisant à son apoptose.

Les cellules apoptotiques sont rapidement ingérées par les macrophages et alors complètement dégradées et digérées.

B. Molécules membranaires induisant l'apoptose des cellules cible

Ce mécanisme implique l'interaction de FasL présent sur la cellule cytotoxique avec Fas exprimé à la surface de la cellule cible. FasL est présent des LcT CD8+ et CD4+ de type Th1. L'activation de Fas conduit à la mort par suicide apoptotique de la cellule cible.

C. Rôle des cytokines

Les Lc TCD8+ produisent des cytokines qui peuvent contribuer dans une certaine mesure à la défense anti-infectieuse de l'organisme. L'IFN- γ inhibe directement la réplication virale et induit l'augmentation de l'expression des molécules du CMH augmentant par la même les chances de rencontre entre un cplx CMH-P avec le TCR porté par une cellule T spécifique. L'IFN- γ active les macrophages et les recrute au site de l'infection ou ces cellules pourront agir soit comme cellules effectrices, soit comme CPA.