

# ***La réponse immunitaire***

## ***I- Immunité non spécifique***

Tous les individus normaux possèdent ces mécanismes qui sont fonctionnels dès la naissance, sans nécessiter d'exposition préalable au microorganisme ou à ses antigènes.

Ils comprennent des barrières physiques (la peau intacte et les muqueuses), des barrières chimiques (acide gastrique, enzymes digestives, acides gras bactériostatiques de la peau), les cellules phagocytaires et le système du complément.

La réaction inflammatoire est un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements. Initialement, le relargage de médiateurs dilate les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Les granulocytes représentent le premier front défensif qui élimine une grande partie des agents intrus. Les agents pathogènes restants et les résidus de cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages.

## ***II- La réponse immunitaire adaptative (Immunité 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.

L'immunité spécifique se divise en deux composantes, l'une faisant intervenir les anticorps et l'autre des cellules. Les réactions faisant intervenir la production d'anticorps constituent l'immunité humorale.

L'immunité à médiation cellulaire est liée aux lymphocytes T et a pour effecteurs les lymphocytes et les macrophages.

Ces deux composantes de l'immunité spécifique sont étroitement liées.

### ***\*-La collaboration entre l'immunité innée et l'immunité adaptative augmente la réponse immunitaire de l'organisme***

L'immunité innée et l'immunité adaptative, n'opèrent pas en totale indépendance l'une de l'autre. Elles coopèrent en de nombreux points pour produire une immunité plus efficace. Certains composants cellulaires et moléculaires jouent un rôle important dans les deux types d'immunité.

Cette coopération a lieu, par exemple, au cours de la réponse des macrophages contre des microbes. Les interactions entre les récepteurs macrophagiques et certains composants des microbes induisent la production de protéines solubles qui stimulent et dirigent les réponses immunitaires adaptatives, favorisant ainsi la participation de l'immunité adaptative dans le processus d'élimination du pathogène. Ces protéines solubles sont des molécules apparentées aux facteurs de croissance et portent le nom général de **cytokines**. Les cytokines interagissent avec des récepteurs exprimés à la surface des cellules et induisent différentes fonctions cellulaires comme la **synthèse de nouveaux facteurs**, ou la **différenciation cellulaire**. Une classe particulière de cytokines a **une activité chimiotactique** et permet le **recrutement de cellules spécifiques**. Ces cytokines particulières sont appelées des **chimiokines**.

La communication intracellulaire induite par la fixation des cytokines est désignée sous le terme général de **signalisation**. Schématiquement, la signalisation implique une réaction entre une molécule soluble (ligand) et une molécule liée à la membrane (récepteur) ou bien entre deux molécules liées à la membrane sur deux cellules différentes. L'interaction entre le récepteur et son ligand induit des changements métaboliques dans la cellule. Il existe un nombre considérable de voies de transduction du signal différentes, mais toutes présentent des caractéristiques communes :

- La transduction du signal commence lorsqu'un signal se lie à son récepteur.
- De nombreuses voies de transduction du signal sont dépendantes de l'assemblage de molécules de signalisation.
- La réception du signal conduit la plupart du temps à la production d'un « second messager.
- Les signaux sont amplifiés par des cascades enzymatiques.
- L'activité biologique qui résulte de la transduction du signal peut être la synthèse et/ou la sécrétion de certaines protéines, la différentiation, ou l'initiation ou l'arrêt de fonctions particulières. Par exemple, des macrophages stimulés sécrètent des cytokines qui peuvent induire une réponse immunitaire adaptative dépendante des lymphocytes contre des pathogènes spécifiques.

De la même façon, le système immunitaire adaptatif produit des signaux et des composants qui augmentent l'efficacité des réponses immunitaires innées. Certaines cellules T, quand elles sont en contact avec un antigène présenté de façon appropriée, synthétisent et sécrètent des cytokines qui augmentent la capacité des macrophages à détruire les microbes qu'ils ont ingérés.

## **II-1-LA REPONSE HUMORALE**

### **A-Activation et prolifération des cellules B**

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.

#### **A-1-Les réponses aux antigènes thymo-dépendants ou thymo-indépendants dépendent de voies Différentes**

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 (antigènes thymo-indépendants).

- 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.
- Les antigènes qui peuvent activer les cellules B en l'absence de ce type de participation directe des cellules T<sub>H</sub> sont connus sous le nom d'antigènes thymoindépendants (TI, de *thymus-independent*).
- Les 'antigènes TI peuvent être divisés en deux types, le type 1 et le type 2, qui activent les cellules B par des mécanismes différents.
  - Certains composants de la paroi cellulaire des bactéries, y compris le lipopolysaccharide (LPS), se comportent en *antigènes thymo-indépendants de type 1 (TII)*.
  - Les *antigènes thymo-indépendants de type 2 (T1-2)* sont des molécules très répétitives, telles que les protéines polymériques (par exemple, la flagelline bactérienne) ou des polysaccharides de la paroi cellulaire des bactéries avec des unités polysaccharidiques répétitives.

**NB :** Bien que la réponse des cellules B aux antigènes TI-2 ne requière pas une implication directe des cellules TH, les cytokines dérivées des cellules TH sont nécessaires à une prolifération efficace des cellules B et à une commutation de classe vers des isotypes autres que l'IgM.

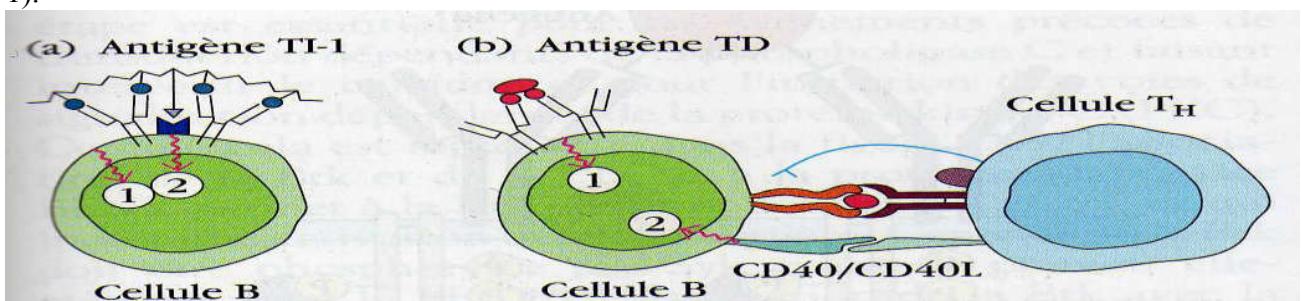
La réponse humorale aux antigènes thymo-indépendants est différente de la réponse aux antigènes thymodépendants (tableau 1). La réponse aux antigènes TI est généralement faible, les cellules à mémoire ne sont pas formées et l'IgM est l'anticorps sécrété prédominant, ce qui reflète un faible niveau de commutation de classe. Ces différences mettent en lumière le rôle important joué par les cellules TH dans la création des cellules B à mémoire, la maturation de l'affinité et la commutation de classe vers d'autres isotypes.

Tableau 1: Propriétés des antigènes thymodépendants et des antigènes thymo-indépendants

Propriété	Antigènes TD	Antigènes TI	
		Type 1	Type 2
Nature chimique	Protéine soluble	Composants de la paroi cellulaire bactérienne (par exemple, le LPS)	Protéines polymériques antigéniques ; polysaccharides capsulaires
Réponse humorale			
Commutation de l'isotype	Oui	Non	Limitée
Maturisation de l'affinité	Oui	Non	Non
Mémoire immunitaire	Oui	Non	Non
Activation polyclonale	Non	Oui (à fortes doses)	Non

### - Formation d'un conjugué T-B

Les cellules B naïves, ou au repos, sont des cellules en phase  $G_0$  du cycle cellulaire qui ne sont pas en cours de division. L'activation fait entrer la cellule au repos dans le cycle cellulaire par des signaux créés lorsque des antigènes multivalents se lient et établissent des liaisons croisées avec les mIgM (figure 1).



**FIGURE 1 :** Un signal efficace pour l'activation des cellules B implique deux signaux distincts induits par des événements membranaires. La liaison d'un antigène de type 1 thymo indépendant (TI-1) à une cellule B fournit deux signaux. Un antigène thymodépendant (TD) est à l'origine d'un signal 1 en établissant des liaisons croisées (pontages) entre les mIg, mais une interaction séparée entre le CD40 de la cellule B et le CD4OL d'une cellule TH activée est nécessaire pour créer le signal 2.

Après la liaison de l'antigène par la mlg des cellules B. L'antigène est internalisé par endocytose médiée par un récepteur, puis apprêté en peptides dans la voie endocytaire. La liaison de l'antigène initie aussi 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 T<sub>H</sub>. Une fois qu'une cellule T<sub>H</sub> a reconnu 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.

### -Aide apportée par l'interaction CD40/CD4OL

La formation d'un conjugué T-B ne conduit pas uniquement à la libération directionnelle de cytokines de la cellule T<sub>H</sub>, mais aussi à la régulation positive de l'expression du CD4OL (CD154), qui est une protéine membranaire des cellules T<sub>H</sub> qui entre alors en interaction avec le CD40 des cellules B pour fournir un signal essentiel à l'activation des cellules B dépendantes des cellules T. L'interaction du CD4OL et du CD40 de la cellule B délivre un signal (signal 2) à la cellule B qui, de concert avec le signal créé par les liaisons croisées entre les mlg (signal 1), amène la cellule B en G<sub>1</sub>.

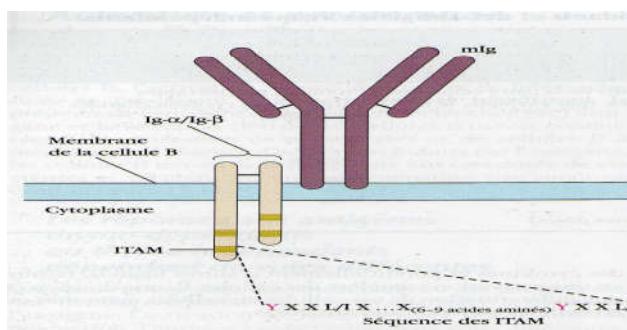
### -Signaux fournis par les cytokines des cellules T<sub>H</sub>

Bien que les cellules B stimulées par les protéines membranaires des cellules T<sub>H</sub> activées soient capables de proliférer, elles ne peuvent pas se différencier sans que des cytokines soient aussi présentes.

Une fois activée, la cellule B commence à exprimer des récepteurs membranaires de plusieurs cytokines, telles que L'IL-2, l'IL-4, l'IL-5, ou encore d'autres cytokines. Ces récepteurs se lient ensuite aux cytokines produites par la cellule  $T_H$  qui entre en interaction. Les signaux produits par ces interactions cytokine-récepteur favorisent la prolifération des cellules B et peuvent induire la différenciation. Parmi ces événements de différenciation figurent la formation de plasmocytes et de cellules B à mémoire, la communication de classe et la maturation de l'affinité.

#### **A-2-La transduction des signaux activateurs implique des hétérodimères Ig- $\alpha$ / Ig- $\beta$**

Tous les isotypes de la mlg ont des queues cytoplasmiques très courtes pour être capables de créer un signal en s'associant à des molécules de signalisation intracellulaire. Il existe un hétérodimère qui s'associe avec une molécule mlgM pour former le BCR (le complexe du récepteur) (figure 2). Ainsi, le BCR est fonctionnellement divisé en une molécule d'immunoglobuline fixatrice du ligand et un hétérodimère *Ig- $\alpha$ / Ig- $\beta$*  transducteur du signal. La chaîne Ig- $\alpha$  a une longue queue cytoplasmique contenant 61 amino acides ; la queue de la chaîne Ig- $\beta$  contient 48 amino acides. Les queues cytoplasmiques de l'Ig- $\alpha$  et de l'Ig- $\beta$  contiennent un motif de 18 résidus appelé **motif permettant l'activation des immunorécepteurs via une tyrosine** (ITAM, de *immuno-receptor tyrosine based activation motif*). Les queues cytoplasmiques de l'Ig- $\alpha$  / l'Ig- $\beta$  assurent la transduction du stimulus, produit par l'établissement de liaisons croisées entre des molécules de mlg, en un signal intracellulaire efficace.



**FIGURE 2** Le récepteur des cellules B. Le BCR est composé d'une immunoglobuline de membrane associée à un hétérodimère formé d'une chaîne *Ig- $\alpha$*  et d'une chaîne *Ig- $\beta$*  liées par un pont disulfure.

#### **B- Sites *in vivo* d'induction de la réponse humorale :**

Lorsqu'un antigène est introduit dans l'organisme, il est concentré dans divers organes lymphoïdes périphériques.

-Un antigène apporté par le sang est filtré par la rate, tandis qu'un antigène des espaces tissulaires drainés par le système lymphatique est filtré par les ganglions lymphatiques régionaux ou les nodules lymphatiques. La description se concentre sur la création de la réponse humorale dans les ganglions lymphatiques.

Lorsqu'un antigène passe à travers l'architecture cellulaire d'un ganglion, il rencontre l'un des trois types de cellules présentatrices de l'antigène : les **cellules dendritiques interdigitées dans le paracortex**, les **macrophages** disséminés dans tout le ganglion ou les **cellules dendritiques folliculaires** spécialisées dans les follicules et les centres germinatifs. Une stimulation antigénique conduisant à une réponse immunitaire humorale implique une série complexe d'événements qui prennent place dans des micro-environnements distincts au sein d'un ganglion lymphatique (figure 3).

Lorsque l'activation des cellules B s'effectue, de petits foyers de cellules B prolifératives se forment aux bords de la zone *riche* en *cellules T*. Les cellules B de ces foyers se différencient **en plasmocytes sécréteurs d'isotypes IgM et IgG**. La plupart de l'anticorps *produit au cours d'une* réponse primaire vient des plasmocytes de ces foyers. (Une séquence semblable d'événements se produit dans la rate, où l'activation initiale des cellules B a lieu dans le manchon lymphoïde périartériel (PALS) riche en cellules T)

Quelques jours après la formation des foyers dans les ganglions lymphatiques, on pense que quelques cellules B activées, de concert avec quelques cellules  $T_H$ , migrent de ces foyers vers **les follicules primaires**. Ces derniers se développent alors **en follicules secondaires** qui fournissent un micro-environnement spécialisé favorable aux interactions entre les cellules B, les cellules  $T_H$  activées et les cellules dendritiques folliculaires. **Il faut remarquer que les cellules dendritiques folliculaires n'expriment pas de molécules de classe II du CMH et ne présentent pas l'antigène aux cellules T**

**CD4+.** Les cellules dendritiques folliculaires ont de longs prolongements le long desquels sont disposés des récepteurs de Fc et des récepteurs du complément. Ces récepteurs permettent aux cellules dendritiques folliculaires de retenir et présenter des complexes antigène-anticorps pendant de longues périodes, parfois des mois, sur la membrane cellulaire. Les cellules B activées, de concert avec quelques cellules T<sub>H</sub> activées, peuvent migrer vers le centre du follicule secondaire et former un centre germinatif.

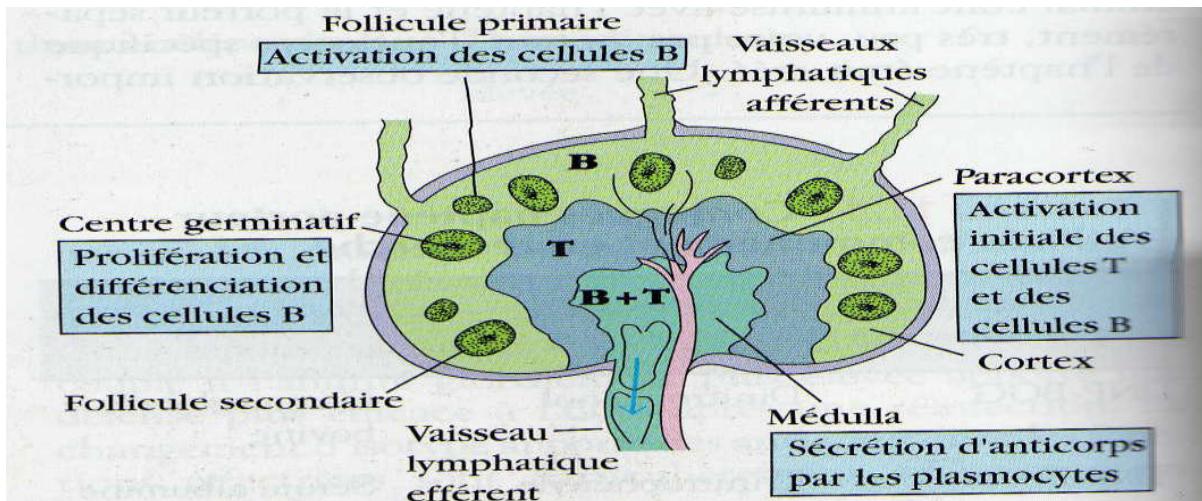


Figure 3 : Représentation schématique d'un ganglion lymphatique périphérique montrant les sites anatomiques au niveau desquels s'effectuent les diverses étapes de l'activation, de la prolifération et de la différenciation des cellules B.

### C- Centres germinatifs et différenciation des cellules B induite par l'antigène

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.

#### C-1-La maturation de l'affinité est le résultat de mutations répétées et d'une sélection

L'affinité moyenne des anticorps produits au cours de la réponse immunitaire augmente considérablement au cours du processus de maturation d'affinité. La maturation d'affinité est essentiellement le résultat d'une hypermutation somatique.

##### -Le rôle de l'hypermutation somatique

Une hypermutation somatique des gènes des régions variables des chaînes lourdes et légères se produit lorsque les cellules B prolifèrent dans la zone sombre du centre germinatif. Étant donné que la mutation somatique se produit au hasard, elle crée quelques cellules avec des récepteurs de haute affinité et de nombreuses cellules dont les récepteurs pour un antigène particulier ont une affinité inchangée, plus faible, voire nulle.

##### -Le rôle de la sélection

Le centre germinatif n'est pas uniquement un lieu où une énorme diversité est créée, mais aussi un site de sélection. Les cellules B qui ont des récepteurs de haute affinité pour l'antigène sont vraisemblablement sélectionnées positivement et quittent le centre germinatif, tandis que celles qui sont douées d'une faible affinité subissent probablement une sélection négative et meurent dans le centre germinatif.

La sélection dans les centres germinatifs prend place dans la zone claire, le facteur le plus important dans la détermination de la sélection est la capacité des molécules d'Ig membranaires à reconnaître et à fixer l'antigène présenté par les cellules dendritiques folliculaires (FDC, de *follicular dendritic cells*).

Bien que la liaison à l'antigène soit nécessaire à la survie des cellules B, elle n'est pas suffisante. Pour survivre, la cellule B doit impérativement recevoir aussi des signaux créés par interaction avec une

cellule  $T_H$   $CD4^+$ . Les cellules B qui ne reçoivent ni le signal d'une cellule  $T_H$ , ni le signal du complexe antigène-Ig membranaire subissent une apoptose dans le centre germinatif

#### **-Commutation de classe**

Les anticorps effectuent deux importantes activités : la liaison spécifique à un antigène, qui est déterminée par les domaines  $V_H$  et  $VI''$  et la participation à diverses fonctions biologiques effectrices qui sont déterminées par l'isotype du domaine constant de la chaîne lourde. La commutation de classe permet à un domaine  $V_H$  donné de s'associer à la région constante de n'importe quel isotype. Ceci permet à la spécificité de l'anticorps de rester constante alors que les activités effectrices biologiques de la molécule varient.

#### **C-2-Les cellules B à mémoire et les plasmocytes sont produits dans les centres germinatifs**

Après sélection des cellules B porteurs d'une mlg de haute affinité pour l'antigène présentée sur les cellules dendritiques folliculaires, les centrocytes se différencient en plasmocytes et en cellules B à mémoire dans la zone claire. Bien que les centres germinatifs soient des sites importants de création de plasmocytes, ces cellules sécrétant des immunoglobulines peuvent très bien être générées ailleurs.

Des cellules à mémoire sont elles aussi créées à partir des centrocytes de haute affinité sélectionnés dans la zone claire des centres germinatifs.

#### **D- Réponse primaire et réponse secondaire**

La cinétique et les autres caractéristiques de la réponse humorale diffèrent considérablement suivant qu'elles résultent de l'activation des lymphocytes naïfs (réponse primaire) ou des lymphocytes à mémoire (réponse secondaire).

Le premier contact d'un antigène exogène et d'un individu crée une réponse humorale primaire, caractérisée par la production de plasmocytes sécréteurs d'anticorps et de cellules B à mémoire.

Une réponse primaire à l'antigène est caractérisée par une phase de latence au cours de laquelle les cellules B naïves subissent une sélection clonale, une expansion clonale subséquente et une différenciation en cellules à mémoire ou en plasmocytes (figure ). La phase de latence est suivie d'une augmentation logarithmique du taux de l'anticorps sérique qui atteint un pic, reste en plateau pendant un temps variable, puis diminue. La durée de la phase de latence varie avec la nature de l'antigène. Au cours d'une réponse humorale primaire , l'IgM est tout d'abord sécrétée ; elle est souvent suivie d'une commutation vers une proportion croissante d'IgG.

La capacité à développer une réponse humorale secondaire dépend de l'existence d'une population de cellules B à mémoire, ainsi que de cellules T à mémoire. L'activation de ces cellules à mémoire par l'antigène se traduit par une réponse anticorps secondaire qui peut être distinguée de la réponse primaire de plusieurs façons. La réponse secondaire a une période de latence plus courte et elle est donc plus rapide ; elle atteint une plus grande intensité et dure plus longtemps. La réponse secondaire est caractérisée aussi par la sécrétion d'un anticorps d'une plus grande affinité pour l'antigène et des isotypes autres que l'IgM prédominent.

Cette différence entre réponse primaire et réponse secondaire est plus marquée pour les antigènes qui stimulent à la fois les lymphocytes B et les lymphocytes T (antigènes thymodépendants).

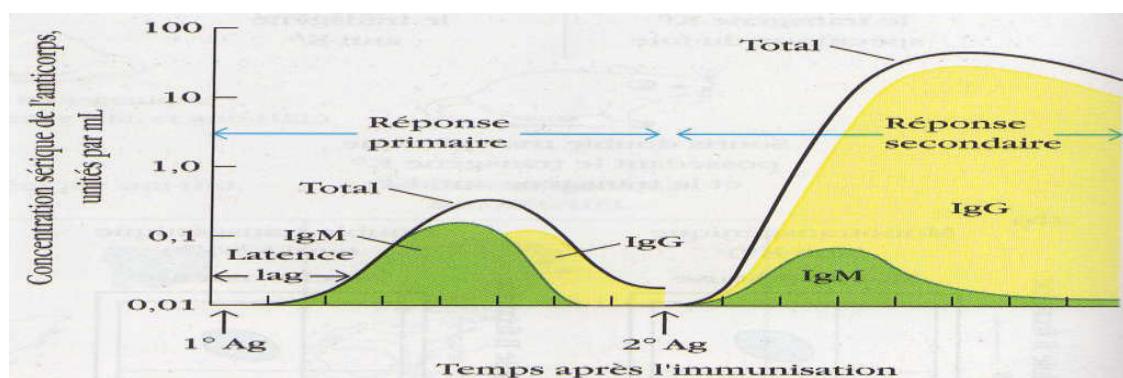


Figure 4 : Concentration et isotype de l'anticorps sérique à la suite d'une immunisation primaire (1<sup>0</sup>) et d'une immunisation secondaire (2<sup>0</sup>) par l'antigène. Les concentrations d'anticorps sont sur une échelle logarithmique

## **II-2-Réponse immunitaire à médiation cellulaire**

Le rôle essentiel de l'immunité à médiation cellulaire est de détecter et d'éliminer les cellules qui hébergent des pathogènes intracellulaires. L'immunité à médiation cellulaire peut aussi reconnaître et éliminer des cellules, telles que les cellules tumorales .

Des cellules spécifiques d'un antigène, ainsi que des cellules non spécifiques, peuvent contribuer à la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Les réponses immunitaires à médiation cellulaire peuvent être divisées en deux catégories principales selon les différentes populations d'effecteurs.

**-Un groupe contient les cellules effectrices qui ont une activité cytotoxique directe.** Ces effecteurs éliminent les cellules étrangères et les cellules du Soi altérées comprenant les cellules infectées par les virus et les cellules tumorales en développant une réaction cytotoxique qui lyse leur cible.

Les diverses cellules effectrices cytotoxiques peuvent être groupées en deux grandes catégories : les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'un antigène (CTL) et les cellules non spécifiques, telles que les cellules NK et des types de cellules non lymphoïdes, telles que les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles. Une attention toute récente a été portée sur un type cellulaire jusqu'ici non reconnu avec des caractéristiques à la fois des cellules T spécifiques d'antigène et des cellules NK non spécifiques. Cette population hybride a été nommée cellule NKT. Même si beaucoup reste à apprendre à propos de cellules NKT, elles sont impliquées à la fois dans l'immunité antibactérienne et antitumorale.

**-L'autre groupe est une sous-population de cellules T CD4+ effectrices** qui médie les réactions d'hypersensibilité retardée.

### **II-2-1-Activation des cellules T**

L'activation des cellules T est initiée par l'interaction du complexe TCR-CD3 et d'un peptide antigénique apprêté lié à une molécule du CMH à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène. Cette interaction et les signaux activateurs qui en résultent impliquent aussi diverses molécules membranaires accessoires présente sur la cellule T et sur la cellule présentatrice de l'antigène. L'interaction d'une cellule T<sub>H</sub> et d'un antigène initie une cascade d'événements biochimiques qui induit la cellule T au repos à entrer dans le cycle cellulaire, à proliférer et à se différencier en cellules mémoires ou effectrices.

Après que les cellules T sont entrées en interaction avec l'antigène, de nombreux gènes sont activés

#### **II-2-1-1-De multiples voies de signalisation sont induites lors de l'engagement du TCR**

L'élément clé dans l'initiation de l'activation des cellules T est la reconnaissance par le TCR des complexes de CMH – peptides à la surface de cellules présentatrices d'antigène. Cet événement catalyse une série d'événements intracellulaires, commençant à la surface intérieure de la membrane cellulaire et culminant dans le noyau, aboutissant à la transcription des gènes de régulation du cycle cellulaire et/ou de la différentiation des cellules T

Plusieurs voies de signalisation sont activées à la suite des étapes de la phase d'initiation.

Le complexe TCR- CD3 consiste en une unité extracellulaire de fixation (TCR) au ligand, une unité principalement intracellulaire de transduction du signal (complexe CD3).

Le CD3 est un complexe de cinq chaînes polypeptidiques invariantes qui s'associent pour former trois dimères : un hétérodimère de chaînes gamma et epsilon ( $\gamma\epsilon$ ), un hétérodimère de chaînes delta et epsilon ( $\delta\epsilon$ ) et un homo-dimère de deux chaînes zêta ( $\zeta\zeta$ ) ou un hétérodimère de chaînes zêta et éta ( $\zeta\eta$ ) (figure 5)

#### **II-2-1-2-Des signaux de costimulation sont nécessaires pour une activation complète des cellules T**

L'activation des cellules T par contact avec l'antigène présenté sur la membrane d'une APC résulte de l'interaction dynamique de multiples molécules membranaires qui crée les signaux intracellulaires nécessaires. Le TCR dicte la spécificité antigénique de la réponse et joue un rôle central dans l'initiation de l'activation.

Cependant, cette interaction, par elle-même, n'est pas suffisante pour activer complètement les cellules T naïves. On pense généralement maintenant que les cellules T naïves nécessitent deux signaux distincts pour l'activation et la prolifération subséquente en cellules effectrices :

Le signal initial (signal 1) est créé par interaction d'un peptide antigénique et du complexe TCR-CD3.

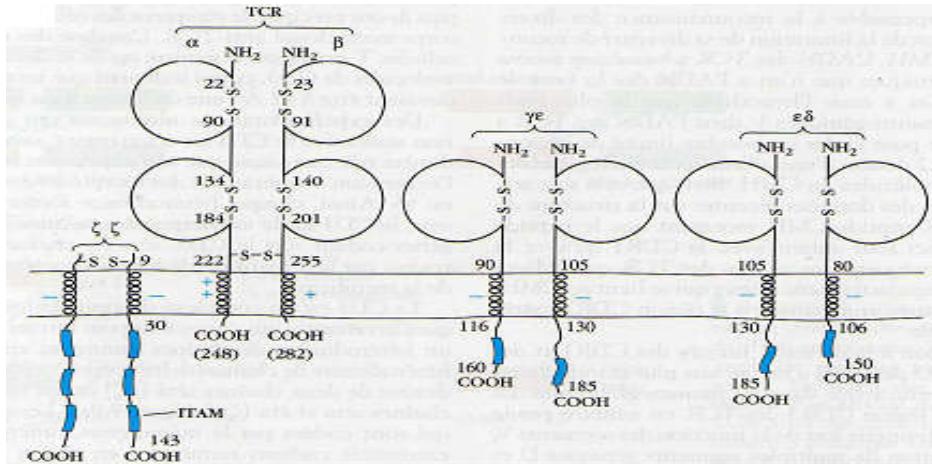


Figure 5 Le complexe TCR-CD3 constitue le récepteur de liaison à l'antigène des cellules T. Le complexe CD3 est constitué de l'homodimère ( $\zeta\zeta$ ) (alternativement, d'un hétérodimère ( $\zeta\eta$ )) associé à des hétérodimères ( $\gamma\epsilon$ ) et ( $\delta\epsilon$ ).

Un signal ultérieur de costimulation non spécifique de l'antigène (signal 2) est fourni essentiellement par les interactions entre le CD28 de la surface de la cellule T et les membres de la famille B7 de la surface de l'APC.

Les ligands des B7 sont le CD28 et le CTLA-4 (connu aussi sous le nom de CD152) exprimés tous deux sur la membrane des cellules T sous forme d'homodimères unis par liaison disulfure ; comme le B7, ce sont des membres de la superfamille des immunoglobulines. Bien qu'étant tous deux des glycoprotéines de structure semblable, le CD28 et le CTLA-4 agissent de façon antagoniste. Le signal passant par le CD28 délivre un signal de costimulation positif à la cellule T, mais le signal passant par le CTLA-4 est inhibiteur et régule négativement l'activation de la cellule T.

#### **-L'anergie clonale est induite en l'absence de signal de costimulation**

La reconnaissance par une cellule T d'un complexe peptide antigénique-CMH à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène se traduit, soit par une activation et une expansion clonale, soit par un état de non réponse appelé anergie clonale. L'anergie est un état d'inactivation marqué par l'incapacité des cellules à proliférer en réponse à un complexe peptide-CMH. L'expansion clonale ou l'anergie clonale sont déterminés par la présence ou l'absence d'un signal de costimulation (signal 2), tel que celui produit par l'interaction du CD28 des cellules T et du B7 des cellules présentatrices de l'antigène.

#### **-Les superantigènes induisent l'activation des cellules T par la liaison simultanée du TCR et de la molécule du CMH de classe II**

Les superantigènes sont des protéines virales ou bactériennes qui se lient simultanément au domaine  $V_B$  d'un récepteur des cellules T et à la chaîne  $\alpha$  d'une molécule de classe II du CMH. Des superantigènes exogènes et des superantigènes endogènes ont été identifiés. La liaison croisée d'un récepteur des cellules T et d'une molécule de classe II du CMH par l'un ou l'autre type de superantigène produit un signal activateur qui induit l'activation et la prolifération des cellules T.

#### **II-2-2-Différenciation des cellules T**

Les cellules T qui n'ont pas encore rencontré d'antigène (cellules T naïves) sont caractérisées par une chromatine condensée, très peu de cytoplasme, et peu d'activité transcriptionnelle. Lors de la recirculation, les cellules naïves résident dans les tissus lymphoïdes secondaires, tels que les ganglions lymphatiques. Si une cellule naïve ne rencontre pas d'antigène dans un ganglion lymphatique, elle en sort par le canal lymphatique efférent, rejoignant finalement le canal thoracique puis le sang.

#### **II-2-2-1-Création des cellules T effectrices et des cellules T à mémoire**

Lorsqu'une cellule T naïve reconnaît un complexe antigène-CMH à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène ou d'une cellule cible appropriée, elle s'active initiant une *réponse primaire*. Environ 48 heures après l'activation, la cellule T naïve se développe pour donner une cellule blastique et commence à subir des cycles répétés de division cellulaire. L'activation dépend d'un signal induit par l'engagement du complexe TCR et d'un signal de costimulation induit par l'interaction CD28-B7. Ces signaux déclenchent l'entrée de la cellule T dans la phase  $G_1$  du cycle cellulaire et simultanément, induisent la transcription des gènes de l'IL-2 et de la chaîne  $\alpha$  du récepteur de haute affinité de l'IL-2 (CD25).

La sécrétion de l'IL-2 et sa liaison subséquente au récepteur de haute affinité de l'IL-2 amènent la cellule T naïve activée à proliférer et à se différencier. Les cellules activées engagées dans cette voie se divisent 2 à 3 fois par jour pendant 4 à 5 jours, créant un large clone de cellules progénitrices qui se différencient en populations cellules T à mémoire ou de cellules T effectrices.

Les diverses *cellules T effectrices* assument des fonctions spécialisées, telles que la sécrétion de cytokines et l'aide aux cellules B (cellules TH CD4+ activées) ainsi qu'une activité cytotoxique (CTL CD8+). Les cellules effectrices sont dérivées des cellules naïves ou des cellules à mémoire après activation par l'antigène.

Les cellules T effectrices présentent diverses propriétés qui permettent de les distinguer des cellules T auxiliaires ou cytotoxiques naïves. En particulier, les cellules effectrices sont caractérisées par leurs exigences d'activation moins strictes, leur expression accrue de molécules d'adhésion cellulaire et leur production de molécules effectrices membranaires ou solubles.

Les cellules T effectrices CD4+ forment deux sous-populations caractérisées par des profils différents des cytokines qu'elles sécrètent. Une population, appelée sous-population  $T_{H1}$ , sécrète de l'IL-2, de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\beta$ . La sous-population  $T_{H1}$  est responsable des fonctions à médiation cellulaire classiques, telles que l'hypersensibilité retardée et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

L'autre sous-population, appelée sous-population  $T_{H2}$ , sécrète de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6 et de l'IL-10. Cette sous-population intervient essentiellement dans l'activation des cellules B.

La population des *cellules T à mémoire* dérive des cellules naïves après qu'elles ont rencontré l'antigène et des cellules effectrices après activation antigénique et différenciation. Les cellules T à mémoire, induites par l'antigène, ont généralement une grande durée et sont des cellules au repos qui répondent avec une réactivité accrue à une épreuve antigénique suivante avec le même antigène, produisant une *réponse secondaire*.

## ***II-2-2-1-2-Les cellules T cytotoxiques***

Des lymphocytes T cytotoxiques, ou CTL, sont générés par l'activation immunitaire des cellules T cytotoxiques ( $T_c$ ). Ces cellules effectrices ont le pouvoir de lyser et jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination des cellules du Soi altérées (par exemple, les cellules infectées par un virus ou les cellules tumorales), ainsi que dans les réactions de rejet des greffes.

La réponse immunitaire médiée par les CTL peut être divisée en deux phases qui reflètent les aspects différents de la réponse. La première phase active et différencie les cellules  $T_c$  naïves (qui sont incapables de tuer les cellules cible et sont donc désignées sous le nom de CTL précurseurs (CTL-P) pour mettre en évidence leur état fonctionnel immature) en CTL effecteurs fonctionnels. Dans la seconde phase, les CTL effecteurs reconnaissent les complexes antigène-molécule de classe I du CMH de cellules cible spécifiques, ce qui les conduit à détruire ces dernières.

### ***-Les CTL tuent les cellules cible selon deux mécanismes***

Deux mécanismes sont responsables de l'initiation de toutes les morts apoptotiques des cellules cible médiées par les CTL :

- L'apport directionnel de protéines cytotoxiques (perforine et granzymes) qui sont libérées des CTL et pénètrent dans les cellules cible.

Il est intéressant de remarquer que la perforine présente une certaine homologie de séquence avec le composant terminal C9 du système du complément et que les pores membranaires formés par la perforine sont semblables à ceux observés dans la lyse médiée par le complément.

La formation de pores dans la membrane cellulaire de la cible est une des voies utilisées par la perforine pour permettre l'entrée du granzyme. Une fois entré dans le cytoplasme de la cellule cible, le granzyme B initie une cascade de réactions qui aboutissent à la fragmentation de l'ADN de la cellule cible en oligomères de 200 pb ; ce type de fragmentation d'ADN est typique de l'apoptose.

- L'interaction du ligand membranaire du Fas des CTL et du Fas de la surface des cellules cible.

Ces deux événements initiateurs se traduisent par l'activation d'une voie de signalisation qui se termine par la mort de la cellule cible par apoptose .

## ***Une sous-population de cellules T CD4+CD25+ régule négativement les réactions immunitaires***

Il existe effectivement des cellules T capables de supprimer les réactions immunitaires. De manière surprenante, ces cellules se sont avérées être des cellules CD4+, plutôt que CD8+. Au sein de la population de cellules T CD4+CD25+ on trouve les cellules T régulatrices ( $T_{reg}$ ) qui peuvent inhiber la prolifération d'autres populations de cellules T in vitro.