

Chapitre 4: Immunité spécifique

Les domaines IG

Les récepteurs de surface des cellules B et T font partie de la superfamille des immunoglobulines. Ce sont des protéines composées de motifs appelés domaines immunoglobulines (Ig). Toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines s'étendent à partir de la surface des cellules. Ils sont flexibles et incluent des domaines spécialisés ; le site récepteur de l'antigène sur les récepteurs des lymphocytes B en est un exemple.

Les membres de cette famille comprennent :

- Immunoglobuline (récepteur des cellules B) (BCR)
- Récepteur des lymphocytes T (TCR)
- Molécules du CMH

Chaque domaine est d'environ 110 acides aminés de longueur. La chaîne polypeptidique de chaque domaine est repliée en sept ou huit brins bêta antiparallèles. Les brins sont agencés pour former deux feuilles opposées, reliées par une liaison disulfure et interactions hydrophobes. Cette structure compacte est appelée : pli d'immunoglobuline.

Structure des BCR et TCR

Le récepteur de surface des cellules B est une molécule membranaire d'immunoglobuline (mIg). Le BCR reconnaît la structure conformationnelle (forme) des épitopes antigéniques, il est composé de deux chaînes légères et deux lourdes. **(Figure)**, Les BCR s'associent avec deux hétérodimères Ig- α /Ig- β (membres de la superfamille des immunoglobulines) qui sont responsables de la transduction du signal reçu par le mIg.

Les Ig sont également sécrétées par les plasmocytes. La partie extracellulaire des BCR a une structure identique à celle des Ig sécrétées (sIg). Les mIg diffèrent des Ig sécrétées (sIg) car elles possèdent des parties transmembranaires et cytoplasmiques qui les ancrent à la membrane. Différentes classes d'Ig peuvent être exprimées sur la même cellule B et peuvent indiquer le stade de développement de la cellule B, par ex. une cellule B mature mais naïve exprime à la fois mIgM et mIgD. La spécificité antigénique de toutes les molécules mIg exprimées sur n'importe quelle cellule B donnée est la même.

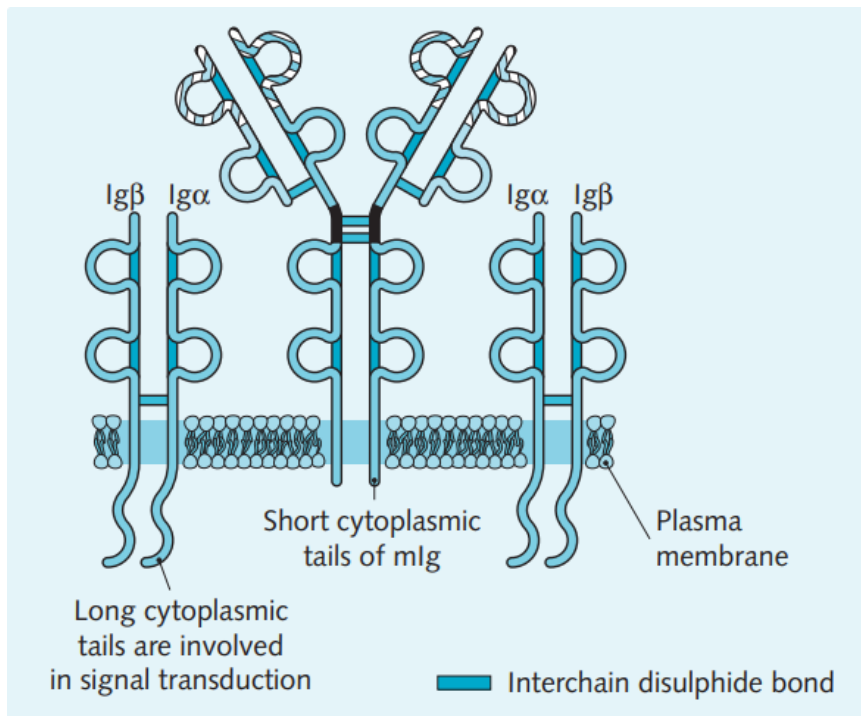


Figure : Structure moléculaire du récepteur membranaire des lymphocytes B (BCR)

La reconnaissance de l'antigène par les cellules T diffère de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B. Les lymphocytes T reconnaissent les fragments peptidiques d'un antigène en association avec les molécules du CMH ; ces fragments d'antigène sont traités (apprêtés) par les APC avant d'être présentés à la cellule T.

Le récepteur de l'antigène à la surface des lymphocytes T est constitué du récepteur la cellule T (TCR) associé au CD3. Le TCR est un hétérodimère, comprenant des chaînes α et β , ou des chaînes γ et δ . Environ 95 % des lymphocytes T expriment des récepteurs $\alpha\beta$. Le TCR est structurellement similaire à la région Fab de l'immunoglobuline. Chaque chaîne comprend deux domaines d'immunoglobuline, un variable et un constant, liée par un pont disulfure. Comme dans les domaines variables de l'immunoglobuline, trois régions variables sur chaque chaîne se combine pour former le site de liaison à l'antigène (Figure).

Le CD3 est composé de trois dimères polypeptidiques, constitués de quatre ou cinq chaînes peptidiques différentes. Les dimères sont $\gamma\epsilon$, $\delta\epsilon$ et $\zeta\zeta$ (présents dans 90 % des molécules de CD3) ou $\zeta\eta$. Les chaînes γ , δ et ϵ sont membres de la superfamille des Ig.

Le TCR reconnaît et lie l'antigène, le CD3 lui est fonctionnellement analogue à l'hétérodimère Ig- α /Ig- β des cellules B, et est impliqué dans la transduction du signal (Figure).

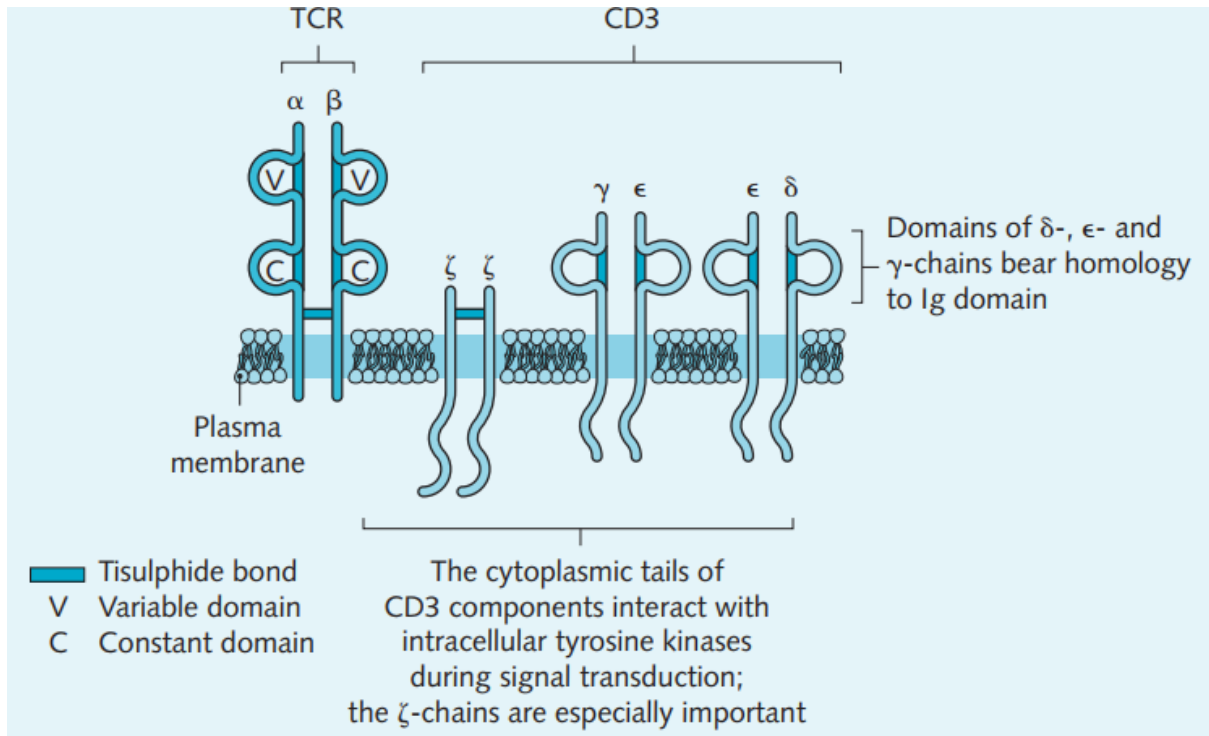


Figure : Structure moléculaire du récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR)

Structure et fonction des CMH

Diversité Génétique

Les gènes du CMH présentent un degré élevé de polymorphisme, c'est-à-dire qu'ils présentent une diversité considérable (il existe plus de 100 allèles identifiés). Cela signifie que la plupart des individus seront **hétérozygotes au niveau de la plupart des loci du CMH** et que deux individus choisis au hasard sont très peu susceptibles d'avoir des allèles HLA identiques.

La diversité du CMH augmente les chances qu'une personne sera capable de monter une réponse adaptative contre un agent pathogène. Les locus génétiques sont étroitement liés, de sorte qu'un ensemble est hérité de chaque parent « **Transmission en bloc** ». Les gènes sont divisés en trois régions, chaque région codant pour l'une des trois classes du CMH : classe I, classe II et classe III. Les allèles du CMH présentent une **codominance**, ce qui signifie que les deux allèles sont exprimés.

Molécules CMH

Les molécules CMH sont des glycoprotéines de membrane dont la partie extra-cellulaire de l'hétérodimère expose deux domaines proximaux (proches de la membrane cellulaire) conformés selon le modèle « domaine immunoglobulinique » et deux domaines distaux de structure originale (variable) comportant chacun une plage de feuilletts β -plissés surmontée d'une hélice α .

L'appariement des deux domaines distaux délimite un sillon médian dans lequel peut s'enchâsser un peptide : **la poche à peptide**. Cette fixation s'opère selon le modèle « clé-serrure », ce qui exige une complémentarité suffisante entre la forme et les caractéristiques physico-chimiques du sillon et celles du peptide. Le sillon a pour vocation de contenir un peptide dont 2 à 4 acides aminés doivent se nicher dans des « **poches d'ancrage** » situées en son fond, ce qui n'est possible que si ces acides aminés d'ancrage ont des caractéristiques physico-chimiques adéquates. Le peptide est retenu dans sa position par des liaisons non covalentes réparties sur toute la longueur du sillon, ce qui stabilise aussi la molécule HLA. L'enchâssement du peptide est en effet une nécessité pour que la molécule HLA parvienne à la surface de la cellule. Une comparaison entre les deux classes est présentée dans le **tableau X**.

Tableau : Comparaison entre les propriétés des CMH classe I et II

	Classe I	Classe II
Taille du peptide présenté	8–9 acides aminés	12–25 acides aminés (fente de liaison plus ouverte)
Peptide antigénique	Cytosolique	Antigène intravésiculaire ou extracellulaire
Exprimé par	Toutes les cellules nucléées, en particulier les cellules T, les cellules B, macrophages, autres cellules présentatrices d'antigènes, neutrophiles	Cellules B, macrophages, autres présentateurs d'antigènes cellules, cellules épithéliales du thymus, Cellules T activées
Reconnu par	Cellules T CD8	Cellules T CD4

CMH de classe I

Chaque molécule CMH de classe I contient une chaîne α , ancrée dans la membrane, qui possède trois domaines extra-cellulaires. Son domaine proximal α_3 s'apparie de manière non covalente à la β_2 -microglobuline qui est une protéine invariante formant un domaine immunoglobulinique, codée par un gène qui n'appartient pas au complexe génique HLA. Les domaines distaux α_1 et α_2 délimitent le sillon de présentation des peptides. Les extrémités des hélices α de ces domaines sont rapprochées, ce qui ferme le sillon. **Le peptide enchâssé est donc de petite taille, en moyenne 9 acides aminés, car ses deux extrémités sont bloquées dans le sillon (Figure X).**

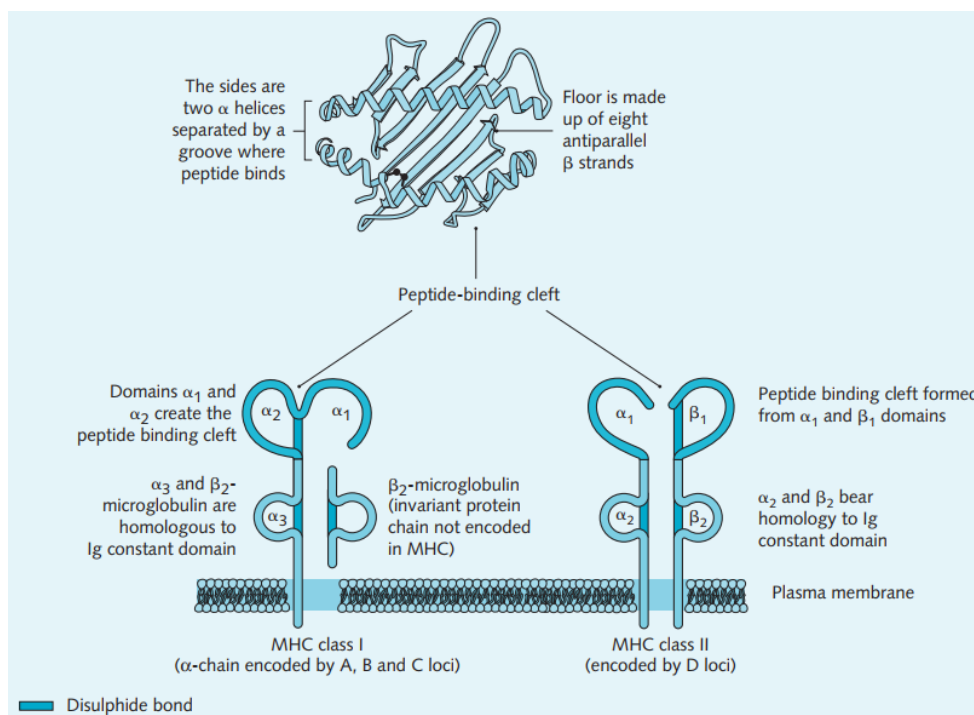


Figure : Structure moléculaire du CMH classe I

CMH de classe II

Chaque molécule CMH de classe II contient deux chaînes, une chaîne α et une chaîne β , ancrées dans la membrane et comportant chacune deux domaines extracellulaires. L'appariement des domaines distaux α_1 et β_1 délimite le sillon de présentation. Les extrémités de leurs hélices α sont moins rapprochées que dans le cas de la classe I et **le sillon de présentation est ici ouvert. Le peptide peut déborder et donc être plus long, entre 12 et 25 acides aminés.** Sa partie médiane doit quand même satisfaire à des contraintes d'ancrage, comme pour le CMH de classe I (Figure X).

Structure et expression des molécules HLA

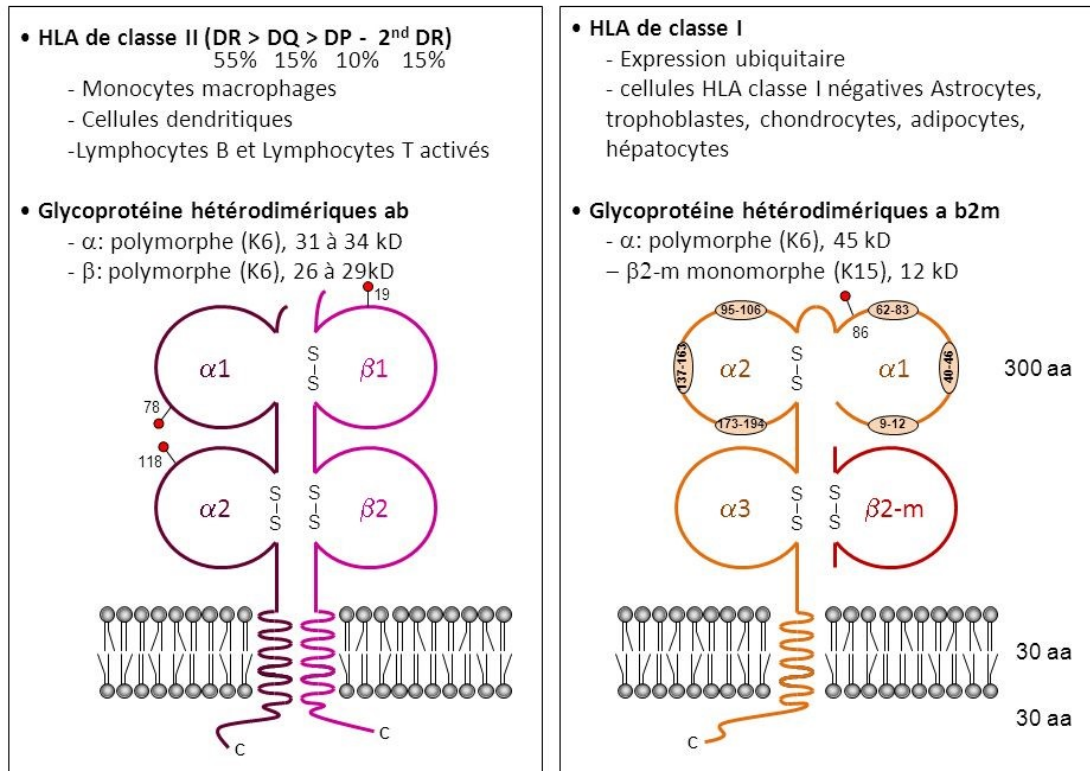


Figure : Structure moléculaire des CMH classe I et Classe II

Restrictions CMH

Les lymphocytes T ne sont capables de reconnaître l'antigène que dans le contexte de molécules du CMH du soi (restriction du CMH). Les lymphocytes T CD8 ne reconnaissent l'antigène qu'en association avec la classe I Molécules du CMH (limité au CMH de classe I). Cellules LT CD4 reconnaissent l'antigène uniquement en association avec la classe II Molécules du CMH (limité au CMH de classe II)

Apprêtement de l'antigène Par les CMH I

L'expression à la surface des cellules des molécules de classe I et de classe II est subordonnée à l'enchâssement d'un peptide : **il n'y a pratiquement pas de molécules CMH « vides » à la surface des cellules.**

Les CMH classe I présentent les antigène cytosolique (intra-cellulaire/endogene). Les molécules présentées sont des protéines synthétisées dans le cytosol, protéines du « soi » en « fin de vie » ou défectueuses (protéines qui n'acquièrent pas leur conformation correcte ou « ratés » de la biosynthèse). La cellule traite de la même façon les protéines codées par son propre

génomique et les protéines qui peuvent être présentes dans le cytosol après transformation maligne ou parce qu'elles sont codées par un génome viral.

On distingue 3 étapes dans l'apprêtement (**Figure X**) :

- fragmentation : après « étiquetage » des protéines à éliminer par la fixation d'ubiquitine, elles sont dégradées par le protéasome, qui assure la dégradation de protéines en libérant des peptides de longueur variable ;
- translocation des peptides issus du protéasome vers le Réticulum endoplasmique par le transporteur TAP (Transporter associated with Antigen Processing)
- l'un des peptides injectés dans le réticulum pourra alors s'enchaîner dans la poche du peptide d'une molécule de classe I en cours de formation, la stabiliser et permettre son acheminement vers la surface de la cellule.

Les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'Interféron- γ (IFN- γ), améliorent l'efficacité du processus d'apprêtement, notamment en induisant la formation de l'immunoprotéasome, aboutissant à un meilleur respect des exigences d'enchaînement de l'extrémité C-terminale du peptide.

L'ensemble des peptides enchaînés par les diverses molécules de classe I exprimées à la surface de la cellule constitue donc un échantillonnage de la fabrication des protéines endogènes normales ou du « non-soi », quasiment en instantané.

Cette particularité permet d'éviter que les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative n'entraînent des dommages collatéraux : une cellule qui réalise une protéosynthèse anormale sera correctement repérée par les lymphocytes T CD8 + effecteurs spécifiques d'un peptide produit par cette cellule, mais une cellule saine voisine (innocent bystander) ne risquera pas d'être lésée.

Apprêtement de l'antigène Par les CMH II

Les CMH classe 2 présentent les antigènes exogènes qui ont été phagocytés ou endocytés dans des vésicules (**Figure X**). Dès sa synthèse dans le Réticulum endoplasmique, l'hétérodimère CMH de classe II s'associe à la protéine invariante Ii. La chaîne Ii s'enroule autour de l'hétérodimère, avec deux conséquences importantes :

- Elle obstrue le sillon de présentation, ce qui empêche la capture d'un peptide présent dans le réticulum endoplasmique ;

- elle dérouté le complexe (hétérodimère de classe II + Ii) vers les vésicules intracytoplasmiques composant l'endosome.

L'endosome assure l'ingestion de protéines exogènes et la fusion avec les lysosomes, qui apportent des protéases actives à pH acide.

La conjonction du transport du complexe (classe II + Ii) vers une vésicule de l'endosome permet aux protéases lysosomales de fragmenter les protéines captées dans la vésicule et de rogner progressivement la chaîne Ii.

Un peptide lysosomal dérivé des protéines dégradées peut alors s'enchâsser, ce qui permet à la molécule de classe II chargée en peptide de gagner la membrane plasmique.

Les molécules de classe II présentent donc en surface un échantillon « mixte », issu des protéines transmembranaires du « soi » recyclées et des protéines exogènes. Cet échantillonnage est le reflet du micro-environnement de la cellule.

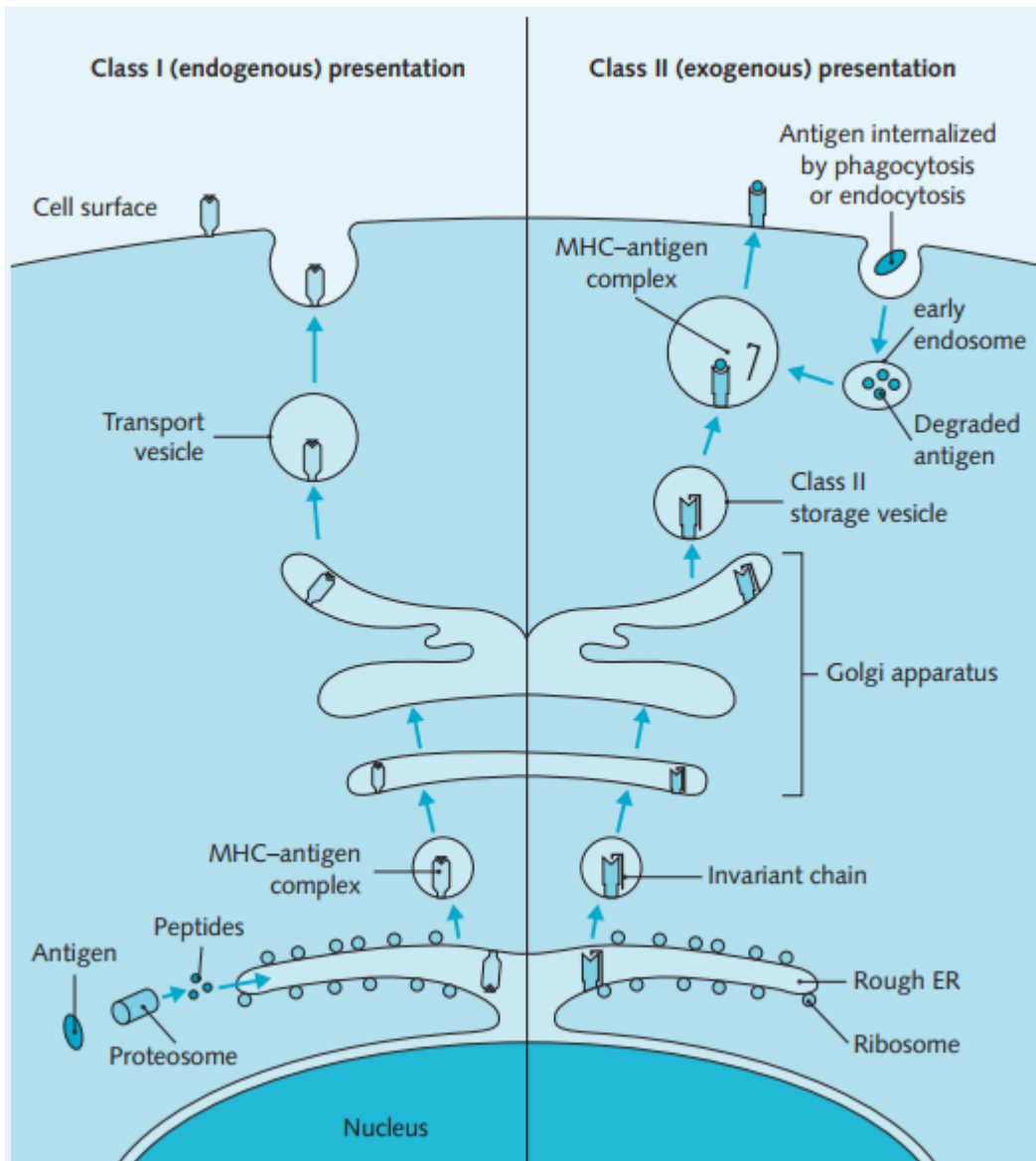


Figure : Voies d'apprêtement des antigènes pour les CMH Classe I et II

Reconnaissance des CMH classe I et II

À l'étape de reconnaissance de l'antigène, les lymphocytes T examinent la surface de la cellule présentatrice. Quand des molécules CMH présentent un peptide qui correspond à la spécificité de l'immunorécepteur du lymphocyte T, le signal d'activation s'amorce. Dans le cas contraire, le lymphocyte T s'éloigne et reste inactive, cherchant sa cible.

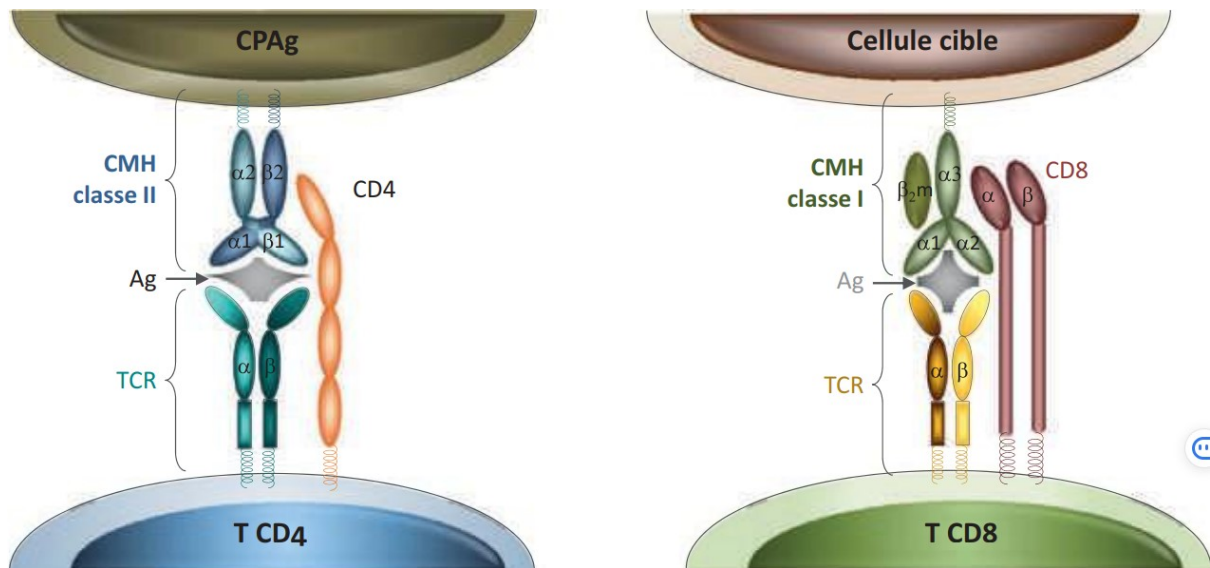


Figure X : Reconnaissance des CMH classe I et II par les lymphocytes T CD4 et CD8

Au niveau moléculaire, un complexe ternaire se forme dans lequel le peptide antigénique est en « sandwich » entre la molécule CMH et le TCR $\alpha\beta$. Le paratope du TCR $\alpha\beta$ est

alors en contact avec :

- d'une part, les acides aminés de la partie centrale du peptide accessibles entre les berges du sillon ;
- d'autre part, plusieurs acides aminés des hélices α qui bordent le sillon de la molécule CMH

Le processus d'activation du lymphocyte T commence ainsi par un signal cognitif, initié par l'interaction du TCR $\alpha\beta$ avec son peptide antigénique enchâssé dans la molécule CMH. Il nécessite l'implication d'un « co-récepteur » (CD4 ou CD8 selon la population lymphocytaire T considérée) qui interagit avec la molécule CMH :

- la molécule CD4 se lie au domaine proximal non polymorphe d'une CMH de classe II ;
- la molécule CD8 se lie au domaine proximal $\alpha 3$, non polymorphe d'une CMH classe I.

Ainsi, les lymphocytes T CD4⁺ peuvent répondre face à des cellules qui expriment des molécules de classe II, et les lymphocytes T CD8⁺ peuvent répondre face à toute cellule qui exprime des molécules de classe I.

Structure des immunoglobulines sécrétoires (Ac)

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 : deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light). Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de leur extrémité constante et carboxy (C)-terminale (**Figure X**).

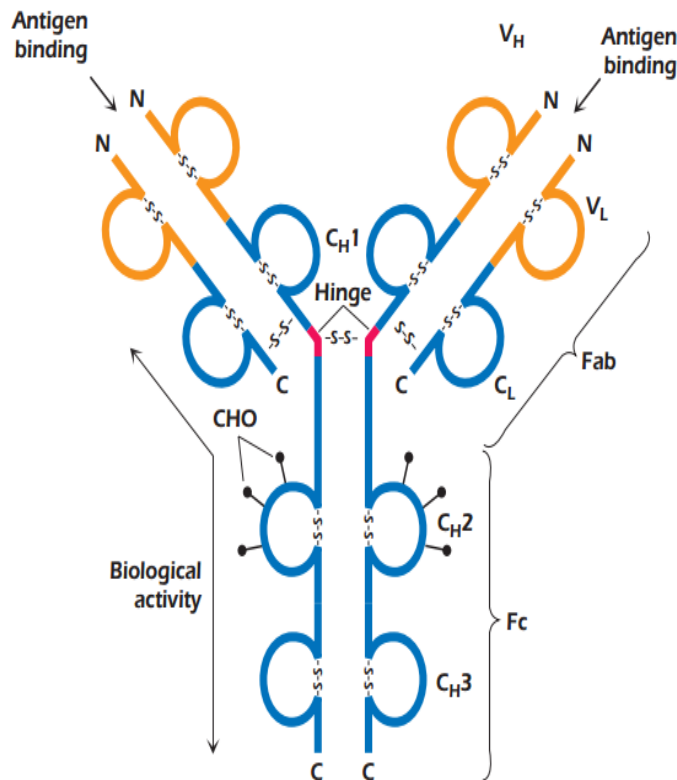


Figure X: Structure générale d'une immunoglobuline

a) Les chaînes lourdes

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), et ϵ (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous-classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

b) Les chaînes légères

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques.

Les chaînes lourdes et légères de la molécule d'immunoglobuline sont constituées de domaines d'environ 110 acides aminés stabilisés par des ponts disulfures intracaténaux. Les chaînes légères comportent deux domaines alors que les chaînes lourdes en possèdent quatre (IgD, IgG, IgA) ou cinq (IgM et IgE).

Les domaines amino (N) terminaux des chaînes lourdes et légères varient considérablement d'un anticorps à l'autre. Ils sont notés respectivement VH (variable heavy) et VL (variable light). Les domaines C-terminaux des chaînes légères et lourdes sont eux constants et notés CL (constant light), ou CH1, CH2, CH3 (constant heavy 1, 2 et 3), voire CH4.

L'association entre les domaines VH et VL est telle qu'ils sont appariés, de même que les domaines CH1 et CL. Les deux domaines CH3 des chaînes lourdes interagissent l'un avec l'autre, alors que la composition en sucres des domaines CH2 empêche une telle interaction.

La molécule d'immunoglobuline comporte deux régions distinctes

L'association VH-VL constitue le site de fixation de l'anticorps pour l'antigène.

On appelle Fab (Fragment antibody ou antigen binding) l'association entre les domaines VH-VL-CH1-CL. Chaque monomère d'immunoglobuline comporte donc deux **fragments Fab**.

La partie constante des deux chaînes lourdes associées comportant les domaines CH2-CH3, voire CH4, constitue **le fragment Fc**.

La variabilité des anticorps

a) La variation isotypique

Chaque chaîne d'immunoglobuline définit un isotype dont la structure en acides aminés est propre à chaque espèce. Ainsi, lorsqu'une immunoglobuline humaine est injectée à un animal, elle induit une réponse immunitaire dirigée contre l'immunoglobuline injectée.

b) La variation allotypique

La variation allotypique (allotypes) qui concerne quelques acides aminés, rend compte de variations génétiques (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des chaînes lourdes.

c) La variation idiotypique

Les modifications de la séquence en acides aminés de la région variable, en particulier dans la zone hypervariable directement responsable de la spécificité du site anticorps, déterminent

l'existence des idiotypes survenant lors de la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse.

Fonctions des Immunoglobulines (Ac)

- 1) **Opsonisation** : Les cellules phagocytaires ont des récepteurs d'anticorps (Fc), ainsi l'anticorps peut faciliter la phagocytose de l'antigène.
- 2) **Agglutination** : L'antigène et l'anticorps (IgG ou IgM) s'agglutinent car l'immunoglobuline peut se lier à plusieurs épitopes simultanément. L'IgM est plus efficace car elle a une valence élevée (10 sites de liaison à l'antigène)
- 3) **Neutralisation** : La liaison aux agents pathogènes ou à leurs toxines empêche leur attachement aux cellules
- 4) **Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** :

Le complexe anticorps-antigène peut se lier aux cellules cytotoxiques (par exemple, les cellules T cytotoxiques, les cellules NK) via le composant Fc de l'anticorps, ciblant ainsi l'antigène pour la destruction.

- 5) **Activation du complément** : IgG et IgM peuvent activer la voie classique ; Les IgA peuvent activer la voie alternative.
- 6) **Dégranulation des mastocytes** : La réticulation des IgE liées aux mastocytes et aux basophiles entraîne une dégranulation et libération de l'histamine.
- 7) **Protection du nouveau-né** : Le passage transplacentaire des IgG et la sécrétion des sIgA dans le lait maternel protègent le nouveau-né.

Types d'immunoglobulines

Les IgG sont des monomères et sont réparties uniformément dans les compartiments intra et extravasculaires. Elles constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire et 75% des immunoglobulines plasmatiques (**Figure X**).

Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, lait, sécrétions bronchiques) et elles sont à plus de 80 % sous forme dimérique (**Figure X**).

Les IgM de structure pentamérique, confinées dans le compartiment intravasculaire, constituent la plupart des anticorps dits « naturels » et sont majoritaires lors de la réponse primaire. À la surface du lymphocyte B, l'IgM sous forme monomère forme le BCR (**Figure X**).

Les IgD sont moins de 1 % des immunoglobulines plasmatiques. La fonction des IgD sécrétées n'est pas connue mais, L'IgD membranaire, associée à l'IgM membranaire des lymphocytes B naïfs semble jouer un rôle de récepteur de Ag, actif dans les phénomènes de différenciation, de mémoire et de tolérance (**Figure X**).

Les IgE des monomères à quatre domaines constants qui sont présentes soit dans le sérum, soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles à un récepteur de haute affinité (FcεRI). Ils jouent un rôle dans l'immunité antiparasitaire, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (**Figure X**).

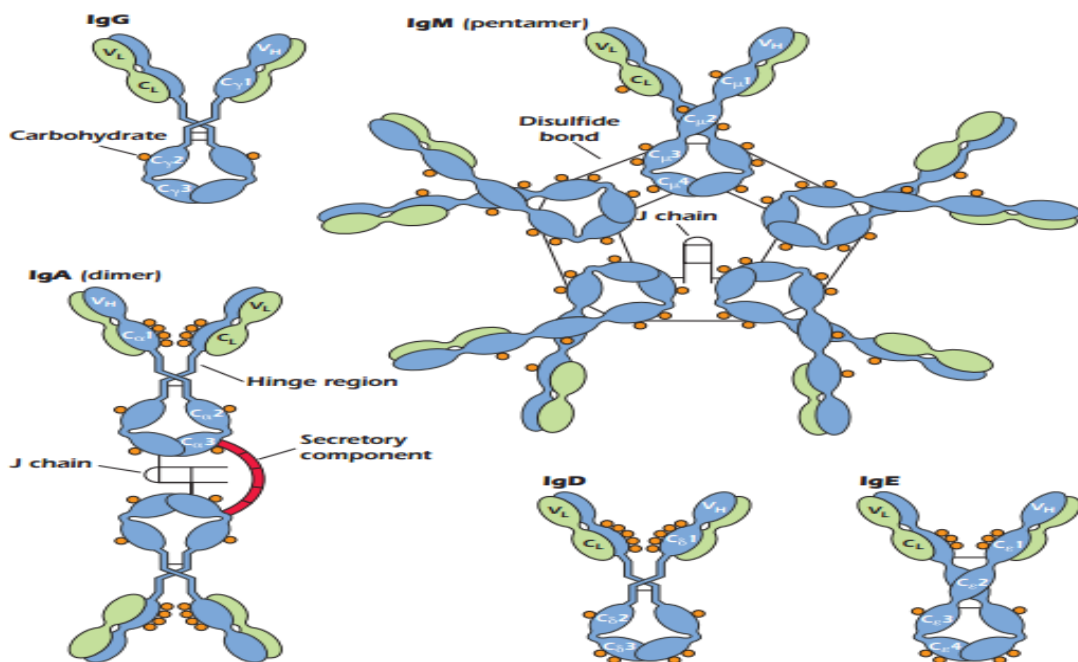


Figure X : Représentation des différents types d'immunoglobulines (Ig)

Réponse immunitaire à médiation Humorale

Les lymphocytes B représentent environ 5 à 15 % des lymphocytes circulants et sont définis par la présence d'immunoglobulines (Ig) de surface. Après activation par la rencontre d'un antigène pour lequel ils expriment des récepteurs spécifiques, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à IgM de courte durée de vie, soit se différencier en cellules B mémoire ou en plasmocytes à longue durée de vie.

Les cellules B mémoire

Elles constituent un groupe minoritaire de cellules à longue durée de vie, capable de persister sans proliférer (de plusieurs mois à plusieurs dizaines d'années chez l'homme). Leur génération

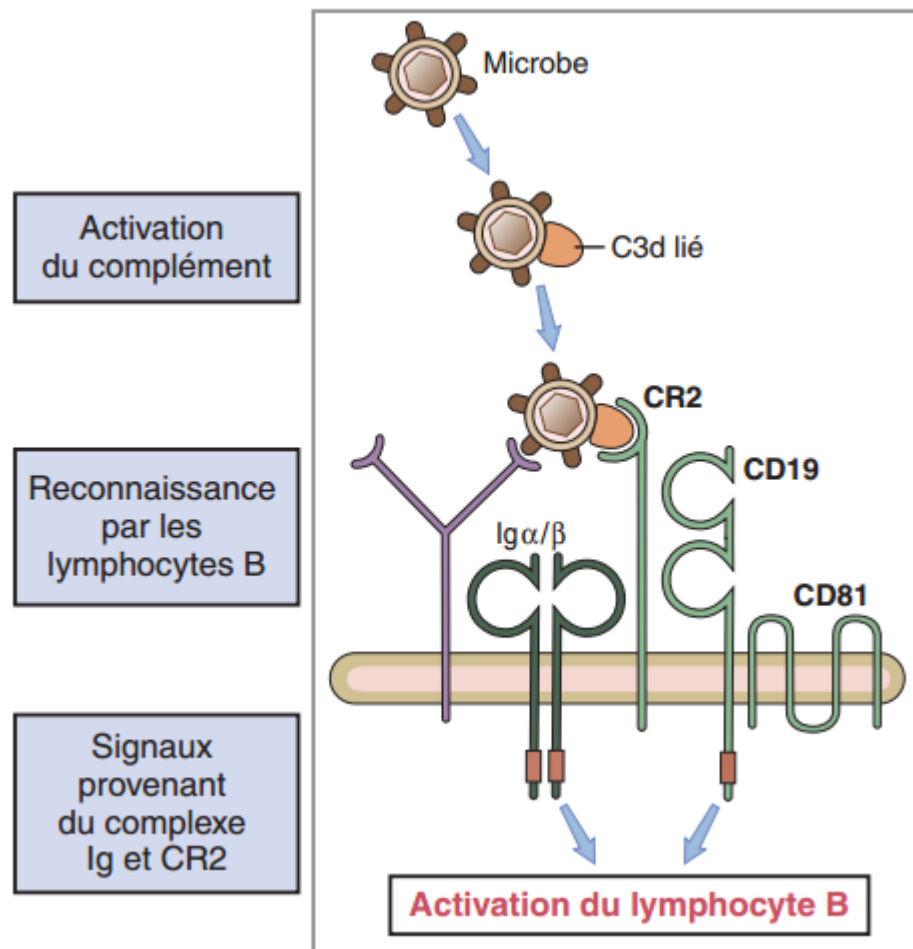
se fait après interaction entre la cellule B naïve, l'antigène correspondant et la cellule T folliculaire auxiliaire (TFH) au sein des follicules secondaires, les cellules folliculaires dendritiques participent également à ce processus par les signaux délivrés. Les cellules mémoires ont la faculté de générer une réponse accélérée et de forte amplitude aux pathogènes pour lesquelles elles sont spécifiques. En effet, elles peuvent présenter rapidement et efficacement l'antigène aux lymphocytes T lors d'une réponse secondaire, proliférer et en retour se différencier en plasmocytes. Elles partagent toutes une haute capacité de réponse après un nouveau contact avec le même antigène ce qui entraîne la production de taux élevés d'anticorps favorisant l'élimination rapide du pathogène.

Lymphocytes B régulateurs

Elles sont de découverte plus récente et produisent entre autres IL10 et exercent ainsi d'importantes fonctions de régulation de la réponse immune.

Les plasmocytes

Ces cellules exprimant les récepteurs CD38 et CD138, sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire humorale. Elles sont spécialisées dans la production et la sécrétion d'anticorps à destination de l'ensemble de l'organisme. La durée de vie de ces cellules sécrétrices peut être courte ou longue selon le type de signaux reçus lors de la stimulation antigénique. Ces cellules ont une action essentielle puisqu'elles vont constituer la première ligne de défense contre certains micro-organismes comme les bactéries encapsulées : ce sont les cellules B de la zone marginale folliculaire (MZ). Ces cellules B périphériques sont à l'origine d'anticorps majoritairement de type IgM et dits « naturels », polyréactifs, de faible affinité dont les fonctions sont multiples : élimination des débris cellulaires, transport de cytokines ou encore formation des complexes antigènes/anticorps présentés aux cellules B folliculaires par les cellules folliculaires dendritiques.



Activation des LB

Rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B

A. Rencontre avec l'antigène

La probabilité qu'un lymphocyte B s'active en rencontrant un antigène natif dans l'organisme est très faible. Cette rencontre est cependant favorisée dans un environnement anatomique particulier que l'on trouve dans les **organes lymphoïdes secondaires** (ganglions, rate et plaques de Peyer) qui constituent les lieux d'activation privilégiée de la réponse B thymo-dépendante. Ces structures possèdent en effet une micro-architecture hautement organisée, riche en lymphocytes B et T, largement vascularisée, permettant la recirculation permanente des lymphocytes naïfs entre le sang et les zones B et T de ces organes.

Dans le ganglion lymphatique, les cellules B naïves (n'ayant pas rencontré d'antigène) entrent par le sang à travers les parois des veinules post-capillaires. Les lymphocytes B gagnent ensuite

la **zone corticale dite zone B** du ganglion et y restent environ une journée à moins qu'ils ne rencontrent leur antigène spécifique et s'activent, sinon ils repartent dans la circulation laissant la place libre à d'autres lymphocytes B de spécificité différente ce qui augmente d'autant la probabilité de rencontre entre l'antigène et un lymphocyte B spécifique, et ce malgré la taille limitée des ganglions.

Les principaux organisateurs du tissu lymphoïde dans ces organes sont des **chimiokines** qui agissent via des récepteurs spécifiques pour favoriser la migration sélective des lymphocytes. Ainsi, les lymphocytes B qui expriment **CXCR5** seront attirés dans la **zone B** du ganglion dont les cellules stromales produisent **CXCL13**, un ligand de CXCR5, alors que les lymphocytes T qui expriment le récepteur **CCR7** seront eux attirés dans la zone **paracorticale ou zone T** du ganglion, adjacente à la zone B, et dont les cellules stromales sécrètent **CCL19 et CCL21**, qui sont des ligands pour CCR7.

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme par voie cutanée, il gagne le ganglion par la circulation lymphatique où il est capté par le lymphocyte B qui reconnaît l'antigène natif soit sous forme soluble, soit sous forme de complexes immuns libres, soit lié à la membrane des cellules présentatrices de l'antigène : Cellules folliculaires dendritiques ou macrophages du sinus marginal du ganglion lymphatique (**figure X**).

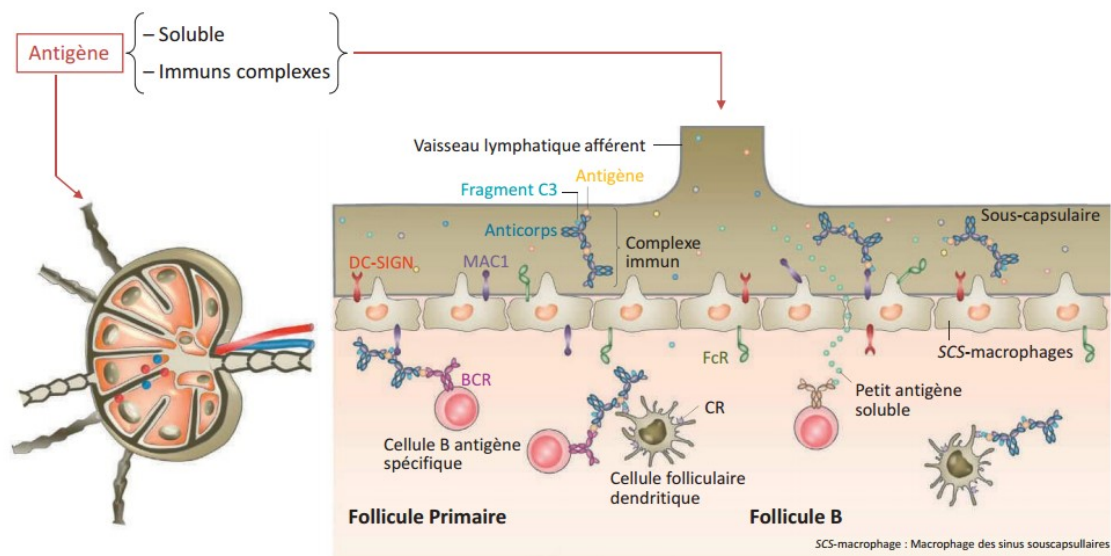
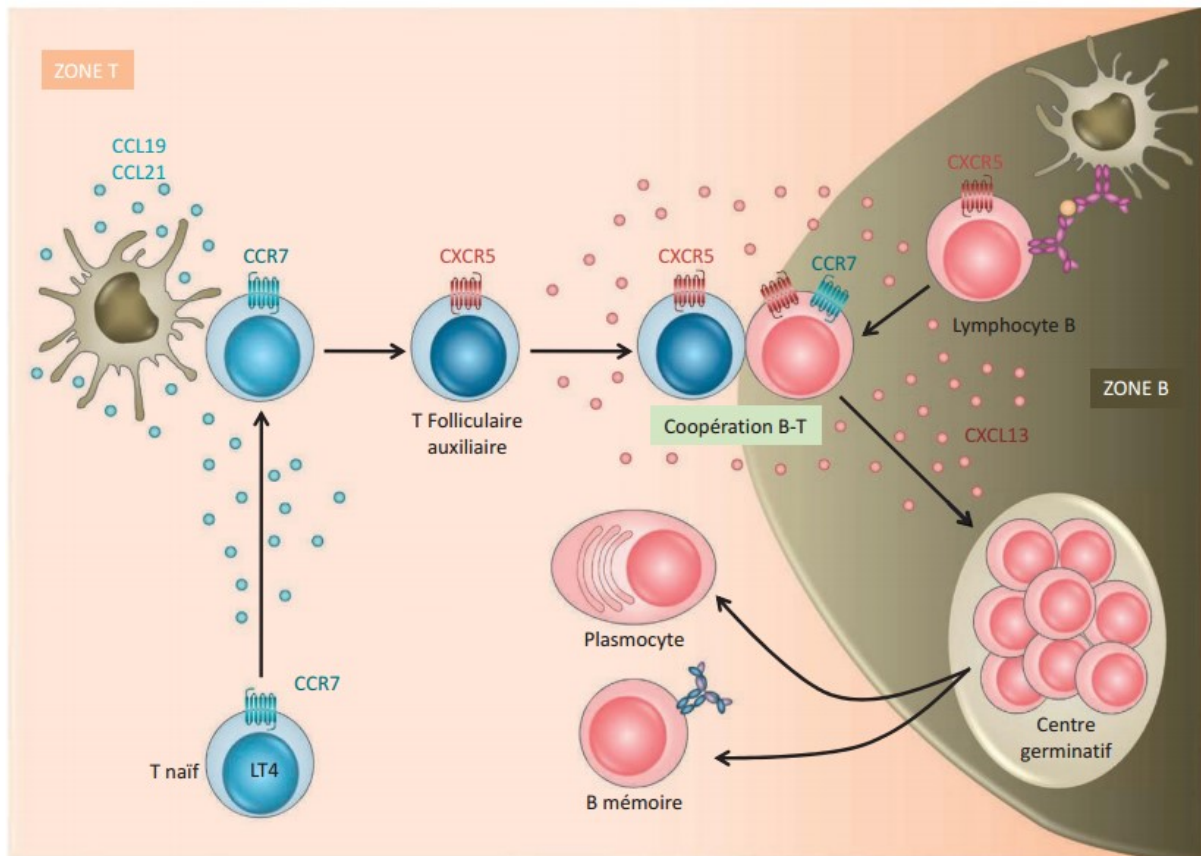


Figure 14.1
Interaction entre l'antigène et le lymphocyte B.

Lorsqu'un lymphocyte B reconnaît l'antigène pour lequel il est spécifique, la liaison s'effectue via le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR). L'activation du lymphocyte B qui

suit ce contact induit l'expression de **CCR7** qui va favoriser sa migration à l'interface des zones B et T.

La présentation de l'antigène par les **cellules dendritiques interdigitées** au niveau de la zone T/paracorticale du ganglion va également permettre l'activation concomitante des **lymphocytes T auxiliaires spécifiques** de ce même antigène. La présence de TGF- β , d'IL-12, d'IL-23 et d'ICOS favorise la différenciation des **lymphocytes T auxiliaires** en **lymphocytes T folliculaires** qui expriment **BCL6** et produisent de l'IL-21, perdent l'expression de CCR7 au profit de **CXCR5** ce qui leur permet de migrer vers la zone B pour y rencontrer le lymphocyte B qui vient lui aussi d'être activé. La rencontre a lieu à la jonction entre les zones B et les zones T du ganglion (**figure X**).



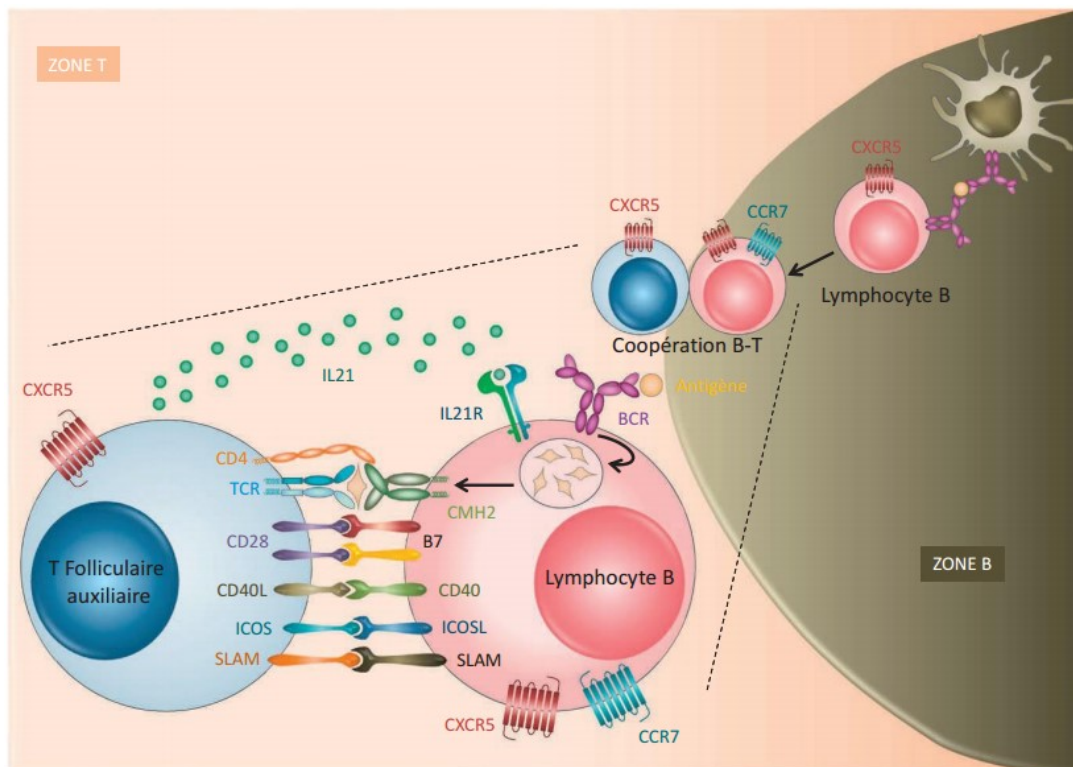
À ce niveau se forme une **synapse immunologique**, se produit une **activation réciproque** des **lymphocytes B** et des **lymphocytes T** tous les deux **spécifiques du même antigène**, appelée « **présentation croisée** » et impliquant la présentation de l'antigène par le lymphocyte B au lymphocyte T folliculaire. Ce phénomène est indispensable à l'activation du lymphocyte B spécifique d'un **antigène TD**.

B. Les interactions lymphocyte T/ lymphocyte B lors des réponses thymo-dépendantes

La seule interaction entre l'antigène et le BCR n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte B et déclencher la synthèse d'anticorps. Les lymphocytes B ont besoin d'un second signal apporté par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires dans le cadre d'une coopération T-B où le lymphocyte B se comporte en cellule présentatrice de l'antigène vis-à-vis du lymphocyte T qui a été préalablement activé par le même antigène.

1/ La réaction commence par la liaison spécifique du BCR et de l'antigène sous forme native / présentée par la cellule dendritique folliculaire ou le macrophage sous capsulaire. Cette étape de fixation de l'antigène est suivie de l'internalisation du complexe BCR-antigène et formation de vésicules d'endocytose où l'antigène sera dégradé générant ainsi des peptides susceptibles de s'associer aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II exprimée par le lymphocyte B.

2/ Les peptides seront alors ainsi exposés sur la membrane du lymphocyte B et présentés au lymphocyte T folliculaire auxiliaire CD4 préalablement activé. Les cellules B et T vont s'activer mutuellement et vont chacune commencer leur cycle de division cellulaire. Une activation efficace des lymphocytes B nécessite la combinaison des deux signaux, le premier reçu par le BCR (premier signal), spécifique d'antigène, et le second dépendant d'interactions récepteurs/ligands membranaires ou solubles (cytokines) non spécifiques de l'antigène (second signal).



2. Les molécules accessoires de l'activation lymphocytaire B

Au cours de leur activation, les lymphocytes B vont également exprimer de nouvelles molécules (**CD80/CD86**). Ces dernières se lient au **CD28** présent sur le lymphocyte T induisant un signal de co-stimulation qui va activer ce lymphocyte T et induire l'expression du **CD40 ligand** qui se lie au **CD40** présent sur le lymphocyte B, et lui délivre à son tour un signal de co-stimulation.

L'interaction **CD40 (LB)/CD40 ligand (LT)** est indispensable à la prolifération des lymphocytes B, à la formation des centres germinatifs et à la commutation isotypique.

D'autres interactions membranaires sont aussi impliquées dans la coopération B-T en particulier l'interaction **ICOS/ICOS ligand** qui joue un rôle majeur dans la différenciation, la migration des lymphocytes T folliculaires et leur production de cytokines.

Les protéines de la **famille SLAM** (Signaling Lymphocyte Activation Molecule), exprimées à la fois sur les lymphocytes B et T folliculaires, interagissent mutuellement et favorisent le développement des lymphocytes T folliculaires et la formation des centres germinatifs.

Enfin, les molécules d'adhérence comme le **couple ICAM1/LFA1** vont joindre solidement les lymphocytes B et T et augmenter le temps de contact indispensable à l'activation cellulaire.

Au cours de cette étroite interaction, le lymphocyte B reçoit aussi de la part du lymphocyte T des signaux solubles nécessaires à sa prolifération et à sa survie comme **l'IL-4 et BAFF** et à sa maturation comme **l'IL-21** qui joue un rôle dans la commutation de classe, la maturation de l'affinité et la différenciation des plasmocytes.

L'activation des lymphocytes B par les cellules T folliculaires conduit à la différenciation des lymphocytes B en **plasmablastes** de demi-vie courte qui vont produire des IgM spécifiques de l'antigène de **faible affinité** et seront responsables de la réponse anticorps « primaire ».

Une petite proportion des lymphocytes B activés, dits fondateurs, vont, quant à eux, migrer dans un **follicule primaire** pour y former un **centre germinatif** qui caractérise le follicule lymphoïde secondaire site d'une division cellulaire active (**Figure X**).

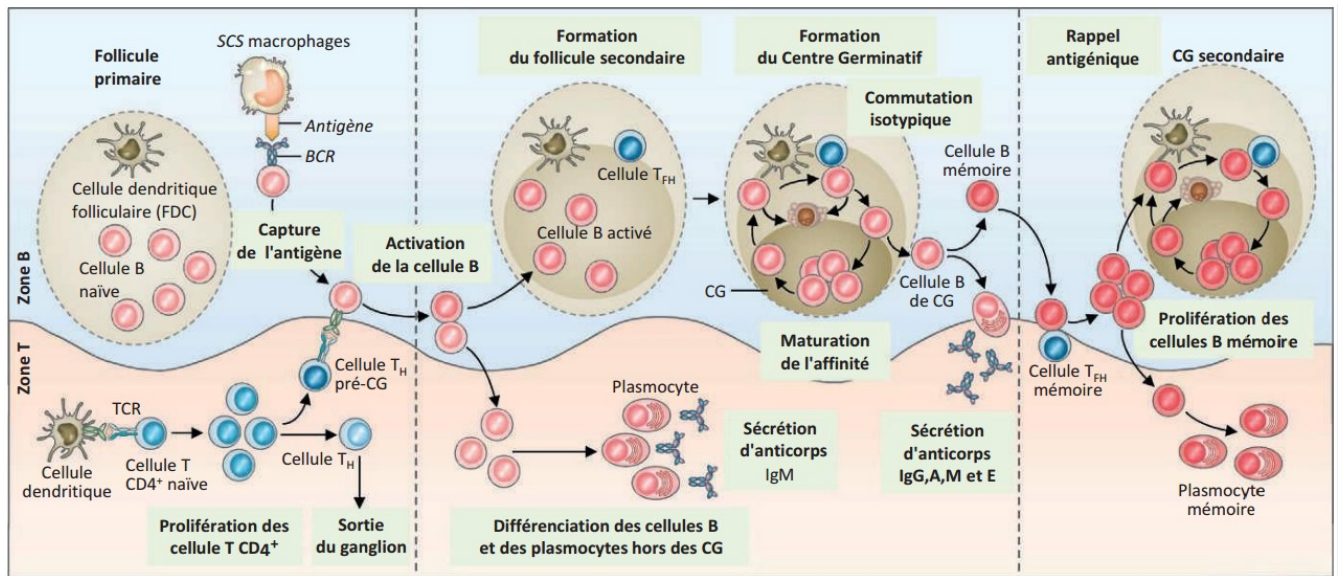


Figure X :

La réponse thymo-indépendante des lymphocytes B

La grande majorité des **antigènes protéiques (antigènes thymo-dépendants)** nécessite l'aide des cellules T auxiliaires afin de produire une réponse humorale efficace. Néanmoins, de nombreux antigènes bactériens sont capables d'induire une réponse anticorps en l'absence de lymphocytes T. Ces antigènes sont appelés **thymo-indépendants**.

On distingue 2 catégories d'antigènes thymo-indépendants selon les particularités structurales de l'antigène ou les acteurs cellulaires mis en jeu dans le processus d'activation des lymphocytes B.

Les antigènes T-indépendants de type 1 (TI1)

Ils sont capables d'activer directement la prolifération des lymphocytes B. À forte concentration, ils induisent une prolifération polyclonale, c'est-à-dire une activation non spécifique de nombreux clones de cellules B, alors qu'à faible concentration, ils sont capables d'activer uniquement les lymphocytes B dont le récepteur est spécifique à cet antigène. Cette activation ne passe pas par le BCR, mais par les récepteurs de signaux de danger tels que les TLR, elle est de ce fait indépendante de la molécule de signalisation Btk. Certaines molécules, telles que **certaines lectines végétales**, sont seules capables d'induire la prolifération et la production d'anticorps à partir de cellules B matures.

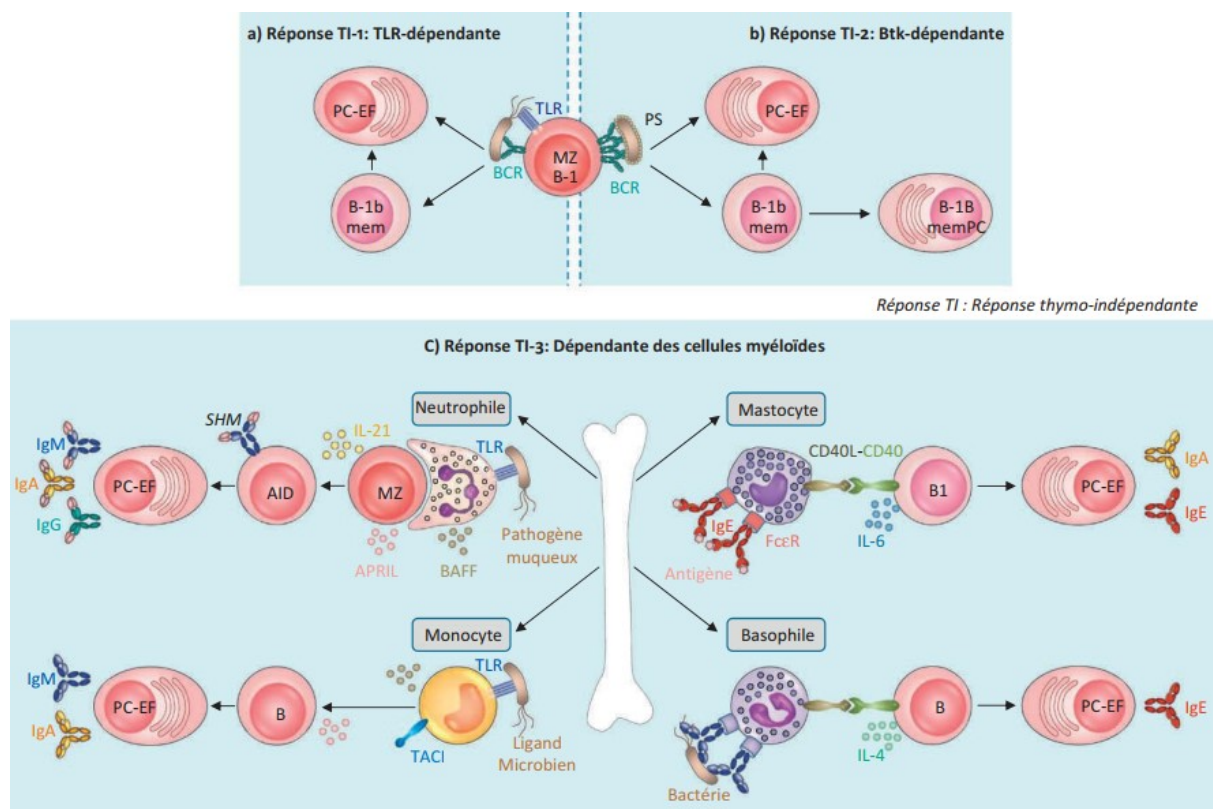
Les antigènes T-indépendants de « type 2 »

Certaines macromolécules, telles que les **protéines polymérisées**, les **polysaccharides**, ou les **lipides**, possèdent des **motifs moléculaires répétitifs** qui peuvent interagir avec plusieurs récepteurs d'immunoglobulines à la surface des cellules et les réticuler.

Ils sont des molécules à motifs répétitifs et peuvent donc induire un pontage des BCR se traduisant par un signal persistant en faisant intervenir la protéine kinase Btk. Ceci permet une réponse efficace et rapide contre plusieurs pathogènes extra-cellulaires qui présentent des parois riches en polysaccharides qui les rendent résistants à la phagocytose. Ces antigènes activent essentiellement les cellules B1 qui expriment fortement des IgM de membrane et sont localisés essentiellement au niveau de la zone marginale de la rate.

Les antigènes T-indépendants de type 2 requièrent la contribution de cellules auxiliaires non-T qui font partie de la lignée myéloïde. Cette fonction auxiliaire passe par les interactions CD40/CD40 ligand et la sécrétion de médiateurs solubles tels que BAFF, APRIL et l'IL-21.

D'une manière générale, la réponse thymo-indépendante ne s'accompagne pas de maturation d'affinité ni de commutation isotypique. Elle ne conduit pas à la genèse de lymphocytes B mémoire.



Immunité spécifique à Médiation Cellulaire

L'immunité spécifique à médiation cellulaire est médiée par les lymphocytes T, elle est impliquée dans l'élimination de :

- Pathogènes intracellulaires et cellules infectées (principalement virus, mycobactéries et champignons)
- Cellules tumorales
- Greffes étrangères.

Le thymus joue un rôle important dans L'immunité spécifique à médiation cellulaire car c'est le siège de la maturation des lymphocytes T.

Développement des lymphocytes T

Les précurseurs des cellules T sont produits dans la moelle osseuse et sont transportés vers le thymus pour le développement et la maturation. L'objectif du développement et de la maturation des lymphocytes T est de sélectionner des lymphocytes T dotés de récepteurs capables de reconnaître des antigènes étrangers en conjonction avec les molécules CMH. Les cellules dont les récepteurs ne fonctionnent pas ou qui sont fortement auto-réactifs sont détruites.

Sélection positive

La sélection positive se produit dans le cortex thymique. Les cellules T qui sont capables de se lier au CMH du soi sont autorisés à vivre, c'est-à-dire qu'ils sont sélectionnés positivement, et les lymphocytes T qui ne reconnaissent pas CMH du soi sont éliminés. De plus, les lymphocytes T qui interagissent avec le CMH de classe I perdent leurs CD4 (ils sont maintenant des lymphocytes T CD8) et des lymphocytes T qui interagissent avec le CMH de classe II perdent leurs CD8 (devenant des lymphocytes T CD4) ; c'est la restriction du CMH. Les lymphocytes T qui n'interagissent pas avec les molécules du CMH subissent l'apoptose.

Sélection négative

Les cellules T qui sont sélectionnées positivement, mais qui ont une haute affinité pour les molécules du CMH et des autres antigènes du soi, subissent une sélection négative. Comme les

cellules épithéliales thymiques expriment de nombreuses différentes protéines de partout dans le corps, ce mécanisme détruit la plupart des lymphocytes T auto-réactifs.

Activation des lymphocytes T

Les CPA sont les seules cellules capables d'activer les lymphocytes T naïfs. L'interaction entre les lymphocytes T naïfs et les CPA professionnelles a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les cellules dendritiques sont chargées de peptides apprêtés à partir d'antigènes capturés dans les tissus périphériques. Ces peptides sont exposés dans la poche à peptide des molécules du CMH et présentés aux lymphocytes T.

Les lymphocytes T naïfs balayent la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité via les molécules d'adhésion ICAM-3 et CD2 avec la cellule dendritique.

Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et l'un quelconque des complexes peptide-CMH présent, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion lymphatique.

À l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement l'un des complexes peptide-CMH, avec une affinité suffisante, le lymphocyte T peut s'activer et le processus de sélection clonale (ou expansion clonale) peut débuter.

A. Le premier signal : Engagement du TCR

Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH du soi est le premier signal de l'activation des lymphocytes T. Cette interaction doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du lymphocyte T naïf.

L'affinité entre le paratope du TCR et l'épitope présent dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison, renforcée par la liaison des corécepteurs CD4 et CD8 aux molécules du CMH de classe II ou de classe I respectivement.

D'autres molécules telles que les molécules d'adhésion CD2 et LFA-1 vont également favoriser l'interaction CPA/lymphocyte T naïf et prolonger la durée du premier signal par formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la CPA, **la synapse immunologique**. Dans la partie centrale de cette Synapse se localisent le TCR, le corécepteur CD4 ou CD8, la molécule CD2 et la molécule de costimulation CD28, et dans la partie périphérique les molécules d'adhésion.

Le complexe CD3 associé TCR transmet un signal à l'intérieur de la cellule via les motifs ITAM présents dans sa partie intracellulaire.

B. Le deuxième signal : Costimulation

Un deuxième signal est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de costimulation est indispensable pour protéger les cellules T d'une anergie ou d'une apoptose précoce qui intervient en son absence.

Les molécules CD80 et CD86 des cellules dendritiques se lient à la molécule CD28, exprimée à la surface des lymphocytes T. Cette liaison au CD28 amplifie/complète les signaux issus du TCR permettant une production optimale d'IL-2 nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. En absence de la costimulation par CD28, le lymphocyte T devient « paralysé » fonctionnellement et résistant à une activation ultérieure (état d'anergie).

Une signalisation impliquant le TCR et CD28 induit aussi l'expression de CD40-Ligand (CD40 L) à la surface du lymphocyte T. La liaison à CD40 exprimée sur les cellules dendritiques induit une augmentation de l'expression de CD80/CD86, qui à son tour renforce le signal induit par CD28. Une boucle positive d'activation s'établit et induit une forte prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène initialement reconnu.

Cependant, un rétrocontrôle est nécessaire afin d'empêcher une prolifération incontrôlée. Pour ce faire, la signalisation TCR/ CD28 induit également l'expression plus tardive de la molécule CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen, CD152) qui se lie à CD80/CD86 avec une plus forte affinité que CD28 et ne transmet pas de signal activateur. La résultante est un signal d'inhibition de la boucle positive d'activation décrite ci-dessus.

L'action conjointe des signaux délivrés par le TCR et les signaux de costimulation d'activation lymphocytaire permet la progression du cycle cellulaire aussi l'activation du métabolisme nécessaire à la prolifération cellulaire.

C. Le troisième signal

Dans l'activation des lymphocytes T naïfs, un « troisième signal » intervient : il est donné par des cytokines présentes dans le micro-environnement des ganglions lymphatiques. Ces cytokines sont majoritairement produites par les cellules dendritiques mais aussi par les autres cellules immunitaires dans le voisinage. Ces cytokines vont participer à la différenciation fonctionnelle des lymphocytes.

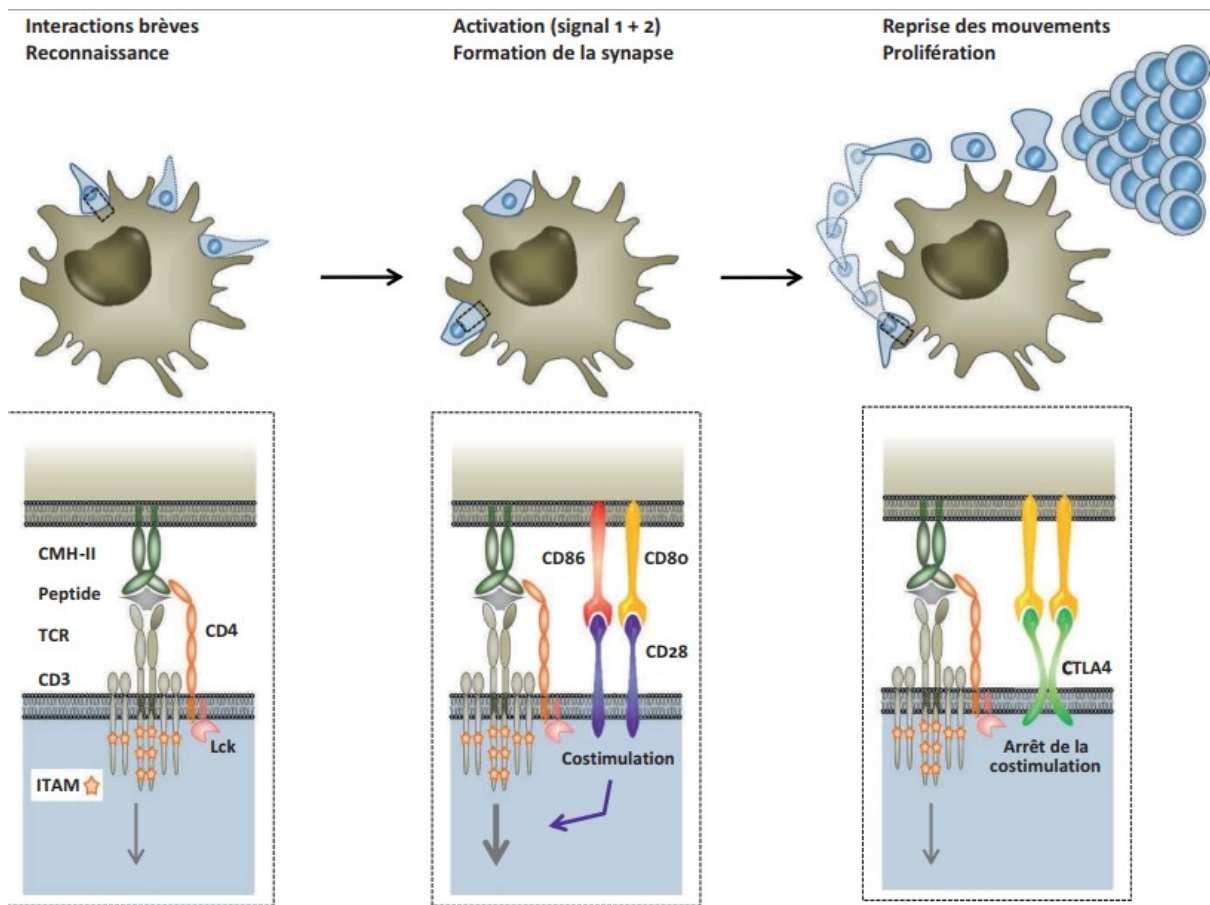


Figure X : Processus d'activation des lymphocytes T naïves

Différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4+

Après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4+ prolifèrent, et une partie des clones activés deviennent des lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (en anglais T helper, Th) ou bien dans certaines conditions des lymphocytes T à activité régulatrice (T régulateurs induits, iTreg).

Les cellules T auxiliaires (Th) jouent un rôle clé dans le développement de la réponse immunitaire :

- Ils déterminent les épitopes ciblés par le système immunitaire via leurs interactions avec l'antigène en association avec des molécules du CMH de classe II sur APC.
- Ils déterminent la nature de la réponse immunitaire dirigé contre des antigènes cibles, par ex. cellule T cytotoxique réponse ou réponse anticorps.
- Ils sont nécessaires au fonctionnement normal des cellules B.

1. Les lymphocytes Th1

Des lymphocytes T CD4 sécrétant majoritairement de l'Interféron-gamma (IFN- γ), du Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) et de l'interleukine-2 (IL-2). Ces lymphocytes induisent les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus et bactéries.

2. Les lymphocytes Th2

Ces cellules secrètent majoritairement l'IL-4, IL-5 et IL-13. Les lymphocytes Th2 induisent la production d'IgE et stimulent l'action des éosinophiles, favorisant l'élimination des parasites extra-cellulaires comme les helminthes.

3. Les lymphocytes Th17

Plus récemment, d'autres profils de sécrétion des lymphocytes T CD4 effecteurs ont été décrits. Les cellules Th17 produisent de l'IL-17, de l'IL-22 (« signatures » des Th17) et de l'IL-21. Ces cellules sont importantes pour le contrôle des infections bactériennes extra-cellulaires et fongiques. En effet, elles facilitent le recrutement et l'activation des phagocytaires, en particulier les polynucléaires neutrophiles

La plupart des réponses immunitaires impliquent plus d'un sous-type de cellules LT. Par exemple, le staphylocoque (une bactérie extracellulaire) stimule à la fois les réponses Th2 et Th17. En revanche, certaines réponses sont très polarisées. Par exemple, l'immunité repose presque exclusivement sur les cellules Th1 pour répondre à *Mycobacterium tuberculosis*, une bactérie intracellulaire.

Réponse T CD8+ cytotoxique

Les LT CD8+ naïfs doivent être activés pour se différencier en LT CD8+ cytotoxiques (CTL) qui posséderont les molécules nécessaires à la mort par apoptose des cellules cibles.

Cette activation dépend de signaux reçus en provenance de deux partenaires cellulaires : les cellules dendritiques (DC) et les LT CD4+ Th1. Ces derniers auront été générés suite à l'activation de LT CD4+ naïfs ayant reconnu par leur TCR des complexes CMH II/peptide (viraux ou tumoraux) à la surface des cellules dendritiques.

L'activation des LT CD8+ naïfs est déclenchée par la reconnaissance spécifique, via leur TCR, de peptides antigéniques associés aux molécules du CMH de classe I et présentés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires (premier signal). Les DC acquièrent les

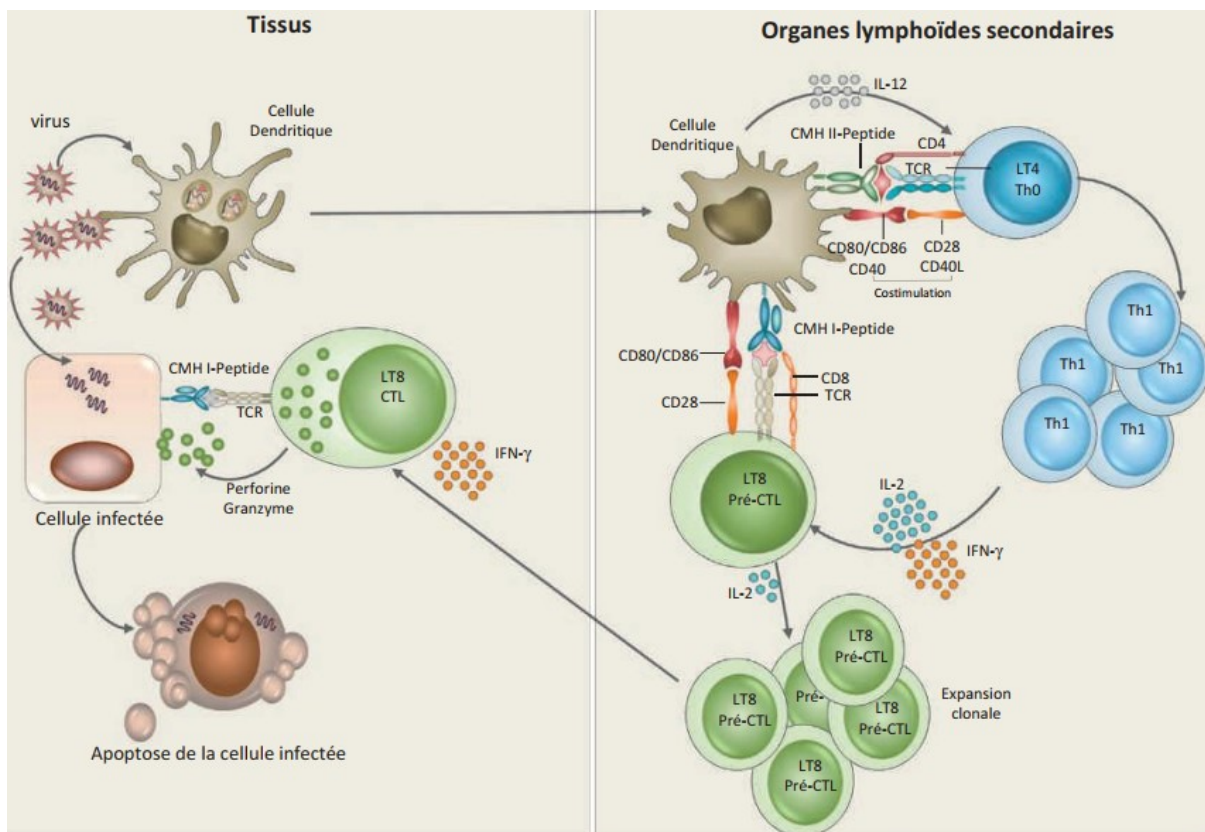
antigènes au niveau des tissus par infection directe (virus par exemple) puis présentation par la voie endogène.

Un second signal d'activation est déclenché par engagement entre les deux partenaires des molécules de costimulation B7 (CD80 ou CD86) et CD28.

En l'absence de ce second signal, les LT CD8+ naïfs ayant engagé leur TCR entrent en anergie ou en apoptose.

L'activation des LT CD8+ naïfs nécessite également un troisième signal médié par les cytokines sécrétées par les LT CD4+ auxiliaires de type Th1, en particulier l'IL-2 et l'IFN- γ .

En effet, la reconnaissance par les LT CD4+ spécifiques de leurs antigènes sur les DC et l'engagement des molécules de costimulation CD40 et CD40L induit la synthèse de ces cytokines qui vont participer à la prolifération et à la différenciation des LT CD8+ naïfs en LT CD8+ effecteurs cytotoxiques (CTL).



Cette coopération LT/LT induit tout d'abord, grâce à l'IL-2, une prolifération des LT CD8+ (expansion clonale) permettant d'obtenir une grande quantité de LT CD8+ spécifiques de l'antigène. À noter que les lymphocytes T CD8+ activés sont également capables de sécréter

de l'IL-2 en quantité beaucoup plus faible mais participant tout de même à leur propre expansion.

La phase d'expansion clonale d'un LT CD8+ naïf donne naissance en 4–5 jours à un nombre important de lymphocytes T CD8+ effecteurs, de l'ordre de 10^3 à 10^5 cellules filles.

Cette étape est cruciale pour que la réponse immune T CD8+ spécifique soit mise en place plus rapidement que la dissémination du virus ou de la tumeur. En effet, le répertoire des

LT CD8+ naïfs étant très étendu, la fréquence d'un LT CD8+ spécifique d'un complexe CMH/peptide antigénique parmi l'ensemble des LT CD8+ naïfs est très faible (1/104 à 1/105).

L'IFN- γ permet quant à lui la différenciation optimale des LT CD8 + en CTL, c'est-à-dire favorise la production intracellulaire de différentes protéines capables d'induire après leur relargage par le LT CD8 + l'apoptose des cellules cibles dans les tissus en périphérie.

On peut noter qu'en situation d'infection virale, l'aide cytokinique apportée par les LT CD4 + peut être remplacée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL12 et l'IFN- α/β par les cellules de l'immunité innée (DC, macrophages, granulocytes).

B. Les fonctions effectrices des CTL dans les tissus

Dans les tissus, les CTL reconnaissent et détruisent spécifiquement les cellules infectées ou tumorales présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH I.

À ce stade, les CTL ne nécessitent plus de costimulation ni de coopération avec les LT CD4+ auxiliaires. Un CTL agit selon plusieurs cycles successifs comprenant différentes étapes : conjugaison avec la cellule cible, reconnaissance et activation (TCR et molécules de co-activation), dégranulation de molécules cytotoxiques afin de détruire la cible, dissociation de la cible, recirculation à la recherche d'une nouvelle cible (figure X). Un CTL est ainsi programmé pour détruire successivement plusieurs cibles avant de rentrer lui-même en apoptose (Même mécanisme que les cellule NK).

