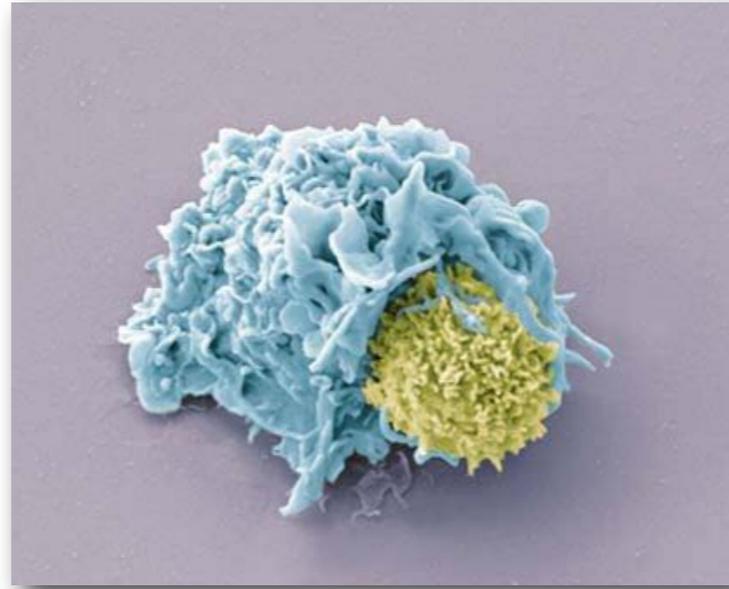


# Module d'Immunologie Moléculaire

3eme Année Licence Génétique  
Département de Biologie Physico-chimique  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Année universitaire 2024-2025  
**Dr A.Ghidouche**

# Programme



***I. Introduction Générale***

***II. Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires***

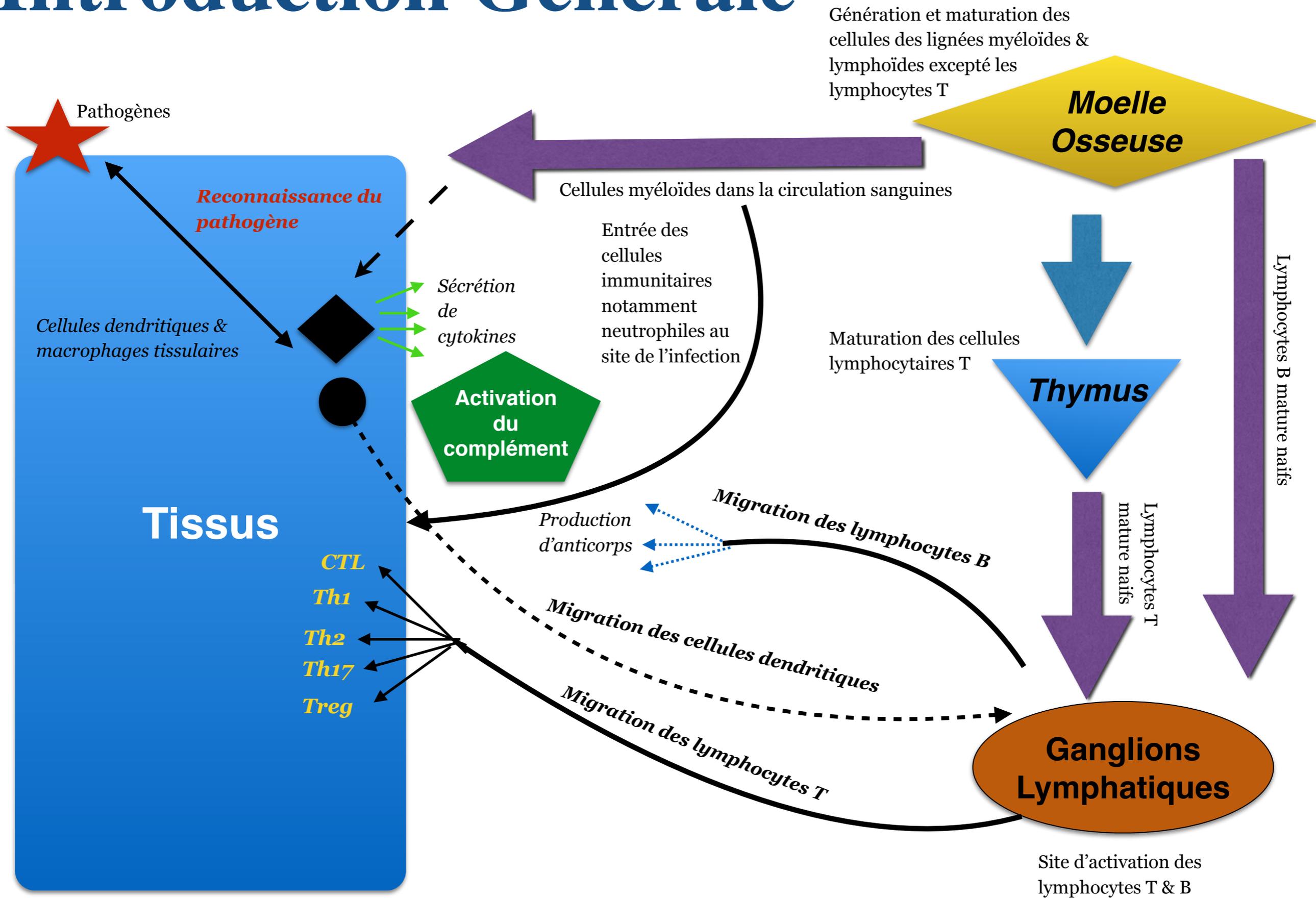
***III. Bases géniques de l'ontogénie des cellules immunitaires***

***IV. Mécanismes moléculaires de la maturation des cellules immunitaires T et B***

*-phénomènes moléculaires de la génération des lymphocytes B*

*-phénomènes moléculaires de la génération des lymphocytes T*

# Introduction Générale



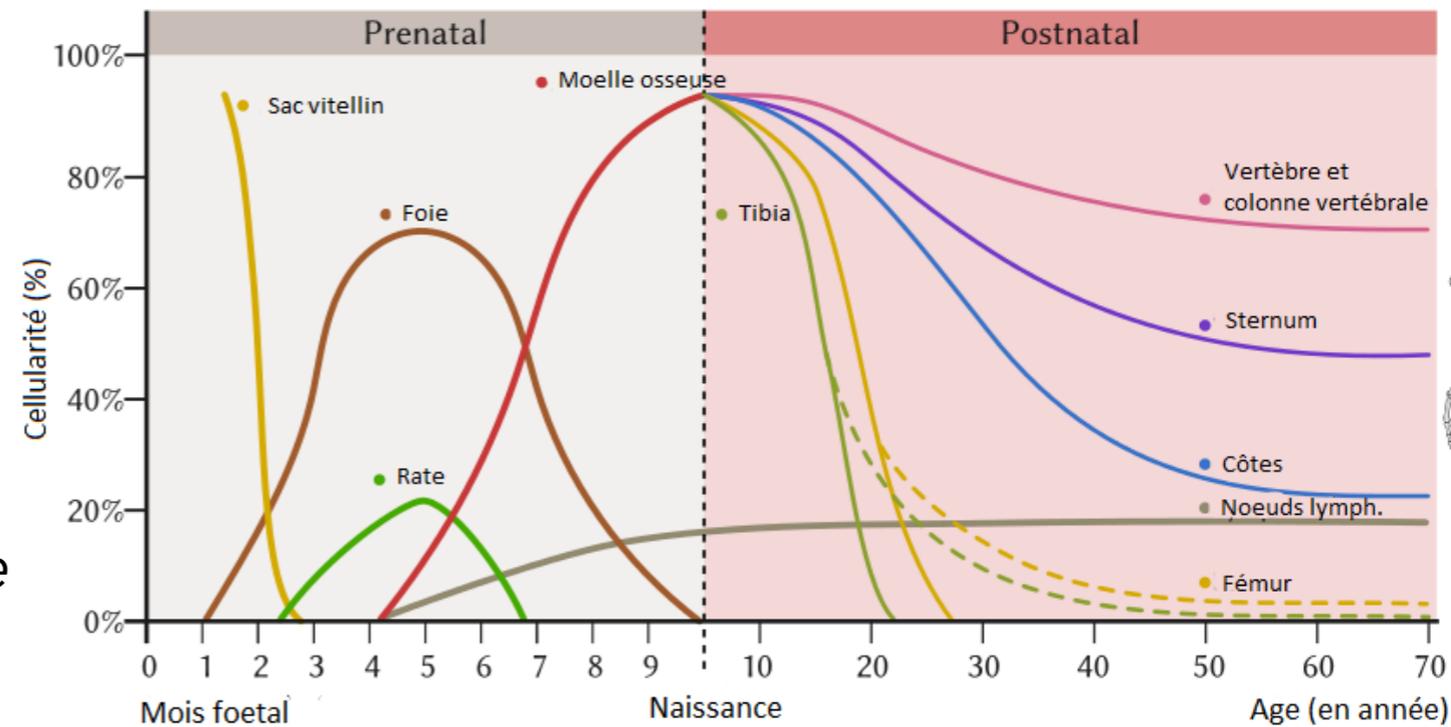
# Introduction Générale

*Comment est formé le système immunitaire dans sa grande diversité ?*

# Introduction Générale

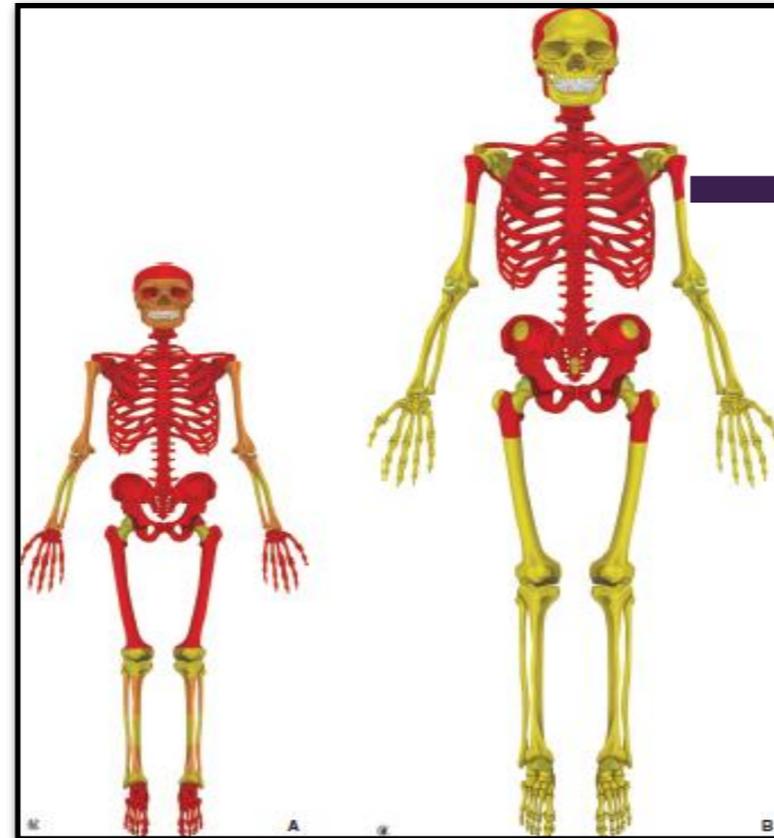
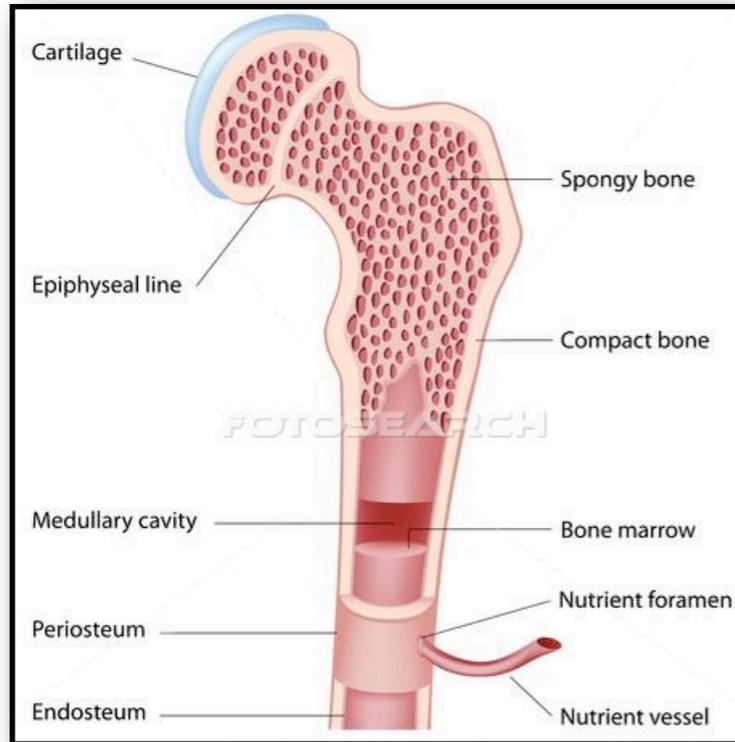
## *Lieux de formation des cellules immunitaires*

Le lieu de formation des cellules immunitaires est dépendant du stade de développement



**Après la Naissance** Exclusivement au niveau de la **Moelle Osseuse**

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



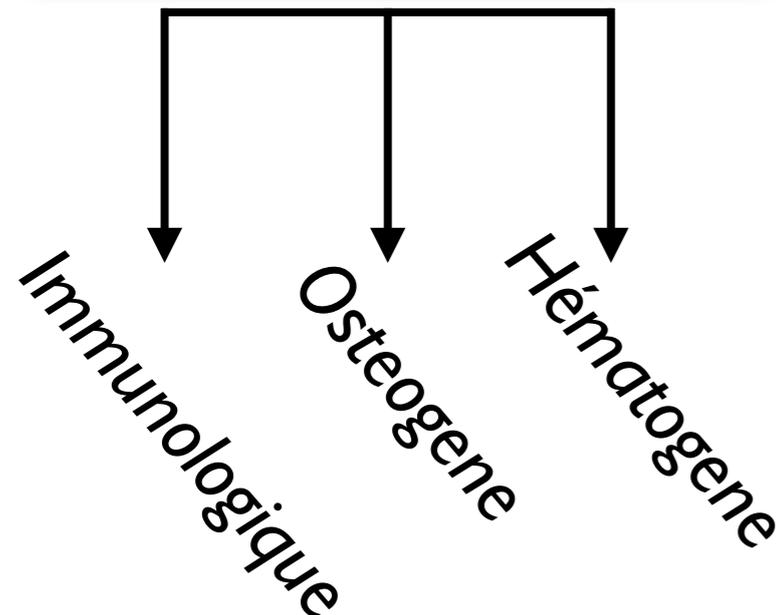
- Os courts & plats
- $\approx 4\%$  de la masse corporelle

➔ **Hématogène**

Erythroblastes/Globules rouges/  
Cellules myéloïdes

*Vascularisation dense*

➔ **Adipeuse**



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## Lamelle d'os spongieux

- **Ostéoblastes**

*Synthèse et de minéralisation de la matrice osseuse*

*Synthèse de protéines matricielles (fibronectine, ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine, sialoprotéine osseuse)*

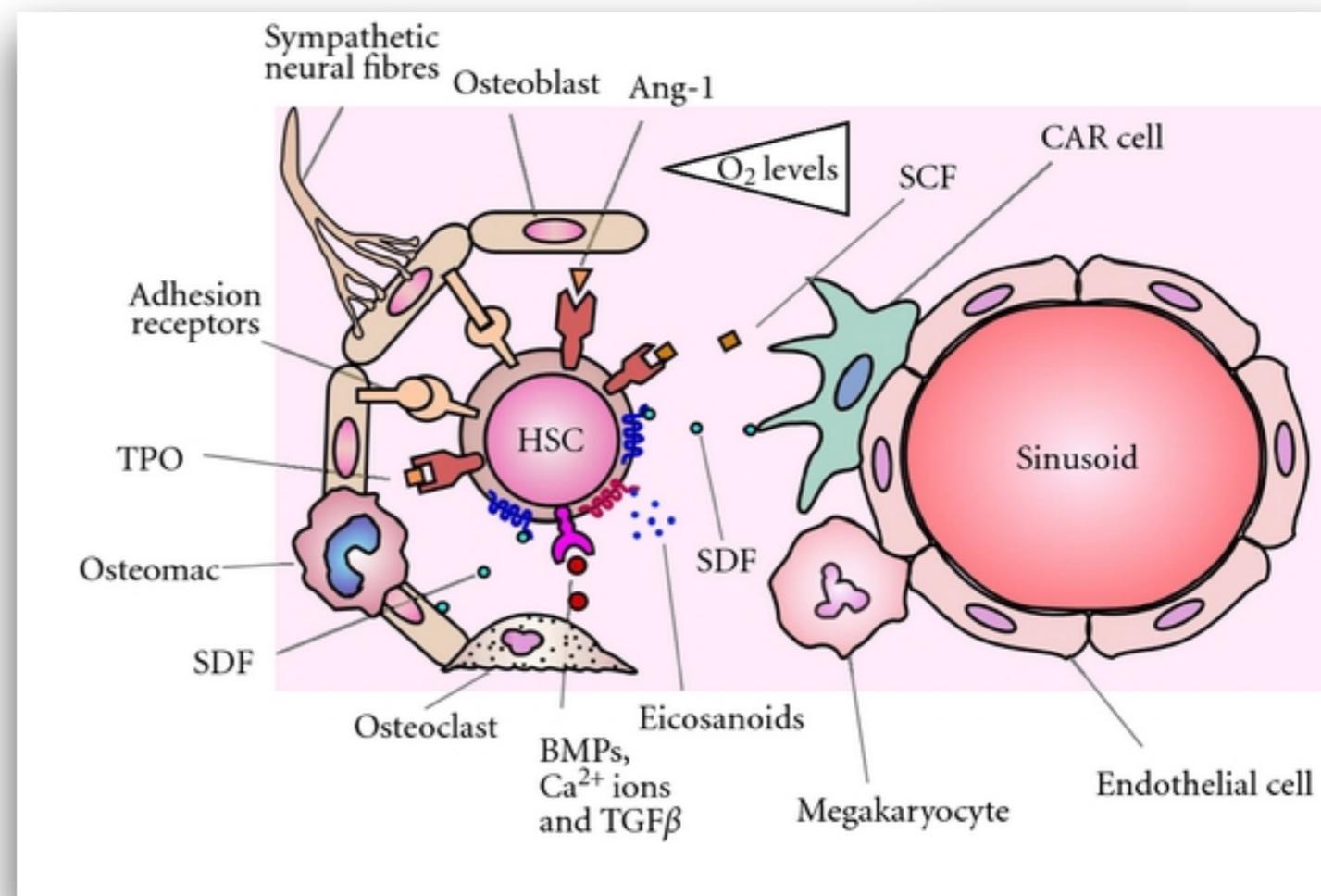
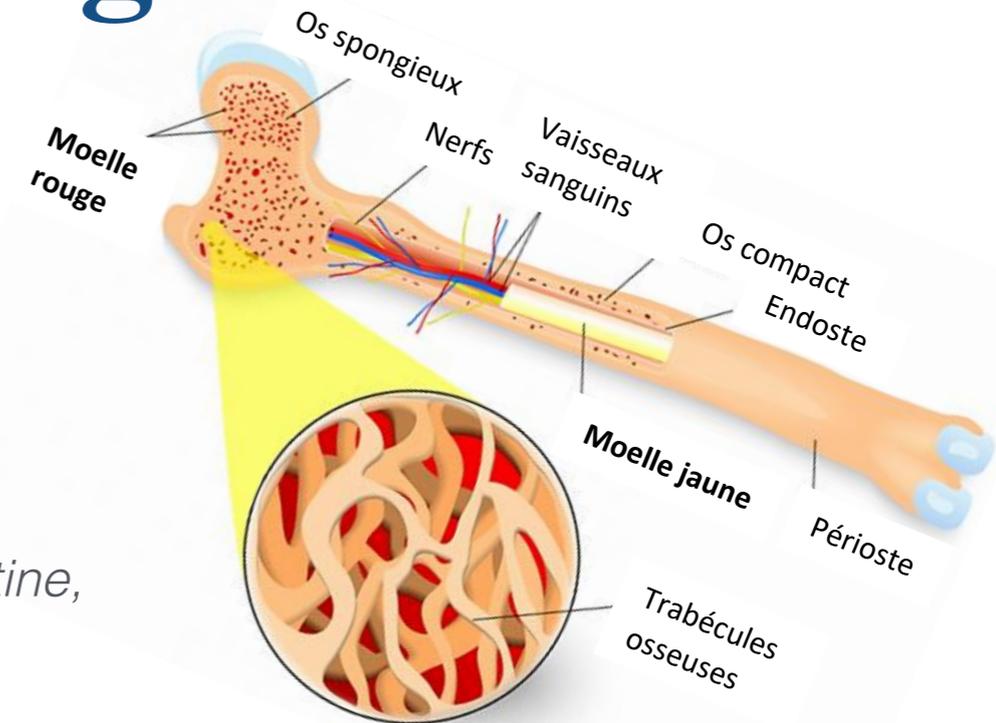
- **Ostéoclastes**

*Acteur principal de la résorption osseuse*

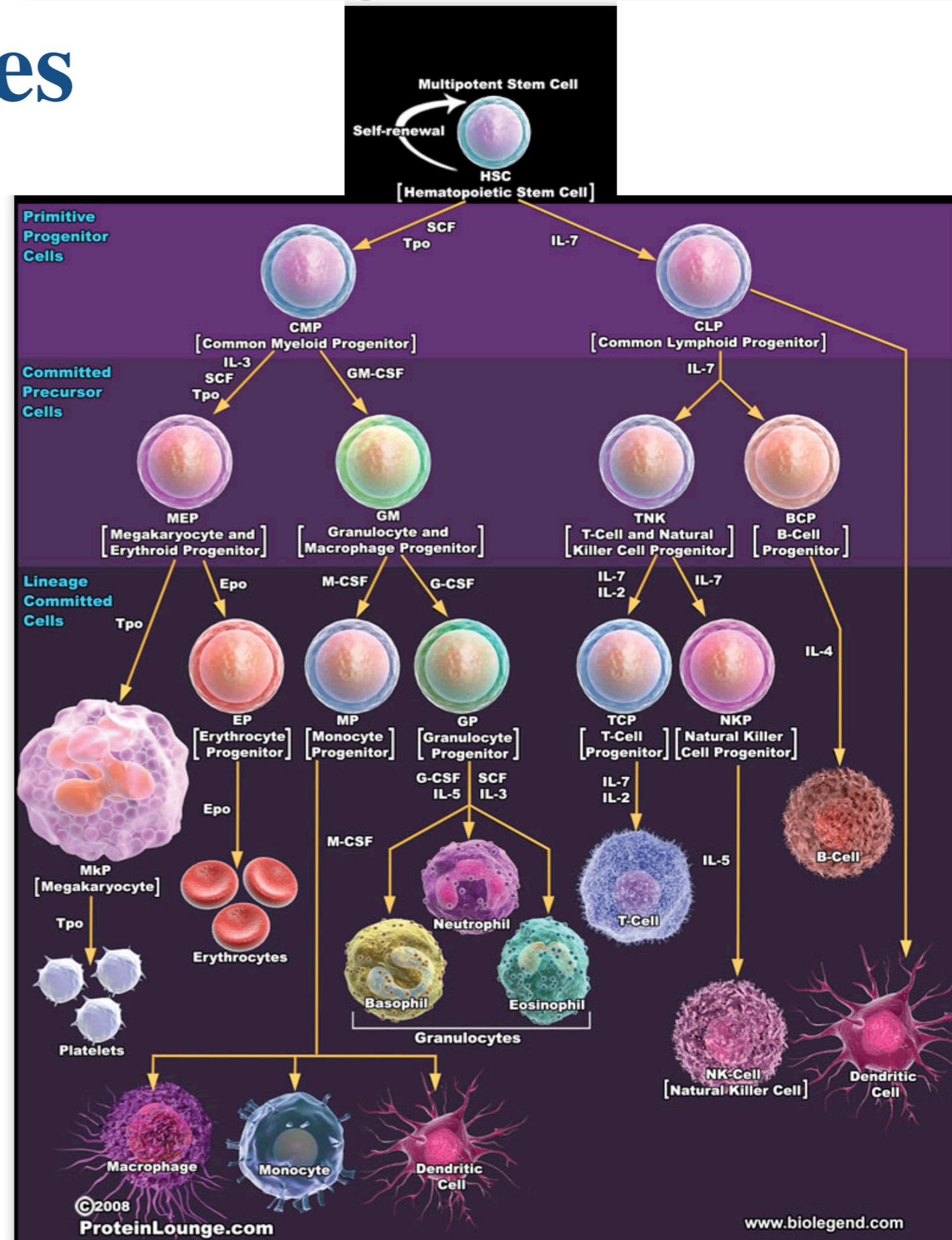
## Micro-environnement médullaire

- **Matrice extra-cellulaire:** collagène/ proteoglycanes/ Glycoprotéines d'adhérence

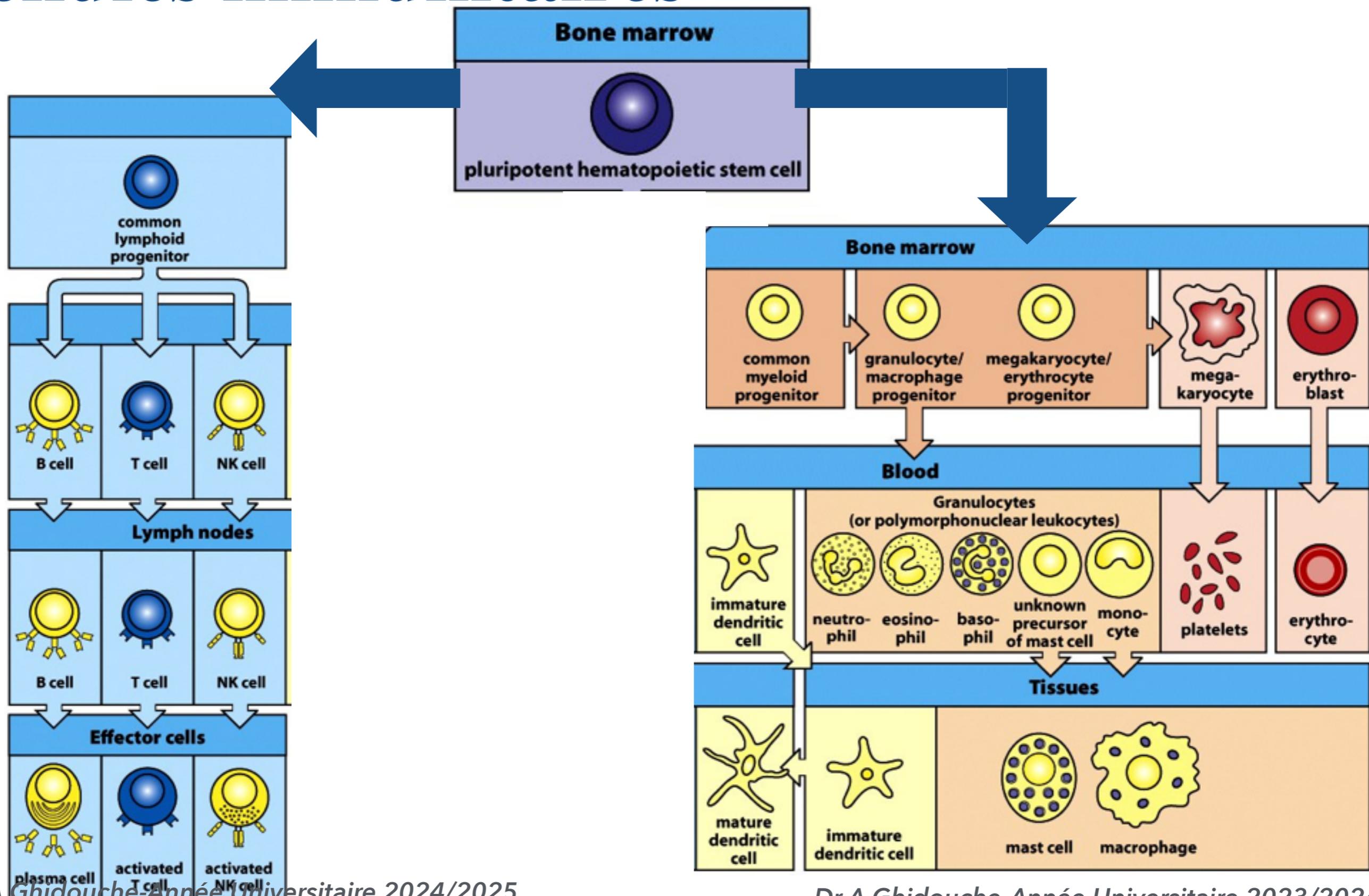
- **Cellules stromales:** Fibroblastes/Macrophages/ Adipocytes



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## Communication cellulaire

✓ La communication entre les différentes cellules du système immunitaire, mais aussi entre les cellules du système immunitaire et les cellules stromales de la moelle osseuse & thymus; est réalisée grâce à des molécules spécifiques. Il existe (02) deux types de molécules : **membranaires & solubles.**

### ✓ Cytokines

- Molécules solubles avec un poids moléculaire compris entre 8 & 80kDa.
- Possèdent des récepteurs spécifiques et ont un mécanisme d'action autocrine & paracrine
- Agissent durant l'immunité innée & adaptative
- Subdivisées en plusieurs groupes :

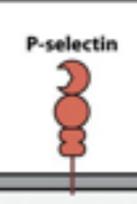
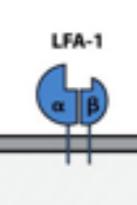
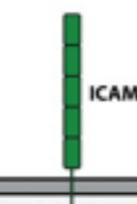
Groupe	Abréviation	Exemple	Rôle
Interleukine	<b>IL</b>	IL-1 → IL-38	Inflammation / Allergie / Maturation lymphocytaire
Interféron	<b>INF</b>	INF- $\alpha$ /INF- $\beta$ /INF- $\gamma$ / INF- $\lambda$	Maturation lymphocytaire / réponse anti-virale & anti-microbienne / Auto-immunité
Chimiokine	/	CCL1 → CCL28 CXCL1 → CXCL28 CXXCL	Migration leucocytaire et lymphocytaire
Facteur de nécrose tumorale	<b>TNF</b>	TNF- $\alpha$ / TNF- $\beta$	Réponse anti-virale et anti-microbienne (intra-cellulaire) / Activation des macrophages
Facteur de croissance de transformation	<b>TGF</b>	TGF- $\alpha$ / TGF- $\beta$	Régulation de la réponse immunitaire adaptative
Colony stimulating factor	<b>CSF</b>	M-CSF / G-CSF / GM-CSF	Stimulation et différenciation des progéniteurs

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ Molécules membranaires

## Communication cellulaire

- Plusieurs sont des récepteurs des molécules solubles (cytokines)
- Permettent l'interaction Cellule-Cellule
- Mode d'action par interaction cellulaire Homophile ou Hétérophilique
- Mode d'action par interaction moléculaire Homodimérique ou Hétérodimérique
- Exprimées aussi par d'autres cellules non immunitaires
- Certaines sont spécifiques des cellules immunitaires voire même d'un type cellulaire particulier
- Nomenclature : CDn (*Cluster of Differentiation*)
- Selon la structure, nous avons :

		Name	Tissue distribution
<b>Selectins</b> Bind carbohydrates. Initiate leukocyte-endothelial interaction		P-selectin (PADGEM, CD62P)	Activated endothelium and platelets
		E-selectin (ELAM-1, CD62E)	Activated endothelium
<b>Integrins</b> Bind to cell-adhesion molecules and extracellular matrix. Strong adhesion		$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrophils, monocytes, macrophages
		$\alpha_X\beta_1$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Dendritic cells, macrophages, neutrophils
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monocytes, macrophages
<b>Immunoglobulin superfamily</b> Various roles in cell adhesion. Ligand for integrins		ICAM-1 (CD54)	Activated endothelium
		ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium, dendritic cells
		VCAM-1 (CD106)	Activated endothelium
		PECAM (CD31)	Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions

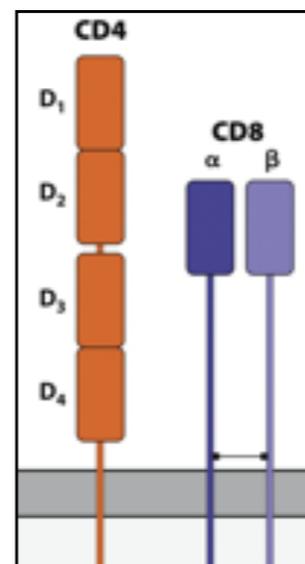
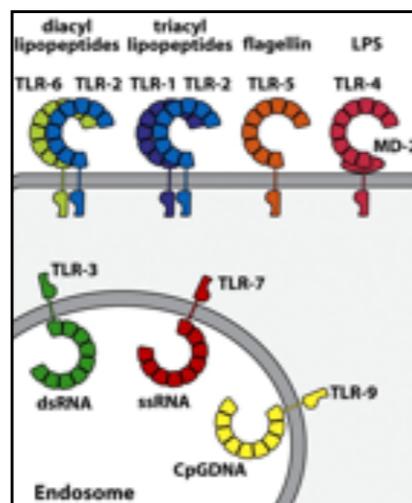
Groupe	Caractéristiques
Superfamille des Ig	Partie extracellulaire de type immunoglobuline / Indépendance au Ca <sup>2+</sup>
Sélectines	Récepteurs des oligosaccharides / Dépendance au Ca <sup>2+</sup>
Intégrines	Rôle dans l'adhérence cellulaire / Constitués de 02 sous unités ( $\alpha$ , $\beta$ )
Cadhérines	Rôle dans l'adhérence cellulaire / Dépendance au Ca <sup>2+</sup>

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

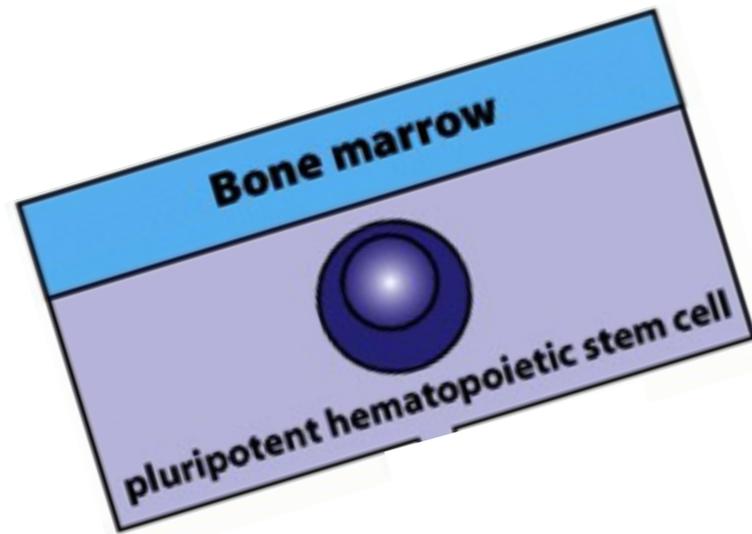
## Communication cellulaire

### ☑ Molécules membranaires

Molécule	Localisation cellulaire	Rôle
CD34	Cellule souche hématopoïétique	interaction avec les Sélectines
CD2	Lymphocytes T, cellules NK	Molécule d'adhérence
CD3	Lymphocytes T	Associé aux TCR
CD4	Sous-population de Lymphocytes T	Co-récepteur aux molécules de CMH
CD8	Sous-population de Lymphocytes T	Co-récepteur aux molécules de CMH
CD11a	Lymphocytes, granulocytes, monocytes, macrophages	sous unité $\alpha$ de l'intégrine
CD14	Macrophages	Récepteur du LPS
CD19	Lymphocytes B	Co-récepteur : activation & maturation
CD20	Lymphocytes B	Formation de canaux $Ca^{2+}$ et régulation de l'activation
CD56	Cellules NK	Molécule d'adhérence de type CAM
TLR	Macrophages	Reconnaissance des composantes bactérienne



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

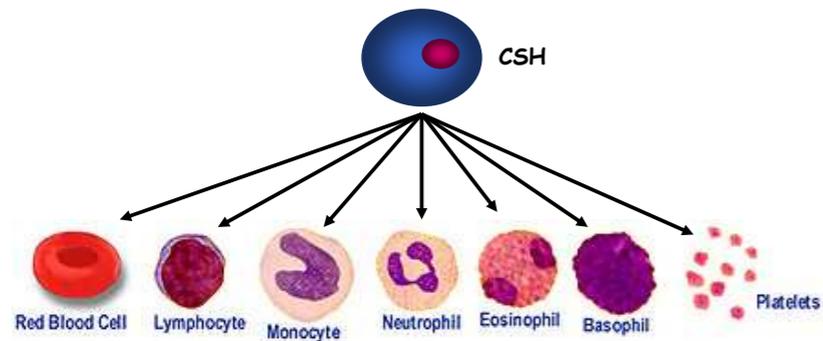


point de départ de la production de l'ensemble des cellules immunitaire

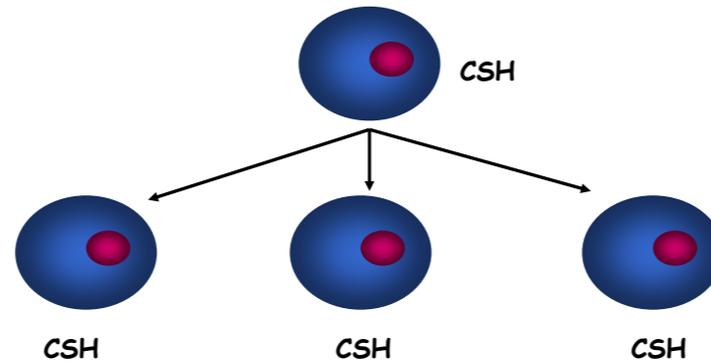
## C'est quoi une cellule souche hématopoïétique ?

Cette cellules dont le progéniteur et l'hémangioblaste, possède les caractéristiques suivantes :

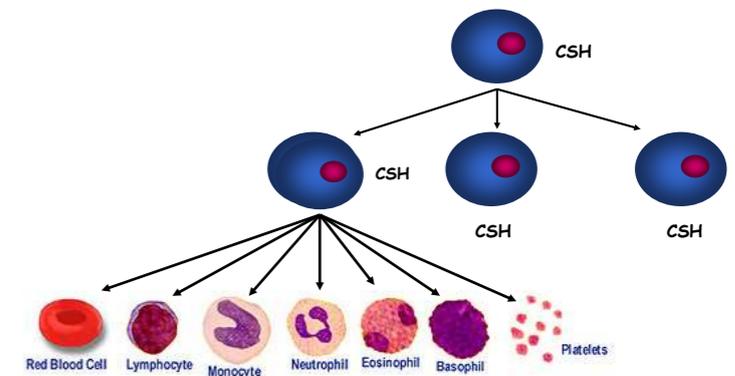
### Totipotence



### Auto-Renouvellement



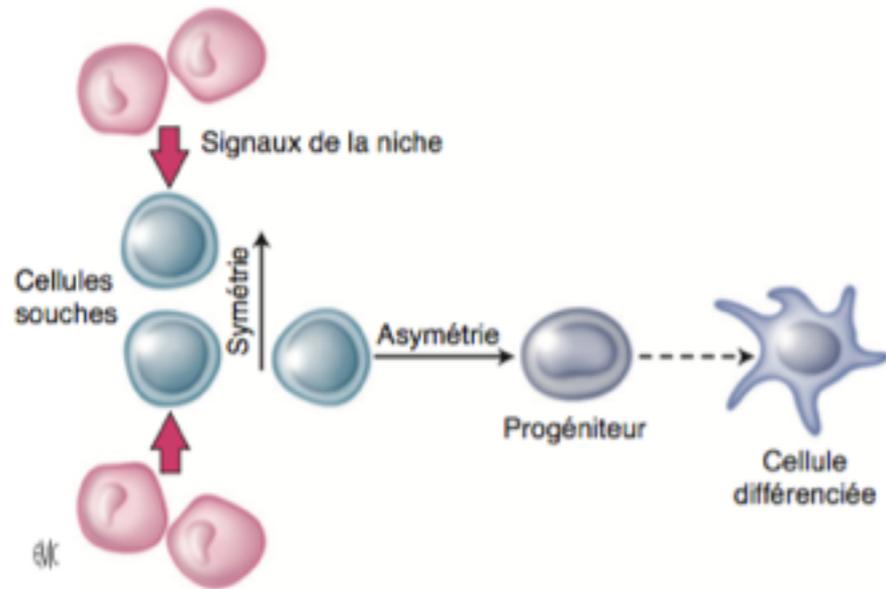
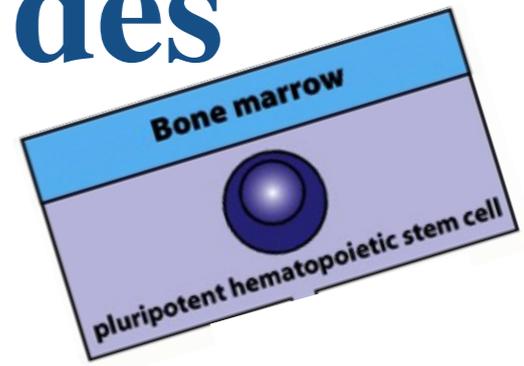
### Division asymétrique & différenciation



Peu nombreuses : 0,01 à 0,05% de cellules médullaires

majorité en quiescence (10% en division)

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



Quels sont les récepteurs présents à la surface des Cellules Souches ?

- *CD34*
- *N-Cadhérines*
- *Intégrée VLA-4*
- *Récepteur de la voie NOTCH*
- *Récepteur c-Kit*
- *Flt-3*
- *CD110*

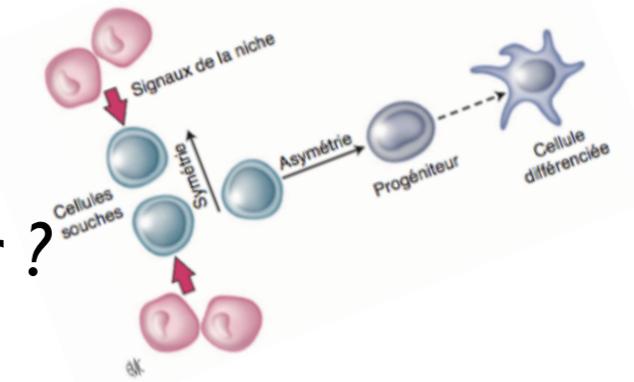
Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?

\* **Parathormone/« paracrine PTH-related peptide » et calcium**

- *Action indirecte*
- *Induction de l'activation des ostéoblastes → Augmentation de l'expression de **Jagged-1***
- *Maintien de l'équilibre classique au niveau de la niche*
- *Stimulation de l'expression de *CXCL-12/IL-6* & *SCF* par les cellules stromales*

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?



## \* **Hypoxie**

- Action Directe
- Gradient de concentration de l'O<sub>2</sub> entre le milieu extérieur et la niche
- Activation de **HIF-1 $\alpha$**  (hypoxia-inducible factor 1, alpha)

## \* **Angiopoïétine**

- Angiopoïétine-1 & Angiopoïétine-2
- Action Directe
- Interaction avec Tie-2
- Inhibition de l'expression de CXCR4, LFA-1, VEGFR1 et 2, &  $\alpha$ -4-intégrines
- Augmentation de l'expression de  $\beta_1$ -intégrines  $\longrightarrow$  Augmentation de l'adhérence et division symétrique

## \* **Thrombopoïétine**

- Production par les ostéoblastes
- Action Directe ( récepteur CD110:MPL)
- Maintien des CSH en quiescence

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?

## \* **Ostéopontine**

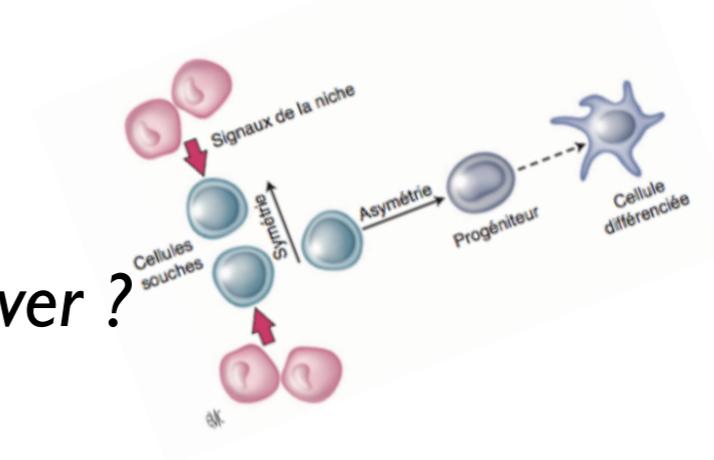
- Action Directe
- Interaction avec intégrines ou CD44
- Régulation du pool de CSH Moelle osseuse Vs circulant

## \* **Bone morphogenic protein 4**

- Membre de la SF du TGF- $\beta_1$
- Action Directe
- Rôle dans le renouvellement du pool de CSH
- Rôle dans la différenciation des mégakaryocytes

## \* **Annexine-2**

- Expression par les ostéoblastes & cellules endothéliales
- Action Indirecte
- Ancrage du CXCL12 : création d'un gradient chimoattractant



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

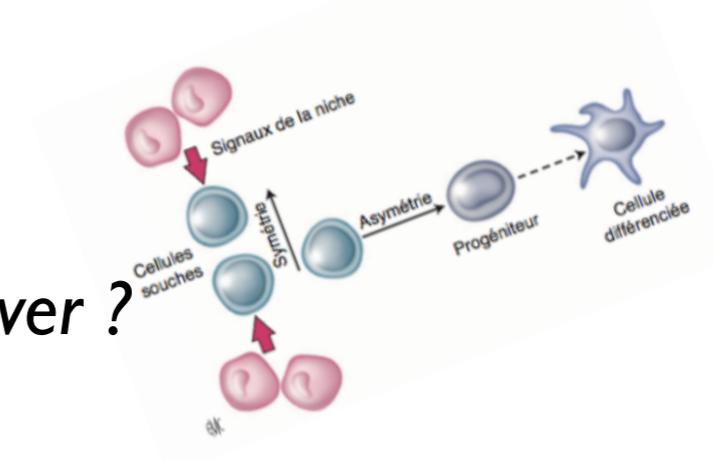
Quels sont les signaux reçus par la cellule souche pour s'activer ?

## \* **Norépinephrine**

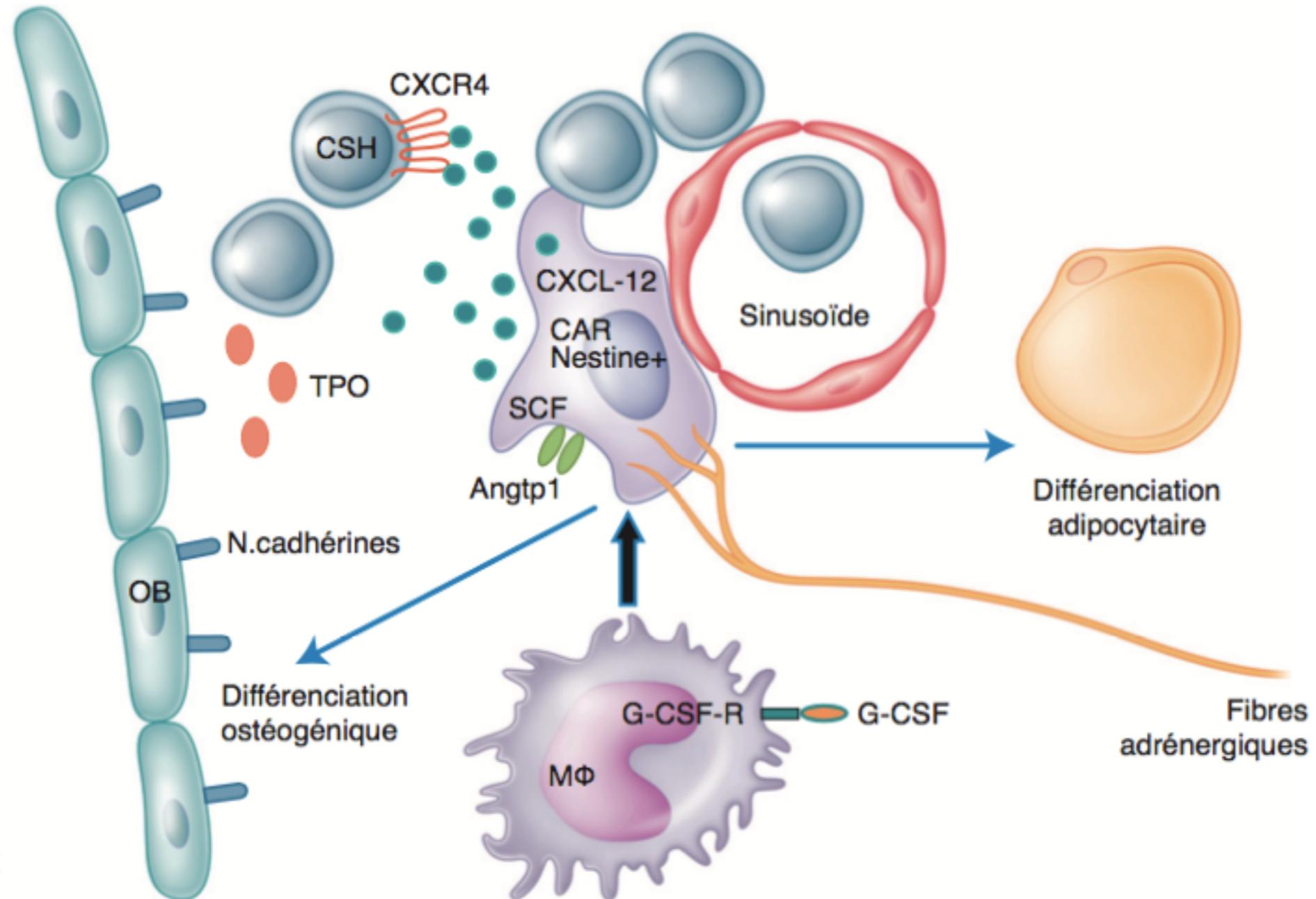
- *NT du système nerveux*
- *Action indirecte*
- *Induction de l'inhibition de la sécrétion de CXCL-12 par les ostéoblaste*
- *Impact sur la migration des cellules vers le sang circulant*
- *Régulation de la masse osseuse via les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques*

## \* **Cellules Souches Mésenchymateuses nestine+**

- *localisation péri-vasculaire*
- *Intermédiaire entre SNS & CSH*
- *Sécrétion de CXCL-12, SCF, angiopoïétine-1, IL- 7, VCAM1 & et ostéoprogétérine.*

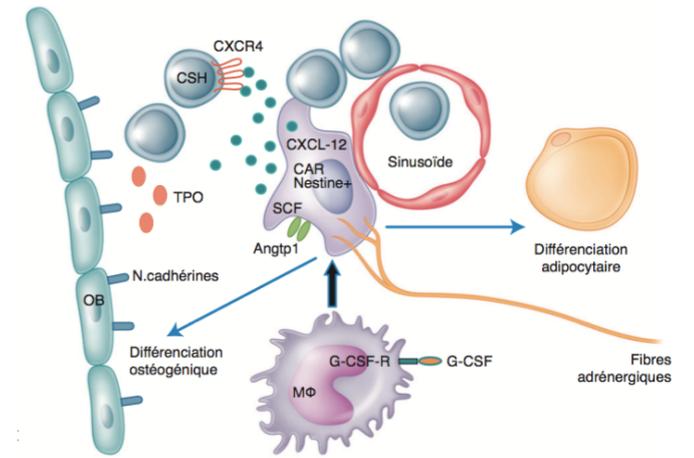


# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

En fonction du site d'action, les différents signaux peuvent être classés en :



## ◆ *Les facteurs multipotents*

Permettre la survie/différenciation des CSH.

IL 3 & GM-CSF (Colony Stimulating Factor)

## ◆ *Les facteurs de promotion*

Augmentation du nombre de CSH & sensibilisation à l'action des autres facteurs de croissance.

IL 1, l' IL 4, l' IL 6 & SCF.

## ◆ *Les facteurs restreints*

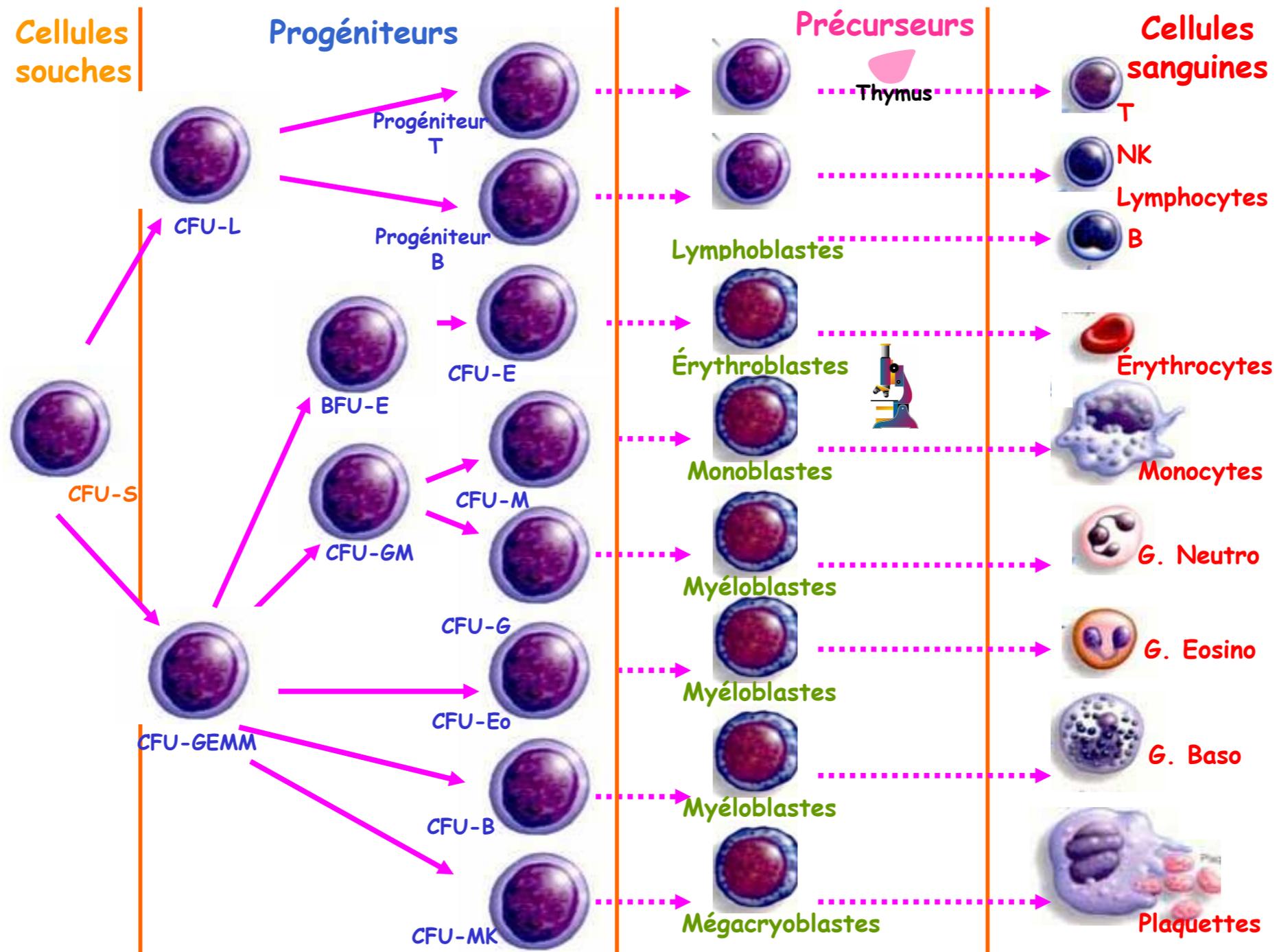
Action sur les CSH déjà engagées en favorisant la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.

G-CSF, le M-CSF, l'IL 4, l'IL 5, l'IL 6, l'EPO & TPO.

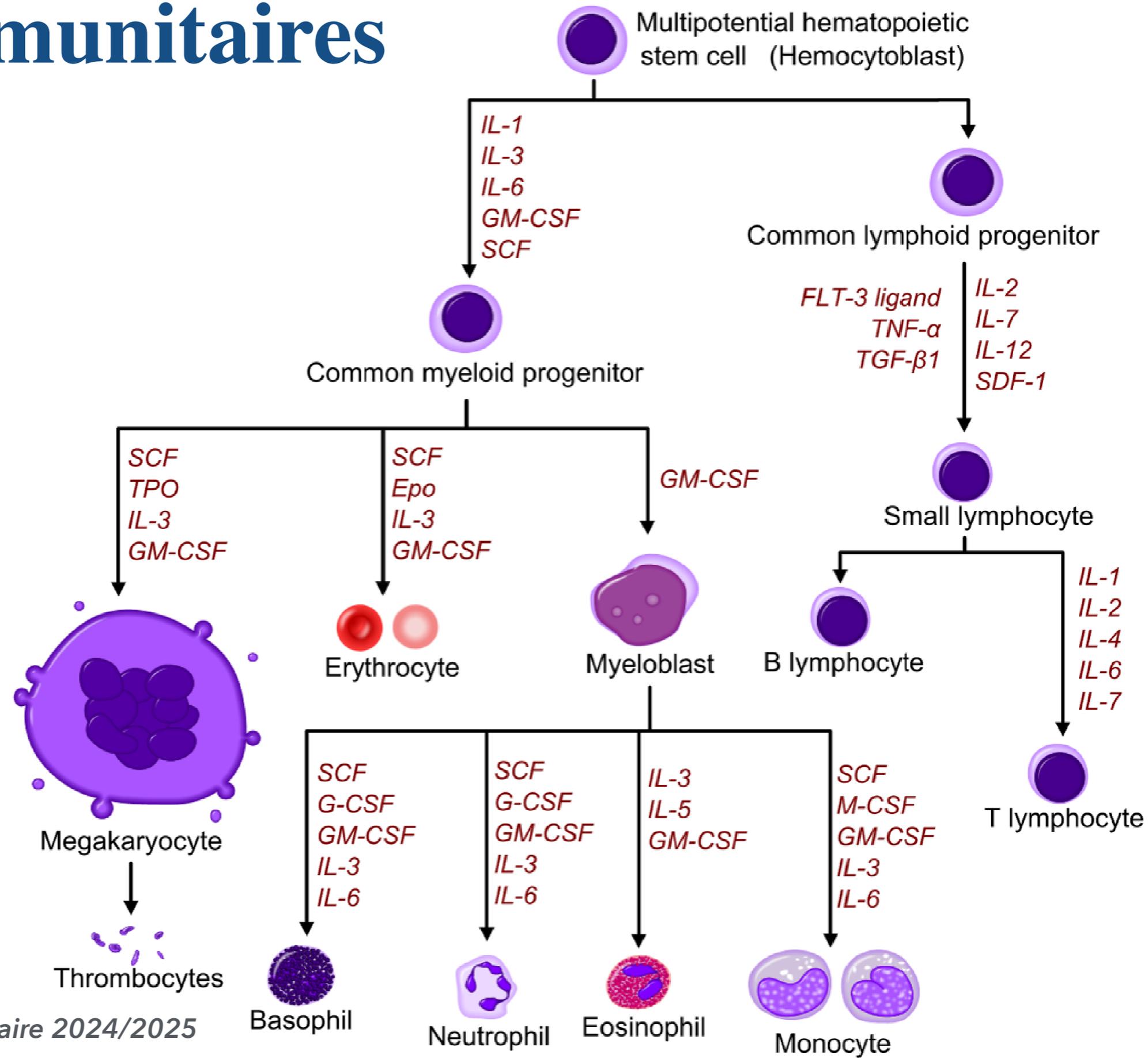
## ◆ *Régulateurs négatifs*

TGF-B, TNF-a, Interférons

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

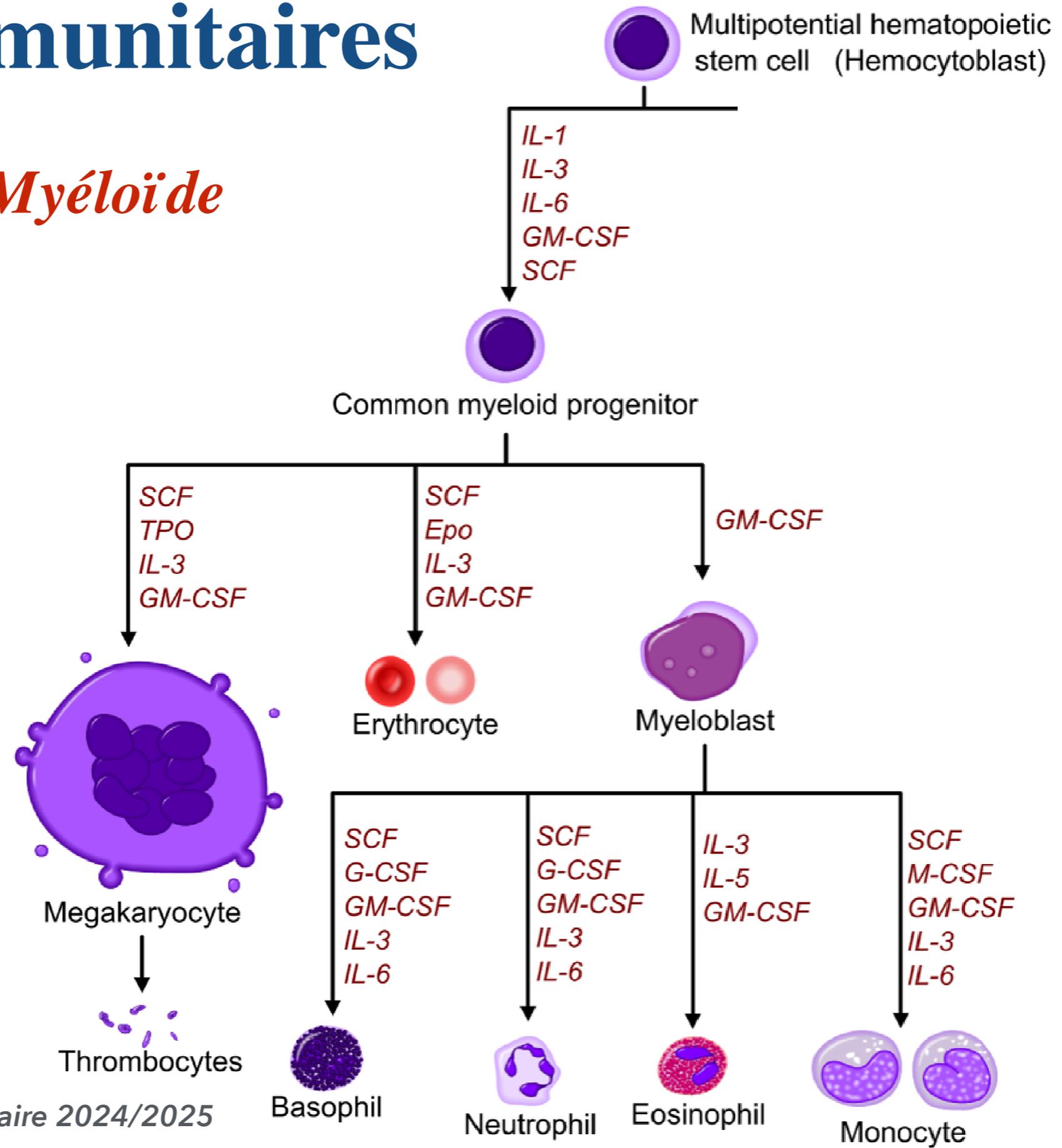


# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

*✓ La lignée Myéloïde*



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

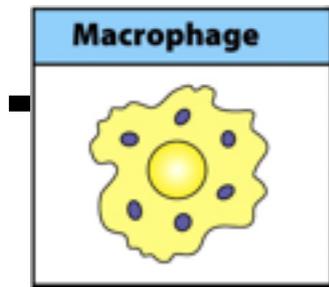
## ✓ *La lignée Myéloïde*

### ➔ *Progéniteur myéloïde commun*

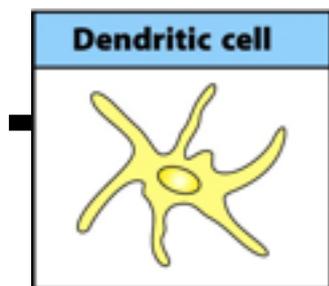
- Aussi dénommé - *dans les tests de culture in vitro*- **CFU-GEMM** (**C**olony **F**orcing **U**nit- **G**ranulocyte **E**rythrocyte **M**onocyte **M**egacaryocyte)
- Origine de la **myélopoïse**: Progéniteur de l'ensemble des cellules de la lignée myéloïdes, globules rouges et plaquettes
- Localisation au niveau de la niche hématopoïétique
- Résulte de l'action d'interleukines (IL-1/II-3 & II-6) & chimiokines (GM-SCF / SCF) sur la cellules souches hématopoïétique
- Phénotypiquement, caractérisée par : Lin-/CD34+/CD38+/HLA-DR+/CD45RA-
- sous l'action principale de facteur non immunologiques ( EPO/TPO) → **MEP** (**M**egakaryocyte-**E**rythrocyte **P**rogenitor) : donne naissance au plaquettes et erythrocytes
- sous l'action principale de facteurs immunologiques ( GM-CSF/IL) → **GMP** (**G**ranulocyte-**M**onocyte **P**rogenitor) : donne naissance aux monocytes et granulocytes

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

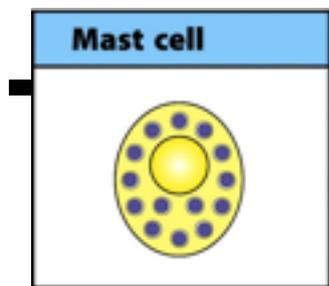
✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*



➔ **Macrophages** : Forme mature des **Monocytes**. La fonction principale est la **phagocytose**. Rôles dans l'immunité innée & adaptative, mais aussi présentation de l'antigène. Durée de vie longue.

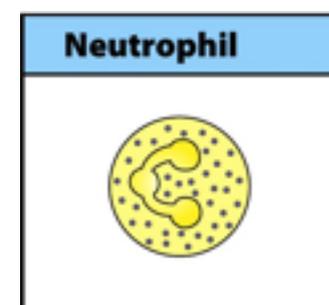


➔ **Dendritiques** : Caractérisées par des prolongements cytoplasmiques. Fonctions phagocytaires et micropinocytose. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

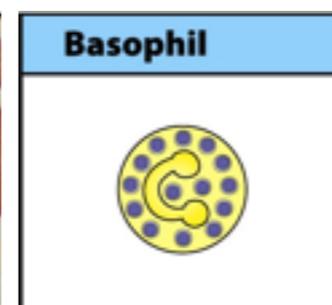
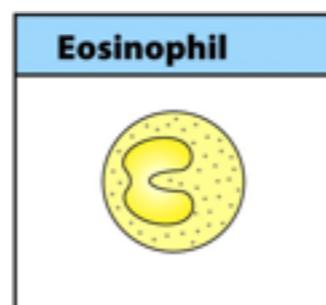


➔ **Mastocytes** : Rôle important dans la réaction allergique. Contiennent des granules notamment de l'histamine.

➔ **Granulocytes** : Caractérisés par la concentration importante de granules et forme du noyau. Durée de vie courte. Il existe trois(03) types :



*Activité phagocytaire. Rôle important dans l'immunité bactérienne*



*Rôle dans l'immunité anti-parasitaire & réactions allergiques*

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Monocyte/Macrophage

- Cellules phagocytaires mononuclées
- Constituent la 2eme ligne de défense
- Demi-vie longue

### \*Monocyte

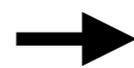
- Taille de 10-20  $\mu\text{m}$
- 10% des cellules sanguines
- Noyau noyau excentré et cytoplasme riche en mitochondries et lysosomes
- Rôle particulièrement important dans destruction des pathogènes à prolifération suit à une activation par  $\text{INF}\gamma$ .
- Production de Cytokines *à des concentration plus importantes que les polynucléaires*
- Production de médiateurs de l'inflammation (*prostaglandines,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1B}$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{VEGF}$ , enzymes protéolytiques...*).  
Production des ERO (espèces réactives à l'oxygène) *à des concentration moins importantes que les polynucléaires.*
- Transformation en macrophages dans les tissus.
- Existence de 2 types de monocytes :

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Monocyte/Macrophage

### \*Monocyte



**Classique** : Forme la plus abondante (90%).

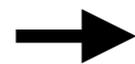
Forte expression de CD14/ Absence d'expression de CD16/ expression du co-recepteur CCR2.

Forte activité inflammatoire et de phagocytose.

Production de la myéloperoxydase & IL-10

- 2 types de monocytes

**Non-Classique** :



Expression modérée/faible de CD14/ Expression de CD16 (FcγR1)/ Expression de molécules de CMH-II.

Capacité de différenciation en cellules dendritiques

Role dans la présentation antigénique.

Production de cytokines

Role dans réparation tissulaire et l'angiogenese

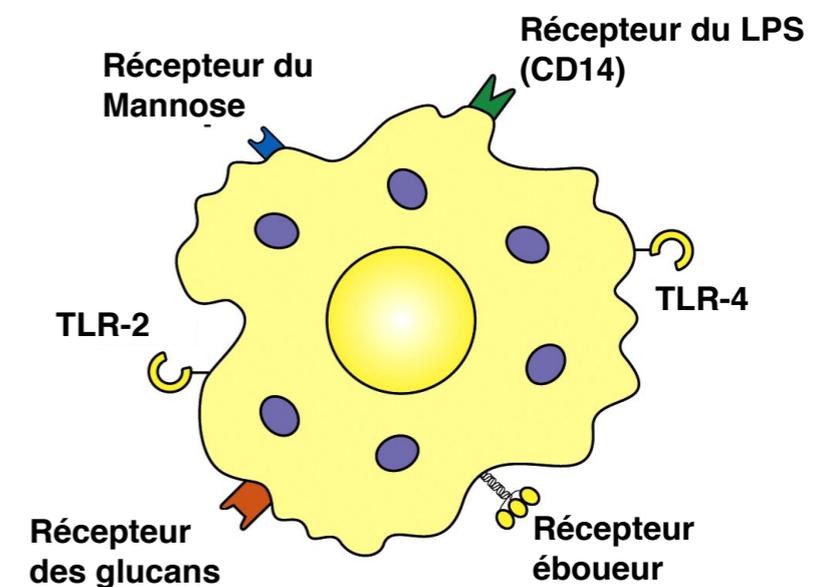
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Monocyte/Macrophage

### \*Macrophage

- Localisation tissulaire
- Forme épithélioïde & Taille de 25-50  $\mu\text{m}$
- Existent de nombreux types en fonction du tissu ( *Macrophages alvéolaires* (poumon) /Cellules de **Küpf**er (foie)/Cellules *microgliales* (cerveau) /**Ostéoclastes** (os)/Cellules *mésangiales* (rein) )
- Elimination des pathogène par phagocytose & pinocytose
- Rôle dans la présentation antagonique et métabolisme des lipides.
- Expression du CD14/CMH-II
- Expression de recruteurs aux anticorps ( CD16 & CD32)
- Expression de molécules d'adhérences (CD54)
- Expression de récepteurs aux molécules du système du complement ( CD35/CD11b)



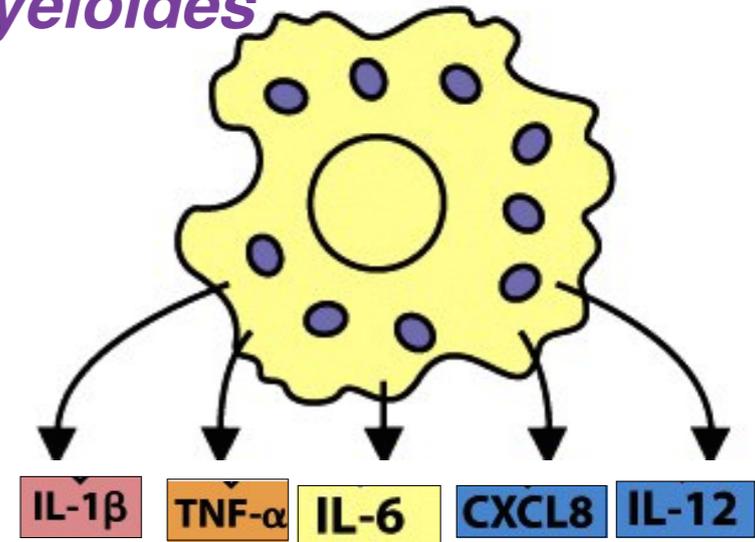
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Monocyte/Macrophage

### \*Macrophage

- Production de Prostaglandine, Leucotrienes & Cytokines
- En fonction du microenvironnement le rôle peut être **pro** ou **anti**-inflammatoire
- Rôle dans la réparation tissulaire post-inflammatoire
- selon l'environnement cytokinique, les macrophage se différencient en deux types différents :



➔ **Macrophage M1** : Macrophage à activation classique

Fonction pro-inflammatoire

Présence dans un contexte inflammatoire et sous action de l'INF $\gamma$

Action contre les micro-organismes à multiplication intracellulaire

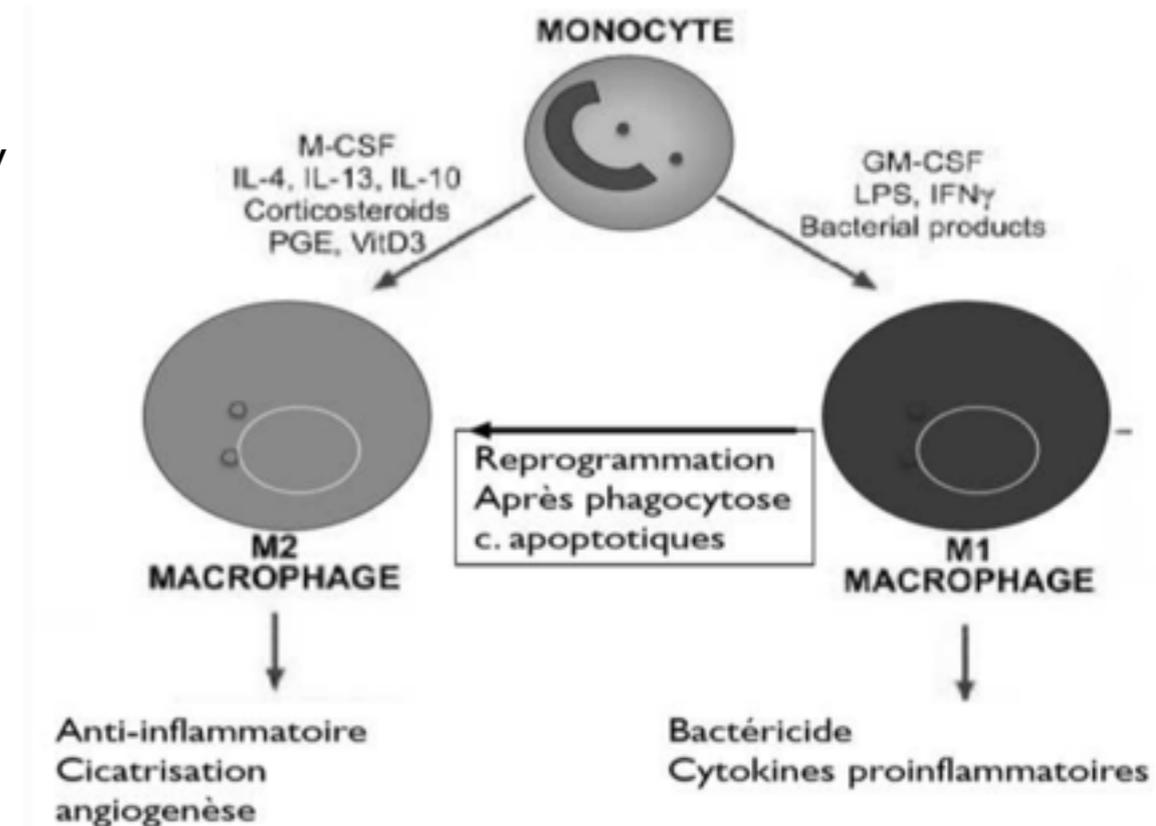
➔ **Macrophage M2** : Macrophage à activation alternative

Fonction anti-inflammatoire

Dérivent sous l'action de l'IL-13 & IL-14

Rôle dans la cicatrisation et l'angiogenese

Rôle dans le retour à l'homéostasie tissulaire



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Mastocytes

- Taille d'environ 30µm
- Densité vésiculaire importante au niveau du cytoplasme
- les vésicules contiennent de l'histamine, héparine, tryptase & médiateurs lipidiques
- Expression de CD123 (IL-3R)
- Absence d'expression de CD25 (IL-2R)
- Expression de récepteurs aux anticorps FcεRI & FcγR-II(CD32)
- Expression de molécules d'adhérences : Siglec-3(CD33)/CD45
- Expression de récepteurs aux molécules du système du complément (CD11b)
- Expression de c-kit(CD117)
- Absence d'expression de molécules HLA
- Secretion d'IL-1 & IL-10
- Rôle majeur dans les phénomènes d'hypersensibilité de type I (réactions allergiques) & dans les processus inflammatoires

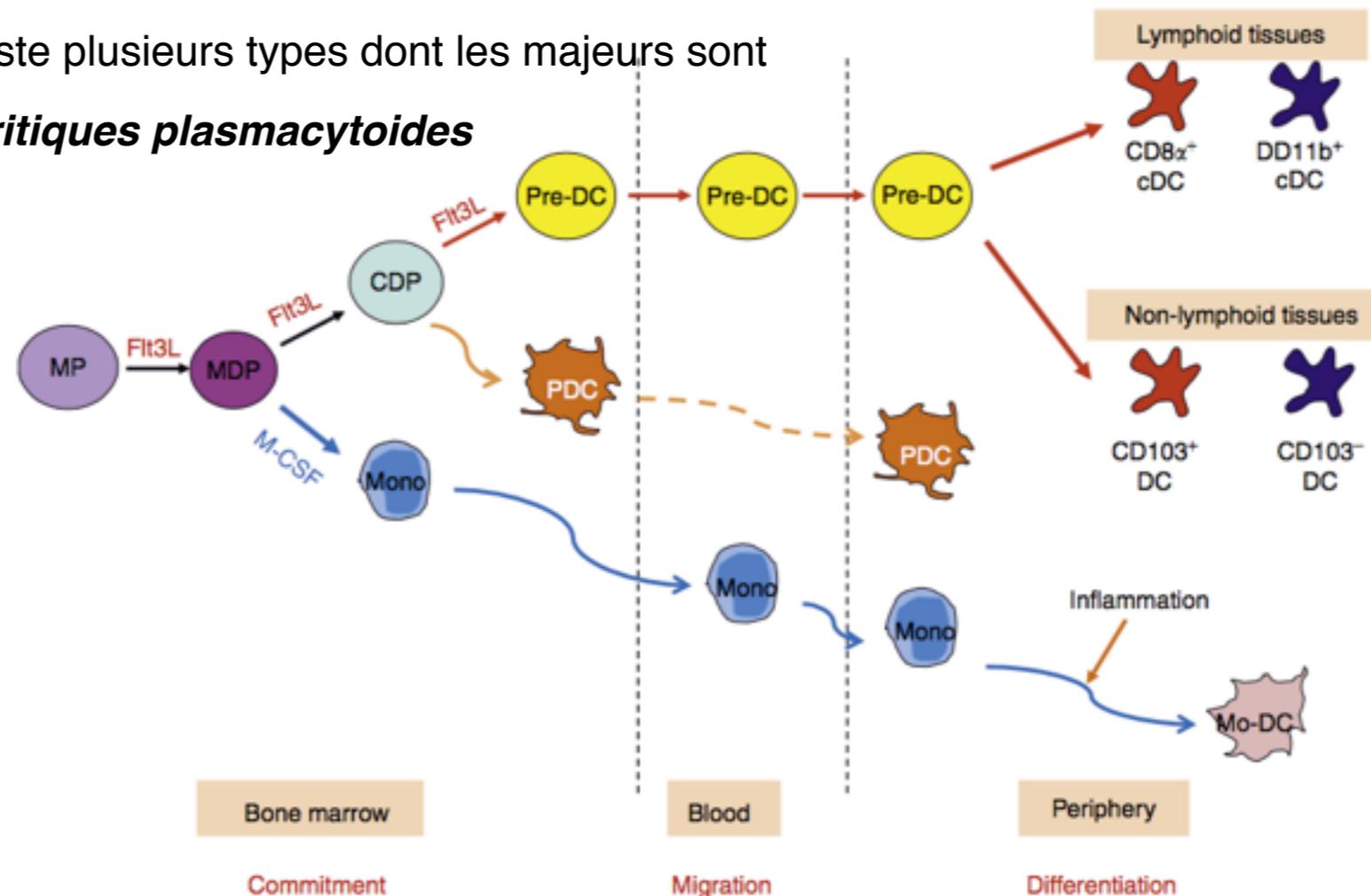
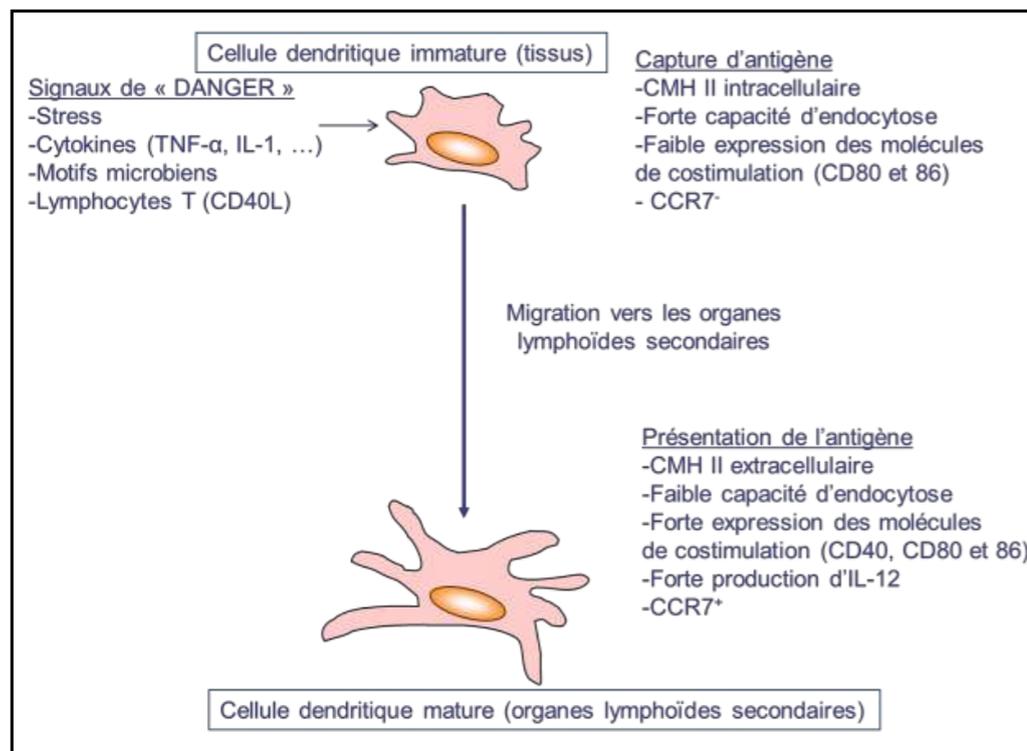
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Cellules dendritiques

- Peuvent provenir de nombreux processus de maturation de cellules
- Plusieurs formes, mais la plus caractéristique est celle avec des prolongements cytoplasmiques (comme les dendrites des neurones).
- Taille variable selon l'état d'activation
- pont entre l'immunité innée et immunité adaptative (phagocytose/pinocytose & présentation antigénique)
- d'un point de vu fonctionnel et phénotypique, il existe plusieurs types dont les majeurs sont

## Cellules dendritiques myéloïdes & Cellules dendritiques plasmacytoïdes



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

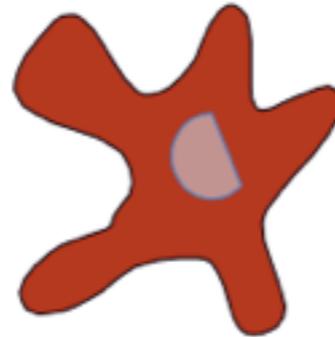
✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Cellules dendritiques

- *Phenotype & fonction*

### Conventional DC

Human  
CD141<sup>+</sup>  
CLEC9A<sup>+</sup>  
CD11b<sup>-</sup>  
XCR1<sup>+</sup>  
TLR3<sup>+</sup>  
FLT3<sup>+</sup>  
CD11c<sup>low</sup>



- Cross-presentation
- MHC class I-restricted antigens
- CD8<sup>+</sup> T cell responses

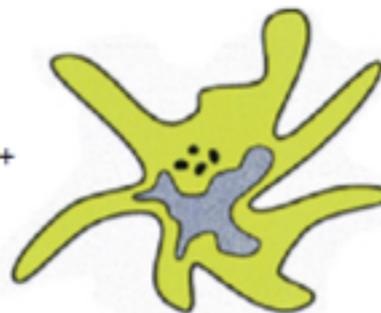
Human  
CD11c<sup>hi</sup>  
CD11b<sup>+</sup>  
CD1c<sup>+</sup>  
CD1a<sup>-</sup> (blood)  
CD1a<sup>+</sup> (tissue, lymph node)



- MHC class II-restricted antigens
- CD4<sup>+</sup> T cell responses

### Monocyte-derived DC

Human  
CD14<sup>+</sup>  
CD11b<sup>+</sup>  
CX<sub>3</sub>CR1<sup>+</sup>  
CD209<sup>+</sup>



- TNF
- iNOS
- Bacterial antigens
- Secondary immune responses

### Plasmacytoid DC

Human  
CD123<sup>+</sup>  
CD303<sup>+</sup>  
CD304<sup>-</sup>  
TLR7  
TLR9



- Type I interferons
- Durable memory responses

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

- Tailles et granulosité importante
- forme atypique du noyau avec plusieurs lobes ( polynucléaires)
- sur la base de la forme du noyau et de la granulosité, il existe 3 type : Neutrophile/Basophile/Eosinophile

### \*Basophile

- Polynucléaire basophile= granulocyte basophile
- Cellules les moins présentes dans le sang ( moins de 1% des cellules immunes)
- Taille d'environ 10µm
- Les granules des basophiles correspondent à l'Histamine & Héparine, mais **absence de d'enzymes lysosomales**
- Expression de récepteur membranaire pour les IgE (**FcεRI**) & Expression de CD123 (**IL-3R**)
- **Production d'IL-4**
- Rôle dans la réponse allergique

**à ne pas confondre avec les mastocytes!!!!**

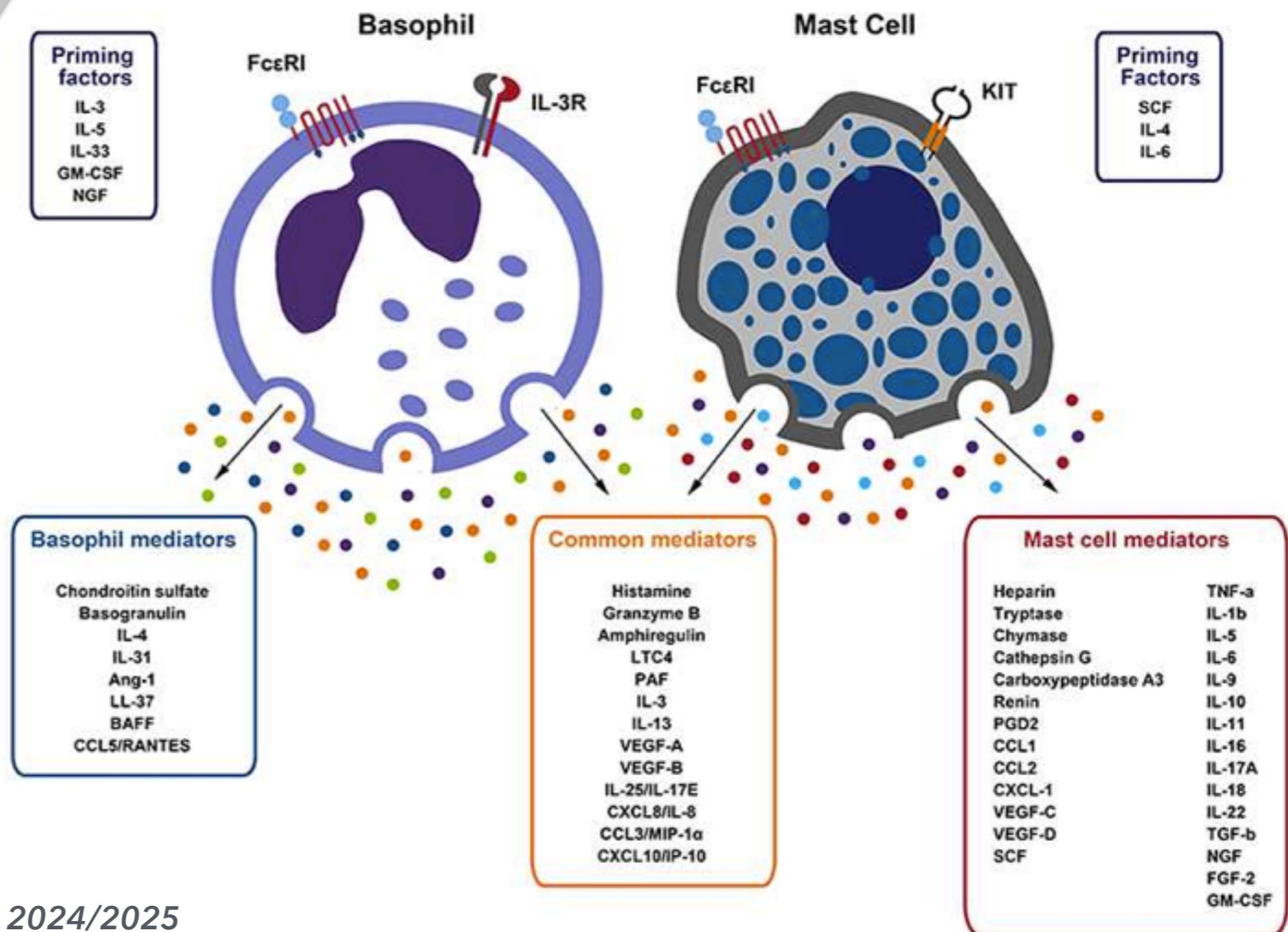
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

\* **Basophile**

*à ne pas confondre avec les mastocytes!!!!*



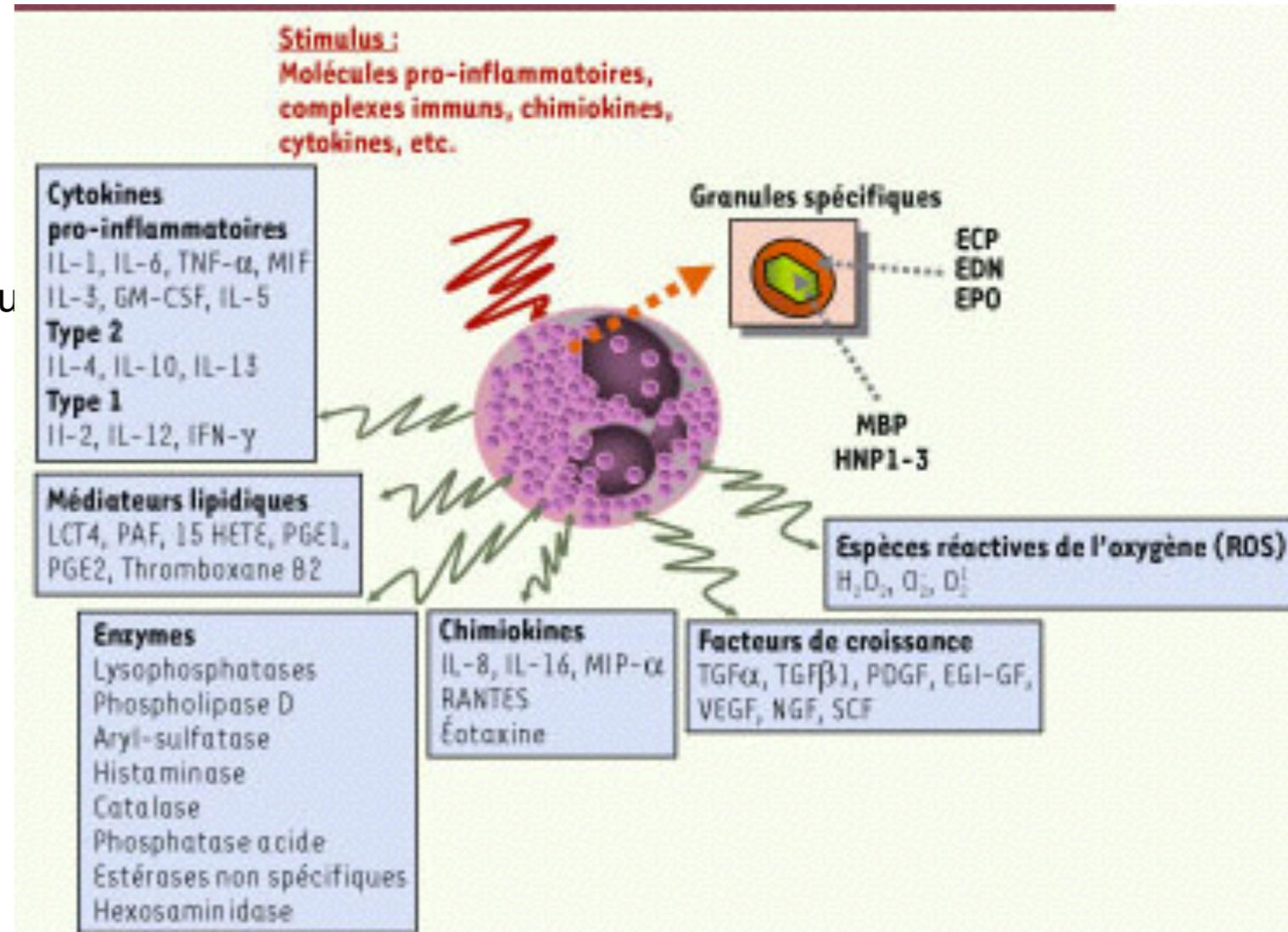
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

### \*Eosinophile

- Polynucléaire eosinophile = granulocyte eosinophile
- Représentent jusqu'à 3% des cellules mononucléées du sang
- Taille d'environ 10µm à 14µm
- Noyau bi-lobé
- Expression du CD123 et récepteur GM-CSF
- Les granules colorés par l'éosine
- Très présent dans l'épithélium digestif & pulmonaire
- Rôle important dans la destruction des complexes immuns (complexe antigène-anticorps)
- **Production de nombreux médiateurs**



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

### \*Eosinophile

- Rôle dans l'immunité anti-virale, bactérienne, parasitaire et mycosique

	Micro-organismes	Médiateurs cytotoxiques
Parasites	<i>S. mansoni</i>	MBP, ECP, EPO, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	<i>T. cruzi</i>	MBP
	<i>T. spiralis</i>	MBP
	<i>B. malayi</i>	ECP, EDN, EPO
Bactéries	<i>S. aureus</i>	MBP, ECP
	<i>E. coli</i>	MBP, ECP, EPO
		Superoxyde
		ADN mitochondrial
	<i>Mycobacterium</i>	ECP, EPO, Alpha-défensines, ROS
	<i>Spirochaetes</i>	ADN mitochondrial
Virus	RSV/PVM	ECP, EDN
Champignons	<i>A. alternata</i>	EDN, MBP

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

### \*Neutrophiles

- Population immunitaire la plus abondante dans le sang
- demi-vie courte ( ~ 10 heures)
- Taille d'environ 12 $\mu$ m à 18 $\mu$ m
- Noyau à 2 lobe ( cellules jeunes) ou 4 lobes ( cellules âgées)
- Premier type cellulaire migrant au site des réactions ( réalisation de l'extravasation)
- Les granules contiennent des phosphatases alcalines et de la myéloperoxydase
- Rôle contre les infections bactériennes
- Expression de molécules d'adhérence CD11b (L-selectine) & CD18(integrine)
- Expression de récepteurs pour les anticorps ( CD32a/CD16b/CD64)
- Expression du récepteur pour les molécules du système du complément (CD35)
- Capaciter à réaliser la phagocytose
- Acteur majeur des inflammations dues aux infections bactériennes, accumulation de débris cellulaires ou de toxines

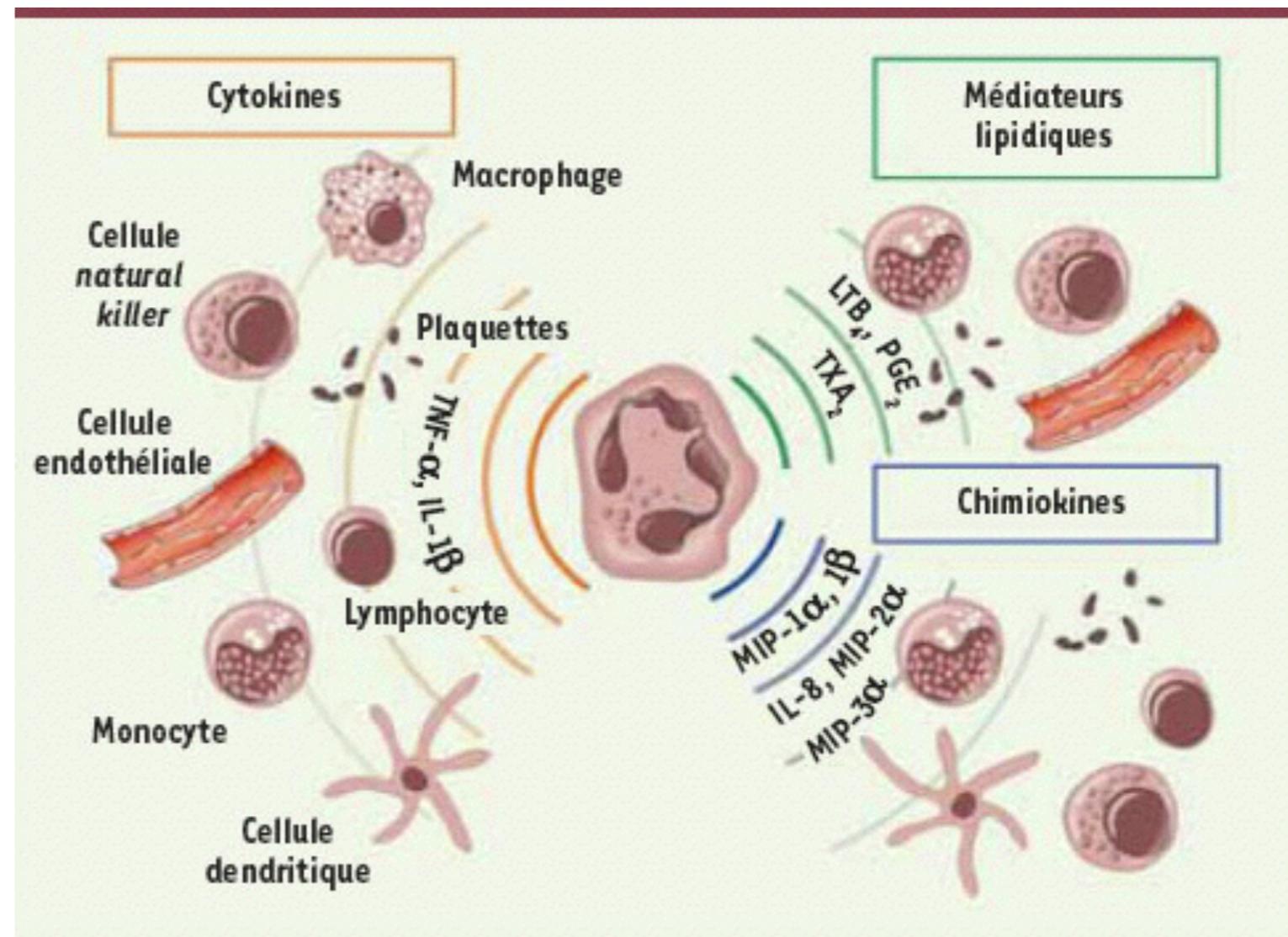
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → Les cellules immunitaires myéloïdes

## Granulocytes

### \* Neutrophiles

- sécrétion de nombreuses cytokines, chimiokines et médiateurs lipidiques : **rôle pro-inflammatoire**



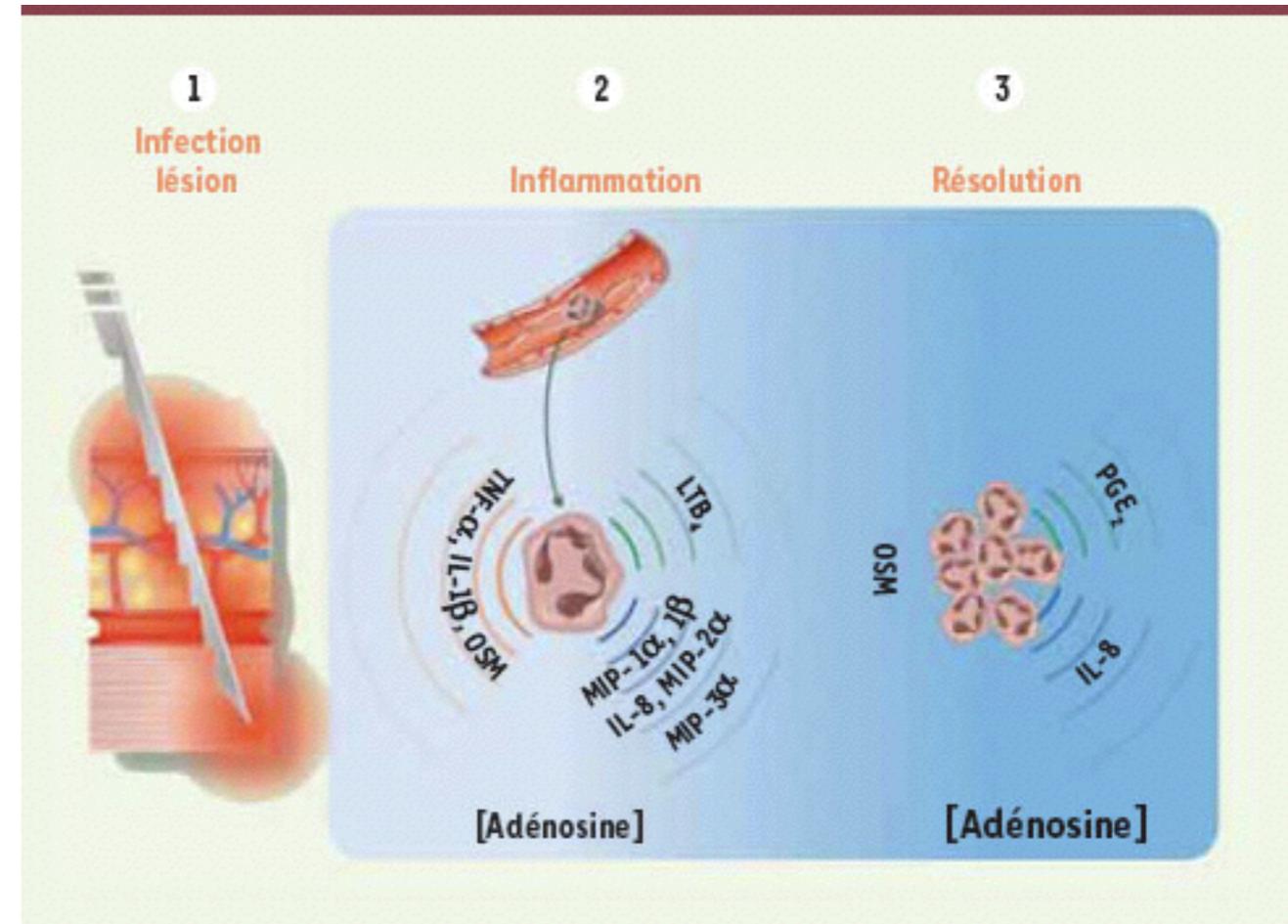
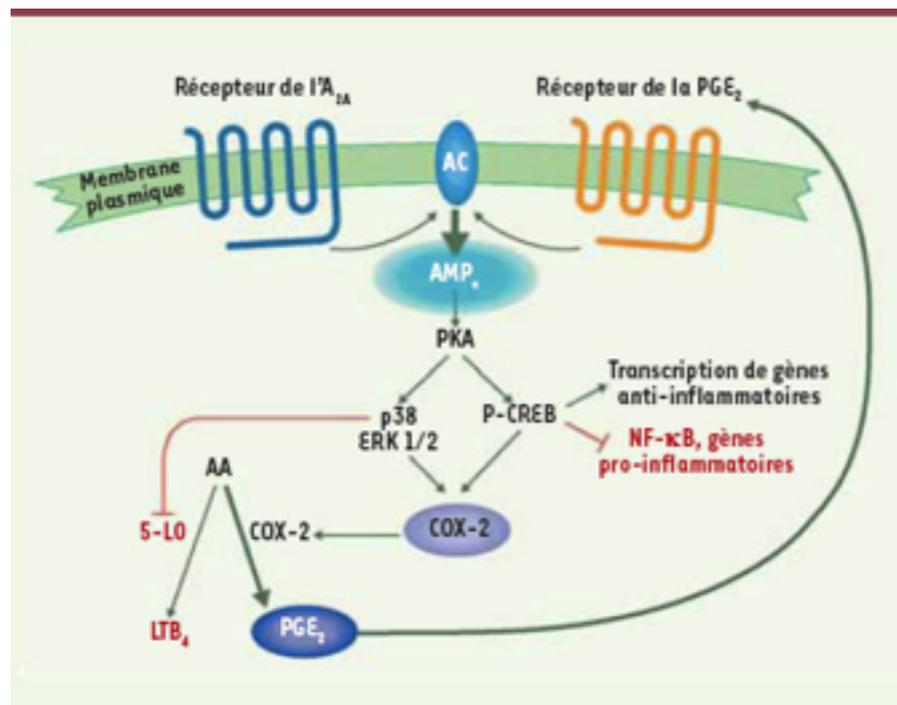
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée Myéloïde* → *Les cellules immunitaires myéloïdes*

## Granulocytes

### \*Neutrophiles

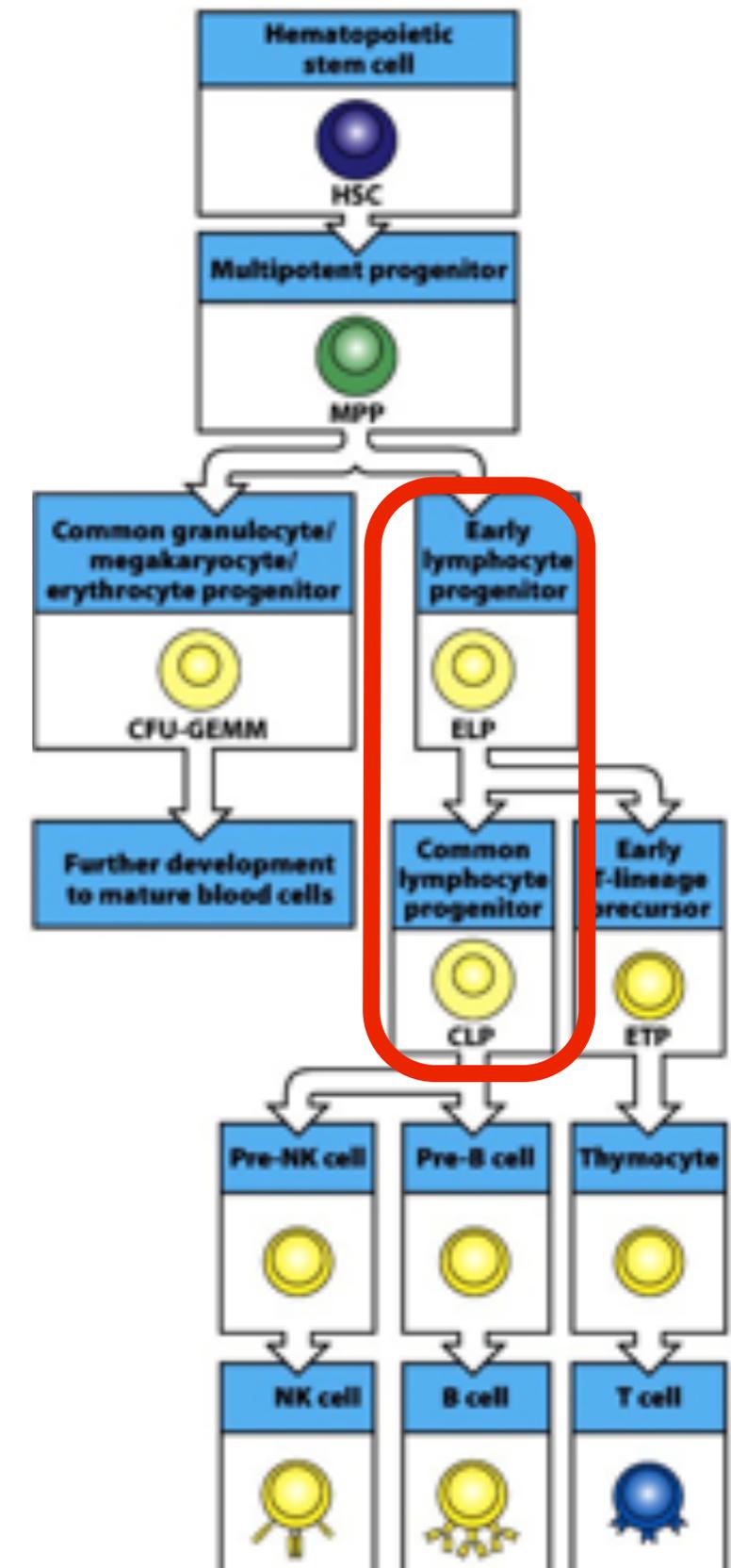
- l'accumulation de l'adénosine induit un changement phénotypique qui s'accompagne d'un changement de rôle. le **Neutrophile devient anti-inflammatoire** (*production de prostaglandine & oncostatine*)



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ *La lignée lymphoïde*

- ✓ L'ensemble des cellules de la lignée lymphoïde dérivent du même progéniteur, lui-même originaire de la **Cellule Souche Hématopoïétique (CSH) : Progéniteur Lymphoïde Commun**
- ✓ La lignée lymphoïde permet de produire quatre (04) types de cellules à savoir : **lymphocytes T, Lymphocytes B, Cellules NK & lymphocytes NKT**
- ✓ Différenciation du progéniteur lymphoïde sous l'action prépondérante de l'IL-7

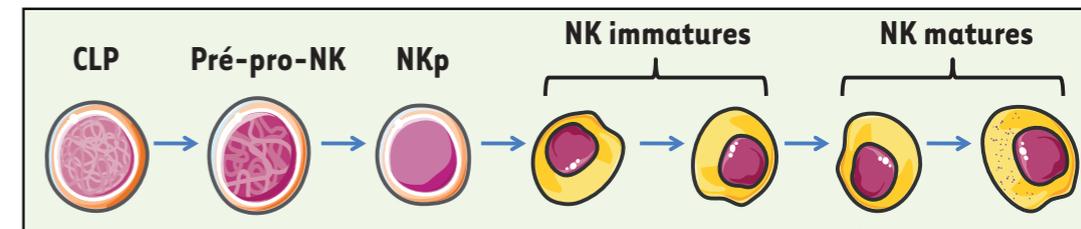
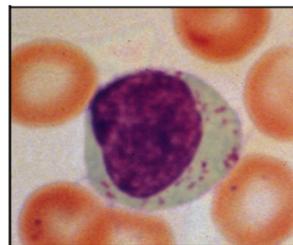
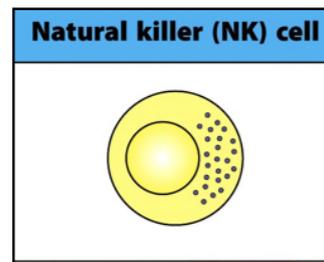


# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

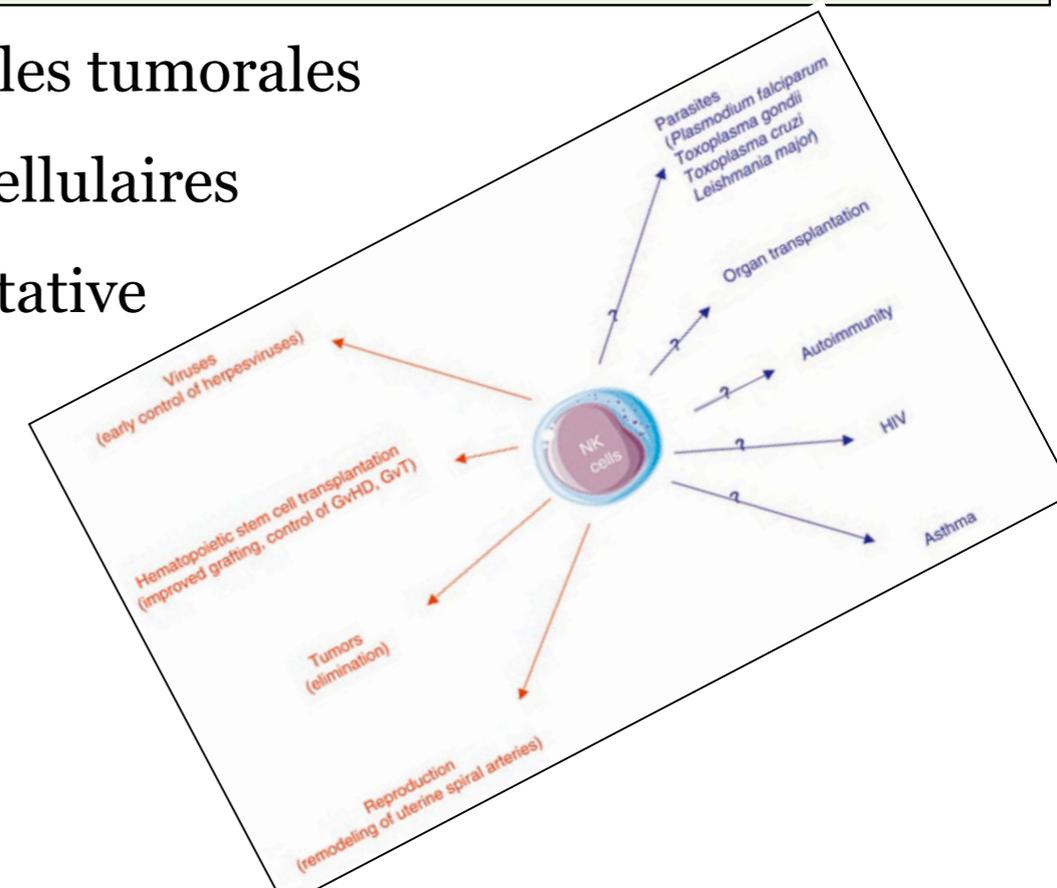
## ✓ La lignée lymphoïde

### Cellules NK

- NK = Natural Killer , capacité de destruction des cellules cibles sans immunisation préalable
- Grands Lymphocytes Granuleux
- Génération & Maturation au niveau de la moelle osseuse : **processus multi-phasique**



- Cible préférentielle : cellules infectées par un virus & cellules tumorales
- **Mais aussi** action contre les parasites et bactéries intracellulaires
- Cellules sentinelles: Action dans l'immunité innée et adaptative



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

## Cellules NK

\* Les différents stades de maturation

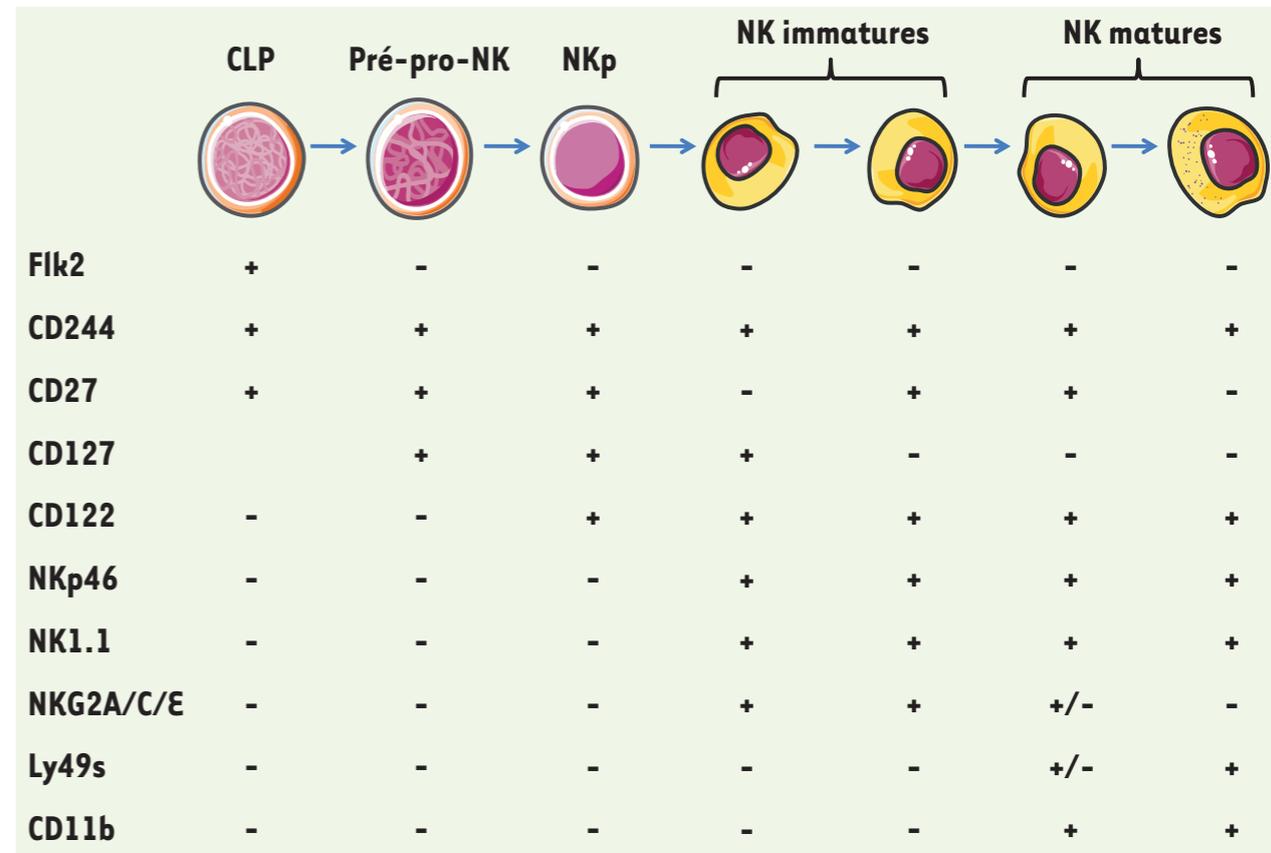
### des cellules NK

✓ **Stade Pro-NK :**

- Premier stade de maturation,
- Processus se déroulant exclusivement dans la moelle osseuse.
- Expression du marqueur des cellules souches hématopoïétiques (*CD34*)
- Expression des marqueurs de lignée T & B (*CD10* et *CD45RA*).
- Absence d'expression du *CD122*(récepteur à l'*IL-15*).

✓ **Stade Pré-NK :**

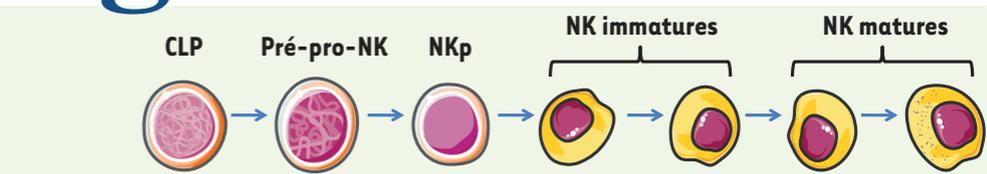
- Expression du *CD122*.
- Diminution de l'expression de *CD34* et une augmentation de l'expression de *CD45RA*.
- Le passage des cellules du stade pro-NK au stade pré-NK est sous l'influence d'un cocktail de cytokines et d'interleukines.
- Action des ligands de *flt-3* & *c-kit*, mais aussi de l'*IL-6* et *IL-7*.
- Localisation majoritaire au niveau des organes lymphoïdes périphériques.
- Les cellules pré-NK du sang circulant expriment plusieurs molécules d'adhérence cellulaire (*LFA-1*, *L-Selectines* et de l'intégrines  $\alpha_4\beta_7$ ).



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

## Cellules NK



	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fli2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

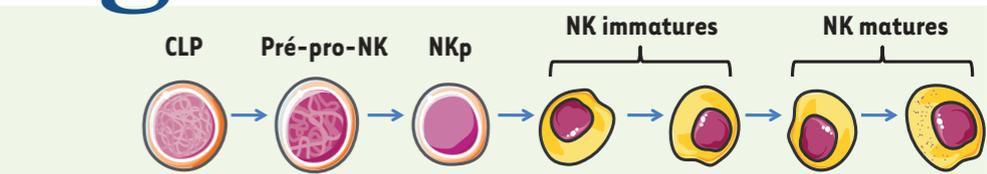
### ✓ Stade cellules NK immatures :

- Premier stade de maturation où l'on enregistre une perte définitive de la caractéristique de cellule souche.
- Pas d'expression de molécules caractéristiques des lignées lymphoïdes ne sont pas exprimées.
- Maintien de l'expression de *c-kit* (CD117) & (SCF).
- Expression de CD56
- Pas d'expression de molécules caractéristiques de la lignée NK (CD16, NKG2D, NKp46, ou le récepteur CD96/NKG2).
- Pas de capacité de reconnaissance et d'induction de la destruction des cellules cibles (absence d'expression de molécules activatrices, mais aussi au fait que les cellules NK immatures expriment le *CD161*, une molécule régulant l'activité cytotoxique des cellules NK).

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

## Cellules NK



	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fli2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

### ✓ Stade cellules NK immatures :

- Premier stade de maturation où l'on enregistre une perte définitive de la caractéristique de cellule souche.
- Pas d'expression de molécules caractéristiques des lignées lymphoïdes ne sont pas exprimées.
- Maintien de l'expression de *c-kit* (CD117) & (SCF).
- Expression de CD56
- Pas d'expression de molécules caractéristiques de la lignée NK (CD16, NKG2D, NKp46, ou le récepteur CD96/NKG2).
- Pas de capacité de reconnaissance et d'induction de la destruction des cellules cibles (absence d'expression de molécules activatrices, mais aussi au fait que les cellules NK immatures expriment le *CD161*, une molécule régulant l'activité cytotoxique des cellules NK).

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

## Cellules NK

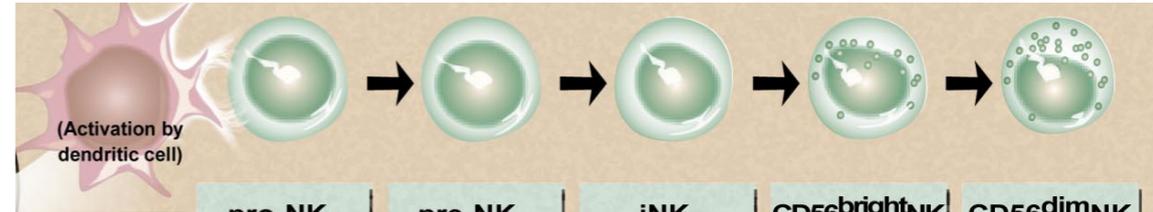
	CLP	Pré-pro-NK	NKp	NK immatures		NK matures	
Fik2	+	-	-	-	-	-	-
CD244	+	+	+	+	+	+	+
CD27	+	+	+	-	+	+	-
CD127		+	+	+	-	-	-
CD122	-	-	+	+	+	+	+
NKp46	-	-	-	+	+	+	+
NK1.1	-	-	-	+	+	+	+
NKG2A/C/E	-	-	-	+	+	+/-	-
Ly49s	-	-	-	-	-	+/-	+
CD11b	-	-	-	-	-	+	+

### ✓ Stade cellules NK matures :

- Caractérisées phénotypiquement par l'absence d'expression de *CD3* et une expression concomitante de *CD56* et *NKp46* (*CD3<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>/NKp46<sup>+</sup>*)
- Capacités à induire la destruction des cellules cibles et cela de manière antigène dépendante, mais aussi par la production d'interféron gamma (INF $\gamma$ )
- Production de la perforine et granzyme.
- Action par des récepteurs membranaires contenant des domaines de mort (*DD= Death Domain*)(le couple **Fas/Fas-L**).
- Action par fixation des anticorps via leur domaine Fc, grâce à l'expression du **CD16**.
- En fonction de l'intensité d'expression du CD56, il existe 2 types de sous populations de cellules NK :

**NK/CD56<sup>bright</sup> NK/CD56<sup>dim</sup>**

# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires



pro-NK	pre-NK	iNK	CD56 <sup>bright</sup> NK	CD56 <sup>dim</sup> NK
CD34 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+</sup>	CD34 <sup>-</sup>	CD117 <sup>+/-</sup>	CD117 <sup>-</sup>
CD45RA <sup>+</sup>	CD45RA <sup>+</sup>	CD117 <sup>+</sup>	NKp46 <sup>+</sup>	NKp46 <sup>+</sup>
CD10 <sup>+</sup>	CD10 <sup>-</sup>	CD161 <sup>+</sup>	CD94/ NKG2A <sup>+</sup>	CD94/ NKG2A <sup>+/-</sup>
CD117 <sup>-</sup>	CD117 <sup>+</sup>	NKp46 <sup>-</sup>	CD16 <sup>-</sup>	CD16 <sup>+</sup>
CD161 <sup>-</sup>	CD161 <sup>+/-</sup>	CD94/ NKG2A <sup>-</sup>	KIR <sup>+/-</sup>	KIR <sup>+</sup>

✓ *La lignée lymphoïde*

## Cellules NK

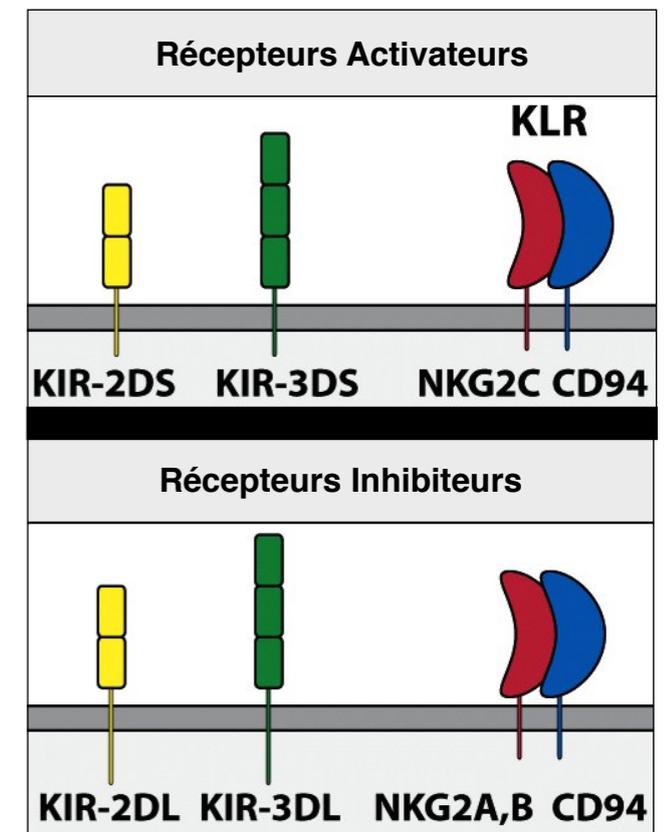
✓ Stade cellules NK matures :

👤 **NK/CD56<sup>bright</sup>**

- Forme majoritaire des cellules NK dans les tissus lymphoïdes secondaires.
- Apparition à un stade un peu plus précoce que les cellules **NK/CD56<sup>dim</sup>**
- Faible concentration de granules intra-cellulaires
- Induction de la destruction des cellules cibles via la production de perforine et l'expression de Fas-L
- Prolifération et activation sous l'action de L'IL-2, L-1, IL-12, IL-15, IL18

👤 **NK/CD56<sup>dim</sup>**

- Forme majoritaire des cellules NK circulantes
- Issues d'une étape supplémentaire de la maturation des **NK/CD56<sup>bright</sup>**
- Expression du CD16 et récepteurs KIR
- Faible expression *CD94/NKG2A*
- Forte concentration de granules cytoplasmique contenant des granzymes et perforines.
- Prolifération et activation sous l'action de L'IL-2



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

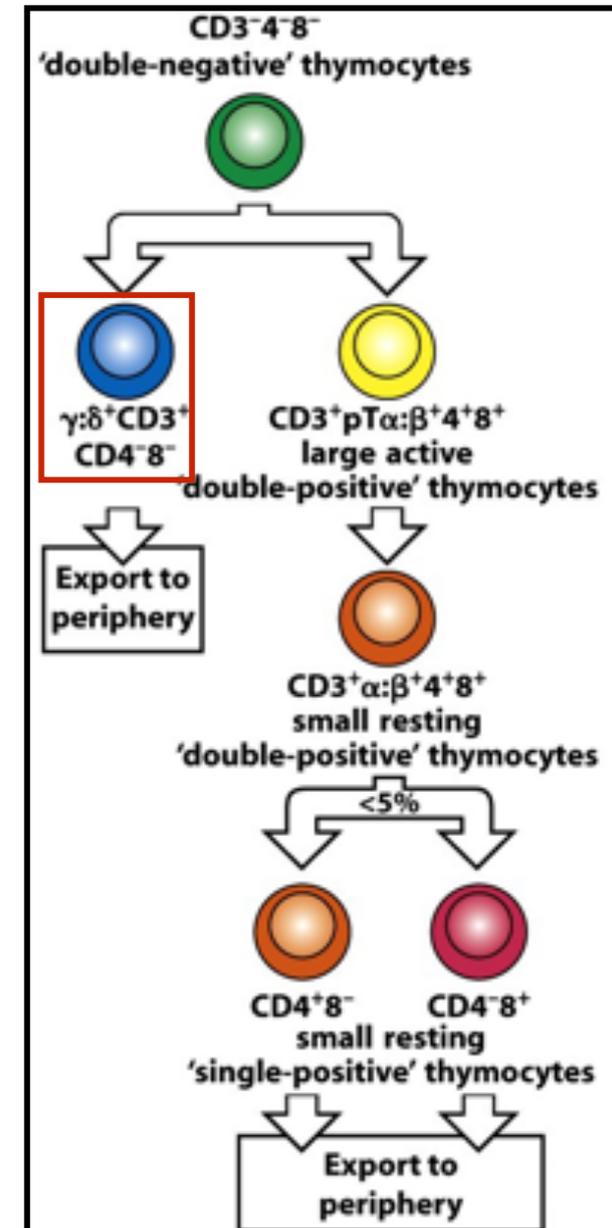
## ✓ La lignée lymphoïde

### Lymphocytes T

- Cellules de l'immunité adaptative dont la génération et maturation est réalisée dans des organes différents : Génération : **Moelle osseuse** / Maturation : **Thymus**
- La production de lymphocytes T matures est d'environ  $10^8$  Cellules/Jour
- Selon la nature du récepteur (TCR), il existe **deux (02) types** : Lymphocytes  $T_{\alpha\beta}$  / Lymphocytes  $T_{\gamma\delta}$

### Lymphocyte $\gamma\delta$

- Forme minoritaire des lymphocytes T
- Expression du TCR de type  $\gamma\delta$
- Expression du **CD3** et absence d'expression du **CD4 & CD8**
- Expression de marqueurs de cellules NK : **NKG2D, Fc $\gamma$ R**
- Localisation au niveau de la **peau & muqueuses**



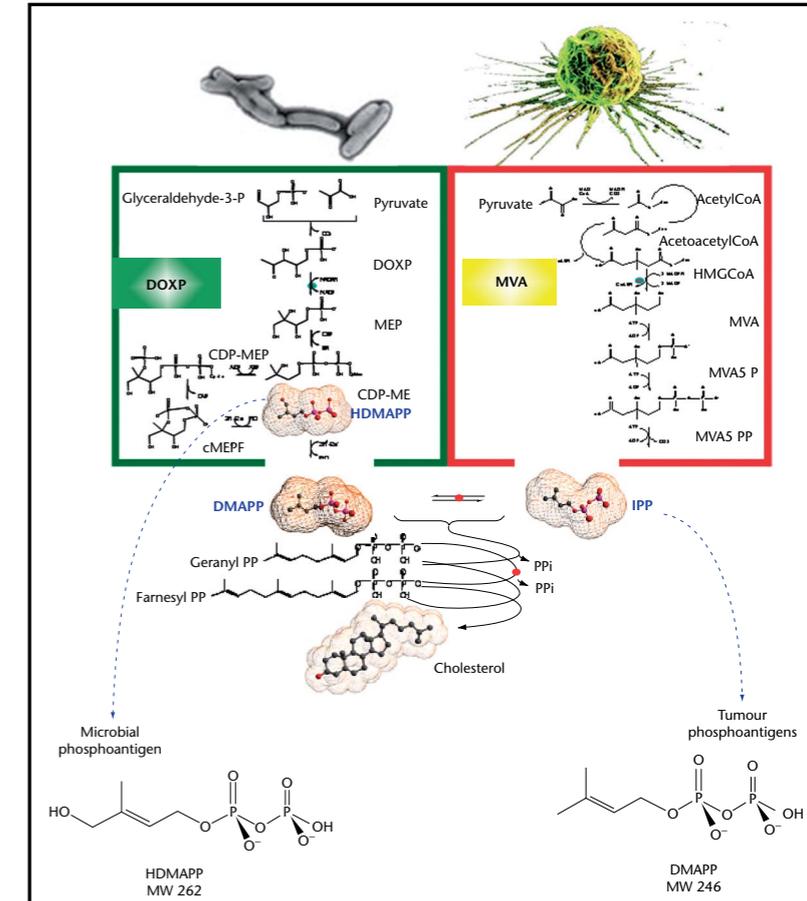
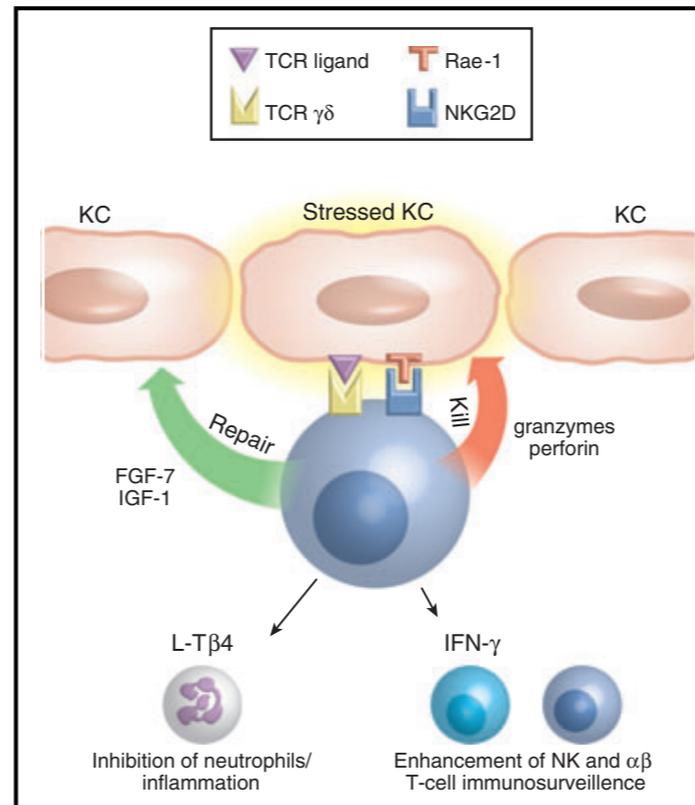
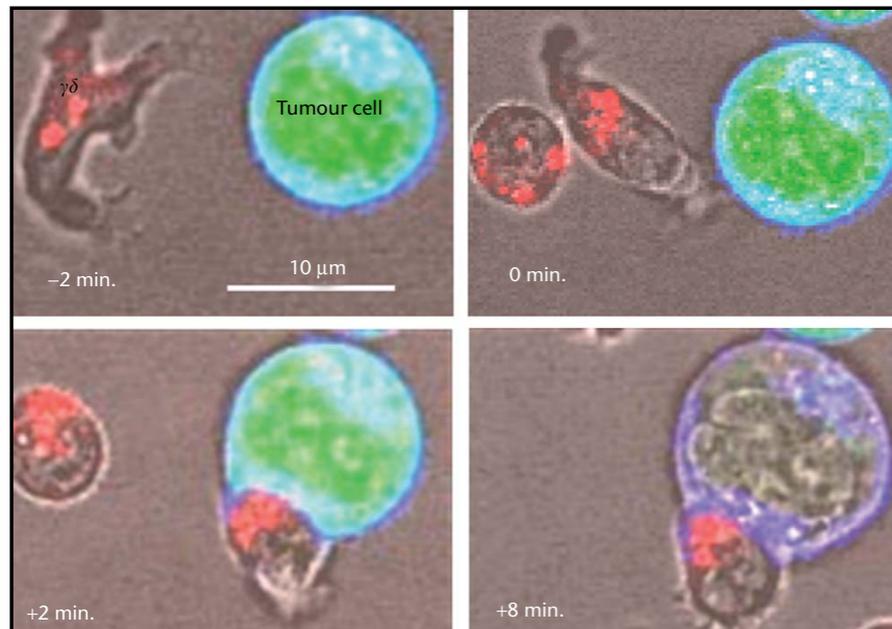
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

## Lymphocytes T

### Lymphocyte T $\gamma\delta$

- Reconnaissance des **Phospho-antigènes** : action dans l'immunité anti-microbienne & anti-tumorale
- Mécanisme d'activation **CMH indépendant**
- Production de *Perforine* & *Granzyme*



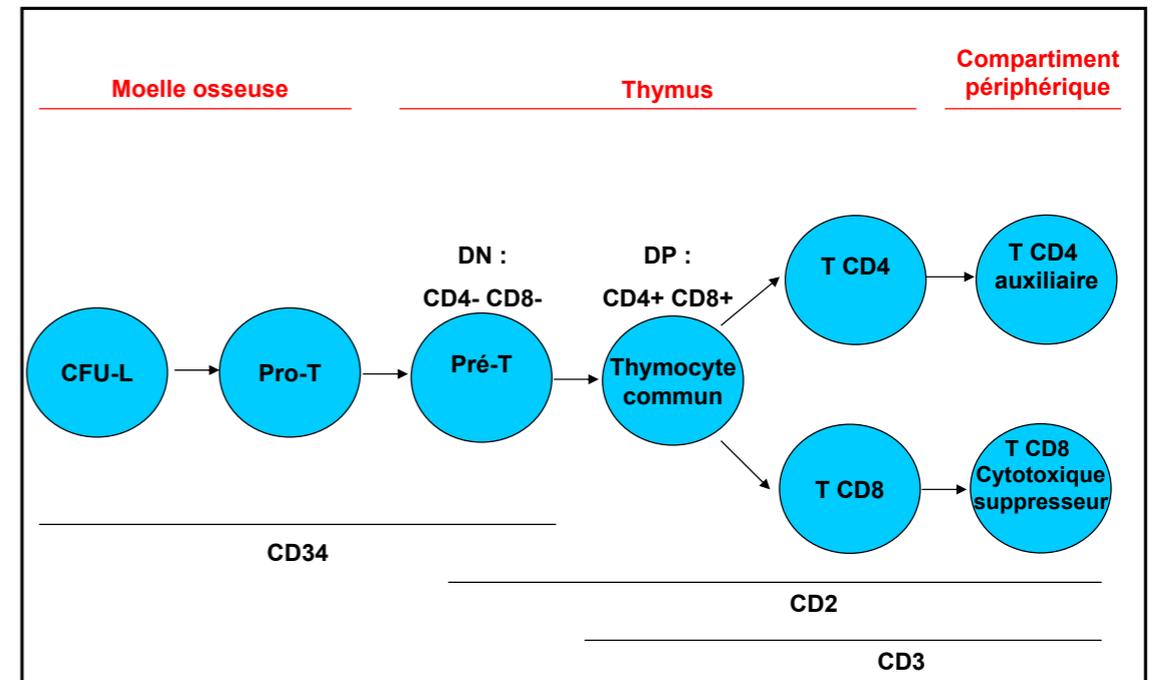
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ *La lignée lymphoïde*

### Lymphocytes T

#### 🌐 Lymphocyte T $\alpha\beta$

- 🌐 Forme majoritaire des lymphocytes T
- 🌐 Expression d'un TCR de type  $\alpha\beta$
- 🌐 Expression d'un CD3, **CD4 et/ou CD8**
- 🌐 Processus de maturation **multi-phasique**
- 🌐 Localisation à l'état mature : **ganglions & sang circulant**
- 🌐 Action par interaction directe la cellule cible : **Réponse immunitaire adaptative à médiation cellulaire**



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ La lignée lymphoïde

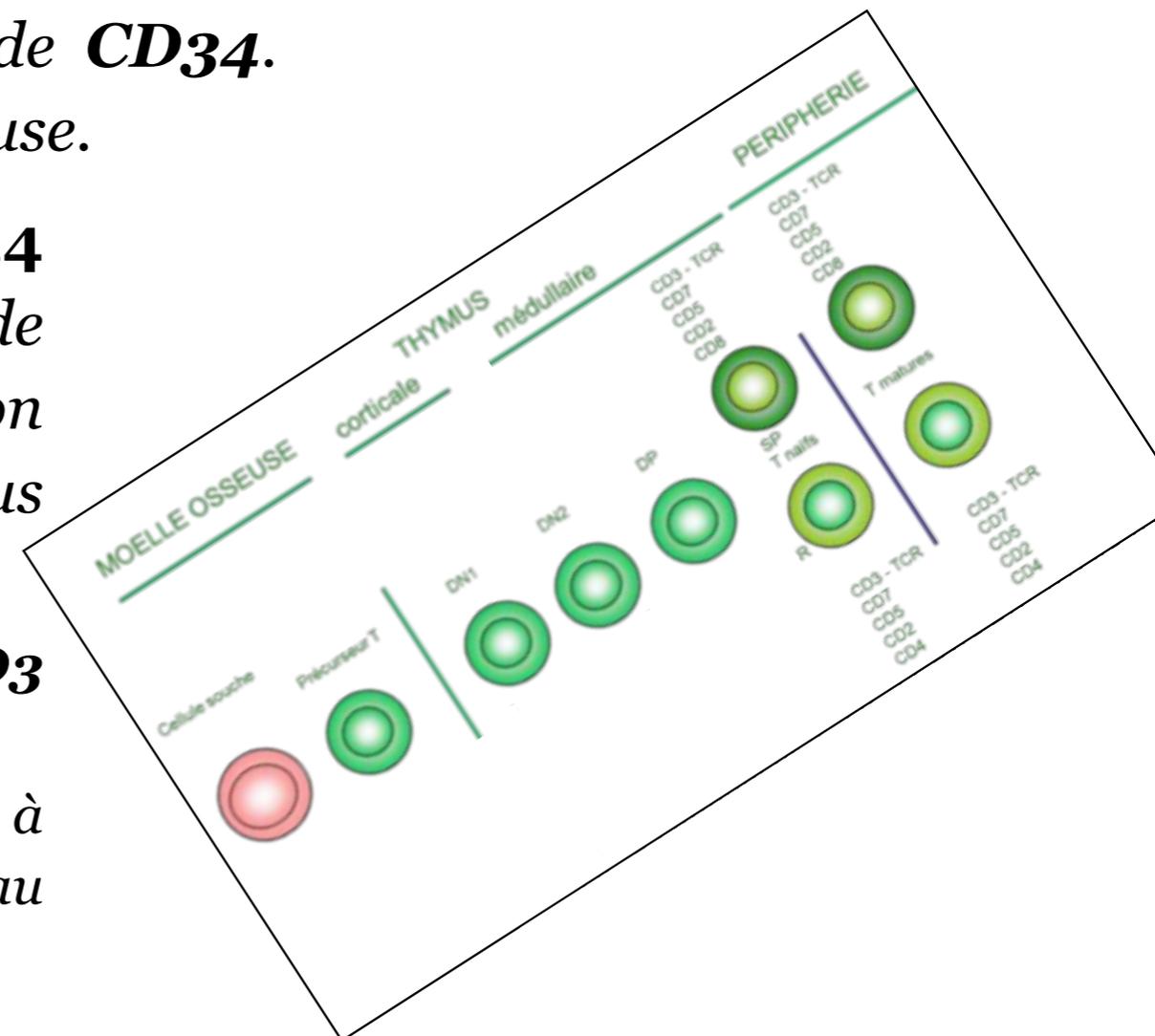
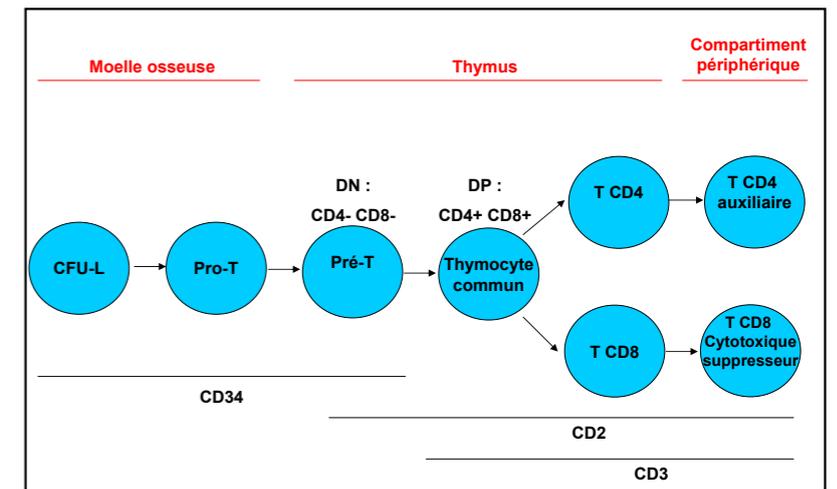
### Lymphocytes T

👤 Selon la localisation anatomique, les différentes sous populations précurseurs des lymphocytes T, sont :

❖ Stade **Pro-T** : C'est le précurseur des lymphocytes T et dérive des cellules souches hématopoïétiques. À ce stade pas d'expression de **TCR** ni de **CD3** et expression de **CD34**. Cette population est retrouvée dans la moelle osseuse.

❖ Stade **Pré-T** : Persistance de l'expression de **CD34** et expression de **CD2**. Absence d'expression de **CD4 & CD8** (LT doubles négatifs). Selon l'expression du récepteur **TCR** et **CD3**, il existe de grande sous population de pré-T : **DN1 & DN2**

- **DN1** : Expression de **CD2**. Absence d'expression de **CD3 & TCR**. Étape se déroule au niveau du cortex thymique
- **DN2** : Expression de **CD2/CD3 & TCR**. Sensibilité à l'IL-2 (expression de l'IL-2R). Étape se déroule au niveau Cortex thymique.



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

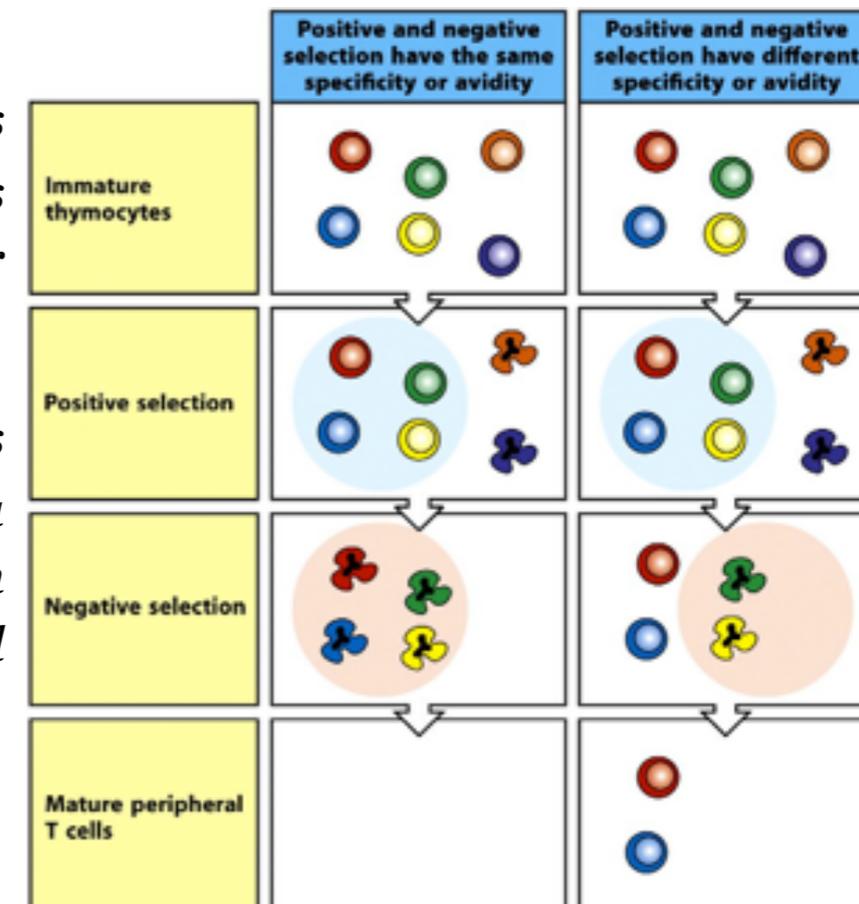
## ✓ La lignée lymphoïde

### Lymphocytes T

#### Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

❖ Stade **Thymocyte Commun** : Sous-population localisée au niveau *Cortico-Médullaire thymique*. Caractérisé par l'expression du TCR, CD2/CD3 et expression concomitante de **CD4 & CD8 (Stade double positif)**. Les lymphocytes T subissent un processus de sélection : **Sélection Positive & Sélection Négative**

- **Sélection Positive** : Processus qui a lieu suite à l'interaction des lymphocytes doubles positifs avec stroma médullaire thymique via la présentation d'antigènes du soi. L'interaction TCR-CMH(HLA) permet la survie des lymphocytes DP et leur différenciation en lymphocytes T CD8 ou CD4 (lymphocytes T simples positifs)
- **Sélection Négative** : Processus qui a lieu suite à l'interaction des lymphocytes doubles positifs avec stroma médullaire thymique via la présentation d'antigènes du soi. Les lymphocytes présentant une forte interaction TCR-CMH(HLA) vont être éliminés par apoptose et les autres auront un signal pour devenir simple positif



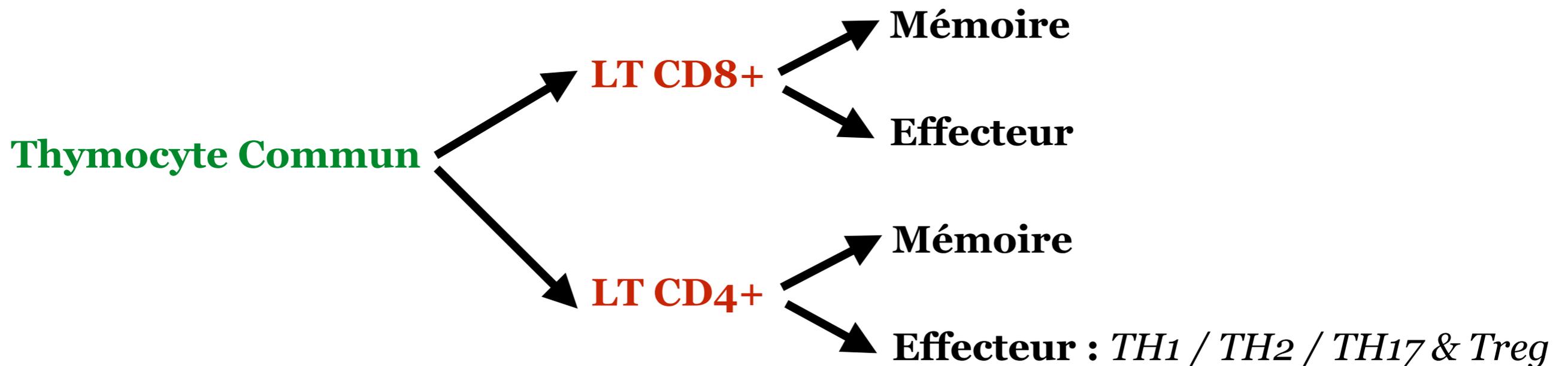
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ *La lignée lymphoïde*

### Lymphocytes T

#### 🌐 Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

- ❖ Stade **Simple Positif** : Lymphocytes ayant réussis les étapes de sélections, ils sont soit  $CD4^+/CD8^-$  ou  $CD4^-/CD8^+$  avec expression du **TCR**. Les lymphocytes sont localisés au niveau de la région médullaire du thymus. Ce sont des **lymphocytes T matures naifs**. Ces cellules migrants vers les ganglions lymphatiques
- ❖ Stade **Périphérique** : C'est le devenir des lymphocytes T naifs après stimulation



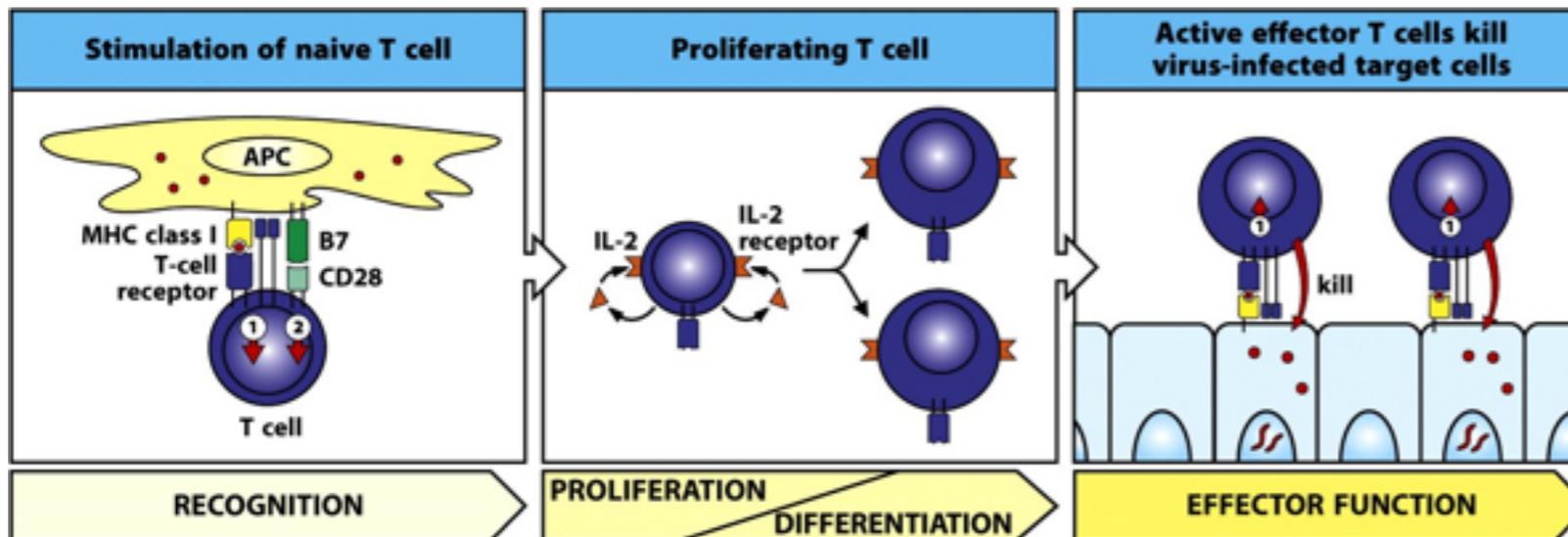
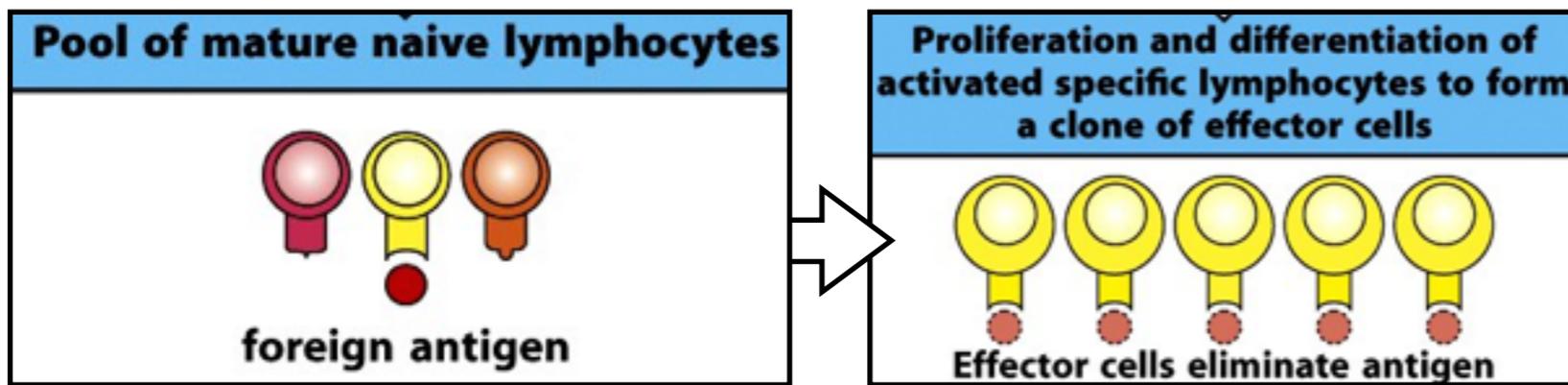
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

✓ *La lignée lymphoïde*

Lymphocytes T

🌐 **Lymphocyte T $\alpha\beta$**

*L'activation des lymphocytes T CD4+ & CD8+ est réalisée grâce à l'action concomitante du TCR, Molécules membranaires & Interleukines et subissent une expansion clonale*



**Reconnaissance de l'antigène**

*via les cellule présentatrices d'antigènes*

**Prolifération** sous l'action de l'IL-2  
& **Différenciation** en cellules effectrices & mémoires

**Action** via les cellules effectrices sur les cellules cibles

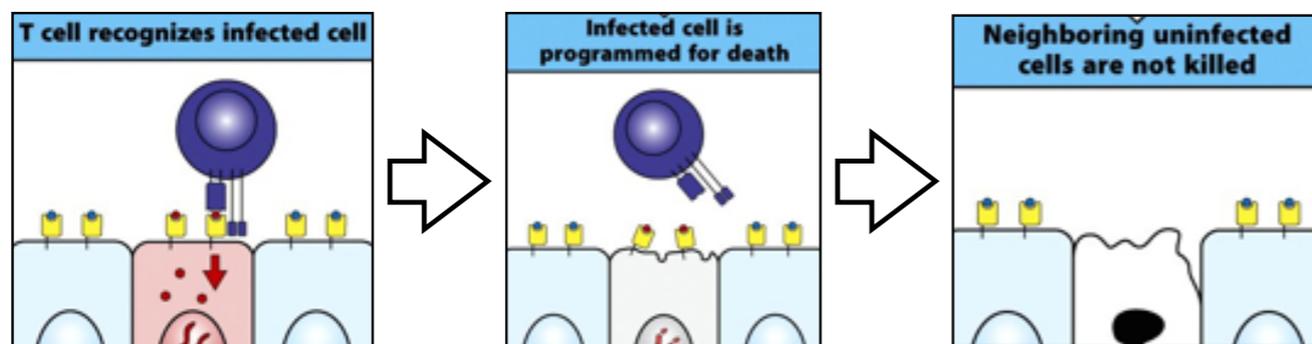
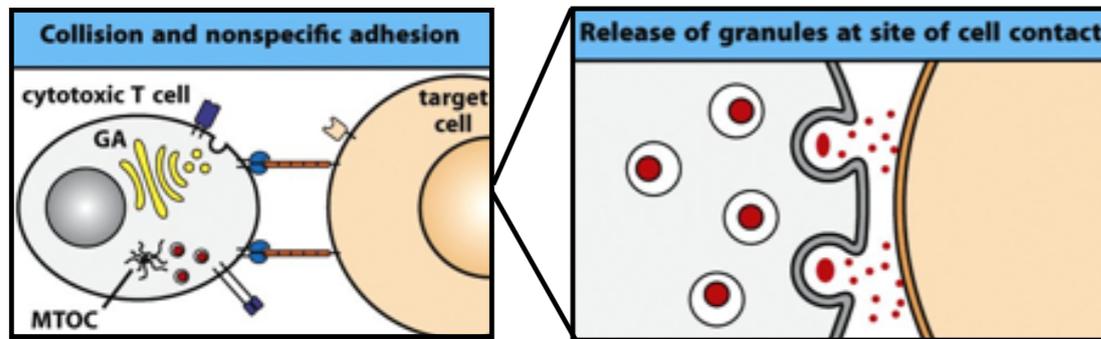
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ La lignée lymphoïde

### Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

### Lymphocytes T

❖ **Lymphocytes  $CD8^+$**  : Reconnaissance d'antigènes de 8 à 10 acides aminés, via l'interaction du TCR avec les molécules CMH-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Ce sont des **CTL (Cytotoxic T Cell)** : activité lytique par production de **Perforine/Granzyme/Granulysine &  $INF\gamma$**  & expression de **FasL**. Action contre les micro-organismes intracellulaires & cellules tumorales



	CD8 cytotoxic T cells	CD4 $T_H1$ cells
Types of effector T cell		
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, Listeria, Leishmania donovani, Pneumocystis carinii) Extracellular bacteria

	CD4 $T_H2$ cells	CD4 $T_H17$ cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell			
Main functions in adaptive immune response	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. Salmonella enterica)	

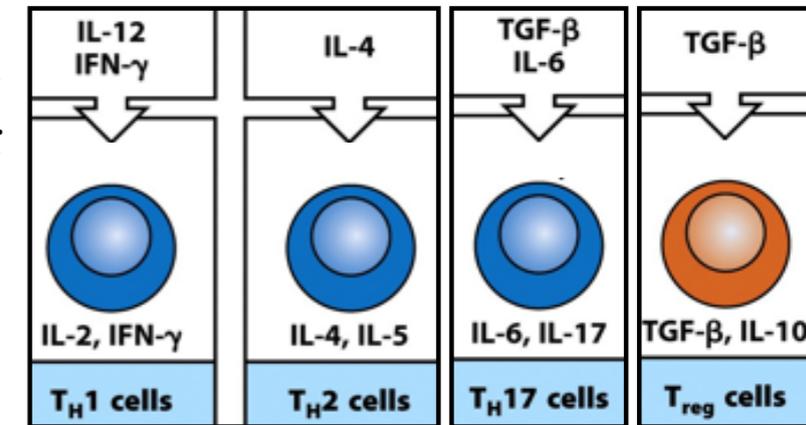
# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ La lignée lymphoïde

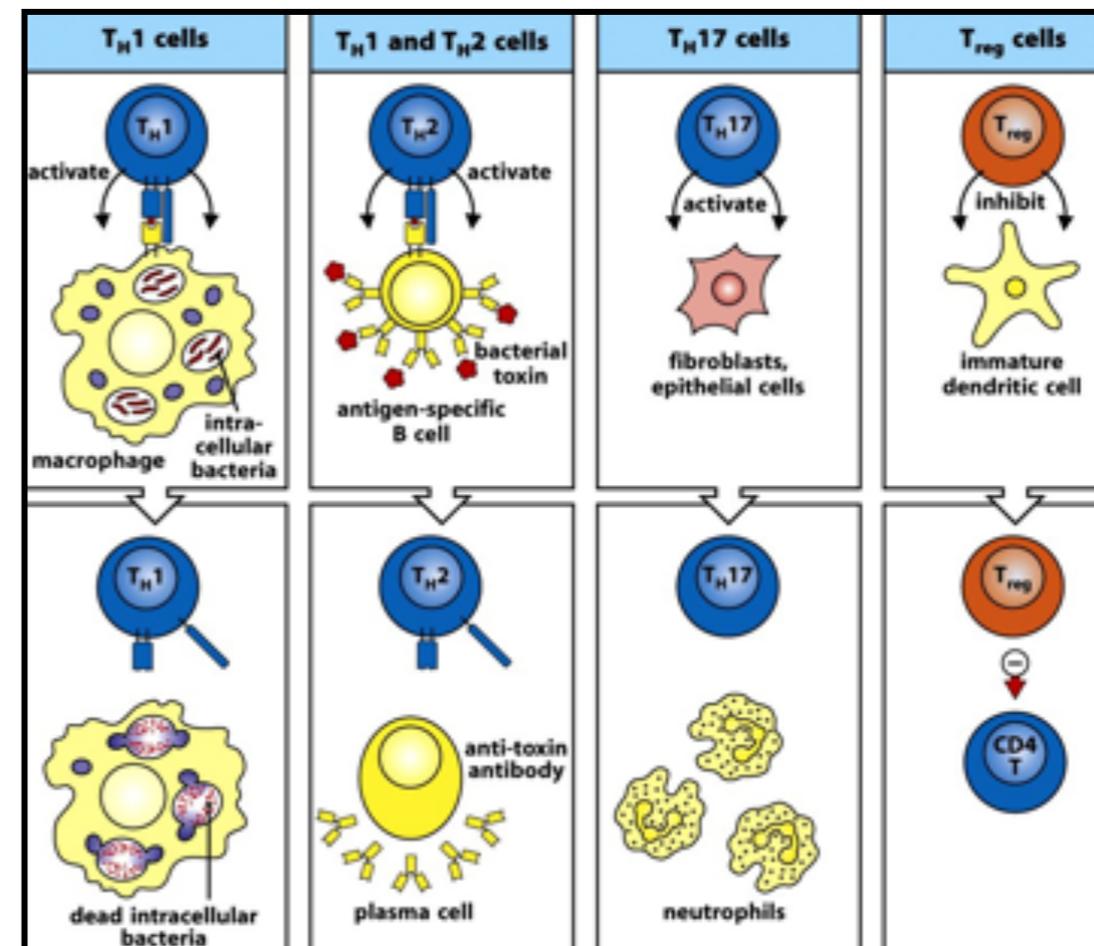
### Lymphocyte $T_{\alpha\beta}$

### Lymphocytes T

❖ Lymphocytes **CD4+** : Pas de différences phénotypiques ou morphologiques, **mais** différences dans les rôles suite à des signaux d'activations différents



CD4 $T_H1$ cells	CD4 $T_H2$ cells	CD4 $T_H17$ cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, Listeria, Leishmania donovani, Pneumocystis carinii) Extracellular bacteria	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. Salmonella enterica)	

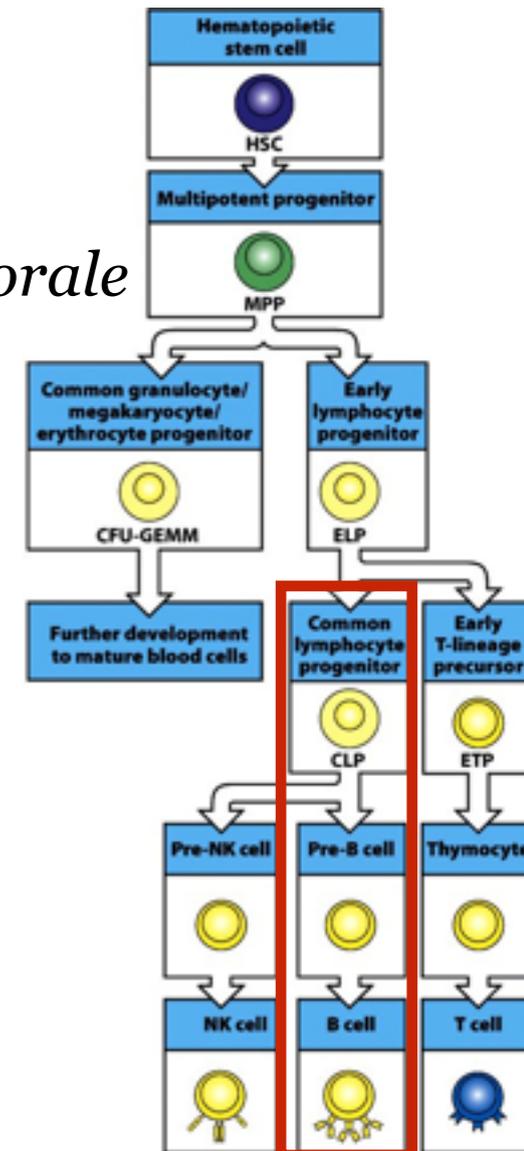
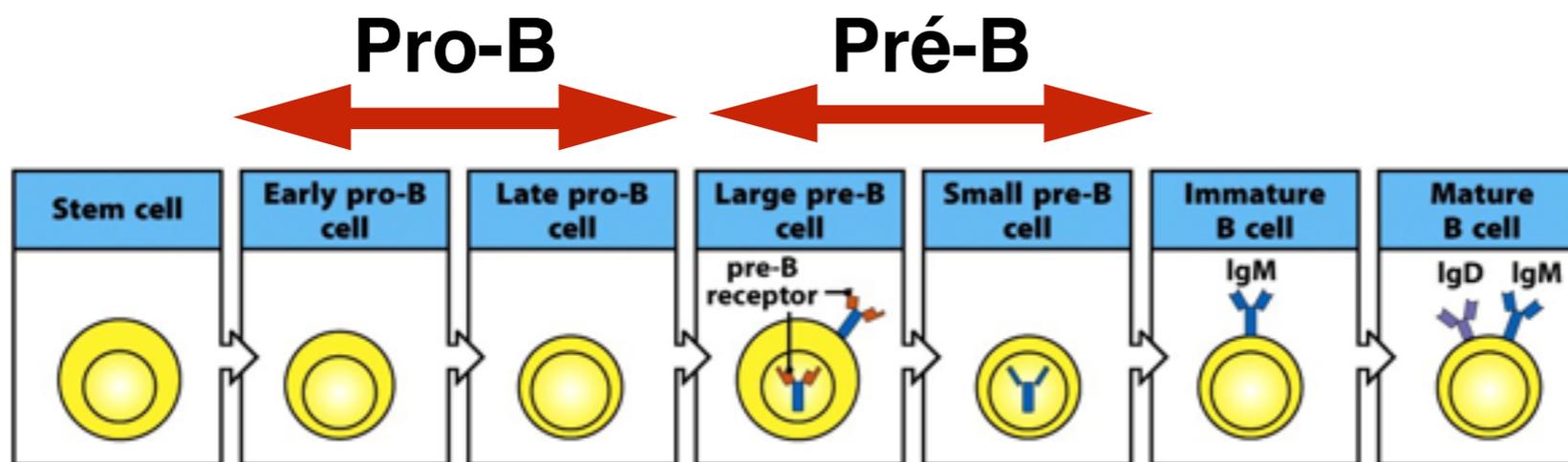


# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ La lignée lymphoïde

### Lymphocytes B

- Cellules immunitaires dans la génération et maturation est réalisée dans le moelle osseuse, *chez l'adulte*
- Au niveau *Foetal*, les lymphocytes B (LB) sont générés par le foie
- 5 à 15% des lymphocytes circulants
- Production à l'état mature d'anticorps : réponse immunitaire *adaptative humorale*
- Processus de maturation multi-phasique

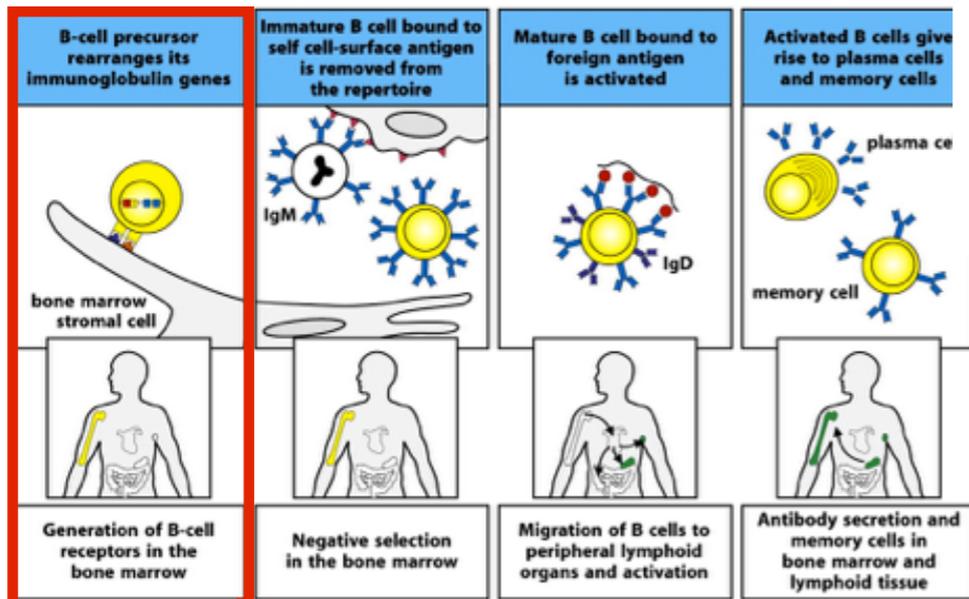


# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ La lignée lymphoïde

### Lymphocytes B

En fonction de la dépendance à l'antigène, la maturation est scindée en deux grandes : **Indépendante de l'antigène & Dépendante de l'antigène**

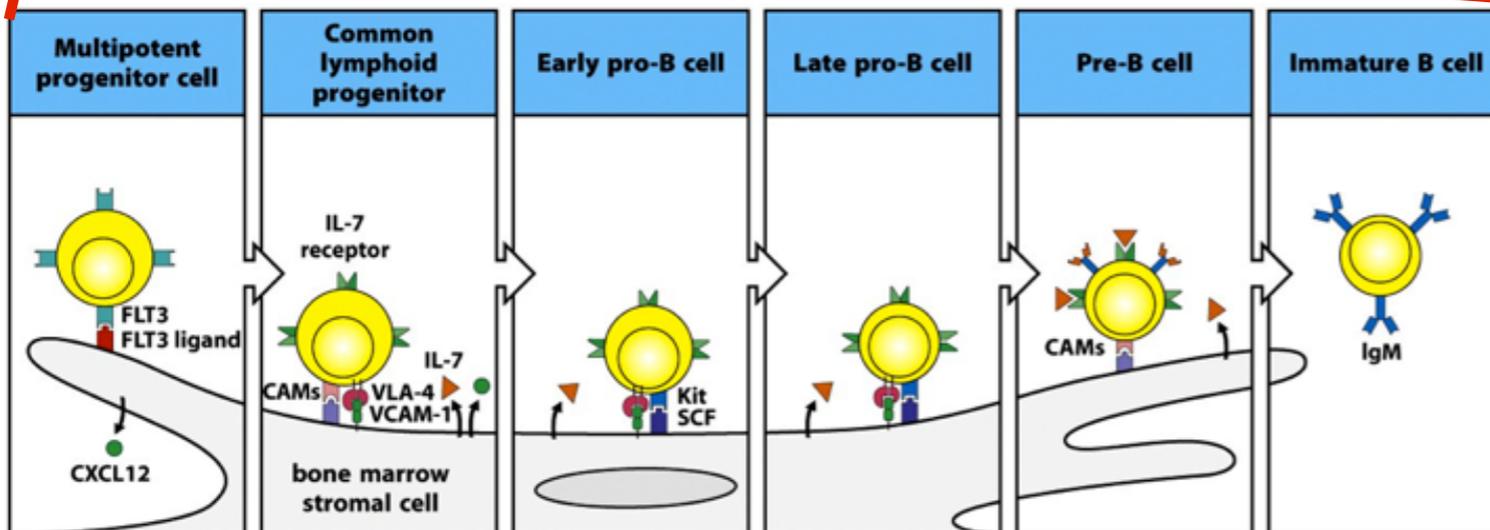


#### Phase Indépendante de l'antigène

- Commence avec la cellule souche hématopoïétique
- Se déroule dans la moelle osseuse
- Dépendante de l'interaction avec les cellules stromales
- Divisée en 2 stades : **Pro-B** & **Pré-B**
- Stade **Pro-B** : prolifération importante et expression du **CD34/CD19** et récepteur à l'IL-7 (**IL-7R**) et sensibilité au **SCF** (Stem cell factor)
- Stade **Pré-B** : expression du **CD19/CD20** et un pré-récepteur B (**pré-BCR**) et récepteurs à l'IL-2 & IL-7 (**IL-2R & IL-7R**)

#### Cellules stromales

#### Antigène/Anticorps



# I-Bases cellulaires de l'ontogénie des cellules immunitaires

## ✓ *La lignée lymphoïde*

### Lymphocytes B

#### 🕒 Phase Dépendante de l'antigène

- 🕒 Se déroule majoritairement dans les organes lymphoïdes secondaires (*rate, ganglions*) = *périphérie*
- 🕒 Commence avec le stade **B-immature**
- 🕒 Caractérisé par l'expression du *récepteur B (BCR) = IgM membranaire*
- 🕒 Stade **B-immature** : se déroule dans la moelle osseuse. Expression du **CD19/CD20** et **BCR**  
- *Tolérance centrale : élimination des lymphocytes B auto-réactifs*
- 🕒 Stade **B-mature** : expression du **CD19/CD20, BCR & IgD**. Observés dans les organes *périphériques*
- 🕒 Stade **lymphoblastique** : expression du **CD19/CD20, BCR**. *Sécrétion d'IgM soluble. Ce sont des B folliculaires*
- 🕒 Stade **B-memoire** : expression du **CD19/CD20, BCR**. *Sécrétion d'un type d'anticorps autre que IgM*
- 🕒 Stade **plasmocytaire** : expression du **CD135/CD38**. *Cellule lymphocytaire effectrice. localisation au niveau plasmatique et localisation infectieuse*