

**Université Abderrahmane MIRA Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Licence Toxicologie**

Immunité et dérèglement du système immunitaire

**Enseigné par: Dr. OURABAH Asma epse BOUDJOUAN
Grade: Maitre de Conférence classe B**

Année universitaire: 2023-2024

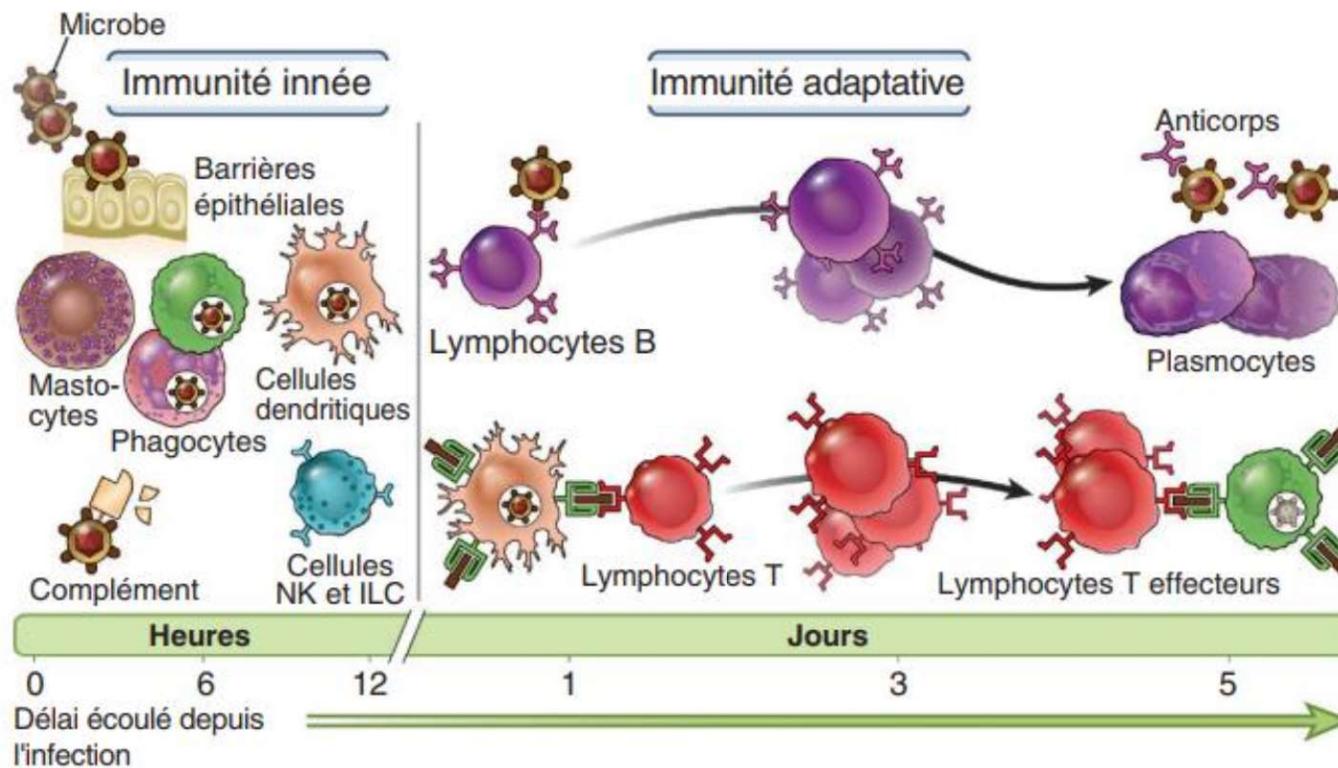
Chapitre I:
Aspect moléculaire de la réponse immunitaire

Le système immunitaire ?

Le système immunitaire distingue le soi du non soi et élimine de l'organisme les molécules et cellules potentiellement dangereuses du non soi. Le système immunitaire a également la capacité de reconnaître et détruire des cellules anormales qui proviennent des tissus de l'hôte. Toute molécule en mesure d'être reconnue par le système immunitaire est considérée comme un antigène.

La peau, la cornée et les muqueuses des voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires forment une barrière physique qui est la première ligne de défense du corps.

Les mécanismes de défense de l'hôte consistent en une immunité dite innée qualifiée aussi de naturelle, non spécifique ou native, qui est toujours présente chez les individus sains (d'où le terme inné), prête à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus et une immunité adaptative, dite également spécifique ou acquise, requiert la prolifération et la différenciation des lymphocytes en réponse aux pathogènes.



Les mécanismes de défense de l'hôte consistent en une immunité dite innée, responsable de la protection initiale contre les infections, ainsi qu'en une immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense plus spécialisée contre les infections.

I. Immunité innée

La survie des organismes multicellulaires nécessite des mécanismes de défense contre les infections microbiennes et d'élimination des cellules endommagées et nécrotiques. Ces mécanismes qui ont tout d'abord évolué chez les invertébrés puis persisté chez tous les vertébrés supérieurs sont toujours présents et fonctionnels dans l'organisme, prêts à reconnaître et à éliminer les microbes et les cellules mortes. Ce type de défense de l'hôte est connu sous le nom **d'immunité innée**, aussi appelée immunité naturelle ou immunité native. Les cellules et les molécules responsables de l'immunité innée constituent le système immunitaire inné.

Son intervention est le premier front défensif contre les infections. Il bloque l'invasion microbienne par les barrières épithéliales et détruit bon nombre des microbes qui parviennent à entrer dans le corps. Il s'avère capable de contrôler et même d'éradiquer des infections. La réponse immunitaire innée est en mesure de lutter contre les microbes dès leur entrée dans l'organisme ; en revanche, pour se protéger d'un microbe non rencontré auparavant, la réponse immunitaire adaptative doit être stimulée par l'antigène et passer par des phases de prolifération et de différenciation ; elle est, par conséquent, retardée. La réponse immunitaire innée fournit également au système immunitaire adaptatif les instructions nécessaires pour qu'il réagisse de manière efficace aux différents types microbiens. De plus, elle joue un rôle clé dans l'élimination des tissus morts et dans le déclenchement des mécanismes de réparation.

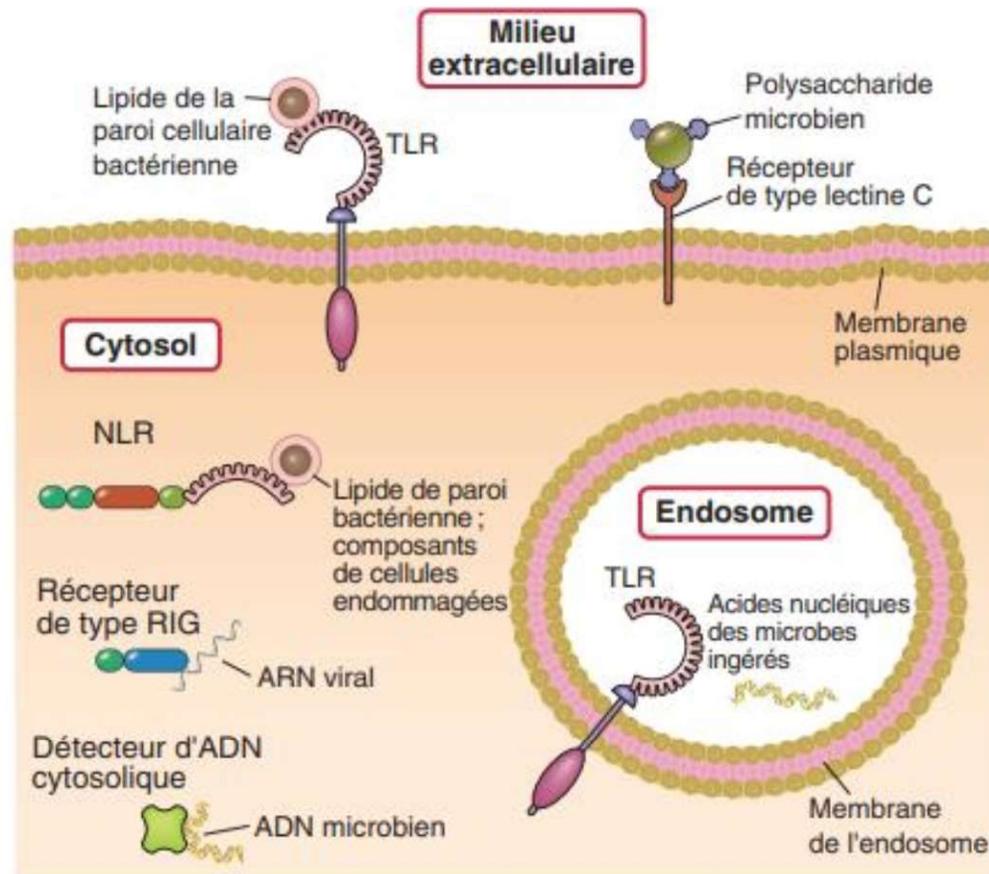
La réponse immunitaire innée peut être considérée comme une série de réactions qui assurent la défense à chaque stade des infections microbiennes :

- aux points d'entrée des microbes : la plupart des infections commencent par l'entrée des microbes à travers les barrières épithéliales de la peau et des tractus digestif, pulmonaire et génito-urinaire ; les premiers mécanismes de défense actifs dans ces sites sont les épithéliums eux mêmes, qui constituent des barrières physiques, ainsi que les molécules antimicrobiennes et des cellules lymphoïdes présentes dans ces épithéliums;
- dans les tissus : les microbes qui ont franchi les épithéliums ainsi que les cellules mortes dans les tissus sont détectés par les macrophages résidents, les cellules dendritiques et d'autres cellules « sentinelles » ; certaines de ces cellules réagissent en sécrétant des cytokines, qui déclenchent le processus inflammatoire ; elles recrutent et activent les phagocytes chargés de détruire les microbes et d'éliminer les cellules endommagées;
- dans le sang : des protéines plasmatiques, notamment les protéines du système du complément, réagissent contre les microbes qui entrent dans la circulation et contribuent à leur destruction.

Récepteurs cellulaires pour les microbes et les cellules endommagées

Les récepteurs que le système immunitaire inné utilise pour réagir contre les microbes sont exprimés sur les phagocytes, les cellules dendritiques et de nombreux autres types de cellules, y compris les lymphocytes et les cellules endothéliales et épithéliales, autant d'éléments qui participent à la défense contre les différentes classes de microbes. Ces récepteurs sont exprimés dans différents compartiments cellulaires où les microbes peuvent parvenir. Certains sont présents à la surface de la cellule ; d'autres se trouvent dans le réticulum endoplasmique d'où ils peuvent être recrutés rapidement dans les vésicules (endosomes) qui ont servi à l'ingestion des produits microbiens ; d'autres encore sont dans le cytoplasme, où ils fonctionnent comme des capteurs de microbes cytoplasmiques. Plusieurs classes de ces récepteurs spécifiques de différents types de produits microbiens (« motifs moléculaires ») ont été identifiées.

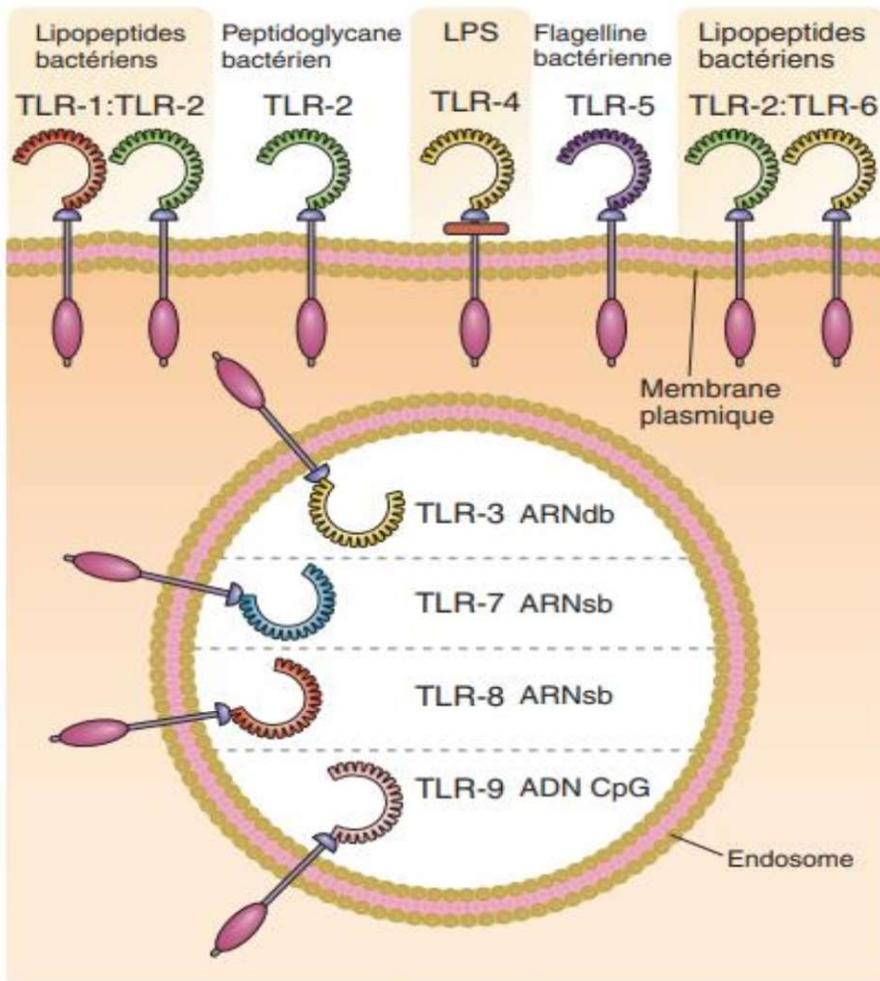
On distingue **cinq** grandes familles de récepteurs cellulaires de l'immunité innée : TLR (Toll like receptor), CLR (C-type lectin receptors, récepteurs de type lectine C), NLR (NOD-like receptors, récepteurs de type NOD), RLR (RIG-like receptors, récepteurs de type RIG) et les CDS (cytosolic DNA sensors, détecteurs cytosoliques d'ADN). Les récepteurs de peptides N-formylés sont impliqués dans la migration des leucocytes vers des bactéries.



Localisation des récepteurs cellulaires du système immunitaire inné: Certains récepteurs comme les récepteurs de type Toll (TLR) sont présents à la surface cellulaire ; les autres TLR sont dans les endosomes (ils peuvent résider dans le réticulum endoplasmique et être transférés rapidement dans les endosomes en réaction à l'entrée de microbes), et certains récepteurs d'ARN viral et de peptides bactériens sont dans le cytoplasme.

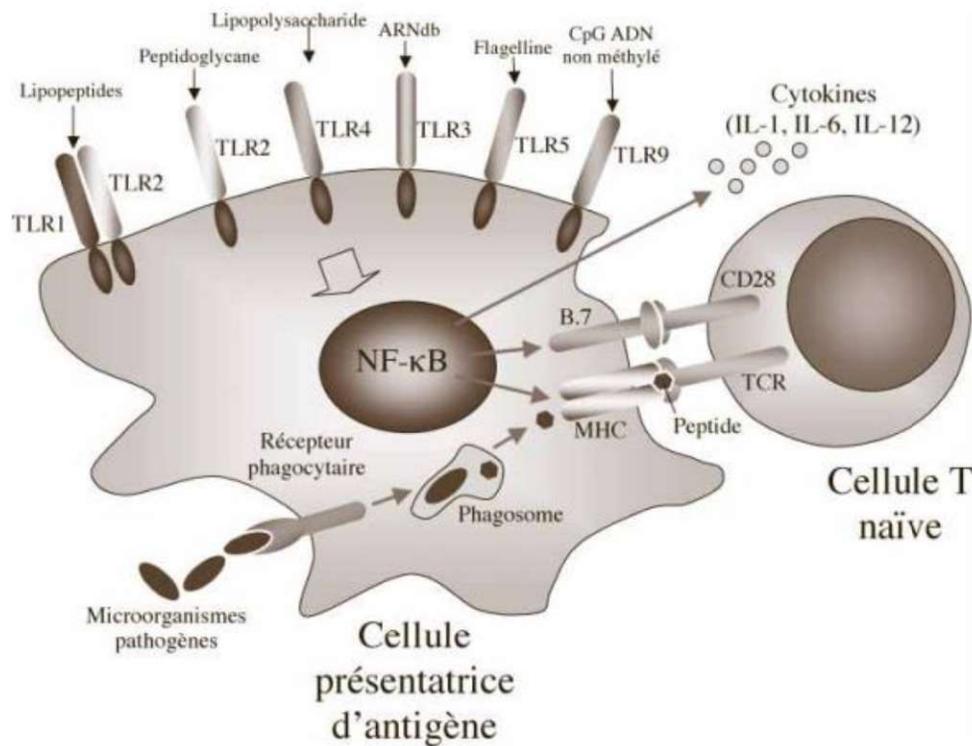
Récepteurs de type Toll

Les récepteurs de type Toll (TLR, Toll-like receptor) sont homologues à une protéine dénommée Toll qui a été découverte chez la mouche drosophile pour son rôle dans la différenciation embryonnaire. Plus tard, elle s'est révélée essentielle à la protection de ces insectes contre des infections mycotiques. Chez les vertébrés, il y a 09 TLR différents qui sont spécifiques de différents composants microbiens. Par exemple, TLR-2 reconnaît plusieurs glycolipides et peptidoglycane, qui sont produits par des bactéries à Gram positif et certains parasites; TLR-3 est spécifique de l'ARN double brin, et TLR-7 et TLR-8 sont spécifiques de l'ARN simple brin ; TLR-4 est spécifique du LPS bactérien (endotoxine), produit par les bactéries à Gram négatif ; TLR-5 est spécifique de la flagelline, une protéine des flagelles bactériens; TLR-9 reconnaît les séquences CpG (cytidine-phosphate-guanosine) non méthylées, qui sont abondantes dans l'ADN microbien. Les TLR spécifiques de protéines, de lipides et de polysaccharides microbiens (dont beaucoup sont présents dans les parois bactériennes) se situent à la surface de la cellule, où ils reconnaissent les produits microbiens extracellulaires. Les autres TLR qui reconnaissent des acides nucléiques sont localisés dans les endosomes, dans lesquels des microbes ont été ingérés et dans lesquels ils sont digérés et leurs acides nucléiques libérés.



Spécificités des récepteurs de type Toll.

Différents TLR reconnaissent de nombreux produits microbiens de structure différente. Les TLR de membrane plasmique sont spécifiques de composants de la paroi bactérienne, et les TLR endosomiaux reconnaissent des acides nucléiques. Tous les TLR contiennent un domaine de liaison composé de motifs riches en leucine et d'un domaine de signalisation cytoplasmique, le domaine TIR (Toll-like interleukin-1 récepteur). Db : double brin; LPS : lipopolysaccharide; sb : simple brin.



Diverses structures microbiennes (Peptidoglycane, lipopolysaccharide, etc) sont reconnues par des Toll-like receptors (TLR), au nombre de 9. Ceux-ci contrôlent, par le biais du transactivateur NF-κB, l'expression de gènes codant pour les protéines co-stimulatrices B.7 qui interagissent avec le récepteur CD28 sur la cellule T naïve, lui conférant un deuxième signal, et lui signalant d'une certaine façon que le peptide antigénique présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité est d'origine microbienne et représente un danger pour l'organisme. A noter que plusieurs cytokines activatrices sont également produites par cette voie.

Les signaux du non-soi sont appelés PAMPs ce qui signifie : « Pathogen Associated Molecular Pattern ». Ce sont les motifs moléculaires répétées à la surface d'un pathogène, spécifiques de celui-ci et qui peuvent être lues par le système immunitaire inné. Parmi les PAMPs les plus étudiés, nous avons le lipopolysaccharide, le peptidoglycane, les acides téchoïques, les acides nucléiques modifiés mais aussi les protéines de surface virale. Cacher ces signaux est une technique d'échappement au système immunitaire pour les pathogènes. Ceci est le rôle des capsules bactériennes mais aussi de certaines enveloppes virales qui exposent les sucres de leur cellule hôte.

DAMP (*damage-associated molecular patterns*). Molécules endogènes qui sont produites ou libérées par des cellules altérées ou en train de mourir; elles se lient à des récepteurs de reconnaissance de motifs et stimulent les réactions immunitaires innées.

Les signaux générés par les TLR activent des facteurs de transcription qui stimulent l'expression de gènes codant des cytokines, des enzymes et d'autres protéines impliquées dans la réponse inflammatoire et dans les fonctions antimicrobiennes des phagocytes et d'autres cellules activées

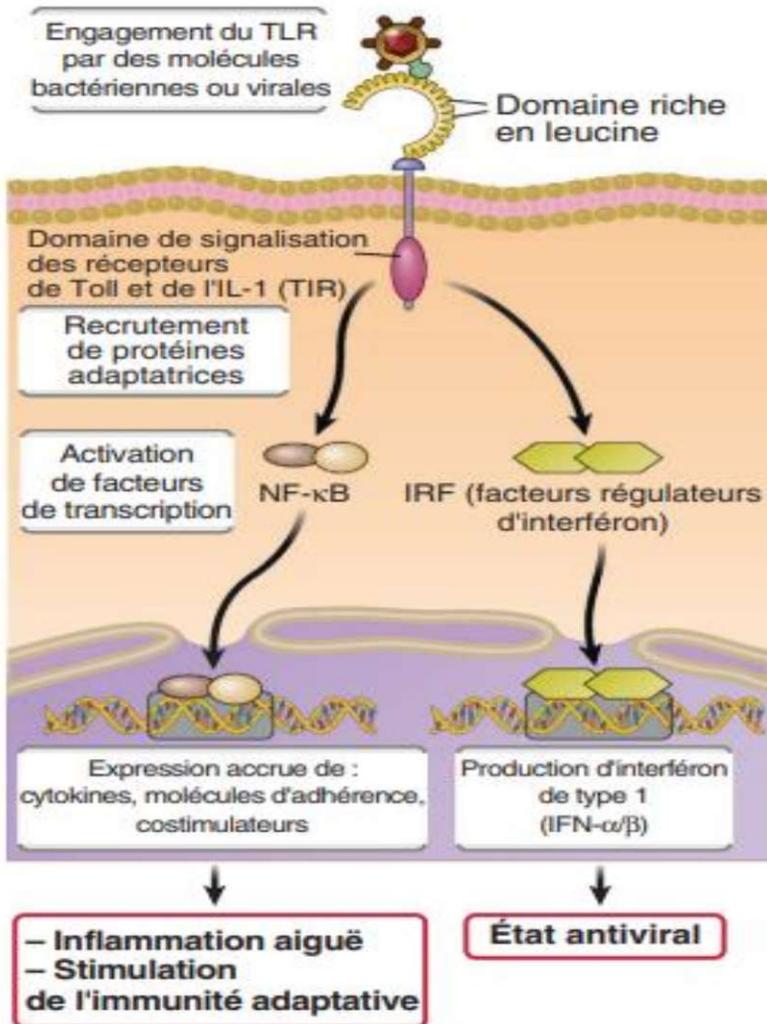
Les principaux facteurs de transcription activés par les signaux provenant des TLR sont :

- d'une part, des membres de la famille NF- κ B (nuclear factor κ B), qui induisent l'expression de différentes cytokines et de molécules endothéliales d'adhérence, qui jouent des rôles importants dans l'inflammation;
- d'autre part, des IRF (interferon regulatory factors), qui stimulent la production des cytokines antivirales, les interférons de type I.

De rares maladies récessives autosomiques caractérisées par des infections récurrentes sont causées par des mutations affectant les TLR ou leurs molécules de signalisation, soulignant l'importance de ces voies dans les défenses contre les microbes. Par exemple, les personnes atteintes de mutations touchant TLR-3 sont sensibles aux infections par le virus de l'herpès simplex, en particulier l'encéphalite, et les mutations de MyD88, la protéine d'adaptation en aval de plusieurs TLR, rendent les personnes sensibles aux pneumonies bactériennes.

Beaucoup d'autres types de récepteurs sont impliqués dans les réponses immunitaires innées aux microbes. Un récepteur de surface cellulaire reconnaît les peptides commençant par la N-formylméthionine, qui est propre aux protéines bactériennes.

Un récepteur des résidus mannose terminaux est impliqué dans la phagocytose des bactéries.



Signalisation des récepteurs de type Toll (TLR): Les TLR activent des mécanismes de signalisation semblables, qui impliquent des protéines adaptatrices et conduisent à l'activation de facteurs de transcription. Ceux-ci stimulent la production de protéines responsables de l'inflammation et des défenses antivirales. NF- κ B : nuclear factor κ B.

Récepteurs de type NOD

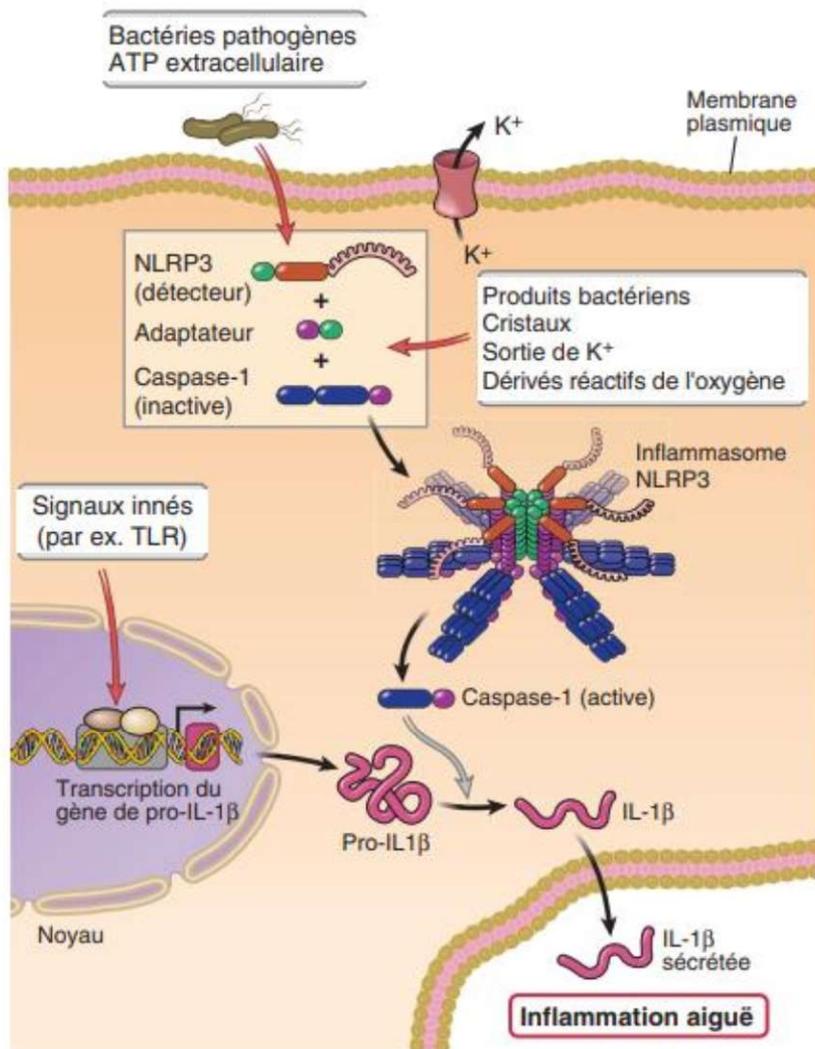
Les récepteurs de type NOD (NLR) forment une grande famille de récepteurs innés qui détectent des DAMP et des PAMP dans le cytosol des cellules et déclenchent des événements de signalisation inducteurs d'inflammation. Tous les NLR contiennent un domaine d'oligomérisation nucléotidique (NOD, du nom de l'activité à laquelle il a été associé à l'origine) mais différents NLR ont des domaines N-terminaux différents. Deux NLR importants, NOD1 et NOD2, ont des domaines N-terminaux CARD (caspase related domains, domaines apparentés à une caspase) et sont exprimés dans plusieurs types de cellules, y compris les cellules épithéliales et les phagocytes de la barrière muqueuse. NOD1 et NOD2 reconnaissent tous deux les peptides dérivés des peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne, et en réponse, ils génèrent des signaux qui activent le facteur de transcription NF- κ B, qui favorise l'expression des gènes codant les protéines inflammatoires.

Inflammasomes

Les inflammasomes sont des complexes multiprotéiniques qui s'assemblent dans le cytosol des cellules en réponse à des microbes ou à des perturbations dues à des lésions cellulaires, et génèrent par protéolyse des formes actives des cytokines inflammatoires IL-1 β et IL-18. IL-1 β et IL-18 sont synthétisées comme précurseurs inactifs, qui doivent être clivés par l'enzyme caspase-1 pour devenir des cytokines actives qui sont libérées par la cellule et favorisent l'inflammation. Les inflammasomes sont composés d'oligomères d'un détecteur, de caspase-1 et d'un adaptateur qui relie les deux. Il existe de nombreux types différents d'inflammasomes, dont la plupart utilisent comme détecteur l'une des 10 protéines différentes de la famille NLR.

Ces détecteurs reconnaissent directement les produits microbiens dans le cytosol ou détectent des changements dans la quantité de molécules ou d'ions endogènes dans le cytosol qui indiquent indirectement la présence d'infection ou de dommages cellulaires.

Après reconnaissance des ligands microbiens ou endogènes, les détecteurs NLR forment des oligomères avec une protéine adaptatrice et une forme inactive (pro) de l'enzyme caspase-1 pour former l'inflammasome, entraînant la génération de la forme active de caspase-1. La caspase-1 active clive le précurseur de la cytokine interleukine-1 β (IL-1 β), pro-IL-1 β , pour générer l'IL-1 β biologiquement active. L'IL-1 induit une inflammation aiguë et provoque de la fièvre.



L'inflammasome:

L'activation de l'inflammasome NLRP3 aboutit à la transformation de la pro-interleukine-1 β (pro-IL-1 β) en IL-1 β active. La synthèse de pro-IL-1 β est induite par la signalisation des récepteurs de reconnaissance de motifs lorsqu'ils interagissent avec un des multiples PAMP ou DAMP.

Composants de l'immunité innée

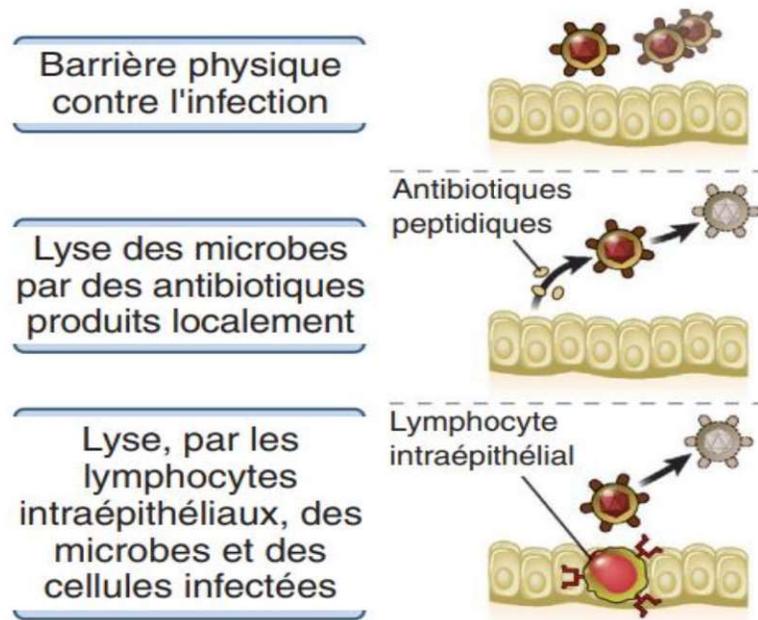
Les composants du système immunitaire inné comprennent les cellules épithéliales, les cellules sentinelles dans les tissus (macrophages résidents, cellules dendritiques, mastocytes et diverses autres), les phagocytes circulants et recrutés (monocytes, neutrophiles), les cellules lymphoïdes innées, les cellules NK et diverses protéines plasmatiques. Nous allons décrire les propriétés de ces cellules et des protéines solubles et leurs rôles dans les réponses immunitaires innées.

1. Barrières épithéliales

Les interfaces principales entre le corps et l'environnement extérieur, la peau, le tractus gastro-intestinal, le tractus respiratoire et le tractus génito-urinaire, sont protégées par des couches de cellules épithéliales qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections.

Les microbes contaminent les animaux vertébrés à hauteur de ces interfaces par contact physique externe, ingestion, inhalation et acte sexuel. Ces sites sont bordés par des épithéliums continus qui consistent en des cellules fortement adhérentes qui s'opposent ainsi physiquement à l'entrée des microbes. La kératine à la surface de la peau et le mucus sécrété par les cellules épithéliales muqueuses empêchent la plupart des microbes d'interagir d'infecter ou de traverser les épithéliums.

Les cellules épithéliales produisent également des peptides antimicrobiens, notamment les défensines et les cathélicidines, qui tuent les bactéries et certains virus par dislocation de leur membrane externe. Ainsi, des peptides antimicrobiens constituent une barrière chimique contre les infections. En outre, les épithéliums contiennent des lymphocytes dits intraépithéliaux. Ils appartiennent à la lignée des lymphocytes T, mais expriment des récepteurs d'antigène de diversité limitée. Certains de ces récepteurs sont composés de deux chaînes appelées γ et δ ; elles sont similaires, mais non identiques, aux récepteurs $\alpha\beta$, présents sur la majorité des lymphocytes T. Les lymphocytes intraépithéliaux reconnaissent en général des lipides ou d'autres structures. Les lymphocytes intraépithéliaux réagissent probablement contre les agents infectieux qui tentent de traverser les épithéliums, mais la spécificité et les fonctions de ces cellules restent mal définies.



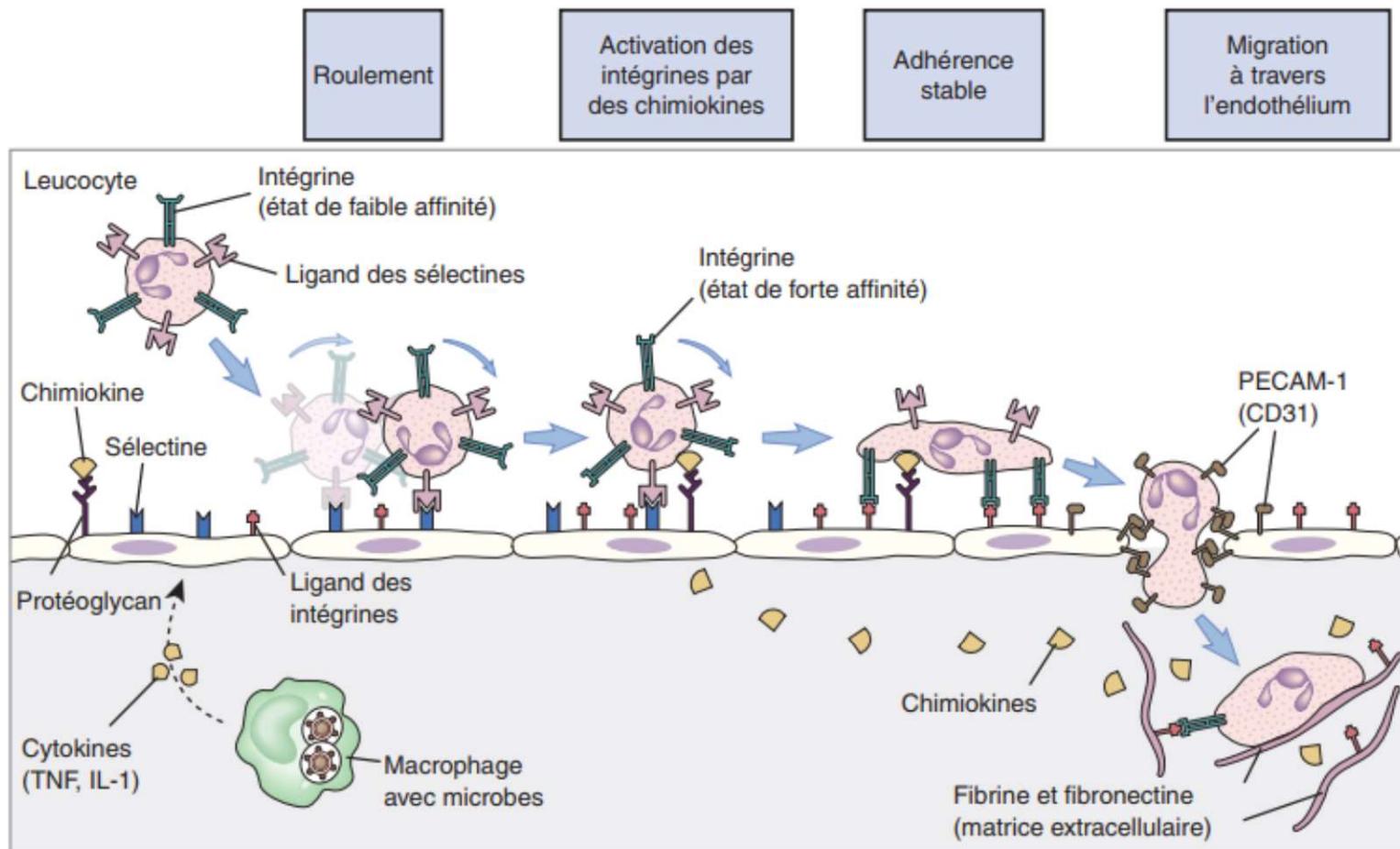
Fonction des épithéliums dans l'immunité innée. Les épithéliums, sites potentiels d'entrée des microbes, constituent des barrières physiques formées par la kératine (dans la peau) ou par le mucus sécrété (dans les tractus gastro-intestinal, bronchopulmonaire et génito-urinaire) et par les jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Les épithéliums produisent aussi des substances antimicrobiennes (par exemple, les défensines) et hébergent des lymphocytes qui tuent les microbes et les cellules infectées.

Phagocytes : neutrophiles et monocytes/macrophages

Les deux types de phagocytes circulants, les neutrophiles et les monocytes, sont des cellules sanguines qui sont recrutées dans des sites d'infection, où ils reconnaissent et ingèrent les microbes afin de les détruire à l'intérieur de la cellule.

Les neutrophiles (également appelés granulocytes, polynucléaires ou leucocytes polymorphonucléaires, PMN) sont les leucocytes les plus nombreux du sang, leur nombre étant compris entre 4 000 et 10 000 par μl . En réaction à certaines infections bactériennes et fongiques, la production de neutrophiles à partir de la moelle osseuse augmente rapidement et leur nombre dans le sang peut atteindre 10 fois la normale. La production de neutrophiles est stimulée par des cytokines, appelées facteurs stimulant la formation de colonies (*colony-stimulating factors*, CSF) ; ceux-ci sont produits par de nombreux types cellulaires en réponse aux infections et agissent sur les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse pour stimuler la prolifération et la maturation des précurseurs des neutrophiles. Les neutrophiles sont le premier type cellulaire, et le plus nombreux, à répondre à la plupart des infections, en particulier les infections bactériennes et fongiques et sont ainsi les cellules prédominantes en cas d'inflammation aiguë — nous reviendrons plus loin à une description de l'inflammation. Les neutrophiles ingèrent les microbes présents dans le sang et pénètrent rapidement dans les tissus extravasculaires à hauteur des sites d'infection, où ils ingèrent et détruisent également des microbes.

Les neutrophiles expriment des récepteurs pour les produits de l'activation du complément et pour des anticorps qui couvrent les microbes. Ces récepteurs amplifient la phagocytose des microbes couverts d'anticorps et de complément et transmettent des signaux d'activation qui stimulent l'activité lytique des neutrophiles sur les microbes ingérés. Ces cellules sont aussi recrutées dans les lésions tissulaires en absence d'infection, où elles déclenchent l'élimination des débris cellulaires. Les neutrophiles ne vivent que quelques heures dans les tissus ; ils sont donc les premiers à réagir, mais ils n'assurent pas une défense prolongée.



Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux

Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux:

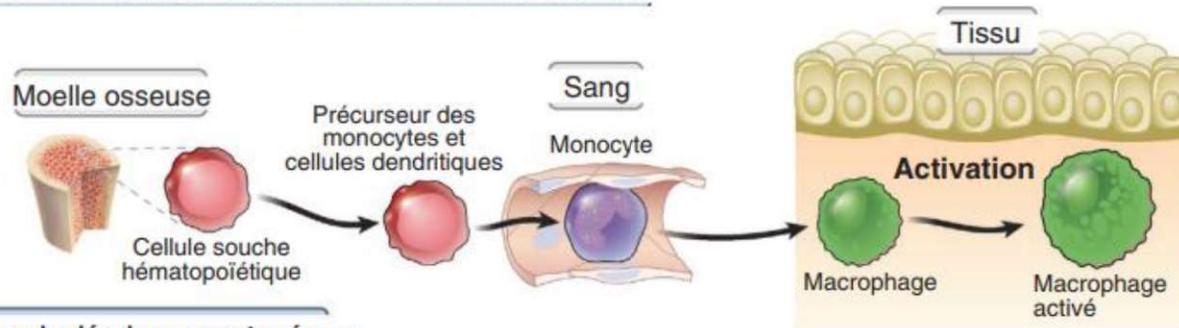
Dans les foyers infectieux, les macrophages qui ont rencontré des microbes produisent des cytokines (par exemple le TNF et l'IL-1) qui stimulent la production des sélectines, des ligands des intégrines et des chimiokines par les cellules endothéliales des veinules environnantes. Les sélectines assurent la formation d'une liaison faible et le roulement des neutrophiles sanguins sur l'endothélium ; les intégrines sont responsables d'une adhérence forte des neutrophiles ; et les chimiokines activent les neutrophiles et stimulent leur migration à travers l'endothélium vers le site de l'infection. Les monocytes sanguins et les lymphocytes T activés utilisent les mêmes mécanismes pour migrer dans les foyers infectieux.

PECAM-1, *platelet-endothelial cell adhesion molecule-1.*

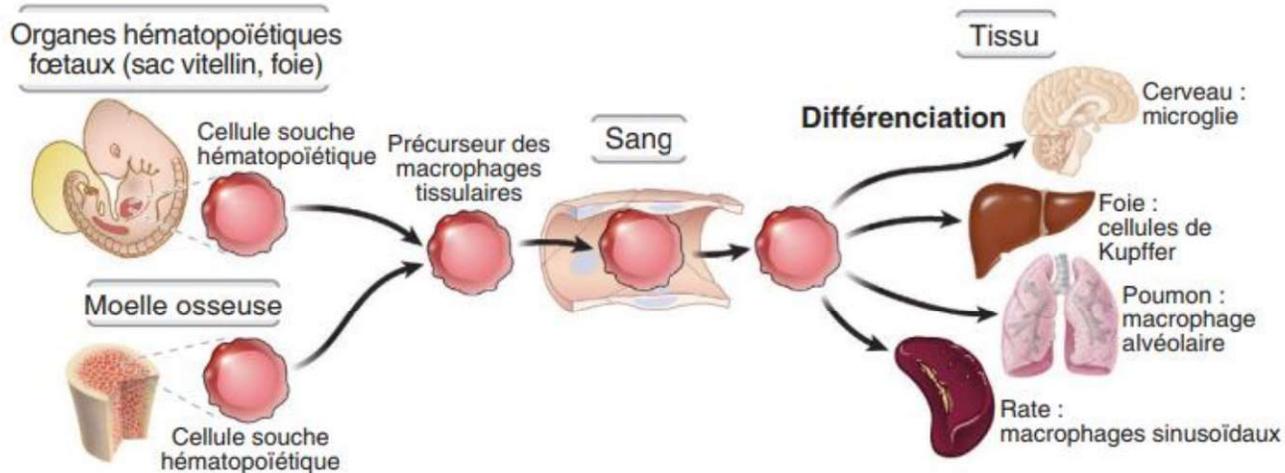
Les monocytes sont moins nombreux que les neutrophiles, leur nombre étant compris entre 500 et 1 000 par μl de sang. Ils ingèrent également les microbes dans le sang et dans les tissus. Des monocytes qui pénètrent dans les tissus extravasculaires se différencient en cellules dénommées **macrophages** qui, contrairement aux neutrophiles, survivent dans ces sites durant de longues périodes.

Les monocytes sanguins et les macrophages tissulaires constituent deux stades de la même lignée cellulaire, qui est souvent appelée système des phagocytes mononucléaires. Des macrophages qui résident dans différents tissus tels que le cerveau, le foie et les poumons ne dérivent pas de monocytes circulants, mais bien de progéniteurs présents dans le sac vitellin ou le foie fœtal tôt au cours du développement de l'organisme. Les macrophages résidents se trouvent dans tous les tissus conjonctifs et tous les organes du corps.

Chez l'adulte, homéostasie et réactions inflammatoires



Au cours du développement précoce



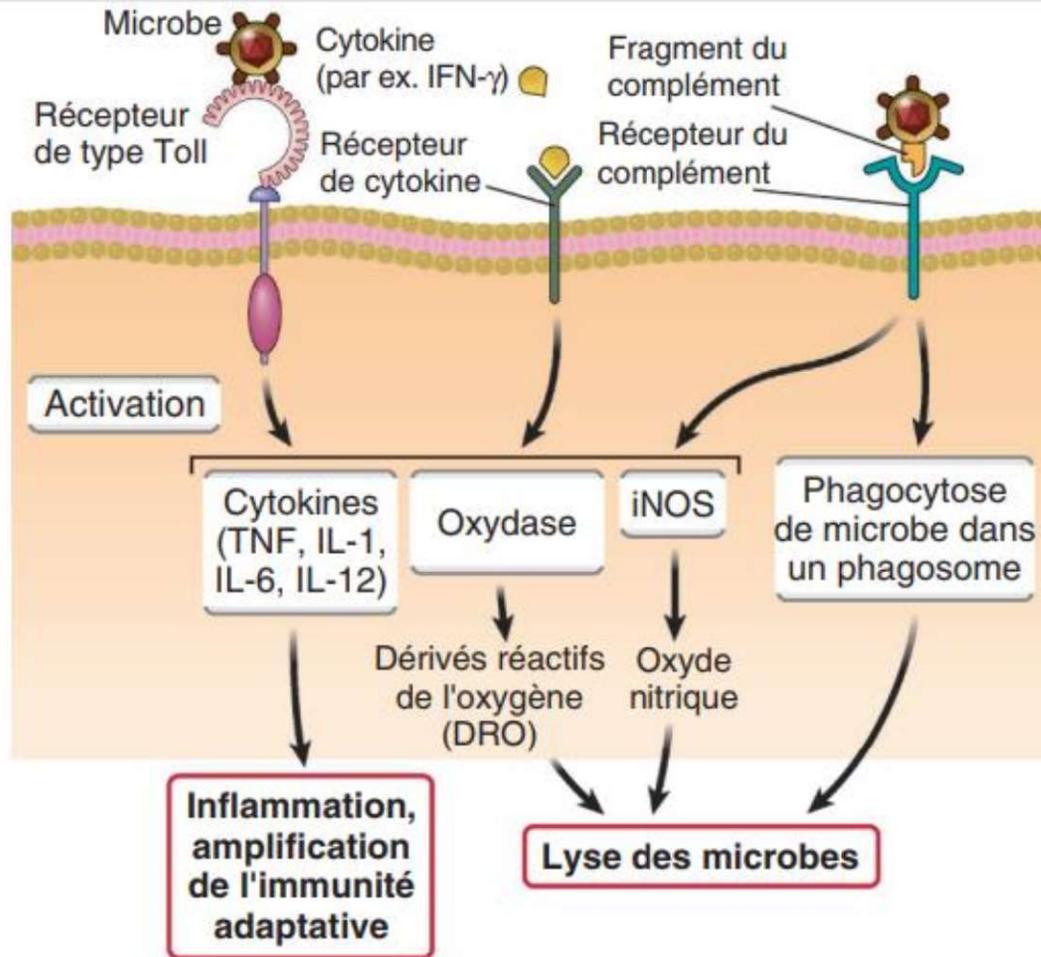
Maturation des phagocytes mononucléaires. À l'état d'équilibre chez les adultes et au cours des réactions inflammatoires, des précurseurs dans la moelle osseuse se différencient en monocytes circulants, qui entrent dans les tissus périphériques, viennent à maturité pour former les macrophages et sont activés localement. Au début du développement, comme dans la vie fœtale, des précurseurs dans le sac vitellin et le foie fœtal deviennent des cellules qui colonisent des tissus où ils se transforment en macrophages tissulaires résidents spécialisés.

Les macrophages jouent plusieurs rôles importants dans les défenses de l'hôte : ils ingèrent et détruisent les microbes, ils éliminent les tissus morts et lancent le processus de réparation des tissus, et ils produisent des cytokines qui déclenchent l'inflammation et la régulent.

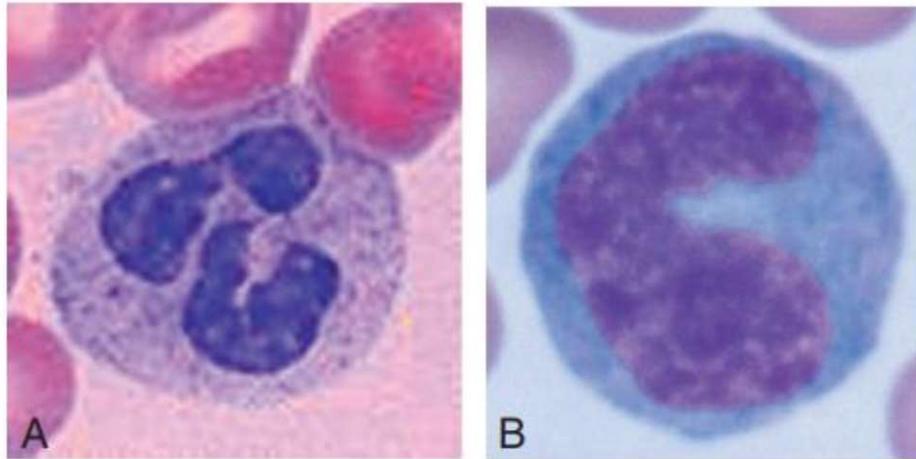
Plusieurs familles de récepteurs sont exprimées dans les macrophages et sont impliquées dans l'activation et les fonctions de ces cellules. Les récepteurs innés de reconnaissance des motifs décrits précédemment, notamment les TLR et les NLR, reconnaissent des produits de microbes et de cellules endommagées et activent les macrophages. Les fonctions phagocytaires des macrophages dépendent de récepteurs de surface cellulaire, tels que les récepteurs du mannose et les récepteurs « éboueurs », qui se lient directement aux microbes (et à d'autres particules), et des récepteurs pour les anticorps ou des produits de l'activation du complément qui couvrent les microbes. Ces récepteurs d'anticorps et du complément sont aussi exprimés par les neutrophiles.

Certains de ces récepteurs phagocytaires activent les fonctions microbicides des macrophages. En outre, les macrophages répondent à diverses cytokines.

Les macrophages peuvent être activés par deux voies différentes, qui remplissent des fonctions distinctes. Ces voies d'activation ont été appelées « classique » et « alternative ». L'**activation classique** est induite par des signaux immunitaires innés, comme ceux provenant des TLR et ceux suscités par l'interféron- γ (IFN- γ) — cytokine qui peut être produite à la fois lors de réponses immunitaires innées et adaptatives. Les macrophages activés classiquement, également nommés M1, sont impliqués dans la destruction des microbes et dans le déclenchement de l'inflammation. L'**activation alternative** survient en l'absence de puissants signaux des TLR et est induite par les cytokines IL-4 et IL-13 ; ces macrophages, nommés M2, semblent intervenir surtout dans la réparation des tissus et la suppression de l'inflammation. L'abondance relative de ces deux formes de macrophages activés peut influencer les conséquences des réactions de l'hôte et contribuer à divers troubles.



Activation et fonctions des macrophages



Morphologie des neutrophiles et des monocytes.

A. Cette microphotographie optique d'un neutrophile sanguin montre le noyau polylobé, d'où leur nom de leucocytes polynucléaires, et les granulations cytoplasmiques peu visibles (la plupart sont des lysosomes).

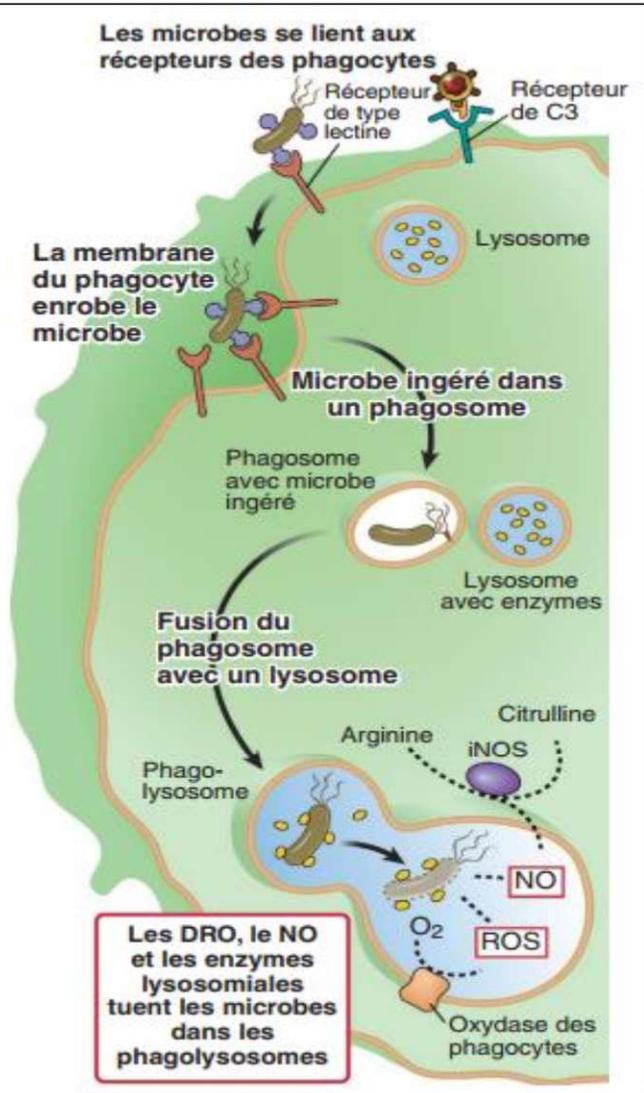
B. Cette micrographie d'un monocyte sanguin montre un noyau typique en forme de fer à cheval.

Phagocytose et destruction intracellulaire des microbes.

Les neutrophiles et les macrophages ingèrent (phagocytose) et lysent, dans des vésicules intracellulaires, les microbes qu'ils ont ingérés. La phagocytose est un processus d'ingestion de particules de plus de 0,5 μm de diamètre. Elle commence par la liaison de récepteurs membranaires au microbe. Les principaux récepteurs phagocytaires reconnaissent des motifs microbiens particuliers ; il s'agit par exemple des récepteurs de mannose et d'autres lectines, ainsi que des récepteurs d'anticorps et de composants du complément. Les microbes qui sont opsonisés par des anticorps et des fragments du complément peuvent se lier avidement à leurs récepteurs spécifiques sur les phagocytes, ce qui amplifie fortement l'internalisation. La liaison du microbe à la cellule est suivie d'une extension de la membrane plasmique des phagocytes autour de la particule. La membrane se referme et le microbe est internalisé dans une vésicule membranaire, dénommé phagosome. Les phagosomes fusionnent avec les lysosomes pour former des phagolysosomes.

Durant l'interaction du microbe avec les récepteurs et son ingestion, le phagocyte reçoit les signaux de différents récepteurs qui activent plusieurs enzymes dans les phagolysosomes. L'une d'entre elles, appelée **oxydase phagocytaire**, s'assemble dans la membrane du phagolysosome, surtout dans les neutrophiles, et transforme rapidement l'oxygène moléculaire en anion superoxyde et en radicaux libres, un processus nommé « bouffée oxydative » (ou bouffée du métabolisme oxydatif). Ces radicaux libres sont dénommés espèces réactives de l'oxygène (ERO, ou ROS, *reactive oxygen species*) et sont toxiques pour les microbes ingérés. Une deuxième enzyme, la **synthase inductible de l'oxyde nitrique**, ou NO synthase (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) est produite surtout dans les macrophages et catalyse la conversion de l'arginine en oxyde nitrique, qui est également une substance microbicide. Une troisième série d'enzymes, les **protéases lysosomiales**, hydrolyse les protéines microbiennes. Toutes ces substances microbicides sont produites principalement dans les lysosomes et phagolysosomes, où elles agissent sur les microbes ingérés sans endommager les phagocytes.

Le déficit héréditaire de l'oxydase des phagocytes est la cause d'une déficience immunitaire portant le nom de *granulomatose chronique familiale*. Dans cette maladie, les phagocytes ne sont pas en mesure d'éradiquer les microbes intracellulaires, et l'hôte essaie de lutter contre l'infection en mobilisant davantage de macrophages et de lymphocytes, entraînant une accumulation de cellules autour des microbes, appelée granulome.



Phagocytose et lyse intracellulaire des microbes:

Les macrophages et les neutrophiles expriment de nombreux récepteurs de surface qui peuvent se lier aux microbes afin de les phagocyter; le schéma présente quelques-uns de ces récepteurs. Les microbes sont ingérés dans les phagosomes, qui fusionnent avec les lysosomes, puis les microbes sont détruits par les enzymes et diverses substances toxiques produites dans les phagolysosomes. Les mêmes substances peuvent être libérées à partir des phagocytes et peuvent tuer des microbes extracellulaires (non représenté). iNOS : synthase inductible de l'oxyde nitrique; NO : oxyde nitrique; DRO : dérivés réactifs de l'oxygène.

Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques dans les tissus fonctionnent comme sentinelles qui répondent aux microbes en produisant de nombreuses cytokines qui exercent deux fonctions principales ; elles déclenchent l'inflammation et stimulent les réponses immunitaires adaptatives. Elles captent aussi des antigènes protéiques et présentent des fragments de ces antigènes aux cellules T. En détectant les microbes et en interagissant avec les lymphocytes, spécialement les lymphocytes T, les cellules dendritiques constituent un pont important entre l'immunité innée et adaptative.

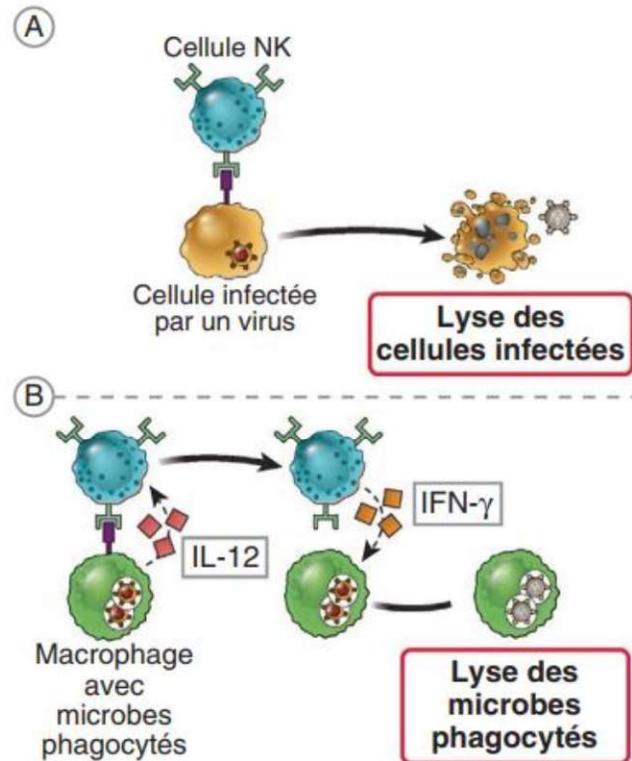
Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules dérivées de la moelle osseuse et pourvues de nombreux granules cytoplasmiques. Ils sont présents dans la peau et les muqueuses. Les mastocytes peuvent être activés par les produits microbiens se liant aux TLR et par des composants du système du complément dans le cadre de l'immunité innée, ou par un mécanisme particulier dépendant des anticorps dans l'immunité adaptative. Les granules des mastocytes contiennent des amines vasoactives (telles que l'histamine) qui provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, mais aussi des enzymes protéolytiques qui peuvent tuer les bactéries ou inactiver des toxines microbiennes. Les mastocytes synthétisent et sécrètent des médiateurs lipidiques (par exemple des prostaglandines et des leucotriènes) et des cytokines (par exemple le TNF), qui stimulent l'inflammation. Les produits de mastocytes assurent aussi la défense contre les helminthes et d'autres pathogènes et sont responsables des symptômes des maladies allergiques.

Cellules NK

Les cellules tueuses naturelles (NK) reconnaissent les cellules infectées ou stressées et répondent en tuant ces cellules et en sécrétant une cytokine activatrice des macrophages, l'IFN- γ . Les cellules NK sont capables d'éliminer les cellules infectées par des microbes intracellulaires, ainsi que des cellules endommagées de manière irréversible et des cellules tumorales.

Fonctions des cellules NK.



Système du complément

Le système du complément est une collection de protéines circulantes et membranaires qui jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre les microbes et dans les lésions tissulaires dues aux anticorps. Le terme « complément » se réfère à la capacité de ces protéines d'aider, ou compléter, l'activité des anticorps dans la lyse des cellules et des microbes. Le système du complément peut être activé par des microbes en l'absence d'anticorps, dans le cadre de la réaction immunitaire innée à l'infection, et par des anticorps attachés aux microbes, dans le cadre de l'immunité adaptative. L'activation du système du complément comprend le clivage protéolytique séquentiel de ces protéines et conduit à la production de molécules effectrices qui participent à l'élimination des microbes de différentes manières.

Il existe trois voies principales d'activation du complément : deux déclenchées par les microbes en absence d'anticorps (appelées voie alternative et voie des lectines), la troisième déclenchée par certains isotypes d'anticorps attachés à des antigènes (on l'appelle voie classique)

Plusieurs protéines, dans chaque voie, interagissent en suivant une séquence précise. La protéine du complément la plus abondante dans le plasma, nommée C3, joue un rôle central dans les trois voies. Les premières étapes des trois voies servent à générer un grand nombre de fragments fonctionnellement actifs de C3 activées liés au microbe, ou une cellule, là où la voie du complément est déclenchée. (Par convention, le plus petit fragment protéolytique d'une protéine de complément reçoit le suffixe « a », et le plus gros fragment est le fragment « b » ; C2 est une exception)

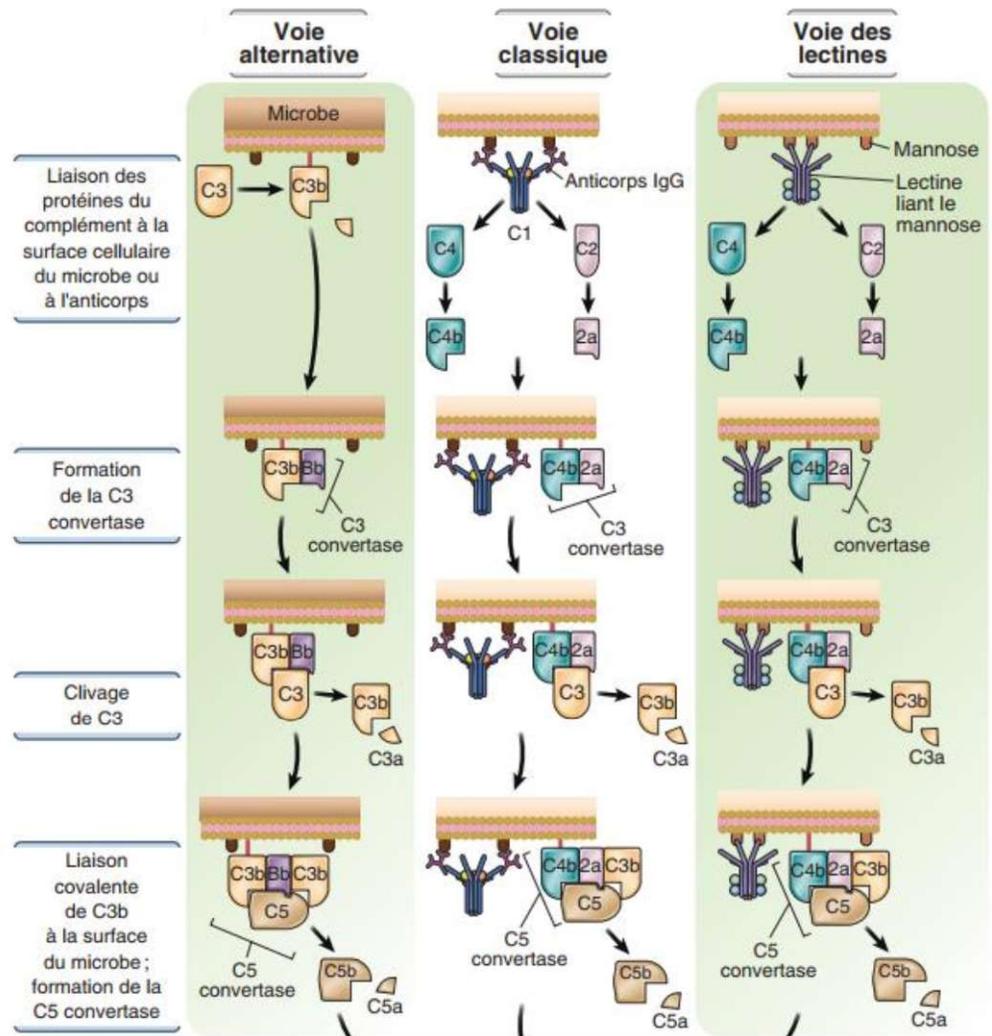
■ La **voie alternative** est déclenchée par hydrolyse spontanée et lente de C3 dans le plasma lorsqu'un produit de dégradation de l'hydrolyse de C3, nommé C3b, est déposé à la surface d'un microbe. Là, C3b forme des liaisons covalentes stables avec les protéines ou les polysaccharides microbiens. Le C3b lié aux microbes lie une autre protéine, appelée facteur B, qui est alors clivée par une protéase plasmatique, appelée facteur D, ce qui génère le fragment Bb. Ce fragment reste fixé à C3b, et le complexe C3bBb agit comme une enzyme protéolytique, appelée « C3 convertase de la voie alternative », qui dégrade plus de C3. La C3 convertase est stabilisée par la properdine, un régulateur positif du système du complément. L'activité de cette convertase a comme effet que davantage de molécules C3b et C3bBb sont produites et s'attachent aux microbes. Certaines des molécules C3bBb se lient à des molécules C3b supplémentaires et le complexe C3bBbC3b agit alors comme une C5 convertase, qui clive la protéine du complément C5 et déclenche ainsi les étapes ultimes de l'activation du complément.

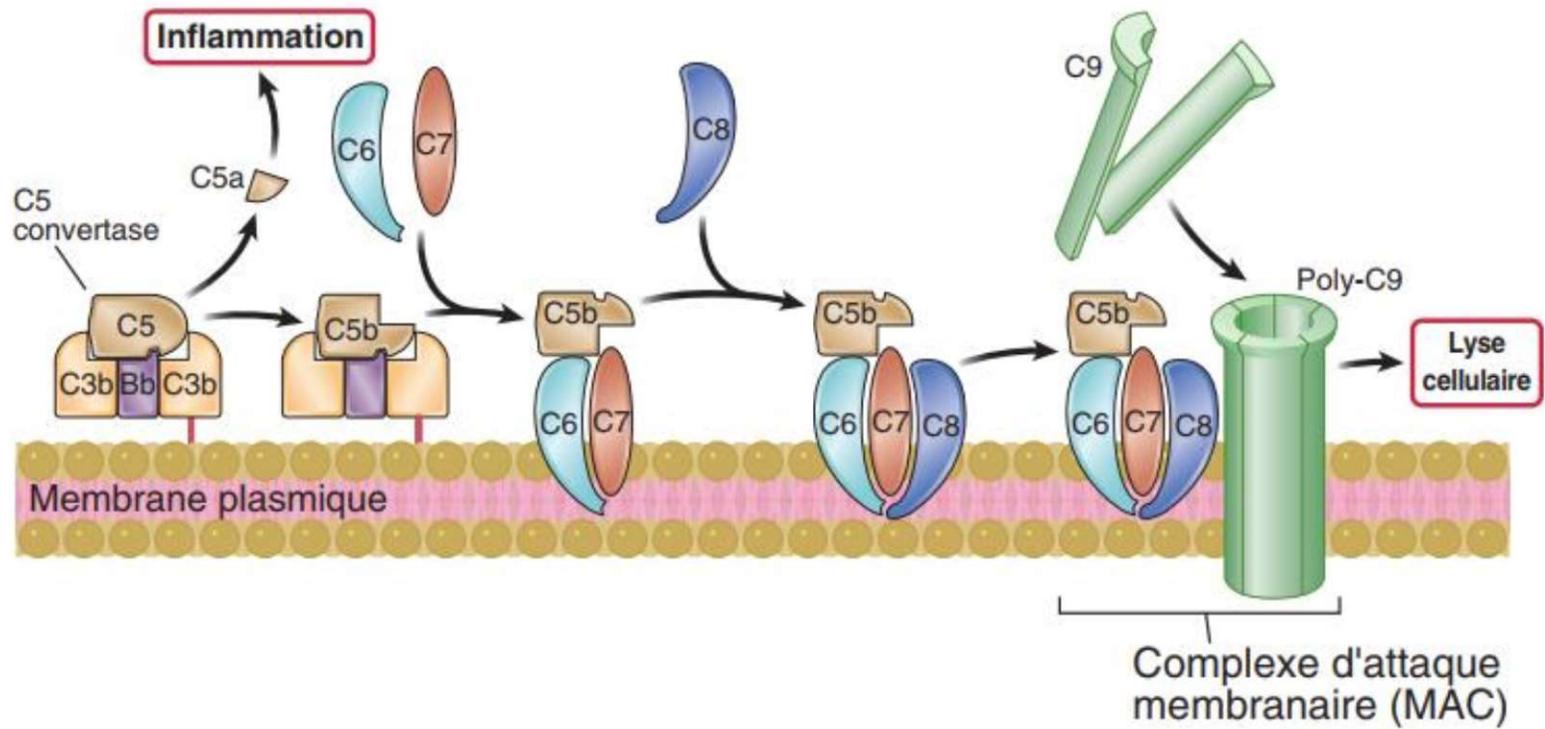
■ La **voie classique** est déclenchée lorsque des IgM ou certaines sous-classes d'IgG (IgG1 et IgG3 chez l'homme) se lient à des antigènes (par exemple à la surface cellulaire des microbes). Il en résulte que les régions Fc adjacentes des anticorps deviennent accessibles au complexe protéique C1 du complément, qui s'y lie. La protéine C1 fixée devient une enzyme active, entraînant ainsi la liaison et le clivage séquentiel de deux protéines, C4 et C2. Un des fragments qui est généré, C4b, se fixe de manière covalente à l'anticorps et à la surface microbienne où l'anticorps s'est fixé ; il s'associe alors à C2, qui est clivé par C1 pour donner le complexe C4b2a. Ce complexe assure les fonctions de « C3 convertase de la voie classique ». Il dégrade C3, et le C3b à nouveau généré se fixe au microbe. Une proportion de C3b se lie au complexe C4b2a et le complexe C4b2a3b qui en résulte agit comme une C5 convertase, qui clive la protéine C5 du complément.

■ La **voie des lectines** est déclenchée en absence d'anticorps par la fixation de la lectine liant le mannose (MBL) aux microbes. Les étapes suivantes sont pratiquement identiques à celles de la voie classique.

L'activation terminale du complément fait suite à la lyse de C5 par la C5 convertase, ce qui fournit le fragment C5b, auquel les autres composants, C6, C7, C8 et C9, se lient de manière séquentielle. La dernière protéine de la voie, C9, polymérise pour former un pore dans la membrane cellulaire au travers duquel l'eau et différents ions peuvent pénétrer, provoquant la mort du microbe. Le complexe C5-C9 est appelé **complexe d'attaque membranaire** (MAC, *membrane attack complex*) et sa formation constitue l'étape finale de l'activation du complément.

Étapes de l'activation du complément





Fonctions du système du complément

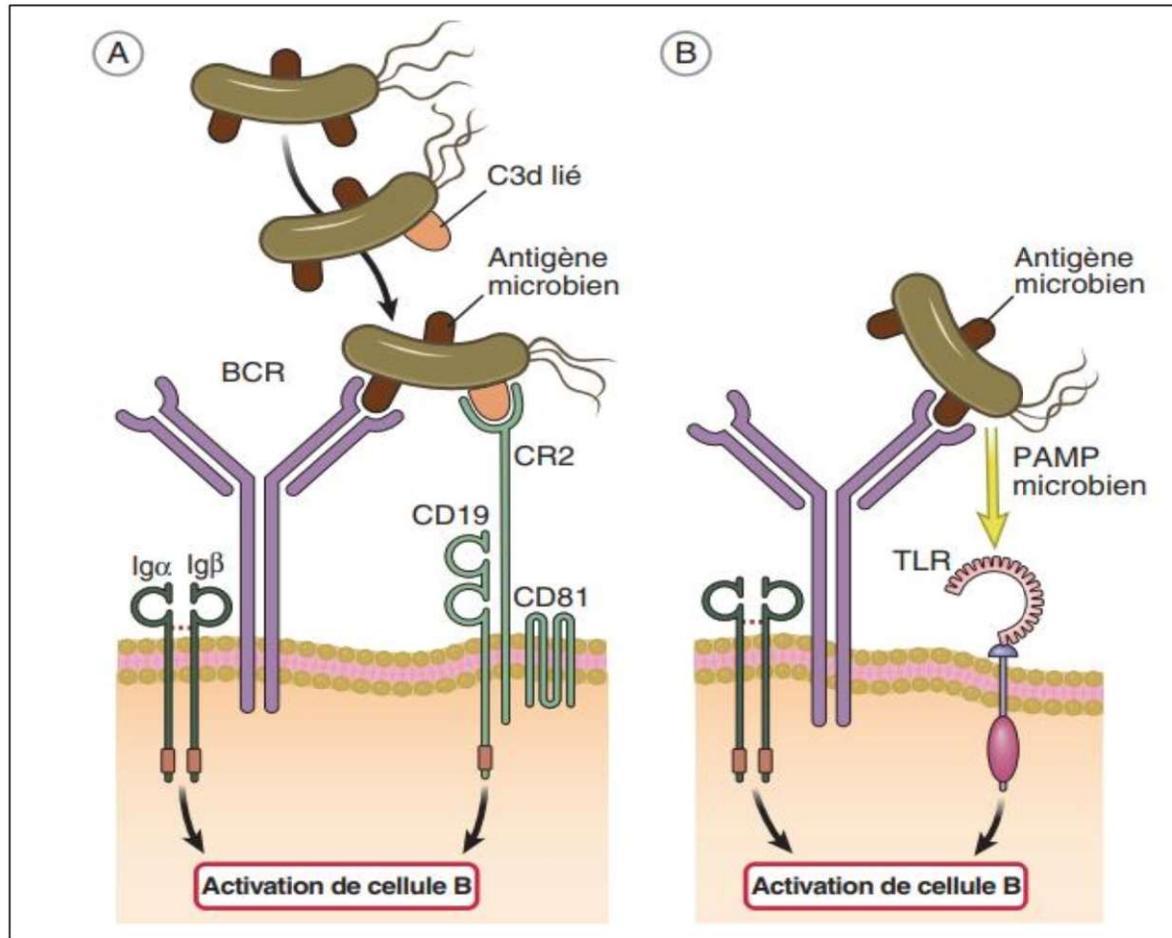
Le système du complément joue un rôle important dans l'élimination des microbes au cours des réponses immunitaires innées et adaptatives. Les principales fonctions effectrices du système du complément sont:

■ **Oponisation.** Les microbes recouverts de C3b sont phagocytés grâce à la propriété de C3b d'être reconnu par le récepteur du complément de type 1 (CR1, ou CD35) exprimé sur les phagocytes. Par conséquent, C3b agit comme une opsonine. Ce processus de marquage d'un microbe par des molécules qui sont reconnues par des récepteurs des phagocytes est dénommé opsonisation. L'opsonisation est probablement la fonction la plus importante du complément dans la défense contre les microbes.

■ **Lyse cellulaire.** Le complexe d'attaque membranaire peut induire une lyse osmotique des cellules, notamment des microbes. Cependant, cette activité lytique n'est efficace que sur les microbes qui ont des parois fines.

■ **Inflammation.** Les petits fragments peptidiques des protéines C3a et C5a, produits par protéolyse de C3 et C5, sont chimiotactiques pour les neutrophiles, stimulent la libération de médiateurs inflammatoires par différents leucocytes et stimulent le mouvement des leucocytes et des protéines plasmatiques à travers les endothéliums dans les tissus. De cette manière, les fragments du complément induisent des réactions inflammatoires qui contribuent à l'élimination des microbes.

Outre ses fonctions effectrices antimicrobiennes, le système du complément stimule les réponses des cellules B et la production d'anticorps. Lorsqu'un microbe active C3 par la voie alternative, le produit de dégradation, C3d, est reconnu par le récepteur CR2 (*complement receptor type 2*) des lymphocytes B. Les signaux transmis par ce récepteur stimulent les réponses des lymphocytes B contre le microbe. Ce processus constitue un exemple de réponse immunitaire innée dirigée contre un microbe (activation du complément) amplifiant une réponse immunitaire adaptative contre le même microbe (activation des lymphocytes B et production d'anticorps).



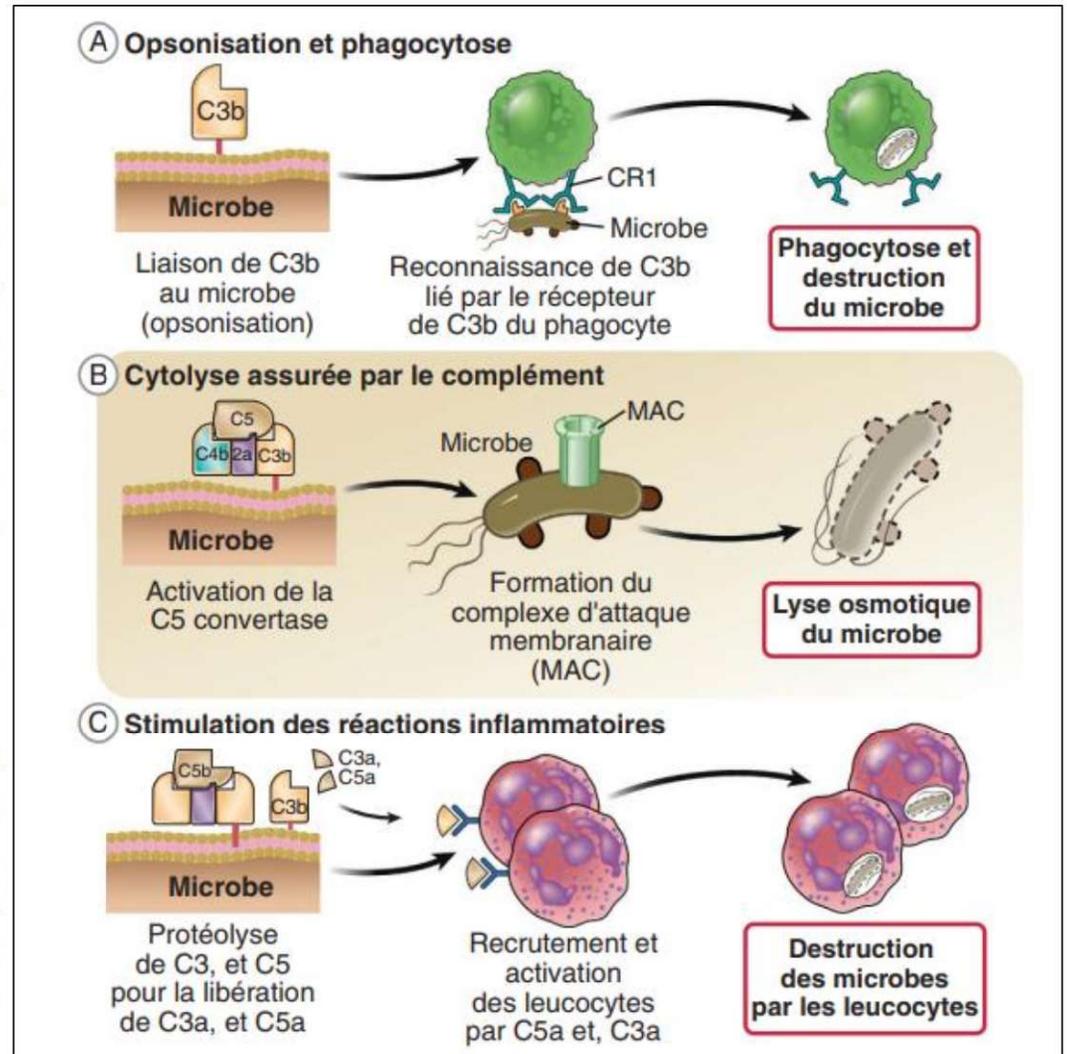
Rôle des signaux immunitaires innés dans l'activation des lymphocytes B. Les signaux générés durant les réactions immunitaires innées aux microbes et à certains antigènes coopèrent avec la reconnaissance de l'antigène par les récepteurs pour lancer les réponses des lymphocytes B. **A.** L'activation du complément par les microbes conduit à la liaison d'un produit de protéolyse du complément, C3d, aux microbes. Le lymphocyte B reconnaît simultanément un antigène microbien (par le récepteur Ig) et se lie à C3d par le CR2 (récepteur du complément de type 2). CR2 est attaché à un complexe de protéines (CD19, CD81) qui transmet des signaux d'activation dans le lymphocyte B. **B.** Des molécules dérivées des microbes (motifs moléculaires associés aux pathogènes ou PAMP, peuvent activer les récepteurs de type Toll (TLR) des cellules B, alors que les antigènes microbiens sont simultanément reconnus par le récepteur d'antigène. BCR : *B cell receptor* ou récepteur des cellules B.

Fonctions du complément.

A. C3b opsonise les microbes puis est reconnu par le récepteur du complément de type 1 (CR1) des phagocytes, entraînant l'ingestion et la destruction intracellulaire des microbes opsonisés. C3b est donc une opsonine. CR1 reconnaît également C4b, qui peut exercer la même fonction. D'autres produits du complément, comme la forme inactivée de C3b (iC3b), se lient également aux microbes et sont reconnus par d'autres récepteurs situés sur les phagocytes (par exemple, le récepteur du complément de type 3, un membre de la famille des intégrines).

B. Le complexe d'attaque membranaire forme des pores dans les membranes cellulaires et induit une lyse osmotique des cellules.

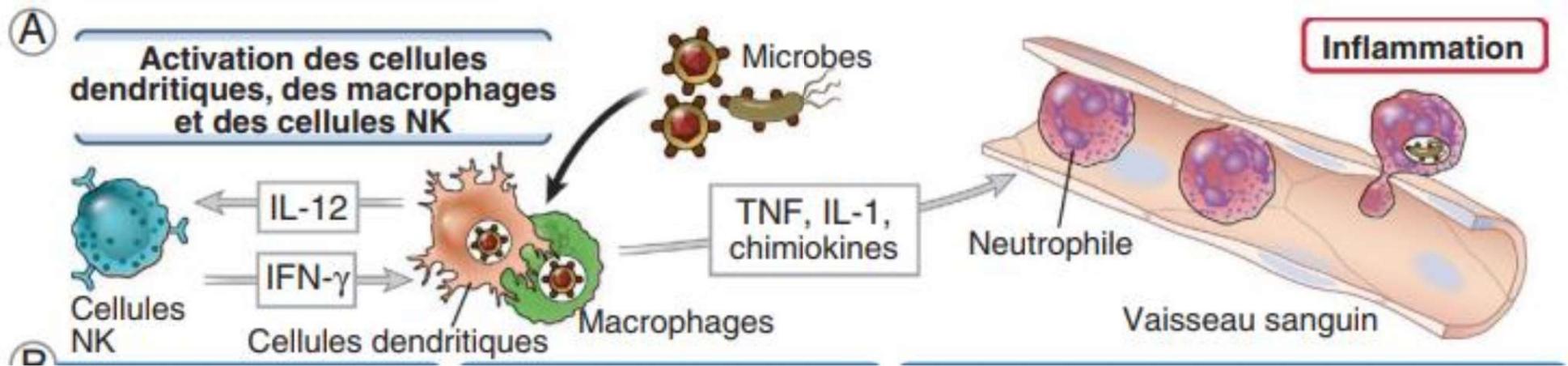
C. De petits peptides, libérés au cours de l'activation du complément, se lient à des récepteurs sur les neutrophiles et d'autres leucocytes et stimulent les réactions inflammatoires. Les peptides qui assurent cette fonction sont surtout C5a et C3a (libérés par protéolyse respectivement de C5 et de C3).



Cytokines de l'immunité innée

En réponse aux microbes, les cellules dendritiques, les macrophages et d'autres cellules sécrètent des cytokines qui servent de médiateurs dans de nombreuses réactions cellulaires de l'immunité innée.

Les cytokines sont des protéines solubles qui servent de médiateurs dans les réactions immunitaires et inflammatoires ; elles sont responsables des communications entre leucocytes et entre les leucocytes et d'autres cellules. La plupart des cytokines définies sur le plan moléculaire sont appelées, par convention, « interleukines » avec un chiffre, par exemple interleukine-1, mais plusieurs, pour des raisons historiques liées aux circonstances de leur découverte, ont d'autres noms, par exemple le TNF ou facteur de nécrose tumorale. Dans l'immunité innée, les principales sources de cytokines sont les cellules dendritiques, les macrophages et les mastocytes qui sont activés par la reconnaissance de microbes, bien que les cellules épithéliales et d'autres types cellulaires puissent aussi sécréter des cytokines. La reconnaissance de composants de la paroi bactérienne, comme le LPS et des peptidoglycanes par les TLR et la reconnaissance des acides nucléiques microbiens par les TLR, les RLR et les CDS sont de puissants stimulus pour la sécrétion de cytokines par les macrophages, les cellules dendritiques et de nombreuses cellules tissulaires.



Les cellules dendritiques et les macrophages au contact de microbes produisent des cytokines qui déclenchent l'inflammation (recrutement des leucocytes) et stimulent la production, par les cellules NK, d'une cytokine activatrice des macrophages, l'interféron- γ (IFN- γ).

Cytokines de l'immunité innée:

Cytokine	Source(s) cellulaire(s) principale(s)	Cibles cellulaires principales et effets biologiques
Facteur de nécrose tumorale (TNF)	Macrophages, lymphocytes T, mastocytes	Cellules endothéliales : activation (inflammation, coagulation) Neutrophiles : activation Hypothalamus : fièvre Foie : synthèse de protéines de phase aiguë Muscles, tissu adipeux : catabolisme (cachexie) Nombreux types cellulaires : apoptose
Interleukine-1 (IL-1)	Macrophages, cellules endothéliales, certaines cellules épithéliales, mastocytes	Cellules endothéliales : activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus : fièvre Foie : synthèse de protéines de phase aiguë Cellules T : différenciation des Th17
Chimiokines	Macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, lymphocytes T, fibroblastes, plaquettes	Leucocytes : augmentation de l'affinité des intégrines, chimiotactisme, activation
Interleukine-12 (IL-12)	Cellules dendritiques, macrophages	Cellules NK et lymphocytes T : synthèse d'IFN- γ , augmentation de l'activité cytotoxique Lymphocytes T : différenciation en lymphocytes Th1
Interféron- γ (IFN- γ)	Cellules NK, lymphocytes T	Activation des macrophages Stimulation de certaines réponses à anticorps
Interféron de type I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : cellules dendritiques, macrophages IFN- β : fibroblastes, cellules épithéliales	Toutes les cellules : état antiviral, augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I Cellules NK : activation
Interleukine-10 (IL-10)	Macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T	Macrophages, cellules dendritiques : inhibition de la production de cytokines et de chimiokines réduction de l'expression des costimulateurs et des molécules du CMH de classe II
Interleukine-6 (IL-6)	Macrophages, cellules endothéliales, lymphocytes T	Foie : synthèse des protéines de phase aiguë Lymphocytes B : prolifération des cellules productrices d'anticorps
Interleukine-15 (IL-15)	Macrophages, autres cellules	Cellules NK : prolifération Lymphocytes T : prolifération
Interleukine-18 (IL-18)	Macrophages	Cellules NK et lymphocytes T : synthèse d'IFN- γ
TGF- β	Nombreux types cellulaires	Inhibition de l'inflammation Cellules T : différenciation des Th17 Cellules T régulatrices

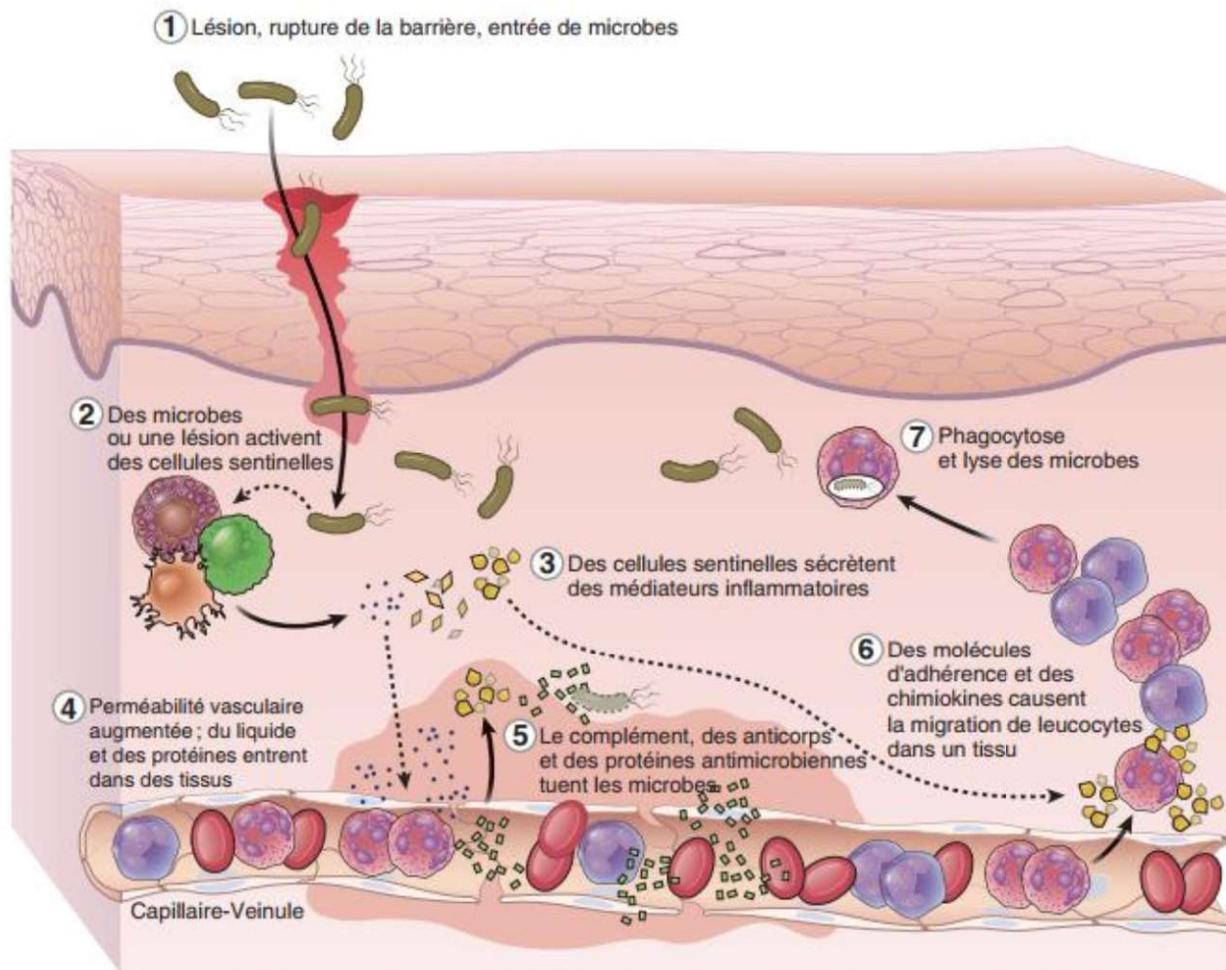
Réactions de l'immunité innée

Le système immunitaire inné élimine les microbes principalement par l'induction d'une réaction inflammatoire aiguë et par les mécanismes de défense antivirale. Différents microbes peuvent provoquer des réactions immunitaires innées distinctes, chacune étant plus efficace pour éliminer un type particulier de microbe. Les principales réactions immunitaires innées à différents microbes sont les suivantes :

- les bactéries extracellulaires et les champignons sont combattus principalement par la réponse inflammatoire aiguë, dans laquelle les neutrophiles et les monocytes sont recrutés dans le foyer infectieux, et par le système du complément ;
- les bactéries intracellulaires, qui peuvent survivre dans les phagocytes, sont éliminées par ces cellules qui sont activées par des récepteurs de type Toll et d'autres détecteurs de motifs microbiens et par des cytokines ;
- la défense antivirale est assurée par les interférons de type I et les cellules NK.

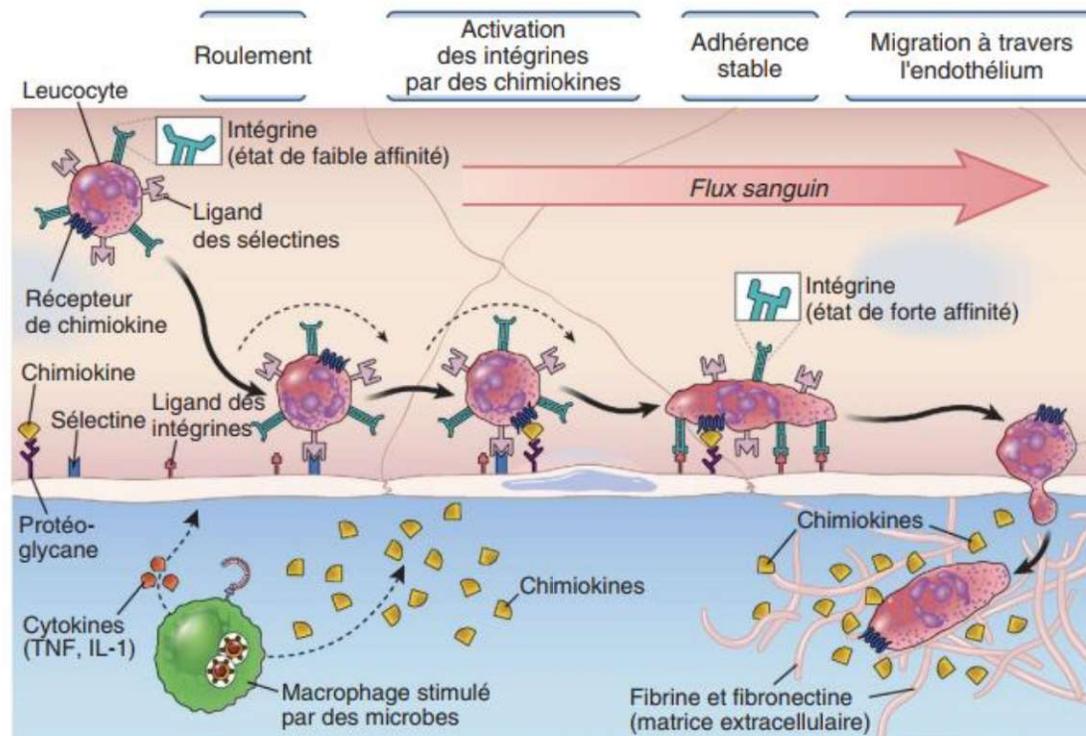
Inflammation

L'inflammation est une réaction tissulaire qui fournit rapidement des médiateurs de défense, à savoir des cellules et des protéines circulantes, aux endroits où elles sont nécessaires, c'est-à-dire les foyers infectieux et les lésions. Le processus de l'inflammation commence par le recrutement de cellules et la fuite de protéines plasmatiques à travers la paroi des vaisseaux sanguins et l'activation de ces cellules et protéines dans les tissus extravasculaires. La libération initiale d'histamine, de TNF, de prostaglandines et d'autres médiateurs par les mastocytes et les macrophages amplifie la circulation sanguine locale et l'exsudation de protéines plasmatiques. Cela contribue aux traits caractéristiques de l'inflammation : rougeur, chaleur et gonflement. Il s'ensuit souvent une accumulation locale dans le tissu de phagocytes, principalement des neutrophiles et des macrophages dérivés des monocytes du sang, en réponse à des cytokines, comme décrit ci-dessous. Des phagocytes activés ingèrent les microbes et les débris de cellules nécrotiques et détruisent ces substances potentiellement nocives.



Réponse inflammatoire aiguë.

Les cytokines et autres médiateurs sont produits par les macrophages, les cellules dendritiques, les mastocytes et d'autres cellules dans des tissus en réponse aux produits microbiens et aux cellules endommagées. Certains de ces médiateurs (par exemple, histamine, prostaglandines) augmentent la perméabilité des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne l'entrée de protéines plasmatiques (par exemple, protéines du complément) dans les tissus, tandis que d'autres (IL-1, TNF) augmentent l'expression de molécules d'adhérence par les endothéliums et de chimiokines qui favorisent le passage des leucocytes du sang dans les tissus, où les leucocytes détruisent les microbes, éliminent les cellules endommagées et amplifient l'inflammation et les processus de réparation.



Séquence des événements au cours de la migration des leucocytes sanguins dans les foyers infectieux. Dans les foyers infectieux, les macrophages qui ont rencontré des microbes produisent des cytokines comme le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-1 (IL-1) qui agissent sur les cellules endothéliales des veinules environnantes. Elles leur font produire des sélectines et des ligands des intégrines tout en induisant la sécrétion des chimiokines. Les sélectines, en se liant faiblement aux neutrophiles sanguins, les font rouler sur l'endothélium. Les intégrines des neutrophiles permettent ensuite à ces cellules d'adhérer plus fortement. Quant aux chimiokines, elles activent les neutrophiles et induisent leur migration à travers l'endothélium vers le site de l'infection. Les monocytes sanguins et les lymphocytes T activés utilisent les mêmes mécanismes pour migrer dans les foyers infectieux.

Mécanismes d'échappement à l'immunité	Micro-organisme (exemple)	Mécanisme
Résistance à la phagocytose	Pneumocoques	Un polysaccharide capsulaire inhibe la phagocytose
Résistance aux dérivés réactifs de l'oxygène dans les phagocytes	Staphylocoques	Production d'une catalase, qui détruit les dérivés réactifs de l'oxygène
Résistance à l'activation du complément (voie alternative)	<i>Neisseria meningitidis</i>	L'expression de l'acide sialique inhibe les C3 et C5 convertases
	Streptocoques	La protéine M bloque la liaison de C3 au micro-organisme et la liaison de C3b aux récepteurs du complément
Résistance aux antibiotiques peptidiques antimicrobiens	<i>Pseudomonas</i>	Synthèse d'un LPS modifié qui résiste à l'action des peptides antibactériens

Échappement des microbes à l'immunité innée. Exemples de mécanismes utilisés par des microbes pour échapper ou résister à l'immunité innée. LPS : lipopolysaccharide.

Immunité adaptative

```
graph TD; A[Immunité adaptative] --> B(A médiation cellulaire); A --> C(A médiation humorale); B --> D[LT]; C --> E[LB];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a rectangular box labeled 'Immunité adaptative'. Two arrows point downwards from this box to two rounded rectangular boxes: 'A médiation cellulaire' on the left and 'A médiation humorale' on the right. From 'A médiation cellulaire', an arrow points down to a rectangular box labeled 'LT'. From 'A médiation humorale', an arrow points down to a rectangular box labeled 'LB'. The entire diagram is set against a white background with a dark orange horizontal bar at the bottom.

A médiation cellulaire

LT

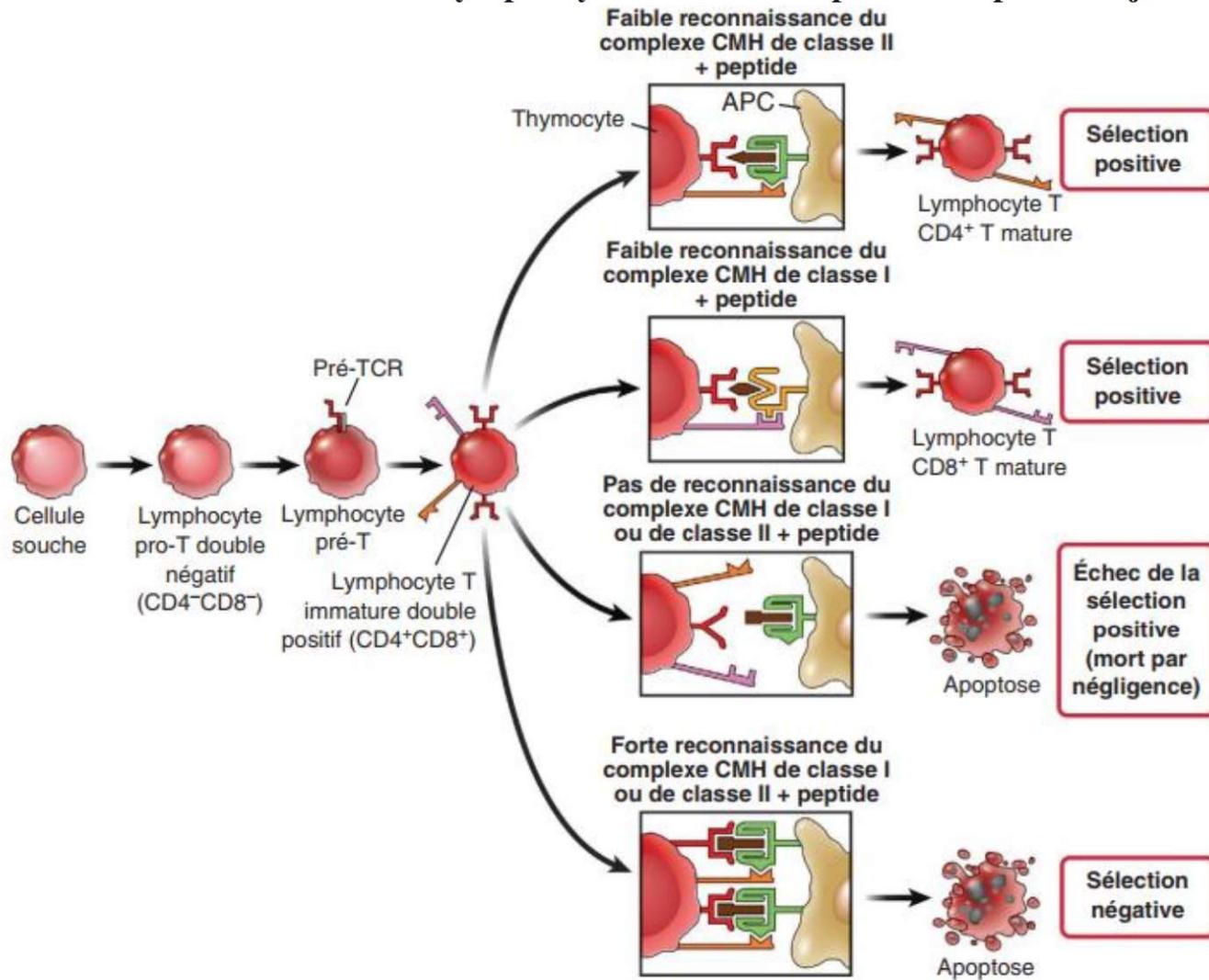
A médiation humorale

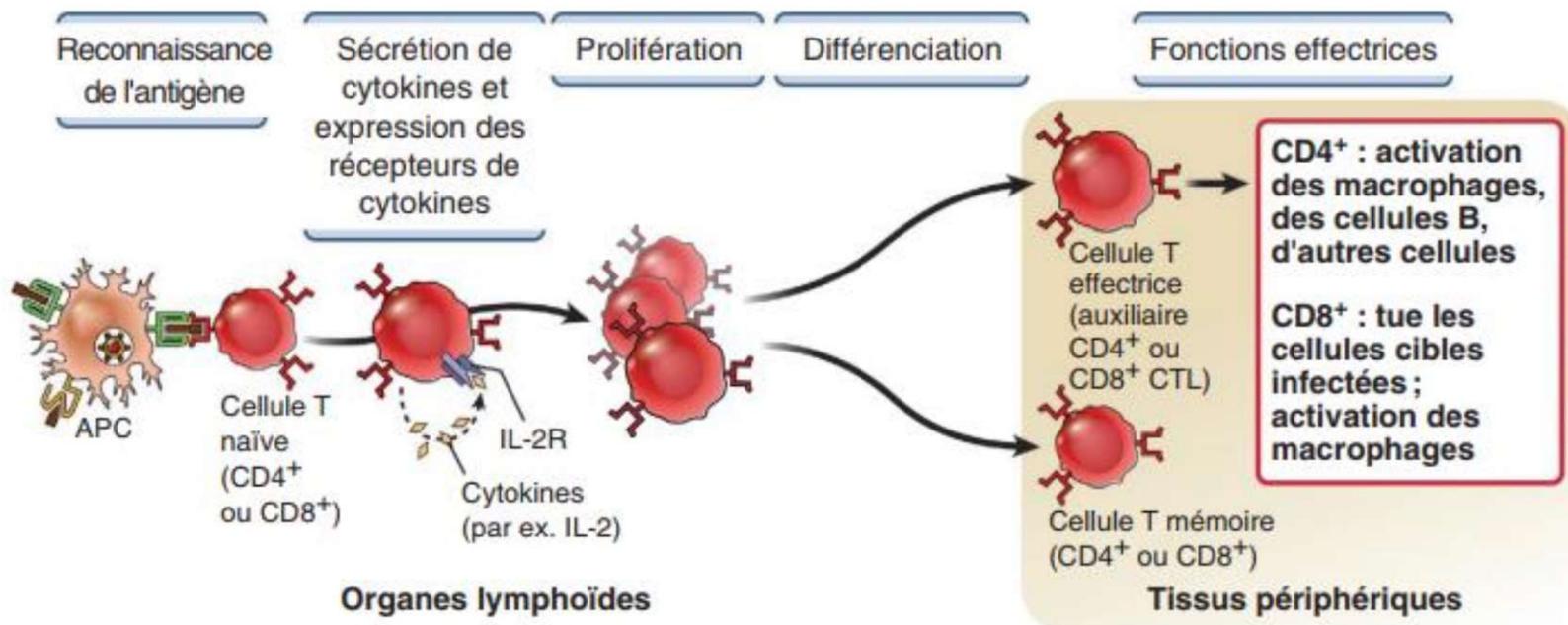
LB

Immunité cellulaire

Les lymphocytes T naïfs reconnaissent les antigènes peptidiques associés au CMH à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (APC). Les lymphocytes T répondent en produisant l'interleukine-2 (IL-2), et en exprimant des récepteurs pour l'IL-2, ce qui conduit à une voie autocrine de prolifération cellulaire. Le résultat de ce phénomène est une expansion du clone de lymphocytes T spécifiques de l'antigène. Certaines des cellules filles se différencient en cellules effectrices, qui assurent différentes fonctions dans l'immunité cellulaire, et en cellules mémoire, qui survivent pendant de longues périodes.

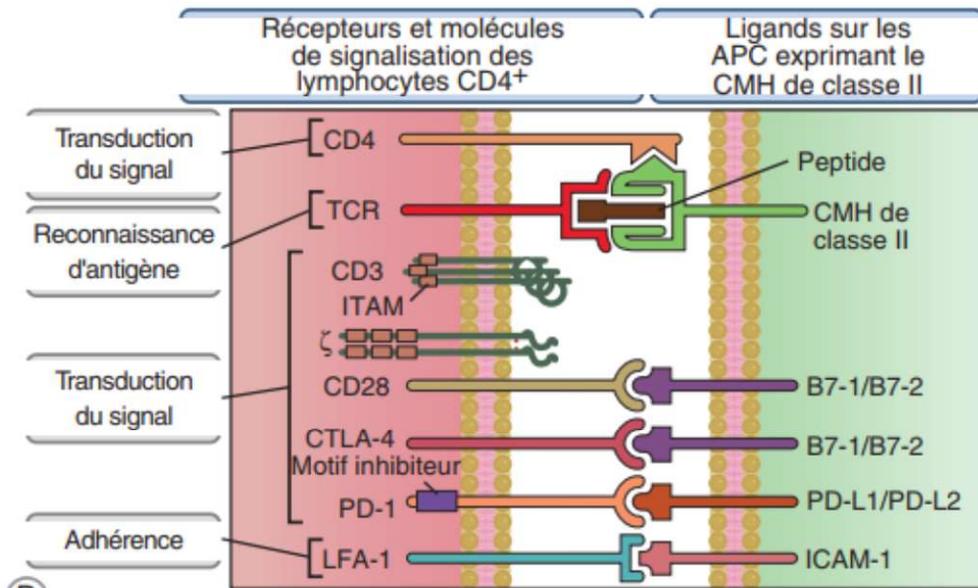
Étapes de maturation et de sélection des lymphocytes T restreints par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)



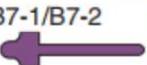
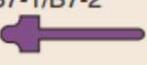
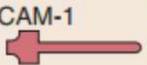


L'initiation des réponses par les lymphocytes T nécessite que de multiples récepteurs sur les lymphocytes T reconnaissent leurs ligands spécifiques sur les APC:

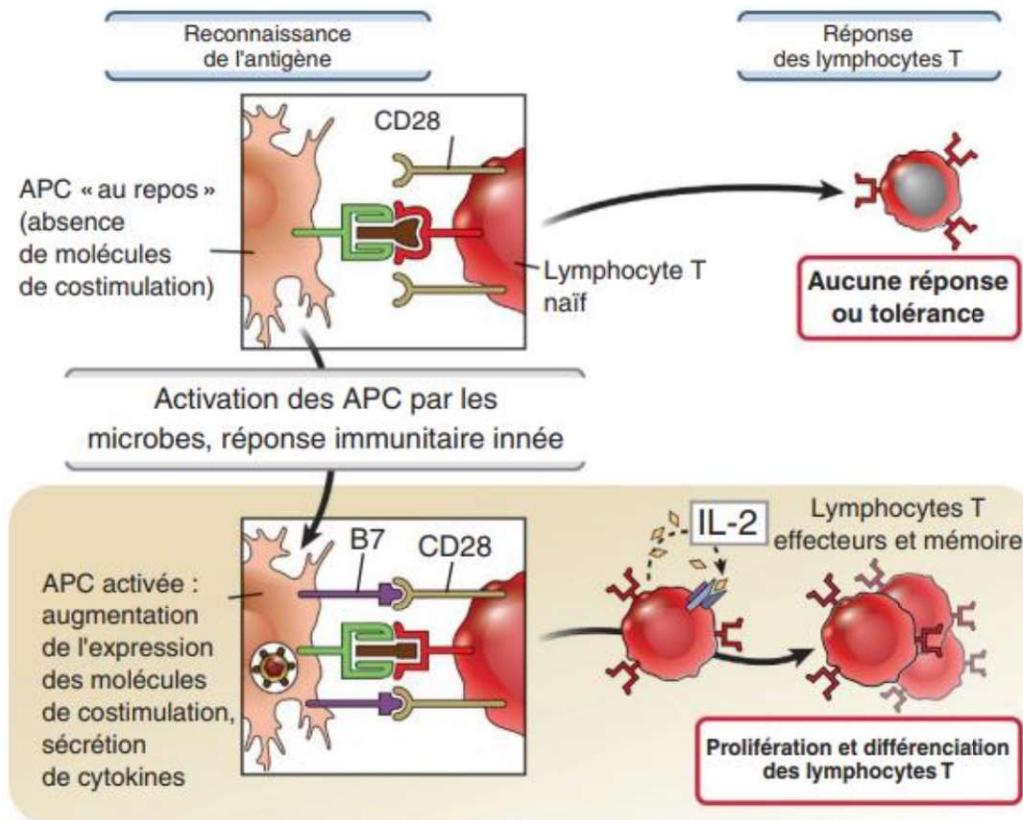
- Le TCR (*T-cell receptor*) reconnaît les antigènes peptidiques associés aux molécules du CMH.
- Les corécepteurs CD4 ou CD8 sur les cellules T se lient aux molécules du CMH sur les APC et contribuent avec le complexe du TCR à la signalisation activatrice.
- Les **molécules d'adhérence** renforcent la liaison des lymphocytes T aux APC. exp: LFA-1
- Des **molécules de costimulation** exprimées sur les APC après la rencontre avec les microbes se lient aux récepteurs de costimulation sur les cellules T naïves, favorisant ainsi les réponses aux pathogènes. exp: B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)
- Des cytokines amplifient la réponse des cellules T et la dirigent dans diverses voies de différenciation.



5)

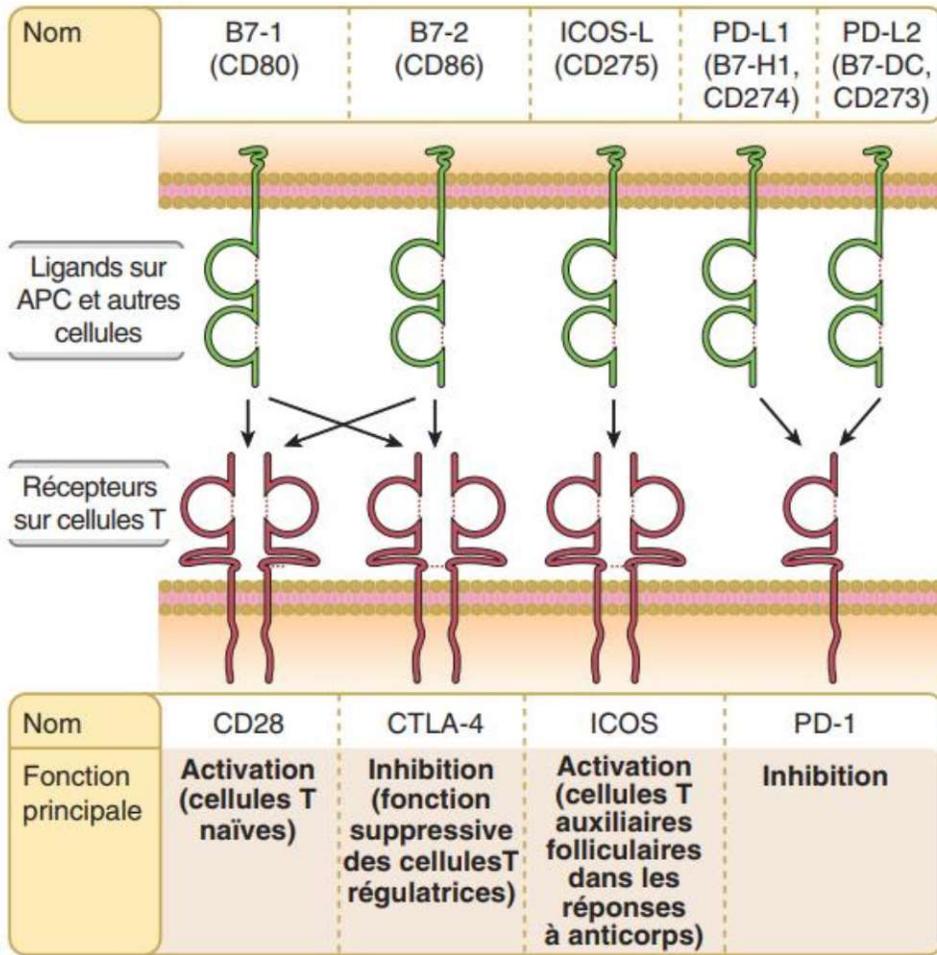
Molécules de surface des lymphocytes T	Fonction	Ligand	
		Nom	Exprimé sur
TCR 	Reconnaissance de l'antigène	Peptide-CMH 	Toutes les cellules T
CD3 	Transduction du signal par le complexe TCR	Aucun	
	Transduction du signal par le complexe TCR	Aucun	
CD4 	Transduction du signal	CMH de classe II 	Cellules présentatrices d'antigène
CD8 	Transduction du signal	CMH de classe I 	Toutes les cellules nucléées
CD28 	Transduction du signal (costimulation)	B7-1/B7-2 	Cellules présentatrices d'antigène
CTLA-4 	Inhibition	B7-1/B7-2 	Cellules présentatrices d'antigène
PD-1 	Inhibition	PD-L1/PD-L2 	Cellules présentatrices d'antigène, tissulaires, tumorales
LFA-1 	Adhérence, transduction du signal	ICAM-1 	Cellules présentatrices d'antigène, endothélium

Rôle de la costimulation dans l'activation des lymphocytes T



Les APC au repos, qui n'ont pas été exposées aux microbes, peuvent présenter des antigènes peptidiques, mais elles n'expriment pas de molécules de costimulation et sont incapables d'activer des lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T naïfs qui ont reconnu un antigène sans costimulation peuvent ne plus répondre (tolérance) à une exposition ultérieure à l'antigène. Les microbes et les cytokines produites au cours des réponses immunitaires innées dirigées contre les microbes induisent l'expression de molécules de costimulation, par exemple les molécules B7, sur les APC. Les molécules de costimulation B7 sont reconnues par les récepteurs CD28 se trouvant sur les lymphocytes T naïfs, fournissant le «signal 2», ce qui, conjointement à la reconnaissance de l'antigène («signal 1»), déclenche les réponses des lymphocytes T.

Protéines des familles B7 et CD28.



Des ligands homologues à B7 sur des APC se lient à des récepteurs homologues à CD28 sur les cellules T. Différentes paires ligand-récepteur servent des rôles distincts dans les réponses immunitaires. CD28 et ICOS sont des récepteurs stimulants sur les cellules T, et CTLA-4 et PD-1 sont des récepteurs inhibiteurs.

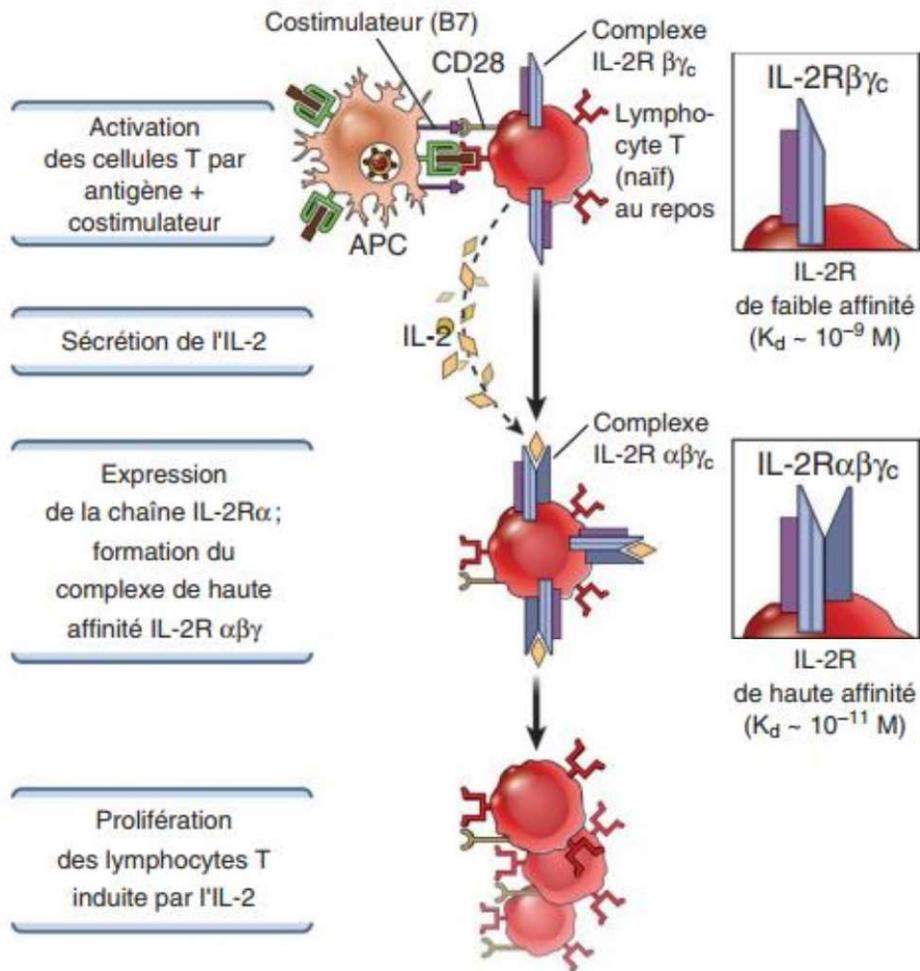
Sécrétion de cytokines et expression des récepteurs de cytokines

En réponse à l'antigène et aux costimulateurs, les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD4+, sécrètent rapidement la cytokine IL-2. Dans les réponses de l'immunité innée, les cytokines sont produits principalement par les cellules dendritiques et les macrophages. Dans l'immunité adaptative, les cytokines sont sécrétées par les lymphocytes T, surtout les CD4+.

L'IL-2 est produite 1 à 2 heures après l'activation des lymphocytes T CD4+. L'activation augmente aussi de manière transitoire l'expression du récepteur de l'IL-2 de haute affinité, augmentant ainsi rapidement la capacité des cellules T de lier l'IL-2 et d'y répondre. Le récepteur de l'IL-2 comporte trois chaînes. Les lymphocytes T naïfs expriment deux chaînes de signalisation, β et γ , qui constituent le récepteur de faible affinité pour l'IL-2, mais ces cellules n'expriment pas la chaîne α (CD25) qui permet au récepteur de lier l'IL-2 avec une haute affinité. Quelques heures après l'activation par les antigènes et les molécules de costimulation, les lymphocytes T produisent la chaîne α du récepteur, après quoi le récepteur pour l'IL-2, désormais complet, est en mesure de lier fortement l'IL-2. Ainsi, l'IL-2 produite par un lymphocyte T stimulé par un antigène se lie de préférence au même lymphocyte T et agit sur celui-ci, un exemple de l'action autocrine des cytokines.

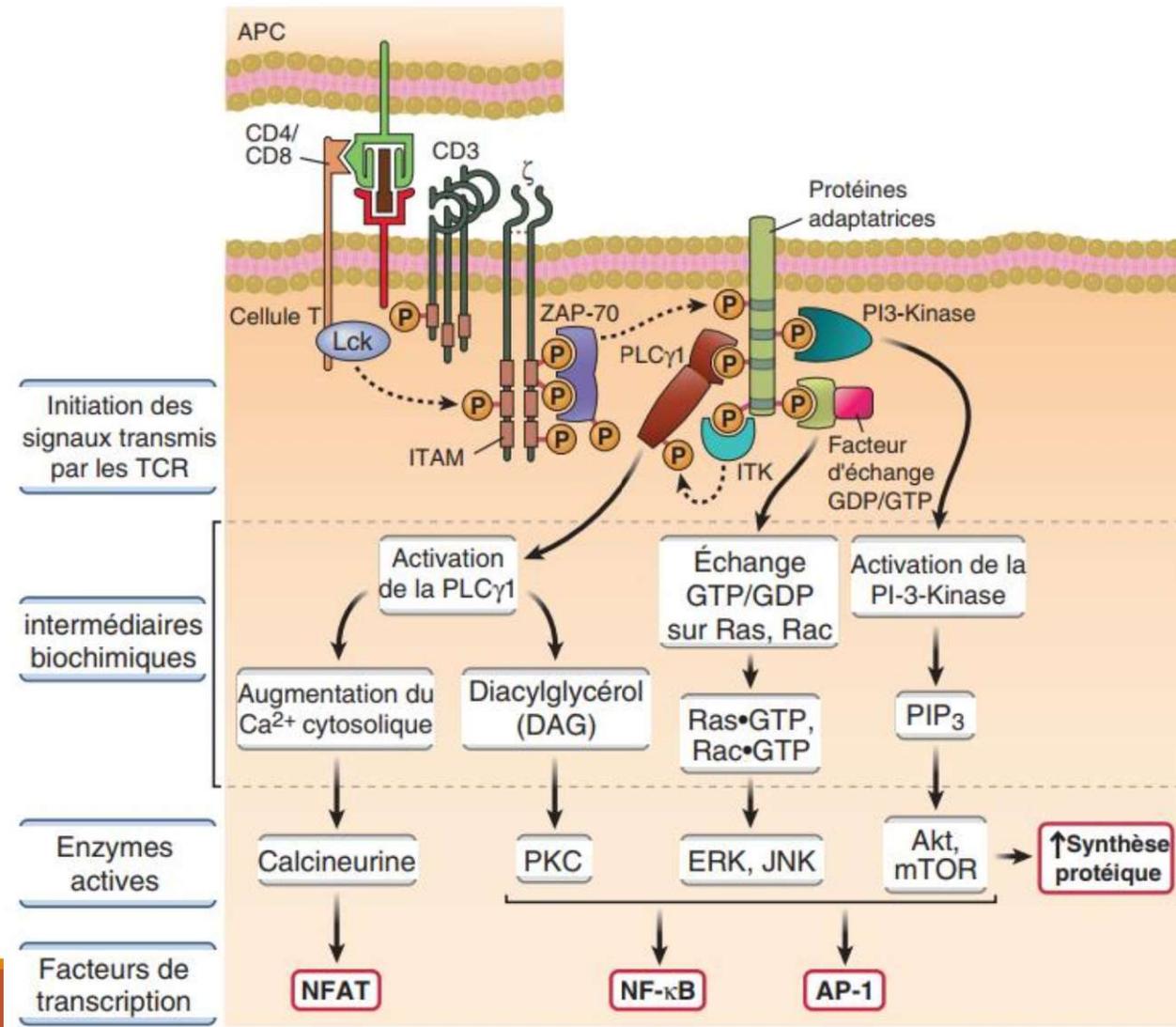
Les principales fonctions de l'IL-2 sont de stimuler la survie et la prolifération des lymphocytes T, avec en conséquence une augmentation du nombre de cellules T spécifiques de l'antigène ; pour cette raison, l'IL-2 portait à l'origine le nom de facteur de croissance des lymphocytes T. Un récepteur de haute affinité de l'IL-2 est exprimé de manière constitutive dans les cellules T régulatrices, rendant ces cellules très sensibles à l'IL-2. En fait, l'IL-2 est aussi indispensable pour soutenir les cellules T régulatrices et assurer ainsi le contrôle des réponses immunitaires.

Rôle de l'interleukine-2 et des récepteurs de l'IL-2 dans la prolifération des lymphocytes T



Les lymphocytes T naïfs expriment le complexe du récepteur pour l'IL-2 de faible affinité (IL-2R), constitué des chaînes β et γ (« γ c» fait référence à la chaîne « γ commune» dans la mesure où il s'agit d'un composant des récepteurs de plusieurs autres cytokines). Lors de l'activation par la reconnaissance de l'antigène et par la costimulation, les lymphocytes produisent l'IL-2 et expriment la chaîne α de l'IL-2R (CD25), qui s'associe aux chaînes β et γ pour former le récepteur de l'IL-2 de haute affinité. La liaison de l'IL-2 à son récepteur déclenche la prolifération des lymphocytes T qui ont reconnu l'antigène.

Voies biochimiques de l'activation des lymphocytes T

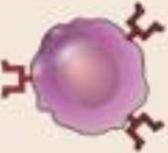
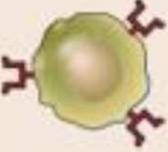
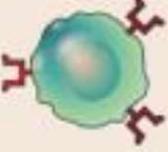
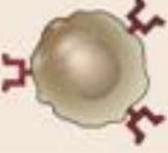


Les voies biochimiques qui relient la reconnaissance de l'antigène aux réponses des lymphocytes T consistent en l'activation d'enzymes comme des kinases, le recrutement de protéines adaptatrices et la production ou l'activation de facteurs de transcription fonctionnels. Les queues cytoplasmiques des corécepteurs CD4 ou CD8 ont une tyrosine kinase, appelée Lck constitutivement attachée. Plusieurs protéines de signalisation transmembranaires sont associées au TCR, notamment les chaînes CD3 et ζ . Les chaînes CD3 et ζ contiennent des motifs qui comportent chacun deux résidus tyrosine, dénommés **ITAM** (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*). Ceux-ci jouent un rôle essentiel dans la signalisation. La tyrosine kinase Lck, qui est transportée près du complexe TCR par les molécules CD4 et CD8, phosphoryle les résidus tyrosine contenus dans les ITAM des protéines ζ et CD3, et c'est l'événement qui déclenche la transduction du signal dans les cellules T. L'importance des corécepteurs tient à leur liaison aux molécules du CMH ; ils rapprochent la kinase de ses substrats essentiels dans le complexe du TCR. Les ITAM phosphorylés de la chaîne ζ deviennent des sites d'arrimage pour une tyrosine kinase dénommée ZAP-70 (*zeta-associated protein of 70 kDa*), qui est également phosphorylée par Lck et par conséquent rendue enzymatiquement active. La ZAP-70 activée phosphoryle ensuite diverses protéines adaptatrices et enzymes, qui se rassemblent à proximité du complexe du TCR et assurent d'autres événements de signalisation.

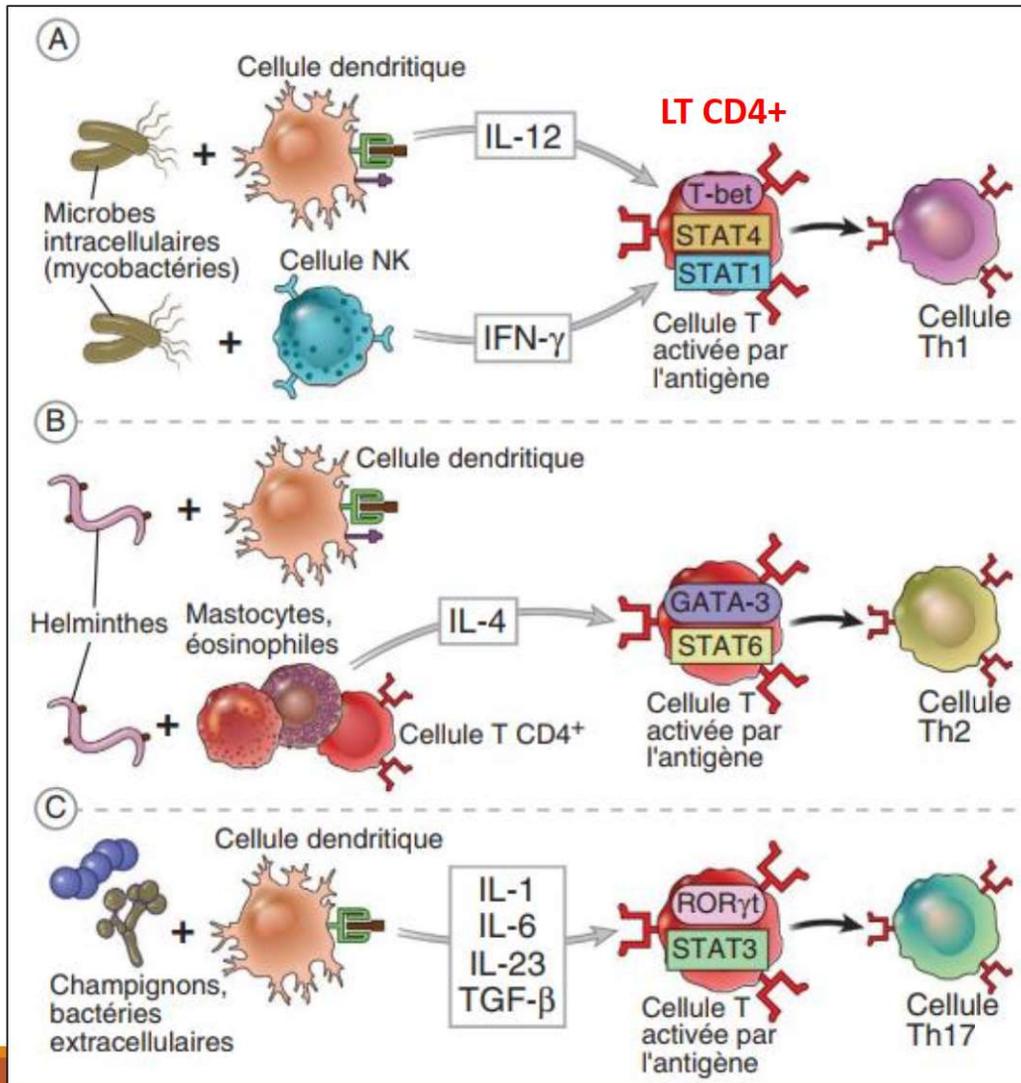
Les différents facteurs de transcription qui sont induits ou activés dans les cellules T, notamment NFAT, AP-1 et NF- κ B, stimulent la transcription et la production consécutive de cytokines, de récepteurs de cytokines, d'inducteurs du cycle cellulaire et de molécules effectrices comme CD40L. Tous ces signaux sont déclenchés par la reconnaissance de l'antigène, la liaison du TCR et des corécepteurs à l'antigène (complexes peptide-CMH) étant nécessaire pour regrouper des enzymes essentielles et leurs substrats dans les cellules T.

Les lymphocytes Th

Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ peuvent se différencier en trois sous-populations de cellules effectrices qui produisent des types distincts de cytokines qui interviennent pour défendre contre différents types d'infections microbiennes dans des tissus, et une quatrième sous-population qui active des cellules B dans les organes lymphoïdes secondaires. Les sous-populations qui furent d'abord définies sont appelées lymphocytes Th1 et Th2 (pour lymphocytes T auxiliaires de type 1 et lymphocytes T auxiliaires de type 2) ; une troisième population identifiée plus tard est appelée Th17 en raison de la cytokine principale qu'elle produit, l'IL-17. Ces diverses sous-populations sont également impliquées dans des maladies inflammatoires variées

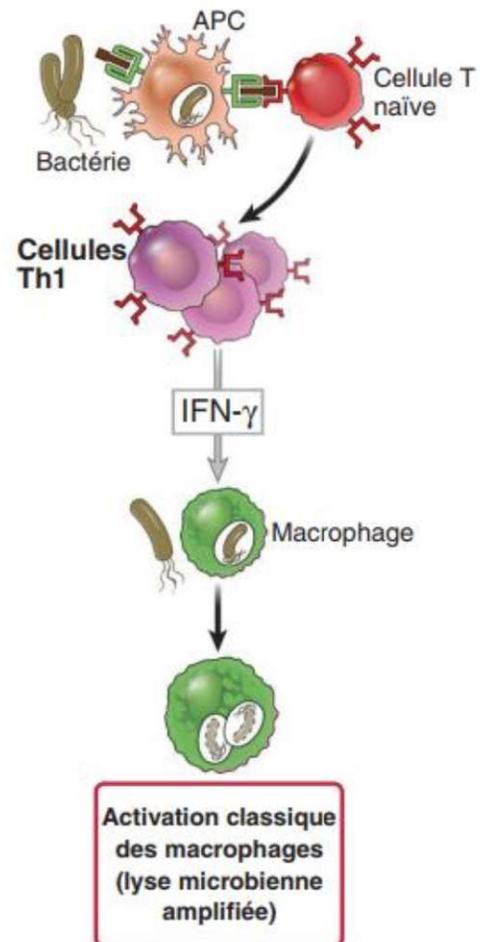
Cellules T effectrices	Cytokines impliquées	Principales cellules cibles	Principales réactions immunitaires	Défense de l'hôte
Th1 	IFN-γ	Macrophages 	Activation des macrophages	Pathogènes intracellulaires
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Éosinophiles 	Activation des éosinophiles et des mastocytes ; activation alternative des macrophages	Helminthes
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrophiles 	Recrutement et activation des neutrophiles	Bactéries et champignons extracellulaires
Tfh 	IL-21 (et IFN-γ ou IL-4)	Cellules B 	Production d'anticorps	Pathogènes extracellulaires

Actions biologiques de certaines cytokines des lymphocytes T		
Cytokine	Action principale	Source(s) cellulaire(s)
IL-2	Prolifération des cellules T; survie des cellules T régulatrices	Cellules T activées
Interféron- γ (IFN- γ)	Activation des macrophages	Cellules T CD4 ⁺ et CD8 ⁺ ; cellules NK
IL-4	Commutation des cellules B vers les IgE	Lymphocytes T CD4 ⁺ , mastocytes
IL-5	Activation des éosinophiles	Cellules T CD4 ⁺ , mastocytes, cellules lymphoïdes innées
IL-13	Commutation des cellules B vers l'IgE; activation alternative des macrophages	Cellules Th2 CD4 ⁺ , mastocytes, cellules lymphoïdes innées
IL-17	Stimulation d'inflammation aiguë	Cellules Th17 CD4 ⁺ , autres cellules
IL-21	Activation des cellules B; différenciation des Tfh	Cellules Tfh CD4 ⁺
IL-22	Maintenance de la fonction des barrières épithéliales	Cellules Th17 CD4 ⁺ , cellules NK, cellules lymphoïdes innées
TGF- β	Inhibition de l'activation des cellules T; différenciation des cellules T régulatrices	Cellules T CD4 ⁺ ; nombreux autres types cellulaires

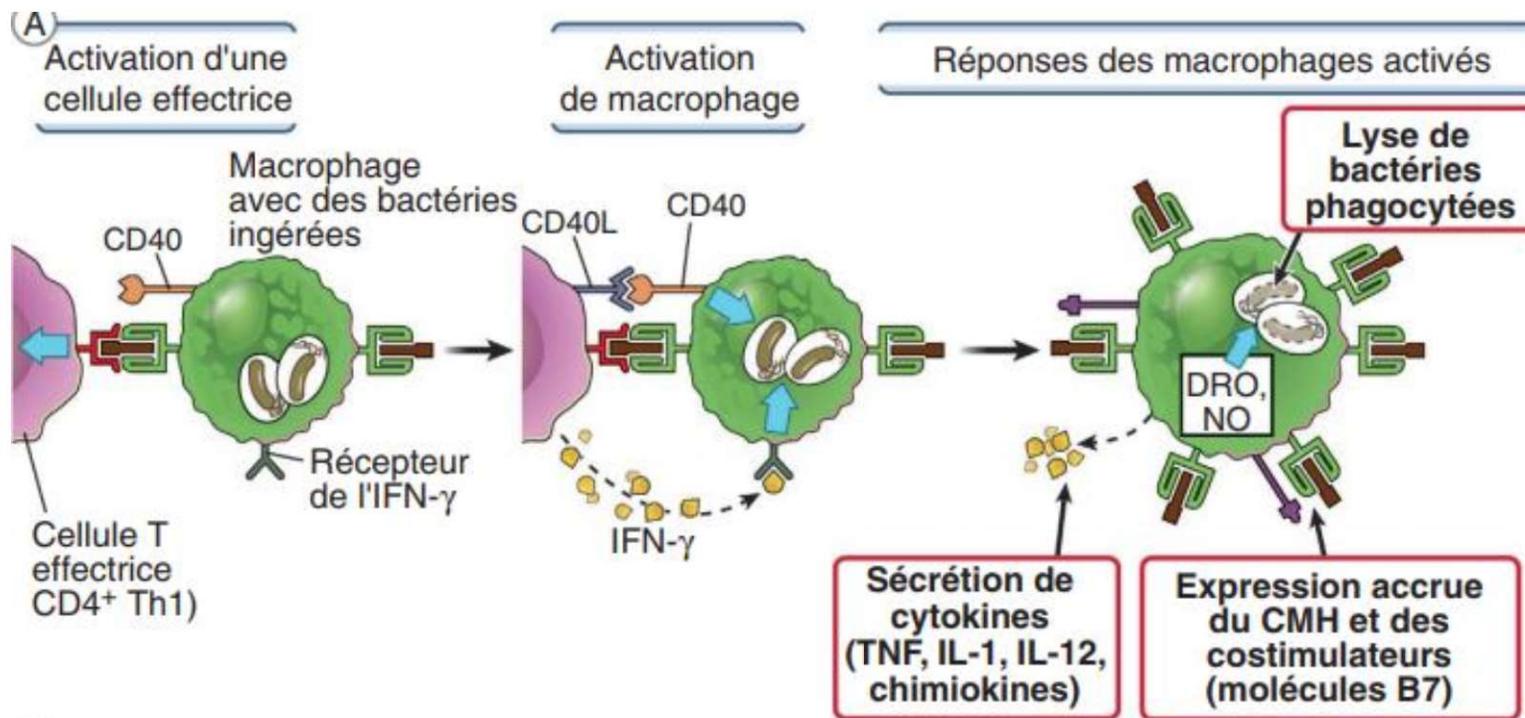


Développement de cellules effectrices Th1, Th2 et Th17.

Les cellules dendritiques et d'autres cellules immunitaires qui répondent à différents types de microbes sécrètent des cytokines qui induisent le développement de cellules T CD4+ activées en sous-populations Th1 (A), Th2 (B) et Th17 (C).



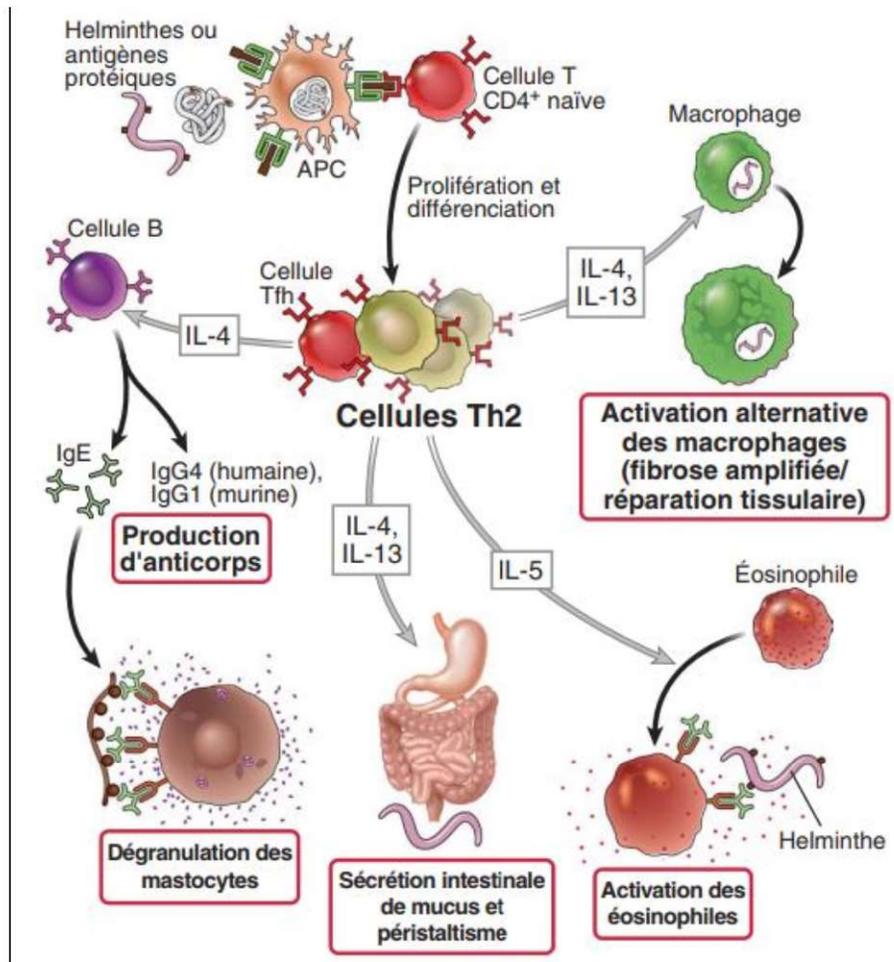
Fonctions des cellules Th1. Les lymphocytes Th1 produisent une cytokine, l'interféron- γ (IFN- γ), qui active les macrophages afin qu'ils détruisent les microbes phagocytés



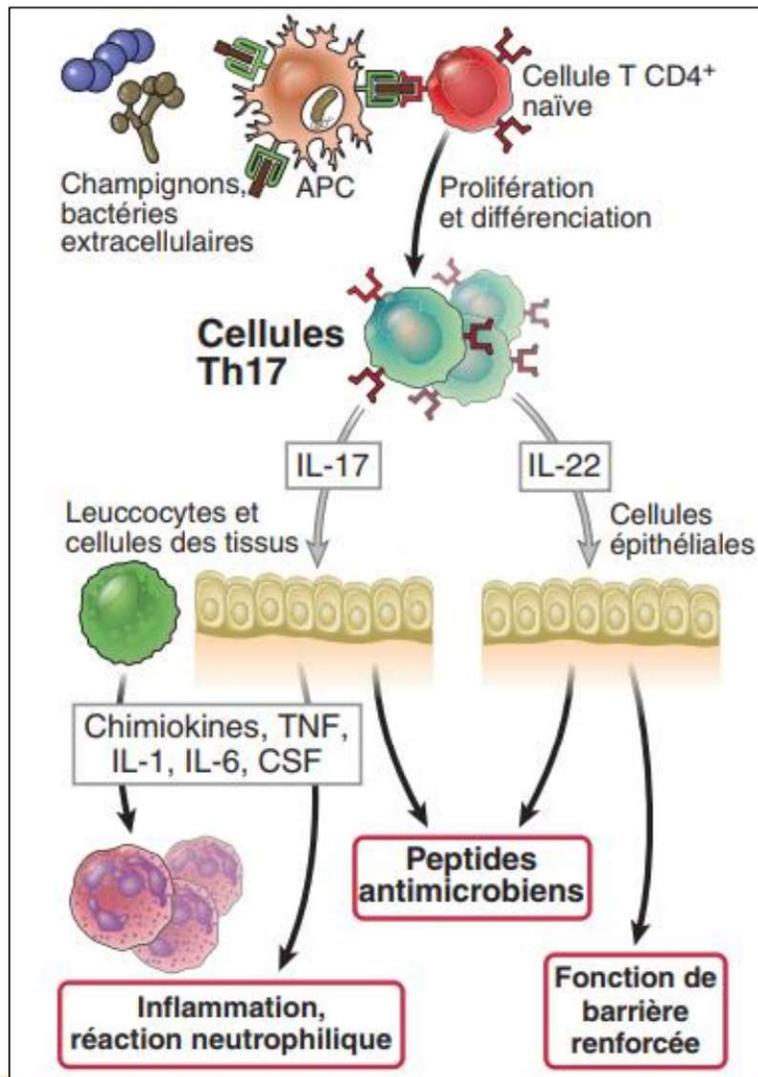
Activation des macrophages par les lymphocytes Th1. Les lymphocytes effecteurs Th1 reconnaissent, à la surface des macrophages, les antigènes de microbes ingérés. En réaction à cette reconnaissance, les lymphocytes T expriment CD40L, qui se lie à CD40 sur les macrophages. Les lymphocytes T sécrètent aussi l'IFN- γ , qui se lie à ses récepteurs sur les macrophages. Cette combinaison de signaux fait produire par les macrophages des substances microbicides qui détruisent les microbes ingérés. Les macrophages activés sécrètent le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-1 (IL-1) et des chimiokines qui induisent l'inflammation. Ils produisent également l'IL-12 qui favorise les réponses Th1. Ces macrophages expriment également davantage de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des molécules de costimulation, ce qui amplifie encore davantage les réponses des lymphocytes T.

Le tableau résume les réactions des macrophages et leurs rôles dans l'immunité cellulaire:

3) Réponse des macrophages	Rôle dans l'immunité cellulaire
Production des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), de l'oxyde nitrique et augmentation des enzymes lysosomiales	Destruction des microbes dans les phagolysosomes (fonctions effectrices des macrophages)
Sécrétion de cytokines (TNF, IL-1, IL-12) et chimiokines	TNF, IL-1, chimiokines : recrutement des leucocytes (inflammation) IL-12 : différenciation des Th1, production d'IFN- γ
Expression accrue des molécules du CMH et des costimulateurs B7	Activation accrue des cellules T (amplification de la réponse des cellules T)



Fonctions des cellules Th2. Les lymphocytes Th2 produisent les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. L'IL-4 (et l'IL-13) stimule la production par les cellules B d'anticorps IgE qui se lie aux mastocytes. Une aide à la production des anticorps pourrait provenir des cellules Tfh. L'IL-5 active les éosinophiles, un processus important pour la destruction des helminthes.



Fonctions des cellules Th17:

Les lymphocytes Th17 produisent la cytokine interleukine-17 (IL-17), qui induit la production de chimiokines et d'autres cytokines à partir de diverses cellules, et celles-ci recrutent des neutrophiles (et des monocytes) dans le site de l'inflammation. Certaines des cytokines produites par les cellules Th17, notamment l'IL-22, interviennent dans le maintien de la fonction de barrière épithéliale dans le tractus intestinal et d'autres tissus. APC : *antigen-presenting cell*, cellule présentatrice d'antigène; CSF : *colony stimulating factor*, facteur stimulant la formation de colonies; TNF : *tumor necrosis factor*, facteur de nécrose tumorale.

Différenciation et fonctions des lymphocytes T cytotoxiques CD8+

Les cellules T CD8+ naïves peuvent reconnaître des antigènes, mais sont incapables de tuer les cellules qui les expriment. La différenciation des lymphocytes T CD8+ naïfs en CTL pleinement actifs s'accompagne de la synthèse de molécules capables de provoquer la mort des cibles cellulaires, aptitude qui justifie que ces lymphocytes T effecteurs soient qualifiés de cytotoxiques. Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent les peptides associés au CMH de classe I sur des cellules infectées et certaines cellules tumorales.

La reconnaissance de l'antigène par les CTL déclenche l'activation des voies de transduction de signaux qui conduisent à l'exocytose du contenu des granules des CTL dans la synapse entre le CTL et la cellule cible.

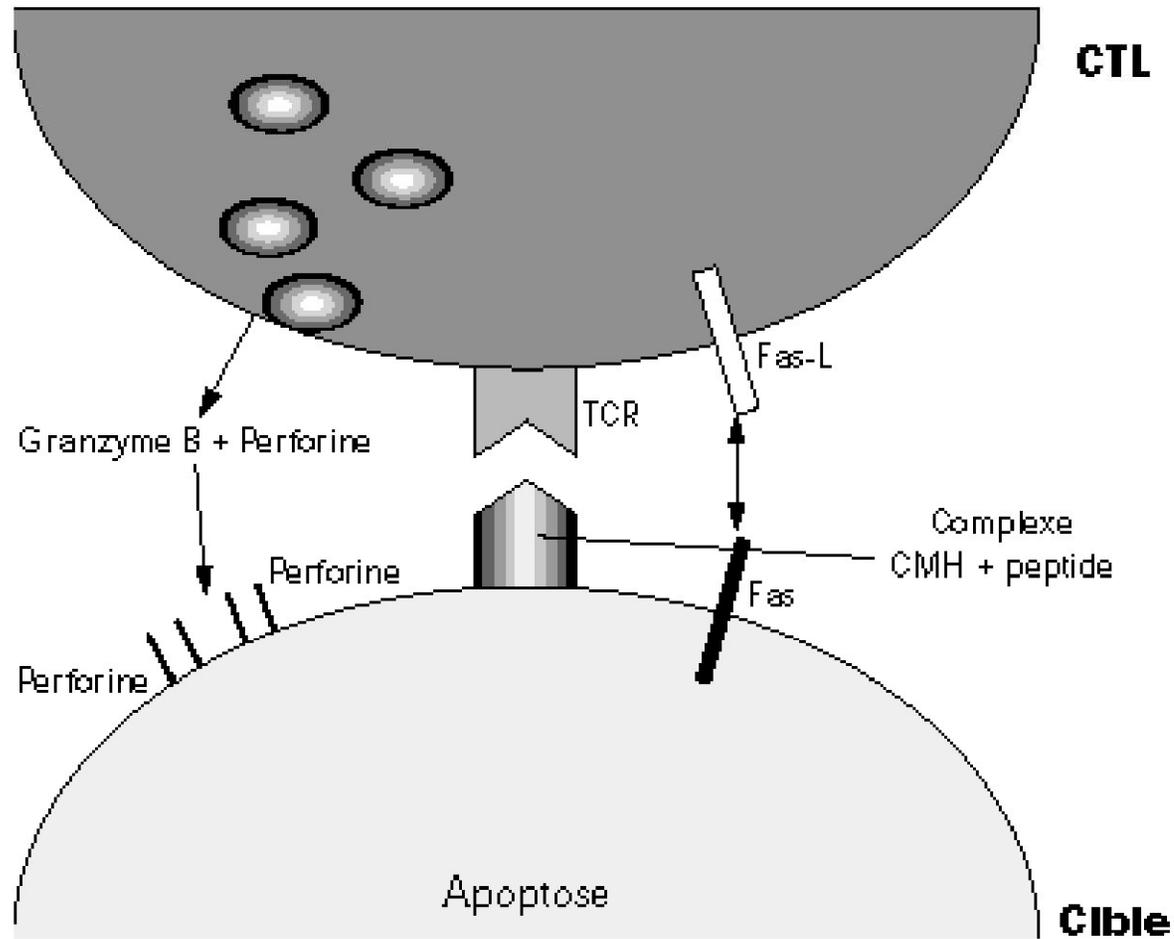
Cette activité dépend essentiellement de deux types de protéines, les granzymes (enzymes des granules) et la perforine. La **perforine** rompt l'intégrité de la membrane plasmique de la cellule cible et de la membrane des endosomes, facilitant ainsi la décharge des granzymes dans le cytosol. Des **granzymes** (enzymes dans des granules) clivent et activent ainsi des enzymes appelées caspases qui sont présentes dans le cytosol des cellules cibles et dont la fonction principale est d'induire l'apoptose.

Les CTL activés expriment aussi une protéine membranaire, le ligand de Fas (FasL), qui se lie à un récepteur inducteur de mort, appelé Fas (CD95) sur les cellules cibles. L'interaction de Fas active les caspases et induit l'apoptose de la cible ; ce mode de mise à mort par les CTL ne requiert pas d'exocytose granulaire et joue probablement un rôle mineur dans l'activité lytique des CTL CD8+.

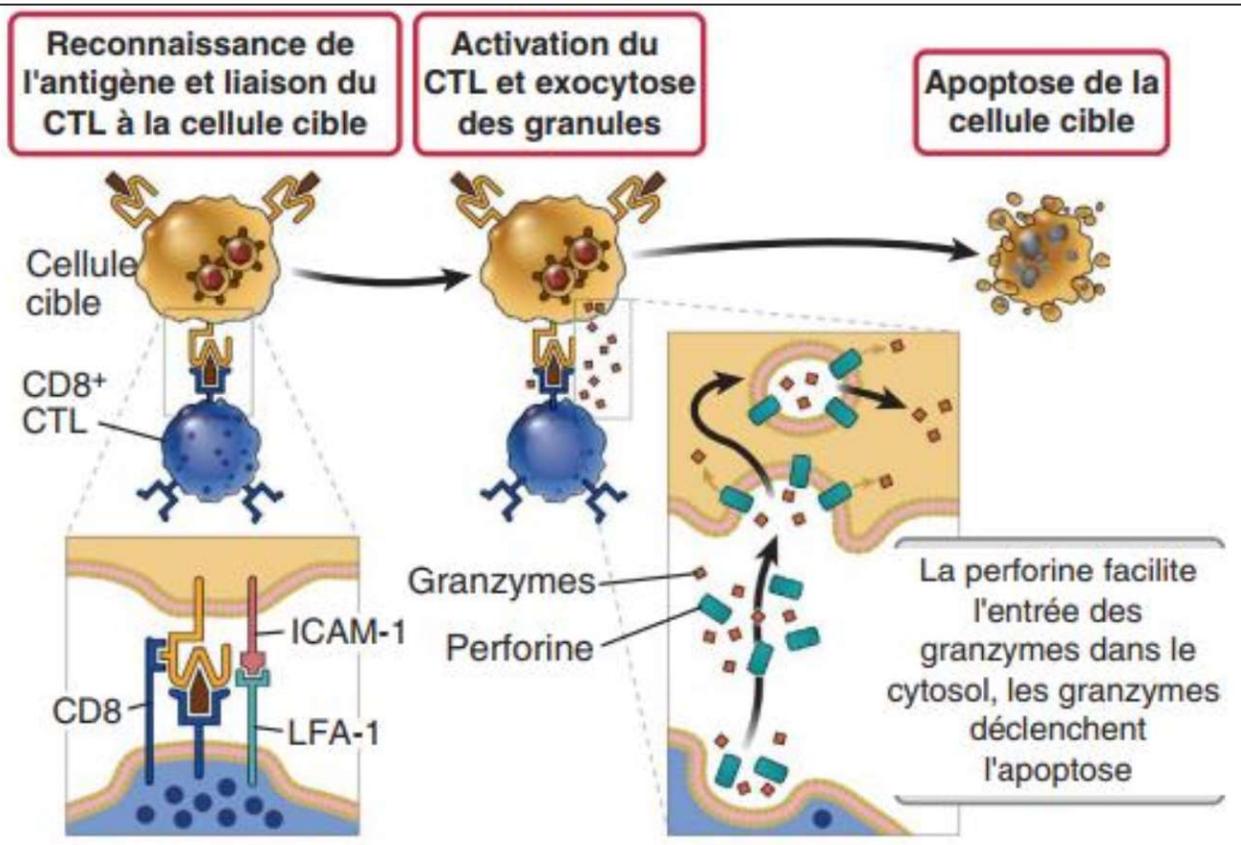
Ces mécanismes effecteurs des CTL aboutissent à la mort des cellules infectées. Les cellules apoptotiques sont rapidement phagocytées puis éliminées. Les CTL elles-mêmes ne sont pas endommagées au cours du processus de destruction des cellules cibles. Aussi, après avoir tué une cellule, elles se détachent et en tuent d'autres.

En plus de leur activité cytotoxique, les cellules effectrices CD8+ sécrètent l'IFN- γ . Cette cytokine est responsable de l'activation des macrophages dans les infections et dans certains états pathologiques causés notamment par une activation excessive des lymphocytes T CD8+. Elles peuvent également jouer un rôle dans la défense contre certaines tumeurs.

Mécanismes par lesquels les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) tuent des cellules infectées.



Mécanismes par lesquels les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) tuent des cellules infectées.



Les CTL reconnaissent, dans les cellules infectées, les peptides des microbes cytoplasmiques associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et adhèrent étroitement à ces cellules. Les molécules d'adhérence, notamment les intégrines, stabilisent la liaison des CTL aux cellules infectées. Les CTL activés libèrent (exocytose) le contenu de leurs granules (perforine et granzymes) vers la cellule infectée, dite cellule cible. Les granzymes sont libérés dans le cytoplasme de la cellule cible par un mécanisme dépendant de la perforine. Les granzymes induisent alors l'apoptose.

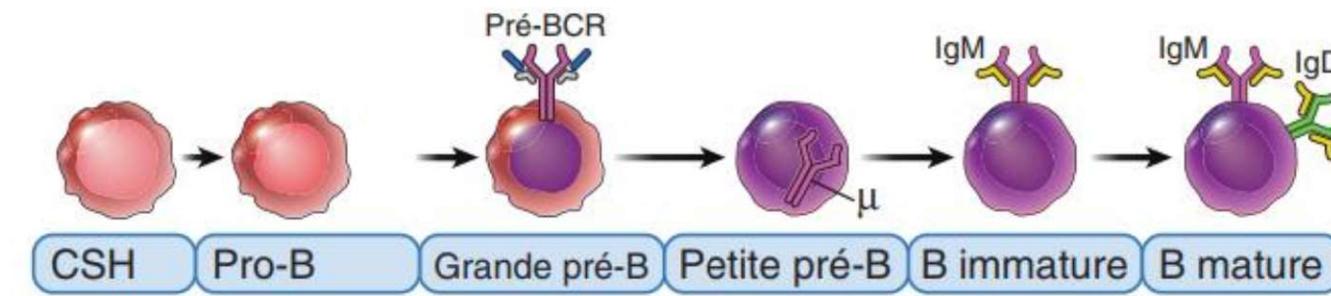
Résistance des microbes pathogènes à l'immunité cellulaire

Microbe	Mécanisme	
Virus herpès simplex (HSV)	Inhibition de la présentation de l'antigène : une protéine du HSV interfère avec le transporteur TAP	
Cytomégalovirus (CMV)	Inhibition de la présentation de l'antigène : inhibition de l'activité du protéasome ; élimination des molécules du CMH de classe I du réticulum endoplasmique (RE)	
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Inhibition de la présentation de l'antigène : inhibition de l'activité du protéasome	
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Production d'IL-10, inhibition de l'activation des macrophages et des cellules dendritiques	
Poxvirus	Inhibition de l'activation des cellules effectrices : production de récepteurs solubles des cytokines	

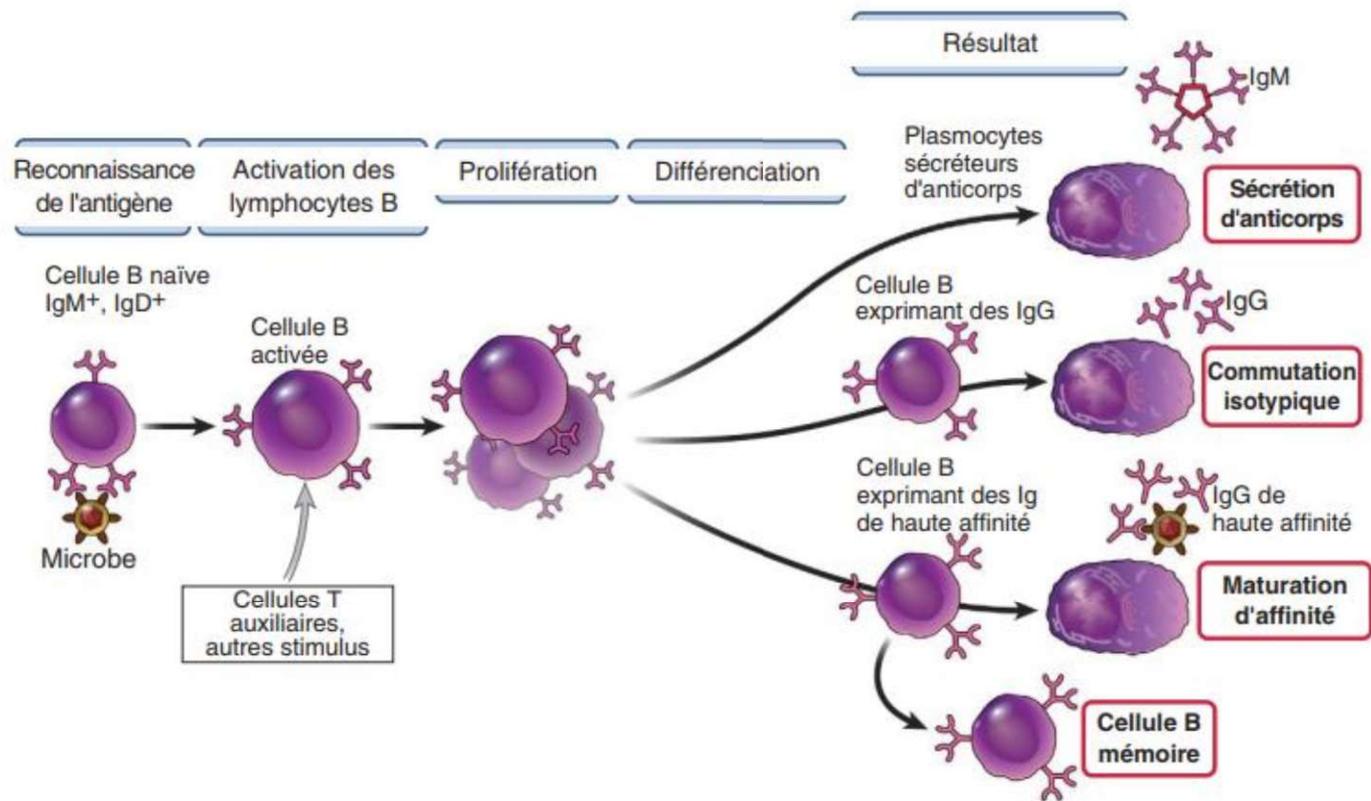
Des microbes ont développé différents mécanismes de résistance aux défenses assurées par les lymphocytes T.

Immunité humorale

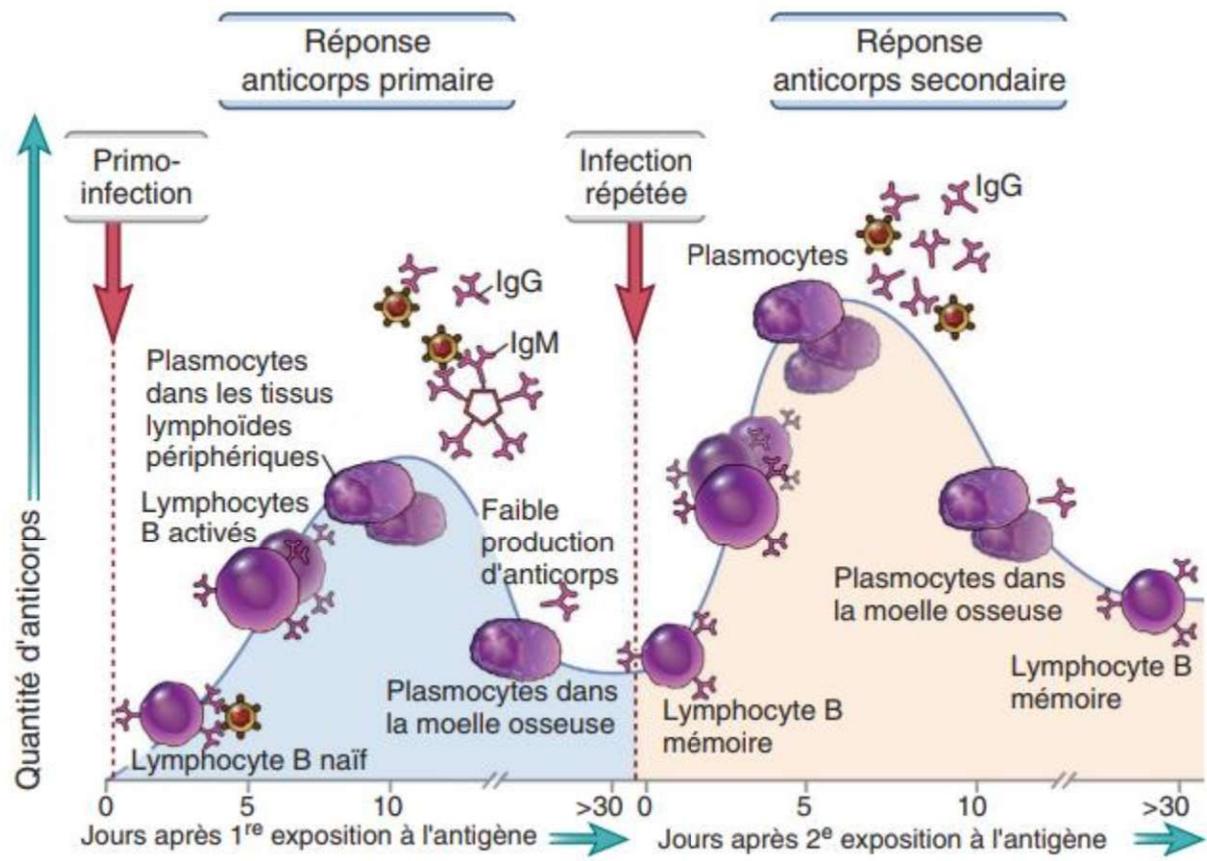
L'activation des lymphocytes B aboutit à la prolifération des cellules spécifiques de l'antigène, ce qui conduit à une expansion clonale et à leur différenciation en plasmocytes qui sécrètent des anticorps.



Étapes de maturation et de sélection des lymphocytes B. La maturation des lymphocytes B se déroule par étapes successives, chacune d'entre elles étant caractérisée par des changements particuliers de l'expression des gènes d'immunoglobulines (*Ig*) et des profils d'expression des protéines d'Ig. Les cellules pro-B commencent à réarranger les gènes des chaînes lourdes d'Ig, et les grandes cellules pré-B sont sélectionnées pour survivre et proliférer si elles réussissent à réarranger un gène de chaîne lourde d'Ig et à assembler un pré-BCR. Le pré-BCR est constitué d'une protéine μ d'Ig associée à la membrane et attachée à deux autres protéines appelées chaînes légères de substitution parce qu'elles occupent la place des chaînes légères dans une molécule d'Ig complète. Les petites cellules pré-B commencent à réarranger les gènes de chaîne légère d'Ig, les cellules B immatures assemblent un récepteur membranaire IgM complet, les cellules B matures co-expriment l'IgD, avec les mêmes régions V et la même spécificité comme dans la première Ig produite. BCR : récepteur de cellules B.

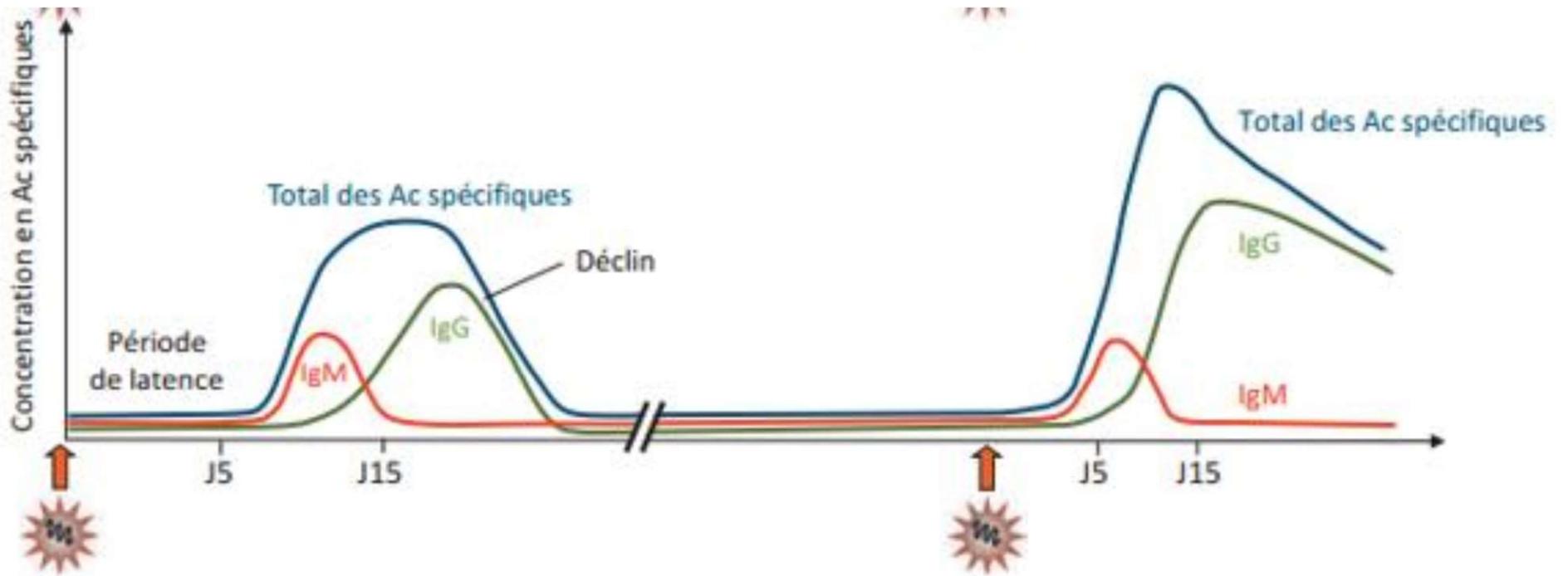


La production d'anticorps lors du premier contact et lors des contacts ultérieurs avec l'antigène, appelée respectivement **réponse primaire** et **réponse secondaire**, diffère quantitativement et qualitativement comme démontré dans le graphe suivant:



Réponse primaire

Réponse secondaire



Caractéristiques des réponses humorales primaire et secondaire.

Les réponses humorales, primaire et secondaire, diffèrent par divers aspects. Lors d'une réponse primaire, les lymphocytes B naïfs dans les tissus lymphoïdes périphériques sont activés afin de proliférer et de se différencier en lymphocytes sécrétant des anticorps (plasmocytes) et en lymphocytes mémoire. Certains plasmocytes peuvent migrer et survivre dans la moelle osseuse pendant de longues périodes. Lors d'une réponse secondaire, les lymphocytes B mémoire sont activés afin de produire de grandes quantités d'anticorps, souvent avec davantage de commutation isotypique et de maturation d'affinité. Ces caractéristiques des réponses secondaires sont observées principalement dans les réponses dirigées contre les antigènes protéiques, puisque ces changements affectant les lymphocytes B sont stimulés par des lymphocytes T auxiliaires, qui ne peuvent être activés que par des protéines

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai après immunisation	Généralement 5 à 10 jours	Généralement 1 à 3 jours
Réponse maximale	Réduite	Importante
Isotype de l'anticorps	Généralement IgM > IgG	Augmentation relative des IgG et, dans certaines situations, d'IgA ou d'IgE (commutation isotypique)
Affinité de l'anticorps	Affinité moyenne faible, plus variable	Affinité moyenne élevée (maturation d'affinité)

Des réponses immunitaires humorales sont induites lorsque, les lymphocytes B spécifiques d'un antigène reconnaissent des antigènes dans la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes des muqueuses. Les lymphocytes B spécifiques d'un antigène utilisent les Ig membranaires qui leur servent de récepteurs pour reconnaître l'antigène directement sans qu'il ne doive être apprêté. Les lymphocytes B sont capables de reconnaître l'antigène natif, si bien que les anticorps qui sont ensuite sécrétés. La reconnaissance de l'antigène déclenche des voies de signalisation qui activent des lymphocytes B.

Signalisation induite par les antigènes dans les cellules B

Dans les lymphocytes B, la transduction des signaux assurée par le récepteur d'antigène nécessite le pontage d'au moins deux molécules d'Ig membranaires. Le pontage des récepteurs d'antigène survient lorsqu'au moins deux molécules d'antigènes dans un agrégat, ou des épitopes répétitifs d'une molécule antigénique, se lient à des molécules d'Ig adjacentes dans la membrane de la cellule B. Les polysaccharides, les lipides et les autres antigènes non protéiques contiennent souvent plusieurs épitopes identiques par molécule et sont par conséquent capables de se lier en même temps à plusieurs récepteurs

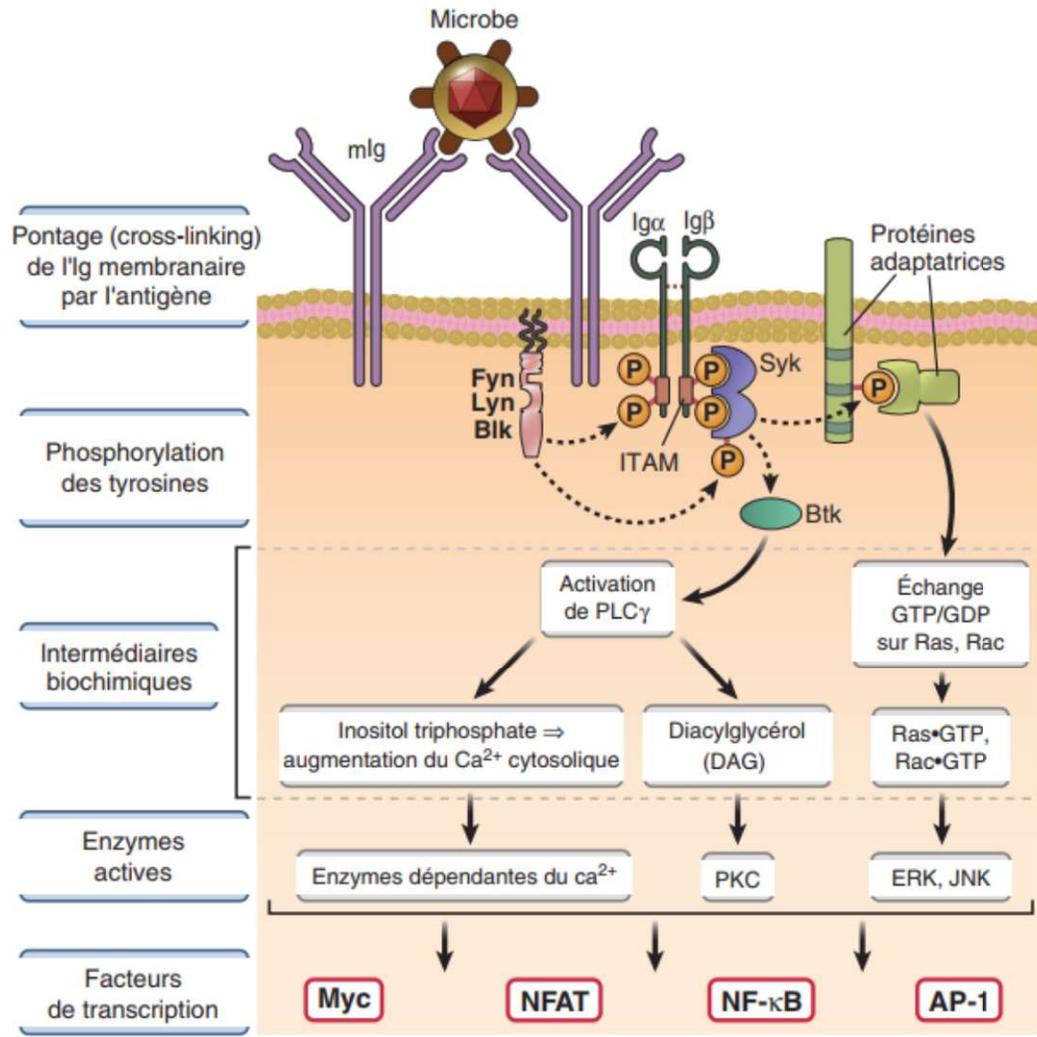
Ig sur un lymphocyte B.

Les récepteurs sont liés de manière non covalente à deux protéines, dénommées $Ig\alpha$ et $Ig\beta$, l'ensemble formant ainsi le **complexe du récepteur des cellules B (BCR)**, analogue au complexe du récepteur des cellules T (TCR) sur les lymphocytes T. Les domaines cytoplasmiques des protéines $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ contiennent un motif ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, motifs d'activation d'immunorécepteur à base de tyrosine). ITAM se retrouve dans les sous-unités de signalisation de nombreux autres récepteurs activateurs du système immunitaire (par exemple, les protéines CD3 et ζ du complexe du TCR). Lorsqu'au moins deux récepteurs d'antigène d'un lymphocyte B sont regroupés par interconnexion causée par l'antigène, les tyrosines des motifs ITAM d' $Ig\alpha$ et d' $Ig\beta$ sont phosphorylées par des tyrosine kinases associées au complexe BCR. Ces tyrosines phosphorylées recrutent la tyrosine kinase Syk (qui équivaut à ZAP-70 dans les cellules T); après son activation, celle-ci à son tour phosphoryle les résidus tyrosine de protéines adaptatrices. Ces protéines phosphorylées recrutent alors en aval diverses molécules, surtout des enzymes qui lancent les cascades de signalisation qui activent les facteurs de transcription.

Il résulte de cette signalisation induite par les récepteurs des lymphocytes B une activation de facteurs de transcription qui déclenchent l'expression de gènes codant les protéines impliquées dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes

B.

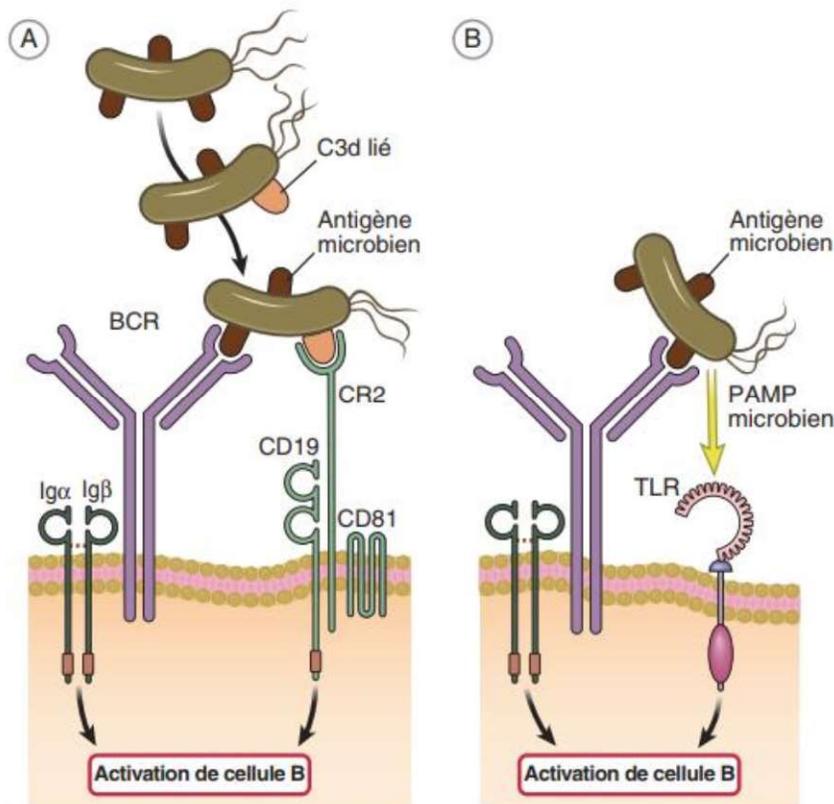
Transduction des signaux produits par le récepteur d'antigène des lymphocytes B



Le pontage des récepteurs d'antigène sur des lymphocytes B par l'antigène déclenche des signaux biochimiques qui sont transmis par les protéines Igα et Igβ associées aux immunoglobulines (Ig). Ces signaux induisent une phosphorylation des tyrosines, l'activation de différents intermédiaires biochimiques et d'enzymes et l'activation de facteurs de transcription. Des événements de signalisation comparables sont observés dans les lymphocytes T après la reconnaissance de l'antigène. Notez qu'une signalisation maximale nécessite le pontage par les antigènes d'au moins deux récepteurs Ig. AP-1 : *activating protein 1*, protéine activatrice 1; GDP : guanosine diphosphate; GTP : guanosine triphosphate; ITAM : *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*, motif d'activation à tyrosines des immunorécepteurs; NFAT : *nuclear factor of activated T-cells*, facteur nucléaire des lymphocytes T activés; NF-κB : *nuclear factor κB*, facteur nucléaire κB; PKC : protéine kinase C; PLCγ : phospholipase.

Rôle des signaux immunitaires innés dans l'activation des cellules B

Les lymphocytes B expriment un récepteur (appelé CR2 (*complement receptor type 2*) ou CD21) pour une protéine du système du complément (dénommé C3d) qui fournit de seconds signaux pour l'activation de ces cellules (Fig.A).

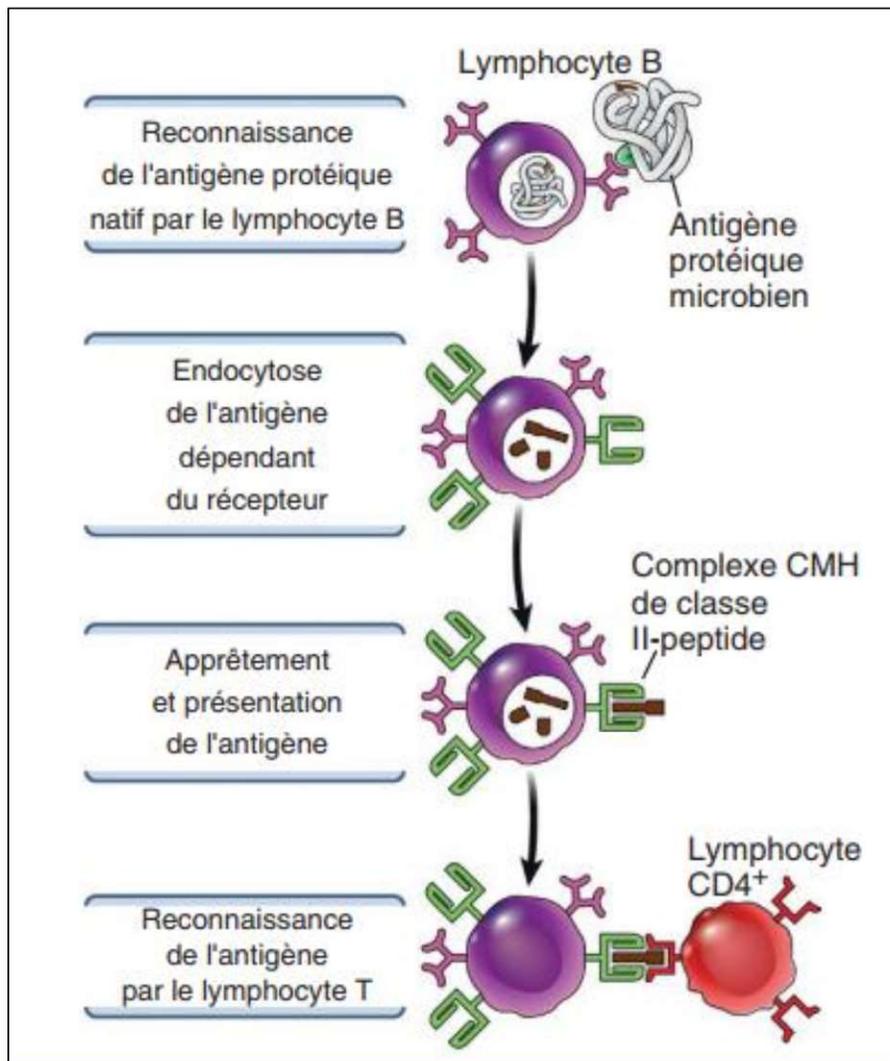


Les lymphocytes B (comme les cellules dendritiques et d'autres leucocytes) expriment également de nombreux récepteurs de type Toll (TLR). Des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) se lient aux TLR sur les cellules B (Fig.b), ce qui déclenche des signaux d'activation qui agissent de concert avec les signaux provenant du récepteur d'antigène (et de C3d). Cette combinaison de signaux stimule la prolifération des cellules B, leur différenciation et la sécrétion d'Ig, favorisant ainsi les réponses à anticorps antimicrobiens.

Présentation des antigènes par les lymphocytes B aux lymphocytes T auxiliaires:

Les lymphocytes B qui se lient aux antigènes protéiques par l'intermédiaire de leurs récepteurs d'antigène spécifiques ingèrent ces antigènes par endocytose, les apprêtent dans les vésicules endosomiales et présentent les peptides associés aux molécules du CMH de classe II afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T auxiliaires CD4+.

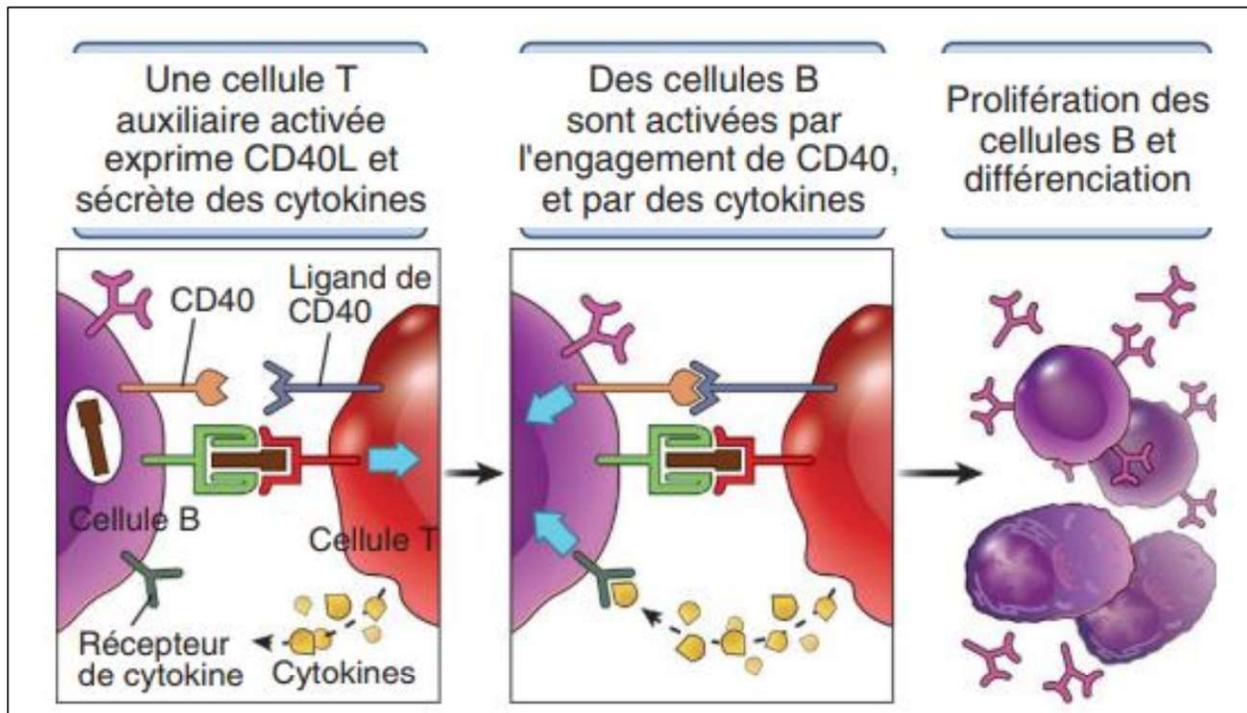
Les Ig membranaires des lymphocytes B sont des récepteurs de haute affinité qui permettent aux lymphocytes B de se lier de manière spécifique à un antigène particulier, même si la concentration extracellulaire de cet antigène est très faible. En outre, l'antigène lié par l'Ig membranaire est ingéré par endocytose de manière efficace et transporté dans les vésicules endosomiales tardives et dans les lysosomes où les protéines sont dégradées en peptides qui se lient aux molécules du CMH de classe II. Les lymphocytes B sont donc des APC efficaces pour leurs antigènes spécifiques.



Les lymphocytes B spécifiques d'un antigène protéique lient cet antigène, l'internalisent, l'apprêtent et présentent des peptides liés aux molécules du CMH de classe II aux lymphocytes T auxiliaires. Les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires sont spécifiques du même antigène, mais les lymphocytes B reconnaissent les épitopes natifs (conformationnels), tandis que les lymphocytes T auxiliaires reconnaissent les fragments peptidiques de l'antigène liés à des molécules du CMH de classe II.

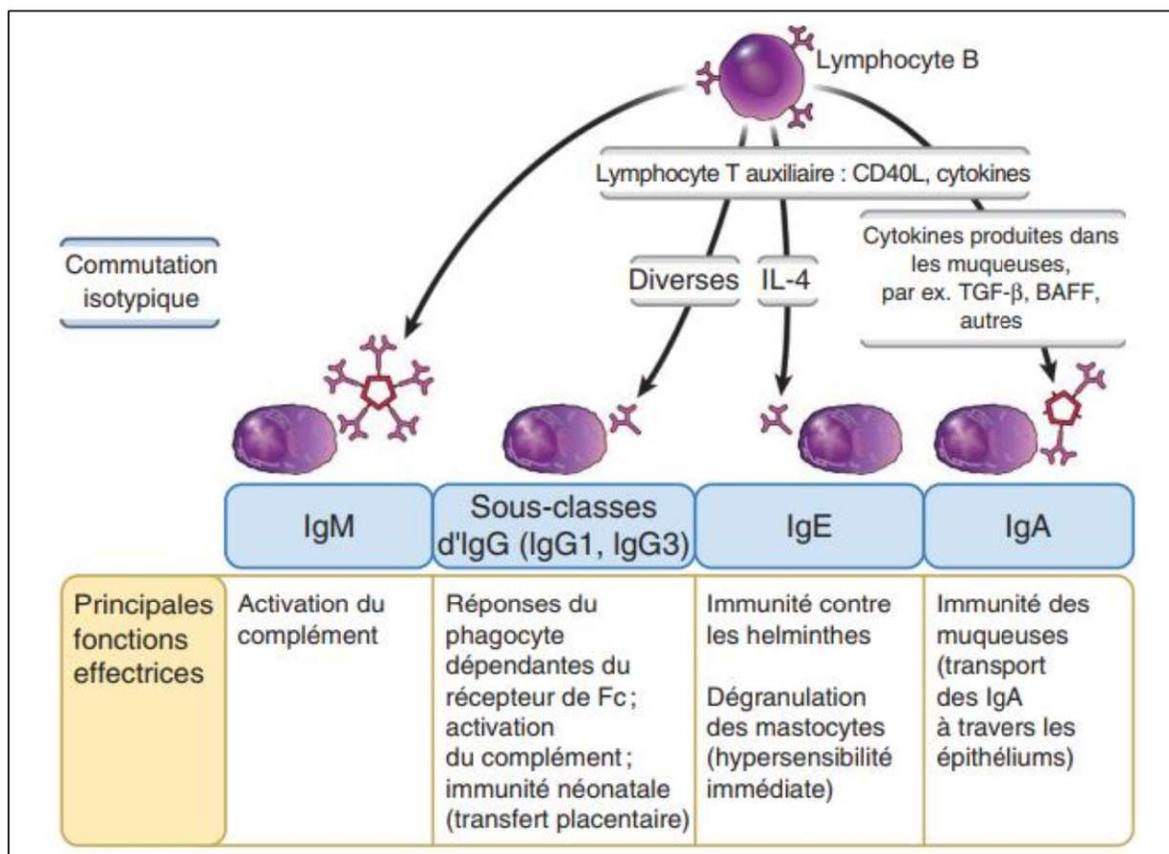
Mécanismes de l'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires

Les lymphocytes T auxiliaires qui reconnaissent l'antigène présenté par les lymphocytes B activent ces derniers en exprimant le ligand de CD40 (CD40L) et en sécrétant des cytokines, qui activent les lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Le processus d'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires est analogue à celui utilisé par les lymphocytes T pour activer les macrophages au cours d'une réaction immunitaire cellulaire. Le CD40L sur les lymphocytes T auxiliaires activés se lie à CD40 exprimé sur les lymphocytes B. L'engagement de CD40 génère des signaux dans les lymphocytes B qui stimulent leur prolifération (expansion clonale), ainsi que la synthèse et la sécrétion d'anticorps. Parallèlement, les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires se lient aux récepteurs correspondants sur les lymphocytes B et stimulent davantage la prolifération des lymphocytes B et la production d'Ig. La nécessité de l'interaction CD40L-CD40 garantit que seuls les lymphocytes T et B en contact physique interagissent de manière productive.



Mécanismes d'activation des lymphocytes B par les lymphocytes T auxiliaires. Les lymphocytes T auxiliaires reconnaissent les antigènes peptidiques présentés par les lymphocytes B. L'activation des lymphocytes T auxiliaires induit l'expression du ligand de CD40 (CD40L) et la sécrétion des cytokines, qui se lie à leurs récepteurs sur les lymphocytes B et active ces cellules.

Commutation isotypique (classe) de chaîne lourde d'immunoglobulines (Ig).



Les lymphocytes B stimulés par l'antigène peuvent se différencier en cellules sécrétant des anticorps IgM, ou, sous l'influence de CD40L et des cytokines, certains lymphocytes B peuvent se différencier en cellules produisant différentes classes de chaînes lourdes d'Ig. Les principales fonctions effectrices de certaines de ces classes sont indiquées dans le tableau; tous les isotypes peuvent neutraliser les microbes et les toxines. BAFF (*B cell-activating factor belonging to the TNF family*) est une cytokine qui active les lymphocytes B et qui peut être impliquée dans la commutation

IgA.

Le **syndrome hyper-IgM lié à l'X** est provoqué par des mutations du gène *CD40L* situé sur le chromosome X, qui conduisent à la production de formes non fonctionnelles du CD40L chez les garçons qui héritent de la mutation. Dans cette maladie, la plupart des anticorps sériques sont des IgM puisque le mécanisme de commutation est déficient. Les patients atteints de cette maladie souffrent également d'un déficit de l'immunité cellulaire contre les microbes intracellulaires, car le CD40L est important pour l'activation des macrophages qui dépend des lymphocytes T et pour l'amplification des réponses T par les cellules dendritiques.

