

Les cellules de l'Immunité

I. Introduction :

- Le système immunitaire met en jeu pour nous défendre deux types d'immunité :
 - L'immunité non spécifique ou innée de mise en jeu rapide et donc d'action immédiate.
 - L'immunité spécifique de mise en jeu tardive et qui repose sur la reconnaissance spécifique de l'agent étranger et garde la mémoire de ce dernier.
- Les deux immunités mobilisent des cellules et des molécules en solution.
- Les cellules de l'immunité prennent naissance au niveau de la moelle osseuse.

I) Les cellules de l'immunité non spécifique :

1. Les polynucléaires ou granulocytes :

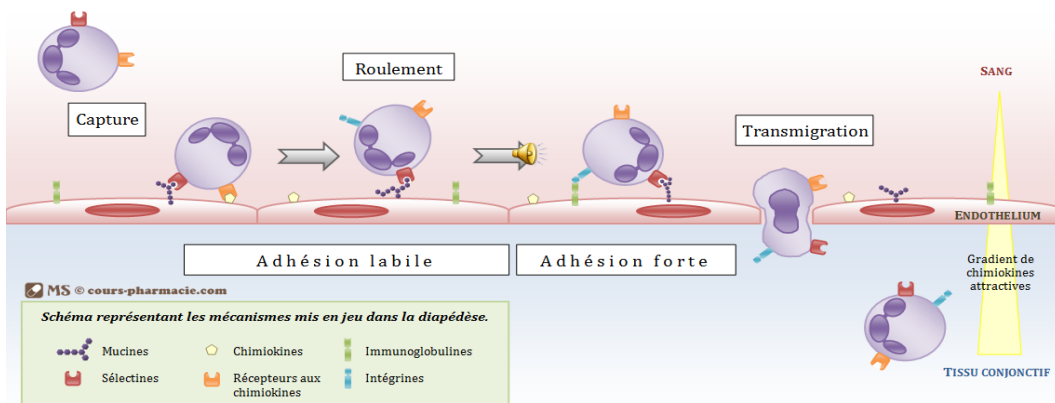
- Ce sont des leucocytes sanguins qui prennent naissance au niveau de la moelle osseuse.
- Il s'agit de cellules caractérisées par un noyau polylobé.
- Possèdent dans leur cytoplasme des granulations, d'où leur appellation de granulocytes.
- Ces granulations ont des affinités tinctoriales différentes lorsque le frottis est coloré au MGG (MGG: May Grunwald Giemsa).
- On peut ainsi les classer en trois catégories:
 - Polynucléaires neutrophiles: granulations fines prennent des colorants neutres.
 - Polynucléaires éosinophiles: grosses granulations réfringentes de couleur orange.
 - Polynucléaires basophiles: grosses granulations rouges violacées appelées métachromatiques.

A. Le polynucléaire neutrophile :

- C'est une cellule qui joue un rôle crucial dans l'immunité innée, car elle constitue la 1^{ère} barrière de défense contre un pathogène invasif.
- Elle s'appuie sur les effecteurs microbicides et cytotoxiques contenus dans ses granules.
- Le polynucléaire neutrophile se différencie à partir de la cellule souche myéloïde au niveau de la moelle osseuse.
- La cellule mature au niveau de la moelle osseuse, puis passe dans le sang ou elle va se localiser dans deux compartiments :
 - Au niveau de la circulation (50%).
 - Dans le secteur marginé, accolée aux parois des vaisseaux et rapidement mobilisable en cas de besoin (50%).
 - Il existe également un stock de réserve au niveau de la moelle osseuse.

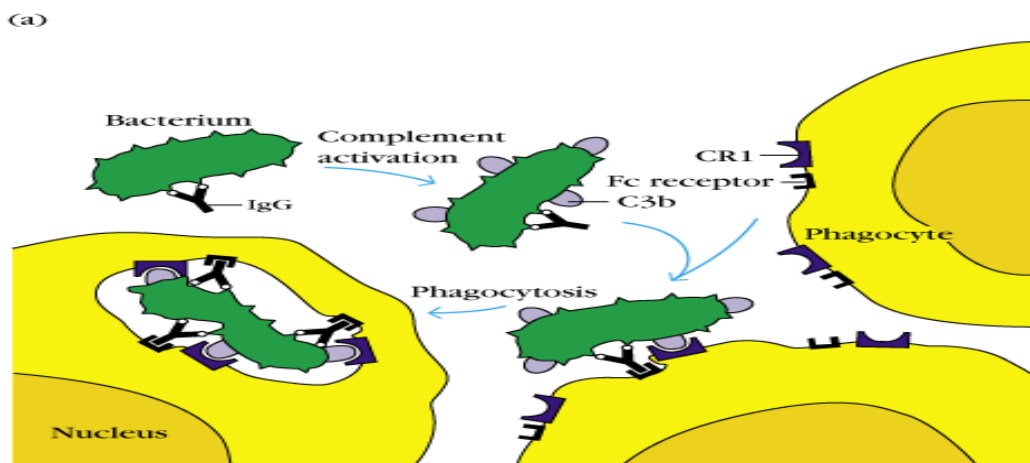
- Le PNN est une cellule phagocytaire à courte durée de vie.
- La cellule possède un noyau polylobé. On compte deux à cinq lobes.
- Elle possède des granulations intracytoplasmiques très fines avec un cytoplasme clair.
- Elle s'appuie sur les effecteurs microbicides et cytotoxiques contenus dans ses granules.
- La cellule contient 4 types de granules:
 - Les granules primaires ou azurophiles : contiennent un ensemble de substances microbicides.
 - Les granules secondaires ou spécifiques : essentiellement lactoferrine et lysozyme.
 - Les granules tertiaires ou gélatinases: gélatine + lysozyme.
 - Vésicules sécrétoires: cytokines préformées.
- Le polynucléaire neutrophile est une cellule mobile, très flexible et est capable d'adhérer à l'endothélium vasculaire et aux microorganismes.
- Lors d'une agression, le polynucléaire est appelé à intervenir au niveau du site réactionnel et donc la cellule adhère à l'endothélium vasculaire et passe entre deux cellules endothéliales par diapédèse.
- Elle est également capable de migrer en réponse à un signal chimiotactique (produits microbiens, produits de dégradation du complément : C3a, C5a, chimiokines : IL-8 et d'autres facteurs.

1) Polynucléaire neutrophile



- Le PNN est la première cellule appelée à intervenir au niveau d'un site infectieux, c'est une cellule qui joue donc un rôle important dans l'immunité anti-infectieuse mais aussi dans l'élimination des corps apoptotiques et dans la régulation des réponses immunitaires.
- Le PNN est une cellule essentiellement phagocytaire, elle agit donc par phagocytose une fois au niveau d'un site infectieux mais agit également par dégranulation et par nérose.

- La nétose est un moyen de défense décrit récemment et qui permet au PNN de piéger les microorganismes à l'extérieur de la cellule grâce à l'émission de filaments appelés NET (Neutrophil Extracellular Trap).
- Le PNN reconnaît les agents étrangers grâce à un certain nombre de récepteurs qu'il porte à sa surface, parmi lesquels : Les PRR, des récepteurs pour certains produits de dégradation du complément et des récepteurs pour la partie Fc des IgG.
- Les PRR sont exprimés au niveau de différentes cellules: Les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK, les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes.
- Les PRR reconnaissent des motifs conservés présents chez les pathogènes qui sont appelés PAMPs: (Pathogen Associated Molecular Patterns).
- Les récepteurs pour le complément (C3b) et le récepteur pour le Fc des IgG, permettent au PNN de phagocyter les microorganismes résistants à la phagocytose (opsonisation).



- Le PNN détruit de façon très efficace les microorganismes phagocytés.
- Il Intervient également dans les lésions tissulaires des réactions immunopathologiques mettant en jeu le complément et les anticorps.

B. Le polynucléaire éosinophile :

- C'est une cellule qui prend naissance au niveau de la moelle osseuse à partir du progéniteur myéloïde.
- Le PNE possède également un noyau polylobé (2 lobes).

- Il possède de nombreuses granulations intracytoplasmiques ayant une affinité accrue pour l'éosine (Coloration orange).
- Il représente 1 à 5% des leucocytes sanguins.
- Il possède une courte durée de vie sanguine.
- La cellule transite brièvement par le sang avant de se localiser dans les tissus.
- Le PNE possède quatre types de granules contenant des cytokines, des facteurs de croissance, des chimiokines et des protéines cationiques cytotoxiques.
- La cellule possède également un certain nombre de récepteurs, comme les récepteurs pour la fraction Fc de certaines classes d'immunoglobulines, des récepteurs pour certains produits de dégradation du complément et des récepteurs pour certains médiateurs.

Tableau : récepteurs des polynucléaires éosinophiles

<i>nature</i>	<i>récepteur</i>	<i>ligand</i>
<i>complément</i>	<i>C1q-R</i>	<i>C1q</i>
	<i>CR1</i>	<i>C3b</i>
	<i>CR3</i>	<i>C3bi</i>
	<i>CR4</i>	<i>C3bi</i>
	<i>C3a-R</i>	<i>C3a</i>
	<i>C5a-R (CD88)</i>	<i>C5a</i>
	<i>immunoglobulines</i>	<i>CD23 (FCϵRII)</i>
<i>CD32 (FCγRII)</i>		<i>IgG</i>
<i>CD89 (FCαR)</i>		<i>IgA</i>
<i>Médiateurs et chimiokines</i>	<i>fMLP-R</i>	<i>fMLP</i>
	<i>LTB4-R</i>	<i>LTB4</i>
	<i>PAF-R</i>	<i>PAF</i>
	<i>CCR1</i>	<i>MCP-1/CCL2</i>
	<i>CCR3</i>	<i>MCP-4</i>
	<i>CXCR1</i>	<i>IL-8</i>
	<i>CXCR2</i>	<i>IL-8</i>
	<i>Eotaxine-R</i>	<i>eotaxine</i>

- Il s'agit d'une cellule cytotoxique dont l'activité repose sur le contenu des granulations.
- La dégranulation fait suite à la stimulation de certains récepteurs présents à la surface du PNE.
- L'activation peut être induite par des anticorps capables de se lier aux Rfc ou par certains médiateurs.
- Le PNE agit également par l'émission dans le milieu extracellulaire de filaments EET (Eosinophil Extracellular Trap) qui piègent les microorganismes.
- La cellule intervient dans la lutte antiparasitaire surtout contre les helminthes.

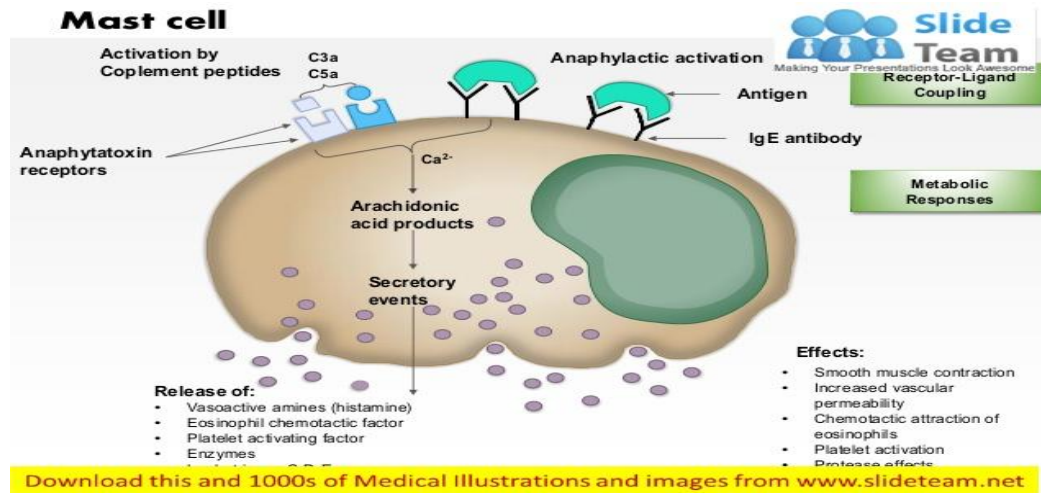
- L'implication du PNE dans la lutte antitumorale a été prouvée.
- Il participe aussi aux réactions anaphylactiques et est augmenté dans certaines vascularites.

C. Le polynucléaire basophile :

- Cellule avec noyau polylobé souvent masqué par une quinzaine de grosses granulations.
- Naissance médullaire, distincte des mastocytes.
- Cellule mature à sa sortie de la moelle osseuse puis se localise dans le sang.
- Passage tissulaire est désormais prouvé (ces cellules sanguines gagnent les tissus en cas d'inflammation).
- Exprime des récepteurs pour les IgE (RFc ϵ I) et pour certains produits de dégradation du complément (C3a et C5a).
- La cellule libère le contenu de ses granulations dans le milieu réactionnel après activation.
- Rôle important dans les mécanismes de défense contre certains parasites (helminthes).
- Réactions d'anaphylaxie IgE dépendantes et IgE indépendantes.
- Rôle dans la réaction inflammatoire.

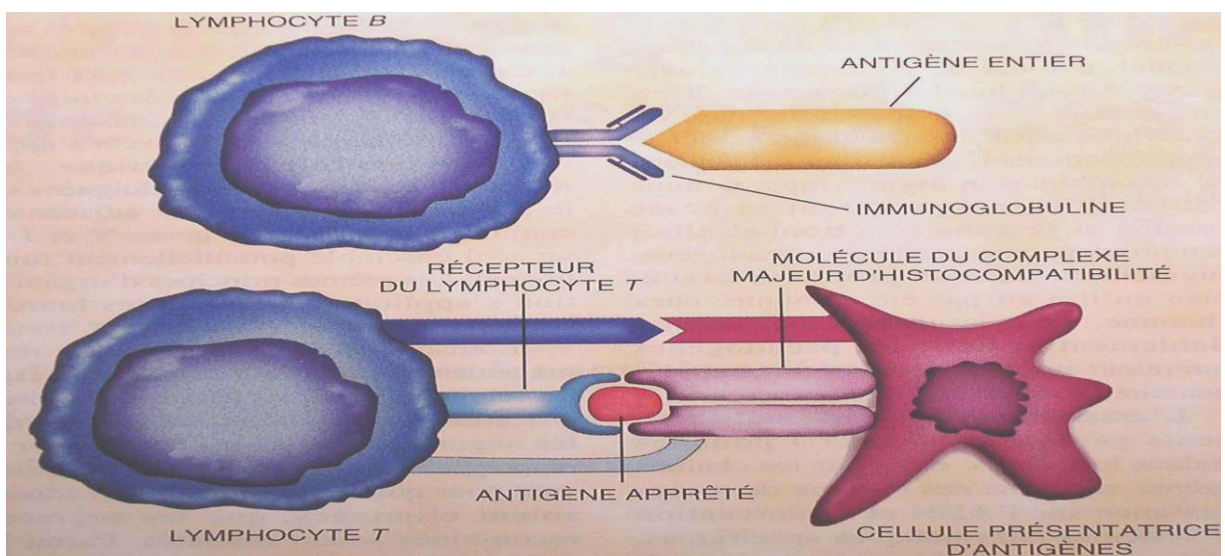
D. Le mastocyte :

- Cellule d'origine médullaire.
- Le mastocyte transite brièvement par le sang puis se localise dans les tissus
- Le mastocyte possède un récepteur de haute affinité pour les IgE et des récepteurs pour certains produits de dégradation du complément.
- Possède de grosses granulations intracytoplasmiques.
- Les fonctions des mastocytes sont la résultante de la libération du contenu de leurs granulations.
- L'activation de la cellule est IgE dépendante et se fait par d'autres substances.
- Le contenu granulaire est très riche en histamine, sérotonine et certaines protéases et cytokines.
- Le mastocyte est impliqué dans la lutte contre certains parasites (helminthes), dans les allergies de type I et joue un rôle important dans la réaction inflammatoire.



II. Les cellules présentatrices d'antigène :

- Les cellules de l'immunité spécifiques reconnaissent l'antigène grâce au TCR pour le lymphocyte T et grâce au BCR pour le lymphocyte B.
- Le TCR reconnaît un bout de l'antigène associé à la molécule du CMH et l'ensemble est présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA).
- Le BCR quand à lui, reconnaît l'antigène à l'état natif, sans association à une molécule du CMH et sans présentation par une CPA.
- Les CPA sont représentées par la cellule dendritique, par le macrophage et par le lymphocyte B.
- Les CPA portent les molécules du CMH de classe I et de classe II.



I. Les monocytes/ Macrophages :

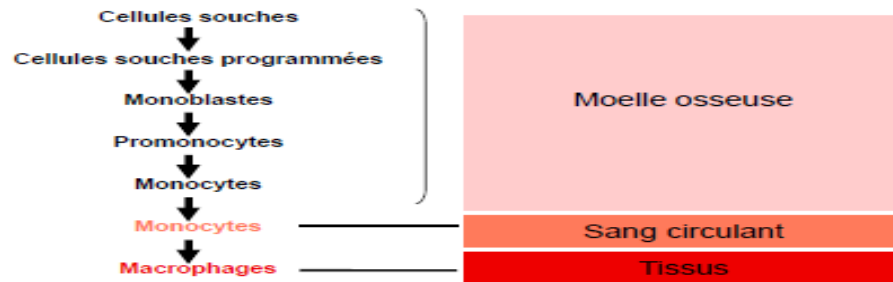
A. Les monocytes :

- Les monocytes font partie du système des phagocytes mononucléés.
- Ils prennent naissance au niveau de la moelle osseuse à partir de la cellule souche myéloïde.
- Ils quittent la moelle osseuse, puis migrent dans le sang (dans le secteur marginé), avant de sortir des vaisseaux par diapédèse et aller se localiser dans les divers tissus de l'organisme.
- Dans les tissus ils se transforment alors en macrophages et ont une plus longue durée de vie.
- Le monocyte mature est une grande cellule arrondie avec un noyau en ruban ou réniforme.
- Le cytoplasme possède des granulations azurophiles très fines.

B. Macrophages :

- Les monocytes se transforment en macrophages après leur localisation dans les tissus.
- La cellule devient de plus grande taille.
- Le noyau est ovalaire en position excentrée dans la cellule.
- Le cytoplasme est clair et possède des granulations.
- Selon leur localisation tissulaire les macrophages ont des appellations différentes.
- Les monocytes/ macrophages constituent le système des phagocytes mononucléés autrefois appelé système réticulo-endothélial ou système réticulo-histiocytaire.

Répartition des monocytes et macrophages



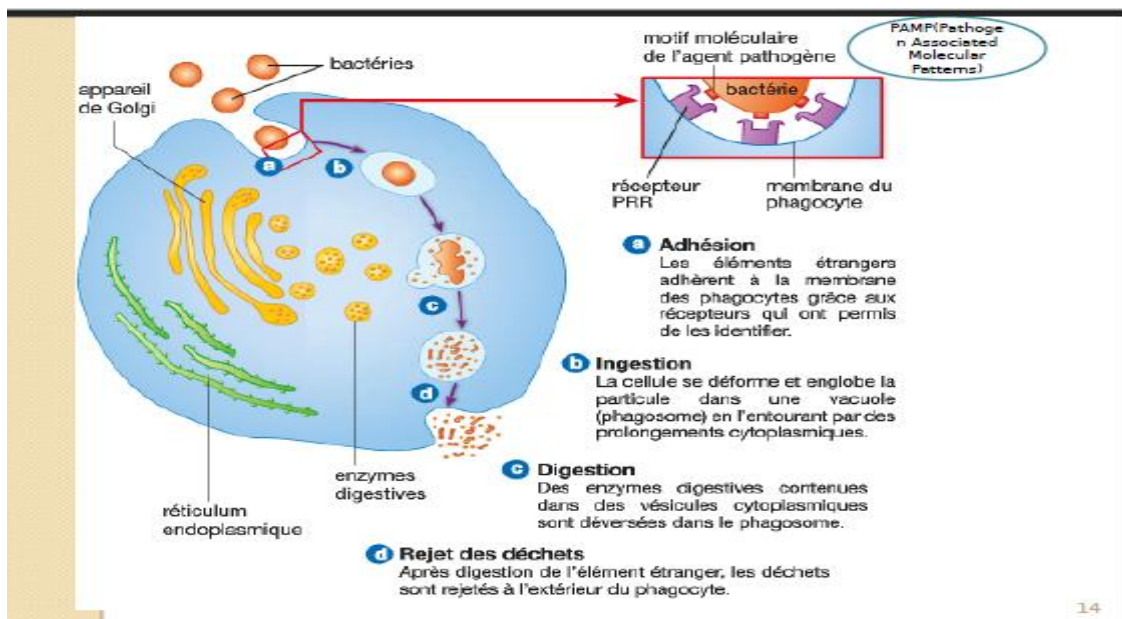
Etat normal	
Tissus conjonctif (histiocyte)	Poumon (Macrophage alvéolaire)
Foie (Cellules de Kupffer)	Os (Ostéoclastes)
Ganglion lymphatique (Macrophages libres et fixes)	Tissu nerveux (Microgliaocytes)
Rate (Macrophages libres et fixes)	Peau (Histiocytes)
Moelle osseuse (Macrophages fixes)	Synoviale (Cellule de type A)
Cavités séreuses (Plèvre, péritoine, macrophage)	Autres organes (macrophages)

- Fonctions :

Les macrophages sont des cellules essentiellement phagocytaires.

a) La phagocytose : fonction immune naturelle.

- Chimiotactisme : Permet l'attraction des cellules vers un territoire précis.
- Adhésion : aux éléments à ingérer par l'intermédiaire du complément, des récepteurs pour le Fc des Ig, de récepteurs de la famille des Toll-like, qui jouent un rôle majeur dans la détection et la reconnaissance des pathogènes (PRR).
- Ingestion (phagocytose) des particules. La phagocytose peut être facilitée par l'opsonisation.



b) La réponse immunitaire adaptative : Fonction de cellule présentatrice d'antigènes (CPA)

c) La sécrétion de cytokines :

- Acteurs majeurs de la réponse immunitaire inflammatoire et anti-tumorale, les macrophages peuvent synthétiser et sécréter de nombreuses molécules après activation.

d) Rôle dans la coagulation sanguine.

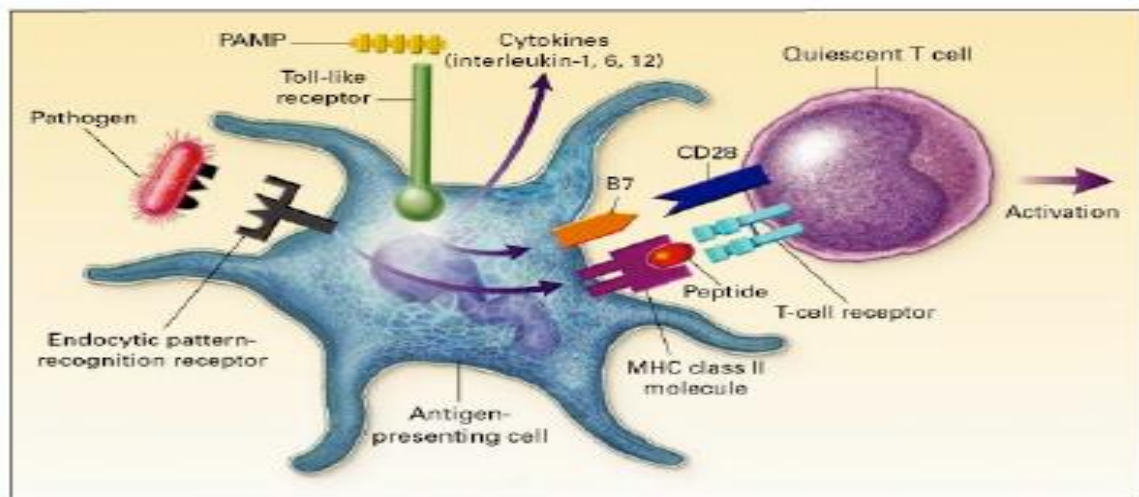
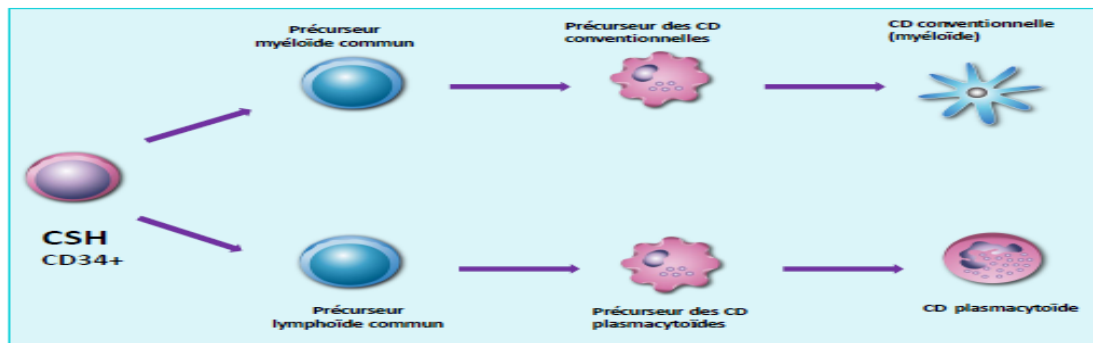
II. Les cellules dendritiques :

- Prennent naissance au niveau de la moelle osseuse.
- Il existe des cellules dendritiques myéloïdes et des cellules dendritiques plasmacytoïdes.
- Les cellules dendritiques forment un réseau de cellules sentinelles de part leur présence et leur localisation au niveau des différents tissus de l'organisme.
- Les cellules dendritiques immatures des tissus captent les antigènes, migrent avec dans les ganglions lymphatiques pour achever leur maturation.
- Les cellules dendritiques immatures dans les tissus possèdent une grande capacité à reconnaître et à capturer les antigènes, mais elles sont à ce moment là, de faibles activateurs des lymphocytes T.
- Les cellules dendritiques immatures captent les antigènes pour les apprêter dans le but de les présenter aux lymphocytes T au niveau des ganglions lymphatiques.
- Les cellules dendritiques reconnaissent des « signaux de danger » grâce à des immunorécepteurs pour certains motifs moléculaires conservés communs aux microorganismes (les PAMP).
- Les récepteurs des PAMP sont les PRR et sont de plusieurs types : les TLR, les CLR et les NLR.
- Les cellules dendritiques sont des CPA professionnelles.

II. Cellules dendritiques :

b. Ontogénie :

Modèle 2 : les CD myéloïdes sont d'origine myéloïde.
les CD plasmacytoïdes sont d'origine lymphoïde.



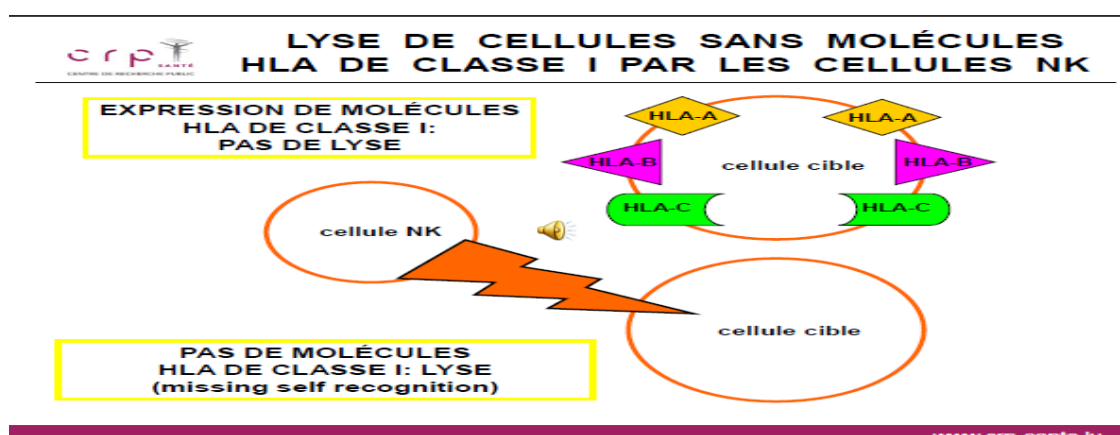
Medzhitov and Janeway. N Engl J Med. 343:338-344

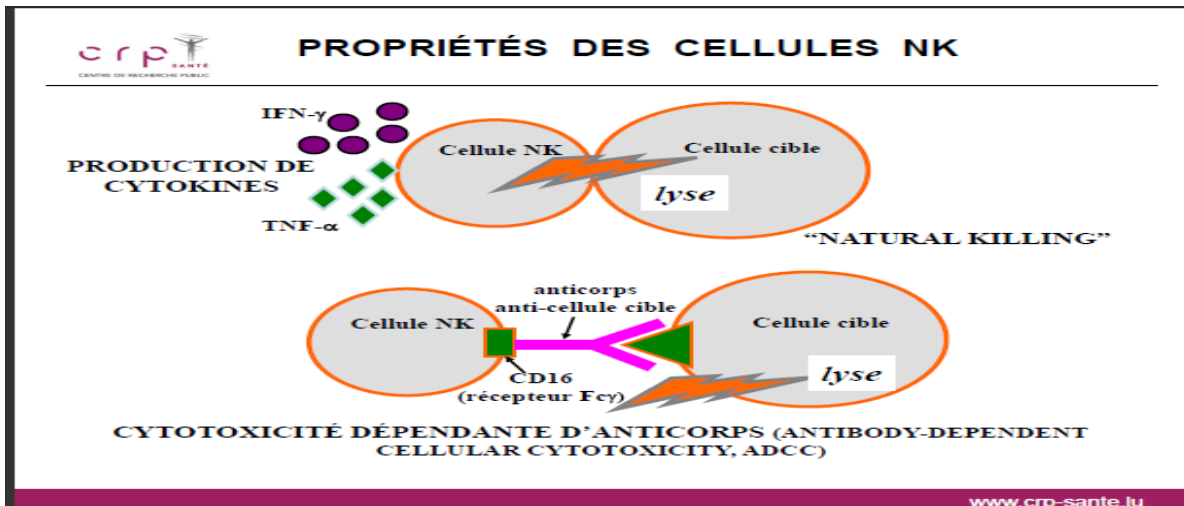
III. Les lymphocytes :

1. Les lymphocytes NK :

- Prennent naissance au niveau de la moelle osseuse à partir de la cellule souche lymphoïde
- Cellules tueuses naturelles.
- 3^{ème} population lymphocytaire. Il s'agit de cellules non T et non B.
- Pas de récepteur spécifique de l'antigène.
- Retrouvées dans le sang, la lymphe et au niveau de différents organes tels que la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus, l'utérus et le foie.
- Cellules de l'immunité non spécifique : jouent un rôle important dans:

- L'immunité anti-infectieuse surtout antivirale.
 - L'immunité anti-tumorale.
- Les cellules NK possèdent des critères morphologiques qui les distinguent :
- Grande taille.
 - Volume cytoplasmique important.
 - Granules intra cytoplasmiques.
 - Deux molécules cytotoxiques: Perforine, granzymes.
 - LGL: Large Granular Lymphocyte ou grand lymphocyte à granules.
- La cellule NK exprime la molécule CD56 et la molécule CD16.
- Le CD16 représente le récepteur pour le Fc des IgG. Il s'agit d'un récepteur de faible affinité pour le Fc des IgG, retrouvé également sur le macrophage et sur le PNN.
- Sur la cellule NK, le CD16 est impliqué dans la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC).
- la cellule NK porte des récepteurs non spécifiques dont certains transmettent un signal activateur à la cellule alors que d'autres transmettent un signal inhibiteur.
- Ces récepteurs permettent à la cellule de détecter à la fois un soi modifié et la présence d'Ag infectieux.
- L'activation de la cellule NK est le résultat de l'intégration de l'ensemble des signaux transmis par les récepteurs activateurs et inhibiteurs.
- Une fois la cellule NK activée, elle entraîne la lyse de la cellule cible selon deux mécanismes principaux:
- Libération des molécules cytotoxiques (système perforine/granzymes).
 - Contact cellulaire via les récepteurs de mort, par exemple liaison du Fas présent sur la cellule cible (molécule de stress) à son ligand qui est le Fas ligand présent sur la cellule NK.
- La cellule NK dégranule cad est activée lorsque la somme des signaux (activateurs et inhibiteurs) est en faveur de l'activation et lorsque le CD16 interagit avec les IgG déjà fixées sur les cellules cibles (par ADCC).





- La cellule NK joue un rôle également dans la régulation de la réponse immunitaire grâce aux cytokines qu'elle libère.

2) Les cellules de l'immunité spécifique :

- Les réponses immunitaires sont caractérisées par leur spécificité pour l'antigène qui les a induites.
- Les lymphocytes qui expriment à leur surface des récepteurs spécifiques pour l'antigène sont les garants de cette spécificité.

On distingue deux familles principales de cellules lymphoïdes :

- Les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse dont la maturation dépend du thymus,
- Et les lymphocytes qui se différencient dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux et dans la moelle osseuse chez les mammifères et qui sont les lymphocytes B.
- Les lymphocytes T assurent l'immunité à médiation cellulaire et jouent un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires.
- Les lymphocytes B sont spécialisés dans la production d'anticorps.

A. Les lymphocytes T :

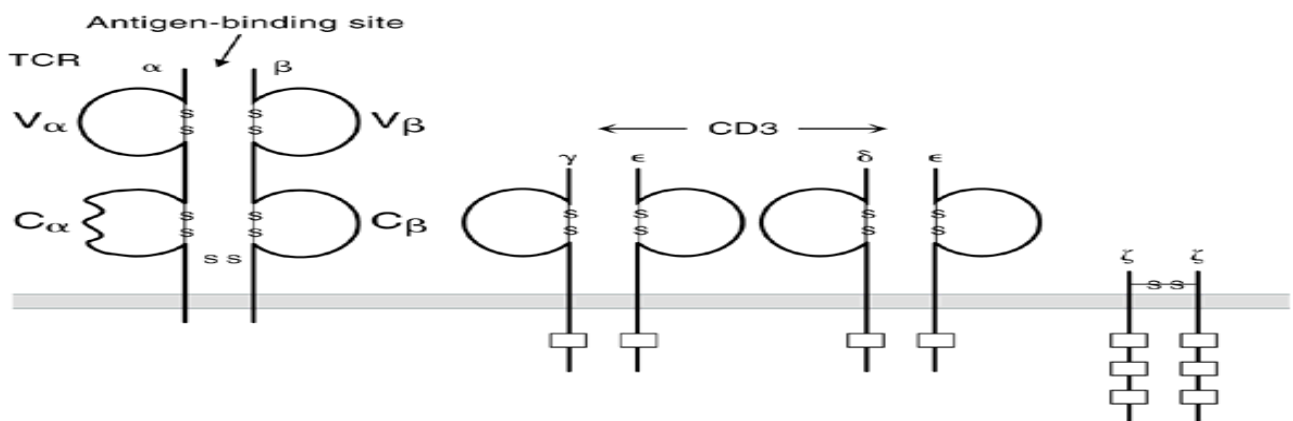
- Ils sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire comprenant l'immunité cellulaire vis-à-vis d'agents bactériens ou viraux,
- le rejet des greffes, le rejet de tumeurs et les réactions d'hypersensibilité retardée.
- Les lymphocytes T sont majoritaires formés de plusieurs sous populations.
- Ils représentent l'élément central du système immunitaire.
- Ils sont le support de l'immunité spécifique à médiation cellulaire.

A.1. Principaux marqueurs des lymphocytes T :

Le marqueur par excellence des lymphocytes T est le récepteur pour l'antigène : TCR (T Cell Receptor)

1. Le TCR :

- Il s'agit d'un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques distinctes.
- Il existe deux catégories de lymphocytes T qui se distinguent par la structure moléculaire de leur récepteur T :
- Les cellules exprimant un hétérodimère constitué des chaînes α et β
- Et les cellules exprimant un hétérodimère constitué des chaînes γ et δ .
- Les deux types de récepteurs sont associés à la surface du lymphocyte T au complexe moléculaire CD3, constitué de six chaînes glycoprotéiques.
- La molécule CD3 joue un rôle essentiel dans la transduction des signaux d'activation qui résultent de la rencontre du TCR avec l'antigène présenté sous forme de peptide associé à une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- Le TCR reconnaît un bout d'antigène (peptide) associé à une molécule du CMH et présenté par une CPA.



Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

T Cell Receptor : TCR

2. Autres marqueurs :

- On distingue au sein des lymphocytes $\alpha\beta$ matures, **deux sous-populations** principales grâce à l'expression de deux molécules exclusives : les molécules CD4 ou CD8.
- D'une manière schématique, on distingue :
- **Les cellules CD4, dites auxiliaires ou helper**, avec une fonction régulatrice des réponses immunitaires, reliée à leur capacité de produire de grandes quantités de cytokines.
Il existe plusieurs sous-populations de lymphocytes T helper : TH1, TH2, TH17, T reg.....

- **Les cellules CD8** peuvent produire également des cytokines mais en plus faible quantité. Elles sont considérées comme la sous-population incluant la grande majorité des lymphocytes T effecteurs **cytotoxiques**.
- Les molécules CD4 et CD8 interviennent également dans la restriction de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T.
- Elles sont les ligands spécifiques des molécules du CMH de classe II et de classe I respectivement.
- Les lymphocytes T expriment également des récepteurs de co-stimulation (ex : CD28) permettant la transduction de signaux nécessaires à l'activation du lymphocyte T.
- Les lymphocytes T expriment le CD40 L : ligand de la molécule CD40 et bien d'autres molécules.

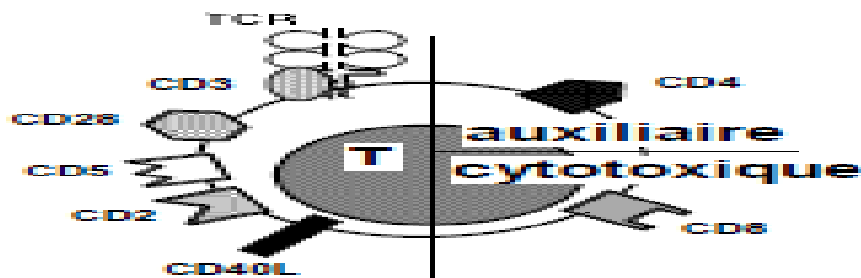


Figure 2. Principaux marqueurs membranaires des lymphocytes T.

- Il existe une autre sous-population de lymphocytes T représentée par les dites **NK-T** : ce sont des lymphocytes T matures, possédant un TCR $\alpha\beta$ et qui expriment également des marqueurs typiques des cellules NK.
- La fonction de régulation est assurée par une sous-population de lymphocytes T CD4+ dits T régulateurs (Treg).
- Il existe 2 types de Treg qui se distinguent par leur origine: N Treg et i Treg

Les i Treg ou Treg induits: se développent au cours des réponses immunitaires aux Ag et prennent naissance à la périphérie et portent le CD4, le CD25 et Foxp3. Ils inhibent les réponses immunitaires par le biais des cytokines qu'ils produisent.

A.3. Ontogénèse des lymphocytes T : 02 étapes de développement du lymphocyte T :

- Ontogénèse primaire: Indépendante de l'antigène se déroule dans le thymus.
- Ontogénèse secondaire : après activation par l'antigène dans les organes lymphoïdes II.

a. Ontogénèse primaire : les lymphocytes T subissent leur maturation au niveau du thymus.

- Les différentes étapes de la maturation dans le thymus sont marquées par l'apparition ou la disparition de certaines molécules de surface.

On distingue trois grands stades de maturation des lymphocytes T :

Stade I : Thymocytes double-négatifs:

- Issus des cellules souches de la moelle osseuse, les précurseurs des cellules T n'expriment aucun marqueur des lymphocytes T matures. Ils sont donc CD3-, CD4- et CD8-, ce sont des thymocytes triple-négatifs ou double-négatifs (en référence aux molécules CD4 et CD8).

Stade II : Thymocytes double-positifs :

- Ils se caractérisent par la coexpression de CD4 et CD8, ce sont les thymocytes double-positifs. Un TCR à faible densité va s'exprimer associé au complexe CD3, à la surface de ces thymocytes.

Stade III : Thymocytes simple-positifs :

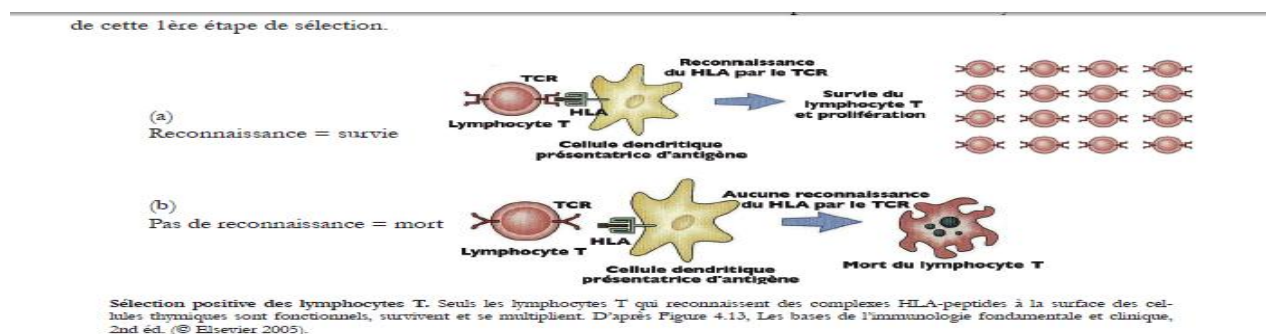
- Etape marquée par l'augmentation de l'expression du complexe récepteur T/CD3, la perte de CD4 ou CD8, ce sont les cellules dites simple positives.
- A ce stade les thymocytes, sont indistinguables des lymphocytes T périphériques, avec les deux sous-populations : T CD3+, CD4+, CD8- et T CD3+, CD4-, CD8+.

Au cours de leur maturation les thymocytes subissent une double sélection (Positive et négative) qui permet la tolérance au soi.

Sélection positive et sélection négative :

Sélection positive :

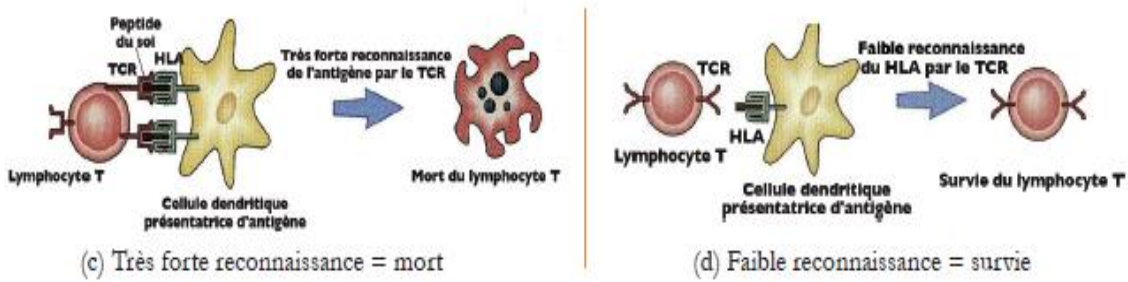
- L'étape de la sélection positive intervient au stade de thymocytes double-positifs.
- Elle implique une interaction entre le TCR des thymocytes en cours de développement et les molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales thymiques.
- Seuls survivent les thymocytes dont le TCR reconnaît les molécules du CMH.



Sélection négative :

- Il s'agit de l'élimination des thymocytes dont les récepteurs T reconnaissent avec une forte affinité les peptides du soi (cellules T auto réactives) présentés par les cellules dendritiques et les macrophages thymiques qui expriment les molécules du CMH classe I et classe II.

- La majorité des clones lymphocytaires T reconnaissent le soi avec une forte affinité. Ils sont potentiellement dangereux et sont pour la plupart éliminés au niveau du thymus.

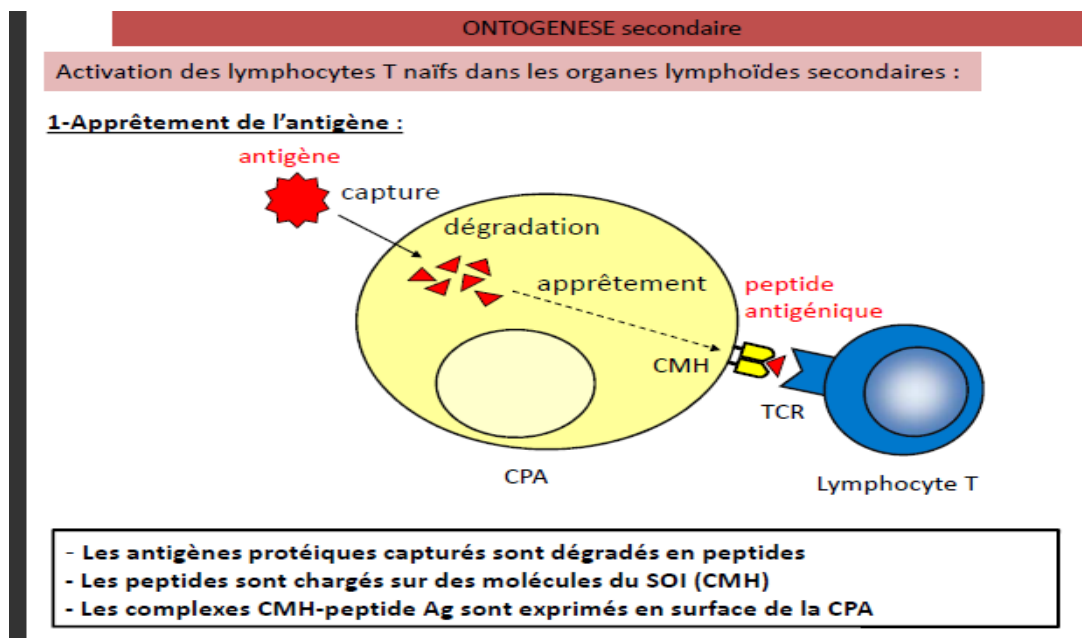


Sélection négative des lymphocytes T. Les lymphocytes interagissant trop fortement avec la cellule présentatrice d'antigène thymique sont éliminés. D'après Figure 4.13, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

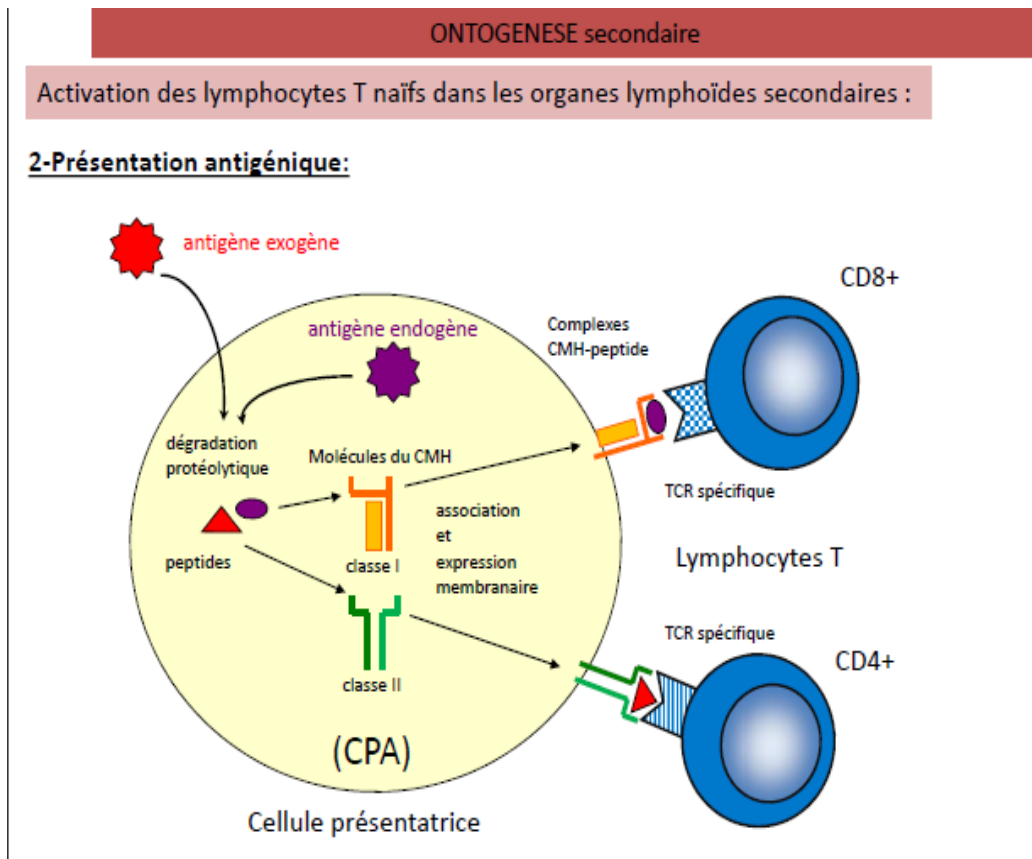
b. Ontogénèse secondaire :

1. Activation des lymphocytes T naïfs au niveau des OLP :

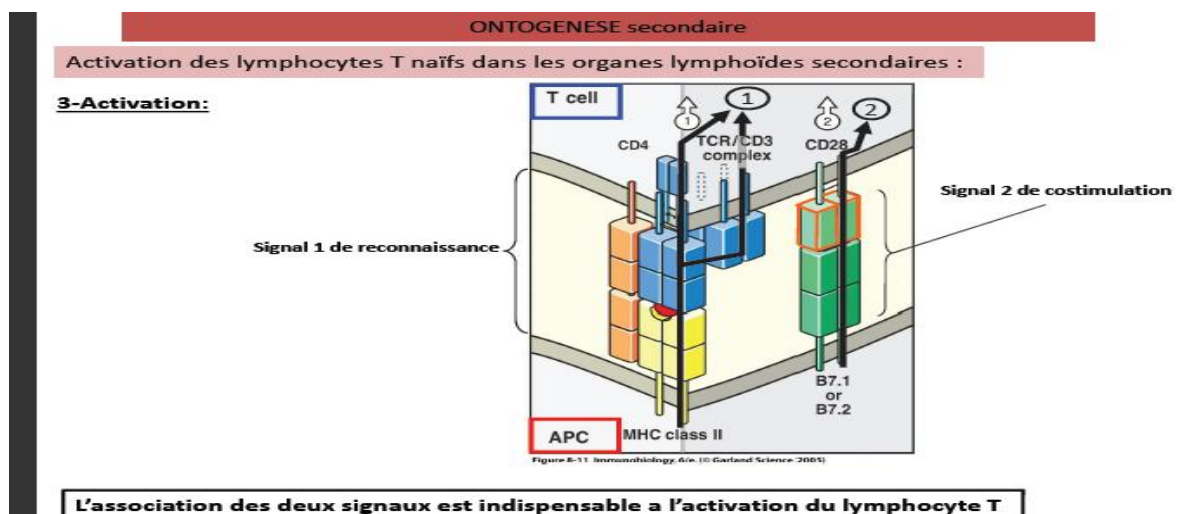
1.1. Apprêtement de l'antigène :



1.2. Présentation de l'antigène :



1.3. Activation des lymphocytes T :



1.4. Différenciation des lymphocytes T :

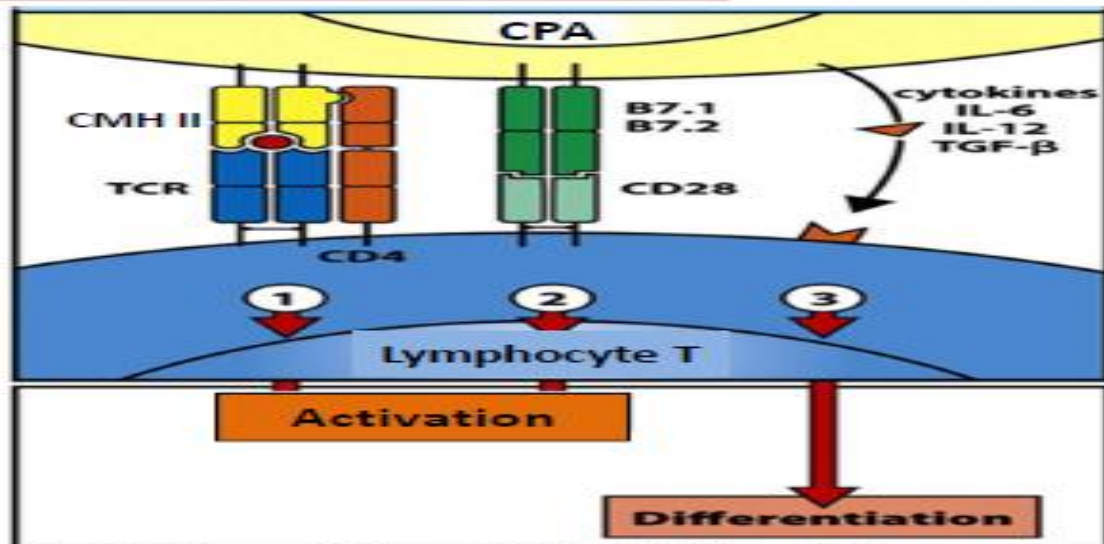


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

1.5. Sous-populations des lymphocytes T CD4+ :

LES LYMPHOCYTES T CD4+ : ONTOGENESE secondaire

Activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires :

5-sous-populations lymphocytaires T CD4+:

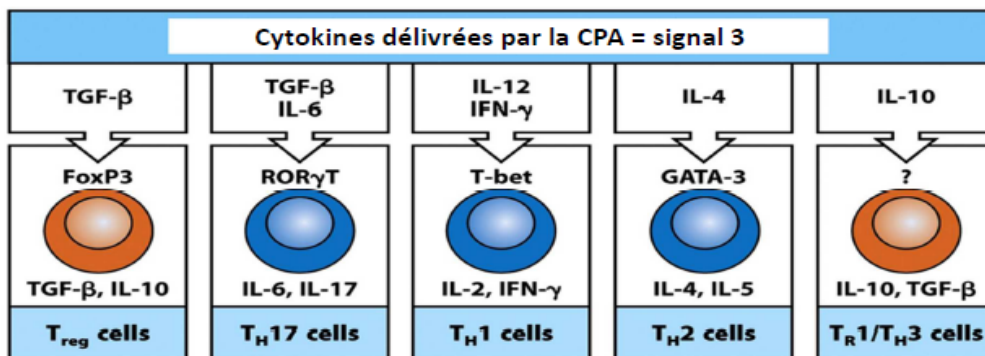
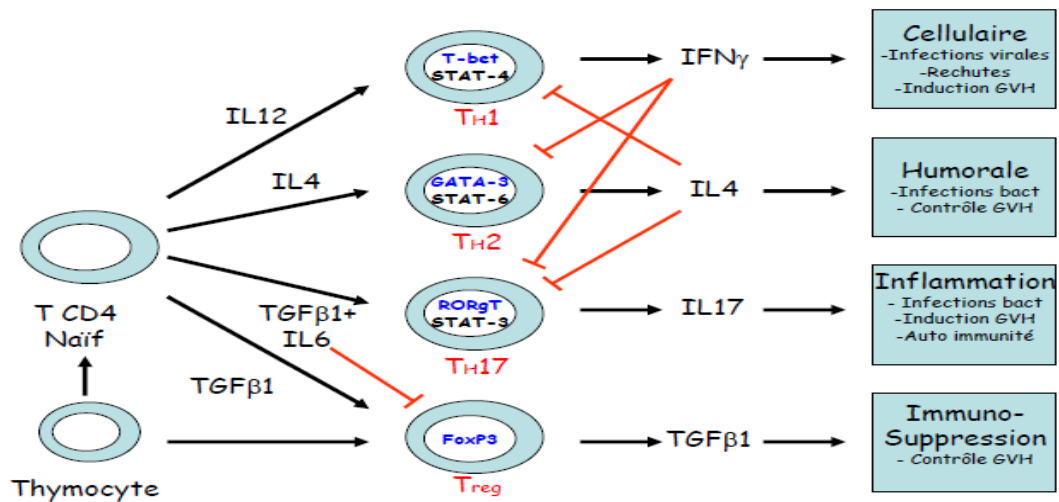


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

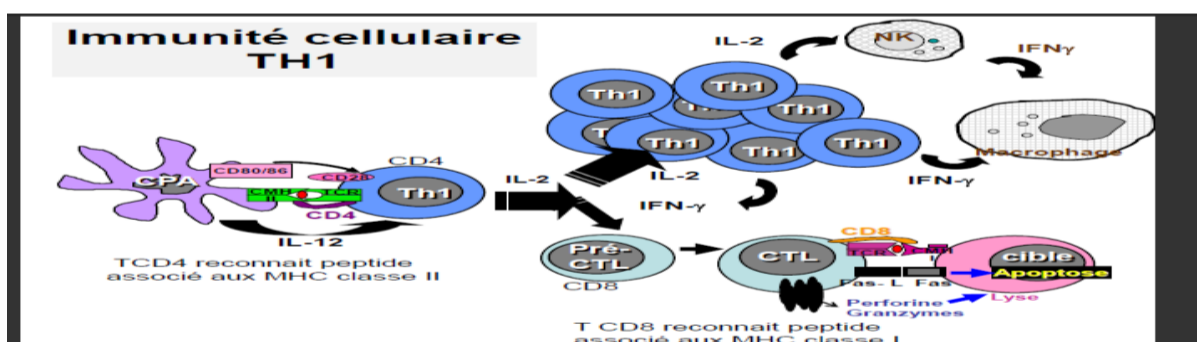
Le signal 3 détermine le devenir du lymphocyte T CD4+ en l'orientant à s'engager vers l'une ou l'autre des sous populations sus citées.

Polarisation de la réponse T



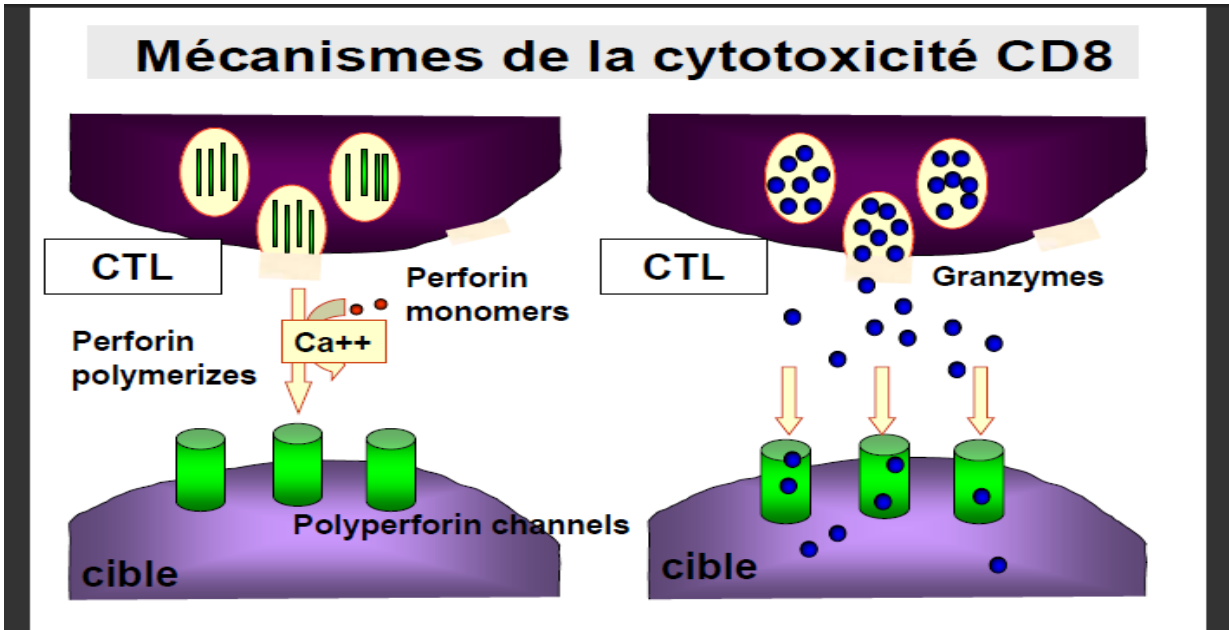
1.6. Activation du lymphocyte T cytotoxique :

- Le lymphocyte T cytotoxique exprime la molécule CD8 qui se lie aux molécules HLA de classe I.
- Il joue un rôle important :
 - Dans la destruction des cellules infectées par des virus.
 - Dans la lutte anti-tumorale.
- Après activation, il devient un lymphocyte T cytotoxique (LTC) assurant la destruction des cellules cibles.
- Le lymphocyte T cytotoxique reconnaît l'antigène endogène associé à une molécule du CMH de classe I.

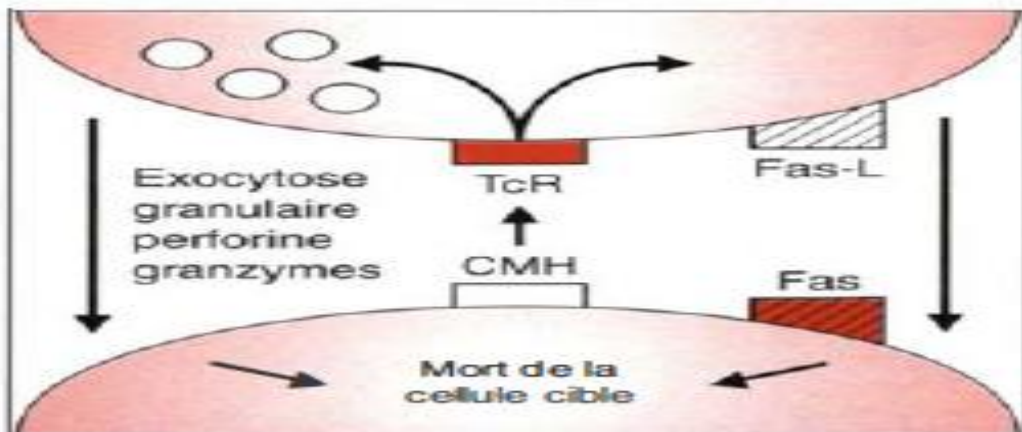


🚩 Mécanismes de cytotoxicité des LTC :

- Cytotoxicité suite à la libération du contenu granulaire dans le milieu réactionnel (perforine et granzymes).



- Apoptose de la cellule cible par les récepteurs de mort: exemple la molécule Fas exprimée par une cellule stressée :



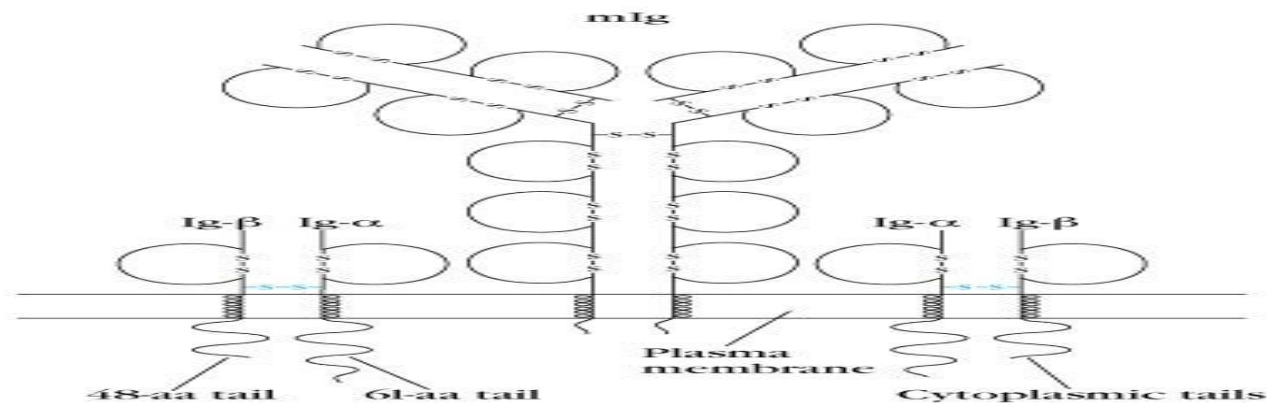
B. Les lymphocytes B :

- Les lymphocytes B constituent environ 5 à 15% des lymphocytes du sang circulant chez l'homme.
- Les lymphocytes B assurent l'immunité humorale grâce à la présence d'anticorps spécifiques.
- Les précurseurs des lymphocytes B se différencient dans la moelle osseuse chez les mammifères.

1. Marqueurs des lymphocytes B :

a. Immunoglobulines de surface (BCR: B Cell Receptor) : Récepteur spécifique de l'antigène porté par le lymphocyte B.

- Les cellules B sont facilement identifiables grâce à la présence à leur surface de molécules d'immunoglobulines.
- Les immunoglobulines de surface sont un excellent marqueur des lymphocytes B et représentent le récepteur pour l'antigène pour le lymphocyte B mature.
- La majorité des cellules B dans le sang humain expriment 2 isotypes d'immunoglobulines à leur surface, IgM et IgD, porteurs de la même spécificité antigénique.
- Le BCR est capable de reconnaître l'antigène entier, sans association à une molécule du CMH et sans présentation par une CPA.



B Cell Receptor : BCR

b. Autres marqueurs :

Il existe d'autres marqueurs portés par le lymphocyte B tels que :

- CD19, CD20, CD22 et CD72 (marqueurs de lignée).
- Molécules de surface:
 - Les récepteurs des fractions du complément.
 - Les molécules HLA de classe II.
 - Les molécules de co-stimulation: les molécules de la famille B7 (B7-1 et B7-2) et la molécule CD40.
 - Les récepteurs pour la fraction Fc des Ig.

2. Ontogénèse des lymphocytes B :

Les lymphocytes B sont issus comme les autres cellules sanguines des cellules souches hématopoïétiques présentes chez l'adulte dans la moelle osseuse.

B.1. Ontogénèse primaire des lymphocytes B :

- La maturation et la différenciation des lymphocytes B a lieu au niveau de la moelle osseuse au contact des cellules stromales non lymphoïdes.

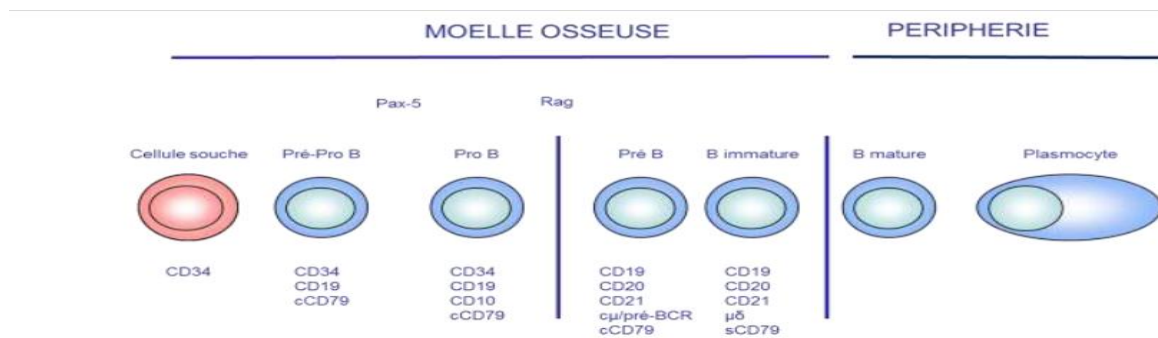
- On a quatre stades de maturation qui ont lieu au niveau de la moelle osseuse :

a. De la cellule souche au lymphocyte B immature :

- Cellule pro B précoce
- Cellule pro B tardive
- Cellule pré B : synthèse et expression de la chaîne μ à la surface de la cellule
- Cellule B immature : expression à la surface du lymphocyte d'une IgM complète.

b. Du lymphocyte B immature au lymphocyte B mature :

- En quelques jours le lymphocyte B immature va se différencier en cellule B mature qui exprime des IgM et des IgD de surface de même spécificité antigénique.
- Cette étape de différenciation a lieu au niveau de la rate.
Au sein des organes lymphoïdes secondaires les cellules B vont se localiser au niveau des zones dites T-indépendantes ou B-dépendantes.

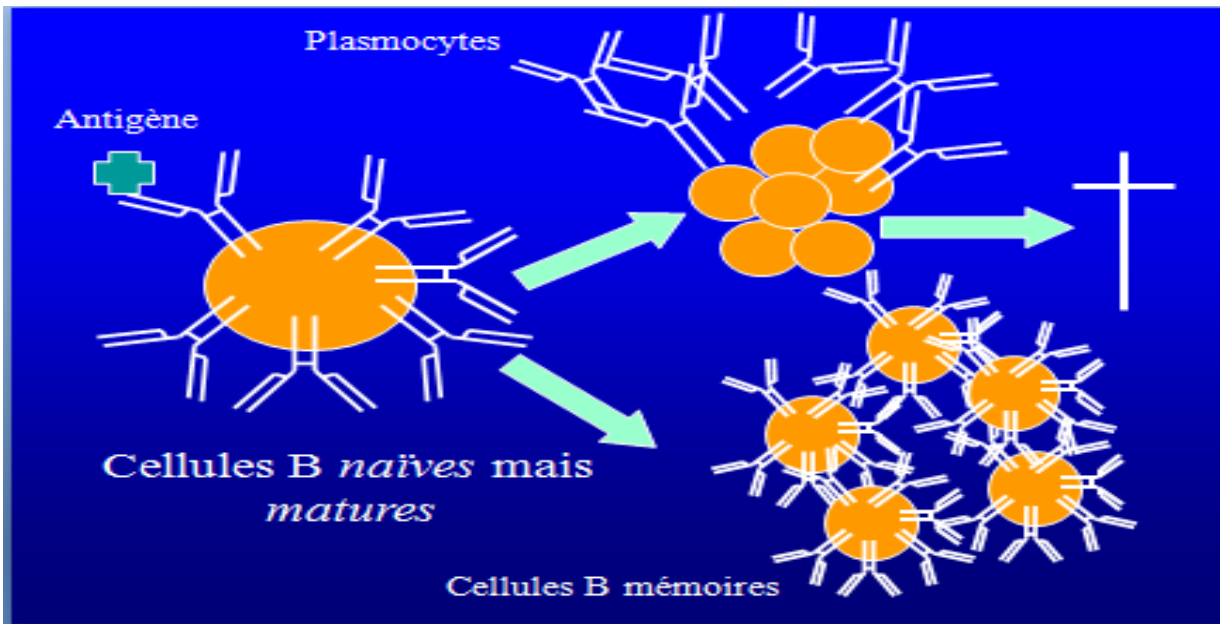


Sélection positive et sélection négative :

- Le lymphocyte B subit comme le lymphocyte T la double sélection au cours de sa maturation au niveau de la moelle osseuse.
- Les cellules B avec un BCR fonctionnels sont sélectionnées positivement et terminent leur maturation.
- La plupart des lymphocytes B reconnaissent le soi avec une forte affinité et subissent donc le même sort que les lymphocytes T (sélection négative).

B.2. Ontogénèse secondaire des lymphocytes B :

- Après activation par un antigène spécifique les lymphocytes B matures se différencient en plasmocytes sécrétant des anticorps et en lymphocytes B mémoires.



3. Sous-populations de lymphocytes B:

- Les lymphocytes B sont classés en deux sous populations en fonction de leur localisation et en fonction des marqueurs de surface qu'ils expriment: LB1 et LB2
- Les LB1: localisés préférentiellement au niveau des cavités séreuses (pleurales et péritonéales) responsables de la production des anticorps naturels polypécifiques, le plus souvent d'isotype IgM. Ils constituent un élément de l'immunité innée anti-infectieuse.
- Les LB-2: issus de la moelle osseuse, ils sont appelés LB conventionnels, responsables de la production des anticorps immuns monospécifiques.
- Les LB-2 renferment les LB folliculaires retrouvés au niveau des follicules des OLP et au niveau de la circulation et les LB de la zone marginale (rate) et qui peuvent être retrouvés également au niveau des autres OLP en dehors des follicules.
 - Les LB folliculaires expriment les BCR IgM et IgD et beaucoup de CD23, ils sont spécialisés dans la réponse aux Ag protéiques.
 - Les LB de la zone marginale sont impliqués essentiellement dans la réponse aux Ag polysaccharidiques et sont IgM+IgD+CD21+CD23 faible.

La réponse thymo dépendante

Les lymphocytes B folliculaires

Représentent la plus grande majorité des LBs

Phénotype: $sIgM^+$, $sIgD^{+++}$, $CD21^{low}$, $CD23^{High}$.

Circulent en permanence dans le sang et les zones B des organes lymphoïdes périphériques jusqu'à la rencontre de l'Ag essentiellement de nature protéique

Réponse aux antigènes thymo dépendants

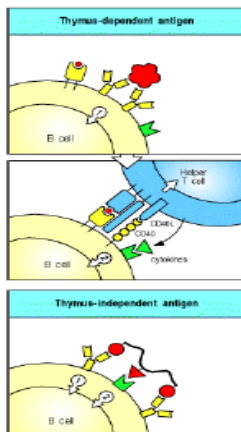
Formation des centres germinatifs.

Plasmocytes

LB mémoires

Réponse B aux antigènes protéiques, T-dépendants

Coopérations entre Ly.Th et Ly. B



Antigènes thymo-dépendants

- La réponse Ac. vis-à-vis d'un Ag. protéique nécessite l'activation d'un Ly. T « helper » ou auxiliaire

- L'Ag. fixé à l'Ig de surface est internalisé (1), dégradé en peptides présentés par le CMH de classe II
- Le Th activé adresse des signaux d'activation au Ly. B (2)

Antigènes thymo-indépendants

- Des épitopes répétitifs sur l'antigène induisent un cross-linking du BCR (1) et l'activation du Ly. B (2)