

LES INTERACTIONS CELLULAIRES
AU COURS
DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

N.Kechout

Plan :

I-Introduction

II-Réponse immunitaire cellulaire spécifique

IIa-Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)

IIb-Activation des CPA

IIc-Activation des lymphocytes T CD4+ à fonction helper

IId-Réponse immunitaire cellulaire spécifique cytotoxique

III-Réponse immunitaire humorale

I-INTRODUCTION :

La réponse immunitaire est la résultante d'interactions et de coopération entre différentes cellules immunitaires, ces interactions se font :

- par des contacts physiques que l'on appelle « synapse immunologique » dans laquelle les molécules d'adhésion (ex : LFA1-ICAM1) tiennent une place importante, exemple dans la figure n°1.
- via des facteurs solubles tels que les cytokines et les chimiokines.

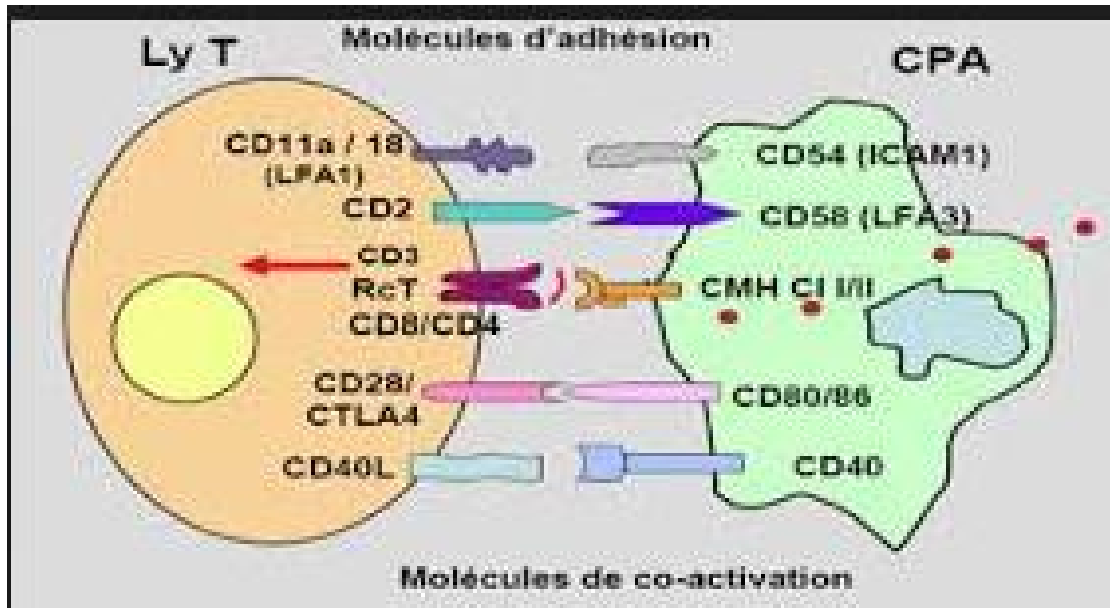


Figure n°1 : Formation de la synapse immunologique

La réponse immunitaire se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires.

La nature de l'antigène (Ag) est déterminante dans le type de réponse immunitaire à initier:

- les Ag à parasitisme intra-cellulaire nécessitent une réponse cellulaire
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont thymo-dépendants nécessitent une réponse humorale avec l'intervention des lymphocytes T (ly T).
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont thymo-indépendants nécessitent une réponse humorale sans l'intervention des lymphocytes T.

II-REPONSE IMMUNITAIRE CELLULAIRE SPECIFIQUE:

Le lymphocyte T ne reconnaît pas l'antigène sous sa forme native, il faut que cet antigène subisse un apprêtement ou un « processing » par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) aboutissant à sa dégradation en peptides qui seront exprimés en surface en association avec les molécules du CMH (figure n°2) :

Le lymphocyte TCD4+ reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH II.

Le lymphocyte TCD8+ reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH I.

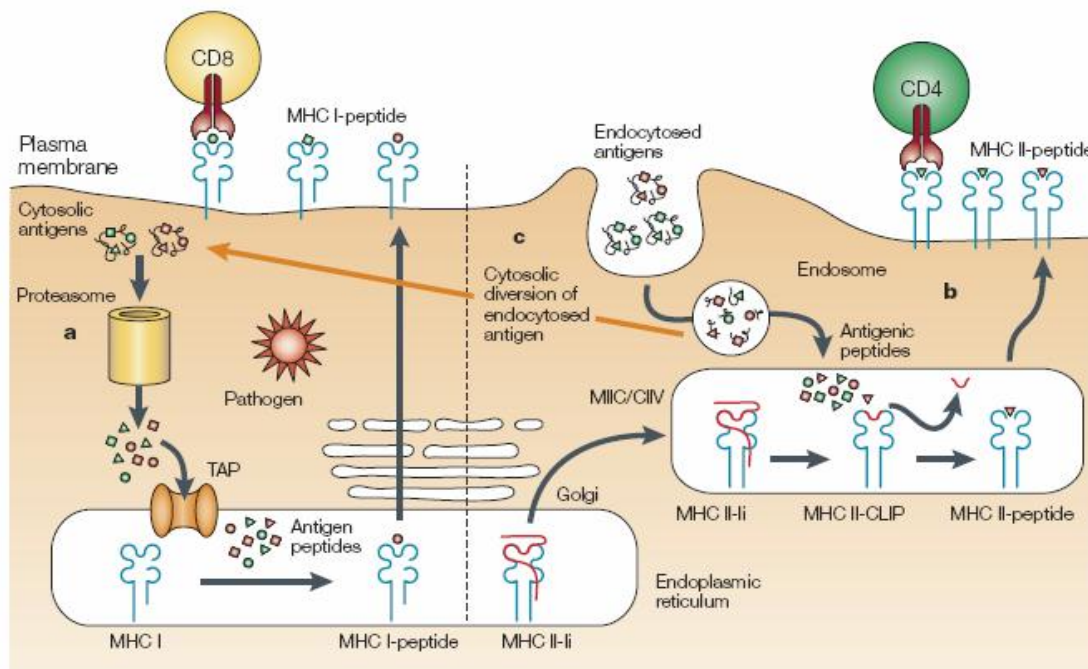


Figure n°2 : Apprêtement ou processing de l'antigène

IIa - Les CPA dites « professionnelles » sont :

- Les cellules dendritiques : celles-ci représentent les cellules les plus efficaces pour initier une réponse immunitaire, c'est-à-dire pour activer les lymphocytes T naifs, elles expriment constitutivement un taux élevé de CMH II, et ont une activité co-stimulatrice importante.
- Les macrophages : sont des cellules phagocytaires qui jouent un rôle important dans la lyse des parasites intracellulaires et ce après avoir été activés par

l'interféron gamma « IFN γ ». Mais aussi du fait de leur expression constitutive des molécules HLA II, elles jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène « CPA ».

- Les lymphocytes B expriment également les molécules HLA de classe II de façon constitutive. De plus ils utilisent le récepteur spécifique de l'Ag (BCR). De ce fait les cellules B constituent d'excellentes cellules présentatrices d'Ag en réponse secondaire.

I Ib -*Activation des CPA :*

L'IFN γ , le GM-CSF, le TNF α sont des facteurs qui induisent l'activation des CPA.

Cette activation induit une augmentation de l'expression des molécules HLA II, et des molécules de co-stimulation : B7.1, B7.2, LFA1 et ICAM1.

I Ic -*Activation des lymphocytes T CD4⁺ à fonction helper:*

Les différentes interactions entre la CPA et le lymphocyte T vont induire l'activation de ce dernier (figure n°3).

Le 1^{er} signal : est induit par la liaison du TCR (sur le ly T) et peptide+CMH II (sur la CPA), mais ce signal n'est pas suffisant pour l'activation du ly T. Cette 1^{ère} liaison permettra le renforcement du contact entre les 2 cellules via les molécules d'adhésion : LFA1 (sur le ly T) et ICAM1 (sur la CPA), CD2 (sur le ly T) et LFA3 (sur la CPA), ICAM3 (sur le ly T) et DC-sign (sur la CPA).

Le 2^{ème} signal : est induit par la liaison du CD28 et son homologue CTLA-4 (sur le LyT) et les molécules de co-stimulation les plus puissantes sur la CPA : B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) respectivement.

La stimulation par la voie CD28 prolonge et augmente la production d'IL2 (responsable de la prolifération des LyT) et celle des autres cytokines.

Cette activation induit :

- l'expression du CD40 ligand (sur le lyT) qui établit une liaison avec CD40 sur la CPA.
- l'expression du CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL2) sur le ly T.

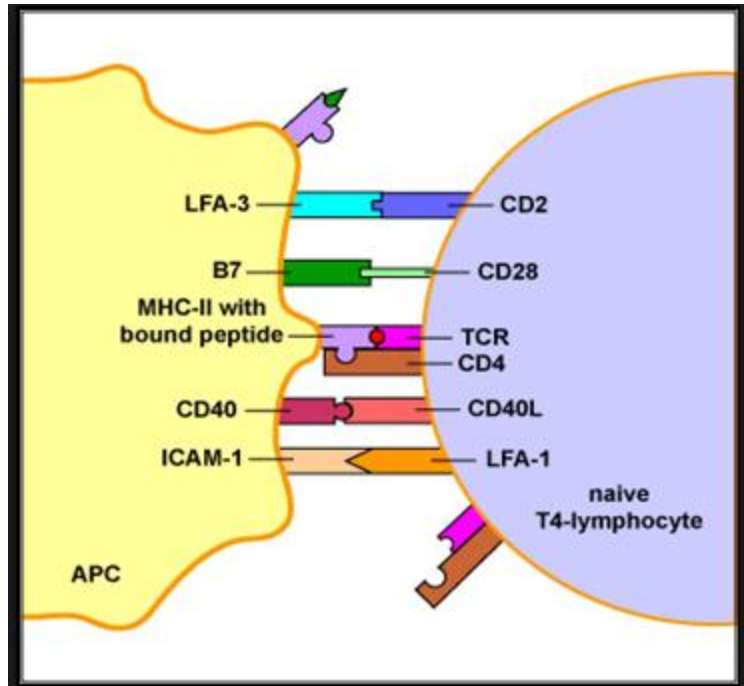


Figure n°3 : Coopération CPA-Lymphocyte TCD4⁺

Les CPA activées vont également sécréter l'IL1 et l'IL6 qui induisent sur les LyT l'expression du récepteur de l'IL2.

Les ly T CD4⁺ activés vont proliférer et se différencier en cellules effectrices, c'est-à-dire acquérir leur fonction helper vis-à-vis des autres cellules immunitaires, ce sont de véritables chefs d'orchestre de la réponse immunitaire (Figure n°4)

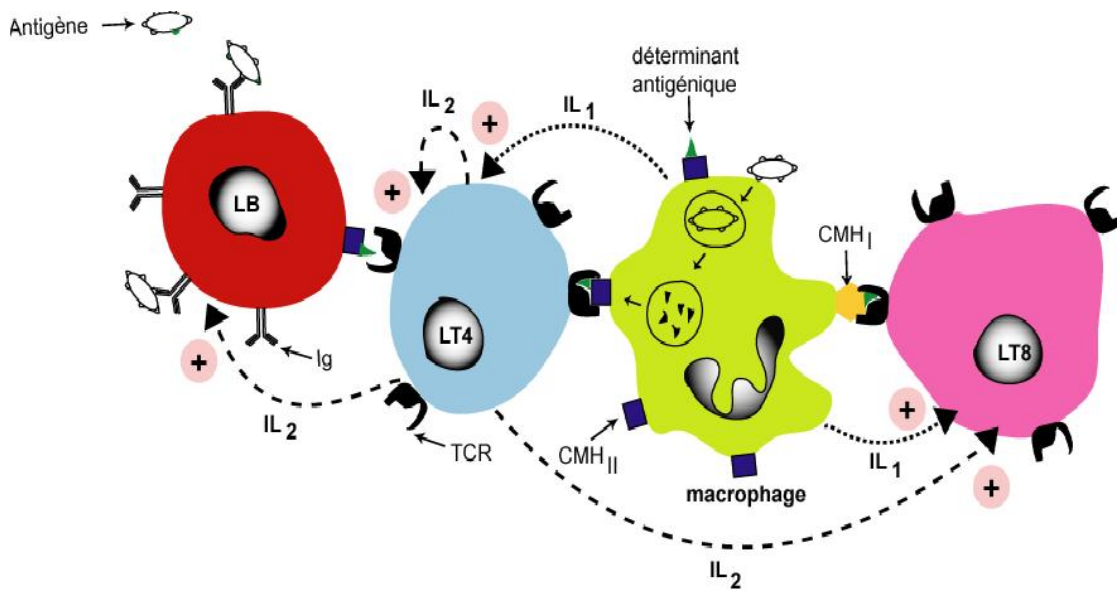


Figure n°4 : LTCD4⁺ : chef d'orchestre de la réponse immunitaire

Notion de lymphocytes T helper:

Les ly TH1 en sécrétant l' IL2+ IFN γ orientent vers une réponse cellulaire

Les ly TH2 en sécrétant l' IL4, IL5, IL6 et IL10 orientent vers une réponse humorale (réponse AC).

IIId- Réponse immunitaire cellulaire spécifique cytotoxique:

Cette réponse résulte de l'activation des Ly TCD8+ impliqués dans l'immunité anti-tumorale et anti-virale.

Elle nécessite la coopération entre différents types cellulaires : LyTCD8+, CPA, Ly T helper et cellules cibles (figure n°5).

- Coopération entre Ly TCD4+ et CPA.
- La coopération entre ly TCD8+ et Ly T helper se fait via la sécrétion de cytokines par le Ly T helper.
- La coopération entre Ly TCD8+ et CPA se fait selon le modèle Ly TCD4-CPA sauf que le TCR reconnaît le peptide en association avec la molécule HLA de classe I.

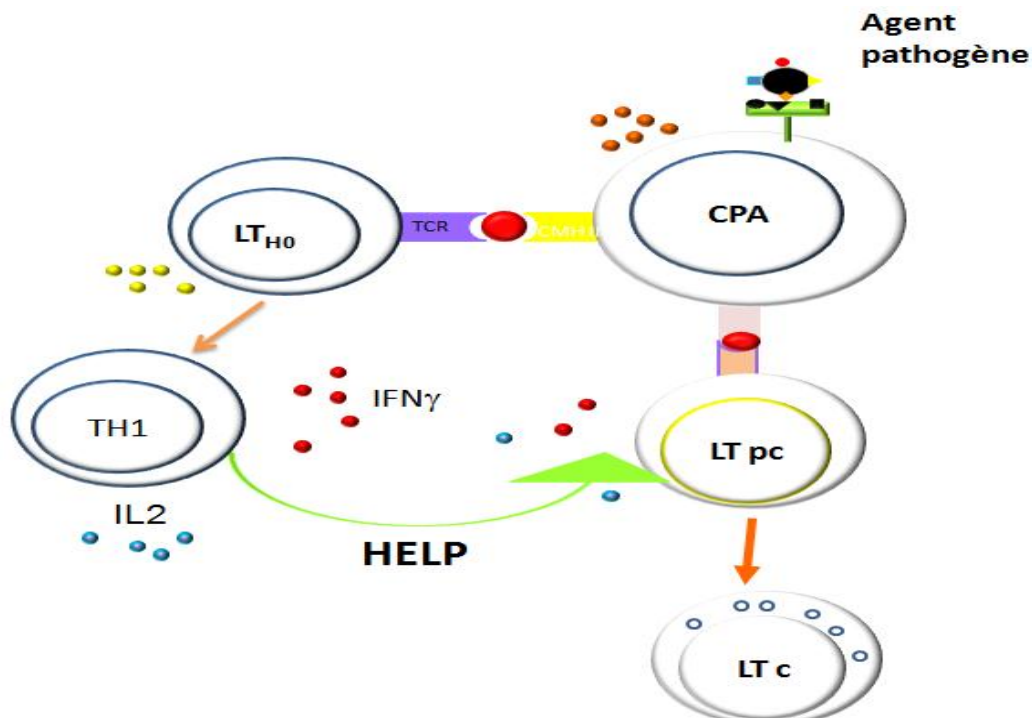


Figure n°5 : Coopération cellulaire dans la réponse cytotoxique

Enfin le Ly TCD8+ qui a proliféré et qui s'est différencié en cellule cytotoxique (CTL), se lie via sa molécule de surface Fas Ligand à la molécule « Fas » sur la cellule cible, cette liaison va induire la fragmentation de l'ADN et la mort de la cellule cible par apoptose. D'autre part le CTL libère des molécules telles que les perforines et les granzymes qui est un autre mode de lyse cellulaire (figure n°6).

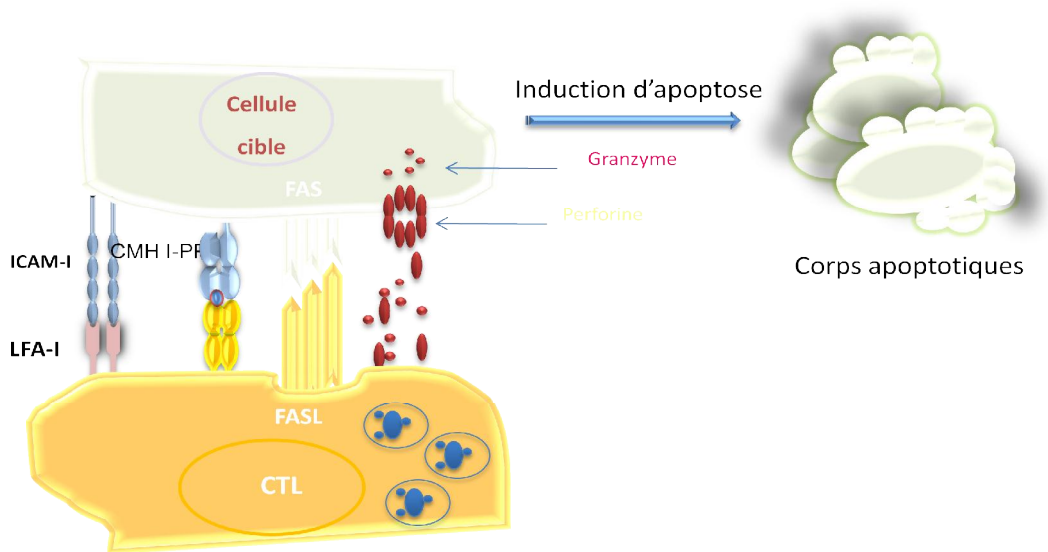


Figure n°6: Mécanismes de lyse des cellules cibles par le CTL

III-REPOSE IMMUNITAIRE HUMORALE :

La réponse humorale (anticorps) aux **Ag thymo-dépendants** nécessite l'intervention des Ly T et une coopération entre Ly TCD4+ et ly B au sein du centre germinatif.

Les ly T et B reconnaissent des déterminants distincts sur l'Ag.

Le ly B active le ly T en jouant le rôle de CPA, en effet le ly B reconnaît l'Ag via son BCR, il va l'internaliser et l'apprêter pour le présenter sous forme de peptide associé aux molécules HLA II au ly T helper.

Les 2 cellules deviennent polarisées, les interactions T-B sont bidirectionnelles.

Il y aura liaison du CD28 (sur le LyT) et B7.1 et B7.2 (sur le Ly B)

L'activation du Ly T, induit l'apparition rapide du CD40 Ligand à sa surface (figure n°7)

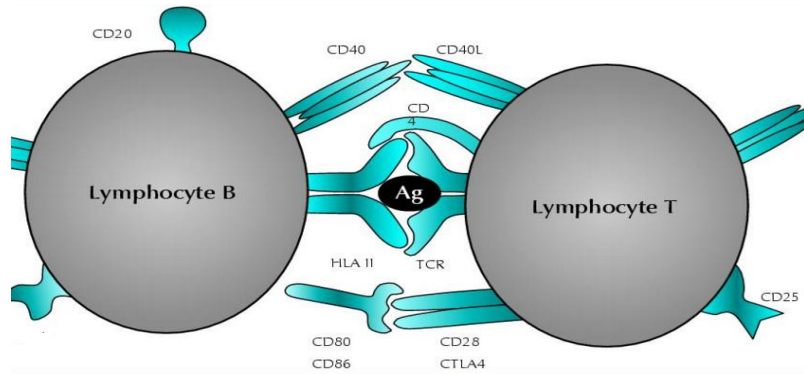


Figure n°7 : Coopération Lymphocytes TCD4+/ lymphocyte B

La liaison CD40 L (sur LyT) et CD40 (sur LyB) est nécessaire pour l'activation du Ly B mais aussi, elle est indispensable pour la **commutation isotypique** des classes des Ig (switch)

Les cytokines sécrétées par le LyT induisent la différenciation des Ly B en plasmocytes sécréteurs d'Ig (figure n°8).

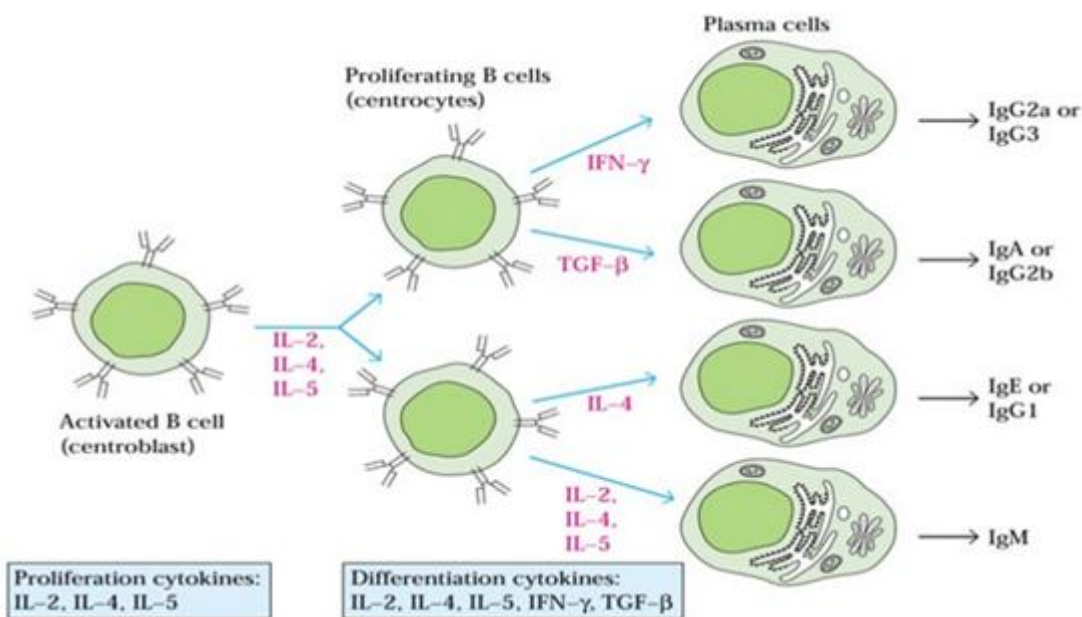


Figure n°8 : Cytokines intervenant dans le choix de classe de l'Ig sécrétée

La majorité des antigènes donnant naissance à une réponse immunitaire humorale sont d'origine protéique et donc sont thymo-dépendants. Cependant il existe une minorité d'antigènes dits thymo-indépendants qui ne nécessitent pas une coopération des ly T CD4+. Ils induisent une réponse humorale faible, il n'y a pas de formation de centre germinatif, et donc les anticorps produits sont de classe IgM (pas de commutation isotypique), il n'y a pas non plus de mémoire.