

REPONSES IMMUNITAIRES CELLULAIRES

I- INTRODUCTION

Les réponses immunitaires à médiation cellulaire regroupent la réponse cellulaire spécifique des lymphocytes T, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et l'hypersensibilité retardée (HSR).

Le lymphocyte T est incapable de reconnaître un antigène natif. L'antigène doit être apprêté par une CPA ou une cellule cible et présenté au lymphocyte T.

II- APPRETEMENT DE L'ANTIGENE

L'apprêtement de l'Ag consiste en la dégradation de celui-ci en peptides et la liaison de ces peptides aux molécules du CMH. Une fois le complexe peptide-CMH formé, il est exprimé à la surface et présenté aux lymphocytes T.

1- Les cellules

Les cellules qui appréhendent et présentent l'Ag sont de 2 types :

- Cellules cibles : portent le CMH classe I et donc ce sont toutes les cellules de l'organisme. Elles présentent l'Ag aux lymphocytes T cytotoxiques.
- CPA : portent le CMH classe II et présentent l'Ag aux lymphocytes T helpers :

* professionnelles

- Cellules dendritiques, les plus efficaces
- Macrophages
- Lymphocytes B

* non professionnelles qui le deviennent à l'occasion : cellules épithéliales, cellules endothéliales vasculaires, fibroblastes de la peau.

2- Les antigènes

- Les Ag endogènes ou exogènes à développement intracellulaire (protéines cellulaires normales, protéines tumorales, virus, bactérie) sont présentés avec les molécules de classe I du CMH aux lymphocytes Tc.

- Les Ag exogènes, qui sont internalisés par phagocytose ou endocytose, sont présentés avec les molécules de classe II du CMH aux lymphocytes TH.

III- REPONSE CELLULAIRE DES LYMPHOCYTES TH

Le TH circule dans le sang et la lymphe et arrive au niveau des ganglions. Lors d'une agression, l'activation du TH a lieu dans le ganglion le plus proche du site d'agression. Il va ensuite subir une différenciation en TH effecteur et TH mémoire.

1- Homing

Le lymphocyte TH venu du thymus est au repos, phase G₀ du cycle cellulaire : naïf. S'il arrive dans le ganglion par la lymphe, cette dernière est déversée directement dans le parenchyme ganglionnaire. Si le TH arrive dans le ganglion par le sang, il doit traverser l'endothélium vasculaire pour aller dans le parenchyme ganglionnaire : extravasation. L'extravasation se fait au niveau des veinules post capillaires.

Ces veinules sont dotées d'un endothélium épais (High endothelial venules : HEV) qui porte des molécules d'adhésion (adressines vasculaires). Seuls les lymphocytes qui portent les récepteurs correspondants vont pouvoir migrer vers ce tissu. C'est le phénomène du trafficking ou homing régulé par les récepteurs du homing.

2- Activation

L'activation du TH est l'évènement central de l'immunité cellulaire mais également humorale.

Lorsque le TH rencontre une CPA dans le parenchyme ganglionnaire, il est activé. Cette activation est sous la dépendance de 4 signaux :

- Signal 1 : l'interaction entre les complexes TCR-CD3 du TH et peptide-CMH de la CPA initie l'activation du TH. Ce signal est transmis à l'intérieur de la cellule grâce au CD3.
- Signal 2 de costimulation : liaison des molécules membranaires accessoires correspondantes des 2 cellules : famille CD28 des TH et famille B7 (CD80 et CD86) de la CPA, CD154 (CD40L) du TH et CD40 de la CPA. Il permet la consolidation du signal 1 et ensemble, ils induisent la transcription du gène de l'IL2 et celui du récepteur de l'IL2 (CD25). A ce stade le TH passe de G₀ à G₁ du cycle cellulaire et sa multiplication est initiée.

- Signal 3 : la fixation de l'IL2 sur son récepteur entraîne l'activation d'une kinase dénommée mTOR (mammalian target of rapamycine). L'activation de mTOR permet la progression du TH dans le cycle cellulaire : passage de la phase G1 à la phase S.
 - Signal 4 : Synthèse d'acides nucléiques à partir des bases puriques et pyrimidiques : passage de S à M (mitose), multiplication cellulaire et formation d'un large clone.
- Il en résulte deux types de TH : TH effecteur et TH mémoire.

3- Différenciation

Il existe 4 sous populations de TH effecteurs différentes par les cytokines qu'elles sécrètent et donc par leurs actions :

- Le TH1 sécrète l'IL2, l'interféron et le TNF beta, il active l'immunité cellulaire classique (TCD8) et l'hypersensibilité retardée.
- Le TH2 sécrète l'IL4, IL5, IL6, IL 10 et active le lymphocyte B.
- Le TH17 sécrète l'IL17 et possèdent une activité pro inflammatoire
- Le Treg sécrète TGFB et IL10, anti inflammatoire et tolérance.

IV- REPONSE CELLULAIRE DES LYMPHOCYTES Tc

La cellule T cytotoxique naïve : CTL P précurseur, fonctionnellement immature est activée en CTL fonctionnel doué d'une activité cytotoxique. Cette activation dépend de:

- Signal 1 : interaction TCR-CD3 du Tc et Peptide-Classe I de la cellule cible
- Signal 2 de costimulation : CD28-B7 et CD40L-CD40
- Signal de l'IL2 sur le récepteur IL2 du CTL P. Cette IL2 est sécrétée par le TH1.

La formation du conjugué : CTL-Cellule cible est suivie de l'attaque membranaire et de la mort cellulaire. Le CTL se détache alors de cette cellule cible et va se lier à une autre. La cellule cible meurt quelques temps après la dissociation du CTL par apoptose.

V- Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac : ADCC

De nombreuses cellules cytotoxiques ont un récepteur pour le Fc des Ig. Ainsi elles peuvent capter les complexes Ig-cellule cible, et

entraîner la mort cellulaire. Ce sont les cellules NK, les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles.

VI- HYPERSENSIBILITE RETARDEE

DTH : Delayed type hypersensitivity

Lorsque certains TH activés rencontrent certains Ag, les TH sécrètent des cytokines qui induisent une réaction inflammatoire locale : HSR non spécifique. Ce type de RI joue un rôle important dans la lutte contre les pathogènes intra cellulaires et les Ag de contact.

L'HSR se déroule en 2 phases :

- Phase de sensibilisation : au premier contact avec l'Ag, il y a activation du TH1 par l'Ag-Classe II présenté par les cellules de langherhans de la peau ou les cellules endothéliales vasculaires. Le TH1 est activé et devient cellule T DTH
- Phase effectrice : le deuxième contact avec l'Ag, active les cellules T DTH, qui sécrètent des cytokines et activent les macrophages et les cellules inflammatoires.

Le macrophage est la cellule de la DTH. Elle tue la cible. Lorsque l'Ag n'est pas facile à éliminer, la réponse DTH est prolongée et elle devient néfaste avec formation de granulome. Les macrophages continuellement activés vont adhérer les uns aux autres et prennent une forme épithélioïde et parfois fusionnent en cellules géantes multinucléées : granulomes de la tuberculose et de la lèpre.

CONCLUSION

Immunopathologie : SI et infection..., les hypersensibilités, les déficits immunitaires, les maladies auto immunes, les syndromes immunoprolifératifs.

Immunothérapie : immunosuppresseurs, immunomodulateurs, immunostimulants.