

Immunologie cours 6
Vendredi 15 février 10h30
Mr Toubert .
Bouguenna idriss

Immunité acquise.

SOMMAIRE

I. Introduction.....	Page 03
II. Généralités sur l'immunité acquise	Page 03
1) les composants cellulaires	Page 03
2) le répertoire lymphocytaire	Page 04
3) le développement des composants cellulaire	Page 04
4) les lymphocytes circulant	Page 05
5) mode d'action	Page 05
III. Phase d'initiation.....	Page 06
1) Etape 1	Page 06
2) Etape 2.....	Page 07
IV. Expansion clonale.....	Page 09
1) Etape 1	Page 10
2) Etape 2.....	Page 10
V. Phase effectrice.....	Page 11
1) production de cytokine.....	Page 12
2) la fonction cyto-toxique.....	Page 13

Objectif du cours : mettre en place sous un angle fonctionnel toutes les notions des cours sur les récepteurs tcr et bcr, la tolérance....
(en gros j'ai gagné la meilleure ronéo en immunologie....)

I) Introduction :

Comment se situe l'immunité acquise par rapport à l'immunité innée ?

Immunité innée	Immunité acquise
-Indépendante de l'antigène	-dépendante de l'antigène
-Pas de temps de latence (penser par exemple Au pH acide physiologique de l'intestin...)	- temps de latence (penser à l'expansion clonale)
- pas spécifique de l'antigène : reconnaissance De structures conservées entre les différents l'antigène pathogènes (ex : lps,..)	- spécifique de l'antigène : par les récepteurs spécifique de des lymphocytes Bcr et Tcr.
-pas de mémoire immunologique	- mémoire immunologique : c'est la caractéristique majeure de l'immunité acquise.
- ses composants sont : Humoral : les protéines du complément, l'interféron ,..	- ses composants sont : humoral : les anticorps.
cellulaire : macrophages,neutrophiles,..	cellulaire : lymphocytes T et B.

II)Généralités sur l'immunité acquise :

1) les composants cellulaires :

Comme nous l'avons vu les composants cellulaires de l'immunité acquise sont les lymphocytes T et B.

Les lymphocytes B ont pour rôle effecteur de sécréter des anticorps permettant l'élimination de pathogènes extracellulaires. Il est à noter qu'ils sont caractérisés par le phénotype CD19.

Les lymphocytes T, de phénotype CD3, sont caractérisés par différents sous groupes de fonctions différentes : - les **T helper**, de marqueur supplémentaire CD4, ont pour rôle d'aider la fonction d'autres types cellulaires.

Soit le sous groupe TH1 (T helper 1) est nécessaire pour le fonctionnement des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages ; le sous groupe TH2 aidant à celui des lymphocytes B.

-**les T cytotoxiques** (marqueur CD8) permettant la destruction de germes intracellulaires (donc très important dans la réponse antivirale et anti-tumorale).

-**les T régulateurs**, provenant en majeure partie de lymphocytes CD4, ayant un rôle majeur dans la surveillance des lymphocytes T auto toxiques.

2) le répertoire lymphocytaire :

Une des caractéristiques majeure de l'immunité acquise est la spécificité vis-à-vis de l'antigène. Cela est rendu possible par le fait que chaque lymphocyte porte un seul type de récepteur de spécificité unique : c'est le **répertoire lymphocytaire**.

L'interaction de forte affinité entre le récepteur spécifique et un antigène induit l'expansion clonale de lymphocytes portant cette spécificité.

On estime que ce répertoire lymphocytaire (B et T inclus) représente 10^{12} diversité de reconnaissances. Avec le fait qu'un lymphocyte T sur un million est spécifique d'un antigène donné.

Nb : on voit bien pourquoi l'expansion clonale est nécessaire pour que la réponse immunitaire soit efficace (bah ouais sinon le pauvre et unique lymphocyte spécifique, il se retrouve tout seul à agir....)

3) le développement des composants cellulaire :

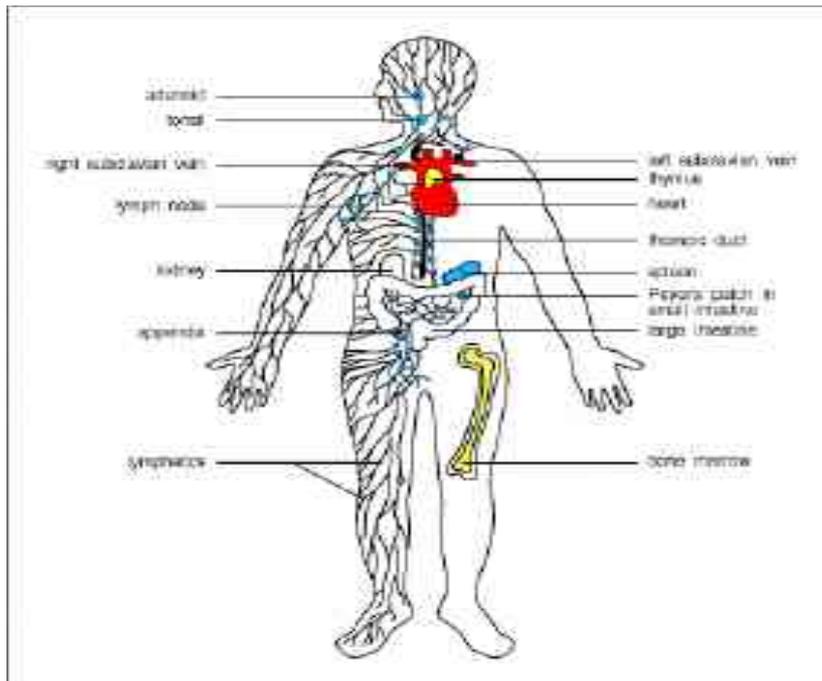
2 étapes sont nécessaires pour leur développement.

. La première est la différenciation dans les organes lymphoïdes primaires, à savoir la moelle osseuse pour les lymphocytes B et le thymus pour les lymphocytes T. Sans oublier l'importance de la sélection thymique pour les lymphocytes T, afin d'éliminer ceux qui seraient auto réactifs (tolérance) et de ne laisser passer en périphérie que les lymphocytes CD8 et CD4.

. La seconde étape est la migration vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate,) pour y rencontrer le pathogène.

A noter la grande importance en terme quantitatif du système lymphoïde associé au muqueuses (= MALT).

Schéma du système lymphoïde



4) les lymphocytes circulants :

Il est important de comprendre que les lymphocytes sont en « mouvement » dans l'organisme.

Ainsi dans le sang on retrouve 1500 à 2000 cellules par mm^3 . Il faut juste retenir qu'on a 75% de lymphocyte T (avec 2/3 de CD4 et 1/3 de CD8) et 25% de NK et lymphocyte B (moitié-moitié).

5) mode d'action :

L'immunité acquise se met en route en 3 phases :- **l'initiation** par la coopération entre une cellule présentatrice d'antigène et un lymphocyte T.

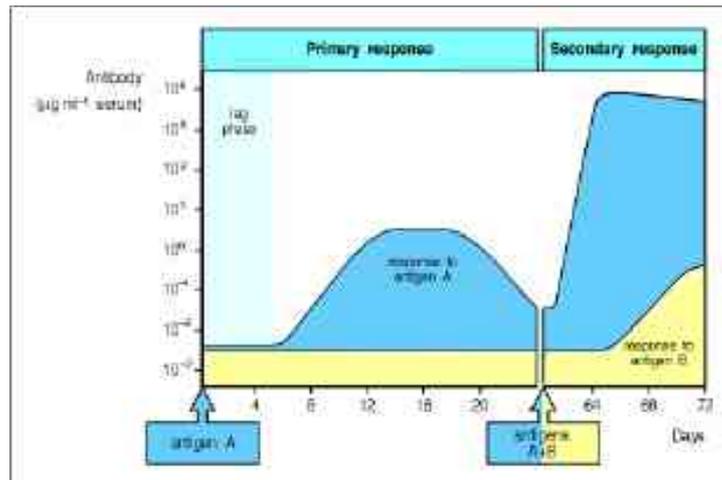
- **l'expansion clonale** par les coopérations entre LT4 et LB ; et entre LT4 et LT8. (nb : un lymphocyte naïf donne naissance à 1000 cellules filles).

- enfin, **la phase effectrice** avec les différents LT helper et les LT8.

[Hors sujet du cours : pour l'expansion clonale on ne parle ici que des LB et LT8 ; pour la phase effectrice on ne parle que des LT8 et LT4. Or, dans le premier cours on voyait que ces différentes étapes intéressaient les LT8, LT4 et LB ; bon c'est pas pour jouer le relou, mais juste pour rappeler que pour ces différentes populations cellulaires subissent ces étapes et pas seulement celles citées ici.]

Enfin avant d'entrer dans le vif du sujet, il est à noter qu'après le travail fini, il faudra limiter la réponse immunitaire. C'est par le phénomène d'**apoptose** que l'on va arrêter les clones activés, en laissant quelques uns : **c'est la mémoire immunitaire.**

Schéma de la mémoire immunitaire :



Après contact avec l'antigène A, il se passe un délai avant la synthèse d'anticorps : c'est la **réponse primaire**.

Puis lors d'un second contact avec le même antigène la réponse immunitaire est plus rapide, plus intense (par une synthèse d'anticorps plus élevée) et plus efficace (les meilleurs clones ont été sélectionnés. Voir le cours sur les LB) : c'est la **réponse secondaire**. Alors que pour l'antigène B se met en place une réponse primaire.

III) Phase d'initiation.

L'initiation de la réponse immunitaire démarre par un contact entre un **LT naïf** et une **cellule présentatrice d'antigène, mature**.

Mais qu'est-ce qu'une cellule présentatrice d'antigène ?

C'est une cellule qui présente sur sa membrane, de façon constitutive, des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 et va permettre la maturation des LT naïfs (de phénotype CD4 **et** CD8 mais ici on s'intéresse seulement au développement vers le phénotype CD4).

On distingue 3 types de cellules présentatrices d'antigène :

- **les cellules dendritiques**. Ce sont les cellules les plus importantes car elles permettent l'activation des LT naïfs. Elles se localisent, à l'état **immature**, en périphérie, rencontre l'antigène et le phagocyte (avec tout ce que cela implique : voir le cours sur le CMH) pour présenter un peptide antigénique.

- **les LB**. Ils se localisent, à l'état **immature**, dans les organes lymphoïdes secondaires. Ils sont non phagocytaires (?) et vont présenter un peptide antigénique, après qu'il se soit fixé sur le récepteur BCR, aux LT helper de classe 2 pour terminer leur maturation.

- **les macrophages**. Ils se localisent en périphérie, puis phagocyte l'antigène, l'activation induit la présentation de l'antigène.

Nb : dans le cours, le prof a seulement détaillé sur les cellules dendritiques, c'est pourquoi sur les LB j'ai écrit à partir de la diapo et du cours sur les LB, et pour les macrophages j'ai copié la diapo tout court.

1) Etape 1 :

La première étape de l'initiation est la rencontre de l'**antigène** avec la **cellule dendritique immature** en périphérie.

C'est le cas, par exemple, lors d'une plaie. (le contexte est important, même si le prof l'a vaguement suggéré, car ici la peau réagit par l'inflammation : c'est-à-dire, entre autres, production de cytokines telles que le TNF alpha, IL-6,... activant la cellule dendritique immature (le coup de la production de cytokine est tiré d'un livre)).

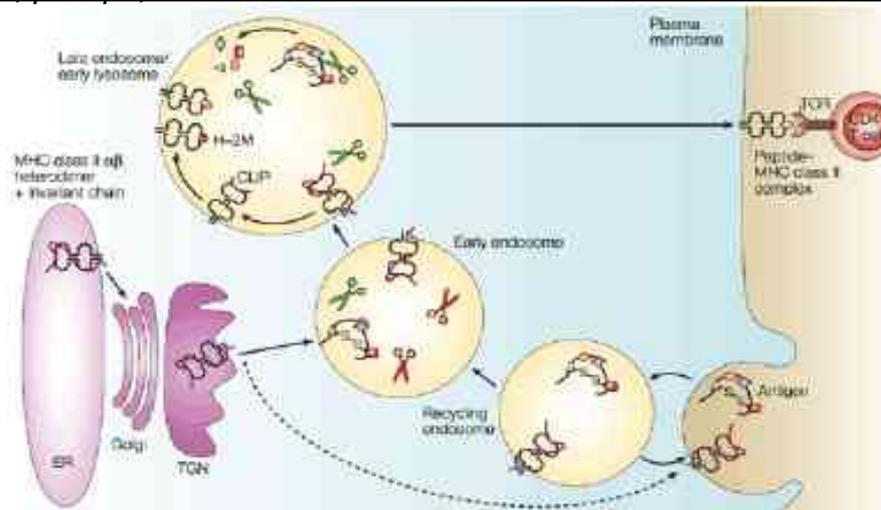
Quelles sont les caractéristiques de la cellule dendritique immature ?

C'est une cellule très performante dans la **phagocytose** de l'antigène, mais très peu pour la **présentation de l'antigène** (car dans mes recherches sérieuses, pour préparer la ronéo, le « cycle » expression des CMH de classes I et II / endocytose est très rapide) et enfin elle exprime très peu sur sa surface des molécules de **co-stimulation** (on verra après leur intérêt).

Donc par le biais de l'effet activateur des cytokines notre cellule capte l'antigène, exprime à sa surface les CMH de classe I et II (seul la classe II nous intéresse ici) et augmente la présence membranaire des molécules de co-stimulation.

Nb : cette maturation des cellules dendritiques ne se fait pas à un point donné mais est progressive pendant leur migration vers les organes lymphoïdes secondaires.

Schéma où, petit p2, tu es censé voir la maturation de la cellule dendritique.



2) Etape 2 : (petit 2= étape 2, c'est logique en même temps....)

La deuxième étape est le contact de la **cellule dendritique mature** et d'un **LT naïf** dans un organe lymphoïde périphérique.

Prenons l'exemple du ganglion. (Tout de suite il faut toujours se rappeler que ces cellules sont en mouvement dans l'organisme !!!).

A savoir que la cellule dendritique immature, qui acquiert sa maturation en migrant par voie lymphatique, va exprimer des molécules d'adhésion pour amorcer son entrée dans la zone para-corticale du ganglion. Alors que les LT naïfs migrent par voie artérielle, aussi dans la zone para-corticale du ganglion.

Et là s'effectue des **contacts aléatoires** entre LT naïfs et cellule dendritique mature ou activée.

Nb : bien se rappeler que la cellule dendritique est activée en périphérie et qu'elle mûrit en migrant, mais une fois dans le ganglion elle est mature (soient une capacité réduite de phagocytose, une grande capacité de présentation de peptide antigénique et une expression augmentée de molécules de co-stimulation.)

Donc on a deux possibilités : soit la cellule dendritique rencontre le LT naïf spécifique (= TCR spécifique) ou alors le LT ne l'est pas et celui ci sort du ganglion.

Schéma de l'entrée de la cellule dendritique dans le ganglion.

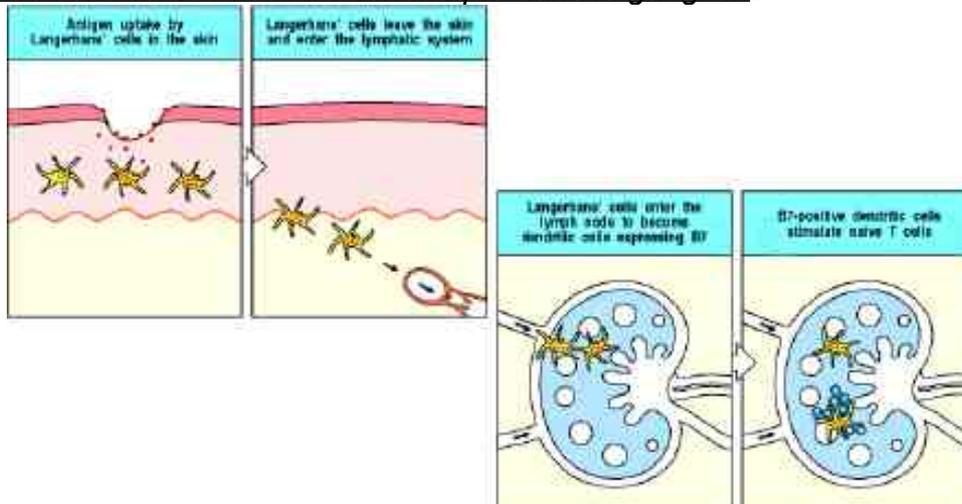


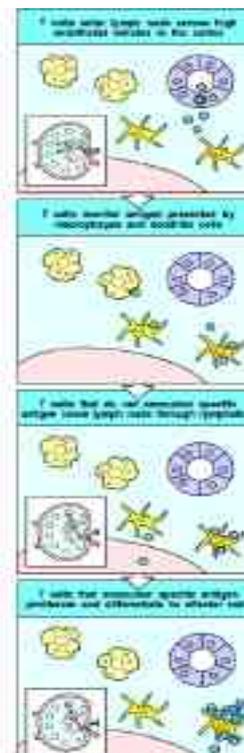
Schéma de la migration du LT naïf dans le ganglion :

Le LyT entre dans le gg. (« homing »)

Le LyT surveille la présentation antigénique par les CD et les macrophages (10⁻⁴ à 10⁻⁶ LyT naïf spécifique d'un Ag)

En l'absence de reconnaissance spécifique de l'Ag, le LyT sort du gg.

Le LyT qui rencontre un Ag devient activé et se différencie en LyT effecteur

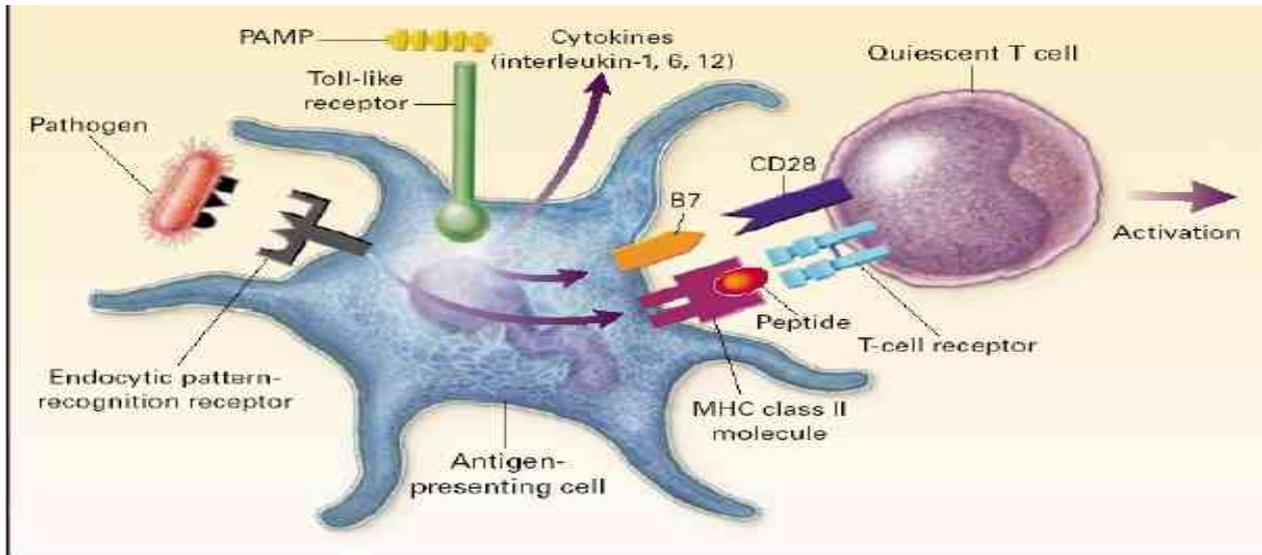


Quelles sont les modalités de l'activation du LT naïf ?

- d'abord il doit s'établir une **liaison de forte affinité** entre le récepteur TCR et le complexe CMH II / peptide antigénique.
- De plus il doit se faire un autre signal par le biais des molécules de **co-stimulation** ! elles sont nombreuses mais on retiendra les couples

CD28 (sur le LT) / CD80 et CD86 (sur la cellule dendritique) ainsi que CD40-L (LT) / CD40 (cellule dendritique).

Schéma du contact entre la cellule dendritique et le LT naïf :



Mais pourquoi faut il deux signaux pour activer le LT naïf ?

C'est un moyen pour empêcher l'activation dangereuse des LT auto-toxique !

. Importance de la liaison de forte affinité : il se peut qu'un LT auto-toxique possède un TCR qui aurait une légère mais certaine affinité pour un peptide antigénique (soit en fait une structure similaire entre le peptide antigénique et le peptide du soi). On voit donc l'intérêt d'une interaction de forte affinité.

. L'importance des molécules de co-stimulation : comme on l'a vu l'expression de celles-ci en périphérie est presque nulle (soit la cellule dendritique est immature ou même si elle est activée, elle mature en migrant) donc les risque d'activer par accident un LT auto-toxique sont réduites. A savoir que si le signal fournit par les molécules de co-stimulation est absent le LT naïf devient **anergique** (et paf ! dans ta tête ! méchant va !!)

Nb : **la polarisation du LT**. Selon les cytokines produites par la cellule dendritique, le LT naïf sera polarisé en TH1 (par la production de l'IL12) ou TH2 (par l'IL10).

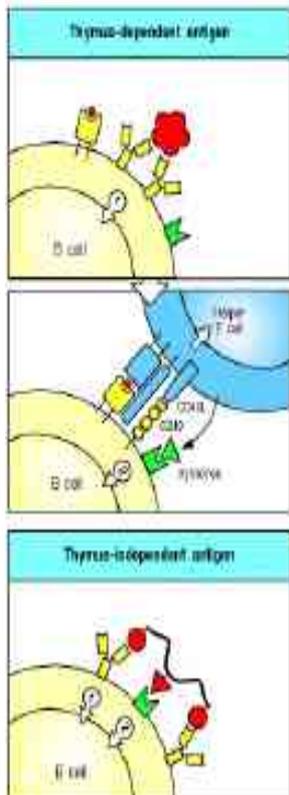
IV) Expansion clonale :

Sans les LT helper le corps ne peut se défendre dans les réponses immunitaires T dépendante.

Petit rappel du cours sur les LB : il existe aussi des **réactions immunitaires T indépendantes**. Par exemple les réactions dirigées contre les séquences répétitives des parois bactériennes.

Donc dans le cas des LB on ne peut avoir sécrétion d'anti-corps, sans la coopération avec les LT helper de classe II.

Schéma des voies thymo dépendante et indépendante



Antigènes thymo-dépendants

- La réponse Ac. vis-à-vis d'un Ag. proteique 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)

1) Etape 1 :

La première étape est la rencontre du **LB pré immun** avec l'**antigène**. Le LB spécifique internalise l'antigène, puis le dégrade en peptides et l'exprime à sa surface sous la forme du **complexe CMH II / peptide anti-génique**.

Il faut remarquer ici que le peptide présenté par le LB et l'épitope reconnu par son récepteur BCR, sont souvent différents. (et oui si vous aviez réviser le cours sur le CMH vous sauriez que le mécanisme de présentation par les molécules CMH II « modifie » les peptides antigéniques).

Mais ce n'est pas grave car le LT helper, nécessaire pour terminer la maturation du LB, a son TCR spécifique du peptide exprimé par le LB.

Mais comment ça se fait ? Il ne fallait pas oublier que le LB fait partie de la famille des cellules présentatrices d'antigène !! Donc le TCR qui est spécifique du peptide présenté par la cellule dendritique, reste affin pour le même peptide qui est cette fois-ci présenté par le LB.

2) étape 2:

La seconde étape est la coopération entre le **LT helper de classe II** activé et le **LB « pseudo activé »**.

En effet, après rencontre avec l'antigène, dans le **follicule** du ganglion, le LB prolifère au niveau du **centre germinal**. (là c'est encor tiré du cours sur les LB) Et donc sans LT helper, pas de terminaison de la maturation des LB.

Bon ceci dit, reprenons avec une note importante: après activation du LT dans la zone para-corticale du ganglion, le LT helper de classe II migre vers le centre germinale. (en notant que l'activation du LT helper provoque une augmentation membranaire de ses molécules de co-stimulation, et oui elles sont encor là)

Mais quelles sont les modalités de l'activation du LB ?

- la **liaison entre le TCR et le complexe CMH II /peptide** antigénique (spécifique du TCR).
- les **molécules de co-stimulation** dont le couple CD40-L (sur le LT)/ CD40 (sur le LB).
- les **cytokines** : ici on retiendra l'extrême importance de l' IL4 produit par le LT.

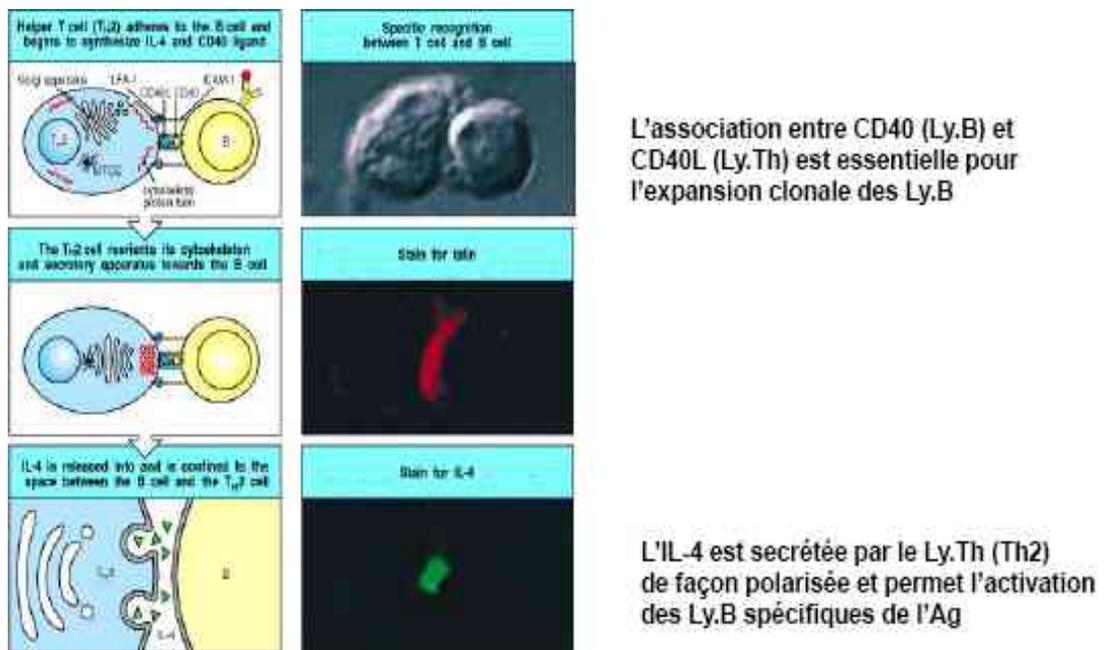
Nb : la coopération entre LT et LB étant tellement rapproché on parle parfois d'une **synapse**.

Donc après activation, le LB termine sa maturation.

A savoir :-augmentation de l'affinité du LB par les **mutations somatiques** (voir le cours sur les LB, avec en plus une ptite info d'un livre : dans le centre germinale se trouve des cellules dendritiques matures ayant pour rôle d'offrir un signal de survie uniquement aux LB avec une très bonne affinité).

- Et le **switch isotypique**. Ici on a encor une preuve de l'importance des LT car c'est selon les cytokines qu'ils produisent (celles aussi produites par les cellules locales) que le LB commute son immunoglobuline. Soit l'IgE résulte de l'imprégnation à l' IL4 et IL5 ;l' IgG par l' INF gamma : le TGF bêta pour l' IgA.

Schéma de l'interaction LT/ LB (on voit ici la synapse formée).



Dernière note de cette partie : le plasmocyte se différencie en plasmocyte qui retourne dans la moelle osseuse pour terminer sa maturation.

V) phase effectrice :

Ici on s'intéresse aux fonctions effectrices des LT (ne pas oublier que les LB ont aussi des fonctions effectrices à savoir la production d'anticorps.....comment ça je suis relou à dire ça ?? ouais ba moi ça me troublait qu'il parlait pas des LB)

Bon tout d'abord rappelons les différents sous groupes de LT :

- les helper (CD4) qui ont pour fonction d'aider à la fonction d'autres cellules soient les TH1 pour les LT8 et les macrophages ; les TH2 pour les LB.)
- Les LT cytotoxique (CD8) permettant la réponse antivirale et anti-tumorale en détruisant la cellule cible. Avec une reconnaissance par leur TCR du complexe CMH I / peptide endogène (le peptide est anormale dans le cas du cancer ou de l'antigène du pathogène dans le cas où les cellules sont infectées).
- les LT régulateurs (phénotype CD4).

Les LT sont donc hétérogènes en population et en stade de maturation : le LT naïf et le mature agissent à des endroits différents. Donc pour orienter leurs actions on va avoir une expression différentielle de molécules de surface :

-par exemple le CD45 ou L-selective reconnu par les cellules endothéliales du ganglion permettant la migration du LT naïf.

-la cellule effectrice sortant du ganglion doit acquérir des molécules de reconnaissance pour se diriger vers leur cible : par exemple lors d'une infection de l'épithélium bronchique par la grippe, les LT8 doivent exprimer des molécules pour reconnaître un épithélium inflammatoire.

Par conséquent il doit exister des mécanismes de régulation et de direction des LT effecteurs au bon endroit.

(me demander pas ce que ça vient faire là mais bon le prof en a parlé)

1) la production de cytokine.

Une des fonctions effectrices des LT matures est la production de cytokines.

Mais qu'est-ce qu'une cytokine ?

C'est un polypeptide soluble produit par une cellule activée dont l'objectif est d'être l'intermédiaire entre différentes populations cellulaires.

On peut retrouver ces molécules dans la réponse acquise ou dans l'immunité innée.

Nb : il existe différentes nomenclatures car au début on les distinguait par le type de cellule qui les produit (ex : lymphokine, monokine....) mais plusieurs cellules peuvent produire la même cytokine donc on retiendra le nom d'interleukine (donnant bien l'idée d'intermédiaire).

C'est joli tout ça, mais quelles sont les caractéristiques d'une cytokine ?

- elles agissent à **très faible concentration**.
- Elles **agissent à distance** :-par effet **autocrine** (sur la cellule elle-même) ; par effet paracrine (sur les cellules proches dans l'environnement) ; par effet endocrine (action sur tout l'organisme c'est par exemple la production d' IL1 par les macrophages agissant sur le cerveau pour induire la fièvre)
- elles ont une **action en cascade** : une cytokine agit sur une cellule qui produit d'autres cytokines,... c'est l'exemple des cytokines de

l'inflammation qui active la cellule dendritique, qui synthétise des cytokines pour polariser le LT helper.

- elles ont un effet **pleiotrope** : une cytokine peut avoir différents effets par exemple l'IL1 induit la fièvre, a un rôle dans l'immunité,...
- elles ont un **effet redondant**. C'est à dire qu'une cytokine peut, en fonction de la concentration avoir le même effet que d'autres cytokines sur un tissu donné. Cela introduit la notion de récepteur de faible affinité (à noter que les récepteurs sont multimériques).

Est-ce là tout ce qu'il y a savoir sur les cytokines ?

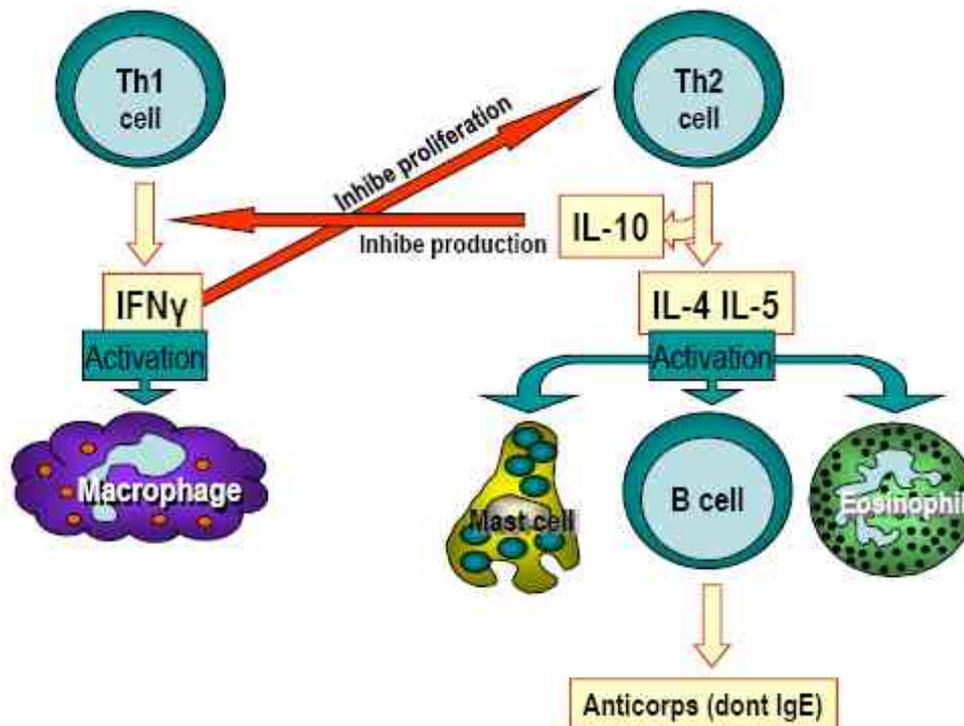
ET non, en même temps pourquoi s'arrêter ici ? Plus sérieusement je ne met que celles citées par le prof.

On distingue différents groupes de cytokines :

- **les cytokines de l'hématopoïèse ou de la lymphopoïèse**. L'intérêt est de pouvoir réduire la durée d'aplasie des patients par l'administration de G-CCF. Mais aussi on utilise l'IL7 pour augmenter la fonction thymique des patients.
- **Les cytokines de l'inflammation** : l'IL1 induisant la fièvre, l'IL6 activant la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation soit par exemple la CRP, enfin le TNF alpha. (celle-ci sont toutes importantes)
- **Les cytokines de la réponse immune** :
On a les cytokines produites par les cellules présentatrices d'antigène (l'IL12 pour activer les TH1, l'IL10 pour les TH2)
Les TH1 produisent l'IL2 pour l'expansion clonale des LT8 ; le TNF et l'INF gamma important pour les macrophages.
Les TH2 produisent l'IL4 très importante pour la synthèse d'anticorps, l'IL10 et l'IL13.
Les LT8 et NK produisent l'INF gamma, le TNF alpha et bêta.

Nb : certaines cytokines induisent la différenciation de cellules (cf : la polarisation des LT), par exemple l'IL5 dans le mécanisme allergique et l'activation des éosinophiles.

A noter qu'un pathogène activant la voie humorale de la réponse acquise peut induire l'inhibition de la voie cellulaire, par les cytokines produites, soit par exemple l'IL10. (à voir dans le schéma suivant)



Comment les cytokines induisent la différenciation des cellules ?

C'est par l'induction de **facteurs de transcription spécifiques** (voir la diapo correspondante, en vous disant bonne chance pour les apprendre et que le prof a précisé qu'il ne fallait pas les savoir).

Par conséquent il existe un facteur de transcription spécifique des TH1, pour les TH2, pour les T régulateurs,...

Rappel du prof : les T régulateurs sont important dans le mécanisme d'immuno suppression en produisant du TG bêta. (ils peuvent donc être néfastes s'ils sont très nombreux dans le cas des cancers). IL faut savoir que son facteur de transcription est foxP3 et que ses marqueurs de sur face sont CD4 et CD25 (= récepteur de l'IL2). Ils ont un intérêt important pour faire tolérer les greffes.

2) la fonction cytotoxique des LT8 :

La seconde fonction effectrice vue dans le cours est l'immunité cellulaire par les LT8. Avant de voir en détails leur fonction, on va expliquer rapidement leur activation.

Pour vous rassurer l'activation est assez similaire de celui des LB. On a d'abord l'activation d'un TH1 par une cellule présentatrice d'antigène (avec le complexe CMH II /peptide, molécules de co-stimulation et cytokines).

Puis, le TH1 mature active en retour la cellule présentatrice d'antigène (en lui faisant exprimer d'autres molécules de co-stimulation) et active les LT8 (en produisant de l'IL2).

Enfin on a contact entre le LT8 et la cellule présentatrice d'antigène (avec ici la liaison entre **TCR et le complexe CMH1 / peptide**). Le contact étant renforcé par les cytokines produites par le TH1.

Nb : une fois mature, le LT8 migre vers les cellules cibles et exerce son activité cytotoxique en se liant par son TCR au complexe CMH I / peptide. Mais l'important est qu'à ce stade les molécules de co-stimulation ne sont plus indispensables.

Et voici la dernière ligne droite : la fonction cyto-toxique.

Quelles sont les caractéristiques de cette fonction ?

-elle est **spécifique d'antigène**.

-un **contact cellulaire est nécessaire** et ceux même si des cytokines produites ont activé les LT8.

- **chaque LT8 peut tuer plusieurs cibles** (200 à 500 cibles)

Comment fonctionne la cyto-toxicité ?

Les LT8 possède dans ses granulations des molécules de **perforines** et de **granzymes**.

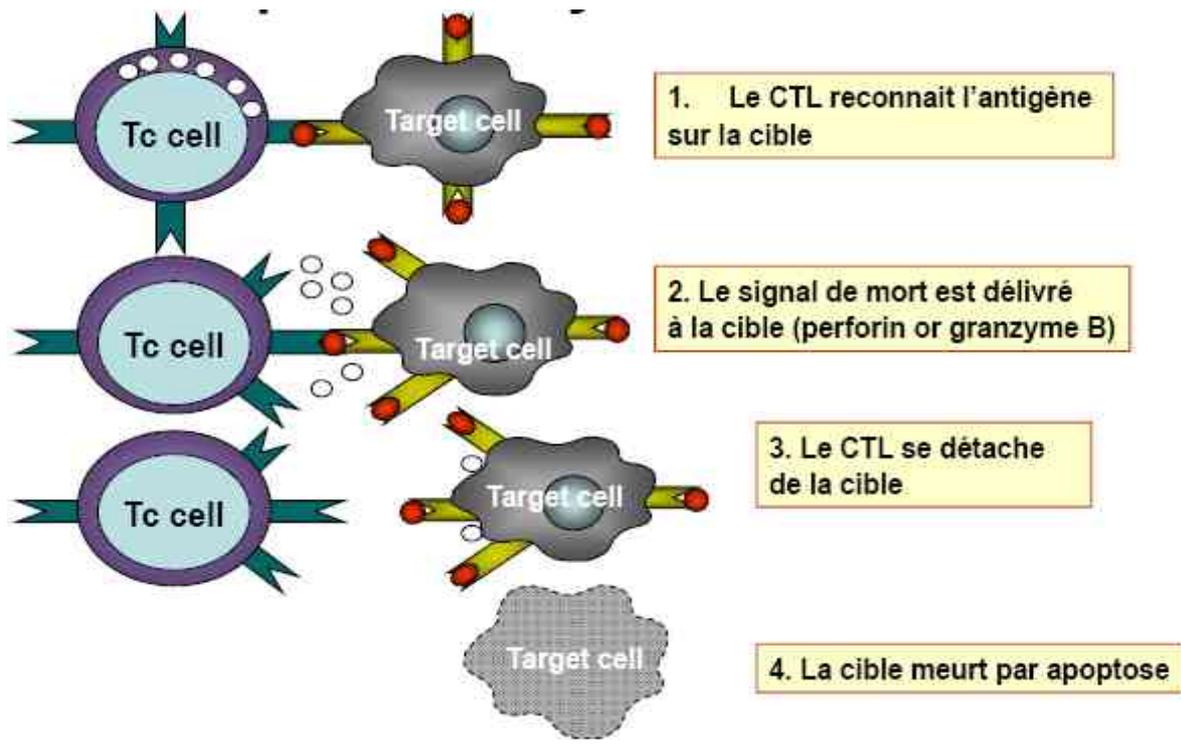
Après contact le LT8 se dégranule (ouh le coquin), les perforines creusent des trous dans la membrane laissant entrer les granzymes.

Les granzymes activent les caspases et les nucléases ; puis la cellule meurt.

Enfin il existe des mécanismes de régulations détruire les LT8 après leur travail effectué.

Nb : en terme de destruction cellulaire l'activité des LT8 est proche de celle des NK. Juste pour rappel, les NK sont des LT de la réponse innée et les LT appartiennent à la réponse acquise.

Schéma de la fonction cyto-toxique



Et out une sorte de schéma récapitulatif signant la fin.

