

Chap. 2. Ontogénèse du système immunitaire

A- Organes et tissus du système immunitaire

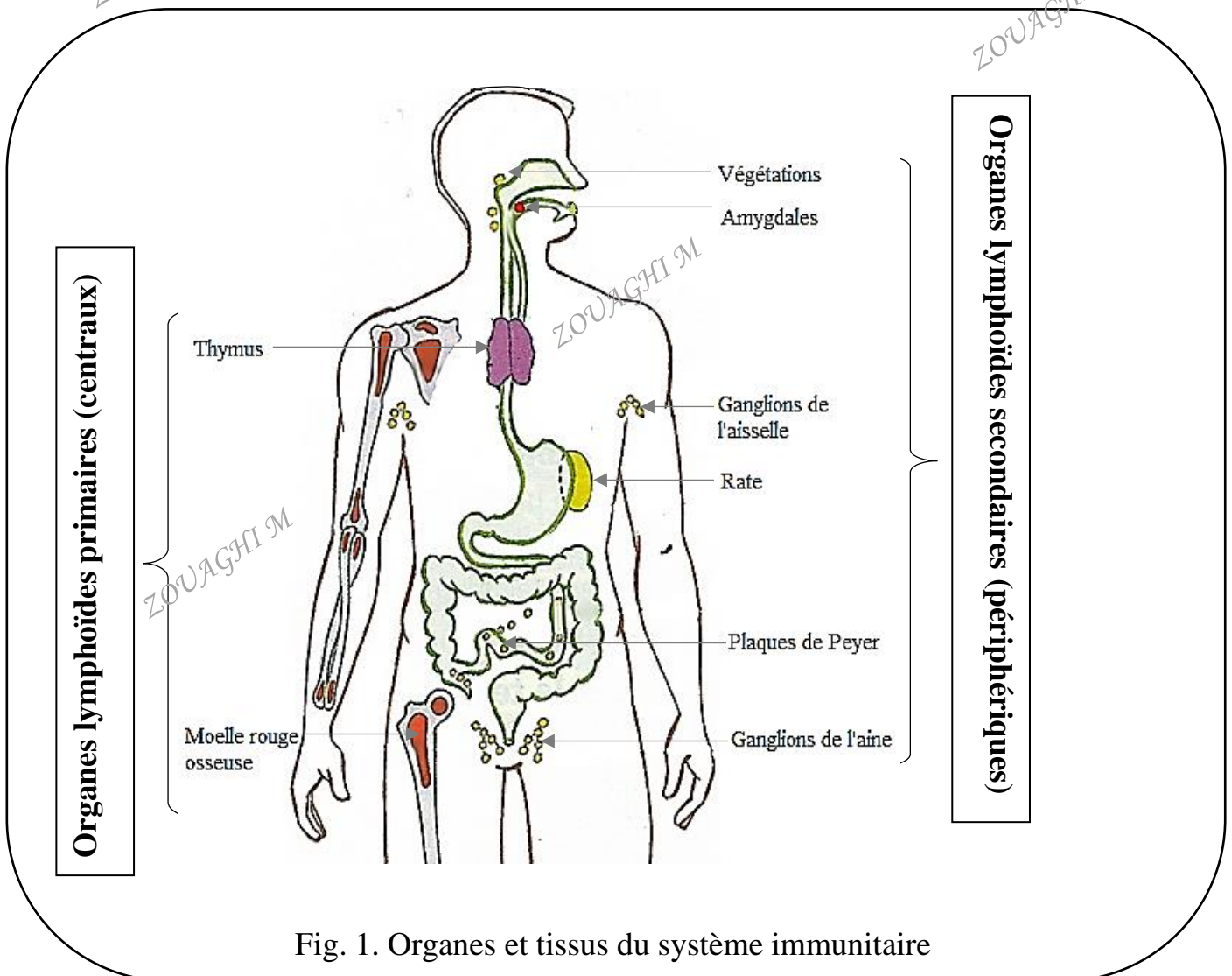
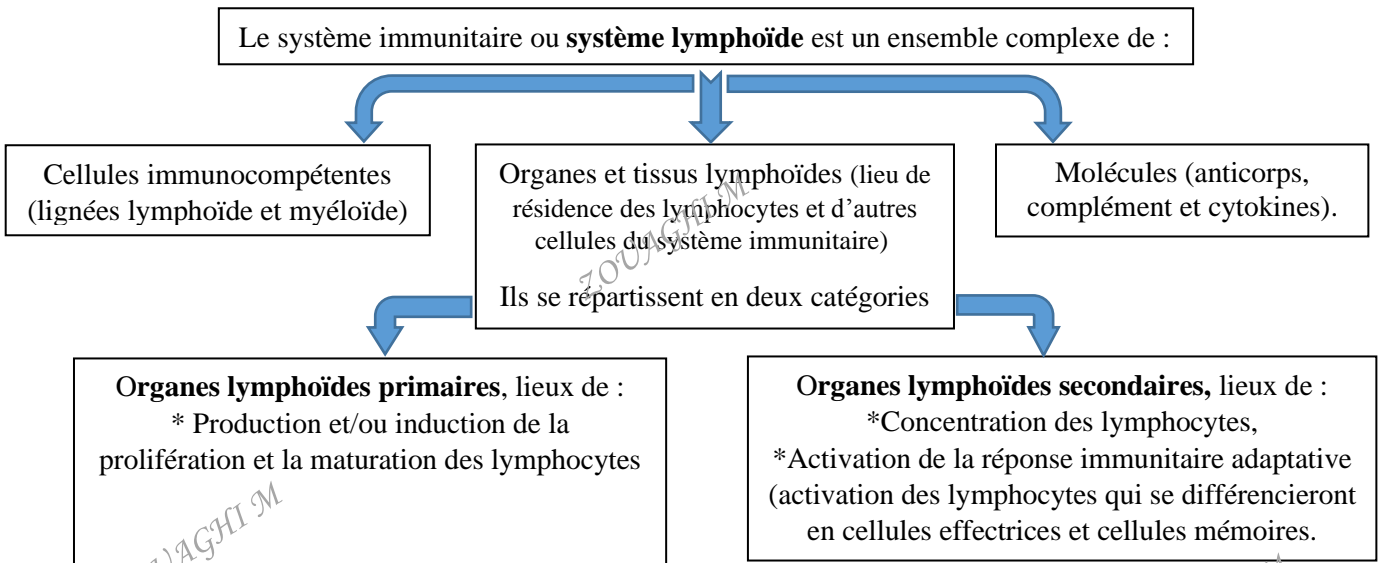


Fig. 1. Organes et tissus du système immunitaire

I- Organes lymphoïdes primaires.

Ils sont représentés par :

I-1- La moelle rouge des os

- * Localisée dans les os plats et dans les épiphyses.
- * Constituée d'un réseau de fibrilles vascularisé par des sinus sanguins.
- * Contient des cellules adipeuses et du **tissu hématopoïétique** (moelle rouge) dans lequel se trouvent les **cellules souches** hématopoïétiques **totipotentes** (capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules).
- * Constituée également de **cellules stromales** qui forment un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques.
- * Représente le lieu de différenciation et de maturation des lymphocytes B.

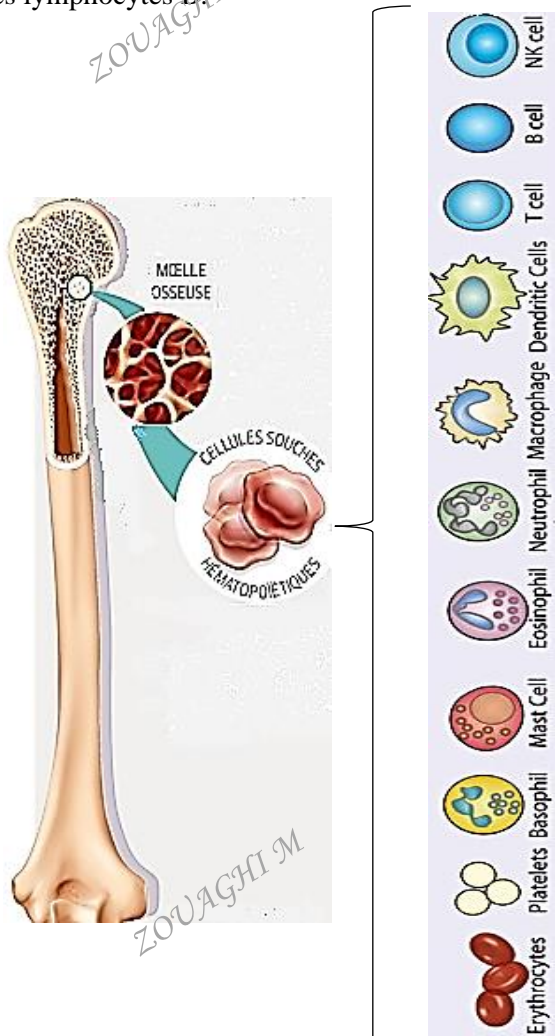


Fig. 2. Moelle rouge des os : Source de toutes les cellules sanguines

I-2- Thymus

- * Situé derrière le sternum, dans le médiastin antérieur, au-dessus du cœur, il est constitué de deux lobes eux même divisés en lobules par des septums conjonctifs.
- * Joue un rôle primordial dans la **différenciation et la maturation des lymphocytes T**. En effet chaque lobule comprend deux zones :
 - une zone périphérique ou **cortex**, peuplé de "thymocytes corticaux". A ce niveau se produit la **sélection positive** (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.
 - une zone médullaire ou **médulla**, au niveau de laquelle se produit la **sélection négative** et l'**accumulation des thymocytes matures**. On y trouve, en plus des thymocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules épithéliales.

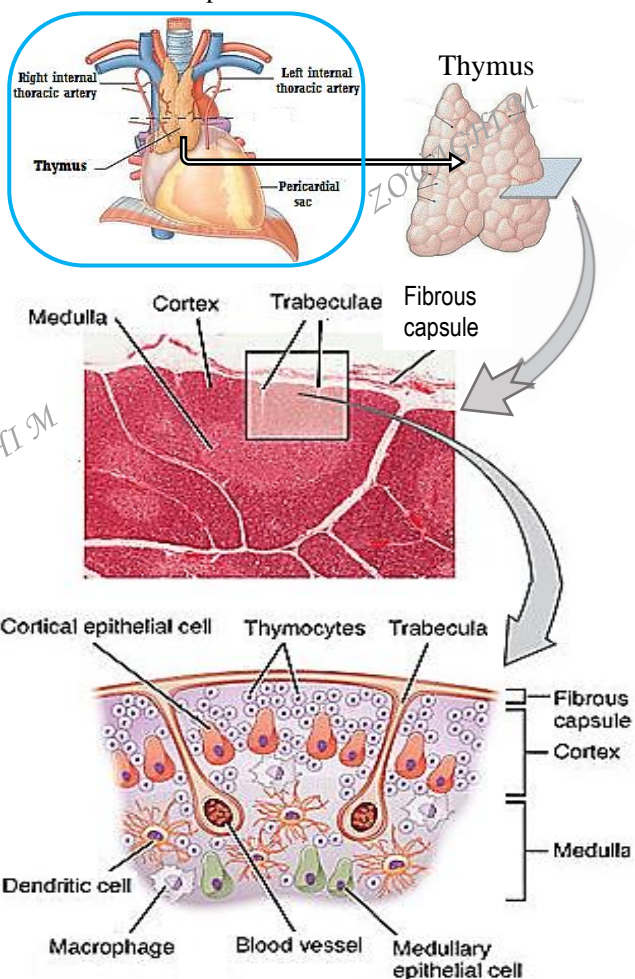


Fig. 3. Structure du thymus

II- Organes lymphoïdes secondaires.

A la sortie des organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes devenus immunocompétents (Tc, Th ou B) sont capables de reconnaître un antigène. Ils gagnent alors, par voie sanguine, les organes et tissus lymphoïdes secondaires et s'y localisent dans des zones bien définies appelées **aires thymo-dépendantes** pour les lymphocytes **T** et **aires thymo-ndépendantes** pour les lymphocytes **B**. C'est au sein de ces organes qu'aura lieu la rencontre avec les antigènes pour initier la réponse immunitaire. Les Organes lymphoïdes périphériques sont nombreux :

II-1- Les ganglions lymphatiques :

* Organes arrondis ou réniformes (1 à 15 mm de diamètre). Ils correspondent à des filtres recueillant les antigènes des liquides interstitiels et de la lymphe.

* sont disposés sur le trajet des voies lymphatiques, particulièrement au niveau des confluent.

* se décomposent en plusieurs zones qui se distinguent par leur contenu cellulaire :

- **Le cortex** : Partie la plus externe, comportant les follicules lymphoïdes primaire (repos : pas d'infection) et secondaire (infection : réponse immunitaire) qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B.
- **Le paracortex** : est une aire **thymo-dépendante**, riche en lymphocytes **T** et en cellules dendritiques. C'est dans cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les **cellules dendritiques**, ainsi qu'entre **les LT et les LB**.
- **La médulla** : est une zone mixte dans laquelle on trouve lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages. C'est le **hile** par lequel sortent les vaisseaux lymphatiques efférents.

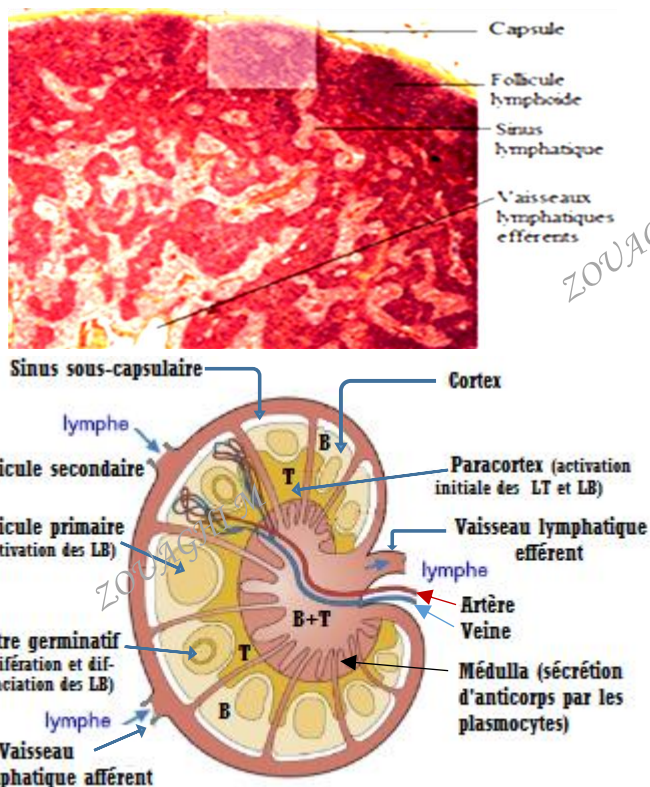


Fig. 4. Structure d'un ganglion.

II-2- La rate :

* La rate, de forme ovale, est l'organe lymphoïde le plus volumineux : 12 cm de longueur, 8cm de large et 4cm d'épaisseur.

* n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la **circulation sanguine**.

* est formé de deux différents types de tissus :

- La **pulpe rouge** : Site de destruction des vieilles hématies, constituée d'un réseau de sinus veineux et de cordons cellulaires, les cordons de BILLROTH, formant un tissu réticulé lâche qui contiennent des hématies, des leucocytes, des macrophages et des plasmocytes.
- La **pulpe blanche** donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones : **La gaine lymphoïde péri-artérielle** (riche en lymphocyte T) et le **corpuscule de Malpighi** (correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB).

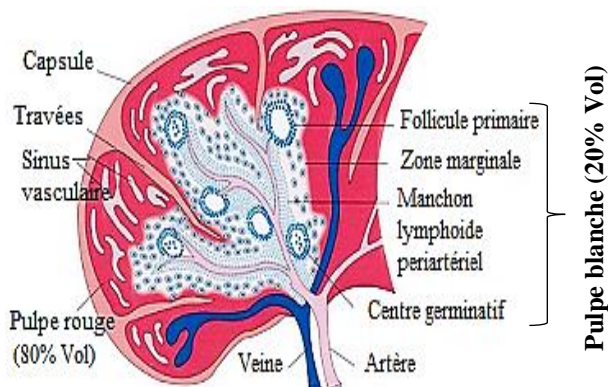


Fig. 5. Structure de la rate.

II-3- Les amygdales (tonsilles) :

* En forme d'amande, elles sont situées dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation (carrefour aérodigestif). Elles prennent pour cible les Ag venant de la respiration ou des aliments.

* Il existe différents types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les **amygdales palatines**. L'ensemble des amygdales constituent l'**anneau de Waldeyer**.

* Sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié formant des invaginations appelées **cryptes**. Ces follicules sont colonisés par les lymphocytes B particulièrement au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T.

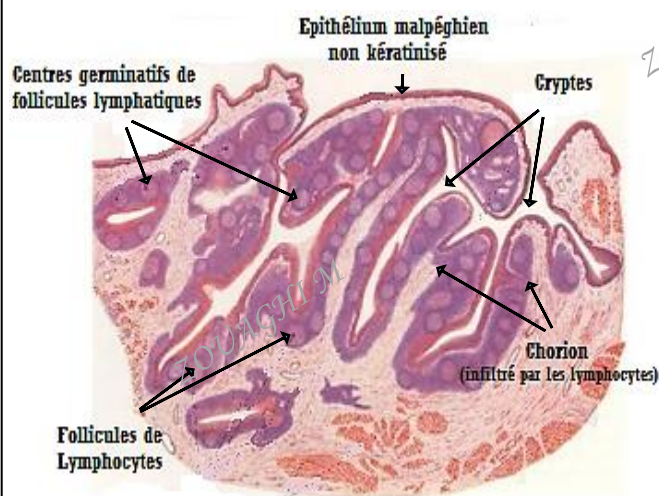
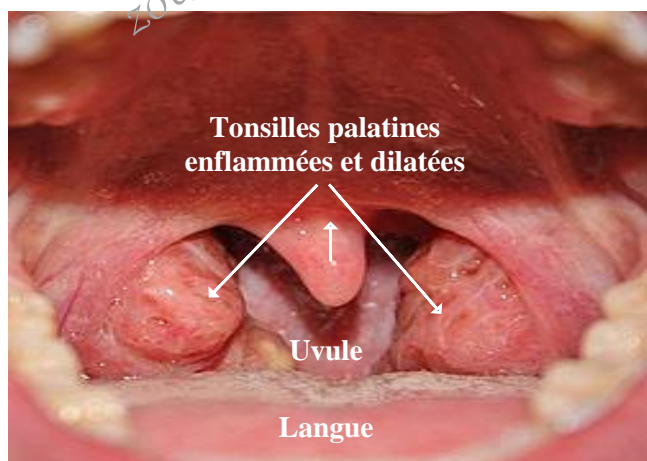


Fig. 6. Structure des amygdales palatines.

II-4- Les plaques de Peyer :

* Ce sont des agrégats de follicules lymphoïdes (primaires et secondaires) présents au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.

* Possèdent dans leur partie centrale un **dôme** caractérisé par la présence de cellules dites « **cellules M** ». Ces cellules caractéristiques forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire responsables des défenses mises en place à ce niveau-là : macrophages, cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes...

* Le rôle des **cellules M** est de capter les Ag dans la lumière de l'intestin et de les transférer vers le tissu lymphoïde sous épithélial pour stimuler la réponse immunitaire.

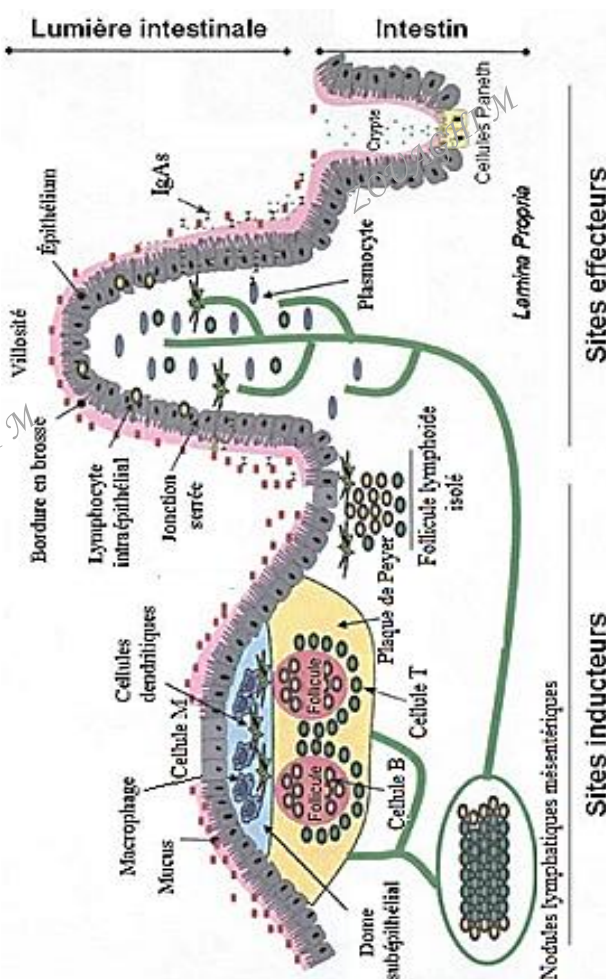


Fig. 7. Structure d'une plaque de Peyer.

B- Ontogénie du système immunitaire

Introduction :

La mise en place des divers moyens de défense de l'immunité (spécifique et non spécifique) débute progressivement au cours de la vie fœtale (grossesse). À la naissance, les cellules immunitaires ne sont pas encore matures, ce qui explique la susceptibilité particulière du nouveau-né, et surtout du prématuré, aux infections bactériennes et virales. En effet et à cause d'une mauvaise production de cytokines :

- ❑ Les cellules phagocytaires (fonctions de bactéricidie acquises), restent encore incapable de migrer vers les sites infectieux.
- ❑ L'activité cytotoxique des « Natural killer » reste incomplète.

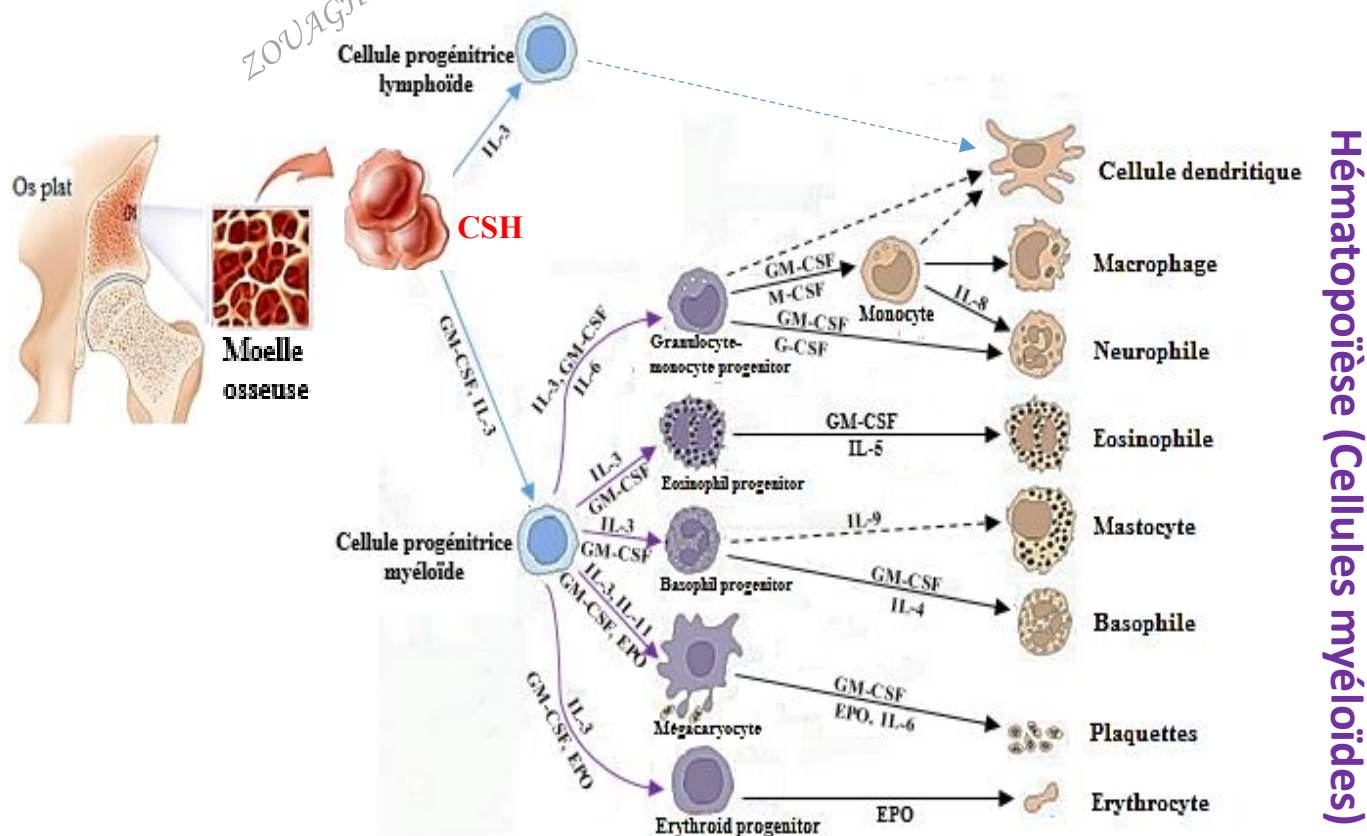
Le développement du système du complément (immature à la naissance) et du système immunitaire non spécifique se fait progressivement dans la première année de vie.

Concernant le système immunitaire spécifique, les cellules lymphocytaires T et B et des cellules présentatrices de l'antigène, indispensables à la réponse immune spécifique, commencent leur différenciation tôt au cours de la gestation. Etant naïf à ce niveau de développement, les lymphocytes B et T ont une réponse de type primaire, retardée, lente et peu efficace. La maturation complète du système immunitaire spécifique parvient suite aux diverses stimulations antigéniques et les coopérations cellulaires T/B au cours des premières années de vie.

Comment définit-on donc l'ontogénèse du système immunitaire ?

Elle désigne l'ensemble des processus de développement des différentes cellules immunitaires depuis leur formation dans le foie (vie fœtale) ou dans la moelle osseuse jusqu'à leur maturation, c'est à dire l'acquisition de : leurs fonctions, leurs récepteurs membranaires spécifiques et la tolérance vis-à-vis les antigènes du soi.

I- Ontogénèse des cellules myéloïdes.



Les cellules myéloïdes représentent, en plus des érythrocytes et des plaquettes, presque toutes les cellules de l'immunité innée : granulocytes, monocytes qui deviendront macrophage dans les tissus et les cellules dendritiques myéloïdes. Elles prennent naissance dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui, sous l'action de facteurs de croissance bien déterminés, s'orientent vers la lignée myéloïde.

I-1- Types et rôles des facteurs de croissance

Ils sont sécrétés par les cellules stromales mais aussi par les cellules endothéliales (capillaires), les adipocytes, les lymphocytes T, les cellules musculaires lisses et les monocytes-macrophages. Ils ont pour rôle la régulation de la croissance et des fonctions des cellules sanguines.

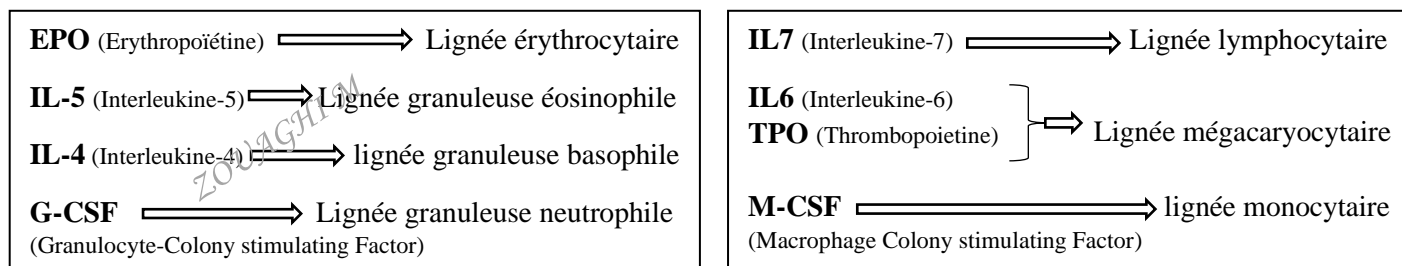
Les facteurs de croissance se répartissent en trois catégories intervenant chacune à un stade donné de développement :

Ils sont de trois catégories dont chacune intervient à un stade donné de développement :


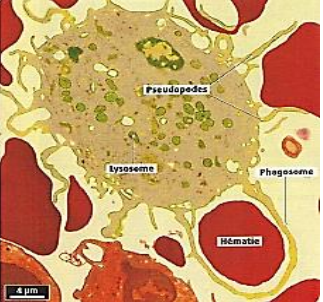
a- Facteurs de promotion : Intervenant au stade précoce de l'hématopoïèse, ils sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance et d'augmenter leur nombre. Ces facteurs sont : **IL-1, IL-4, IL-6** et **SCF** (Stem Cell Factor)

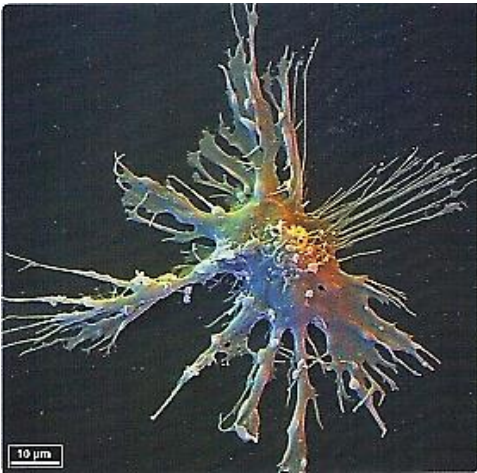
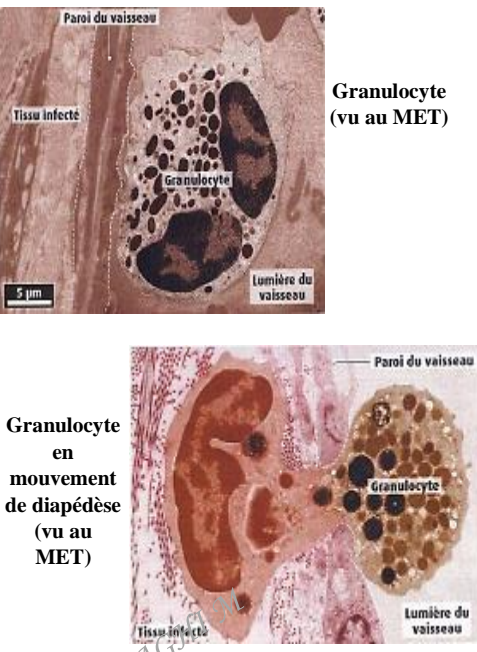
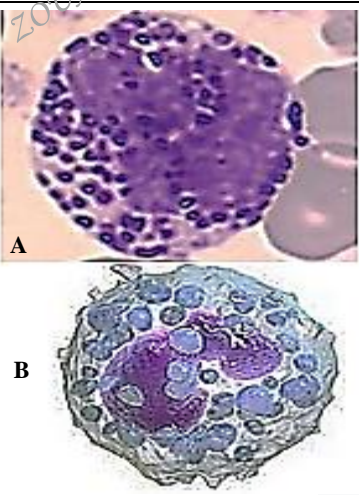
b- Facteurs multipotents : Ils interviennent sur les cellules souches sensibilisées et les cellules progénitrices myéloïdes en permettant leur survie et leur différenciation. Ces facteurs sont **GM-CSF** (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) et l'**IL-3**

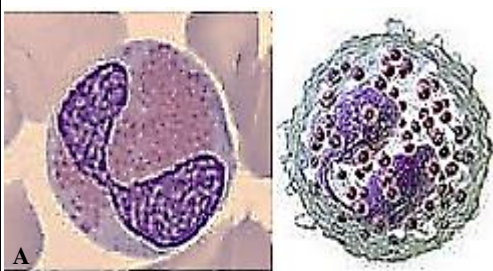
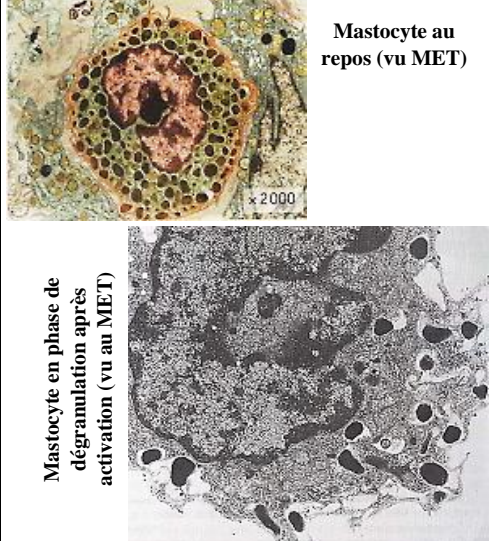
c- Facteurs restreints : Ils interviennent au stade final de l'hématopoïèse. Leur effet est limité à une lignée cellulaire en favorisant leur multiplication et leur maturation. Ces facteurs sont les suivants :



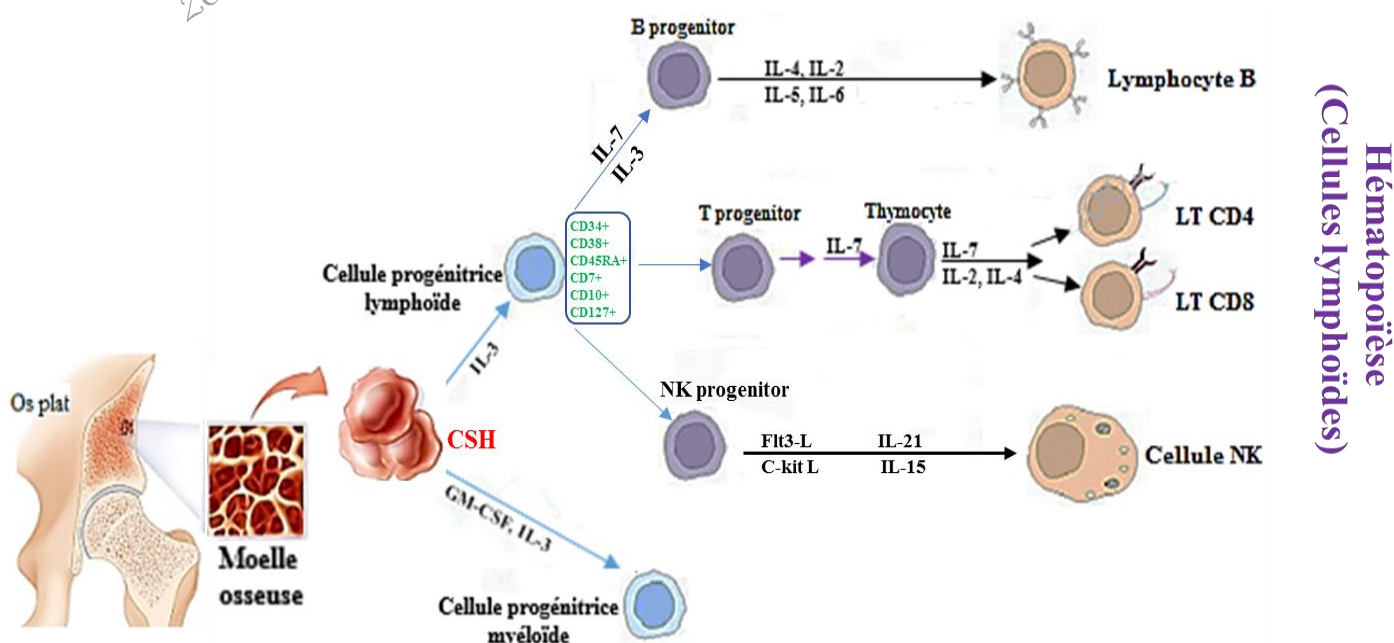
I-2- Caractéristiques et rôle des différentes cellules immunitaires myéloïdes.

Monocytes-macrophages	 <p>Macrophage au repos (vu au microscope électronique à transmission - MET)</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Les monocytes sont des phagocytes sanguins immatures. Quand ils infiltrent un tissu, ils se différencient en macrophages (du grec « makros : grand ; phagein : manger ») et en cellules dendritiques. * Les macrophages portent des noms différents selon leur localisation : Histiocytes (tissu conjonctifs), Cellule de Kupffer (foie), Microgliocytes (tissu nerveux), Ostéoclastes (tissu osseux), Cellule adventitielle (moelle osseuse) et Macrophages alvéolaires ou interstitiels (poumons). * Leur rôle est de nettoyer l'organisme des corps apoptotique et nécrotique, des poussières et des pathogènes grâce au phénomène de phagocytose. Ils jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigènes (CPA). * Les macrophages présentent les récepteurs membranaires CD4, B7 et CCR5, presque tous les PRR membranaires (PRR endocytiques), et les molécules de CMH-I et II.
	 <p>Macrophage phagocytant des hématies (vu au MET)</p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Cellules dendritiques</p>	 <p>Cellule dendritique (vue au ME à Balayage)</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Les cellules dendritiques sont des cellules immunitaires qui se localisent dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur (peau et épithéliums muqueux de l'appareil respiratoire, digestif ou génital). Par cette localisation, elles forment un réseau de cellules sentinelles. * Elles sont de deux origines différentes, myéloïdes et lymphoïdes. * Ces cellules assurent différentes fonctions : <ul style="list-style-type: none"> - Rôle de cellules phagocytaires. - Déclenchement de la réponse immunitaire adaptative (rôle de CPA). - Orientation de la réponse immunitaire adaptative (sécrétion de cytokines). - Maintien de la tolérance centrale au « soi » dans le thymus (processus de sélection négative). * Les cellules dendritiques présentent les récepteurs membranaires CD4, B7, pratiquement tous les PRR membranaires (PRR endocytiques), et les molécules de CMH-I et II.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Polynucléaires neutrophiles</p>		<ul style="list-style-type: none"> * Les neutrophiles sont les leucocytes les plus nombreux (60 à 70 %), caractérisés par un noyau polylobé (3 à 4 lobes) et un cytoplasme renfermant des granules contenant des enzymes lytiques et des substances bactéricides. Ils circulent constamment entre les organes, les tissus lymphoïdes et le sang. * Ce sont des phagocytes, ils sont recrutés très rapidement dans les tissus infectés ou inflammés grâce aux chimiokines secrétés par différentes cellules en place. Ce sont des marqueurs précoces de l'inflammation. * En plus de la phagocytose, les neutrophiles possèdent un autre processus actif et rapide : le « NET » (Neutrophil Extracellular Trap). Il s'agit d'un relargage en direction des bactéries (surtout) d'une substance très visqueuse et très collante constitué d'ADN couplé au contenu des granules. Ceci permet la destruction des pathogènes à l'extérieur du polynucléaire neutrophile. * Suite à la phagocytose et la NETose, la cellule neutrophile meurt.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Polynucléaires basophiles</p>	 <p>A : Cellule basophile vue au microscope optique après coloration de May-Grünwald-Giemsa. B : Schéma de la cellule basophile</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Les polynucléaires basophiles sont les granulocytes les moins représentés dans le sang (entre 0,5% et 1% des leucocytes). Leur noyau présente un aspect en trèfle. Ils contiennent de nombreux granules intra-cytoplasmiques renfermant différents médiateurs de l'inflammation et de l'allergie dont l'histamine et l'héparine. * L'histamine et l'héparine servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi à augmenter la perméabilité des capillaires sanguins, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse. * les basophiles expriment plusieurs récepteurs membranaires tels que : <ul style="list-style-type: none"> - Récepteurs pour le Fc des IgE - CD18 : molécule d'adhésion à l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi la pénétration tissulaire. - Récepteurs pour les anaphylatoxines (C3a et C5a) et pour le C3b. L'activation du basophile par la voie du complément peut donner des réactions anaphylactoïdes.

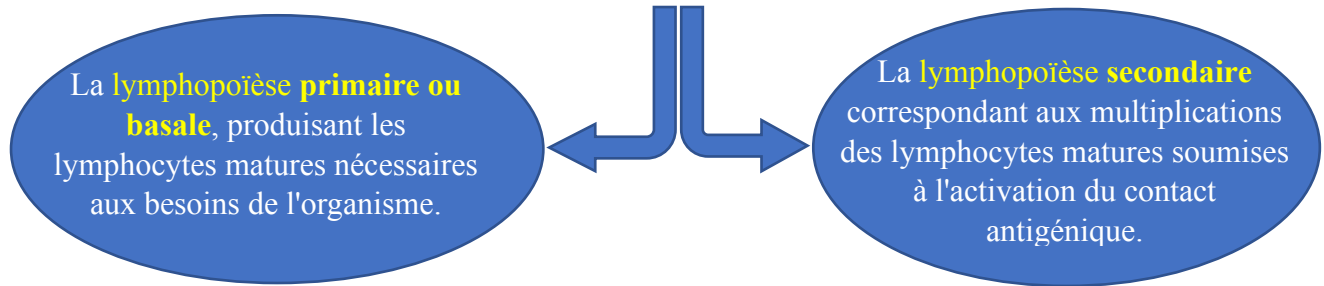
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Polynucléaires éosinophiles</p>	 <p>A : Cellule acidophile vue au microscope optique après coloration de May-Grünwald-Giemsa. B : Schéma de la cellule acidophile</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Les polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles) constituent 1 à 5 % des leucocytes. Ils présentent un noyau souvent bilobé et un cytoplasme renfermant de gros granules contenant des molécules cytotoxiques et inflammatoires. * Ils sont des cellules essentiellement tissulaires : ils naissent dans la moelle osseuse, transitent brièvement dans le sang avant de passer par diapédèse dans les tissus où ils exercent leurs fonctions. * Leur rôle essentiel est de s'attaquer aux parasites de l'organisme, sans les phagocyter : ils se fixent dessus, déversent leurs granules qui contiennent des enzymes destinées à les détruire. Ils jouent aussi un rôle (mineur) dans l'allergie, et dans l'inflammation.
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Mastocytes</p>	 <p>Mastocyte au repos (vu MET)</p> <p>Mastocyte en phase de dégranulation après activation (vu au MET)</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Les mastocytes sont une variété de leucocytes habituellement situés au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où ils sont produits. * Ils contiennent des granulations renfermant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Ainsi ils jouent un rôle important dans divers processus : hypersensibilité de type immédiate, inflammation, défense vis-à-vis de certaines bactéries ou parasites... * Les mastocytes se caractérisent par l'expression d'un récepteur membranaire de haute affinité des IgE (FcεRI) dont l'agrégation par des complexes IgE-allergène induit la dégranulation mastocytaire. Ils déclenchent ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique qui engendre une hypotension.

II- Ontogenèse des cellules lymphoïdes.



Les cellules lymphoïdes (B, T et NK) prennent naissance dans la moelle osseuse ou le foie chez le fœtus. Elle se différencie des progéniteurs lymphoïdes communs (PLC) dérivant des cellules souches hématopoïétiques primitives (CSH) et se caractérise par l'expression du marqueur membranaire **CD34⁺**.

Globalement, la **lymphopoïèse** se déroule en deux phases :



II-1- Ontogénie des lymphocytes B.

II-1-1- Etapes de développement des lymphocytes B.

Le développement et la maturation des LB se passent en plusieurs stades évolutifs :

- ❑ Certains dans la moelle osseuse (étape indépendante de l'Ag ou lymphopoïèse)
- ❑ D'autres au niveau des organes lymphoïdes périphériques (étape dépendante de l'Ag ou immunopoïèse).

Sous l'effet de signaux donnés par les cellules stromales (cytokines solubles, contact intercellulaire), des cellules progénitrices lymphoïdes (caractérisées par le marqueur de surface CD34) s'orienteront vers la lignée LB et donc resteront dans la moelle osseuse. Les différents stades de développement des LB dans celle-ci sont les suivants :

- **Stade « pré-pro-B »** : les cellules pré-pro-B sont les précurseurs B les plus immatures : ne sont pas totalement engagées dans la voie B et n'ont pas encore réarrangé les gènes des immunoglobulines. Les cellules pré-pro-B expriment très faiblement les gènes *RAG-1* et *RAG-2*. Par contre, l'expression du gène codant pour $Ig\alpha$ (CD79 α) est détectée dès ce stade.
- **Stade « pro-B »** : Il se produit un réarrangement des gènes V-DJ du locus de la chaîne lourde des Ig (situés sur le chromosome 14), d'abord entre les segments D et J, puis entre un segment V et le complexe DJ. Si ce réarrangement est fonctionnel alors le développement continuera sinon la cellule mourra par apoptose.
- **Stade « cellule pré-B Large »** : Le réarrangement de la chaîne lourde étant terminé, une chaîne d'isotype μ est synthétisée pour s'associer avec une pseudo-chaîne légère (SLC : constituée de deux protéines la **VpréB** et $\lambda 5$) et les chaînes $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ pour former le récepteur pré-B (**pré-BCR**).
Une fois le pré-BCR exprimé à la surface de la cellule, sa qualité sera évaluée par interaction avec des Ags du soi exprimés par les cellules stromales : c'est la **sélection positive**. Deux cas se présentent alors :
 - * Si l'avidité du pré-BCR pour l'Ag est trop faible ou trop forte, la cellule ne recevra pas le signal de survie.
 - * Si par contre l'avidité est modérée, la cellule survivra et passera au stade de maturation suivant.
- **Stade « cellule pré-B Small »** : Les gènes *RAG*, bloqués suite à l'expression du pré-BCR, sont réexprimés pour réaliser les réarrangements V_L-J_L des gènes des chaînes légères du locus $Ig\kappa$ (chromosome 2). Si aucun réarrangement productif ne s'est produit, ils se poursuivent au locus $Ig\lambda$ (chromosome 22).
- **Stade « B immature »** : Le réarrangement des gènes V_L-J_L précédent, étant productif, induit la synthèse d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo-chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène. La cellule sera ainsi soumise à la deuxième sélection, dite « **sélection négative** », qui permettra l'acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs.

Les cellules stromales expriment à leur surface les peptides du soi liés aux molécules du CMH et les présentent aux LB immatures. Plusieurs cas se présentent :

* **Forte avidité pour l'auto-antigène** : Mort de la cellule B immature par apoptose après des tentatives de « BCR editing » (réarrangement des gènes de la chaîne légère pour l'expression d'un nouveau BCR).

* **Moyenne avidité pour l'auto-antigène** : Inactivation permanente aux antigènes (anergie). Les LB migrent aux OLS, mais mourront à cause de leur incapacité de s'activer.

* **Faible avidité pour l'auto-antigène** : les LB seront acceptés et constitueront les LB folliculaires (Ag thymo-dépendants – peptidiques). Leur activation produit une mémoire sérologique.

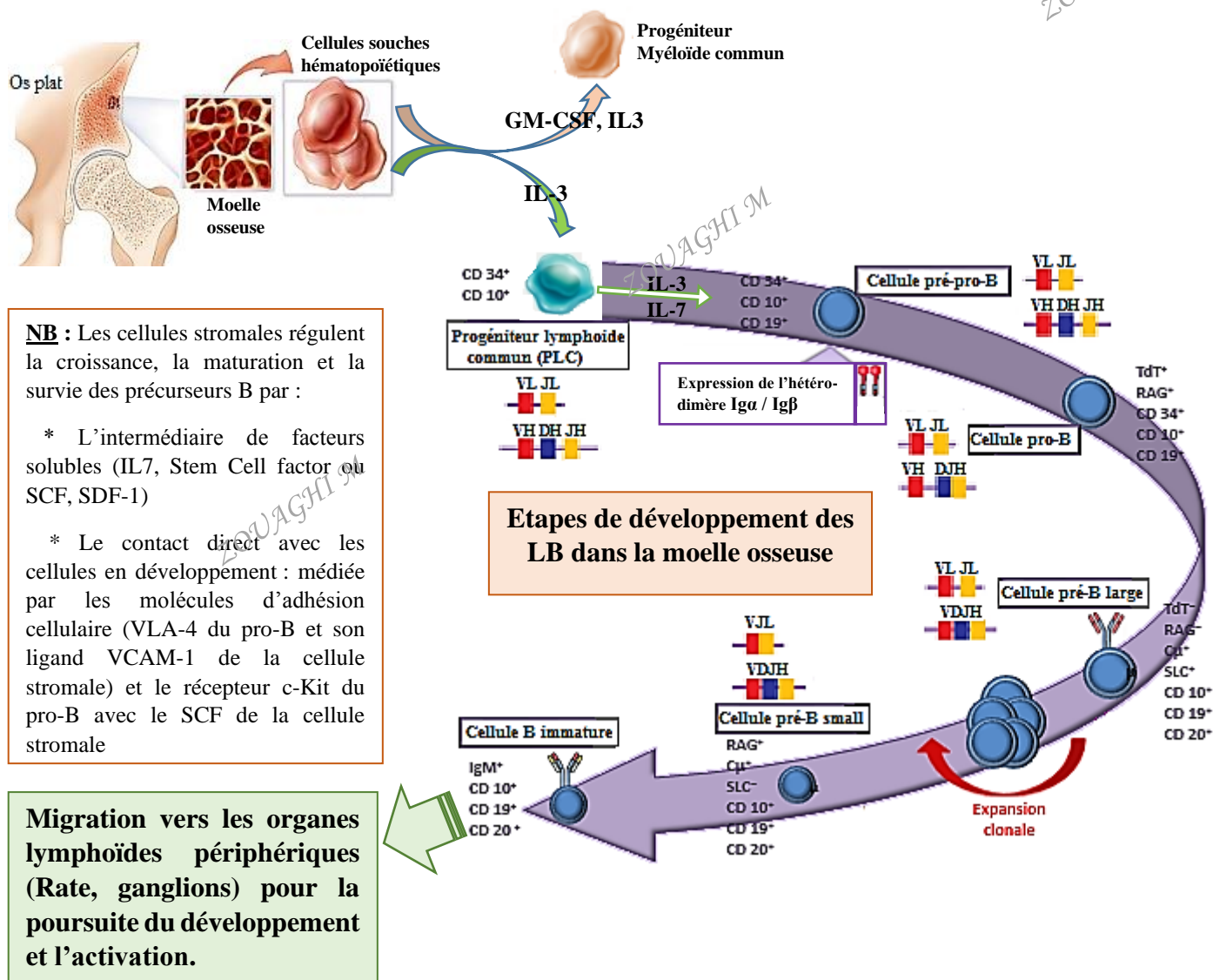
* **Pas d'auto-réactivité** : Les LB sont sélectionnés et constitueront les LB de la zone marginale de la rate (Ag thymo-indépendants – Ag non peptidiques : polysaccharides et lipopolysaccharides microbiens). Leur activation se fait par pontage du BCR ou par des signaux du BCR et TLR et ne forme pas de mémoire sérologique.

- **Stade « B mature naïf »** : Les « B immatures » sélectionnés quittent alors la moelle osseuse pour se rendre dans les organes lymphoïdes secondaires (rate) où elles subissent la sélection périphérique (sélection négative).

Les cellules survivantes à cette sélection atteignent le stade de « B mature naïf » et expriment une IgM et une IgD de surface et se différencient :

- ❖ soit en lymphocytes B folliculaires conventionnels impliqués dans les réponses humorales dépendantes des lymphocytes T
- ❖ soit en lymphocytes B de la zone marginale qui sont impliqués dans les réponses humorales thymo-indépendantes.

Les cellules B matures naïves circulent en permanence entre les différents organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de l'Ag spécifique. Si la rencontre avec l'Ag spécifique a lieu on passe à la seconde étape du développement dépendante de l'Ag.



I-1-2- Caractéristiques et rôle des lymphocytes B.

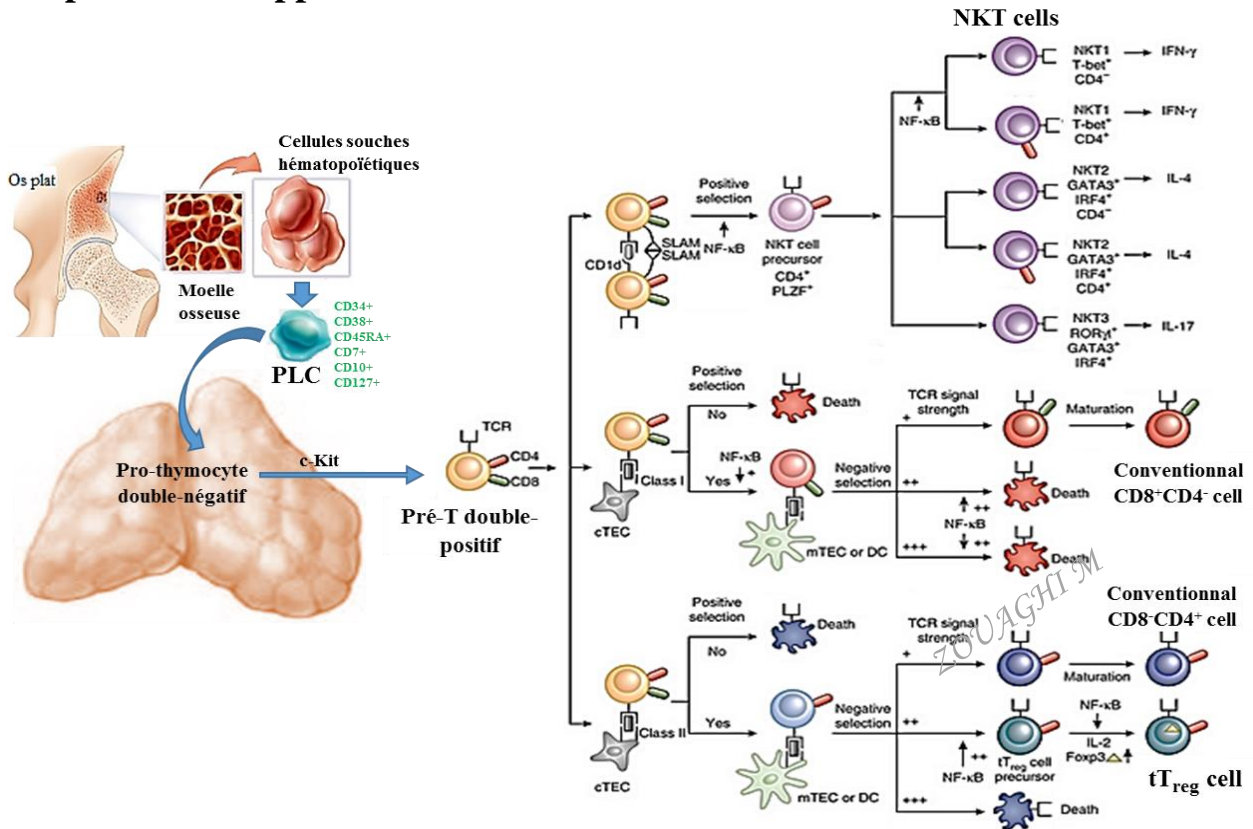
La lettre « B » est l'abréviation de « bourse de Fabricius », un organe lymphoïde primaire des oiseaux dans lequel les cellules B sont produites et arrivent à maturité et non celle de la moelle osseuse (en anglais : *bone marrow*) dans laquelle les cellules B sont produites chez tous les autres vertébrés, notamment chez l'humain.

Les LB représentent le support de l'immunité humorale adaptative dont les effecteurs terminaux sont les anticorps ou Immunoglobulines (Ig) qui ont pour fonction de « neutraliser » les éléments étrangers et pathogènes en se liant à ceux-ci afin qu'ils deviennent des proies plus faciles pour les phagocytes.

Ils constituent 5-15% des lymphocytes circulants (200 à 400 /mm³) et expriment à leur surface un récepteur de surface spécifique : BCR, leur permettant de reconnaître les antigènes induisant, le plus souvent, leur activation et leur différenciation en plasmocytes et en LB mémoires

II-2- Ontogénie des lymphocytes T

II-2-1- Etapes de développement des LT



Dérivant des CSH au niveau de la MO, certains PLC, sous l'effet de signaux (Notch et ses ligands, ...) migrent vers le thymus pour se différencier en LT.

Dans le thymus, après interaction avec les cTEC, les **pro-thymocytes** commencent leur développement en exprimant certaines molécules de surface spécifiques (CD25 et CD44) pour aboutir au stade de **Thymocytes doubles négatifs** (absence de CD3, CD4, CD8 et de TCR).

Ce développement est promu par la voie **Notch** et ses ligands Delta, et est supporté par des signaux délivrés par **IL-7**.

La différenciation et la maturation des cellules double-négatives passent par **plusieurs étapes** :

□ Etape 1 : Choix du lignage.

➤ Les pro-T double-négatifs expriment les enzymes RAG1 et RAG2, et réarrangent les gènes codant pour les chaînes β ou γ (β et γ : chromosome 7) selon le type de TCR : **TCR-1 (γ/δ)** (≈20% des cellules : LT γ/δ) ou **TCR-2 (α/β)** (≈ 80% des cellules : 20% de NKT et 60% de LT CD4+ et LT CD8+ dont on va suivre le développement).

➤ Les pro-T échouant ce réarrangement meurent, les autres survivent et produisent une chaîne β fonctionnelle et perdent l'expression de CD25. La chaîne β s'associe à une chaîne α substitut pour former le pré-TcR, accompagné du CD3. Le complexe CD3/pré-RcT formé, engendre une prolifération et l'expression des molécules CD4 et CD8 pour donner des thymocytes « double-positifs » (pré-TCR-2, CD3+, CD4+ et CD8+).

➤ Les pré-thymocytes « double-positifs » réarrangent alors les gènes codant la chaîne α (α et δ : chromosome 14) pour l'exprimer en surface avec la chaîne β et la formation du **TcR-2** spécifique.

❑ Etape 2 : Sélection positive et choix du CD caractéristique (CD4 ou CD8).

➤ Les thymocytes double-positifs sont capables d'interagir par leur TCR avec toutes les formes alléliques des molécules du CMH chez un individu donné. Ils subissent alors la **sélection positive** au niveau **du cortex profond du thymus** afin d'évaluer l'interaction de leur TCR avec les molécules de CMH I et II exprimées par les cellules épithéliales corticales.

Deux cas se présentent :

Si la liaison TCR-CMH du soi est absente ou forte, le thymocyte ne reçoit pas le signal de survie et meurt par apoptose

Si, par contre, la liaison TCR-CMH du soi est intermédiaire, le thymocyte reçoit le signal de survie

NB : Les thymocytes dont le TCR reconnaît autres molécules apparentées aux molécules de CMH (molécules CD1d) suivront une autre voie de développement pour devenir ainsi des NKT.

Choix du Co-récepteur caractéristique (CD4 ou CD8).

Le thymocyte Double (+) survivant doit se délester du CD4 ou CD8 pour passer au stade **simple-positif**.

Cela dépend du CMH reconnu :

si TCR a reconnu CMH-I, l'expression du CD8 augmente au dépend du CD4 qui disparaîtra

si TCR a reconnu CMH-II, l'expression du CD4 augmente au dépend du CD8 qui

Obtention d'un LT CD8+ immature

Obtention d'un LT CD4+ immature

Ces thymocytes simple-positifs (immatures) passent dans la **médulla** thymique où vont subir une **sélection dite négative**

But : Tester leur tolérance aux Ag du soi afin de purger les thymocytes auto-réactifs

❑ Etape 3 : Sélection négative au niveau du médulla

Elle est basée sur le degré d'interaction entre le TCR des thymocytes simple-positifs et les peptides du soi liés aux molécules de CMH (I ou II) exprimées à la surface des cellules dendritiques et des macrophages.

- si TCR présente une forte affinité pour le peptide du soi, le thymocyte recevra un signal de mort et donc éliminé.
- si TCR n'interagit pas avec le peptide du soi, le thymocyte sera sélectionné et recevra un signal de survie et devenir ainsi une cellule T mature (T CD4+ ou T CD8+) naïf . Les thymocytes matures, en rencontrant un Ag s'activent et deviennent alors des cellules T effectrices (LTh ou LTc).
- Les T CD4+, dont le TCR présente une avidité modérée vis-à-vis des Ag du soi, sont aussi sélectionnés pour suivre un cycle de développement différent pour devenir des cellules T régulatrices (tT_{reg}).

II-2-2- Caractéristiques et rôle des lymphocytes T.

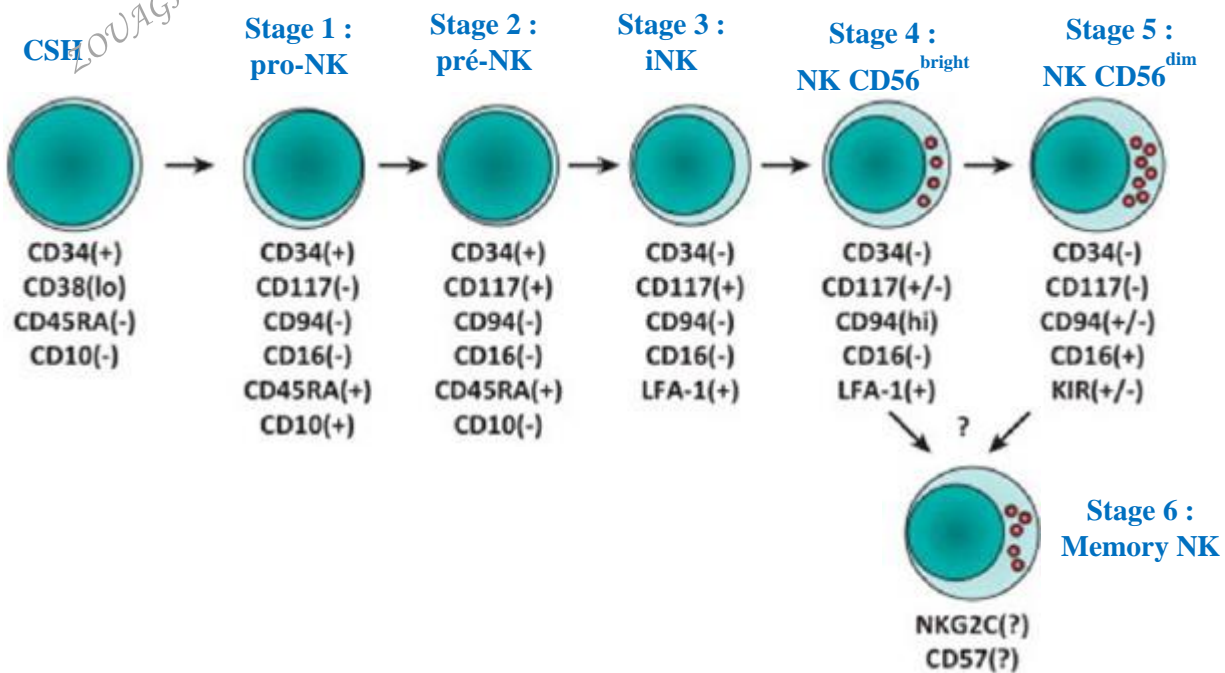
Les lymphocytes T (LT), dont la lettre « T » provient du nom de l'organe lymphoïde primaire « **Thymus** » (lieu de maturation des LT) :

- sont des cellules ovoïdes, nucléés, d'environ 7 µm de diamètre avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Ils représentent 70 à 80 % des lymphocytes.
- sont responsables de la **réponse immunitaire cellulaire spécifique** (vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries, des cellules cancéreuses ou des cellules infectées).
- Se répartissent en plusieurs types qui se distinguent par leurs TCR toujours accompagné du **CD3** et par leurs **marqueurs de surface spécifiques (CD4, CD8)**.

II-3- Ontogénie des lymphocytes NK « Natural Killer »

II-3-1- Différents stades de développement des NKs.

Chez l'homme, le développement des NK se produit principalement dans la moelle osseuse, cependant des organes lymphoïdes secondaires peuvent éventuellement le supporter. Les NKs se développent à partir d'un progéniteur hématopoïétique CD34+ commun aux lymphocytes T et B. Cela se produit en cinq stades de différenciation basés sur l'étude de l'expression séquentielle des molécules : CD34 (molécule d'adhésion exprimée sur les cellules souches), CD117 (c-kit receptor), CD94, CD16 (Fcγ RIII) et CD56.



❑ Stade 1 : les pro-NK.

- Proviennent des PLC CD34+, et se caractérisent par l'expression, en plus de CD34, de CD10 et CD45RA.
- Pour passer au stade suivant, pro-NK doivent répondre à l'IL-15, cela est favorisé l'action conjointe de flt3 ligand, l'IL-3 et l'IL-7

❑ Stade 2 : les pré-NK.

- Caractérisé par l'acquisition du CD117 (c-kit) et la détection de l'expression du CD122 (IL-2Rβ) au niveau de l'ARNm (étape cruciale dans le développement des NK).
- Ces précurseurs répondent à l'effet de l'IL-15 dont le rôle semble être central dans le développement et la maturation des cellules NK.

❑ Stade 3 : les cellules NK immatures ou iNK.

- Ce stade correspondrait à l'engagement définitif des cellules dans la lignée NK et perdraient toute capacité à s'engager dans la lignée T ou des cellules dendritiques.
- Ce stade est aussi définit par une forte expression du marqueur IL-1R1. L'expression des marqueurs NKG2D, CD335 (NKp46), CD337 (NKp30) et CD161 (NK1.1) est aussi détecté à ce niveau de développement.

❑ Stade 4 : NK CD56^{bright}.

- Etape définissant l'entrée d'iNK dans les NKs matures, avec une expression maximale des récepteurs NKG2D, CD335, CD337 et CD161. Le plus important de tous, les pics d'expression de CD56 (CD56^{bright}).
- Les cellules NK CD56^{bright} expriment très faiblement les récepteurs KIR et le CD16 et sont peu fournies en granules de perforine.

❑ Stade 5 : NK CD56^{dim}.

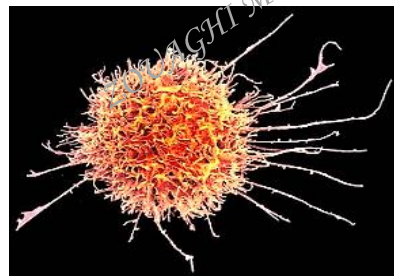
- Caractérisé par une réduction de l'expression de CD56 (CD56^{dim}) dans la plupart et l'initiation de l'expression de CD16 (FcγRIIIA) et du récepteur de type immunoglobuline tueur (KIR : CD158) dans un sous-ensemble de cellules NK.

❑ Stade 6: Les cellules NK mémoires ?

- L'étape 6 définit la génération de cellules NK «adaptatives» ou «de type mémoire» suite à une exposition à un «antigène», et elle est identifié par les niveaux élevés de NKG2C.

II-3-2- Caractéristiques et rôle des « Natural Killer »

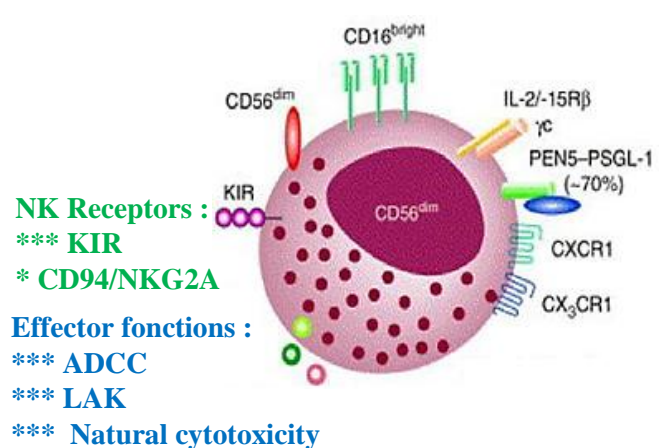
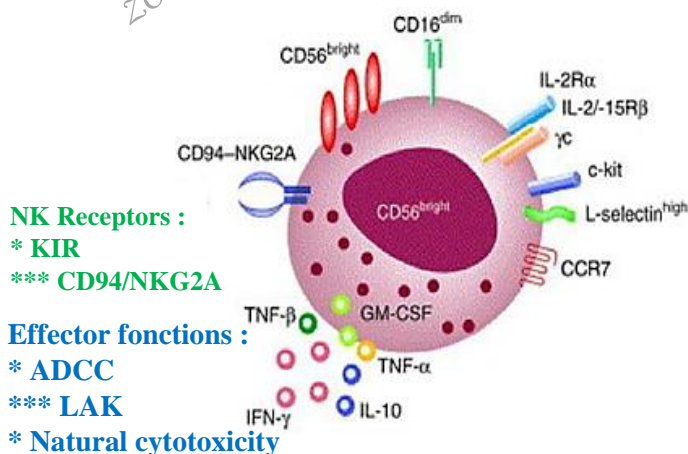
Les NK : Grands lymphocytes granuleux (5 à 16% des lymphocytes totaux), faisant partie de la première ligne de défense. Ils se répartissent en deux sous-populations : **CD56^{bright}** et **CD56^{dim}**



Micrographie électronique à balayage colorisée d'une cellule NK humaine (INAEL, EE. UU.)

Sous-population CD56^{bright} (10% ; *** OLP)

Sous-population CD56^{dim} (90% ; *** SP)



High cytokine production

High cytotoxicity

Rôle des NKs :

Les cellules NK sont très largement distribuées dans l'organisme. Elles patrouillent notamment en grand nombre dans la circulation sanguine et migrent rapidement vers les zones inflammatoires. Globalement leur rôle se résume dans ce qui suit :

- Elimination des cellules infectées (bactéries, virus, parasites) (phase précoce de l'infection).
- Surveillance et destruction des cellules tumorales échappant aux LT cytotoxiques à cause de l'absence ou de la diminution de l'expression HLA-1 reconnu par ces derniers.
- Participation à la régulation d'une réponse spécifique : par la synthèse de nombreuses cytokines telles que l'IFN- γ (activation des macrophages) et le TNF- β (activation des voies de l'apoptose dans les cellules tumorales)

Déclenchement de la cytotoxicité (Cytolyse) :

- CMH différent : cas des cellules allogéniques ou xénogéniques transplantées
- Défaut d'expression du CMH-I ou altération des autoantigènes (HLA-1 protège les cellules normales de la lyse par NK)
- Cytokines produites lors d'une infection (exemple : IL-12 et TNF- α produits par les macrophages).

Marqueurs membranaires exprimés par NK et leurs rôles :

- **KIR, LIR, CD94 NK** : Récepteurs du CMH-I (récepteurs inhibiteurs).
- **NKp44, 46, 30, NKG2D** : Récepteurs de cytotoxicité naturelle (récepteurs activateurs).
- **CD16** : Récepteur Fc IgG (déclencher le processus ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).
- **LFA-1, CD18/11, CD56** : Molécules d'adhésion.
- **RIL2, RIL12, RIL15 ...** : Récepteurs de cytokines.