

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Les différents objectifs de la coopération cellulaire

1. Permettre le développement d'une réponse immunitaire adaptative
2. Rendre efficace la réponse immunitaire
3. Assurer le contrôle de la réponse immunitaire ceci est possible grâce aux :

- **Co signaux membranaires:** molécules de co stimulation
- **Co signaux solubles:** cytokines, chimiokines (migration cellulaire)

VI.1 Activation des lymphocytes T

Après avoir été soumis à la sélection positive puis négative dans le thymus, les lymphocytes T entrant dans la circulation sont appelés naïfs, car ils n'ont pas encore rencontré l'antigène reconnu par leur récepteur à l'antigène (TCR).

Afin d'être activés et d'augmenter leur nombre, ils doivent rencontrer des cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles, les cellules dendritiques qui présentent l'antigène spécifique sur ses molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'interaction des cellules T avec les cellules dendritiques, est renforcée par un grand nombre de molécules accessoires et d'adhésion.

A. Le premier signal d'activation Les lymphocytes T naïfs balayent la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité avec la cellule dendritique. - Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et l'un quelconque des complexes peptide- CMH présent, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent. Ce processus dure 12 à 18 heures. - À l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement l'un des complexes peptide-CMH, avec une affinité suffisante, le lymphocyte T peut s'activer Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH du soi ou **premier signal** de l'activation du lymphocyte T en assure la **spécificité**. L'affinité entre le paratope du TCR et l'épitope présent dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison, renforcée par la liaison **des corécepteurs CD4 et CD8** aux molécules du CMH de classe II ou de classe I respectivement. D'autres molécules telles que les molécules d'adhésion CD2 et LFA-1 vont également favoriser l'interaction CPA/lymphocyte T naïf et prolonger la durée du premier signal.

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Un 1^{er} Signal d'activation: liaison entre
CMH II + Ag (cellules dendritique) → (LT4) TCR + CD4

B. Le deuxième signal de Costimulation Un **deuxième signal** est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de **Costimulation** est indispensable pour protéger les cellules T d'une **anergie** ou d'une apoptose précoce qui intervient en son absence. Les cellules dendritiques dans le ganglion expriment faiblement les molécules **CD80** et **CD86** à leur surface. Ces molécules se lient à la molécule **CD28**, exprimée à la surface des lymphocytes T. La signalisation intracellulaire issue de la liaison de CD28 amplifie/complète les signaux issus du TCR permettant une production optimale d'IL-2 nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. En absence de la costimulation par CD28, le lymphocyte T devient « **paralysé** » **fonctionnellement** et résistant à une activation ultérieure (**état d'anergie**). Une signalisation impliquant le TCR et CD28 induit aussi l'expression de **CD40-Ligand** à la surface du lymphocyte T. La liaison à CD40 exprimée sur les cellules dendritiques induit une augmentation de l'expression de CD80/CD86, qui à son tour renforce le signal induit par CD28.

Un 2^{ème} signal de Co stimulation : liaison entre
B7 (CD80/CD86) (cellules dendritique) → (LT4) CD28
CD40 (cellules dendritique) → (LT4) CD40L

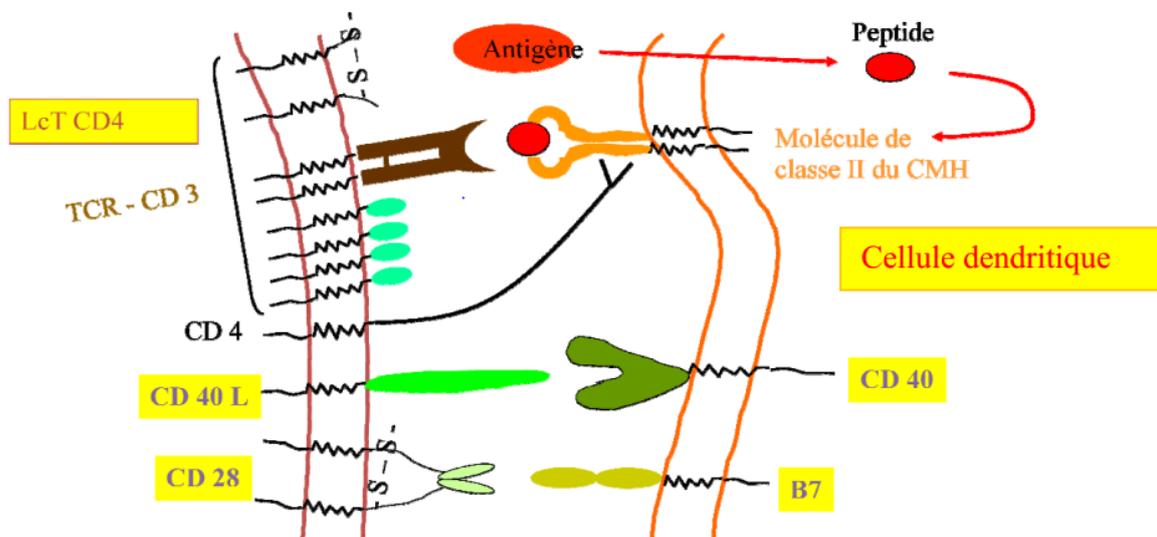


Figure 25: les signaux d'activation des lymphocytes T

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

C. Le troisième signal et différenciation fonctionnelle des lymphocytes T Dans l'amorçage des lymphocytes T naïfs, un « **troisième signal** » intervient : il est donné par des cytokines présentes dans le microenvironnement des ganglions lymphatiques. Ces cytokines sont produites par les cellules dendritiques. Ces cytokines vont participer à la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4. Ainsi, après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4+ prolifèrent, et une partie des clones activés deviennent **lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (en anglais *T helper*, Th)** ou bien dans certaines conditions **des lymphocytes T à activité régulatrice (*T régulateurs induits*, iTreg).**

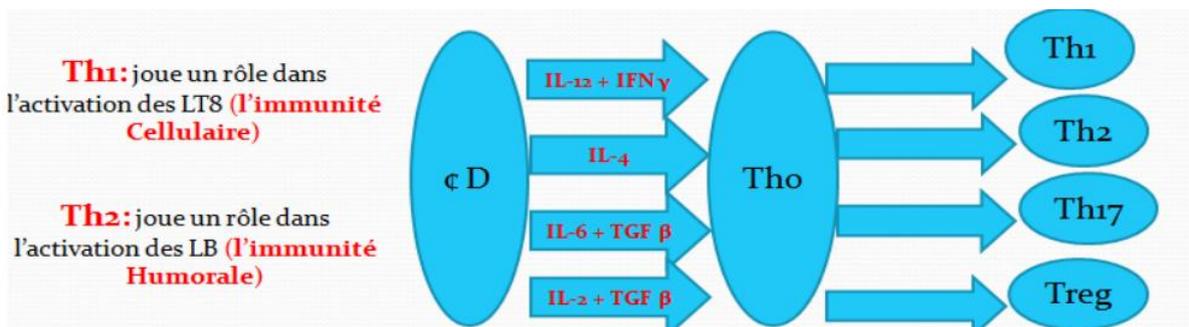


Figure 26: La différenciation fonctionnelle des lymphocytes T

VI.2. Activation des lymphocytes B

Pour être active par un antigène protéique, un lymphocyte B naïf doit recevoir au moins 2 signaux :

_ Le premier signal est délivré par la liaison de **l'antigène au BCR**.

_ Les autres signaux sont délivrés par le **LTh2 fixé au LB** qui lui présente un peptide associé à une CMH-II. Il y a 2 types d'activation

a) Activation thymo-dépendante: nécessite l'activation par les LTh2 suivant 3 étapes:

1) Les LB captent l'Ag

2) Les LB présentent l'Ag au LTh2 par le CMH II

Chapitre VI . Coopération cellulaire et humorale

Un 1er Signal d'activation: liaison entre
CMH II + Ag (LB) (LTh2) TCR + CD4

Un 2eme signal de Co stimulation : liaison entre
B7 (LB) (LTh2) CD28
CD40 (LB) (LTh2) CD40L

3) la **commutation isotypique**: les cytokines secrétées par les LTh2 contrôlent l'AC libérer par les Plasmocytes (LB active)

Tableau 2: La commutation isotypique

Cytokine reçue par LB	Ac
IL-2	IgM
IL-4, IL-5, IL-10	IgG
TGF β	IgA
IL-13	IgE

Le résultat de cette activation c'est la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en **Plasmocytes** et **des lymphocytes B mémoires**

b) **Activation thymo-indépendante**: pour les **LB mémoires** et dans cette activation les LTh2 n'ont aucun rôle.

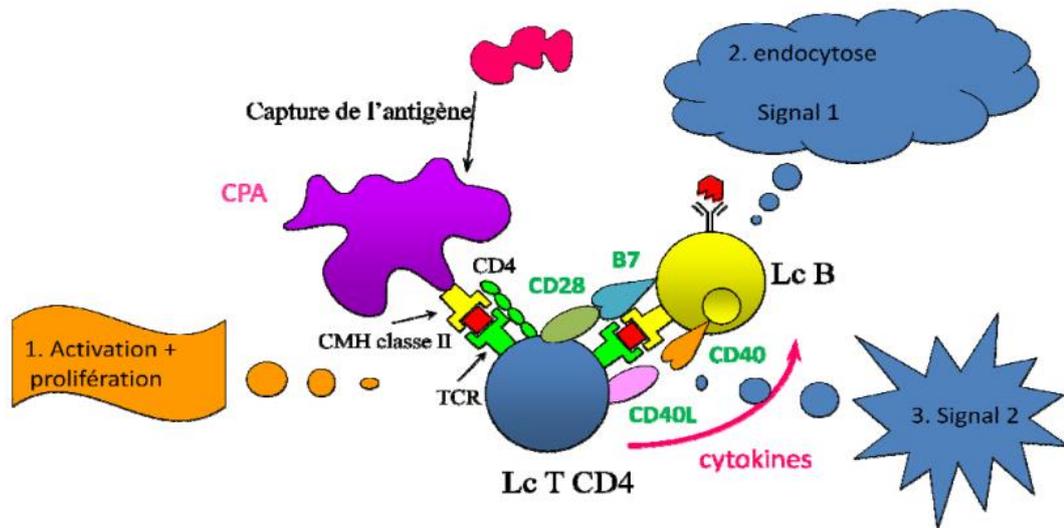


Figure 27: Activation des lymphocytes B

VI.3. Rôle de quelques cytokines de l'immunité adaptative

- **Interleukine 2 (IL-2)** : C'est un facteur majeur de croissance des lymphocytes. En son absence ils ne peuvent proliférer ni se différencier correctement.
- **Interféron gamma (IFN γ)** : Produit par des lymphocytes T4 et T8, l'IFN- γ active les macrophages et augmente l'expression des molécules CMH à la surface des cellules, ce qui améliore la présentation de l'antigène aux cellules T et la reconnaissance des cellules infectées.
- Certaines interleukines (ex : **IL-4 et IL- 5**) agissent sur les lymphocytes B pour leur faire produire certains types d'Ac.
- D'autres contribuent aux réactions inflammatoires (ex : IL-17). Enfin, certaines favorisent le retour au calme (ex : IL-21)