

IMMUNOLOGIE DFGSM2 2020

Introduction au système immunitaire

Pr. François LEMOINE

L'immunologie est née du concept de **vaccination** qui a été introduit par Jenner (inoculation contre le virus de la variole *smallpox*) puis étendu à d'autres pathogènes par Pasteur.

Le *système immunitaire* est un ensemble de **tissus**, de **cellules** (qui circulent par le *sang* et la *lymphe*) et de **molécules**. Il permet de **distinguer le soi et le non-soi** et de **reconnaître un contexte de danger** (→ soit **réponse** soit **tolérance**).

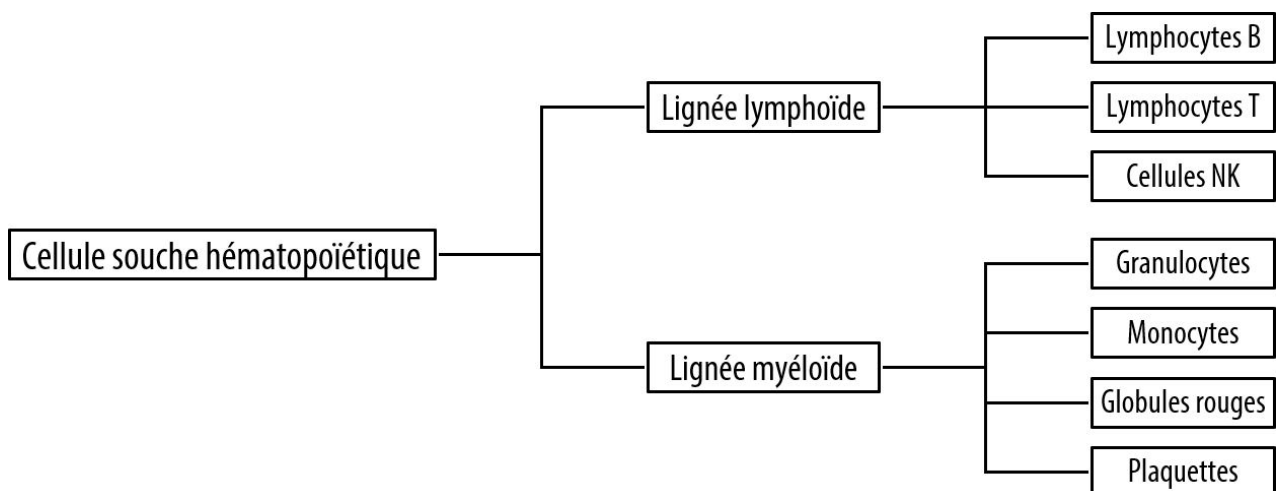
La *réponse immune* est une **réaction coordonnée** entre différentes cellules qui communiquent :

- soit par **contacts directs** (Récepteur/Ligand)
- soit à **distance, par des molécules sécrétées** (Récepteur/Ligand) : *cytokines, chimiokines*
- soit par un **code** : le **CMH** ou **complexe majeur d'histocompatibilité** (*cas des lymphocytes T*)

Les cellules du système immunitaire

Elles proviennent d'un **précurseur commun**, les **cellules souches hématopoïétiques** qui sont à l'origine :

- de la lignée lymphoïde : **lymphocytes B**, **lymphocytes T** (CD4/CD8), **cellules NK** "Natural Killer"
- de la lignée myéloïde : **granulocytes (polynucléaires)**, **monocytes**, globules rouges, plaquettes



Organes lymphoïdes primaires OLP : production en périphérie de lymphocytes B ou T naïfs

- **Cellules souches hématopoïétiques** : dans la moelle osseuse
- **Maturation des lymphocytes** : marqueurs spécifiques de lignée, récepteur spécifique de l'antigène, éducation

Moelle osseuse : production des lymphocytes B

□ **Maintien d'un contingent de cellules souches et production des cellules hématopoïétiques**

▢ **Maturation et différenciation des progéniteurs B en LB matures**

- Acquisition du récepteur à l'antigène (BCR) et des marqueurs de cellules matures
- Capacité à coloniser les organes lymphoïdes secondaires

□ **Hébergement des LB activés par l'Ag** en provenance des organes lymphoïdes secondaires (OLS)

- Transformation en plasmocytes sécréteurs d'Ac, à longue durée de vie

Thymus : production des lymphocytes T → **involve avec l'âge**

- Organisé en zones corticale et médullaire

□ **Multiplication intense** (qq millions de cellules/jour) de **précurseurs CD34⁺44⁺** issus de la MO

- Entrée par voie sanguine et multiplication au niveau du cortex superficiel (cellules doubles négatives)

▢ **Maturation et différenciation des progéniteurs T en LT matures**

- Acquisition du récepteur à l'antigène (TCR) et des marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)

□ **Sélection des lymphocytes double** (positive puis négative) permettant la tolérance au soi

- Sélection positive : survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH
- Sélection négative : destruction des thymocytes auto-réactifs (qui reconnaissent trop fortement le soi)

Les molécules du système immunitaire

Molécules solubles de communication entre les cellules

Cytokines

- Petites glycoprotéines sécrétées soit constitutivement soit de novo lors d'une activation cellulaire
- Agissent à faible concentration sur un récepteur spécifique, localement ou à distance, autocrine ou paracrine
- **Rôle dans la modulation des réponses immunes** (lymphokines)
- **Rôle dans l'hématopoïèse**

Chimiokines : facteurs chimiotactiques

- Petites protéines sécrétées en réponse à des facteurs pro-inflammatoires
- Agissent sous forme de gradient
- Rôle dans la **migration des cellules** lors des **réponses immunes**
- Rôle dans la **prolifération cellulaire**, l'**angiogenèse** et l'**hématopoïèse**

Molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) : HLA chez l'Homme (*Human Leukocyte Antigen*)

- **Molécules de membrane cellulaire** différentes d'un sujet à l'autre (**polymorphisme important, codominance**)
- Portent des **antigènes sous forme de peptides** qui seront reconnus par le **récepteur TCR** du LT → PAS de présentation d'Ag saccharidiques
- Identifiés par génotypage

CMH de classe I : A, B, C

- Exprimés dans les **cellules nucléées (toutes les cellules de l'organisme, même CPA)**
- Formés par une chaîne lourde associée à la bêta 2 microglobuline
- Présentent les **pathogènes intracellulaires** aux **LT CD8**

CMH de classe II : DP, DQ, DR

- Exprimés dans les **CPA** (LB, monocytes/macrophages, cellules dendritiques)
- Formés de 2 chaînes polypeptidiques alpha et bêta
- Présentent les **pathogènes extracellulaires** aux **LT CD4**

Les réponses immunes

Immunité innée (naturelle)

Phagocytes

- **Monocytes** (dans le sang) / **Macrophages** (dans les tissus)
- **Granulocytes (polynucléaires)** : neutrophiles, éosinophiles, basophiles

Cellules NK "Natural Killer"

Cellules dendritiques (cellules de Langerhans dans la peau)

- **Cellules présentatrices d'antigènes**
- Font le **lien entre immunité innée et immunité spécifique**

Immunité adaptative (spécifique)

Lymphocytes B

- **BCR** (récepteur spécifique d'antigène) : reconnaît l'antigène dans sa **conformation native** → prot ou polysach
- Réponse immune : **transformation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps** (action à distance)

Lymphocytes T

- **TCR** (récepteur spécifique d'antigène) : reconnaît l'antigène sous forme de **peptides porté par le CMH**
 - **Lymphocytes T CD4** : cellules **régulatrices des réponses immunes**
 - **Lymphocytes T CD8** : cellules **cytotoxiques**

Immunité innée précoce (0-4 h)	Infection	Effecteurs préformés (cellules, molécules)	Élimination de l'agent infectieux		
Immunité innée induite (4-96 h)	Infection	Recrutement/activation des cellules effectrices	Néosynthèse de molécules solubles	Élimination de l'agent infectieux	
Immunité adaptative (> 96 h)	Infection	Transports antigènes vers organes lymphoïdes secondaires	Reconnaissance par lymphocytes B ou T naïfs	Expansion clonale Différenciation (effecteurs, mémoire)	Élimination de l'agent infectieux

La réponse immune innée : commune à plusieurs agents « agresseurs »

- **Première ligne de défense** : barrières anatomiques, physiologiques, phagocytaires, inflammatoires
- **Reconnaissance des signaux de danger** (PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Pattern*, stress cellulaire)
- **Récepteurs** (PRR) **codés dans la lignée germinale** (diversité limitée, distribution identique sur un type cellulaire)
- À l'état inactif (absence de réponse immunitaire), les cellules de l'immunité innée sont dans les **tissus**
- **Pas de reconnaissance préalable par le CMH nécessaire**
- **Action immédiate** (pas de maturation)
- **Pas de mémoire immunitaire**
- **Mécanismes cellulaires** : phagocytose, activités microbicides, cytotoxicité
- **Mécanismes humoraux** : complément, médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines...)
- **Cytokines pro-inflammatoires** : IL-1, IL-6, TNF- α

La réponse immune adaptative : spécifique de l'agent « agresseur »

- Dépend de l'**immunité innée**
- **Reconnaissance spécifique d'antigènes** : notion de clone (**1 antigène** $\leftrightarrow$ **1 lymphocyte**)
- **Récepteurs spécifiques d'épitopes** (BCR/TCR) **créés par recombinaison** (diversité importante)
- **Réponse humorale** par les **LB** : *production d'anticorps* (plasmocytes)
- **Réponse cellulaire** par les **LT** : *régulation* (LT CD4) ou *cytotoxicité* (LT CD8)
- À l'état inactif, les cellules de l'immunité adaptative sont dans les **T** et les **OLS**
- **Action retardée** (maturation périphérique)
- **Création d'une mémoire immunitaire**
- Permet d'**éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse**
- Permet d'**éduquer le système immunitaire** (mise en place de lymphocytes B et T mémoires)

Réponse immunitaire primaire : première exposition à un antigène

- Rencontre d'un LB ou LT naïf et de son Ag
- **Dans les OLS**

Réponse immunitaire secondaire : exposition ultérieure à un même antigène

- Activation des lymphocytes B ou T mémoire à longue durée de vie induits lors de la réponse primaire
- **Réponse plus rapide, plus ample, plus durable**

Les organes secondaires de la réponse immune

Organes lymphoïdes secondaires OLS : sièges de la mise en place des réactions immunitaires

- **Dépendent des organes lymphoïdes primaires et des antigènes de l'environnement pour leur développement**
- **Concentration des antigènes** de la lymphe (*ganglions*), du sang (*rate*) et des muqueuses (*tissus lymphoïdes*)
- **Rencontre avec les LB et LT**
 - Anneau de Waldeyer (ganglions, amygdales), Plaques de Peyer ...

Ganglions lymphatiques : surveillance de nombreux territoires

- **Disposés sur les voies lymphatiques** (drainés par la *lymphe* qui se jette dans le *sang* par le canal thoracique)
- **Structure** : capsule, cortex superficiel (lymphocytes naïfs), cortex profond, médulla (sortie des lymphocytes)
 - Zone corticale : **follicules lymphoïdes** (amas de LB) **primaires** (avant Ag) et **secondaires** (après Ag)
 - Zone paracorticale : **aire thymo-dépendante** riche en LT et en CPA
 - Zone médullaire : **zone mixte** (lymphocytes B et T, plasmocytes, macrophages)

Rate : filtre sanguin

- Dans l'hypochondre gauche, sous le diaphragme, derrière l'estomac
- **Pas de drainage par la circulation lymphatique**
- **Pulpe rouge** (99%) : réseau de cordons cellulaires (**cordons de Billroth** riches en **macrophages résidents**) et de sinus veineux (**filtre à Ag, destruction des hématies et des plaquettes sénescents**)
- **Pulpe blanche** : tissu lymphoïde (**lieu de la mise en place de la réponse immune**)

Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses (MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

- Comporte du **tissu lymphoïde diffus** (qui infiltre toutes les muqueuses) et des **structures individualisées**
- **Prépondérance de la réponse humorale IgA sécrétoire** capable de traverser les muqueuses pour les protéger, prépondérance des LB et LT, forte sécrétion de TGF- β
- **Fonction importante dans les réactions immunitaires locales**
- **Développement tardif** (système lié à l'environnement et capable de s'adapter en permanence)
 - GALT dans le tube digestif (plus grand réservoir de lymphocytes), NALT dans le nasopharynx, BALT dans les VAS ...

L'importance de l'immunologie en médecine

- **Déficits immunitaires**
 - congénitaux (d'origine génétique ; très rares) : touchent le système inné ou le système adaptatif
 - acquis : destruction par un agent pathogène (*VIH : destruction des lymphocytes T CD4*)
- **Dysfonctionnement du système immunitaire**
 - Accumulation incontrôlée des cellules du système immunitaire (*syndromes lymphoprolifératifs*)
 - Mécanismes d'échappement rendant le système immunitaire inefficace (*agents pathogènes, cancers*)
 - Rupture de la tolérance (*allergies, maladies auto-immunes*)
- **Thérapeutiques immunologiques** : vaccins, anticorps monoclonaux, immunothérapies...

Ontogénie des lymphocytes T

Makoto MIYARA

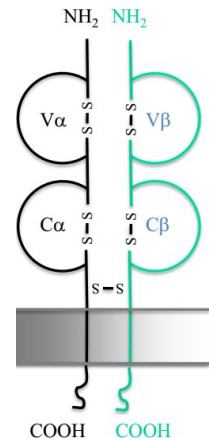
Comment arrive-t-on à générer l'énorme diversité immunitaire des lymphocytes T à partir d'un stock de gènes très limité ?

Ontogénèse : développement progressif d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa forme mûre/ jusqu'à sa mort.

Le récepteur T pour l'antigène (TCR : T-Cell Receptor)

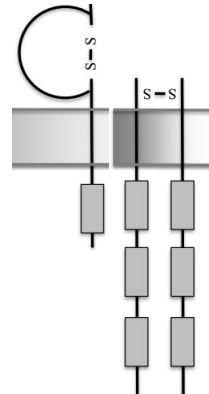
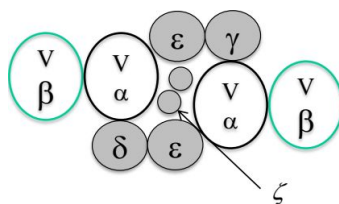
TCR

- Appartient à la grande famille des immunoglobulines
- 2 chaînes reliées par un pont disulfure et ancrées à la membrane des lymphocytes T
- 2 domaines globulaires (1 constant, 1 variable) de type anticorps Ac "Ig-like" par chaîne
- Le plus souvent, les TCR ont 1 chaîne α et 1 chaîne β mais il existe aussi des TCR à chaîne γ, δ
- **Partie constante** : 2 domaines constants, identiques chez tous les lymphocytes T
 - Proche de la membrane cellulaire
- **Partie variable** : 2 domaines variables, différents d'un lymphocyte T à l'autre
 - Exposée à l'extérieur, reconnaît les peptides portés par les molécules du CMH
- **Partie hypervariable** : 2 boucles CDR3 "Complementary Determining Region 3"
 - Dans la partie variable, là où il y a la plus grande variabilité entre les lymphocytes T
 - Responsable de l'interaction avec le complexe CMH/peptide



CD3

- Complexe formé par plusieurs chaînes ($\gamma, \delta, \epsilon, \zeta$) ayant chacune un **domaine ITAM** impliqué dans l'activation des lymphocytes T (concentration de protéines kinases → phosphorylation...)
- Responsable de la transduction du signal secondaire entre le TCR et un complexe CMH/peptide
- Associé au TCR (complexe TCR/CD3) qui ne peut pas envoyer lui-même de signal à la cellule



L'origine de la diversité des TCR

- **Répertoire de segments génétiques** (VARIABLE **V**, DIVERSITÉ **D**, JONCTION **J**, CONSTANT **C**) en configuration germinale
 - Partie constante du TCR codée par les **segments C**
 - Partie variable du TCR codée par un **réarrangement au hasard des segments V, D et J**
- **Différenciation des lymphocytes T dans le thymus** : réarrangement des segments dans le locus β puis le locus α
- **Diversité combinatoire** selon les segments V, D, J choisis aléatoirement par le LT → **domaines variables** = soit 10^{18} possibilités
- **Diversité jonctionnelle** liée aux coupures/réparations imprécises → **boucles CDR3 hypervariables (V-J ou V-D-J)**
- **Pas de commutation de classe** et **pas d'hypermutations somatiques** (contrairement aux anticorps)
- Erreurs de recombinaison : **apoptose** (lymphocyte T non viable), **translocation d'oncogène** (*lymphome, leucémie*)
- → Mise en place de la restriction HLA (CMH) des LT

Sélection des lymphocytes T dans le thymus

- Des **antigènes du soi** (portés par des molécules du CMH) sont présentés aux LT
- 1. Sélection positive** dans le cortex (*apoptose par négligence*)
 - **Élimination des lymphocytes T non fonctionnels** (ceux dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH/peptide)
 - 2. Sélection négative** dans la médulla (*apoptose par excès de stimulation*) à 80%
 - **Élimination des lymphocytes T auto-réactifs** (ceux dont le TCR reconnaît trop fortement le soi)

Les sous-populations T matures

Les lymphocytes T CD4 effecteurs

- **CMH de classe II** (DP, DQ, DR)

Lymphocytes T CD4 Th1	T auxiliaires de réponse cellulaire	IFN- γ et TNF- α → stimulation des macrophages
Lymphocytes T CD4 Th2	T auxiliaires de réponse humorale	IL-4 → stimulation des LB
Lymphocytes T CD4 Th17	T pro-inflammatoires	IL-17 → stimulation des polynucléaires

Les lymphocytes T CD4 suppresseurs

- **CMH de classe II** (DP, DQ, DR)

Lymphocytes T CD4 Treg	Ralentissent la réponse immune en contrôlant la prolifération des lymphocytes T	
Lymphocytes T CD4 Tr1	IL-10 (cytokine régulatrice)	
Lymphocytes T CD4 Th3	TGF- β (cytokine régulatrice)	

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques

- **CMH de classe I** (A, B, C)

Lymphocytes T CD8 Tc	Cytotoxiques
----------------------	--------------

Cellules de l'immunité innée

Dr. Michelle ROSENZWAIG

Toutes différenciées dans la MO à partir de CSH.

Les granulocytes (polynucléaires PN)

- **1ère ligne de défense immunitaire**
- **Durée de vie très courte** : quelques heures dans le sang, puis migrent dans les tissus (**diapédèse**) après stimulus (ex: chimiokines CXCL-8 pour les PNn)
- Possède des récepteurs du complément → chimiotactisme

PN Neutrophiles : phagocytose

- Noyau polylobé + Cytoplasme avec granulations contenant enzymes et médiateurs antiseptiques
- **Une des premières cellules recrutées en cas d'infection** (bactéries, champignons, cellules altérées)
- Stimulé par IL-17 et IL-22 sécrété par LT CD4 Th17
- Les plus abondantes dans le sang : 1,5 - 8 Giga/L ; absents des T
- ☐ **Nécrose et phagocytose** → destruction des bactéries à développement extracellulaire
 - Activation des neutrophiles par interactions PRR/PAMP (facilitée par l'**opsonisation**) → TLR
- ☐ **Dégranulation dans le phagosome** → **explosion oxydative**
 - Libération de *molécules microbicides/cytotoxiques* et d'*enzymes protéolytiques* (myéloperoxydase)
- ☐ Sécrétion de **médiateurs de l'inflammation** et de **cytokines**
- Lors d'un épisode infectieux : ↑ prod médullaire (G-CSF et GM-CSF), ↑ de la C sanguine (>20 Giga/L), recrutement au site d'inflammation, meurent après avoir exercé leur fonction

PN Éosinophiles : défense anti-parasitaire, réactions allergiques

- Noyau bilobé + Cytoplasme avec grosses granulations orangées
- < 0,5 G/L (1 à 3% des GB)
- Passe dans les T en réponse à l'eotaxine-1 (CCL-11) et à l'iL-5
- ☐ **Immunité anti-parasitaire** → **destruction des parasites recouverts d'IgE** (helminthes) par *phagocytose* et *sécrétion de protéines cationiques* (protéine basique majeure MBP) + aide des LT Th2
- ☐ **Réactions allergiques** (*hypersensibilité de type I* ; récepteur aux IgE de haute affinité RFcε1)
- ☐ Sécrétion d'**amines vasoactives** et de **cytokines/chimiokines pro-inflammatoires** = entretien réaction inflammatoire

PN Basophiles : réactions allergiques

- Noyau central et irrégulier, à 2-3 lobes + Cytoplasme à grosses granulations basophiles bleu-noir
- <1% des GB
- ☐ Phagocytose réduite
- ☐ **Réactions allergiques** (*hypersensibilité de type I* ; récepteur aux IgE de haute affinité RFcε1) → **dégranulation** avec libération de **médiateurs** : *histamine, protéases, molécules pro-inflammatoires*
- ☐ **Régulation des réponses immunes adaptatives** → orientation des LT CD4 Th2

Les mastocytes

- **Équivalent tissulaire des basophiles** (principalement localisés dans les tissus en contact avec l'extérieur)
- Possède des récepteurs du complément → libération d'amines vasoactives
- ☐ **Réactions allergiques** (*hypersensibilité de type I* ; récepteur aux IgE de haute affinité) → libération d'**histamine**

Les monocytes/macrophages
● Granulations contenant des enzymes lysosomiales ● Monocytes sanguins recrutés au cours de l'inflammation après les neutrophiles → macrophages tissulaires □ Phagocytose → destruction des bactéries à développement intracellulaire après activation IFN-γ /TNF-α (interactions PRR/PAMP facilitée par opsonisation) □ Présentation d'antigène aux lymphocytes T □ Sécrétion de cytokines et de chimiokines → induction et modulation de la réponse inflammatoire et recrutement cellulaire
Monocytes : dans le sang
● Durée de vie courte : quelques jours
Macrophages : dans les tissus <i>cellules microgliales, cellules de Kupffer, ostéoclastes, macrophages alvéolaires, etc.</i>
● Expriment le CMH de classe II (CPA) ● Stimulés par IFN-γ et TNF-α, sécrétés par les LT Th1 (auxiliaire de réponse cellulaire) ● Possède des récepteurs du complément → phagocytose ● Durée de vie longue (participent à l'homéostasie tissulaire) □ iL-1 : activation endothéliale + destruction tissulaire □ iL-8 : recrutement et activation des PN → chimiokines □ TNF-α : activation endothéliale et lymphocytaire + ↗ perméabilité vasculaire □ iL-6 : activation lymphocytaire + prod d'Ac □ iL-12 : activation des cellules NK et LT Th1 ● Sécrétion de TNF-α /iL-1/iL-6 sur : - le foie provoque la production d'une protéine de la phase aiguë → opsonisation - la MO stimule l'hématopoïèse et la mobilisation des PN → phagocytose - l'hypothalamus provoque une fièvre, les m et T adipeux implique un catabolisme → dim de la réplication virale et bactérienne - les cell dendritiques provoquent leur maturation et migration → transition vers imm adaptative

Les cellules dendritiques
● Cellules sentinelles des tissus : premières cellules à reconnaître l'antigène et à le "<i>phagocyter</i>" □ Présentation d'antigène : seules cellules pouvant initier la réponse adaptative à partir des LT naïfs dans les OLS
Myéloïdes ou conventionnelles
● Expriment l'intégralité des TLR (<i>Toll-Like Receptor</i>, famille des PRR) ● Phagocytose et présentation d'antigènes (dans les <i>organes lymphoïdes secondaires</i>) - <u>Cellules dendritiques immatures</u> : <i>phagocytose/endocytose</i> (capture de l'antigène) et <i>migration</i> vers ganglions - <u>Cellules dendritiques matures</u> : <i>présentation d'antigène</i> et <i>sécrétion de cytokines</i>
Plasmacytoïdes
● Expriment TLR 7 et 9 (<i>Toll-Like Receptor</i>, famille des PRR) qui reconnaissent des acides nucléiques viraux □ Phagocytose réduite □ Immunité anti-virale : sécrétion d'interféron de type 1 (IFN-α, IFN-β) → activation des cellules NK

Les cellules NK "Natural Killer"

- **Cellules lymphocytaires contenant des granules cytoplasmiques** (→ système perforine/granzyme)
- Localisé dans le sang (5 à 15%), dans les OL, les T (foie-poumon-placenta)
- **Cytotoxicité** → élimination des cellules anormales (*cellules tumorales* ou *cellules infectées par un virus*); **action très rapide** comparée aux LB et LT
 - Par rapport aux LT CD8 cytotoxiques : *reconnaissance* différente mais *cytotoxicité* identique
- Sécrétion de **cytokines** (IFN- γ , TNF- α , IL-10, GM-CSF) et de **chimiokines** (CCL3, CCL4, CCL5) → régulation de la réponse inflammatoire
- **Régulation de la réplication virale**
- **Régulation des réponses immunes adaptatives** → orientation des LT CD4 Th1

Reconnaissance des cellules cibles

- **Équilibre entre signaux activateurs et signaux inhibiteurs :**
 - **Signaux activateurs** : interaction entre *molécules de détresse* et *récepteurs activateurs* de la cellule NK
 - **Signaux inhibiteurs** : interaction entre *molécules du CMH de classe I* et *récepteurs inhibiteurs* de la cellule NK
- Signal activateur < signal inhibiteur = **PROTECTION** Signal activateur > signal inhibiteur = **DESTRUCTION**
- **Récepteurs activateurs** possèdent motifs **ITAM** en IC = recrutement de **kinases**
 - molécules de la superfamille des Ig **NCR**
 - molécules appartenant aux lectines de type C **CD94/NKG2C, CD94/NKG2E, NKG2D**
 - **Récepteurs inhibiteurs** possèdent motifs **ITIM** en IC = recrutement de **phosphatases**
 - molécules de la superfamille des Ig **KIR**
 - molécules appartenant aux lectines de type C **CD94/NKG2A**
 - **ADCC** (*Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity*)
 - **récepteur aux immunoglobulines G** → reconnaissance des cellules recouvertes par des anticorps

Mécanismes de cytotoxicité

- **Dégranulation des cellules NK**
 - **Perforine** → forme des pores dans la membrane de la cellule cible
 - **Granzyme B** → pénètre dans la cellule cible pour provoquer la mort cellulaire par apoptose
- **Autres mécanismes induisant l'apoptose** : Fas/Fas-L, Trail/Trail-R, Sécrétion de TNF- α

Les infections virales

- **Immunité innée** : deux mécanismes pour limiter la réplication virale
 - *Cellules dendritiques plasmacytoïdes* : sécrétion d'interféron de type I (IFN- α/β) → activation des cellules NK
 - *Cellules NK* : cytotoxicité
- **Immunité adaptative** : élimination complète du virus

Immunorécepteurs et signaux de danger

Dr. Michelle ROSENZWAIG

Immunorécepteurs

Immunité innée : réaction avec une multitude de pathogène

PRR (*Pattern Recognition Receptors*) : reconnaissent les **PAMP** (*exogènes*) et les **DAMP** (*endogènes*), soit 10^3 structures moléculaires différentes

Immunité adaptative : réaction avec un pathogène spécifique

BCR (*B-Cell Receptors*) et **TCR** (*T-Cell Receptors*) : reconnaissent spécifiquement l'**épitope** d'un antigène

Immunité innée

PRR : *Pattern Recognition Receptors*

- **Récepteurs d'alarme** présents sur la plupart des cellules de l'organisme → **détection des pathogènes**
- Faible diversité (+/- 100 récepteurs), présents sur la plupart des cellules de l'organisme
- $\exists$ 3 classes fonctionnelles :
 - Récepteurs **endocytiques** = activent la phagocytose
 - Récepteurs de **signalisation** = activent la phagocytose, la production de toxines et de cytokines pro-inflammatoires via TLR (PRR)
 - Composants **solubles** (opsonines) = activation de la phagocytose et du complément
- **Activation des cellules immunitaires** ayant rencontré un pathogène → **induction de la réaction immunitaire**
 - Exemple de PRR : **TLR** (*Toll-Like Receptors*)
 - peuvent lier bcp de ligands
 - localisation mb ou **IC** (compartiments endosomiaux)
 - induction de la réponse innée immédiate (production cytokines pro-inflammatoires, d'IFN-1, de chimiokines et induction expression de sélectines)
 - activation des phagocytes (PN, monocytes)
 - homéostasie et protection de l'épithélium intestinal
 - induction de la réponse spécifique via l'activation des cellules dendritiques

PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

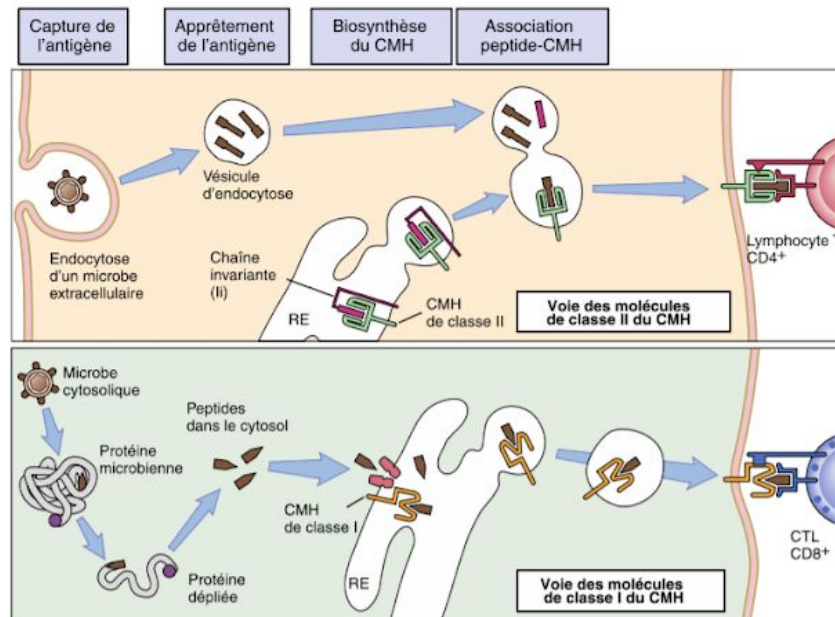
- **Structures molécules très conservées** et présentes sur les grands groupes de pathogènes (donc **exogènes**)
- = combinaisons de sucres, protéines, lipides, motifs A nucl; en struct répétées
- **Cibles idéales pour l'immunité innée** (absent des cellules normales)
 - **Produites uniquement par les micro-organismes** et non par les cellules du soi → distinction entre le *soi* et le *non soi*
 - **Invariants** entre les micro-organismes d'une classe donnée
 - **Essentiels pour la survie des micro-organismes** → pas de mutation d'échappement possible
- Exemples de PAMPs :
 - *motifs hypométhylés CpG de l'ADN* : *procaryotes* (reconnu par TLR9)
 - *flagelline* : *flagelle des bactéries*
 - *peptidoglycane et A lipotéichoïque LTA* : *bactéries Gram +* (indispensable à l'intégrité de la paroi)
 - *lipopolysaccharide LPS* : *bactéries Gram -* (indispensable à la viabilité)(reconnu par TLR4)
 - *glucane* : *levures, champignons, bactéries*
 - *ARN double brin* : *virus*
 - *mannose* : *commun ds les glycolipides et glycoprot microbiennes*

DAMP : *Danger-Associated Molecular Patterns*

- **Signaux de danger endogènes ou de stress**
- = combinaisons de sucres, protéines, lipides, motifs A nucl; en struct répétées
- Exemples de DAMPs :
 - *A urique*
 - *protéines du choc thermique, HSP*
 - *ATP/UTP*
 - *LDL oxydés*
 - *alarmines* (nécrose)

Phagocytose et “présentation d’antigènes”

- 3 types de phagocytes : PNn, macrophages et cellules dendritiques
- Expression du CMH de classe 2 par macrophages et cellules dendritiques mais PAS par PNn
 - macrophages et cellules dendritiques sont des CPA mais PAS PNn



Microbicidie : destruction du pathogène par les produits dérivés des molécules contenus dans les granules

Molécules de l'immunité innée

Dr. Michelle ROSENZWAIG

Le système du complément

- **Trentaine de protéines** circulant dans le sang sous *forme inactive* et *s'activant en cascade* (« **effet domino** »)
 - Protéines enzymatiques clivables en fragments d'activation
 - Protéines régulatrices (plasmatiques et membranaires) → empêchent l'activation spontanée du complément
 - Récepteurs membranaires capables de lier les fragments d'activation
- "**Complémentent**" les **Ac** pour *éliminer les pathogènes* et aident à *éliminer les complexes immuns Ag/Ac*
- Pas activé par l'opsonisation

Voie classique

- **Substances activatrices** (reconnues par **C1q**) :
 - **Complexes immuns Ag/Ac** (IgM ou IgG1 ou IgG3)
 - **Agrégats d'immunoglobulines**
 - **Certains virus**
 - **Certaines protéines** : plasmine, thrombine, C-Reactive Protein CRP
- **Complexe macromoléculaire C1** : **C1q** (*reconnaissance*), **C1r**, **C1s** (*sérine-protéases*)

Le complexe C1 activé (C1q, C1r/s) clive C2 et C4 pour donner la **C3 convertase (C2aC4b)** qui clive C3 en **C3a** & **C3b**

Séquence d'activation de C6 à C9 identique à celle de la voie alterne

Voie des lectines

- **Substances activatrices** (reconnues par *Mannose-Binding Lectin MBL*) :
 - **Lectines** (carbohydrates présents sur les microorganismes)
- **Complexe macromoléculaire homologue au C1** : **MBL** (*reconnaissance*), **MASP1**, **MASP2** (*sérine-protéases*)

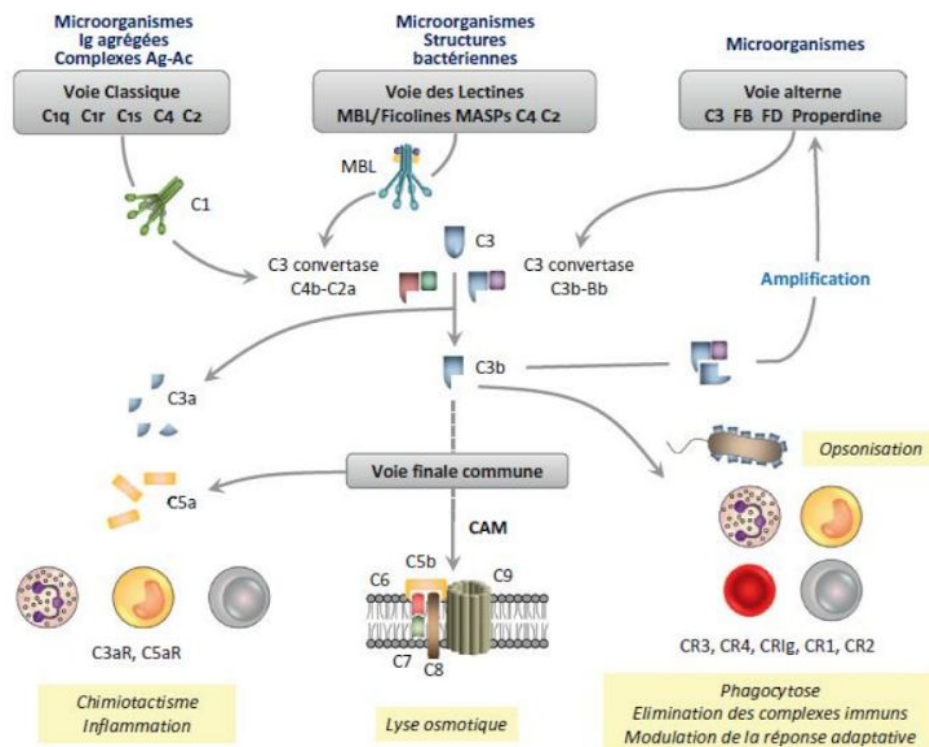
Le complexe activé (MBL, MASP1/2) clive C2 et C4 pour donner la **C3 convertase (C2aC4b)** qui clive C3 en **C3a** & **C3b**

Voie alterne

- **Substances activatrices** (nb sub non-immunes) :
 - **Membrane des pathogènes** : bactéries gram +/-, cellules infectées par un virus, levures, parasites
 - **Polysaccharides**
 - **Endotoxines bactériennes**
 - **Substances diverses** : gluten, poussières
 - **Produits de contraste radiologiques**

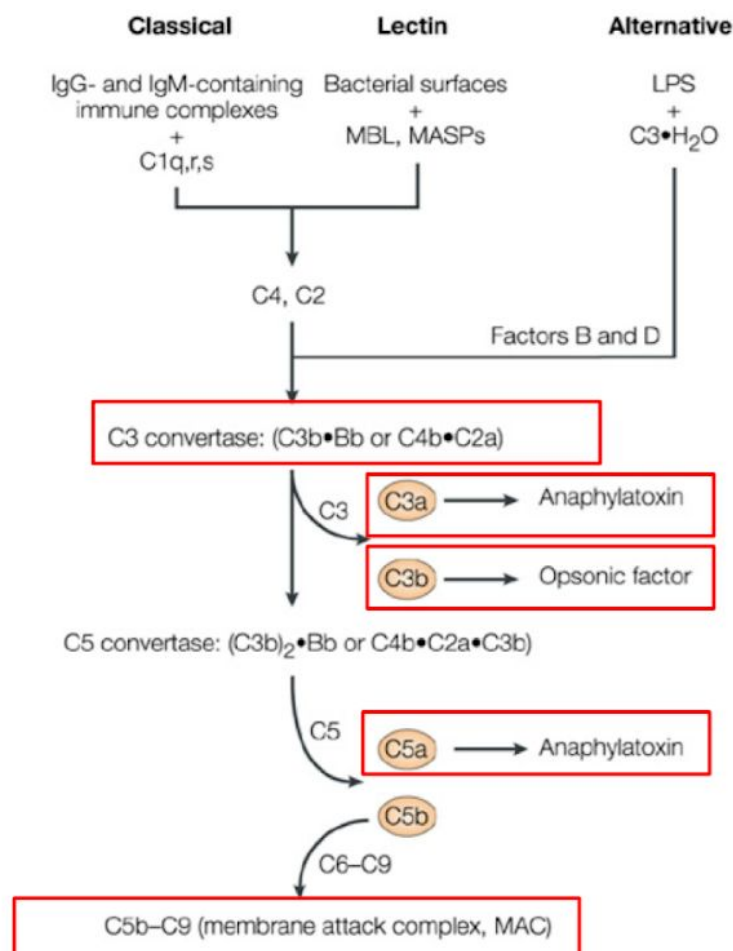
Mécanisme complexe qui aboutit à la génération d'une **C3 convertase alterne (C3bBb)** qui clive C3 en **C3a** & **C3b**

Séquence d'activation de C6 à C9 identique à celle de la voie classique



Voie finale commune

- Les trois voies (classique, lectines, alterne) aboutissent à la formation de deux molécules :
 - **C3a** : anaphylatoxine (*chimiotactisme* → recrutement de médiateurs de l'inflammation)
 - **C3b** : opsonine (*opsonisation* → phagocytose facilitée) + **amplification de la voie alterne**
- C3b participe aussi à la formation d'une **C5 convertase** qui clive C5 en :
 - **C5a** : anaphylatoxine (*chimiotactisme* → recrutement de médiateurs de l'inflammation)
 - **C5b** : forme avec C6, C7, C8 et C9 le **complexe d'attaque membranaire** (→ lyse osmotique des pathogènes)



Récepteurs cellulaires du complément

- Rôle de **régulateurs** du système du complément, **interprètes des messages** que le complément adresse aux cellules
 - R des mastocytes : lib d'amines vaso-actives
 - R des macrophages : phagocytose
 - R des PN : chimiotactisme
 - R des hématies : transport des immuns complexes
 - R des LB : différenciation, prolifération

Rôle du complément

- Favorise le **développement d'une réaction inflammatoire**
- Lyse osmotique
- Cytolyse par le complexe d'attaque membranaire (C5b, C6, C7, C8, C9) → bactéries, virus, cellules infectées
- Opsonisation par les opsonines (C3b, C4b) → facilitation de la phagocytose
- Activation cellulaire par les anaphylatoxines (C3a, C4a, C5a) → effet vaso-actif (perméabilité) et chimiotactisme → PAS d'activation des NK

Les cytokines

- Petites molécules solubles de communication entre les cellules immunitaires
- Sécrétées en réponse à un signal de danger : PRR/PAMP (infection), PRR/DAMP (lésion), BCR/Ag, TCR/Ag
- Propriétés :
 - action autocrine/paracrine, induction en cascade
 - pléiotropie : nombreux types cellulaires expriment des récepteurs spécifiques à une cytokine particulière
 - redondance : nb cytokines utilisent les mêmes voies de signalisation
 - synergie/antagonisme
- Fonctions :
 - Inflammation (cytokines pro- et anti-inflammatoires)
 - Différenciation des lymphocytes
 - Commutation de classe (ou commutation isotypique) des immunoglobulines (diversité des anticorps)
 - Hématopoïèse (facteurs de croissance)
 - Chimiotactisme (cytokines)

Cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF- α (« triade pro-inflammatoire »)

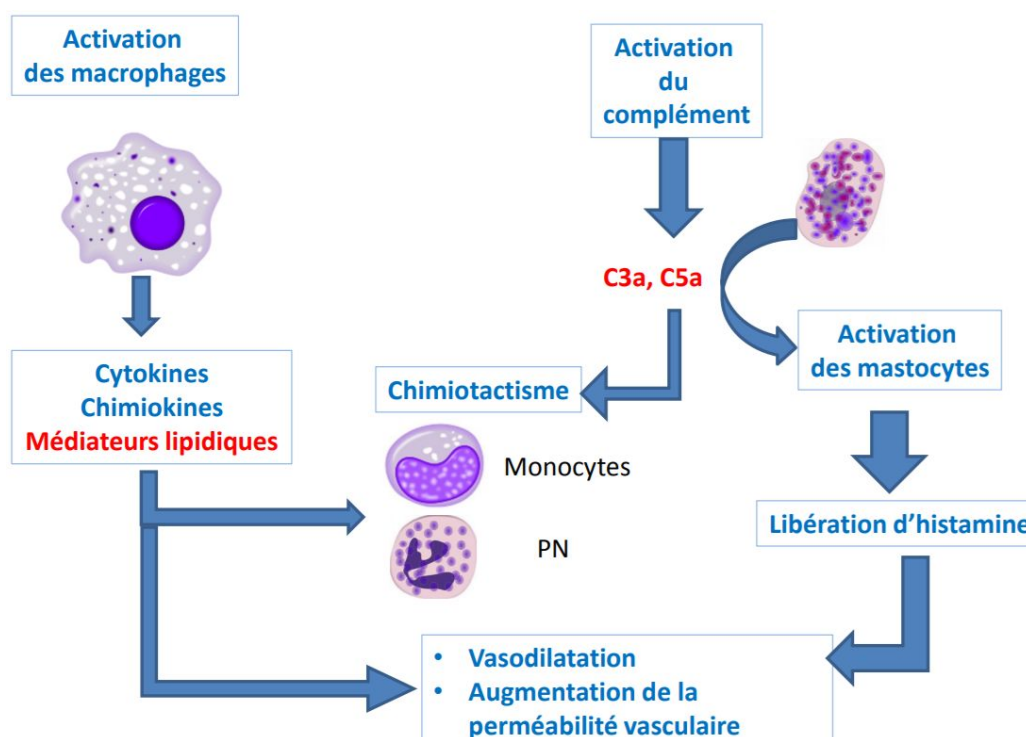
- | | |
|--|--|
| ● Effets locaux | ● Effets généraux |
| - Activation endothéliale (augmente la perméabilité) | - Foie → CRP, MBL → opsonisation |
| - Activation de l'immunité innée (neutrophiles, NK) | - Moelle osseuse → hématopoïèse → neutrophiles |
| - Activation lymphocytaire (LB et LT) | - Système neuro-hormonal → fièvre, catabolisme |
| - Chimiotactisme (chimiokine pro-inflammatoire IL-8) | - Cellules dendritiques → immunité adaptative |

NB : Les cytokines pro-inflammatoires participent à la réaction inflammatoire **physiologique** et **physiopathologique**

Interférons de types I : IFN- α , IFN- β

- Cytokines impliquées dans les **défenses anti-virales**, sécrétées par :
 - les cellules infectées par des virus : **détection du génome viral par les TLR (PRR) des compartiments endosomiaux**
 - les cellules dendritiques : activation des cellules NK
- ☐ Inhibition de la **réplication et de la dissémination virale** → synthèse de protéines inhibant la réplication virale (destruction du génome viral et inhibition de la synthèse des protéines virales) + inhibition de la pénétration des virus, du bourgeonnement
- ☐ Activation des cellules NK → élimination des cellules infectées

Phase vasculaire



- **Médiateurs lipidique** : action de la phospholipase A2 à partir des phospholipides mb
 - PAF (*platelet activating factor*)
 - synthèse des éicosanoïdes = A arachidonique
 - voie des COX → prostaglandines PGs
 - voie des lipoxygénases → leucotriènes LTs

La réaction inflammatoire

- ✓ **Mécanismes cellulaires** (phagocytose, activités microbicides, cytotoxicité)
- ✓ **Mécanismes humoraux** (complément, médiateurs inflammatoires)
- ✓ **Cytokines et chimiokines pro-inflammatoires** : IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8
- **4 signes cardinaux** : douleur, rougeur, chaleur, œdème
- **Peut être déclenchée par** → rayonnements ionisants, pathogènes, corps étrangers, antigènes tumoraux, toxines bactériennes
- **Initiée par cellules sentinelles du T et détection de PAMPs et DAMPs** → PAS par PNN, CRP ...
- **3 rôles essentiels** :
 - Recruter des molécules et des cellules effectrices pour renforcer la ligne de défense formée par les macrophages
 - Constituer une barrière physique pour limiter l'extension de l'infection
 - Favoriser la réparation des tissus endommagés

Anticorps, lymphocytes B, répertoire

Pierre AUCOUTURIER

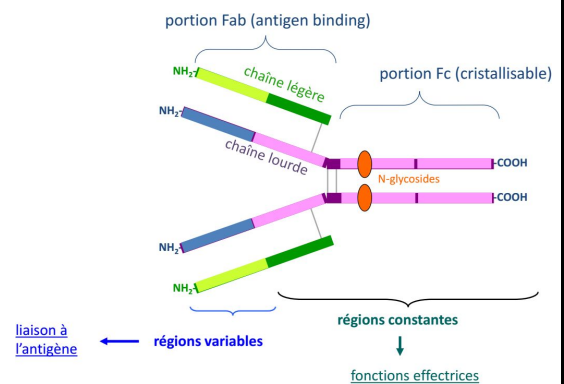
Chaque **LB** possède un type de récepteur de surface, le **BCR** (ou **immunoglobuline de membrane**) qui lui permet de reconnaître spécifiquement un *antigène* sous sa **forme native** (à la différence des LT qui reconnaissent les Ag seulement sur des CPA). Cette interaction entraîne la différenciation du lymphocyte B en **plasmocyte** sécrétant des **anticorps** qui ont la même structure que le BCR du lymphocyte B initial.

Les anticorps : structure, classes et sous-classes, principales propriétés

Structure générale des anticorps

Les **anticorps** (ou *immunoglobulines*) sont des **glycoprotéines** qui comportent trois portions :

- 2 portions Fab → **reconnaissance d'un épitope (déterminant antigénique)**
 - 1 portion Fc → **activation des systèmes effecteurs** (*complément, cellules cytotoxiques, cellules phagocytaires*)
- **4 sous-unités** : 2 chaînes lourdes, 2 chaînes légères
 - Sous forme membranaire ou soluble
 - **Partie C-Terminale dans la portion Fc** → **fonctions effectrices**
 - **Constante (CL)** ; ne dépend que des *chaînes lourdes*
 - **Parties N-Terminales dans la portion Fab** → **site anticorps**
 - **Variables (VH et VL)** ; dépendent des *chaînes lourdes et légères*
 - **3 zones hypervariables** : **CDR1/2/3** (*Complementarity determining regions*) dans les boucles entre les brins β de chaque domaine variable ; à l'origine de la *diversité de séquence des immunoglobulines*, donc à l'origine de la *diversité de spécificité des anticorps*



□ Superfamille des immunoglobulines : structure en **feuilletés β antiparallèles** stabilisée par un **pont disulfure**

Inclut : *anticorps, récepteurs BCR et TCR, molécules du CMH, molécules CD3/CD4/CD8, Fc-récepteurs...*

Isotypie des immunoglobulines humaines
• 2 isotypes de chaînes légères : κ, λ (codés par deux locus : IGK et IGL) • 9 isotypes de chaînes lourdes : $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \mu, \alpha_1, \alpha_2, \delta, \epsilon$ (codés par un locus : IGH) La région constante des chaînes lourdes détermine les classes/sous-classes d'Ig (donc leurs fonctions effectrices) : - 5 classes d'Ig (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) - 4 sous-classes d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) et 2 sous-classes d'IgA (IgA₁, IgA₂)
IgG : 3 domaines constants par chaîne lourde γ ; région charnière
• Les plus abondantes dans le sang (mais pas les plus abondantes de l'organisme) • Peuvent activer la voie classique du complément • Principales immunoglobulines des réponses humorales « secondaires » • Impliquées dans opsonisation • Seules immunoglobulines capables de traverser le placenta → <i>immunisation passive du fœtus</i> • <u>Demi-vie longue</u> : 2 à 5 semaines
IgM : 4 domaines constants par chaîne lourde μ ; pas de région charnière
• Premières immunoglobulines produites par le nouveau-né (qui possède déjà les IgG de la mère) • Peuvent activer la voie classique du complément • Exprimées à la surface des LB naïfs • 2 formes possibles selon le site de polyadénylation utilisée lors de la traduction : (mb>sérique) - IgM de membrane : ancrée à la membrane du lymphocyte B et associée à deux sous-unités CD79 → BCR - IgM sérique : se polymérise en <i>pentamère</i> (avec une pièce/chaîne J centrale) → support du répertoire primaire • Affinité faible (<i>pas de maturation d'affinité</i>) compensée par la polymérisation (<i>coopération des sites anticorps</i>) • <u>Demi-vie courte</u> : quelques jours
IgA : 3 domaines constants par chaîne lourde α ; région charnière
• Les plus abondantes dans l'organisme (principalement dans les muqueuses; en quantité faible dans le sang) • En quantité importante dans le tube digestif et colostrum (lait maternel) → <i>immunisation passive du nouveau-né</i> • 2 formes possibles selon la localisation : - IgA sérique : sous forme <i>monomérique</i> (majoritairement la sous-classe IgA₁) - IgA sécrétoire : sous forme <i>dimérique</i> (associé à la pièce J et au composant sécrétoire issu du PolyIgR) • <u>Demi-vie courte</u> : quelques jours <u>Production des IgA sécrétoires</u> : Dans les MALT (<i>plaques de Peyer intestinales</i> par exemple), le milieu riche en TGF β favorise la production d'IgA dimérique (<i>associée à la pièce J</i>). L'IgA est captée par le PolyIgR (<i>récepteur des immunoglobulines polymériques</i>) qui est clivé pour donner le composant sécrétoire (→ protection de l'IgA contre les protéases des sécrétions exocrines).
IgD : 3 domaines constants par chaîne lourde δ ; région charnière
• Faibles quantités dans le sang, rôle sous forme sérique mal connu • Exprimées à la surface des LB naïfs (qui n'ont pas encore interagi avec l'antigène) → BCR - Issues d'un épissage alternatif → possèdent le même <i>site anticorps</i> que les IgM de membrane aussi exprimées - Disparaissent de la surface des lymphocytes B lors de leur entrée dans le centre germinatif
IgE : 4 domaines constants par chaîne lourde ϵ ; pas de région charnière
• Très peu abondantes dans le sang mais ayant des rôles importants • Défense contre les antigènes parasitaires • Réactions allergiques : hypersensibilité de type I (« immédiate ») → récepteur aux IgE (<i>mastocytes, basophiles</i>)

L'ontogenèse B et les mécanismes de génération de la diversité des régions variables

Mécanismes génétiques à l'origine de la diversité de reconnaissance

Les gènes des Ig (IGH, IGK, IGL) ne sont fonctionnels que dans les cellules B (après réarrangements somatiques)

Réarrangement somatique des gènes d'immunoglobulines : constitution du répertoire primaire

- A lieu **dans la moelle osseuse** (indépendamment de la présence d'antigènes)
- Sous la dépendance de « *gènes activant la recombinaison* » → « *séquences signal de recombinaison* »
- **Au cours de la différenciation des LB** :
 - **Réarrangement du locus IGH** (*chaîne lourde*) : **D-J** puis **V-DJ** (*partie variable*) associé à l'**exon μ** (*partie constante*) pour donner une **chaîne lourde μ d'IgM** (ou parfois une chaîne lourde δ d'IgD par épissage alternatif)
 - **Réarrangement du locus IGK** puis éventuellement **IGL** (chaîne légère) : **V-J** (*p. variable*) associé à l'**exon κ** ou **λ** (*p. constante*)
- **Génération du répertoire primaire grâce à deux mécanismes** :
 - **Diversité combinatoire** : combinaison stochastique des différents segments variables de gènes V-D-J et V-J
 - **Diversité jonctionnelle** (**CDR3 hypervariable**) : addition de nucléotides entre les segments variables V/D/J

Mutations somatiques des régions variables d'Ig : participent à la maturation d'affinité (*cf. infra*)

Maturation d'affinité : élaboration des réponses secondaires

- Uniquement dans le **centre germinatif des OLS**
- Sous la dépendance de **signaux d'activation** : **cytokines**, **CD40-L** (*LT CD4 spécifiques*), activité AID
- **Phase dépendante de la présence d'antigènes** (présentés par les *cellules dendritiques activées*)
 - **Cycle de mutations somatiques** dans les régions codant pour la partie variable des BCR des LB
 - **Sélection positive des BCR** ayant l'affinité la plus élevée pour l'antigène présenté par la cellule dendritique

Commutation isotypique (commutation de classe)

- Uniquement dans le **centre germinatif des OLS** pour LB
- Sous la dépendance de **signaux d'activation** : **cytokines**, **CD40-L** (*LT CD4 spécifiques*), activité AID
- **Réarrangement du locus IGH** (*locus des chaînes lourdes*) → **expression d'isotypes d'Ig autres que IgM ou IgD** → chaînes lourdes différentes et chaînes légères identiques
- **Régions switch** (*introns*) en amont de chaque groupe d'exons de la partie 'constante' (1 groupe ↔ 1 isotype Ig)
 - **Interaction entre la région switch μ et celle de l'isotype cible** → excision de l'ADN entre les deux régions switch
 - **Rapprochement de séquences activatrices « enhancer »** → transcription du gène d'IGH réarrangé

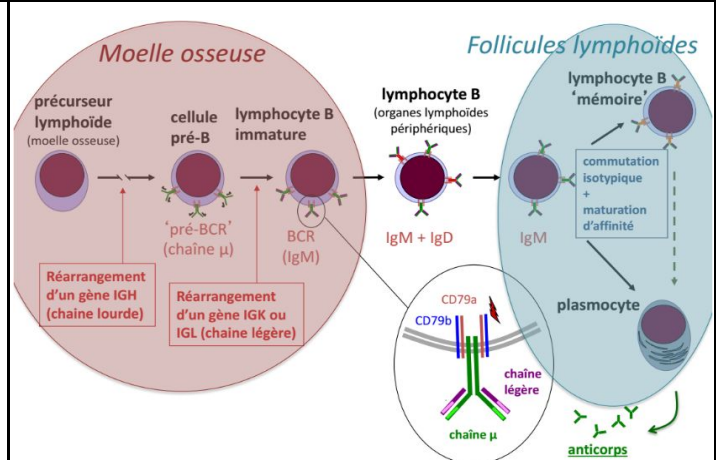
Réarrangement fonctionnel des gènes d'Ig et ontogenèse B

Moelle osseuse :

- Formation du pré-BCR (chaîne lourde μ d'IgM) par réarrangement du gène IGH (D-J puis V-DJ)
- Formation du BCR (IgM) par réarrangement du gène IGK ou IGL des chaînes légères (V-J)
- Épissage alternatif d'un 2^{ème} BCR (IgD ayant le même VDJ et la même chaîne légère que l'IgM)

Organes lymphoïdes secondaires :

- Rencontre avec Ag et cellules T → prolifération
- Maturation en plasmocytes (qui n'expriment plus le BCR mais qui sécrètent des anticorps)
- Commutation isotypique, maturation d'affinité → constitution d'un pool de LB « mémoire »



Les fonctions effectrices des anticorps

Systèmes effecteurs des anticorps

Complément : système effecteur humoral

- **Voie « classique » du complément** :
 - Activée par les **complexes immuns** formés avec des **IgM**, des **IgG₁** ou des **IgG₃** (et reconnus par le **C1q**)
 - Formation d'une **C3 convertase (C2aC4b)** puis d'une **C5 convertase** qui vont cliver le **C3** et le **C5**
- **3 effets principaux** :
 - **Cytolyse** : *complexe d'attaque membranaire (C5b, C6, C7, C8, C9)*
 - **Inflammation** : *anaphylatoxines (C3a, C5a)* → recrutement des neutrophiles et dégranulation des mastocytes
 - **Opsonisation** : *opsonines (C3b)* → recouvrement des complexes immuns pour faciliter la phagocytose

Remarque : Des protéines inhibitrices permettent de contrôler la propagation de l'activation du complément

Récepteurs pour le Fc des immunoglobulines : systèmes effecteurs cellulaires

- **Récepteurs Fc de forte affinité** : se lient aux **anticorps libres**
→ **Phagocytose** par les *macrophages* et les *cellules dendritiques*, **dégranulation** des *mastocytes*
- **Récepteurs Fc de faible affinité** : se lient aux **complexes immuns antigène/anticorps**
→ **Cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC)** par les *cellules NK* et les *éosinophiles*

Mécanisme général des réponses humorales

Sélection clonale

Réponse primaire : IgM principalement

- Un Ag nouveau est reconnu par **au moins un BCR** issu du **répertoire primaire** (avec une *affinité faible ou modérée*)
- Cette rencontre entraîne la **prolifération de ce clone B spécifique** pour donner :
 - Des **plasmocytes** à *courte durée de vie*, sécrétant principalement des **IgM** de faible affinité
 - Un **pool de cellules mémoires** ayant subi une **maturation d'affinité**

Réponse secondaire : IgG principalement

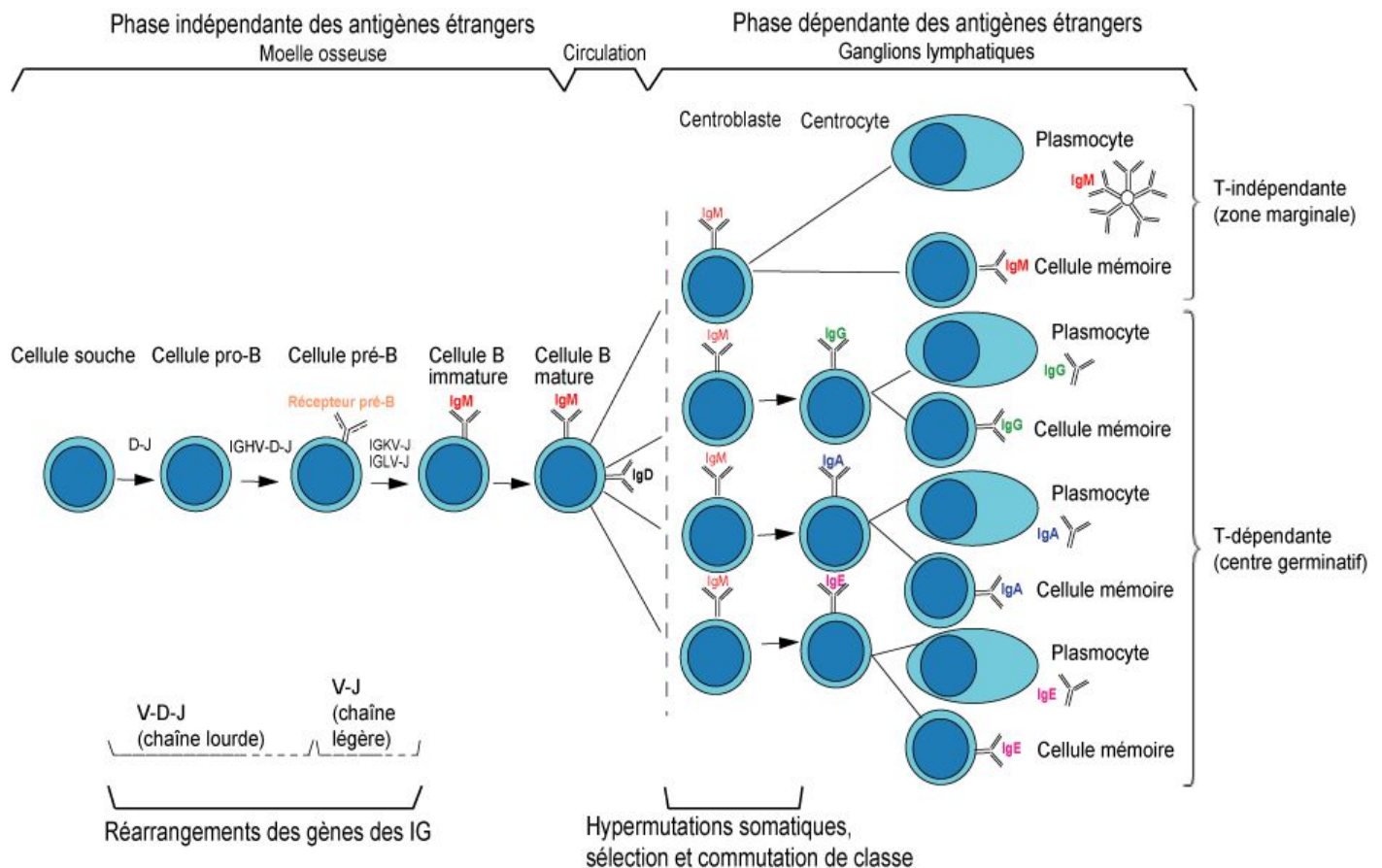
- Découlent de la formation de centres germinatifs
 - Si ce même antigène est réintroduit, il stimule l'activation de ces **cellules mémoires**
 - Transformation en **plasmocytes** à *longue durée de vie*, sécrétant principalement des **IgG** de forte affinité
- **Réponse secondaire** : **plus rapide, plus intense, de plus forte affinité et très spécifique de l'antigène**

Réponses humorales T-dépendantes : antigènes protéiques

- **Rencontre entre les LB naïfs et les Ag** au niveau des **zones T** des **ganglions lymphatiques** → expression sur le LB de **peptides antigéniques** présentés par des **molécules du CMH de classe II**
 - **Interaction entre les LB et les LT CD4 spécifiques** (*primés par des cellules dendritiques*) → *présentation d'antigènes par le CMH II au TCR, interaction CD40/CD40-L et signalisation par des cytokines*
- ⇒ **Activation et prolifération des LB** ; deux devenirs :
- ① **Maturation terminale en plasmocytes à courte durée de vie** (→ Ac IgM de faible affinité ; *réponse primaire*)
 - ② **Centre germinatif : maturation d'affinité** (*mutations, sélection*) **et commutation** (*expression d'IgG, IgA, IgE*) :
 → **Cellules mémoires à longue durée de vie** (BCR de classe IgG, IgA ou IgE de forte affinité ; *réponse secondaire*)
 → **Plasmocytes à longue durée de vie** (*migration dans la MO* → Ac de forte affinité, principalement IgG)
- grande majorité des Ac du sérum sécrétés par les **plasmocytes médullaires**

Réponses humorales T-indépendantes : antigènes non-protéiques

- Réponses caractérisées par un **taux faible (ou nul) de mutations somatiques** et par une **prédominance d'IgM**
- **Activation des LB naïfs de deux manières** :
 - « **Cross-linking** » de multiples BCR sur des **épitopes répétitifs**
 - **Co-stimulation d'un BCR et d'un récepteur de danger** aussi exprimé à la surface du LB (TLR par ex)



Initiation de l'immunité adaptative et lymphocytes T CD4 auxiliaires

Dr Delphine STERLIN

L'**immunité adaptative** se caractérise par une **spécificité d'antigène** et par la mise en place d'une **mémoire immune**. Elle est nécessairement *préparée par l'immunité innée et initiée par les lymphocytes T CD4 auxiliaires*.

Les **lymphocytes T CD4 auxiliaires** sont au centre du système immunitaire : ils **amplifient** (*CD4 effecteurs*) ou **limitent** (*CD4 régulateurs*) **les fonctions immunes**. *Un déficit en CD4 (VIH) inhibe l'ensemble des fonctions immunitaires.*

Initiation de l'immunité adaptative

- Signaux de danger (**PAMP**) reconnus par des **PRR (TLR)** exprimés sur le *macrophage* et la *cellule dendritique*
- **Apprêtement** (*Ag phagocyté par la cellule présentatrice*) → migration vers les OLS
- **Présentation d'antigène** (*sous la forme de peptides*) par le **CMH de classe II** au **LT CD4 auxiliaire**

Rq : Les adjuvants qu'on associe à certains vaccins permettent de leur ajouter des PAMPs

CMH de classe II

- Exprimé uniquement sur les **CPA** (*cellules dendritiques, macrophages, LB*)
- **Rôle dans l'activation des LT CD4 auxiliaires** : présentation d'antigène

Restriction par le CMH

- Pour que le **complexe TCR/CD3/CD4** envoie le *signal de reconnaissance* (via **CD3**) au LT CD4, il faut :
 - Le bon **antigène** (*reconnu spécifiquement par le TCR*)
 - Le bon **CMH de classe II** (*sur lequel se fixe CD4*)

Rq : Dans les transplantations, il est nécessaire d'avoir une bonne compatibilité CMH pour éviter les rejets

Présentation d'antigènes par le CMH de classe II

- **LT CD4** : reconnaissent des **antigènes** sous forme de **peptides** présentés par le **CMH de classe II**
 - peptides exogènes *adsorbés par une CPA non infectée*

Cellules présentatrices d'antigène : peuvent présenter des antigènes à leur surface sans être infectées

1. **Adsorption** de tout ou partie d'agent infectieux → **fragmentation endolysosomale**
2. Couplage CMH-II/peptides et adressage vers la membrane de la CPA
3. Expression du CMH-II couplé au peptide antigénique → reconnaissance par les LT CD4 auxiliaires

Lymphocytes T CD4 auxiliaires

Activation des lymphocytes T CD4 dans les organes lymphoïdes secondaires

- 3 signaux (cellule présentatrice ↔ LT CD4) sont nécessaires pour activer un lymphocyte T CD4 :

- ① CMH-II/Ag ↔ TCR/CD3/CD4 (*signal de reconnaissance*)
- ② CD80/CD86 ↔ CD28 (*signal de co-stimulation*) et CD40 ↔ CD40L (*commutation de classe des Ig*)
- ③ Cytokines (*signal de différenciation* : IL-12 pour LT Th1, IL-10 pour LT Th2...)

⇒ Signaux d'activation, de survie et de différenciation des LT CD4

Réponse T CD4 Th1

- Défense contre les bactéries à développement IC (*mycobactéries logées dans les macrophages*)
 - mycobactérie reconnue par la cellule dendritique → migration vers les OLS
 - activation et différenciation des CD4 auxiliaires en CD4 Th1 grâce à l'IL-12 sécrétée par la cellule dendritique
 - sécrétion de TNF- α et d'IFN- γ par LT CD4 Th1 → activation des macrophages et formation de granulomes (*bactéricidie*)

Cytokines sécrétées par le LT CD4 Th1

- IL-2 : prolifération des LT (CD4 et CD8)
- IFN- γ : différenciation des LT, des cellules NK et des macrophages ; inhibition de la réponse Th2
- TNF- α : différenciation des LT, des cellules NK et des macrophages ; induction de l'apoptose
- GM-CSF, M-CSF : différenciation/prolifération des cellules dendritiques, des macrophages et des polynucléaires

Réponse T CD4 Th2

- Défense contre les bactéries à développement EC (*germes gram +/-*)
 - germe gram +/- reconnu par la cellule dendritique → migration vers les OLS
 - activation et différenciation des CD4 auxiliaires en CD4 Th2 grâce à l'IL-10 sécrétée par la cellule dendritique
 - sécrétion d'IL-4 et d'IL-5 par Th2 → stimulation des LB du centre germinatif
 - Commutation isotypique (*IgM → IgG, IgA, IgE ; dépend de l'interaction CD40/CD40L et des cytokines*)
 - Maturation d'affinité (*mutations somatiques, sélection positive → augmentation de l'affinité des anticorps*)

Cytokines sécrétées par le lymphocyte T CD4 Th2

- IL-4 : différenciation des LB (→ production d'IgE) ; inhibition de la réponse Th1
- IL-5 : différenciation des LB (→ production d'IgG et d'IgA)
- IL-6 : activation/différenciation des LB ; cytokine pro-inflammatoire
- IL-10 : différenciation/prolifération des LB
- IL-13 ?

Polarisation de la réponse T CD4

- Via des cytokines → permet de focaliser le système immunitaire vers une réponse T CD4 en particulier
 - Vers une réponse cellulaire Th1 : l'IFN- γ sécrété par le LT CD4 Th1 inhibe la réponse humorale Th2
 - Vers une réponse humorale Th2 : l'IL-4 sécrétée par le LT CD4 Th2 inhibe la réponse cellulaire Th1
- ⇒ Orientation vers la voie la plus adaptée à l'agent infectieux (*importance des signaux issus de l'immunité innée*)

Autres types de lymphocytes T CD4	
Lymphocytes T CD4 Th17	
• « <i>Lymphocytes T CD4 pro-inflammatoires</i> » • Sécrétion d'IL-17 (+ iL-22) → stimulation des polynucléaires neutrophiles PNN (<i>phagocytose de l'agent infectieux</i>)	
Lymphocytes T CD4 Tfh	
• Lymphocyte T CD4 spécialisé, présent dans le centre germinatif des OLS • Sécrétion d'IL-21 → stimulation des lymphocytes B (<i>commutation isotypique, maturation d'affinité</i>)	
Lymphocytes T CD4 Treg	
• Régulation des réponses immunes • Sécrétion de TGF-β → inhibition de la différenciation lymphocytaire T	

Les lymphocytes T CD4 effecteurs

- Défenses contre les bactéries à développement *intracellulaire*
 - Th1 → stimulation des *macrophages*
- Défenses contre les bactéries à développement *extracellulaire*
 - Th2 et Tfh → stimulation des *LB*
 - Th17 → stimulation des *polynucléaires*

Cytotoxicité à médiation cellulaire

Dr Delphine STERLIN

La *cytotoxicité* participe à l'**immunité anti-infectieuse** (*notamment contre les virus*) et à l'**immunité anti-tumorale**. Elle concerne les **lymphocytes T CD8 cytotoxiques** et les **cellules NK** et est régulée par le **CMH de classe I** (A, B, C).

- **Cellules NK seules** → Cytotoxicité *non-restreinte (mais régulée)* par le **CMH-I** et *non-spécifique d'Ag*
- **Cellules NK associées à l'IgG (ADCC)** → Cytotoxicité *non-restreinte (mais régulée)* par le **CMH-I** et *spécifique d'Ag*
- **Lymphocytes T CD8 cytotoxiques** → Cytotoxicité *restreinte* par le **CMH-I** et *spécifique d'Ag*

CMH de classe I

- **Molécule ubiquitaire** : exprimée sur toutes les cellules de l'organisme (*à l'exception des globules rouges*)
- **Rôle de régulation des réponses cytotoxiques** :
 - Activation des LT CD8 : présentation d'Ag et différenciation (en présence de **CPA** et de **LT CD4 Th1**)
 - Inhibition des cellules NK : empêche l'activation de la cytotoxicité NK sur les cellules normales (via **KIR** *killer-cell immunoglobulin-like receptor*)

Présentation d'antigène par le CMH de classe I

- **Lymphocytes T CD8** : reconnaissent des **antigènes** sous forme de **peptides** présentés par le **CMH de classe I**
 - Peptides endogènes *produits par une cellule infectée*
 - Peptides exogènes *endocytés par une cellule présentatrice d'antigène non infectée*

Cellules non présentatrices d'antigène : n'expriment d'antigène à leur surface que lorsqu'elles sont infectées

1. **Infection** par un virus → **synthèse endogène de peptides viraux**
2. Couplage CMH-I/peptides dans le **réticulum endoplasmique** et adressage vers le Golgi puis la membrane
3. Expression du CMH-I couplé au peptide antigénique → reconnaissance par les LT CD8 cytotoxiques

Cellules présentatrices d'antigène : peuvent exprimer des antigènes à leur surface sans être infectées

- **Présentation croisée** : présentation par le CMH de classe I *sans infection des CPA*
 1. **Adsorption** de tout ou partie d'agent infectieux ou de cellule tumorale → **fragmentation endolysosomale**
 2. Couplage CMH-I/peptides dans l'**appareil de Golgi** et adressage vers la membrane
 3. Expression du CMH-I couplé au peptide antigénique → reconnaissance par les LT CD8 cytotoxiques
- ☑ Présentation de **peptides exogènes** par le **CMH de classe II** aux **LT CD4**
- ☐ Présentation de **peptides exogènes** par le **CMH de classe I** aux **LT CD8**
- ⇒ **La cellule présentatrice présente en même temps le même Ag au CD4 et au CD8 sans être elle-même infectée**

Lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL : Cytotoxic T Lymphocytes)

- **Cellules de l'immunité adaptative** (*progéniteur commun avec les cellules NK ; différenciation = thymus*)
- **Acquisition d'un programme de cytotoxicité** en présence des CPA et des CD4 Th1
- **Cytotoxicité spécifique d'antigène restreinte par le CMH de classe I**
 - Récepteur spécifique à l'antigène : complexe TCR/CD3/CD8 (→ *peptides présentés par le CMH de classe I*)

Coopération cellulaire : éducation, différenciation et prolifération des lymphocytes T CD8

- Dans les **OLS**
- **CPA** : présentation aux *LT CD4 Th1* et *LT CD8* (→ **éducation**)
- **Lymphocyte T CD4 auxiliaire Th1** : sécrétion de *cytokines*
 - **IL-2** → prolifération des *LT CD4* et *LT CD8*
 - **TNF-α** et **IFN-γ** → différenciation des CD8 naïfs en CD8 effecteurs (→ **acquisition de l'équipement cytotoxique**)

Cytotoxicité T CD8

- **Chimiokines** : attirent les *LT CD8* effecteurs vers les tissus atteints (*cellules infectées ou tumorales*)

Reconnaissance spécifique par les lymphocytes T CD8

- **TCR** : reconnaît les antigènes présentés par le CMH de classe I et exprimés à la surface des cellules malades

« **Lethal kiss** » : formation de la *synapse immunologique*

- **Conjugaison** : liaison définitive des CD8 effecteurs à leur cible par l'intermédiaire de plusieurs molécules :
 - **CD8** (appartient au complexe TCR/CD3/CD8) → *liaison au CMH de classe I*
 - **CD28** → *CD80/CD86*
 - Autres molécules d'adhésion → *liaison à la cellule cible*

Cytolyse T CD8

- **Système perforine/granzyme** : dégranulation dans la synapse immunologique
 - **Perforine** → **lyse membranaire**
 - **Granzyme** → **apoptose, fragmentation de l'ADN**
- **Système Fas/Fas-L** : déclenchement de l'apoptose
 - **Fas** : récepteur présent à la surface des cellules cibles (ubiquitaire)
 - **Fas-L** : ligand exprimé à la surface des *LT CD8* cytotoxiques
- **Sécrétion de cytokines** :
 - **TNF-α** : augmentation de l'expression de CMH de classe I, induction de l'apoptose
 - **IFN-γ** : augmentation de l'expression de CMH de classe I

« **Serial Killing** » : un CD8 effecteur peut tuer entre 20 et 50 cellules cibles

- Après cytolyse, le CD8 effecteur se dissocie de sa cible et se recharge spontanément en granules cytotoxiques
- Lorsque le CD8 n'est plus capable de se recharger (*après 20-50 cycles de cytotoxicité*), il meurt par apoptose
→ *Importance de la prolifération clonale des CD8 effecteurs grâce à l'IL-2 sécrétée par le CD4 auxiliaire Th1*

Constitution du pool de CD8 « mémoire »

- **Contraction clonale** : avec la disparition de l'Ag, mort d'environ 90% des CD8 effecteurs
 - par apoptose passive ou active (AICD)
- **Mise au repos** des CD8 effecteurs encore actifs une fois la totalité des cellules malades éliminées
→ *Différenciation en CD8 mémoires* (10% des CD8 effecteurs)
- Mobilisation des CD8 mémoires dans le cadre de la **réponse secondaire** (réponse plus rapide et plus ample)
→ *Redifférenciation en CD8 effecteurs*

Lymphocytes T CD8 naïfs	Lymphocytes T CD8 effecteurs	Lymphocytes T CD8 mémoires
- N'ont pas encore rencontré l'Ag	- Éduqués (reconnaissent l'Ag)	- CD8 quiescents (au repos)
- Pas de granules cytotoxiques	- Cytotoxiques	- Réponse secondaire

Cellules NK

- **Cellules de l'immunité innée** (*progéniteur commun avec les LT ; différenciation = moelle osseuse*)
- **Naturellement différenciées en cellules tueuses** → "**lymphocytes granuleux**"
- **Cytotoxicité immédiate, non spécifique d'antigène** (*sauf ADCC = NK associée à une IgG par un Fc-récepteur γ*) et non-restreinte par le CMH de classe I (👉 mais régulée négativement par celui-ci)
 - **pas de récepteur spécifique à l'antigène** (pas de TCR/CD3/CD8) → reconnaissance *non spécifique*
 - **récepteurs activateurs** → signal **ON** (interaction avec des *molécules de stress*)
 - **récepteurs inhibiteurs (KIR)** → signal **OFF** (interaction avec les *molécules du CMH de classe I*)
 - **récepteur Fc des IgG** → peuvent faire de l'**ADCC** (*cytotoxicité spécifique d'Ag non restreinte par le CMH-I*)

Cytotoxicité NK

Reconnaissance non spécifique par les cellules NK

Les cellules NK reconnaissent leurs cellules cibles (*cellules infectées ou tumorales*) car :

- expression du **CMH de classe I** à la surface des cellules cibles est diminuée (**diminution du signal OFF**)
- expression de **molécules de stress** à la surface des cellules cibles est augmentée (**augmentation du signal ON**)

Cytolyse NK

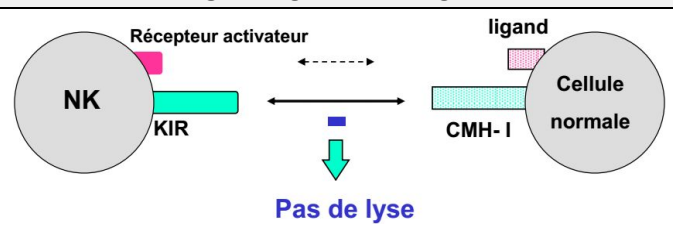
Dès que les signaux activateurs (→ *molécules de stress*) > signaux inhibiteurs (→ *CMH-I*), la cellule NK **dégranule** et libère des **enzymes lytiques** :

- **Perforine** → lyse membranaire
- **Granzyme** → apoptose, fragmentation de l'ADN

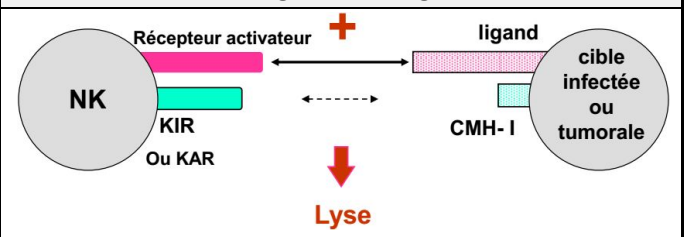
Le système perforine/granzyme est renforcé par la *sécrétion de cytokines* :

- **TNF- α** : augmentation de l'expression de CMH de classe I, induction de l'apoptose → Fas-FasL
- **IFN- γ** : augmentation de l'expression de CMH de classe I

Situation autologue : signal OFF > signal ON



Situation de stress : signal ON > signal OFF



Conséquences du SIDA

L'infection par le VIH entraîne une perte de fonctionnalité des lymphocytes T CD4 et des cellules cytotoxiques (LT CD8 et cellules NK) qui ne peuvent plus être activées (*pas d'éducation des LT CD8 naifs*).

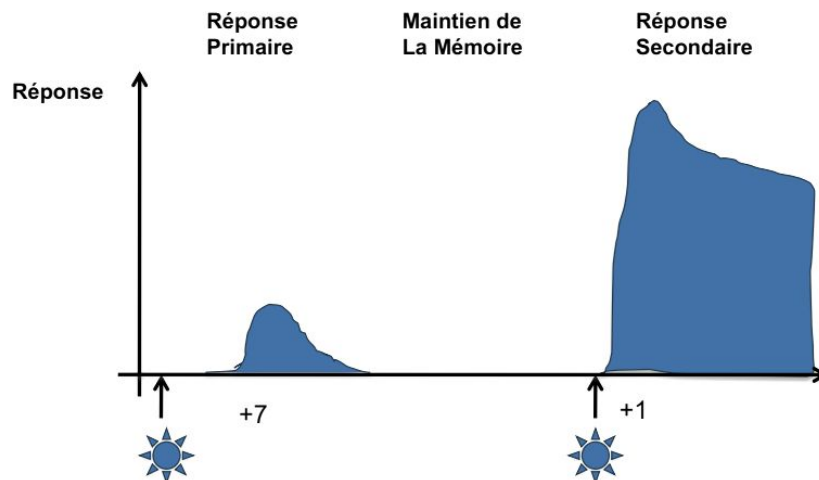
→ Il y a donc une **diminution des défenses anti-virales et anti-tumorales** chez les personnes atteintes du SIDA

Mémoire immunitaire

Bertrand BELLIER

La **mémoire immunitaire** est une propriété majeure de l'**immunité adaptative** (en plus de la spécificité de réaction). Elle assure une protection efficace, durable et spécifique contre les agents pathogènes.

Les **cellules mémoire** sont générées lors de la **primo-infection** (ou lors de la **vaccination**). Elles sont caractérisées par des réponses immunitaires accélérées et amplifiées lors du second contact antigénique et contribuent à la protection de l'organisme contre un élément étranger déjà rencontré.



Mémoire T

Mise en place de la mémoire T

- **Au cours de la réponse primaire :**
 - **Interaction entre LT et cellules dendritiques** (présentation d'antigène, co-stimulation, cytokines)
 - **Sélection clonale** : activation et prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène ; un devenir

Différenciation en cellule effectrice

- **95 à 99 %** des cellules effectrices vont mourir (contraction clonale) *environ 90%*
 - **1 à 5 %** des cellules effectrices vont persister (constitution d'un pool de cellules T mémoire)
- 👉 À l'issue de la réponse primaire, l'organisme s'est enrichi (d'un facteur 100) en cellules spécifiques de l'antigène

Marqueurs phénotypiques

CD45RA	Marqueur spécifique des LT naïfs
CD45RO	Marqueur spécifique des LT mémoire (effecteur et central memory)
CD45R	Glycoprotéine transmembranaire à deux isoformes (chez l'Homme) : - CD45RA (avec chaîne glycosylée) : exprimée à la surface des LT naïfs - CD45RO (sans chaîne glycosylée) : exprimée chez les LT mémoire 👉 Lors de l'activation lymphocytaire, il y a un épissage de l'exon A et donc la perte de la chaîne glycosylée
CCR7	Marqueur des LT naïfs (et T "central memory") Récepteur aux chimiokines exprimé à la surface des LT naïfs (et T "central memory") Attraction des LT CCR7⁺ vers les OLS (gradient de chimiokines)
CD62L	Marqueur des LT naïfs (et T "central memory") Molécule d'adhésion exprimée à la surface des LT naïfs (et T "central memory") → sélectine Entrée des LT CD62L⁺ dans les OLS (diapédèse)

Sous-populations de cellules T mémoire
Cellules T_{EM} « effector memory »
● Cellules T mémoire classiques : perte d'expression de CCR7 et CD62L □ dans les TISSUS (cellules résidentes) ● Réponse précoce lors d'un second contact antigénique
Cellules T_{CM} « central memory »
● Cellules T mémoire particulières : ré-expression de CCR7 et CD62L □ dans les OLS ● Pool de cellules mémoire

Propriétés spécifiques des cellules T mémoire
Cellules différentes
● Phénotype particulier "mémoire" : CD45RO⁺
Propriétés migratoires et localisation différentes
● Expression (ou non) de récepteurs aux chimiokines (CCR7) et de molécules d'adhésion (CD62L) - T effector memory (CCR7⁻ CD62L⁻) → localisation tissulaire - T central memory (CCR7⁺ CD62L⁺) → retour dans les OLS
Seuil d'activation inférieur lors d'un nouveau contact antigénique
● Plus sensibles à l'Ag (activation en réponse à des doses plus faibles) □ Réponse plus rapide à l'Ag ● Réactivation accélérée des cellules mémoires au site infectieux
Indépendance aux molécules de co-stimulation
● Signal de reconnaissance (CMH/Ag) suffisant pour activer un LT mémoire ● Indépendance aux CPA □ Réponse directe aux cellules infectées
Fonctions accrues lors du second contact
● Effecteurs secondaires plus efficaces > effecteurs primaires (expression de davantage de cytokines, etc.) ● Polyfonctionnalité des cellules effectrices secondaires

Mémoire B

Mise en place de la mémoire B

- **Au cours de la réponse primaire :**
 - **Rencontre entre les LB naïfs et les Ag et coopération cellulaire** (avec les LT CD4)
 - **Sélection clonale** : activation et prolifération des LB spécifiques de l'Ag ; deux devenir :

Maturation terminale

- **Plasmocytes à courte durée de vie**, sécréteurs d'anticorps **IgM** de faible affinité

Entrée dans le centre germinatif : interaction **CD40** (LB) ↔ **CD40L** (LT CD4)

- **Maturation d'affinité** : mutations (régions **CDR** codant le paratope) et sélection → **augmentation de l'affinité**
- **Commutation de classe** : recombinaisons (**chaînes lourdes**) → **expression de nouveaux isotypes** (IgG, IgA, IgE)
- **Plasmocytes à longue durée de vie**, sécréteurs d'anticorps **IgG/IgA/IgE** de forte affinité
- **Génération de la mémoire immunitaire** : constitution d'un pool de cellules B mémoire
- 👉 Les cellules B mémoire sont générées à partir des centrocytes (cellules de la zone claire du centre germinatif)

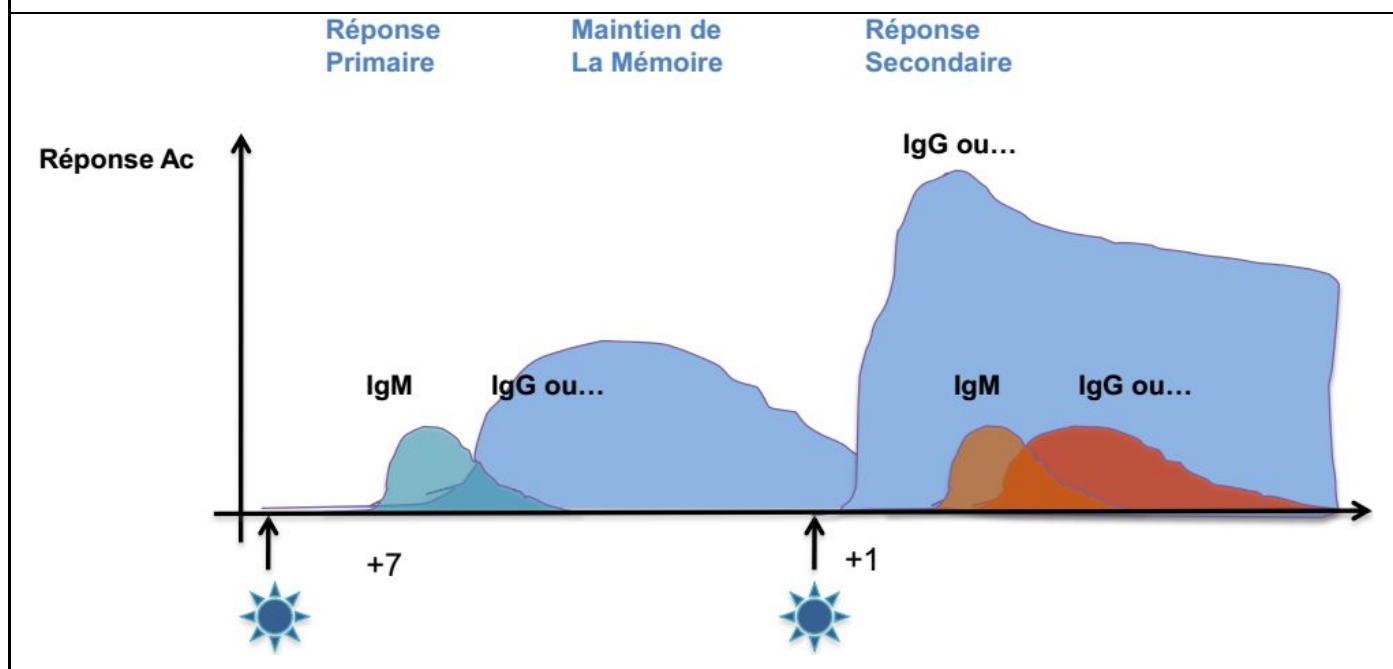
Mécanismes de la réponse B mémoire

Présence d'anticorps circulants

- **Produits en permanence** par les **plasmocytes à longue durée de vie**
- **Action immédiate** : neutralisation, activation du complément, opsonisation, ADCC, agglutination...

Stimulation des lymphocytes B mémoire

- Se différencient en **plasmocytes à longue durée de vie**
- Peuvent subir de nouveau une **maturation d'affinité** et ainsi augmenter encore plus leur affinité pour l'Ag (principe des injections de rappel en vaccination)



Marqueurs phénotypiques

CD19	Marqueur de lignée des LB
IgD	Marqueur spécifique des LB naïfs
CD27	Marqueur spécifique des LB mémoire
CD138	Marqueur spécifique des plasmocytes

Importance de la coopération cellulaire pour la génération des cellules mémoire

Antigènes thymo-dépendants : antigènes protéiques

- **Coopération cellulaire** entre les LB et les LT □ **mise en place du centre germinatif**
 - Plasmocytes à longue durée de vie → IgG/IgA/IgE (maturation d'affinité, commutation de classe)
 - Génération de cellules B mémoire

Antigènes thymo-indépendants : antigènes non-protéiques (polysaccharides de structure très répétitive)

- **Pas d'activation des LT CD4** □ **pas d'interaction CD40/CD40L** □ **pas de coopération cellulaire**
 - Plasmocytes à courte durée de vie → IgM (pas de maturation d'affinité, pas de commutation de classe)
 - Pas de mémoire immunitaire
- **Vaccins polysaccharidiques conjugués** (associés à une protéine) □ **peuvent générer une mémoire immunitaire**

Mémoire et immunité

- **Mémoire immunitaire** → **protection contre les pathogènes**
- **Immunité à vie** après certaines infections naturelles (rougeole, varicelle)
 - Maintien du pool de cellules mémoire
 - Hypothèse de la persistance antigénique
- **Vaccination** → moyen prophylactique pour induire une immunité artificielle
 - La durée de la mémoire dépend de la formulation vaccinale, du type de vaccin
 - Les rappels permettent de prolonger l'immunité

Tolérance immunitaire

Pr. Bertrand BELLIER

La **tolérance** correspond aux mécanismes mis en place par le système immunitaire pour permettre à l'organisme :

- de reconnaître et tolérer ce qui lui appartient (le **soi** → nos propres cellules)
- de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le **non-soi** → pathogènes, cellules altérées, greffes)

La rupture de la tolérance au soi (au niveau central ou périphérique) entraîne l'apparition de **maladies auto-immunes**.

Tolérance centrale

- **Sélection des LB et LT de faible affinité pour les antigènes du soi** (lymphocytes non auto-réactifs)
- Dans les **OLP** : **moelle osseuse** pour les **cellules B**, **thymus** pour les **cellules T**

👉 Des LB / LT auto-réactifs peuvent quand même échapper à cette sélection ☐ **Tolérance périphérique**

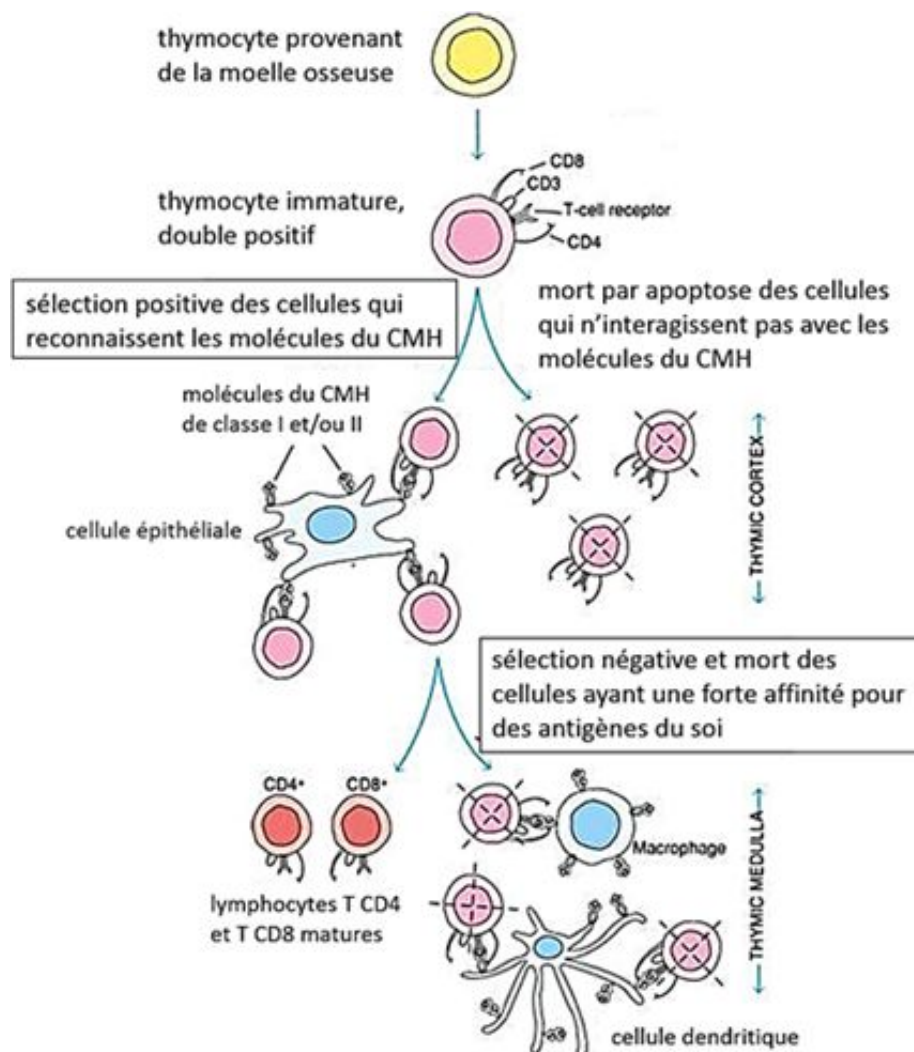
Tolérance centrale T

Sélection positive → *PAS un méca de tolérance*

- **Sélection des cellules T ayant un TCR restreint au CMH** (fonctionnel, capable de se fixer sur le CMH)

Sélection négative dans région médullaire du thymus

- **Élimination des cellules T ayant un TCR auto-réactif** (reconnaissant un antigène du soi avec une forte affinité)



Tolérance périphérique

- **Contrôle de l'activation des LB / LT** : principalement des cellules T (car B a besoin de T pour s'activer)
- **Nombreux mécanismes de contrôle en périphérie des clones auto-réactifs**

① Ignorance des antigènes périphériques : accès limité des lymphocytes T naïfs aux tissus

- À la sortie du thymus, les LT matures ont un **phénotype "naïf"** : expression de **CCR7** et de **CD62L**
- ☐ **Localisation restreinte aux OLS** (ils n'ont donc pas accès à l'Ag)

👉 En situation de danger/inflammation, il peut y avoir une recirculation des LT naïfs

② Cellules dendritiques immatures, anergie : absence d'activation des lymphocytes T naïfs dans les tissus

- En conditions naturelles (non-pathologiques, non-inflammatoires), les **cellules dendritiques** sont **immatures**
- ☐ **Diminution de l'expression de CMH et surtout absence de molécules de co-stimulation** (CD80, CD86, CD40)
- Et en l'**absence de molécules de co-stimulation**, les LT naïfs ne peuvent pas être activés
- ☐ **Anergie** : état de non-réponse (ils sont neutralisés, incapables de répondre à une stimulation ultérieure) → ignorance des Ag

👉 En situation de danger/inflammation, il y a une activation des cellules dendritiques

③ Immunosuppression : inhibition des lymphocytes T effecteurs dans les tissus

- **Lymphocytes T suppresseurs** : sous-population de lymphocytes T CD4 aux fonctions immunosuppressives

Lymphocytes T régulateurs naturels (= 5 à 10 % des lymphocytes T périphériques)

- **tTreg (T régulateur produit dans le thymus)**
 - Reprogrammation d'un LT auto-réactif en **cellule Foxp3⁺ spécifique d'antigène du soi**
 - **Nombreux mécanismes de suppression** : par exemple, sécrétion de cytokines suppressives (**TGF- β** , **IL-10**)
- ⇒ **Maintien de la tolérance périphérique et prévention de l'apparition des maladies auto-immunes**
- ⇒ **Effets bénéfiques** (suppression des réponses auto-immunes, allergiques)
- ⇒ **Effets délétères** (suppression des réponses allogéniques, anti-tumorales, anti-infectieuses)

Autres lymphocytes T suppresseurs

- **pTreg (T régulateur induit en périphérie)**
 - Différenciation d'un LT CD4 en **cellule Foxp3⁺ spécifique d'antigène du non-soi**
- **Th3** : sécrète du **TGF- β** (cytokine immunosuppressive) → **tolérance orale** aux aliments (muqueuse digestive)
- **Tr1** : sécrète de l'**IL-10** (cytokine immunosuppressive)

👉 En situation de danger/inflammation, il y a une neutralisation des lymphocytes T régulateurs

④ Tissus "immunoprivilégiés" : accès limité à certains sanctuaires protégés de toute activation lymphocytaire

- **Tissus immunoprivilégiés** (exprimant **Fas-L**) : œil, cerveau, testicules, utérus, placenta (tolérance du fœtus)
- ☐ **Mort par apoptose des LT activés** (exprimant **Fas**)
- En cas d'anomalie de la voie apoptotique Fas/Fas-L, il peut y avoir une infiltration lymphocytaire de ces tissus

Conclusion

Absence de danger/inflammation
☐ **Environnement pro-toléro-gène**

En conditions homéostatiques, le SI est programmé pour tolérer. Les mécanismes de régulation périphérique empêchent toute mise en place de réponse immunitaire en l'absence de danger et/ou d'inflammation.

Présence de danger/inflammation
☐ **Risque de rupture de tolérance**

En situation de danger et/ou d'inflammation, il y a une levée des mécanismes de régulation périphérique pour que la réponse immunitaire puisse s'opérer.

	C'est pourquoi il peut y avoir une auto-immunité après un épisode infectieux.
--	---