

## VIII.Activation des lymphocytes

### **Introduction**

l'activation des lymphocytes est la conséquence de leur interaction avec un pathogène antigénique, **directement** pour les lymphocytes B et via la présentation par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour les lymphocytes T. Les antigènes sont reconnus par différentes structures caractéristiques présentes à leur surfaces, on parle d'épitope( déterminant).

Cette activation permet ainsi aux lymphocytes de passer d'un stade mature **naïf** à un stade mature **activé** qui correspondra aux :

- lymphocytes T cytotoxiques,
- lymphocytes T auxiliaires (ou lymphocytes « helper »),
- plasmocytes et cellules mémoires.

Les signaux d'activation permettront l'activation de facteurs de transcription et ainsi l'expression de nouvelles molécules indispensables aux cellules matures activées, entre autre pour leur prolifération.

La réponse immunitaire spécifique se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires. La nature de l'antigène (Ag) est déterminante dans le type de réponse immunitaire à initier:

- les Ag à parasitisme intra-cellulaire(habitat intracellulaire) nécessitent une réponse cellulaire
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont **thymo-dépendants** nécessitent une réponse humorale avec l'intervention des lymphocytes T (ly T).
- les Ag à parasitisme extracellulaire et qui sont **thymo-indépendants** nécessitant une réponse humorale sans l'intervention des lymphocytes T.

### **8.1. Activation des lymphocytes T**

Le lymphocyte T ne reconnaît pas l'antigène sous sa forme native, il faut que cet antigène subit un apprêtement ou un « processing » par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) aboutissant à sa dégradation en peptides qui seront exprimés en surface en association avec les molécules du CMH:

Le lymphocyte TCD4<sup>+</sup> reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH II.

Le lymphocyte TCD8<sup>+</sup> reconnaît les peptides en association avec les molécules du CMH I.

( Voir chapitre VII figure 1)

Au niveau des lymphocytes T, le fragment antigénique présenté par la molécule du CMH est reconnu par le TCR. Il est important de préciser que le fragment antigénique reconnu par le TCR est obligatoirement de nature peptidique.

### 8.1.1. Activation des lymphocytes T-CD4

#### 8.1.1.1. Reconnaissance du fragment antigénique

Les lymphocytes T-CD4 sont activés par des fragments antigéniques présentés par des molécules du CMH-II, eux-mêmes exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes et de manière plus caractéristique par les cellules présentatrices d'antigènes.

Une fois présentes au niveau des organes lymphoïdes secondaires, les cellules présentatrices d'antigènes seront véritablement scannées par les lymphocytes T-CD4 naïf qui chercheront à reconnaître de manière spécifique le fragment antigénique dont ils sont spécifique. Si le TCR reconnaît un antigène, le lymphocyte T s'arrêtera, permettant la formation d'une zone de contact particulière que l'on appelle une « **synapse immunologique** » et ceci par des réarrangements protéiques au niveau de celle-ci.

par des contacts physiques que l'on appelle « synapse immunologique » dans laquelle les molécules d'adhésion (ex : molécules d'adhérence intercellulaire : ICAM1 et associe Ag-1 associe à la fonction lymphocytaire : LFA1-I) tiennent une place importante, exemple dans la **figure 1**.

- via des facteurs solubles tels que les cytokines et les chimiokines.

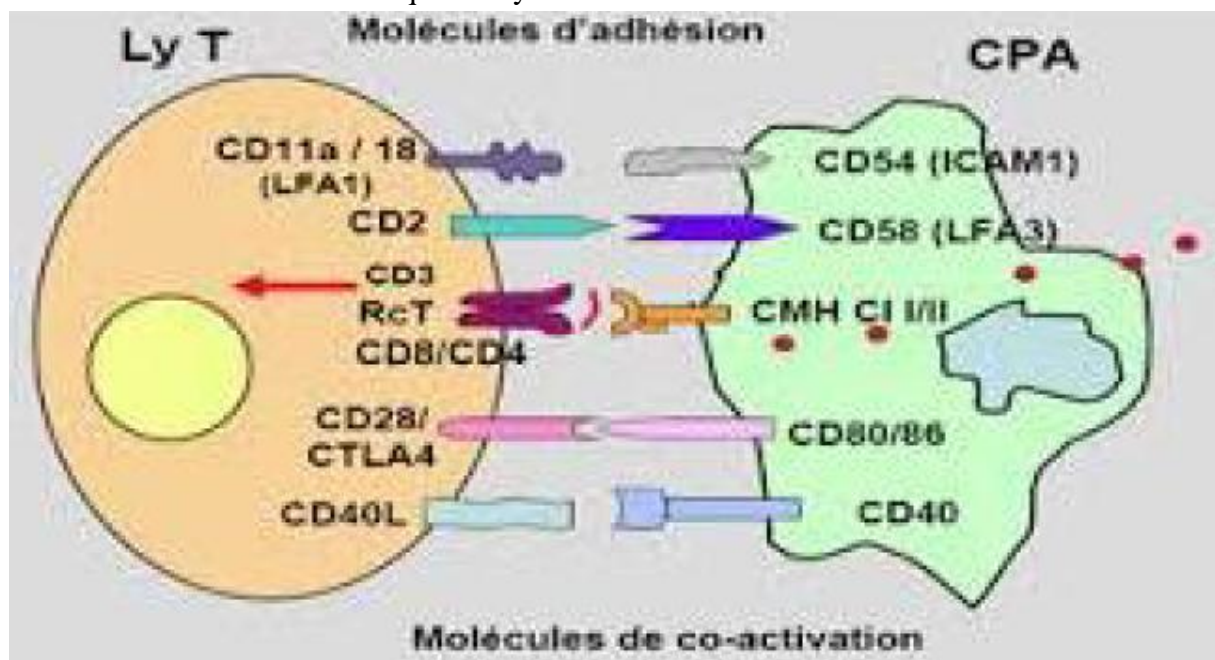


Figure 1 : Formation de la synapse immunologique

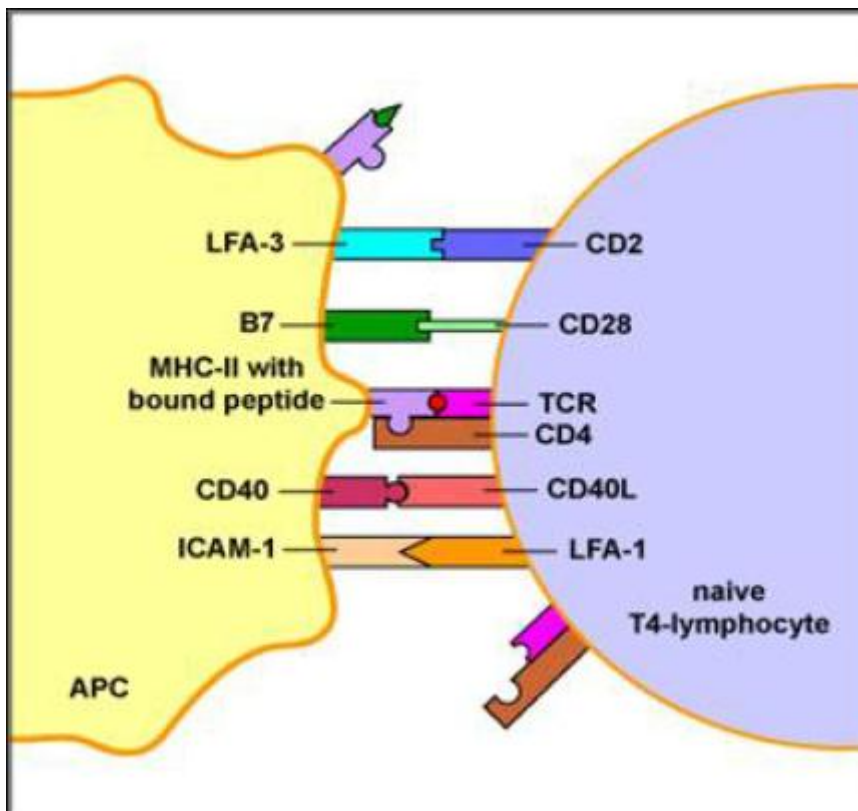
Suite à la formation de la synapse s'effectuera l'activation des lymphocytes T-CD4 et ceci par deux types de signaux :

**Des signaux de stimulation** permis par des kinases qui phosphoryleront les motifs **ITAM** : **immunoreceptor tyrosine-based activation motifs** des régions intra-cytoplasmique des chaînes du CD3( **T3**) associées au TCR.

**Des signaux de costimulation**, indispensable à une activation totale du lymphocyte, qui sont induit par l'interaction entre le cluster de différenciation CD28 présent à la surface du lymphocyte T-CD4 et le récepteur B7 présent à la surface de la cellule présentatrice d'antigène, ainsi que l'interaction entre le ligand du récepteur CD40 (CD40-ligand) présent à la surface du lymphocyte et le cluster de différenciation CD40 présent à la surface de la cellule présentatrice d'antigène( **Figure 2**).

**Remarque :**

Si la cellule T reçoit le signal 1( liaison du TCR) et non le signal 2(co-stimulation La cellule T devient **anergique**(inactive)



**Figure 3 :** Paires de molécules qui renforcent l'association des cellules T4 avec les cellules cibles présentatrices de l'Ag

#### 8.1.1.2. Différenciations des LT-CD4

Une fois ces cellules activées, on observera une phase de prolifération et de différenciation. En effet la destinée de la cellule CD4 sera différente suivant les cytokines produites par la cellule présentatrice d'antigène qui l'active. On distingue ainsi :

- Les **lymphocytes T auxiliaire 1** (ou LT-H1) obtenus grâce aux interleukines IL-12, IFN- $\gamma$  et TNF- $\beta$ . Les LT-H1 sont également responsables de l'augmentation de l'expression du récepteur B7 indispensable à la formation des lymphocytes T cytotoxiques .
- Les **lymphocytes T auxiliaire 2** (ou LT-H2) obtenus grâce à l'interleukine IL-4. Ils jouent un rôle dans l'activation des lymphocytes B.
- Les **lymphocytes T auxiliaire 17** (ou LT-H17) obtenus grâce à l'interleukine IL-23.

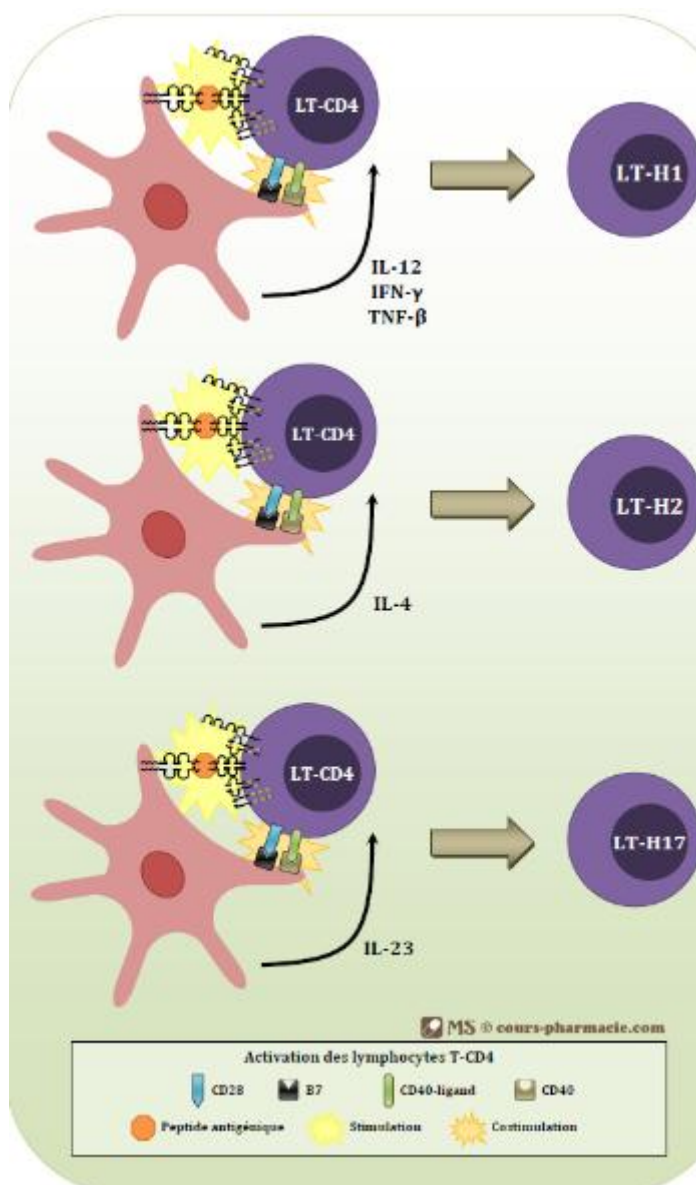


Figure 4 :Différenciation des des LT-CD4

## **8.1.2. Activation des lymphocytes T-CD8**

### **8.1.2.1 Reconnaissance du fragment antigénique**

Les lymphocytes T-CD8 sont activés par des fragments antigéniques présentés par des molécules du CMH-I, eux-mêmes exprimées par les cellules nucléées de l'organisme. En effet les lymphocytes T-CD8 circulent à l'état pré-cytotoxique et reçoivent des signaux d'activation pour devenir cytotoxique. Ces signaux leurs sont donnés suite à leur interaction, également sous forme de « synapse », avec la cellule présentant le fragment antigénique associé au CMH-I. Comme pour les LT-CD4 on distingue deux types de signaux :

**Des signaux de stimulation** permis par des kinases qui phosphoryleront les motifs ITAM des régions intra-cytoplasmique des chaînes du CD3 associées au TCR.

**Des signaux de costimulation**, indispensable à une activation totale du lymphocyte, qui sont induit par l'interaction entre le cluster de différenciation CD28 présent à la surface du lymphocyte T-CD8 et le récepteur B7.

Il est nécessaire de préciser que la plupart des cellules nucléées cibles expriment les molécules du CMH-I, ce qui n'est pas le cas du récepteur B7 exprimé par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B). L'activation n'est donc pas directe, et nécessite une seconde interaction avec une cellule présentatrice d'antigène qui sera principalement la cellule dendritique.

Cependant la cellule dendritique exprime parfois trop faiblement le récepteur B7. De cette manière, suivant la situation à laquelle on est confrontée, le lymphocyte T-CD8 peut être activé par :

**La cellule dendritique infectée** : Les cellules dendritiques infectées présentent directement le B7 et en quantité suffisante. Ils permettent ainsi l'activation du LT cytotoxique qui ira lyser la cellule cible présentant l'antigène. L'antigène devra être présenté par les molécules du CMH-I et donc correspondre à des antigènes synthétisés dans la cellule (antigène viral...).

**La cellule dendritique non infectée par cross-priming ou cross-présentation** : Les cellules dendritiques non infectées nécessitent préalablement l'internalisation de l'antigène qui sera dégradé dans le cytoplasme, afin d'être présenté par des molécules du CMH-I, bien que l'antigène vienne de l'extérieur.

La cross-présentation est basée sur le fait que la paroi du phagosome comporte des constituants du réticulum endoplasmique (CMH-I, transporteurs). Après internalisation des fragments d'antigènes sont rejetés dans le cytoplasme par des canaux. Ces antigènes sont dégradés par le protéasome et à nouveau internalisés dans le phagosome afin de s'associer aux molécules de classes 1 du CMH.

Le cross-priming est basée sur le fait que certains agents infectieux vont induire l'apoptose des cellules phagocytaires. Il se forme ainsi des microparticules apoptotiques qui vont être internalisées par des cellules dendritiques.

Le souci de ces cellules est qu'elle exprime trop faiblement le B7 ; ce cas de figure nécessite l'aide des LT-CD4 (LT-H1 en particulier). En effet les LT-H1 vont reconnaître les antigènes présentées par les molécules du CMH-II exprimées à la surface des cellules dendritiques, et

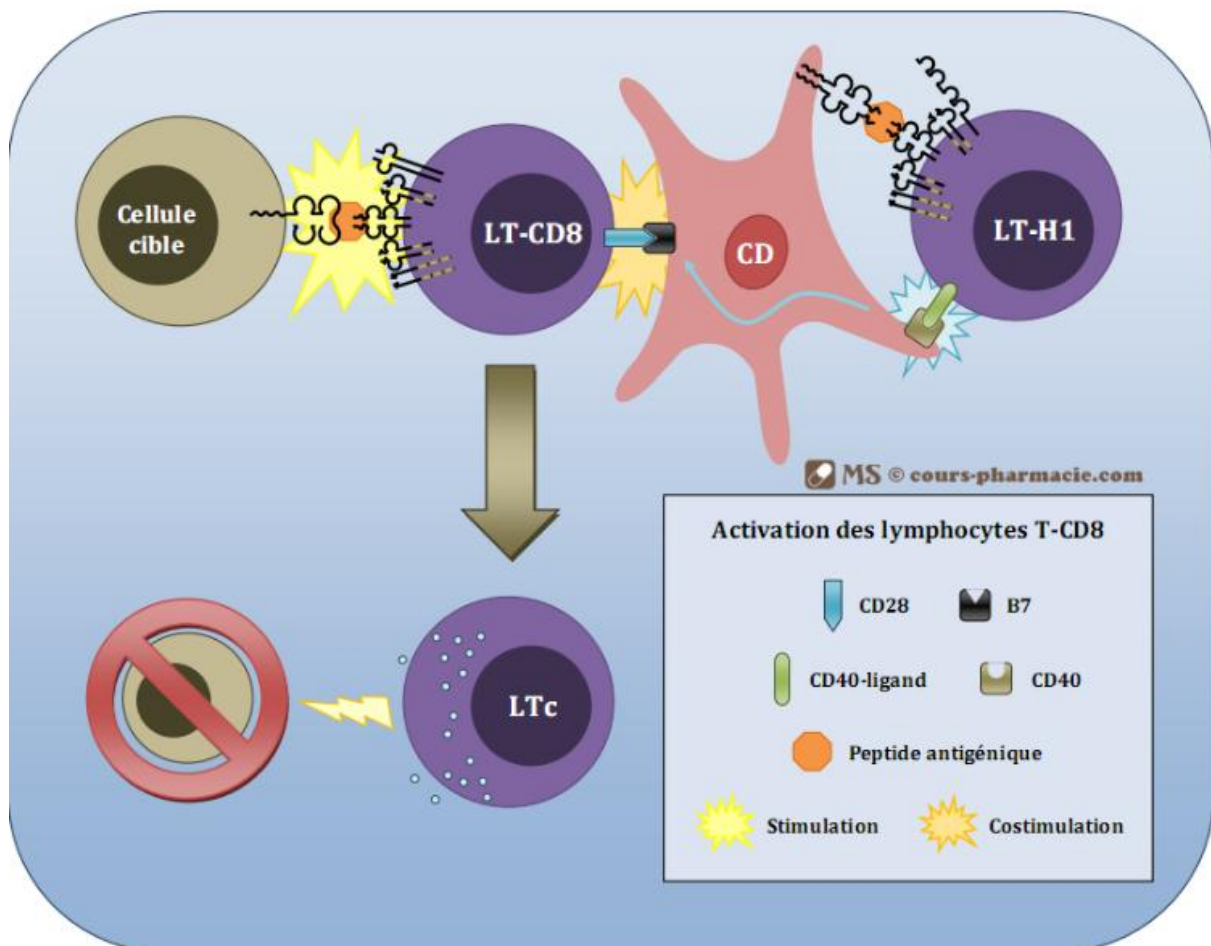
c'est l'interaction entre le ligand du récepteur CD40 (CD40-ligand) présent à la surface des LT-H1 et le cluster de différenciation CD40 présent à la surface des cellules dendritiques qui induira l'augmentation de l'expression du B7. Cette augmentation d'expression du B7 permettra ainsi la formation des signaux de costimulation et donc l'activation des LT cytotoxiques.

### 8.1.2.2. Mécanisme d'action des LT cytotoxiques

Les lymphocytes T cytotoxiques sont responsables de l'immunité cellulaire aboutissant à la mort de la cellule cible. On observe une libération des granules cytotoxiques (lysosomes particuliers) qui contiennent deux catégories de molécules que l'on appelle des cytotoxines :

La perforine est une protéine qui en se polymérisant forme des pores dans la membrane de la cellule cible.

Les sérine-estérases ont pour but de détruire l'ADN en activant des caspases qui iront fragmenter l'ADN afin d'induire l'apoptose.



## 8.2. Activation des lymphocytes B

L'activation des lymphocytes B peut se faire de différentes manières suivant l'implication des lymphocytes T : thymo-dépendante ou thymo-indépendante.

## **8.2.1. Activation thymo-dépendante**

### **8.2.1.1. Les signaux d'activation**

L'activation thymo-dépendante est la plus couramment utilisée et tout comme pour l'activation des lymphocytes T on distingue deux types de signaux qui sont induit par l'interaction antigène-BCR :

**Les signaux de stimulation** sont responsables d'une part de l'internalisation, autrement dit de l'endocytose, du complexe antigène-BCR, permettant ainsi la dégradation de l'antigène dans le système endosomal. Les fragments peptidiques obtenus seront associés à des molécules du CMH-II, procurant au lymphocyte B le statut de cellule présentatrice d'antigène. Les signaux de stimulation sont responsables d'autre part de l'activation des tyrosines kinases qui phosphoryleront les motifs ITAM des régions intra-cytoplasmiques du dimère  $I\alpha-I\beta$  associé au BCR, entraînant ainsi l'activation de facteur de transcription qui permettront l'expression de nombreuses molécules.

**Les signaux de costimulation** sont indispensables à une activation totale du lymphocyte et sont permis par un certain nombre de corécepteurs (CD19, CD21 et CD81) qui vont amplifier le signal.

### **8.2.1.2. Prolifération et augmentation de l'affinité**

D'autre part les LB activés reçoivent encore des signaux de prolifération, qui ne sont cette fois-ci pas induit par l'interaction antigène-BCR mais par les LT-H2. Ces signaux seront induits par différents moyens : l'interaction entre le ligand du récepteur CD40 (CD40-ligand) présent à la surface du LT-H2 et le cluster de différenciation CD40 présent à la surface du LB, les interleukines IL-4 produites par les LT-H2, ...

Suite à cette activation, les lymphocytes obtenus se multiplieront intensément et certains d'entre eux donneront des plasmocytes qui produiront alors, comme expliqué dans le chapitre précédent(chapitre 7), des IgM de basse affinité pour l'antigène ; ces plasmocytes ne quitteront pas les organes lymphoïdes secondaires.

Les autres cellules continueront de se multiplier dans les follicules primaires afin de former des centres germinatifs, ces cellules sont alors appelées des centroblastes. Ces derniers n'expriment plus de BCR car des mutations s'effectuent au niveau des gènes codant pour les parties variables des chaînes lourdes et des chaînes légères, au fur et à mesure des divisions ; on parle d'hypermutation somatique (cf. chapitre précédent).

Les centroblastes vont ainsi devenir des centrocytes qui ne se divisent plus et qui ré-expriment à leurs surface un BCR qui reconnaît toujours le même antigène de départ mais avec une affinité modifié. Ces centrocytes vont être sélectionnés par des complexes antigène-BCR présent au niveau de cellules dendritiques folliculaires, et de cette manière seul ceux exprimant des BCR ayant une forte affinité pour l'antigène recevront le signal de survie.

### 8.2.1.3. Devenir des centrocytes

Les centrocytes sélectionnés vont à ce stade de nouveau interagir avec les LT-H2 permettant ainsi la formation de deux types de cellules :

Des plasmocytes qui vont produire des anticorps (IgM) de haute affinité pour l'antigène. La sécrétion d'interleukines va permettre la commutation de classe, et de cette manière il n'y aura plus de sécrétion d'IgM mais d'IgA, d'IgE ou d'IgG. On observera une latence de 4 à 8 jours entre la production d'immunoglobulines de faible affinité et celles de haute affinité. Des lymphocytes B mémoires qui vont quitter les follicules secondaires pour aller dans la circulation et ceci afin de faciliter la rencontre avec l'antigène. Ces cellules ont la caractéristique de pouvoir sécréter directement, sans temps de latence, des anticorps de haute affinité lors d'une deuxième infection par le même antigène. La réponse obtenue se produit pour des taux beaucoup plus faible d'antigène et est considérablement plus importante en intensité.

### 8.2.2. Activations thymo-indépendantes

Contrairement à l'activation thymo-dépendante, les activations thymo-indépendantes ne nécessitent pas l'aide des LT-H2 pour produire les anticorps. On les classe en 2 catégories :

#### L'activation thymo-indépendante de type 1 (Ag TI-1)

**Certains** Ag thymo-indépendants( **Ag TI-1**) ont la capacité intrinsèque d'inciter les **LB** à proliférer. Ils se lient aux **BCR** aussi bien qu'à d'autres récepteurs de la cellule B, dont la stimulation induit la cellule à proliférer et à différencier.

A haute concentration, ces Ag causent la prolifération et la différenciation de la majeure partie des cellules B matures et immatures, sans tenir compte de la spécificité de la cellule pour l'Ag. Ces Ag entraîne une stimulation polyclonale des lymphocytes B. Cette activation ne passe pas par le BCR mais par des récepteurs communs à tous les LB qui reconnaissent les pathogènes que l'on appelle des **mitogènes**.( **ex** : lipopolysaccharides des bactérie Gram négatives).

Le stimulus mitogéniques plus faibles n'active les cellules B qu'en combinaison avec les signaux provenant du BCR. De cette manière sont activées uniquement les cellules B spécifiques de l'Ag. Sans la participation de cytokines synthétisées par les LT activées , seuls les Ac IgM sont produits.

#### L'activation thymo-indépendante de type 1(Ag TI-2)

Ag TI-2 activent uniquement les cellules B matures. Ces Ag sont typiquement sont constitués des épitopes glucidiques ou protéiques répétitifs, présents à haute densité à la surface des microorganismes.

L'activation thymo-indépendant de type 2 entraîne une stimulation monoclonale des lymphocytes B. Cette activation passe cette fois-ci par le BCR qui reconnaît des déterminants polysaccharidiques répétitifs. On observera cependant essentiellement une production d'IgM et les cellules qui répondent appartiennent souvent à la sous population **B-1** .



