

CELLULES T ET IMMUNITÉ CELLULAIRE

Les cellules T mûrissent, acquièrent leur répertoire fonctionnel et apprennent à différencier le « soi » dans le thymus. Le thymus accomplit la double tâche de **sélection positive** (les clones qui reconnaissent les Ag/CMH peuvent proliférer, arriver à maturation et migrer vers la périphérie) et la **sélection négative** (les clones autoréactifs qui réagissent avec le soi comme s'il s'agissait du non-soi sont éliminés). Les mécanismes cellulaires et moléculaires exacts de cette sélection ne sont pas entièrement élucidés.

Pendant le développement foetal, la cellule souche T qui provient de la moelle osseuse, migre vers le thymus où elle parvient à maturité et apprend le concept de soi. Le processus de la sélection thymique est observé, et les lymphocytes matures peuvent quitter le thymus ; on les trouve alors dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Toutes les cellules T matures expriment CD4 ou CD8 d'une façon mutuellement exclusive.

Sous-populations T-helper (Th)

Les cellules T qui expriment le CD4 sont généralement dénommées lymphocytes T-helpers (TH). Ces cellules peuvent être subdivisées en 2 grandes catégories, selon leurs fonctions, les réponses aux diverses cytokines et la capacité à sécréter différentes cytokines. L'opinion actuelle est que les cellules T_H dérivent de cellules précurseurs synthétisant de l'IL-2. Après une stimulation initiale, ces cellules se transforment en cellules T_{H0} , qui ont la capacité de sécréter plusieurs cytokines, dont l'INF γ , l'IL-2, l'IL4, l'IL5 et l'IL10. Selon la cytokine disponible, les cellules T_{H0} peuvent se transformer en cellules T_{H1} ou en cellules T_{H2} ; sachant que l'INF γ et l'IL12 favorisent le développement des T_{H1} et que l'IL4 et l'IL10 favorisent le développement des T_{H2} . Les lymphocytes T_{H1} et T_{H2} sécrètent des panels de cytokines différents : les cellules T_{H1} sécrètent de l'INF γ , alors que les cellules T_{H2} sécrètent de l'IL4, même si toutes 2 sécrètent plusieurs autres cytokines (p. ex. IL3, GM-CSF, TNF α) avec une efficacité équivalente. En général, les lymphocytes T_{H1} favorisent l'activation de l'immunité cellulaire, alors que les lymphocytes T_{H2} favorisent l'activation de l'immunité humorale.

L'identification des réponses T_{H1} et T_{H2} a modifié la manière de considérer les relations entre le système immunitaire et les maladies. Une réponse immunitaire ne doit pas être seulement intense, mais elle doit aussi être appropriée à l'infection ou à la maladie. Le meilleur exemple de cette stratégie est probablement celui de la lèpre, dans laquelle on considère actuellement qu'une réponse T_{H1} donne lieu à la lèpre tuberculoïde, alors qu'une réponse T_{H2} donne lieu à la lèpre lépromateuse. En outre, une réponse T_{H1} peut aggraver une pathologie auto-immune, alors qu'une réponse T_{H2} favorise la sécrétion d'IgE et le développement de l'atopie.

Cellules T suppressives/cytotoxiques

Les cellules T qui expriment le CD8 sont moins bien caractérisées que les sous-types T_H , bien qu'elles semblent pouvoir aussi être subdivisées en 2 sous-types selon les cytokines qu'elles sécrètent, la subdivision étant identique à celle des sous-types de CD4. Il a été suggéré que les sous-types de lymphocytes soient appelés type 1 et type 2 (T_1 et T_2) plutôt que T_{H1} et T_{H2} , puisque la même subdivision est valable pour les cellules CD8.

Les cellules T cytotoxiques (TC) désignent les lymphocytes T cytotoxiques (LTC, v. plus loin) Agspécifiques et restreints au CMH. Les cellules CD4 et CD8 peuvent fonctionner comme LTC, selon la reconnaissance de la classe I ou II respectivement. Plusieurs types de cellules cytotoxiques ou cellules tueuses sont également connus ; seuls quelques-uns expriment les marqueurs CD8 ou CD4.

Cellules killers

L'identification de chaque type (ou de plusieurs) dépend des conditions de restriction du CMH, des impératifs pour leur sensibilisation, de la spécificité des cibles et de la réponse aux cytokines. Bien que les macrophages puissent devenir cytotoxiques, cette toxicité est non-spécifique et résulte d'activation par certaines cytokines. On peut distinguer 2 types de cellules tueuses selon qu'elles sont restreintes (LTC) ou non (NK) au CMH. Aucune n'a besoin d'Ac, de complément ou de phagocytose pour tuer la cellule cible ; en fait, elles envoient un signal lytique à travers la membrane de la cellule cible après avoir établi un contact direct de cellule à cellule.

Cellules tueuses (killers) CMHrestreintes : les lymphocytes T cytotoxiques (LTC) sont des cellules tueuses qui ne sont produites que lors d'une sensibilisation spécifique contre des cellules qui expriment des produits CMH étrangers (allogéniques) ou contre des cellules autologues, à condition que ces dernières aient été modifiées par une infection virale ou un haptène chimique (syngénique). La vie d'un LTC comprend 3 phases : un précurseur peut devenir cytotoxique sous l'effet d'une stimulation adéquate ; une cellule effectrice qui a été différenciée peut lyser la cible qui lui correspond ; et une cellule-mémoire, quiescente, non stimulée, est prête à devenir un effecteur lors d'une restimulation ultérieure. Les cellules intactes sont les stimulants les plus puissants de la production des LTC ; les Ag solubles n'ont aucune efficacité, sauf dans certaines conditions.

Comme cela a été dit précédemment, l'Ag est traité et un fragment est incorporé à l'intérieur du site pour la présentation de l'Ag du CMH. Aujourd'hui, il est possible d'identifier les peptides qui possèdent une configuration stérique parfaitement complémentaire de celle des différents haplotypes du CMH. Si ces peptides sont utilisés pour la stimulation, ils peuvent être incorporés à l'intérieur du CMH et stimuler une réponse cellulaire T.

Des **LTC allogéniques** peuvent être générés *in vitro* en culture de lymphocytes normaux sous l'effet de cellules stimulatrices allogéniques irradiées qui diffèrent en tout ou en partie de la « barrière » CMH. Les LTC allogéniques peuvent également être générés *in vivo* lors de la greffe d'un organe provenant d'un donneur dont les produits CMH diffèrent de ceux du receveur et ce mécanisme joue probablement un rôle important dans le rejet des greffes d'organes. Une production réussie de LTC implique 2 signaux : un signal antigénique (cellules stimulatrices) et un signal d'amplification (cytokines). L'efficacité de ces 2 signaux nécessite des cellules de présentation de l'Ag (APC), des T_H et des précurseurs T_C . Le signal d'amplification a comme médiateur les cytokines qui agissent en tandem ; les plus importantes sont l'IL1, l'IL-2 et l'IL4. D'autres cytokines (dont l'IL6, IL7, IL10 et IL12) semblent jouer un rôle dans la production des LTC, au moins *in vitro*.

Un autre type de LTC important dans l'élimination de certains agents pathogènes intracellulaires (en particulier, les cellules infectées par les virus) est le LTC Agspécifique, (**LTC syngénique**). Les LTC syngéniques ne reconnaissent que les cellules cibles qui expriment l'Ag utilisé en association avec le CMH pour la sensibilisation. De tels LTC sont générés contre les cellules autologues à condition que ces cellules aient été « modifiées » par une infection virale ou par des haptènes chimiques. L'expression des produits viraux, ou des haptènes, à la surface de la cellule en association avec le CMH, déclenche une série de différenciation cellulaire, de libération de cytokines et une réponse semblable à celle des LTC allogéniques. Les LTC allogéniques et syngéniques utilisent tous 2 le complexe TCR/CD3 pour la reconnaissance des cellules cibles.

Cellules tueuses (killers) CMHnon restreintes : à l'inverse des CTL, les **cellules natural killers (NK)** n'ont pas besoin de sensibilisation pour exprimer leurs fonctions de tueuses. Les NK constituent 5 à 30 % du pool lymphocytaire circulant normal. Les cellules NK sont des lymphocytes, mais n'appartiennent pas aux lignées cellulaires T ou B. Par conséquent, les cellules NK n'expriment ni Ig ni TCR/CD3 à leur surface. Les marqueurs de surface qui caractérisent le mieux les cellules NK sont le $CD2^+$, le $CD3^-$, le $CD4^-$ et le $CD56^+$, avec une sous-population $CD8^+$. Les cellules NK tuent certaines cellules tumorales autologues, allogéniques et même xénogéniques, qui expriment ou non le CMH. En fait, les cellules NK tuent de préférence des cellules cibles qui expriment peu ou pas le CMH de classe I ; la capacité à tuer des cellules NK peut être réduite si l'on induit une augmentation de l'expression du CMH de la cellule cible (p. ex. par transfection ou par INF).

Cette apparente inhibition de l'activité lytique NK induite par l'expression du CMH de classe I a permis l'identification de plusieurs récepteurs pour le CMH de classe I à la surface des cellules NK. Ces récepteurs sont structurellement différents du TCR et sont généralement dénommés récepteurs inhibiteurs des cellules tueuses (Killers cell Inhibitory Receptors, KIR). Alors que l'interaction du CMH avec le TCR présent sur la membrane des cellules T conduit à l'activation de la cellule T, l'interaction du CMH avec la majorité des KIR conduit à l'inhibition de l'activité NK, bien que certains KIR soient capables de s'activer. Des KIR ont aussi été identifiés sur les cellules T. Ceci pose un problème intéressant : les cellules T possèdent des récepteurs différents (TCR/CD3 et KIR) pour la même molécule (le CMH de classe I), mais avec des effets opposés. Ce qui fera qu'une cellule T sera activée ou inhibée n'est pas connu avec précision, et le résultat final peut varier selon le clone de cellules T.

Depuis longtemps, on estime que les cellules NK sont importantes pour l'immunosurveillance des tumeurs parce qu'elles peuvent tuer certaines cellules cibles tumorales et que la plupart des tumeurs n'expriment pas le CMH. Les cellules NK tuent également certaines cellules infectées par les virus et certaines bactéries (p. ex. *Salmonella typhi*). La structure de reconnaissance des Ag des cellules NK reste inconnue.

Outre leur capacité de tuer, les cellules NK peuvent sécréter plusieurs cytokines, en particulier de l' INF_γ et du GM-CSF (facteur stimulant les colonies des granulocytes et des macrophages). Les cellules NK pourraient constituer la source la plus importante d' INF_γ . Par l'intermédiaire de la sécrétion d' INF_γ , les cellules NK peuvent influencer le système immunitaire adaptatif en favorisant la différenciation des lymphocytes T_H1 et inhibant la différenciation des T_H2 .

Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (CMCDA)

Les cellules NK expriment le CD16, un récepteur pour le fragment Fc des IgG (v. Structure des Ac, plus loin) et peuvent utiliser ce récepteur pour médier un autre type de destruction cellulaire CMHnonrestreinte. La CMCDA dépend de la présence d'Ac qui reconnaissent une cellule cible (la spécificité de la CMCDA est conférée par la spécificité de l'Ac). Au moment de la liaison avec son Ag, la région Fc de l'Ac est exposée et se lie à son récepteur sur la cellule NK. Une fois le pont réalisé, un signal lytique mal compris est envoyé vers la cellule cible, aboutissant à sa destruction.

Un type intéressant de CMCDa est la **CMCDa dite intense**. Certaines cellules tueuses, dont les LTC CMHrestreints, qui expriment le CD3 à leurs surface, peuvent perdre leur spécificité en présence d'Ac anti-CD3. L'anti-CD3 se lie à son ligand sur les cellules tueuses, laissant sa portion Fc libre de se lier aux cellules cibles exprimant les récepteurs Fc. De nouveau, une fois le pont formé, le signal lytique est envoyé vers la cellule cible portant le Fc. Certains types de CMCDa peuvent être utiles pour transformer en cibles les cellules tumorales in vivo en thérapeutique (immunothérapie).

Lymphocytes T tueurs CMH non-restreints

Outre les cellules NK qui sont CD3⁻ TCR⁻ CD56⁺, une autre sous-population est CD3⁺ CD56⁺ et peut exprimer le CD2, CD5, et CD8. La plupart sont TCR $\gamma\delta$, bien que certains clones TCR $\alpha\beta$ aient été identifiés. Cette sous-population peut être l'opérateur d'une certaine activité apparentée à celle des NK (NKlike) et peut accroître une telle activité après stimulation par l'IL-2. Une autre sous-population de cellules T (CD3⁺ TCR $\gamma\delta$ CD4⁻ CD8⁻ CD56⁻ CD16⁻) peut être cytotoxique, bien que la plupart soient des clones ou des lignées cellulaires. Reste à savoir si des lymphocytes fraîchement isolés ayant ce phénotype sont spontanément cytotoxiques.

Lymphokineactivated killers (LAK)

Certains lymphocytes cultivés en présence d'IL-2 se transforment en LAK puissants capables de tuer un large spectre de cellules cibles tumorales et des lymphocytes autologues qui ont été modifiés par culture, quelques virus ou des haptènes. Les LAK sont plutôt considérés comme un phénomène que comme une sous-population particulière de lymphocytes. Les précurseurs des LAK sont hétérogènes mais peuvent être divisés en 2 grandes catégories : NK et Tlike. On considère généralement que les cellules classiques NK constituent les précurseurs principaux des LAK dans le sang périphérique, mais ceci ne se vérifie pas toujours dans les tissus extra-vasculaires.

Tests de l'immunité cellulaire

L'évaluation quantitative minimum de l'immunité cellulaire doit comprendre la numération des lymphocytes, les chiffres des sous-populations de cellules T (CD3, CD4, CD8) et des cellules NK, par immunofluorescence. L'évaluation qualitative comprend le test cutané de l'hypersensibilité de type retardé (HTR) et les tests in vitro suivants : (1) la mesure de la prolifération en réponse à un Ag soluble, à l'Ac anti-CD3 et aux alloAg ; (2) la mesure de la lymphocytose des cellules NK, spontanée et après stimulation par l'IL-2 ou l'INF ; (3) la capacité à produire des cytokines particulièrement l'INF γ , le TNF α , l'IL-2 et l'IL4 ; (4) la production de LTC CMHrestreints. Les examens supplémentaires dépendront des résultats de ces tests. L'examen complet de l'immunité cellulaire est réservé aux laboratoires de recherches.

Les **tests de l'HTR cutanés** établissent le caractère normal de certaines réponses du système immunitaire cellulaire. Cependant, la carence notable du test HTR cutané est l'absence d'information sur l'état des cellules CD8, des cellules CD4 vierges, des cellules NK et des cellules de présentation des Ag (APC) autres que les cellules de Langerhans. Par exemple, il est possible qu'un patient n'ait aucune cellule NK tout en ayant une HTR normale. Ainsi, alors qu'un test HTR cutané négatif indique une immunité cellulaire anormale, l'inverse n'est pas vrai (v. RESEAUX IMMUNITAIRES, plus loin).

Le test HTR cutané doit être lu à 48 h. Une réponse plus précoce peut être due à une **réaction d'Arthus** (qui débute 4 à 6 h après le test et peut être présente jusqu'à 24 h). La réaction d'Arthus est due à la présence d'Ac qui se lient à l'Ag injecté formant des complexes immuns, activant le complément et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN). L'infiltrat cellulaire dans une réaction d'Arthus comprend principalement des neutrophiles, alors que l'infiltrat de l'HTR est composé de cellules mononucléaires. La réponse HTR commence à disparaître après 48 h et, si le résultat du test cutané est lu à 72 h, une réaction positive limite (induration > 5 mm) peut apparaître négative.