

# 6. Réponses effectrices des cellules T

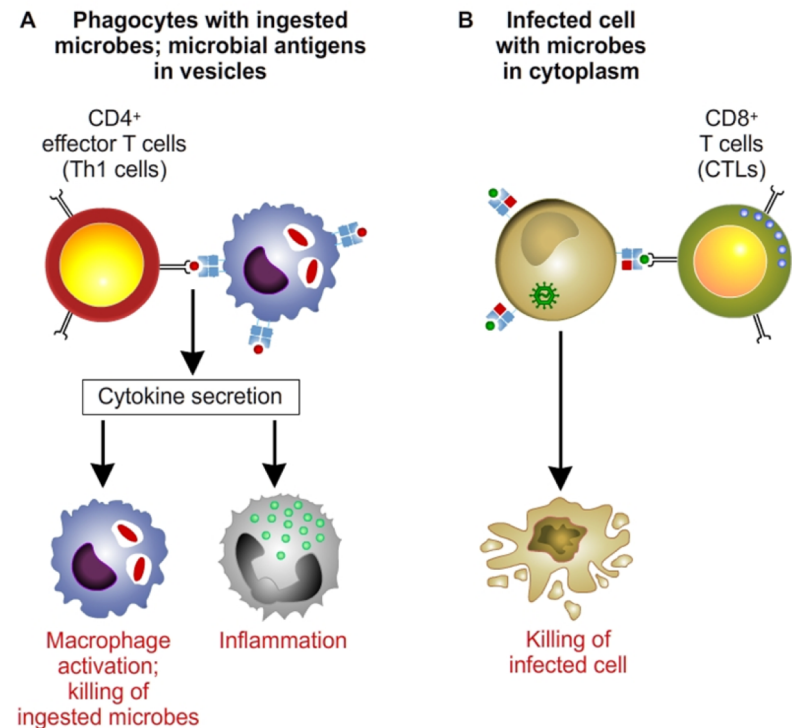
par Bruno Lemaitre,

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Web: <http://ghi.epfl.ch>

# 2 types principaux d'immunité médiée par les cellules T

- Les **cellules T CD4+ helper (Th)** stimulent les phagocytes à tuer les microbes survivants dans les vésicules phagocytaires.
- Les **cellules T CD8+ cytotoxiques (CTLs)** tuent toute cellule contenant des microbes ou des protéines microbiennes dans son cytoplasme, ce qui permet d'éliminer les réservoirs d'infection.



# Sommaire

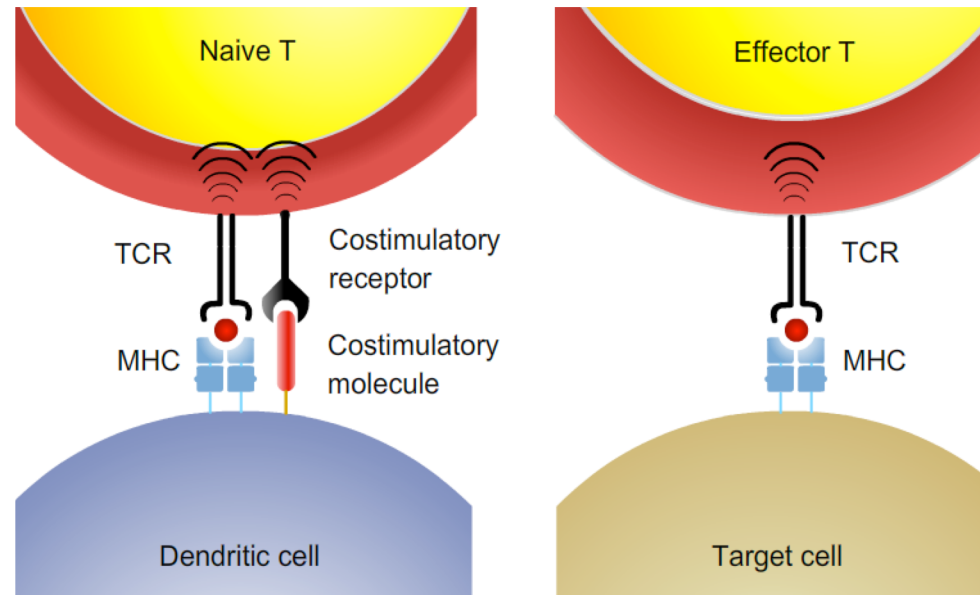
- 6.1. Caractéristiques générales des cellules T
- 6.2. Cellules T CD4<sup>+</sup> effectrices (T helper)
- 6.3. Cellules T CD8<sup>+</sup> effectrices (CTLs)
- 6.4. Résolution de la réponse effectrice des cellules T
- 6.5. Évasion de l'immunité médiée par les cellules T

## 6.A. Caractéristiques générales des cellules T



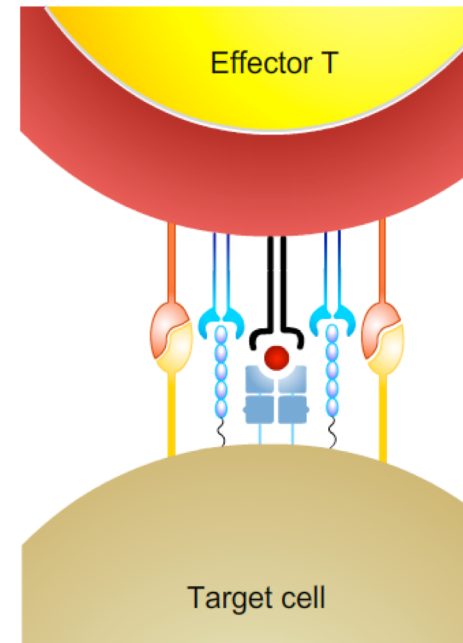
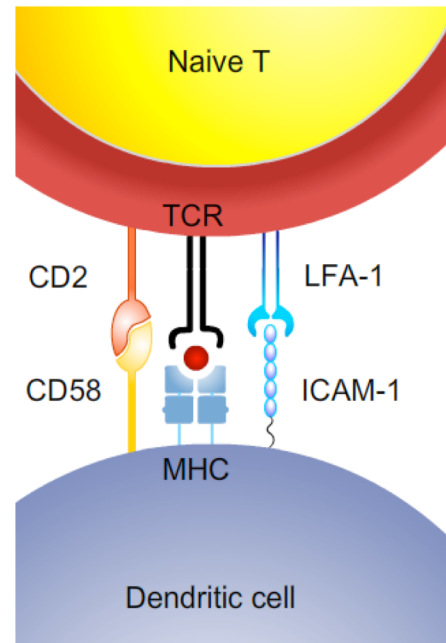
# Cellules T effectrices: Reconnaissance d'antigène

- Les cellules T **reconnaissent des antigènes protéiques** en deux stades:
  - Les **cellules T naïves** reconnaissent des antigènes dans les tissus lymphoïdes et en réponse prolifèrent et se différencient en cellules effectrices
  - Les **cellules T effectrices** reconnaissent les mêmes antigènes partout dans l'organisme et en réponse éliminent ces microbes



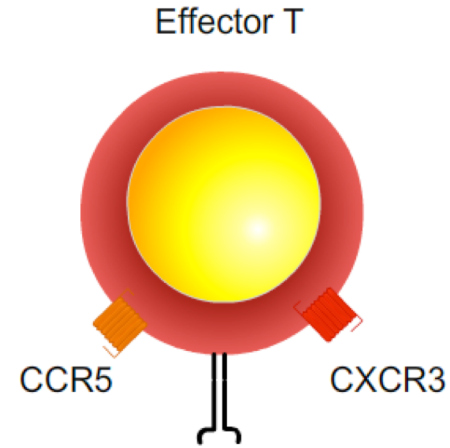
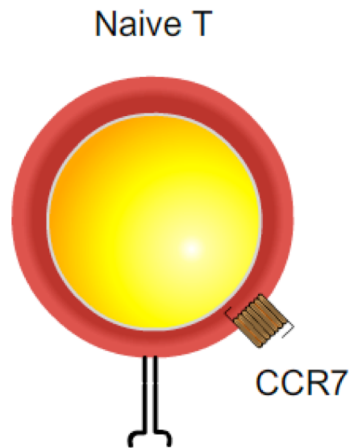
# Cellules T effectrices: Adhésion

- Les cellules T effectrices augmentent l'expression de **molécules d'adhésion cellulaire** à leur surface, afin de favoriser et d'étendre le contact avec:
  - les APCs dans le cas des cellules Th CD4
  - les cellules cibles dans le cas des CTLs CD8



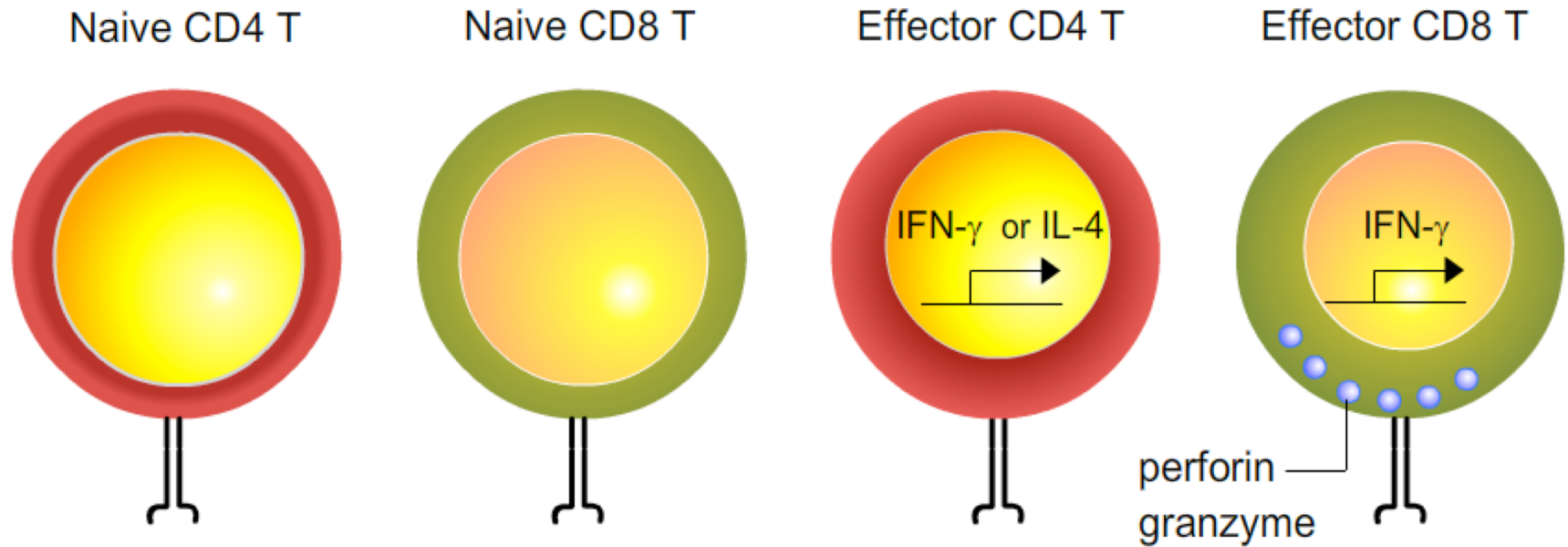
# Cellules T effectrices: migration

Les cellules T modifient leur expression de **récepteurs d'adressage**, leur permettant de quitter les organes lymphoïdes où ils ont été activés, d'accéder aux tissus périphériques, et de **migrer** au site d'entrée du pathogène ou de l'inflammation



# Cellules T effectrices: différenciation

Les cellules T effectrices expriment une multitude de **récepteurs membranaires** (p.ex. FasL, CD40L $\beta$ ), de **cytokines**, et d'**enzymes** qui sont absentes des cellules T naïves



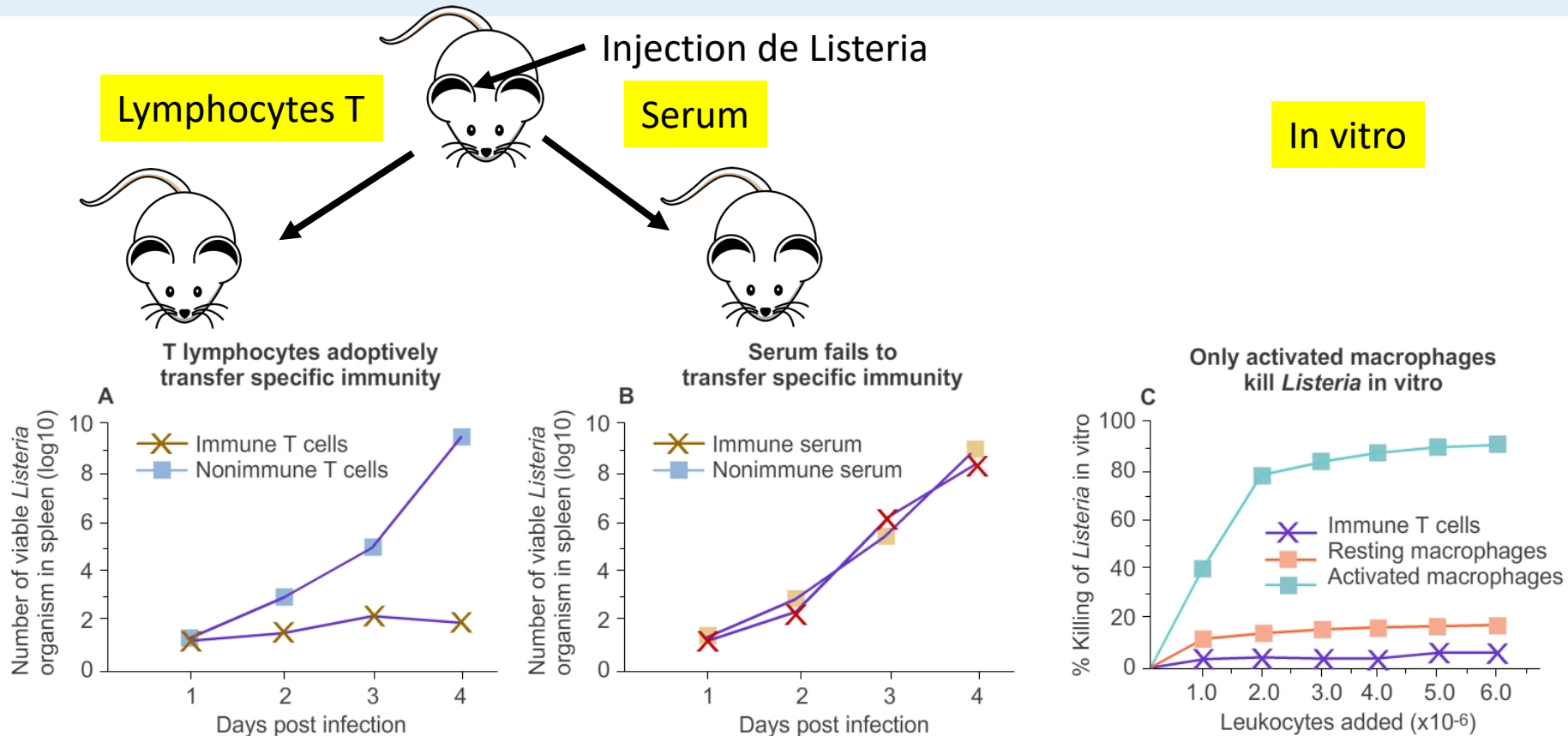
# Conclusions 6.1 | Cellules T effectrices

- Les cellules T effectrices expriment des cytokines, des récepteurs de chimiokines, des protéines d'adhésion et des molécules effectrices spécifiques afin d'interagir avec les cellules cibles.

## 6.2. Cellules T CD4+ effectrices (T helper)

- Rôle des cellules Th1
- Rôle des cellules Th2
- Équilibre Th1 / Th2
- Rôle des cellules Th17
- Rôle des cellules Treg

# Réponses des cellules Th1 : activation des macrophages



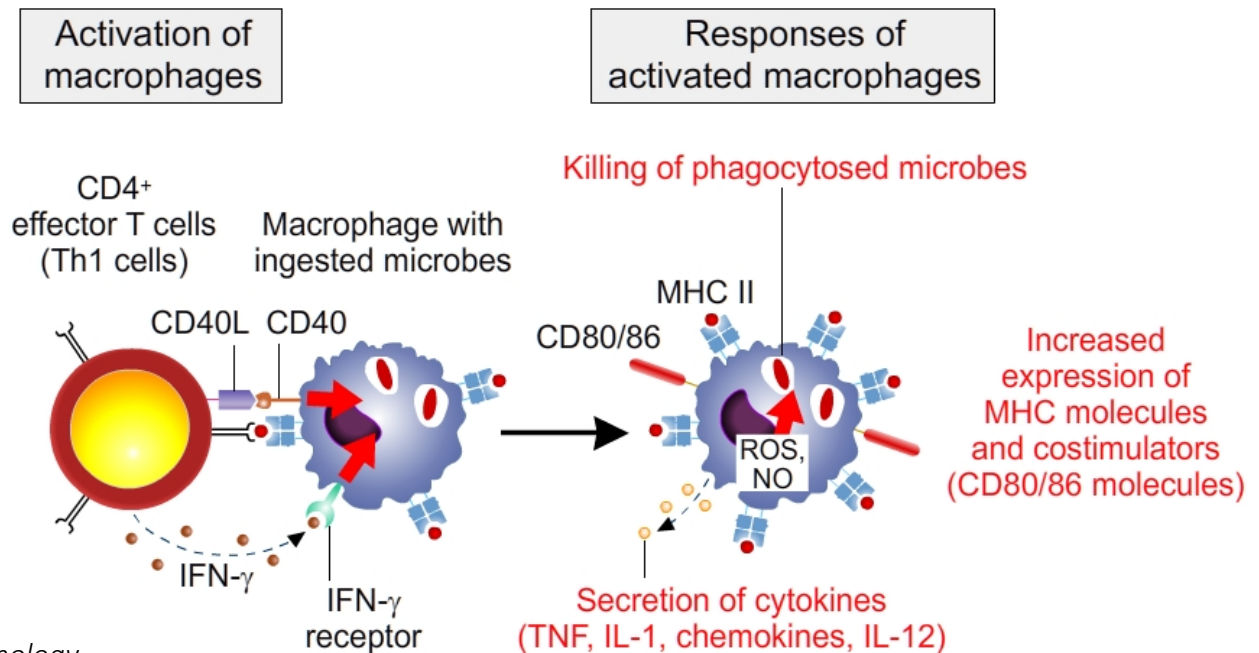
## Transfer

## In vitro

(A-B) Dans cette expérience, un échantillon de lymphocytes ou de sérum (source d'anticorps) fut prélevé d'une souris exposée au préalable à une dose subléthale de *Listeria* (souris immunisée) et transféré à une souris normale (naïve). Ensuite, la souris récipiente du «transfert adoptif» fut stimulée avec les mêmes bactéries. Le nombre de bactéries fut déterminé dans la rate de la souris récipiente afin d'évaluer si le transfert avait généré un statut immun.

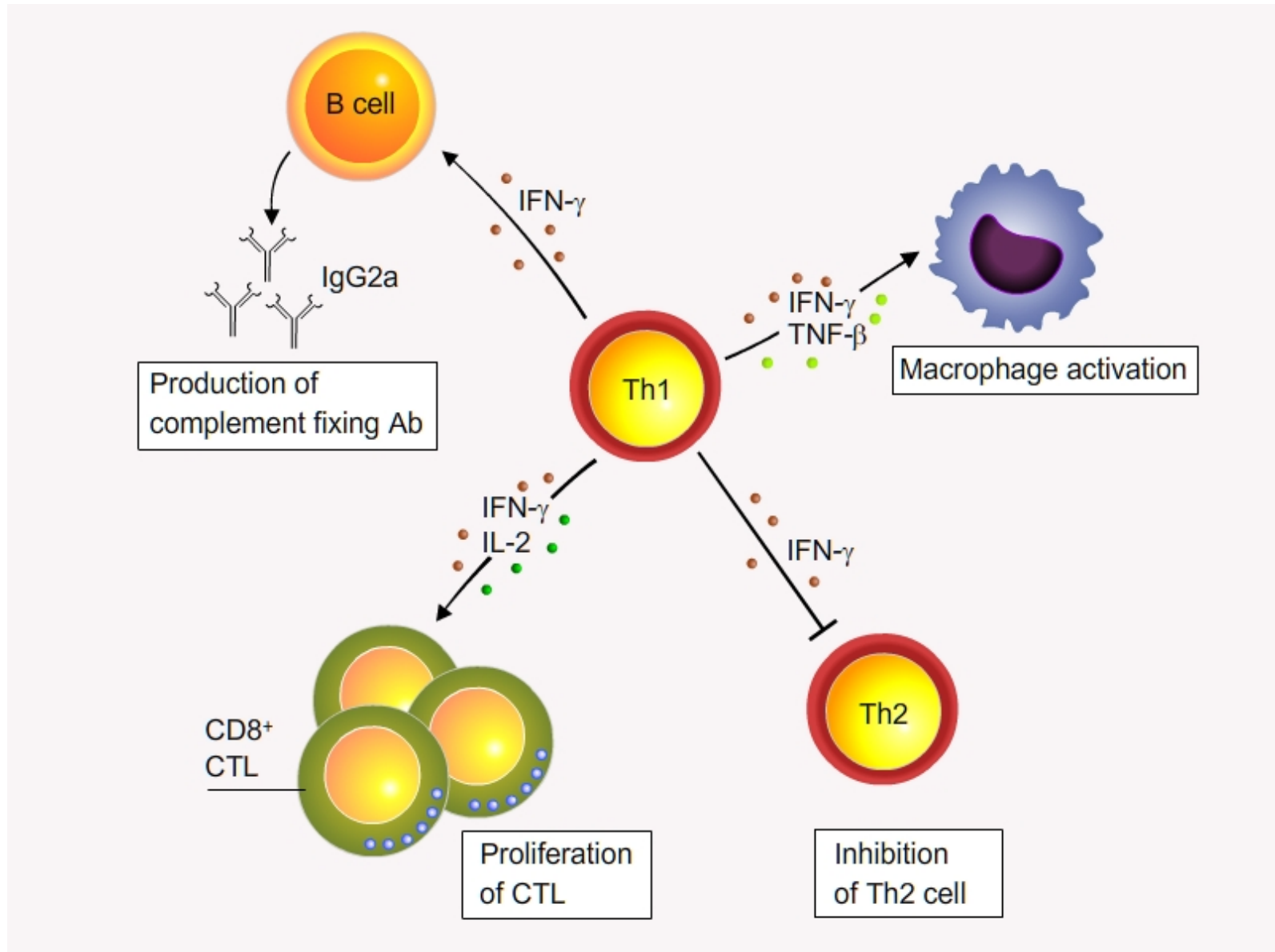
# Réponses des cellules Th1 : activation des macrophages

- Médiée par les cellules Th1 CD4+
- Déclenchée par:
  - reconnaissance d'un peptide associé au MHCII et interaction CD40L/CD40
  - production d'IFN $\gamma$
- Induction de facteurs de transcription → enzymes lysosomales, ROS, NOS
- Pro-inflammatoire et susceptible d'endommager les tissus
- Les macrophages produisent IL-12 qui favorise la réponse Th1 → interaction bidirectionnelle entre l'immunité innée et adaptative



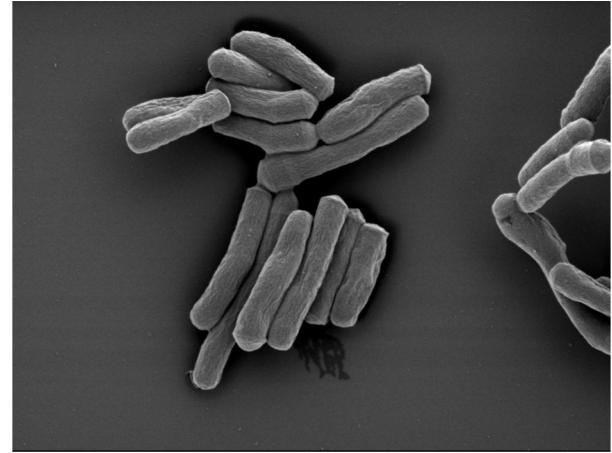


# Réponses des cellules Th1 : production de cytokines

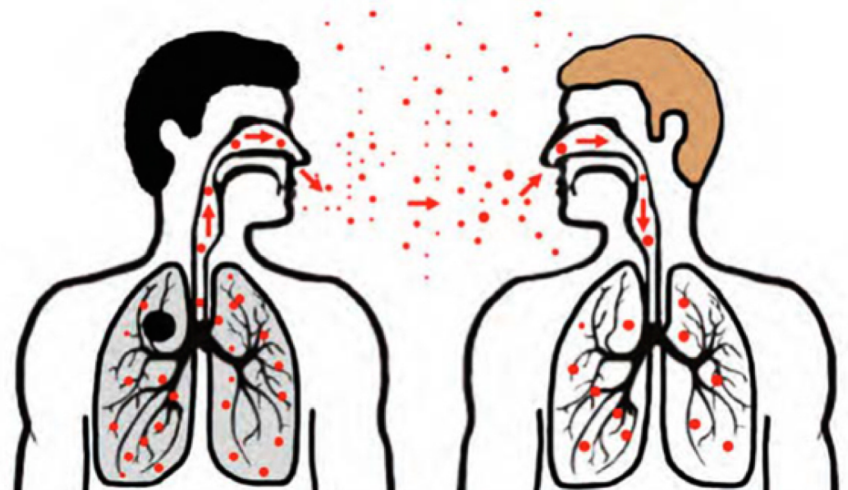


# Exemple d'une maladie de type Th1: la tuberculose (Mtb)

- La tuberculose est responsable de 1.5 millions de décès par année (2015), dépassée seulement par le VIH
- Causée par une bactérie Gram-positive: *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)
- Hôte principal = homme; un tiers de la population mondiale est porteur du Mtb
- Se transmet par aérosols
- 90% des porteurs sont asymptomatique: 10% développent une maladie progressive après infection ou après une longue phase de latence (rechute)
- Traitée par une thérapie antibiotique longue et complexe



MtB, EPFL Scanning EM

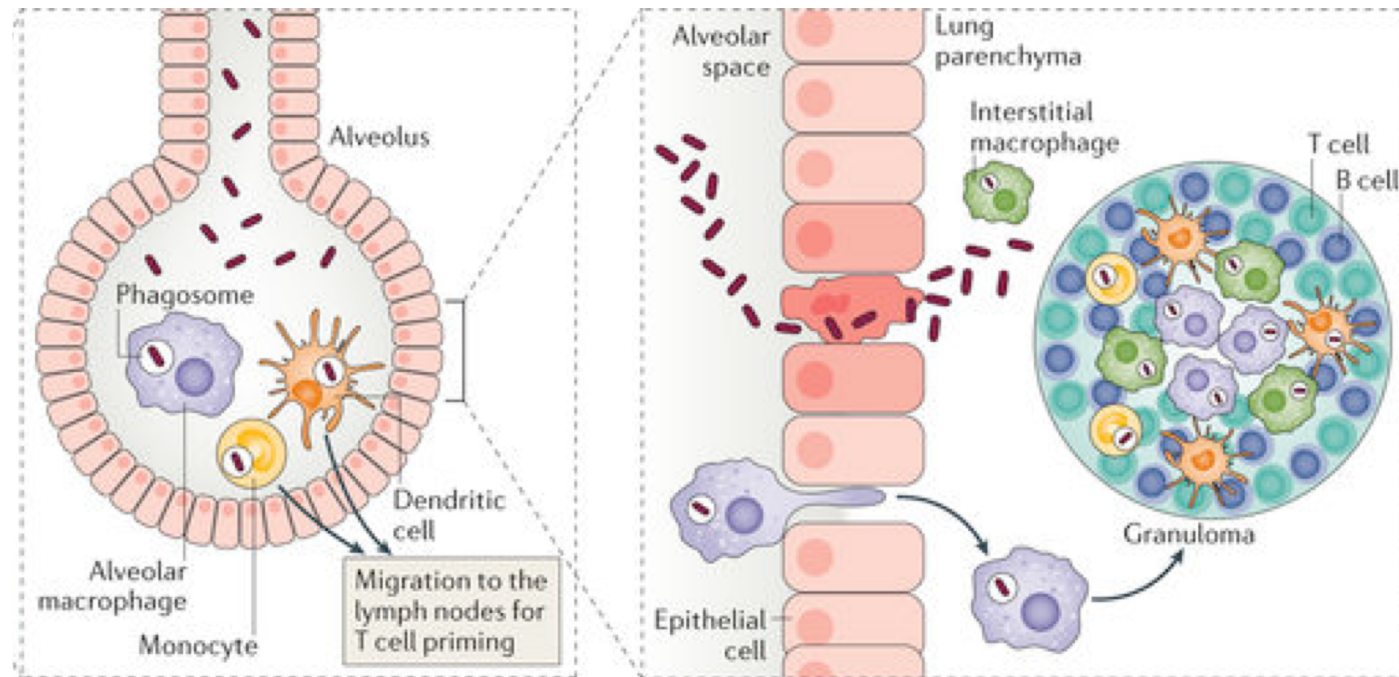


Source: Northern Inter-Tribal Health Authority

# Exemple d'une maladie de type Th1: la tuberculose (Mtb)

## Infection latente:

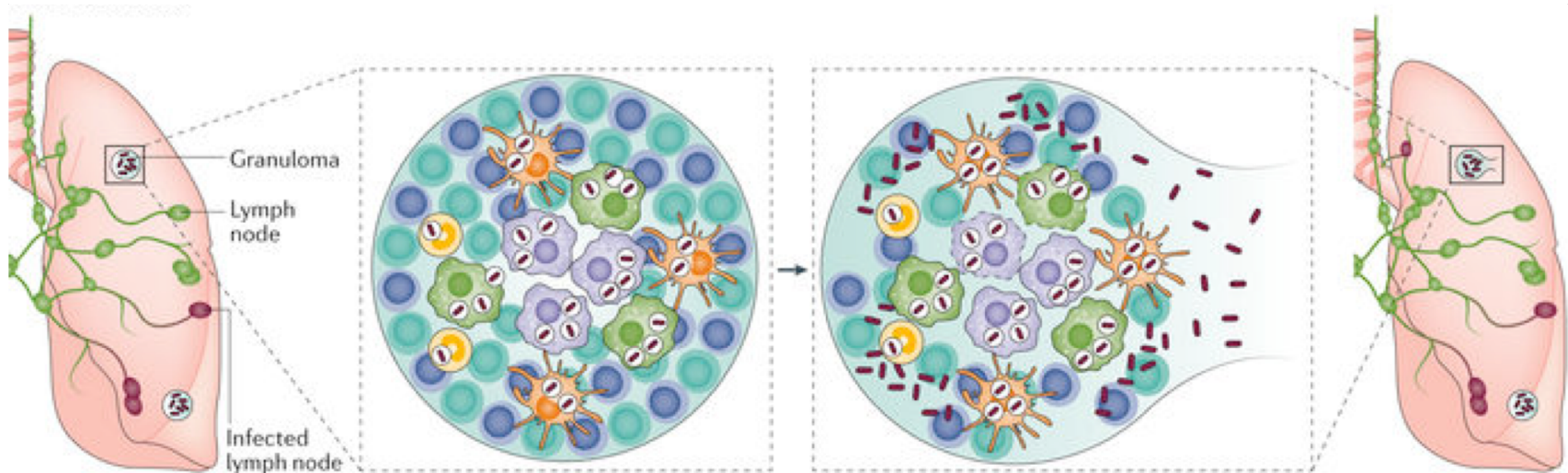
- Infection des monocytes, des macrophages alvéolaires et des DCs par Mtb
- Activation d'une réponse Th1 (induite par l'IL-12 relarguée par les DCs)
- Les cellules Th1 produisent l'IFN- $\gamma$  qui active les macrophages à tuer les bactéries



# Exemple d'une maladie de type Th1: la tuberculose (Mtb)

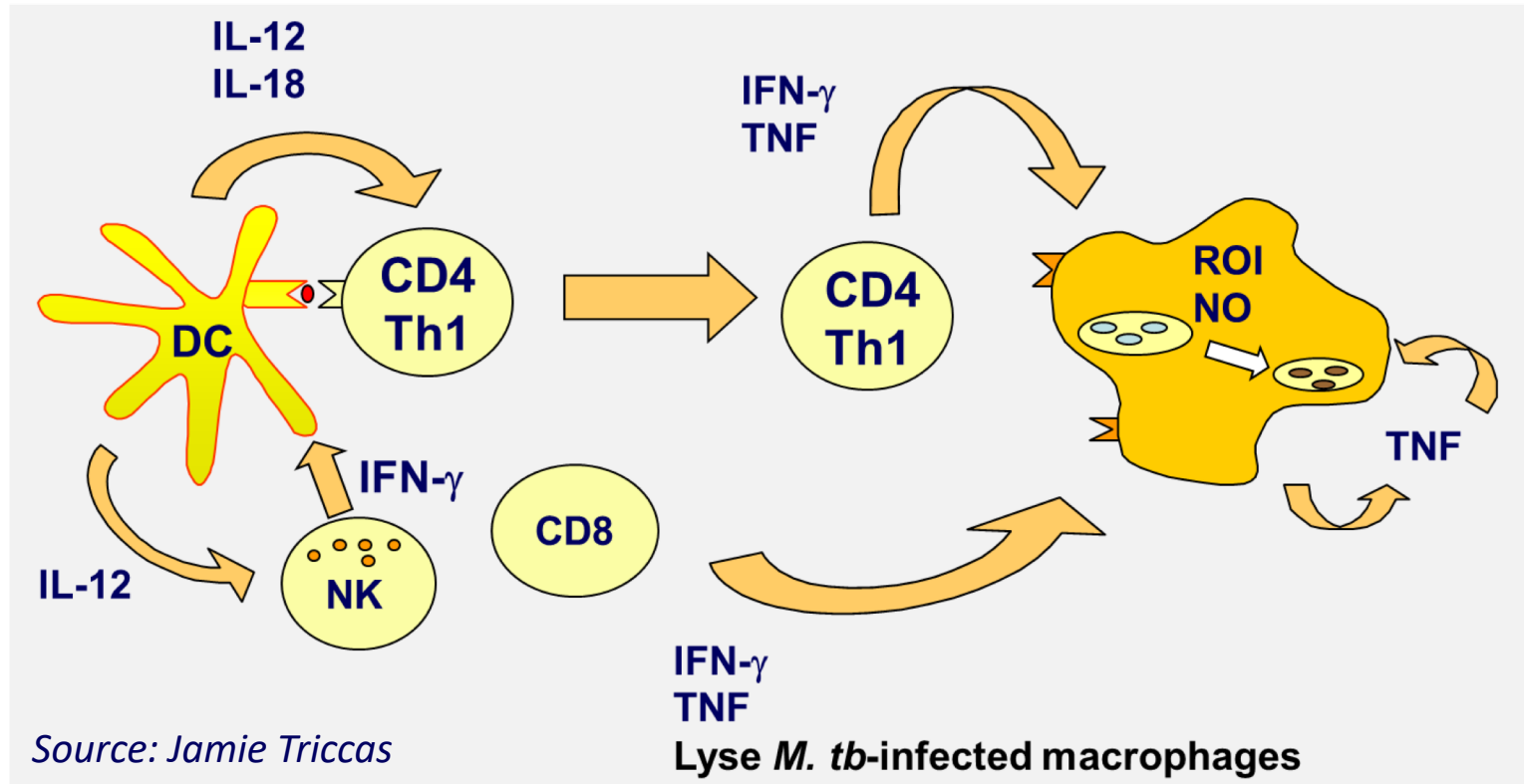
## Maladie active:

- Si l'élimination des bactéries échoue, de nouveaux monocytes sont recrutés et activés par l'IFN- $\gamma$ : formation de granulomes
- Rôle important du TNF $\alpha$  (synergie avec l'IFN- $\gamma$  dans l'activation des macrophages)



Nature Reviews | Disease Primers

# Aperçu de la réponse immunitaire contre *M. tuberculosis*



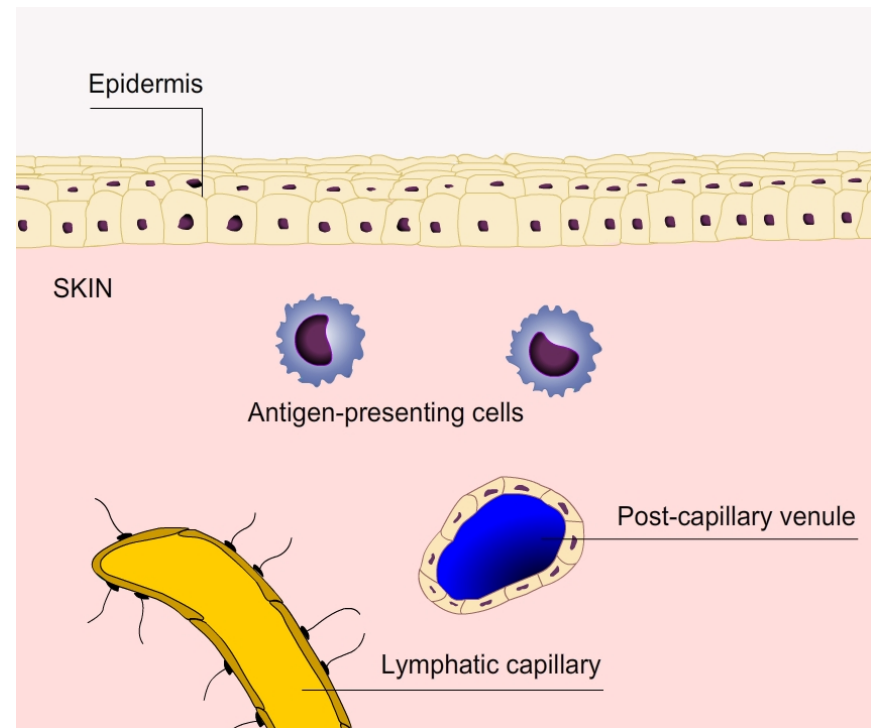
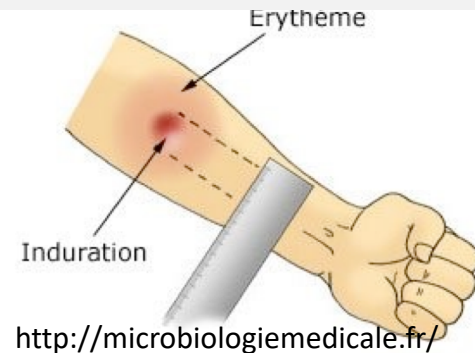
- Reconnaissance par l'immunité innée de Mtb par des récepteurs de pattern (TLR6/2)
- Les souris déficientes en IL-12, CD4, CD8, IFN- $\gamma$ , ou TNF sont davantage susceptibles à l'infection par Mtb



# Exemple d'une réponse Th1: la réaction d'hypersensibilité retardée (DTH)

- L'activation des macrophages par les cellules T CD4+ peut être stimulée par injection d'une protéine dans la peau d'un individu immunisé ou vacciné au préalable contre le microbe.
- Cette réaction s'appelle la réaction d'hypersensibilité retardée (Delayed-type hypersensitivity, DTH) parce qu'elle a lieu 24 à 48 h après qu'un individu immunisé soit stimulé par une protéine microbienne (c.-à-d. la réaction est retardée). Le retard résulte du fait qu'il faut 24 à 48h pour les lymphocytes T effecteurs en circulation pour arriver au site d'entrée de l'antigène, répondre à l'antigène localement, et induire une réaction détectable.
- Les réactions DTH se caractérisent par des infiltrations de cellules T et de monocytes dans les tissus, un œdème et une déposition de fibrine causés par une perméabilité vasculaire accrue en réponse aux cytokines produites par les cellules T CD4+, et des dégâts tissulaires causés par les molécules relarguées par les macrophages activés par les cellules T.
- Les réactions DTH sont souvent utilisées pour déterminer si un individu a déjà été en contact avec et a répondu à un antigène (p.ex. la réponse à un antigène mycobactérien, la tuberculine PPD, est un indicateur d'une réponse des cellules T aux mycobactéries).

## Tuberculin skin test



# Fonctions effectrices Th2

La fonction Th2 effectrice est médiée par les cytokines (IL-4, IL-5) sécrétées par les cellules T

## Modulation des cellules B

- Les cytokines Th2 (IL4, IL5) sont impliqués dans:
  - la prolifération des cellules B
  - la commutation d'isotype
  - l'hématopoïèse
  - le recrutement d'éosinophiles & mastocytes
  - la production de mucus

## Défense antiparasitaire

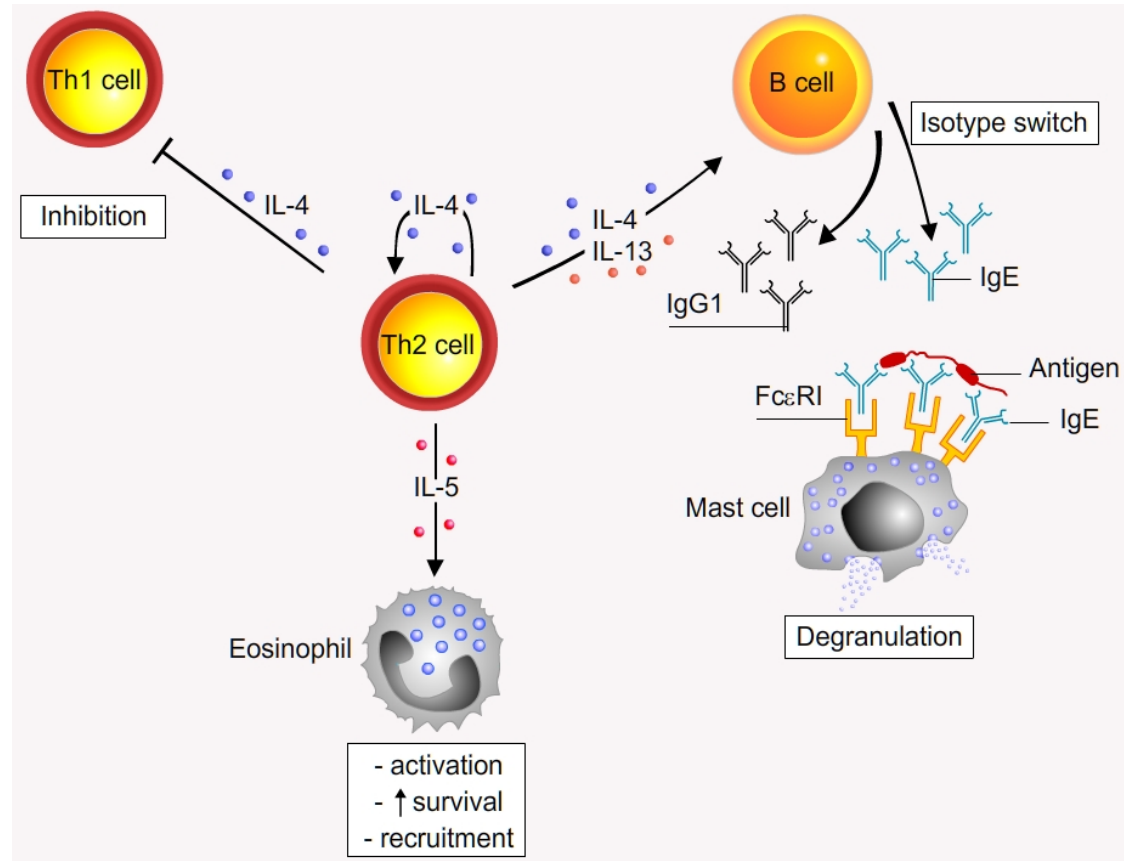
- Défense contre des parasites extracellulaires
  - helminthes gastrointestinaux
  - amibes

## Réparation

- Les Th2 favorisent la polarisation des macrophages vers le phénotype M2 impliqué dans la réparation des tissus

## Antagonisme Th1

- La réponse Th2 inhibe la réponse Th1



# Exemple d'une maladie de type Th2: infection par helminthes

- Les helminthes (nématodes ou plathelminthes) sont des organismes larges et multicellulaires
- Ubiquitaires, ils ont un impact important sur la santé dans les pays en voie de développement
- L'homme a co-évolué avec les vers
- Différentes routes de transmission (moustiques, escargots, sol...)
- La réponse Th2 organise la réponse immunitaire contre les vers

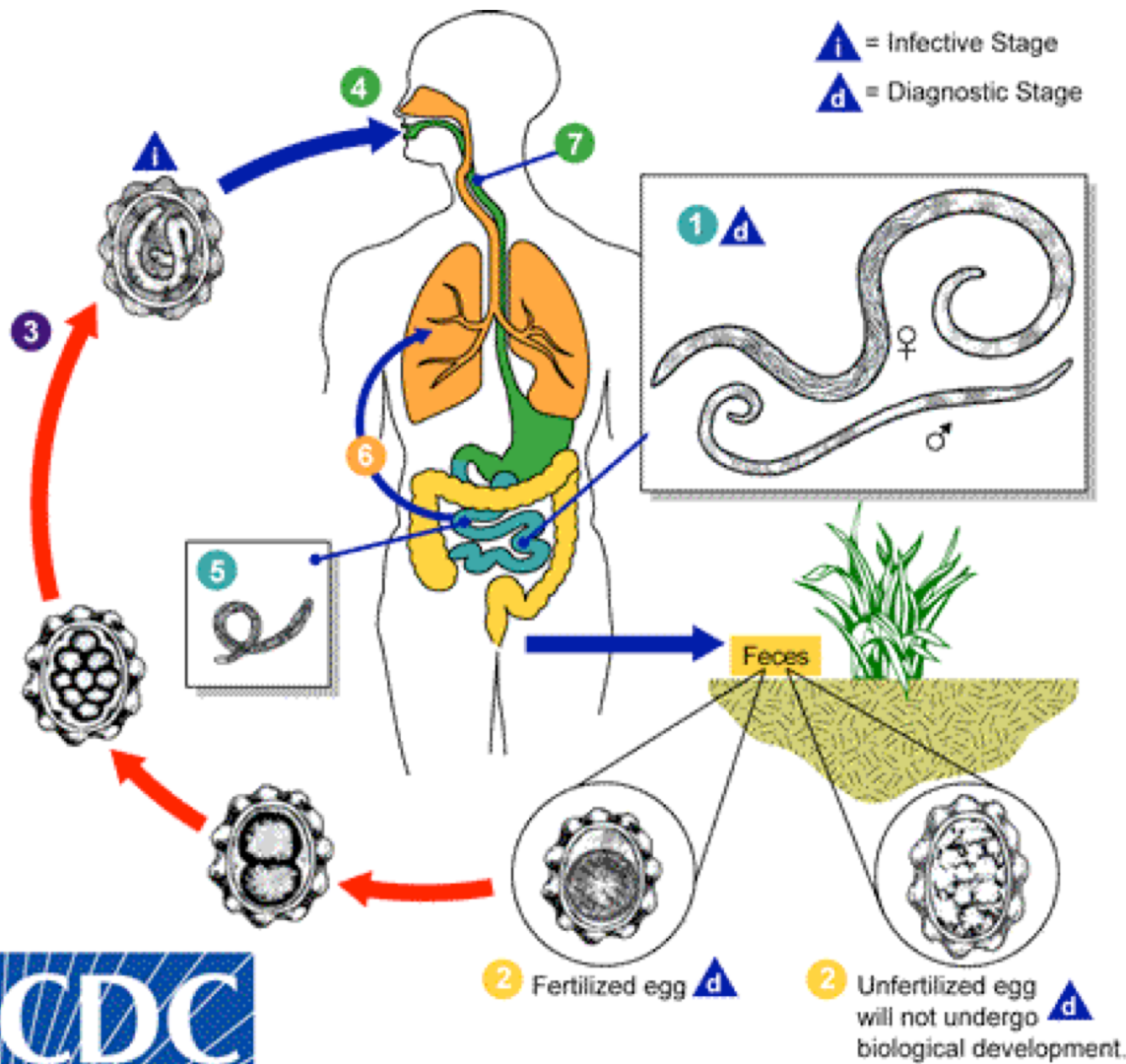


**Figure 3: Girl from Paraguay with heavy ascariis infection before deworming and worms extracted**

Despommier D et al. Parasitic disease, 5<sup>th</sup> edn, NY, Apple tree Production 2005

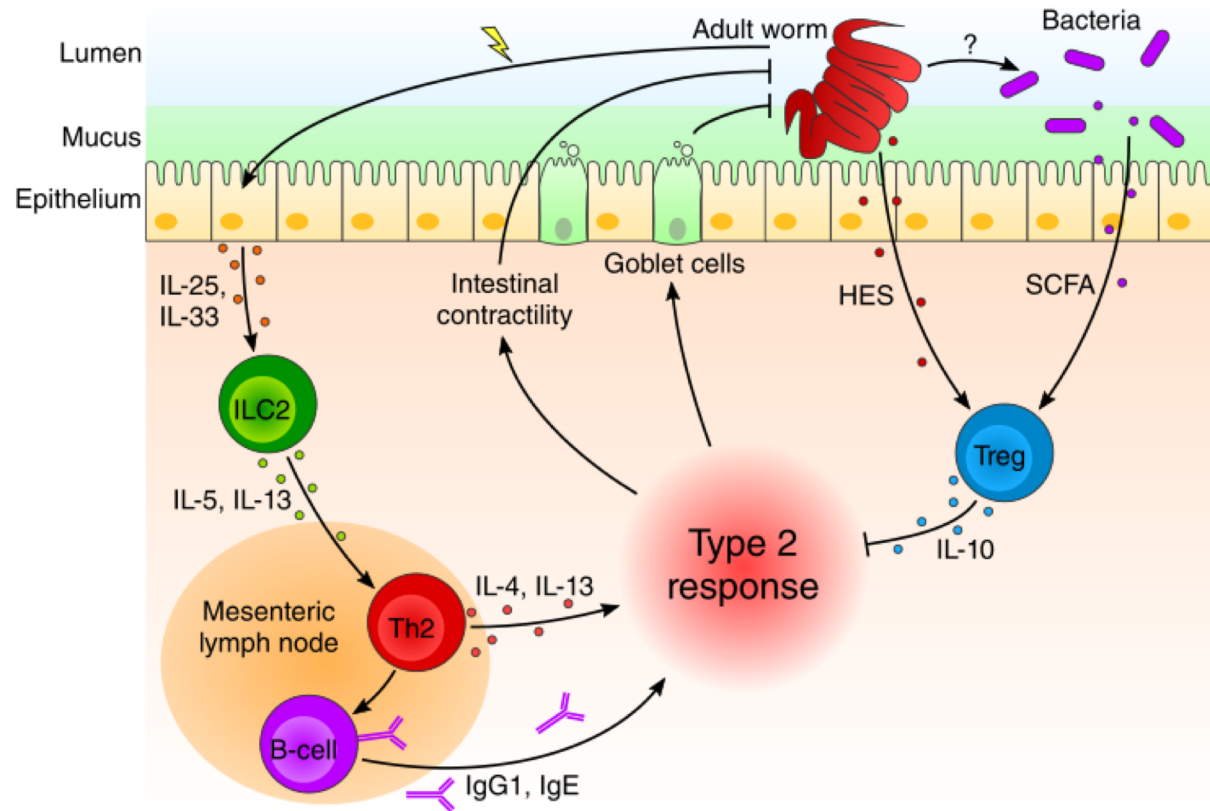


# Exemple d'une maladie de type Th2: infection par helminthes



Cycle de vie du nématode  
(vers rond) *Ascaris  
lumbricoides*.

# Exemple d'une maladie Th2-centrique: infection par helminthes



Les réponses Th2 comprennent également:

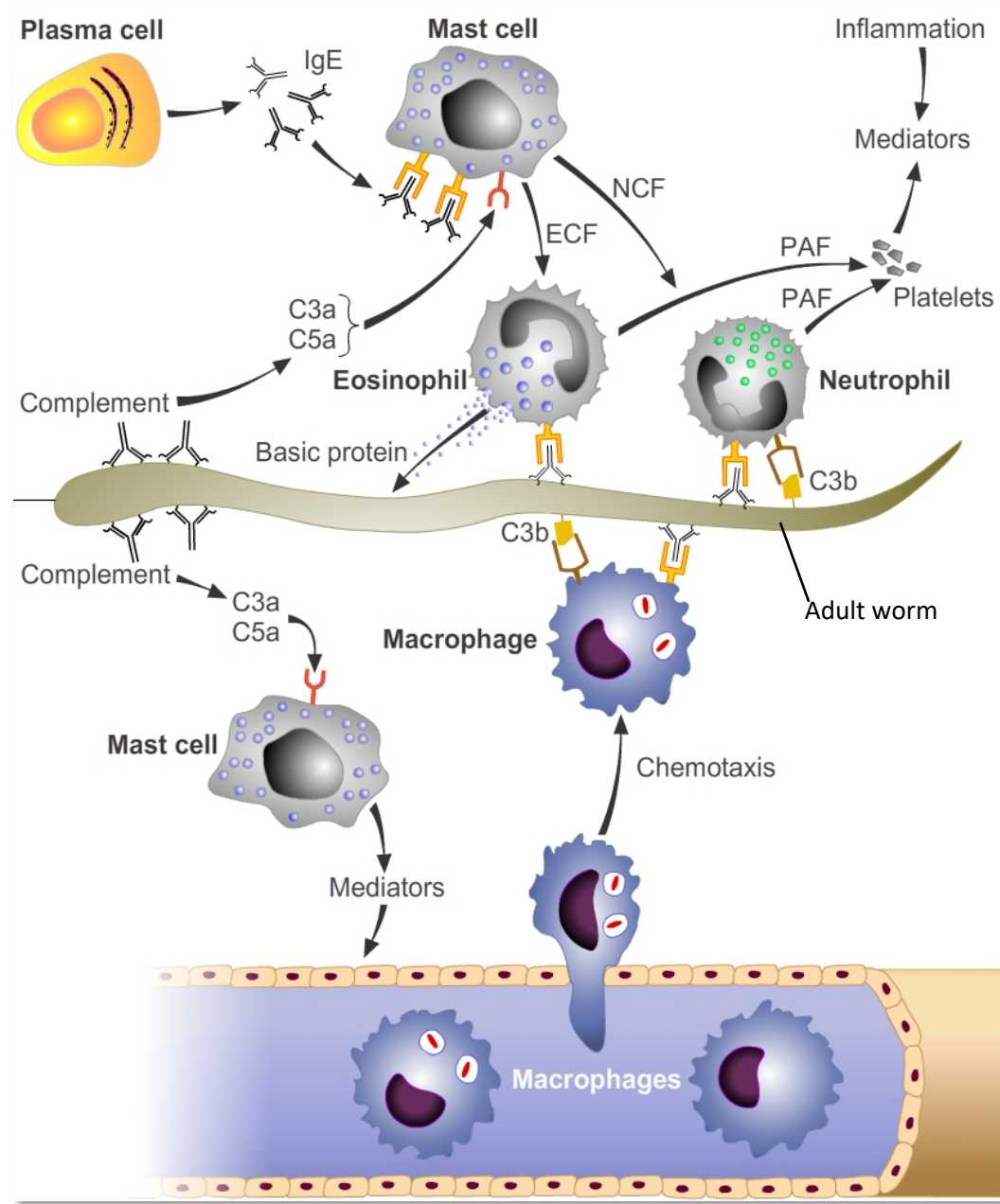
- L'activation de macrophages M2 impliqués dans la réparation des tissus
- La production de mucus et la contraction des muscles lisses afin d'induire l'éjection du ver

ILC2: innate lymphoid cells 2

HES: secreted factors [HES] which induces Treg

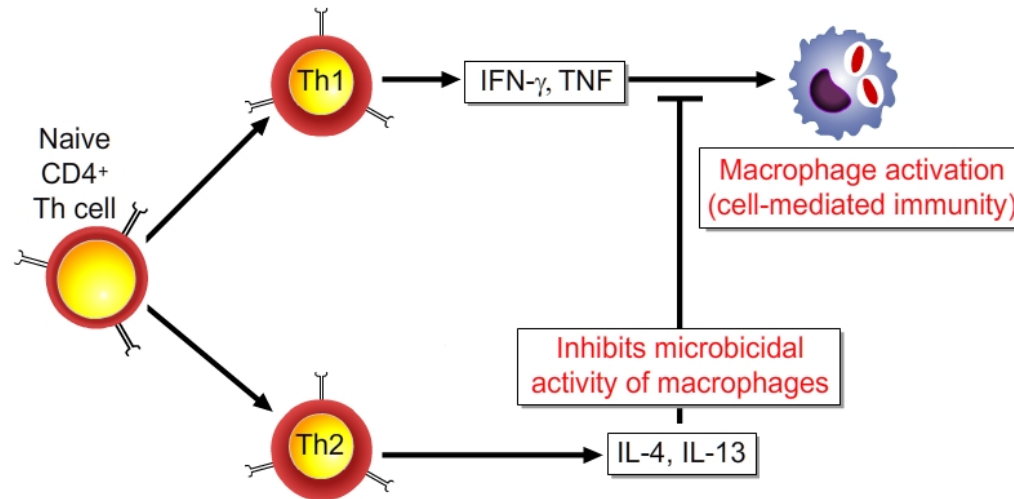
SCFA: Short chain fatty acid

# Exemple d'une maladie de type Th2: infection par helminthes



Les réponses allergiques sont apparentées aux réponses Th2 (IgE, mastocytes)

# Antagonisme Th1 / Th2



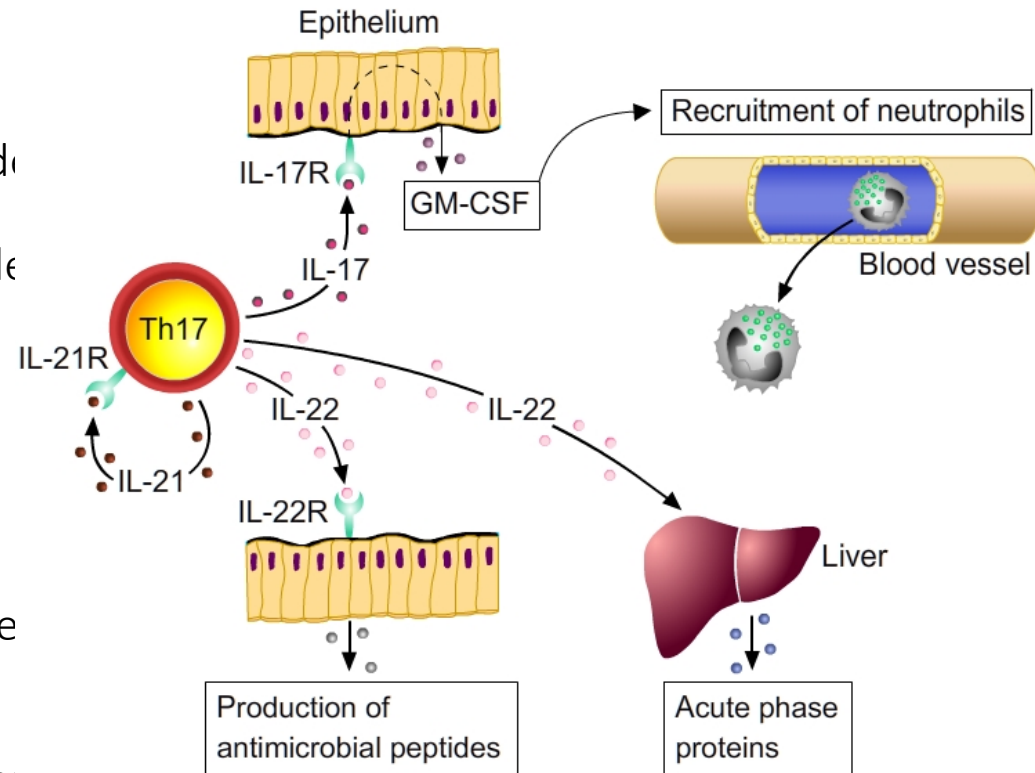
| Agent infectieux            | Type de réponse des cellules T                                                                                                        | Effet                                                                                                                        |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Leishmania major</i>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th1 (la plupart des souches de souris)</li> <li>Th2 (souris BALB/c)</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Guérison de l'hôte</li> <li>Infection disséminée</li> </ul>                           |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Th1 (certains patients)</li> <li>Th2 dominante ou Th1 défective (certains patients)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lèpre tuberculoïde</li> <li>Lèpre lépromateuse (nombre de bactéries élevé)</li> </ul> |

L'équilibre entre réponses Th1 et Th2 influence l'issue d'une infection, illustré par l'infection par *Leishmania* chez la souris ou la lèpre chez l'homme.

IFN, interferon; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

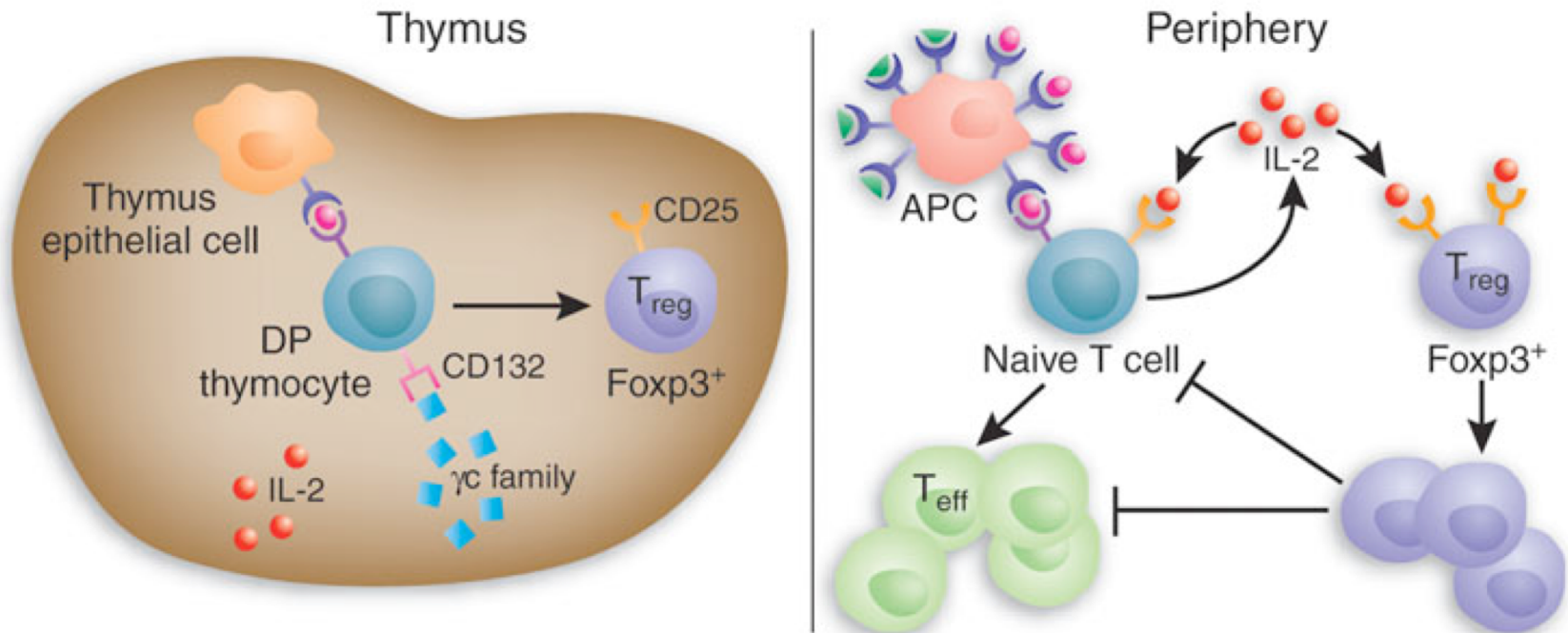
# Réponse des cellules Th17

- Les cellules Th17 jouent un rôle important dans la protection de l'hôte aux muqueuses
- La réponse Th17 est associée avec la production de:
  - IL-17, qui augmente la production de GM-CSF afin de stimuler l'hématopoïèse et le recrutement de neutrophiles
  - IL-22, qui stimule le relargage de peptides antimicrobiens par les épithéliums
  - IL-21
- Les cellules Th17 coordonnent la défense contre les pathogènes en augmentant le recrutement de neutrophiles, et en stimulant la production de défensines par les cellules épithéliales.



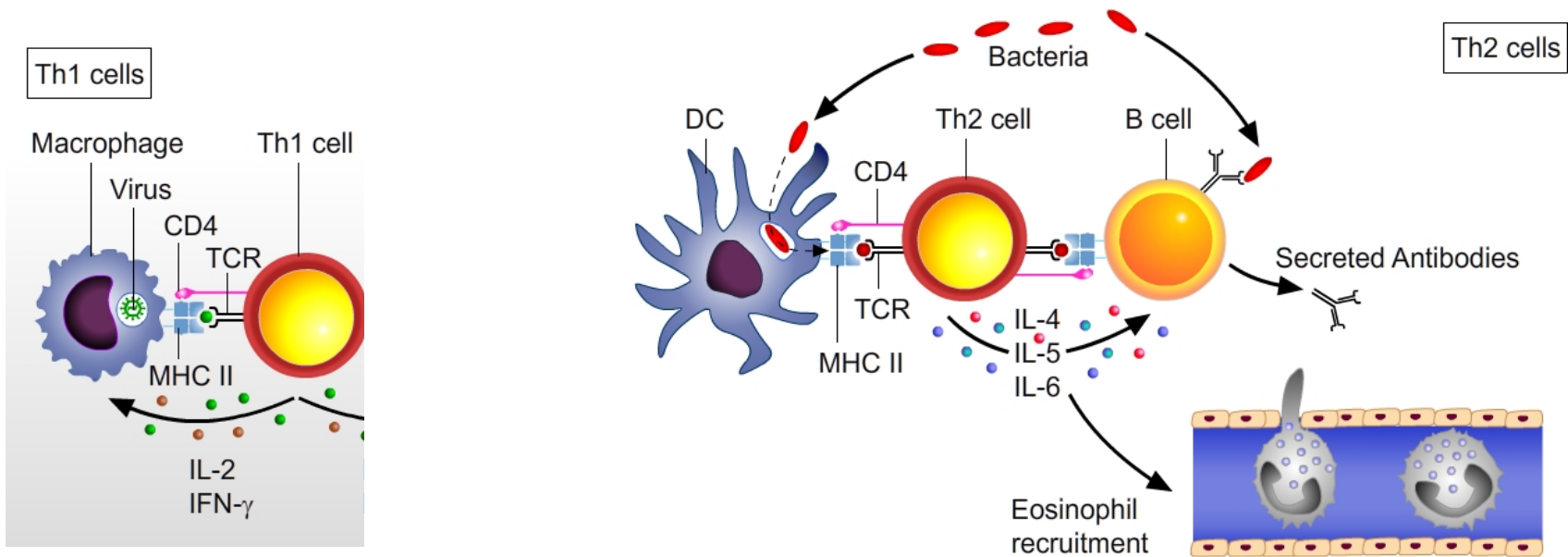
# Les cellules T régulatrices (Treg)

- Foxp3 positives
- Générées dans le thymus ou dans les organes lymphoïdes secondaires
- Participent à la tolérance périphérique en inhibant les réponses des cellules T
  - Sont en compétition pour IL-2
  - Produisent les cytokines inhibitrices IL-10 et TGF $\beta$



# Conclusions 6.2 | Cellules Th effectrices

- Les cellules Th1 jouent un rôle majeur contre les pathogènes intracellulaires (bactéries intracellulaires, virus).
- Les cellules Th2 jouent un rôle majeur contre les pathogènes extracellulaires (vers, amibes).
- Les cellules Th17 jouent un rôle majeur contre les infections des muqueuses.
- Les cellules Treg contribuent à la tolérance périphérique.





## 6.3. Cellules T CD8+ effectrices (CTLs)

- Fonctions effectrices
- Mécanismes d'élimination



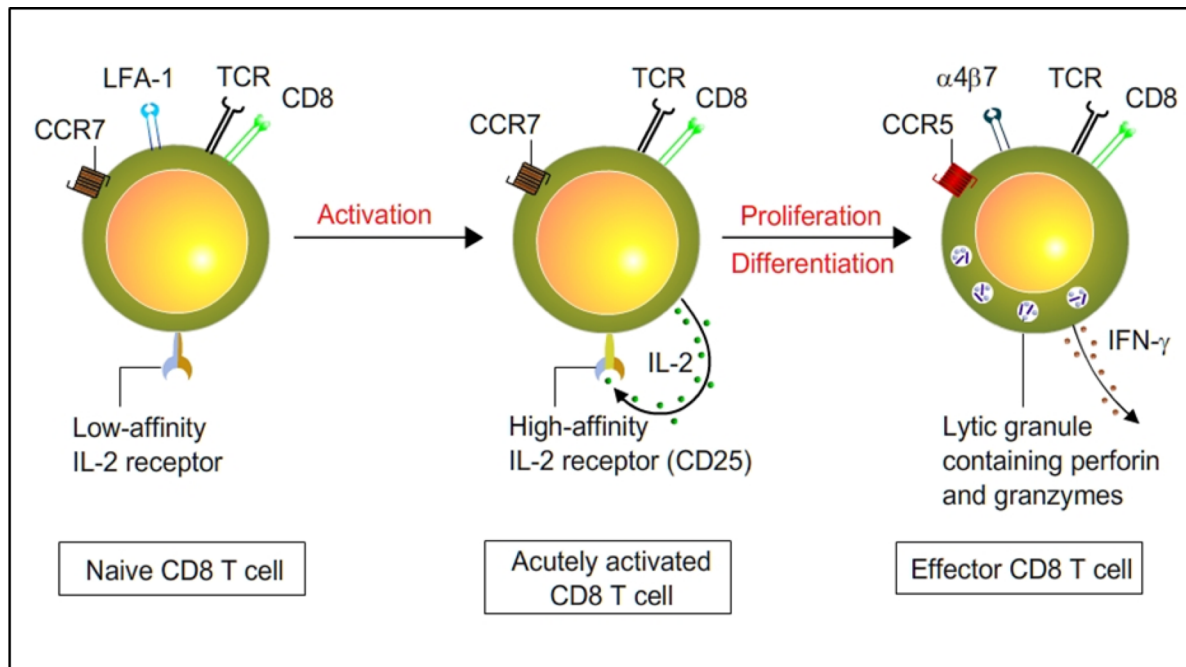
# Fonctions effectrices des cellules T CD8

**Les cellules T CD8+ naïves** expriment des récepteurs requis pour la migration à travers les HEV

**Les cellules T CD8+ activées** produisent IL-2 et expriment le récepteur de l'IL-2

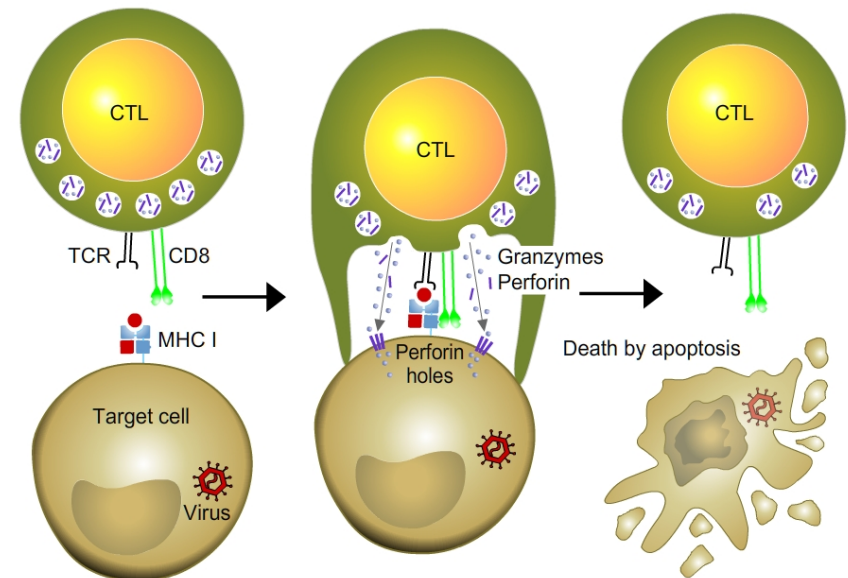
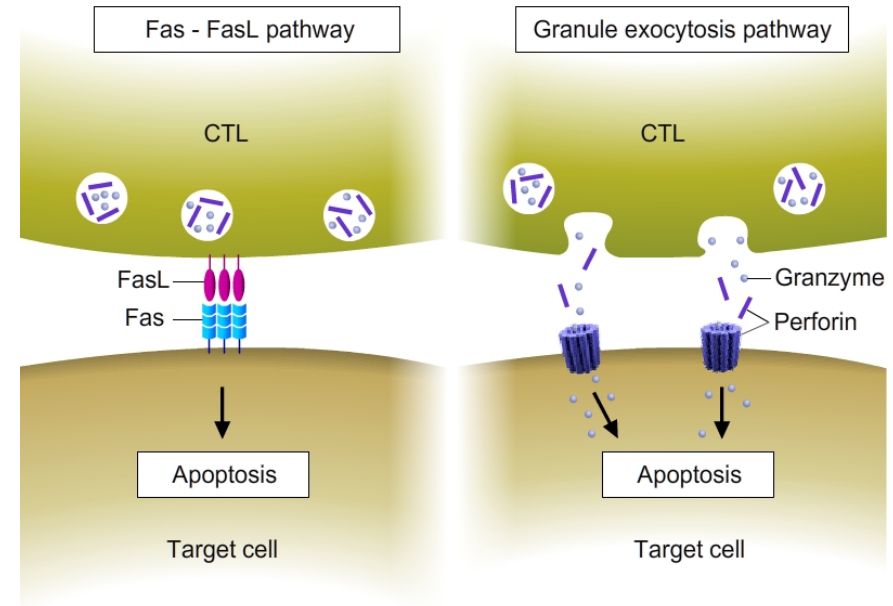
Après plusieurs cycles de prolifération, les **cellules T CD8+ effectrices**

- Perdent la production d'IL-2
- Produisent de l'IFN- $\gamma$
- Contiennent des granules lytiques (perforine & granzymes)
- Expriment le récepteur d'adressage CCR5 pour migrer vers les tissus non-lymphoïdes
- Expriment des intégrines pour interagir avec les cellules cibles

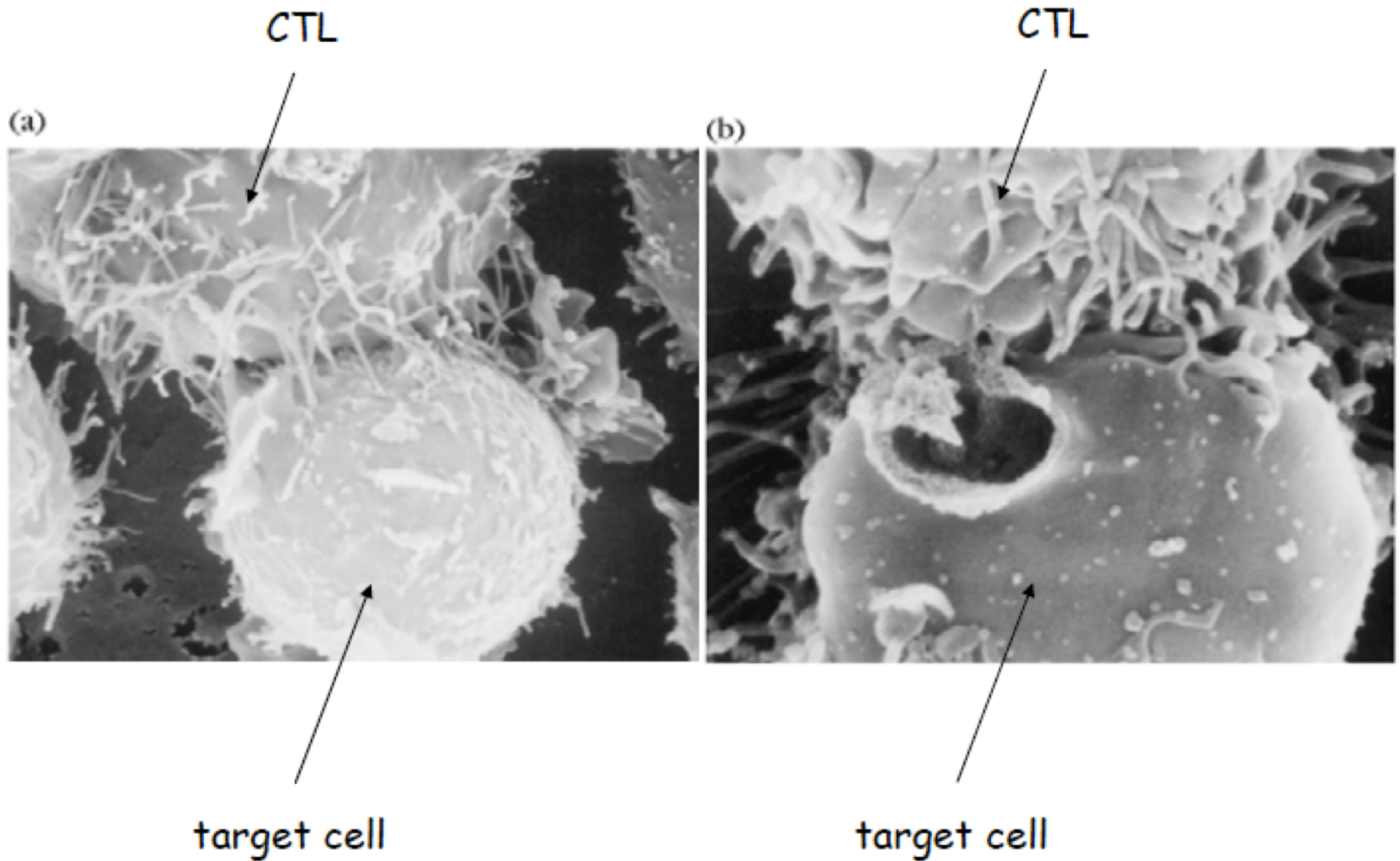


# Mécanismes d'élimination de cellules infectées par les T CD8

- Les CTLs effectrices induisent l'apoptose des cellules infectées par:
  - La voie de l'exocytose des granules: relargage calcium-dépendant de granules lytiques spécialisés
  - La voie Fas-FasL (voie mineure)
- Une CTL est capable de tuer en série plusieurs cellules cibles infectées
- Les CTLs produisent l'IFN $\gamma$  pour activer les macrophages.
- A noter: les cellules T CD4<sup>+</sup> Th1 et CD8<sup>+</sup> CTLs synergisent dans l'élimination des pathogènes intracellulaires.

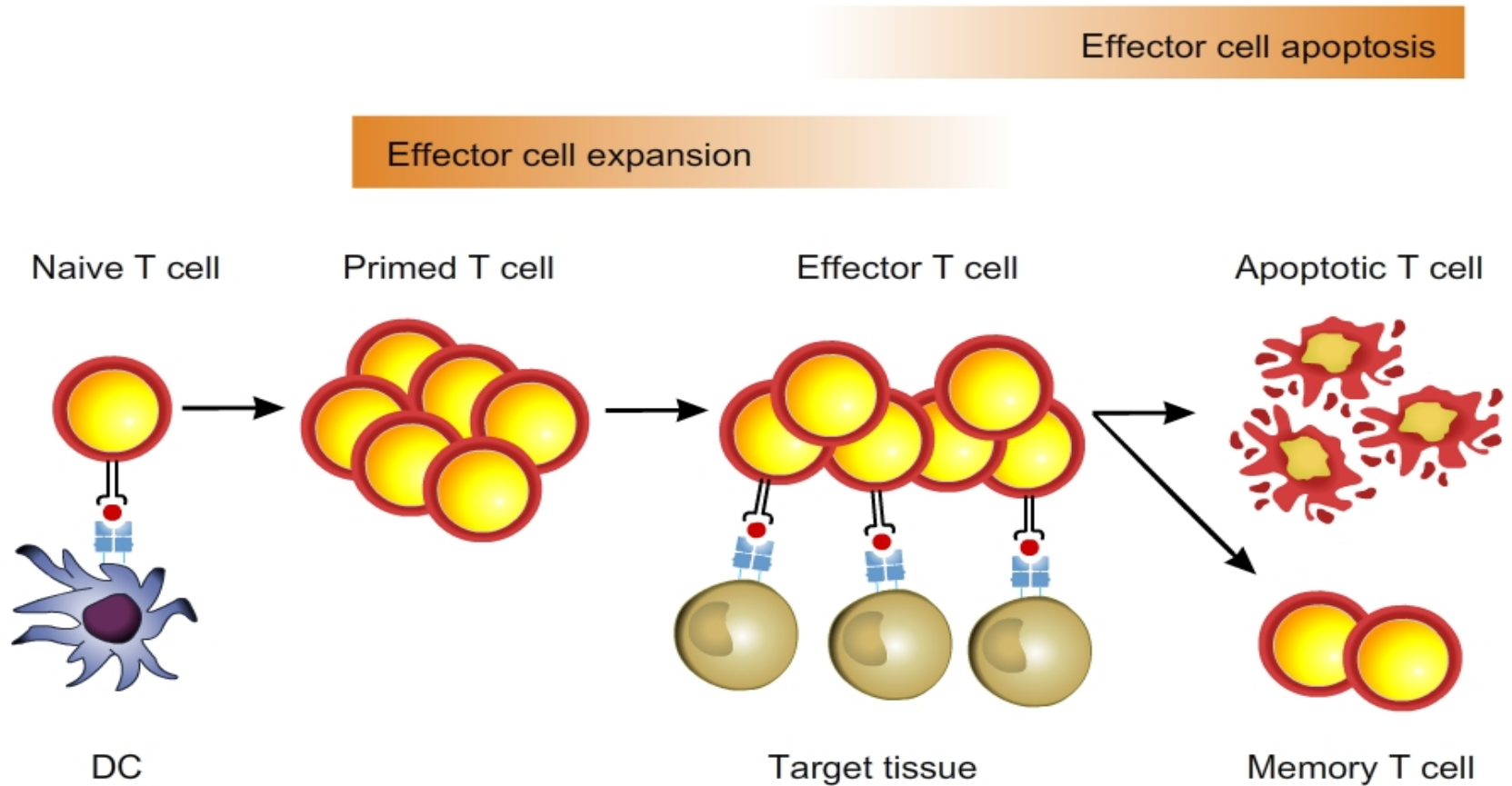


# Mécanismes d'élimination de cellules infectées par les T CD8



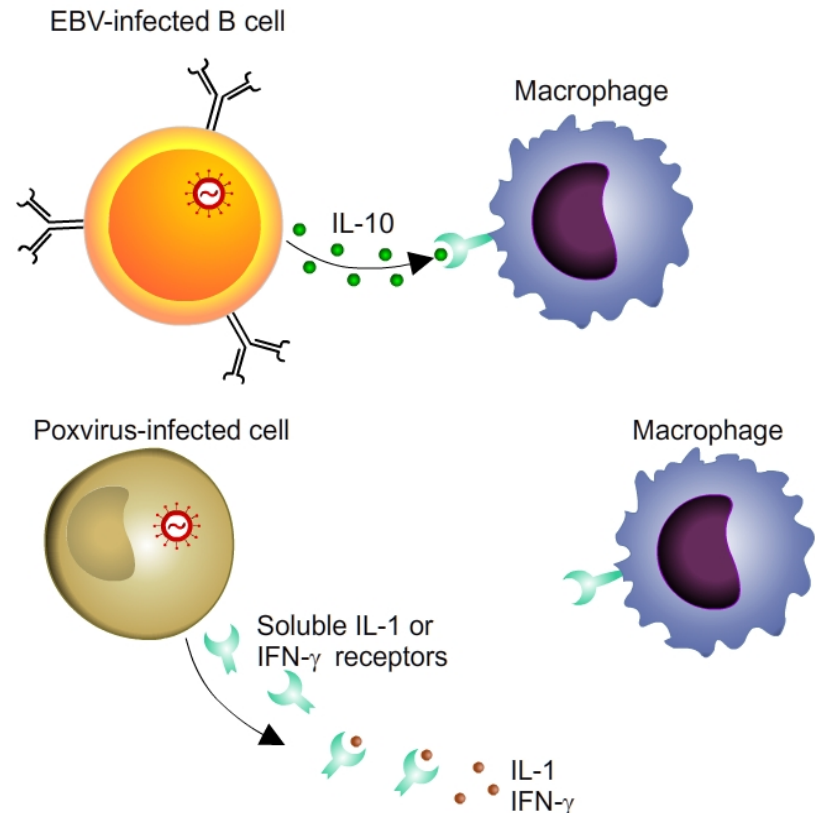
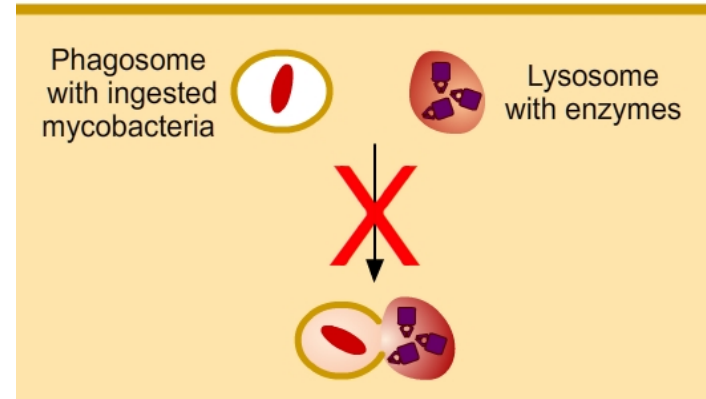
Source: How killer cells kill. *Young JD, Cohn ZA. Sci Am. 1988 Jan*

## 6.C2. Résolution de la réponse effectrice des cellules T



## 6.C3. Évasion de l'immunité cellulaire T (1)

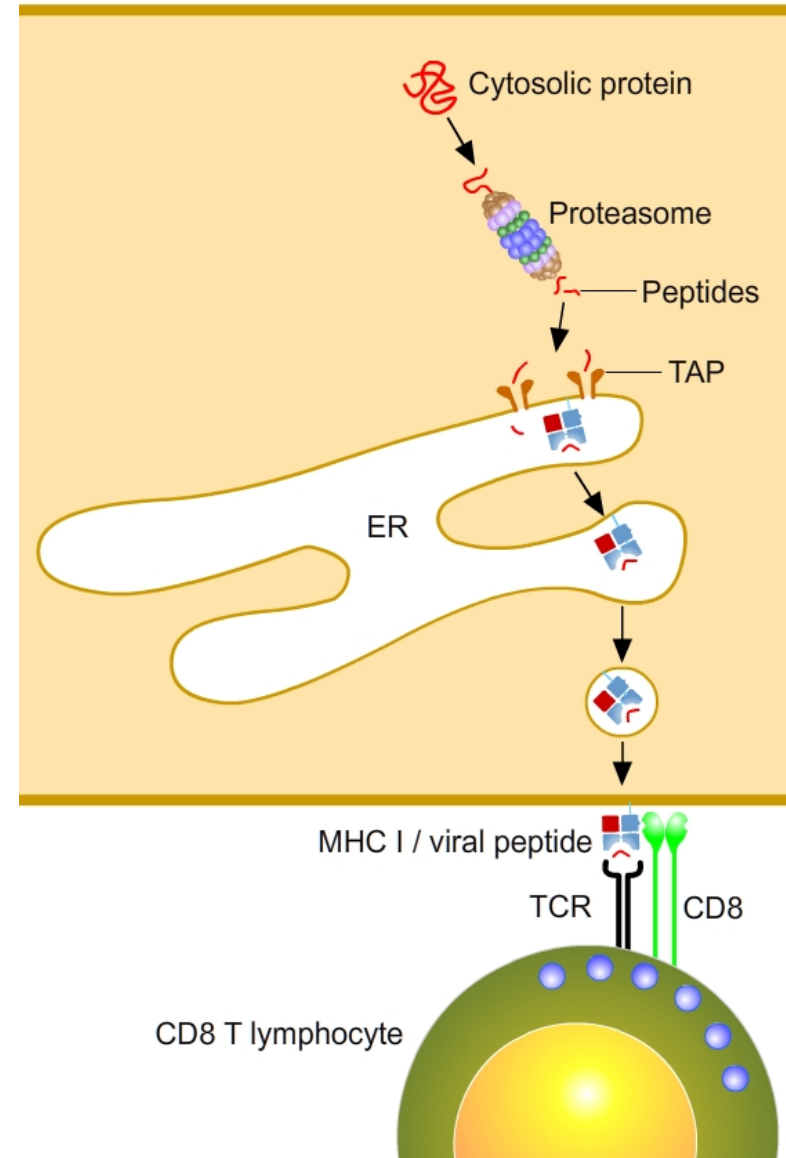
- Les **mycobactéries** inhibent la fusion des phagosomes avec les lysosomes et survivent à l'intérieur des phagosomes
- Le **virus d'Epstein-Barr (EBV)**: les cellules infectées produisent de l'IL-10 afin d'inhiber l'activation des macrophages et DCs
- **Pox Virus**: les cellules infectées inhibent l'activation des cellules effectrices en produisant des récepteurs de cytokine solubles



## 6.C3. Évasion de l'immunité cellulaire T (2)

Inhibition de la présentation d'antigène :

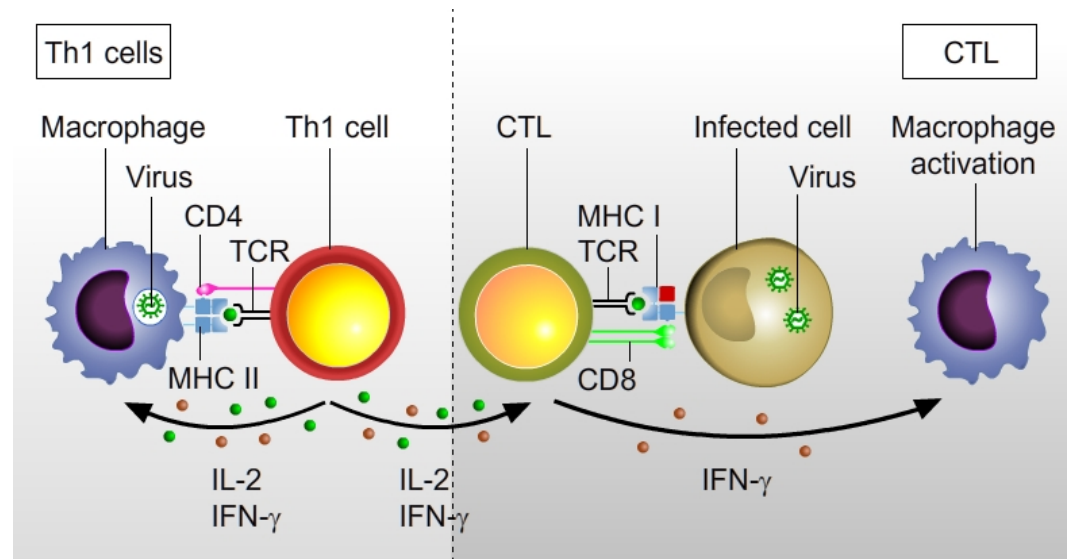
- **Virus de l'Herpes simplex (HSV)**: un peptide viral bloque le transporteur TAP
- **Cytomegalovirus (CMV)**: inhibe l'activité du protéasome et élimine les molécules MHC de classe I du RE
- **Virus d'Epstein-Barr (EBV)**: inhibe l'activité du protéasome





# Conclusions 6.3 | Cellules CTL

- Les CTLs éliminent les cellules infectées par un virus et les cellules tumorales.
- Les CTLs éliminent les cellules infectées en relarguant granzyme et perforine.
- Les cellules Th1 et les CTLs coopèrent dans l'élimination des pathogènes intracellulaires.
- De nombreux pathogènes ont développé des mécanismes d'évasion.



# Résumé | Cellules T effectrices

- L'immunité cellulaire est le bras de l'immunité adaptative qui élimine les infections causées par des microbes intracellulaires. Les réactions immunitaires cellulaires sont de deux types : les cellules T CD4<sup>+</sup> stimulent les macrophages à tuer les microbes ingérés capables de survivre à l'intérieur des phagosomes, et les CTLs CD8<sup>+</sup> tuent les cellules contenant des microbes dans leur cytoplasme, afin d'éliminer les réservoirs d'infection.
- Les cellules T effectrices sont générées dans les organes lymphoïdes périphériques, en particulier dans les ganglions lymphatiques drainant le site d'entrée des microbes, par l'activation de lymphocytes T naïfs. Les cellules T effectrices sont capables de migrer vers n'importe quel site d'infection.
- La migration des cellules T effectrices est contrôlée par des molécules d'adhésion et des chimiokines. Les différentes molécules d'adhésion sont induites à la surface des cellules T après l'activation de celles-ci et fixent leurs ligands, qui eux sont induits sur les cellules endothéliales par les microbes et les cytokines accompagnant la réponse immunitaire innée aux microbes. La migration des cellules T est indépendante de l'antigène, mais seules les cellules qui reconnaissent les antigènes microbiens dans les tissus sont retenues sur place.
- Les cellules T CD4<sup>+</sup> effectrices du sous-groupe Th1 reconnaissent des antigènes de microbes qui ont été ingérés par les macrophages. Ces cellules T expriment le ligand de CD40 et sécrètent l'IFN- $\gamma$ , qui coopèrent pour activer les macrophages. Les cellules Th17 peuvent augmenter le recrutement de leucocytes et l'inflammation.
- Les macrophages activés produisent des molécules, y compris ROS, NO et des enzymes lysosomales, capables de tuer les microbes ingérés. Les macrophages produisent également des cytokines qui induisent l'inflammation et d'autres cytokines qui favorisent la fibrose et la réparation des tissus.
- Les cellules T CD4<sup>+</sup> effectrices du sous-groupe Th2 stimulent l'inflammation éosinophile et inhibent les fonctions microbicides des macrophages activés. Les éosinophiles sont importants dans la défense de l'hôte contre les helminthes parasitiques. L'équilibre entre l'activation des cellules Th1 et Th2 détermine l'issue de nombreuses infections, avec les cellules Th1 favorisant et les cellules Th2 supprimant la défense contre les microbes intracellulaires.
- Les cellules T CD8<sup>+</sup> se différencient en CTLs qui tuent les cellules infectées, généralement en induisant la fragmentation de l'ADN et l'apoptose. Les cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> coopèrent souvent afin d'éradiquer les infections intracellulaires.
- De nombreux microbes pathogènes ont évolué des mécanismes de résistance contre l'immunité cellulaire. Ces mécanismes comprennent l'inhibition de la fusion entre phagosomes et lysosomes, l'évasion des phagosomes, l'inhibition de l'assemblage des complexes MHC classe I – peptide, et la production de cytokines inhibitrices ou de récepteurs de cytokines leurres.



# Objectifs d'apprentissage

1. Décrire les différentes catégories de cellules T et leurs sous-groupes
  - Décrire la migration des cellules T en conditions d'homéostasie et après reconnaissance de l'antigène
2. Décrire comment les cellules T sont activées par les DCs
  - Quelles sont les étapes impliquées dans l'activation des cellules T?
  - Qu'est-ce qui médie l'interaction entre une APC et une cellule T?
  - Qu'est-ce qu'une synapse immunologique?
  - Comment les super-antigènes activent-ils une réponse immunitaire? Pourquoi sont-ils dangereux?
  - Quelles sont les conséquences de l'activation des cellules T?
  - Comment les cellules T se différencient-elles en sous-groupes Th1 et Th2?
  - Comment les cellules T CD8 sont-elles activées?
3. Décrire les fonctions des cellules T helper et des CTLs
  - Quelle est la fonction respective des cellules Th1 et Th2?
  - Comment les CTLs reconnaissent et tuent-elles les cellules cibles?
  - Pourquoi les cellules T CD4+ sont-elles appelées cellules T helper?