

Adhérence et circulation des lymphocytes

I Introduction :

A Historique

La circulation des lymphocytes est *indispensable à l'existence d'un système immunitaire*. En effet, elle permet:

- la **mise en place** des lymphocytes
- le **développement** des lymphocytes
- le **maintient** des lymphocytes

La circulation des lymphocytes est connue depuis longtemps

- Il y a 300 ans déjà, Laennec, en travaillant sur des microscopes avait décrit, entre autres, des «**globules sanguins**» .
- Dans les années 40, on a montré que **les lymphocytes pouvaient circuler**.
- Jusque dans les années 60, on pensait que ces lymphocytes circulants étaient des *cellules en voie d'apoptose* se dirigeant vers des organes cimetières.
- En 1964, Gowans a montré que le lymphocyte était capable de quitter la **circulation sanguine**, de **rejoindre les ganglions** puis de les quitter, d'emprunter le **canal thoracique** pour rejoindre à nouveau la **circulation**. Ainsi, les lymphocytes réalisent des **cycles** très précis.
- Enfin, il y a 3 ans, on a montré les **vases moléculaires de la circulation**. Puis, on a utilisé un Ac capable de reconnaître une molécule d'adhérence.

B Généralités :

On rappelle que les cellules du SI ne fonctionnent pas de façon isolée. Leur **maturation** ou leur **activation** nécessitent des **interactions** avec de nombreux types cellulaires, soit directement, soit par le biais de **molécules sécrétées** : on parle de **micro environnement**

Les lymphocytes, en particulier, naissent, mûrissent et sont activés dans des lieux bien précis de l'organisme: les **organes lymphoïdes primaires** et **secondaires**. Ces sites seront **différents** selon que l'on aura affaire à des cellules **naïves** ou à de cellules **effectrices mémoires**.

Ils doivent ensuite aller à la **rencontre de l'Ag** qui peut être situé n'importe où dans l'organisme (par exemple un hépatocyte infecté par un virus) pour l'éliminer. Les lymphocytes doivent donc être capable de *circuler entre ces différentes zones*, le sang et la lymphe servant de "**moyen de transport**".

Les molécules et les mécanismes impliqués dans toutes ces situations sont sensiblement les mêmes : on prendra pour exemple l'interaction des lymphocytes avec les cellules endothéliales et la façon dont ils quittent le lit vasculaire.

C Les organes lymphoïdes secondaires : lieu de rencontre avec l'Ag

Prenons pour exemple le ganglion :

Les lymphocytes sanguins quittent le sang au niveau de veinules post capillaires où se trouvent des **cellules endothéliales particulières**, très **hautes**, munies de **molécules spécifiques**. Les lymphocytes pénètrent alors dans le ganglion et se dirigent vers les zones T ou B dépendantes.

Dans le même temps, des **cellules dendritiques périphériques**, ayant un rôle de **CPAg**, pénètrent aussi dans le ganglion et permettent, si elles sont chargées de l'Ag, **l'activation** des cellules T spécifiques. On rappelle que cette activation se fait en **plusieurs temps** :

- Les cellules T **tâtent** la cellule dendritique
- Une **phase d'interaction faible** entre la cellule dendritique et la cellule T possédant le TCR spécifique à l'Ag.
- Une **phase d'interaction forte** conduisant à **l'activation** de la cellule T spécifique.
- S'en suivent la **prolifération**, la **migration** des clones T en périphérie des zones B et la **différenciation** en cellules effectrices et mémoires.

NB : On estime que l'ensemble des vaisseaux mis bout à bout ont une longueur de 200 000 km.

II La circulation lymphocytaire

A Les mécanismes de la circulation lymphocytaire :

1) Adhérence et transmigration :

Les **lymphocytes circulants naïfs** se trouvent dans le lit circulatoire : *sang* et *lymphe*, où il ne se passe rien. Ils doivent donc quitter ce compartiment vasculaire pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires, lieu de **rencontre avec l'Ag**, ce, grâce à 2 types de **molécules** interagissant avec des **Rc** situés sur les cellules endothéliales :

- Les **sélectines**
- Les **intégrines**

Ces molécules permettent **l'adhérence** des lymphocytes à la paroi endothéliale ainsi que leur **migration transendothéliale**.

2) Une migration dirigée :

Cette **transmigration** ne se fait pas au hasard, mais est **dirigée** et **spécifique**. En effet, il existe toute une série de molécules appelées **chimiokines** permettant de *diriger les lymphocytes vers des endroits précis de l'organisme*.

De plus, une infection s'accompagne d'une **réaction inflammatoire** libérant des *molécules chimiotactiques* attirant les lymphocytes. C'est pour cela que la réponse immunitaire sera parfaitement réussie.

NB : Tout ce que nous racontons sur les lymphocytes s'applique également aux **macrophages** et aux **PN**.

B La cascade d'adhérence :

Les cellules SI quittent le sang pour entrer dans les organes lymphoïdes secondaires ou les tissus par un mécanisme à **plusieurs étapes** :

- **interaction faible**
- **capture / roulement**
- activation de **l'adhérence forte**
- **arrêt brutal** du lymphocyte au contact de l'endothélium
- **migration transendothéliale**

Cette cascade d'adhérence implique **plusieurs classes** molécules constituant un véritable **arsenal thérapeutique efficace** de plus en plus utilisé aujourd'hui :

- **molécules d'adhérence**
- molécules solubles comme les **chimiokines**
- **Rc des chimiokines**

Le type de molécules et leur niveau d'expression dépendent :

- du **type cellulaire**
- de **l'état de différenciation** du lymphocytes : naïf / mémoire
- des **conditions physiologiques** : état basal ou réaction inflammatoire

Lorsque les lymphocytes interagissent avec l'endothélium, ils rencontrent de très importantes **forces de cisaillement**. La **réaction inflammatoire** est donc très importante car elle induit une vasodilatation des capillaires, d'où une chute des forces de cisaillement et un *passage facilité des lymphocytes* du compartiment vasculaire vers le compartiment tissulaire.

C Problèmes soulevés par la RI :

Le problème est que l'organisme est un système vaste pour les lymphocytes. Or :

- des infections peuvent survenir **n'importe où**

- les LT ne reconnaissent pas un Ag entier mais des **peptides antigéniques présentés par des CPAg** via des molécules du **CMH**
- Seul certains lymphocytes possèdent le **TCR spécifique** de l'Ag

Ainsi, les lymphocytes spécifiques doivent très rapidement, *trouver l'infection, être activés, proliférer et détruire l'agent infectieux.*

Une des manières qu'a trouvées l'organisme pour pallier ce problème est la création de **sites de présentation de l'Ag**. Il faudra alors « expliquer aux lymphocytes qu'il faut qu'ils se rendent sur le site de l'infection ». **L'inflammation** est l'un des mécanismes permettant ce retour. En effet, cette dernière attire les cellules immunitaires dans les tissus.

Un lymphocyte T naif est attiré vers le **ganglion du territoire qu'il surveille**. Dans ce même ganglion, après **activation** et **différenciation** en lymphocyte effecteur, il recevra un signal lui indiquant de **revenir au niveau du site primitif**.

En effet, les agents infectieux ne rentrent pas dans l'organisme au hasard mais via des Rc.

Exemple : Lors d'une hépatite virale, par exemple, les lymphocytes naifs circulent et surveillent. Lorsqu'ils pénètrent le ganglion du territoire, ceux présentant le TCR spécifique de l'Ag viral vont être activés et se différencier en :

- **lymphocytes T effecteurs** et **mémoires périphériques** qui devront retourner au niveau du foie.
- **Lymphocytes T mémoire centrale** qui resteront au niveau du ganglion

Si on subit la même infection ultérieurement, les ganglions du foie posséderont toujours ces **lymphocytes mémoires périphériques spécifiques** *première vague de défense* et les **lymphocytes mémoire centrale** au niveau ganglion, assurant une *réponse spécifique rapide*.

D Comment se fait cet adressage ?

L'entrée dans un tissu d'une cellule dépend de l'expression différentielle des molécules d'adhérence et des Rc de chimiokines. La cellule immunitaire ne rentre dans le tissu qui possède

- Les ligands des molécules d'adhérence du dit lymphocyte
Exemple du ganglion : Rc aux L sélectines
- Les chimiokines spécifiques des Rc de chimiokines du dit lymphocyte
Exemple du ganglion : chimiokines spécifiques

Le PN et le lymphocyte mémoire périphérique ne peuvent pas rentrer dans le ganglion :

- Le PN
 1. possède des L sélectines. Ainsi, à l'état basal, ce qui lui permet de rouler et d'interagir avec l'endothélium
 2. mais il n'a pas le bon Rc de chimiokines pour les chimiokines sécrétées par le ganglion, il ne peut donc pas pénétrer.
- Le lymphocyte mémoire périphérique, quant à lui,
 1. possède les bons Rc de chimiokines
 2. mais ne possède pas de L sélectines. Il ne peut donc pas pénétrer dans le ganglion
 3. Il se dirige en périphérie où il constitue une première vague de défense

Le lymphocyte naif et le lymphocyte mémoire central peuvent pénétrer dans le ganglion :

- Le lymphocyte naif
 1. possède la L sélectine
 2. possède les bons Rc aux chimiokines
 3. L'expression des intégrines lui permet de s'arrêter et de pénétrer le ganglion
- Le lymphocyte mémoire central a une structure très proche du lymphocyte naif. Il peut donc pénétrer le ganglion.

Infection et mise en jeu des divers types de lymphocytes :

- l'Ag pénètre l'organisme, pour la première fois, en périphérie
- les cellules dendritiques en périphérie migrent vers le ganglion et présentent l'Ag aux cellules naïves
- Il y a activation, prolifération des cellules naïves et différenciation en cellules effectrices et mémoires
- L'Ag pénètre à nouveau l'organisme
- Les cellules mémoires effectrices en périphérie permettent de mettre en place une première vague de défense.
- Les lymphocytes mémoire centrale situés au niveau de ganglion reconnaissent le ligand
- Il en résulte une activation +++. Elles permettent donc d'amplifier la réponse immunitaire.

E Le rôle du micro environnement dans les phénomènes de homing :

Les capacités d'entrée dans un tissu des cellules T mémoires depuis la circulation sont variables. On distingue, selon les mécanismes d'entrée, 2 types de tissu :

- **Les tissus à entrée "libre"** : pleins de lymphocytes peuvent y circuler. Les molécules d'adhérence et leurs Rc impliqués dans ces sites à "entrée libre" (LFA-1, VLA-4, CD44, PSG-L1 = Rc de sélectines) sont **surexprimés** sur **l'ensemble des lymphocytes mémoires périphériques**.
- **Les tissus à entrée "restreinte"** tels que la peau, le TD et le SN. Les cellules mémoires pour y pénétrer doivent posséder les **bonnes molécules d'adhérences** et les **bons Rc de chimiokines**

Le **microenvironnement** dans lequel la cellule T est activée est **essentiel** dans la formation de cellules qui vont devenir capables de retourner dans le même type de tissus.

Exemples :

- **Les cellules dendritiques de la peau (vitamine D)** vont favoriser l'expression de Rc de *chimiokines spécifiques* aux chimiokines sécrétées par la peau. En effet, les molécules dérivées de la vitamine D vont permettre la différenciation des lymphocytes T qui vont acquérir un set de *molécules d'adhérence* et de Rc de *chimiokines* leur permettant de pénétrer dans la peau.
- **Les cellules dendritiques du tube digestif (acide rétinoïque)** vont favoriser l'expression de *récepteurs de chimiokines* spécifiques aux chimiokines sécrétées par le tube digestif

Les cellules effectrices T vont alors pouvoir retourner dans le tissu qui leur a "donné naissance"

NB : De plus, **les lymphocytes coopèrent** pour l'entrée dans les tissus. Les lymphocytes ayant pénétré dans un tissu sécrètent des chimiokines qui attirent de nouveaux lymphocytes.

F La sortie du ganglion

Enfin, il faut également pouvoir **sortir du ganglion**. On commence aujourd'hui à décrire tout une série de **molécules** permettant cette sortie du ganglion.

Une des molécules les plus impliquées dans la sortie du ganglion est la **sphingosine 1P = S1P**. Elle se trouve au niveau des OLLr. Sa concentration se caractérise par un **gradient croissant** de l'entrée vers la sortie du ganglion. Les lymphocytes expriment le **Rc à la S1P de type 1** (Il existe 5 types de Rc à la S1P). On distingue 2 situations :

- *Si les lymphocytes ne rencontrent pas l'Ag dans le ganglion* :
 1. ils ne sont **pas activés**
 2. ils quittent le compartiment ganglionnaire en suivant le **gradient de S1P**
- *Si les lymphocytes rencontrent l'Ag dans le ganglion* :
 1. ils **down régulent** (= internalisent) leur Rc à la S1P et donc restent dans le ganglion sur place. En effet, la réponse immune dans le ganglion dure **30-40h**, d'où l'intérêt de down réguler le Rc à la S1P
 2. ils **prolifèrent**
 3. Une fois activés, pour pouvoir quitter le ganglion, les lymphocytes **réexpriment leur Rc à la S1P**.

Il existe en thérapeutique des antagonistes de ces molécules. En effet, *empêcher les cellules immunitaires de sortir du ganglion permet de bloquer la réponse immune*. En effet, un **inhibiteur** se fixe sur le lymphocyte et agit de la manière suivante :

1. induction d'un **petit signal d'activation**
2. **down régulation** du R_c

Ces inhibiteurs sont des molécules **lipophiles** pénétrant donc facilement dans les OLLr. Néanmoins, comme la **distribution** des R_c à la S1P dans l'organisme est très large, on observera souvent des **effets secondaires**.

III Les diverses molécules :

A Les sélectines :

La famille des sélectine est composée de 3 membres (P-, E-, L-sélectine). Elles sont impliquées dans les phénomènes de roulement des leucocytes le long de l'endothélium.

- **Les P-sélectines** :Elles sont :
 1. Présentes sur les cellules endothéliales et les plaquettes +++.
 2. Stockées dans des **granules**, *elles transloquent rapidement à la membrane* sous l'influence de **stimuli inflammatoires**
 3. Des **cytokines inflammatoires** (comme le TNF- α et l'IL-1) entraînent une augmentation de leur synthèse.
 4. Impliquées dans la **migration vers les sites inflammatoires** des cellules mémoires et effectrices
- **Les E-sélectines**
 1. Elles sont présentes **uniquement** sur l'endothélium
 2. Leur expression est régulée par les **cytokines inflammatoires**
 3. Impliquées dans la **migration vers les sites inflammatoires** des cellules mémoires et effectrices
- **Les L-sélectines**
 1. Elles sont exprimées à la surface de sous-populations leucocytaires
 2. Elles sont rapidement **effeuillées après activation**
 3. Elles permettent la **migration vers les organes lymphoïdes secondaires** des cellules **naïves** et des **sous populations mémoire**

Leurs fonctions adhésives passent par la **reconnaissance de ligands** ou **contre-récepteurs** situés sur l'endothélium. Ils sont composés de **molécules sucrées** (principalement tétra-saccharides sialyl Lewis_x, sLe_x) fixées sur des **cores protéiques**. Le principal ligand est la molécule **PSGL-1** qui reconnaît les **3 selectines**. Les **L-sélectines**, quant à elles, reconnaissent spécifiquement des ligands exprimés sur les **HEV des GG** (PNA_d, CD34) et des **PP** (MadCAM-1)

On distingue 2 situations :

- **État basal** : Au repos, il n'y a que *peu de sélectines exprimées à la surface des lymphocytes*. Ainsi, les **interactions** entre lymphocytes et cellules endothéliales sont **minimes**. *Les lymphocytes roulent*.
- **État inflammatoire** : **L'expression des sélectines** à la surface des lymphocytes **augmente**. D'où la mise en place de **l'interaction faible** entre lymphocytes et endothélium.

B Les intégrines :

1) Structure :

Les intégrines sont des hétérodimères ($\alpha\beta$) exprimés constitutivement à la surface des leucocytes, et de presque toutes les cellules. Elles ne sont donc **pas spécifiques du SI**. Elles sont impliquées dans les **interactions cellules-cellules** et **cellules-matrice extra cellulaire** (=MEC). Actuellement 19 chaînes α et 8 chaînes β ont été identifiées. Leur association permet de former **25 hétérodimères**, *1 chaîne α pouvant se lier à plusieurs chaînes β* .

Dans la circulation **4 intégrines** sont importantes :

- Famille β 2 :
 1. LFA-1 (α L β 2)
 2. Mac-1 (α M β 2),
- Famille α 4 :
 1. VLA-4 (α 4 β 1)
 2. α 4 β 7

Leur expression est extrêmement **variable d'un type cellulaire à l'autre**. Ainsi, certaines sont restreintes à des types cellulaires ou des lignées.

Exemples :

- Les **β 2** intégrines sont restreintes aux **leucocytes**
- Les **α E β 7** sont restreintes aux **lymphocytes muqueux** . Elles lient surtout **V CAM (ubiquitaire) et Mad CAM**

2) Intégrines et arrêt

Les intégrines sont impliquées dans les **phénomènes d'arrêt ferme et de roulement** des leucocytes le long de l'endothélium.

Elles se présentent de manière **constitutive** à la surface des leucocytes dans un état de basse affinité pour leurs ligands. En effet, après **activation**, elles deviennent **capables de reconnaître leurs ligands** situés sur d'autres cellules (endothélium par exemple) ou présents dans la MEC :

- Protéines de la MEC : FN, TSP, VN, collagène
- Molécules de surface cellulaire : ICAMs, VCAM, MadCAM...

L'activation est déclenchée par différents **stimuli** : peptides bactériens, chimiokines, TCR... Elle induit **2 phénomènes**, en l'espace de quelques secondes :

1. L'augmentation d'affinité : le **changement conformationnel** des intégrines permet de *libérer le site de fixation du ligand*.
2. L'augmentation d'avidité : La **diffusion latérale** permet la formation de **cluster d'intégrines**

A côté des fonctions d'adhérence, les intégrines transmettent des signaux et sont impliquées dans de très nombreux rôles :

- La **survie cellulaire**
- Le **contrôle de l'organisation du cytosquelette**
- La **motilité** cellulaire
- La **prolifération** cellulaire
- Le **contrôle de la transcription de gènes**

Leur distribution très large ainsi que leurs fonctions variées font qu'elles interviennent dans de nombreux phénomènes comme **l'embryogénèse**, la **coagulation**, la **cicatrisation** ...

Intégrine au repos	<u>Description</u> : - Site de reconnaissance du ligand masqué - pas d'adhésion lymphocyte / cellule endothéliale
Intégrine activée	<u>Description</u> : - Site de reconnaissance du ligand démasqué - adhésion intégrine / ligand

NB : Il en est de même avec les **PNN**. Au repos, ils sont bien ronds, puis, une fois activés ils émettent tout des pseudopodes et s'accrochent.

3) Intégrines et pathologie :

a) Généralités :

L'importance des intégrines a été mise en évidence dans des **défauts génétiques** chez l'homme :

- Plaquettes : **GT** ou **mutations GPIIb/IIIa**
- Leucocytes : **LAD I** et **LAD I variants** (ou LAD III)
- Peau : **Épidermolyses bulleuses** due à une mutation de l'intégrine α 4 β 6 ou LAD III

- Muscle : Les myopathies congénitales dues à des mutations de la chaîne $\alpha 7$

b) Les LAD de type I :

Les LAD de type I sont des maladies rares (environ 300 cas connus dans le monde). Ces maladies sont dues à un déficit ou un défaut d'expression en surface des intégrines de la famille $\beta 2$, essentielles pour que le PNN puisse adhérer à l'endothélium et passer au niveau du tissu. En conséquence, le **fonctionnement des neutrophiles** est fortement **altéré** car ils utilisent les **$\beta 2$ intégrines** pour *adhérer à l'endothélium, migrer, ingérer des microorganismes recouverts de C3bi*. On pourra également constater une **neutrophilie paradoxale** en cas d'infection, sans pus.

Une **compensation** par d'autres intégrines est possible car il n'y a pas d'infection virale majeure ou de **trouble de HSR (= hypersensibilité retardée)** associé. On distingue donc les formes :

- **sévères** (<1%). Les PNN sont incapables d'adhérer à l'endothélium et passer dans les tissus. Cela concerne souvent les enfants. Les PNN sont augmentés dans le sang. Le pronostic est très mauvais. En revanche, le reste de l'immunité comme l'HPS retardé ou la défense contre les infections virales est conservée car les autres intégrines sont observées.
- **Modérées** (2.5-10%) : quelques PNN peuvent néanmoins adhérer et pénétrer dans les tissus.

Il existe une grosse différence clinique entre formes sévères et modérées.

Il existe également d'autres formes qui peuvent correspondre :

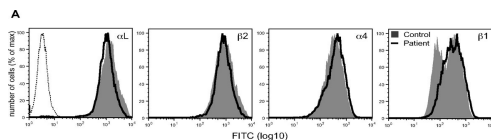
- à un **défaut de transmission du signal** par les intégrines
- à un **défaut congénital de fucosylation des ligands** des sélectines

c) Les LAD I variants = LAD de type III :

Les LAD I variants (ou LAD de type III) sont des maladies très rares. Elles se caractérisent par :

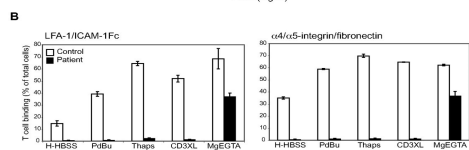
- un **taux d'intégrine normal** à la surface des cellules
- une **fonctionnalité des intégrines altérée** : elles sont *incapables de transmettre un signal*.

Normalement, les intégrines sont, à la surface de la cellule, sous forme **inactive**. C'est le cas par exemple pour les plaquettes. Elles **s'activent** alors en présence d'un signal (par exemple, une brèche vasculaire). Elles sont extrêmement **bien régulées**. Dans les **LAD I variants**, les intégrines sont donc présentes mais ne peuvent pas être activées et donc transmettre un signal.



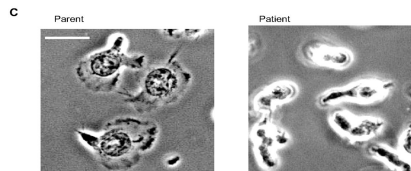
Analyse du taux d'intégrine en CMF :

- Témoin : taux **normal**
- Malade : taux **normal**



Analyse de la fonctionnalité des intégrines :

Dans les manipulations d'adhérence, on dépose sur des plaques les différentes intégrines et leurs ligands. On dose alors des ligands puis on les active.



- Témoin : **activation** des intégrines et **adhésion** aux ligands (ICAM/fibronectine)
- Patient : **pas d'activation** et donc **pas d'adhésion**

NB : On rappelle que ICAM 1 (CD- LT) et la fibronectine interagissent avec la matrice.

Chez les patients atteints de LAD I variants, ont été découvertes des **mutations** au niveau de la partie libre des intégrines permettant normalement *l'accrochage aux ligands*.

d) Les LAD de type II :

Les LAD II :

Les LAD II se caractérisent par un défaut de fucosylation au niveau des ligands. Les lymphocytes ne peuvent alors pas adhérer à l'endothélium. Ces anomalies des sucres *ne se limitent pas aux lymphocytes* et entraînent donc des *désordres importants*. Un LAD II peut être **corrigé** en apportant du **sucre** par l'alimentation.

Expérience : Soit un patient souffrant de LADII. Les sélectines ne reconnaissent pas le ligand. Au fur et à mesure que le patient ingère du sucre, les molécules reconnaissent le ligand et interagissent avec l'endothélium.

C Les chimiokines :

1) Généralités sur les chimiokines :

Les chimiokines ont été initialement identifiées comme une famille de petites molécules induites par l'inflammation et capables d'attirer les leucocytes au cours de l'inflammation. Plus de **50** sont identifiées à ce jour. Il s'agit de petites protéines de **8 à 10 kDa** avec **20-70 % homologie**. **TOUTES** les chimiokines (sauf 2 qui sont fixées à la membrane plasmique) sont **sécrétées**.

2) Le rôle des chimiokines :

Elles permettent

- d'activer les intégrines et donc d'induire une **adhérence forte**
- d'attirer les leucocytes : Au cours de **l'inflammation**, la **sécrétion de chimiokines** est considérablement augmentée et permet *l'afflux des leucocytes dans les tissus inflammatoires*.
- de contrôler la **circulation des leucocytes** dans les tissus et les organes lymphoïdes
Exemple : si on élimine CCR7 le récepteur de certaines chimiokines homéostatiques la structure des organes lymphoïdes secondaires est très altérée...et la réponse immune aussi

Dans les **maladies inflammatoires**, la sécrétion de **chimiokines** est impliquée dans la migration et l'activation des leucocytes : il s'agit donc de véritables **cibles thérapeutiques**.

In vivo, les chimiokines sont immobilisées sur la MEC ou à la surface liée à des **glycosaminoglycans**. Cela permet de créer des **gradients** et donc d'éviter que les chimiokines ne soient emportées dans le torrent circulatoire par exemple.

3) Un peu de structure :

Les chimiokines sont constituées de

- **2 ponts disulfures**
- **4 cystéines** dont les deux premières sont +/- **reliées par un AA**

On distinguera donc, sur un plan structural, 2 grandes sous-familles de chimiokines, comprenant chacune plus de 50 chimiokines :

- Les **α chimiokines** ont leurs 2 premières cystéines **séparées** par un AA
- Les **β chimiokines** ont leurs 2 premières cystéines **NON** séparées

NB : Il existe **2 sous-familles mineures** appelées :

- C chimiokines contenant 2 chimiokines :
 1. les lymphotactin α
 2. les β XCL1 et 2
- CX3C chimiokine (Fractalkine).

Il existe **2 régions** dans la partie **Nt** permettant :

1. La fixation à un récepteur spécifique
2. La fixation à la matrice ou à la surface cellulaire

4) La classification physiologique des chimiokines

D'un point de vue physiologique, on distingue, les chimiokines :

- **inflammatoires** (ou inductibles) sécrétées uniquement au **déclenchement de la réaction inflammatoire**
- **homéostatiques** (ou constitutives, lymphoïdes) sécrétées à **l'état basal**
- **à double fonction** : inflammatoire et homéostatique

a) Les chimiokines inflammatoires ou inductibles

La source majeure des chimiokines inflammatoires sont :

- les **cellules endothéliales activées**
- les **cellules épithéliales**
- les **leucocytes**, après **activation**
- *pratiquement n'importe quelle cellule peut en produire en cas d'inflammation.*

Elles sont **peu spécifiques** : agissent sur les cellules de **l'immunité naturelle** et **acquise** afin **d'amplifier la réponse immunitaire**. Elles contrôlent le **recrutement des cellules effectrices** au cours de l'inflammation, des infections, des tumeurs, des lésions tissulaires.

b) Les chimiokines homéostatiques

Les **chimiokines homéostatiques** (ou constitutives, lymphoïdes, housekeeping) sont **produites à l'état basal**, principalement dans les **tissus lymphoïdes**. Elles contrôlent la **circulation des leucocytes** au cours de :

- **l'hématopoïèse** (MO, Thymus)
- la **surveillance** des tissus
- **l'initiation de la réponse immune** (circulation entre GG, rate, plaques de Peyer).

Elles ont également un rôle majeur dans la **maturation lymphocytaire** en permettant l'entrée ou la sortie dans un micro environnement donné à un stade précis.

NB : Ce sont ces chimiokines qui permettent **l'existence des ganglions** (et autres organes lymphoïdes secondaires). En effet, physiologiquement, « **un ganglion n'existe pas vraiment : il s'agit de cellules circulantes** ». Les chimiokines, en attirant les cellules immunitaires au niveau du ganglion et en leur permettant d'en sortir, assurent l'existence de ce dernier. A contrario, *en absence de chimiokines, il n'y a plus d'organe lymphoïde secondaire et donc plus de réponse immunitaire.*

5) Chimiokines et immunité non spécifique :

Les chimiokines jouent également un rôle important dans les **liens entre immunité innée et acquise**, en particulier les **cellules dendritiques** activées par des dérivés microbiens et chargées de l'Ag. En effet, celles-ci **migrent vers les organes lymphoïdes secondaires** pour **activer le système immunitaire spécifique**. De plus, les **macrophages** et les **cellules dendritiques** activés **sécrètent en périphérie des chimiokines qui attirent différentes classes de leucocytes**.

Les étapes d'implication des chimiokines dans l'immunité non spécifique sont les suivantes :

1. Les cellules dendritiques immatures **quittent le sang et entrent dans les tissus** grâce à des Rc de chimiokines. Par exemple, en cas **d'inflammation**, des chimiokines sont synthétisées par les tissus. Elles **attirent alors les cellules de l'immunité naturelle**.
2. Après **activation et phagocytose de l'Ag**, les CPAg expriment du **CCR7** et entrent dans les **lymphatiques**. Elles **se dirigent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires**.
3. Dans les **organes lymphoïdes secondaires**, les cellules dendritiques **présentent l'Ag**
4. Au niveau du **site inflammatoire**, la sécrétion de **chimiokines** permet d'attirer et de **faire rentrer les lymphocytes effecteurs et mémoires périphériques**.

D Les Rc des chimiokines

Les Rc des chimiokines sont des molécules heptaspanes. On dénombre **19** récepteurs connus actuellement dont :

- **6 CXCR** (récepteur des α chemokines)
- **11 CCR** (récepteur des β chemokines)
- **1 CX3CR**
- **1 XCR**

Les couples chimiokines-récepteurs des lymphocytes ne sont en général **pas spécifiques**. En effet, ils sont également *exprimés sur d'autres types cellulaires* (neurones, cellules épithéliales, endothéliales...). De plus, ces Rc aux chimiokines ont **d'autres rôles que le chémotactisme**, comme par exemple le rôle de **Rc d'agents infectieux** (HIV, paludisme ...)

IV Pathologie :

En pathologie, même si les molécules impliquées varient d'une maladie à l'autre, les mécanismes moléculaires restent les mêmes que dans la physiologie, peu importe la localisation et les infections Th1/Th2.

A HIV et chimiokines

1) Historique :

En 1995, on a découvert des **facteurs HIV-suppresseurs** synthétisés et libérés par les lymphocytes T CD8+ puis identifiés comme étant des **chimiokines inflammatoires** :

- RANTES (CCL5)
- MIP-1a (CCL3)
- MIP-1b (CCL4)

En 1996, on a identifié un **second co-récepteur cellulaire** pour le HIV qui est aussi un récepteur pour une chimiokine : le **CXCR4**.

Enfin, on a identifié un **autre co récepteur**, également récepteur de chimiokine (**CCR5**)

2) HIV et Rc aux chimiokines :

Gp120/gp41 sont des protéines virales se fixant sur le CD4 présent à la surface des LT CD4 et des macrophages. **Gp 120** interagit avec le CD4. Il y a **changement de conformation**. Ensuite, l'entrée du virus dans la cellule hôte dépend également de la présence de co Rc :

- Le **CXCR4** assure l'entrée dans les cellules T naïves
- Le **CCR5** assure l'entrée dans les macrophages et lymphocytes T activés.

... Qui interagissent avec le **Gp120**. Puis, il y a un **autre changement de conformation**. Enfin, **Gp 41** interagit avec la cellule cible et il y a **infection**.

A priori, lors de la primo infection, c'est le **CCR5** qui intervient. En effet, les **lymphocytes T activés** sont les cellules ciblées dans un premier temps par le HIV. Ces cellules vont alors partir au niveau des muqueuses et notamment au niveau de la muqueuse génitale. Elles peuvent ensuite y mourir ou recirculer, passer dans le sang et favoriser la dissémination.

Ce n'est que dans un 2ème temps qu'il pénètre les autres cellules, notamment les cellules naïves exprimant le **CXCR4**. Ce changement de souche pour une souche reconnaissant le CXCR4 directement signe un **mauvais pronostic**.

Importance du tractus digestif en immunologie :

Le taux sanguin de lymphocytes ne représente qu'un certain pourcentage de ces derniers. En effet, une énorme partie des lymphocytes se retrouve au niveau des muqueuses, surtout **digestives**. Normalement,

Cours n°14 : Adhérence et circulation des lymphocytes

dans les plaques de Peyer se trouvent des *cellules naïves*, des *cellules effectrices* et des *cellules mémoires périphériques*. Lorsque celles-ci reconnaissent l'Ag, elles recirculent vers les ganglions de Renand, avant de revenir en périphérie (effecteurs mémoires) pour défendre l'organisme.

Ce sont les **lymphocytes muqueux activés** qui constituent les **premières cibles du VIH** : en cas d'infection par le HIV, ces lymphocytes muqueux sont les premiers à disparaître. En effet, elles reconnaissent l'Ag viral, mais en sont également infectées. Elles reviennent ensuite au ganglion, ce qui favorise l'infection. De plus, comme déjà évoqué, une partie revient en périphérie. Ainsi, de nombreuses cellules finissent par mourir par apoptose. Lorsque l'infection se chronicise, on observe une **déperdition progressive des L mémoires effecteurs périphériques** assurant la progression. Ce n'est qu'à ce moment là qu'il y a **switch** et attaque par le HIV des **LT naïfs**.

Pour prouver l'**atteinte primitive des LT actifs muqueux**, on réalise une petite expérience :

- On réalise une **biopsie de la muqueuse intestinale**. Elle contient des lymphocytes muqueux.
- On **sépare** ensuite les **LT CD4** et **CD8**.
- On met en présence un **Ac anti CCR5**.
- On observe ce qu'il se passe pour les patients *HIV+ et HVI – au niveau du TD* : chez les **HIV +**, on observe une **concentration nettement plus faible de cellules exprimant le CCR5**.

En terme de thérapeutique, on essayera alors de développer des molécules capables de bloquer les interactions avec le Rc de chimiokines :

- Ac anti **Gp120**
- Ac anti **Gp41**
- Ac anti **CCR5**.

On peut également essayer de **donner des chimiokines** ou **antagonistes** telles que la maraviroc, mais ces molécules peuvent dérégler le réseau de cytokines.

Aujourd'hui, **aucune molécule bloquant le CXCR4 n'est testée**. **L'ADM3100** est un bloqueur de CXCR4, mais il *ne marche pas dans le traitement du HIV* car il provoque des troubles cardiaques. Il présente en revanche un autre intérêt : il est capable de mobiliser les cellules souches. En effet, lorsqu'on bloque les interactions entre CXCR4 et son ligand au niveau de la MO, on coupe les interactions permettant aux cellules souches de rester dans la MO. On se retrouve alors avec des cellules souches dans le sang. On pourra, selon les doses administrées, +/- favoriser ce passage.

D'autre part, soient des **patients homozygotes CCR5 Δ32 ou hétérozygotes**. Il s'agit de sujets qui ont la portion intra cellulaire du CCR5 qui est délétée. La molécule ne peut donc pas être exprimée à la surface cellulaire. On constate que les patients infectés par le VIH, homozygotes CCR5 Δ32 et hétérozygotes, n'ont **pas de déficit immunitaire apparent notable**. Ceci suggère donc que le blocage pharmacologique de CCR5 serait relativement **bénin**, ce, si on néglige l'action croisée sur d'autres Rc de chimiokines. Ce blocage est également associé à :

- un **risque diminué, pour l'asthme** par exemple
- une **évolution moins sévère, pour la PAR** par exemple
- un **début retardé** de la maladie pour la **SEP**

Ainsi, les patient qui n'ont pas le co Rc CCR5 ne sont pas infectés par le VIH qui ne peut pas rentrer dans la cellule hôte.

Application :

Un patient infecté par le VIH traité pour son infection développe une leucémie aiguë lymphoblastique. Il est alors traité par chimiothérapie, et reçoit une greffe de moëlle d'un sujet homologue. Pour ce faire, on a supprimé les cellules leucémiques et tout le SI du receveur. Ce dernier est alors remplacé par le SI du donneur. On distingue 2 temps :

- Lorsqu'on a supprimé le SI du receveur et arrêté la prophylaxie anti rétrovirale, **la charge virale a explosé**
- Lorsque son SI a été remplacé par celui du donneur et qu'on a remis en place la prophylaxie, **la charge virale à disparu**
- Lorsqu'on arrête le traitement, il n'y a **pas de rebond**.

En réalité, *les LTCD4 du donneur ne possédaient pas le co Rc CCR5*. Voilà une illustration de l'importance

du rôle des co R_c dans l'infection par le HIV. A noter que ce n'est pas un traitement de routine. De plus, la mortalité des sujets présentant la mutation est augmentée dans les infections par le virus du Nil.

NB : le patient rechute de sa leucémie. Il est greffé une nouvelle fois avec les cellules du même donneur. Le LT CD4 continuent à grimper.

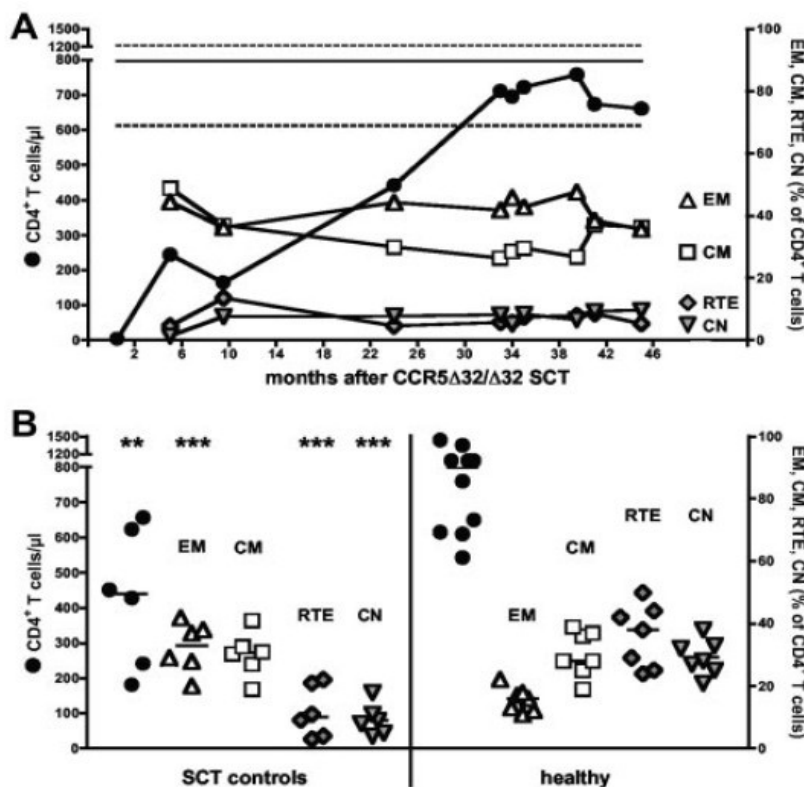
Regardons les lymphocytes et leur production d'IFN γ , donc leur **activation**. On constate chez les sujets **HIV+** :

- une *baisse du taux de L capables de reconnaître le HIV* mais un *taux conservé de lymphocytes capables de reconnaître les autres virus*.
- une **toute petite fraction de LT CD4+**
- une **absence de CCR5**

Le HIV peut également pénétrer des macrophages et des CD_s, **réservoir inactif** qui pourra ultérieurement servir à la recontamination de l'organisme. En effet, les macrophages ont un renouvellement plus long et sont moins sensibles à la chimio et la radiothérapie. Ils restent encore un peu avec du CCR5.

Ainsi, *quelques années après la greffe de MO*, on constate qu'il reste du **VIH** dans *quelques compartiments* (macrophages par exemple). On se demande alors s'il pourra switcher un jour ... Suivons alors les différents compartiments chez ce patient :

- **effecteurs mémoires**, allant directement en périphérie et capables de détruire les Ag en première ligne
- **centro mémoires** ayant le même pattern de circulation que les naifs mais beaucoup plus réactifs face à l'Ag présenté dans le ganglion
- **naifs** parmi lesquels on distingue
 1. les **naifs sortant tout juste du thymus** : les nouveaux émigrants thymiques
 2. les **naifs, un peu plus loin du thymus** ayant déjà circulé



On observe progressivement une réaugmentation de l'ensemble des compartiments. Par rapport à des sujets sains. Chez les patients greffés avec des lymphocytes autres,

Cours n°14 : **Adhérence et circulation des lymphocytes**

- Le compartiment naif est plus **faible** car le thymus a du mal à refabriquer des cellules naives chez un adulte
- Les effecteurs mémoires sont **beaucoup plus nombreux qu'avant**. En effet, ces cellules ont été injectées. Elles proviennent du donneur et vont donc *proliférer en périphérie pour compenser le manque en cellules naives*
- Les centro mémoires ont un **taux presque équivalent** au taux initial

Le HIV ne sera plus capable d'infecter d'autres cellules même si elles possèdent le CXCR4.

3) HIV et intégrines :

L'intégrine $\alpha 4 \beta 7$, une fois activée, permet au VIH de s'accrocher au lymphocyte et de pénétrer dans ce dernier. Elle lui permet également de migrer vers les muqueuses. Ceci explique le **tropisme du VIH** qui détruit spécifiquement les lymphocytes présents au niveau de la muqueuse digestive. Or, la muqueuse digestive est une voie d'entrée royale pour les Ag. D'où l'apparition d'une **immunosuppression précoce** et majeure à ce niveau.

B Le rôle des CAM en pathologie

1) Généralités :

Les CAM leucocytaires et endothéliales pourraient être des cibles de l'immuno thérapie dans les maladies inflammatoires. En effet, l'inflammation est une réponse physiologique majeure (et bénéfique) de l'organisme à l'invasion d'agents infectieux et à l'agression tissulaire. **Mais**, inappropriée, non ou mal contrôlée, persistante, elle devient néfaste et conduit à, contribue à ou aggrave de nombreuses pathologies (ischémie, reperfusion, maladies inflammatoires, auto-immunes...)

Le recrutement des leucocytes sanguins vers les tissus est essentiel à la réaction inflammatoire. **Il** survient au cours d'un processus comprenant plusieurs étapes séquentielles +/- superposées. Le blocage d'une de ces étapes (par interférence avec une molécule clef) devrait permettre de bloquer le processus dans son ensemble.

Des modèles pré cliniques expérimentaux très prometteurs ont été réalisés. Dans la majorité des cas, ils marchent très bien. Mais, ils marchent un petit peu moins bien dans les pathologies humaines. Les résultats cliniques ont été décevants pour les sélectines et l'intégrine b 2 en particulier dans les syndromes d'ischémie-reperfusion. Les pistes d'explication évoquées sont :

- Surestimation de l'importance réelle de ces voies ?
- **Existence de voies redondantes ?**
- L'effet des anti-aL pourrait être secondaire à d'autres effets que le blocage de LFA-1 qui intervient en particulier dans
 1. la présentation de l'antigène par les cellules de Langherans ;
 2. La migration transendothéliale ;
 3. **Les** interactions entre cellules T et kératinocytes

A noter qu'il existe tout de même des exceptions comme le psoriasis et l'asthme.

A l'opposé, cibler les $\alpha 4$ intégrines est efficace dans plusieurs maladies (IBD, MS)

- Maladies pour lesquelles les lymphocytes jouent un rôle prépondérant
- Autres modes d'action (exocytose, production de cytokine, motilité..)
- Moins immunosuppresseur que les anti-b 2 (qui miment LAD-I & II)
- Efficacité et effets secondaires à long terme ?

2) Le modèle du psoriasis :

Le psoriasis est une maladie chronique et incurable caractérisée par une infiltration dermique et épidermique par des neutrophiles et des cellules T activées. LFA-1, intégrine b 4, est impliquée dans de nombreux mécanismes :

Cours n°14 : **Adhérence et circulation des lymphocytes**

- l'activation des cellules T dans les organes lymphoïdes secondaires,
- la circulation lymphocytaire et la migration dans la peau,
- la reactivation des cellules T dans la peau
- les interactions lymphocytes T avec les keratinocytes

L'utilisation d'un anticorps humanisé dirigé contre LFA-1 (efalizumab) permettrait d'améliorer le psoriasis liées à un passage de cellules immunitaires depuis le compartiment vasculaire vers la peau. Lorsqu'on donne un placebo l'amélioration est moindre alors que lorsqu'on donne l'Ac anti LFA1, l'amélioration est très bonne. Néanmoins, il a été retiré du marché en 2009 en raison des potentiels risques infectieux. A noter qu'il existe de nombreuses autres molécules candidates.

3) Le modèle de la SEP :**Physiopathologie :**

Plusieurs types de cellules immunitaires entrent dans le système nerveux central :

- les lymphocytes T centraux mémoire (TCM) passent des veinules post capillaires des plexus choroïdes dans le stroma puis à travers l'épithélium des plexus choroïdes dans le LCR. Ces TCM ont pour fonction la surveillance du SNC
- les lymphocytes T effecteurs mémoire activés et les monocytes passent de la circulation intra crânienne dans les sites inflammatoires à travers la barrière méningée.

Toutes ces cellules expriment l'intégrine **a4b1**, le contre récepteur présent sur l'endothélium ou les plexus choroïdes n'étant pas formellement identifié. Leur circulation est donc perturbée par le natalizumab (anticorps anti-**a4**) car cette spécialité ; en bloquant les intégrines **a4b1**, **inhibe** la fixation des lymphocytes et donc leur pénétration dans le SNC. De nombreux essais ont été réalisés en traitant des patients avec des Ac anti intégrines humanisés.

En 1990, le rôle de l'intégrine **a4b1** dans la migration des lymphocytes vers le SNC est démontré dans les modèles de rat atteints de SEP (EAE). De nombreux essais ont alors été réalisés en traitant des patients avec des Ac anti intégrines humanisés. On a alors pu constater que les Ac anti-**a4** diminuent le nombre de lésions dans les modèles animaux de SEP.

Ce même effet a également été constaté chez l'homme, sur des patients atteints de sclérose en plaque traités soit avec un anticorps humanisé anti **a4** intégrine (natalizumab) soit un placebo. De nombreux essais ont été réalisés en traitant des patients avec des Ac anti intégrines humanisés. Ainsi, l'effet de ces molécules est évalué sur l'apparition de nouvelles lésions neurologiques détectées par imagerie cérébrale au cours des 6 mois suivants le traitement. On mesure la progression des lésions :

- 9.6 par patient pour le groupe placebo
- 0.7 à 1.1 pour les groupes natalizumab. Il y a donc un bénéfice de 30-40% par rapport au placebo

Le problème de l'utilisation des précédentes molécules est le risque infectieux. En effet, il existe un virus endémique : le JC virus (1 personne sur 2 est porteuse) dans le cerveau provoquant les leucoencéphalites. Ce dernier est très bien contrôlé par le SI qui circule en permanence. Néanmoins, si on bloque la circulation cérébrale des lymphocytes, les virus peuvent proliférer et détruire les cellules. Il en résultera des pathologies rares très graves conduisant à des démences. Ainsi, on ne soumettra ce type de traitement par Ac pour les seules pathologies où le pronostic vital est mis en jeu.

Ainsi, on avait retiré du marché les Ac utilisés dans le traitement du psoriasis. Puis, on a montré que le risque infectieux était de 1/1000. Cela met en jeu une balance : d'un côté une pathologie rare extrêmement agressive et de l'autre la SEP. Il y a eu publication de règles d'utilisation, recommandations de molécules. Il faut notamment savoir

- si le patient a déjà eu un traitement immunosuppresseur
- la durée du traitement. Dans un traitement longue durée, le risque monte à 4/1000

Ainsi, on a réintroduit la molécule, en prenant en compte tous les ATDC du patients et en respectant les recommandations.

On peut également l'utiliser dans la SEP en empêchant le lymphocyte de sortir de l'OLIIIR et d'attaquer le

tissu cérébral. L'effet est important avec ce type de traitement. Mais ces patients sont libres de rechute. De plus, ce médicament est administré par voie orale (les autres injectables). Mais ils ne sont pas anodins et il peut y avoir des infections sévères potentiellement léthales, des problèmes cardiaques ...

C Chimiokines et cancer :

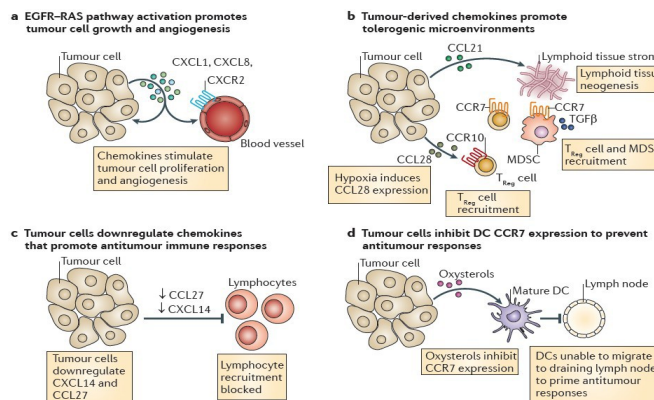
On rappelle qu'une tumeur fabrique une sorte d'organe un peu à part et non pas seulement un amas de cellules cancéreuses. On peut se poser 2 questions :

1. Comment les cellules cancéreuses vont pouvoir métastaser ?
2. Comment les cellules cancéreuses vont être capables d'attirer des cellules du SI pour les utiliser à leur profit ?

1) Le rôle des chimiokines

De nombreux cancers humains développent un réseau complexe de chimiokines et expriment des récepteurs de chimiokines. La production de chimiokines, l'expression des récepteurs des chimiokines et leur signalisation sont modifiées en présence d'un cancer. Les conséquences seront multiples :

- Contrôler l'importance et la composition de l'infiltrat leucocytaire en régulant les chimiokines qui attirent par exemple les LTh1 capables d'éliminer la tumeur.
- Permet de modifier la réponse immune
- Favorise l'angiogénèse (prolifération des cellules endothéliales)
- Favorise la croissance de la tumeur (croissance et apoptose)
- Migration et métastases



Rôle des chimiokines dans le processus tumoral

Les cellules tumorales fabriquent des chimiokines utiles à la prolifération de la tumeur. Dès que celle-ci augmente de volume, elle n'arrive plus à se nourrir. Il en résulte alors une hypoxie et une apoptose. La tumeur met alors en place un processus de neo angiogénèse favorisé par certaines chimiokines.

De plus, les chimiokines peuvent :

- modifier le micro environnement. La tumeur essaie de fabriquer un environnement « tolérant »
- fabriquer du tissu
- faire venir des lymphocytes T régulateurs suppresseurs, par le biais de l'hypoxie, pouvant paradoxalement être induite par la chimiothérapie.
- favoriser l'arrivée d'autres lymphocytes
- fabriquer des molécules déprimant la réponse immunitaire en diminuant la migration des cellules immunitaires.
- Empêcher la DC de fabriquer du CCR7 nécessaire à l'entrée de la DC dans le ganglion. Ainsi, celle-ci ne pourra pas présenter l'Ag tumoral au LT CD4.

2) Le rôle des R_c des chimiokines

Les récepteurs des chimiokines peuvent être exprimés de manière aberrante ou induites par l'hypoxie sur des cellules cancéreuses et contribuer à l'apparition de métastases dans des lieux précis :

- Cancer du sein : Les cellules glandulaires cancéreuses expriment de manière aberrante les R_c

CXCR4 et CCR7 dont les ligands se trouvent dans les ganglions, le foie, les poumons, la moelle osseuse, sites métastatiques préférentiels du cancer du sein. Le traitement de souris par des Ac anti CXCR4 et CCR7, le nombre de métastases pulmonaires diminue fortement.

- Mélanomes malins : Les cellules cancéreuses expriment en plus le CCR10 dont le ligand CCL27-CTACK est exprimé au niveau de la peau, d'où le tropisme cutané des mélanomes.
- Cancers digestifs (estomac) :

Soit une souris à qui on a injecté des cellules tumorales digestives. Si on lui donne l'antagoniste qui permet de faire sortir les cellules souches et interagissant avec le CXCR4. Il y a beaucoup moins de métastases car le péritoine fabrique le ligand du CXCR4 qui attire donc les cellules possédant le CXCR4.

3) Perturbation de la cascade d'adhésion leucocytaire :

L'expression des molécules d'adhésion des neo vaisseaux est totalement anarchique. Cela va alors perturber le flux sanguin et le recrutement des cellules du SI. Cette perturbation est volontaire et permet d'attirer préférentiellement des cellules favorables au développement de la tumeur.

L'infiltration leucocytaire des tumeurs est en règle générale associée à un meilleur pronostic : en effet, cela souligne le rôle anti tumoral du SI. Par exemple, un des moyens développé par les tumeurs pour échapper au SI est de perturber la cascade d'adhésion leucocytaire au niveau des vaisseaux tumoraux :

1. Les tumeurs modulent l'expression de nombreuses molécules d'adhésion
2. Il en résulte un recrutement « choisi » de leucocytes
3. le flux sanguin et la pression interstitiels sont également perturbés

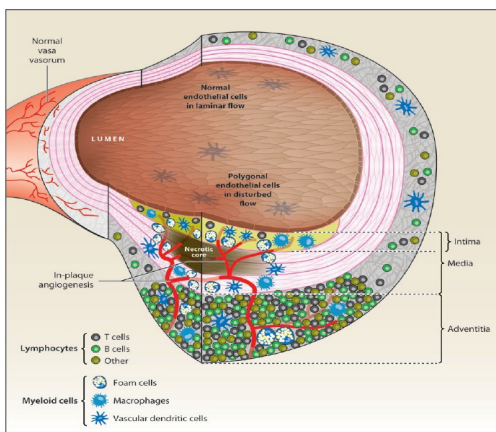
Les chimiokines et les molécules d'adhésion sont sans aucun doute importantes mais ne sont qu'un tout petit aspect d'un processus très complexe impliquant de très nombreux facteurs :

- altérations génétiques
- adhésion
- microenvironnement ...

D L'athérosclérose :

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire dans laquelle de nombreux mécanismes immunitaires interagissent avec les facteurs métaboliques pour initier, propager et activer les lésions artérielles. En effet, dans l'adventice des artères normales on retrouve des cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes). En cas d'athérosclérose, leur nombre est très augmenté et leur distribution est modifiée avec présence dans l'intima de macrophages, cellules dendritiques, cellules spumeuses, lymphocytes... Dans l'adventice, on retrouve une organisation en clusters des leucocytes qui ressemble aux tissus lymphoïdes tertiaires

Les modèles expérimentaux qui réduisent le nombre de monocytes (d'où sont issus les macrophages, les cellules spumeuses, les cellules dendritiques) réduisent les lésions athérosclérotiques sans agir sur les lipides sanguins.



Sur cette coupe d'artère, on observe :

- des C endothéliales allongées dans le sens du flux
- une intima presque pas visible.
- dans l'adventice : des C immunitaires, CD, lymphocytes ...

A contrario, dans l'athérosclérose, on observe :

- une intima épaissie, infiltrée par des macrophages spumeux
 - des lymphocytes ...
 - dans la média : des corps apoptiques = macrophages spumeux morts.
 - dans l'adventice : une infiltration considérable
- cela reforme un OLIIIr avec des LT et des LB s'organisant

Cours n°14 : Adhérence et circulation des lymphocytes

en follicules avec formation de néovaisseaux colonisant la paroi pour rejoindre l'intima. C'est cette colonisation qui provoquerait la rupture de l'artère.

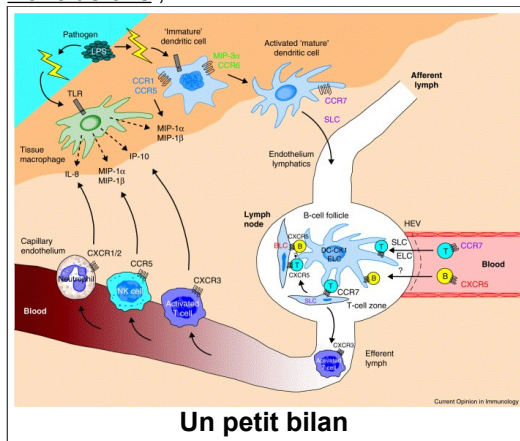
Mécanismes physiopathologiques :

On rappelle que des dérivés du cholestérol agissent sur les cellules endothéliales avec expression de molécules d'adhérence. Une partie pénètre dans les macrophages. Les cellules macrophagiques peuvent être activées par le LDL ainsi que par pleins de choses autres

Une fois activé (ici par le LDL), comme tout macrophage activé, il synthétise des cytokines, protéases ... entraînant une inflammation et une destruction tissulaire. Comme l'endothélium est inflammatoire, les lymphocytes vont adhérer et migrer. En présence de LTh1, il va y avoir formation d'un pattern cytokinique de type Th1 favorisant l'inflammation et la prolifération des cellules musculaires lisses. A noter que quelques fois, les LTreg peuvent réguler toute cette réaction.

Finalement la réaction inflammatoire prolongée aboutit à l'exposition d'une partie thrombogène dans la lumière du vaisseau → thrombose. Ainsi les lymphocytes et les macrophages via les molécules d'adhérence jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'athérosclérose.

Conclusions :



Description :

- Présence d'agents infectieux en périphérie
- Activation des TLR
- Les cellules dendritiques modifient leurs jeux de Rc aux chimiokines
- Elles pénètrent dans la circulation lymphatique et rejoignent mes OLIr
- Présentation de l'Ag aux cellules T arrivées par la circulation
- Reconnaissance par le bon TCR
- Activation, prolifération, différenciation, migration en périphérie et formation de cellules mémoires.

Les molécules d'adhérences interviennent à pleins d'étapes. Il existe énormément d'autres molécules que nous n'avons pas évoqué, expérimentales qui commencent à émerger sur le marché. Aujourd'hui, on dispose de plus en plus de molécules, avec un efficacité thérapeutique pouvant être claire. Néanmoins, il s'agit d'un blocage du SI, il y a donc un prix à payer : le risque infectieux à bien gérer.