

2023

Laboratoire de Biologie Moléculaire
Appliquée et d'Immunologie,
W0414100. Université de Tlemcen

Wafa Nouari

Maître de conférences d'Immunologie

Focus en Immunologie

aperçu synoptique sur l'antigenécité, l'immunogénicité et l'immunité innée

Polycopié pédagogique destiné aux étudiants en
biologie, médecine et pharmacie, aux chercheurs,
aux médecins et aux pharmaciens

Avant-propos

Ce polycopié est destiné aux étudiants en biologie, médecine et pharmacie, aux chercheurs, aux médecins et aux pharmaciens qui souhaitent s'initier à l'immunologie.

Il comporte cinq parties essentielles, traitant des notions de base en immunologie moléculaire et cellulaire.

La première partie correspond à un aperçu général sur les cellules du système immunitaire.

La deuxième partie comporte les notions d'immunogénicité et d'antigénicité, permettant de connaître les caractéristiques essentielles de l'antigène et sa reconnaissance par les immunorécepteurs.

La troisième partie est consacrée aux lymphocytes T dits « non conventionnels », à savoir les lymphocytes T gamma-delta, des cellules naturelles tueuses T (NKT, *natural killer T-cells*), et les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAITs, *mucosal-associated invariant T-cells*), vu leur vive implication dans les réponses immunitaires à la fois innée et adaptative.

Dans la continuité de la troisième partie, l'immunité des muqueuses est passée en aperçu dans la quatrième partie sous deux principaux aspects : (i) organisation des tissus muqueux associés à l'intestin, et (ii) mécanismes immunologiques impliqués dans la distinction entre les microorganismes pathogènes et la flore commensale sont expliqués.

Enfin, la cinquième partie passe en revue un synoptique sur l'immunotoxicologie.

Ce polycopié a été réalisé à partir des livres et des articles scientifiques et les figures ont été réalisées à partir des illustrations médicales proposées par Servier Medical Art.

Remerciements

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude envers les éminents Professeurs en Immunologie, le Dr Mourad Aribi de l'Université de Tlemcen, et le Dr Chafia Touil-Boukoffa de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), pour leur précieuse contribution à l'évaluation minutieuse de mon travail. Leur générosité et leur disponibilité à partager leur temps et leur expertise témoignent de leur engagement exceptionnel. Je tiens à souligner l'impact considérable de leurs commentaires constructifs et pertinents qui ont contribué à améliorer sa qualité et à renforcer sa clarté.

Chers Professeurs, votre soutien inestimable et votre dévouement sans faille ont été une source d'inspiration pour moi. Votre expertise approfondie et votre passion pour l'immunologie ont été une ressource inestimable tout au long de ce processus. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre mentorat.

Sommaire

Introduction générale	1
Partie I. Aperçu général sur les cellules du système immunitaire	2
1.1. Cellules de l'immunité innée	2
1.2. Cellules de l'immunité adaptative	5
Partie II. Antigènes	7
2.1. Définitions	7
2.2. Types d'antigènes	8
2.2.1. En fonction de leur origine	8
2.2.2. En fonction de la réponse immunitaire	8
2.3. Déterminants de l'antigénicité	9
2.3.1. Caractère étranger	9
2.3.2. Nature chimique	9
2.3.3. Poids moléculaire	10
2.3.4. Rigidité et complexité moléculaire	10
2.3.5. Stabilité	10
2.3.6. Caractère dégradable	10
2.3.7. Dose	10
2.3.8. Voie d'administration	10
2.3.9. Adjuvants	11
2.3.10. Système biologique	11
2.4. Présentation antigénique	11
2.4.1. Molécule du CMH de classe I	11
2.4.2. Molécule du CMH de classe II	13
2.5. Reconnaissance de l'antigène	14
Partie III. Lymphocytes T non conventionnels	17
3.1. Lymphocytes T gamma delta	17
3.1.1. Généralités	17
3.1.2. Développement des LT $\gamma\delta$	17
3.1.3. Classification des LT $\gamma\delta$	18
3.1.4. Récepteurs et ligands des LT $\gamma\delta$	19
3.1.5. Fonctions des LT $\gamma\delta$	20
3.1.5.1. Cytotoxicité	20
3.1.5.2. Présentation antigénique	20
3.1.5.3. Réponses antimicrobiennes	21
3.2. Les cellules Natural killer T	21
3.2.1. Caractéristiques	22
3.2.2. Développement des NKT	22
3.2.3. Sous-types des NKT	22

3.2.3.1.	NKT de type I	22
3.2.3.2.	NKT de type II	23
3.2.4.	Mécanismes d'activation	23
3.2.4.1.	Activation directe	23
3.2.4.2.	Activation indirecte	23
3.2.5.	Fonctions	24
3.2.5.1.	Immunité anti-tumorale	24
3.2.5.2.	Immunité anti-infectieuse	25
3.3.	Les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT)	26
3.3.1.	Généralités	26
3.3.2.	Développement	26
3.3.3.	Phénotypes	27
3.3.4.	Distribution tissulaire	28
3.3.5.	Mécanismes d'activation	28
3.3.5.1.	Activation dépendante du TCR	28
3.3.5.2.	Activation indépendante du TCR	29
3.3.6.	Fonctions des MAIT	30
3.3.6.1.	Réponses antimicrobiennes	30
3.3.6.2.	Auto-immunité et inflammation	30
3.3.6.3.	Réponse anti-tumorale	30
Partie IV. Immunité des muqueuses		32
4.1.	Généralités	32
4.2.	Organisation des GALTs	33
4.2.1.	Cellules épithéliales intestinales	33
4.2.2.	Cellules de Paneth	34
4.2.3.	Cellules M	35
4.2.4.	Lymphocytes T intra-épithéliaux	35
4.2.5.	Cellules lymphoïdes innées	36
4.2.6.	Cellules dendritiques	36
4.2.7.	Monocytes/macrophages	36
4.2.8.	Lymphocytes T et B	37
4.3.	Immunoglobulines A	37
4.3.1.	Structure	37
4.3.2.	Transport des IgA à travers l'épithélium muqueux	38
4.3.3.	Fonctions des sIgA	39
4.4.	Immunité <i>versus</i> tolérance	40
4.4.1.	Réactivité contre les microorganismes pathogènes	40
4.4.2.	Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou des antigènes alimentaires	41
Partie V. ImmunoToxicologie		43
5.1.	Généralités	43
5.2.	Réactions immunotoxicologiques	45

5.2.1.	Immunosuppression	46
5.2.2.	Immunostimulation	46
5.2.3.	Hypersensibilité	46
5.2.4.	Auto-immunité	47
5.3.	Evaluation des risques d'immunotoxicité	47
	Références	50

Liste des figures

Figure 1. Les différents types d'épitopes d'un antigène protéique	7
Figure 2. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-I	12
Figure 3. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-II	13
Figure 4. Liaison antigène-anticorps	15
Figure 5. Développement des LT $\gamma\delta$ dans le thymus	18
Figure 6. Sous-types des LT $\gamma\delta$ humains et leur localisation	19
Figure 7. Ligands du soi et du non soi reconnus par les LT $\gamma\delta$	20
Figure 8. Développement des iNKT	22
Figure 9. Principales voies d'activation des iNKT	24
Figure 10. Rôles des NKT dans l'immunité anti-tumorale	25
Figure 11. Développement intra-thymique des cellules MAITs	27
Figure 12. Activation des cellules MAIT	29
Figure 13. Différents tissus immunitaires associés aux muqueuses	32
Figure 14. Organisation du GALT	34
Figure 15. Morphologie des cellules M	35
Figure 16. Structure schématique d'un dimère d'IgA sécrétoire	38
Figure 17. Transport des IgA de la lamina propria vers la lumière intestinale	39
Figure 18. Voies d'élimination des pathogènes par les IgA	40
Figure 19. Réponse immunitaire contre les pathogènes	41
Figure 20. Tolérance vis-à-vis les bactéries commensales	42
Figure 21. Toxicité et immunotoxicité	45

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques et fonctions des cellules de l'immunité innée	3
Tableau 2. Caractéristiques et fonctions des cellules de l'immunité adaptative	6
Tableau 3. Exemples d'antigènes thymo-dépendants et thymo-indépendants	9
Tableau 4. Principaux PRR, leurs ligands et leur localisation cellulaire	14
Tableau 5. Comparaison entre les caractéristiques des iNK T et des MAIT	31
Tableau 6. Agents associés à l'immunotoxicité	44
Tableau 7. Tests cliniques ou toxicologiques indiquant des réponses immunologiques compromises	48

Introduction générale

L'immunité correspond aux mécanismes de la défense de l'hôte contre les envahisseurs étrangers, tels que les agents infectieux, et aussi contre des éléments internes transformés, notamment les cellules tumorales. Le système immunitaire est formé par des organes et des tissus, des cellules et des molécules qui concourent à opposer une réponse immunitaire.

L'immunité innée, la première ligne de défense de l'organisme, correspond aux réponses constitutives ayant une action immédiate. Les cellules de l'immunité innée, y compris les granulocytes, les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques (DC) et les cellules NK (*natural killer*), reconnaissent l'antigène par les récepteurs PRR (pattern recognition receptors) qu'elles expriment. L'immunité adaptative comprend les mécanismes de reconnaissance spécifique de l'antigène assurés par les récepteurs TCR et BCR exprimés par les lymphocytes T et B, respectivement. Cette réponse adaptative apparaît plus tardivement, et contrairement à l'immunité innée, se caractérise par une mémoire immunologique. Il est important de noter qu'il y a une interaction entre l'immunité innée et adaptative au cours de la réponse immunitaire. Cette interaction est assurée par les cellules dendritiques qui, après leur activation, présentent des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

La communication entre les cellules immunitaires est effectuée soit par contact direct (contact récepteur avec son ligand) ou par le biais de diverses molécules sécrétées, appelées cytokines.

PARTIE I

Aperçu général sur les cellules du système immunitaire

Le système immunitaire est formé par des **organes**, des **cellules** et des **molécules** qui participent à opposer une réponse immunitaire. Les organes et les tissus dits lymphoïdes sont connectés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Ces organes se divisent en deux types :

- Les organes lymphoïdes **primaires** ou **centraux** composés du **foie fœtal** qui le premier organe de différenciation des cellules immunitaires relayé à la naissance par la **moelle osseuse** et de **thymus**. Au niveau de ces organes les Cellules souches lymphoïdes poursuivent leur maturation en lymphocytes B ou T et acquièrent, entre autres, un récepteur propre à chaque cellule : c'est la constitution des répertoires T et B.
- Les organes lymphoïdes **secondaires** ou **périphériques** qui sont les lieux de la réponse immunitaire. Ces organes comportent la **rate**, les **ganglions lymphatiques** et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (**MALTs**, *mucosa associated lymphoid tissues*) (1).

Ces cellules du système immunitaire sont issues à partir d'un précurseur commun, la **cellule souche hématopoïétique pluripotente**, située dans la moelle osseuse. Cette cellule souche se caractérise par son aptitude **d'auto-renouvellement** et de **différenciation** en cellules souches à plus haut niveau de différenciation puis en **progéniteurs**. Il existe deux types de progéniteurs :

- Progéniteur **myéloïde** qui donne naissance aux granulocytes, aux monocytes/macrophages et aux cellules dendritiques ;
- Progéniteur **lymphoïde** qui donnent naissance aux lymphocytes T, B et NK, aux ILCs (*Innate Lymphoid Cells*), aux NKT (*Natural Killer T cells*) et aux MAIT (*Mucosal associated invariant T cells*).
- Plus récemment, d'autres cellules ont été reconnues pour leur rôle dans l'immunité. Il s'agit des cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même les plaquettes.

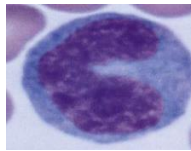
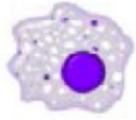
On classe généralement les cellules immunitaires en cellules de l'immunité innée et en cellules de l'immunité adaptative.

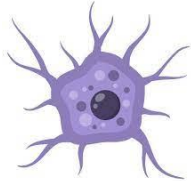

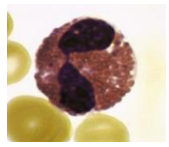

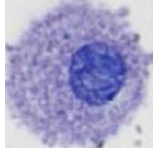
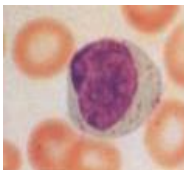
1.1. Cellules de l'immunité innée

Les cellules de l'immunité innée sont présentées dans le tableau 1. Les cellules de l'immunité innée expriment des récepteurs nommés **PRRs** qui reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les **PAMPs** (*Pathogen Associated Recognition Pattern*) et des molécules associées au stress cellulaire, les (*Danger Associated Molecular Pattern*). Les PRRs regroupent :

- Les **récepteurs de type Toll** (TLR, *Toll-like receptor*) : ces récepteurs ressemblent à la protéine Toll qui a été découverte chez la mouche drosophile pour son rôle dans la différenciation embryonnaire et la protection de ces insectes contre les infections. Divers TLR sont spécifiques des différentes composantes.
- **Récepteurs de type NOD** (NLR, *NOD-like receptors*) : ces récepteurs cytosoliques interagissent avec les DAMP et les PAMP accédant au cytoplasme.
- **Récepteurs de type RLR** (*RIG-like receptors*) : ce sont des récepteurs de surface cellulaire exprimés principalement sur les phagocytes qui reconnaissent l'ARN viral et des peptides qui commencent par la N-formylméthionine, qui est propre aux protéines bactériennes,
- **Récepteurs de type lectine** qui reconnaissent les glucides et des résidus mannosyles terminaux et sont impliqués dans la phagocytose des champignons et des bactéries.

Tableau 1. Caractéristiques et fonctions des cellules de l'immunité innée (2,3).

Cellules	Description	Types	Fonctions
Monocyte 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 à 15 µm de diamètre - Cellules libres dans la circulation sanguine - Une demi-vie de 8 à 70 heures - Noyau en forme de fer à cheval et un cytoplasme large avec de nombreux granules lysosomiaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Classique : CD14⁺⁺CD16⁻ - Intermédiaire : CD14⁺⁺CD16⁺ - Non-classique CD14⁺CD16⁺⁺ (Patrolling) 	<ul style="list-style-type: none"> - Phagocytose - Activation des mécanismes de bactéricidie
Macrophage 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille : > 20 µm - Noyau : forme irrégulière - Cytoplasme : étendu, nbr granulations - Demie de vie : plusieurs années 	<ul style="list-style-type: none"> - Macrophages classiquement activés (M1): pro-inflammatoires - Macrophages alternativement activés (M2): anti-inflammatoires. (M2a, M2b et M2c) 	<ul style="list-style-type: none"> - Présentation de l'antigène
Cellules dendritique (DC)	<ul style="list-style-type: none"> - Cellule étoilée avec dendrites cytoplasmiques - sang : 1-2% des cellules mononuclées 	<ul style="list-style-type: none"> - DC myéloïdes/conventionnels (cDC1/cDC2) : CD11c⁺CD123^{low} 	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules présentatrices d'antigène professionnelles, - Elles interviennent dans l'activation des

	<p>- épithéliums et épiderme : cellule de Langerhans (3-8% des cellules épidermiques)</p>	<p>- DC plasmacytoïdes (pDC) : CD11c-CD123high,</p>	<p>lymphocytes T CD4+ et CD8+.</p> <p>- Production des quantités élevées de l'IFN de type I et III</p>	
<p>Neutrophile</p>		<p>- 12 à 15 µm de diamètre</p> <p>- Noyau segmenté en 3 à 5 lobules</p> <p>- Cytoplasme contient des granules</p>	<p>/</p>	<p>- Phagocytose et Absorption et destruction des pathogènes extracellulaire</p> <p>- Initiation de la réaction inflammatoire</p>
<p>Éosinophile</p>		<p>- Noyau unique bilobé,</p>	<p>/</p>	<p>- les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité</p> <p>- Production des médiateurs vasoactifs, des enzymes et des cytokines</p>
<p>Basophile</p>		<p>- Noyau bilobé et un cytoplasme riche en granulations</p>	<p>/</p>	<p>- Cellules-clé de l'hypersensibilité immédiate (type 1)</p> <p>- Production des médiateurs vasoactifs, des enzymes et des cytokines</p>
<p>Mastocyte</p>		<p>- Présentes dans les tissus sous-muqueux et le derme.</p>	<p>/</p>	<p>- Interviennent dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.</p>
<p>Lymphocyte NK</p>		<p>- Lymphocytes de grande taille possédant de nombreux granules</p> <p>- 5 à 15 % des lymphocytes sanguins et tissulaires</p>	<p>/</p>	<p>- Cytotoxicité cellulaire</p> <p>- Destruction des cellules tumorales ou infectées par un virus</p> <p>- induction de l'apoptose par la production de perforine et des granzymes</p>

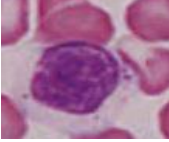
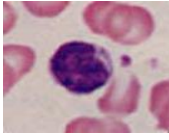
Lymphocyte T $\gamma\delta$	<ul style="list-style-type: none"> - Les LT$\gamma\delta$ présentent 0,5 à 5 % des lymphocytes T circulants. - Elles expriment un récepteur TCR formé par une chaîne γ et une chaîne δ et associé à un co-récepteur CD3. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vδ1 - Vδ1 - Vδ1 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunité des muqueuses - Les réponses anti-tumorales et anti-microbiennes - La présentation antigénique
Lymphocyte NKT	<ul style="list-style-type: none"> - Un groupe hétérogène de lymphocytes T qui possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T et aux lymphocytes NK 	<ul style="list-style-type: none"> - NKT de type I ou iNKT (NKT1, NKT2, NKT17) - NKT de type II ou dNKT 	<ul style="list-style-type: none"> - L'immunité contre le cancer, l'infection, l'inflammation et les maladies auto-immunes. - Les iNKT jouent un rôle antitumorale - Les dNKT jouent un rôle pro-tumorale.
Innate lymphoid cells (ILCs)	<ul style="list-style-type: none"> - Ces cellules n'ont pas de récepteur d'antigène spécifique et peuvent produire un éventail de cytokines effectrices qui correspondent en grande variété à celles des cellules T helper 	<ul style="list-style-type: none"> - ILC1 - ILC2 - ILC3 	<ul style="list-style-type: none"> - Le remodelage tissulaire - L'immunité antimicrobienne et l'inflammation, en particulier au niveau des surfaces barrières

Cette liste n'est pas exhaustive.

1.2. Cellules de l'immunité adaptative

Les acteurs de l'immunité adaptatives sont les **lymphocytes T** et **B**. Ces cellules ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé sans granulation. Les récepteurs des lymphocytes T et B sont appelés **TCR** et **BCR**. Ils sont des récepteurs hypervariables qui permettent la reconnaissance **spécifique** des antigènes. Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes au sein d'un complexe de protéines de surface appelé **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** à la surface des **cellules présentatrices d'antigène (CPA)**. Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes libres non transformés. Le tableau 2 résume les caractéristiques et les fonctions des lymphocytes T et B (4).

Tableau 2. Caractéristiques et fonctions des cellules de l'immunité adaptative (5).

Cellules	Description	Types	Fonctions
Lymphocyte T 	<ul style="list-style-type: none"> - 70-80% des lymphocytes - Récepteur à l'antigène : TCR - 95% des LT: TCR$\alpha\beta$ - 5% des LT: TCR$\gamma\delta$ - CD3, CD4, CD8 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocyte T helper ou (Th): CD4+ - Lymphocyte T cytotoxique (LTc): CD8+ 	<ul style="list-style-type: none"> - Orchestre les réponses immunes contre les bactéries, champignons, parasites et virus - Immunité à médiation cellulaire - Contrôle de l'immunité à médiation humorale
Lymphocyte B 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille : 7-12 μm - Récepteur à l'antigène : BCR - Marqueurs membranaires : CD19, CD20 - 10-15% des lymphocytes sanguins - Durée de vie : quelques semaines 	/	<ul style="list-style-type: none"> - Activation nécessaire par les cellules T d'aide (via les cytokines) pour la réponse immune mais capacité de reconnaissance directe des antigènes - Présentation de l'antigène avec le CMH de classe II - Production d'anticorps après leurs différenciations en plasmocytes. Mémoire immunitaire

PARTIE II

Antigènes

2.1. Définitions

Les **antigènes** sont des molécules de toute nature (organique ou non) pouvant provoquer une réponse immunitaire et réagissent avec les récepteurs T (TCR) et B (BCR) et avec les anticorps. Un antigène est toute structure reconnue par l'immunité adaptative (5).

L'**épitope** (**site antigénique** ou encore **déterminant antigénique**) est une petite région de l'antigène reconnue par les anticorps, les BCR et les TCR par une région appelée **paratope**. Il correspond à une zone d'environ 1 à 3 nm de diamètre et permet la détermination de la spécificité de l'antigène. Un antigène peut comporter plusieurs épitopes différents ou épitopes répétés (6). Les macromolécules sont formées d'une mosaïque d'épitopes différents ou répétitifs.

Épitope B est un épitope reconnu par les anticorps ou les BCR. Il a une petite taille et est formé par 6 à 7 résidus (sucres ou acides aminés). L'épitope B se situe généralement au niveau des coudes de la protéine.

Épitope T est reconnu par les TCR. Il s'agit d'un petit déterminant antigénique formé uniquement par 8 à 15 acides aminés. Ce type d'épitopes ne nécessite pas d'être localisé au niveau de la surface de l'antigène. Sa reconnaissance par le TCR se précède par une étape de dégradation en peptides. Ces peptides s'associent aux molécules de CMH et le complexe peptide-CMH ainsi formé sera reconnu par les TCR (7).

Épitopes linéaires ou séquentiels : constituent à une courte séquence d'acides aminés localisés en **continu** sur la chaîne peptidique d'un antigène.

Épitope Conformationnels : sont formés par deux séquences distinctes mais rapprochées dans l'espace (figure 1) (4).

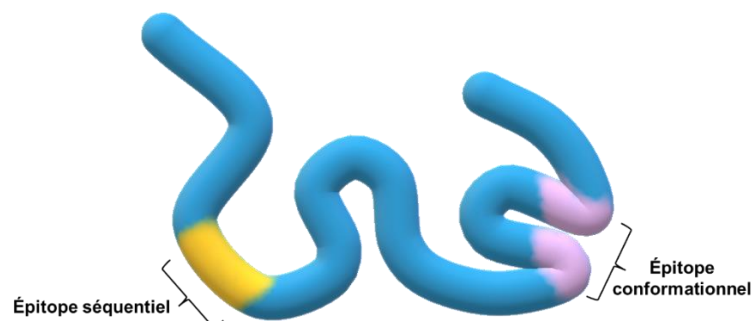


Figure 1. Les différents types d'épitopes d'un antigène protéique (4).

2.2. Types d'antigènes

2.2.1. En fonction de leur origine

Les antigènes peuvent être également défini par leurs origines (7), on distingue :

- **Exogène** est un antigène étranger à l'individu
- **Endogène** est antigène présent à l'hôte (auto-antigènes) et peut être considéré comme étranger (dans le cadre de maladies auto-immunes).
- **Auto-antigène** est un antigène qui est reconnu par le système immunitaire de l'organisme dans lequel il se trouve. Cet antigène est reconnu par des auto-anticorps et/ou des lymphocytes T autoréactifs.
- **Allo-antigène** est un antigène provenant d'individus de la même espèce, mais génétiquement différents.
- **Xéno-antigène ou hétéro-antigène** est un antigène provenant d'espèces différentes.
- **Antigène hétérophile** est un antigène commun à plusieurs espèces différentes et qui induit, quelle que soit sa provenance la formation d'un anticorps.
Exemple : l'antigène de Forssman présent dans les globules rouges du mouton, du chien, du cheval, et absent chez l'homme.
- **Néo-antigène** est un antigène normalement non exprimé dans l'organisme comme les antigènes induits par les tumeurs.
- **Antigène natif** est un antigène présent dans l'organisme, mais n'interagit pas avec les lymphocytes T.

2.2.2. En fonction de la réponse immunitaire

- **Immunogène** : ce sont des antigènes qui sont capables de provoquer une réponse immunitaire adaptative (8). L'immunogénicité correspond à la capacité d'une substance à induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale, tandis que l'antigénicité est la capacité à être spécifiquement reconnue par les anticorps produits à la suite de la réponse immunitaire à la substance donnée. Toutes les substances immunogènes sont antigéniques, toutes les substances antigéniques ne sont pas immunogènes (9).
- **Haptènes** : ce sont des substances antigéniques, mais ne sont pas immunogènes. Elles ont un poids moléculaires inférieur à 1 kDa. Les haptènes peuvent être des sels de métaux lourds (nickel, chrome), des molécules de synthèse (médicaments, colorants) ou des molécules naturelles (hormones peptidiques). Les haptènes deviennent immunogènes lorsqu'elles sont couplées à une molécule porteuse (qui est immunogène) (1).
- **Super-antigènes** : ce sont des molécules mitogènes, essentiellement des protéines bactériennes (ex. entérotoxines) ou virales qui ont la particularité d'activer certains lymphocytes T *via* leur TCR. Cette activation est indépendante de la spécificité du TCR et de la présentation antigénique par une molécule de CMH.
- **Antigènes thymo-dépendants** : ce type d'antigène nécessite l'aide des lymphocytes T pour la production d'anticorps (ex : antigènes protéiques) (tableau 3) (6).
- **Antigènes thymo-indépendants** : ce sont des antigènes qui stimulent directement les lymphocytes B spécifiques en se liant avec plusieurs récepteurs membranaires

(la participation des lymphocytes T n'est pas nécessaire pour qu'il ait production d'anticorps) (ex : endotoxines). Ce type d'antigènes déclenche la production des immunoglobuline (Ig) M et des IgG2 et induit faiblement une mémoire immunitaire (tableau 3) (5).

Tableau 3. Exemples d'antigènes thymo-dépendants et thymo-indépendants (10).

Antigènes thymo-dépendants	Antigènes thymo-indépendants
Protéines sériques xénodépendants	Type 1 : Lipopolysaccharides (LPS)
Polypeptides synthétiques de L-acides aminés	Flagelline polymérisée
Hématies xénogéniques	Polyvinylrolidone
Flagelline polymérisée	Type 2 : polysaccharides solubles (polysaccharide SIII du pneumocoque)
	Dextranes
	Levanes
	TNP-Ficoll
	Plymères synthétiques de D-acides aminés

2.3. Déterminants de l'antigénicité

L'immunogénicité d'une molécule dépend de plusieurs facteurs. Ces facteurs sont décrits ci-dessous.

2.3.1. Caractère étranger

A l'état normal, les cellules immunitaires reconnaissent et tolèrent leurs propres constituants, mais s'immunisent contre toute substance (11). Pour être immunogène, une molécule doit être reconnue comme étrangère, non-soi. Une molécule est considérée comme soi ou non-soi par le système immunitaire selon que cette molécule a été exposée ou non au système immunitaire au cours du développement fœtal. D'une manière générale, plus deux espèces sont éloignées, plus l'immunogénicité de la molécule d'une espèce sera élevée lorsqu'elle sera exposée à l'autre (7).

Exemple : l'albumine du sérum bovin est plus immunogène chez une poule que chez une chèvre.

2.3.2. Nature chimique

Les protéines sont généralement de très bons immunogènes (protéines pures, glycoprotéines et lipoprotéines). Les polysaccharides sont des structures moléculaires fortement antigéniques. Les acides nucléiques et les lipides ne provoquent pas de bonnes réponses immunitaires (8).

2.3.3. Poids moléculaire

Les molécules avec un poids moléculaire supérieur ou égal à 100 000 Da sont les plus immunogènes, tandis que les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 5000 Da sont des haptènes.

2.3.4. Rigidité et complexité moléculaire

La liaison de l'antigène avec les récepteurs de lymphocytes T exige que sa structure moléculaire ne doive pas être trop fluide. La complexité des molécules telles que les protéines contribue à leur immunogénicité (7).

2.3.5. Stabilité

Les substances très stables et non dégradables ne sont pas immunogènes du fait que leur présentation par les CPA est impossible. Les substances instables se décomposent avant être internalisées par les CPA, ce qui les rend immunogéniques. De plus, les gros complexes insolubles sont plus immunogènes que les petits complexes solubles (7).

2.3.6. Caractère dégradable

Les antigènes facilement phagocytés sont généralement les plus immunogènes. Le développement de la réponse immunitaire nécessite que l'antigène soit phagocyté, dégradé et présentés aux lymphocytes T par une CPA.

2.3.7. Dose

L'immunogénicité d'un antigène est influencée par sa dose et sa voie d'administration dans l'organisme. Une concentration optimale de l'antigène est requise pour une bonne immunogénicité. L'apport d'antigènes en faibles doses ne permet pas la stimulation des réponses immunitaires, alors que des fortes doses d'antigènes induisent une tolérance immunitaire (12).

2.3.8. Voie d'administration

La localisation anatomique de rencontre avec l'antigène est également un facteur intéressant. Selon la porte d'entrée de l'antigène, il interagira avec les cellules immunocompétentes en induisant des réponses immunitaires d'intensités différentes. L'antigène peut être administré dans l'organisme selon plusieurs voies : intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique ou même muqueuse.

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée de l'antigène favorise l'immunogénicité et induit une bonne production d'anticorps, alors que son administration par voie orale ou intraveineuse induit une tolérance (13).

2.3.9. Adjuvants

Les adjuvants (du latin *adjuvare*, aider) sont des substances ajoutées à l'antigène dans le but d'augmenter son immunogénicité. Ces substances utilisées dans les vaccins permettent d'augmenter l'amplitude de la réponse immunitaire de plusieurs manières :

- Augmentation de la durée de vie de l'antigène et le prolongement de sa persistance en formant des dépôts au niveau de la porte d'entrée : l'adjuvant de Freund et sulfate de potassium et d'aluminium ;
- Diminution de la dégradation de l'antigène par les macrophages : hydroxyde d'alumine (7);
- Et maturation des DC et activation directe des lymphocytes T et B : agonistes des TLR (1).

2.3.10. Système biologique

Certaines substances sont immunogènes chez une espèce, et non immunogènes chez une autre. De plus, l'immunogénicité d'une substance n'est pas la même chez des individus de la même espèce. Ceci est due à la différence dans les molécules de CMH chez les individus et aussi au manque ou l'altération des gènes codants les immunorécepteurs.

L'âge de l'organisme répondeur constitue également un facteur important déterminant l'immunogénicité d'un antigène. Chez l'animal, il est facile d'obtenir une tolérance chez les nouveaux nés (7).

2.4. Présentation antigénique

Les protéines antigéniques, pour être reconnues par les lymphocytes T, doivent être préalablement présentées (rendues accessibles) sous forme de courts peptides, au récepteur TCR. Ce sont les molécules du CMH qui assure cette fonction de présentation des peptides antigéniques.

Les lymphocytes T CD8⁺ répondent aux antigènes présentés par les molécules de CMH de classe I, tandis que les lymphocytes T CD4⁺ sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules de CMH classe II à la surface des CPA « professionnelles ».

2.4.1. Molécule du CMH de classe I

Les molécules du CMH de classe I présentent des peptides dérivés de protéines endogènes dégradées dans le cytosol par le protéasome (figure 2). Le complexe peptide/molécules de CMH de classe I est ensuite reconnue par les lymphocytes T CD8⁺.

Les protéines peuvent être de différentes origines :

- Protéines du « soi » ;
- Protéines en fin de vie ;
- Protéines défectueuses ;
- Ou protéines virales (1).

Les étapes principales de présentation antigénique par les molécules de CMH de classe I sont :

- La production de la protéine antigénique dans le cytosol ou le noyau ;
- La protéolyse : les protéines cytoplasmiques ainsi produites sont dépliées, conjuguées à l'ubiquitine, et enfilées dans des protéasomes, où elles sont dégradées par des enzymes protéolytiques en peptides ;
- Transport des peptides cytosoliques au réticulum endoplasmique (RE) par le transporteur TAP (*transporter associated with antigen processing*). Une protéine de pontage appelée tapasine permet de lier les molécules du CMH de classe I nouvellement synthétisées à TAP ce qui permet aux molécules du CMH de se placer pour recevoir des peptides qui sont transportés dans RE par TAP et de former des complexes peptide/molécule de CMH de classe I ;
- Expression du complexe à la surface de la cellule et sa reconnaissance par les lymphocytes T CD8⁺ (11).

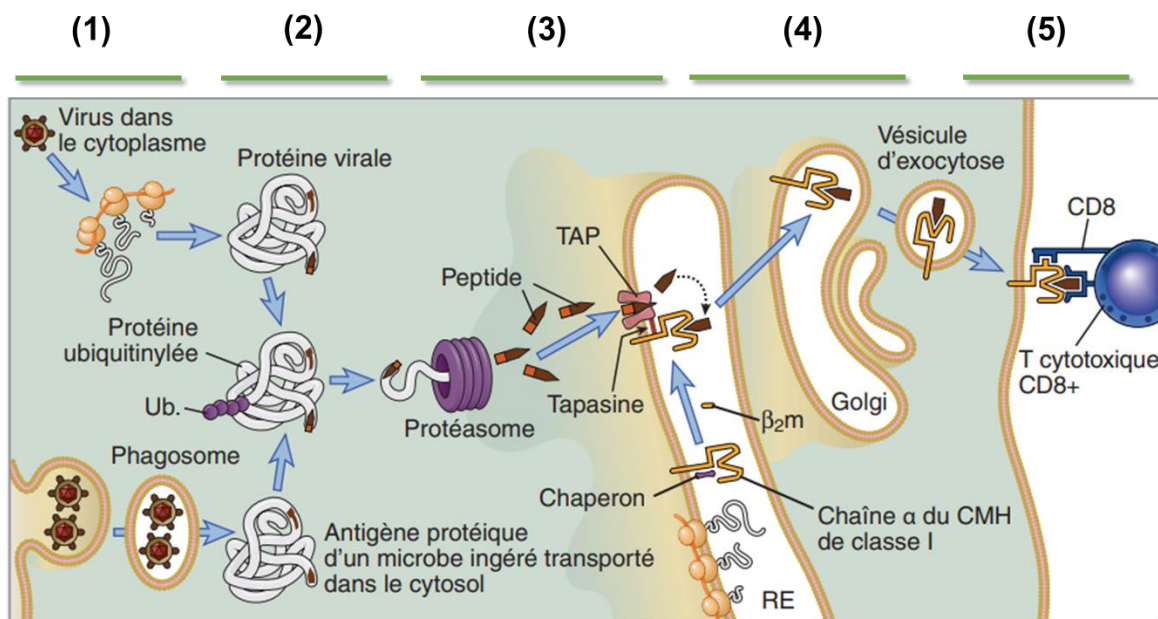


Figure 2. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-I (2). Les étapes de l'apprêtement des peptides par les molécules du CMH-I sont les suivantes : (1) production des protéines dans le cytosol soit à partir des microbes phagocytés, ou à partir d'une synthèse endogène. (2) Déplétion, conjugaison à ubiquitine et dégradation des protéines cytoplasmiques pour donner des peptides. (3) Transport de ces peptides par le transporteur TAP dans le réticulum endoplasmique. (4) Assemblage des complexes peptides/molécules du CMH de classe I dans le réticulum endoplasmique. (5) expression des complexes peptide-CMH de classe I à la surface de la cellule et leur reconnaissance sont par les lymphocytes T CD8⁺. RE, réticulum endoplasmique ; TAP, transporter associated with antigen processing.

2.4.2. Molécule du CMH de classe II

Les molécules du CMH de classe II se lient aux peptides dérivés de protéines extracellulaires qui ont été endocytosées et traitées *via* la machinerie du CMH de classe II (figure 3).

La présentation des peptides par les molécules du CMH de classe II passe par les étapes suivantes :

- Ingestion : les CPA internalisent les protéines extracellulaires dans des vésicules par différents mécanismes, notamment la phagocytose, la pinocytose et l'endocytose dépendant de récepteurs ;
- La protéolyse des protéines internalisées dans des vésicules intracellulaires endosomiales/lysosomiales en peptides ;
- Association des peptides aux molécules de classe II qui hébergent les mêmes vésicules ;
- Expression des complexes peptide-CMH à la surface cellulaire et leur reconnaissance par les lymphocytes T CD4⁺ (5).

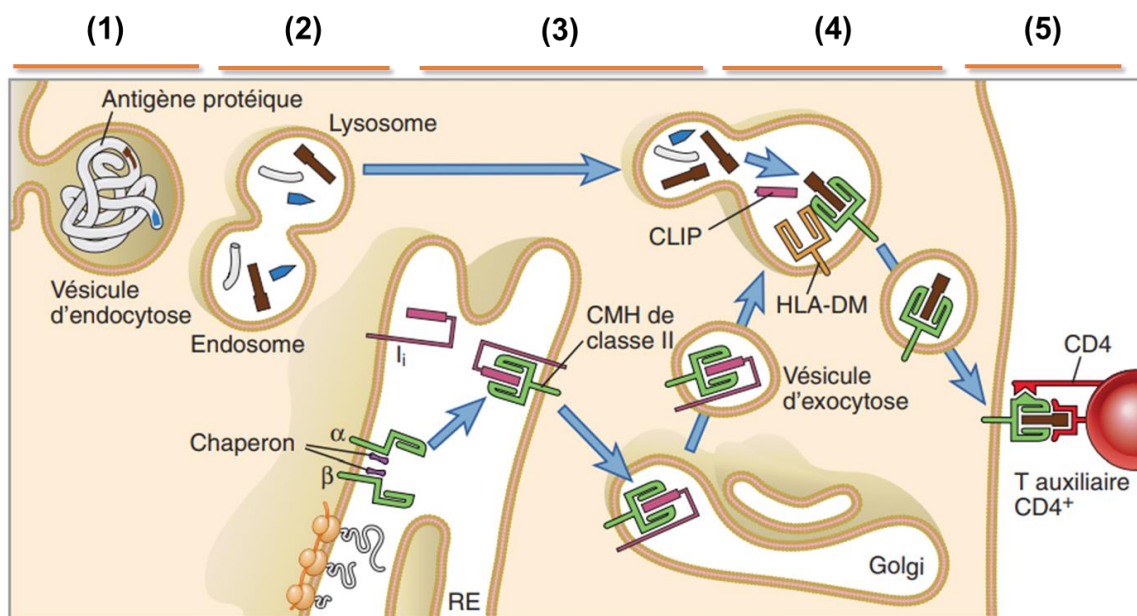


Figure 3. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-II (2). Les étapes de l'apprêtement des peptides par les molécules du CMH-I sont les suivantes : (1) Capture des protéines extracellulaires dans des compartiments vésiculaires des CPA et leur dégradation en peptide. (2) Apprêtement des protéines internalisées dans les vésicules endosomiales/ lysosomiales et élimination de la molécule CLIP (3) Transport des molécules du CMH de classe II dans les endosomes. (4) Association des peptides apprêtés avec des molécules du CMH de classe II dans les vésicules. (5) Expression des complexes peptide-CMH à la surface des lymphocytes T CD4⁺.

Certaines CPA peuvent phagocyter et traiter des antigènes extracellulaires avec des molécules du CMH de classe I, puis présenter ces complexes antigène-CMH I aux cellules T CD8⁺. Ce processus est connu sous le nom de **présentation croisée**. Ce processus est impliqué dans le développement de l'immunité antitumorale parce que les tumeurs sont une source d'antigènes extracellulaires (14).

2.5. Reconnaissance de l'antigène

Les déterminants antigéniques sont reconnus par des structures moléculaires présents sur les cellules immunitaires. Le tableau 4 résume les récepteurs PRRs et leurs ligands. Les PRRs ne présentent pas une spécificité comme les récepteurs de l'immunité adaptative parce qu'ils reconnaissent des motifs partagés par de nombreux pathogènes.

Tableau 4. Principaux PRR, leurs ligands et leur localisation cellulaire (2).

PRR	PAMP	Localisation
Complément	Composant de la paroi des microbes	Plasmatique
Mannose binding-protein	Sucres contenant du mannose (levures, bactéries)	Membrane plasmique
Récepteur scavenger	Lipopolysaccharides (LPS) (bactéries)	Membrane plasmique ou plasmatique
Toll like receptor 2 (TLR2)	Peptidoglycanes (Gram+)	Membrane plasmique
TLR3	ARN double brin (virus)	Endosome
TLR4	Lipopolysaccharides (Gram-)	Membrane plasmique
TLR5	Flagelline	Membrane plasmique
TLR7, 8	ARN simple brin (virus)	Endosome
TLR9	ADN contenant des motifs CpG	Endosome
RIG-1 like receptor (RLR)	ARN double brin (virus)	Cytosol
Nod-like receptor (NLR)	Paroi bactérienne ou motifs bactériens (flagelline, toxine), signaux de danger endogènes	Cytosol

LPS, lipopolysaccharides; NLR, Nod-like receptor; PRR, Pattern Recognition Receptor; PAMP, Pathogen Associated Molecular Patterns; RLR, Rig-1 like receptor; TLR, Toll like receptor.

Les immunorécepteurs de l'immunité adaptative, le TCR et le BCR, se caractérisent par une grande spécificité vis-à-vis d'un épitope précis. Le TCR ne reconnaît que des épitopes peptidiques présentés par une molécule de CMH, alors que le BCR qui est une immunoglobuline membranaire similaire à l'anticorps produit par le lymphocyte B activé peut reconnaître directement l'antigène (figure 4).

La liaison des immunorécepteurs à leurs ligands conduit à l'induction d'une cascade d'événements aboutissant à l'activation des cellules et l'internalisation du complexe récepteur-antigène.

Il est à noter que les cellules de l'immunité innée présentent des récepteurs qui reconnaissent le fragment cristallisable (Fc) de l'anticorps appelés FcR ce qui signifie la coopération cellulaire entre l'immunité innée et adaptative.

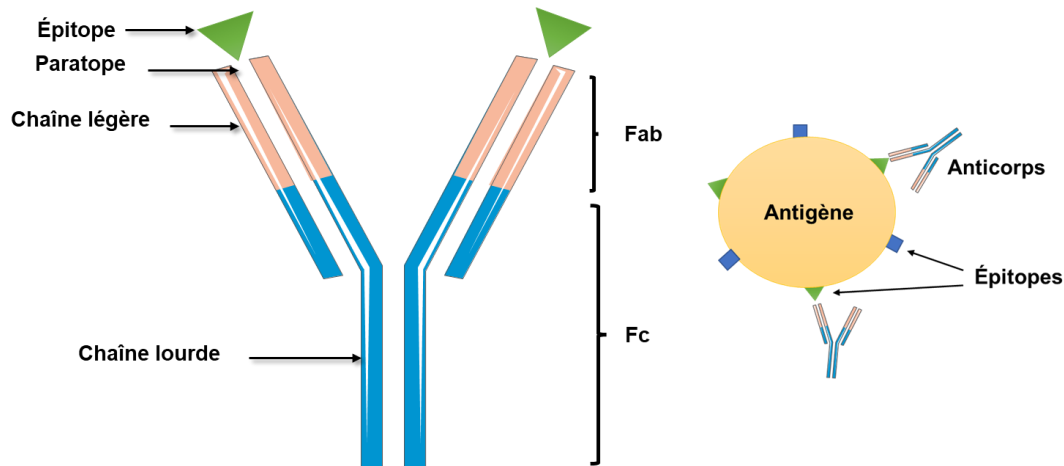


Figure 4. Liaison antigène-anticorps (15). Fab, fragment de liaison de l'antigène ; Fc, fragment cristallisable.

Le répertoire des récepteurs des cellules B et T est extrêmement diversifié, ce qui permet à notre système immunitaire de reconnaître une grande variété de pathogènes. La diversité du répertoire des BCR et des TCR est rendue possible par le réarrangement V(D)J qui s'effectue dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T au cours des premiers stades de leur maturation (16).

La diversité des TCR, générée par la combinaison V(D)J, implique la fusion aléatoire de segment de gènes V (variable), D (diversité) et J (jonction) pour les chaînes qui codent pour les régions variables des chaînes alpha et bêta ou gamma et delta des TCRs (réarrangement de type VJ pour les chaînes α et γ ou de type DJ puis VDJ pour les chaînes β et δ).

Ce processus est catalysé par des enzymes recombinases RAG (*Recombination Activating Gene*) : RAG1 et RAG2, qui coupent l'ADN à des sites spécifiques et permettent la réorganisation de ces segments de gènes (5). Les différentes combinaisons de ces segments de gènes, ainsi que les modifications des bases nucléotidiques qui peuvent survenir lors de la réorganisation, produisent une grande variété de séquences de récepteurs TCR, chacune ayant une région variable unique qui peut reconnaître un antigène spécifique. On estime qu'il y a environ 10^{15} récepteurs TCR différents dans l'organisme humain (17).

Le répertoire des BCR est généré de manière similaire, par la recombinaison des gènes V, D et J au niveau des régions génomiques qui codent pour les régions variables des chaînes légères et lourdes des anticorps. La diversité du BCR est assurée par deux mécanismes différents : le premier est la **diversité**

combinatoire qui est gouvernée par le hasard du choix des segments constituant les régions variables et le second et **la diversité jonctionnelle**. La **diversité jonctionnelle** permet d'augmenter la diversité par les mécanismes de recombinaison (12).

L'hypermutation somatique est un processus qui se produit après activation des cellules B par un antigène spécifique. Ce processus implique l'activation d'une enzyme appelée AID (Activation-induced cytidine deaminase), qui induit des changements aléatoires dans les séquences de l'ADN qui codent pour les régions variables des chaînes lourdes et légères des anticorps (18).

Enfin, la diversité des BCR se produit également en dehors du domaine variable, où la commutation de classe d'immunoglobulines modifie la région constante de la chaîne lourde. Il existe cinq principales régions constantes lourdes (isotypes): IgG ou γ (gamma), IgA ou α (alpha), IgM ou μ (mu), IgD ou δ (delta) et IgE ou ϵ (epsilon), subdivisées en neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE. Les chaînes légères sont soit κ (kappa) soit λ (lambda) (19). Chez l'homme, environ 10^{11} combinaisons possibles de récepteurs de cellules B peuvent être générées.

POINTS CLES

- Les antigènes sont des molécules reconnues par les immunorécepteurs (TCR, BCR, anticorps)
- Les immunogènes sont des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire
- L'épitope B est un épitope reconnu par les anticorps ou les BCR, tandis que l'épitope T est reconnu par les TCR
- Plusieurs paramètres influencent l'immunogénicité d'un antigène. Parmi ces facteurs, on note le poids moléculaire et la nature de l'antigène, sa dose et sa voie d'administration, l'utilisation de l'adjuvants et aussi le système biologique de l'organisme répondeur.
- Les lymphocytes T CD8⁺ répondent aux antigènes présentés par les molécules CMH-I
- Les lymphocytes T CD4⁺ sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules CMH-II à la surface des CPA « professionnelles ».

PARTIE III

Lymphocytes T non conventionnels

Le développement et les fonctions des lymphocytes T sont contrôlés par des mécanismes de régulation post-transcriptionnelle des gènes par les microARN (miARN). Les lymphocytes T jouent un rôle très important dans la réponse immunitaire. Les cellules T conventionnelles sont impliquées dans l'immunité adaptatives, tandis que les cellules T non-conventionnelles interviennent à la fois dans l'immunité innée et adaptative (20). Les lymphocytes T non conventionnels sont des cellules qui peuvent reconnaître leur cible de façon indépendante des molécules de CMH et présentent souvent un phénotype de lymphocyte T mémoire. Ils sont abondants dans les tissus épithéliaux, mais minoritairement dans les tissus lymphoïdes, notamment les ganglions (21).

Les lymphocytes T non conventionnels regroupent les cellules T gamma delta (LT $\gamma\delta$), les cellules T tueuses naturelles invariantes (iNKT) et les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT).

3.1. Lymphocytes T $\gamma\delta$

3.1.1. Généralités

Les lymphocytes T gamma/delta (LT $\gamma\delta$) ont été découverte pour la première fois en 1987, après la découverte accidentelle de la troisième chaîne du TCR (chaîne γ) en 1984. Ce sont des cellules qui présentent à la fois des caractéristiques de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative et représentent 0,5 à 5 % des lymphocytes T circulants.

Les LT $\gamma\delta$ expriment un récepteur TCR formé par une chaîne γ et une chaîne δ . Le TCR $\gamma\delta$ est associé à un co-récepteur CD3 et est caractérisé par une diversité restreinte que celle du TCR $\alpha\beta$ (22). Les LT $\gamma\delta$ se caractérisent également par leur capacité à reconnaître plusieurs types d'antigènes sans la présence de molécules de CMH.

Les LT $\gamma\delta$ sont plus abondants dans les tissus périphériques comme la peau, l'intestin, les poumons et l'appareil génital, mais rares dans les organes lymphoïdes secondaires et le sang périphérique (23).

3.1.2. Développement des LT $\gamma\delta$

Dans le thymus, les thymocytes doubles négatifs (DN) CD4⁻ CD8⁻ donnent naissance à deux lignées cellulaires T génétiquement distinctes qui expriment soit un TCR $\alpha\beta$ ou un TCR $\gamma\delta$. Ces cellules DN se différencient ensuite en quatre sous-ensembles, de DN1 à DN4 qui se distinguent par l'expression de CD44, CD117 et CD25 (figure 5) (24). Le développement des LT $\gamma\delta$ nécessite l'expression du TCR $\gamma\delta$ au stade DN3 afin de faciliter la signalisation *via* CD3 et la protéine adaptatrice LAT.

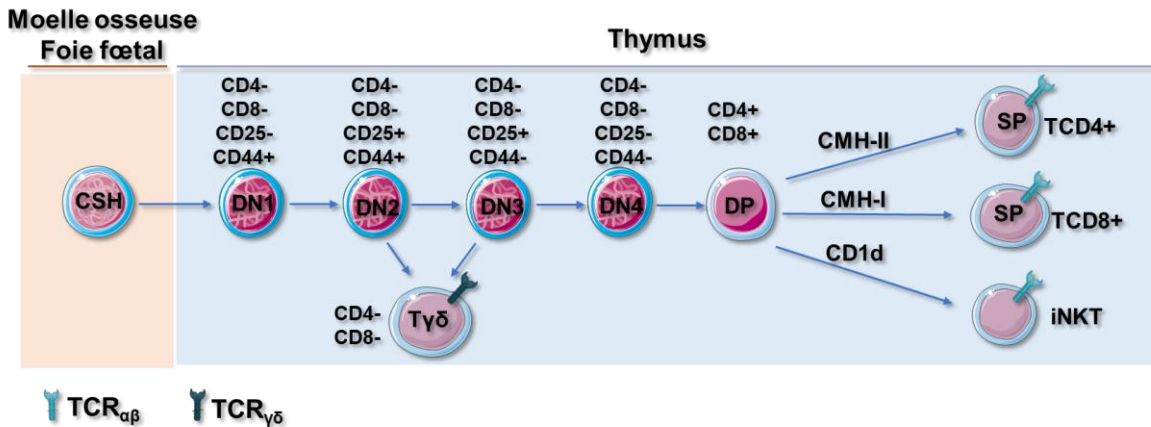


Figure 5. Développement des LT $\gamma\delta$ dans le thymus (25). Les cellules T $\gamma\delta$ se développent à partir des thymocytes DN dans le thymus. Les précurseurs de transitions sont définis par l'expression des marqueurs de surface et des facteurs de transcription. L'acquisition du récepteur TCR $\gamma\delta$ s'effectue au niveau du stade DN3. CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; CSH, cellule souche hématopoïétique ; DN, double négatif ; DP, double positif ; SP, simple positif ; TCR, récepteur des lymphocytes T.

3.1.3. Classification des LT $\gamma\delta$

Les LT $\gamma\delta$ humains peuvent être divisés en trois populations (figure 6) en fonction de l'expression de la chaîne δ ($\delta 1$, $\delta 2$ et $\delta 3$) (26).

V $\delta 1$: Ce sont des cellules résidentes dans les tissus épithéliaux muqueux, y compris la peau, l'intestin, le foie et la rate. Elles expriment un TCR reconnaissant des molécules liées au CMH de classe I comme les molécules A et B liées à la chaîne du CMH de classe 1 (MICA et MICB) et des molécules induites par le stress (26). Elles expriment également des récepteurs des cellules NK (NKG2D, *natural killer group 2D*), des récepteurs TLRs et des récepteurs de β -glucan. Une fois activées, ces cellules produisent plusieurs cytokines telles que l'interleukine 10 (IL-10), l'IL-2, l'IL-4, l'IL-17, l'interféron gamma (IFN- γ), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et des chimiokines (cystéine-cystéines ligand 3 (CCL3), CCL4, and CCL5) (27).

V $\delta 2$: se trouvent dans le sang périphérique et représentent 50 à 90% des cellules T $\gamma\delta$ sanguines et se lie généralement avec une chaîne $\gamma 9$. Les lymphocytes T V $\gamma 9$ /V $\gamma 2$ reconnaissent les phospho-antigènes et des molécules induites par le stress, y compris les molécules MICA et MICB (28) et produisent une variété de cytokines pro-inflammatoires comme IFN- γ , TNF- α , l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-24 (29).

Une autre population des LT $\gamma\delta$ a été identifiée. Il s'agit des cellules V $\delta 3$ qui sont nombreuses dans l'intestin et le foie. V $\delta 3$ expriment les récepteurs le CD56, NKG2D, CD28, CD161 et ne reconnaissent que le CD1d. Ces cellules produisent des cytokines de types TH1, TH2 et TH17 pour induire la maturation des DC en CPA. Ces cellules reconnaissent les glucolipides et partagent des similitudes fonctionnelles avec les cellules NKT (30).

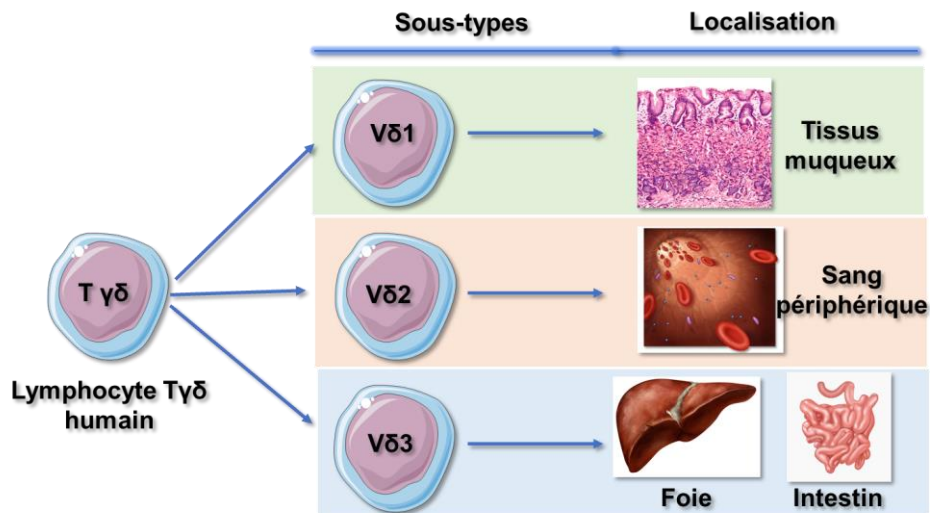


Figure 6. Sous-types des LT $\gamma\delta$ humains et leur localisation (31).

Sur la base de leur fonction, les LT $\gamma\delta$ peuvent être divisés en deux sous-populations (32,33) :

- **LT $\gamma\delta$ effecteurs** : secrètent plusieurs cytokines et jouent un rôle antitumoral par plusieurs processus, notamment la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC).
- **LT $\gamma\delta$ régulateurs** : sont des cellules responsables de la modulation du système immunitaire et du maintien de la tolérance immunologique. Ces cellules peuvent jouer un rôle protumoral et induire une immunosénescence en ciblant les cellules T naïves et les cellules dendritiques. Les LT $\gamma\delta$ 17 sont également des cellules régulatrices qui assurent la croissance des cellules tumorales en produisant l'IL-17 et en favorisant l'accumulation et l'expansion des cellules immunosuppressives.

3.1.4. Récepteurs et ligands des LT $\gamma\delta$

Les cellules T $\gamma\delta$ s'activent, dans la majorité des cas, de manière indépendante du CMH. Les cellules V γ 9/V δ 2 humaines reconnaissent certaines molécules du soi et du non soi (figure 7). Leur TCR peut lier certains métabolites phosphorylés tels que l'(E)-4-hydroxy-3-méthyl-but-2-enyl pyrophosphate (HMB-PP) microbien ou l'isopentenyl pyrophosphate (IPP), précurseur isoprénoïde eucaryote. De plus, Les cellules T $\gamma\delta$ peuvent reconnaître plusieurs marqueurs du stress cellulaire, résultant d'une infection ou d'une tumorigenèse. Cette surveillance du stress implique, non seulement le TCR, mais aussi d'autres récepteurs tels que le récepteur NKG2D. Enfin, il a été montré que les TCR $\gamma\delta$ reconnaissent les antigènes lipidiques présentés par les molécules CD1, en particulier CD1d (34).

Les cellules T $\gamma\delta$ peuvent déployer plusieurs types de fonctions adaptées à différents types de stress, dirigées contre des cibles non-soi ou soi. Les réponses sont régulées négativement *via* des récepteurs inhibiteurs pour le CMH-I, l'UPA et probablement d'autres ligands.

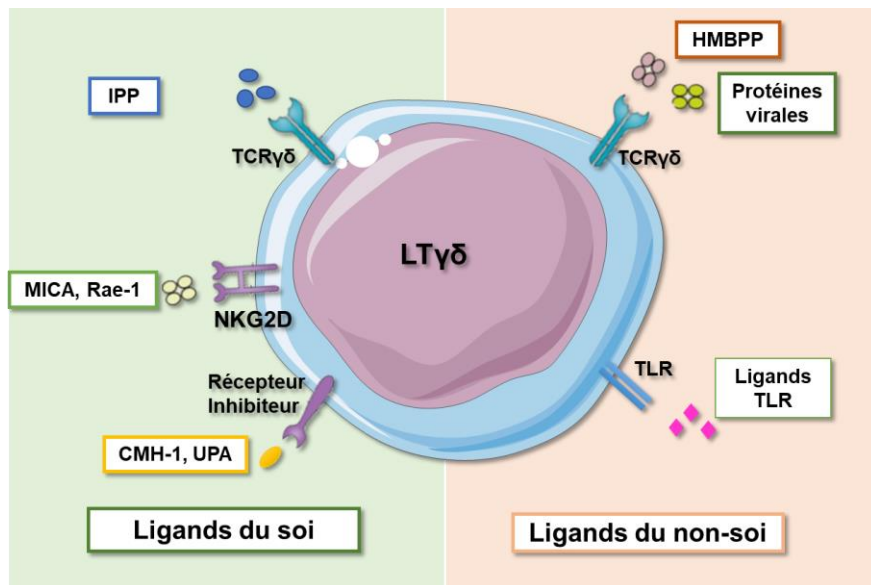


Figure 7. Ligands du soi et du non soi reconnus par les LT $\gamma\delta$ (35). Les LT $\gamma\delta$ expriment une variété de récepteurs qui peuvent reconnaître des composants microbiens, des protéines virales et aussi des protéines de stress. CMH, complexe major d'histocompatibilité; HMB-PP, (E)-4-hydroxy-3-méthyl-but-2-enyl pyrophosphate ; IPP, isopentenyl pyrophosphate ; MICA, molécules A liées à la chaîne du CMH de classe 1; NKG2D, récepteur de groupe 2D des cellules NK; TCR, récepteur des cellules T; TLR, récepteur de type Toll.

3.1.5. Fonctions des LT $\gamma\delta$

Les LT $\gamma\delta$ jouent plusieurs rôles physiologiques, notamment l'immunité anti-tumorale, l'élimination des pathogènes intra et extra-cellulaires, la modulation des réponses immunitaires innée et adaptative, la maintenance de la barrière épithéliale et le remodelage tissulaire.

3.1.5.1. Cytotoxicité

Les LT $\gamma\delta$ participent dans l'élimination des cellules tumorales et des cellules infectées par des bactéries ou des virus *via* différents mécanismes. L'engagement de récepteurs de mort cellulaire (CD95, système Fas/FasL ou NKG2D et Ligand induisant l'apoptose lié au TNF (TRAIL)) induit l'apoptose des cellules cibles et conduit à la production des perforines et des granzymes qui entraînent une lyse directe.

Les LT V γ 9V δ 2 participent également à l'ADCC. Ces cellules expriment le récepteur Fc γ R-III (CD16) qui se lie à la région Fc des IgG (36).

3.1.5.2. Présentation antigénique

Les LT $\gamma\delta$ présentent des capacités de présentation antigénique semblables aux DC, mais un pouvoir de dégradation des protéines intracellulaires moins rapide par rapport aux DC. *In vitro*, les LT $\gamma\delta$ peuvent exprimer des marqueurs phénotypiques et fonctionnelles des CPA et migrer vers les ganglions pour activer les lymphocytes T (37).

3.1.5.3. Réponses antimicrobiennes

Les phospho-antigènes produits par plusieurs agents microbiens, y compris les bactéries et les parasites peuvent être reconnus par les V δ 2 humains. Il a été montré que le nombre de ces cellules augmente dans le sang périphérique en cas des infections bactériennes, telles que la listériose, la tuberculose, la salmonellose, la légionellose ou la brucellose (38). De plus, les T V δ 2 jouent un rôle protectif des voies respiratoires et peuvent initier la réponse adaptative *via* la production de l'IL-17 et L'IFN- γ .

Les LT $\gamma\delta$ jouent également un rôle dans le contrôle des infections virales. Dans le cadre de l'infection par le cytomégalovirus (CMV) chez l'homme, ils peuvent reconnaître les cellules infectées soit directement en se liant aux molécules de stress *via* le TCR, soit indirectement en captant les particules virales opsonisées grâce à l'expression de récepteur au Fc (CD16) (39).

POINTS CLES

- Les LT $\gamma\delta$ présentent des caractéristiques de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative et représentent 0,5 à 5 % des lymphocytes T circulants.
- Les LT $\gamma\delta$ expriment un récepteur TCR formé par une chaîne γ et une chaîne δ et associé à un co-récepteur CD3.
- Les LT $\gamma\delta$ se développent dans le thymus à partir des thymocytes double négatifs CD4-CD8- et expriment leur TCR $\gamma\delta$ au stade DN3.
- Il existe trois sous-types des LT $\gamma\delta$ en fonction de l'expression de la chaîne δ ; V δ 1, prédominants dans le thymus et les tissus périphériques et reconnaissent divers auto-antigènes induits par le stress ; V δ 2, ce sont des cellules sanguines. Ils s'associent toujours à la chaîne V γ 9 chez l'adulte et reconnaissent principalement les phosphoantigènes ; V δ 3, dont leur localisation est le foie et l'intestin.
- Les LT $\gamma\delta$ expriment une variété de récepteurs de reconnaissance des ligands du soi et du non soi et sont capables de produire plusieurs types de cytokines.
- Les LT $\gamma\delta$ interviennent dans les réponses anti-tumorales et anti-microbiennes et dans la présentation antigénique.

3.2. Les cellules Natural killer T

3.2.1. Caractéristiques

Les cellules Natural Killer T (NKT) sont une sous-population de lymphocytes T qui partagent certaines caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles avec les cellules NK, comme l'expression du marqueur NK1.1 ou CD161 chez l'homme (40).

Les NKT se sont des lymphocytes T non conventionnels car ne reconnaissent pas les molécules de CMH, mais des molécules non polymorphes qui ressemblent aux molécules de CMH-I, CD1d.

Les molécules CD1d sont relativement ubiquitaires exprimées par plusieurs types cellulaires notamment, les thymocytes, les hépatocytes, les cellules épithéliales, les adipocytes et les lymphocytes B. Elles peuvent présenter plusieurs types d'antigènes : glycosphingolipides, phospholipides, lipopeptides, et même d'autres petites molécules non-lipidiques (41).

3.2.2. Développement des NKT

Au niveau de thymus, les NKT se développent à partir des précurseurs double positifs (DP) $CD4^+CD8^+$ et sont sélectionnés par la molécule CD1d suite à la reconnaissance d'un auto-glycolipide. En fonction de l'expression des marqueurs CD44, CD24 et NK1.1, les NKT passent par trois étapes de maturation : Stage 0 ($CD24^+$, $CD44^-$, $NK1.1^-$), stage 1-2 ($CD24^-$, $CD44^+$, $NK1.1^-$) et Stage 3 qui donne naissance à des NKT matures après expression de NK1.1 ($CD24^-$, $CD44^+$, $NK1.1^+$) (42). Ce processus de maturation est contrôlé par le facteur de transcription PLZF (21) (Figure 8).

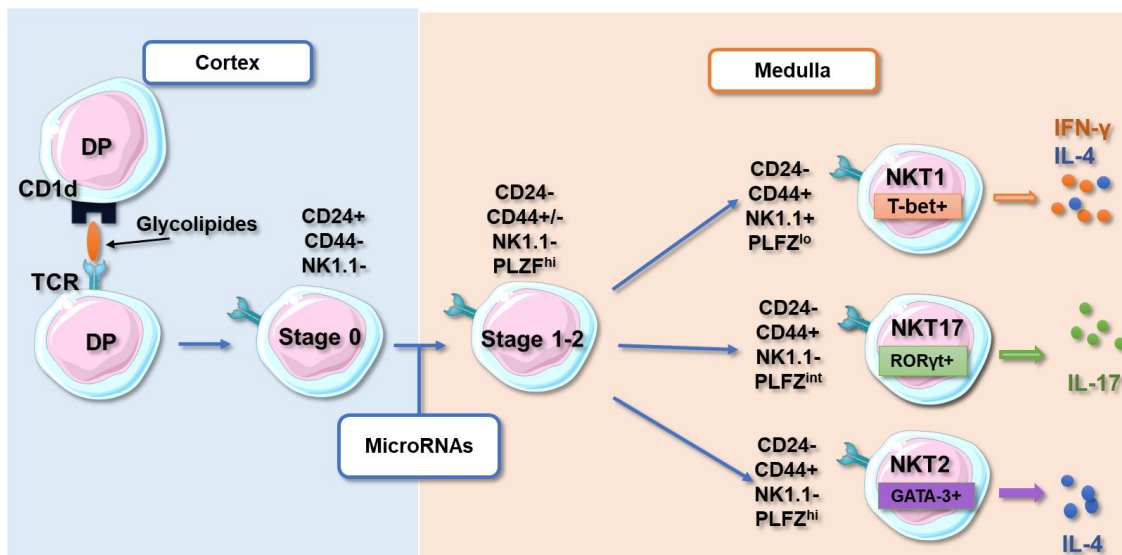


Figure 8. Développement des iNKT (21). L'engagement du TCR avec les molécules CD1d exprimées par les thymocytes double-positifs (DP) $CD4^+CD8^+$ permet le développement des cellules NKT. Leur maturation dépend de l'expression du CD24, CD44, NK1.1 et de l'expression du facteur de transcription PLZF. DP, double positifs ; PLZF, protéine à doigts de zinc de la leucémie promyélocytaire.

3.2.3. Sous-types des NKT

3.2.3.1. NKT de type I

Les NKT de type I ou NKT « invariants » (iNKT), sont la principale sous-population étudiée de cellules NKT qui expriment un TCR semi-invariant avec une chaîne α ($V\alpha 14-J\alpha 18$ chez la souris, $V\alpha 24-J\alpha 18$ chez l'homme) associée avec un répertoire hétérogène de chaîne $V\beta$ ($V\beta 2$, 7 or 8.2 chez la souris et $V\beta 11$ chez l'homme). Les iNKT expriment plusieurs marqueurs de surface notamment CD161, CD44, CD56, CD69, CD94 et CD122. Ces cellules sont présentes dans la rate (0,2 à 0,5 % des LT), la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et le sang et sont très abondants dans le foie (10 à 30 % des lymphocytes T) (43).

Les iNKT se différencient dans la périphérie du thymus en trois sous types en fonction de l'expression des facteurs de transcription et sous l'influence de différentes cytokines. Les NKT1 exprimant le facteur de transcription T-box TBX21 (T-bet) nécessitent l'IL15 pour leur différenciation. L'IL-25 et l'IL-6 sont impliqués dans la différenciation aux NKT2 qui expriment le facteur de transcription GATA-binding protein 3 (GATA-3). Enfin, TGF- β est important pour la différenciation des NKT17. Ces derniers expriment le facteur transcription récepteur gamma t orphelin lié à l'acide rétinoïque (ROR γ t) (44).

3.2.3.2.NKT de type II

Les NKT de type II ou dNKT sont des NKT qui expriment TCR $\alpha\beta$ plus varié que les iNKT. Ces cellules expriment des marqueurs des cellules NK et ont un phénotype activé ou mémoire. Ces cellules sont fréquentes dans la moelle osseuse, le foie et l'intestin.

Les dNKT ne réagissent pas à l' α -GalCer et reconnaissent un type de glycolipide présent au niveau du pancréas, les reins, le foie et les neurones, appelé sulfatide. D'autres antigènes reconnus par les dNKT tels que les β glycosphingolipides (β GlcCer), β Galactosylceramide (β -GalCer) et lysosulfatide, ont été identifiés (45).

3.2.4.Mécanismes d'activation

L'activation des NKT nécessite l'interaction du TCR avec un antigène lipidique présenté par une molécule CD1d sur une CPA. Cette activation débute par la détection des CPA des lipides généralement d'origine bactérien *via* des mécanismes innés tels que la phagocytose ou bien par endocytose des lipides libres associés à l'apolipoprotéine E (Apo-E). Une fois captés et pris en charge dans les endosomes, ces antigènes lipidiques entrent en contact avec CD1d. Il existe deux principales voies d'activation des NKT : directe et indirecte (figure 9).

3.2.4.1.Activation directe

Dans ce type d'activation dépendante du CD1d, les CPA présentent des glycosphingolipides exogènes tels que l' α -GalCer synthétique ou des antigènes dérivés de lipides microbiens par une molécule CD1d aux TCRV α 14/24. Cette présentation permet l'activation des cellules NKT qui vont produire des cytokines telles que l'IFN- γ et l'IL-4 (46).

3.2.4.2.Activation indirecte

L'activation indirecte des cellules NKT est une activation cytokine-induite qui se produit en absence d'antigène lipidique exogène. L'activation des CPA par un antigène microbien *via* les récepteurs PRR de type TLR induit une génération et un changement des lipides endogènes et un déclenchement de la co-stimulation de l'IL-12. La liaison de l'IL-12 à son récepteur IL-12R exprimé par les cellules NKT permet leur activation qui se traduit par la production de plusieurs cytokines telles que IFN- γ . D'autres cytokines comme l'IL-18 et l'IFN de type 1 secrétées par les CPA peuvent

activer également les cellules NKT indépendamment du CD1d. La présentation des lipides endogènes aux NKT va entraîner un faible signal TCR qui sera complété par les signaux fournis par les récepteurs de cytokines.

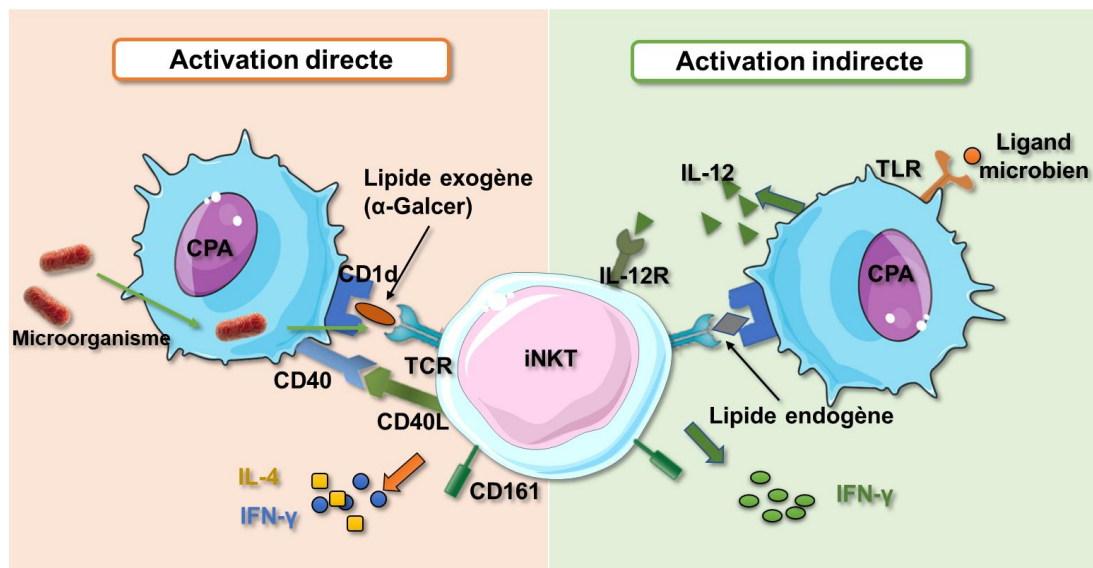


Figure 9. Principales voies d'activation des iNKT (46). Dans l'activation directe, le TCR α 14/24 des cellules iNKT interagit avec un lipide exogène (α -Galcer) présenté par une molécule CD1d présente sur une CPA. Cette interaction permet l'activation des iNKT et la production de cytokines telles que l'IFN- γ et l'IL-4. Dans l'activation indirecte, les CPA produisent de l'IL-12 et de l'IL-18 lors de l'activation par des agonistes du TLR par un ligand microbien. L'IL-12 sécrétée se lie à son récepteur, l'IL-12R, sur les cellules iNKT qui les active en induisant la sécrétion d'IFN- γ . L'activation se produit en présence ou en l'absence d'antigènes lipidiques endogènes du soi ou de faible affinité. iNKT, NKT invariant; CPA, cellule présentatrice d'antigène; TCR, récepteur des lymphocytes T; α -GalCer, Alpha-Galactosylcéramide; IL-12, interleukine 12, IL-12R; récepteur de l'interleukine 12; TLR, récepteur de type Toll; IFN, Interféron.

3.2.5. Fonctions

Les cellules NKT sont reconnues par leur capacité à réagir rapidement après leur activation par des glycosphingolipides et à produire des cytokines qui permettent à polariser différents axes du système immunitaire. Elles peuvent être impliquées dans l'immunité contre le cancer, l'infection, l'inflammation et les maladies auto-immunes.

3.2.5.1. Immunité anti-tumorale

Les sous-types des NKT peuvent jouer des rôles distincts et parfois opposés au cours de la réponse anti-tumorale (figure 10). Les NKT1, activés par α -Galcer ou par un glycolipide endogène, produisent une grande quantité d'IFN- γ qui active la cellule CPA et permet la production de l'IL-12. Cette cytokine induit une production accrue de l'IFN- γ et de l'IL-2 par les NKT. Les cytokines sécrétées par les NKT activent plusieurs types cellulaires notamment, le cellule NK, les LTCD8⁺ et les macrophages, ce qui améliore la lyse des cellules tumorales par différents mécanismes, y compris la perforine, le granzyme, FasL et l'oxyde nitrique (47,48). D'autre part, les dNKT jouent un rôle immunosuppresseur par neutralisation des iNKT et inhibition des autres

cellules immunitaires. En sécrétant des cytokines de types TH2 (IL-13), ces cellules suppriment l'activité anti-tumorale des cellules LTCD8⁺ et des macrophages M2.

3.2.5.2. Immunité anti-infectieuse

Les cellules NKT contribuent à des réponses immunitaires protectrices contre une grande variété d'agents pathogènes, y compris les bactéries, les virus, les champignons, les protozoaires et les parasites. Certains microorganismes, y compris *Borrelia burgdorferi* et les espèces de *Novosphingobium* and *Ehrlichia* possédant des antigènes lipidiques activent directement les NKT, tandis que la majorité des microorganismes activent les NKT d'une manière indirecte (49,50).

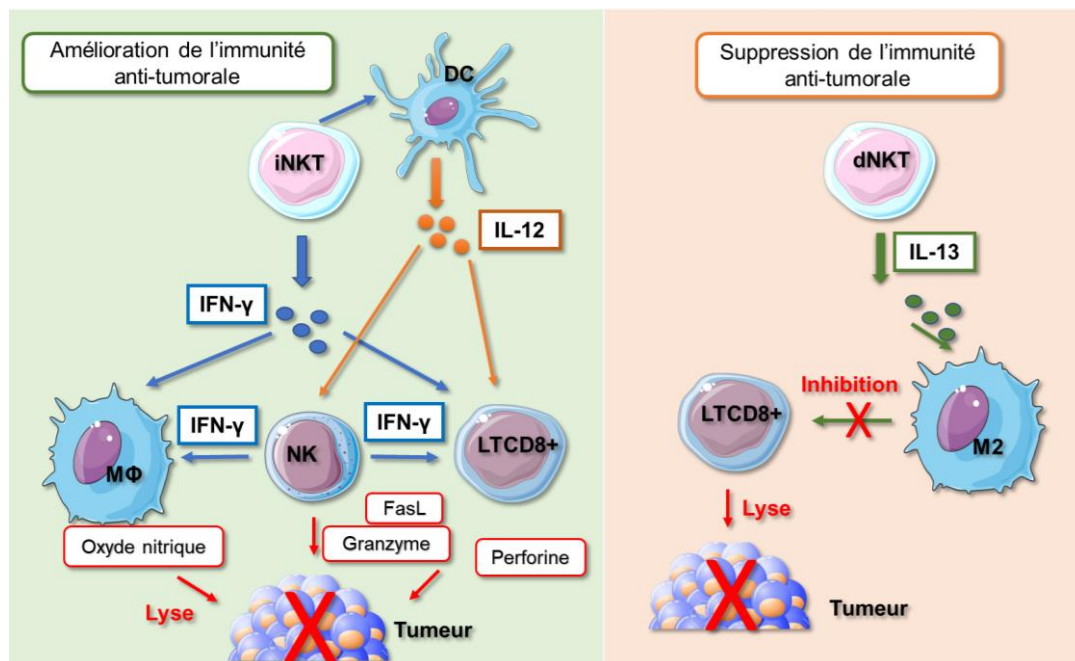


Figure 10. Rôles des NKT dans l'immunité anti-tumorale (47). Les iNKT stimulés par un antigène peuvent améliorer la réponse anti-tumorale par la sécrétion de fortes quantités de l'IFN-γ qui activent les DC, les macrophages et les cellules T CD8⁺. De plus, les DC produisent l'IL12 qui stimule les cellules NK. Cette activation permet de lyser les cellules tumorales par divers mécanismes, y compris l'oxyde nitrique, la perforine, la granzyme et le FasL. Les dNKT jouent un rôle suppresseur de la réponse immune anti-tumorale. Suite à leur activation par des glycolipides dérivés de tumeurs présentés par CD1d, ils produisent de l'IL-13. DC, cellule dendritique ; IFN-γ, interféron gamma, IL, interleukine ; MΦ, macrophage ; NK, cellule tueuse naturelle.

POINTS CLES

- Les NKT sont des lymphocytes T non conventionnels de type inné qui reconnaissent des antigènes lipidiques présentés par une molécule non polymorphe, appelée CD1d.
- Les cellules iNKT se développent dans le thymus à partir des thymocytes double positifs CD4⁺CD8⁺ et sont sélectionnées par les thymocytes exprimant la molécule CD1d.
- Il existe deux sous-types des NKT, NKT de type I (iNKT) abondants dans le foie et NKT de type II (dNKT) qui sont fréquentes dans la moelle osseuse, le foie et l'intestin.
- L'activation directe des NKT nécessite l'interaction du TCR avec un antigène lipidique présenté par une molécule CD1d sur une CPA, tandis que l'activation indirecte des cellules NKT, cytokine-induite, se produit en absence d'antigène lipidique exogène.
- Les NKT sont impliquées dans l'immunité contre le cancer, l'infection, l'inflammation et les maladies auto-immunes. Les iNKT jouent un rôle antitumorale, tandis que les dNKT jouent un rôle pro-tumorale.

3.3. Les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT)

3.3.1. Généralités

Les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT, *Mucosa associated invariant T cells*) sont des lymphocytes T non conventionnels de type inné. Ces cellules décrite en 1999 expriment un récepteur TCR $\alpha\beta$ semi-invariant, avec une chaîne TCR α V α 7.2-J α 33 chez l'homme et V α 19-J α 33 chez la souris, associée à un nombre restreint de chaînes β (V β 6, V β 8), et elles interagissent, par leur TCR, avec une molécule non polymorphe du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1b appelée MR1 (major histocompatibility complex-related protein 1), qui présente aux cellules MAIT des métabolites de vitamine B d'origine bactérienne (51).

3.3.2. Développement

Dans le thymus, les cellules MAIT subissent une sélection positive à partir des thymocytes doubles positives (DP) CD4⁺CD8⁺ qui expriment transitoirement le MR1 à leur surface. Chez l'homme, la maturation intrathymique des MAIT passent par trois étapes : stage 1 (CD24⁺CD44⁻), stage 2 (CD24⁻CD44⁻) et stage 3 (CD24⁻CD44⁺). La régulation du processus de développement nécessite le facteur de transcription PLZF et l'IL-18. La flore commensale intestinale participe également dans la différenciation à un stage effecteur fonctionnel par induction de la production de l'IL-18 (figure 11) (21,52).

3.3.3. Phénotypes

Chez l'adulte, les MAIT circulants présentent un phénotype mémoire (CD45RO+, CD62L-, CD95+), tandis que les MAIT retrouvés au niveau du sang du cordon expriment un phénotype naïf (CD45RA+, CD62L+). En plus de leur TCR, plusieurs marqueurs phénotypiques peuvent identifier les MAIT. Ce type de lymphocytes T non conventionnels expriment un profil TH1/TH17 caractérisé par la production de l'IFN- γ et l'IL-17. Ces cellules se caractérisent par l'expression de plusieurs récepteurs des cytokines notamment l'IL12R β , l'IL-18R α , IL-23R, l'IL-7R α et l'IL-2R β . Elles expriment aussi le marqueur des cellules NK, le CD161 qui est un co-stimulateur des MAIT (53).

Les cellules MAIT expriment le facteur de transcription protéine à doigts de zinc de la leucémie promyélocytaire (PLZF, *Promyelocytic leukaemia zinc finger protein*) qui joue un rôle important dans leur développement. Par ailleurs, 20% des MAIT sont des producteurs de l'IFN- γ et du TNF- α , tandis que 80% des MAIT expriment le facteur de transcription ROR γ t et produisent de très faibles quantités d'IL-17 (54).

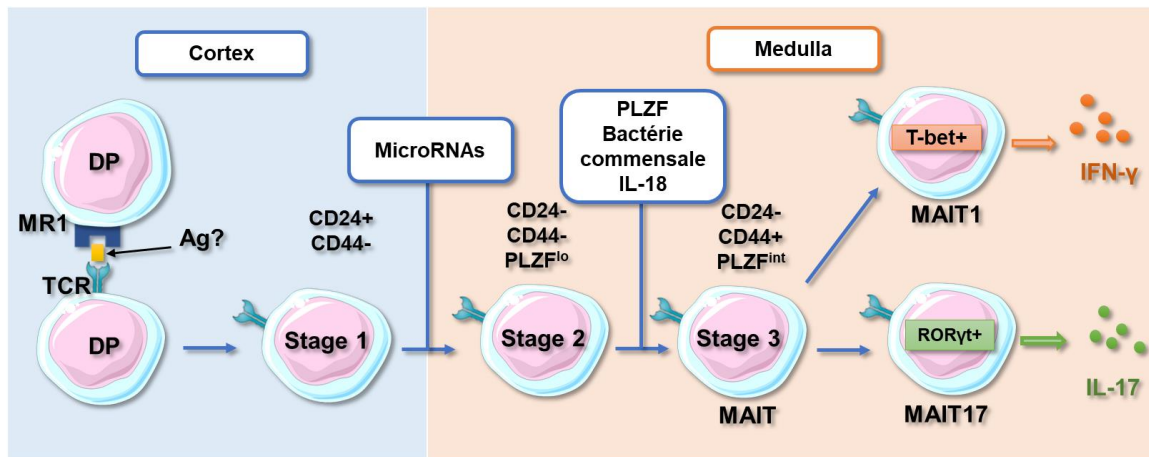


Figure 11. Développement intra-thymique des cellules MAITs (55). L'engagement du TCR avec la molécule MR1 exprimé par les thymocytes double positifs (DP) CD4⁺CD8⁺ permet la différenciation des précurseurs des cellules MAITs. Chez l'homme, on distingue 3 stades de développement qui se distinguent par l'expression de différents marqueurs et facteurs de transcription. PLZF est un facteur de transcription très important qui permet la régulation du développement de ces cellules. Le passage des cellules MAITs du stade 1 au stade 2 est contrôlé par les microARNs. Ag, antigène ; CMH, complexe major d'histocompatibilité ; IFN- γ , interféron gamma, IL-17, interleukine 17 ; MR1, protéine-1 liée au complexe majeur d'histocompatibilité ; PLZF, protéine à doigts de zinc de la leucémie promyélocytaire, ROR γ t, récepteur gamma t orphelin lié à l'acide rétinoïque ; T-bet, T-box TBX21 ; TCR, récepteur des cellules T.

3.3.4. Distribution tissulaire

Les MAIT se trouvent généralement dans le sang (1-8 % des cellules T sanguines) et les tissus muqueux. Ces cellules peuvent également héberger plusieurs tissus y compris le foie (20-40% des cellules T hépatiques), l'intestin (4-10% des cellules T intestinales), les poumons, les reins et les ovaires (56,57).

Chez l'homme, les MAIT circulants sont plus abondantes que les cellules iNKT. Le nombre et phénotype de ces cellules varient selon l'âge et le compartiment tissulaire.

3.3.5. Mécanismes d'activation

Les bactéries et les virus peuvent activer d'une manière dépendante de la molécules MR1 *via* le TCR et/ou d'une manière indépendante du TCR par les cytokines inflammatoires produites par les cellules infectées via leurs récepteurs exprimés par les MAIT (figure 12).

3.3.5.1. Activation dépendante du TCR

Les cellules MAIT s'activent suite à la présentation des dérivés de la vitamine B2 (riboflavine) d'origine bactérienne tels que le 5-(2-oxopropylideneamino)-6-d-ribitylaminouracil (5-OP-RU) au TCR. Cette activation nécessite une co-stimulation qui fait intervenir les molécules CD28, des cytokines, des agonistes des TLR (TLR 3, 4, 6/2 ou 9 chez la souris, TLR 1, 2, ou 6 chez l'homme) (58). Après activation, les cellules MAIT produisent plusieurs cytokines pro-inflammatoires et chemokines, telles que l'IL-17, IFN γ , TNF α , IL-2 sous le contrôle du facteur de transcription ROR γ t.

La biosynthèse de la riboflavine pour générer les pyrimidines (5-OP-RU et 5-OE-RU) à partir du précurseur 5-amino-6-D-ribitylaminouracil (5-A-RU) fait intervenir le gène *RibD*. Plusieurs bactéries et levures possèdent cette voie (par exemple : *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Mycobacteria*, *Clostridioides sp* *Saccharomyces*, *Candida* et *Aspergillus*. D'autres bactéries telles que *Enterococcus faecalis* et *Listeria monocytogenes* sont dépourvues de cette voie (59-61).

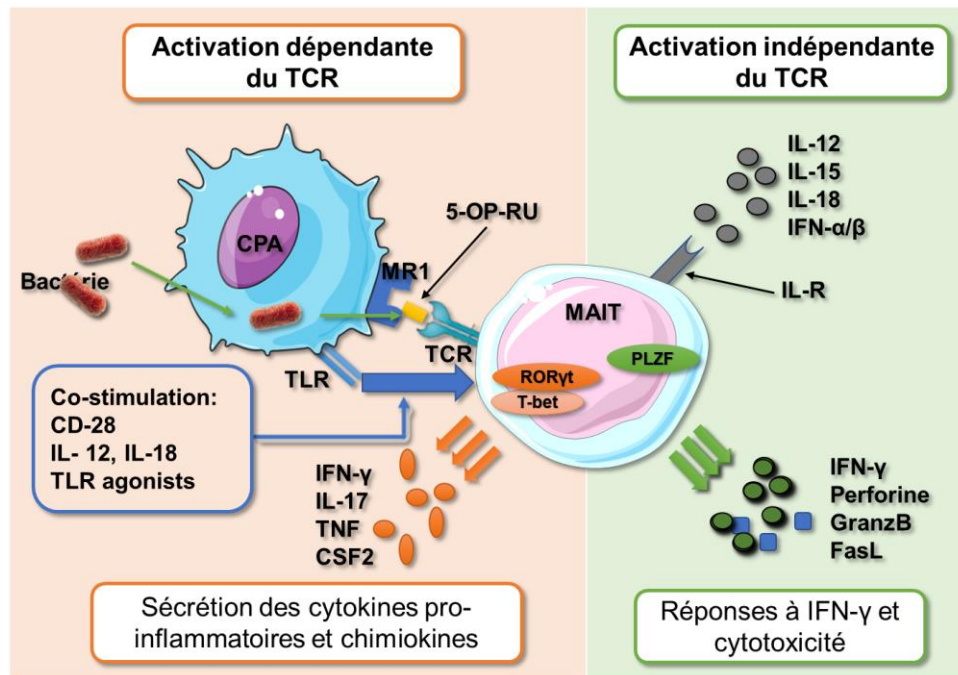


Figure 12. Activation des cellules MAIT (58). Dans l'activation dépendante du TCR, les dérivés de riboflavine d'origine microbienne tels que le 5-OP-RU sont présentés sur MR1 à un TCR de cellule MAIT. Cette activation fait intervenir également une co-stimulation qui peut inclure le CD28, des cytokines (IL-12/IL-18), et des signaux de danger, notamment des agonistes des TLR (TLR 1, 2, ou 6 chez les humains). L'activation dépendante du TCR induit une forte production de plusieurs cytokines, telles IL-17 et l'IFN- γ sous le contrôle du facteur de transcription ROR γ t. L'activation indépendante du TCR nécessite l'IL-18 en synergie avec l'IL-12, ou l'IL-15, ou l'IFN- α ou l'IFN- β , et est potentialisée par TL1A. Le facteur de transcription PLZF contrôle la production de plusieurs cytokines, telles que l'IFN- γ et d'autres molécules cytotoxiques, telles que la perforine, la granzyme et FasL. CPA, cellule présentatrice d'antigène ; CSF2, facteur de stimulation des colonies 2 (GM-CSF) ; GzmB, granzyme B ; IFN, interféron ; IL, interleukine ; MAIT, invariant T associé aux muqueuses ; MR1, protéine-1 liée au complexe majeur d'histocompatibilité ; PLZF, protéine à doigts de zinc de la leucémie promyélocytaire ; ROR γ t, récepteur gamma t orphelin lié à l'acide rétinoïque ; TCR, récepteur des cellules T ; IL-R, récepteur des interleukines ; T-bet, T-box TBX21 ; TLR, récepteur de type Toll.

3.3.5.2. Activation indépendante du TCR

Plusieurs cytokines telles que l'IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 et IFN de type I peuvent activer les cellules MAIT en absence de TCR. L'IL-7 produit par les hépatocytes peut induire l'activation des cellules MAIT et induire l'expression des substances cytolytiques. De plus, l'activation par l'IL-18 en synergie avec IL-12 ou IL-15, cytokines produites par les CPA en réponse à des ligands TLRs, se traduit par la production de l'IFN- γ et la libération de perforine et de granzyme B par les cellules MAIT sous le contrôle du facteur de transcription PLZF (57).

3.3.6. Fonctions des MAIT

3.3.6.1. Réponses antimicrobiennes

Les MAIT sont reconnus par leur action rapide contre les agents pathogènes dans les tissus périphériques. Plusieurs bactéries, mycobactéries et champignons peuvent activer les cellules MAIT du fait de leur expression de la voie de la riboflavine et de leur activation d'une manière dépendante du TCR. Des études ont montré qu'une co-culture des MAIT avec des monocytes infectés peut induire la sécrétion de l'IFN- γ . De plus, les MAIT activés par les dérivés bactériens peuvent lyser des cellules infectées par *E. coli* en libérant de perforine et de granzyme (62). Donc, les MAIT ont une capacité cytotoxique sur les cellules infectées par les bactéries. L'implication des MAIT dans l'immunité antivirale a été également étudié au cours de l'infection par HCV et HIV (63).

3.3.6.2. Autoimmunité et inflammation

Les MAIT peuvent participer dans le développement et le contrôle des maladies autoimmunes suite à leur stimulation par des cellules du soi stressées et en absence des métabolites de riboflavine. Ces cellules sont recrutées dans les sites enflammés chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes, telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïdes et la sclérose en plaque. Par contre, au cours des maladies inflammatoires de l'intestin, leur nombre est diminué.

3.3.6.3. Réponse anti-tumorale

Des études antérieures ont montré que les MAIT infiltrent les tumeurs solides et leur participation dans les réponses inflammatoires en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (64). De plus, ces cellules sont présentes en grande quantité au niveau des tumeurs colorectales où elles libèrent une forte quantité d'IFN- γ et d'IL-17 et induisent l'arrêt du cycle cellulaire des cellules tumorales (65).

POINTS CLES

- Les MAIT sont des lymphocytes T non conventionnels de type inné qui reconnaissent des métabolites de vitamine B présentés par une molécule MR1 sur une CPA.
- Les MAIT se développent à partir des thymocytes doubles positifs qui expriment des molécules MR1. Leur maturation contrôlée par le facteur de transcription PLZF et l'IL-18 pour donner des MAIT effecteurs (MAIT1 ou MAIT17).
- Les MAIT se trouvent généralement dans le sang et les tissus muqueux.
- L'activation directe de ces cellules est dépendante des molécules MR1 sur une CPA qui présentent des dérivés de la vitamine B à leur TCR.
- L'activation indirecte, indépendante du MR1, requiert des cytokines de type I.
- Les MAIT sont impliqués dans les réponses anti-infectieuses, anti-tumorales et inflammatoires.

Tableau 5. Comparaison entre les caractéristiques des iNK T et des MAIT (66).

Caractéristiques	iNKT	MAIT
Type du TCR	TCR α 24-J α 18 en recombinaison préférentielle avec TCR β 11	TCR α 7.2-J α 33 en recombinaison avec TCR β 2, 13, 12 et 20
Molécule du CMH	CD1d	MR1
Type d'antigène reconnu	Glucolipides (α -Galcer)	Métabolites de vitamine B
Fréquence dans le sang périphérique	0,01 à 0,1 % des lymphocytes T	1 à 10% des LT
Fréquence dans les tissus	La moelle osseuse et la rate (0,01-01 des LT), le foie (1% des LT). Faiblement dans le thymus	Abondants l'intestin, les poumons et le foie (50% des LT)
Marqueurs membranaires	CD161, CD25, CD69, CD122, ABCB1	CD161+, IL-18R α , CCR6, CXCR6, CCR9
Sous-populations	NKT1, NKT2 et NKT17	MAIT1 et MAIT 17
Cytokines produites	Cytokines de type TH1 (IFN- γ et TNF- α), TH2 (IL-4) et TH17 (IL-17 et IL-22)	Cytokines de type TH1 (IFN- γ) et TH17 (IL-17)
Cytotoxicité	Oui	Oui
Fonctions	Défenses antimicrobiennes	Inhibition du développement des maladies auto-immunes, immunité anti-tumorale et anti-infectieuse.

PARTIE IV

Immunité des muqueuses

4.1. Généralités

Les muqueuses sont le terme donné aux surfaces externes des cellules épithéliales qui tapissent plusieurs tissus tels que l'intestin, les voies respiratoires et les voies urogénitales constituant les principaux sites de pénétration des microbes (figure 13). Les muqueuses tirent leur nom de leur capacité à produire du mucus, une solution très visqueuse de polysaccharides dans l'eau qui recouvre la surface de la muqueuse. Le mucus contient divers anticorps sécrétoires et molécules antimicrobiennes qui aident à protéger les muqueuses contre l'invasion d'agents pathogènes (67,68). Chez les adultes, ces surfaces constituent environ 400 m² de tissus muqueux en continuité avec la peau (69).

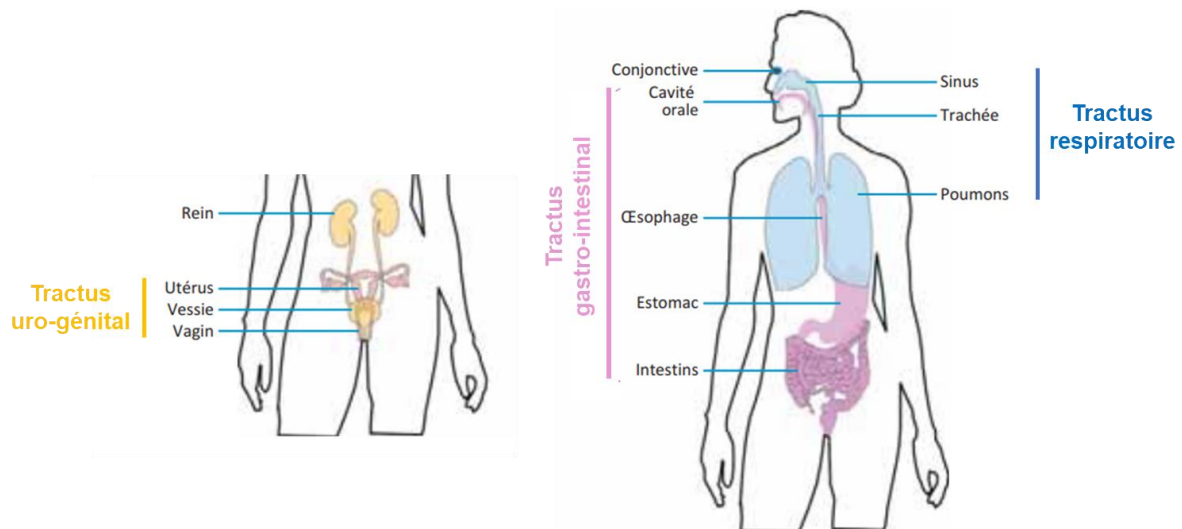


Figure 13. Différents tissus immunitaires associés aux muqueuses (1).

Les tissus lymphoïdes associés à la muqueuses ou MALTs est le terme utilisé pour décrire tous les tissus lymphoïdes muqueux dans l'organisme. Les MALTs prennent leurs propres noms selon leur localisation. Ces tissus comprennent :

- **NALT** : le tissu lymphoïde associé au nez est constitué du tissu situé à l'arrière du nez et des tissus associés à l'anneau de Waldeyer (amygdales de palatines et linguales).
- **GALT** : le tissu lymphoïde associé à l'intestin est constitué de plaques de Peyer, des follicules lymphoïdes isolés et l'appendice.
- **BALT** : ne sont pas détectés au niveau des poumons des individus sains (70).

Les surfaces muqueuses constituent deux sites : des sites inducteurs et des sites effecteurs. Le site inducteur correspond à la zone locale où s'effectue la rencontre

avec l'antigène et s'initie la réponse adaptative primaire lorsque les réponses innées n'ont pas réussi à éliminer le pathogène. Les sites inducteurs dans les GALTs comprennent la plaque de Peyer, l'appendice et les éléments diffus des lymphocytes et des CPAs dispersés sous l'épithélium intestinal. Les lymphocytes activés dans le site muqueux inducteur se différencient en cellules effectrices qui exercent leurs actions effectrices au niveau des sites appelés sites effecteurs (68). Les sites inducteurs comprennent les NALTs, BALTs, plaques de Peyer et les ganglions mésentériques, alors que les sites effecteurs regroupent la lamina propria de la muqueuse intestinale, l'appareil respiratoire supérieur, l'appareil génito-urinaire, les glandes mammaire et salivaire.

4.2. Organisation des GALTs

La muqueuse intestinale couvre une surface de plus de 300 m² en contact avec des milliards de microbes et des antigènes alimentaires. Le système immunitaire de la muqueuse intestinale contribue à la fois à l'élimination des agents pathogènes infectieux et à la tolérance immunitaire aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires dans le corps. Ces fonctions sont régulées par le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), les cellules immunitaires muqueuses, les cytokines, les chimiokines, les peptides antimicrobiens, les IgA sécrétoires et les bactéries commensales (71).

Les cellules immunitaires du GALT se trouvent dans des microenvironnements localisés, tels que les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques. Ces cellules se composent de cellules uniques au sein du système muqueux, telles que les cellules épithéliales, les cellules M, les cellules de Paneth et les lymphocytes intraépithéliaux (IEL), et d'autres cellules immunitaires, telles que les cellules T et B, les DC, les monocytes et les macrophages (72).

La figure 14 représente un schéma général de l'anatomie et de la physiologie du GALT.

4.2.1. Cellules épithéliales intestinales

Les cellules épithéliales intestinales ont été initialement décrites comme des cellules absorbantes des nutriments. Leur rôle dans les réponses immunitaires muqueuses ne se résume pas dans la fonction barrière physique et transport des IgA sécrétoires, mais également dans la présentation antigénique, la reconnaissance des motifs bactériens et viraux grâce à l'expression des TLRs, et la production de plusieurs cytokines et chimiokines qui peuvent influencer les réponses immunitaires. De plus, les cellules épithéliales intestinales peuvent influencer l'expansion des cellules T régulatrices dans l'intestin (66).

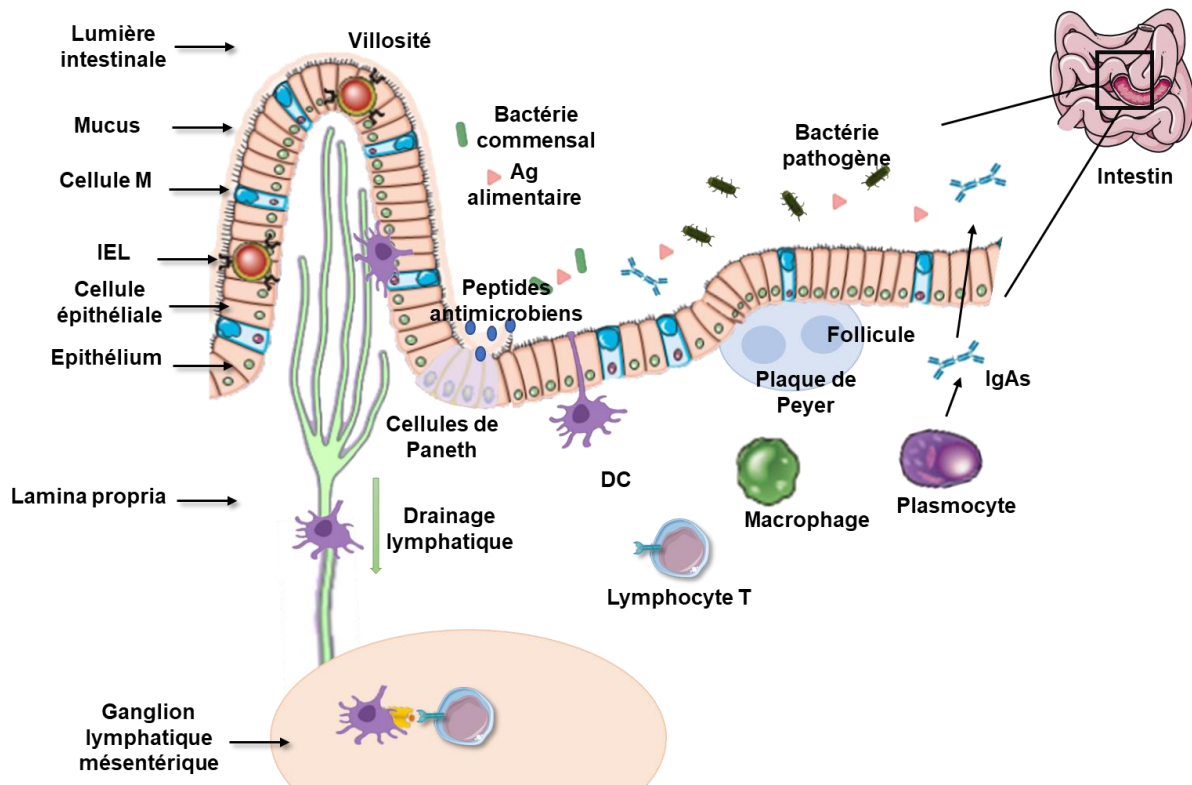


Figure 14. Organisation du GALT (2). L'épithélium est composé de cellules épithéliales qui forment une barrière physique séparant la lumière intestinale et la lamina propria, des cellules de Paneth qui sécrètent des peptides antimicrobiens, des cellules M qui permettent l'endocytose des pathogènes et des IELs. La lamina propria est constituée de lymphocytes B (en particulier des plasmocytes producteurs d'IgA), de lymphocytes T, de macrophages et de cellules dendritiques. AG, antigène ; DC, cellule dendritique ; IEL, lymphocyte intraépithélial ; IgAs, IgA sécrétoire.

4.2.2. Cellules de Paneth

Les cellules de Paneth ont été décrites pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècle comme des cellules épithéliales cylindriques possédant des granules éosinophiles proéminents dans leur cytoplasme. Ce sont des cellules épithéliales sécrétoires hautement spécialisées situées dans les petites cryptes intestinales de Lieberkühn. Les granules denses produits par les cellules de Paneth contiennent une variété de peptides antimicrobiens, tels que les α -défensines, les lysozymes et la phospholipase sécrétoire A2 (67).

Les cellules de Paneth jouent un rôle essentiel dans la régulation secondaire de la microvascularisation de l'hôte, le maintien de l'homéostasie intestinale et la modulation de la physiologie de l'intestin grêle et de sa flore microbienne associée (65).

4.2.3. Cellules M

Les cellules M (ou cellule microfoldées) sont des cellules épithéliales spécialisées qui s'intègrent dans l'épithélium des tissus muqueux. Morphologiquement, les cellules M présentent une bordure en brosse mal organisée avec des microvillosités courtes et irrégulières, ce qui permet de les distinguer des entérocytes qui présentent une bordure en brosse très organisée avec des microvillosités uniformes et denses (73). Le rôle major des cellules M est de capter les antigènes luminaux à partir de la lumière et les transporter par transcytose vers le tissu lymphoïde sous-épithélial qui contient plusieurs cellules immunitaires sous-jacentes, y compris les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B (figure 15). Le mécanisme d'absorption des micro-organismes et les molécules varient en fonction de la taille, le pH de surface locale, la charge de surface, l'hydrophobie, la concentration des microorganismes et la présence ou l'absence d'un récepteur spécifique aux cellules M.

Le transport transépithélial se fait en trois étapes (74) :

- L'endocytose de la substance au niveau de la membrane apicale ;
- Le transport de la substance *via* une vésicule endocyttaire vers le compartiment endosomal,
- Et enfin l'exocytose au niveau de la membrane basolatérale.

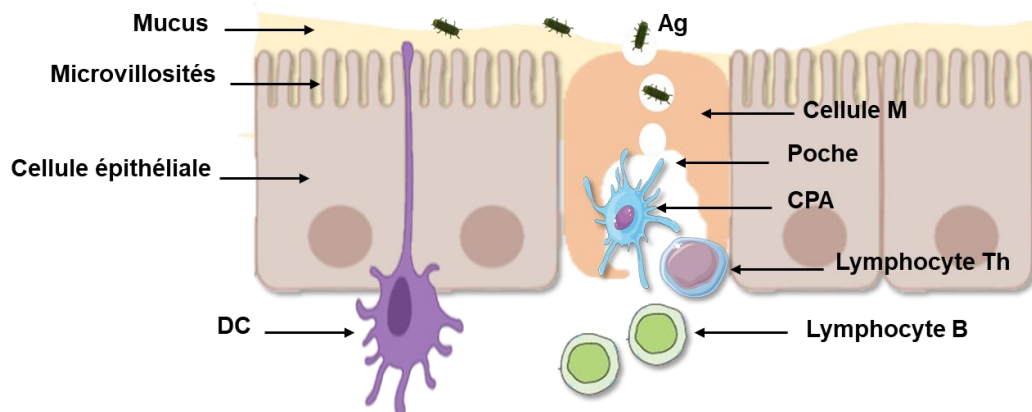


Figure 15. Morphologie des cellules M (75). CPA, cellule présentatrice d'antigène ; DC, cellule dendritique.

4.2.4. Lymphocytes T intra-épithéliaux

Les lymphocytes intraépithéliaux (IELs, intraepithelial lymphocytes) ont été décrits pour la première fois par Weber en 1847 comme de petites cellules rondes dans l'épithélium de l'intestin grêle dont la fonction principale était l'absorption des nutriments. Il s'agit des lymphocytes T particuliers qui se localisent entre les cellules épithéliales (environ 1 IEL contre 10 cellules épithéliales) (76). Les IELs sont principalement des cellules effectrices/mémoires effectrices composées de cellules T CD8 avec un récepteur TCR $\gamma\delta$ et de 2 sous-ensembles distincts de cellules exprimant un TCR $\alpha\beta$ (TCD4⁺ ou TCD8⁺), et des cellules T doubles négatives qui n'expriment pas de corécepteur.

Ces IELs ont des propriétés cytotoxiques et jouent un rôle important dans la protection de l'intestin contre les agents pathogènes. Elles détruisent les cellules épithéliales infectées, ainsi que les cellules tumorales (77).

4.2.5. Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (ILC, Innate Lymphoid Cells) constituent un groupe de cellules de l'immunité innée dépourvues de récepteurs d'antigènes spécifiques. Elles sont abondantes dans les muqueuses et les barrières épithéliales (78). Selon leurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles, Les ILCs sont classés en trois groupes :

- Les ILCs de groupe 1, constitués des cellules NK et ILC1s, qui expriment le facteur de transcription Tbx21 (T-bet) et sécrètent l'IFN- γ (79) ;
- Les ILCs de groupe 2, qui expriment le facteur de transcription GATA3. Ces cellules productrices de cytokines de type 2, telles que l'IL-13, l'IL-5 et l'IL-4, interviennent dans les réponses contre les parasites intestinaux, et participent aux réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires (74) ;
- Les ILC de groupe 3, constitués de lymphoid tissue inducer (LTI), NKp46- ILC3 et NKp46+, qui expriment le facteur de transcription ROR γ t et productrice de l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-23 (81). Ces cellules participent dans la réparation tissulaire et la régulation des réactions inflammatoires. De plus, elles protègent la muqueuse contre les pathogènes, et interviennent dans le maintien de la flore commensale sous contrôle (1).

4.2.6. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) intestinales se trouvent dans les tissus lymphoïdes organisés, y compris les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques drainants, ainsi que dans la lamina propria de l'intestin grêle et du côlon. Ces cellules présentatrices d'antigènes professionnelles sont de deux profils fonctionnels différents permettant la polarisation des réponses des lymphocytes T : un profil effecteur en réponse à des pathogènes et un profil tolérogène en réponse à des antigènes alimentaires ou des bactéries commensales (82).

4.2.7. Monocytes/macrophages

Les monocytes, après activation, migrent vers des sites tissulaires, où ils initient des réponses immunitaires innées et adaptatives, et deviennent des macrophages. Les macrophages intestinaux jouent un rôle important dans l'homéostasie et l'immunité intestinales par la phagocytose des antigènes, ainsi que dans le maintien de la tolérance aux auto-antigènes et aux antigènes inoffensifs. Ils modulent des réponses immunitaires muqueuses et contribuent au maintien de la tolérance par la production de manière constitutive des cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10 (83).

En cas d'infection, des monocytes sanguins produisent une variété de cytokines inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-1 β en réponse aux signaux microbiens et sont recrutés localement pour contribuer à l'élimination des pathogènes (1).

4.2.8. Lymphocytes T et B

Les lymphocytes T (exprimant un récepteur TCR $\alpha\beta$, dits lymphocytes T classiques CD4+ ou CD8+) et B de l'intestin se localisent dans la lamina propria. Les lymphocytes T interviennent dans le contrôle de l'homéostasie intestinales et le maintien de l'équilibre entre l'activation immunitaire et la tolérance. La différenciation et l'activation de ces cellules sont influencées par la nature des microbes qui colonisent l'intestin, leur interaction avec d'autres types cellulaires et des facteurs solubles dans l'environnement intestinal (84). Le rôle des sous populations des lymphocytes T sera détaillé plus tard dans la section 4.4.

L'activation des lymphocytes B (dépendante ou indépendante des lymphocytes T) au niveau plaques de Peyer conduit à leur différenciation en plasmocytes producteurs des immunoglobulines (Ig) A qui jouent un rôle protecteur de la barrière intestinale (voir section 4.3) (85).

Après activation, les cellules T et les cellules B retournent dans la lamina propria, fonctionnant dans le cadre de la réponse immunitaire spécifique.

4.3. Immunoglobulines A

4.3.1. Structure

L'immunoglobuline A (IgA) constitue la classe d'immunoglobulines la plus abondante dans le système immunitaire muqueux. On peut les trouver au niveau des voies gastro-intestinales, respiratoires et génitales, et aussi au niveau des larmes, la salive et le colostrum (86).

Structurellement, L'IgA est composée de deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques avec une région charnière flexible pour séparer les deux fragments : un fragment de liaison à l'antigène (Fab) et un fragment cristallin (Fc) assurant les fonctions effectrices d'IgA. Chez l'homme, il existe deux sous classes d'IgA : IgA1 et IgA2 (87).

L'IgA sérique a une structure monomérique, tandis que l'IgA à la surface muqueuse est polymérique 5 (généralement dimérique et rarement trimérique et tétramérique) (88). L'IgA sécrétoire (sIgA) est formé d'un dimère d'IgA, une chaîne J et un composant sécrétoire (figure 16) (86).

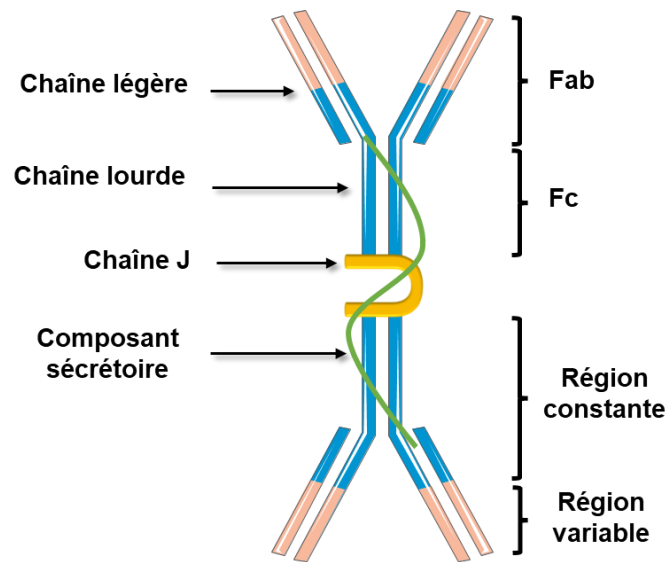


Figure 16. Structure schématique d'un dimère d'IgA sécrétoire. Fab, fragment de liaison à l'antigène ; Fc, fragment cristallin.

4.3.2. Transport des IgA à travers l'épithélium muqueux

Le transport d'IgA dimériques de la lamina propria vers la lumière intestinale à travers l'épithélium se fait par transcytose (figure 17) et passe par quatre étapes essentielles :

- D'abord, l'IgA dimériques produites par les plasmocytes se lient aux récepteurs d'immunoglobulines polymériques (pIgR) exprimés sur la surface basolatérale des cellules épithéliales tapissant les sites muqueux ;
- Une fois liées, le complexe est internalisé, puis transporté *via* des compartiments vésiculaires vers la surface apicale de la cellule ;
- Enfin, le complexe est sécrété par exocytose dans la lumière intestinale après clivage du pIgR pour libérer un fragment majeur du récepteur appelé composant sécrétoire. La formation des sIgA se produit lorsque la pièce sécrétoire se lie par un pont disulfure à l'IgA dimérique (89).

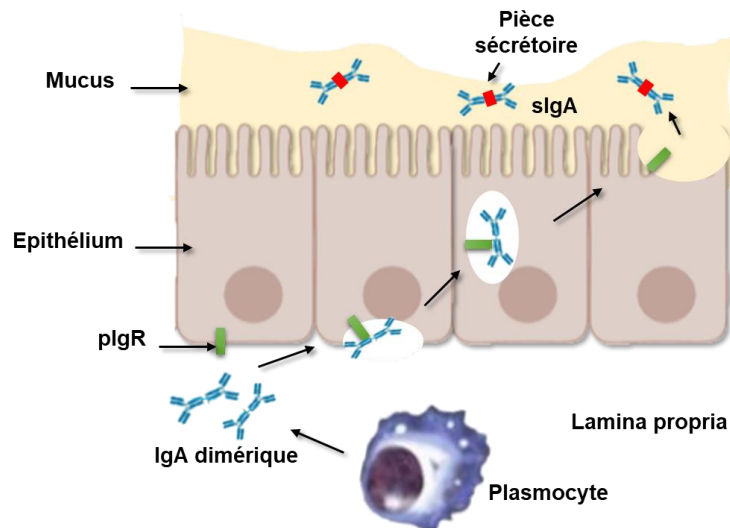


Figure 17. Transport des IgA de la lamina propria vers la lumière intestinale (89). L'IgA dimérique produite au niveau de la lamina propria par les plasmocytes se lie au récepteur d'immunoglobuline polymérique (pIgR) présent à la surface basolatérale de la couche de cellules épithéliales. Le complexe est endocytosé et subit un transport vésiculaire vers le pôle apical. pIgR est clivé et l'IgA dimérique est libérée dans la lumière intestinal après liaison avec un composant sécrétoire. IgA, immunoglobuline A ; pIgR, récepteur d'immunoglobuline polymérique ; IgAs, IgA sécrétoire.

4.3.3. Fonctions des sIgA

Les sIgA constituent une première ligne de défense qui permet la protection de l'épithélium intestinal des micro-organismes pathogènes et de leurs toxines par plusieurs mécanismes (figure 18) :

- Neutralisation des antigènes situés dans la lumière intestinale et formation des complexes antigènes/anticorps (Ag/Ac). Ce mécanisme est appelé opsonisation et permet de faciliter l'élimination de ces complexes par les cellules phagocytaires présentant des récepteurs aux opsonines (IgA).
- Blocage et empêchement de l'adhésion des agents pathogènes aux cellules épithéliales intestinales par reconnaissance directe des domaines de liaison aux récepteurs.
- Exclusion immunitaire dans laquelle les sIgA favorisent la clairance des antigènes et des micro-organismes pathogènes de la lumière intestinale en bloquant leur accès aux récepteurs épithéliaux, en les emprisonnant dans le mucus et en facilitant leur élimination par les activités péristaltiques et mucociliaires (89).
- Concernant les antigènes intracellulaires, les IgA reconnaissent le pathogène durant la transcytose et forment un complexe immun intracellulaire qui sera sécrété de la même manière puis éliminé au niveau de la lumière intestinale.
- Si les antigènes réussissent à traverser l'épithélium et gagnent la lamina propria, l'élimination de complexe Ag-Ac se fait également par exocytose (90).

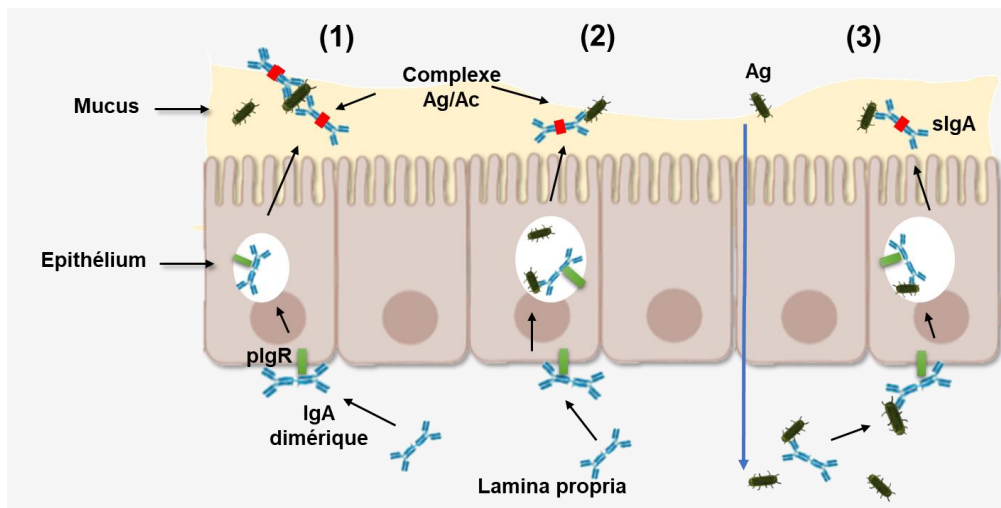


Figure 18. Voies d'élimination des pathogènes par les IgA (91). (1) Les sIgA reconnaissent les antigènes par leurs fragments Fab et forment un complexe Ag/Ac volumineux qui sera éliminé par les cellules phagocytaires par l'opsonisation. (2) L'IgA, durant la transcytose, peut capturer les antigènes intracellulaires et former un complexe Ag/Ac non virulent qui sera sécrété dans la lumière intestinale. (3) Certains antigènes peuvent traverser l'épithélium via des brèches produites lors d'une inflammation de l'épithélium. Ces antigènes peuvent être neutralisés par l'IgA polymérique et le complexe Ag/Ac formé sera transporté vers la lumière par transcytose. Ag/Ac, complexe antigène/anticorps ; IgA, immunoglobuline A ; pIgR, récepteur d'immunoglobuline polymérique ; IgAs, IgA sécrétoire.

4.4. Immunité *versus* tolérance

Les intestins contiennent des milliards de bactéries commensales qui procurent un bénéfice à l'hôte, notamment leurs contributions au métabolisme des aliments. Le rôle du système immunitaire muqueux est de protéger contre les bactéries pathogènes tout en évitant des réponses immunitaires inappropriées contre les bactéries commensales. Certaines espèces bactériennes commensales incitent les cellules T effectrices à les rejeter et à les contrôler, tandis que d'autres espèces incitent les cellules T régulatrices forkhead box P3 (Treg F_{oxp3}⁺) à les accepter et à les tolérer (92).

Les DCs présentes dans les surfaces muqueuses jouent un rôle important dans la nature de la réponse immunitaire. Ces cellules doivent faire la distinction entre les antigènes commensaux ou inoffensifs et les agents pathogènes (93).

4.4.1. Réactivité contre les microorganismes pathogènes

Les DCs présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs ce qui permet leur activation et leur différenciation vers un profil Th17 caractérisé par la sécrétion de l'IL-17 et l'IL-22. Ces cytokines stimulent la production des peptides antimicrobiens par l'épithélium et favorisent le recrutement des neutrophiles. En outre, l'IL-17 induit l'expression du récepteur des Ig polymériques et facilite la transcytose des IgA. De plus, IL-22 intervient dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale. Cette réponse Th17 est impliquée dans la protection de la muqueuse contre les bactéries extracellulaires, les bactéries et les champignons, mais aussi contre les virus, dans la lamina propria de l'intestin.

Lors d'une infection par un pathogène intracellulaire, une réponse inflammatoire médiée par TLR est produite avec une différenciation vers un profil Th1 et une activation des mécanismes cytotoxiques par les cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques pour tuer et détruire les cellules infectées. De plus, les lymphocytes $\gamma\delta$ intraépithéliaux sont impliqués dans l'élimination des cellules infectées, dans la sécrétion des peptides antimicrobiens, et dans l'homéostasie intestinale (figure 19).

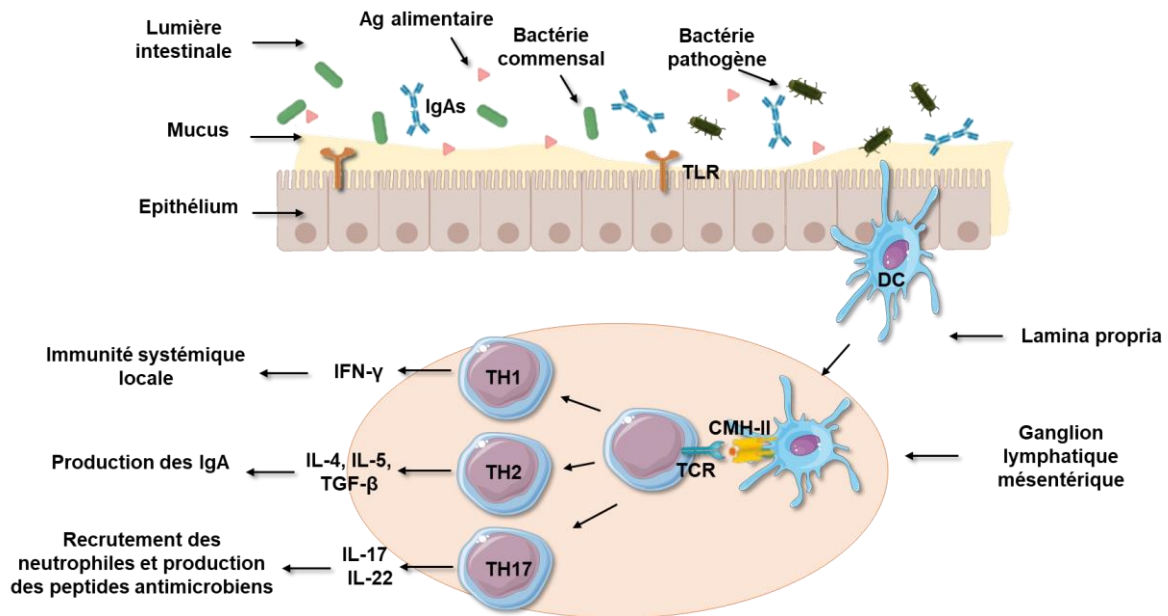


Figure 19. Réponse immunitaire contre les pathogènes (67). Les DC activés par des pathogènes sécrètent de l'IL-23 et de l'IL1 β et orientent les cellules T vers un profil Th17 qui sécrète l'IL-17 et IL-22. Ces 2 cytokines favorisent le recrutement des neutrophiles et la production de peptides antimicrobiens. D'autres sous populations des lymphocytes sécrètent d'autres cytokines, telles que l'IFN- γ produits par TH1 qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages et l'IL-4 et l'IL-5 qui stimulent la production des IgA. CMH, complexe major d'histocompatibilité ; DC, cellule dendritique ; IFN- γ , interféron gamma ; IgA, immunoglobuline A ; IgAs, IgA sécrétoire ; IL-10, interleukine 10 ; pIgR, récepteur d'immunoglobuline polymérique ; TGF- β , facteur de croissance tumorale beta ; TCR, récepteur des cellules T ; TH, lymphocyte T helper ; TLR, récepteur de type Toll.

4.4.2. Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou des antigènes alimentaires

Plusieurs espèces commensales de *Bacteroides* et de *Bifidobacteria* peuvent directement induire la différenciation des monocytes en DC dérivées de monocytes avec un phénotype toléro-gène.

Les bactéries commensales sont capturées par les DC et transportées vers les ganglions lymphatiques mésentériques où l'activation des lymphocytes T naïfs et leur différenciation en Treg est induite par activation de mécanismes de tolérance. Les cellules Treg migrent ensuite vers l'intestin où elles exercent leurs fonctions régulatrices par la production des cytokines immunosuppressives, notamment TGF- β et l'IL-10 (figure 20). La reconnaissance des microorganismes commensaux permet également la production par les plasmocytes des IgA sécrétoires qui sont dépourvues de fonctions inflammatoires (67). Ces Ig permettent la neutralisation des lipopolysaccharides (LPS) et réduisent la signalisation *via* les TLR4 (94).

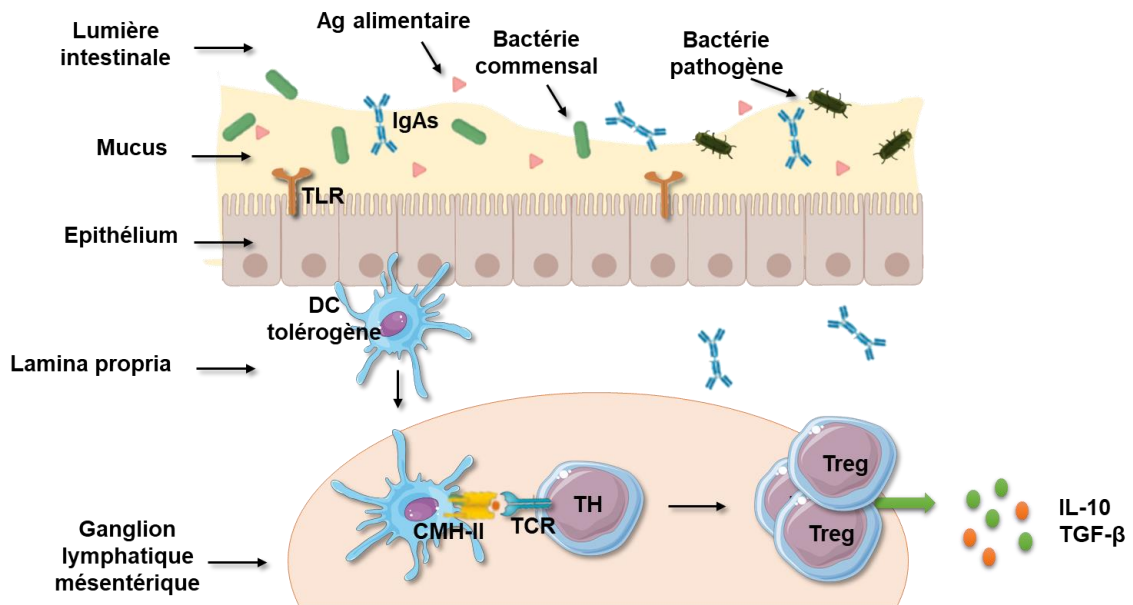


Figure 20. Tolérance vis-à-vis les bactéries commensales (67). Les DCs capturent les antigènes non pathogènes (bactéries commensales) et induisent une réponse tolérigène en activant les lymphocytes T régulateurs (Treg) qui produisent l'IL-10 et/ou du TGF- β . CMH, complexe major d'histocompatibilité ; DC, cellule dendritique ; IgA, immunoglobuline A ; IgAs, IgA sécrétoire ; IL-10, interleukine 10 ; pIgR, récepteur d'immunoglobuline polymérique ; TGF- β , facteur de croissance tumorale beta ; TCR, récepteur des cellules T ; TH, lymphocyte T helper ; TLR, récepteur de type Toll.

POINTS CLES

- Le système immunitaire muqueux permet d'assurer une protection des surfaces des voies oro-gastro-intestinales, respiratoires et génitales.
- Les surfaces muqueuses sont protégées par les MALTs.
- Les sites inducteurs dans les GALTs comprennent la plaque de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés.
- Les GALTs se compose de plusieurs cellules immunitaires uniques au système muqueux, telles que les cellules épithéliales, les cellules M, les cellules de Paneth et les lymphocytes intraépithéliaux (IEL), et d'autres cellules immunitaires, telles que les cellules T et B, les DC, les monocytes et les macrophages.
- Les cellules M et les DC assurent la capture de l'antigène présent dans la lumière intestinale.
- Les IgA sécrétoires sont les principaux anticorps de l'immunité des muqueuses qui empêchent la pénétration d'antigènes.
- Les DC activés par les pathogènes orientent les cellules T vers un profil Th17, tandis que la capture des antigènes non pathogènes (bactéries commensales) induit une réponse tolérigène en activant les lymphocytes T régulateurs (Treg).

PARTIE V

ImmunoToxicologie

5.1. Généralités

L'immunotoxicologie, une discipline de toxicologie, a ses origines au début des années 1970, suite à la reconnaissance d'une fonction immunitaire altérée et d'une sensibilité accrue aux infections et aux cancers après une exposition à des produits chimiques environnementaux et à des médicaments thérapeutiques. Cette discipline permet d'étudier l'interaction du système immunitaire de l'organisme et les xénobiotiques (95,96).

Les xénobiotiques sont des substances chimiques étrangères à l'organisme. Ils peuvent être des médicaments, des pesticides, des métaux lourds, des polluants de l'air, des produits cosmétiques ou même des additifs alimentaires.

L'immunotoxicité correspond aux effets délétères provoqués par un xénobiotique sur le système immunitaire (97). Typiquement, ces effets immuno-toxiques sont classés en deux types : immunosuppression et immunostimulation. L'immunosuppression permet de favoriser les infections et les tumeurs, tandis que l'immunostimulation englobe l'hypersensibilité et l'auto-immunité (tableau 6). La toxicité se définit par la capacité intrinsèque d'une substance chimique à avoir un effet néfaste sur l'organisme.

L'immunotoxicologie clinique correspond aux altérations immunotoxiques dues aux xénobiotiques et aux modifications immunologiques survenant dans les populations exposées, alors que l'immunotoxicologie expérimentale correspond aux tests *in vitro* et *in vivo* chez l'animal qui permettent de prédire un effet immunotoxique chez l'homme.

Tableau 6. Agents associés à l'immunotoxicité (98).

Agents	Immunomodulation ^a	Hypersensibilité ^b	Auto-immunité ^a
Métaux			
• Plomb	S, T	A	T
• Mercure	S, T		T
• Platine		D	
• Nickel	S	D	
Gaz oxydants :			
• Dioxyde d'azote	S, T	A	
• Ozone	S, T	A	
Polluants organiques persistants^c :			
• Biphényles polychlorés	S, T		T
• Hexachlorobenzène	S, T		T
Pesticides :			
• Chlordane	S, T		
• Malathion	S, T		T
• Oxyde de tributylétain	S		
Médicaments :			
• Ciclosporine	S		
• Halothane	T		T
• Isoniazide			T
• Cyclophosphamide	S, T		T
Polyisocyanates :			
• Diisocyanate de toluène (TDI)		D	
Drogues récréatives :			
• Cocaïne	S		
• Éthanol	S		
• Fumée de tabac	S, T	D, A	T
Solvants :			
• Benzène	S		
• Trichloroéthylène	S, T	D	T
• Chlorure de vinyle	T		T

^a Suppression (S) ou stimulation (T) de la fonction immunitaire ou des symptômes d'auto-immunité

^b Sensibilisation/déclenchement directe (D) ou aggravation (A) de l'hypersensibilité

^c Polluants organiques persistants rarement utilisés comme pesticides

La figure 21 représente la différence entre la toxicité et l'immunotoxicité. L'évaluation de la toxicité d'un xénobiotique repose sur le principe de la relation dose-effet. La plupart des médicaments ont une efficacité concentration dépendante. L'efficacité et la toxicité de la plupart des médicaments sont proportionnelles à la dose

administrée. Le choix de la posologie et du rythme d'administration est essentiel au maintien des concentrations du médicament dans un intervalle de concentrations « efficaces et non toxiques » : l'index thérapeutique (95).

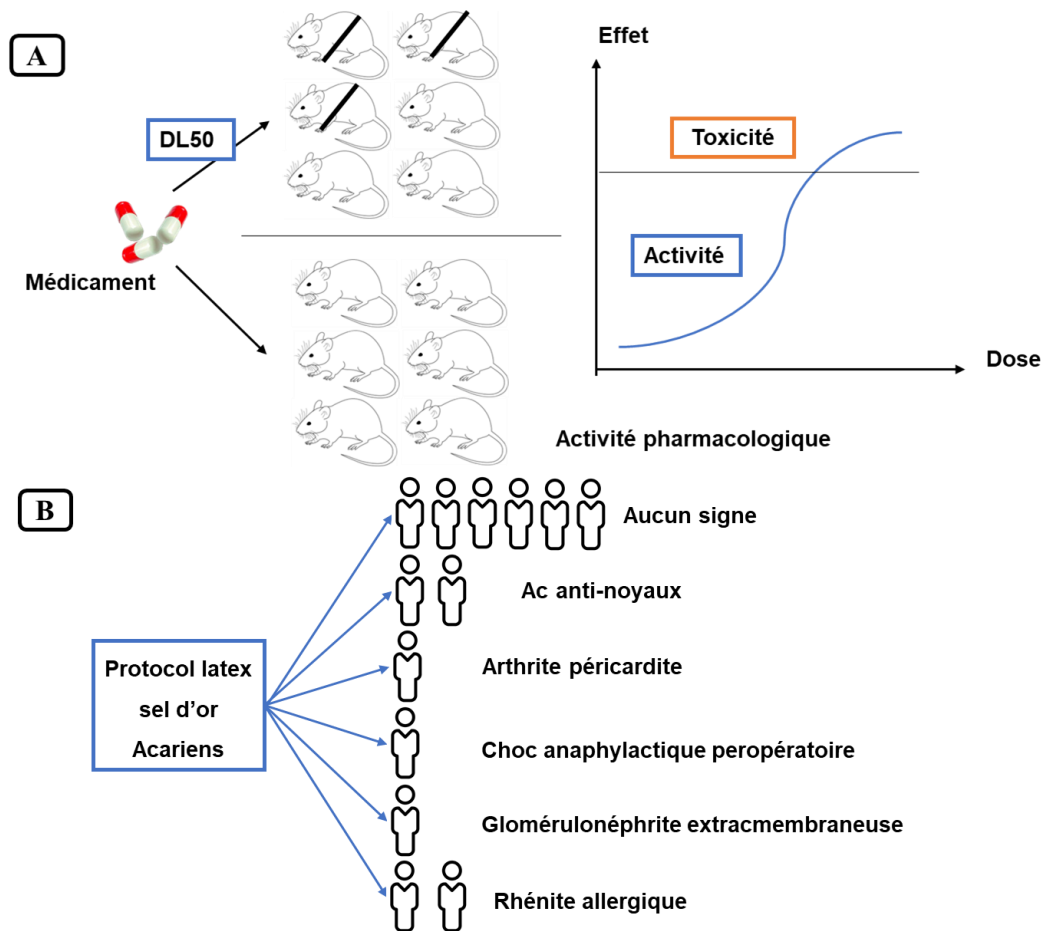


Figure 21. Toxicité et immunotoxicité (97). (A) pour chaque médicament, il existe un seuil de dose qui permet de séparer l'effet pharmacologique (activité) et l'effet toxique (toxicité). (B) les réactions immunotoxiques apparaissent uniquement chez certains sujets exposés aux xénobiotiques de l'environnement ou à des médicaments. Ac, anticorps ; DL 50, dose induisant 50% de mortalité dans une population.

5.2. Réactions immunotoxicologiques

En immunotoxicologie, il existe 4 grands types de réactions : l'immunosuppression, l'immunostimulation, les réactions d'hypersensibilité et celles d'auto-immunité.

5.2.1. Immunosuppression

L'immunosuppression a été découverte à partir des études expérimentales réalisées sur des rongeurs exposés à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine (dioxine de Seveso) en Italie en 1976. Ces études ont rapporté une régression du thymus et une inhibition de la réponse humorale (99). Chez l'homme, l'utilisation des immunosuppresseurs a été documentée afin d'éviter le rejet des greffes et traiter certaines maladies auto-immunes. Les immunosuppresseurs permettent d'inhiber les réponses immunitaires impliquées dans les mécanismes de rejet en bloquant ces réponses à différents niveaux :

- La présentation antigénique ;
- L'activation et la prolifération des lymphocytes ;
- La migration lymphocytaire et/ou l'infiltration des tissus par les lymphocytes activés (1).

L'exposition aux xénobiotiques peut réduire l'activité du système immunitaire conduisant à une sensibilité aux infections et également au développement de certaines tumeurs (95).

5.2.2. Immunostimulation

La stimulation et l'activation du système immunitaire peut dans certains cas aboutir à des manifestations pathologiques. L'exposition aux médicaments immunostimulants induit des réactions hyperthermiques (réactions pseudo-grippales et syndrome aigu des cytokines) ou l'aggravation de pathologies immunitaires préexistants sous forme de réactions d'hypersensibilité ou de maladies auto-immunes. L'administration de certaines cytokines recombinantes comme l'IL-2, l'IFN- γ ou des anticorps monoclonaux est associée au syndrome aigu des cytokines (98).

5.2.3. Hypersensibilité

L'hypersensibilité constitue une réponse immunitaire humorale et cellulaire excessive et indésirable vis-à-vis un antigène. Selon Gell et Coombs (1975), On distingue 4 différents types de réactions d'hypersensibilité, conduisant toutes à des processus inflammatoires :

- La réaction d'hypersensibilité de type I, ou immédiate, caractérisée par l'implication des IgE qui se fixent sur les mastocytes tissulaires entraînant des symptômes d'apparition rapide ;
- La réaction d'hypersensibilité de type II, ou cytotoxique, caractérisée par la reconnaissance des antigènes à la surface des cellules par les anticorps (IgG, IgM) et par l'activation du complément produisant une cytolysse ;
- La réaction d'hypersensibilité de type III dépendantes des complexes immuns qui déclenchent une activation du complément conduisant à des réactions inflammatoires locales, comme la réaction d'Arthus ;

- Et enfin, la réaction d'hypersensibilité de type IV, ou retardée, médiée par des lymphocytes T qui réagissent avec des antigènes, en induisant l'activation des macrophages et la productions des médiateurs inflammatoires (11).

Les xénobiotiques peuvent présenter un risque de maladie allergique et agir comme des allergènes qui provoquent des réponses d'hypersensibilité, ou comme des adjuvants qui modulent les réponses d'hypersensibilité à d'autres allergènes tels que le pollen ou les antigènes d'acariens (98). Les haptènes sont des produits chimiques de faible poids moléculaire qui peuvent induire une sensibilisation du système immunitaire après leur liaison avec une protéine porteuse. Il est à noter que les individus ne réagissent pas de la même façon à un xénobiotique donné. Le potentiel de la réponse dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge, le sexe, l'atopie, les prédispositions génétiques, l'environnement, le statut socio-économique, et aussi la structure chimique, la voie d'exposition et le régime d'exposition du xénobiotique (100).

5.2.4. Autoimmunité

L'auto-immunité se définit par des réponses immunitaires dirigées contre des molécules du soi. L'auto-immunité est causée par une perte de tolérance au soi. Les mécanismes immunologiques impliqués ressemblent aux mécanismes induits par un antigène étranger, notamment l'activation des réponses immunitaires innées et adaptatives, la production de médiateurs inflammatoires, l'activation des lymphocytes T ou la génération d'anticorps (101). Une exposition à des xénobiotiques, tels que les cytokines recombinantes, peut induire des maladies auto-immunes. De plus, certains haptènes, comme l'iode et la dioxine, après leur association à des protéines, peuvent induire des réponses immunitaires contre les antigènes du soi. Le développement de l'auto-immunité est associé par plusieurs facteurs, y compris la prédisposition génétique, l'âge, le sexe, l'exposition à certains médicaments thérapeutiques et les infections bactériennes et virales (102).

5.3. Evaluation des risques d'immunotoxicité

L'évaluation des effets immunotoxiques d'un xénobiotique repose sur l'utilisation de différents modèles animaux et la réalisation de plusieurs tests afin de caractériser l'immunosuppression et la sensibilisation. Cependant, l'utilisation d'animaux entiers peut présenter de nombreux problèmes secondaires, tels que le coût, les préoccupations éthiques et la pertinence éventuelle pour l'évaluation des risques pour l'homme. Les méthodes *in vitro* constituent une meilleure alternative (103). Certains tests d'immunotoxicité sont résumés dans le tableau 7.

En raison de la complexité du système immunitaire, l'évaluation de l'immunotoxicité d'un xénobiotique repose sur l'applications d'un panel de tests à plusieurs niveaux. Le premier niveau consiste à un dépistage général de l'immunotoxicité qui implique des tests fonctionnels, notamment la mesure des réponses humorales après

activation antigénique *in vivo*, l'activité des cellules NK ou des paramètres immunitaires non spécifiques tels que l'histologie des organes lymphoïdes et détermination des taux d'immunoglobulines sériques. Le deuxième niveau est l'utilisation des tests identifiant des cellules cibles spécifiques et examinant la résistance aux agents infectieux ou le potentiel néoplasique (104).

Tableau 7. Tests cliniques ou toxicologiques indiquant des réponses immunologiques compromises (104).

Test	Principe
Hématologie et poids et pathologie des organes lymphoïdes	La numération totale et différentielle des leucocytes, histologie évaluation du poids des organes lymphoïdes (la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques)
Prolifération des lymphocytes	Etude des réponses des lymphocytes T et B aux mitogènes par utilisation des cellules dérivées d'animaux exposés ou des cellules traitées <i>in vitro</i> .
Phénotypage lymphocytaire	Evaluation des différents marqueurs de surface cellulaire
Production des anticorps	Dosage des anticorps aux vaccins couramment utilisés sont utiles
Réactions d'hypersensibilité de type IV (retardé)	Ce type de réponses dépendantes des lymphocytes T sont couramment employées.
Phagocytose et migration cellulaire	Evaluation de l'activité phagocytaire et la chimiotaxie des leucocytes et des macrophages et mesure des taux de production de diverses molécules de signalisation
Niveaux de cytokines/chimiokines	La mesure des taux de diverses cytokines/chimiokines dans le sérum, le liquide de lavage broncho-alvéolaire et/ou dans les tissus après une exposition à une substance toxique
Résistance aux agents pathogènes	Les infections bactériennes, virales ou parasitaires ayant des effets connus sur les paramètres immunitaires peuvent être utilisées. La mortalité due aux infections sub-létales peut être utile aux stades précoces

L'évaluation de l'immunité humorale par détermination des taux des anticorps constitue un meilleur indicateur de l'immunotoxicité potentielle d'un agent. De plus, l'évaluation de la production des cytokines, molécules intervenant dans la régulation de diverses réponses immunitaire, notamment l'inflammation, l'apoptose et

l'hématopoïèse, constitue un outil très utile dans la prédiction de l'immunotoxicité (105).

POINTS CLES

- L'immunotoxicologie est une discipline de toxicologie qui permet d'étudier l'interaction du système immunitaire de l'organisme et les xénobiotiques.
- Les xénobiotiques sont des substances chimiques étrangères à l'organisme.
- L'immunotoxicité correspond aux effets délétères provoqués par un xénobiotique sur le système immunitaire, tandis que la toxicité est la capacité intrinsèque d'un agent à avoir un effet néfaste sur l'organisme.
- Les effets immuno-toxiques sont classés en immunosuppression, immunostimulation, l'hypersensibilité et l'auto-immunité.
- Plusieurs tests permettent l'évaluation de l'immuno-toxicité d'un xénobiotique. Les plus connus sont la détermination des niveaux des anticorps et des cytokines.

Références

1. Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences; 2018. 343 p.
2. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique - Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Pierre L. Masson, Abul K Abbas, Shiv Pillai, JOHN SCOTT & CO - Google Livres [Internet].
3. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* sept 2018;14(S2):49.
4. Sanchez-Trincado JL, Gomez-Perosanz M, Reche PA. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-14.
5. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. Immunologie clinique: De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. De Boeck Supérieur; 2004. 374 p.
6. Male D. Immunologie: Aide mémoire illustré. De Boeck Supérieur; 2019. 195 p.
7. Parija. Textbook of Microbiology & Immunology. Elsevier India; 2009. 688 p.
8. Aymeric JL, Lefranc G. Immunologie humaine. De Boeck Supérieur; 2009. 148 p.
9. Ilinskaya AN, Dobrovolskaia MA. Understanding the immunogenicity and antigenicity of nanomaterials: Past, present and future. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 mai 2016;299:70-7.
10. CHATENOU, BACH. Immunologie - 6e édition. Lavoisier; 2012. 490 p.
11. Letonturier P. Immunologie générale. Elsevier Masson; 2007. 212 p.
12. Janeway, CA, Murphy K. Immunobiologie - Google Livres [Internet].
13. Pathak S, Palan U. Immunology: Essential and Fundamental. Science Publishers; 2005. 432 p.
14. Embgenbroich M, Burgdorf S. Current Concepts of Antigen Cross-Presentation. *Front Immunol.* 16 juill 2018;9:1643.
15. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2):S41-52.
16. Aribi M. Immunogenetic Aspect of B-Cell Antigen Receptor Diversity Generation. In: Aribi M, éditeur. Normal and Malignant B-Cell [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/normal-and-malignant-b-cell/immunogenetic-aspect-of-b-cell-antigen-receptor-diversity-generation>
17. Lythe G, Callard RE, Hoare RL, Molina-París C. How many TCR clonotypes does a body maintain? *J Theor Biol.* janv 2016;389:214-24.
18. Yaari G, Vander Heiden JA, Uduman M, Gadala-Maria D, Gupta N, Stern JNH, et al. Models of Somatic Hypermutation Targeting and Substitution Based on Synonymous Mutations from High-Throughput Immunoglobulin Sequencing Data. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 31 mars 2023];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00358/abstract>
19. Stavnezer J, Guikema JEJ, Schrader CE. Mechanism and Regulation of Class Switch Recombination. *Annu Rev Immunol.* 1 avr 2008;26(1):261-92.
20. Winter SJ, Krueger A. Development of Unconventional T Cells Controlled by MicroRNA. *Front Immunol.* 23 oct 2019;10:2520.
21. Pellicci DG, Koay HF, Berzins SP. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, MAIT cells and $\gamma\delta$ T cells emerge. *Nat Rev Immunol.* déc 2020;20(12):756-70.

22. Catros V, Toutirais O, Bouet F, Cabillic F, Desille M, Fournié JJ. Lymphocytes T $\gamma\delta$ en oncologie: Des lymphocytes tueurs non conventionnels. *médecine/sciences*. févr 2010;26(2):185-92.
23. Ribot JC, Lopes N, Silva-Santos B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance. *Nat Rev Immunol*. avr 2021;21(4):221-32.
24. Ciofani M, Zúñiga-Pflücker JC. Determining $\gamma\delta$ versus $\alpha\beta$ T cell development. *Nat Rev Immunol*. sept 2010;10(9):657-63.
25. Qi C, Wang Y, Li P, Zhao J. Gamma Delta T Cells and Their Pathogenic Role in Psoriasis. *Front Immunol*. 25 févr 2021;12:627139.
26. Kabelitz D, Marischen L, Oberg HH, Holtmeier W, Wesch D. Epithelial Defence by $\gamma\delta$ T Cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137(1):73-81.
27. Wu YL, Ding YP, Tanaka Y, Shen LW, Wei CH, Minato N, et al. $\gamma\delta$ T Cells and Their Potential for Immunotherapy. *Int J Biol Sci*. 2014;10(2):119-35.
28. Zhao Y, Niu C, Cui J. Gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells: friend or foe in cancer development? *J Transl Med*. déc 2018;16(1):3.
29. Lawand M, Déchanet-Merville J, Dieu-Nosjean MC. Key Features of Gamma-Delta T-Cell Subsets in Human Diseases and Their Immunotherapeutic Implications. *Front Immunol*. 30 juin 2017;8:761.
30. Mangan BA, Dunne MR, O'Reilly VP, Dunne PJ, Exley MA, O'Shea D, et al. Cutting Edge: CD1d Restriction and Th1/Th2/Th17 Cytokine Secretion by Human V δ 3 T Cells. *J Immunol*. 1 juill 2013;191(1):30-4.
31. Ramachandran P, Aggarwal A, Chin Wang J. Gamma-Delta T-cell Lymphoma: An Overview. In: Paolo Piccaluga P, éditeur. *Peripheral T-cell Lymphomas* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/peripheral-t-cell-lymphomas/gamma-delta-t-cell-lymphoma-an-overview>
32. Paul S, Lal G. Regulatory and effector functions of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer: Gamma-Delta T Cells in Cancer. *Int J Cancer*. 1 sept 2016;139(5):976-85.
33. Ye J, Ma C, Wang F, Hsueh EC, Toth K, Huang Y, et al. Specific Recruitment of $\gamma\delta$ Regulatory T Cells in Human Breast Cancer. *Cancer Res*. 15 oct 2013;73(20):6137-48.
34. Hayday AC. $\gamma\delta$ T Cells and the Lymphoid Stress-Surveillance Response. *Immunity*. août 2009;31(2):184-96.
35. Eberl M. Antigen recognition by human $\gamma\delta$ T cells: one step closer to knowing. *Immunol Cell Biol*. mai 2020;98(5):351-4.
36. Silva-Santos B, Serre K, Norell H. $\gamma\delta$ T cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. nov 2015;15(11):683-91.
37. Brandes M, Willmann K, Moser B. Professional antigen-presentation function by human gammadelta T Cells. *Science*. 8 juill 2005;309(5732):264-8.
38. Chen ZW, Letvin NL. V γ 2V δ 2+ T cells and anti-microbial immune responses. *Microbes Infect*. mai 2003;5(6):491-8.
39. Couzi L, Pitard V, Sicard X, Garrigue I, Hawchar O, Merville P, et al. Antibody-dependent anti-cytomegalovirus activity of human $\gamma\delta$ T cells expressing CD16 (Fc γ RIIIa). *Blood*. 9 févr 2012;119(6):1418-27.
40. Wu L, Van Kaer L. Natural killer T cells in health and disease. *Front Biosci Sch Ed*. 1 janv 2011;3:236-51.

41. Pereira CS, Pérez-Cabezas B, Ribeiro H, Maia ML, Cardoso MT, Dias AF, et al. Lipid Antigen Presentation by CD1b and CD1d in Lysosomal Storage Disease Patients. *Front Immunol.* 4 juin 2019;10:1264.
42. Godfrey DI, Berzins SP. Control points in NKT-cell development. *Nat Rev Immunol.* juill 2007;7(7):505-18.
43. Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, Gapin L, Godfrey DI. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nat Rev Immunol.* déc 2012;12(12):845-57.
44. Wu L, Gabriel CL, Parekh VV, Van Kaer L. Invariant natural killer T cells: innate-like T cells with potent immunomodulatory activities. *Tissue Antigens.* juin 2009;73(6):535-45.
45. Rhost S, Löfbom L, Rynmark BM, Pei B, Månsson JE, Teneberg S, et al. Identification of novel glycolipid ligands activating a sulfatide-reactive, CD1d-restricted, type II natural killer T lymphocyte: Cellular immune response. *Eur J Immunol.* nov 2012;42(11):2851-60.
46. Favreau M, Vanderkerken K, Elewaut D, Venken K, Menu E. Does an NKT-cell-based immunotherapeutic approach have a future in multiple myeloma? *Oncotarget.* 26 avr 2016;7(17):23128-40.
47. Terabe M, Berzofsky JA. Chapter 8 The Role of NKT Cells in Tumor Immunity. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 7 févr 2022]. p. 277-348. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X08004089>
48. Smyth MJ, Crowe NY, Pellicci DG, Kyriakopoulos K, Kelly JM, Takeda K, et al. Sequential production of interferon- γ by NK1.1+ T cells and natural killer cells is essential for the antimetastatic effect of α -galactosylceramide. *Blood.* 15 févr 2002;99(4):1259-66.
49. Mattner J, DeBord KL, Ismail N, Goff RD, Cantu C, Zhou D, et al. Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. *Nature.* 24 mars 2005;434(7032):525-9.
50. Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M. The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nat Rev Microbiol.* juin 2007;5(6):405-17.
51. Treiner E, Duban L, Bahram S, Radosavljevic M, Wanner V, Tilloy F, et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1. *Nature.* 13 mars 2003;422(6928):164-9.
52. Wang H, Hogquist KA. How MAIT cells get their start. *Nat Immunol.* nov 2016;17(11):1238-40.
53. Reantragoon R, Corbett AJ, Sakala IG, Gherardin NA, Furness JB, Chen Z, et al. Antigen-loaded MR1 tetramers define T cell receptor heterogeneity in mucosal-associated invariant T cells. *J Exp Med.* 21 oct 2013;210(11):2305-20.
54. Koay HF, Gherardin NA, Enders A, Loh L, Mackay LK, Almeida CF, et al. A three-stage intrathymic development pathway for the mucosal-associated invariant T cell lineage. *Nat Immunol.* nov 2016;17(11):1300-11.
55. Koay H, Godfrey DI, Pellicci DG. Development of mucosal-associated invariant T cells. *Immunol Cell Biol.* juill 2018;96(6):598-606.
56. Dusseaux M, Martin E, Serriari N, Péguillet I, Premel V, Louis D, et al. Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells. *Blood.* 27 janv 2011;117(4):1250-9.

57. Howson LJ, Salio M, Cerundolo V. MR1-Restricted Mucosal-Associated Invariant T Cells and Their Activation during Infectious Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 16 juin 2015 [cité 1 févr 2022];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00303/abstract>
58. Hinks TSC, Zhang XW. MAIT Cell Activation and Functions. *Front Immunol*. 27 mai 2020;11:1014.
59. Gold MC, Cerri S, Smyk-Pearson S, Cansler ME, Vogt TM, Delepine J, et al. Human Mucosal Associated Invariant T Cells Detect Bacterially Infected Cells. Marrack P, éditeur. *PLoS Biol*. 29 juin 2010;8(6):e1000407.
60. Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ, Le Nours J, Meehan B, Liu L, et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature*. nov 2012;491(7426):717-23.
61. Le Bourhis L, Martin E, Péguillet I, Guihot A, Froux N, Coré M, et al. Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells. *Nat Immunol*. août 2010;11(8):701-8.
62. Le Bourhis L, Dusseaux M, Bohineust A, Bessoles S, Martin E, Premel V, et al. MAIT Cells Detect and Efficiently Lyse Bacterially-Infected Epithelial Cells. DeLeo FR, éditeur. *PLoS Pathog*. 10 oct 2013;9(10):e1003681.
63. van Wilgenburg B, Scherwitzl I, Hutchinson EC, Leng T, Kurioka A, Kulicke C, et al. MAIT cells are activated during human viral infections. *Nat Commun*. sept 2016;7(1):11653.
64. Peterfalvi A, Gomori E, Magyarlaki T, Pal J, Banati M, Javorhazy A, et al. Invariant Valpha7.2-Jalpha33 TCR is expressed in human kidney and brain tumors indicating infiltration by mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. *Int Immunol*. déc 2008;20(12):1517-25.
65. Ling L, Lin Y, Zheng W, Hong S, Tang X, Zhao P, et al. Circulating and tumor-infiltrating mucosal associated invariant T (MAIT) cells in colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 3 févr 2016;6:20358.
66. Bianchini E, De Biasi S, Simone AM, Ferraro D, Sola P, Cossarizza A, et al. Invariant natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Immunol Lett*. mars 2017;183:1-7.
67. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. mars 2016;16(3):135-48.
68. Mak TW, Saunders M. *The Immune Response: Basic and Clinical Principles*. Academic Press; 2005. 1217 p.
69. Russell MW, Mestecky J, Strober W, Lambrecht BN, Kelsall BL, Cheroutre H. Overview. In: *Mucosal Immunology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 26 août 2021]. p. 3-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012415847400001X>
70. Immunology O Society for Mucosal. *Principles of Mucosal Immunology*. Garland Science; 2012. 553 p.
71. Tokuhara D, Kurashima Y, Kamioka M, Nakayama T, Ernst P, Kiyono H. A comprehensive understanding of the gut mucosal immune system in allergic inflammation. *Allergol Int*. janv 2019;68(1):17-25.
72. Wershil B, Furuta G. 4. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2008;121(2):S380-3.

73. Kerneis S. Conversion by Peyer's Patch Lymphocytes of Human Enterocytes into M Cells that Transport Bacteria. *Science*. 15 août 1997;277(5328):949-52.
74. Rieux A des, Ragnarsson EGE, Gullberg E, Préat V, Schneider YJ, Artursson P. Transport of nanoparticles across an in vitro model of the human intestinal follicle associated epithelium. *Eur J Pharm Sci*. juill 2005;25(4-5):455-65.
75. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. juill 2013;6(4):666-77.
76. Mayassi T, Jabri B. Human intraepithelial lymphocytes. *Mucosal Immunol*. sept 2018;11(5):1281-9.
77. Jabri B, Ebert E. Human CD8⁺ intraepithelial lymphocytes: a unique model to study the regulation of effector cytotoxic T lymphocytes in tissue. *Immunol Rev*. févr 2007;215(1):202-14.
78. Tait Wojno ED, Artis D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology. *J Exp Med*. 17 oct 2016;213(11):2229-48.
79. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*. 23 2018;174(5):1054-66.
80. Mohapatra A, Van Dyken SJ, Schneider C, Nussbaum JC, Liang HE, Locksley RM. Group 2 innate lymphoid cells utilize the IRF4-IL-9 module to coordinate epithelial cell maintenance of lung homeostasis. *Mucosal Immunol*. janv 2016;9(1):275-86.
81. Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr Opin Immunol*. févr 2015;32:71-7.
82. Luciani C, Hager FT, Cerovic V, Lelouard H. Dendritic cell functions in the inductive and effector sites of intestinal immunity. *Mucosal Immunol*. janv 2022;15(1):40-50.
83. Pan F, Tang W, Zhou Z, Gilkeson G, Lang R, Jiang W. Intestinal macrophages in mucosal immunity and their role in systemic lupus erythematosus disease. *Lupus*. oct 2018;27(12):1898-902.
84. van Wijk F, Cheroutre H. Mucosal T cells in gut homeostasis and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. juill 2010;6(4):559-66.
85. Spencer J, Sollid LM. The human intestinal B-cell response. *Mucosal Immunol*. sept 2016;9(5):1113-24.
86. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed Res Int*. 8 janv 2020;2020:1-6.
87. Wilkinson SL. *Immunohematology: Principles and Practice*. Eva D. Quinley, ed. Transfusion (Paris). 20 oct 2009;33(11):967-967.
88. Aribi M. Introductory Chapter: B-Cells. In: Aribi M, éditeur. *Normal and Malignant B-Cell* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/normal-and-malignant-b-cell/introductory-chapter-b-cells>
89. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies Basel Switz*. 5 déc 2019;8(4):E57.
90. Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*. nov 2011;4(6):603-11.

91. Corthésy B. Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2022];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00185/abstract>
92. Nutsch KM, Hsieh CS. T cell tolerance and immunity to commensal bacteria. *Curr Opin Immunol*. août 2012;24(4):385-91.
93. Aliberti J. Immunity and Tolerance Induced by Intestinal Mucosal Dendritic Cells. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1-8.
94. Srinivasan N. Telling apart friend from foe: discriminating between commensals and pathogens at mucosal sites. *Innate Immun*. déc 2010;16(6):391-404.
95. Germolec D, Luebke R, Rooney A, Shipkowski K, Vandebriel R, van Loveren H. Immunotoxicology: A brief history, current status and strategies for future immunotoxicity assessment. *Curr Opin Toxicol*. août 2017;5:55-9.
96. Descotes J. *Introduction To Immunotoxicology*. CRC Press; 2003. 196 p.
97. Revillard JP. *Immunologie*. 4ème édition. De Boeck Supérieur; 2001. 604 p.
98. Rooney AA, Luebke RW, Selgrade MK, Germolec DR. Immunotoxicology and Its Application in Risk Assessment. In: Luch A, éditeur. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology* [Internet]. Basel: Springer Basel; 2012 [cité 22 avr 2022]. p. 251-87. (Experientia Supplementum; vol. 101). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7643-8340-4_9
99. Kerkvliet NI. Immunological effects of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Perspect*. déc 1995;103(suppl 9):47-53.
100. Bou Zerdan M, Moussa S, Atoui A, Assi Hl. Mechanisms of Immunotoxicity: Stressors and Evaluators. *Int J Mol Sci*. 31 juill 2021;22(15):8242.
101. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 1 juin 2015;125(6):2228-33.
102. Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chem Res Toxicol*. 15 mars 2010;23(3):455-66.
103. Galbiati V, Mitjans M, Corsini E. Present and future of *in vitro* immunotoxicology in drug development. *J Immunotoxicol*. déc 2010;7(4):255-67.
104. Mishra NC, Sopori ML. Immunotoxicity. In: *Veterinary Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 23 avr 2022]. p. 364-80. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123859266000235>
105. Corsini E, House RV. Evaluating Cytokines in Immunotoxicity Testing. In: Dietert RR, éditeur. *Immunotoxicity Testing* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cité 23 avr 2022]. p. 283-302. (Methods in Molecular Biology; vol. 598). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-401-2_20

A propos du polycopié | L'objectif de ce polycopié est de fournir aux étudiants de Licence, Master et Doctorat en Immunologie, ainsi qu'à toute personne s'intéressant à l'immunologie, une compréhension approfondie et détaillée de certains aspects du système immunitaire. Son contenu se concentre plus spécifiquement sur les cinq parties distinctes suivantes :

La première partie décrit les rôles et les caractéristiques des cellules du système immunitaire.

La deuxième partie explique les différents types d'antigènes ainsi que les mécanismes de reconnaissance associés.

La troisième partie est consacrée aux lymphocytes T non conventionnels.

La quatrième partie aborde l'immunité des muqueuses.

Enfin, la cinquième partie traite de l'immunotoxicologie.

***Biographie** | Nouari Wafa, Docteure en Immunologie et enseignante-chercheuse au Département de Biologie, Université de Tlemcen. Elle est membre au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (Biomolim). Ses travaux de recherche concernent l'immunité innée anti-infectieuse.*