

Circulation et extravasation des lymphocytes

Prof. Christoph Scheiermann

10 mars 2026

La cascade d'adhésion des leucocytes

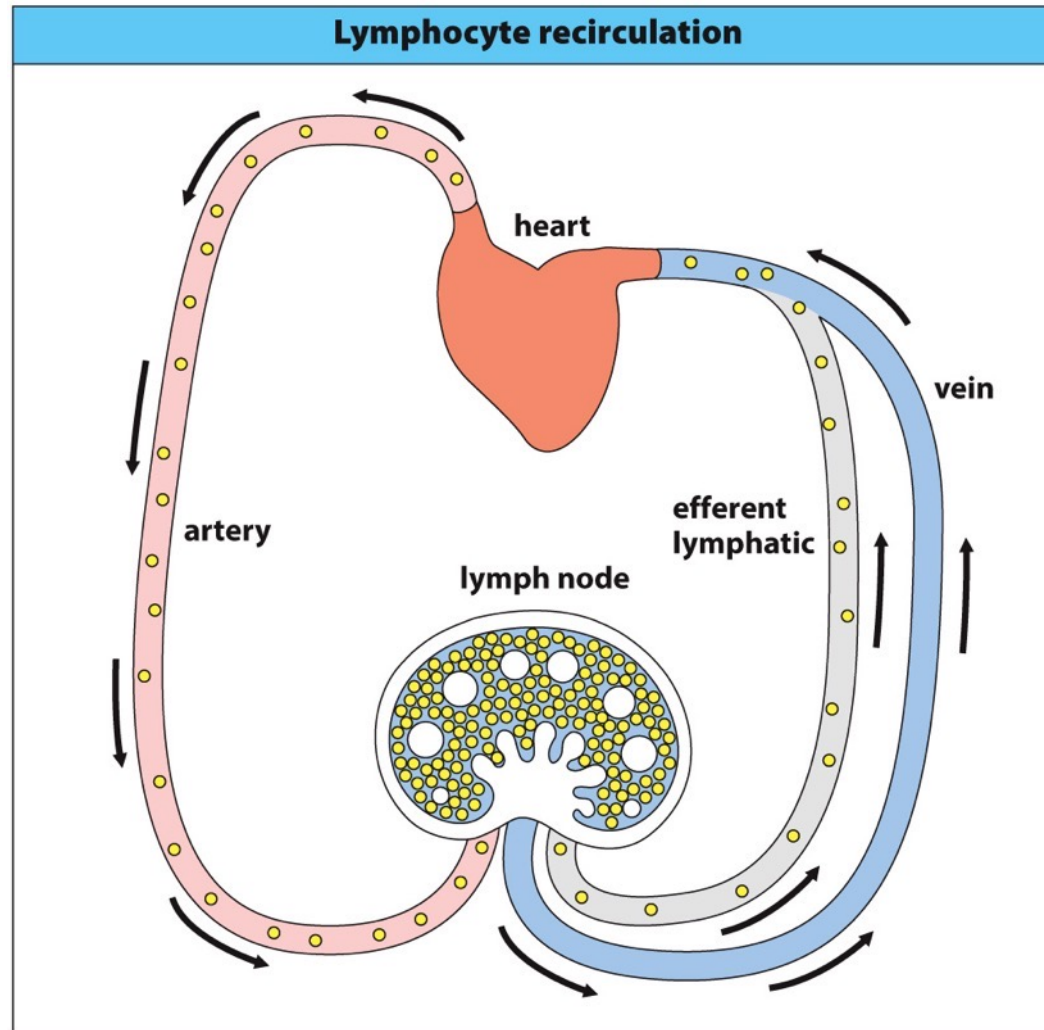
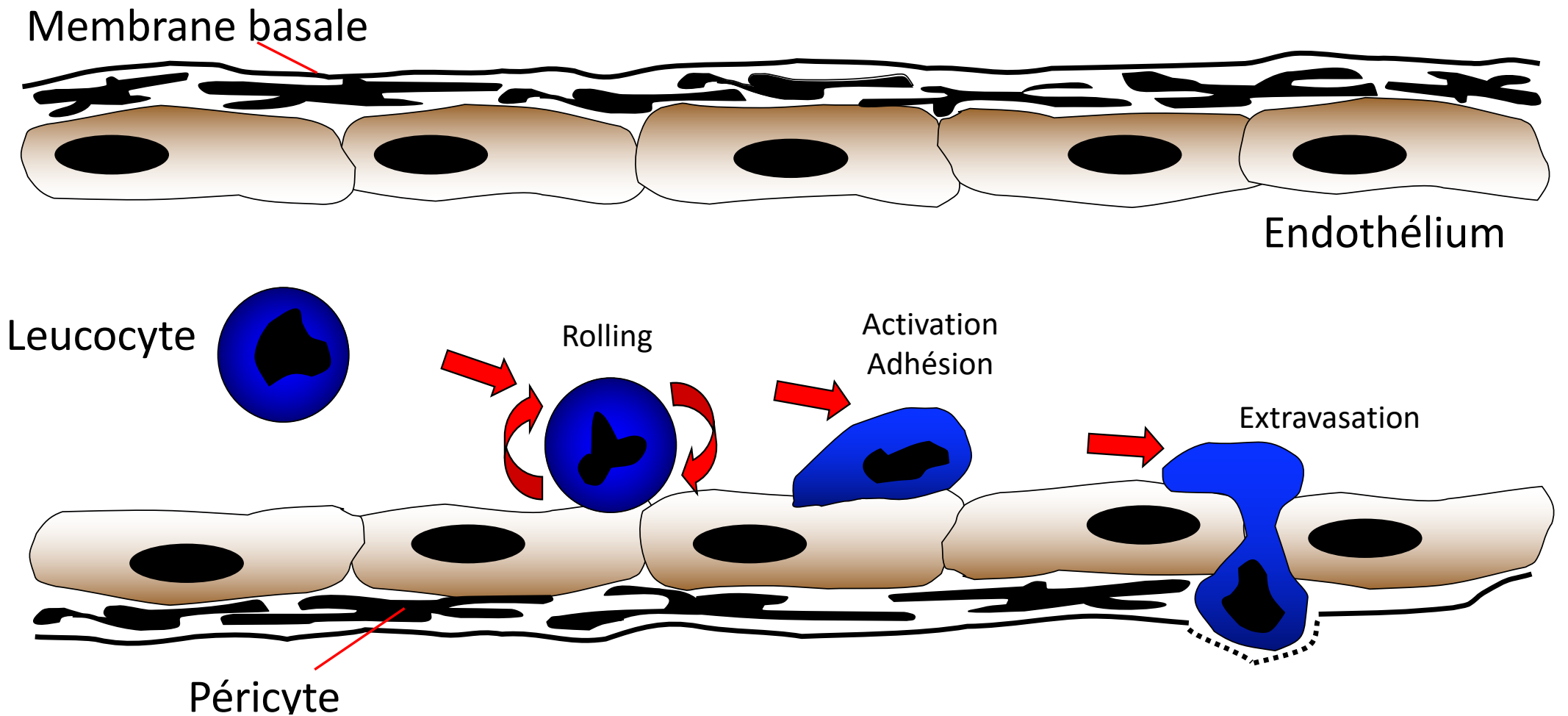


Figure 1.20 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

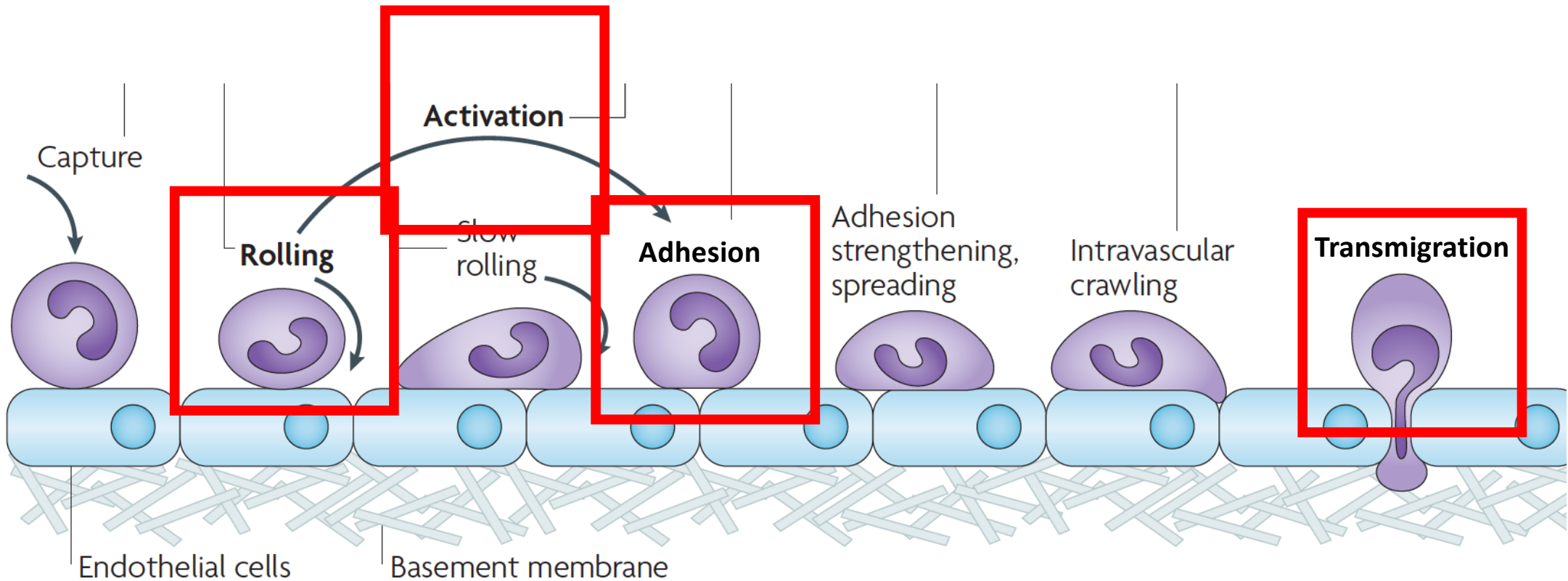
La cascade d'adhésion des leucocytes



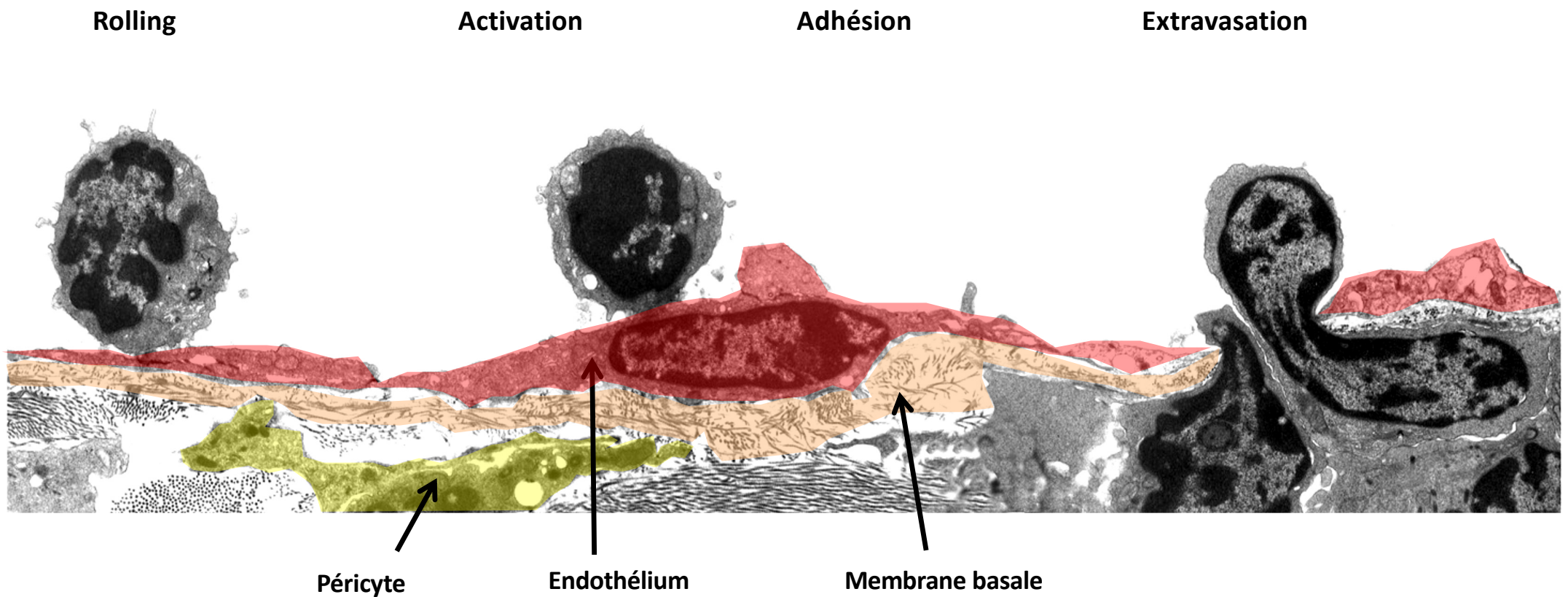
La cascade d'adhésion des leucocytes



La cascade d'adhésion des leucocytes



La cascade d'adhésion des leucocytes



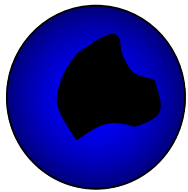
La cascade d'adhésion des leucocytes

leucocytes
endothélium
péricytes



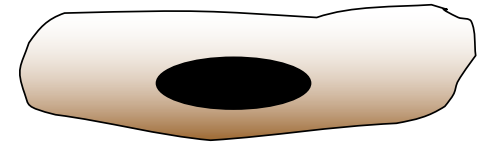
Proebstl ...
Nourshargh,
JEM 2012

Molécules impliquées dans le processus



Leucocytes

sélectines
récepteurs de
chimiokines
intégrines



Endothélium

ligands des sélectines
chimiokines
ligands des intégrines
protéines de jonction

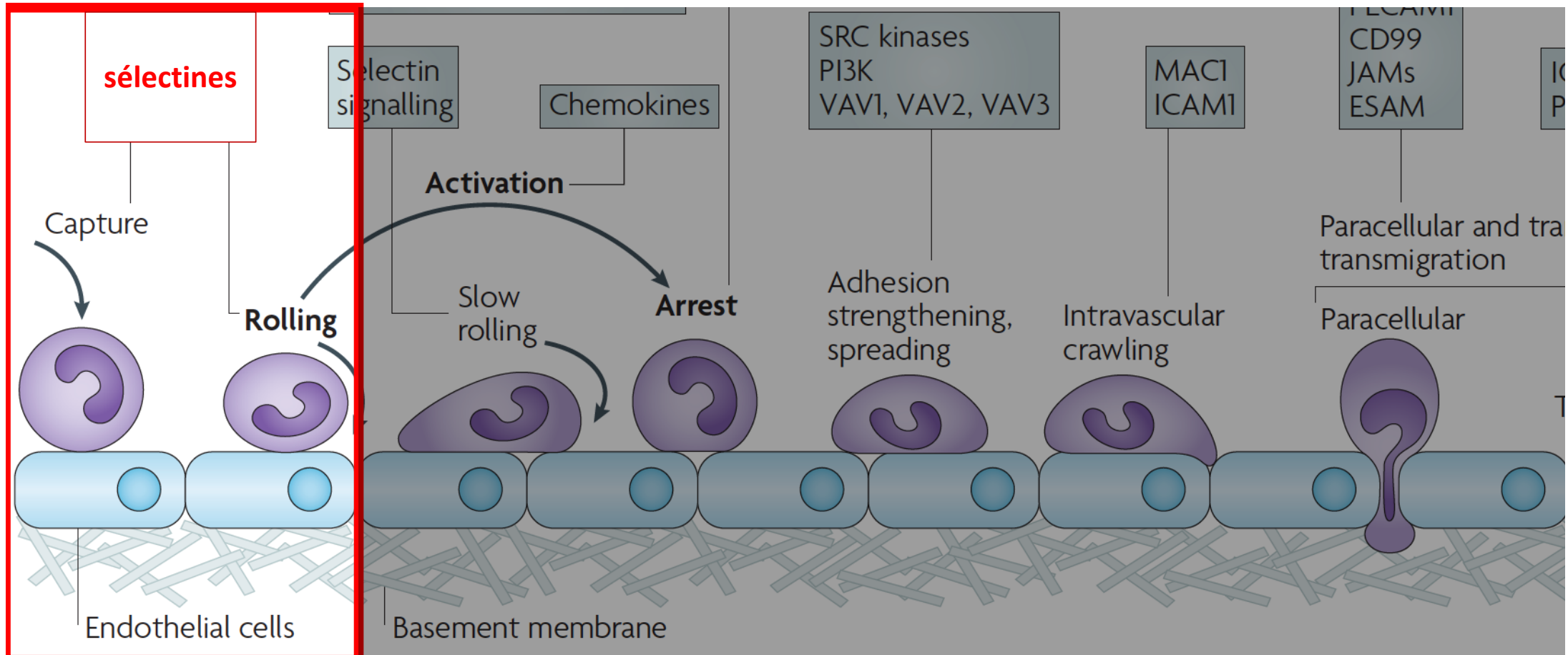
Rolling des leucocytes

artériole

veinule



La cascade d'adhésion des leucocytes: Rolling des leucocytes



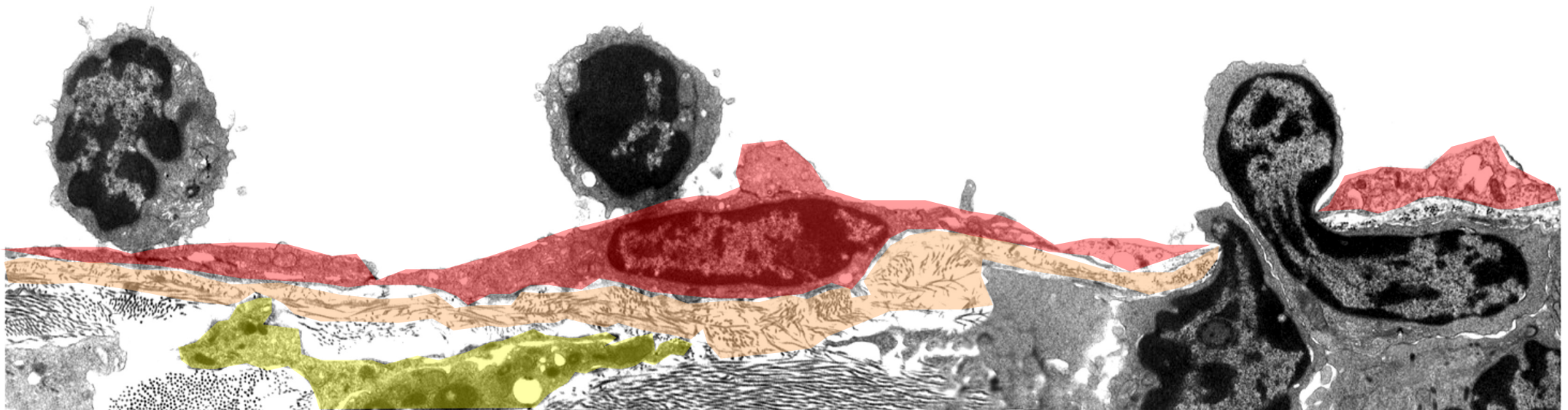
La cascade d'adhésion des leucocytes

Rolling

Activation

Adhésion

Extravasation



sélectines
ligands des sélectines

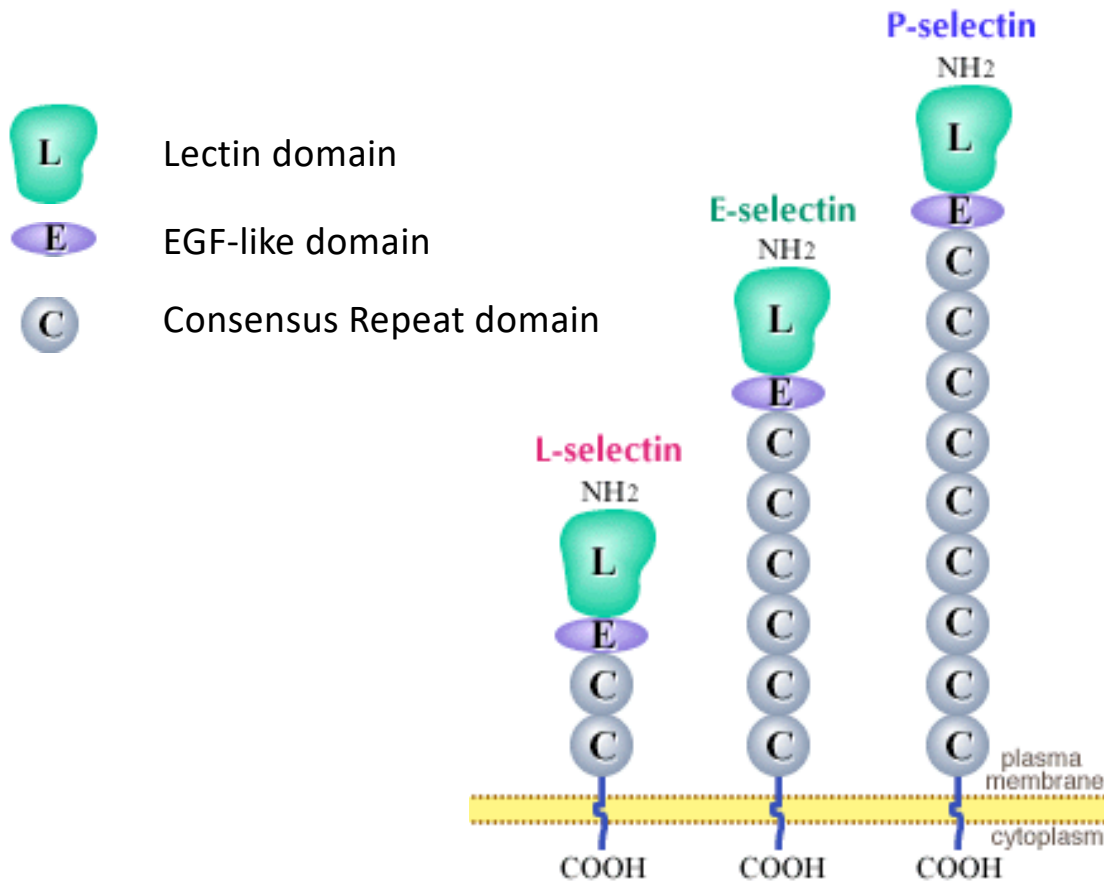
Le rolling des leucocytes est médié par les sélectines

- famille de trois **lectines** de type **C** (besoin de Ca^{2+})
- **Lectine** : nom générique des protéines liant les carbohydrates.

Identifié par l'expression :

- – **L** pour leucocyte (**L-sélectine**)
- – **E** pour cellule endothéliale (**E-sélectine**)
- – **P** pour la sélectine des cellules plaquettaires et endothéliales (**P-sélectine**)

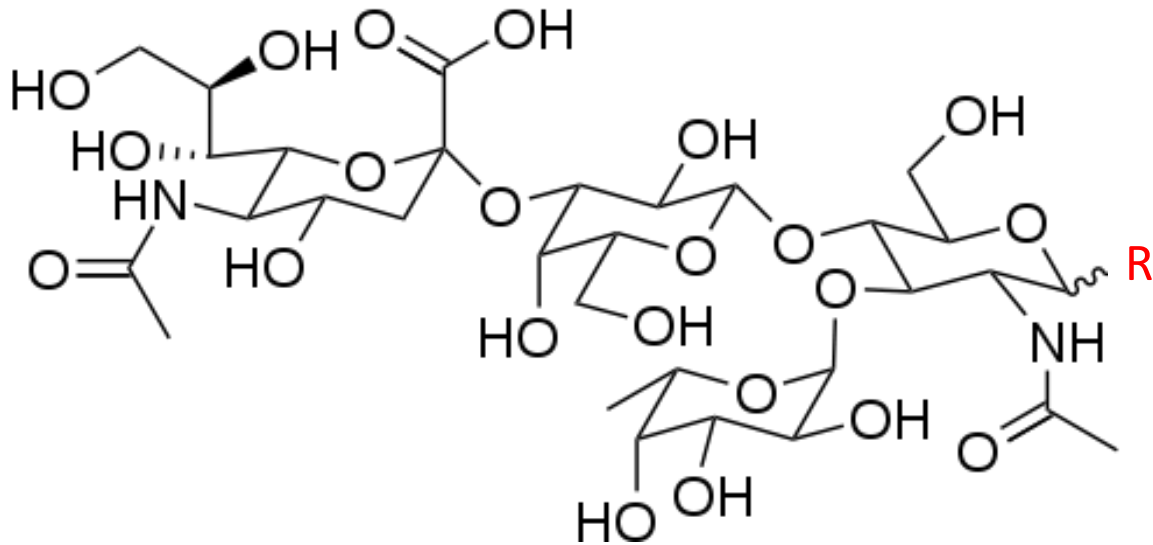
Seléctines: structure



Structure modulaire :

- **Domaine lectine** amino-terminal (NH₂)
- un **domaine de type EGF**
- Plusieurs répétitions de consensus
- un seul domaine couvrant la membrane
- un domaine cytoplasmique carboxy-terminal (COOH)

Les sélectines lient les glycoprotéines



R

- Les ligands de la sélectine n'ont pas été entièrement caractérisés, mais on sait qu'il s'agit de **protéines** hautement **glycosylées** (glycoprotéines).
- Les structures clés reconnues par les sélectines sont des composants glycaniques oligosaccharidiques tels que les sialyl Lewis^x.
- Le ligand prototypique est un tétrasaccharide.

Selectins: profil d'expression

Selectin	Cell/tissue	Expression
L-sélectine	Cellules myéloïdes	constitutive
	Cellules T naïves	constitutive
	Cellules T effectrices	faible/négatif
	Cellules T mémoires effectrices	absent
	Cellules T de mémoire centrale	ré-exprimé ou conservé

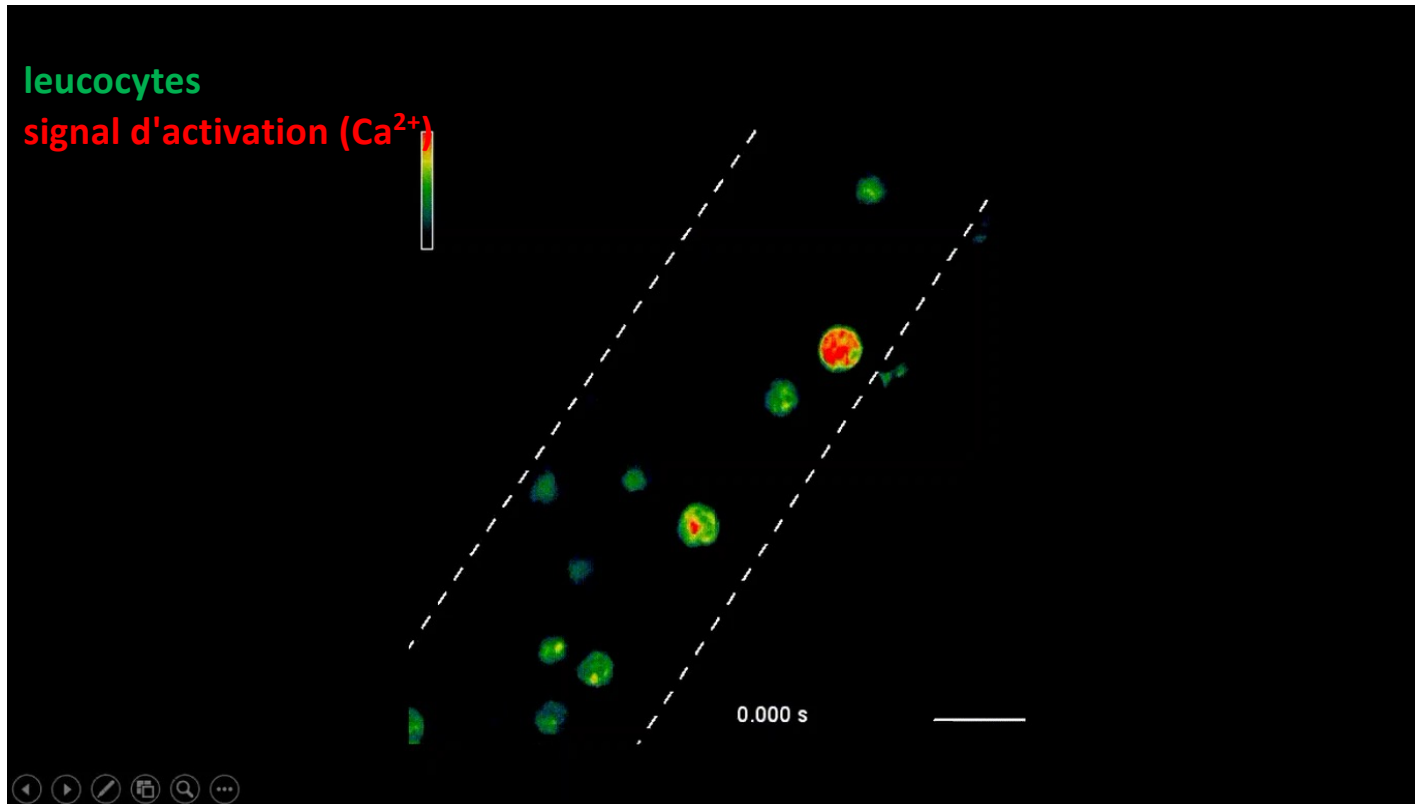
Sélectines: fonction

- La **L-sélectine** est un élément clé du trafic **homéostatique** des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques
- Les **E-sélectine** et **P-sélectine** jouent un rôle dans **l'homéostasie**, mais sont particulièrement importantes dans **l'inflammation**.

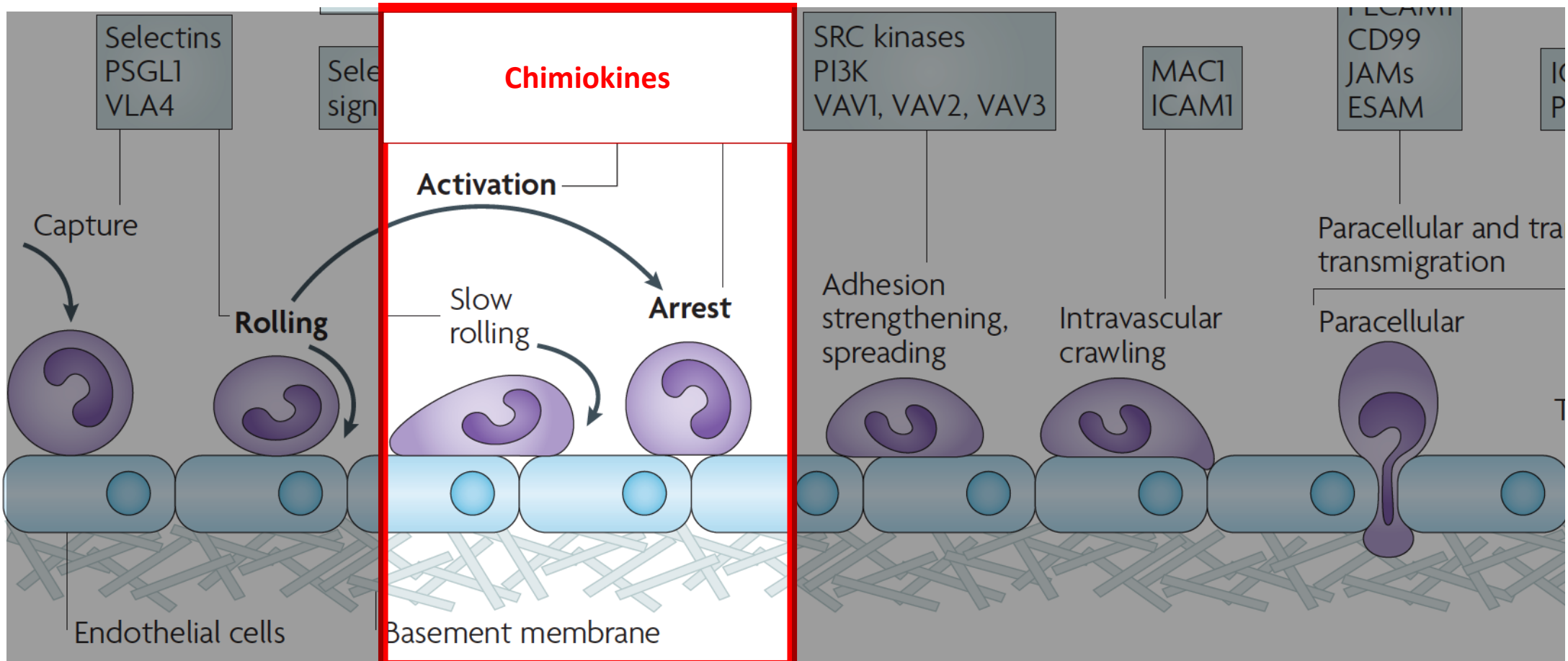
Pourquoi les leucocytes roulent-ils ?

- Les interactions entre les ligands des sélectines et les sélectines sont suffisamment fortes pour **maintenir les leucocytes près de la surface** de l'endothélium dans des conditions de flux...
- ...mais pas assez pour les arrêter
- Cela permet aux leucocytes **d'être à proximité des signaux d'activation** présentés à la surface des cellules endothéliales.

Activation des leucocytes



Activation des leucocytes



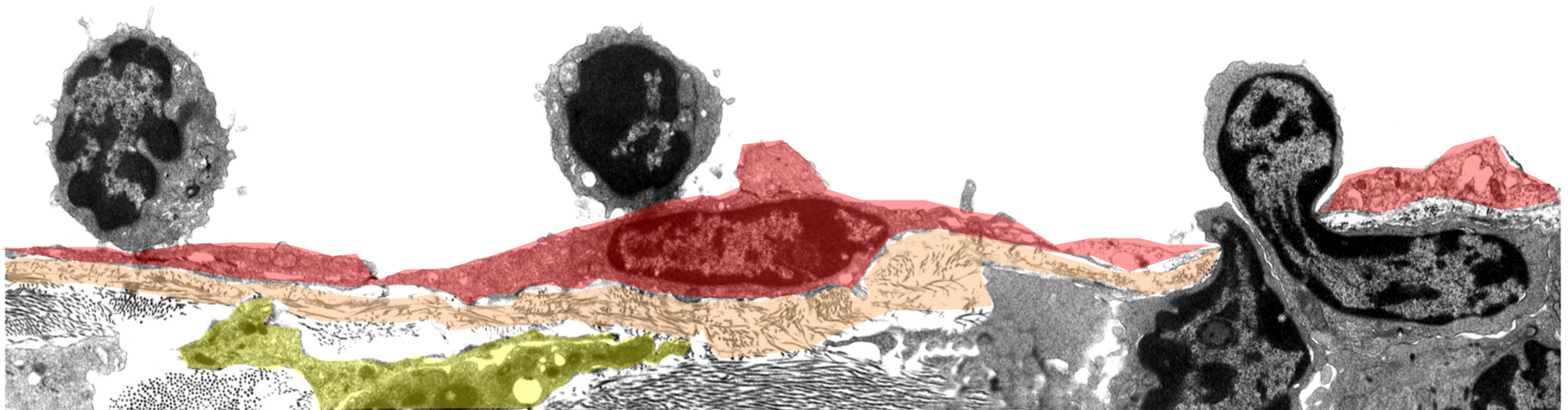
La cascade d'adhésion des leucocytes

Rolling

Activation

Adhésion

Extravasation

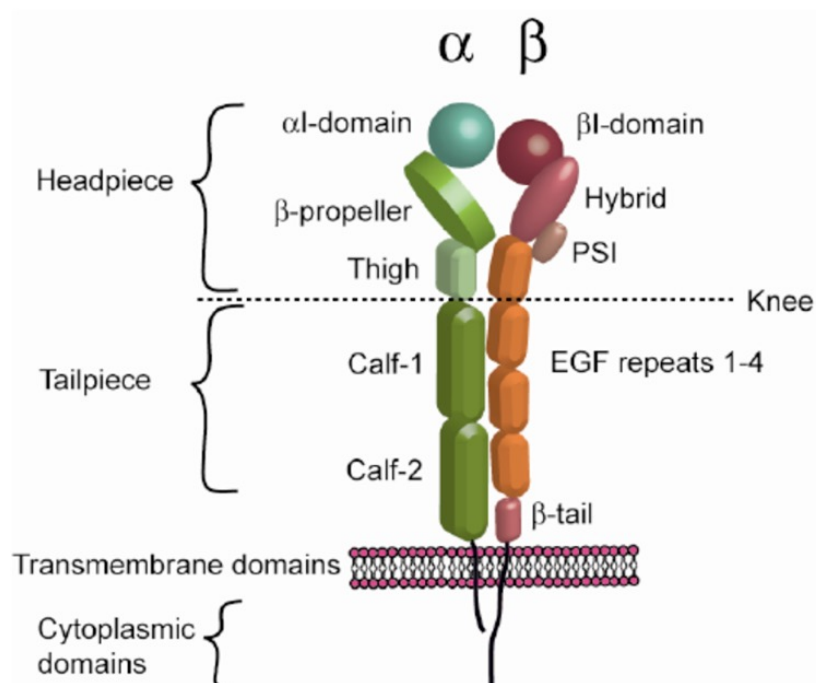


sélectines
ligands des sélectines

chimiokines / récepteurs
de chimiokines

Comment les leucocytes roulants s'arrêtent-ils ?

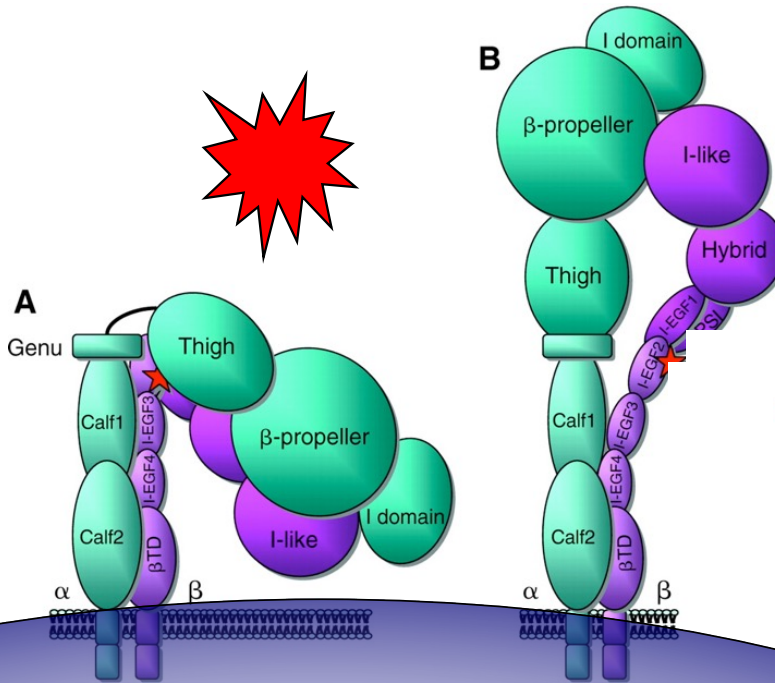
Intégrines: structure



- Les **intégrines** exprimées sur les leucocytes se lient à des ligands complémentaires sur les surfaces endothéliales pour assurer une **adhésion solide**.
- Mais ils doivent d'abord être **activés**.

Intégrines: activation

État inactif, à faible affinité



état actif, à haute affinité

Leucocyte

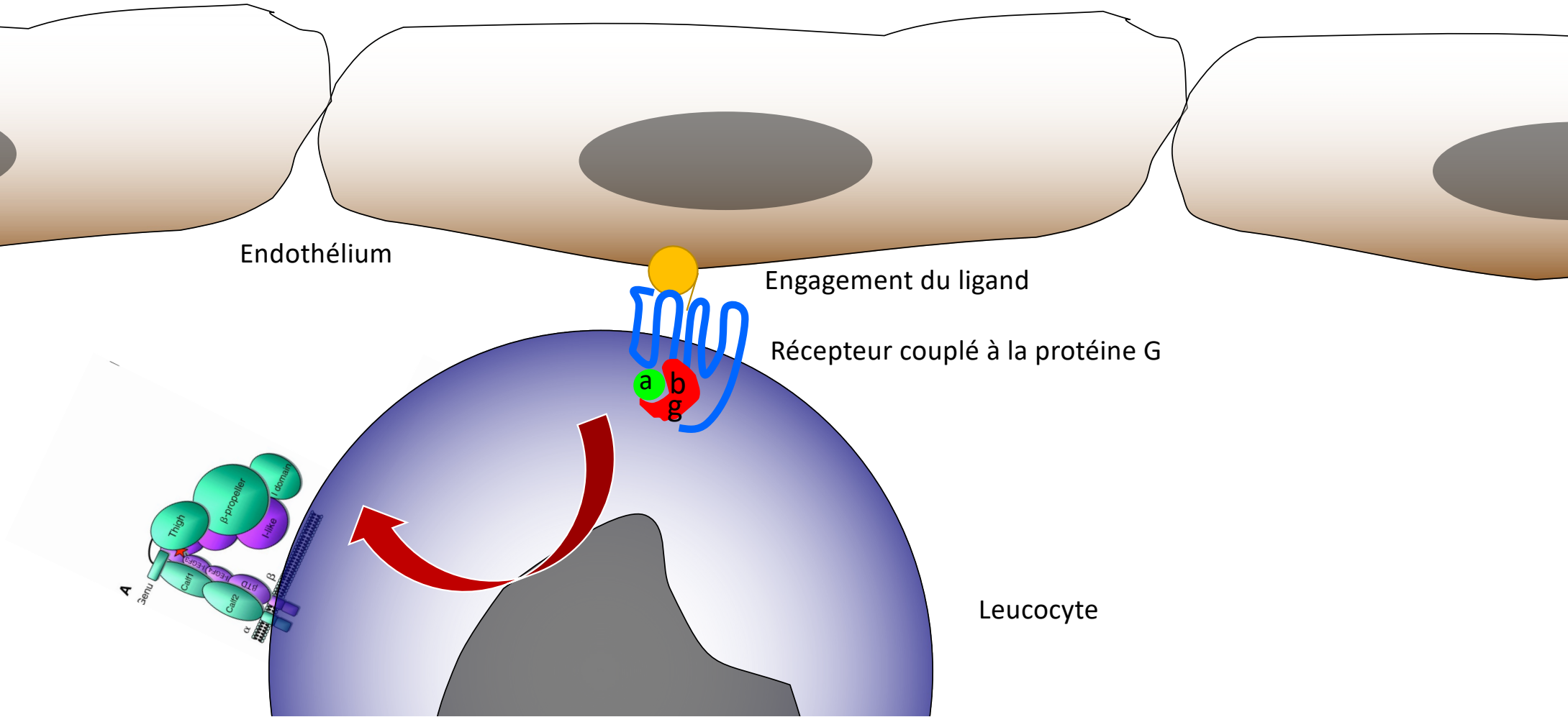
Activation des leucocytes: Chimiockines

Endothélium

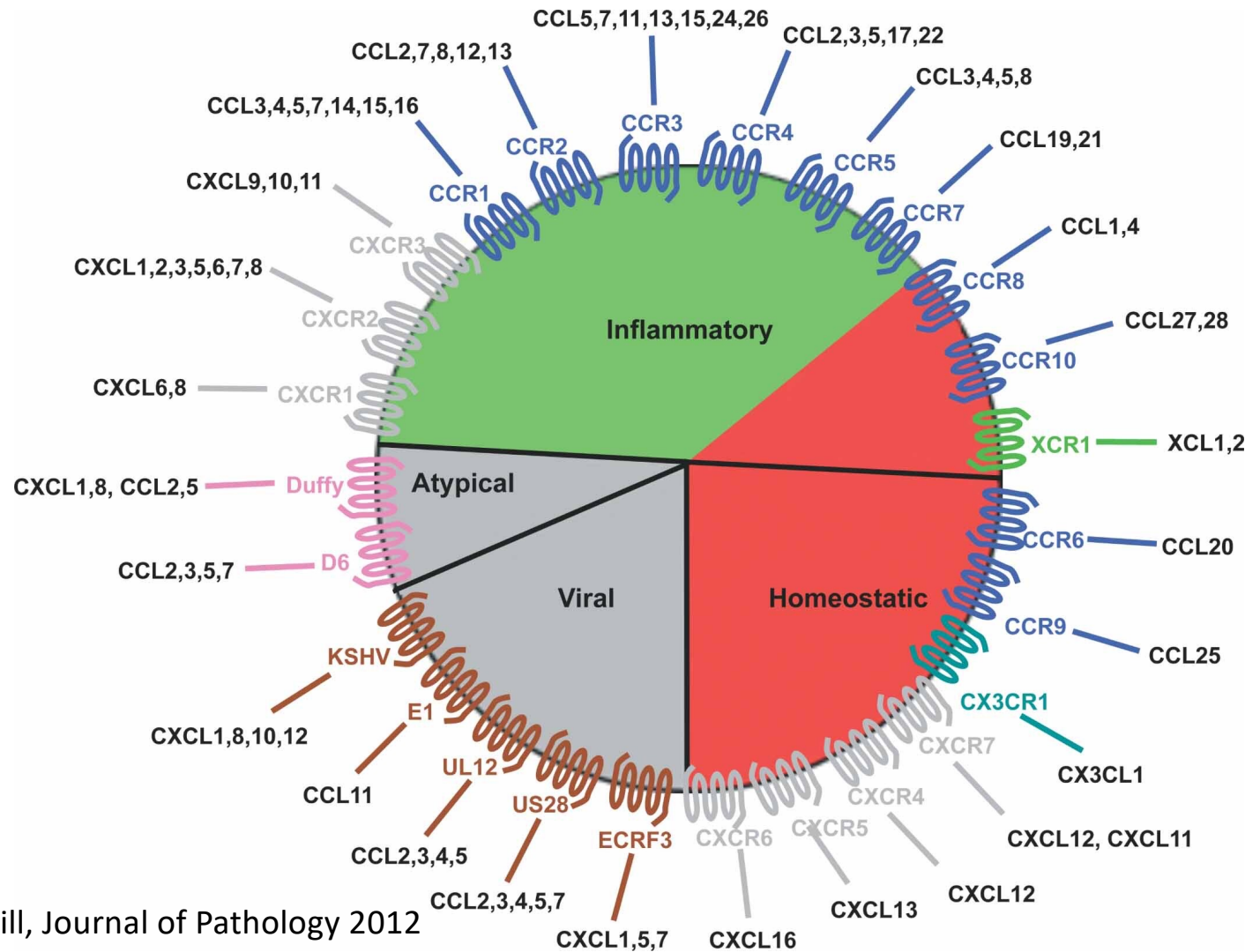
Engagement du ligand

Récepteur couplé à la protéine G

Leucocyte

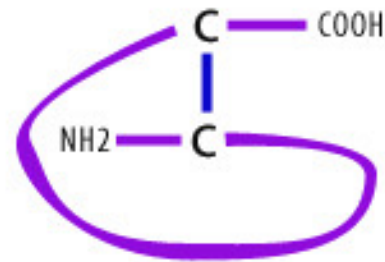


Récepteurs et ligands des chimiokines

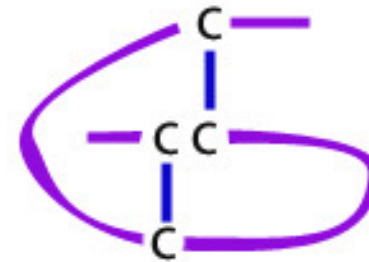


- Les **chimiokines** sont une famille de petites protéines sécrétées (8-10 kDa).
- Les **récepteurs des chimiokines** sont une famille de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR).
- Ensemble, ils organisent la migration des leucocytes dans **l'homéostasie** et **l'inflammation**.

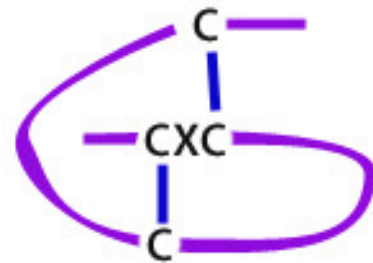
Structure des chimiokines



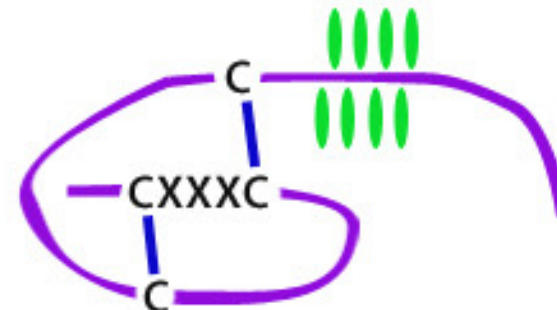
C chemokines



CC chemokines




CXC chemokines



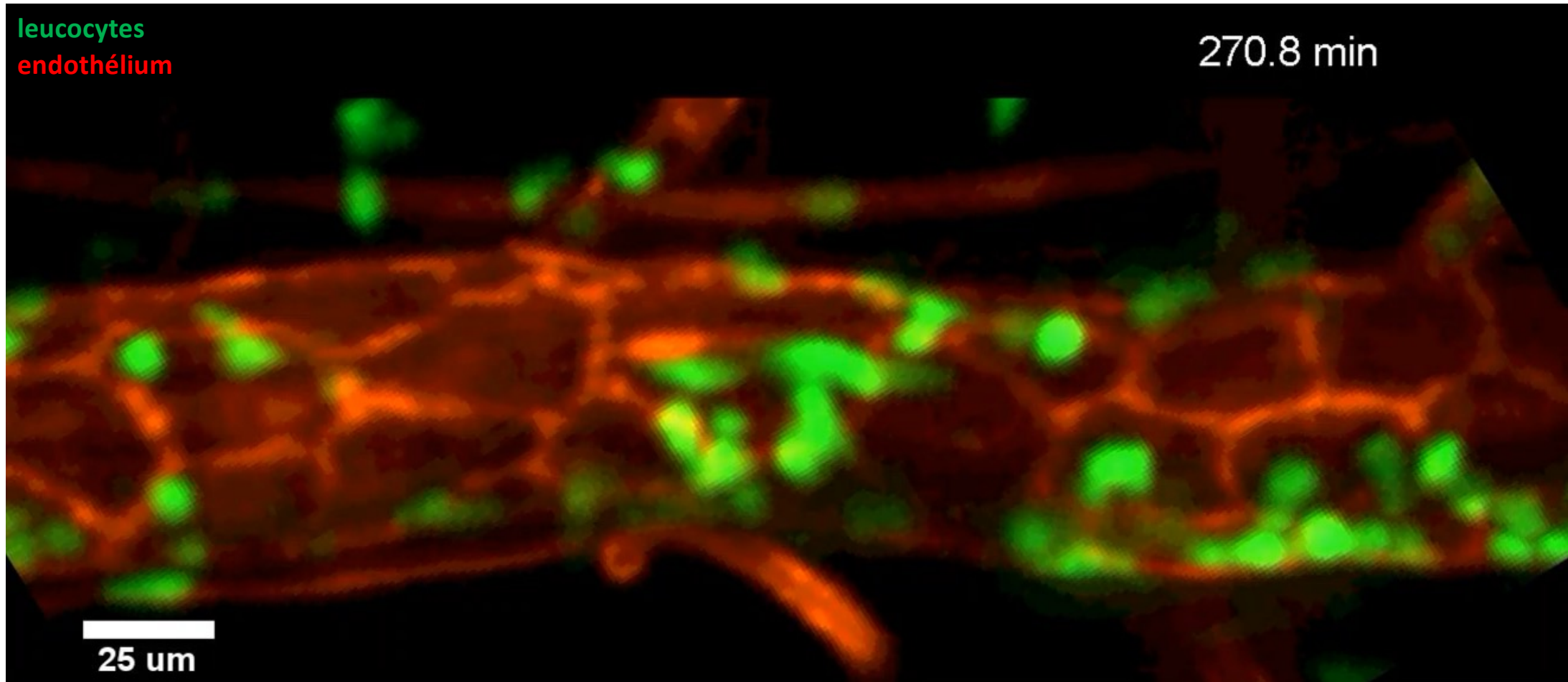
CX₃C chemokines

Peptide chain —

Disulfide bond —

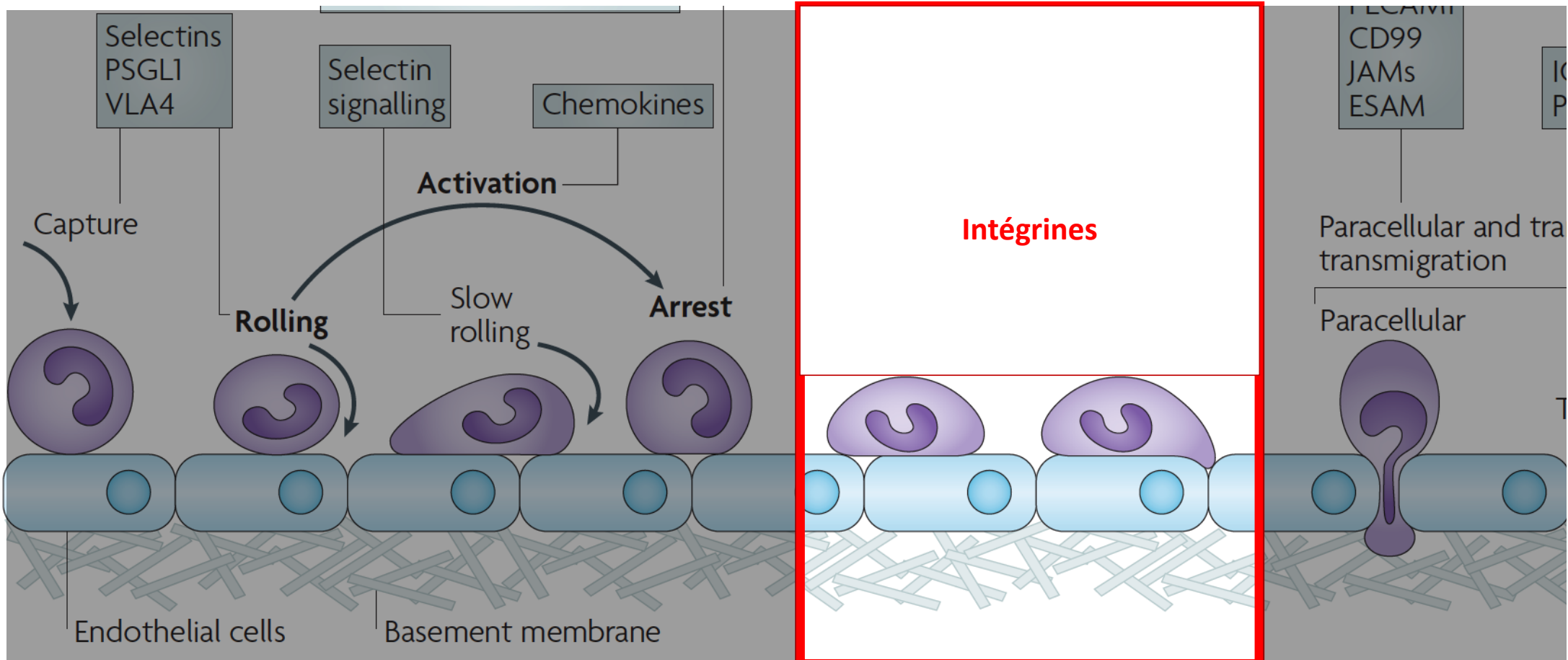
Mucin-like domain 

Adhésion des leucocytes



Sullivan...Muller, Am J Physiol Heart Circ Physiol.2016

La cascade d'adhésion des leucocytes: Adhésion des leucocytes



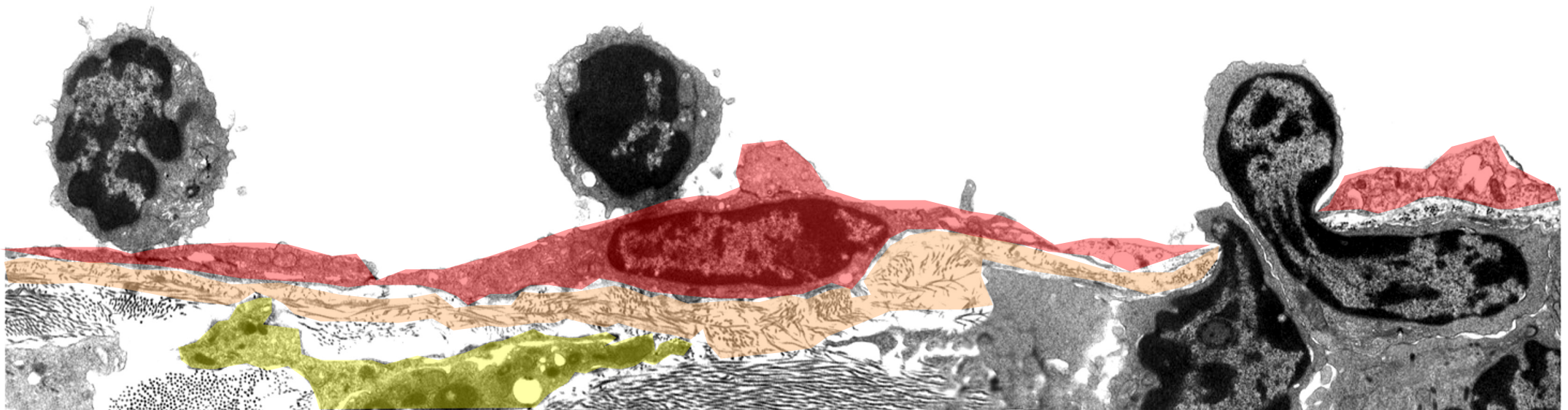
La cascade d'adhésion des leucocytes

Rolling

Activation

Adhésion

Extravasation



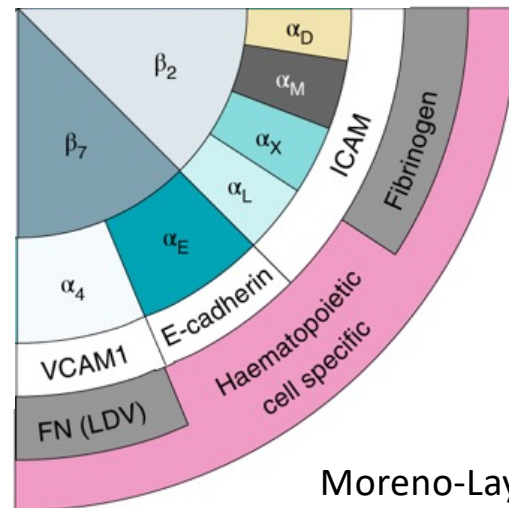
sélectines
ligands des sélectines

chimiokines / récepteurs
de chimiokines

intégrines
ligands des intégrines

Intégrines: expression

Hétérodimères d'intégrine importants sur les leucocytes :

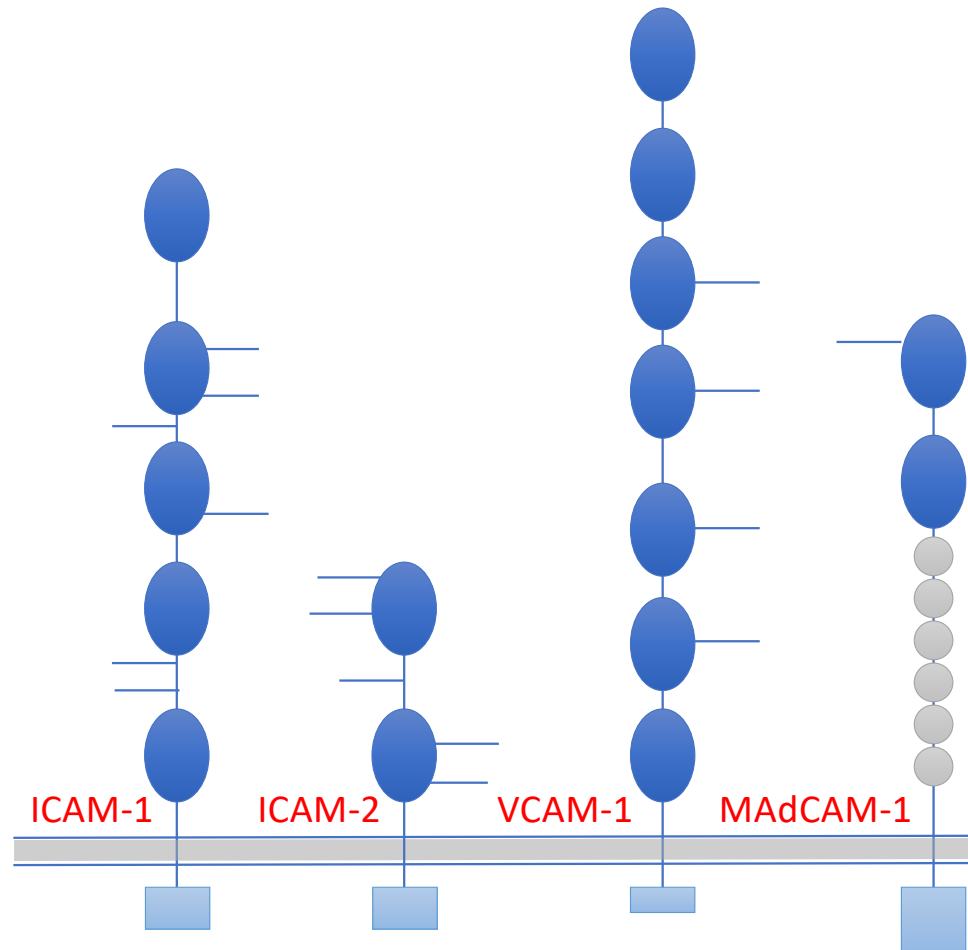
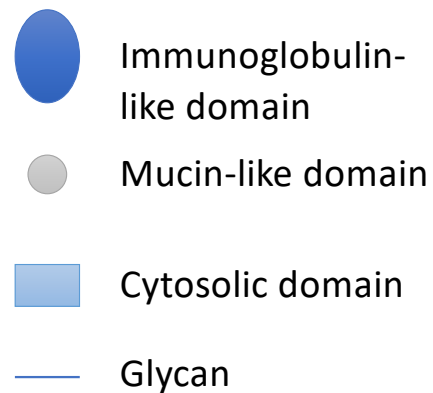


- $\alpha_L\beta_2$ (LFA-1) - entrée dans les ganglions lymphatiques et tissus enflammés
- $\alpha_4\beta_7$ - entrée dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin
- $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) - extravasation dans les tissus enflammés

Moreno-Layseca *et al.* *Nature Cell Biology* 2019

Ligands d'intégrines

- CAM = molécule d'adhésion cellulaire
- V = vasculaire
- I = intercellulaire
- MAd = adressine vasculaire muqueuse



Les ligands de l'intégrine fournissent des 'adresses' aux leucocytes

Site d'entrée	Intégrine / ligand
Ganglion lymphatique (homéostasie)	α L β 2 (LFA-1) / ICAM-2
Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (homéostasie)	α L β 2 (LFA-1) / ICAM-2 α 4 β 7 / MadCAM-1
Peau (homéostasie)	α L β 2 (LFA-1) / ICAM-2
Tissu enflammé	α L β 2 (LFA-1) / ICAM-1/2 α 4 β 1 et α 4 β 7 / VCAM-1

- Les leucocytes peuvent moduler l'expression des intégrines au cours du développement et de l'activation

- Expression constitutive de certains ligands de l'intégrine: homing
Expression inductible d'autres ligands de l'intégrine: inflammation

Les chimiokines fournissent également des 'adresses' aux leucocytes

Site d'entrée	chimiokines / récepteurs de chimiokines
Ganglion lymphatique (homéostasie)	CCR7 / CCL21
Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (homéostasie)	CCR7 / CCL21 CCR9 / CCL25
Peau (homéostasie)	CCR8 / CCL1
Tissu enflammé	CXCR3 / CXCL9, 10, 11 CCR4 / CCL17, CCL22 CCL2 / CCR2 ... autres
<ul style="list-style-type: none"> Les leucocytes modulent l'expression des récepteurs des chimiokines au cours du développement et de l'activation 	<ul style="list-style-type: none"> Expression constitutive de certaines chimiokines : homing leucocytaire Expression inductible d'autres chimiokines : inflammation

Une porte, deux serrures

L'expression:

- de différentes **intégrines sur les leucocytes**
- de ligands d'intégrines différents sur les **cellules endothéliales** de différents tissus

fournit au système immunitaire un niveau de contrôle sur le trafic des leucocytes

L'expression:

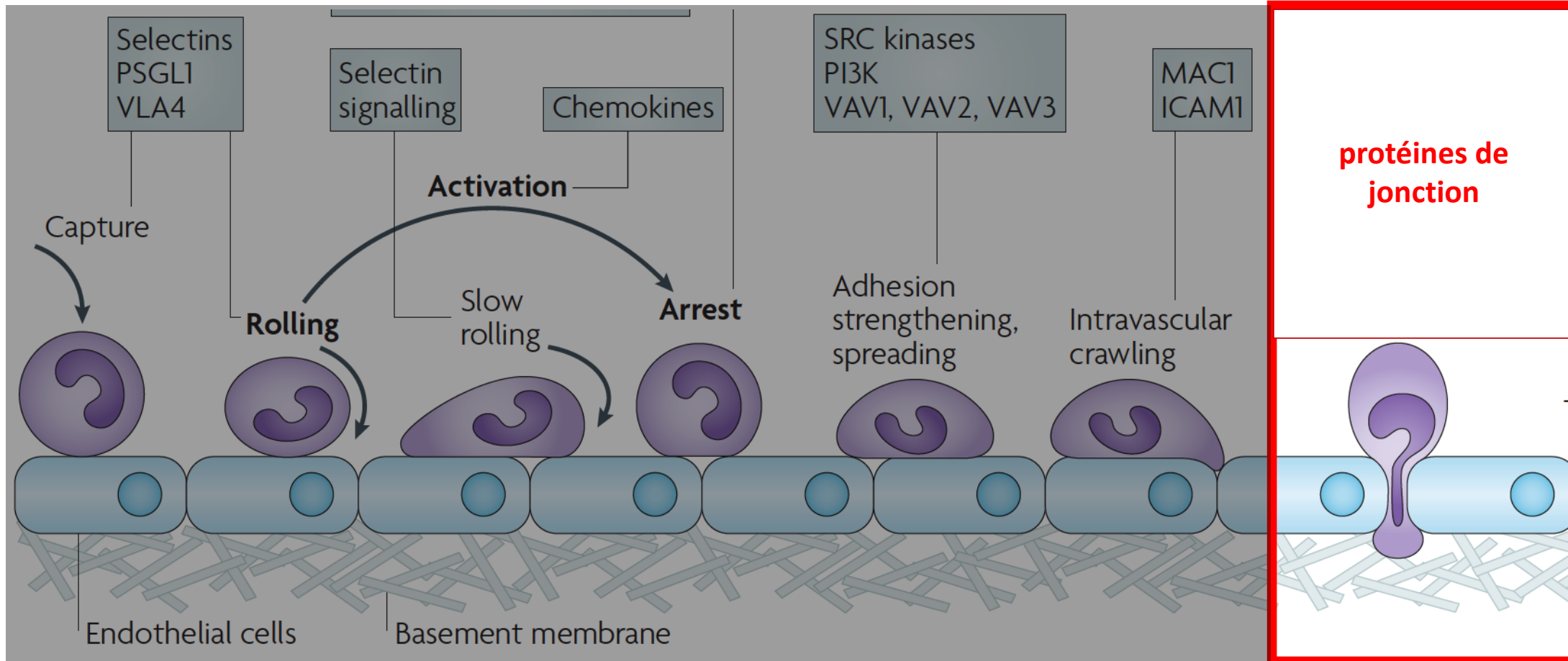
- de différents **récepteurs de chimiokines sur les leucocytes**
- de différentes **chimiokines par différents tissus**

fournit au système immunitaire un niveau de contrôle supplémentaire sur le trafic des leucocytes

Extravasation des leucocytes

<https://youtu.be/XO4vU8MDzmA>

La cascade d'adhésion des leucocytes: Extravasation des leucocytes



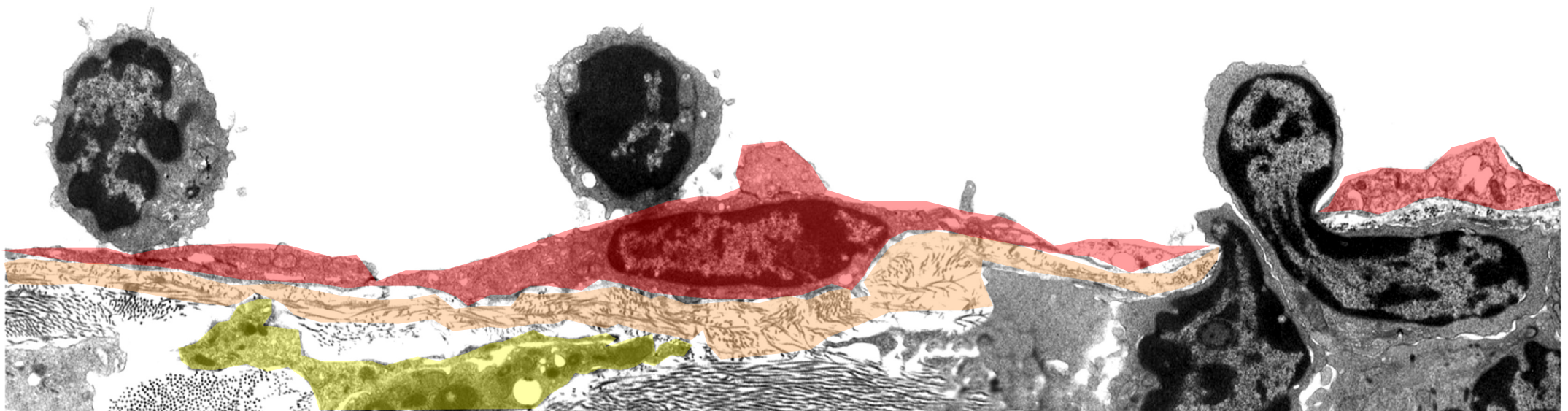
La cascade d'adhésion des leucocytes

Rolling

Activation

Adhesion

Transmigration



sélectines
ligands des sélectines

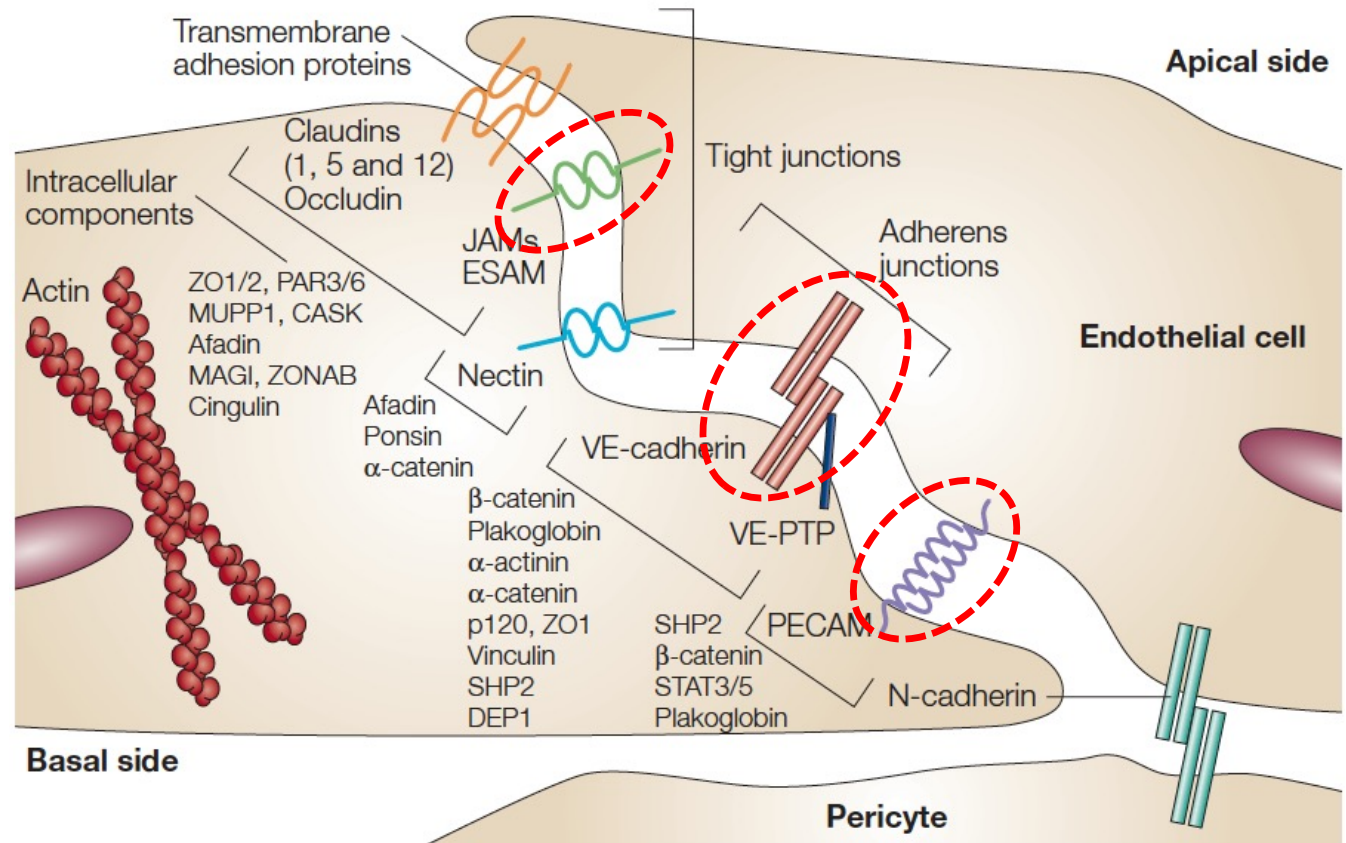
chimiokines / récepteurs
de chimiokines

intégrines
ligands des intégrines

intégrines/ protéines de jonction /
chimiokines

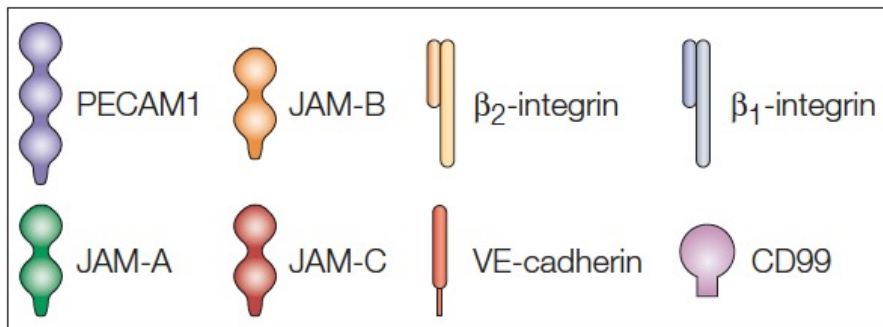
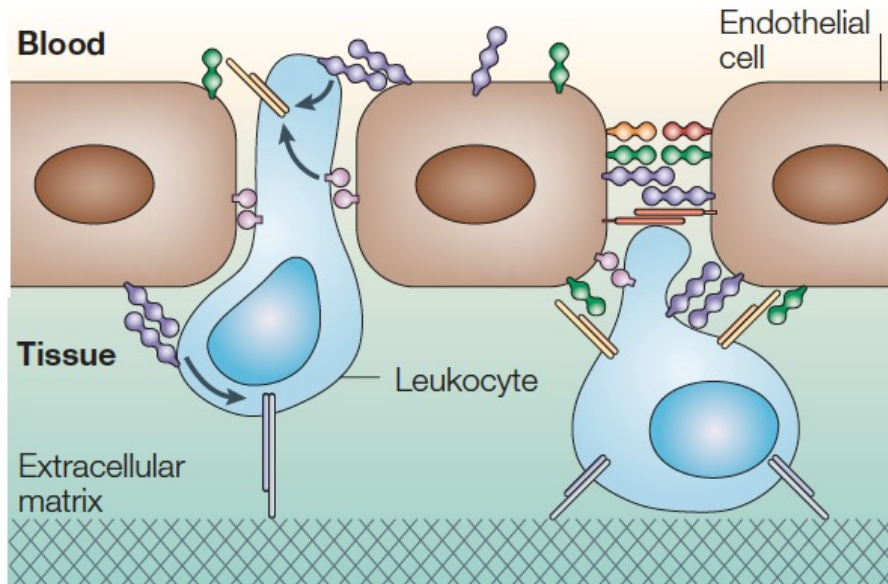
Jonction des cellules endothéliales

- maintiennent l'intégrité de l'endothélium
- régulent la perméabilité vasculaire
- Tight junctions (Jonctions serrées)
- Adherens junctions (Jonctions d'adhérence)



Dejana, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2004

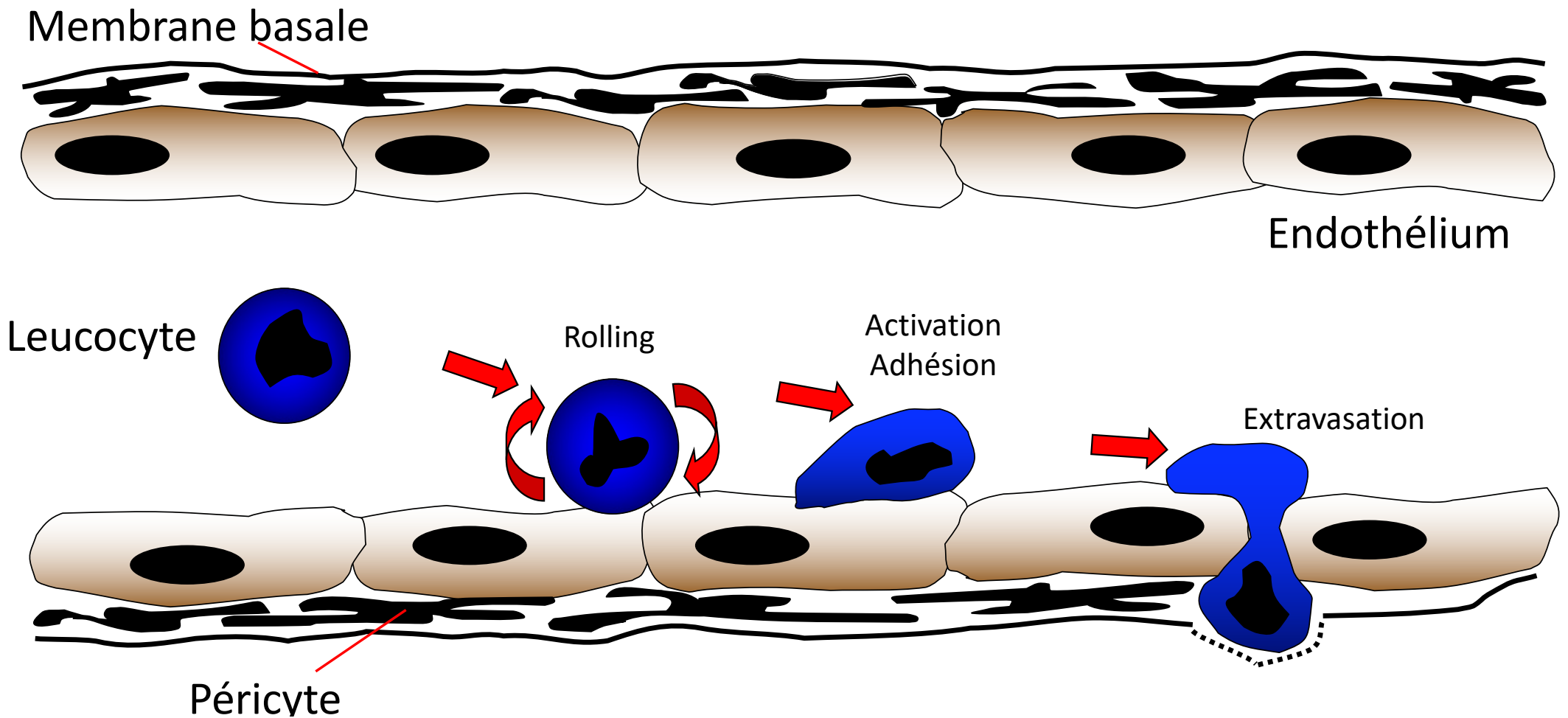
Les protéines de jonction jouent également un rôle crucial dans la transmigration



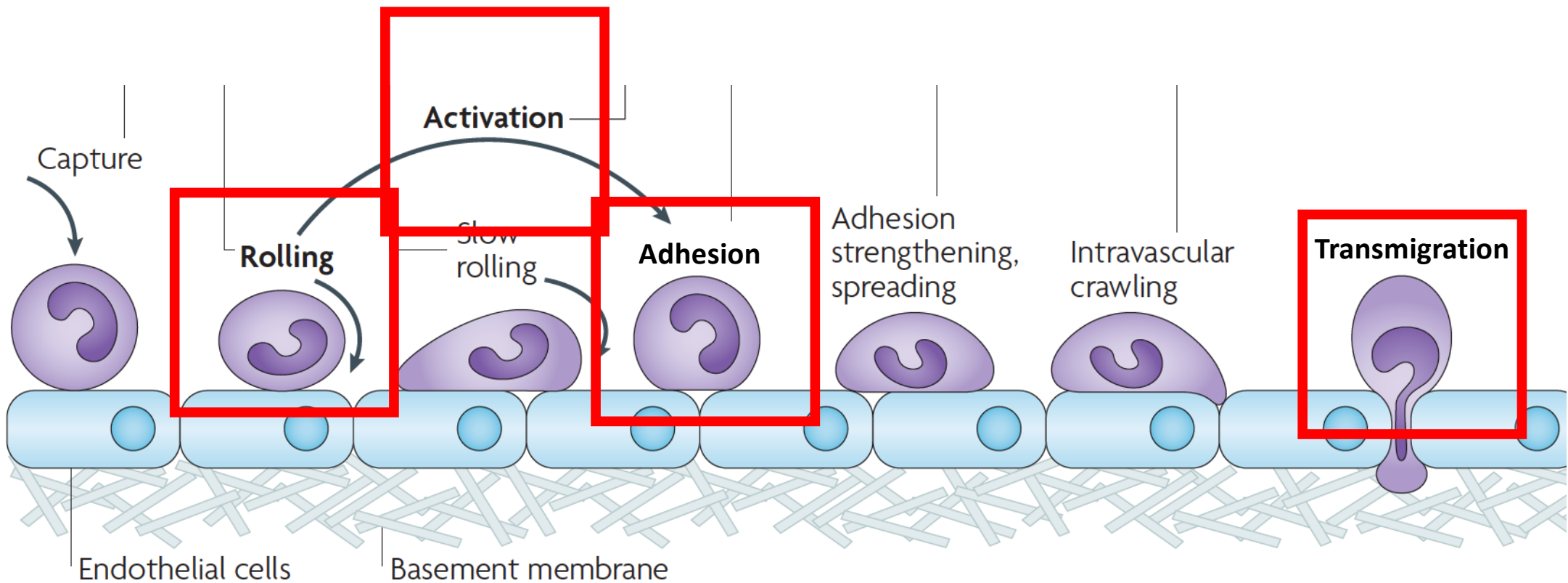
Rôle des protéines d'adhésion jonctionnelles

- Aider le leucocyte à passer à travers un pore à peine plus grand que son noyau
- Éviter les fuites de plasma pendant la transmigration
- Fermer le pore lorsque le travail est terminé.

La cascade d'adhésion des leucocytes



La cascade d'adhésion des leucocytes



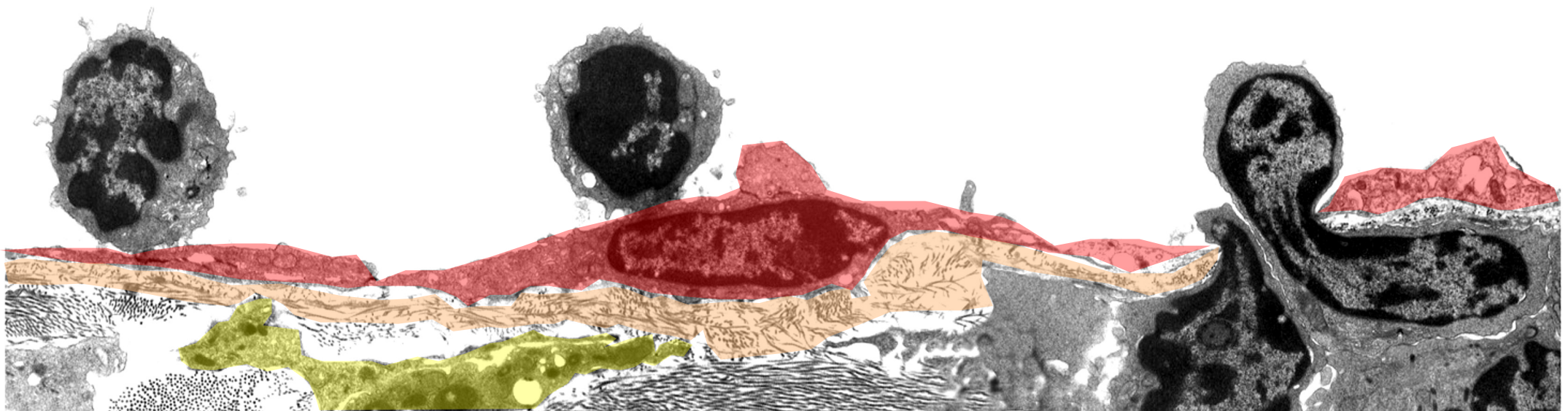
La cascade d'adhésion des leucocytes

Rolling

Activation

Adhesion

Transmigration



sélectines
ligands des sélectines

chimiokines / récepteurs
de chimiokines

intégrines
ligands des intégrines

intégrines/ protéines de jonction /
chimiokines

Messages à retenir

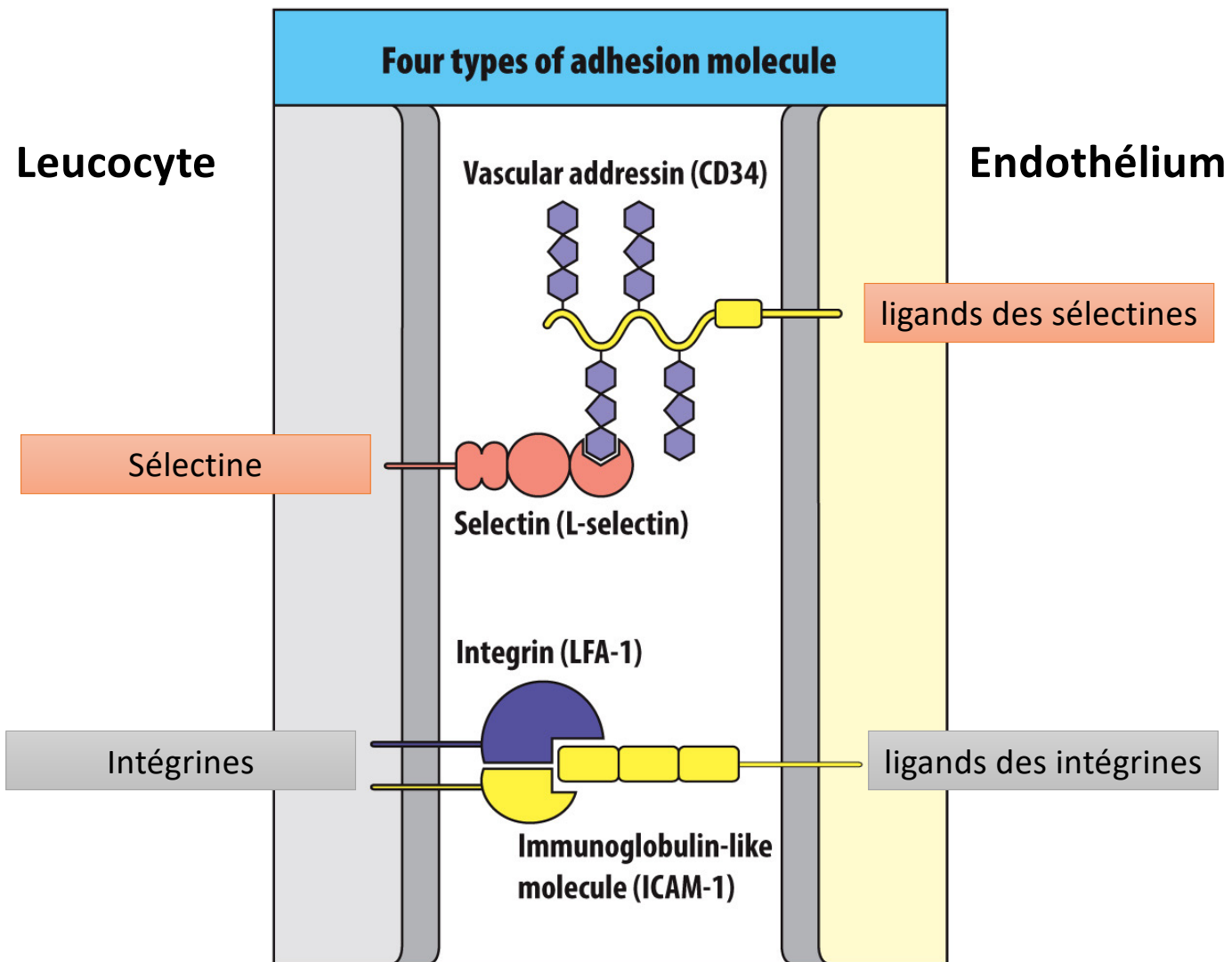
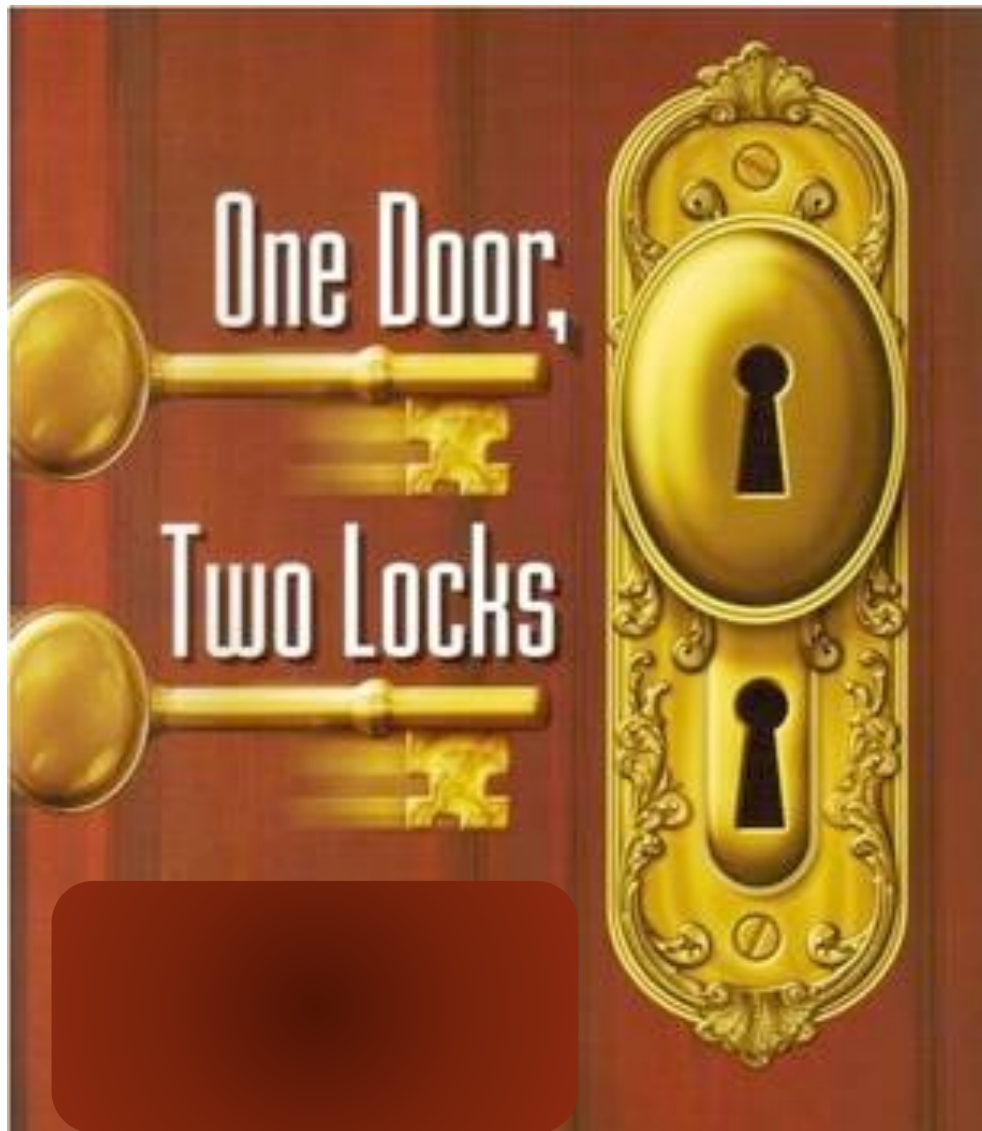


Figure 3.12 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



molécules
d'adhésion

chimiokines