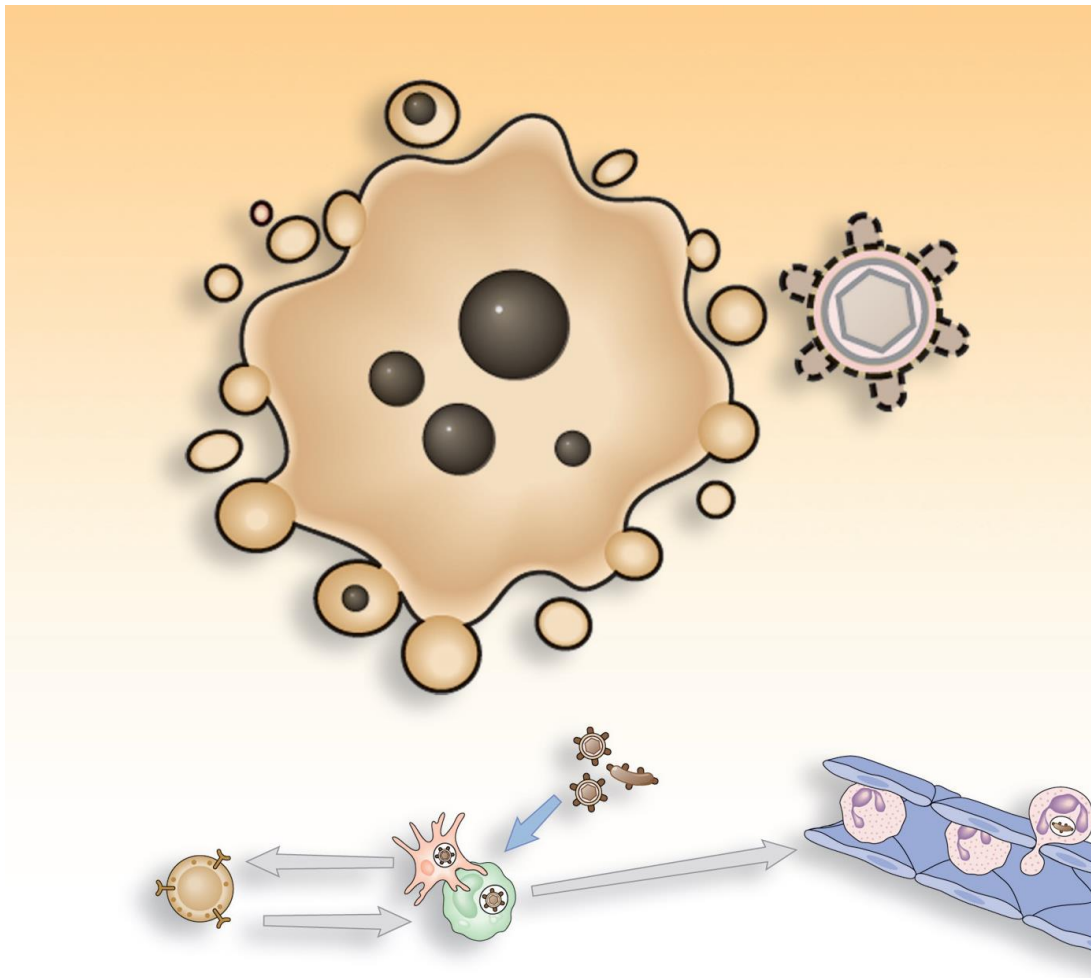


2021/2022

## Module : Immunologie générale

### Chapitre 1 : La réponse immunitaire innée



#### Plan du chapitre

- I- Introduction
- II- L Composants de l'immunité innée
  - 1- Barrières épithéliales
  - 2- Les phagocytes
  - 3- Cellules dendritiques
  - 4- Cellules NK
  - 5- Système du complément
  - 6- Cytokines de l'immunité innée

## I- Introduction

La **réponse immunitaire innée** est la première réponse mise en place par l'organisme suite à une agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace sur un grand nombre de pathogènes. De plus, elle joue un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives et les processus de réparation tissulaire/cicatrisation. Cette réponse innée prend place immédiatement au lieu de l'agression aussi bien dans les tissus que dans le sang pour une efficacité optimale. Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée n'est pas spécifique d'un antigène précis, et n'est pas douée de mémoire. La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules *Natural Killer* (NK), les *Innate Lymphoid Cells* (ILC) ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Toutes ces cellules sont décrites en détail dans le [chapitre 1](#). Dans le présent chapitre, nous décrivons les composantes individuelles du système immunitaire inné et de la façon avec laquelle elles interviennent dans la défense de l'hôte contre les infections.

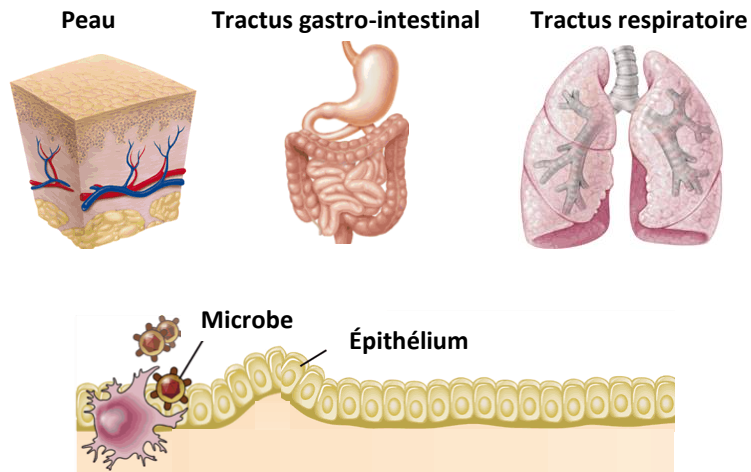
## II- Composants de l'immunité innée

Le système immunitaire inné est composé **d'épithéliums**, qui constituent des barrières à l'infection, de **cellules en circulation et présentes dans les tissus** ainsi que de plusieurs **protéines plasmatiques**. Ces éléments jouent des rôles différents mais complémentaires dans le blocage de l'entrée des microbes et dans l'élimination de ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

### II-1 Barrières épithéliales

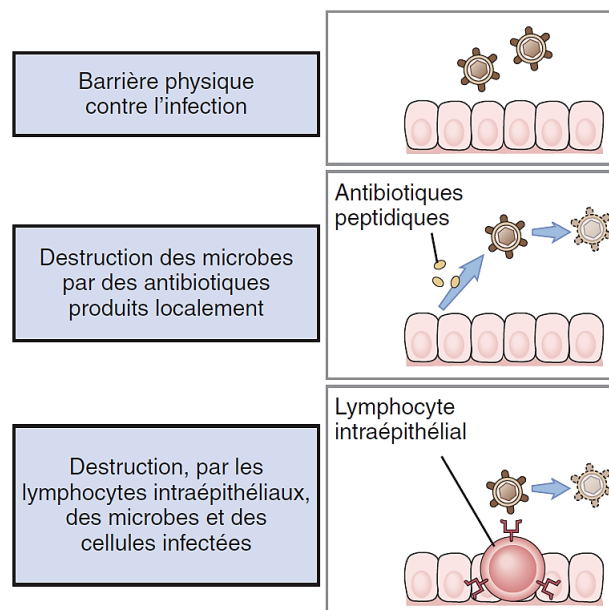
Les portes d'entrée les plus fréquentes des microbes, à savoir la **peau**, le **tractus gastro-intestinal** et le **tractus respiratoire**, sont protégées par des **épithéliums** continus qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections (Figure 1).

Les trois principales interfaces entre l'organisme et le milieu extérieur sont la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire. Les microbes peuvent pénétrer dans les hôtes à partir du milieu extérieur à travers ces interfaces par contact physique, ingestion et inhalation. Ces trois portes d'entrée sont bordées par des épithéliums continus qui interfèrent physiquement avec l'entrée des microbes.



**Figure 1 : Les trois principales interfaces entre l'organisme et le milieu extérieur**

Les cellules épithéliales produisent également des **antibiotiques peptidiques** qui tuent les bactéries. En outre, les épithéliums contiennent un certain type de lymphocytes, appelés **lymphocytes intraépithéliaux**, qui appartiennent à la lignée des lymphocytes T, mais expriment des récepteurs d'antigène présentant une diversité limitée. Certains de ces lymphocytes T expriment des récepteurs composés de deux chaînes appelées chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ , qui sont similaires, mais non identiques, aux récepteurs des lymphocytes T extrêmement diversifiés,  $\alpha\beta$ , exprimés sur la majorité des lymphocytes T. Les lymphocytes intraépithéliaux, notamment les lymphocytes T  $\gamma\delta$ , reconnaissent fréquemment des lipides microbiens ou d'autres structures microbiennes qui sont partagés par des microbes de même type. Les lymphocytes intraépithéliaux semblent jouer le rôle de sentinelles contre les agents infectieux qui tentent de traverser les épithéliums, mais la spécificité et les fonctions de ces cellules restent mal définies.



**Figure 2 : Fonction des épithéliums dans l'immunité innée.**

Les épithéliums présents au niveau des portes d'entrée des microbes constituent des barrières physiques, produisent des substances antimicrobiennes et hébergent des lymphocytes qui semblent être en mesure de tuer les microbes et les cellules infectées.

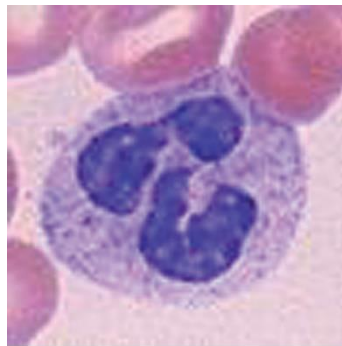
## II-2 Les phagocytes : neutrophiles et monocytes/macrophages

Les deux types de phagocytes circulants, les **neutrophiles** et les **monocytes**, sont des **cellules sanguines** qui sont recrutées au niveau des sites d'infection, où ils reconnaissent et ingèrent les microbes afin de les détruire à l'intérieur de la cellule.

↳ Les **neutrophiles** (également appelés granulocytes, polynucléaires ou PMN) sont les leucocytes les plus nombreux du sang, leur numération étant comprise entre 4000 et 10 000 par  $\mu\text{L}$  (Figure 3). En réponse aux infections, la production de neutrophiles à partir de la moelle osseuse augmente rapidement, et leur nombre peut atteindre 20 000 par  $\mu\text{L}$  de sang.

↳ La production de neutrophiles est stimulée par des cytokines, désignées par le terme de facteurs stimulant la formation de colonies, qui sont produites par de nombreux types cellulaires en réponse aux infections, et agissent sur les cellules souches de la moelle osseuse pour stimuler la prolifération et la maturation des précurseurs des neutrophiles.

↳ Les neutrophiles sont le premier type cellulaire à répondre à la plupart des infections, en particulier les infections bactériennes et fongiques. Ils ingèrent les microbes dans la circulation, et ils pénètrent rapidement dans les tissus extravasculaires au niveau des sites d'infection, où ils ingèrent également les microbes et meurent après quelques heures.

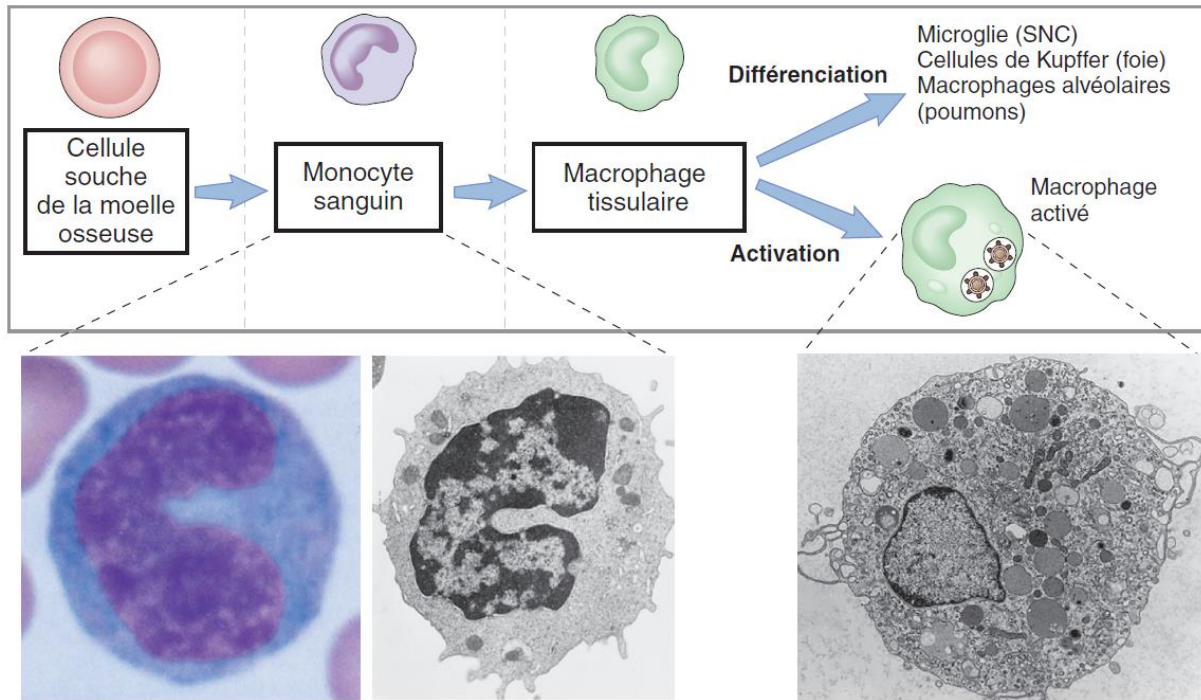


**Figure 3 : Morphologie des neutrophiles.**

Cette microphotographie optique d'un neutrophile sanguin montre le noyau polylobé, d'où leur nom de leucocytes polynucléaires, et les granulations cytoplasmiques peu visibles.

- Les **monocytes** sont moins nombreux que les neutrophiles, leur nombre étant compris entre 500 et 1000 par  $\mu\text{L}$  de sang (Figure 4). Ils ingèrent également les microbes dans le sang et dans les tissus. Contrairement aux neutrophiles, les monocytes qui pénètrent dans les tissus extravasculaires survivent dans ces sites pendant des périodes prolongées ; dans les tissus, ces monocytes se différencient en cellules appelées **macrophages** (voir la figure 4).

- Les monocytes sanguins et les macrophages tissulaires constituent deux stades de la même lignée cellulaire, qui est souvent désignée par le terme de système des **phagocytes mononucléaires**. Les macrophages résidents se trouvent dans les tissus conjonctifs et dans tous les organes du corps, où ils exercent la même fonction que les phagocytes mononucléaires nouvellement recrutés à partir de la circulation.

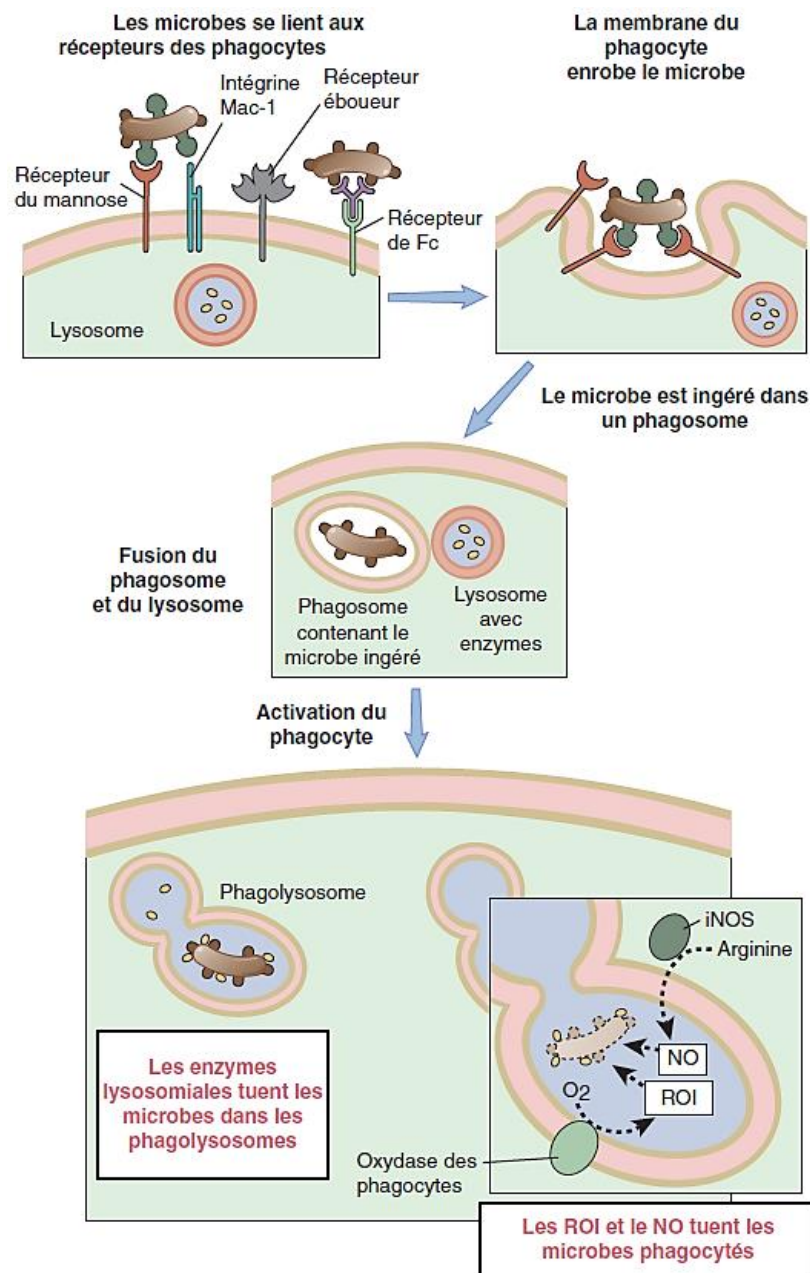


**Figure 4 : Stades de maturation des phagocytes mononucléaires.**

Les phagocytes mononucléaires proviennent de précurseurs se trouvant dans la moelle osseuse. Le stade sanguin circulant est le monocyte. Dans les tissus, ces cellules deviennent des macrophages ; ils peuvent être activés par des microbes, et peuvent se différencier en formes spécialisées qui résident dans différents tissus.

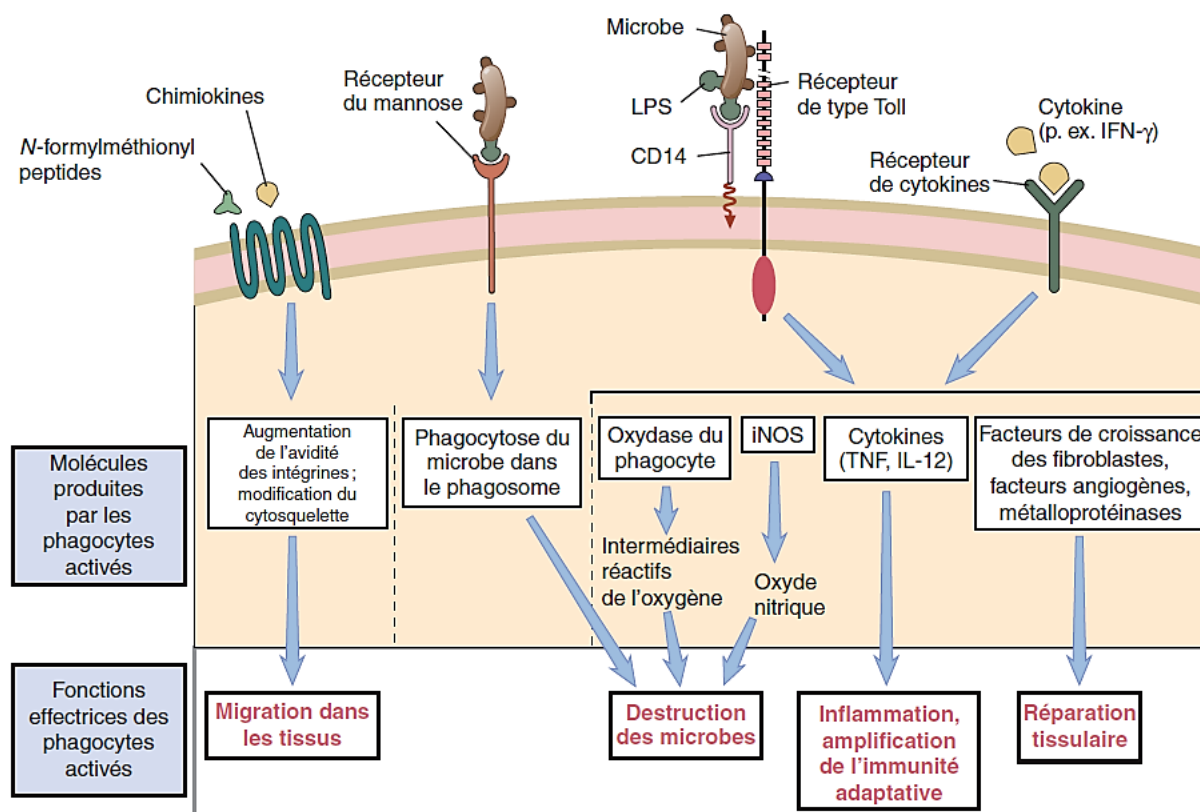
- **La phagocytose** est un processus au cours duquel le phagocyte étend sa membrane plasmique autour du microbe reconnu, la membrane enrobe le microbe puis se soude, entraînant une internalisation de la particule dans une vésicule entourée de membrane portant le nom de phagosome. Les phagosomes fusionnent avec les lysosomes pour former des phagolysosomes. En même temps que le microbe se lie aux récepteurs du phagocyte et est ingéré, les récepteurs délivrent des signaux qui activent plusieurs enzymes se trouvant dans les phagolysosomes. L'une de ces enzymes, dite oxydase des phagocytes, convertit l'oxygène moléculaire en anion superoxyde et en radicaux libres. Ces substances qui sont appelées intermédiaires réactifs de l'oxygène (ROI) sont toxiques pour les microbes ingérés. Une seconde enzyme, appelée synthase inductible du monoxyde d'azote

(NO synthase), catalyse la conversion d'arginine en monoxyde d'azote (NO), qui est également une substance microbicide. Le troisième ensemble d'enzymes est constitué par les protéases lysosomiales, qui dégradent les protéines microbiennes. Toutes ces substances microbicides sont produites principalement par les lysosomes et les phagolysosomes, dans lesquels elles agissent contre les microbes ingérés, mais ne lèsent pas les phagocytes (Figure 5). Au cours de fortes réactions, les mêmes enzymes peuvent être libérées dans le milieu extracellulaire, et entraîner des lésions tissulaires. C'est la raison pour laquelle l'inflammation, qui est normalement une réaction protectrice de l'hôte contre les infections, peut également provoquer des lésions tissulaires.



**Figure 5 : Phagocytose et destruction intracellulaire des microbes.**

Outre la capacité d'éliminer les microbes phagocytés, les macrophages exercent plusieurs fonctions qui jouent des rôles importants dans les défenses contre les infections (voir la figure 6). Les macrophages produisent des cytokines qui recrutent et activent des leucocytes. Ils sécrètent des facteurs de croissance et des enzymes qui servent à réparer le tissu lésé et à le remplacer par du tissu conjonctif. Les macrophages stimulent également les lymphocytes T et amplifient l'immunité adaptative. Enfin, les macrophages répondent aux produits de lymphocytes T et fonctionnent comme cellules effectrices de l'immunité cellulaire.



**Figure 6 : Récepteurs activateurs et réponses fonctionnelles des phagocytes.**

### II-3 Cellules dendritiques :

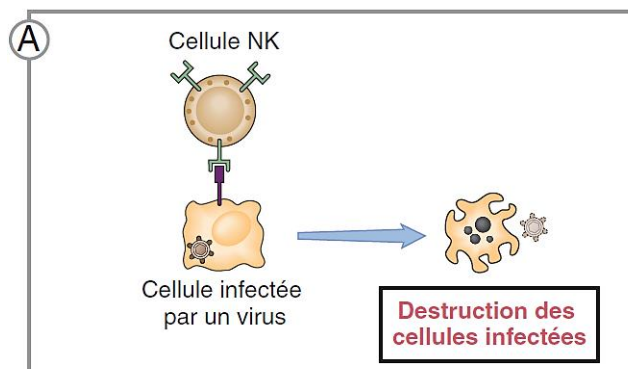
Les cellules dendritiques répondent aux microbes en produisant des cytokines qui recrutent des leucocytes et déclenchent les réponses de l'immunité adaptative. Les cellules dendritiques constituent un pont important entre l'immunité innée et adaptative. En effet, ce sont les principales CPA aux lymphocytes T, qui est une fonction majeure des cellules dendritiques.

### II-4 Cellules NK :

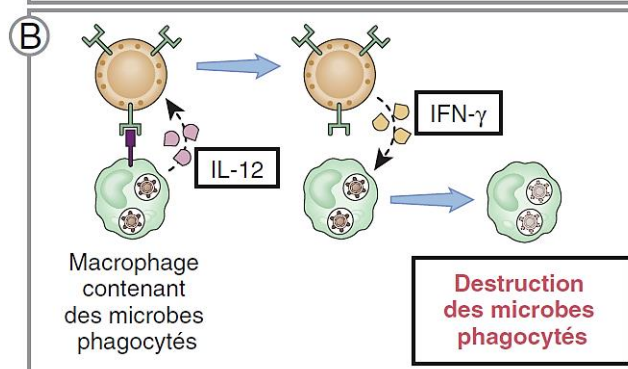
- Les cellules tueuses naturelles (NK) constituent une classe de lymphocytes qui reconnaissent les cellules infectées ou stressées et répondent en tuant ces cellules infectées et en sécrétant une cytokine activatrice des macrophages, l'IFN- $\gamma$  (Figure 7).

- Les cellules NK constituent environ 10 % des lymphocytes du sang et des organes lymphoïdes périphériques. Ces cellules contiennent des granules cytoplasmiques en abondance, et expriment des marqueurs de surface caractéristiques, mais elles n'expriment pas d'immunoglobulines ou de récepteurs des lymphocytes T, qui constituent respectivement les récepteurs d'antigène des lymphocytes B et T.
- L'activation des cellules NK déclenche la libération de protéines contenues dans leurs granules cytoplasmiques vers les cellules infectées. Les protéines des granules des cellules NK comprennent des molécules créant des pores dans la membrane plasmique des cellules infectées et d'autres molécules qui pénètrent dans les cellules infectées et activent les enzymes qui induisent la mort par apoptose.
- Les mécanismes cytolytiques des cellules NK sont les mêmes que ceux que les CTL utilisent pour tuer les cellules infectées. L'aboutissement de ces processus est que les cellules NK tuent les cellules infectées.
- Ainsi, les cellules NK activées synthétisent et sécrètent la cytokine IFN- $\gamma$ . L'IFN- $\gamma$  stimule les macrophages et augmente ainsi leur capacité de destruction des microbes phagocytés. Par conséquent, les cellules NK et les macrophages coopèrent pour éliminer les microbes intracellulaires : les macrophages ingèrent les microbes et produisent l'IL-12 ; celle-ci fait sécréter l'IFN- $\gamma$  par les cellules NK et l'IFN- $\gamma$  active à son tour les macrophages afin qu'ils détruisent les microbes ingérés.

**A.** Les cellules NK détruisent les cellules de l'hôte infectées par des microbes intracellulaires, éliminant ainsi les réservoirs de l'infection.



**B.** Les cellules NK répondent à l'IL-12 produite par les macrophages et sécrètent l'IFN- $\gamma$ , qui active les macrophages pour détruire les microbes phagocytés.



**Figure 7 : Fonctions des cellules NK.**



## II-5 Système du complément :

Le système du complément est un ensemble de protéines à synthèse principalement hépatique, circulant dans le plasma ou membranaires présentes à la surface de nombreux types cellulaires. Ce système fait partie de l'immunité innée et son activation repose sur des interactions physico-chimiques. Les voies classiques, alterne et des lectines sont les trois voies du système du complément qui peuvent être activées par des composants chimiques qui leur sont spécifiques. Leur mise en œuvre entraîne des cascades d'activation par protéolyse successive de protéines plasmatiques. Ces trois voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du complément, appelée C3. Cette protéine est la cible des complexes enzymatiques issus des voies d'activation, les C3 convertases, qui la clivent ce qui entraîne la production de fragments appelés C3b et C3a. Ces derniers peuvent alors initier différentes voies effectrices à l'origine de la diversité des fonctions du complément (Figure 8). Dans ce chapitre, les mécanismes sous-jacents aux principales fonctions du système du complément sont expliqués : la lutte contre les infections à l'aide de trois « outils » : **l'opsonisation**, le **recrutement des cellules inflammatoires** et la **destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique**.

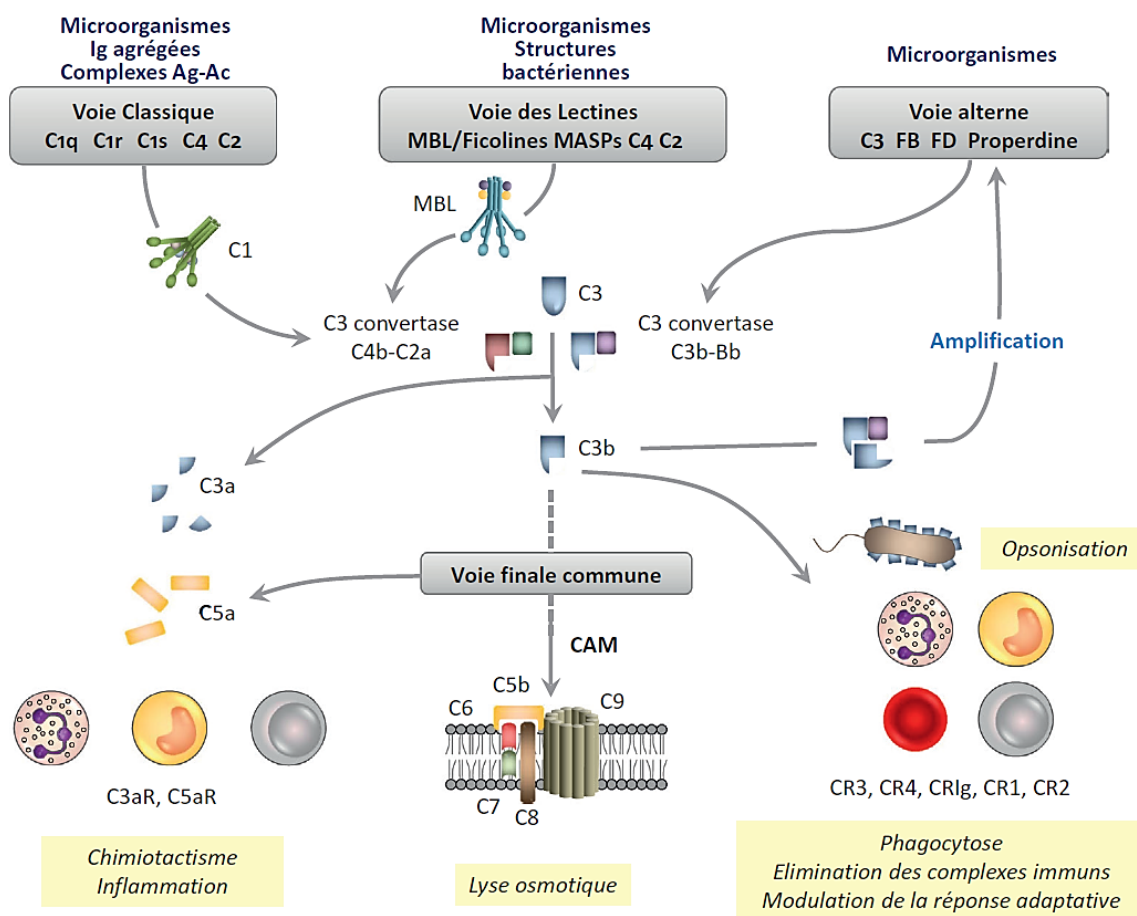


Figure 8 : Activation et fonctions du système du complément.

## Les voies d'activation du complément

### A. La voie classique

- L'activation par la voie classique est initiée par la fixation de la protéine de reconnaissance, C1q, à un de ses ligands. Parmi ceux-ci, les plus importants sont les domaines CH<sub>2</sub> du fragment Fc des immunoglobulines IgG1, IgG2, et IgG3, et le domaine CH<sub>4</sub> des IgM. Cette activation fait intervenir un complexe macromoléculaire composé de trois protéines : la protéine de reconnaissance, C1q, qui est associée à deux serines estérases C1r et C1s. Cette fixation entraîne l'auto-activation de C1r, qui clive et active ainsi C1s. Le composant C1s activé clive alors le composant C4 présent dans le plasma en un petit fragment C4a, libéré en phase fluide, et un fragment majeur C4b, qui se fixe alors de façon covalente à la surface-cible de l'activation.
- Le composant C2, circulant dans le plasma, peut alors s'associer au C4b et être clivé à son tour par C1s en un fragment C2a, qui reste associé à C4b, et un fragment C2b libéré en phase fluide. Ainsi se trouve formé sur la surface activatrice le complexe **C4b2a**, appelé **C3 convertase classique** car il a la capacité de cliver C3 (Figure 9).

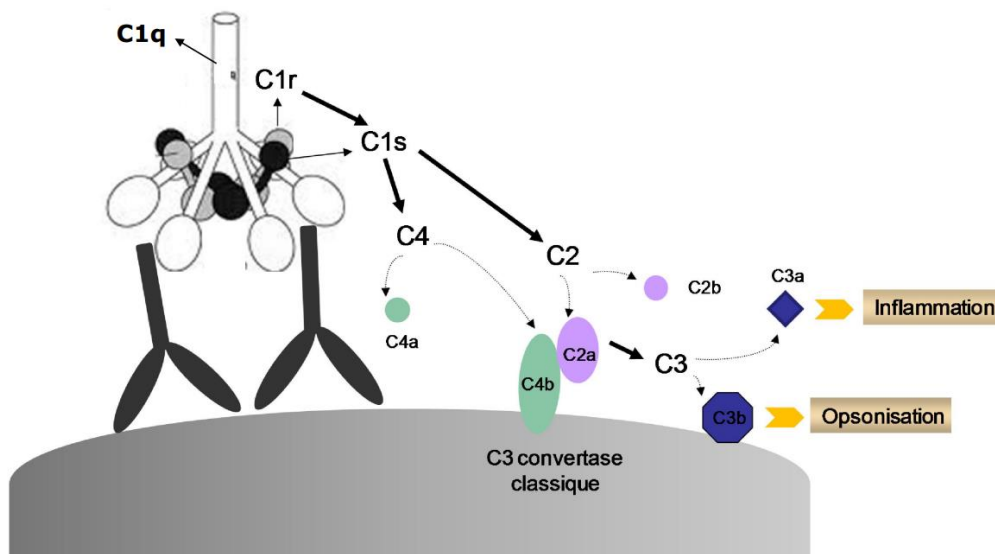
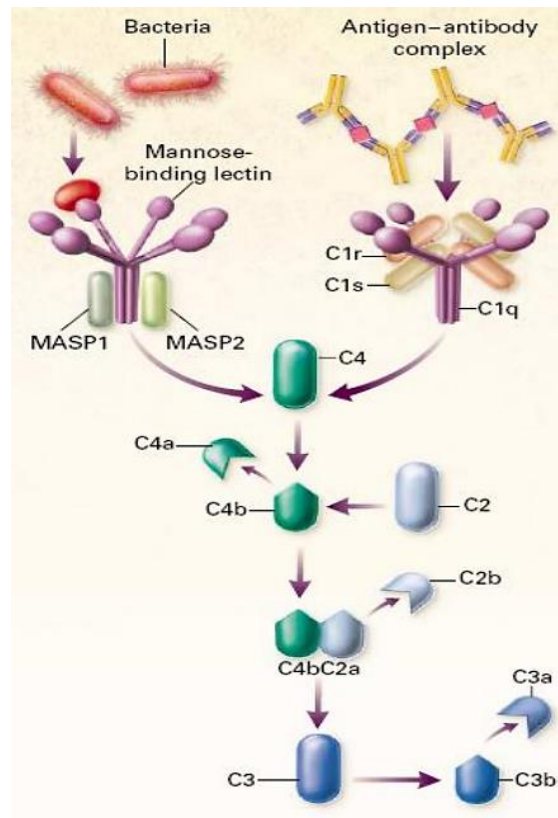


Figure 9 : Activation du complément par la voie classique

### B. La voie classique

- La voie des lectines est activée par des groupements carbohydrates des micro-organismes ou des cellules apoptotiques. Il existe une similitude avec la voie classique. Les protéines de reconnaissance, considérées comme des PRRs solubles, sont principalement la MBL (Mannose-Binding Lectin).

- Elles sont associées à des sérines estérases appelées MASP-1, et -2 (Mannose Associated Serine Protease) qui présentent une forte homologie avec C1s et C1r. Une fois activées, les MASPs acquièrent la capacité de cliver les protéines C4 et C2 et participent à la formation d'une C3 convertase, **C4b2a**, identique à celle formée à l'issue d'une activation par la voie classique.

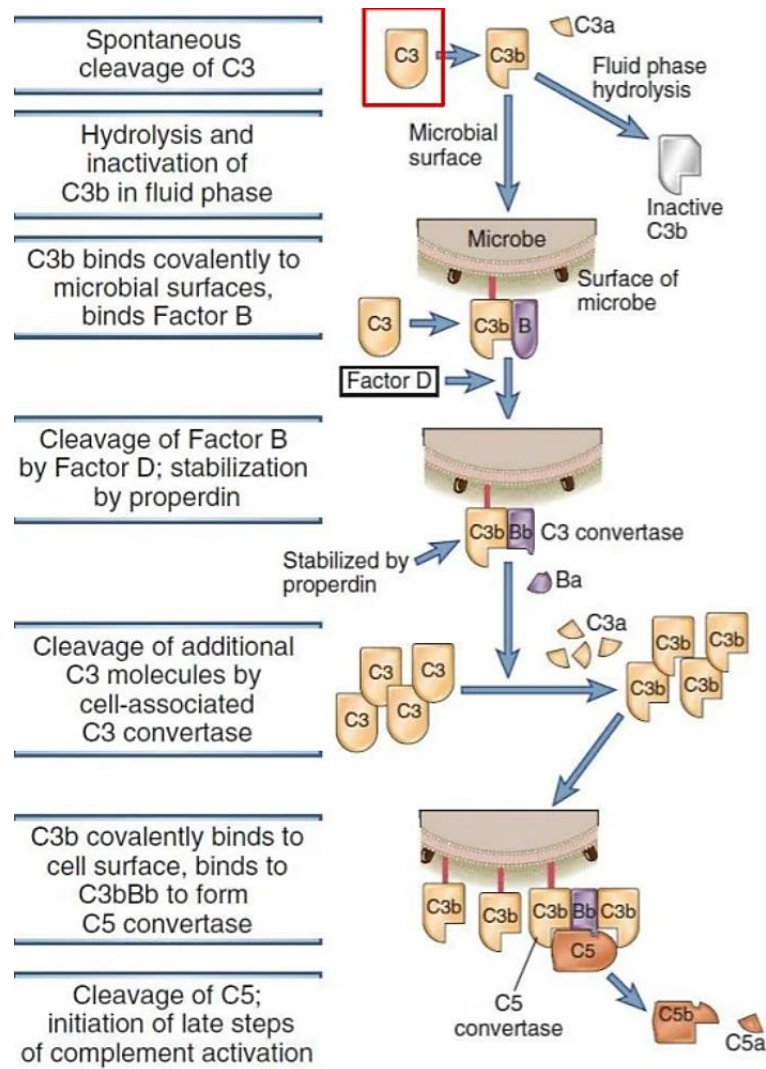


**Figure 10 : Mécanisme d'activation du complément par la voie des lectines**

### C. La voie alterne

- Cette voie peut être activée par des substances activatrices d'origine bactérienne telles que le LipoPolySaccharide (LPS) des bactéries Gram négatives, par des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées. Les interactions des protéines de la voie alterne aboutissent à la formation de la C3 convertase alterne qui va permettre l'amplification du clivage du C3.
- L'assemblage de la C3 convertase alterne commence avec l'association d'une molécule de C3b avec le **facteur B**. Cette association permet au facteur B d'être clivé par une sérine protéase circulant sous forme active dans le plasma, le **facteur D**, produisant les fragments Ba et Bb. Le fragment Ba s'exclut du complexe tandis que le fragment Bb reste associé à C3b et acquiert une activité enzymatique.

- Le complexe **C3bBb** est la C3 convertase de la voie alterne capable de catalyser le clivage de C3 en C3b de façon absolument identique au clivage réalisé par le complexe C4b2a. La C3 convertase alterne est un complexe enzymatique très labile qui peut être stabilisé en s'associant avec la **properdine**.



- Le premier dépôt covalent de C3b se fait de façon aléatoire, mais cette voie d'activation est capable d'une **auto-amplification** qui est très importante pour la reconnaissance et l'élimination des pathogènes en l'absence d'anticorps spécifiques.

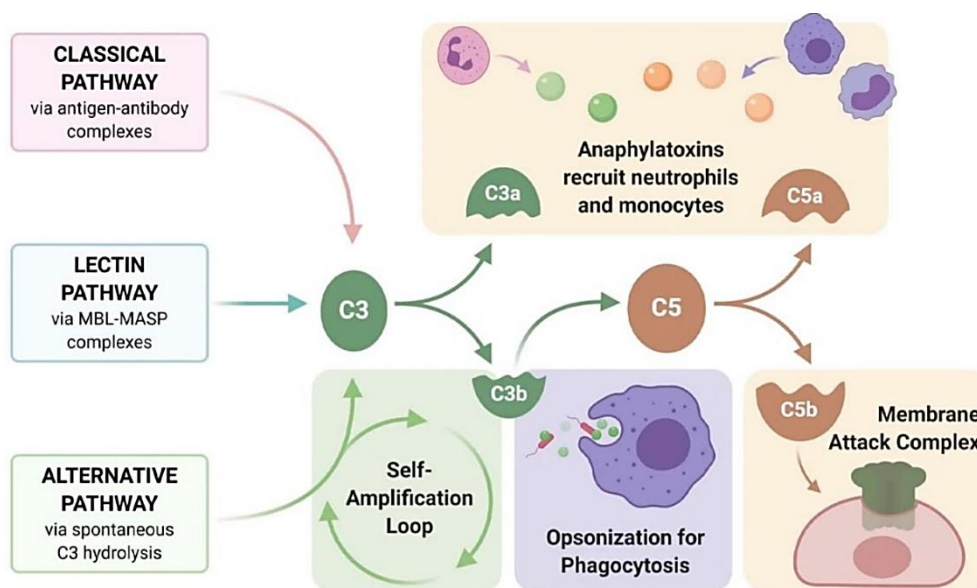
### Les voies effectrices du système du complément

- ↳ À l'issue des trois voies d'activation, deux C3 convertases : **C4b2a** (la C3 convertase classique) et **C3bBb** (la C3 convertase alterne) peuvent être formées. Ces deux complexes moléculaires ont une même activité enzymatique qui assure le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b. C3a est une petite molécule libérée en phase fluide, appelée **anaphylatoxine**, qui possède des activités biologiques importantes dans la **réaction inflammatoire**.

↳ Par ailleurs, **C3b** se fixe de façon covalente sur la surface activatrice à proximité de la C3 convertase, et son devenir est multiple, déterminant les différentes voies effectrices du système du complément.

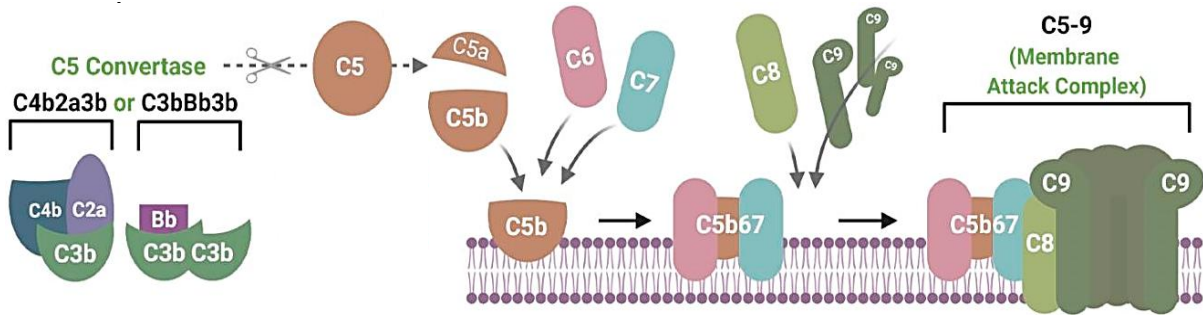
### 1. La voie d'amplification

- Une molécule C3b nouvellement formée peut s'associer avec une nouvelle molécule de facteur B pour former une C3 convertase alterne qui clive de nouvelles molécules de C3 et ainsi participe à la boucle **amplificatrice** de la voie alterne. La voie alterne peut également amplifier l'activation du complément initiée par les deux autres voies.
- Ceci permet l'**opsonisation** de la surface activatrice, c'est-à-dire son recouvrement rapide par des molécules de C3b, ce qui va favoriser la **phagocytose** du pathogène par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages exprimant des récepteurs aux fragments de C3. Cette double fonction – reconnaissance et amplification – de la voie alterne souligne l'importance de son rôle dans la défense de l'hôte contre les pathogènes.



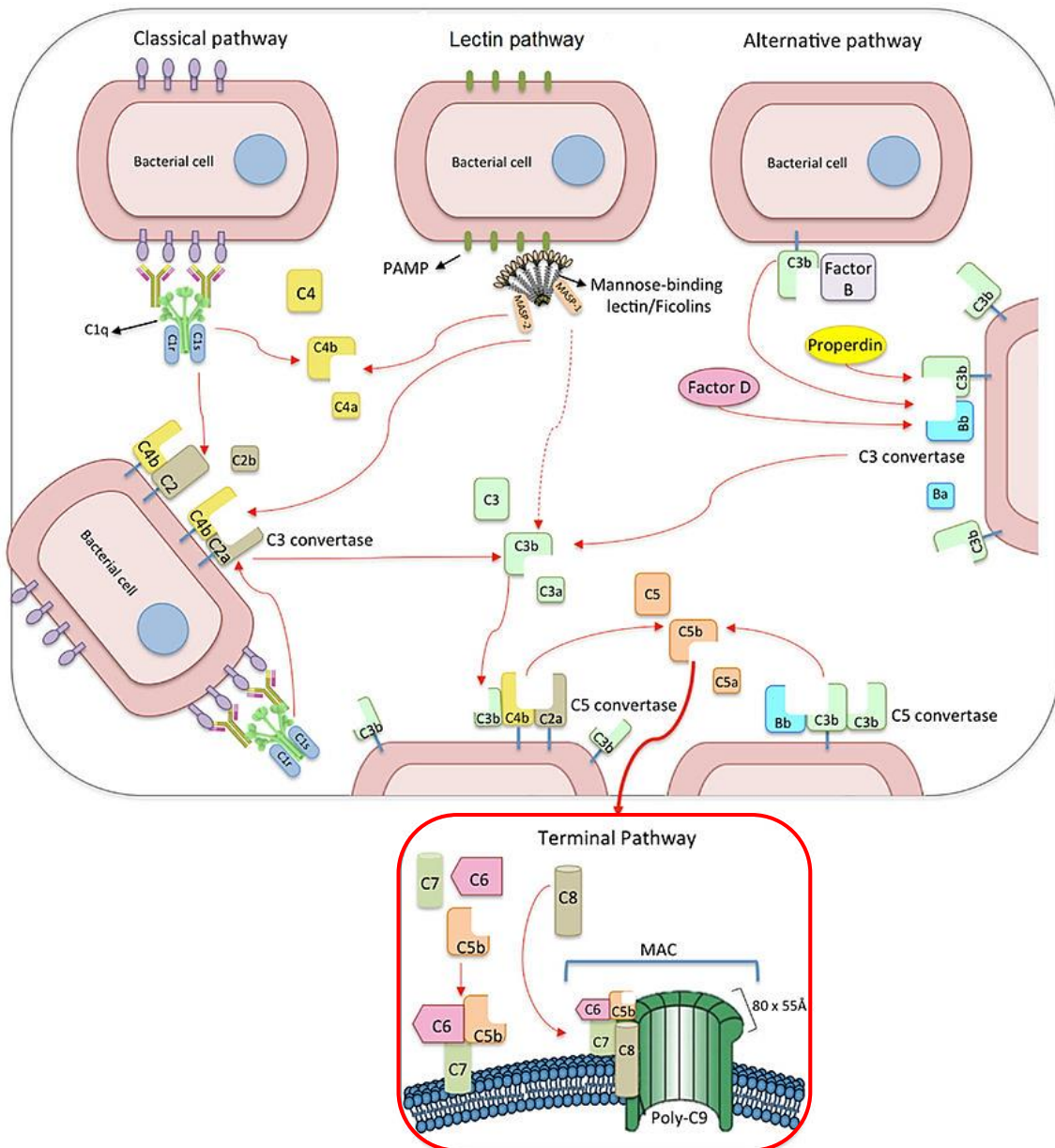
### 2. La voie finale commune

- ↳ L'association des C3 convertases avec des molécules supplémentaires de C3b peut changer leur affinité pour leur substrat et leur conférer une activité dite « **C5 convertase** ». En effet, la protéine C5 peut alors être soumise à l'activité enzymatique des complexes **(C4b2a)C3b** ou **(C3bBb)C3b**.
- ↳ La protéolyse de C5 détache un petit peptide, le **C5a**, qui est une autre **anaphylatoxine** libérée en phase fluide. Le fragment restant est la molécule C5b. **C5b** peut s'associer aux composants C6, C7, C8 et C9 pour former le **complexe d'attaque membranaire** (Figure 11).



**Figure 11 : Complexe d'attaque membranaire**

- ↪ C5b s'associe d'abord à C6, puis le complexe peut s'associer à C7 puis à C8 qui commencera un ancrage dans la membrane plasmique de la cellule cible.
- ↪ Le complexe C5b8 s'associe alors à plusieurs molécules de C9 qui en se polymérisant créent un véritable **pore transmembranaire**. Ainsi, le complexe d'attaque membranaire permet une **lyse osmotique** de la cible (micro-organisme, cellule transformée).



## II-6 Cytokines de l'immunité innée :

↳ Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires assurant la communication entre les cellules. Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement :

- Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , l'IL-15
- Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines) comme CXCL8 (IL-8) ;
- Les cytokines régulatrices de l'inflammation comme l'IL-10 ou le TGF $\beta$ .

↳ Il est important de noter que même si la production de cytokines par les polynucléaires neutrophiles est inférieure à celle des monocytes ou des macrophages, ce sont les premières cellules infiltrant massivement le foyer inflammatoire, et leur production locale de cytokines peut être déterminante à ce stade précoce de la réponse immunitaire innée.

↳ Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation).

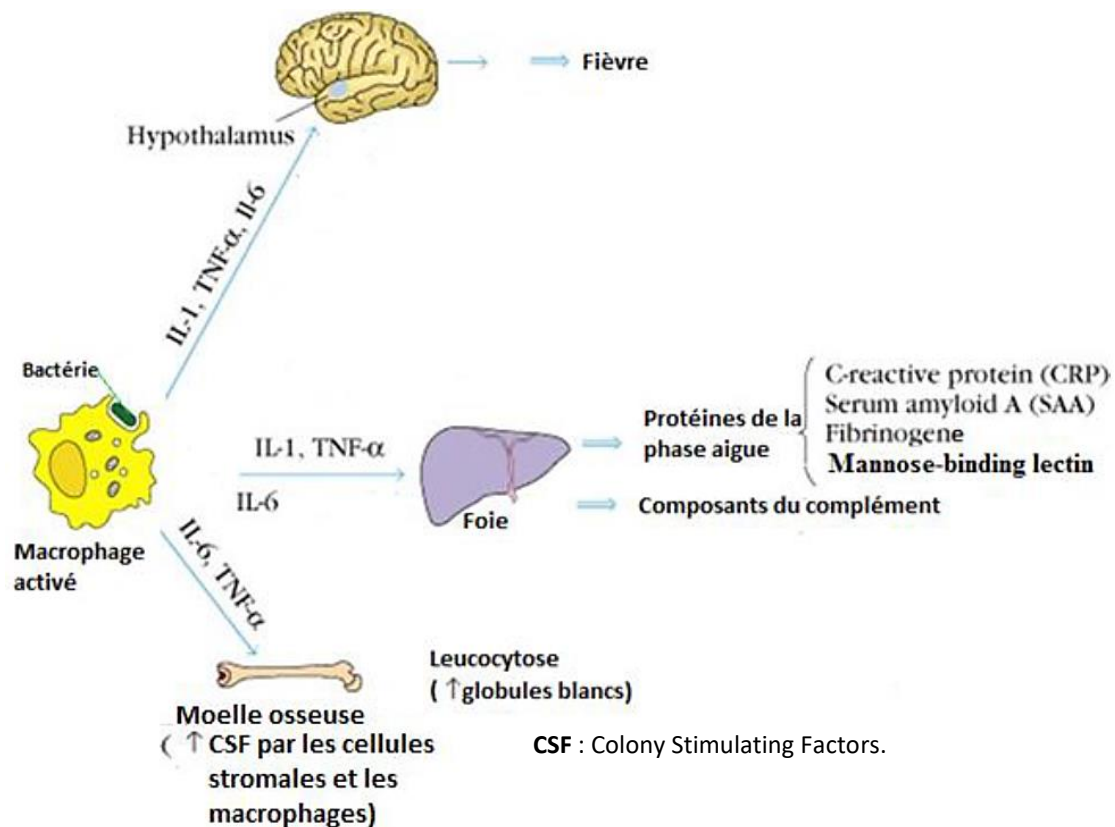
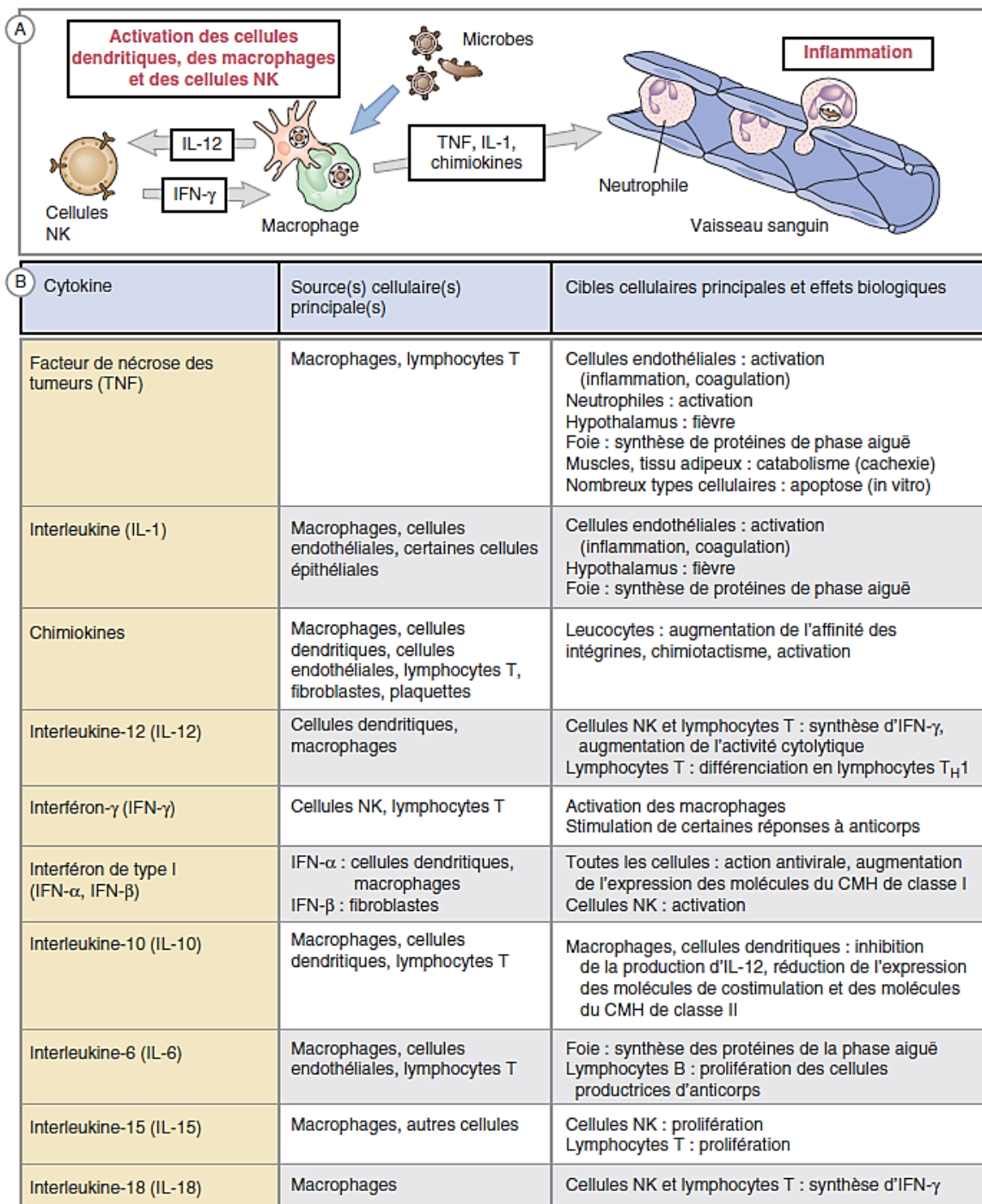


Figure 12 : Actions à distance des cytokines



**Figure 13 : Les cytokines de l'immunité innée.**

**A.** Les cellules dendritiques et les macrophages au contact de microbes produisent des cytokines qui déclenchent l'inflammation (recrutement des leucocytes) et stimulent la production d'une cytokine activatrice des macrophages, l'IFN- $\gamma$ , par les cellules NK.

**B.** Certaines caractéristiques importantes des principales cytokines de l'immunité innée figurent dans ce tableau. Notez que l'IFN- $\gamma$  est une cytokine à la fois de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Le nom de *facteur de nécrose des tumeurs* (TNF) provient d'une expérience ayant montré qu'une cytokine induite par le LPS détruisait des tumeurs chez la souris. Il est aujourd'hui établi que cet effet était le résultat d'une thrombose des vaisseaux sanguins tumoraux induite par le TNF ; il s'agit là d'une forme excessive de la réaction observée au cours d'une inflammation. Le nom *interféron* provient de la capacité de ces cytokines d'interférer avec l'infection virale. L'IFN- $\gamma$  est une cytokine faiblement antivirale par rapport aux IFN de type I.



## II-7 Autres protéines plasmatiques et médiateurs solubles de l'immunité innée

### ↳ Enzymes et peptides antimicrobiens

Les polynucléaires et les mastocytes peuvent libérer rapidement par exocytose granulaire des protéines aux propriétés antimicrobiennes et inflammatoires. Ces protéines peuvent être directement antimicrobiennes (protéases, myéloperoxidase...), agir indirectement en séquestrant des nutriments essentiels aux microbes (lactoferrine) et participer à la réponse inflammatoire en dégradant la matrice extra-cellulaire (élastase, métalloprotéases).

### ↳ Autres médiateurs solubles

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont produits de novo à partir des phospholipides des membranes cellulaires par les cellules de l'immunité innée en réponse à leur activation. Ils comprennent en particulier des **leucotriènes**, des **prostaglandines**, et le **Platelet Activating Factor** (PAF) (le facteur activant les plaquettes). Leurs effets sont très divers et s'exercent sur un grand nombre de types cellulaires. Ils contribuent entre autres à l'activation de l'endothélium, au recrutement des cellules (chimiotactisme) et à la nociception.

**L'histamine** est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Elle provoque entre autres une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire facilitant le recrutement de cellules circulantes.

**La substance P** est un neuropeptide produit entre autres par les mastocytes et un des médiateurs responsables du signal de douleur.