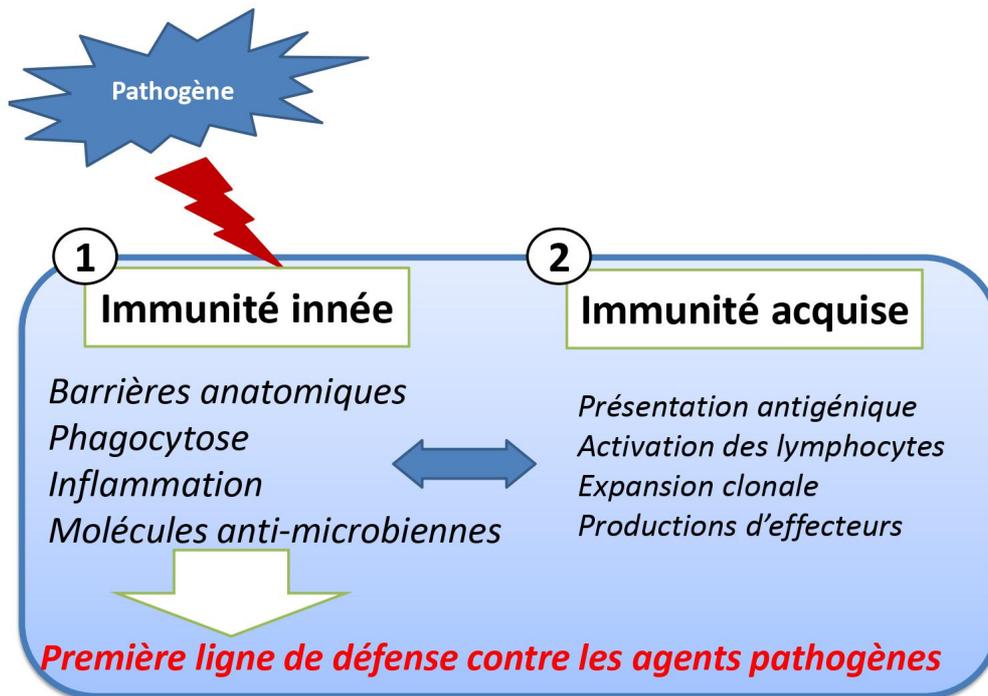


L'IMMUNITE INNEE

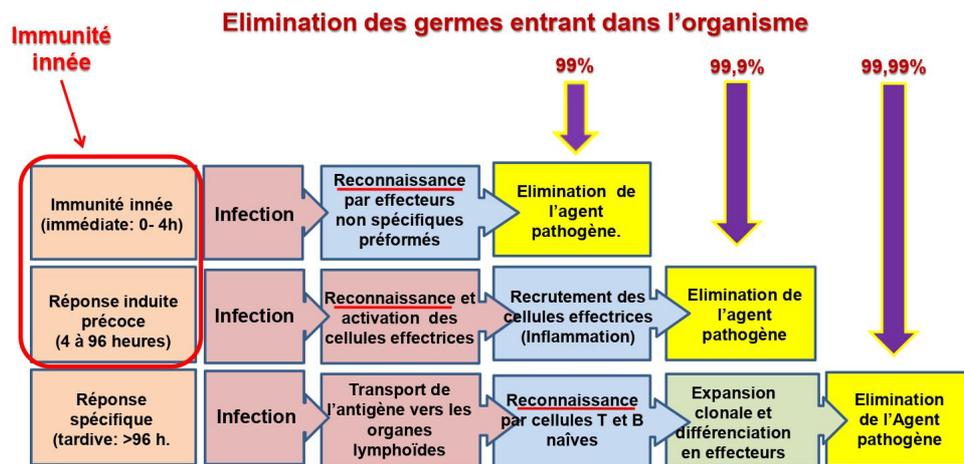
INTRODUCTION

L'immunité implique deux modes complémentaires:

- **Résistance naturelle ou innée**
 - ⊗ Existe avant tout contact avec l'agent infectieux
 - ⊗ Non spécifique
- **Résistance acquise ou adaptative**
 - ⊗ Apparaît après contact avec l'agent infectieux
 - ⊗ spécifique



La réponse immune à une première infection se déroule en trois phases



L'immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

- ▣ **Distinction globale du soi et du non soi**
- ▣ **Mécanismes de protection**
 - ⊗ **Physiques** : revêtement cutané-muqueux, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal
 - ⊗ **Cellulaires** : cellules phagocytaires, cytotoxiques
 - ⊗ **Humoraux** : lysozyme, complément, interférons...
- ▣ **Réponse immédiate, non spécifique, non adaptative**
- ▣ **S'oppose à la pénétration, à la persistance et à la multiplication des agents infectieux**
- ▣ Première en terme de phylogénie : **première ligne de défense**

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

- 📌 **Repose sur des mécanismes mobilisables en quelques secondes ou minutes et non spécifiques du pathogène**
 - ⊗ **Phagocytose** par les macrophages et PNN
 - ⊗ **Cytotoxicité** par les cellules NK
 - ⊗ **Libération d'enzymes hydrolytiques**, peptides antimicrobiens
 - ⊗ **Libération d'intermédiaires oxydatifs** par les phagocytes
 - ⊗ **Activation du complément** par la **voie alterne**, voie des **lectines** ou par la **CRP**
 - ⊗ **Autres mécanismes rapidement inductibles** : NO, PPI
- 📌 **Savoir distinguer :**
 - 📌 *les **facteurs de défense non spécifiques, constitutifs** des barrières anatomiques, qui constituent une première ligne de défense (de surface),*
 - 📌 *de ceux **inductibles** des tissus, principalement représentés par la **réaction inflammatoire**, constituant une deuxième ligne de défense*

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

I - BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE

> ROLE MECANIQUE

- ⊗ **PEAU** : revêtement kératinique de l'épiderme
 - ⊗ Texture
 - ⊗ Desquamation
- ⊗ **MUQUEUSES** : plus facilement franchies.
 - ⊗ Buccale, nasale et bronchique: film protecteur de mucus
 - ⊗ Conjonctives : lavage par sécrétions lacrymales
 - ⊗ Digestive
 - ⊗ Urétrale : rôle mécanique de l'urine (lavage)

> ROLE CHIMIQUE

- ⊗ **A LA SURFACE DE LA PEAU**
 - ⊗ Sécrétion des glandes sudoripares : ac. lactique 3<pH<5
 - ⊗ Sécrétions sébacées : ac. gras saturés et insaturés
- ⊗ **A LA SURFACE DES MUQUEUSES**
 - ⊗ Lysozyme (Flemming 1922) bactéries Gram+
 - ⊗ Ac. Neuraminique : mucopolyside (récepteur pour myxovirus)
 - ⊗ pH acide : estomac (2<pH<3); vagin (4<pH<4,5); urètre (pH urinaire ≈ 5,4)

> ROLE BIOLOGIQUE

- ⊗ **FLORE SYMBIOTIQUE ET COMMENSALE**

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

II - FACTEURS DE RESISTANCE PROPRES AUX TISSUS

- **POTENTIEL D'OXYDO-REDUCTION DES TISSUS**
 - ❖ EXEMPLE 1 : Tension d'O₂ et infection tuberculeuse
 - ❖ EXEMPLE 2 : Tension d'O₂ et infection tétanique
- **SUBSTANCES ANTI-INFECTIEUSES DES TISSUS**
 - ❖ Lysozyme
 - ❖ Ac. neuraminique
 - ❖ Polypeptides basiques : protamine, histones
 - ❖ Spermine
 - ❖ Interférons : IFN α (leucocytes), IFN β (autres cellules), IFN γ (NK lymphocytes T)

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

III - FACTEURS HUMORAUX

- **POLYPEPTIDES BASIQUES** : substances thermostables anti-Gram+
 - ❖ Polylysine
 - ❖ Polyarginine
 - ❖ Protamine
 - ❖ Spermine et spermidine
- **LYSOZYME**
 - ❖ Flemming 1922
 - ❖ Taux sériques 3 – 15 mg/L; taux urinaires <2mg/L
- **FACTEURS BACTERICIDES**
 - ❖ Protéine C réactive (CRP)
 - ❖ Bêta-lysine
- **COMPLEMENT** (voie alterne, voie des lectines, activation par CRP)
- **INTERFERONS**: IFN α et IFN β

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

IV – FACTEURS CELLULAIRES

➤ REACTION INFLAMMATOIRE ET PHAGOCYTOSE

❖ INFLAMMATION : conséquence de l'activation

☐ Des plaquettes et mastocytes

☐ De protéines sériques:

▪ Coagulation

▪ Kinines

▪ Fibrinolyse

▪ Complément (alterne, lectine)

Vasodilatation

Accroissement de P.V

Margination des P.N, diapédèse

Hyperthermie locale

❖ FONCTION PHAGOCYTAIRE

☐ Mécanismes de lyse indépendants de l'O₂

▪ Protéines cationiques : bactéricidie

▪ ↑pH du phagosome puis ↓

▪ Action du lysozyme

☐ Action bactéricide dépendant de l'O₂

▪ Radicaux oxygénés libres et H₂O₂

▪ Myéloperoxydase + halogénures → hypohalites

➤ FONCTION NATURAL KILLER (N.K.)

❖ ACTION ANTI-VIRALE

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

V – PHAGOCYTOSE

➤ CHIMIOTACTISME

❖ MIGRATION ORIENTEE DES PHAGOCYTES

❖ FACTEURS CHIMIOTACTIQUES

☐ D'origine bactérienne

▪ Peptides formylés (fMLP : formyl-met-leu-phe, fMP)

☐ Fragments du complément

▪ C5a

▪ C5b67

☐ D'origine leucocytaire : masto., P.N, P.B., macrophages

▪ LTB₄

▪ PAF

▪ Chimioquinas (cxc) IL-8, MCP-1, MIP-1, kallikréines, PDF, prostaglandines

➤ CAPTURE

❖ INTERACTION MOLECULAIRE MEMBRANE / PAROI

☐ Rôle d'un ensemble de lectines

❖ INTERACTION PAR L'INTERMEDIAIRE D'OPSONINES

☐ C3bi et CR3 (CD11b/CD18) +++

☐ C1q et récepteur

☐ IgG et RFcγ

Composante cellulaire

- **Principalement PNN**
- **Margination**
- **Roulement**
- **Adhésion leucocytes-cellules endothéliales**
- **Migration (diapédèse)**

Comment identifier le corps étranger à l'organisme?

1. **Reconnaissance fixe** – Eduquée à reconnaître les molécules qui sont **uniques** aux agents pathogènes.

Les récepteurs pour de telles molécules sont codés dans le **DNA germinale** - reconnaissance innée.

Avantages :

- **très spécifiques pour les pathogènes**
- peu de risques de dommages pour l'hôte

Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)

Structures moléculaires qui:

- sont retrouvées chez un **groupe d'agents pathogènes**
- **ne sont pas retrouvés dans les tissus de l'hôte**
- **n'évoluent pas rapidement**

Exemples:

- **LPS** – lipopolysaccharide de la paroi des bactéries Gram (-)
- Peptidoglycane (**PGN**)
- Acide lipoteichoïque des bactéries Gram (+)
- Mannanes de la parois des levures
- Glycolipides des mycobactéries
- DNA non méthylé (**CpG-DNA**) déoxyCytidylate-phosphate-déoxyGuanylate
- RNA double brin (retrouvé chez certains virus)

Caractéristiques des PAMPs:

Structures moléculaires :

- ➔ Retrouvées chez un **groupe** ou **famille** de microorganismes.
- ➔ **Invariantes** entre microorganismes d'une classe donnée.
- ➔ **Essentielles** à leur survie.
- ➔ **N'évoluant pas** rapidement.
- ➔ **Absentes** des cellules de l'hôte.

➔ ***Un petit nombre de PRRs suffit à leur reconnaissance***

Pattern Recognition Receptor (PRRs)

- **Caractéristiques différentes des récepteurs spécifiques de l'Ag mis en jeu au cours de l'immunité adaptative**
 - Ne sont pas distribués de façon clonale,
 - Ne sont pas générés par réarrangements somatiques,
- **La spécificité de reconnaissance des PRRs est fixe.**
 - Permettent plutôt une discrimination d'une classe de pathogènes (ex. les bactéries Gram(-) par la détection du LPS)
 - Réponse rapide qui n'implique pas les délais imposés par une expansion clonale de Ly comme lors des réponses adaptatives.

Les Récepteurs de l'immunité innée versus immunité adaptée

Caractéristiques des récepteurs	PRRs	TCR/BCR
Spécificité héritée du génome	OUI	NON
Exprimés par toutes les cellules d'un même type	OUI	NON
Déclenchent des réponses immédiates	OUI	NON
Reconnaissent une classe large de pathogènes	OUI	NON
Codés par de multiples segments géniques	NON	OUI
Nécessitent un réarrangement génique	NON	OUI
Distribution clonale	NON	OUI
Capacité à reconnaître de nombreuses variétés de structures moléculaires	NON	OUI

Les PRRs discriminent le soi du non soi voire du soi modifié!!!!

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

➤ ENDOCYTOSE

❖ FORMATION DE PHAGOSOME

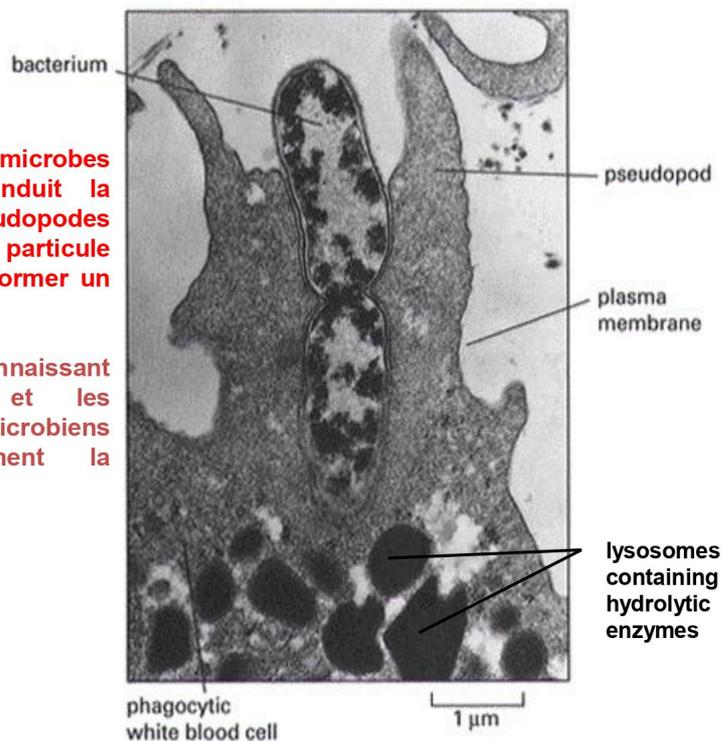
- ❑ AUGMENTATION DE CONSOMMATION D'O₂
- ❑ AUGMENTATION DE PRODUCTION D'Ac. Lactique
- ❑ STIMULATION DU CYCLE DES HEXOSES MONOPHOSPHATES

❖ FORMATION DE PHAGOLYSOSOME

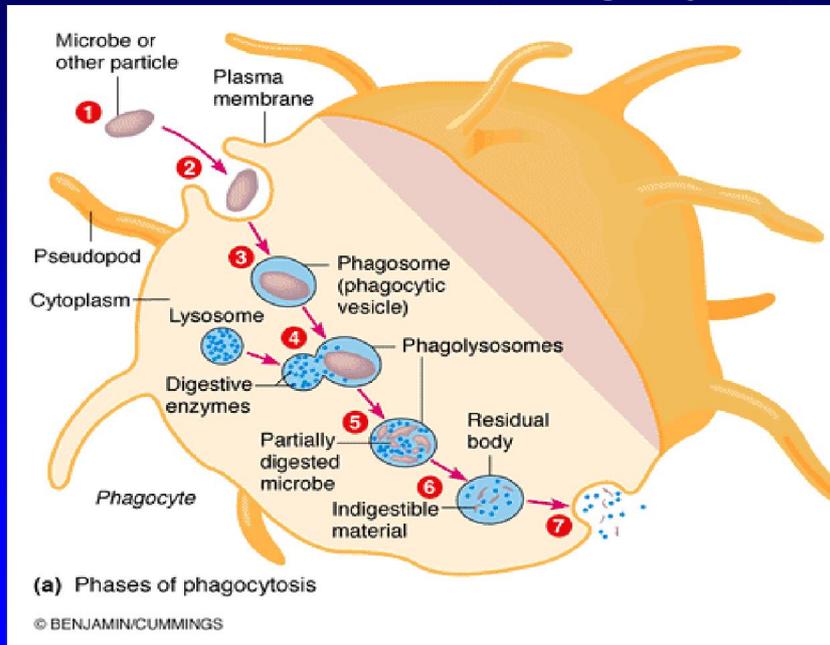
- ❑ ROLE IMPORTANT DE L'ACIDIFICATION DU PHAGOSOME
- ❑ ROLE MAJEUR DU CONTENU DES GRANULES
 - Granulations azurophiles ou primaires
 - » Myéloperoxydase, défensines : bactéricidie
 - Granulations spécifiques ou secondaires
 - » Aumentation des récepteurs RfMLP
 - » Augmentation de CR3
 - » Activation de NADPH-oxydase membranaire

La liaison des microbes recouverts d'Ac induit la formation de pseudopodes qui vont entourer la particule et l'englober pour former un phagosome.

Les récepteurs reconnaissant le complément et les oligosaccharides microbiens favorisent également la phagocytose.

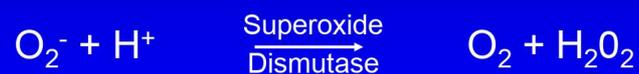


White blood cells (phagocytes)



BACTERICIDIE

- L'explosion respiratoire génère de grandes quantités de métabolites toxiques de l'oxygène et qui sont de potentiels agents anti-microbiens. Ils sont souvent également léthaux pour le phagocyte et peuvent aussi endommager les tissus environnants.



Action bactéricide des phagocytes dépendant de l'O₂

La phagocytose s'accompagne d'une explosion de l'activité respiratoire générant des substances toxiques dérivés de l'oxygène :

Anion superoxide O²⁻
 Peroxyde d'hydrogen H₂O₂
 Radical hydroxyl OH⁻
 Hypohalites OCl⁻
 Ions halides Cl⁻
 Oxyde Nitrique NO

Ces dérivés oxygénés générés dans le macrophage et le neutrophile lors de "l'explosion respiratoire " participent à la destruction du microbe ingéré.

IMMUNITE NATURELLE OU INNEE

❖ MECANISMES DE LYSE INDEPENDANTS DE L'O₂

❑ Mettent en jeu le contenu des granulations déversé dans le phagosome

- Défensines : action sur le peptidoglycane des Gram+
- Protéines cationiques : actives à pH alcalin
- BPI (bacterial permeability increasing protein)
- Lysozyme
- Lactoferrine
- Hydrolases acides (protéases, nucléases)
- Protéases neutres
- Cathepsine G
- Collagénase, élastase, gélatinase

❖ REGULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES

- ❑ IFN γ et TNF α stimulent le macrophage pour production de NO
- ❑ IL-1 et IL-6
- ❑ TNF α , IL-8 et GM-CSF \uparrow action microbicide des P.N.
- ❑ TGF β et NO inhibent cette production

Protéines impliquées dans la bactéricidie indépendante de l'O₂.

Lysozyme – enzyme saccharolytique détruit la paroi des bactéries Gram +

Lactoferrine – prive la bactérie en fer en s'y fixant avec haute affinité.

Protéines cationiques – agents microbicides retrouvés dans les granules de certains neutrophiles spécialement les éosinophiles.

Defensines – peptides antimicrobiens (s'insèrent dans les membranes cibles)

Elastase – détruit l'élastine

Protéases – détruit les protéines

LES CELLULES TUEUSES NATURELLES N.K. (NATURAL KILLERS)

I) RAPPELS

- ◆ Les cellules tueuses « N.K. » : **3^{ème} type de lymphocytes**
- ◆ Pas de récepteurs spécifiques à l'Ag (**pas de TCR**)
- ◆ Impliquées dans la **R.I. innée** ou naturelle
- ◆ Lysent spontanément et directement les **cellules tumorales**
- ◆ Lysent indirectement des **cellules infectées** par un virus et opsonisées par des anticorps (« Antibody Dependant Cell Cytotoxicity » ou « ADCC »)
- ◆ D'origine lymphocytaire, elles ne sont « **ni T ni B** » (pas de réarrangement des gènes de récepteurs)
- ◆ **5 à 20%** des Ly du sang périphérique soit **200 à 400/μL** (localisation principalement splénique)
- ◆ Mode de reconnaissance très peu sophistiqué : **aucune CPA n'est nécessaire** ; pas de restriction notamment par le CMH.

II) ONTOGENIE DES CELLULES NK

1) Différenciation et maturation des cellules N.K.

- ◆ Dérivent d'un **progéniteur commun** avec les Ly T
- ◆ Pas de réarrangement de gènes ; **pas de développement intrathymique**
- ◆ Différenciation dans la **moelle osseuse**
- ◆ Certains organes (foie, utérus) +++
- ◆ Ganglions périphériques : quasiment dépourvus

2) Caractérisation des cellules N.K

- ◆ Microscopie optique : **LGL** (« Large Granular Lymphocytes »)
- ◆ Pas encore de marqueurs spécifiques
- ◆ Récepteur spécifique du compartiment N.K. : NKp46, NKp44, NKp30
- ◆ Caractérisées par les marqueurs : **CD16+, CD56+ et CD3-**
- ◆ **Phénotype des cellules N.K. : CD3-, CD16+, CD56+, CD94+, LFA1+**

3) Propriétés fonctionnelles des cellules N.K.

- ◆ Avec les macrophages et les PNN, les N.K. sont l'une des composantes de l'immunité cellulaire innée
- ◆ **Cytotoxicité :**
 - ❑ Utilisent la même machinerie cellulaire que celle des LyTc, pour détruire leurs cibles cellulaires par **cytotoxicité directe ou par ADCC**
 - ❑ Exocytose de granules contenant de la **Perforine** et du **Granzyme**
 - ❑ Expression du **Fas-L** ou du **TRAIL** (« TNF Related Apoptosis Inducing Ligand »)
 - ❑ **Pas de récepteur intrinsèque pour l'Ag**
 - ❑ Acquisition d'un « répertoire » antigénique par fixation d'IgG via le CD16 (signal activateur)

III) Propriétés fonctionnelles des cellules N.K.

1) Production de cytokines :

- ◆ Les N.K. interviennent dans la **coopération cellulaire** par la production de **cytokines**
- ◆ Produisent des cytokines de type **TH1 (IFN γ)** et de type **TH2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13)**
- ◆ Produisent des cytokines:
 - ❑ **pro-inflammatoires (TNF α , IL-10, TGF β , IL-3)** et
 - ❑ **des chémokines : IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES**

Les récepteurs NK inhibiteurs

Les principaux récepteurs inhibiteurs des cellules NK ont pour ligands des molécules **HLA de classe I**. Ce sont essentiellement :

- ❑ Les KIR inhibiteurs (*Killer Ig-like Receptors*)
- ❑ Le récepteur CD94/NKG2A.

Les récepteurs NK activateurs

Les KIR activateurs

CD94/NKG2C

- ❑ De la même façon qu'il existe pour les KIR des couples de récepteurs homologues inhibiteurs et activateurs, le récepteur inhibiteur CD94/NKG2A possède un homologue activateur : **CD94/NKG2C**, a également pour ligand **HLA-E** tout comme CD94/NKG2A,.

NKG2D

- ❑ NKG2D est également un récepteur activateur important des cellules NK.
- ❑ Les ligands de NKG2D sont les molécules **MHC class I-related Chain A** (MICA) et MICB, et les **UL16-binding proteins** (ULBP).
- ❑ Ces ligands sont surexprimés en cas de stress cellulaire, en particulier lors d'une infection virale ou d'une transformation tumorale.

Les récepteurs NK activateurs

Les récepteurs de la cytotoxicité naturelle (NCR)

- **NCR** : autre famille importante de récepteurs activateurs, constituée par les récepteurs de la cytotoxicité naturelle : **NKp30, NKp44 et NKp46**.
- **NCR** : appartiennent à la superfamille des Ig, ne sont exprimés que par les cellules NK, et **NKp44** serait spécifique des cellules NK activées.
- **NCR** : sont capables d'enclencher la cytotoxicité ou la production de cytokines en l'absence d'autre stimulation.
- Des **ligands viraux** ont été décrits pour **NKp44 et NKp46**, mais les ligands cellulaires des NCR, dont l'existence est certaine, sont encore mal définis

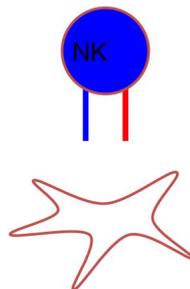
« Ce n'est pas l'absence de molécules du CMH de classe I qui déclenche l'activation des lymphocytes NK mais la présence de ligands activateurs non compensée par des signaux inhibiteurs suffisants »



Notion d'équilibre / balance des signaux **act** et **inh**

Ainsi, l'absence de molécules du CMH-I ne suffit pas à rendre certaines cellules sensibles à la lyse NK, par exemple :

- globules rouges
- neurones
- hépatocytes



Mécanismes effecteurs

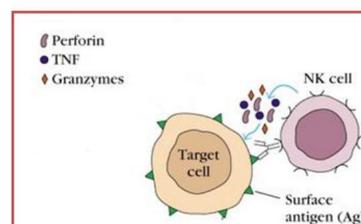
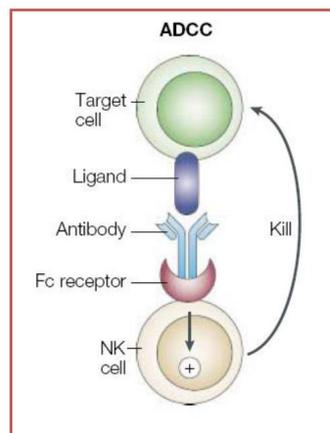
- Lyse de la cible selon 4 systèmes :
 - ADCC
 - Perforin-granzyme
 - Fas/FasL
 - TRAIL/TRAIL-R

- Synthèse de cytokines : $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, GM-CSF :
 - Orientation Th1
 - Activation M Φ et des DC

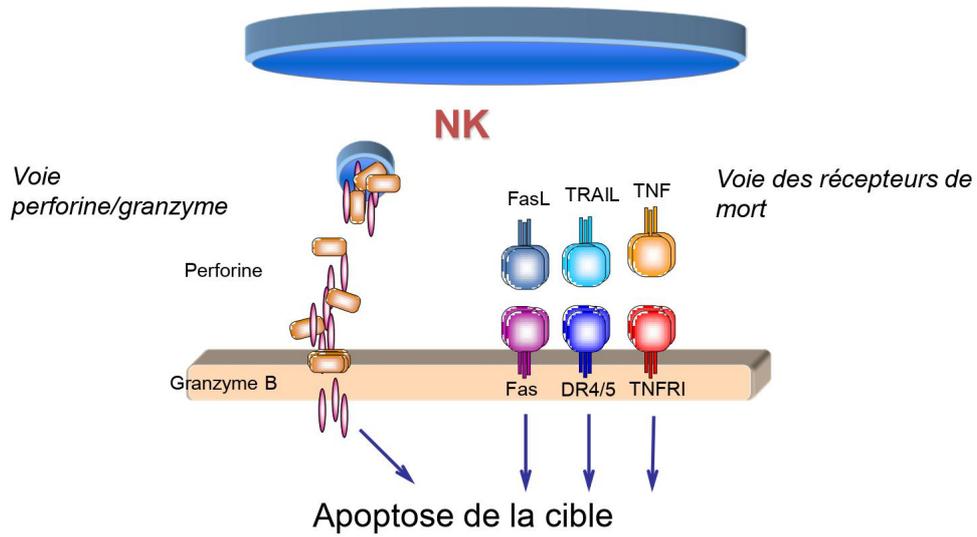
- Synthèse de chimiokines inflammatoires : CCL3, CCL4, CCL5 :
 - Recrutement M Φ
 - DC immatures
 - T activés

L'ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac

- La cible est reconnue par Ac
- Complexe cellule cible / Ac reconnu via partie Fc par un Fc-R de la NK ($\text{Fc}\gamma\text{R-III}=\text{CD16}$)
- Déclenchement de la lyse / dégranulation



Cytotoxicité NK



Les cellules NK

