

2. Immunité innée

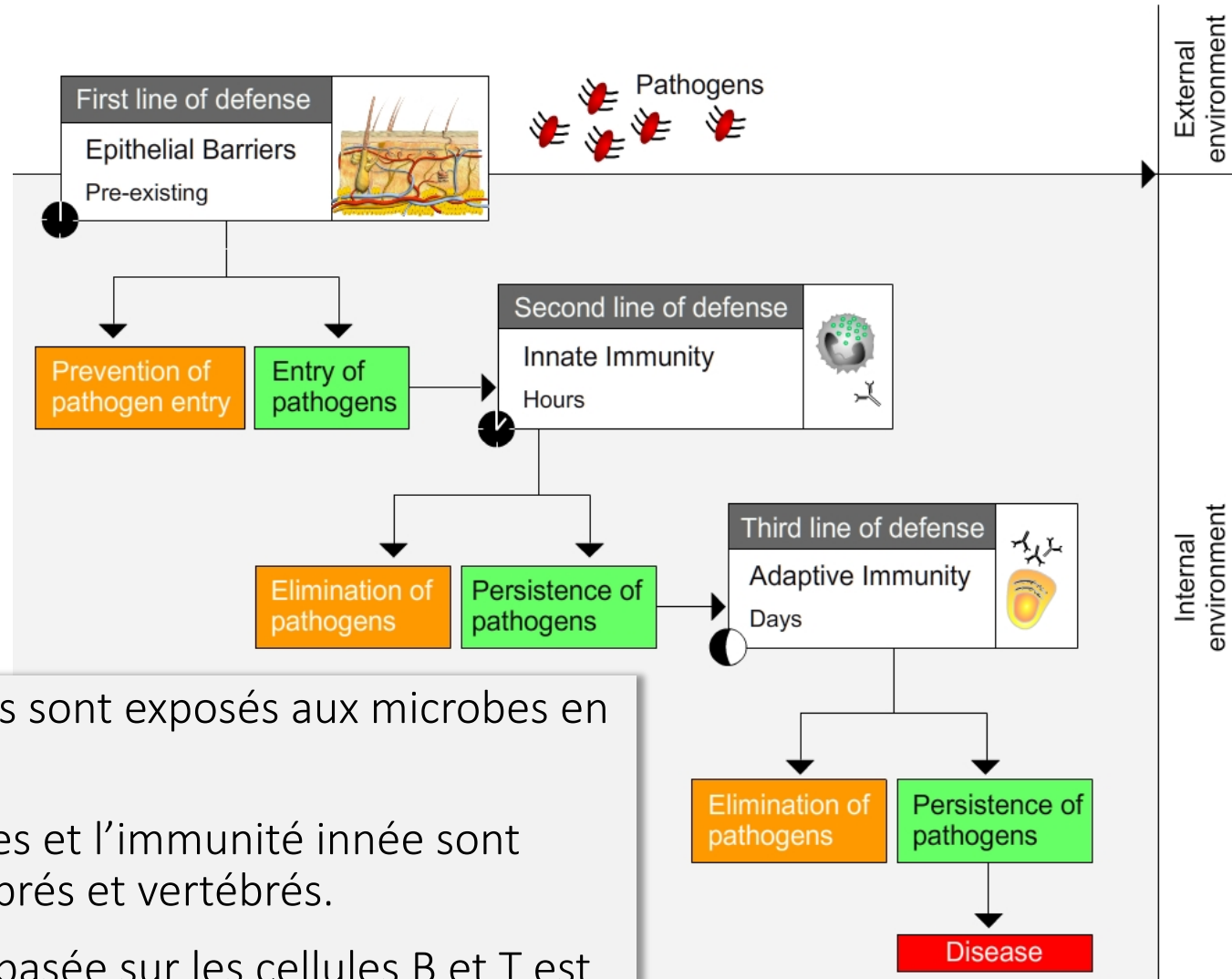
par Bruno Lemaitre,

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Web: <http://ghi.epfl.ch>

Les trois lignes de défense contre l'infection

1. Barrières épithéliales
2. Immunité innée
3. Immunité adaptative



- Invertébrés et vertébrés sont exposés aux microbes en permanence.
- Les barrières épithéliales et l'immunité innée sont communes aux invertébrés et vertébrés.
- L'immunité adaptative basée sur les cellules B et T est propre aux vertébrés.

Le système immunitaire inné

La réponse immunitaire innée est médiée par l'action concertée de plusieurs types de:

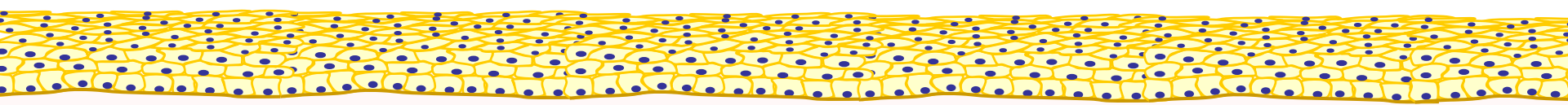
❑ cellules effectrices

- localisées dans les tissus (macrophages, mastocytes, cellules dendritiques)
- en circulation dans le sang (monocytes, cellules NK [natural killer], neutrophiles)

❑ molécules effectrices

- Système du complément (sang)
- Protéines de la phase aiguë (sang)

Barrière épithéliale



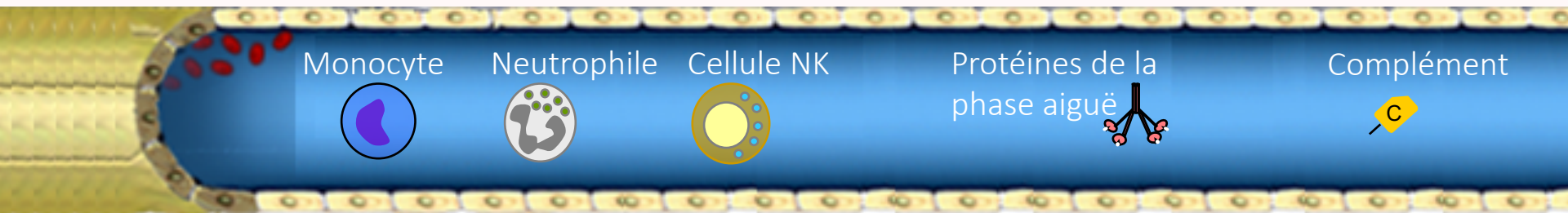
Macrophage



Mastocyte



Cellule dendritique



Monocyte

Neutrophile

Cellule NK

Protéines de la phase aiguë

Complément

Sommaire: le système immunitaire inné

- 2.AB Cellules effectrices
- 2.C Molécules effectrices
- 2.D La réponse inflammatoire
- 2.E Reconnaissance et Rôle

2.AB. Cellules effectrices

Première ligne de défense: les barrières épithéliales

Barrières physiques

- **Epithélium stratifié**

(peau, bouche, œsophage ou vagin)

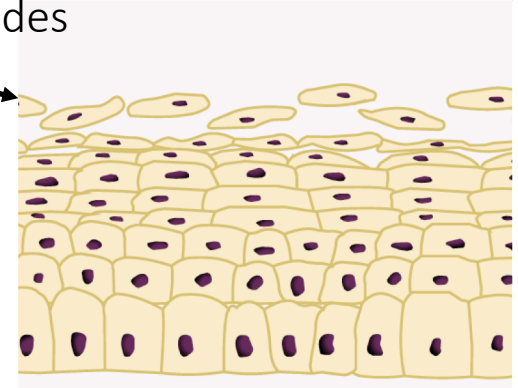
- Couches cellulaires multiples
- Turnover cellulaire rapide

- **Epithélium simple**

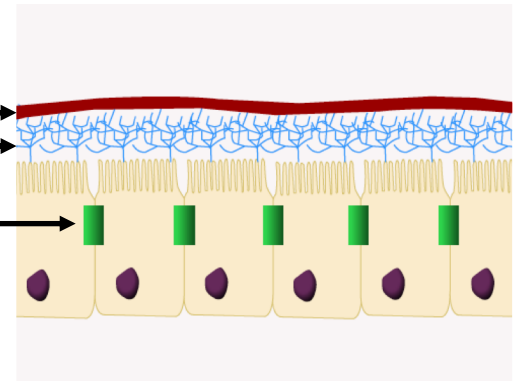
(intestin, utérus et appareil respiratoire)

- Spécialisation membranaire (jonction étanche)
- Glycocalyx
- Sécrétion de mucus
- Turnover cellulaire rapide

Délamination des
cellules
épithéliales

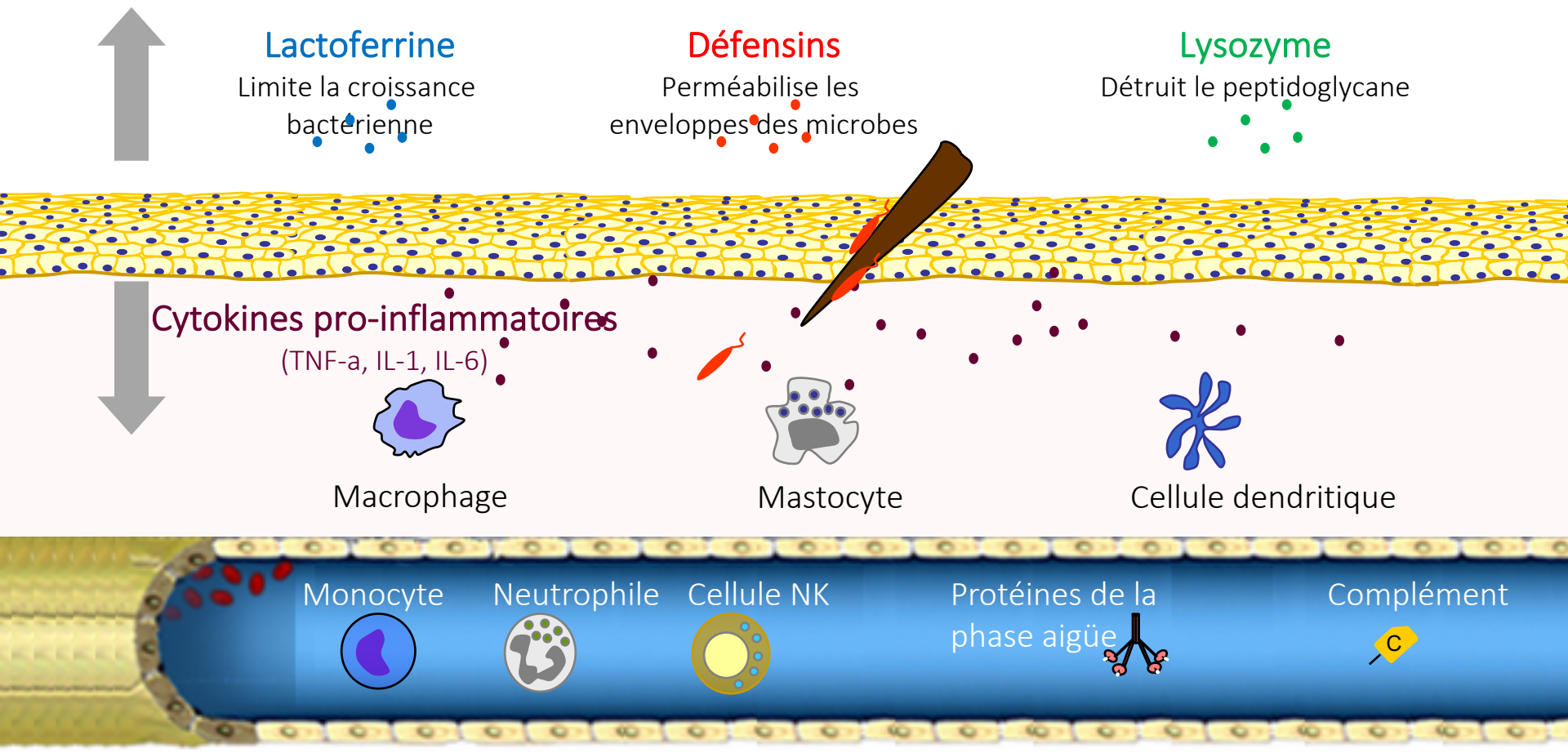


Mucus
Glycocalyx
Jonction
étanche



Cellules épithéliales: fonction effectrice et de signalisation

- Premières cellules en contact avec un pathogène
- Sécrètent une panoplie de **facteurs antimicrobiens** par leur surface apicale
- Relarguent des **molécules pro-inflammatoires** par leur surface basolatérale pour attirer les cellules immunitaires sous-jacentes



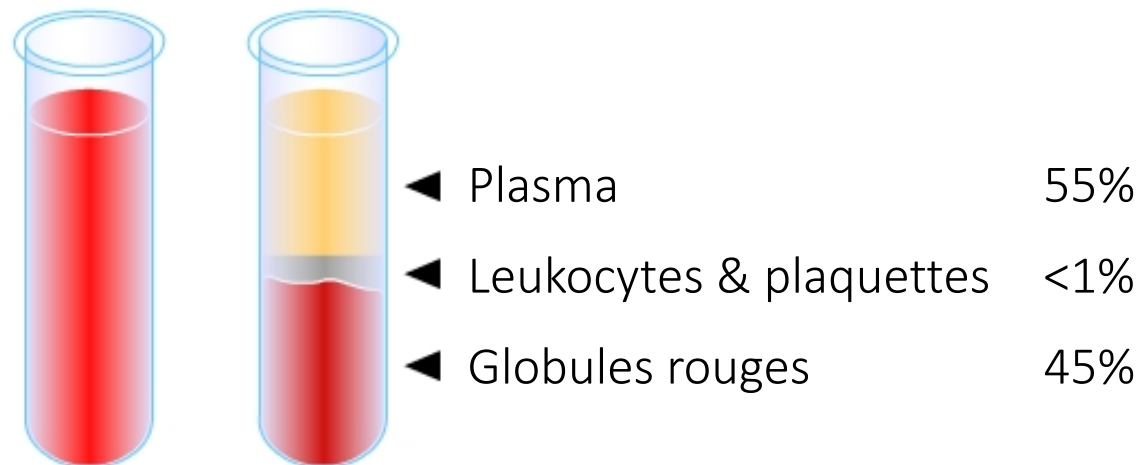
Les leucocytes ou globules blancs

Le sang se compose de sérum, de globules rouges et de globules blancs (**leucocytes**).

Les différentes populations de cellules sanguines se distinguent par des marqueurs de surface (**CD= cluster of differentiation**).

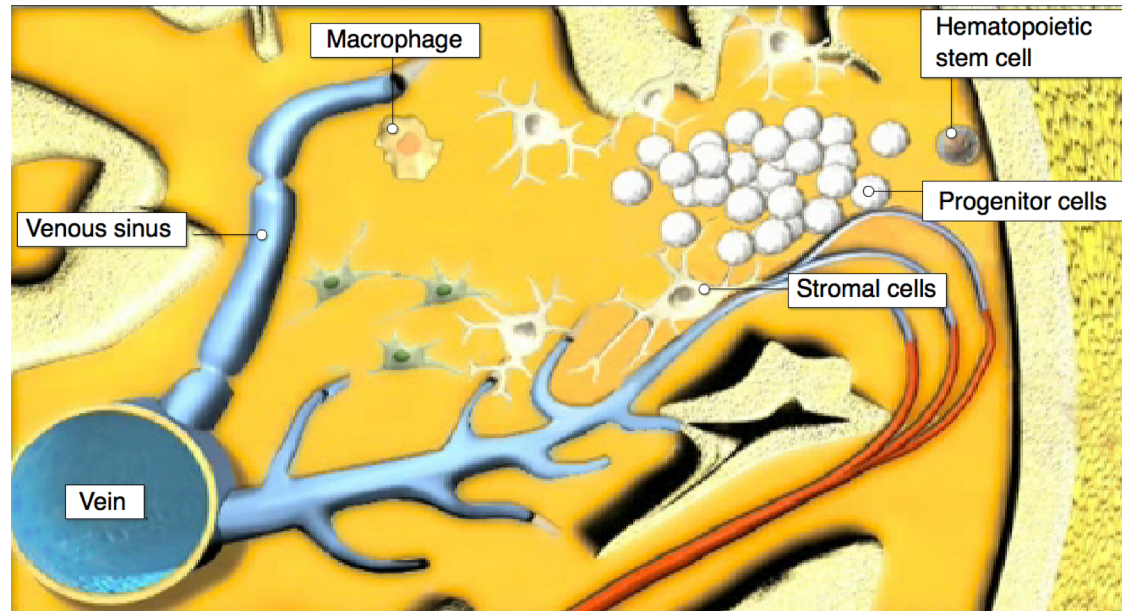
Les leucocytes sont subdivisés en **cellules myéloïdes** et **cellules lymphoïdes**.

Les leucocytes dérivent de **cellules souches** dans la **moëlle osseuse** ou **périphériques** (p.ex. macrophages résidents).



Génération des lignées de leucocytes

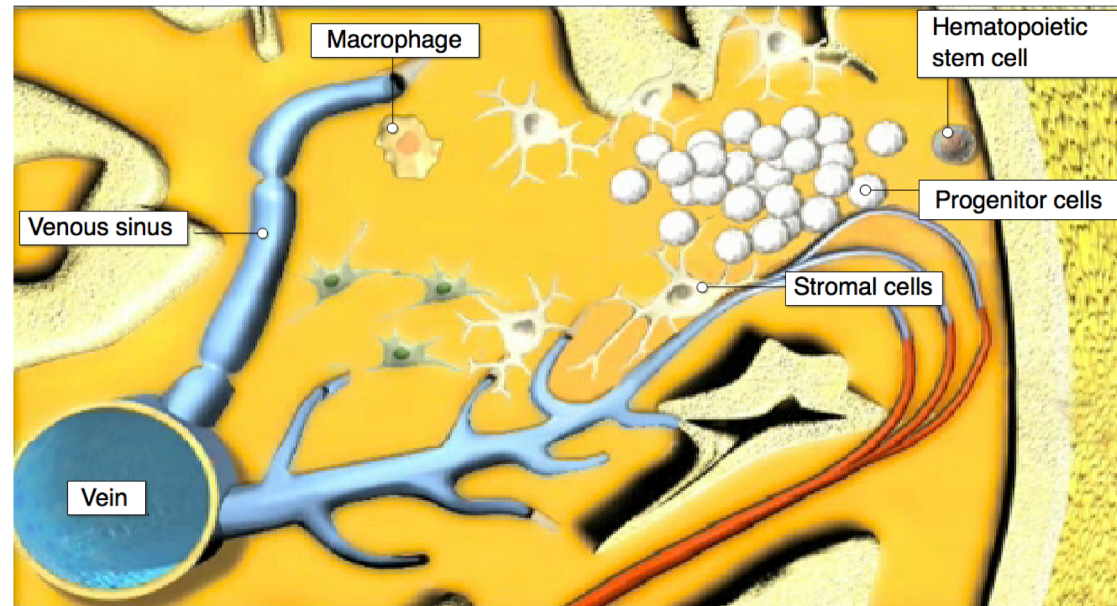
- Tous les leucocytes en circulation dans le sang dérivent de **cellules souches** dans la **moëlle osseuse**.
- Le processus de **différenciation et de maturation** des leucocytes à partir des cellules souches est l'**hématopoïèse**.
- L'hématopoïèse comprend deux branches:
 - La **lymphopoïèse** qui génère
lymphocytes B et T
cellules NK
 - La **myélopoïèse** qui génère
granulocytes
monocytes
cellules dendritiques
plaquettes
érythrocytes



Myélogénèse

Génération des lignées de leucocytes

- Tous les leucocytes en circulation dans le sang dérivent de **cellules souches** dans la **moëlle osseuse**.
- Le processus de **différenciation et de maturation** des leucocytes à partir des cellules souches est l'**hématopoïèse**.
- L'hématopoïèse comprend deux branches:
 - La **lymphopoïèse** qui génère
lymphocytes B et T
cellules NK
 - La **myélopoïèse** qui génère
granulocytes
monocytes
cellules dendritiques
plaquettes
érythrocytes

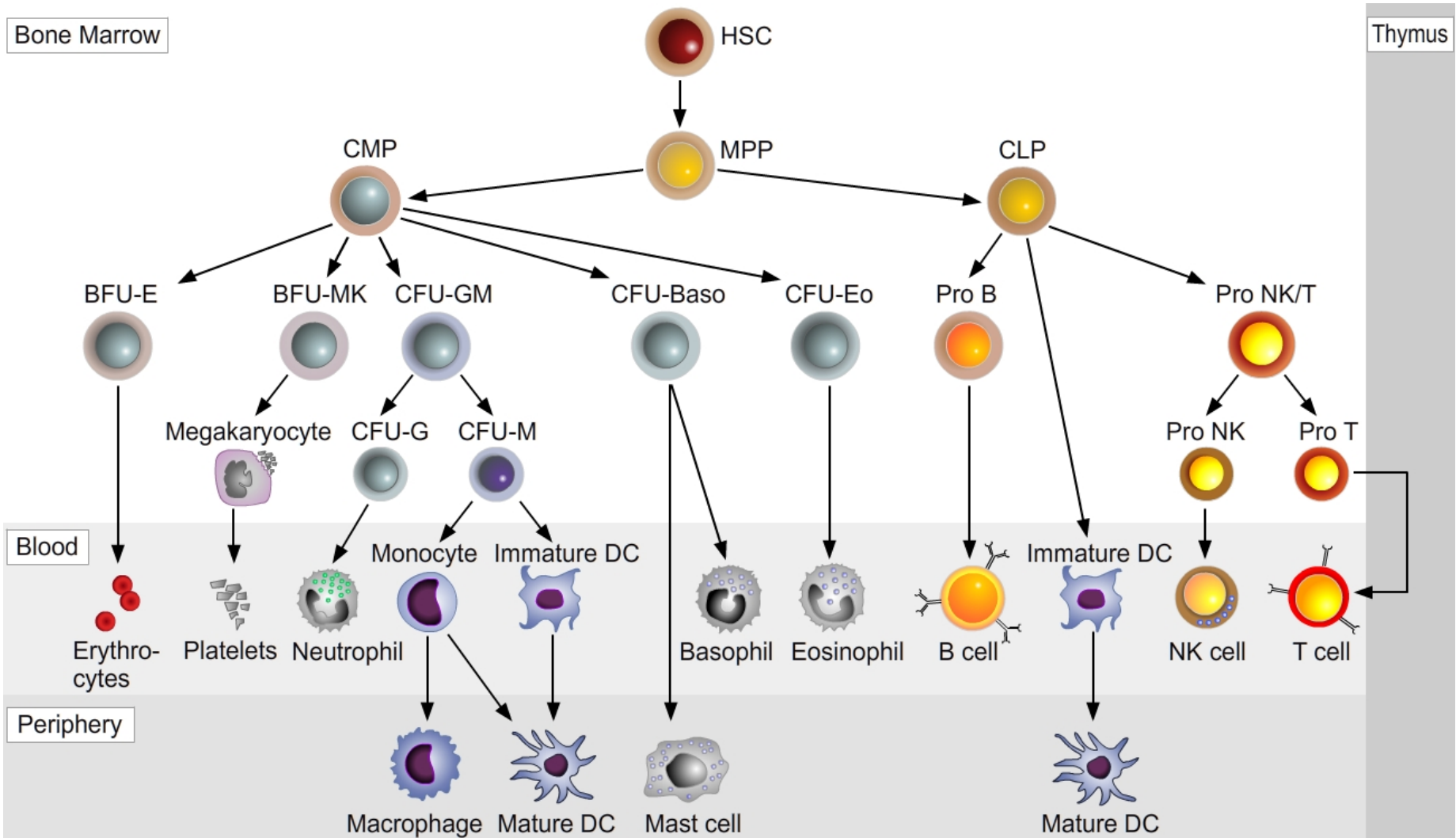


Génération des globules rouges

L'hématopoïèse est un processus de différenciation complexe

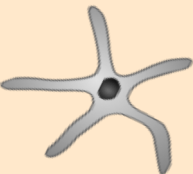
Bone Marrow

Thymus



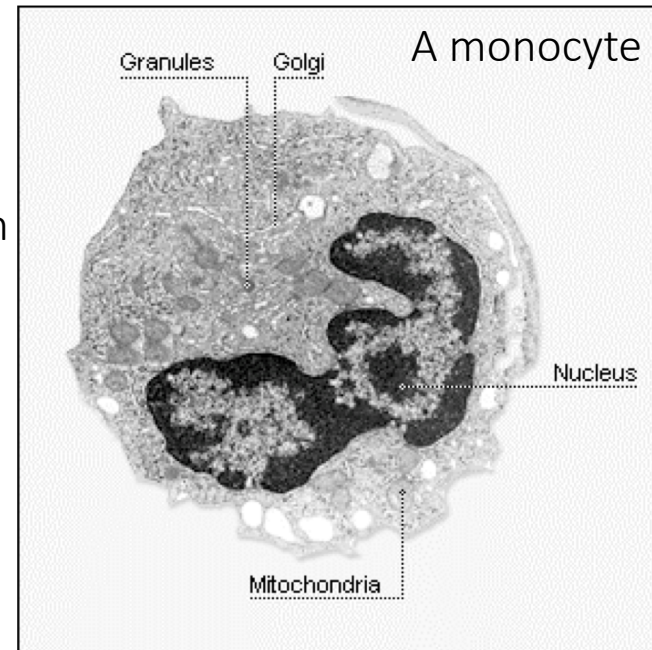
Phagocytes

- 2 classes:
- Non-professionnels: cellules endothéliales
 - Professionnels: neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques (DCs)

	Cellules	Localisation
	Monocytes	sang
	Macrophages*: • <i>Histiocytes</i> • <i>Macrophages alvéolaires</i> • <i>Mésangiocytes</i> • <i>Astrocytes, microglie</i> • <i>Cellules de Kupffer</i> • <i>Ostéoclastes</i>	Tissus tissus conjonctifs poumons reins cerveau foie os
	Cellules dendritiques (DCs): • Cellules de Langerhans • DC interstitielles • DC plasmacytoïdes (lymphoïdes)	Tissus/organes lymphoïdes secondaires peau tissus conjonctifs organes lymphoïdes secondaires
	Granulocytes: • Neutrophiles • Eosinophiles/ basophiles	sang/tissus sang/tissus
	Mastocytes	tissus

Phagocytes professionnels: **Monocytes**

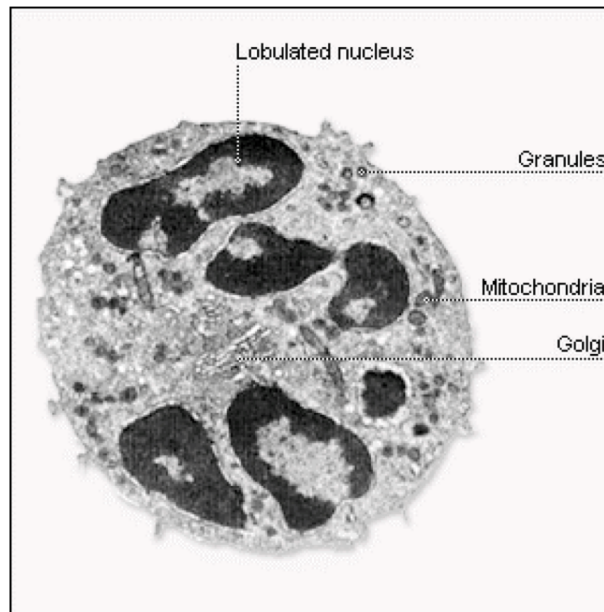
- Les **monocytes** (phagocytes mononucléaires) représentent 3-10% des leucocytes. Ils sont capables de se **différencier en macrophages et cellules dendritiques** dans les tissus périphériques.
- Différents types de macrophages*:
 - *macrophages intestinaux* dans l'intestin
 - *macrophages alvéolaires* dans le poumon
 - *histiocytes* dans les tissus conjonctifs
 - *cellules Kupffer* dans le foie
 - *mésangiocytes* dans le rein
 - *microglie* dans le cerveau
 - *ostéoclastes* dans les os
- Les macrophages sont **activés** par l'interaction de **molécules microbiennes avec des récepteurs spécialisés (PRRs)**.
- Les macrophages peuvent être **activés par les cellules T helper**, ce qui augmente leur **activité bactéricide** (activité phagocytaire accrue, niveaux élevés d'hydrolases, sécrétion de facteurs solubles).



Phagocytes professionnels: **Granulocytes**

Les **neutrophiles** représentent 50-70% des leucocytes

- Turnover rapide ($>10^{11}$ cellules par jour), durée de vie courte (quelques jours)
- Existent en circulation mais peuvent migrer dans les tissus lors d'une inflammation
- Phagocytaires, contiennent des granules remplis d'enzymes lytiques et de substances bactéricides qui fusionnent avec les phagosomes

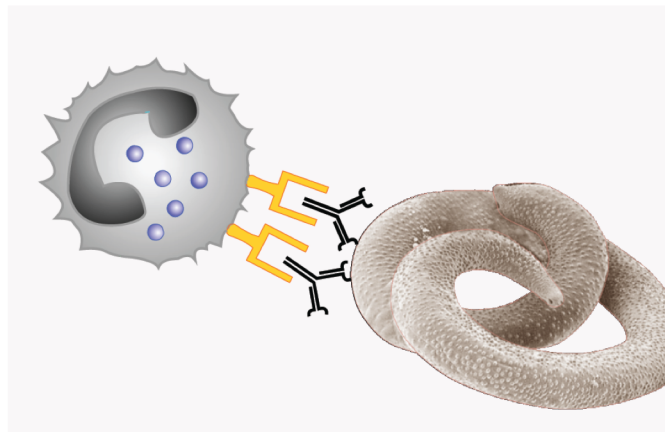
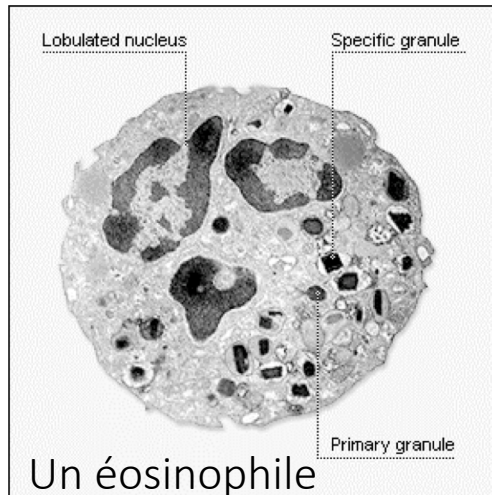


Un neutrophile

Phagocytes professionnels: **Granulocytes**

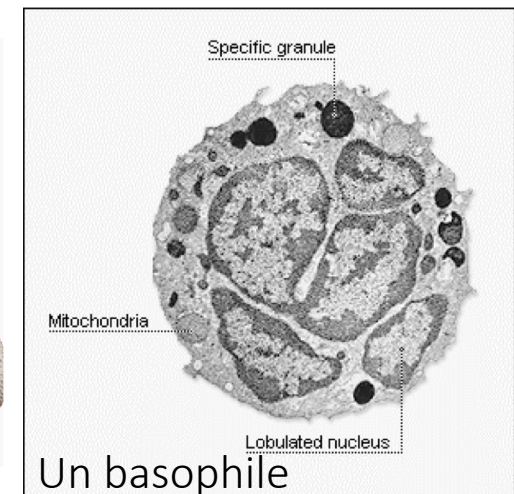
Eosinophiles

- Cellules phagocytaires mobiles (à moindre degré que les neutrophiles)
- Jouent un rôle dans la défense contre les organismes parasitiques, par la sécrétion du contenu de leur granules éosinophiles, qui peuvent endommager la paroi des parasites.



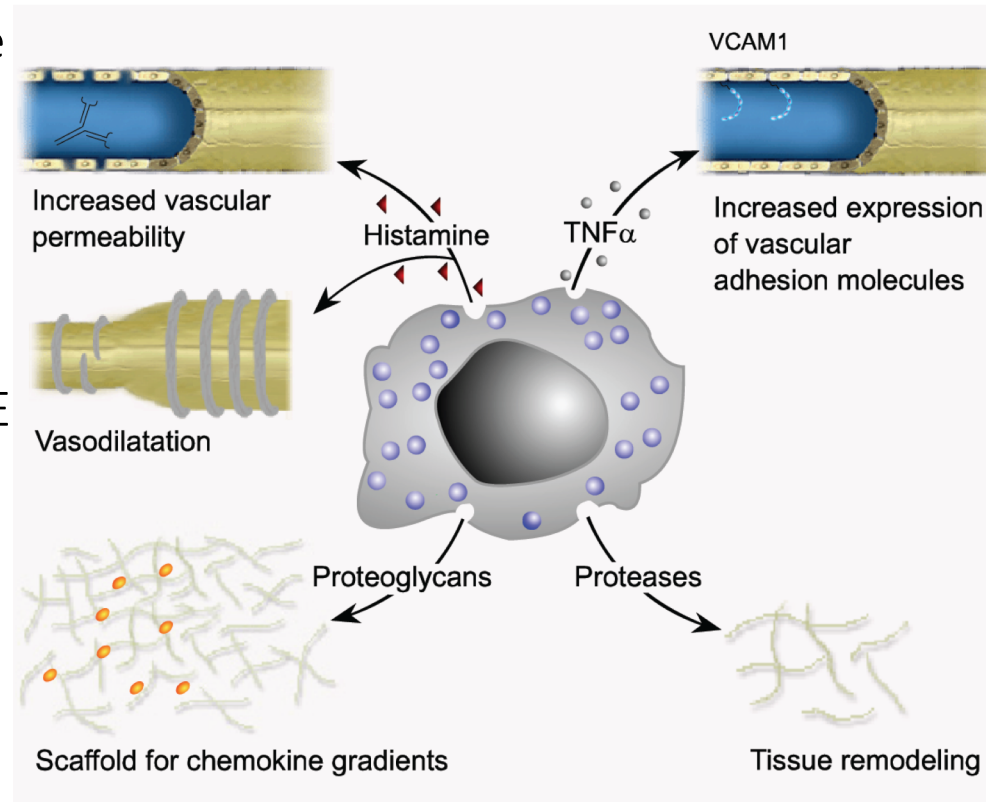
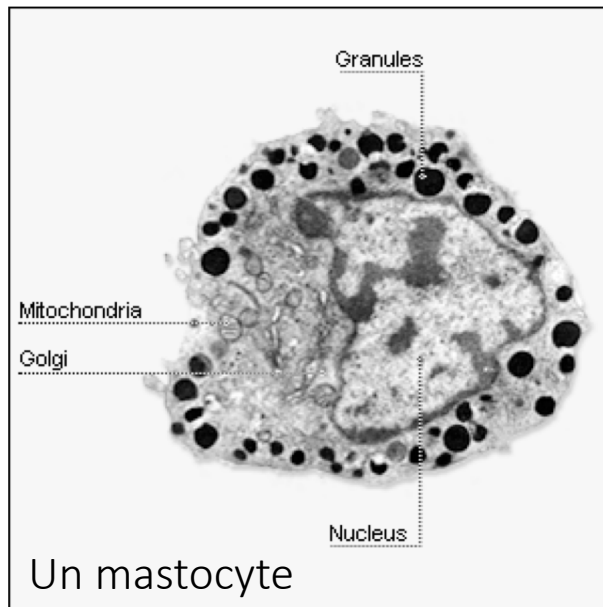
Basophiles

- Non-phagocytaires, relarguent des substances à activité pharmacologique (p.ex. des histamines)
- Jouent un rôle dans les réponses allergiques



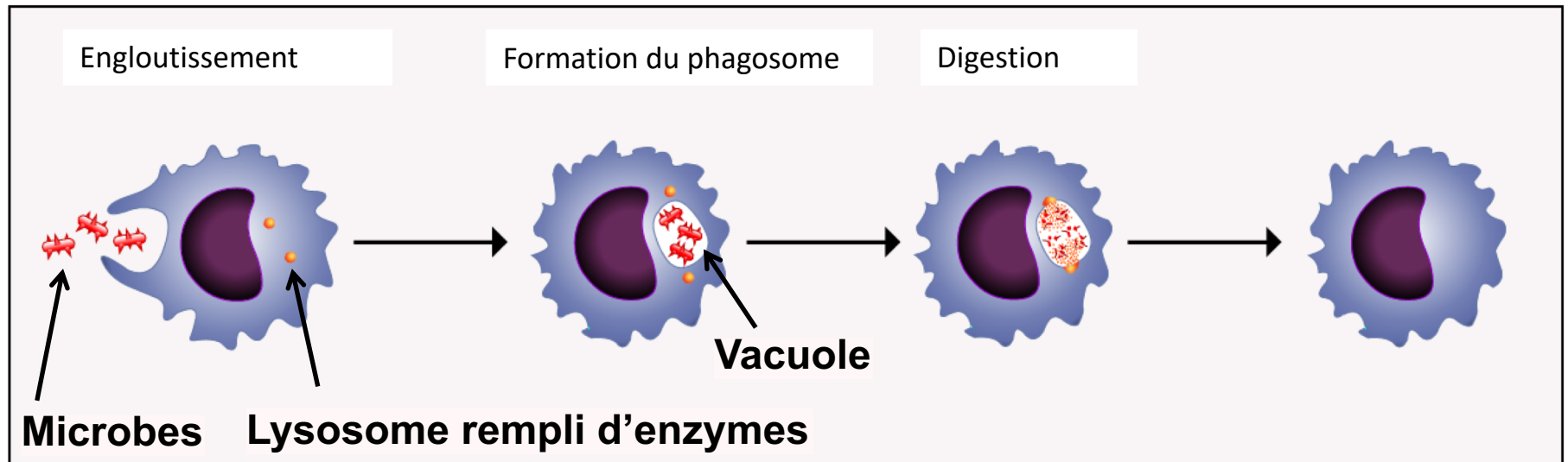
Mastocytes

- Cellules résidentes de la lignée myéloïde
- Riches en granules (histamines, protéases)
- Contribuent aux réponses inflammatoires et allergiques
- Expriment des récepteurs Fc pour les IgE



Phagocytose (1)

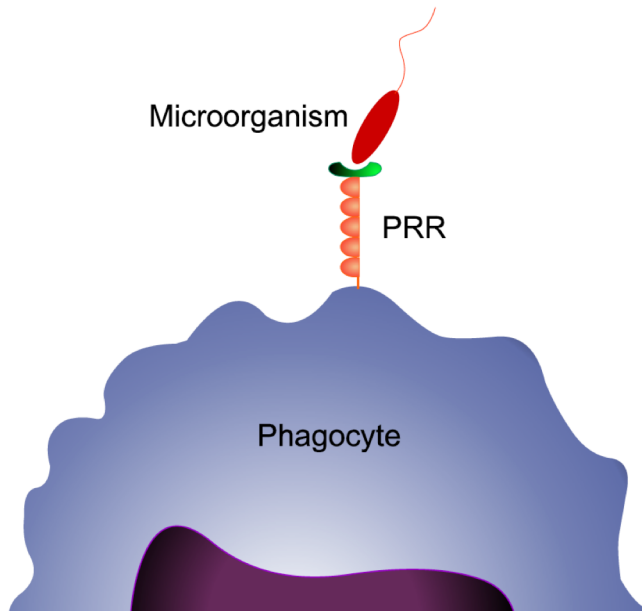
- Internalisation de particules de grande taille ($>0,5\mu\text{M}$)
- Clathrine-indépendant, actine-dépendant
- Processus à multiples étapes: reconnaissance, engloutissement, maturation du phagosome et digestion après fusion avec les lysosomes



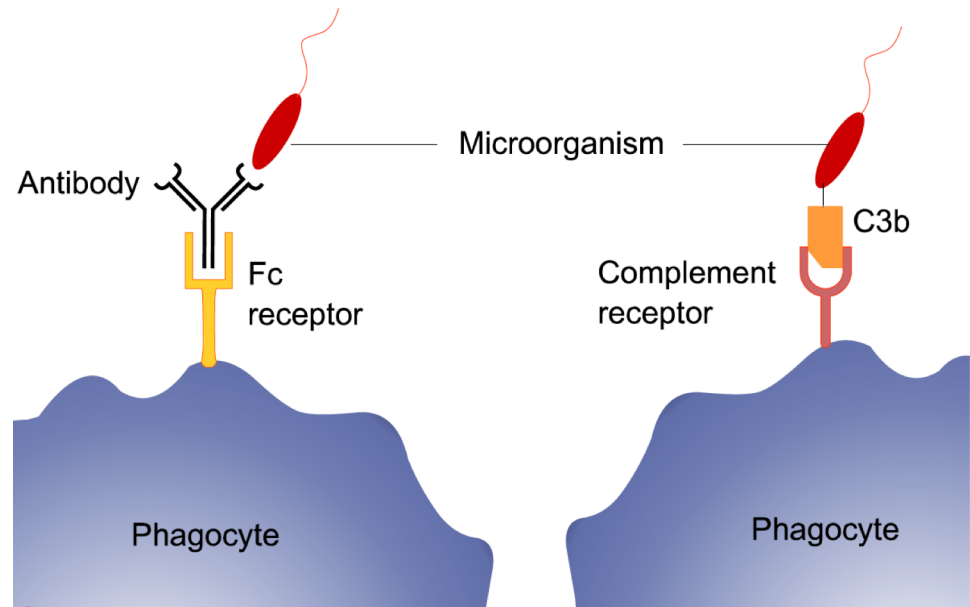
Phagocytose (2): Reconnaissance

- Internalisation **directe** or **indirecte** de particules de grande taille ($>0,5\mu\text{M}$)
- **Les récepteurs phagocytaires** sont des récepteurs de surface présents sur les macrophages, neutrophiles and cellules dendritiques.
- **L'opsonisation** consiste en l'interaction d'une molécule (p.ex. anticorps, complément) avec un microbe, afin d'en faciliter la phagocytose.

Reconnaissance directe



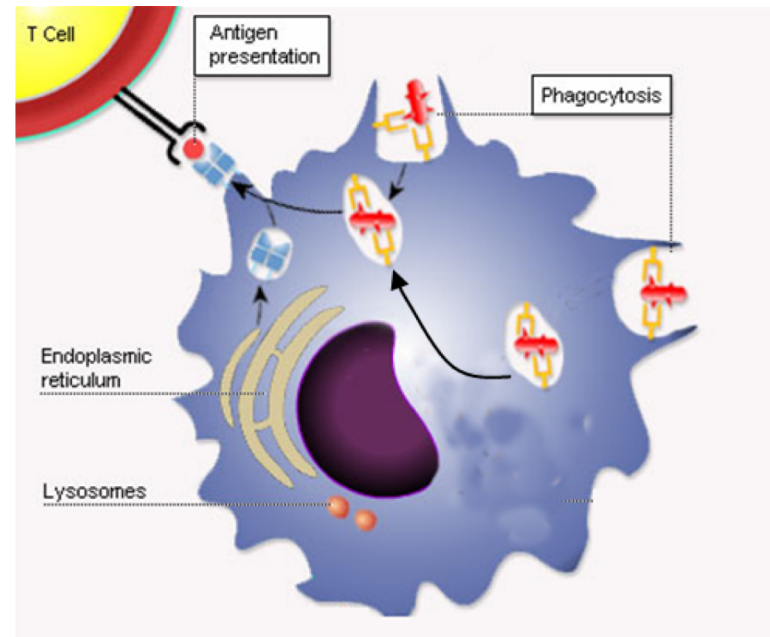
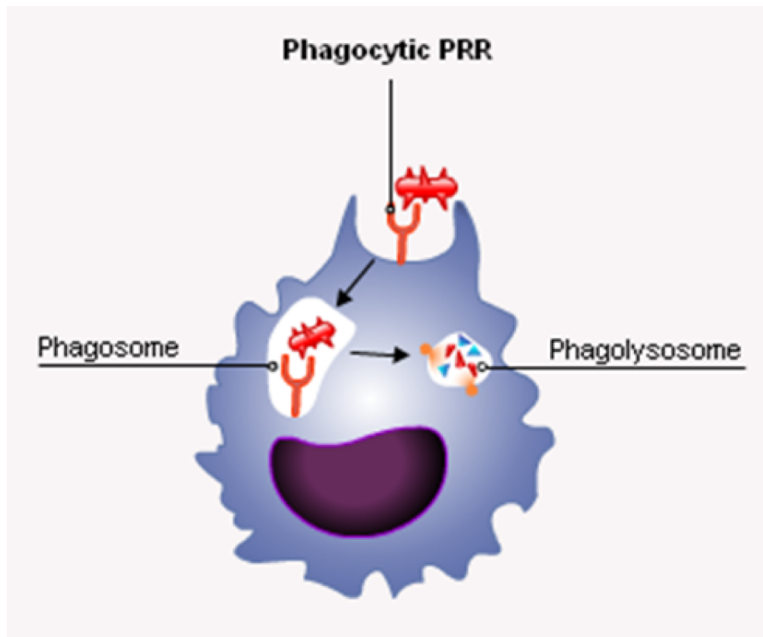
Reconnaissance indirecte (opsonisation)



Phagocytose (3): Fonctions

Les récepteurs phagocytaires relient la **reconnaissance** et l'**internalisation** des microbes ou pathogènes à:

- La **destruction intracellulaire** (macrophages, neutrophiles)
- La **présentation** des fragments de pathogène aux cellules T (cellules dendritiques)



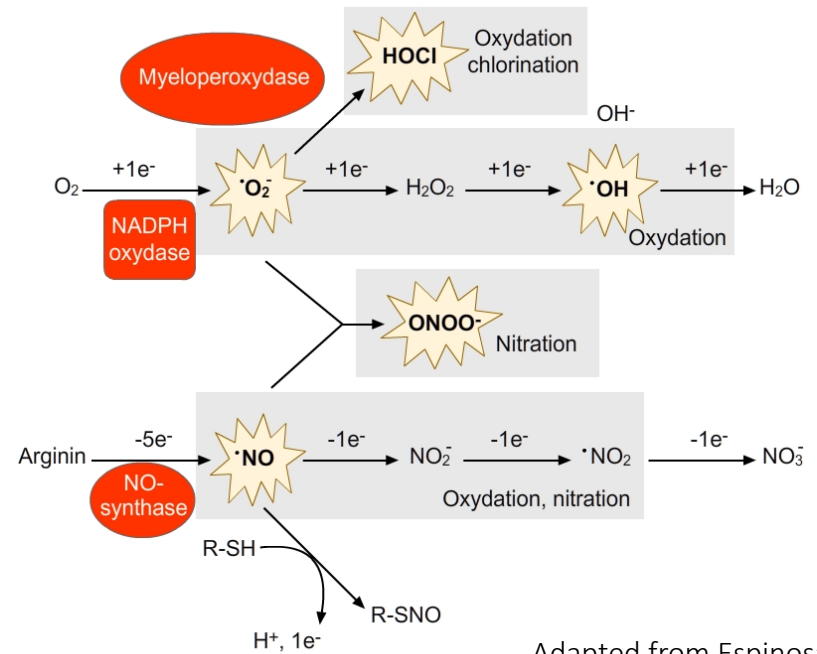
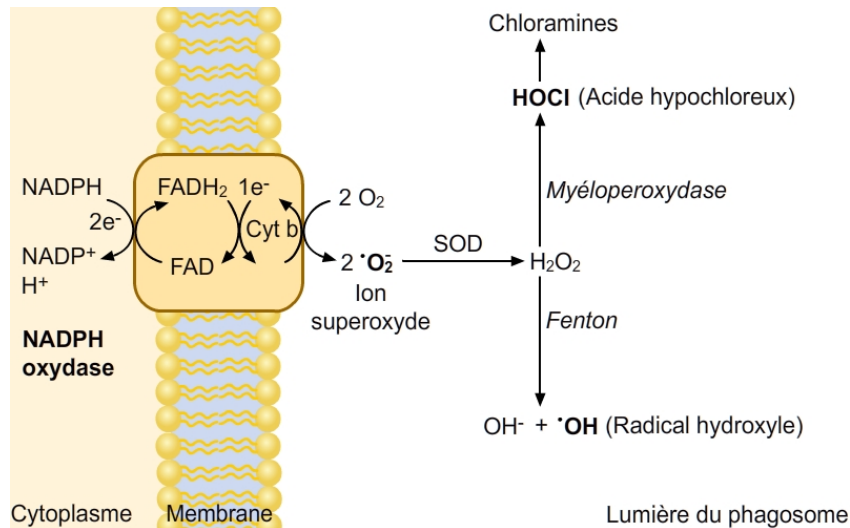
Phagocytose (4): Digestion

La digestion est une fonction propre aux phagocytes professionnels et implique deux agents éliminateurs: les agents antimicrobiens et les radicaux libres.

Agents antimicrobiens

- Protéases (cathepsines, élastase), lysozymes et acidité contribuent à la digestion des micro-organismes ingérés
- Peptides antimicrobiens
- Lactoferrine (séquestration du fer)

ROS (Reactive oxygen species)*



Adapted from Espinosa

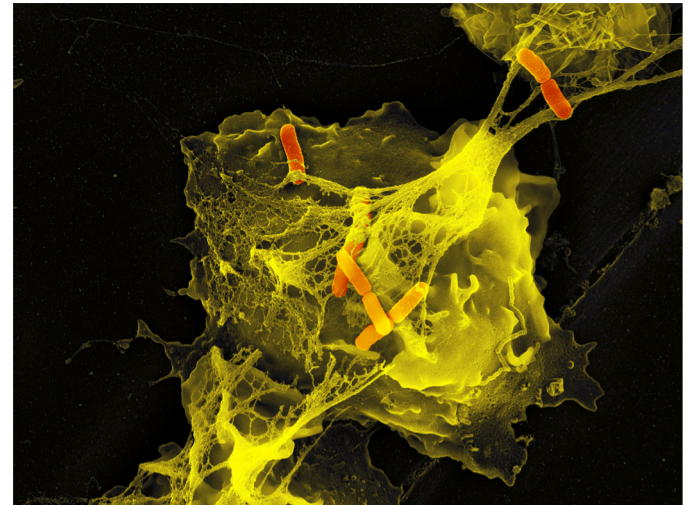
A noter: les ROS sont produits par la NADPH oxydase. $\text{NO}^\cdot$ est produit par la NO synthase. Ce burst oxydatif est d'importance capitale, comme le suggèrent les patients déficients en NADPH oxydase et qui souffrent d'infections bactériennes et fongiques récurrentes.

Dégranulation (p.ex. neutrophiles)

Les **neutrophiles** relarguent une panoplie de molécules lors d'un contact avec un agent pathogène. Parmi celles-ci, on trouve la **lactoferrine**, la **BPI** (neutralisation du LPS), les **lysozymes**, les **protéases**...

Les **neutrophiles** relarguent des éléments intracellulaires (ADN, histones) permettant l'assemblage de **filets extracellulaires** (neutrophil extracellular traps, NETs).

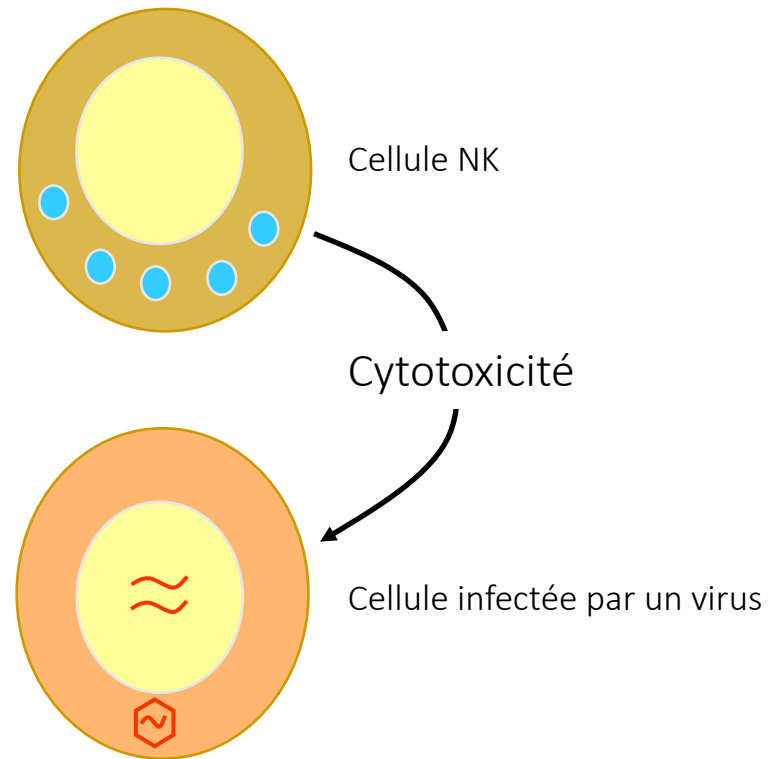
Les parasites de grande taille sont incompatibles avec la phagocytose. Les défenses antiparasitaires se basent sur le relargage d'agents toxiques (**Eosinophil Cationic Peptides** (EDP), **Eosinophil Derived Neurotoxin** (EDN), **peroxidases**) par d'autres **granulocytes** (éosinophiles, basophiles, mastocytes).



Colored scanning electron micrograph showing stimulated neutrophil with NETs and trapped *Shigella* bacteria. © Max Planck Institute for Infection Biology

Cellules NK: tueurs professionnels de cellules infectées et cancéreuses

- Les cellules NK sont des lymphocytes larges et granulaires en circulation dans le sang. Elles représentent 5-10% des lymphocytes.
 - **Cytotoxiques**, participent à l'élimination des cellules cancéreuses et des cellules infectées par un virus
 - **Cellules immunitaires innées**, dépourvues de récepteurs liant l'antigène, reconnaissent les cellules hôtes 'modifiées'
- Parasites intracellulaires:
Bactéries: *Listeria monocytogenes*
 - Infections virales:
Mouse Cytomegalovirus (MCMV)
Influenza Virus
Herpes Simplex Virus (HSV)

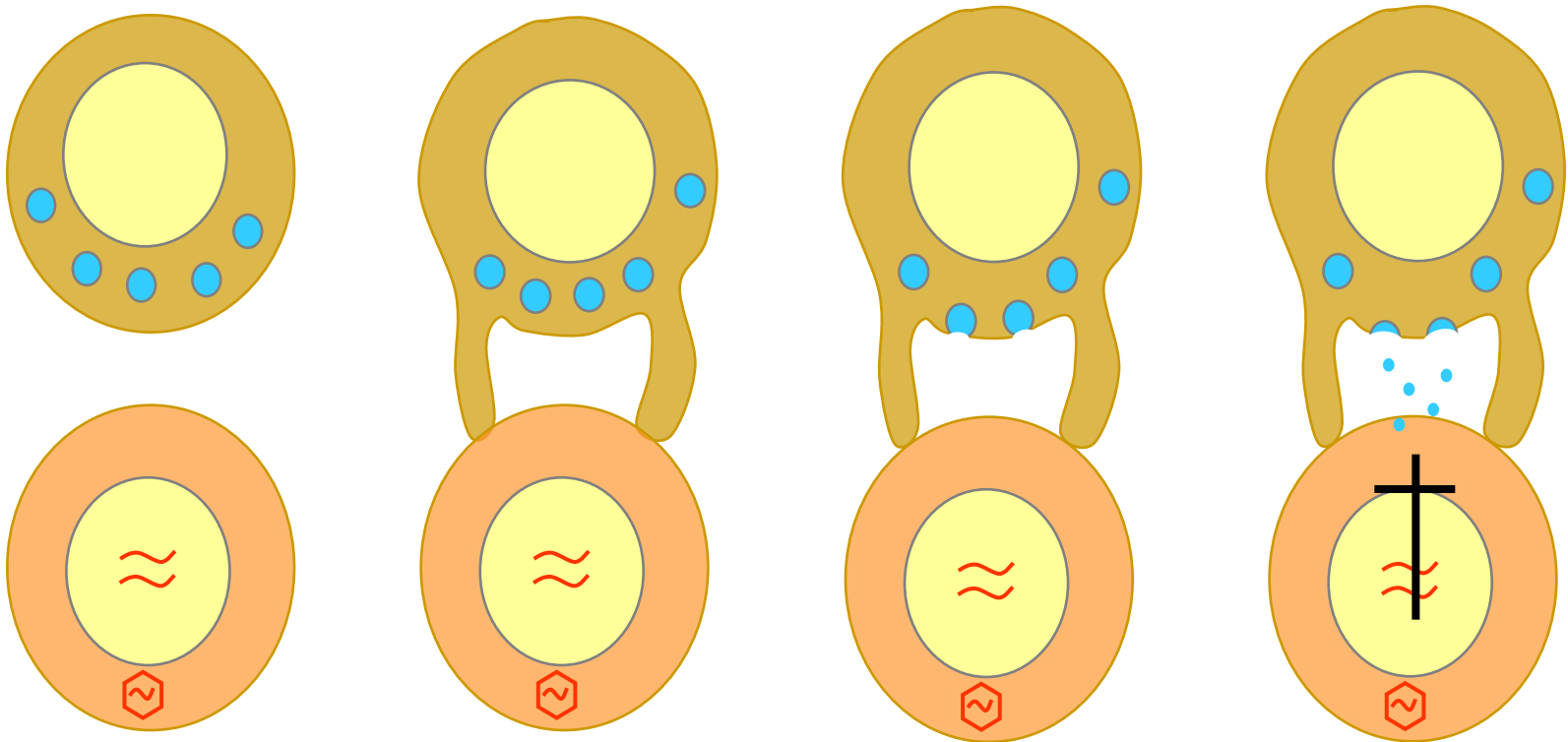


A noter: les cellules NKT combinent des caractéristiques de cellules NK et T (expriment le TCR et les marqueurs NK); les cellules NKT reconnaissent des antigènes de nature lipidique présentés par CD1 (et non pas MHC).

Cellules NK: Mécanismes effecteurs (1)

1) Cytotoxicité cellulaire

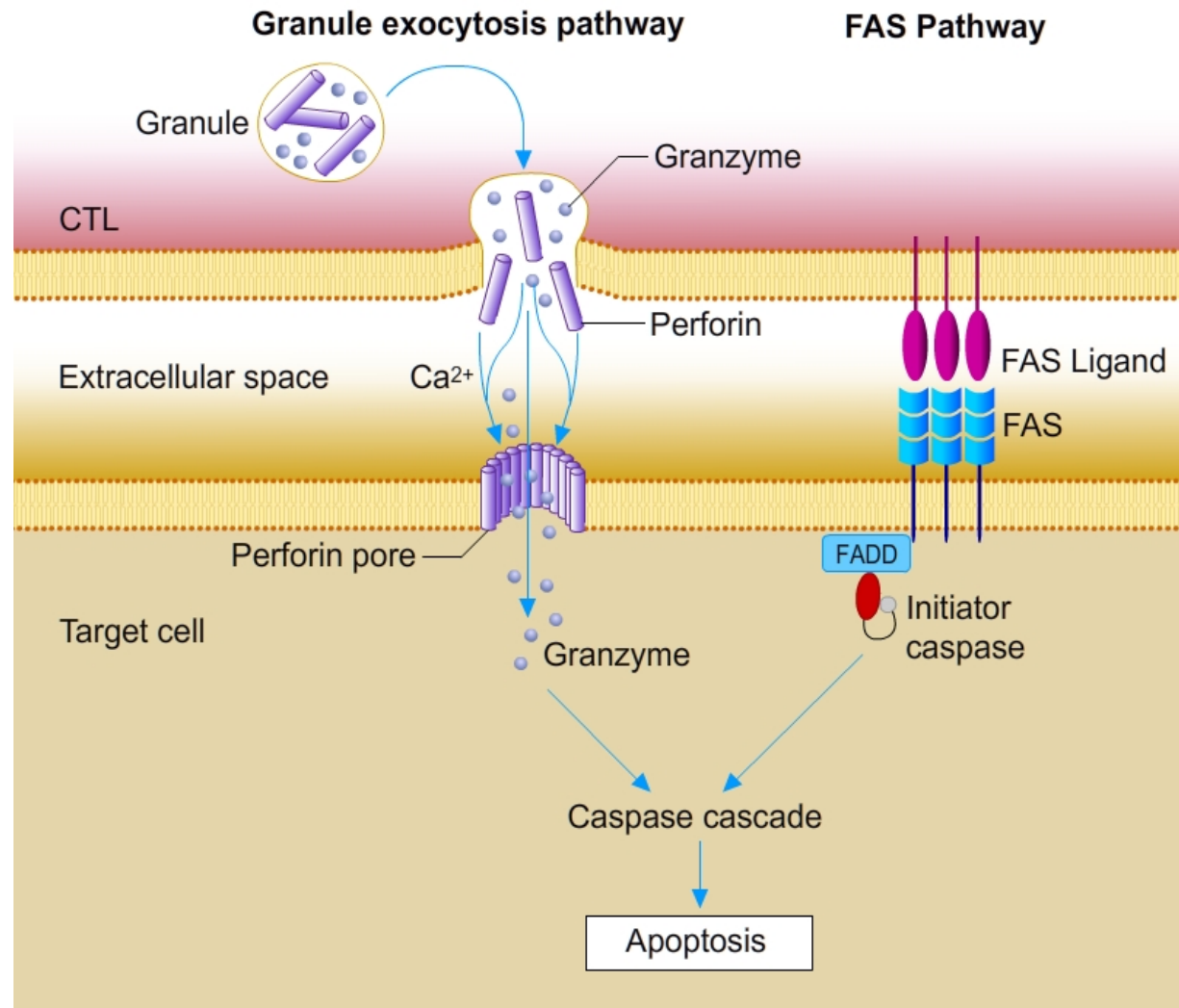
Les cellules NK sont constitutivement cytotoxiques. Leur activité n'est pas affectée par une réexposition à l'antigène.



Cellules NK: deux façons de tuer

Les cellules NK tuent en

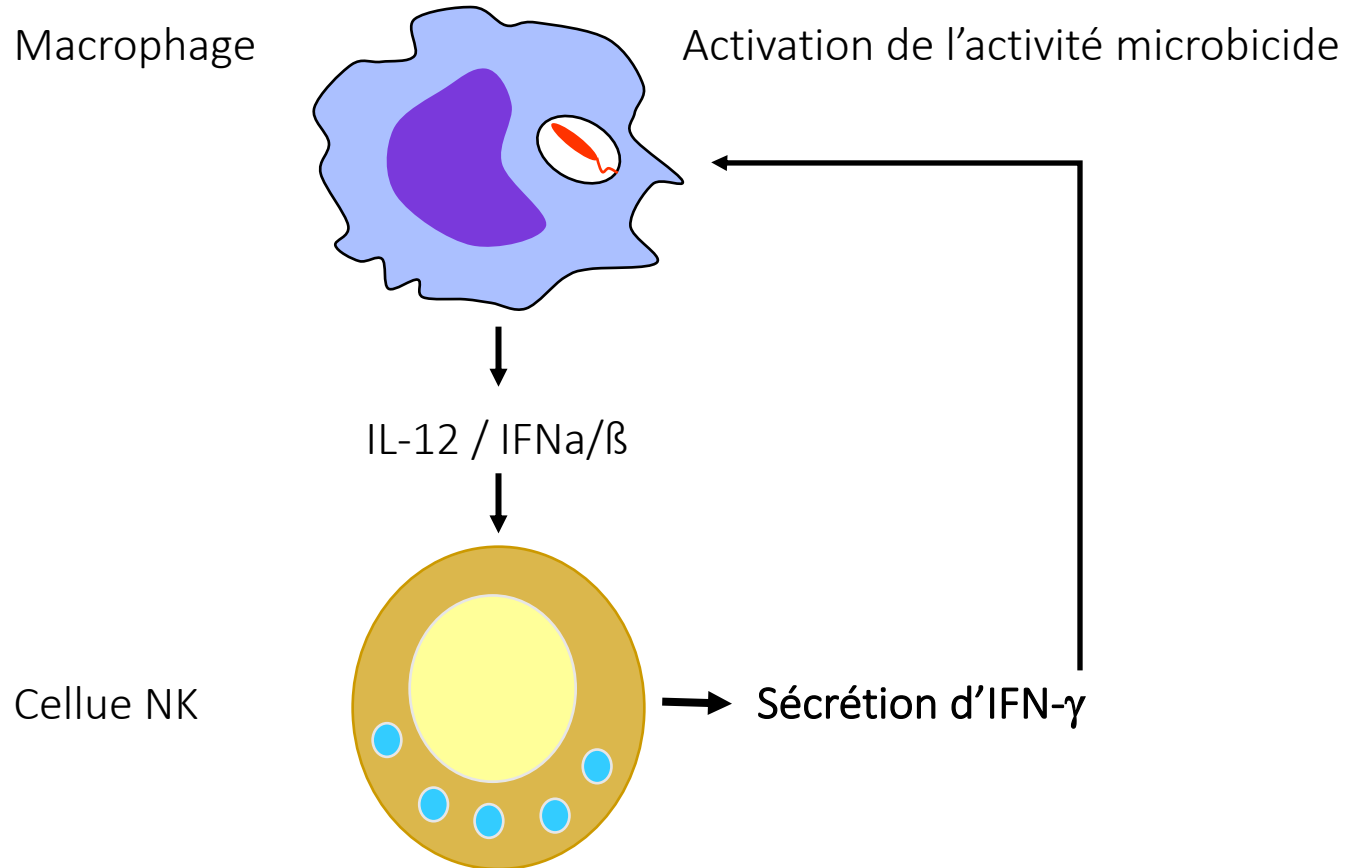
- Établissant un contact direct avec leur cellule cible et en relarguant le contenu de leur granules (**granzymes, perforine**) qui crée des **pores dans les cellules cibles**, causant leur lyse.
- Exprimant des **ligands pro-apoptotiques** via les Death receptors (Fas/FasL).



Cellules NK: mécanismes effecteurs (2)

2) Sécrétion de cytokines

Les cellules NK produisent l'IFN- γ qui stimule les macrophages et le TNF- α (=LT α) qui induit la maturation des DCs. Après une phase d'amplification, les cellules NK meurent par apoptose. Les cellules NK représentent une composante immédiate de la réponse de l'hôte contre l'infection virale.



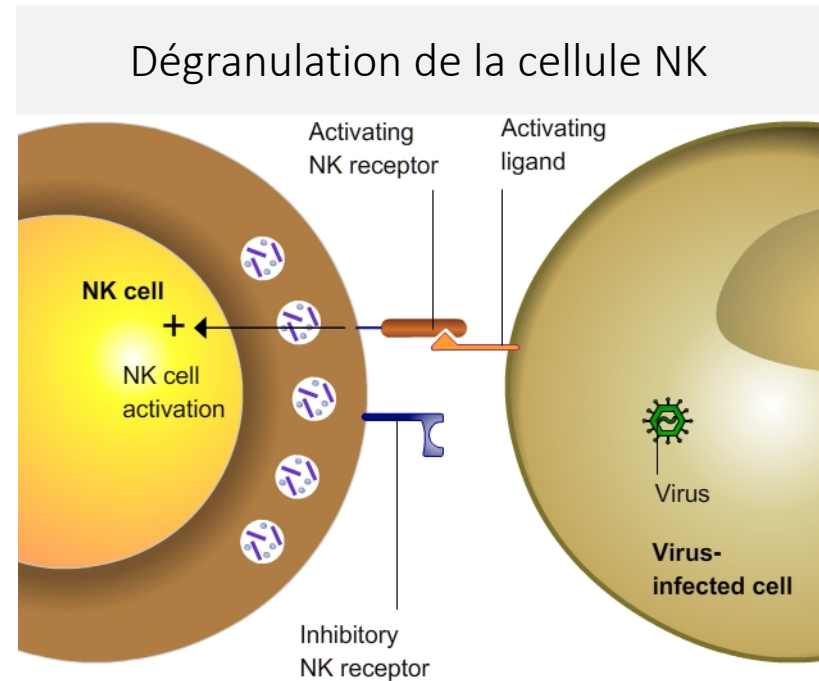
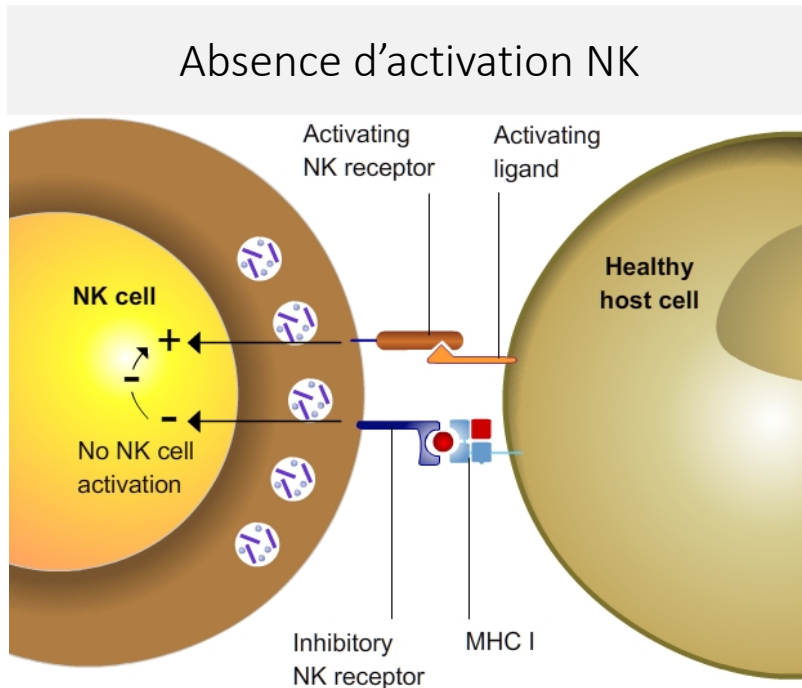
Cellules NK: mécanismes de reconnaissance

Comment est régulée la lyse des cellules cibles des cellules NK si les dernières sont constitutivement cytotoxiques?

- Deux modes de reconnaissance basés soit sur les **récepteurs NK (NKR)** soit sur les **récepteurs Fc à faible affinité pour les IgG**
- Reconnaittent soit l' '**absence du soi**' ou le '**soi modifié**' par des récepteurs NKR distincts.
- Equilibre dynamique entre
 - **Récepteurs activateurs** (détectant les protéines virales ou des protéines du stress de l'hôte, p.ex. MICA, MICB)
 - **Récepteurs inhibiteurs** (détectant le MHC classe 1, la signature moléculaire du 'soi' de l'hôte)

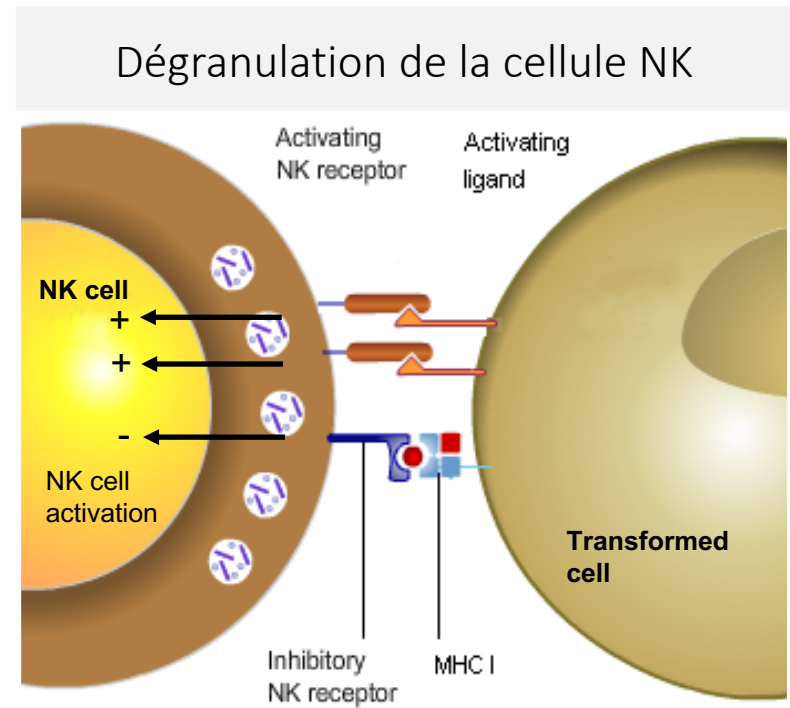
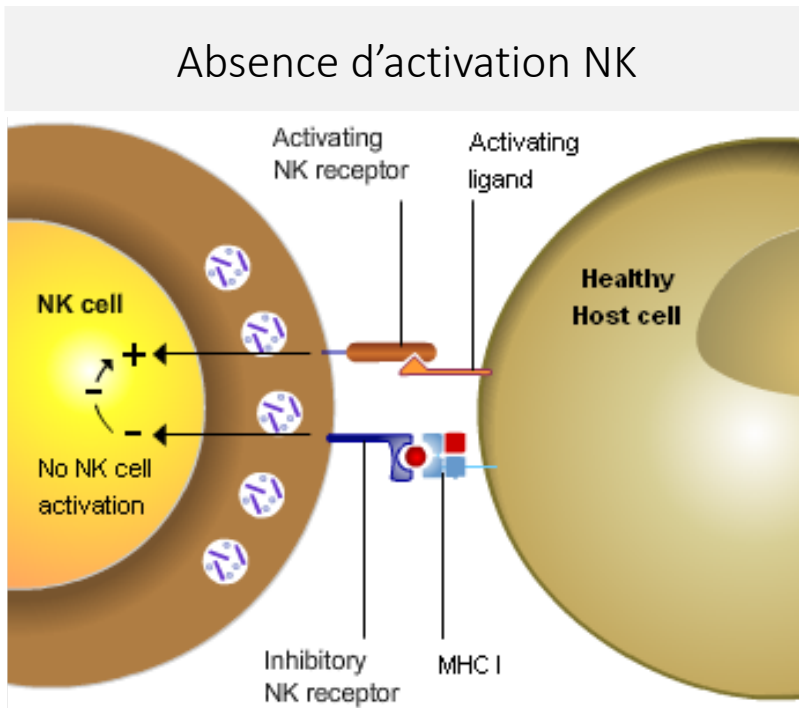
Cellules NK: Reconnaissance de l'absence du soi

- La **reconnaissance de l'absence du soi** est basée sur la détection de molécules qui sont
 - Normalement exprimées par des cellules hôte saines
 - Réduites ou absentes dans les cellules hôte après infection ou transformation cancérigène.
- Les cellules NK expriment **deux types de récepteurs**:
 - **Les récepteurs activateurs** reconnaissent des ligands activateurs (inconnus jusqu'à présent) sur les cellules hôte et stimulent l'activation des cellules NK.
 - **Les récepteurs inhibiteurs** sont spécifiques des molécules MHC I et empêchent l'activation des cellules NK.



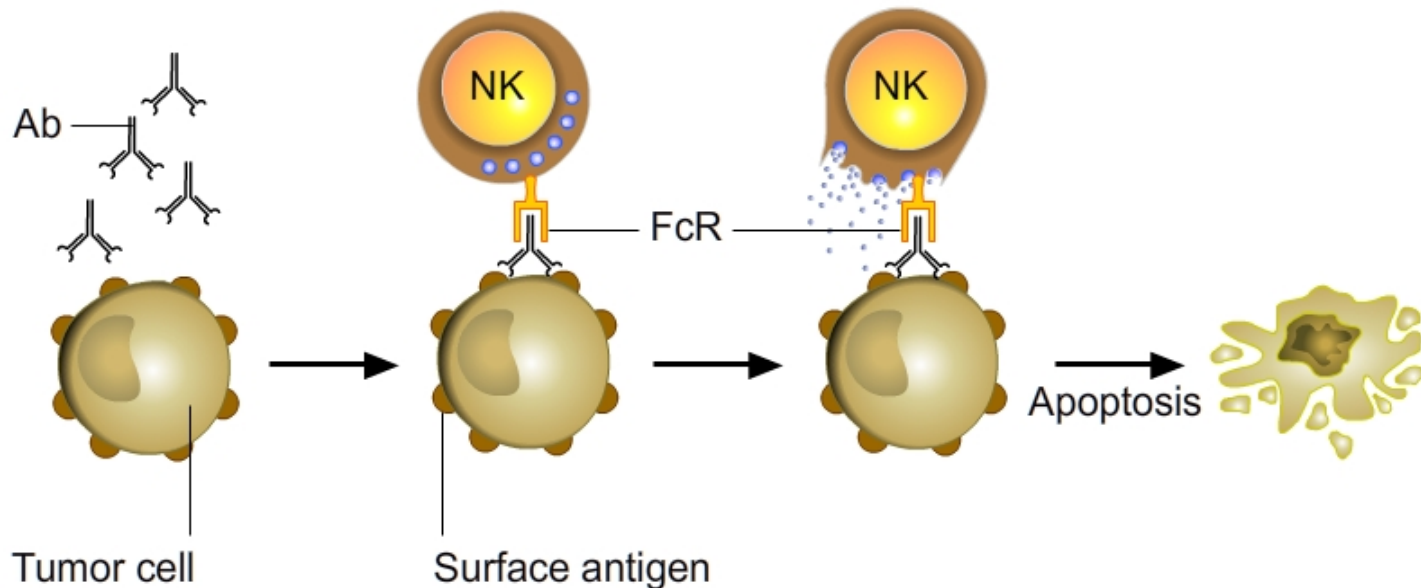
Cellules NK: reconnaissance du soi altéré

- La **reconnaissance du soi altéré** se base sur la détection de marqueurs qui sont:
 - Normalement absents ou faiblement exprimés sur les cellules hôte saines.
 - Induites dans les cellules hôte après infection ou transformation cancéreuse.
- Exemple typique: **protéines du soi inductibles** comme MICA et MICB
 - Molécules MHC classe I "non-classiques" faiblement exprimées en conditions normales mais induites en réponse au stress cellulaire (tumeurs épithéliales, infections au *Mycobacterium tuberculosis*).
 - ligands de NKG2D (récepteur activateur des cellules NK)



Cellules NK: Reconnaissance par le FcR

- Exemple typique: **cellules hôte exprimant des molécules étrangères**
 - Un certain nombre de **tumeurs** sont causées par des **virus ADN** (p.ex. l'EBV cause le lymphome des cellules B)
 - Ces tumeurs peuvent contenir des cellules tumorales exprimant des **antigènes protéiques d'origine virale** en surface.
 - Les cellules NK reconnaissent les cellules cibles portant des IgG par leur récepteurs FcR



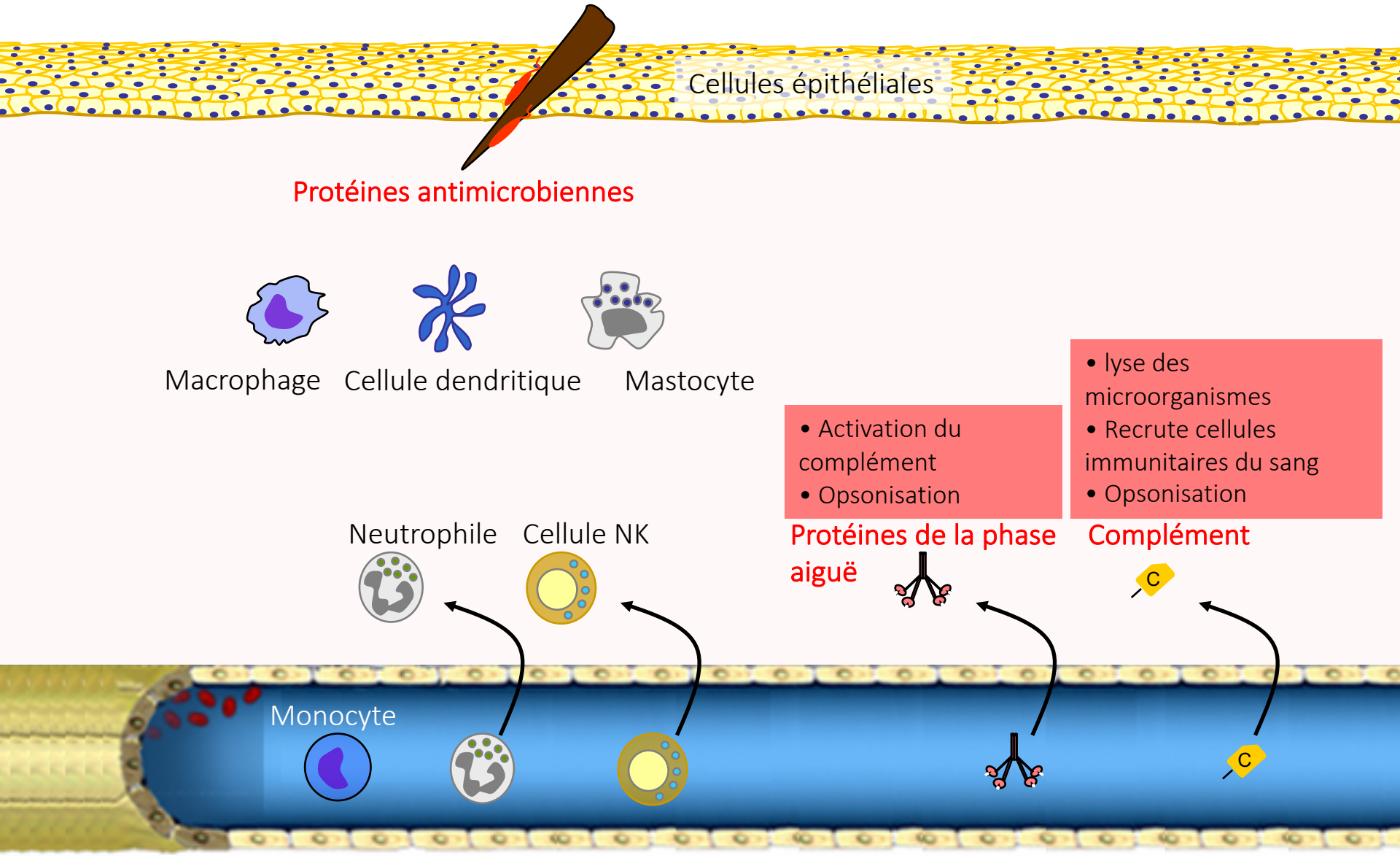
Conclusion 2.AB | Cellules immunitaires innées

- Chaque cellule du corps est capable de monter une réponse immunitaire.
- Les cellules épithéliales représentent la première barrière à l'infection. Elles sécrètent des facteurs antimicrobiens et des cytokines et peuvent se régénérer.
- Différents types de cellules innées résidentes et en circulation ont évolué pour combattre des types spécifiques d'infection:

	Type cellulaire		Origine	Localisation	Rôle
	Monocytes		Myéloïde	Sang	Phagocytose, présentation de l'antigène
	Macrophages			Tissus	
	Cellules dendritiques				
	Granulocytes	Neutrophiles	Myéloïde	Sang	Phagocytose, dégranulation
		Basophiles		Sang	Inflammation, allergie
		Éosinophiles		Sang & tissus	
	Mastocytes		Myéloïde	Tissus	Inflammation
	Natural Killer		Lymphoïde	Sang	Cytotoxicité

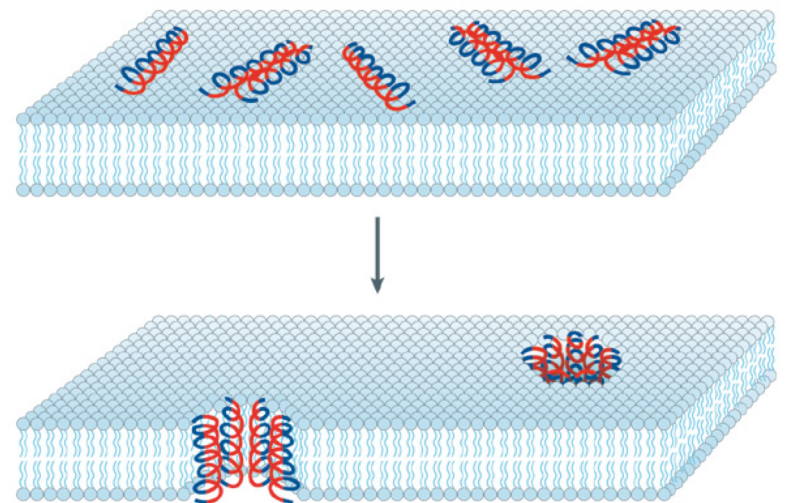
2.C. Molécules effectrices

Molécules effectrices



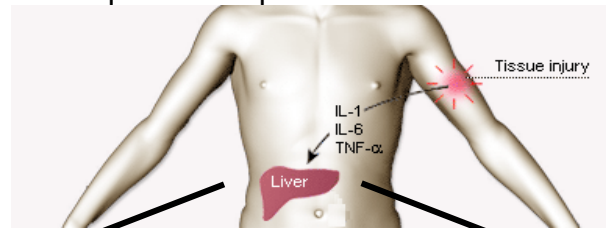
Peptides antimicrobiens

- Peptides **cationiques** de **faible masse moléculaire** (3-5kDa) à ponts disulfure (p.ex. **défensines** α ou β , **cathélicidines**...)
- **Spectre d'activité** ample (antibiotiques naturels), actifs qu'à concentration élevée
- Relargués par les **neutrophiles** ou produits par les **épithéliums** (constitutifs ou inductibles)
- Perméabilisent l'enveloppe microbienne
- Produits par les animaux et les plantes

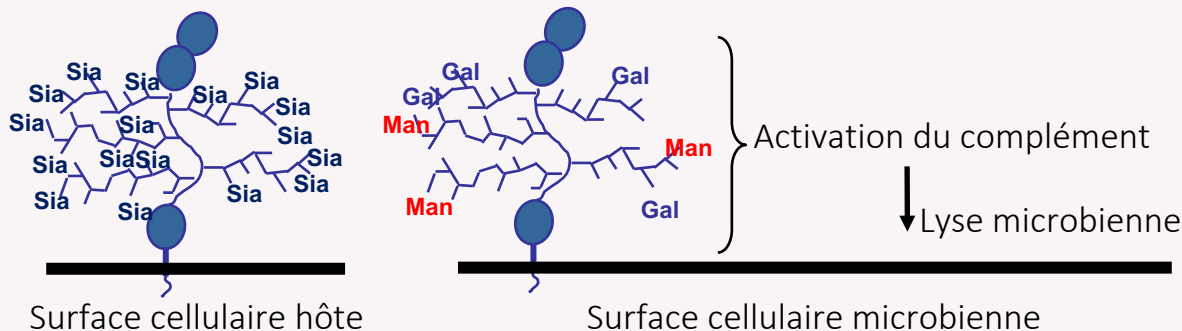


Protéines de la phase aiguë

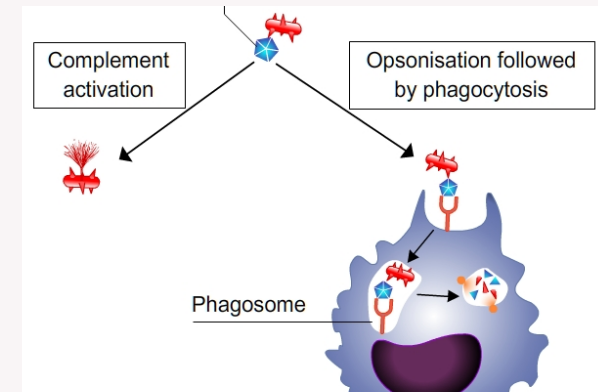
- **Protéines plasmatiques** présentes dans le sang en permanence, dont la concentration augmente lors d'une infection.
- **Sécrétées** dans la circulation **par le foie**
- Comprennent la **MBP**, la **CRP**, les **facteurs du complément**, les **protéines liant le LPS (LBP)**, les **inhibiteurs de ROS**
- 10% des protéines du plasma sont des **inhibiteurs de protéases** (α 2-macroglobuline, serpins) dont le rôle est de bloquer les protéases microbiennes.



MBP/MBL (Mannose binding protein/lectin)

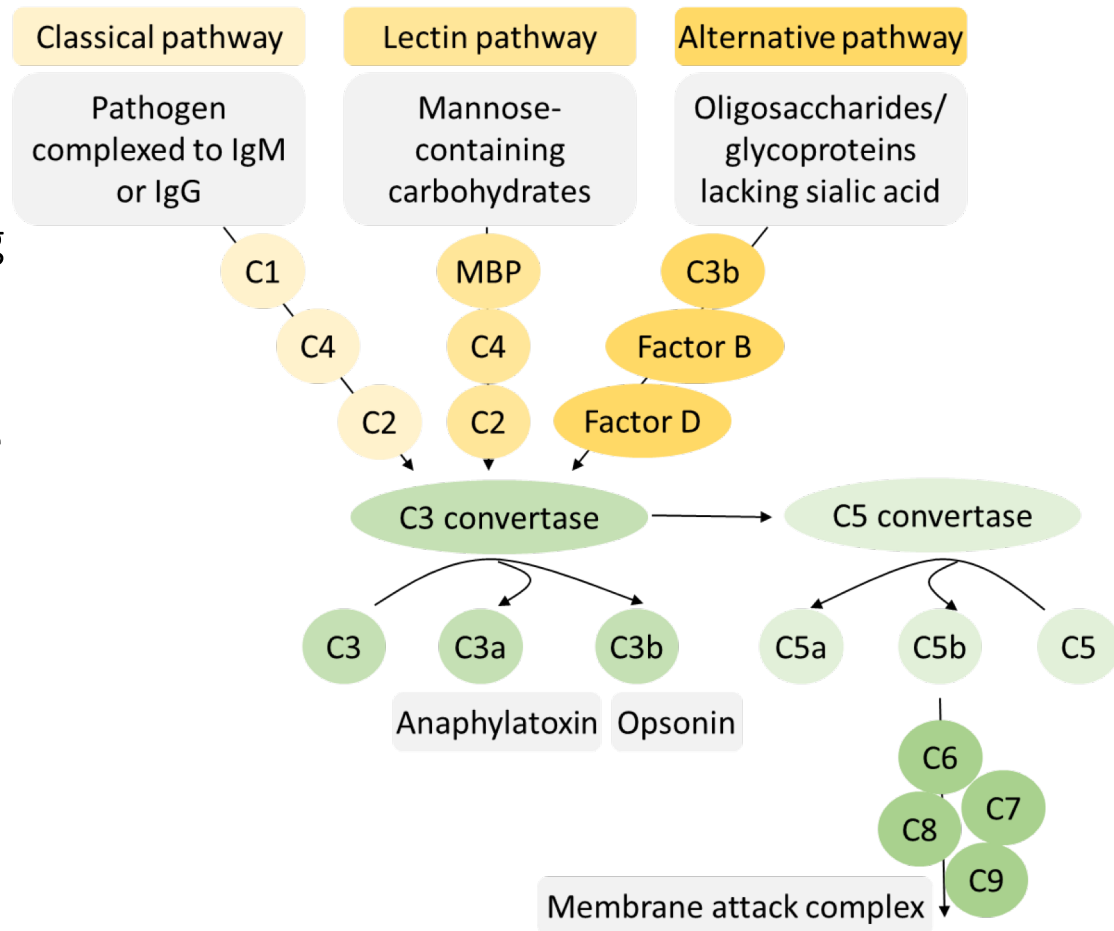


CRP (C reactive protein)

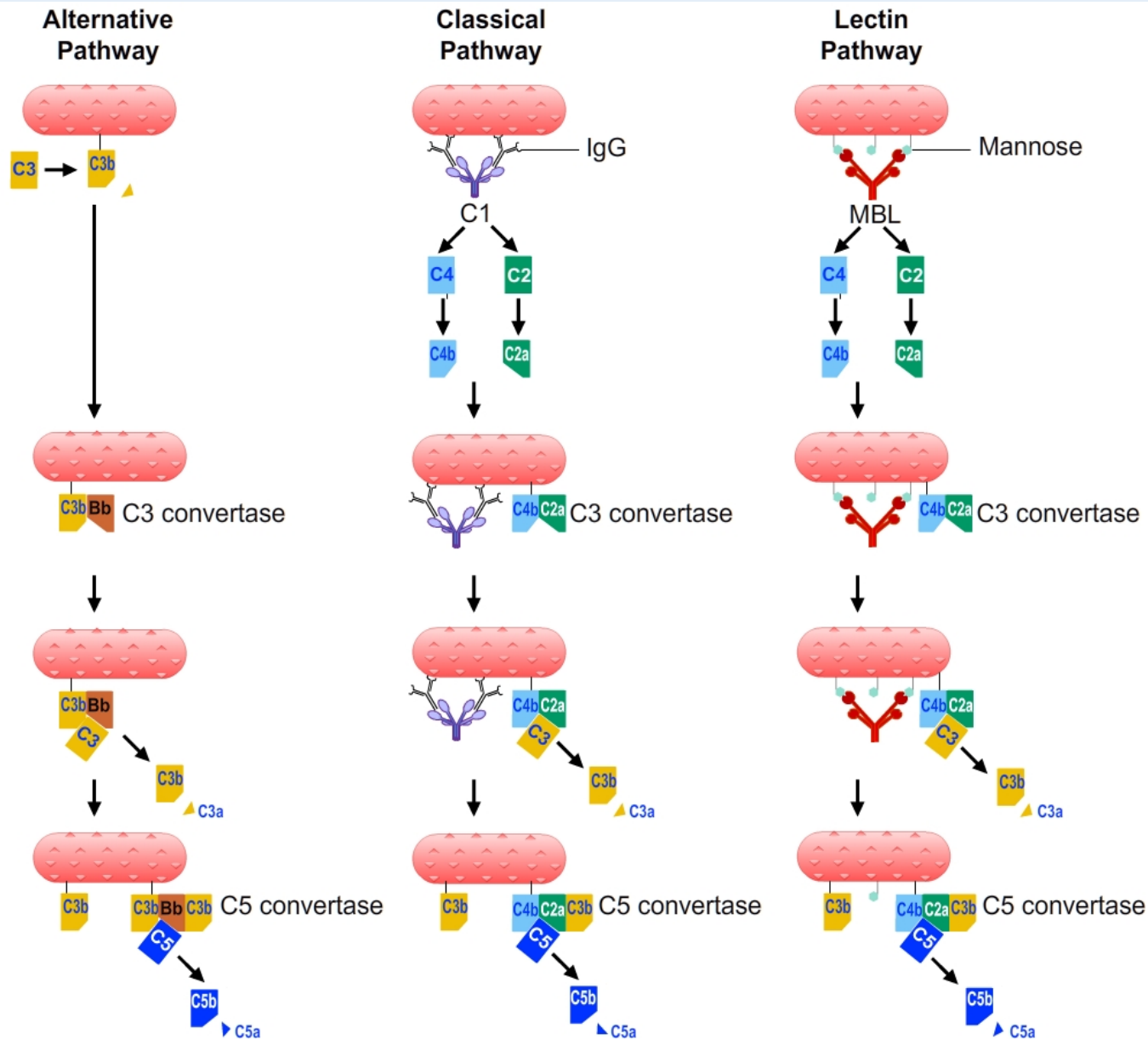


La cascade du complément

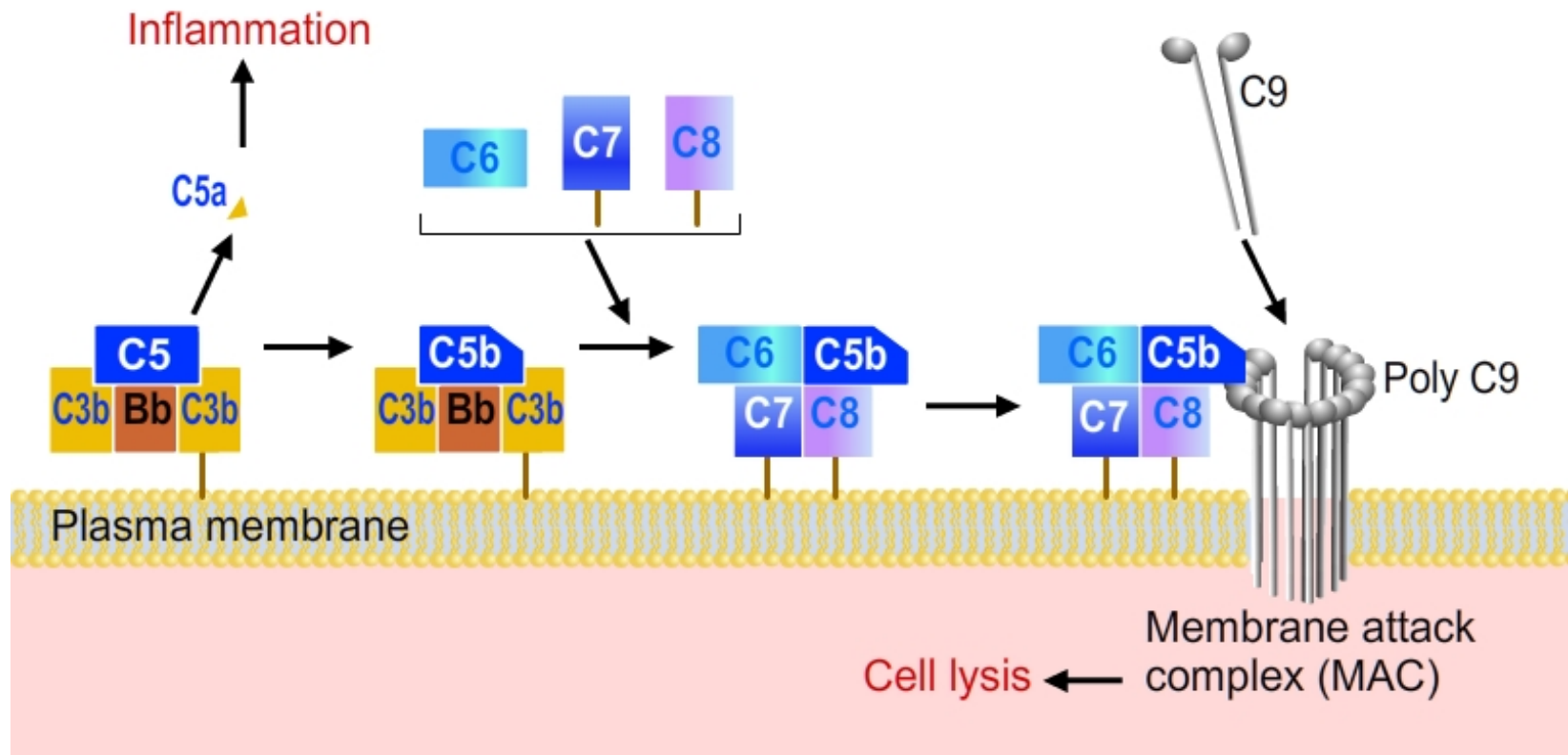
- Découverte par Jules Bordet; composante du plasma normal sensible à la chaleur et qui **stimule l'opsonisation et la destruction des bactéries par les anticorps**, c.-à-d. 'complémente' l'activité antibactérienne des anticorps.
- Partie intégrante du **système immunitaire inné**
- Composée d'un groupe de **~30 protéines** présentes dans le sang sous leur forme active (C1 - C9, facteur B, facteur D...)
- **Activée** par la reconnaissance de pathogènes **par une cascade protéolytique**



Etapes précoces de l'activation du complément



Etapes tardives de l'activation du complément



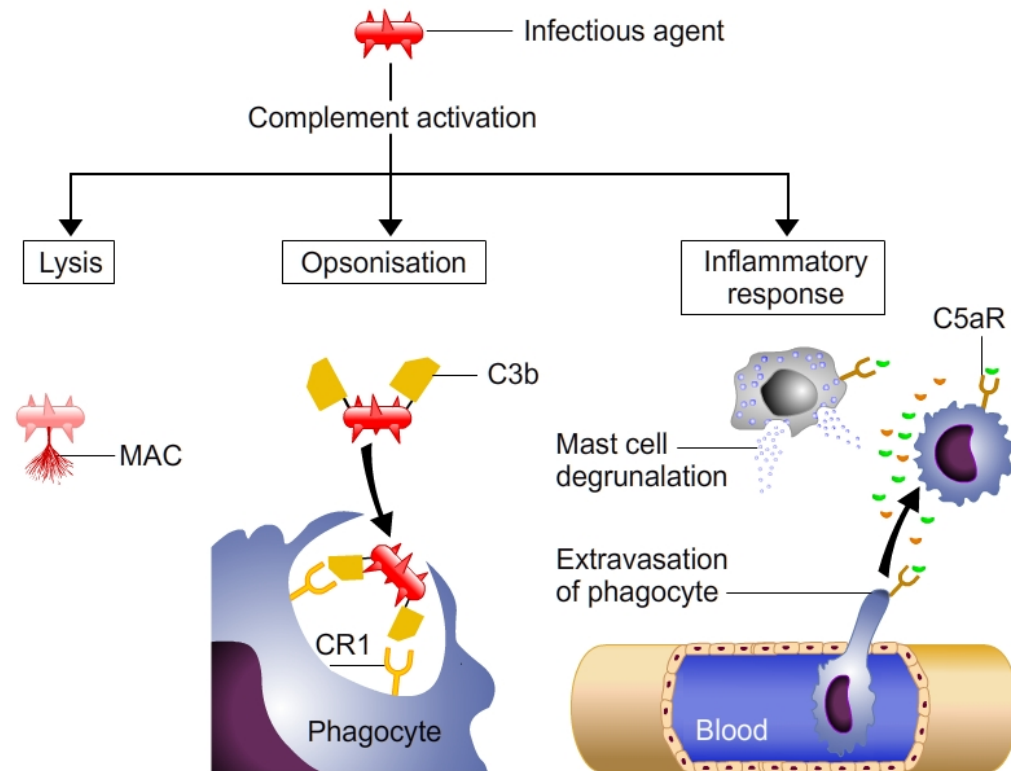
Les étapes tardives de l'activation du complément débutent **après la formation de la convertase C5** et sont **identiques dans les voies alternative et classique**.

Les produits générés lors des étapes tardives **stimulent l'inflammation (C5a)** et la **lyse cellulaire** (le complexe d'attaque membranaire (MAC)).

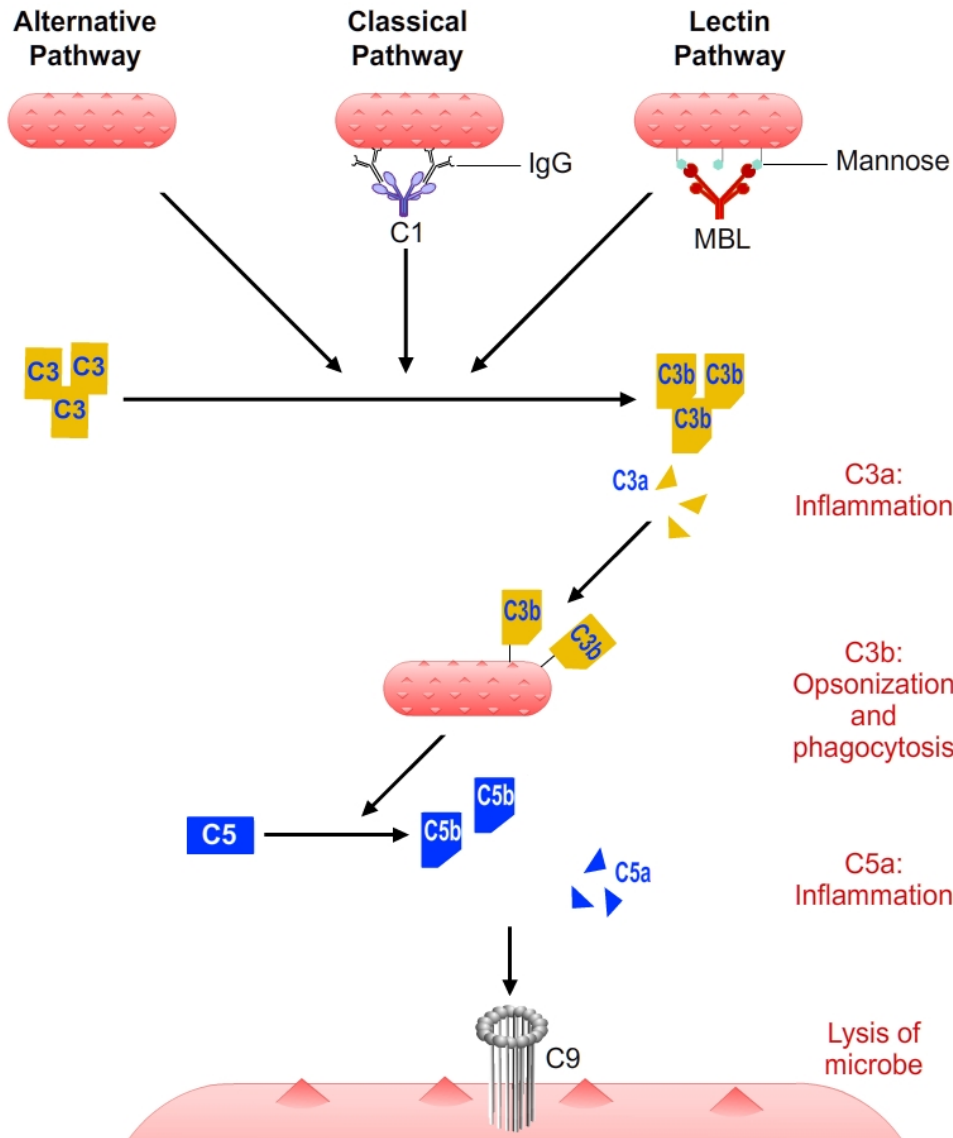
La cascade du complément

Le complément remplit trois fonctions majeures dans l'immunité innée:

- **lyse des pathogènes** par la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC)
- **opsonisation**: C3b se lie aux microbes pour les rendre susceptibles à l'engloutissement par des phagocytes dotés de récepteurs de C3b.
- **inflammation**: recrutement de cellules de défense par C5a et C3a



Résumé | Voies d'activation du complément

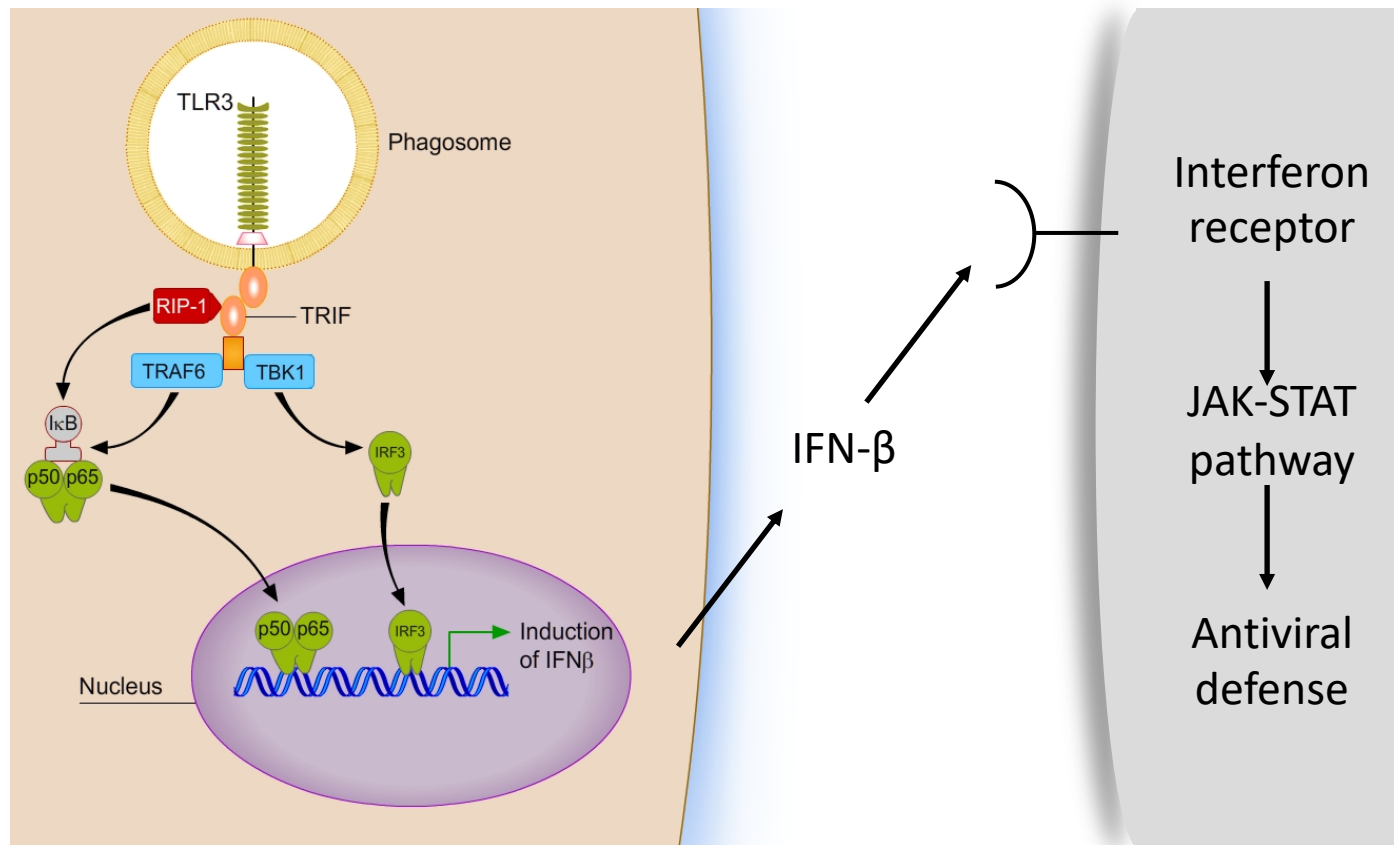


Le système du complément peut être **activé par trois voies distinctes**, qui aboutissent toutes à la **production de C3b (étapes précoces)**. C3b initie les **étapes tardives** de l'activation du complément, résultant dans la production de nombreux peptides et la **polymérisation de C9** (formant le **complexe d'attaque membranaire**, nommé ainsi pour sa capacité de créer des pores dans la membrane plasmique).

Voir illustration pour les fonctions principales des protéines générées à chaque étape.

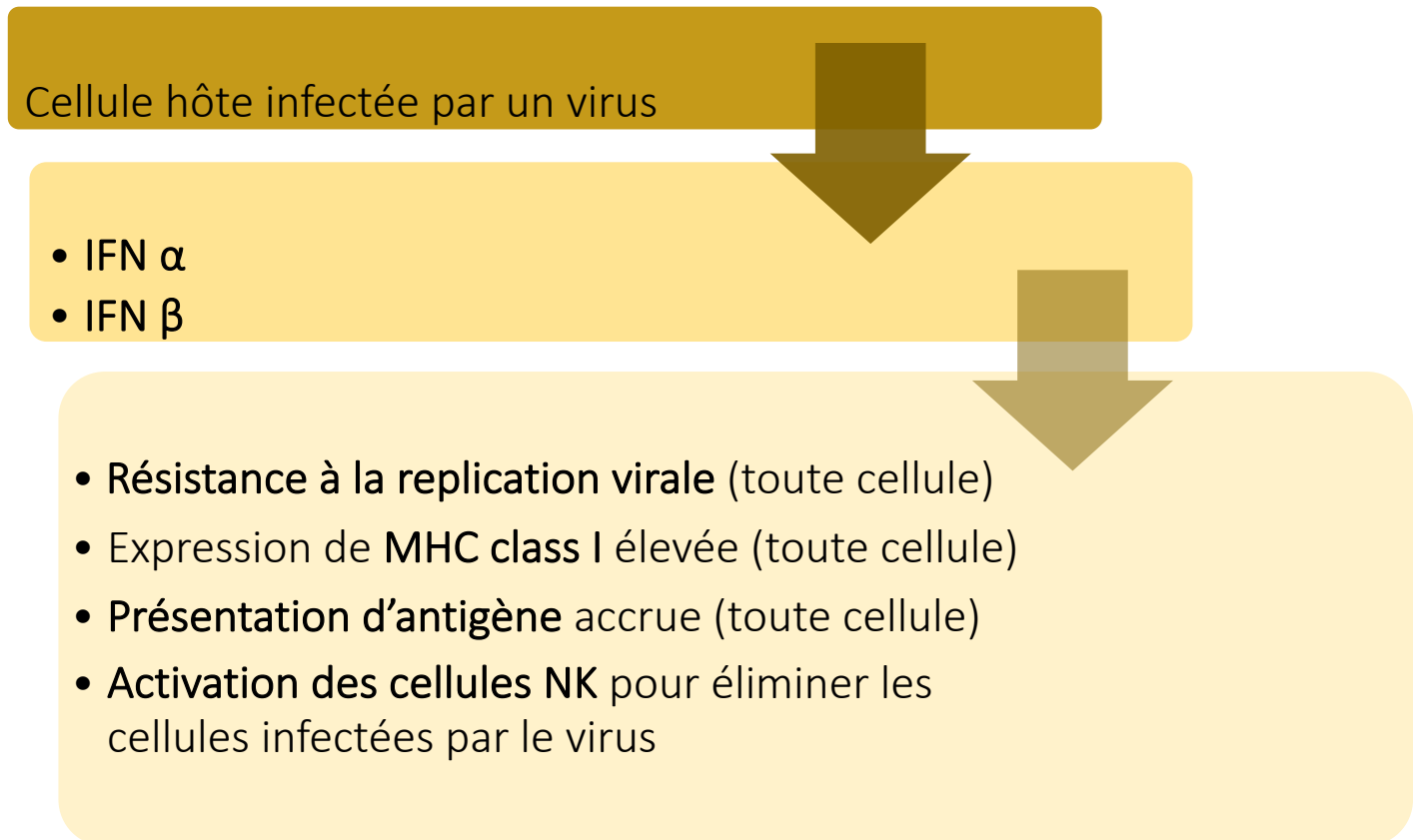
Mécanismes de défense des Interférons de Type I

- Les cellules infectées par un virus produisent des Interférons de Type I (IFN- α et IFN- β)
- Les gènes IFN sont induits par NF- κ B après reconnaissance d'ARN db par TLR3
- IFN se lie aux **récepteurs IFN** dans les cellules avoisinantes et induit la voie **JAK-STAT** (défense antivirale)



Mécanismes de défense des Interférons de Type I

- L'ARNdb viral induit l'expression d'IFN α/β dans les cellules infectées
- IFN α/β génère un “**état antiviral**” dans les cellules infectées et voisines (inhibition de la traduction, expression de gènes antiviraux, ...)



Conclusion 2.C | Molécules effectrices

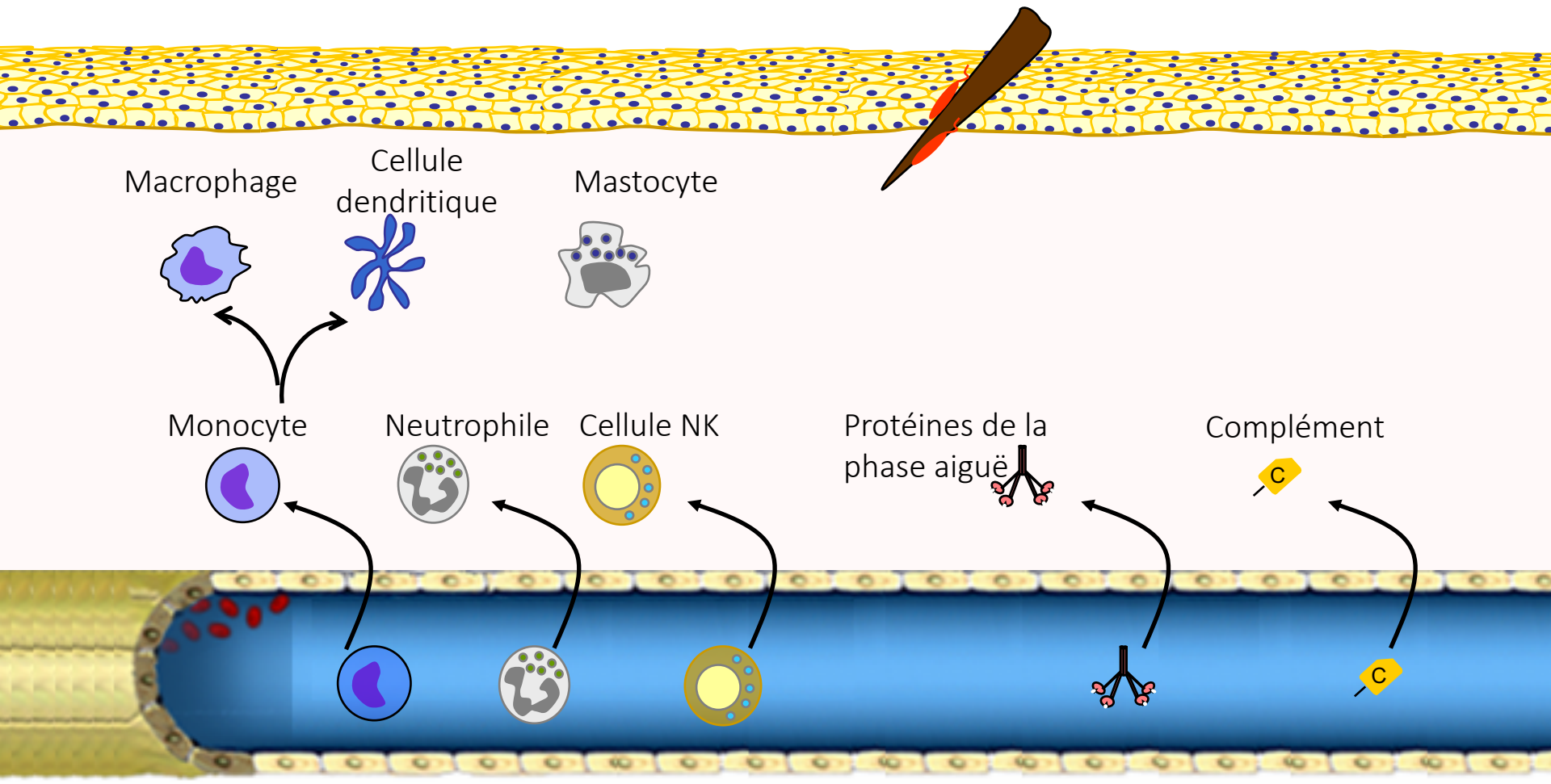
- **Peptides antimicrobiens:** défense constitutive ou inducible présente dans tous les organismes
- Les protéines plasmatiques comprenant les **protéines de la phase aiguë** sont produites par le **foie** et stimulent l'activation du complément, l'opsonisation, l'inhibition des protéases...
- La **cascade du complément** est une défense immunitaire sophistiquée
 - **Trois modes d'activation:** MBL ou hydrolyse de C3 (inné) ou C1-Ig (adaptatif)
 - **Trois fonctions:** inflammation, opsonisation et destruction (MAC)
- Les **Interférons de Type I** activent la **défense antivirale** dans les cellules avoisinantes des cellules infectées.

2.D. La réponse inflammatoire

*Celsus (encyclopédiste romain, 25 AC) est reconnu pour avoir défini les **symptômes cardinaux de l'inflammation**: calor (chaleur), dolor (douleur), tumor (gonflement) et rubor (rougeur et hyperémie).*

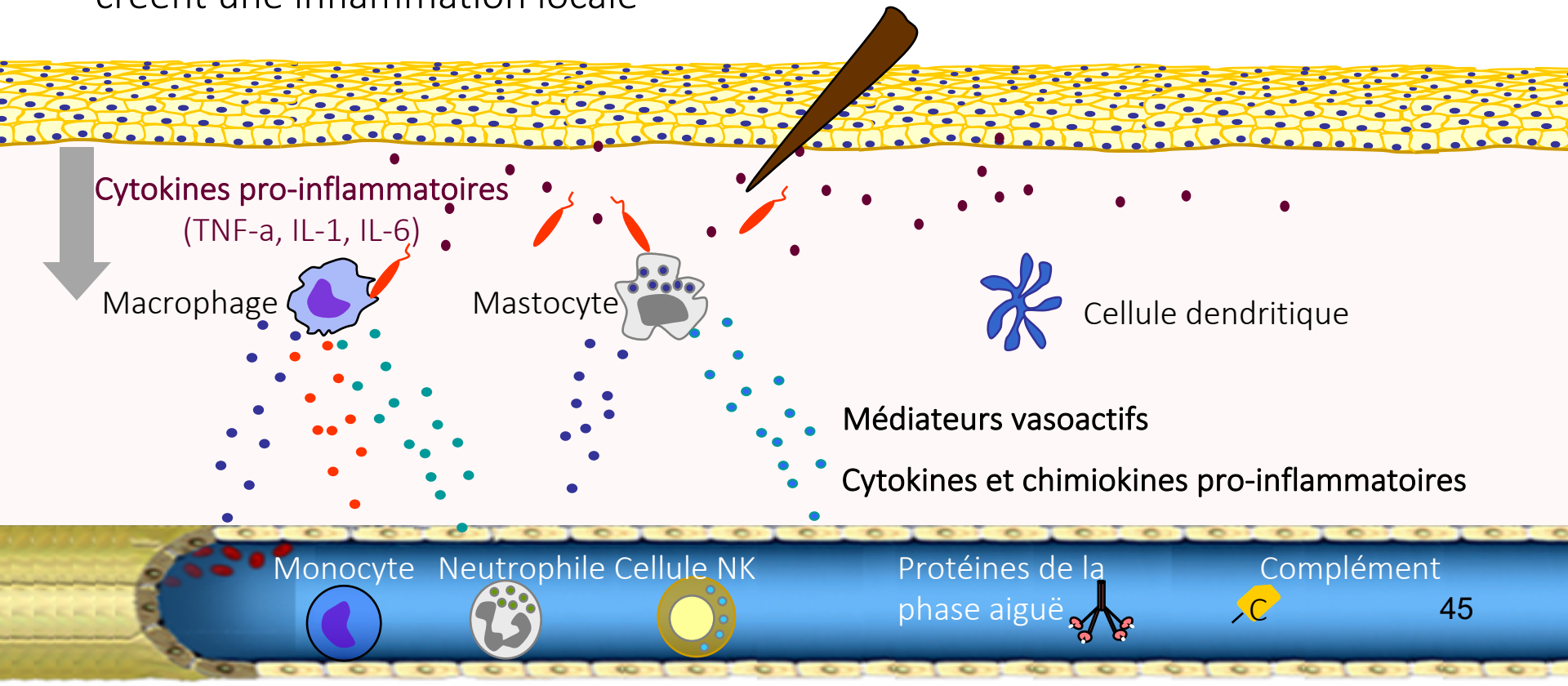
Inflammation locale

- L'inflammation est initiée par les macrophages et les mastocytes en réponse aux pathogènes et aux médiateurs épithéiaux.
- L'inflammation a pour but d'apporter des molécules et des cellules effectrices additionnelles au site d'infection.



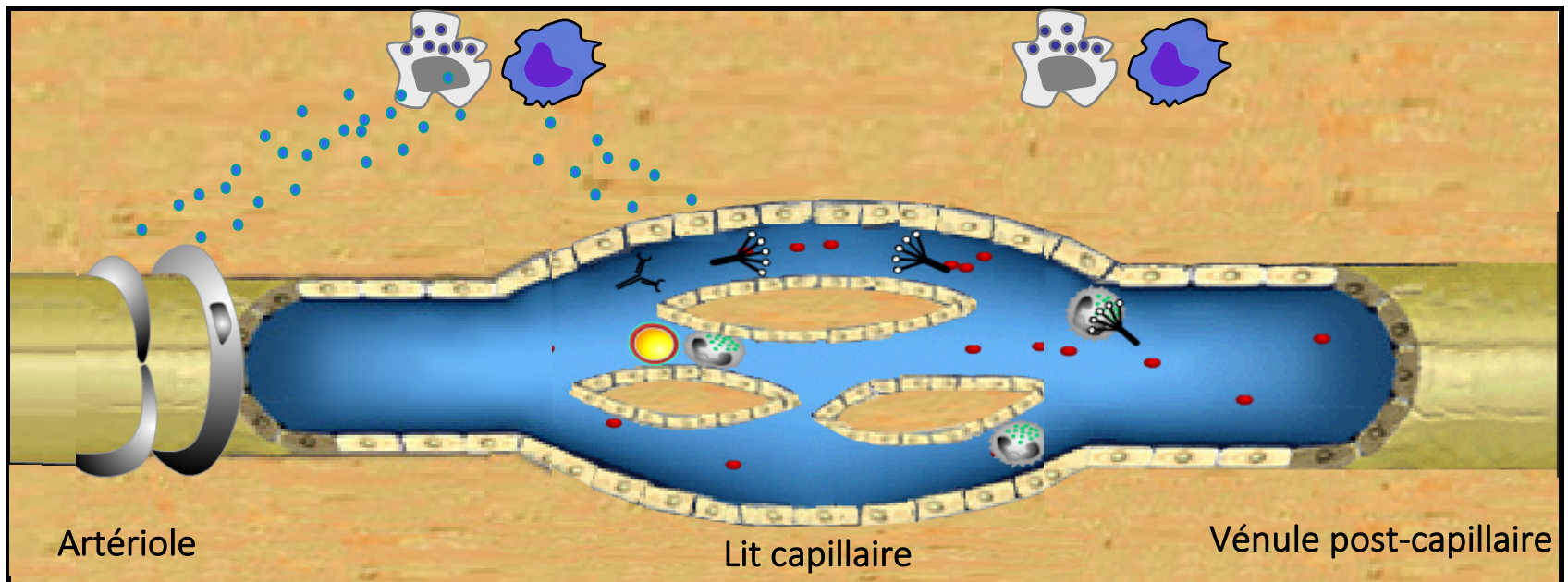
Inflammation locale: le rôle des cellules épithéliales

- Premières cellules en contact avec le pathogène
- Sécrètent une **panoplie de facteurs antimicrobiens** par leur surface apicale
- Relarguent des **molécules pro-inflammatoires** par leur surface basolatérale pour attirer les cellules immunitaires sous-jacentes
- Incitent les macrophages et mastocytes à relarguer des médiateurs solubles qui créent une inflammation locale



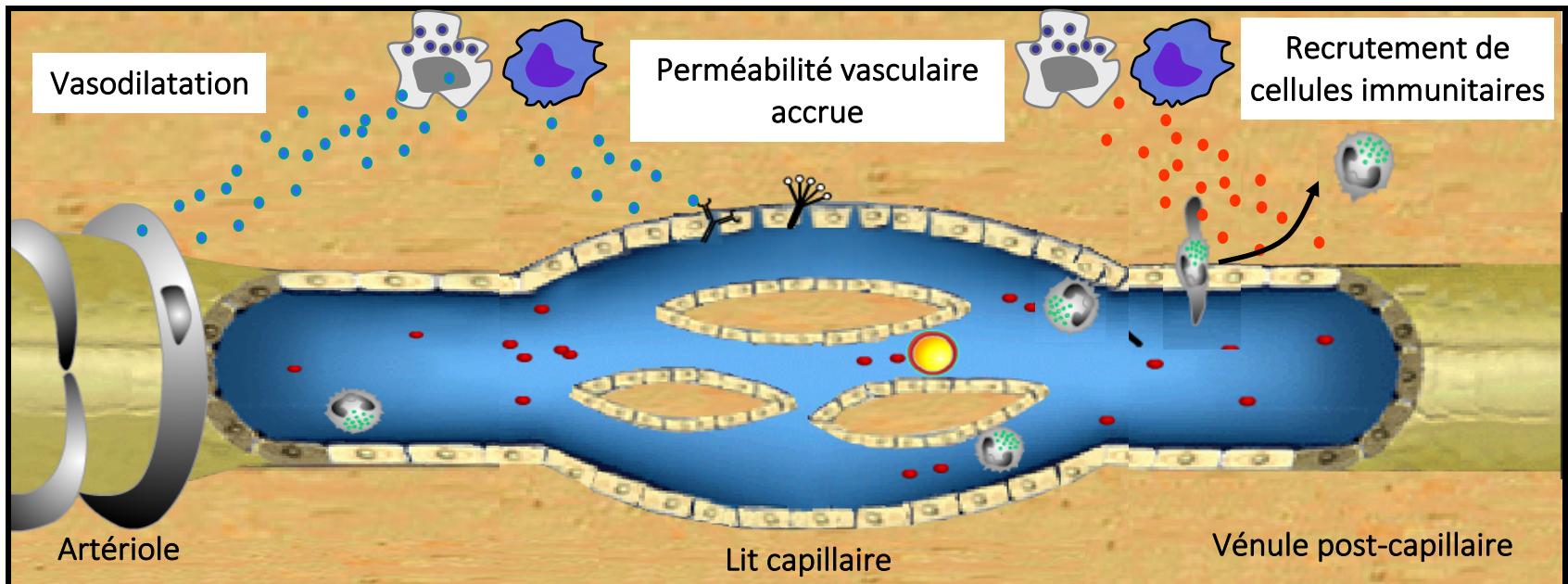
Inflammation locale

- L'inflammation comprend des **changements vasculaires** nécessaires à l'apport de molécules et de cellules effectrices additionnelles du sang vers le site de l'infection.
- Les mastocytes relarguent des **médiateurs vasoactifs** (histamine, substance P, leucotriènes, prostaglandines) qui génèrent:
 - Une dilatation des artérioles, promouvant localement un flux sanguin accru et une vitesse diminuée
 - Une perméabilité accrue des lits capillaires, permettant l'accès de complément



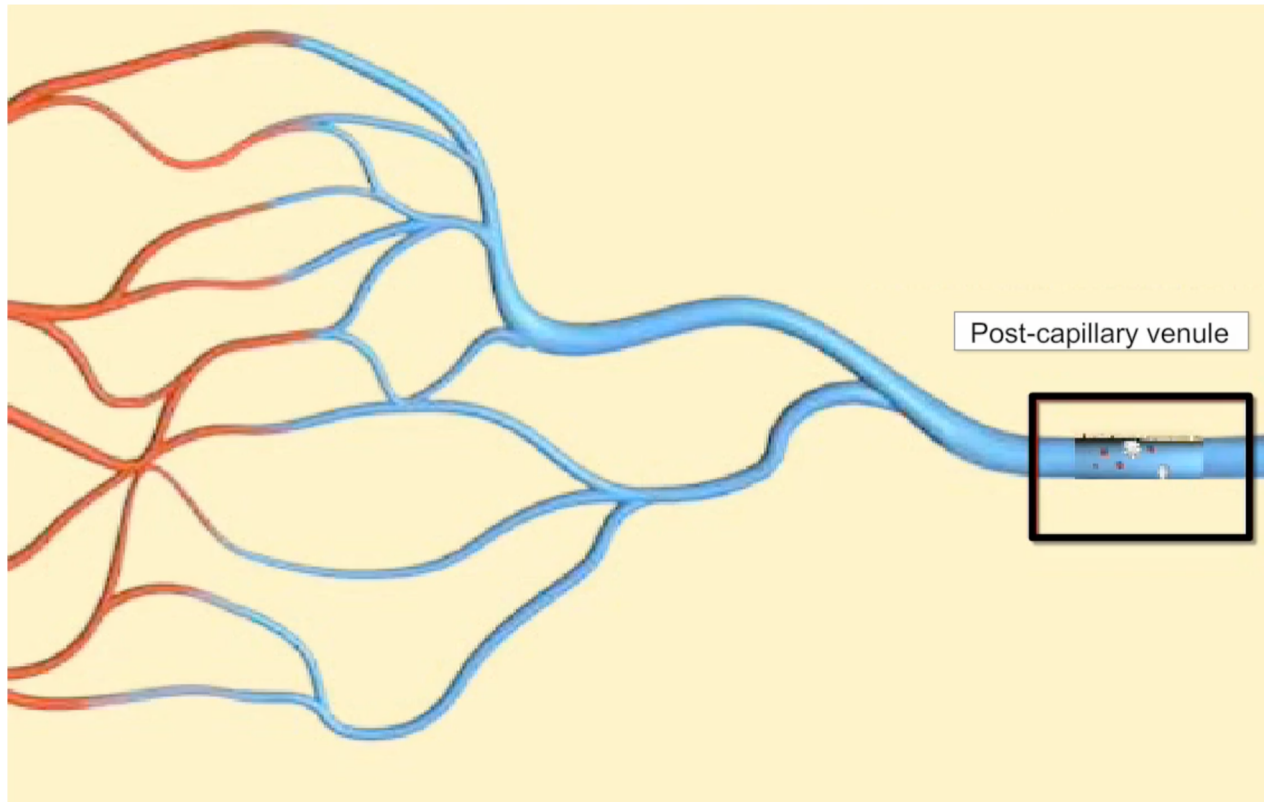
Inflammation locale

- L'inflammation comprend des **changements vasculaires** nécessaires à l'apport de molécules et de cellules effectrices additionnelles du sang vers le site de l'infection.
- **Médiateurs vasoactifs :**
 - dilatation des artérioles, promouvant localement un flux sanguin accru et une vitesse diminuée
 - perméabilité accrue des lits capillaires, permettant l'accès de complément
- **Cytokines et chimiokines pro-inflammatoires:**
 - ↑molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales afin de faciliter la rétention de cellules effectrices circulantes
 - recrutement de cellules effectrices additionnelles (neutrophiles, monocytes)



Inflammation locale: recrutement de leucocytes circulants

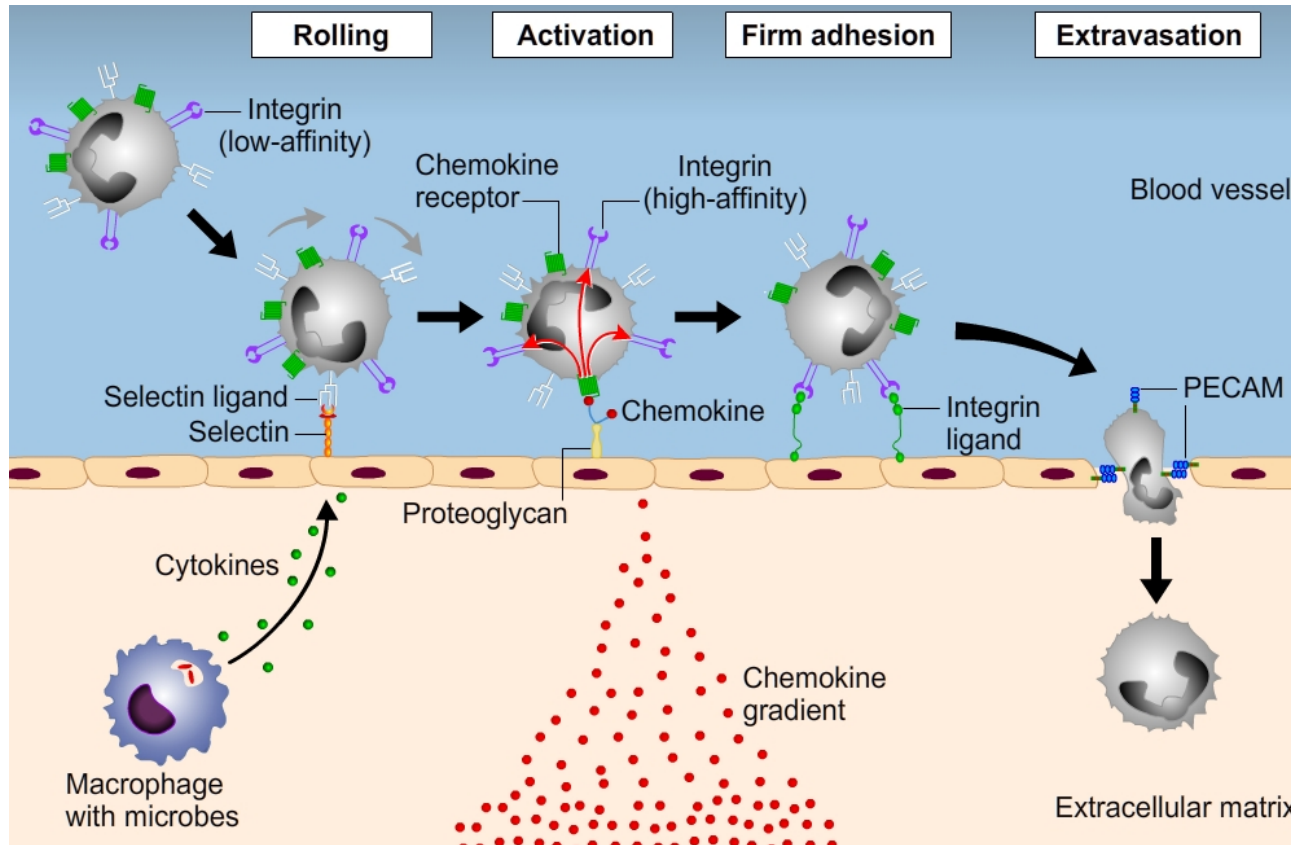
Migration des leucocytes circulants dans les veinules post-capillaires.



Inflammation locale: recrutement de leucocytes circulants

Quatre phases distinctes de l'extravasation:

1. **Roulement:** les leucocytes adhèrent faiblement aux vaisseaux
2. **Activation des intégrines**
3. **Forte adhésion:** adhérence accrue aux cellules endothéliales (>30sec, participation de molécules d'adhésion)
4. **Diapédèse:** les leucocytes traversent l'endothélium

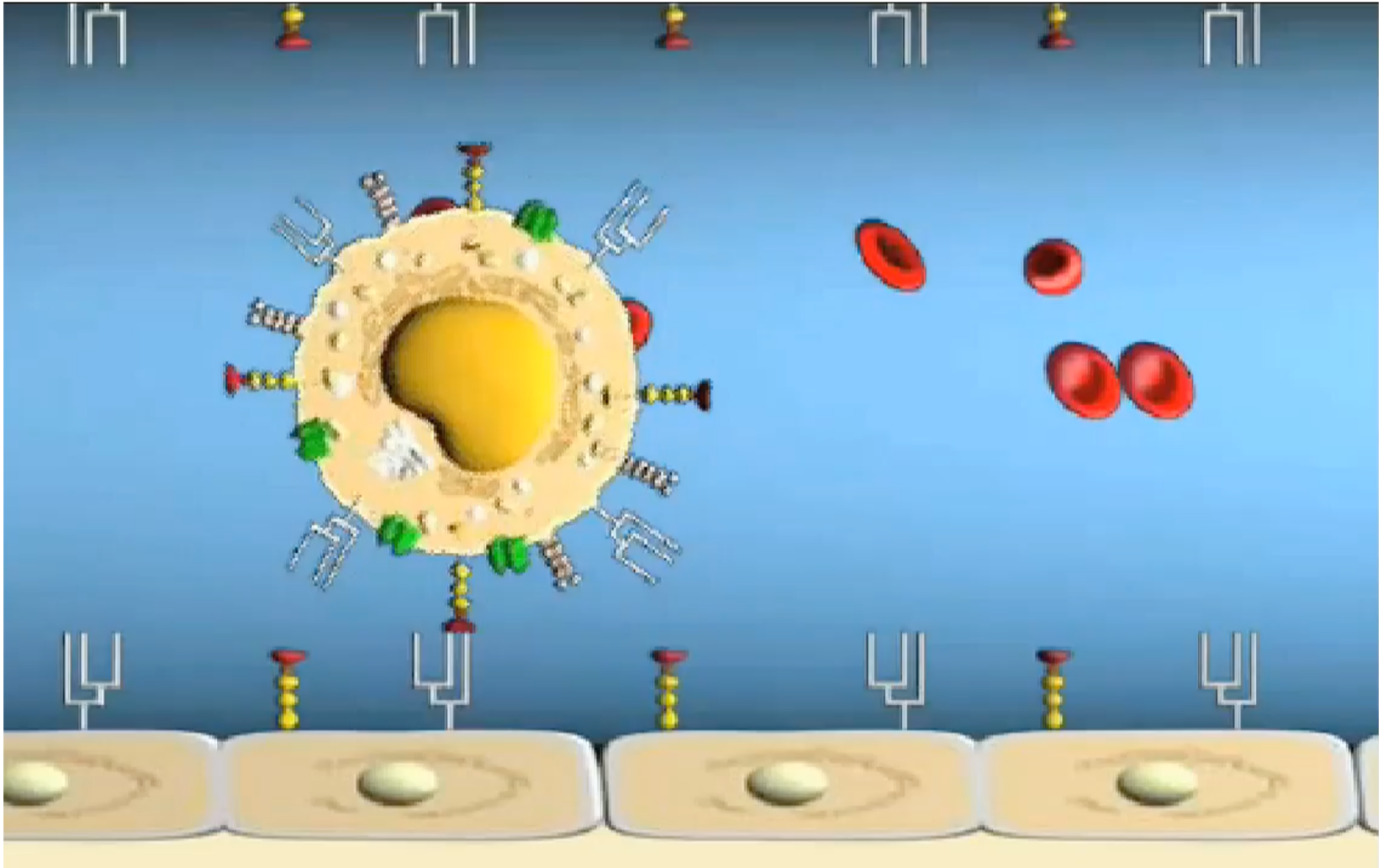


E-Selectin fixe les
carbohydrates

LFA-1 (intégrine)
interagit avec ICAM-1 (Ig
superfamily)

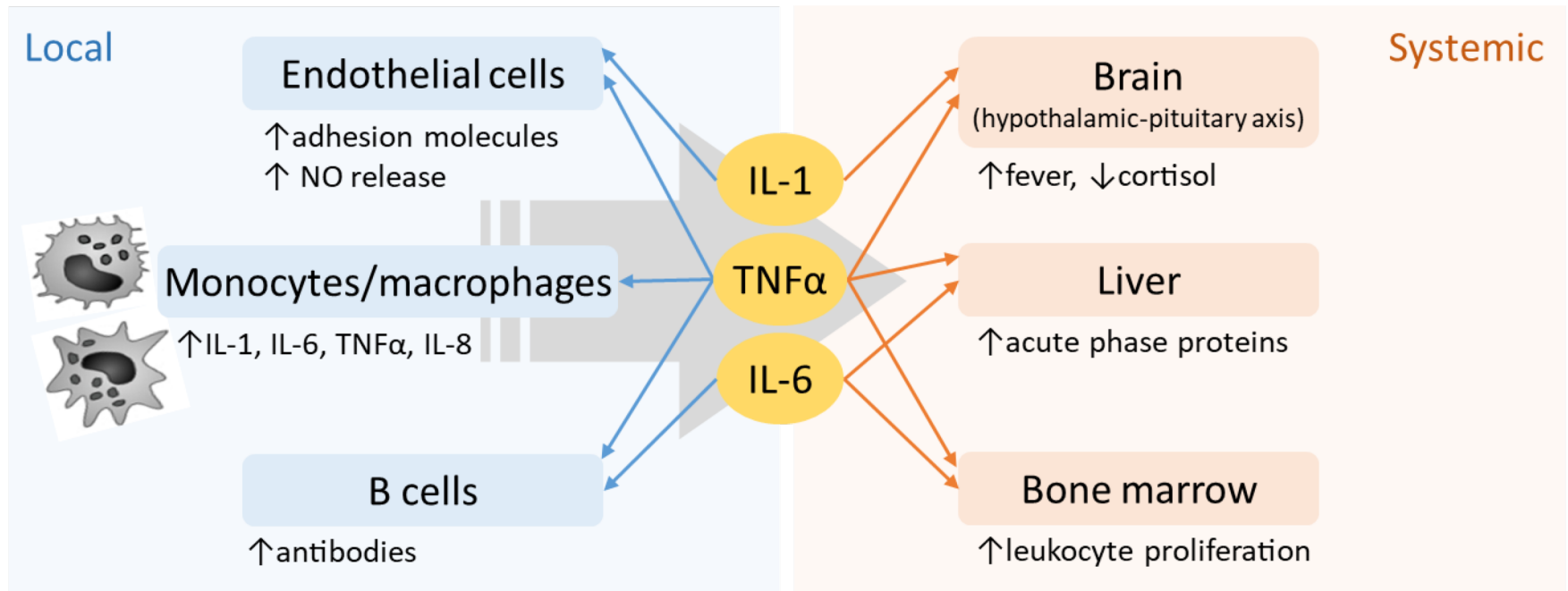
Inflammation locale: recrutement de leucocytes circulants

Un neutrophile extravasant entre cellules endothéliales

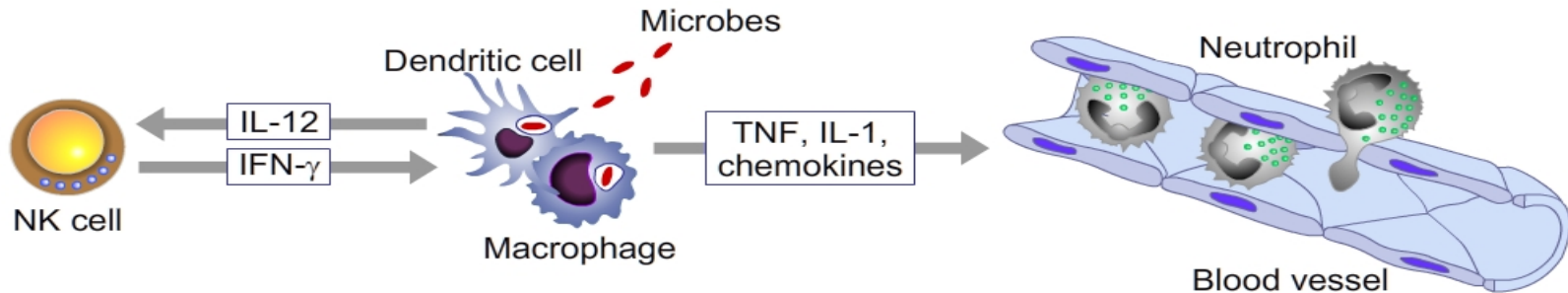


Inflammation : le rôle critique des cytokines

- Les cytokines sont des **protéines sécrétées de faible masse moléculaire** (<25kDa) produites par les cellules immunitaires, qui organisent la réponse immunitaire **sur le plan local et systémique**.
- Grande diversité structurale
- Les trois cytokines pro-inflammatoires majeures sont **IL-1, TNF α et IL-6** (produites par les macrophages et mastocytes)



Résumé | Cytokines immunitaires innées

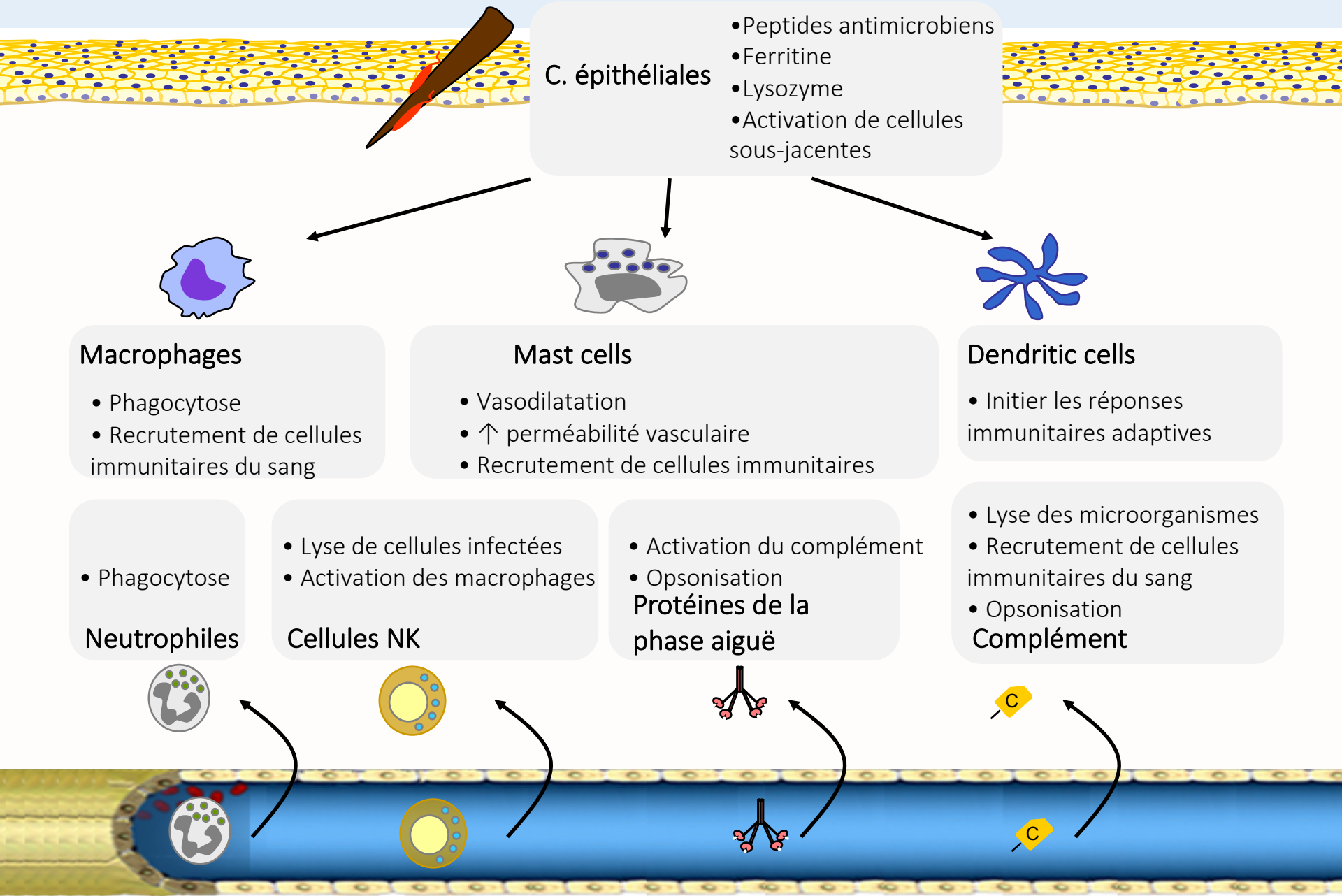


- IL-1, IL-6, TNF- α : Inflammation
- IL-12: active les cellules NK et T (réponse Th1)
- Interféron de Type I: IFN- α , IFN- β (réponse antivirale)
- Interféron de Type II : IFN- γ (active les macrophages)
- IL-10: anti-inflammatoire

Résumé | cytokines immunitaires innées

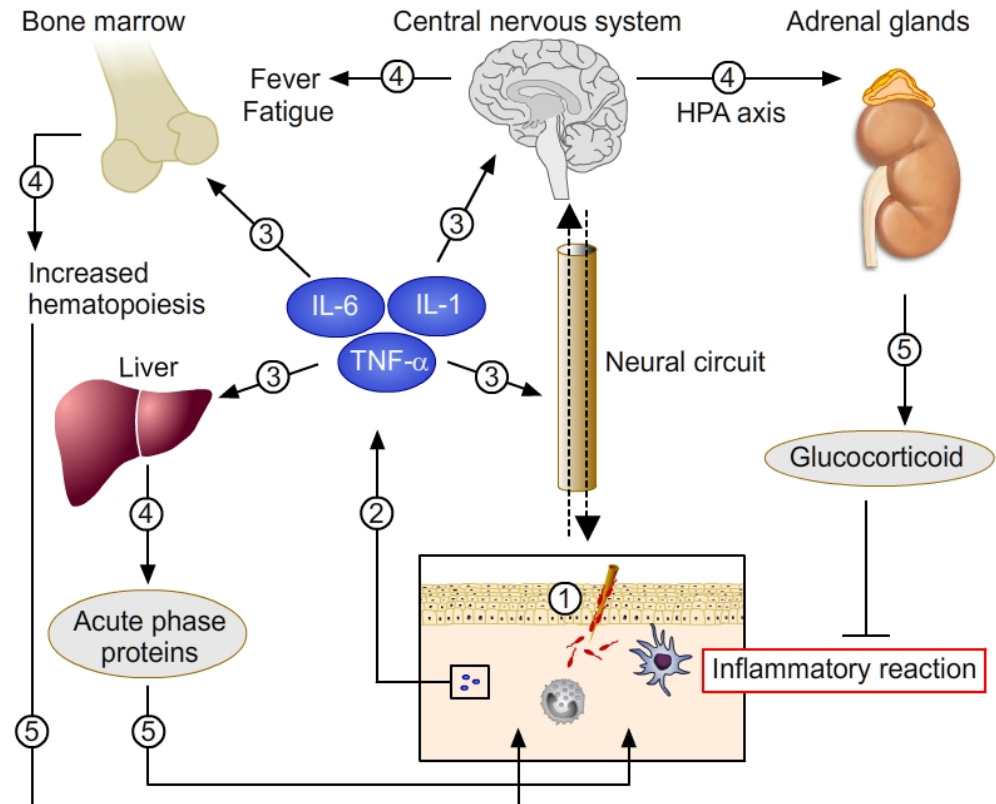
Cytokine	Source	Cible	Effect
TNF	Macrophages Cellules T	- Cellules endothéliales - Neutrophiles - Cerveau (hypothalamus) - Foie - Muscle, graisse - Différents types cellulaires	↑adhésion, ↑NO - Activation - Fièvre ↑Protéines de la phase aiguë - Cachexie - apoptose
IL-1	Macrophages Cellules endothéliales Cellules épithéliales	- Cellules endothéliales - Cerveau (hypothalamus) - Foie	↑adhésion, ↑NO - Fièvre ↑Protéines de la phase aiguë
Chimiokines	Macrophages DCs Cellules endothéliales Cellules T Fibroblastes Plaquettes	Leucocytes	↑affinité des intégrines - Chimiotaxie - Activation
IL-12	DCs Macrophages	- Cellules NK, Cellules T - Cellules T	↑IFNγ, activité cytotoxique - Différenciation T_H1
IFNγ	Cellules NK Cellules T	Macrophages	activation
IFNα	DCs, macrophages	Toute cellule	État antiviral, ↑MHCI
IFNβ	Fibroblastes	Cellules NK	Activation
IL-10	Macrophages DCs Cellules T	Macrophages, DCs	↓IL-12, ↓co-stimulateurs, ↓MHCII
IL-6	Macrophages Cellules endothéliales Cellules T	- Foie - Cellules B	↑Protéines de la phase aiguë ↑anticorps

L'inflammation locale en résumé



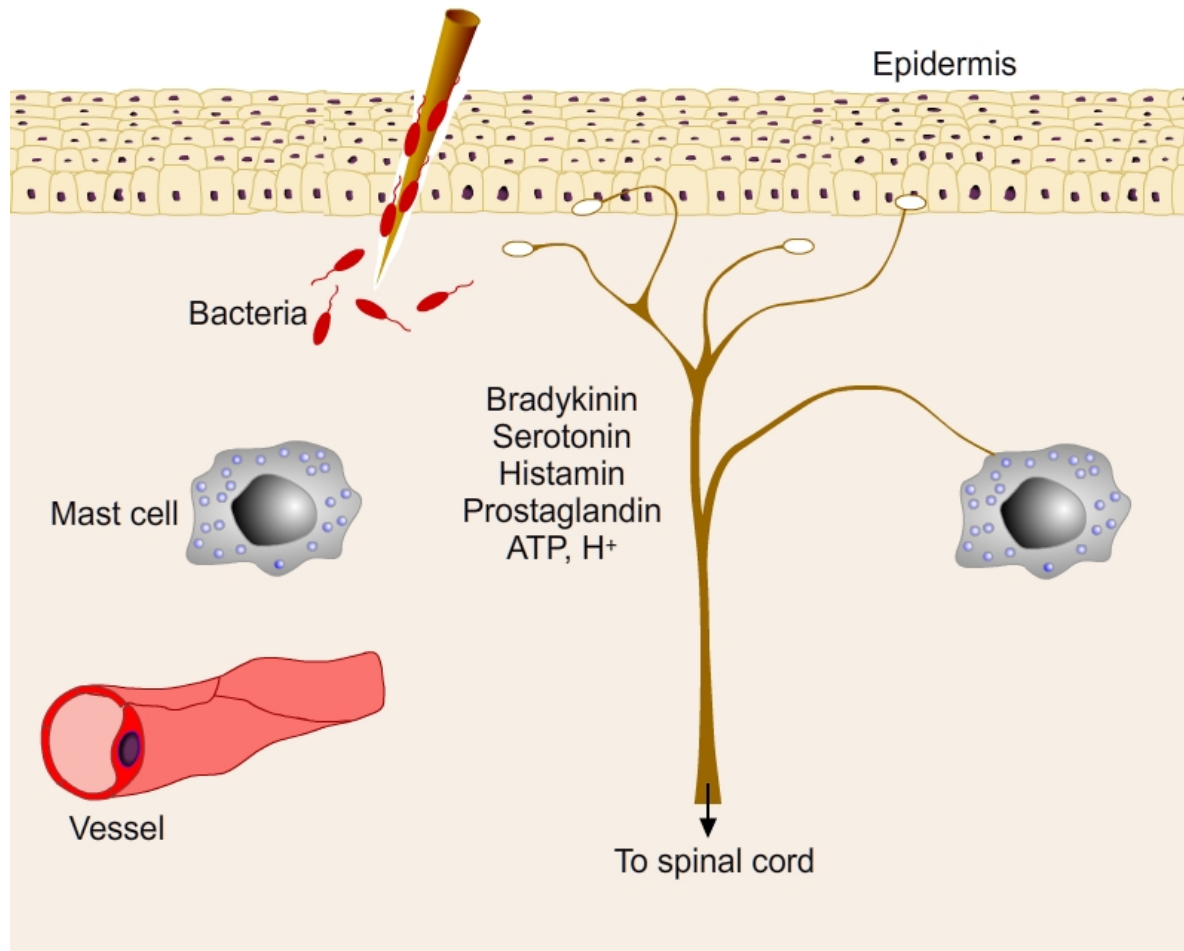
Inflammation systémique: Rôle du foie et du système nerveux

- Induite par des **cytokines** (IL-1, IL-6, TNF- α)
- Génère des **symptômes de maladie** (fièvre, anorexie, fatigue)
- Les circuits **neuraux et hormonaux** sont impliqués (axe hypothalamo-hypophysaire)
- Comprend un **feedback régulateur négatif** important sous la forme de **glucocorticoïdes**
- Les **protéines de la phase aiguë** rejoignent (et amplifient) les protéines sériques immunes
- Les cytokines stimulent l'**hématopoïèse**



Inflammation et système nerveux

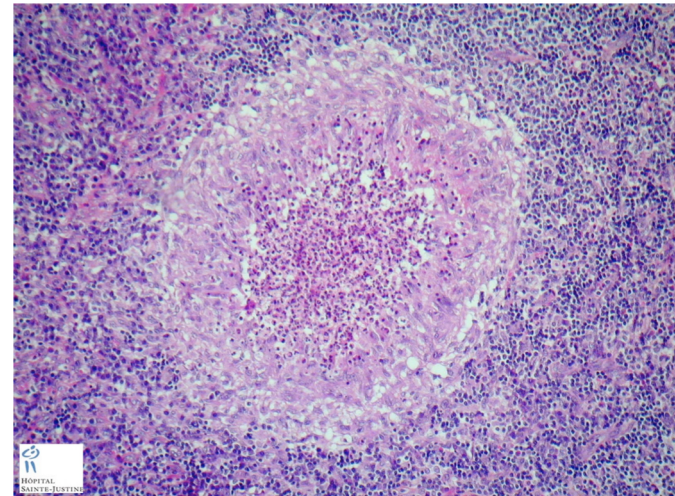
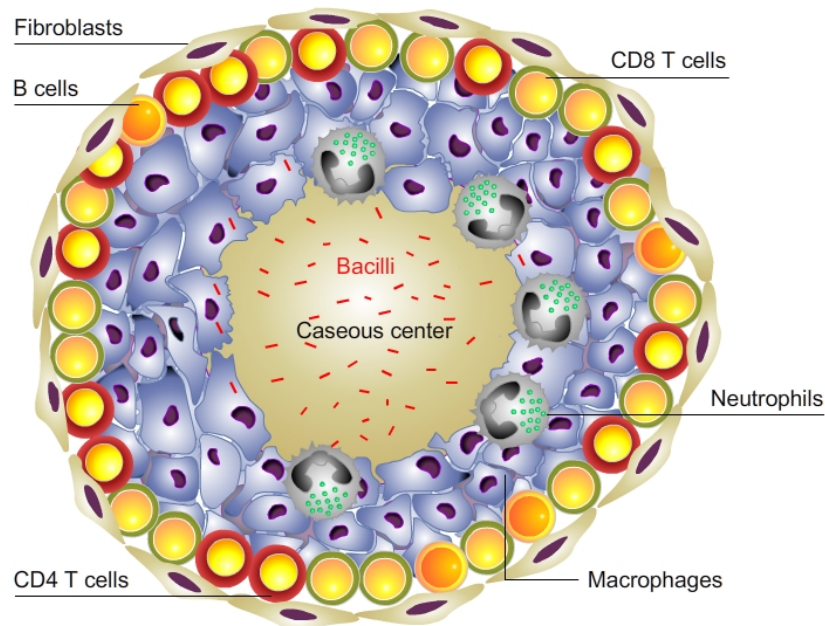
- Les molécules inflammatoires sensibilisent les terminaison nerveuses → 'dolor'
- Les neurones relarguent la substance P et le CGRP qui stimulent l'inflammation



Résolution de l'inflammation

4 cas de figure:

- **Résolution** (absence de dégâts, régénération)
- **Cicatrisation des plaies** (→ fibrose: accumulation accrue de composantes de la matrice extracellulaire qui remplacent les cellules ou tissus irréparables)
- **Inflammation chronique** (peut conduire au granulome, p.ex. *Mycobacterium tuberculosis*)
- **Septicémie** (peut conduire au choc septique dû à la production massive de $\text{TNF-}\alpha$: fièvre, tachycardie, hyperventilation... → défaillance multiple d'organes, chute de la pression sanguine → mort)



Un granulome

Conclusion 2.D | Inflammation

- Réaction survenant après blessure/infection d'un tissu. Comprend l'activation locale de cellules immunitaires innées, accumulation de liquide et de protéines plasmatiques, et recrutement de leucocytes
- Orchestrée par les cytokines, notamment le trio inflammatoire IL-1, IL-6 et TNF- α
- Effets systémiques
 - Système nerveux (fièvre, maladie)
 - Foie (synthèse de protéines de la phase aiguë)
 - Moëlle osseuse (hématopoïèse accélérée)
- Les réactions inflammatoires peuvent être aiguës ou chroniques
- Effets secondaires délétères (néfastes pour l'hôte)
 - Existence d'un contrôle de feedback négatif (glucocorticoïdes)
 - Importance des molécules anti-inflammatoires

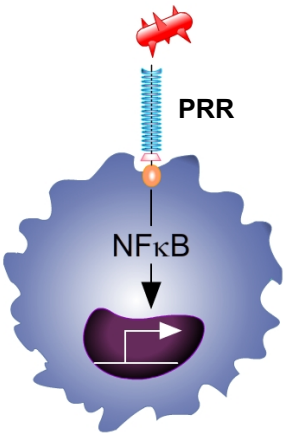
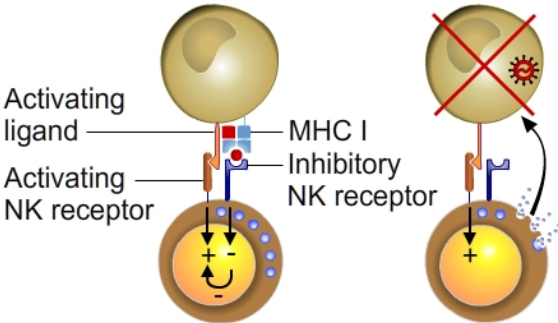
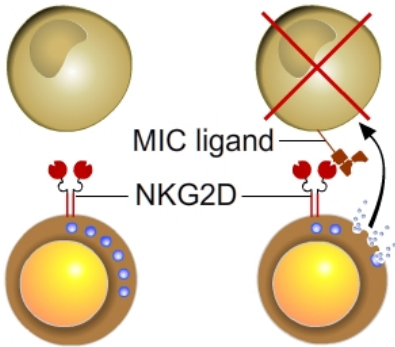
2.E. Reconnaissance et Rôle

Reconnaissance immunitaire innée

Comment le système immunitaire inné détecte-t-il l'infection?

- Reconnaissance directe d'**agents pathogènes**
(Pattern recognition receptors / PAMPs, Charles Janeway, 1989)
- **Signaux de danger** par les tissus endommagés (Polly Matzinger 1994)
- Reconnaissance de l'**absence ou de la modification du soi** (NK, complément)

Reconnaissance de

«non-soi microbien»	«absence du soi»	«soi modifié»
		
Macrophages, neutrophiles mastocytes, c. épithéliales	Cellules NK	

Concept de Pattern recognition (Janeway 1989)

Non-soi microbien: PAMP (pathogen-associated molecular patterns)

Structures moléculaires qui sont

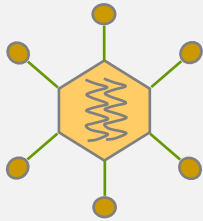
- uniques aux microbes et absentes des cellules de mammifères
- essentielles au métabolisme, à la survie ou à la pathogénicité des microbes, et donc difficiles à muter
- Pas spécifiques d'un pathogène donné mais plutôt communes à une classe donnée de pathogènes:
 - champignons
 - bactéries Gram-positives
 - bactéries Gram-négatives
 - mycobactéries
 - virus

PRRs (Pattern Recognition Receptors)

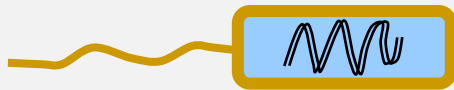
- Récepteurs codés par la lignée germinale servant à détecter les PAMPs
- Reconnaittent une classe de microbes donnée

Aperçu des PAMPs les plus courants

- Acides nucléiques uniques aux microbes

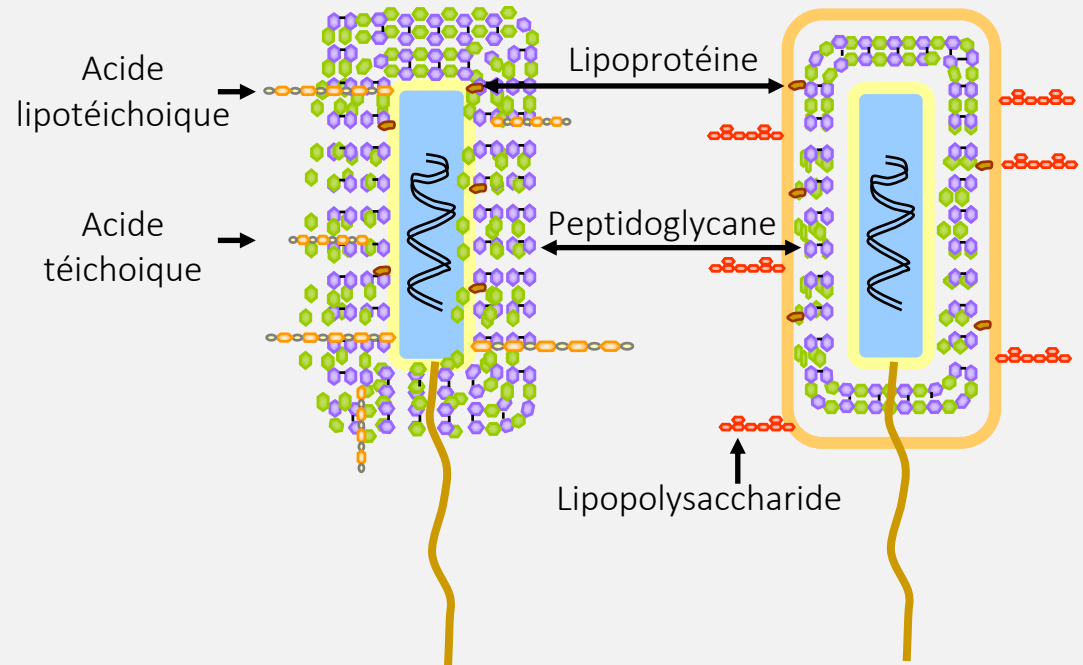


ARN double-brin des virus



ADN CpG non-méthylé des bactéries

- Lipides et carbohydrates complexes synthétisés par des bactéries mais pas par les cellules de mammifères



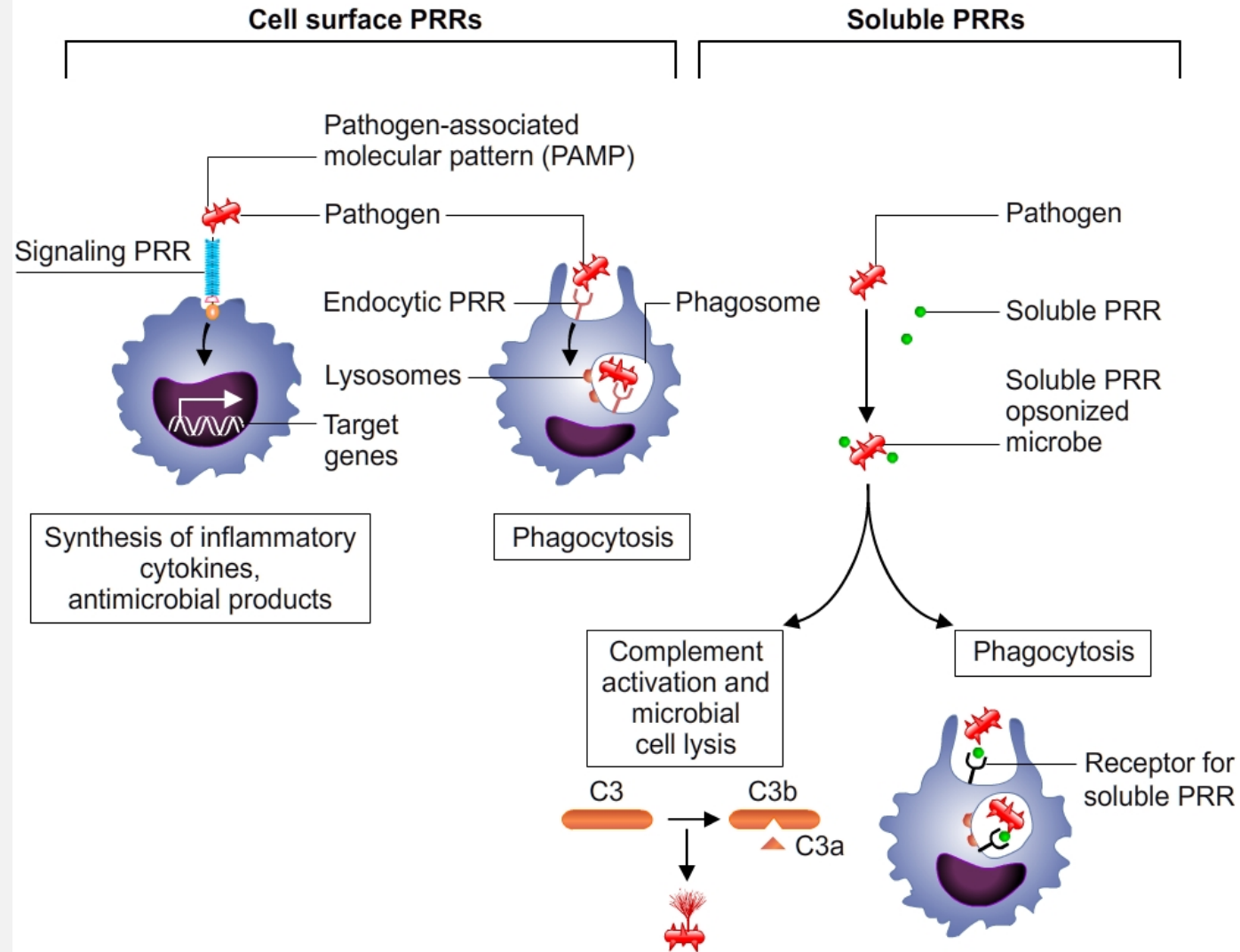
Bactérie Gram-positive
(*Staphylococcus aureus*)
(*Streptococcus pneumonia*)

Bactérie Gram-négative
(*Salmonella typhimurium*)

Reconnaissance du non-soi microbien

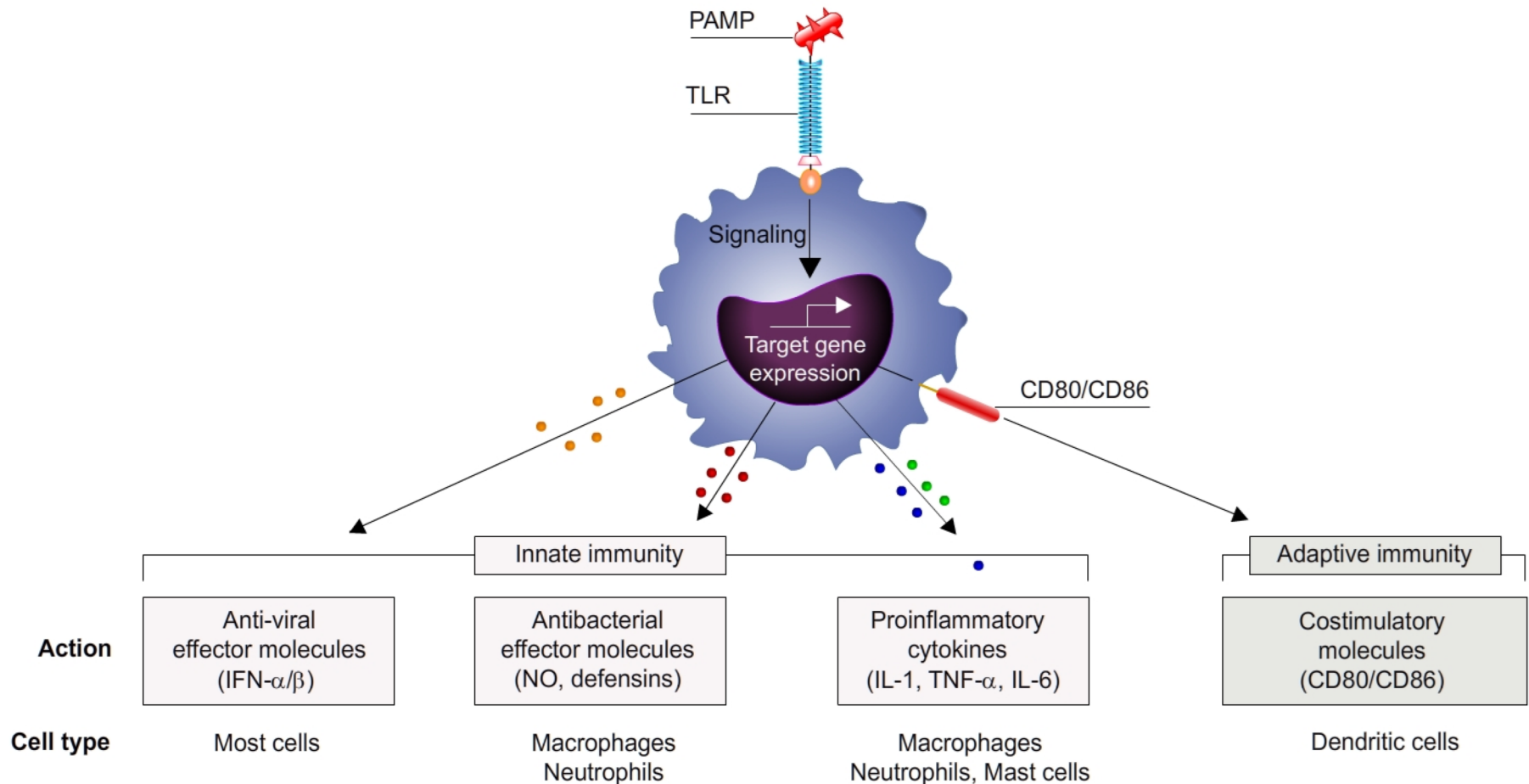
Trois classes de récepteurs PRR:

- PRRs transducteurs du signal
- PRRs phagocytaires
- PRRs solubles



Récepteurs transducteurs du signal

Toute cellule immunitaire innée ou épithéliale exprime des PRRs transducteurs du signal, en surface ou dans le cytoplasme.

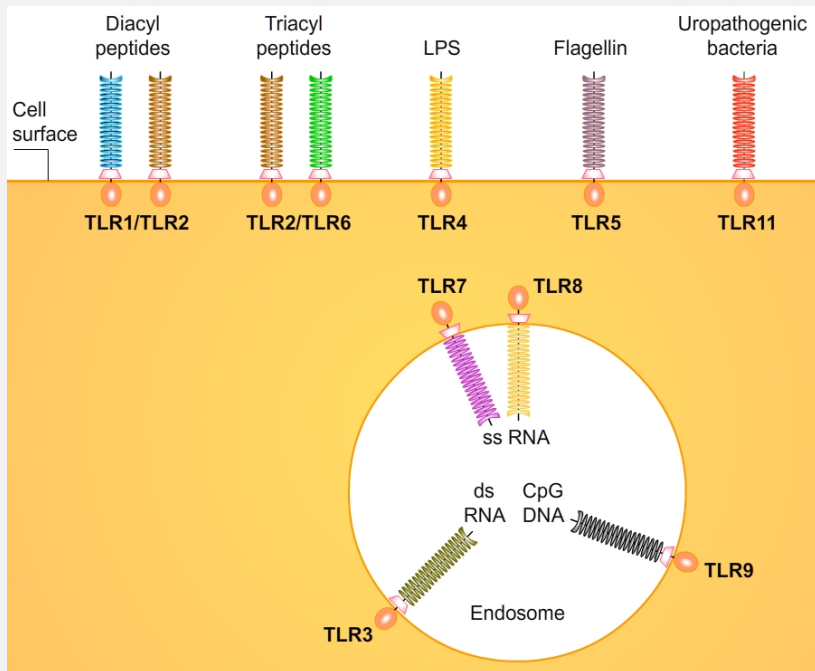


PRRs transducteurs du signal

Membrane cellulaire/endosome

Récepteurs Toll-like (TLRs):

- 11 TLRs identifiés
- Reconnaissent des PAMPS divers (LPS, lipoprotéines, ARN db, ARN sb, ADN bactérien)



Cytoplasme

Récepteurs NOD-like (NLRs):

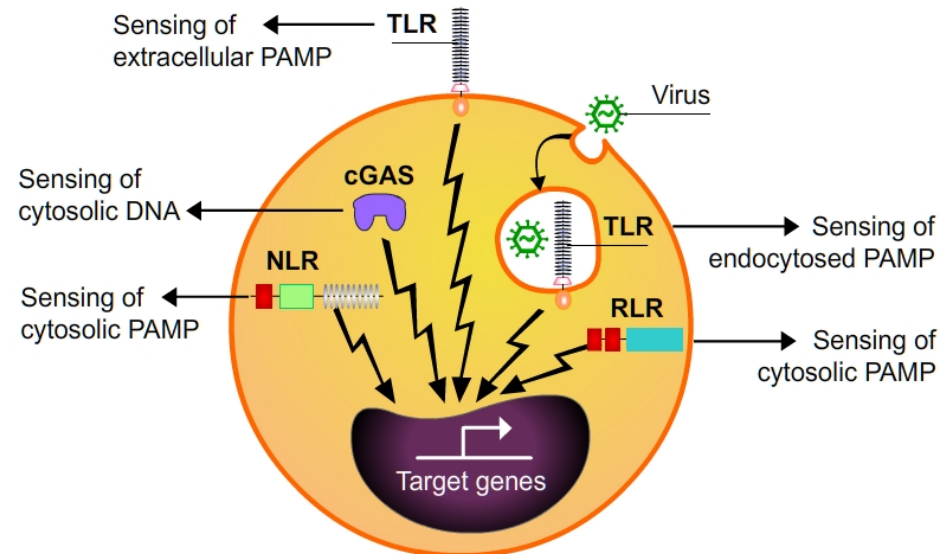
- NOD1, NOD2
- Reconnaissent le peptidoglycane bactérien

Hélicases RIG-I et MDA5 (RLRs):

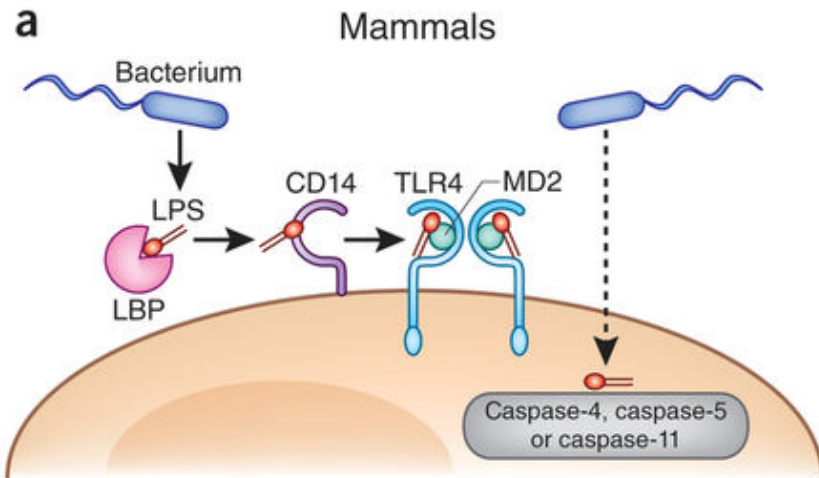
- Reconnaissent l'ARN

cGAS (Via cGMP et STING)

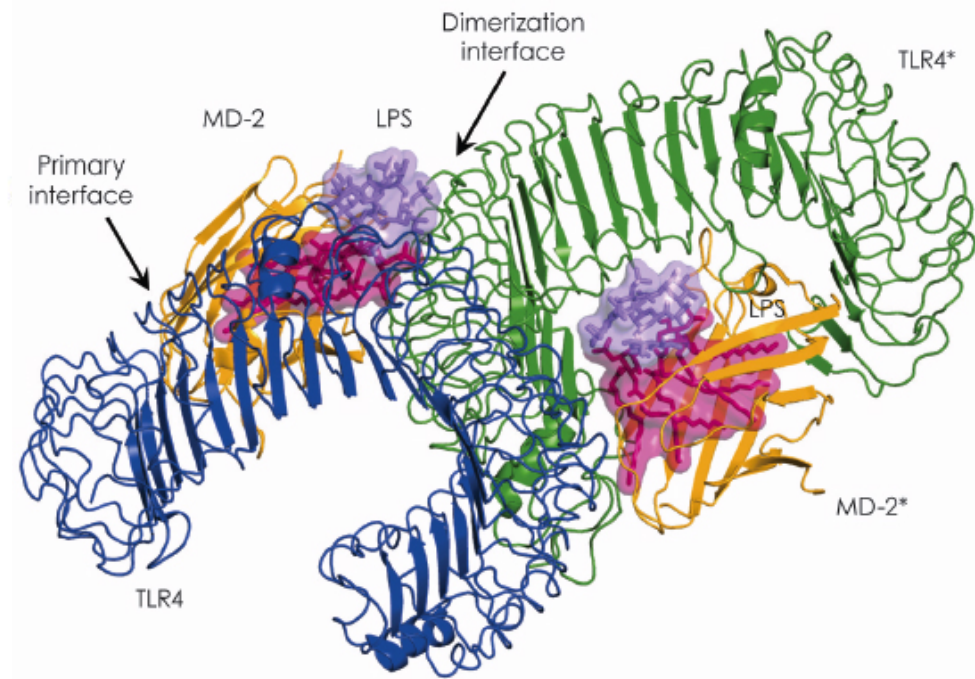
- Reconnaissent l'ADN db



PRRs transducteurs du signal: TLR4



D'après C. Zypfel, Nature Immunology

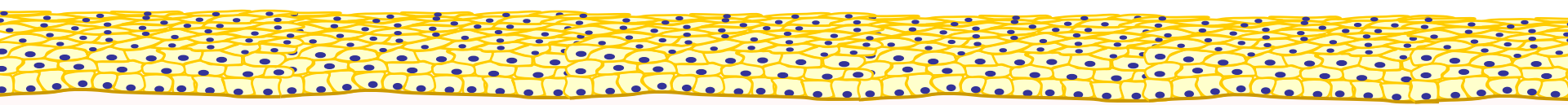


D'après The structural basis of LPS recognition by the TLR4-MD-2 complex, ESRF

Rôles de l'immunité innée

- Empêcher que des microbes envahissants qui ont franchi la barrière épithéliale n'établissent des centres infectieux
- Activer le système immunitaire adaptatif si l'infection dépasse un seuil critique
- Coopérer avec les mécanismes de défense adaptative afin d'éliminer les pathogènes

Barrière épithéliale



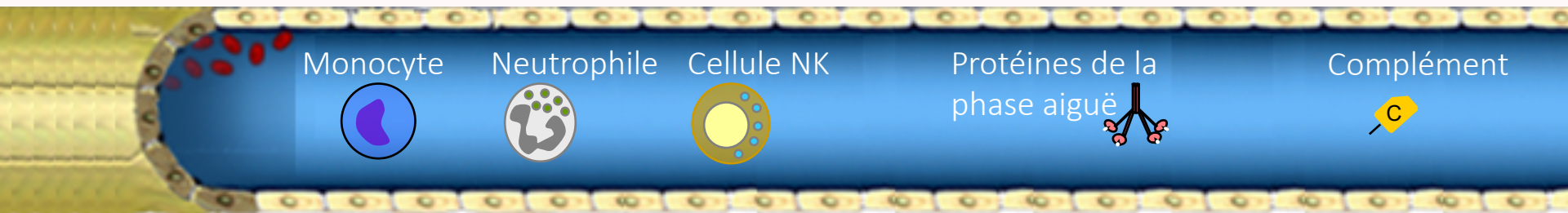
Macrophage



Mastocyte



Cellule dendritique



Monocyte



Neutrophile



Cellule NK



Protéines de la phase aiguë



Complément



Le rôle de l'immunité innée dans la stimulation de la réponse immunitaire adaptative: **la théorie du double signal**

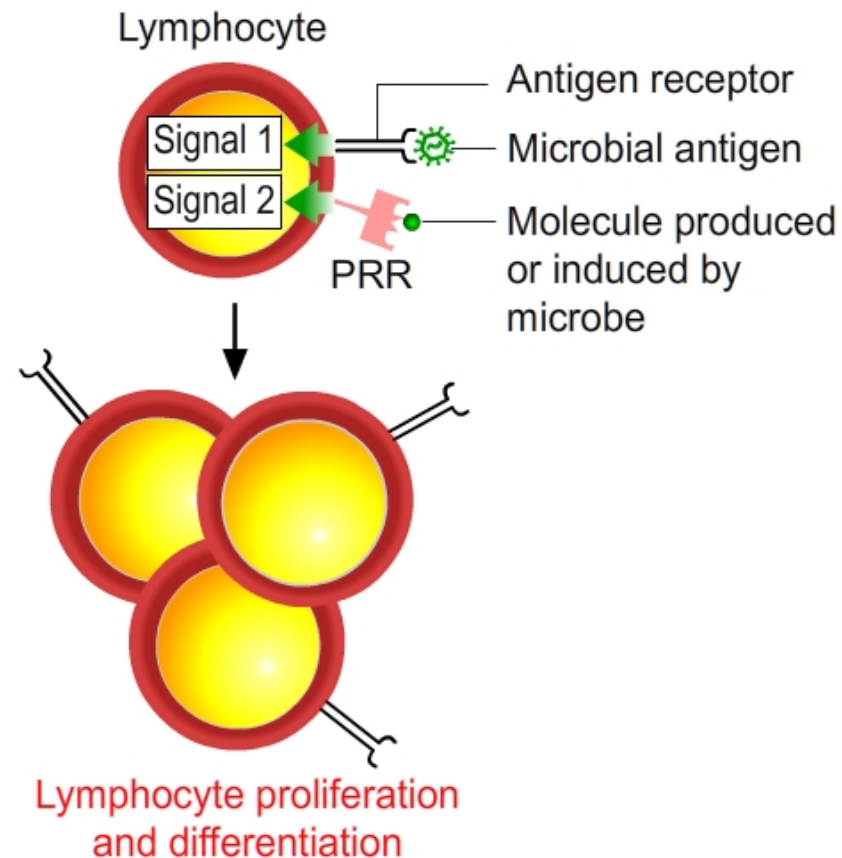
L'activation complète des lymphocytes spécifiques de l'antigène requiert deux signaux:

"signal 1" : l'antigène lui-même

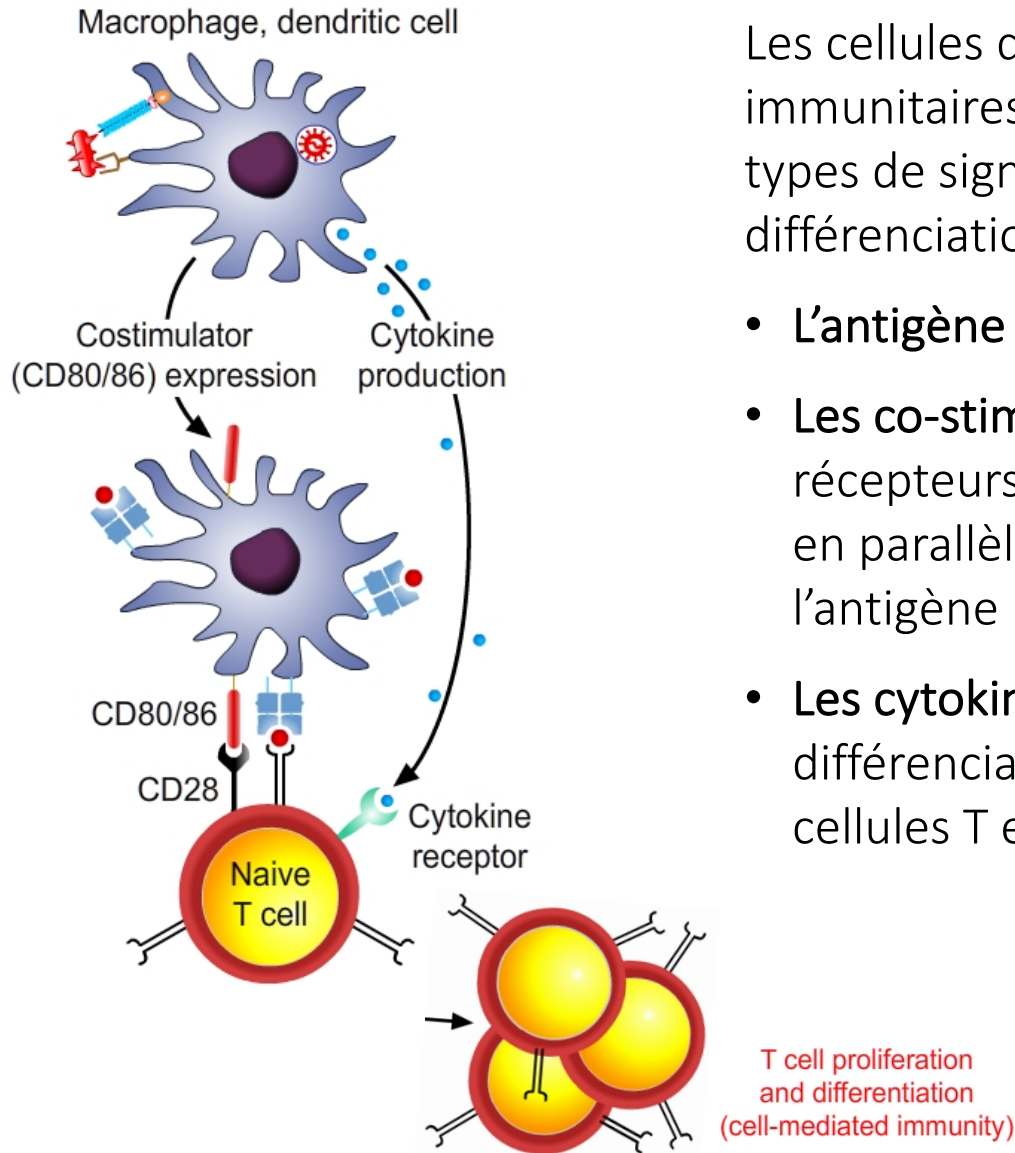
"signal 2" : la réponse immunitaire innée

Cette dépendance d'un second signal spécifique de microbes **garantit que les lymphocytes ne répondent qu'à des agents infectieux et non à des substances non-infectieuses et bénignes.**

→ Les vaccins basés sur des antigènes plutôt que des microbes entiers doivent contenir un **adjuvant**, afin d'éliciter une réaction immunitaire innée équivalente à celle élicitée par un microbe.



Le rôle de l'immunité innée dans la stimulation de la réponse immunitaire adaptative: **cellules dendritiques**



Les cellules dendritiques initient les réponses immunitaires adaptatives en fournissant trois types de signaux qui stimulent et guident la différenciation des cellules T:

- **L'antigène** présenté sur une molécule MHC
- **Les co-stimulateurs**, qui se lient aux récepteurs des cellules T naïves et agissent en parallèle avec la reconnaissance de l'antigène
- **Les cytokines**, qui stimulent et guident la différenciation des cellules T naïves en cellules T effectrices

Conclusion 2.E | Caractéristiques de l'immunité innée

- Stimulée par des signaux de danger ou d'absence du soi:
 - **Non-soi infectieux:** les molécules spécifiques aux microbes (LPS, peptidoglycane, β 1-3 glucane, ARN db) sont détectées par les «**Pattern Recognition Receptors**»
 - **Signaux de dégât:** facteurs endogènes portés ou relargués par des cellules de l'hôte endommagées
 - **Absence du soi**
- Capable d'un **certain degré de spécificité**
- **Immédiatement active** (minutes - heures après l'infection)
- **Sans mémoire** (ne s'améliore pas suite aux rencontres répétées avec le même pathogène) **mais un effet long-terme existe** (Priming - Trained Immunity)*
- **Deux rôles**
 - Première ligne de défense immunitaire
 - Stimule le système immunitaire adaptatif
- **Conservée au cours de l'évolution** (présent chez les invertébrés)

Objectifs d'apprentissage

- Décrire les composantes moléculaires et cellulaires de l'immunité innée
- Décrire comment les composantes du système immunitaire inné reconnaissent les agents infectieux. Définir *Pattern recognition receptors*.
- Mentionner les différences entre système immunitaire inné et adaptatif. Indiquer les interactions entre immunité innée et adaptative.
- Décrire comment les cellules NK sont activées et comment elles tuent leur cellules cibles.
- Décrire la séquence des événements lors d'une réaction inflammatoire.