

Chapitre 2

La réponse immunitaire innée

Les pathogènes sont des organismes, souvent microscopiques, capables d'entrer dans un hôte et de déclencher des maladies (cf cours de microbiologie). Il existe quatre grands types de pathogènes : les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Cette dernière catégorie est hétérogène puisqu'elle contient deux phylum différents : les protozoaires et les vers. Les pathogènes vont avoir des stratégies différentes pour coloniser l'hôte mais dans tous les cas, ils vont d'abord devoir rencontrer le système immunitaire inné qui est présent dans tous les tissus (cellules ou des protéines plasmatiques spécialisées dans la destruction et/ou l'alerte).

Le système immunitaire inné intervient dès les premières minutes de l'infection. Il peut être totalement **silencieux** : quelques pathogènes isolés qui entrent dans un tissu et sont directement détectés puis détruits. Il peut être à l'origine d'une **inflammation locale** : des pathogènes entrent dans le tissu, les quelques cellules présentes ont du mal à en venir à bout et sécrètent localement des médiateurs de façon à attirer de nouveaux effecteurs. Finalement, si les pathogènes continuent à proliférer et à se répandre dans l'organisme, l'infection et l'inflammation deviennent **systemiques**, le plus souvent le système immunitaire adaptatif est déclenché (chapitre 3). La plupart du temps, les inflammations sont dites aigües ce qui signifie qu'elles durent de façon limitée dans le temps avec une augmentation de la réaction jusqu'à un pic d'inflammation puis une diminution de la réponse. Parfois, les inflammations deviennent chroniques soit à cause de la capacité du pathogène à "se cacher" (hépatites, herpes) soit à cause d'une dérégulation du système immunitaire. La chronicité se caractérise par l'alternance de phases asymptomatiques et de phases dites aigües pendant lesquelles les symptômes ré-apparaissent.

Nous allons voir dans ce chapitre dans un premier temps les **mécanismes de défense** du système immunitaire innée dont nous disposons : les barrières naturelles puis les mécanismes de défense actifs. Dans une dernière partie, nous verrons comment tous

ces intervenants s'articulent dans le temps pour déclencher un processus inflammatoire.

I. AVANT DE RENTRER DANS LES TISSUS, LE PATHOGENE DOIT D'ABORD PASSER LES BARRIERES NATURELLES DE L'ORGANISME

Les surfaces de notre organisme en contact avec le milieu extérieur (peau et muqueuses) sont ce qu'on appelle des barrières : elles ne laissent pas passer n'importe quelle molécule.

A. Les barrières physiques

1. La peau et les muqueuses

L'objectif des barrières physiques est d'empêcher les microorganismes d'accéder au milieu intérieur. Ces barrières sont formées par la peau et les muqueuses (épithélium pulmonaire, du tractus digestif, de l'œil, des muqueuses urogénitales).

Cette barrière est assurée par différentes modalités (1,2) :

- **Étanchéité** : les cellules de la peau (kératinocytes) et les cellules des muqueuses sont très serrées grâce à des jonctions serrées empêchant ainsi le passage entre les cellules. Sur la peau, la kératine qui forme les ongles, les cheveux assure une étanchéité supplémentaire car les microorganismes ne possèdent pas d'enzymes capables de la dégrader.

- **Mouvements** : ils permettent de décrocher les éventuels pathogènes. On distingue par exemple les mouvements péristaltiques du tube digestif, les mouvements des cils des cellules muco-ciliées de l'épithélium pulmonaire, la desquamation de la peau mais aussi les flux créés par les sécrétions digestives, les larmes, le mucus, la salive.

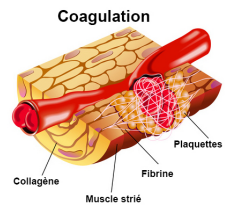
- **Sécrétions protectrices** : mucus, sébum de la peau.

2. Maintien de l'intégrité des barrières physique : la coagulation

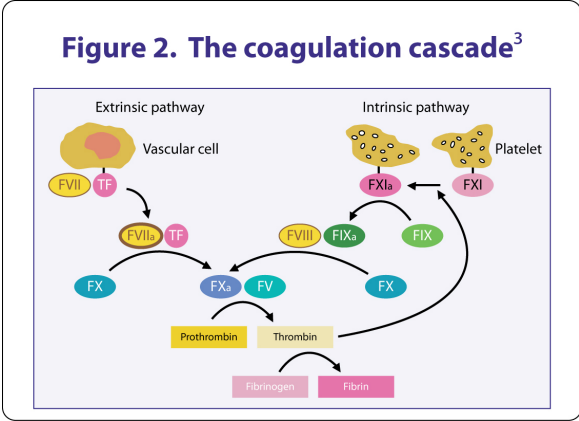
Le **système de coagulation** a un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des barrières physique : il va réparer les vaisseaux sanguins suite à une lésion. C'est l'**hémostase**.

Les plaquettes vont former un clou plaquettaire c'est à dire qu'elles s'agrègent au site de la lésion de façon à boucher le trou. L'adhésion de ces plaquettes dites "activées" entres elles et à la matrice extracellulaire sous-endothéliale est permise par des molécules d'adhésion et renforcée par la fibrine. Le réseau de fibrine est formé à partir d'un précurseur sanguin inactif appelé le *fibrinogène*. Ce fibrinogène subit une protéolyse partielle par la thrombine pour donner des monomères de fibrine. La thrombine active également une transpeptidase, appelée facteur XIII, qui va créer des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine (1,2).

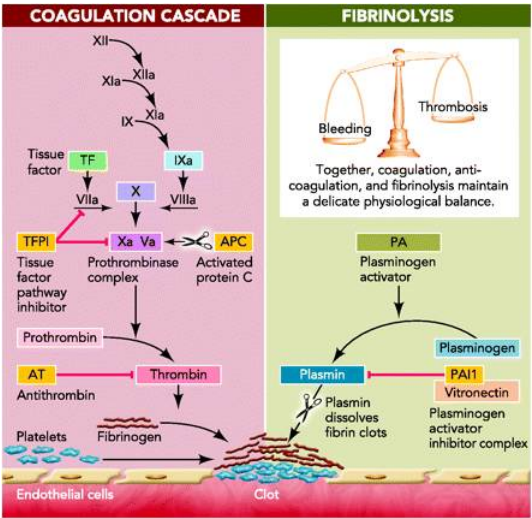
La *thrombine* est à l'état inactif dans le sang. Une cascade enzymatique permet son activation lors d'une lésion. Cette cascade est une cascade protéolytique assurée par une succession de protéases à sérine. Toutes ces protéases appelées facteurs sont sous forme de zymogène inactif dans le sang. Ce zymogène est coupé en deux fragments dont l'un est l'enzyme actif. Cet enzyme va lui-même couper le zymogène suivant de façon à libérer aussi le fragment actif et ainsi de suite. Il existe deux voies d'activation de cette cascade : (a) **une voie extrinsèque** qui est déclenchée par la lésion et permet l'activation des premières thrombines. (b) **une voie intrinsèque** qui est une boucle d'amplification permise par ces premières thrombines (1,2).



(b) Le clou plaquettaire



(a) Les deux voies d'activation



(c) Equilibre coagulation/fibrinolyse

FIGURE 2.1 – L'hémostase (5,6)

B. Les barrières biologiques

Le SALT et le MALT dont nous avons parlé au chapitre I forment une barrière biologique locale. La microflore commensale présente à la surface de la peau et des muqueuses

empêche l'accès aux microorganismes potentiellement pathogènes (1,2,21).

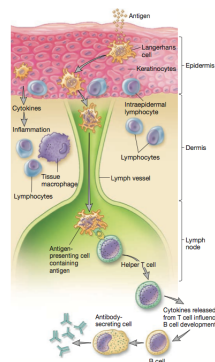


Figure 31.16 Skin-Associated Lymphoid Tissue (SALT). Keratinocytes make up 90% of the epidermis. They are capable of secreting cytokines that cause an inflammatory response to invading pathogens. Langerhans cells internalize antigen and move to a lymph node where they differentiate into dendritic cells that present antigen to helper T cells. The intradermal lymphocytes may function as T cells that can activate B cells to induce an antibody response.

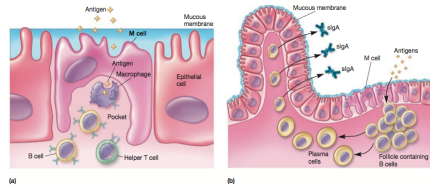


Figure 31.18 Function of M Cells in Mucosal-Associated Immunity. (a) Structure of an M cell located between two epithelial cells in a mucous membrane. The M cell endocytoses the pathogen and releases it into the pocket containing helper T cells, B cells, and macrophages. It is within the pocket that the pathogen often is destroyed. (b) The antigen is transported by the M cell to the organized lymphoid follicle containing B cells. The activated B cells mature into plasma cells, which produce secretory IgA and release it into the lumen where it reacts with the antigen that caused its production.

FIGURE 2.2 – Muqueuse Associée Lymphoïde Tissu (MALT) et Skin Associated Lymphoïde Tissu (SALT) (21)

C. Les barrières chimiques

1. Dans les sécrétions

Le mucus du col utérin, le liquide prostatique ainsi que les larmes ou la salive sont toxiques. Ils contiennent du lysozyme (neuraminidase) qui coupe le peptidoglycane de la paroi bactérienne, de la lactoferrine qui séquestre le fer essentiel à la croissance des microorganismes et de la lactoperoxydase qui produit des dérivés toxiques de l'oxygène (1,2,21). L'acidité de l'estomac est aussi toxique pour les microorganismes.

2. Les bactériocines

La microflore commensale libère des bactériocines qui sont surtout produites par des bactéries gram négatives. Par exemple, *E. coli* produit des colicines qui peuvent

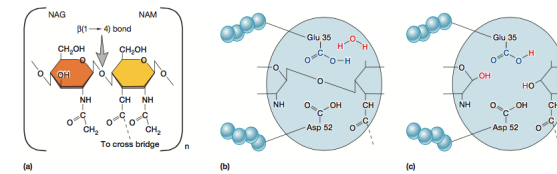


Figure 31.17 Action of Lysozyme on the Cell Wall of Gram-Positive Bacteria. (a) In the structure of the cell wall peptidoglycan backbone, the $\beta(1 \rightarrow 4)$ bonds connect alternating N-acetylglucosamine (NAG) and N-acetylmuramic acid (NAM) residues. The chains are linked through cross-bridges. Lysozyme splits the molecule as indicated by the arrow. (b) The $\beta(1 \rightarrow 4)$ bond fits into the active site of lysozyme (shaded area) facilitating (c) bond hydrolysis.

FIGURE 2.3 – Action du lysozyme sur le peptidoglycane (21)

désorganiser la membrane, attaquer les ribosomes ou désorganiser la production d'énergie (1,2,21).

3. La beta-lysine et autres polypeptides

La β -lysine sécrétée par les plaquettes peut tuer les bactéries gram positives en s'attaquant à la membrane plasmique. Il existe d'autres polypeptides cationiques : leukines, plaquines. La prostate produit un polypeptide à zinc (1,2,21).

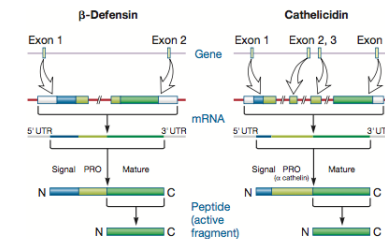


Figure 31.20 β -Defensin and Cathelicidin DNA, Messenger RNA and Peptides. Note that both exhibit biological activity only when smaller peptide fragments are cleaved from the native peptide.

FIGURE 2.4 – Des peptides anti-microbiens (21)

II. POUR LES PATHOGÈNES QUI ONT CONTOURNÉ LES BARRIÈRES, DEUX SYSTÈMES EFFECTEURS INNÉS LES ATTENDENT DANS LE SANG ET DANS LES TISSUS

Les pathogènes qui arrivent à entrer dans les tissus, vont rencontrer dans ces tissus des cellules sentinelles (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK, mastocytes). En cas d'infection, des cellules supplémentaires en attente dans le sang mais aussi les protéines du complément vont venir aider à la destruction du pathogène. L'objectif ici est de comprendre comment fonctionnent les systèmes effecteurs de l'innée : la phagocytose et le complément principalement mais aussi le rôle des cellules Natural Killer et l'interféron. L'ordre n'est pas chronologique (1,2).

A. Reconnaissance des PAMPs à la surface des pathogènes

1. Qu'est-ce qu'un PAMPs ?

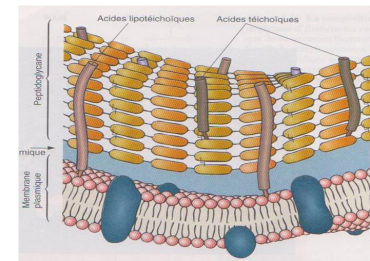
La reconnaissance par le système immunitaire inné est souvent qualifiée à tort de reconnaissance non spécifique. Il serait plus juste de dire que le système immunitaire inné reconnaît des molécules communes à de nombreux pathogènes mais absentes de nos cellules. Ces motifs sont appelés : PAMPs pour Pathogène Associated Molecular Patterns. Ce sont des motifs moléculaires qui sont le plus souvent répétés à la surface des pathogènes mais qui peuvent aussi être libérés sous forme solubles dans le milieu lors de la lyse. Ces PAMPs peuvent être de nature protéique, lipidique, glucidique ou nucléique, peu importe à partir du moment où ils sont spécifiques des microorganismes et inexistant chez l'hôte (figure 2.5) (1,2)

Les bactéries gram positives exposent les composants de leur paroi : les acides teïchoïques et lipoteïchoïques, le peptidoglycane. Les bactéries gram négatives exposent leur membrane externe qui contient des porines, typiques de la membrane externe des bactéries, mais aussi du lipopolysaccharide (LPS). Toutes ces molécules sont des PAMPs potentielles : c'est-à-dire des motifs reconnus par le système immunitaire inné. Le LPS par exemple est un des PAMPs les plus puissants. Le jeu de PAMPs détecté par le système immunitaire inné informe les cellules sur la nature de l'infection : une bactérie gram négative, positive, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite eucaryote, extracellulaire ou intracellulaire.

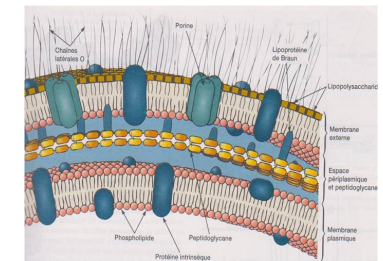
Molécules reconnues par l'immunité innée	
Composant moléculaire	Type d'organisme
Acides nucléiques	
ARN double brin (ARLdb)	virus
ADN à motifs CpG (ADN CpG)	bactéries, champignons, virus
Composants de la paroi cellulaire	
lipopolysaccharides	bactéries Gram-négatives
lipoteichoïques acides	bactéries Gram-positives
peptidoglycane	bactéries
flagelline	bactéries Gram-négatives
lipoprotéines	bactéries
polysaccharides riches enucose, en mannose	bactéries, champignons
β -glucanes	bactéries, champignons
Propriétés de la membrane	
phospholipides acides exposés	bactéries, champignons (cellules apoptotiques)
Composants biosynthétiques	
peptides à N-formylméthionine	bactéries

Figure 3-2 Éléments conservés des micro-organismes reconnus par les cellules et les molécules de l'immunité innée.

(a) Motifs reconnus



(b) Paroi gram +



(c) Paroi gram -

FIGURE 2.5 – Les PAMPs (1,2)

2. Reconnaissance des PAMPs

Ces PAMPs vont être reconnus par des récepteurs qui sont, soit présents à la surface de la cellule, soit solubles dans le plasma.

a) Les récepteurs solubles

Les récepteurs solubles sont des protéines, le plus souvent glycosylées, présentes dans le sang ou dans la lymphe qui sont capables de reconnaître les PAMPs à la surface des pathogènes. Ces protéines peuvent être produites par le foie comme la plupart des protéines plasmatiques mais aussi en moindre quantité par les cellules immunitaires des tissus. Ces molécules solubles peuvent recouvrir la surface du pathogène qu'elles

reconnaissent : c'est l'**opsonisation**. Ces protéines sont des **opsonines** (1,2,8).

Les **protéines de la famille des collectines** jouent un rôle prépondérant. Ceux sont des molécules multimériques en forme de bouquet de fleur dont l'unité de base est un trimère. Cet homotrimère est formé de trois parties : une extrémité riche en cystéine impliquée dans la multimérisation, une queue collagène qui permet l'association des trois monomères, un cou flexible et une tête formée de trois domaines globulaires de la famille des lectine de type C (calcium dépendentes). Cette tête trimérique est porte les propriétés de reconnaissance de la protéine : chaque domaine porte un site de reconnaissance pour les sucres. Les queues collagènes s'assemblent de façon à former un multimère de trimères. Si chaque site à une faible **affinité** (de l'ordre du mM), la molécule entière a une forte avidité (de l'ordre du nM). C'est la reconnaissance par **avidité** collective. Il existe huit collectines connues à ce jour dont la MBL (Mannose Binding Lectine), qui est présente dans le sang et SP-A SP-D présentes dans le surfactant pulmonaire (1,2,7,8).

D'autres opsonines ont une organisation très proche des collectines. Elle diffèrent notamment par la nature du domaine de reconnaissance. La protéine **C1q** est formée de l'association de six hétérotrimères (association trois chaînes différentes A, B et C) portant un domaine de reconnaissance particulier dit de type C1q. Les **Ficolines** (L, H et M chez l'homme) sont des homotrimères mais le domaine de reconnaissance est de type fibrinogène (1,2,7,8).

Le domaine de reconnaissance confère la spécificité de chaque molécule pour un motif. Par exemple, la MBL reconnaît dans l'ordre de préférence : le NacGlc, le D-mannose, le L-fucose, le NacMan, maltose, glucose. En fait, elle reconnaît deux hydroxyles consécutifs en position équatoriale sur un cycle sucre. Le Kd de ce site est de l'ordre du mM, donc une affinité très faible. L'existence de plusieurs domaines de reconnaissance va permettre de créer une forte avidité (de l'ordre du nM). Mais cela n'est vrai que si toutes les têtes peuvent se fixer : si la nature du motif est importante, l'espacement de ces motifs l'est tout autant (1,2,7,8).

b) Les Récepteurs membranaires aux PAMPs

Ces récepteurs sont appelés : PRRs Pattern Recognition Receptors. Ils appartiennent à trois catégories dont la plus connue est le TLR

- Les Toll-like Receptors (TLR) :

Le nom Toll-like vient de l'homologie avec une famille de protéines retrouvées chez la

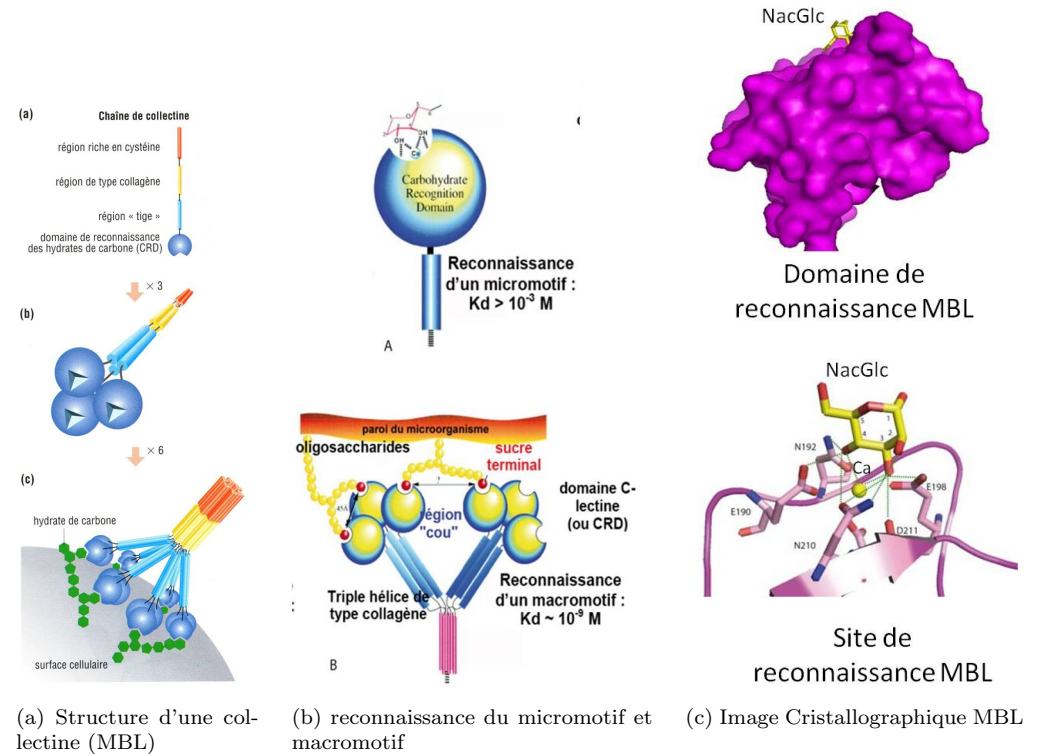


FIGURE 2.6 – Reconnaissance des PAMPs par la MBL (2,7,8)

drosophile et impliquée dans le développement mais aussi dans l'immunité anti-fongique. Chez les mammifères, cette famille a été retrouvée et nommée TLR. Il existe 10 TLR chez l'homme et 13 chez la souris présents sur des cellules immunitaires et non immunitaires. Ce sont des glycoprotéines membranaires de type I formées d'un domaine extracellulaire (Leucine Riche Repeat) impliqué dans la reconnaissance, un domaine transmembranaire en hélice alpha, et un domaine cytoplasmique (de type TIR : TLR/IL-1 Receptor) impliqué dans la transduction du signal. Ce sont des récepteurs enzyme. Les TLRs se présentent sous forme de dimère, le plus souvent d'homodimère sauf dans le cas de TLR-2 qui peut s'associer à TLR6 ou TLR1. TLR2/2, TLR4/4, TLR1/2, TLR6/2 et TLR11/11 sont situés sur la membrane plasmique : ils vont détecter ce qui se passe en dehors de la cellule. TLR9/9, TLR3/3 et TLR7/7 sont situés dans les endosomes et vont donc détecter ce qui se passe dans la cellule. Chaque dimère a sa propre spécificité.

Par exemple, TLR4 reconnaît le LPS, TLR2 le peptidoglycane TLR6/2 reconnaît le zymosan (levures) et les acides lipoteïchoïques. TLR9 va reconnaître des motifs d'acides nucléiques typiques des bactéries ou des virus (1,2,9).

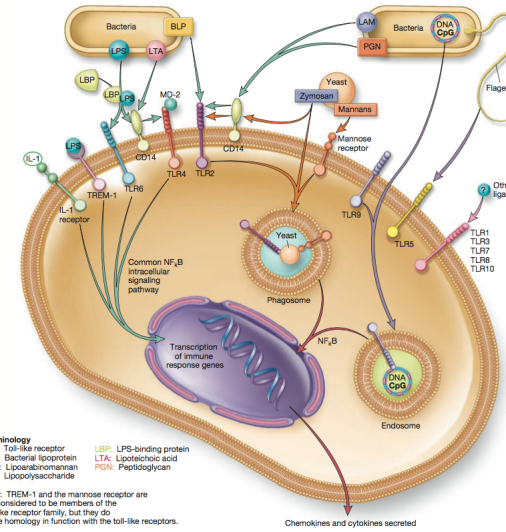
La reconnaissance du LPS par le TLR4 est particulière car elle fait intervenir des co-récepteurs. Le LPS est une molécule hydrophobe qui peut donc difficilement circuler dans le milieu. Il peut être prit en charge par une LPS-Binding Protein (LBP) qui va être elle-même reconnue par le co-récepteur du TLR4 : CD14. Le LPS est alors transféré à un complexe formé de deux TLR4 et de deux MD-2 (Myeloid-différenciation protein 2). MD-2 reconnaît un motif particulier sur le LPS et cette fixation entraîne une activation de TLR4 (1,2,9).

- RIG-1 like receptors :

Ils reconnaissent les ARN viraux intracellulaires et permettent d'activer l'inflammation

- NOD receptors :

Ils détectent des PAMPs de bactéries intracellulaires ou de protéines injectées dans la cellule par une bactérie.



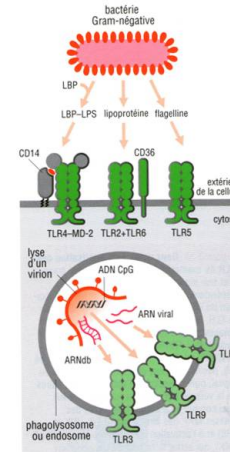
Terminology
 TLR: Toll-like receptor
 BLP: Bacterial lipoprotein
 LAM: Liposarbinomannan
 LPS: Lipopolysaccharide
 LBP: LPS-binding protein
 BLP: Bacterial lipoprotein
 LTA: Lipoteichoic acid
 PGN: Peptidoglycan
 Note: TREM-1 and the mannose receptor are not considered to be members of the toll-like receptor family, but they do share homology in function with the toll-like receptors.
Figure 31.12 Recognition of Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) by Toll-like Receptors (TLRs). PAMP binding of TLR results in a signaling process that upregulates gene expression. A common NF_κB signal transduction pathway is used.

Récepteurs de type Toll des mammifères et leurs ligands

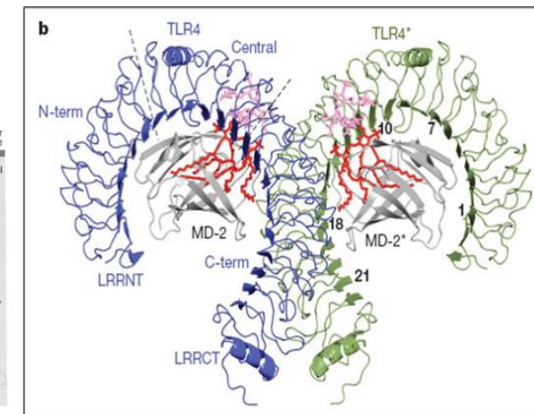
TLR2+TLR1	lipoprotéines bactériennes
TLR2+TLR6	lipoprotéines bactériennes, acides lipoteïchoïques, mannanes des parois cellulaires de levure
TLR2+?	ancres GPI (parasites), porines bactériennes, HMGB1
TLR3	ARNdb
TLR4	LPS, HSPs, HMGB1, quelques protéines virales
TLR5	flagelline bactérienne
TLR7	ARNsb (viral)
TLR8	ssRNA (viral)
TLR9	ADN CpG (viral et bactérien)
TLR10	pas connu
TLR11	profiline de <i>Toxoplasma</i>
TLR12	pas connu
TLR13	pas connu

(a) Reconnaissance par les TLR

(b) Les différents TLR



(c) Reconnaissance TLR4



(d) Image Cristallographique TLR4

FIGURE 2.7 – Les Toll-like récepteurs (2,9,21)

B. La phagocytose permet de détruire les pathogènes dans un espace confiné

1. La phagocytose est un processus en trois étapes

La phagocytose est un processus en trois étapes : reconnaissance, internalisation, destruction. Il existe trois types de phagocytes professionnels dans l'ordre décroissant des capacités de phagocytose : polynucléaires neutrophiles, macrophage, cellules dendritiques. Dans une moindre mesure, toutes les cellules sont capables de phagocytose (1,2,21).

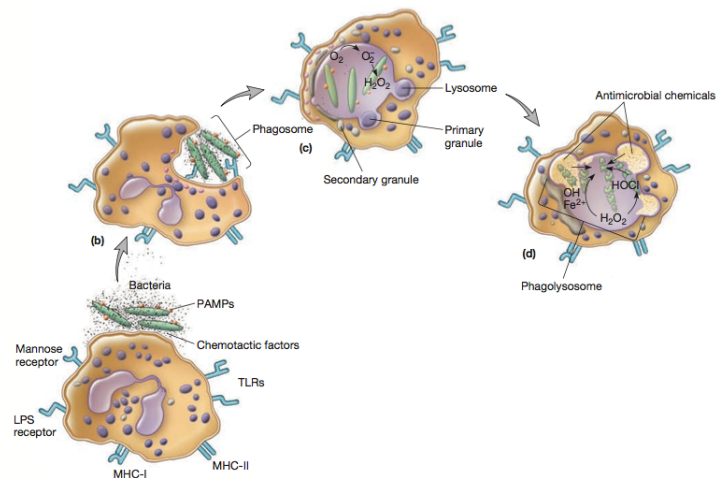


FIGURE 2.8 – Vue générale de la phagocytose (21)

2. La reconnaissance du pathogène peut être directe ou indirecte

Le phagocyte possède des **PRRs membranaires** sur leur membrane plasmique ainsi que des récepteurs aux opsonines impliqués dans la reconnaissance du pathogène. C'est *via* cet ensemble complexe de récepteurs que va se faire l'interaction entre le phagocyte et sa cible. On parle souvent de synapse phagocytaire car une large surface de chaque

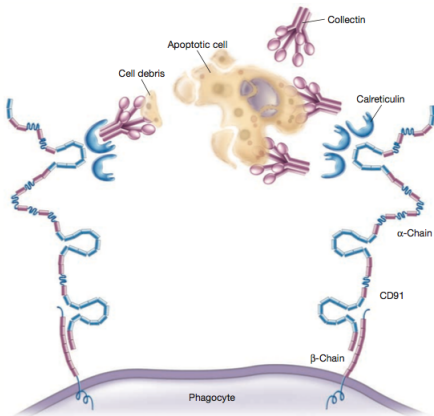
Récepteurs phagocytaires			
Récepteur	Type	Expression	Ligands
Récepteurs à reconnaissance directe			
récepteur du mannose	lectine de type C	macrophages, DC	mannanes
DEC 205	lectine de type C	DC	mannanes
dectine-1	lectine de type C	macrophages	polysaccharides riches en glucose
CD14	répétitions riches en leucine	macrophages, neutrophiles	apoptotic cells, LPS
MARCO	SR-A	macrophages ZM	bacterial cell walls
récepteur éboueur A1	SR-A	macrophages	cellules apoptotiques, LPS, LTA
CD36	SR-B	macrophages	cellules apoptotiques, globules rouges parasités
Récepteurs de particules opsonisées			
C1qRp (CD93)	lectine de type C	macrophages	C1q, collectines
CR3 (α M β 2, CD11c/CD18)	intégrine α v β 3	macrophages, neutrophiles	iC3b, β -glucanes, ICAM1/2
CR4 (α x β 2, CD11d/CD18)	intégrine	macrophages, neutrophiles, DC	iC3b, fibrinogène
Fc γ R1 (CD64)	Ig, ITAM	macrophages, neutrophiles	IgG, CRP, SAP
Fc γ RII (CD32)	Ig, ITAM	macrophages, neutrophiles	IgG
Fc γ RIII (CD16)	Ig, ITAM	macrophages, neutrophiles, NK	IgG, SAP
Fc γ RIV	Ig, ITAM	macrophages, neutrophiles, DC	IgG2a, IgG2b
Fc α R (CD89)	Ig, ITAM	macrophages, neutrophiles, Eos	IgA
intégrine α v β 3	intégrine	macrophages, plaquettes	cellules opsonisées par la thrombospondine
Mer	RTK	macrophages	cellules apoptotiques

FIGURE 2.9 – Les récepteurs des phagocytes (2)

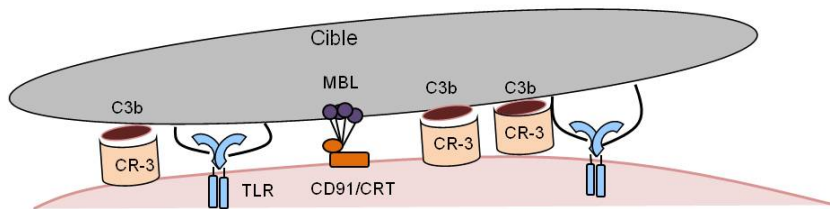
cellule va interagir avec l'autre *via* un panel important de couple récepteur/ligand. **Les récepteurs aux opsonines** sont des molécules membranaires qui reconnaissent des opsonines. Ces opsonines peuvent être les collectines que nous avons vu précédemment et qui reconnaissent les PAMPs, des anticorps du système immunitaire adaptatif (chapitre 3) ou encore des petites molécules du système du complément qui sont produites en cas d'activation (II.C) comme C3b (1,2,21).

Nous verrons en troisième année qu'il existe d'autres types de récepteurs impliqués dans l'élimination des déchets de l'organisme ou des cellules mortes (1,2,21).

Figure 31.26 Collectins are Molecular Scavengers. This schematic depicts the binding of cellular debris and apoptotic cells by collectins. Collectins (also known as defense collagens) are a family of similar proteins that bind cellular debris and dying cells through their globular head groups. Their collagenous tails are then recognized by calreticulin associated with α -2 macroglobulin (CD91) on the surface of phagocytes.



(a) Reconnaissance des collectines par CD91



(b) la synapse phagocytaire

FIGURE 2.10 – La reconnaissance par les phagocytes (2,21)

3. Internalisation

Le processus de phagocytose est une endocytose par récepteurs très particulière. En effet, des pseudopodes membranaires vont venir entourer la cible formant ainsi une coupe phagocytaire jusqu'à totalement la recouvrir. Finalement, les membranes fusionnent à l'extrémité (1,2,10).

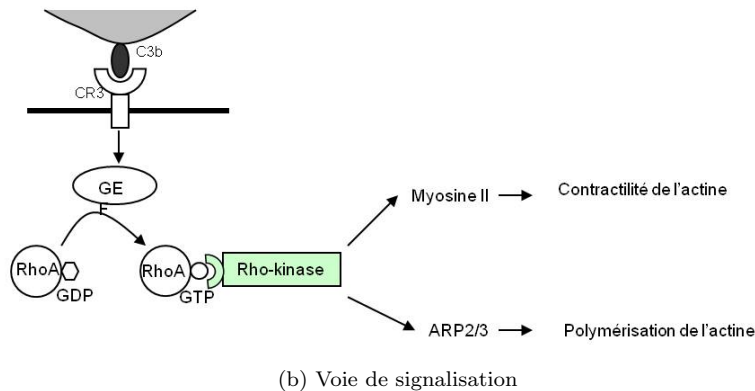
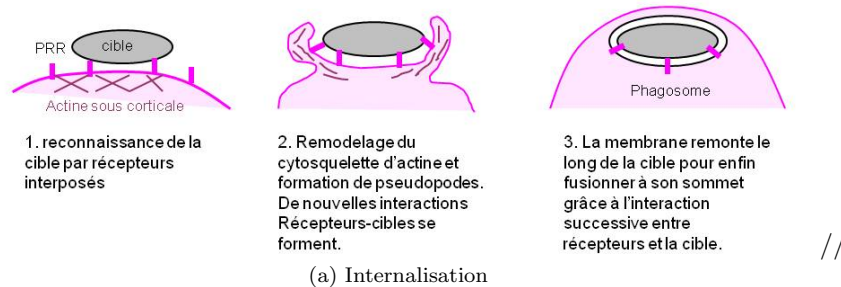


FIGURE 2.11 – L'internalisation par les phagocytes (10)

Certains récepteurs ont un rôle phare dans cette internalisation car ils permettent de remodelage du cytosquelette d'actine sous-cortical. C'est le cas par exemple du récepteur CR3 impliqué dans la reconnaissance des opsonines C3b de la cascade du complément. Cette reconnaissance entraîne l'activation d'une protéine de type GEF ; Guanine Exchange factor qui va permettre à RhoA de fixer le GTP. RhoA est sous forme activée quand elle lie le GTP et s'inactive en hydrolysant le GTP en GDP. Une fois que RhoA a lié le GTP elle peut venir activer une Rho-kinase. Celle-ci va aller phosphoryler la myosine II ce qui va permettre d'augmenter la contractilité du cytosquelette d'actine.

Elle active également le complexe ARP2/3 qui favorise la polymérisation de l'actine (B46-cytosquelette) (1,2,10).

4. La destruction du pathogène

La destruction de la cible va faire intervenir deux mécanismes : un mécanisme indépendant de l'oxygène et un mécanisme dépendant de l'oxygène encore appelé burst oxydatif.

a) Mécanisme indépendant de l'oxygène

Le mécanisme indépendant de l'oxygène est commun à tous les types cellulaires et correspond à la voie de destruction des molécules endocytées. Le phagosome va fusionner avec des vésicules contenant des enzymes lytiques (phagolysosome). Ces molécules peuvent appartenir à trois types de vésicules :

- **Les lysosomes** dont disposent toutes les cellules : ils contiennent des hydrolases et permettent d'atteindre un pH très bas
- **Les granules azurophiles (ou primaires)** : présents chez les polynucléaires neutrophiles. Ils contiennent des peptides antimicrobiens, du lysosyme (peptidoglycane), une protéine inductrice de la perméabilité bactérienne, des protéases (une élastase, une cathepsine G, une protéinase 3), une myeloperoxydase (mécanisme dépendant de l'oxygène) et des proteoglycanes.

b) Mécanisme dépendant de l'oxygène : le burst oxydatif

Ce mécanisme est spécifique des phagocytes professionnels et est fortement développé chez les neutrophiles. Le burst oxydatif entraîne la production de dérivés toxiques de l'oxygène et de dérivés toxiques de l'azote. Le burst oxydatif est déclenché par la fusion du phagosome avec **les granules secondaires**, présents chez les polynucléaires neutrophiles. Ils contiennent d'autres molécules anti-microbiennes mais contiennent surtout la

NADPH oxydase, superoxydismutase et la myelopéroxydase (1,2,10).

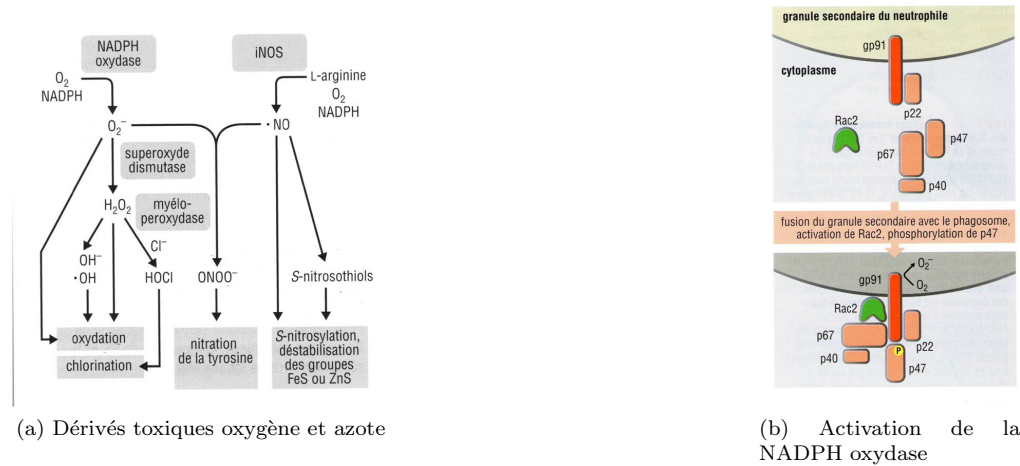


FIGURE 2.12 – L'internalisation par les phagocytes (10)

La NADPH oxydase est l'enzyme clef de ce processus c'est elle qui est régulée lors de l'activation de ce procédé. Au repos, les deux sous-unités responsables l'oxydation du NADPH (p40-p47) sont situées dans le cytoplasme alors que les deux sous unités responsable de la réduction de l'O₂ (p22phox-gp91phox) sont situées dans la membrane des vésicules. Lorsque la phagocytose est activée, les voies de signalisation permettent de relocaliser les sous-unités cytoplasmiques de façon à ce qu'elle interagissent avec les sous unités membranaires. Ceci permet l'activation du burst oxydatif. Cette activation est favorisée par un certain nombre de cytokines : IL-8, IL-1, TNF- α qui sont des facteurs potentialisant la réponse (c'est à dire qui augmentent la transcription des gènes) et C5a par exemple ou des molécules bactériennes qui sont des facteurs stimulants (c'est à dire qui vont permettre aux deux parties de la protéine d'interagir) (1,2,10).

Il existe aussi des dérivés toxiques de l'azote : **RNI Reactive Nitrogen Intermediate**.

5. La reconnaissance du pathogène entraîne la synthèse de médiateurs

Les macrophages tissulaires résident dans les tissus et sondent ceux-ci à la recherche de cibles. Si un macrophage reconnaît un pathogène et le phagocyte, cela active la production de médiateurs. Très rapidement vont être formés des **prostaglandines et leucotriènes et PAF** par dégradation de la membrane. Ils activent la modification des cellules endothéliales et sont des chemo-attractants puissants (1,2).

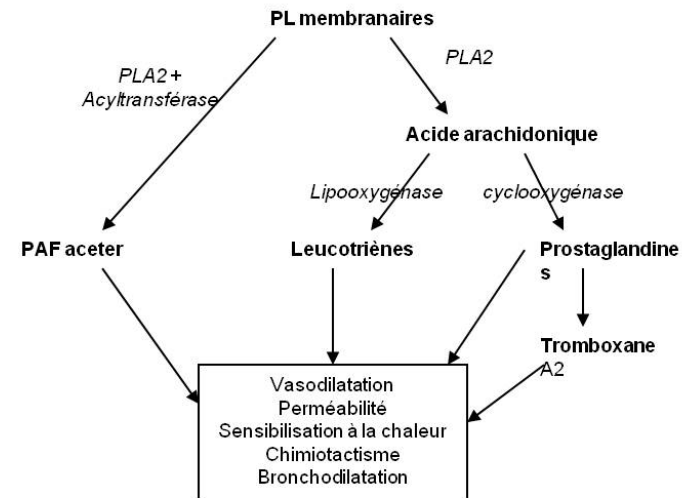


Figure : Médiateurs neoformés à partir des phospholipides de la membrane plasmique

FIGURE 2.13 – Synthèse rapide des médiateurs lipidiques (1,2)

De plus, la reconnaissance du pathogène par le phagocyte mène aussi à l'activation de voie pro-inflammatoires qui ont pour objectif d'augmenter la **synthèse de cytokines**. Les macrophages activés par exemple vont se mettre à sécréter un certain nombre de cytokines. IL-1, TNF α et IL-6 sont des médiateurs qui peuvent avoir des effets locaux voire systémiques. L' IL-8 est la chemokine principale du site de l'infection (1,2).

Nous verrons plus en détail le rôle de ces facteurs dans la mise en place de l'inflammation. Des voies très fortement pro-inflammatoire sont les voies activées par les récepteurs de type TLR. Les TLR possèdent sur leur partie cytoplasmique des domaines TIR qui

se transphosphorylent lors de l'activation. Cela va permettre la fixation d'un certain nombre de protéines adaptatrices et activer deux voies (1,2) :

- la voie IRAK/TRAF6 qui mène à l'activation de deux activateurs de transcription : $\text{NF-}\kappa\text{B}$ et MAPK qui activent la transcription de cytokines pro-inflammatoires
- la voie TRIF qui active le régulateur de transcription IRF responsable de l'augmentation de la transcription d'interférons.

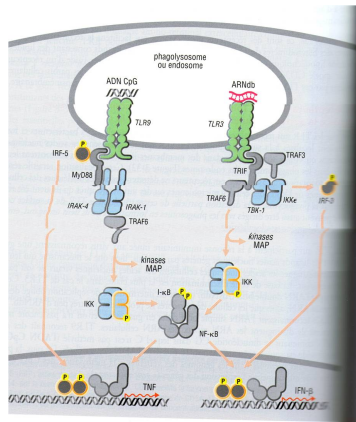


FIGURE 2.14 – Voies de signalisation inflammatoires TLR (2)

À partir de ce stade plusieurs conséquences peuvent se déclencher : facilitation de la phagocytose, lyse de la cible et alerte (2).

L'activation peut se faire *via* trois voies : (a) la voie lectine : des protéines de reconnaissance reconnaissent directement le pathogène *via* ses PAMPs ; (b) la voie classique : la protéine de reconnaissance détecte le plus souvent des protéines dites de phase aiguë c'est-à-dire qui ne sont produites qu'en cas d'activation du système immunitaire adaptatif (Ac) ou d'inflammation très forte (pentraxines, CRP) (c) la voie alterne : voie d'amplification pour laquelle aucune protéine de reconnaissance n'est connue (2).

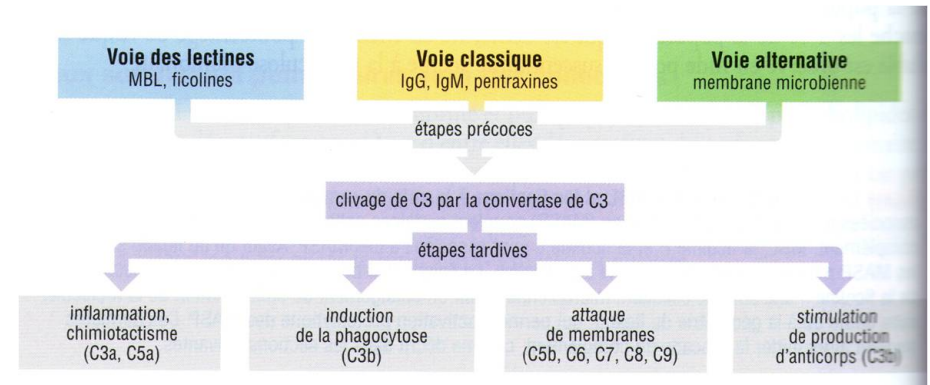


FIGURE 2.15 – Vue générale du complément (2)

C. Le système du complément permet de faciliter la phagocytose mais aussi de lyser le pathogène

1. Vue générale du système du complément

Le système du complément est composé d'une trentaine de protéines solubles et membranaires. Tout comme l'hémostase, c'est une cascade protéolytique impliquant des protéases à sérine. Ces protéases sont sous forme de zymogènes dans le sang qui, après coupure, vont donner un enzyme actif (2).

Le système du complément comporte plusieurs phases. Des phases précoces, au cours desquelles est initiée l'activation. Ces phases mènent à l'activation d'une C3-convertase.

2. Voie classique et voie lectine

Les voies classique et lectine peuvent être mises en parallèle avec la voie extrinsèque de la coagulation : c'est un facteur externe qui les déclenche : la reconnaissance d'un pathogène.

a) Les complexes activateurs

Les complexes activateurs sont composés d'une protéine de reconnaissance et de protéases à sérine associées. Dans le cas de la voie classique, le complexe activateur

est appelé C1. La protéine de reconnaissance est C1q qui peut reconnaître des PAMPs mais aussi des anticorps. Un hétérotétramère des protéases C1r et C1s est associé aux queues collagènes. Dans le cas de la voie lectine, la protéine de reconnaissance est soit la MBL soit une des trois ficolines. Un homodimère de la protéase MASP-2 (MBL Associated Sérine Protéase) est associé aux queues collagènes.

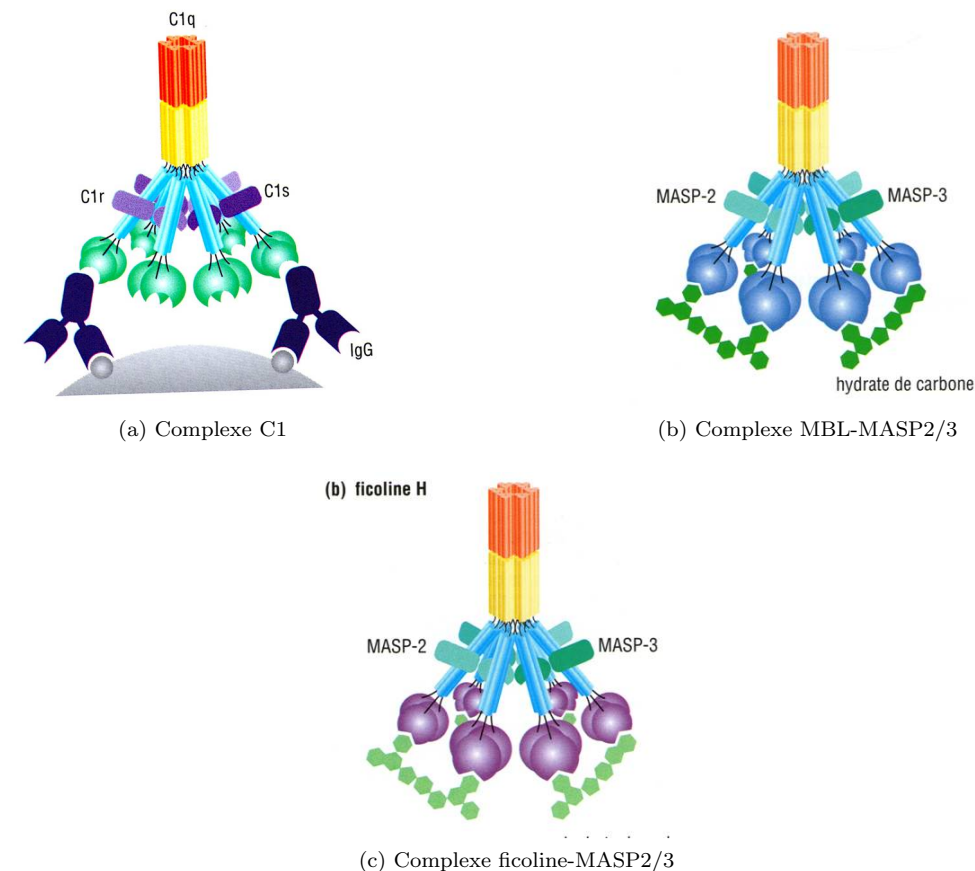


FIGURE 2.16 – Les complexes initiateurs (2)

La reconnaissance de la cible par une des protéines de reconnaissance entraîne une tension mécanique sur les queues collagène. Ceci est à l'origine d'un changement de conformation des protéases. Dans le cas du complexe C1, ce changement de conformation met en contact les deux domaines protéase à sérine de C1r qui se coupe mutuellement.

Ces C1r activés coupent alors C1s qui devient actif. Dans le cas du complexe de la voie lectine, la tension entraîne la trans-protéolyse des deux MASP-2 qui deviennent actives.

b) Formation des C3/C5 convertases

MASP-2 activée et C1s activée coupent le facteur C4 en C4b et C4a. C4b s'ancre à la membrane de la cible et recrute C2 qui devient susceptible à la coupure par C1s ou MASP-2. C2 donne C2a et C2b. Le complexe C4b/C2a ancré à la membrane est une protéase à sérine active appelée **C3 convertase**. Cette C3 convertase coupe C3 en C3a soluble et C3b membranaire. Le complexe C4b/C2a/C3b est la **C5 convertase** qui va couper C5 en C5a soluble et C5b membranaire.

3. Voie alterne

La voie alterne correspondrait à la voie intrinsèque de la coagulation. C'est une voie d'amplification de l'activation du complément. La voie alterne peut s'activer à la surface de nombreux pathogène en l'absence d'une protéine de reconnaissance identifiée. Elle aboutit à une **C3 convertase alterne** différente des voies classique et lectine (1,2).

Déclenchement putatif de la voie alterne en absence de toute surface pathogène : Cette voie commence par l'hydrolyse spontanée d'une liaison thioester de C3 pour former C3(H₂O). C3(H₂O) fixe le facteur D, une protéase plasmatique, qui clive alors le facteur B, en Ba et Bb. Bb reste attaché à C3(H₂O) et ce complexe est une C3 convertase soluble qui est formée en très faible quantité. Elle va permettre de couper C3 en C3a et C3b. Quelques rares molécules de C3b vont pouvoir s'attacher à la membrane de la cible de façon covalente grâce à son groupement thioester (1,2).

Une fois C3b fixé dans la membrane par une voie d'activation ou une autre, la voie alterne permet une boucle d'amplification : Le C3b fixé à la membrane peut recruter le facteur B qui est alors coupé par le facteur D. Le complexe C3bBb membranaire est la C3 convertase alterne. Il peut également se former une C5 convertase alterne (C3b)₂Bb. Leurs rôles sont identiques à la C3/C5 convertases classiques (1,2).

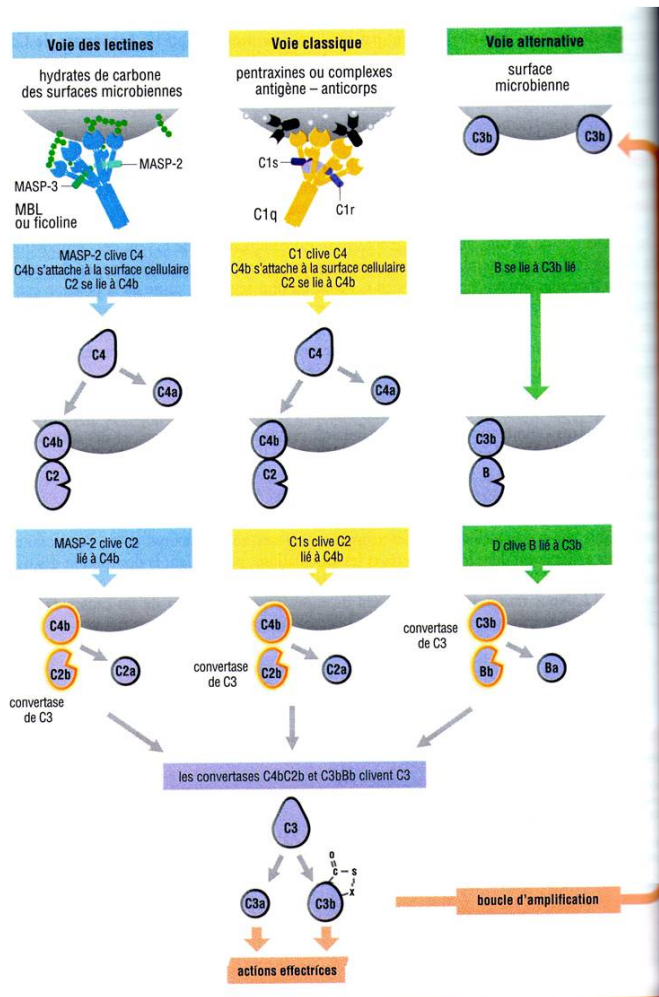


FIGURE 2.17 – Activation du système du complément (2)

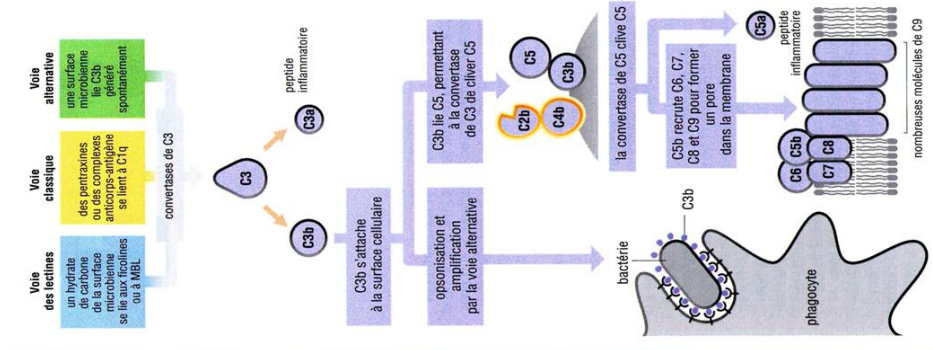
4. Conséquences

L'activation de la cascade du complément a trois conséquences :

- **Oponisation** : C3b et dans une moindre mesure C4b ainsi que C1q, MBL et ficoline sont des opsonines qui vont pouvoir être reconnues par un phagocyte et faciliter la phagocytose. Une molécule de C3 convertase C4b/2a peut couper jusque 1000 molécules de C3. Beaucoup de C3b se fixent sur la membrane bactérienne (1,2).

- **Formation du complexe d'attaque membranaire (CAM)** : C5b recrute C6, C6 recrute C7, C7 recrute C8 et C8 recrute plusieurs C9. Les différents molécules de C9 sont transmembranaires et forment un pore qui conduit à la lyse de la cible (1,2).

- **Alerte : les anaphylatoxines** : C3a, C4a et C5a agissent sur des récepteurs membranaires spécifiques afin d'activer les cellules immunitaires et de produire une réponse inflammatoire locale. S'ils sont produits en trop forte quantité, ils peuvent entraîner un collapsus général de la circulation : choc anaphylactique. Dans l'ordre d'activité décroissante : C5a, C3a, C4a. Ces molécules vont permettre l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins et sortie de liquides et des protéines solubles du sang, l'augmentation de la migration des leucocytes et l'activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles (1,2).



(a) Actions effectrices du complément

FIGURE 2.18 – Actions effectrices du complément (2)

Composants et récepteurs principaux du complément				
Composant	Rôle dans la cascade du complément et actions effectrices			
C1qrs	liaison à IgG ou IgM ou aux pentraxines et activation de la voie classique			
MASP-1, -2, -3	protéases activées par MBL ou les ficolines pour déclencher la voie des lectines			
C2, C4	leur clivage par C1s ou MASP-2 génère C4b qui s'attache aux membranes, et C2b qui, associé à C4b, forme la convertase de C3 classique dont le domaine protéase se trouve dans C2b			
C3	clivé par les convertases de C3. C3b s'attache aux particules et stimule leur capture par les phagocytes ; C3b se combine avec le facteur B pour former la convertase de C3 alternative ; C3b collabore avec les convertases de C3 pour former les convertases de C5 ; C3a provoque l'inflammation			
facteurs B, D	B se combine avec C3b et est clivé par D pour produire la convertase de C3 de la voie alternative (C3bBb). Le domaine protéase de cette convertase se trouve dans la sous-unité Bb			
properdine	se lie à C3bBb (la convertase de C3 de la voie alternative) et la stabilise			
C5	clivé par la convertase de C5 ; C5b dirige l'assemblage du complexe d'attaque membranaire ; C5a est un peptide pro-inflammatoire et un facteur chimio-attractant des neutrophiles			
C6, C7, C8, C9	s'associent avec C5b pour former le complexe d'attaque membranaire qui crée des pores dans les membranes. Plusieurs exemplaires de C9 sont incorporés dans la structure du pore			
iC3b	fragment issu du clivage de C3b qui opsonise les microbes, stimulant la phagocytose			
C3d	fragment issu du clivage de C3b, qui se lie à CR2 et stimule la production d'anticorps par les cellules B			
Récepteur	Type	Ligand	Expression (types cellulaires)	Fonctions principales
CR1 (CD35)	SCR	C3b	B, E, M, N, Eos, FDC	favorise le clivage de C3b et C4b, inactive les convertases de C3, réprime la voie alternative, participe à l'élimination des complexes immuns
CR2 (CD21)	SCR	iC3b, C3d	B, FDC	stimule la production d'anticorps
CR3 (CD11b/CD18)	intégrine	iC3b, ICAM-1, β-glucanes	NK, M, N, FDC, Ma	phagocytose
CR4 (CD11c/CD18)	intégrine	iC3b, fibronectine	NK, M, N, DC, Ma	phagocytose
CRlg	Ig	C3b, iC3b	Kupffer	phagocytose des particules dans le sang
C3aR	GPCR	C3a	Ba, Ma, SM	induit l'inflammation, contraction des muscles lisses
C5aR (CD88)	GPCR	C5a	Ba, EC, Ma, M, N, SM	induit l'inflammation, chimiotactisme, augmente la perméabilité vasculaire
C1qRp (CD93)	C-type lectin	C1q, MBL, SP-A	EC, M, N	phagocytose
CD91, calréticuline	-	C1q, MBL, SP-A	M, NHC	phagocytose des cellules apoptotiques

(a) Bilan

FIGURE 2.19 – Bilan de l'action des protéines du système du complément(2)

5. Régulation du système du complément

a) Stabilité des facteurs

Les facteurs du complément C3b et 4b peuvent s'hydrolyser rapidement s'ils ne sont pas associés à la membrane. Ceci est dû à l'hydrolyse de la liaison thioester de C4b et C3b. Cette hydrolyse spontanée évite la diffusion de ces facteurs et donc l'activation inopinée du complément sur des surfaces (1,2).

La properdine est molécule du complément qui stabilise la C3 convertase alterne (1,2).

b) Les inhibiteurs

L'objectif est de limiter l'action du complément sur les cellules de l'hôte et de confiner cette activation à la cible identifiée. (1,2)

D. La lutte anti-virale

La phagocytose et le complément sont des systèmes efficaces contre les formes extracellulaires des pathogènes. Certains pathogènes bactériens pour échapper à ces effecteurs se multiplient à l'intérieur des cellules. Les virus ont une forme virion extracellulaire mais se multiplient obligatoirement à l'intérieur des cellules. C'est donc le modèle absolue de pathogène intracellulaire. Deux systèmes effecteurs permettent de bloquer une infection intracellulaire : les cellules Natural Killer et l'interféron (1,2).

1. Les cellules Natural Killer

Les cellules Natural Killer sont issues de la lignée lymphoïde. On les trouve principalement dans le sang et les organes lymphoïdes mais elles peuvent migrer sur le site de l'infection. Les cellules NK détectent les cellules présentant une baisse d'expression du

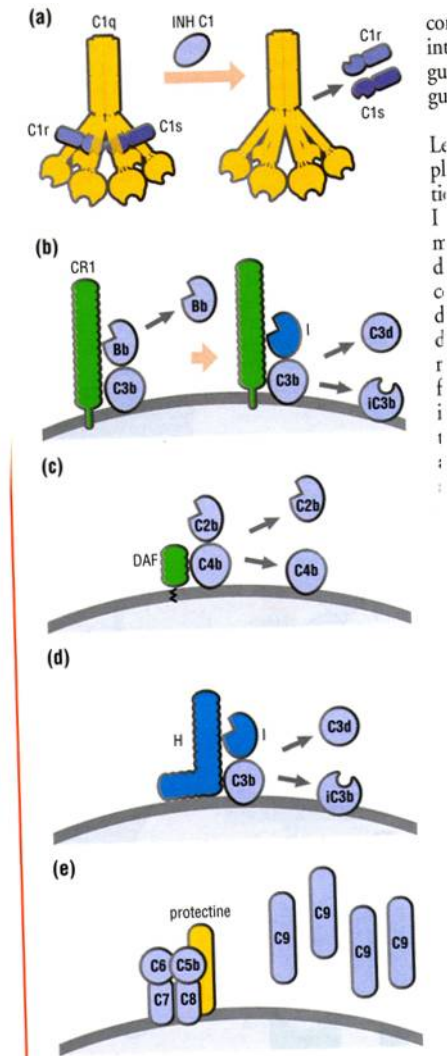
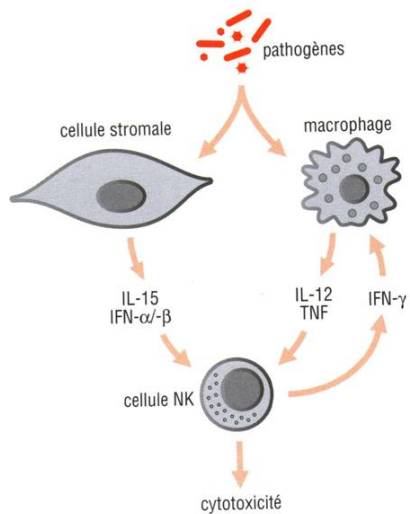


FIGURE 2.20 – Les régulateurs du complément (2)

CMH-I, tumorales ou infectées par un virus, et les détruisent. Ceci peut se faire sans activation préalable (1,2).

Les cellules Natural Killer possèdent de nombreux récepteurs à leur surface (NKR)

qui peuvent être classés en deux groupes : les récepteurs activateurs et les récepteurs inhibiteurs. Les récepteurs inhibiteurs détectent des signaux « normaux » à la surface d'une cellule : expression du CMH-I. Les récepteurs KIR = Killer Inhibitory Receptor sont présents sous différentes formes et détectent les différents allèles du CMH-I. Ces récepteurs inhibiteurs bloquent les voies cytotoxiques des NK lors de l'interaction avec leurs ligands. Les récepteurs activateurs détectent des signaux « anormaux » à la surface des cellules : reconnaissance de ligands générés par le stress, fixation sur la partie Fc des immunoglobulines par exemple (1,2).



(a) Le contexte inflammatoire influence l'activation des NK

FIGURE 2.21 – Activation des cellules Natural Killer (21)

Les cellules NK lysent leur cible par des mécanismes équivalents aux lymphocytes T. Elles peuvent réaliser une **exocytose de protéines pro-apoptotiques** : perforine, granzyme. Cette exocytose est déclenchée par les récepteurs activateurs si les récepteurs inhibiteurs ne sont pas liés à leur ligand. La balance entre activation et inhibition détermine la libération de ces protéines. Elles peuvent déclencher l'apoptose par activation du récepteur de mort FAS à la surface d'une cellule : interaction Fas/FasL (1,2).

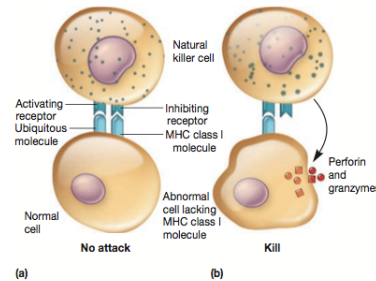


Figure 31.8 The System Used by Natural Killer Cells to Recognize Normal Cells and Abnormal Cells That Lack the Major Histocompatibility Complex Class I Surface Molecule. (a) The killer-activating receptor recognizes a normal ubiquitous molecule on the plasma membrane of a normal cell. Since the killer-inhibitory receptor recognizes the MHC class I molecule, there is no attack. (b) In the absence of the inhibitory signal, the receptor issues an order to the NK cell to attack and kill the abnormal cell. The cytotoxic granules of the NK cell contain perforin and granzymes. With no inhibitory signal, the granules release their contents, killing the abnormal cell.

(b) Les signaux anormaux déclenchent la cytolyse

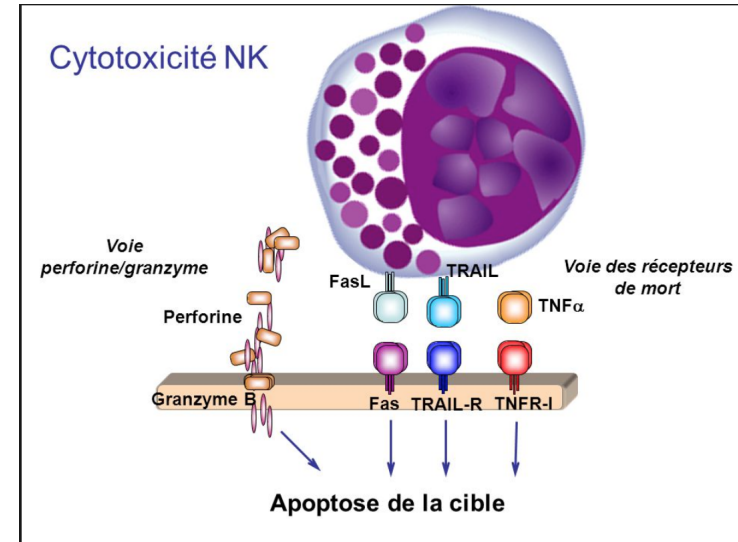


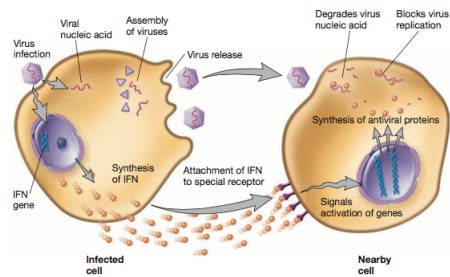
FIGURE 2.22 – Mécanismes lytiques des NK (Cédric Ménard, université de rennes 1)

2. Fonctions anti-virale des interférons

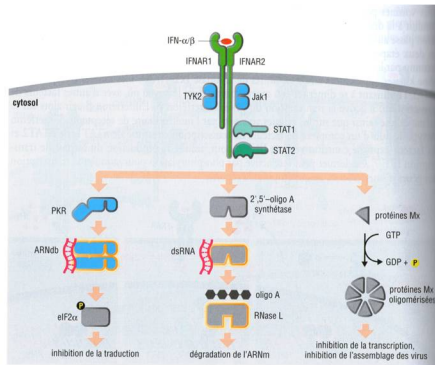
Les interférons jouent un rôle crucial dans la réponse anti-virale innée. Il existe deux types d'interférons : (a) les interférons de type I : $INF-\alpha$ et $INF-\beta$; (b) l'interféron de type II ou encore $INF-\gamma$. En plus de la défense anti-virale, l' $INF-\gamma$ joue aussi un rôle dans les infections intracellulaires des microbes et des parasites alors que les interférons de type I sont spécialisés dans la défense anti-virale (1,2).

Les interférons de type I sont produits par les cellules infectées ou par les cellules spécialisées comme nous l'avons vu précédemment suite à la détection par des récepteurs. La détection de ces interférons par une cellule est permise par des récepteurs spécifiques qui déclenchent une voie JAK/STAT et régulent l'expression des gènes. Une des particularités des interférons de type I est que leur détection déclenche à l'intérieur des cellules des mécanismes anti-viraux : inhibition de la traduction, dégradation de l'ARNm ou encore inhibition de la transcription et de l'assemblage viral. Les virus peuvent détourner le système notamment en évitant l'inhibition de la traduction (1,2).

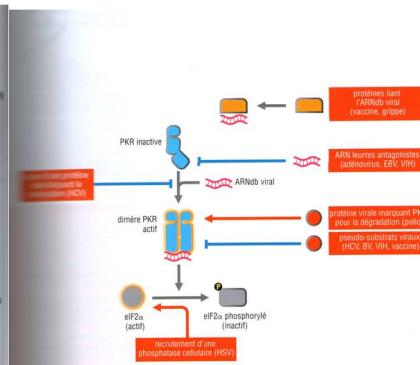
Figure 31.25 The Antiviral Action of Interferon. Interferon (IFN) synthesis and release is often induced by a virus infection or double-stranded RNA (dsRNA). Interferon binds to a ganglioside receptor on the plasma membrane of a second cell and triggers the production of enzymes that render the cell resistant to virus infection. The two most important such enzymes are oligo(A) synthetase and a special protein kinase. When an interferon-stimulated cell is infected, viral protein synthesis is inhibited by an active endonuclease that degrades viral RNA. An active protein kinase phosphorylates and inactivates the initiation factor eIF-2 required for viral protein synthesis.



(a) Vue générale



(b) La réponse à l'interféron de type I



(c) le blocage par les virus

FIGURE 2.23 – Interféron de type I et défense anti-virale (2)

III. LA MISE EN PLACE DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE NÉCESSITE L'INTERVENTION D'ACTEURS DE L'IMMUNITÉ MAIS AUSSI DES VAISSEAUX SANGUINS ET LYMPHATIQUES

A. L'inflammation est-elle systématique ?

L'inflammation a trois fonctions principales : (a) attirer de nouveaux effecteurs; (b) fournir une barrière aux pathogènes (c) réparer les tissus endommagés. L'inflammation n'a pas lieu à chaque contact avec un pathogène. La plupart du temps, l'infection est très vite enrailée par les cellules immunitaires résidant dans les tissus, les sentinelles, et aucun symptôme d'inflammation n'apparaît.

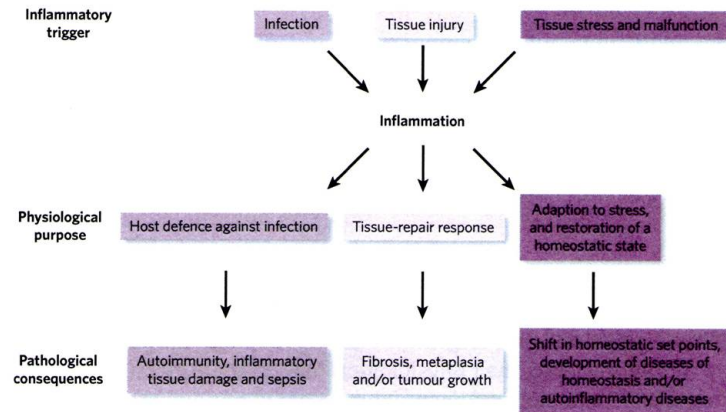


FIGURE 2.24 – Les types d'inflammation et pathologie (4)

B. Les grandes lignes de l'inflammation

1. Les manifestations cliniques de l'inflammation et leur origine

Localement, elle se caractérise par douleur rougeur, chaleur, gonflement. Cela est dû à des changements dans les vaisseaux sanguins : (a) augmentation du diamètre des

vaisseaux et donc baisse de la vitesse de circulation : chaleur, rougeur (b) augmentation de la perméabilité : sortir de fluides et de protéines plasmatiques : œdème (c) production de molécules d'adhésions pour les leucocytes : passage des leucocytes sanguins dans les tissus.

2. les différents acteurs de l'inflammation

a) les inducteurs et senseurs de l'inflammation

Deux grands types d'inducteurs peuvent être décrits :

- **Les inducteurs exogènes** qui peuvent être microbiens ou non microbiens. Les inducteurs d'origine microbienne vont être les PAMPs ou des peptides bactériens qui attirent les cellules immunitaire mais aussi des facteurs de virulence qui en attaquent le tissu induisent l'inflammation (toxines par exemple).

- **Les inducteurs endogènes** qui sont produits par les lésions, le stress ou des dysfonctionnement. Par exemple, les cellules endommagées de façon pathologiques subissent une nécrose ce qui relargue des composants cellulaires dans le milieu qui sont inflammatoires (programme de L3). La plupart du temps les inducteurs endogènes sont des liés à l'inflammation chronique : cristaux d'urate, lipoprotéines oxydées, matrice extracellulaire endommagées.

Dans le cas qui nous intéresse ici, les inducteurs sont essentiellement exogènes et **les senseurs sont les récepteurs solubles ou membranaires vus précédemment.**

b) Les médiateurs et effecteurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation ont tous des effets sur le recrutement et sur les vaisseaux. Ils peuvent être stockés dans les cellules, produits par les cellules ou à l'état inactif dans le plasma.

Il existe sept groupes de médiateurs :

- les amines vasoactives : histamine, sérotonine qui sont libérée par dégranulation des plaquettes ou des mastocytes. Elles ont des effets sur les vaisseaux sanguins et peuvent, en grande quantité, être à l'origine d'un choc anaphylactique.

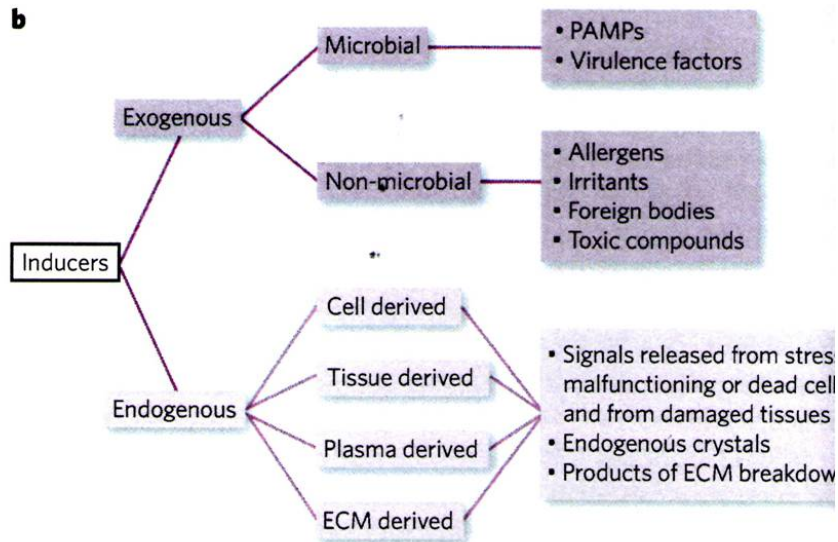


FIGURE 2.25 – Les types d'inducteurs (4)

- les peptides vasoactifs : Ils peuvent être stockés dans les granules ou produits par la cascade de coagulation. C'est par exemple le cas de la bradykinine à l'origine de la douleur.

- Les anaphylatoxines du complément : C3a, C4a et C5a qui sont impliquées dans le recrutement des leucocytes et la dégranulation des mastocytes.

- les médiateurs lipidiques : les prostaglandines sont à l'origine de la fièvre, le PAF active les vaisseaux et les lipoxines sont impliquées dans l'inhibition de l'inflammation et la réparation.

- les cytokines inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6 par exemple) produites essentiellement par les macrophages et les mastocytes, elles ont un rôle important dans l'activation des vaisseaux, des leucocytes et dans l'induction de l'adaptatif.

- les chemokines sont produites par de nombreuses cellules en réponse à l'inflammation et attirent les leucocytes sur le site de l'inflammation.

- les enzymes protéolytiques : permettent de dégrader la matrice extracellulaire ce qui permet notamment de rendre plus perméables les vaisseaux sanguins.

Les effecteurs de la réponse inflammatoire sont les tissus et les cellules qui répondent aux médiateurs. Les principaux restent tout de même les cellules immunitaires et les systèmes hémostase et complément.

Médiateurs inflammatoires de l'immunité innée		
Médiateur	Origine	Fonctions
Cytokines pro-inflammatoires		
TNF	macrophage, mastocyte	↑ perméabilité vasculaire, adhérence des cellules endothéliales, activation des phagocytes, cytotoxicité des NK
IL-1	macrophage, mastocyte, KC, EC	↑ adhérence des cellules endothéliales, production de chimiokine
IL-6	macrophage, mastocyte, FB	stimulation du recrutement de monocytes, effets systémiques
IL-12	macrophage	production d'IFN- γ par NK, ↑ cytotoxicité des NK
IFN- γ	NK	phagocytose et activité microbicide des phagocytes
chimiokines	macrophage, mastocyte, EC	attraction des neutrophiles, des monocytes et des cellules T effectrices
Médiateurs lipidiques		
PGI ₂	macrophage	↑ perméabilité vasculaire
PGE ₂	macrophage, mastocyte	↑ vasodilatation, inhibition de la production de médiateurs lipidiques
leucotriènes	macrophage, mastocyte	↑ contraction des muscles lisses, perméabilité vasculaire
PAF	macrophage, mastocyte	agrégation des plaquettes, ↑ adhérence des cellules endothéliales
LysoPC	macrophage, mastocyte	↑ adhérence endothéliale, ↑ activation des macrophages, effets chimiotactiques sur les macrophages et les cellules T
Amines vasoactives		
histamine	mastocyte	↑ perméabilité vasculaire, ↑ vasodilatation
Médiateurs dérivés du complément		
C3a	activation du complément	↑ perméabilité vasculaire, ↑ vasodilatation
C5a	activation du complément	↑ perméabilité vasculaire, ↑ vasodilatation, chimioattractant
Cytokines anti-inflammatoires		
IL-10	macrophage, cellules T	↓ production de TNF, IL-12, ↓ CMH et expression de B7 sur les macrophages
TGF- β	macrophage, cellules T	effets anti-inflammatoires sur les cellules endothéliales, PMN, lymphocytes

FIGURE 2.26 – Les types de médiateurs (2,4)

C. Induction de l'inflammation

1. Induction par un pathogène

Nous allons ici examiner le cas le mieux connu de l'inflammation : l'inflammation en réponse à des inducteurs microbiens. Ici, le tissu n'est pas forcément lésé dans un premier temps, des pathogènes ont par contre réussi à entrer.

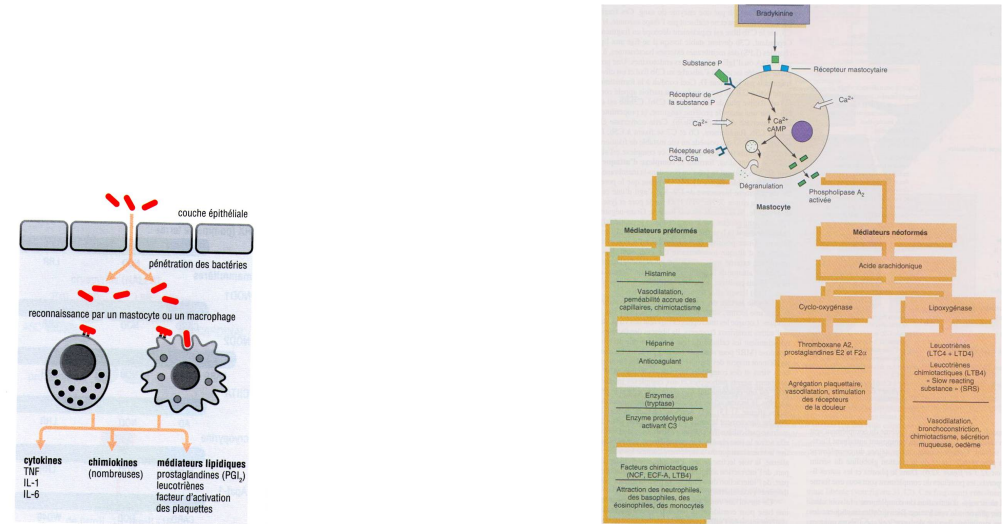
Les macrophages tissulaires résident dans les tissus et sondent ceux-ci à la recherche de cibles. Les bactéries produisent des **peptides chimio-attractants** qui peuvent attirer les macrophages tissulaire et donc permettre une détection à distance du pathogène. Si un macrophage reconnaît un pathogène, cela active la production de médiateurs. Très rapidement vont être formés des prostaglandines et leucotriènes et PAF par dégradation de la membrane. Ils activent la modification des cellules endothéliales et sont des chemoattractants puissants. Le macrophage synthétise ensuite des cytokines.

Les médiateurs produits vont permettre la modification des vaisseaux afin de faire entrer le complément et de nouveaux leucocytes. Le complément activé permettra la dégranulation des mastocytes et donc de nouveaux médiateurs. Les mastocytes résidents peuvent eux-aussi parfois reconnaître directement le pathogène.

2. Induction par une lésion

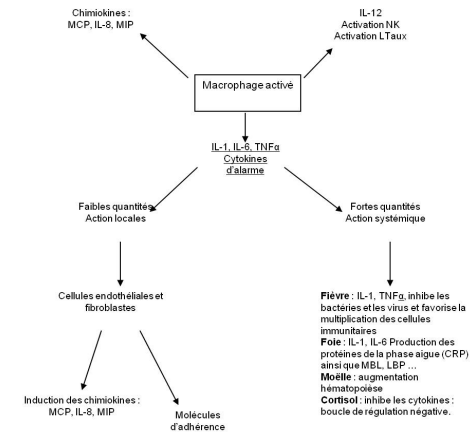
Une lésion tissulaire entraîne deux cascades enzymatiques : (a) la cascade de coagulation : réparation des tissus et (b) la cascade des kinines : une baisse de pH peut activer la kallikréine une enzyme extracellulaire qui libère la bradykinine de son précurseur. La **bradykinine** est une molécule vasoactive qui va augmenter la perméabilité des vaisseaux. Les mastocytes peuvent être directement activés par la bradykinine. Ces mastocytes peuvent relarguer des granules contenant des médiateurs. Cela va augmenter l'activation des vaisseaux sanguins et l'arrivée des protéines plasmatiques : complément et coagulation.

L'activation du complément libère les anaphilatoxines C5a et C3a. Les récepteurs à C5a et C3a sont présents sur les cellules endothéliales, les mastocytes et les phagocytes. Ceci a pour conséquences d'augmenter la perméabilité des vaisseaux ainsi que le nombre de molécules d'adhésion, ce sont des chemoattractants pour les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, cela active les phagocytes et les mastocytes.



(a) Induction par un pathogène

(b) dégranulation des mastocytes



(c) Médiateurs du macrophage

FIGURE 2.27 – Activation des médiateurs de l'inflammation (2,1)

D. L'arrivée de nouveaux effecteurs

1. Les modifications moléculaires des vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins vont modifier l'expression de molécules de surface permettant l'interaction avec les leucocytes, des enzymes vont digérer la matrice extracellulaire entre les cellules endothéliales afin de permettre le passage des cellules et du plasma, ils vont s'élargir de façon à diminuer le flux sanguin.

2. Les molécules d'adhésion

Trois familles de protéines sont impliquées dans l'interaction entre l'endothélium et les leucocytes :

- **Les sélectines** : ce sont des glycoprotéines membranaires avec un domaine de type lectine à l'extrémité du domaine extracellulaire. Ce domaine est impliqué dans la reconnaissance de motifs sucres de la matrice extracellulaire des leucocytes. Ces motifs sont appelés motifs de Lewis

- **Les ICAM** : ce sont des protéines appartenant à la superfamille des immunoglobulines qui peuvent être exprimées à la surface de l'endothélium. Elles interagissent avec des intégrines

- **Les intégrines** : Des intégrines peuvent être exprimées à la surface des leucocytes : LFA-1 et Mac-1. La conformation de ces intégrines dépend de la présence ou non de chimiokines dans leur environnement.

3. Les chimiokines

Rappels : les Chimiokines sont des cytokines particulières qui agissent via des récepteurs aux protéines G. Les chimiokines se divisent en deux groupes : (a) les chimiokines de type CC : motif avec deux cystéines consécutives en N-terminal. Elles se fixent aux récepteurs CXCR1-9 et (b) les chimiokines de type CXC : motif CXC (cystéine-aa-cystéine) en N-terminal. Ils se fixent sur les récepteurs CXCR1-5. Les neutrophiles possèdent des récepteurs CXCR1 et 2 et les chimiokines possédant Glu-arg-leu-C-X-C

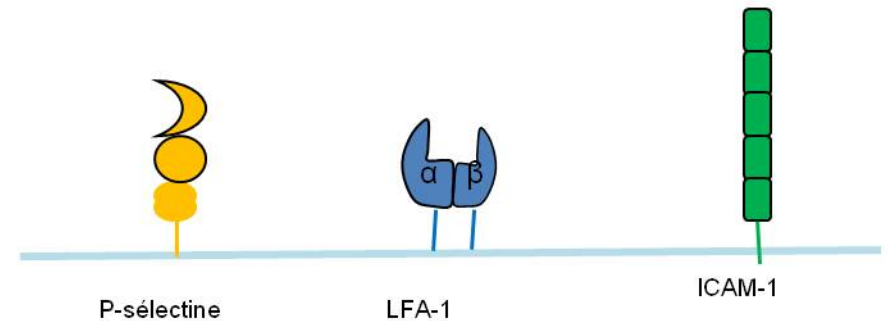


Figure : Molécules d'adhésion

FIGURE 2.28 – Les molécules d'adhésion (1)

attirent ceux-ci (IL-8). Les chimiokines de type CC vont-elles plutôt attirer les monocytes, les NK, les basophiles, les éosinophiles les cellules dendritiques (MCP-1 (CCR2B) : monocytes ; MIP 1 : CCR1,3,5)

Les chimiokines permettent le changement de conformation de certaines molécules d'adhésion sur les leucocytes. Elles se fixent aux proteoglycanes de la matrice extracellulaire créant ainsi un gradient de concentration solide qui dirige les leucocytes. D'autres molécules ont aussi un effet attracteur : C5a, C3a, peptides bactériens.

4. L'extravasation des leucocytes

Dans les conditions normales, les leucocytes sont restreints au centre des vaisseaux sanguins. Sur le site de l'inflammation, lorsque les vaisseaux sont dilatés et que la vitesse du flux sanguin diminue, ils peuvent atteindre la paroi des capillaires. Les leucocytes

vont migrer hors des vaisseaux vers les tissus, c'est ce qu'on appelle l'extravasation. Ce processus a lieu en quatre étapes :

- **Le Rolling** : Les sélectines de type P sont exposées la surface des vaisseaux au bout de quelques minutes sous l'effet des médiateurs de l'inflammation par exocytose de granules particuliers (Weibel-Palade Bodies). Puis au bout de quelques heures, les sélectines de type E sont synthétisées et viennent recouvrir la surface. Ces sélectines reconnaissent des sucres (motifs de Lewis) sur les proteoglycane de la matrice extracellulaire des leucocytes. C'est une interaction réversible qui entraîne le roulement des leucocytes sur la paroi des vaisseaux.

- **Fixation forte** : Les ICAM nouvellement exposées sur la membrane de l'endothélium vont interagir avec les intégrines du leucocytes. Cette interaction est de faible affinité sauf en présence de chimiokines dans la matrice extracellulaire de l'endothélium. Ces chimiokines permettent un changement de conformation de LFA-1 et MAC-1 qui augmente leur affinité pour les ICAM.

- **Diapédèse** : les leucocytes vont traverser l'endothélium entre deux cellules. Ceci est permis notamment par l'interaction des intégrines LFA-1 et MAC-1 avec d'autres protéines présentes sur les jonctions intercellulaire endothéliales : PECAM et CD31 qui appartiennent elles aussi à la superfamille des Ig. Ce passage est facilité par des enzymes qui dégradent la lame basale.

- **Migration** : les leucocytes se déplacent dans les tissus en suivant le gradient de concentration des chemokines.

E. Deux issues possibles

a) Fin de l'inflammation

L'inflammation se termine si les pathogènes ont été éliminés. Le plus souvent les neutrophiles suffisent mais parfois il faut faire appelle aux macrophages ce qui peut mener en cas de résolution imparfaite à des granulomes.

Ceci est permis car il existe des rétrocontrôles négatifs de l'inflammation grâce à des médiateurs anti-inflammatoires.

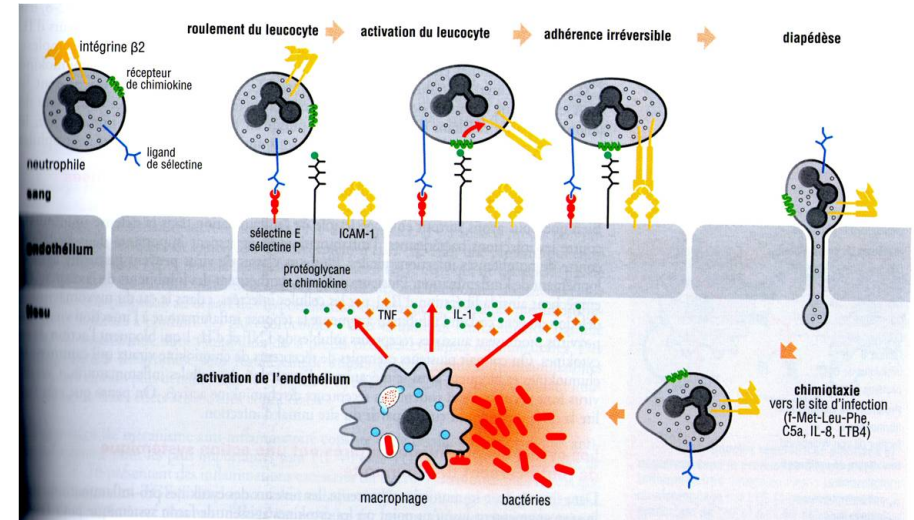


FIGURE 2.29 – La traversée des leucocytes (2)

b) Activation de l'adaptatif et arrivée des lymphocytes T et des anticorps

En cas de non résolution de l'inflammation, celle-ci devient systémique. Comme nous avons pu le voir précédemment, la quantité de cytokines produites augmentant, celles-ci peuvent passer dans le sang et atteindre des régulations centrales (fièvre), le foie (protéines de phase aigüe et complément par exemple) ou encore les organes lymphoïdes modifiant la production des leucocytes mais aussi l'activation des lymphocytes. Souvent le pathogène ou ses molécules circulent également dans le système sanguin et lymphatique.

De plus, les macrophages et les cellules dendritiques des tissus infectés se différencient en cellules présentatrices de l'antigènes qui vont migrer, avec les cytokines et les morceaux de pathogène à travers le sang et la lymphe pour entrer dans les organes lymphoïdes secondaires de façon à activer les lymphocytes.

Le type de lymphocyte activé va dépendre des cytokines produites qui informent sur la nature du pathogène. Par exemple, l'interféron signale la présence d'un virus ou au moins d'un pathogène intracellulaire.

L'inflammation va alors changer de profil et inclure des protéines et des cellules

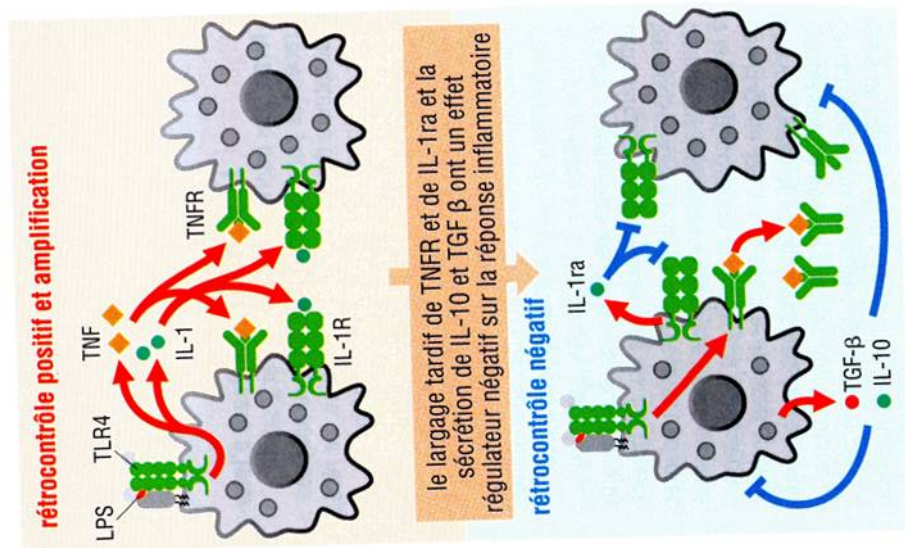


FIGURE 2.30 – Les retrocontrôles (2)

du système immunitaire adaptatif. C'est ce que nous verrons dans le chapitre suivant.

Conclusion :

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense face aux pathogènes. Il reconnaît des motifs généraux à la surface des intrus (PAMPs) qui lui permet de distinguer la nature du pathogène ainsi que son mode de développement (intracellulaire ou extracellulaire). La phagocytose permet d'éliminer les formes circulantes des pathogènes par un processus totalement intracellulaire. Cela évite de relarguer des molécules potentiellement toxiques. Le complément au contraire peut entraîner une lyse de la cellule et la libération du contenu intracellulaire dans le milieu. Cette activation du complexe d'attaque membranaire est très rare et ne semble concerner que quelques pathogènes des reins (*Neisseria*). La plupart du temps, le système du complément est surtout un système de facilitation de la phagocytose. L'élimination des pathogènes intracellulaires nécessitent des effecteurs particuliers. Les cellules Natural Killer détectent les cellules infectées et les détruisent. Les interférons de type I permettent de limiter la réplication virale. L'activation de ces systèmes effecteurs est contrôlée en fonction de la quantité

et de la nature du pathogène. Elle peut être très silencieuse et limitée à une action des sentinelles tissulaire. Elle peut aussi être à l'origine d'une inflammation locale qui se caractérise par la modification des vaisseaux sanguins afin de permettre la traversée de cellules immunitaires supplémentaires mais aussi des protéines plasmatiques.

Cette réponse innée est très conservée au sein des espèces et des molécules de l'immunité innée sont présentes dans des organismes plus simples tels que les éponges. La particularité des espèces plus complexe est l'existence d'un second système : le système immunitaire adaptatif qui met plus de temps à s'activer mais qui est capable de mémoire.

Références

- (1) Charles A. Janeway, Paul Travers, Mark Walport et Mark J. Shlomchik *Immunobiology : The Immune System in Health and Disease* 5ème édition anglaise, Broché
- (2) Defranco Robertson et Locksley *Immunité* de Boeck
- (3) Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff *Biologie Moléculaire de la cellule* 3ème édition française Broché
- (4) Medzhitov R. (2008) *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature insight 454 (7203)428 :435.
- (5) Hongmin Sun (2006) *The Interaction Between Pathogens and the Host Coagulation System* Physiology 21(4) 281-288
- (6). Colman RW.(2006) *Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin ?* J Exp Med. ;203 :493-495.
- (7) Ng et al., J. Biol. Chem. (1996), 271 : 663-674
- (8) Gaboriaud et al., Immunobiology (2007), 212 :279-288
- (9) Park et al., Nature (2009), 458 :1191-1196
- (10) : Groves et al., Cell. Mol. Life sc. (2008), 65 :1957-1976
- (12) Adrian F. Ochsenbein. (2002) *Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy*. Cancer Gene Therapy 9 :1043-1055
- (13) . Loris Zamai,² Cristina Ponti, Prisco Mirandola, Giuliana Gobbi, Stefano Papa, Laura Galeotti, Lucio Cocco, and Marco Vitale². (2007) *NK Cells and Cancer* The Journal of Immunology 178(7) :4011-6.
- (14) Chan, CW., Housseau, F. (2008) *The kiss of death by dendritic cells to cancer cells*. Cell Death And Differentiation 15 :58-69.
- (15) Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, Bayas A. (2015) *Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis-Report of Two Cases*. Int J Mol Sci. 2015 Jun 29 ;16(7) :14669-14676.
- (16) Matteo Bonazzi^{1,2,3}, Marc Lecuit^{4,5,6}, and Pascale Cossart¹ (2009) *Listeria monocytogenes Internalin and E-cadherin : From Bench to Bedside* Cold Spring Harb Perspect Biol 1 :a
- (17) Guy E. Thwaites Vanya Gant (March 2011) *Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of Staphylococcus aureus ?* Nature Reviews Microbiology 9, 215-222
- (18) Katia Mayol , François Cavalié , Nathalie Davoust-Nataf ENS Lyon
- (19) Nicolas Schleinitz (2011) *Cellules Natural Killer : une cible thérapeutique potentielle au cours des maladies auto-immunes ?* Médecine thérapeutique 17 : 1
- (20) Christina K Baumgartner and Laurent P Malherbe (2011) *Antigen-driven T-cell repertoire selection during adaptive immune responses* Immunology and Cell Biology 89, 54-59
- (21) Prescott, Harley, and Klein's Microbiology 7th edition
- (22) Cheng-Yuk Lee^{1,2}, Marc Herant³ and Volkmar Heinrich^{1,*} (2010) *Target-specific mechanics of phagocytosis : protrusive neutrophil response to zymosan differs from the uptake avec antibody-tagged pathogens* Journal of Cell Science 124, 1106-1114 uptake of antibody-tagged pathogens