

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

DES de Biologie Médicale  
Enseignement d'Immunologie



## Immunité Innée

CM2.1: La notion de signal de danger et Inflammation  
C2.2: Mécanismes de l'immunité innée

Phnom Penh  
Septembre 2009

Michelle Rosenzweig  
Service de Biothérapies/UPMC CNRS UMR7211  
INSERM U859  
Pitié-Salpêtrière - Paris - France  
Michelle.rosenzweig@upmc.fr

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## PLAN

- IMMUNITÉ INNÉE: DÉFINITION
- LES COMPOSANTS DE L'IMMUNITÉ INNÉE
  - CELLULES
  - LES MOLECULES
  - LES RECEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE (PRR/PAMPS)
- LES MECANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE
  - PHASE I D'ACTIVATION: LES EFFECTEURS PREFORMES
    - MACROPHAGE
    - COMPLEMENT
  - PHASE II: MISE EN PLACE DE LA REACTION INFLAMMATOIRE
  - PHASE III: RÔLE DES CELLULES PRÉSENTATRICE D'ANTIGÈNE
- EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ INNÉE
- CAS PARTICULIER DE L'IMMUNITÉ ANTI-VIRALE
  - LES INTERFERONS DE TYPE I
  - LES CELLULES NK
- LE COMPLEMENT

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Qu'est ce que l'immunité innée? (1)

**Définition:**

- **Première ligne de défense du système immunitaire** contre les microorganismes pathogènes
- Mécanisme de défense **non spécifique** :  
Reconnaissance de motifs structuraux très conservés partagés par l'ensemble des micro-organismes pathogènes d'une classe donnée (PRRs/PAMPs)
- Distinction entre le soi et le non soi :  
Les motifs structuraux très conservés sont retrouvés uniquement chez les micro-organismes : ils sont absents des cellules hôtes
- **Activation immédiate** : dans les minutes qui suivent l'exposition aux micro-organismes pathogènes

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Qu'est ce que l'immunité innée? (2)

**Rôle :**

- Contenir la multiplication des pathogènes avant la mise en place si nécessaire de l'immunité spécifique = l'immunité adaptative

**Manifestation clinique :**

- Se manifeste par le développement d'une réaction inflammatoire

**Immunité :**

- Pas de mémoire immunitaire

Michelle Rosenzweig – DES Cambodge 2009

## COMPOSANTS DE L'IMMUNITE INNEE

- Les barrières épithéliales
- Les Cellules de l'Immunité innée
  - Les phagocytes,
  - Mastocytes
  - Cellules Dendritiques
  - Les cellules NK
- Les molécules solubles de l'Immunité innée
  - Cytokines et Chimioquinas
  - Le système du complément
  - Les protéines de la phase aigue

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

## Les surfaces épithéliales constituent une première barrière à l'infection

- Exposition constante aux micro-organismes présents dans l'environnement
- Barrière physique entre le milieu extérieur et le milieu intérieur : les épithéliums (peau = épiderme ; muqueuse)
- Les surfaces épithéliales constituent des barrières mécaniques, chimiques et microbiologiques à l'infection

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH		Salivary enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	Antibacterial peptides			
Microbiological	Normal flora			

Figure 2.4 part 2 of 3 Immunobiology 6/e. © Garland Science 2005

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

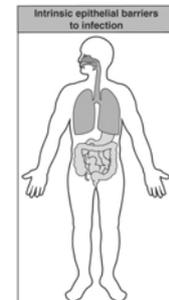


Figure 2.4 part 1 of 3 Immunobiology 6/e. © Garland Science

## Cellules

- Les cellules phagocytaires (les phagocytes) :
  - Granulocytes
  - Monocytes et macrophages

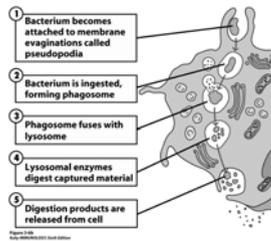


Figure 3.16  
© Garland Science 2005

- Mastocytes (amines vaso-actives)
- Cellules NK (immunité anti-virale)
- Cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

## Molécules solubles

- Protéines de la phase aigue de l'inflammation
- Protéines du complément: groupe de protéines circulantes dans le sérum à l'état inactif peuvent se convertir en protéines actives aboutissant à un complexe moléculaire capable d'endommager les pathogènes, de les détruire et de favoriser leur élimination
- Chimioquinas et cytokines pro-inflammatoires
- Les interférons de type I: groupe de protéines sécrétées par les cellules infectées par les virus

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

## Reconnaissance des pathogènes par le système immunitaire inné (PRRs/PAMPS)



Signal de Danger

## Reconnaissance des pathogènes par le système immunitaire inné

Les récepteurs de l'immunité innée sont appelés

« **Pattern-RecognitionReceptors** » = **PRRs**

- Diversité faible : +/- 100 récepteurs différents
- Les récepteurs de l'immunité innée reconnaissent des **structures moléculaires très conservées** présents sur les grands groupes de pathogènes

Ces structures moléculaires très conservées sont appelées

« **Pathogen-Associated Molecular Patterns** » = **PAMPS**

## Les PAMPS :

Les PAMPS présentent **3 caractéristiques communes** qui font d'eux des cibles idéales pour l'immunité innée :

1. Ils sont **produits uniquement par les micro-organismes** et non par les cellules du soi □ Distinction entre le « soi » et le « non soi » infectieux = le « danger »
2. Ils sont **invariants** entre les micro-organismes d'une classe donnée → Détection de la présence d'une infection bactérienne par un nombre limité de « PRRs » (exemple : toutes les bactéries Gram- seront détectées par un système de reconnaissance spécifique du LPS)
3. Ils sont **essentiels pour la survie des micro-organismes** : ces molécules sont donc peu sujettes à mutation ce qui rend improbable l'apparition de mutants d'échappement à la réponse immunitaire innée

## Exemples de PAMPS

Motifs hypométhylés CpG de l'ADN : Bactéries

Flagelline : Flagelle des bactéries

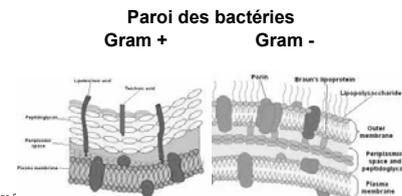
Peptidoglycane, acide lipotéichoïque : Bactéries Gram +

Lipopolysaccharide (LPS) : Bactéries Gram -

Glucane : Levures, Champignons, Bactéries

ARN double brin : Virus

Mannose : Commun dans les glycolipides et les glycoprotéines microbiennes



**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Les PRRs : Récepteurs de l'immunité innée

L'ensemble des PRRs participe à l'élimination des pathogènes et au développement de la réaction inflammatoire

**Différentes classes fonctionnelles :**

- les PRRs solubles: molécules sécrétées
- les PRRs cellulaires (membranaire ou intracytoplasmique)
  - Récepteurs d'endocytose
  - Récepteurs de signalisation

**Interaction PAMPs/PRRs → SIGNAL DE DANGER**  
activation immédiate des fonctions effectrices sans étape de prolifération = réponse rapide

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Les PRRs solubles

Les PRRs solubles = **Protéines de la phase aiguë de l'inflammation :**

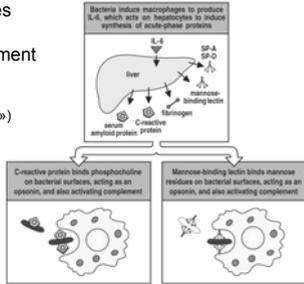
- synthétisés principalement par le foie
- circulent dans le sérum et les espaces extracellulaires
- Concentration plasmatique augmentée (x10-1000) en cas de réaction inflammatoire (Action des cytokines pro-inflammatoires)

Les PRRs se fixent à la paroi des pathogènes, collant les pathogènes Aux phagocytes et agissent comme des opsonines

→ Facilitation de la phagocytose  
→ Initiation des voies d'activation du complément

**Exemples**

- Lectine liant le mannose (**MBL** : « Mannose Binding Lectin »)
- Protéine C réactive (**CRP** : « C-Reactive Protein »)
- Protéine sérique amyloïde A (**SAA** : « Serum Amyloid A »)
- Protéine fixant le LPS (**LBP** : « LPS-Binding Protein »)



Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Les PRRs cellulaires : Récepteurs d'endocytose

Présents à la surface des cellules phagocytaires

Rôle dans la fixation et la phagocytose des pathogènes, ainsi que leur transport vers le lysosome où ils sont détruits

**Exemples :**

**Les lectines de type C**  
Famille de protéines qui lient des résidus glucidiques spécifiques sur de glycoprotéines ou des glycolipides  
Lectines transmembranaires caractérisées par un domaine de reconnaissance aux carbohydrates (CRD)  
Le CRD interagit avec les résidus glucidiques présents uniquement à la surface des pathogènes : cette interaction est dépendante du calcium

**Les récepteurs « éboueurs » :** « scavenger receptors »  
Présents sur toutes les cellules phagocytaires  
Liaison au LPS et à l'acide lipotéichoïque

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Les PRRs cellulaires : Récepteurs de signalisation (DANGER)

Récepteurs d'alarme qui vont détecter la présence de pathogènes

Rôle dans l'activation des cellules ayant rencontré un pathogène

Transduction du signal d'alarme à l'origine de l'induction de l'expression de nombreux gènes

Présents sur la plupart des cellules de l'organisme

**Exemple : Les récepteurs « Toll-like » = les TLRs (« Toll-LikeReceptors »)**

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Les TLRs

Les TLRs sont l'un des plus anciens composants du système immunitaire

Le nom *TLR* vient de l'homologie avec une famille de molécules retrouvées chez la drosophile dont le principal membre est « *Toll* »

« *Toll* » est un gène de drosophile essentiel pour l'embryogenèse et la résistance anti-microbienne

Plusieurs homologues de « *Toll* » ont été identifiés chez les mammifères et ont été appelés « Toll-Like Receptors »

Les TLRs sont retrouvés chez les mammifères, chez de nombreux vertébrés et chez les plantes

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Caractéristiques des TLRs

Les TLRs sont des protéines transmembranaires essentielles pour l'immunité innée

>10 récepteurs ont été identifiés chez l'homme ayant des fonctions distinctes dans la reconnaissance des PAMPs

Un TLR donné reconnaît souvent plusieurs ligands différents

Certains TLRs requièrent des protéines accessoires pour reconnaître leur ligand

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Ligands exogènes des TLR

**Gram +**  
Peptidoglycan (Gram +)  
Lipoprotéine  
Lipoarabinomannane (*Mycobacteria*)  
LPS (*Leptospira*)  
Zymozan (levures)

**Gram -**  
LPS (Gram -)  
Protéine de fusion du VRS  
HSP 60

**Bactéries uropathogènes**  
Flagelline (bactéries)  
ADN à motifs CpG (bactéries, virus)  
ARN simple brin riche en G/U (virus)  
Imidazoquinolines  
?

TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR2/6, TLR2, TLR4, TLR2, TLR4, TLR9, TLR10, TLR11

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Compartmentalisation intracellulaire des TLR

**Localisation membranaire**  
TLR 1, TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 6

**Localisation intracellulaire (compartiments endosomaux)**  
TLR 3, TLR 7, TLR 8, TLR 9

**Produits bactériens**

**Acides nucléiques (virus, bactéries, endogènes)**

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC** 18461 PARIS UNIVERSITÄTAS

### Distribution des Toll-like receptors

	TLR (mRNA)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Monocytes		+								
Neutrophiles								++		
Eosinophiles										
CD myéloïdes										
CD plasmacytoïdes										
Lymphocytes T										
Lymphocytes B										
Lymphocytes NK										
Epithelia										

++
  +
  +/-
  -
  ?

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC** 18461 PARIS UNIVERSITÄTAS

## LE SIGNAL DE DANGER

DANGER=PAMPS/TLR

REACTION= ACTIVATION CELLULAIRE  
Induction gènes impliqués dans l'inflammation et réponses immunes

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC** 18461 PARIS UNIVERSITÄTAS

### Comparaison des caractéristiques des récepteurs des systèmes immunitaires inné et adaptatif

	Immunité innée	Immunité adaptative
Récepteur	<b>Invariants</b> Diversité faible (+/- 100) Absence de réarrangements géniques	Récepteurs à domaine <b>variable</b> Très forte diversité (Ig = 10 <sup>14</sup> ; TCR = 10 <sup>18</sup> ) Réarrangements géniques nécessaires
Distribution	<b>Distribution Non clonale</b> Expression par toutes les cellules d'un type particulier	<b>Clonale</b> Chaque lymphocyte exprime un récepteur de spécificité unique La spécificité de chaque lymphocyte est différente
Reconnaissance	<b>Non spécifique</b> Molécules conservées Large spectre d'éléments reconnus	<b>Spécifique</b> Détails de structures moléculaires Restreinte à un antigène
Action	<b>Immédiate</b> des effecteurs	<b>Retardée</b> des effecteurs

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

**UPMC** 18461 PARIS UNIVERSITÄTAS

## Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée

Michelle Rosenczwaig – DES Cambridge 2009

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

Phase I → Immunité Innée immédiate (0 - 4 heures)

Infection	Reconnaissance par des effecteurs préformés non spécifiques (Cellules et molécules)	Elimination agent infectieux
-----------	---	------------------------------

Phase II → Réponse Innée Induite (4 - 96 hrs)

Infection	Recrutement de cellules effectrices Reconnaissance et activation des cellules effectrices Néosynthèse de molécules solubles	Elimination agent infectieux
-----------	---	------------------------------

Phase III → Réponse adaptative (>96 hrs)

Infection	Transport de l'antigène vers les organes lymphoïdes	Reconnaissance par les lymphocytes T et B naïfs	Expansion clonale	Différenciation en cellules effectrices	Elimination agent infectieux
				Différenciation en cellules mémoires	

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC** **Pénétration du pathogène : Reconnaissance par les cellules phagocytaires Mise en place de l'immunité innée**

Phase I → Immunité Innée immédiate (0 - 4 heures)

Infection	Reconnaissance par des effecteurs préformés non spécifiques (Cellules et molécules)	Elimination agent infectieux
-----------	---	------------------------------

**Effecteurs pré-formés**

- Les cellules: phagocytes
- Les molécules solubles: le complément (+++)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC** **Pénétration du pathogène : Reconnaissance par les cellules phagocytaires**

**Les macrophages :**

- Résident dans la plupart des tissus
- Recrutement en continue à partir des monocytes présents dans le sang

**Les granulocytes (polynucléaires neutrophiles, Eosinophiles, basophiles) :**

- Leucocytes les plus abondants dans le sang, absents des tissus sains
- Recrutement vers les tissus infectés
- Durée de vie très courte

**Les macrophages sont les premières cellules phagocytaires à rencontrer le pathogène : ils obtiennent rapidement du renfort suite au recrutement des PNN**

**Rôle des phagocytes :** Reconnaissance, ingestion et destruction des pathogènes

**Devenir des phagocytes après élimination des pathogènes :**

- Mort des PNN → Formation de pus
- Macrophages = Participation au développement de la réponse inflammatoire

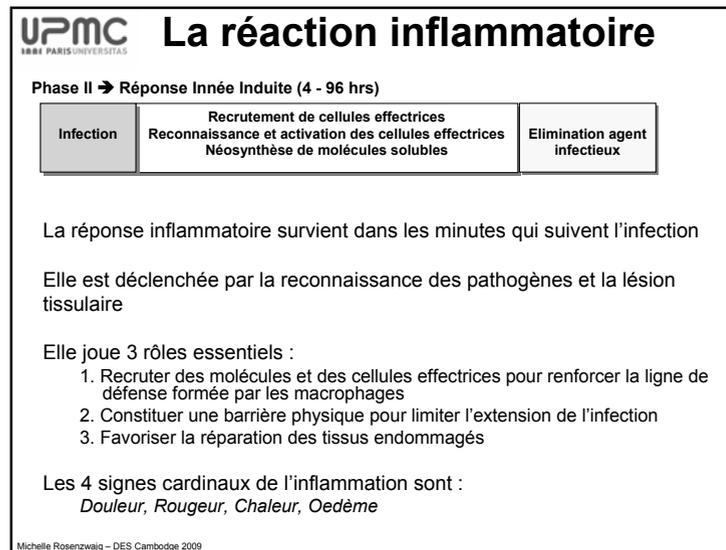
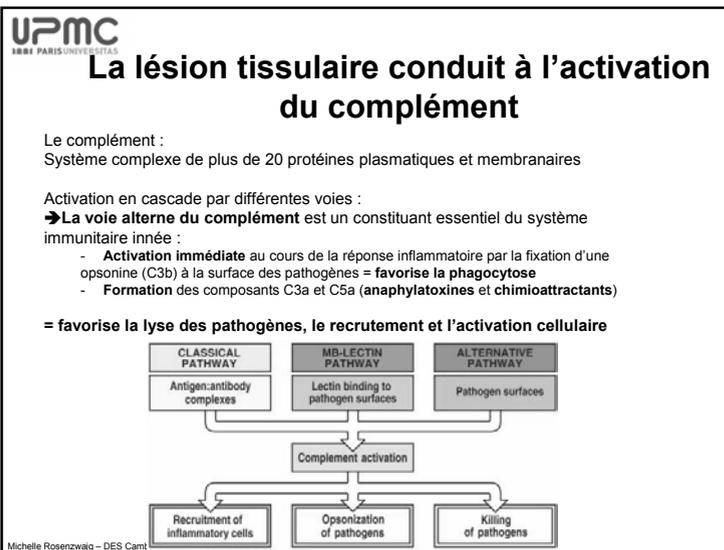
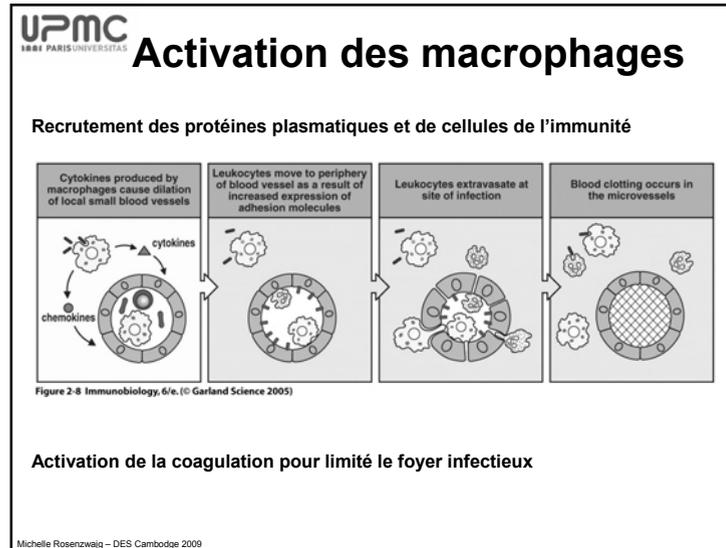
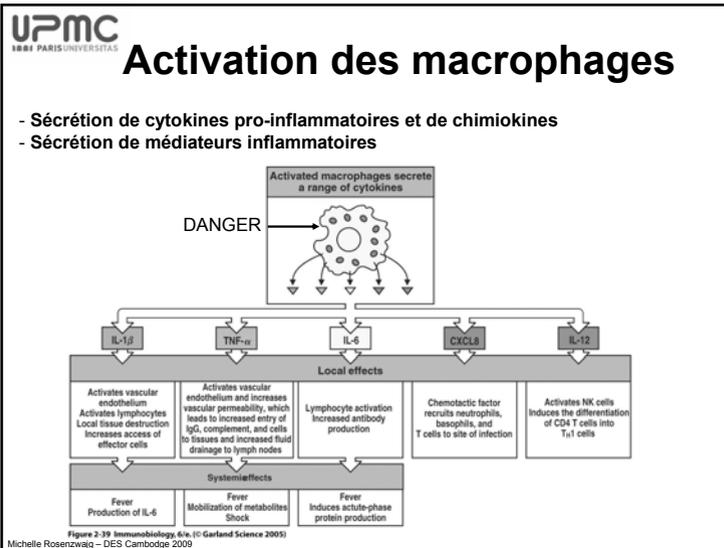
Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC** **Phagocytose**

- Reconnaissance des pathogènes grâce aux PRRs**
- Phagocytose :** Phénomène actif et consommateur d'énergie
- Destruction des pathogènes**
  - Microbicidie intracellulaire indépendante de l'oxygène : Lysozyme,  $\beta$ -défensines
  - Microbicidie intracellulaire dépendante de l'oxygène : Production d'intermédiaires réactifs de l'oxygène et de l'azote ( $H_2O_2$ ,  $O_2$ -,  $NO$ ...) □ « bouffée respiratoire »

Exemple de pathologie = Déficit génétique en NADPHoxydase: Granulomatose septique chronique

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009



**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Réaction inflammatoire se déroule en 4 phases

- 1- Phase vasculaire:**  
immédiate, déclenchée par une série de molécules sériques comme l'**histamine**, prostaglandine conduisant à l'augmentation de la perméabilité vasculaire
- 2- Phase cellulaire et tissulaire**  
Extravasation des cellules immunes sanguines vers les tissus (participation des cytokines et chimiokines)  
Permet la mise en place des réponses immunes cellulaires et Humorales, innée et adaptatives
- 3-Phase de déterision**  
Et d'élimination de l'agent agresseur
- 4-Phase de cicatrisation**  
plus ou moins complète du tissus lésés

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Modifications du système vasculaire local au cours de l'inflammation

Quatre types de modifications sont observées :

- 1. Vasodilatation :**
  - Augmentation de l'apport sanguin → *Chaleur et rougeur*
  - Diminution du débit sanguin
- 2. Augmentation de la perméabilité vasculaire :**
  - Influx de fluide et de protéines plasmatiques → *Douleur et Oedème*
  - Protéines plasmatiques de la phase aiguë, CD14 soluble, protéines du complément
  - Favorise l'extravasation
- 3. Processus d'extravasation (ou diapédèse):** Expression de molécules d'adhérence par les cellules endothéliales qui combiné à un débit sanguin ralenti favorise la fixation des leucocytes circulants et leur migration dans les tissus
- 4. Activation de la coagulation:**
  - Limite la dissémination du pathogène dans le courant sanguin
  - Oriente vers le système lymphatique (immunité adaptative)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Modifications du système vasculaire local au cours de l'inflammation

**Bacteria trigger macrophages to release cytokines and chemokines**  
cytokines  
chemokines

**Vasodilation and increased vascular permeability cause redness, heat, and swelling**  
protein  
fluids

**Inflammatory cells migrate into tissue, releasing inflammatory mediators that cause pain**  
neutrophil

Figure 1-12 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Apport de protéines solubles sériques

capillaires  
artérioles  
veinules  
Normal  
Vasodilatation  
Stase et fuite

Enzyme: lysozyme (destruction de paroi bactérienne)  
MBP: opsonisation, activation du complément  
CRP: opsonisation, activation du complément  
Substance amyloïde sérique: opsonisation,  
LPS-binding protéine: fixation du LPS au CD14  
CD14 soluble: fixation du LPS aux cellules

Favorise l'élimination du pathogène par neutralisation, opsonisation, activation cellulaire  
Leur taux s'élève au cours de la réaction inflammatoire

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
18051 PARIS UNIVERSITÄTAS

## Recrutement des cellules

1- Roulement médié par la liaison des molécules de sélectine de l'endothélium vasculaire aux PNN

2- Activation grâce aux chemoattractants (Prostaglandines, leucotriènes, PAF, IL-8, C3a, C5a)

⇒ Changement conformationnel des molécules d'adhérence de la membrane des PNN

3- Arrêt et adhésion ferme

4- Diapédèse et migration

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
18051 PARIS UNIVERSITÄTAS

## Mécanismes de déclenchement de l'inflammation

La réponse inflammatoire est induite par les médiateurs de l'inflammation libérés par les macrophages activés :

- **Médiateurs lipidiques** :
  - Prostaglandines
  - Leucotriènes
  - Facteur d'activation plaquettaire (PAF : « Platelet-Activating Factor »)
- **Chimiokines et cytokines** dont le TNF- $\alpha$  (« Tumor Necrosis Factor »)

La réponse inflammatoire est induite par l'activation du complément dont certains composants se comportent comme des anaphylatoxines et des chemoattractants (C3a et C5a)

Lésions tissulaires: activation du système des kinines (bradykinines): augmentation de la perméabilité vasculaire et douleur

Lésions vasculaires: activation de la coagulation et formation d'un caillot:

- limite le saignement
- limite la dissémination de l'infection

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
18051 PARIS UNIVERSITÄTAS

## Rôle des cytokines pro-inflammatoires

IL-1/IL-6/TNF- $\alpha$

Liver	Bone marrow endothelium	Hypothalamus	Fat, muscle	Dendritic cells
Acute-phase proteins (C-reactive protein, mannose-binding lectin)	Neutrophil mobilization	Increased body temperature	Protein and energy mobilization to allow increased body temperature	TNF- $\alpha$ stimulates migration to lymph nodes and maturation
Activation of complement Opsonization	Phagocytosis	Decreased viral and bacterial replication Increased complement antigen processing Increased specific immune response		Initiation of adaptive immune response

Figure 2-46 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
18051 PARIS UNIVERSITÄTAS

## Cas particulier : septicémie et choc septique

Local infection with Gram-negative bacteria	Systemic infection with Gram-negative bacteria (sepsis)
Macrophages activated to secrete TNF- $\alpha$ in the tissue	Macrophages activated in the liver and spleen secrete TNF- $\alpha$ into the bloodstream
Increased release of plasma proteins into tissue. Increased phagocyte and lymphocyte migration into tissue. Increased preadhesion to blood vessel wall.	Systemic edema causing decreased blood volume, hypotension, and shock. Increased blood volume causes collapse of vessels.
Phagocytosis of bacteria. Local vessel occlusion. Plasma and cells drain to local lymph node.	Disseminated intravascular coagulation leading to bleeding and multiple organ failure.
Removal of antigen. Adaptive immunity.	Death.

Figure 2-45 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

Phase III → Réponse adaptative (>96 hrs)

Infection	Transport de l'antigène vers les organes lymphoïdes	Reconnaissance par les lymphocytes T et B naifs	Expansion clonale	Différenciation en cellules effectrices	Elimination agent infectieux
				Différenciation en cellules mémoires	MEMOIRE

**Rôle des cellules présentatrices d'antigène: interaction Immunité innée/Immunité adaptative**

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

**Cellules présentatrices d'antigène: Rôle des Cellules dendritique dans interaction Immunité innée/Immunité adaptative**

Tissus

DC immatures  
Captation de l'Antigène

DC activées  
Migration, maturation

Organes lymphoïdes

Recrutement pré-curseur

Cytokines

Immunité innée NK, MF, Eo

Immunité adaptative T, B

DC matures  
Présentation Ag

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

**Cellules présentatrices d'antigène: interaction Immunité innée/Immunité adaptative**

PAMP

Toll-like receptor

Cytokines (interleukin-1, 6, 12)

Quiescent T cell

Pathogen

Endocytic pattern-recognition receptor

CD28

B7

Peptide

T-cell receptor

MHC class II molecule

Antigen-presenting cell

Activation

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

**Cellules présentatrices d'antigène: Rôle des Cellules dendritique dans l'orientation de la réponse immune adaptative**

Type 1 PAMPs/TfFs

PPR

Type 2 PAMPs/TfFs

PPR

Peptide-MHC class II

TCR

CD28

CD40L

CD40

CD80/CD86

Naive T<sub>H</sub> cell

T<sub>H</sub>1-polarizing signal 3

Signal 1

Signal 2

T<sub>H</sub>2-polarizing signal 3

T<sub>H</sub>1

IFN- $\gamma$   
TNF- $\beta$

T<sub>H</sub>2

IL-4  
IL-5  
IL-13

Figure 1 | T-cell stimulation and T helper 1 (T<sub>H</sub>1)/T<sub>H</sub>2-cell polarization require three dendritic cell-derived signals.  
Martien L. Kapsenberg 984 | DECEMBER 2003 NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## En résumé

**L'immunité innée et la réaction inflammatoire :**

**Réaction physiologique secondaire à toute agression :**  
physique, chimique, infectieuse

- Réponse non spécifique, peu ciblée mais **efficace** dans la plupart des cas
  - => **Élimine** ou l'isole l'agression et **Restaure** la partie lésée
- Rôle fondamental dans l'initiation et la régulation de l'immunité spécifique

• **Les différentes formes de réactions inflammatoires:**

- **Aigue simple: - sans infection:** inflammation >>> guérison
- **Aigue complexe: - avec infection:**
  - inflammation + immunité spécifique +/- guérison
- **Chronique:**
  - Auto-entretien des lésions avec
    - persistance de la réponse inflammatoire +/- de l'agent causal
    - infiltration par cellules immunitaires
    - Production de cytokines
      - pro-inflammatoires : TNF-a, IL-6, IL-17,
      - immunomodulatrices : IL-4, -10, TGF-b, .....
  - Formation d'un Granulome
  - Evolution vers la Fibrose

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Marqueurs sériques de l'inflammation

**Macrophages locaux => IL-1, IL-6, TNF-a => Stimulation Hépatocytes =>**

- **Production de Protéines inflammatoires:**
  - a1 anti-trypsine, a1 anti-chymotrypsine, a2-macroglobuline:
    - Limitent protéolyse
  - Haptoglobine, Fibrinogène, Mannose Binding Protein:
    - Activent phagocytose
  - C Reactive Protein (CRP)
    - Active le Complément et la phagocytose
  - Serum Amyloid component (dépôts tissulaires)
    - ➔ taux sériques = diagnostic de l'inflammation systémique
- **Chimiokines :** MCP-1, RANTES.....
- **Complément :** Consommation **C3, C4 :**
  - Active les macrophages, la cytotoxicité médiée par le complément

*certaines de ces molécules sont utilisés à titre diagnostique*

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Examens biologiques explorant les états inflammatoires

- Hémogramme
  - Anémie normo chrome normocytaire voir microcytaire plus tard
    - Réticulocytes normaux ou bas
    - Fer sérique bas avec ferritinémie élevée
  - Hyperleucocytose avec ➔PNN
  - Hyperplaquetose
- Electrophorèse de protéines
  - ➔ a1 et a2-globulines (protéine de la phase aigue)
  - ➔ b1-globulines (C3 complément)
  - ➔ g-globulines
- ➔ VS
- Les protéines de la phase aigue de l'inflammation:
  - CRP, orosomucoïde, a1-antitrypsine, haptoglobine
- Autres:
  - Fibrinogène
  - Complément
  - Substance amyloïde P

	Délai après début inflammation				
	6h	12h	1j	2-3j	1sem
CRP	+	++	+++	++	+
Orosomucoïde		+	++	+++	++
Haptoglobine		+	+	+++	+
Fibrinogène			+	++	+

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS

## Cas Particulier: La réponse immunitaire innée induite au cours des infections virales

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS VI

## Les interférons de type I

L'infection de cellules par des virus induit la production de protéines appelées « interférons » (IFN) : les **IFN-α** et **IFN-β** (**interféron de type I**)

La synthèse d' IFN-α et IFN-β se fait en réponse à la détection du génome viral par les TLRs (Exemple : ARN double brin/TLR3)

**Trois fonctions principales :**

- Inhibition de la réplication et de la dissémination virale :  
Induction dans les cellules de l'hôte de la synthèse de protéines inhibant la réplication virale (destruction du génome viral et inhibition de la synthèse des protéines virales)  
Inhibition de la pénétration des virus, du bourgeonnement
- Augmentation de l'expression des molécules de CMH de classe I dans la plupart des cellules de l'organisme (résistance aux cellules NK) et de la présentation de l'antigène dans les cellules infectées (sensibilité à la lyse par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques)
- Activation des cellules NK** pour l'élimination sélective des cellules infectées

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS VI

## Mécanisme de cytotoxicité des cellules NK

Distinction entre les cellules infectées et les cellules non infectées :

**Les cellules NK perçoivent l'absence** d'une structure normalement présente sur les cellules de l'organisme : les **molécules de CMH de classe I**

**Les cellules NK lysent les cellules infectées en reconnaissant leur faible niveau d'expression des molécules de CMH de classe I**

La perte des molécules de CMH de classe I est un moyen fréquemment utilisé par les cellules infectées pour échapper au contrôle des CTLs

Cela rend les cellules infectées plus sensibles à l'activité des NK

L'évolution a conservé les cellules NK au côté des CTLs pour contrecarrer les mécanismes d'échappement des virus

Les cellules NK peuvent aussi reconnaître les cellules recouvertes d'anticorps grâce à leurs récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et participer à l'ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS VI

## Les cellules NK

Cellules cytotoxiques capables de détruire les cellules infectées  
Les cellules NK ont 2 types de récepteurs qui contrôlent leur activité cytotoxique: les récepteurs activateurs (KAR : « Killer-Activating Receptors ») et les récepteurs inhibiteurs (KIR)

Figure 2-50 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS VI

## Cas Particulier: La réponse immunitaire innée induite au cours des infections virales

- Cinétique de la réponse immune anti-virale

Figure 2-49 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

## LE SYSTEME DU COMPLEMENT

## LE SYSTEME DU COMPLEMENT

- Introduction
- Composition /nomenclature
- Activation
- Récepteurs cellulaires
- Rôle biologique
- Méthodes d'études
- Variations du complément

## INTRODUCTION

- Découverte début 20<sup>ème</sup> siècle (Ehrlich /Dausset)
- Substances qui complètent l'action des anticorps = « complément »
- Une trentaine de protéines solubles et membranaires,
- 5% du total des protéines sériques
- Synthétisées par le foie
- Fait partie du système immunitaire humoral, mais il existe des récepteurs cellulaires pour le complément sur:
  - Les macrophages
  - Les polynucléaires
  - Les lymphocytes
  - Les hématies

- Rôle important dans:
  - Défense de l'organisme contre les agents infectieux: bactéries, virus parasite
  - Réaction inflammatoire
  - Métabolisme des complexe immuns
  - Les interactions cellulaires
  - Des processus pathologiques conduisant à des lésions des cellules ou des tissus
- Il est utilisé comme réactif de laboratoire

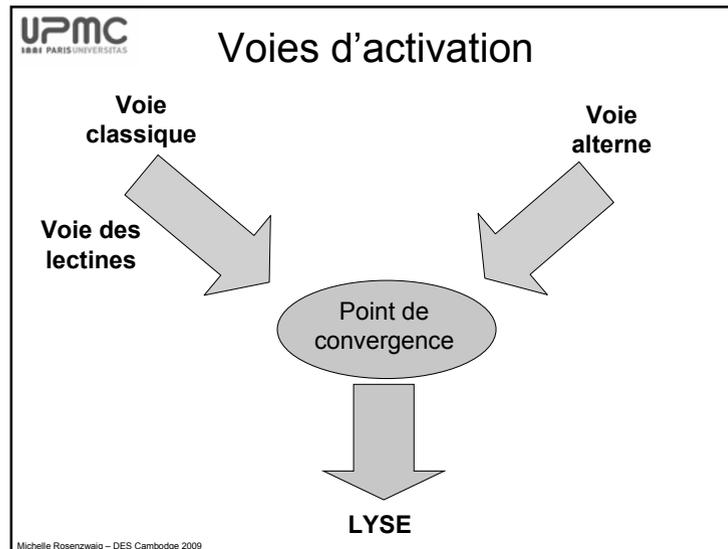
**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Il existe trois voies d'activation du complément

- La voie classique
- La voie alterne
- La voie des lectines

Aboutissant à la formation d'un complexe lysant la membrane cellulaire

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009

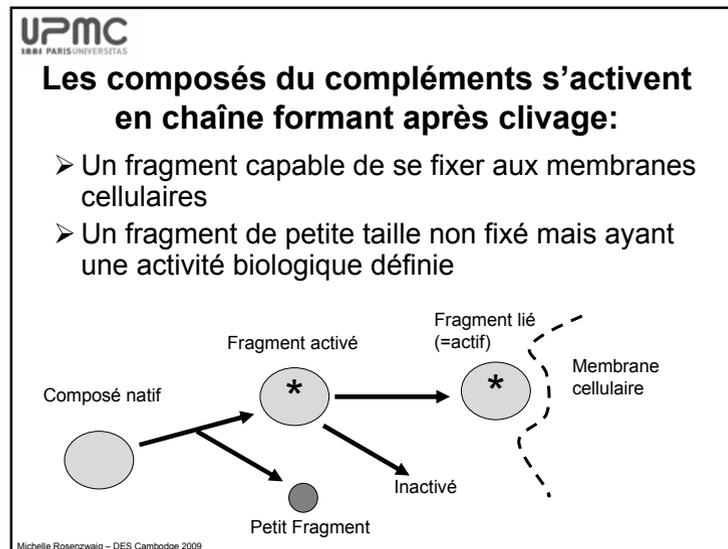


**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## COMPOSITION /NOMENCLATURE

- Voie classique : 11 protéines  
=C1q, C1r, C1s-C4, C2,C3,C5, C6, C7, C8, C9
- Voie alterne :  
= facteurs B, D, P
- Voie des lectines
  - MBL (Mannose Binding Lectin)
  - MASP1 et MASP2 (MBL-Associated Sérine protéase)
- Protéines régulatrices :  
=C1-inh, C4-bp, Facteur I, Facteur H, DAF, HRF, MCP...

Michelle Rosenzwajg – DES Cambridge 2009



**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## NOMENCLATURE

- Composés natifs: C1 à C9, B, D, P
- Fragments de clivages= lettre minuscule
  - ex: C3a ou C3b
- « i » désigne une protéine inactivé
  - ex: C3bi
- Une barre située au-dessus= protéine activée
  - Ex:  $\overline{\text{C3bBb}}$

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## Ex: fraction C3

Composé natif C3 → Fragment activé C3b + Petit Fragment C3a

C3b → Fragment lié (=actif) → Membrane cellulaire

C3b → Inactivé C3bi

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

## DEROULEMENT DE L'ACTIVATION

- Les composants natifs sont dépourvus d'effets biologiques
- Un stimulus est nécessaire pour déclencher l'activation
- Le C3 est l'élément central du système

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
UNIVERSITÉ PARIS MULTIDISCIPLINAIRE

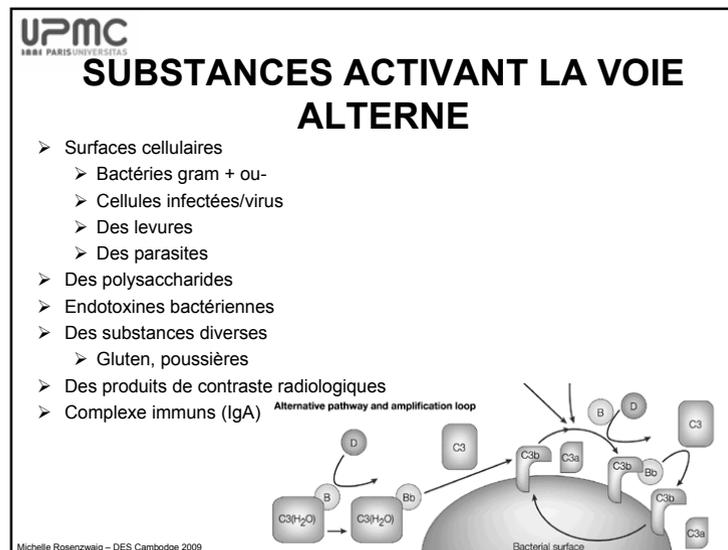
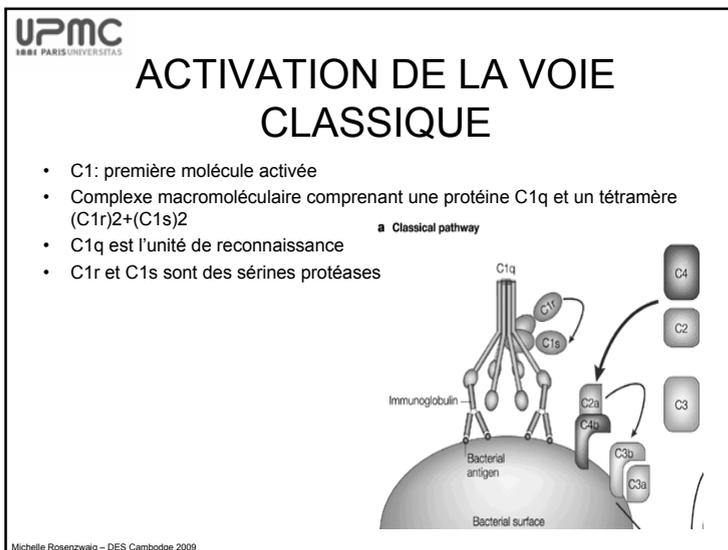
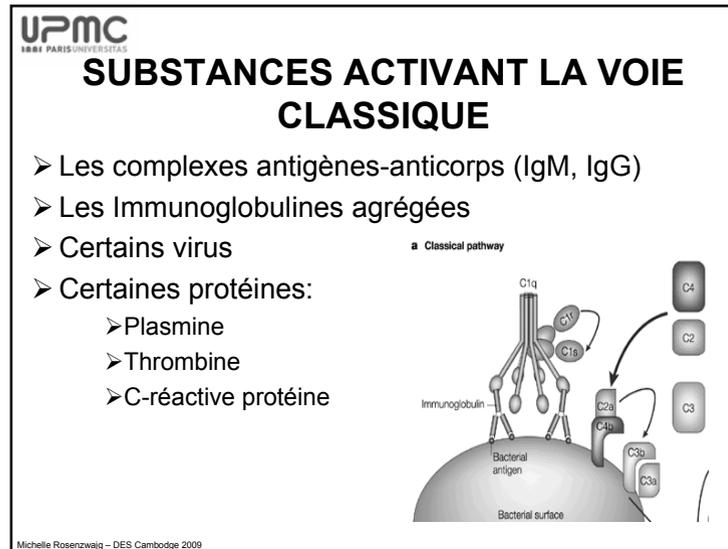
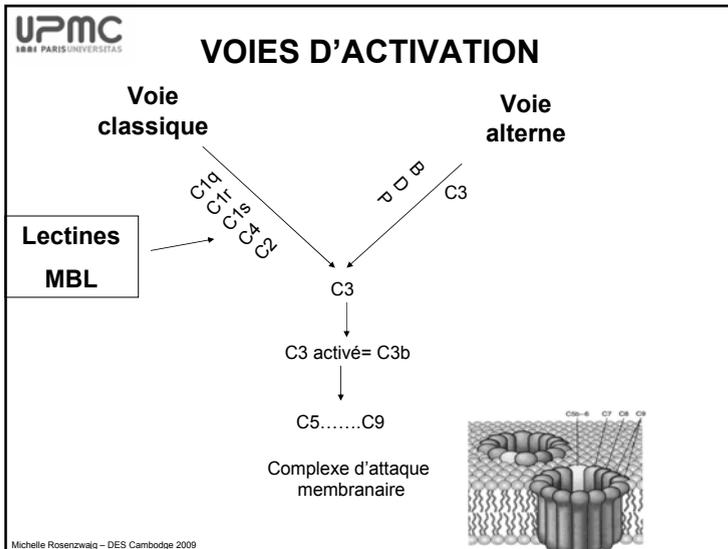
## VOIES D'ACTIVATION

Voie classique (C1, C2, C3) → Point de convergence: C3

Voie alterne (C3, B) → Point de convergence: C3

Point de convergence: C3 → C5, C6, C7, C8, C9 → LYSE

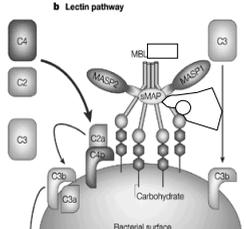
Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009



**UPMC**  
1881 PARIS UNIVERSITÉS

## SUBSTANCES ACTIVANT LA VOIE DES LECTINES

- Complexe macromoléculaires de 3 protéines
  - MBL
  - MASP1
  - MASP2
- Homologie avec le complexe C1
- MBL est la protéine de reconnaissance, se fixe sur les carbohydrates des micro-organismes
- Possède une activité sérine estérase: entraîne le clivage de C2, C4



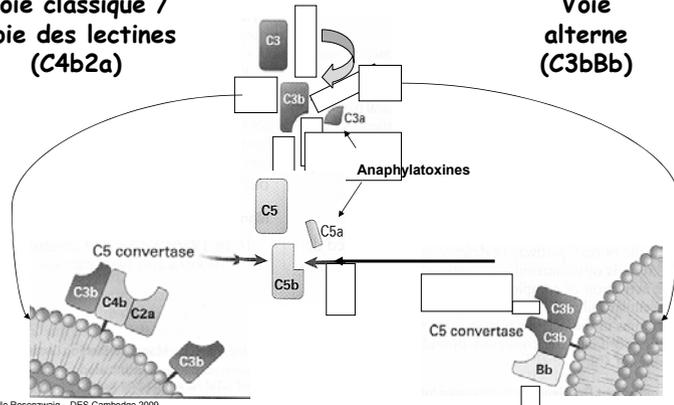
**b Lectin pathway**

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
1881 PARIS UNIVERSITÉS

## Lyse du C3 et formation de la C5 convertase

**Voie classique / Voie des lectines (C4b2a)**      **Voie alterne (C3bBb)**



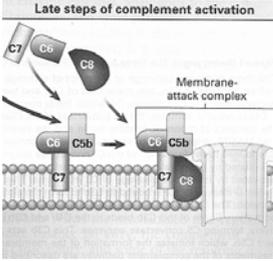
Anaphylatoxines

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UPMC**  
1881 PARIS UNIVERSITÉS

## La voie finale commune : Complexe d'Attaque Membranaire

Le complexe C5b-9 forme un tunnel transmembranaire hydrophile qui provoque la lyse osmotique des cellules, bactéries, virus activés par le complément.



**Late steps of complement activation**

Membrane-attack complex

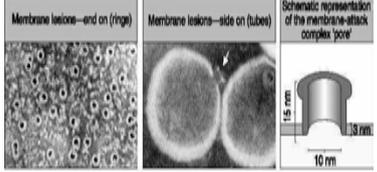


Fig 7.30

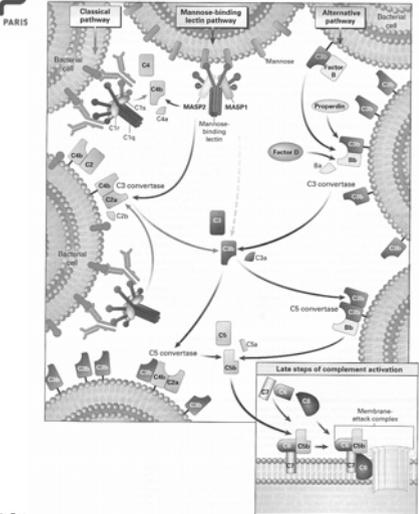
Membrane lesions—end on (ring)      Membrane lesions—side on (tube)      Schematic representation of the membrane-attack complex pore

© 2000 Oxford Publishing/Oxford Science

•Rôle dans la défense contre les bactéries de la famille des *Neisseria* : lyse extracellulaire +++

Michelle Rosenzweig – DES Cambridge 2009

**UP**  
1881 PARIS



Classical pathway      Mannose-binding lectin pathway      Alternative pathway

En résumé : Les 3 voies d'activation du complément

**Late steps of complement activation**

Membrane-attack complex

Michelle Ros

Mackay IR, NEJM, 2001

## REGULATION DE L'ACTIVATION

- Elle est double:
  - Intrinsèque: lié à la labilité des constituants activés
  - Extrinsèque= liée à l'action de protéines régulatrices
    - Soit en solution (ex C1 inhibiteur)
    - Soit au niveau des membranes (ex: récepteur CR1)

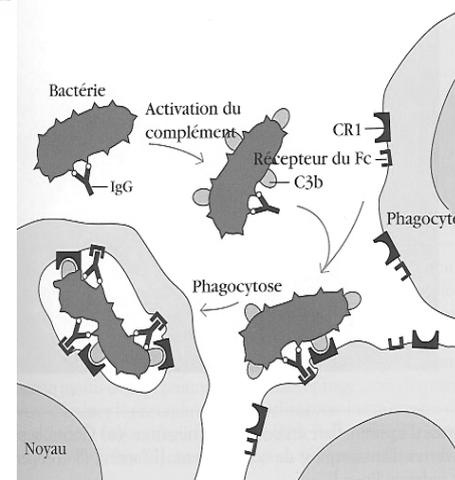
## RECEPTEURS CELLULAIRES

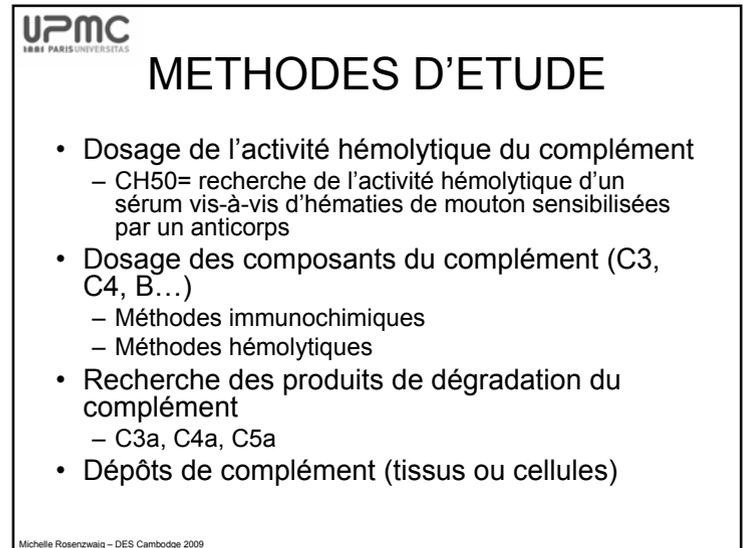
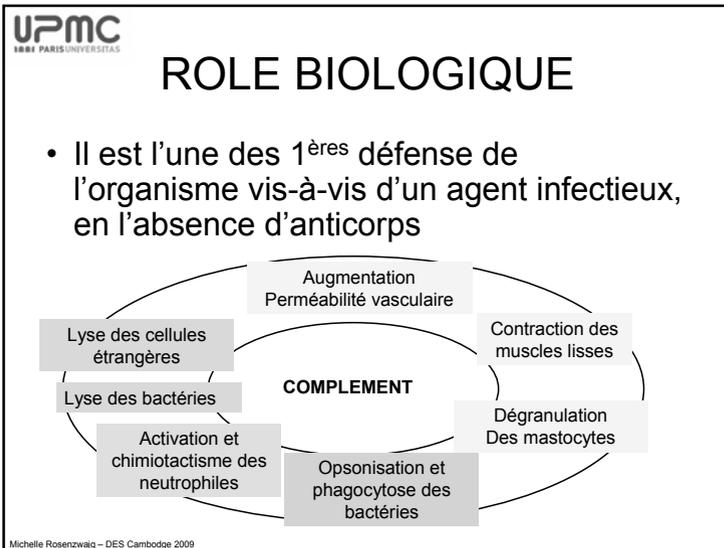
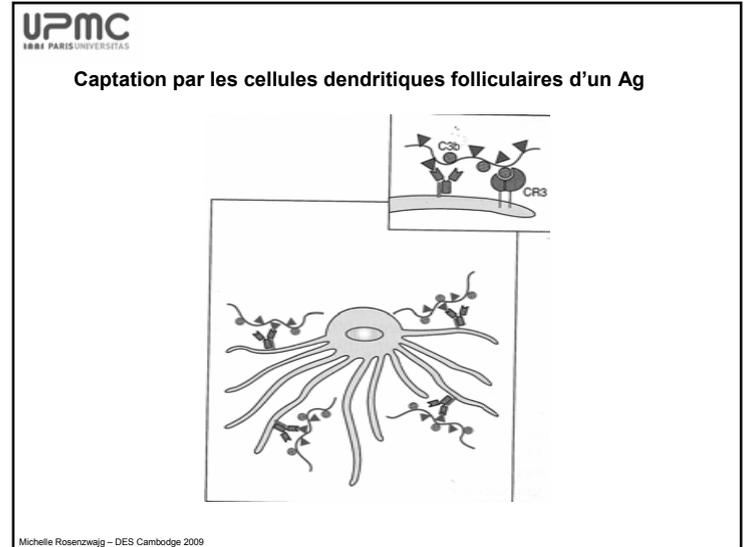
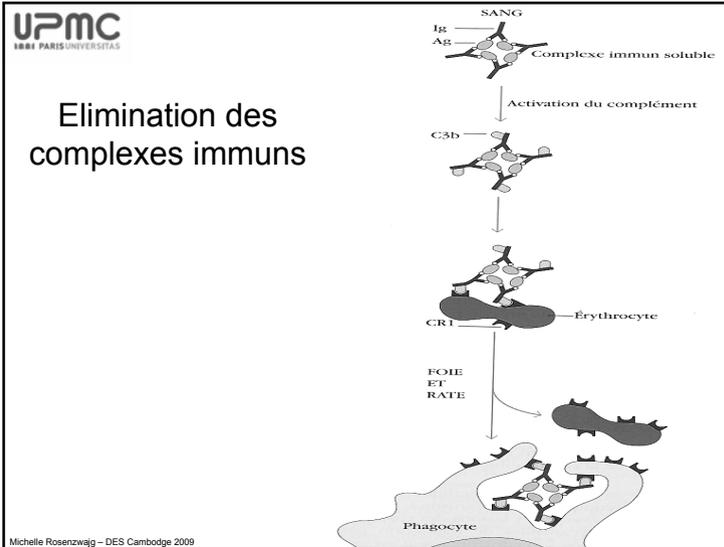
- Rôle de régulateurs du système du complément
- Sont les interprètes des messages que le complément adresse au cellules
  - R des mastocytes (libération d'amines vaso-actives)
  - R des macrophages (phagocytose)
  - R des polynucléaires (chimiotactisme)
  - R des hématies (transport des immuns complexes)
    - ➔ les macrophages
  - R des lymphocytes B (différenciation, prolifération...)

## Récepteurs pour les fragments d'activation

Récepteur	Ligand	Expression	Fonctions
<b>CR1 = CD35</b>	C3b, C4b	globules rouges PNN, Mono/macros	clairance complexes immuns Opsonisation/phagocytose Inhibition C3/C5 convertases
<b>CR2 = CD21</b>	C3d, C3dg	Lymphocytes B FDC	régulation de la réponse immunitaire : activation des lymphocytes B Induction de LB mémoires
<b>CR3 = CD11b/CD18</b>	C3bi	PNN, Mono/macros FDC LGL	Opsonisation/phagocytose Facilitation des contacts cellulaires
<b>CR4 = CD11c/CD18</b>	C3bi	idem CR3	idem CR3 ?

## Opsonisation de l'antigène





## Variations du complément

- Augmentation liée à une synthèse accrue
  - Inflammation
  - Cancer
- Diminution
  - Défaut de synthèse
  - Consommation excessive
  - Déperdition
- Déficits génétiques

## Conséquences pathologiques

- Il existe des déficits en protéines du complément
  - Protéines de la voie classiques (C1q, C1r/C1s, C4, C2): lupus
  - Déficit en C1inhibiteur: œdème angioneurotique
  - Protéines de la voie alterne: infections bactériennes récidivantes, méningites à Neisseria (facteur P)
    - Grande susceptibilité aux infections
- Il existe des maladies accompagnées d'une consommation excessive du complément (par la voie classique)
  - Lupus
  - Vascularites
  - Cryoglobulinémies
  - Glomérulonéphrites post infectieuses