

## L'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle 4 jours (96 heures). Elle met en jeu différents modules de défense : des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse et des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite les cellules phagocytaires et les cytokines.

### 1. Les modules constitutifs

La barrière cutanéomuqueuse est en contact avec les virus, parasites et bactéries. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments : la peau et les muqueuses.

- La **peau** est un épithélium multi-stratifié kératinisé entourant toute la surface externe de l'Homme et qui est une barrière très efficace contre des intrusions de tout type ; elle joue ainsi le rôle de :
  - Barrière mécanique au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à une faible perméabilité et à la desquamation de la peau.
  - Barrière chimiques présentant des protéines et des peptides antimicrobiens. Les peptides ont trois modes d'actions, en effet ils peuvent entraîner : une rupture mécanique des membranes bactériennes, une déstructuration enzymatique des membranes bactériennes et une séquestration de nutriment.
  - Barrières biologiques présentant une flore commensale qui est un ensemble de bactéries se situant sur la peau et les muqueuses et jouant un rôle important de barrière.
- Les **muqueuses** possèdent un épithélium uni- ou multi-stratifié non kératinisé et sont donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses. Elles ont donc dues développer un moyen de défense supplémentaire : le mucus. Le mucus contient des sucres, que l'on appelle des leucines, étant donné que ce sont des récepteurs bactériens solubles. Il joue également un rôle de barrière mécanique dans le sens où il forme une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers et qui sera ensuite éliminée par expectoration. Finalement le mucus contient des substances antimicrobiennes tout comme la peau.

### 2. Les modules induits

Une fois l'agent infectieux dans l'organisme, les modules induits prennent le relai. En effet, une fois reconnu, l'agent infectieux sera **phagocyté** par une cellule phagocytaire qui sera à l'origine de la formation du **signal de danger**, et qui activera ainsi la **réaction inflammatoire** à l'endroit où elle est rentrée en contact avec l'agent pathogène. En 1989, l'immunologiste Charles Janeway Jr a proposé les termes de **PRR (Pattern Recognition Receptor)** pour les récepteurs cellulaires capables de reconnaître des **motifs moléculaires caractéristiques des pathogènes** appelés les **PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern)**. Les PAMP sont des molécules accessibles et souvent très représentées sur les micro-organismes. Ils sont très conservés au cours de l'évolution car indispensables à la survie des micro-organismes et ils n'existent pas sur les cellules humaines saines. Chaque groupe de micro-organisme possède un certain nombre de PAMP caractéristiques. Par exemple, un ARN double brin ou des fragments d'ADN non méthylés sont caractéristiques des virus, les mannanes sont des constituants importants des champignons, le lipopolysaccharide (LPS) est typique des parois des bactéries Gram négatif.

**Les PRR sont exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée** et chaque type cellulaire en possède un certain jeu. Tous les PRR ne sont pas membranaires, certains sont cytoplasmiques, d'autres dans des endosomes. Ces localisations différentes et le nombre important de récepteurs permettent de contrer une grande partie des stratégies d'évitement développées par les micro-organismes. Au niveau fonctionnel, on distingue ceux qui permettent la phagocytose et ceux qui permettent l'activation des cellules. Les PRR sont très divers et on en décrit chaque année de nouveaux. On les réunit en grandes familles comme les récepteurs scavengers, les récepteurs de la famille des lectines, les récepteurs de la famille de pentraxines, les Toll Like Receptor (TLR)...

Les travaux de J. Hoffmann ont validé le statut d'animal modèle de la drosophile pour l'étude de l'immunité innée. En 1996, J. Hoffmann a par exemple mis en évidence le rôle des récepteurs nommés *Toll* dans la reconnaissance des agents fongiques. Lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs, insérés dans la membrane des cellules, entraînent une cascade de réactions. Les mécanismes de l'immunité innée chez les vertébrés partagent de nombreuses analogies avec ceux de la mouche. Ainsi, des immunologistes américains ont mis en évidence une famille de récepteurs humains semblables à ceux impliqués dans la réponse antifongique de la drosophile. Ces récepteurs humains, nommés TLR (pour *Toll-like receptor*, c'est-à-dire récepteur ressemblant à Toll), participent à l'activation et à l'amplification de la réponse immunitaire spécifique, adaptative, qui caractérise les vertébrés. Les molécules fabriquées sont, dans ce cas, des interleukines qui stimulent la croissance des acteurs de l'immunité. Autre point commun, certains peptides antimicrobiens de la drosophile ont été retrouvés chez les mammifères, dont l'homme, qui en produit des quantités importantes, notamment au niveau de la peau, du tube digestif et des reins.

### 3. La réaction inflammatoire

#### • Libération des cytokines

Les **cytokines** sont libérées suite à l'activation du signal de danger induit par les interactions PAMP-PRR. Cette interaction va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation :

- **Les cytokines pro-inflammatoires** : le TNF- $\alpha$ , les chimiokines et les interleukines IL-1, IL-6, IL-12 et IL18.
- **Les substances vasodilatatrices** : l'**histamine**, le **monoxyde d'azote** (NO) et les **eicosanoïdes** qui sont les **leucotriènes** et les prostanoïdes (dont font partie les **prostaglandines**, le thromboxane et la prostacycline).
- **Les cytokines anti-inflammatoires** : l'interleukine-10 et le TNF- $\beta$ , jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

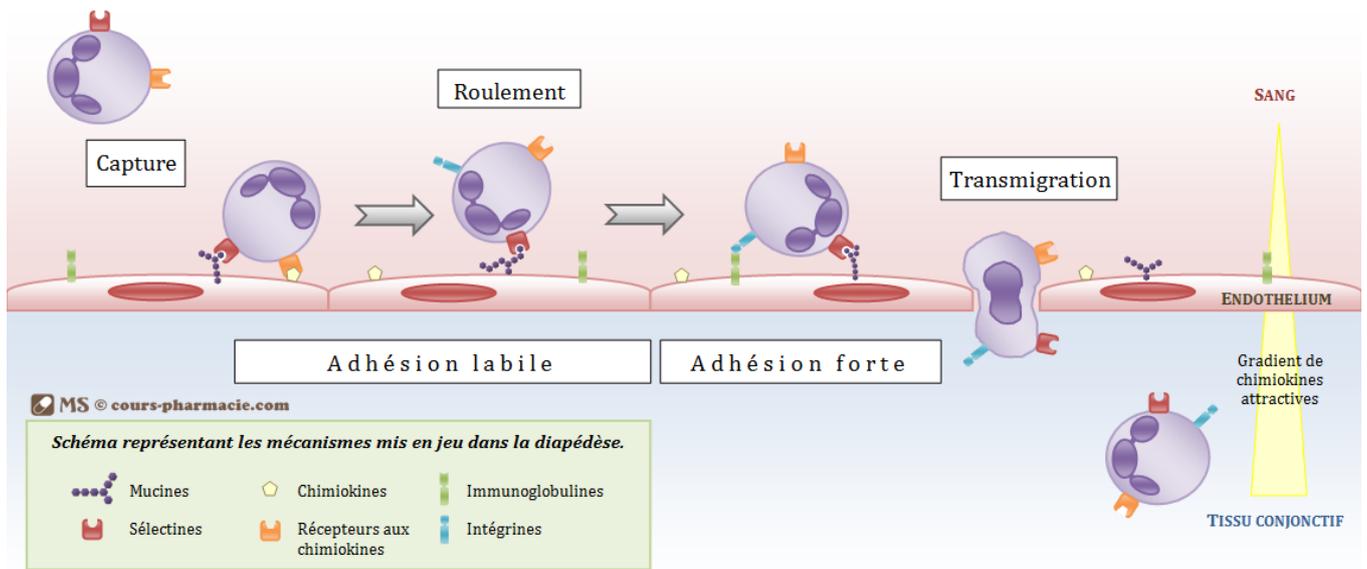
#### • Conséquences de la libération des cytokines

- **Vasodilatation**, induite par le monoxyde d'azote (NO), permettant une augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Expression de molécules d'adhésion (sélectines et immunoglobulines) sur les cellules endothéliales, induite par le TNF- $\alpha$  et facilitant ainsi la **diapédèse**.
- **Coagulation** induite par le TNF- $\alpha$  et permise par l'apparition sur l'endothélium des petites molécules qui vont favoriser la coagulation dans les capillaires, inhibant ainsi la propagation sanguine des micro-organismes infectieux.
- Activation de la phase de réponse aigüe de l'inflammation qui permet elle-même la synthèse de protéines de l'inflammation ; ici les cytokines pro-inflammatoires vont agir au niveau d'organes plus éloignés :
  - IL-1 va agir au niveau de l'hypothalamus, induisant la synthèse de **prostaglandine** à l'origine de la **fièvre**.
  - Au niveau de la moelle osseuse il y aura induction de la synthèse de facteurs de croissance.
- Synthèse de fibrinogène et des facteurs du complément, qui est induite par les interleukines IL-12 et IL-18, et qui permet la modulation de l'activation des lymphocytes T.
- **Recrutement de cellules phagocytaires** par chimiotactisme grâce aux chimiokines. En effet ce sont les macrophages qui rentreront généralement en premier en contact avec l'agent pathogène. Il y aura ainsi recrutement des autres cellules immunitaires et particulièrement des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

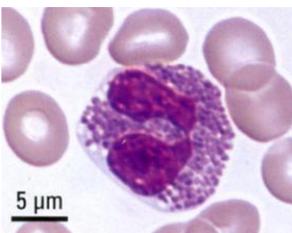
- **La diapédèse**

La diapédèse correspond au passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles. Les polynucléaires et monocytes passeront généralement vers les tissus conjonctifs. Les lymphocytes quant à eux iront préférentiellement vers les organes lymphoïdes. La diapédèse se fait en plusieurs phases.

- La phase de capture correspond au rapprochement de la cellule vers l'endothélium.
- La phase d'adhésion labile et de roulement (ou rolling) est due à des liaisons entre des protéines (sélectines) exprimées par les cellules immunitaires et d'autres (mucines) présentées à la surface de l'endothélium. Ces interactions permettent encore à la cellule d'effectuer des roulements à la surface de la membrane endothéliale.
- La phase d'adhésion forte bloque la phase de roulement et est permise par des interactions supplémentaires
- La phase de transmigration correspond au passage de la cellule immunitaire à travers deux cellules endothéliales par dissociation locale des jonctions intercellulaires. Au niveau de la moelle osseuse les cellules peuvent traverser l'endothélium par des mailles présentes au niveau du tissu endothélial.

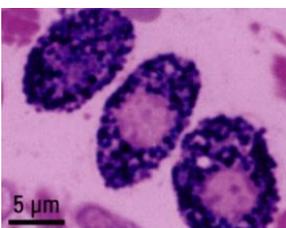


- **Rôle des granulocytes**



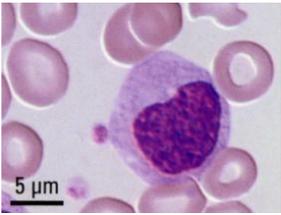
Une fois activés, certains granulocytes (les neutrophiles) synthétisent des produits d'abord stockés dans des vésicules (lysosomes), puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire. Ces produits sont nombreux (enzymes, radicaux libres, **kallikréine permettant la synthèse de bradykinine impliquée dans la sensation de douleur...**). D'autres types de granulocytes (les basophiles et éosinophiles) agissent également au cours des processus inflammatoires mais aussi au cours des phénomènes allergiques, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation dont l'**histamine** (libérée par les basophiles) et de nombreuses **cytokines**.

- **Rôle des mastocytes**



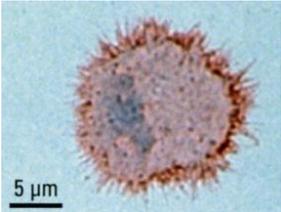
Les mastocytes sont des cellules tissulaires capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : **histamine, sérotonine, eicosanoïdes** (leucotriènes)...

- **Rôle des monocytes et macrophages**



Les macrophages dérivent des monocytes circulants. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures. À l'inverse, les macrophages tissulaires ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois. La phagocytose chez les macrophages est un processus beaucoup plus lent que celle des granulocytes. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et des peptides sont apprêtés dans les phagosomes et les phagolysosomes pour être ultérieurement présentés aux lymphocytes T4 et T8 par des molécules du CMH de type I et II ([complexe majeur d'histocompatibilité](#)) exprimées à la surface de la cellule.

- **Rôle des cellules dendritiques**



Les cellules dendritiques peuvent exister dans les tissus périphériques et ont la faculté de phagocyter un élément étranger. Suite à la phagocytose, elles peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques ou les organes lymphoïdes pour présenter l'antigène aux lymphocytes T. Leur mode d'action est similaire à celui des macrophages, de plus grande efficacité mais limité aux molécules du CMH de type I (activation des LT8).

- **Rôle des lymphocytes**



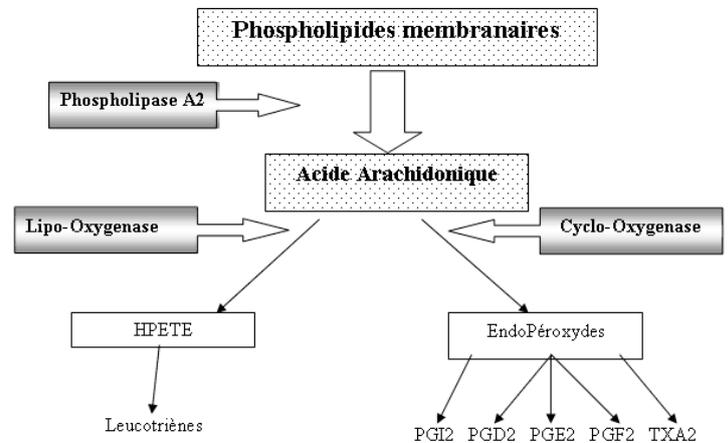
Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines ou par l'intervention d'un lymphocyte particulier : le lymphocyte NK (« Natural Killer »). Il ne correspond ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T mais est caractérisé par la présence du cluster de différenciation CD56. La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir certaines molécules du CMH. La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH présente sur les cellules saines, d'où son nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ».

Le lymphocyte B quant à lui peut également jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène pour activer les lymphocytes T par le biais de molécules du CMH (interaction notamment entre CD80 du LB avec CD28 du LT).

#### 4. À propos des médicaments anti-inflammatoires

L'inflammation a pour but de reconnaître, détruire et éliminer les pathogènes. Mais parfois la réaction inflammatoire dépasse ses objectifs et produit des effets gênants voir délétères. Lors de l'inflammation, de l'**acide arachidonique** est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des **phospholipases A2**. Deux types d'enzymes interviennent sur le métabolisme de l'acide arachidonique et permettent la formation d'**éicosanoïdes** :

- **les lipo-oxygénases** qui induisent la formation des leucotriènes.
- **les cyclo-oxygénases** (Cox 1 et Cox 2) qui génèrent la formation des prostaglandines et des thromboxanes. Une de ces cyclo-oxygénases, la Cox2, est dite inductible et n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.



Des substances médicamenteuses ont été mises au point afin de limiter ces effets, ce sont les anti-inflammatoires. Leurs actions permettent de bloquer le déclenchement de la réaction inflammatoire ou de stimuler les mécanismes de rétrocontrôles négatifs. On distingue principalement :

- Les **corticoïdes** qui inhibent la plupart des phénomènes immunitaires dont la production d'éicosanoïdes par inhibition de la phospholipase A2, des cytokines pro-inflammatoires, des mastocytes et donc de l'histamine. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes a été démontrée pour la première fois en 1948 par R.S. Hench pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ce qui lui valut, avec le biochimiste E.C. Kendall, le prix Nobel de médecine en 1950. Leurs travaux sur les corticosurrénales ont abouti à l'isolement de la cortisone. La corticothérapie repose aujourd'hui sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'hormone naturelle (prednisone, prednisolone, ...) permettant d'accroître l'action anti-inflammatoire et de réduire les actions métaboliques. Les glucocorticoïdes traversent librement les membranes cellulaires et se fixent sur un récepteur cytoplasmique spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Après fixation, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element), intervenant ainsi dans la régulation de la transcription de certains gènes.
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** comme l'**aspirine** et l'**ibuprofène** mais aussi le naproxène, le ketoprofène, le diclofénac, l'acide niflumique, le tenoxicam... L'utilisation de substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes est très ancienne et les grecs utilisaient déjà les feuilles du saule. L'**acide salicylique** fut utilisé pour la première fois en 1875 dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. D'autres molécules furent ensuite découvertes comme la phénylbutazone en 1946, l'indométacine et l'ibuprofène dans les années 1960. Leur mode d'action commun repose sur l'inhibition des cyclooxygénases et empêchent la formation des prostaglandines. Ces dernières augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus, ce qui explique l'action antalgique et antipyrétique des AINS. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la voie de la cyclo-oxygénase (enzyme COX).

