

LES CELLULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

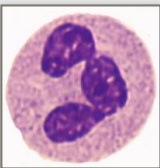
(M.ROSENZWAJG)

I. INTRODUCTION

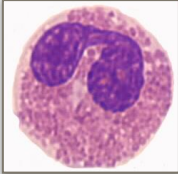
Cellules du système immunitaire	
Immunité innée	- Monocytes/macrophages/granulocytes. - Cellules NK. - Cellules dendritiques.
Immunité adaptative	- Lymphocytes T CD4+ et CD8+. - Lymphocytes B.
Origine	- Toutes les cellules de l'immunité innée se différencient dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques.

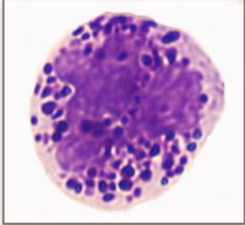
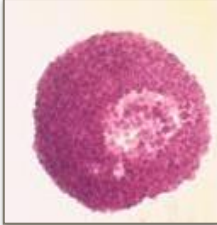
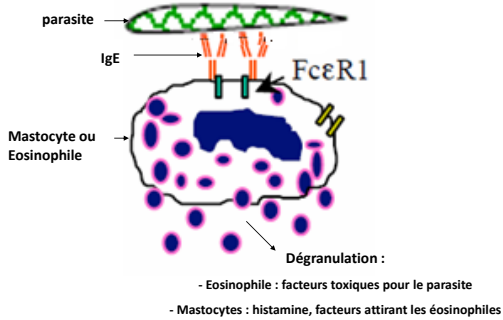
Cellules de l'immunité innée	
Granulocytes ou Polynucléaires	- 1ère ligne de défense. - Éosinophiles (sang) : • Défense anti-parasitaire. - Neutrophiles (sang) : • Les plus nombreux. • Phagocytose. - Basophiles (sang) : • Rares. • Réactions allergiques et réaction inflammatoire. - Mastocytes (tissus) : • Initiation de la réponse innée. • Développement de la réponse inflammatoire. • Réactions allergiques.
Monocytes Macrophages (Mφ)	- Les monocytes sont des cellules de l'immunité qui circulent dans le sang. - On parle de macrophage une fois que les monocytes ont migré dans les tissus. - Phagocytose. - Présentation d'antigènes (CPA) aux LyT.
Cellules dendritiques (DCs)	- Présentation d'antigènes (CPA) aux LyT.
Lymphocytes NK	- Cytotoxicité. - Activation de la réponse adaptative.

II. CELLULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

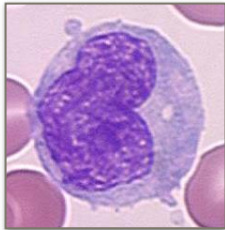
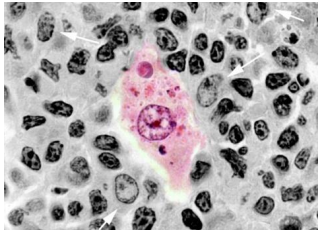
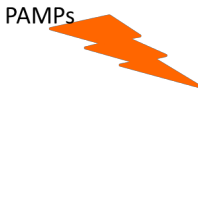
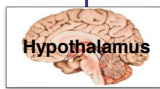
Polynucléaires neutrophiles	
Caractéristiques	- <u>Noyau</u> : polylobé. - <u>Cytoplasme</u> : granulations contenant des enzymes et des médiateurs antiseptiques.
 Fonctions	- Premières cellules recrutées en cas d'infection, contre les bactéries, champignons ou cellules altérées. - Activités microbicide et cytotoxique : • Dégranulation : libération d'enzymes protéolytiques. • Production rapide de formes réactives de l'oxygène. • Phagocytose et nétose. - Fonctions régulatrices (production de cytokines).

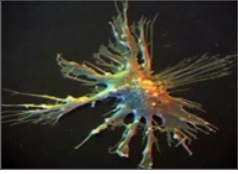
Conditions physiologiques	- Cellules les plus abondantes dans le sang (1,5-8 Giga/L). - Absents des tissus. - <u>Durée de vie</u> très courte : 4 à 10 heures après avoir quitté la MO.
Episode infectieux	- Augmentation de la production médullaire (G-CSF et GM-CSF). - Augmentation de la concentration sanguine (≥20 Giga/L). - Recrutement précoce en grand nombre au site de l'inflammation. - Meurent après avoir exercé leur fonction. • Mort des PN apparaît sous forme de pus.
Migration des PN du sang vers les tissus	- Premières cellules à migrer du sang vers les tissus. - Migration en réponse à différents stimuli (chimiokines : CXCL-8). - Les phases de migrations : • Adhérence, puis ralentissement, roulement et passage entre les cellules endothéliales vers le foyer inflammatoire (diapédèse).
Phagocytose	- Fixation du PN à sa cible facilitée par opsonisation (par immunoglobulines ou complément). - Formation d'un phagosome. - Fusion avec les granules cytoplasmiques pour former un phagolysosome : activation d'enzymes (myéloperoxydase, la superoxyde dismutase). - Microbicidie : destruction du pathogène par les produits dérivés des molécules contenues dans les granules. - La phagocytose des PN et des macrophages diffèrent par les enzymes qu'elles mettent en jeu.
Dégranulation	- La dégranulation permet la libération dans le phagosome des molécules contenues dans les granulations : • Molécules bactéricides. • Enzymes (myéloperoxydase). • Médiateurs de l'inflammation.
Situations physiopathologiques	- Déficits immunitaires primitifs ou secondaires touchant les PN se manifestent par des infections graves et répétées. - Activation excessive ou dans un site inapproprié => lésions tissulaires sévères comme dans certaines maladies inflammatoires aiguës ou chroniques.

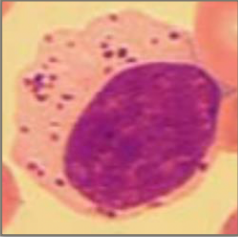
Polynucléaires éosinophiles	
Caractéristiques	- <u>Noyau</u> : bilobé. - <u>Cytoplasme</u> : grosses granulations orangées. - <u>Numération sanguine</u> : < 0,5 G/L (1-3% des leucocytes) (↗ si allergie). - <u>Durée de vie</u> : séjournent quelques heures dans le sang puis passent dans les tissus en réponse à l'eotaxine-1 (CC-11) et à l'IL-5.
 Fonctions	- Cellules pro-inflammatoires : production d'amines vaso-actives, cytokines, chimiokines et d'autres facteurs qui activent et entretiennent la réaction inflammatoire. - Expriment les récepteurs aux IgE de haute affinité : RFcε1. - Rôle dans l'immunité anti-parasitaire : phagocytose et destruction des parasites recouvert d'IgE (helminthes) par sécrétion de protéines cationiques (protéines basiques majeures). - Rôle dans la physiopathologie des allergies (hypersensibilité de type I).

Polynucléaires basophiles et Mastocytes	
Caractéristiques	- Polynucléaire basophile : • <u>Noyau</u> : ventral, irrégulier, 2-3 lobes. • <u>Cytoplasme</u> : grosses granulations basophiles bleu-noir. • <1% des leucocytes sanguins. • Séjourne quelques heures dans le sang puis passe dans les tissus. - Mastocyte : issus de la MO et migrent dans les tissus (peau et muqueuses).
Microscopie	 <i>Polynucléaire basophile</i>  <i>Mastocyte</i>
Fonctions	- Phagocytose réduite, dégranulation de médiateurs (histamine, protéases et molécules pro-inflammatoires). - Expriment les récepteurs aux IgE de haute affinité RFcε1 : rôle majeur au cours des réactions d'hypersensibilité de type I (allergies) et dans la régulation des réponses immunes adaptatives (de type Th2).
Réponse immune aux helminthes	- IgE, éosinophiles, mastocytes...  Dégranulation : - Eosinophile : facteurs toxiques pour le parasite - Mastocytes : histamine, facteurs attirant les éosinophiles

Monocytes et Macrophages	
Caractéristiques	- Monocyte : • <u>Noyau</u> : forme irrégulière. • <u>Cytoplasme</u> : granulations (enzymes lysosomiales) • 0,5-1 Giga/L. • <u>Durée de vie</u> : 2-3 jours. - Recrutement des monocytes vers les tissus => macrophages. - Macrophage : • Taille : > monocyte. • <u>Noyau</u> : forme irrégulière. • <u>Cytoplasme</u> : étendu, contours irréguliers. • Granulations = enzymes lysosomiales => phagosomes. • <u>Durée de vie</u> : longue. • Peuvent se différencier en cellules spécialisées dans le tissu conjonctif de certains tissus (cellules de Kupffer dans le foie, microglie dans le SNC, ostéoclastes dans l'os, macrophages alvéolaires dans le poumon).

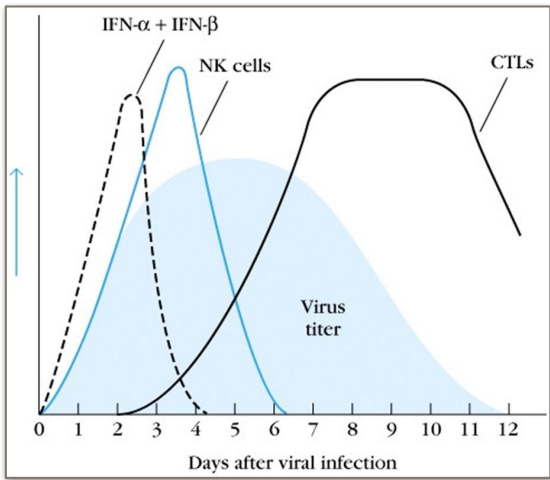
Microscopie	 Monocyte  Macrophage
Fonctions	- Phagocytose (facilitée par opsonisation, microbicidie différente des PN). - Au cours de la réaction inflammatoire, ils migrent vers les tissus après les PN. - Détruisent les bactéries à développement intracellulaire après activation par IFN-γ/TNF-α ($\neq$PN qui gère les bactéries EC et les champignons). - Rôle important dans l'induction de la réponse inflammatoire : • Recrutement cellulaire. • Présentation de l'antigène. - Modulation de la réponse immunitaire : ils produisent de nombreuses cytokines et chimiokines ayant des effets locaux et à distance. - Macrophages tissulaires : Participent à l'homéostasie tissulaire (résolution et réparation).
Activation des macrophages : Effets locaux	Activation des macrophages  Production de Cytokines et chimiokines pro-Inflammatoires: Effets locaux IL-1 IL-8 TNF-α IL6 IL-12 Effets locaux Activation endothéliale Destruction tissulaire Recrutement et activation des PN Activation endothéliale Activation lymphocytaire ⚡ Perméabilité vasculaire Activation lymphocytaire Production d'anticorps Activation des cellules NK Et des lymphocytes Th1
Activation des macrophages : Effets généraux	TNF-α/IL-1/IL-6 Foie Moelle osseuse Hypothalamus Muscle Tissus adipeux Cellules Dendritiques Protéine de la phase aigüe Hématopoïèse Mobilisation des PN Fièvre Catabolisme Maturation Migration Opsonisation Phagocytose Diminution de la réplication virale et bactérienne Transition vers Immunité adaptative

Cellules dendritiques	
Caractéristiques	- Cellule étoilée avec des dendrites cytoplasmiques. - Faible proportion dans le sang : <1% des leucocytes, mais présentes dans tous les compartiments de l'organisme.
 Fonctions	- Sentinelles des tissus : premières cellules à reconnaître l'antigène et à le capter. - Présentation de l'antigène : seules cellules capables d'initier la réponse adaptative à partir des LT naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires. - Plusieurs sous-populations : • mDC (cellules dendritiques myéloïdes). • pDC (cellules dendritiques plasmacytoïdes).
Cellules dendritiques myéloïdes ou conventionnelles	- Expriment +/- tous les TLR, phagocytes, présentation Ag aux LT. - Cellules dendritiques migrantes : dans les tissus, elles mûrissent et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires : • Cellules de Langerhans (épithélium stratifié (épiderme+++). • Dendritiques interstitielles : plaques de Peyer, poumon, cœur, foie, rein... • Dendritiques des muqueuses : tractus respiratoire, intestin, tractus uro-génital... • Inflammatoires dérivées de monocytes. - Cellules dendritiques résidentes des tissus lymphoïdes. - <u>Fonctions</u> : • Cellules dendritiques immatures : ▶ Capturent l'Ag par phagocytose ou endocytose. ▶ Maturation et migration vers les ganglions. • Cellules dendritiques matures : ▶ Présentation antigénique. ▶ Production de cytokines. ▶ => activation des lymphocytes T : lien entre les systèmes inné et adaptatif.
Cellules dendritiques plasmacytoïdes	- Faible capacité de phagocytose. - Colonisent les organes lymphoïdes secondaires. - Infiltrant les tissus périphériques lors d'une réaction inflammatoire. - Expriment TLR7/TLR9 : • Reconnaissance d'acides nucléiques viraux. • Sécrétion précoce d'interférons de type I (α/β) induite par les ARNm viraux. - Activité ANTI-VIRALE : protège de nombreuses cellules de l'infection : • Interférence avec la production de virions. • Inhibition de la pénétration, du bourgeonnement et de la libération des acides nucléiques viraux. • Stimulation synthèse et expression des molécules du CMH C, CD8+++ (activation mDC et T).

Cellules NK	
 Caractéristiques	- Cellules lymphocytaires « natural killer » : cytotoxicité vis-à-vis des cellules tumorales ou infectées sans immunisation préalable, et non dédiée par des récepteurs spécifiques. - Aspect de grand lymphocyte granuleux, cytoplasme riche en granules. - Phénotype : CD3-CD56+, CD16+ (FcγRIII), NKp46+ mais il existe des sous-populations. - <u>Localisation</u> : • Sang : 5-15% des lymphocytes. • Organes lymphoïdes. • Tissus (foie-poumon-placenta).

Fonctions	- Cytotoxicité. - Production de cytokines. - Cellules sentinelles pour les cellules anormales. - Action très rapide contrairement aux LT et LB.
Cytotoxicité	- Les mécanismes de cytotoxicité des NK sont identiques à ceux des lymphocytes T cytotoxiques bien que leurs mécanismes de reconnaissance des cellules cibles soient différents. - Système Perforine/Granzyme contenus dans les granules cytoplasmiques : • Après reconnaissance de la cellule cible, les NK dégranulent et libèrent le contenu de leurs granules : la perforine forme des pores dans la membrane de la cellule cible et permet la pénétration du granzyme B qui provoque la mort cellulaire par apoptose. - Autres mécanismes induisant l'apoptose : • Sécrétion de TNF-α. • Fas (cellules cible) - Fas ligand (NK). • Trail-TrailR
Production de cytokines	- IFN-γ , TNF-α, IL-10, GM-CSF. - Chimioquinas : CCL3, CCL4, CCL5
Rôle des NK	- Régulation de la réponse inflammatoire (recrutement d'autres cellules de l'immunité innée : macrophages, cellules dendritiques ...). - Le contrôle de la réplication virale. - Le contrôle de la réponse adaptative (orientation Th1).
Reconnaissance des cellules cibles	- Les cellules NK reconnaissent leurs cellules cibles pour les détruire mais respectent les cellules saines grâce à un équilibre entre signaux activateurs et inhibiteurs transmis par des récepteurs membranaires. - Balance entre signaux activateurs et inhibiteurs. - Question de reconnaissance du soi et du non-soi : • Quand les récepteurs inhibiteurs de la cellule NK entre en contact avec du CMH, elle sait qu'elle ne doit pas détruire la cellule. • Au contraire, quand le CMH (le « soi ») est manquant, les récepteurs inhibiteurs ne sont pas activés => inhibition en moins => activation. - Reconnaissent aussi des signaux de détresse. - Signal activateur > Signal inhibiteur : Destruction de la cellule. - Signal activateur < Signal inhibiteur : Protection de la cellule.

Récepteurs des cellules NK	
Récepteurs activateurs	- Présence de motif ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif) dans la partie intracytoplasmique : • Molécule superfamille des immunoglobulines NCR (NKp30, 44, 46) pour Natural Cytotoxicity Receptors. • Molécule appartenant aux lectines de type C (CD94/NKG2C, CD94/NKG2E, NKG2D). - Molécules de stress cellulaire : • MICA, MICB, ULBP. - Protéines virales : • Pp65 (NKp30), hémagglutinine (NKp46). - IgG fixé à une cellule. - ITAM recrutent des kinases.

Récepteurs inhibiteurs	- Présence de motif ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif) dans la partie intracytoplasmique : • Molécule superfamille des immunoglobulines KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors). • Molécule appartenant aux lectines de type C (CD94/NKG2A). - ITIM recrutent des phosphatases.
Autres récepteurs	- CD16 : FcγRIIIA, responsable du phénomène de cytotoxicité dépendance des anticorps : ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity).
En résumé	- Une cellule du soi est normalement protégée de la lyse des NK car le signal inhibiteur l'emporte sur le signal activateur. - Une cellule « suspecte » (qui n'expriment pas de CMH-I) est lysée car aucun signal inhibiteur ne vient contrebalancer l'activateur. - Une cellule allogénique est lysée car le CMH-I du non-soi ne déclenche pas le signal inhibiteur. - Une forte activation des NK peut contrebalancer les signaux inhibiteurs (ADCC, IL-2...).
Infection virale	 <i>Interférons de type I et cellules NK inhibent la réplication virale en attendant que l'immunité adaptative se mettent en place (1 semaine).</i>

III. IMMUNORÉCEPTEURS ET SIGNAUX DE DANGER

Immunorécepteurs et signaux de danger	
Immunorécepteurs	- Déterminants antigéniques reconnus par l'immunité innée et l'immunité adaptative. - <u>Immunité innée</u> : • Spectre large de molécules : réaction avec une multitude de pathogènes. • PAMPs (Pathogen Associated Molecular Receptors) reconnus par les PRRs (Pattern Recognition Receptors). - <u>Immunité adaptative</u> : • Déterminants « discrets » : épitopes (réaction avec un pathogène spécifique). • Antigènes reconnus par le BCR (Ig) et TCR.

PRRs	- Exemple : récepteur au mannose. - Diversité faible : +/- 100 récepteurs différents. - Reconnaittent des structures moléculaires très conservées présents sur les grands groupes de pathogènes (PAMPs). - Les PAMPs présentent <u>3 caractéristiques communes</u> 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 (danger). 2. Ils sont invariants entre les micro-organismes d'une classe donnée. 3. Ils sont essentiels pour la survie des micro-organismes.
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.

PRRs	
Récepteurs de signalisation	- Récepteurs d'alarme qui détectent 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 : notamment impliqués dans la réaction inflammatoire. - Exemple : les récepteurs « Toll-like » = les TLRs (« Toll-Like Receptors »). - L'ensemble des PRRs participe à l'élimination des pathogènes et au développement de la réaction inflammatoire. - Présents sur la plupart des cellules de l'organisme.
3 classes fonctionnelles	1. <u>Récepteurs endocytiques</u> : - Activation de la phagocytose. • R de danger (scavenger). • C-type lectine récepteurs (CLR) : R mannose, R glucose. 2. <u>Récepteurs de signalisation</u> : - Activation de la phagocytose, production de toxines, cytokines pro-inflammatoires. • Toll-like receptors (TLR). • NOD-Like receptors (NLR). 3. <u>Composants solubles (opsonines)</u> : - Activation de la phagocytose, activation du complément. • Collectines, ficolines. • Lectines foie (IL-6) : CRP, SAP, ... • C3b. • Immunoglobulines.
TLRs	- Nombreux ligands. - Localisation membranaire et intracellulaire (compartiments endosomiaux). - <u>Fonctions immunes</u> : • Induction de la réponse innée immédiate : +++ ▸ Production de cytokines pro-inflammatoires. ▸ Production d'interférons de type I. ▸ Production de chimiokines inflammatoires. ▸ Induction expression de sélécines. • Activation des phagocytes (PN, monocytes). • Homéostasie et protection de l'épithélium intestinal. • Induction de la réponse spécifique via l'activation des cellules dendritiques.

Phagocytes et CPA	
Phagocytes	- Polynucléaires neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques sont 3 types de phagocytes.
CPA	- Les cellules dendritiques et les macrophages expriment le CMH de classe II mais pas les PN. - Ce sont des CPA aux lymphocytes T CD4+.