

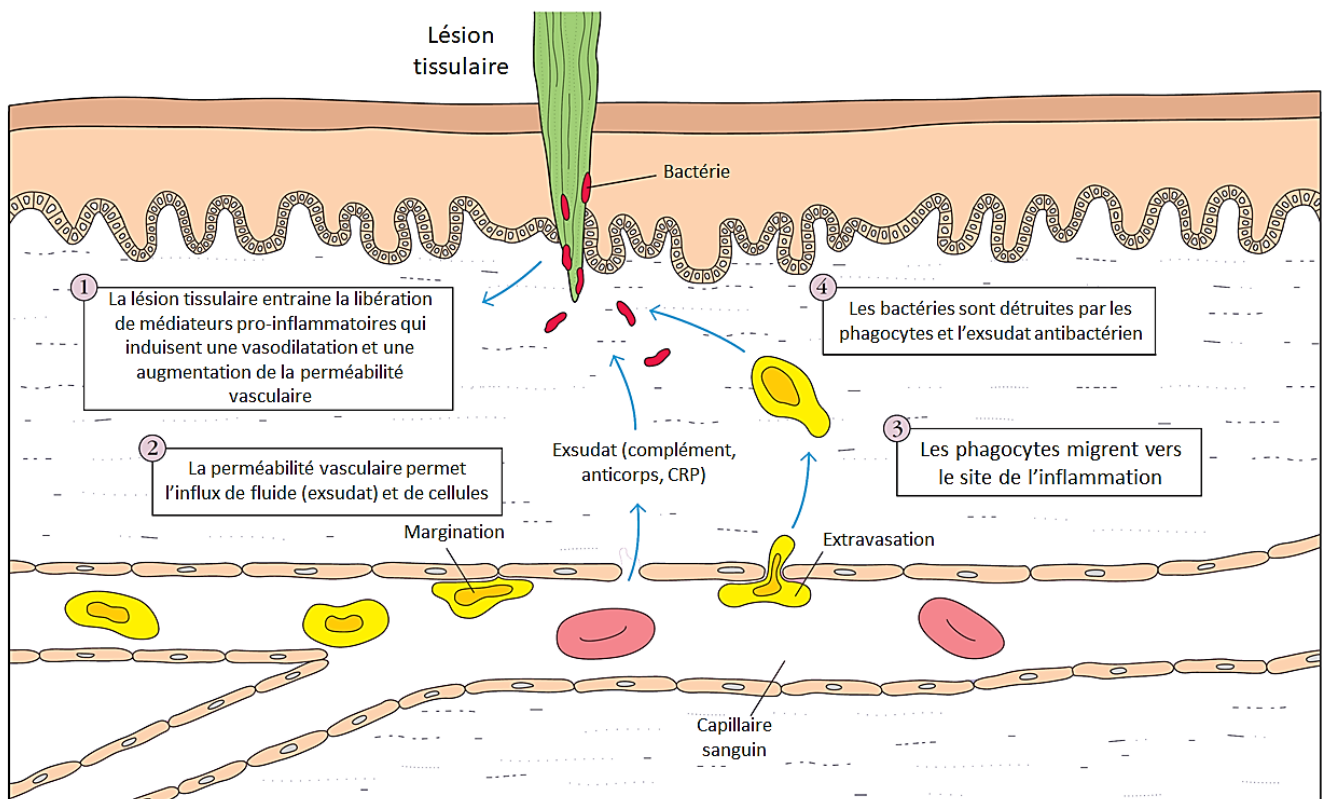
CHAPITRE III : L'IMMUNITÉ INNÉE (NON SPÉCIFIQUE)

1. IMMUNITÉ INNÉE ET RÉPONSE INFLAMMATOIRE

La réponse immunitaire innée (appelée aussi Immunité naturelle) est la première réponse mise en place par l'organisme suite à une agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace sur un grand nombre de pathogènes. De plus, elle joue un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives et les processus de réparation tissulaire/cicatrisation. La réponse innée n'est pas spécifique d'un antigène précis, et n'est pas douée de mémoire.

La lésion tissulaire causée par une plaie ou par des microbes induit une séquence complexe d'évènements appelée "Réponse inflammatoire" (Figure ci-dessous).

La lésion tissulaire/infection bactérienne conduit à la libération de médiateurs pro-inflammatoires (facteurs vaso-actifs et chimioattractants). Ces facteurs induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui permet aux cellules immunitaires de traverser l'endothélium vasculaire pour migrer vers le site de l'agression. Ce processus (appelé extravasation), est accompagné par le passage du plasma vers le tissu, ce liquide appelé "exsudat" contient des substances (complément, anticorps, protéine réactive C, ...etc.) qui contribuent, avec les phagocytes, à l'élimination du microbe.



2. COMPOSANTES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Le système immunitaire inné est composé (1) d'épithéliums qui constituent des barrières à l'infection, (2) de cellules en circulation et présentes dans les tissus, (3) ainsi que de plusieurs protéines plasmatiques. Ces éléments jouent un rôle dans le blocage de l'entrée des microbes et dans l'élimination de ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

2.1. Les barrières épithéliales

Les portes d'entrée les plus fréquentes des microbes, à savoir la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, sont protégées par des épithéliums continus qui constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections :

Barrière anatomique	Mécanismes correspondants
Peau	Transpiration, desquamation
Tube digestif	Péristaltisme, mucus, acide gastrique, acide biliaire, enzymes digestives, peptides antibactériens (défensines), flore intestinale
Voies respiratoires et poumons	Mucus, surfactant pulmonaire, défensines
Rhinopharynx	Mucus, salive, lysozyme
Yeux	Larmes

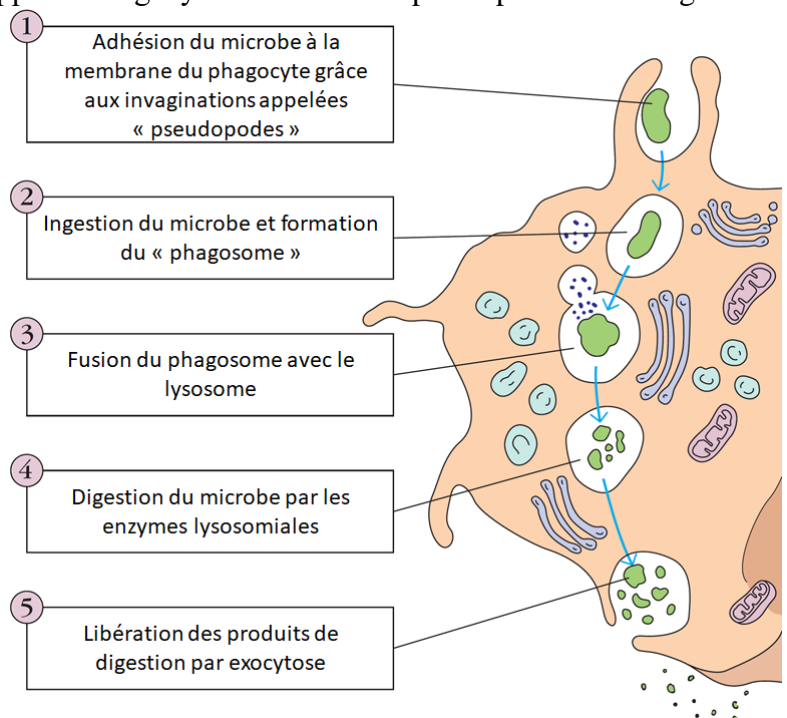
2.2. Les cellules de de la réponse immunitaire innée

La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules Natural Killer.

2.2.1. Les phagocytes : neutrophiles et monocytes/macrophages

Les neutrophiles et les monocytes sont des phagocytes circulants, ce sont des cellules sanguines qui sont recrutées au niveau des sites d'infection où ils reconnaissent et ingèrent les microbes afin de les détruire à l'intérieur de la cellule par un mécanisme appelé "Phagocytose". Les neutrophiles possèdent des granules cytosoliques qui contiennent des enzymes et des substances antibactériennes qui sont impliquées dans la destruction des microbes. Les phagocytes possèdent des récepteurs pour les molécules microbiennes, ils possèdent aussi des récepteurs pour les constituants du complément et pour la partie Fc des anticorps leur permettant de phagocytter les microbes opsonisés.

La phagocytose est un processus d'ingestion par une cellule eucaryote de particules (par exemple des bactéries), par invagination de la membrane plasmique, cytoplasmique. Il s'agit d'un processus à plusieurs étapes qui aboutit à la mort du microbe (figure ci-contre) :



2.2.2. Les cellules NK (Natural Killer)

Les lymphocytes Natural Killer (NK) reconnaissent les cellules infectées (en particulier par les virus) ou les cellules modifiées (par exemple les cellules tumorales). Ces lymphocytes font partie de l'immunité innée car ils n'expriment pas de récepteur à l'antigène comme le TCR ou le BCR. Ils expriment cependant des récepteurs activateurs ou inhibiteurs qui leur sont propres et libèrent des cytokines comme l'IFN γ ou des protéines cytotoxiques contenues dans leurs granulations.

2.2.3. Les Mastocytes et basophiles

Les mastocytes sont des cellules exclusivement tissulaires très riches en granulations. Elles ont la particularité de pouvoir libérer très rapidement de grandes quantités de médiateurs inflammatoires (en particulier l'histamine). Elles ont un rôle crucial dans le déclenchement, l'entretien, et la régulation des réponses inflammatoires. Elles sont au centre des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate et des réponses antiparasitaires.

Les basophiles sont similaires aux mastocytes, mais à l'inverse de ces derniers, ils circulent dans le sang. Dans certains cas d'infections parasitaires, ils s'accumulent dans les tissus et ils y libèrent le contenu de leurs granules (l'histamine par exemple) facilitant la mise en marche du processus inflammatoire et l'élimination du pathogène.

2.2.4. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules de l'immunité innée dont le rôle principal est la présentation d'antigène aux lymphocytes. Les cellules dendritiques sont localisées dans de nombreux tissus et organes, elles ont une importante capacité de capture d'antigènes. Elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et présentent les antigènes aux lymphocytes T. Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative.

2.3. Le complément

2.3.1. Définition

Le système du complément est un ensemble de plus de 30 protéines plasmatiques et membranaires qui jouent un rôle important dans la défense contre les microbes. Ces protéines sont synthétisées majoritairement par le foie, et à degrés moindre par les monocytes/macrophages.

2.3.2. Propriétés

De nombreuses protéines du complément sont des enzymes protéolytiques et l'activation du complément nécessite l'activation séquentielle de ces enzymes, appelée cascade enzymatique. Cette cascade requiert le clivage de certains composants du complément en fragments actifs qui contribuent à l'activation du prochain composant, conduisant finalement à la lyse/élimination du microbe. La majorité des protéines du complément sont plasmatiques et thermolabiles. Leur demi-vie est très courte (1 ms pour les formes activées).

2.3.3. Fonctionnement général

Le système du complément fonctionne par activation en cascade de ses composants. Il est activé rapidement et localement, avec de nombreuses boucles d'amplification. Le fonctionnement du complément se déroule en trois temps. En premier lieu, ce système est activé lorsque certains de ses composants détectent des micro-organismes. On connaît chez l'Homme trois voies d'activation qui sont, par ordre de découverte : la voie classique, la voie alterne et enfin la voie des lectines. Cette détection conduit ensuite à l'activation de composants qui alors s'associent pour former des enzymes qui génèrent les composants effecteurs. On entre alors dans la phase effectrice, avec de nombreuses fonctions immunitaires.

2.3.4. Nomenclature

Certains composants du complément sont désignés par la lettre C suivie d'un numéro correspondant à l'ordre de découverte (C1 à C9), d'autres par des lettres majuscules (ex. Facteur B). Après activation d'un composant du complément par clivage protéolytique, il en résulte deux fragments ; le petit fragment est désigné par la lettre minuscule « a », et le grand fragment par la lettre minuscule « b » (ex. C3a et C3b) [Exception faite pour les produits de clivage de C2, où C2a = le grand fragment ; alors que C2b = le petit fragment]. Le grand fragment se dépose sur la cible au voisinage du site d'activation, alors que le petit fragment diffuse et peut activer la réponse inflammatoire en se fixant sur des récepteurs spécifiques des cellules inflammatoires (mastocytes, neutrophiles...etc.). Les grands fragments interagissent entre eux et forment des complexes à activité enzymatique, ces complexes sont désignés par une barre surmontant les symboles (ex. $\overline{C3bBb}$, $\overline{C4b2a}$...etc.)

2.3.5. Activation du Complément

Le système du complément est une cascade enzymatique qui peut être activée selon trois voies distinctes : la voie classique, la voie alterne, et la voie des lectines. Ces trois voies d'activation sont différentes à la phase précoce de l'activation du complément, mais elles aboutissent toutes à la voie finale commune (ou phase tardive de l'activation du complément), caractérisée par la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM).

a) Phase précoce de l'activation du complément

a.1) La voie alterne

La voie alterne est déclenchée lorsque le fragment C3b (résultant de l'hydrolyse spontanée de la C3 dans le plasma) est déposé à la surface d'un microbe et se lie d'une manière covalente aux protéines et polysaccharides microbiens. Cet événement entraîne la fixation du facteur B, qui est dégradé pour générer le fragment Bb. Ce fragment reste fixé à C3b formant le complexe **$\overline{C3bBb}$** qui a une activité enzymatique et qui constitue la **C3 convertase de la voie alterne** capable de catalyser le clivage de C3 en C3a et C3b. La C3 convertase clive alors le C3 d'une manière continue, les molécules C3b nouvellement formées peuvent s'associer avec de nouvelles molécules de facteur B pour former de nouvelles C3 convertases alternes qui clivent de nouvelles molécules de C3 et ainsi participent à la boucle amplificatrice de la voie alterne.

Certaines des molécules $\overline{C3bBb}$ se lient à des molécules C3b supplémentaires, et le complexe **$\overline{C3bBb3b}$** formé, doté d'une activité enzymatique, agit alors comme une **C5 convertase de la voie alterne** qui clive C5 en C5a et C5b et initie la phase tardive de l'activation du complément.

a.2) La voie classique

La voie classique est déclenchée après que les anticorps se sont liés aux microbes ou à d'autres antigènes. Le complexe immunitaire induit la fixation du composant C1 du complément sur la région Fc de l'anticorps. C1 devient enzymatiquement actif et clive deux protéines ; C2 et C4. Les grands fragments générés de ce clivage (C2a et C4b) se lient à la surface de la cellule et forment le complexe **C4b2a** qui constitue la **C3 convertase de la voie classique**. Cette dernière clive C3, et le C3b ainsi généré se fixe à la surface du microbe. Quelques fragments C3b s'associent au C4b2a et le complexe **C4b2a3b** ainsi formé constitue la **C5 convertase de la voie classique**.

a.3) La voie des lectines

La voie des lectines est déclenchée par la fixation des lectines liant le mannose (MBL) aux microbes. La structure de MBL est très proche de celle du composant C1, et son rôle est d'activer des protéases qui clivent C4 et C2. Les étapes suivantes sont pratiquement identiques à celles de la voie classique.

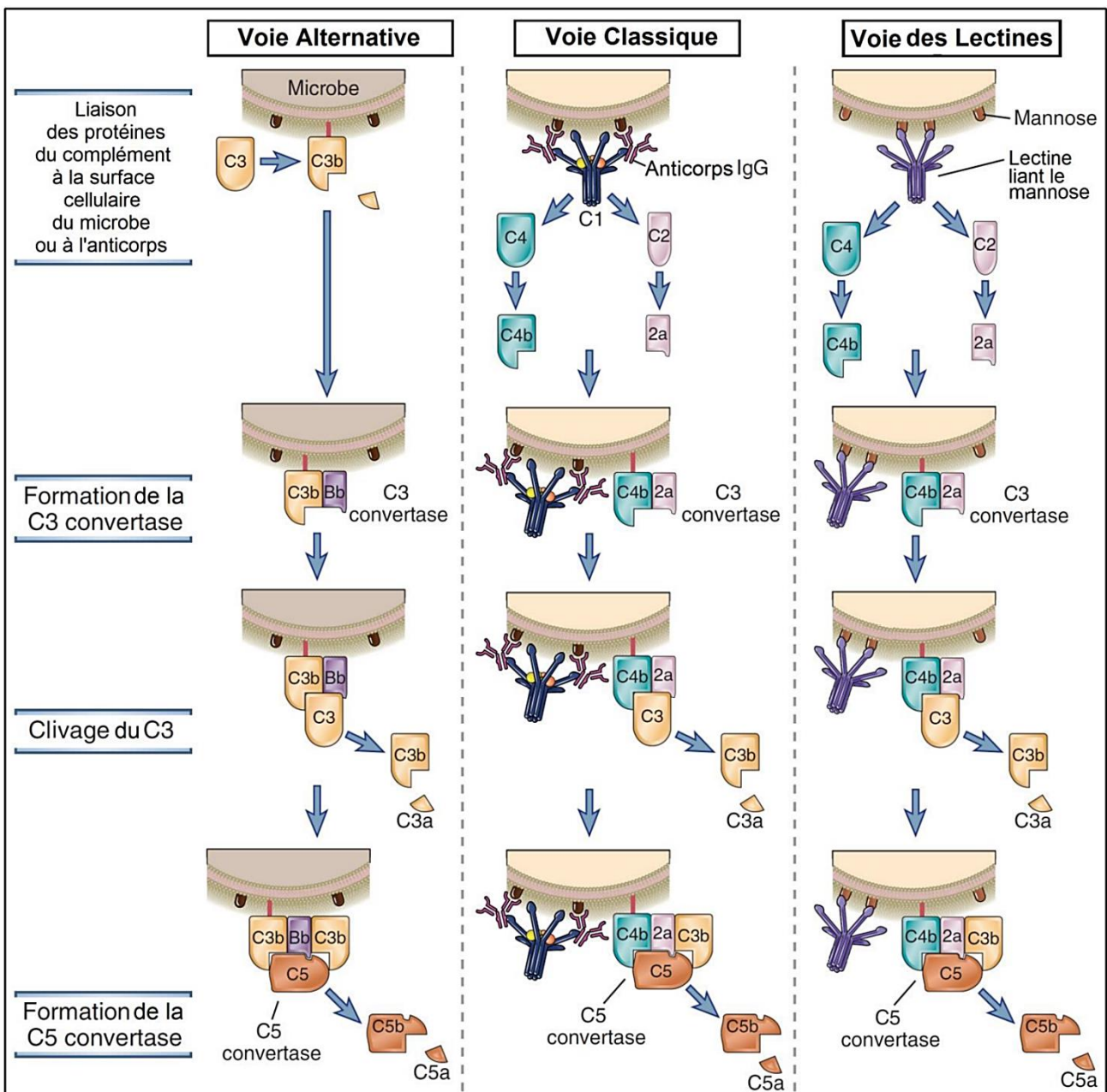
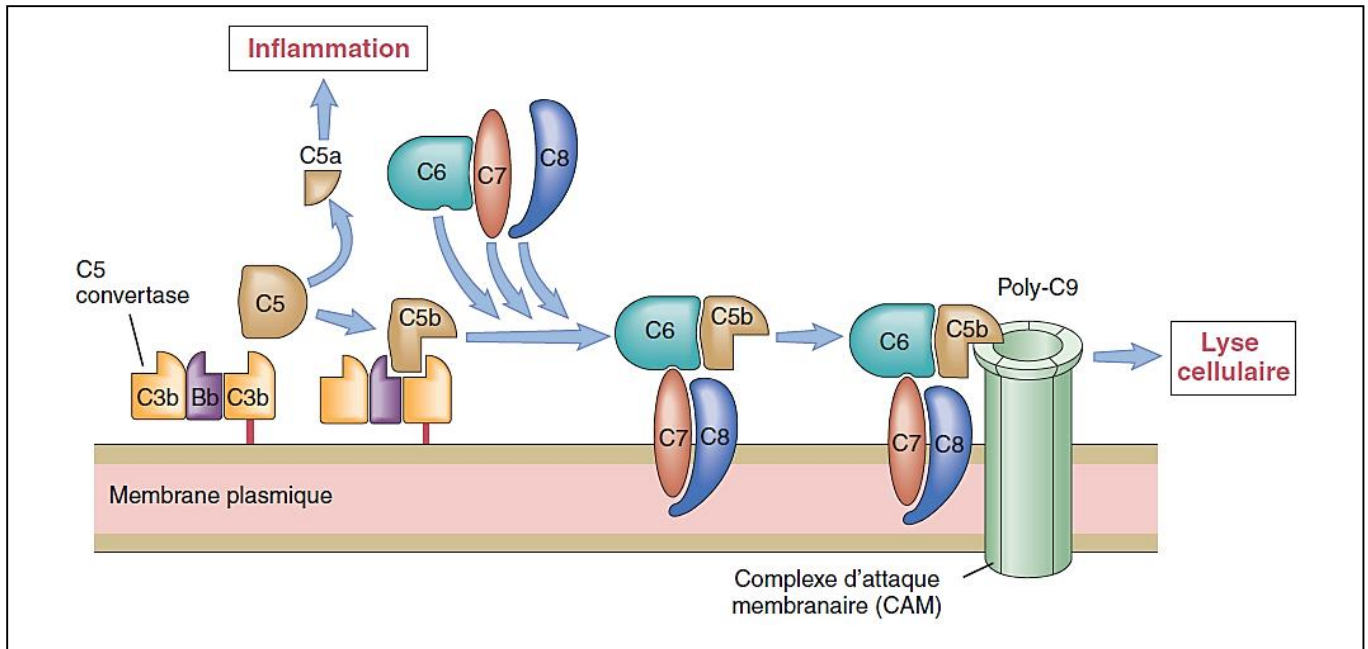


Figure : La phase précoce de l'activation du complément

b) Phase tardive de l'activation du complément

L'activation terminale du complément (Figure 2) commence par le clivage de C5 par la C5 convertase générant le fragment C5b, auquel les autres composants, C6, C7, C8 et C9, se lieent de manière séquentielle. La protéine C9 polymérise pour former un pore dans la membrane cellulaire au travers duquel l'eau et différents ions peuvent pénétrer, provoquant la mort cellulaire. Ce polymère de C9 est **appelé Complexe d'attaque membranaire (CAM)** et sa formation constitue l'étape finale de l'activation du complément.



2.3.6. Fonctions du complément

- a) **La lyse cellulaire** : Lyse des micro-organismes par le biais du CAM.
- b) **Stimulation de la réponse inflammatoire** : Certains fragments générés du clivage des protéines du complément (C3a, C5a) ont la capacité de stimuler la réponse inflammatoire. Ces fragments sont chimiotactiques pour les phagocytes (ex. neutrophiles), et favorisent leur recrutement au site d'activation du complément, ils induisent également l'activation de des mastocytes qui culmine vers la libération des médiateurs inflammatoires comme l'histamine.
- c) **Oponisation des particules d'antigène conduisant à leur phagocytose** : Les microbes et antigènes sur lesquels le complément est activé deviennent couverts de fragments du complément (ex. C3b) qui possèdent des récepteurs sur les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles) et en oponisant les antigènes ils entraînent leur phagocytose (c'est pourquoi ces fragments du complément sont dits **opsonines**).
- d) **Neutralisation des virus** : Certains virus enveloppés peuvent induire l'activation du complément, le dépôt des fragments du complément à la surface de ces virus bloque les sites de liaison à la cellule cible.
- e) **Élimination des complexes immuns** : Le complément (C3b) empêche l'accumulation des complexes immuns et leur dépôt sur les parois vasculaires. L'élimination des complexes immuns fait intervenir les érythrocytes qui les transportent vers le foie et la rate où ils seront phagocytés.