



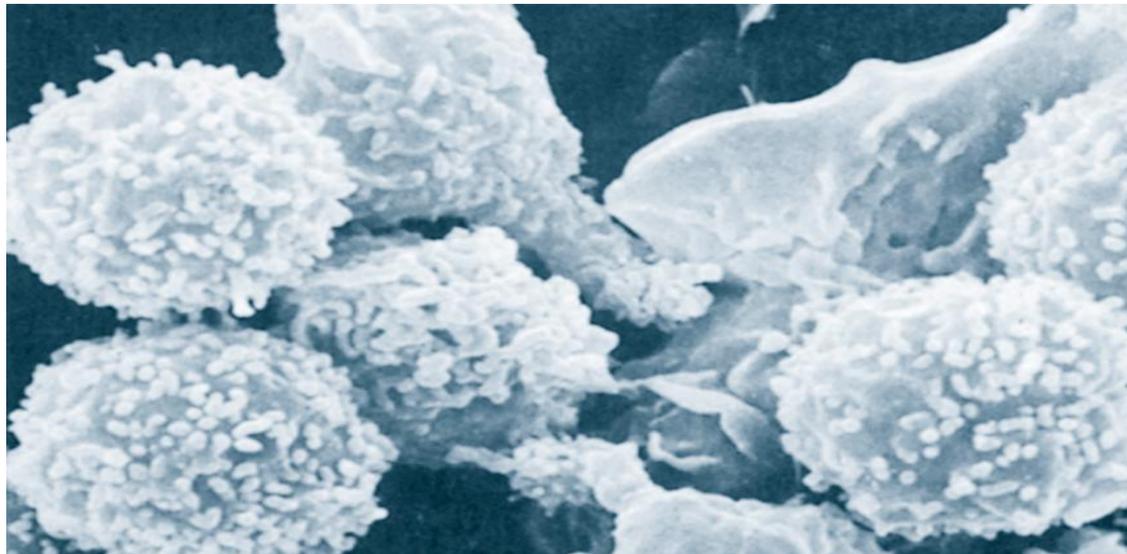
**Université Badji Mokhtar
Faculté de Médecine d' Annaba**

CHU
de Annaba

Laboratoire d'immunologie

Année universitaire 2019/2020

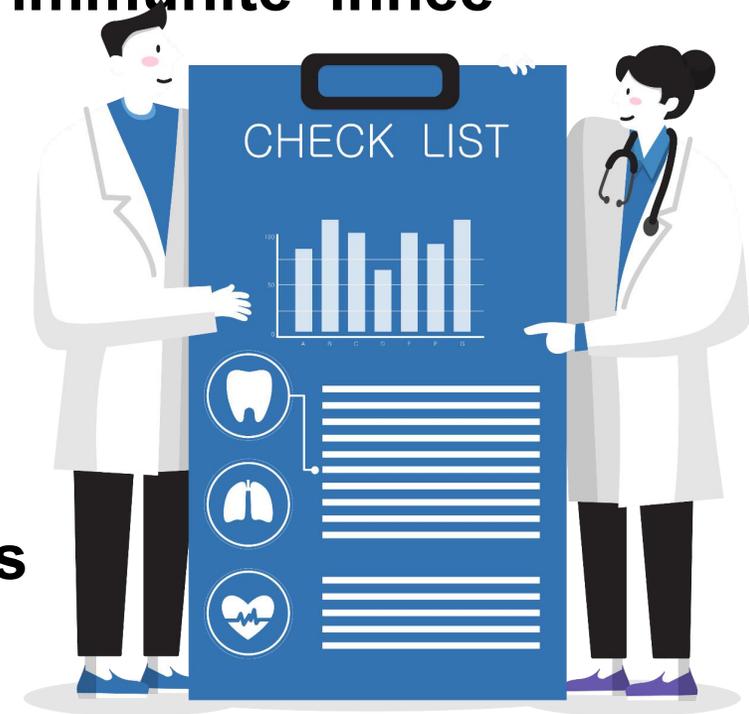
Immunité innée



Dr.Ouadi.I

Objectifs

- ✓ Lister les barrières anatomiques et physicochimiques
- ✓ Identifier les composants moléculaires et cellulaires de l'immunité innée
- ✓ Distinguer les récepteurs de l'immunité innée PRR
- ✓ Distinguer les récepteurs des opsonines (CR, FcR)
- ✓ Définir la phagocytose en soulignant ses étapes
- ✓ Définir la phagocytose en soulignant ses étapes et ses conséquences sur les cellules
- ✓ Expliquer la production des cytokines pro-inflammatoires et leurs rôles
- ✓ Décrire les autres cellules de l'immunité innée (NK, NKT, LT $\gamma\delta$) et leurs rôles



Introduction

- ❑ Immunité **innée** ou **naturelle**: Éléments prêts à agir sans délai (immunité immédiate)
- ❑ Immunité **non spécifique**: utilise les mêmes mécanismes pour les différents agents stimulants
- ❑ Installation imminente, réponse rapide, efficace mais.....
- ❑ Absence de mémoire immunologique

Introduction

Première ligne de défense contre microbes

Existent - même avant l'exposition aux microbes

- Plantes, Invertébrés , Vertébrés

fonction Essentielle

- Elimination de l'agent pathogène
- Elimination des cellules endommagée et cicatrisation
- Protection des tissus
- Induction de l'immunité adaptative

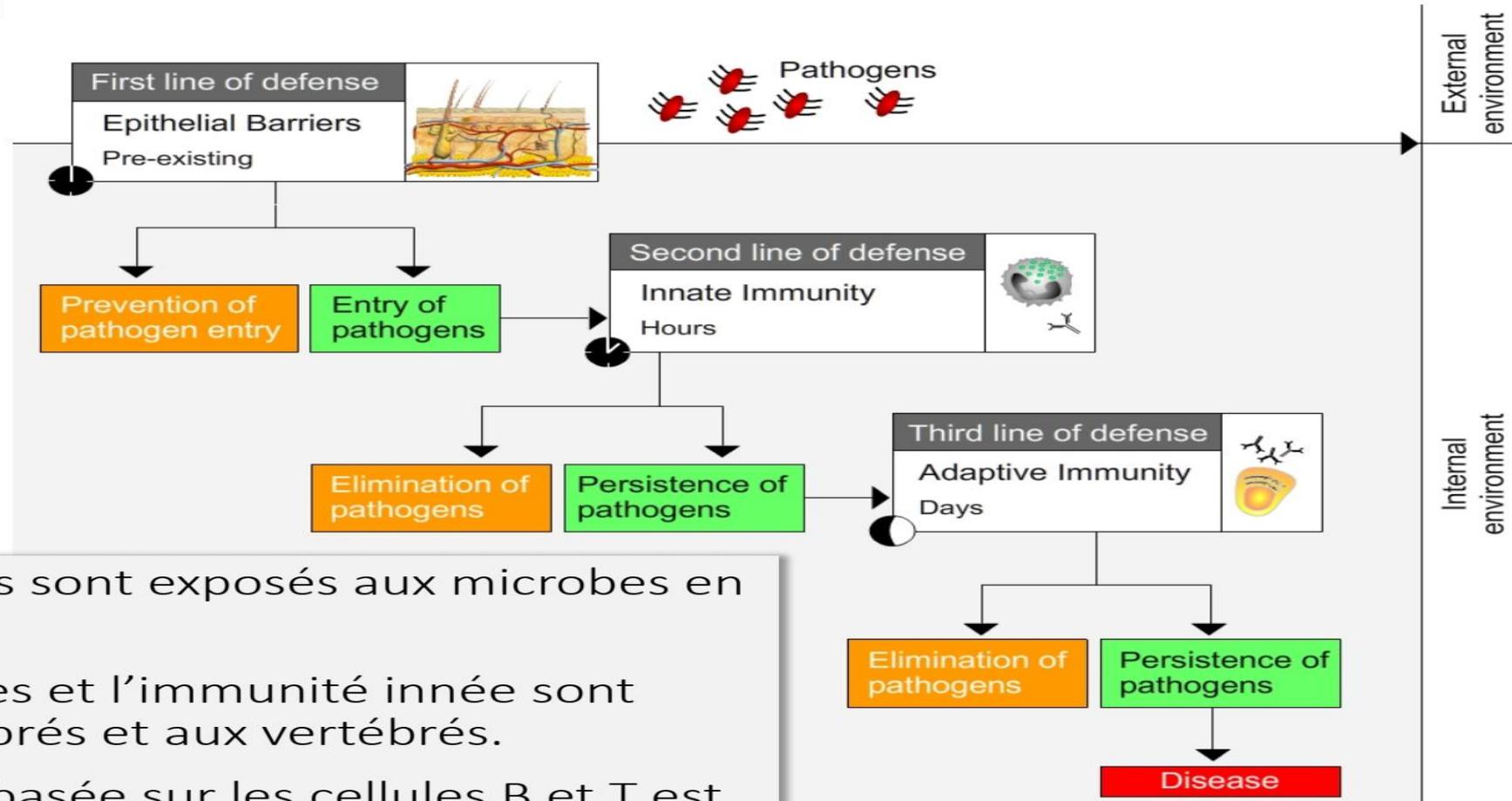
Réponse majeure

- Inflammation
- Défense antivirale

Introduction

Trois lignes de défense contre l'infection

1. Barrières épithéliales
2. Immunité innée
3. Immunité adaptative



- Invertébrés et vertébrés sont exposés aux microbes en permanence.
- Les barrières épithéliales et l'immunité innée sont communes aux invertébrés et aux vertébrés.
- L'immunité adaptative basée sur les cellules B et T est propre aux vertébrés.

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

élimination des germes entrant dans l'organisme :

immunité innée

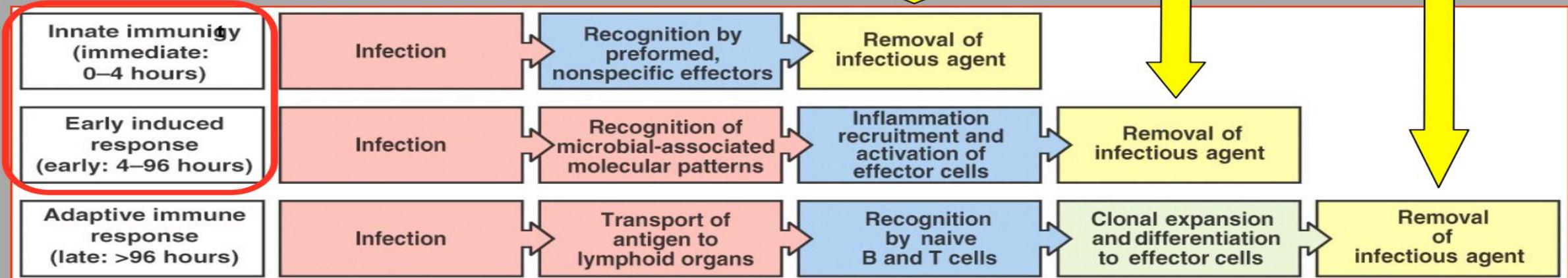


Figure 2-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections

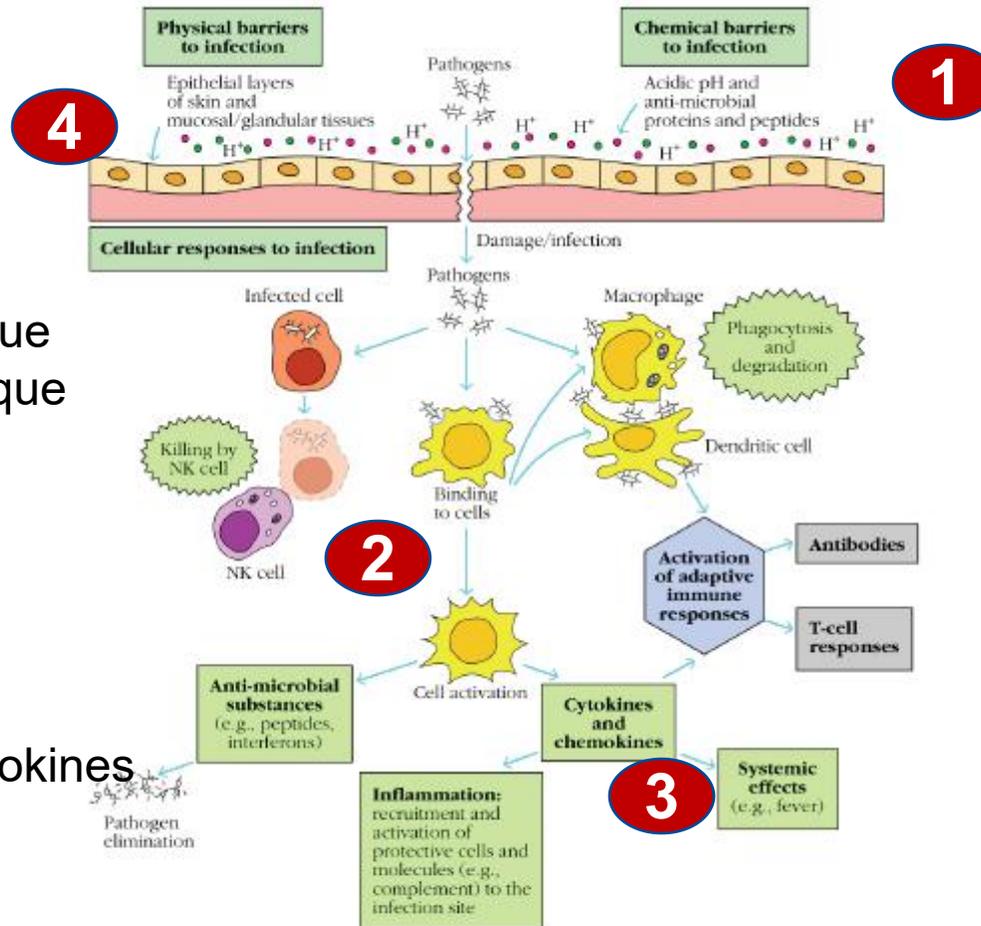
Immunité innée vs Immunité adaptative

TABLE 5-1 Innate and adaptive immunity

Attribute	Innate immunity	Adaptive immunity
Response time	Minutes/hours	Days
Specificity	Specific for molecules and molecular patterns associated with pathogens and molecules produced by dead/damaged cells	Highly specific; discriminates between even minor differences in molecular structure of microbial or nonmicrobial molecules
Diversity	A limited number of conserved, germ line–encoded receptors	Highly diverse; a very large number of receptors arising from genetic recombination of receptor genes in each individual
Memory responses	Some (observed in invertebrate innate responses and mouse/human NK cells)	Persistent memory, with faster response of greater magnitude on subsequent exposure
Self/nonself discrimination	Perfect; no microbe-specific self/nonself patterns in host	Very good; occasional failures of discrimination result in autoimmune disease
Soluble components of blood	Many antimicrobial peptides, proteins, cytokines and other mediators	Antibodies and cytokines
Major cell types	Phagocytes (monocytes, macrophages, neutrophils), natural killer (NK) cells, other leukocytes, epithelial and endothelial cells	T cells, B cells, antigen-presenting cells

Composants de l'immunité innée

1. **barrières Anatomiques**
 - Barrière physique
2. **Cell** Barrière chimique
 - Cellules phagocytaires
 - Cell dendritique
 - NK, ILC
3. **protéines Solubles**
 - Complément
 - Cytokines, Chemokines
 - Substances Anti-microbiale
4. **Microbiote**



Mécanismes de la 1ere ligne de défense barrière anatomique

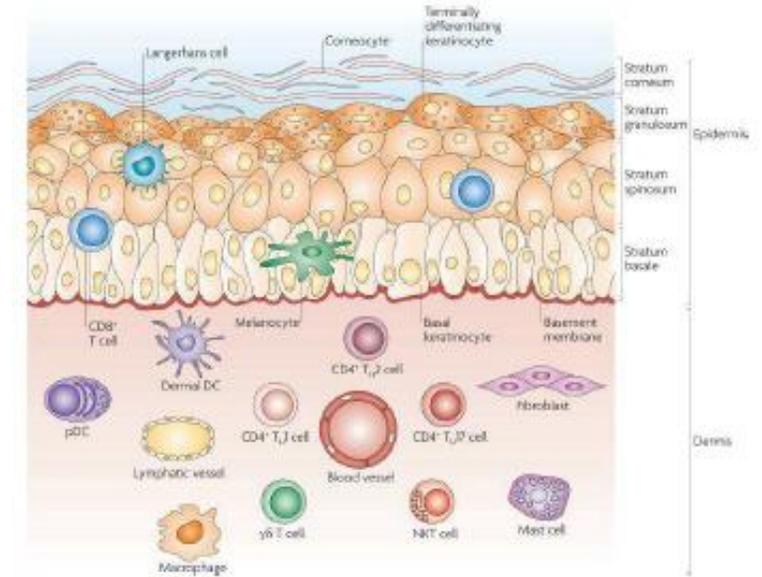
Peau (≈ 1,7 m2)

Barrière physique assurée par

La couche cornée est composée de 5-10 couches de kératinocytes énucléés (cornéocyte) contenant de la kératine et plusieurs protéases

La barrière chimique

- La mélanine protège contre les UV
- pH acide des sécrétions de la peau
- acides gras libres ont une activité antibactérienne srt (gram +)
- peptides antimicrobiens (kératinocyte, mastocyte, neutrophile, sébocyte)
constitutifs ou inductibles .



Mécanismes de la 1ere ligne de défense

barrière anatomique

- **Muqueuse barrière physique**

- muqueuses ($\approx 400 \text{ m}^2$) (respiratoire, digestive, uro-génitale)
- Cellules épithéliales (jonctions serres)
- Mucus / cellules épithéliales
- Cils / voies respiratoire
- Toux
- Flux urinaire , larmes

Mécanismes de la 1ere ligne de défense

barrière anatomique

- **Muqueuse barrière chimique**

- pH
- Enzymes des sécrétion
- Surfactant (t. respiratoire SP-A , SP-D) collectines
- Lysosome clive les peptidoglycane des parois bactériennes
- Lactoférine et calprotectine sequestrent les ions métalliques
- Défensines α et β / cell épithéliales

Les barrières naturelles

	Peau	Voie digestive	Voie urinaire	Voie génitale	Voie respiratoire	Yeux
Barrières mécaniques	Cellules épithéliales avec jonctions serrées					
		Mucus	Flux urinaire	Mucus	Mucus, cils, toux	Larmes
Barrières chimiques	Lysozyme RNAse Psoriasine Sueur (Dermcidine) Sébum	Salive Défensine Suc gastrique (HCL, pepsine)	pH acide (Urine) Défensine	pH acide (muqueuse vaginale) Lactoferrine Défensines	Lysozyme Défensine Collectines	Larme (lysozyme)
Micro-biologiques (Flore commensale)	cutanée	intestinale		vaginale	respiratoire supérieur (rhinopharynx)	

Les effecteurs de la RI innée

Le **système immunitaire inné** consiste en:

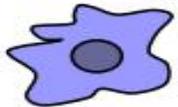
❑ des **molécules** produites par les cellules immunitaires innées ou le foie

- peptides antimicrobiens
- protéines de la phase aiguë
- Complément

❑ une large variété de **cellules**

- en circulation dans le sang et distribuées dans les tissus

Macrophages



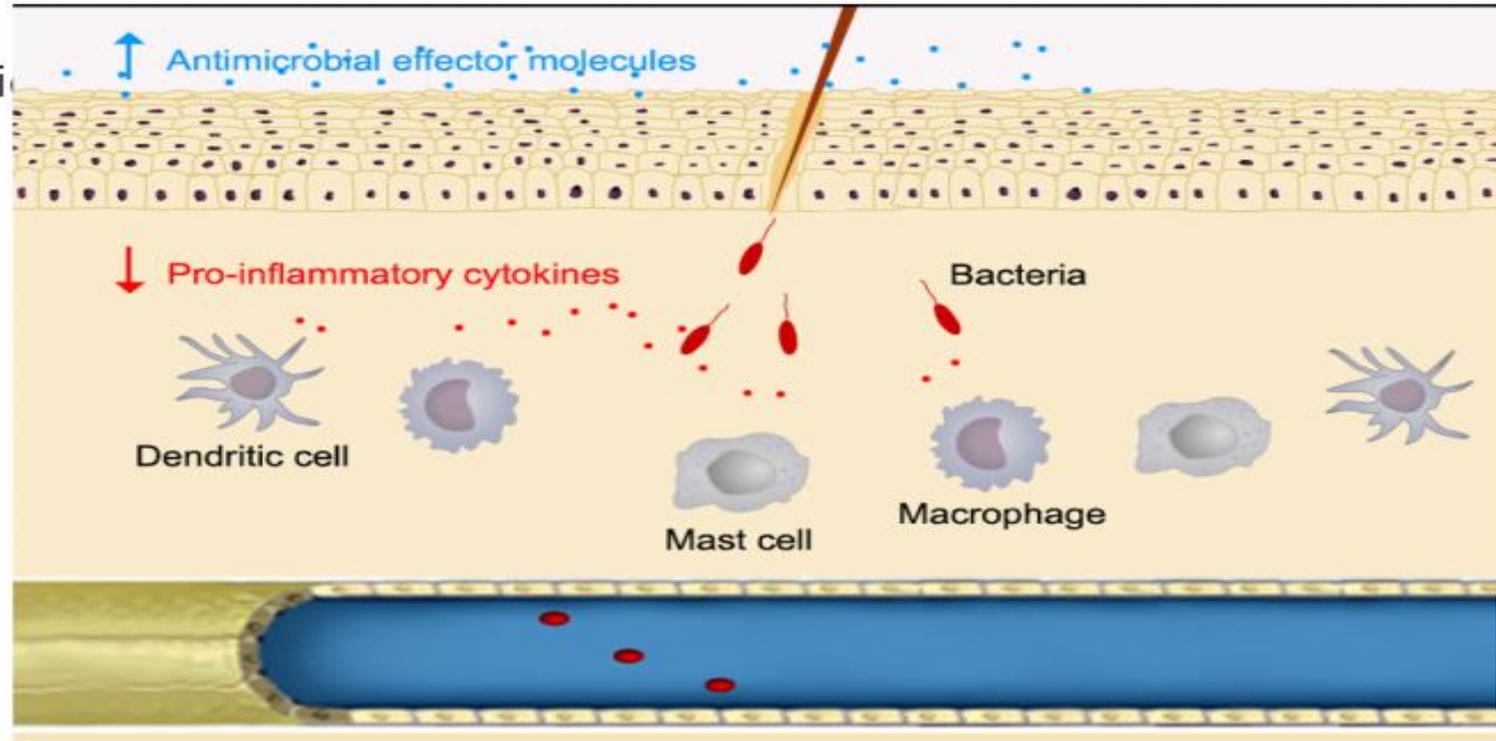
Mastocytes



Neutrophiles



- formant des tissus séparant le milieu externe du milieu interne



Les effecteurs cellulaires

- Les monocytes/macrophages
- Les polynucléaires et les mastocytes
- Les cellules dendritiques
- Les cellules NK
- Les cellules T $\gamma\delta$
- Les cellules NKT

Les médiateurs solubles

- ❑ Le système du complément: voie alterne et voie des lectines
- ❑ Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF-alpha, IL-6)
- ❑ Les interférons alpha, bêta

Contact cellules –agents pathogènes

Les cellules de l'immunité innée reconnaissent

PAMPs (Pathogen-associated molecular pattern)

molécules de agents pathogènes important à leurs survies

DAMPs (Damage-associated molecular pattern)

constituants des cellules endommagées

Récepteurs cellulaires : **PRRs** (Pattern recognition receptors)

Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)

Structures moléculaires propres aux pathogènes

- Absents des cellules de l'hôte
- Communs à de nombreuses espèces de micro-organismes
- Essentiels à la survie des micro-organismes
- Hautement conservées

Pattern Recognition Receptors (PRR)

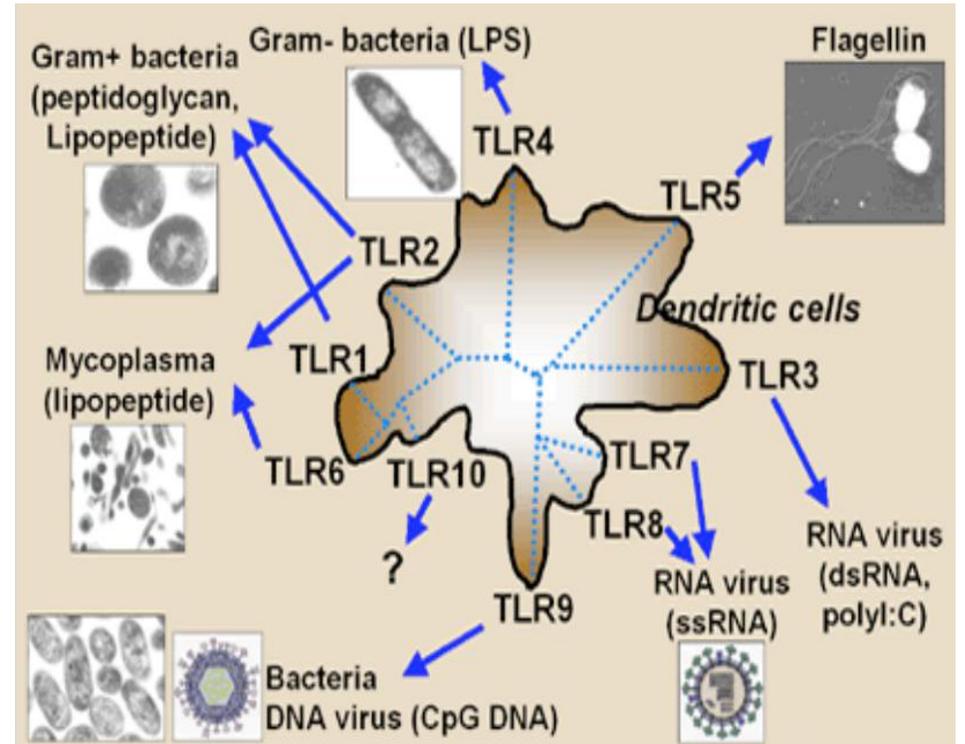
- Solubles , membranaires ou intracellulaires
- Ligands: PAMPS (Pathogen associated molecular patterns)
- Quatre types selon la fonction:
 - ✓ Récepteurs favorisant l'endocytose, la phagocytose
 - ✓ Récepteurs de chimioattractants: les peptides bactériens formylés
 - ✓ Récepteurs à action opsonisante ou activatrice du complément
 - ✓ Récepteurs activateurs des voies de signalisation (TLR)

PAMPs reconnus par TLR

Table 1. TLR Recognition of Microbial Components

Microbial Components	Species	TLR Usage
Bacteria		
LPS	Gram-negative bacteria	TLR4
Diacyl lipopeptides	<i>Mycoplasma</i>	TLR6/TLR2
Triacyl lipopeptides	Bacteria and mycobacteria	TLR1/TLR2
LTA	Group B <i>Streptococcus</i>	TLR6/TLR2
PG	Gram-positive bacteria	TLR2
Porins	<i>Neisseria</i>	TLR2
Lipoarabinomannan	Mycobacteria	TLR2
Flagellin	Flagellated bacteria	TLR5
CpG-DNA	Bacteria and mycobacteria	TLR9
ND	Uropathogenic bacteria	TLR11
Fungus		
Zymosan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	TLR6/TLR2
Phospholipomannan	<i>Candida albicans</i>	TLR2
Mannan	<i>Candida albicans</i>	TLR4
Glucuronoxylomannan	<i>Cryptococcus neoformans</i>	TLR2 and TLR4
Parasites		
tGPI-mutin	<i>Trypanosoma</i>	TLR2
Glycoinositolphospholipids	<i>Trypanosoma</i>	TLR4
Hemozoin	<i>Plasmodium</i>	TLR9
Profilin-like molecule	<i>Toxoplasma gondii</i>	TLR11
Viruses		
DNA	Viruses	TLR9
dsRNA	Viruses	TLR3
ssRNA	RNA viruses	TLR7 and TLR8
Envelope proteins	RSV, MMTV	TLR4
Hemagglutinin protein	Measles virus	TLR2
ND	HCMV, HSV1	TLR2
Host		
Heat-shock protein 60, 70		TLR4
Fibrinogen		TLR4

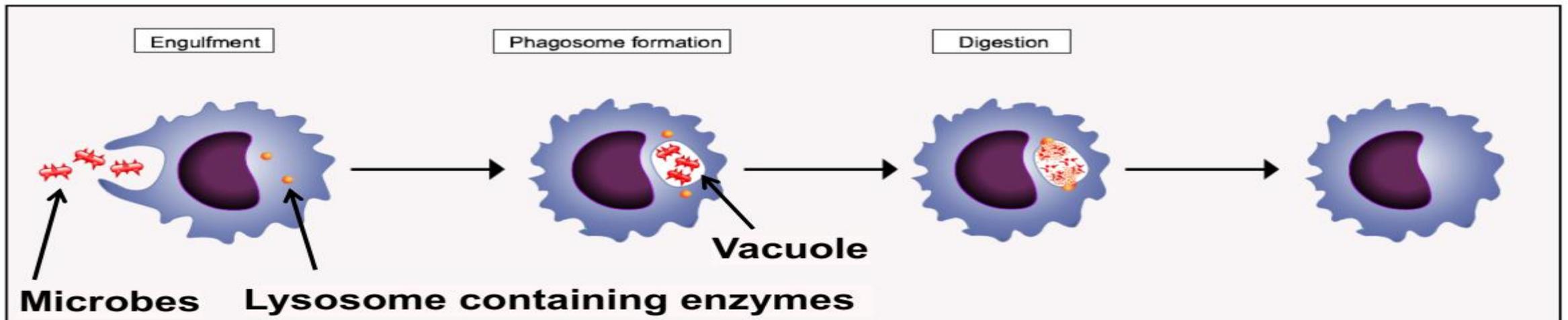
ND = not determined. See text for references.



Phagocytose

La phagocytose: un mécanisme de défense universel

Les cellules phagocytaires incluent les neutrophils, les macrophages, et les cellules dendritiques (DCs).



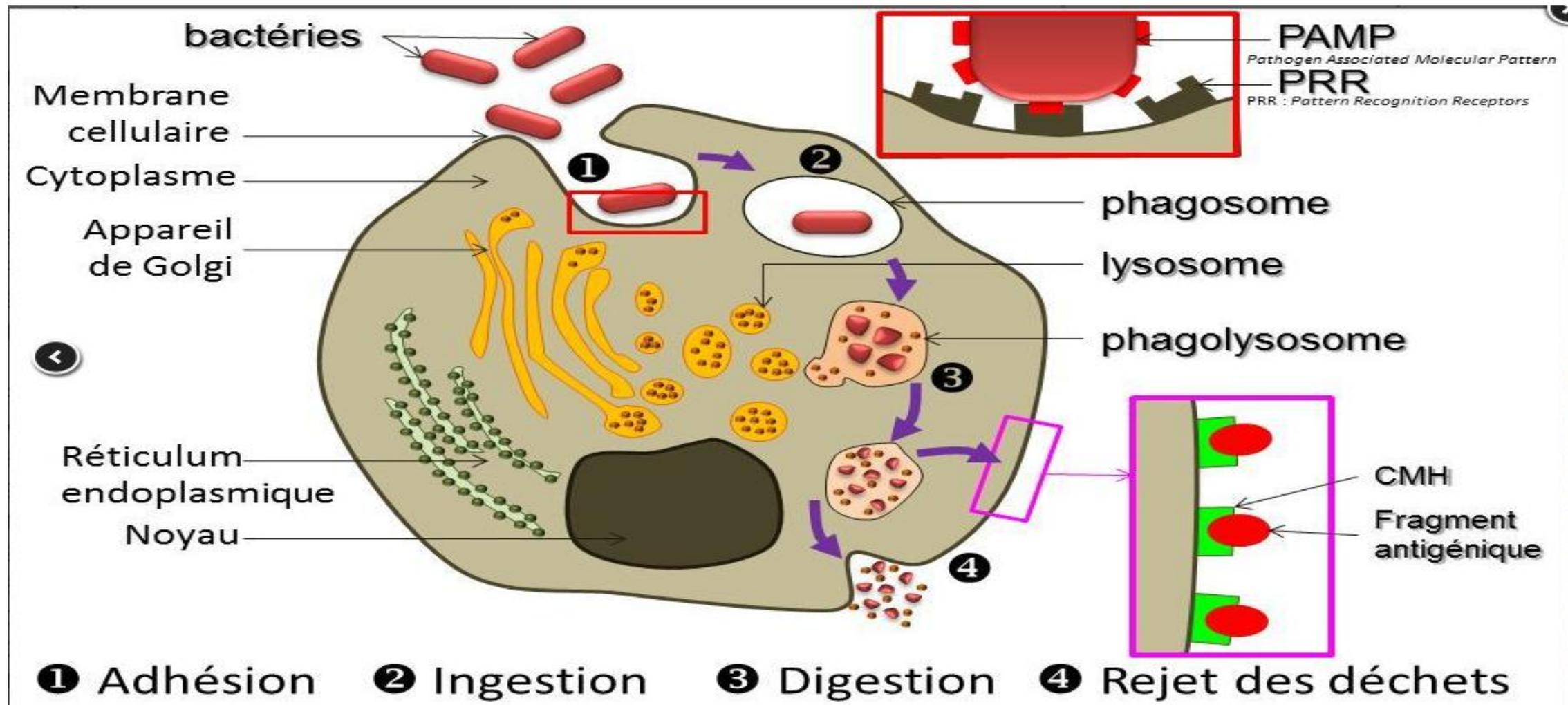
Phagocytose

L'opsonisation

La fixation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est facilitée si cette dernière est opsonisée (litt. «rendue appétissante») par **des Ac (particulièrement IgG1 et IgG3) ou des protéines du complément (principalement C3b)**. Les molécules douées de cette propriété sont appelées **opsonines**.

Les Ac se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène par leurs fragments Fab et sur les récepteurs cellulaires aux immunoglobulines par leur fragment Fc. Les polynucléaires neutrophiles expriment constitutivement deux récepteurs Fc γ de faible affinité, **CD32a (Fc γ RIIa) et CD16b (Fc γ RIIIb)**, tandis que les monocytes expriment **CD64 (Fc γ RI, forte affinité), CD32a et CD16a (Fc γ RIIIa, faible affinité)**. Les protéines provenant de l'activation du complément, notamment C3b et C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) des cellules immunitaires.

Phagocytose



Phagocytose

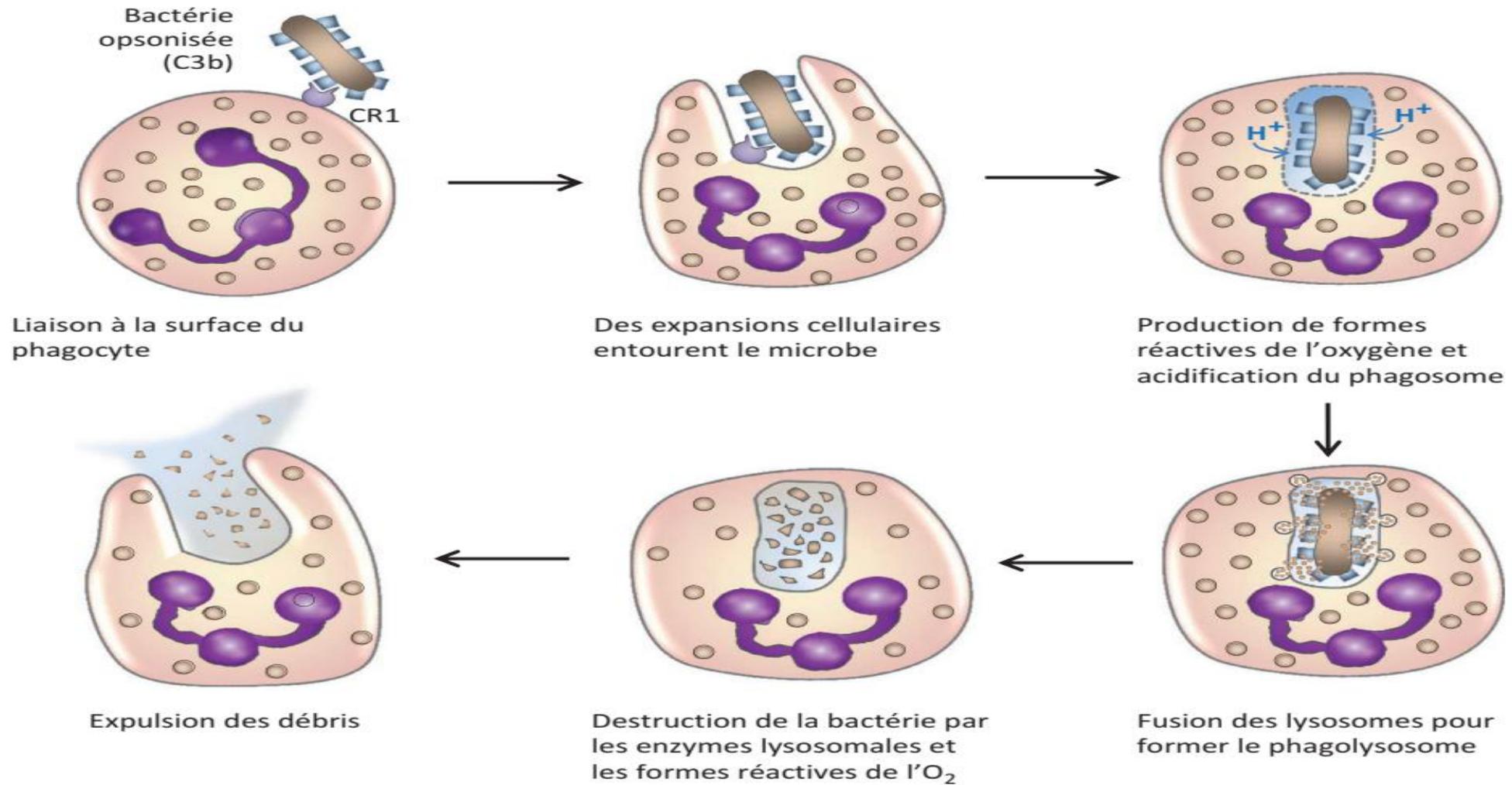
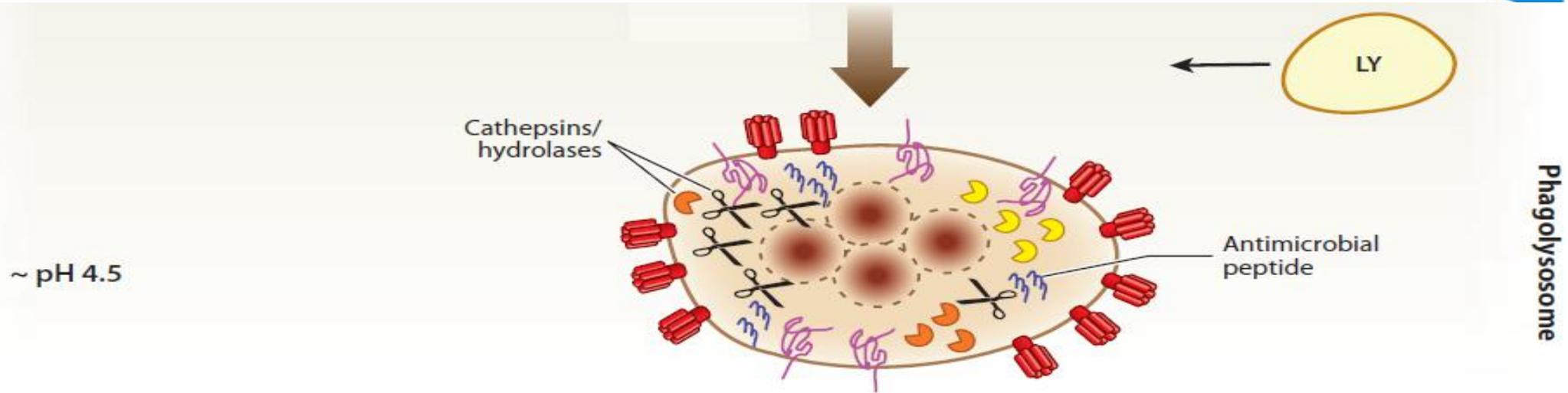


Figure 4.3

Représentation schématique des mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles.



Phagosome mature , fusion lysosome phagosome (MØ , PN)

pH 4.5 , acidification V-ATPase (pompe H⁺)

pH inhibe la croissance bact

effet des enzymes protéolytiques (cathepsines)

stimule le transporteur des métaux NRAMP

formation des ROS

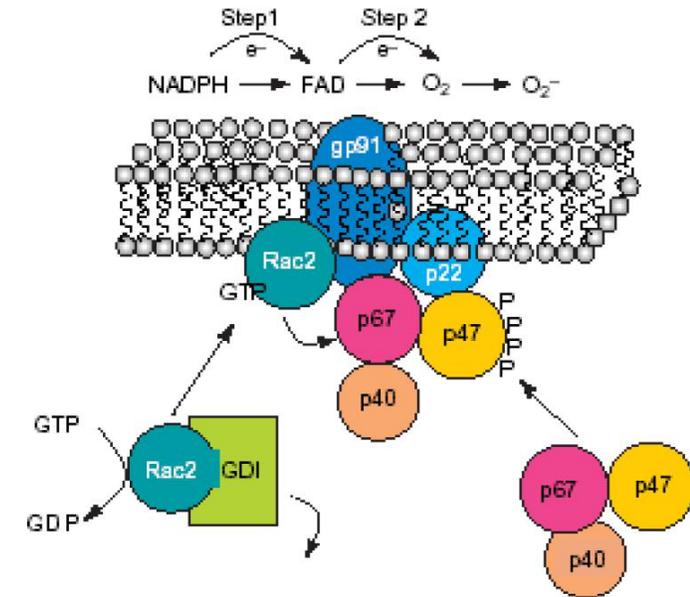
acidification importante pour la maturation des phagosomes

Bactéries (BK, salmonelle , H pylori) échappent a l'acidification

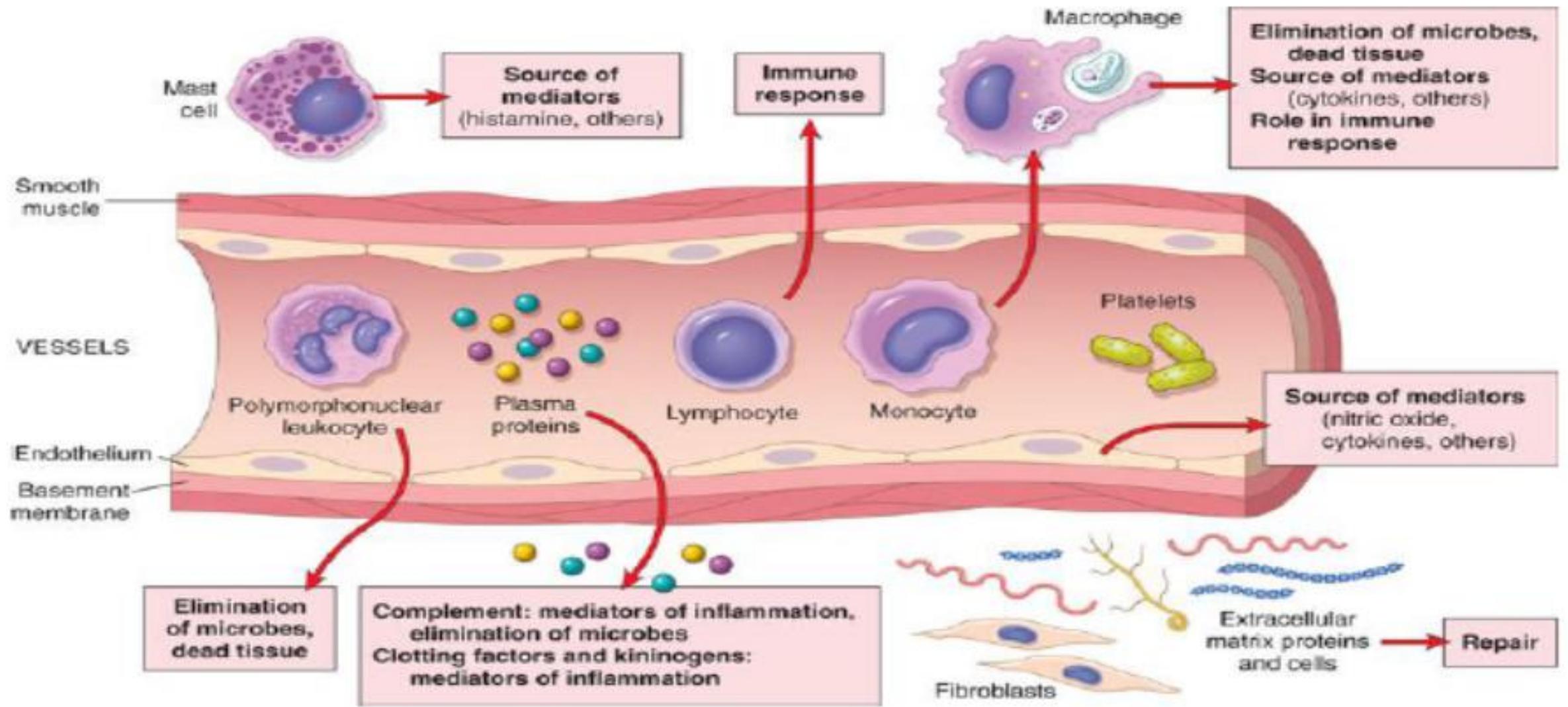
DC pH 6

Bactéricidie

L'explosion oxydative, correspondant à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation du système enzymatique de la **NADPH oxydase** de type 2 ou NOX-2. Les principaux producteurs de **FRO** sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Ces FRO altèrent la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques, participant ainsi à la destruction des microorganismes infectieux.



Réaction inflammatoire



Réaction inflammatoire

Les micro-organismes qui arrivent à pénétrer dans un tissu (ex : peau ou muqueuse) sont reconnus par les PRR des cellules résidentes, mastocytes , macrophages et cellules dendritiques. Cette reconnaissance stimule :

-la **phagocytose** de micro-organismes par les macrophages et les cellules dendritiques.

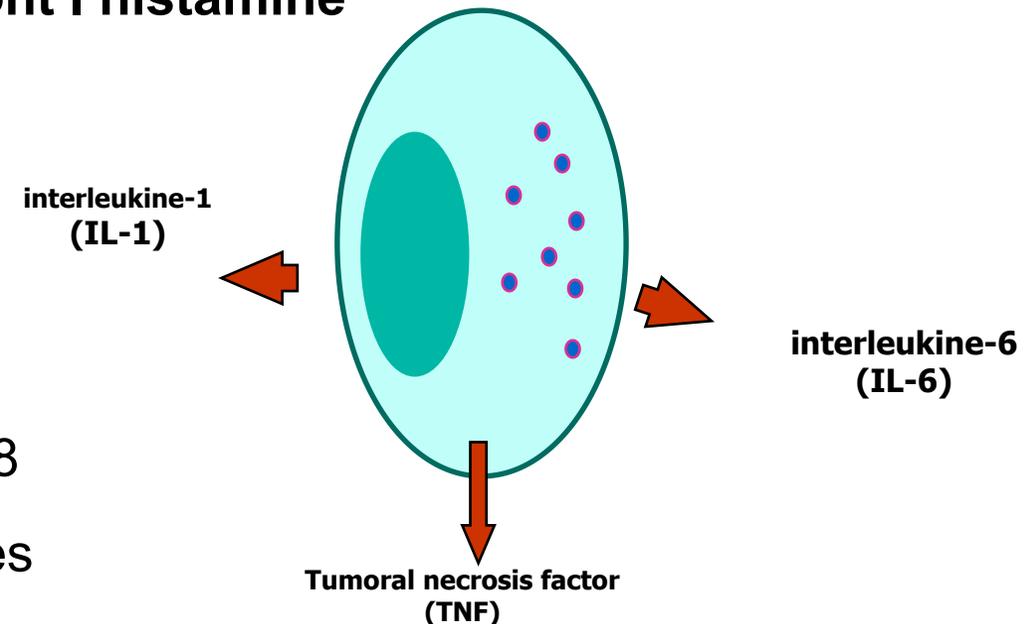
- la libération par les mastocytes d'amine vaso-actives dont l'histamine

-la synthèse et la sécrétion par les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, de

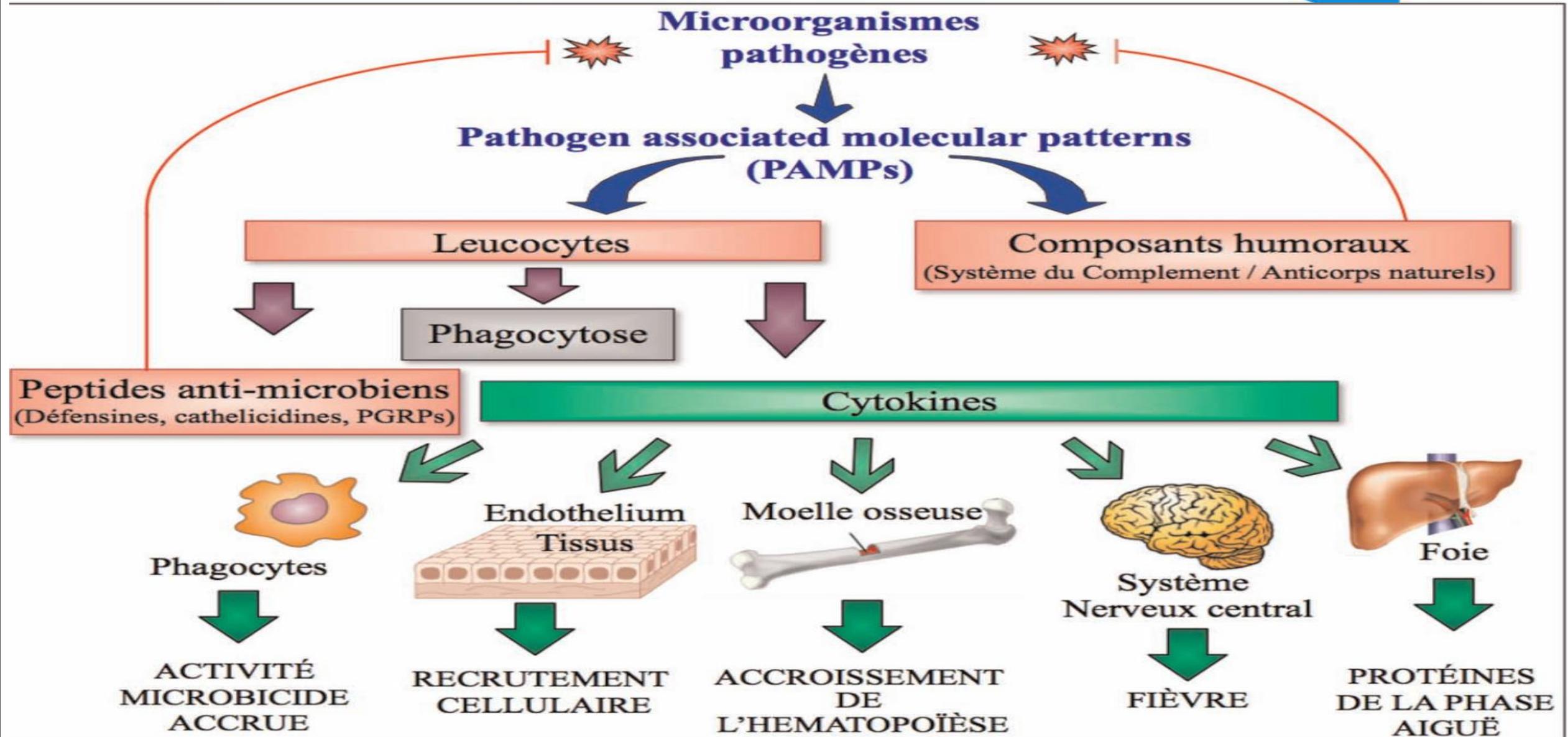
cytokines pro-inflammatoires, IL1 (interleukine 1), IL6,

TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et de chimiokines dont l'IL8

. TNF est ainsi appelé car il peut léser les cellules cancéreuses par simple contact



Les différentes étapes de la réponse immunitaire innée





Autres effecteurs cellulaires (non phagocytaires) de l'immunité innée

Les cellules NK

❖ Cellules tueuses naturelles : lymphocytes de grande taille, possèdent de nombreux granules cytotoxiques

❖ Partagent avec les LT et les LB le même précurseur lymphoïde commun

❖ Distribution:

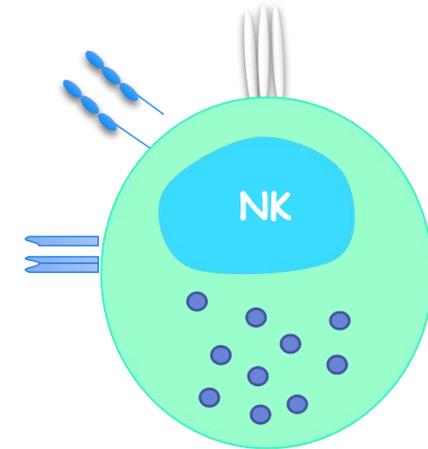
- Dans le sang: 5-10% des lymphocytes circulants
- dans, 5% des lymphocytes des ganglions (zone T)

- Organes: le foie, la rate, le décidual maternel, le péritoine **et les** poumons

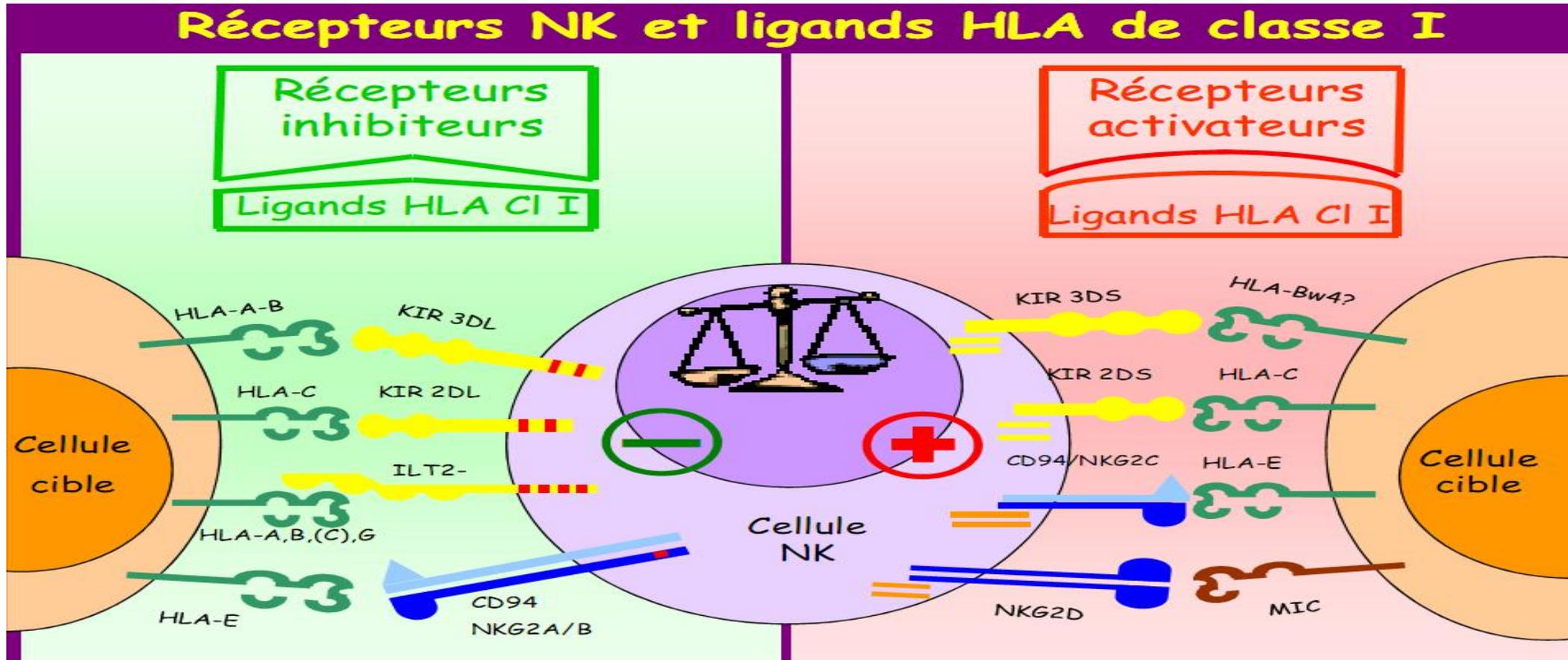
❖ Peuvent reconnaître et éliminer, sans immunisation préalable, des cellules tumorales ou infectées par différents agents pathogènes.

2 marqueurs importants mais non spécifiques

CD 56/CD16

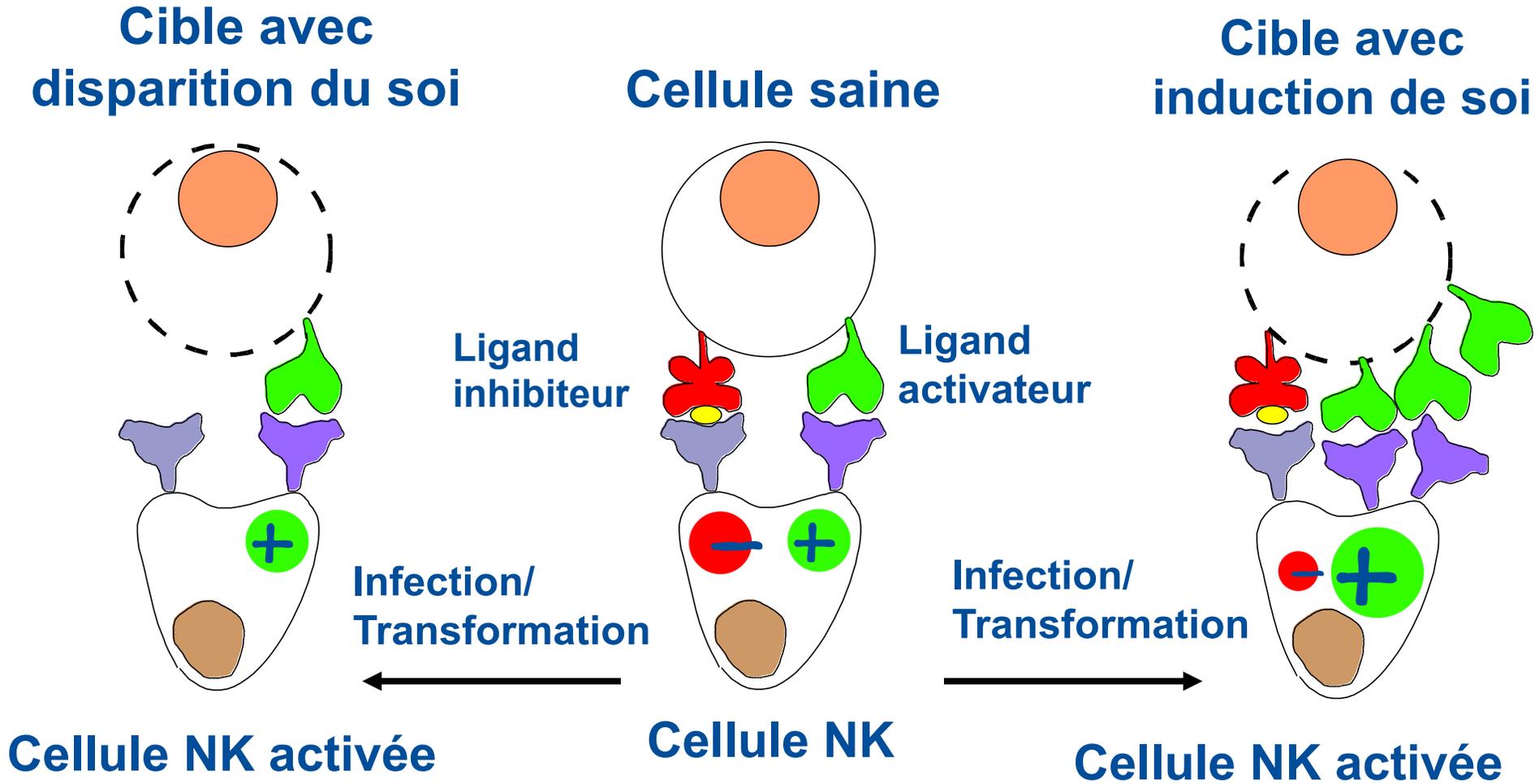


Les cellules NK



La somme des signaux activateurs et inhibiteurs dicte la reconnaissance des cellules ciblées par les cellules NK

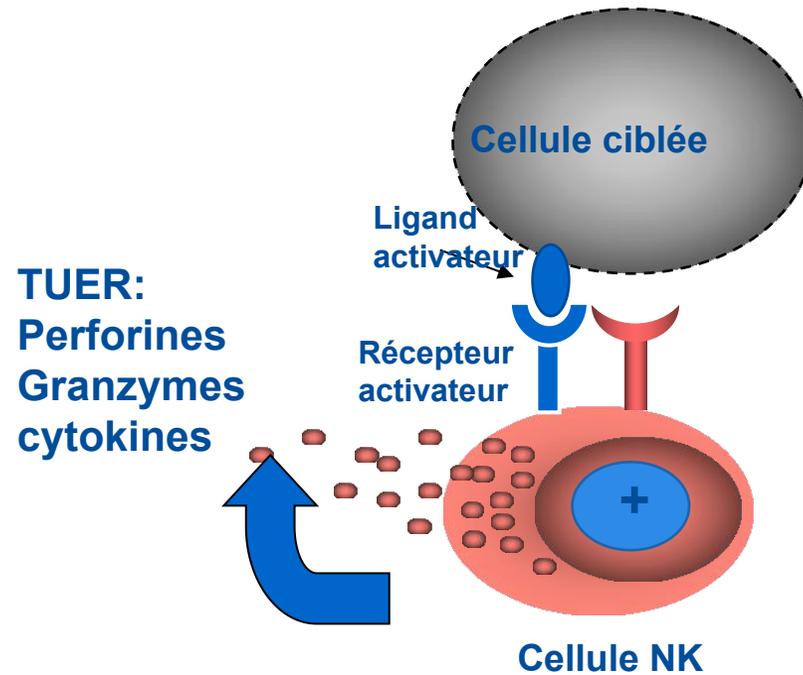
Les cellules NK



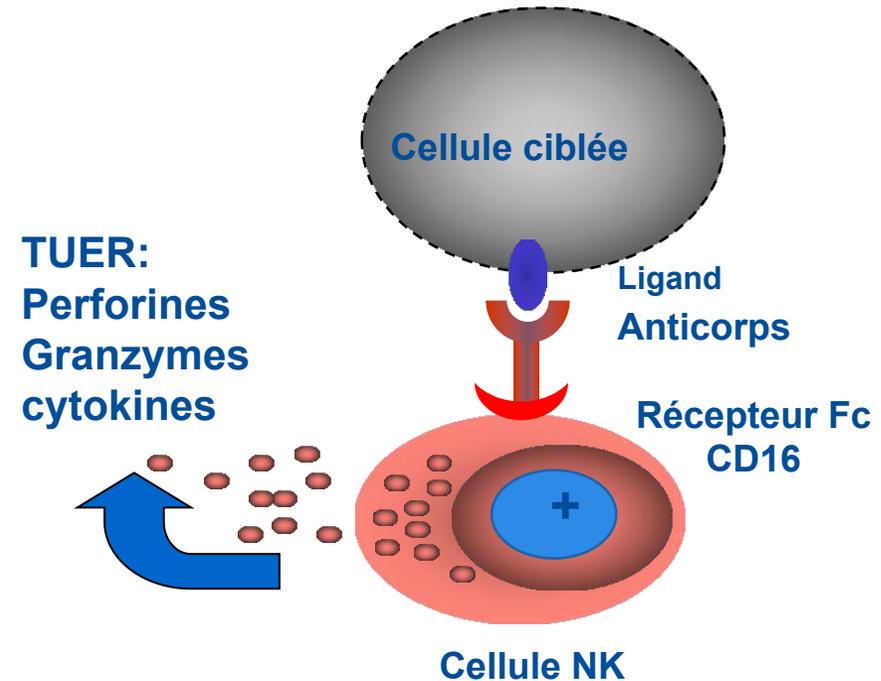
Les cellules NK

Cytotoxicité des cellules NK 2 mécanismes

Les cellules NK peuvent lyser des cibles de façon spontanée (cytotoxicité naturelle)



Les cellules NK peuvent lyser des cibles via une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ADCC

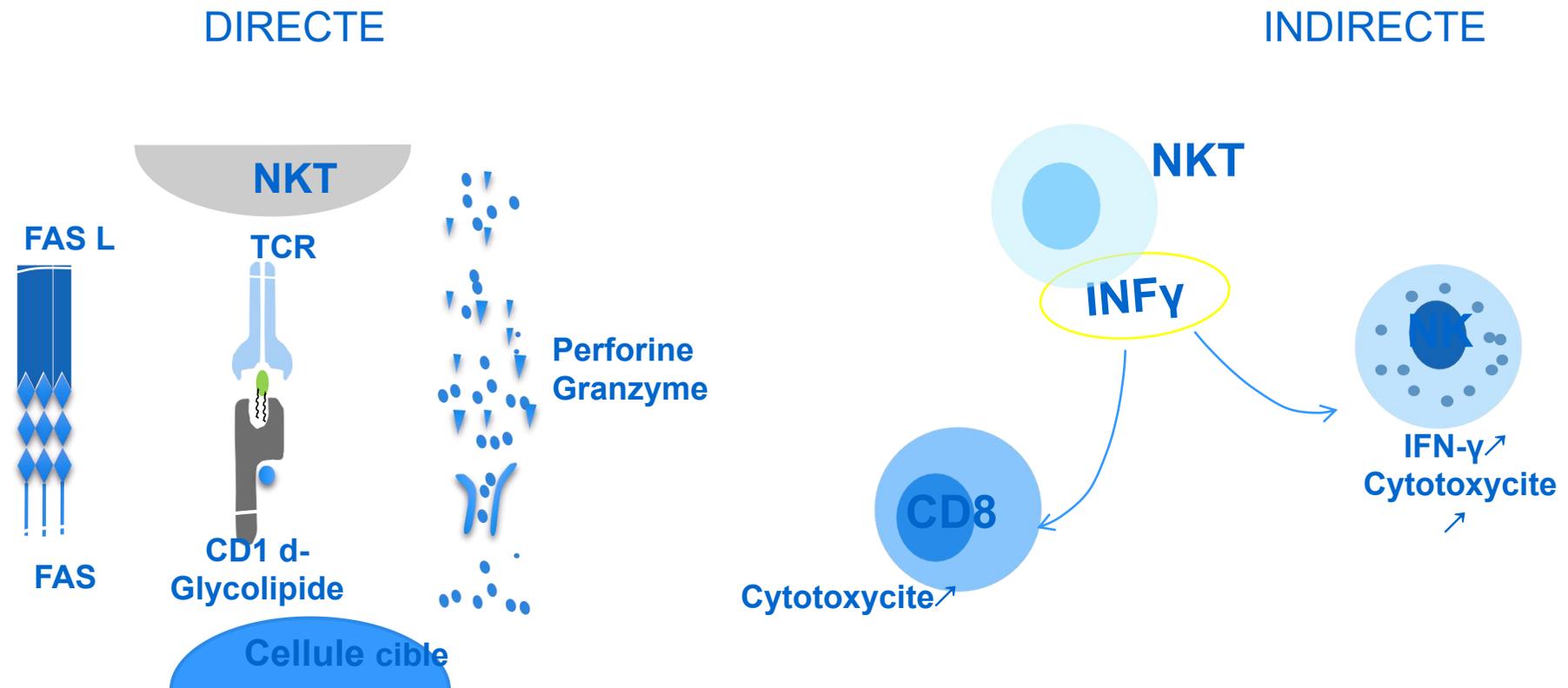


Les cellules NKT

- Sous population hétérogène des lymphocytes T.
- Développement thymo-dépendant .
- Expriment des marqueurs de surface
 - des cellules NK.
 - Des lymphocytes T (TCR $\alpha\beta$ a répertoire restreint ,phénotype mémoire-like).
- Reconnaissent l'Ag lipidiques et glycolipidiques dans le cadre d'une présentation en association avec les molécules CD 1d.
- Impliquées a l'interphase de l'immunité innée et adaptative.

Les cellules NKT

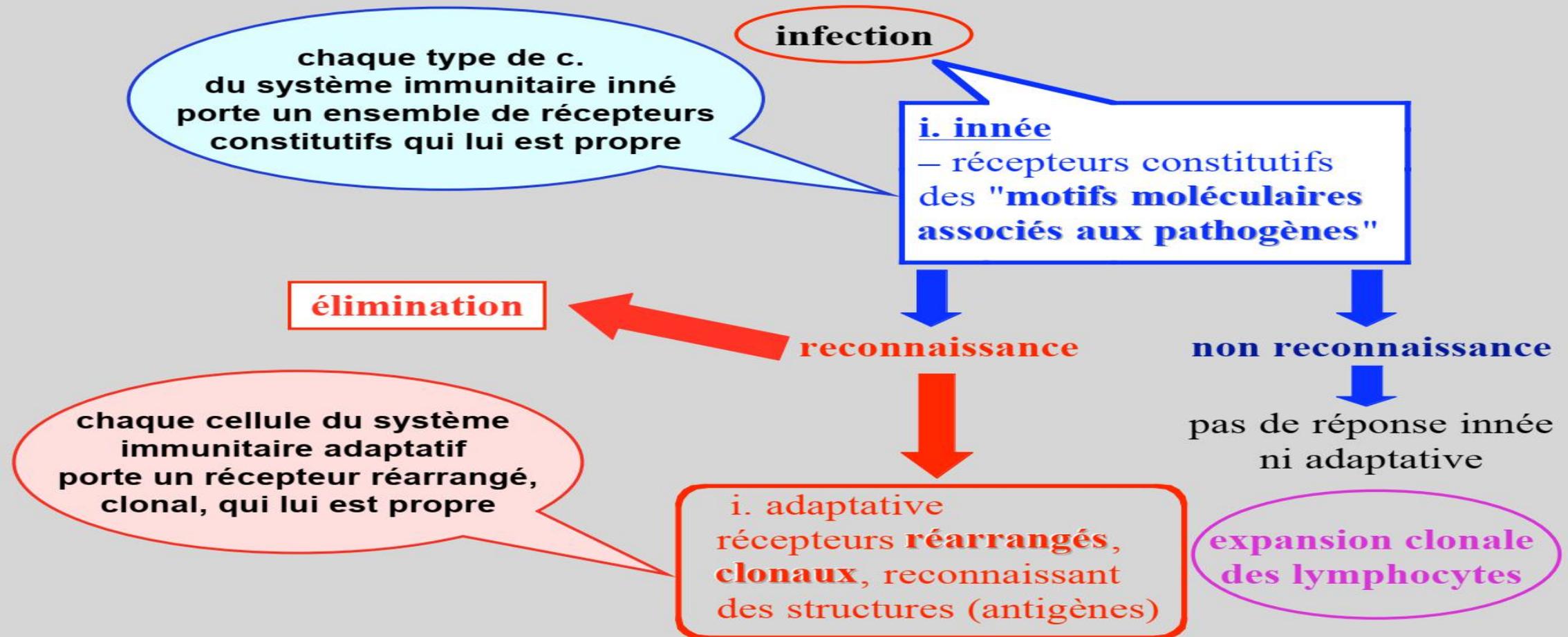
Cytotoxicité des cellules NKT 2 mécanismes



Les LT $\gamma\delta$

- Cellules **cytotoxiques** Issues de la lignée lymphoïde.
- Lymphocytes T $\gamma\delta$ sont dans l'ensemble une population **minoritaire** par rapport aux lymphocytes T $\alpha\beta$ chez l'Homme (1-5% des LT).
- Expriment à leur surface un TCR constitué d'un hétérodimère $\gamma\delta$ associé au CD3.
- Reconnaissent directement l'Ag sans apprêtement et sans restriction par le CMH.
- Jouent un rôle important dans l'immunité innée:
 - Elimination des **cellules infectées** (Par un virus ou bactérie).
 - Défense **anti tumorale**.

Intéraction RI innée /RI adaptative



Antigène : molécule ou ensemble de molécules reconnu(es) par un **récepteur clonal**.
notion d'**épitope**.

Conclusion

- La fonction physiologique du système immunitaire est de protéger l'individu contre les infections.
- L'immunité innée est une ligne de défense précoce, assurée par des cellules et des molécules présentes en permanence et prêtes à éliminer les microbes infectieux.
- Les mécanismes de l'immunité innée sont variés : phagocytose, dégranulation, interférons, peptides antimicrobiens.
- L'inflammation est une réaction rapide recrutant des cellules et des molécules du sang au site de l'infection.
- Le système immunitaire innée est activée par des récepteurs capables de reconnaître des molécules « signatures », spécifiques des agents infectieux