

# L'IMMUNOLOGIE EN FICHES

Titre

Point pathologique

Bon à savoir

A connaître par cœur



A retenir



Le symbole +++ indique que la notion est déjà tombée dans les annales

## COURS 3 - LES MOLÉCULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

- I- Immunorécepteurs
- II- Le système du complément
- III- La réaction inflammatoire
- IV- Infections virales : cas particulier des interférons type I

# LES MOLÉCULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

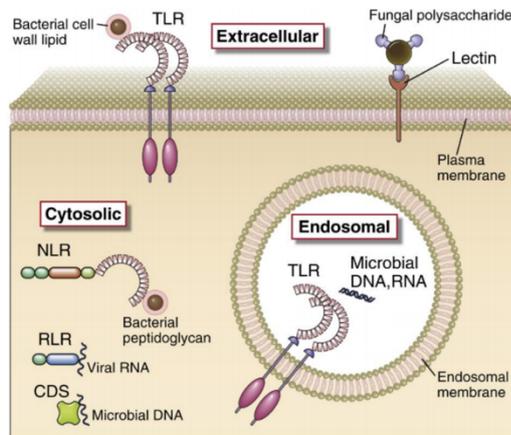
## I- Immunorécepteurs

### Généralités

- **Immunorécepteurs de l'immunité adaptative :** nombreux, BCR et TCR
- **Immunorécepteurs de l'immunité innée :** limité, PRRs (*pattern Recognition Receptors*)

### PRRs

- **Localisation :** extracellulaires (TLR, lectin), cytosoliques ou endosomales



- Reconnaittent **signaux de pathogènes intrus (PAMPs)**, signaux de stress ou de **destruction cellulaire (ALARMINS)**
- 3 classes fonctionnelles de PRRs :

**Récepteurs endocytiques (membranaires)**

**Composants solubles dans le sang ou milieu extracellulaire**

**Récepteurs de signalisation**

### PRRs endocytiques

- **Rôle :** phagocytose et endocytose
- **Localisation :** surface de la cellule ou au niveau de la membrane des endosomes
- **Exemple :** Lectines qui reconnaissent les sucres à la surface des pathogènes
- **Exemple :** Scavengers receptors qui permettent la phagocytose (CD36 = le plus représentatif)

<b>PRRs solubles</b>	▪ <b><u>Localisation</u></b> : circulation
	▪ <b><u>Rôle</u></b> : activation de la phagocytose et du complément, opsonisation
	▪ <b><u>Interaction</u></b> : avec les sucres et lipides des pathogènes
	▪ <b><u>Famille</u></b> : PRRs qui font partie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation
	▪ <b><u>Exemple</u></b> : CRP et MBP

<b>PRRs cellulaires</b>	▪ <b><u>Rôle</u></b> : activation de la phagocytose, production de toxines, cytokine pro-inflammatoires → activation de la réaction inflammatoire
	▪ <b><u>Interaction</u></b> : entre le PRR et le pathogène active un facteur de transcription qui permet l'expression de gènes impliqués dans la réaction inflammatoire.
	▪ <b><u>Exemple</u></b> : TLR (Toll-like receptors).
	↓
	Rôle important dans l'immunité
	Localisés entre <b>la surface cellulaire et la surface endosomale</b>
	<b><u>TLR endosomaux</u></b> : reconnaissant infection virale
<b><u>Mécanismes mises en jeu</u></b> : production de cytokines pro-inflammatoires et chimiokines inflammatoires, expression de sélectines et de molécules de costimulation, activation de la phagocytose, production interférons type I	
<i>Bon à savoir : Certains TLR sont localisés à la membrane plasmique, permettant de reconnaître plutôt des motifs de micro-organismes intacts, tandis que d'autres situés à la membrane des vésicules d'endocytoses reconnaissent des motifs issus de la dégradation des micro-organismes après leur internalisation, comme les acides nucléiques.</i>	

## PAMPs

- = motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMPs ou PAMPs)
- Rôle important dans la **pathogénicité du microbe**
- **Peu ou pas de mutations**
- Exprimés uniquement par **les cellules de l'hôte**

PAMPs		retrouvés sur :
Acides nucléiques	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus Virus, Bactérie
Protéines	Piline Flagelline	Bactérie Bactérie
Lipides membranaires	LPS Acide lipoteichoïque	Bactérie Gram - Bactérie Gram +
Sucres	Mananes Glucanes	Champignon, Bactérie Champignon

*Bon à savoir : Lorsque les micro-organismes sont dégradés, par ex lors de la phagocytose, ils peuvent aussi exposer des molécules internes. Ainsi, leurs Acide nucléiques peuvent être détectés comme MAMP.*

## DAMPs

- = motifs moléculaires associés aux dommages (= DAMP ou ALARMINs)
- Ce sont des **signaux endogènes de stress** ou de **destruction cellulaire** (libérées par les cellules nécrosées)
- Il s'agit de :

<b>Protéines de stress (HSP)</b>
<b>Cristaux (urate monosodique)</b>
<b>Composants de la MEC (peptides de protéoglycane)</b>
<b>Protéines nucléaires (HMGB1 = molécule associée à la chromatine)</b>

## Interaction PAMPs/PRRs

- PAMPs/DAMPs se fixent sur les PRRs et activent la cellule qui réagit en développant **une réaction inflammatoire**
- **Exemples de conséquences dues à l'interaction :**

**Action locale sur les vaisseaux et les tissus.** Le but final est de permettre le passage de cellules/ molécules dans le tissu infecté.

**Action plus globale** avec l'activation de macrophages qui synthétisent des cytokines qui agissent sur le foie. Induit la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation

## II- Le système du complément

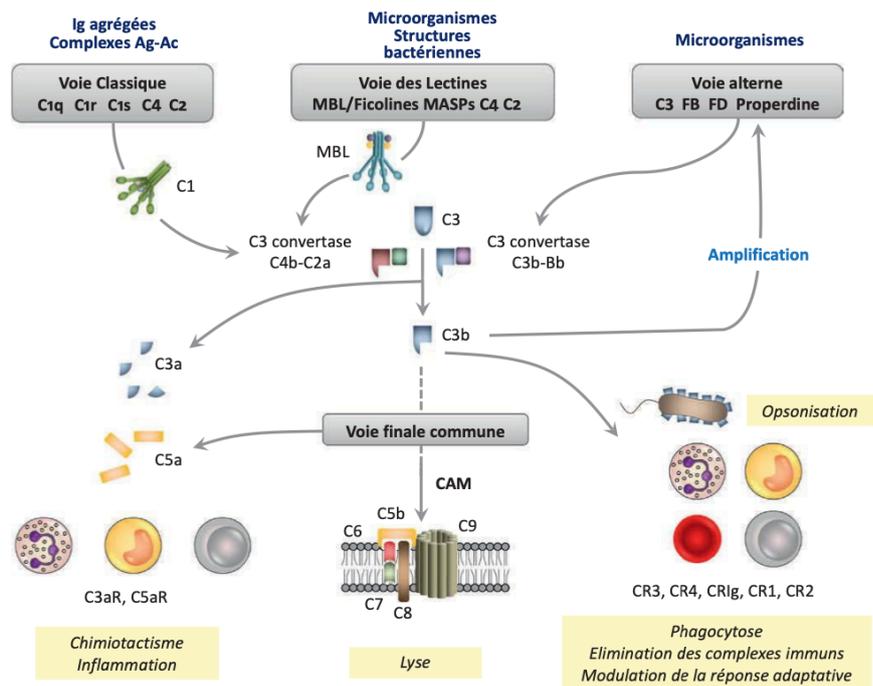
### Généralités

- Le système du complément peut être activé par 3 voies d'activation complémentaires convergeant vers la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de la lyse des micro-organismes infectieux.
- Les 3 voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du complément, appelée **C3**.

### 3 voies d'activation

**VOIE CLASSIQUE**  
**VOIE DES LECTINES**  
**VOIE ALTERNE**

### Activation et fonctions du complément

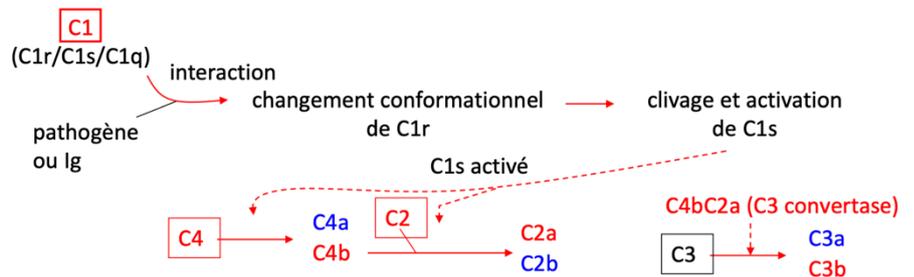


## Voie classique

**Substances activatrices :** Ac-Ag (IgM, IgG), les immunoglobines agrégées, certains virus ou protéines (plasmine, thrombine, CRP).

**Interaction de la fraction C1** du complément avec les substances activatrices induit l'activation de la voie classique

- 1- **Trimère C1** (C1q, C1r, C1s) interagit avec un pathogène ou Ig
- 2- Entraîne **changement conformationnel du C1r**
- 3- **Clivage et activation** de C1s par C1r
- 4- C1s a des **propriétés enzymatiques et clive le C4 et C2** (2 autres compléments)
- 5- Obtention puis libération de **C4a, C4b et C2a, C2b**
- 6- Couplage de C4b et C2a = **C4bC2a** → formation C3 convertase
- 7- **C3 convertase clive C3a et C3b**

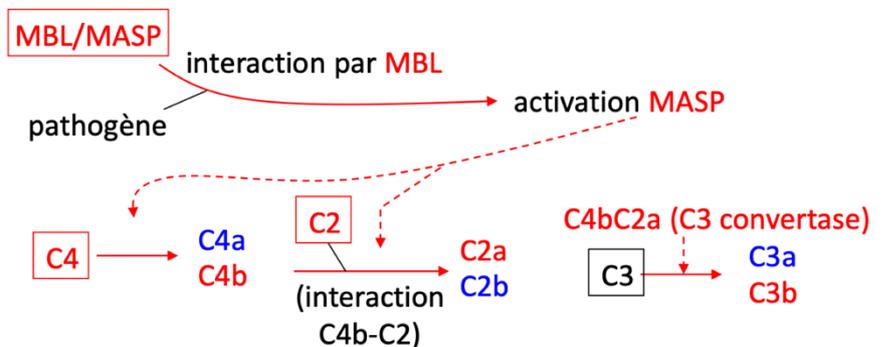


## Voie des lectines

**Substances activatrices : leptines** (carbohydrates de bactérie)

**Complexe macromoléculaire composé de :** MBL, MASP1, MASP2

- 1- Interaction du complexe **MBL/MASP** et du pathogène
- 2- Activation de **MASP**
- 3- MASP clive **C2 et C4**
- 4- Couplage de C4b et C2a = **C4bC2a** → formation C3 convertase
- 5- **C3 convertase clive C3 en C3a et C3b**

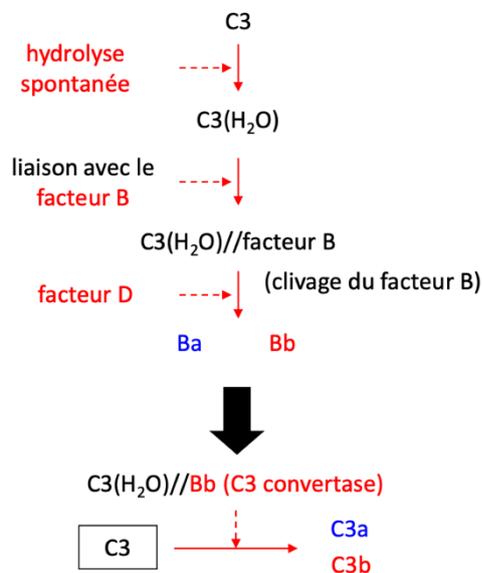


**Substances activatrices** : polysaccharides, endotoxines, complexes immuns, au niveau des surfaces cellulaires (bactérie g+ ou g-, cellule infectées, levures, parasites), des produits de contraste radiologiques ou des substances diverses (gluten, poussières)

→ **Voie en permanence activée dans l'organisme** grâce à l'hydrolyse de C3 en C3b mais nécessite présence de substances activatrices pour la vraie mise en route de la voie.

## Voie alterne

- 1- **Hydrolyse de C3**
- 2- Liaison avec **facteur B et D**
- 3- Clivage du **facteur B en Ba et Bb**
- 4- Complexe C3 (H<sub>2</sub>O/Bb) = **C3 convertase clive C3 en C3a et C3b**



**C3b + C3 convertase → C5 convertase**

↓  
Clive C5 en C5A et C5b

## Complexe d'attaque membranaire

- C3a et C5a = **action anaphylatoxique**
- C3b = **fonction opsonisante**
- C5b = formation du **complexe d'attaque membranaire**

## Complexe d'attaque membranaire et lyse osmotique

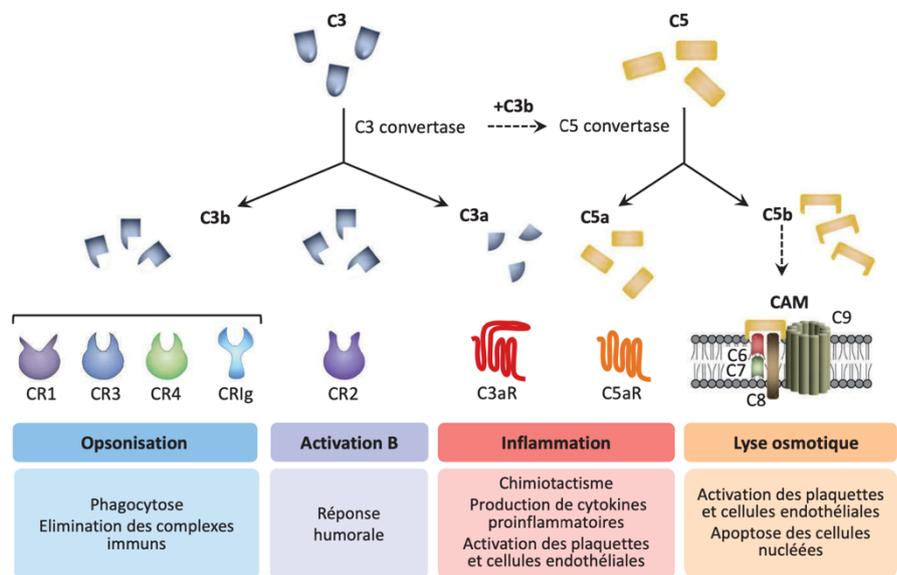
- Complexe d'attaque membranaires est composée **de fractions C5b jusqu'à C9**
- Forme un tunnel transmembranaire hydrophile qui aboutit **à la lyse osmotique** de la bactérie (en formant des trous dans la paroi).
- Exemple de famille sensible à cette lyse osmotique : Famille *des Neisseria*

## Finalité du complément

- **C5a + C3a** se collent aux **leucocytes** pour permettre leur activation et leur recrutement → participe ainsi à la destruction des pathogènes par **anaphylatoxie**
- **C3b** se colle à la surface des pathogènes pour faire de **l'opsonisation** (et donc de la phagocytose)
- **Récepteurs aux compléments sur les LB** influencent **la réponse humorale et la production d'anticorps** → Rôle de **régulateur** + interprétation des messages que le complément envoie aux cellules.

Récepteurs aux :	Action/ message
mastocytes	libération d'amine vaso-actives (histamine)
macrophages	phagocytose
polynucléaires	chimiotactisme
hématies	transporteur du complexe immun puis prise en charge par les macrophages
lymphocytes B	différenciation, prolifération

## Le système du complément



## Régulation du complément

- Présence de **molécules inhibitrices** (qui équilibre les réponses)
- Exemple de molécule inhibitrice : CD59 → inhibe la formation du complexe d'attaque membranaires à la surface des cellules humaines.

***Point pathologie :** Une absence de CD59 est présente dans **l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**, ce qui entraîne une hémolyse des GR car le complément attaque les hématies et les détruit.*

## III- Réaction inflammatoire

- **Une cause infectieuse** ou traumatique enclenche un signal de danger, une sollicitation de la réponse innée et le développement d'une réaction inflammatoire.
- Il faut un parfait équilibre **des réponses immunitaires** sinon on risque de se retrouver dans une situation pathologique.
- Une réponse trop importante peut induire **un choc (septique...)**
- Une réponse non résolutive peut entraîner **une inflammation chronique**.

## Phase d'initiation

### 1- Reconnaissance du danger

2- **Phase vasculaire** (pour permettre la cicatrisation du tissu, le recrutement des cellules immunitaires et éliminer le pathogène).

**Hémostase :** arrêt de l'écoulement sanguin

- Se fait par **dégranulation** des plaquettes et sécrétion de sérotonine
- **Coagulation** se met en place grâce à la thrombine et la fibrine
- **Systeme contact :** libération de molécules en particulier des kinines et bradykinines

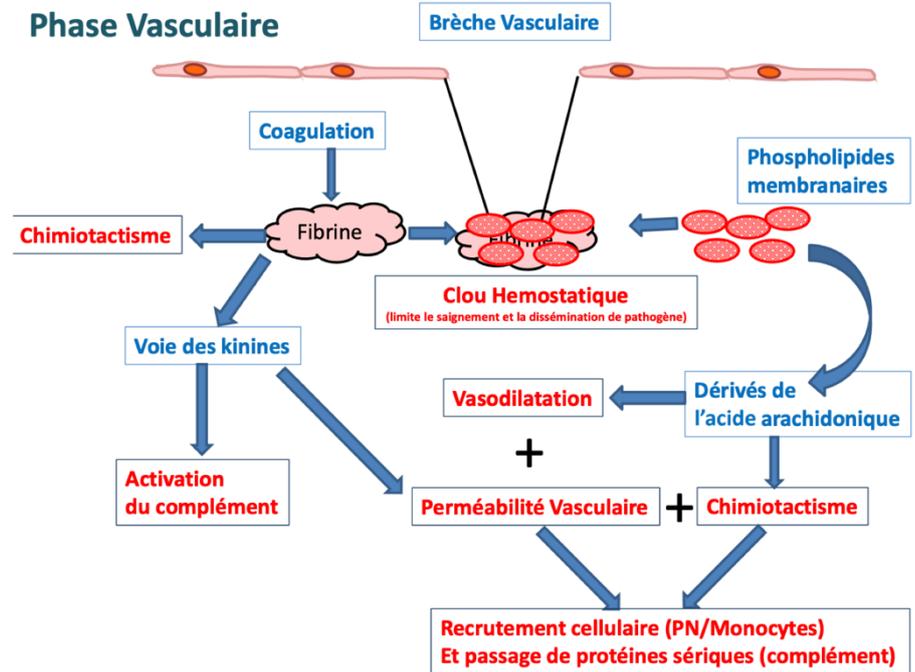
**Action sur les vaisseaux :**

- **Dilatation, augmentation de la perméabilité, et augmentation du débit sanguin local**
- Présence de **phénomènes vaso-actifs** et des phénomènes mettant en jeu **des facteurs nociceptifs (kinines)** qui agissent sur les terminaisons nerveuses et provoquent une sensation de douleur.

**SIGNAUX CARDINAUX DE L'INFLAMMATION :  
ROUGEUR, DOULEUR, CHALEUR, ŒDEME +++**

## Cascade d'activation

- Cascade d'activation qui a pour but le recrutement des cellules (PN/monocytes) et le passage des protéines du complément vers le tissu :



- **Le système du complément** complète les 3 autres systèmes pour avoir un effet anaphylatotoxique et favoriser la réponse inflammatoire.
- **Les cellules de la phase vasculaire** qui résident dans les tissus sont les **macrophages** qui lors d'un contact avec le complément vont produire **des cytokines, chimiokines et des médiateurs lipidiques** et le PAF-acéther.
- **L'activation du complément** libère C3a et C5a qui font du chimiotactisme pour recruter localement des PN et des monocytes. L'activation des mastocytes libère de **l'histamine et de la sérotonine** et entraîne une **action pro-inflammatoire**.
- **Les produits dérivés de l'acide arachidonique** permettent la production de prostaglandines et leucotriènes qui ont un **effet vaso-actif et chimiotactique**.

1- Lésion tissulaire avec présence de pathogène

2- Hémostase agit sur le vaisseau pour vasodilater et augmenter la perméabilité vasculaire

3- Pathogène phagocyté par les macrophages

4- Activation voie classique et alterne du complément : formation des produits du compléments et libération d'histamine, prostaglandine et leucotriène qui agit sur la paroi du vaisseau

5- Recrutement de cellules dans le tissu en traversant la paroi vasculaire

## Phase d'amplification

- Survient après **la phase d'initiation**
- Les signaux sont amplifiés (on note l'apparition de signes systémiques : comme la fièvre ou le syndrome SIRS)
- Mise en jeu de macrophages qui synthétisent : **IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$**
- Trio qui agit sur les cellules endothéliales pour augmenter **la perméabilité** et permettre le passage de mol et cellules. Agit aussi sur **les leucocytes** pour les rendre plus fonctionnels.
- **Cytokines** agissent sur **la moelle osseuse** (dans un 2<sup>e</sup> temps) pour faire de l'hématopoïèse et augmenter **la production de leucocytes** (passent ensuite dans le sang pour rejoindre les tissus infectés)
- Cytokines → Augmentent **la température corporelle** (pour limiter la réplication des pathogènes). → Action sur le foie pour produire les protéines de la phase aiguë (CRP, SP-A, SP-D...) → Font de l'opsonisation.

## But de la réaction inflammatoire

Recruter **des molécules** et **cellules effectrices** pour renforcer les lignes de défenses

Effectuer **une barrière physique** qui limite la diffusion de l'infection (hémostase)

Réparer **le tissu endommagé**

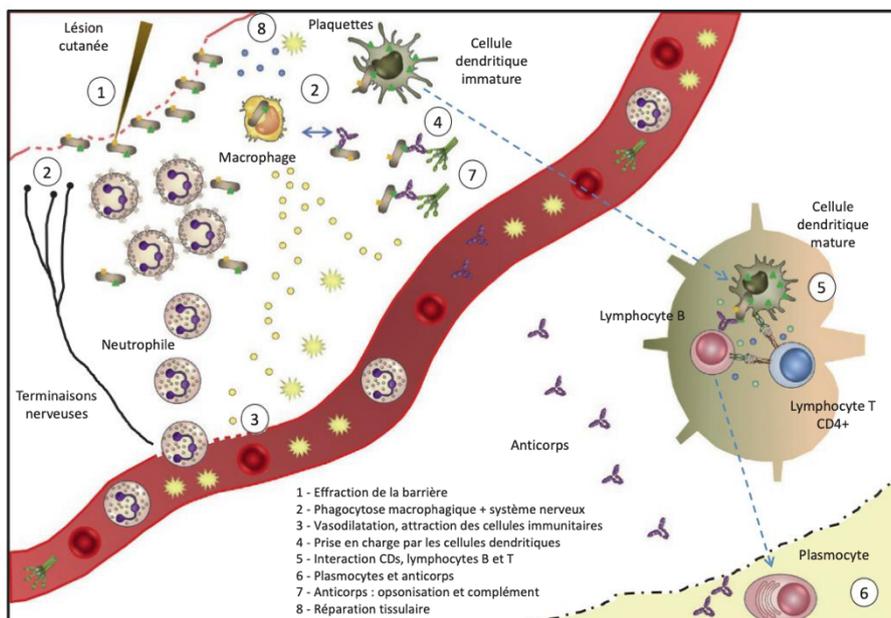
→ Après l'élimination du pathogène, la réaction inflammatoire se termine par une phase de **résolution/ cicatrisation du tissu**.

## Cinétique de la réaction inflammatoire

1- **Phénomènes vasomoteurs**

2- Recrutement des **PNN**

3- Puis **des monocytes/ macrophages** qui au début sont **pro-inflammatoires** et se transforment en devenant **anti-inflammatoires** permettant **la cicatrisation et régénération du tissu**.



## IV- Les infections virales : cas particuliers de l'interféron de type I

### Interférons (IFN)

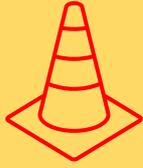
- Cytokines produites lors **d'une infection virale**
- 2 types d'interférons de type I : **IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$**
- Toutes cellules infectées par un virus produit de **l'interféron**
- Les **cellules dendritiques plasmacytoïdes** expriment les TLR et sont capables de détecter un virus aboutissant à **une forte production d'interférons.**

### Interféron de type I

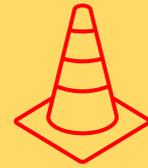
- **Molécules antivirales**
- Inhibe **la réplication et la dissémination du virus** en agissant à tous les niveaux de la synthèse des protéines virales.

### Cinétique de la réponse immunitaire face à un virus

- Une cellule infectée produit de l'interféron qui se fixe alors sur les Rc de l'interféron situés sur des cellules voisines non-infectées et les rends imperméable à l'infection virale.
  - IFN activent les cellules NK qui jouent un rôle majeur dans l'immunité antivirale et ont une action sur les molécules du CMH de classe I
  - Cinétique de la réponse immunitaire face à un virus :
- Interférons et les cellules NK interviennent en premier le temps que l'immunité adaptative se mette en place.



## A RETENIR



**Des motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMP) et à des dommages (DAMP) sont reconnus par les récepteurs de l'immunité innée (PRR).**

**Les MAMP correspondent à des molécules relativement conservées chez les micro-organismes, et les DAMP à des molécules endogènes qui sont détectées en situation de stress cellulaire.**

**Les antigènes sont des structures moléculaires reconnues par les récepteurs du système immunitaire adaptatif (TCR, BCR, anticorps).**

**Le système du complément fait partie de l'immunité innée.**

**La voie classique est principalement activée par les fragments Fc des immunoglobines agrégées.**

**La voie alterne est activée par des substances d'origine bactérienne telles que le LPS des bactéries Gram négatives, des bactéries Gram positives, des virus ou des cellules infectées ou transformées.**

**Les 3 voies d'activation aboutissent à la formation de 2 complexes moléculaires (les C3 convertases) ayant la même activité enzymatique qui est le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b.**

**Le dépôt de C3b sur une surface participe à l'opsonisation.**

**L'activation de la voie finale commune aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit la cible par lyse osmotique.**

**Un réseau étroit de protéines circulantes ou membranaires est en place afin de réguler les différentes voies d'activation.**

**Le système du complément est un acteur important de l'inflammation locale et des lésions tissulaires par l'intermédiaire des anaphylatoxines C3a et C5a.**

**Les fragments de clivage de C3 peuvent interagir avec différents récepteurs cellulaires présents à la surface de cellules de l'immunité et ainsi moduler la réponse immunitaire spécifique.**