

Comment se développe l'immunité innée ?

(Partie I)

S. Ralandison

Unité de Rhumatologie, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar.

I. Introduction

La réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants et vascularisés face à une agression. Notre organisme se défend par un système de défense non spécifique (immunité innée) et spécifique (immunité adaptative). La vision très simpliste de l'inflammation aigue se résume cliniquement par l'apparition de la tétrade de Celse, et du point de vue anatomopathologique par les phases vasculo-exsudative > cellulaire > détersion > réparation et cicatrisation. Au lieu de lister les acteurs cellulaires et chimiques de la réponse inflammatoire, nous allons voir l'interaction et l'interdépendance dans le temps et l'espace entre tous les médiateurs.

II. Aperçu global de la réaction inflammatoire

L'immunité innée vise à combattre les agressions de nature diverses. Elle commence par les barrières mécaniques, chimiques et physiques des téguments. Par la suite, elle fait appel à des mécanismes inductibles représentés sur le plan humoral (plasma et autres fluides de l'organisme) par des systèmes d'activation en cascade dont la finalité est de produire surtout des molécules douées d'activité protéolytique. Certains des produits ainsi générés sont doués de propriétés chimiotactiques (capacité d'attirer les cellules immunitaires vers le site inflammatoire) ou de permettre, par leur action sur les cellules endothéliales, le passage des cellules immunitaires dans les tissus, ce à travers la vasodilatation et la diapédèse. On peut citer dans cette réponse humorale le phénomène de la coagulation, la fibrinolyse, les différentes protéines de l'inflammation à la phase aigue et le système contact (activation des kinines et du système complément). L'œdème, la chaleur et la rougeur du site inflammatoire en

sont les expressions cliniques, et cette partie de l'inflammation correspond à la phase vasculo-exsudative. Elle est limitée dans le temps et l'espace, elle peut impliquer la réponse seule de l'immunité innée, ou associée à l'immunité spécifique. A l'état normal, elle doit être suivie par une phase de réparation qui commence par l'élimination des cellules lésées (phagocytose). Cette phase de réparation peut se terminer soit par la restitution ad intégrum du tissu lésé, soit l'apparition d'une fibrose, d'une angiogénèse et d'un remodelage tissulaire à des degrés divers, sous le contrôle des cytokines. La réaction inflammatoire peut également persister et/ou se généraliser, faisant surtout intervenir la réponse immunitaire spécifique comme on rencontre dans les maladies auto-immunes ou les infections sévères. La phase vasculo-exsudative avec son expression clinique à travers la tétrade de Celse peut dans ces cas être reléguée au second plan.

III. L'immunité innée : la première barrière immunitaire

III.1. L'initiation de la réaction inflammatoire innée

Pour qu'une réaction inflammatoire puisse se déclencher, il faut la présence d'un agent « stimulant » qui se mettrait en contact direct ou indirect avec les différents moyens de défense de l'organisme afin que ce dernier puisse réagir. Ce processus d'apparence simple est représenté par les différents acteurs suivants :

- **Le PAMPS** (Pathogen Associated Molecular Patterns) : ce sont des molécules présents à la surface des microorganismes, pathogènes ou non, et qui seront immédiatement reconnues comme appartenant au « non soi »

- **Le PRR** (Pattern Recognition Receptor) : ce sont les différentes structures membranaires ou moléculaires sur lesquelles vont se fixer les PAMPS. Le PRR fait partie du « soi » et

nous en avons 3 types:

- *Les PRR solubles* ou sécrétés : ils se situent dans les fluides corporels. Ils sont représentés par certains composants du système complément et les différents facteurs plasmatiques de l'inflammation (CRP, MBP, LPS- Binding Protein)
- *Les PRR membranaires* ou endocytiques : impliqués dans la phagocytose et dans l'activation de la réponse inflammatoire, ces PRR se trouvent à la surface des membranes cellulaires. On en dénombre différentes sortes : récepteurs du complément, récepteurs aux lectines et les Toll-like receptor (TLR). Les TLR sont présents dans toutes les cellules de l'organisme et ont un rôle capital dans le déclenchement de la réaction inflammatoire.
- *Les PRR cytoplasmique* ou PRR de signalisation : pour qu'une cellule immunitaire puisse s'activer et produire les substances pro- ou anti-inflammatoires, les messages reçus à la surface doivent être transmis puis décodés au niveau des structures effectrices intracellulaires. La voie de signalisation intracellulaire assure ce processus. Les PRR cytoplasmiques sont impliqués dans la reconnaissance des composants bactériens et viraux intracellulaires, d'activer par la suite les voies de signalisation intracellulaire, et moduler le type de réponse de cette dernière. A la différence des maladies auto-immunes, l'anomalie des voies de signalisation intracellulaire est à l'origine des maladies auto-inflammatoires. Les voies de signalisation intracellulaire font également partie des cibles thérapeutiques actuels dans certaines maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.

III.1.1. Les premiers relais dans le déclenchement de la réaction inflammatoire innée

Les facteurs d'activation plasmatiques prennent tout de suite le relais après la liaison des PAMPS aux PRR. Tous les acteurs de l'immunité innée, humoraux ou cellulaires, réagissent de façon identique face à une agression. Les facteurs humoraux réactifs et activés ne sont pas spécifiques de l'antigène. Ils sont capables de reconnaître des motifs invariants exprimés à la surface de nombreux agents identifiés comme du « non-soi ».

a. Protéines de la phase aiguë de l'inflammation

A l'état normal, ces protéines existent dans le sang à un taux très faible, et font partie du système d'activation plasmatique. Certaines font partie des PRR (CRP et composants du complément). Leurs taux peuvent augmenter considérablement afin d'amplifier la réponse inflammatoire. Ces protéines sont presque toutes produites par les hépatocytes, sous l'influence de l'IL-6 (interleukine 6, substance de la famille des cytokines) produites par les macrophages activés. La production d'IL-6 est rapidement importante dans les infections bactériennes, les proliférations malignes, les nécroses tissulaires,

les pancréatites, les cholécystites et dans les traumatismes (fractures, brûlures) à l'origine des manifestations clinico-biologiques « bruyants » dans ces affections. Certaines protéines sont dosables individuellement en pratique clinique, les autres sont représentées dans les différentes bandes de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

▪ **La CRP** : Son élévation est rapide (moins de 24 heures) et peut être très importante au cours des lésions tissulaires, qu'elles soient de nature inflammatoire, infectieuse ou traumatique. La CRP est une opsonine (capacité de fixation) des parois bactériennes, entraînant l'activation de la voie classique du complément après fixation au C1q. Elle peut aussi reconnaître des substrats endogènes des cellules normales, participant ainsi à l'épuration des produits du catabolisme cellulaire.

▪ **Mannose binding protein (MBP)** : Le MBP fixe les structures sucrées plus spécifiquement exprimées par les procaryotes, conférant ainsi aux eucaryotes pluricellulaires un potentiel de discrimination large du non soi selon la composition en sucres. Elle permet l'opsonisation des microorganismes et peut activer directement la voie classique du complément.

b. Le système contact/coagulation/fibrinolyse

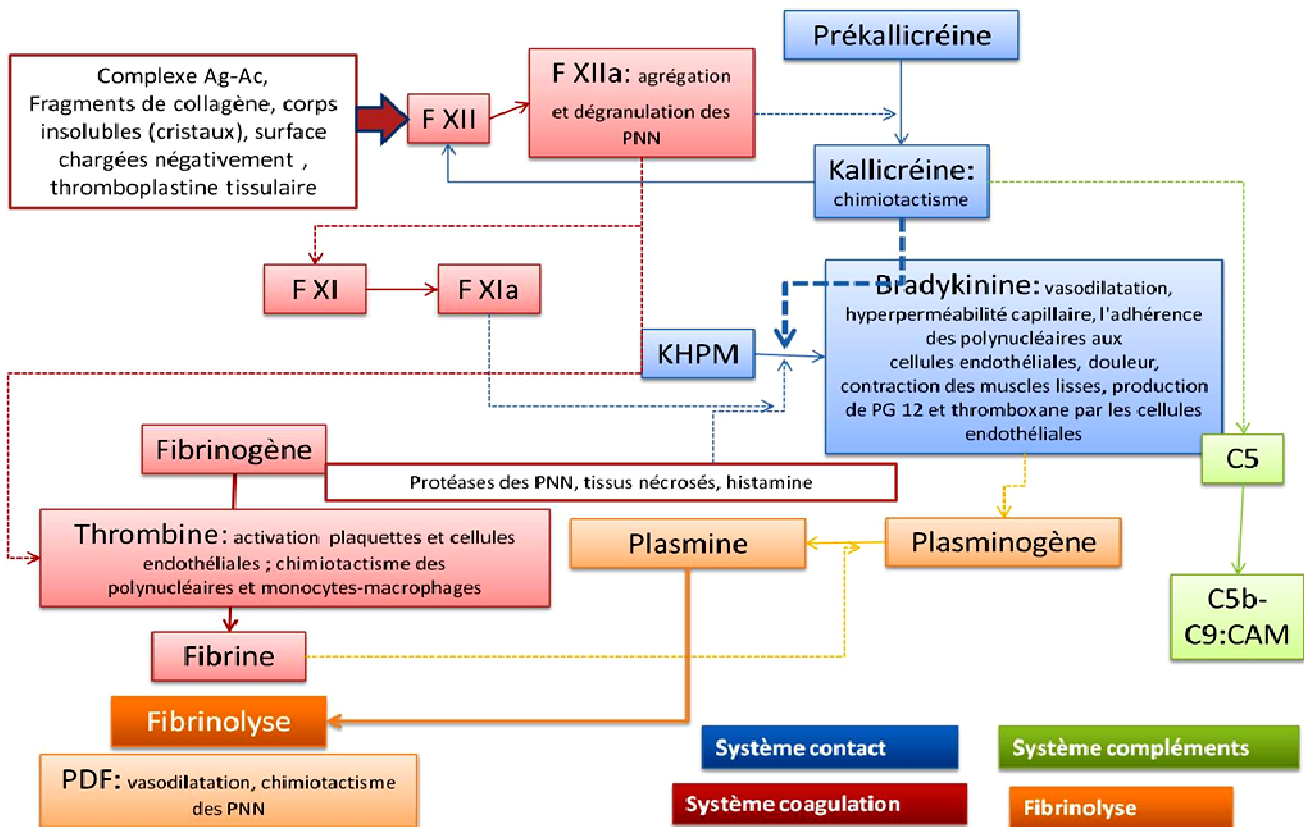
Ces trois systèmes sont étroitement liés et ils font partie du système d'activation plasmatique. Ce sont des protéines qui existent en taux faible dans le plasma, et dont l'activation au niveau d'un foyer inflammatoire entraîne une réaction en chaîne avec production d'autres dérivés à distance du site. Durant une réaction inflammatoire, il y a toujours une formation de fibrine, donc d'une fibrinolyse. Cette dernière amplifie le phénomène inflammatoire. On dénombre 4 protéines du système contact : le facteur de Hageman (facteur XII de la coagulation), le facteur XI, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire. L'interaction entre ces différents composants est résumée sur la figure 1.

c. Le système complément

Le système complément est constitué d'une série de protéines réagissant en cascade entre elles par phénomène de clivage protéique, dont la finalité est de produire un composant capable de fixer puis de faciliter la phagocytose et/ou destruction d'un microorganisme. Ces protéines plasmatiques immédiatement disponibles sont complémentaires des anticorps dans la fixation des antigènes et dans la lyse des bactéries, d'où l'appellation « compléments ». Les 35 protéines du complément se répartissent entre le plasma sanguin et les membranes cellulaires, et elles sont presque exclusivement produites par le foie.

On distingue 3 voies d'activation du complément :

- *La voie classique* : elle est activée par la fixation de la protéine C1q soit directement sur l'agent infectieux, soit sur la protéine CRP ou sur une paire d'anticorps déjà fixés à la surface de l'antigène ;



FXII : facteur XII; KHPM :Kallitrène de haut poids moléculaire; PDF : produits de dégradation de la fibrine; C5 :composant C5 du complément; PNN : polynucléaires neutrophiles.

Figure 1. Interaction entre les systèmes contact/ coagulation/ fibrinolyse/ compléments.

- La voie des mannoses (ou voie MBL, ou encore voie MBP) : elle est activée par la fixation de la protéine MBP au niveau de résidus mannose présents à la surface de l'agent infectieux. Rappelons que la CRP et la MBP font partie des PRR solubles ;
- La voie alterne : elle est activée par la fixation de la protéine C3b à la surface de l'agent pathogène.

Molécules produites par l'activation du système complément

Le but de ces trois voies est l'activation d'une protéine zymogène (protéine circulante à l'état inactif et pouvant être activées par des enzymes protéolytiques) : la C3 convertase. L'activation du système complément aboutit également à la libération d'autres différents composants du complément :

- Les molécules C3a, C4a, et C5a qui sont des anaphylatoxines (substances pouvant déclencher un choc anaphylactique par dégranulation des mastocytes/basophiles et libération d'histamine)
- Les molécules C3b qui permettent d'abord l'opsonisation (fixation) de l'agent pathogène, puis l'activation des cascades de réaction aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire, et finalement l'amplification de

l'activation du système complément par la voie alterne.

- Les molécules C5b, C6, C7, C8 et C9 : elles permettent la destruction des agents pathogènes par la formation du complexe d'attaque membranaire.

La figure suivante résume les voies d'activation du complément avec les composants produits (figure 2).

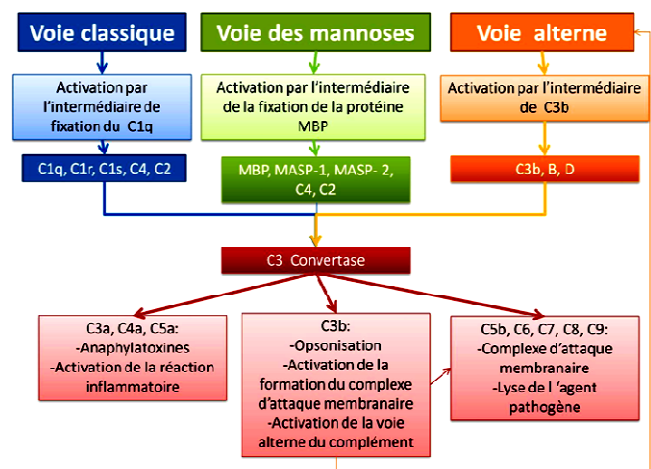


Figure 2. Schéma montrant les voies d'activation du complément et les composants produits par les réactions en cascade.

▪ **Nomenclature des composants du système complément**

- Chaque composant de la voie classique et de la voie alternative commune (ou voie terminale) est noté par la lettre C suivie d'un chiffre. Ex : C1, C4
- Les composants de la voie alterne sont appelés facteurs et désignés par une lettre majuscule. Ex : facteur B, facteur D, properdine (P).
- Les protéines de contrôle sont appelées par leur nom. Il faut ainsi se rappeler de leurs propres abréviations. Ex : inhibiteur de la C1-estérase (C1-inh), C4 binding-protein (C4-bp), facteur I, facteur H, protéine S, "decay accelerating factor" (DAF), "membrane cofactor protein" (MCP), "homologous restriction factor" (HRF)
- Les fragments de clivage enzymatique sont représentés par des lettres minuscules. Ex : C4a, C4b, C4c, C4d.
- Les formes actives des composants sont représentées recouvertes par une barre horizontale. Ex : C1r, C1s.
- Les molécules inactives sont suivies par la lettre i. Ex : C3bi.
- Les chaînes polypeptidiques des protéines à structure quaternaire sont désignées par des lettres grecques: (pour la plus lourde), puis et . Ex : C4 α , C4 β et C4 γ

▪ **Mécanismes de régulation du système complément**

L'intérêt majeur des études génétiques du système du complément réside dans le fait que les trois composants (C2, le C4 et le facteur B) impliqués dans la formation des C3 convertases sont codés dans le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Le CMH est une partie du génome situé sur le chromosome 6, et qui code pour des molécules situées à la surface de toutes les cellules de l'organisme, et particulièrement au niveau des cellules immunitaires et présentatrices d'antigène. Ces molécules de surface sont les molécules HLA, des molécules servant de présentoirs d'antigène aux lymphocytes T. La régulation de ce système biologique hautement performant et donc potentiellement dangereux doit ainsi être très précise et très efficace. Ceci est réalisé physiologiquement par l'action conjointe de trois mécanismes :

- la très grande spécificité des enzymes ou des interactions protéine-protéine
- la demi-vie très courte des complexes multimoléculaires
- l'existence de protéines régulatrices plasmatiques ou membranaires hautement spécifiques qui se répartissent en trois catégories :
 - > des inhibiteurs sériques qui préviennent l'activation en phase fluide ;
 - > des régulateurs qui diminuent ou augmentent l'action du complément contre ses cibles ;
 - > des inhibiteurs membranaires qui protègent les cellules contre une agression par le complément autologue.

Des déficits (héréditaires) en certains composants sont responsables de pathologies. Le plus fréquent concerne le

C1-inh, à transmission autosomique dominante, responsable de l'œdème angio-neurotique héréditaire (OAN). Les autres déficits sont de transmission autosomique récessive à l'exception de celui de la properdine qui est récessif lié à l'X. Les déficits en composants de la voie classique sont préférentiellement associés à des anomalies auto-immunes de type lupique alors que ceux des composants de la voie terminale le sont plus avec des infections bactériennes.

III.1.2. Les cellules réagissant aux stimuli initiaux

Contrairement aux cellules de l'immunité adaptative qui reçoivent une éducation dans le thymus (lymphocytes T) et dans la moëlle osseuse (lymphocytes B) pour reconnaître les cellules du soi et du non soi, les cellules de l'immunité innée ont des fonctions pré-programmées et toujours identiques face à une agression. Il y a une interaction permanente entre les facteurs cellulaires et plasmatiques (protéines de l'inflammation, le complément et les cytokines).

a. Polynucléaires neutrophiles

Elles font partie des premières cellules arrivant sur les lieux d'agression. Les PNN ont un rôle de phagocytose, d'activation des mécanismes anti-microbiens et de sécrétion d'enzymes et de cytokines. Elles jouent ainsi un rôle crucial dans le mécanisme de défense innée, et initient la défense spécifique en libérant les chimiokines attirant les lymphocytes et les macrophages.

Le passage des PNN du sang vers un foyer inflammatoire tissulaire se fait en plusieurs étapes:

- **Roulement** : adhérence des PNN (via les L-selectines) aux cellules endothéliales (par les E- et P-selectine qui sont inductibles, c'est-à-dire formé seulement en cas de réaction inflammatoire). La P-sélectine apparaît en quelques minutes à la surface de l'endothélium stimulé par la thrombine, l'histamine ou des radicaux oxygénés, alors que la E-sélectine n'apparaît que deux à trois heures après une stimulation par l'IL-1, le TNF α ou le LPS. La L-sélectine des leucocytes n'interviendrait qu'ultérieurement dans la séquestration prolongée des neutrophiles dans les micro-vaisseaux enflammés.
- **Adhérence** : l'adhérence des PNN se fait par l'intermédiaire des β 2- intégrines qui se lient avec leurs ligands ICAM au niveau des cellules endothéliales. Les β 2- intégrines n'acquièrent une affinité vis-à-vis de leurs ligands qu'après stimulation des PNN par des agents chimiotactiques (PAF, IL-8, fMLP, C5a, LTB4), des cytokines ou facteurs de croissance (TNF α , GM-CSF) ou des produits bactériens (formyl-peptides, LPS)
- **Diapédèse** (passage tissulaire): les PNN traversent l'endothélium par le biais d'une interaction homotypique d'une molécule d'adhérence (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 ou PECAM-1 ou CD31) de la super-famille des immunoglobulines, exprimée à la fois à la surface du polynucléaire et à la jonction des cellules endo-

thélales.

- **Adhérence et phagocytose** : les PNN vont pouvoir s'adhérer sur les cellules cibles qui, elles-mêmes sont fixées par des opsonines. Les principales opsonines pour lesquels les PNN ont des récepteurs sont les compléments C3b, iC3b et les IgG (préférentiellement IgG1 et IgG3). Si la taille du microorganisme le permet, la phagocytose fait suite à l'adhérence.
- **la production de formes réactives de l'oxygène (FRO)** par activation d'un système enzymatique, la NADPH oxydase. Ces FRO (ion superoxyde O₂⁻, radical hydroxyle HO[•], H₂O₂) sont des composés extrêmement réactifs et capables d'oxyder protéines, nucléotides et lipides, mais à courte durée de vie. La myéloperoxydase (MPO) contenue dans les granules azurophiles des PNN amplifie les effets toxiques de ces réactifs. Les MMP ont une longue durée de vie et pouvant être exportés à distance du site de leur formation ;
- **la dégranulation d'enzymes indépendants de l'oxygène** : il s'agit de la défensine, du lysozyme, de la phospholipase A₂ (à l'origine de la production de prostaglandines et de leucotriènes), de la lactoferrine, de la cathélicidine, la BPI (bactericidal/permeability increasing protein), les protéases à sérine "serprocidines" analogues de l'élastase (cathepsine G, protéinase 3 et azurocidine), et la myéloperoxydase.

Une note particulière est à apporter à propos de la *défensine*, principal enzyme contenu dans les granulations des PNN. Outre leur activité anti-infectieuse directe, les défensines et le fragment LL-37 de la cathélicidine hCAP-18 participent aussi à la mise en jeu de l'immunité spécifique par leurs propriétés chimiotactiques envers les cellules du système immunitaire : attraction spécifique des *LT CD4 naïfs* et des *cellules dendritiques immatures* par la défensine, *chimiotactisme des monocytes et des lymphocytes T* par le peptide LL-37 de la cathélicidine hCAP-18.

b. Monocytes/Macrophages

Les macrophages constituent la forme tissulaire des monocytes dont le précurseur commun myéloïde se trouve dans la moelle osseuse. De leur sortie de la moelle, les monocytes gagnent les tissus et deviennent des macrophages où leurs appellations varient en fonction des organes (tableau 1).

On décrit trois grandes fonctions aux macrophages qui font le relais entre l'immunité innée et spécifique:

- la phagocytose, suivie de la digestion de particules inertes, d'agents pathogènes ou de cellules de l'hôte (rôle d'éboueur). Les macrophages peuvent reconnaître directement les agents pathogènes via leurs constituant de surface (Ex : reconnaissance des peptidoglycanes des bactéries par les TLR ou Toll-like receptor). Plus souvent, pour être reconnus et fixés par les macrophages, les agents pathogènes doivent être opsonisés par de l'immunoglobine ou des compléments activés. La phagocytose

suffit souvent à tuer les micro-organismes. Afin de stimuler l'immunité spécifique, une partie des structures d'un micro-organisme est transportée à la surface du macrophage pour être présentée aux lymphocytes T : la présentation d'antigène. Le macrophage fonctionne ainsi comme une cellule présentatrice d'antigène seulement dans le contexte infectieux ;

- la présentation d'antigène : les peptides dérivés des antigènes ingérés sont présentés au lymphocyte T pour initier une réponse immunitaire. Après identification, fixation et phagocytose des microorganismes, le macrophage est activé et augmente l'expression de la molécule B7 à sa surface. B7 est une molécule de co-stimulation des lymphocytes et un certain niveau d'expression de cette molécule est nécessaire pour l'activation de lymphocytes T. Ce niveau est atteint en cas d'activation des macrophages par les bactéries, et il ne l'est pas dans l'activation des macrophages dans leur fonction de « nettoyeurs » des débris cellulaires physiologiques ;
- la modulation de cette réponse immunitaire par la sécrétion de médiateurs solubles (cytokines, chimiokines, prostaglandines). Les principales cytokines produites sont les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α), les IFN de type 1 (α/β) et les IL-10, -12, -13, 15, et -18. Ces cytokines ont surtout comme action principales d'attirer et d'activer d'autres cellules immunitaires vers le site inflammatoire. Les cellules attirées (lymphocytes T, cellules NK) vont-elles-mêmes produire par la suite d'autres cytokines qui vont activer les macrophages à exprimer les antigènes de la classe II du CMH, permettant ainsi la fonction de présentation d'antigène.

La grande variété de ligands des récepteurs membranaires de surface témoignent de la diversité des structures pouvant activer les macrophages (tableau 2).

Tableau 1. Appellation des macrophages suivant les tissus de développement.

Organes / tissus	Phagocyte mononucléé
Poumon	Macrophage alvéolaire
Séreuse	Macrophage
Os	Ostéoclaste
Foie	Cellule de Küpffer
Système nerveux central	Cellule microgliale
Organes lymphoïdes	Macrophages, Cellules dendritiques
Séreuses	Macrophages pleuraux, péritonéaux...
Foyers inflammatoires	Macrophages mobiles, cellules géantes, cellules épithélioïdes
Membrane synoviale	Synoviocytes ou cellules bordantes A
Tissu conjonctif	Hystiocyte
Rein	Cellule mésangiale

Tableau 2. Principaux marqueurs membranaires exprimés à la surface des macrophages : pour assurer leurs fonctions de médiateur de l'immunité spécifique, les macrophages disposent à leurs surfaces différentes molécules servant de récepteur à différents cytokines, des molécules de co-stimulation et de présentation d'antigène.

Fonctions des récepteurs membranaires	Molécule membranaire	Ligand	
Reconnaissance directe par PRR (pathogen recognition receptor)	CD14	LPS/LBP	
	TLR-2	peptidoglycanes des bactéries Gram +	
	TLR-4	LPS des bactéries Gram -	
	Mannose fucose R (CD204)	glycoprotéines	
	Scavenger R (CD204)	lipides	
Reconnaissance indirecte par RFc	CD64 (RFc γ I)	IgG	
	CD32 (RFc γ II)	IgG	
	CD16 (RFc γ III)	IgG	
	CD23 (RFc ϵ II)	IgE	
CR (complement receptor)	CR1 (CD35)	C3b	
	CR3 (CD11b/CD18)	i C3b	
	CR4 (CD11c/CD18)	i C3b	
Communication/adhérence/apoptose	Apoptose	Fas (CD95)	Fas-L
		TNF-RI et TNF-RII	TNF α
	Adhérence	CD54 (ICAM-1)	LFA-1
		VLA-4 (CD49d/CD29)	Fibronectine, VCAM
	Communication	CD88 (C5aR)	C5a (chémotaxie)
Cytokines R		IL-1, -2, -3, -4, -6, -10, -13, IFN γ , TGF β , GM-CSF, M-CSF	
Présentation d'antigène	CMH classe I	CD8	
	CMH classe II	CD4	

c. Cellules dendritiques

Anciennement appelées cellules accessoires ou cellules de Langherans, les cellules dendritiques (CD) ont une origine hématopoïétique (lymphoïde et myéloïde) et représentent moins de 1% de l'ensemble des cellules sanguines et tissulaires. En fonction de leur origine et des cytokines secrétées, les CD proviennent de deux sous-populations:

- CD1 : à partir de précurseurs myéloïdes, les *CD interstitielles, les cellules de Langerhans et les monocytes (pré-DC1)* sont capables de se différencier en CD1 ;
- CD2 : ils proviennent de précurseurs lymphoïdes communs aux lymphocytes, cellules NK et cellules pré-CD2.

Les principales caractéristiques des CD1 et CD2 sont résumés dans le tableau 3. Des boucles de rétro-contrôle existent entre les deux sous-populations DC1 et DC2 : les IFN α/β , produits par les cellules DC2 sont capables d'inhiber la production d'IL-12 par les cellules DC1.

Tableau 3. Caractéristiques principales des cellules dendritiques.

	CD1	CD2
Localisation	Tissus non lymphoïdes	Tissus lymphoïdes : zone T
Phagocytose/pinocytose	+++	+
Antigène stimulant	Pathogènes	Antigène du soi (pathogènes par voie sanguine)
TLR	TLR-2 ; TLR-4	TLR-7 ; TLR-9
Cytokines produites	TNF α , IL-6; IL-12	IFN α , IFN β

Comme les macrophages, elles font le pont entre la réponse immunitaire innée et spécifique. Leurs rôles sont déterminantes car elles identifient et testent les différents antigènes. En

cas de danger, les CD captent les antigènes, migrent vers les organes lymphoïdes et présentent les antigènes aux lymphocytes. Aussi, contrairement aux autres cellules phagocytaires de l'immunité innée, les précurseurs immédiats des CD ne meurent pas après la phagocytose d'un agent pathogène, et peuvent se différencier en CD immatures et matures. Les CD peuvent se présenter sous deux différentes formes :

- **CD immatures** : les CD sont immatures quand elles capturent l'antigène, principalement aux zones de contact avec les agresseurs. Les CD immatures se trouvent au niveau de l'épiderme (cellules de Langherans), dans les muqueuses du tractus digestif, respiratoire et génital, au niveau des tissus non lymphoïdes (CD interstitiel). Dans le sang, les CD représentent 1 à 2% des cellules mononucléées. Dans les organes lymphoïdes, les CD occupent la zone paracorticale des ganglions et la jonction cortico-médullaire et médullaire du thymus où elles jouent un rôle capital dans la sélection négative des LT durant leurs différenciations.

- **CD matures** : les CD sont matures quand elles présentent les antigènes au lymphocyte T. La maturation s'accompagne d'une augmentation de la quantité de molécules du CMH de classe II et de l'expression des molécules de CMH de classe I, de l'expression en grande quantité des molécules de costimulation (CD80, CD86, CD40) et des molécules d'adhérence (CD54, CD58), et de la production de cytokines (IL12, TNF α , IL1, IL6, IL15, IL18, IL23). Une même CD peut moduler différents types de réponses immunitaires en fonction des renseignements qu'elle perçoit dans son environnement. Différents signaux induisent la maturation des CD :

- > molécules associées aux pathogènes (les PAMP comme le lipopolysaccharide (LPS), l'acide lipotéichoïque, l'ADN bactérien (motif CpG), ou l'ARN double brin);
- > cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL1, l'IL6, GM-CSF et l'IFN γ , libérées dans le microenvironnement ;
- > molécule CD40L (CD154) exprimée par les cellules T CD4⁺ activées ;
- > présence de cellules nécrotiques mais non apoptotiques ;
- > certaines molécules de choc thermique ou HSP (Heat shock proteins) exprimées par des microorganismes ou lors d'un stress cellulaire

Elles seules sont capables de stimuler un lymphocyte T naïf, car ce sont les seules cellules présentatrices d'Antigènes à exprimer, de manière constitutive, une forte densité de molécules de classe II du CMH et de molécules de co-stimulation.

d. Polynucléaires éosinophiles

Les PN éosinophiles, PN basophiles et les mastocytes ont de nombreux points communs morphologiques et fonctionnels. Elles contribuent notamment à la destruction des parasites via leurs granulations cytotoxiques. Après un bref passage

dans le sang, les PEO se retrouvent principalement dans la peau et les muqueuses. Ils comprennent à leur surface de différents récepteurs capables d'agir avec les éléments du système complément (C1q, C3b, C3bi, C3a, C5a) des immunoglobulines (IgE, IgG, IgA) et des médiateurs et chimiokines (LTB4, PAF, MCP-1/CCL2, IL-8, ...). Le tableau 4 résume le contenu des granulations des PEO.

Tableau 4. Contenu des granulations des PN Eosinophiles.

Granules spécifiques	Petites granulations	Corps lipidiques
MBP	NO synthétase	5- et 15-lipo-oxygénase
ECP	ECP	Cyclo-oxygénase
EDN	MMP9	Leucotriène C4
EPO	Phosphatase alcaline	EPO
Lysozyme	Collagénase	Synthase
Phosphatase acide	Phosphatase acide	estérase
Arylsulfatase B	Arylsulfatase B	
Catalase	Catalase	
Enoyl-coA hydratase	Histaminase	
Thiolase	β -galactosidase	
β -glucuronidase	β -hexosaminidase	
Cathepsine D	α -mannosidase	
Elastase	Elastase	
Phospholipase A2	Cytochrome b	
BPI		

e. Mastocytes

Les fonctions des mastocytes sont la résultante de la libération du contenu de leurs granulations dont les conséquences sont la libération immédiate de médiateurs néoformés :

- amines vasoactives et enzymes protéolytiques, qui vont participer aux réactions d'anaphylaxie et inflammatoire
- dérivés arachidoniques (prostaglandines et leucotriènes), dont la formation plus tardive (6 heures) résulte de la dégradation et de la libération des constituants des membranes des granules.

La *dégranulation d'histamine* est surtout conséquence de la liaison de récepteurs RfC des mastocytes à des IgE avec lesquelles ils ont une forte affinité. Sa libération massive dans les chocs anaphylactiques est responsable d'une grande partie des signes cliniques observés. Son action est liée à l'activation des récepteurs H1, H2 et H3 cardiovasculaires et bronchiques. Elle est responsable d'une contraction des

muscles lisses des voies respiratoires ou du tube digestif et d'une vasodilatation. L'histamine excrétée est rapidement métabolisée par deux voies enzymatiques, l'une dépendant de la N-méthyltransférase, l'autre de la diamine oxydase (histaminase).

Les mastocytes ont également d'autres récepteurs capables d'interagir avec C5 (choc anaphylactique), IgG, divers cytokines (IL-4, IL-5), à l'origine de la sécrétion de tryptase et d'alpha-chymase. La tryptase augmente la perméabilité vasculaire, inhibe la coagulation en clivant les chaînes α et β du fibrinogène, active la fraction C3 du complément, et entraîne une hyperactivité des cellules musculaires lisses des voies respiratoires. L' α -chymase est une angiotensine convertase, qui clive l'angiotensine I en angiotensine II.

Les mastocytes tissulaires au niveau des interfaces muqueuses et en contact permanent avec les agents microbiens (via les PAMPS ou leurs liaisons avec des IgE) peuvent sécréter diverses cytokines (TNF α , IFN γ , IL-2, -3, -4, -5, -6, -13) ou chimiokines (IL-8, -16, MIP-1 α , -1 β , MCP-1) régulant la réponse immunitaire.

f. Polynucléaires basophiles

D'origine médullaire mais distincte des mastocytes, les polynucléaires basophiles (PNB) sortent de la moelle et sont d'emblée des cellules matures, contrairement aux mastocytes qui se différencient dans les tissus. Les PNB associent les propriétés des mastocytes et des PNEo. Les PNB se trouvent surtout dans le sang, le contenu de leurs granulations est identique à celui des mastocytes. L'activation des PNB, avec dégranulation consécutive, peut être consécutive à la liaison des IgE cytophiles ancrées sur le RFc ϵ RI, ou à l'action

directe de différents facteurs (C5a, chimiokines). Les PNB jouent donc un rôle important dans les mécanismes de défense contre certains parasites (helminthes) et dans les réactions d'anaphylaxie IgE-dépendantes et indépendantes.

IV. Conclusion

La première partie de la réaction inflammatoire fait intervenir le système contact et les cellules localisées au niveau du site d'agression. Ces cellules vont attirer localement d'autres cellules de l'immunité afin d'éliminer rapidement l'agent agresseur. Ce phénomène est possible grâce à la production de nombreux médiateurs plasmatiques de l'inflammation, correspondant à l'amplification de la réponse inflammatoire innée que nous verrons dans la deuxième partie.

Pour en savoir plus

1. Ponvert CI. Les cytokines. *Rev Fr Allergol* 1997; 37(1): 36-55.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune disease. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 340-50.
3. Adam A, Blais Ch, Loute G. Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Néphrologie* 2000; 21: 163-72.
4. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8>
5. Ponvert CI. Rôle des cytokines dans la réaction allergique et inflammatoire. *Rev Fr Allergol* 1999; 39(1): 45-61.
6. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie>