

# Comment se développe l'immunité innée ?

## (Partie II)

S. Ralandison

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

### I. Introduction

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. Ces phénomènes interviennent dans l'amplification de la réponse inflammatoire, objet de cette deuxième partie sur l'immunité innée.

### II. L'immunité innée : la première barrière immunitaire

#### II.1. L'initiation de la réaction inflammatoire innée

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

##### II.1.2. Les cellules réagissant aux stimuli initiaux

##### II.1.3. Amplification de la réponse inflammatoire innée par les médiateurs cellulaires

Un médiateur peut être produit par différents types de cellules immunitaires. Les médiateurs cellulaires ont une action synergique avec les protéines de la phase aigüe de l'inflammation.

#### a. L'histamine

Stockée dans les granules cytoplasmiques des polynucléaires basophiles (PB) et des mastocytes, l'histamine est libérée si la cellule est activée par un complexe allergène-IgE, par une anaphylatoxine ou la substance P. L'action de l'histamine sur les cellules et/ou organes effectrices se fait après sa liaison avec des récepteurs spécifiques (récepteur H1 pour la réaction inflammatoire). Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent à leur membrane de tels récepteurs H1. L'histamine entraîne une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire (à l'origine des manifestations allergiques à type de rougeur/œdème/prurit) et participe à la production d'éicosanoïdes.

#### b. Les éicosanoïdes

Les éicosanoïdes comprennent les produits dérivés des phospholipides membranaires sous l'action des phospholipases A2, ces derniers étant produits par les polynucléaires neutrophiles (PNN), polynucléaires éosinophiles (PNEo) et les plaquettes, eux-mêmes stimulés par différents facteurs physiques ou chimiques dont la composante C5a du complément. La figure suivante résume le processus de production des éicosanoïdes, comprenant les leucotriènes, les prostaglandines et le PAF-Acether (Platelet Activating Factor) (figure 1).

Dans le vaste processus de la réaction inflammatoire, Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent seulement les enzymes cyclo-oxygénases (COX), et ils sont surtout utiles dans la composante vasculo-exsudative de l'inflammation (effets cliniques bénéfiques dans la tétrade de Celse). Avec l'inhibition sélective ou non de la COX-2, la figure 3 permet également de comprendre l'origine des toxicités digestives et rénales des AINS.

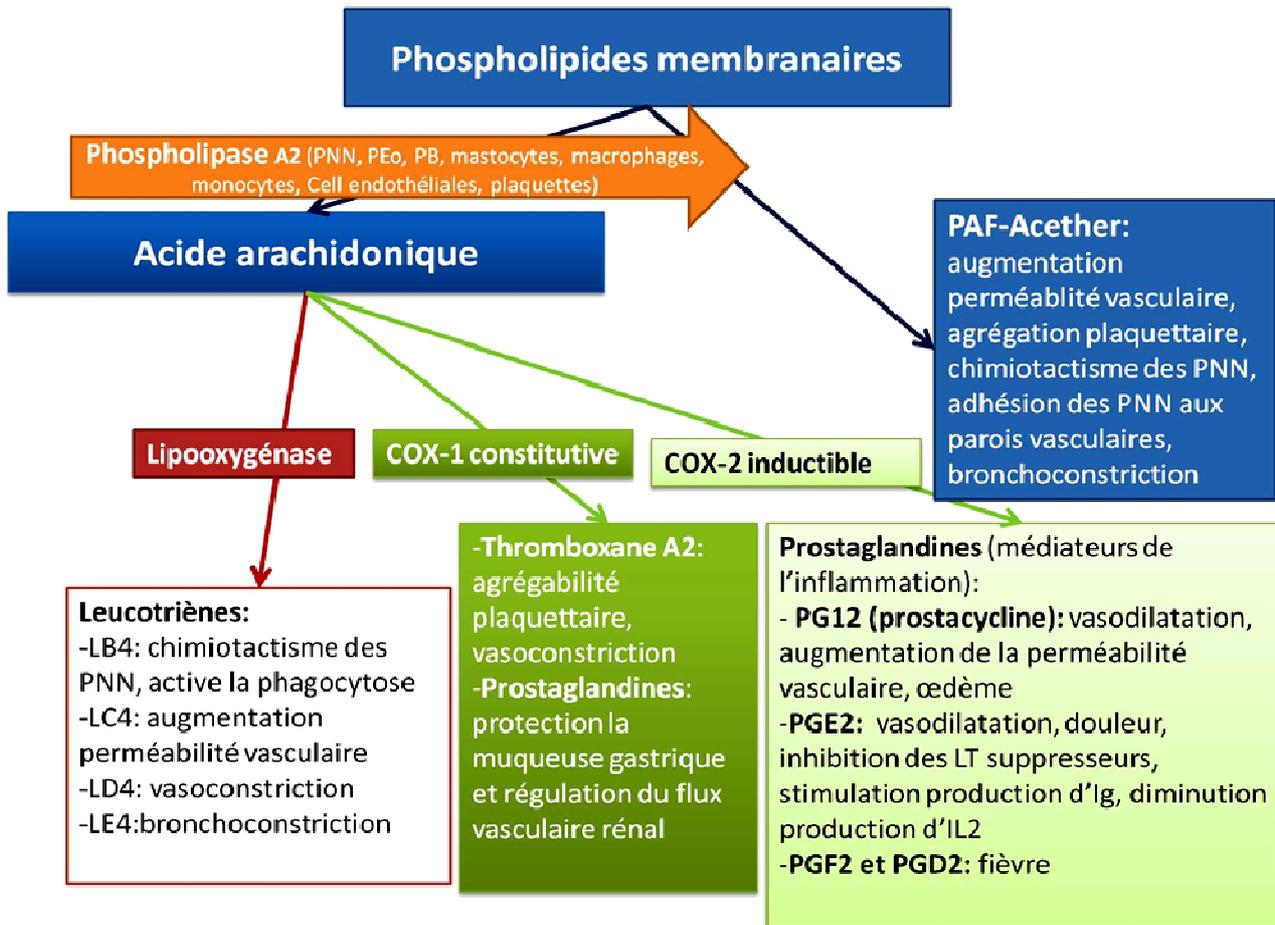


Figure 3. Processus de formation des dérivés lipidiques. Le mode d'action des AINS sélectifs et/ou non sélectifs des COX2 peuvent être tirées à partir de cette figure.

### c. Les radicaux libres

Nous avons vu précédemment le rôle des radicaux libres produits dans les granulations des PNN : les superoxydes O<sub>2</sub><sup>-</sup>, eau oxygénée H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et radicaux hydroxyyles OH<sup>-</sup>, et le monoxyde d'azote (NO). Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolysse. Le NO possède des propriétés contribue à la phase vasculo-exsudative de la réaction inflammatoire.

### d. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs ou facteurs de communications inter-cellulaires, agissant sur des cellules cibles ou sur la propre cellule qui l'a produite. Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires. L'étude des cytokines est très vaste car il y a une interdépendance et interaction permanente entre les différentes cellules productrices de cytokines, et le nombre élevé de cytokines et de cellules cibles. Nous nous limiterons aux cytokines jouant un rôle important dans la modulation de l'inflammation et sur lesquelles l'utilisation

en thérapeutiques ciblées est actuellement possible.

Les cytokines et leurs récepteurs sont des molécules qui peuvent être solubles ou membranaires. Elles peuvent être catégorisées en 5 groupes :

- Les interleukines, numérotées de 1 à 35 (IL-1 à IL-35)
- Les TNF (Tumor Necrosis Factor) et les lymphokines
- Les interférons
- Les facteurs de croissance hématopoïétiques
- Les chémokines

Les tableaux suivants sont tirées d'une revue générale, résumant les différents caractéristiques permettant de mieux comprendre les cytokines (Ponvert CI. *Rev Fr Allergol* 1997).

#### ▪ Les interleukines

Nous nous limiterons à résumer l'action des interleukines intervenant dans la réponse inflammatoire :

- IL-1, IL-8, IL-6, IL-23, IL-17 : pro-inflammatoire, destruction de la matrice
- IL-4, IL-10, IL-13 : Anti-inflammatoire, fibrose
- IL-4, IL-13 : réaction allergique, production d'IgE
- IL-5 : réaction allergique, activation des éosinophiles
- IL-10 : production d'IgG et d'auto-anticorps

**Tableau 4.** Cytokines produites par de nombreux types cellulaires.

Cytokines	Principales sources	Autres cellules productrices
IL-1	Monomacrophages	LT, LB, cellules NK, fibroblastes, cellules épithéliales et endothéliales, kératinocytes, cellules musculaires lisses et gliales, mastocytes.
IL-3	Lymphocytes T	Macrophages, basophiles et mastocytes, cellules épithéliales.
IL-4	Lymphocytes Th2	Basophiles et mastocytes, éosinophiles, macrophages, LB, cellules stromales.
IL-5	Lymphocytes Th2	Eosinophiles, basophiles et mastocytes, etc.
IL-6	Lymphocytes Th2	LB, monomacrophages, PNN, PB, mastocytes, fibroblastes, etc.
IL-8	Monomacrophages	LT, basophiles et mastocytes, cell. épithéliales, etc.
IL-10	Lymphocytes Th2	LB, monomacrophages, basophiles et mastocytes, éosinophiles, kératinocytes.
IL-11	Cellules diverses	
M-CSF	Monomacrophages	LT et LB, fibroblastes, cellules endothéliales, etc.
G-CSF	Monomacrophages	LT et LB, fibroblastes, cellules endothéliales, etc.
GM-CSF	LT, Monomacrophages	Eosinophiles, basophiles et mastocytes, fibroblastes, etc.
TGF- $\alpha\beta$	Monomacrophages	LT et LB, fibroblastes, kératinocytes, cell. diverses
INF- $\alpha\beta$	Monomacrophages, fibroblastes	LB, cellules NK, cellules épithéliales.
INF- $\gamma$	Lymphocytes Th1	Cellules NK, basophiles et mastocytes
INF- $\alpha$	Monomacrophages	LT et LB, neutrophiles, éosinophiles, mastocytes, basophiles, astrocytes.

IL : interleukins; LT : lymphocytes T; LB : lymphocytes B; INF : interferon; NK : non killer; TGF : Tumor Growth Factor; CSF : Colony Stimulating Factor; PNN: Polynucléaires neutrophiles; PB: Polynucléaires basophiles

**L'IL1** est responsable de diverses manifestations cliniques et biologiques au cours d'une réaction inflammatoire aiguë, particulièrement dans les infections bactériennes sévères. En effet, l'IL1 agit sur le système nerveux central à l'origine de la fièvre, l'anorexie, la stimulation de la production de CRH et d'ACTH, d'endomorphines, de vasopressine... De nombreuses manifestations biologiques mesurables sont sous l'impulsion de la production d'IL1 :

- production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes : CRP, fibrinogène, protéine, SAA, composants du complément, protéine C-réactive
- hématopoïèse en activant plusieurs facteurs stimulateurs de colonies (CSF) à l'origine d'une granulocytose, hyperplaquetose.

Enfin, l'IL1 active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation tel le gène de la phospholipase A2, gène de la COX2, gène de différentes cytokines et chimiokines, gène des molécules d'adhésion, gène des NO-synthase... L'IL1 inhibe par contre le gène de l'albumine et de la transferrine. Il favorise la résorption osseuse.

**L'IL6** est une cytokine qui stimule surtout la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, SAA, haptoglobine, C3, fibrinogène,  $\alpha$ 1-antitrypsine,  $\alpha$ 2-macroglobuline... L'IL6 diminue la production d'IL1 et stimule la production de molécules intervenant dans les processus de réparation tissulaire : inhibiteurs des collagénases, IL1-Ra...

L'inhibition d'IL1 et d'IL6 fait partie actuellement de cibles thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires chroniques.

#### ▪ **Tumor Necrosis Factor (TNF)**

La famille des TNF est surtout représentée par :

- TNF $\alpha$  : inflammation, destruction de la matrice
- TNF $\alpha$ , LT $\alpha$ , LT $\beta$  : apoptose, fonctionnement des organes lymphoïdes
- Ligand de Fas : apoptose, prolifération
- Ligand de RANK : activation des ostéoclastes, dégradation osseuse
- Ligand du CD40 : mémoire immunologique, production d'IgG, IgA, IgE.

**Tableau 5.** Cytokines produites par un nombre restreint de types cellulaires.

Cytokines	Principales sources	Autres cellules productrices
IL-2	Lymphocytes Th1	Basophiles et mastocytes(?)
IL-7	Cellules stromales	Mastocytes
IL-9	Lymphocytes T	
IL-11	Cellules stromales	
IL-12	Monomacrophages	Lymphocytes B, kératinocytes
IL-13	Lymphocytes Th2	
IL-14	Lymphocytes T	
IL-15	Monomacrophages	Lymphocytes T, cellules épithéliales.
IL-16	Lymphocytes T CD8 <sup>+</sup>	Eosinophiles
C-Kit ligand	Fibroblastes	Cellules épithéliales et endothéliales
TNF- $\beta$	Lymphocytes T	
RANTES	Lymphocytes T	Éosinophiles, plaquettes, cellules diverses
TNF-Inh	Macrophages	

IL : interleukins; TNF : Tumor Necrosis Factor

**Tableau 6.** Cytokines modulant les réponses immunitaires : cytokines presque uniquement inductrices et amplificatrices de l'inflammation.

Cytokines	Cellules cibles				Conséquences immunologiques
	APC	LyT	LyB	CTL	
IL-1	↑↑	↑↑↑↑	↑↑		↑ réponses immunitaires
IL-2		↑↑↑↑ (Th1)	±	↑↑↑↑	↑↑ réponses immunitaires (IMC)
IL-5			↑↑		↑↑ réponses Ac (IgM, IgG, IgA)
IL-6	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑ réponses immunitaires
IL-7	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑ réponses immunitaires
IL-15		↑ (IL-5)	↑		↑↑ réponses Ac
M-CSF	↑↑				↑↑ réponses immunitaires
TNF	↑↑	↑↑	↑		↑↑ réponses immunitaires (IgA)

IL : interleukines; TNF : Tumor Necrosis Factor; CSF : Colony Stimulating Factor; Ac: anticorps; Ly: lymphocytes; IMC: Immunité à médiation cellulaire

**Tableau 7.** Cytokines modulant les réponses immunitaires : cytokines presque uniquement inductrices et amplificatrices de l'inflammation.

Cytokines	Cellules cibles					
	Cellules NK	Monomacrophages	Polynucléaires	hépatocytes	SNC	Diverses
IL-1Ra	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓	
IL-4		↓↓				
IL-10		↓↓				
IL-13		↓↓				
TNF-Inh		↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
TGF- $\beta$	↓↓	↓↓	↓↓			

IL : interleukines; TNF : Tumor Necrosis Factor; TGF : Tumor Growth Factor

**Tableau 8.** Cytokines possédant une action double amplificatrice/inhibitrices de la réaction inflammatoire.

Cytokines	Cellules cibles			CTL	Conséquences immunologiques
	APC	LT	LB		
IL-4	↑↑ ou ↓↓	↑↑ (Th2)	↑		↓ réponses IMC, ↑↑ réponses IgG & IgE
IL-10	↑↑ ou ↓↓	↓↓ (Th1)	↑	↑↑↑↑	↓ réponses IMC, ↑↑ réponses IgG et IgE
IL-12	↑↑ (Th1)		↑	↑↑↑	↑↑ réponses IMC, ↓ réponses Ac (IgE)
IL-13	↓	↓↓ (Th1)			↓↓ réponses IMC, ↑ réponses Ac (IgE)
INF-γ	↑↑	↑↑ ou ↓↓	↑↑	↑↑	↑↑ réponses IMC, ↓↓ réponses Ac (IgE)
TGF-β	↑	↓↓	↓		↓↓ réponses immunitaires (sauf IgA)

APC : cellules présentatrices d'antigènes; CTL : lymphocytes T cytotoxiques; LyB : lymphocytes B; LT : lymphocytes T; IMC: Immunité à médiation cellulaire

**Le TNFα** a différents rôles cliniques et biologiques :

- Clinique : il a une action au niveau du système nerveux central et est inducteur d'une fièvre, anorexie, anomalies de la sécrétion des hormones hypophysaires (stimulation de l'ACTH et la prolactine, inhibition de la TSH, FSH et GH). Au niveau cardio-vasculaire, il peut entraîner un état de choc par fuite plasmatique capillaire. Enfin sur le métabolisme, le TNFα peut augmenter les catabolismes lipidique et protéique, la résistance à l'insuline et la libération des hormones du stress ;
- Sur les cellules de l'immunité : au niveau des macrophages, le TNFα active et auto-induit la propre production de TNF, la synthèse d'autres cytokines et de prostaglandines, le chimiotactisme et la transmigration. Le TNFα agit au niveau des PNN en augmentant leurs capacités de phagocytose, la production des ions superoxydes, ...
- Sur les autres cellules : au niveau des cellules endothéliales, le TNFα augmente la perméabilité vasculaire, module l'angiogenèse, induit la NO synthase (enzyme de production des NO) et la production d'autres cytokines (IL1, IL3, G-CSF, GM-CSF). Au niveau des fibroblastes, le TNFα stimule la prolifération des fibroblastes et inhibe la sythèse du collagène. Il induit la également la synthèse de métalloprotéases, d'IL1 et IL6.

Le TNFα est particulièrement intéressant car en dehors de son rôle très important dans la modulation de la réaction inflammatoire, il fait actuellement partie de cible thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques par le biais des anti-TNFα.

#### ▪ Interférons

Les INF sont représentées par:

- Interféron α : fonction anti-virale
- Interféron β : anti-inflammatoire
- Interféron γ : immunité cellulaire

#### ▪ Facteurs de croissance

Les différents facteurs de croissance sont:

- TGFβ : anti-inflammatoire, fibrose
- FGF : inflammation, fibrose

- G-CSF, GM-CSF : stimulation de la lignée granulocytaire
- EPO : stimulation de l'érythropoïèse

#### II.1.4. Récapitulatif des médiateurs de l'inflammation

Au terme de cette première partie concernant l'immunité innée, nous pouvons revenir au cas de notre patiente chez laquelle les signes cliniques présentées sont sous l'influence des médiateurs humoraux suivants :

- L'arthrite avec la tétrade de Celse : elle correspond à :
  - > la vasodilatation : sous l'impulsion de l'histamine, des kinines, prostaglandines, PAF et NO
  - > l'augmentation de la perméabilité vasculaire : histamine, bradykinine, C3a et C5a, PAF, leucotriènesC4, DZ et E4
- La douleur est surtout due aux effets des prostaglandines et bradykinine
- L'amplification du phénomène inflammatoire locale est due au chimiotactisme et l'afflux d'autres cellules immunitaires sous l'action du Leucotriène B4, C5a, chimiokines, protéines ou sucres de la paroi bactérienne, produits de la dégradation de la fibrine, thrombine
- La fièvre, témoin du phénomène inflammatoire devant une arthralgie, est due à l'action du TNFα, l'IL-1, IL-6 et la prostaglandine E2.

## IV. Transition entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

A la différence de l'immunité innée qui est une réponse inflammatoire immédiate et toujours identique face à la même agression, l'immunité adaptative est un mécanisme de défense plus élaborée, très spécifique de l'agent agresseur. Son déclenchement se fait ainsi plus lentement car elle nécessite l'activation des lymphocytes T et B, et ce après que des cellules de l'immunité innée leur a présenté l'antigène spécifique à éliminer. L'immunité spécifique permet ainsi à l'organisme de déjouer les mécanismes de défense de différents microorganismes telles les variations génétiques des virus ou l'encapsulage des bactéries. Contrairement à l'effet immédiat et bref de l'immunité innée, l'immunité spécifique permet de garder en mémoire et de pérenniser le mécanisme de défen-

## S. Ralandison

se initialement instauré, et de s'adapter par la suite en cas de modification antigénique de l'agresseur.

L'immunité adaptative ne peut s'accomplir sans la « préparation du terrain » par les acteurs de l'immunité innée, ces derniers jouant encore un rôle important dans l'initiation, l'amplification, la modulation et/ou pérennisation (en pathologie) de la réaction inflammatoire.

### Pour en savoir plus

1. Ponvert Cl. 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 Cl. Rôle des cytokines dans la réaction allergique et inflammatoire. *Rev Fr Allergol* 1999; 39(1): 45-61.
6. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie>