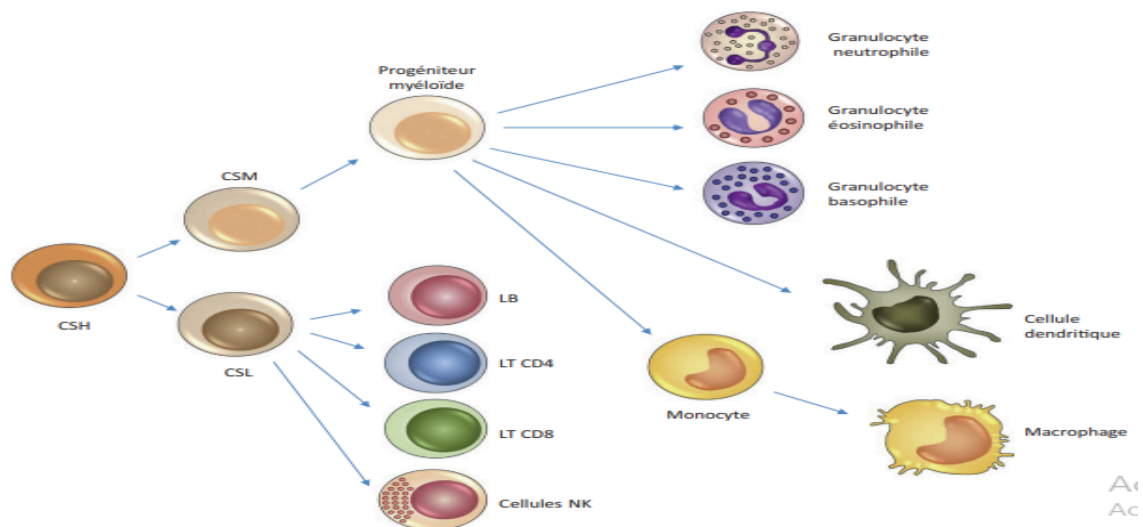


I-Introduction

Immunité innée ou « naturelle » Immunité dite « non spécifique » : donc ciblage « large ».

Les missions de ses effecteurs (exemples : macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques,...) est d'assurer un état de vigilance ou de veille sentinelles, assurer et entretenir un effet de barrière naturelle grâce à la mise en place d'une réponse rapide de défense en cas d'agression. Mais aussi de Recruter et éduquer des effecteurs plus efficaces (les effecteurs de l'immunité adaptative), Contribuer à la réparation tissulaire après l'agression et la réponse immunitaire (elle-même délétère à terme).

On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de l'immunité innée et en cellules de l'immunité adaptative. Les cellules de l'immunité innée sont capables de s'activer rapidement, mais ne mettent pas en place de réponse mémoire, ou bien de façon limitée. Au contraire, les cellules de l'immunité adaptative s'activent avec un délai plus long, suite à la reconnaissance de leurs antigènes spécifiques, mais sont capables de mettre en place une réponse mémoire. En plus des acteurs de type cellulaire, le système immunitaire comprend de nombreuses molécules solubles présentes dans la circulation, dans les espaces extra-cellulaires ou associées aux membranes. Parmi elles, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et le système du complément jouent un rôle primordial dans la défense contre les microbes. En parallèle, les cytokines constituent un extraordinaire système de communication entre les cellules, qu'elles soient immunitaires ou non. Enfin les chimiokines, qui sont des cytokines particulières, orchestrent la migration et le recrutement des cellules dans des sites spécifiques de l'organisme.



Certaines cellules immunocompétentes ont été reconnues comme telles depuis longtemps : les lymphocytes, les granulocytes, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules sont issues d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente, située dans la moelle osseuse, capable d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules souches à plus haut niveau de différenciation puis en progéniteurs. Classiquement, les progéniteurs sont classés en deux familles : ● ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux granulocytes, aux monocytes/ macrophages, aux cellules dendritiques;

- Ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde et donnent naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killers), aux ILC (Innate Lymphoid Cells), aux NKT (Natural Killer T cells) et aux MAIT (Mucosal-Associated Invariant T cells).

II-Les acteurs cellulaires de immunité innée

Les cellules-barrière en contact direct avec l'environnement extérieur tel que les cellules **épithéliales**, en plus de leur rôle de protection mécanique, participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens.

Les cellules **endothéliales** sont également des cellules de l'immunité innée capables de produire des cytokines et chimiokines en présence de signaux de danger afin d'initier une réponse inflammatoire.

Ces cellules interviennent de plus activement dans la diapédèse, l'une des premières phases de l'inflammation correspondant à la migration des cellules immunitaires de la circulation sanguine vers les tissus. et dans les HEV (veinules à haut endothélium), elles ont une morphologie distincte sous forme de cellules cuboïdes assurant le passage des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires.

Enfin **les plaquettes**, éléments anucléés dérivant des mégacaryocytes de la moelle osseuse, présentent des similitudes avec les cellules endothéliales car elles contiennent des granules de stockage de cytokines, chimiokines et autres médiateurs solubles. Elles peuvent ainsi avoir une action pro-inflammatoire et jouer un autre rôle qu'hémostatique.

Parmi les cellules de l'immunité innée, **les granulocytes neutrophiles**, **monocytes/macrophages** et **cellules dendritiques** phagocytent et identifient les éléments étrangers sur lesquels elles reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Pattern), mais aussi des molécules associées au stress cellulaire, les **DAMPs** (Danger Associated Molecular Pattern), grâce à leurs immunorécepteurs appelés **PRR** (Pattern Recognition Receptors).

Les **lymphocytes NK** font également partie de l'immunité innée et détruisent les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales.

Les granulocytes Les granulocytes se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

1- Les granulocytes neutrophiles « polynucléaire neutrophile PNN » sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur noyau polylobé.

Ils jouent un rôle majeur dans la **défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë** par leur **fonction de cellules phagocytaires** et le contenu de leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes).

Les neutrophiles sont également capables d'effectuer **la nétose** qui est un processus cellulaire libérant des fibres composées d'ADN et de protéines, et dont la fonction est de piéger des micro-organismes pathogènes.

Sous l'effet de facteurs chimiotactiques, les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à être recrutées dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où elles y auront une durée de vie très brève.

2- Les granulocytes éosinophiles ont un noyau bilobé et des granulations colorées spécifiquement en rouge orangé par les techniques habituellement utilisées. Ceci est dû au caractère basique des composants cytotoxiques et pro-inflammatoires qu'elles contiennent. Ces cellules sont retrouvées principalement dans les tissus et possèdent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité.

3- Les granulocytes basophiles ont un noyau bilobé peu visible du fait de l'abondance de leurs granulations métachromatiques contenant de l'histamine ainsi que des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur équivalent tissulaire est le mastocyte, présent en abondance dans les muqueuses, et ils ont un rôle au cours de l'initiation de la réaction inflammatoire. Les basophiles et les mastocytes ont aussi un rôle important dans les hypersensibilités immédiates.

Les monocytes/macrophages Les monocytes ont également un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages. Historiquement, les macrophages tissulaires ont été désignés par de nombreux noms en fonction des organes où ils étaient observés : cellules de Küpffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os.

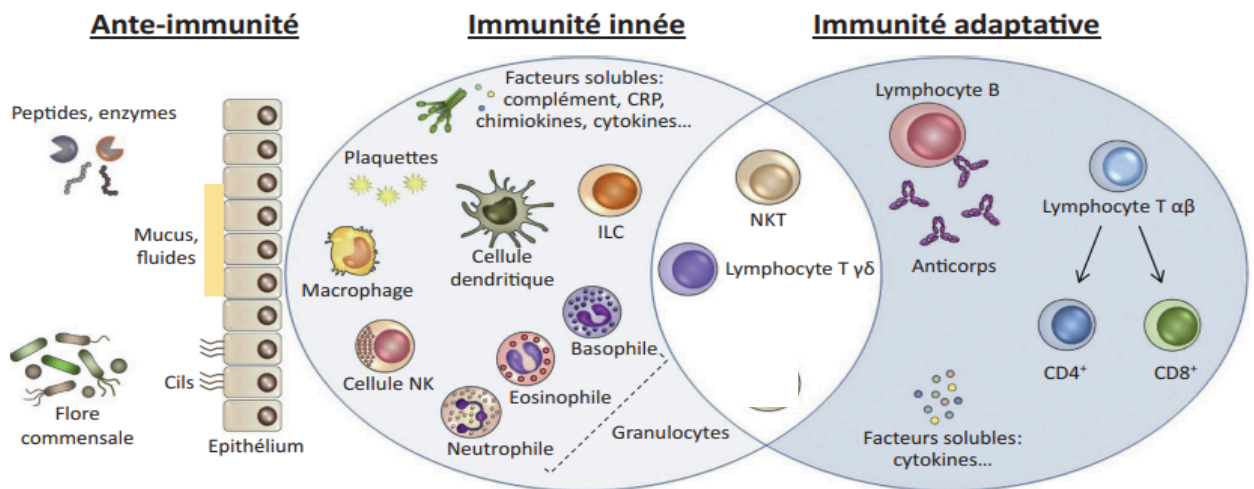
Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, capables de capter des éléments de tailles diverses (antigènes particulaires, macromolécules, agents microbiens, cellules ou débris cellulaires) avant de les détruire puis de les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent également de nombreuses cytokines importantes à toutes les étapes de la réponse immunitaire, y compris dans la phase de réparation tissulaire.

Les cellules dendritiques Les cellules dendritiques sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes. À l'inverse, lorsqu'elles quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des 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. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes.

Les cellules lymphoïdes non conventionnelles Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative.

Les lymphocytes T γ/δ sont très proches des cellules NK, mais possèdent la particularité d'exprimer un TCR (T Cell Receptor) reconnaissant des ligands variés différents du CMH. Les cellules NK- T présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes reconnaissent des lipides microbiens associés à la molécule CD1 via leur TCR semi-invariant.

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des effecteurs tissulaires jouant un rôle important dans la défense contre les micro-organismes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire et les phénomènes inflammatoires. De répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné (réponse secondaire).



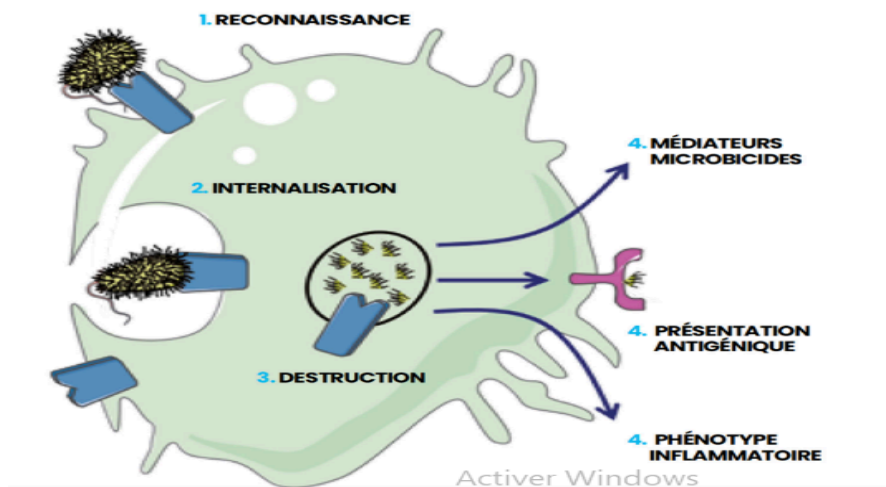
I-1-Les cellules phagocytaires :

I-1-a-le macrophage :

Le macrophage est une cellule immunitaire d'origine myéloïde. Véritable sentinelle, il participe à de nombreux processus physiologiques, tels que la défense antimicrobienne, la cicatrisation et l'homéostasie tissulaire (élimination des cellules mortes).

a-1-Rôle du macrophage

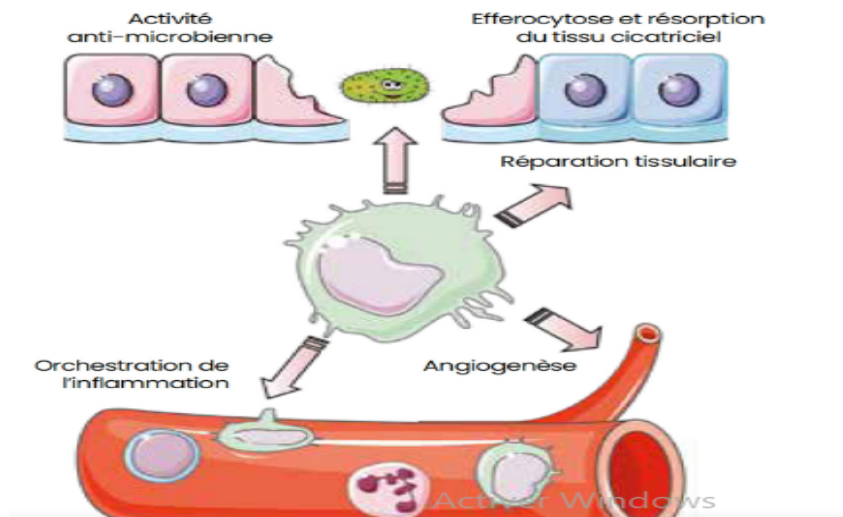
Les macrophages sont des cellules sentinelles équipées de récepteurs capables de détecter les microbes, ils peuvent détruire les microbes internalisés dans le phagolysosome à l'aide d'un large arsenal de médiateurs microbicides (radicaux libre, enzymes, peptides microbiens). Les macrophages acquièrent, suite à la détection des microbes, un phénotype inflammatoire qui se caractérise par la production de médiateurs solubles (cytokine et chimiokines) impliqués dans le recrutement et l'activation des leucocytes sur le site de l'infection. Finalement le macrophage est capable de présenter des antigènes aux lymphocytes T, support de l'immunité adaptative.



Les macrophages jouent un rôle central dans le processus de cicatrisation et participent à toutes les étapes de la réparation tissulaire.

Lors de la phase initiale, ils éliminent les cellules mortes, protègent le tissu lésé des infections microbiennes et régulent la réaction inflammatoire.

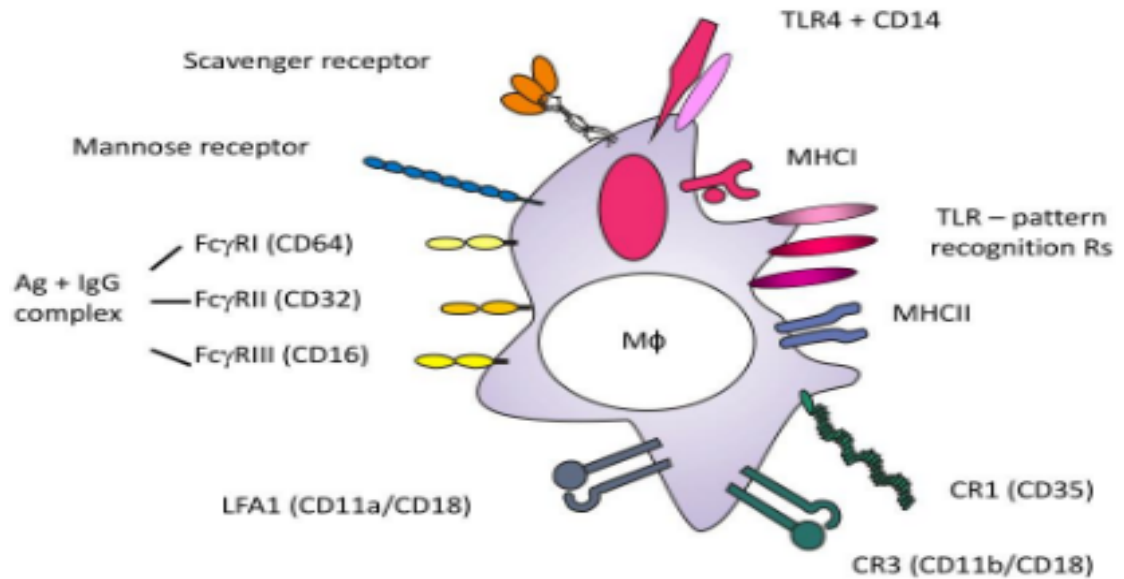
Lors de la phase de réparation (formation du tissu cicatriciel), les macrophages produisent des médiateurs pro-angiogéniques et des facteurs de croissance épithéliale, nécessaires pour réparer le tissu lésé. Les macrophages sont également impliqués dans la phase de restauration d'un tissu fonctionnel, notamment par la résorption du tissu cicatriciel.



a-2- Récepteurs de surfaces

- Récepteurs pour le fragment Fc des IgG (CD16, CD32, CD64) .
- Récepteurs pour les fractions du complément (CR3 /CR1) .
- Protéines d'adhésion interleucocytaires (LFA1), ICAM1.. .
- -Récepteurs pour les cytokines
- Protéines facilitant la liaison aux lipopolysaccharides bactériens des germes gram- (CD14).
- **PRR** : les macrophages reconnaissent leur cible grâce aux Pattern Recognition Receptors (PRR), qui vont se lier sur des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des microorganismes : les Pathogen-Associated Molecular Patterns (**PAMPs**) ou des molécules exprimées par des cellules « en danger » (**DAMPs** Damage Associated Molecular Patterns), L'activation des PRR engage de nombreuses voies de signalisation impliquées dans les fonctions effectrices des macrophages.
- -Récepteurs d'endocytose (scavenger receptors , recepteur de type lectine C ,mannose receptor)
- -molécules de présentation antigéniques (HLA de classe I et II)

RECEPTORS AND CELL-SURFACE MOLECULES OF MACROPHAGES



a-2-Fonction du macrophage

- 1- Phagocytose
- 2- Présentation de l'antigène au LT
- 3- ADCC La **cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps**, généralement abrégée **ADCC** (de l'anglais *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) est un mécanisme de défense immunitaire par lequel une cellule immunitaire lyse une cellule cible marquée par des anticorps liés à des antigènes présents à sa membrane.
Généralement le macrophage qui reconnaît les IgG par leur fraction FC tandis que la fraction FAB de l'anticorps est liée à l'antigène

Endocytose : Du grec *endon* (à l'intérieur) et *kytos* (enveloppe), l'endocytose désigne le processus par lequel les cellules « internalisent » diverses substances présentes dans le milieu environnant, soit sous forme de particules solides, on parle dans ce cas de **phagocytose** (de *phagein*, manger), soit sous forme de gouttelettes, on parle alors de **pinocytose** (de *pinein*, boire)

L'endocytose est un phénomène membranaire faisant partie des mécanismes de transport avec mouvement (**pseudopode**). On en distingue trois types :

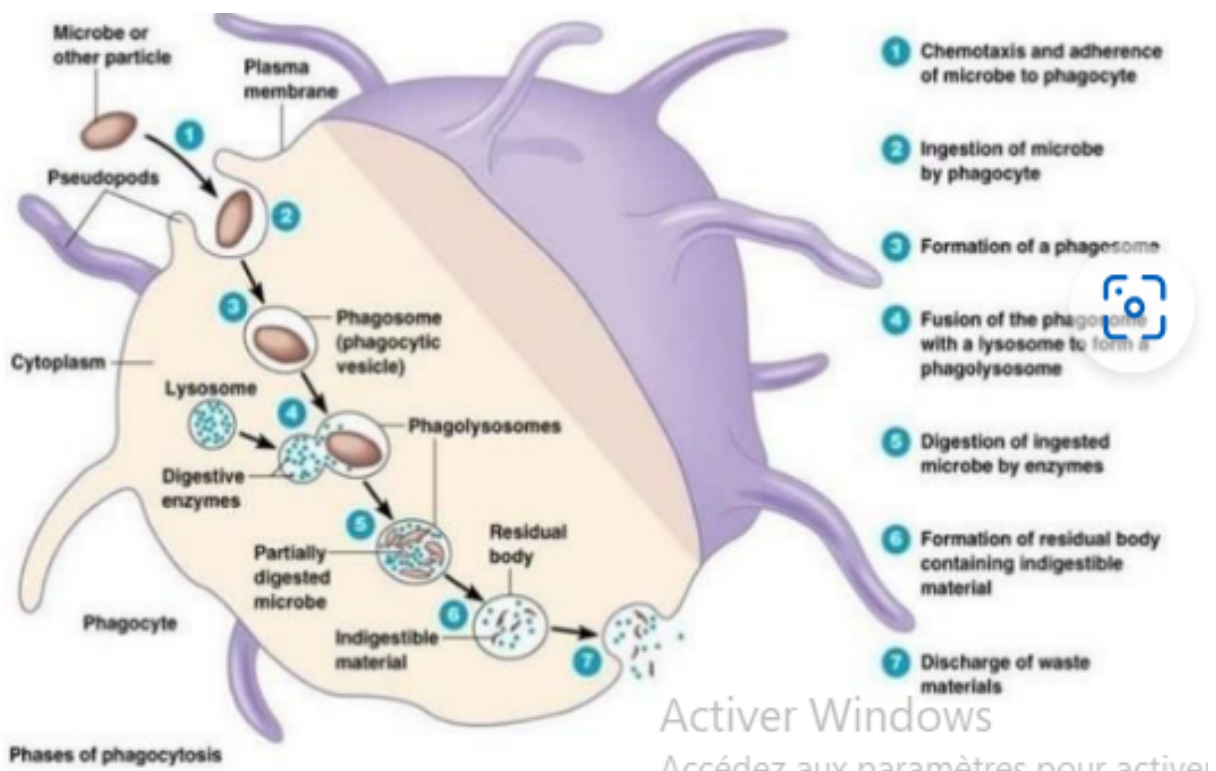
- 1-l'endocytose à récepteur
- 2-la pinocytose
- 3-la phagocytose.

L'opsonisation est un processus crucial du système immunitaire qui joue un rôle vital dans l'identification et l'élimination des particules étrangères. Cela implique le revêtement de ces antigènes avec des molécules spécifiques, appelées opsonines, qui améliorent leur reconnaissance et leur englobissement par les cellules phagocytaires.

Les opsonines peuvent prendre diverses formes, notamment des anticorps, des composants du complément et d'autres protéines.

Les composants du complément, qui font partie du système du complément, peuvent également agir comme des opsonines. En effet certains composants du complément, tels que C3b et C4b, peuvent se lier aux antigènes et faciliter leur reconnaissance par les cellules phagocytaires.

Lorsqu'un antigène est opsonisé, il devient une cible pour les cellules phagocytaires, telles que les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules possèdent à leur surface des récepteurs qui reconnaissent spécifiquement les antigènes opsonisés. Les opsonines agissent comme des marqueurs ou des étiquettes, permettant aux cellules phagocytaires d'identifier et d'engloutir les antigènes plus efficacement.



Une fois que l'antigène opsonisé est reconnu par les récepteurs de la cellule phagocytaire, la cellule étend ses pseudopodes et engloutit l'antigène par un processus appelé **phagocytose**. La cellule phagocytaire procède ensuite à la destruction de l'antigène ingéré par divers mécanismes, tels que la dégradation enzymatique ou l'éclatement oxydatif, éliminant finalement la menace.

L'agent pathogène est opsonisé par les opsonines du complément C3b, C4b. Ces opsonines sont reconnues par les récepteurs CR1 et CR3. Les particules opsonisées par les IgG sont reconnues via le récepteur Fc des IgG (FcγR). Les récepteurs de type lectine et autres participent également à la reconnaissance des pathogènes.

- La voie dépendante de l'oxygène consiste en l'assemblage du complexe enzymatique de la NADPH-oxydase et la production d'oxydants, en particulier l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et via le système enzymatique de la myéloperoxydase, l'acide hypochloreux.

- La voie indépendante de l' O_2 consiste en la libération dans le phagolysosome, de protéines préformées stockées dans les granules ; les protéines antibiotiques (défensine.....), les sérines protéases et la myéloperoxydase ainsi que les métalloprotéases (collagénase et gélatinase) qui vont digérer enzymatiquement les particules phagocytées.

I-1-b-Polynucléaire neutrophile

Les PNN sont une des premières barrières de défense contre l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme principalement les bactéries et les champignons ainsi que les cellules et les molécules endogènes altérées.

Les PN sont des cellules phagocytaires de courte durée de vie en dehors de la MO (de 10 à 12 heures et 4 jours dans les tissus).

Les fonctions des PN illustrent l'intégration complexe des différents partenaires de l'immunité innée et adaptative dans la défense contre les agents pathogènes. Les PN activés par l'agent pathogène sont donc le plus souvent bénéfiques à l'organisme en participant à l'élimination de cet agent reconnu comme étranger au soi. Cependant les PN sont également des armes à double tranchant, car une activation excessive, prolongée peut conduire à des lésions tissulaires sévères impliquées dans la physiopathologie de différentes maladies inflammatoires.

b-1-Récepteurs de surface

- Récepteurs pour les cytokines (IL8R.....).
- Molécule HLA I et II.
- Récepteurs pour la fraction Fc des IgG. (CD16/CD32)
- Récepteurs pour les fractions du complément
- Molécules d'adhésion

Granulations des PN

Une des particularités du PN est d'être une cellule compartimentée. Nombre des molécules intervenant dans ses fonctions sont synthétisées et stockées dans les granulations apparaissant au cours de la granulopoïèse.

b-2-Granules : un neutrophile possède dans son cytoplasme de 50 à 200 granules. On distingue les **granules primaires ou précoces**, azurophiles (contenant la myéloperoxydase, et des agents de la bactéricidie non oxydative comme les défensines, la cathepsine G...), et les **granules spécifiques secondaires** (contenant la lactoferrine, beaucoup de lysozymes, la phosphatase alcaline, et le cytochrome b 558).

On a décrit dans les neutrophiles de nombreux enzymes lysosomiaux : [nucléase](#), [nucléotidase](#), [élastase](#), [collagénase](#),



b-3 Mécanismes de destruction microbienne

L'englobement du micro-organisme en conjonction avec l'interaction au niveau membranaire de différentes molécules (N-formyl peptides dérivés des protéines bactériennes, endotoxines ou encore produits d'origine cellulaire tels que les cytokines) vont engager les PN dans leurs fonctions effectrices dont la destruction de l'agent pathogène .

Trois fonctions antimicrobiennes principales sont reconnues aux neutrophiles : la [phagocytose](#), la [dégranulation](#) et la libération de matière nucléaire sous forme de [pièges extracellulaires à ADN](#) (*neutrophil extracellular traps* ou NET). ils modulent l'activité des cellules voisines et contribuent à la résolution de l'[inflammation](#)³, régulent les macrophages pour les réponses immunitaires à long terme, participent activement à plusieurs maladies, dont le cancer (*Tumor Associated Neutrophil* ou TAN)

Les activités microbicides et cytotoxiques des PN dépendent de différents mécanismes qui sont d'ailleurs intriqués : libération d'enzymes protéolytiques et production rapide et massive de formes réactives de l'oxygène (FRO), c'est ce que l'on appelle [l'explosion oxydative](#) . Il est maintenant bien reconnu qu'ils jouent un rôle beaucoup plus complexe, participant à l'engagement et à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi qu'à l'homéostasie tissulaire

1- Phagocytose

La phagocytose se déroule juste après la stimulation du neutrophile par un [antigène](#) porté par la cellule cible avec l'émission de pseudopodes (longs prolongements cytoplasmiques) qui vont entourer la cellule cible, et finir par l'inclure dans le corps cellulaire du neutrophile. Là, des vacuoles contenues dans les neutrophiles fusionnent avec la [vacuole](#) de phagocytose : leur contenu détruit la cellule cible par un mécanisme toxique.

2-La formation de piège d'ADN (Nétose)

Les pièges extracellulaires sont la libération de structures en forme de toile après stimulation des neutrophiles . Ce piège est formé d'un squelette d'[ADN](#) et d' [histones](#). Ces pièges comprennent des molécules à effet antimicrobien, notamment l'[élastase](#), la [cathepsine G](#), les [protéinases](#) ou les [défensines](#), protéines augmentant la perméabilité bactérienne (BPI), ou la [myéloperoxydase](#)

b-4-Résolution de l'inflammation et apoptose des PN

Après l'élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité, et démarre en même temps le processus de réparation tissulaire. Cette phase de résolution est fondamentale pour la protection des tissus, et le retour à un état d'homéostasie.

II-2-La cellule dendritique

Dans les tissus de l'organisme où elles résident, les CD immatures exercent des fonctions de sentinelles permanentes. C'est en devenant matures qu'elles deviennent alors des cellules présentatrices d'antigène.

Les cellules présentatrices **professionnelles** de l'antigène (CPA) sont CD myéloïdes . En étant capables de stimuler les lymphocytes T naïfs, elles permettent donc d'induire la réponse immunitaire adaptative.CD joue un rôle central dans la tolérance centrale et périphérique

Face aux virus, ce sont les CD plasmacytoides qui réagissent en sécrétant de très grandes quantités de molécules aux propriétés antivirales puissantes (les interférons alpha et bêta) qui activent directement les effecteurs de l'immunité innée. Les pCD ainsi activés surtout par les virus, deviennent aussi des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) .Mais il semble que leurs capacités de CPA soient plus faibles que celles des CD myéloïdes.

La CD est l'interface entre l'immunité innée et adaptative, joue un rôle central dans la régulation de la réponse cellulaire adaptative et dans la tolérance

La cellule dendritique myéloïde est générée à partir d'un précurseur myéloïde de la MO, ainsi dans les conditions inflammatoires le monocyte va se différencier en cellule dendritique dans les tissus

2-a- Distribution des cellules dendritiques in vivo

1- Cellules dendritiques du sang

- 1 - 2 % des cellules mononuclées du sang.
- Population très hétérogène

2-Cellules dendritiques des épithéliums Peau et muqueuses

La cellule de Langerhans (LC) , cellule dendritique de l'épiderme. Elle exprime (CD1a⁺, Langerine⁺...) présente des granules appelés **Granules de Birbeck** : spécifiques des cellules de Langerhans .

3- Cellules dendritiques des tissus non lymphoïdes à de très rares exceptions (cornée centrale, parenchyme cérébral) tous les tissus non lymphoïdes contiennent en très faible quantité des cellules dendritiques.

« cellules dendritiques interstitielles » ≤ 1% de l'ensemble des cellules rein....

4-Cellules dendritiques des organes lymphoïdes « Cellules interdigitées »

A- le thymus : Dans la médullaire et surtout la jonction cortico –médullaire

B - la rate : manchon péri- artériolaire de la pulpe blanche.

C - les ganglions lymphatiques : paracortex.

D - MALT : Sous- épithéliales et la zones interfolliculaires

2-b- La fonction de la CD

1-La CD myéloïde existe sous forme de deux états ;

- 1- CD immature dans les tissus, dont le rôle est la capture et l'apprêtement des antigènes
- 2- CD mature dans les OLII, ou elle se localise dans la zone T-dépendante et joue un rôle dans la présentation du peptide antigénique

Les migrations des cellules dendritiques, dépendent de l'expression relative de molécules chimiotactiques appelées chémokines et de leurs récepteurs spécifiques sur les cellules cibles. Ainsi, par exemple les précurseurs des cellules dendritiques immatures provenant de la moelle osseuse et qui expriment les récepteurs **CCR1** et **CCR6** sont recrutés dans les épithéliums qui produisent la chémokine **CCL20**.

La maturation de la CD s'accompagne de la disparition de CCR6 à la surface des cellules dendritiques, qui est remplacé par un autre récepteur, **CCR7**. Ces cellules dendritiques en voie de maturation deviennent ainsi insensibles à l'action de CCL20, et désormais sensibles à deux autres chémokines :

1) **CCL21** : produite par les cellules épithéliales des vaisseaux lymphatiques et permettant aux cellules dendritiques de gagner le sinus sous capsulaire des ganglions drainants ;

2) **CCL19** : exprimée dans les zones T des organes lymphoïdes où se dirigent donc les cellules dendritiques matures.

*** Fonction de capture**

Les DC immatures dans les tissus : sentinelles spécialisées dans la capture antigénique et l'apprêtement

1- Après capture les Ag suivent **la voie exogène** de **dégradation et d'apprêtement** qui aboutit au chargement des molécules de classe du CMHII. Des signaux **d'activation** ou de **danger** déclencheront leur migration et parallèlement leur maturation.

Les DC matures dans les zones T des organes lymphoïdes : spécialisées dans la présentation de complexes CMHII/peptide aux cellules TCD4.

2- **La voie des Ag endogènes** ; dont la CD va présenter un peptide issu de la dégradation d'un Ag à développement intracellulaire « exp virus », le peptide sera présenté grâce à la molécule HLA I au LT CD8

***MATURATION ET MIGRATION DES DC**

La maturation des DC s'accompagne de changement phénotypiques et fonctionnels majeurs transformant de façon coordonnée et séquentielle une cellule **capturant** l'Ag en une cellule **présentant l'Ag** au LT. Cette maturation intimement liée à la migration des DC des tissus vers les organes lymphoïdes.

Cette maturation s'accompagne de :

- 1-Diminution de la capacité de capturer l'Ag
- 2-Augmentation de la quantité de molécules du CMH de classe II, donc du complexe CMH-peptide
- 3-Augmentation de l'expression des molécules du CMH classe I
- 4-Expression en grande quantité des molécules de co-stimulation
- 5-Production de cytokines
- 6-Modifications morphologiques importantes avec diminution de l'adhérence, augmentation de la mobilité, réorganisation du cytosquelette avec apparition de longues dendrites très mobiles.

III-3- Les cellules cytotoxique naturelle NK

Un sous-groupe de cellules lymphoïdes innées (ILC) qui se distinguent des lymphocytes B et T par l'absence de réarrangement somatique des gènes des récepteurs des immunoglobulines et des lymphocytes T.

Appelés large granular lymphocytes, les NK exercent une activité cytotoxique vis-à-vis la cellule tumorale ou infectée par le virus. Les cellules NK sont aussi impliquées dans le rejet de l'allogreffe.

elles sont prêtes à protéger l'organisme avec une réponse immunitaire rapide en attendant le développement de la réponse immunitaire acquise LT++ .

Les NK quittent la **MO**, elles sont retrouvées dans des organes comme la **rate**, le **foie++**, l'**utérus++**, et en faible pourcentage dans les **ganglions lymphatiques**.

Les NK sont retrouvées aussi dans le **sang périphérique** et migrent dans les différents **tissus** grâce à l'expression de récepteurs de chimiokines .

3-a-Fonction des NK

Cellule cytotoxique : Cytotoxicité naturelle, capacité de tuer des cellules tumorales ou infectées par un virus en l'absence de stimulation préalable.

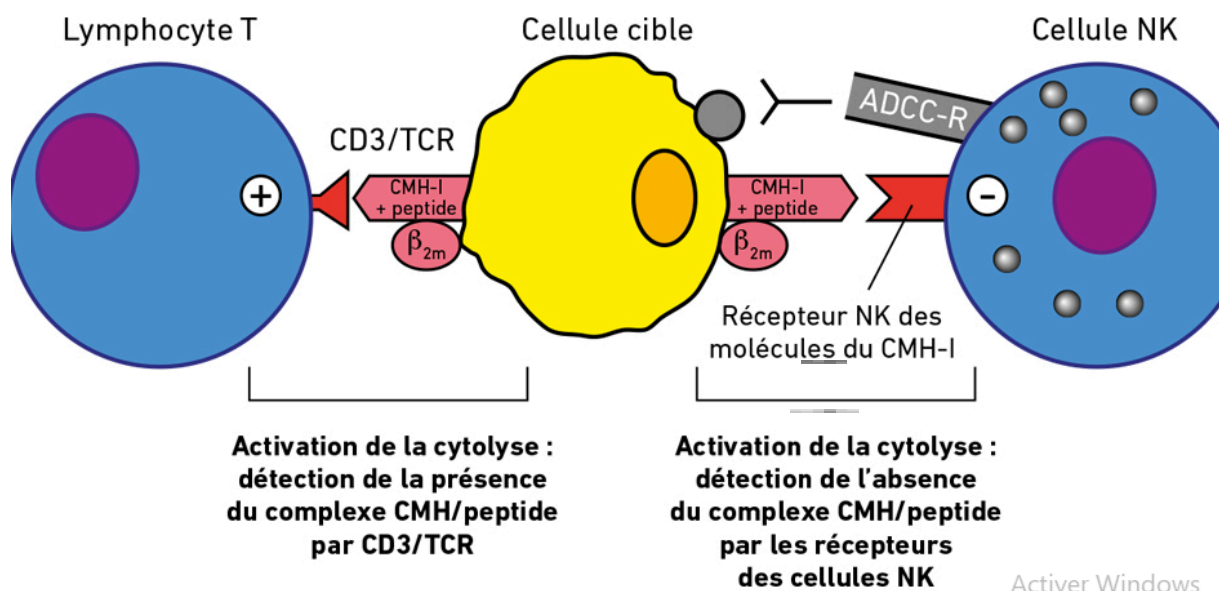
Autre activité cytotoxique des cellules NK: cytoxicité dépendante des anticorps **ADCC**, dégranulation de molécules cytotoxiques (perforine, granzymes, etc.), induction de l'apoptose (voie Fas /Fas-ligand).

Les cellules NK possèdent également une importante fonction de sécrétion de cytokines, interféron γ (IFN γ) et (TNF- α) en particulier .

Le NK possède une combinaison de **Récepteurs inhibiteurs** et **récepteurs activateurs**. Il existe une balance entre : Récepteurs **inhibiteurs** (tolérance au soi) « KIR » dont le ligand est le CMH-I. Et des Récepteurs **activateurs** (lyse cible) dont le ligand est le non soi / soi altéré.

Les cellules tueuses naturelles éliminent les cellules qui expriment peu voire pas de molécule HLA-I dont la fonction est altérée, comme les **cellules tumorales** ou les cellules infectées par un virus qui expriment des molécules de stress absentes sur une cellule normale de l'organisme.

Les NK ont une stratégie complémentaire avec les LT. En effet, certains virus pouvant induire la diminution du **CMH de classe I** pour éviter la reconnaissance par d'autres cellules immunitaires comme les **lymphocytes T CD8**.



3-b-Les récepteurs activateurs des NK

Il existe sur la membrane cellulaire des NK des récepteurs activateurs (portant des séquences « ITAM ») : immunoreceptor tyrosine-based **activation** motif.

NKG2D est également un récepteur activateur important des cellules NK, qui fait partie des récepteurs de la famille des lectine de type C, NKG2D a une faible Homologie avec NKG2A , et ne s'associe pas avec CD94.

Les ligands de NKG2D sont les molécules *MHC class I-related Chain A* (MICA) et MICB, et les *UL16-binding proteins* (ULBP). Molécules exprimés lors d'un stress cellulaire.

2-Les récepteurs de cytotoxicité naturelle

Des récepteurs dénommés NCR (Natural Cytotoxicity Receptors) ,tel que NKp30 ,NKp44,NKp46 .

Ces récepteurs, qui appartiennent à la superfamille des immunoglobulines, ne sont pas spécifiques aux cellules NK, et NKp44 est décrit comme spécifique des cellules NK activées.

Les NCR sont capables d'enclencher la cytotoxicité ou la production de cytokines en l'absence d'autre stimulation.

3-Les récepteurs de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

L'ADCC ou antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, est permise par l'expression du marqueur CD16 à la surface des cellules NK. Le CD16, nommé aussi FcγRIII, est un récepteur de fragment constant d'immunoglobulines telles que l'IgG1 et l'IgG3.leurs activation entraînent la libération des sérines estérases et la perforine

Les récepteurs inhibiteurs des NK

Il existe sur la membrane cellulaire des NK des récepteurs inhibiteurs (portant des séquences « ITIM ») : immunoreceptor tyrosine-based **inhibition** motif).

Les principaux récepteurs inhibiteurs des cellules NK ont pour ligands des molécules HLA de classe I.

Ce sont essentiellement les *Killer Immunoglobulin-like Receptors* (KIR) **inhibiteurs** et le récepteur **CD94/NKG2A**.

— Un hétérodimère composé des lectines de type C CD94 et NKG2A.

CD94/NKG2A est exprimé par une plus grande proportion de lymphocytes NK que les KIR. Le ligand de CD94/NKG2A est HLA-E.

3-c- Sécrétion de cytokines

Bien que les cellules NK puissent produire une large gamme de cytokines en fonction de l'environnement inflammatoire, les cellules NK produisent principalement des cytokines de type produit par le Th1 lorsqu'elles répondent aux ligands tumoraux et aux agents pathogènes intracellulaire. Il s'agit notamment de l'IFN-γ, du TNF et du facteur de stimulation des colonies de granulocytes / monocytes (GM-CSF) qui facilitent l'activation des cellules T les cellules dendritiques, les macrophages et les neutrophiles.

Les cellules NK produisent également des cytokines chimiotactiques (chimiokines), notamment CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), XCL1 (lymphotoxine) et [CXCL8](#) (IL-8) qui peuvent attirer les lymphocytes effecteurs vers un site d'inflammation. Rôle d'un «troisième signal» dans l'activation des cellules tueuses naturelles.

VI- Le déroulement de la réponse immune

La une réponse immunitaire à une infection bactérienne extracellulaire avec une porte d'entrée cutanée.

À l'état basal, l'épiderme joue une barrière physique naturelle empêchant la pénétration de la bactérie pathogène. Cette protection est renforcée par une compétition avec la flore commensale cutanée pour les nutriments ainsi que par la présence de peptides et enzymes antibactériens. Une rupture de cette barrière (coupure, piqûre, brûlure...) est donc nécessaire afin que la bactérie pénètre dans l'organisme. À ce moment-là, les cellules immunitaires innées résidentes du tissu sous-cutané, macrophages et cellules dendritiques immatures, vont pouvoir reconnaître comme anormale (PAMPs et signal «danger») la présence de ces bactéries via leurs immunorécepteurs (PRR), les internaliser par phagocytose puis initier une réponse inflammatoire. La principale conséquence est une modification de la perméabilité vasculaire et une chimio-attraction permettant aux cellules et aux protéines sanguines de traverser l'endothélium, en particulier les granulocytes neutrophiles jouant un rôle crucial

