



III - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION

(1) L'IMMUNITE INNEE

A - INTRODUCTION

B - QUELQUES MECANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITE INNEE

C - LA DISCRIMINATION ENTRE SOI ET NON-SOI PAR L'IMMUNITE INNEE

D - LES RECEPTEURS DE TYPE TOLL (TLR)

E - CONCLUSION



III - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION (1) L'IMMUNITE INNEE

A - INTRODUCTION

1 - La réaction immunitaire à l'infection progresse en plusieurs étapes

Immunité innée	immédiate	0 - 4h	Reconnaissance de l'agent infectieux par des effecteurs préexistants
	induite	4 -96h	Recrutement local d'effecteurs, activation et reconnaissance
Immunité adaptative		> 96h	Transport de l'antigène, reconnaissance par T et B naïves, prolifération

2 - L'immunité innée est essentielle

- C'est l'immunité innée qui différencie les agents infectieux pathogènes des non pathogènes

3 - Les mécanismes de l'immunité innée sont divers et complexes

- Voies d'entrée
- Surveillance incessante par les cellules phagocytaires
- Réponse inflammatoire
- Préparent le terrain de l'immunité adaptative

B - QUELQUES MECANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITE INNEE

1 - Cellules épithéliales

a) Substances antibiotiques

- Lysozyme
- Lactoferrine (Singh et al, 2002)

*P. K. Singh, et al: "A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development"
Nature 417, 552 (2002)*



- Les défensines β
- Les défensines α (Salzman et al, 2003,) (Ganz, 2003)

Salzman et al: "Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin". *Nature* 422, 522 (2003)

Ganz : "Gut defence" *Nature* 422, 478 (2003)

- Les angiogenines (Hooper et al, 2003)

Hooper et al "Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity" *Nature Immunology* 4, 269 (2003)

b) Synthèse de cytokines

- Chemokines
- IFN α/β
- IFN λ (Kotenko et al, 2003)

Kotenko et al "IFN λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex" *Nature Immunology* 4, 69 (2003)

- La problématique des ARN double brin (Von Herrath, Bot, 2003)

Von Herrath, Bot "Immune responsiveness, tolerance and dsRNA: implications for traditional paradigms" *Trends Immunol*, 24, 289 (2003)

Katze, M.G. et al: " Viruses and interferon: A fight for supremacy" *Nature Reviews Immunology* 2, 675 (2002)

▪ 2 - Modes d'action des phagocytes

a) action anti-infectieuse directe

- Phagocytose
- Choc respiratoire
- Activation de la phagocytose par les récepteurs du complément
- Récepteur du mannose



b) Action indirecte

- Inflammation
- Réponse de phase aigüe

▪ 3 - La réponse inflammatoire

- Recrutement et accroissement numérique des effecteurs
- Réparation des tissus endommagés
- Production de barrières (granulomes : Sandor et al, 2003)

Sandor et al "Granulomas in schistosome and mycobacterial infections: a model of local immune responses" Trends Immunol, 24, 44 ((2003)

Ecosystèmes particuliers, dans lesquels l'agent infectieux exprime un sous ensemble de gènes spécifiques (Chan et al, 2002)

Peut-être un compromis évolutif qui bénéficie à l'hôte et au pathogène.

Chan et al, "Complex pattern of Mycobacterium marinum gene expression during long term granulomatous infection. Proc.Nath.Acad.Sci. USA, 99, 3920 (2002)

- Le facteur de transcription HIF-I (Cramer et al, 2003)

Cramer et al "HIF-1 α Is Essential for Myeloid Cell-Mediated Inflammation" Cell, 112, 645 (2003)

Strieter: "Mastering innate immunity" Nature Medicine 9, 512 (2003)

C - LA DISCRIMINATION ENTRE SOI ET NON-SOI PAR L'IMMUNITE INNEE

▪ Trois différents modes de discrimination

Medzhitov, Janeway "Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system, Science, 296, 298 (2002)

▪ I - Reconnaissance du non-soi microbien

exemples :

- LPS bactéries Gram -
- Peptidoglycane bactéries Gram +
- CpG dans l'ADN
- ARN double brin
- F-met-peptide

Cellules T spécialisées



- Antigènes lipidiques (mycobactéries) Cellules T restreintes par CDI,
y compris T $\gamma\delta$, NKT
- Structures répétitives (virus) Cellules B1, réponse T-indépendant

Vincent et al: "Understanding the function of CDI-restricted T cells" *Nature Immunol*, 4, 517 (2003).

▪ 2 - Reconnaissance de l'absence de marqueurs du soi

- Cellules NK
- La protéine C3 du complément
- Les carbohydrates
- Les Siglecs
- CD47

▪ 3 - Reconnaissance de marqueurs du soi anormal

- L'induction de l'apoptose des cellules infectées
- Protéines de stress (long, Rajagopalan, 2002)
- La Phosphatidylserine
- La reconnaissance des cellules nécrotiques

D - LES RECEPTEURS DE TYPE TOLL (TLR)

10 TLR ont été caractérisés chez l'homme (Takida et al, 2003)

Takeda et al, "Toll-Like receptors" *Am. Rev. Immunol*, 21, 335 (2003)

Long, Rajagopalan, "Stress Signals activate Natural Killer cells" *J. Exp. Med.*, 196, 1399 (2002)

▪ I - Reconnaissance de composants microbiens par les TLR

TLR1	Tri-acyl lipopeptides	bactéries, mycobactéries
TLR2	Lipoprotéines Peptidoglycane Acide lipoteichoïque Lipoarabinomannane Porines Glyco-inositol-phospholipides	pathogènes divers bactéries gram ⁺ bactéries gram ⁺ mycobactéries Neisseria meningitidis trypanosome cruzi
TLR3	ARN double brin	virus
TLR4	LPS (lipopolysaccharide) Protéine d'enveloppe Protéine F (fusion)	bactéries gram ⁻ MMTV VRS



TLR5	Flagelline	bactéries gram ⁻
TLR6	Di-acyl lipopeptides	mycoplasmes
TLR7	[Produits synthétiques]	
TLR 8	?	
TLR 9	ADN CpG	bactéries
TLR10	?	

Certains produits de l'hôte (HPS70, HPS60, fibronectine, etc.) sont reconnus par certains TLR

▪ 2 - Expression des TLR

- Monocytes, macrophages : Tous les TLR sauf TLR 3
- Cellules dendritiques] myéloïdes (MDC) TLR 1, 2, 4, 5 (?)
immatures] plasmacytoïdes (PDC) TLR 7, 9
- Cellules dendritiques matures TLR3
-
- Autres tissus : La plupart des tissus expriment au moins un TLR
- Cellules phagocytaires : presque tous les TLR
- Mastocytes TLR2, 4, 6, 8 par TLR5
- Cellules épithéliales de l'intestin

▪ 3 - Régulation de l'expression des TLR

- a) Lors des infections bactériennes ou virales
- b) Sous l'influence des cytokines CFS-1, MIF, IFN- γ , etc.

▪ 4 - Voies de signalisation

Revue par Barton et Medzkitov (2003)

Barton, Medzkitov "Toll like receptor signaling pathways" Science, 300, 1524 (2003)

- Tous les TLR activent une voie de signalisation commune qui aboutit à l'activation de NF κ B
- Tous les TLR utilisent une protéine adaptatrice commun = MyD88
- Les TLR peuvent induire des réponses ayant une certaine spécificité

Fitzgerald et al, "IKK ϵ and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway" Nature Immunology 4, 491 (2003)



Commentaire par Barton, Medzhitov "Linking Toll-like receptors to IFN α/β expression"
Nature Immunology 4, 432 (2003)

▪ **5 - Modulation de la réponse immune par les TLR**

- a) La réponse immune à un agent infectieux est modulée en fonction des TLR
- b) les TLR pourraient orienter la réponse vers Th1 ou Th2

E - CONCLUSIONS

▪ **1 - Les TLR jouent un rôle important dans les réponses spécifiques aux infections**

- La peste (Sing et al, 2002)

Sing A, et al "Yersinia V-antigen exploits toll-like receptor 2 and CD14 for interleukin 10-mediated immunosuppression" *J Exp Med.* 196, 1017 (2002)

Commentaires : Kopp, Medzhitov "A plague on host defense" *J Exp Med.* 196, 1009 (2002)

- Subversion de TLR4 par un rétrovirus murin (Jude et al, 2003)

Jude, et al "Subversion of the innate immune system by a retrovirus" *Nature Immunology* 4, 573 (2003)

- Faible réponse au vaccin contre la maladie de Lyme (Alexopoulou et al, 2002)

Alexopoulou et al "Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice" *Nature Medicine* 8, 878 (2002)

▪ **2 - Il reste nombre de secteurs peu explorés de l'immunité innée**

- Rôle des lipides dans l'inflammation (Daynes, Jones, 2002)

Daynes, Jones "Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity" *Nat Rev Immunol.* 2, 748 (2002)

▪ **3 - L'immunité innée joue un rôle important**

- Dans les défenses immédiates
- Dans l'orientation des réponses adaptatives

▪ **4 - L'immunité innée a été largement ignorée des vaccinologues.**