

I Immunologie pour le praticien

Immunité innée : définition, rôle, fonctionnement normal et pathologique



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Découverte par Metchnikoff en 1884, l'immunité innée fait partie, avec l'immunité adaptative, des deux grands systèmes de protection immunitaire contre les agressions externes (infectieuses essentiellement) et internes (notamment les cellules mortes ou en voie de mort cellulaire, tumeurs). Contrairement à l'immunité adaptative, elle est présente chez tous les végétaux et animaux multicellulaires quelle que soit leur complexité et est apparue plus anciennement au cours de l'évolution des organismes vivants où elle fait figure d'immunité "primitive" mais certainement pas inefficace pour autant.

En effet, son intervention en cas d'agression est rapide voire très rapide, véritable "première ligne" de défense qui donne le temps nécessaire à l'immunité adaptative, effectivement plus complexe à mettre en œuvre car plus spécifique et donc plus efficace, de prendre le relai. L'immunité innée est moins ou non spécifique de l'agresseur et ne génère pas de protection à long terme appelée "mémoire" immunitaire et portée

par des lymphocytes spécialisés. Elle ne nécessite aucune recombinaison de l'ADN des cellules impliquées (ce qui explique l'absence de protection à long terme) mais l'intervention de récepteurs déjà "prêts à l'emploi" de ces cellules, ce qui explique sa rapidité d'action.

En réalité, l'immunité innée est d'abord constituée d'une série de barrières aux interfaces organisme/milieu extérieur, barrières qui limitent l'exposition aux agents agresseurs extérieurs : barrières physiques (couche cornée, jonctions "serrées" de certains épithéliums), biologique (microbiome physiologique) et chimique (peptides antimicrobiens).

Un certain nombre de cellules de nature assez différente interviennent dans cette réponse rapide et non spécifique : macrophages, cellules dendritiques telles les cellules de Langerhans, cellules *Natural Killer* (NK), polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, mastocytes ainsi que certaines cellules endothéliales et épithéliales (notamment kératinocytes et sébocytes). Ces cellules possèdent à leur surface, mais également dans leur cytosol, des "récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires" qui reconnaissent en fait des fragments de molécules issues des agents agresseurs ou considérés comme tels.

Ces récepteurs peuvent notamment reconnaître des fragments particuliers de certaines molécules appelées "motifs moléculaires associés aux pathogènes" car surtout exprimés par les organismes microbiens externes (bactéries, virus, champignons microscopiques et parasites). Ces récepteurs sont situés sur la

membrane plasmique et les membranes intracellulaires et font globalement partie des *Toll-like receptors* ou TLR, classés en fonction de la catégorie d'agent pathogène reconnu (par exemple TLR8 et 9 pour les ARN simple brin d'origine virale ; TLR4 pour le lipopolysaccharide de l'enveloppe des bactéries Gram négatif) (**fig. 1**). Par ailleurs, d'autres récepteurs cette fois cytosoliques appelés *NOD-like receptors* ou NLR réagissent à des signaux de danger "internes" appelés "motifs moléculaires associés au danger" ou alarmines, qui correspondent à des molécules ou fragments de molécules présentes normalement dans les cellules mais modifiées et relarguées en cas d'agression de la cellule elle-même ou des cellules voisines en particulier en cas d'inflammation, de nécrose ou de stress oxydatif (acide urique, protéines telles HSP, cytokines, fragments d'ADN ou d'ARN, débris cellulaires relargués notamment en cas de nécrose ou d'apoptose, etc.).

Quelle que soit la catégorie de récepteurs en cause (TLR ou NLR), la liaison – rapide – avec leur ligand déclenchée par l'agression externe ou interne va entraîner l'activation tout aussi rapide d'un complexe moléculaire intracellulaire préformé appelé "inflammasome" (comportant notamment les molécules NLRP3, NFKB, des facteurs de transcription et diverses caspases) et cette activation va aboutir en aval à la maturation et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier de l'IL-1 β (**fig. 2**) ou de peptides antimicrobiens ; ces médiateurs vont alors, directement ou indirectement, interférer avec les éléments agresseurs. Ces mécanismes

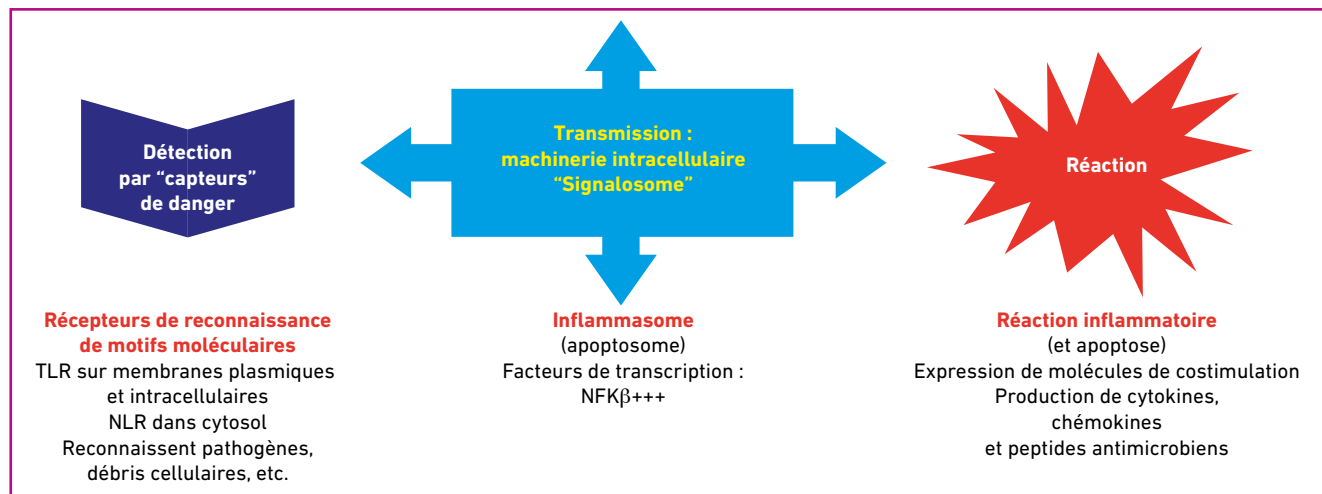


Fig. 1 : Fonctionnement général de l'immunité innée. TLR = *Toll-like receptors*; NLR = *NOD-like receptors*.

peuvent également être amplifiés par des facteurs du complément notamment issus de la voie "alterne". Comme déjà mentionné, aucune recombinaison de l'ADN n'est requise, ce qui permet une réponse rapide mais empêche la génération d'une protection durable.

Ces mécanismes, plus complexes qu'il n'y paraît, peuvent être en échec, aboutissant à la non-élimination rapide des agents agresseurs, ou être au contraire trop actifs, à l'origine d'une réaction inflammatoire excessive en réponse à un stimulus peu ou non dangereux (par exemple dans l'acné, la crise de goutte et peut-être l'hydradénite suppurée). Dans d'autres cas, aucune agression initiale (ou minime) n'est identifiable, par exemple au cours des affections auto-inflammatoires quelles qu'elles soient, notamment celles liées à des mutations activatrices des éléments de l'inflammasome ou des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires ou encore dues à des mutations inactivatrices de certains facteurs inhibiteurs. Cette voie peut être également déviée de son fonctionnement normal, en particulier dans les maladies auto-immunes et inflammatoires telles que le psoriasis, la dermatite atopique ou la rosacée.

L'immunité innée est également en équilibre délicat avec les différents micro-

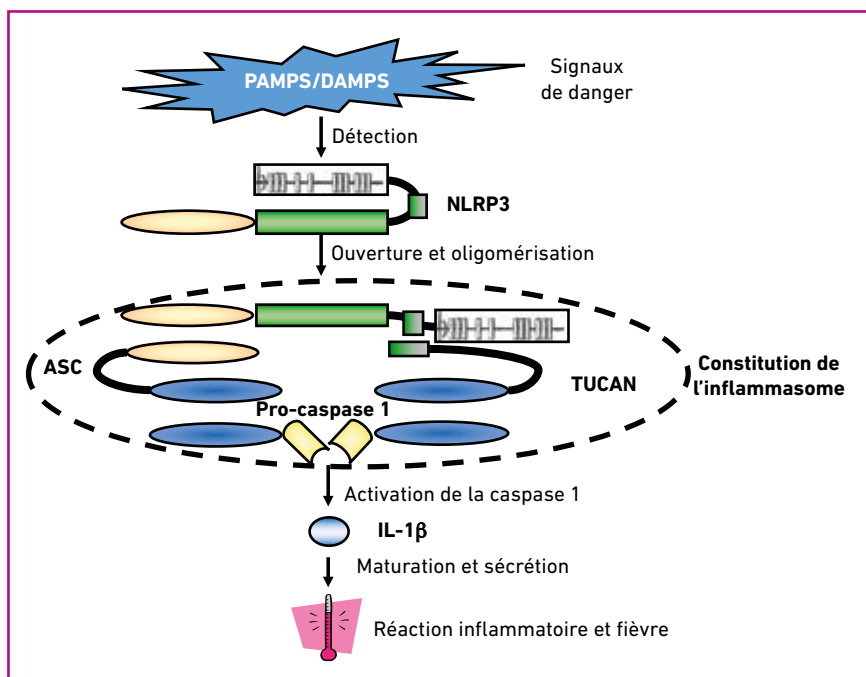


Fig. 2 : Fonctionnement de l'inflammasome. DAMPS: *Danger-associated molecular patterns*; PAMPS: *Pathogen-associated molecular patterns*.

biomes des zones barrières (notamment le couple kératinocytes-bactériome cutané physiologique) ce qui permet de maintenir une activité de base permanente mais contrôlée, gage de réactivité rapide et plus importante en cas d'agression. La rupture de cet équilibre peut s'associer à une dysbiose qui a probablement un rôle à jouer dans les maladies inflammatoires.

La manipulation thérapeutique de l'immunité innée est un objectif important qui a des applications pratiques anciennes, présentes ou futures telles que : adjuvants des vaccins et agonistes (imiquimod/resiquimod) ou antagonistes des TLR.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.