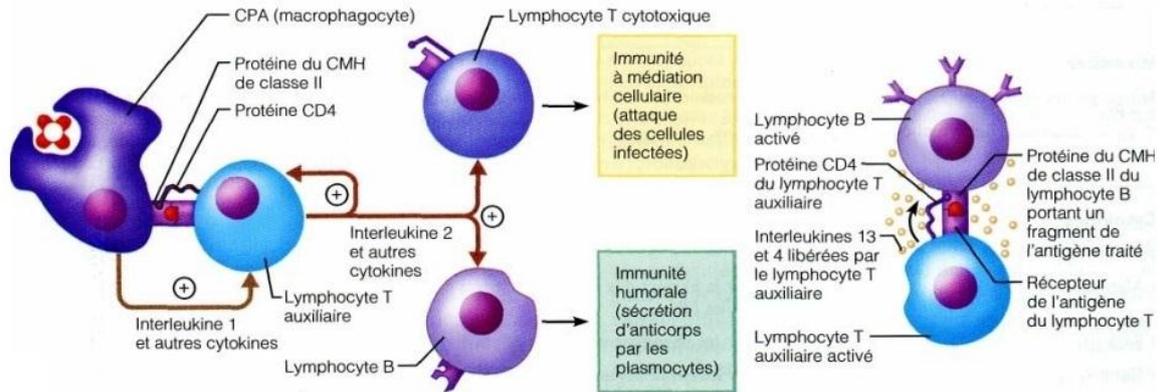


Immunologie Cellulaire & Moléculaire

Chapitre 07 : Facteur solubles du système immunitaire



1. Introduction	2
2. Fonction	2
2.1. Les chimiokines	2
1.2. Le TNF-α	2
2.3. Les interleukines (IL)	2.3
2.4. Les interférons (IFN)	4
2.4.1. Les interférons de types 1(IFN) (interféron α et interféron β)	4
2.4.2. Les interférons de types 2 (IFN) (interféron γ)	5
3. Sources des cytokines	5.6

Chapitre 07 : Facteur solubles du système immunitaire

1. Introduction

Ce sont des substances de signalisation (petites protéines de 8 à 50 Kda), ces facteurs ont été considérés comme des éléments du langage de communication cellulaire synthétisés par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules.

Elles peuvent être membranaires ou le plus souvent sécrétées en réponse à un stimulus extérieur.

2. Fonction

D'un point de vue fonctionnel ; les cytokines peuvent être classées en :

- Cytokines des réponses immunitaires : la quasi-totalité des interleukines, mais aussi l'interféron gamma (IFN γ) et les deux formes de facteurs de nécrose de tumeurs (TNF α et TNF β).
- Cytokines antivirale : les interférons de type 1 (IFN α et IFN β) et de type 2 (IFN γ) et l'interleukine-16 (IL-16).
- Cytokines de l'inflammation et de la fibrose dont certaines sont pro-inflammatoires (IL-1, TNF, IL-6), d'autres anti-inflammatoires (IL-1, IL-10, TGF β transforming factors).
facteurs bêta).
- Cytokines de l'hématopoïèse (CSF colony stimulating Factors, IL-3, IL-5, IL-7);
- Chimiokines impliquées dans le recrutement des cellules vers le site.

2.1. Les chimiokines

Sont de toutes petites cytokines, produites lors d'une réponse inflammatoire pour activer les cellules immunitaires et les recruter au site de l'inflammation. Ex : IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles.

2.2. Le TNF- α

Facteur nécrosant des tumeurs, est l'une des cytokines pro-inflammatoires qui lors d'une infection, agit au niveau du foie en induisant la synthèse de molécules de l'inflammation. Elle agit au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse des protéines membranaires nécessaires à la diapédèse des cellules immunitaires.

2.3. Les interleukines (IL)

Sont nombreuses et jouent plusieurs rôles : (Figure 64).

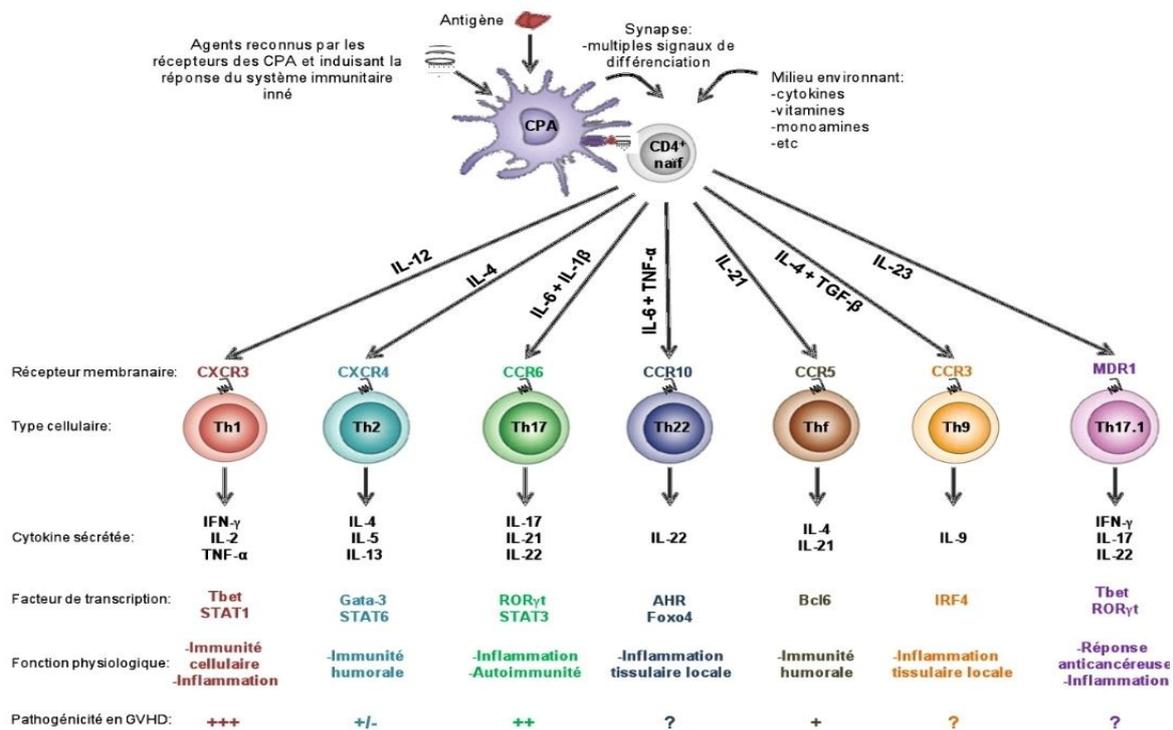


Figure 64 : Quelques cytokines. (Origines, cible, fonctions).

IL-1 : Appelée LAF (lymphocyte Activating Factor) : sécrétée par les macrophagocytes activés ; cytokine pro-inflammatoire qui agit au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection afin d'induire la synthèse de prostaglandine (à l'origine de la fièvre), aussi agent de co-stimulation de la prolifération des lymphocytes T et B.

IL-2: Appelée TCGF (T cell growth Factor): produite par LTh1 et possède une activité de Stimulation pour les cellules T et B, et active les cellules NK.

IL-3 : Stimule la production de leucocytes et de mastocytes.

IL-4 : Cytokine produite par La cellule NKT, produite aussi par les cellules TH. Elle permet la différenciation des lymphocytes TCD4 en lymphocytes T auxiliaires 2(LTh2) et aide à la différenciation des LB en plasmocytes.

IL-5 : Sécrétée par certains lymphocytes Th et mastocytes ; agent de costimulation des Lymphocytes. Incite les plasmocytes à sécréter des anticorps IgA, attire les Granulocytes éosinophiles.

IL-6 : Déclenche la différenciation des LB en plasmocytes, accentue la prolifération et l'activité des lymphocytes LT, incite le foie à sécréter la protéine de liaison à un glucide, le mannose(MBP , mannose binding protéin) laquelle déclenche la fixation du Complément aux levures et bactéries dont la capsule contient du mannose).

IL-7 : joue un rôle nécessaire à la maturation des LB ; elle est sécrétée par la moelle osseuse.

IL-8 : Cytokine possédant des propriétés chimiotactiques et pro-inflammatoires.

Son action chimiotactique est puissante sur les neutrophiles.

IL-9 : Stimule la production des cellules du sang par le tissu myéloïde.

IL-10: Atténue la réaction immunitaire, cytokine anti-inflammatoire.

IL-12 : Cytokine sécrétée par les granulocytes, les cellules dendritiques, les cellules NK, et Les macrophagocytes ; stimule l'activité des lymphocytes Cytotoxique et des cellules NK, favorise la différenciation des LTCD4 en LT auxiliaires1(LTh1).

IL-13 : Cytokine produite par la cellule NKT. Sécrétée aussi par les lymphocytes Th lorsqu'ils se lient aux Lymphocytes B activés par un antigène.

IL-16 : Facteur chimiotactique produit par LTCD8+, responsable d'un effet chimiotactique sur les LTCD4+ essentiellement.

IL-18 : Cytokine pro inflammatoire qui module l'activation des LT. Elle permet la Différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocyte T Auxiliaire -1(LTh-1).

IL-23 : permet la différenciation des L T-CD4 en L T Auxiliaire -17(LTh-17).

2.4. Les interférons (IFN)

Sont des cytokines produites en réponse à la présence d'acide nucléique étranger à l'organisme suite à une infection virale, une infection bactérienne, une infection parasitaire.

Ou à la présence des cellules tumorales. Leur action principale est d'interférer avec la réplication virale, mais ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaires telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes. On distingue deux groupes d'interférons suivant les récepteurs qu'ils activent :

2.4.1. Les interférons de types 1(IFN) (interféron α et interféron β)

Ils Jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée. Ils sont produits par les cellules du système immunitaire et par un grand nombre d'autres cellules (cellules épithéliales), suite à différents types d'interactions :

- Interaction d'ARN double brin viraux avec les récepteurs TLR-3 et RLR ;
- Interaction d'ARN simple brin viraux avec les récepteurs TLR-9 et RLR ;
- Interaction d'ADN bactérien avec les récepteurs TLR-9;
- Interaction des LPS présent à la surface des bactéries gram négative avec TLR-4. (RIG-like receptors=RLR reconnaissent des ARN viraux).

2.4.2. Les interférons de types 2 (IFN) (interféron γ)

Produits uniquement par les cellules immunitaires (LB, LT, NKT) lors de la réaction immunitaire adaptative. Ils ont différents rôles au sein de l'organisme :

Protection contre les infections virales, stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages, stimulation de la maturation des LT et LB, augmentation de l'expression des molécules des complexes majeurs d'histocompatibilité CMH I et II par les macrophages, activation des polynucléaire neutrophiles et des cellules NK..... (Figure 65).

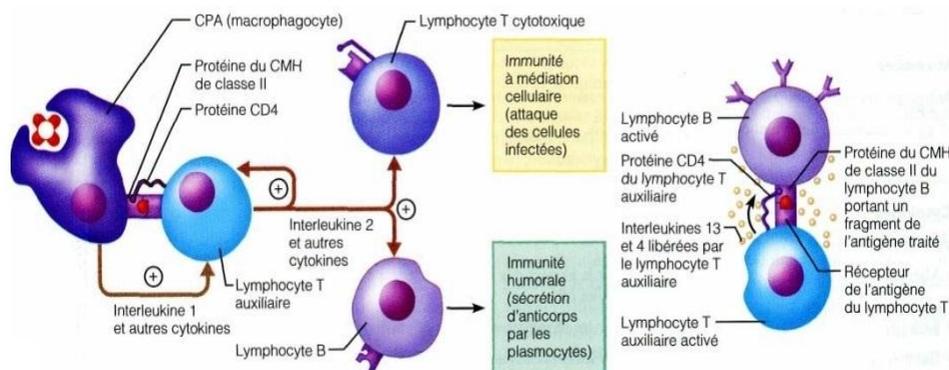


Figure 65 : Rôle majeur des lymphocytes TCD4(Th). Les lymphocytes T auxiliaires mobilisent les deux voies. (cellulaire et humorale).

En général, chaque cytokine peut-être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur une diversité de cellules cibles (porteuses de récepteurs spécifiques) pour réguler leur activité et leur fonction selon différentes manières :

- Certaines sont effectrices de l'immunité en activant les cellules immunitaires ou le chimiotactisme (attraction des cellules immunitaires) ;
- Certaines sont anti inflammatoires ou immunosuppressives : $TGF\beta$ (finde l'inflammation) ;
- Certaines agissent sur l'hématopoïèse : érythropoïétine(EPO) ;
- D'autres agissent surtout sur l'immunité spécifique : IL-15(augmentation de la prolifération des NK et des lymphocytes).

3. Sources des cytokines

Les lymphocytes T auxiliaires (TH) sont des cellules de régulation qui jouent un rôle central dans la réaction immunitaire adaptative. Une fois qu'ils sont sensibilisés grâce à la présentation de l'antigène par la CPA, leur principale fonction consiste à stimuler la prolifération d'autres lymphocytes T et des lymphocytes B qui sont déjà liés à l'antigène. Les lymphocytes TH interagissent directement avec les lymphocytes B qui portent à leur surface des fragments d'antigènes liés aux récepteurs du CMH de classe II dans ce cas, ce sont les lymphocytes B qui présentent l'antigène aux lymphocytes TH. Chaque fois qu'un lymphocyte TH se fixe à un lymphocyte B, le lymphocyte T libère l'interleukine 4 et l'interleukine 13 (et d'autres cytokines). Dans certains cas, les lymphocytes B peuvent être activés uniquement en

se liant à certains antigènes, appelés antigènes T indépendants-tels les polysaccharides que l'on trouve dans les capsules et les flagelles des bactéries la plupart des antigènes requièrent la costimulation des lymphocytes T pour activer les lymphocytes B auxquels ils se sont fixés. Cette variété plus fréquente d'antigènes est appelée antigènes T dépendants. En général, les réactions de l'antigène T indépendant sont faibles et de courte durée.

Le processus de division des lymphocytes B se poursuit tant qu'il est stimulé par les lymphocytes TH. Ces derniers contribuent donc à l'activation du potentiel protecteur des lymphocytes B. Les cytokines libérées par les lymphocytes TH mobilisent les lymphocytes et les macrophagocytes ; elles attirent également d'autres types de leucocytes dans la région de l'invasion et accentuent considérablement les défenses non spécifiques.

Tandis que les substances chimiques font venir de plus en plus de cellules dans la bataille, la réaction immunitaire s'accélère. La nature des cytokines auxquelles les lymphocytes TH sont exposés lors de leur différenciation détermine à quelle sous-population ils appartiendront. Par exemple, l'IL-12 déclenche la différenciation des lymphocytes TH1, alors que l'IL-4 cause celle des lymphocytes TH2.

En règle générale, les lymphocytes TH1 stimulent l'inflammation, activent les macrophagocytes et favorisent la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques, c'est à dire qu'ils pilotent la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Quant aux lymphocytes TH2, leur tâche principale est d'inciter les granulocytes éosinophiles et basophiles à se joindre à cette tâche et d'activer les réactions immunitaires qui dépendent des lymphocytes B et exigent la formation d'anticorps.