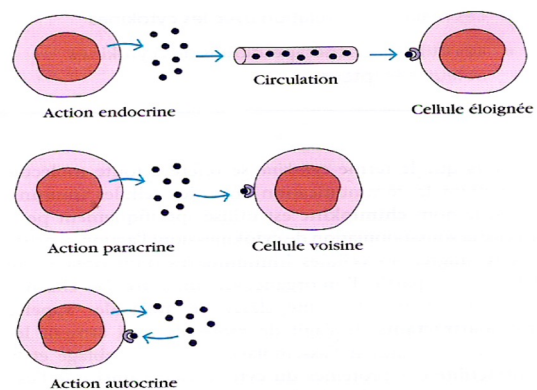


Les cytokines: définition

- Principalement des molécules solubles, mais certaines existent également sous forme membranaire.
- Aucune spécificité antigénique.
- Famille de molécules de faible poids moléculaire (8-50 kD).

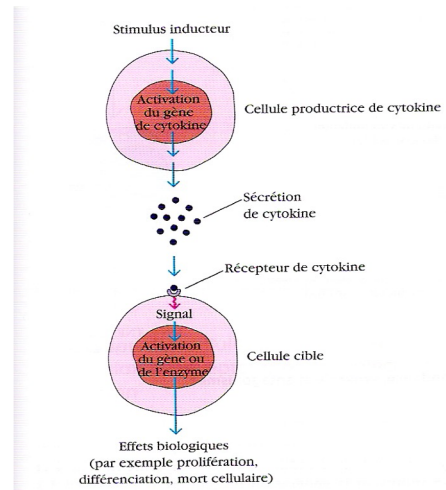
5

Modes d'action des cytokines

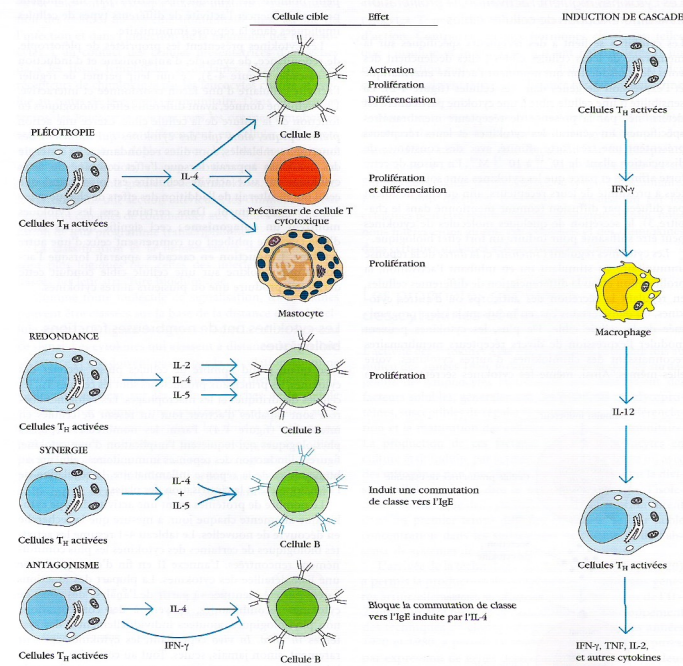


6

Modes d'action des cytokines

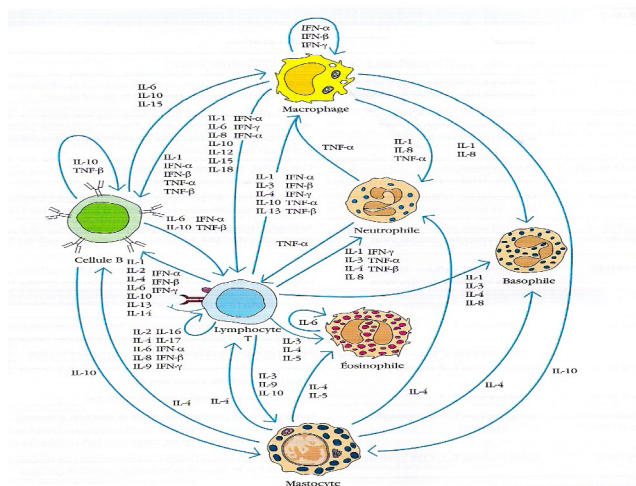


7



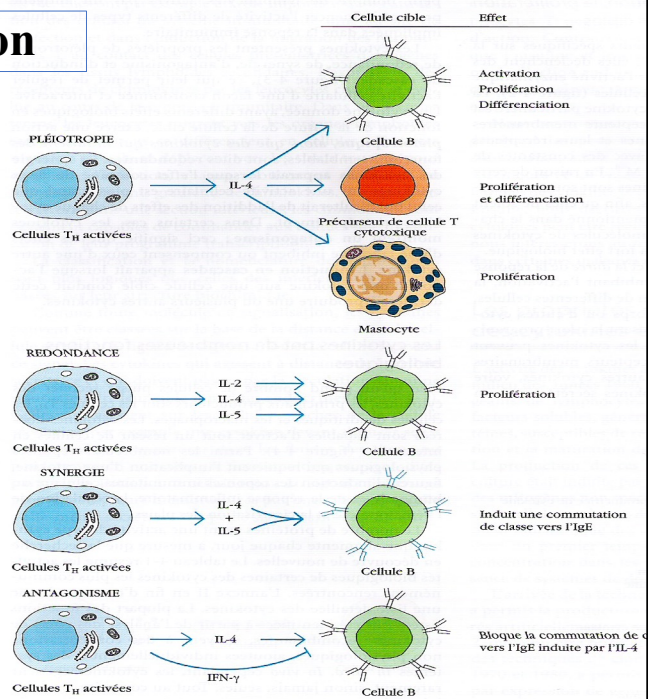
8

Modes d'action des cytokines



9

Les cytokines: Mode d'action



10

Cytokines : vocabulaire et rôles de base

✓ **Interleukines (IL)**

Principales fonctions : agissent entre cellules immunitaires

Exemples : IL-2 → prolifération des lymphocytes T

IL-10 → inhibition de la réponse immunitaire

✓ **Interférons (IFN)**

Principales fonctions : défense antivirale et activation immunitaire

Exemples : IFN- α / IFN- β → cellules infectées par virus

IFN- γ → activation des macrophages

11

Cytokines : vocabulaire et rôles de base

✓ **TNF (Tumor Necrosis Factor):**

Cytokine pro-inflammatoire

Exemple : TNF- α → inflammation, apoptose possible

✓ **Chimiokines:**

Cytokines spécialisées dans la migration cellulaire (chimiotactisme)

Exemple : CXCL8 / IL-8 → attire les neutrophiles vers le site d'infection

✓ **TGF- β (Transforming Growth Factor beta):**

Cytokine régulatrice / immunosuppressive

Induit la différenciation des T régulateurs (Treg) et limite l'inflammation

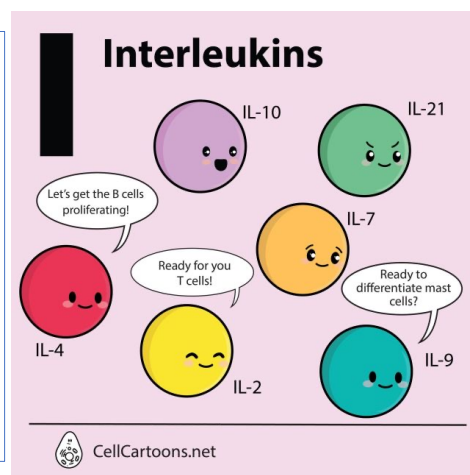
12

Les cytokines: Classification

Les cytokines constituent un groupe très hétérogène de molécules de signalisation:

Elles peuvent être classées selon plusieurs critères complémentaires :

- ✓ **Fonction biologique**
(inflammation, régulation immunitaire, prolifération, migration)
- ✓ **Structure des récepteurs**
(familles de récepteurs partageant des caractéristiques communes)
- ✓ **Voies de signalisation activées**
(mécanismes intracellulaires déclenchés après fixation)
- ✓ **Cellules productrices et cellules cibles**
(origine et spécificité d'action)



13

Classification simplifiée des cytokines selon la voie de signalisation

Famille de cytokines	Type de récepteur / Voie (simplifié)	Effet principal
Type I (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)	Récepteurs hématopoïétiques → JAK/STAT	Prolifération et différenciation lymphocytaire
Type II (IFN de type I et II : IFN- α , IFN- β , IFN- γ)	Récepteurs type II → JAK/STAT	Défense antivirale, activation macrophages
TNF / FasL	Récepteurs TNF (TNFR1, TNFR2, Fas) → NF-κB et caspases	Inflammation, apoptose
IL-1 / IL-18	Récepteurs IL-1R → NF-κB	Inflammation aiguë, pyrogène
Chimiokines (CCL, CXCL)	Récepteurs couplés aux protéines G (GPCR)	Chimiotactisme, migration cellulaire
TGF-β	Récepteurs type sérine/thréonine kinase → SMAD	Inhibition / régulation immunitaire, différenciation des lymphocyte T régulateurs

14

Classification fonctionnelle des cytokines

Les cytokines peuvent être regroupées selon le rôle principal qu'elles jouent dans la réponse immunitaire.

1. Cytokines pro-inflammatoires:

Elles déclenchent et amplifient l'inflammation.

Permettent le recrutement des cellules immunitaires vers le site d'infection.

Exemples : TNF- α , IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, IFN- γ

15

Classification fonctionnelle des cytokines

2. Cytokines anti-inflammatoires

Elles limitent la réponse immunitaire pour éviter les dommages tissulaires.

Exemples : IL-10, TGF- β .

16

Classification fonctionnelle des cytokines

3. Cytokines de croissance et de différenciation.

Favorisent la prolifération et la maturation des lymphocytes ou d'autres cellules immunitaires.

Exemples : IL-2 (prolifération des LT), IL-7 (développement des lymphocytes).

17

Classification fonctionnelle des cytokines

4. Chimiokines

Guident la migration des cellules immunitaires vers les sites d'infection ou d'inflammation.

Exemple : CXCL8 / IL-8 (attire les neutrophiles).

18

Classification fonctionnelle des cytokines

5. Cytokines antivirales:

Induisent un état antiviral dans les cellules et activent les réponses immunitaires adaptatives.

Exemples : IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

19

Classification fonctionnelle des cytokines

6. Facteurs de stimulation des colonies (**CSF: Colony-Stimulating Factors**):

Sont des cytokines qui stimulent la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques.

Elles sont **produites par les cellules stromales ou immunitaires** dans la moelle osseuse ou lors d'inflammation.

Exemples principaux : **G-CSF** : stimule les granulocytes (neutrophiles)

•**GM-CSF** : stimule granulocytes et macrophages

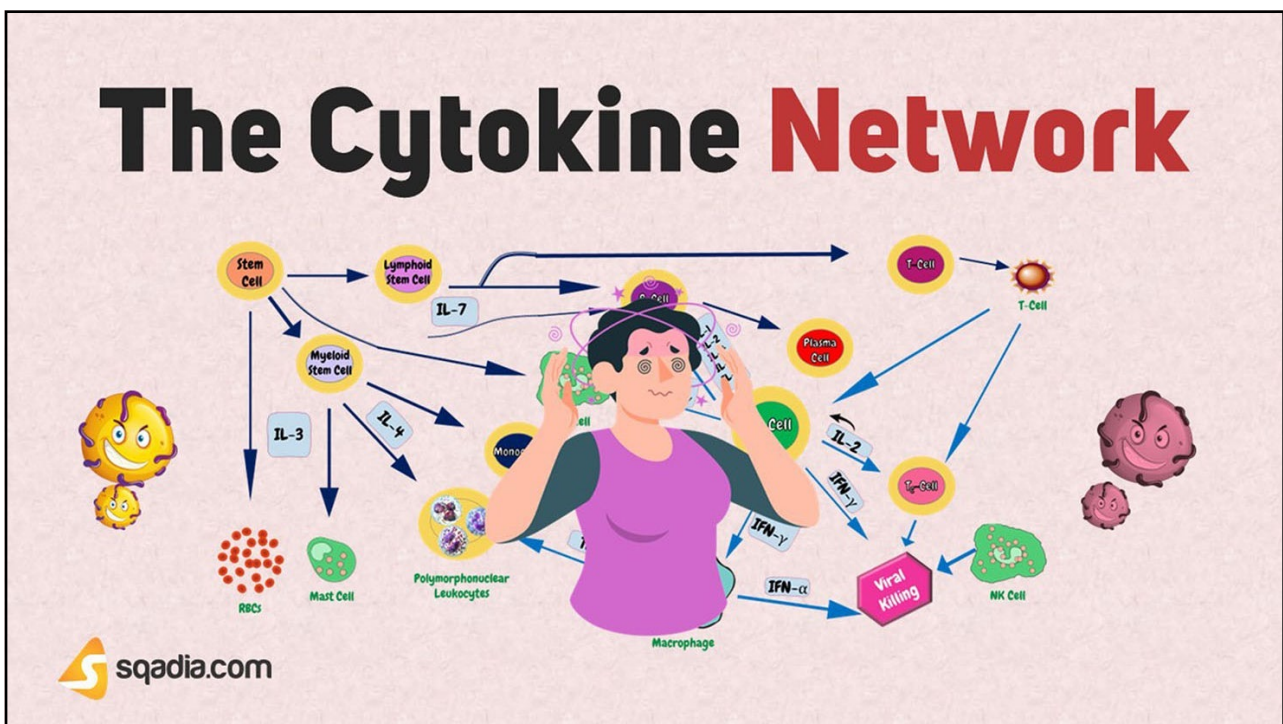
•**M-CSF** : stimule les macrophages

20

Cytokine	Source ¹	Cibles et effets
QUELQUES CYTOKINES DE L'IMMUNITÉ INNÉE		
Interleukine 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, cellules endothéliales, cellules épithéliales	Endothélium vasculaire (inflammation), hypothalamus (fièvre), foie (induction des protéines de la phase aiguë)
Facteur de nécrose des tumeurs-α (TNF-α)	Macrophages, monocytes, neutrophiles, lymphocytes T activés et cellules NK	Endothélium vasculaire (inflammation), foie (induction des protéines de la phase aiguë), perte musculaire et graisseuse (cachexie), induction de l'apoptose pour de nombreux types cellulaires, activation des neutrophiles
Interleukine 12 (IL-12)	Macrophages, cellules dendritiques	Cellules NK, influence l'immunité adaptative (en faveur de la sous-population T _H 1)
Interleukine 6 (IL-6)	Macrophages, cellules endothéliales, et lymphocytes T _H 2	Foie (induction des protéines de la phase aiguë), influence l'immunité adaptative (prolifération et sécrétion d'anticorps par la lignée B)
Interféron α (IFN-α) (c'est une famille de molécules)	Macrophages, cellules dendritiques, cellules infectées par des virus	Activité antivirale dans la plupart des cellules nucléées, augmente l'expression du CMH de classe I, activation des cellules NK
Interféron β (IFN-β)	Macrophages, cellules dendritiques, cellules infectées par des virus	Activité antivirale dans la plupart des cellules nucléées, augmente l'expression du CMH de classe I, activation des cellules NK
QUELQUES CYTOKINES DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE		
Interleukine 2 (IL-2)	Lymphocytes T	Prolifération des lymphocytes T ; « AICD » (mort cellulaire induite par activation) l'activation et la prolifération des cellules NK et la prolifération des lymphocytes B
Interleukine 4 (IL-4)	Lymphocytes T _H 2, mastocytes	Favorise la différenciation des lymphocytes T _H 2, induit la commutation de classe vers IgE
Interleukine 5 (IL-5)	Lymphocytes T _H 2	Activation et production des éosinophiles
Facteur de croissance des tumeurs β (TGF-β)	Lymphocytes T, macrophages, autres cellules	Inhibition de la prolifération et de la fonction effectrice des lymphocytes T ; inhibe la prolifération des lymphocytes B, favorise la commutation de classe vers IgA ; inhibe les macrophages
Interféron γ (IFN-γ)	Lymphocytes T _H 1, CD8 ⁺ , cellules NK	Activation des macrophages, augmentation de l'expression du CMH de classe I et II, augmente la présentation antigénique

¹De nombreuses cytokines exercent plus d'une fonction.
²Seuls les types cellulaires majoritaires responsables de la sécrétion de la cytokine pour la fonction indiquée sont listés, d'autres types cellulaires peuvent toutefois avoir la capacité de sécréter la cytokine indiquée. A noter que les cellules activées sécrètent généralement plus de cytokines que les cellules quiescentes.

21



22

Cytokines Pro-inflammatoires

1. Interleukine-1 (IL-1) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales.

2. Interleukine-6 (IL-6) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes.

3. Facteur de Nécrose Tumorale Alpha (TNF- α) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, lymphocytes T, cellules dendritiques.

4. Interleukine-8 (IL-8) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, cellules endothéliales, cellules épithéliales.

5. Interféron Gamma (IFN- γ) :

Cellules productrices : Lymphocytes T, cellules NK (Natural Killer), cellules dendritiques.

23

Cytokines Pro-inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires sont libérées en réponse à des stimuli tels que des infections, des lésions tissulaires ou d'autres signaux de danger.

Elles activent les cellules immunitaires, favorisant :

- La vasodilatation.
- Augmentent la perméabilité vasculaire.
- Recrutent d'autres cellules immunitaires pour lutter contre l'agression.

24

Cytokines Anti-inflammatoires

1. Interleukine-10 (IL-10) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, lymphocytes T régulateurs.

2. Interleukine-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, cellules endothéliales.

3. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) :

Cellules productrices : Monocytes, macrophages, lymphocytes T, cellules endothéliales.

25

Cytokines Anti-inflammatoires

4. Interleukine-4 (IL-4) :

Cellules productrices : Lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), mastocytes.

5. Interleukine-13 (IL-13) :

Cellules productrices : Lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), mastocytes.

26

Cytokines Anti-inflammatoires

Les cytokines anti-inflammatoires régulent précisément les réponses immunitaires, prévenant ainsi toute inflammation excessive et favorisant une résolution optimale.

27

la polarisation des cellules immunitaires par les cytokines

Rôle crucial dans la polarisation des cellules immunitaires

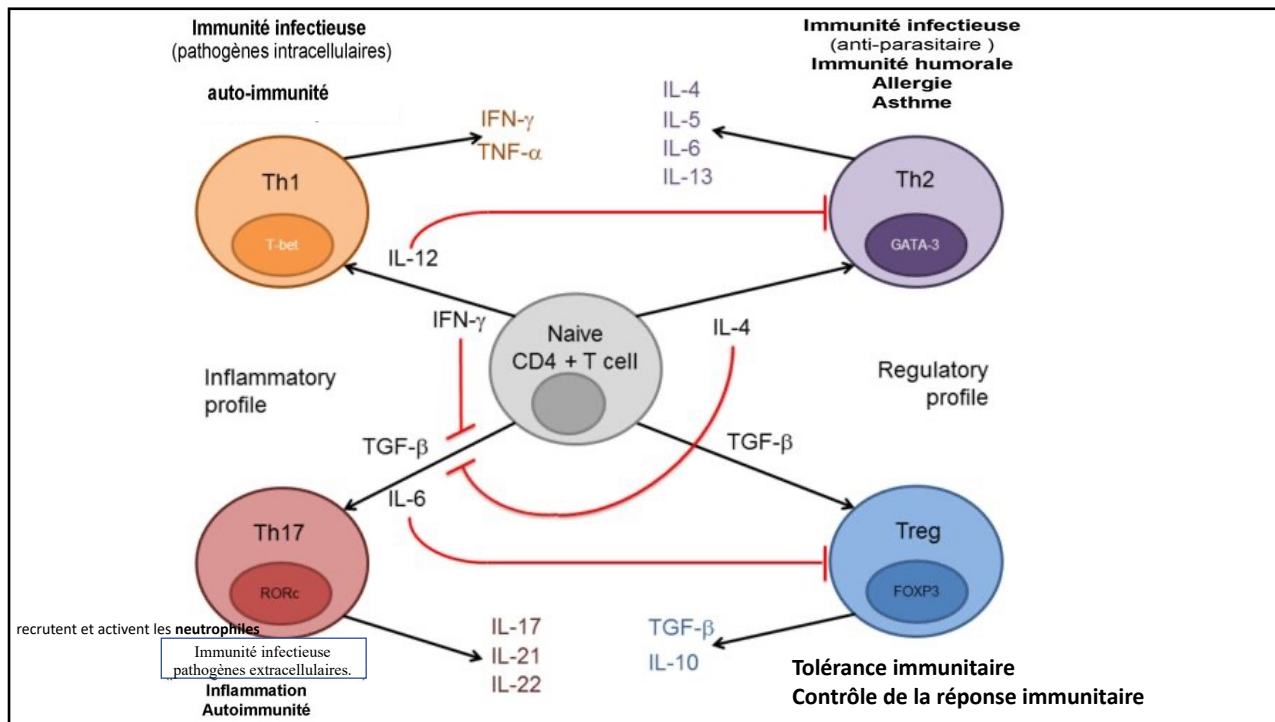
La polarisation cellulaire = la **différenciation fonctionnelle des cellules immunitaires** en sous-types spécialisés capables de répondre de manière spécifique à divers stimuli.

Exp:

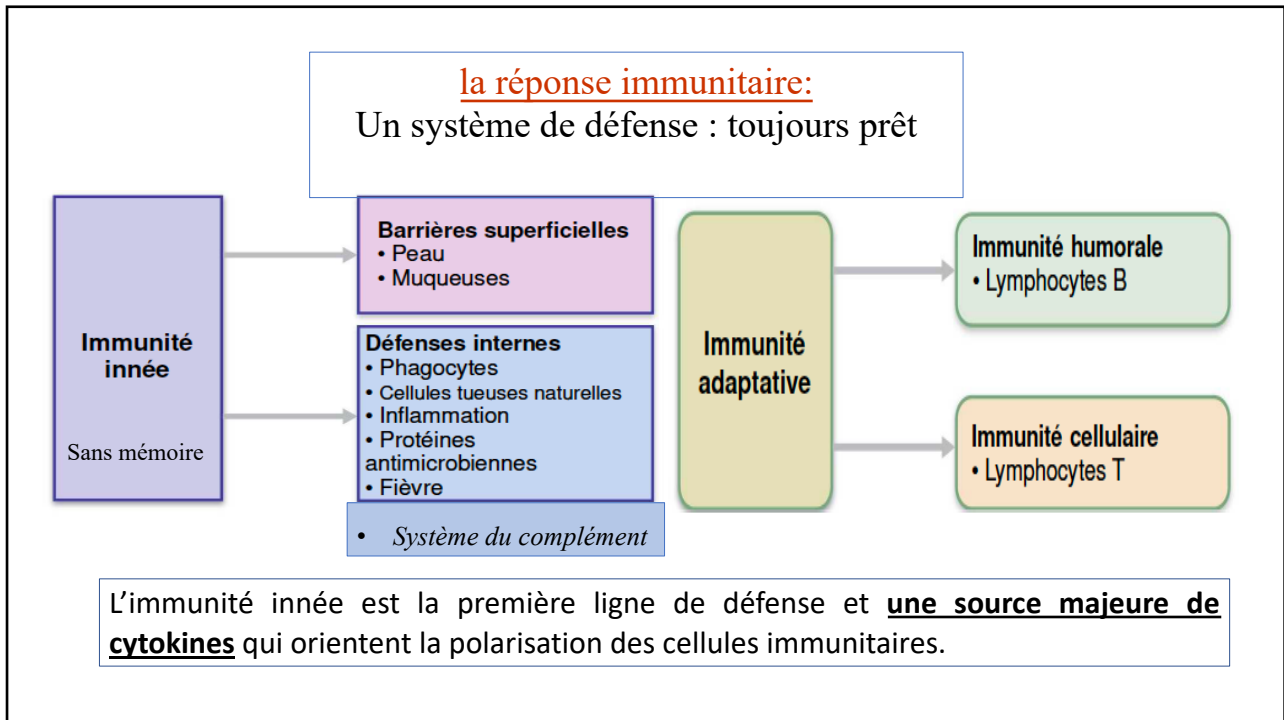
Th1 → réponse cellulaire

Th2 → réponse humorale

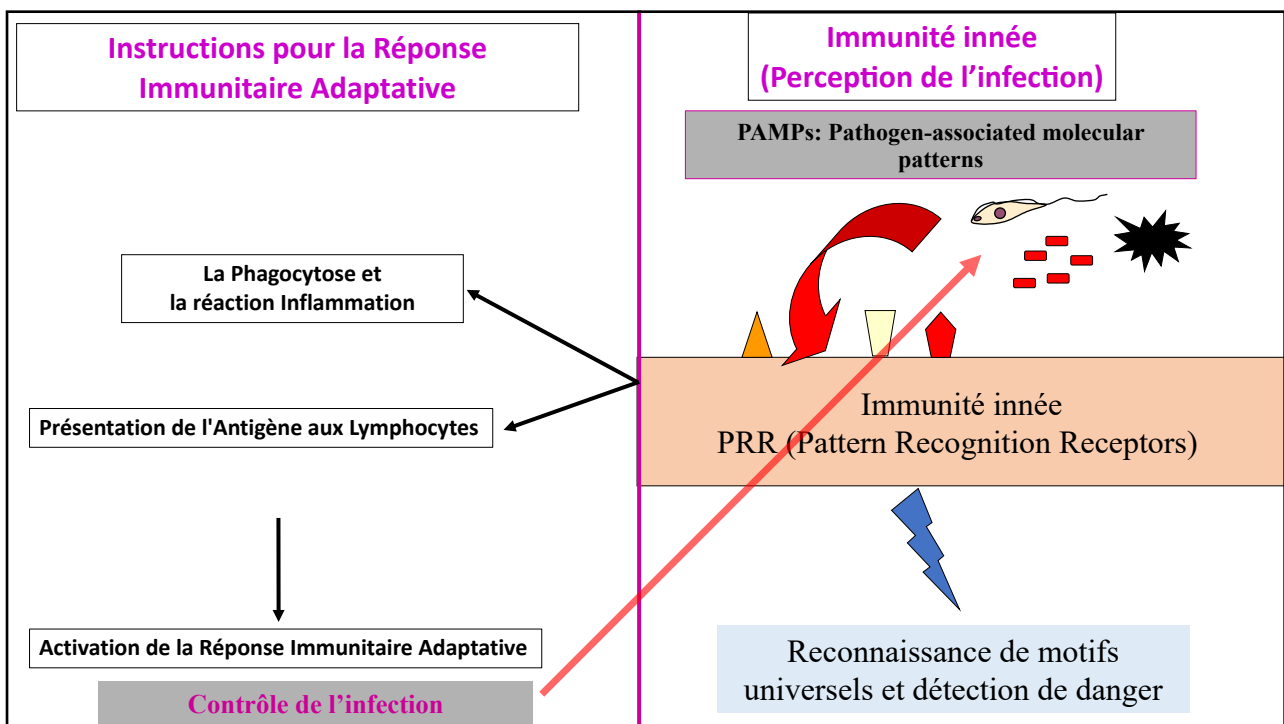
28



29



1



2

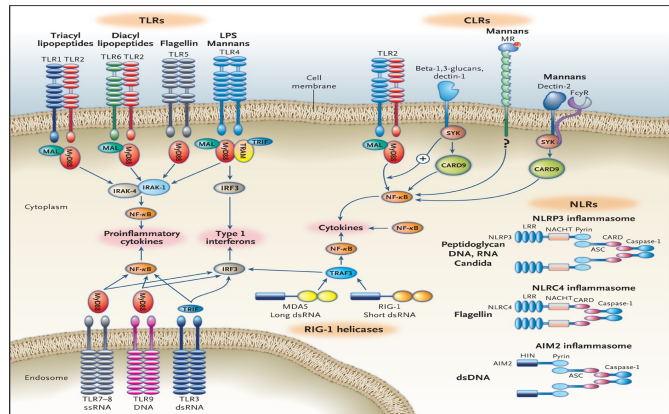
Les récepteurs de l'immunité innée

Reconnaissance du non soi via des récepteurs (PRR)

- ✓ Récepteurs de l'immunité innée
- ✓ Reconnaissent PAMPs (infection) et DAMPs (dommage)

Ils déclenchent des voies de signalisation intracellulaire conduisant à :

- ✓ l'activation de la réponse immunitaire innée
- ✓ l'initiation de l'immunité adaptative



3

DAMPs vs PAMPs

PAMP	DAMP
Origine microbienne	Origine endogène
Infection	Lésion tissulaire
Réponse anti-infectieuse	Réponse inflammatoire

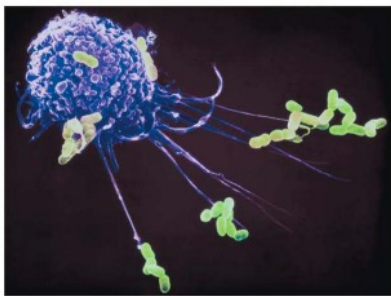
4

IMMUNITE INNEE

Après avoir reconnu un danger grâce aux PRR, les cellules de l'immunité innée vont déclencher des mécanismes effecteurs. L'un des plus importants est la phagocytose.

5

Le macrophage



(a) Macrophage (en violet) capturant des bactéries sphériques (en vert), à l'aide de ses prolongements cytoplasmiques.

Micrographie au microscope électronique à balayage.

Cellules impliquées :

- Macrophages
- Neutrophiles
- Cellules dendritiques

6

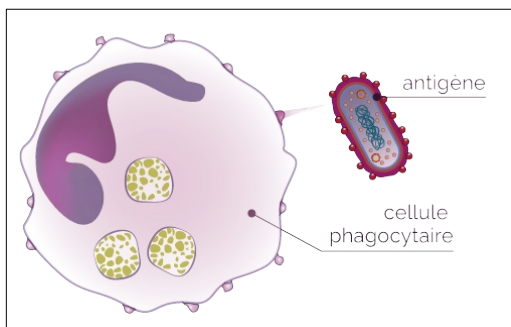
La phagocytose

Ce processus se déroule en plusieurs étapes coordonnées:

- **Reconnaissance du pathogène** via les PRR (Pattern Recognition Receptors)
- **Adhésion** du pathogène à la membrane du phagocyte
- **Ingestion** du pathogène par endocytose et formation d'un **phagosome**
- **Fusion avec les lysosomes** et formation d'un **phagolysosome**
- **Destruction et digestion** du pathogène
- **Présentation de fragments antigéniques** à la surface cellulaire

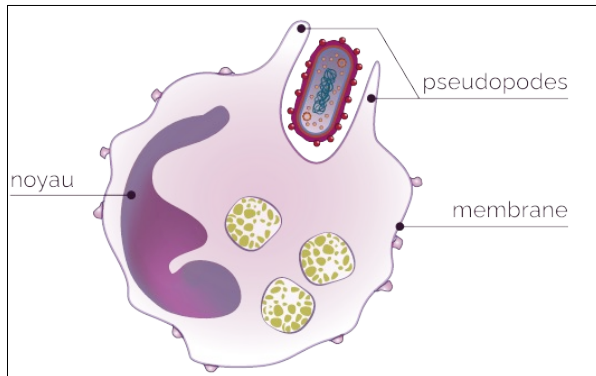
7

La phagocytose



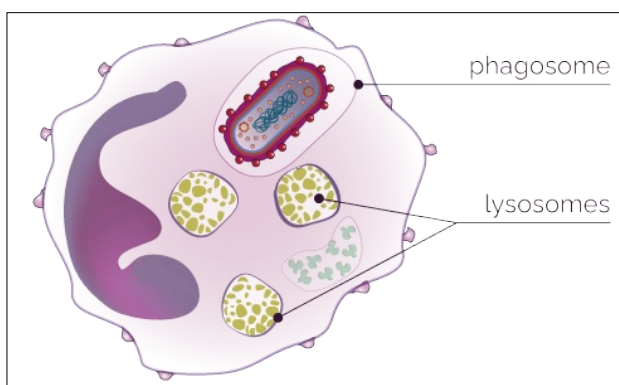
8

La phagocytose



9

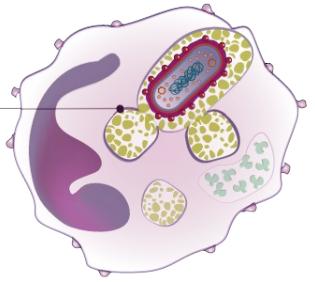
La phagocytose



10

La phagocytose

fusion
des membranes
du phagosome
et des lysosomes



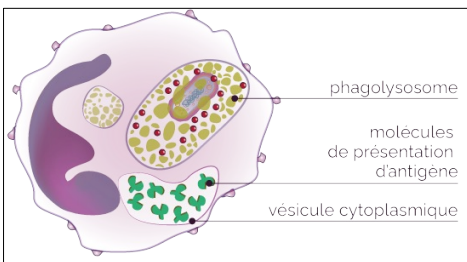
11

La phagocytose

phagolysosome

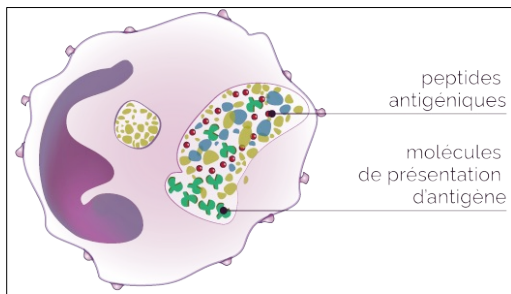
molécules
de présentation
d'antigène

vésicule cytoplasmique



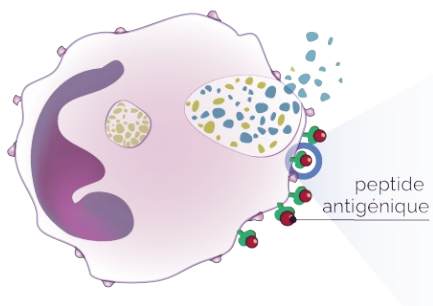
12

La phagocytose



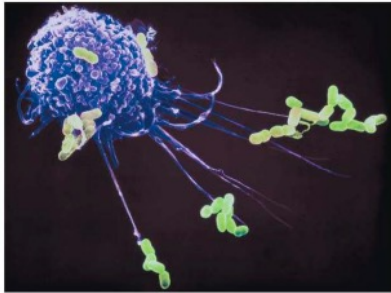
13

La phagocytose

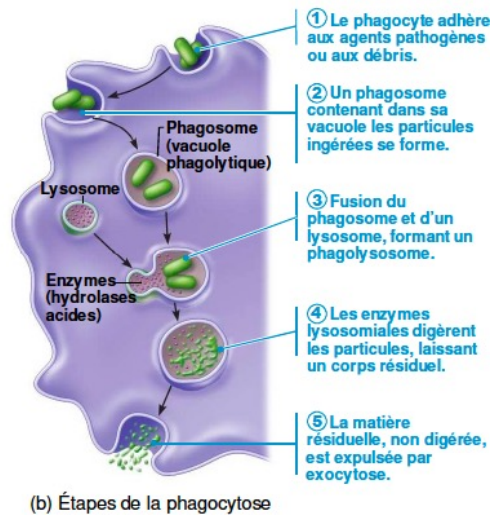


14

Le macrophage



(a) Macrophage (en violet) capturant des bactéries sphériques (en vert), à l'aide de ses prolongements cytoplasmiques.
Micrographie au microscope électronique à balayage.



15

Mise en place de l'inflammation

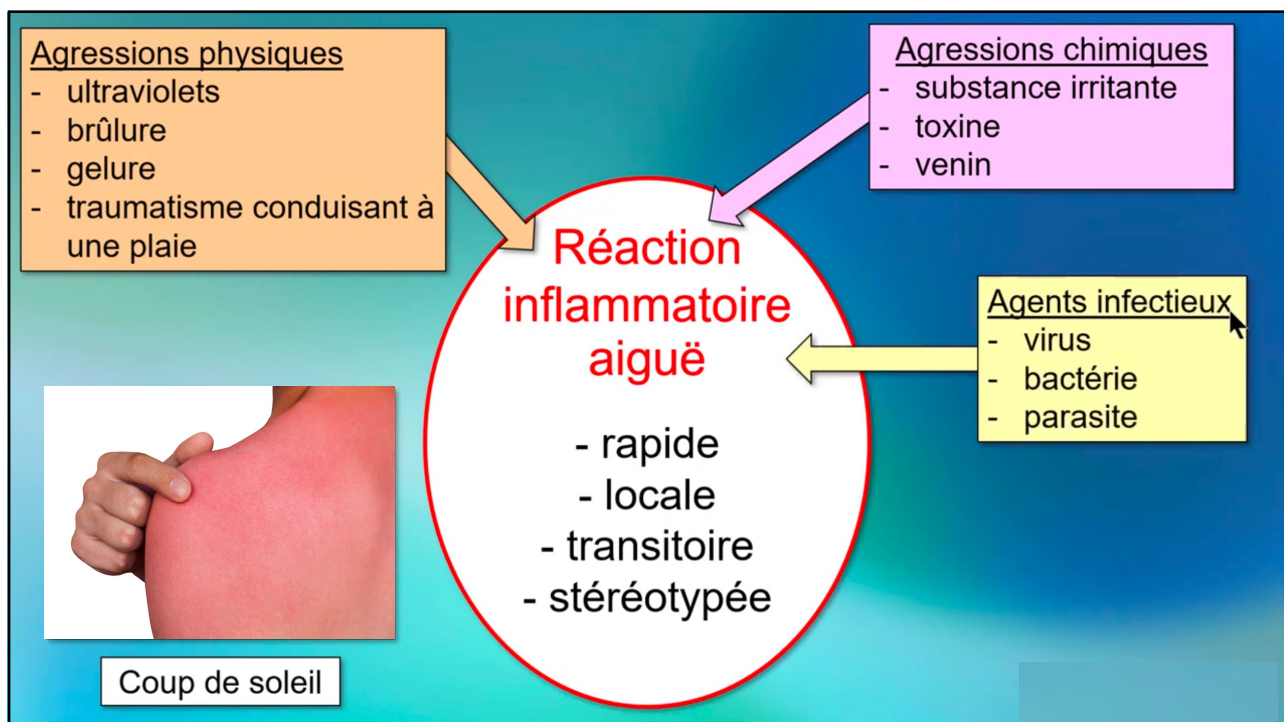
Au cours de la phagocytose, les cellules immunitaires produisent **des cytokines et des médiateurs inflammatoires** qui recrutent d'autres cellules immunitaires et amplifient la réponse, conduisant ainsi à l'installation de **l'inflammation**.

16

Immunité innée

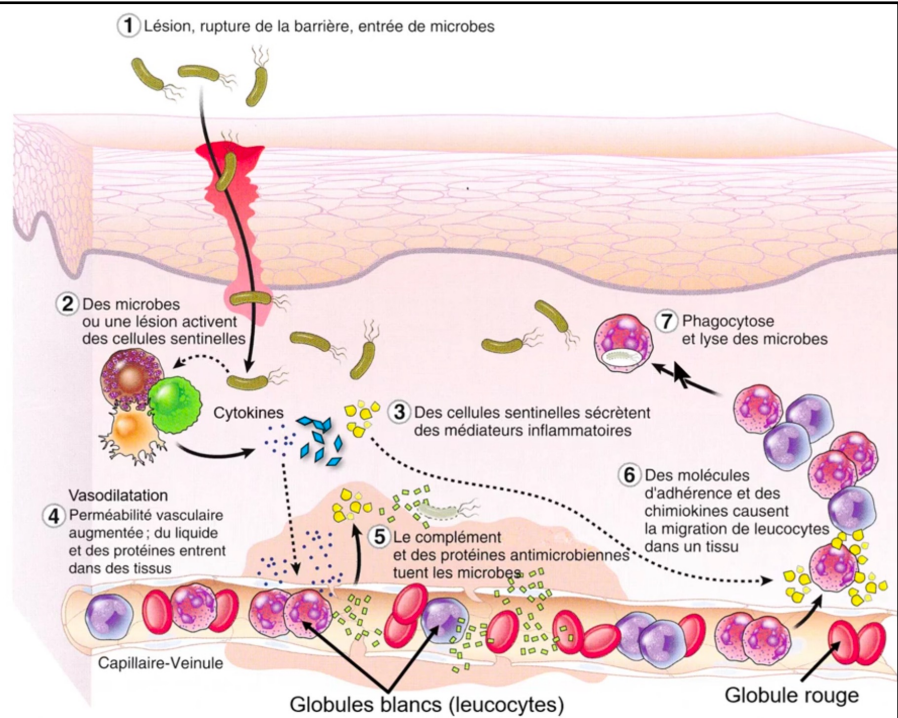
Physiologie de l'inflammation

17

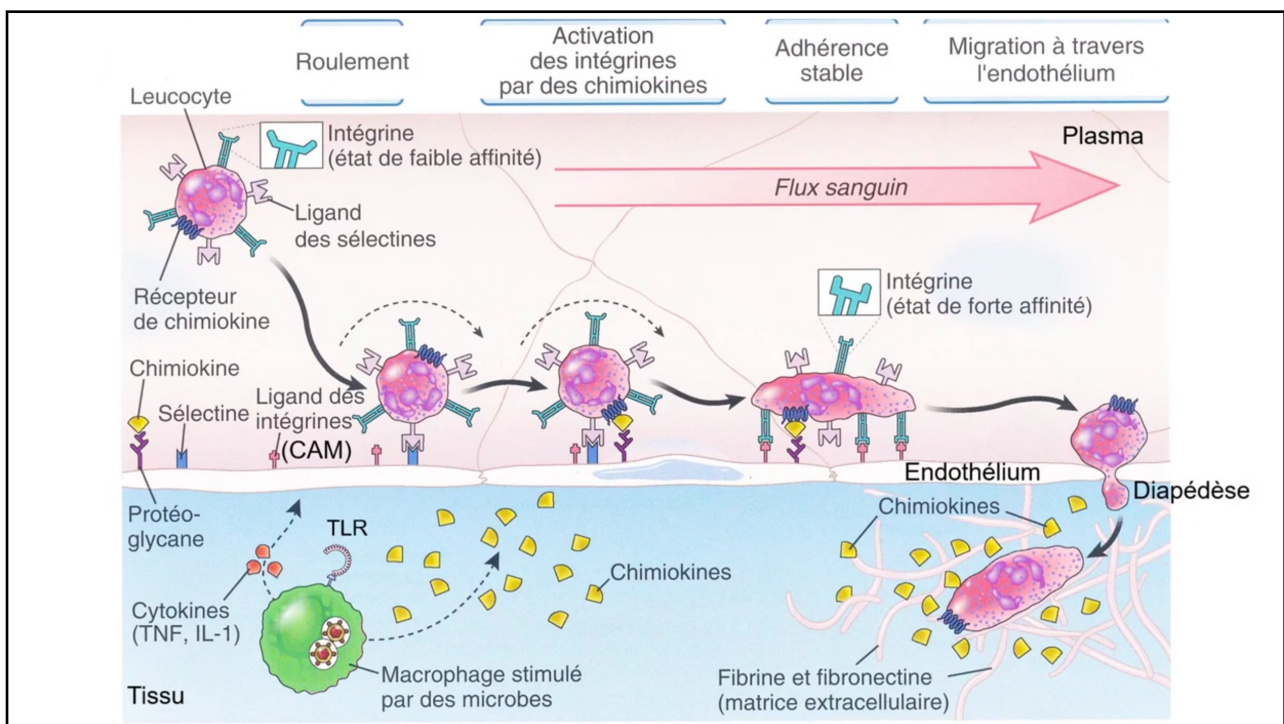


18

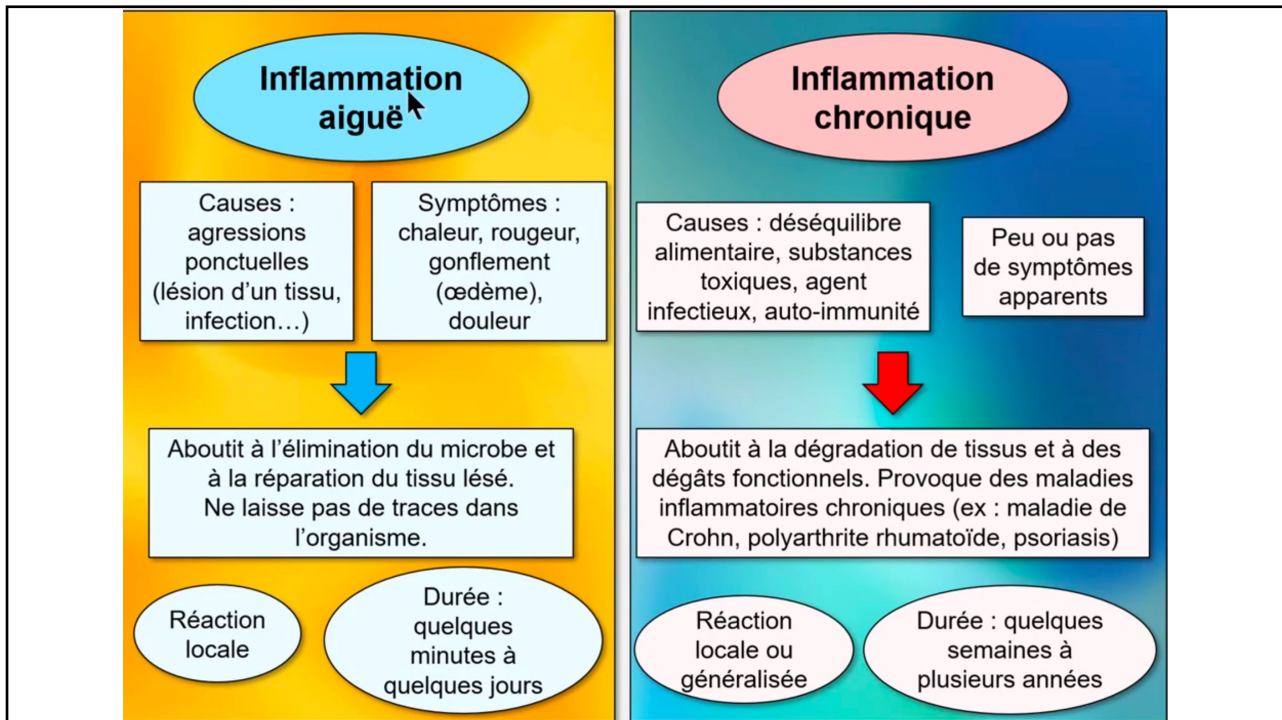
La réaction inflammatoire aiguë



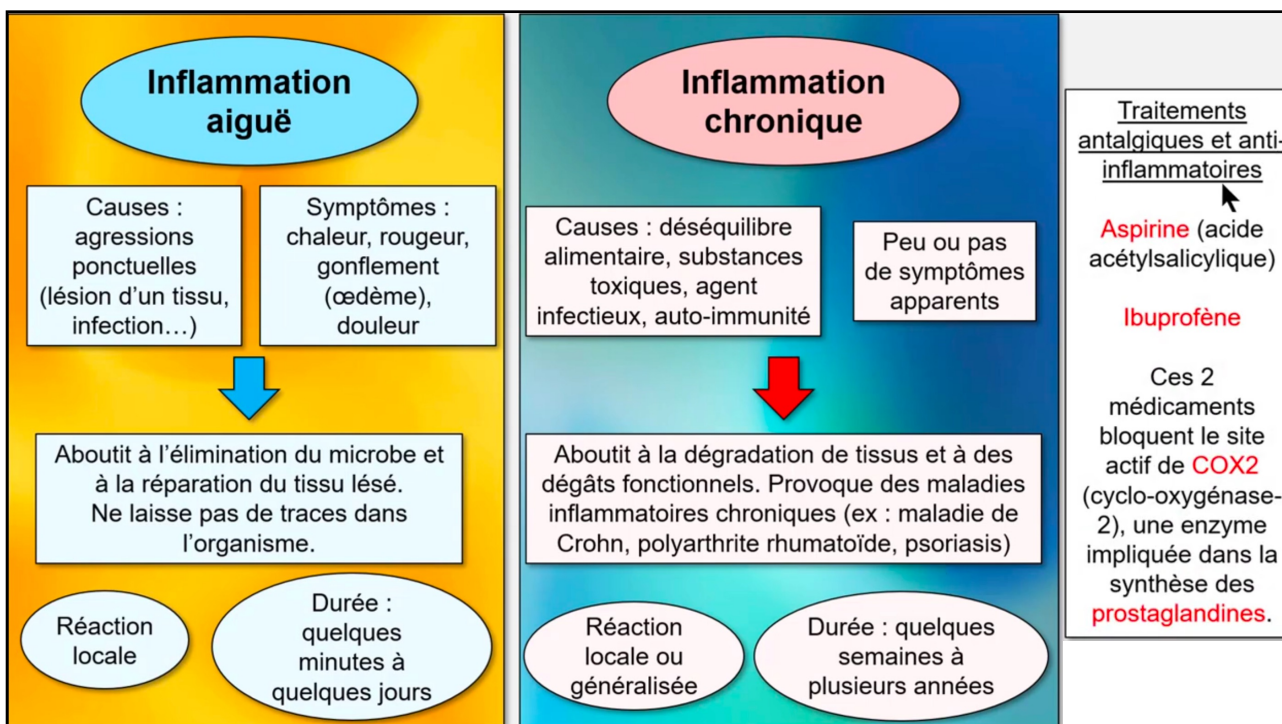
19



20

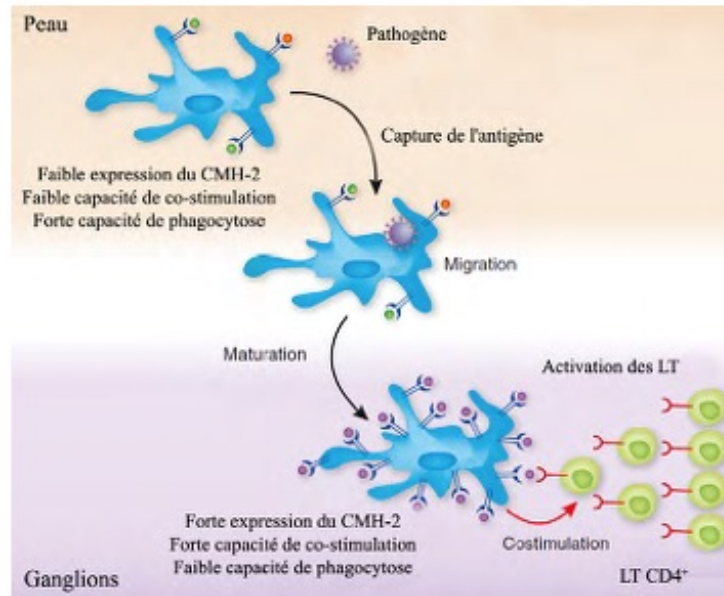


21

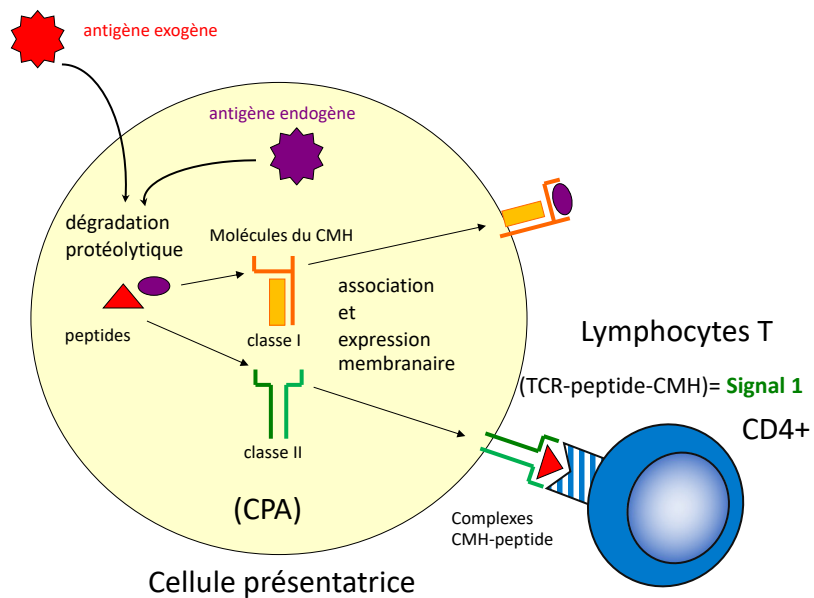


22

Maturation des cellules dendritiques

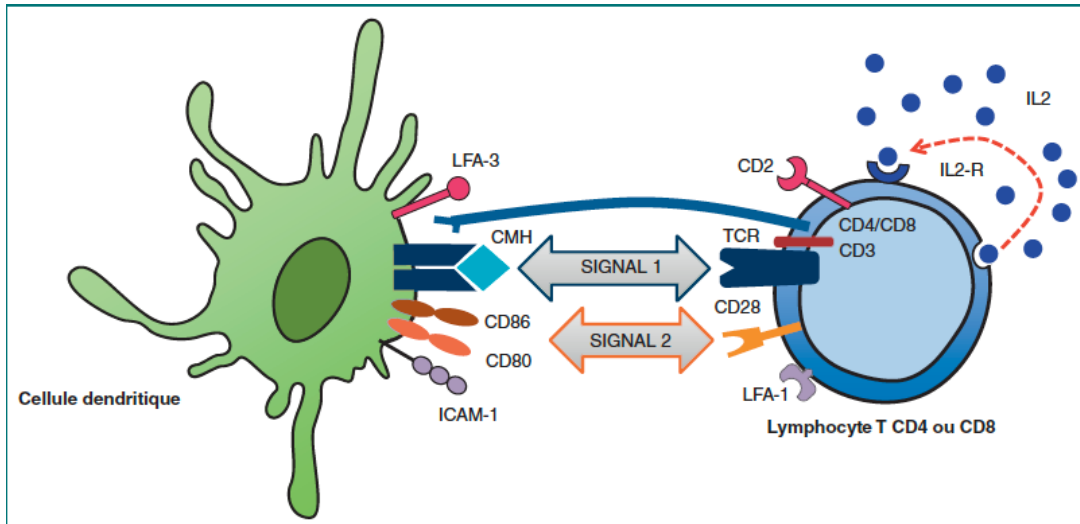


23



24

Activation des lymphocyte T naïf



25

Activation des lymphocyte T naïf

- ✓ Signal 1 + signal 2 ⇔ activation
- ✓ Signal 1 sans signal 2 ⇔ pas d'activation : ANERGIE
état réfractaire à une stimulation ultérieure même si cette fois les deux signaux sont présents.
- ✓ Signal 2 sans signal 1 : neutre, aucun effet

26

Activation des lymphocyte T naïf

