

Immunité anti-infectieuse

Dr M.Messatfa
m_immuno@yahoo.fr
Cours d'immunopathologie.

I- Introduction.

Relation hôte-agent infectieux

1) Reconnaissance des agents infectieux

Première étape de reconnaissance puis déclenchement d'une réponse immunitaire anti-infectieuse

2) Aspects normaux

2-a) Réponses antibactériennes

- ✓ Bactéries extracellulaires
- ✓ Bactéries intracellulaires

2-b) Réponses antivirales

3) Aspects pathologiques

- « effets secondaires » des réponses

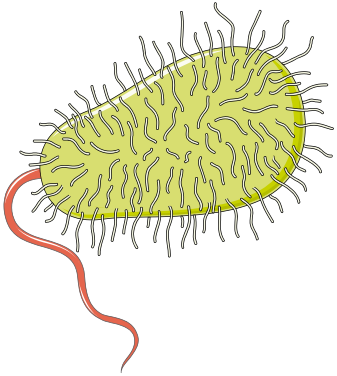
- ✓ Immunité naturelle : inflammation incontrôlée.
- ✓ Immunité adaptative : hypersensibilité

- Déficit de réponse : immunodéficience

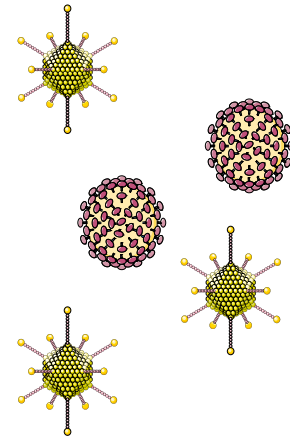
- ✓ Âge
- ✓ Acquis: SIDA.

1) Reconnaissance des agents infectieux

Un environnement microbien omniprésent



10^{14} bactéries



des milliards de virus

Autres

1) Reconnaissance des agents infectieux

Barrière de défenses



Immunité innée

Immunité spécifique

1) Reconnaissance des agents infectieux

Immunité innée

- Construite pour se défendre contre les infections : 1ère ligne de defense
- Présente dès la naissance
- Non spécifique de l'antigène
- N'a pas de mémoire
- N'est pas augmentée par une seconde exposition

1) Reconnaissance des agents infectieux

Immunité innée: Les barrières épithéliales et muqueuses

- la peau et le sebum (propriétés antibactériennes des acides gras)
- le mucus et l'escalator muco-ciliaire
- les flores saprophytes (intestin, vagin...)
- le pH (estomac, sueur)
- les protéines et peptides antimicrobiens

1) Reconnaissance des agents infectieux

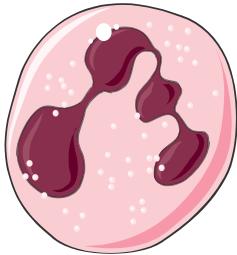
Immunité innée: Les protéines et peptides antimicrobiens

- Lysozyme (250-500 mg/ml dans les sécrétions nasales, salive, larmes)
- Lactoferrine
- Défensines
 - β défensines (peau et tractus respiratoire)
 - α défensines (C. de Paneth de l'intestin)
- Surfactant

1) Reconnaissance des agents infectieux

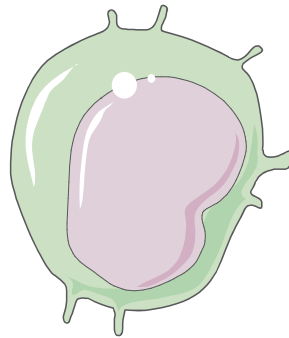
Immunité innée: les cellules phagocytaires

PNN

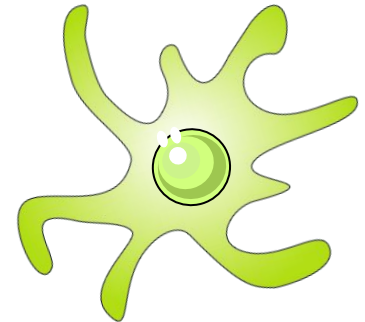


- pas de présentation antigénique
- destruction chimique des microorganisme

monocytes -
macrophages



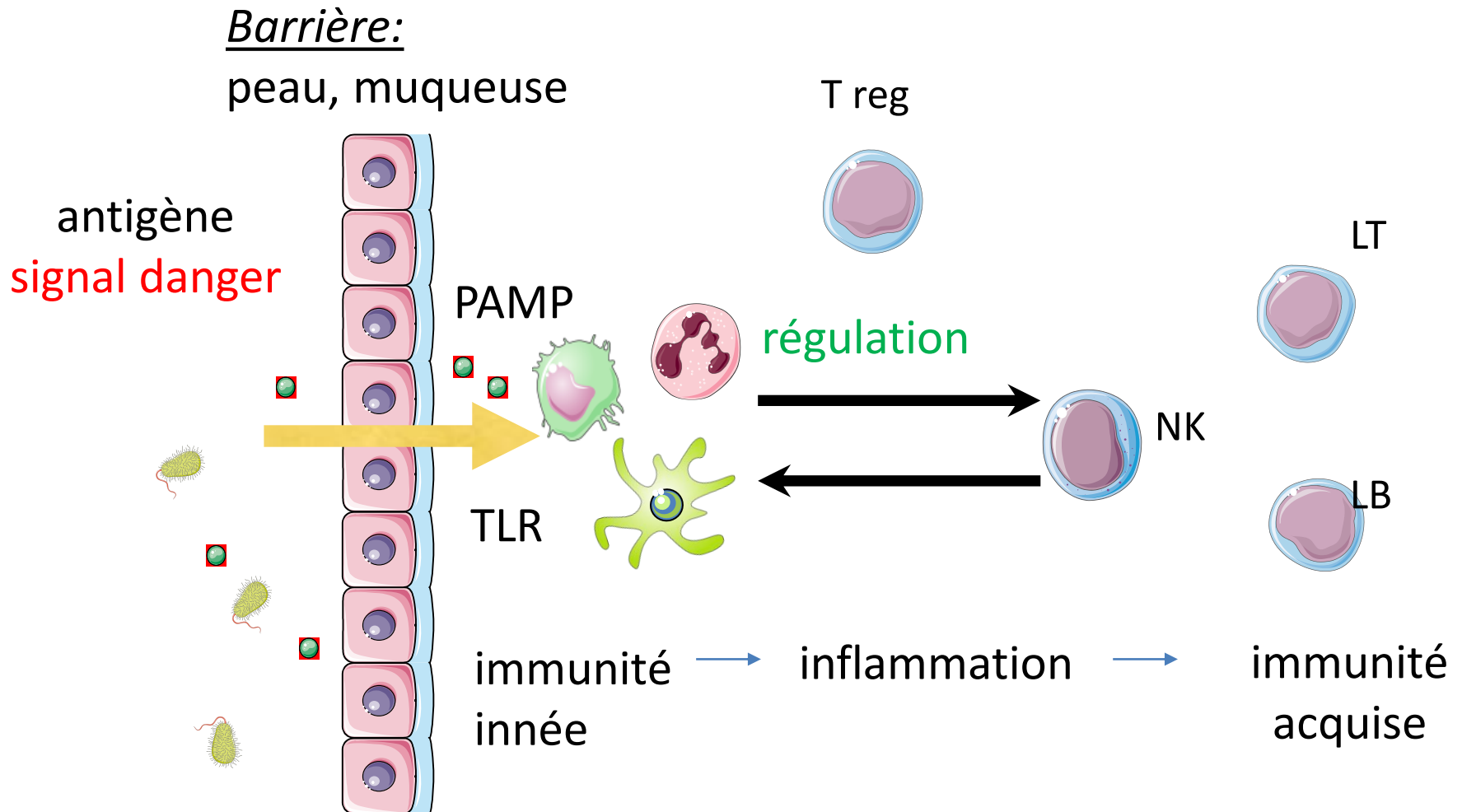
cellules dendritiques



- moindre capacité de lyse
- expression de MHC
- présentation antigénique après processing de l'antigène et chargement sur molécule HLA

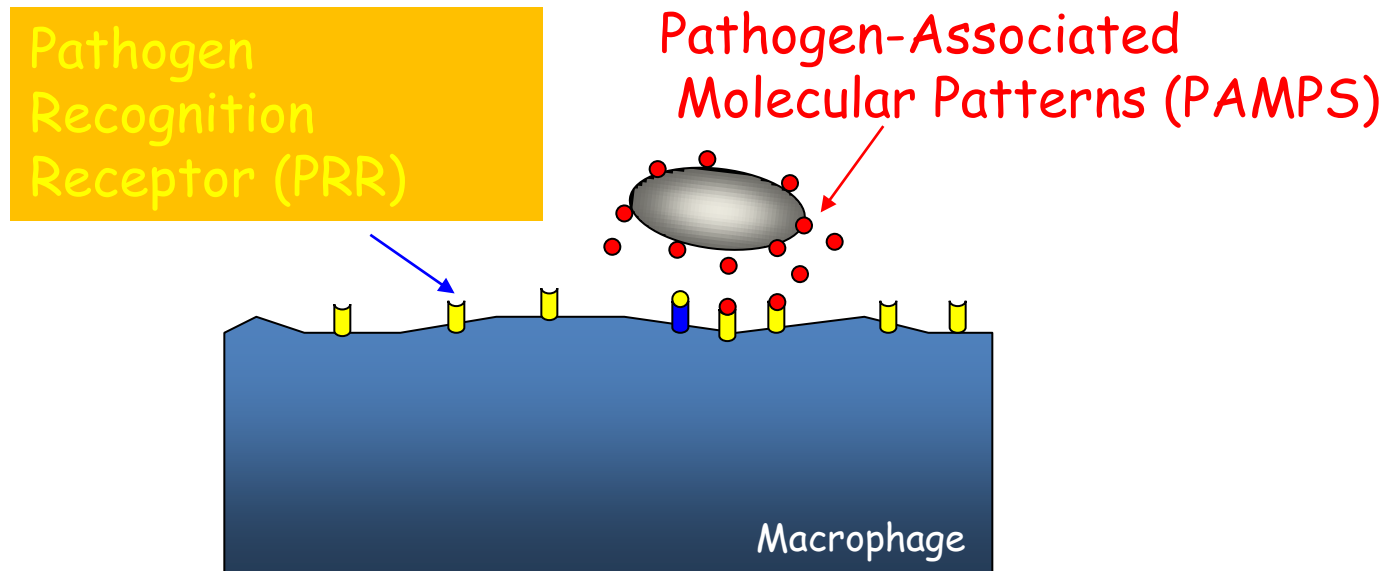
1) Reconnaissance des agents infectieux

De l'immunité innée à l'immunité spécifique: Transition ? Qui est le chef d'orchestre



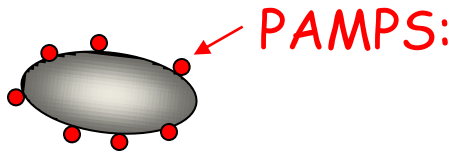
1) Reconnaissance des agents infectieux

Pattern Recognition Receptors and Pathogen-Associated Molecular Patterns



The presence of pathogenic microorganisms is detected by the recognition of molecules unique to microorganisms that are not associated with human cells. These unique molecules are called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Various body defense cells such as macrophages have on their surface a variety of receptors called **pattern-recognition receptors** that bind to the **PAMPs**.

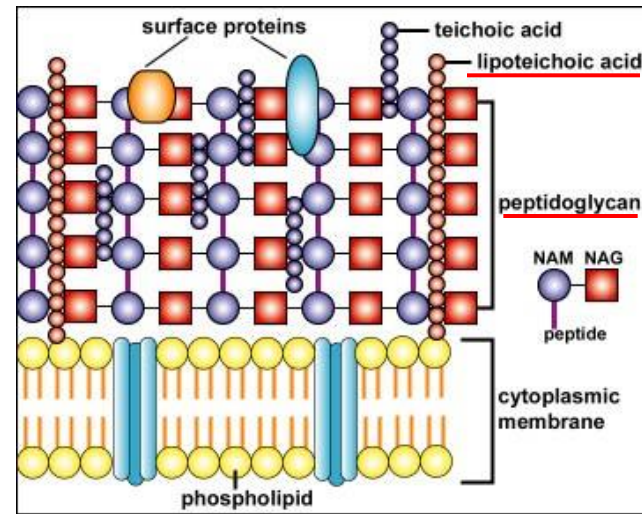
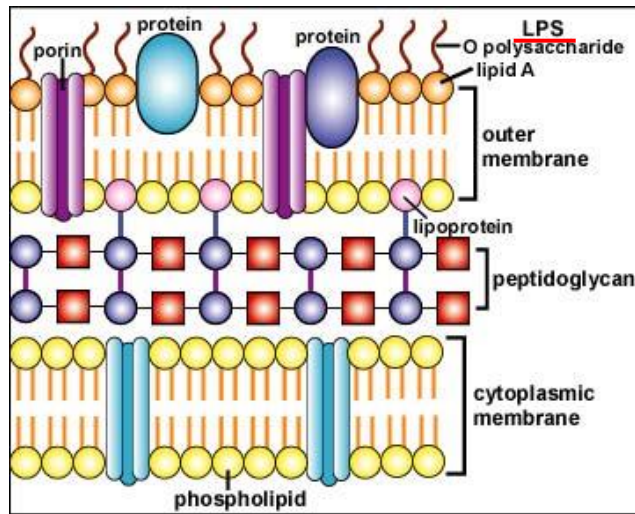
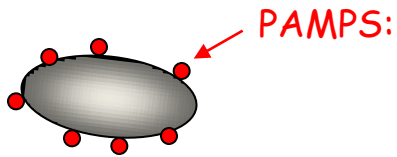
Pathogen-Associated Molecular Patterns



Main characteristics

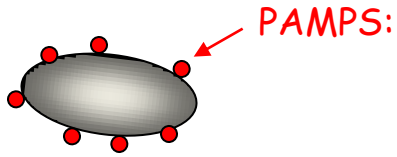
- 1) PAMPs are produced **only** by microbes and not by host cells, **enabling** the innate immune system to distinguish between self and nonself.
- 2) As PAMPs are essential for microbial **survival**, mutations in or loss of patterns can be lethal, and therefore these patterns are not subject to high mutation rates.
- 3) PAMPs are **invariant** between microorganisms of a given class, which implies that only a limited number of pattern recognition receptors are needed to detect the presence of a microbial infection.

Pathogen-Associated Molecular Patterns



1. Lipopolysaccharide (LPS) from the gram-negative
2. Peptidoglycan found abundantly in the gram-positive cell wall and to a lesser degree in the gram-negative cell wall.
3. Lipoteichoic acids found in the gram-positive cell wall.

Pathogen-Associated Molecular Patterns



mannose-rich glycans (common in microbial glycoproteins and glycolipids but rare in those of humans)

5. flagellin found in bacterial flagella.

6. pilin from bacterial pili.

7. N-formylmethionine, an amino acid common to bacterial proteins.

8. double-stranded RNA unique to most viruses.

9. lipoteichoic acids, glycolipids, and zymosan from yeast cell walls.

10. phosphorylcholine and other lipids common to microbial membranes.

Deux classes of PRRs:

a) Endocytic PRRs

b) Signaling PR

Pattern Recognition Receptors

a) Endocytic PRRs: found on the surface of phagocytes and promote the attachment of microorganisms to phagocytes and their subsequent engulfment and destruction.

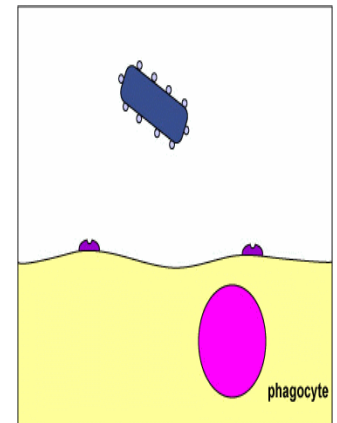
- *Mannose receptors*

Mannose receptors bind to terminal mannose and fucose groups on microbial glycoproteins and glycolipids.

(Human glycoproteins and glycolipids typically have terminal N-acetylglucosamine and sialic acid groups.)

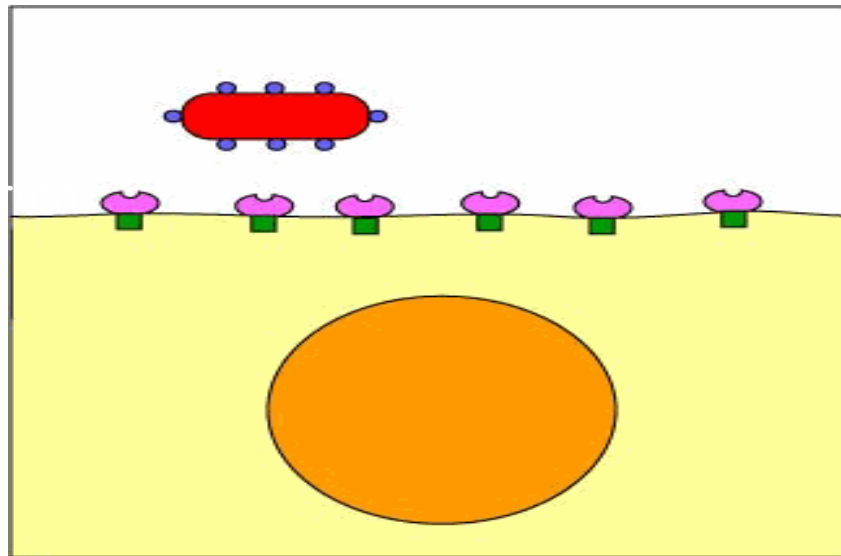
- *Scavenger receptors*

Scavenger receptors bind to bacterial cell wall components such as LPS, peptidoglycan and teichoic acids. There are also scavenger receptors for certain components of other types of microorganisms

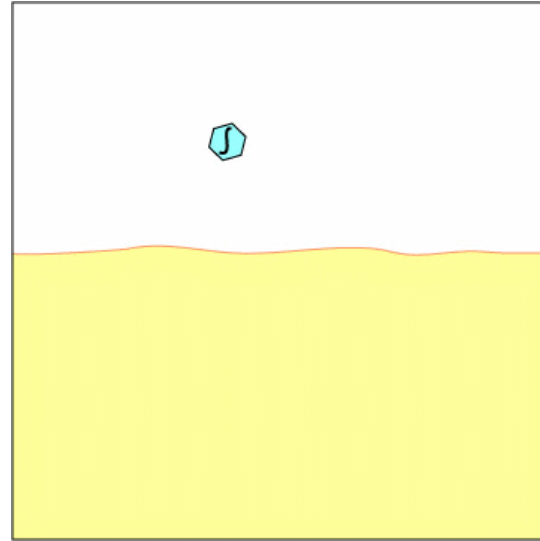


Pattern Recognition Receptors

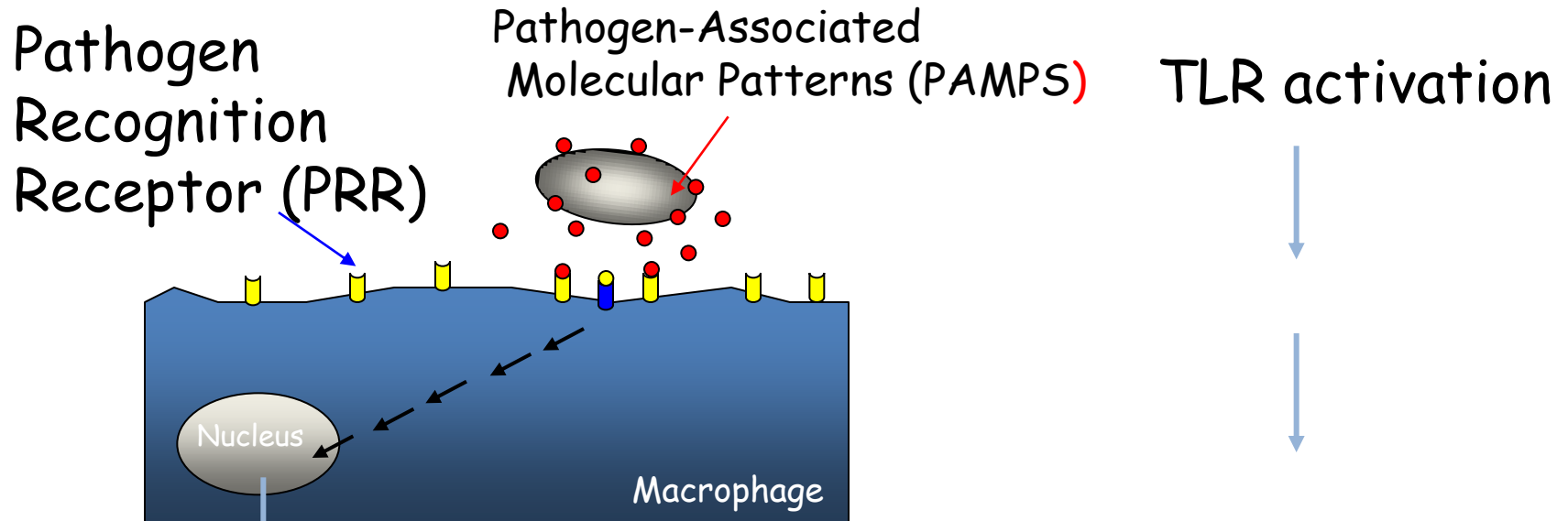
b) Signaling PRRs: Binding of microbial molecules to the PRRs promotes the synthesis and secretion of cytokines that are crucial to initiate innate immunity and adaptive immunity.



Toll-like receptors Recognizing Viral Double-Stranded RNA



Signal transduction induced upon pathogenic recognition and TLR activation



Inflammation

Inflammation

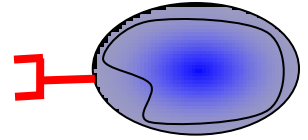
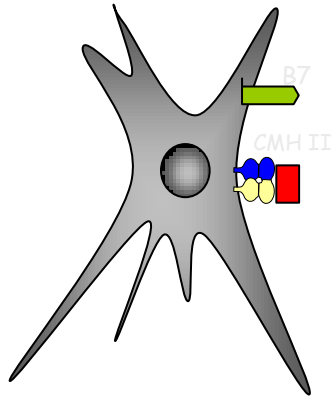
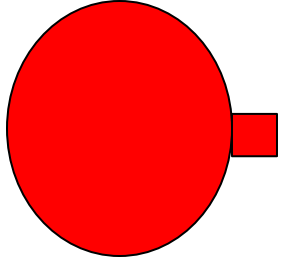
Cytokines libérées dans le foyer inflammatoire

Rôle pivot dans l'activation des:



Cellules dendritiques

Cellules de l'interface entre l'immunité
innée et l'immunité spécifique



Bridging innate and adaptive immunity

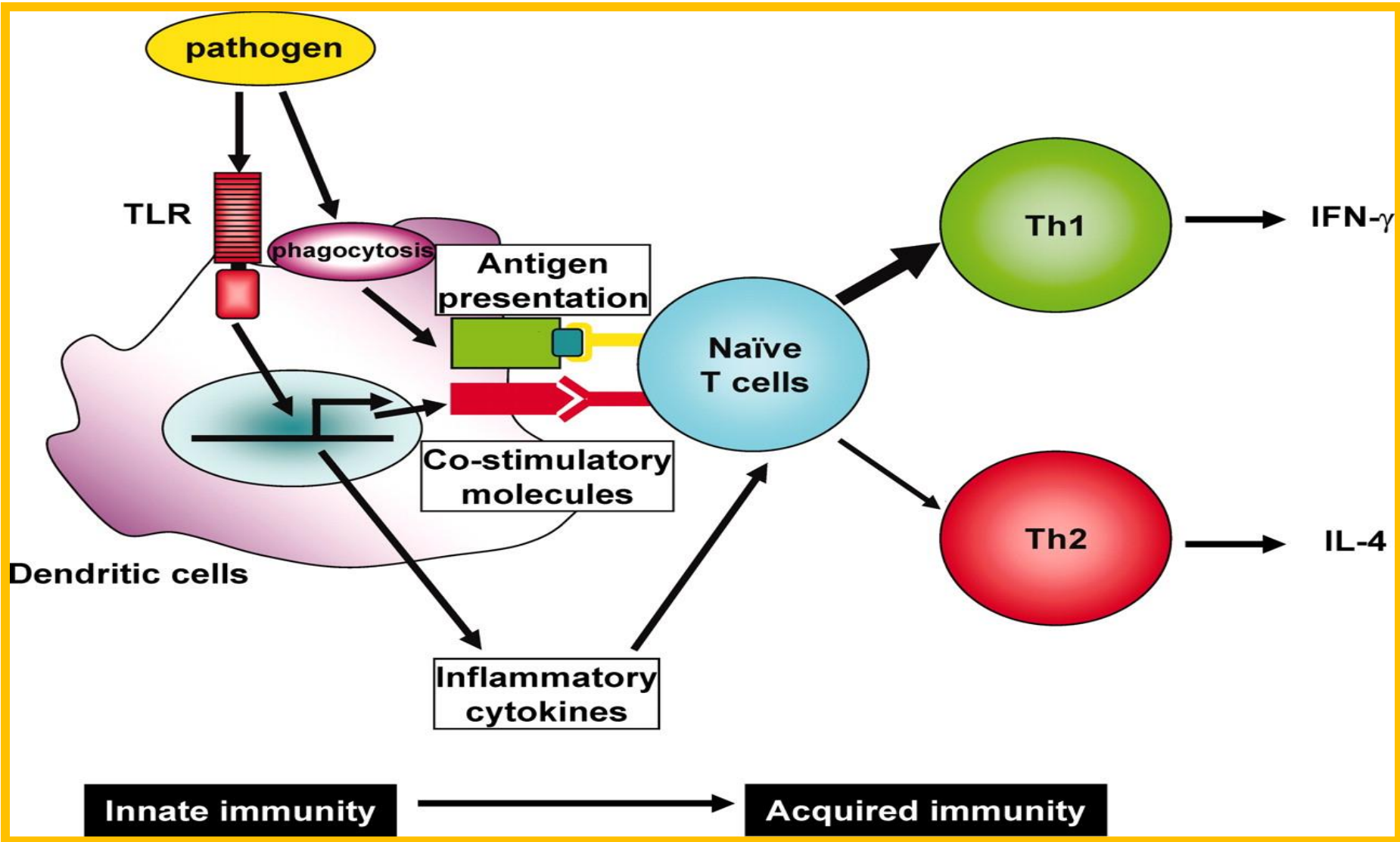
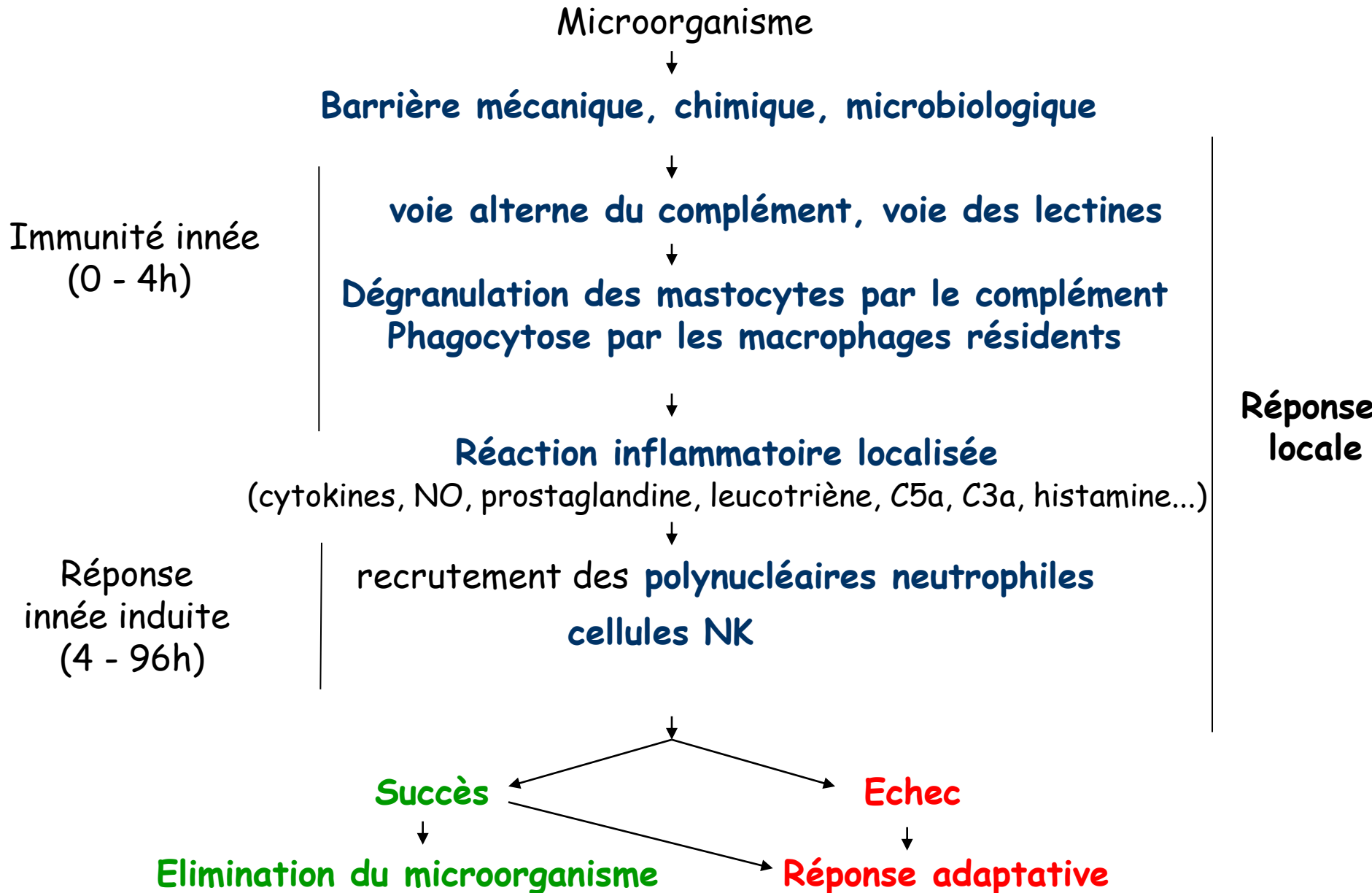


Schéma récapitulatif Déroulement de la réponse anti-infectieuse



↓
captation des microorganismes par les **cellules présentatrice d'antigènes**
(**macrophage, cellules dendritiques, LB**)

↓
présentation antigène par les cellules dendritiques

↓
coopération cellulaire

↙ ↘
réponse humorale

réponse cellulaire

CD + LT CD4⁺ + LB

CD + LT CD4⁺ + LT CD8⁺

↓
Succès

Echec

**Elimination du microorganisme
+ mémoire immunitaire**

Développement de l'infection

↓
aide thérapeutique

Immunité
adaptée
(spécifique)
(>96h)

systeme
lymphoïde
secondaire

2) Aspects normaux

2-a) Défenses antibactériennes

Infections bactériennes

- Bien distinguer les bactéries purement extracellulaires (les plus fréquentes) des bactéries qui peuvent « se cacher » à l'intérieur des cellules

2) Aspects normaux

Infections par des bactéries extracellulaires

- Rôle *fondamental* des anticorps et des phagocytes (polynucléaires neutrophiles et macrophages).
- Pas de rôle significatif des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK

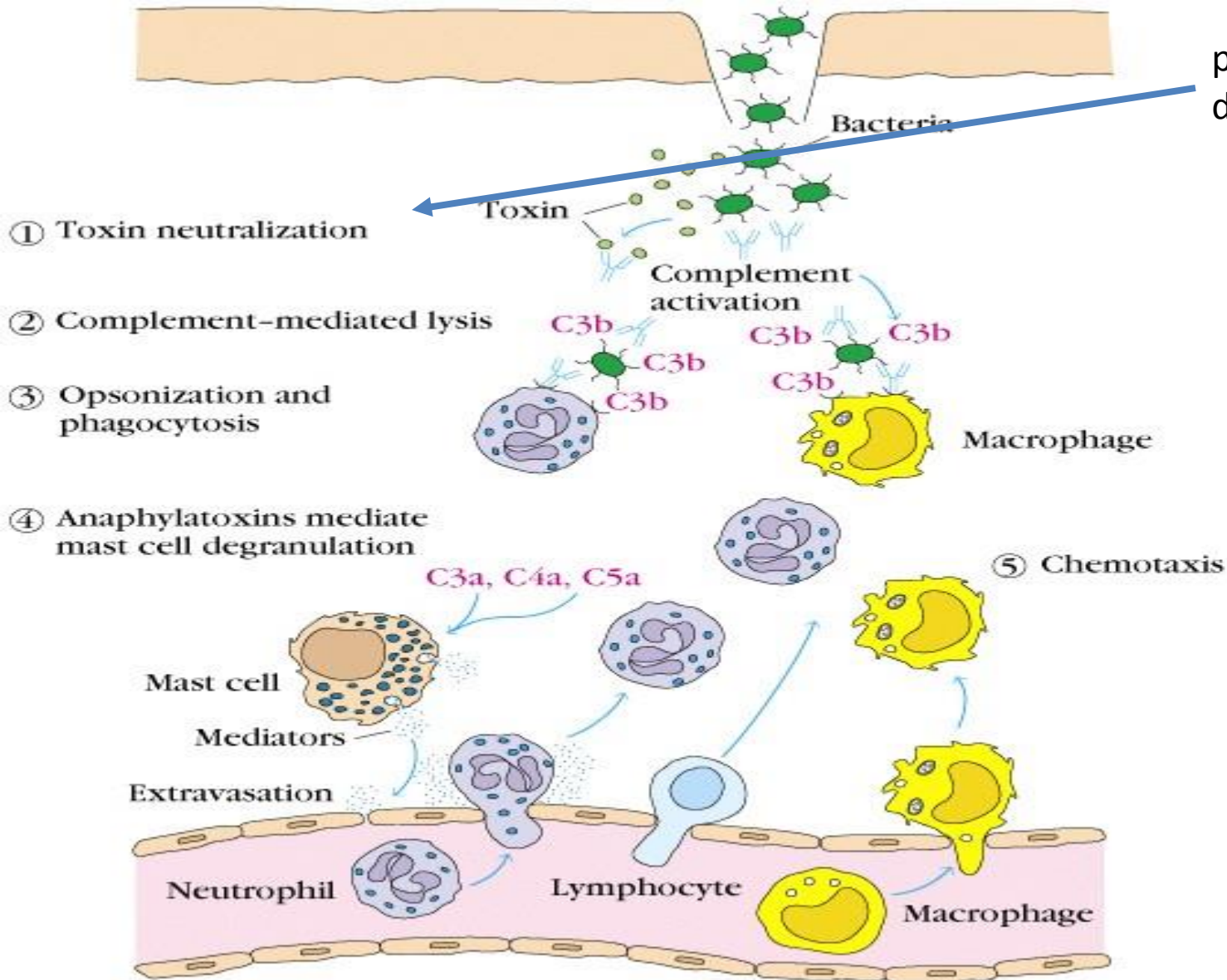
2) Aspects normaux

Infections par des bactéries extracellulaires

- Rôle fondamental des anticorps
 - Et donc des lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires qui permettent leur commutation isotypique et leur maturation d'affinité (Th2)

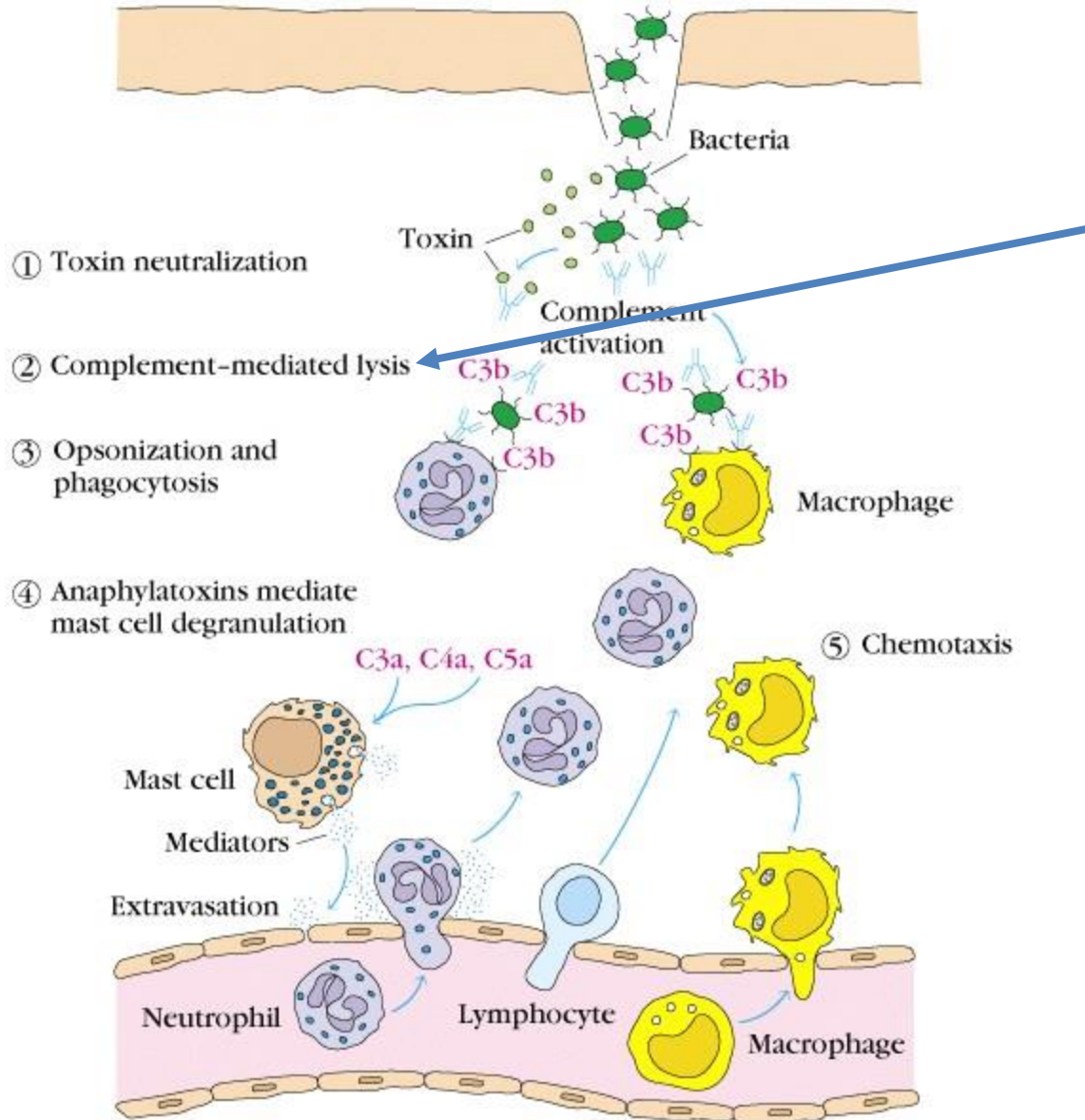
Anticorps et bactéries extracellulaires

p.ex.
diphtérie, tétanos

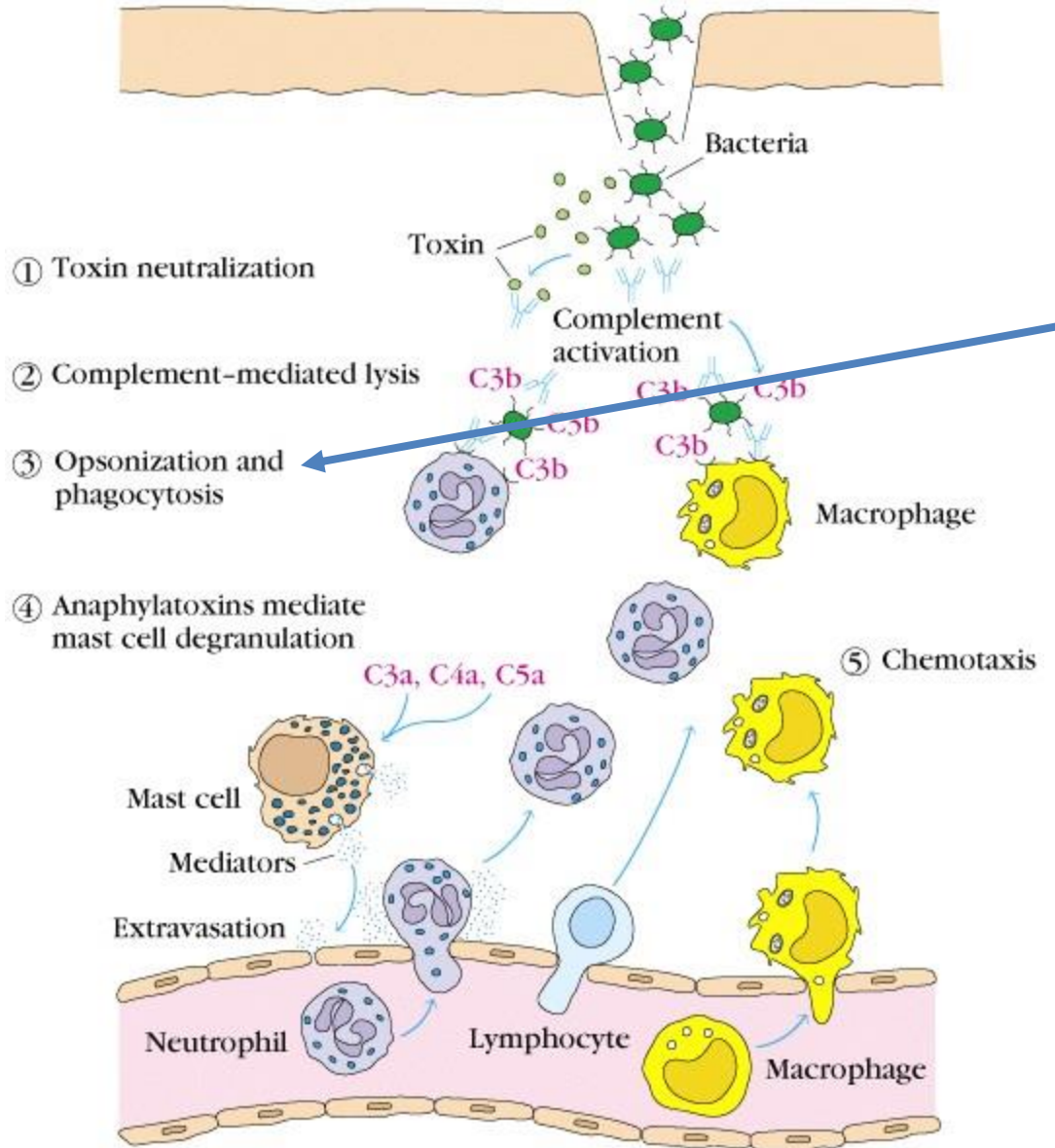


Anticorps et bactéries extracellulaires

Essentiellement
bactéries Gram -



Anticorps et bactéries extracellulaires



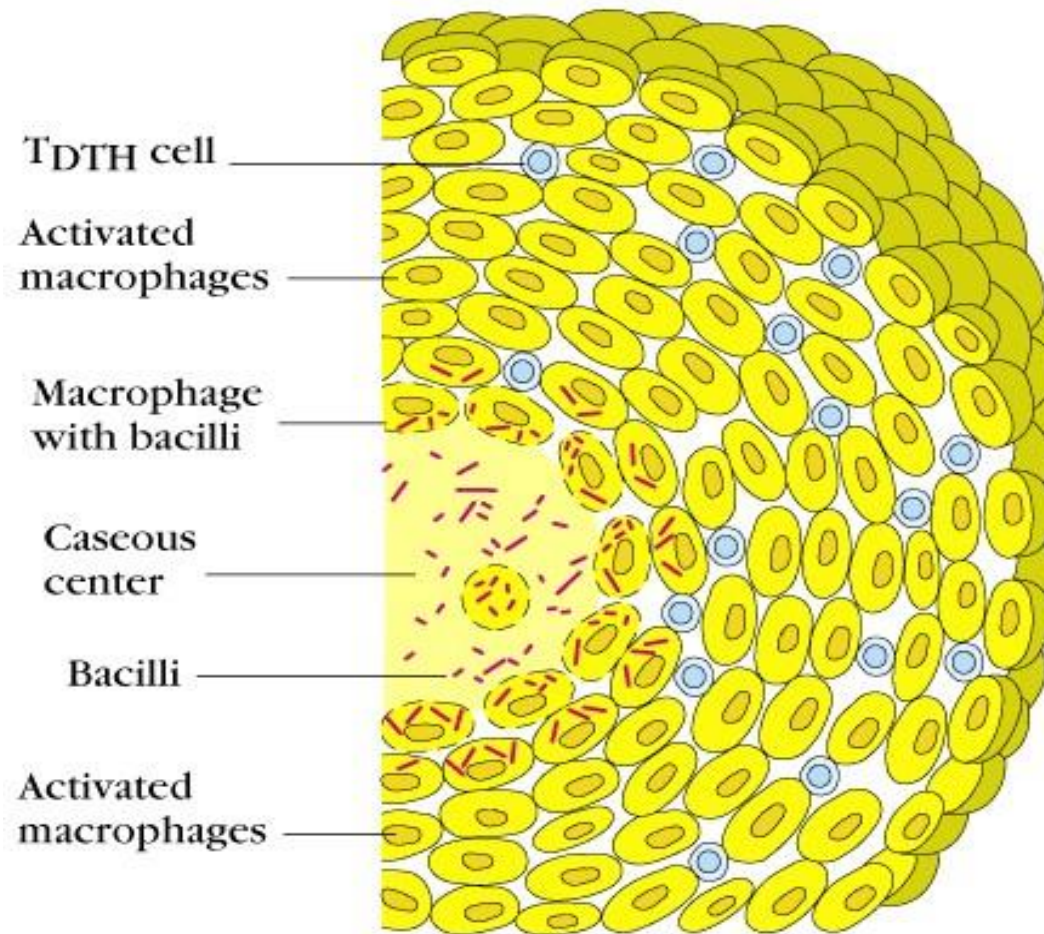
L'opsonisation est ESSENTIELLE pour la phagocytose des **bactéries qui possèdent des capsules polysaccharidiques** (Pneumocoque, hemophilus influenzae, méningocoque)

2) Aspects normaux

Infection par les bactéries intracellulaires

- Exemple : mycobactéries (tuberculose)
- Peu d'efficacité des anticorps
- Importance de l'immunité à médiation cellulaire
- Les systèmes microbicides du macrophage ne sont capables de tuer les BK que s'il y a eu exposition à **l'interféron- γ** : Les souris IFN- γ KO meurent après inoculation de BCG (bacille tuberculeux atténué)

Mycobacterium tuberculosis et formation du granulome



Une forte réponse de type Th1 est indispensable pour contrôler une infection tuberculeuse tuberculose

Mécanismes d'échappement des bactéries

défense
de l'hôte

mode d'action

mécanismes d'évasion bactériens

Anticorps

blocage attachement
opsonisation
neutralisation de toxines

- **sécrétion de protéases**
(*N. meningitidis*)
- **variation antigénique**
(*N. gonorrhoeae*)

Phagocytose

capture et destruction
du pathogène

- **production de capsule**
(*S. pneumoniae*), **fibrine** (*S. aureus*)
- **induction apoptose** (*Yersinia*)
- **survie dans le macrophage**
(*M. tuberculosis*, *Salmonella*,,,)

Lyse / complément

destruction par
formation de pore

- **résistance naturelle des bactéries G+**
- **production d'élastase** (*Pseudomonas*)

2) Aspects normaux

2-b) Défenses antivirales

Infections virales

- Particules virales libres
- Interaction avec un récepteur cellulaire
- Infection cellulaire
- Eventuelle phase de latence
- Expression de protéines virales par la cellule infectée.
- Synthèse de nouveaux virions et recrutement de nouvelles cellules

2) Aspects normaux

Mécanismes de défense anti-virale lors du stade précoce :

a) Rôle des anticorps: neutralisation des particules virales libres par des anticorps *neutralisants*

- Intervention aux sites d'entrée du virus dans l'organisme
- Rôle important mais pas exclusif des IgA sécrétoires (il y a des anticorps neutralisants dans le sang)

2) Aspects normaux

Mécanismes de défense anti-virale lors du stade précoce :

a) Anticorps neutralisants (suite)

- Plusieurs types de mécanismes
 - Antagonisme de récepteurs viraux intervenant dans l'adhésion aux épithéliums ou aux cellules cibles
 - Activation du complément et lyse des virions enveloppés
 - Agglutination et opsonisation avec facilitation de la phagocytose

La réponse humorale est généralement inutile lors d'une primo-infection virale : le temps nécessaire à l'obtention de titres élevés d'anticorps est trop long

... par contre, l'obtention d'un
titre élevé d'anticorps
spécifiques (par exemple IgA)
après une première infection ou
un vaccin peut être protectrice

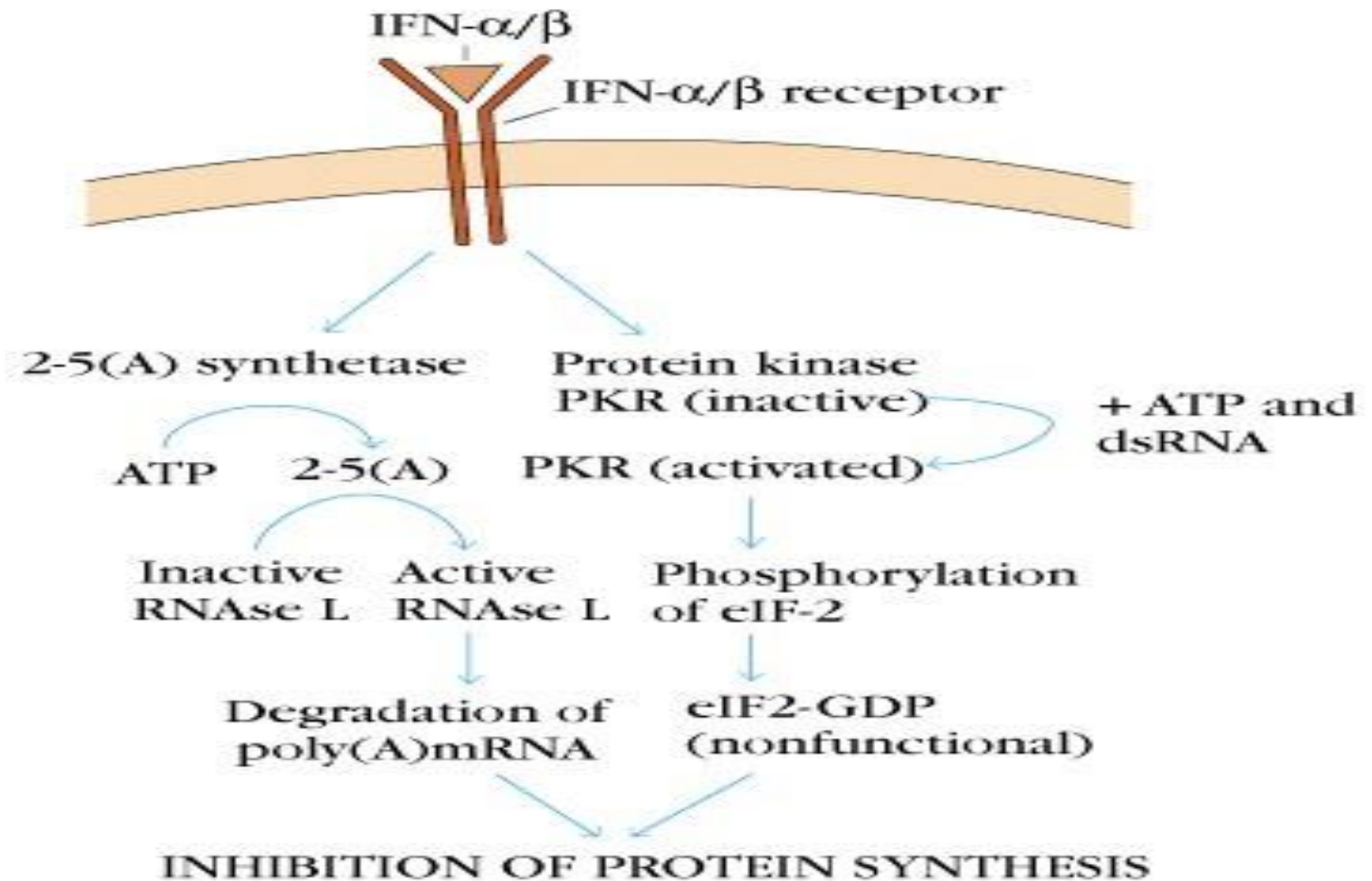
2) Aspects normaux

Mécanismes de défense anti-virale de seconde ligne:

a) Interférons de type I: (inductible)

- Un médiateur soluble de l'immunité naturelle : les interférons $-\alpha$ et $-\beta$
 - Sécrétion induite dans plusieurs types cellulaires par le RNA viral double brin
 - Inhibent la synthèse de protéines en favorisant la dégradation des mRNA et en inactivant un facteur d'initiation de la translation (eIF-2).

a) Interférons de type I: (inductible)



2) Aspects normaux

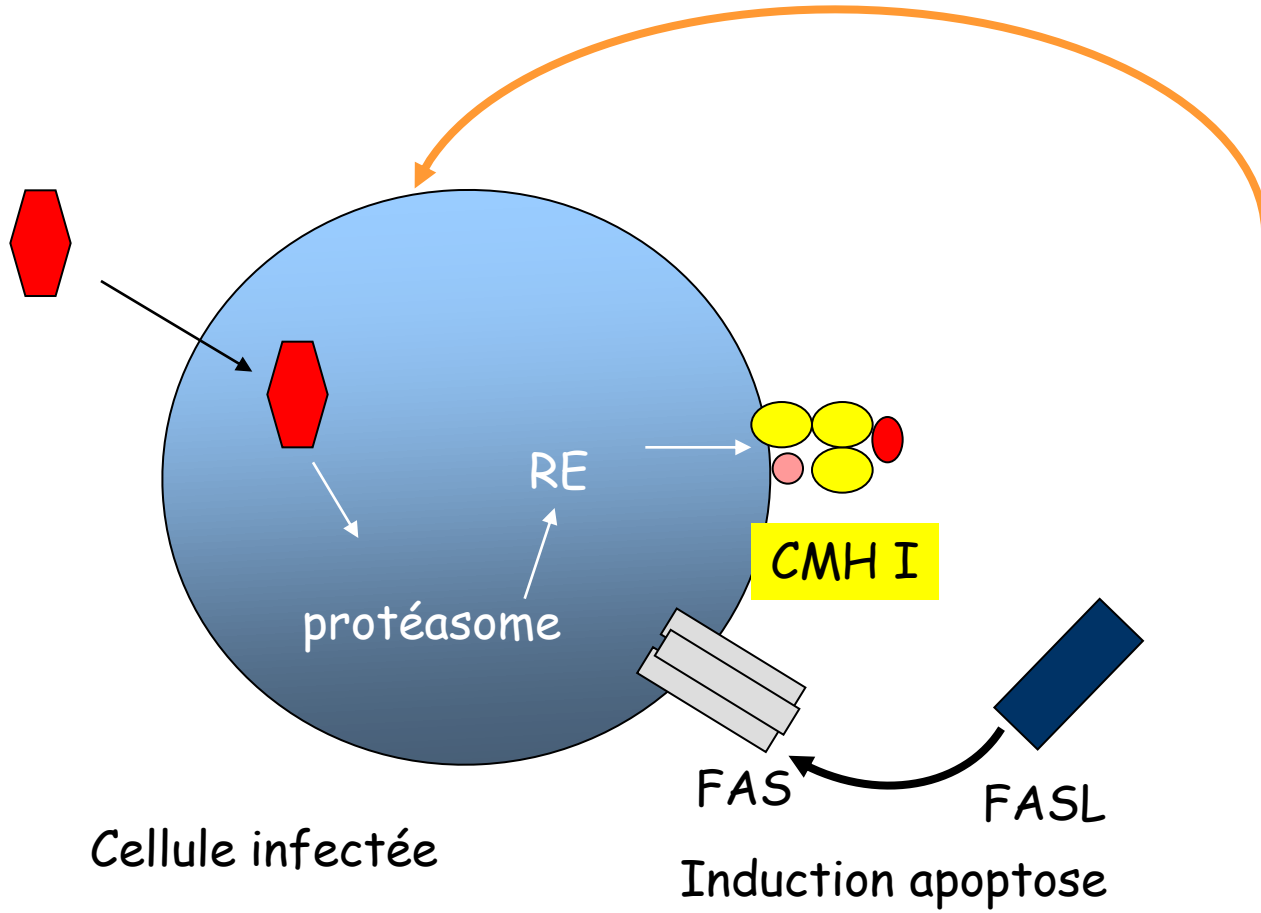
Mécanismes de défense anti-virale de seconde ligne:

b) Réponse cellulaire cytotoxique

- Dès que les premières cellules sont infectées, seuls les lymphocytes T cytotoxiques et leurs auxiliaires : les lymphocytes T CD4⁺ de type Th1, peuvent contrôler l'infection virale
 - Toute cellule infectée exprime des *peptides* viraux présentés par des molécules CMH de classe I
 - La lyse des cellules infectées interrompt la synthèse de nouveaux virion et livre les virions déjà synthétisés à l'action neutralisante des anticorps

Réponse anti-virale des CTL

Lyse par Granzyme perforine



Mécanismes d'échappement des virus

Défense de l'hôte

Mécanismes d'évasion viraux

IFN α/β



Inhibition de l'activité de la PKR (VHC)

Destruction / complément



Blocage des voies classique et alterne en s'associant au C4b ou C3b (virus de la vaccine, herpes simplex)

Reconnaissance Ag



Variation antigénique
(virus de la grippe, VIH)

Cytokine inflammatoires



Production d'un analogue de l'IL10 (EBV)

Mécanismes d'échappement des virus

défense de l'hôte

mécanismes d'évasion viraux

CMH I



diminution de l'expression
des molécules de classe1
(adénovirus, CMV)

CMH II

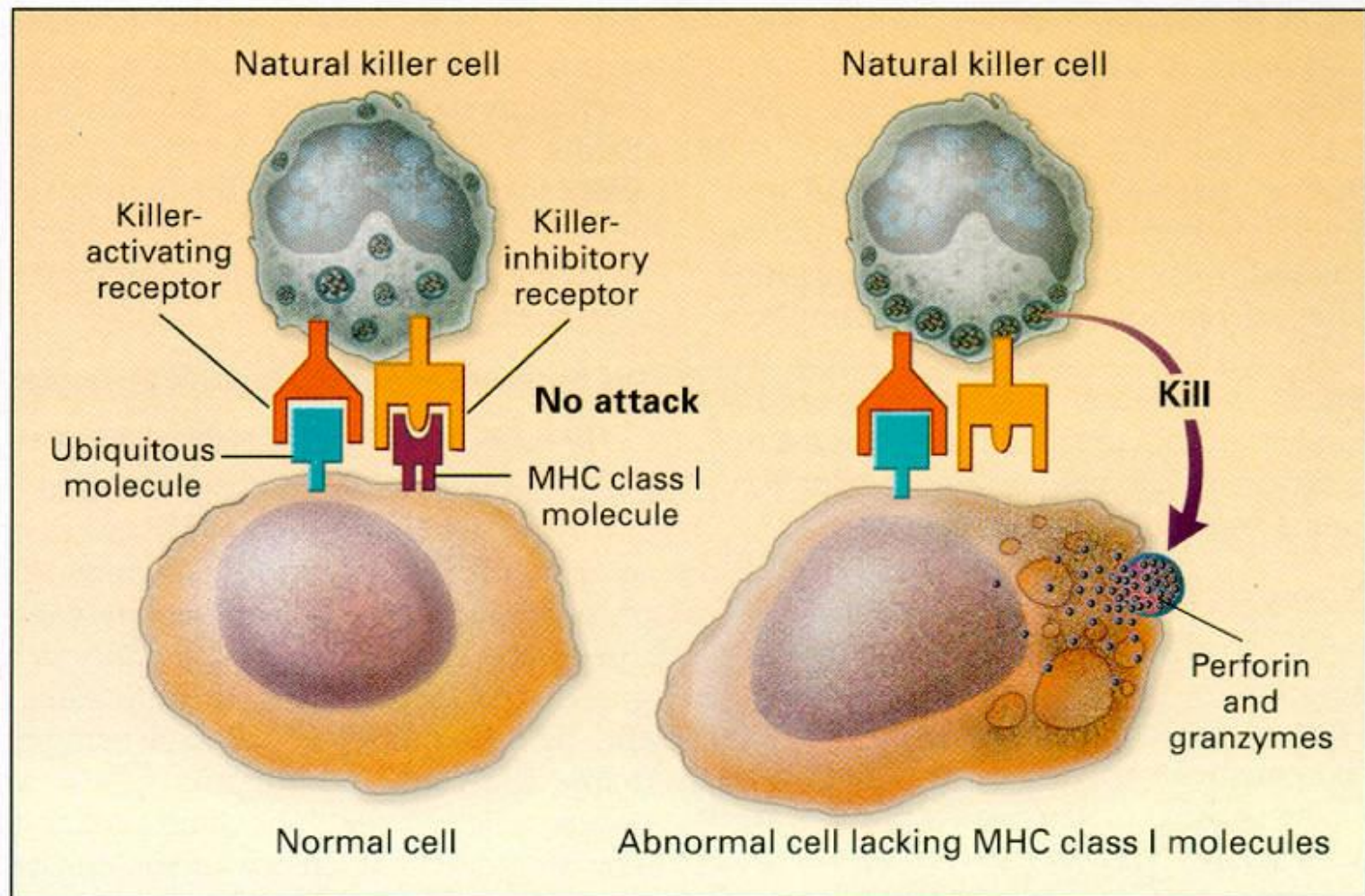


diminution de l'expression
des molécules de classe2
(CMV, VIH, virus de la
rougeole)

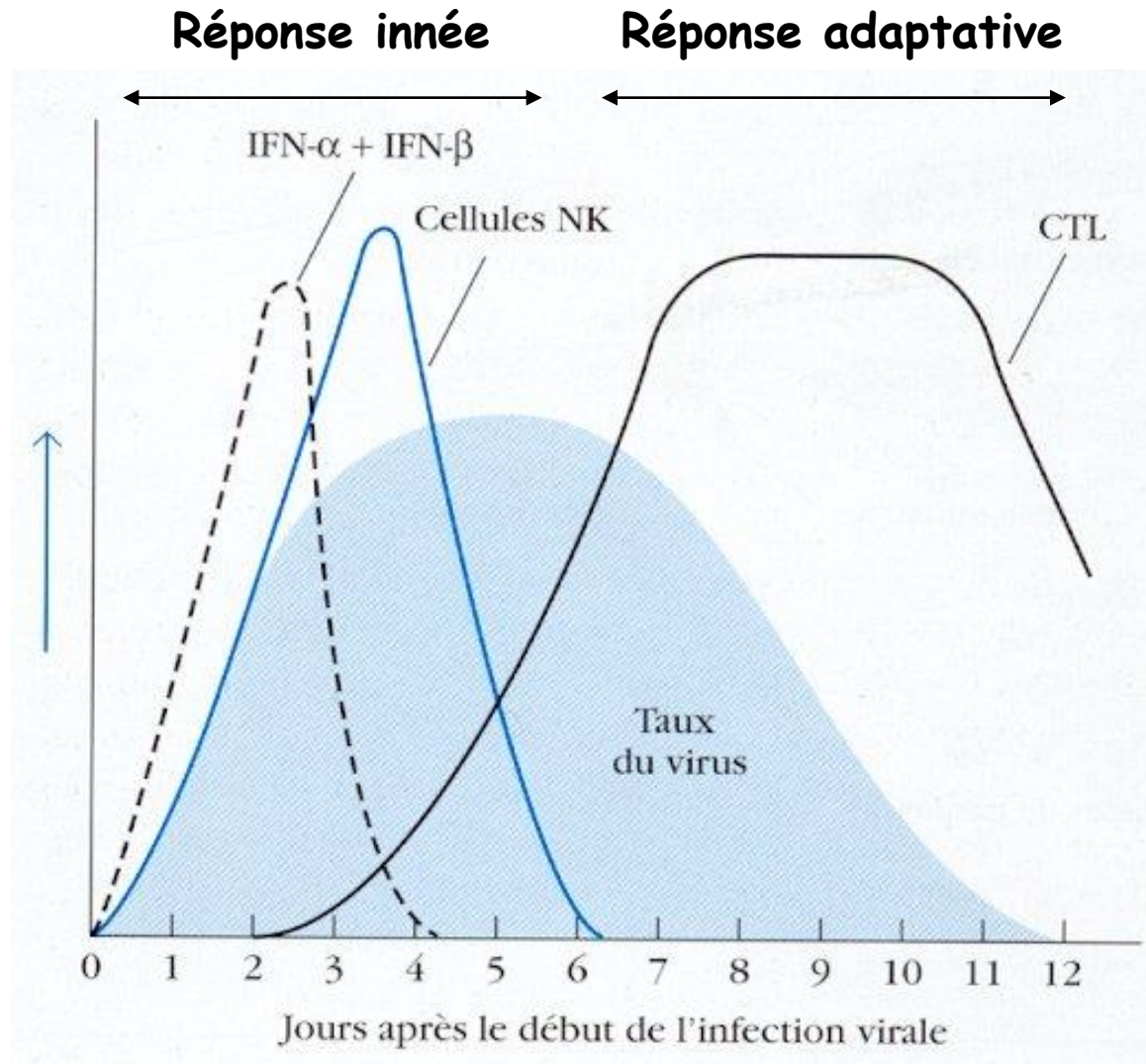
La parade à la perte d'expression
des molécules CMH I par les
cellules infectées :

Les cellules natural killer (NK)

Les récepteurs KIR (Killer Inhibitory Receptors)



Cinétique de l'immunité anti-virale



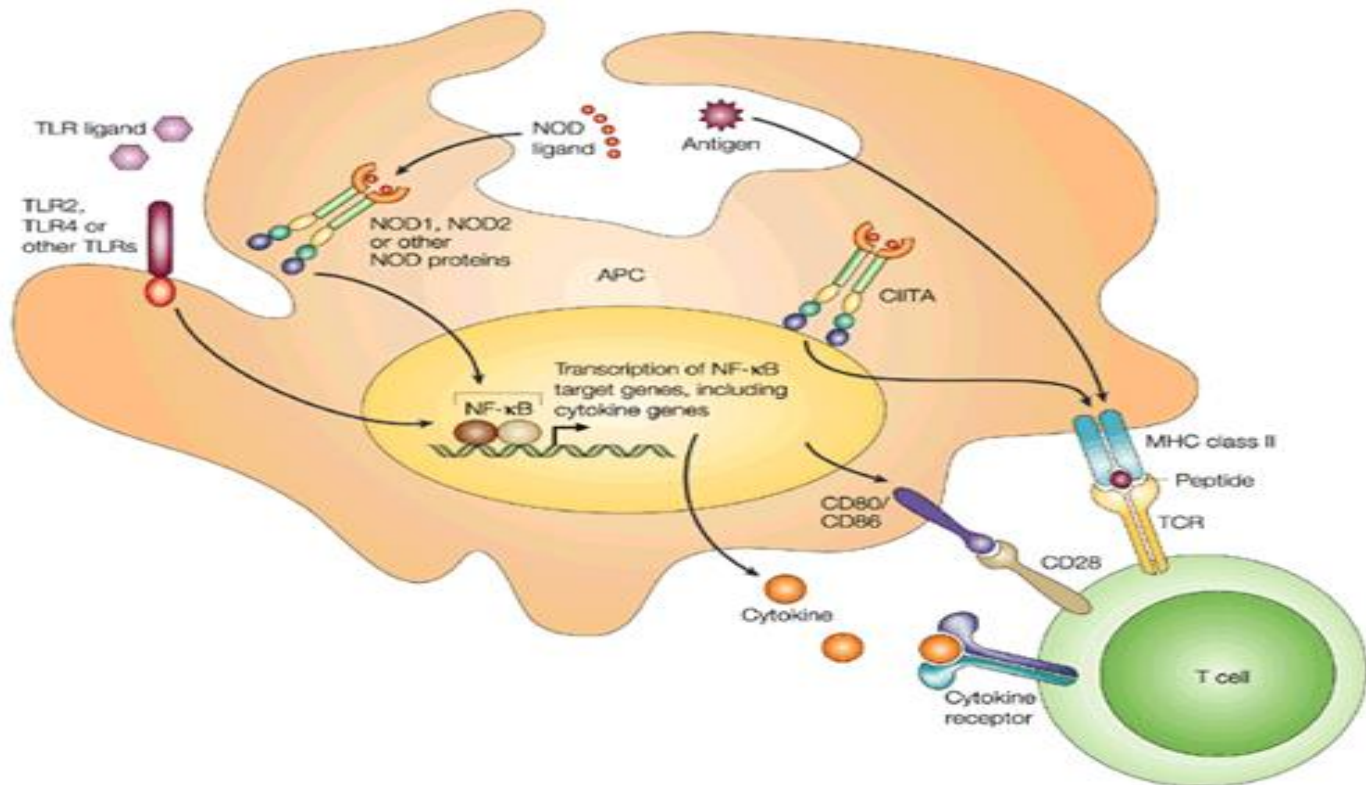
3) Aspects pathologiques

- Inflammation
- Hypersensibilité

3) Aspects pathologiques

Inflammation

Le rôle central des récepteurs Toll dans le déclenchement des réponses anti-infectieuses



3) Aspects pathologiques

NF- κ B : le facteur transcriptionnel de
l'inflammation

Class	Target Genes		
Cytokines	tumor necrosis factor (TNF)- α	Immunoreceptors	factor (M-CSF)
	TNF- β		Ig κ light chain
	interferon (IFN)- β		major histocompatibility complex (MHC) class I
	interleukin (IL)-1 β		T cell receptor β chain
	IL-2		IL-2R α
	IL-6		tissue factor
	IL-12		
Chemokines	IL-8	Acute phase proteins	C-reactive protein
	regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES)		Complement factor Bf
Adhesion molecules	macrophage chemotactic peptide-1	Enzymes	Complement factor C3
	E-selectin		α 1-acid glycoprotein
	intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)		nitric oxide synthase
	vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)		cyclooxygenase-2
Acute phase proteins	C-reactive protein	Transcription factors	12-lipoxygenase
	complement factor Bf		phospholipase A2
	complement factor C3		I κ B- α
	α 1-acid glycoprotein		p105
Growth factors	IL-3		p100
	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)		c-Rel
	granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)		Bcl-3
	macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)		

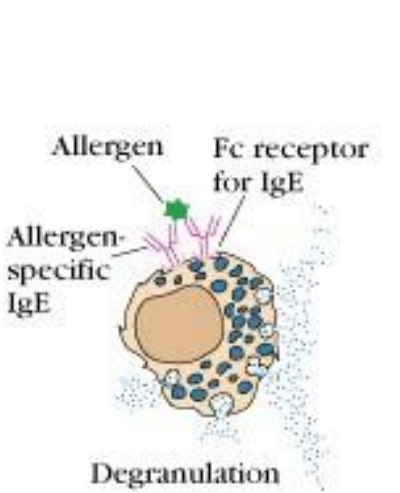
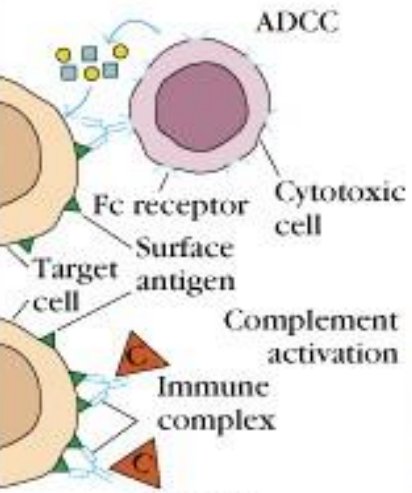
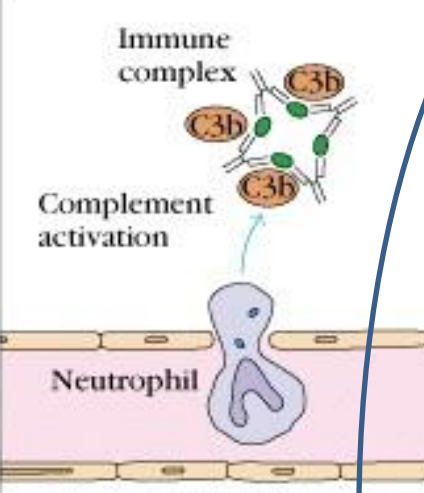
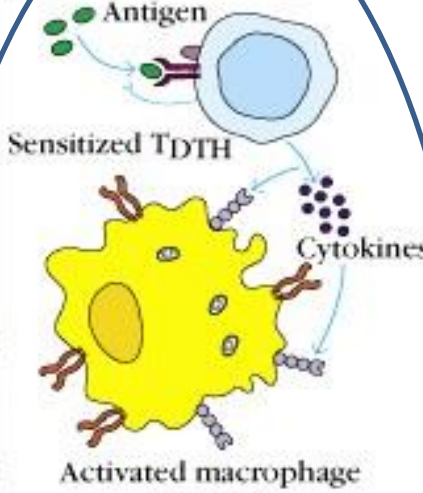
Gènes dont la transcription est sous le contrôle de NF- κ B

3) Aspects pathologiques

Hypersensibilité

Effet « secondaire »
d'une réponse exagérée de
l'immunité adaptative

Les hypersensibilités

 <p>Allergen Fc receptor for IgE Allergen-specific IgE Degranulation Type I</p>	 <p>ADCC Cytotoxic cell Fc receptor Surface antigen Target cell Complement activation Immune complex Type II</p>	 <p>Immune complex Complement activation C3b Neutrophil Type III</p>	 <p>Antigen Sensitized T_DTH Cytokines Activated macrophage Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_DTH cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

Classification de Gell et Coombs

3) Aspects pathologiques

- **Déficit de réponse : immunodéficience**

✓ Âge:

- Sujet âgé

- Déficit immunitaire transitoire du nourrisson

✓ Traitement immunosuppresseur

✓ Déficit Acquis: SIDA.