

Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Cours d'Immunologie

L'immunité anti-infectieuse

Dr. ZEMOULI

Année universitaire 2017-2018

Introduction

L'immunité anti-infectieuse met en jeu un ensemble de mécanismes complexes et coordonnés visant à la destruction du germe par le biais de la réponse immunitaire naturelle et acquise, tandis que se développe en parallèle la réaction inflammatoire tendant à limiter la dissémination du micro-organisme.

Le système immunitaire inné joue un rôle essentiel dans l'induction d'une réponse contre les micro-organismes, puis secondairement dans l'orientation de la réponse immunitaire spécifique.

I- L'immunité innée

1- Les composants de la réponse immunitaire innée

L'immunité innée met en jeu plusieurs éléments de défense:

- Les barrières anatomiques (ou naturelles) : les revêtements cutanéomuqueux,
- Les effecteurs cellulaires,
- Les effecteurs humoraux,
- La réaction inflammatoire aigue.

1- Les barrières anatomiques

Les barrières anatomiques représentent la première ligne de défense anti-infectieuse. Les revêtements cutanéomuqueux tapissent les différentes portes d'entrée possible et empêchent la pénétration des agents infectieux. Cette fonction de défense est assurée par deux types de moyens principaux; mécanique et chimique aux quels s'ajoute la barrière biologique représentée par la flore intestinale.

Ces barrières ont pour rôle d'empêcher la fixation des germes au revêtement cutanéomuqueux par des mouvements d'agitation permanents.

■ *Barrières mécaniques*

- Le péristaltisme intestinal.
- La turbulence de flux d'air dans les cornets du nez.
- L'escalator mucociliaire des bronches.
- La toux.
- L'écoulement des liquides biologiques du tractus urinaire ou biliaire, les larmes, la sueur entraînent un drainage permanent des germes.
- Desquamation permanente des couches superficielles de tous les épithéliums de revêtements.

■ *Barrières chimiques*

Certaines substances chimiques naturelles présentes dans les liquides biologiques ont des effets bactériostatiques ou bactéricides vis-à-vis de plusieurs micro-organismes. On retrouve :

- pH acide de la sueur et les acides gras du sébum inhibent la croissance bactérienne au niveau de la peau.
- L'acide gastrique et les sels biliaires protègent le tractus gastroduodéal.
- Le mucus contient certaines substances comme le lysozyme, la lactoferrine, la lactoperoxydase et les défensines ont des effets antibactériens et des antifongiques.
- Production par la cellule épithéliale de substances inhibitrices comme : le lysozyme, phospholipase A déversée dans les larmes et la salive.
- les enzymes digestives et les sels biliaires.
- les peptides antimicrobiens (défensines) produits par certaines cellules épithéliales.

■ *Barrières biologiques*

La flore commensale tapissant les épithéliums cutanés et muqueux évite une prolifération indésirable de micro-organismes pathogènes par deux mécanismes :

- Compétition avec les agents pathogènes pour les substances nutritives et pour les sites d'adhésion à l'épithélium.
- Production de produits chimiques antimicrobiens comme l'acide lactique.

2- Les cellules effectrices

Les cellules qui participent à la défense antimicrobienne sont représentées essentiellement par les phagocytes (mono et polynucléés), les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les lymphocytes NK.

En plus de ces cellules, certaines populations lymphocytaires T et B possèdent des propriétés innate-like et participent à la défense innée anti-infectieuse contre divers germes. Il s'agit des cellules $T\gamma\delta$ et des cellules NKT (sous-populations T) avec les cellules B de la zone marginale et les LB1 notamment LB1a.

3- Les effecteurs humoraux

En plus des effecteurs cellulaires, il existe plusieurs systèmes et substances humoraux participant à l'élimination des agents pathogènes. Certaines de ces substances sans ubiquitaires et d'autres sont propres à certains épithéliums et font partie des barrières naturelles.

Nous citerons parmi les effecteurs humoraux

- Le système du complément,
- Les interférons IFN- α , IFN- β sont des cytokines ayant une forte activité antivirale. Elles sont produites par diverses cellules suite à un stimulus. Parmi ces cellules, on note les cellules dendritiques plasmacytoïdes.
- Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) jouent un rôle important dans l'installation d'une réaction inflammatoire.

4- La réaction inflammatoire aigue

Les agents pathogènes qui ont échappé aux mécanismes de défense des barrières naturelles vont induire une réaction inflammatoire qui est la résultante de l'activation de différents systèmes. Cette réponse locale dans un premier temps peut être suivie d'une réponse systémique.

L'inflammation aigue peut être divisée schématiquement en trois grandes phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de résolution et de cicatrisation.

a- *La phase vasculaire*

La présence des micro-organismes dans un tissu donné, active certains systèmes moléculaires comprenant ; le système du complément, le système de la coagulation et de fibrinolyse, et le système des kinines.

Le point de départ est difficile de le préciser car les cascades enzymatiques qui s'en suivent peuvent être issues de l'activation du système de la coagulation ou du système du complément.

■ Activation du système du complément

Conduit à la libération des anaphylatoxines.

Les anaphylatoxines sont responsables de la dégranulation non spécifiques des mastocytes et des plaquettes avec libération de nombreux autres médiateurs actifs, principalement : l'histamine et la sérotonine qui sont à l'origine des phénomènes vasculaires observés.

Au niveau du site inflammatoire, il se produit :

- Une vasodilatation du côté artériolaire du réseau capillaire permettant un afflux important des leucocytes au niveau du tissu infecté.
- Une vasoconstriction brève du côté veineux de ce réseau entraînant une modification de la perméabilité vasculaire avec augmentation de l'espace intercellulaire de l'endothélium vasculaire local ce qui permet l'extravasation des cellules.

L'augmentation du débit sanguin explique en partie la chaleur et la rougeur observée. L'extravasation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire sont à l'origine de l'œdème et de la tuméfaction.

b- La phase cellulaire

Après les phénomènes vasculaires immédiats, on assiste à une extravasation des leucocytes dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'agression. Les premières cellules mobilisées sont les polynucléaires neutrophiles, qui gagnent le tissu endommagé en suivant le gradient des substances chimioattractantes représentées par les produits microbiens eux-mêmes, les fragments C3a, C5a, et des chimiokines (IL-8). Une fois dans le site agressé, les PNN tendent à éliminer l'agent pathogène par phagocytose. Si les PNN n'arrivent pas à éliminer efficacement l'agent pathogène, les macrophages tissulaires interviennent, quelques heures après. Ils permettent d'épurer le site inflammatoire des micro-organismes et des PNN sénescents.

Plusieurs lésions sont observées dans le tissu agressé qui seront réparés lors de la phase de cicatrisation. Ces lésions sont causées à la fois par l'agent pathogène et par la réaction immune.

c- La phase de résolution

Les macrophages par le biais des cytokines et des médiateurs qu'ils produisent vont assurer la réparation du tissu lésé, en activant les cellules endothéliales à produire les éléments nécessaires pour la réparation de la paroi vasculaire.

D'autre part les fibroblastes activés par les cytokines assurent l'essentiel de la phase de la réparation.

Si la réaction inflammatoire aigue réussit à éliminer les micro-organismes, tout rentre dans l'ordre au bout de quelques jours. Mais, lorsque les mécanismes mis en jeu sont insuffisants, la réaction inflammatoire passe à la chronicité.

2- Les récepteurs de l'immunité innée

Le système immunitaire innée bien qu'il soit incapable de reconnaître avec une grande spécificité la variété d'épitopes présentés par les pathogènes, est capable de distinguer le soi du non soi grâce à un ensemble de récepteurs qui sont désignés sous le vocable de « Pattern Recognition Receptors : PRR ».

Les PRR reconnaissent des motifs conservés présents chez les pathogènes qui sont appelés PAMPs (Pathogen associated Molecular Patterns).

1- Les PAMPs

Ce sont des constituants de pathogènes exprimés exclusivement par eux et jamais par les cellules de l'hôte. Ils définissent des groupes car ils sont communs à de nombreuses espèces de pathogènes et sont hautement conservés.

On note parmi les PAMPs : LPS (Lipopolysaccharide) des bactéries Gram négatif, le peptidoglycane des bactéries Gram positif, les lipoarabinomannanes des Mycobactéries, la flagelline des pathogènes flagellés, ADN bactérien riche en motif CpG,.....

2- Les PRR

Les PRR sont des récepteurs nécessaires au déclenchement de réponses immunitaires innée et adaptative, qui peuvent être solubles ou exprimés à la surface des cellules immunitaires ou même en intracellulaire. Schématiquement, les PRR peuvent se diviser sur la base de leur fonction en quatre groupes :

- Les récepteurs favorisant l'endocytose,
- Les récepteurs de chimioattractants,
- Les récepteurs solubles à action opsonisante et favorisant l'activation du complément,
- Les récepteurs activateurs des réponses immunitaires adaptatives.

a- Les récepteurs favorisant l'endocytose

Ils sont exprimés par les cellules responsables de la capture des antigènes (endocytose/phagocytose). Ils regroupent les récepteurs d'épuration (Scavenger), les récepteurs CD18/CD11b,c de la famille des intégrines et les récepteurs de la famille des lectines de type C.

b- Les récepteurs de chimioattractants

Ce sont les récepteurs des substances chimiotactiques produites par les pathogènes, telles que les polypeptides bactériens exprimant des résidus méthionine formylés fMet-Leu-Phe (fMLP).

c- Les récepteurs solubles opsonisants

Il s'agit de protéines capables de recouvrir des particules afin de faciliter leur endocytose/phagocytose. Ils regroupent plusieurs molécules. Ex : MBL, CRP (protéine C réactive), les surfactants A et D,.....

d- Les récepteurs activateurs de signaux intracellulaires

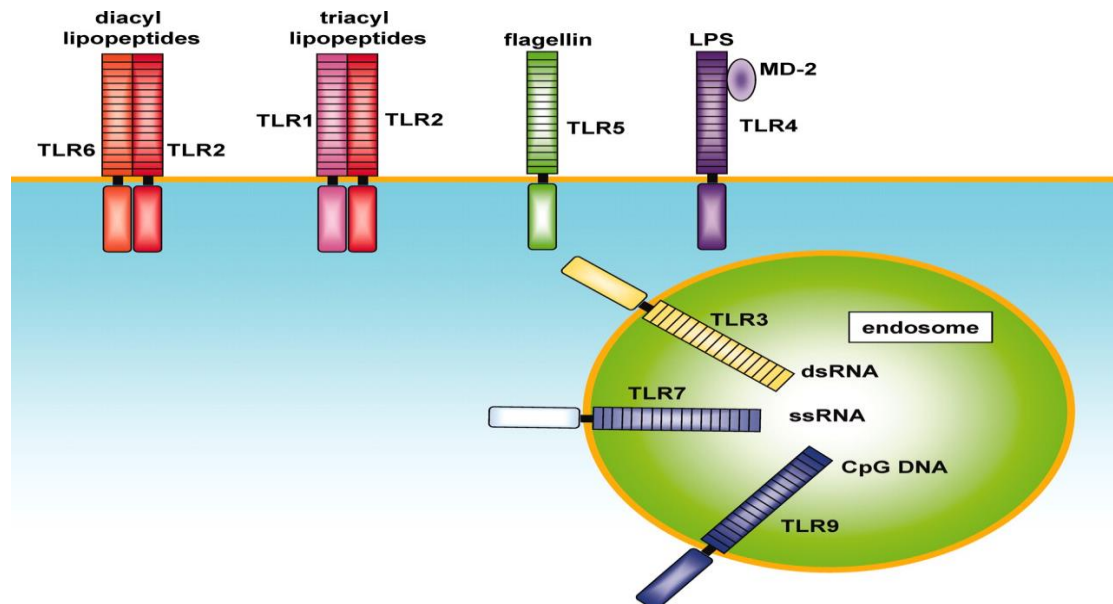
Il s'agit de récepteurs membranaires ou cytosoliques appartenant à trois familles : TLR (Toll like receptor), NLR (NOD like rector) et RLH (RIG like helicase). L'activation de ces récepteurs conduit à la production de médiateurs solubles comme les cytokines et chimiokines ainsi qu'à l'induction de molécules de costimulation à la surface des macrophages et des cellules dendritiques.

Nous aborderons dans ce cours, les récepteurs TLR uniquement.

Les TLR ont été identifiés au départ, chez les drosophiles, et après leur découverte chez l'Homme et les mammifères, le nombre de molécules découvertes tend à augmenter.

■ Structure des TLR

Les TLR peuvent être membranaires ou cytosoliques. Chaque TLR comporte une partie extracellulaire contenant plusieurs motifs riches en leucine (LRR) et une partie intracellulaire contenant un motif TIR responsable de la transmission du signal d'activation. Ce motif TIR est présent également dans le domaine extracellulaire du récepteur de l'IL-1.



■ Interaction TLR/PAMPs

Il existe 13 molécules de TLR chez les mammifères dont 9 sont exprimées sous forme fonctionnelle chez l'homme.

La liaison du ligand entraîne une dimérisation des TLR et on obtient soit des homodimères (TLR3, 4, 5 et 9) ou des hétérodimères. Un pathogène donné peut exprimer plusieurs PAMPs et peut donc être reconnu par plusieurs TLR à la fois. De plus, un TLR donné peut reconnaître un ou plusieurs PAMPs.

TLR	Ligands
TLR1	Triacyl lipopeptides bactériens et certaines protéines parasitaires
TLR2	Diacyl lipopeptides bactériens, acide lipotéctoiques (Bac G+), Zymosan (paroi des levures)
TLR3	ARN double brin (virus)
TLR4	Endotoxines, lipopolysaccharides (LPS)(Bac G-)
TLR5	Flagelines (bactéries mobiles)
TLR7	ARN simple brin (virus)
TLR8	ARN simple brin (virus)
TLR9	Motif CpG non méthylés de l'ADN bactérien et viral
TLR10	Inconnu

TLR11	Profiline (<i>Toxoplasma gondii</i>)
TLR12	Inconnu
TLR13	Inconnu

Parfois, pour s'activer certains TLR ont besoins de molécules accessoires comme c'est le cas du TLR4 qui a besoin de la molécule MD-2 pour lier le LPS.

- Distribution des TLR

Les TLR ont une répartition large, sur les différentes cellules immunitaires notamment les cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes, les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes B et les cellules Treg et sur les cellules non immunitaires (adipocytes, cellules épithéliales intestinales, cellules endothéliales dermiques).

- Conséquences de l'activation des TLR

L'interaction des TLR induit plusieurs signaux qui sont à l'origine de plusieurs effets :

- Production de cytokines

Celles qui conduisent à l'activation de la réponse inflammatoire (activation des macrophages et recrutement des neutrophiles) : IL-1, IL-6, IL-12, TNF, IL-8 (chemokines)

Celles qui conduisent à l'activation et orientation de la réponse adaptative (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) : IL12, INF β

- Augmentent la production de radicaux oxygènes par les macrophages
- Expression de molécules de costimulation CD80 et CD86 et augmentation de l'expression du CMH par les macrophages et les cellules dendritiques
- Les TLR constituent un lien essentiel entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif.

La liaison des composants microbiens aux TLR agit en fait comme un signal de danger qui amplifie l'activité microbicide des phagocytes et leur permet d'activer les cellules T.

II- Immunité spécifique

1- Immunité humorale

L'immunité humorale une fois sollicitée, répond par la production des anticorps qui diffèrent par leur spécificité, leur affinité, leur classe, leur site de production et leurs effets protecteurs.

Le premier contact avec un agent pathogène donné, aboutit à la production essentiellement d'anticorps IgM spécifique mais de faible affinité. Ces anticorps sont capables d'assurer une bonne protection.

En cas de réinfection par le même pathogène, la réponse humorale est plus rapide (réactivation des lymphocytes B mémoires) et plus efficace avec la production d'anticorps spécifiques d'isotypes variés et de grande affinité.

L'action protectrice des anticorps est exercée selon plusieurs mécanismes :

- La neutralisation des toxines : sont efficaces vis-à-vis des micro-organismes notamment les bactéries dont le pouvoir pathogène est médié par des toxines (endotoxines, exotoxines). ces anticorps se lient à ces toxines et les empêchent de se fixer à leurs cibles conférant ainsi une protection.
La neutralisation peut également s'exercer sur les particules virales. Ainsi, ils les empêchent de se fixer sur leurs récepteurs cellulaires et empêche donc leur pénétration dans la cellule cible.
- L'opsonisation : les anticorps opsonisants permettent d'augmenter la phagocytose de certains germes qui résistent à la phagocytose. Ex : le pneumococque.
- La bactéricidie des anticorps est assurée par l'activation de la voie classique du complément qui aboutit à la lyse de la bactérie par le complexe d'attaque membranaire.
- Les IgA sécrétoires ont une action particulière. Ils neutralisent l'adhésion des bactéries aux épithéliums de surface s'opposant ainsi à leur pénétration.

■ *Rôle de l'immunité humorale dans la défense antibactérienne*

Les anticorps ont essentiellement un rôle protecteur vis-à-vis des bactéries dont l'action pathogène est secondaire à la sécrétion de toxines ou des bactéries à multiplication extracellulaire.

■ *Rôle de l'immunité humorale dans la défense antivirale*

Les anticorps peuvent jouer un rôle important dans l'immunité antivirale en intervenant avant la pénétration du virus à l'intérieur des cellules. Les virus pour infecter une cellule doivent se lier à certains récepteurs cellulaires et doivent également fusionner avec la membrane cytoplasmique des cellules hôtes. Les anticorps en se liant aux protéines virales responsables de l'internalisation et de la fusion inhibent la dissémination du virus et assurent une bonne protection. Une fois, à l'intérieur de la cellule, les anticorps sont inefficaces. Cet effet a été observé essentiellement au cours des expériences in vitro. L'efficacité de ce mécanisme n'est que rarement observée in vivo.

Cependant, la destruction des cellules infectées par des virus peut être médiée par le mécanisme de l'ADCC en faisant intervenir des cellules NK.

■ *Rôle de l'immunité humorale dans la défense antiparasitaire*

Les parasites sont des organismes qui causent des infections chroniques car l'immunité antiparasitaire est faible. Les causes reviennent en partie à la capacité de dissimulation des parasites soit en diminuant l'expression des protéines immunogènes soit en exprimant des protéines homologues aux protéines de l'hôte.

Les parasites unicellulaires sont à multiplication intracellulaire et l'immunité humorale s'avère donc peu efficace. Les parasites pluricellulaires représentés par les Helminthes chez l'Homme suscitent la production d'anticorps IgE. Ces dernières ont des récepteurs de haute affinité sur les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes.

III- **L'immunité cellulaire spécifique**

Elle est efficace contre les micro-organismes à multiplication intracellulaire vis-à-vis desquels l'immunité humorale est peu ou pas efficace. Les mécanismes de l'immunité cellulaire spécifique peuvent être classés en deux grandes catégories : les réactions d'hypersensibilité retardée et les réactions cytotoxiques médiées par les lymphocytes T cytotoxiques.

1- Les réactions d'hypersensibilité retardée

Certaines réponses vis-à-vis de bactéries intracellulaires (mycobactéries..) d'agents fongiques et de certaines formes d'héminthes (larves de cestodes, œufs de schistosomes..) font appel à des cellules effectrices multiples recrutées par l'IFN- γ . Tout commence par une reconnaissance spécifique de l'agent pathogène par des LTCD4+. Ces cellules prolifèrent et se différencient en LTh1 qui sécrètent IFN- γ , IL-2 et TNF- α . Les Th1 spécifiques quittent l'organe lymphoïde dans lequel ils se sont différenciés et seront guidés vers le site de l'infection grâce aux chimiokines produites in-situ. Une fois arrivés, ils continuent à produire ces cytokines et chimiokines qui auront pour rôle de :

- Recruter des monocytes qui se transforment en macrophages, des lymphocytes NK et des lymphocytes T.
- Activer les macrophages et augmenter leur pouvoir bactéricide en activant l'explosion oxydative.

A côté de ces effets cytotoxiques, il va se développer une réaction inflammatoire locale ayant pour but d'isoler les cellules infectées du reste de l'organisme.

2- Les réactions cytotoxiques médiées par les LTCD8+ spécifiques du pathogène

Les LTh1 spécifiques d'un pathogène sécrètent de l'IL-2 qui est une cytokine clé pour la différenciation d'un pré-CTL (lymphocyte T cytotoxique) en un CTL.

Les CTL peuvent entraîner la destruction des cellules infectées par plusieurs mécanismes :

- Lorsque le TCR reconnaît un antigène viral présenté par les molécules HLA de classe I sur une cellule infectée, des signaux intracellulaires d'activation sont transmis conduisant à la libération du système perforine/granzyme contenu dans les granules cytoplasmiques du CTL. Les perforines créent des pores dans la membrane de la cellule infectée et les granzymes pénètrent pour déclencher le mécanisme de l'apoptose.
- Les cellules infectées utilisent un autre moyen de défense anti-infectieuse. Elles se préparent à la destruction en exprimant le récepteur de mort « Fas ». Les CTL expriment le ligand de ce récepteur de mort « FasL ». Lorsque récepteur/ligand se rencontrent, un signal intracellulaire dans la cellule portant le Fas (cellule infectée) conduit à la mort cellulaire.

Dans les deux cas, la destruction de la cellule hébergeant l'agent pathogène emmène son élimination.

IV- Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire

Les agents infectieux ont -au cours de l'évolution des espèces et en fonction des pressions réciproques entre agents infectieux et hôtes pour leur survie- développé de multiples stratégies pour échapper aux réponses immunitaires, pour les dévier de leur but, voire pour les utiliser à leur profit. Ces mécanismes d'échappement peuvent être regroupés en deux classes : les mécanismes d'échappement à la reconnaissance et les mécanismes d'échappement aux mécanismes effecteurs.

Les mécanismes ci-dessous sont cités indifféremment de la classe à laquelle ils appartiennent.

1- Séquestration anatomique

Elle est particulièrement observée avec les protozoaires et les bactéries à développement intracellulaire. La plupart des agents infectieux intracellulaires se protègent contre les défenses de l'hôte par leur inaccessibilité, soit en s'introduisant à l'intérieur des cellules soit en logeant des kystes.

2- Mimétisme antigénique

Ce mécanisme permet aux microorganismes d'échapper à la vigilance du système immunitaire et leur facilite l'invasion des épithéliums de revêtement et la colonisation des cellules cibles. Les microorganismes expriment des protéines qui ressemblent à celles de l'hôte ou qui sont empruntées à l'hôte.

3- Modification des antigènes de surface

La modification permanente des antigènes de surface permet aux microorganismes et notamment les parasites d'échapper à la réponse immunitaire, car les effecteurs qui ont été développés vis-à-vis de certains d'antigènes sont inefficaces si le germe n'exprime plus ces antigènes. Ce changement peut être occasionnel au cours de la maturation du parasite ou continu survenant spontanément.

4- Dysrégulation de la réponse immune

Elle peut s'effectuer de diverses manières :

- Destruction directe des cellules immunocompétentes.
- Interférence avec la présentation antigénique en diminuant l'expression des molécules HLA.
- Inhibition de la production des cytokines telles que les IFN- α et β .
- Provocation de la libération des cytokines immunosuppressives (IL-10) ou une perturbation de la balance de cytokines Th1/Th2.

5- Résistance aux mécanismes effecteurs

Certains germes arrivent à échapper aux réponses immunitaires spécifiques ou innées par des mécanismes divers :

- Certains parasites expriment des récepteurs pour les parties Fc des IgG. Lors de cette liaison, le parasite est susceptible de libérer des enzymes protéolytiques qui entraînent la libération de peptides à action inhibitrice de l'activité macrophagique.
- Libération d'antigènes microbiens solubles jouant le rôle de leurre antigénique. Les anticorps spécifiques seront occupés par ces antigènes et le germe reste libre.
- Résistance à l'action lytique du complément en exprimant des protéines homologues des inhibiteurs naturels présents sur les cellules de l'hôte (comme DAF)
- Résistance à la phagocytose : soit en s'échappant à la reconnaissance par les phagocytes soit à l'assemblage du phagolysosome soit aux mécanismes de la bactéricidie.