

L'IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE

I. Introduction

Immunité et infections sont indissociables. En effet, nous vivons dans un milieu où pullulent les micro-organismes (virus, bactéries, parasites, champignons), et il est par conséquent surprenant de constater que les infections ne sont pas plus courantes, car l'organisme s'oppose à la pénétration des micro-organismes par résistance naturelle ou innée, en empêchant l'implantation et le développement d'agents pathogènes par des moyens non spécifiques.

Quand cette première ligne de défense est franchie, le système immunitaire met en jeu l'immunité acquise ou spécifique.

II. Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse

1. Immunité innée

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte :

- * La peau et la surface des muqueuses constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes.
- * L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement de microorganismes incapables de se développer en milieu acide.
- * Des molécules comme le lysozyme ou encore les défensines qui sont présentes dans les larmes et les sécrétions muqueuses ont une activité antimicrobienne en attaquant la paroi de certains microorganismes.
- * Des cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales.

Ayant pénétré chez l'hôte, les microorganismes sont confrontés à différents éléments de l'immunité innée dont le système du complément et les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages, sont les principaux acteurs.

La reconnaissance d'une infection bactérienne ou virale se fait par les PRR (pattern recognition receptor) qui reconnaissent des motifs conservés sur des classes de pathogènes les PAMPs (pathogen associated molecular pattern).

Les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs): ce sont des structures moléculaires qui:

- sont retrouvées chez un groupe d'agents pathogènes
- ne sont pas retrouvés dans les tissus de l'hôte
- sont essentiels à la survie des microorganismes
- sont invariants entre microorganismes d'une classe donnée

Exemples:

- LPS : lipopolysaccharide de la paroi des bactéries Gram(-)
- PGN: Peptidoglycane
- Acide lipoteichoïque des bactéries Gram(+)
- Mannanes de la paroi des levures
- Glycolipides des mycobactéries
- DNA non méthylé (CpG DNA) p: pont phosphodiester
- RNA double brin (retrouvé chez certains virus)

Les Pattern Recognition Receptors (PRRs) : ce sont des molécules qui reconnaissent et se lient aux PAMPs. Elles peuvent être des:

- * Molécules sécrétées:
 - Mannane-binding lectin (MBL) : voie des lectines d'activation du complément.
 - Protein C-Réactive (CRP) – activation du complément par voie classique
 - se fixent aux pathogènes et induisent la phagocytose et l'activation du complément.

- * Récepteurs de la surface cellulaire sur les phagocytes qui fixent l'agent pathogène et conduisent à sa phagocytose
- * Récepteurs de la surface cellulaire qui fixent l'agent pathogène et conduisent à la libération d'effecteurs moléculaires

La spécificité de reconnaissance des PRRs est fixe.

Les PRR incluent une famille de récepteurs : les toll-like receptors (TLRs).

Chez les mammifères, il existe une large famille de TLRs (10 au moins) dans laquelle de nombreux membres ont été impliqués dans la reconnaissance de patterns microbiens et dans l'activation de voies de signalisation contrôlant l'expression de nombreux médiateurs et effecteurs de l'immunité innée.

L'immunité innée s'oppose à la pénétration, à la persistance et à la multiplication des agents infectieux. Elle repose sur des mécanismes mobilisables en quelques secondes ou minutes et non spécifiques du pathogène:

- Phagocytose par les PNN et macrophages
- Cytotoxicité par les cellules NK
- Libération d'enzymes hydrolytiques, peptides antimicrobiens
- Libération d'intermédiaires oxydatifs par les phagocytes
- Activation du complément par la voie alterne ou par celle des lectines
- Autres mécanismes rapidement inductibles : NO.

2. Immunité adaptative

Elle fait face à la diversité des microbes et à leurs mutations par la génération aléatoire et continue de nouveaux récepteurs. Elle reconnaît des structures antigéniques spécifiques.

✓ Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui après maturation dans la moelle osseuse acquièrent la capacité de produire des immunoglobulines. Les anticorps synthétisés en réponse à une agression par un agent infectieux peuvent intervenir de plusieurs manières :

- * Neutralisation des toxines (diphthérie, tetanos, botulisme,...)
- * Action bactéricide des anticorps
- * Action opsonisante des anticorps en présence de complément.
- * Neutralisation des virus
- * Les IgA sécrétoires : assurent la protection des muqueuses contre les agents infectieux.

✓ Les lymphocytes T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes en tuant les cellules infectées. Ils peuvent également induire l'acquisition de fonctions par d'autres cellules du système immunitaire soit par interaction directe avec ces cellules ou par le biais de la sécrétion de cytokines. Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires secondaires aux réactions inflammatoires consécutives à l'infection.

Cette immunité spécifique peut être induite de plusieurs façons :

- De façon active :
 - Naturelle : après une infection clinique ou inapparente
 - Artificielle : après vaccination
- De façon passive :
 - Naturelle : transfert transplacentaire d'IgG maternelles, IgA sécrétoires du lait et colostrum.
 - Artificielle : par injection d'Ac (sérothérapie, séroprophylaxie)
- De façon adoptive : lors de greffe de moelle osseuse ou lors d'injection de LT sensibilisés.

III. Réponses immunitaires antibactériennes

Le destin d'une bactérie introduite dans un organisme est variable, selon sa localisation intra ou extracellulaire, les modalités de son administration et la réactivité de l'hôte.

En effet, les mécanismes de défenses appropriés contre une infection bactérienne dépendent:

1. de la capacité d'invasion : bactérie intra ou extra cellulaires.
2. de la structure de la bactérie :
 - Structure de la paroi : Gram+ ou Gram-, mycobactéries
 - Présence ou non d'une capsule (perturbe les fonctions des phagocytes et du complément).
3. de la nature des facteurs de virulences de la bactérie: Production de toxines et/ou d'enzymes.

1. bactéries à multiplication extra cellulaire (Exemple : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*)

a. immunité non spécifique

Le complément

L'activation des voies alterne et des lectines du complément, déclenchées par le contact avec une surface bactérienne peut lyser les bactéries Gram négatif (action du CAM).

Rôle des produits de clivage du complément: Les anaphylatoxines C3a et C5a induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, C5a est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles.

Les dérivés de la protéine C3 du complément, C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries

Les PNN et les Macrophages

Les polynucléaires sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté.

Les polynucléaires neutrophiles, en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible. Les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leur cible par l'intermédiaire des PRR. La reconnaissance

des bactéries par les récepteurs des polynucléaires neutrophiles induit leur englobement dans une vacuole de phagocytose où elles sont tuées par divers moyens.

La bactéricidie consiste en des mécanismes de lyse très complexes et multiples :

les mécanismes de lyse dépendant de l'O₂: la phagocytose s'accompagne d'une explosion de l'activité respiratoire générant des substances toxiques dérivés de l'oxygène (Anion superoxide : O₂⁻, Peroxyde d'hydrogen : H₂O₂, radical hydroxyl : OH⁻, ...). Ces dérivés oxygénés générés dans le macrophage et le neutrophile lors de "l'explosion respiratoire " participent à la destruction du microbe ingéré.

Les mécanismes de lyse indépendants de l'O₂ : mettent en jeu le contenu des granulations déversé dans le phagosome

- ♣ Défensines : peptides antimicrobiens (s'insèrent dans les membranes cibles)
- ♣ Proteines cationiques: agents microbicides retrouvés dans les granules de certains neutrophiles spécialement les éosinophiles
- ♣ BPI (bacterial permeability increasing protein)
- ♣ Lysozyme: enzyme saccharolytique détruit la paroi des bactéries Gram +
- ♣ Lactoferrine prive la bactérie en fer en s'y fixant avec haute affinité.
- ♣ Hydrolases acides (protéases, nucléases)
- ♣ Protéases neutres
- ♣ Cathepsine G
- ♣ Collagénase, élastase, gélatinase

Les monocytes/macrophages interviennent dans un deuxième temps en assurant l'élimination des polynucléaires apoptotiques, et des débris cellulaires ou bactériens.

b. immunité spécifique

La réponse immunitaire humorale est la principale réponse immunitaire adaptative protectrice contre les bactéries à multiplication extracellulaire.

Les anticorps agissent de différentes manières. Ils peuvent empêcher la liaison des bactéries à l'épithélium des muqueuses ou encore inhiber les sites de fixation des toxines bactériennes aux membranes cellulaires (toxines tétanique ou diphtérique).

Un mode d'action majeur des anticorps est leur capacité opsonisante: les anticorps reconnaissent les épitopes bactériens par leur site anticorps, alors que leur fragment constant se lie aux récepteurs pour le fragment Fc présents à la surface des phagocytes.

Cette opsonisation se fait en coopération avec celle des dérivés C3b du complément et facilite la phagocytose.

2. bactéries à multiplication intra cellulaire (Exemple : *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Salmonella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Rickettsia*...)

Les bactéries à multiplication intracellulaire sont phagocytées par les macrophages et y survivent. Elles peuvent même s'y multiplier en inhibant les mécanismes tueurs du macrophage. Par exemple, certaines mycobactéries inhibent la fusion phagosome/lysosome empêchant le déversement des enzymes et peptides anti-microbiens dans le phagosome. Les mécanismes de défense contre ces bactéries dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4⁺ de type Th1.

Les lymphocytes T CD4⁺ constituent le pool majoritaire des lymphocytes exerçant une fonction helper. L'IL-12 produite par les cellules présentatrices d'antigènes permet la différenciation des Th naïfs en Th1 qui sécrètent de l'IL-2, de l'IFN γ et du TNF α . Ils sont impliqués de façon prédominante dans l'élimination des pathogènes à multiplication intracellulaire et notamment intra-macrophagique.

Les lymphocytes TCD8⁺ jouent un rôle dans l'éradication de pathogènes à multiplication intracellulaire tels que *Listeria monocytogenes*. Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des bactéries intracellulaires que dans les défenses anti-virales.

La localisation intracellulaire de certaines bactéries pourrait laisser supposer qu'elles ne sont pas accessibles aux anticorps et qu'en conséquence, l'immunité humorale ne jouerait qu'un rôle modeste dans l'élimination de ces pathogènes.

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ jouent un rôle probablement plus important que les lymphocytes T CD8⁺ dans l'éradication des bactéries à multiplication intracellulaire.

Les lymphocytes NK exercent également une activité cytotoxique vis à vis de cellules infectées

IV. Réponses immunitaires antivirales

Les virus se développent dans les cellules de l'hôte (ce sont des parasites intracellulaires obligatoires) qu'ils infectent dont ils détournent le métabolisme à leur profit pour synthétiser des protéines et se répliquer.

1. Effecteurs de l'immunité innée

Les interférons : les virus déclenchent la production massive d'interférons qui inhibent notamment la réplication virale. L'IFN- α est produit par les leucocytes (principalement les macrophages et les cellules NK). L'IFN- β est produit par les fibroblastes et les cellules épithéliales. Les interférons de type 1 (IFN- α/β) stimulent l'activité des cellules cytotoxiques NK et LT. Ils induisent un état de "résistance" des cellules aux infections virales, et sont les éléments « clefs » d'une réponse antivirale.

Les cellules NK : Ces cellules ont la fonction de tuer les cellules de l'organisme cancéreuses ou infectées par un virus. Les mécanismes de cytotoxicité sont identiques à ceux du LT CD8⁺ CTL.

Les macrophages : l'Action antivirale des macrophages s'exerce par différents mécanismes :

- Phagocytose des virus et des cellules infectés permettant la destruction des virus par l'explosion respiratoire et les enzymes lysosomaux
- Production du TNF et NO.

2. Effecteurs de l'immunité spécifique

Les LT CD8 : ce sont les CTL (CD8⁺) qui ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des virus.

Les LT CD8⁺ cytotoxiques (CTL) requièrent un contact étroit avec leur cible pour exercer leur cytotoxicité :

- Par contact membranaire en utilisant les récepteurs de mort cellulaire (Fas et TNFR-I) : ce mécanisme consiste en l'induction de l'expression de Fas Ligand par les CTL, consécutive à la reconnaissance par leur récepteur T du complexe CMH Classe I/peptide antigénique. L'interaction de Fas Ligand avec les molécules Fas exprimées sur les cellules infectées entraîne la mort de ces dernières par activation de l'apoptose.
- Par libération des granules cytotoxiques contenant Perforine et Granzymes : la reconnaissance des peptides antigéniques associés aux molécules MHC de classe I exprimés à la surface des cellules infectées entraîne une mobilisation rapide de granules contenus dans les CTL vers leur membrane. Après fusion de ces granules avec la membrane plasmique, la perforine libérée du contenu granulaire crée des pores dans la membrane de la cellule cible. Les granzymes des granules pénètrent dans la cible par ces pores et entraînent une activation de l'apoptose et la mort de la cellule infectée.

Rôle des anticorps : les anticorps peuvent jouer un rôle important dans l'immunité antivirale en intervenant avant la pénétration du virus à l'intérieur des cellules. Une fois, à l'intérieur de la cellule, les anticorps sont inefficaces. En effet, les virus induisent l'apparition d'anticorps qui neutralisent leur pouvoir infectant. Ces Ac empêchent la pénétration virale dans les cellules (par inhibition de la fixation des virus sur leurs récepteurs cellulaires). Ils activent le complément par la voie classique et font intervenir les cellules NK par le mécanisme de l'ADCC aboutissant ainsi à la destruction des cellules infectées.

Les Ac jouent un rôle antiviral à titre préventif (ils peuvent être utilisés dans la sérothérapie préventive : séroprophylaxie) et apparaissent trop tard pour être efficaces dans une primo-infection virale.

V. Réponses immunitaires antiparasitaires

Les parasites représentent un groupe d'agents infectieux très variés, tant en ce qui concerne leur morphologie que la complexité de leur cycle évolutif et leur pouvoir pathogène. Par conséquent, les réponses immunitaires antiparasitaires sont très variées à la fois humorales et cellulaires.

Le développement d'une immunité antiparasitaire est généralement associé à une réponse Th2. Les mécanismes effecteurs associent, de façon variée en fonction des parasites, la production d'IgE, l'activation et le recrutement de mastocytes, d'éosinophiles et de lymphocytes.

Dans certains cas, des mécanismes Th1 peuvent être impliqués aboutissant à une lyse des larves. Une des particularités des infections par les helminthes est l'association des réponses Th2 dirigées contre le parasite à une suppression systémique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative chez l'hôte. Dans les infections à nématodes et à Schistosoma ce phénomène a été rapporté à l'expansion de Treg produisant de l'IL-10 et du TGF β .

Une autre propriété des helminthes est leur capacité à activer les macrophages sur le site d'infection leur conférant des fonctions effectrices mais également anti-inflammatoires.

Les cellules T peuvent contrôler une infection parasitaire en freinant la prolifération du parasite.

Les LT cytotoxiques n'ont aucun rôle contre les parasites intracellulaires.

Les LT Activent les macrophages par les lymphokines (IFN γ).

Le rôle des Ac est particulièrement important dans le contrôle des infections à parasites extracellulaires. Ils agissent contre la ré-invasion des cellules par les parasites, mais sont inefficaces une fois le parasite dans la cellule. Ils augmentent la sensibilité des parasites à d'autres médiateurs après activation du complément et altération de la membrane du parasite.

Les Ac bloquent la pénétration dans la cellule hôte et limitent la propagation de la maladie (ex. mérozoïtes de Plasmodium et GR). Ils ont un rôle dans l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages amplifiée par le complément, ainsi que dans l'ADCC (IgG et macrophage, IgE et éosinophiles).

VI. Réponses immunitaires antifongiques

L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques.

L'équilibre de la flore commensale joue un rôle important pour limiter la croissance de champignons opportunistes comme *Candida albicans* qui peuvent émerger lors de traitements antibiotiques au long cours.

La phagocytose et la production des médiateurs cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles constituent une défense solide contre la plupart des agents fongiques.

De plus, l'activation des voies alterne et des lectines du complément est engagée par les composants présents dans les membranes cellulaires de nombreux champignons.

L'immunité adaptative est également mise en jeu comme le montre la survenue de certaines infections fongiques chez des patients immunodéprimés notamment infectés par le VIH ou traités par des médicaments immunosuppresseurs.

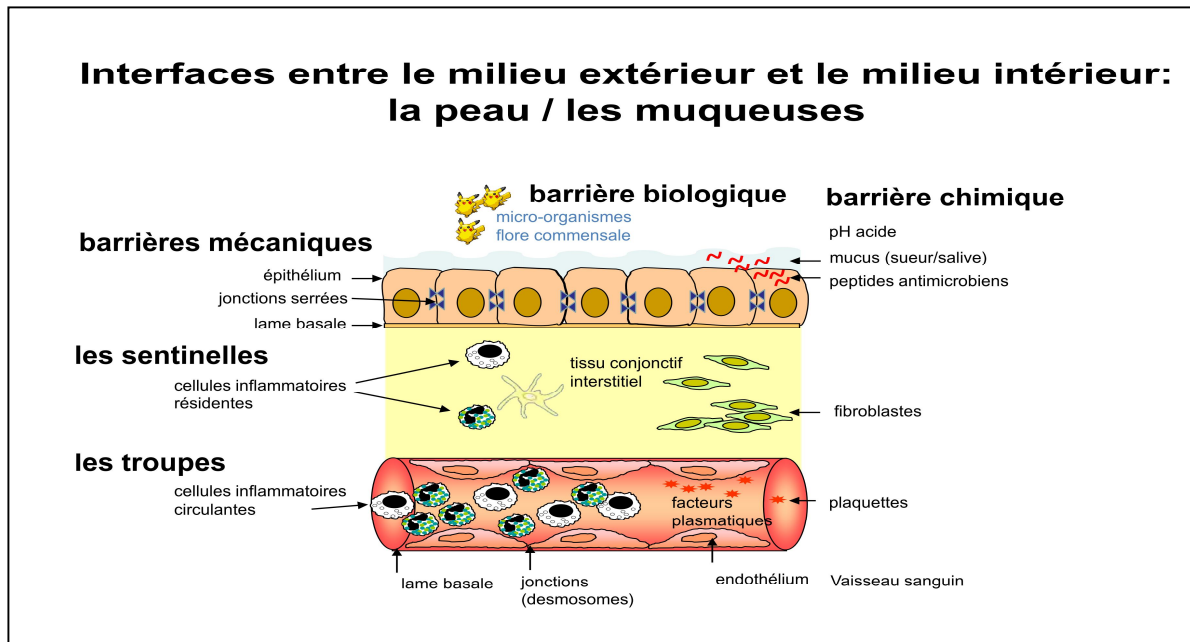
VII. Mécanismes d'échappement

De nombreux agents pathogènes ont acquis une résistance à l'immunité par différents mécanismes :

- Résistance à l'attaque par les facteurs chimiques : *Staphylococcus aureus*: résistant au lysozyme, résistant aux défensines.
- Inhibition de l'activation du complément : Capsule des Gram+ résistante à la voie alterne +/- recrutement des inhibiteurs du complément (facteur H) (pneumocoques), pas de destruction directe, pas de production de facteurs chimiotactiques et inflammatoires.
- Résistance à l'opsonisation : Capsule des gram+ : limitation de la destruction bactérienne, limitation de la présentation antigénique.
- Résistance à la lyse par les cellules phagocytaires :
 - o Granulocytes:
 - * Bactéries à multiplication extracellulaire :
 - Inhibition de la phagocytose (*E coli*)
 - Production de toxines lytiques (Streptolysine, leucocidines)
 - Résistance aux dérivés oxygénés (Bactéries catalase +, molécules anti-oxydantes)
 - * Bactéries à multiplication intracellulaire : blocage de l'explosion respiratoire (baisse générale des activités bactéricides des GNN)
 - o Macrophages:
 - * Bactéries à multiplication intracellulaire :
 - Résistance aux Ez lysosomiales (*corynebactérium*, *legionella*)
 - Blocage de la fusion du phagosome avec le lysosome (MTB, *brucella*)
 - Echappement du phagosome avant la fusion et multiplication

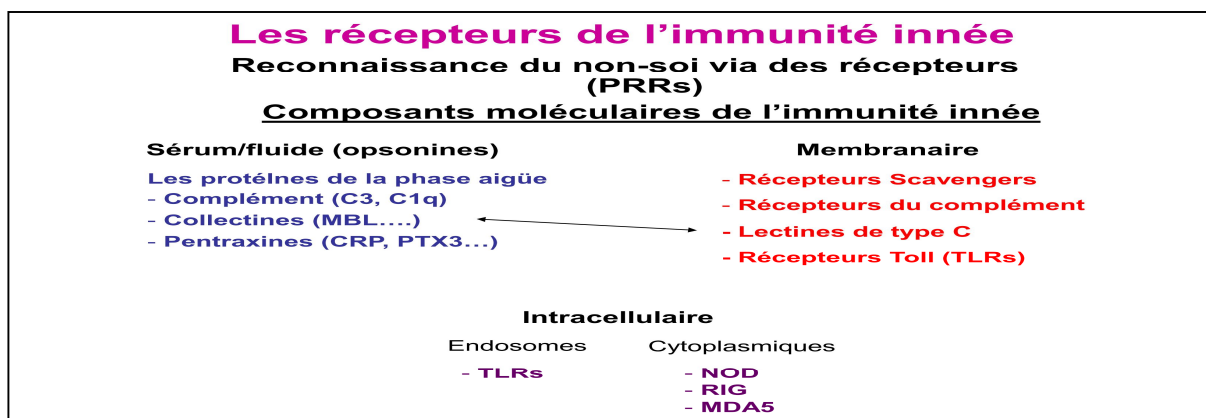
dans le cytoplasme (*Listeria*) et mort par apoptose du macrophage (*Shigella*).

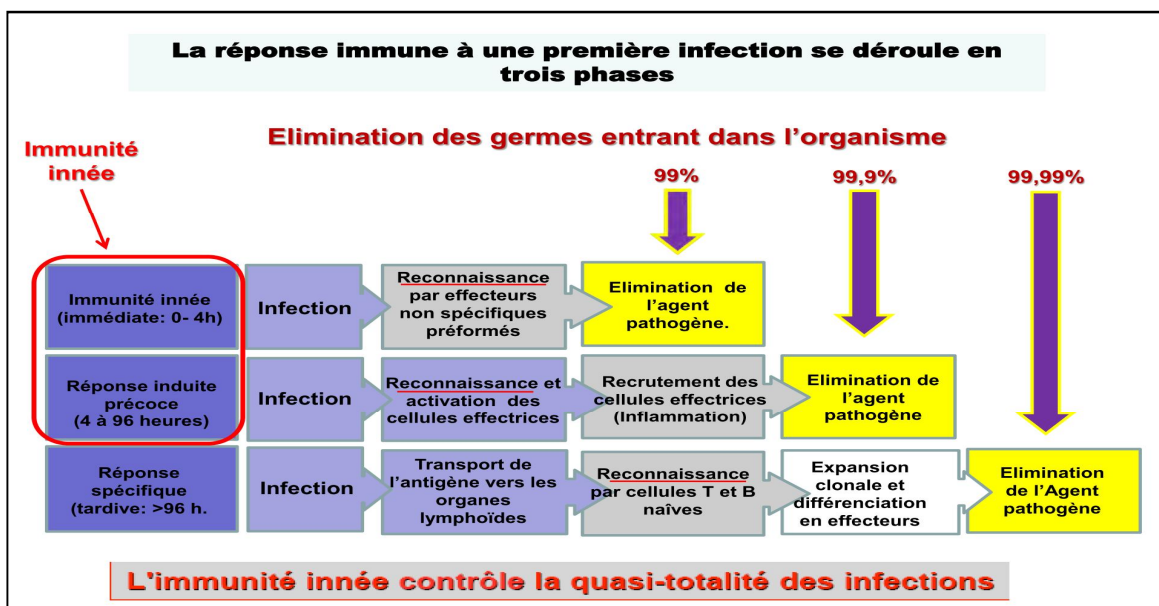
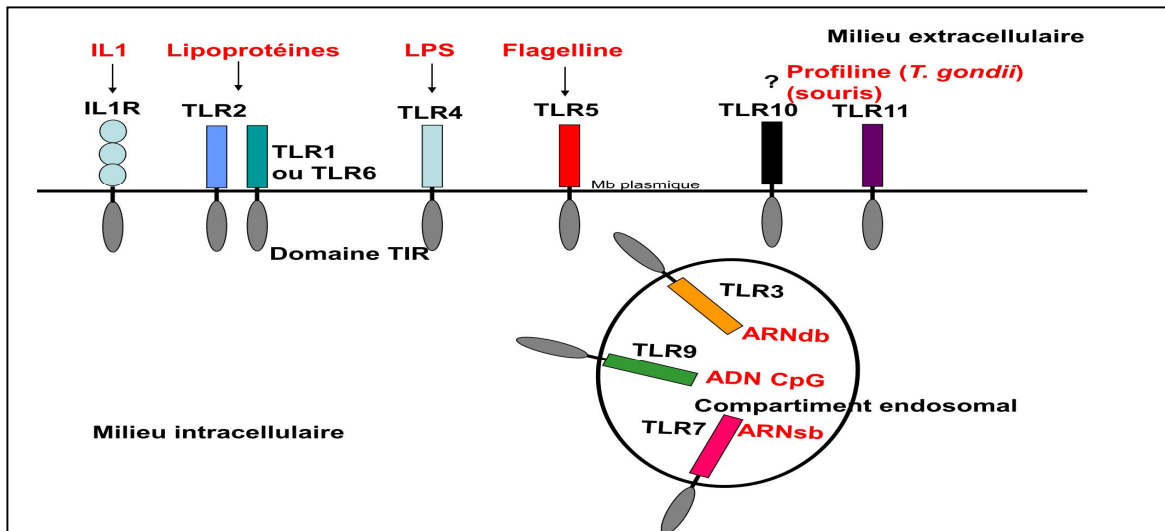
- Inhibition de la réponse spécifique :
 - o Inhibition de l'apoptose (*shigella*)
 - o Inhibition de l'activité des IgA: Protéases IgA spécifiques (*Neisseria*, pneumocoques)
 - o Modification de l'activité TNF
 - o Blocage des FcR: (protéine A staph)
 - o Inhibition de l'expression des CMH
- Modifications du profil de la réponse spécifique : perturbation de l'activité des cytokines (EBV codent des protéines analogues aux cytokines)
- Variation antigénique : Influenza, VIH: Ac neutralisants inefficaces contre les nouvelles souches.
- Mimétisme antigénique : les microorganismes expriment des protéines qui ressemblent à celles de l'hôte ou qui sont empruntées à l'hôte.



Premières barrières anti-infectieuses

	Peau	Voie digestive	Voie urinaire	Voie génitale	Voie respiratoire	Yeux
Barrières mécaniques	Cellules épithéliales avec jonctions serrées					
		Mucus	Flux urinaire	Mucus	Mucus, cils, toux	Larmes
Barrières chimiques	Lysozyme RNase Psoriasine Sueur (Dermcidine) Sébum	Salive Défensine Suc gastrique (HCL, pepsine)	pH acide (Urine) Défensine	pH acide (muqueuse vaginale) Lactoferrine Défensines	Lysozyme Défensine Collectines	Larme (lysozyme)
Micro-biologiques (Flore commensale)	cutanée	intestinale		vaginale	respiratoire supérieur (rhinopharynx)	





La contribution des immunités innée et adaptative dans la défense contre les agents infectieux

	Germes extra cellulaires	Germes intra cellulaires	parasites	champignons
Barrières physico chimiques	+++	++	++	++ (Flore commensale)
complément	++		+	+
Molécules bactéricides ou bactériostatiques	++	(interférons)	+	+
PN macrophages	+++	+		+
anticorps	+++	+ (phase extra cellulaire)	++ (IgE)	+
Lymphocytes T		+++ (Th1 et CD8)	+ <i>Pneumocytis cryptococcus</i>	+ (Th17)
Lymphocytes NK		+++		