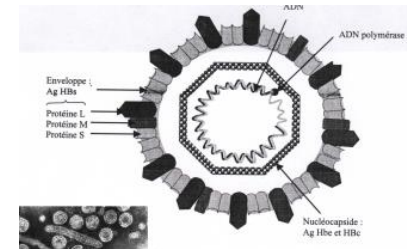
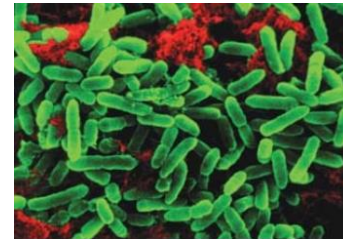
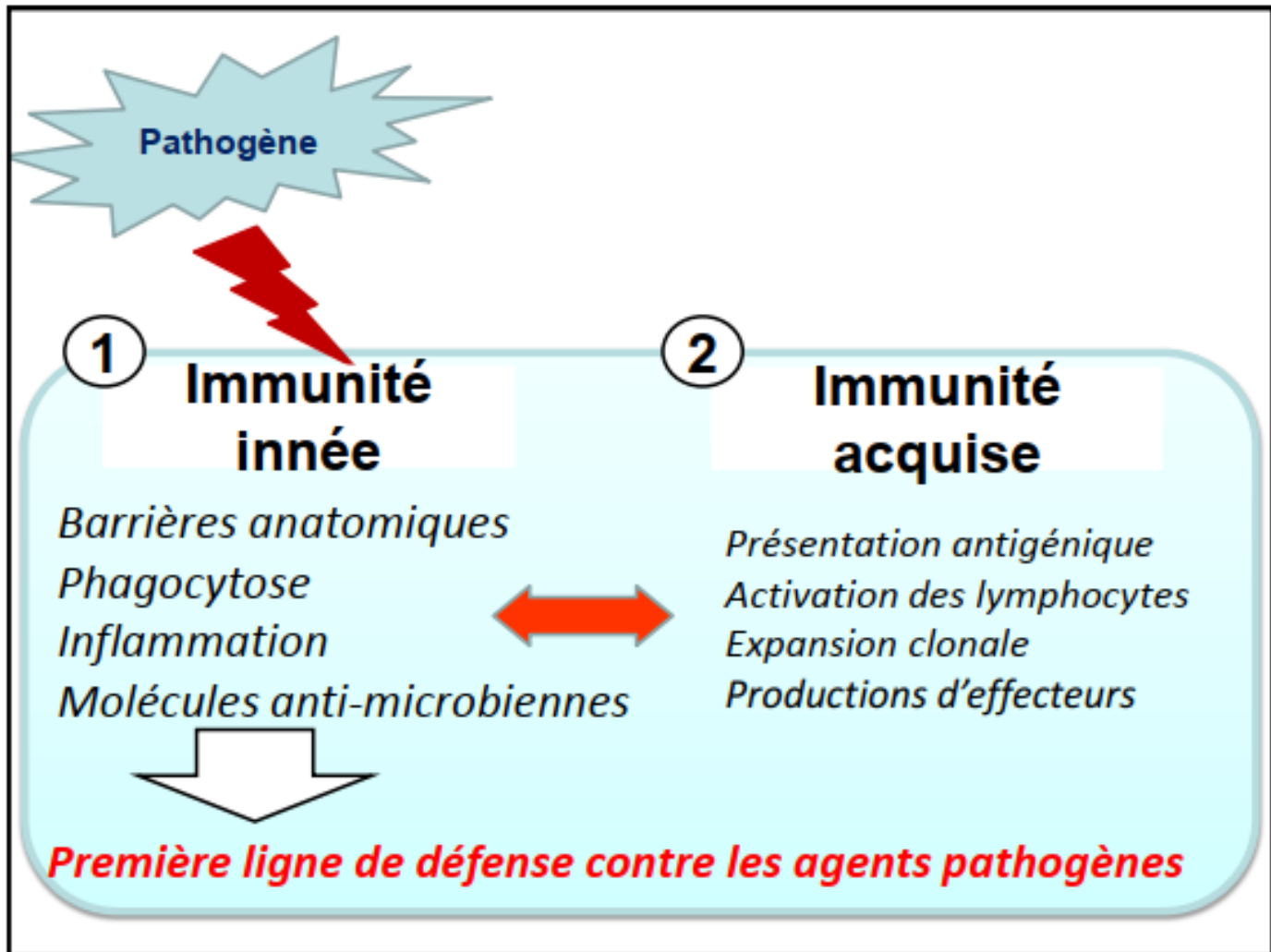
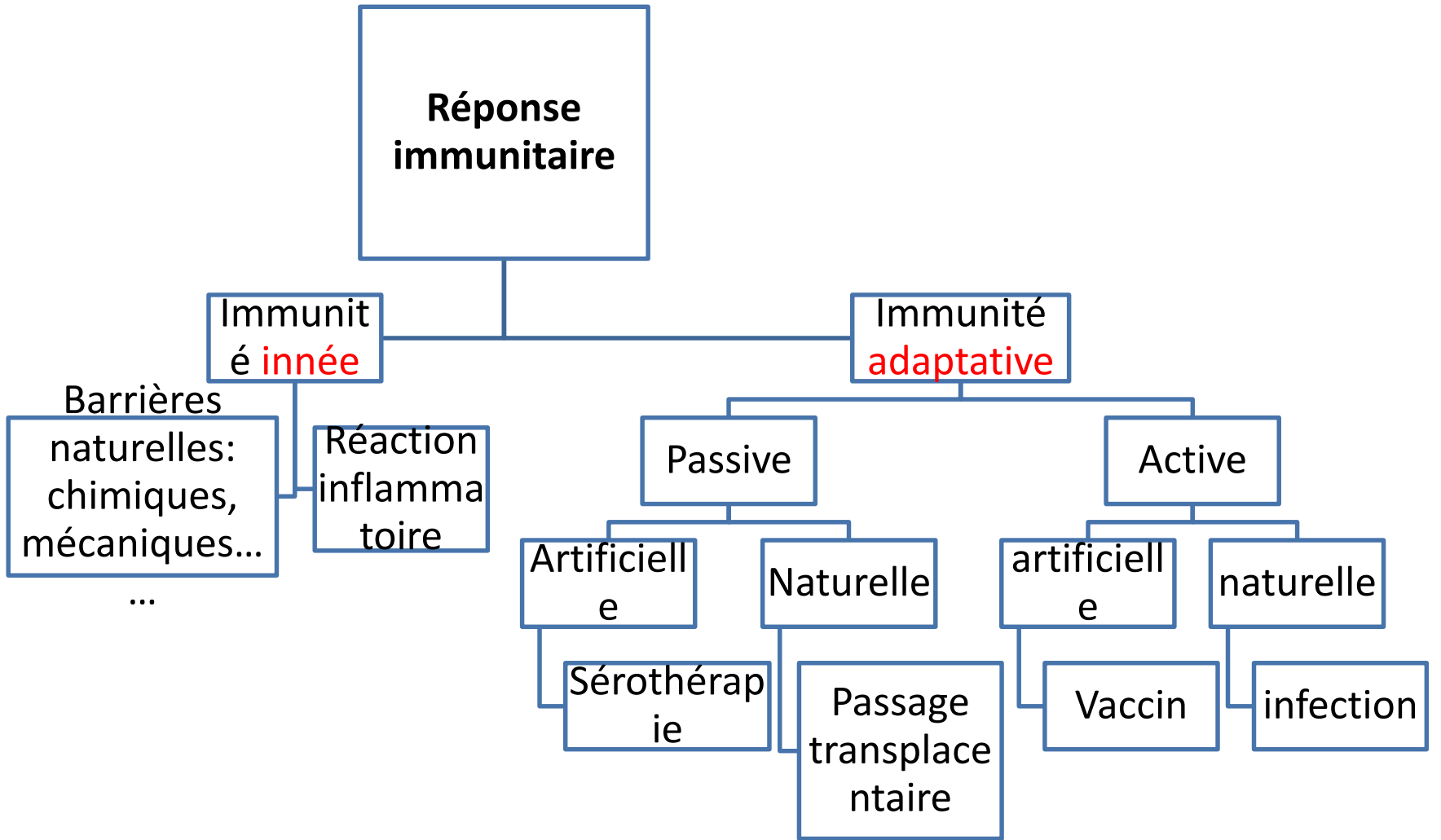


*Immunité anti-infectieuse
spécifique*

- Infection: invasion d'un organisme vivant par des micro-organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons)
- Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle, responsable de la protection initiale contre les infections, et de l'immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections.
- **L'immunité innée** : développé par l'hôte, est toujours présent chez les individus sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte / **NON SPÉCIFIQUE**
- **L'immunité adaptative** : stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à la présence des micro-organismes invasifs / **SPÉCIFIQUE**







I.1- Rappels

Germes Saprophytes

Rapidement éliminés / barrières naturelles anatomiques.

Pas de maladie infectieuse

Germes Commensaux

Hébergés normalement / l'hôte dans les muqueuses et la peau

Symbiose bénéfique

Germes Opportunistes

M.O. peu ou pas pathogène pour l'hôte normal, Germes Saprophytes ou commensaux dont le pouvoir pathogène se révèle en cas d'**Immunodépression**

I.1- Rappels (suite)

Germes Pathogènes

Colonisent l'hôte et induisent des dysfonctionnements métaboliques et cellulaire se traduisant par une **maladie infectieuse**

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)	

Immunité
innée

élimination des germes entrant dans l'organisme :

99%

99,9%

99,99%

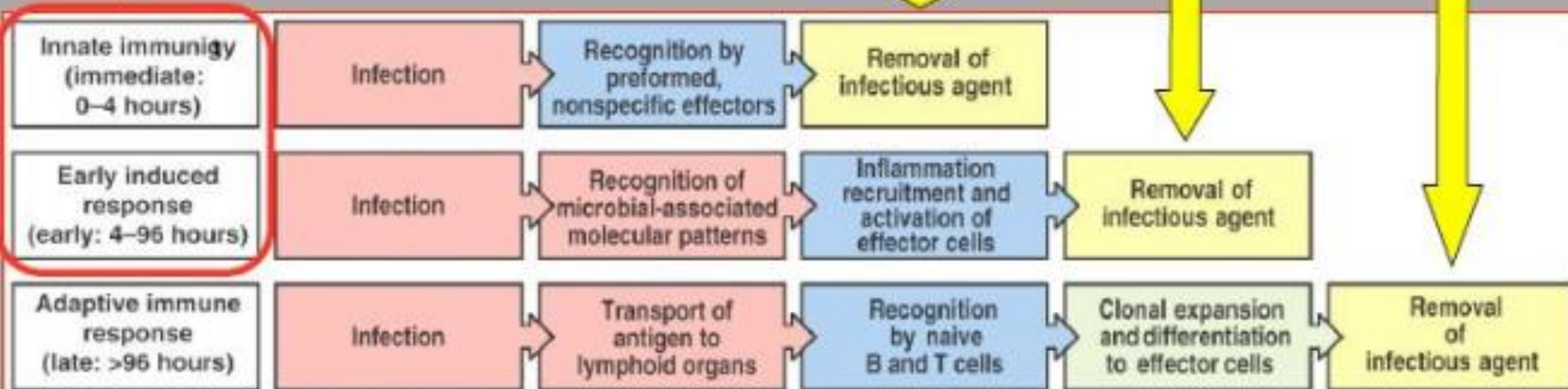
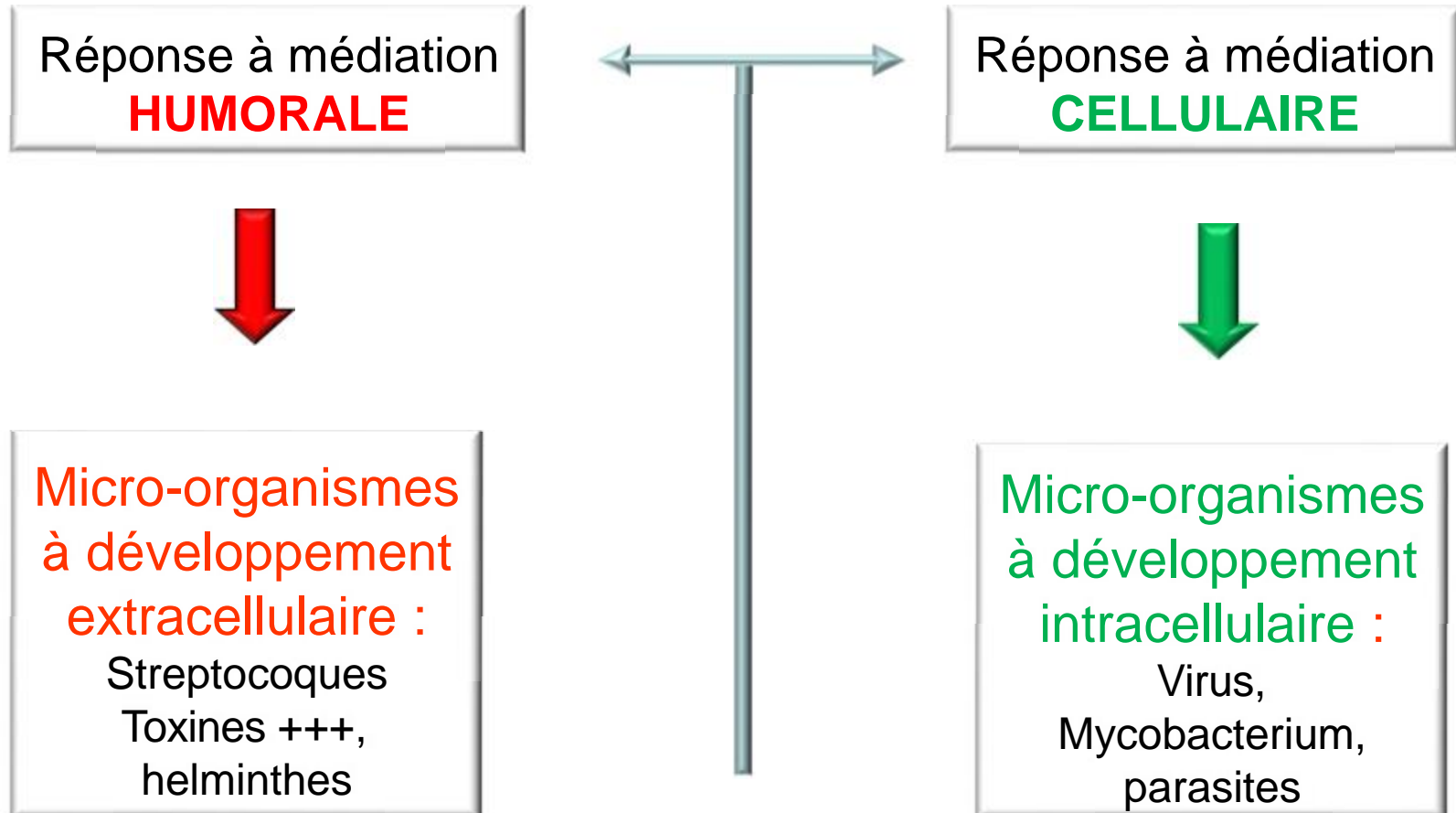


Figure 2-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE ACTIVE

LES 2 TYPES DE RÉPONSE IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE :



L'immunité innée**L'immunité adaptative**

	L'immunité innée	L'immunité adaptative
Récepteurs	Codé en configuration germinale Invariant dans le génome Pas de Réarrangement <i>PRR Pattern Recognition Receptors</i>	Générés par une mécanique recombinaire au hasard. Réarrangements nécessaires <i>Ig + TCR</i>
Distribution	Non-clonale	Clonale
Reconnaissance	Spécificité large Molécules conservées <i>PAMPs Pathogen Associated Molecular Patterns</i>	Spécificité fine Molécules variées <i>Epitope</i>

L'immunité anti-bactérienne

Les mécanismes de défenses appropriés contre une infection bactérienne dépendent:

- **Capacité d'invasion** : bactérie **intra ou extra** cellulaires.
- 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).
- de la nature des **facteurs de virulences de la bactérie**:
Production de toxines et/ou d'enzymes.

Immunité spécifique humorale et cellulaire (si nécessaire)

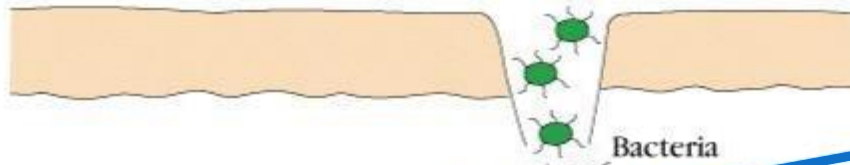
Bactéries intracellulaires:

Réponse T cytotoxique (TH1) qui lyse les cellules infectées.

Bactéries extracellulaires:

Réponse anticorps qui empêche l'adhérence, bloque la prolifération des bactéries, active le complément, facilite la phagocytose (Ac anti-capsule), neutralise les toxines et enzymes.

Anticorps et bactéries extracellulaires



p.ex. diphtérie, tétanos

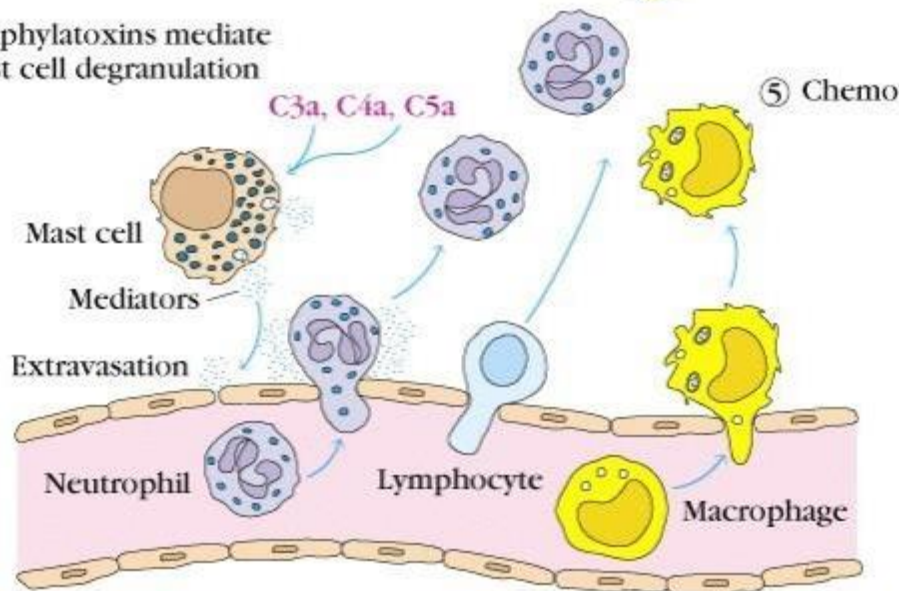
① Toxin neutralization

② Complement-mediated lysis

③ Opsonization and phagocytosis

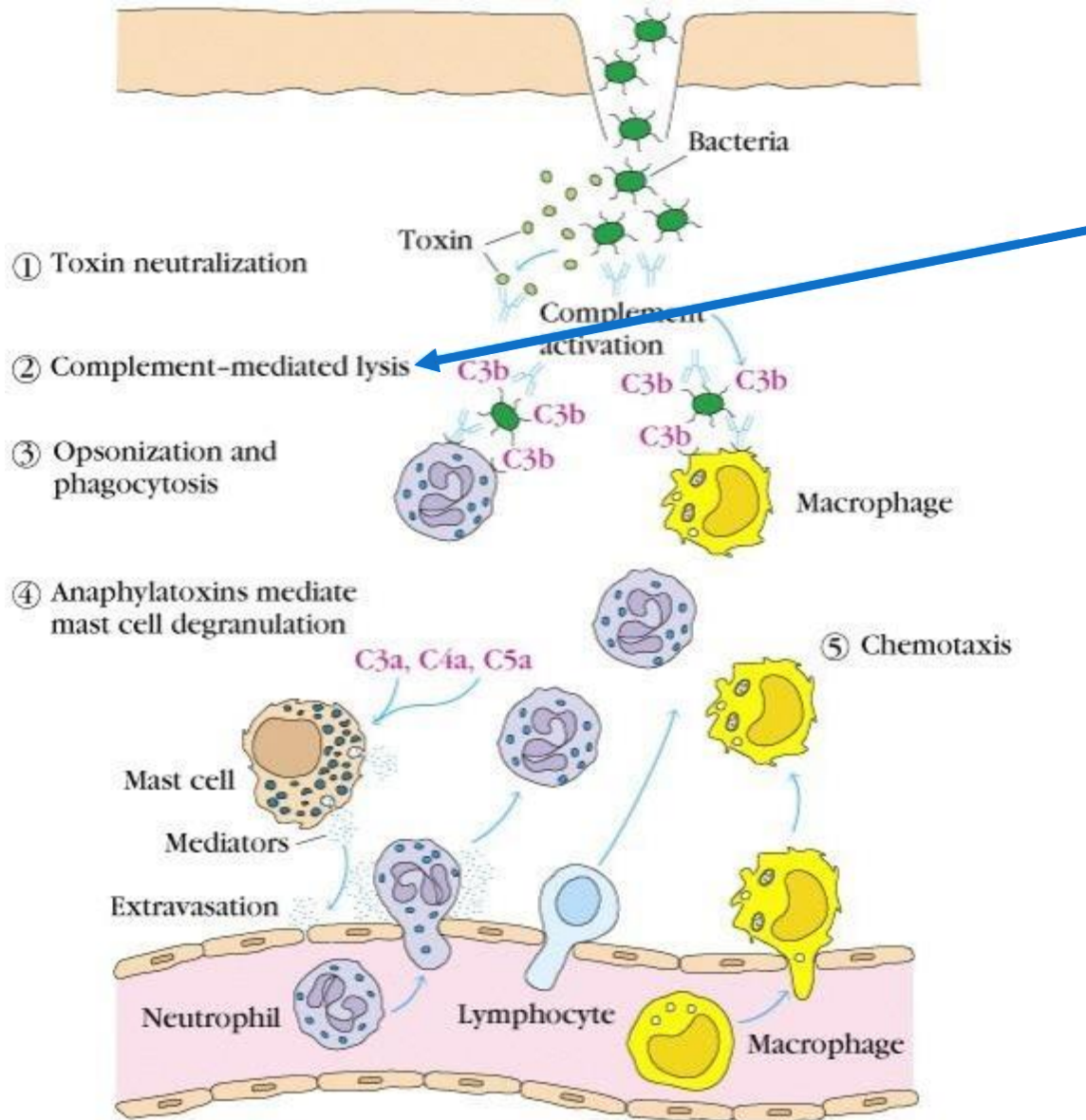
④ Anaphylatoxins mediate mast cell degranulation

⑤ Chemotaxis

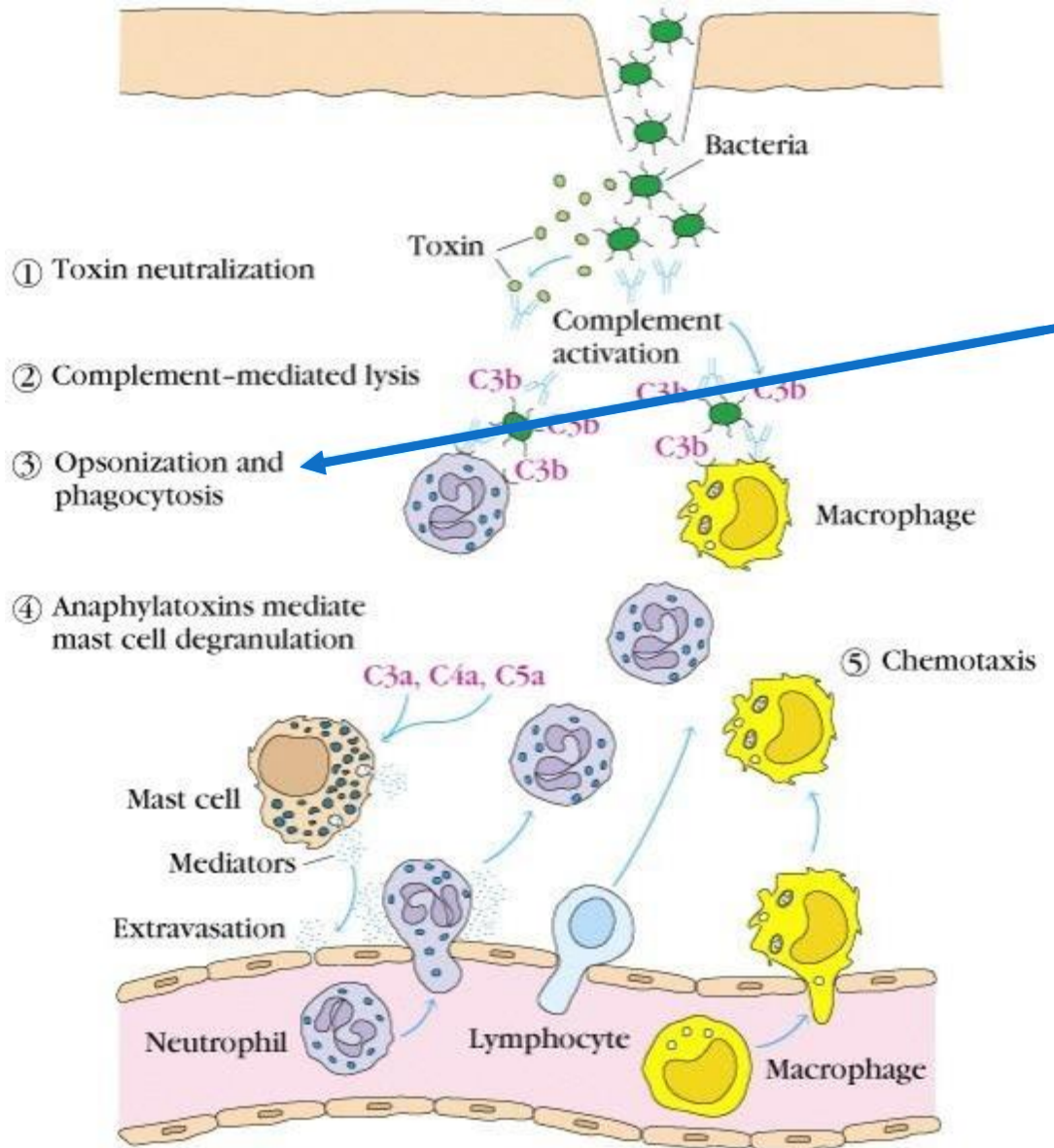


Anticorps et bactéries extracellulaires

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)

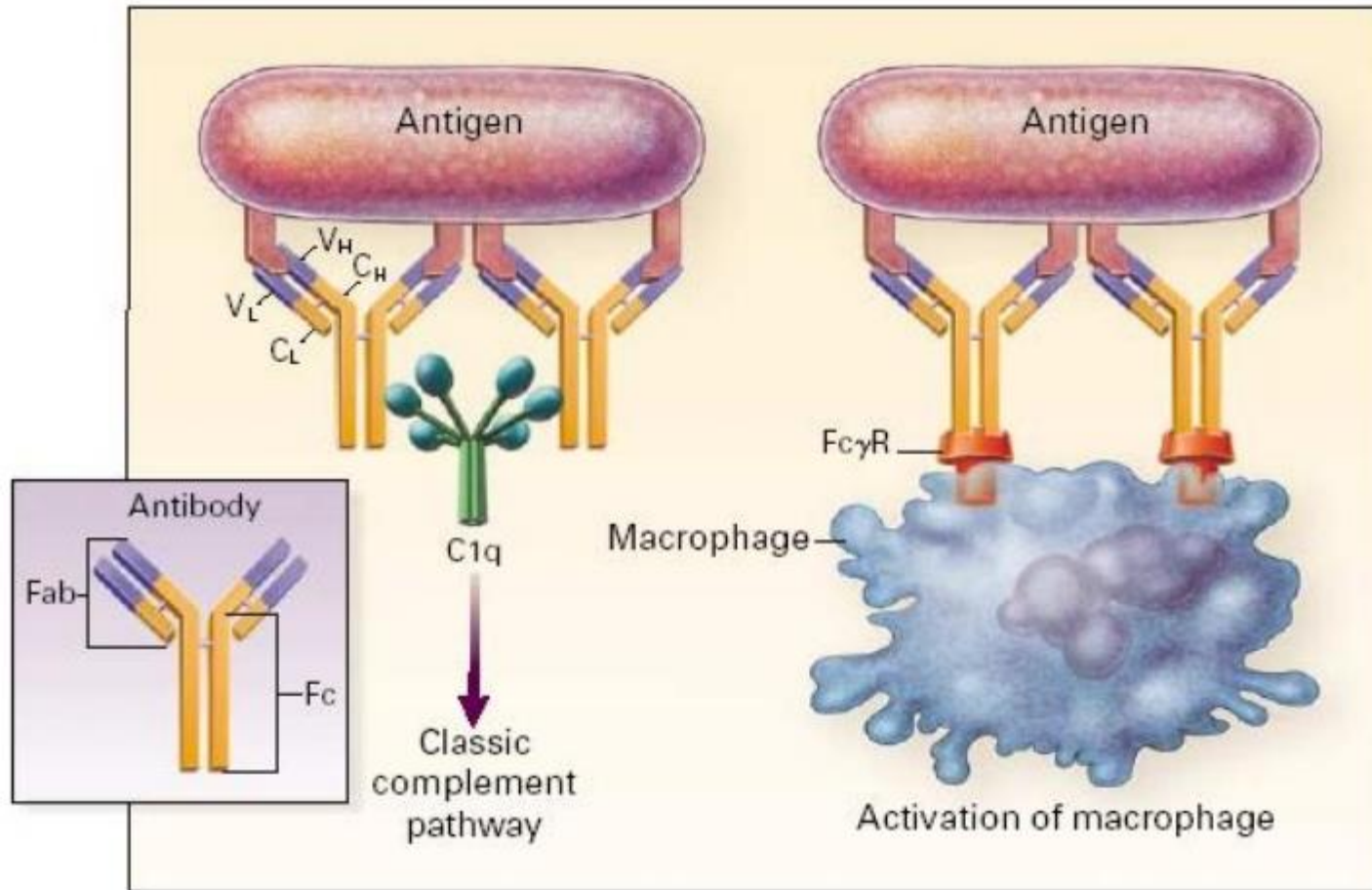
RÉPONSE IMMUNITAIRE A MÉDIATION HUMORALE (Immunité anti-bactérienne)

- **INFECTIONS NON INVASIVES**: pathogénicité due à une **toxine** (ex. tétanos, diphtérie, botulisme...):
 - ❑ Immunité exclusivement à support humoral : Ac neutralisants la toxine.
 - ❑ Efficacité de la vaccination : **immunité solide et durable**
 - ❑ Protection passive et efficace d'un sujet par injection d'Ac (**sérothérapie; séroprophylaxie**)

- **INFECTIONS INVASIVES (action bactéricide des Ac)** pathogénicité due pas seulement à une toxine : nécessité de **lyse** de l'agent pathogène lui-même par :
 - ❑ **Ac et C** : cas des bactéries Gram (-) (ex. *N. meningitidis*, *V. cholerae*...)
 - ❑ Cellules phagocytaires après **opsonisation** par les Ac spécifiques et le C : cas des bactéries Gram+ (ex. *Staph. A.*, *Strepto. P.*)

IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE ACTIVE

d) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION HUMORALE



ACTION DES ANTICORPS SUR LES CIBLES MICROBIENNES SPECIFIQUES.

e) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION CELLULAIRE (Immunité anti-bactérienne)

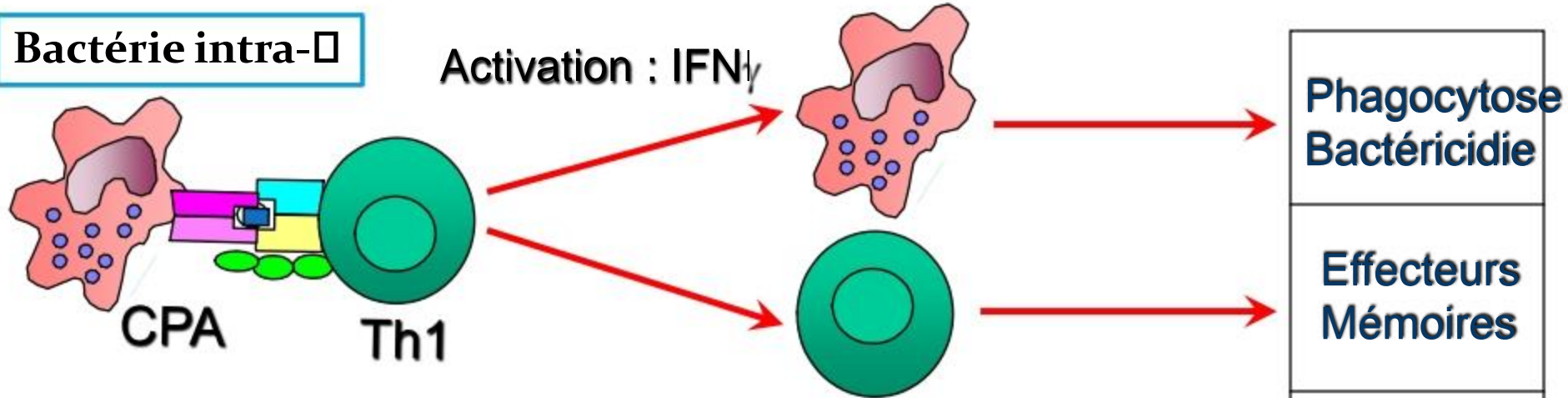
➤ REFLET DE L'ACTION DES CELLULES T

- ❑ **BACTERIES A MULTIPLICATION INTRA-CELLULAIRE**
 - Mycobactéries, brucella, listeria
 - Peu sensibles à l'action des Ac
 - Sensibles aux effets de l'immunité cellulaire T
- ❑ LyT activés prolifèrent et secrètent des cytokines (**IFNg**).
- ❑ **ATTRACTION** et **ACTIVATION** des MΦ par ces cytokines.
- ❑ Rôle important de l'hypersensibilité à médiation cellulaire (**HSR**) contre les infections dues à ces germes.

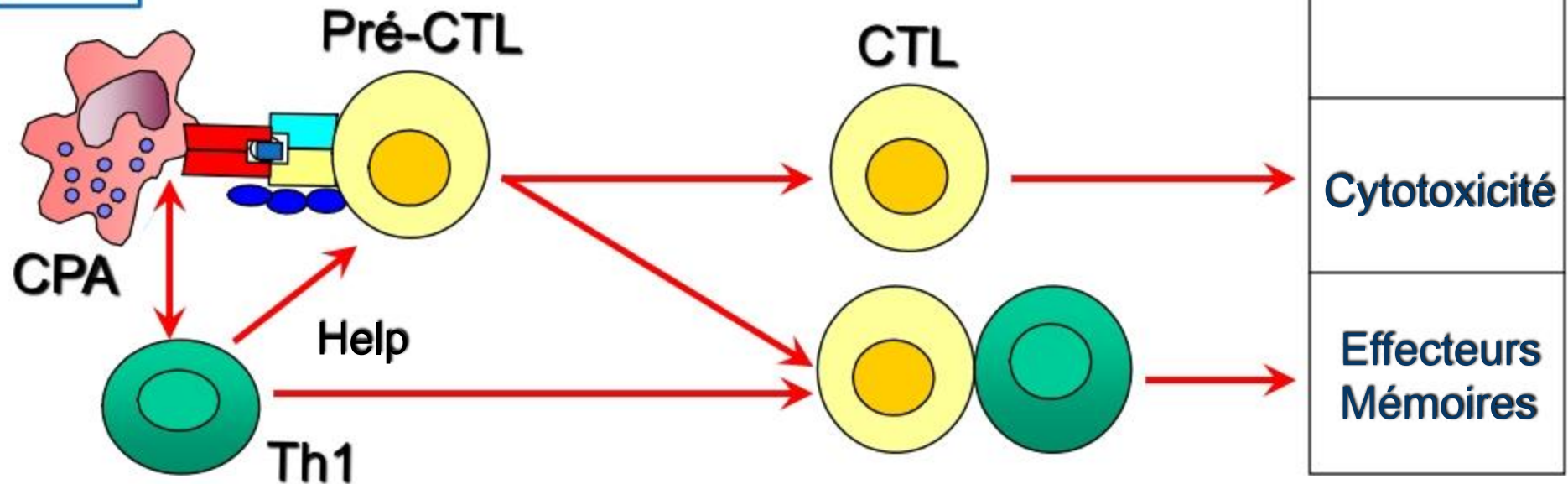
IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE ACTIVE

RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION CELLULAIRE

Bactérie intra-□



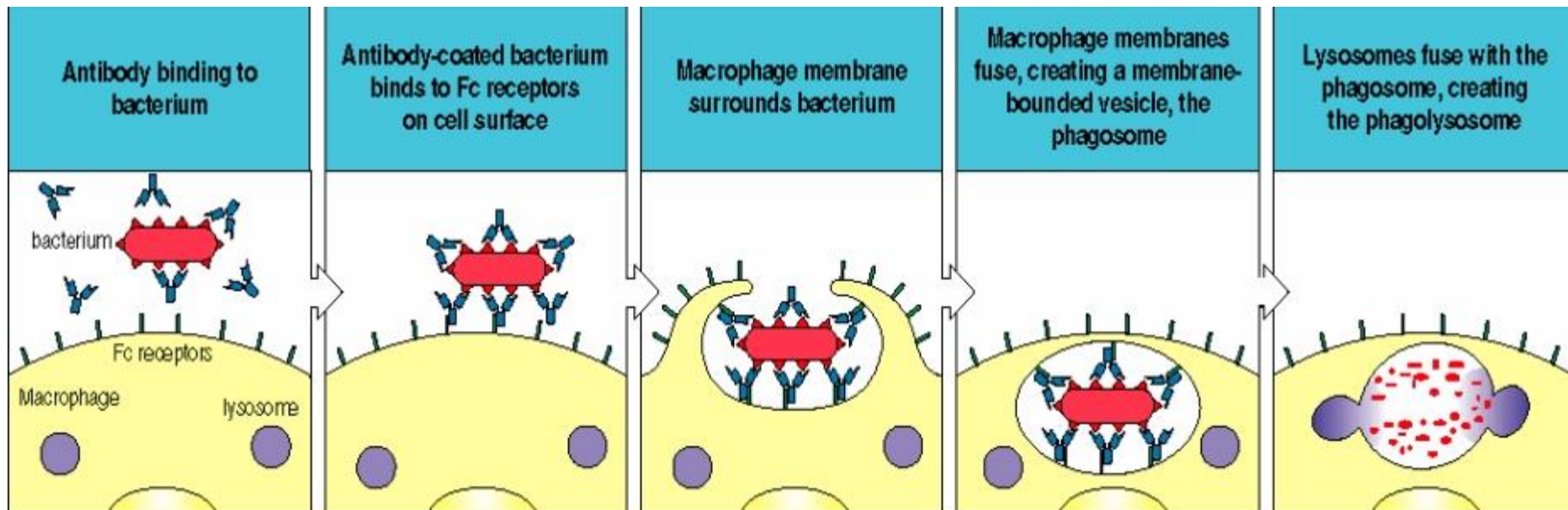
Virus



e) RÉPONSE IMMUNITAIRE A MÉDIATION CELLULAIRE (Immunité anti-bactérienne)

Phagocytose

- Généralement l'opsonisation par les Ac accroît le processus de phagocytose.
- Cependant, certains microbes (e.g., Salmonella, Listeria, Mycobacteria) peuvent résister à l'environnement du phagolysosome dans les macrophages non activés



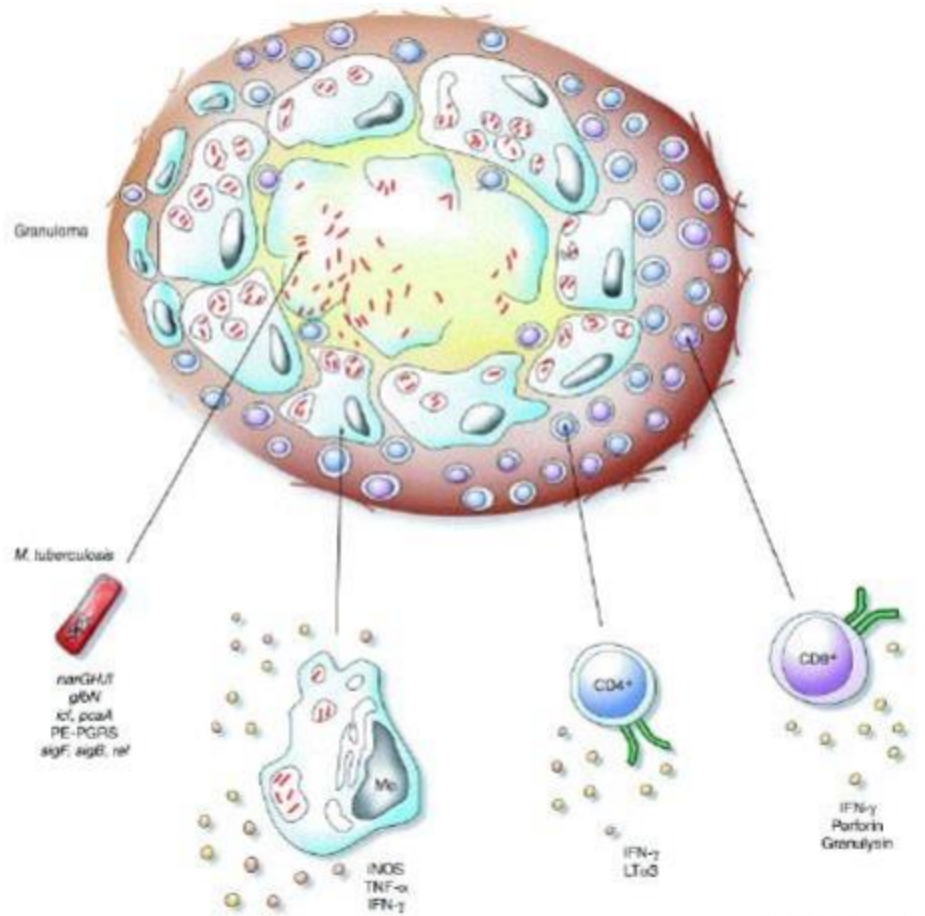
Mécanismes de résistance à la phagocytose

- 1) - Présence de capsules (*Streptococcus pneumoniae*) ou de sucres (*Neisseria gonorrhoeae*) qui empêchent la fixation de bactéries aux phagocytes.
- 2) - Secrétions d'enzymes qui inhibent la fusion des lysosomes avec la vacuole de phagocytose (*Mycobacterium tuberculosis*) ou qui lysent la vacuole de phagocytose (*Listeria monocytogenes*).
- 3) – Couverture externe extrêmement résistante (*Mycobacterium leprae*) (glycolipide phénolique).
- 4) - Production de molécules qui modifient le comportement de la cellule infectée (ex: lipoarabinomannane des Mycobactéries qui empêche les phagocytes de répondre à l'IFN- γ).

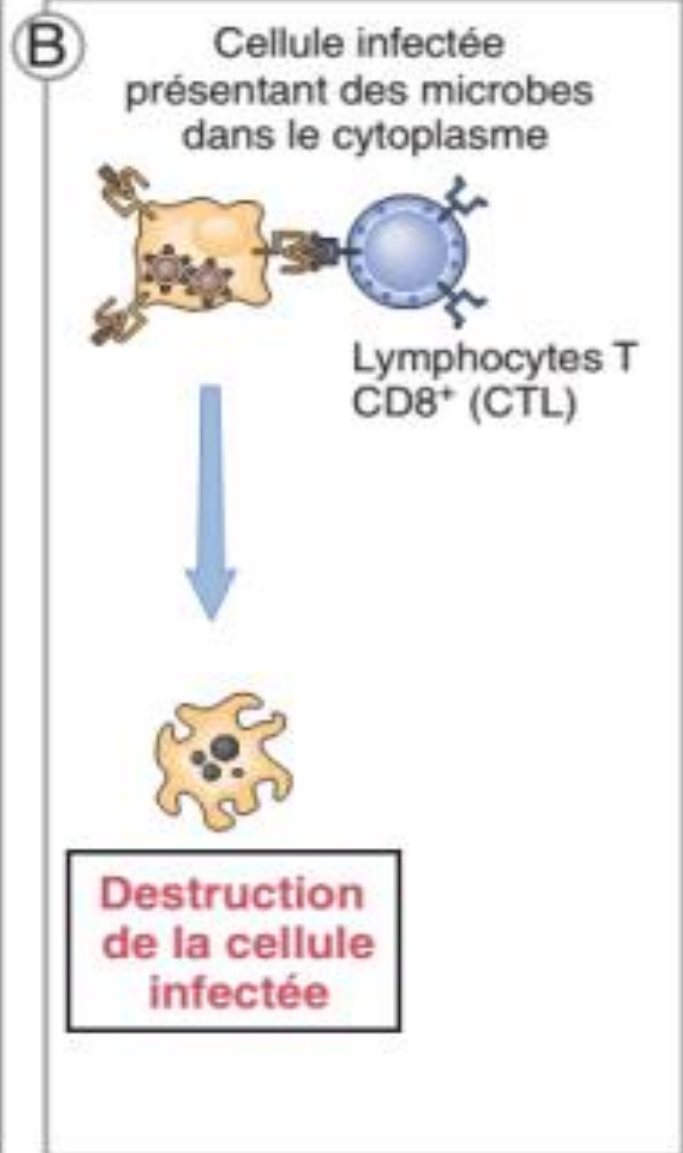
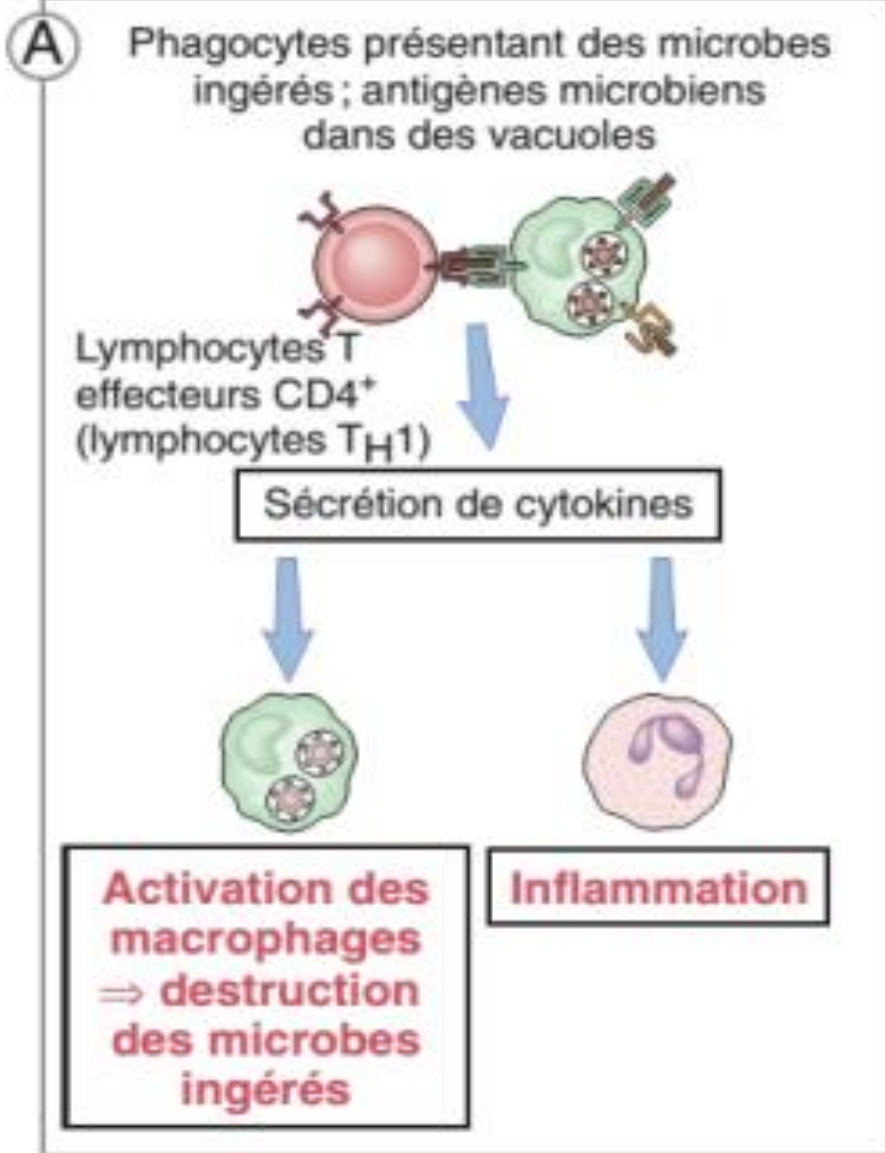
Bactéries intracellulaires

- 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

IMMUNITE ADAPTATIVE: REPONSE TH1 ET GRANULOME



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



L'immunité anti-virale

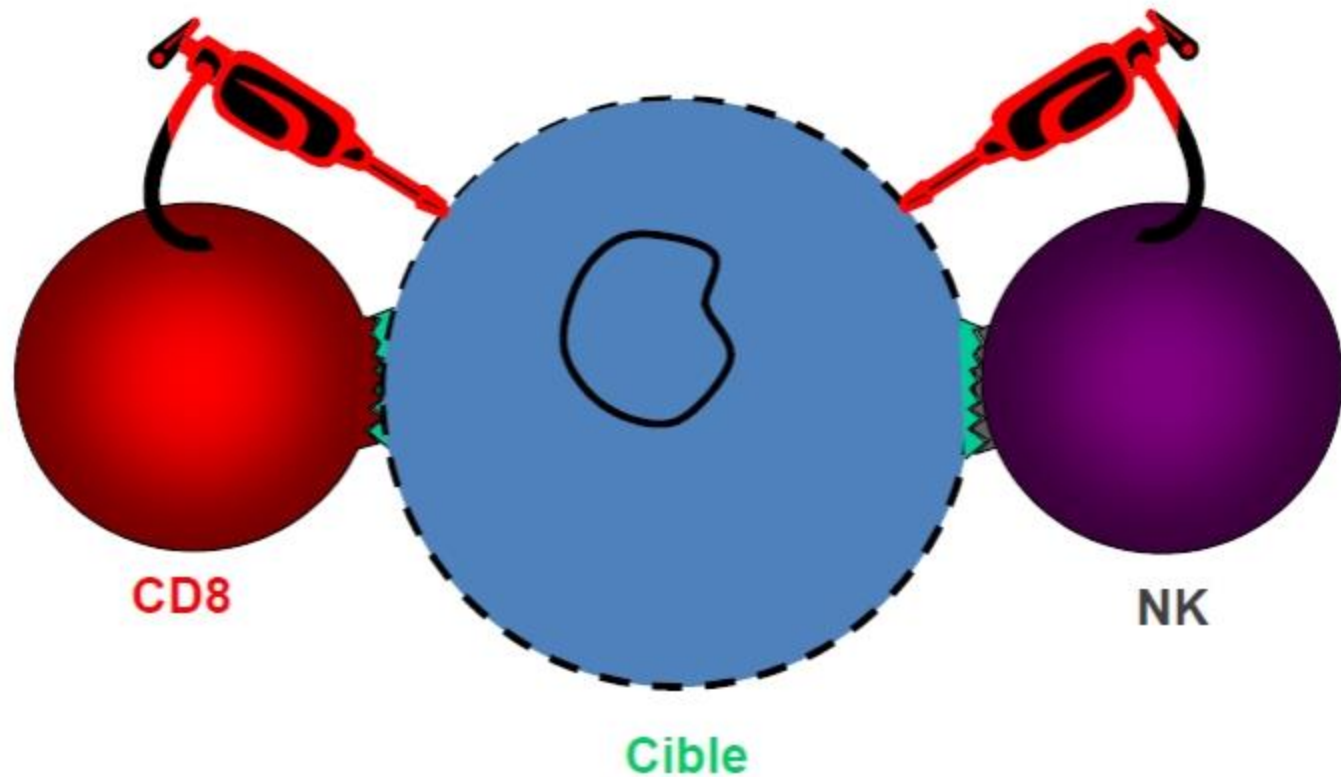
L'immunité adaptative anti-virale

Les virus sont des **parasites intracellulaires obligatoires** car ils utilisent la machinerie de leur hôte pour synthétiser des protéines et se répliquer.

Ce sont donc les cellules NK et les CTL (CD8+) qui ont un rôle majeur dans l'élimination des cellules infectées par des virus.

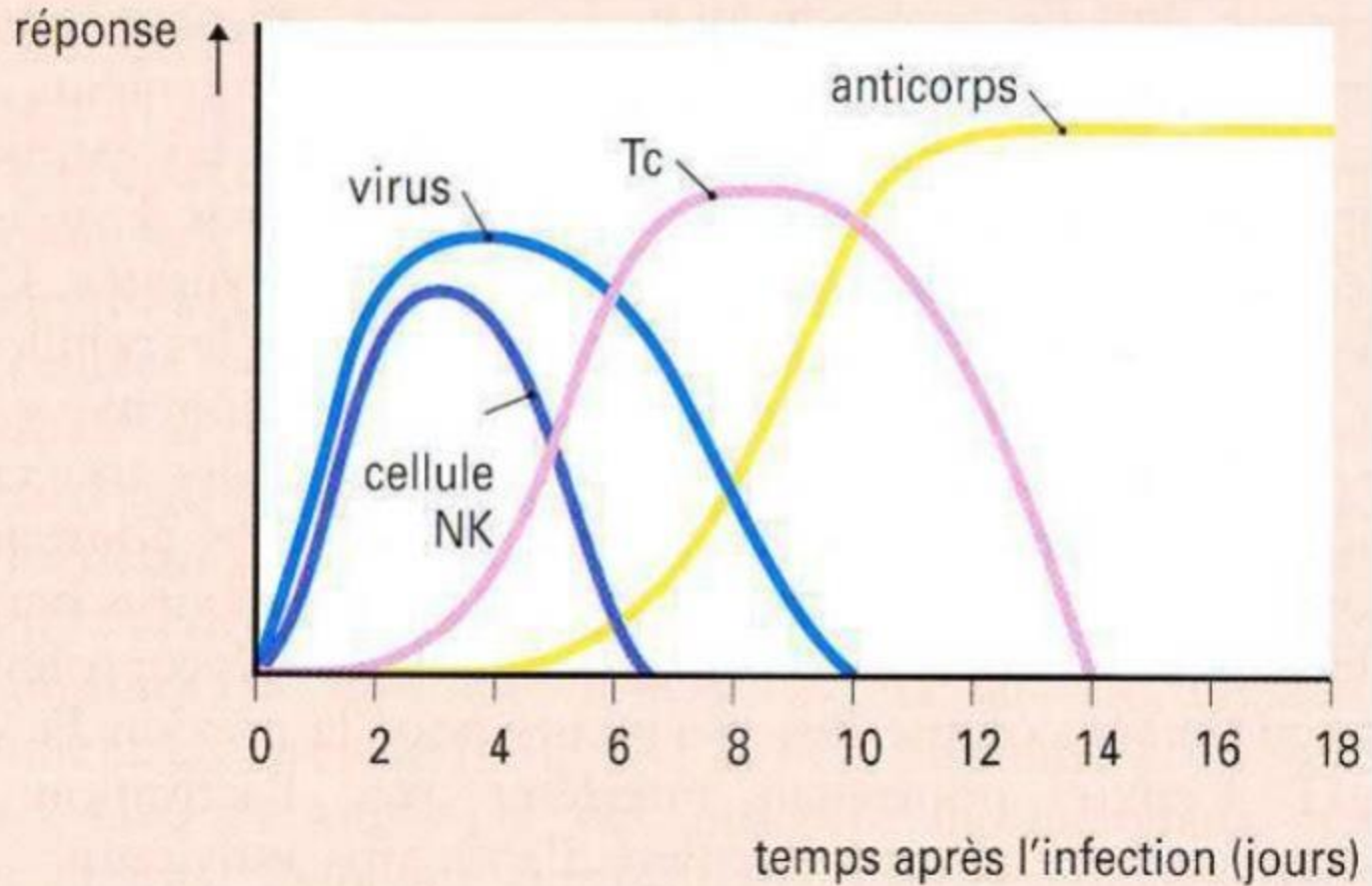
Le CD8 et le NK tuent

(avec les mêmes outils)



Perforine & granzyme
Fas FsL

Réponse à une infection virale aiguë typique



e) RÉPONSE IMMUNITAIRE A MÉDIATION CELLULAIRE (Immunité anti-virale)

EFFETS DES Ly T : Fréquences des infections virales chez les sujets présentant des carences immunitaires sélectives en cellules T

CELLULES T_c ET RESTRICTION AU CMH

- Apparition de cellules T_c au cours des infections virales
- Cytotoxicité **restreinte** aux Ag du CMH

- CTL produites contre un variant peuvent protéger contre des **variants** sérologiquement distincts.

Les autres systèmes de défenses mis en jeu ...

La **réponse humorale** peut neutraliser le pouvoir infectieux

des virus libres :

- Empêche la fixation aux cellules cibles
- Bloque l'entrée dans la cellule cible
- Bloque le "déshabillage" du virus

des cellules infectées par un virus:

- Lyse des cellules infectées (avec le complément)
- Aide à la phagocytose (opsonisation)
- Cytotoxicité cellulaires dépendante des Ac par les NK (ADCC)

d) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION HUMORALE (Immunité anti-virale)

➤ NEUTRALISATION DES VIRUS

□ Ac NEUTRALISANTS

- Inhibent la **fixation et pénétration** des virions dans les cellules sensibles
- Action inefficace sur des particules déjà fixées
- **Immunité solide** suite à bon nombre d'infections virales (ex. polio)
- Effet neutralisant renforcé par les composants du complément.

➤ IgA SECRETOIRES

□ Protection des muqueuses contre les agents infectieux

- Agglomération des microorganismes dans le film muqueux
- Neutralisation des virus

L'immunité anti-parasitaire

En général

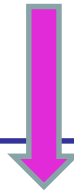
- Protozoaires intracellulaires : Th1
- Protozoaires extracellulaires : Acs
- Trématodes (Schistosomes, ...)
Nématodes (Ascaris, Oxyures, ...)
Cestodes (Ténias, ...) } Th2
(hyperéosinophilie, IgE)

e) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION CELLULAIRE

RÔLE PROTECTEUR DE L'ACTIVATION DES CLONES TH1

Exemple de la leishmaniose :

- ***Leishmania*** : est un protozoaire qui vit dans les phagosomes des Macrophages.
- Infection **expérimentale** par leishmania spp
 - **Souris C57BL** résistantes à l'infection grâce au développement d'une forte réponse de type **Th1** (particulièrement **IFN**)
 - **Souris BALB/C** développent une réponse de type **TH2** inefficace



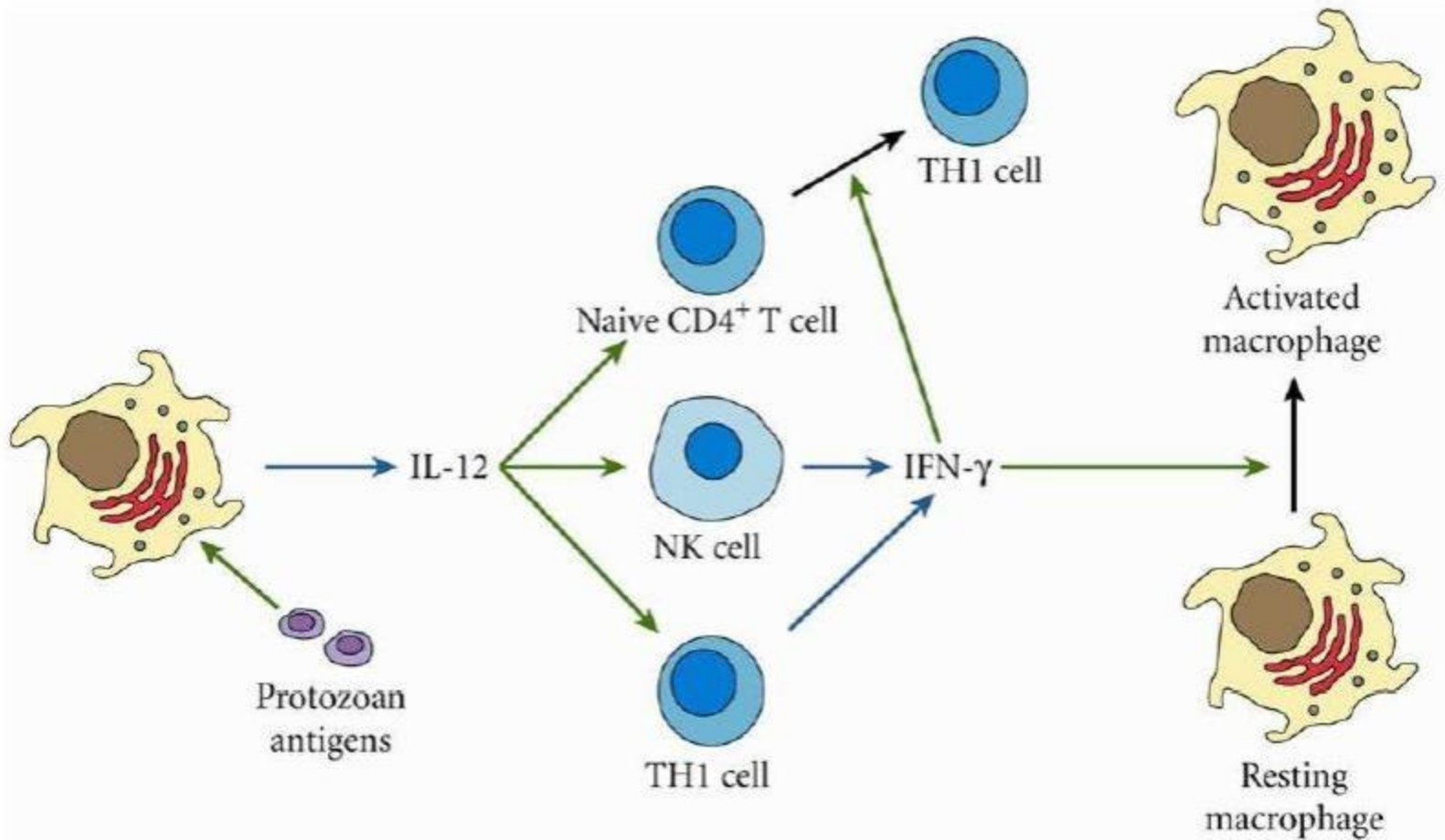
La réponse **TH1** est protectrice contre leishmania (parasites intracellulaire)

d) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION HUMORALE (Immunité anti-parasitaire)

ACTIONS GÉNÉRALES DES ANTICORPS PRODUITS :

Les **anticorps immuns** agissent sur le parasite soit :

- en le **neutralisant** et **empêcher sa pénétration** dans une nouvelle cellule.
ex : **paludisme** en empêchant que les mérozoïtes pénètrent de nouveaux GR.
- en **lysant** le **parasite** par l'intermédiaire du complément : **MAC**.
- en l'**opsonisant** par les **macrophages** en se liant au récepteur Fc, action renforcée si le complément est activé (**C3b**).
- en induisant l'**ADCC** en se liant à leurs récepteurs au niveau des **cellules cytotoxiques** (Masto, PNE) qui déversent leur contenu lytique au contact du parasite recouvert d'**Ac** (**larves d'helminthes**).



- Les réponses immunes **anti-helminthes** sont des réponses de profil **TH2**.
- Elles sont caractérisées par des taux élevés d'**IgE** et une **hyperéosinophilie**.
- Les Ag parasitaires captés par les **cellules dendritiques** (ou Dendritic cells (DC)), ils seront présentés aux lymphocytes T naïfs et mémoires d'organes lymphoïdes périphériques entraînant leur activation et leurs différenciations en lymphocytes **TH2** et en lymphocytes **T régulateurs**.
- Les lymphocytes TH2 libèrent l'**IL-4** et l'**IL-13**, cytokines indispensable au switch **IgE** et **IL-5** dont le taux sérique est élevé et à l'origine de l'**hyper-éosinophilie**.

Implication des éosinophiles et des IgE

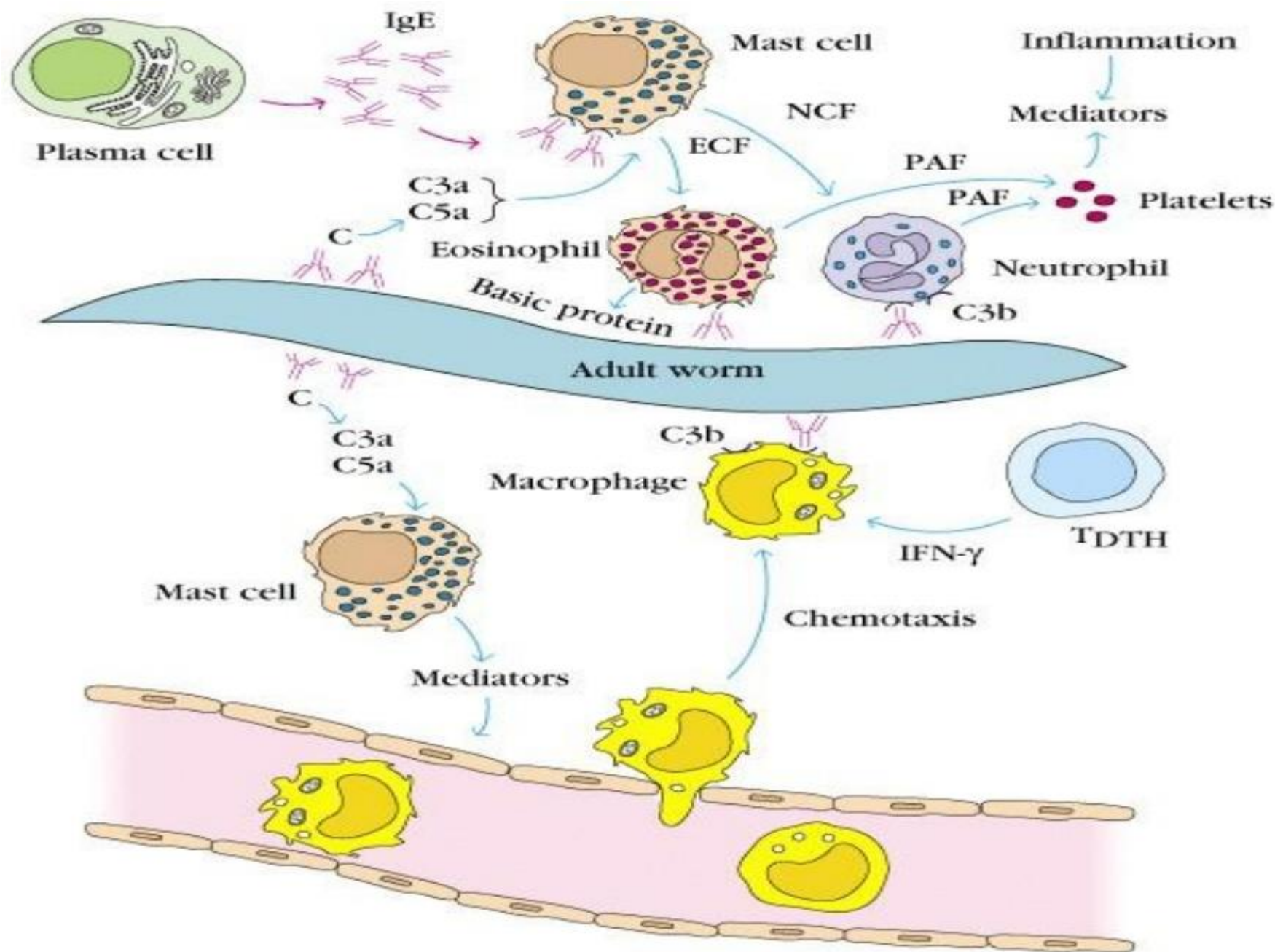


Éosinophiles attaquant une larve schistosome

➤ Pour limiter les lésions tissulaires dues à une activation continue de ces cellules, les **lymphocytes T régulateurs** naturels et induits permettent une régulation de ces réponses, ils **inhibent** le développement des réponses de profil **TH2**.

➤ Certes l'action des éosinophiles offre une **protection** contre les **réinfestations larvaires** mais ils ne peuvent expulser les **formes adultes**.

Généralement la réponse de type Th2 permet de contrôler l'infection mais pas d'éradiquer le parasite : une forte réponse de type Th1 est requise



L'immunité anti-fongique

Intervention immunité innée

Constituants paroi :

Activation de(s) :

les glycanes

les polymannanes

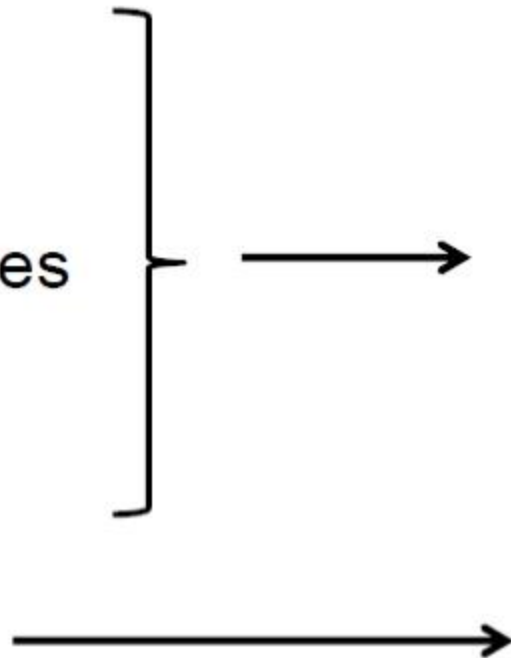
les chitines

épithéliales,
endothéliales,
PN

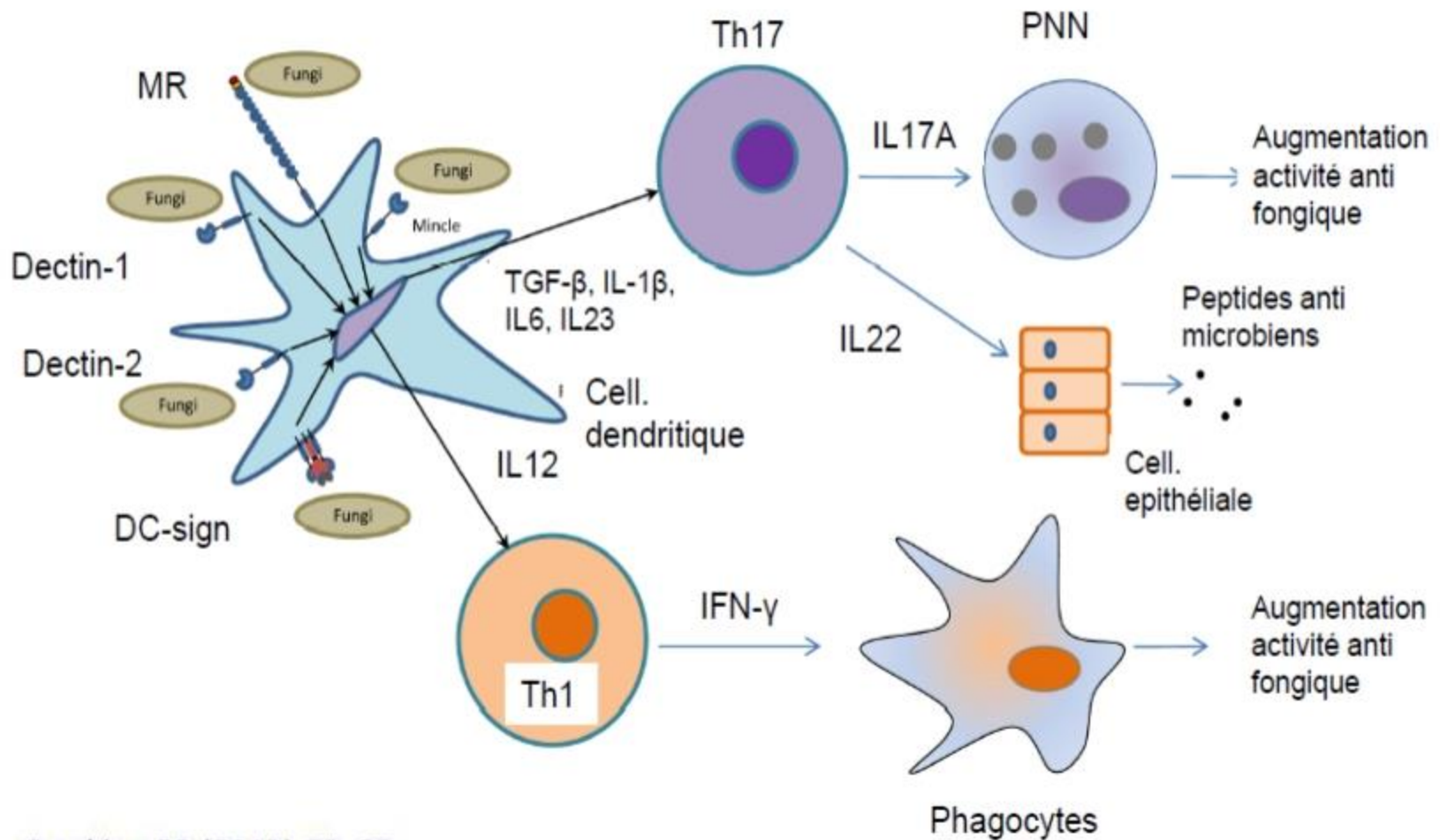
macrophages
cellules dendritiques

le zymozan



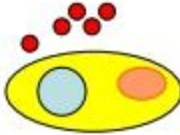
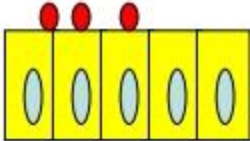
voie alterne
du complément



Immunité adaptative et implication des Th17



En résumé : Immunité protectrice

	Intra-cellulaire		Extra-cellulaire	
Site de l'infection	Cytoplasmique	Vésiculaire té	Espaces interstitiels Sang, Lymphe	Surfaces épithéliales
				
Organismes pathogènes	Virus Chlamydiae Listeria monocytogenes Shigella d. Protozoaires	Mycobactéries <i>Salmonella typhimurium</i> Leishmania <i>Legionella pneumophila</i> Trypanosomes <i>Yersinia pestis</i>	Virus Bactéries Protozoaires Champignons Vers	Nisseriagono rrhoae Vers Myco plasmes Streptococcus pneumoniae Vibrio cholerae Candida Albicans Helicobacter pylori
Immunité protectrice	Cellules T cytotoxiques ADCC Cellules NK	Activation des macrophages dépendant des cellules T	Anticorps Complément Phagocytose neutralisation	Anticorps (IgA) Cellules inflammatoires

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		+++		

e) RÉPONSE IMMUNITAIRE À MÉDIATION CELLULAIRE

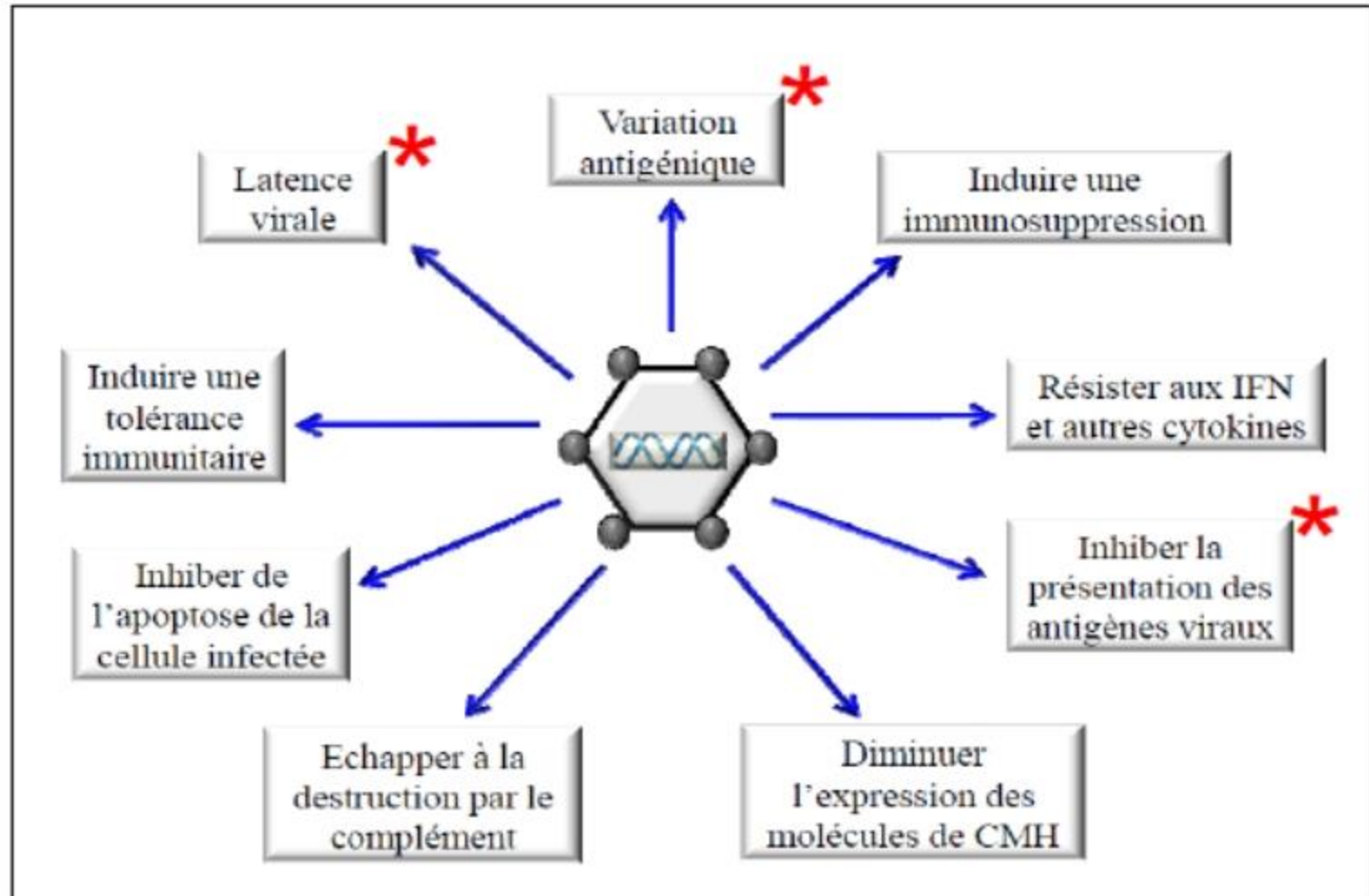
Germes intra-cellulaires

impliquant l'immunité à médiation cellulaire

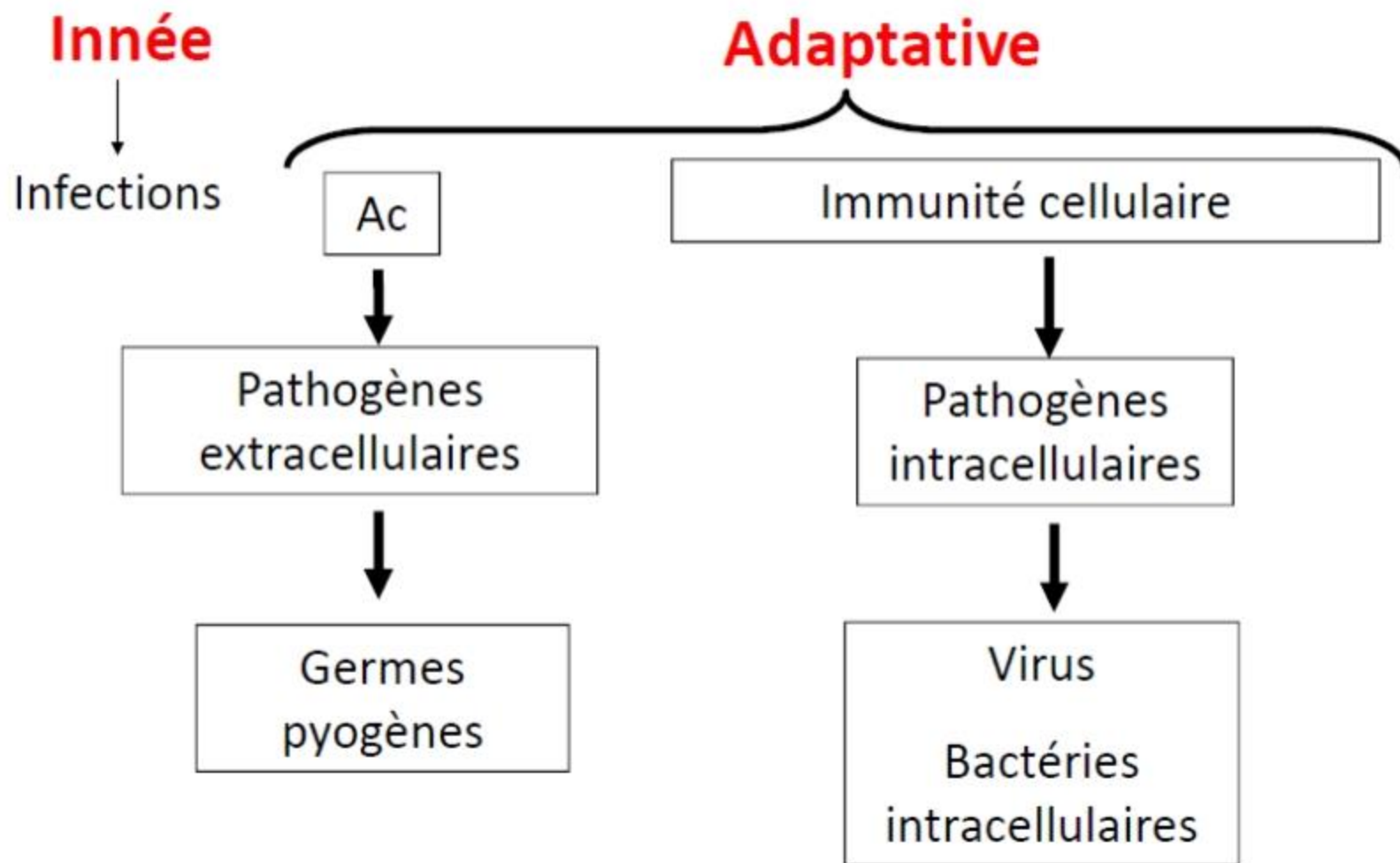
BACTERIES	VIRUS	CHAMPIGNONS	PROTOZOAIRES	NON CLASSES
M. tuberculosis M. Leprae, Salmonella, Listeria, brucella	Herpes simplex, Herpes zooster, CMV, Rougeole, Vaccine-pox	Aspergillus, Candida, Histoplasma.	Toxoplasma, Plasmodium.	Pneumocystis carinii.

MECANISMES D'ÉCHAPPEMENT DES PATHOGENES AU SI

Mécanismes d'échappement des virus

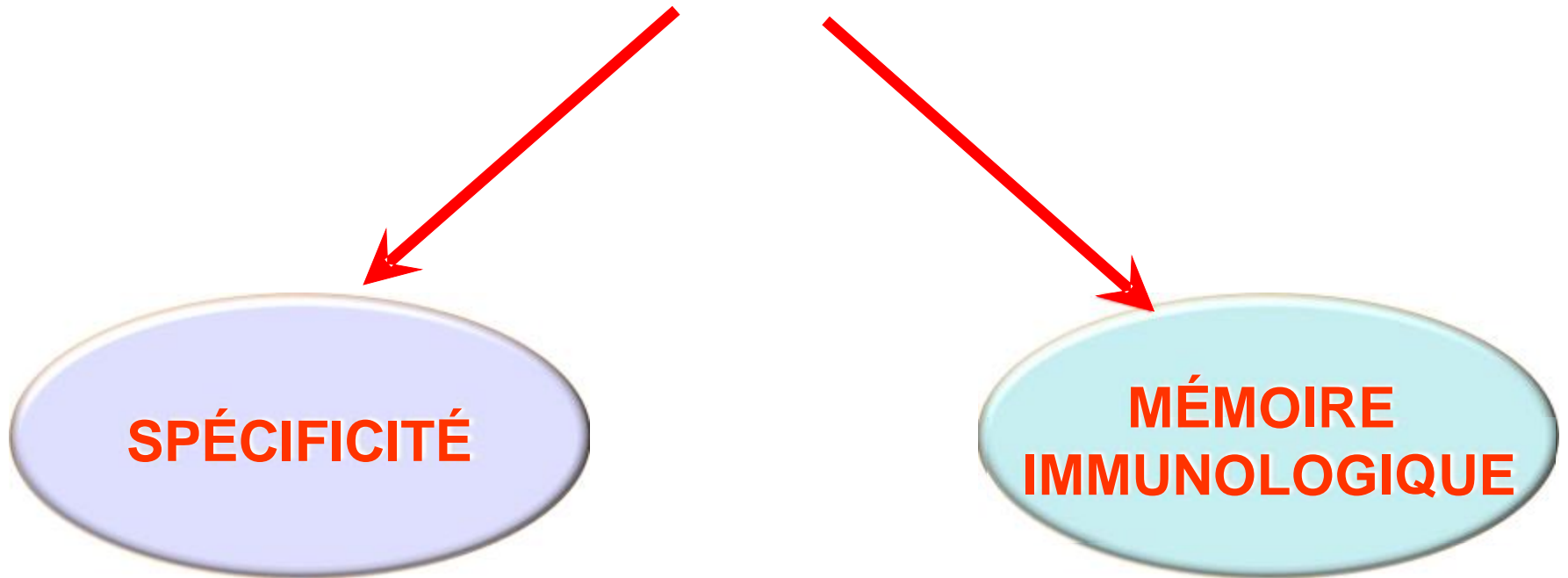


Le risque infectieux suivant le type de déficit de l'immunité



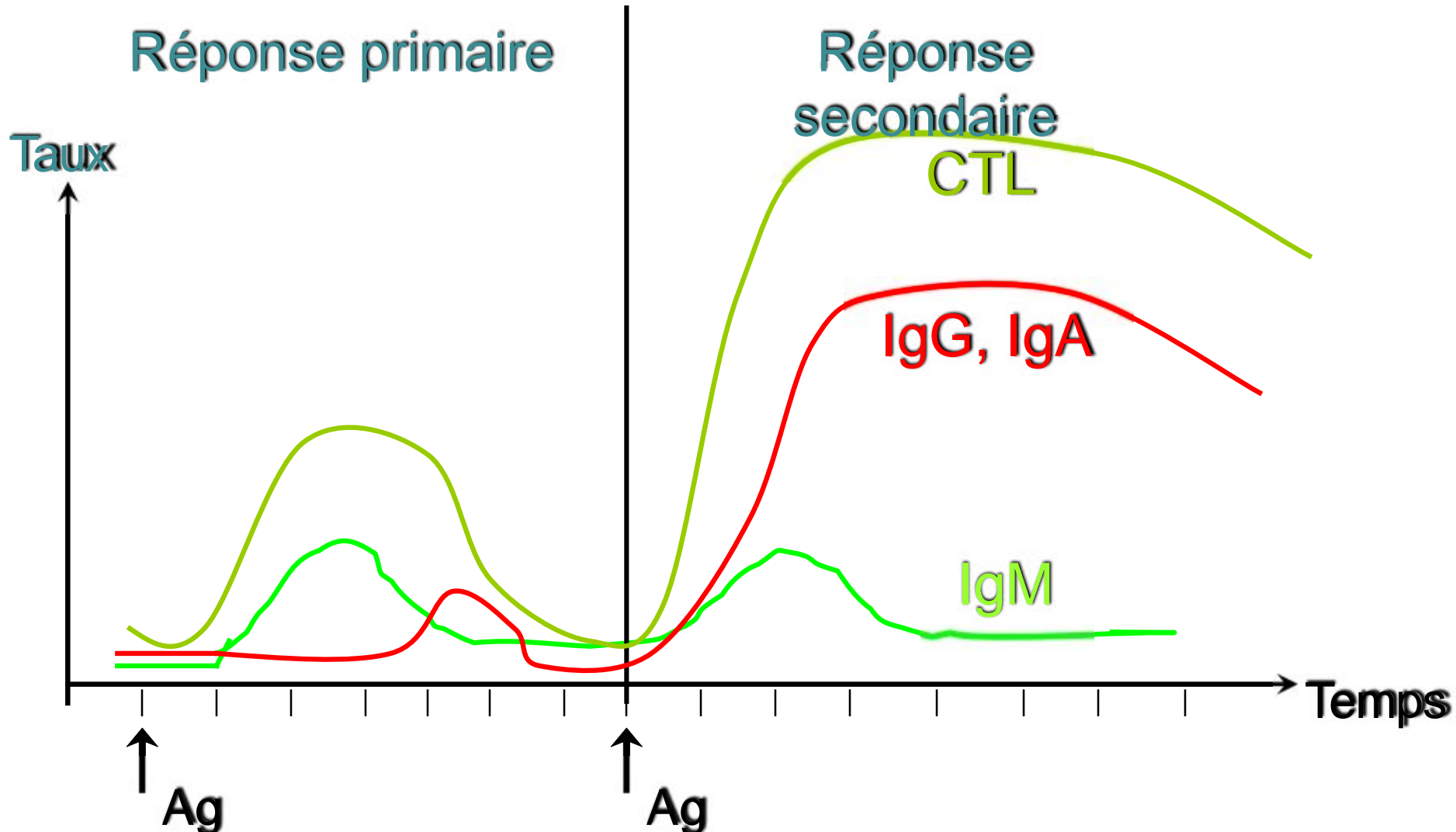
IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE ACTIVE

ÉLÉMENTS CLÉS MIS A PROFIT DANS LA VACCINATION



IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE ACTIVE

f) CINÉTIQUE DE LA GÉNÉRATION DES EFFECTEURS



Stratégie de développement des vaccins

- ❑ S'assurer de l'existence d'une Immunité Acquise.
- ❑ Identifier le Support Humoral ou Cellulaire de l'Immunité Protectrice.
- ❑ Identifier les Antigènes Cibles.
- ❑ Définir et évaluer les Protocoles d'Immunisation.

Mécanismes effecteurs de l'immunité humorale dans la résistance anti-infectieuse

Les anticorps spécifiques peuvent agir en :

- ❑ Inhibant les interactions hôte-parasite préalables à l'invasion ou à certaines étapes de maturation du MO.
- ❑ Neutralisant les toxines bactériennes.
- ❑ Favorisant la phagocytose du MO par un phénomène d'opsonisation
- ❑ Entraînant une lyse complément-dépendante du MO
- ❑ Médiant une cytotoxicité Ac-dépendante ou ADCC (IgG / Cellule K)