

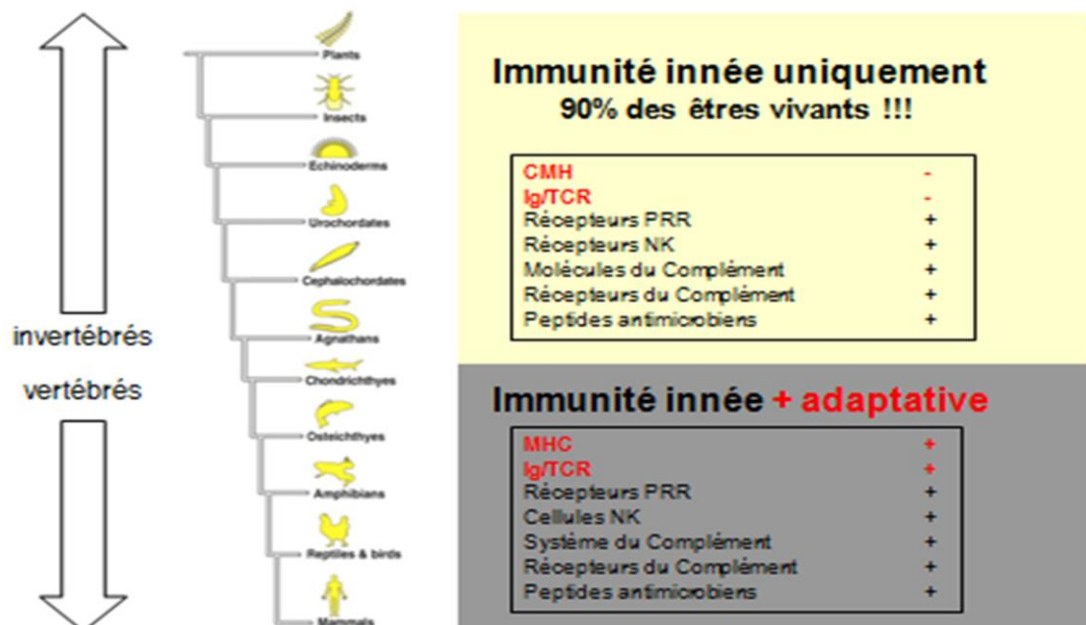


Immunité anti-infectieuse (antibactérienne)

◆ Introduction:

- L'immunité anti-infectieuse, pour être **efficace**, doit utiliser des stratégies assurant l'**activation rapide de puissantes réponses adaptées** à des pathogènes d'une très grande **diversité**.
- Au cours de l'**évolution la pression de sélection** exercée par les agents pathogènes a conduit à la diversité et à la complémentarité des réponses immunitaires.
- Les agents **pathogènes** ont développé des **moyens de résistance** contre nos systèmes de défense

Les mécanismes de défense phylogénétiquement les plus anciens



► Immunité innée

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

Récepteurs solubles

- Complément (C3, C1q)
- Lectines (MBL....)
- Pentraxines (CRP, PTX3...)

Récepteurs membranaires

- Récepteurs du complément
- Récepteurs Scavengers A,B, C
- Lectines de type C
- Récepteurs Toll (TLRs)
- PRR (pathogen recognition receptor)

NCR

Récepteurs intracellulaires

Endosomes

- TLRs

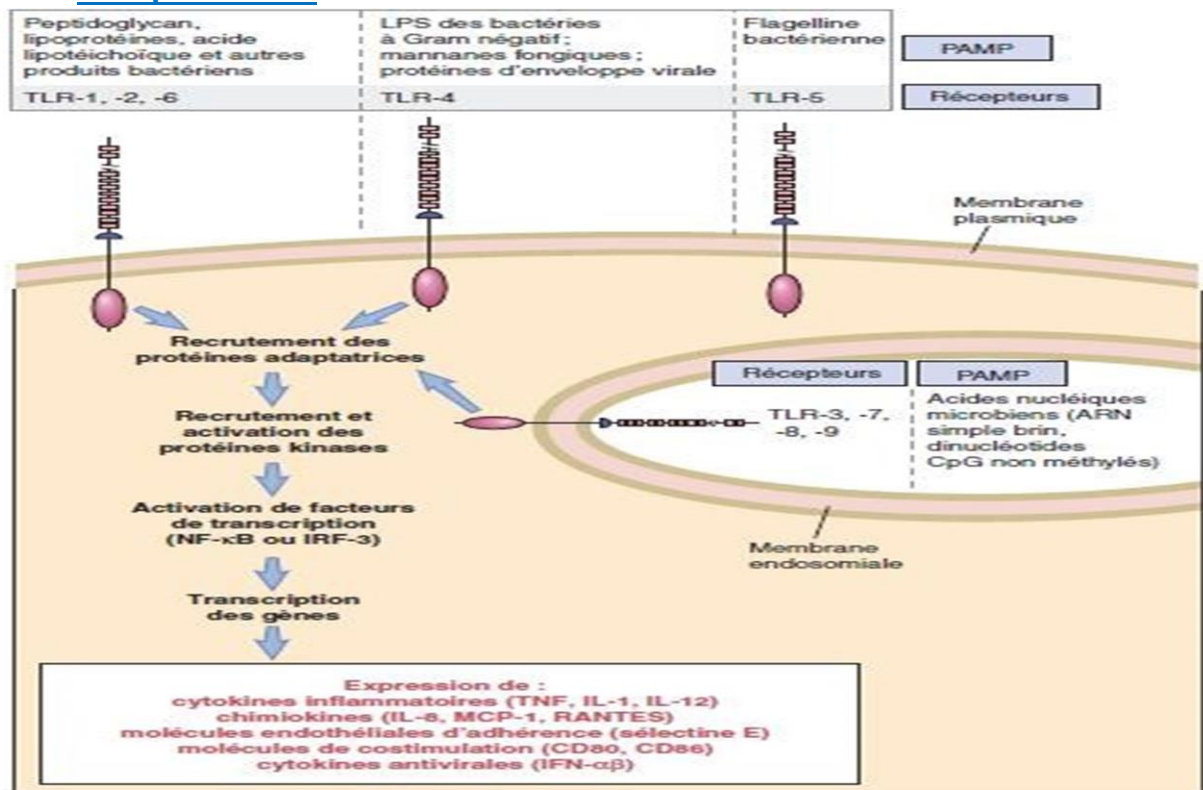
Cytoplasmiques

- NOD
- RIG
- MDA5

- NOD ou « nucleotide-binding oligomerisation »
- RIG ou « cytoplasmic helicases retinoic acid-inducible gene I »
- MDA5 ou « : melanoma differentiation-associated gene 5 »

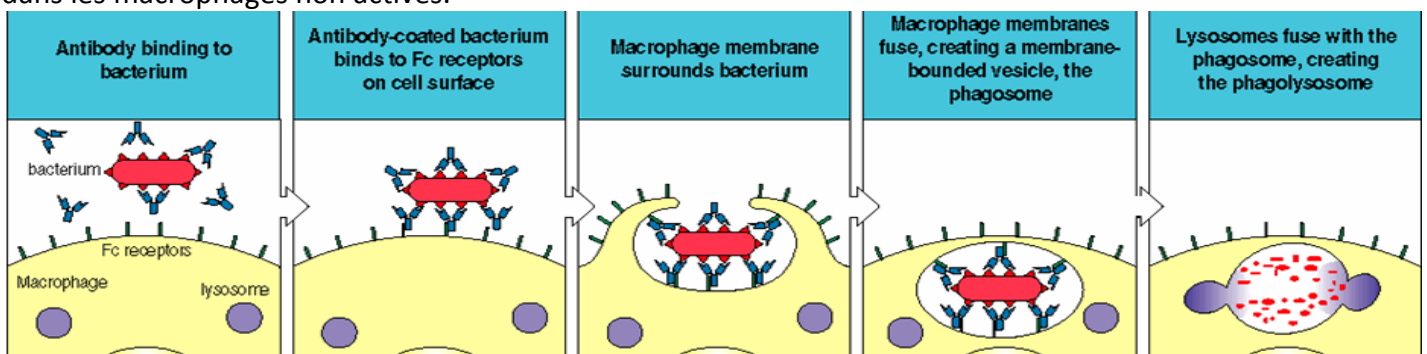
PRR : pathogen recognition receptor
NCR natural cell receptor

Récepteurs Toll



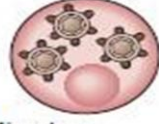




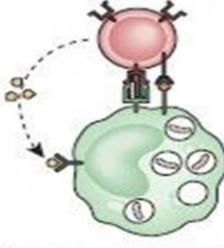



Phagocytose

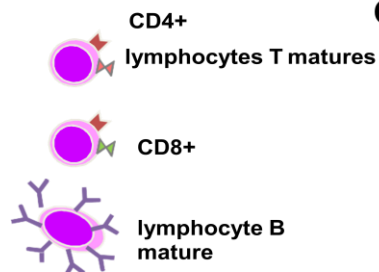
Généralement l'opsonisation par les Ac accroît le processus de phagocytose. Cependant, certains microbes (e.g., Salmonella, Listeria, Mycobacteria) peuvent résister à l'environnement du phagolysosome dans les macrophages non activés.



► Immunité adaptative

	Immunité humorale	Immunité cellulaire	
Microbe	 Microbes extracellulaires	 Microbes phagocytés par un macrophage	 Microbes intracellulaires (p. ex. virus) se répliquant dans une cellule infectée
Lymphocytes répondeurs	 Lymphocyte B	 Lymphocyte T auxiliaire	 Lymphocyte T cytotoxique
Mécanisme effecteur	 Anticorps sécrétés		
Fonctions	Bloquent les infections et éliminent les microbes extracellulaires	Activent les macrophages pour tuer les microbes phagocytés	Tuent les cellules infectées et éliminent les réservoirs d'infection

Fonctions effectrices



Contrôle de la réponse

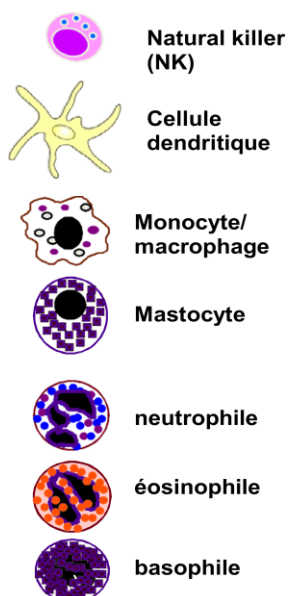
Cytotoxicité

Production d'anticorps

immunité adaptative

retardée

mémoire



Cytotoxicité

Présentation d'antigène

Phagocytose

Dégranulation

Bactéricidie

cytotoxicité

immunité innée

immédiate

polynucléaires

Immunité innée -Perception de l'infection-

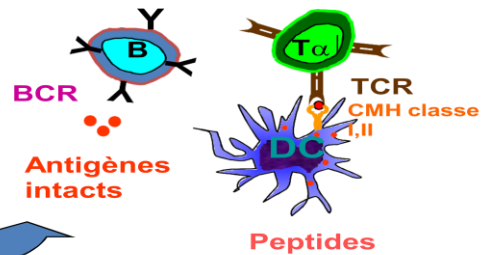
Reconnaissance
de motifs universels
(pas de réarrangements)

PAMPs
TLR
Lectines type C



Immunité adaptative -Mémoire immunitaire-

Rearrangements des gènes

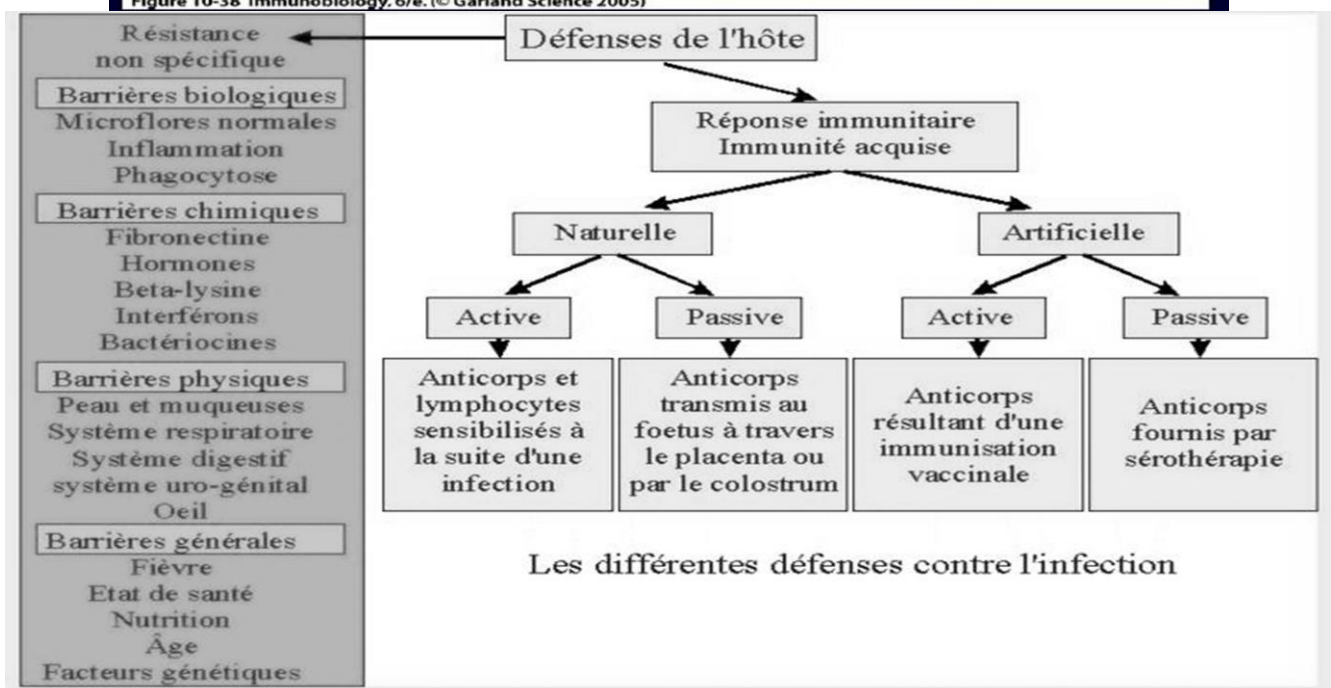


- Distribution non clonale
- Motifs conservés
- Répertoire commun
(sélection au cours de l'évolution)

- Distribution clonale
- Reconnaissance de motifs peptidiques
- Répertoire individuel

	Phases of the immune response		
	Immediate (0–4 hours)	Early (4–96 hours)	Late (96–100 hours)
	Nonspecific Innate No memory No specific T cells	Nonspecific + specific Inducible No memory No specific T cells	Specific Inducible Memory Specific T cells
Barrier functions	Skin, epithelia	Local inflammation (C5a) Local TNF- α	IgA antibody in luminal spaces IgE antibody on mast cells Local inflammation
Response to extracellular pathogens	Phagocytes Alternative and MBL complement pathway	Mannan-binding lectin C-reactive protein Thymus independent B-cell antibody Complement	IgG antibody and Fc receptor- bearing cells IgG, IgM antibody + classical complement pathway
Response to intracellular bacteria	Macrophages	Activated NK- dependent macrophage activation IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12	T-cell activation of macrophages by IFN- γ
Response to virus-infected cells	Natural killer (NK) cells	Interferon- α and - β IL-12-activated NK cells	Cytotoxic T cells IFN- γ

Figure 10-38 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



► Principaux agents infectieux

Une infection se produit lorsqu'il y a une invasion d'un organisme vivant par des microorganismes pathogènes.

-Virus

-Bactérie

-Parasite

-Champignon

Immunité anti-bactérienne

*Les bactéries pénètrent dans l'organisme:

- Par des voies naturelles: tractus respiratoire, gastro- intestinal et génito-urinaire.
- Par des voies non naturelles ouvertes dans les muqueuses ou la peau.

*L'immunité mise en place en réponse à une infection bactérienne dépend de plusieurs facteurs:

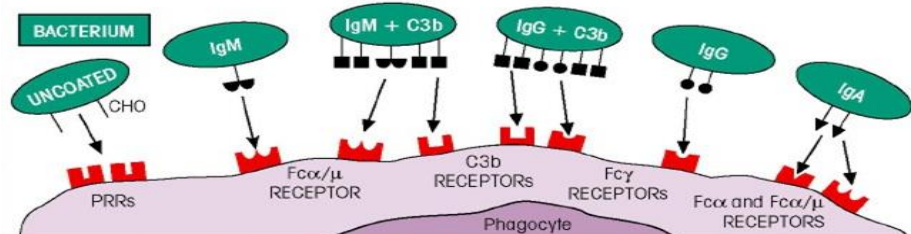
- Nombre de bactéries inoculées:
 - si faible: élimination par les phagocytes tissulaires locaux
 - si élevé: intervention de la réponse adaptative
- Capacité d'invasion: à multiplication intracellulaire ou extracellulaire
- De la structure de la bactérie:
 - Structure de la paroi: gram+ ou gram -
 - Présence ou absence de capsule (cela perturbe la fonction des phagocytes et du complément)
- Des facteurs de virulence: Libération d'enzymes, de toxines

*Les mécanismes de défense de l'hôte peuvent agir à différents niveaux au cours de l'infection bactérienne dont les 4 étapes essentielles sont:

- L'attachement à la cellule hôte
- La prolifération
- L'invasion du tissu hôte
- Lésions des cellules hôtes induites par les toxines

Mécanismes de l'immunité antibactérienne

Processus d'infection	Défense de l'hôte
Attachement aux cellules	Blocage de l'attachement par les IgA sécrétoires
Prolifération	Phagocytose (opsonisation médiée par les Ac et le C3b)
	Lyse due au complément et réponse inflammatoire localisée
Invasion des tissus de l'hôte	Agglutination due à des anticorps
Lésion des cellules de l'hôte induite par une toxine	Neutralisation de la toxine par des anticorps



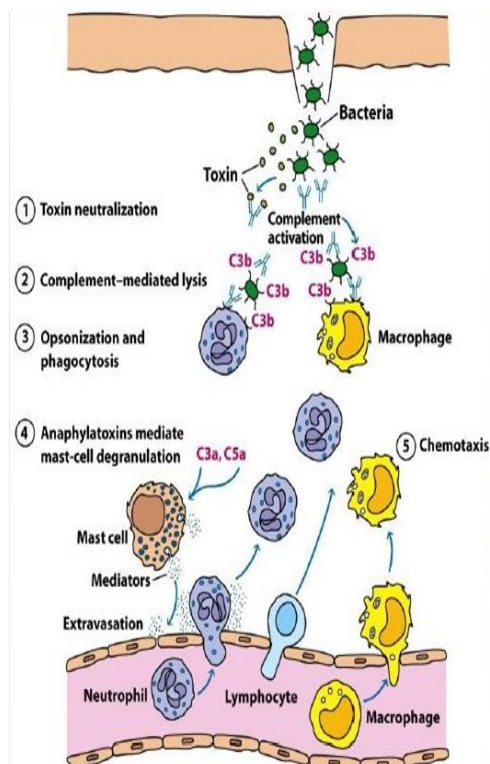
*Dans la réponse immunitaire antibactérienne:

- Les Ac jouent un rôle important si: des bactéries à multiplication extracellulaire
- Si bactérie à multiplication intracellulaire: c'est l'hypersensibilité retardée qui joue un rôle important. Les cytokines sécrétées par les TCD4+ notamment **IFN γ** activent la fonction bactéricide des macrophages.

► Réponse immunitaire aux Bactéries extracellulaires:

Ac produits par les plasmocytes dans GL régionaux. Les anticorps agissent de différentes façons:

- Opsonines avec C3b : augmentation de la phagocytose



- Empêchent l'adhérence ex IgA sécrétoires bloquent attachement aux cellules épithéliales des muqueuses
- Neutralisation de toxine bactérienne, complexes anticorps- toxine, éliminés par phagocytes.

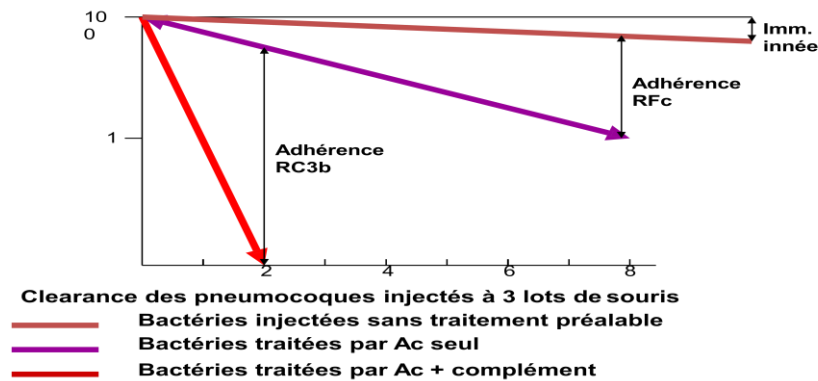
♦ Activation du complément:

-Directement par Bactéries gram - : lyse (MAC)

- Produits de clivage : C3a, C4a, C5a (anaphylatoxines): dégranulation des mastocytes locaux: médiateurs vaso- actifs: vasodilatation, afflux de lymphocytes et neutrophiles.
- Produits de clivage: chimioattractants pour neutrophiles et macrophages.

♦ Immunité humorale antibactérienne

Action opsonisante des anticorps



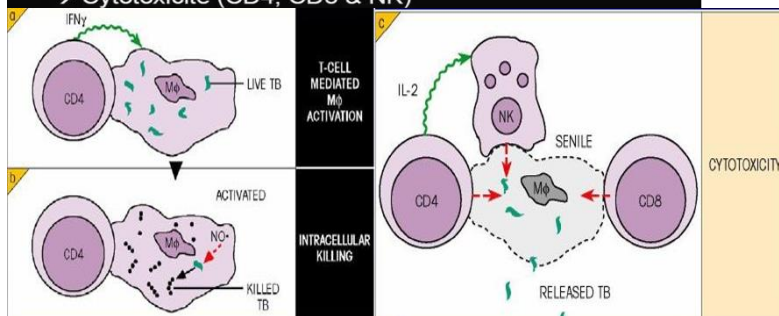
► Réponse aux Bactéries intracellulaires:

- Cytokines libérées par les lymphocytes TCD4+, en particulier IFN γ : activation des macrophage, destruction des pathogènes ingérés de façon plus efficace.
- Activation des cellules NK par PAMP, IL12: production d' IFN γ
- Les Ac sont non protecteurs.

Mécanismes de l'immunité antibactérienne

Bactéries intracellulaires:

- Importance de l'immunité cellulaire T
- Activation du macrophage
- Cytotoxicité (CD4, CD8 & NK)



Les récepteurs des cellules phagocytaires

- Substances chimiotactiques dérivés protéiques bactériens (N formylés)
- Leucotriènes
- Anaphylatoxines C3a C5a (du complément)
- TLRs (Toll), CLR (C-lectin type receptor), ..
- Mannanes (polymannanes) et bien d'autres
- La fraction C3 du complément
- Le fragment Fc des Ig

♦ Phagocytose de bactéries

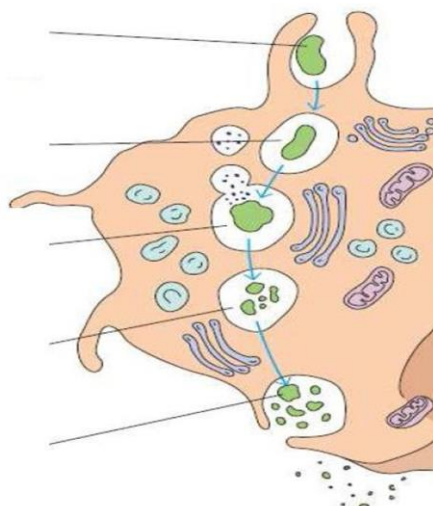
La bactérie est attachée aux pseudopodes

La bactérie est ingérée dans une vésicule intracytoplasmique appelée « phagosome ».

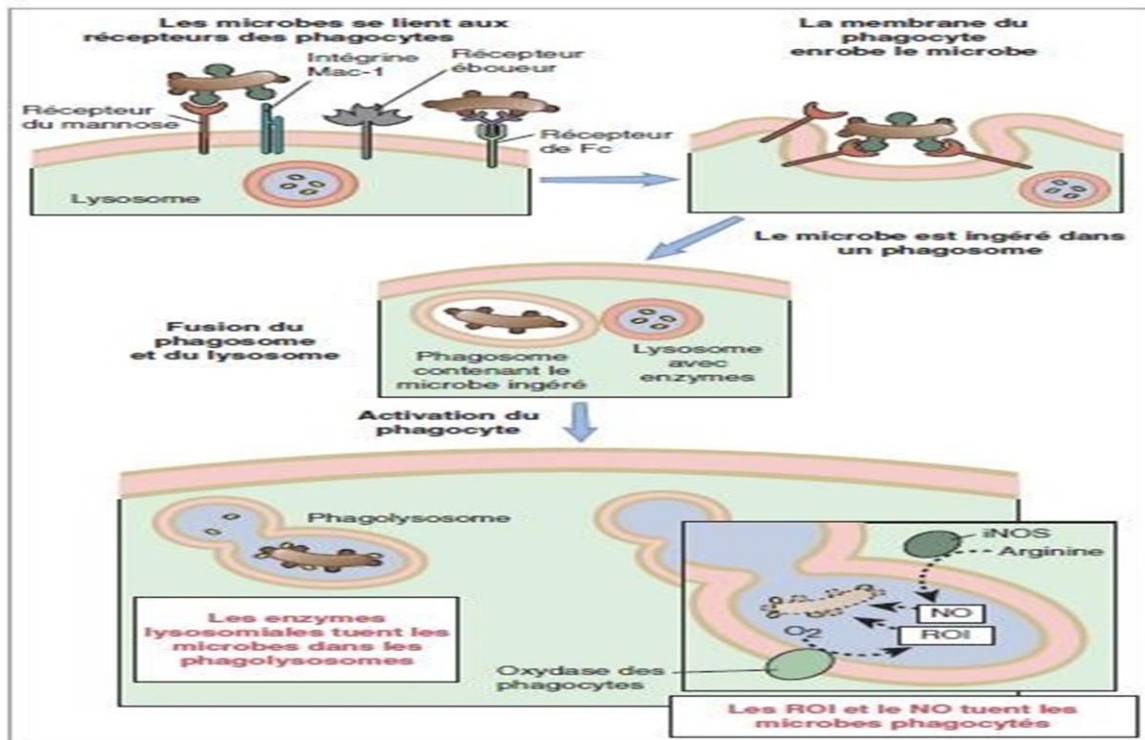
Le phagosome va fusionner avec le lysosome

Les enzymes lysosomales digèrent la bactérie

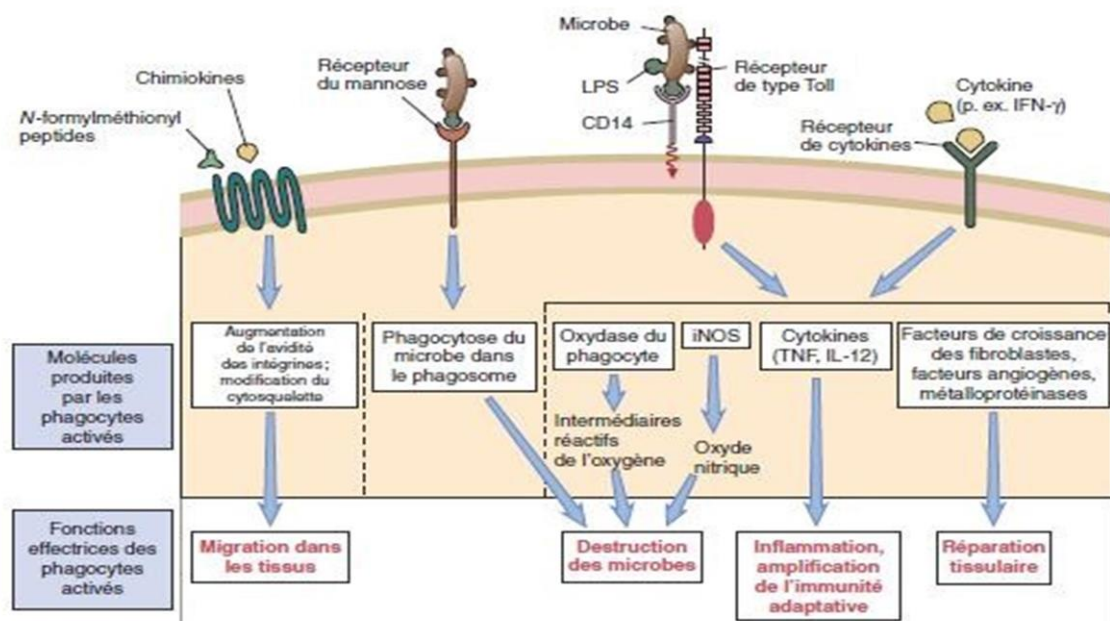
Les produits digérés sont évacués à l'extérieur de la cellule



Mécanisme de phagocytose



Fonctions effectrices des phagocytes



Mécanismes de résistance à la phagocytose

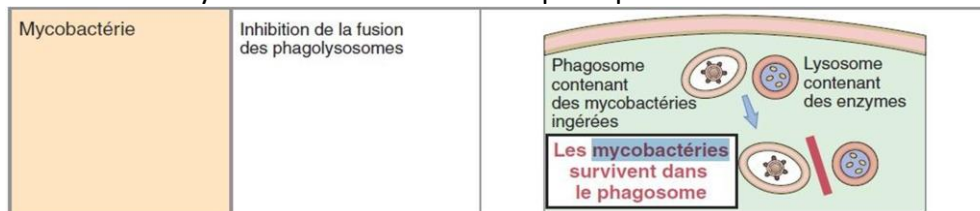
- 1) - Présence de capsules (*Streptococcus pneumoniae*) ou de sucres (*Neisseria gonorrhoeae*) qui empêchent la fixation de bactéries aux phagocytes.
- 2) - Secrétions d'enzymes qui inhibent la fusion des lysosomes avec la vacuole de phagocytose (*Mycobacterium tuberculosis*) ou qui lysent la vacuole 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).

► Mécanismes de défense antibactérienne et mécanismes d'échappement des bactéries:

TABLE 17-3 Host Immune responses to bacterial infection and bacterial evasion mechanisms

Infection process	Host defense	Bacterial evasion mechanisms
Attachment to host cells	Blockage of attachment by secretory IgA antibodies	Secretion of proteases that cleave secretory IgA dimers (<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) Antigenic variation in attachment structures (pili of <i>N. gonorrhoeae</i>)
Proliferation	Phagocytosis (Ab- and C3b-mediated opsonization) Complement-mediated lysis and localized inflammatory response	Production of surface structures (polysaccharide capsule, M protein, fibrin coat) that inhibit phagocytic cells Mechanisms for surviving within phagocytic cells Induction of apoptosis in macrophages (<i>Shigella flexneri</i>) Generalized resistance of gram-positive bacteria to complement-mediated lysis Insertion of membrane-attack complex prevented by long side chain in cell-wall LPS (some gram-negative bacteria)
Invasion of host tissues	Ab-mediated agglutination	Secretion of elastase that inactivates C3a and C5a (<i>Pseudomonas</i>)
Toxin-induced damage to host cells	Neutralization of toxin by antibody	Secretion of hyaluronidase, which enhances bacterial invasiveness

- La paroi cellulaire des mycobactéries contient un lipide qui inhibe la fusion des vacuoles



- Bactéries gram – ont des pili leur permettant de s'attacher à la membrane des tractus intestinal ou génito-urinaire.
- Bordetella pertussis sécrète des molécules d'adhésion leur permettant de se lier aux cellules épithéliales ciliées du tractus respiratoire supérieur.
- Pseudomonas sécrète une enzyme l'élastase qui inactive les anaphylatoxines C3a et C5a : diminution de la réaction inflammatoire localisée.

Mécanismes d'échappement à l'immunité	Micro-organisme (exemple)	Mécanisme
Résistance à la phagocytose	<i>Pneumococcus</i>	Un polysaccharide capsulaire inhibe la phagocytose
Résistance aux intermédiaires réactifs de l'oxygène dans les phagocytes	Staphylocoques	Production de catalase, qui dégrade les espèces réactives de l'oxygène
Résistance à l'activation du complément (voie alternative)	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus</i>	L'expression de l'acide sialique inhibe les C3 et C5 convertases La protéine M bloque la liaison de C3 au micro-organisme et la liaison de C3b aux récepteurs du complément
Résistance aux antibiotiques peptidiques antimicrobiens	<i>Pseudomonas</i>	Synthèse de LPS modifié résistant à l'action des antibiotiques peptidiques

*La réponse immunitaire au pathogène peut être elle même néfaste:

- Une surproduction de cytokines stimulée par les pathogènes conduit aux symptômes du choc septique bactérien, et au syndrome de choc toxique.
- Les endotoxines de la paroi cellulaire de certaines bactéries gram – activent les macrophages, libération de taux élevés d'IL1 et de TNFα: choc septique.
- Dans l'empoisonnement alimentaire staphylococcique et le syndrome du choc toxique, les exotoxines produites par les pathogènes se comportent comme des superantigènes qui peuvent activer toutes les cellules exprimant des récepteurs TCR avec un Vβ particulier : surproduction de cytokines par les lymphocytes T helper activés.