



Immunité anti-bactérienne et anti-parasitaire

Immunité antibactérienne

Les bactéries pénètrent dans l'organisme:

*Par des voies naturelles: tractus respiratoire, gastrointestinal 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

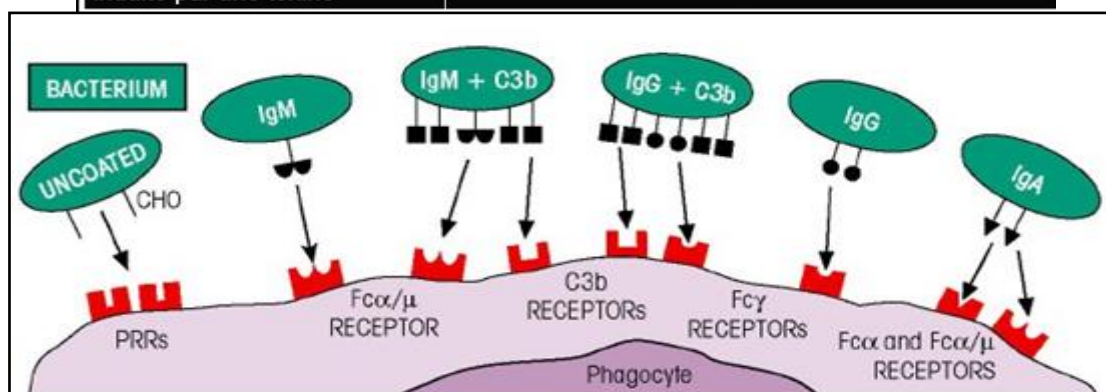
* La prolifération

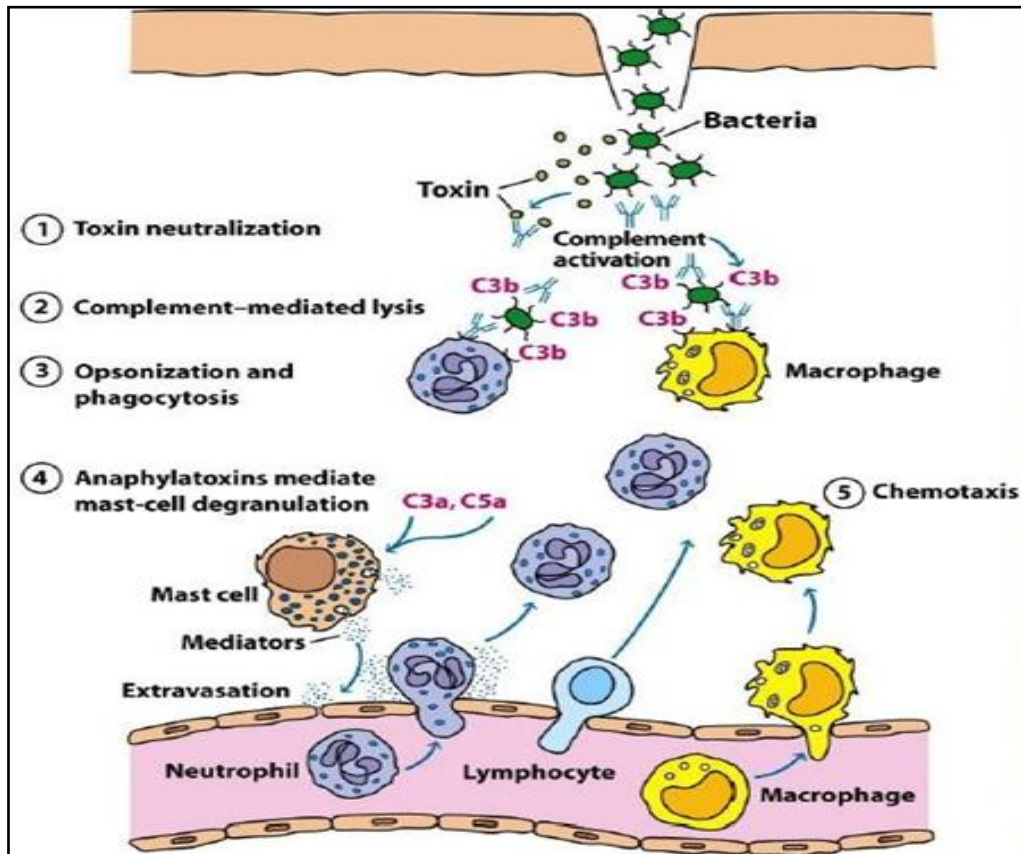
* L'invasion du tissu hôte

* Lésions des cellules hôtes induites par les toxines

Mécanisme de l'immunité anti-bactérienne :

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 la réponse de type 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:

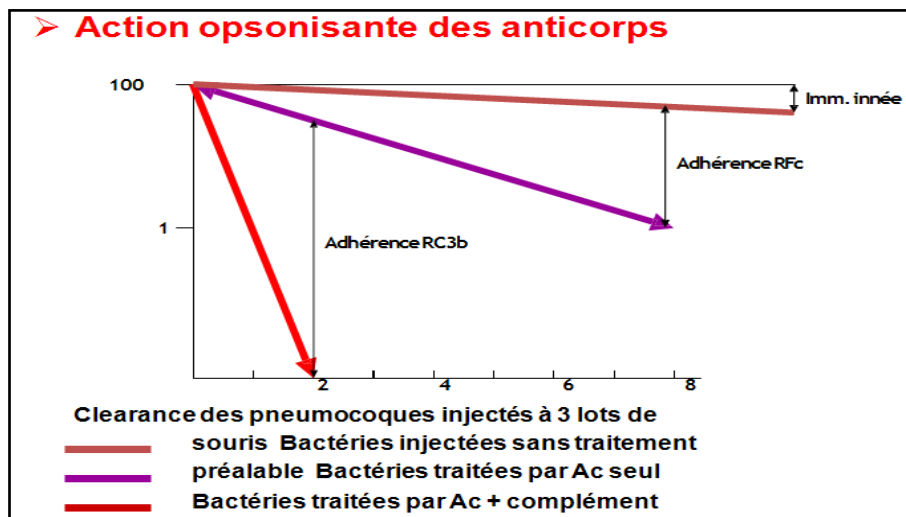
Ac produits par les plasmocytes dans GL régionaux. Les anticorps agissent de différentes façons:

- 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 vasoactifs: vasodilatation, afflux de lymphocytes et neutrophiles.
- Produits de clivage: chimioattractants pour neutrophiles et macrophages.

➤ **Action opsonisante des anticorps**

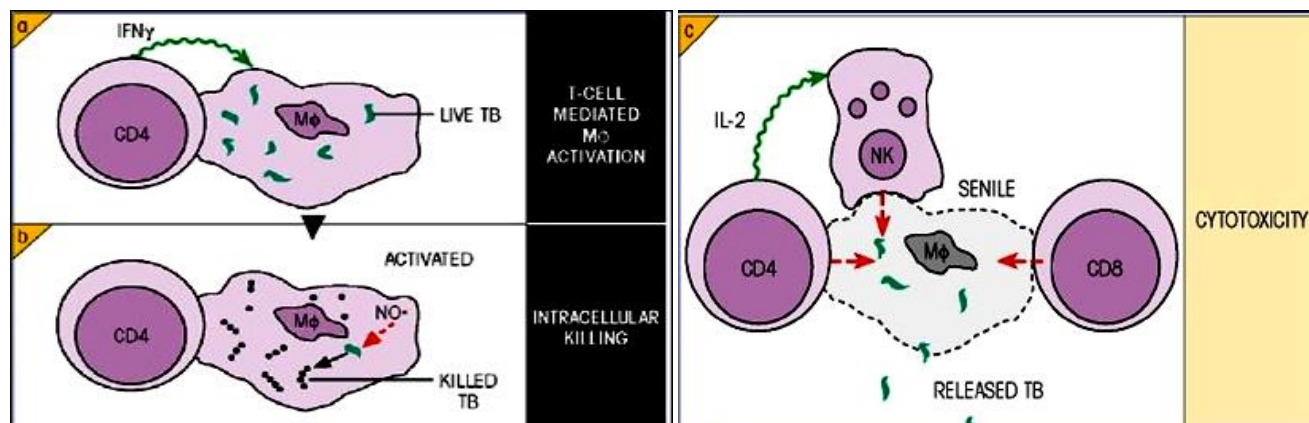


Réponse aux Bactéries intracellulaires:

- 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.

Bactéries intracellulaires:

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



Les récepteurs des cellules phagocytaires

PN
Monocytes
Macrophages

- 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

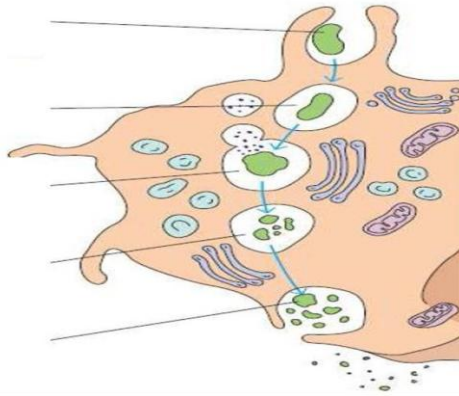
La bactérie est attachée aux pseudopodes

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

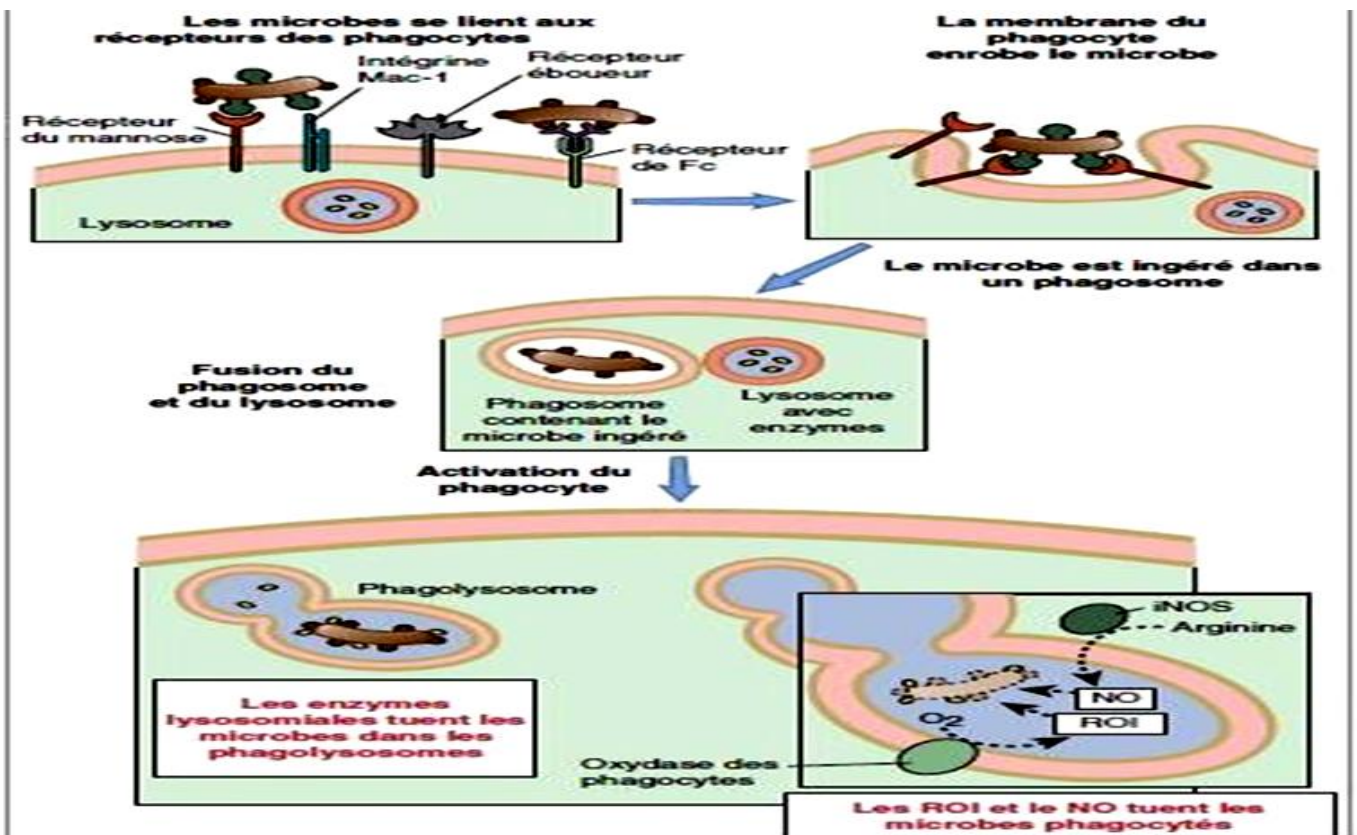
Le phagosome va fusionner avec le lysosome

Les enzymes lysosomales digèrent la bactérie

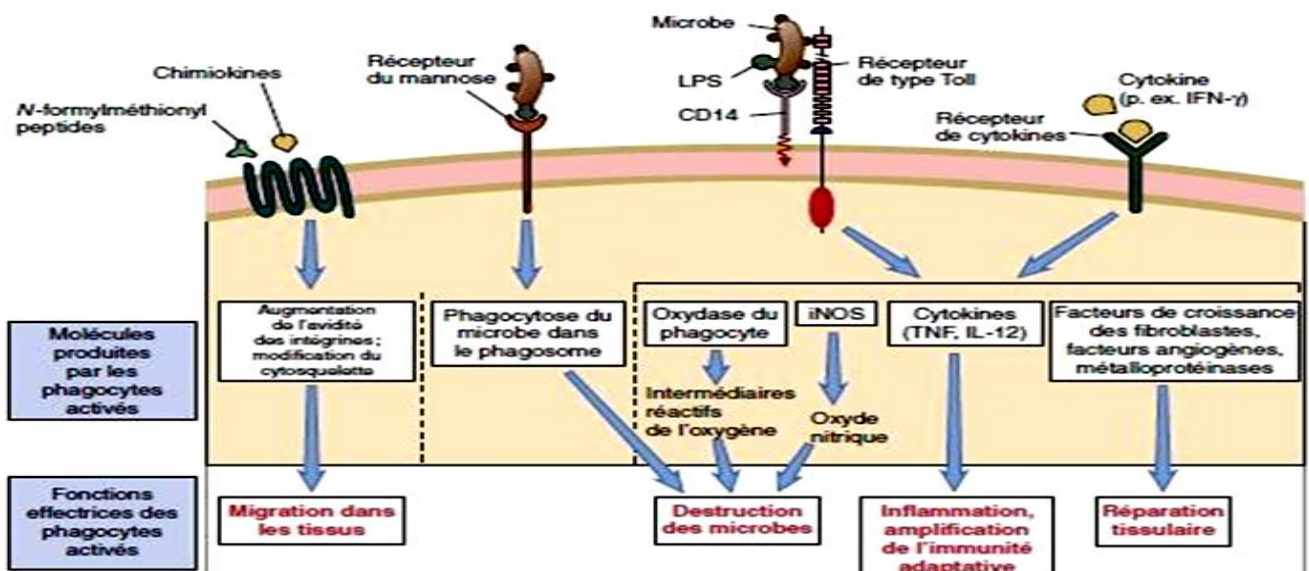
Les produits digérés sont évacués à l'extérieur de la cellule



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).

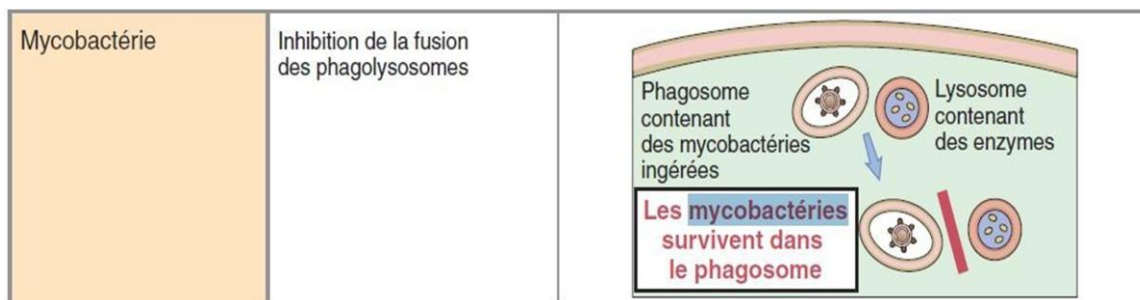
Mécanismes de défense antibactérienne et mécanismes d'échappement des bactéries:

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)	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>)
	Complement-mediated lysis and localized inflammatory response	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

Mécanismes d'échappement des bactéries:

- 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.

Echappement aux mécanismes de l'immunité innée

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.

Immunité anti-parasitaire

■ Introduction

- Les parasites pénètrent à l'intérieur de leur hôte.
- Ils effectuent un cycle, après migration à partir de la porte d'entrée à travers divers tissus et localisation dans l'organe cible.
- Les infections parasitaires stimulent divers mécanismes de défense ; immunité humorale et cellulaire.
- Les réponses les plus efficaces dépendent de la nature du parasite et du stade de l'infection.

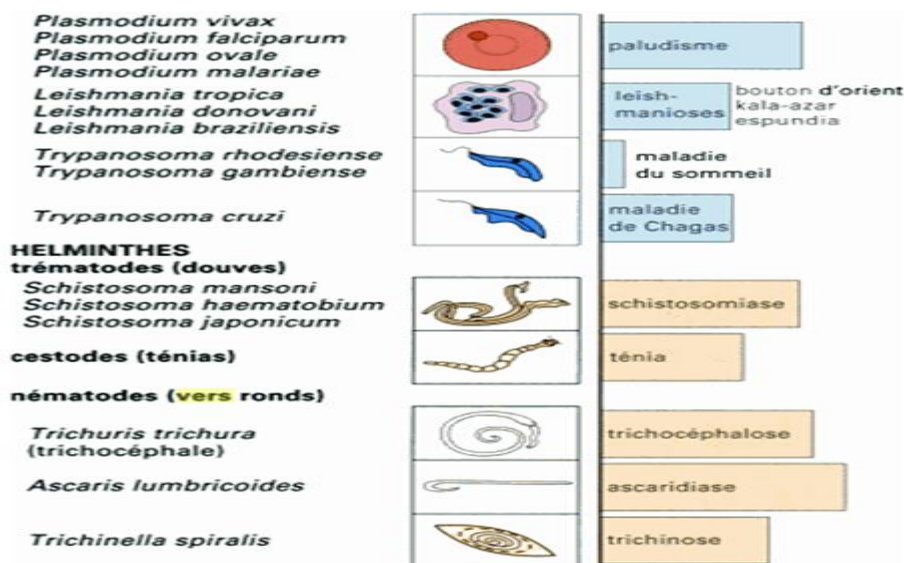
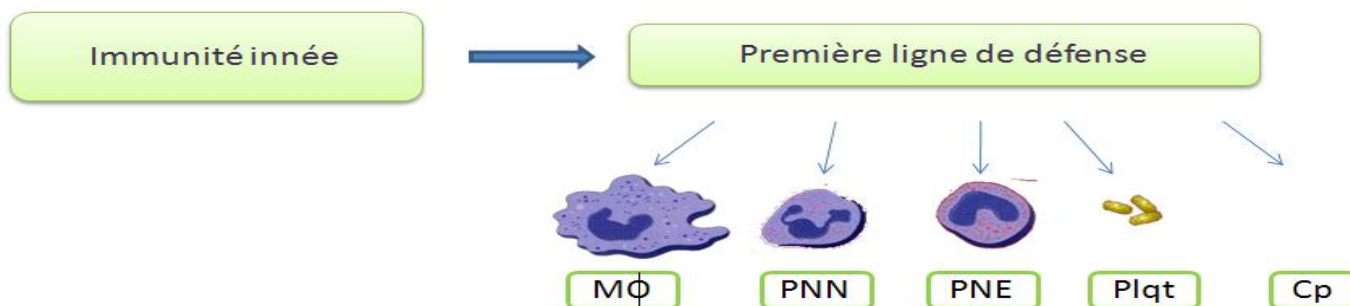


Figure.1 infection parasitaires chez l'homme.

Mécanismes de défense antiparasitaire



■ Immunité innée antiparasitaire

Les récepteurs de l'immunité innée impliqués dans la reconnaissance des parasites :

Famille	Membre	Ligand parasite
Collectines	MBL	Glucides riche en mannose (protozoaires et helminthes)
Pentraxines	CRP	Phospholipides et phosphoglucides
Lectine de type C	Récepteur du mannose des macrophages, DC-SIGN	Trypanosoma cruzi Schistosoma spp
Récepteurs éboueurs	SR-B (CD36)	Plasmodium falciparum
Récepteur du complément	CR1/CR3	Leishmania spp Plasmodium falciparum Necator (NIF)
TLR	TLR2 avec TLR6/TLR1	ancres GPI de nombreux protozoaires
	TLR3	ARN bicaténaire de Schistosoma spp
	TLR9	ADN des protozoaires hémozoïne, pigment paludique

➤ Action des cellules phagocytaires:

Les macrophages : éliminent le parasite par :

• des mécanismes dépendant de l'oxygène (anions superoxydes, peroxyde d'hydrogène)

• des mécanismes indépendant de l'oxygène (L'oxyde nitrique NO)

* NO: un des facteurs cytotoxique indépendant de l'oxygène.

- il est synthétisé par le macrophage après action de L'IFN γ et du TNF α .

- Il contribue à la résistance contre la leishmaniose, la schistosomiase et le paludisme et son rôle est probablement important dans la plupart des infections parasitaires.



Les neutrophiles :

- poussée oxydative plus intense que celle des macrophages.
- contenu de leurs granules très cytotoxique.
- La destruction des parasites extracellulaire dépend de l' H_2O_2 .
- la destruction intracellulaire des organismes phagocytés dépend du contenu des granules.

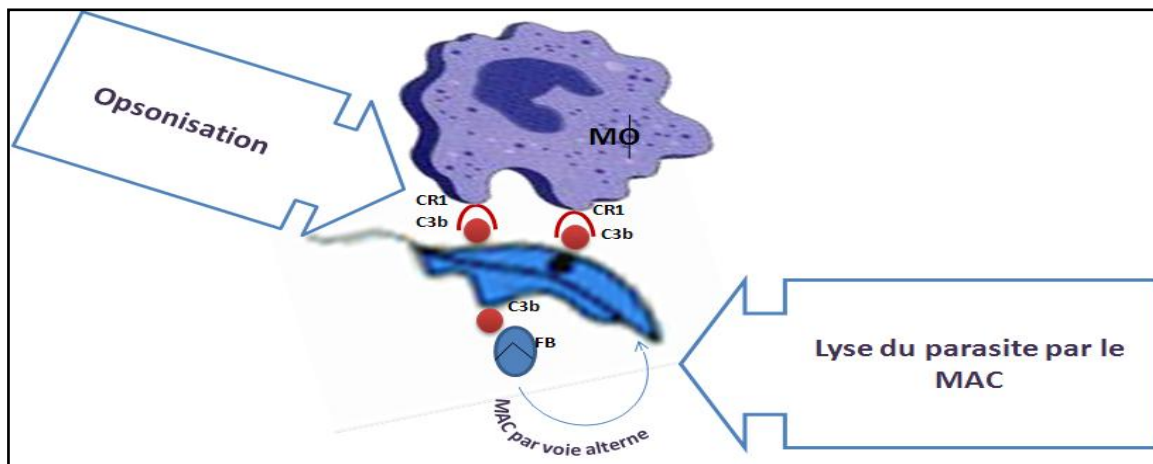


Les éosinophiles :

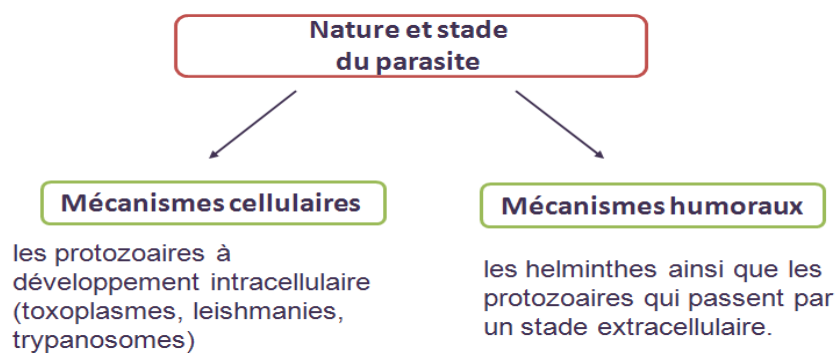
- phagocytes moins actifs que les neutrophiles.
- Ils subissent une dé granulation suite à un signal délivré par leur récepteurs membranaire.
- leur activité peut être amplifiée par les cytokines : $TNF\alpha$ et GM-CSF.
- Cependant la plupart de leurs activités sont contrôlées par des mécanismes spécifiques de l'Ag (Ac de type IgE, IgG, IgA).



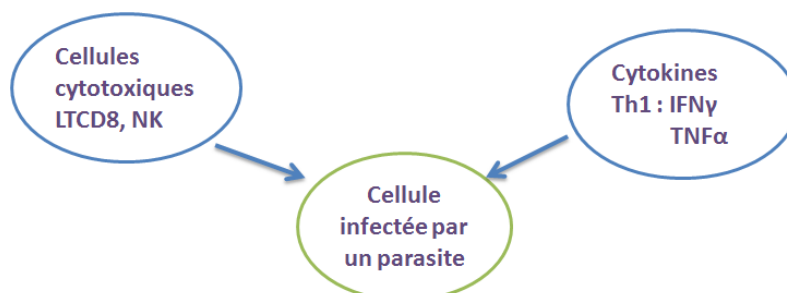
➤ Action du complément:



■ Immunité spécifique antiparasitaire



➤ Immunité cellulaire :



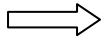
Exemple de la leishmaniose :

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- γ)

-Souris BALB/C sont sensibles développent une réponse de type TH2 inefficace



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

-Cette dichotomie est sous le contrôle du CMH:

-Certains Ag du parasite stimulent une réponse TH1 D'autres une réponse TH2.

■ Mécanismes effecteurs

a/ lymphocytes T La protection peut être assurée :

-TCD4+ ou CD8+ selon le stade de l'infection dans les leishmanioses ou le paludisme.

La protection est assurée par la production de cytokines .

- La résistance ou la susceptibilité à l'infection sont soumises à un contrôle multifactoriel incluant :

- Gènes de CMH II ,

- Le polymorphisme de la régulation de certaines gènes de cytokines:

TNF α (leishmaniose murine) IL-4 (leishmaniose murine , bilharziose humaine).

- IFN γ a un rôle protecteur démontré dans différentes affections par les parasites protozoaires.(toxoplasma gondi, plasmodium vivax stade hépatique.)

- Les TCD8+ et NK participent à la défense par leur capacité de produire de l'IFN γ

b/Macrophages

Propriété directe **de phagocytose** est la destruction des parasites intra cellulaires.

- Indirecte par la synthèse de différents médiateurs inflammatoires.

-L'activité cytotoxique des macrophages s'exerce vis-à-vis des parasites extracellulaires par un mécanisme d'ADCC en présence d'Ac IgE , IgG ou IgA et par la sécrétion de TNF α qui peut être toxique pour certains parasites.

-La lyse intracellulaire est assurée par la production de **dérivés actifs de l'oxygène** propriété augmentée par l'IFN γ et du TNF α mais aussi par la voie du NO stimulée par ces mêmes cytokines.

c/Autres cellules

Les éosinophiles . Leur nombre augmente dans un grand nombre d'infections parasitaires. sous l'influence de l'IL5 produite par les cellules TH2.

L'activité cytotoxique des Eosinophiles est stimulée par le TNF α , l'IFN γ et le GM CSF

Elle est induite par les anticorps de classe IgE , IgA ou IgG. Mettant en jeu les propriétés toxiques de la protéine basique majeure.

Les mastocytes:

Au cours de la dégranulation , ils libèrent du TNF α préformé et synthétisent de l'IL-3, 4 et TNF α .

Stimulent la sécrétion de mucus intestinal et le renouvellement de l'épithélium ce qui favorise l'expulsion des vers intestinaux .

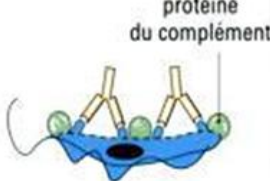
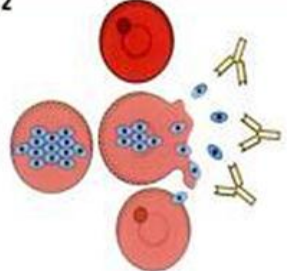

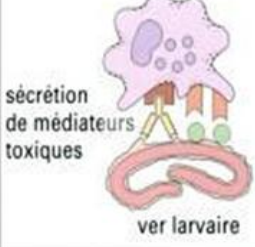
Les plaquettes: activées par différentes cytokines peuvent être cytotoxiques.

➤ Immunité humorale:

Les Ac 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 globules rouges.
- lysant le parasite par l'intermédiaire du complément : MAC.
- 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 (mastocytes, éosinophiles) qui déversent leur contenu lytique au contact du parasite recouvert d'Ac.

Action des Ac sur les parasites

parasite	sporozoïte de <i>Plasmodium spp.</i> , vers intestinaux, trypanosome	sporozoïte et mérozoïte de <i>Plasmodium spp.</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> et <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Plasmodium spp.</i> , trypanosome	schistosomes, <i>T. spiralis</i> , larves de filaires
mécanisme	1 	2 	3 	4 
effet	lésion directe ou lyse par l'intermédiaire du complément	empêche la propagation en neutralisant le site de fixation, empêche l'évasion hors de la vacuole lysosomiale, empêche l'inhibition de la fusion lysosomiale	renforcement de la phagocytose	cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

➤ Certains parasites peuvent induire les deux réponses cellulaires et humores :

Il y a différents stades de développement du parasite.

Ex: dans le paludisme;

- les Ac contre la forme extracellulaire empêchent le parasite d'infecter de nouveaux globules rouges. (stade mérozoïte)
- Immunité cellulaire prévient le développement du parasite à l'intérieur de l'hépatocyte (stade sporozoïte).

■ Mécanismes d'échappement des parasites

✚ Résistance au complément :

- LPG(lipophosphoglycane) de leishmania major active le complément mais tient le MAC à distance du corps du parasite qui échappe à la lyse.
- Les trypomastigotes de *trypanosoma cruzi* ont une molécule de surface semblable au DAF.
- Les schistosomes captent le DAF de l'hôte.
- Les toxoplasmes ont une surface qui n'active pas la voie alterne.

Echappement à la reconnaissance :

o Procédés de diversion et de dissimulation ou de modification séquentielle de leurs antigènes:

o Parenté antigénique :

- Le parasite exprime à sa surface des molécules semblables à celles de l'hôte
- utilise des molécules de l'hôte ; ex: les schistosomes lors de leur pénétration dans la peau acquièrent les molécules du CMH, la B2microglobuline, les Ig de l'hôte.

o Leurres antigéniques : Certains parasites produisent des leurres Ag en exposant des structures immunodominantes répétitives (ex: CSP protéine circumsporitoire majeure de plasmodium) masquant les épitopes mineurs impliqués dans la protection.

Variation antigénique:

o Certains parasites modifient leur Ag de surface en réarrangeant leurs gènes.

o Par exemple, le trypanosome, possède des VSG(variant surface glycoprotein) qui changent → vagues successives de réponses Ac primaire de spécificité différentes → échappement du parasite.

Séquestration anatomique et résistance à la lyse intracellulaire : :

o Localisation intracellulaire dans des cellules incapables d'éliminer le parasite qui résiste aux dérivés actifs de l'oxygène et aux enzymes lysosomiales des macrophages:

- les toxoplasmes empêchent la fusion du lysosome au phagosome,
- les leishmanies au sein du phagolysosome neutralisent les dérivés actifs de l'O₂.
- Les leishmanies au sein des phagolysosomes , neutralisent les dérivés actifs de l'oxygène .

o L'enkystement dans certains sites anatomiques permettent à certains parasites d'échapper aux effecteurs de l'hôte.

⇒ *parasites échappent aux effecteurs de l'hôte*

Action sur les réponses immunitaires de l'hôte :

o Des facteurs suppresseurs sont produits par le parasite lui-même ou par les macrophages infectés (TGF-B, IL10, IL1-Ra).

o Certains induisent l'anergie des LT en diminuant l'expression des molécules de costimulation (CD80, CD86), des molécules du CMH et l'inhibition de la synthèse de l'IL1.

o Certains parasites inhibent l'expression des chaînes β , γ du récepteur de l'IL2 et induisent une forte sécrétion de CD25 soluble.

Certains induisent la production de LT régulateurs.

Principaux mécanismes d'échappement des parasites

parasite	habitat	mécanisme effecteur principal de l'hôte	comment le parasite se protège
<i>Trypanosoma brucei</i>	circulation sanguine	anticorps + complément	variation antigénique
<i>Plasmodium</i> spp.	hépatocyte circulation sanguine	cellules T, anticorps	variation antigénique, séquestration
<i>Toxoplasma gondii</i>	macrophage	ROI, NO*, enzymes lysosomiales	supprime l'IL12, inhibe la fusion des lysosomes
<i>Trypanosoma cruzi</i>	nombreuses cellules	ROI, NO*, enzymes lysosomiales	s'échappe dans le cytoplasme évitant ainsi la lyse
<i>Leishmania</i> spp.	macrophage	ROI, NO*, enzymes lysosomiales	induction de Treg, résiste à la digestion dans les phagolysosomes
<i>Schistosoma</i> spp.	peau, sang, poumons, veine porte	cellules myéloïdes, anticorps + complément	acquisition d'antigènes de l'hôte (p. ex. IgG), clivage protéolytique des protéines immunitaires, inhibition de la maturation des cellules dendritiques
filariose	lymphatiques	cellules myéloïdes,	induction de Treg, sécrétion de cytokines leurres, interférence avec l'apprêtement antigénique
NO*, oxyde nitrique ; ROI, réactifs intermédiaires de l'oxygène			

■ Effets immunopathologiques des infections parasitaires

- Activation des macrophages et la prolifération lymphocytaire → hépato-splénomégalie (paludisme et de la maladie du sommeil et de la leishmaniose viscérale).
- Lésions dues aux granulomes hépatiques qui se forment autour des œufs (schistosomiase).
- Dépôt de complexe immuns au niveau des reins provoque de nombreux effets pathologiques. Ex: cas du syndrome néphrotique de la fièvre quarte du paludisme
- Choc anaphylactique dû aux IgE : infections par les helminthes lors de la rupture d'un kyste hydatique.
- Réactions asthmatiformes dans l'éosinophilie tropicale pulmonaire lorsque les filaires traversent les poumons.
- Les anticorps antiparasitaires peuvent avoir des réactions croisées avec les tissus de l'hôte.
- Le déficit immunitaire des infections parasitaires associé à la malnutrition → la sensibilité aux infections bactérienne et virale.