

Immunité anti infectieuse

I- INTRODUCTION :

II. BACTERIES EXTRACELLULAIRES :

1. Mécanismes de maladie
2. Réponse immunitaire innée aux bactéries extracellulaires:
 - 2.1. Barrières intacts
 - 2.2. Réponse inflammatoire:
 - Système du complément
 - Phagocytose
3. Réponse immunitaire adaptative aux bactéries extracellulaires:
 - Réponse à médiation humorale: Anticorps spécifiques
 - Réponse à médiation cellulaire: Thelpr
4. STRATEGIES D'ECHAPPEMENT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

III. BACTERIES INTRACELULAIRES :

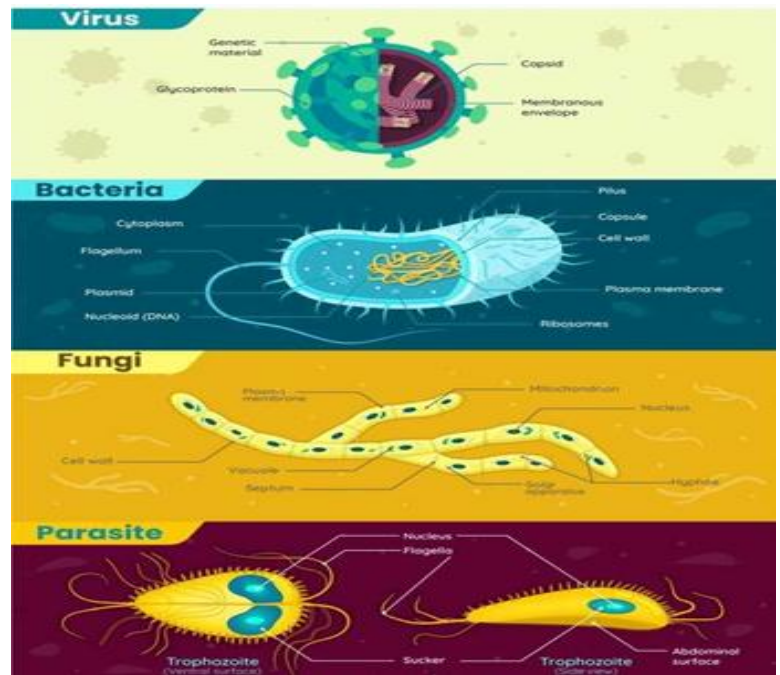
1. Mécanismes de maladie
2. INNATE IMMUNE RESPONSE TO INTRACELLULAR BACTERIA:
 - 2.1. Barrières intacts
 - 2.2. Réponse inflammatoire:
 - PNNs et Macrophages
 - Naturel Killer (NK) et $\gamma\delta T$
 - Système du complément
3. Réponse immunitaire adaptative aux bactéries intracellulaires::
 - Réponse à médiation humorale: Anticorps spécifiques
 - Réponse à médiation cellulaire:
 - T- helpr
 - CTL
4. STRATEGIES DECHAPPEMENT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

IV. DIAGNOSTIC :

Introduction

- Immunité et infections sont indissociables
- Nous vivons dans un milieu où pullulent les micro-organismes (virus, bactéries, parasites, champignons)
- Les infections ne sont pas plus courantes

- 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



“Maladie infectieuse ou infection”?

“Infection”

se produit lorsque un μ /organisme s'échappe, avec succès les moyens de défense du système immunitaire innée et se stabiliser en se reproduisant

Cette multiplication peut provoquer des dommages cliniques aux tissus de l'hôte symptômes que nous appelons “Maladie infectieuse”

“Maladie infectieuse”

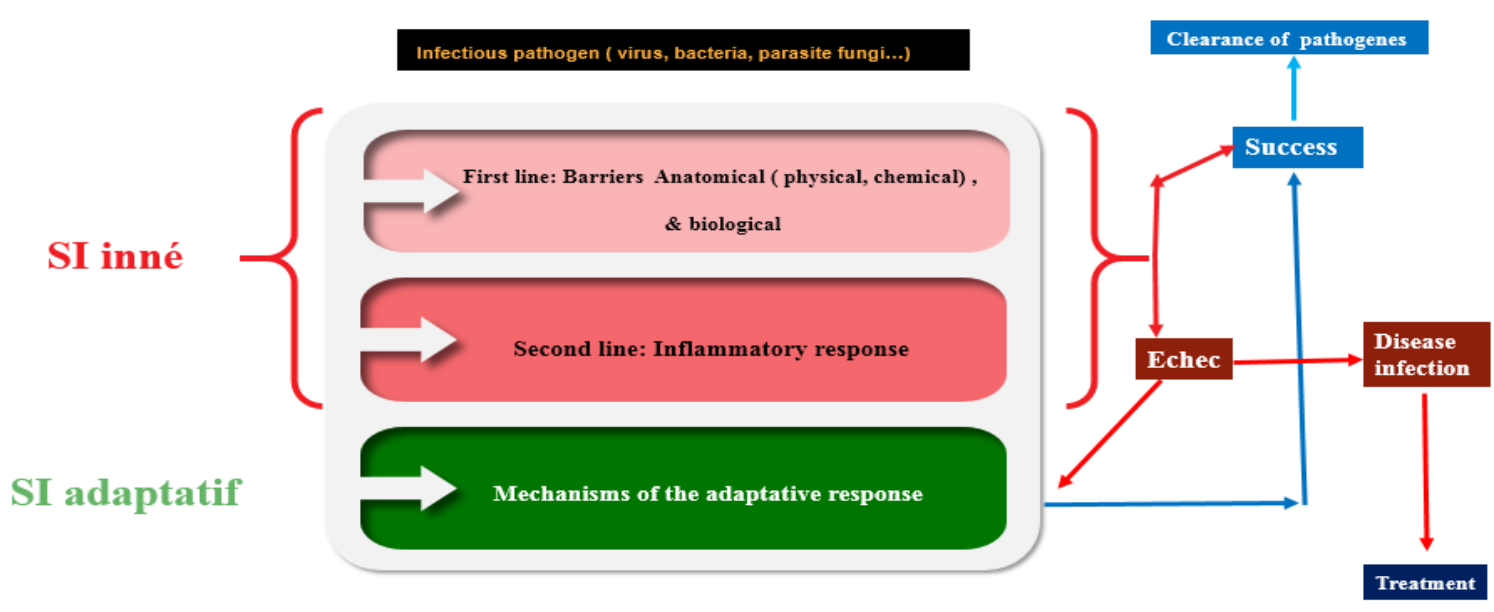
Les symptômes observés sont dus à :

- L'effet cytopathogène de l'agent infectieux :

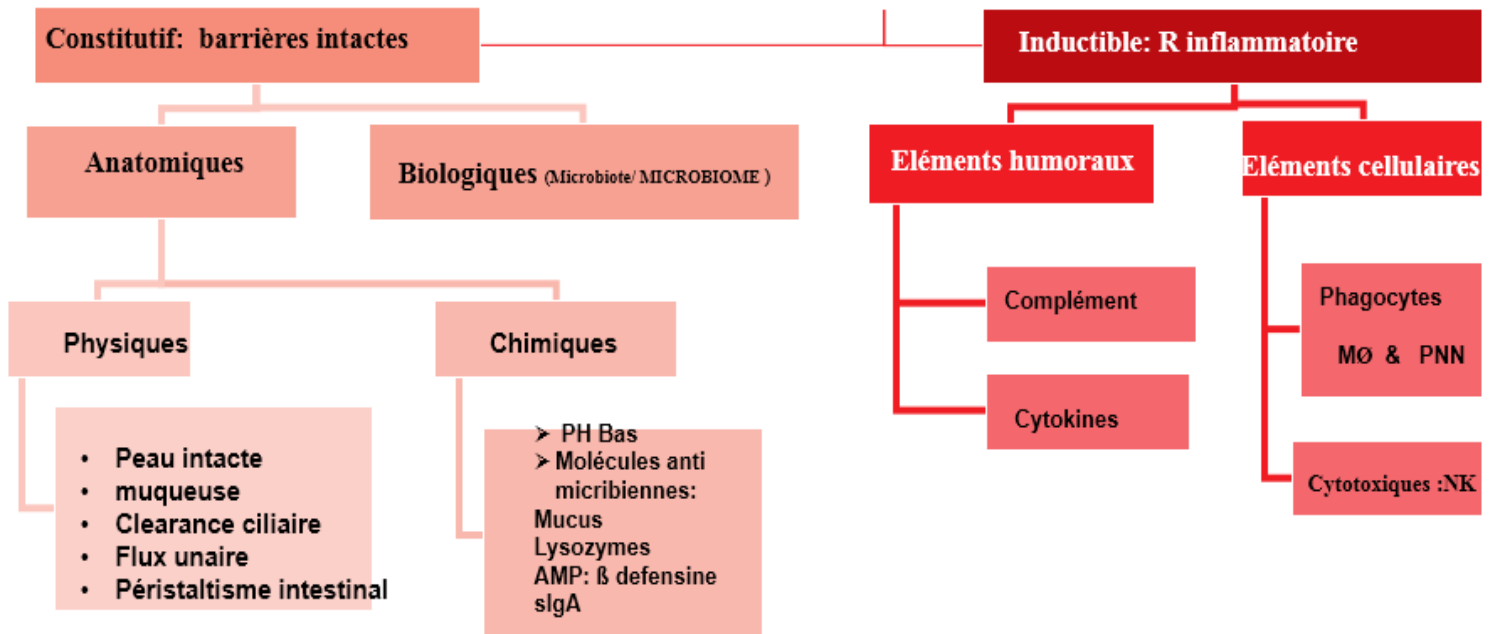
Destruction cellulaire par les microorganismes à multiplication intracellulaire, action des toxines bactériennes...

- Activation excessive du système immunitaire : tempête cytokinique : libération massive des cytokines (IL6, TNF α) fièvre très élevée, coagulation intravasculaire, hypotension, hypoglycémie...

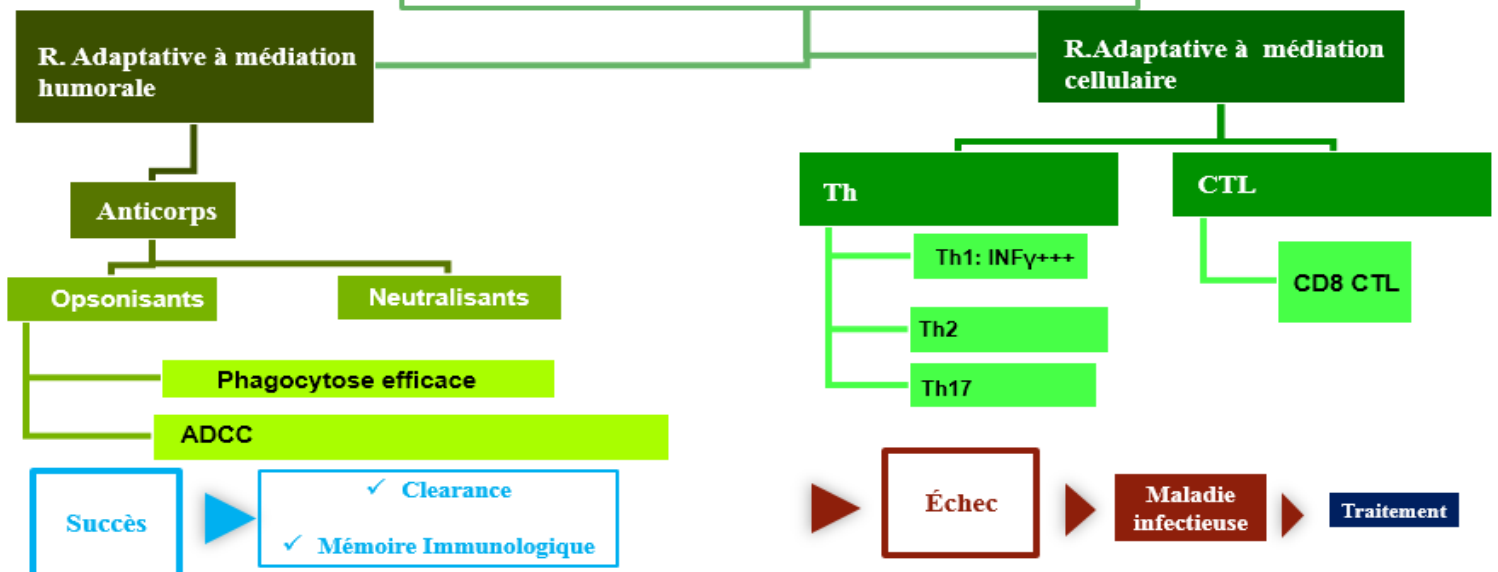
Mécanismes immunologiques face aux agents pathogènes : Schéma général



SI inné



SI adaptatif



INNATE IMMUNITY

versus

ADAPTATIVE IMMUNITY

Action Rapide

Lente (jours)

Réaction de **spécificité globale**

Réaction hautement spécifique

PAS

Mémoire immunologique

Nombre limité de récepteurs

Nombre illimité de récepteurs

Recepteurs de reconnaissance : PRRs

Recepteurs de reconnaissance : TCRs & BCRs

Discrimination parfaite soi du non soi

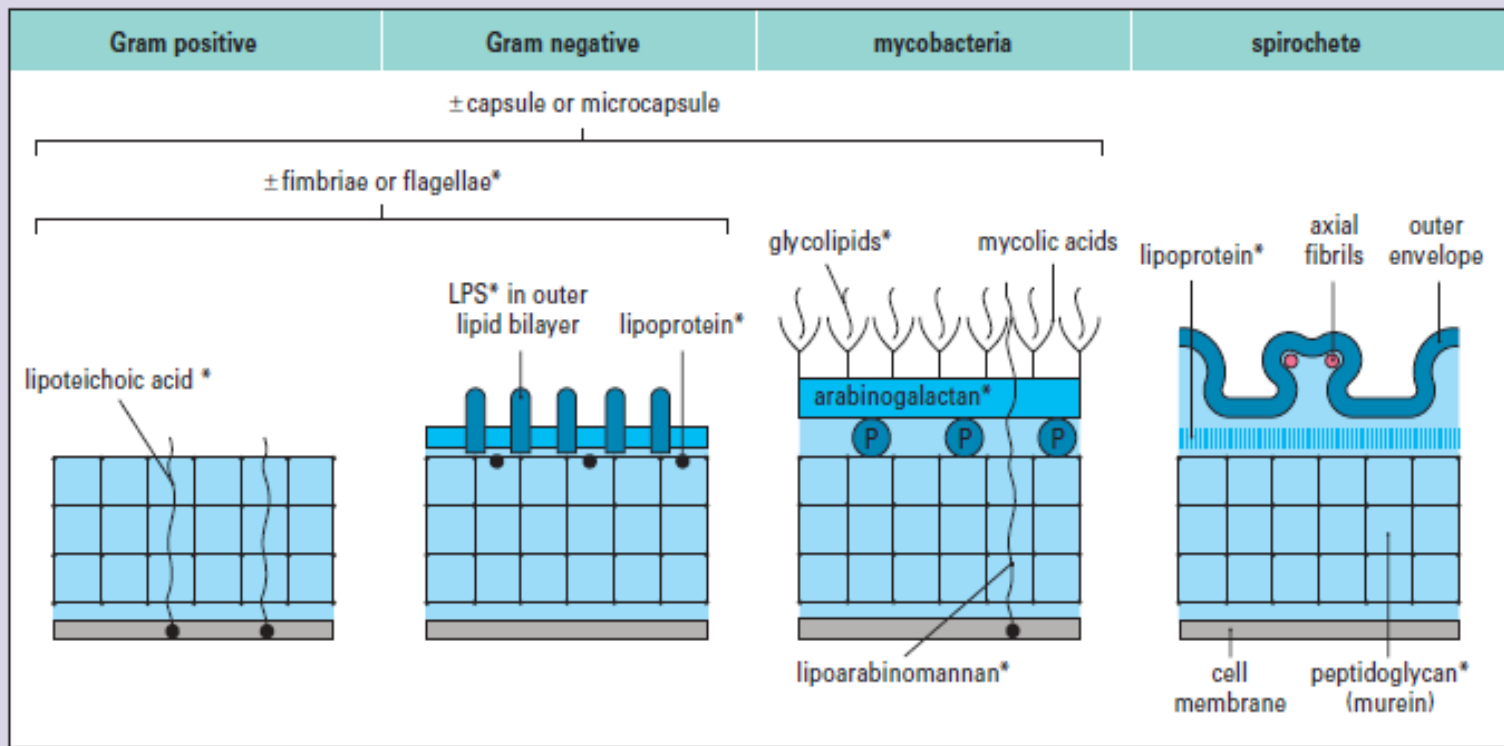
Bonne discrimination avec des erreurs!!! (MAI)

BACTERIES :**Structure Bactérienne**

Les Bacteries sont des μ organismes uni-cellulaires

Prokaryotes

Absence de quelques organelles de vrai noyau

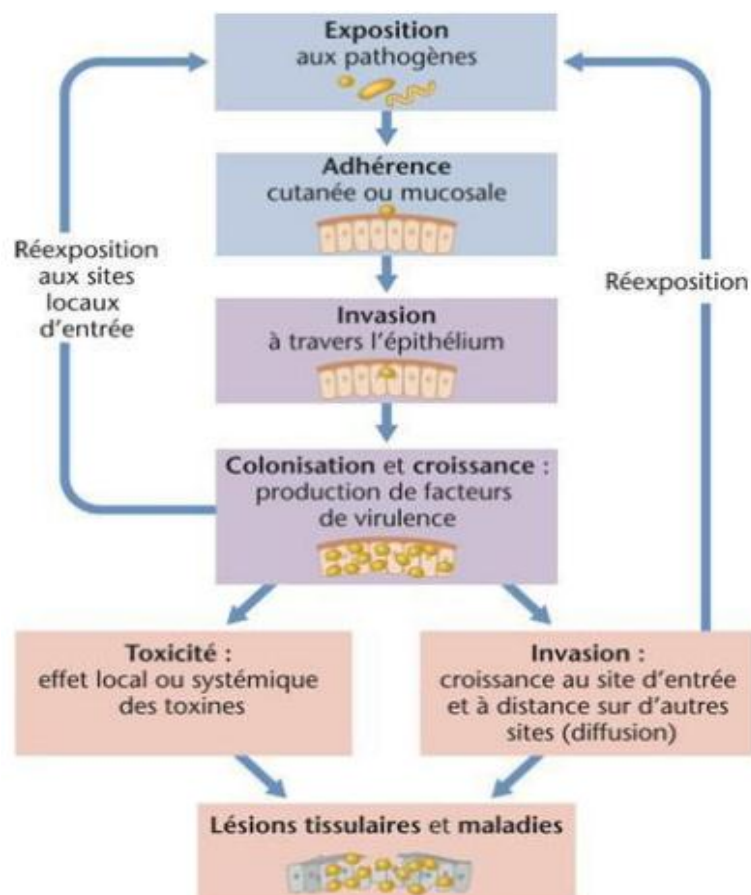
Bacterial cell walls**Classification des Bactéries :****Pouvoir toxique:**

Il existe deux types de toxines

- Exotoxines : protéines produites lors de la croissance bactérienne, libérées activement au cours de la vie des bactéries
- Endotoxines : molécules qui font partie de la paroi cellulaire et sont libérées uniquement lorsque la bactérie est détruite

Pouvoir invasif:

- Une bactérie invasive est capable de proliférer puis de se disperser dans les tissus de son hôte
- La bactérie la plus invasive peut déclencher une infection généralisée : le sepsis
- Il existe : des bactéries invasives extracellulaires et intracellulaires
- BACTERIES EXTRACELLULAIRES



Bacteries Extracellulaires

Différentes toxines provoquent des maladies par différents moyens et à différents endroits:

- Vibrio cholera se lie aux cellules épithéliales et libère localement une exotoxine et induit une diarrhée sévère
- Clostridium botulinum produit une neuro-exotoxine qui bloque la transmission de l'influx nerveux aux muscles, entraînant la paralysie, la caractéristique du botulisme

Les dommages causés à l'hôte par les endotoxines sont toujours immunopathogènes :

- ✓ LPS des bactéries extracellulaires GRAM- activent les MØs et induisent la libération d'IL-1 et de TNF α ,
- Une concentration très importante des [IL-1 et TNF α] peut provoquer une forte fièvre et un choc septique

Mécanismes immunologiques innés:

1 ère ligne de défense: barrières anatomiques

Peau: Barrière intacte constitutive: 2 m²

Fonctions physiques

- ✓ Couche de kératine protégeant l'épiderme : la grande majorité des micro-organismes ne peuvent pas y franchir
- ✓ Desquamation: la perte habituelle des couches de peau élimine souvent un agent pathogène avant qu'il n'ait la chance de s'implanter fermement aux cellules

Barrière Biologiques

Microbiome (B.Commensaux)

compétition avec tout agent pathogène arrivant à la surface de la peau pour l'espace et les nutriments

Fonctions chimiques

- ✓ PH acid 5.5
 - ✓ MAM:
 - AG libres (+++GRAM+)
 - Cathélicidine LL-37
 - AMPs: β defensin-1 à action ATB
 - Lysozymes cleave PG

Muqueuses : Barrière intacte constitutive: 400m²

Fonctions physiques

- ✓ Mucus
- ✓ Clearance ciliaire
- ✓ Cils & paupières
- ✓ Flux urinaire
- ✓ Péristaltisme du tractus digestif
 - > Augmente la clearance bactérienne et diminue la densité de bactéries

Fonctions chimiques

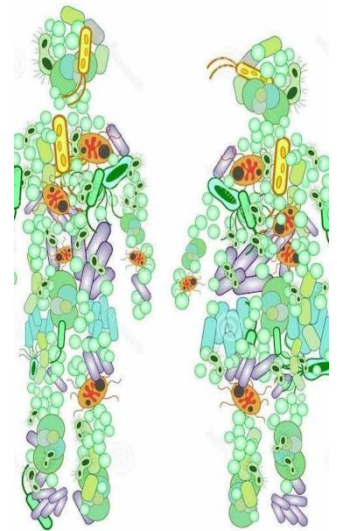
✓ PH bas :

- Gastric acid PH 1-3
- Vagina PH 4.4

✓ MAM:

- Mucine
- AMP: β defensin
- Lysozymes cleave PG
- Lactoferrine: sequestration du fer

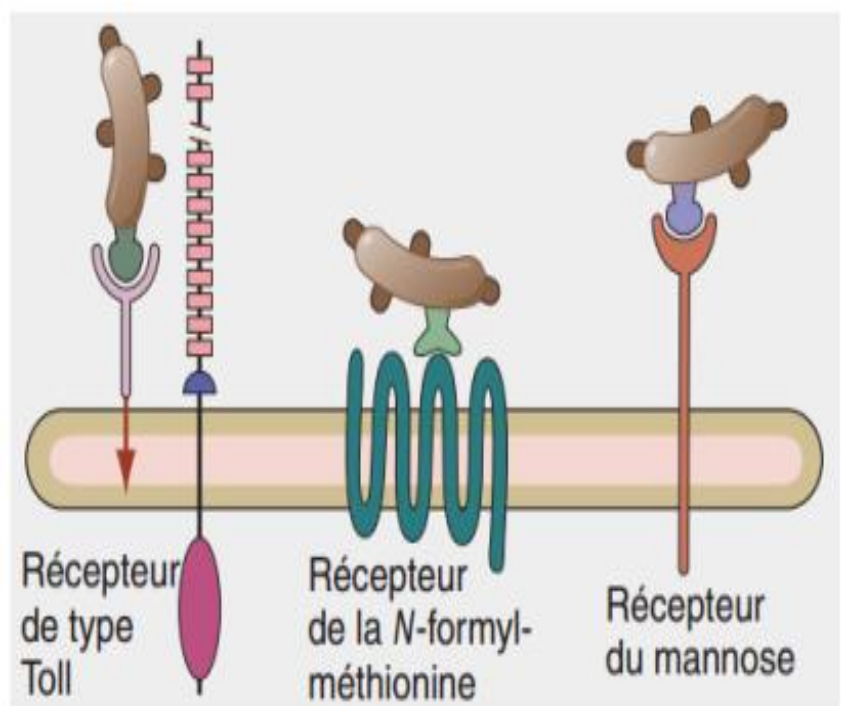
sIgA Agrégats avec les bactéries, Bloque leur attachement aux cell , Inactive leurs r toxines

Barriere Biologiques**2^{ème} ligne de défense: Réponse inflammatoire (inductible) :**

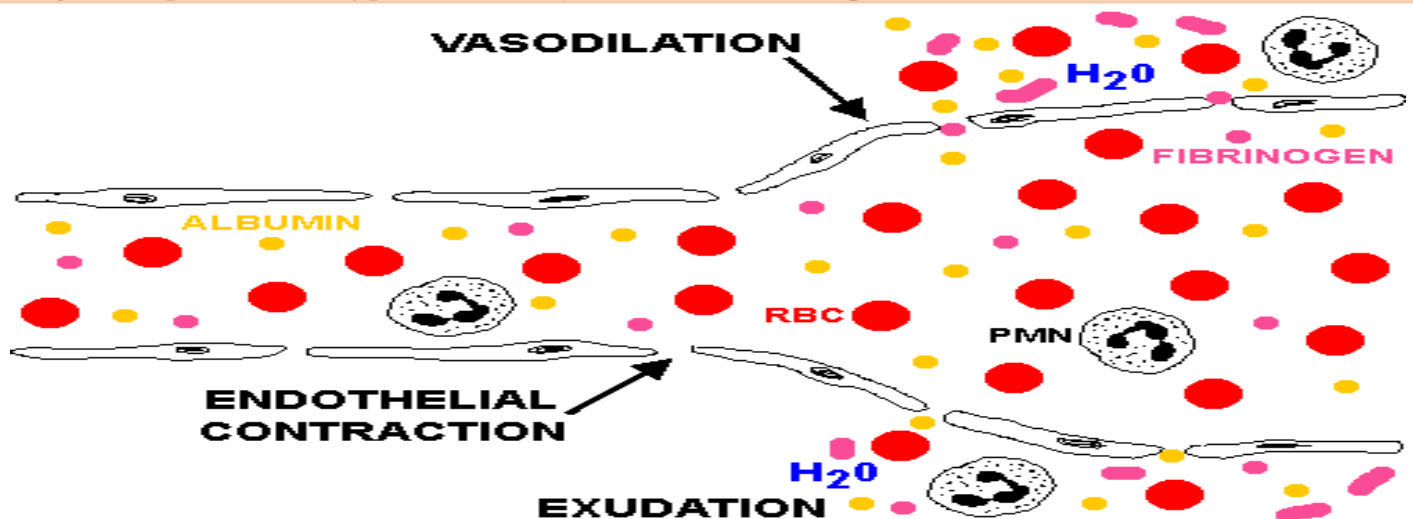
- En cas d'une lésion au niveau des barrières épithéliales, les agents pathogènes peuvent les franchir
- Ils se retrouvent face à la deuxième ligne de défense
- Représentée par un ensemble de cellules et de molécules qui s'activent après la détection de ces agents
- c'est la réaction inflammatoire

Qu'est-ce qui déclenche exactement la Réaction inflammatoire?

- ☐ Les cellules sentinelles : MØ, Mast , Dcs détectent les BEC grâce aux PRR qui reconnaissent des PAMPs
- Cette reconnaissance induit l'activation des cellules sentinelles qui sécrètent des cytokines, des chimiokines et des enzymes



Cytokines proinflammatoires : IL1, IL6, TNF α	Fièvre : Inhibition de réplication des agents pathogène, Augmentation de la génération des CTL.
	Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.
Dérivé de l'acide arachidonique : prostaglandines, leucotriènes, Histamine.	Augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation
Chimiokines : CCL2, CCL3, IL8	Recrutement des PNN, monocytes, basophiles éosinophiles, NK.
Enzymes : protéases, tryptase...	Destruction des agents infectieux



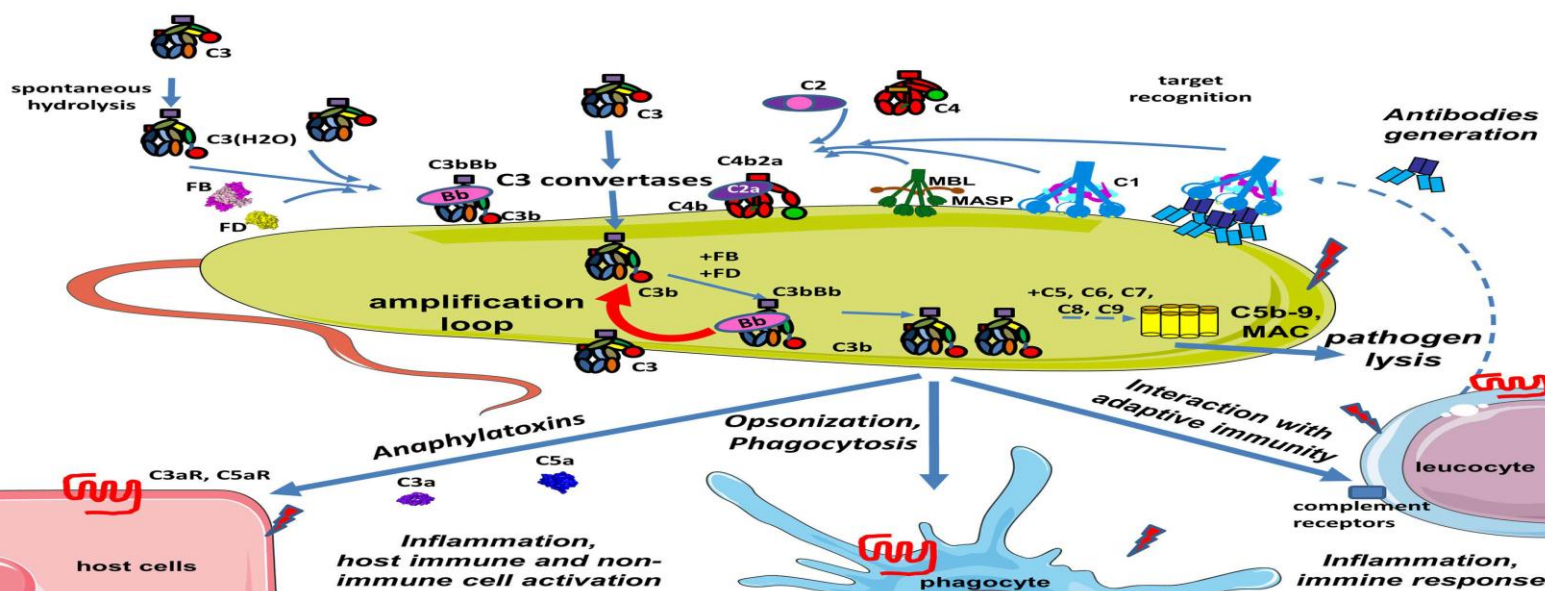
Système du complément: voie alternative et lectine:

Quelques BEC, surtout Gram-, sont directement tués par le complément

- CAM: lyse de BEC
- Amplification de R inflammatoire par C3a, C5a
- Phagocytose renforcée par opsonines: C3b, C3bi

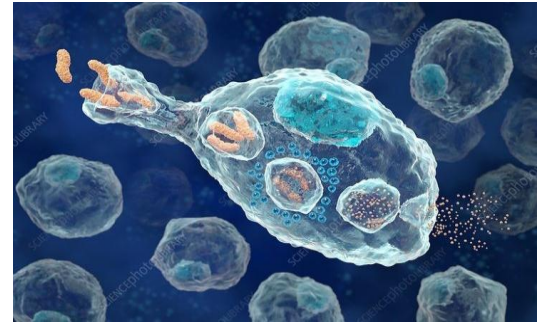
Alternative Pathway

Classical and Lectin Pathways



Phagocytose :

- ✓ La plupart des bactéries sont tuées par les phagocytes

**A- Voies de destruction dépendantes de l'oxygène:**

1. Implique la réduction de l'oxygène en anion superoxyde

➤ Celui-ci interagit ensuite avec de nombreuses autres molécules pour donner naissance à une série de radicaux libres, ROS et d'autres dérivés toxiques

NADPH oxydase : $O_2 \rightarrow O_2^- \rightarrow H_2O_2 \rightarrow 2 OH^-$

Peroxydases (MPO, EPO) : $H_2O_2 + Cl^- \rightarrow HClO + OH^-$

ROS/NO induisent une altération des lipides/protéines/acides nucléiques des pathogènes

. Une deuxième voie implique la création d'oxyde nitrique ($NO\bullet$)

NO synthase : $Arg + O_2 \rightarrow Cit + NO \rightarrow Oxydation NO \rightarrow NO, NO_2, ONOO$

B- Voies de destruction Indépendantes de l'oxygène:

PH 3,5 – 4: bactériostatique / bactéricide

Après la fusion des lysosomes : acidification du phagolysosome

- La mort de certains pathogènes peut être due à l'acidification elle-même, bien qu'elle soit plus probablement liée aux faibles pH optima des enzymes lysosomales

Protéines cationiques: aux propriétés antibiotiques

- Les défensines:
 - ✓ Comprennent 30 à 50 % des protéines granulaires
 - ✓ Elles forment des canaux perméables aux ions dans la bicouche lipidique et agissent probablement tôt
- La cathapsine G et l'azurocidine: une activité contre les bactéries Gram-

Le lysozyme

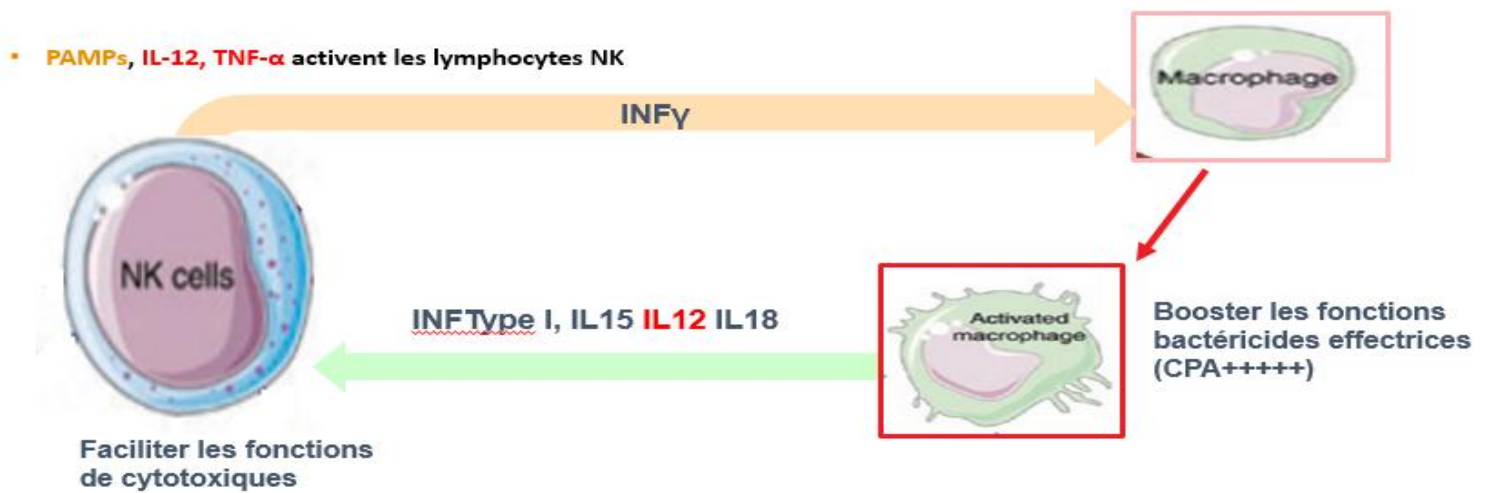
Certains Bactéries Gram+ peuvent être tués par le lysozyme, qui est actif contre leur couche de peptidoglycane facilement exposée

La lactoferrine :

- ✓ Lie le fer et le rendre indisponible pour les bactéries===== Mort

NK: Cytotoxicité naturelle

- PAMPs, IL-12, TNF- α activent les lymphocytes NK



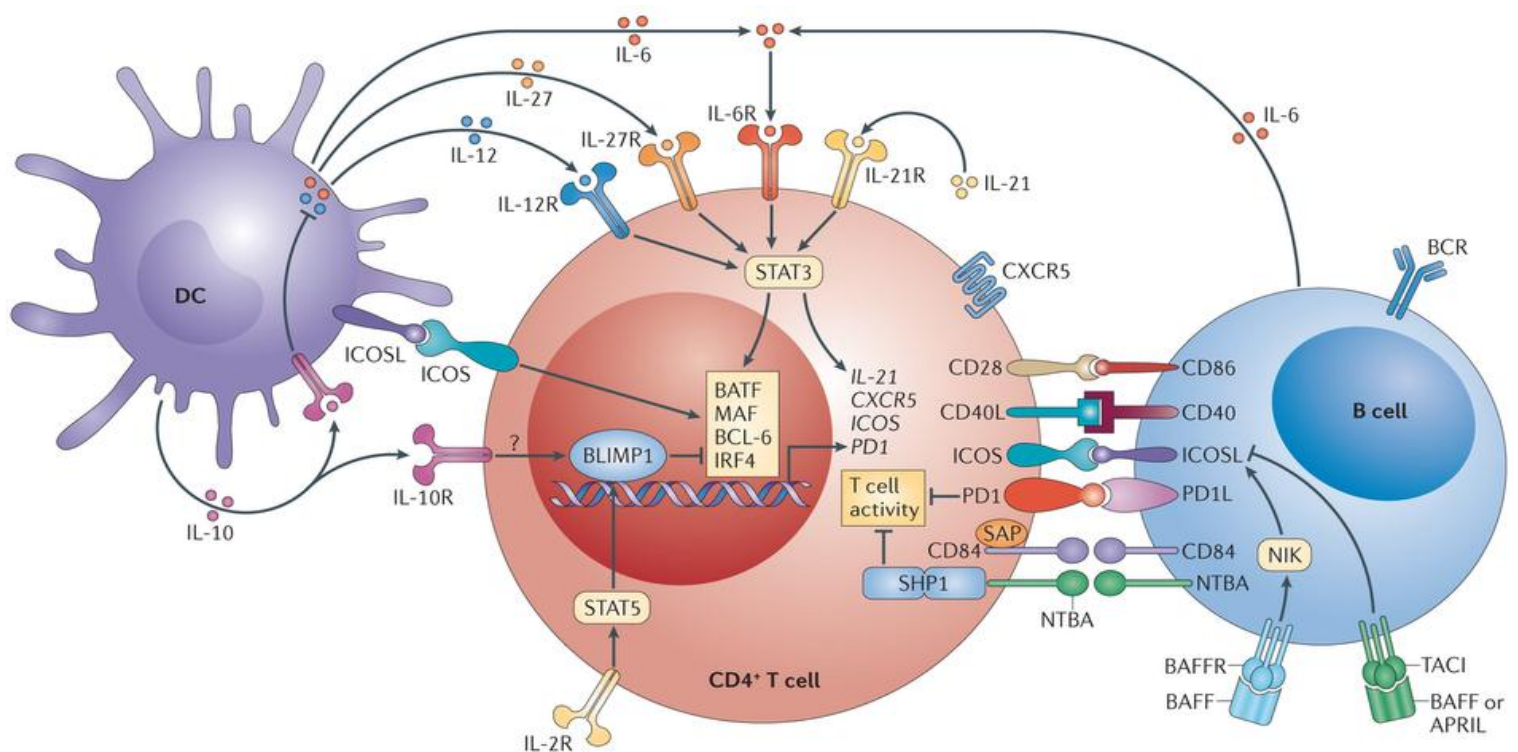
II. Mécanismes immunologiques adaptatifs

Qu'est-ce qui déclenche exactement les réponses immunitaires adaptatives?

La présentation Antigénique la clé de RI Adaptative assurée par les CPAs exprimant CMH II

Reconnaissance

Via TCRs & BCRs

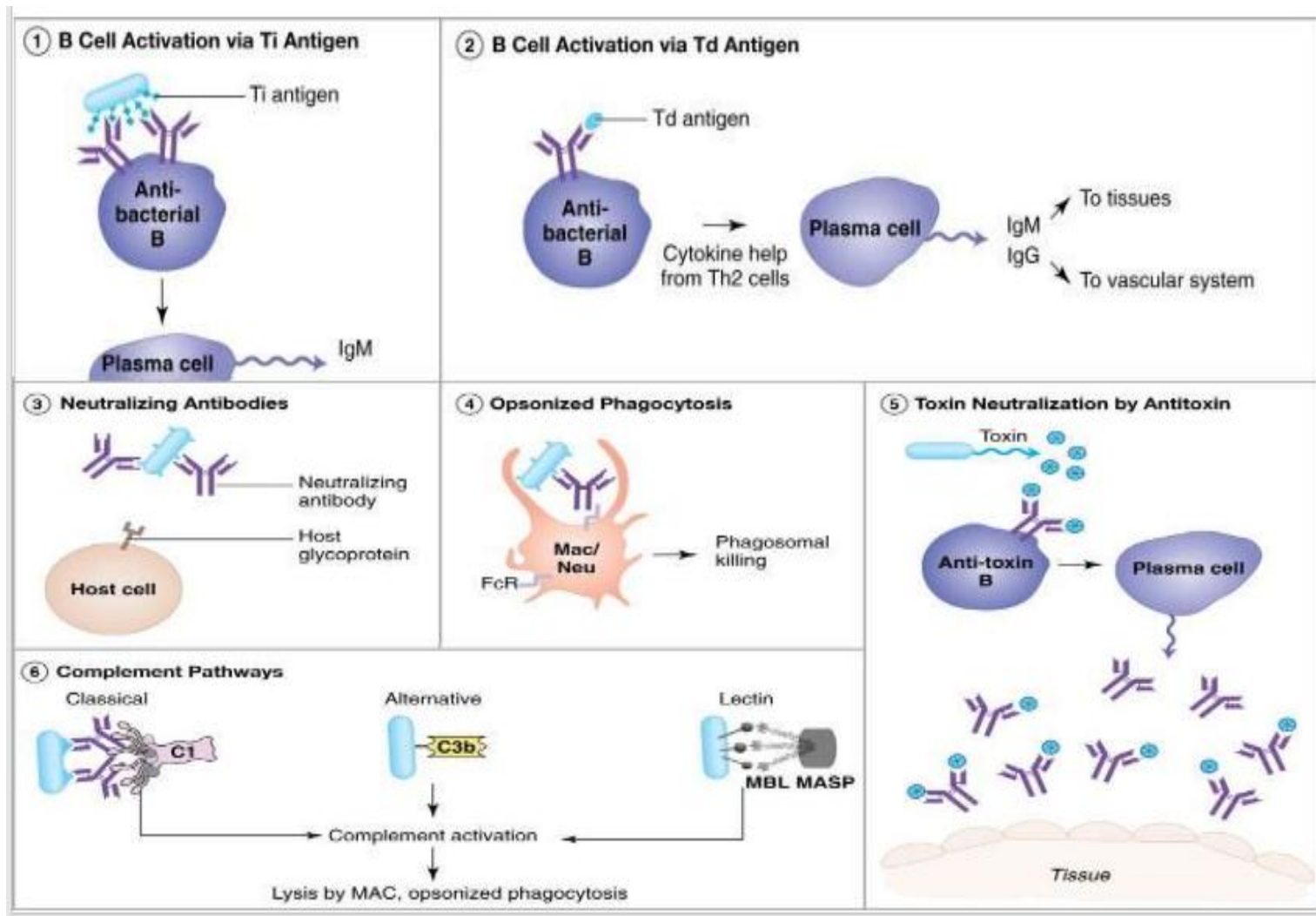


R éponse humorale : Anticorps spécifiques

Les Acs sont généralement très efficaces contre les bactéries extracellulaires :

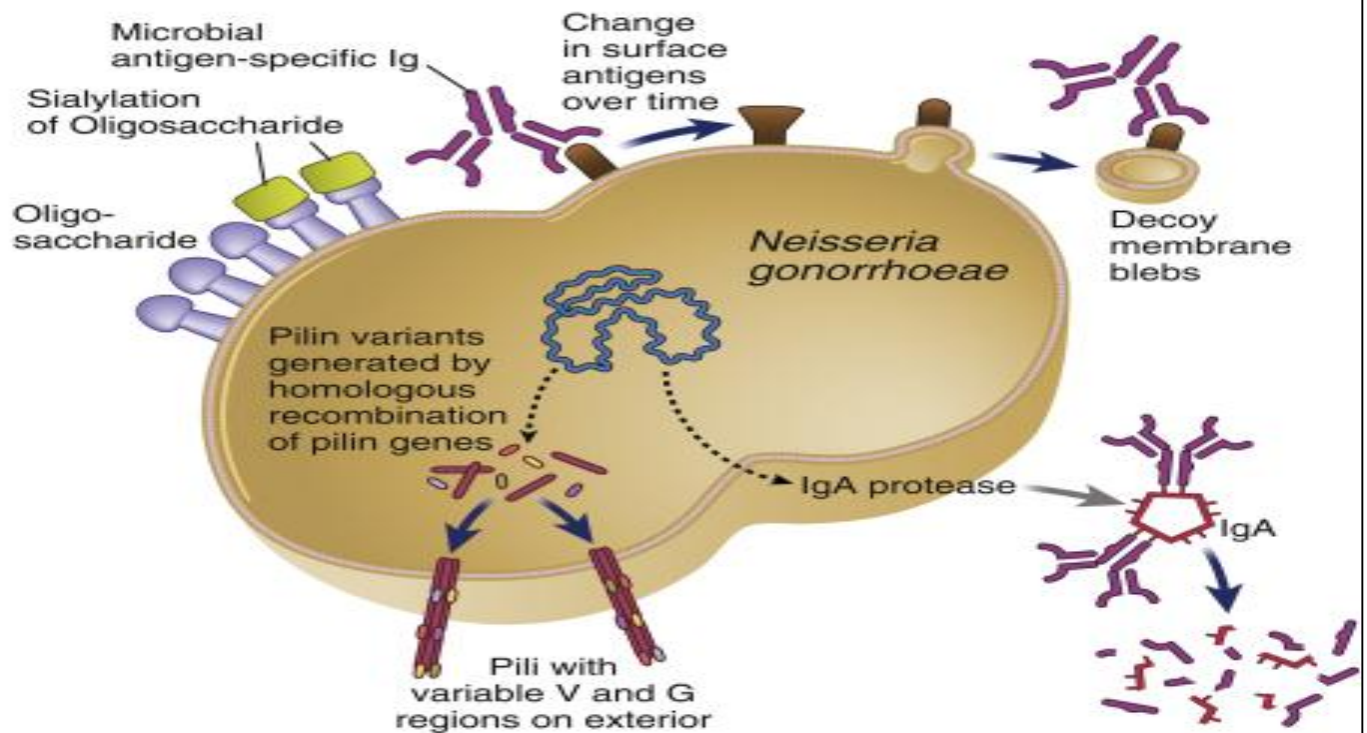
- Les BEC ne se cachent pas systématiquement dans les cellules hôtes
- Les polysaccharides des BEC encapsulées : parfaits AgsT-indépendants pour l'activation des LBs
- Ag de: paroi/ Pili/ flagelles sont des AgsT-dépendants suscitant une réponse à TH2 TH-17

- Les toxines sont souvent le mécanisme pathogène majeur de cette bactérie, pour cela la réponse contre les toxines est exclusivement médiée par des Acs neutralisants
- Les Ac IgM neutralisants dominent dans le système vasculaire, ces Acs neutralisent les bactéries en les empêchant de se fixer aux surfaces des cellules hôtes



STRATEGIES DECHAPPEMENT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE :

- Les bactéries encapsulées riches en polysaccharides résistent à la phagocytose et sont donc plus virulentes
- Les capsules de nombreuses bactéries pathogènes contiennent des résidus d'acide sialique qui inhibent l'activation du complément par la voie alternative
- La variation des antigènes de surface : les gènes de piline des gonocoques subissent une conversion génique importante
- Les changements dans la production de glycosidases conduisent à des altérations chimiques des oligosaccharides de surface
- Les bactéries libèrent des antigènes de surface dans des bulles membranaires, ce qui peut diminuer les anticorps des microbes eux-mêmes



STRATEGIES DECHAPPEMENT DE LA REPOSE IMMUNITAIRE

Élément du système Immunitaire
contrecarré

Mécanisme bactérien

PRRs hôtes

Produire des PAMP modifiés
Modifier la signalisation PRR et produire de l'IL-10

Anticorps

Modifier l'expression des molécules de surface
Sécrètent des protéases anti-IgA

Recrutement de
Neutrophiles

Sécrète une toxine qui bloque la production de chimiokines
neutrophiles par la cellule hôte

Phagocytose

Bloquer la liaison des récepteurs phagocytaires à la capsule
bactérienne
Se cacher temporairement dans les non-phagocytes
Injecter une protéine bactérienne qui perturbe la fonction phagocytaire

Élément du système Immunitaire
contrecarré

Mécanisme bactérien

Complément

Empêcher la liaison du C3b par manque de protéines de surface
appropriées, encombrement stérique par les protéines de surface
dégradation du C3b

Inactiver diverses étapes de la cascade du complément

Capturer les protéines RCA de l'hôte

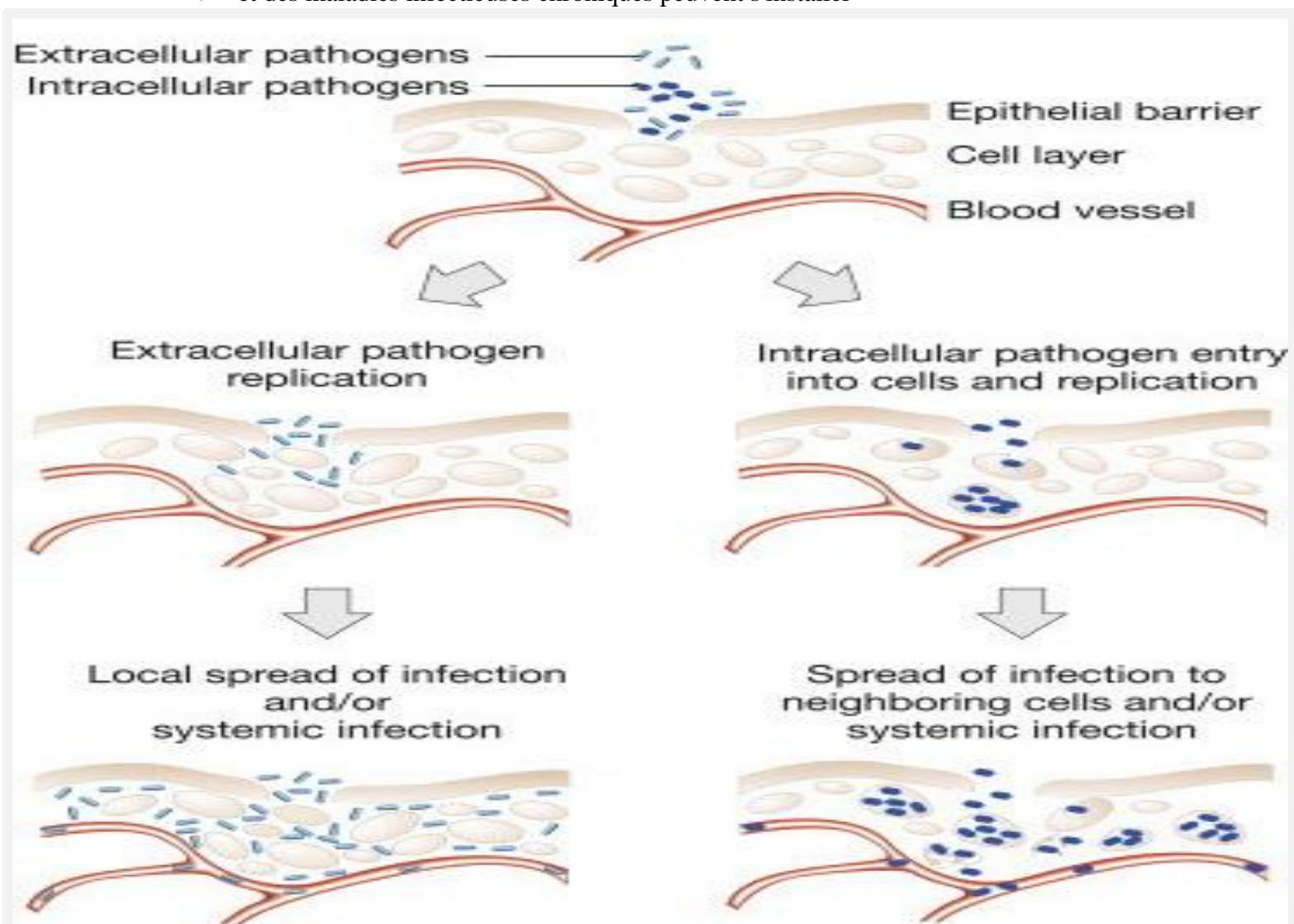
Induire la production chez l'hôte d'isotypes d'anticorps qui fixent mal
le complément

BACTERIES INTRACELLULAIRES :

- Une fois à l'intérieur de l'hôte, les bactéries échappent à la phagocytose, au complément
- En se déplaçant directement à l'intérieur des cellules hôtes pour se reproduire
- Cibles hôtes : cellules épithéliales et endothéliales, hépatocytes et macrophages
 - ❑ Désir de se reproduire, les BIC sont généralement peu toxiques pour la cellule hôte
 - ne produisent pas de toxines endommageant les tissus
 - ❑ Leur mode de vie leur rend difficiles à éradiquer complètement
 - et des maladies infectieuses chroniques peuvent s'installer

Pathogen**Disease**

<i>Brucella melitensis</i>	High fevers, brucellosis
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Eye and genital diseases
<i>Legionella pneumophila</i>	Legionnaire's disease
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis
<i>Mycobacterium leprae</i>	Leprosy
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Atypical pneumonia
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Rocky Mountain spotted fever
<i>Salmonella typhi</i>	Typhoid fever
<i>Salmonella typhimurium</i>	Food poisoning
<i>Shigella flexneri</i>	Enteric disease



❑ La réponse immunitaire innée est assurée principalement par:

- les phagocytes: MØ
- et les cellules NK: renforcent la destructions par les phagocytes
- ✓ Les DCs et les MØ sécrètent l'IL-12 et l'IL-15, qui activent les NK
- ✓ Les cellules NK produisent de l'IFN- γ , qui à son tour active les MØ et favorise la destruction des bactéries phagocytées
 - NK fournissent une défense précoce contre ces microbes mais qui reste limitée et insuffisante

L'immunité innée ne parvient généralement pas à éradiquer ces infections

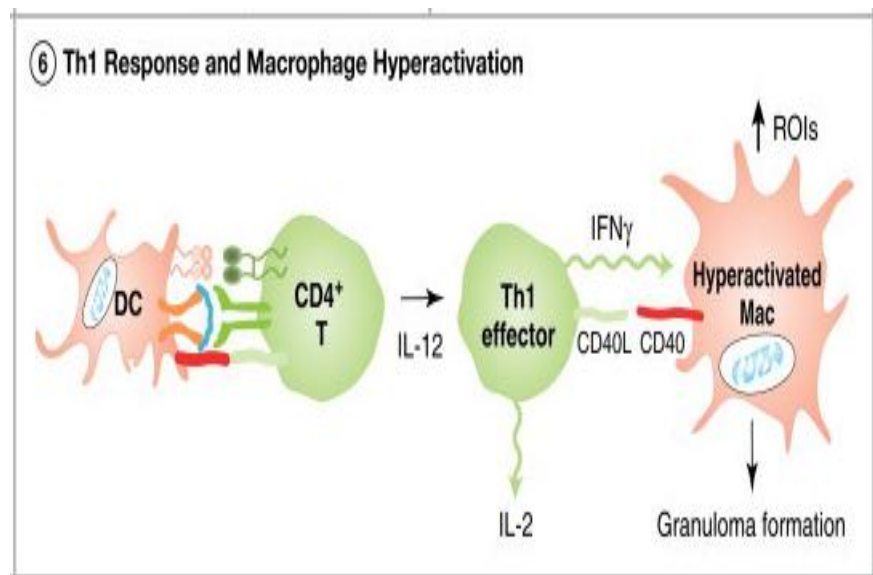
L'éradication nécessite une immunité adaptative à médiation cellulaire

Immunité adaptative cellulaire :

TH1 :

- TH1 contribuent significativement à la défense contre CES BIC

- ✓ Sécrète l'IL-2 pour soutenir la différenciation CTL
- ✓ Sont nécessaires à l'activation efficace des MØ
- ✓ Si les bactéries phagocytées par MØ résistent à la destruction phagosome:
 - L'IFN γ produit par Th1 active les MØ, de sorte qu'ils acquièrent des pouvoirs microbicides accrus



- Les MØ hyperactivés produisent de grandes quantités ROS/NO
- ces ROS/ NO tuent efficacement presque tous les BICaires
- IFN- γ : un puissant activateur des macrophages:
 - ✓ Spécialement de leur aptitude à tuer les microbes ingérés, il appelé activateur classique des MØ
 - ✓ Il stimule également l'expression des molécules HLA II et les molécules de costimulation B7 sur les MØ et les DCs, ce qui amplifie les réponses LT

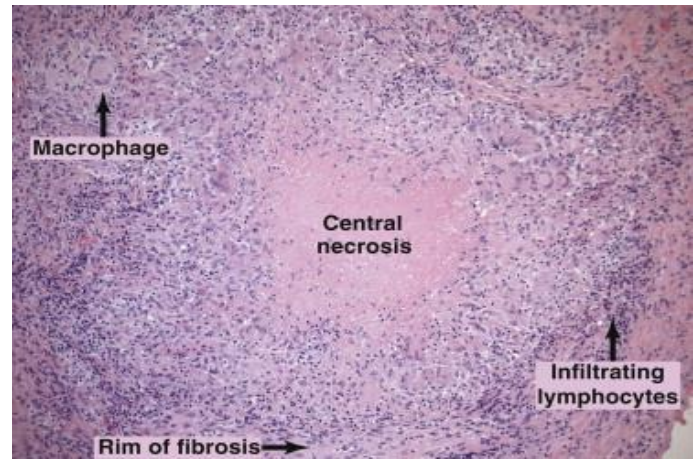
IFN- γ : AIDE les macrophages

Formation du granulome: contrôlant non éradiquant

- Si un pathogène intracellulaire ex M.tuberculosis résiste à la destruction par les CTL et les MØ hyperactivés
 - Le corps tente de l'isoler dans un granulome

Granulome : est une structure cellulaire qui se forme autour des MØ infectés

- La couche interne contient des cellules MØ et T CD4+
- La couche externe est composée de cellules T CD8+
- L'extérieur du granulome devient calcifié et fibreux, et les cellules du centre subissent une nécrose



- Peuvent contribuer contre qq composants bacteriens libérés par la cible infectée mourante
- activent les LB pour produire les Acs neutralisants
- Ces Acs neutralisants se lient aux :
 - ✓ Bactéries nouvellement arrivées
 - ✓ Progéniture bactérienne libérée dans le milieu extracellulaire mais n'ayant pas encore infecté une nouvelle cellule hôte
- Les bactéries opsonisées par ces Ac neutralisants ne pénètrent pas dans les cellules hôtes mais sont éliminées par :
 - ✓ Phagocytose
 - ✓ Lyse classique médiée par le complément
- **Echappent à la reconnaissance par les PRRs**
- Produisent des PAMPS modifiés:
 - ✓ Inhibant la signalisation normale
 - ✓ Déclenchant une signalisation anormale, qui aboutit à l'inhibition des CPAs
- **Echappent aux Anticorps:**
- Se propagent vers de nouvelles cibles en utilisant des pseudopodes
- Sécréter des protéases des Ig
- **Echappent à la destruction phagosomale**
 - ✓ Sécrètent des molécules qui inhibent la fusion du lysosome avec le phagosome
 - ✓ Inhibent la pompe à protons qui acidifie le phagosome
 - ✓ Sécrètent la catalase qui décompose le peroxyde d'hydrogène
 - ✓ S'échapper du phagosome pour se multiplier dans le cytoplasme
- **Echappent aux réponses cellulaires : LT**
 - ✓ Réduire la présentation antigénique par les CPAs
 - ✓ Induire les DCs pour produire IL10, TGFβ