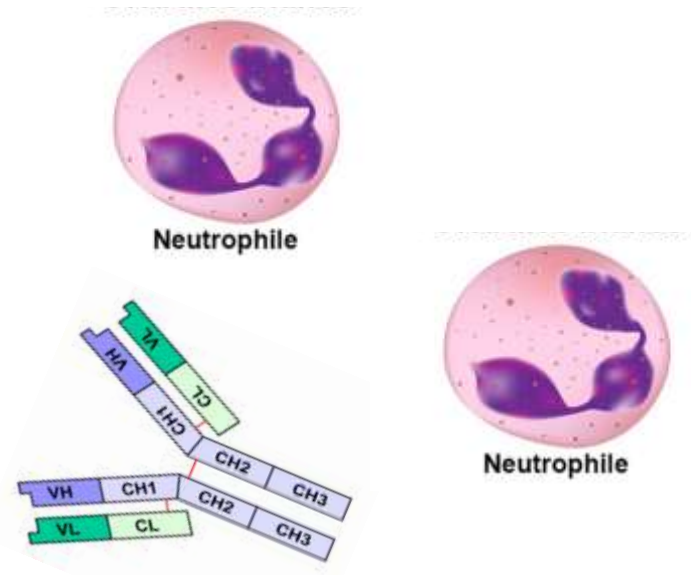


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

I. IMMUNITÉ ANTIBACTÉRIENNE



Chapitre 3: Immunité anti-infectieuse

Plan de cours

***Notions**

**** Maladies infectieuses**

**** Infection :**

****La contamination**

****Agent infectieux**

**** Le pouvoir pathogène**

**** Le pouvoir invasif**

****La virulence**

****Diversité des agents infectieux**

**** L'immunité anti infectieuses**

I- Immunité antibactérienne

1- Infection bactérienne

2-Facteurs de défense contre l'infection bactérienne

3- L'échappement aux systèmes de défense

*Notions

** Maladies infectieuses

Le terme **maladies infectieuses** recouvre toutes les maladies **véhiculées** ou **générée** par la transmission **des agents infectieux** : virus, bactéries, champignons, parasites et prion.

** Infection :

Une infection est une **invasion** de l'**organisme** par un agent étranger, comme une bactérie ou un virus, provoquant un état pathologique par lésion des cellules locales, libération de substance toxique ou par réaction intracellulaire anticorps

****La contamination**

Le microbe pénètre par un point quelconque de l'organisme. C'est ce qu'on appelle la contamination.

****Agent infectieux**

Un **agent infectieux** est un agent biologique responsable d'une maladie infectieuse .

Les agents infectieux sont majoritairement des microorganismes, par exemple des bactéries.

Cependant, certains ne sont pas des organismes (les prions), d'autres ne sont pas microscopiques (les vers parasites).

**** Le pouvoir pathogène**

Le pouvoir pathogène d'un agent infectieux mesure **sa capacité** à **provoquer une maladie** chez un organisme hôte.

**** Le pouvoir invasif**

Le pouvoir invasif d'une bactérie (ou d'une souche bactérienne) est **sa capacité** à se **multiplier** et à **se répandre** dans un organisme hôte, malgré les défenses immunitaires.

Le pouvoir invasif dépend :

a. de la capacité du micro-organisme à se fixer

Certains micro-organismes ont des structures anatomiques (exemple : pili) permettant de se fixer aux cellules hôtes .

Exemple : la bactérie *Escherichia coli* qui peut ainsi coloniser les voies urinaires .

b. de la résistance du micro-organisme à la phagocytose

Cette résistance peut se réaliser :

-par la présence de structures anatomiques empêchant la phagocytose

Exemple : bactéries encapsulées telles que les pneumocoques.

- par l'absence d'enzymes lysosomales pour les dégrader .

Exemple : Bacille de Koch

c. de la production d'enzymes pour se disséminer

Certains micro-organismes peuvent ainsi envahir rapidement les tissus en les détruisant.

Exemple : le Staphylocoque doré

**** La virulence**

La **virulence** d'un agent infectieux mesure **sa capacité** à **se développer** dans un organisme (*pouvoir invasif*) et à **y sécréter des toxines** (*pouvoir toxique*).

********La **virulence** est une **notion quantitative** alors que le **pouvoir pathogène** est une **notion qualitative**.

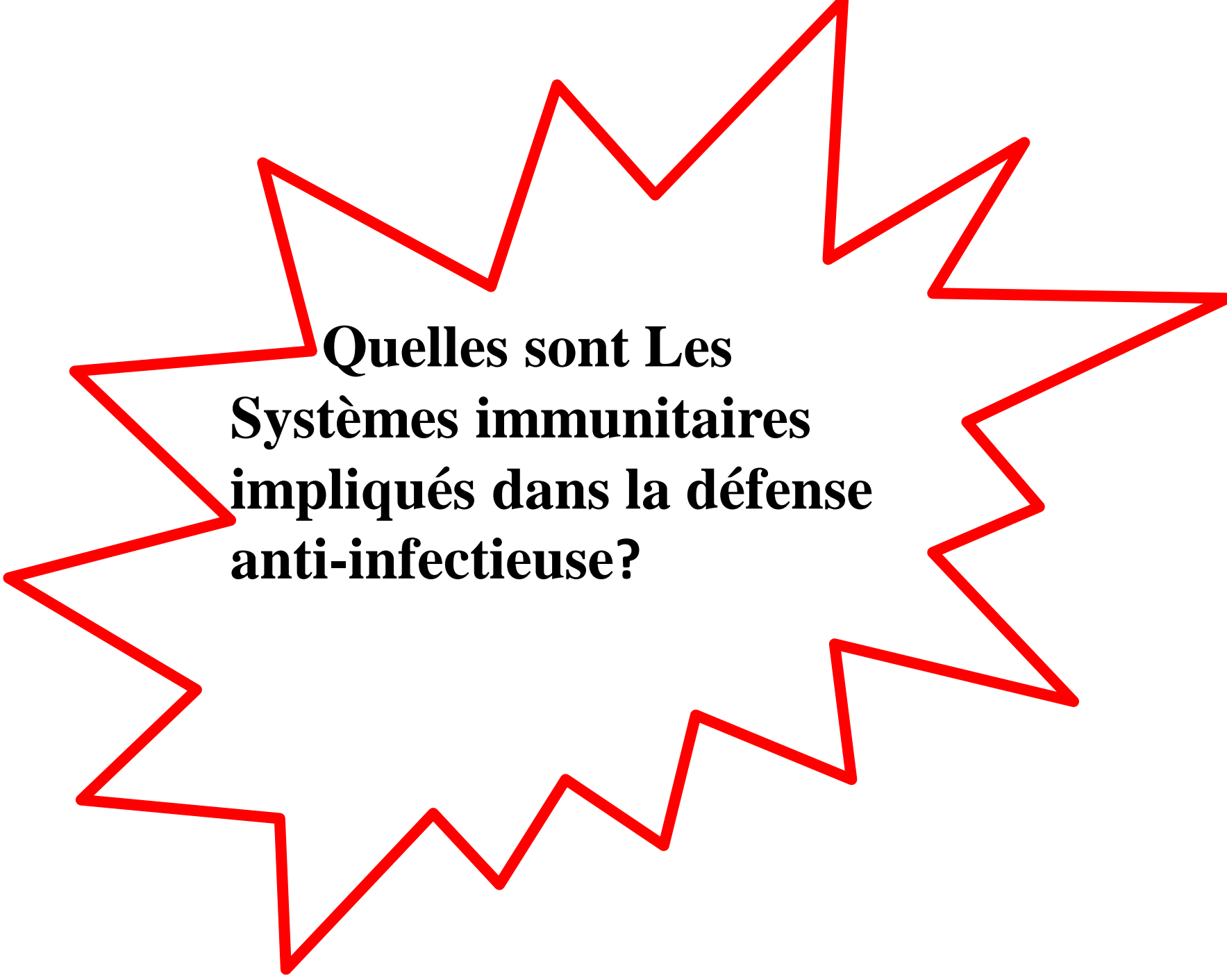
**** Diversité des agents infectieux**

Il existe 1415 espèces infectieuses :

- des protéines : les prions
- des virus (217 espèces infectieuses);
- des organismes unicellulaires :
 - procaryotes : certaines bactéries (538 espèces infectieuses),
 - eucaryotes : les protozoaires parasites et certaines levures (66 espèces infectieuses);
- des organismes pluricellulaires :
 - certaines moisissures (307 espèces infectieuses),
 - Les vers parasites ou helminthes (287 espèces infectieuses),

**** L'immunité anti infectieuses**

Désigne les défenses contre l'infection .



**Quelles sont Les
Systèmes immunitaires
impliqués dans la défense
anti-infectieuse?**

Les Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse sont:

a- L'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**

-Des cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales.

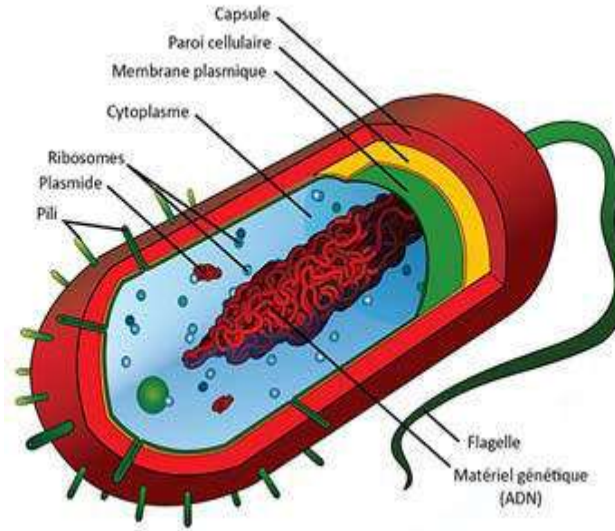
b- Immunité adaptative

l'immunité adaptative reconnaît des structures antigéniques spécifiques.

Selon le type d'agent infectieux on distingue 4 catégories d'immunité anti infectieuses :

- 1- Immunité antibactérienne
- 2- Immunité antivirale
- 3- Immunité antiparasitaire
- 4- Immunité antifongique

I. IMMUNITÉ ANTI BACTÉRIENNE



1- Infection bactérienne

1-1- Bactérie

1-1-1- Définition

Les bactéries sont des micro-organismes de taille microscopique allant de 1 à 5 micromètres (μm).

1-1-2- Structure

- La capsule

Sa constitution est le plus souvent **polysaccharidique**, parfois **protéique**. La capsule **est antigénique**, les antigènes capsulaires sont dénommés **antigène K**.

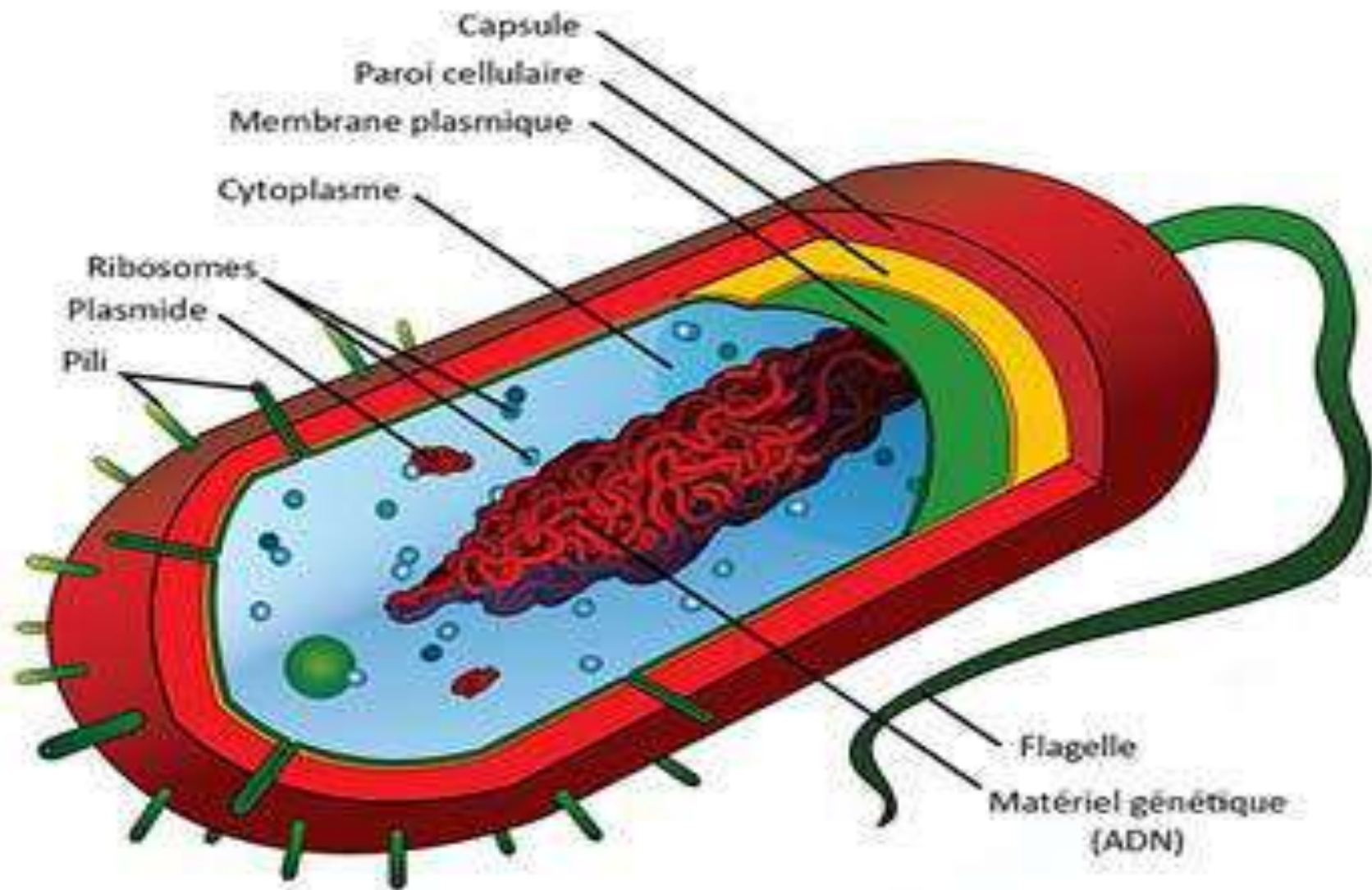
NB: la capsule est un facteur de virulence car elle protège la bactérie de la phagocytose.

- La paroi

La paroi est l'enveloppe caractéristique de la cellule procaryote .**Certaines couches** de la paroi sont **le site de nombreux déterminants antigéniques majeurs.**

Le **lipopolysaccharide (LPS)**, par exemple, propre aux bactéries Gram négatif . Les lipopolysaccharides les plus externes portent les **antigènes O** des bactéries et constituent l'endotoxine des bactéries.

- La membrane cytoplasmique
- Le cytoplasme
- Le matériel nucléaire ,
- les spore
- Les pili ,
- Les plasmides



Capsule

Paroi cellulaire

Membrane plasmique

Cytoplasme

Ribosomes

Plasmide

Pili

Flagelle

Matériel génétique
(ADN)

pour qu'une infection se déclare chez un hôte, trois étapes sont nécessaires :

a- la colonisation de la peau : les bactéries adhèrent à la peau ou aux muqueuses de l'homme et se multiplient. Elles peuvent être issues d'un réservoir exogènes (environnement) ou endogène (flore humaine) ;

b-l'invasion : les bactéries franchissent la barrière cutanée-muqueuse grâce à une porte d'entrée (ex : lésion cutanée) ou à l'aide d'enzymes ou de toxines bactériennes ;

c-l'infection : les défenses immunitaires du sujet sont mobilisées, mais insuffisantes face à l'envahissement de micro-organismes, c'est pourquoi des lésions cellulaires et des symptômes apparaissent.

1-2-Transmission des maladies bactériennes

1-2-1- Transmission par l'air :

Les maladies bactériennes transmises par l'air impliquent le plus souvent le système respiratoire. Parmi ces maladies, on peut citer la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*).

1-2-2-Transmission par piqûres d'arthropodes :

Ce sont principalement la peste (*Yersinia pestis*) .

1-2-3- Transmission par contact direct : On peut citer la lèpre (*Mycobacterium lepreae*) ; l'ulcère gastrique (*Helicobacter pylori*).

1-2-4- Transmission par les aliments et l'eau :

De nombreux germes peuvent contaminer l'eau ou les aliments et provoquer des gastro-entérites aiguës plus ou moins graves, ce sont le choléra (*Vibrio cholerae*) ;

1-3-Pouvoir pathogène spécifique et pouvoir pathogène opportuniste

1-3-1-Un germe pathogène spécifique est un germe qui provoque toujours une maladie quelque soit l'individu (sauf cas particulier du porteur sain).

1-3-2-Un germe pathogène opportuniste est un germe normalement non pathogène mais qui peut le devenir dans certaines conditions particulières.

* s'ils changent de localisation au sein de l'organisme (ex : les bactéries du côlon colonisant les voies urinaires provoquent une infection urinaire).

Dans tous les cas, le pouvoir pathogène d'un micro-organisme dépend aussi de la résistance de l'organisme hôte.

2-Facteurs de défense contre l'infection bactérienne

2- 1- Facteurs non spécifiques

2.1.1 -Les barrières

a- Les barrières qui s'opposent à l'implantation des bactéries correspondent :

- aux flores saprophytes/commensales: la composition de cette flore varie en fonction de l'âge, de l'alimentation, de l'administration d'antibiotiques...
- aux substances microbicides des revêtements cutanéomuqueux: défensines, NaCl, acides gras, HCl, sels biliaires, mucus...
- aux facteurs mécaniques : desquamation, péristaltisme intestinal, cellules ciliées.

b/ Les barrières qui s'opposent à la croissance bactérienne :

- La disponibilité en nutriment pourrait être le facteur limitant.
- Le seul réel nutriment qui fait défaut *in vivo* est le Fe^{3+} .
Sa concentration dans les tissus biologiques est de 10^{-18} M et ceci en raison de sa liaison à la transferrine et la lactoferrine dans le secteur extra-cellulaire.
- Cette faible concentration en Fe^{3+} impose à tous les pathogènes de posséder des systèmes de captation du Fe^{3+} afin de se procurer ce nutriment nécessaire à leur métabolisme.

2-2- Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication extracellulaire

2-2-1-Immunité innée

A- L'activation du complément :

Le système du complément est le principal **facteur humoral** des défenses immunitaires **non-spécifiques**.

*****Mécanisme**

A1-Les anaphylatoxines C3a et C5a

Les anaphylatoxines **C3a** et **C5a** induisent :

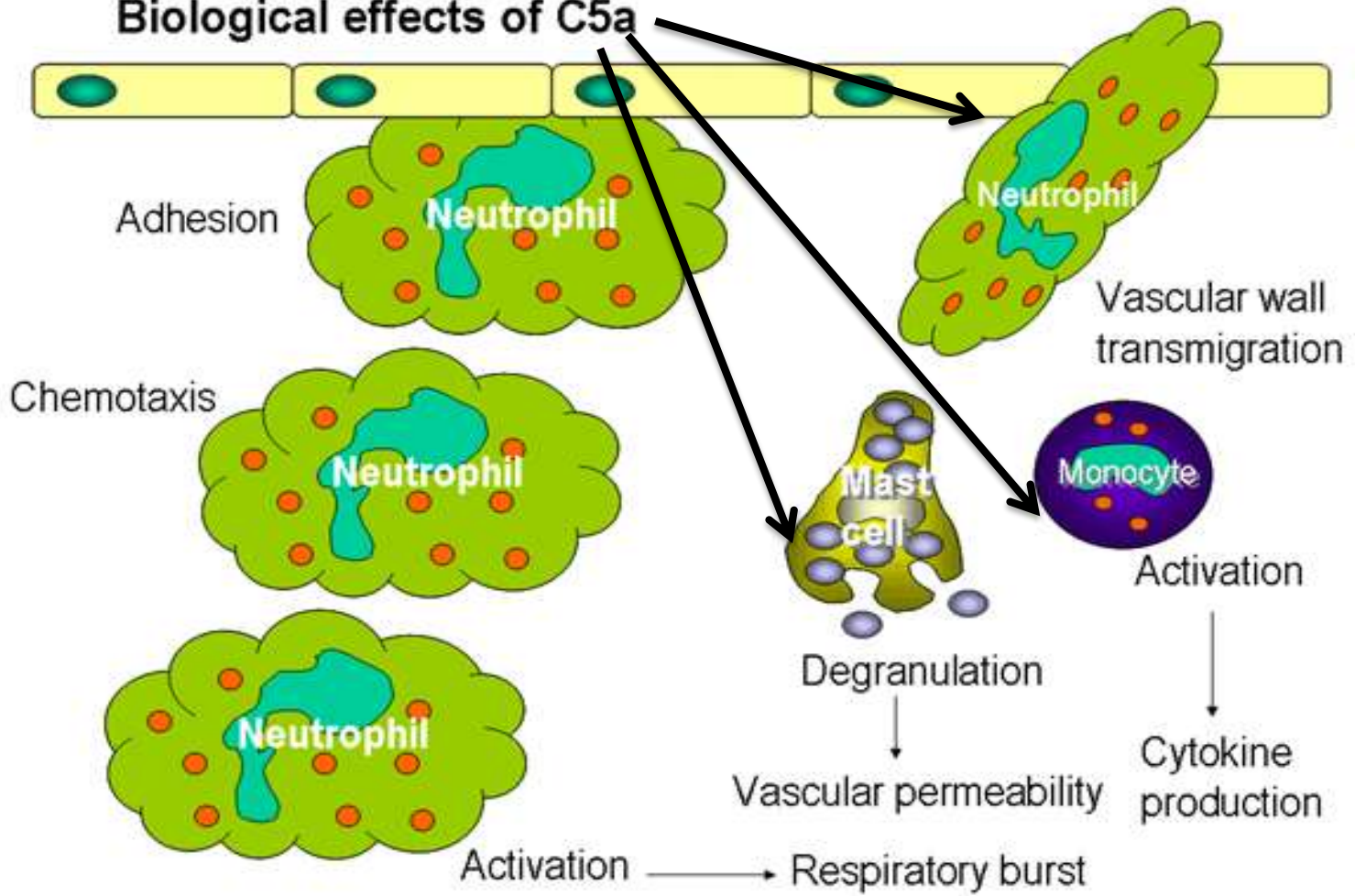
-une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire(indirectement).

Les mastocytes activés par la reconnaissance des anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire.

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau du système nerveux et provoque la sensation de douleur.

- De plus, **C5a** est un **puissant chimioattractant** pour les **polynucléaires neutrophiles** (des phagocytes).

Biological effects of C5a



Les polynucléaires, qui sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté, font ainsi également partie de l'immunité innée.

Les polynucléaires neutrophiles, en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible.

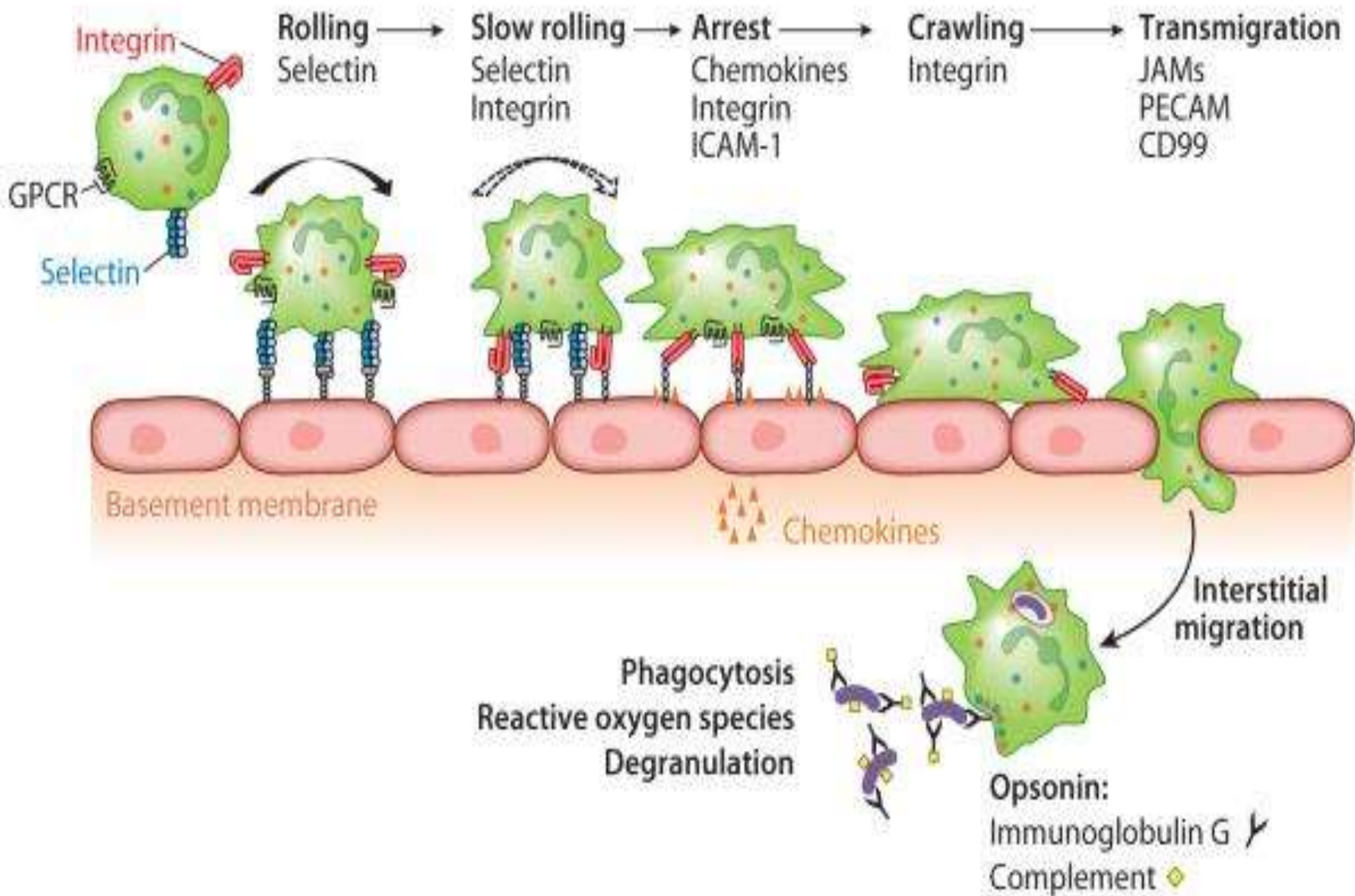
Les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leur cible par l'intermédiaire des PRR. La reconnaissance des bactéries par les récepteurs des polynucléaires neutrophiles induit leur englobement dans une vacuole de phagocytose où elles sont tuées par divers moyens.

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

A2-Les dérivés de la protéine C3 du complément

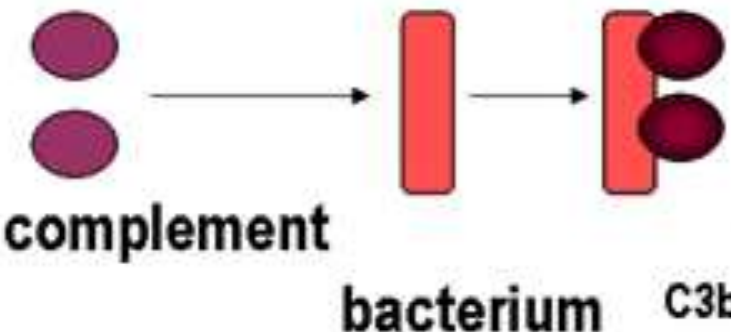
C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries.

Migration Cascade

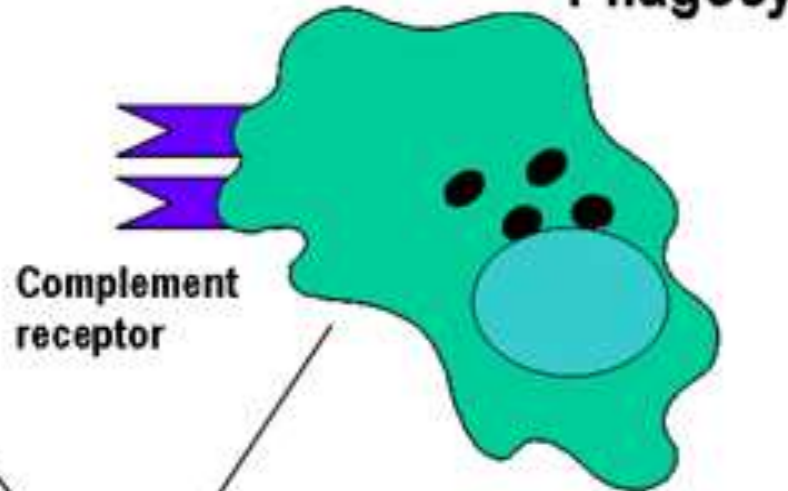


Opsonization and phagocytosis

OPSONIZATION

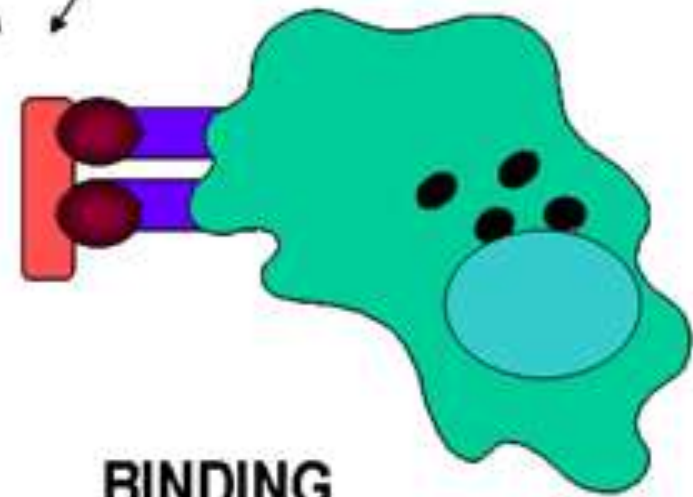


Phagocytic cell



C3b
iC3b
C4b

Complement receptor



BINDING



PHAGOCYTOSIS

*****Flambée ou burst respiratoire et élimination intracellulaire**

Au cours de la phagocytose, il se produit une augmentation de la consommation de glucose et d'oxygène, un phénomène appelé flambée ou burst respiratoire.

La conséquence de ce burst respiratoire est que des composés contenant de l'oxygène sont produits et vont tuer les bactéries phagocytées.

On parle, dans ce cas, d'élimination intracellulaire oxygène-dépendante des pathogènes

*L'élimination intracellulaire oxygène-dépendante des pathogènes

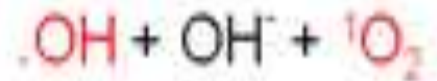
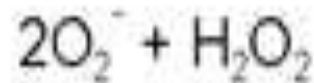
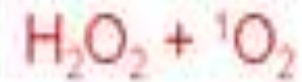
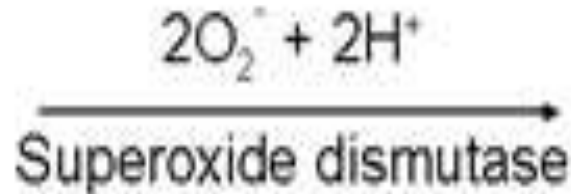
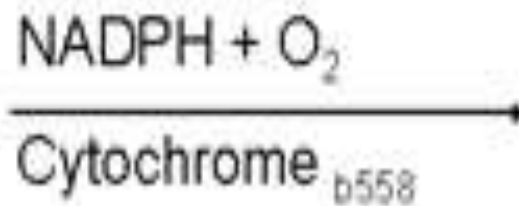
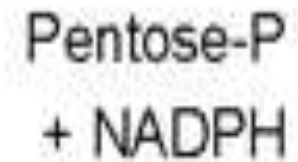
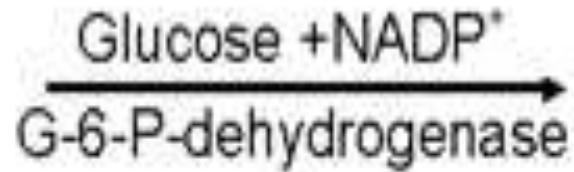
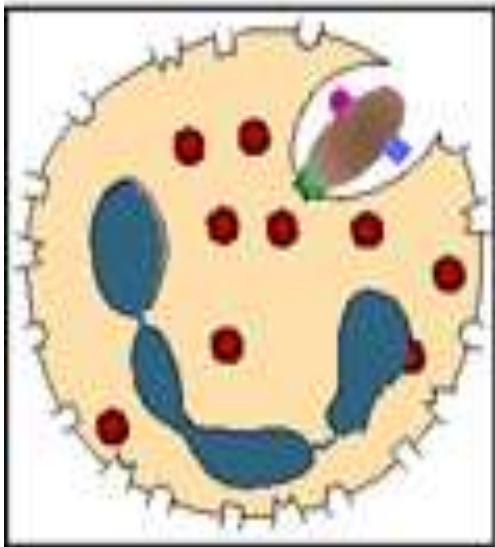
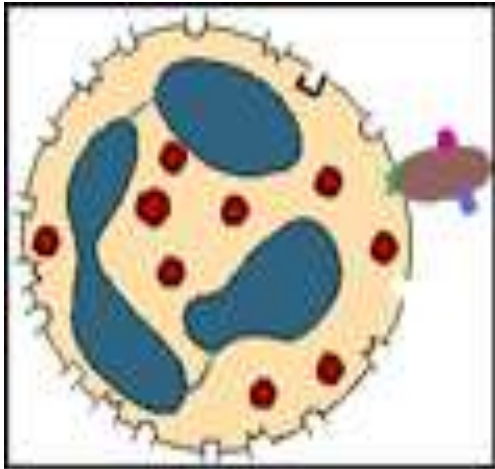
Lors de la phagocytose, le glucose est métabolisé par la voie des pentoses monophosphate et la NADPH est assemblée.

Le cytochrome B contenu dans les granules spécifiques des neutrophiles se combine avec la NADPH oxydase présente à la membrane plasmique du phagocyte et l'active.

La NADPH oxydase activée utilise l'oxygène pour oxyder le NADPH. Il s'ensuit une production **d'anion superoxyde**, dont une partie est convertie, sous l'action de la superoxyde dismutase, en H_2O_2 et en oxygène singulet.

De plus l'anion superoxyde peut réagir avec l' H_2O_2 pour former des radicaux hydroxyle et de l'oxygène singulet.

Au final, ces réactions conduisent à la formation de l'anion superoxyde (O_2^-), l'eau oxygénée H_2O_2 , l'oxygène singulet (1O_2) et les radicaux hydroxyles ($OH\bullet$).



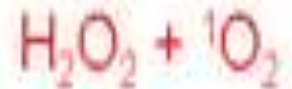
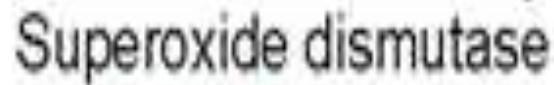
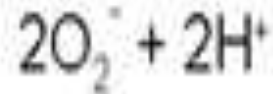
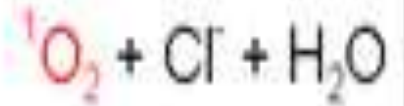
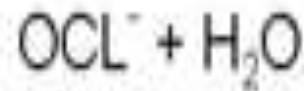
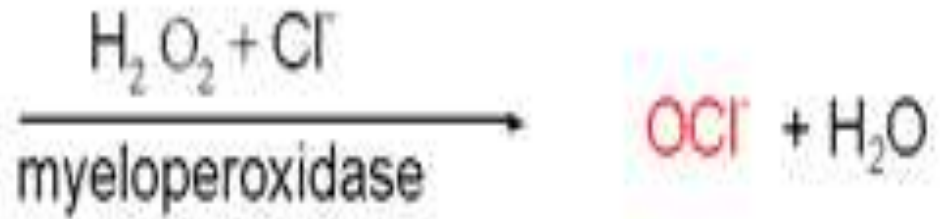
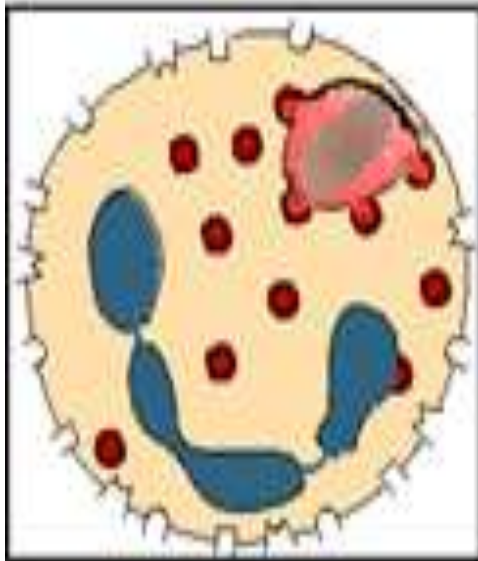
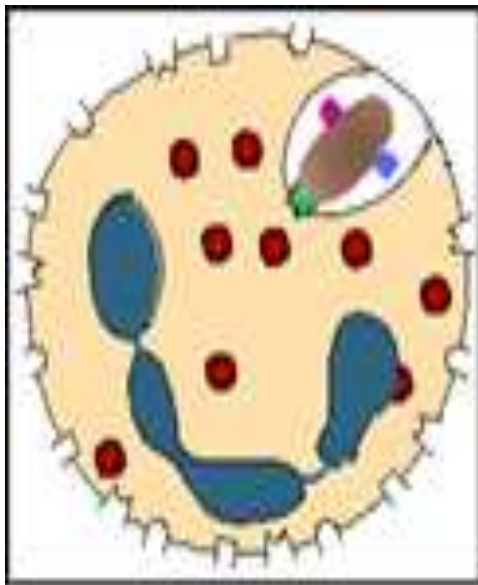
Flambée ou burst respiratoire: réactions oxygène-dépendante et myéloperoxidase-indépendante

**** Elimination intracellulaire oxygène-dependante, myéloperoxydase-dependante des pathogènes**

Lorsque les granules azurophiles fusionnent avec le phagosome, la myéloperoxydase est déversée dans le phagolysosome. La myéloperoxydase utilise l' H_2O_2 et des ions halides (en général Cl^-) pour produire de l'hypochlorite, une substance hautement toxique.

Une partie de l'hypochlorite peut spontanément conduire à la formation d'oxygène singulet.

Au final, cette réaction conduit à la production d'espèces toxiques, l'hypochlorite (OCl^-) et l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$).



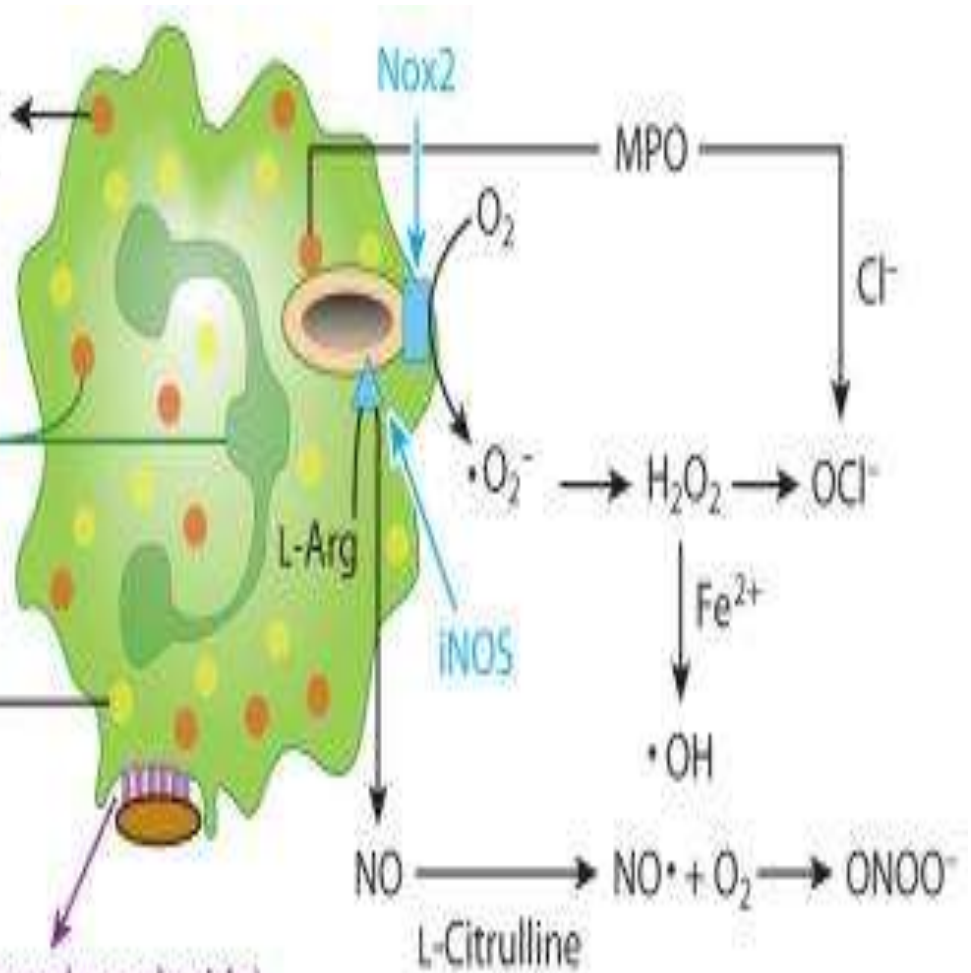
**Burst respiratoire: Réactions oxygène-dépendante,
myéloperoxidase-indépendante**

Azurophilic (primary) granules: myeloperoxidase, elastase, defensin, cathepsin G, proteinase 3, BPI, β -glucuronidase, iNOS

NETs: Extracellular DNA with elastase, myeloperoxidase, and antimicrobial peptides

Secondary and tertiary granules: Lactoferrin, MMP8, MMP9, MMP25, LL-37, lysozyme, gp91^{phox}

Receptors: Dectin-1, TLR2 (peptidoglycan), TLR4 (lipopolysaccharide), TLR5 (flagellin), TLR6 (zymosan), Mac-1 (CR3) Fc γ Rs, CR1



***** Réactions de détoxification)**

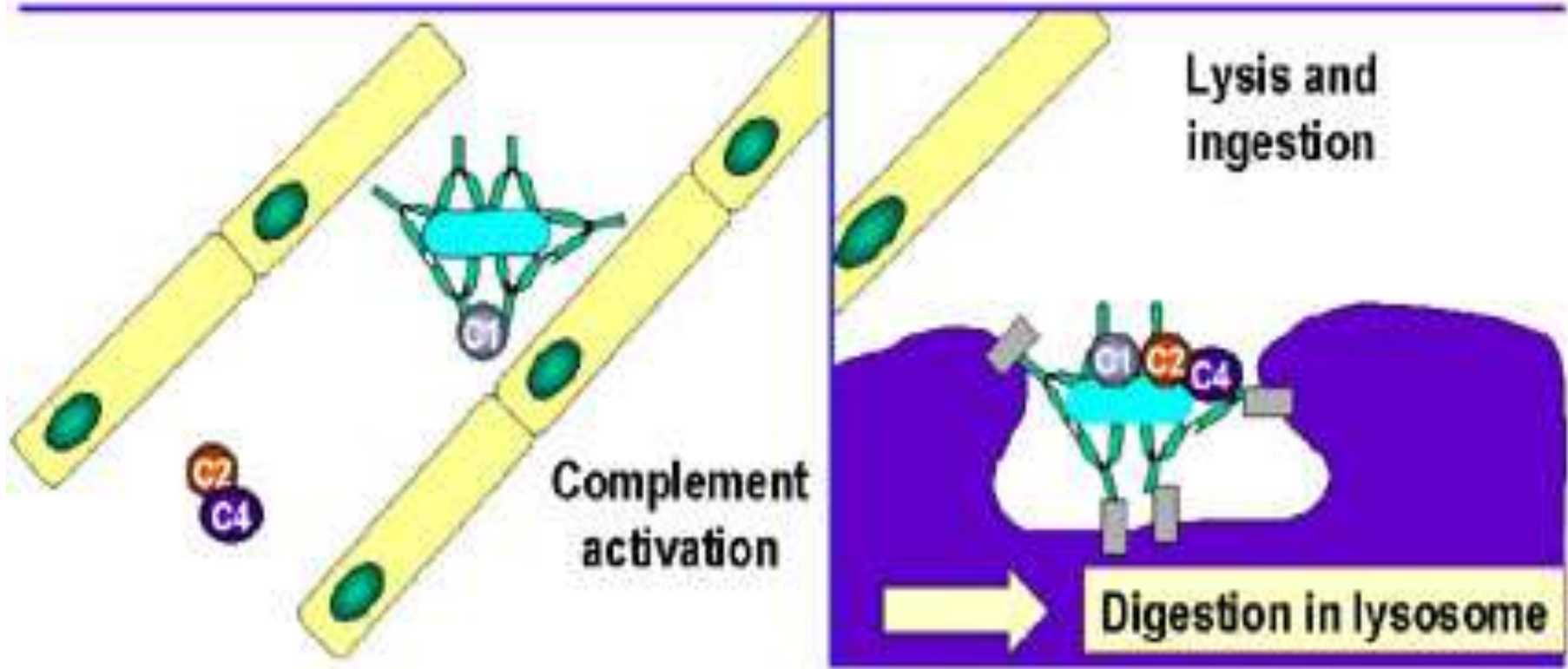
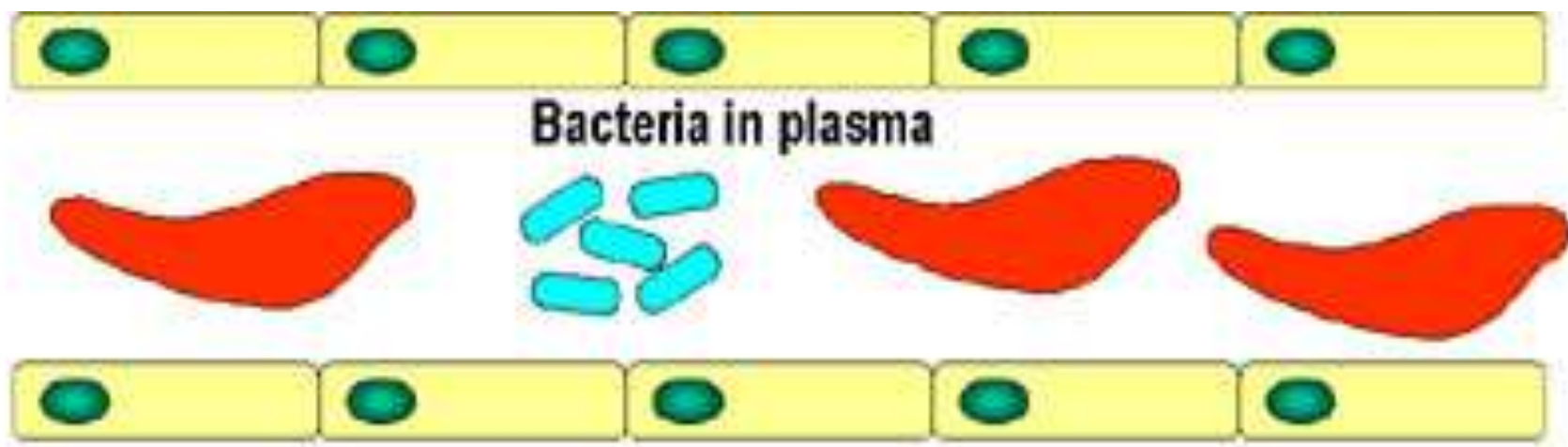
Les neutrophiles et les macrophages disposent de moyens pour se protéger contre les intermédiaires toxiques de l'oxygène qu'ils produisent. Ces réactions mettent en jeu la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène par la superoxyde dismutase suivie de la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau par la catalase.

Réaction	Enzyme
$H_2O_2 + Cl^- \rightarrow OCl^- + H_2O$	Myéloperoxydase
$OCl^- + H_2O \rightarrow {}^1O_2 + Cl^- + H_2O$	
$2O_2 + 2H^+ \rightarrow O_2^- + H_2O_2$	Superoxide dismutatse
$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$	Catalase

A3-Activation du système du complément par les anticorps recouvrant une cellule bactérienne

Les anticorps liés forment un récepteur pour la première protéine du système du complément, ce qui finit par former un complexe protéique à la surface de la bactérie qui, dans certains cas, peut tuer la bactérie directement, mais plus généralement favorise son absorption et la destruction par les phagocytes.

Ainsi, les anticorps peuvent cibler les agents pathogènes et leurs produits pour permettre leur élimination par les phagocytes.

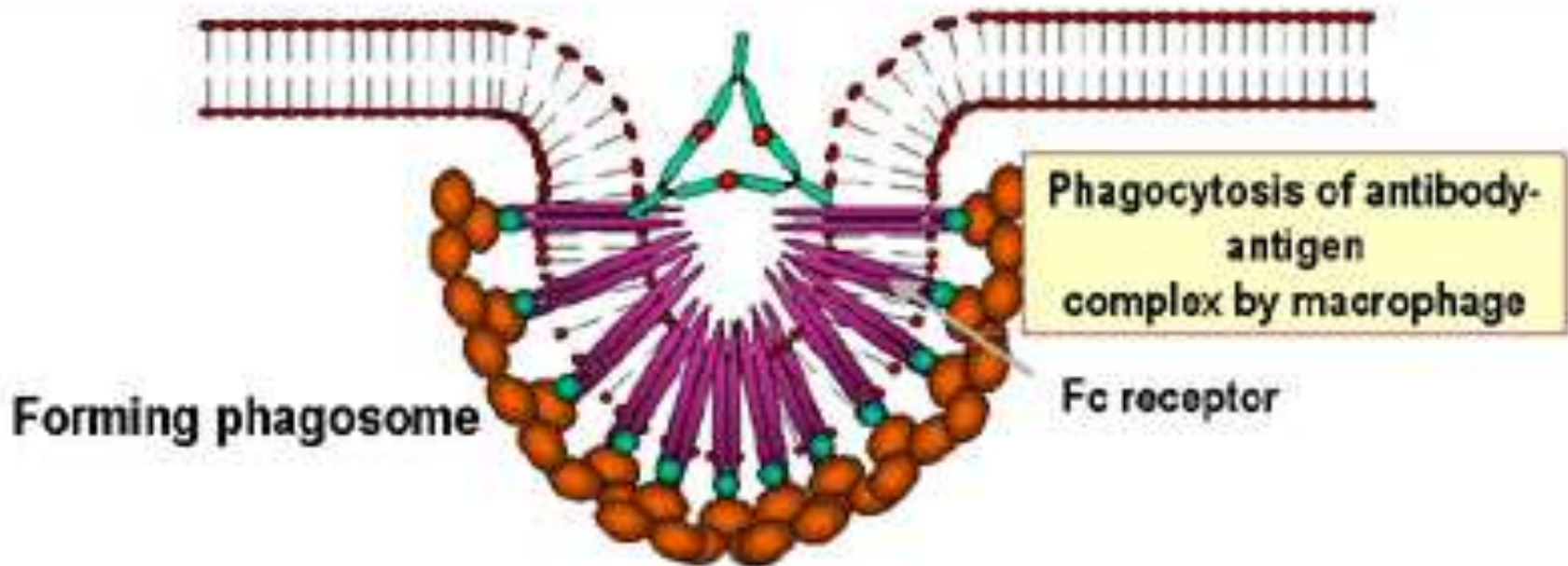
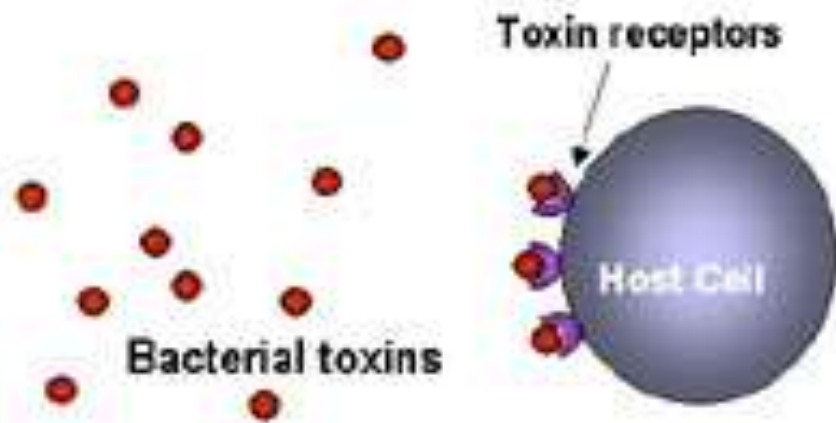


2-2-2- La réponse immunitaire humorale

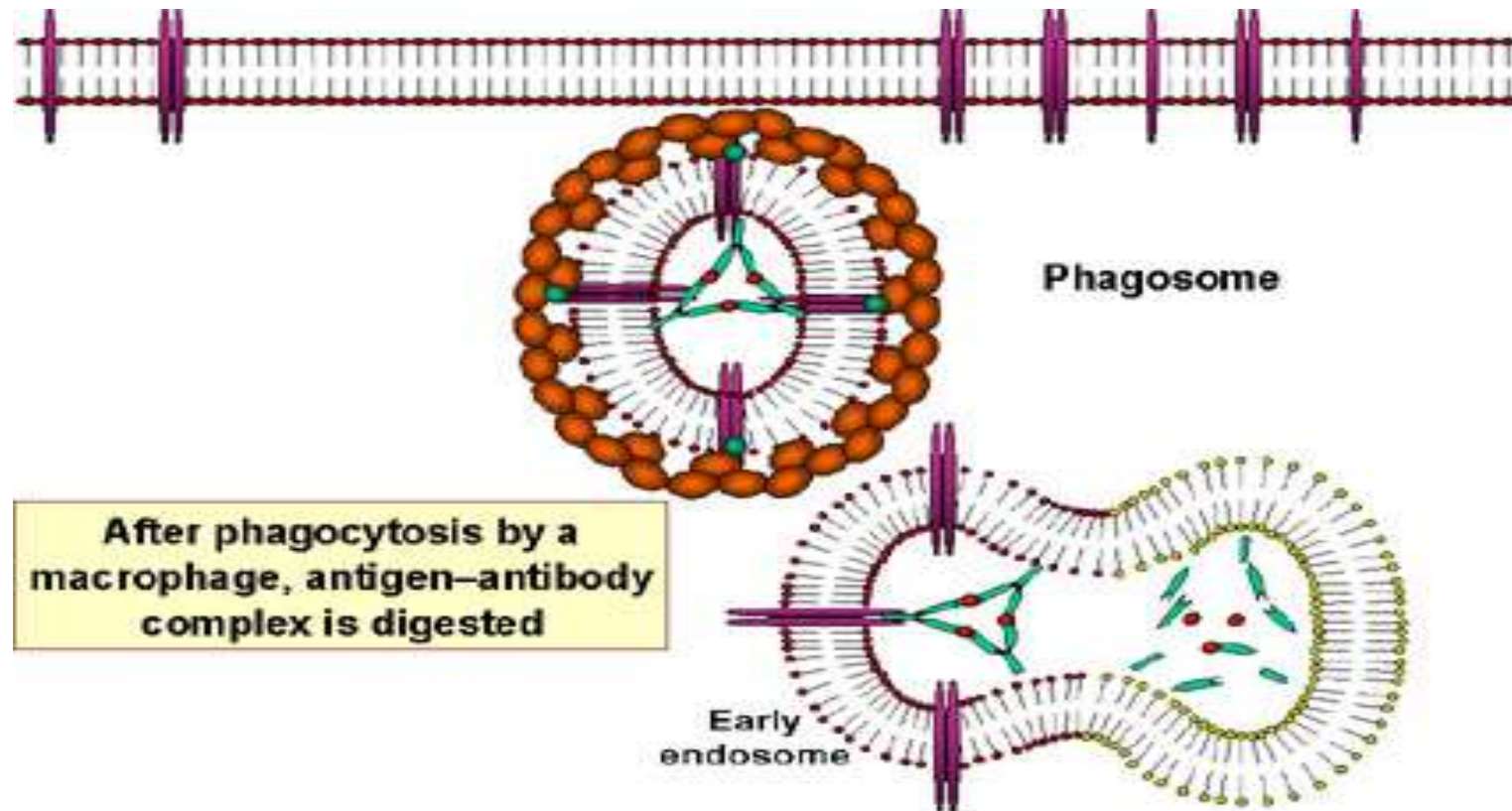
La **réponse immunitaire humorale** est la principale réponse immunitaire adaptative protectrice contre les **bactéries à multiplication extracellulaire**.

Un mode d'action majeur des anticorps est leur capacité opsonisante.

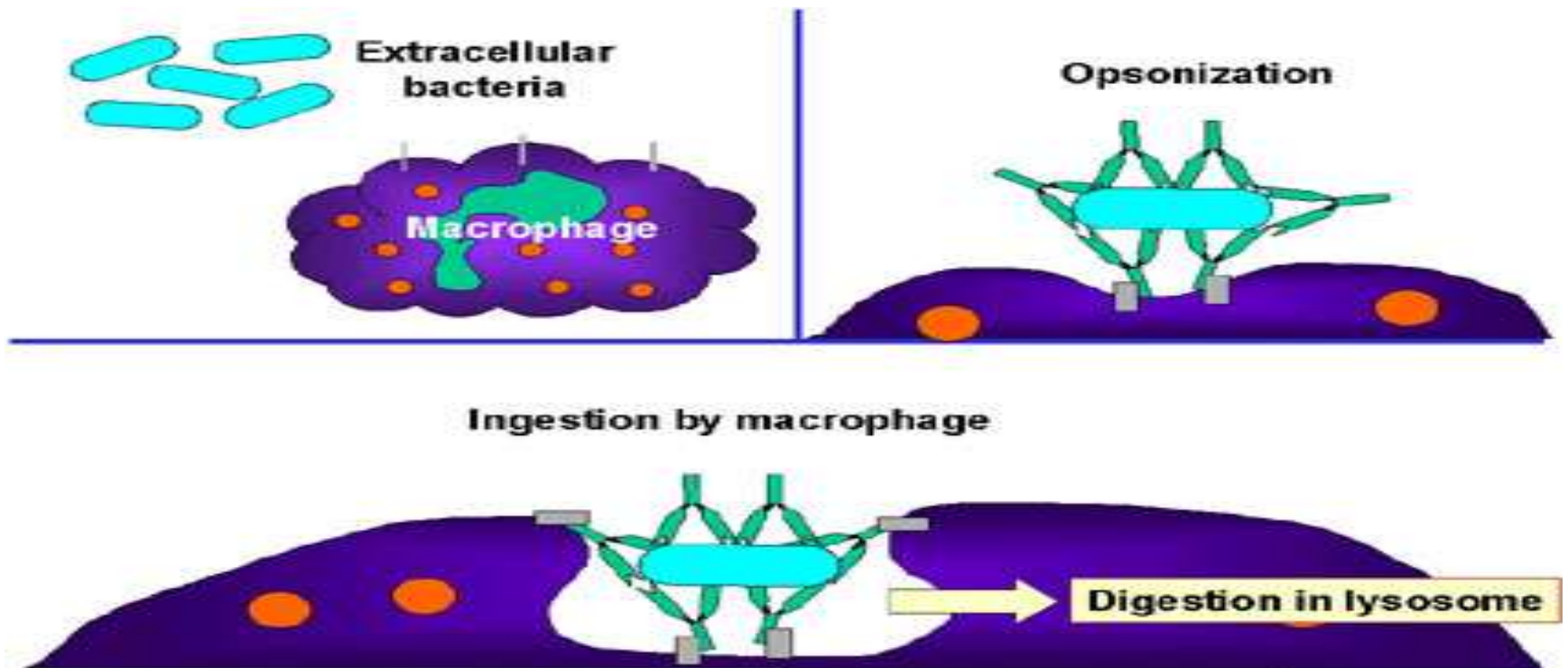
Les anticorps reconnaissent les épitopes bactériens par leur site anticorps, alors que leur fragment constant se lie aux récepteurs pour le fragment Fc présents à la surface des phagocytes.



Le complexe **antigène - anticorps** est finalement récupéré et dégradé par les macrophages. Le recouvrement d'antigène par les anticorps rend l'antigène reconnaissable comme étrangère par les phagocytes (macrophages et leucocytes polynucléaires), qui peuvent alors l'ingérer et le détruire : c'est **l'opsonisation**.



L'opsonisation La liaison de l'anticorps à une substance pathogène ou étrangère conduit à opsoniser cette substance et à faciliter son absorption et sa destruction par les cellules phagocytaires. La région Fc de l'anticorps interagit avec les récepteurs Fc présents sur les cellules phagocytaires rendant plus facile la phagocytose de l'agent pathogène.



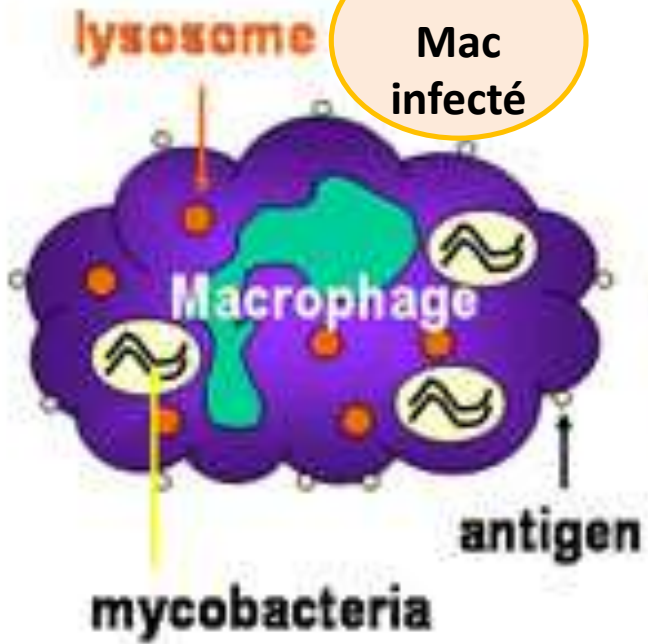
2-3--Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication intracellulaire

2-3-1-Les cellules T auxiliaires Th1

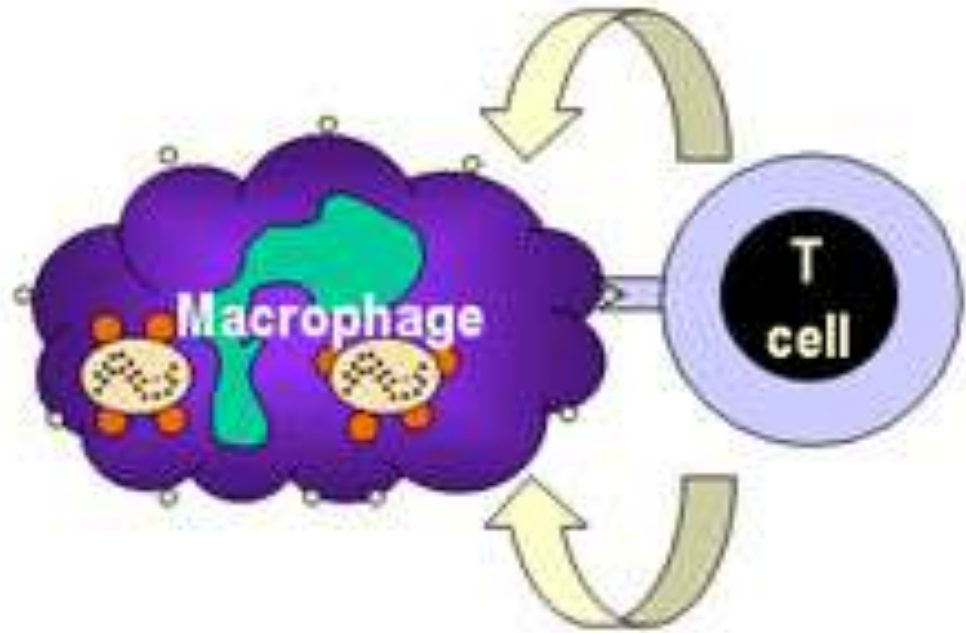
Les mécanismes de défense contre les bactéries à multiplication intracellulaire **notamment intra-macrophagique** dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4+ de type **Th1**.

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** .

CPA=
Mac
infecté



Infected macrophage

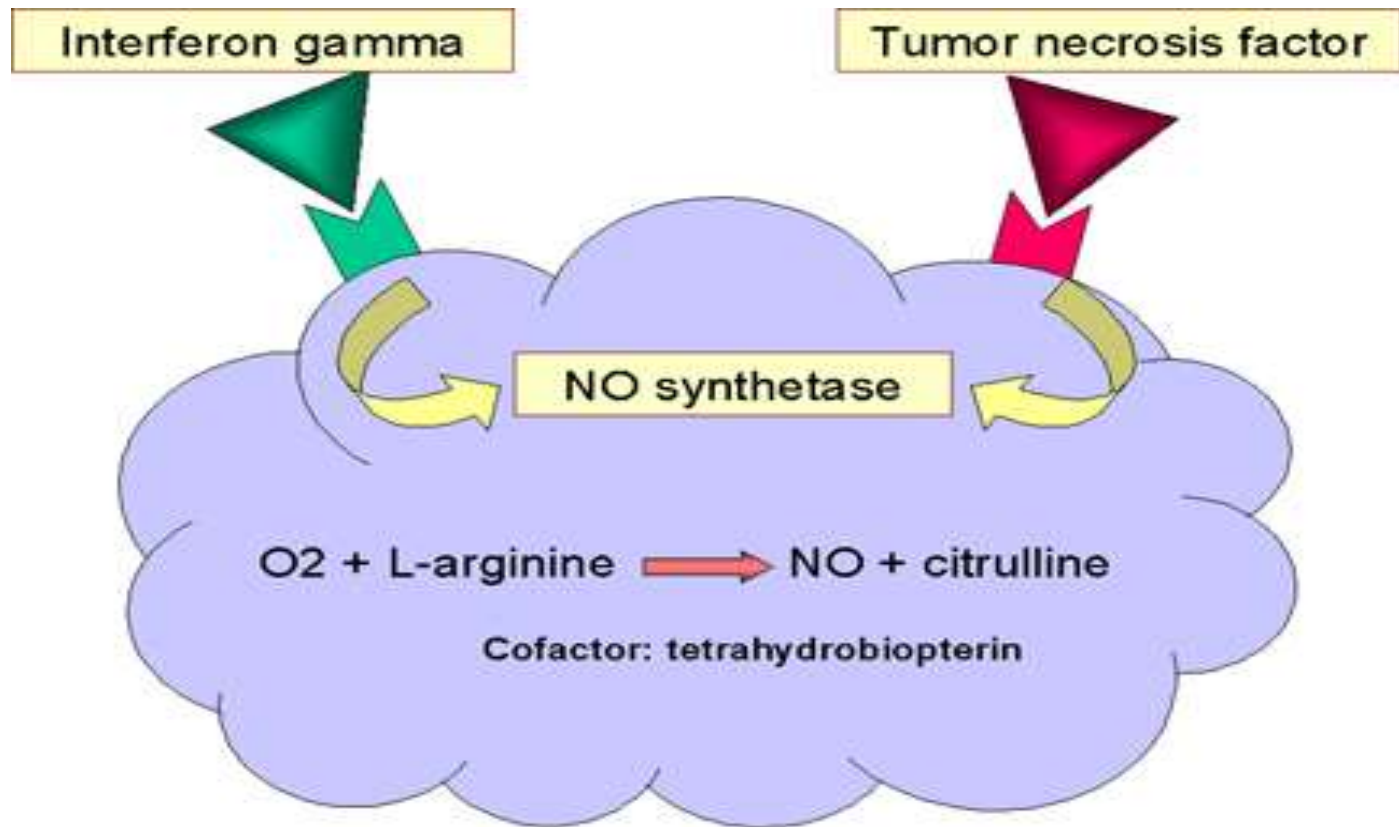


Activated infected
macrophage

****l'IFN γ** qui est l'un des deux signaux requis pour activer un macrophage.

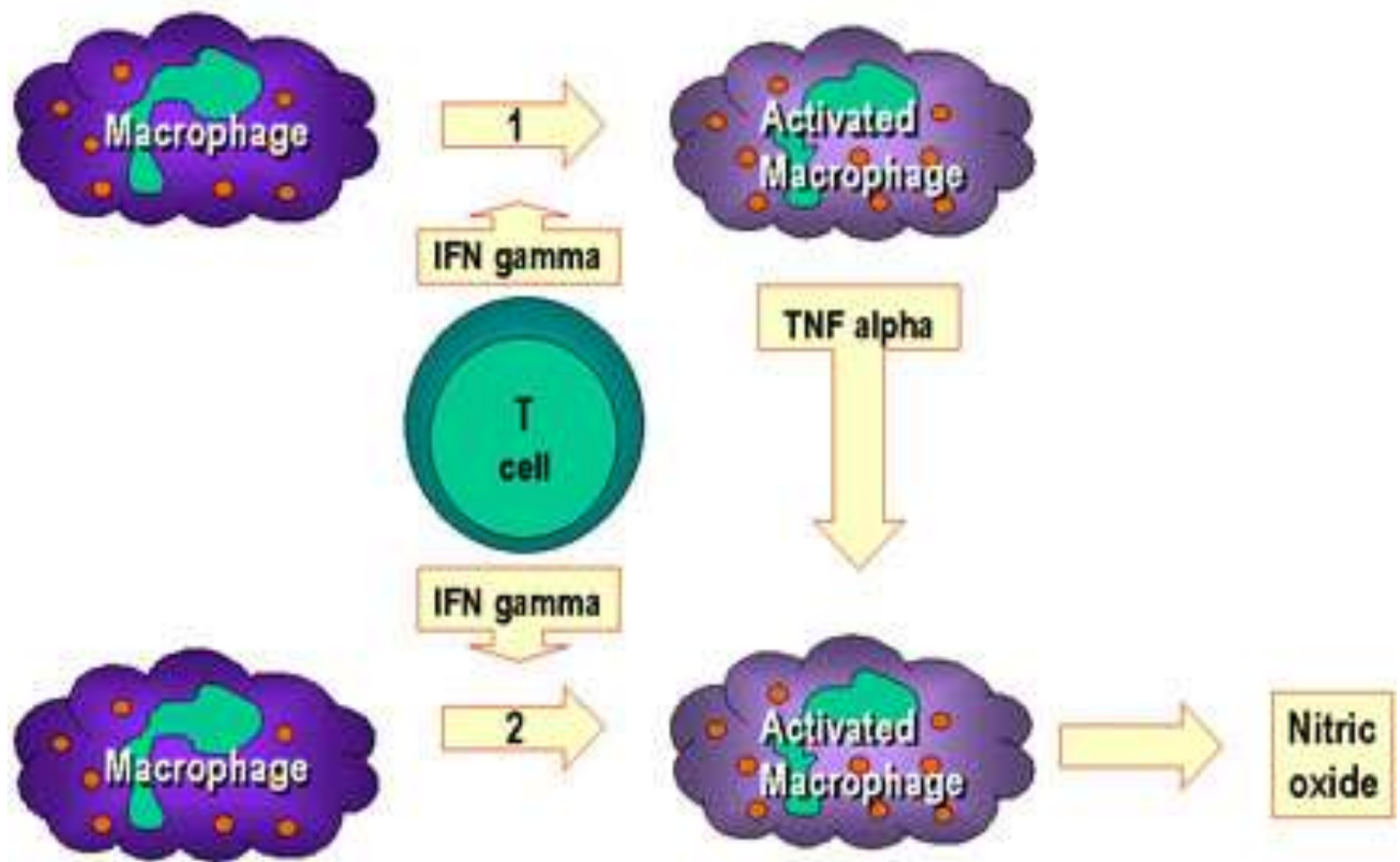
Les mécanismes effecteurs utilisés par les macrophages mettent en jeu la production de: TNF- α , qui peut induire l'apoptose

Si la cellule est, par ailleurs, exposée à l'interféron gamma (IFN-gamma) davantage d'oxyde nitrique est produit (figure). La production d'oxyde nitrique par la cellule est toxique et peut tuer des microorganismes à proximité du macrophage.



Mécanisme microbicide dépendant de l'oxyde nitrique

Bacterial endotoxin
(lipopolysaccharide)
triggers cytokine production



2-3-2-Les lymphocytes T CD8+

Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des **bactéries intracellulaires** que dans les **défenses anti-virales**.

2-3-3-les lymphocytes B

peuvent **internaliser** via leurs **immunoglobulines** de **membrane** les **pathogènes** à **multiplication intracellulaire** et participer ainsi à une **présentation** particulièrement efficace de ces **antigènes** aux lymphocytes **T CD4+**.

2-3-4-Les lymphocytes NK

**** Les NK exercent également une **activité cytotoxique** vis à vis de cellules infectées par des **bactéries** à **multiplication intracellulaire**.**

De plus, des cytokines telles que l'IL-12, induisent la production par les cellules NK d'IFN γ qui joue un rôle majeur dans la défense contre les bactéries à multiplication intracellulaire. ******The most likely way that NK cells control bacterial infections *in vivo* is by producing cytokines that activate macrophages to degrade the bacteria.-**

Significantly, IFN γ production by NK cells is critical in the prevention of overwhelming infection by obligate intracellular microbial pathogens in several experimental animal models.

****Apoptotic Mechanisms**

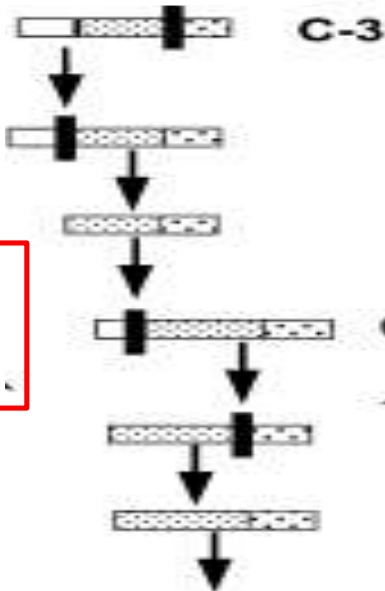
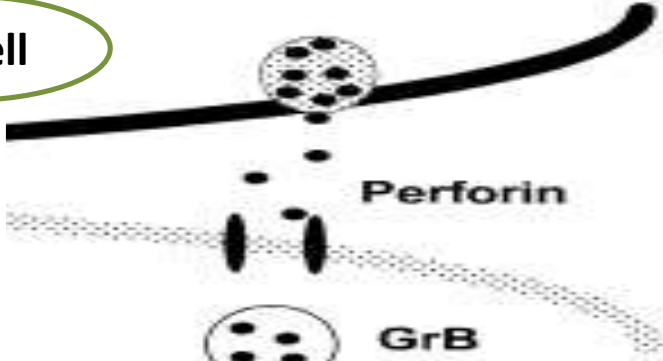
Natural killer cells may utilize two basic mechanisms of apoptosis.

Mechanism 1

The first involves exocytosis of cytotoxic granules containing perforin and granzymes (including granzyme B, GrB) from the NK cell. Once exocytosed, perforin homopolymerises in the membrane in a calcium-dependent manner and enables the release of GrB into the target cell cytosol. Granzyme B first activates caspase-3 (C-3) which in turn cleaves the N-peptide of procaspase-7 (C-7), making it accessible to maturation by the GrB. The executioner C-7 then causes proteolysis of key cytosolic and nuclear substrates. The compartmentalization of some C-3 to mitochondria suggests that the C-3 there may be activated via caspase-9 (C-9).

NK cell

Infected cell



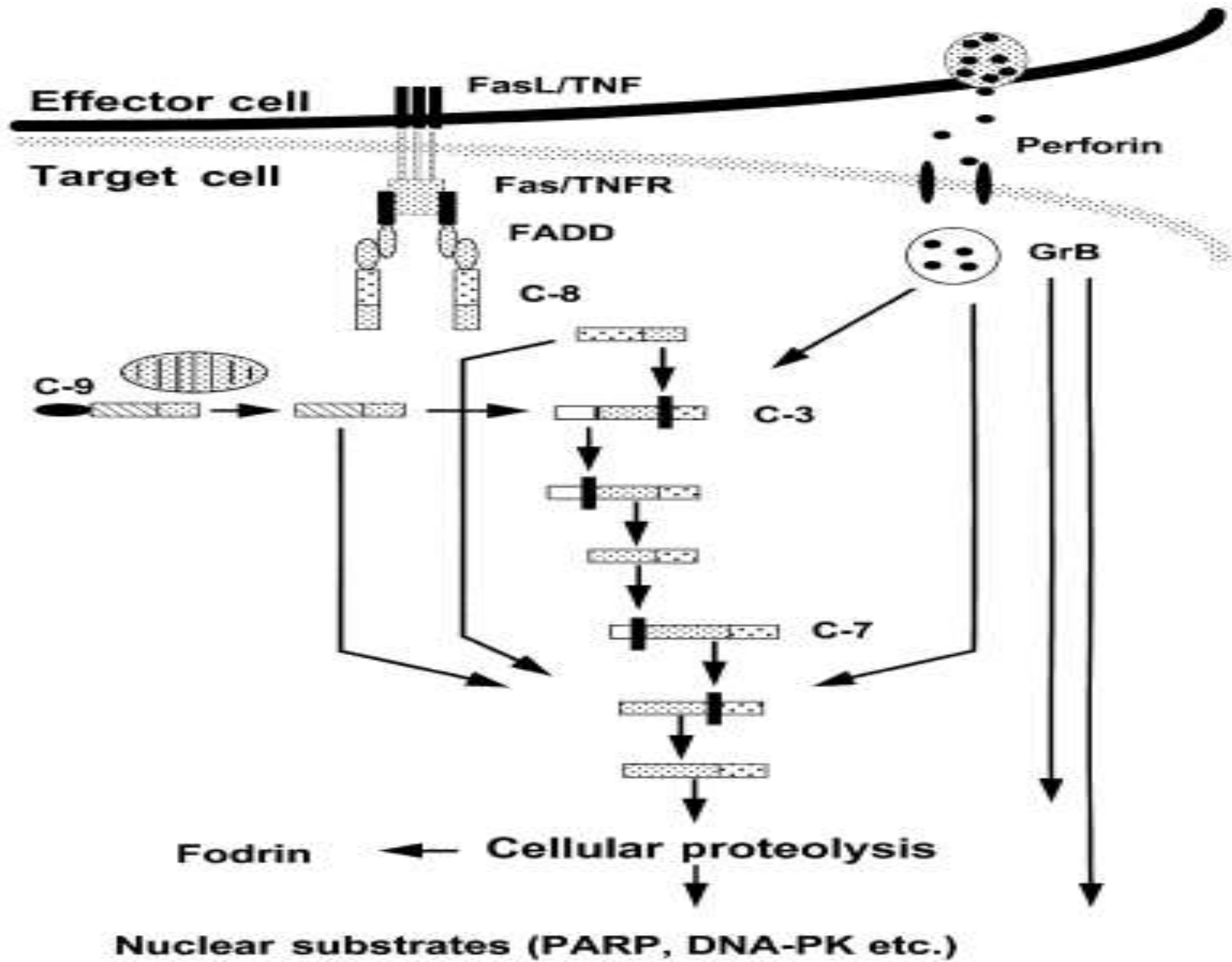
cleaves the N-peptide of procaspase-7 (C-7)

Fodrin ← Cellular proteolysis

Nuclear substrates (PARP, DNA-PK etc.)

Mechanism2

The second pathway involves members of the TNF superfamily (FasL/TNF) and their corresponding ligands (Fas/TNFR). Ligand binding induces receptor oligomerization, followed by the recruitment of an adaptor protein (e.g. Fas-associated death domain (FADD)) to the death domain through homophilic interaction. Apical caspases, such as caspase-8 (C-8), with adaptor function and caspase activity are involved in receptor-mediated death pathways. C-8 activation following Fas/TNFR ligation does not process other caspases in the absence of C-3. A similar cascade to that in (1) is triggered and cellular proteolysis and nuclear degradation ensue.



3- L'échappement aux systèmes de défense

Une longue série de mécanismes sont connus qui visent à permettre à l'agent infectieux d'échapper à la destruction. Quelques exemples :

éviter la phagocytose (capsule de pneumocoque, méningocoque)

lyse du phagocyte (toxine PVL de *S aureus*)

survivre dans le phagocyte (inhibition du phagosome par le BK ; *Listeria*, *Salmonella*, ...)

نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعْنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ