

RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-INFECTIEUSE ET ÉCHAPPEMENT DE L'HÔTE

Plusieurs facteurs liés à l'agent infectieux déterminent le type de réponse immunitaire anti-infectieuse mis en jeu par l'organisme infecté, en particulier :

- sa structure : activatrice de la voie alterne du complément ou non, reconnue par des récepteurs à la surface des cellules de l'immunité innée ou non, contenant ou non des substances chimiotactiques, activant les cellules T ou non par exemple
- sa voie de pénétration, muqueuse (rôle des IgA) ou cutanée
- sa relation à l'hôte : les microbes à développement intracellulaire seront plus efficacement contrôlés par l'immunité cellulaire alors que les microbes à développement extracellulaire seront plus efficacement contrôlés par l'immunité humorale
- son mécanisme de pathogénicité : rôle des Ac neutralisants en cas d'exotoxine.

Egalement plusieurs facteurs liés à l'organisme infecté déterminent le type de réponse immunitaire montée contre l'agent infectieux, par exemple le polymorphisme :

- des récepteurs présents à la surface des cellules de l'immunité innée, comme les TLR, reconnaissant les motifs moléculaires associés aux pathogènes
- des récepteurs activateurs et inhibiteurs présents à la surface des cellules NK
- du système HLA.

Au cours de l'évolution les agents infectieux ont développé des stratégies pour déjouer la réponse immunitaire. Du résultat de ces stratégies dépendra leur avenir au sein de l'organisme infecté.

Enfin le système immunitaire, au cours de sa lutte contre l'agent infectieux, peut induire des dégâts collatéraux.

1. Réponse immunitaire anti-infectieuse non spécifique

L'immunité anti-infectieuse non spécifique joue un rôle majeur lors des primo-infections, au cours desquelles elle assure l'élimination de la majorité des agents infectieux. De plus elle amorce l'immunité anti-infectieuse spécifique qui viendra en renfort en cas d'échec de la réponse innée [Figure 1].

Les différentes composantes de l'immunité innée, barrières, inflammation, cytokines, récepteurs de type TLR, phagocytose, et complément ont plusieurs actions.

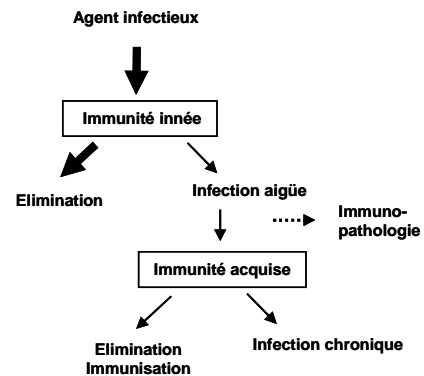


Figure 1.- Schéma d'action de l'immunité anti-infectieuse

1.1. Renforcement réciproque des composantes de l'immunité innée

- L'inflammation permet le recrutement des phagocytes
- L'activation du complément induit l'inflammation (C3a, C5a) et facilite la capture des agents infectieux par les phagocytes (C3bi)
- Le $TNF\alpha$, l'IL-1 et l'IFN II activent les phagocytes.

1.2. Lutte contre les agents infectieux

• Mécanismes [Figure 2]

- les cellules épithéliales, activées par l'agent infectieux via les TLR, produisent des peptides bactériolytiques
- les macrophages, activés par l'agent infectieux via les TLR, produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines qui attirent et activent d'autres phagocytes
- les cellules infectées produisent de l'IFN I
- l'activation du complément induit la polymérisation de C9

• Phase effectrice [Figure 3]

- les peptides bactériolytiques produits par les cellules épithéliales lysent les membranes microbiennes
- les phagocytes détruisent les agents infectieux phagocytés
- le $TNF\alpha$ et l'IFN I inhibent la production virale
- le $TNF\alpha$ est toxique pour certains parasites et virus
- le composant C9 du complément activé lyse certains agent infectieux.



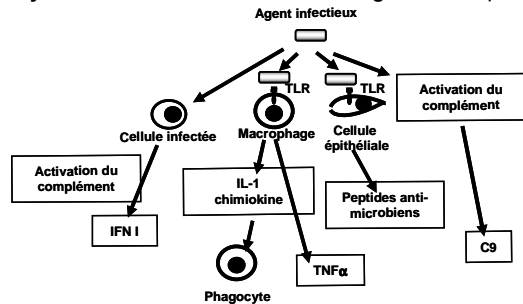


Figure 2.- Acteurs des mécanismes effecteurs de l'immunité innée anti-microbienne.

1.3. Induction de l'immunité acquise

- recrutement des lymphocytes T grâce à l'inflammation et aux chimiokines
- orientation vers une différenciation T de type Th1, Th2 ou Treg suite à la stimulation des TLR
- surexpression des molécules HLA à la surface des macrophages sous l'effet de l'IFN II facilitant la présentation antigénique.

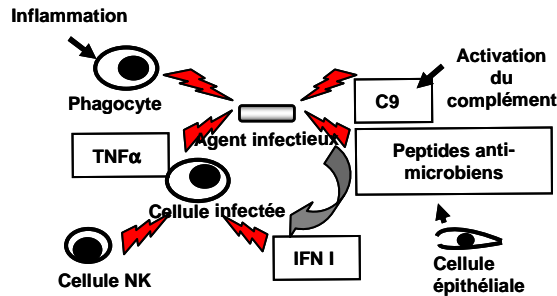


Figure 3.- Mécanismes effecteurs de l'immunité innée anti-microbienne.

2. Réponse immunitaire anti-infectieuse spécifique

L'immunité anti-infectieuse spécifique joue un rôle majeur lors des primo-infections en cas d'échec de l'immunité non spécifique et lors des infections secondaires.

2.1.. Réponse immunitaire anti-infectieuse humorale

La réponse immunitaire anti-infectieuse humorale est essentielle à l'élimination des agents infectieux à développement extracellulaire.

2.1.1. Rôle des anticorps

- neutralisation de toxines et d'enzymes bactériennes
- activation du complément
- immobilisation de l'agent infectieux
- inhibition de la liaison de l'agent infectieux à son récepteur : Ac neutralisant les virus
- opsonisation
- cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC)[Figure 4]:
 - reconnaissance de l'antigène à la surface de la cellule cible, par l'intermédiaire d'un anticorps spécifique, grâce à un récepteur pour une partie constante de l'Ig

- lyse de la cellule cible via le système perforine/granzymes ou via la stimulation de Fas ou de récepteurs de la famille du TNF

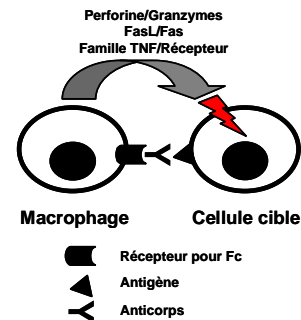


Figure 4.- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC).

2.1.2. Cas des antigènes T-indépendants

Certains antigènes stimulent les cellules B mais pas les cellules T. Du coup les cellules B ne reçoivent pas d'aide des cellules T, avec comme conséquences :

- absence de commutation isotypique
- mémoire réduite
- retard d'apparition de l'immunité humorale spécifique des antigènes T-indépendants chez l'enfant.

2.1.3. Applications

- vaccin
- sérothérapie
- diagnostic

2.2. Réponse immunitaire anti-infectieuse cellulaire

La réponse immunitaire anti-infectieuse cellulaire joue un rôle majeur dans l'élimination des agents infectieux à développement intracellulaire.

2.2.1. Cellules T CD4⁺

- rôle des cellules T CD4⁺ :
 - inflammation
 - activation des cellules T cytotoxiques
 - activation des cellules B
 - activation des macrophages
 - régulation
- application : intradermo-réaction.

2.2.2. Cellules T CD8⁺

- rôle des cellules T CD8⁺ :
 - lyse de l'agent infectieux
 - lyse de cellules infectées
 - production d'IFN γ , de TNF β , de chimiokines
- application : transfert passif de cellules T cytotoxiques.

2.2.3. Cellules NK

- activation des cellules NK [Figure 5]:
 - résultante des signaux négatifs délivrés par les récepteurs inhibiteurs présents sur les cellules NK qui reconnaissent des molécules HLA de classe I à la surface des cellules cibles et des signaux positifs délivrés par les récepteurs activateurs présents sur les cellules NK qui reconnaissent des molé-



les induites par une infection virale ou une cancérisation à la surface des cellules cibles

- via les molécules de co-activation à la surface des cellules NK
- cytokines : IFN I, interleukines (IL-12, IL-15, IL-18, IL-21)

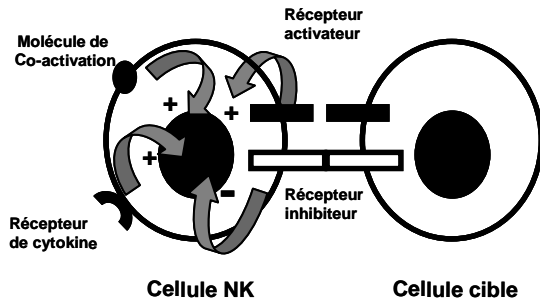


Figure 5.- Activation des cellules NK

- rôle des cellules NK:
 - lyse de cellules infectées via le système perforine/granzymes ou via la stimulation de Fas ou de récepteurs de la famille du TNF
 - cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC), mécanisme que peuvent également exercer les macrophages, les PN et les plaquettes [Figure 4].
 - production d'IFN γ , de TNF β , de chimiokines.

3. Stratégie d'échappement des agents infectieux à la réponse immunitaire

Les agents infectieux ont développé toute une panoplie de stratégies pour déjouer les mécanismes de défense immunitaire.

3.1. Echappement à la reconnaissance

3.1.1. Diversité

- diversité antigénique des pneumocoques.

3.1.2. Variabilité

- variations de l'enveloppe du VIH.

3.1.3. Mimétisme moléculaire : l'identité structurale entre un antigène microbien et un antigène présent dans l'organisme infecté aboutit à la tolérance de l'antigène microbien. S'il y a rupture de tolérance, il y aura lésion tissulaire par auto-immunité (cf infra).

3.1.4. Leurres

- antigènes immunodominants n'induisant pas de protection (*Plasmodium*).
- relargage antigénique (*Trypanosoma Africanus*).

3.1.5. Escamotage antigénique

- internalisation des complexes Ag/Ac formés à la surface des amibes.

3.1.6. Camouflage antigénique

- les schistosomes se recouvrent d'antigènes de l'hôte (HLA, Ag de groupe sanguin, Ig) lors de leur pénétration dans l'organisme humain.

3.1.7. Séquestration

- kyste hydatidien
- abcès toxoplasmique.

3.1.8. Latence

- latence des herpèsvirus dans les neurones sensitifs leur permettant d'échapper à la réponse immunitaire
- latence d'EBV dans les cellules B lui permettant d'échapper aux cellules T cytotoxiques.

3.1.9. Inhibition de la présentation antigénique

- Inhibition de la présentation par HLA classe I
 - blocage du protéasome : EBV
 - blocage de TAP transporteur du peptide antigénique du cytosol vers le reticulum endoplasmique : CMV
 - perturbation de la circulation des molécules HLA classe I : VIH
- Inhibition de la présentation par HLA classe II
 - perturbation de la circulation des molécules HLA classe II : papillomavirus
 - diminution de l'expression de HLA classe II : adénovirus.

3.1.10. Inhibition de l'activité NK

- production de molécule homologue à HLA classe I stimulant les récepteurs inhibiteurs à la surface des cellules NK : CMV

3.2. Echappement aux mécanismes effecteurs

3.2.1. Effraction des barrières cutanéo-muqueuses

- bactéries entéro-invasives : induction de sa propre pinocytose par *Shigella* à la suite de la perforation de la cellule épithéliale.

3.2.2. Inhibition du complément

- maintien à distance : staphylocoque coagulase +
- inactivation par enzyme bactérienne : *Serratia*, *Pseudomonas*
- régulation négative par production d'un homologue (*Trypanosoma Cruzei*) ou par capture (*Schistosoma*) d'inhibiteur de l'activation du complément.

3.2.3. Inhibition de la phagocytose

- inhibition de la capture
- neutralisation des dérivés oxygénés : *M. Leprae*
- inhibition de la fusion phagosome-lysosome : *M. Tuberculosis*
- sortie du phagosome : *Listeria*.

3.2.4. Modulation de l'inflammation

- production de molécules anti-inflammatoires : EBV



- production de leucines pour les chimiokines : CMV.

3.2.5. Destruction du système immunitaire

- destruction des anticorps : *Trypanosoma Cruzi*
- destruction des cellules T CD4+ : VIH
- destruction des macrophages : *Shigella*
- destruction des PNN : CMV.

3.2.6. Orientation du système immunitaire

- Ag T-indépendants
- orientation Th2 : virus de la rougeole.

3.2.7. Inhibition de l'apoptose

4. Immunopathologie de la réponse immunitaire anti-infectieuse

L'immunité anti-infectieuse peut être en elle-même, indépendamment de l'agent infectieux, responsable de lésions de l'organisme hôte. Ces lésions peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

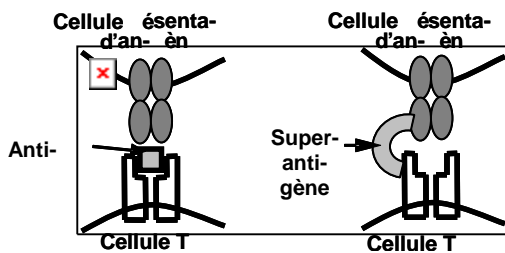


Figure 6.- Activation des cellules T CD4+ par un antigène (à gauche) ou par un superantigène (à droite).

4.1. Toxi-infection alimentaire : l'activation T polyclonale par un superantigène bactérien, l'entérotoxine staphylococcique, faisant pont entre des régions non variables du HLA de classe II et les récepteurs des cellules T CD4+, induit le relargage massif d'IL-2

entraînant fièvre, frisson, diarrhée, voire œdème cérébral, œdème pulmonaire [Figure 6].

4.2. Choc septique : l'activation macrophagique par les lipopolysaccharides de bacilles gram négatif induit le relargage massif de TNF α entraînant fièvre, collapsus, coagulation intra-vasculaire disséminée.

4.3. Paludisme cérébral secondaire à une hyperproduction du facteur de nécrose tumorale TNF α .

4.4. Purpura fulminans : nécrose hémorragique secondaire à la présence locale d'antigène méningococcique et de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-1) circulantes.

4.5. Nécrose caséuse : destruction tissulaire par le granulome inflammatoire entourant *M. Tuberculosis*.

4.6. Granulomatose chronique (bilharziose, lèpre tuberculoïde) pouvant aboutir à une compression tissulaire.

4.7. Hypersensibilité de type III : dépôts de complexes formés par les antigènes streptococciques et des anticorps spécifiques responsables de dégâts tissulaires (glomérulonéphrite, valvulopathie, vascularite).

4.8. Réaction croisée

- syndrome de Guillain et Barré : réaction immunitaire croisée entre un antigène bactérien (*Campylobacter Jejuni*) et une structure nerveuse de l'hôte (ganglioside) aboutissant à une polyradiculonévrite
- rhumatisme articulaire aigu : réaction immunitaire croisée entre un antigène bactérien (*Streptococcus Pyogenes*) et une protéine membranaire pouvant aboutir à une polyarthrite.

4.9. Hépatite fulminante : lyse massive de cellules hépatiques infectées par le virus de l'hépatite B par des cellules cytotoxiques aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire.

