



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed Seddik Benyahia-Jijel



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Microbiologie Appliquée & des Sciences alimentaires

قسم الميكروبيولوجيا التطبيقية و علوم التغذية

Immunité anti-infectieuse

Polycopié de cours

3^{ème} année Licence de Microbiologie

UED 3.2.1(0)

Préparé par Dr BOUHAFS Leila

MCB

2020/2021

Ref.....



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed Seddik Benyahia-Jijel



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de MASA

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم

Immunité anti-infectieuse

Polycopié de cours

3^{ème} année Licence de Microbiologie

UED 3.2.1(0)

Préparé par Dr BOUHAFS Leila

MCB

2020/2021

Ref.....

Sommaire
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux

Sommaire

Liste des abréviations	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Introduction	1

Chapitre 1: Rappels sur la réponse immunitaire naturelle et immunité acquise

I. Réponse immunitaire innée.....	2
I.1. Caractéristiques de la réponse immunitaire innée	2
I.2. Récepteurs de l'immunitaire innée	2
I.2.1. Les PAMPs	2
I.2.1. Les PRR	3
I.3. Composantes et mécanismes effecteurs de la réponse innée	4
I.3.1. Barrière anatomique.....	4
I.3.2. Activation du complément par la voie alterne	4
I.3.3. Phagocytose	5
I.3.4. Réponse inflammatoire	6
I.3.5. Cellules NK.....	7
I.3.6. Autres cellules : lymphocytes non conventionnels.....	8
II. Immunité adaptative	8
II.1. Réponse immunitaire cellulaire	9
II.1.1. Classe de cellules T effectrices.....	9
II.2. Réponse immunitaire humorale.....	9
II.2.1. Fonction effectrice des anticorps.....	10
II.2.2. Caractéristiques de la réponse humorale primaire et secondaire.....	10

Chapitre 2: Immunité antivirale

I. Pouvoir pathogène des virus	13
II. Immunité antivirale.....	13
II.1. Immunité antivirale naturelle.....	13
II.1.1. Interféron	14
II.1.2. Cellules NK	14
II.2. Réponse immunitaire antivirale spécifique	14
II.2.1. Rôle des cellules T.....	16

II.2.2. Rôle des anticorps.....	17
III. Stratégie d'échappement des virus aux défenses immunitaires	17
III.1. Stratégie par camouflage	17
III.2. Stratégie par sabotage.....	18
IV. Immunopathologie	18

Chapitre 3: Immunité antibactérienne & antifongique

I. Pouvoir pathogène des bactéries.....	19
II. Immunité antibactérienne	19
II.1. Immunité non spécifique	20
II.1.1. Barrière anatomique	20
II.1.2. Phagocytose	21
II.1.3. Système de complément	21
II.1.4. Macrophage et monocyte.....	22
II.2. Immunité adaptative	23
II.2.1. Effet des anticorps	23
II.2.2. Rôle de Th1 inflammatoires	23
II.2.3. Rôle de cellules TCD8+	24
III. Stratégie d'échappement des bactéries aux défenses immunitaires	24
III.1. Echappement à la réponse innée	24
III.2. Echappement à la réponse spécifique.....	25
IV. Immunopathologie	25
V. Immunité antifongique	26
V.1. Caractéristique des infections fongiques	26
V.2. Immunité innée.....	26
V.2. Immunité adaptative	26

Chapitre 4: Immunité antiparasitaire

I. Caractéristique des infections parasitaires	27
II. Immunité antiparasitaire	27
II.1. Immunité naturelle.....	27
II.2. Immunité adaptative	28
II.2.1. Rôle des cellules T.....	28
II.2.2. Rôle des Th1 et Th2.....	29
II.2.3. Rôle des cytokines	29

II.2.4. Rôle des anticorps.....	29
III. Stratégie d'échappement aux défenses immunitaires.....	30
IV. Immunopathologie	31

Chapitre 5: La vaccination

I. Immunisation passive.....	32
II. Immunisation active	32
III. Définition de la vaccination	32
III.1. Différents types de vaccin	33
III.1.1. Vaccins utilisant des organismes pathogènes entiers.....	33
III.1.1.1. Vaccins atténués (affaiblis).....	33
III.1.1.2. Vaccins inactivés.....	33
III.2. Vaccins utilisant des macromolécules purifiés	34
III.2.1. Vaccins utilisant des polysaccharides	34
III.2.2. Vaccins utilisant des toxoides	34
III.3. Vaccins utilisant des antigènes recombinants	35
III.4. Vaccins utilisant des vecteurs	35
III.5. Vaccins utilisant le DNA	35
IV. Notion d'adjuvant	35
V. Technologie de synthèse des vaccins contre le Covid-19	37
V.1 Vaccins à ARN messager.....	37
V.2 Vaccins à vecteur viral non réplcatif.....	37

Références bibliographiques

Liste des abréviations

AC : Anticorps

ADCC: Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity

Ag : Antigène

BCR : B Cell Receptor

BCG : Bacille Calmette et Guérin

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalo virus

Covid-19 : Coronavirus disease-2019

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CR : Complement receptor

CTL : Cytotoxic T Lymphocyte

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

FC des Ig : Fraction cristallisable des Immunoglobulines

HBsAg : Hepatite B surface Antigène

HSV : Herpes Simplex Virus

INF : Interféron

LPS : Lipo-Poly-Saccharide

NK : Natural Killer

NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain

MALT : Muccosal Associated Lmphoid Tissue

MBL : Mannose Binding Lectin

MPO : Myéloperoxydase

PAF : Platelet Activating Factor

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PNN : PolyNuclear Neutrophile

PRRs : Patterns Recognition Receptor

TCR : T Cell receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TLR : Toll-Like- Receptor

SARS-cov-2 : Severe Aigue Respiration Syndrome-coronavirus 2

VIH : Virus d'Immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Voie d'activation et fonction du système de complément.....	5
Figure 2 : Effets locaux et systémiques des cytokines de l'inflammation.....	6
Figure 3 : Fonctions effectrices des cellules NK.....	7
Figure 4 : Classes de cellules T effectrices.....	10
Figure 5 : Fonction effectrice des anticorps.....	11
Figure 6 : Caractéristiques des réponses humorales primaires et secondaires.....	12
Figure 7 : Rôle des cellules NK dans l'infection virale.....	15
Figure 8 : Rôle des cellules T dans la protection des souris contre le HSV.....	16
Figure 9 : Résistance à l'infection cutanée par HSV.....	16
Figure 10 : Mécanisme de pathogénie immunitaire des bactéries.....	20
Figure 11 : Réaction de production des ERO dans le PNN.....	22
Figure 12 : Rôle des anticorps dans l'infection bactérienne.....	23
Figure 13 : Infection parasitaire chez des souris dépourvues de cellules T.....	28
Figure 14 : Effet protecteur de l'INF γ sur l'infection aigue causée par <i>Trypanosoma cruzi</i> ...	30
Figure 15 : Effet des anticorps sur l'infection parasitaires.....	30
Figure 16 : Différents type de vaccins actuellement disponibles et leur modes de production	36
Figure 17 : Mode d'action du vaccin à ARN messager	38

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agoniste des molécules TLR humaines.....	3
Tableau 2 : Barrière épithéliales à l'infection.....	4
Tableau 3 : Agents bactéricides des cellules phagocytaires.....	6
Tableau 4 : Récepteurs de virus exprimés par les cellules de l'hôte	13
Tableau 5 : Mécanismes de réponse immunitaire humorale et cellulaire contre le virus.	15
Tableau 6 : Effet antimicrobien de quelques substances des PNN.....	22
Tableau 8 : Stratégies d'échappement à la réponse humorale.....	25
Tableau 7 : Stratégies d'échappement à la réponse adaptative.....	25

Introduction

Introduction

L'immunologie a pour objet l'étude des mécanismes physiologiques dont l'homme et d'autres espèces animales se servent pour se protéger de l'invasion microbienne. Les origines de la discipline remontent aux observations médicales effectuées sur des sujets qui, ayant survécu à une épidémie, étaient devenus résistants ou immuns à la même infection.

Notre environnement est peuplé d'une myriade de microorganismes : virus, bactéries, champignons et parasites, qui peuvent provoquer des maladies, parfois mortelles, s'ils se multiplient de façon incontrôlée. Chez les individus normaux, la plupart des infections guérissent rapidement et laissent peu de séquelles grâce au système immunitaire qui combat l'agresseur en cause.

Ce polycopié est construit autour du thème central des réponses immunitaires anti-infectieuses: antivirales, antibactériennes, antifongiques et antiparasitaires; qui sont abordées dans le deuxième, troisième et quatrième chapitre. Le lieu de l'infection et la nature de l'agent infectieux déterminent le type de réponse immunitaire qui sera mis en jeu. Le choix stratégique sera déterminé surtout par la capacité du microorganisme à s'échapper ou non aux mécanismes de défense et à se multiplier ou non dans les cellules de l'hôte, illustrant ainsi la complexité des relations hôtes-pathogènes.

Le premier chapitre souligne d'abord l'importance des premières lignes de défense assurées par l'immunité innée, puis la mise en place des mécanismes plus puissants par la réponse immunitaire adaptative, qui n'entre en jeu que lorsque s'établit une infection. L'immunité spécifique assure non seulement l'élimination de l'infection, mais aussi une protection de longue durée, capable de prévenir une récurrence.

Enfin le dernier chapitre porte sur le plus grand triomphe de l'immunologie: la vaccination, un procédé qui vise à protéger l'organisme d'une maladie infectieuse sévère.

Ce polycopié est destiné à tous les étudiants en biologie et notamment ceux de licences Biochimie et Microbiologie.

Chapitre 1

*Rappels sur la réponse immunitaire naturelle et
immunité acquise*

Rappels sur la réponse immunitaire innée et immunité acquise

La lutte contre un agent infectieux pathogène par notre système immunitaire met en jeu une première ligne de défense: l'immunité innée, si elle est rompue, l'agent sera pris en charge par l'immunité adaptative afin d'éliminer spécifiquement l'agresseur et d'assurer une protection de longue durée. En effet, au cours de l'évolution, le système immunitaire des mammifères s'est doté de deux composantes principales constituées par le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

I. Réponse immunitaire innée

C'est l'ensemble des réponses immunitaires qui s'exercent de façon immédiate lors de l'exposition de l'organisme à une substance étrangère afin d'empêcher l'entrée de l'agresseur (pathogène); encore appelée réponse naturelle ou réponse non adaptative.

I.1. Caractéristiques de la réponse innée

- ✓ Première réponse mise en place suite à une agression: première ligne de défense.
- ✓ Réponse immédiate, rapide et efficace.
- ✓ Non spécifique de l'Ag : les mécanismes sont indépendants de la nature de l'Ag.
- ✓ N'est pas douée de mémoire immunologique.
- ✓ Mise en place des réponses adaptatives et le processus de réparation tissulaire et cicatrisation.

I.2. Récepteurs de l'immunité innée

Lorsqu'un micro-organisme entre en contact avec les cellules de l'organisme, il doit être détecté comme agent étranger, c'est-à-dire être discriminé du soi, par les cellules du système immunitaire. Cette étape de reconnaissance fait intervenir un ensemble de récepteurs appelé PRR (Pattern Recognition Receptors) qui reconnaissent des motifs présents chez les pathogènes qui sont appelés PAMPs (Pathogen associated Molecular Patterns).

I.2.1. Les PAMPs

Ce sont des constituants des microorganismes pathogènes (ou non pathogènes) exprimés exclusivement par eux et jamais par les cellules de l'hôte. Ils définissent des groupes car ils sont communs à de nombreuses espèces de pathogènes et sont hautement conservés. Les PAMPs sont nécessaires à la survie des microorganismes.

Les PAMPs bactériens peuvent être des constituants de surface comme les lipoprotéines, le peptidoglycane, les endotoxines (lipopolysaccharide) des bactéries Gram-négatif ou l'acide lipotéichoïque des bactéries Gram-positif. Les PAMPs viraux comprennent les éléments protéiniques des enveloppes, et l'ARN ou l'ADN viral. Les PAMP fongiques sont surtout des constituants de surface à base de mannane. Enfin, les PAMPs parasitaires sont soit des constituants de surface soit de l'ADN. (Voir tableau 1)

I.2.2. Les PRRs

Ces récepteurs ont une spécificité génétiquement déterminée, et ont pour principale fonction de discriminer le soi du non-soi (ainsi que le soi modifié), trois familles de PRR sont distinguées, les PRRs solubles (opsonines) et deux types de récepteurs cellulaires (membranaires) :

- **PRRs solubles (opsonines)** : ils se fixent aux micro-organismes et facilitent leur élimination par les cellules phagocytaires; il s'agit notamment des facteurs du complément et des molécules de la famille des pentraxines (les molécules de la phase aiguë de l'inflammation).

- **PRRs cellulaires d'endocytose** : ils sont impliqués dans la reconnaissance et l'internalisation des micro-organismes. Ces récepteurs, parmi lesquels figurent la famille des récepteurs scavenger et les lectines de type C, ils sont exprimés sélectivement par les cellules à forte activité d'endocytose, telles que les monocytes et les macrophages.

- **PRRs cellulaires de signalisation** : ils sont impliqués dans l'activation des cellules ayant rencontré un micro-organisme. Ils appartiennent à la famille des molécules TLR (Toll-Like Receptor), à la famille des molécules NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain), et à la famille des hélicases. Ces molécules sont soit d'expression membranaire, à la surface des cellules (TLR1, 2, 4, 6) ou dans les endosomes/lysosomes (TLR3, 7, 8, 9), soit d'expression cytosolique (NOD, hélicases). Parmi les différents types de PRR, les molécules d'activation TLR jouent un rôle prépondérant dans l'activation des cellules de l'immunité innée et constituent des interfaces moléculaires entre immunité innée et immunité adaptative. (Voir tableau 1).

Tableau 1 : Agonistes des molécules TLR humaines (Jéanine et *al.*, 2010)

TLR	PAMPs
TLR1/TLR2	Triacyl lipopeptides (bactéries, mycobactéries)
TLR2	Lipoprotéines
	Acide lipotéichoïque (bactéries Gram positif)
	Lipoarabinomannan (mycobactérie)
	OmpA (bactéries Gram négatif)
	Porine (bactéries Gram négatif)
TLR3	ARN double brin (virus)
TLR4	LPS (bactéries Gram négatif)
	Protéines virales (virus respiratoire syncytial)
	phosphatidylinositol mannosides (mycobactéries)
TLR5	Flagelline (bactéries à flagelle)
TLR6/TLR2	Diacyl lipopeptides (mycoplasme)
TLR7	ARN simple brin (virus)
TLR8	ARN simple brin (virus)
TLR9	ADN hypométhylé (bactéries)
TLR10	Ligand non-connu
Abréviations : OmpA, outer membrane protein A ; LPS, lipopolysaccharide.	

L'ensemble des PRRs participe activement à la reconnaissance des pathogènes, à leur endocytose et fournissent aux cellules les signaux nécessaires à l'initiation d'une réponse adaptée aux pathogènes; ils jouent également un rôle crucial dans l'initiation des réponses immunitaires adaptatives, généralement protectrices.

I.3. Composantes et mécanismes effecteurs de la réponse innée

1.3.1. Barrières anatomiques

Les barrières anatomiques comprennent la peau et les cellules épithéliales des muqueuses des tractus respiratoires, gastro-intestinal et uro-génital. L'infection s'installe uniquement si ces barrières sont rompues.

Ces barrières confèrent à l'organisme une protection: physique, chimique et microbienne (tableau 2).

Tableau 2: Barrières épithéliales à l'infection (Parham, 2003)

Mécaniques	-Cellules épithéliales unies par des jonctions serrées -Flux d'air ou liquide à la surface épithéliale -Mouvement du mucus par les cils
Chimiques	-Acides gras (peau) -Enzymes : lysozyme (salive, sueur, larme), pepsine (intestin) -Bas pH (estomac) -Peptides antibactériens : cyptidines (intestin)
Microbiennes	-La flore est en compétition avec les pathogènes pour les éléments nutritifs et la fixation à l'épithélium et peut produire des substances antibactériennes

1.3.2. Activation du système de complément

Le système du complément peut être activé par trois voies d'activation complémentaires convergeant vers la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CAM) responsable de la lyse des micro-organismes infectieux (figure 1).

➤ **Voie alterne :** c'est une composante de l'immunité innée, elle est déclenchée lorsque certaines protéines du complément sont activées à la surface des microbes et ne peuvent pas être contrôlées car les protéines régulatrices du complément ne sont pas présentes sur les microbes (mais elles le sont sur les cellules de l'hôte). Cette voie peut être activée par des substances activatrices d'origine bactérienne telle que le (LPS) des bactéries Gram- par des bactéries Gram+, des virus ou des cellules infectées ou transformées.

➤ **Voie des lectines :** elle est activée lorsque la lectine liant le mannose (MBL) se lie aux résidus mannose terminaux des glycoprotéines de surface des microbes. Cette lectine active les protéines de la voie classique, mais dans la mesure où l'activation est déclenchée en l'absence d'anticorps, ce processus fait partie de l'immunité innée.

➤ **Voie classique:** c'est une composant de l'immunité adaptative humorale, elle est déclenchée après la formation d'un complexe-immun (Ag-AC).

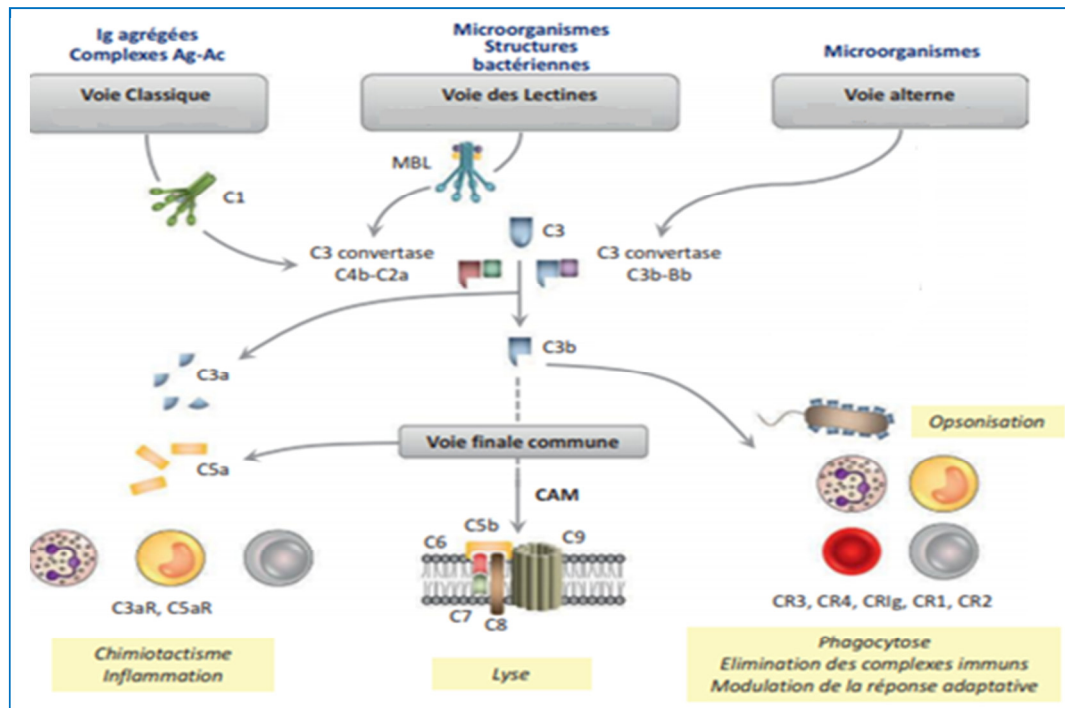


Figure 1: Voies d'activation et fonctions du système de complément (Carcelain *et al.*, 2018).

(CR: récepteur du complément, CAM : complexe d'attaque membranaire ; C3a et C5a : anaphylatoxine.)

Les trois voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du complément, C3. Cette protéine est la cible des complexes enzymatiques issus des voies d'activation, les C3 convertases, qui la clivent ce qui entraîne la production de fragments appelés C3b et C3a. Ces derniers peuvent alors initier différentes voies effectrices à l'origine de la diversité des fonctions du complément : opsonisation, recrutement des cellules inflammatoires, destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique, élimination des complexes immuns circulants et des cellules apoptotiques et modulation des réponses immunitaires adaptatives.

I.3.3. Phagocytose

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles peuvent phagocyter de nombreux pathogènes directement ou après leur opsonisation par des anticorps (réponse immunitaire spécifique) ou des protéines du complément (réponse innée via la voie alterne du complément, ou via la voie classique dans la réponse spécifique). Les phagocytes reconnaissent directement leur cible grâce à des récepteurs PRRs d'endocytose qui se lient à des motifs moléculaire des microorganismes PAMPs

La phagocytose est un processus dynamique au cours duquel les pathogènes sont internalisés dans un phagosome qui s'acidifie. Les cellules dendritiques et les macrophages contiennent des granules ou lysosomes qui fusionnent avec les phagosomes.

La libération du contenu des lysosomes, enzymes, lysozymes, peptides anti-microbiens va permettre la destruction intracellulaire. Parallèlement il y a production de dérivés toxiques de l'azote (NO) et de l'oxygène (anion superoxyde, H₂O₂...) qui vont participer à cette destruction (tableau 3).

Tableau 3: Agents bactéricides des cellules phagocytaires (Janeway, 2009)

Médiateurs antimicrobiens	Produits spécifiques
Acides	pH= 3.5- 4.0, bactériostatique ou bactéricide
Dérivés toxiques de l'oxygène	Superoxyde (O ₂ ⁻), peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂), radical libre d'oxygène (¹ O ₂ [·]), radical (OH [·]), groupe hypohaleux (OCl ⁻), oxyde nitrique (NO)
Peptides et protéines	Défensines, protéines cationiques
Enzymes	Myéloperoxydase : production de dérivés toxiques de l'oxygène Lysozyme : dissout la paroi cellulaire de certaines bactéries Gram ⁻ Hydrolases acides : digèrent davantage les bactéries
Compétiteurs	Lactoferrine (fixe le fer), protéine fixant la vitamine B ₁₂

I.3.4. Réponse inflammatoire

En complément à leurs fonctions phagocytaires, les macrophages stimulés produisent une batterie de cytokine et d'autres molécules qui recrutent les cellules effectrices, surtout des neutrophiles dans le site de l'infection. Tous ces facteurs contribuent au développement local d'une inflammation qui se caractérise par: une rougeur, une douleur, une chaleur et un œdème. Ces symptômes sont dus aux changements induits dans les capillaires locaux conduisant à l'augmentation de leur diamètre (dilatation), à la réduction du débit du flux sanguin et à la perméabilité accrue de la paroi des vaisseaux sanguins. Les cytokines les plus importantes produites par les macrophages activés sont indiquées dans la figure (2), ils exercent des effets puissants locaux et systémiques.

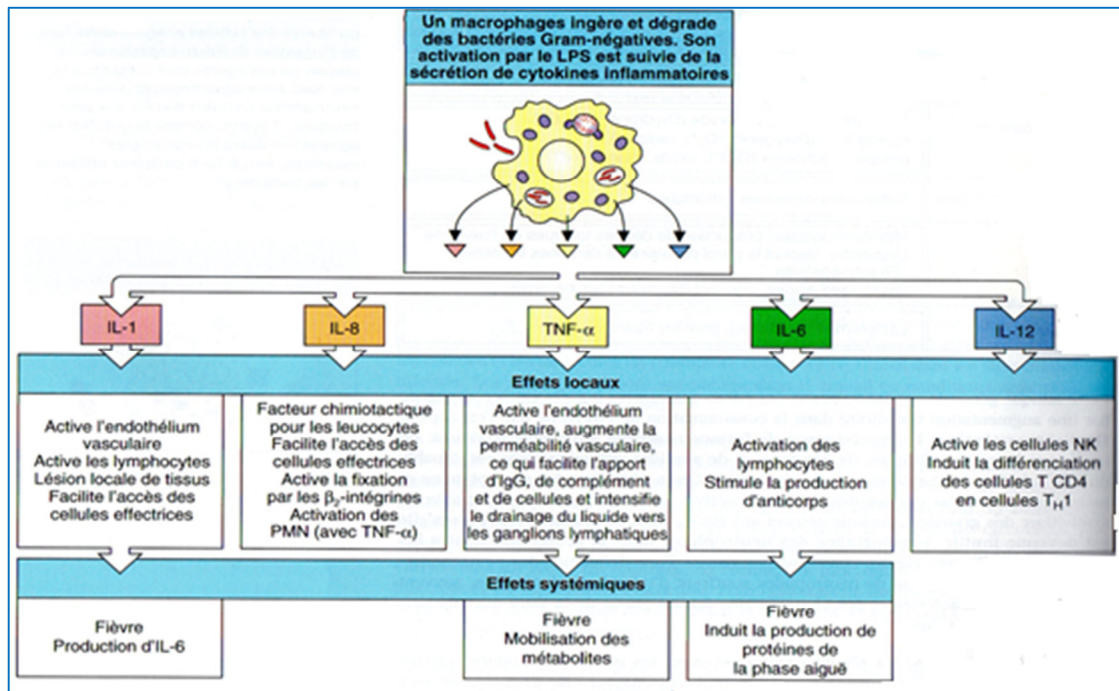


Figure 2: Effets locaux et systémiques des cytokines de l'inflammation (Janeway, 2009)

Les macrophages libèrent aussi l'activateur de plasminogène, la phospholipase, les prostaglandines, les radicaux libre de l'oxygène, les PAF (Platelet-Activating Factor) et d'autres qui participent aux processus inflammatoire et contribuent à la formation des lésions tissulaires. Lors de l'activation du complément, les fragments C3a et C5a du complément recrutent les neutrophiles du sang vers le site d'infection et stimulent la dégranulation des mastocytes, qui libèrent l'histamine et le TNF α , qui sont impliqués dans l'inflammation.

I.3.5. Cellules NK

Les cellules NK servent de premières ligne de défense contre les infections intracellulaires, elles reconnaissent les cellules infectées (en particulier par les virus) ou les cellules modifiées (par exemple les cellules tumorales). Ces lymphocytes font partie de l'immunité innée car ils n'expriment pas de récepteur à l'antigène comme le TCR ou le BCR. Ils expriment cependant des récepteurs activateurs ou inhibiteurs qui leur sont propres et libèrent des cytokines comme l'IFN γ ou des protéines cytotoxiques contenues dans leurs granulations. Elles exercent des fonctions de cytotoxicité directe ou dépendante des anticorps (ADCC) et de production de cytokines (IFN- γ , TNF, chimiokines...). Les cellules NK ressemblent beaucoup par leurs mécanismes effecteurs aux cellules TCD8⁺ cytotoxiques. Les principales fonctions des NK sont illustrées dans la figure 3.

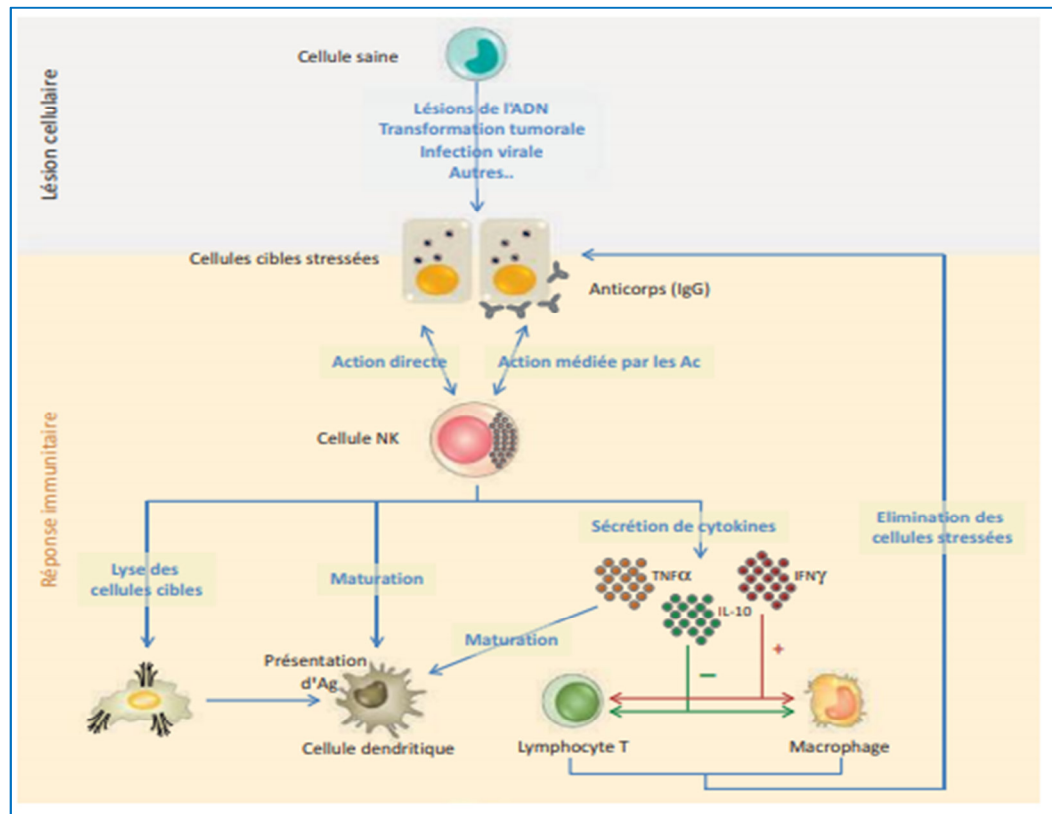


Figure 3: Fonctions effectrices des cellules NK (Carcelain *et al.*, 2018).

Les cellules NK permettent l'élimination rapide de cellules anormales (« stressées ») grâce à la production d'effecteurs cytotoxiques et de cytokines. Par ailleurs, en favorisant la maturation des cellules dendritiques et l'activation des macrophages, elles participent à la mise en place de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T

I.3.6. Autres cellules: Lymphocytes non conventionnels

Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative. Ce sont des lymphocytes qui possèdent une ontogénie différente et surtout une diversité beaucoup plus restreinte :

- **Les lymphocytes T γ/δ** : ils sont minoritaires dans le sang, localisés essentiellement dans les tissus, les muqueuses et la peau, ne sont pas restreints par le CMH comme les lymphocytes T $\alpha\beta$ classiques et reconnaissent des épitopes conservés au sein du pathogène.
- **Les cellules NK- T** : elles possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3), mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 et CD16), présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes reconnaissent des lipides microbiens associés à la molécule CD1 via leur TCR semi-invariant. Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires, et leur absence ou dysfonctionnement est à l'origine de pathologies auto-immunes, inflammatoires ou tumorales.
- **Les MAIT (Mucosal Associated Invariant T cells)** : ce sont des sous population de lymphocytes T à TCR semi- invariant, localisées dans les muqueuses et possédant des propriétés

anti-microbiennes, impliquées dans la réponse contre les pathogènes notamment digestifs et jouent également un rôle potentiel dans les maladies inflammatoires et les cancers.

- **Lymphocytes B-1:** ils sont produits avant la naissance à partir des cellules souches dans le foie fœtal; sont associés aux muqueuses et cavité péritonéale; sécrètent des IgM en réponse à des polysaccharides ou lipides microbiens ou à des pathogènes du sang; contribuent à la préservation de l'interface extérieure (MALT) et produisent des AC naturels (les AC du système ABO).

II. Immunité adaptative

À l'inverse de la réponse innée, la réponse adaptative met en œuvre des cellules effectrices (lymphocyte B et T) capables, au terme de collaboration intercellulaire complexe, de produire une réponse spécifiquement dirigée contre l'agresseur. Cette spécificité provient de l'expression de molécules (récepteurs de l'antigène sur les cellules T et production d'anticorps par les cellules B) qui sont le produit de l'expression de gènes ayant subi des réarrangements et de mutations somatiques permettant la production, par l'hôte, d'une très vaste gamme de protéines (le répertoire) potentiellement capable de reconnaître n'importe quel épitope porté par un antigène du non-soi.

Une fois activé, ce système complexe conserve la mémoire de l'agresseur, lui permettant ainsi d'y répondre plus rapidement lors d'un contact ultérieur. Cependant, cette réponse requiert plusieurs jours avant d'atteindre son efficacité maximale, ce qui laisse un délai suffisant au pathogène pour se disséminer, surtout si cet agent infectieux a une capacité de multiplication rapide, comme c'est le cas pour certains virus. La réponse immunitaire adaptative est caractérisée par quatre critères spécifiques :

- ✓ La spécificité antigénique.
- ✓ La diversité.
- ✓ La mémoire immunitaire.
- ✓ La reconnaissance (distinction) du soi et du non-soi.

II.1. Réponse immune cellulaire

Les principales caractéristiques de l'immunité cellulaire sont :

- ✓ Est assurée par les lymphocytes T.
- ✓ Est principalement dirigée contre les agents infectieux intracellulaires tels que les virus.
- ✓ Peut protéger la personne même en l'absence d'anticorps décelables.
- ✓ Les cellules mémoire sont réactivées lors de nouveaux contacts avec un antigène spécifique à la suite de l'exposition à un vaccin ou à la maladie.
- ✓ Les cellules mémoire ont une survie prolongée.
- ✓ Est plus difficile à mesurer que l'immunité humorale.

II.1.1. Classes de cellules T effectrices

Trois classes de cellules T effectrices sont spécialisées pour faire face à trois classes d'agents infectieux (Figure 4).

- **Les cellules cytotoxiques CD8 (CTL)** : elles tuent les cellules cibles présentant les peptides qui proviennent de virus, d'autres pathogènes cytosoliques ou des cellules de soi modifiées (cellules tumorales) et qui sont liés à des molécules du CMH I. les CTL sécrètent des cytotoxines dont les plus importants : la perforine et les granzymes qui tuent la cible par apoptose.
- **Les cellules Th1CD4** : elles reconnaissent les peptides dérivés des pathogènes ou de produits qui ont été phagocytés par les macrophages. Ces cellules induisent l'activation des macrophages, ce qui augmente leur capacité d'éliminer les agents extracellulaires, et plus particulièrement, les micro-organismes ayant colonisé le système vésiculaire du macrophage
- **Les cellules Th2CD4** : elles activent les cellules B naïves et contrôlent plusieurs mécanismes impliqués dans le développement de la réponse anticorps.

II.2. Réponse immunitaire humorale

Les principales caractéristiques de l'immunité cellulaire sont :

- ✓ Est assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B.
- ✓ Est principalement dirigée contre les agents infectieux extracellulaires.
- ✓ Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps et en lymphocytes B mémoire.
- ✓ La durée de vie des plasmocytes est limitée, car ils ne se divisent plus après leur différenciation. Ils disparaissent progressivement. La disparition des anticorps reflète la disparition des plasmocytes.
- ✓ La durée de la persistance des anticorps est directement liée au titre d'anticorps atteint après la vaccination.
- ✓ La mesure des anticorps sériques en laboratoire permet de connaître la réponse immunitaire humorale aux vaccins.

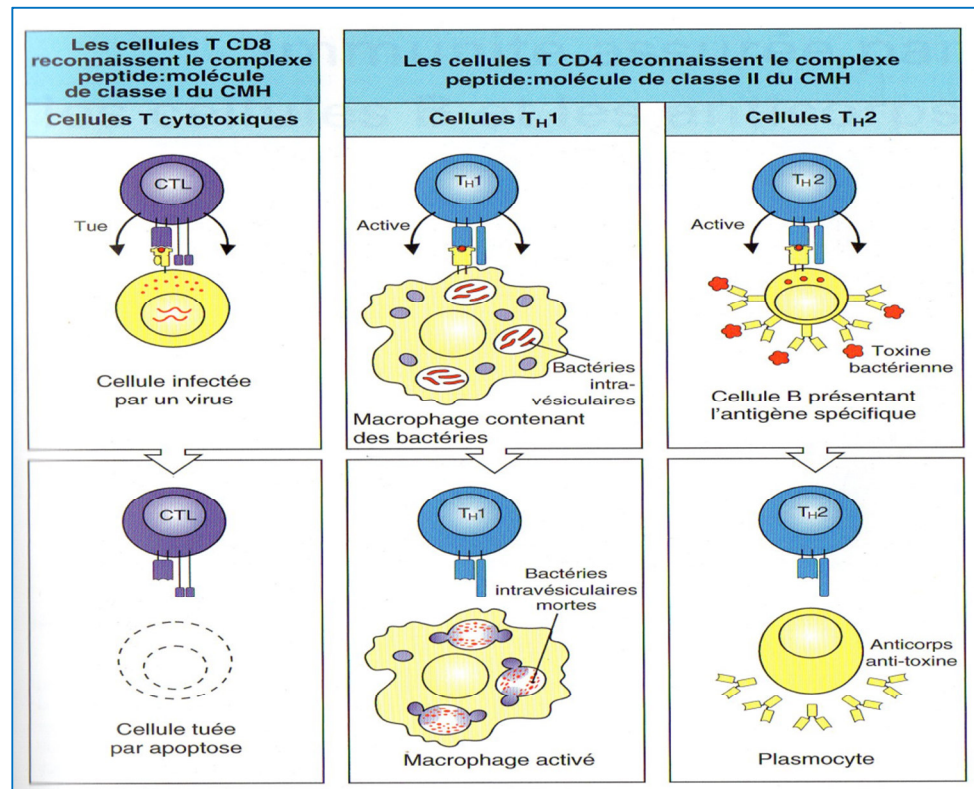


Figure 4: Classes des cellules T effectrices (Parham, 2003)

II.2.1. Fonction effectrice des anticorps

Les anticorps sont produits suite à l'activation et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les AC de différentes classes (isotypes) assurent différentes fonctions effectrices qui sont: la neutralisation, l'opsonisation et l'activation du complément (figure 5).

II.2.2. Caractéristiques de la réponse humorale primaire et secondaire

Lors d'une réponse primaire, les lymphocytes B naïfs dans les tissus lymphoïdes périphériques sont activés afin de proliférer et de se différencier en plasmocytes et en lymphocytes mémoire. Certains plasmocytes peuvent migrer et survivre dans la moelle osseuse pendant de longues périodes.

Lors d'une réponse secondaire, les lymphocytes B mémoires sont activés afin de produire de grandes quantités d'anticorps, souvent avec davantage de commutation isotypique (la production de toute les classes d'Ac) et de maturation d'affinité (Ac fixant l'Ag avec une grande affinité).

Un grand nombre des caractéristiques des réponses secondaires (commutation isotypique et maturation d'affinité) sont observées principalement dans les réponses dirigées contre les antigènes protéiques, dans la mesure où ces changements affectant les lymphocytes B sont stimulés par les lymphocytes T auxiliaires, et où seules des protéines peuvent activer les lymphocytes T (figure 6). La cinétique des réponses peut varier selon les différents antigènes et les différents types d'immunisation.

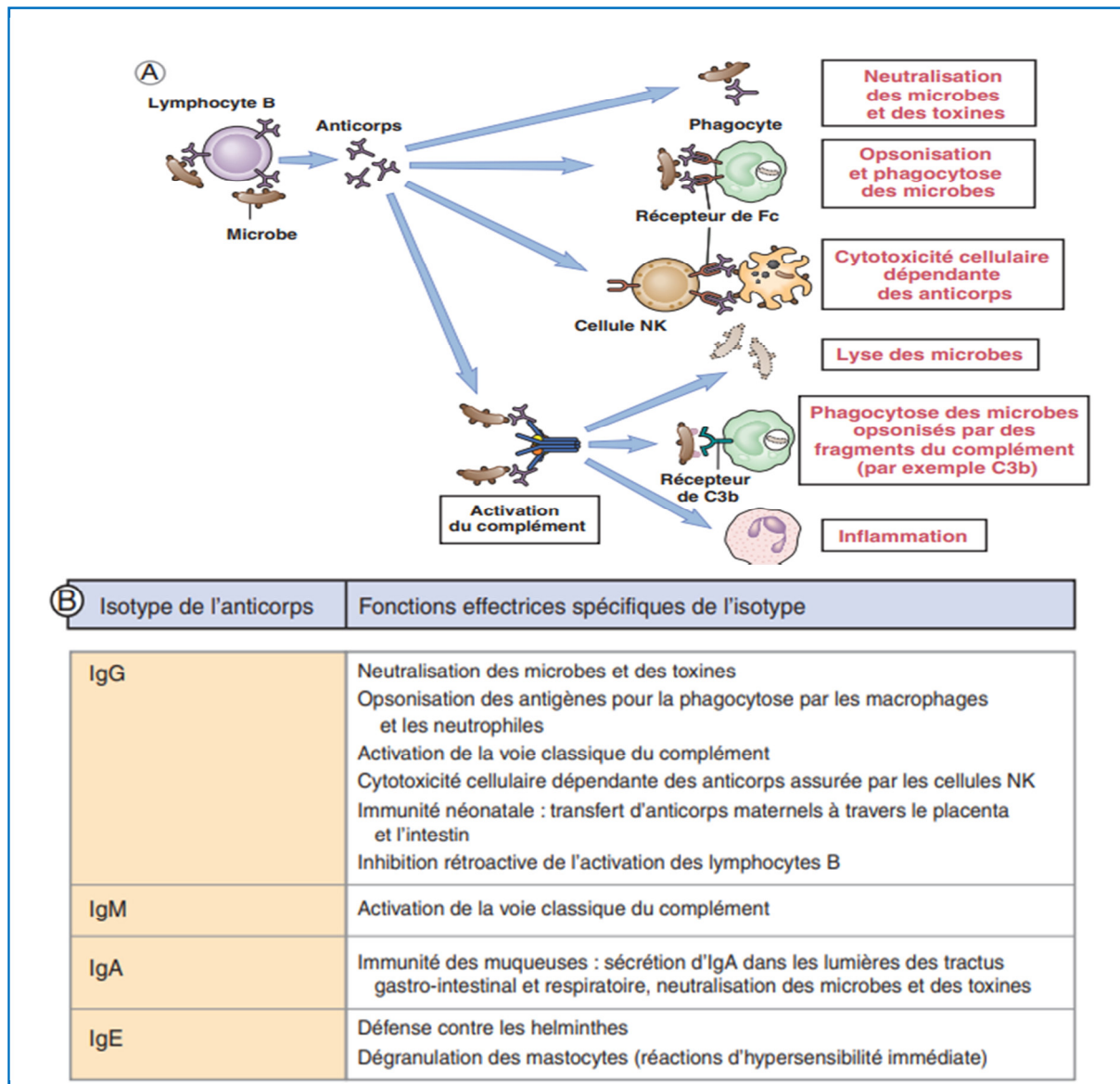


Figure 5: Fonction effectrice des anticorps (Abbas et Lichtman, 2008)

A : Représentation schématique des principales fonctions effectrices des anticorps

B : Les différents isotypes et leurs fonctions effectrices

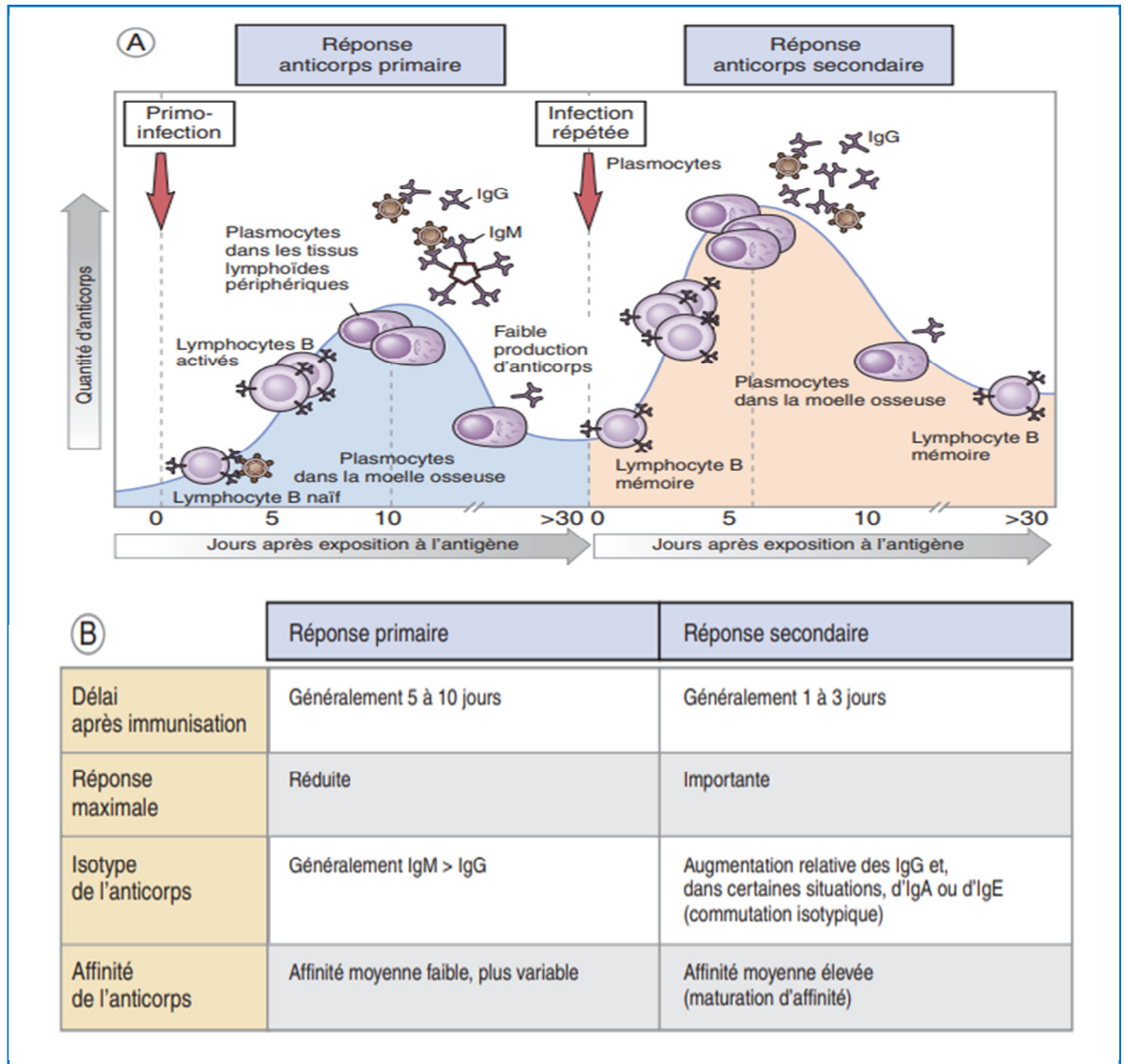


Figure 6: Caractéristiques des réponses humorales primaire et secondaire (Abbas et Lichtman, 2008).
Illustrés schématiquement dans A et résumés dans B

Chapitre 2

Immunité antivirale

Chapitre 2: Immunité antivirale

I. Pouvoir pathogène des virus

Le virus est un parasite obligatoire, en dehors de la cellule le virus ne peut pas se multiplier à l'intérieur de l'organisme. Les virus sont sélectifs de certains types cellulaires (notion de tropisme) (tableau 4). La réplication virale est différente d'un virus à un autre et leur pouvoir pathogène est fortement variable; la gravité d'une infection virale dépend des facteurs liés au virus lui-même et au système immunitaire de l'hôte. Après relargage du génome viral dans l'hôte, l'issue de l'infection est variable :

- ✓ Virus lytique (ou cytopathogène) : qui provoque une infection aiguë avec élimination de virus.
exemple : Influenza et hépatite A
- ✓ Virus cytopathogène persistant : reste en vie et continu à libérer les particules virales lentement (le virus se réplique), l'infection est alors persistante. Exemple : Hépatite B
- ✓ Virus persistant de façon latente : le virus ne se réplique pas et reste à l'état quiescent (non infectieux), il se réactive à la faveur d'une baisse d'immunité. Exemple : Herpès simplex, virus de la varicelle et du zona.

Tableau 4 : Récepteurs de virus exprimés par les cellules hôtes (Roitt *et al.*, 2002)

virus	récepteur	type cellulaire infecté
virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	CD4	cellules T _H
virus d'Epstein-Barr	récepteur de complément type 2 (CR2, CD21)	cellules B
virus de l'influenza A	glycophorine A	nombreux types cellulaires
virus transmissible de la gastroentérite	aminopeptidase N CD13	entérocytes
rhinovirus	ICAM-I	nombreux types cellulaires
virus de la polio	récepteur du virus de la polio (superfamille des Ig)	neurones
virus de la rougeole	CD46	nombreux types cellulaires
virus 6 de l'herpès humain	CD46	nombreux types cellulaires

II. Immunité antivirale

II.1. Immunité antivirale naturelle

La première défense contre l'invasion virale est l'intégrité des surfaces corporelles, si celles-ci sont rompues, des mécanismes de défense innée (non spécifique) sont mis en jeu par: les interférons et les cellules NK.

II.1.1. Interféron (INF)

L'action de cette cytokine constitue un moyen de défense naturelle efficace et rapide contre l'infection virale. L'INF joue un rôle important dans la résistance à l'infection et l'inhibition de la réplication virale. Il existe trois types d'interférons :

- INF_α (INF type I): leucocytaire codé par le chromosome 9;
- INF_β (INF type I): fibroblastique codé par le chromosome 9;
- INF_γ (INF type II): immun codé par le chromosome 12 sécrété par les cellules T activées au cours de la réaction immunitaire spécifique.

Les INF type I (α et β) sont produits de façon précoce en réponse aux ARN viraux présents dans toutes les cellules infectées. La reconnaissance initiale des virus s'exerce principalement via les TLR endoplasmiques.

Les INF de type I agissent sur le cycle de réplication virale, ils se fixent sur des récepteurs de la membrane cellulaire et activent la voie JAK-STAT induisant dans la cellule la synthèse de 2.5 (A) synthétase qui active la RNAase L qui peut dégrader l'ARNm, et le PKR : protéine kinase qui inactive le facteur d'initiation de la traduction eIF-2 par phosphorylation, et donc inactive la synthèse des protéines virales.

II.1.2. Cellules NK

Ce sont les principales cellules effectrices pour le virus Herpès et le CMV. Elles peuvent soit mettre fin à l'infection virale, ou la contenir pendant le temps nécessaire au développement d'une réponse immunitaire spécifique par la production des cellules TCD8 cytotoxiques (figure 7).

Les patients déficients en cellules NK, souffrent d'infections virales persistantes, en particulier par les virus Herpès.

Les cellules NK sont activées pendant les stades initiaux de l'infection virale par les INF de type I (synthétisés par la cellule infectée), l'IL12 et le TNF_α (produits par les macrophages au début de l'infection). La liaison de l' INF_α et INF_β aux cellules NK induit une activité lytique.

L'IL12 stimule les cellules NK à produire l' INF_γ , favorisant ainsi l'initiation de la réponse spécifique (réponse T).

II.2. Réponse immunitaire antivirale spécifique

Les principaux mécanismes des réponses immunitaires humores et cellulaires contre les virus sont représentés dans le tableau 5.

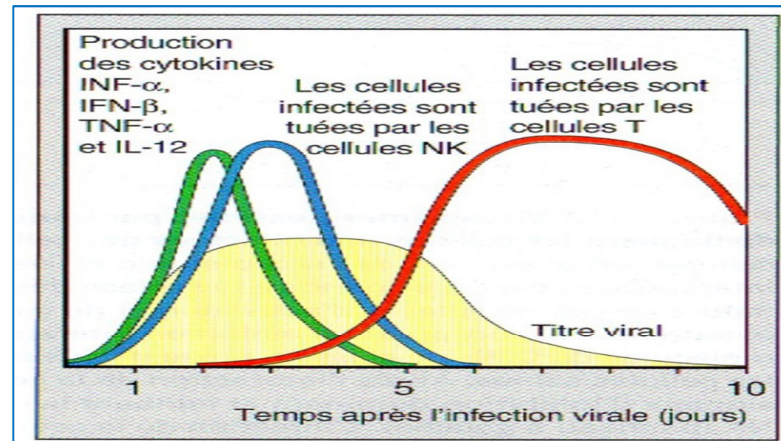


Figure 7 : Rôle de cellule NK dans l'infection virale (Parham, 2003)

La figure représente la cinétique de la réponse immunitaire dans un modèle d'infection virale chez la souris. L'infection induit une forte production d'INFα, INFβ, TNFα et IL12 (courbe verte), ces cytokines favorisent la prolifération et l'activation des cellules NK (courbe bleue), les NK contrôlent la réplication virale et la propagation de l'infection. Les cellules TCD8+ (courbe rouge) sont au cours de développement. Le degré d'infection (ou titre virale) est représenté par la zone jaune.

Tableau 5 : Mécanismes humorales et cellulaires contre le virus (Kindth *et al.*, 2008).

Type de réponse	Molécule ou cellule effectrice	Activité
Humorale	Anticorps (particulièrement, IgA sécrétoires)	Bloque la liaison du virus aux cellules hôtes, prévenant ainsi l'infection ou la réinfection
	IgG, IgM et IgA	Bloque la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule hôte
	IgG et IgM	Augmente la phagocytose des particules virales (opsonisation)
	IgM	Agglutine les particules virales
	Complément activé par l'IgG ou IgM	Médie l'opsonisation par le C3b et la lyse des particules virales enveloppées par le complexe d'attaque membranaire
Cellulaire	INFγ sécrété par les TH ou les Tc	A une activité antivirale directe
	CTL	Tue les cellules du soi infectées par un virus
	NK et macrophages	Tue les cellules infectées par un virus par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

II.2.1. Rôle des cellules T

L'absence de cellules T accroît considérablement la susceptibilité aux infections virales (figure 8).

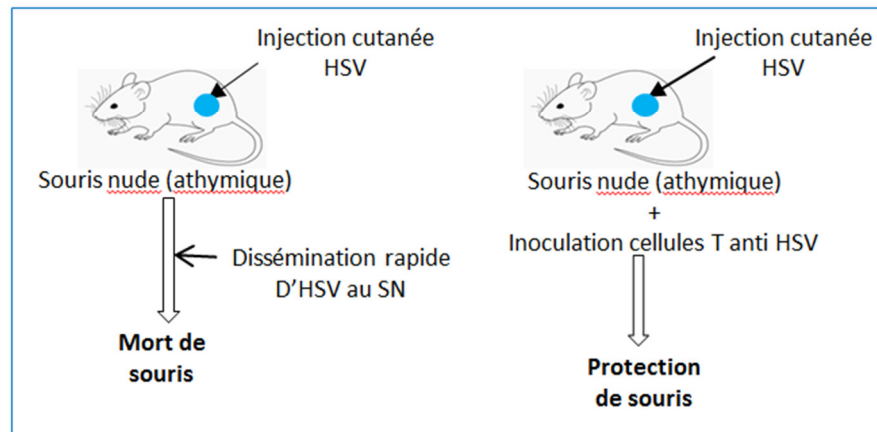


Figure 8 : Rôle des cellules T dans la protection de souris contre l'infection virale de l'HSV (Originale)

L'infection cutanée de souris nude par le HSV, se dissémine rapidement, atteint le système nerveux(SN) et entraîne la mort de l'animal; le transfert des cellules spécifiques anti-HSV protège la souris.

➤ Rôle des cellules TCD4⁺

Les cellules TCD4⁺ assurent la commutation de classe et la maturation d'affinité des anticorps antiviraux dans les réponses T-dépendantes, favorisent la différenciation des TCD8⁺ en CTL, recrutent et activent les macrophages. Un exemple du rôle des TCD4⁺ dans l'infection épithéliale par HSV est illustré dans la figure (9).

cellules CD4 sensibilisées à l'HSV	infection par HSV ± traitement par Ac	comptage du virus dans la peau
	pas de traitement	
	anti-CR3	
	anti-IFN γ	
	pas de traitement	

Figure 9: Résistance à l'infection cutanée par HSV (Roitt *et al.*, 2002)

Les TCD4⁺, les macrophages et l'IFN γ ont un rôle protecteur dans l'infection cutanée par l'HSV. Les résultats de l'expérience montrent que l'effet protecteur des TCD4⁺ est assuré par les macrophages et l'IFN γ .

➤ Rôle des cellules TCD8+

La défense antivirale est contrôlée par les cellules TCD8+ cytotoxiques, qui se concentrent au site de réplication virale et détruisent les cellules infectées par cytotoxicité. La destruction de la cellule infectée passe d'abord par l'apprêtement et présentation des protéines virales; la reconnaissance de ces protéines par les TCD8+ est restreinte aux CMH I.

Si une protéine virale précoce est apprêtée et présentée avant que les particules virales complètes soient produites, meilleur est, la réponse TCD8+, comme la réponse T CD8+ contre la protéine immédiate précoce(pp89) de CMV; l'immunisation de souris avec un virus recombinant contenant le gène pp89, confère une protection complète contre la maladie induite par le CMV.

II.2.2. Rôle des anticorps

Les anticorps sont particulièrement efficaces en cas de virémie, ils ne sont habituellement pas capables d'éliminer les virus une fois que l'infection s'est installée. Ils sont dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe du virion et les protéines exprimées sur la membrane de la cellule infectée. Dans certaines infections, l'AC fait appel au complément pour provoquer la virolyse.

Les anticorps contrôlent l'infection en neutralisant le virus entrant, limitant l'infection et en prévenant la diffusion de virus vers d'autres tissus.

III. Stratégie d'échappement des virus aux défenses immunitaires

III.1. Stratégie par camouflage

➤ La variation antigénique

La variation antigénique peut être partielle (dérive antigénique) ou complète (changement antigénique). Par mutation, s'y prêtent les virus à ARN (virus de la grippe et de l'hépatite C) et le virus VIH, liés au caractère peu fidèle de la polymérase.

Exemples : Le virus de la grippe possède deux antigènes de surface prédominants : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Les modifications de l'hémagglutinine rendent inopérants les AC produit précocement et permettent le développement de nouvelles souches infectieuses.

Le VIH peut changer (mutation) ses peptides viraux qui se fixent aux CMH I vis-à-vis desquelles la réponse initiale des cellules T est dirigée, ce qui aboutit donc à l'échec de la surveillance de l'infection par les cellules T et à l'émergence de nouveaux variant viraux pathogéniques.

➤ Latence

Le virus s'intègre dans le génome cellulaire (comme le VIH) sans s'exprimer ou exprime une partie de son information génétique, ainsi il ne produit pas de protéines virales et échappe donc aux défenses immunitaires.

III.2. Stratégie par sabotage

Les virus peuvent saboter le système immunitaire par différents mécanismes:

- ✓ Produire des protéines à capacité antagoniste des INF. Le Virus Epstein-barr par exemple, produit de court segment d'ARN entrant en compétition pour la protéine kinase, cette dernière est inhibée et l'action des INF est ainsi bloquée.
- ✓ Perturber la présentation des Ag viraux, pour devenir immuno-invisible telle que la production de protéines inhibant le TAP (transportor antigen processing). Le virus HSV1 et HSV2 expriment rapidement après leurs répliquions une protéine ICP 47 qui chez l'homme, inhibe efficacement le transporteur nécessaire à l'apprêtement de l'Ag.
- ✓ Bloquer l'activité du complément. Le virus de la vaccine sécrète une protéine qui se lie au C4b du complément, inhibant ainsi à la fois la voie classique et alterne.
- ✓ Induire une immunosuppression généralisée, comme infecter une cellule de l'hôte qui est l'acteur clef du système immunitaire, tels que; le VIH (infecte les lymphocytes T4) et le CMV (infecte les monocytes et macrophages).

IV. Immunopathologie

Les réponses immunitaires sont en générale favorables à l'hôte; cependant parfois les réponses aux Ag viraux peuvent provoquer des lésions tissulaires.

- **Lésions dues à la formation de complexes immuns:** dans l'hépatite B, en excès d'Ag viral l'AC est inefficace, des complexe immuns se forment et se déposent sur les parois des reins et des vaisseaux, ce qui déclenche une inflammation responsable des lésions tissulaires du rein (glomérulonéphrite) et des vaisseaux (vascularite).
- **Lésions dues aux cellules T:** les cellules T peuvent provoquer de graves lésions, parfois mortelles. Le meilleur exemple est la réponse T cytotoxique anti-LCMV (chorioméningite lymphocytaire) dans le SN.
- **L'infection peut déclencher l'auto-immunité:** certaines infections virales peuvent perturber la tolérance aux Ag de soi, en démasquant un Ag séquestré suite à la lésion tissulaire. Ainsi que la persistance d'une infection virale comme l'hépatite B.

Chapitre 3

Immunité antibactérienne & antifongique

Chapitre 3: Immunité antibactérienne & antifongique

I. Pouvoir pathogène des bactéries

Le pouvoir pathogène d'une bactérie est multifactoriel, il dépend de la capacité de la bactérie à:

- ✓ adhérer et coloniser l'hôte;
- ✓ envahir les cellules et les tissus de l'hôte;
- ✓ se multiplier chez l'hôte pour former un foyer infectieux;
- ✓ s'échapper aux mécanismes de défense immunitaires de l'hôte;
- ✓ nuire à l'hôte (troubles et lésions);
- ✓ et quitter l'hôte et /ou atteindre un nouvel hôte.

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

Les bactéries pathogènes spécifiques (bactéries pathogènes virulentes) provoquent une infection aussi bien chez l'hôte immunocompétent que l'hôte immunodéprimé. Exemples: *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Les bactéries pathogènes opportunistes provoquent une infection que chez les personnes immunodéprimées. Elles font partie des bactéries saprophytes (non pathogènes) vivant dans l'environnement comme *pseudomonas aeruginosa* ou des bactéries commensales de la flore bactérienne naturelle comme *E.Coli*. Ces bactéries ne deviennent pathogènes que chez les sujets aux défenses immunitaires réduites.

II. Immunité antibactérienne

Les mécanismes de défense contre les bactéries dépendent de :

➤ Structure des parois des bactéries

Tous les types de bactéries ont une membrane cellulaire interne entourée d'une paroi constituée de peptidoglycanes, ces derniers peuvent être détruits par les enzymes lysosomiales et lysozymes (phagocytose).

La double couche lipidique externe des bactéries Gram négatif est une bonne cible pour les protéines cationiques et le complément.

La paroi bactérienne des Mycobactéries est extrêmement résistante, elle est principalement contrôlée par une réponse immunitaire cellulaire via les T CD4+.

La surface externe de certaines bactéries est composée des flagelles ou fimbriaes qui peuvent être reconnus par les anticorps.

➤ **Leurs mécanismes de pathogénicité** : la pathogénicité des bactéries s'exprime soit par l'invasion et l'installation d'une inflammation locale ou systémique soit par la production des exotoxines ou endotoxines responsables des lésions tissulaires (figure 10).

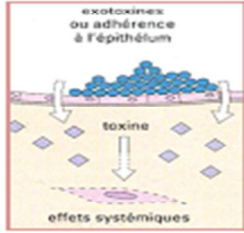
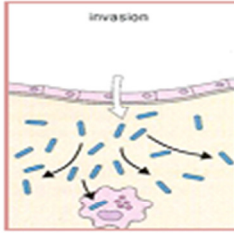
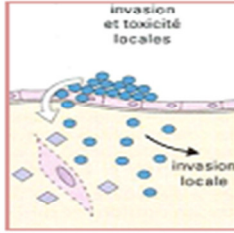
Pouvoir pathogène	Pouvoir toxique non invasif	Pouvoir invasif non toxique	Pouvoir invasif et toxique
			
Mécanisme de pathogénicité	<p>les bactéries non invasives sont pathogènes car elles sécrètent, une exotoxine ou parce qu'elles restent confinées aux surfaces épithéliales. Leurs toxines agissent soit localement sur l'épithélium soit à distance par diffusion sanguine et fixation sur les tissus et organes cibles d'où, un effet systémique.</p>	<p>Les bactéries ne sécrètent pas des toxines mais envahissent les tissus et parfois parviennent à se multiplier à l'intérieur des cellules (il peut s'agir des cellules immunitaires tel que les macrophages) des lésions tissulaires résultent surtout de la masse bactérienne</p>	<p>Les bactéries sont capables d'envahir localement un tissu et sécrètent des toxines à action locale et des enzymes lytiques</p>
Exemples	<p>- Exotoxine neurotrophe de <i>Clostridium tetani</i> causant le tétanos et exotoxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> causant la diphtérie, - Angine par streptocoques A s'attachent aux surfaces et sécrètent des toxines et enzymes qui dégradent les tissus.</p>	<p>- <i>Mycobacterium leprae</i> responsable de la lèpre - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> responsable de la tuberculose</p>	<p>- <i>Staphylococcus aureus</i>, responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, d'infections mortelles.</p>
Type de réaction immunitaire	<p>Protection par les anticorps antitoxines ou anticorps contre les antigènes des bactéries, les empêchant d'adhérer aux surfaces épithéliales</p>	<p>Protection par une réponse immunitaire cellulaire via les cellules T</p>	<p>Nécessitent à la fois une immunité humorale et cellulaire</p>

Figure 10: Mécanisme de pathogénie immunitaire des bactéries (Male et *al.*, 2007 avec modification originale)

II.1. Immunité non spécifique

En pratique, une infime minorité des bactéries potentiellement pathogènes parviennent à pénétrer dans les tissus. Si le nombre des bactéries inoculées est petit et si la virulence de ces dernières est faible, l'immunité naturelle non spécifique est capable d'éliminer ces bactéries. La première ligne de défense est assurée par la barrière anatomique, la phagocytose et le complément via la voie alterne.

II.1.1. Barrière anatomique

Elle est constituée par l'ensemble de la peau et des muqueuses qui assurent une protection physicochimique (voire chapitre 1) et microbienne.

La barrière cutano-muqueuse est colonisée par des bactéries non pathogènes (bactéries commensales) qui constituent la microflore normale (microbiote), qui est un véritable obstacle qui s'oppose à l'adhérence et colonisation d'une nouvelle bactérie. Cette microflore crée des écosystèmes hostiles par compétition pour les nutriments, les sites d'attachement, la captation du fer (oligoélément très important pour la croissance des bactéries), par le changement de pH et par la production de substances antibactériennes comme les bactériocines. Exemple : les Lactobacilles du tractus génital femelle maintiennent un pH bas et inhibent la colonisation des bactéries pathogènes. *E.coli* libère la colicine, un peptide antimicrobien efficace dans le gros intestin.

II.1.2. Phagocytose

La plupart des microorganismes sont tués par phagocytose (voire chapitre 1). Les agents infectieux qui ont échappé aux barrières anatomiques et qui ont pénétré dans le milieu interne passivement (blessure) ou activement vont être très rapidement reconnus par les cellules phagocytaires, qui vont phagocyter et détruire les micro-organismes.

Les PRRs d'endocytose et de signalisations (voir chapitre 1) activent les cellules immunitaires (monocytes, macrophages, cellules dendritiques et polynucléaires neutrophiles (PNN)). Cette activation se traduit par la production de médiateurs bactéricides (dérivés de l'oxygène et peptides antimicrobiens) et de cytokines pro-inflammatoires et chimioattractants.

Les PNN sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté via les chimiokines. Ils sont les acteurs pivot de la réaction immunitaire innée. La fonction effectrices et bactéricides des polynucléaires (PNN) implique deux grands mécanismes qui interviennent de façon coopérative :

- **Mécanisme de dégranulation indépendant de l'O₂**, qui conduit au déversement des substances bactéricides dans les phagosomes, les principales substances sont présentées dans le tableau (6).
- **Mécanisme par production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par activation du système NADPH oxydase** : Tous l'oxygène consommé est réduit en ion superoxyde (toxique pour les bactéries). Dans le phagosome, les ions superoxydes sont convertis en eau oxygénée. La myéloperoxydase (MPO), en milieu acide, catalyse l'oxydation des ions halogénures par l'eau oxygénée. L'hypochlorite formé est un agent bactéricide puissant (c'est l'eau de Javel) qui agit sur la membrane des bactéries; On parle, dans ce cas, d'élimination intracellulaire oxygène-dépendante des pathogènes (figure 11).

II.1.3. Système de complément

Via la voie alterne, le système de complément est activé par les PAMPs (comme les peptidoglycanes des Gram⁺ et l'endotoxine des Gram⁻); il permet une opsonisation des bactéries par la fraction C3b et ainsi l'induction de la phagocytose, et la destruction de la double couche

lipidique externe via le complexe d'attaque membranaire. Les fractions C3a et C5a activent et recrutent les macrophages et neutrophiles, provoquent la dégranulation des mastocytes et augmentent la perméabilité vasculaire.

Tableau 6: Effet antimicrobien de quelques substances des PNN (Originale)

Molécule	Effet antimicrobien
Défensines	Protéines cationiques à activité microbicide très large, forment des canaux membranaires dans les bicouches lipidiques et augmentent la perméabilité membranaire
lysosyme	Enzyme bactériolytique de type hydrolase, hydrolyse les glycosaminoglycanes de la paroi bactérienne, favorisé par une diminution transitoire du pH après fusion de granulations contenant une pompe à protons avec la membrane du phagosome
BPI : Bacterial Permeability Increasing proteine	Protéine antibiotique, très efficace aux bactéries Gram -, se lie aux LPS et altère les propriétés des membranes bactériennes
Serpoctidines	Sont des sérines protéases comme : l'élastase (détruit l'élastine), la protéinase 3 (détruit les protéines), la cathepsine G
lactoferrine	Contenu dans des granules, un chélateur de fer a une fonction bactériostatique
NGALneutrophil gelatinase associated lipocalin	appartenant à la superfamille des lipocalines, liée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles, possède des propriétés bactériostatiques
cathelicidines	clivée par l'élastase en LL37 active contre les bactéries Gram négatif et Gram positif jouent un rôle important et illustrent également une coopération entre le contenu des différents types de granulations

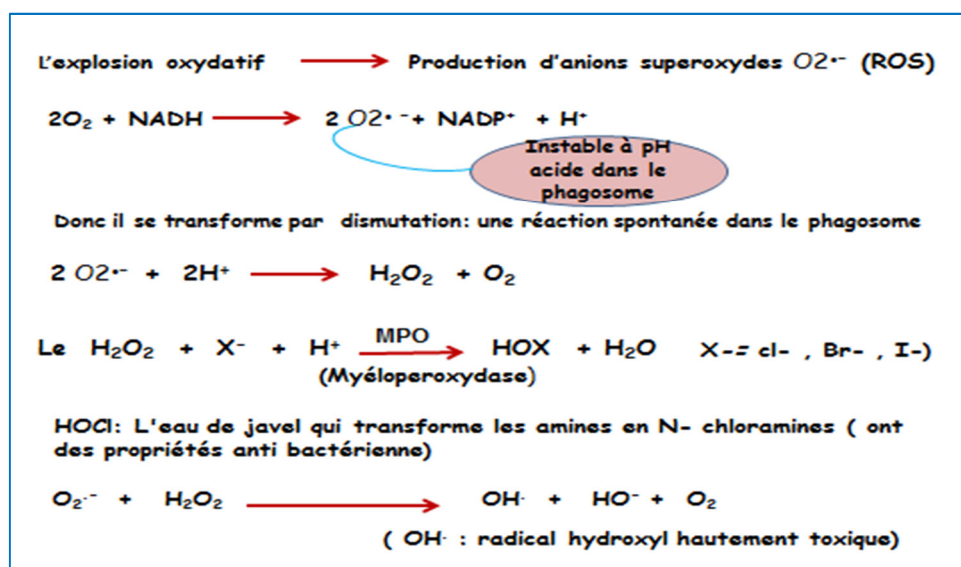


Figure 11: Réaction de production des ERO dans le PNN (Originale)

II.1.4. Macrophage et monocytes

Les macrophages et monocytes ont une activité antimicrobienne dépendante ou non de l'O₂; ils produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF α , IL6 et IL12) ayant des effets locaux d'activation de l'endothélium vasculaire et/ou des lymphocytes, et des effets systémiques avec induction de la fièvre et synthèse des protéines de la phase aigüe de l'infection. Les cytokines orientent aussi le type de réponse adaptative.

II.2. Immunité adaptative

Si nécessaire, une infection bactérienne va induire la génération d'une réponse immunitaire spécifique appropriée qui sera en partie déterminée par la nature des PAMPs exprimés par la bactérie, ainsi que par les événements précoces de l'infection (interaction avec les cellules épi/endothéliales et les CPA).

- **Bactéries intracellulaires:** Réponse T inflammatoire(Th₁) qui lyse les cellules infectées
- **Bactéries extracellulaires:** Réponse anticorps (Th₂) qui empêche l'adhérence, bloque la prolifération des bactéries, active le complément, facilite la phagocytose (Ac anti-capsule) et neutralise les toxines et enzymes.

II.2.1. Effet des anticorps

Ils fournissent un mécanisme protecteur contre les bactéries extracellulaires. L'effet des Ac dépend du mécanisme pathogène utilisé par les bactéries (figure 12).

- ✓ Les Ac jouent un rôle contre les exotoxines bactériennes.
- ✓ Ils peuvent se fixer également sur les flagelles et immobiliser les bactéries.
- ✓ Les IgA, au niveau des épithéliums muqueux peuvent empêcher la fixation et la colonisation des cellules épithéliales par les bactéries.
- ✓ Le principal rôle protecteur des Ac vis-à-vis des bactéries qui ne produisent pas d'exotoxines demeure le ciblage de l'action du complément.

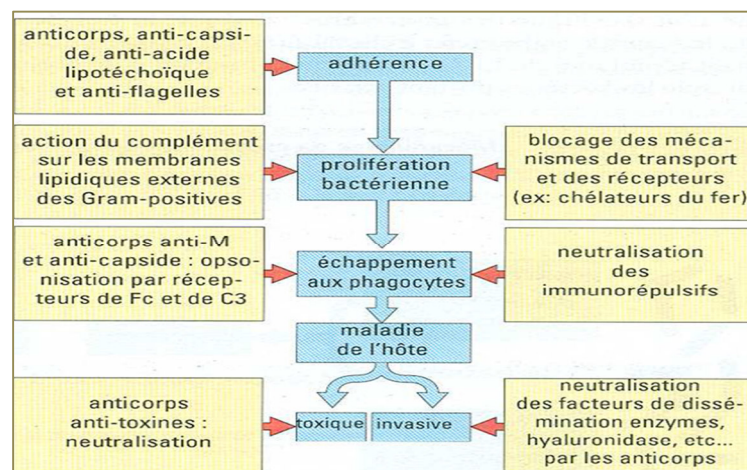


Figure 12: Rôle des anticorps (Roitt *et al.*, 2002)
Etape de l'infection (en jaune), effets des AC (en bleu)

II.2.2. Rôle de Th₁ inflammatoire

Certaines bactéries ont un développement intracellulaire, comme le *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose, *Salmonella typhi* et *Listeria monocytogenes*, phagocytées par les macrophages et y survivent. Elles peuvent même s'y multiplier en inhibant ses mécanismes tueurs telle que l'inhibition de la fusion phagosome/lysosome empêchant le déversement des enzymes et peptides antimicrobiens dans le phagosome.

L'immunité humorale contre ces bactéries est peu efficace, les mécanismes dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4+ de type Th₁ qui permettent la lyse des cellules infectées.

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 , ces cytokines sont impliqués de façon prédominante dans l'élimination des pathogènes à multiplication intracellulaire et notamment intramacrophagique. Exemple : les mycobactéries responsables de la tuberculose et de la lèpre sont des pathogènes intracellulaires qui se multiplient dans des vésicules des macrophages, elles sont donc à l'abri des anticorps. Ces microorganismes s'échappent aux défenses immunitaires en inhibant la fusion des lysosomes avec les phagosomes, ils préviennent l'acidification; leur élimination passe donc par les TCD4+ (Th1) qui réactivent les macrophages en augmentant leur mécanisme bactéricide via la sécrétion de l'IFN γ qui sensibilise le macrophage et le TNF α (l'utilisation d'AC anti TNF α bloque l'activation des macrophages).

II.2.3. Rôle des cellules TCD8+

Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des bactéries intracellulaires que dans les défenses antivirales. Si des bactéries intracellulaires résistent aux effets bactéricides des macrophages activés, une infection chronique avec inflammation peut s'installer en développant un granulome (un macrophage activé entouré par les Th1); ce macrophage chroniquement inerte sera alors éliminé par apoptose via les cellules TCD8+ (CTL).

Certaines bactéries (comme *Listeria* et d'autres) peuvent s'échapper des vésicules cellulaires et pénétrer dans le cytoplasme où elles ne sont plus sensibles à l'activation des macrophages, leurs présences peut être décelée par les cellules TCD8+ qui les éliminent.

III. Stratégie d'échappement des bactéries aux défenses immunitaires

III.1. Echappement à la réponse immunitaire innée

Les microbes pathogènes ont évolué afin de résister aux mécanismes de l'immunité innée, et sont par conséquent capables de pénétrer et de coloniser leurs hôtes (tableau 7).

Certaines bactéries s'échappent par :

- ✓ Formation des capsules non antigéniques ressemblant aux molécules de l'hôte, comme *Streptococcus pyogenes*.

- ✓ Des variations antigéniques, tel que *Streptococcus pneumoniae* se présente sous 84 types connus qui diffèrent par leur polysaccharide de capsule.
- ✓ Quittent le phagosome pour se multiplier dans le cytoplasme, comme *Mycobacterium leprea*
- ✓ Peuvent tuer le phagocyte, comme *Mycobacterium tuberculosis*.

Tableau 7 : Quelques stratégies d'échappement à la réponse innée (Originale)

Type de résistance	Mécanisme d'échappement	Exemple
Résistance à la phagocytose	Polysaccharide capsulaire inhibe la phagocytose Protéine M de surface résistante Coagulase qui précipite la fibrine pour former un revêtement résistant Molécules inhibant la fusion de phagosome-lysosome Inhiber la pompe à proton pour empêcher l'acidification du phagosome	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Certains <i>Staphylococcus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Résistance aux ERO dans le phagocyte	Catalase qui neutralise le peroxyde d'hydrogène Glycolipide phénolique qui neutralise les ERO	<i>Staphylococcus</i> <i>Mycobacterium leprea</i>
Résistance au complément via la voie alterne	L'expression de l'acide sialique et changement de configuration, pas d'accès au C3b déposé Protéine M bloque la liaison de C3 au micro-organisme et la liaison de C3b aux récepteurs du complément	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus</i>

III.2. Echappement à la réponse immunitaire spécifique

Le tableau au-dessous (8) montre quelques mécanismes d'échappement à la réponse adaptative.

Tableau 8 : Quelques stratégies d'échappement à la réponse adaptative (Originale)

Type de résistance	Mécanisme d'échappement	Exemple
Résistance à l'action des anticorps	-Protéase qui détruit la région charnière IgA, pas d'agglutination -Changement de l'antigène de surface (variation de la pliline) pour s'échapper à la neutralisation des IgA	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> et <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Résistance au complément	-Résistance généralisée à la lyse médiée par le complément -Elastase qui inactive le C3a et C5a -Insertion du complexe d'attaque membranaire prévenue par la longue chaîne latérale du LPS de la paroi cellulaire	<i>Bactéries Gram+</i> <i>Pseudomonas</i> Certains <i>bactéries Gram-</i>
Résistance aux cytokines et à la réponse cellulaire	-Lipoarabinomannane qui bloque la sensibilisation aux signaux activateurs des macrophages (INF γ et TNF α) -Inhibition de la fusion phagosome/lysosome	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

IV. Immunopathologie

Dans certains cas, la maladie est provoquée non pas par la bactérie pathogène elle-même, mais par la réponse immunitaire développée contre le pathogène, comme :

- **Le choc septique** : résultant d'un excès de sécrétion de cytokine. Exemple, les endotoxines de la paroi cellulaire de certaines bactéries Gram⁻, stimule et active les macrophages, qui vont libérer une grande quantité d'IL1 et TNF α responsables parfois du choc septique.
- **L'hypersensibilité retardée** : la capacité de certaines bactéries à survivre au sein de la cellule infectée, peut se traduire par une activation antigénique chronique des cellules TCD4⁺, ce qui conduit à une destruction du tissu par une réponse à médiation cellulaire avec les caractéristiques d'une hypersensibilité retardée.
- **Le granulome** : les cytokines sécrétées par les TCD4⁺ activées peuvent conduire à une importante accumulation et à une activation des macrophages conduisant à la formation de granulome. Les concentrations localisées d'enzymes lysosomiales dans ces granulomes peuvent provoquer une nécrose étendue du tissu.

V. Immunité antifongique

V.1. Caractéristiques des infections fongiques

- ✓ Elles surviennent le plus souvent chez les immunodéprimés (SIDA et transplantés).
- ✓ Elles sont regroupées en quatre groupes de mycose : les mycoses superficielles (par les dermatophytes); sous cutanés (par les saprophytes); respiratoire (par les saprophytes, histoplasmoses et coccidiomycose) et les candidoses (par *Candida albicans*).
- ✓ Elles sont classées selon le site d'infection, le mode d'acquisition (exogène ou endogène) et la virulence (primaire ou opportuniste).
- ✓ Les mécanismes de l'immunité antifongiques sont peu connus et les études des réponses immunitaires contre les pathogènes fongiques sont relativement sous-développées par comparaison aux autres pathogènes.

V.2. Immunité innée

Il semble que les mécanismes de l'immunité antifongique sont similaires à ceux impliqués dans la résistance aux infections bactériennes. L'immunité innée contrôle la majorité des infections par les champignons (chapitre 1).

- **Rôle de la flore microbienne** : des infections vulvo-vaginales par *Candida albicans* surviennent souvent après un traitement prolongé par les antibiotiques à large spectre, résultant de la destruction de la flore de la muqueuse.
- **Rôle des neutrophiles** : la phagocytose par les neutrophiles constitue un moyen de défense solide contre la plupart des fongiques; les personnes ayant une neutropénie, sont prédisposées aux infections fongiques. Ils sont impliqués dans les mycoses respiratoires.

V.3. Immunité adaptative

La résistance dépend de l'immunité cellulaire, car les malades développent des réactions allergiques retardées aux Ag fongiques. La réaction cutanée positive aux Ag fongique est un bon indicateur de l'existence d'une réaction cellulaire.

La résistance peut s'observer dans un transfert de cellules T immuns à des malades atteints, il est possibles que les TCD4⁺ sécrètent des cytokines qui stimulent la destruction des champignons par les macrophages. Une inflammation granulomateuse contrôle la dissémination de *C.neoformans* et *H.capsulatum* témoignant la présence d'une immunité cellulaire.

Chapitre 4

Immunité antiparasitaire

Chapitre IV: Immunité antiparasitaire

I. Caractéristiques des infections parasitaires

- ✓ Les parasites infectent un très grand nombre de personnes : Exemple, la Malaria, tue un à deux millions de personnes chaque année. Les vers intestinaux infectent un tiers de la population mondiale.
- ✓ Les Ag des parasites de plus grande taille sont plus nombreux et plus diversifiés. Chez les parasites à cycle évolutif complexe, certains Ag peuvent être spécifiques d'un stade particulier. Exemple: *Trichinella spiralis* exprime différents Ag de surface à différentes étapes de son développement, la réponse immune est aussi spécifique du stade. exemple : la protéine de surface du sporozoite (la forme infectieuse du parasite du paludisme) n'est pas reconnue par les Ac spécifiques du stade intra-érythrocytaire de ce même parasite (*Plasmodium*).
- ✓ Les protozoaires utilisent des récepteurs spécifiques de la membrane. Le mérozoite (stade du paludisme) se fixe à des récepteurs de la membrane des érythrocytes. Les leishmanies, qui vivent dans les macrophages, se laissent phagocyter via les récepteurs du complément ou en empruntant la voie de leurs récepteurs communs pour le mannose et le fucose.
- ✓ La résistance des individus à l'infection parasitaire peut être génétique, certaines personnes porteuses de certains gènes de CMH sont moins capables de produire des Ac contre l'un des peptides des sporozoite de la malaria, car les cellules T ne peuvent pas se sensibiliser. Les Ag HLA présents chez les africains et rares chez les caucasiens sont associés à la résistance au paludisme. Les mérozoites de *Plasmodium vivax*, se fixe sur l'Ag Duffy du globule rouge (phénotype associé au système RH), les africains ne possèdent pas cet Ag de surface et donc totalement résistant à l'infection par *Plasmodium vivax* (effet de sélection naturelle)
- ✓ De nombreuses infections parasitaires sont chroniques.

II. Immunité antiparasitaire

Dans une même infection parasitaire, différentes réponses immunitaires peuvent se développer contre le parasite à différents stades de son développement.

II.1. Immunité naturelle

La première ligne de défense est formée par les macrophages, les neutrophiles, les éosinophiles et les plaquettes. La déplétion expérimentale des macrophages, des neutrophiles cutanés augmente la susceptibilité à l'infection parasitaire chez la souris. Les neutrophiles sont présents au sein des lésions inflammatoires dans les régions infectés par le parasite.

- **Rôle des ERO:** les ERO sont produits par les macrophages et les polynucléaires après la phagocytose de *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp* et les filiaires.

Le NO (produit du métabolisme de la L-arginine, est un facteur indépendant de l'O₂), est synthétisé par les macrophages et induit par l'INF γ et TNF α .

- **Rôle des cytokines:** le TNF α active les macrophages, les éosinophiles et les plaquettes qui détruisent les larves de *Schistosoma mansoni*, cette cytotoxicité étant amplifiée par l'INF γ . La concentration de TNF α sérique est un bon révélateur de la gravité de malaria.
- **Rôle des éosinophiles:** les éosinophiles sont typiquement associés aux infections des helminthes, ils constituent un moyen de défense contre les stades tissulaires de parasites trop volumineux pour pouvoir les phagocyter. Les éosinophiles peuvent tuer les helminthes par des mécanismes qui dépendent ou non de l'O₂. L'administration d'un sérum anti-éosinophile à des souris infectées par *Trichinella spiralis*, augmente le nombre de kystes dans les muscles, les souris referment les vers dans des kystes pour réduire les dégâts.
- **Rôle des plaquettes:** les plaquettes ont une activité larvicide, elles peuvent tuer différents types de parasites. Plusieurs types de parasites ont sur leur surface des molécules qui activent la voie alterne du complément, telles que; les larves de *T.spiralis* et les Schistosomules.

II.2. Immunité adaptative

Dans de nombreuses infections, il est difficile de distinguer les réponses à médiations cellulaires des réponses humorales dépendant d'Ac, puisqu'elles agissent de concert contre le parasite.

II.2.1. Rôle des cellules T

Les souris athymiques ne parviennent pas à guérir l'infection par *T.cruzi* ou *Plasmodium.yoelii*. La déplétion des cellules T empêche l'élimination du ver intestinal *Nippostrongylus brasiliensis* chez le rat (figure 13).

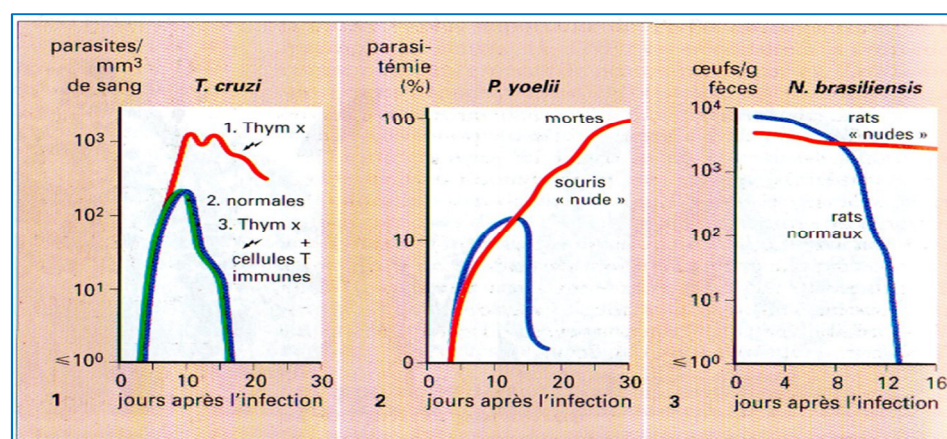


Figure 13: Infection parasitaire chez des souris dépourvues de cellules T (Roitt *et al.*, 2002)
 Les deux premiers graphiques montrent l'augmentation du nombre de protozoaires dans le sang après infection. Le 3^e graphique illustre l'évolution de l'élimination d'un nematode intestinal *Nippostrongylus brasiliensis* par le rat

Le type de cellule T dépend du parasite, du stade de l'infection et des cytokines que les cellules T produisent. Les TCD4⁺ et TCD8⁺ protègent contre les phases différentes de l'infection par plasmodium; les TCD4⁺ assurent l'immunité contre le stade sanguin de *P.yoelii*, et les TCD8⁺ protègent contre le stade hépatique de *Plasmodium berghei*. Les TCD8⁺ ont une double action, elles détruisent les hépatocytes infectés, et inhibent la multiplication du parasite dans les hépatocytes via l'INF γ .

II.2.2. Rôle de Th₁ et Th₂

Les Th₁ et Th₂ sont l'une et l'autre importantes dans les infections par les helminthes. Les cellules Th₂ sont clairement nécessaires à l'élimination des vers intestinaux; les souris normalement résistantes à la trichinose murine, développent une infection si l'IL4 (cytokine de Th₂) est neutralisée. L'administration de l'IL12 au rat, peu après l'infection par le ver intestinal *Nippostrangylus brasiliensis*, stimule la production d'INF γ et retarde l'expulsion des vers (IL12 inhibe la Th₂, en inhibant la production de l'IL4 et l'IL5), empêche aussi la production d'IgE et la prolifération des mastocytes intestinaux, due à l'IL4.

Dans certains cas, le parasite n'est pas éliminé complètement mais, il est isolé sous une couche de cellules inflammatoires. Exemple: chez des souris vaccinées au moyen de cercaires de schistosomes, les cellules Th1 encerclent les larves du stade pulmonaire dans les 24h qui suivent l'inoculation intraveineuse, cette réaction prévient la migration vers des sites nécessaires à la transformation en forme adulte.

II.2.3. Rôle des cytokines

Le rôle des cytokines peut être révélé par l'injection de cytokine ou d'Ac anti-cytokine à des animaux infectés, ou par une infection expérimentale chez des souris « Knock out » (des souris dont les gènes d'une cytokine ont été inactivés).

L'effet de l'INF γ (sécrété par les Th1) est bien démontré chez une lignée de souris résistantes à *Leishmania donovani*. La prévention des lésions cutanées dépend de la production d'INF γ . La leishmaniose cutanée diffuse et viscérale sont caractérisées par un déficit de synthèse de l'INF γ et par une expression accrue de l'IL10 (cytokine de Th2 et déprimant le Th1).

L'administration de l'IL12 permet la guérison, en stimulant la production d'INF γ et supprimant celle de l'IL4 (guérison de l'infection sous l'effet des Ac anti-IL4). La figure (14) montre que l'administration de l'INF γ à des souris infectées par *T.cruzi*, empêche la mort.

II.2.4. Rôle des anticorps

Les différents mécanismes par lesquels des infections parasitaires peuvent être contrôlées par des Ac spécifiques sont montrés dans la figure (figure 15). Les Ac peuvent :

- ✓ Agir directement ou par l'intermédiaire du complément.

- ✓ Neutraliser le parasite en empêchant sa fixation sur une nouvelle cellule, comme l'infection à *Plasmodium spp*, dont les mérozoites pénétrant dans les globules rouges par un récepteur particulier.
- ✓ Limitent l'extension, comme l'infection par *T.cruzi*.
- ✓ Stimulent la phagocytose par les macrophages (la phagocytose est accrue par la participation du complément).

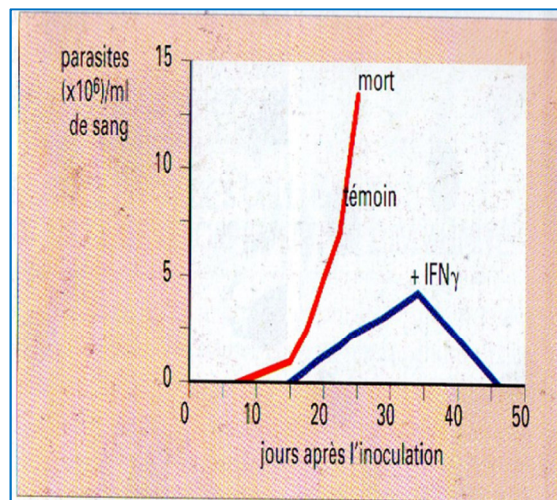


Figure 14: Effet protecteur de l'INF γ sur l'infection aiguë causée par *Trypanosoma cruzi* (Roitt *et al.*, 2002)

parasite	Sporozoïte de <i>Plasmodium</i> , vers intestinaux, trypanosome	Sporozoïte, mérozoïte de <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Plasmodium</i> , trypanosome	schistosomes, <i>Trichinella spiralis</i> , larves de filaires
mécanisme	1 	2 	3 	4
effet	destruction 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)

Figure 15: Effet des anticorps sur l'infection parasitaire (Roitt *et al.*, 2002)

III. Stratégies d'échappement aux défenses immunitaires

- Les parasites peuvent résister à la destruction par le complément : exemples : *L.major* se revête de lipophosphoglycane et ainsi s'échappe à l'action lytique du complément. *T.cruzi* exprime une glycoprotéine de surface ressemblant au DAF (Decay accelerating Factor) protéine de régulation du complément.

- **Les parasites intracellulaires s'échappent aux ERO et des enzymes lysosomiales**
Exemples : *T.gondii* pénètre dans le macrophage par une voie non phagocyttaire. Les leishmanies utilisent des récepteurs de complément pour pénétrer dans le macrophage sans déclencher la flambée oxydative; ils sécrètent aussi le superoxyde dismutase qui les protègent contre l'action des ions superoxydes.
- **Les parasites extracellulaires peuvent se camoufler:** par variation antigénique. Les trypanosomes africains par exemple modifient une protéine de leur revêtement superficiel, la VSG (Variable Surface Glycoprotéine). D'autres parasites se recouvrent d'Ag de l'hôte de sorte que celui-ci ne peut plus les distinguer de ses propres antigènes, les Schistosomules expriment à leur surface des Ag du groupe sanguin ou des Ag de CMH.
- **Les parasites extracellulaires développent une stratégie d'isolement:** certaines espèces de parasite forment des kystes protecteurs, comme *T.spiralis*. Certains ver s'entourent de collagène et forment des nodules dans la peau.
- **Les parasites extracellulaires résistent à l'attaque immunitaire:** le revêtement lâche de la surface de nombreux nématodes peut se détacher sous l'attaque immunitaire. Les ténias sécrètent l'élastase et inhibe le chimiotactisme des neutrophiles. Alors que certains nématodes et trématodes sécrètent des protéases clivant le FC des Ig.

IV. Immunopathologie

La réaction immunitaire dans le paludisme peut provoquer une anémie et l'activation et la multiplication des macrophages et des lymphocytes sont à l'origine de l'hépatomégalie et de la splénomégalie.

Les IgE produite dans les infections par les helminthes libèrent les médiateurs mastocytaires responsables des inflammations et des réactions d'allergies.

Un choc anaphylactique peut survenir lors de la rupture d'un kyste hydatique et une hyperproduction de cytokines peut être à l'origine de certains symptômes des maladies parasitaires

Chapitre 5

La vaccination

Chapitre 5: La vaccination

Le développement des vaccins contre des infections a été l'un des grands succès de l'immunologie. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les vaccinations sauvent la vie de deux millions de personnes chaque année dans le monde. La vaccination a permis l'éradication à l'échelle mondiale de la variole, une baisse de 99% des cas de poliomyélite entre 1988 et 2003, une baisse de 40% des cas de rougeole entre 1999 et 2003, et l'incidence des oreillons est passée de 859 à 9 cas pour 100 000 habitants entre 1986 et 2013 en France.

L'immunisation est le moyen par lequel une immunité spécifique protectrice est générée contre un pathogène responsable d'une maladie. Cette immunité spécifique protectrice peut être obtenue par immunisation passive ou immunisation active.

I. L'immunisation passive

L'immunité passive fait référence à une immunité à court terme résultant de l'introduction des anticorps préformés à un receveur. Elle ne nécessite donc pas une exposition directe aux agents pathogènes. L'immunité passive peut être de deux types :

- ✓ Immunité passive acquise naturellement : telle que la transmission d'anticorps de la mère à l'enfant à travers le placenta et par le colostrum et le lait maternel.
- ✓ Immunité passive acquis artificiellement : consiste à l'injection d'antisérums à un receveur.

L'immunisation passive apporte une protection du fœtus et de nouveau-né, contre les morsures des serpents ou des scorpions et une protection immédiate aux voyageurs et aux travailleurs de santé qui vont être exposés à un organisme infectieux. Mais la protection est transitoire (amélioration d'un état existant), car elle n'active pas le système immunitaire et ne génère pas une mémoire immunologique.

II. L'immunisation active

Désigne l'immunité qui résulte de la production d'anticorps par le système immunitaire de la personne en réponse au contact direct d'un antigène. Elle apporte une immunité protectrice et une mémoire immunitaire, elle peut être réalisée par une infection naturelle par un microorganisme ou acquise artificiellement par l'administration d'un vaccin.

III. Définition de la vaccination

La vaccination est le processus consistant à stimuler les réponses immunitaires adaptatives protectrices contre des micro-organismes en exposant l'individu à des formes non pathogènes ou à des composants des micro-organismes. Le but des vaccins est d'obtenir une réponse protectrice, basée sur la mémoire immunologique, reposant sur la production d'anticorps et de lymphocytes effecteurs. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine

infectieuse. Les vaccins thérapeutiques permettent quant à eux d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer.

La vaccination génère non seulement une protection individuelle mais également une protection collective en limitant la dissémination des agents infectieux. L'efficacité d'un vaccin dépend de la réceptivité de l'hôte à l'immunogène, de sa capacité à stimuler les moyens de défense de l'organisme mais aussi de l'adaptation de la réponse ainsi produite afin de neutraliser l'agent infectieux.

III.1. Les différents types de vaccin

Les principaux types de vaccin ainsi que leurs principes de fabrication sont récapitulés dans la figure (16).

III.1.1. Vaccins utilisant des organismes pathogènes entiers

La plupart des vaccins courants actuellement utilisés sont constitués de cellules bactériennes ou de particules virales inactivée (tuées) ou vivantes mais atténués (non virulente)

III.1.1.1. Vaccins atténués (affaiblis)

Ce sont les meilleurs immunogènes. Ils sont généralement obtenus par passages successifs de l'agent infectieux sur des cultures cellulaires visant à atténuer sa virulence. Ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité mimant l'infection par la souche microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4⁺ et CD8⁺. Le vaccin, étant vivant, est capable de diffuser dans l'organisme et d'induire des réponses dans différents sites anatomiques; il ne nécessite souvent qu'une seule immunisation et ne nécessite pas d'adjonction d'adjuvants.

Exemple : Le vaccin contre *Mycobacterium bovis* (vaccin BCG) l'atténuation se fait par culture pendant une période prolongée (13ans) dans des concentrations croissantes de bile (conditions défavorables), jusqu'à ce qu'elle s'adapte à croître en présence de bile. Les bactéries qui ont perdu leur capacité de virulence sont sélectionnées (par mutation en série).

L'inconvénient du vaccin atténué est la possibilité de l'inversion du pathogène à la forme virulente. Exemple: Vaccin Sabin de la poliomyélite est constitué de trois souches atténuées de poliovirus. Il est administré par voie orale aux enfants sur un morceau de sucre ou dans un liquide sucré. Les virus atténués colonisent l'intestin et induisent une immunité protectrice contre les trois souches de poliovirus virulents. Le taux d'inversion du vaccin Sabin contre la poliomyélite conduisant à une maladie paralysante ultérieure est d'un cas environ pour 4 millions de doses de vaccin.

III.1.1.2. Vaccins inactivés

Le pathogène est inactivé (tué) par la chaleur ou par des moyens chimiques (formol), de telle façon qu'il ne soit plus capable de réplication chez l'hôte. Ces vaccins tués sont exempts de risque infectieux. Ils nécessitent plusieurs injections pour obtenir une immunisation satisfaisante et

l'immunité anti-infectieuse requiert des rappels pour être maintenue (A l'exception du vaccin Sabin de polio qui nécessite des rappels à cause de l'interférence entre les trois souches pour leurs réplifications dans l'intestin). En raison de l'absence de répllication chez l'hôte, les vaccins tués induisent préférentiellement une réponse humorale et sont moins efficaces dans l'induction d'une immunité à médiation cellulaire. Le recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité peut cependant poser des problèmes de tolérance.

III.1.2. Vaccins utilisant des macromolécules purifiées (ou vaccins sous-unitaires)

Certains des risques associés aux vaccins utilisant des organismes entiers vivants ou tués peuvent être évités avec les vaccins qui sont constitués avec des macromolécules spécifiques purifiées ou recombinante dérivées des pathogènes. Deux formes générales de tels vaccins sont d'usage courant: les exotoxines (anatoxines) et les polysaccharides capsulaires.

Les vaccins sous-unitaires ne présentent pas de risques infectieux et sont mieux tolérés que les vaccins inactivés. Mais leur capacité à induire une réponse immunitaire peut être faible (vaccins peu immunogènes). Ils nécessitent donc plusieurs injections et des rappels pour une immunisation à long terme, ainsi que l'ajout d'adjuvants permettant d'améliorer la réponse immunitaire induite

III.1.2.1. Vaccins utilisant des polysaccharides

Les vaccins polysaccharidiques sont spécialement dirigés contre la capsule qui entoure certaines bactéries (pneumocoques, les méningocoques et des bactéries du type *Haemophilus influenzae B*). Les vaccins polysaccharidiques sont inactivés, et ne contiennent que les polysaccharides de la capsule.

Une des limites de ces vaccins est leur incapacité d'activer les LT auxiliaires CD4+, ils activent les cellules B d'une façon thymo-indépendante, ce qui induit la production de d'IgM, avec peu de commutation de classe, aucune maturation d'affinité et pas de cellules à mémoires. Pour impliquer les cellules Th, l'Ag peut être conjugué à une protéine servant de porteur. Comme le cas du Vaccin contre *Haemophilus influenza* (provoque la méningite), le polysaccharide capsulaire (de l'*Haemophilus*) est conjugué au toxoïde tétanique.

III.1.2.2. Vaccin utilisant des toxoïdes (anatoxine)

Le vaccin est préparé en purifiant l'exotoxine bactérienne responsable de la pathogénicité, puis l'inactiver par le formaldéhyde pour former un toxoïde (ou anatoxine); la perte de la toxicité de l'exotoxine ne doit pas modifier excessivement la structure de l'épitope. Ce vaccin induit la formation des anticorps antitoxoïdes qui neutralisent la toxine, comme dans la diphtérie et le tétanos.

Le problème majeur de la production du vaccin, est la difficulté d'obtenir des quantités suffisantes de matériel de départ purifié. La solution peut être résolue par le clonage des gènes de l'exotoxine et leur expression dans des cellules hôtes qui croissent facilement (telles que les levures ou bactéries).

III.1.3. Vaccin utilisant des antigènes recombinants

Théoriquement, le gène codant une protéine immunogène peut être cloné et exprimé dans des bactéries, des levures ou des cellules de mammifères en utilisant la technologie du l'ADN recombinant. Exemple: Vaccin de (l'HBs Ag) d'hépatite est le premier vaccin approuvé chez l'homme, le gène du principal Ag de surface du virus de l'hépatite B(HBsAg) est cloné dans les cellules de levures. Les cellules de levures recombinantes sont cultivées dans de grands fermenteurs; l'HBsAg s'accumule à l'intérieur de cellules. Les cellules de levures sont récoltées puis rompues sous forte pression, ce qui libère l'HBsAg recombinant, qui est ensuite purifié par des techniques biochimiques.

III.1.4. Vaccin utilisant des vecteurs

Des virus ou des bactéries intracellulaires vivants, atténués et génétiquement manipulés pour exprimer des antigènes hétérologues, peuvent être utilisés comme vecteurs pour délivrer des immunogènes au système immunitaire. De tels vecteurs vivants ont l'avantage d'être peu coûteux à produire, permettant une distribution à large échelle.

Plusieurs de ces vecteurs sont actuellement en développement clinique, notamment pour la mise au point de vaccins contre le VIH, la tuberculose ou le paludisme. Les vecteurs bactériens les plus étudiés actuellement sont les salmonelles, les listeria, les shigelles et le BCG. Ce dernier représente un vecteur très sûr pour délivrer des antigènes hétérologues.

III.1.5. Vaccin utilisant le DNA

Un gène codant pour un antigène d'intérêt vaccinal est inséré dans un plasmide bactérien, sous le contrôle d'un promoteur approprié (en général, le promoteur du cytomégalovirus). Le plasmide est ensuite produit dans des bactéries, purifié et injecté par voie intramusculaire ou intradermique. Ce procédé de vaccination permet notamment d'induire des réponses cellulaires, qui se caractérisent par de fortes réponses T cytotoxiques et T CD4⁺ à dominante Th₁.

Les essais ont montré une bonne tolérance de ces vaccins génétiques. Cependant, les réponses immunitaires obtenues, notamment les réponses anticorps, ont été d'intensité modeste à faible.

IV. Notion d'adjuvant

Les adjuvants stimulent la réponse immunitaire innée nécessaire à l'activation de la réponse spécifique dont dépend le succès de la vaccination. Les vaccins vivants sont très immunogènes et se passent d'adjuvant. Mais la plupart des autres vaccins ne provoquent pas de réponse innée suffisante, d'où la nécessité d'ajouter un adjuvant.

Les adjuvants peuvent en outre permettre de limiter les doses d'antigènes à administrer, de réduire le nombre d'injections nécessaires pour une bonne immunisation, ou encore renforcer la réponse immunitaire chez les faibles répondeurs (personnes immunodéprimées, âgées...).

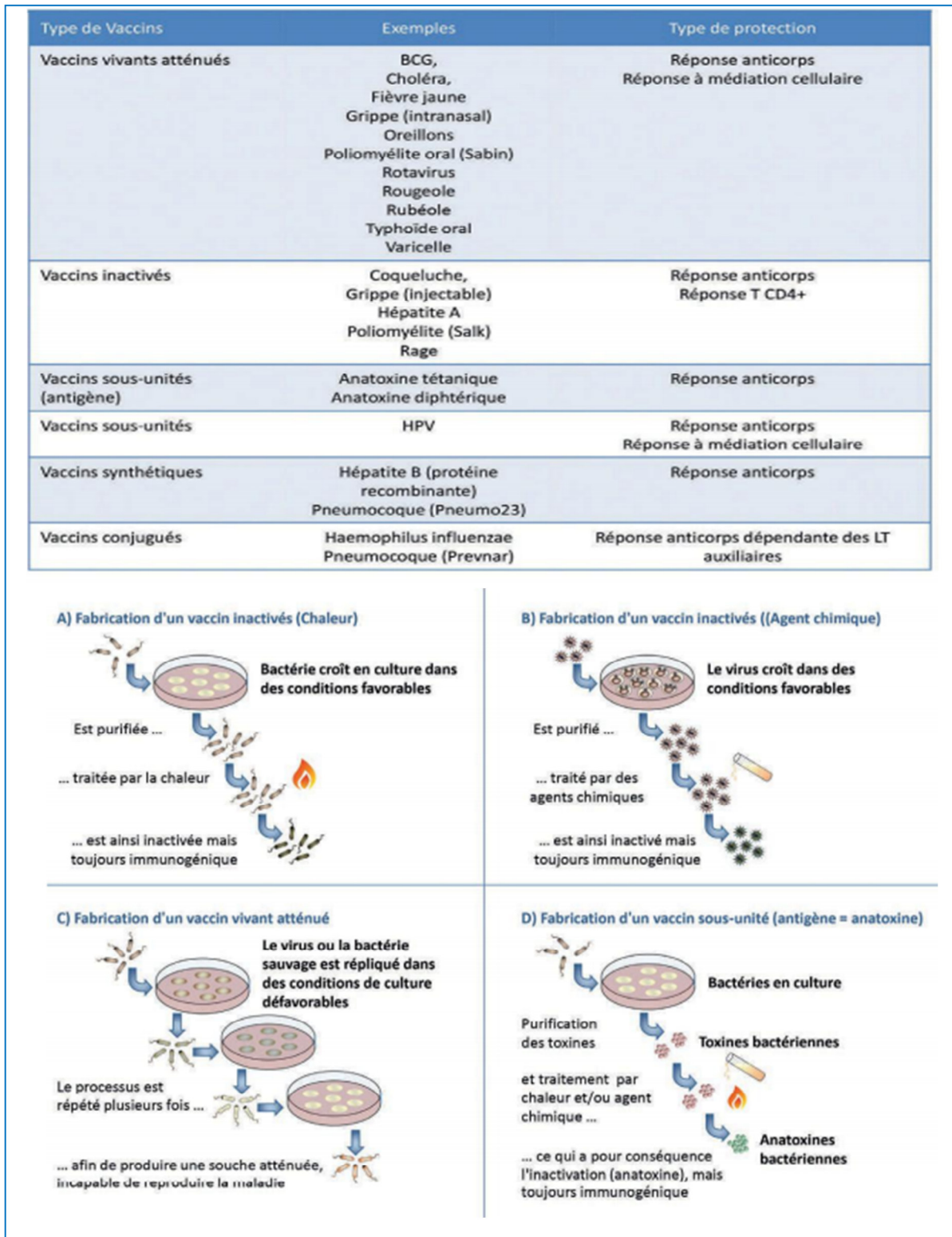


Figure 16: Différents types de vaccins actuellement disponibles et leur modes de production (A, B, C et D) (Carcelain *et al.*, 2018)

V. Technologie de synthèse des vaccins contre le Covid-19

La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine Spike du virus (aussi appelée protéine spicule ou « protéine S »), elle est située à la surface de l'enveloppe du virus SARS CoV-2 et lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire puis de pénétrer dans les cellules hôtes. Vu son rôle central dans l'infection, la protéine Spike est donc la cible de la plupart des vaccins.

Différentes technologies vaccinales sont utilisées comme vaccins contre le Covid-19. Il s'agit des techniques « classiques », basées sur l'utilisation du virus SARS-CoV-2 sous une forme atténuée ou inactivée (vaccin atténué ou inactivé) d'un virus entier inactivé, ou d'une partie seulement du virus (vaccin sous unitaire). Et des « nouvelles » technologies, basées sur l'utilisation d'un acide nucléique pur (ADN ou ARN) ou d'un vecteur viral. La figure 17 montre le mode d'action de ces dernières technologies.

V.1. Vaccins à ARN messenger

Ce sont des vaccins révolutionnaires de point de vue technologique, leur principe d'action diffère des vaccins classiques. Le vaccin à ARN messenger consiste à utiliser le gène du virus qui code pour la formation de la protéine de surface (Spike ou S). Après injection, cet ARN messenger va produire dans l'organisme la protéine virale d'enveloppe S qui va déclencher, à son tour, la réponse immunitaire spécifique et la protection face à une infection ultérieure sans. L'organisme va donc fabriquer lui-même son propre vaccin à partir de l'injection d'une partie du code génétique du virus. Le fonctionnement du vaccin à ARN messenger est donné dans la figure 17.

Les vaccins à ARNm (BioNTech-Pfizer, Moderna ou CureVac) s'affranchissent des étapes lentes et coûteuses des vaccins classiques, car ils sont produits par synthèse chimique. En outre, contrairement aux vaccins vivants atténués, le risque de retour à la virulence est nul, puisqu'ils ne contiennent pas d'agent infectieux mais uniquement l'information nécessaire à la production d'une protéine virale. Le vaccin est également administré sans adjuvant.

V.2. Vaccins à vecteur viral non répliquatif

La technologie à base de vecteurs viraux est utilisée à grande échelle depuis des décennies dans le cadre de la thérapie génique, des traitements contre le cancer et de la vaccination animale. Elle a servi récemment à la production de deux vaccins contre la maladie à virus Ebola chez l'humain. Ces vaccins utilisent un autre virus, en l'occurrence un adénovirus, génétiquement modifié pour devenir inoffensif et incapable de se répliquer. Le code génétique permettant la synthèse de la protéine S du coronavirus Sars-CoV-2, est inséré dans l'ADN de l'adénovirus, lui permettant de produire cet antigène (la protéine S) dans l'organisme qui déclenche à son tour la réponse du système immunitaire et la production d'anticorps spécifiques. Le vecteur viral, le fragment d'ADN et l'ARNm sont rapidement décomposés et éliminés par les cellules de l'organisme.

Les vaccins à base de vecteurs adénoviraux (Astrazeneca, Johnson & Jonhson, Spoutnik V) sont très immunogènes et déclenchent de fortes réponses immunitaires innées et spécifiques tant humorale que cellulaire qui devraient assurer une protection à plus long terme. Ils offrent plusieurs avantages opérationnels dont l'administration d'une seule dose (p. ex., vaccin de Janssen) et les conditions plus souples d'entreposage (grande stabilité du produit).

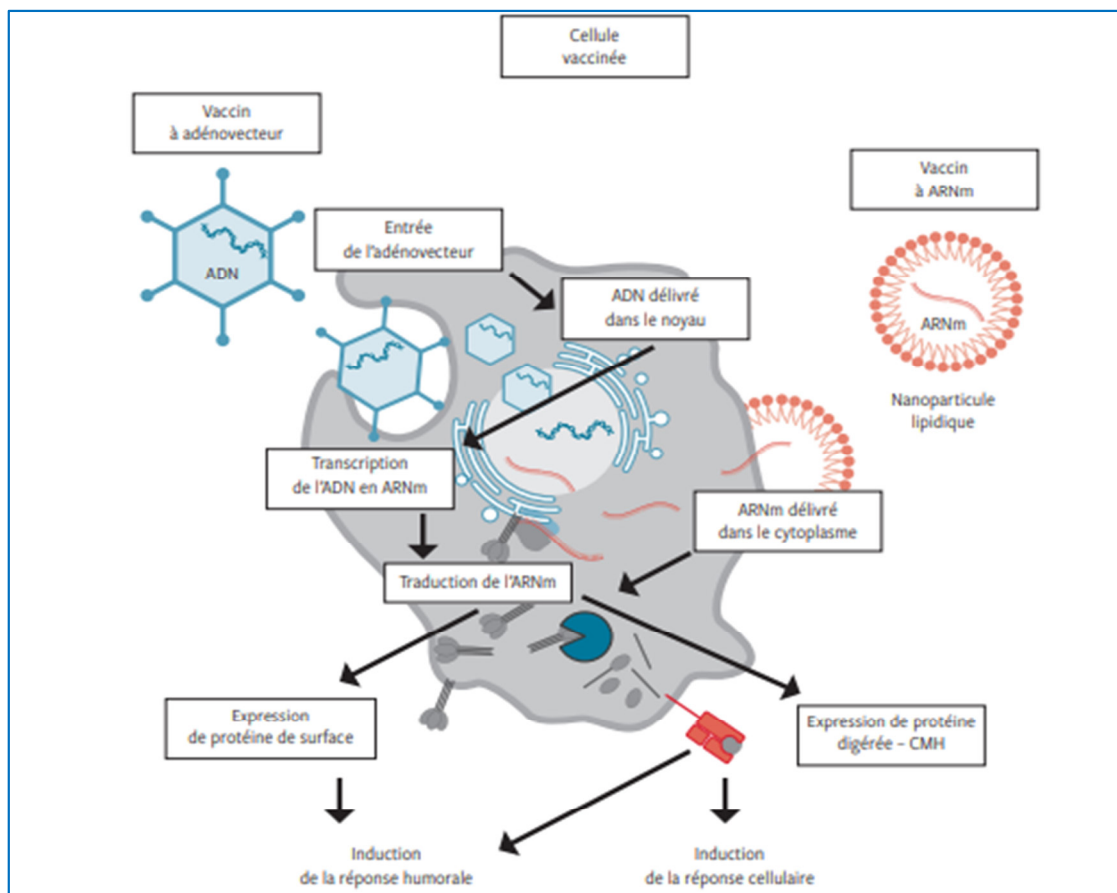


Figure 17 : Mécanisme d'action du vaccin à adénovecteur et à ARNm (Fallet et *al.*, 2021)

Références bibliographiques

1. Abbas, A.K. et Lichtman, A.H. (2008). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* (3^e édition). Paris, France : Masson.
2. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillali S. (2018). *Cellular and Molecular Immunologie* (9^e édition). USA : Elsevier.
3. Ajjan, N. (2009). *La vaccination : Manuelle pratique de tous les vaccins*. Paris, France : Masson.
4. Biacchesi, S. (2017). *Les virus ennemis ou alliés*. Versailles, Paris : Quæ.
5. Burmester, G.R. et Pezzutto, A. (2000). *Atlas de poche d'immunologie: Bases, analyses biologiques, pathologies*. Paris, France : Flammarion.
6. Carcelain, G., Chevailler, A., Fournel, S., Gubler, B. et Lelièvre, J.D. (2018). *Immunologie fondamentale et immunopathologie* (2^e édition). Paris, France : Masson.
7. Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S. (2004). *Immunologie clinique de la théorie à la pratique* (4^e édition). Bruxelles : De Boeck.
8. Chatenoud, L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique. *Médecine/ Sciences*. 2002,18 (12), 1183–1184.
9. Chatenoud, L. et Bach, J F. (2008). *Immunologie de la Biologie à la clinique* (5^e édition). Paris, France : Flammarion.
10. Cruse, J.M. et Lewis, R.E. (2011). *Atlas of immunology* (2^e édition). USA : Taylor & Francis.
11. Cavaillon, J.M. La réponse immunitaire à l'agression : Système immunitaire inné. *Réanimation*. 2011, 20, 93-405.
12. DAUNE, G. Vaccin à ARN messager : dix questions pour démêler le vrai du faux. Disponible sur : <https://c.dna.fr/sante/23/07/2021>
13. DeFranco, A L., Robertson, M., Locksley, R M. (2009). *Immunité : La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires*. Belgique, Bruxelles : De Boeck.
14. Dedet, J.P. (2007). *La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes*. Paris : Dunod.
15. Delneste, Y., Beauvillain, C., Jeannin, P. Immunité naturelle Structure et fonction des Toll-like receptors. *Médecine Sciences*. 2007, 23, 67-73.
16. Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., Roitt, I. (2008). *Fondement de l'immunologie* (7^e édition). Bruxelles : De Boeck.

17. **E**spinosa, E. et Chillet, P. (2006). *Immunologie* (Collection Sciences de la Vie et de la Terre). Paris : Ellipses.
18. **F**allet, B., Miauton, A., Ribi, C. et Muller, Y. Vaccins contre le Covid-19 : cibles vaccinales, immunogénicité et réactions allergiques. *Revue Médecine Suisse*. 2021, 17, 690-6
19. Finlay, M., Katrin, M.B., Alan, S. et Andreas, W. Type I interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology*. 2015, 15(2), 87–103.
20. **J**aneway, C.A. et Travers, P. (1997). *Immunobiologie*. Paris : De Boek.
21. Janeway, C.A., Travers, P. et Kenneth, M. (2009). *Immunobiologie* (3^e édition). Paris : De Boek.
21. Jeannina, P., Jaillonb, S. et Delneste, Y. Biologie des récepteurs de l'immunité innée: applications cliniques et thérapeutiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2010, 424, 41-51.
22. **H**art, T. et Shears, P. (1999). *Atlas de poche de microbiologie*. Paris : Flammarion.
23. Hurtado-Nedeleca, M., Chan Dang, P.M., Monteiroa, R.C., El Bennab, J.M., Pocidaloa, M.A. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2014, 462, 25-38.
24. **G**eorgel, P. et Bahram, S. Immunité innée antivirale. *Médecine/ Sciences*. 2006, 22, 961-980.
25. Georget, M. (2009). *Vaccination: Les vérités indésirables*. France : Dangles.
26. Goering R.V. (2019). *MIMS' Medical Microbiology and Immunology* (6^e édition). Australie : Elsevier.
27. Gorvel, L., Textoris, J., Banchereau, R., Ben Amara, A. Intracellular Bacteria Interfere with Dendritic Cell Functions: Role of the Type I Interferon Pathway. *PLOS ONE*. 2014, 9(6), e99420.
28. Guillet, J.G. Les mécanismes d'échappement viraux. *Médecine/ Sciences*. 2000, 16, 874-82.
29. **K**enneth, M. et Casey, W. (2017). *Janeway's. Immunobiology* (9^e édition). New York : Garland Science.
30. Kindth, T.J., Goldsby, R.A. et Osborne, B.A. (2003). *Immunologie : Le cours de Janis Kuby* (3^e édition) Paris : Dunod.
31. Kindth, T.J., Goldsby, R.A. et Osborne, B.A. (2008). *Immunologie : Le cours de Janis Kuby* (6^e édition). Paris : Dunod.
32. **L**eclerc, C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. *Médecine /Sciences*. 2007, 23, 386-90.

33. Lucius, R. (2017). *The Biology of Parasites*. USA : Wiley.
34. **Male**, D., Brostoff, J., Roth, D B. et Roitt, I. *Immunologie* (7^e édition). Belgique : Elsevier.
35. Mege, J.L. et Capo, C. La polarisation des macrophages, le nœud gordien des infections bactériennes. *Médecine/Sciences*. 2010, 26, 83-88.
36. **Parham**, P. (2003). *Le système immunitaire*. Paris : De Boek.
38. Punt, J., Stranford, S.A., Jones, P.P. et Kuby, J. (2018). *Immunology* (8^e édition). New York : Freeman and Company.
39. **Rajiv**, K., Jessica, R., Loughland, S., Michelle, J. B., Christian, R. The regulation of CD T cells during malaria. *Immunological Reviews*. 2019, 00, 1–18.
39. Roitt, I., Brostoff, J. et Male, D. (2002). *Immunologie* (3^e édition). De Boek & Larcier Bruxelles : De Boek & Larcier.
40. Sastry, A.S. et Bhat, K.S. (2018). *Review of Microbiology & Immunology* (6^e édition). Inde : Jaypee
41. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
42. INSERM. Les vaccins à ARNm susceptibles de modifier notre génome, vraiment ? Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/06/12/2021>