

Réponses aux pathogènes, immunité anti-infectieuse

Ghislaine Sterkers et Marie-Anne Gougerot-Pocidalò

I-Introduction	2
II-Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse.....	3
II-1.Immunité innée.....	3
II-2 Immunité adaptative	3
III. Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication extracellulaire.	3
IV-Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication intracellulaire.....	4
V-Réponses immunitaires anti-virales	6
VI-Réponses immunitaires anti-parasitaires	6
VII-Réponses immunitaires anti-fongiques	7

I-Introduction

L'immunité anti-infectieuse, pour être efficace, doit utiliser des stratégies assurant l'activation rapide de puissantes réponses adaptées à des pathogènes d'une très grande diversité. Au cours de l'évolution la pression de sélection exercée par les agents pathogènes a conduit à la diversité et à la complémentarité des réponses immunitaires. Inversement, les agents pathogènes ont développé des moyens de résistance contre nos systèmes de défense. L'immunité innée, immédiate, est la première ligne de protection contre les agents pathogènes. Elle inclut les barrières cutanéomuqueuses, le système du complément, des cellules comme les polynucléaires et les macrophages. Les réponses immunitaires innées et adaptatives agissent en interaction étroite dans la protection contre les agents pathogènes.

En ce qui concerne l'immunité adaptative, les lymphocytes T CD4⁺ (T helper : Th), grâce à leur capacité à sécréter des cytokines distinctes en fonction de la nature des pathogènes contribuent largement à l'efficacité du système. Les Th1 sont indispensables pour lutter contre des pathogènes à multiplication intracellulaire (salmonelles, mycobactéries..) par l'intermédiaire de l'IFN γ qu'ils sécrètent. Ils jouent également un rôle central dans l'éradication des virus en contribuant à la différenciation des lymphocytes T CD8⁺ tueurs (Cytotoxic T Lymphocytes ou CTL). Les Th2 qui sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-6, jouent un rôle important dans la protection contre les pathogènes muqueux. Ils concourent à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines à fonction anticorps indispensable à l'élimination des pathogènes à réplication extracellulaire. Les Th17, qui sécrètent notamment de l'IL-17, jouent également un rôle important dans les défenses contre les bactéries à réplication extracellulaire et les infections fongiques en concourant à la mobilisation et l'activation des phagocytes.

La connaissance récente des Toll-like récepteurs (TLR) a largement contribué à l'identification des mécanismes impliqués dans l'orientation des réponses immunitaires effectrices. Les TLR appartiennent à la famille des PRR (voir chapitre 3). Les TLR interagissent avec des régions conservées de diverses classes de micro-organismes incluant les bactéries gram-positives et gram-négatives, les champignons, les protozoaires et les virus. L'interaction des TLR avec leurs ligands initie des événements de signalisation qui résultent en l'activation des cellules de l'immunité innée. Les TLR sont ainsi responsables de l'initiation de la réponse immunitaire innée. Ils contrôlent par ailleurs, l'initiation de la réponse immunitaire adaptative par l'intermédiaire de leur action sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ils induisent également de l'IL-16 et d'autres cytokines qui permettent de prévenir l'action suppressive des T régulateurs. Enfin, les TLR, induisent la sécrétion de l'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigène, indispensables aux TCD4 pour se différencier et Th1.

II-Systèmes immunitaires impliqués dans la défense anti-infectieuse

II-1.Immunité innée

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte. La peau et la surface des muqueuses constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes. L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement de microorganismes incapables de se développer en milieu acide. Des molécules comme le lysozyme ou encore les défensines qui sont présentes dans les larmes et les sécrétions muqueuses ont une activité antimicrobienne en attaquant la paroi de certains microorganismes. Des cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales. Ayant pénétré chez l'hôte, les microorganismes sont confrontés à différents éléments de l'immunité innée dont le système du complément et les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages, sont les principaux acteurs

II-2 Immunité adaptative

Contrairement à l'immunité innée qui reconnaît des groupes de pathogènes par le biais de molécules conservées chez tout individu et à travers plusieurs espèces, l'immunité adaptative reconnaît des structures antigéniques spécifiques.

Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui après maturation dans la moelle osseuse acquièrent la capacité de produire des immunoglobulines.

Les lymphocytes T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes en tuant les cellules infectées. Ils peuvent également induire l'acquisition de fonctions par d'autres cellules du système immunitaire soit par interaction directe avec ces cellules ou par le biais de la sécrétion de cytokines. Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires secondaires aux réactions inflammatoires consécutives à l'infection.

Une fraction seulement d'individus infectés par divers pathogènes développe des signes cliniques d'infection, sous l'influence de facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance.

III. Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication extracellulaire.

L'activation des voies alterne et des lectines du complément, déclenchées par le contact avec une surface bactérienne, sont des effecteurs de l'immunité innée. L'activation du système du complément conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui peut détruire les bactéries gram négatif. De plus, au cours de l'activation des différentes voies du

complément des produits de clivage du complément jouent un rôle majeur dans la défense anti-bactérienne. Les anaphylatoxines C3a et C5a induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, C5a est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles. Les dérivés de la protéine C3 du complément, C3b et C3bi jouent un rôle majeur dans l'opsonisation des bactéries gram positif et gram négatif en se déposant à leur surface et en se liant aux récepteurs correspondant présents sur les polynucléaires neutrophiles (CR1, CR3) facilitant la phagocytose des bactéries (voir chapitre 10).

Les polynucléaires, qui sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers le site infecté, font ainsi également partie de l'immunité innée. Les polynucléaires neutrophiles, en réponse aux différents chimioattractants induits par l'agression bactérienne, migrent de façon orientée vers leur cible. Les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leur cible par l'intermédiaire des PRR décrits ci-dessus. La reconnaissance des bactéries par les récepteurs des polynucléaires neutrophiles induit leur englobement dans une vacuole de phagocytose où elles sont tuées par divers moyens (voir chapitre 11). Les monocytes/macrophages interviennent dans un deuxième temps en assurant l'élimination des polynucléaires apoptotiques, et des débris cellulaires ou bactériens.

La réponse immunitaire humorale est la principale réponse immunitaire adaptative protectrice contre les bactéries à multiplication extracellulaire. Les anticorps agissent de différentes manières. Ils peuvent empêcher la liaison des bactéries à l'épithélium des muqueuses ou encore inhiber les sites de fixation des toxines bactériennes aux membranes cellulaires (toxines tétanique ou diphtérique). Un mode d'action majeur des anticorps est leur capacité opsonisante. Les anticorps reconnaissent les épitopes bactériens par leur site anticorps, alors que leur fragment constant se lie aux récepteurs pour le fragment Fc présents à la surface des phagocytes. Cette opsonisation se fait en coopération avec celle des dérivés C3b du complément et facilite la phagocytose.

IV-Réponses immunitaires contre des bactéries à multiplication intracellulaire

Les bactéries à multiplication intracellulaire sont phagocytées par les macrophages et y survivent. Elles peuvent même s'y multiplier en inhibant les mécanismes tueurs du macrophage. Par exemple, certaines mycobactéries inhibent la fusion phagosome/lysosome empêchant le déversement des enzymes et peptides anti-microbiens dans le phagosome. Les mécanismes de défense contre ces bactéries dépendent essentiellement des lymphocytes T CD4⁺ de type Th1.

Les lymphocytes T CD4⁺ exprimant un récepteur T $\alpha\beta$ constituent le pool majoritaire des lymphocytes exerçant une fonction helper. 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 . Ils sont impliqués de façon prédominante dans l'élimination des pathogènes à multiplication intracellulaire et notamment intra-macrophagique.

L'activation du système immunitaire par les antigènes de bactéries à multiplication intracellulaire induit à un moindre degré une réponse Th2. Ces réponses Th2 diminuent les manifestations inflammatoires potentiellement délétères liées aux sécrétions des Th1. Elles diminuent en contrepartie la protection conférée par les Th1.

Les lymphocytes T CD8⁺ jouent un rôle dans l'éradication de pathogènes à multiplication intracellulaire tels que *Listeria monocytogenes*. Leur rôle semble toutefois moins important vis-à-vis des bactéries intracellulaires que dans les défenses anti-virales.

La localisation intracellulaire des certaines bactéries pourrait laisser supposer qu'elles ne sont pas accessibles aux anticorps et qu'en conséquence, l'immunité humorale ne jouerait qu'un rôle modeste dans l'élimination de ces pathogènes. En fait, à la phase initiale de l'infection, les anticorps peuvent inhiber l'entrée des agents pathogènes dans la cellule. Ils peuvent également accroître leur phagocytose et leur destruction. Dans les infections à salmonelles, les anticorps sériques pourraient prévenir la transmission de cette bactérie de cellule à cellule après l'apoptose des macrophages infectés. Enfin, les lymphocytes B peuvent internaliser via leurs immunoglobulines de membrane les pathogènes à multiplication intracellulaire et participer ainsi à une présentation particulièrement efficace de ces antigènes aux lymphocytes T CD4⁺. Les anticorps sériques spécifiques de bactéries à multiplication intracellulaire constituent un marqueur facile à analyser d'un contact avec ces agents pathogènes.

Les lymphocytes T n'exprimant ni CD4, ni CD8 (double-négatifs) et exprimant un récepteur T de type $\gamma\delta$ jouent un rôle probablement plus important que les lymphocytes T CD8⁺ dans l'éradication des bactéries à multiplication intracellulaire. Contrairement aux lymphocytes T exprimant un récepteur de type $\alpha\beta$, ces lymphocytes ne reconnaissent pas un peptide bactérien en association avec des molécules MHC classiques. Le pourcentage, normalement inférieur à 5% des lymphocytes T- $\gamma\delta$ dans le sang périphérique, est accru dans les infections à mycobactéries. Le type de reconnaissance de ces lymphocytes suggère que leur fonctionnement les rapproche de celui des cellules de l'immunité innée.

Les lymphocytes NK exercent également une activité cytotoxique vis à vis de cellules infectées par des virus ou des bactéries à multiplication intracellulaire. De plus, des cytokines telles que l'IL-12, induisent la production par les cellules NK d'IFN γ qui joue un rôle majeur dans la défense contre les bactéries à multiplication intracellulaire.

V-Réponses immunitaires anti-virales

Les virus se développent dans les cellules de l'hôte qu'ils infectent dont ils détournent le métabolisme à leur profit. Les phases initiales des réponses immunitaires anti-virales sont en conséquence similaires à celles dirigées contre les bactéries à réplication intracellulaire. De plus les virus déclenchent la production massive d'interférons qui inhibent notamment la réplication virale.

L'immunité cellulaire adaptative fait intervenir les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires de type Th1, sécrétant en particulier de l'IFN γ et du TNF α qui augmentent l'expression des molécules du CMH et activent les lymphocytes NK.

Ces lymphocytes aident de plus les lymphocytes B à se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps spécifiques.

Ils participent également à la différenciation des lymphocytes T CD8⁺ en lymphocytes cytotoxiques (CTL) qui tuent les cellules infectées par des mécanismes requérant un contact étroit avec leur cible. La reconnaissance des peptides antigéniques associés aux molécules MHC de classe I exprimés à la surface des cellules infectées entraîne une mobilisation rapide de granules contenus dans les CTL vers leur membrane. Après fusion de ces granules avec la membrane plasmique, la perforine libérée du contenu granulaire crée des pores dans la membrane de la cellule cible. Les granzymes des granules pénètrent dans la cible par ces pores et entraînent une activation de l'apoptose et la mort de la cellule infectée. Une voie alternative de lyse consiste en l'induction de l'expression de Fas Ligand par les CTL, consécutive à la reconnaissance par leur récepteur T du complexe CMH Classe I/peptide antigénique. L'interaction de Fas Ligand avec les molécules Fas exprimées sur les cellules infectées entraîne la mort de ces dernières également par activation de l'apoptose. La fonction CTL des lymphocytes T CD8⁺ est très efficace mais présente l'inconvénient de libérer des particules virales matures lors de la lyse des cellules infectées et de détruire des cellules de l'hôte. Dans le premier cas, les anticorps neutralisants interdisant aux virus ainsi libérés de pénétrer dans de nouvelles cellules. La perte des cellules infectées est compensée par les capacités de l'hôte à renouveler son patrimoine tissulaire.

VI-Réponses immunitaires anti-parasitaires

Le développement d'une immunité antiparasitaire est généralement associé à une réponse Th2. Les mécanismes effecteurs associent, de façon variée en fonction des parasites, la production d'IgE, l'activation et le recrutement de mastocytes, d'éosinophiles et de lymphocytes. Dans certains cas, des mécanismes Th1 peuvent être impliqués aboutissant à une lyse des larves.

Une des particularités des infections par les helminthes est l'association des réponses Th2 dirigées contre le parasite à une suppression systémique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative chez l'hôte. Dans les infections à nématodes et à *Schistosoma* ce phénomène a été rapporté à l'expansion de Treg produisant de l'IL-10 et du TGF β . Une autre propriété des helminthes est leur capacité à activer les macrophages sur le site d'infection leur conférant des fonctions effectrices mais également anti-inflammatoires.

VII-Réponses immunitaires anti-fongiques

L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques. L'équilibre de la flore commensale joue un rôle important pour limiter la croissance de champignons opportunistes comme *Candida albicans* qui peuvent émerger lors de traitements antibiotiques au long cours. La phagocytose et la production des médiateurs cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles constituent une défense solide contre la plupart des agents fongiques. De plus, l'activation des voies alterne et des lectines du complément est engagée par les composants présents dans les membranes cellulaires de nombreux champignons. L'immunité adaptative est également mise en jeu comme le montre la survenue de certaines infections fongiques chez des patients immunodéprimés notamment infectés par le VIH ou traités par des médicaments immunosuppresseurs.

A retenir.

- L'immunité innée constitue la première ligne de protection contre les infections microbiennes
- L'immunité adaptative se développe après un premier contact avec un agent pathogène ou ses dérivés
- Le système du complément, les phagocytes et les anticorps sont les plus efficaces contre les bactéries extracellulaires
- Les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ sont impliqués dans la destruction des cellules infectées par des bactéries à localisation intracellulaire
- Les lymphocytes T CD8⁺ interviennent essentiellement dans la destruction des cellules infectées par un virus
- Les réponses anti-parasitaires dépendent plutôt de réponses Th2 et font intervenir les mastocytes, les éosinophiles et les IgE
- Les infections fongiques sont bien maîtrisées par les mécanismes de l'immunité innée mais font aussi intervenir l'immunité cellulaire dépendant des lymphocytes T.