Mécanismes généraux de l'immunité antimicrobienne

Cours M1

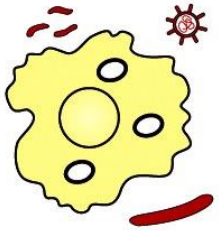
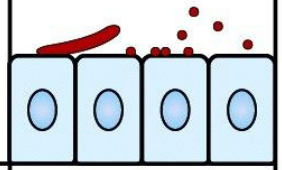
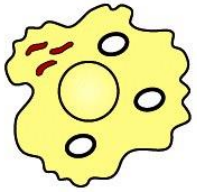
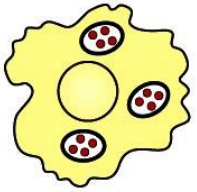
UE Microbiologie-Pathologies

Pr BM Imbert-Marcille, 2025

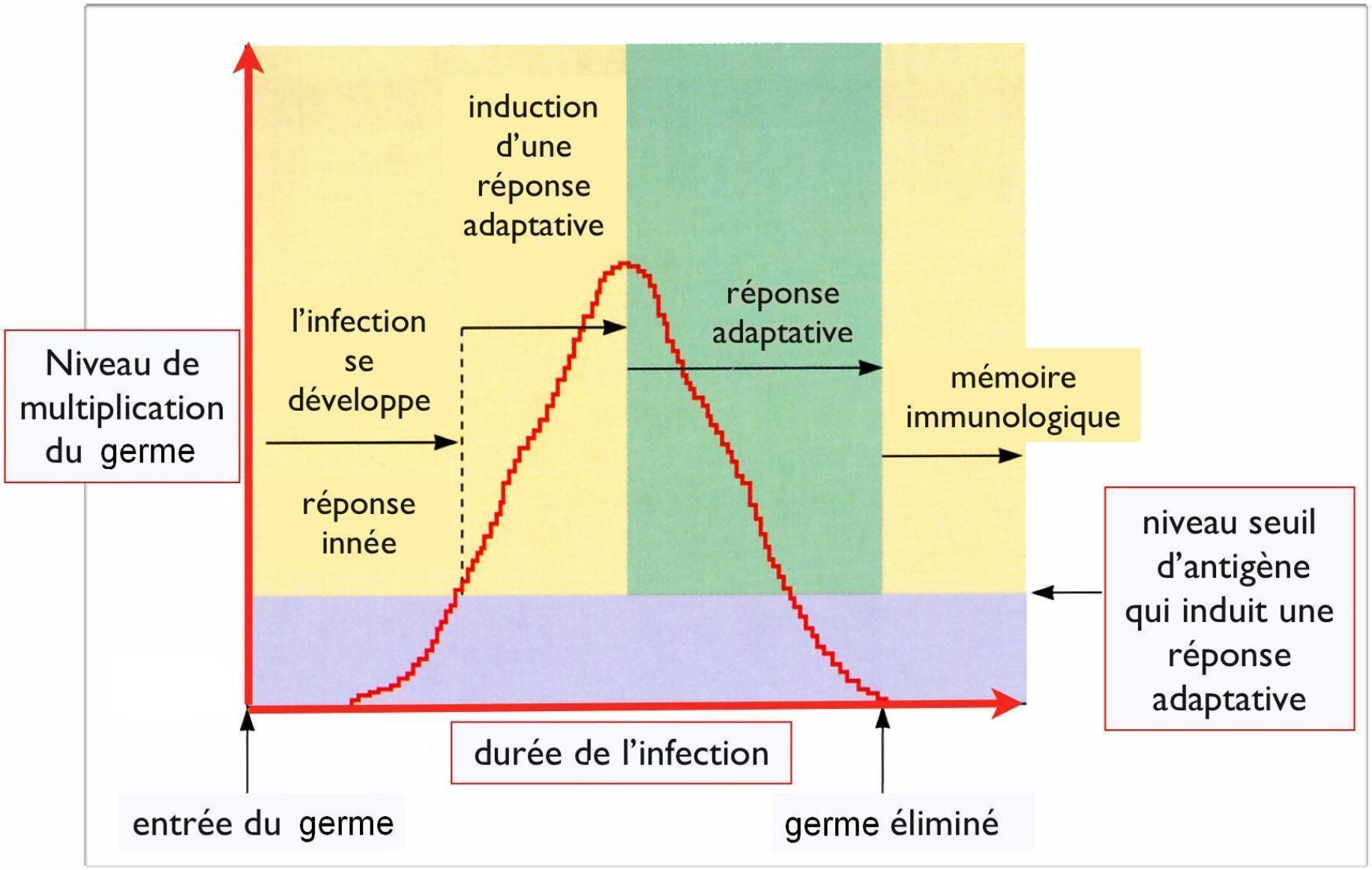
Données générales

- Fonction primitive du système immunitaire = lutte contre les agents infectieux
- Connaissance des mécanismes indispensable pour:
  - Comprendre certains aspects de la physiopathologie des infections
  - Elaborer des stratégies de prévention (vaccination)
- Connaissances en constante évolution…
- Mécanismes nombreux et complémentaires
- Orientation de la réponse en fonction du type de microorganisme et de sa localisation +++

Localisation des agents infectieux dans l'organisme

	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	*Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma* spp. *Streptococcus pneumoniae* *Vibrio cholerae* *Escherichia coli* *Helicobacter pylori* *Candida albicans* Worms	Viruses *Chlamydia* spp. *Rickettsia* spp. *Listeria monocytogenes* Protozoa	*Mycobacterium* spp. *Salmonella typhimurium* *Yersinia pestis* *Listeria* spp. *Legionella pneumophila* *Cryptococcus neoformans* *Leishmania* spp. *Trypanosoma* spp. *Histoplasma*

Séquence générale des évènements



Les cellules intervenant dans l'immunité

- Caractérisées par des antigènes de différenciation: CD
  - Très nombreux CD (>250):
    - Marqueurs spécifiques de types cellulaires (ex: CD3 pour les lympho T, CD8 pour les CTL…)
    - Marqueurs de différenciation et/ou d'activation exprimés de façon sélective et transitoire à des stades précis de la maturation: ex CD25 (R IL-2)
  - Fonctions très variées
    - Molécules d'adhésion (contacts intercellulaires+++)
    - Ligands des molécules du CMH, récepteurs des antigènes microbiens
    - Transducteurs des signaux d'activation (cytokines notamment)
- Origine hématopoïétique des cellules impliquées: différenciation et production sous l'influence de facteurs de croissance et de cytokines
  - Cytokines de l'hématopoïèse produites à l'état basal par les cellules stromales du microenvironnement médullaire
  - Modification de la capacité de réponse au cours de la réponse immune par cytokines produites par les effecteurs immunitaires activés

Hématopoïèse

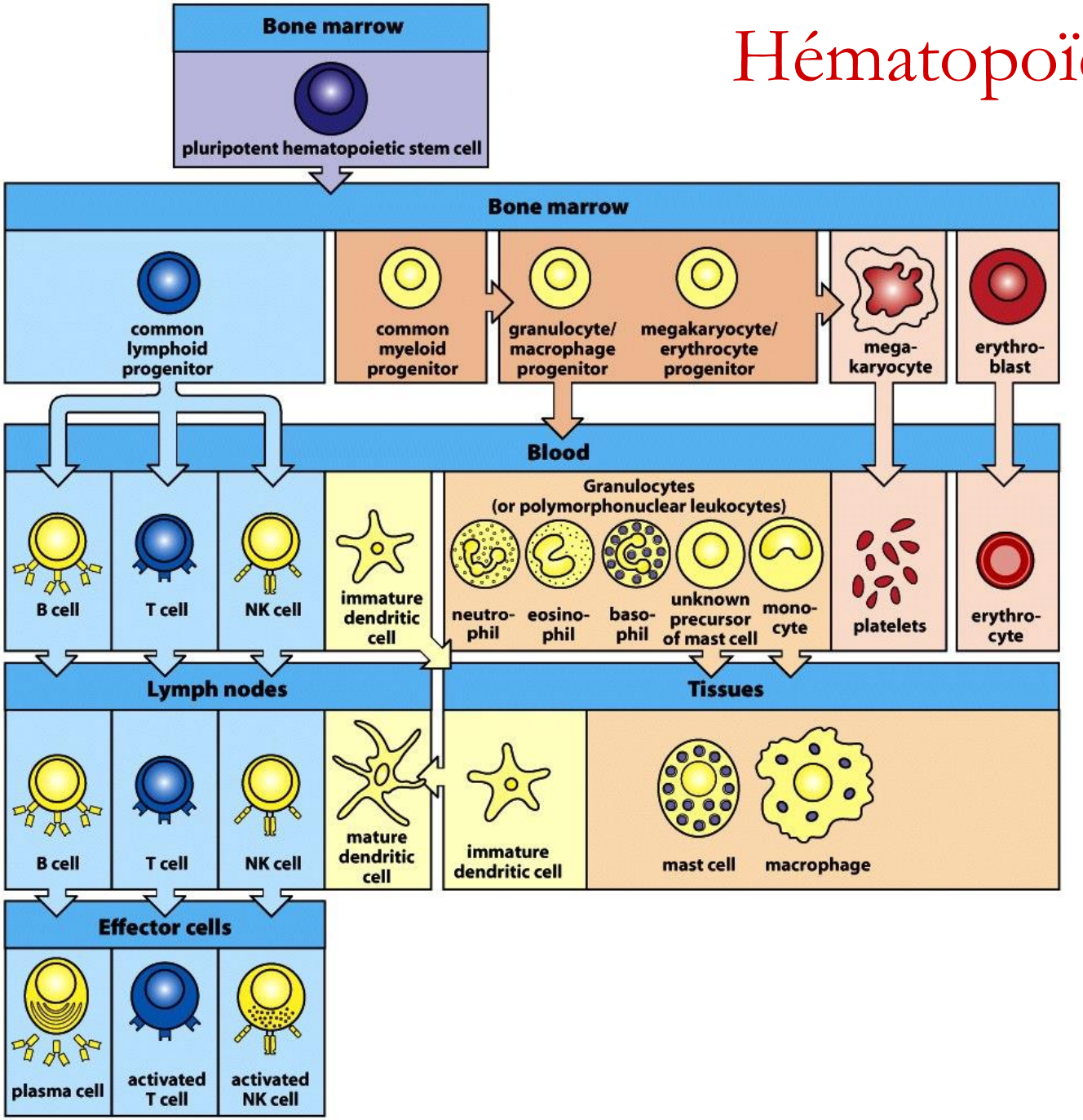


Figure 1-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les cellules de la lignée lymphoïde

- Lymphocytes = cellules clés de la réponse adaptative, différenciation en deux étapes:
  - D'abord centrale dans la moelle osseuse (LB)ou le thymus (LT)
  - Puis périphérique dans les organes lymphoïdes secondaires => aboutit à l'expansion clonale et la production de cellules effectrices
- Différents types de cellules effectrices:
  - Lymphocytes B: production d'Ac après différenciation en plasmocytes
  - Lymphocytes T CD8+ (CTL): cytotoxicité directe sur cellule cible exprimant le peptide présenté
  - Lymphocytes T CD4+ (= TH):différentes sous-populations
    - TH1: sécrétion IL-2, activation des macrophages (renforcement de capacité destruction), aide aux lympho B (sécrétion IgG, IgM)
    - TH2 : activation des lymphocytes B, pour sécrétion IgE surtout
    - TH17: augmente action polynucléaires neutrophiles, effet pro-inflammatoire
    - Treg: suppression des réponses T
    - TH22: rôle encore mal connu
- Cas particulier des populations spécialisées de lymphocytes
  - Lymphocytes$T\gamma\delta$, cellules NK, cellules NKT, cellules B1 et B
  - Peuvent agir avant la mise en place de la réponse lymphocytaire adaptative
  - Diversité limitée des récepteurs

Principaux types de lymphocytes T

	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T_H1 cells	CD4 T_H2 cells	CD4 T_H17 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell					
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, *Listeria*, *Leishmania donovani*, *Pneumocystis carinii*) Extracellular bacteria	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. *Salmonella enterica*)	

Figure 8-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les cellules de la lignée myéloïde

- Les cellules de la lignée des monocytes-macrophages:
  - Très grande hétérogénéité, de part leur morphologie et leurs fonctions
  - Rôle clé dans la transition immunité innée/immunité adaptative
  - Différents types cellulaires
    - Monocytes du sang périphériques et macrophages des tissus
    - Cellules dendritiques (indifférenciées dans sang circulant et tissus périphériques, différenciation après capture des microorganismes sur le site de l'infection et migration dans organes lymphoïdes)
    - Cellules spécifiques à certains tissus: cellules de Langerhans (peau) et cellules de Küppfer (foie)
  - Fonctions générales:
    - Présentation des peptides antigéniques
      - Contexte CMH de classe I pour la voie endogène (cell dendritiques+++)
      - Contexte CMH de classe II pour la voie exogène
    - Phagocytose (sauf cell dendritiques immatures): dès introduction de l'agent pathogène dans l'organisme ou après activation par des cytokines de la réponse adaptative
- Les cellules polynucléées
  - Polynucléaires neutrophiles: spécialisés dans la phagocytose des agents extracellulaires opsonisés (= les éboueurs de l'organisme)
  - Polynucléaires éosinophiles
- Les mastocytes
  - Uniquement dans les tissus
  - Impliqués dans l'inflammation

Les récepteurs du système de l'immunité innée

- Ensemble de récepteurs permettant la reconnaissance des agents infectieux, portés par les macrophages et/ou DC
- Récepteurs dits phagocytaires, assurent internalisation germe (bactérie ++):
  - Récepteurs de motifs (PRR: pattern recognition receptors): se lient aux PAMP (pathogen associated molecular pattern) => liaison directe
  - Liaison indirecte quand les particules sont opsonisées
- Récepteurs ou détecteurs ayant une fonction de signalisation: déclenchent production de cytokines de la phase initiale et la maturation/activation cellulaire
  - Toll-like receptor (TLR): membranaires ou intracellulaires
  - Protéines NOD: reconnaissent fragments de la paroi bactérienne

Innate immune recognition by Toll-like receptors	
Toll-like receptor	**Ligand**
TLR-1:TLR-2 heterodimer	Peptidoglycan Lipoproteins Lipoarabinomannan (mycobacteria) GPI (*T. cruzi*) Zymosan (yeast)
TLR-2:TLR-6 heterodimer	
TLR-3	dsRNA
TLR-4 dimer (plus MD-2 and CD14)	LPS (Gram-negative bacteria) Lipoteichoic acids (Gram-positive bacteria)
TLR-5	Flagellin
TLR-7	ssRNA
TLR-8	G-rich oligonucleotides
TLR-9	Unmethylated CpG DNA

Figure 2-16 Imn

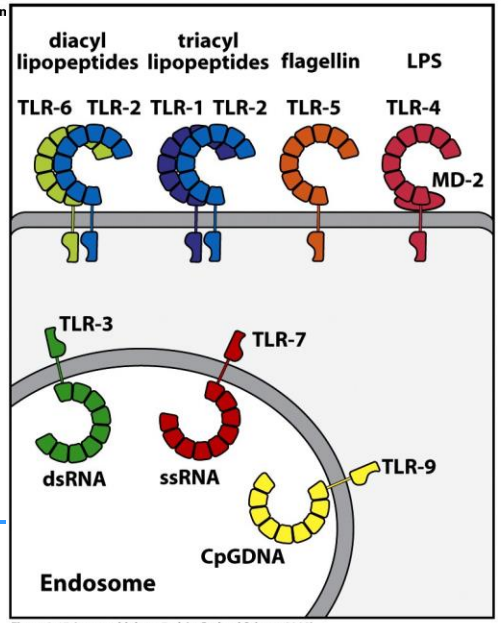


Figure 2-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les cytokines: médiateurs solubles de l'immunité

- Ensemble hétérogène de molécules, mais caractéristiques communes:
  - Synthèse par de nombreux types cellulaires en réponse à un signal activateur:
  - Action à très faible doses, en général en mode autocrine ou paracrine (très peu à action endocrine)
  - Effets pléïotropiques
- Fonctionnement sous forme d'un réseau très complexe: réactions en cascades, avec redondances, antagonismes…
- Synthétisées aux différentes phases de la réponse
- Classées en plusieurs familles: facteurs de croissance hématopoïétiques, interférons, interleukines, famille du TNF, chimiokines (très nombreuses, nomenclature récente: C, CC, CXC, CX3C)

Cytokines de la phase initiale

- Produites par les Mϕ et DC

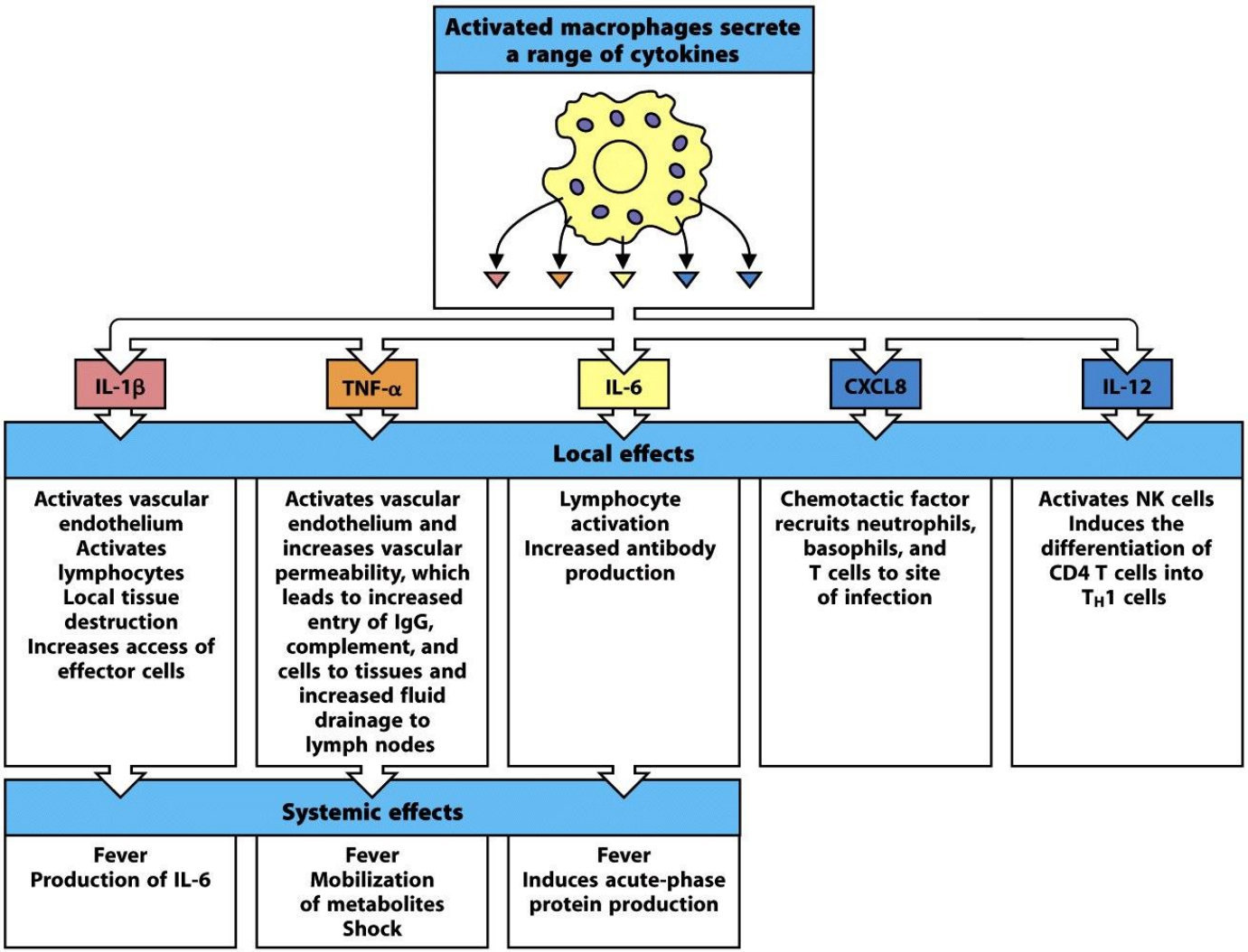


Figure 2-44 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- IFN type I

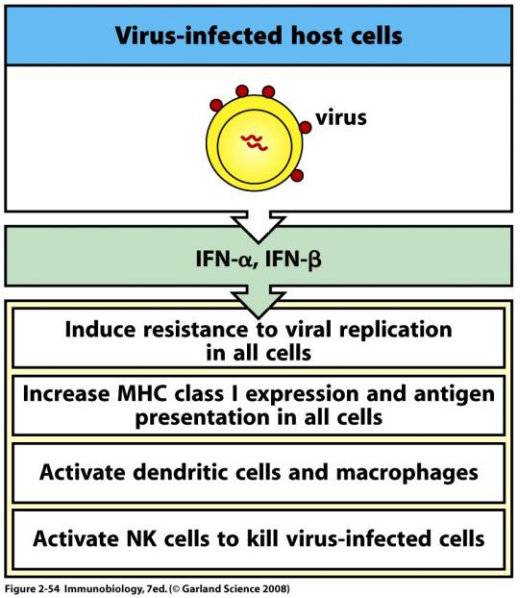


Figure 2-54 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Les cytokines de la réponse adaptative

- Produites surtout par les TCD4+
  - Celles produites par les TH1
    - IL2: cytokine majeure de l'expansion clonale des cellules T
    - IFNγ: activation des CTL et des Macrophages +++, augmentation de l'expression des Ag CMH
  - Celles produites par les TH2: IL4, IL5, IL10…: activation des lympho B, inhibition des TH1…
- Autres sources de cytokines: CTL (IFNγ)
- La polarisation de la réponse (TH1, TH2, TH17…) se fait très rapidement après le début de la réponse, elle dépend surtout des cytokines exprimées à la première phase…

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hemato-poietic cells	Other somatic cells	
Interleukin-2 (IL-2)	Naive, T_H1, some CD8	Stimulates growth and J-chain synthesis	Growth	–	Stimulates NK cell growth	–	↓ T-cell responses IBD
Interferon-γ (IFN-γ)	T_H1, CTL	Differentiation IgG2a synthesis (mouse)	Inhibits T_H2 cell growth	Activation, ↑ MHC class I and class II	Activates NK cells	Antiviral ↑ MHC class I and class II	Susceptible to mycobacteria, some viruses
Lymphotoxin (LT, TNF-β)	T_H1, some CTL	Inhibits	Kills	Activates, induces NO production	Activates neutrophils	Kills fibroblasts and tumor cells	Absence of lymph nodes Disorganized spleen
Interleukin-4 (IL-4)	T_H2	Activation, growth IgG1, IgE ↑ MHC class II induction	Growth, survival	Inhibits macrophage activation	↑ Growth of mast cells	–	No T_H2
Interleukin-5 (IL-5)	T_H2	Mouse: Differentiation IgA synthesis	–	–	↑ Eosinophil growth and differentiation	–	Reduced eosinophilia
Interleukin-10 (IL-10)	T_H2 (human: some T_H1), T_{reg}	↑ MHC class II	Inhibits T_H1	Inhibits cytokine release	Co-stimulates mast cell growth	–	IBD

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hemato-poietic cells	Other somatic cells	
Interleukin-3 (IL-3)	T_H1, T_H2 some CTL	–	–	–	Growth factor for progenitor hematopoietic cells (multi-CSF)	–	–
Tumor necrosis factor-α (TNF-α)	T_H1, some T_H2 some CTL	–	–	Activates, induces NO production	–	Activates microvascular endothelium	Susceptibility to Gram –ve sepsis
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	T_H1, some T_H2 some CTL	Differentiation	Inhibits growth?	Activation Differentiation to dendritic cells	↑ Production of granulocytes and macrophages (myelopoiesis) and dendritic cells	–	–
Transforming growth factor-β (TGF-β)	CD4 T cells (T_{reg})	Inhibits growth IgA switch factor	Inhibits growth, promotes survival	Inhibits activation	Activates neutrophils	Inhibits/ stimulates cell growth	Death at ~10 weeks
Interleukin-17 (IL-17)	CD4 T cells (T_H17) macrophages	–	–	–	Stimulates neutrophil recruitment	Stimulates fibroblasts and epithelial cells to secrete chemokines	–

Le complément

- Intervient à la fois au début de l'infection puis à la fin (élimination du pathogène)
- Réponse innée: voie des lectines et voie alterne

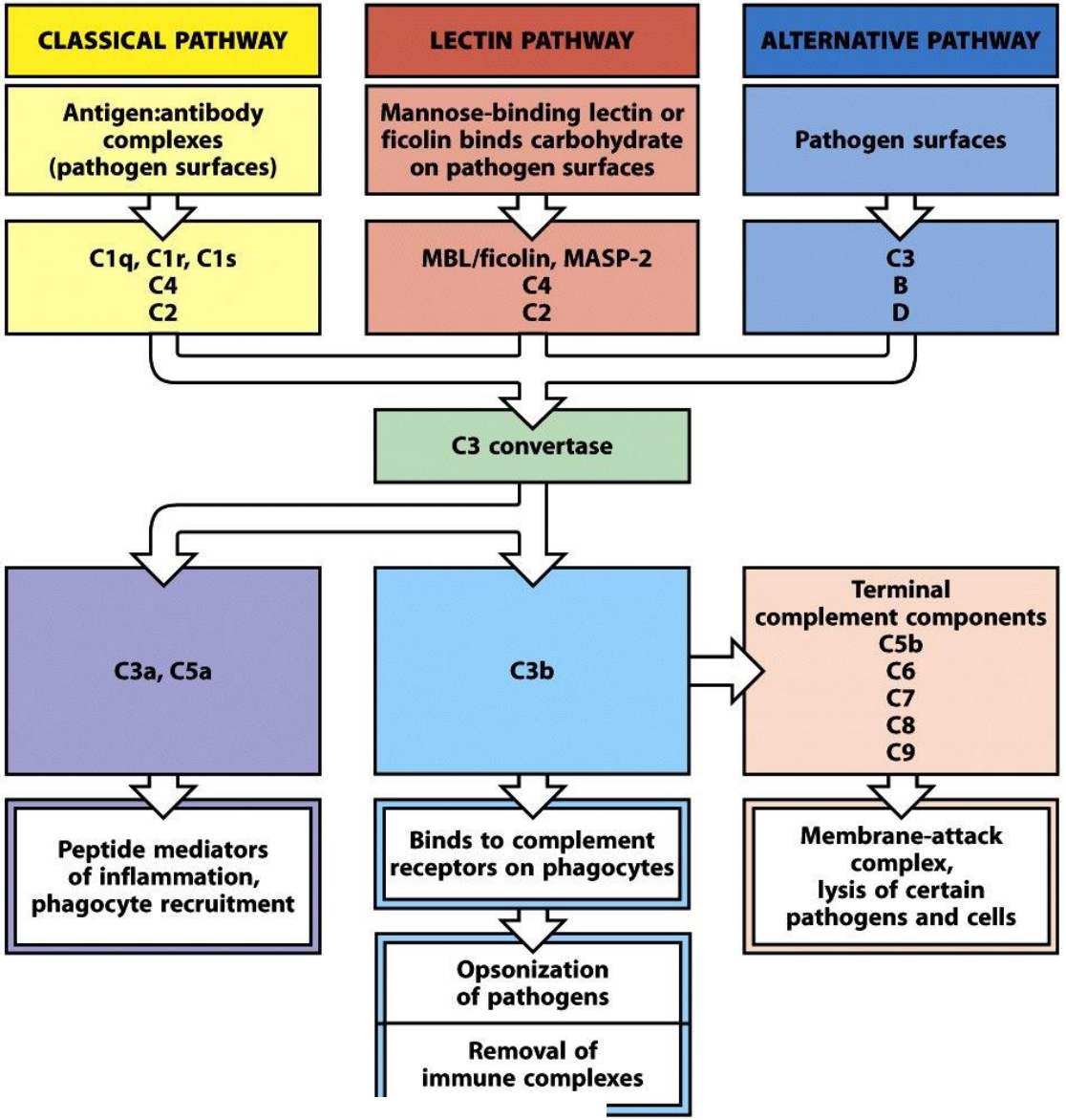
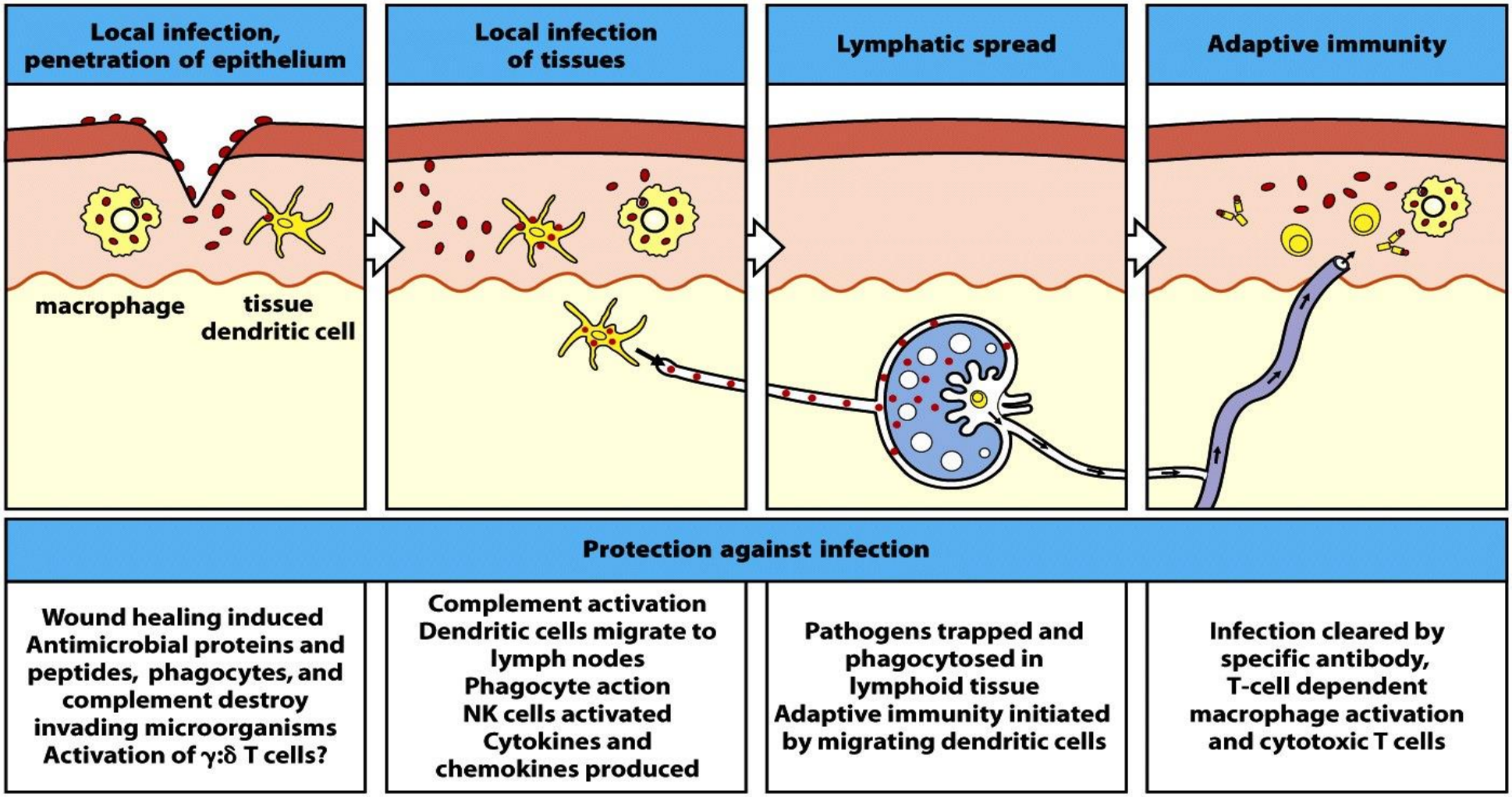


Figure 2-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

La cinétique de la réponse immune



La cinétique de la réponse:

1- Réponse innée

- Réponse préexistante à l'infection, qui ne permet pas d'acquérir la mémoire immunologique
- Barrières naturelles

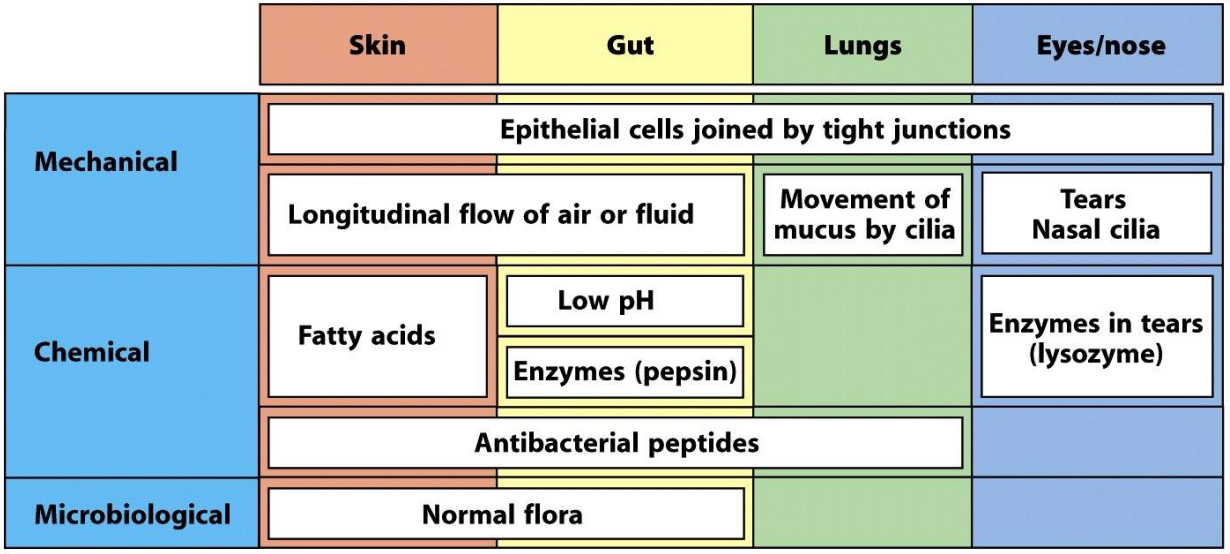


Figure 2-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Systèmes de première ligne, qui préparent à la réponse adaptative:
  - Voie alterne du complément: opsonisation des germes extracellulaires et phagocytose par les PN et Macrophages (synthèse des cytokines initiatrices)
  - Réaction inflammatoire (très peu pour les virus)
  - Système IFN α/β et cellules NK (pour les virus)

La cinétique de la réponse:
2- Réponse immune adaptative

- Seul type de réponse qui aboutisse à l'élimination du pathogène (sauf échappement…) et à la mémoire immunologique
- Réponse immune spécifique du peptide antigénique
- Deux grands types:
  - Immunité à médiation cellulaire: CTL et TH1
  - Immunité à médiation humorale: Lympho B (production d'Ac)
- L'activation et l'expansion clonale des cellules T est initiée par la présentation des peptides microbiens aux cellules T naïves:
  - Rôle fondamental de l'interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (cell dendritiques +++) => 3 types de signaux
  - L'origine des peptides présentés (endogènes ou exogènes) définit le type de lymphocyte T sélectionné puis activé (CD4 ou CD8)

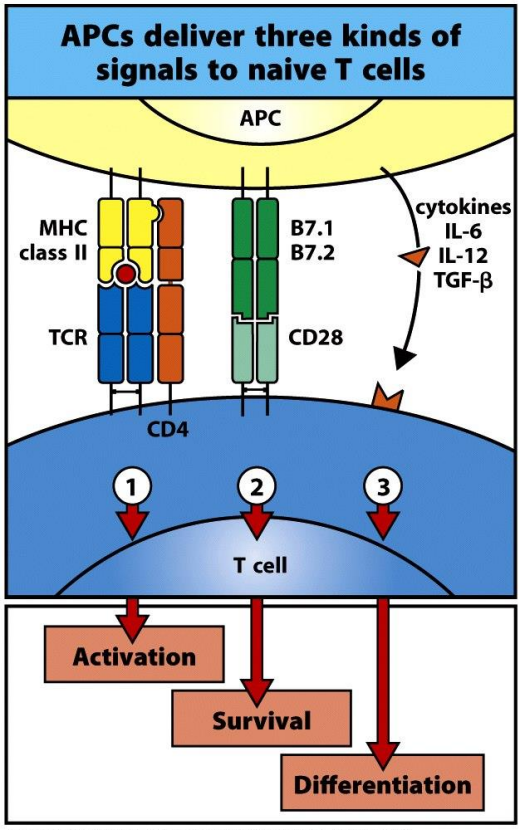
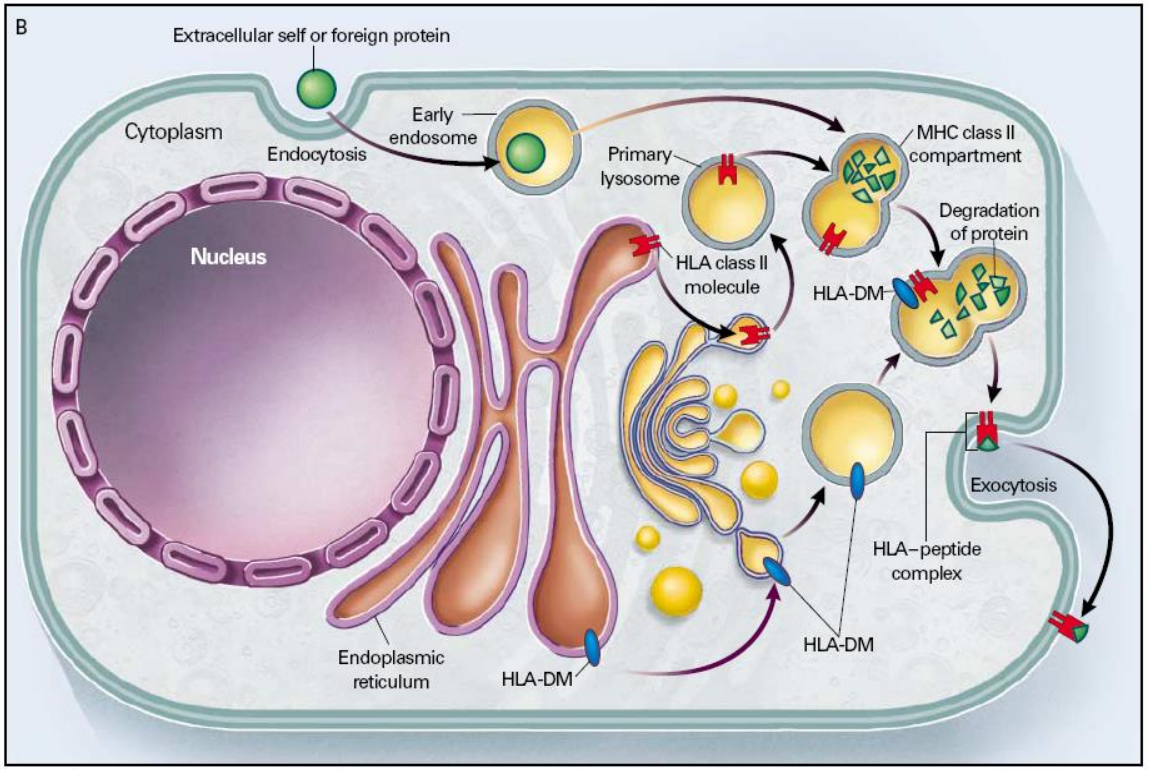
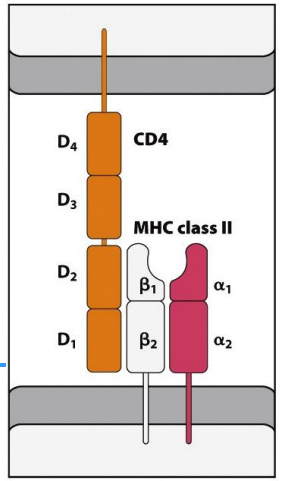


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Réponse adaptative: présentation des peptides exogènes

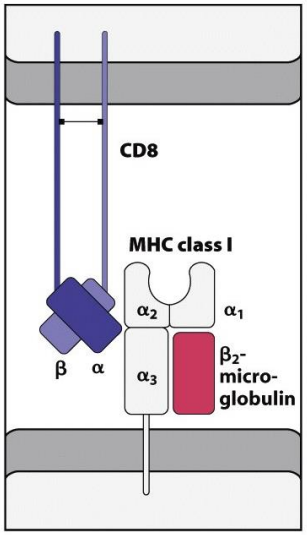
- Peptides exogènes: présentation dans le contexte de classe II => activation des CD4+
- Polarisation de la réponse en fonction des cytokines de la première phase:
  - Si IL-6 (et TGFβ) => orientation vers TH17
  - Si IL12 (et IFNγ) => orientation vers TH1
  - Si IL4 => orientation vers TH2
  - Si TGF-β => orientation vers T reg

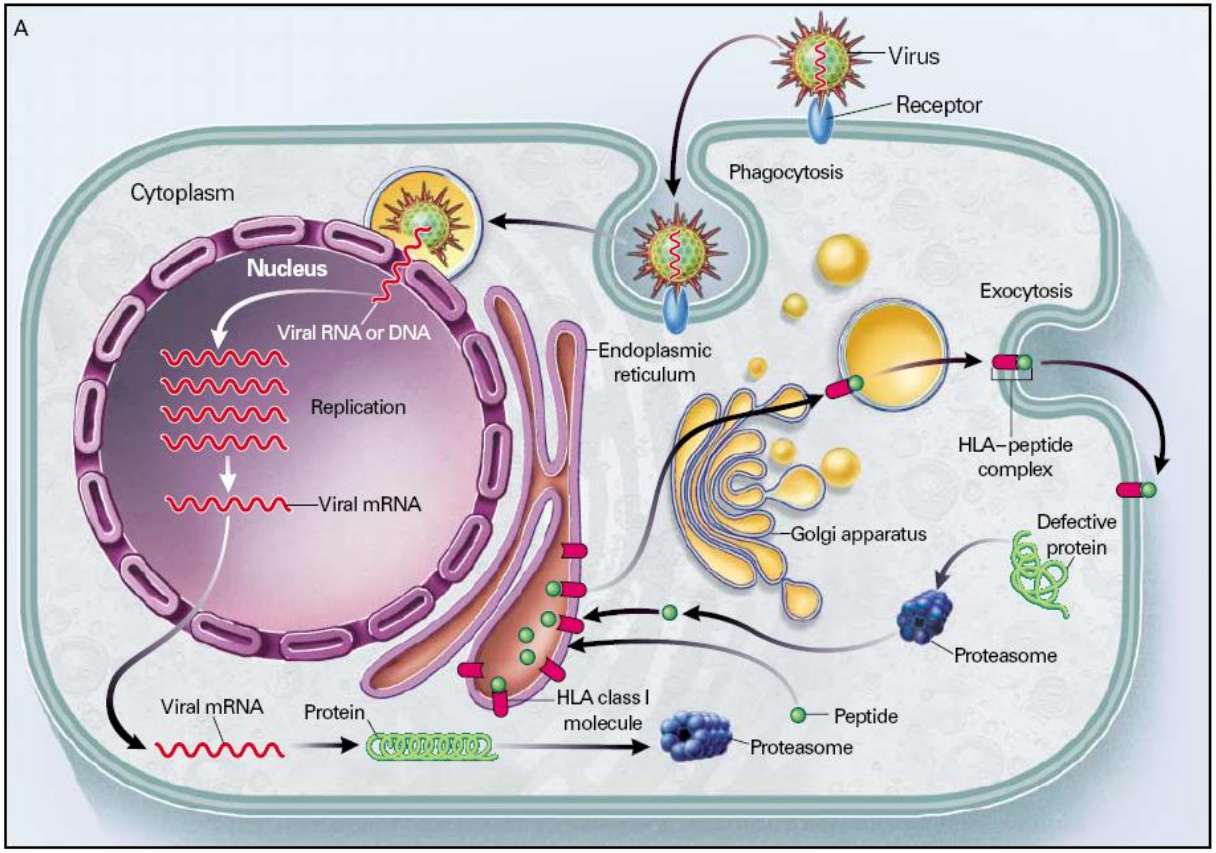




Réponse adaptative: présentation des peptides endogènes

- Présentation dans le contexte du CMH de classe I => activation des CTL





Les fonctions des sous-populations de lymphocytes T

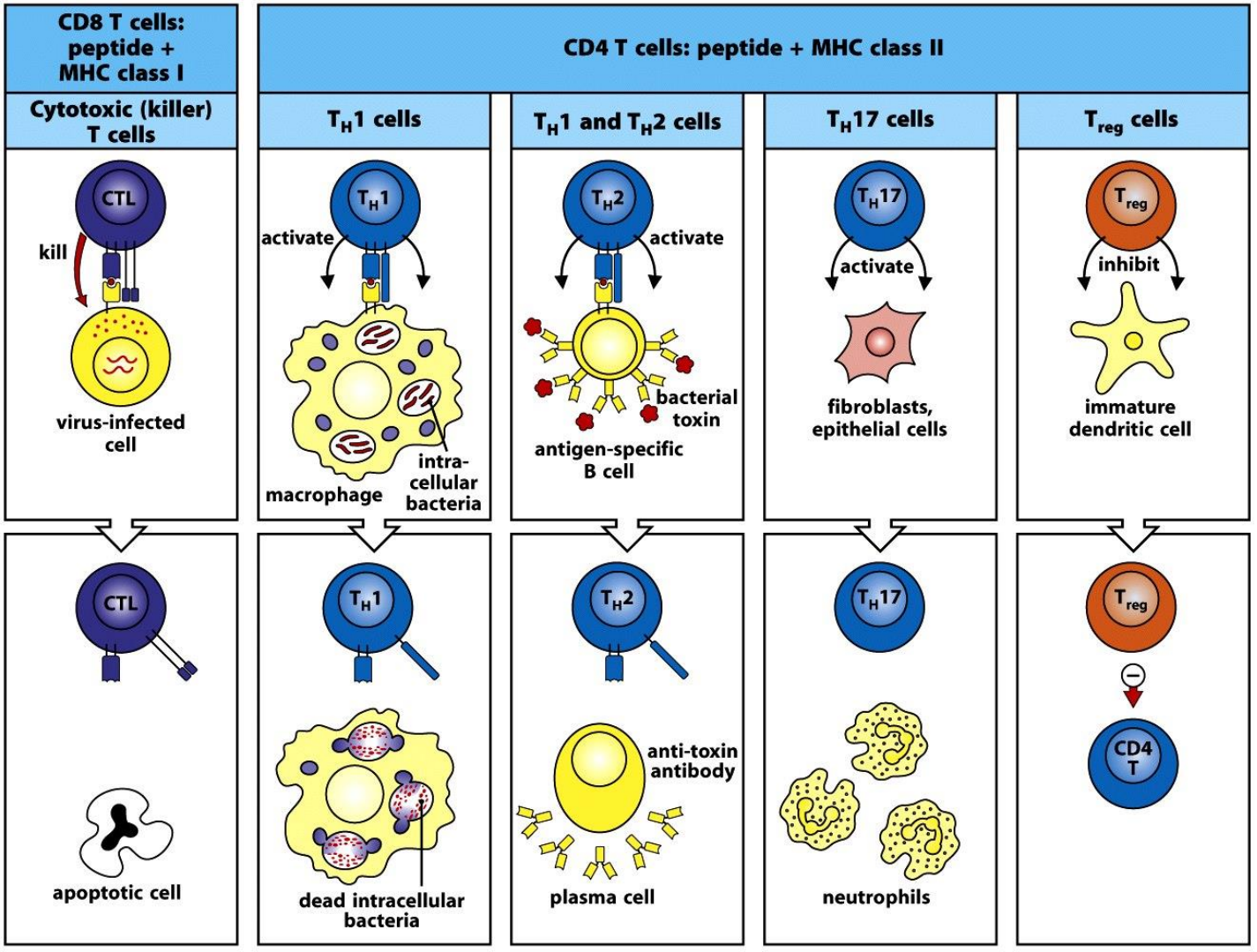


Figure 8-27 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Réponse humorale

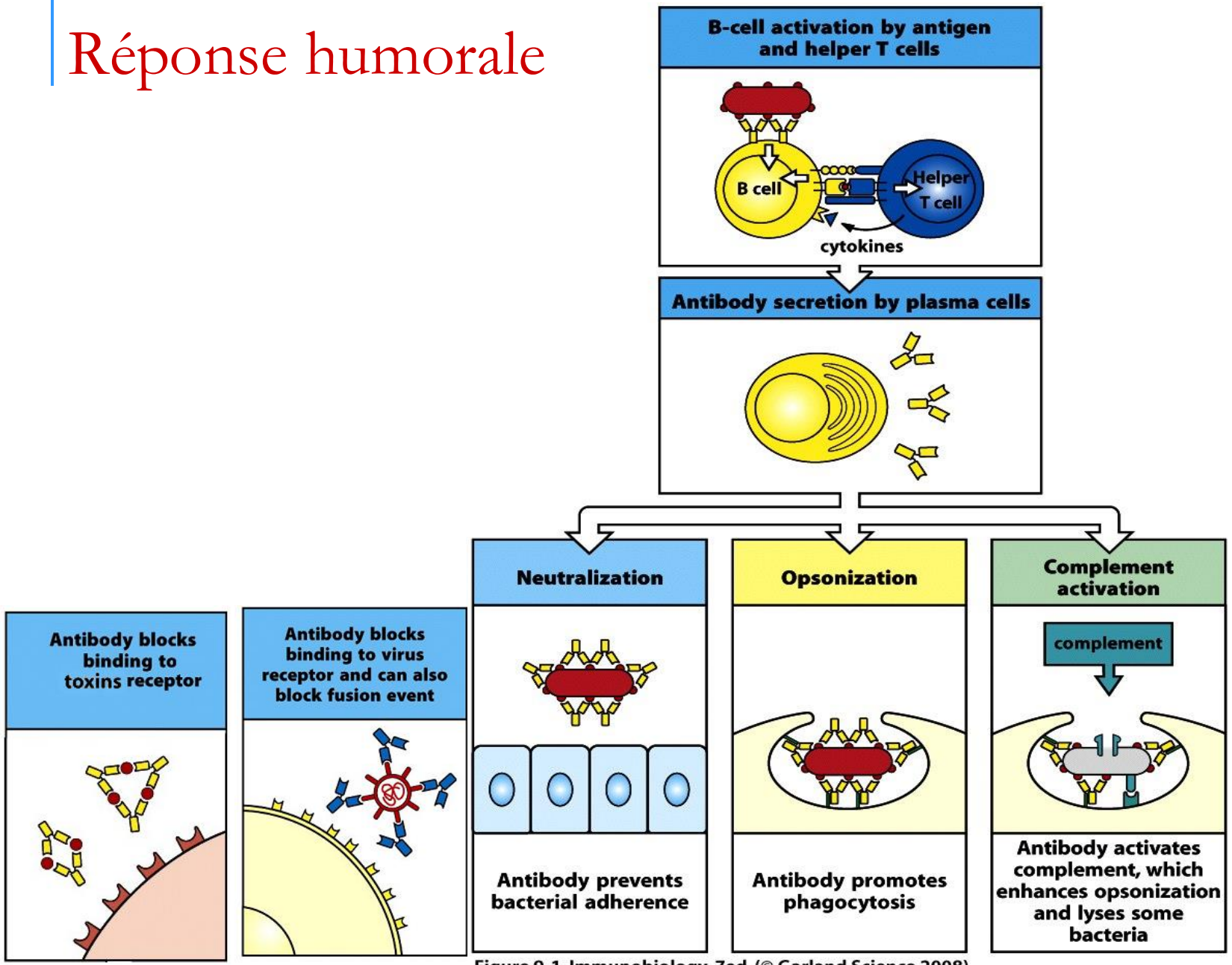


Figure 9-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Résumé des différentes phase de la réponse anti-infectieuse

	Phases of the immune response		
	Immediate (0–4 hours)	**Early (4–96 hours)**	**Late (96–100 hours)**
	Nonspecific Innate No memory No specific T cells	Nonspecific + specific Inducible No memory No specific T cells	Specific Inducible Memory Specific T cells
Barrier functions	Skin, epithelia	Local inflammation (C5a) Local TNF-α	IgA antibody in luminal spaces IgE antibody on mast cells Local inflammation
Response to extracellular pathogens	Phagocytes Alternative and MBL complement pathway	Mannan-binding lectin C-reactive protein T-independent B-cell antibody Complement	IgG antibody and Fc receptor-bearing cells IgG, IgM antibody + classical complement pathway
Response to intracellular bacteria	Macrophages	Activated NK-dependent macrophage activation IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12	T-cell activation of macrophages by IFN-γ
Response to virus-infected cells	Natural killer (NK) cells	IFN-α and IFN-β IL-12-activated NK cells	Cytotoxic T cells IFN-γ

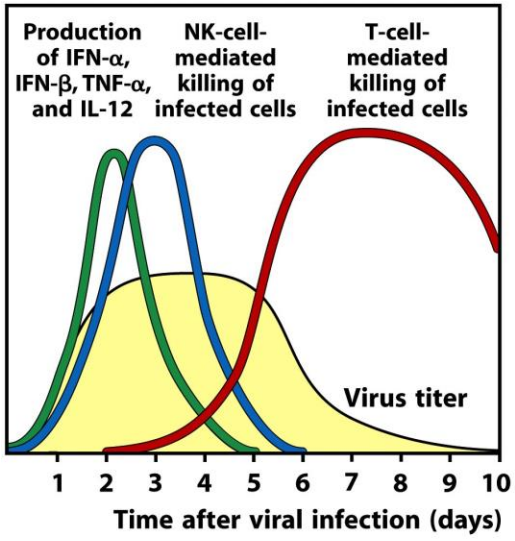
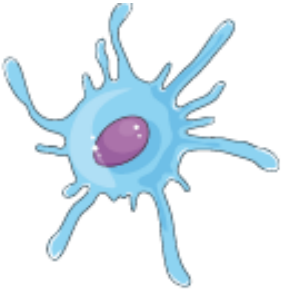


Figure 2-55 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Initiation de la réponse immune

En fonction du pathogène rencontré …

… différents TLR sont activés, **les CPA et d'autres cellules sécrètent différentes cytokines** …



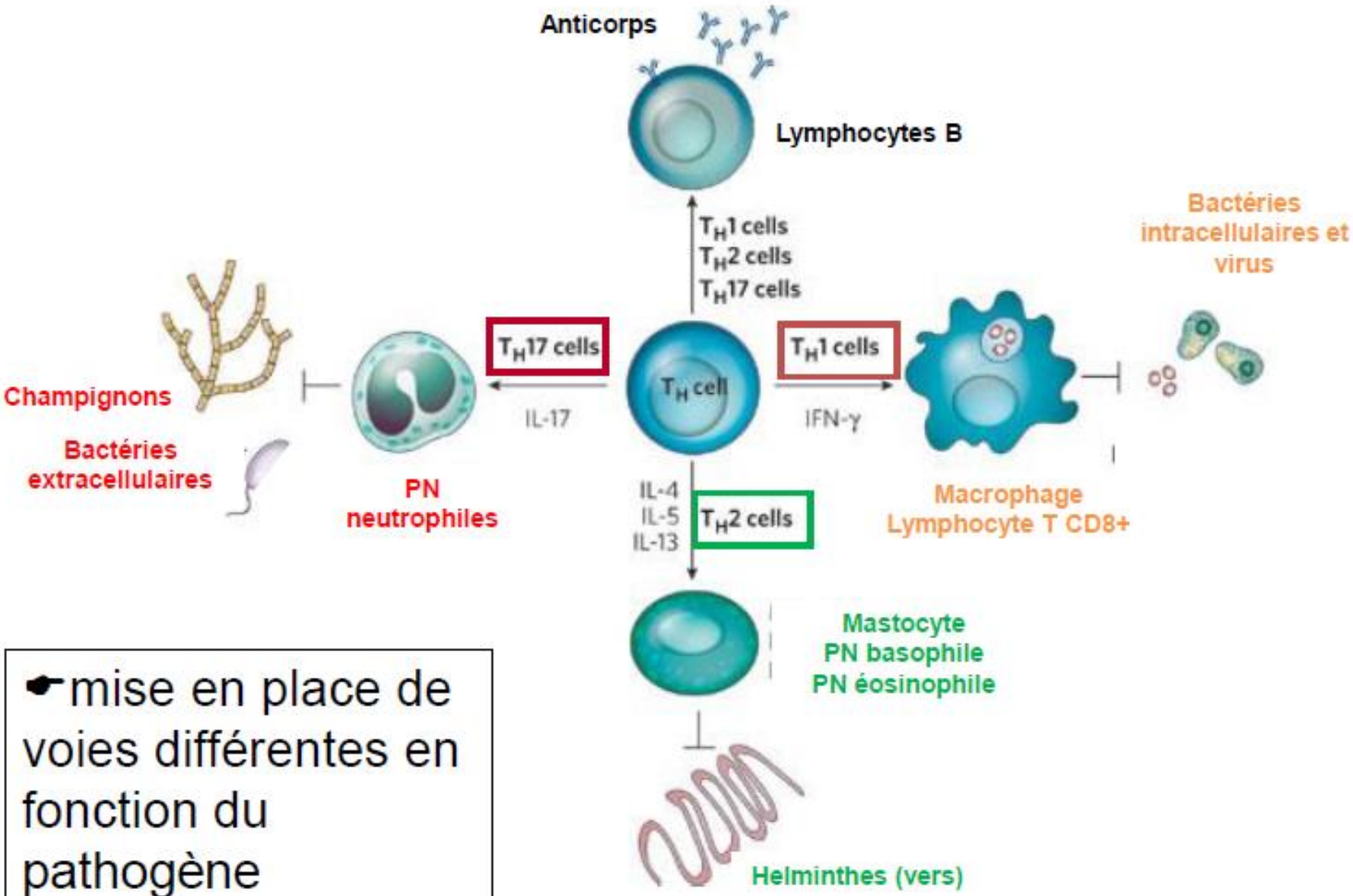
Répertoire de Toll Like Réceptors : sous types de DC

IL-12
IFNγ

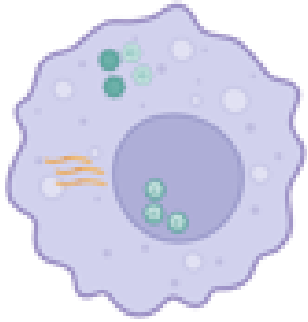
IL-4

IL-6
TGFβ

	Th1	Th2	Th17
Sous populations Th			
Type de réponse	Réponse cytotoxique	Réponse humorale (anticorps)	Pro inflammatoire
Cytokines sécrétées	**IFNγ,** IL-2 …	IL-4, IL-5 …	IL-17, IL-22…
Pathogènes cibles	Intracellulaires : virus, bactéries intracellulaires	Extracellulaires : helminthes (vers)	Extracellulaires : bactéries, champignons



☛mise en place de voies différentes en fonction du pathogène

	Extracellulaire		Intracellulaire	
	Espaces intersticiels, sang	Surfaces épithéliales	Cytoplasme ou noyau	Vésicules de phagocytose
Lieux de l'infection				
Agents infectieux	Bactéries Champigons Helminthes Protozoaires Virus	Bactéries Champignons Helminthes	Virus Protozoaires Bactéries (Chlamydia, Listeria..)	Bactéries (Mycobact, Legionella..) C neoformans
Effecteurs immunitaires principaux	Lymphocytes TH2 ou TH17 Anticorps Complément Polynucléaires	Lymphocytes TH2 ou TH17 Anticorps Peptides	Cellules NK Lymphocytes TH1 et TCD8+	Lymphocytes TH1 Macrophages

La mémoire immunologique

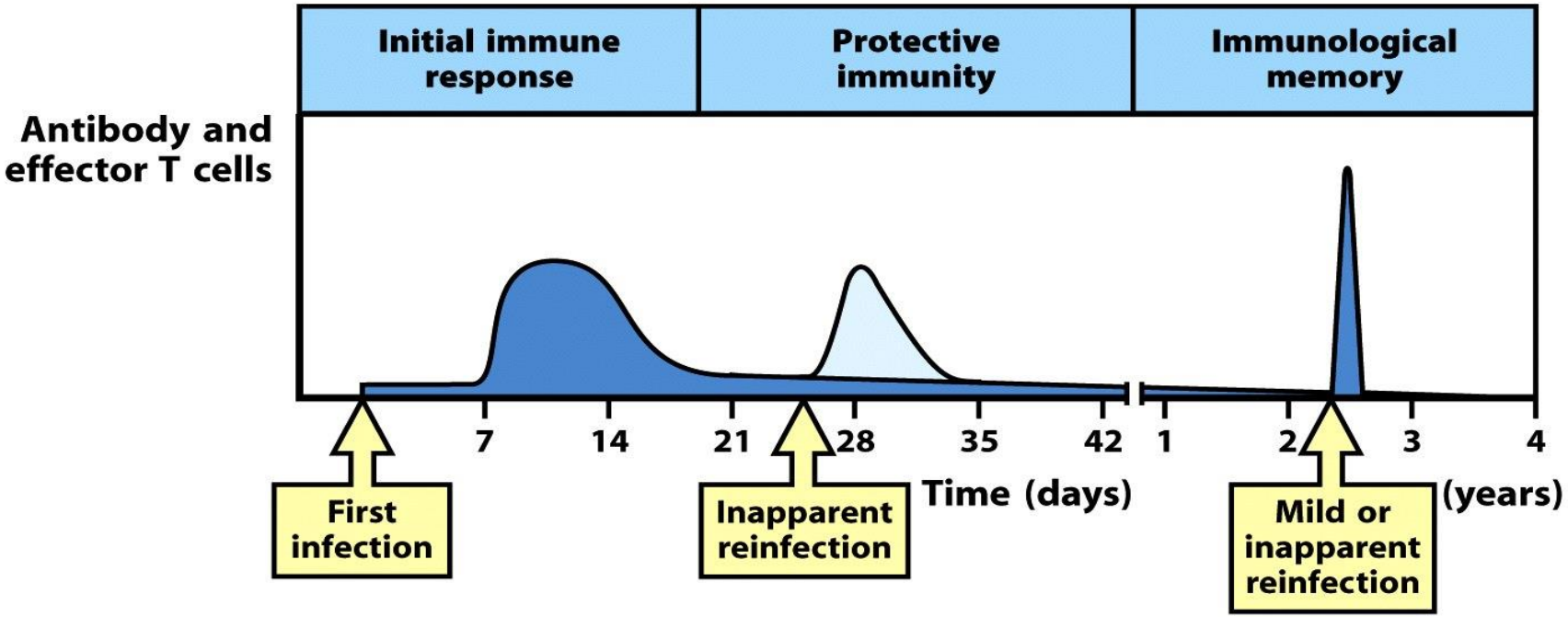
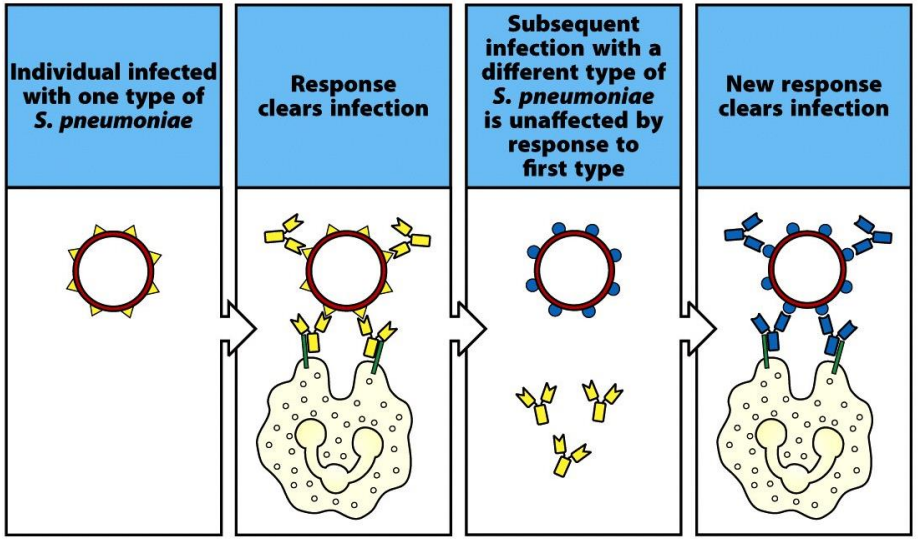


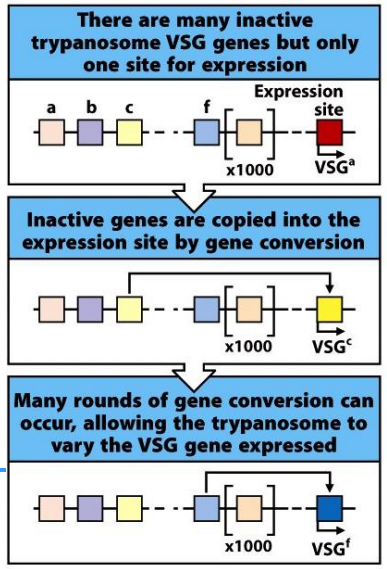
Figure 10-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

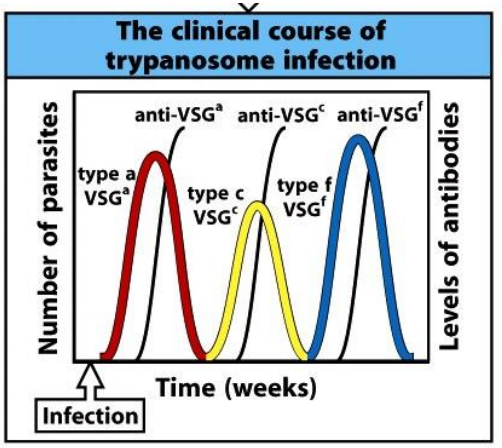
- Différences qualitatives et quantitatives/réponse primaire:
  - Pas de synthèse d'IgM (sauf cas particulier = Herpesvirus)
  - Ac ayant une haute affinité pour Ag (forte avidité)
- But qu'on cherche à atteindre par la vaccination

Mécanismes d'échappement à l'immunité-1

- Plusieurs mécanismes possibles
- Permettent au pathogène de se soustraire à l'action du système immunitaire et d'assurer ainsi leur pérennisation…très fréquent pour les pathogènes responsables d'infections persistantes
- 1) Variations antigéniques
  - Mécanisme majeur pour se soustraire à l'action des effecteurs immunitaires (notamment Ac)
  - Trois exemples:
    - Un même agent présente plusieurs types antigéniques (sérotypes) => 84 sérotypes pour le pneumocoque
    - Variations antigéniques « dynamiques »: virus de la grippe (glissements antigéniques=> épidémies, sauts antigéniques => pandémies)
    - Réarrangements programmés de l'ADN microbien au sein d'un même individu: trypanosomes







Mécanismes d'échappement à l'immunité-2

- 2) Latence virale
  - Mécanisme caractérisant la famille des *Herpesviridae*
  - Persistance du génome viral, avec une expression génique inexistante ou très limitée => pas d'activation des cellules immunitaires
- 3) Diminution de l'activité des effecteurs
  - Par infection de cellules clés de la réponse
    - Lymphocytes CD4 par le VIH
    - Cellules dendritiques par le virus de la rougeole
  - Par diminution de l'expression des Ag du CMH: Herpesvirus
  - Par modification de l'action des cytokines: Herpesvirus (analogues viraux de certaines cytokines ou de récepteurs aux chimiokines
- 4) Echappement aux mécanismes de destruction par phagocytose
  - Arrêt du processus de lyse microbienne par le phagocyte: Mycobacterium tuberculosis (inhibition fusion phagosome-lysosome)
  - Sortie active du phagosome vers le cytoplasme (Listeria monocytogenes)
  - Génération d'une vésicule de protection par le germe lui-même (Toxoplasma gondii)

Les déficits de l'immunité

- Les conséquences infectieuses dépendent du type d'immunité qui est atteint
- Trois exemples typiques de déficits acquis
  - Neutropénies (chimiothérapie, prolifération hémato) et/ou déficit au niveau de la production des Ig et/ou du complément => déficit de phagocytose d'où complications par bactéries extracellulaires
  - Traitements immunosuppresseurs au décours des greffes (blocage de l'action de l'IL2) => déficit d'expansion clonale des T, touchant surtout les CTL et les TH1 d'où complications virales et/ou par germes intravésiculaires
  - Infection par le VIH (déficit en TCD4) => déficit « global », touchant préférentiellement les réponses TH1 et CTL d'où complications virales et par germes intracellulaires
- Déficits congénitaux (récessifs): peuvent toucher une ou plusieurs voies de l'immunité