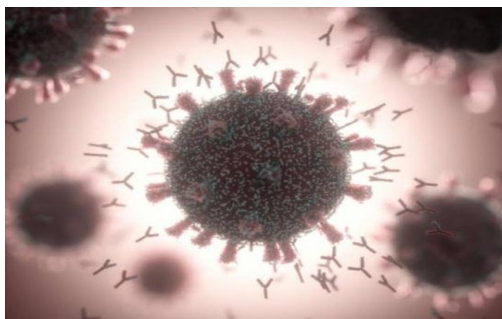


# Immunologie Cellulaire & Moléculaire

## Chapitre 09 : Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

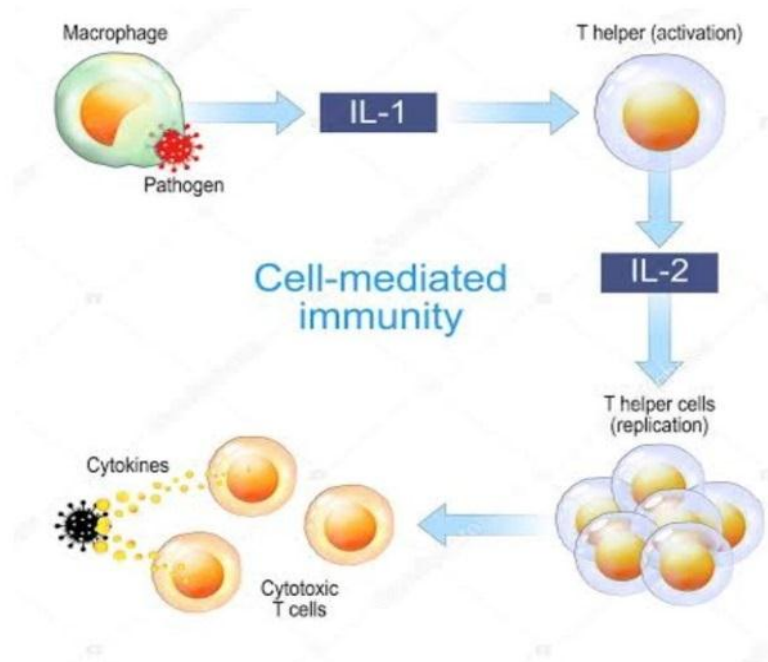


<b>1.</b>	<b>Introduction</b> .....	2
<b>2.</b>	Les réponses immunes dirigées contre les bactéries.....	2
<b>2.1.</b>	L'immunité innée contre les bactéries à multiplication extra-cellulaires.....	3
<b>2.1.1.</b>	Les défensines et autres peptides antimicrobiens.....	3
<b>2.1.2.</b>	Les polynucléaires neutrophiles.....	3
<b>2.1.3.</b>	Le système du complément.....	4
<b>2.1.4.</b>	Les monocytes/macrophages.....	4
<b>2.1.5.</b>	Les cellules lymphoïdes innées.....	4
<b>2.2.</b>	L'immunité adaptative contre les bactéries extra-cellulaires.....	5
<b>2.2.1.</b>	La réponse humorale.....	5
<b>2.2.2.</b>	La réponse T CD4+Th17.....	5
<b>2.2.3.</b>	L'échappement des bactéries extracellulaires aux réponses immunes.....	6
<b>3.</b>	Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à développement intra-cellulaire..	6
<b>3.1.</b>	L'immunité innée contre les bactéries intra-cellulaires.....	7
<b>3.2.</b>	L'immunité adaptative contre les bactéries intra-cellulaires.....	7
<b>3.3.</b>	Les réponses immunes antivirales.....	8
<b>3.1.</b>	L'immunité innée antivirale.....	9
<b>3.1.1.</b>	Le rôle des interférons de type I.....	9
<b>3.1.2.</b>	Le rôle des cellules NK.....	9
<b>3.1.3.</b>	Le rôle des cellules dendritiques myéloïde.....	10
<b>3.2.</b>	L'immunité spécifique antivirale.....	10
<b>3.2.1.</b>	La réponse humorale.....	10
<b>3.2.2.</b>	La réponse T CD8+.....	10
<b>3.2.3.</b>	L'échappement des virus aux réponses immunes.....	11
<b>4.</b>	Les réponses immunes dirigées contre les parasites.....	11
<b>4.1.</b>	La réponse immune dirigée contre les helminthes.....	11
<b>4.2.</b>	La réponse immune dirigée contre les protozoaires.....	12
<b>4.3.</b>	Les mécanismes d'échappement des parasites aux réponses immunes.....	12
	<b>Remarque</b> .....	12
<b>5.</b>	L'immunité antifongique.....	13
	<b>Conclusion</b> .....	13

## Chapitre 09 : Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

### 1. Introduction

Les pathogènes pénètrent habituellement dans l'hôte par les tractus respiratoire, digestif, génito-urinaire ou à l'occasion d'une lésion de la barrière cutanée. Les épithéliums sont les premières barrières physiques qui protègent l'organisme contre les pathogènes. Ils peuvent s'y associer la flore digestive normale ou le mucus qui enrobe les micro-organismes. Des barrières physiologiques peuvent également participer à cette protection tels le pH du suc gastrique ou des protéines solubles (lysozyme, défensines...). Les réponses immunes mises en place après infection vont bien sûr être différentes et adaptées à la nature du pathogène, et en particulier à son caractère intra-cellulaire ou extra-cellulaire, comme nous allons le voir dans ce chapitre. De plus, la réponse immunitaire mise en jeu va être adaptée au niveau d'agression, à savoir le nombre et la virulence des pathogènes. En cas de faible agression, seules les défenses naturelles sont mises en place. Dans le cas contraire, des défenses adaptatives au pathogène extracellulaire ou intracellulaire entrent en jeu. Les réponses immunitaires innées sont les premières à se mettre en place, quel que soit le pathogène impliqué. En l'absence d'éradication du pathogène, ces réponses sont suivies par la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative avec l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B spécifiques, réponse adaptative essentielle à la mise en place des cellules T et B mémoires. (Figure 68).



**Figure 68** : Activation des lymphocytes T.

### 2. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries

L'immunité anti-infectieuse est cruciale comme en témoigne la fréquence des infections chez les patients présentant un déficit immunitaire, qu'il concerne l'immunité innée (ou naturelle) ou l'immunité adaptative (ou acquise).

## 2.1. L'immunité innée contre les bactéries à multiplication extra-cellulaires

La réponse innée antibactérienne est une réponse immédiate visant à la destruction du pathogène. Du fait du caractère extra-cellulaire du pathogène, les phagocytes sont des cellules importantes de la défense naturelle mise en place ici. Les Pathogen Associated Molecular Pattern(PAMPs) exprimés par les bactéries induisent des réponses immunes à travers la reconnaissance par des PRRs (Pattern Recognition Receptors) incluant les Toll-Like receptors(TLR), les CLR (C-type Lectin Récepteurs) et les NOD-Like Récepteurs(NLR).

La bactérie reconnue par le PRR est ingérée par le phagocyte, incluse dans un phagosome ce qui va conduire à une étape de maturation du phagosome avec destruction du pathogène. De plus, l'activation des TLR à la surface des macrophages par les antigènes bactériens ou des molécules de danger va pouvoir rapidement induire la production de cytokines et participer au déclenchement de la réponse inflammatoire et ainsi augmenter le nombre d'effecteurs sur le site afin de contenir la diffusion de la bactérie.

Les bactéries pathogènes sécrètent des toxines (exotoxines comme la toxine de la diphtérie ou endotoxines comme le lipopolysaccharide – (LPS) qui produisent une réponse inflammatoire localisée. Enfin, le système du complément est également activé lors d'une réponse innée contre ce type de bactérie, avec un rôle majeur dans l'opsonisation de ces pathogènes extracellulaires. Immunité innée et spécifique sont évidemment liées.

L'activation du complément par exemple peut être directe par les composants bactériens mais aussi par les complexes antigènes-anticorps. De même, les monocytes/macrophages vont participer comme nous allons le voir à l'activation et l'orientation de la réponse adaptative.

### 2.1.1. Les défensines et autres peptides antimicrobiens

Les défensives ont des effets antimicrobiens similaires à ceux des antibiotiques. Elles sont produites par les cellules épithéliales. D'autres molécules antibactériennes comme la lactoferrine, le lysozyme, la lactoperoxydase sont produites par les polynucléaires et sécrétées par les cellules de Paneth dans les cryptes des villosités intestinales.

### 2.1.2. Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont présents en grand nombre dans le sang circulant dans les conditions physiologiques mais absents des tissus. Lors d'un épisode infectieux, ils sont recrutés précocement au site de la réponse inflammatoire. Le polynucléaire ainsi recruté par la production locale de chimiokines est extravasé du sang vers les tissus.

Après activation, il est capable de produire des formes réactives de l'oxygène, des protéines bactéricides qui aboutissent à la mort de la bactérie phagocytée par nécrose ou apoptose. Le polynucléaire est un acteur cellulaire pivot de l'immunité innée de par sa rapidité d'intervention grâce à son contenu en molécules toxiques qui peuvent être libérées très rapidement après activation.

En plus d'être ainsi capable de détruire l'agent pathogène, il induit le remodelage tissulaire et la cicatrisation. Bien qu'elles jouent un rôle majeur dans l'immunité innée antibactérienne, l'explosion oxydative des polynucléaires peut induire des lésions tissulaires et donc elle est soumise à une régulation fine et précise. En effet, si le polynucléaire est stimulé de façon excessive ou dans un lieu inapproprié, il peut être responsable de lésions tissulaires sévères telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou des vascularites.

### **2.1.3. Le système du complément**

Comme les polynucléaires, le système du complément est activé par des composants bactériens tels que les peptidoglycanes des bacilles Gram positifs et l'endotoxine des bacilles Gram négatifs. Il peut être cytotoxique pour certaines bactéries mais il permet surtout l'opsonisation des bactéries par les fragments C3.

Une bactérie opsonisée par des fragments de C3 pourra interagir avec les récepteurs C3 sur les macrophages, ce qui augmentera sa phagocytose. La libération des composants du complément génère également des fragments de C3 pro-inflammatoires qui vont notamment activer les monocytes/macrophages.

### **2.1.4 .Les monocytes/macrophages**

Le macrophage joue un rôle central dans l'immunité antibactérienne innée et l'inflammation. Il a une activité antimicrobienne dépendante ou non de l'oxygène et une action cytotoxique. Il peut lui aussi entraîner des lésions tissulaires.

Un monocyte/macrophage activé par des bactéries va produire des cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 ainsi que de l'IL-12. Ces cytokines pro-inflammatoires ont des effets locaux d'activation de l'endothélium vasculaire et/ou des lymphocytes, mais également des effets systémiques avec l'induction de la fièvre, la synthèse des protéines de la phase aiguë, une hyperleucocytose.

Produit en faibles quantités, le TNF- $\alpha$  induit une inflammation locale ; en fortes quantités, il induit le choc septique avec bas débit, thrombose, coagulation intravasculaire disséminée et défaillance hépatique.

Enfin, le monocyte/macrophage activé par sa production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1, L'IL-6, le TNF- $\alpha$ , joue également un rôle dans la sélection du mécanisme effecteur de la réponse adaptative en orientant les réponses des lymphocytes T (LT) CD4.

### **2.1.5. Les cellules lymphoïdes innées**

Les cellules NKT invariantes qui reconnaissent un antigène lipidique présenté sur des cellules présentatrices par la molécule CD1d peuvent activer des cellules de l'immunité adaptative, lymphocytes T ou B et de ce fait ils ont un effet protecteur dans certaines infections bactériennes.

Ainsi, les MAIT (Mucosal-associated invariant T cells), qui sont des lymphocytes T invariants associés aux muqueuses ayant un TCR semi-invariant, peuvent être activés par des bactéries. Ils migrent vers le site de l'infection, sécrètent de l'Interféron-gamma et de l'IL-17 et ils sont capables de cytotoxicité.

## 2.2. L'immunité adaptative contre les bactéries extra-cellulaires

Comme pour les défenses innées, les réponses immunes spécifiques mises en place contre ces bactéries extracellulaires viseront à bloquer le pathogène et faciliter sa phagocytose. Ainsi, la réponse humorale sera prépondérante comme nous le verrons. Plus récemment, un rôle direct important des réponses T CD4 +Th17 a été mis en évidence, en particulier du fait de son lien avec l'activation des polynucléaires neutrophiles, soulignant une fois encore le lien entre réponses immunes innées et adaptatives.

### 2.2.1. La réponse humorale

Des polysaccharides présents sur la paroi bactérienne peuvent activer directement des lymphocytes B sans coopération avec les LT CD4 +et induire une production d'IgM. Par contre, des antigènes protéiques bactériens présentés en association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II aux lymphocytes T CD4, vont induire une réponse anticorps avec un Switch isotypique et des mutations somatiques.

Les mécanismes effecteurs médiés par les anticorps sont les suivants :

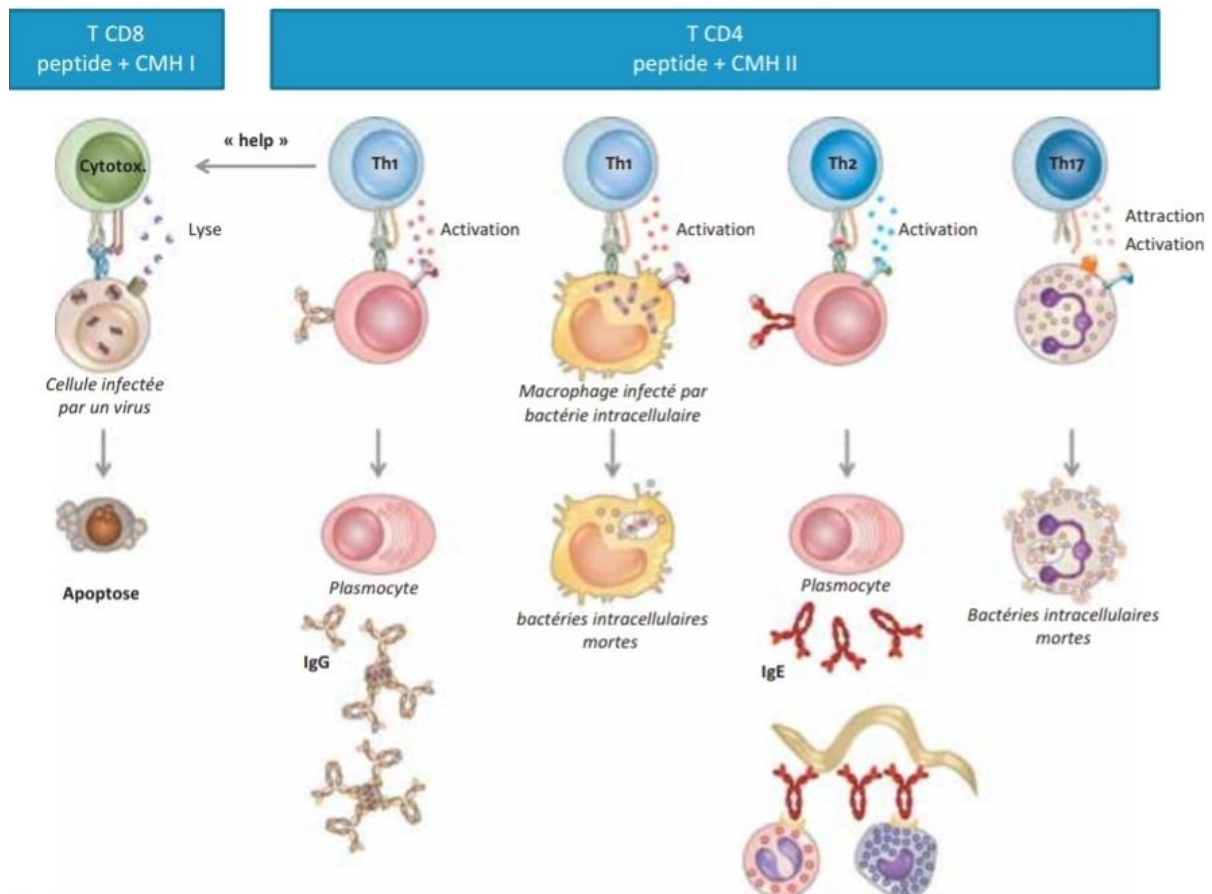
\* co-opsonisation par les IgG et le C3b (fragment du C3 libéré lors de l'activation du Complément qui augmente la phagocytose) ;

\*Neutralisation de toxine ;

\* Formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (activité cytotoxique vis-à-vis de la paroi bactérienne) suite à l'activation du complément par les complexes antigènes-anticorps.

### 2.2.2. La réponse T CD4+Th17

Dans un environnement où il y a de fortes concentrations de TGF- $\beta$ , d'IL-6 et d'IL-23, un lymphocyte T CD4 +naïf va se différencier en lymphocyte T CD4 +Th17 exprimant le facteur de transcription ROR $\gamma$ t. Les LT CD4 +Th17 jouent un rôle important dans l'immunité antibactérienne (mais aussi antifongique comme nous le verrons plus loin). Elles produisent de l'IL-17 capable de recruter et d'activer des neutrophiles. Inversement s'il y a peu d'IL-6 et d'IL-23 dans un environnement TGF- $\beta$ , les cellules T CD4 +activées vont exprimer un phénotype de cellules T régulatrices inhibant les réponses Th1 et Th2. (Figure 69).



**Figure 69** : Rôle des réponses T dans les différents types de réponses immunes contre les micro-organismes.

### 2.2.3. L'échappement des bactéries extracellulaires aux réponses immunes

Il existe de nombreux mécanismes d'échappement des bactéries extra-cellulaires au système immunitaire comme pour exemple : la variation antigénique avec des mutations des molécules de surface induisant une perte de reconnaissance de la bactérie par les anticorps, l'inhibition de l'activation du complément par l'acquisition d'acide sialique, la résistance à la phagocytose de bactéries encapsulées (pneumocoque), la neutralisation des formes réactives de l'oxygène (staphylocoque) et enfin l'échappement aux effets des anticorps par la sécrétion d'une protéase détruisant les IgA (*Neisseria gonorrhoeae*).

### 3. Les réponses immunes dirigées contre les bactéries à développement intra-cellulaire

Certaines bactéries ont un développement intra-cellulaire, comme *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) responsable de la tuberculose dont la principale cible est le macrophage et qui se localise dans le phagosome de cette cible cellulaire.

La porte d'entrée de Mtb est habituellement le tractus respiratoire. D'autres bactéries à développement intra-cellulaire peuvent entrer via le tube digestif comme *Salmonella typhi* et *Listeria monocytogenes* et elles ont également pour cible cellulaire les macrophages. (Tableau 06).

**Tableau 06** : Comparaison des principales réponses immunes mises en place contre les bactéries extracellulaires et intracellulaires.

Bactéries extra-cellulaires	Bactéries intra-cellulaires
<b>Immunité innée</b> : défensines et autres peptides antimicrobiens, complément, PN recrutés/chimiokines et IL-17, production d'IFN- $\gamma$ par ILC et iNKT.	<b>Immunité innée</b> peu efficace (sauf NK, ILC...).
<b>Immunité adaptative : AC</b> : neutralisation, opsonisation, ADCC et facilitation phagocytose.	<b>Hypersensibilité retardée</b> +++ : rôle du Macrophage activé (IL-12)/ T CD4 + Th1 (IFN- $\gamma$ ).

### 3.1. L'immunité innée contre les bactéries intra-cellulaires

Dans la mesure où les bactéries intracellulaires survivent au sein des cellules phagocytaires, l'immunité innée est peu efficace. Les cellules NK jouent néanmoins un rôle important car activées par l'IL-12 produite par les macrophages, elles produisent de l'IFN- $\gamma$  et participent au contrôle initial de l'infection. Il a été montré qu'une souris invalidée pour le gène de l'IL-12 ou déplétée en cellules NK à un stade précoce de l'infection par Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*), est incapable de contrôler une infection par une bactérie à développement intra-cellulaire.

### 3.2. L'immunité adaptative contre les bactéries intra-cellulaires

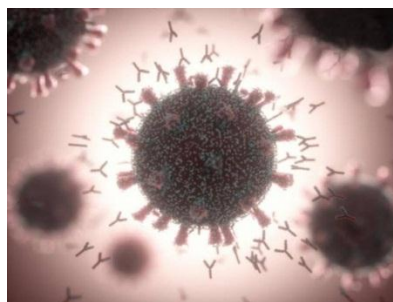
L'immunité humorale est également peu efficace et le principal mécanisme de défense repose donc sur l'immunité spécifique à médiation cellulaire et notamment la réaction d'hypersensibilité retardée décrite par Koch en 1890. La réaction d'hypersensibilité retardée dépend de l'activation de lymphocytes T CD4 + Th1 et de la production de cytokines (IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ ). Les leucocytes sont recrutés au niveau du site de l'inflammation par des chimiokines et le TNF- $\alpha$  par une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, permettant l'extravasation des leucocytes. La cellule effectrice de l'hypersensibilité retardée est le macrophage activé par l'IFN- $\gamma$ . La mise en place de la réaction d'hypersensibilité retardée demande plusieurs jours. La tuberculose représente un modèle dans lequel cette réponse immune est la mieux décrite. Cette infection est un problème majeur de santé publique avec plus de 10 millions de personnes touchées par cette infection en 2015 et 1,4 million de décès. Après pénétration du Mtb (*mycobacterium tuberculosis*) par voie respiratoire, plusieurs acteurs du système immunitaire sont mis en place avec essentiellement les macrophages qui phagocytent Mtb dès son entrée dans les alvéoles pulmonaires et les lymphocytes T CD4 et CD8 qui sont rapidement induits dans les ganglions drainants du fait de l'incapacité des macrophages à détruire Mtb. Afin d'augmenter l'activation des macrophages spontanément inefficace contre ce pathogène par différents mécanismes d'échappement (voir ci-dessous), il va se mettre en place une coopération entre les cellules T



CD4 +Th1 et les macrophages (boucle de réponse Th1). Le macrophage en présentant le pathogène sur ses molécules du CMH de classe II et en sécrétant de l'IL-12 va activer le lymphocyte T CD4 +Th1 qui va sécréter de l'IFN- $\gamma$  afin d'amplifier l'activation du macrophage en retour. D'autres cellules de l'immunité innée telles que les lymphocytes T exprimant le récepteur T gamma delta ainsi que d'autres cellules produisant de l'IFN- $\gamma$  participent au renforcement de l'activation des macrophages infectés. Enfin, des cellules T cytotoxiques peuvent aussi contribuer à la destruction des macrophages infectés. En fait, ni les macrophages ni les cellules T ne sont capables d'éradiquer Mtb qui reste « contrôlé » dans les lésions granulomateuses. Le granulome résulte de la fusion macrophage/cellule T CD4 +en cellules géantes avec habituellement au centre de la nécrose caséuse. Surtout, dans plus de 90 % des cas, il résulte en une infection latente au cours de laquelle les réponses immunes mises en place contiennent le pathogène sans l'éradiquer avec un risque de réactivation de 5 à 15 % des cas en fonction de l'immuno-compétence du sujet.

### 3.3. Les réponses immunes antivirales

Les virus sont des parasites intra-cellulaires obligatoires. Ils sont relargués par les cellules infectées, ce qui leur permet d'infecter d'autres cellules. Les effecteurs de l'immunité doivent être capables d'une part de limiter ou d'éliminer les cellules infectées donc de contrôler une infection établie et d'autre part de prévenir les réinfections essentiellement par l'intermédiaire des anticorps. Certaines infections sont dues à des virus dits cytopathogènes contre lesquels il est possible d'induire une immunité protectrice. C'est le cas d'infections aiguës résolutive avec élimination du virus (Influenza, hépatite A...). L'immunité empêche les réinfections et la protection peut être induite par des vaccins. Certains virus cytopathogènes sont cependant persistants. C'est le cas de certains Herpès virus pour lesquels des réactivations sont possibles. Toutefois, un certain degré de protection peut quand même dans ce cas être obtenu par des vaccins. D'autres virus peu cytopathogènes induisent de fortes réactions immunitaires parfois associées à des manifestations d'immunopathologie. C'est le cas de l'infection par le virus de l'hépatite B qui guérit souvent spontanément chez l'hôte immunocompétent et contre laquelle la vaccination est protectrice. Néanmoins le virus de l'hépatite B peut persister de façon chronique et induire des hépatopathies voire une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire.



**Figure 70 :** Une réponse immunitaire antivirale.



D'autres virus peuvent persister de façon latente et éventuellement se réactiver à la faveur d'une baisse de l'immunité. Les rétrovirus tels que le VIH persistent car ils sont intégrés dans le génome de cellules « réservoir ». C'est également le cas des papillomavirus qui peuvent persister en particulier chez l'hôte immunodéprimé et être à l'origine de cancers viro-induits.

### **3.1. L'immunité innée antivirale**

#### **3.1.1. Le rôle des interférons de type I**

La production d'Interférons (IFN) de type I par les cellules infectées joue un rôle important dans la résistance à l'infection et l'inhibition de la réplication virale. Les IFN de type I sont principalement sécrétés par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD) mais ils sont également 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 ARN viraux peuvent interagir avec les TLR-7 et TLR-8 exprimés dans les cellules dendritiques. La voie de signalisation des TLR induit la transcription des ISG (Interferon Stimulating Gènes) qui sont mesurés comme un reflet de la production d'Interférons. Les produits de ces gènes ont une activité antivirale importante en interférant avec la production des virus, en inhibant la synthèse des protéines virales, en inhibant la pénétration, le bourgeonnement et la libération d'acides nucléiques viraux. En plus de leurs multiples activités antivirales, les IFN de type I ont des effets immuno-régulateurs. Ils améliorent la présentation d'antigène par les cellules dendritiques, ils activent les cellules NK et les lymphocytes B et prolongent la survie des lymphocytes T.

#### **3.1.2. Le rôle des cellules NK**

Les cellules NK sont un élément important de la réponse innée antivirale. Leur activité est parallèle à la production d'Interférons de type I et atteint un pic au 3<sup>ème</sup> jour de l'infection dans le modèle murin de l'infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Les cellules NK lysent les cellules infectées par cytotoxicité naturelle non restreinte mais régulée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. En effet, la plupart des virus après avoir infecté leur cellule cible y induisent une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe I ce qui diminue l'engagement des récepteurs inhibiteurs. Dans le même temps, la cellule NK activée augmente l'expression de surface de ses récepteurs activateurs. La résultante conduit à la lyse de la cellule cible par exocytose de granules contenant granzyme et perforine ou par un mécanisme dépendant de l'interaction Fas-ligand ou encore par cytotoxicité dépendante des anticorps.

Les cellules NK sont également impliquées dans la coopération cellulaire puisqu'elles secrètent de l'IFN- $\gamma$  qui active des macrophages. Les NK sont-elles même activées par l'IL-12 produite par les macrophages ainsi que par les interférons de type I produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Leur rôle antiviral important est attesté par la survenue d'infections sévères notamment à herpès virus en l'absence d'activité NK chez l'homme.

### 3.1.3. Le rôle des cellules dendritiques myéloïde

Les cellules dendritiques myéloïdes (mCD) sont à la frontière entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Après activation par leur TLR, les cellules dendritiques immatures captent et apprêtent l'antigène pour ensuite après migration dans les ganglions et maturation, le présenter aux lymphocytes T et les activer. Les CD délivrent différents signaux en fonction des micro-organismes concernés. En présence de virus, les CD sont ainsi capables d'activer des réponses B et de polariser la réponse T CD4 +vers une réponse Th1 par la production d'IL-12. La cross-présentation des antigènes viraux lui permet une présentation directe et une induction réponses T CD8 +cytotoxiques.

## 3.2. L'immunité spécifique antivirale

### 3.2.1. La réponse humorale

La réaction humorale si elle est précoce peut contenir la dissémination du virus en le neutralisant (inhibition de la fixation du virus aux récepteurs cellulaires, inhibition de la pénétration du virus par fusion de l'enveloppe virale à la membrane plasmique), en l'opsonisant ou en activant le système du complément par des complexes antigènes-anticorps. Les anticorps neutralisants sont extrêmement importants dans l'immunité antivirale et notamment dans l'immunité de réinfection. En effet, ils interagissent à des étapes précoces de l'infection de la cellule hôte et peuvent bloquer par compétition des sites de pénétration dans la cellule. Ce mécanisme est l'un des principaux mécanismes protecteurs des vaccins. Les anticorps neutralisants ont une forte affinité de liaison avec l'antigène, ils sont dirigés contre certains épitopes viraux. Malheureusement, ils sont souvent produits tardivement après l'infection virale comparativement à la synthèse globale d'anticorps spécifiques. Leur apparition tardive est en partie expliquée par la nécessité de la maturation d'affinité de ces anticorps dans les centres germinatifs.

### 3.2.2. La réponse T CD8+

La réponse lymphocytaire T CD8 +a un pic habituellement observé après environ 7 à 10 jours d'infection. Ce sont les lymphocytes T CD8 cytotoxiques spécifiques qui reconnaissent les peptides viraux présentés par les cellules infectées en association avec les molécules du CMH de classe I et qui permettent leur destruction. Pour ce faire, il est primordial que des lymphocytes T CD4 +Th1 produisent des cytokines pour activer les LT CD8 +spécifiques en CTL. Ces CTL spécifiques participent à la lyse ou à l'apoptose de la cellule cible par des mécanismes impliquant la dégranulation (perforine et granzyme) et/ou des interactions Fas/Fas ligand. Ces CTL antivirales produisent également de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  qui participent aussi à l'activité antivirale. Après une infection virale aiguë, il existe une prolifération massive des LT CD8 spécifiques (expansion clonale) avec la génération de LT CD8 +effecteurs. Quand le pathogène est éliminé, la majorité de ces cellules CD8+effectrices meurent (contraction clonale) et ne persiste qu'un contingent de cellules T CD8 +mémoires.

En cas de réexposition à l'antigène, ces cellules mémoires pourront être très rapidement activées et amplifiées pour donner un nombre important de cellules effectrices.

Dans une infection virale aiguë, les cellules CD8 mémoires sont multifonctionnelles et ont donc des capacités importantes de production de cytokines, de cytotoxicité, de survie et de prolifération. En résumé, les cytokines antivirales et les anticorps sont efficaces contre le virus libre. Les CTL et les cellules NK contre les cellules infectées productrices de protéines virales. Par contre, aucune de ces réponses immunitaires n'est capable d'éradiquer un virus intégré dans l'ADN ce qui est le cas de l'infection VIH.

### **3.2.3. L'échappement des virus aux réponses immunes**

Il existe beaucoup de mécanismes d'échappement aux réponses immunes antivirales. La variabilité antigénique est patente dans différentes infections comme celle de la grippe. C'est la raison pour laquelle il faut adapter les vaccins antigrippe chaque année. C'est le cas également du VIH qui mute en permanence sous la pression de sélection des réponses immunes. La latence et la compartimentalisation sont également des mécanismes d'échappement pour le virus des hépatites et/ou des virus du groupe Herpès.

D'autres mécanismes très divers sont utilisés pour permettre aux virus d'échapper à la réponse immunitaire : résistance à l'interféron (exemple les virus de l'hépatite C), inhibition de la lyse par le complément, inhibition de la présentation des antigènes, interférence avec la fonction des cytokines (ex : EBV qui induit la synthèse d'une protéine « IL-10 like » avec des propriétés immunosuppressives).

## **4. Les réponses immunes dirigées contre les parasites**

Les parasitoses sont un problème de santé publique mondiale. Il existe environ 200 millions de cas de paludisme chaque année avec plus de 500 000 décès. Plus de 3 milliards de personnes sont toujours exposées dans le monde. Les réponses immunitaires dirigées contre les parasites sont extrêmement diverses et dépendent du type de parasite, protozoaire (par exemple *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme ou *Toxoplasma gondii* responsable de la toxoplasmose) ou helminthes (oxyures, anguillules ou encore les bilharzies). Les cellules effectrices de l'immunité antiparasitaire peuvent être les lymphocytes B avec la production d'anticorps, les macrophages activés par l'IFN- $\gamma$  pour les protozoaires et les mastocytes, basophiles ou éosinophiles pour les helminthes.

### **4.1. La réponse immune dirigée contre les helminthes**

Il s'agit d'une réponse locale dans la muqueuse intestinale. Les acteurs de l'immunité innée entrent rapidement en action avec l'effet antiparasitaire du protéoglycane, de la mucine, et l'activation plus récemment décrite des ILC2 (les cellules innées lymphoïdes de type 2, productrices (d'IL-13)-Interleukine13, d'IL-5 et IL-4, comme les cellules Th2, répondent dans la réponse innée mucoale aux parasites intestinaux, et participent à l'exacerbation de réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires. ) produisant des cytokines capables d'activer les macrophages et les éosinophiles.

Dans un second temps, dans les plaques de pleyer, la cellule dendritique présente des antigènes du parasite et par son orientation de la réponse T vers une réponse Th2 (production d'IL-4 et d'IL-13), elle induit une sécrétion d'IgE par les lymphocytes B. Les IgE reconnaissent par leur fragment Fab'2 le parasite tandis que leur fragment Fc peut se fixer sur les récepteurs FCεR1 des mastocytes et des éosinophiles ce qui induit leur dégranulation et la libération par les éosinophiles de facteurs toxiques pour le parasite et par les mastocytes d'histamine et de facteurs chimiotactiques des éosinophiles.

#### 4.2. La réponse immune dirigée contre les protozoaires

Pour la Leishmaniose, les acteurs immuns sont les macrophages activés par l'IFN- $\gamma$  (réponse Th1). Dans un modèle murin, il a été montré que les souris qui, du fait de leur contexte génétique développaient préférentiellement des réponses Th1, étaient capables suite à une infection par *Leishmania major* de produire de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  aboutissant à la destruction du parasite et à la guérison. Au contraire, des souris chez lesquelles des réponses Th2 étaient préférentiellement induites, présentaient une multiplication parasitaire avec dissémination viscérale et mort des animaux. Ceci est un exemple clair de l'effet bénéfique des réponses Th1 par rapport aux réponses Th2 dans ce cas de Leishmaniose murine.

#### 4.3. Les mécanismes d'échappements des parasites aux réponses immunes

Il existe de nombreux mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites. En voici quelques exemples : résistance à la lyse par le complément (schistosome) ; résistance à la lyse intracellulaire du fait d'une résistance aux dérivés actifs de l'oxygène et aux enzymes lysosomiales ou séquestration anatomique par enkystement (kyste hydatique, kystes de toxoplasme séquestrés dans le système nerveux central) ; échappement à la reconnaissance par dissimulation et modification séquentielle des antigènes (trypanosomes et plasmodium) ou par acquisition d'antigènes de l'hôte.

Enfin, le parasite peut interagir avec les réponses immunitaires de l'hôte contribuant à l'échappement du parasite à la réponse immunitaire (altérations de la présentation de l'antigène, de la production de cytokines ou encore production de facteurs supprimant par exemple la prolifération des lymphocytes T).

### Remarques

#### Immunité antiparasitaire

- Mécanismes effecteurs divers :
  - helminthes : réponse Th2, lyse du parasite médiée par les éosinophiles dépendante des IgE,
  - leishmaniose : réponse Th1 protectrice vs Th2 délétère,
  - neuropaludisme : rôle délétère de fortes concentrations de TNF- $\alpha$ .
- Étroite adaptation du parasite à l'hôte, efficacité souvent partielle de la réponse immunitaire

## 5. L'immunité antifongique

Il existe de nombreuses espèces de champignons incluant des champignons dits saprophytes tels que l'aspergillus ou commensaux tels que le candidat qui sont néanmoins des pathogènes opportunistes pouvant se développer chez un hôte immunodéficient. Les cellules phagocytaires parmi lesquelles les neutrophiles et les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la protection contre les pathogènes fongiques comme en témoigne par exemple de la susceptibilité aux infections fongiques chez les patients neutropéniques. La paroi des cellules fongiques contient de nombreux glycolipides et protéines qui ne sont pas exprimés dans les cellules de l'hôte. Ces PAMPs induisent des réponses immunes à travers la reconnaissance par les PRR. Le pathogène reconnu par le PRR est ingéré par le phagocyte, inclus dans un phagosome ce qui va conduire à une étape de maturation du phagosome avec soit destruction de l'élément fongique, soit expulsion non lytique, soit encore à un échappement du champignon à la destruction par le phagocyte. En effet, comme pour les parasites, certains composants du champignon peuvent interférer avec des fonctions des phagocytes et survivre ou échapper au processus de maturation du phagosome même si la réponse innée est habituellement suffisante pour contrôler les pathogènes fongiques, la réponse immune adaptative est également importante pour générer des composants immuns spécifiques du pathogène et ainsi augmenter l'activité antifongique des phagocytes, par exemple à travers la production de l'IFN- $\gamma$ . Par ailleurs, l'activation des neutrophiles par l'IL-17 produite par des cellules Th17 ou par d'autres cellules de l'immunité innée joue un rôle majeur pour amplifier cette réponse primordiale dans l'immunité antifongique. Les patients qui présentent un déficit Th17 ont une susceptibilité accrue aux infections fongiques.

### Conclusion

Les réponses immunes mises en place sont adaptées à la nature du pathogène, et en particulier à son développement intracellulaire ou extracellulaire, à son nombre et à sa virulence. Les défenses antibactériennes sont caractérisées par la mise en place de nombreuses réponses innées et d'une réponse humorale si nécessaire. Les réponses antivirales majeures sont les lymphocytes cytotoxiques, NK ou T CD8+. La réaction d'hypersensibilité retardée est typiquement mise en place lors d'une réponse contre les bactéries intracellulaires, comme par exemple mycobacterium tuberculosis. Les réponses T CD4 Th17 sont importantes dans les défenses antibactériennes et antifongiques. Le rôle des cellules lymphoïdes innées, nouvellement décrites, est probablement important dans la défense antimicrobienne.