

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Abbès Laghrour – Khenchela



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Domaine : SNV  
Filière : Sciences Biologiques

Polycopié de cours

***Immunologie Microbienne***  
***(IM)***

Destiné aux étudiants de 1<sup>ère</sup> année Master (M1)

Spécialité / Microbiologie Appliquée

Par

**Dr. Faouzia Derouiche**

Maître de conférences (B)

Année universitaire

**2022/2023**



## **Avant- propos**

Cette matière d'immunologie microbienne (IM) a pour objectif essentiel de donner aux étudiants une formation théorique sur les interactions/reactions existant entre les microorganismes pathogènes et le système immunitaire dans son ensemble. Elle s'intéresse en particulier au rôle du système immunitaire à résister aux infections causées par les pathogènes microbiens, virales et parasitaires. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui s'opposent aux infections est nommé système immunitaire, et la réaction de ces cellules et molécules portent le nom de réponse immunitaire. Le rôle physiologique majeur du système immunitaire est de prévenir les infections, ce qui constitue le cadre principal dans lequel les réponses immunitaires sont abordées dans ce manuscrit.

La matière est destinée aux étudiants de master 1 en spécialité de microbiologie appliquée dans l'unité d'enseignement fondamentale 2(UEF2) avec crédit 04 et coefficient 02 pour un volume horaire hebdomadaire de 01heure et demi de cours et 01heure et demi de travaux dirigés dans le domaine des sciences de la nature et de la vie (SNV) et la filière de sciences biologiques. Elle est conforme aux nouveaux programmes établis par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESR) dont l'application est rentrée en vigueur durant l'année universitaire 2015-2016.

L'étudiant doit prendre connaissance des principes actuels d'immunologie, anatomie animale et végétale et de microbiologie nécessaires à la compréhension des relations de défenses immunitaires vis-à-vis des bactéries, virus et parasites dans le mode du vivant animal et végétal. Autrement dit : Quels types de réponses immunitaires protègent les individus contre les infections ? Quelles sont les caractéristiques importantes de l'immunité ? Quels mécanismes en sont responsables ? Il est à noter que la matière est composée de cinq chapitres dont certains titres sont également d'un intérêt pour les étudiants de troisième année licence en spécialité de génétique et en spécialité de biochimie.

## Table des matières

<b>Table des matières</b>	
<b>Avant-propos</b>	<b>I</b>
<b>Table des matières</b>	<b>II</b>
<b>Introduction</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre I. Généralités sur les moyennes de défenses immunitaires</b>	<b>02</b>
1. Le système immunitaire inné	02
2. Le système immunitaire adaptatif	02
3. Définitions	03
4. Contribution de la Immunogène	05
5. Agents pathogènes extracellulaires	06
6. Pathogènes intracellulaires	06
7. Les lymphocytes T cytotoxiques	06
8. Spécificité de la réponse immunitaire	07
9. Hypersensibilité	08
10. Cytokines et immunorégulation	10
10.1. Règlement par les cytokines	11
Questions de compréhension	12
<b>Chapitre II. Immunologie bactérienne</b>	<b>13</b>
1. Types de survie des bactéries.	13
2. Notions de pouvoir pathogène et de virulence	13
3. Classification des interactions hôte-bactéries	14
4. Maladie infectieuse	14
5. Physiopathologie de l'infection	14
6. Echappement aux défenses de l'hôte.	19
6.1. Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte	20
6.1.1. Pénétration à travers la peau intacte	20
6.1.2. Pénétration au niveau des muqueuses	20
6.1.3. Adhésion bactérienne	21
6.1.4. Mécanismes d'acquisition du fer	22
6.2 Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte	22
6.2.1. Capsule bactérienne	22
6.2.2 Autres facteurs de résistance au complément	22
6.2.3. Echappement à la réponse anticorps	22
6.3. Facteurs endommageant l'hôte	22
6.3.1. Enzymes hydrolytiques	22
6.3.2. Toxines protéiques bactériennes (exotoxines)	22
6.4. Facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires	24
6.4.1. Classification des bactéries intracellulaires	24
6.4.2. Facteurs du parasitisme intracellulaire	24
Questions de compréhension	28
<b>Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante</b>	<b>30</b>
1. Interactions plantes-microorganismes	30
2. Lutter contre les infections bactériennes	31
2.1. Systèmes moléculaires de perception des agressions microbiennes	31

## *Table des matières*

---

### **Table des matières**

2.1.1. Résistance basale	<b>32</b>
2.1. Contournement de l'immunité par les agents pathogènes	<b>33</b>
2.2.1. Contre-attaque des agents pathogènes	<b>33</b>
2.2.2. Résistance spécifique	<b>34</b>
3. Coévolution des plantes et des pathogènes : le modèle en « zig-zag	<b>35</b>
3.1. Protéines d'avirulence (Avr)	<b>36</b>
Questions de compréhension	<b>37</b>
<b>Chapitre IV. Immunologie virale</b>	<b>38</b>
1. Quelques définitions	<b>38</b>
1.2. La propagation des virus dans l'organisme	<b>39</b>
2.1. Les portes d'entrée des virus	<b>39</b>
2.2. Les voies de dissémination	<b>40</b>
2.3. L'atteinte de l'organe-cible	<b>41</b>
2.4. Les voies d'excrétion	<b>41</b>
3. Le rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales	<b>41</b>
3.1. Les effecteurs de la réponse immunitaire	<b>42</b>
3.2. Les conséquences	<b>42</b>
3.3. Infections virales et immunodépression	<b>43</b>
3.4. Manifestations cliniques liées aux infections virales	<b>43</b>
Questions de compréhension	<b>45</b>
<b>Chapitre V. Immunologie parasitaire</b>	<b>46</b>
1. Mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites	<b>46</b>
1.1. Résistance au complément	<b>46</b>
1.2. Séquestration anatomique et résistance à la lyse intracellulaire	<b>46</b>
1.3. Echappement à la reconnaissance	<b>47</b>
1.4. Action sur les réponses immunitaires l'hôte	<b>47</b>
2. Les mécanismes effecteurs	<b>47</b>
2.1. Mécanismes de défense	<b>48</b>
3. Effets immunopathologiques des infections parasitaires	<b>49</b>
Questions de compréhension	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>52</b>
<b>Annexe : Réponses aux questions de compréhension</b>	<b>III</b>

## **Introduction**

La microbiologie est l'étude des microorganismes, qu'il s'agisse des bactéries, des champignons, des protozoaires ou des virus en vue d'une compréhension de phénomènes physiologiques similaires aussi retrouvés chez des êtres plus complexes comme l'être humain. Une grande part des microorganismes sont bénéfiques et utilisés dans de nombreuses industries, Alimentaires, et pharmaceutiques. Cependant Certains microorganismes sont pathogènes, c'est-à-dire capables de causer des maladies chez l'humain (l'hôte), comme La tuberculose et la peste (d'origine bactérienne), la malaria (protozoaire) ou le sida (virus). L'immunologie joue donc un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité de l'hôte et de sa survie, en luttant contre les organismes pathogènes pour combattre les infections chez l'humain, l'animal, les plantes et pour protéger l'environnement.

Connaitre les interactions hôte-pathogène et son système immunitaire permettent de mettre au jour des approches immunologiques pour résoudre tout problème. Mais des dérèglements de fonctions immunitaires peuvent perturber ses rôles et aussi l'existence de nombreux mécanismes d'échappement des bactéries extracellulaires 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 etc. ...

La matière d'immunologie microbienne présentant les bases de l'immunologie et des mécanismes infectieux des microorganismes pathogènes. Deux types de réponses immunitaires rentrent en jeu : d'une part la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate d'autre part la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est tardive face aux différentes classes de pathogène (intracellulaires, intravésiculaires, extracellulaires). Acquérir les bases de l'immunologie moléculaire (récepteurs de danger, de l'antigène), ainsi que les bases de l'immunologie cellulaire (cellules présentatrices de l'antigène, lymphocytes, cellules NK) et la pathogénicité des microorganismes infectieux, causées par différents types de microorganismes pathogènes ainsi que le contrôle des infections aident à mieux comprendre les différents principes de l'immunologie microbienne.

**I. Généralités sur les moyennes de défenses immunitaires**

Nous sommes constamment exposés à des agents infectieux et pourtant, dans la plupart des cas, nous sommes en mesure de résister à ces infections. Il est notre système immunitaire qui nous permet de résister aux infections.

Le système immunitaire est composé de deux grandes subdivisions, le système inné ou immunitaire non spécifique et le système adaptatif ou immunitaire spécifique (**Figure 01**).

**1. Le système immunitaire inné**

Première ligne de défense contre les organismes envahisseurs alors que les actes d'adaptation du système immunitaire comme une seconde ligne de défense, offre également une protection contre une nouvelle exposition au même pathogène. Chacune des grandes subdivisions du système immunitaire a deux composantes cellulaires et humorales par lesquels ils exercent leur fonction de protection. En outre, le système immunitaire inné a également des caractéristiques anatomiques qui fonctionnent comme des barrières à l'infection.

Bien que ces deux branches du système immunitaire aient des fonctions distinctes, il y a interaction entre ces systèmes.

Le système immunitaire adaptatif exige un certain temps à réagir à un organisme envahisseur, tandis que le système immunitaire inné comprend défenses qui, pour la plupart, sont constitutivement présentes et prêtes à être mobilisées lors de l'infection.

**2. Le système immunitaire adaptatif**

Ce système est antigène spécifique et ne réagit qu'avec l'organisme qui a induit la réponse. Le système immunitaire adaptatif démontre une mémoire immunologique. Il «se souvient» qu'il a rencontré un organisme envahissant et réagit plus rapidement sur l'exposition ultérieure au même organisme. En revanche, le système immunitaire inné ne démontre pas la mémoire immunologique.

Toutes les cellules du système immunitaire ont leur origine dans la moelle osseuse et ils comprennent myéloïde (neutrophiles, basophiles, éosinophiles, macrophages et cellules dendritiques) et lymphoïdes (lymphocytes B, lymphocytes T et Natural Killer) (**Figure 02**). Pour le développement des cellules T, T précurseurs des cellules doivent migrer vers le thymus où ils subissent une différenciation en deux types distincts de cellules T, les cellules CD4 + T et les cellules CD8 + T pré-cytotoxiques. Deux types de lymphocytes T auxiliaires

sont produits dans le thymus les cellules TH1, qui aident les cellules CD8 + pré-cytotoxiques de se différencier en cellules T cytotoxiques et des cellules TH2, qui aident les cellules B, se différencient en plasmocytes, qui sécrètent des anticorps(**Figure0 3**).

La principale fonction du système immunitaire est auto / discrimination non-soi. Cette capacité à distinguer entre le soi et le non-soi est nécessaire pour protéger l'organisme contre les agents pathogènes d'invasion et d'éliminer les cellules modifiées ou altérées (par exemple des cellules malignes).

Il est important de se rappeler que l'infection par un organisme ne signifie pas nécessairement des maladies, car le système immunitaire dans la plupart des cas, sera en mesure d'éliminer l'infection avant que la maladie se produit. La maladie se produit uniquement lorsque le bol d'infection est élevé, où la virulence de l'organisme envahisseur est grande ou quand l'immunité est compromise. Bien que le système immunitaire, pour la plupart, ait des effets bénéfiques, il peut y avoir des effets néfastes.

Au cours de l'inflammation, qui est la réponse à un organisme envahisseur, il peut y avoir un inconfort local et les dommages sur les tissus sains en raison des produits toxiques produits par la réponse immunitaire.

En outre, dans certains cas, la réponse immunitaire peut être dirigée vers les tissus auto en provoquant une pathologie auto-immune.

### **3. Définitions**

**A. Immunogène** : Une substance qui induit une réponse immunitaire spécifique.

**B Antigène (Ag)** : Une substance qui réagit avec les produits d'une réponse immunitaire spécifique.

**C. Haptène** : Une substance qui est non immunogène, mais qui peuvent réagir avec les produits d'une réponse immunitaire spécifique. Les haptènes sont de petites molécules qui ne pourraient jamais induire une réponse immunitaire lorsqu'il sont administrés par eux-mêmes mais qui peuvent lorsqu'ils sont couplés à une molécule porteuse. haptènes libre, cependant, peuvent réagir avec des produits de la réponse immunitaire. Haptènes ont la propriété d'immunogénicité ,antigénicité .

**D. Epitope ou déterminant antigénique** : La partie d'un antigène qui se combine avec les produits d'une réponse immunitaire spécifique.

**E. Anticorps (Ab)**: Une protéine spécifique qui est produite en réponse à un immunogène et qui réagit avec un antigène.

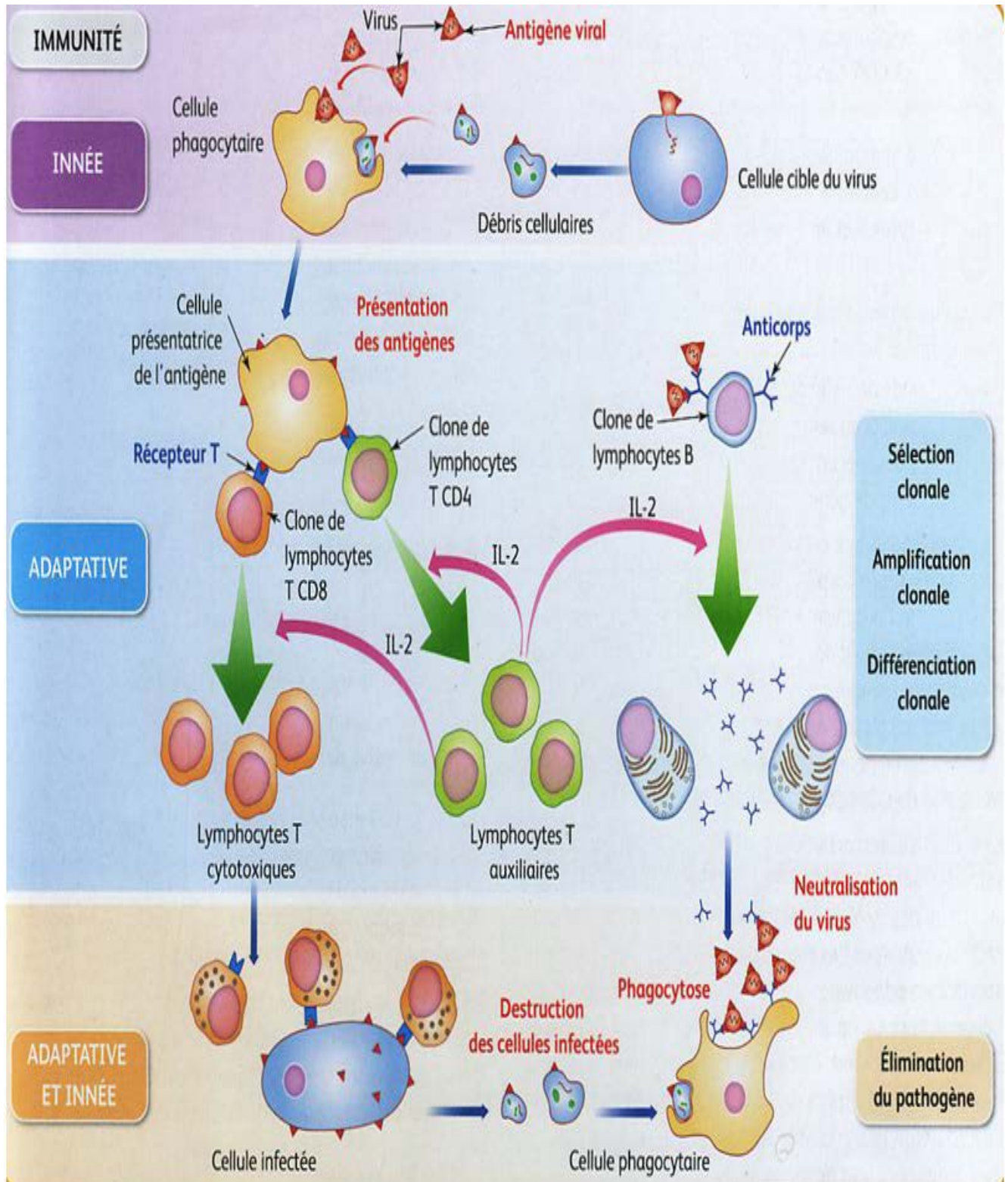


Figure 01. Le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif

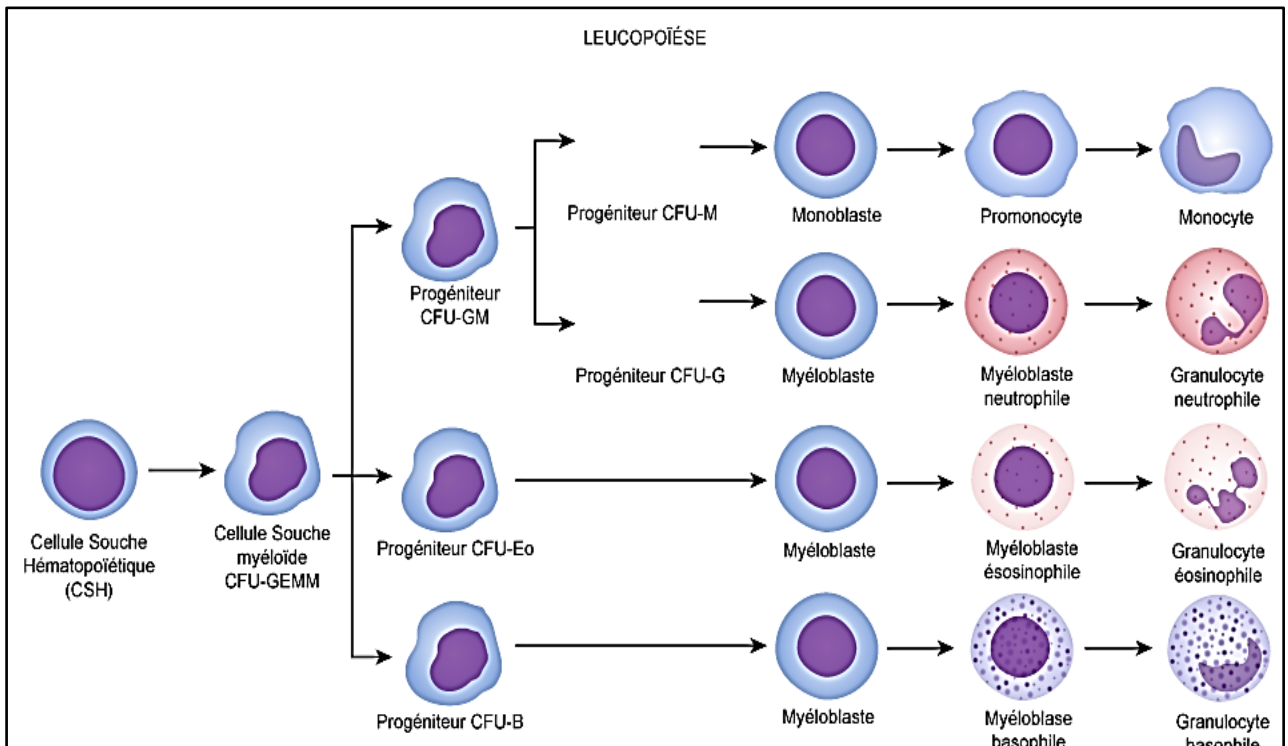


Figure 02. Origine des cellules immunitaires

#### 4. Contribution de la Immunogène

**1. Étrangeté :** Le système immunitaire normalement présente une discrimination entre le soi et le non-soi de sorte que seules les molécules étrangères sont immunogènes.

**2. Taille:** Il n'y a pas la taille absolue au-dessus duquel une substance sera immunogène. Cependant, en général, plus la molécule la plus immunogène, il est susceptible d'être.

**3. Composition chimique:** En général, les plus complexes de la substance chimique est la plus immunogène, il sera. Les déterminants antigéniques sont créés par la séquence primaire de résidus dans le polymère et / ou par la structure secondaire, tertiaire ou quaternaire de la molécule.

**4. Forme physique:** En général antigènes particuliers sont plus immunogènes que les antigènes solubles et dénaturé plus immunogène que la forme native.

**5. Dégradabilité:** Les antigènes qui sont facilement phagocytés sont généralement plus immunogènes. C'est parce que, pour la plupart des antigènes (antigènes T-dépendants, voir ci-dessous) l'élaboration d'une réponse immunitaire nécessite que l'antigène est phagocyté, traité et présenté aux cellules T auxiliaires par une cellule présentatrice d'antigène (APC).

**5. Agents pathogènes extracellulaires**

Les anticorps sont la première défense contre les pathogènes extracellulaires. Trois façons principales de leur fonctionnement:

**1. Neutralisation:** En se liant aux anticorps une substance pathogène ou étrangère, peut bloquer l'association de l'agent pathogène à leur cible. Par exemple, des anticorps dirigés contre les toxines bactériennes peuvent empêcher la liaison de la toxine à des cellules hôtes ce qui rend la toxine inefficace. De même, l'anticorps se liant à un agent pathogène du virus ou des bactéries peuvent bloquer la fixation de l'agent pathogène à sa cellule cible ainsi prévenir l'infection ou la colonisation.

**2. Opsonisation:** Liaison à un agent pathogène ou une substance étrangère peut opsoniser la matière et faciliter son absorption et sa destruction par les cellules phagocytaires. La région Fc de l'anticorps interagit avec les récepteurs Fc sur les cellules phagocytaires rendues l'agent pathogène plus facilement phagocyté.

**3. Complément activation :** L'activation de la cascade du complément par les anticorps peut entraîner la lyse de certaines bactéries et les virus.

En outre, certaines composantes de la cascade du complément (C3b par exemple) opsonine agents pathogènes et facilite leur absorption par les récepteurs du complément sur les cellules phagocytaires.

**6. Pathogènes intracellulaires**

Le système immunitaire utilise une approche différente pour traiter ces types d'agents pathogènes. La réponse à médiation cellulaire est la première défense contre les pathogènes intracellulaire et l'approche est différente selon l'endroit où réside l'agent pathogène dans la cellule hôte.

Le principal moyen de défense contre les agents pathogènes dans le cytosol est le lymphocyte T cytotoxiques (Tc ou CTL). En revanche, le principal moyen de défense contre un agent pathogène dans les vésicules est un sous-ensemble de lymphocytes T helper (Th1).

**7. Les lymphocytes T cytotoxiques**

Les CTL sont un sous-ensemble de lymphocytes T qui expriment un antigène unique sur leur surface appelée CD8. Ces cellules reconnaissent les antigènes du pathogène qui sont affichées sur la surface de la cellule infectée et tuent les cellules empêchant ainsi la propagation de l'infection à des cellules voisines. CTL tuent en induisant l'apoptose dans la cellule infectée.

Les cellules T auxiliaires Th1 cellules Th sont un sous-ensemble de cellules T qui expriment un antigène unique sur leur surface appelée CD4. Une sous-population de cellules Th, les cellules Th1, est le principal moyen de défense contre les pathogènes intracellulaire qui vivent dans les vésicules. Th1 reconnaît l'antigène de l'agent pathogène qui est exprimé à la surface des cellules infectées et libèrent des cytokines qui activent la cellule infectée. Une fois activée, la cellule infectée peut alors tuer l'agent pathogène.

Bien que les réponses immunitaires sont adaptées à l'agent pathogène et à l'endroit où réside l'agent pathogène, la plupart des agents pathogènes peuvent provoquer à la fois un anticorps et une réponse à médiation cellulaire, qui peuvent tous deux contribuer à débarrasser l'hôte de l'agent pathogène(Figure 03).

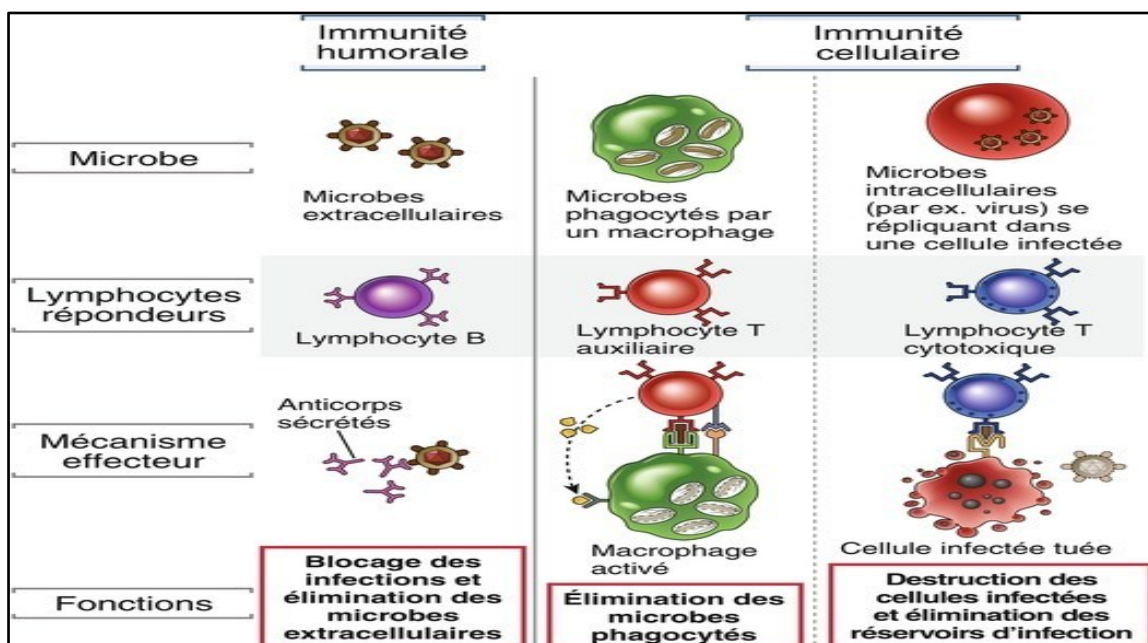


Figure 03. Réponse à médiation humorale et cellulaire

### 8. Spécificité de la réponse immunitaire

Réside dans les récepteurs de l'antigène sur les cellules T et B, le TCR et BCR, respectivement. Le TCR et BCR sont semblables, chaque récepteur est spécifique d'un déterminant antigénique, mais ils diffèrent en ce que les RCB sont divalent tout TCR sont monovalent. Une conséquence de cette différence est que tandis que les B peuvent avoir leurs récepteurs d'antigène réticulé par l'antigène, TCR ne peut pas(Figure 04).

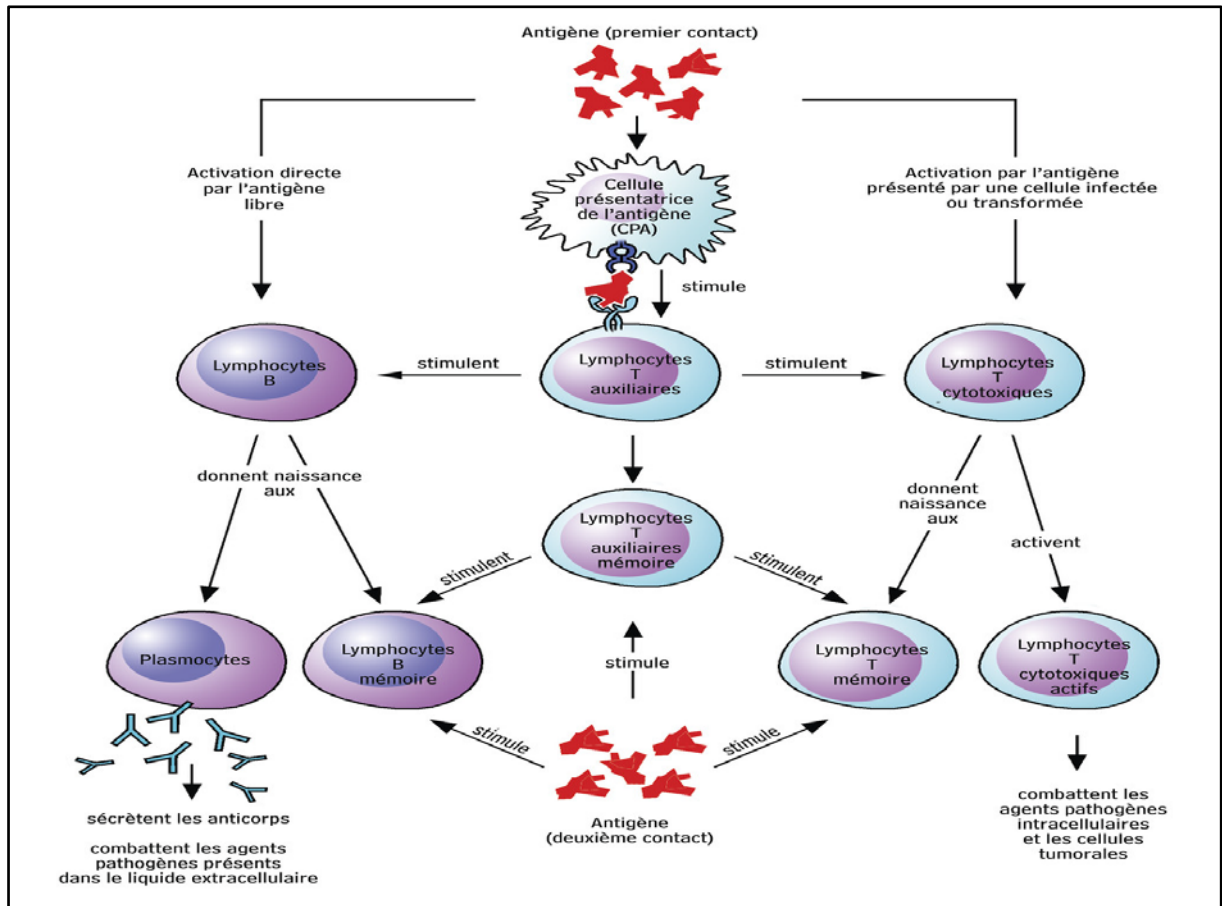


Figure 04. Spécificité de la réponse immunitaire

## 9. Hypersensibilité

Hypersensibilité se réfère à excessive, indésirables (endommager, de l'inconfort de production et parfois mortelles) réactions produites par le système immunitaire normal.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent être divisés en quatre types: type I, type II, de type III et IV, sur la base des mécanismes impliqués et le temps pris pour la réaction. Souvent, un état clinique particulier (maladie) peut intervenir plus d'un type de réaction (**Tableau 01**).

### 9.1. Hypersensibilité de type I

Hypersensibilité de type I. est également connu comme immédiate ou anaphylactique hypersensibilité. La réaction peut impliquer la peau (l'eczéma), des yeux (conjonctivite), du nasopharynx (rhinite), broncho-pulmonaire tissus, (asthme) et le tube digestif (gastro-entérite). La réaction peut provoquer une gamme de symptômes de dérangement mineur à la mort.). La réaction se fait habituellement de 15 à 30 minutes du temps d'exposition à l'antigène, bien que parfois il peut avoir une apparition tardive (10-12 heures)

L'hypersensibilité immédiate est médiée par IgE. La réaction est amplifiée et / ou modifiée par les plaquettes, les neutrophiles et les éosinophiles. Le mécanisme de la réaction implique la production préférentielle d'IgE, en réponse à certains antigènes (souvent appelés des allergènes).

Le mécanisme précis pour expliquer pourquoi certaines personnes sont plus sujettes à une hypersensibilité de type I n'est pas claire.

### **9.2. Hypersensibilité de type II**

Hypersensibilité de Type II est aussi appelée hypersensibilité cytotoxique et peut affecter divers organes et tissus. Les antigènes sont normalement endogènes, même si les produits chimiques exogènes (haptènes) qui peuvent s'attacher à la membrane cellulaire peut aussi conduire à une hypersensibilité de type II. Elle est principalement médiée par des anticorps de l'IgM ou classes IgG et le complément. Des cellules phagocytes peuvent également jouer un rôle.

### **9.3. Hypersensibilité de type III**

Hypersensibilité de Type III est également connu sous le nom d'hypersensibilité à complexes immuns. La réaction peut être de nature générale (*par exemple*, maladie sérique) ou peut impliquer des organes individuels, y compris la peau. Les reins les poumons des vaisseaux sanguins, ou d'autres organes. Cette réaction peut être le mécanisme pathogénique des maladies causées par de nombreux microorganismes.

La réaction peut prendre de trois à dix heures après l'exposition à l'antigène. Elle est médiée par des complexes immuns solubles. Ils sont pour la plupart de la classe IgG, bien que IgM peuvent également être impliqués. L'antigène peut être exogène (chronique, virale ou parasitaire des infections bactériennes), ou endogène (auto-immunité non spécifiques d'organes).

### **9.4. Hypersensibilité de type IV**

Hypersensibilité de Type IV est également connu sous le nom d'hypersensibilité de type retardé ou médiation cellulaire. Elle est impliquée dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes et infectieuses. Une autre forme d'hypersensibilité retardée est une dermatite de contact, les produits chimiques, métaux lourds, *etc*), dans laquelle les lésions sont plus papuleuse.

Les mécanismes d'endommagement dans l'hypersensibilité retardée comprennent les lymphocytes T et des monocytes et / ou des macrophages.. Les cellules T cytotoxiques (Tc) causent des dommages directs, tandis que T helper (Th1), les cellules sécrètent des cytokines qui activent les lymphocytes T cytotoxiques et recrutent et activent les

monocytes et les macrophages, qui provoquent la majeure partie des dégâts. Les corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement.

Tableau 01. Comparaison de différents types d'hypersensibilité

caractéristiques	type I) (Anaphylactique)	type II (Cytotoxiques)	type III (Complexe immun)	type IV type retardé)
Anticorps	IgE	IgG, IgM	IgG,	Aucun
Antigène	exogène	surface de la cellule	soluble	tissus et organes
Temps de réponse	15-30 minutes	minutes, heures	3 -8 heures	48-72 heures
Apparence	arrondi	lyse et une nécrose	érythème et un oedème, une nécrose	érythème et une induration
Histologie	les basophiles et les éosinophiles	anticorps et le complément	complément et des neutrophiles	les monocytes et les lymphocytes
Transférée avec	anticorps	anticorps	anticorps	T-cellules
Exemples	l'asthme allergique, le rhume	érythroblastose néphrite	les maladies pulmonaires du fermier	test à la tuberculine,

## 10. Cytokines et immunorégulation

Les cytokines sont un groupe diversifié de protéines non-anticorps qui agissent comme médiateurs entre les cellules. Elles sont d'abord été identifiées comme des produits de cellules immunitaires qui agissent comme médiateurs et des régulateurs des processus immunitaires, mais de nombreuses cytokines sont maintenant connues pour être produites par des cellules autres que les cellules du système immunitaire et ils peuvent avoir des effets sur les cellules non-immunes ainsi. Les cytokines sont actuellement utilisées en clinique comme modificateurs de réponse biologique pour le traitement de divers troubles. La cytokine est un terme général utilisé pour décrire un groupe important de protéines, mais il existe d'autres qui sont couramment utilisés pour décrire des types particuliers de cytokines. Il s'agit notamment de:

- **Monokines**, cytokines produites par les cellules phagocytaires mononucléées.
- **Lymphokines**, cytokines produites par les lymphocytes activés, en particulier des cellules Th.
- **Les interleukines**, cytokines qui agissent comme médiateurs entre les leucocytes.
- **Les chimiokines**, cytokines (petites) principalement responsables de la migration des leucocytes.

### 10.1. Règlement par les cytokines

Les cytokines sont des régulateurs positifs ou négatifs. Ils agissent à plusieurs étapes de la réponse immunitaire, mais leur activité est tributaire des autres cytokines dans le microenvironnement ainsi que l'expression du récepteur sur les cellules effectrices. Les Cytokines réglementent le type et l'ampleur de la réponse immunitaire générée (Tableau 01).

**Tableau 02.** Caracteristiques de cytokines

Cytokine	Cellule Source	Cellule cible	Les effets primaires
IL-1	Monocytes Macrophages Fibroblastes Les cellules épithéliales Les cellules endothéliales Les astrocytes	cellules T, les cellules B Les cellules endothéliales Hypothalamus Foie	molécule de costimulation Activation (inflammation) Fièvre réactifs de phase aiguë
IL-2	cellules T, les cellules NK	cellules T cellules B Monocytes	Croissance Activation
IL-3	cellules T	La moelle osseuse des progéniteurs	La croissance et la différenciation
IL-4	cellules T	Les lymphocytes T naïfs cellules T cellules B	Différenciation dans une cellule T H 2 Croissance L'activation et la croissance; Isotype passage à IgE
IL-5	cellules T	cellules B Les éosinophiles	La croissance et l'activation
IL-6	Les macrophages, fibroblastes cellules T	cellules T, les cellules B Les cellules B matures Foie	molécule de costimulation ) Croissance (chez l'homme) réactifs de phase aiguë
IL-8 de la famille	Les macrophages, les cellules épithéliales; plaquettes	Les neutrophiles	L'activation et le chimiotactisme
IL- 10	cellules T (T H 2)	Les macrophages cellules T	Inhibe l'activité APC Inhibe la production de cytokines
IL-12	Les macrophages, les cellules NK	Les lymphocytes T naïfs	Différenciation en T H 1 cellule
IFN-gamma	cellules T, les cellules NK	Les monocytes Les cellules endothéliales macrophages Beaucoup de cellules de tissus - en particulier les macrophages	Activation Augmentation de la classe I et II du CMH
TGF-beta	Cellules T; macrophages	cellules T Les macrophages	Inhibe l'activation et la croissance
GM-CSF	cellules T; macrophages, les cellules endothéliales, les fibroblastes	La moelle osseuse des progéniteurs	La croissance et la différenciation
TNF-alpha	Les macrophages, les cellules T	Similaires à l'IL-1	Similaires à l'IL-1

IL = interleukin GM-CSF = granulocyte-macrophage colonystimulating factor IL = interleukine GM-CSF et de macrophages = Facteur stimulant colonie granulocyte IFN = interferon TNF = tumornecrosis factor IFN = interféron TNF = facteur de nécrose tumorale TGF = transforminggrowth factor TGF = facteur de croissance transformant.

Questions de compréhension

1. Quelle est la première ligne de défense contre les microorganismes ?
2. Citez les 02 subdivisions et les 02 composantes du système immunitaire ?
3. Qu'est-ce qu'une mémoire immunologique ? Et elle est démontrée dans quel système ?
4. Citez les principales populations cellulaires intervenant dans l'immunité ?
5. Comparez le rôle des cellules Th1 et Th2 ?
6. L'infection par un microorganisme aboutira toujours à une maladie. Expliquez ?
7. Définir : immunogène, épitope, anticorps, haptène ?
8. Qu'est-ce que rend une substance plus immunogène. Précisez ?
9. Citez les fonctions principales des anticorps ?
10. Indiquez le type cellulaire impliqué dans la défense contre les agents pathogènes intracellulaire ?
11. Que peut-on dire par spécifiée de la réponse immunitaire ?
11. Précisez les différents types d'hypersensibilité et sur quel critère ont été divisés ?
12. Comparez 02 types d'hypersensibilité en ce que concerne : le temps de réponse, l'anticorps et les cellules impliquées ?
13. Définir les cytokines et montrez les différents types ?
14. Déchiffrez : TNF, IL, IFN, TGF, GM, CSF ?
15. Démontrez la régulation des cytokines ?

## II. Immunologie bactérienne

### 1. Types de survie des bactéries.

- **Saprophytisme** : forme de nutrition permettant à un organisme d'utiliser des matières organiques en décomposition
- **Bactéries saprophytes** : une bactérie est saprophyte lorsqu'elle vit et se nourrit dans l'environnement (sol, eaux, surfaces).
- **Commensalisme** : type d'association conduisant deux espèces différentes d'organismes à vivre ensemble, sans que l'une nuise à l'autre, et où parfois l'une des espèces se procure de la nourriture, une protection ou d'autres avantages.
- **Bactéries commensales** : une bactérie est commensale lorsqu'elle vit au contact du revêtement cutanéomuqueux d'un hôte sans entraîner de désordres. Les bactéries commensales proviennent soit de l'environnement (certaines bactéries saprophytes), soit d'autres hôtes (bactéries incapables de survivre en dehors de l'hôte).
  - L'exposition de tout individu aux bactéries est inévitable. Dès la naissance, une flore bactérienne s'installe au niveau de la peau et des muqueuses et cette association constante de bactéries avec les surfaces au contact du milieu extérieur durera tout au long de la vie.
  - Au cours de l'évolution, un système complexe de défense s'est mis en place pour éviter l'envahissement de l'individu par les bactéries.
  - Un équilibre s'installe entre l'individu et les différentes flores commensales de la peau et des muqueuses.
  - La flore est variable dans le temps en fonction de différents éléments (age, alimentation, état de santé, antibiothérapie,...). Cette flore est source de certains nutriments et vitamines nécessaires à l'hôte et constitue une barrière écologique contre l'implantation de germes virulents.

### 2. Notions de pouvoir pathogène et de virulence

- **Bactéries pathogènes** : bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les mécanismes de défense sont normaux (ex : tuberculose, typhoïde, choléra).
- **Pouvoir pathogène ou pathogénicité d'une bactérie** : ensemble des mécanismes conditionnant le type de maladie dépendant d'une bactérie.

- **Virulence** : capacité de la bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante (Notion quantitative). Pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes (ex : *Shigelladysenteriae* est beaucoup plus virulente que *Shigella flexneri*, donnant une maladie (dysenterie bacillaire) plus sévère pour des doses infectantes très faibles).  
Les bactéries pathogènes peuvent (pneumocoque, méningocoque, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*) ou non (*Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*) appartenir à la flore humaine commensale.  
Pour les bactéries « pathogènes » qui en réalité appartiennent à la flore commensale de l'homme, il existe en fait une susceptibilité individuelle liée à différents facteurs tels que l'âge ou le patrimoine génétique.
- **Bactéries opportunistes** : certaines bactéries peuvent devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies (ex : immunodépression), mais ne donnent pas habituellement de maladie chez le sujet sain.  
Ces bactéries sont souvent des bactéries commensales (ex : entérocoque, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*), parfois des bactéries saprophytes de l'environnement (ex : *Pseudomonas aeruginosa*).

### 3. Classification des interactions hôte-bactéries

- **Transit** : absence d'implantation de la bactérie sur l'hôte pour des raisons d'exigence nutritionnelle ou physiologiques (ex : température de croissance).
- **Colonisation** : implantation de la bactérie sur le revêtement cutanéomuqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte. Type d'interaction des bactéries des flores commensales.

**Remarque** : Portage (porteurs sains) : colonisation par bactéries pathogènes retrouvées plus ou moins transitoirement au niveau des flores commensales.

### 4. Maladie infectieuse

Conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté (Maladie). L'expression clinique de la maladie est le résultat complexe des multiples interactions entre la bactérie et les défenses de l'hôte. Transmission d'un individu à l'autre (Infection).

### 5. Physiopathologie de l'infection

**5.1. Différents modes de transmission**: la source de l'infection est liée au statut de bactérie pathogène ou opportuniste et à l'écologie de la bactérie : notion de réservoir de bactéries (homme animaux, environnement).

- **Transmission directe** : contamination par contact avec le réservoir (contact direct avec individu ou animal infecté).
- **Transmission indirecte**: contamination par l'intermédiaire d'objet infecté, aliment contaminé, eau,... Notion de survie possible de la bactérie dans l'environnement pendant un certain délai.
- **Transmission horizontale**: (contamination interhumaine)  $\neq$  verticale (in utero).

**5.2. Différentes voies de contamination**: pour chaque voie possible de contamination ou porte d'entrée de la bactérie, l'organisme possède des défenses qui limitent l'implantation bactérienne et peuvent éventuellement éviter l'infection .

- **Voie digestive** : ingestion d'eau ou aliments souillés (ex : choléra, typhoïde).
- **Voie respiratoire** : inhalation d'aérosols contaminés (ex : légionellose, coqueluche).
- **Voie cutanée** : inoculation par contact (plaie souillée) (ex : Tétanos, surinfections de plaie).
- **Voie transcutanée** : inoculation iatrogène (injection, cathéter) ou par piqûre d'insecte vecteur de bactéries (ex : peste, maladie de Lyme).
- **Voie sexuelle** : maladies sexuellement transmissibles (ex : syphilis, urétrite gonococcique ou à *Chlamydia trachomatis*).

### 5.3. Eléments de physiopathologie

La 1ère étape du processus infectieux correspond à l'implantation des bactéries sur le revêtement cutanéomuqueux : c'est l'étape de colonisation. Elle est dépendante d'un mécanisme essentiel du pouvoir pathogène des bactéries, **l'adhésion bactérienne**.

L'adhésion est suivie dans la plupart des cas par une 2ème étape **d'invasion (bactéries invasives)**: franchissement de la barrière cutanéomuqueuse associée au développement d'une inflammation non spécifique au niveau de la porte d'entrée (secondaire à la multiplication bactérienne à ce niveau).

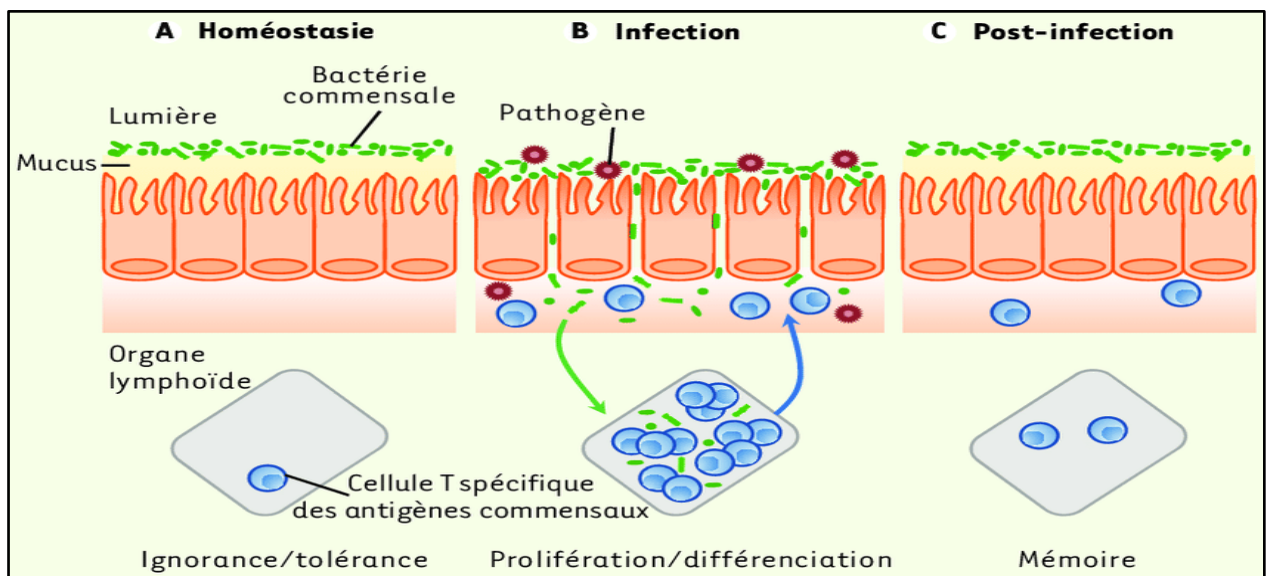
**Cette infection localisée** (ex : pneumonie, inf urinaire, inf sur cathéter,..) peut être suivie par une 3ème étape de **dissémination** à partir de la porte d'entrée, par voie sanguine (bactériémie) ou lymphatique, aboutissant parfois à des localisations secondaires au niveau de différents organes, appelées **métastases septiques** (ex : endocardite, abcès profond, ostéite, méningite,..).

Parmi ces bactéries invasives, **il existe des bactéries à multiplication extracellulaire** et des **bactéries à multiplication intracellulaire**.

**5.4. Différents modes d'infection:** sur le plan physiopathologique, on décrit 3 modes d'infection par les bactéries.

- **Toxi-infection simple :** Bactéries à l'extérieur de l'organisme ou en transit dans le tube digestif (Pas de colonisation de l'hôte). Sécrétion de toxines par la bactérie : la toxine ingérée ou produite dans la lumière intestinale est **seule responsable du pouvoir pathogène**. Ex : Toxi-infections alimentaires à *Staphylococcus aureus* ou *Clostridium botulinum*(Botulisme).
- **Colonisation suivie d'une toxi-infection :** Adhésion de la bactérie et colonisation (multiplication bactérienne) sans pénétration au-delà du revêtement cutané-muqueux. Sécrétion **de toxines responsables du pouvoir pathogène**. L'adhésion à des cellules-cibles renforce l'efficacité de l'action des toxines en permettant leur production in situ. Ex : *Clostridium tetani*(Tétanos), *Corynebacterium diphteriae*(Diphtérie).
- **Colonisation suivie d'une invasion bactérienne :** Adhésion de la bactérie et colonisation de la peau ou d'une muqueuse, puis invasion du tissu sous-épithélial.

La plupart des bactéries rencontrées en pathologie infectieuse sont des bactéries invasives (**Figure 05**).



**Figure 05.** Différents modes

d'infection [[https://www.pdfprof.com/PDF\\_Image.php?id=193630&t=24](https://www.pdfprof.com/PDF_Image.php?id=193630&t=24) ]

**5.5. Moyens de défense d'hôte contre l'infection bactérienne**

La fréquence d'exposition à des bactéries virulentes contraste avec la rareté des infections au cours de la vie. Il existe plusieurs lignes de défense chez l'hôte qui vont s'opposer à l'implantation de nouveaux microorganismes : ce sont les barrières non spécifiques, l'immunité innée (non spécifique) et l'immunité spécifique acquise.)(**Figure 06**).

**1. Barrières cutané-muqueuses:** Première ligne de défense.

- **Rôle primordial des épithéliums** (couche de cellules couvrant les surfaces externe et interne du corps humain en rapport avec le milieu extérieur) : c'est au niveau des épithéliums (peau, muqueuses) que se fait la rencontre hôte-bactéries

**A .Défenses de la peau**

- **Barrière physique** : 2 couches (épiderme + derme), épithélium stratifié, **kératinisation** (kératinocytes produisent de la kératine, protéine difficilement dégradée par les microorganismes), présence de cellules mortes en surface et phénomène de **desquamation superficielle** (élimination mécanique des germes en surface).
- **Barrière chimique** : **pH acide et sécheresse** de la peau inhibent la croissance bactérienne,  $T < 37^{\circ}\text{C}$ ; **sécrétion de lipides toxiques et de lysozyme** (dégrade le peptidoglycane de la paroi bactérienne) au niveau des follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares (« brèches naturelles de la peau » => possibles voies d'entrée pour bactéries).
- **Barrière biologique** : **flore commensale cutanée normale** : *Staphylococcus epidermidis*, corynébactéries, *Propionibacterium* acnes.

Flore résidente empêche la colonisation par des bactéries pathogènes : compétition au niveau des sites et de l'utilisation des nutriments.

**Rq** : Parfois, colonisation transitoire de la peau par bactéries pathogènes: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* (souvent chez malades hospitalisés). => Importance du lavage des mains.

**Conclusion**

La peau représente donc un barrage continu qui ne peut pas être franchi par les bactéries. Infection possible lorsqu'il existe des lésions telles que excoriation, plaie, piqûre d'insecte, brûlure (Rq : Sensibilité des grands brûlés aux infections cutanées) ou lors de l'introduction de matériel étranger : infections iatrogènes liées à une agression bactérienne au niveau d'une porte d'entrée inhabituelle => problème des infections sur cathéters.

**Rq :** Rôle des bactéries de flore normale cutanée (Ex : *Staphylococcusepidermidis*) dans infections iatrogènes.

### B. Défenses des muqueuses

- **Barrière physique : Rôle du mucus :** Emprisonnement des bactéries à distance de surface des cellules épithéliales, puis élimination des bactéries avec mucus par cils vibratiles (muqueuse respiratoire) ou intestinal, flux urinaire, sécrétions lacrymales,... Tout obstacle à l'écoulement des sécrétions réalise aussi un obstacle à l'élimination des bactéries et peut donc être source d'infections (sténose bronchique, stase urinaire,...)
- **Barrière chimique**
  - ✓ **Le pH acide** du milieu inhibe la multiplication bactérienne au niveau de l'estomac, du vagin : *Lactobacillus*) et de l'urine.
  - ✓ **Sécrétion de produits antibactériens dans le mucus : lysozyme, lactoferrine** (chélateur du fer, prive la bactérie de ce nutriment essentiel à sa multiplication), peptides toxiques ou **défensines** (lyse des bactéries en formant des pores dans membrane) notamment dans la salive, **IgA sécrétoires** (système immunitaire).
- **Barrière biologique :** Existence de **flores microbiennes commensales**, sauf au niveau des voies respiratoires basses, d'utérus, des voies génitales hautes et du tractus urinaire.

Il existe un équilibre écologique qui s'oppose à l'implantation de bactéries pathogènes

**Remarque :** toute modification de cet équilibre, en particulier par les antibiotiques, entraîne un dysmicrobisme et permet la prolifération d'espèces pathogènes (Ex : ATB à large spectre et déséquilibre de la flore digestive).

En thérapeutique, le choix de l'ATB devra donc tenir compte des effets possibles sur la flore commensale.

### Conclusion

Les muqueuses (épithélium simple) constituent de nombreuses portes d'entrée plus faciles à franchir que la peau.

La plupart des infections spontanées ont pour point de départ la surface d'une muqueuse.

- **Réaction inflammatoire ou immunité innée.**

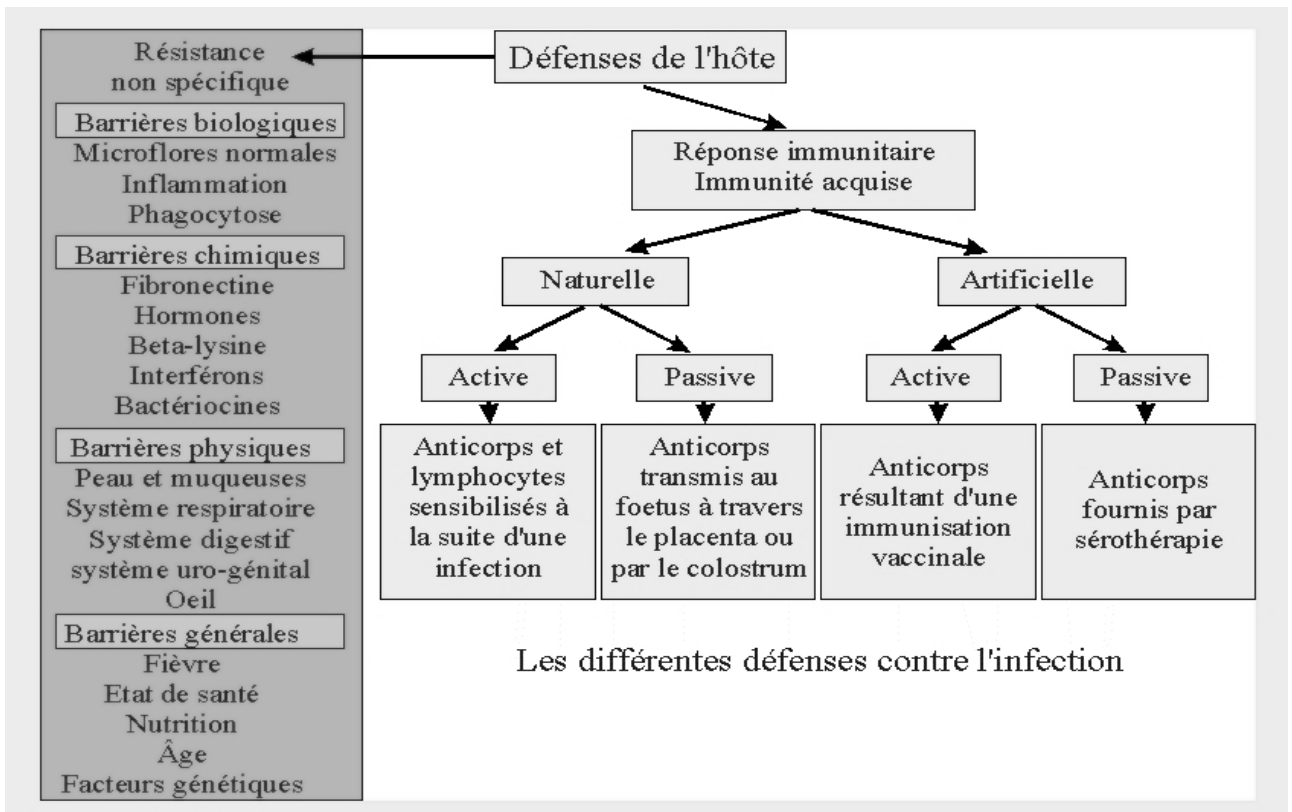
**Deuxième ligne de défense** (après entrée de la bactérie dans organisme).

**But :** Élimination rapide d'agent pathogène présent dans un tissu normalement stérile.

Réponse immédiate d'hôte basée sur la reconnaissance d'antigènes bactériens très conservés. => Réaction inflammatoire rapide au niveau du site infecté : recrutement des cellules phagocytaires et rôle des protéines de l'inflammation.

**Conséquences**

- ✓ hyperleucocytose neutrophile, protéines inflammatoires dans sang (ex : C Reactive Protein ou CRP) => signes biologiques d'infection.
- ✓ -parfois réponse inflammatoire exagérée => **choc septique.**
- **Immunité spécifique acquise** : ciblée contre une bactérie.
  - **Acquise.**
  - **Retardée** : 8-10j après premier contact.
  - **Mémoire immunologique (Vaccination)**



**Figure 06.** Défense d'hôte contre l'infection bactérienne

**6. Echappement aux défenses de l'hôte.**

Les bactéries ont su développer de nombreuses stratégies pour contrer les mécanismes de défense de leur hôte (facteurs de pathogénicité) (Figure 07)

- 6.1. Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte par la bactérie.
- 6.2. Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte (complément, phagocytose, réponse anticorps).
- 6.3. Facteurs endommageant l'hôte.
- 6.4. Facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires.

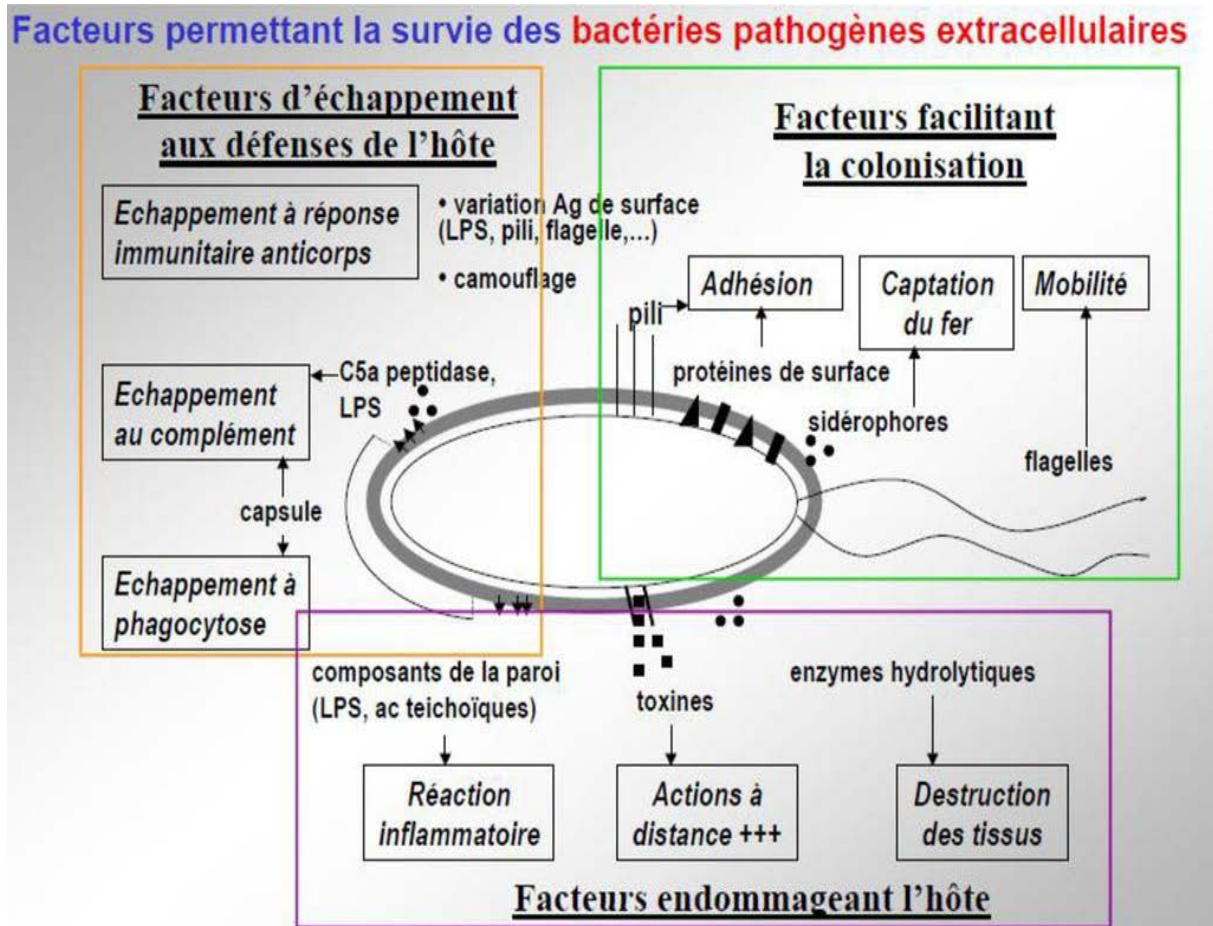


Figure 07. Echappement aux défenses de l'hôte

6.1. Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte par la bactérie.

6.1.1. Pénétration à travers la peau intacte

- ✓ Utilisation d'un **insecte vecteur** pour pénétrer dans l'organisme.
- ✓ Infections cutanées **iatrogènes** par bactéries de flore cutanée (plaies chirurgicales, cathéters).

6.1.2. Pénétration au niveau des muqueuses

- ✓ **Mobilité des bactéries** : pour bactéries possédant un (des) **flagelle(s)** : traversée de la couche de mucus.

- ✓ **Sécrétion d'IgAs protéases** : le clivage des IgA sécrétoires évite à la bactérie d'être bloquée dans la couche de mucus.
- ✓ **Entrée par les cellules au niveau de la muqueuse** : Par couche de mucus fine à ce niveau : contournement des cellules épithéliales pour accéder au tissu sous-jacent ou au sang.

### 6.1.3. Adhésion bactérienne

Le phénomène d'adhésion bactérienne aux cellules de l'hôte est, dans la très grande majorité des cas, une **étape obligatoire pour la bactérie** : c'est le **début du processus de colonisation**. L'adhésion bactérienne fait intervenir des constituants superficiels de la bactérie (**adhésines**) et des **récepteurs cellulaires** de l'hôte.

Il existe deux groupes d'adhésines :

- ✓ **Pili ou fimbriae**:adhésines filamenteuses ancrées à la surface de la bactérie et formées de la polymérisation d'une sous-unité élémentaire protéique, appelée **piline**. La sous-unité terminale ou **extrémité adhésive** correspond au site de reconnaissance du récepteur cellulaire. Ces adhésines reconnaissent des récepteurs glycoprotéiques ou glycolipidiques à la surface des cellules. Les pili sont retrouvés à la surface de nombreuses bactéries à gram négatif.
- ✓ **Adhésines non fimbriales**: protéines de surface de la paroi bactérienne permettant un contact serré entre la bactérie et la cellule, existent chez les bactéries à gram négatif et les bactéries à gram positif. La fixation de l'adhésine se fait soit directement au récepteur cellulaire le plus souvent, soit parfois à la fibronectine, protéine synthétisée par l'hôte et présente dans le sérum, la salive et le tissu conjonctif, et qui elle-même se fixe à un récepteur membranaire cellulaire de type intégrine : fibronectine = pont entre bactérie et membrane
- ✓ **Cas particulier : Biofilms**

Certaines bactéries sécrètent dans le milieu extérieur des polysaccharides (**slime**) impliqués dans l'adhésion des bactéries entre elles et à la surface cellulaire : Formation d'un biofilm qui met les bactéries à l'abri des cellules phagocytaires et des antibiotiques. Biofilm physiologique au niveau des muqueuses vaginale, buccale ou digestive : **flores commensales**. La formation d'un biofilm est une caractéristique du pouvoir pathogène pour certaines bactéries : formation de la **plaque dentaire** ; **colonisation des biomatériaux** (cathéters, sondes, prothèses osseuses ou valvulaires).

#### 6.1.4. Mécanismes d'acquisition du fer

Synthèse de **sidérophores** par la bactérie : chélateurs du fer avec une haute affinité, compétition avec lactoferrine et transferrine (chélateurs du fer de l'hôte).

#### 6.2 Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte

**6.2.1. Capsule bactérienne** : enveloppe externe de la bactérie, le plus souvent de nature polysaccharidique.

- ✓ **Rôle protecteur contre l'activation du complément.**
- ✓ Capsule en général **immunogénique**
- ✓ Mais il existe exceptions : capsules dont la nature **ressemble à des polysaccharides de l'hôte**) sont non immunogéniques => pas de réponse anticorps => opsonisation impossible => **rôle protecteur contre la phagocytose**. Les bactéries pathogènes qui échappent à la phagocytose sont appelées **bactéries pathogènes extracellulaires**.

#### 6.2.2 Autres facteurs de résistance au complément

- ✓ **Modification du LPS** (antigène O) : Prévention de la formation du complexe d'attaque membranaire (**Bactéries à gram négatif dites « sérum-résistantes »**).
- ✓ **Synthèse de C5a peptidase** : prévient la migration des phagocytes vers le site de l'infection.

#### 6.2.3. Echappement à la réponse anticorps

- ✓ Certaines bactéries sont capables de faire varier leurs antigènes de surface : **variation antigénique** (Ex : variations de phase intéressant les flagelles de *Salmonella*, ou les pili du gonocoque).
- ✓ **Camouflage avec des molécules ressemblant à celles de l'hôte** : certaines capsules.

#### 6.3. Facteurs endommageant l'hôte

**6.3.1. Enzymes hydrolytiques** : de nombreuses bactéries pathogènes sécrètent des enzymes hydrolytiques permettant la destruction des tissus (hyaluronidases, protéases, DNases, ...) et facilite la dissémination des bactéries.

#### 6.3.2. Toxines protéiques bactériennes (exotoxines)

La survie et la multiplication des bactéries chez l'hôte infecté s'accompagnent souvent de la production et de la sécrétion de toxines à l'extérieur de la bactérie. Après libération, les toxines vont diffuser dans l'organisme et venir agir sur leurs **cellules-cible**. Elles peuvent

donc agir à distance du foyer infectieux où elles sont produites. Il en existe 3 types suivant la structure et le mécanisme d'action :

**Toxines de type A-B :** La plupart des toxines protéiques appartiennent à cette catégorie. Structure : 2 portions :

- **Portion A :** possède l'activité enzymatique responsable de la toxicité
- **Portion B :** permet la liaison avec le récepteur de la cellule cible
- Mécanisme d'action :
- Liaison à la cellule cible par la portion B qui reconnaît un récepteur spécifique cellulaire. **La portion B** détermine la spécificité de la cellule cible.
- Translocation : correspond à l'internalisation de la portion A dans la cellule cible.
- Activité enzymatique : la portion A devient active dans le cytoplasme de la cellule et peut exercer son activité toxique.

#### **Application : Vaccin antibactérien**

Souvent, les toxines protéiques de type A-B sont responsables de la totalité des symptômes cliniques (ou presque) ; il n'y a pas de multiplication de la bactérie dans l'organisme. La synthèse d'anticorps neutralisant la toxine permet une protection efficace contre la maladie.

- ✓ Vaccination par **anatoxine** : substance qui a perdu tout pouvoir toxique (détoxification par le formol), mais conserve son pouvoir immunogène. Vaccination très efficace.
- ✓ Utilisation d'**antitoxine** : Ig spécifiques humaines. Protection immédiate, transitoire, peu efficace (si toxine déjà fixée sur récepteur cellulaire)

**Cytolysines ou hémolysines :** Toxines provoquant une rupture membranaire de la cellule cible. 2 types :

- ✓ soit protéines venant s'intégrer dans la membrane de la cellule : formation de pores membranaires entraînant la lyse cellulaire avec fuite des constituants cellulaires Ex : Streptolysine O (*Streptococcus pyogenes*), Toxine  $\alpha$  (*Staphylococcus aureus*)
- ✓ soit enzymes déstabilisant la membrane plasmique par action au niveau des phospholipides membranaires : phospholipases ou lécithinases Ex : Toxine  $\alpha$  (*Clostridium perfringens*)

**Superantigènes** : hyperstimulation des lymphocytes T CD4+ (helper) : excès de IL-2 et TNF $\alpha$  : réaction inflammatoire +++ parfois état de choc. ex : Toxine du Toxic Shock Syndrome (*S. aureus*), Toxine pyrogénique streptococcique (*S. pyogenes*).

**3. Composants de la paroi bactérienne à l'origine de la réaction inflammatoire** : Structures microbiennes très conservées : pathogen associated molecular patterns (PAMPs) :

Bactéries à gram négatif : **Lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine**. Le LPS est un constituant de la membrane externe de la paroi des bactéries à gram négatif. Il est composé d'une partie lipidique (lipide A) et d'une partie polysaccharidique (core central + chaînes polysaccharidiques).

Mécanismes d'action : Pour exercer son action, le LPS doit d'abord se lier à une protéine sérique, **LPS binding protein**; le complexe ainsi formé interagit avec des récepteurs de la membrane du macrophage (CD14, TLR) : Réaction inflammatoire

Bactéries à gram positif : **Acides (lipo)teichoïques, peptidoglycane**. Rôle équivalent au LPS des bactéries à gram négatif dans la genèse du choc septique.+++ Une **réponse inflammatoire excessive** peut avoir des conséquences néfastes, soit en altérant le fonctionnement d'un organe (poumons, système nerveux central), soit en entraînant un désordre circulatoire systémique (**choc septique**).

#### 6.4. Facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires

##### 6.4.1. Classification des bactéries intracellulaires

**Pathogènes intracellulaires obligatoires** : Bactéries incapables de survivre à l'extérieur des cellules. Adaptation totale à l'hôte. Souvent lésions minimales chez l'hôte qui assurent définitivement leur survie. Ex : *Chlamydia*, *Rickettsia*

**Pathogènes intracellulaires facultatifs** : - Soit bactéries de l'environnement adaptées à prédateur = amibe (Ex : *Legionella pneumophila*). - Soit bactéries dont une étape du cycle correspond à un passage intracellulaire. (Ex : *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*). - Soit

bactéries recherchant un gîte à l'abri des défenses de l'hôte (Ex : *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*)

**6.4.2. Facteurs du parasitisme intracellulaire** : processus complexe au cours duquel l'interaction spécifique de la bactérie (molécules de surface) avec la cellule (récepteurs membranaires) va déclencher des remaniements du cytosquelette de la cellule qui aboutissent à l'ingestion de la bactérie : phagocytose induite par la bactérie **Figure 08,09**..

- ✓ **Survie et multiplication intracellulaire** : la bactérie se retrouve dans une vacuole de phagocytose ou **phagosome**. Plusieurs mécanismes sont possibles pour le devenir de la bactérie dans la cellule:
- ✓ soit **survie dans le phagosome** : inhibition de la fusion phagosome-lysosome (Ex : *Salmonella*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella*, *Chlamydia*) ou survie dans le phagolysosome avec résistance au burst oxydatif (*Coxiella*). Multiplication bactérienne intra-vacuolaire.
- ✓ Soit **survie dans le cytoplasme** : échappement du phagosome après lyse de la membrane de la vacuole ⇒ libération de la bactérie dans le cytoplasme. Mobilité intra-cytoplasmique par polymérisation de l'actine à un pôle de la bactérie et propulsion de la bactérie à travers la cellule vers cellule adjacente sans passage extérieur (*Listeria*, *Shigella*, *Rickettsia*). Multiplication bactérienne intracytoplasmique.
- ✓ **Echappement aux défenses de l'hôte** : multiplication intracellulaire permet à la bactérie de rester à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte : induction d'une immunité de type cellulaire (réponse Th1) dirigée contre les cellules infectées.

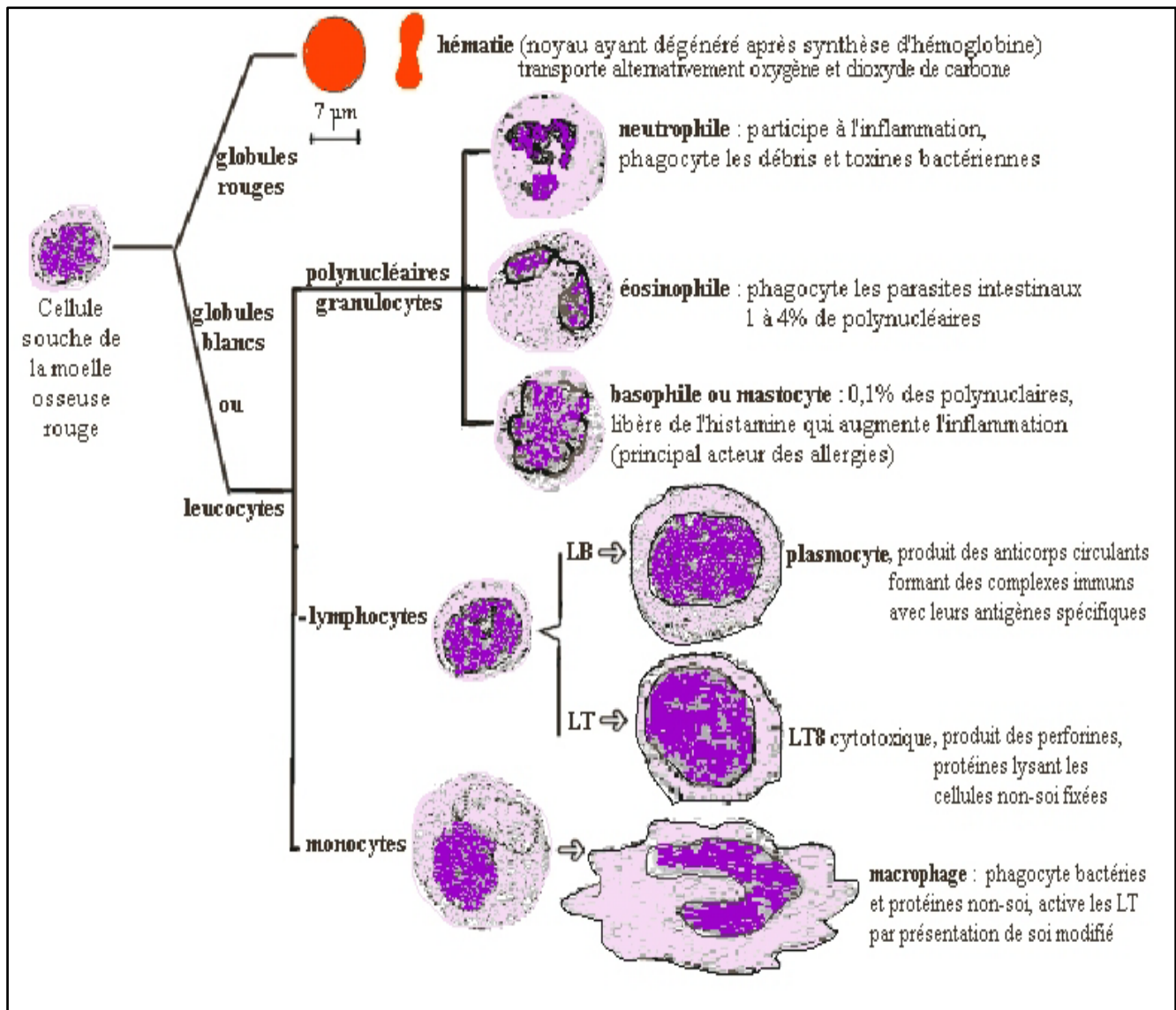


Figure 08. Rôle des cellules sanguines

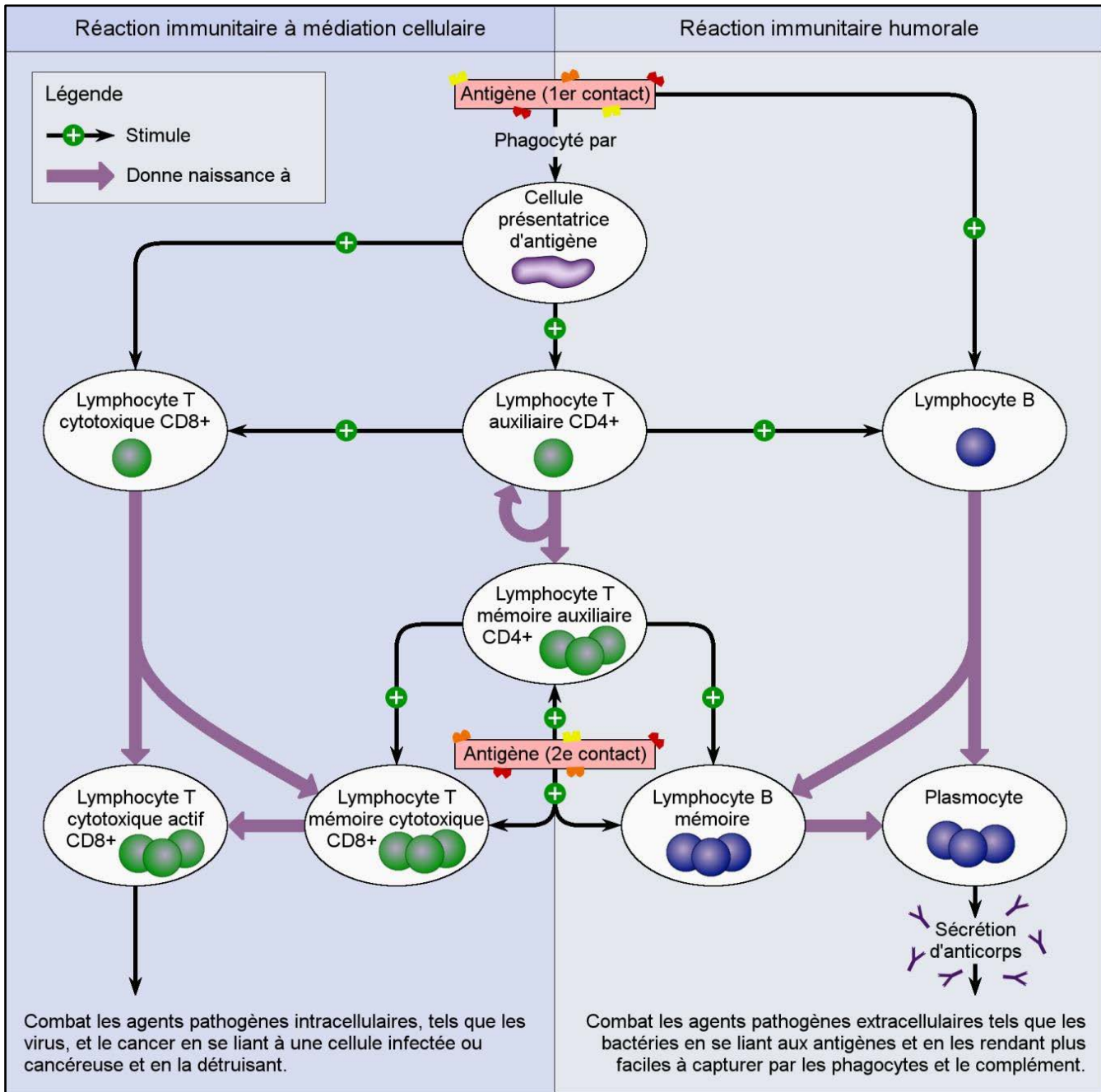


Figure 09. Réactions immunitaires

**Questions de compréhension**

1. Définir bactéries : saprophytes et commensales ?
2. Quel est l'origine des bactéries commensales et pourquoi ne sont-elles pas pathogènes ?
3. La flore normale est variable. Expliquez ?
4. Définir : bactéries pathogènes, pathogénicité et virulence d'une bactérie ?
5. Les bactéries pathogènes appartenant à la flore commensale dans quel cas ?
6. Que peut-on dire des bactéries opportunistes ?
7. Quelles sont les interactions hôte-bactéries ?
8. Quels sont les modes de transmission et les différentes voies de contamination bactérienne ?
9. Détailler les trois modes d'infection par les bactéries ?
10. Détailler les étapes d'éléments de physiopathologie ?
11. Citez les 03 systèmes de défense de l'hôte contre l'infection bactérienne ?
12. Précisez comment la peau élimine-t-elle les microorganismes ?
13. Dans quel cas possible, les bactéries franchissent la peau ?
14. Comment les muqueuses éliminent-elles physiquement, chimiquement et biologiquement les bactéries ?
15. Quelle est la conséquence d'utilisation des antibiotiques à large spectre sur les muqueuses ?
16. Citez l'échappement des bactéries aux défenses de l'hôte ?
17. Montrez comment les bactéries franchissent la peau et les muqueuses ?
18. Quelles sont les constituants superficiels de la bactérie pour l'adhésion ?
19. Citez les 02 groupes d'adhésines ?
20. Indiquez les chélateurs du fer pour les bactéries ?
21. Expliquez comment la capsule bactérienne facilite-t-elle l'échappement de la bactérie ?

22. Que peut-on dire des bactéries pathogènes extracellulaires ?
23. Comment les Bactéries dites « sérum résistantes » résistent-elles au complément ?
24. Démontrez l'échappement des bactéries aux anticorps ?
25. Quels sont les facteurs endommageant l'hôte par les bactéries ?
26. Démontrez la structure et le mécanisme d'action des exotoxines ?
27. Précisez les 02 types des hémolysines ?
28. Comment le LPS exerce-t-il son action ?
29. Quel est le rôle des acides (lipo)teichoïques ou peptidoglycane ?
30. Classez les bactéries pathogènes intracellulaires ?
31. Quel est le devenir des bactéries pathogènes intracellulaires après phagocytose ?

## **Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.**

---

### **III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante**

#### **1. Interactions plantes-microorganismes**

Les plantes partagent le même environnement que les microorganismes depuis l'origine de leur développement, leur évolution est liée. Une grande diversité des types d'interactions et des mécanismes impliqués

- Les groupes microbiens et les autres microorganismes trouvés dans la rhizosphère: bactéries, actinomycètes, champignons, protozoaires, algues et microarthropodes.
- Beaucoup de ces organismes sont des commensaux et effet neutre sur la plante.
- Certains membres de cette communauté microbienne exercent des effets délétères ou bénéfiques sur la croissance et la santé de la plante.
- Les principaux délétères: champignons pathogènes, oomycètes, bactéries.
- Les principaux bénéfiques: les champignons, les bactéries et actinomycètes fixateurs d'azote, et les bactéries et champignons promoteurs de croissance—PGPR/PGPB, Plant Growth Promoting Rhizobacteria / Bacteria.

Les plantes, vivent au contact de nombreux micro-organismes, principalement des bactéries. Les micro-organismes colonisent en particulier le sol proche de ses racines, la rhizosphère. L'ensemble des microbes associés à un organisme – son microbiote – lui est propre. On sait depuis longtemps que chaque plante sélectionne son propre microbiote, et on connaît plusieurs mécanismes participant au processus. « Un mécanisme majeur de sélection des populations et communautés microbiennes des sols repose sur les composés « rhizodéposés », Il s'agit de composés produits par la plante et libérés dans la rhizosphère, dont la nature varie en fonction du genre, de l'espèce et du cultivar, ainsi qu'en fonction de son stade de développement. Leur présence dans l'environnement "pauvre" qu'est le sol l'enrichit principalement en carbone et conduit à la sélection des micro-organismes les plus adaptés à l'utilisation de ces composés comme substrats de croissance. » Toutefois, le mécanisme découvert ici recèle une information importante : il signifie que le système immunitaire des plantes intervient aussi dans la sélection du microbiote.

L'acide salicylique est une hormone des plantes impliquée dans leur développement et leur défense contre des agents pathogènes. Il constitue un acteur clef de leur système immunitaire. Synthétisé dans les feuilles en cas d'attaque par un agent pathogène biotrophique (qui se nourrit de la plante), il sert de messenger et déclenche des mécanismes de résistance. Il n'est pas la seule phytohormone à remplir ce rôle. D'autres, telles que

### **Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.**

---

l'acide jasmonique et l'éthylène, présents dans les racines, sont activées par des bactéries nécrotrophiques (destructrices) ou des insectes mâcheurs.

Les familles de bactéries sont en compétition pour les ressources que fournit la plante, explique. L'acide salicylique pourrait modifier les nutriments fournis, voire déclencher la production de composés toxiques pour certaines familles, ce qui entraînerait une modification des proportions relatives entre bactéries du microbiote. Ainsi, le système immunitaire de la plante influe directement sur la sélection des communautés microbiennes qui formeront le microbiote de sa rhizosphère.

#### **2. Lutter contre les infections bactériennes**

Le système immunitaire des plantes est aussi très efficace ! Les plantes possèdent une immunité innée leur permettant de percevoir les micro-organismes agressifs. Des avancées majeures ont récemment permis d'identifier, chez les plantes, des récepteurs de l'immunité qui reconnaissent les signaux de danger qui sont associés à une invasion microbienne. Ces signaux sont de deux types : soit des motifs moléculaires directement associés aux agents pathogènes, les PAMP (pathogen-associated molecular pattern), soit des molécules libérées lors de lésions tissulaires de l'hôte, les DAMP (danger-associated molecular pattern).

##### **2.1. Systèmes moléculaires de perception des agressions microbiennes**

Chez les animaux comme chez les plantes, les DAMP et les PAMP sont reconnus par des récepteurs appelés PRR (pattern recognition receptor).

Certains PRR doivent s'associer en complexes moléculaires avec d'autres protéines afin de reconnaître leur ligand. Chez les plantes, les PRR reconnaissant des PAMP bactériens appartiennent à trois familles de protéines : les RLK (receptor-like kinase), les RLP (Récepteurs-Like Protéines) et les NB-LRR (nucleotide binding site, leucine-rich repeat). Certains PAMP bactériens, tels que la flagelline, le lipopolysaccharide (LPS) et le peptidoglycane (PGN), sont reconnus à la fois chez les plantes et les animaux.

Chez les végétaux, la paroi cellulaire constitue une barrière physique de défense limitant la pénétration de l'agent pathogène. Une des premières réponses de la plante consiste à renforcer cette barrière structurale. Ainsi, l'accumulation de glycoprotéines riches en hydroxyproline et les réactions de pontage entre ces molécules augmentent sa résistance mécanique. De plus, des appositions pariétales, structures constituées de composés phénoliques (lignine, subérine) ou de callose (polymère de  $\beta$ -1,3 glucanes), sont

### Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.

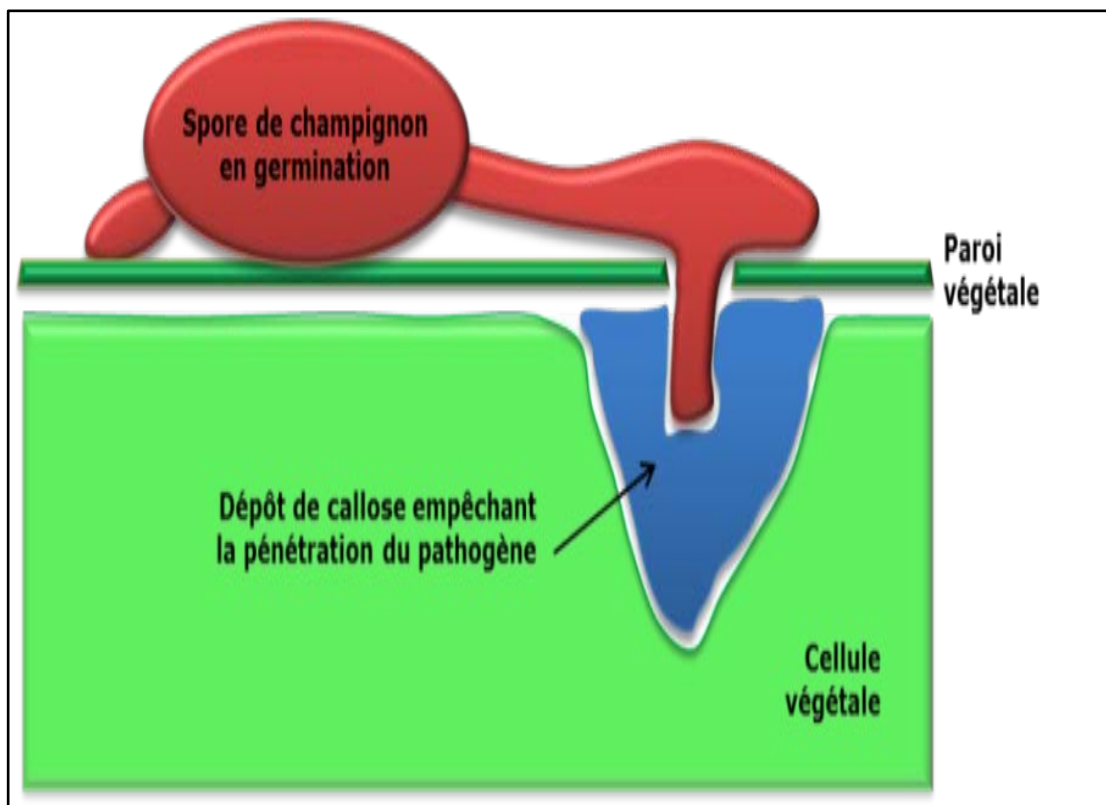
---

souvent observées aux sites d'infection et permettent de bloquer la pénétration des bactéries.

#### 2.1.1. Résistance basale

Un premier niveau de résistance basale (ou PTI pour PAMP Triggered Immunity) va pouvoir être activé lorsque la plante perçoit, par des récepteurs extracellulaires, des molécules « générales » associées aux pathogènes telles que la flagelline de la bactérie ou la chitine des champignons.

Ce premier niveau de défense est peu spécifique et peu intense mais permet de limiter la propagation de nombreux pathogènes par des renforcements pariétaux par exemple, notamment sous forme de callose(Figure 30).



**Figure 30.** Représentation schématique d'un champignon pathogène

Les plantes et les animaux synthétisent des composés antimicrobiens dont certains sont communs aux deux règnes, comme ceux de la famille des défensines et des thionines. Certaines molécules antimicrobiennes ne sont, en revanche, produites que par les cellules végétales comme les phytoalexines, des métabolites secondaires qui bloquent le développement des agresseurs.

Dans certains cas, l'immunité des plantes peut conduire à une mort cellulaire programmée, appelée réponse hypersensible, qui permet de restreindre la propagation des

## **Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.**

---

micro-organismes. Elle se traduit par l'apparition de lésions nécrotiques localisées aux sites d'infection. Les mécanismes conduisant à cette mort cellulaire sont encore mal connus.

### **2.2. Contournement de l'immunité par les agents pathogènes**

Les pathogènes qui infectent les plantes sont capables de manipuler les fonctions cellulaires de leur hôte par l'intermédiaire d'effecteurs (protéines, toxines, etc.), facilitant ainsi leur dissémination. C'est le cas pour la bactérie *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* (*Pst*) qui injecte certains de ses effecteurs dans les cellules végétales par l'intermédiaire d'un système de sécrétion de type III. Ces effecteurs ciblent largement les voies de signalisation cellulaire qui aboutissent à la réponse immunitaire mais également celles qui induisent l'ouverture des stomates. Les stomates sont des pores naturels, localisés à la surface des feuilles, qui contrôlent les échanges gazeux. Délimités par deux cellules dites de garde, ces pores sont de véritables portes d'entrée pour les micro-organismes pathogènes. La reconnaissance des PAMP bactériens par les PRR de ces cellules conduit à leur fermeture. Parmi les effecteurs de la bactérie *Pst*, une toxine, la coronatine, provoque une réouverture des stomates facilitant ainsi la dissémination du pathogène.

Les microbes qui infectent les animaux utilisent des stratégies similaires pour infecter leur hôte. Leur détection par les cellules épithéliales ou par les cellules du système immunitaire induit une réponse de type inflammatoire qui, lorsqu'elle n'est pas maîtrisée, peut entraîner des complications sévères (dommages tissulaires, etc.). Néanmoins, une voie dite inhibitrice, impliquant l'activation de récepteurs membranaires à motif ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), permet de contrôler cette réponse. Plusieurs bactéries pathogènes sont capables de manipuler cette voie inhibitrice *via* des effecteurs qui peuvent activer directement ces récepteurs. D'autres effecteurs bactériens possèdent un motif ITIM qui, mimant l'activation de ces récepteurs, atténuent les défenses de l'hôte.

#### **2.2.1. Contre-attaque des agents pathogènes**

En réponse à ce premier niveau de défense, les pathogènes ont contre-attaqué et ont mis en place des systèmes leur permettant notamment d'injecter (ou délivrer) des effecteurs directement à l'intérieur de la cellule végétale. Ces effecteurs ont pour but principal de détourner le métabolisme de la plante à leur profit ou être toxique pour la cellule végétale. La plante devient alors sensible au pathogène et on parle d'Effector Triggered Susceptibility (ETS).

## Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.

---

### 2.2.2. Résistance spécifique

Les plantes ont réagi en modifiant les cibles de ces effecteurs ou en mettant en place des systèmes de détection de ces effecteurs grâce à des récepteurs intracellulaires.

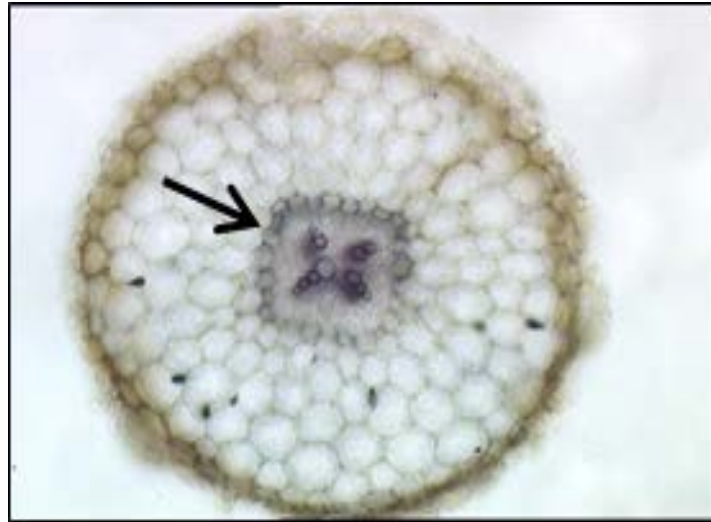
Une fois ces récepteurs activés, des mécanismes de défense plus spécifiques au pathogène en train d'attaquer et plus intenses vont pouvoir permettre à la plante de résister au pathogène. On parle alors d'EffectorTriggeredImmunity (ETI).

Parmi ces mécanismes, le plus intense est la réaction hypersensible (HR) (Figure 3), où la plante va induire la mort de la zone entourant le pathogène tout en produisant des composés antimicrobiens, afin de le confiner et le détruire. Ce mécanisme peut-être mis en place face à des agents pathogènes biotrophes.



**Figure 31.** Réaction hypersensible (HR) (La plante induit la mort localisée des tissus autour de l'agent pathogène et produit des composés anti-microbiens afin de le confiner et le détruire)

Face à des agents pathogènes nécrotrophes, les plantes ont pu développer d'autres armes afin notamment de former une barrière physico-chimique grâce à des renforcements pariétaux (dépôt de lignine (Figure 3), subérine ou modifications des protéines pariétales par des espèces réactives d'oxygène (ROS) ...) couplés ou non à la synthèse de composés antimicrobiens (phytoalexines, enzymes...).



**Figure 34.** Coupe transversale de racine (Renforcement des parois (ici, dépôt de lignine) afin d'empêcher la pénétration des agents pathogènes dans les vaisseaux conducteurs)

En réponse à ces mécanismes de défense, les pathogènes vont à leur tour trouver de nouvelles armes pour combattre et/ou déjouer les défenses des plantes, qui mettront à nouveau tout en œuvre pour trouver une nouvelle parade.

La coévolution des agents pathogènes et des plantes entraîne donc le développement continu de nouvelles stratégies d'attaques et de survie pour les deux partenaires de l'interaction.

### **3. Coévolution des plantes et des pathogènes : le modèle en « zig-zag »**

Les plantes ont coévolué avec les pathogènes depuis des millions d'années, et on observe des niveaux de résistance très variables en fonction des interactions : c'est ce qu'on appelle le modèle en zig-zag de défense des plantes. En effet, les plantes sont dotées d'un système immunitaire évolué et efficace.

Les pathogènes, quant à eux, cherchent constamment à déstabiliser les défenses de la plante et trouver de nouvelles armes.

Cette idée de coévolution entre les agents pathogènes et les plantes a été et schématisée sous forme de modèle dit « en zig-zag » (**Figure 35**). Ce modèle permet également de comprendre les différents niveaux de résistance présents chez les plantes, leurs efficacités et leurs spécificités.



### **Chapitre III. Mécanismes moléculaires du pouvoir pathogène des microorganismes végétaux et les mécanismes de défense de la plante.**

---

#### **Questions de compréhension**

1. Comment est-ce possible l'interaction des microorganismes et plantes ? Justifiez  
Quelle est la nature et l'effet de ces organismes
2. Précisez les principaux microorganismes délétères ou bénéfiques ?
3. Précisez Rhizodéposés ?
4. Comment les plantes choisissent leur microbiote?
5. Indiquez l'hormone clef de défense des plantes contre les microorganismes ?  
Précisez le mécanisme ?
6. Citez d'autres exemples ?
7. Précisez les 2 types des signaux de danger associés à une invasion microbienne  
chez les plantes ?
8. Déchiffrez PRR ?
9. Indiquez les 3 familles de protéines associées aux PRR chez les plantes ?
10. Expliquez le rôle de la paroi cellulaire des végétaux dans la défense microbienne ?
11. Donnez quelques exemples des composés antimicrobiens des plantes ?
12. Qu'est-ce qu'une réponse hypersensible : HR?
13. Comment les micro-organismes pathogènes peuvent franchir la surface des  
feuilles ? Précisez ?
14. Déchiffrez ITIM ?
15. Déchiffrez ETS ? Et montrez le rôle ?
16. Déchiffrez ETI ?
17. Montrez le rôle de lignine ?
18. La coévolution des plantes et des pathogènes implique un modèle .Lequel ?  
Montrez par un schéma ?
19. Que peut – on dire par protéines d'avirulence (Avr) ?

**Chapitre IV : Immunologie virale**

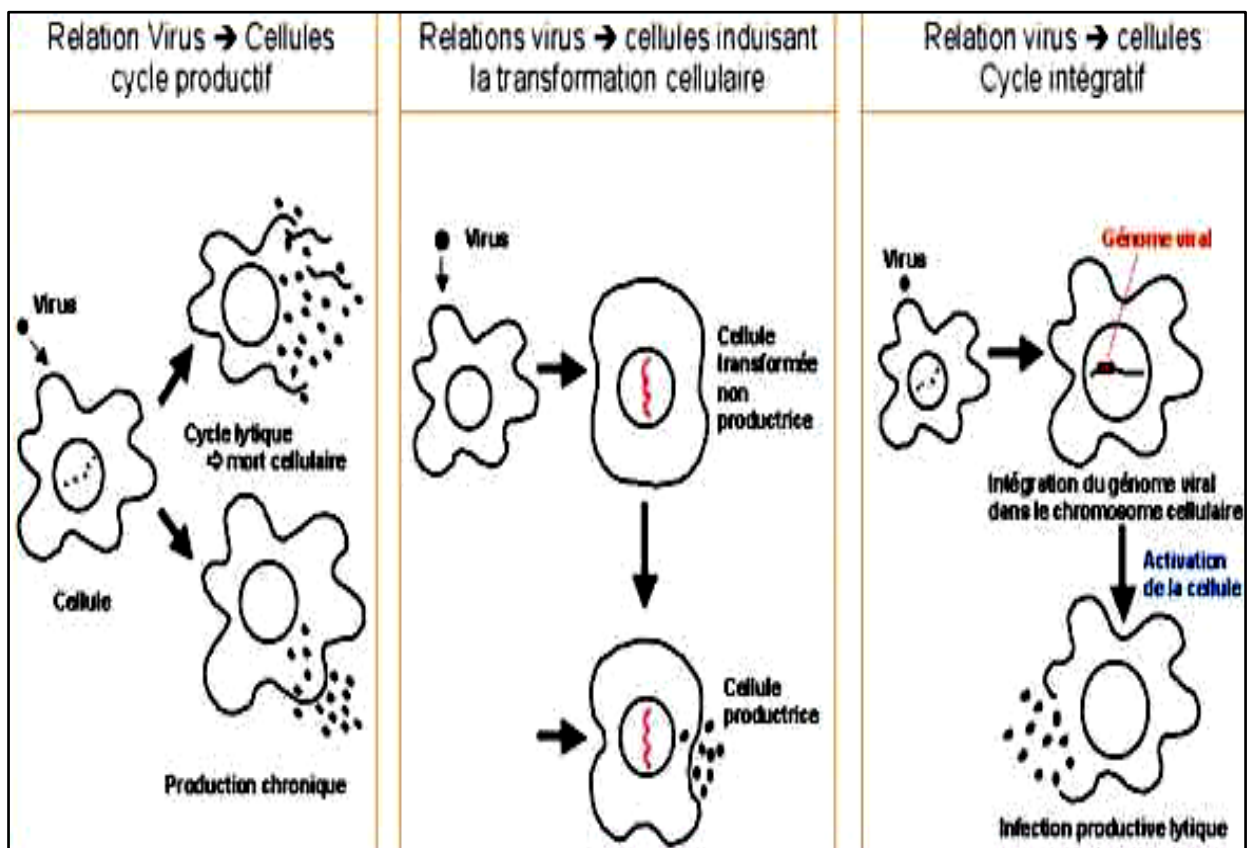
Il y a plusieurs niveaux d'interaction entre les virus et les hôtes qu'ils infectent. Ces interactions complexes ont pour conséquence différents types de pathologies selon les virus, le type d'organes atteints et selon la réponse immunitaire de l'hôte. Nombreuses infections virales sont éradiquées par l'organisme, tandis que d'autres persistent et peuvent induire des maladies chroniques, voire des cancers.

**1. Quelques définitions**

- Un virus pathogène est un virus capable d'induire des signes cliniques donc une maladie avec des symptômes.
- Une infection virale peut être asymptomatique. Un organisme infecté peut produire abondamment des virus sans développer une maladie clinique.

Un virus cytolitique est un virus dont la réplication virale induit la destruction de la cellule qu'il a infectée(**Figure 36**).

- La virulence est l'aptitude d'un virus à provoquer des troubles graves. Elle peut être liée à la souche de virus : la maladie virale peut être plus ou moins sévère selon les souches virales.



**Figure 36.**Cycle viral

## 2. La propagation des virus dans l'organisme

### 2.1. Les portes d'entrée des virus

- ✓ **La peau** : constitue à priori une barrière du fait de cellules mortes qui ne peuvent être le support de la réplication virale, cependant les virus peuvent pénétrer par voie cutanée en cas :
  - ✓ d'abrasions
  - ✓ de piqûres d'insectes (ex : arbovirus, flavivirus : virus de la fièvre jaune)
  - ✓ de morsure d'animal (ex : rage)
  - ✓ de piqûres par aiguilles ou tatouages (ex : HBV, fièvres hémorragiques)
- ✓ **La voie sanguine** :
  - ✓ par transfusion de globules ou plasma (ex : HBV, HCV, VIH)
  - ✓ par toxicomanie intraveineuse (ex HBV, HCV, VIH)
- ✓ **La conjonctive** :
  - ✓ Piscines, contacts accidentels, mains souillées (ex : HSV, VZV, adénovirus, entérovirus).
- ✓ **La voie respiratoire** : Le tractus respiratoire est à priori constitué d'une barrière : le mucus, qui s'oppose à l'implantation d'agents pathogènes ; il est sécrété par les cellules caliciformes, il peut contenir des IgA spécifiques. Le bon état général de l'épithélium nasal est un des facteurs de protection contre les infections des voies respiratoires. Les macrophages de l'arbre respiratoire ont pour rôle la destruction des virus, notamment les macrophages des alvéoles pulmonaires. Certains virus induisent des infections respiratoires hautes qui restent localisées (ex : les rhinovirus responsables de rhumes). D'autres virus peuvent diffuser à tout l'arbre respiratoire : larynx, trachées, bronches, poumons (ex : virus de la grippe, para-influenzae, virus respiratoire syncytial ou VRS). Enfin, certains virus pénètrent par voie respiratoire ou ils peuvent établir une infection localisée. Ils diffusent ensuite à tout l'organisme (ex : virus de la rougeole).
- ✓ **La voie génitale** : De nombreuses infections virales sont des infections sexuellement transmises (IST). Certains virus sont présents dans les lésions (lésions génitales dues à HSV-1 ou HSV-2). D'autres virus peuvent être présents dans les sécrétions génitales (sperme, sécrétions vaginales) sous forme de particules virales libres (VIH, VHB, VHC) ou sous forme intégrée dans des lymphocytes et des monocytes circulants (VIH, CMV).

## 2.2. Les voies de dissémination

La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, .....). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une répllication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine (Figure 37).

La virémie définit la présence de virus dans le sang, soit sous forme de particules virales libres dans le plasma (poliovirus, flavivirus, VHB, VHC, VIH), soit sous forme associée aux leucocytes (rougeole) aux macrophages (VIH), aux lymphocytes (EBV, VIH) aux érythrocytes (virus de la vallée du Rift). La virémie est maintenue par la répllication dans d'autres organes qui ont été infectés.

De nombreux virus peuvent se multiplier dans le foie, la rate, la moelle, les endothéliums des vaisseaux. La virémie peut aussi être entretenue par une répllication virale au sein des leucocytes eux-mêmes (CMV, EBV, VIH).

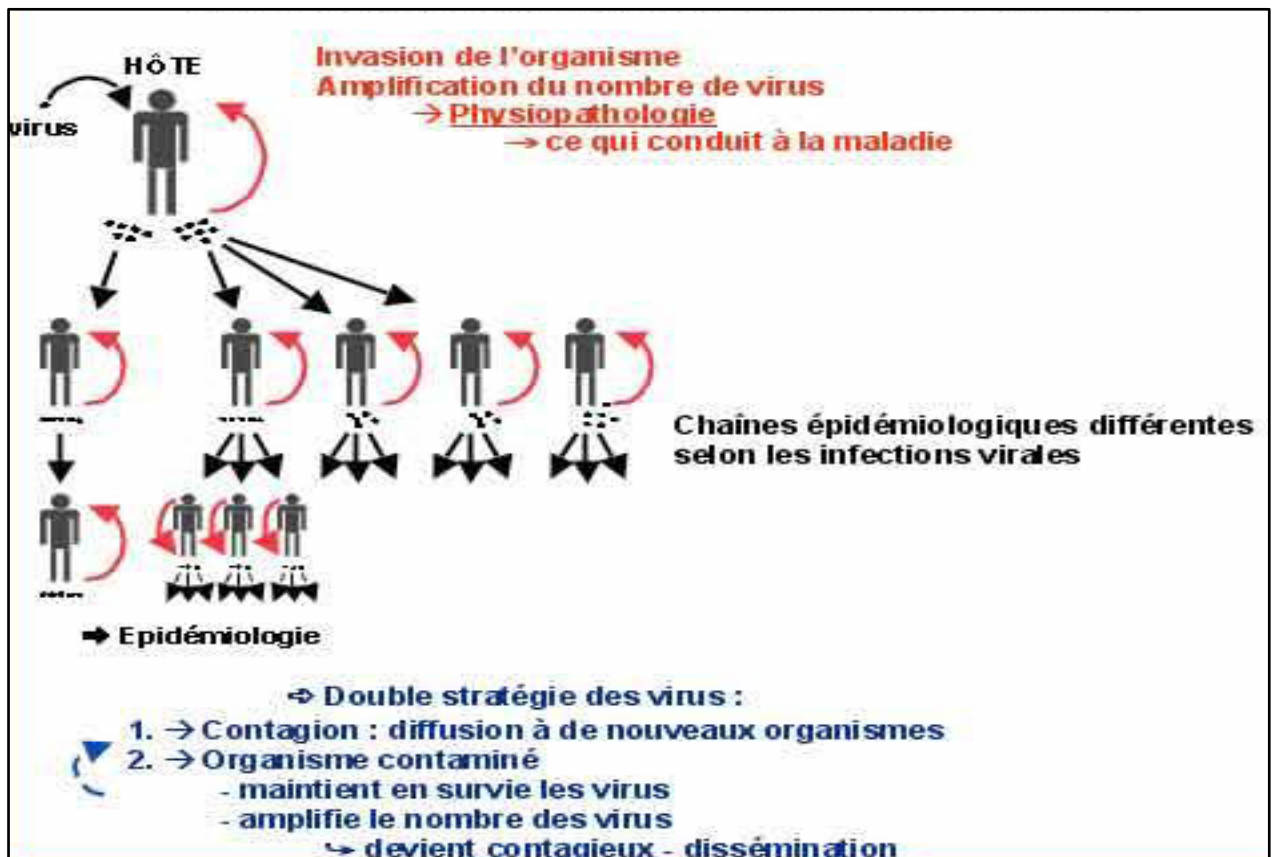


Figure 37. Diffusions épidémiques des infections Virales

### 2.3. L'atteinte de l'organe-cible

Les voies sanguine et lymphatique vont permettre l'acheminement des virus vers l'organe-cible qui peut être :

- ✓ **La peau** : Macules, papules, vésicules sont dues à des infiltrats cellulaires et/ou à la réplication virale locale (ex : varicelle).
- ✓ **Le système nerveux central** : Certains virus peuvent diffuser par voie nerveuse (ex : la rage, VZV, HSV) et atteindre le cerveau. Les virus polio, les flavivirus, et les HSV peuvent induire des lésions cérébrales du fait de réplication virale locale et d'un effet lytique de l'infection virale : nécrose cellulaire, phagocytose par les cellules gliales et infiltration péri-vasculaire peuvent être
- ✓ **Le foie** : peut constituer l'organe-cible, il peut aussi constituer un site de réplication intermédiaire, avec une réplication virale qui sera transitoire. Des sites secondaires de réplifications virales sont souvent établis : il s'agit notamment des reins, des glandes salivaires et du poumon qui sont à l'origine d'excrétions virales.

### 2.4. Les voies d'excrétion

L'excrétion de virus par l'organisme infecté constitue la dernière étape du cheminement des virus dans l'organisme. Les objectifs sont la contamination d'autres sujets : pour le maintien de la survie des virus dans la population (maintien de la chaîne épidémiologique). Le sujet infecté doit éliminer du virus (dans le cas de la rage, l'homme n'excrète pas de virus, c'est un hôte accidentel, la chaîne est rompue).

Différents territoires de l'organisme peuvent être porteurs de virus et donc à l'origine de transmissions virales : La salive, L'arbre respiratoire, La peau, Le tube digestif, Le tractus urinaire, Le lait maternel ; Le sang, Les sécrétions génitales, les leucocytes, le liquide séminal, le liquide vaginal, mais aussi dans les cellules muqueuses et le col utérin.

### 3. Le rôle de la réponse immunitaire dans la pathogénèse des infections virales

Les virus ont la particularité de se développer exclusivement dans des cellules-hôte. Les défenses que l'organisme met en œuvre pour lutter contre l'infection sont dirigées non seulement vers les particules virales (pour les éliminer) mais aussi vers les cellules infectées, particulièrement vers les cellules productrices exprimant des antigènes viraux sur leur membrane externe (pour les tuer). Dans les premières phases de l'infection virale,

l'immunité non spécifique (ou immunité naturelle) participe aux systèmes de défense (la peau, l'acidité gastrique, la réaction inflammatoire, les interférons...).

Les macrophages, associés au système réticulo-endothélial, sont capables de phagocyter et de détruire les particules virales grâce aux enzymes du lysosome.

### **3.1. Les effecteurs de la réponse immunitaire**

Les effecteurs spécifiques de la réponse immunitaire incluent toutes les classes de lymphocytes. Les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B sont responsables de réponses immunes spécifiques incluant les réponses cytotoxiques et la production d'anticorps. Pour effectuer leur action cytolytique sur les cellules infectées, les cellules cytotoxiques reconnaissent les antigènes viraux exprimés à la surface en association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes B activés par les lymphocytes T sont responsables de la production des anticorps de classes IgM et IgG dirigés contre les antigènes viraux. Les fonctions des anticorps produits sont multiples certains anticorps sont dits neutralisants. Ils sont capables de bloquer l'infection de nouvelles cellules et donc de limiter la propagation de l'infection virale. Les mécanismes intervenant dans la neutralisation sont complexes : les anticorps qui réagissent avec une particule virale peuvent neutraliser l'infectivité de plusieurs façons :

- En inhibant l'attachement du virus à la cellule
- En inhibant la pénétration
- En inhibant la décapsidation
- En inhibant des fonctions plus tardives

Les anticorps peuvent aussi avoir d'autres fonctions en association avec le système du complément ou par une activité cytolytique en association avec les macrophages et les cellules tueuses (NK : Natural Killer), c'est l'ADCC (activité cytolytique dépendante des anticorps). Certains anticorps dits facilitants peuvent favoriser l'infection de cellules notamment celles pourvues de récepteurs Fc des immunoglobulines. Les cytokines : un grand nombre de cytokines (ou chimiokines) peuvent intervenir au cours des infections virales : interleukines, interférons, TNF, etc. Leurs activités sont multiples et une production accrue de cytokines au cours d'infection virales prolongées peut être responsable de certains symptômes.

### **3.2. Les conséquences**

En association avec ses effets bénéfiques, la réponse immunitaire induit le plus souvent des manifestations cliniques notables. On citera, à ce titre, l'effet des complexes immuns (associant antigènes viraux et anticorps) qui peuvent être responsables d'éruptions (ex : rubéole, parvovirus B19) des arthrites, des arthralgies, des glomérulonéphrites, des

vascularites (ex : VHB, VHC). De même, la réponse cytotoxique peut avoir des réponses néfastes. Dans le cas des hépatites virales la lyse des hépatocytes résulte non pas d'un effet cytopathogène viral mais de l'action des lymphocytes cytotoxiques sur les hépatocytes infectés. Une réponse cytotoxique trop importante peut conduire à une hépatite fulminante.

A l'inverse, une réponse cytotoxique trop faible ne pourra éliminer le virus et conduira à une hépatite chronique avec réplication virale. Les maladies virales et l'expression des signes cliniques ont donc deux origines possibles : l'effet lytique du virus qui peut conduire à la destruction d'un tissu associé ou non à l'effet de la réponse immunitaire qui peut être délétère. Ces conflits hôte/virus sont très variables selon les infections virales, mais aussi selon les sujets infectés. Il faut souligner que des facteurs génétiques sont responsables de nombreuses variations dans l'expression clinique des maladies virales.

### 3.3. Infections virales et immunodépression

Les sujets présentant des déficits immunitaires, qu'ils soient d'origine thérapeutique (greffe d'organes) ou d'origine virale (Sida) ou liées à des chimiothérapies (hémopathies malignes) présentent fréquemment des infections virales. D'une part, le déficit de l'immunité cellulaire favorise les infections à *herpesviridae* (CMV, EBV, HSV, VZV) les déficits en anticorps favorisent surtout les infections sensibles aux anticorps neutralisants (ex : entérovirus, parvovirus B 19). Les virus eux-mêmes peuvent être inducteurs de déficits immunitaires en exerçant un effet immunosuppresseur (ex : CMV, virus de la rougeole) ; Certaines protéines virales sont immunosuppressives, elles favorisent la réplication virale diminuent les réponses cytotoxiques y compris en augmentant la sensibilité aux infections bactériennes.

### 3.4. Manifestations cliniques liées aux infections virales

#### ✓ Les infections virales aiguës

La majorité des infections virales sont aiguës. L'exemple type est celui de la grippe, des gastro-entérites qui aboutissent après plusieurs jours de manifestations cliniques (liées à la fois à la réplication virale et à la réponse immunitaire) à l'éradication de l'infection avec une immunité protectrice définitivement établie contre le type de virus en cause. L'évolution des maladies virales aiguës dépend de la virulence du virus et de l'hôte. Les réactions de défense sont différentes d'un sujet à l'autre qu'elles soient spécifiques ou non spécifiques. Nombreuses infections virales aiguës sont asymptomatiques : la réplication virale peut passer totalement inaperçue. Seule la présence d'anticorps révèle la trace de

l'infection (ex : la rubéole : 50% des femmes immunisées n'ont pas développé de symptômes cliniques ; autres exemples CMV, EBV).

✓ **Les infections virales persistantes**

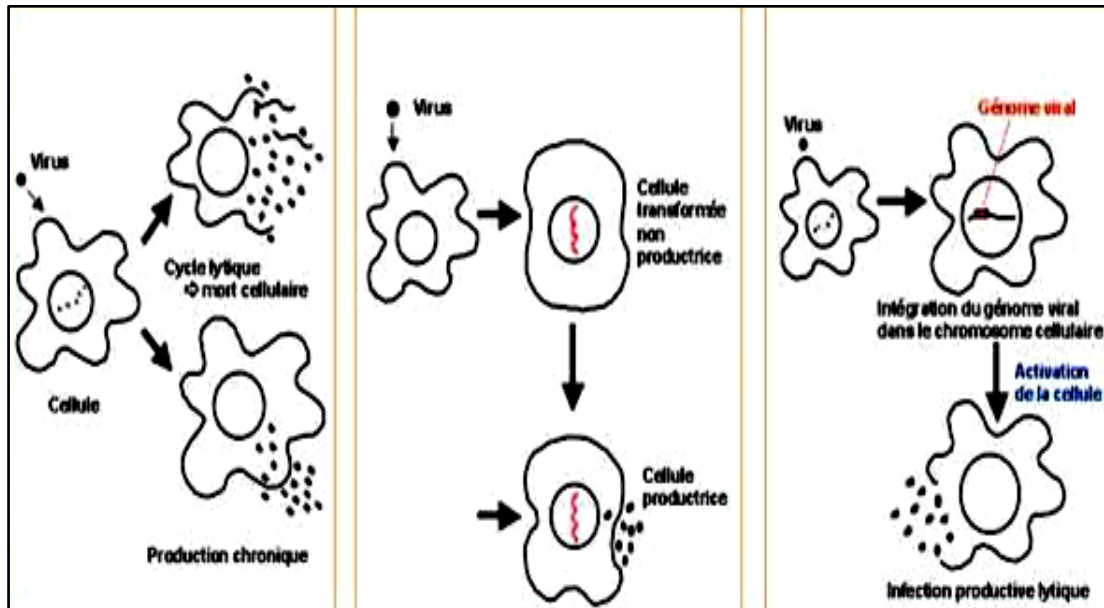
La persistance de virus dans l'organisme est due au fait que la réponse immunitaire est insuffisante pour éliminer les cellules infectées et bloquer définitivement la réplication virale. Il existe deux modes de persistance virales : les infections latentes et les infections chroniques. Les infections latentes sont observées pour les virus capables d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire (ex : virus du groupe Herpès : HSV, CMV, EBV, VZV et le VIH : la reverse transcription du génome ARN en ADN double brin permet cette intégration au génome cellulaire). Plusieurs mécanismes de réactivation des génomes viraux induisent une nouvelle réplication virale dans l'organisme à l'origine d'infections récurrentes différentes selon les virus en cause. Au cours des infections chroniques, le virus persiste et la réplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire qui s'avère insuffisante (ex : hépatite B chronique). La balance avec la réponse immunitaire est en faveur du virus

✓ **Virus et cancers**

Certains virus ont un pouvoir oncogène et sont capables d'induire, chez l'homme et chez l'animal, la formation de tumeurs caractérisées par la transformation cellulaire. Les cellules infectées sont immortalisées : elles présentent des caractéristiques particulières. Elles sont capables de transmettre et de produire des cellules malignes si elles sont inoculées à des animaux immunodéprimés. Elles ont un potentiel de culture supérieur à celui de cellules normales. Elles se divisent indéfiniment, perdent tout contact d'inhibition, ont une haute efficacité de clonage et ont des besoins nutritifs réduits. Elles présentent des anomalies morphologiques et chromosomiques.

Questions de compréhension

1. Répondre par vrai ou faux
  - A. Un virus pathogène induit une maladie non asymptomatique ?
  - B. Une infection virale est toujours symptomatique ?
  - C. Un virus qui induit la destruction de la cellule qu'il a infectée est non lytique ?
  - D. Plus le virus est virulent moins il provoque des troubles graves. ?
2. Donnez un titre à chaque schéma dans la figure suivante ?



3. Indiquez les portes d'entrée des virus,
4. Comment les virus peuvent pénétrer la peau ?
5. Définir virémie ?
6. Quelles sont les voies d'acheminement du virus ?
7. Indiquez les voies d'excrétion du virus ?
8. Précisez la première de défense contre les virus ?
9. Indiquez les effecteurs de la réponse immunitaire contre les virus ?
10. Quels sont les 2 types d'anticorps produits ?
11. Précisez les fonctions des anticorps vis-à-vis des virus ?
12. Qu'est-ce que : ADCC ?
13. Donnez un exemple des cytokines contre les virus ?
14. Montrez par exemples les déficits immunitaires favorisant les infections virales ?
15. Les infections virales sont de 2 types lesquelles ?
16. Comparez infections latentes et infections chroniques ?
17. Définir virus oncogène ?

## Chapitre V. Immunologie parasitaire

Les infections parasitaires constituent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. Par ordre de fréquence, on peut citer les agents du paludisme, des leishmanioses, et des trypanosomiases responsables de la maladie de Chagas (*Trypanosomacruzi*) et de la maladie du sommeil (*T. rhodesiense*, *T. gambiense*). Vers tels que les cestodes (hydatidose), les trématodes (bilharziose) et les nématodes (trichinose, filariose lymphatique, onchocercose et ankylostomiase).

Ces parasites sont caractérisés par leur remarquable adaptation à l'hôte et par la complexité de leur cycle. La réponse immunitaire est elle-même complexe et varie en fonction du stade de développement du parasite, interaction très étroite entre les phénomènes immunopathologiques et les réactions de protection. Dans les cas d'infection à évolution chronique, la réponse immunitaire de l'hôte n'est pas stérilisante mais confère une certaine résistance à la réinfection.

La guérison apparente de certaines parasitoses (ex: toxoplasmose, leishmaniose cutanée) correspond plutôt à un confinement de l'infection qui pourra être réactivée en cas de déficit immunitaire de l'hôte (ex: SIDA).

### 1. Mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites

Tous les parasites qui ont survécu après des millions d'années d'interactions avec leurs hôtes, ont développé de multiples mécanismes d'adaptation à la réponse immunitaire de l'hôte.

#### 1.1. Résistance au complément

Résistance au complément Associée à la virulence (ex: *Leishmaniatropica* sensible à la lyse par le complément provoque une infection localisée spontanément curable dans la peau, tandis que *L. donovani* résistant au complément provoque une infection disséminée souvent fatale). Différents mécanismes de résistance ont été développés. Ex: le lipophosphoglycane de la surface de *L. major* active le complément mais tient le complexe d'attaque membranaire à distance du corps du parasite qui échappe à la lyse.

#### 1.2. Séquestration anatomique et résistance à la lyse intracellulaire

Séquestration anatomique et résistance à la lyse intracellulaire Les parasites intracellulaires qui infectent les monocytes-macrophages ont développé différents mécanismes de résistance aux dérivés actifs de l'oxygène et aux enzymes lysosomiales (ex: Les toxoplasmes et les leishmanies pénètrent dans la cellule par des voies qui n'activent pas la réaction oxydative). Les leishmanies, au sein des phagolysosomes, neutralisent les dérivés actifs de l'oxygène. La localisation intracellulaire dans des cellules incapables de se défendre (cellules dendritiques pour les leishmanies, cellules tissulaires pour les toxoplasmes etc ...) ou

l'enkystement dans certains sites anatomiques permettent à certains parasites d'échapper aux effecteurs de l'hôte (ex: kyste hydatique, toxoplasme dans le cerveau).

L'infection de cellules présentatrices d'antigène non professionnelles empêche l'initiation rapide de la réponse immunitaire, ce qui laisse le temps au parasite de s'établir ou de se disséminer chez son hôte. L'immunité sera alors tributaire d'un mécanisme de présentation antigénique indirect après capture par les cellules présentatrices d'antigène professionnelles des molécules parasitaires (antigènes sécrétés ou libérés par la destruction des cellules infectées).

### **1.3. Echappement à la reconnaissance**

**Echappement à la reconnaissance** Les parasites ont développé différents procédés de dissimulation, de diversion ou de modification séquentielle de leurs antigènes, par exemple, les schistosomes, lors de leur pénétration dans la peau, acquièrent des Ag de l'hôte. Certains parasites produisent des leurs antigéniques en exposant des structures immunodominantes répétitives masquant les épitopes mineurs qui sont impliqués dans la protection.

D'autres parasites modifient leurs Ag de surface en utilisant des mécanismes de réarrangements géniques (transposition, commutation) comparables à ceux mis en jeu par l'hôte pour former les récepteurs Tet B Pour d'autres parasites, ces modifications antigéniques sont induites par la réponse immunitaire de l'hôte (*Plasmodium*, *Babesia*) ou bien accompagnent les stades successifs de développement du parasite (*Plasmodium* *Schistosomes*).

### **1.4. Action sur les réponses immunitaires l'hôte**

La production d'Ag solubles forme un écran qui neutralise les Ac à distance du parasite. Des facteurs suppresseurs peuvent être produits par les parasites eux-mêmes ou par les macrophages de l'hôte infecté. Ces facteurs immunosuppresseurs peuvent avoir un rôle favorable à certains stades de l'infection. Certains parasites interfèrent avec la présentation de l'Ag (diminution d'expression des molécules du CMH, inhibition de synthèse d'IL-1, inhibition d'expression des molécules costimulatrices CD80 ou CD86); en conséquence, les lymphocytes T spécifiques sont moins bien stimulés.

## **2. Les mécanismes effecteurs**

Ces mécanismes sont différents selon la nature du parasite. Les protozoaires à développement intra-cellulaire (toxoplasme, leishmanies, trypanosomes) sont contrôlés surtout par les lymphocytes T, les macrophages et les cytokines de type 1. Les parasites métazoaires mettent en jeu des mécanismes effecteurs beaucoup plus complexes, où les Ac et différentes cellules cytotoxiques (macrophages, éosinophiles) jouent un rôle essentiel.

## 2.1. Mécanismes de défense

### ✓ Macrophages

Les macrophages ont une fonction effectrice directe par leurs propriétés de phagocytose et de destruction des parasites intracellulaires mais aussi indirecte par la synthèse de différents médiateurs de la réaction inflammatoire. La phagocytose peut être déclenchée par l'interaction directe d'Ag de surface du parasite (ex: lipophosphoglycane de *L. major*) avec des intégrines du macrophage ou favorisée par activation de la voie alterne du complément par le parasite (ex: activité protéasique de la protéine gp63 de *L. mexicana*). L'activité cytotoxique des macrophages s'exerce vis-à-vis des parasites extracellulaires en présence d'Ac IgE, IgG ou IgA et par la sécrétion de TNF $\alpha$  qui peut être toxique pour certains parasites.

La lyse intracellulaire est assurée par la production de dérivés actifs de l'oxygène (propriété augmentée par l'action de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$ ) mais surtout par la voie du monoxyde d'azote, stimulée par ces mêmes cytokines, qui joue par exemple un rôle essentiel dans la destruction de *T. gondii* ou des leishmanies. La production de TNF $\alpha$ , cofacteur essentiel pour l'induction de la NO synthase, est régulée par l'IL-10. Dans de nombreuses affections parasitaires il y a formation d'un granulome, comme, par exemple, autour des oeufs de schistosomes localisés dans le foie. Cette réaction est T-dépendante, consécutive à l'action de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$ . C'est une réaction chronique au cours de laquelle les macrophages s'accumulent et produisent des facteurs chimiotactiques stimulant les fibroblastes aboutissant à la formation d'une capsule fibreuse. Cette réponse Th1 initiée par les formes larvaires se complète d'une réponse des lymphocytes T CD4 $^{+}$  de type 2 induite par les Ag des oeufs.

### ✓ Autres cellules

Les éosinophiles peuvent intervenir dans la défense contre les parasites comme *Trypanosomacruzi*, *Schistosomamansoni*, ou *Trichinellaspiralis*. Le nombre des éosinophiles dans le sang et les tissus est augmenté dans un grand nombre d'infections parasitaires sous l'influence de l'IL-5 produite par les cellules Th2. Le rôle protecteur des éosinophiles in vivo est démontré dans les infections par *Trichinellaspiralis* ou *Schistosomamansoni* qui sont aggravées par l'administration d'Ac anti-éosinophiles ou anti-IL-5. L'activité cytotoxique des éosinophiles est stimulée par le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$  et le GM-CSF; elle est induite par les Ac de classe IgE, IgA ou IgG et elle met en jeu différents mécanismes et particulièrement les propriétés toxiques de la protéine basique majeure.

Les mastocytes participent à cette réaction de défense. Au cours de leur réaction de dégranulation, ils libèrent du TNF $\alpha$  préformé et synthétisent IL-3, IL-4, et TNF $\alpha$ . Ils stimulent

aussi la sécrétion de mucus intestinal et le renouvellement de l'épithélium, ce qui favorise l'expulsion des vers intestinaux. L'augmentation de perméabilité intestinale induite par les médiateurs mastocytaires permet la diffusion d'Ac sériques et de complément dans la lumière intestinale. Les plaquettes activées par différentes cytokines, peuvent être cytotoxiques vis-à-vis de *T.gondii*, *T.cruzi* et *Schistosomamansoni*.

#### ✓ Les anticorps

Les Ac spécifiques jouent un rôle important dans le contrôle des parasites extracellulaires. Ils bloquent en outre l'invasion de cellules cibles par des parasites intracellulaires au cours de leur transport dans le sang. Par contre ils n'ont pratiquement plus d'effet lorsque le parasite a pénétré dans la cellule de l'hôte. Les rôles des Ac sont très différents selon le type de maladies parasitaires et le stade de l'infection.

Les Ac peuvent directement léser le parasite en présence de complément (ex: trypanosome, plasmodium au stade sporozoïte). Ils peuvent bloquer la fixation du parasite aux cellules-hôtes (ex: *Trypanosomacruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* au stade sporozoïte et mérozoïte). Ils peuvent stimuler la phagocytose (ex: *Plasmodium* spp, *Trypanosome*). Les Ac IgG opsonisent et provoquent l'ingestion des toxoplasmes dans des vésicules de phagocytose qui fusionnent avec les lysosomes pour détruire le parasite, contrairement au mécanisme spontané de pénétration active du toxoplasme. Les Ac peuvent aussi déclencher des réactions qui mettent en jeu les éosinophiles, les neutrophiles, les plaquettes et les macrophages (ex: Schistosomes, filaires, *Trichinella spiralis*) ou les monocytes/macrophages (toxoplasmes, plasmodies). La classe de l'Ac joue un rôle essentiel dans son effet biologique. Des études récentes montrent que les enfants infectés par des schistosomes sont protégés vis-à-vis de la réinfection s'ils ont des taux élevés d'Ac IgE alors qu'ils sont sensibles lorsqu'ils ont des taux élevés d'Ac IgG.

### 3. Effets immunopathologiques des infections parasitaires

La plupart des infections parasitaires s'accompagnent d'une vigoureuse activation polyclonale des lymphocytes B avec hypergammaglobulinémie atteignant parfois des taux considérables. La formation de complexes immuns est donc fréquente. Ceux-ci peuvent se déposer sur les reins, comme dans le syndrome néphrotique de la fièvre du paludisme. Les IgE produites dans les infections par des helminthes peuvent exceptionnellement être à l'origine de choc anaphylactique. Dans les réactions granulomateuses, le granulome a un rôle pathogène direct, en schistosomiase, dans l'occlusion vasculaire. Cette dernière peut conduire à l'hypertension et à la fibrose hépatique dans la bilharziose hépatosplénique.

Une réaction inflammatoire liée à une réponse Th2 est également impliquée dans la cécité de l'onchocercose.

Des auto-Ac dirigés contre les érythrocytes, les lymphocytes ou l'ADN sont produits par activation polyclonale dans le paludisme et la trypanosomiase. Les Ac dirigés contre d'autres parasites peuvent, par réaction croisée, se fixer sur les tissus de l'hôte. Par exemple la cardiomyopathie, l'hypertrophie oesophagienne seraient dus à une réaction auto-immune dirigée contre divers Ag dont la laminine et une protéine d'hôte exprimée dans le tissu nerveux périphérique. Les Ac, mais surtout les lymphocytes CD4+, participent à ces lésions.

La production excessive des cytokines en particulier de TNF $\alpha$  est à l'origine des manifestations cérébrales du paludisme. Des essais de traitement de ces formes souvent mortelles par des Ac anti-TNF $\alpha$  sont en cours d'évaluation. Le TNF et d'autres cytokines produites en cascade expliquent probablement la fièvre, l'anémie, la diarrhée et les manifestations pulmonaires du paludisme. L'intensité du paludisme cérébral semble liée au polymorphisme du gène du TNF. Enfin le déficit immunitaire des infections parasitaires, associé à la malnutrition, explique la grande sensibilité de ces malades vis-à-vis de diverses infections intercurrentes. Le paludisme serait un cofacteur du lymphome de Burkitt chez les enfants d'Afrique Centrale infectés à la naissance par le virus d'Epstein-Barr.

**Questions de compréhension**

1. Indiquez les principales infections parasitaires ?
2. Pourquoi la réponse immunitaire aux parasites est complexe ?
3. Que peut –on dire par guérison apparente ?
4. Citez les Mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites ?
5. Expliquez en donnant un exemple la résistance des parasites intracellulaires à la lyse intracellulaire
6. Expliquez l'échappement à la reconnaissance
7. Expliquez les mécanismes de défense des macrophages ?
8. Précisez les autres cellules de défense contre les parasites ?
9. Montrez les rôles des anticorps contre les parasites ?
10. Que peut –on dire par hypergammaglobulinémie et indiquez les conséquences ?

**Références bibliographiques**

1. Bailly-Bechet M : Bases d'immunologie Master Epidémiologie, Univ. Yaoundé 1-61 ([https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro\\_Bio/9-immunologie.pdf](https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro_Bio/9-immunologie.pdf) 2020)
2. Benjelloun F., A. Garrigue, D.E. Demerens, C. Chappedelaine, P et al.: Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* (2007), Nov.; 120(5): 1223-5.
3. Brostoff JD,., Roth D. B., Roitt I : *Immunologie. Elsevier, 2007*
4. Cavazzana-Calvo M.: Stable and functional lymphoid reconstitution in Artemis-deficient mice following lentiviral Artemis gene transfer into hematopoietic stem cells. *Molecular Therapy*(2008).
5. Cremer NE. Antibodies in serodiagnosis of viral infections. In: Lennette EH, ed. *Laboratory diagnosis of viral infections.* New York: Marcel Dekker; 1985:73-85.
6. FRITZ K : *Manuel de poche de microbiologie médicale Lavoisier (2e édition)*10/11/2016.
7. Goldsby R. A., Kindt T. J., Osborne B. A., Weinman S : *Immunologie, Le cours de Janis Kuby. Dunod, 2003.*
8. Halsey NA, Klein D. Maternal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:574-581.
9. Heinzl FP, Root RK. Antibodies . In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JR, eds. *Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed.* New York: Churchill Livingstone; 1990:41-61.
10. Hacein-Bey-Abina S, A. Garrigue, P. Wang Gary, J. Soulier, A. Lim, E. Morillon, E. Clappier, L. Caccavelli, E. Delabesse, K. Beldjord, V. Asnafi, V. Macintyre, L. et al: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.* (2008) Aug. 7.
11. Ipsen J. Changes in immunity and antitoxin level immediately after secondary stimulus with tetanus toxoid in rabbits. *J Immunol* 1961; 86:50-54. Mims CA. *The pathogenesis of infectious disease, 2nd ed.* London: Academic Press; 1982.
12. Janewa Y. *Immunobiology,.* Garland Science, 6<sup>ème</sup> édition 2005
13. Lim A, B. Lemercier, X. Wertz, S. Lesjean Pottier, F. Huetz and P. Kourilsky: Many human peripheral VH5-expressing IgM+ B cells display a unique heavy-chain rearrangement. *Int Immunol.* (2008), Jan.; 20(1): 105-16.

14. Lodish B, Matsudaira K, Krieger S, Zipursky D : Biologie moléculaire de la cellule, 3ème Edition. De Boeck, 2005
15. Mouquet H., P. Musette, M.-L. Gougeon, S. Jacquot, B. Lemercier, A. et al : B-Cell Depletion Immunotherapy in Pemphigus: Effects on Cellular and Humoral Immune Responses. *J. Invest. Dermatol.* (2008), Jun. 19.
16. Moxon ER, Ed. A Lancet review: Modern vaccines, current practice and new approaches. London: E. Arnold; 1990.
17. Pallier C. Comment le virus d'Epstein-Barr parvient-il à échapper au système immunitaire de l'hôte ? *Virologie* 2003;7: 470.
18. Rensing ME, van Leeuwen D, Verreck FAW, *et al.* Interference with T cell receptor-HLA-DR interactions by Epstein-Barr virus gp42 results in reduced T helper cell recognition. *Proc Natl AcadSci* 2003;100: 11583-8.
19. Rensing ME, van Leeuwen D, Verreck FAW, *et al.* Epstein-Barr virus gp42 is posttranslationally modified to produce soluble gp42 that mediates HLA class II immune evasion. *J Virol* 2005;79: 841-852.

## Réponses aux questions de compréhension

### Chapitre I

1. La première ligne de défense contre les microorganismes : **Le système immunitaire inné.**
2. Les 02 subdivisions et les 02 composantes du système immunitaire :  
**Le système inné ou immunitaire non spécifique et le système adaptatif ou immunitaire spécifique.**
3. Mémoire immunologique : **Le système immunologique se souvient qu'il a rencontré un organisme envahissant et réagit plus rapidement sur l'exposition ultérieure au même organisme.** Elle est démontrée dans **le système immunitaire adaptatif.**
4. Principales populations cellulaires intervenant dans l'immunité : **Neutrophiles, Basophiles, Eosinophiles, Macrophage, Cellules Dendritique, Lymphocytes (Lymphocytes B, Lymphocytes T et Natural Killer).**
5. Comparez le rôle des cellules Th1 et Th : **les cellules TH1, aident les cellules CD8 + pré-cytotoxiques de se différencier en cellules T cytotoxiques. Les cellules TH2, aident les cellules B de se différencier en plasmocytes.**
6. L'infection par un microorganisme **n'aboutira pas** toujours à une maladie : **Car le système immunitaire immunitaire dans la plupart des cas, sera en mesure d'éliminer l'infection avant que la maladie se produit. La maladie se produit uniquement lorsque le bol d'infection est élevé, où la virulence de l'organisme envahisseur est grande ou quand l'immunité est compromise.**
7. **Immunogène** : Substance induisant une réponse immunitaire spécifique.  
**Epitope** : Partie d'un antigène qui se combine avec les produits d'une réponse immunitaire spécifique (déterminant antigénique).  
**Anticorps** : Une protéine spécifique qui est produite en réponse à un immunogène et qui réagit avec un antigène.  
**Haptène** : substance non immunogène, qui peut réagir avec les produits d'une réponse immunitaire spécifique.
- 8 Une substance est plus immunogène par :
  - ✓ **Étrangeté** : Molécule étrangère est immunogène.
  - ✓ **Taille**: En général, plus la molécule est grande plus est immunogène.
  - ✓ **Composition chimique**: En général, la plus complexes de la substance chimique est la plus immunogène
  - ✓ **Forme physique**: **En** général antigènes particuliers sont plus immunogènes que les antigènes solubles et dénaturé plus immunogène que la forme native.
  - ✓ **Dégradabilité**: Une substance ou antigène qui est facilement phagocytée est généralement plus immunogène. l'élaboration d'une réponse immunitaire nécessite que l'antigène est phagocyté, pour être traité et présentée aux cellules T auxiliaires par une cellule présentatrice d'antigène (APC).
9. Fonctions principales des anticorps : **Neutralisation, Opsonisation, Complément activation.**

10. Type cellulaire impliqué dans la défense contre les agents pathogènes intracellulaires : Réponse à médiation cellulaire par les lymphocytes T cytotoxiques T8.

11. Spécifiée de la réponse immunitaire : **Réside dans les récepteurs de l'antigène sur les cellules T et B : TCR et BCR, respectivement.**

11. Différents types d'hypersensibilité :

- ✓ **Hypersensibilité de type**, ou **immédiate** ou anaphylactique.
- ✓ **Hypersensibilité de Type II** ou hypersensibilité **cytotoxique**.
- ✓ **Hypersensibilité de Type III** ou hypersensibilité à **complexes immuns**.
- ✓ Hypersensibilité de Type IV ou hypersensibilité de type retardé ou médiation cellulaire
  - Critère de leur division : **Mécanismes Impliqués et le temps pris pour la réaction.**

12. Comparaison de 02 types d'hypersensibilité / Voir Tableau / Chapitre / Cours.

Comparaison Type I et Type II		
	type I (Anaphylactique)	type II (Cytotoxiques)
Anticorps	IgE	IgG, IgM
Temps de réponse	15-30 minutes	minutes, heures
Cellules	les basophiles et les éosinophiles	anticorps et le complément

13. Définir les cytokines : **Protéines non-anticorps qui agissent comme médiateurs et régulateurs des processus immunitaires et ils peuvent avoir des effets sur les cellules non-immunes. Ils sont produits par des cellules immunitaires et cellules non immunitaires.**

**Différents types :**

- **Monokines**, cytokines produites par les cellules phagocytaires mononucléées.
- **Lymphokines**, cytokines produites par les lymphocytes activés, en particulier des cellules Th.
- **Les interleukines**, cytokines qui agissent comme médiateurs entre les leucocytes.
- **Les chimiokines**, cytokines (petites) principalement responsables de la migration des leucocytes.

14.

- ✓ **TNF** : Facteur de nécrose tumorale ou Tumor necrosis factor
- ✓ **IL** : Interleukin
- ✓ **IFN** : Interféron
- ✓ **TGF** : Facteur de nécrose tumorale ou transforming growth factor
- ✓ **GM** : Granulocyte-macrophage
- ✓ **CSF** : Colony stimulating factor

15. Régulation des cytokines : **Régulateurs positifs ou négatifs. Agissant à plusieurs étapes de la réponse immunitaire, par l'expression du récepteur sur les cellules effectrices. Ils réglementent le type et l'ampleur de la réponse immunitaire générée.**

Chapitre II

1. **Bactéries saprophytes** : Vit et se nourrit dans l'environnement (sol, eaux, surfaces).  
**Bactéries commensales** : une bactérie est commensale lorsqu'elle vit au contact du revêtement cutané-muqueux d'un hôte sans entraîner de désordres.
2. Origine des bactéries commensales : **Proviennent soit de l'environnement (certaines bactéries saprophytes), soit d'autres hôtes.** Elles ne sont pas pathogènes parce que dès la naissance, un équilibre s'installe entre l'individu et les différentes flores commensales de la peau et des muqueuses.
3. La flore normale est variable : **En fonction de différents éléments (âge, alimentation, état de santé, antibiothérapie,...).**
4. **Bactéries pathogènes** : Bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les mécanismes de défense sont normaux.  
**Pathogénicité** : Ensemble des mécanismes conditionnant le type de maladie dépendant d'une bactérie (**Pouvoir pathogène**).  
**Virulence d'une bactérie** : Capacité de la bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante (Notion quantitative). Pour un même pouvoir pathogène.
5. Bactéries pathogènes appartenant à la flore commensale : **S'il existe en fait une susceptibilité individuelle liée à différents facteurs tels que l'âge ou le patrimoine génétique. (en réalité appartiennent à la flore commensale)**
6. Bactéries opportunistes : **Bactéries commensales ou saprophytes devenant pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies mais ne donnant pas habituellement de maladie chez le sujet sain.**
7. Interactions hôte-bactéries : **Transit, Colonisation.**
8. Modes de transmission : **Transmission directe, Transmission indirecte, Transmission horizontale.**  
✓ Différentes voies de contamination bactérienne : **Voie digestive, Voie respiratoire, Voie cutanée, Voie transcutanée, Voie sexuelle.**
9. Trois modes d'infection par les bactéries :
  - 1) **Adhésion bactérienne** : Implantation des bactéries sur le revêtement cutané-muqueux : colonisation.
  - 2) **Invasion bactérienne** : Franchissement de la barrière cutané-muqueuse associée à une inflammation non spécifique : multiplication bactérienne .
  - 3) **Dissémination bactérienne** : Par voie sanguine (bactériémie) ou lymphatique, aboutissant parfois à des localisations secondaires au niveau de différents organes, appelées métastases septiques.
10. Etapes d'éléments de physiopathologie :

**1. Toxi-infection simple :** Bactéries à l'extérieur de l'organisme ou en transit dans le tube digestif (Pas de colonisation de l'hôte). Sécrétion de toxines par la bactérie.

**2. Colonisation suivie d'une toxi-infection :** Adhésion de la bactérie et colonisation (multiplication bactérienne) sans pénétration au-delà du revêtement cutané-muqueux. Sécrétion de toxines responsables du pouvoir pathogène.

**3. Colonisation suivie d'une invasion bactérienne :** Adhésion de la bactérie et colonisation de la peau ou d'une muqueuse, puis invasion du tissu sous-épithélial.

**11.** Les 03 systèmes de défense de l'hôte contre l'infection bactérienne :

- 1) **Barrières cutané-muqueuses,**
- 2) **Réaction inflammatoire ou immunité innée,**
- 3) **Immunité spécifique acquise**

**12.** La peau élimine les microorganismes par :

- ✓ **Barrière physique : kératinisation** (kératinocytes produisent de la kératine, protéine difficilement dégradée par les microorganismes) et **desquamation superficielle** (élimination mécanique des germes en surface en présence de cellules mortes en surface)
- ✓ **Barrière chimique :** Inhibition de la croissance bactérienne par pH acide et sécheresse de la peau  $T < 37^{\circ}\text{C}$ ; sécrétion de lipides toxiques et de lysozyme (dégrade le peptidoglycane de la paroi bactérienne) au niveau des follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares .
- ✓ **Barrière biologique :** Flore commensale cutanée normale qui empêche la colonisation par des bactéries pathogènes : compétition au niveau des sites et de l'utilisation des nutriments.

**13.** Les bactéries franchissent la peau : **lorsqu'il existe des lésions telles : plaie, piqûre d'insecte, brûlure, introduction de matériel étranger : cathéters.**

**14.** Les muqueuses éliminent physiquement, chimiquement et biologiquement/les bactéries :

- ✓ **Physiquement :** Emprisonnement des bactéries à distance de surface des cellules épithéliales, puis élimination des bactéries avec **mucus** par cils vibratiles (muqueuse respiratoire) ou intestinal, flux urinaire, sécrétions lacrymales,...
- ✓ **Chimiquement :** du milieu inhibition de la multiplication bactérienne au niveau de l'estomac, du vagin : **pH acide. Sécrétion de produits antibactériens dans le mucus : lysozyme, lactoferrine** (chélateur du fer, prive la bactérie de ce nutriment essentiel à sa multiplication), peptides toxiques ou **défensines** (lyse des bactéries en formant des pores dans membrane) notamment dans la salive, **IgA sécrétoires** (système immunitaire).
- ✓ **Biologiquement : flores microbiennes commensales**

**15.** Conséquence d'utilisation des antibiotiques à large spectre sur les muqueuses : **Prolifération d'espèces pathogènes et déséquilibre de la flore digestive : dysmicrobisme**

16. Echappement des bactéries aux défenses de l'hôte :
- ✓ Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte par la bactérie.
  - ✓ Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte (complément, phagocytose, réponse anticorps)
  - ✓ Facteurs endommageant l'hôte.
  - ✓ Facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires.
17. Les bactéries franchissent la peau et les muqueuses :
- ✓ Peau : Par Utilisation d'un insecte vecteur. Et par Infections cutanées iatrogènes par bactéries de flore cutanée (plaies chirurgicales, cathéters).
  - ✓ Muqueuses : Flagelles des bactéries mobiles pour traverser de la couche de mucus. Sécrétion d'IgAs protéases pour clivage des IgA sécrétoires et d'évite le blocage dans la couche de mucus. Entrée par couche de mucus fine.
18. Constituants superficiels de la bactérie pour l'adhésion : Adhésines) et des Récepteurs Cellulaires de l'hôte.
19. Les 02 groupes d'adhésines : Pili ou fimbriae (adhésines filamenteuses)  
Adhésines non fimbriales
20. Chélateurs du fer pour la bactéries : Sidérophores
21. La capsule bactérienne facilite l'échappement de la bactérie : Capsule en général immunogénique mais lorsque la nature ressemble à des polysaccharides de l'hôte, est non immunogénique, donc pas de réponse anticorps pas d'opsonisation et donc rôle protecteur contre la phagocytose.
22. Bactéries pathogènes extracellulaires : Bactéries qui échappent à la phagocytose.
23. Bactéries sérum résistantes résistent au complément : Par modification du LPS (antigène O) et donc prévention de la formation du complexe d'attaque membranaire.
24. Echappement des bactéries aux anticorps :
- ✓ Par leur capacité de faire varier leurs antigènes de surface : variation.
  - ✓ Camouflage avec des molécules ressemblant à celles de l'hôte : certaines capsules.
25. Facteurs endommageant l'hôte par les bactéries :
- ✓ Enzymes hydrolytiques :
  - ✓ Toxines protéiques bactériennes (exotoxines)
  - ✓ Composants de la paroi bactérienne à l'origine de la réaction inflammatoire
  - ✓ Composants de la paroi bactérienne à l'origine de la réaction inflammatoire :
26. Structure des exotoxines :
- ✓ Portion A : possède l'activité enzymatique responsable de la toxicité
  - ✓ Portion B : permet la liaison avec le récepteur de la cellule cible
- Mécanisme d'action :
- ✓ Liaison à la cellule cible par la portion B qui reconnaît un récepteur spécifique cellulaire. La portion B détermine la spécificité de la cellule cible.

- ✓ **Translocation** : correspond à l'internalisation de la portion A dans la cellule cible.
  - ✓ **Activité enzymatique** : la portion A devient active dans le cytoplasme de la cellule et peut exercer son activité toxique.
- 27. Les 02 types des hémolysines :**
- ✓ **Protéines venant s'intégrer dans la membrane de la cellule** : formation de pores membranaires entraînant la lyse cellulaire avec fuite des constituants cellulaires.
  - ✓ **enzymes déstabilisant la membrane plasmique par action au niveau des phospholipides membranaires** : phospholipases ou lécithinases.
- 28. LPS pour exercer son action, il doit d'abord se lier à une protéique sérique, LPS binding protein ; le complexe ainsi formé interagit avec des récepteurs de la membrane du macrophage (CD14, TLR) : Réaction inflammatoire.**
- 29. Rôle des acides (lipo)teichoïques ou peptidoglycane : Rôle équivalent au LPS des bactéries à gram négatif dans la genèse du choc septique. Une réponse inflammatoire excessive peut avoir des conséquences néfastes, soit en altérant le fonctionnement d'un organe (poumons, système nerveux central), soit en entraînant un désordre circulatoire systémique (choc septique).**
- 30. Bactéries pathogènes intracellulaires :**
- ✓ **Pathogènes intracellulaires obligatoires**
  - ✓ **Pathogènes intracellulaires facultatifs**
- 31. Devenir des bactéries pathogènes intracellulaires après phagocytose :**
- ✓ **Survie et multiplication intracellulaire :**
    - Soit survie dans le phagosome
    - Soit survie dans le cytoplasme
  - ✓ **Echappement aux défenses de l'hôte**

**Chapitre III**

1. L'interaction des microorganismes et plantes est possible **car ils partagent le même environnement depuis l'origine de leur développement, leur évolution est liée.**
    - ✓ Nature et l'effet de ces organismes : microorganismes trouvés dans la **rhizosphère**: bactéries, actinomycètes, champignons, protozoaires, algues et microarthropodes. Beaucoup de ces organismes sont des **commensaux** et **effet neutre sur la plante.**
  2. Principaux microorganismes délétères : **Champignons Pathogènes, Oomycètes, Bactéries.**  
Principaux microorganismes bénéfiques : **Champignons, Bactéries, Actinomycètes fixateurs d'azote, Bactéries et Champignons promoteurs de croissance—PGPR/PGPB, Plant Growth Promoting Rhizobacteria / Bacteria.**
  3. **Rhizodéposés** : Composés produits par la plante et libérés dans la rhizosphère, dont la nature varie en fonction du genre, de l'espèce et du cultivar, ainsi qu'en fonction de son stade de développement.
  4. Les plantes choisissent leur microbiote : par les composés « **rhizodéposés** qui enrichissent principalement le sol en carbone et conduit à la sélection des microorganismes les plus adaptés à l'utilisation de ces composés comme substrats de croissance. Aussi **le système immunitaire** des plantes intervient aussi dans la sélection du microbiote.
  5. **Hormone clef de défense des plantes contre les microorganismes : Acide Salicylique** : Synthétisé dans les feuilles **Mécanisme** : Il pourrait modifier les nutriments fournis et produire des composés toxiques. Il sert de messager et déclenche des mécanismes de résistance.
  6. Autres exemples : **Acide jasmonique** et **Ethylène**, présents dans les racines et activées par des bactéries nécrotrophiques (destructrices) ou des insectes mâcheurs.
  7. **02 Types des signaux de danger/invasion microbienne chez les plantes :**  
Motifs moléculaires directement associés aux agents pathogènes, **les PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern).**  
Molécules libérées lors de lésions tissulaires de l'hôte, **les DAMP (Danger-Associated Molecular Pattern).**
- 8. PRR : Pattern Recognition Receptor.**
- 9. 03 Familles de protéines associées aux PRR chez les plantes :**
- ✓ **RLK (Receptor-Like Kinase).**
  - ✓ **RLP (Récepteurs-Like Protéines).**
  - ✓ **NB-LRR (Nucleotide Binding Site, Leucine-Rich Repeat).**
- 10. Rôle de la paroi cellulaire des végétaux dans la défense microbienne : Barrière physique mécanique, de défense limitant la pénétration de l'agent pathogène par l'accumulation des glycoprotéines riches en hydroxyproline et les réactions de pontage entre ces molécules et aussi les composés phénoliques (lignine, subérine) ou de callose (polymère de  $\beta$ -1,3 glucanes), qui augmentent sa résistance .**

**11. Composés antimicrobiens des plantes : Défensines, Thionines, Phytoalexines.**

**12. Réponse hypersensible ou HR :** Mort cellulaire programmée de la plante, qui permet de restreindre la propagation des micro-organismes. Elle se traduit par l'apparition de lésions nécrotiques localisées aux sites d'infection.



Réaction hypersensible (HR) : La plante induit la mort localisée des tissus autour de l'agent pathogène et produit des composés anti-microbiens afin de le confiner et le détruire.

**13. Les micro-organismes pathogènes franchissent la surface des feuilles :**

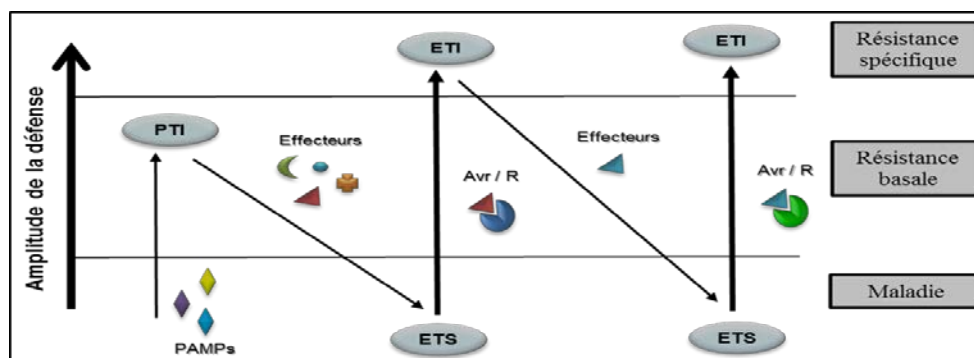
- ✓ Par l'intermédiaire d'effecteurs (protéines, toxines, etc.), facilitant leur dissémination en ciblant les voies de signalisation cellulaire qui aboutissent à la réponse immunitaire mais également celles qui induisent l'ouverture des stomates. (Pores à la surface des feuilles, qui contrôlent les échanges gazeux). Ex : effecteurs de la bactérie *Pst*, une toxine, la coronatine, provoque une réouverture des stomates.
- ✓ Plusieurs bactéries pathogènes sont capables de manipuler une voie dite inhibitrice du système immunitaire de la plante via des effecteurs, impliquant l'activation de récepteurs membranaires à motif ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), ou par la possession d'un motif ITIM qui, mimant l'activation de ces récepteurs, atténue les défenses de l'hôte.

**14. ITIM: Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibitory Motif.****15. ETS: Effector Triggered Susceptibility.**

- ✓ **Rôle: Détournement du métabolisme de la plante au profit du pathogène ou être toxique pour la cellule végétale (Contre-attaque).**

**16. ETI : Effector Triggered Immunity** (récepteurs intracellulaires de la plante détectant les effecteurs pathogènes et permettant des mécanismes de défense plus spécifiques.

**17. Rôle de lignine :** Renforcement des parois des plantes afin d'empêcher la pénétration des agents pathogènes dans les vaisseaux conducteurs : Barrière physico-chimique grâce à des renforcements pariétaux.

**18. Modèle de Coévolution des plantes et des pathogènes : Modèle en « zig-zag »**

**19. Protéines d'avirulence (Avr) :** Protéines hydrophiles solubles de natures diverses présentes chez tous les micro-organismes pathogènes. Certaines d'entre elles possèdent des séquences consensus d'adressage vers des compartiments cellulaires particuliers : membrane cytoplasmique ou divers organites cellulaires.

**Chapitre IV****1. Répondre par vrai ou faux :**

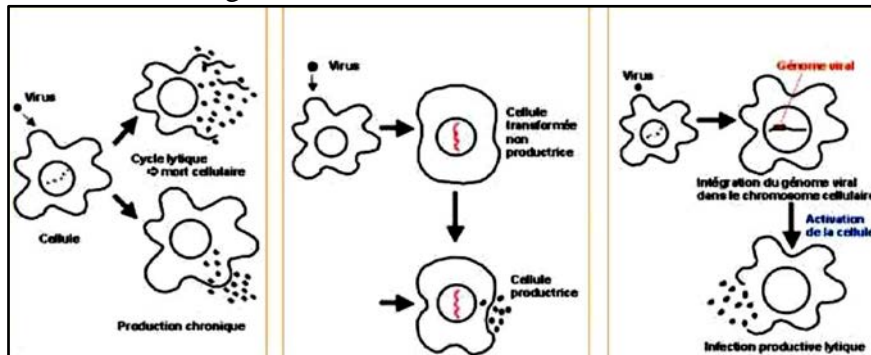
A. Un virus pathogène induit une maladie non asymptomatique ? **Faux : Une maladie avec des symptômes.**

B. Une infection virale est toujours symptomatique ? ? **Faux : Peut-être asymptomatique.**

C. Un virus qui induit la destruction de la cellule qu'il a infectée est non lytique ?

**Faux : Virus cytolitique**

D. Plus le virus est virulent moins il provoque des troubles graves. ? **Faux : Plus il provoque des troubles graves**

**2. Titres des schémas de la figure suivante :**

1. Relation Virus-Cellules : Cycle productif.

2. Relation virus-cellules induisant la transformation cellulaire.

3. Relation virus- cellules : Cycle intégratif.

**3. Portes d'entrée des virus :**

**Peau, Voie Sanguine, Conjonctive, Voie Respiratoire, Voie Génitale**

**4. Virus peuvent pénétrer la peau par : abrasions, piqûres d'insectes ou aiguilles ou tatouages, morsure d'animal de piqûres.**

**5. Virémie :** Présence de virus dans le sang, soit sous forme de particules virales libres dans le plasma soit sous forme associée aux leucocytes ou aux érythrocytes.

**6. Voies d'acheminement du virus : Voies Sanguine et Lymphatique.**

**7. Voies d'excrétion du virus : Salive, Arbre Respiratoire, Peau, Tube Digestif, Tractus Urinaire, Lait Maternel ; Sang, Sécrétions Génitales Leucocytes, Cellules Muqueuses Col Utérin.**

**8. La Première de défense contre les virus : Immunité non spécifique (ou immunité naturelle) :** La peau, l'acidité gastrique, la réaction inflammatoire, les interférons. Les macrophages, associés au système réticulo-endothélial, sont capables de phagocyter et de détruire les particules virales grâce aux enzymes du lysosome.

**9. Effecteurs de la réponse immunitaire contre les virus : Lymphocytes T CD4, Lymphocytes T CD8 Et Lymphocytes B**

**10. 02 types d'anticorps produits : IgM et IgG**

**11. Fonctions des anticorps vis-à-vis des virus : Neutralisation de plusieurs façons :**

- En inhibant l'attachement du virus à la cellule
- En inhibant la pénétration
- En inhibant la décapsidation
- En inhibant des fonctions plus tardives
- **Fonctions en association avec le système du complément.**

- **Activité cytolytique en association avec les macrophages et les cellules tueuses (NK : Natural Killer),**

**12. ADCC :Activité cytolytique dépendante des anticorps.**

**13. Exemple des cytokines contre les virus : Chimiokines : Interleukines, Interférons, TNF .**

**14. Déficits immunitaires favorisant les infections virales :** Déficits immunitaires, qu'ils soient d'origine thérapeutique (greffe d'organes) ou d'origine virale (Sida) ou liées à des chimiothérapies (hémopathies malignes) présentent fréquemment des infections virales.

**Exemples :**

- ✓ Infections à herpesviridae (CMV, EBV, HSV, VZV) les
- ✓ Déficits en anticorps favorisent les infections sensibles aux anticorps neutralisants (ex : entérovirus, parvovirus B 19).
- ✓ Virus inducteurs de déficits immunitaires en exerçant un effet immunosuppresseur (ex : CMV, virus de la rougeole).

**15. Infections virales sont de 2 types :**

- ✓ **Infections Virales Aiguës**
- ✓ **Infections Virales Persistantes**

**16. Comparaison infections latentes et infections chroniques**

- ✓ **Infections Latentes :** Observées pour les virus capables d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire par la reverse transcription du génome ARN en ADN double brin. Plusieurs mécanismes de réactivation des génomes viraux induisent une nouvelle réplication.
- ✓ **Infections Chroniques :** Le virus persiste et la réplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire qui s'avère insuffisante.

**17. Virus oncogène : Virus avec pouvoir oncogène : Capable d'induire, chez l'homme et chez l'animal, la formation de tumeurs caractérisées par la transformation cellulaire.**

**Chapitre V**

1. **Principales infections parasitaires : Paludisme, Leishmanioses, Trypanosomiasés**  
(responsables de la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzii*) et maladie du sommeil (*T. rhodesiense*, *T. gambiense*)), **Cestodes** (hydatidose), Trématodes (bilharziose), **Nématodes** (trichinose, filariose lymphatique, onchocercose et ankylostomiase).
2. **La réponse immunitaire aux parasites est complexe : Elle varie en fonction du stade de développement du parasite avec une interaction très étroite entre les phénomènes immunopathologiques et les réactions de protection.**
3. **Guérison Apparente :Correspond t à un confinement de l'infection qui pourra être réactivée en cas de déficit immunitaire de l'hôte comme chez certaines parasitoses (ex: toxoplasmose, leishmaniose cutanée).**
4. **Mécanismes d'échappement et d'adaptation des parasites :**
  - ✓ **Résistance au complément,**
  - ✓ **Séquestration anatomique et résistance à la lyse intracellulaire,**
  - ✓ **Echappement à la reconnaissance,**
  - ✓ **Action sur les réponses immunitaires l'hôte.**
5. **Résistance des parasites intracellulaires à la lyse intracellulaire :**
  - ✓ **Parasites intracellulaires infectant les monocytes-macrophages ont développé différents mécanismes de résistance aux dérivés actifs de l'oxygène et aux enzymes lysosomiales (ex: toxoplasmes et les leishmanies).**
  - ✓ **Leishmanies, au sein des phagolysosomes, (cellules dendritiques) neutralisent les dérivés actifs de l'oxygène. Cellules tissulaires pour les toxoplasmes etc ...).**
  - ✓ **enkystement dans certains sites anatomiques pour échapper aux effecteurs de l'hôte (ex: kyste hydatique, toxoplasme dans le cerveau).**
6. **Echappement à la reconnaissance :**
  - ✓ **Parasites développant différents procédés de dissimulation, de diversion ou de modification séquentielle de leurs antigènes, par exemple, les schistosomes, lors de leur pénétration dans la peau, acquièrent des Ag de l'hôte.**
  - ✓ **Certains parasites exposant des structures immunodominantes répétitives masquant les épitopes mineurs qui sont impliqués dans la protection.**
  - ✓ **D'autres modifiant leurs Ag de surface en utilisant des mécanismes de réarrangements géniques comparables à ceux mis en jeu par l'hôte pour former les récepteurs T et B pour d'autres parasites**
7. **Mécanismes de défense des macrophages :**
  - ✓ **Fonction effectrice directe par leurs propriétés de phagocytose et de destruction des parasites intracellulaires mais aussi indirecte par la synthèse de différents médiateurs de la réaction inflammatoire.**
  - ✓ **Déclenchement de la phagocytose par l'interaction directe d'Ag de surface du parasite avec des intégrines du macrophag ou par activation de la voie alterne du complément par le parasite**

- ✓ **Activité cytotoxique des macrophages s'exerce vis-à-vis des parasites extracellulaires en présence d'Ac IgE, IgG ou IgA et par la sécrétion de TNF $\alpha$  qui peut être toxique pour certains parasites.**

#### 8. Autres cellules de défense contre les parasites :

- ✓ **Eosinophiles contre les parasites comme *Trypanosoma cruzii*, *Schistosoma mansoni*, ou *Trichinella spiralis*. Sous l'influence de l'IL-5 produite par les cellules Th2. Et aussi par le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$  et le GM-CSF; et par les Ac de classe IgE, IgA ou IgG.**
- ✓ **Mastocytes participent vis-à-vis de *T.gondii*, *T.cruzi* et *Schistosoma mansoni*. Ils libèrent TNF $\alpha$  préformé et synthétisent IL-3, IL-4, et TNF $\alpha$ . Ils stimulent aussi la sécrétion de mucus intestinal et le renouvellement de l'épithélium, ce qui favorise l'expulsion des vers intestinaux. L'augmentation de perméabilité intestinale induite par les médiateurs mastocytaires permet la diffusion d'Ac sériques et de complément dans la lumière intestinale.**

#### 9. Rôles des anticorps contre les parasites :

- ✓ Ils peuvent directement léser le parasite en présence de complément.
- ✓ Ils peuvent bloquer la fixation du parasite aux cellules-hôtes.
- ✓ Ils peuvent stimuler la phagocytose.
- ✓ Ils peuvent déclencher des réactions qui mettent en jeu les éosinophiles, les neutrophiles, les plaquettes les monocytes/macrophages.

#### 10. Hypergamma Globulinémie :Activation polyclonale des lymphocytes Bavec hypergamma globulinémie à des taux considérables.

##### Conséquences :

- IgE produites dans les infections par des helminthes peuvent exceptionnellement être à l'origine de choc anaphylactique.
- Granulome a un rôle pathogène direct, en schistosomiase, dans l'occlusion vasculaire. Cette dernière peut conduire à l'hypertension et à la fibrose hépatique dans la bilharziose hépatosplénique.
- Réaction inflammatoire liée à une réponse Th2 est également impliquée dans la cécité de l'onchocercose.
- Auto-Ac dirigés contre les érythrocytes, les lymphocytes ou l'ADN sont produits par activation polyclonale dans le paludisme et la trypanosomiase.
- Réaction auto-immune dirigée contre divers Ag dont la laminine et une protéine d'hôte exprimée dans le tissu nerveux périphérique.
- Production excessive des cytokines en particulier de TNF $\alpha$  est à l'origine des manifestations cérébrales du paludisme : fièvre, anémie, diarrhée et manifestations pulmonaires du paludisme.