

***République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique***



***Université Abderrahmane Mira de Béjaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie***

Cours de

**Principes de Base en Bactériologie
Médicale et Immunologie**

**Mr. DJOUDI Ferhat
(Maître de conférences)**

Année universitaire 2015 /2016

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Exemples de quelques bactéries pathogènes	21
II	Quelques helminthes et leurs modes de transmission	22

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Fig. 01	Schéma représentatif de la classification des virus.	15
Fig.02	Paroi des bactéries Gram positif et Gram négatif	18
Fig.03	Image au microscope électronique à transmission d'un neutrophile humain détruit par une bactérie du SARM	28
Fig.04	Modèle représentatif des modes d'action possibles de la LPV	29
Fig.05	Schéma représentatif de la différenciation et de la maturation des cellules de la lignée lymphoïde et myéloïde	41
Fig. 06	Structure du BCR, associé au dimère Ig α -Ig β	46
Fig.07	Structure de base des Immunoglobulines	47
Fig.08	Les étapes de la diapédèse	51
Fig.09	La phase finale de l'activation du complément conduisant à la formation du complexe d'attaque membranaire	56
Fig.10	Présentation de l'antigène par les cellules présentatrice d'Ag (CPA) aux lymphocytes Th	59

Sommaire

INTRODUCTION ET OBJECTIFS..... 7

PREMIERE PARTIE: RAPPELS SUR LA MICROBIOLOGIE MEDICALE

Chapitre I : Histoire des maladies infectieuses	9
Chapitre II : Les agents infectieux	12
Chapitre III : Les interactions hôte-pathogènes	23
Chapitre IV : La flore normale	30
Chapitre V : Epidémiologie générale	34

DEUXIEME PARTIE : PRINCIPES DE BASE EN IMMUNOLOGIE

Chapitre I : Les Organes lymphoïdes : organisation et fonctions	38
Chapitre II : Lymphocytes T	41
Chapitre III : Lymphocytes B et Immunoglobulines	45
Chapitre IV : Les autres cellules de l'immunité	50
Chapitre V : Les réponses immunitaires	54

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

PREMIERE PARTIE:

RAPPELS SUR LA MICROBIOLOGIE MEDICALE

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Principes de Base en Bactériologie Médicale et Immunologie

(Pathogènes, virulence, flore normal, relations hôte-pathogène, phagocytose, épidémiologie, lymphocytes, immunoglobuline, complément, immunité naturelle et spécifique)

Introduction

La microbiologie médicale est un domaine très vaste et varié. C'est une discipline qui englobe l'étude des maladies infectieuses sur le plan virulence, épidémiologie, relations entre le hôte et le pathogène ainsi que la flore normale. Elle englobe tout les agents pathogènes, allant des virus et des protéines du Prion, passant les bactéries pathogènes communes de l'homme et les champignons responsables des mycoses, jusqu'au parasite macroscopiques comme protozoaires eucaryotes et les arthropodes. Les postulats de Robert Koch ont été d'un appui considérable pour comprendre la pathogénicité de ces agents et ouvrir ainsi un nouveau chapitre sur les connaissances des maladies infectieuses.

La compréhension des mécanismes par lesquels les agents pathogènes induisent les maladies infectieuses, nécessite également la maîtrise des notions de virulence, de défense de l'organisme et d'échappement au système immunitaire. Car même si le corps humain et des mammifères supérieurs a acquis depuis des millions d'années l'arsenal de défense contre ces pathogènes, qu'on peut diviser en immunité naturelle et spécifique, les maladies infectieuses sont le résultat de l'inefficacité et de l'échec des ces défenses à éliminer la menace infectieuse. D'autant plus, l'émergence de nouveaux pathogènes, notamment les virus, et la résurgence et résistance aux médicaments d'anciens agents déjà connus et combattus, font que la microbiologie médicale et l'immunité soient des domaines de l'actualité et du futur.

Objectifs

Le contenu de ce polycopié constitue un support pédagogique important, qui permettra aux étudiants inscrit en première année Master en Microbiologie Médicale et Moléculaire (MMM), ainsi qu'aux étudiants de deuxième année de Master en Secteur Biomédical et Vétérinaire (MSBV) de revisiter des notions importantes dans la biologie

des microorganismes pathogènes et de comprendre les mécanismes immunitaires de défenses déployés par l'organisme afin de contrecarrer les agressions par ces pathogènes. Il constitue également important moyen pour l'acquisition de nouvelles connaissances et l'approfondissement de celles déjà acquises durant leur cursus précédent.

Toutes ces connaissances permettraient aux futurs diplômés d'aborder plusieurs domaines professionnels et de recherche académique, notamment dans le domaine de la l'industrie pharmaceutique, l'analyse médicale et vétérinaire ainsi que dans les domaines de recherches scientifiques en relations avec les débouchées précédentes. Les étudiants acquerront des principes fondamentaux sur pathogénicité et la virulence, ainsi que sur la défense immunitaire et l'échappement à cette dernière.

Ces cours sont divisés en deux grandes parties. La première englobe cinq chapitres qui rappellent l'histoire des maladies infectieuses, les agents pathogènes, les relations hôte-pathogène, la flore normale ainsi que des notions sur l'épidémiologie. La seconde est divisée en cinq chapitres également, qui portent sur les organes du système immunitaire, les différentes cellules de l'immunité ainsi que les immunoglobulines, et enfin un dernier chapitre qui résume la coopération et les mécanismes mis en place dans la réponse immunitaire.

CHAPITRE I : HISTOIRE DES MALADIES INFECTIEUSES

1. Introduction :

Les maladies infectieuses sont provoquées par des entités subcellulaires procaryotes (Prions, Bactéries, Virus, ...etc.), les champignons et protozoaires eucaryotes, les métazoaires tel que les vers parasites (helminthes) et certains arthropodes. La preuve que l'un de ces facteurs est la cause d'une infection est démontrée par l'accomplissement de l'un des postulats de Koch, qui constituent les quatre principes permettant l'établissement un lien de causalité entre l'agent pathogène et la maladie qu'il provoque. Ces postulats, publiés en 1890 et découlent des travaux du chercheur sur le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) et de l'anthrax (*Bacillus anthracis*). Le premier postulat décrète que l'agent pathogène doit être présent dans chaque organisme atteint par la maladie. Le second stipule que l'agent pathogène doit pouvoir être isolé et cultivé au laboratoire à partir de l'organisme infecté. Le troisième postulat mentionne le fait que l'agent pathogène doit créer la même maladie lorsqu'il est inoculé à un organisme sain de la même espèce. Enfin, le dernier postulat formule le principe que l'agent pathogène doit être retrouvé dans l'organisme expérimentalement inoculé et reconnu comme analogue à l'agent causal

2- Historique :

Les maladies infectieuses sont connues depuis des milliers d'années, bien que les informations précises sur leur étiologie [étude des causes et des facteurs d'une maladie] n'aient été disponibles que depuis environ un siècle. Dans les enseignements médicaux d'Hippocrate, la cause des infections survenant fréquemment dans une certaine localité ou pendant une certaine période (épidémie) fut recherchée dans les changements d'air. Ce concept, appliqué dans quelque cas tel que le paludisme, était la principale doctrine jusqu'à la fin du 19^{em} siècle, en ceci en dépit du fait que le néerlandais Van LEEWENHOEK avait vu et décrit les bactéries dès le 17^{em} siècle en utilisant son microscope. Parallèlement a cette doctrine, la notion de « génération spontanée » (Création de la vie à partir des matériaux organiques morts), s'est donné la voie de remettre en cause les bactéries présentes dans les cadavres des victimes d'infections comme la cause de la maladie mortelle, et ceci jusqu'à ce que Pasteur l'aie réfuté durant la seconde moitié du 19^{em} siècle.

Le développement de mesures efficaces et de préventions et de traitement durant les dernières décennies a diminué et parfois éliminé complètement les épidémies telles que la variole, la peste, et la fièvre typhoïde, et maintenant des traitements médicamenteux spécifiques pour de nombreuses maladies infectieuses sont disponibles. A la suite de ces développements, l'attention de la recherche a été détournée pour d'autres domaines, cependant ces dernières années, des pathogènes inconnus causent de nouvelles maladies ont été découverts et des organismes familiers ont démontré une capacité de développer de nouvelles formes de maladies et de se réaffirmer. Les origines de ce retour à l'actualité peuvent être expliqués par:

- Le changement du comportement humain, en particulier en termes de mobilité et de nutrition.
- Introduction de thérapies médicales envahissantes et agressives
- Négligence des méthodes de contrôle des infections et de stérilisation
- Capacité des agents pathogènes à faire usage de leur variabilité génétique pour s'adapter.

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé établit périodiquement des chiffres alarmants sur mortalité chez la population mondiale, dues aux différentes maladies infectieuses, à titre d'exemple :

- ❖ Sida 3,1 millions de décès par an
- ❖ Infections respiratoires (à pneumocoque ou virale) 3 millions de décès par an
- ❖ Maladies diarrhéiques 2,5 millions de décès par an
- ❖ Tuberculose 2 millions de décès par an
- ❖ Paludisme : plus de 1 millions de décès par an

3- Agression et défense du corps :

Le virus de la grippe, les bactéries pathogènes, les UV, le venin d'une guêpe, le pollen d'une plante, matériaux d'une prothèse et une cellule cancéreuse sont des exemples d'agresseurs. De façon générale on qualifie d'agresseur tout agent biologique, physique ou chimique susceptible de menacer l'homéostasie d'un être humain. De son côté, l'agression désigne à la fois le processus autour duquel un agent affecte l'organisme, et les manifestations de cette agression. Cependant, il est nécessaire de faire la distinction entre infection, qui désigne la pénétration et développement d'un pathogène dans l'organisme vivant, et l'affection qui est plus générale et désigne la maladie sans tenir compte de sa cause.

4- Homéostasie :

Est définie comme la capacité de l'organisme à s'ajuster constamment au changement et à rétablir l'équilibre dont il s'est momentanément écarté lors d'une agression, par une réaction compensatoire inverse à celle qui l'a éloigné de l'équilibre. Un agresseur cause un déséquilibre par sa simple présence ou par la production de toxine, et l'organisme réagit aussitôt par l'intermédiaire du système immunitaire afin d'éliminer l'intrus et de ramener l'équilibre.

CHAPITRE II : LES AGENTS INFECTIEUX

I. Introduction

Les agents infectieux de l'homme couvrent un large spectre de formes et complexités. À l'extrémité de l'échelle des plus petites tailles se situent les protéines du Prions, capables d'autoréplication et qui constituent des agents infectieux non conventionnels. Ils sont responsables des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles telles que le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, et chez les bovins d'élevage de la maladie dite « de la vache folle ». Suivent, dans l'ordre croissant, les virus dont le diamètre varie de 20 à 400 nm. Ce sont des parasites intracellulaires obligatoires, et utilisent toujours les voies métaboliques de l'hôte pour survivre.

Les bactéries ont une taille comprise entre 0,5 et 10-15 μm , ceux sont des procaryotes dépourvus de noyau mais possèdent généralement un seul chromosome circulaire en ADN. Bien que certaines bactéries comme *Chlamydia trachomatis* soient des pathogènes intracellulaires stricts, la plupart sont capables de croître sur des milieux de culture synthétiques acellulaires. La majorité d'entre elles possèdent une paroi composée de peptidoglycane.

Les mycètes sont des eucaryotes, et possèdent donc un noyau entouré d'une membrane nucléaire, ainsi que différents types d'organites et une paroi cellulaire à base de chitine. *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* des exemples d'agents pathogènes appartenant à ce groupe. Les protozoaires sont des micro-organismes unicellulaires pouvant s'associer en colonies. Ils vivent exclusivement dans l'eau et la terre humide, de taille allant de 5 à 30 μm . *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*, qui sont responsables de diarrhées, *Trichomonas vaginalis*, pathogène sexuellement transmissible, ou encore *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme. Les helminthes, des parasites pluricellulaires pouvant mesurer jusqu'à 3 mètres de long, comme le ver solitaire *Taenia saginata*. Ils peuvent provoquer des infections asymptomatiques, irritantes ou fatales.

Enfin, les arthropodes sont des animaux invertébrés à squelette externe chitineux. Ils ne sont pas reconnus comme des agents pathogènes mais constituent des vecteurs de transmission de plusieurs agents infectieux. Ces agents peuvent être viraux, comme le virus Zika transmis par la piqûre de moustique infecté du genre *Aedes*, bactériens tel que

Borrelia burgdorferi transmis par les tiques *ixodes*, ou parasites comme *Plasmodium falciparum*, transmis par la piqûre d'anophèle femelle.

II. Virus et Prions

II.1. Virus

Les virus sont des entités constituées d'un acide nucléique (ADN ou ARN), associé à des protéines, leurs tailles varient de 20 nanomètres de diamètre (Parvoviridae) à plusieurs centaines de nanomètres de longueur (Filoviridae). Le virus peut avoir une double membrane lipidique, acquise par bourgeonnement à travers la membrane de cellule hôte, du corps de Golgi ou du noyau. Cette membrane contient généralement des protéines virales qui servent de récepteurs de liaison aux cellules hôtes. Le génome viral ainsi que la couche de protéine protectrice constituent une « nucléocapside », qui peut avoir une forme icosaédrique, hélicoïdale ou de symétrique. Les acides nucléiques des virus codent pour peu protéines structurales (celles qui constituent la particule virale mature (ou virion)) et d'enzymes. D'autres virus peuvent coder beaucoup plus de protéines, dont la plupart ne finissent pas dans le virus mature, mais participent d'une certaine façon dans la réplication virale. Virus de l'herpès, avec ses 90 gènes, est l'un des plus complexes. Cependant, ils sont généralement dépendants des enzymes de la cellule hôte pour produire plus de particules virales. Ainsi, la structure et la réplication du virus sont fondamentalement différentes de ceux des organismes cellulaires. La dépendance de la cellule hôte, sur divers aspects du cycle de croissance, a compliqué le développement de médicaments, puisque la plupart de ces derniers inhibe la croissance des cellules, ainsi que la multiplication virale.

La classification actuelle des virus est basée sur 3 critères, la nature du génome qu'il soit à base d'ADN ou d'ARN, la présence ou l'absence d'une enveloppe et enfin la symétrie de la capsid virale. Le virus peut être à ARN simple brin (monocaténaire) de polarité positive ou négative, comme il peut être à double brin (bicaténaire). Il peut également être à ADN simple ou double brin. D'autres virus utilisent une transcriptase inverse pour leur réplication, capable de synthétiser de l'ADN à partir de leur molécule d'ARN (Retroviridae). Les figures suivantes résument les principaux groupes de virus en fonction des 3 critères précédents.

II.2. Prions :

Les prions forment un groupe particulier d'agents infectieux non conventionnels, dont la nature et la pathogenèse sont encore mal connus. Ce nom dérive de :

Proteinaceous infectious only particles. Ils s'attaquent à certain animaux et à l'homme, chez qui ils provoquent des encéphalopathies spongiformes. Tout se passe comme si la présence du prion causait la dégénérescence du cerveau, entraînant la mort des malades par suite d'altérations graves et irréversibles du tissu nerveux. La tremblante ou scrapie du mouton, la maladie de la vache folle chez le bovin, la maladie de Creutzfeld-Jacob et le Kuru chez l'homme sont des maladies causées par des prions. L'hypothèse la plus probable est que le prion soit une protéine autoreplicable et autoinfectieuse. On sait que la synthèse de cette protéine est codée par un gène cellulaire (*prp*), situé à la surface des neurones. La protéine de prion normale serait associée à une voie de signalisation cellulaire et participerait à la régulation du fonctionnement des neurones. Il semble acquis que l'agent pathogène serait une version dénaturée de cette protéine prion normale. Cette dénaturation est due au mauvais repliement de la protéine par les molécules chaperon.

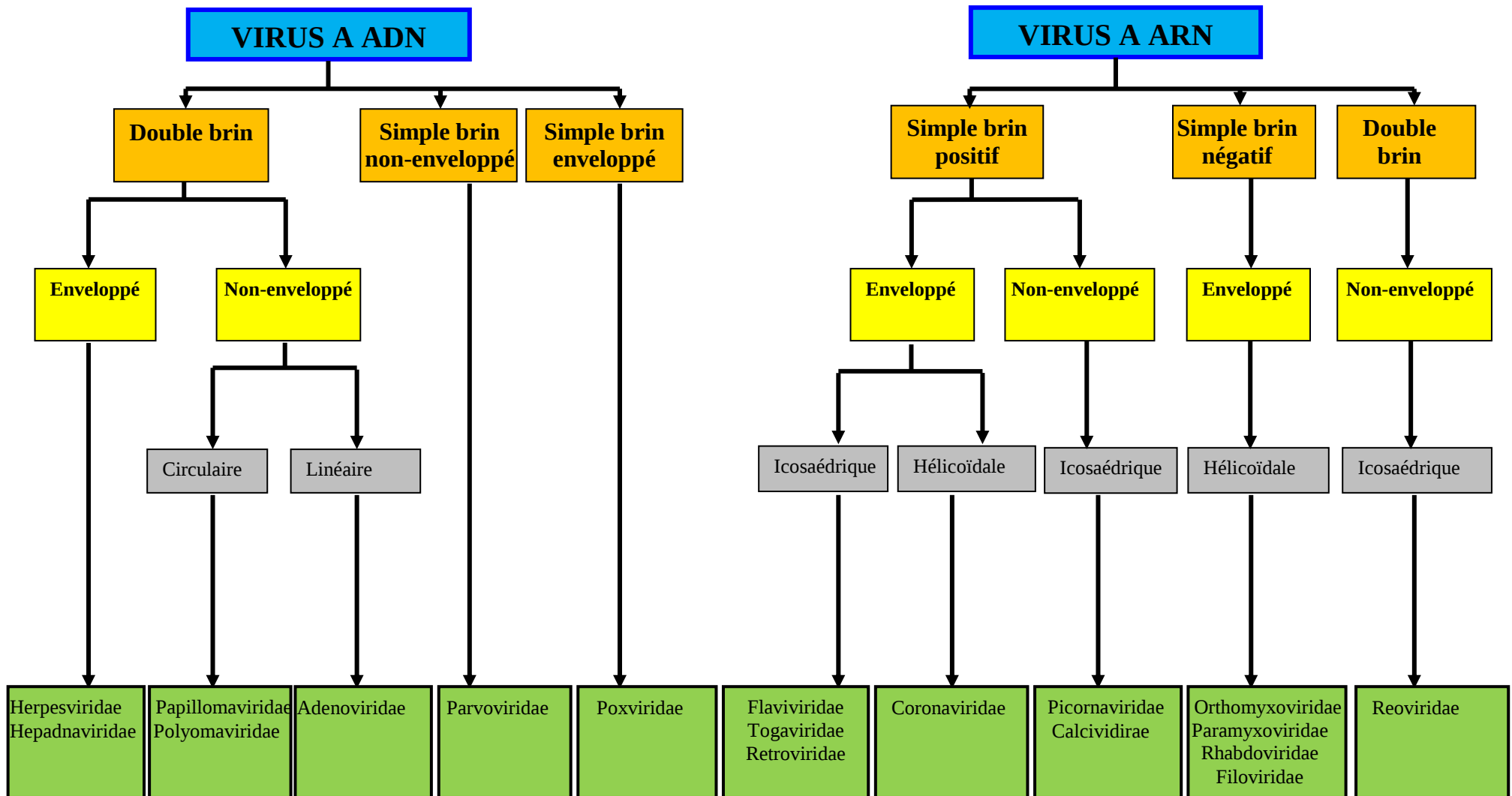


Figure n° 1 : Schéma représentatif de la classification des virus.

III. Les Microorganismes Procaryotes (Bactéries Pathogènes):

Les procaryotes forment un groupe important subdivisé en deux sous-groupes, les archéobactéries et les eubactéries. Les bactéries pathogènes font partie du sous-groupe des eubactéries. Il faut noter que la cellule procaryote est de petite taille (100 fois plus petite que la cellule eucaryote) et d'une extrême simplicité d'organisation. Parmi les éléments essentiels dans une cellule procaryote, on peut citer la paroi, la membrane plasmique, ribosome, et appareil nucléaire. A cela s'ajoute d'autres éléments facultatifs comme la capsule, l'appareil locomoteur, le pili et endospore.

III.1. Structure bactérienne

La Paroi

Par sa rigidité, la paroi donne une forme aux bactéries et les protège des chocs osmotique, de plus elle contient des constituants qui contribuent au pouvoir pathogène. C'est une enveloppe relativement épaisse et surtout constituée de peptidoglycane mais aussi de lipides dont la quantité détermine la coloration de Gram, qui permet de faire la distinction entre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif. Chez les bactéries à Gram positif, la paroi bloque l'extraction du violet de gentiane et de l'iodure par l'alcool alors qu'elle ne bloque pas cette extraction chez les bactéries à Gram négatif.

La paroi constitue le squelette externe de la bactérie et représente 25 à 35 % de son poids total. Sans paroi, les bactéries prennent une forme sphérique appelée *protoplaste*, s'il s'agit d'une bactérie à Gram positif, ou *sphéroplaste* s'il s'agit d'une bactérie à Gram négatif. Les bactéries peuvent survivre sans paroi et même se multiplier (on les appelle alors formes L) à condition d'être placées dans un milieu dont la pression osmotique est équilibrée avec la pression osmotique qui règne à l'intérieur de la bactérie. Elle joue un rôle déterminant dans la spécificité antigénique des bactéries et constitue le support de l'action de certains enzymes exogènes (lysozyme) ou endogènes (autolysines) et de certains antibiotiques, notamment les β -lactamines (pénicillines) qui inhibent la synthèse du peptidoglycane. Le lipopolysaccharide (LPS) et le peptidoglycane sont capables d'activer le complément par la voie alterne ce qui libère, entre autre, les fractions C3a et C5a à effet chimiotactique et le C3b qui est un opsonisant par les récepteurs des phagocytes, qui jouent un rôle important dans la défense non spécifique contre l'infection.

La paroi des Gram positif contient plus de peptidoglycane que celle des Gram négatif (environ 90% de la paroi), elle contient également des constituants

absents chez les Gram négatif tels que les acides teichoïques (polymères du glycérol ou du ribitol phosphate) associés étroitement au peptidoglycane et faisant parfois saillie à la surface de la bactérie. Certains, les acides lipotéichoïques, sont placés transversalement et s'enfoncent jusqu'à la membrane cytoplasmique. En général il n'y a pas ou peu de protéines dans la paroi des bactéries à Gram positif. Parmi les exceptions, notons la protéine A de *Staphylococcus aureus* et la protéine « M » des Streptocoques du groupe A.

Cependant, les Gram négatif sont caractérisés par la présence d'une simple couche de peptidoglycane, qui ne représente qu'environ 5 à 20 % des constituants de la paroi. Mais 2 polymères situés en dehors du peptidoglycane viennent compléter cette dernière : les lipoprotéines et une « membrane externe » qui contient du lipopolysaccharide (LPS).

Les lipoprotéines sont le lien entre le peptidoglycane et la « membrane externe » : le composant protéine est un polymère de 15 acides aminés qui forme une liaison peptidique avec le tétrapeptide des chaînes latérales du peptidoglycane ; le composant lipide est relié à la « membrane externe ». La « membrane externe » est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle tout ou une partie des phospholipides de la couche la plus externe sont remplacés par des molécules de lipopolysaccharide. Au sein de cette « membrane externe », qui est une mosaïque fluide, se trouvent associés au moins deux types de protéines spécifiques : certaines sont dites protéines de structure car elles consolident la membrane externe (exemple des OMP-A, pour Outer Membrane Protein); d'autres, appelées « porines » permettent le passage des petites molécules hydrophiles et en particulier, sur le plan médical, des antibiotiques (β -lactamines, tétracyclines, quinolones...). Sur le plan immunologique, le LPS est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la spécificité antigénique de l'antigène « O ». Sur le plan physiopathologique, le LPS, extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif, qui exerce un pouvoir pathogène important : un pouvoir pyrogène (fièvre), causes des réactions inflammatoire et peut être à l'origine de choc mortels. A noter également que chez les Gram négatif on retrouve un espace periplasmique qui contient des enzymes et des protéines de transport et de nutrition, ainsi que la présence de pores transmembranaires et de canaux de diffusion formes de molécules protéiques intervenant dans le transport des petites molécules.

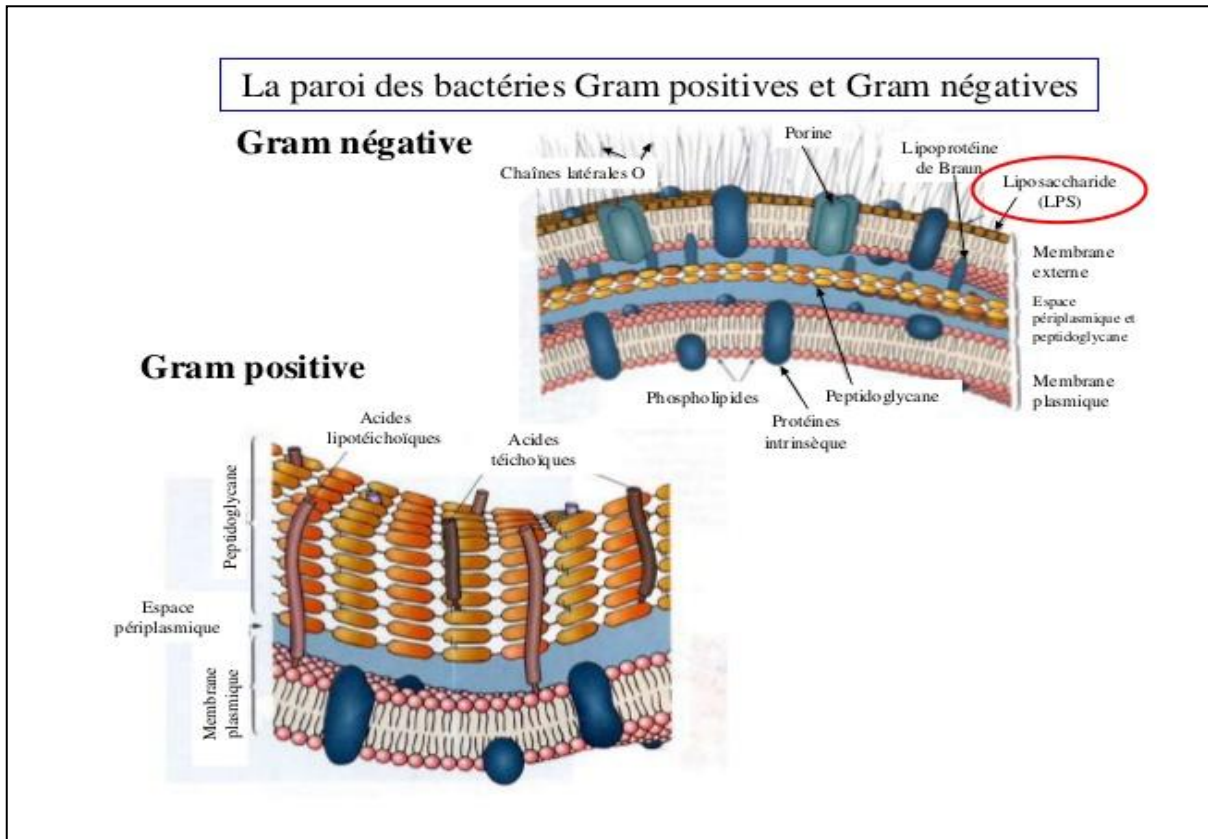


Figure n°2 : Paroi des bactéries Gram positif et Gram négatif

La capsule :

C'est l'enveloppe la plus externe dans la cellule bactérienne, habituellement constituée de polysaccharides, quoique dans le cas de *Bacillus anthracis* (le bacille du charbon) elle consiste en un polypeptide de l'acide D-glutamique. Chez les espèces bactériennes capsulées, des mutations peuvent affecter la production de capsule : les bactéries sauvages capsulées donnent des colonies lisses (S pour « smooth ») ou muqueuses, tandis que les bactéries mutantes non capsulées donnent des colonies rugueuses (R pour « rough »). La capsule constitue l'antigène « K » et joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de certaines espèces bactériennes, comme *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Elle a également un rôle protecteur antiphagocytaire.

Les Flagelles

Constituent l'appareil locomoteur de la bactérie, ce sont des appendices filamenteux, composés entièrement de protéines dites flagellines, de 6 à 15 µm de long sur 12 à 30 nanomètres d'épaisseur, et forment le support de l'antigène « H ». Ils sont attachés dans le cytoplasme bactérien par une structure complexe, et en fonction de leur disposition sur la cellule, on distingue les bactéries monotriches (un seul flagelle

polaire), lophotriches (une touffe de flagelles polaires) ou péritriches (flagelles répartis sur toute la surface de la bactérie).

Le pili ou fimbriae

Ceux sont des appendices de surfaces plus courtes constituées de protéines dites pilines, rencontrées généralement chez les bactéries à Gram négatif. Ils sont plus courts et plus fins que les flagelles et en on distingue deux types. Les pili communs, de 2 à 3 μm de long, disposés régulièrement à la surface de la bactérie et assemblés à des polypeptides mineurs pour former des adhésines, qui permettent la fixation de certaines bactéries sur les muqueuses. Cette adhésion conditionne leur pouvoir pathogène, comme la fixation d'*Escherichia coli* sur la muqueuse vésicale, du gonocoque sur la muqueuse de l'urètre, du vibron du choléra sur les entérocytes. Le support génétique des ces protéines sont des opérons situés sur des plasmides ou sur le chromosome bactérien. Les pili sexuels, plus longs mais en nombre plus restreint (1 à 4), ils jouent un rôle essentiel dans l'attachement des bactéries entre elles au cours de la conjugaison. Ces pilis sexuels servent également de récepteurs de bactériophages spécifiques et sont codés par des plasmides (facteur F).

La spore

La spore n'est pas un constituant la cellule bactérienne, mais une forme modifiée de la bactérie. Seules les bactéries appartenant aux genres *Bacillus* et *Clostridium* sont capables de former des endospores. Ces bactéries subissent un cycle de différenciation en réponse aux conditions de stress environnemental et en absence de nutriments, une spore se forme à l'intérieur de chaque bactérie, puis libérée après autolyse de la dernière. La spore est hautement résistante à la dessiccation, à la chaleur et aux agents chimiques. Dans des conditions nutritionnelles favorables, la spore germe et redonne une bactérie identique à celle qui lui a donné naissance.

2. Pathogénie et virulence bactérienne

Pathogénie est un processus multifactoriel qui dépend de l'état immunitaire de l'hôte, la nature de l'espèce ou de la souche (facteurs de virulence) et le nombre d'organismes présents lors de l'exposition initiale.

Dans la situation normale, grâce aux défenses de l'organisme, la plupart des bactéries sont inoffensives. Cependant, chez les patients compromis, dont les défenses sont affaiblies, ces bactéries provoquent souvent des maladies infectieuses opportunistes lors de l'entrée dans la circulation sanguine (après la chirurgie, sur cathéter...etc.), par

exemple. Lorsqu'elles sont déclenchées à l'hôpital, ces maladies infectieuses sont appelées nosocomiale.

Néanmoins, un nombre limité d'espèces bactériennes sont responsables de la majorité des maladies infectieuses, même chez les sujets en bonne santé. De plus, le développement et la propagation du phénomène de résistance aux différentes familles d'antibiotiques chez ces pathogènes, complique plus cette situation. Le tableau suivant illustre quelques exemples d'espèces bactériennes d'intérêt médical, impliquées dans diverses infections chez l'homme.

Tableau I : Exemples de quelques bactéries pathogènes

Cocci Gram negative aerobie <i>Neisseria</i>	Cocci Gram positif anaerobie facultative <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>
Spirochètes <i>Treponema</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i>	Cocci Gram positif anaerobie <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>
Bactérie spiralée Gram négatif <i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i>	Bacille Gram positif formant des spores <i>Bacillus</i> (aerobic) <i>Clostridium</i> (anaerobic)
Bacille Gram négatif aerobie <i>Pseudomonas</i> <i>Bordetella</i> <i>Francisella</i>	Bacille Gram positive aerobie non-sporulant <i>Listeria</i> <i>Erysipelothrix</i>
Bacille Gram négatif facultatif a) <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> b) <i>Legionellaceae</i> <i>Legionella</i> <i>Tatlockia</i> c) Autres <i>Vibrio</i> <i>Hemophilus</i> <i>Pasteurella</i>	Actinomycètes et microorganismes reliés <i>Corynebacterium</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i>
	Autres bactéries Gram négatif <i>Brucella</i> <i>Rochalimeae/Bartonella</i> <i>Chlamydia</i> <i>Rickettsia</i> <i>Mycoplasma</i>
Bacille Gram négative anaerobie <i>Bacteroides</i>	

IV. Les pathogènes Eucaryotes

Les eucaryotes, ou Eukaryota, regroupent tous les organismes unicellulaires ou pluricellulaires caractérisés par la présence d'un vrai noyau et de mitochondries. Ils

constituent un troisième domaine, différent des deux autres, à savoir ceux des Eubacteria et des Archaea. Ils renferment les protozoaires, les mycètes et les métazoaires.

A titre d'exemples, on peut citer les helminthes. Des organismes pluricellulaire, leur corps plus au moins allongé, pouvant mesurer de quelques millimètres à centimètres, voir quelques mètres. Ils possèdent un corps mou et dépourvus de pattes. Le tableau suivant représente quelques exemples avec leur mode de transmission.

Tableau II : Quelques helminthes et leurs modes de transmission

Exemple	Modes transmission
- <i>Trichuris</i> - <i>Diphyllobothrium</i> - <i>Ascaris</i>	Ingestion d'œufs ou de larves contenues dans l'eau ou des aliments contaminés par les matières fécales de personnes ou d'animaux malades
- <i>Taenia</i> - <i>Trichinella</i> - <i>Clonorchis</i>	Ingestion de larves contenues dans les tissus d'un animal hôte (bœuf, porc, etc)
- <i>Schistosoma</i> - <i>Ancylostoma</i> - <i>Strongyloides</i>	Pénétration actives de larves à travers la peau
- <i>Brugia</i> - <i>Oncocherca</i> - <i>Wuchereria</i>	Piqures d'insectes

Les arthropodes constituent un groupe important d'invertébrés, dépourvus d'endosquelette externe, toutefois le corps adulte est recouvert d'un squelette externe de chitine, formé de segments rigides mais articulés entre eux. Ce groupe ne contient pas de parasite proprement dit mais constitue un réservoir de vecteurs de transmission de nombreuses infections, comme :

- Arbovirose : (arthropod-borne-viruses) Fièvre jaune, dengue, encéphalites
- Rickettsioses
- Borrélioses : Fièvre récurrente, maladie de Lyme
- Parasitoses : paludisme, trypanosomiasés, leishmaniosés
- Helminthiases : filariose,

CHAPITRE III : LES INTERACTIONS HOTE-PATHOGENES

1- introduction :

L'animal et l'homme sont colonisés dès la naissance et le demeure toutes leurs vies. Parmi les espèces qui vivent ainsi en permanence ou par intermittence avec l'hôte, certaines sont commensales, c'est-à-dire normalement inoffensives et même utiles dans certains cas, d'autres sont qualifiés de parasites, c'est-à-dire, nuisibles ou pathogènes. De nombreux facteurs influent sur le développement des microorganismes de l'être humain : l'oxygène, humidité, pH, disponibilité de certains éléments nutritifs et présence de substances inhibitrices.

Le commensalisme est un type d'association conduisant deux espèces différentes à vivre ensemble, sans que l'une nuise à l'autre et où l'une des 2 espèces se procure de la nourriture, une protection ou d'autres avantages. En contre partie, cette flore commensale peut être source de certains nutriments et vitamines nécessaires à l'hôte et constituer une barrière écologique contre l'implantation de germes virulents.

Cependant, le parasitisme distingue une relation unidirectionnelle dans laquelle un seul des 2 organismes tire bénéfices de l'association. D'une façon générale, les parasites sont incapables de subvenir à leurs besoins. Les pathogènes sont capables de provoquer une maladie chez un sujet, dont les mécanismes de défenses sont normaux (tuberculose, typhoïdes...etc.), alors que le pouvoir pathogène (ou pathogénicité) est l'ensemble des mécanismes conditionnant un type de maladie, dépendant de l'agent pathogène (notion qualitative). Virulence constitue la capacité d'un germe 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 virulente.

Une bactérie opportuniste peut devenir pathogène lorsque les défenses de l'organisme sont affaiblies (ex : immunodépression, traitement immunosuppresseur) mais ne donnent pas de maladies chez des sujets sains. Ces bactéries appartiennent généralement à la flore commensale (entérocoque, quelques Staphylocoques...etc.) ou des saprophytes de l'environnement.

II- Physiopathologie de l'infection :

1. Modes de transmission :

- ✓ Directe (sur un réservoir)
- ✓ Indirecte (objet infecté)

- ✓ Horizontale (interhumaine)
- ✓ Verticale (in utero)

2. Voies de contamination :

- ✓ Digestive (choléra, typhoïde)
- ✓ Respiratoire (légiellose, coqueluche)
- ✓ Cutanée (tétanos, infection de plaies)
- ✓ Transcutanée (injection, cathéter)
- ✓ Sexuelle (syphilis, sida)

3. Mode d'infection :

- ✓ Toxi-infection simple : bactérie est à l'extérieur ou en transit (pas de colonisation) dans le tube digestif. Seules les toxines produites dans la lumière intestinale ou ingérées sont responsables du pouvoir pathogène. Ex : les toxi-infections alimentaires à *Staphylococcus aureus* et *Clostridium butulinum*.
- ✓ Colonisation suivie d'une toxi-infection , dans ce cas il y a d'abord l'adhésion de l'agent pathogène puis colonisation sans pénétration au-delà du revêtement cutané-muqueux, suivie de sécrétion de toxines responsable du pouvoir pathogène. Ex ; *Clostridium tetani* et *Corynebacterium diphtheriae*
- ✓ Colonisation suivie d'une invasion bactérienne : survient après adhésion de la bactérie, colonisation de la peau ou des muqueuses, puis invasion des tissus sous-épithéliaux. La plupart des bactéries pathogènes sont des invasives.

III- Moyens de défenses de l'organisme :

L'organisme supérieur a mis en place une multitude de mécanismes de défense contre les agressions par les agents extérieurs qui l'envahissent. Ces envahisseurs comprennent les virus, bactéries, protozoaires ou encore plus parasites. En outre, il est également capable de développer des réponses immunitaires contre ses propres protéines (l'auto-immunité) et propres cellules aberrantes.

La première ligne de défense contre les organismes étrangers est constituée de tissus barrières, tels que la peau et les muqueuses, qui empêchent l'entrée de l'organisme dans le corps. Si, cependant, ces couches barrières sont pénétrées, le corps contient des cellules qui répondent rapidement afin d'éliminer l'envahisseur. Ces cellules comprennent des macrophages et des neutrophiles qui enveloppent les organismes étrangers. Une réaction immédiate de l'organisme vient aussi des molécules solubles qui privent l'organisme envahisseur de nutriments essentiels (tels que le fer) et de certaines molécules qui se trouvent sur les surfaces des épithéliums, dans les sécrétions (comme les larmes et la

salive) et les protéines du complément. Cette forme de défense est connue par immunitaire inné ou non spécifique, qui est toujours prêt à répondre à l'invasion.

Une deuxième ligne de défense est constituée par l'immunité spécifique ou adaptative, qui peut prendre plusieurs jours pour répondre à une invasion. Dans l'immunitaire spécifique, il y a la réponse par production d'anticorps (immunité humorale) et la réponse à médiation cellulaire, dans laquelle des cellules spécifiques reconnaissent les agents pathogènes étrangers et les détruisent. Cette réponse est également indispensable à la reconnaissance et à la destruction des cellules infectées par des virus et les cellules tumorales. La réponse à une deuxième infection est souvent plus rapide que celle de l'infection primaire, en raison de l'activation de cellules immunitaires mémoires (Lymphocytes B et T), mises en place lors du premier contact avec le pathogène. Les cellules du système immunitaire interagissent entre elles par une variété de molécules de signaux, afin d'établir une action coordonnée. Ces signaux peuvent être des protéines telles que des lymphokines, produites par les cellules du système lymphoïde, les cytokines et les chimiokines qui sont produites par d'autres cellules.

IV. Stratégie d'échappement des pathogènes aux défenses

L'établissement d'une infection survient généralement suite au contournement des différents mécanismes de défenses déployés par l'organisme infecté. Cet échappement nécessite d'abord une étape d'adhésion, de colonisation des tissus à la porte d'entrée, puis une phase d'invasion et d'évitement des mécanismes de défenses déployés par l'organisme pour l'élimination de ces pathogènes, et enfin des toxines capables de détruire des cellules et de tissus. Chacune de ces étapes fait intervenir plusieurs mécanismes et facteurs, qu'on peut regrouper en :

1. Facteurs de colonisation et l'adhésion :

- ✓ Pénétration à travers la peau intacte, par pique d'insecte vecteur comme dans le cas de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) ou par infection cutanée iatrogène par les bactéries de la flore cutanée (plaies chirurgicale).
- ✓ Pénétration au niveau des muqueuses, par mobilité bactérienne (flagelles), sécrétion d'IgA-protéase, qui clive les IgA du mucus (*Haemophilus influenza*, pneumocoque, meningocoques).
- ✓ Entrée par les cellules « M » [muqueuses du tube digestif, dans les plaques de Peyer] où la couche du mucus est fine, ce qui facilite l'accès aux tissus sous-jacents et au sang (*Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*).

- ✓ Adhésion bactérienne, fait intervenir des constituants spécifiques superficiels de la bactérie (adhésines) et des récepteurs cellulaires de l'hôte. Cette interaction est spécifique. Comme l'adhésine du Pili (Fimbriae) chez les bactéries Gram négatif *Neisseria gonorrhoea*, *E. coli* enterotoxinogène et uropathogène. Les adhésines non fimbriales, sont des protéines de surface permettant un contact serré, se liant soit aux fibronectines de l'hôte, qui elle-même se lie au récepteur membranaire de type intégrine, soit par liaison directe au récepteur cellulaire (*Streptococcus pyogenes* et *S. aureus*)
- ✓ Mécanismes d'acquisition du fer, par synthèse de chélateur de fer avec une haute affinité, permettant une compétition avec les lactoferrines et transferrine de l'hôte. Ce mécanisme est rencontré par exemple chez *Mycobacterium tuberculosis*.

2. Facteurs d'échappement aux défenses :

- ✓ La capsule bactérienne joue un rôle protecteur contre l'activation du complément. Il existe des capsules non-immunogéniques, à base de polysaccharides semblables à ceux de l'hôte, comme l'acide hyaluronique chez *Streptococcus pyogenes*, l'acide sialique chez *Neisseria meningitidis* et l'acide muramique chez *Escherichia coli*. S'il n'y a pas d'immunogénicité, il n'y aura pas de synthèse d'Anti corps donc pas d'opsonisation et de phagocytose. Ce mécanisme est connu sous le nom de mimétisme moléculaire.
- ✓ Résistance au complément, par modification du LPS, empêche la formation du complexe d'attaque membranaire (sérum résistance). Chez le virus de l'herpès une glycoprotéine de surface se lie au C3b en inhibant ainsi la voie alterne du complément. Le virus de la vaccine sécrète une protéine homologue au C4bp, une protéine de control du complément, qui se lie au C4b, provoquant la limitation de l'activation de la voie alterne et la dégradation de la C3-convertase. Chez *S. aureus*, la protéine SCIN (*S. aureus* Complement Inhibitor) est capable de lier la C3-convertase et bloquer la production du C3b.
- ✓ La synthèse de la C5a-peptidase prévient la migration des phagocytes vers le site de l'infection. Chez *S. aureus* les protéines CHIPS (chemotaxis inhibitory protein of *S. aureus*) inhibent le chimiotactisme en se liant aux récepteurs des anaphylatoxines C5aR et peptide formyl PFR. La production de certaines chimiokines est capable de bloquer les granulocytes neutrophiles, comme *Bordetella pertussis*.
- ✓ Echappement aux réponses anticorps (variation antigénique), chez certaines bactéries caractérisées par une grande variabilité antigénique, due à la variabilité génétique

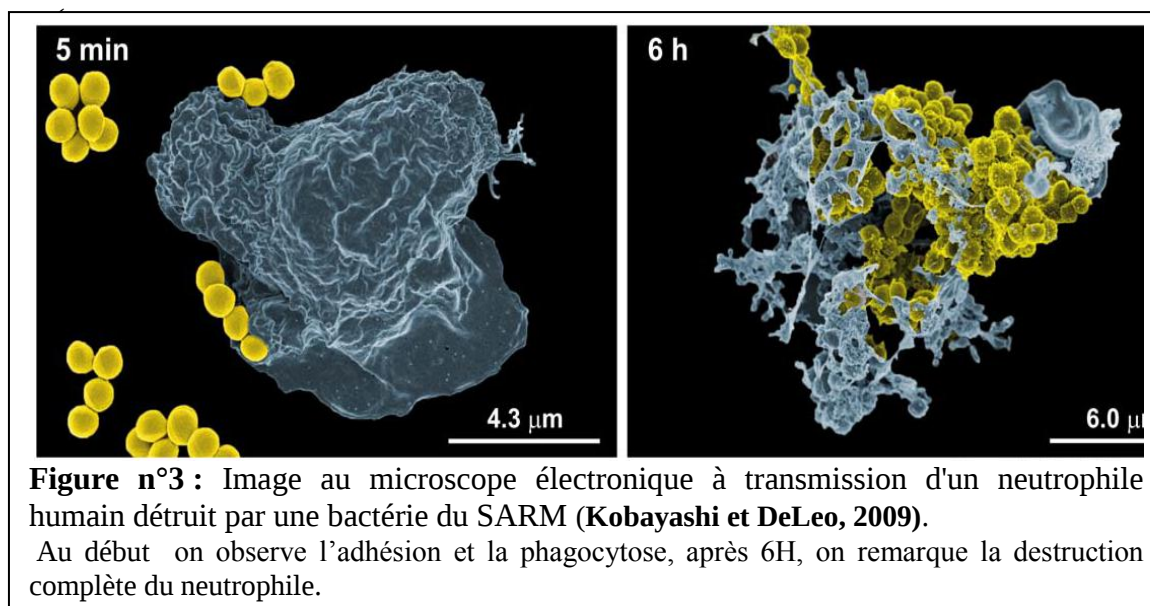
dans les gènes de structures, codant des protéines antigéniques, ce qui conduit à la synthèse de nouvelle variété d'antigènes, non reconnus par les anticorps des anciens antigènes. c'est l'exemple du gonocoque capable de varier la structure primaire de ses pilines. Les méningocoques sont également capable de varier la structure de leur capsule polysaccharidique. Chez le trypanosome, 1 seul gène de glycoprotéine antigénique est exprimé, mais il possède environ 1000 copies de gènes silencieux.

- ✓ Inhibition de la présentation de l'antigène : dans l'interférence avec le CMH-1, l'adénovirus code une protéine (E319K) qui retient les molécules de CMH-1 dans le réticulum endoplasmique. Le virus de l'herpès produit des protéines k2 et k3 qui bloquent les molécules de CMH-1 à l'extérieur du réticulum endoplasmique et permettant le recrutement d'enzymes de dégradations de ces CMH-1. Le virus du VIH synthétise la protéine « NEF » qui empêche l'acidification des vacuoles contenant les molécules de CMH-II. *S. aureus* produit une molécule d'adhésion extracellulaire (EAP), qui se lie à l'ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales ce qui empêche l'adhésion des neutrophile à ces dernières, donc empêche l'adhérence, la diapédèse et l'extravasation.

3. Les facteurs endommageant l'hôte :

- ✓ Les enzymes hydrolytiques, comme les hyaluronidases, proteases et DNAses sont produites afin de détruire certains constituants des cellules et des tissus eucaryotes chez l'organisme infecté.
- ✓ Les protéases IgA des méningocoques, des gonocoques et de *Haemophilus influenza*, sont capables de détruire les IgA1 (secretoire) produits dans les muqueuses
- ✓ La production d'exotoxine est également un mécanisme de destruction des tissus. Les toxines de type A-B, où A est la partie responsable de la toxicité et la partie B permet la liaison avec un récepteur cellulaire, c'est l'exemple de la toxine diphtérique, qui assure une ADP-ribosylation du facteur d'élongation EF-2 et conduit à l'arrêt de la synthèse protéique, donc à la mort cellulaire.
- ✓ Les cytolysines ou hémolysines sont des toxines provoquant la rupture membranaire de la cellule cible, grâce à la formation de pores conduisant à la lyse et la fuite des constituants cytoplasmiques, comme la streptolysine « O » de *Streptococcus pyogenes*, l'alpha toxine et la leucocidine de Panton et Valentine (LPV) de *Staphylococcus aureus* sont des exemples bien étudiés.

- ✓ La figure suivante illustre l'action d'une souche de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline, productrice de la toxine alpha sur un polymorphonucleaire neutrophile in vitro, après 6 heures de contact.



- ✓ Deux mécanismes majeurs de mort cellulaire provoqués par la LPV, à savoir la nécrose et l'apoptose. La nécrose est considérée comme un processus passif résultant de dommages physiques ou désordres chimiques. Par contre, dans le cas d'apoptose, la cellule elle-même joue un rôle dans la programmation de sa mort. Soit par des stimuli extracellulaires ou par programmation génétique activant des cascades intracellulaires aboutissant à des altérations morphologiques et biochimiques. In vivo, la PVL induit la mort des neutrophiles par nécrose ou par apoptose en fonction de la concentration de la leucotoxine. Avec des concentrations de 5 nano-molaire, la création de pores dans la membrane mitochondriale et la dégradation de l'ADN nucléaire ont été observées (Figure n°4). Ceci conduit à l'apoptose par déstabilisation rapide de l'homéostasie mitochondriale et activation des caspases 3 et 9. L'addition de la LPV aux mitochondries induit la libération des protéines pro-apoptotiques, comme le cytochrome « C » et Smac/DIABLO (Genetsier et al., 2005). Cependant, avec des concentrations de 200 nano-molaire, c'est plutôt la nécrose qui se met en place au niveau des PMNs. Ces différences peuvent être liées aux propriétés moléculaires de la LPV : avec des concentrations faibles elle se lie à son récepteur membranaire pour produire un nombre limité de pores. Ceci facilite l'entrée d'autres molécules de LPV à l'intérieur de la cellule qui peuvent agir sur la mitochondrie et induire l'apoptose. Par contre avec des concentrations élevées, la LPV est adsorbée

sur la bicouche lipidique de manière aspécifique. Cette adsorption permet la formation de larges pores perméables au Ca^{2+} ou permettant l'ouverture des pompes de Ca^{2+} , conduisant ainsi à la nécrose. De plus, de larges pores permettraient la libération de l'ATP, qui est nécessaire dans la plupart des processus d'apoptose.

- ✓ D'autres enzymes sont capables de déstabiliser la membrane plasmique par action sur les phospholipides membranaires (phospholipase et lécithinases), c'est l'exemple de la toxine alpha de *Clostridium perfringens*.
- ✓ Les superantigènes, cependant, conduisent à l'hyperstimulation des lymphocytes T4 (helper), conduisant à la synthèse excessive de l'IL-2 et TNF-alpha responsables de l'état de choc. Comme les Enterotoxines et la toxine du choc toxique staphylococcique de *Staphylococcus aureus* et la toxine pyrogénique streptococcique de *Streptococcus pyogenes*.
- ✓ Les composants de la paroi chez les Gram négatif, tel que le LPS, se lient d'abord à une protéine sérique. Le complexe formé interagit avec les récepteurs des macrophages (CD14, TLR) conduisant à une réaction inflammatoire. Chez les G⁺, l'acide lipotéichoïque possède le même rôle du LPS, conduit également à des réactions inflammatoires excessives.
- ✓ Cas des bactéries intracellulaires survivent dans le phagosome par résistance au burst oxydatif (*Coxiella*), inhibition de la fusion phagosome-lysosome (*Salmonella*, *Legionella*, et *Mycobacterium tuberculosis*). Survie dans le cytoplasme est assurée par lyse des membranes des vacuoles des phagosomes, libération dans le cytoplasme et passage de cellule à cellule par la polymérisation des molécules d'actine (*Shigella*, *Listeria monocytogenes* et *Rickettsia*)

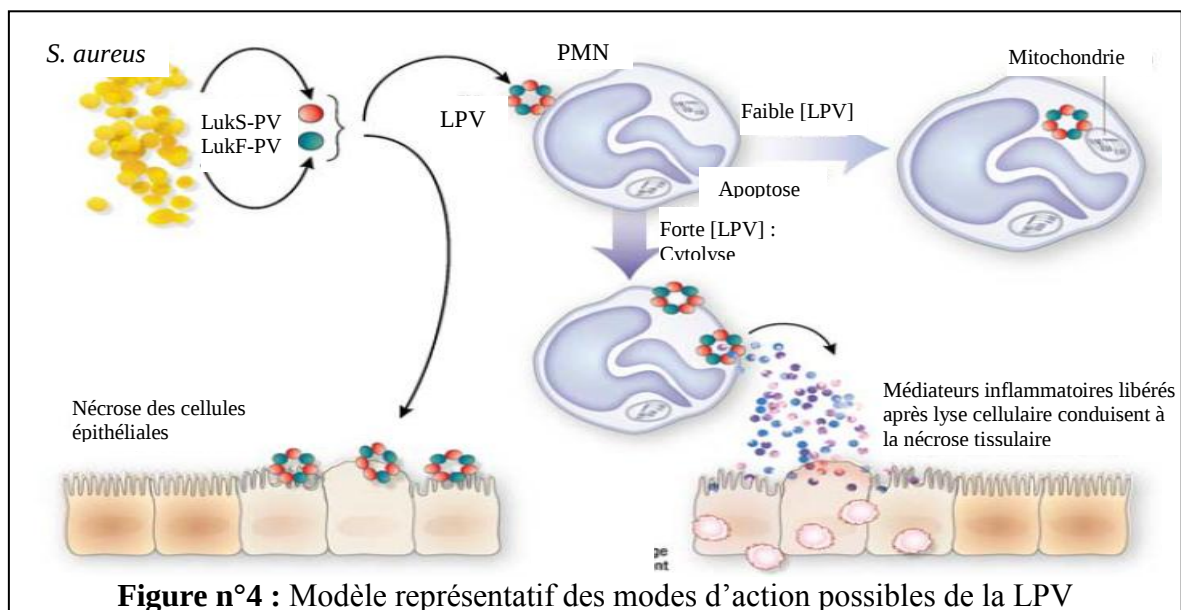


Figure n°4 : Modèle représentatif des modes d'action possibles de la LPV

CHAPITRE IV : la flore normale :

1- Introduction :

La flore normale désigne tous les microorganismes présents de façon naturelle sur les sites de l'organisme, essentiellement sur les surfaces externes. A noter que la peau et les muqueuses des voies respiratoires, génito-urinaire sont considérées comme des surfaces externes. A la naissance, le tube digestif est normalement stérile, mais il est rapidement colonisé par les bactéries de l'environnement (flore maternelle essentiellement) pour atteindre une population comprise entre 10^9 et 10^{11} ufc/g au bout de 48 heures dans le colon. Ce phénomène est complexe et mal connu, et il est relativement spécifique à chaque espèce. La colonisation s'effectue différemment selon que l'enfant est né par voie basse ou par césarienne. Chez le nourrisson, la flore microbienne présente une grande variabilité en fonction du mode d'alimentation : prédominance de *Bifidobacterium* chez l'enfant nourri au sein et de *Lactobacillus* chez ceux en allaitement artificiel.

2- Exemple de flore normale de la peau et des muqueuses :

Chez l'homme la microflore intestinale renferme environ 10^{14} milliard de bactéries appartenant à plus de 40 espèces. La répartition de cette flore varie selon les segments du tube digestif, des nutriments disponibles, et de la vitesse de transit (rapide au caecum, plus lente en suite). Globalement, il existe un gradient oral-aboral :

- ✓ Estomac: le Ph est très bas, la flore est presque inexistante (inférieure à 10^3 ufc/g).
- ✓ Intestin grêle : on observe une variation quantitative : duodénum 10^3 - 10^4 ufc/g, jéjunum : 10^4 - 10^6 ufc/g, iléon : 10^9 - 10^8 ufc/g, et une variation qualitative, avec diminution progressive des aérobies au profit des anaérobies strictes.
- ✓ Colon, où le transit est ralenti, on observe une haute densité 10^9 - 10^{11} ufc/g, c'est une véritable chambre de fermentation et de production de plusieurs métabolites.

On trouve aussi, au niveau des autres sites, la flore est très diversifiée également, à titre d'exemples, au niveau de :

- ❖ la peau, on peut trouver La peau :
 - ✓ *Staphylococcus aureus* coagulase négative (*S. epidermidis*)
 - ✓ *Corynebacterium xerosis*
 - ✓ *Propionibacterium acnes*
 - ✓ *Mycobacterium smegmatis*
 - ✓ *Micrococcus luteus*
 - ✓ *Acinetobacter*

- ✓ Enterobacteries d'origine fécale
- ✓ *Candida albicans*
- ❖ Le Nez et le pharynx :
 - ✓ *Staphylococcus epidermidis* et *aureus*
 - ✓ *Streptococcus pneumoniae*, *viridans* et *agalactiae*
 - ✓ *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*
- ❖ Bouche :
 - ✓ *Staphylococcus* à coagulase négative
 - ✓ *Streptococcus sanguis*, *salivaris*, *mitis* et *mutans*
 - ✓ *Lactobacillus casei*
 - ✓ *Actinomyces*
 - ✓ *Candida albicans*
 - ✓ *Peptostreptococcus*
- ❖ Estomac :
 - ✓ *Streptococcus*
 - ✓ *Staphylococcus*
 - ✓ *Lactobacillus*
 - ✓ *Peptostreptococcus*
- ❖ Intestin grêle :
 - ✓ *Lactobacillus*
 - ✓ *Bacterioides*
 - ✓ *Clostridium*
 - ✓ *Enterobacter*
- ❖ Colon :
 - ✓ *E. coli*
 - ✓ *Enterobacter faecalis*
 - ✓ *Staphylococcus* à coagulase négative
 - ✓ *Peptostreptococcus*
 - ✓ *Bacterioides fragilis*
 - ✓ *Eubacterium*
 - ✓ *Fusobacterium*
 - ✓ *Lactobacillus*
 - ✓ *Clostridium*
 - ✓ *Proteus mirabilis*

- ✓ *Candida albicans*
- ✓ *Actinomyces*
- ❖ Urètre :
 - ✓ *Staphylococcus* à coagulase négative
 - ✓ *Streptococcus*
 - ✓ *Mycobacterium*
 - ✓ *Peptostreptococcus*
 - ✓ *Fusobacterium*

3- Rôle de la flore normale

La flore normale joue des rôles importants dans l'organisme colonisé, qui peuvent être d'une grande importance sur le plan de protection contre la colonisation par des organismes pathogènes et sur le plan nutritionnel. Cependant dans certaines conditions cette flore peut être nocive pour le corps, par production des métabolites à effets néfastes ou par développement d'infections opportunistes,

a- protection contre l'infection et rôle immunitaire :

La flore normale offre une certaine protection contre les pathogènes envahisseurs. Cette protection est appelée résistance à la colonisation. L'efficacité de cette protection est mise en évidence par :

- ✓ La maladie de la colite pseudomembraneuse (CPM) : les patients atteints d'une colite pseudomembraneuse développent une grave diarrhée avec présence de petite membrane dans les selles, elle est causée par le développement et la colonisation du colon par *Clostridium difficile*, qui est capable de produire deux toxines responsable de la diarrhée.
- ✓ Dans le tractus vaginal, le glycogène est présent avec des concentrations relativement élevées et en raison de la production de l'acide lactique comme principal sous-produit de la fermentation du glycogène par les lactobacilles, il y a acidification du milieu, ce qui rend hostile à de nombreuses bactéries pathogènes.
- ✓ La flore digestive stimule aussi l'immunité locale comme l'ont démontré les comparaisons des statues immunitaires entre les animaux conventionnels et axéniques. On observe une atrophie des plaques de Payer, et réduction des villosités intestinales, ainsi que le nombre des lymphocytes producteur de IgA.

b-Effets digestifs et nutritionnels :

- ✓ L'absence de la flore entraine un ralentissement du transit intestinal et une dilatation du cæcum.

- ✓ La réduction de l'acide gras à chaîne courte diminue la synthèse hépatique du cholestérol. L'acide butyrique est également la principale source d'énergie dans la muqueuse colique.
- ✓ Elle joue un rôle dans la dégradation des hydrates de carbone non assimilés par l'organisme (amidon, pectine, glycoprotéine), la production d'acides organiques assimilables par l'hôte comme l'acétate, le propionate et le butyrate, ainsi que la production de gaz.
- ✓ L'hydrolyse de lipides alimentaires non absorbés, par les lipases bactériennes. La dégradation de certaines protéines et acides aminées, comme le tryptophane permet la récupération de l'azote.
- ✓ La production de vitamines par certaines bactéries anaérobies facultatives tel que la biotine, riboflavine, l'acide pantothénique, pyridoxine, vitamine K est bénéfique pour l'organisme. Certaines bactéries anaérobies strictes, comme *Clostridium butyricum*, sont capables de synthétiser la vitamine B12.

c- Effet néfaste sur l'homme :

- ✓ Dans les conditions d'affaiblissement de l'organisme de certaines bactéries cherchant à exploiter le nouveau site potentiel par la croissance, c'est le cas des opportunistes. Des infections par *S. aureus* provenant du nez et les infections urinaires par *E. coli* d'origine fécale, sont deux exemples plus rencontrés.
- ✓ La production de métabolites néfastes pour l'hôte est illustrée par la production d'aglycone à partir de β -glucuronide, qui est cancérigène. Il y a également la production de nitroamine cancérigène, à partir du nitrate et d'amine secondaire.
- ✓ La capacité d'inactiver un médicament, comme l'inactivation de la digoxine par *Eubacterium lentum* est un autre phénomène observé.
- ✓ Les myrosinases d'origine bactérienne sont capables d'hydrolyser les glycosinolates des crucifères (le chou et le navet) et être à l'origine de diarrhée. De même, la consommation importante de chou, aboutit à la production de métabolites dérivés de la 5-vinyl-oxazolidine-2-thion, qui sont responsables d'une diminution importante de la captation de l'iode par la thyroïde.

CHAPITRE V : EPIDEMIOLOGIE GENERALE

1. Introduction

L'épidémiologie est la science des problèmes de santé dans les populations, définies d'après un critère géographique, temporel ou socio-démographique. Initialement centrée sur l'étude des maladies infectieuses, en particulier sur celles des épidémies. Elle s'est intéressée depuis les années 50 à d'autres domaines, en particulier à ceux des cancers et des maladies cardiaques vasculaires. En sens stricte, l'épidémiologie est l'étude de la distribution des problèmes de santé (maladies et accidents) et de leurs déterminants dans les populations humaines. Cette étude a pour but de prévenir les problèmes de santé.

La distribution définit la fréquence du problème, de sa variation en fonction de différents paramètres (temps espace, âge, sexe...etc.). Cependant, le problème de santé peut être des maladies (infectieuses ou non, aiguës ou chroniques), handicaps, traumatismes, suicides, indicateurs cliniques (tension artérielle, poids...etc.) ou des indicateurs biologiques (cholestérolémies, hémoglobininurie...etc.)

Les déterminants sont des facteurs environnementaux (agents physiques, température, radiation...etc), des facteurs liés aux habitudes de la vie (alcool, tabac et régime alimentation) ou des facteurs génétiques.

Les maladies sporadiques sont des affections qui se déclarent occasionnellement à des intervalles irréguliers dans une population donnée. Alors que les maladies endémiques regroupent les atteintes à fréquence constante mais à un taux bas et à intervalles moyennement régulières, l'exemple l'hépatite A, qui est endémique en Thaïlande. Cependant une épidémie est l'accroissement soudain et graduellement croissant d'une infection, au-delà d'un taux prévisible. La varicelle chez l'enfant et l'épidémie au virus Ebola sont des exemples bien connus. Le premier cas d'une épidémie est dit un cas « indice ».

Les Pandémies sont dues à l'apparition d'une maladie au sein d'une large population se propageant d'un continent à l'autre et couvrant ainsi toute la planète. La peste noire a été responsable du décès d'environ 25 millions de personnes entre 1346 et 1350 en Europe, et d'autant en Asie. La grippe espagnole est l'épidémie la plus grave qu'a connue l'humanité, avec environ 80 à 100 millions de décès entre 1916-1920.

Lors d'une infection, une période d'incubation est définie comme étant le temps entre le début d'une infection et l'apparition des symptômes de la maladie. Et la dose

infectieuse minimale représente le plus petit nombre d'agent pathogène suffisant pour causer une infection. A titre d'exemple, 10 bacilles de *Mycobacterium tuberculosis* sont suffisant pour le développement d'une tuberculose.

L'infection nosocomiale est une infection contractée dans une structure de soin, contrairement à l'infection communautaire, qui est acquise dans la communauté sans aucune relation avec les structures précédentes.

2. Domaines de l'épidémiologie

a. Epidémiologie descriptive : il s'agit d'une partie de l'épidémiologie qui a pour objectifs de décrire la fréquence et la répartition de phénomènes de santé ou de déterminants de santé dans les populations, en fonction de caractéristiques humaines, spatiales et temporelles. Il s'agit donc d'étude nécessaire pour apporter des réponses aux questions suivantes :

- ✓ Chez qui ? personnes
- ✓ Où ? lieu
- ✓ Quand ? temps

Son principal objectif est basé sur l'utilisation d'indicateurs simples. Par exemple, estimer les taux de mortalité lorsqu'on s'intéresse au décès, les taux d'incidence et de prévalence lorsqu'on s'intéresse aux maladies. Elle est utile pour mesurer l'importance d'un problème de santé et soulever des hypothèses étiologiques et les facteurs de risque. C'est l'exemple d'étude sur les taux de mortalité par cancer de sein en Algérie entre 1990 et 2000.

b. Epidémiologie analytique : également dite étiologique ou causale, elle a pour but de rechercher la cause des maladies, les facteurs et marqueurs de risque influençant leurs survenues au sein d'une population. Elle permet ainsi d'établir les relations de causalité entre l'exposition à un facteur de risque donné et la maladie. Le risque est défini comme la probabilité de survenu d'un événement donné, et le facteur de risque augmente la probabilité de survenue de la maladie. Cependant il est possible d'agir sur l'exposition à ces facteurs de risque pour réduire cette dernière (tabagisme et alcoolisme...etc.). Les marqueurs de risques augmentent eux aussi la probabilité de survenue de la maladie, mais aucune action n'est à priori envisageable sur un marqueur, comme l'âge et le sexe. L'enquête étiologique a pour finalité de comparer plusieurs groupes entre eux, comme des populations de malades et de non malades avec l'exposition à un ou plusieurs facteurs. C'est l'exemple de l'exposition au tabagisme passif sur dans la survenue d'infections

pulmonaires, dans l'étude des facteurs de risque, et l'influence du sexe comme marqueur de risque sur la survenue des infections urinaires.

c. Epidémiologie évaluative : les enquêtes évaluatives étudient les actions de prévention ou de traitement, a priori. C'est Exemple d'évaluation d'une campagne de vaccination antigrippale annuelle, au sein des travailleurs d'un centre hospitalier donné sur l'apparition de la grippe saisonnière chez cette population.

**DEUXIEME PARTIE:
PRINCIPES DE BASE EN
IMMUNOLOGIE**

CHAPITRE I : LES ORGANES LYMPHOÏDES, ORGANISATION ET FONCTIONS

1. Introduction

Les organes lymphoïdes sont responsables des réactions immunitaires, et on distingue généralement les organes primaires et les organes secondaires. Les organes lymphoïdes primaires sont la moelle osseuse et le thymus. Ces organes sont responsables de la maturation et de la différenciation des cellules immunocompétentes, ils sont dits également lieu d'acquisition de l'immunocompétence par ce qu'ils confèrent la propriété à certaines cellules immunitaire de reconnaître les marqueurs de soi ou de réagir avec les antigènes particuliers.

Les organes secondaires, sont par contre des effecteurs de l'immunité, qui interviennent dans la réponse immunitaire. Ils incluent la rate, les ganglions et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses digestives, respiratoires ou génitales urinaires, dits également les MALT (Mucosal Associated Lymphoïde Tissu). Le groupe de cellule qui peuple ces organes est constitué par des lymphocytes regroupés en follicules lymphoïdes primaires et secondaires. Le premier groupe sont des unités fonctionnelles à l'état de repos et contiennent de petits lymphocytes et des cellules dendritiques, qualifiés de cellules dendritiques folliculaires responsables de la présentation de l'antigène aux lymphocytes. Les follicules secondaires : sont des follicules primaires en activité, après stimulation antigénique.

2. Les organes lymphoïdes primaires :

a. La moelle osseuse :

En plus de ses fonctions hématopoïétiques qui assurent le renouvellement des cellules sanguines, la moelle osseuse assure des fonctions immunitaires importantes, puisque c'est dans cet organe que les lymphocytes B acquièrent leur immunocompétence et que sont éliminées les clones susceptibles de s'attaquer aux molécules de soi immunologique. Chez l'adulte, on trouve des quantités importantes de la moelle osseuse dans les os plats, les côtes et le sternum, les os longs comme le fémur et l'humérus. C'est dans la moelle rouge que se trouve le

tissu hématopoïétique actif alors que la moelle jeune contient des cellules adipeuses.

b. Le thymus : il est constitué de tissus lymphoïdes et de tissus épithéliaux, formant une multitude de lobules qui contiennent les cellules dendritiques et des lymphocytes T. comme on peut y trouver des macrophages qui participent dans l'élimination de débris de certaines lymphocytes, détruits afin qu'ils ne s'attaquent pas au soi. C'est dans cet organe que les cellules précurseurs des lymphocytes T se différencient en lymphocytes T fonctionnels. Au cours de cette étape, ces derniers acquièrent des molécules de surface, avec lesquelles ils seront en mesure de distinguer le soi du non soi et d'assurer les réactions immunitaires à médiation cellulaire. On estime que seulement 5 à 10% des futurs lymphocytes T qui entrent dans le thymus survivent et quittent cet organe primaire, les autres seront éliminés par apoptose et les autres mécanismes de sélection. Le thymus se développe précocement au cours de la vie de fœtus et atteint son poids maximal avant la puberté, puis entre en régression progressive avec l'âge, sans jamais disparaître complètement.

2. Les organes lymphoïdes secondaires :

a. La rate :

C'est l'organe lymphoïde le plus volumineux, qui peut être considéré comme un filtre placé dans le courant sanguin. Elle capte et détruit les particules étrangères, antigènes et les débris cellulaires. Ces deux importantes fonctions sont assurées par la production d'anticorps et par les lymphocytes compétents contre les antigènes introduit par voie sanguine. Ainsi que l'élimination des particules étrangères par les macrophages présents en grand nombre.

b. les ganglions lymphatiques :

Sont des organes arrondis ou réniformes, de couleur blanchâtre allant de 1 à 25 mm, ils sont le lieu de stockage et de prolifération des lymphocytes à la suite d'une stimulation antigénique. Souvent réunis en groupe, ils occupent des positions stratégiques dans l'organisme de façon à protéger les organes vitaux. Ils filtrent la lymphe et la débarrassent des corps étrangers avant de la retourner dans la circulation. Les cellules immunitaires présentes dans le ganglion assurent plusieurs fonctions, entre autres, les macrophages détruisent les bactéries et les corps étrangers ramenés par la lymphe et avec l'aide de cellule présentatrice d'antigène, ils traitent les antigènes phagocytés avant de les présenter aux

lymphocytes. Les lymphocytes assurent en suite les réactions immunitaires spécifiques, où les lymphocytes T agissent par médiation cellulaire et stimulent les lymphocytes B pour que les clones spécifiques à l'antigène se mettent à produire les anticorps.

c. Les formations lymphoïdes associées aux muqueuses :

C'est l'exemple des tissus associés au tube digestif, où par endroit des cellules se rassemblent pour former des follicules et des structures individualisées, comme les amygdales et les plaques de Payer. Ces structures abritent des macrophages, des granulocytes, des lymphocytes, des cellules Naturel killer (NK) et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le GALT, ou tissu lymphoïde associé au tube digestif (Gut associated lymphoid tissue) remplit deux importantes fonctions, il participe dans la défense contre les pathogènes et les toxines bactériens et assure une certaine tolérance immunitaire dans le tube digestif.

Les plaques de Payer sont constituées de follicules lymphoïdes contenant des cellules particulières dites les cellules M (pour microfolds), caractérisées par des replis microscopiques. Elles captent les antigènes, se qui constituent le point de départ dans la stimulation antigénique. Puis les transmettent aux cellules dendritiques et aux macrophages, qui agissent comme des cellules présentatrices d'antigène au près des lymphocytes B et lymphocytes T, afin d'induire une réponse immunitaire spécifique.

CHAPITRE II : LYMPHOCYTES T

1. Introduction

Les lymphocytes sont des cellules immunocompétentes responsables des réactions immunitaires spécifiques. Ils sont différenciables des autres globules blancs par la présence de marqueurs ou récepteurs de surfaces, dont dépendent les propriétés fonctionnelles. Ces récepteurs sont le TCR des lymphocytes T et des BCR des lymphocytes B. Ils sont dotés d'une capacité de transformation en cellules immunocompétentes matures et fonctionnelles, après contact et reconnaissance d'antigènes. Dans certaines situations, elles sont également capables de réaliser la phagocytose.

Les lymphocytes T et B sont morphologiquement semblables, des petites cellules sphériques avant maturation, contenant un noyau couvrant une grande partie du cytoplasme. Les voies de maturation et de différenciation de ces cellules, ainsi que d'autres cellules de la lignée myéloïde sont représentées par la figure suivante.

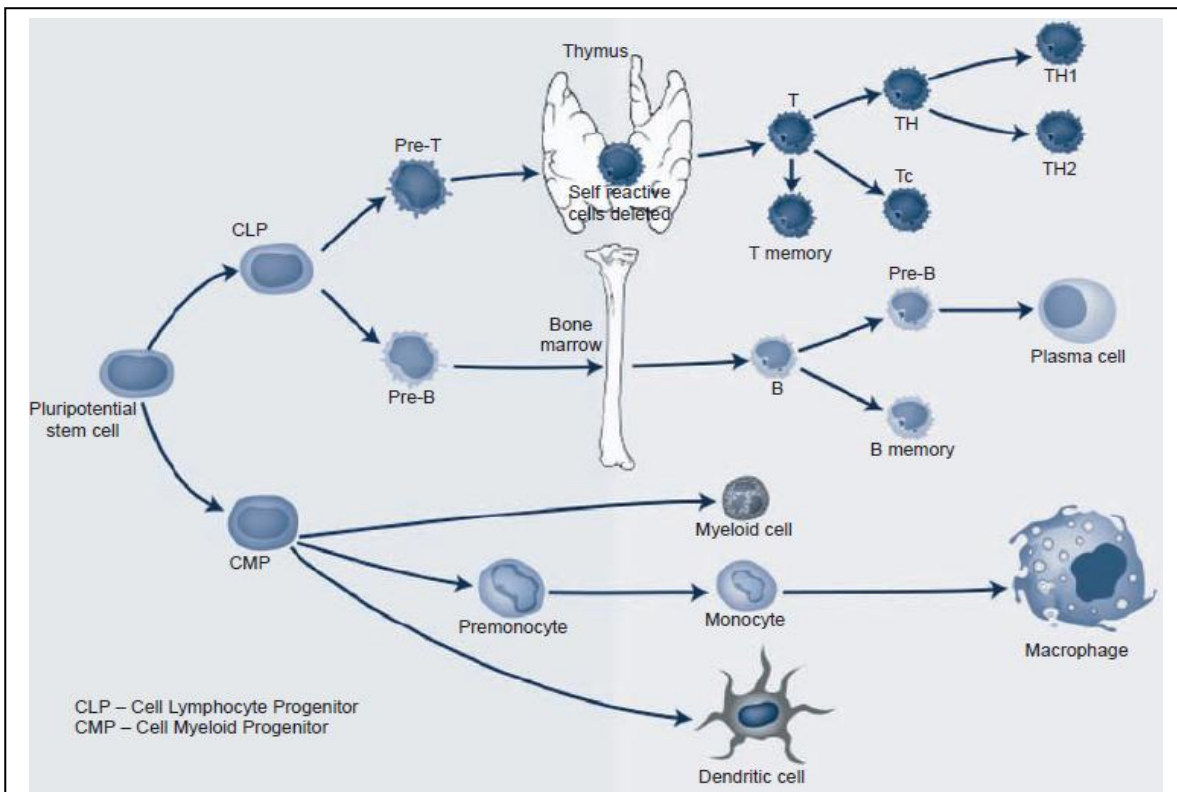


Figure n°5 : Schéma représentatif de la différenciation et de la maturation des cellules de la lignée lymphoïde et myéloïde depuis la cellule souche pluripotente de la moelle osseuse jusqu'aux cellules fonctionnelles

Durant la phase de différenciation des lymphocytes T depuis la moelle osseuse jusqu'à la sortie du thymus, les cellules acquièrent des précurseurs de surface spécifiques de l'antigène (TCR pour T cell receptor). La structuration finale du TCR, dépendant des hasards des recombinaisons de l'ADN et de plusieurs étapes de reconnaissance des TCR par des antigènes du soi s'effectue dans le thymus. Il faut noter qu'il existe autant de TCR sur la cellule T pour autant d'antigènes possibles. Ces étapes appelées sélections visent à conserver un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître un grand nombre d'antigènes extérieurs et de survivre en périphérie (sélection positive) mais ne reconnaissant pas les antigènes du soi (sélection négative).

Le TCR est constitué de deux chaînes polypeptidiques en quatre variant, regroupées en paire dans deux types de TCR. Le $TCR\alpha\beta$, représente environ 90% des TCR retrouvés sur les lymphocytes T les plus impliqués dans les réponses immunitaires spécifiques, et le $TCR\gamma\delta$ représente les 10% restant de lymphocytes T, généralement impliquées dans la protection des tissus épithéliaux, comme le vagin, peau et intestin.

Les cellules portant des $TCR\alpha\beta$ sont divisées en deux grands clones spécifiques, en fonction de deux types de récepteurs de classe des CD (Cluster Differentiation), à savoir CD4 et CD8, ce qui détermine les deux sous populations fonctionnelles de lymphocytes T suivantes :

2. Lymphocytes T CD₄ :

Représentent 60% des lymphocytes T, ils sont dits également les lymphocytes T_{helper} ou T auxiliaires. Par le CD4 et le TCR, une reconnaissance de l'antigène, apprêté et présenté sur des molécules de CMH II des cellules présentatrices d'antigène, induit des cascades de signalisation intracellulaires par l'aide du CD3. Ce types de cellules participe dans la réalisation de la réponse immunitaire coordonnée et efficace, grâce à :

- L'activation des lymphocytes B qui interviennent dans la réponse immunitaire à médiation humorale.
- L'activation de l'autre type de lymphocytes T, les TCD8, a activité cytotoxique
- Et en agissant sur certaines cellules phagocytaires, par production de cytokines, qui jouent un rôle primordial dans les réactions immunitaires.

En fonction du types de cytokines produites par les TCD4, on distingue deux sous-groupe de T_{helper} , les lymphocytes Th_1 et Th_2 . Les cellules Th_1 interviennent dans plusieurs réactions à médiation cellulaire, généralement contre des pathogènes intracellulaires. Alors que les Th_2 stimulent la différenciation et la multiplication des lymphocytes B producteurs d'anticorps et interviennent généralement dans la défense contre les pathogènes extracellulaires. Ils existent également des lymphocytes T_{reg} , dits les immunosuppresseurs, qui interviennent dans la régulation des réactions immunitaires.

2.2. Les lymphocytes T CD_8 :

Ils représentent environ 40% de tous les lymphocytes et portent le marqueur CD_8 , qui possède un site de liaison aux molécules de CMH I. Ces cellules se distingues des autres sous-groupes par leur capacité de produire des substances à pouvoir cytotoxique (les perforines, granzymes, protéases), et d'exprimer certaines molécules sur leur membrane cellulaire, afin d'exercer leur capacités cytotoxiques et apoptotique.

Elles interviennent généralement dans la destruction des cellules infectées par les virus, et les cellules tumorales. Leur mécanismes de cytotoxicité cellulaire sont assurés par :

- **Cytolyse**, Les LT_8 se collent aux cellules cibles puis survient la fusion des membranes et la libération de granules cytoplasmiques, contenant des molécules dites les perforines et des enzymes qui assurent la réalisation d'un pore sur la membrane plasmique de la cellule cible, s'ensuit le passage de protéase qui dégrade à leur tour les protéines cellulaires, induisant la destruction par cytolysse.
- **Apoptose**, Se définit comme la destruction de la cible par un mécanisme endogène. Le signal de cette destruction est déclenché par le contact entre un ligant membranaire porté par le lymphocyte T_8 , et un récepteur sur la cellule cible. Sous l'action de ce signal les protéines cellulaires et l'ADN sont détruits et la cellule se brise et forme alors le corps apoptotique, qui sera rapidement phagocyté par les macrophages.

2.3. Lymphocytes T régulateurs :

Ils remplissent des fonctions suppressives et freinent la production d'anticorps par les lymphocytes B, ou l'activité d'autre groupe des lymphocytes

T. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux. Ils assurent ces fonctions grâce à plusieurs mécanismes : la production de cytokines à activité suppressive comme IL-4, IL-10, TGF- β , par cytotoxicité directe et en consommant l'IL-2, ce qui limite la prolifération des autres lymphocytes par un effet de compétition. Ce type de lymphocytes joue également un rôle inhibiteur sur les cellules présentatrices d'antigène, en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86.

3. Les cellules NKT

Les NKT représentent un groupe particulier de lymphocytes qui partage quelques caractéristiques spécifiques des lymphocytes T d'autres spécifiques aux cellules NK. On trouve par exemple chez ce type de cellules des récepteurs de surface comme le TCR et le CD3 des lymphocytes T et les CD56 et CD16 des cellules NK. Cependant, le TCR des NKT ne reconnaît pas les antigènes protéiques apprêtés et présentés sur des molécules de CMH II, mais plutôt des antigènes lipidiques et glycolipidiques sur des récepteurs de type CD1d. Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires

CHAPITRE III : LYMPHOCYTES B ET IMMUNOGLOBULINES

1. Introduction :

Les lymphocytes B présentent entre 5 et 15% de tous les lymphocytes et sont responsables de la réponse immunitaire spécifique à médiation humorale. Comme marqueurs de surface de ces lymphocytes B, on peut citer le BCR. Ces récepteurs sont constitués par d'immunoglobulines de surface associées à deux polypeptides $Ig\beta$ et $Ig\alpha$ qui constituent le CD79. Le BCR intervient dans la transmission des signaux intracellulaires, nécessaires à l'activation des lymphocytes B, ces derniers expriment également des molécules de CMH II, qui jouent un rôle fondamental dans la présentation de l'antigène et la coopération avec les lymphocytes T_4 .

Comme les lymphocytes T, ils forment une population hétérogène dont la quelle on distingue les précurseurs de plasmocytes B, les plasmocytes issues de la transformation des derniers précurseurs, suite à une stimulation antigénique. Ceux sont des cellules volumineuses, ovoïdes, mesurant entre 12 à 15 μm , et assurent la synthèse des immunoglobulines à une cadence de plusieurs milliers de molécules par seconde, spécifiques à un seul antigène. Ces cellules sont faiblement mobiles, raison pour laquelle on les retrouve rarement dans le sang et la lymphe, ils sont rencontrés dans les organes lymphoïdes, comme la moelle osseuse, tissus conjonctifs des muqueuses tapissant les voies respiratoires et digestives. Et enfin, les cellules mémoires, qui forment un groupe d'une importance primordiale, puisque elles assurent une réponse rapide et intense dès que l'organisme est exposé au même antigène une seconde fois, elles se multiplient rapidement et se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps.

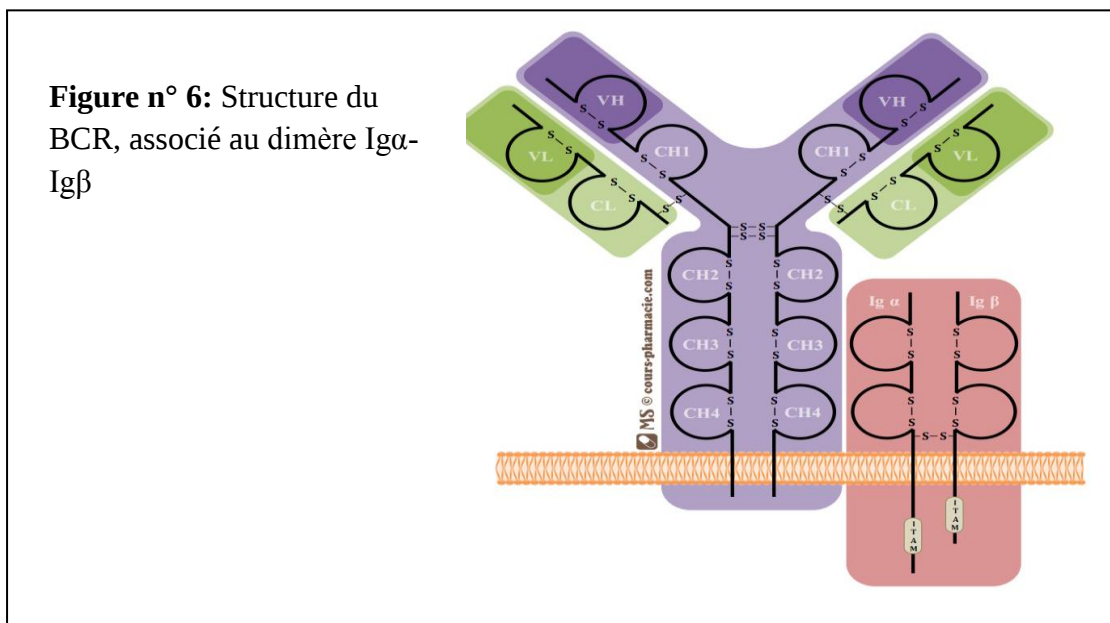
2. Développement et maturation des lymphocytes B

Le développement et la différenciation de ces lymphocytes débutent dès l'embryon et se poursuit tout au long de la vie. Elles commencent depuis le sac vitellin, le foie fœtal et la moelle osseuse avant la naissance et se poursuit principalement dans la moelle osseuse après la naissance. Ces processus, connus sous le nom de l'ontogenèse des lymphocytes B, correspondent au développement de ceux-ci, à leur maturation et à l'acquisition de la tolérance du soi. La maturation des lymphocytes correspond à l'acquisition de leur BCR

associé au dimère $Ig\alpha-Ig\beta$, et l'acquisition de la tolérance correspond aux phénomènes de sélections qui permettent à ces cellules de distinguer le soi du non soi.

Le développement des lymphocytes B se fait à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, ce qui permet la formation des progénitures lymphocytaires, nommés cellules pro-B. Cette étape dépend du contact étroit entre les ces derniers et les cellules stromales, ce qui aboutit à l'expression du BCR avec le dimère $Ig\alpha-Ig\beta$ (Figure n°6). Comme les chaines lourdes et légères des immunoglobulines (voir juste après), les chaines légères du BCR sont également codées par plusieurs gènes constitués de plusieurs exons. Ces gènes sont de 3 types: un gène V (variable), un gène J (jonction) et un gène C (constante). Ceux des chaines lourdes sont par contre au nombre de 4, les même que précédemment plus un gène D (diversité).

La maturation et l'acquisition de la tolérance au soi est différente des lymphocytes T. Tout d'abord les cellules B n'ont qu'une seule destinée, en dehors des cellules mémoires, les plasmocytes ; il n'y a donc pas d'étapes d'acquisition des clusters de différenciation CD4 et CD8. Mais d'un autre côté la maturation des lymphocytes B nécessite des réarrangements des gènes des différentes classes de BCR.

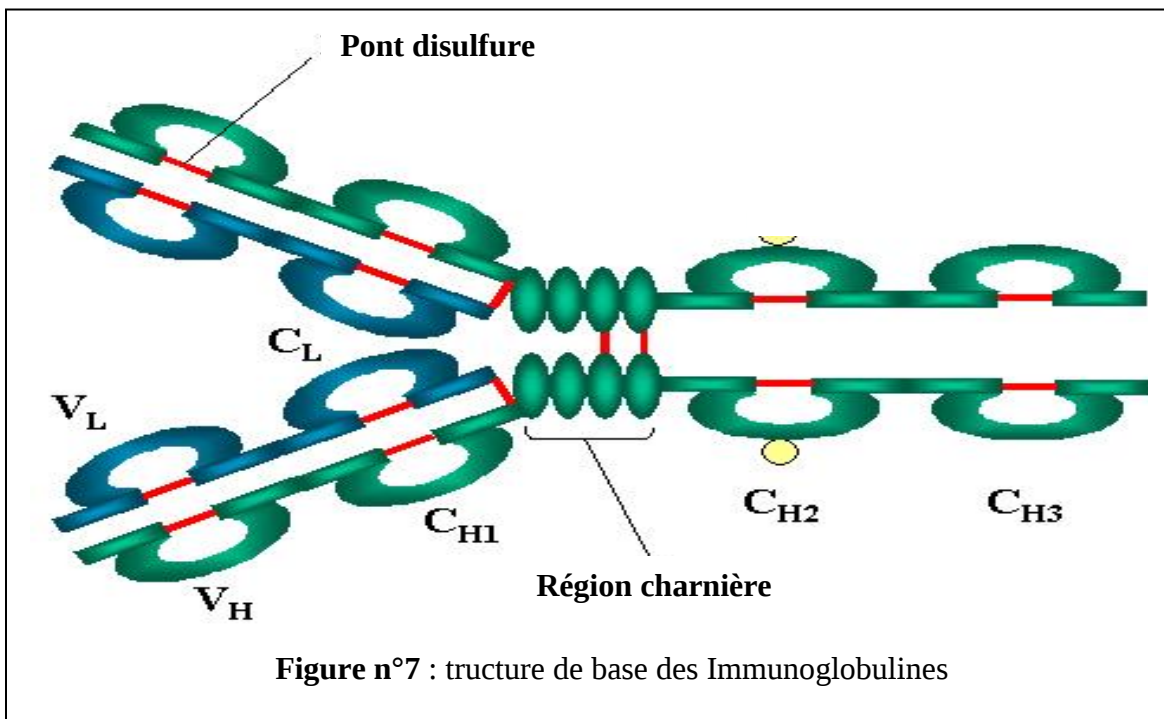


3. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines qui sont produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène et qui fonctionnent comme des anticorps. Leur structure de base est illustrée dans la Figure n°7, bien que différentes immunoglobulines puissent présenter des variations structurales.

Toutes les immunoglobulines ont une structure comprenant quatre chaînes, deux chaînes légères (L) identiques (212 acides aminés) et de deux chaînes lourdes (H) identiques (450 acides aminés). Ces chaînes lourdes et légères, d'une part, et les deux chaînes lourdes, d'autre part, sont maintenues ensemble par des ponts-disulfures. Le nombre de ponts disulfures inter-chaînes varie en fonction des classes d'immunoglobulines. D'autres types de ponts disulfures sont également retrouvés au sein de chaque chaîne polypeptidique.

La comparaison des séquences en acides aminés de nombreuses chaînes légères et chaînes lourdes présentent des différences, ce qui permet de les diviser chacune en 2 régions, les régions constantes et régions variables. VL et CL pour la région variable et constante, respectivement, de la chaîne légère. VH pour la région variable et CH pour la région constante de la chaîne lourde. Le fragment constitué par les régions VL et VH est connu sous le nom de fragment « Fab », il contient le site de liaison de l'antigène. Les régions constantes des deux chaînes lourdes constituent le fragment « Fc », qui joue un rôle implorant dans l'opsonisation, après liaison à son récepteur « FcR » sur les cellules phagocytaires.



4. Les différentes classes des immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont divisées en 5 classes différentes, en fonction des types de chaînes lourdes et légères. Chaque classe possède un seul type de chaîne lourde :

- IgG : chaîne lourde « Gamma »
- IgM : chaîne lourde « Mu »
- IgA : chaîne lourde « Alpha »
- IgD : chaîne lourde « Delta »
- IgE : chaîne lourde « Epsilon »

Alors que pour les chaînes légères, seulement deux types sont partagés entre les 5 classes, il s'agit des chaînes de type Kappa et de chaînes de type Lambda

➤ **IgG** : représentent entre 70 et 80 du totale des immunoglobulines, sont les seules capables de traverser le placenta et de gagner la circulation fœtale, elles protègent le fœtus et constituent la première ligne de défense chez le nouveau né. Ce transfert est possible grâce à un récepteur pour la région Fc des IgG exprimé par les cellules placentaires. Elles sont capables de neutraliser les toxines. Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires dans l'espace extravasculaire et on les retrouve également dans le sang. Certaines sous classes d'IgG sont capables de déclencher l'activation du complément par la voie classique, après reconnaissance de l'antigène. Les macrophages, monocytes, neutrophiles et certains lymphocytes possèdent des récepteurs pour la partie Fc des IgG, ce qui permet à ces cellules internaliser l'antigène plus efficacement (opsonisation). Le terme opsonine est utilisé pour décrire des substances qui augmentent ce type de phagocytose, et les IgG sont donc de bonnes opsonines.

➤ **IgM** : ce sont les premiers anticorps produits par les lymphocytes B. Ils sont produits quelques jours ou semaines puis remplacés par les IgG. Leur présence est témoin d'infection récente. Ils sont les troisièmes en termes d'abondance dans le sérum et représentent environ 10% du totale des anticorps, ils sont exprimés sur la surface des cellules comme des récepteurs d'antigènes, par contre dans le sang se représentent sous forme de pentamères et interviennent efficacement contre les infections bactériennes et virales primaires, et sont impliqués dans l'agglutination et la neutralisation. Les IgM sont des anticorps très efficaces pour lyser les micro-organismes et se fixent à certaines cellules par le biais de récepteurs Fc.

➤ **IgA** : ils représentent environ 12% des immunoglobulines sériques, cependant l'IgA sériques ne représente que 40% IgA totales. sont retrouvées majoritairement dans les sécrétions et liquides biologiques comme IgA sécrétoire. les IgA sériques se

présentent sous forme monomères et IgA sécrétoires sous forme de dimères. Ils participent à la première ligne anti infectieuse surtout anti bactériennes et virales, elles sont plus abondantes dans les sécrétions et on les décèle dans le colostrum, le lait, larme, salive, muqueuse respiratoire digestive, liquide séminale et vaginale.

➤ **IgD** : représentent moins de 1% des immunoglobulines, ne représentent aucune des propriétés biologiques des autres classes, leurs rôles restent encore hypothétique, mais elles pourraient intervenir dans la différenciation des lymphocytes T. L'IgD ne fixe pas le complément

➤ **IgE** : elles sont les moins abondantes dans le sérum, environ 0,004%, car elles se lient fortement à des récepteurs Fc présents sur les basophiles et les mastocytes avant même d'interagir avec l'antigène. Elles n'interviennent pas dans la ligne de défense anti infectieuse et ne fixent pas le complément, par contre elles interviennent dans les réactions d'hypersensibilités immédiates, comme le choc anaphylactique et rhume de foin. Les IgE jouent aussi un rôle dans les maladies parasitaires dues à des helminthes. Dans la mesure où les niveaux d'IgE augmentent au cours des maladies parasitaires, ce dosage est utile pour diagnostiquer ce type d'infections. Les éosinophiles possèdent des récepteurs Fc pour les IgE et la liaison des éosinophiles aux helminthes recouverts d'IgE conduit à l'élimination du parasite. Les IgE

CHAPITRE IV : LES AUTRES CELLULES DE L'IMMUNITE.

1. Les cellules NK (Natural killer) :

Ce sont des cellules lymphoïdes qui n'expriment aucun récepteur spécifique d'antigène. Elles sont présentes dans la rate, ganglion, sang, péritoine, on les trouve aussi dans la moelle osseuse, ou elles stimulent l'hématopoïèse par la synthèse de cytokines. Ces cellules possèdent une forte activité cytotoxique naturelle à l'égard des cellules tumorales, elles détruisent les cellules des tissus allogéniques et détruisent les cellules infectées par des virus.

Les cellules NK expriment deux grands groupes de récepteurs. Les récepteurs activateurs : comme le CD161 et la protéine P46, qui s'associe à un ligand activateur sur les cellules cibles. Et les récepteurs inhibiteurs, ayant comme ligand les molécules de CMH I.

Dans le cas normal l'activateur est lié à son ligand mais il ne fonctionne pas, par ce que l'inhibiteur est lié aux molécules de CMH I, un autre récepteur activateur important est le DAP-12 qui s'associe au récepteur activateur pour induire des mécanismes intracellulaires nécessaires à la destruction de la cible.

Les cellules (NK) expriment également le récepteur Fc qui reconnaît les fragments Fc des immunoglobulines (IgG). Et ces cellules détruisent leurs cibles soit par : contact direct (cytotoxicité et apoptose), soit par l'intermédiaire d'anticorps fixés sur la cellule cible. Ce second processus porte le nom de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC, antibody dependent cell mediated cytotoxicity).

2. Les cellules phagocytaires :

Ce sont des cellules qui possèdent la propriété de capturer les particules étrangères, débris cellulaires et les cellules âgées et de les détruire. Ce groupe renferme les granulocytes, macrophages, et les monocytes qui sont les précurseurs des macrophages. On peut également citer quelques cellules spécialisées, capables de phagocytose comme les cellules de Kuffer et les cellules microgliales. Leur fonction principale est la phagocytose mais elles interviennent également dans les réactions inflammatoires et les réactions immunitaires anti tumorales, par le biais de cytokines qu'elles sécrètent (IL1, TNF- α). Elles sont capables d'émettre des ondulations membranaires (pseudopodes) pour capter les particules étrangères.

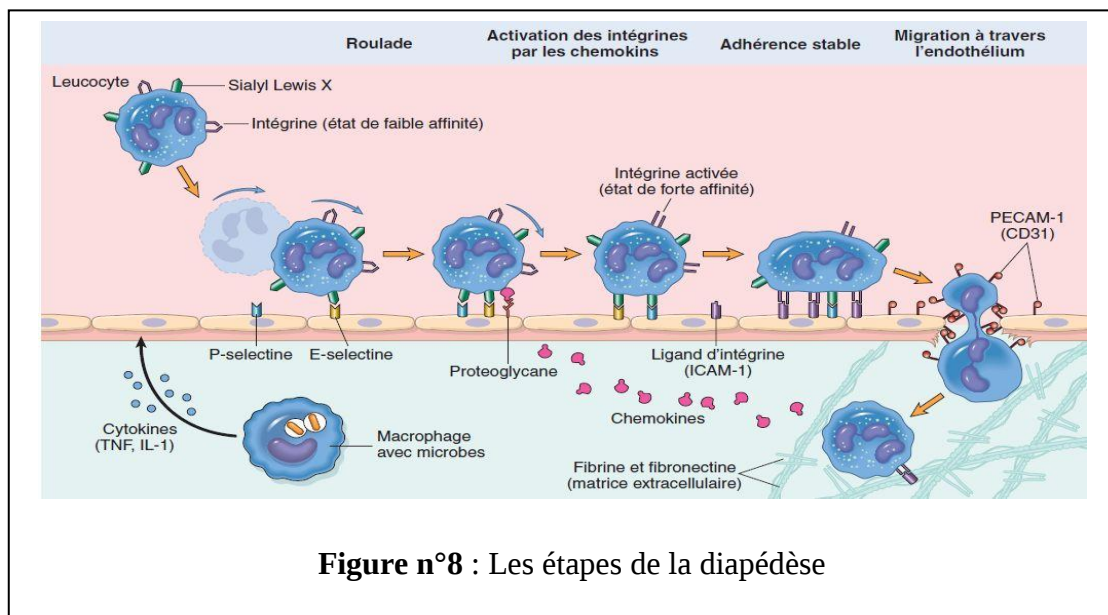
a. Les granulocytes :

Appelées ainsi par ce que leur cytoplasme contient de nombreuses granulations, en plus d'un grand noyau segmenté. Selon leur affinité tinctoriale de leur granulation cytoplasmique on distingue : les basophiles, neutrophiles, éosinophiles.

- Les neutrophiles : sont de couleur beige /rose.
- Les basophiles : sont de couleur noir.
- Les éosinophiles : sont de couleur rose orangé.

Les granulocytes possèdent plusieurs propriétés, dont l'adhérence, déformabilité, diapédèse, chimiotaxie, ainsi que leur intervention précoce dans les défenses anti infectieuse.

- ✓ **La diapédèse :** est une activité par laquelle les granulocytes et autres cellules phagocytaires passent du système circulatoire aux tissus, en glissant entre les cellules épithéliales des capillaires sanguins, grâce à leur adhérence et déformabilité. La figure suivante illustre cette propriété.



- ✓ **La chimiotaxie :** désigne la capacité des granulocytes du système circulatoire de se diriger vers une direction particulière, comme le foyer infectieux, par exemple sous l'influence de composé aux quelle sont sensibles. Ces composés sont les substances produites par les cellules lysées ou les tissus nécrosés ou bien des anaphylatoxines, qui sont des fragments du complément activé.

Par ces propriétés, les granulocytes sont les premières à arriver sur le site d'infection, mais elles sont également les premières à disparaître car elles ont une courte vie, et elles sont incapables de se multiplier, de ce fait elles doivent être continuellement

produites. C'est pour cette raison qu'on trouve de grand quantité de jeune granulocytes au noyau non encore segmenté appelé « Stabs » chez les personnes souffrants d'infections chroniques.

b. Les macrophages :

Ils proviennent de la différenciation des monocytes, ces derrières gagnent les tissus par diapédèse, et se transforment en cellules phagocytaires. Les macrophages se distingues des granulocytes par leur grande taille (10 à 40 μm), un noyau homogène et la présence d'organites cytoplasmiques, tel que le lysosome. Ce dernier contient des enzymes hydrolytiques par les quelles les produits phagocytés sont dégradés. Ils assurent le nettoyage des corps nécrotiques et apoptotiques, les débris cellulaire, la poussière, et éliment également les PMN (polymorpho nucléaires) vieilles. Présentent l'antigène aux lymphocytes et assurent l'opsonisation par l'intermédiaire des récepteurs Fc.

3. Les mastocytes :

Ces cellules ont été longtemps confondus avec les granulocytes basophiles, à cause de leur ressemblance (colorant basique, granulation riche en histamine, sérotonine et héparine). Ces médiateurs provoquent la vasodilatation, augmentent la perméabilité capillaire et possèdent un effet chimiotactique. Ces cellules produisent également des cytokines IL-4, TN-9, qui interviennent dans les réactions immunitaires ainsi que les prostaglandines et le leucotriene responsable de la bronchoconstriction et la sécrétion de la mucus.

Les mastocytes interviennent dans les réactions inflammatoires, en particulier dans l'hyper sensibilité immédiate. La degranulation massive des cellules contribue largement au choqe anaphylactique. Chez certains sujets génétiquement prédisposes, quelques antigènes stimulent la production des IgE, par les plasmocytes. Ces anticorps se lient de façon non spécifique par leur fragments FC, au récepteurs membranaire des basophiles et des mastocytes. Lors d'un contacte ultérieurs avec les mêmes antigènes celui-ci se fixe sur le fragment Fab de l'IgE qui est lié à son tour à la membrane de ces cellules, entrainant la libération dans le milieu extra cellulaire du contenu de leur granulation et la production de cytokines et de leucotriène, qui sont responsables des phénomènes allergiques.

Les mastocytes participent également dans la défense anti parasitaire comme dans le cas de *Schistosoma mansoni* et *Trichenella spiralis*, comme elle peuvent également intervenir dans la défense anti tumorale.

4. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) :

Ils assurent le traitement préalable (apprêtement) de l'antigène avant de le présenter aux lymphocytes T, sous une forme qu'ils peuvent reconnaître (de petit polypeptides associés au CMH II). En plus de cette fonction, les CPA assurent une certaine co-stimulation de lymphocytes, notamment en sécrétant les différents médiateurs et les cytokines. Font partie de ce groupe essentiellement les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B. Il existe d'autres cellules qui expriment des molécules du CMH de classe II (comme par exemple les cellules épithéliales thymiques) et qui peuvent agir en tant que cellules présentatrices d'antigène dans certains cas. Les cellules dendritiques, qui se trouvent dans les tissus comme la peau, peuvent ingérer des antigènes par pinocytose et les transporter vers les ganglions lymphatiques et la rate. Dans les ganglions lymphatiques et la rate, ces cellules se retrouvent principalement dans les zones où sont présentes les cellules T. Ceux sont les cellules présentatrices d'antigènes les plus efficaces et peuvent présenter les antigènes à des cellules T naïves. En outre, elles peuvent présenter des antigènes internalisés en association soit avec les molécules du CMH de classe I (phénomène appelé « présentation croisée ») ou du CMH de classe II, et ce, bien que la voie prédominante de présentation d'antigènes internalisés est la voie du CMH de classe II. Le second type de cellule présentant l'antigène est le macrophage. Ces cellules ingèrent l'antigène par phagocytose ou pinocytose. Les macrophages ne sont pas aussi efficaces dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T naïfs, mais ils sont très efficaces dans l'activation des cellules T mémoires. Le troisième type de cellule présentant l'antigène est la cellule B. Ces cellules se lient à l'antigène via leur immunoglobuline de surface et ingèrent ainsi l'antigène par pinocytose. Comme les macrophages, ces cellules ne sont pas aussi efficaces que les cellules dendritiques dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes B sont par contre très efficaces pour la présentation de l'antigène aux cellules T mémoires, en particulier lorsque la concentration de l'antigène est faible, car l'immunoglobuline de surface sur les cellules B se lie à l'antigène avec une affinité élevée.

CHAPITRE V : LES REPONSES IMMUNITAIRES

I. IMMUNITE NATURELLE :

1. Réaction inflammatoire :

La peau et les muqueuses constituent une barrière physique qui protège efficacement l'organisme des agressions externes. Il arrive cependant qu'à la suite d'un traumatisme ou d'une infection, des micro-corps étrangers parviennent à franchir ce bouclier. Un mécanisme de défense complexe se met alors en place afin d'éliminer l'agresseur. Ce mécanisme est connu sous le nom de réaction inflammatoire, il est le premier à être mis en place par l'organisme. Elle s'inscrit essentiellement dans un processus qui peut être déclenché par quatre catégories de facteurs :

- ✓ Agression microbienne.
- ✓ Allergène.
- ✓ Traumatisme tissulaire causé par des agents physiques ou chimiques
- ✓ Les processus auto immunitaire.

La réaction inflammatoire fait intervenir plusieurs groupes cellulaires et plusieurs médiateurs chimiques, elle débute lorsque les tissus sont agressés et son déclenchement repose sur l'action de substances vaso-actives produites par les plaquettes et les mastocytes. Ces substances sont essentiellement : l'histamine et la sérotonine, qui sont responsable des quatre manifestations classiques de la réaction inflammatoire :

- ✓ La rougeur : elle est provoquée par une augmentation du débit sanguin.
- ✓ La chaleur : résulte de l'augmentation locale de la circulation sanguine.
- ✓ Œdème : résulte de l'accumulation dans les tissus agressés du liquide et de diverse substance.
- ✓ La douleur : causée sous l'action de la bradykinine, causée par une augmentation de l'intensité du signal nerveux.

Une fois déclenchée la réaction inflammatoire s'amplifie d'elle-même, ce qui augmente les modifications vasculaires, attire les cellules immunitaires et renforce leurs activités, accroît la libération des médiateurs, et enfin augmente le pouvoir phagocytaire des neutrophiles et des macrophages attirées sur le site. Durant cette phase, en plus des amines vaso-actives, plusieurs autres médiateurs pro inflammatoires sont produits. Par exemple, les mastocytes synthétisent à partir de l'acide arachidonique des substances

néoformées comme la prostaglandine, thromboxane et le leucotriène, ainsi que l'IL-1, IL-6 et TNF- alpha.

Après attraction des cellules phagocytaires vers le site de l'agression, un processus de dégradation de l'agresseur est assuré en premier lieu par les PMN ensuite par les macrophages. Ces derniers participent également dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, qui interviennent dans l'immunité spécifique.

2. Les éléments humoraux :

a. Le Complément :

C'est un ensemble de protéines sériques, qui en temps normale se trouvent sous forme inactive (ce sont des pro enzymes), elles acquièrent leur activation en cascade c'est à dire, l'une après l'autre en présence d'un activateur. Le complément est formé au moins de 11 protéines de C1 à C9, et d'autres facteurs désignés par des lettres alphabétiques en majuscules, tels que les facteurs B et D, impliqués dans la voie alterne, essentiellement.

❖ La voie classique

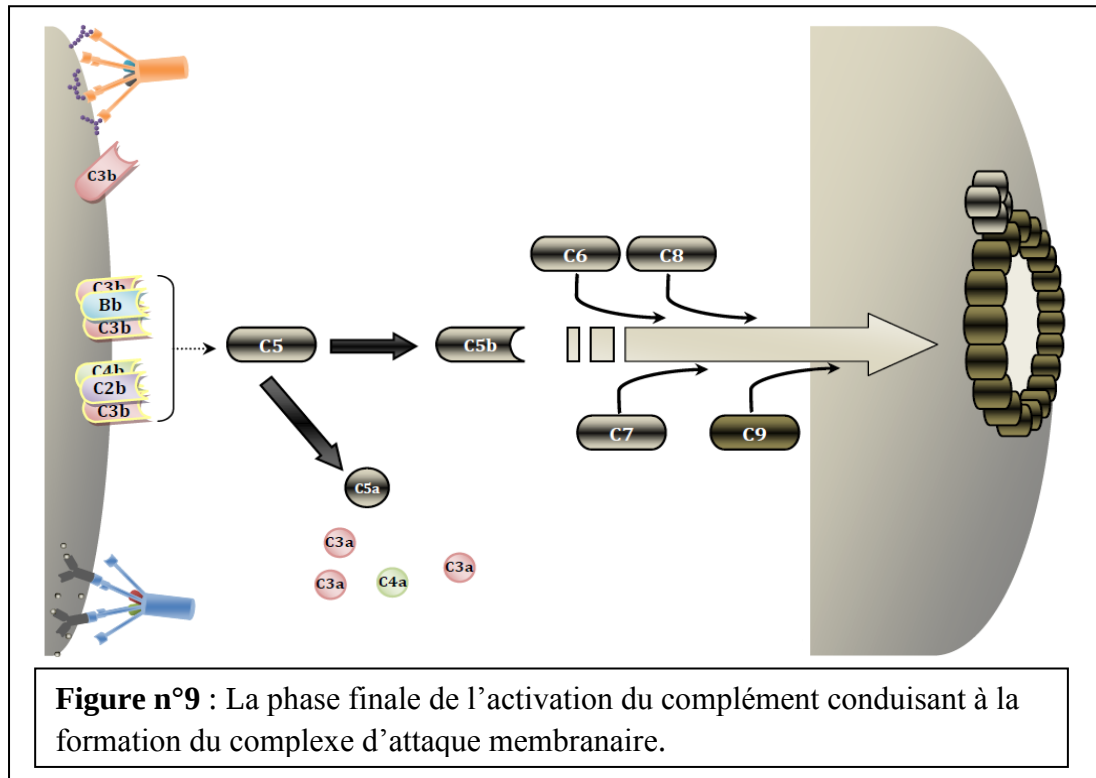
La protéine C1 du complément est composée de 3 sous unités (C1q, C1r, C1s). le C1q se lie au fragment Fc de certaines immunoglobulines (IgG et IgM), ayant fixé un antigène (complexe Ag-Ac). Cette fixation permet la formation d'un complexe de C1qrs activé, qui est une enzyme capable de cliver le C4 en C4a et C4b, et C2 en C2a et C2b. Le C2a se lie au C4b sur la membrane pour former la C4b2a ou (C4bC2a), qui est une C3 convertase capable de cliver le C3 en C3a et C3b. Le C3b se lie à son tour au C4b2a, pour former le C4bC2aC3b ou (C4b2a3b), qui constitue la C5 convertase de la voie classique. Cette C5 convertase coupe le C5 en C5a et C5b, le C5b s'associe au C6 et C7 et s'insère dans la membrane, puis le C8 et C9 viennent également de se lier pour former le complexe d'attaque membranaire (CAM), qui est capable de réaliser des pores sur la membrane de la cellule cible.

❖ La voie des Lectines :

Elle est similaire à la voie classique, mais elle est initiée par la liaison d'une protéine sérique de type MBL(mannose binding lectine) à des polysaccharides contenant le mannose sur la surface de certaines bactéries. Cette liaison conduit à l'association de deux sérine protéase MASP1 et MASP2 (MBL Associated Serine Protease) qui sont similaires respectivement au C1r et C1s, alors que le MBL représente le C1q. Donc, la formation du complexe MBL, MASP1, MASP2, représente un complexe activé semblable au C1qrs, capable de cliver le C4 et le C2. La suite de cette voie est semblable à celle de la voie précédente.

❖ La voie alterne :

Elle survient en absence du complexe antigène-anticorps, mais son déclenchement nécessite la présence de polysaccharides et d'endotoxines, ainsi que d'autres facteurs, entre autres les facteurs B et D et les ions Mg^{++} . Elle commence par l'activation du C3, grâce à qui dans le sérum, se produit son hydrolyse spontanée qui conduit à la formation du C3i. Le facteur B se lie alors au C3i, ce qui le rend sensible à l'action du facteur D, capable de cliver le B en Bb. Le complexe C3iBb agit comme une C3 convertase, qui clive le C3 en C3a et C3b. Une fois le C3b formé, le facteur B vient se lier devient sensible au facteur D encore une fois, ce qui permet sa coupure en Bb. La C3bBb constitue la C3 convertase de la voie alterne, qui continue à agir sur le C3 pour former d'avantage le C3b. Ce processus est contrôlé dans le cas normal par le facteur DAF (Decay Accelerating factor), qui permet la dissociation de C3bBb. En présence d'activateurs microbiens, le C3bBb reste stable. Une partie de C3b générée par la C3 convertase, vient se fixer sur le C3bBb pour former le C3bBbC3b ou bien C3bBb3b ce qui constitue la C5 convertase. La suite de cette voie identique aux deux précédentes, conduisant à la formation du CAM (complexe d'attaque membranaire) c'est-à-dire C5bC6789 (Figure n°9).



Les composés générés par l'activation du complément sont des substances dotées de puissantes activités biologiques, ce sont des anaphylatoxines, comme le C4a, C3a, C5a.

b. Les interférons :

Ce sont des protéines produites par quelques cellules, notamment celles infectées par les virus, puis libérées dans le milieu pour induire la résistance à l'infection dans d'autres cellules (agit contre la prolifération de l'infection).

Les interférons α et β sont produits par toutes les cellules nucléées, leur production est induite par les virus, certaines cytokines, les IL-1, TNF- α , les endotoxines de quelques bactéries à Gram négatif, bactéries intra cellulaires et les protozoaires. Leur fonction principale est antivirale, car ils inhibent la synthèse de protéine dans les cellules infectées en bloquant la traduction de l'ARN_m et la réplication de l'ADN. De plus ces interférents induisent la surexpression de CMH-I et activent les cellules Natural killer.

L'interféron γ agit surtout comme un immun-régulateur, produit par les cellules NK et TH1 et T8, il induit chez les macrophages et les granulocytes l'augmentation de l'expression des récepteurs Fc.

c. Les protéines de la phase aigüe :

Elles forment un groupe hétérogène de protéines plasmatique, intervenant essentiellement dans l'immunité naturelle, leur production est stimulée par IL1, IL6, IF gamma, TNF- α . Ils activent les cellules NK. Les protéines de la phase aigüe agissent en remplaçant l'activation du complément et contribuent à l'opsonisation de microorganismes par l'intermédiaire de C3b, elles contribuent aussi à limiter les dommages tissulaires causés par les agents infectieux. La plus connue est la protéine C réactive (en référence à la protéine C des pneumocoques). De façon générale, cette protéine agit comme une opsonine, en se fixant sur la proie et en activant le complément (voie alterne). L'autre exemple : sont les MBL qui se lient au mannose de la proie bactérienne.

II- IMMUNITE SPECIFIQUE :

La réponse immunitaire spécifique peut être humorale ou cellulaire. Ces deux types de réponses se caractérisent aussi par la nature des cibles vers lesquelles elles sont dirigées, les réactions humorales apparaissent surtout à l'égard d'agresseurs à développement extracellulaire. Alors que les réactions à médiation cellulaire sont principalement mises en œuvre, dans la destruction de cellules présentant des marqueurs apparentés au non soi, ces marqueurs apparaissent suite au développement de pathogènes intracellulaires (lutte anti virale), ou suite à des modifications de la cellule elle même (immunité anti humorale). La réponse spécifique peut être divisée en trois phases importantes.

✓ **Induction d'induction et d'amplification** : des clones spécifiques à des antigènes sont sélectionnés et activés, puis ces clones se multiplient et se différencient en cellules effectrices.

✓ **Phase effectrice** : caractérisé par l'intervention d'effecteurs humoraux et cellulaire, dans la destruction et l'élimination de l'agresseur.

✓ **Phase de mémorisation** : des cellules mémoires emmagasine l'information concernant l'antigène activateur pour assurer une réponse plus active lors d'un second contact.

1. Phase d'induction et d'amplification :

Les lymphocytes Th ne reconnaissent l'antigène que s'il est préalablement traité et apprêté par les cellules présentatrices d'Antigène, Lymphocytes B, ou par les cellules infectées par des pathogènes intracellulaires. L'activation de ces lymphocytes exige le déroulement de deux étapes: premièrement un contact entre les CPA et LT, deuxièmement : échange de signaux d'activation.

➤ Présentation d'antigène : elle peut être résumée en :

- ✓ Internalisation de l'antigène et clivage en petits peptides.
- ✓ Présentation des peptides sur la membrane de cellules par les molécules de CMH.
- ✓ Reconnaissance de l'antigène présenté sur les molécules de CMH II par les cellules T4 auxiliaires ou bien la reconnaissance sur les molécules de CMH I par les T8 cytotoxiques.
- ✓ En plus de ceci, les CPA sécrètent des cytokines dans l'environnement des lymphocytes T, qui influencent les étapes ultérieures de différenciation en Th1 et Th2. Notant également que les lymphocytes B peuvent participer à l'activation des lymphocytes T en présentant l'antigène sur CMH II.

Les autres cellules présentent l'antigène intracellulaire aux lymphocytes T8 sur le CMHI, au cours de ce processus des signaux sont transmis et les lymphocytes T activées se mettent à produire IL-2 nécessaire à la prolifération et à la différenciation. Les LT8 peuvent être activées de 3 façons différentes

- ✓ Les CPA activent les lymphocytes T4, à leur tour les T4 stimulent les CPA à produire les signaux nécessaires pour les lymphocytes T8.
- ✓ Les CPA activent les T4 à fin de produire IL-2 nécessaire aux lymphocytes T8.
- ✓ Les CPA stimulent les lymphocytes T8 à produire leur propre IL-2.

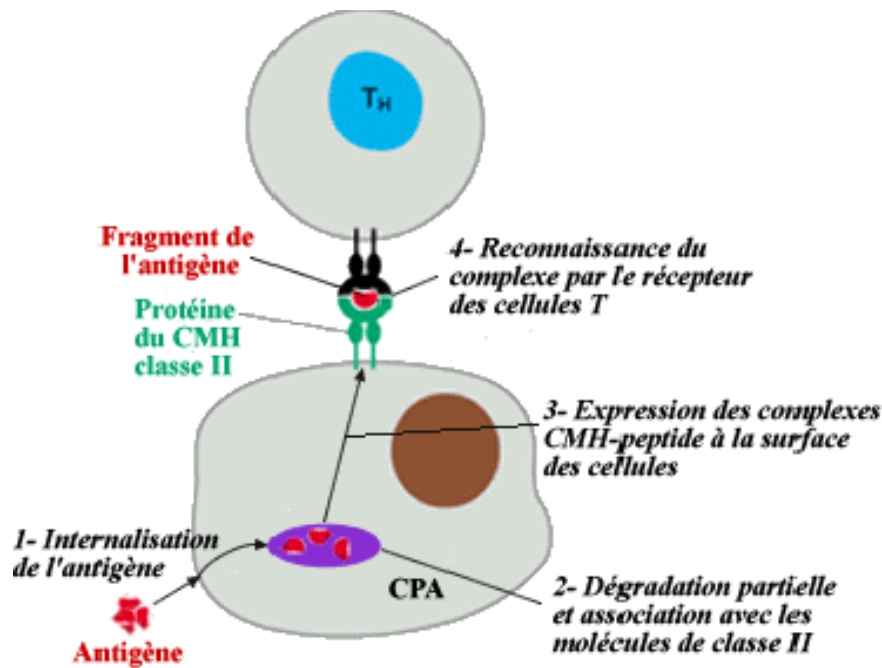


Figure n° 10: Présentation de l'antigène par les cellules présentatrice d'Ag (CPA) aux lymphocytes Th

Au cours de l'étape de sélection, le lymphocyte B qui porte le récepteur spécifique de l'antigène est sélectionné parmi le répertoire de tous les lymphocytes B disponibles. A l'issue de cette étape, le lymphocyte B est activé et forme un clone de cellules filles capables de produire des anticorps spécifiques à l'antigène activateur. Cependant, il faut noter que l'activation nécessite généralement la participation des lymphocytes Th, dans ce cas on parle d'antigène T dépendant. Mais il existe un petit nombre d'antigènes capables d'activer les lymphocytes B, sans la coopération des lymphocytes T, dans ce cas on parle d'antigène T indépendant et il y a plus de production d'IgM (même l'ors d'une seconde stimulation) et pas de cellules mémoires.

2- Phase effectrice :

La phase effectrice est assurée par 2 principaux mécanismes, le mécanisme à médiation cellulaire qui fait intervenir directement les lymphocytes T8 dans la réalisation de la réponse immunitaire. Le second est assuré par des lymphocytes B producteurs d'Immunoglobulines, dit réponse spécifique à médiation humorale.

a. Réponse à médiation cellulaire

Plusieurs types de cellule exercent une activité cytotoxique entre autre les lymphocytes T8 et NK. Les lymphocytes T8 cytotoxiques reconnaissent les antigènes

spécifiques présentés sur des molécules de CMHI, ces cellules utilisent essentiellement deux mécanismes :

➤ **Déclenchement de l'apoptose :**

Les lymphocytes T cytotoxiques s'attaquent à leur cible en interagissant avec des molécules appartenant au groupe des récepteurs de TNF tel que le Fas et TNF-R-1. Le T8 déclenche la mort cellulaire en exprimant le ligand de Fas (Fas-L), qui est capable de reconnaître le Fas sur la surface de la cellule cible. Cette interaction entraîne la trimérisation de Fas et le recrutement de FADD (pour Fas-Associated protein with Death Domain), qui s'attache au domaine de la mort situé à l'extrémité intracytoplasmique du Fas. Le FADD recrute alors les caspases 8 et 10, ce qui provoque l'apoptose. La caspase 8 activée peut aussi cliver et activer d'autres procaspases (3, 6 et 7). Cette étape conduit à la dégradation de la chromatine nucléaire et la condensation du cytoplasme. L'ADN est dégradé en fragments de taille d'environ 180pb ou le multiple de 180, par les protéines CAD (caspases associated DNase). Le récepteur de TNF-R-1 avec son domaine de la mort à son extrémité cytoplasmique peut également déclencher l'apoptose.

➤ **La cytolyse :**

Les lymphocytes T cytotoxiques contiennent de nombreuses granules lytiques. Lorsque la cellule cible est identifiée et mise au contact des T8, ces granules se regroupent au point de contact entre, connu également par synapse immunologique, et libère leur contenu dans la fente étroite entre les deux cellules. Ces granules lytiques contiennent des perforines (protéine formant des pores) et une série d'enzymes appelée Granzymes (pour granules associated enzyme). La perforine ressemble à la protéine C9 du complément car elle est capable de produire des polymères qui s'insèrent dans la membrane et forment des pores d'environ 16 nm de diamètre. Ensuite, le Granzyme traverse le pore formé et entre dans le cytoplasme de la cellule cible. Ce Granzyme clive plusieurs substrats qui déclenche rapidement l'apoptose. Le Granzyme B est capable d'activer les caspases 3, 7, 10 alors que le Granzyme A, agit sur des substrats protéiques associés au réticulum endoplasmique et active ainsi une DNase qui entraîne la dégradation du noyau.

b- Réponse à médiation humorale :

Elle est assurée par l'intervention des anticorps produits par les plasmocytes activés. La réaction antigène anticorps résulte de la formation de multiples liens non covalents, cette force d'attraction consiste en des ponts d'hydrogène, liaisons

électrostatiques, forces de van der Waals et forces hydrophobes. Les anticorps se lient par leur fragment Fc aux récepteurs FcR, exprimés par les mononucléaires neutrophiles, basophiles, mastocytes et macrophages. Les anticorps agissent comme des molécules adaptatrices pour les différents systèmes effecteurs de l'immunité. De façon générale, on peut diviser ces fonctions en 3 groupes :

➤ **Fonction de reconnaissance.**

Elle se caractérise par une interaction spécifique avec l'Ag qui est à l'origine de leur synthèse. Grace aux paratopes (acides aminés de l'Ac) qui reconnaissent l'épitope (déterminisme antigénique). L'Ac est capable de reconnaître plusieurs Ag mais un seul avec une excellente affinité. Elle se caractérise également par la formation de réseaux multimoléculaires. Les Ig sont multivalents c'est à dire qu'un Ac peut reconnaître au moins 2 Ag. Ces réseaux sont visibles à l'œil nu dans le cas d'agglutination. Certains deviennent insolubles, capable de précipitation. Il s'agit de réaction neutralisant l'Ag.

➤ **Activation du complément:**

Lors de l'activation du complément, il y a hydrolyse de ces protéines en cascade. Suite à cette activation certaines protéines recouvrent des Ag étrangers, c'est "l'opsonisation". Ce qui entraîne la phagocytose et la formation de complexes d'attaque membranaire, protéines du complément qui s'insèrent dans les membranes formant des pores ce qui induit des fuites d'éléments cellulaire et donc provoque la lyse cellulaire. Parmi les Ac, uniquement IgG et IgM, liés à leur antigène sont capables d'activer le complément.

➤ **Interactions avec les récepteurs cellulaires:**

Les cellules phagocytaires, notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, possèdent sur leur surface des récepteurs pour la partie constante (Fc) des IgG. C'est à dire que les cellules phagocytaires peuvent fixer des IgG uniquement lorsque l'IgG a formé un complexe immun. La reconnaissance du complexe Ac-Ag favorise la phagocytose de celui-ci. La liaison des Ac à certains parasites favorisent également leur phagocytose par les granulocytes éosinophiles.

3. Phase de mémorisation :

Certaines maladies infectieuses ne se produisent qu'une fois dans la vie d'un individu, même si l'exposition aux agents infectieux qui en sont responsables se renouvelle tout au long de son existence. Après la maladie (on parle de primo-infection), le système immunitaire pourra éliminer les agents pathogènes avant qu'ils puissent induire des

symptômes. Cette protection acquise après la primo-infection est due à la mémoire immunitaire. Cette mémoire est une caractéristique fondamentale et spécifique de l'immunité spécifique. Lors d'un premier contact antigénique, l'organisme développe une réponse primaire. Les lymphocytes T et B possédant des immunorécepteurs spécifiques de l'antigène (le TCR et le BCR) prolifèrent et génèrent des cellules qui garderont la « mémoire » de cette rencontre. Ceci permettra à ces cellules-filles de mieux réagir lors d'un nouveau contact antigénique, en développant une réponse secondaire encore appelée réponse anamnétique.

Au cours des primo-infections virales, l'activation, la multiplication et la différenciation des lymphocytes T8 naïfs spécifiques génèrent en 5 à 7 jours un grand nombre d'effecteurs cytotoxiques, capables de lyser leur cible grâce à leur équipement en granules cytotoxiques (granzymes et perforine), l'expression du ligand de Fas et/ou la production de cytokines pro-inflammatoires. Après l'élimination du stimulus antigénique, la contraction clonale permet l'élimination par apoptose de la majorité de ces lymphocytes T activés (environ 95%) et seul un petit contingent des lymphocytes T initialement activés par l'antigène bénéficie des conditions de survie nécessaires pour instaurer la mémoire immunitaire.

Pour les lymphocytes B, lors d'une stimulation antigénique primaire c'est la production de IgM qui domine et lors d'une stimulation secondaire, il ya apparition plus rapide d'autres anticorps, essentiellement IgG.

Références Bibliographiques

- John B. Zabriskie. 2009. Essential Clinical Immunology. Cambridge University Press.
- George Pinchuk. 2002. Theory and problems of Immunology. McGraw hill companies.
- Gerd-Riidiger Burmester, Antonio Pezzutto . 1998. Atlas de Poche d'Immunologie. Médecine-Sciences Flammarion
- Neal R. Chamberlain. 2009. Big pictures in medical microbiology. The McGraw-Hill Companies, ISBN: 978-0-07-164301-6
- FERRON Azel, 1982. Bactériologie médicale, 11eme edition. Edition Crouan et Roques, France
- An Diep B. et Otto M. 2008. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol.* 16. doi:10.1016/j.tim.2008.05.002.
- Kobayashi S.D. et DeLeo F.R. 2009. An update on community-associated MRSA virulence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9:545–551
- Jean-Yves Cesbron, Catherine Lemaire, Nadira Delhem, Tobias Schulze, Françoise Blanquet. 1998. Rôle du système immunitaire dans les maladies à prions. M/S novembre 1998 n° 11 volume 14
- Nessar Ahmed, Maureen Dawson, Chris Smith et Ed Wood. 2007. Biology of disease. Taylor et Francis Group.
- Jean-Pierre Dedet. 2007. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Dunod Edition.
- Claude Dreux, Jeanne Brugere-Picoux, Jean-Philippe Brandel, Jean-Louis Laplanche, Jacques-Christian Darbord. 1998. Les maladies à Prions. Cahier de formation biologie médicale n°12. Biopharma.
- Avril J.L., Dabernat H, Denis. F, Monteil. H. 2000. Bactériologie Clinique. Ellipses édition.
- Lansing M. Prescott, Jhon P. Harley, Donald A. Klein. 2003. Microbiologie. De Boeck edition
- Kenneth Todar. Online Textbook of Bacteriology. http://textbookofbacteriology.net/kt_toc.html
- On-line textbook of Microbiology and immunology. <http://www.microbiologybook.org/>