

Master de Sciences et Technologies  
mention Biologie cellulaire et Moléculaire  
UE Immunopathologie

---

## Défense anti-bactérienne

**Dr. Franck Pagès**

Laboratoire d'Immunologie-Unité INSERM 255

Paris

# Généralités : Pathologies infectieuses

---

- Reste un problème majeur de santé publique :
  - . 1 milliard de personnes infectées dans le monde
  - . 20 millions de morts /an
- Effort de recherche insuffisant (5% des dépenses)  
car, surtout des pathologies du tiers-monde  
MAIS pour nos pays occidentaux :
  - . Infections virales : Comment traiter ??
  - . Nouveaux agents pathogènes, SIDA, Ebola, SRAS,....
  - . Maladies infectieuses réémergentes : *MycoB. tuberculosis*

# Généralités : Pathologies infectieuses

---

- Rôle déterminant du système immunitaire
- Grande difficulté pour façonner une réponse
  - . rapide
  - . efficace (spécifique ou non)
  - . +/- induire une mémoire (vaccin +++)

SANS connaissance à priori du monde extérieur  
-> grande plasticité du système immunitaire

- Un combat, mais aussi une cohabitation

un être humain :             $10^{12}$  cellules  
    $10^{14}$  bactéries

# Pathologies infectieuses

---

Infections bactériennes

Infections virales

Infections parasitaires

Bactéries extra-cellulaires

Bactéries intra-cellulaires

Réponse immunitaire :

- . Non spécifique
- . Spécifique (humorale et cellulaire)

# Généralités Pathologies infectieuses

---

## Bactéries extra-cellulaires

Croissance très rapide  
production de toxines  
exposition des pathogènes

-> Réponse rapide  
. immunité innée  
complément  
phagocytes  
protéines de l'inflammation  
CRP, transferrine  
Ac crossréactifs  
. Immunité humorale  
Ac spécifiques

## Bactéries intra-cellulaires

plus lente  
Parasitisme cellulaire  
Pas/peu d'exposition

-> Réponse adaptée  
invasion  
. immunité innée  
complément  
Phagocytes  
Ac crossréactifs  
. Immunité cellulaire, TH1  
T effecteurs CD8, ...

# Infections bactériennes

---

## Phase d'invasion

### **Peau :**

- La kératinisation de l'épithélium protège contre les B.
- Les glandes cutanées produisent du lysosyme, des lipides toxiques et des ions  $H_2$
- Effet bactériostatique

-> il faut le plus souvent une brèche cutanée pour une infection

ex: Abscess

S. aureus

Cellulites

S Pyogènes

# Infections bactériennes

---

Phase d'invasion :

## **Muqueuses :**

Digestive, respiratoire, génito-urinaire

Epithélium non kératinisé

Action mécanique :

Péristaltisme du tractus digestif

Mouvement ciliaire du tractus respiratoire

Flux urinaire (vessie)

- > Augmente la clearance bactérienne
- Diminue la densité de bactéries

# Infections bactériennes

---

-Action détersive de la bile et du suc gastrique acide sur les bactéries

- Production de mucus

. enrobe les bactéries (diminue l'attachement)

. contient des produits bactéricides

Lactoferrine : capte le fer indispensable à la vie bactérienne

Lactopéroxydase :

Mucines :

Lysosyme : clive le peptidoglycane (acide N acetyl muramique)

Défensines : peptides, attaquent les membranes et tuent les B

Surfactant (SP-A, SP-D) : opsonise les B pour les macrophages alvéolaires du poumon



# Infections bactériennes

---

- Production d'IgA sécrétoires :
  - . agrègent les bactéries
  - . bloquent l'adhérence bactérienne sur les cellules
  - . inactivent les toxines

Important mais non indispensable  
déficit en IgA fréquent -> peu d'infection

- La flore bactérienne normale :  
va entre en compétition pour la fixation

# Infections bactériennes

---

Mécanismes de défense bactériens : nombreux et variés

. *H pylori*

Survit dans l'estomac en s'entourant de mucus

. *Bordetella Pertussis*

Produit des constituants de paroi qui paralysent les cils respiratoires

. *Pseudomona aeruginosa*

. *Staphylococcus epidermidis*

Produisent un biofilm protecteur vis à vis d'environnements hostiles

. *Haemophilus influenzae*

clive les Ig sécrétoires (tractus respiratoire)

# Infections bactériennes

---

Beaucoup de bactéries retrouvées sur les muqueuses :  
saprophytes ou possiblement pathogènes

Ex : 50% des enfants ont du *S Pneumoniae* dans la  
gorge, en l'absence de maladie

Mais aussi : *N meningitidis*, *H influenzae*, *S aureus* .....  
dans le nasopharynx de sujets sains

- Équilibre :

colite pseudomembraneuse (*C difficile*) secondaire à un  
traitement ATB modifiant la flore intest.

# Infections bactériennes

---

- > Pénétration à partir d'une brèche (plaie)
- > transcytose à travers des cellules spécialisées
  - . cellules M du TD pour Shigella
  - . Macrophages (B intracellulaires)
- > par des enzymes qui vont cliver les tight-jonctions
- Réponse immunitaire adaptée au niveau d'agression
  - . nombre de bactéries et virulence

Si faible => défenses naturelles non spécifique

Si forte => défenses spécifiques

Humorale (Ac)

Cellulaire, HSR (bactéries intra-cellulaires)

# Infections bactériennes

---

Pathogènes car :

1) Induisent une réaction inflammatoire  
peut créer des destructions tissulaires

N meningitidis

S pneumoniae

2) Produisent de toxines

- Les exotoxines (sécrétées)

. ex : toxine de la diphtérie

-> bloque les synthèses protéiques

. ex : entérotoxine B du staphylocoque

Super Ag qui lie le CMH de classe II et active certains  
lympho T (V $\beta$  particulier)

sécrétion de cytokines -> choc septique

# Infections bactériennes

---

- Les endotoxines : constituants de la paroi bactérienne
  - . ex : le LPS des BG-, lie TLR-4 et CD14
  - stimule les macrophages
  - sécrétion de cytokines inflamm :  $\text{TNF}\alpha$  ++
  - > choc septique

3) Défaillance multiviscérale secondaire à la présence en systémique de :

- . médiateurs de l'inflammation
- . activation du complément
- . activation de la cascade de la coagulation

# Infections bactériennes

---

## 4) Cross réactivité des Ac anti-bactériens :

ex :

. Ac anti-PS de capsule du *N meningitidis*

-> épitopes croisé du SNC

. Ac anti-C *Jejuni* :

-> syndrome de Guillain Barré

. Ac anti-LPS de nombreuses bactéries

-> épitopes croisés avec un Ag de groupe sanguin,  
Sialyl Lewis X

. Ac anti-PS du *S pneumoniae*

-> glomérulonéphrites avec protéinurie

---

# **Réponse immunitaire et infections bactériennes**

## **Les bactéries extra-cellulaires**

---



# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

Lorsque la bactérie surmonte les barrières physiques et physiologiques :

Au site de l'infection les produits bactériens déclenchent l'inflammation par :

- . Peptidoglycanes
- . LPS
- . Acide lipoteïchoïque
- . Exotoxines
- . glycolipides.....

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

- Acteurs cellulaires au site de l'infection :

Mastocytes	-----	Polynucléaires	-----	Mono/macrophages
t0		12-24 h		24-48h

(modèle de pneumonie à Pneumocoque expérimentale)

Mastocytes

Libèrent de l'histamine et de la sérotonine

Sécrètent des cytokines inflammatoires : IL-1, TNF, IL-6

->recrutement des PN au site inflammatoire.

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

- Le système du complément :
  - . activé par des composés bactériens
    - peptidoglycanes des BG+, endotoxines des BG- (LPS)
  - . cytotoxique pour certaines bactéries (BG-)
  - . opsonisation des bactéries par le C3b
    - ↑ phagocytose des macrophages
  - . génère de l'inflammation
    - les produits de clivage du C activent des mastocytes et sont chémoattractant pour les PN et les macroph.
    - > production locale de cytokines pro-inflamm.
      - IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8,...
    - par les macrophages, cellules endothéliales ...

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

=> L'immunité naturelle et spécifique sont liées

Activation du complément :

directement par les composants bactériens

- . LPS des BG-
- . peptidoglycanes des BG+

MAIS AUSSI

Lorsque des Ac sont fixés sur les bactéries

Les complexes Ag-Ac sont de très bons activateurs de la cascade du complément

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

- Les macrophages vont faire de l'endocytose :
  - . liaison directe entre des récepteurs du macrophage et des composés bactériens par l'intermédiaire de :

récepteurs du complément : CR1, CR3, CR4

lectines : lient les sucres bactériens

R scavengers : lient des lipoprotéines bact.

CD14 : lie le LPS

Toll-like récepteurs +++

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

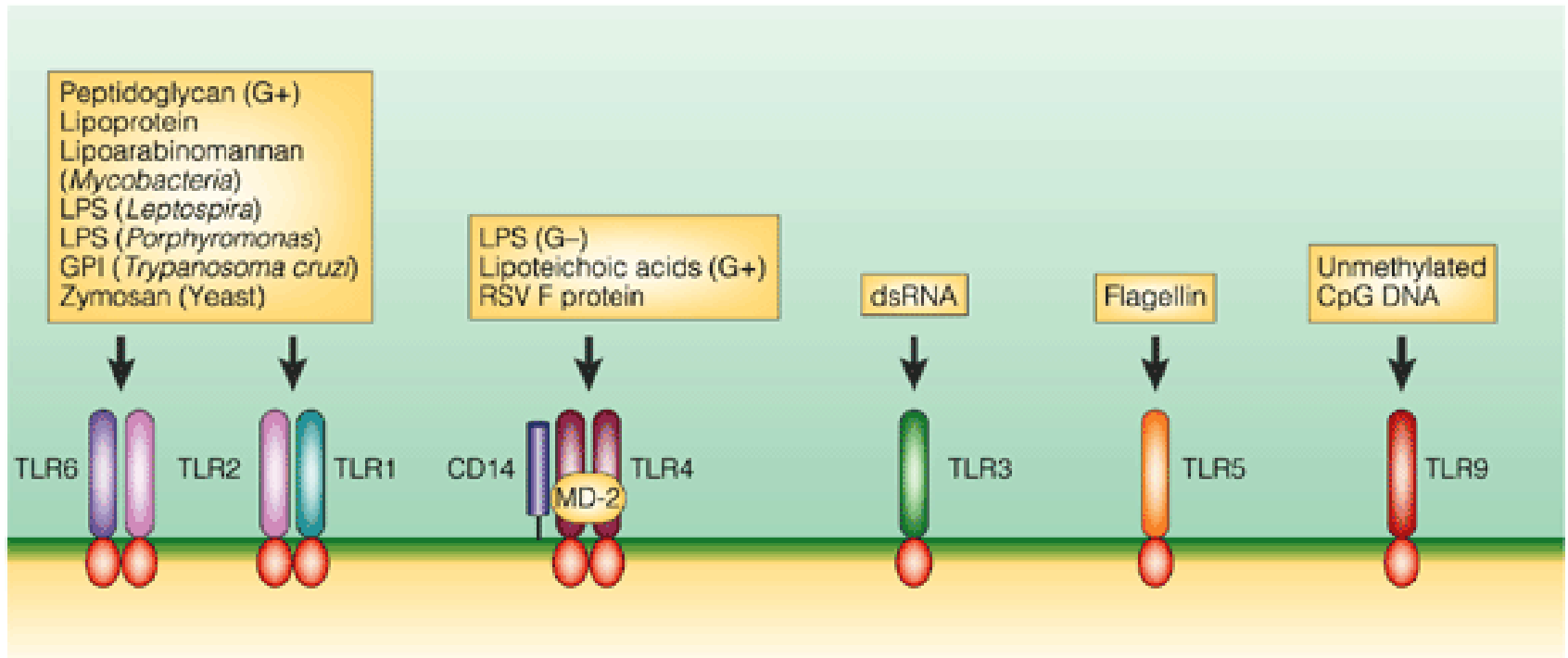
---

## Les Toll-like récepteurs

- . Famille de 10 membres (1 à 10)
  - . Présent sur les macrophages, les DC, les cellules endothéliales et épithéliales intestinales
  - . Lient différents épitopes bactériens absents des cellules normales
  - . Renseignent le Macrophage sur la nature de la B.
  - . Transduction de signal (voie de l'IL-1)
  - . Phosphorylation de NFκB
  - . Sécrétion de cytokines inflamm. et IL-12
- Augmente l'expression de molécules de costimulation (CD80/CD86) et du CMH-II
- . Production de dérivés de type NO

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

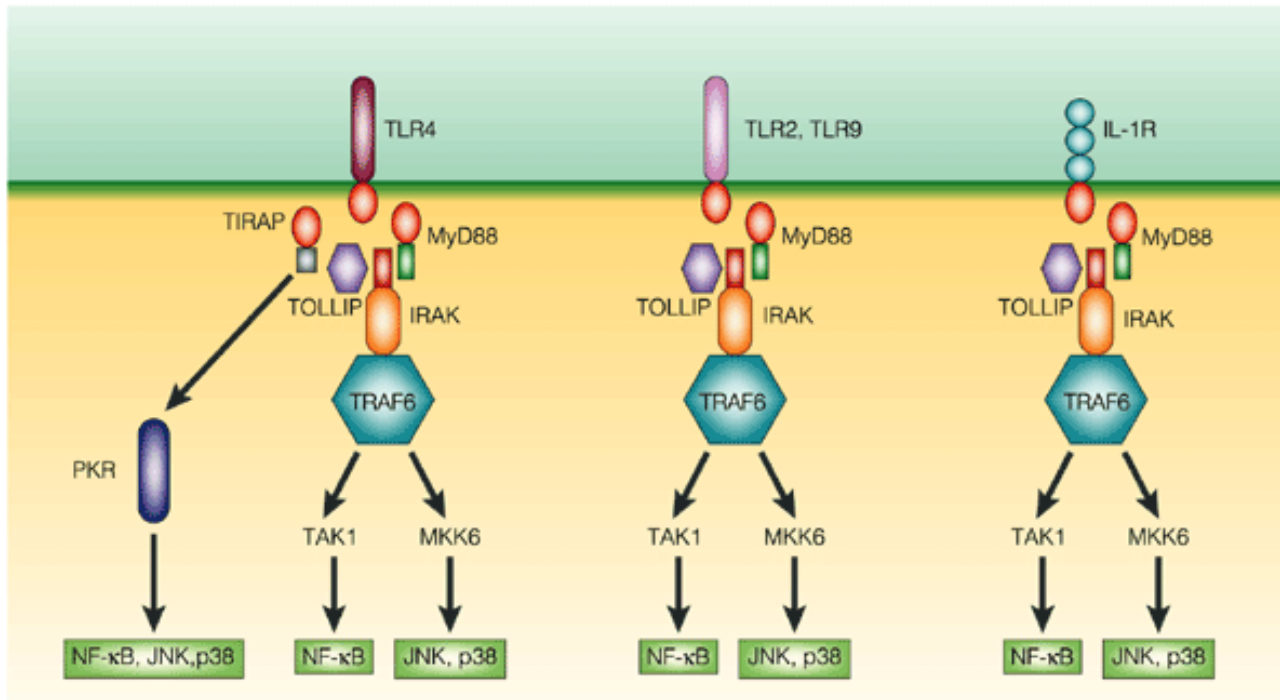
## La famille des Toll-like récepteurs



Nature Reviews | Immunology

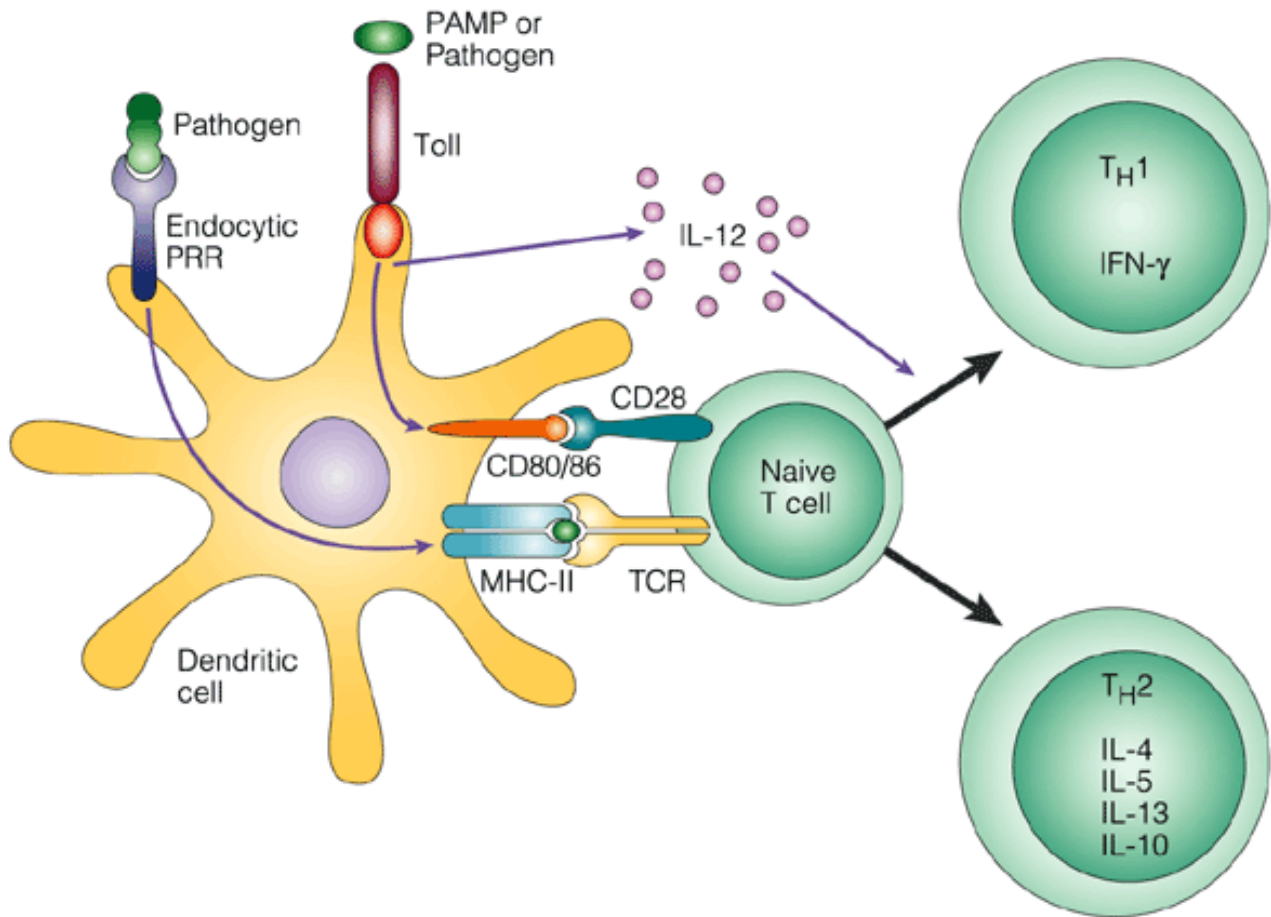
# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

## Transduction de signal par les Toll-like récepteurs



Nature Reviews | Immunology





Nature Reviews | Immunology

# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

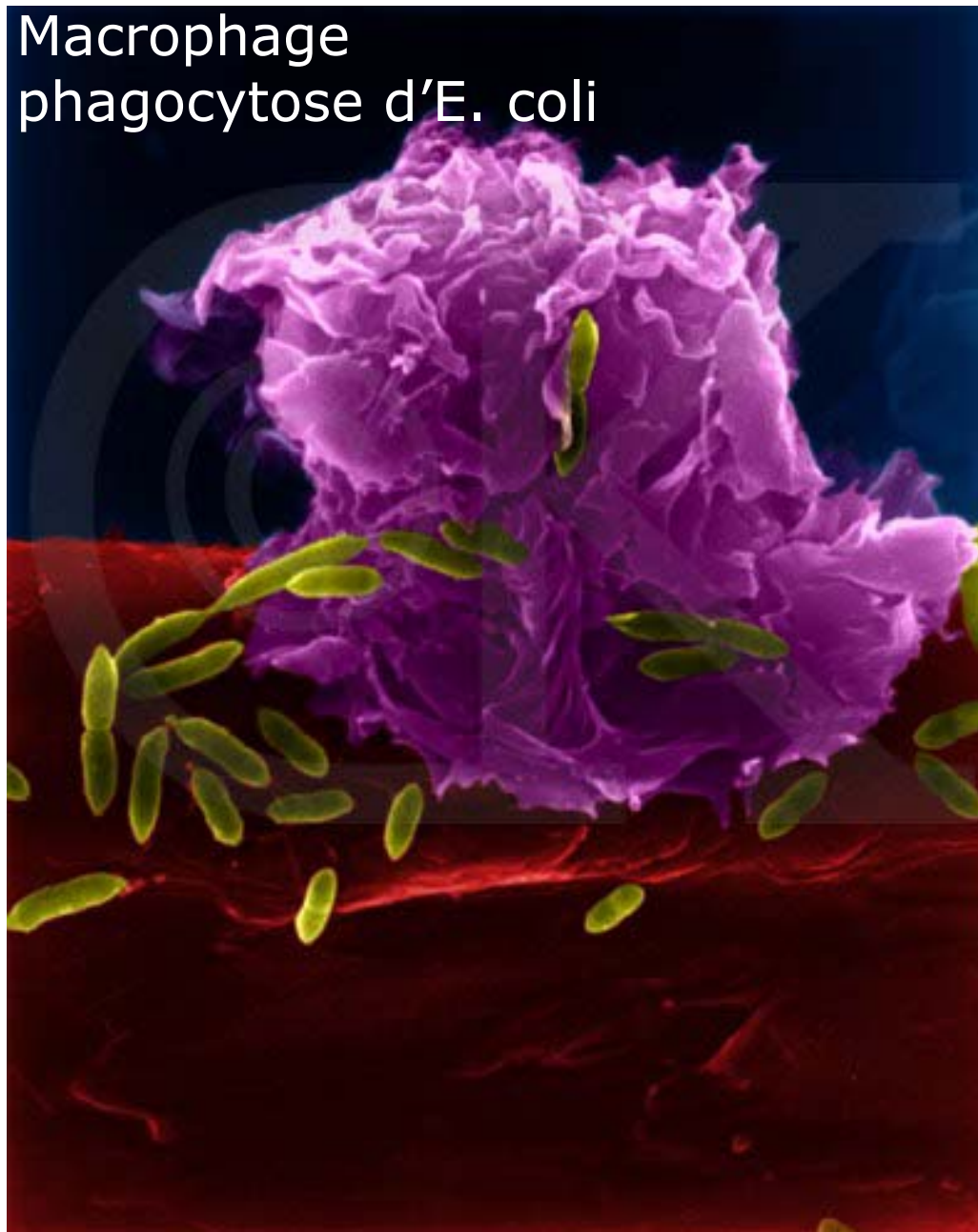
- . CD14
- . R de type Lectine like
- . R scavenger

-> vont provoquer l'endocytose

- . Fc récepteur
- . TLR

-> endocytose et activation du phagocyte

Macrophage  
phagocytose d'E. coli



# Bactéries extra-cellulaires : immunité innée

---

Réponse systémique :

- Épuration bactérienne (opsonisées Ac+C ou C)
- Dans le foie et la rate, par les macrophages (splénectomie 1 septicémies à pneumococque)
- Relargage de produits bactériens (fièvre,...)
- Augmentation sérique de IL-6, IL-1 et glucocorticoïdes relaient la phase aiguë de l'inflammation.
- Production hépatique de :

Collectines : vont fixer les B, activer la voie classique du C et opsoniser les B.

CRP : fixe la phosphocholine des B. et se lie aux FcR (agit comme un Ac)

Transferine : diminue le fer disponible dans sérum

# Bactéries extra-cellulaires : réponse spécifique

---

Réponse humorale + + + +

Rôle des lymphocytes B + + + +

Rôle des lymphocytes T +

(réponse Ac contre les toxines nécessite un effet helper des T)

Ex : a-gammaglobulinémie de Bruton (déficit en BTK)

Pas de lympho B mais T normal

-> infections extra cellulaires

Amélioration par les IvIg

# Bactéries extra-cellulaires : réponse spécifique

---

- . Ac contre les PS de capsule (libérés par les B)
  - Assez peu immunogènes
  - N'induisent pas de centres germinatifs
  - Pas de mémoire
  - Réponse oligoclonale
  - Ac de faible avidité

Peuvent cependant lier les B fixer le C et opsoniser  
Crossréactivité fréquente contre d'autres PS bactériens

-> protection croisée contre d'autres infections  
Lors du premier contact ++

# Bactéries extra-cellulaires : réponse spécifique

---

Réponse humorale + + + +

- . Par des plasmocytes  
des ganglions drainant ou des sous-muqueuses

Mécanismes mis en jeu par les Ac :

## 1) Inactivation des toxines

- . Bloquent leur action
- . Bloquent le site de liaison aux cellules
- . Les complexes Ac-toxines sont éliminés par les cellules phagocytaires

# Bactéries extra-cellulaires : réponse spécifique

---

## 2) Opsonisation des bactéries / bactériolyse :

- . Elimination des B dans le système réticulo-endothélial (foie) en présence de C
  - . BG- : bactériolyse
  - . BG+ : pas/peu de bactériolyse
    - . opsonisation des bactéries (destruction via CR3 ou FcR)
  - . En début d'infection : IgM
- Fixe bien le C
- Plus efficace que les IgG pour la bacteriolyse
- Moins efficaces pour l'opsonisation
- IgM action extravasculaire / IgG action intercellulaire (meilleure pénétration tissulaire et passage de la barrière foeto-maternelle)



# Bactéries extra-cellulaires : réponse spécifique

---

Modèles murins :

Gènes invalidés

susceptibilité

---

C3

Streptococcus groupe B

C9

N meningitidis

IL-10

E Coli

TNFR1

E Coli; S. Pneumoniae

IL-1R type 1

E coli

TLR-4

E coli

IL-8R

E coli

CXCL15

K. Pneumoniae

---

- . Améliore la compréhension (complexe)
- . Mieux cerner les conséquences infectieuses potentielles de nouveaux TTT de type anti-TNF- $\alpha$  (auto-immune)

---

# **Réponse immunitaire et infections bactériennes**

## **Les bactéries intra-cellulaires**

---

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

Responsable de beaucoup de pathologies infectieuses

*Mycobacterium tuberculosis* : Tuberculose

*Mycobacterium leprae* : Lèpre

*Salmonella enterolitica typhi* : Thyphoïde

-> 600 millions d'individus touchés

Tuberculose :       8 millions de nouveaux cas/an  
                          2 millions de décès/an  
                          1/3 de la population infectée  
                          90% asymptomatique

Thyphoïde :        16 millions de nouveaux cas/an  
                          600 000 décès/an

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Bactéries intra-cellulaires facultatives (*Listeria M.*)

Vont plutôt infecter les phagocytes (macrophages)  
Mais aussi d'autres cellules (hépatocytes)

- Bactéries intra-cellulaires obligatoires ( )

Mécanisme actif d'invasion cellulaire

N'infecte pas les phagocytes

Mais plutôt les cellules endothéliales ou épithéliales

Survie plus hasardeuse

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Pénétration par les muqueuses (transcytose ++)

Lorsque la bactérie surmonte les barrières physiques et physiologiques :

- Colonisation d'un tissu profond (niche favorable)
- Immunité innée -> élimination possible  
sinon
- Infection non contrôlée : pathogénie
- Infection contrôlée : contrôle local sans éradication +
- Équilibre entre l'hôte et la bactérie (parasitisme)
- Possible reprise infectieuse secondaire

-> délai entre l'infestation et la pathologie  
(incubation longue)

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Modes de pénétration cellulaire : spécifiques

Ex:

*Listeria* : récepteur pour la E-cadherine

*M leprae* : récepteur pour la laminine

*S enterica*\* : EGFR

Va déclencher un signal intracellulaire\* et la phagocytose

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Reconnaissance et invasion par les phagocytes professionnels

- . CD14
- . R de type Lectine
- . R scavenger
- . Fc récepteur
- . CR1 CR3, CR4
- . TLR

- Reconnaissance et invasion par les non phagocytes

- . *M leprae* : beaucoup de cellules
- . *L monocytogenes* : hépatocytes
- . *M tuberculosis* : pneumocytes

Souvent parasitées, cellules endoth et épithéliales

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Comment échapper à l'action des phagocytes ?
  - . La plupart des bactéries interfèrent avec la maturation des phagosomes et empêchent la fusion aux lysosomes  
-> bénéfique pour leur survie  
(*M tuberculosis* , *S enterica*)
  - . Les bactéries produisent des enzymes qui inactivent  $O_2$  et  $H_2 O_2$  (*M leprae*)



# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

Immunité non spécifique : efficacité variable  
survie au sein des cellules phagocytaires

(MycoBacteries, Listeria)

apoptose des cellules phagocytaires

(Shigella flexneri)

- . PN : très forte activité bactéricide  
rôle précoce de diminution de la charge B
- . Macrophages : cellule hôte +  
présentation Agique +/-
- . Cellules dendritiques : cellule hôte +/-  
présentation Agique ++

Maturation (CD11+) > ganglion > priming des T naïfs

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Immunité spécifique humorale non efficace

- Immunité spécifique cellulaire +++

Rôle des lymphocytes T CD4 et CD8

Pathogènes du cytosol : présentation CMH I

Pathogènes des phagosomes : présentation CMH II

Mais existe du crosspriming

Phagosome > protéasome > RE > CMHI

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- Présentation non conventionnelle

Glycolipides des Mycobactéries sur CD1d (classe I like)  
reconnu par le TCR

- rôle des NK-T

- lympho T  $\gamma\delta$

Forte densité dans les muqueuses

première ligne de défense, actifs avant les T  $\alpha\beta$

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

- cinétique de réponse :
  - . premières minutes : PN/macrophages
  - . stade intermédiaire : NK/NKT/T  $\gamma\delta$  (produisent de l'IFN $\gamma$ )
  - . stade tardif : T  $\alpha\beta$ / avec granulome ou éradication

Cytokines : rôle prépondérant à tous les stades

Précoces : IL-1, IL-6, TNF, MIF, chimiokines

Granulome : IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , GM-CSF, IL-2, IL-12

Activation des macrophages : IFN $\gamma$

Prédominance de la réponse de type Th1

# Infections bactériennes : Bactéries intra-cellulaires

---

ex: la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*)

- Contamination : salive
- Les bacilles sont ingérés par les macrophages alvéolaires
  - . vont survivre et se multiplier
  - . Les macrophages sont lysés : bacilles libérés +++

Déclenche une réaction d'**H**yper**S**ensibilité **R**etardée  
(HSR) décrite par Koch (1890)

# Infections bactériennes : la réaction d'HSR

---

## 1) Phase de sensibilisation: 1 à 2 semaines

- . premier contact avec l'Ag
- . présentation de l'Ag par les  
macrophages / cellules de Langerhans
- . Activation des T CD4 helper
- . Différenciation en T CD4 Th1 (IFN $\gamma$  +++)

# Infections bactériennes : la réaction d'HSR

---

## 2) Phase effectrice : 2<sup>o</sup> exposition à l'Ag

- . visible 48 h à 72 h après le contact
- . les T CD4 Th1 vont reconnaître les peptides issus du bacille présentés par le CMH II du macrophage et
- . produire des cytokines :  $IFN\gamma$ ,  $TNF\beta$ , IL-2, GM-CSF
- . produire des chimiokines : IL-8, MIF, MCAF
  - > attractant et activateur des macrophages

# Infections bactériennes : la réaction d'HSR

---

## Rôle central des macrophages dans l'HSR

- . sont recrutés par les chimiokines
- . sont activés par l'IFN $\gamma$
- . vont produire des médiateurs de l'inflamm. (PG, PAF...)
- .  $\uparrow$  capacité de phagocytose des bacilles
- .  $\uparrow$  capacité de présentation des peptides (CMHII)
- . sécrétion d'IL-12 (pro-Th1)
- . sécrétion de cytokines (TNF, IL-1, TGF $\beta$ ) favorisant la destruction des tissus et la fibrose
  - > Énorme amplification de cellules spé et non spé ++ recrutées sur le site

Si la stimulation est chronique : GRANULOME



lympho T CD8 cytotoxique

