

Immunité et défenses anti-infectieuses

Les défenses anti-infectieuses font appel successivement aux barrières anatomiques, à l'immunité innée et à l'immunité adaptative.

Capucine Picard*

La fonction du système immunitaire est de protéger l'hôte des différents pathogènes, tout en assurant la tolérance au soi. En effet, une des propriétés importantes de notre système immunitaire est sa capacité à discriminer entre les antigènes étrangers et les déterminants du soi.

La capacité du système immunitaire à ignorer les composants du soi est un processus actif que l'on désigne sous le terme d'induction de tolérance. Concernant les défenses anti-infectieuses, les premières lignes de défense de l'organisme, importantes dans la lutte antimicrobienne sont les barrières anatomiques telles que la peau, les épithéliums digestifs et respiratoires. La flore microbienne, les sécrétions et les mouvements ciliaires jouent, entre autres, un rôle important au niveau de ces barrières cutanéo-muqueuses. Lorsque les agents pathogènes parviennent à franchir ces barrières, le système immunitaire hématopoïétique est sollicité, avec tout d'abord la mise en jeu de la réponse immunitaire innée, puis dans un deuxième temps avec celle de la réponse immunitaire adaptative (fig. 1). La réponse immunitaire innée démarre quelques minutes après le début de l'infection de l'hôte. Elle est seule responsable de la réponse immunitaire jus-

qu'à la mise en route, après quelques jours, de la réponse immunitaire adaptative.¹ L'immunité innée fait donc partie de la deuxième ligne de défense contre les micro-organismes et l'immunité adaptative de la troisième ligne (tableau 1).

Les acteurs de la défense anti-infectieuse

DÉFENSES NON SPÉCIFIQUES	SPÉCIFIQUES	
	NON SPÉCIFIQUES	DÉFENSES SPÉCIFIQUES
1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
Peau intacte	Cellules phagocytaires	Lymphocytes T
Muqueuses et sécrétions	Fièvre et inflammation	Lymphocytes B
Flore microbienne	Substances antimicrobiennes	Anticorps
	Complément (voies des lectines et alterne)	Complément (voie classique)

Tableau 1

* Centre d'étude des déficits immunitaires, hôpital Necker-Enfants-Malades; laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, Inserm U550, faculté Necker; université Paris René-Descartes, faculté de médecine Necker-Enfants-Malades, 75015 Paris. Courriel: picardc@necker.fr

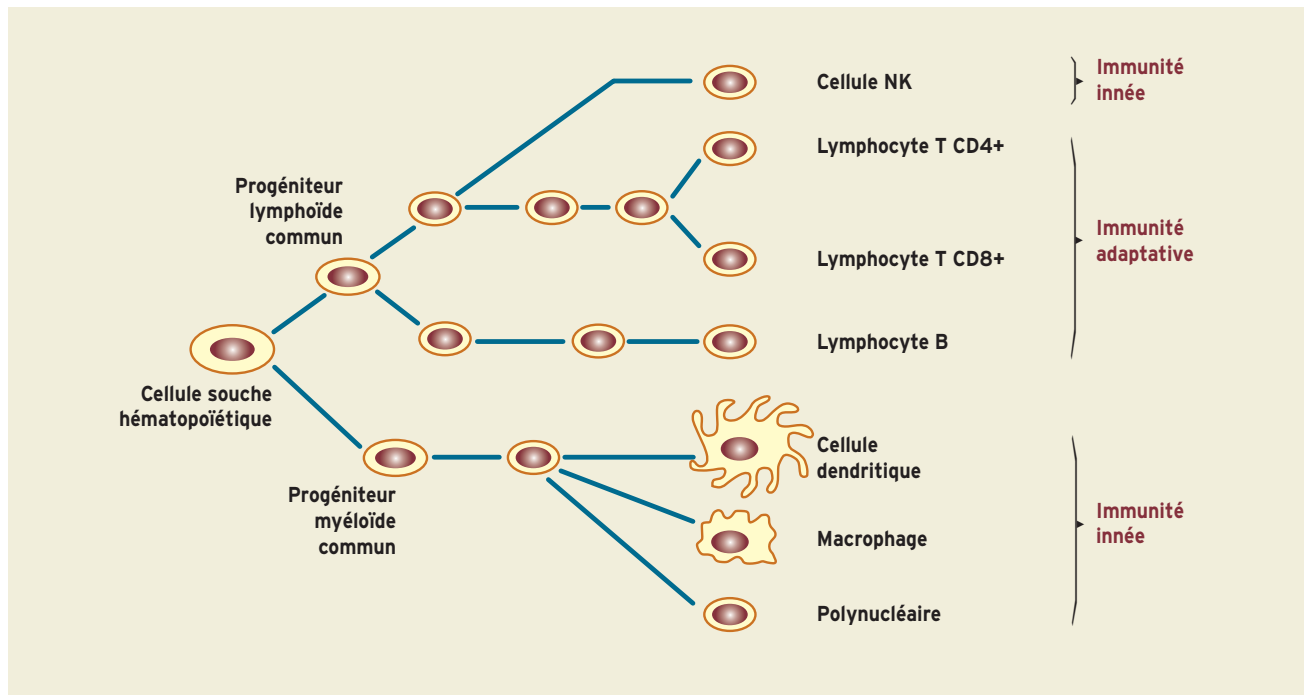


Figure 1 Hématopoïèse leucocytaire. NK : *natural killer*.

IMMUNITÉ INNÉE

Acteurs cellulaires

La réponse immunitaire innée fait appel à plusieurs acteurs qui peuvent être de type cellulaire ou humoral. Les acteurs cellulaires de la réponse innée sont les cellules *natural killer* (NK) et les cellules phagocytaires (fig. 1). Les cellules NK sont des cellules cytotoxiques (cellules « tueuses »), qui ont la capacité de détruire directement certaines cellules infectées ou tumorales. Elles ont un rôle important dans la défense infectieuse, notamment antivirale. Elles ont également la capacité de produire de l'interféron gamma, cytokine particulièrement importante dans la défense antimycobactérienne.² Les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes (ou polynucléaires) sont les cellules phagocytaires. Ces cellules phagocytaires ont un rôle important dans les défenses antimicrobiennes, en particulier dans les défenses antibactériennes et antifongiques. Les cellules phagocytaires sont attirées vers le site de l'infection grâce à la sécrétion locale de facteurs chimiotactiques.¹ Cette migration des cellules phagocytaires est possible grâce à l'expression de molécules d'adhésion leucocytaires, notamment les intégrines et les sélectines. Puis, les cellules phagocytaires, grâce à des récepteurs ou à des molécules membranaires, reconnaissent les agents pathogènes par l'intermédiaire de molécules exprimées à la surface du

Les récepteurs *toll-like* et leurs ligands

RÉCEPTEURS TOLL-LIKE	LIGANDS	AGENT PATHOGENE
TLR2	Liprotéines, lipopeptides	Bactéries, champignons
TLR3	ARN double brin	Virus
TLR4	Lipopolysaccharide	Bactéries
TLR5	Flagelline	Bactéries flagellées
TLR7-8	ARN simple brin riche en guanine et uridine	Virus
TLR9	ADN double brin avec motifs dinucléotides cytosine phosphate guanine (CpG)	Bactéries

Tableau 2 TLR : récepteurs *toll-like*

micro-organisme, et grâce à la présence de complément et d'anticorps à la surface de l'agent pathogène qui sont responsables de son opsonisation.¹ Parmi les récepteurs à la surface des cellules phagocytaires, les récepteurs *toll-like* ont pour fonction de reconnaître des motifs microbiens conservés (tableau 2). La reconnaissance de l'agent pathogène par l'ensemble de ces récepteurs permet son internalisation, c'est la phagocytose. Une fois le pathogène

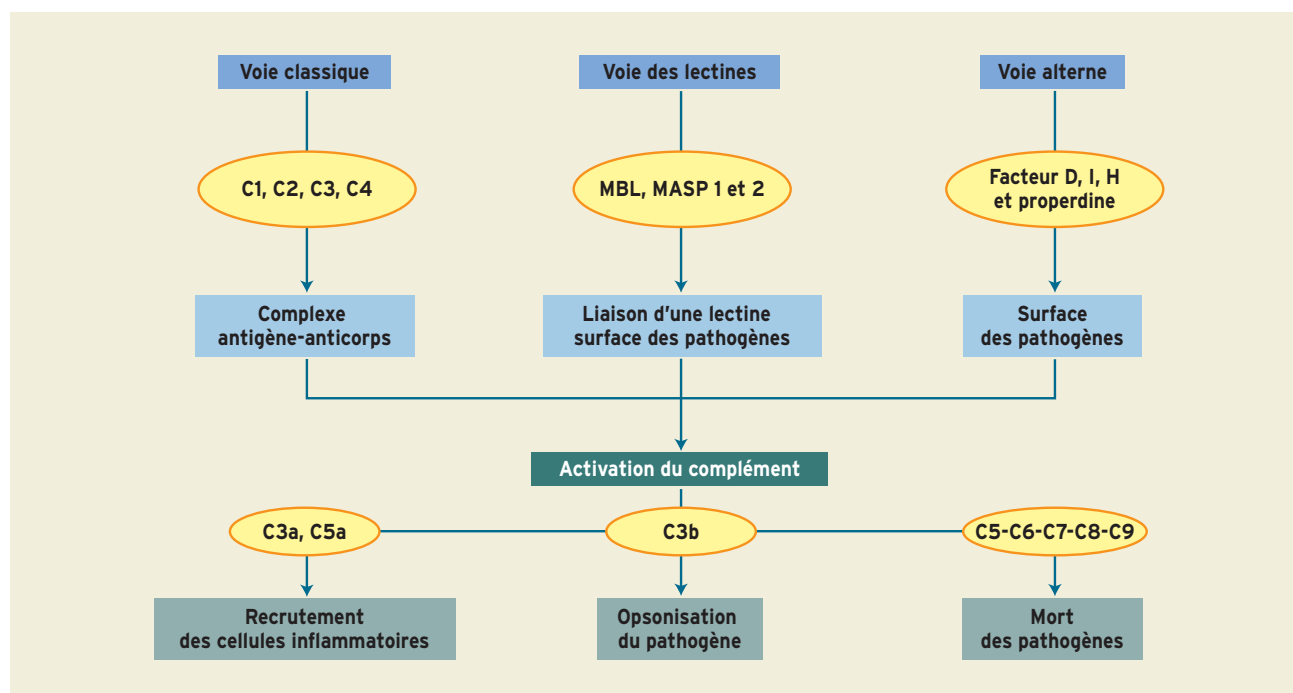


Figure 2 Les voies du complément. C : complément ; MBL : mannose-binding lectin ; MASP : mannose-binding lectin-associated serine protease.

phagocyté, l'explosion oxydative est mise en jeu. Elle dépend, en particulier, de la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) qui permet de générer des produits dérivés de l'oxygène aboutissant à la destruction du micro-organisme phagocyté et à la génération de peptides antigéniques qui vont être présentés aux lymphocytes par les cellules dendritiques (*v. infra*, immunité adaptative).¹

Acteurs humoraux

L'immunité innée humorale fait appel à la production de peptides antimicrobiens, à certains composants du complément et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.³ Les défensines sont des peptides antimicrobiens sécrétés par les leucocytes, en particulier par les polynucléaires neutrophiles et les cellules épithéliales. Elles ont des propriétés antibiotiques vis-à-vis de nombreux micro-organismes. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumour necrosis factor α* (TNF- α), l'interleukine-1 β (IL-1 β) et l'IL-6, entre autres, sont produites par les cellules phagocytaires après fixation des différents motifs microbiens. Les cytokines pro-inflammatoires sont responsables du démarrage et de l'activation de la réponse inflammatoire clinique (fièvre) et biologique (procalcitonine, protéine C-réactive...). La voie alterne du complément et celle des lectines participent à l'immunité innée humorale (fig. 2). Les composants bactériens sont en effet capables de déclencher la voie alterne du

complément, qui permet le clivage du composé C3, puis des composés situés en aval. Cette cascade d'activation est responsable d'une vasodilatation, de la sécrétion de facteurs chimiotactiques (C5a), de l'opsonisation des bactéries, de la lyse bactérienne et de l'activation des cellules phagocytaires (fig. 2).

Récepteurs *toll-like*

L'immunité innée était considérée, jusqu'à il y a peu de temps, comme non spécifique par opposition à l'immunité adaptative, dite spécifique. Cependant, depuis quelques années, la découverte de mécanismes de reconnaissance spécifique des micro-organismes par les récepteurs *toll-like* (TLR) a été mise en évidence (tableau 2). Ces récepteurs, après fixation de leur ligand, induisent la production de cytokines pro-inflammatoires, permettent la mise en jeu de l'explosion oxydative dans les phagocytes, la dégranulation des cellules mastocytaires et la sécrétion de peptides antimicrobiens nécessaires à l'activation de la réponse immunitaire. Les motifs microbiens sont reconnus par le TLR, comme par exemple le lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif par le TLR4 (tableau 2). Les récepteurs TLR, avec les récepteurs de l'IL-1 et de l'IL-18 (IL-1R), appartiennent à la famille des récepteurs *toll-interleukin-1* (TIR). Ces récepteurs ont en commun la conservation de leur domaine intracytoplasmique, le domaine TIR. Les TIR jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée contre les pathogènes, en

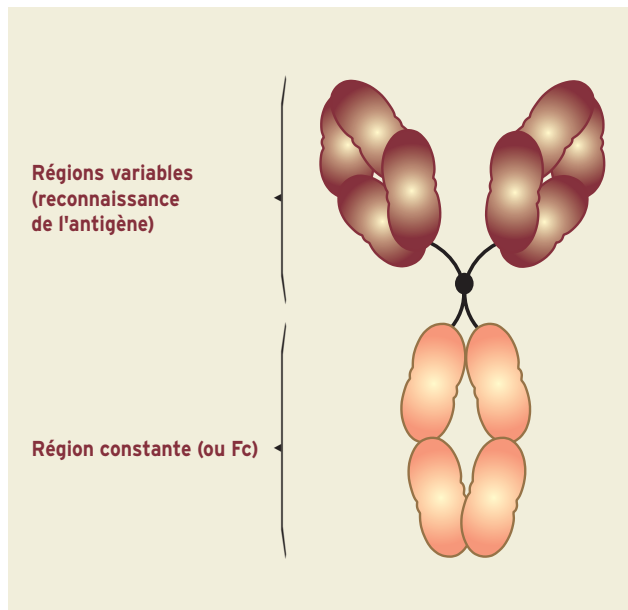


Figure 3 Immunoglobuline.

particulier antibactérienne et antivirale.^{4,5} Ils ont été conservés au cours de l'évolution, comme en témoigne leur présence chez les mammifères, les insectes et les plantes. Lorsque l'infection n'est pas contrôlée par les acteurs de l'immunité innée, l'ensemble de ces mécanismes permet le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Acteurs cellulaires

Le développement du système immunitaire adaptatif nécessite de nombreuses phases de sélection et de maturation des lymphocytes, et surtout l'activation des mécanismes de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi.¹ L'immunité adaptative cellulaire met en jeu les lymphocytes T (lymphocytes qui ont eu une éducation thymique) et les lymphocytes B. Le développement d'une immunité adaptative vis-à-vis d'un antigène nécessite sa reconnaissance par des lymphocytes T ou B, par l'intermédiaire de récepteurs spécialisés. Cette interaction entraîne leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes T ou B effecteurs. Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène uniquement sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II exprimés à la surface de cellules « présentatrices » d'antigènes.

Les cellules professionnelles présentatrices d'antigènes sont les cellules dendritiques. La maturation des lymphocytes T dépend donc d'un antigène et d'un amorçage (*priming*) par une cellule présentatrice d'antigène. Les lym-

phocytes CD8⁺ cytotoxiques reconnaissent l'antigène présenté par une molécule du CMH de classe I. Les lymphocytes CD4⁺ auxiliaires reconnaissent l'antigène présenté par une molécule de CMH de classe II. L'activation des lymphocytes B est déclenchée après liaison de l'antigène à l'immunoglobuline exprimée à la surface des lymphocytes B (fig. 3). Cette activation est amplifiée par les signaux délivrés par les lymphocytes T (par l'intermédiaire des molécules de surface et par la sécrétion de cytokines).

La phase de présentation de l'antigène a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Dans ces organes, les lymphocytes T et B spécifiques de l'antigène vont se multiplier et se différencier : c'est la phase d'induction de la réponse immunitaire.¹ Puis les lymphocytes T vont sortir des organes lymphoïdes pour se rendre au site infectieux : c'est la phase effectrice au cours de laquelle les lymphocytes vont s'activer lors de la reconnaissance de l'antigène pour lequel ils ont été différenciés. Les lymphocytes B activés par l'antigène prolifèrent et se différencient en cellules plasmocytaires (cellules productrices d'anticorps) et en cellules B mémoires. Les réponses cellulaires et humorales sont étroitement liées l'une à l'autre grâce à des mécanismes de régulation et de coopération cellulaire.¹

Acteurs humoraux

Les acteurs de la réponse immunitaire adaptative humorale sont les anticorps produits par les lymphocytes B, et plus particulièrement les plasmocytes, et la voie classique du complément. Les plasmocytes sont issus de la différenciation terminale d'un lymphocyte B. Les anticorps sont des molécules de type immunoglobuline (Ig) [fig. 3] de différents types (IgM, G, A, E et D).¹

Les IgM sont des immunoglobulines pentamériques, elles sont produites en premier lors d'une infection. Les autres immunoglobulines (IgG, A, E et D) sont produites après la phase de commutation isotypique qui nécessite la présentation antigénique et la coopération entre les lymphocytes T et B au sein des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes.¹ Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires du sérum normal, elles ont généralement une affinité pour l'antigène supérieure aux IgM (ce sont des anticorps spécifiques). Les IgA sont sécrétées au niveau des muqueuses, elles jouent un rôle majeur dans la neutralisation des pathogènes présents au niveau des épithéliums. Les IgE ont un rôle dans l'immunité antiparasitaire.

Les anticorps exercent leurs effets anti-infectieux soit par pouvoir neutralisant direct, soit par activation de la voie classique du complément (libération d'anaphylotoxines, opsonisation et lyse membranaire du pathogène) [fig. 2], soit par l'intermédiaire de leur partie constante qui va se fixer sur des récepteurs Fc exprimés par différentes cellules (fig. 3). Ces récepteurs Fc ont pour principale activité de faciliter la phagocytose, la cytotoxicité cellulaire

dépendante d'anticorps, la sécrétion de médiateurs et l'augmentation de la présentation de l'antigène.

Les anticorps spécifiques peuvent être de deux types, soit antiprotidique, soit antipolysaccharidique. Les anticorps de type antiprotidique font appel à une coopération entre les lymphocytes T et B au niveau des organes lymphoïdes. Ils sont produits après une infection ou après une vaccination. Les anticorps de type antipolysaccharidiques font, eux, appel à une réponse lymphocytaire B seule, ils sont produits après une infection par un germe encapsulé (pneumocoque, *Hæmophilus influenzae*...).

MÉCANISMES DE DÉFENSE ANTI-INFECTIEUSE

Défenses antibactériennes pyogènes

Les bactéries dites pyogènes entraînent la formation de pus par l'accumulation et la mort de granulocytes au site de l'infection.¹ L'activation initiale du système immunitaire est non spécifique d'antigènes, et dépendante des macrophages, du complément, des IgM et des polynucléaires neutrophiles. Parallèlement à ce contrôle de l'infection par l'immunité innée se met en place l'immunité adaptative. Dans le cas des bactéries pyogènes, il s'agit principalement des anticorps de forte affinité de type IgG produits après un premier contact. Les IgG spécifiques de l'agent infectieux permettent l'élimination de cet agent lors d'une éventuelle réinfection, en activant la voie classique du complément, mais surtout en permettant l'opsonisation et la destruction rapide de l'agent infectieux par les cellules qui ont des récepteurs pour les fragments Fc des IgG, et en particulier les granulocytes neutrophiles et les macrophages.

Défenses antipathogènes à développement intracellulaire

L'immunité contre les agents microbiens à développement intracellulaire repose essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire, et principalement sur les lymphocytes T CD4+ et sur les macrophages.¹ Le meilleur exemple des agents infectieux appartenant à ce groupe est *Mycobacterium tuberculosis*. Les lymphocytes T spécifiques de l'antigène sont principalement des lymphocytes T CD4+, ils sont capables de produire de l'interféron gamma qui agit en synergie avec le TNF- α pour activer les macrophages, cellules effectrices de cette réponse. Ces macrophages sont capables de phagocyter les cellules infectées et de tuer l'agent infectieux, par la production de radicaux libres de l'oxygène, de monoxyde d'azote et d'autres molécules. Ces lymphocytes T et les macrophages produisent également des chimiokines, qui favorisent le recrutement local de nouveaux lymphocytes et de nouveaux macrophages. Cette accumula-

tion entraîne l'apparition d'un granulome spécifique à ce type d'infection, car caractérisé par l'accumulation de macrophages et de lymphocytes T.

Défenses antivirales

Les virus se caractérisent par une vitesse de multiplication souvent exceptionnelle et un développement intracellulaire.¹ Le rôle de l'immunité innée est fondamental lors de la primo-infection virale, qui repose principalement sur les cellules NK qui tuent des cellules en train de répliquer le virus et produisent de l'interféron. Puis l'immunité adaptative prend le relais avec les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4+, T CD8+ et B. Les lymphocytes T CD8+ ont également, comme les cellules NK, des fonctions cytotoxiques qui permettent la reconnaissance et la destruction des cellules infectées. Parallèlement au développement de cette réponse cytotoxique lymphocytaire T CD8+ se développe une réponse lymphocytaire B spécifique d'antigène, qui aboutit à la production d'IgM puis d'IgG spécifiques du virus qui ont un pouvoir neutralisant et un rôle important dans la prévention des réinfections.

Défenses antifongiques

Les infections fongiques peuvent être muqueuses, sous-cutanées, systémiques ou viscérales.¹ En cas d'infection muqueuse, la sécrétion d'IgA et l'immunité cellulaire sont impliquées. Pour les autres types d'infections, l'activation initiale du système immunitaire est dépendante des macrophages, du complément, des IgM et des granulocytes neutrophiles. Parallèlement à ce contrôle de l'infection par l'immunité innée se met en place l'immunité adaptative semblable à celle mise en jeu lors des infections bactériennes.

Défenses antiparasitaires

Les parasites ont pour caractéristique de provoquer des infections chroniques.¹ Les cellules effectrices comme les macrophages, les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles et les plaquettes ont un rôle cytotoxique vis-à-vis des vers et des protozoaires. Les anticorps et le complément jouent un rôle important dans la défense contre certains parasites extracellulaires. Les lymphocytes T ont un rôle majeur dans la défense des parasites à développement intracellulaire. ■

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

SUMMARY Immunity and anti-infection defenses

The roles of the immune system are to protect the host from the various pathogenic agents and to ensure the tolerance to self. It brings into play two categories of processes which appeared successively during the evolution, innate immunity and adaptive immunity. The actors of these two processes will be recruited in a sequential way in the event of infection by a micro-organism.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1639-44

RÉSUMÉ Immunité et défenses anti-infectieuses

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'individu des différents agents pathogènes et d'assurer la tolérance au soi. Il met en jeu deux catégories de processus qui sont apparus successivement au cours de l'évolution, l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les acteurs de ces deux processus vont être recrutés de manière séquentielle en cas d'infection par un micro-organisme.

RÉFÉRENCES

1. **Roitt IM, Brostoff J, Male D.** Immunologie. Bruxelles, De Broeck université, 2002.
2. **Filipe-Santos O, Bustamante J, Chaggier A, et al.** Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006;18:347-61.
3. **Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V.** Déficits en protéines du complément en pathologie humaine. *Presse Med* 2006;35: 861-70.
4. **Picard C, Puel A, Bonnet M, et al.** Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299:2076-9.
5. **Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al.** Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006;314:308-12.

Déficits immunitaires : le répertoire

RECOMMANDATIONS, SOCIÉTÉS, SITES...

www.has-sante.fr

Sur le site de la Haute Autorité de santé, le plus simple est de taper « déficits immunitaires » dans la case recherche : cela donne accès à quatre recommandations professionnelles, de nombreux avis de la commission de la transparence et à un document pour l'évaluation des pratiques professionnelles... Faites votre choix en cliquant à la rubrique « type ». Vous pouvez aussi rechercher sur la page d'accueil dans « toutes les publications/maladies infectieuses ».

www.ceredih.fr

Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) permet une meilleure reconnaissance en France des déficits immunitaires primitifs. Sur son site sont indiquées les adresses des centres potentiels compétents, des laboratoires d'immunologie.

www.orpha.net

Le site Orphanet informe sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Les maladies et syndromes sont classés par ordre alphabétique ; il faut donc taper « déficit immunitaire » dans la case de recherche et cliquer sur le déficit

de votre choix : sur chaque déficit, des informations sur la maladie, le diagnostic, les traitements, les publications référencées sur *Medline*, les réseaux, les associations de patients, les essais, les registres, des liens vers d'autres sites, etc. Bref une mine d'informations pour les professionnels, les malades et leurs familles !

www.associationiris.org

Des patients atteints de déficits immunitaires primitifs, leur famille et des personnels soignants ont créé en 1998 l'association IRIS (Immunodéficience



héréditaire : recherche, information, soutien ; association référente pour les pays francophones) pour s'unir, rompre l'isolement, développer l'information sur les déficits immunitaires primitifs et leurs traitements, améliorer le diagnostic de ces maladies génétiques rares (nombreuses mais encore très méconnues) soutenir les patients et les représenter auprès des différents acteurs (pouvoirs publics, laboratoires,...) concernés par les questions sociales et de santé, et enfin encourager la recherche. IRIS édite des brochures ou films que vos patients peuvent commander sur Internet (Immunoglobulines intraveineuses : choisir le domicile ? Vivre

libre, le traitement du déficit immunitaire à domicile), une lettre de liaison des patients atteints de déficits immunitaires primitifs (*Le Messager*, version PDF sur le site), et une lettre d'information sur la vie associative (*Le Fil d'IRIS*, version PDF sur le site).

www.cvid.info

Ce site est celui de l'*European Consortium for Primary Antibody Deficiencies* (Impad). Un petit drapeau bleu blanc rouge permet d'accéder d'un clic à l'espace francophone et plusieurs menus sont proposés : patient (fiche d'information sur les déficits immunitaires communs variables ; 10 signes d'alertes qui doivent évoquer un déficit immunitaire primitif...), professionnels, partenaires du groupe, programme de recherche et des liens (Iris)...

www.cri-net.com

Le Club Rhumatismes et Inflammations met en ligne sur son site de nombreuses informations concernant les traitements par les anti-TNF : fiches pratiques (bilan préthérapeutique), recommandations actualisées en 2007 (Utilisation des anti-TNF alpha au cours de la polyarthrite rhumatoïde ; Utilisation des anti-TNF alpha dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique).