

Le Rôle du Terrain

Introduction

Il existe une distinction entre les pathogènes stricts et les opportunistes. Il y a donc une importance de l'état immunitaire de l'hôte pour le développement d'un pouvoir pathogène. Pour comprendre le rôle du terrain on étudie d'abord les différents mécanismes du système immunitaire. On discutera aussi des différentes déficiences possibles.

Il y a différents niveaux de protection pour le système immunitaire:

- barrières relatives aux muqueuses,
- réponse immunitaire non-spécifique (intervention du complément + phagocytose avec les macrophages),
- immunité spécifique (intervention des lymphocytes B producteurs d'Ac et L_T).

1. La barrière cutanéomuqueuse

• Mécanisme d'action

Au niveau de cette barrière, on considère qu'il y a une barrière physique qui est établie. En particulier la peau avec le phénomène de kératinisation des cellules épithéliales supérieures. Elle assure la formation d'une couche de cornée qui empêche la pénétration des bactéries.

Il y a une autre phénomène: la desquamation qui correspond au renouvellement naturel des cellules, ce qui permet d'éliminer régulièrement les bactéries commensales de la peau.

Au niveau des muqueuses, il s'agit d'une barrière chimique, il n'y a plus le phénomène de kératinisation donc la barrière physique est bcp moins efficace à ce niveau. Donc les sécrétions qui maintiennent les muqueuses humides contiennent des substances qui vont limiter la prolifération bactérienne.

Par exemple, dans l'estomac ainsi que dans le vagin : acidité du milieu limite la multiplication et la survie des microbes. L'estomac produit des sécrétions acides. Tandis que le vagin est peuplé d'une flore particulière, notamment des lactobacillus qui fermentent et acidifient le milieu.

Autre exemple: le lysozyme au niveau des larmes et de la salive, cette enzyme agit sur les liaisons β 1-4 du peptidoglycane des parois des bactéries.

Enfin les glycoprotéines dans le mucus des muqueuses respiratoires: il piège les bactéries et facilite leur élimination grâce aux mouvements des cils vibratiles de la muqueuse et grâce à la toux.

• Défaillances

Plaie = rupture mécanique.

Atteinte d'origine iatrogène = toutes les lésions consécutives à un acte médical (par ex les sondes sont autant de voies d'entrée pour les microbes car certains germes peuvent adhérer aux parois).

Perturbation des sécrétions liées à une malnutrition, une variation hormonale, maladie (ex: mucoviscidose = hyper production de mucus où se piège des germes comme Pseudomonas et qui s'y multiplient).

Mycoses / irritation = non respect de la flore commensale de la peau, il peut y avoir des infections.

2. Réponse immunitaire non-spécifique

• Présentation générale des mécanismes

Lorsqu'une bactérie rentre dans l'organisme, elle est prise en charge par un premier mécanisme = la réponse immunitaire non spécifique.

Il s'agit d'une réponse inflammatoire + phagocytose.

Réaction inflammatoire:

Ensemble de symptômes qui apparaissent localement au niveau du site d'introduction des organismes.

- > rougeur qui vient du sang: dilatation des capillaires,
- > œdème lié à l'exsudation de protéines du liquide plasmatique,
- > chaleur et douleur, du à l'accumulation et surtout la dégranulation des polynucléaires neutrophiles et macrocytes.

Tout ceci est le résultat d'une cascade d'événements qui surviennent suite à l'introduction de l'agent pathogène. Cette cascade débute par l'activation du « complément ».

Complément = ensemble d'une vingtaine de protéines qui sont présentes naturellement dans le plasma mais sous forme inactive. Elles s'activent en cascade suite à l'introduction d'un élément étranger dans l'organisme, et facilite sa destruction.

La majorité des protéines du complément sont désignées par « c » et un chiffre (qui correspond à l'ordre de découverte). => activation exponentielle = « réponse explosive ».

Les molécules les plus importantes sont c3 qui circule tel quel dans l'organisme. Au contact du organisme, le c3 induit les molécules c3a et c3b. Le c3b est une molécule importante, il est dit facteur d'opsonisation --> il recouvre la bactérie.

Le c3a a un rôle de « facteur chimiotactique », c'est une substance capable d'attirer les macrophages et les polynucléaires.

Il y a également toute une série de facteurs: c56789 qui constituent le « complexe d'attaque membranaire » = ensemble de protéines qui s'insèrent dans les membranes des organismes et forment des pores qui laissent passer à la fois les ions et l'eau ce qui entraîne la lyse des cellules.

Phagocytose:

Essentiellement effectuée par les macrophages (monocytes des tissus). Ils sont attirés sur le lieu de l'infection par le chimiotactisme. Il y a d'abord phénomène de reconnaissance: les macrophages reconnaissent les éléments qui ont été opsonisés, ceux là même englobent alors l'élément étranger ce qui entraîne la formation d'une vésicule autour du microbe = c'est le « phagosome ». A l'intérieur de la cellule, le phagosome fusionne avec d'autres vésicules, les lysosomes qui contiennent des enzymes hydrolytiques. On appelle ces vésicules des « phagolysosomes », il s'y effectue la digestion du microbe.

- très forte acidification de cette vésicule, ce qui entraîne l'activation des enzymes hydrolytiques,
- choc oxydatif = production de molécules oxydantes comme le peroxyde d'hydrogène...

Ces deux étapes détruisent complètement l'élément étranger.

La phagocytose entraîne également la réponse immunitaire spécifique. Les débris du microbe s'associent avec les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et sont ainsi exposés à la surface du phagocyte lorsque le contenu du phagolysosome est libéré. Ceci permet la présentation des Ag étrangers aux cellules de l'Immunité spécifiques : L_B et L_T .

• Défaillances du complément

Étudiées par l'expérimentation animale.

Création de déficiences en complément, on note que la sensibilité est accrue pour toutes les infections (locales ou générales).

Au niveau Humain, les déficiences du complément correspond à des problèmes génétiques. Les conséquences ne sont pas les mêmes selon le facteur du complément qui est atteint.

Par ex: déficience en c3 = problème de sensibilité accrue aux gerles dont la reconnaissance dépend de l'opsonisation, comme *Streptococcus pneumoniae*. Une déficience en c5 jusqu'à c9 = sensibilité accrue aux bacilles G(-) avec une double membrane, tels que *Neisseria meningitidis*

• Défaillances des neutrophiles

Toute réduction du nombre de neutrophiles (neutropénies) altère les défenses de l'hôte car

ils sont des acteurs actifs de la réponse inflammatoire lors de la dégranulation ils libèrent des leucotriènes, prostaglandines, histamines qui sont responsables de la dilatation des vaisseaux (rougeur + chaleur), stimulation des terminaisons nerveuses (douleur), du chimiotactisme.

Causes de neutropénies: Peuvent être d'origine endogène (cad génétique) comme les maladies auto-immunes; maladies congénitales; maladies de la moelle osseuse. Mais peuvent être également d'origine exogènes: infection comme la mononucléose provoquée par le virus d'Epstein Barr qui conduit à une diminution du nombre de neutrophiles; ou comme les hépatites.

Enfin des traitements chimiques comme les chimiothérapies cancéreuses peuvent en être la cause.

3. Réponse immunitaire spécifique

• Présentation générale

Grâce à la présentation des antigènes après digestion lors de la phagocytose du microbe, les L_B et les L_{TCD4+} vont être capables de reconnaître ces Ag. Vont être alors activées que les cellules spécifiques. Activation = prolifération clonale. Il y a ici formation de « cellules mémoires » qui vont se maintenir au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle permettent une réponse suivante plus rapide (cf vaccination).

Il y a aussi production de « cellules effectrices » cad des cellules productrices d'Ac dans le cas du L_B (il faut 10 jours pour produire des Ac lors du 1er contact avec l'agent pathogène). Production d'interleukines par les L_{CD4+} ou $L_{T\text{ Helpers}}$, elles stimulent les L_B et d'autres cellules du système immunitaire.

Mécanisme d'action des Ac:

Ac peuvent bloquer les toxines (cad les rendre inactives). On distingue des sous classes d'Ig en fonction de la nature de l'Ag reconnu (glucidique, protéique, ...).

• Différents types de disfonctionnement

Il existe différentes origines:

- pathologies congénitales
- atteintes d'organes lymphoïdes primaires
- maladies telles que cancer des cellules du sang, leucémies, ...
- traitement immunodépresseur

l'âge : le système immunitaire du nouveau né est « très immature » ainsi les Ac donnés par la mère (placenta + allaitement) sont très importants. Le système immunitaire de nouveau né devient « autonome » vers l'âge de 6mois, mais toutes les classes d'IgG ne sont pas encore produites (par exemple les IgG2 ne sont important qu'à partir de 2 ans).

Conclusion:

L'état de l'ensemble de protection de l'hôte est déterminé pour une lutte efficace contre les infections.

- Diminution de la concentration des protéines du sérum
- LT immatures
- Diminution de la production d'Ig

=> qd fatigue, stress, mauvaise hygiène de vie, ...

L'efficacité du système immunitaire va être déterminant pour définir une infection locale ou généralisée.