

Immunologie

Cours 1.1 : Introduction au système immunitaire	10
I - L'immunologie: définition	10
II - Rôle du système immunitaire	10
III - Le système immunitaire	10
IV - Cellules du systèmes immunitaire	11
V - Molécules du système immunitaire	12
VI - Les réponses immunes	13
VII - Réponses immunitaires primaires et secondaires	16
VIII - L'immunologie, importance en médecine	16
Cours 1.2 : Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité	17
I - Les intervenants de la réponse auto-immune	17
II - Facteurs génétiques, prédisposition génétique	19
III - Facteurs déclenchant l'auto-immunité	20
IV- Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité	21
V - Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns	24
VI - Exploration de l'auto-immunité	27
En conclusion	27
Cours 2 : Surveillance des biothérapies	28
Anticorps monoclonaux	28
Les anti-TNF/TNF-R	28
Anti CD20 = rituximab	29
Surveillance Biologique du traitement par anti-CD20, anti-TNF	29
Anakinra: IL-1 RA	29
Natalizumab (Tysabri®), anti $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$	30
Immunosuppresseurs de la greffe	30
Anti CD52 = alemtuzumab CAMPATH	30
Quelles vaccinations peut-on proposer en cours de traitement par: – anti-TNF α ? – anti-CD20?	31
Risques spécifiques des Thérapies cellulaires	31
Limites	32
Principaux risques des Biothérapies	32
Cours 3.1 : Syndromes lymphoprolifératifs	33
Cours 3.2 : Système immunitaire au cours des âges	33
I- Système immunitaire du jeune enfant	33
II - Système immunitaire au cours de la grossesse (nouveau 2019)	34

III - Vieillessement du système immunitaire	38
Cours 4.1 : Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale	43
Les effecteurs de l'immunité innée	43
Les effecteurs de l'immunité adaptative	43
Les principales étapes d'une réaction immunitaire efficace	44
Le système immunitaire reconnaît-il les cellules tumorales ?	44
Une cellule tumorale n'a pas de puissants signaux d'alerte	45
Les antigènes associés aux tumeurs (TAA)	45
Les cellules du système immunitaire peuvent reconnaitre des cellules cancéreuses	46
Les mécanismes d'immunosuppression	49
Exemple des cellules dendritiques (DC)	49
Importance des molécules	50
de costimulation ⇒	50
Les points de contrôle immunitaires	50
Du microenvironnement à l'immunothérapie des cancers	51
Stratégie d'inhibition des Immune checkpoints	51
Conclusions : vers la combinaison des stratégies	51
Cours 4.2 : Allergies et hypersensibilité	52
Classification organique des hypersensibilités	52
Sources allergéniques	52
Classification mécanistique des allergies	53
Classification de Gell & Coombs	53
IgE	57
Polynucléaire basophile	57
Mastocytes	57
Polynucléaire �osinophile	58
Cinétique des réactions de type I (G&c)	58
Effets de l'histamine	59
Allergie et atopie	60
Démarche diagnostique en allergologie	61
Prise en charge	62
Conclusion	62
Cours 5.1 : Mécanismes de l'Alloréactivité, des rejets de greffes et GVH	63
Immunité de greffe	63
Mécanismes du rejet de greffe	64
Coopération cellulaire et Activation des Lymphocytes B	66
Trois fonctions principales des anticorps	66
Prévention du rejet de greffes:	66
Cours 5.2 : Immunosuppresseurs et glucocortico�ides	69
Introduction	69

I- Corticoïdes	69
II - Immunosuppresseur	72
Conclusion	80
Cours 6 : Mécanismes d'action des vaccins et rôle des adjuvants	81
Importance de la vaccination en santé publique	81
La vaccination	81
Leur efficacité	81
Les vaccins	82
Quels sont les mécanismes immunologiques associés ?	83
Spécificités et limites des vaccins ?	84
Conclusion	87
Cours 7.1 : Déficits immunitaires primitifs	88
Introduction	88
I - Déficits immunitaires primaires	88
II - Comment explorer un déficit immunitaire	90
1- Défaut de maturation des lymphocytes	91
a. DICS	92
DICS T- B-	92
DICS T- B+	92
Syndrome de DiGeorge	93
Syndrome de Wiskott Aldrich	93
b. Défaut de maturation des LyB: agammaglobulinémies	93
2. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes:	94
a. Syndrome d'hyper-IgM par déficit en CD40L ou CD40	94
b. Déficits Humoraux	94
c. Le syndrome des lymphocytes nus (DIC)	95
3 - Déficit de l'immunité innée	95
a. Anomalies des phagocytes : infections bactériennes ou mycosiques disséminées	95
b. Déficits en facteurs du complément :	95
4 - Défaut de l'homéostasie des lymphocytes	96
a. Syndrome IPEX	96
b. Syndrome d'APECED	96
III - Approches thérapeutiques	96
Cours 7.2 : Déficits immunitaires VIH	97
Déficit immunitaire acquis: aspects immunologiques de l'infection par le HIV	97
Epidémiologie du VIH	97
Physiopathologie de l'infection par le VIH en 3 étapes	98
Mécanismes impliqués dans la réponses immunes anti-VIH	104
Restauration immune sous traitement c-ARV	107

Cours 1.1 : Introduction au système immunitaire

I - L'immunologie: définition

Ensemble des réactions coordonnées cellulaires et humorales interagissant entre-elles et tendant à maintenir l'intégrité tissulaire de l'individu.

Initialement décrit comme un système de défense qui distingue ses propres constituants (le soi), des éléments extérieurs (le non-soi). En fait, une définition plus exacte définit le système immunitaire comme réactif aux signaux du danger. Le système immunitaire tolérerait tout élément inoffensif pour l'organisme mais s'opposerait aux éléments dangereux

- Elements dangereux (infections, tumeurs, greffes) : reconnus car ils contiennent des molécules particulières identifiables par le système immunitaire
- Signaux de danger
 - ◆ Exogènes: émis par les micro-organismes
 - ◆ Endogènes: émis par les tissus endommagés (par nécrose ou stress) ou transformés (cancers) entraînent l'activation des cellules de l'immunité.

II - Rôle du système immunitaire

- ❑ Reconnaître et tolérer ses propres molécules, reconnaissance et tolérance du soi afin que le sujet ne "s'autodétruisse pas". Rupture de tolérance au soi = maladies autoimmunes
- ❑ Reconnaître et éliminer le non soi bactérien afin de lutter contre les agents pathogènes
- ❑ Reconnaître et éliminer le soi altéré. Dans certains dysfonctionnements cellulaires consécutifs à un stress, par exemple une infection intracellulaire, l'expression de certaines molécules membranaires peut être modifiée.
- ❑ Reconnaître l'absence de soi sur des cellules et élimination de ces dernières. C'est le cas de cellules néoplasiques, ou infectées par des virus, avec abolition de l'expression de certaines molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

III - Le système immunitaire

Ensemble de :

- Tissus
- Cellules disséminées dans tout l'organisme et circulant par sang et lymph
- Molécules

La communication entre les cellules est assurée par

- Contacts directs : de type R / L
- A distance par des molécules sécrétées :
 - Cytokines (lymphokines, interleukines)
 - Chimiokines
- Un code : le CMH

L'immunité naturelle ou innée

- immédiatement efficace
- est non spécifique de l'agent infectieux et reconnaît des structures très conservées et partagées par plusieurs classes de microorganismes (PAMP = Pathogen Associated Molecular Pattern) grâce à des récepteurs (PRR = Pattern recognition receptor)
- pas de mémoire (mécanisme non amélioré par des expositions répétées au même microorganisme)
- mécanismes effecteurs: reposent sur la **phagocytose** et le potentiel **cytotoxique** de certaines cellules
- interagit avec l'immunité spécifique qu'elle aide à recruter
- 99,99% des infections sont contrôlées par l'immunité innée

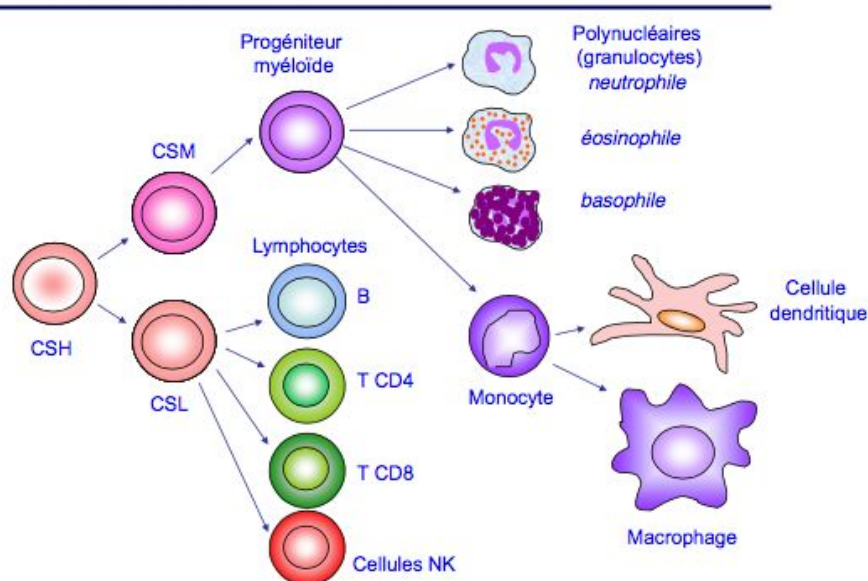
L'immunité spécifique ou adaptative

- différé dans le temps (réponse primaire et secondaire)
- très spécifique de l'agent perturbateur
- induite par un premier contact avec l'agent infectieux dans les **organes lymphoïdes secondaires** (ganglions lymphatiques, rate, système immunitaire associé aux muqueuses).
- donne lieu à un état de résistance par le développement d'une mémoire (principe de la vaccination)
- Mécanismes effecteurs:
 - Ac (réponse humorale)
 - cytotoxicité LT (réponse cellulaire)

IV - Cellules du système immunitaire

- Cellules
- Organes centraux de production : moelle osseuse, thymus (organes lymphoïdes primaires)

Les Cellules Immunocompétentes ont un Précurseur Commun



Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- maturation des lymphocytes
- marqueurs spécifiques de lignée, récepteur spécifique de l'antigène, éducation (sélection)
- production en périphérie de lymphocytes T ou B naïfs

Fonctions de la moelle épinière

- maintien d'un contingent de cellules souches et production des cellules hématopoïétiques
- maturation et différenciation des **prolymphocytes B en lymphocytes B** matures (BCR, marqueurs) aptes à coloniser les organes lymphoïdes secondaires
- hébergement des B activés par l'antigène en provenance des organes secondaires et qui se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, à longue durée de vie

Fonctionnement du thymus

Multiplication intense (plusieurs millions de cellules produites/j) de précurseurs CD34+44+ issus de la MO entrent par voie sanguine et se multiplient au niveau du cortex superficiel (**cellules doubles négatives**)

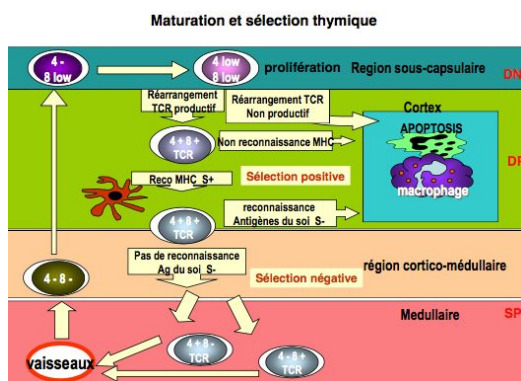
Maturation, différenciation des LT : avec acquisition...

- du **récepteur** à l'antigène TCR (réarrangement des gènes du TCR)
- des **marqueurs** de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)

Sélection des lymphocytes doubles :

permet la tolérance au soi

- **Positive** : survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH
- **Négative** : destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi



V - Molécules du système immunitaire

Les cytokines/chimiokines : molécules solubles de communication entre les cellules

Cytokines

- Petites glycoprotéines sécrétées constitutivement ou *de novo* lors d'une activation cellulaire
- Agissent à **faible** concentration sur un récepteur spécifique
- Localement ou à distance
- Rôle dans **modulation** des réponses immunes
- Rôle dans l'**hématopoïèse**

Chimiokines

- Petites protéines principalement sécrétées en réponses à des **facteurs pro-inflammatoires**
- Agissent sous forme de **gradient**
 - Rôle dans la **migration** des cellules lors des réponses immunes
 - Rôle dans la **prolifération** cellulaire et hématopoïèse

Molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Molécules de membrane cellulaire différentes d'un sujet à l'autre

Molécules de classe I (A, B, C) : présentation plus larges = sur toutes les cellules nucléées

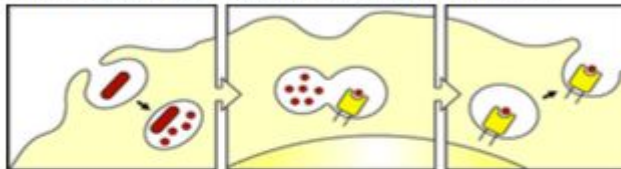
Molécules de classe II (DP, DR, DQ)

Polymorphiques : A 144, B 286, C 80 allèles ...

2 haplotypes exprimés de façon codominante

- Présentation ag aux LT :

CHM Classe II, cellules présentatrices, présentent les pathogènes extracellulaires aux CD4



CHM Classe I, toutes les cellules nucléées, présentent les pathogènes intracellulaires aux CD8

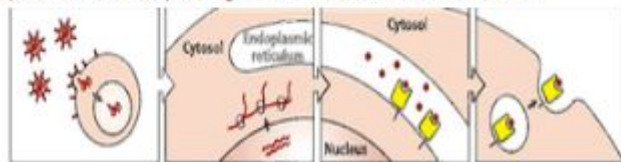
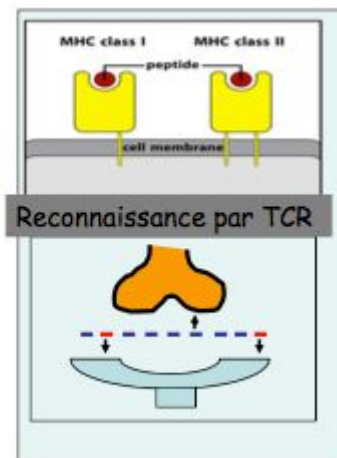
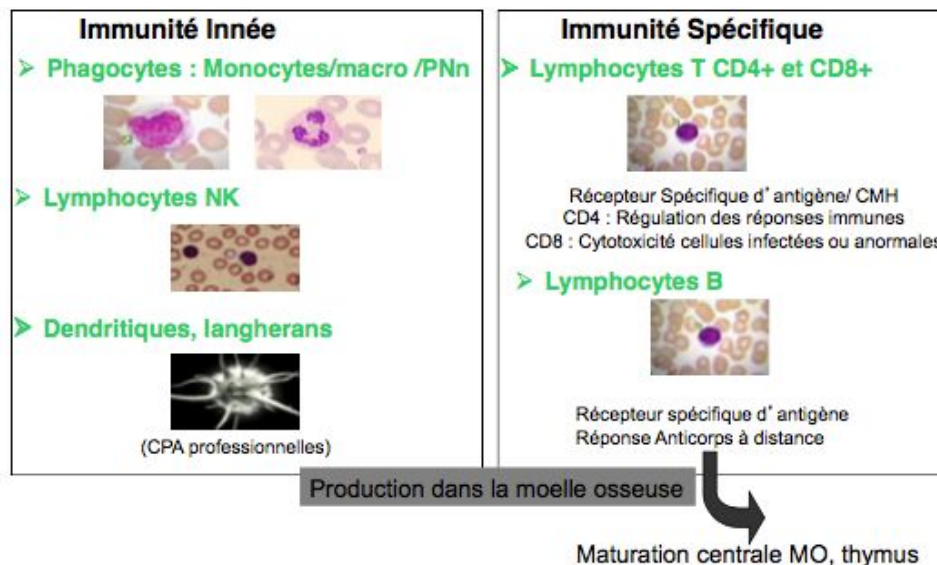


Figure 1-31 Immunobiology 7e (© Garland Science 2008)



VI - Les réponses immunes

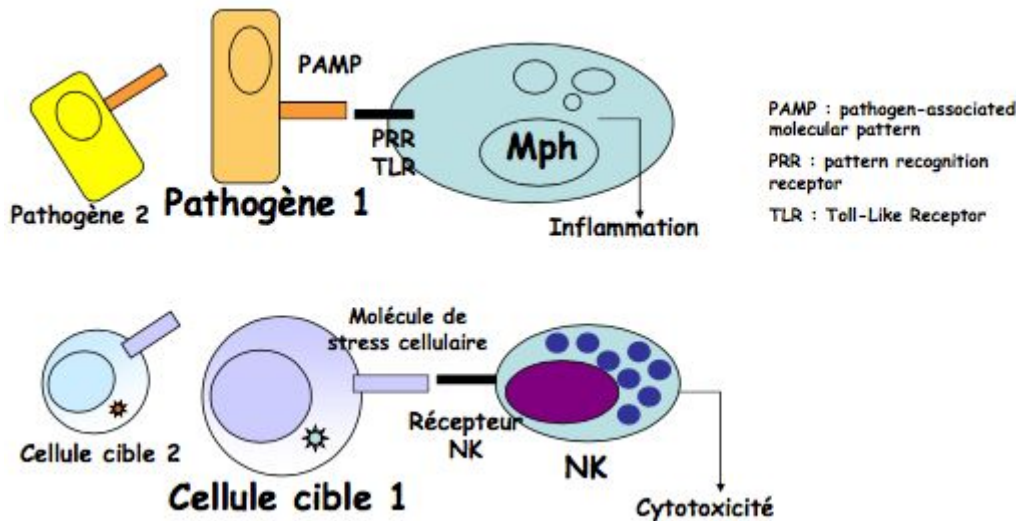


La réponse immune innée

- Première ligne de défense
- Barrières anatomique, physiologique, phagocytaire, inflammatoire
- En l'absence de réponse immunitaire, les cellules de l'immunité innée sont dans les tissus
- Mise en jeu rapide, pas de maturation : immédiatement recrutables +++
- Pas de mémoire

Des récepteurs pour reconnaître des structures associées aux pathogènes

- Récepteurs codés dans la lignée germinale, diversité limitée, distribution identique sur un type cellulaire
- Reconnaissance de signaux de danger distinction globale soi/non soi

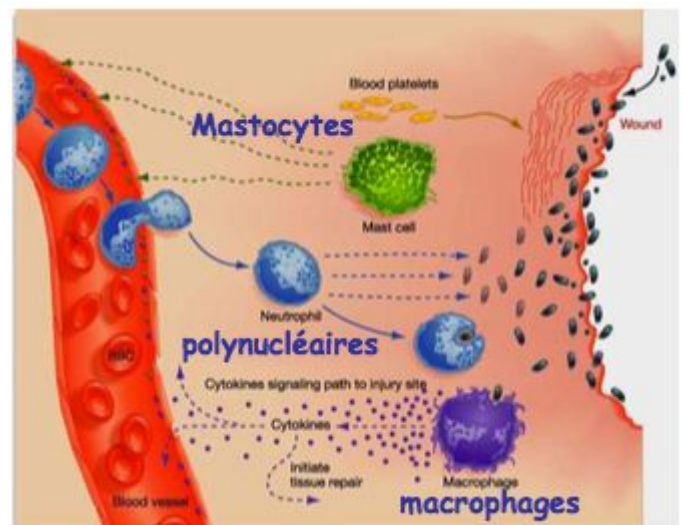


La réponse immune innée, phagocytose et inflammation

Mécanismes cellulaires: phagocytose, activités microbicides, cytotoxicité

Mécanismes humoraux: complément, médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines, protéines de la phase aigüe de l'inflammation)

Cytokines pro-inflammatoires :
 IL-1, IL-6, TNF α



La réponse immune adaptative

- Apparue il y a seulement 450 millions d'années, ne concerne que les vertébrés gnathostomes (mâchoires)
- Immunité cellulaire T, immunité humorale B
- Reconnaissance spécifique d'antigènes (Ag)
- En l'absence de réponse immunitaire les cellules de l'immunité adaptative sont dans les tissus et organes lymphoïdes secondaires (circulation)
- Mise en jeu lente, nécessité d'une maturation périphérique
- Création d'une mémoire immunitaire

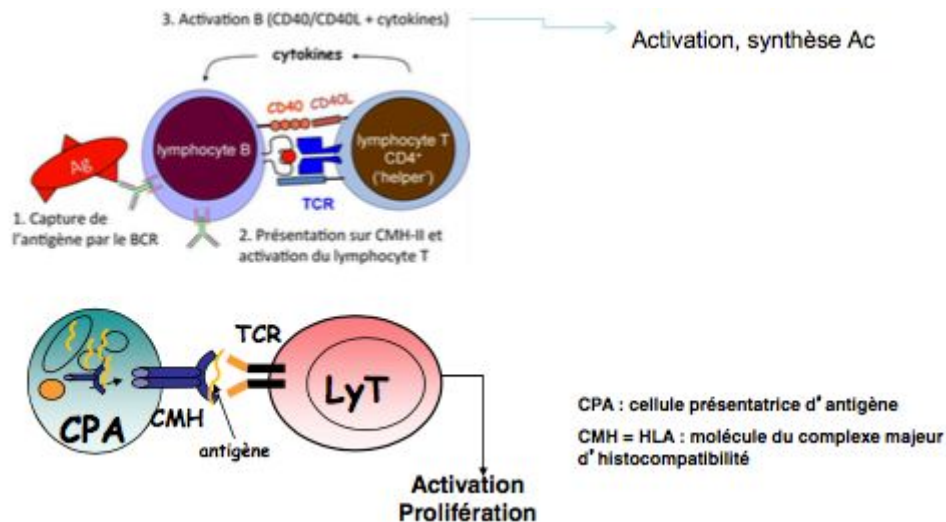
BCR : B cell receptor (Ig de surface)
 TCR : T cell receptor

Des récepteurs pour reconnaître spécifiquement des épitopes

Récepteur spécifique d'antigène (non soi) : BCR pour les LB sous leur forme native et TCR pour les LT reconnaissent en fonction du CMH

Créés par recombinaison, diversité importante

Notion de clone : 1 antigène $\leftrightarrow$ 1 lymphocyte



Organes et tissus lymphoïdes secondaires

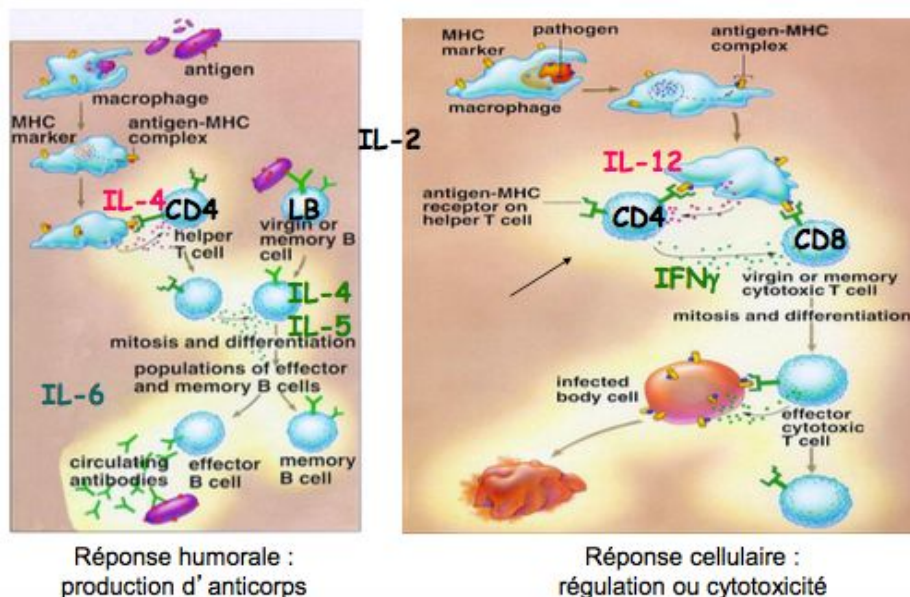
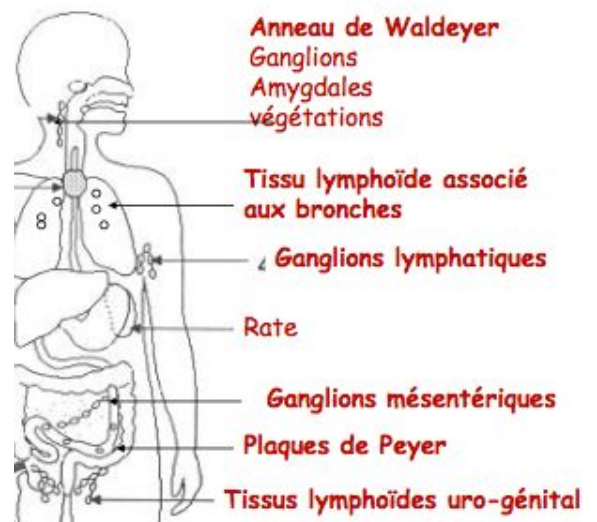
Dépendent des organes lymphoïdes primaires et des antigènes de l'environnement pour leur développement

Concentration des antigènes : de la lymphe (ganglions), du sang (rate), des muqueuses (tissus lymphoïdes)

Rencontre avec les lymphocytes B, T

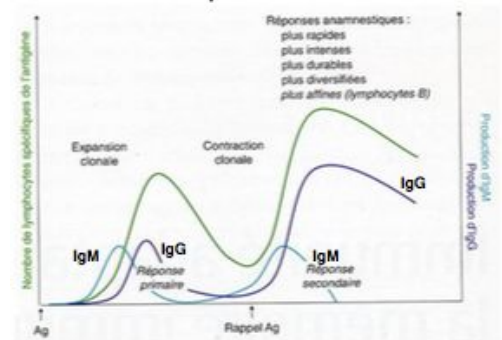
Sièges de la mise en place des réactions immunitaires

Les réponses immunes spécifiques: humorale et cytotoxique

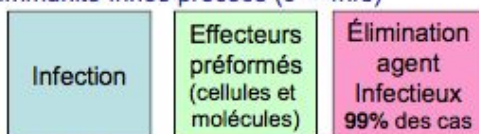


VII - Réponses immunitaires primaires et secondaires

- **Réponse primaire** qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires est le résultat de la rencontre d'un lymphocyte naïf et de son antigène
- **Réponse secondaire** qui se produit lors d'exposition ultérieures au même antigène
- Elle résulte de l'activation des lymphocytes mémoires T ou B à longue durée de vie induits lors de la réponse primaire
- Cette réponse secondaire ou mémoire est **plus rapide, plus ample, plus durable**

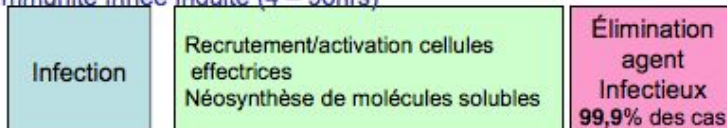


Immunité Innée précoce (0 – 4hrs)

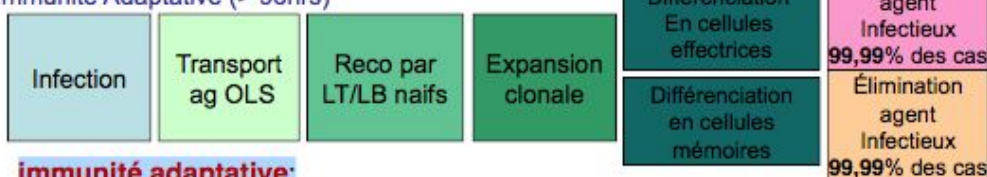


immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections

Immunité Innée Induite (4 – 96hrs)



Immunité Adaptative (> 96hrs)



immunité adaptative:

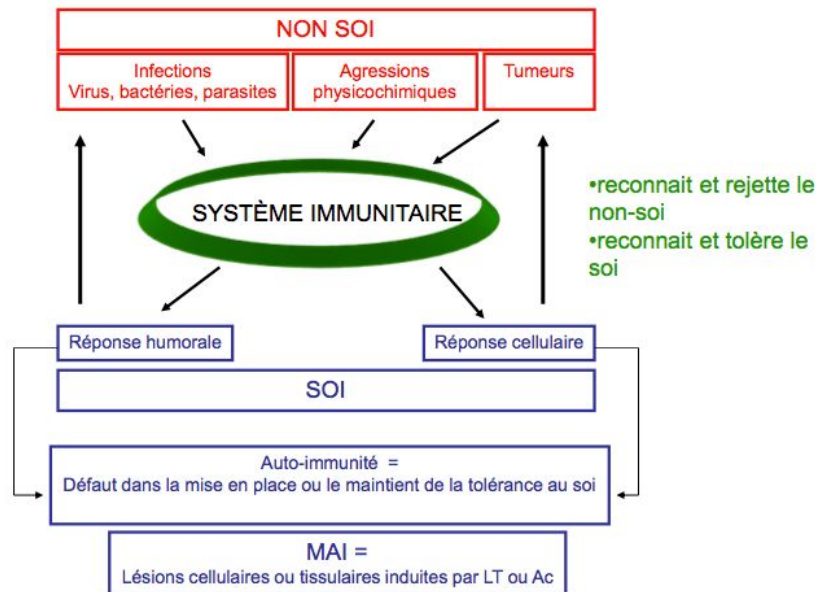
Immunité adaptative permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse et éduque le système immunitaire: mise en place de lymphocytes B et T mémoires

VIII - L'immunologie, importance en médecine

- Déficiences immunitaires
 - congénitales : problème quantitatif/qualitatif touche le système inné ou adaptatif
 - acquises : destruction par un agent pathogène (VIH)
- Dysfonctionnement du système immunitaire
 - accumulation incontrôlée des cellules du SI (ex : syndromes lymphoprolifératifs)
 - mécanismes d'échappement rendant le SI inefficace (ex : agents pathogènes, cellules cancéreuses)
 - maladies auto-immunes
- Thérapeutiques immunologiques : vaccins, anticorps monoclonaux, immunothérapies

..

Cours 1.2 : Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité



Critères

- Réaction auto-immune B ou T dirigée contre l'organe responsable de la clinique
- Pouvoir pathogène des effecteurs auto-immuns montré par:
 - des tests fonctionnels in vitro
 - des expériences de transfert in vivo
- Induction d'une maladie expérimentale par immunisation avec l'auto-antigène cible
- Prévention ou suppression de la maladie par traitement immunosuppresseur

Classification des maladies auto-immunes

Fréquentes (prévalence 5%), très hétérogènes

Habituellement classées en 2 groupes

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• MAI non spécifiques d'organe:<ul style="list-style-type: none">- Atteinte systémique- Secondaire à une réponse immune dirigée contre un Ag dont la distribution est ubiquitaire | <ul style="list-style-type: none">• MAI spécifiques d'organe:<ul style="list-style-type: none">- Lésions limitées à un tissu ou un organe- Secondaire à une réponse immune dirigée contre un Ag dont la distribution est limitée à ce tissu. |
|---|--|

I - Les intervenants de la réponse auto-immune

- Les auto-antigènes
- Les cellules immuno-compétentes et auto-anticorps

Les auto-antigènes

- **auto-antigènes spécifiques d'organe**: présents dans un seul organe...

Ex: Thyroperoxydase dans les thyrocytes → Thyroïdites auto-immunes

... Ou à la surface d'un seul type cellulaire

Ex : Antigènes de globules rouges → anémies hémolytique autoimmunes

- **auto-antigènes ubiquitaires**, présents dans toutes les cellules

Ex: ADN, nucléoprotéines, mitochondries

CBP (cholangite biliaire primitive)

Maladie auto-immune spécifique d'organe car les lésions sont limitées aux canalicules biliaires intrahépatiques. Cependant, l'antigène ciblé est ubiquitaire car retrouvé au niveau des mitochondries, donc ça devrait être une MAI non spécifique d'organe. Cela s'explique par le fait que les corps apoptotiques des cellules épithéliales des canalicules **bilaires** exposent des **épitopes natifs de la sous-unité E2** du complexe de la **PDH** *pyruvate déshydrogénase, contrairement aux corps apoptotiques d'autres types cellulaires.

Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces → donc on utilise souvent beaucoup de substrats antigéniques d'origine animale pour rechercher des auto-anticorps dans les sérums humains

Les cellules immuno-compétentes

LyT auto-réactifs

- **clones de LyT auto-réactifs**, capable de reconnaître des épitopes autologues
- **normalement anergisés en périphérie**. C'est la levée de l'anergie qui conduit à leur activation → MAI
- cas des Ag **séquestrés**: LyT autoréactifs naturellement présents → apparition de l'Ag déclenche la réaction auto-immune.
- **transfert adoptif des LyT** d'un animal malade à un animal sain (PR, DID *Diabète insulino dépendant, Hashimoto, LES, SEP)

LyB auto-réactifs et auto-anticorps

- LyB2, **anergisés en périphérie** → si activation, apparition d'auto-anticorps de forte affinité, potentiellement pathogènes.
- il existe une **auto-immunité physiologique** (LyB1, auto-anticorps naturels de faible affinité)
- **transfert passif** du sérum d'un malade à un animal sain (pemphigus vulgaire, syndrome de goodpasture)
- auto-anticorps = élément essentiel au **diagnostic d'une MAI**

Origine des auto-anticorps

Caractéristiques	Semblables au AAcN	Semblables aux Ac d'une réponse immunitaire conventionnelle contre un Ag
Génétique	Gènes proches de leur configuration germinale	Hypermutations somatiques
Isotypes	IgM, IgG, IgA	IgG, (IgA, IgM)
Affinité	Faible à élevée	Elevée
Spécificité	Polyréactif	Monospécifique
Type de réponse	Activation polyclonale	Réponse conduite par l'Ag
Association	Rencontrés aussi chez individus sains	Toujours pathologique

Cellules dendritiques

Rôle important: soit **tolérogène** (cellule immature), soit **immunogène** et stimulante (après activation par des phénomènes inflammatoires)

II - Facteurs génétiques, prédisposition génétique

Rq : MAI sont toujours multifactorielles

Composante génétique des MAI

- l'existence de MAI familiales (LES, PR, thyroïdite)
- taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes
- prévalence variable selon les ethnies
- association avec divers gènes

→ Gènes de prédisposition et terrain favorable à l'auto-immunité

La majorité des MAI sont polygéniques et associées à de multiples loci, mais certaines sont monogéniques

MAI multigéniques

- Les molécules du CMH interviennent directement dans la pathogénie des MAI
 - En **influençant la sélection positive ou négative** de certains clones auto-réactifs au niveau du thymus (tolérance centrale)
 - Au niveau périphérique, par leur **capacité à présenter** certains auto-antigènes aux LyT

Exemple : HLA DRB1 04 (PR, pemphigus vulgaire), DRB1 03 (seul → LED / associé avec 04 → DID), HLA B27 (spondylarthrite ankylosante), HLA DQ2 + DQ8 (maladie coeliaque)

Maladie coeliaque : très haut taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (70-75 %). 95 % des patients expriment la molécule DQ2 formée par le dimère DQA1*0501-DQB1*0201. Les rares patients non DQ2 sont DQ8 (DQA1*0301 DQB*0302).

• Autres gènes de susceptibilité

- Gènes codant pour certaines fractions du complément: C2, C4, C1q
- Polymorphisme de gènes codant des récepteurs au fragment Fc des Ig, des cytokines

MAI monogéniques

Mutations sur les gènes de facteurs de transcription. Maladies extrêmement rares mais très sévères.

Syndrome APECED - Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidosis, Ectodermal Dystrophy - mutation du gène AIRE - anomalie de la sélection négative thymique	Syndrome IPEX - Immuno-dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked - mutation du gène FoxP3 - déficit en cellules T régulatrices	Syndrome ALPS - Autoimmune LymphoProliferative Syndrome (splénomégalie, adénopathies, auto-Ac) - Mutation du gène Fas - anomalie de l'apoptose
---	--	---

III - Facteurs déclenchant l'auto-immunité

Agents infectieux

Infections aiguës ou chroniques → activation des Ly auto-réactifs → MAI

Diabète de type 1	entérovirus (Coxsackie B4) à cause de l'antigène GAD en commun
Thyroïdite de Hashimoto	réovirus
Lupus, anémie ou thrombopénie auto-immunes	EBV
Guillain Barré	campylobacter jejuni, CMV
Thrombopénie auto-immune	VIH
Le rôle de la flore intestinale est actuellement étudié (rôle régulateur de la flore commensale)	

Agents physico-chimiques, traumatismes

Lupus systémique	Rayonnement UV
Sclérodermie systémique	Solvants
Thyroïdite	Iode
Lupus, thrombopénies, anémies hémolytiques auto-immunes	Médicaments
Maladie coeliaque	Protéines alimentaires (gliadine)
atg exclus du cristallin et uvéite post-traumatique	Traumatisme

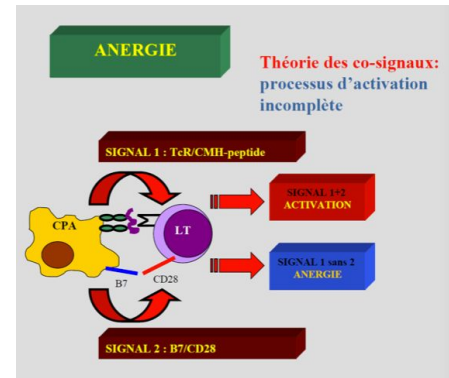
Facteurs hormonaux

- **Forte prédominance féminine** des MAI, en particulier les maladies non spécifiques d'organes telles que les connectivites.
- Même observation faite dans les modèles **murins** de lupus chez les souris (NZBxNZW)F1 où les femelles sont plus fréquemment, plus précocement et plus gravement atteintes que les mâles.
- L'administration d'**oestrogènes** à fortes doses induit des poussées de la maladie chez la femme.
- La grossesse peut aggraver une MAI
- Facteurs liés à l'**âge**: 20% de la population a des ANA (*anti-corps anti-nucléaires*) à 40 ans, 40% à 60 ans.

IV- Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité

Rupture de la tolérance naturelle

- 1897, Paul Ehrlich: toute anomalie dans les mécanismes de tolérance immunitaire pouvait altérer la reconnaissance du soi et déclencher l'apparition d'une réaction immunitaire contre un constituant de l'organisme entraînant son autodestruction = concept d'**horror auto-toxicus**
- Aujourd'hui: mécanismes immunologiques mieux connus, causes du déclenchement des MAI restent mal connues



Tolérance au soi

- **Tolérance immunitaire**: état physiologique acquis où le système immunitaire ne réagit pas de façon agressive contre les composants de l'organisme dans lequel il s'est développé.
- Ensemble des mécanismes inhibant ou contrôlant la réponse dirigée contre un Ag du soi
 - **tolérance centrale** dans les organes lymphoïdes centraux
 - **tolérance périphérique** dans les organes lymphoïdes secondaires

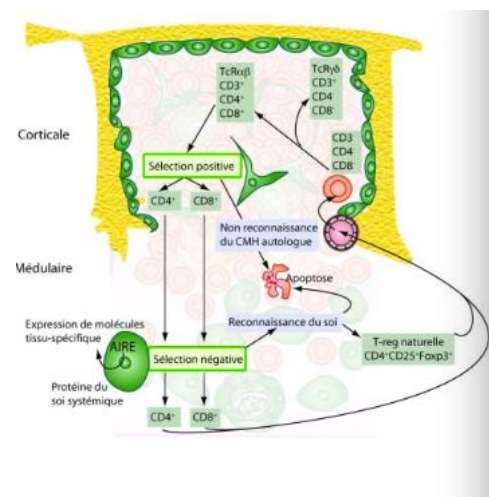
Mécanismes de tolérance

- **Délétion clonale** → élimination des cellules auto-réactives
 - Centrale: sélection négative au niveau du thymus
 - Périphérique: apoptose
- **Anergie clonale** → neutralisation fonctionnelle des cellules auto-réactives
- **Ignorance lymphocytaire** : compartimentalisation des cellules immunitaires
- **Immuno-régulation** des cellules auto-réactives : Lymphocytes Treg. Expression de FoxP3. Inactivation des LyT auto-réactifs par inhibition de leur prolifération et/ou de leur différenciation. Mise en jeu de molécules membranaires (CTLA-4) ou de protéines immunomodulatrices (IL10, TGFb).

Anomalie de tolérance centrale

Syndrome APECED ou APS-1

- **Polyendocrinopathie auto-immune**: DID, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie
- **Candidose cutanéomuqueuse chronique**
- **Dystrophie ectodermale**: alopecie et kératite
- Transmission autosomique récessive
- Mutation du gène AIRE (AutoImmune REgulator): défaut d'expression des Ag du soi par les cellules épithéliales thymiques, défaut de sélection négative des LyT dans le thymus



Anomalie de tolérance périphérique

1 - Activation des cellules auto-réactives ignorantes

• Démasquage d'auto-antigènes séquestrés

Libération en périphérie d'un antigène normalement séquestré

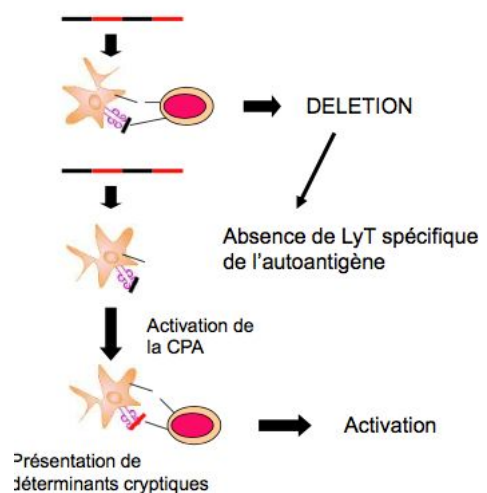
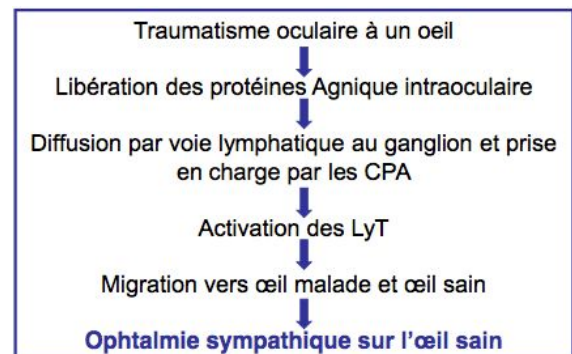
Ex: spermatozoïdes ag du cristallin

• Présentation des antigènes cryptiques

LyT → tolérant aux épitopes présentés par CMH
D'autres épitopes de l'auto-antigène sont ignorés du système immunitaire à cause de leur localisation dans la cellule (épitopes cryptiques)

Si épitope cryptique présenté par CMH (au cours d'une réaction inflammatoire) → réaction auto-immune

Ex: certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaques



2 - Activation des cellules auto-réactives

anergiques

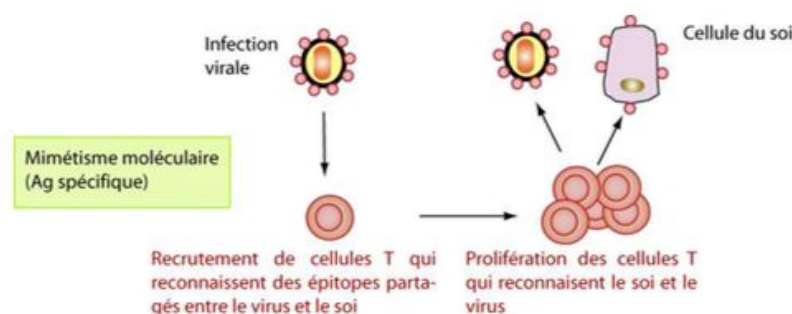
- Mimétisme moléculaire
- Activation des cellules présentatrices d'antigènes
- Stimulation polyclonale non spécifique

• Mimétisme moléculaire

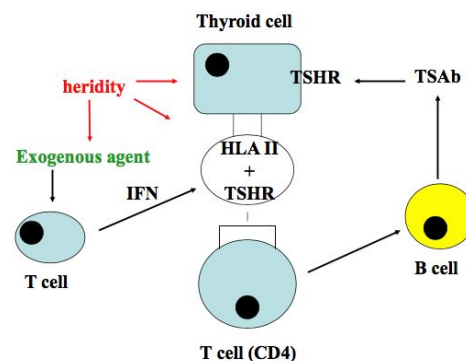
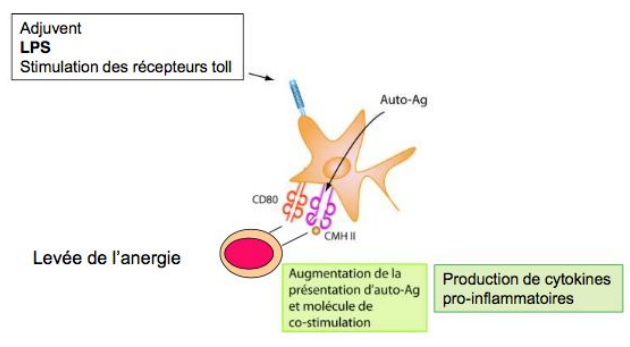
Certains Ag d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent **partager des épitopes communs avec des antigènes du soi**.

Infection virale → réponse immunitaire importante → favorise la **levée de l'anergie des LyT auto-réactifs** (augmentation des molécules de costimulation, cytokine)

Ex: auto-antigène GAD (DID) épitope commun avec le virus Coxsackie, Cardiopathies faisant suite aux angines streptococciques

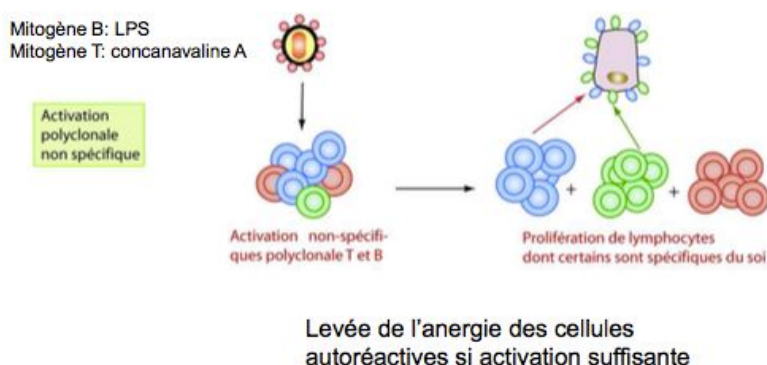


• Activation des CPA



En pathologie humaine: IFN α (traitement des HVC) $\rightarrow$ favorise l'activation des cellules dendritiques $\rightarrow$ activation des LyT autoréactifs $\rightarrow$ MAI (thyroïdite dans 2 à 10% des patients traités)

• Stimulation polyclonale non spécifique



3. Défaut de délétion des cellules auto-réactives

Le couple Fas/FasL est impliqué dans la délétion périphérique:

- des clones T auto-réactifs
- Des LyT activés par un antigène exogène

Chez les souris MRL ipr (mutée en Fas) et glp (mutée en FasL) $\rightarrow$ défaut d'apoptose des LyB auto-réactifs caractérisé par un syndrome de type lupique

Chez l'homme: **syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS)**

- adénopathies, splénomégalie
- lymphoprolifération et hypergammaglobulinémie polyclonale
- autoanticorps
 - type 1a: mutation Fas
 - type 1b: mutation Fas ligand
 - type 2: mutation caspase 10

4. Déficit des cellules régulatrices

Des déficits dans le nombre ou dans les fonctions des Ly régulateurs ont été prouvés au cours de maladies auto-immunes.

- Elimination des Ly régulateurs (mutation FoxP3): syndrome IPEX, rare, lié à l'X, activation accrue des LyT et production de cytokines.
- Inhibition de leur développement: thymectomie précoce chez animaux, développement de nombreuses manifestations auto-immunes (DID, thyroïdite, gastrite)

V - Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

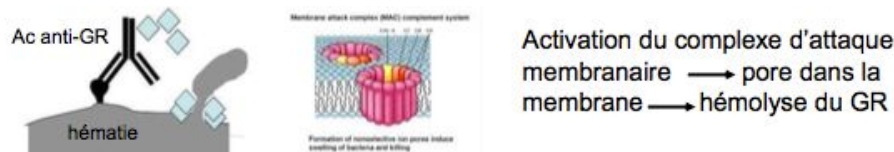
Rôle pathogène des auto-anticorps

Effet pathogène des auto-anticorps prépondérant dans certaines MAI mais pas dans toutes : l'auto-anticorps peut être un simple marqueur. Preuves du caractère pathogène de l'anticorps:

- Capacité à transférer la maladie chez l'animal par le sérum d'animaux malades
- Chez l'homme, de la mère au fœtus par le transfert trans-placentaire des IgG de la mère.
- Ex: myasthénie, hyperthyroïdie, pemphigus peuvent être induits chez la souris par le transfert d'IgG sérique

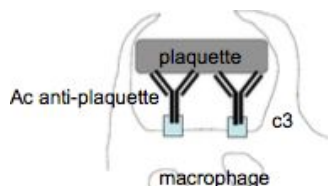
1. Induction d'une cytolysse de la cellule cible

- ★ Cytolyse par activation du complément Ex: *anémies hémolytiques*



- ★ Cytolyse faisant intervenir des cellules macrophagiques

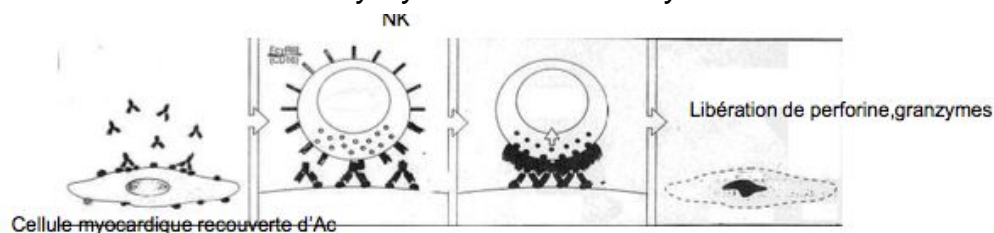
Ex: *phagocytose des plaquettes: thrombopénies auto-immunes*



Opsonisation: Les phagocytes captent les complexes Ag/Ac grâce à des récepteurs pour le fragment Fc des IgG (RFc).

- ★ Cytolyse par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (**ADCC**)

Ex: *destruction des cardiomyocytes au cours des myocardites auto-immunes*



ADCC = réaction cytotoxique dans laquelle des cellules tueuses (NK ++) porteuses de récepteurs Fc reconnaissent des cellules cibles recouvertes d'Ac spécifiques. Les Ac induisent une attaque spécifique de l'Ag, grâce à un récepteur porté par une cellule effectrice sans spécificité pour l'Ag

2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible

• Ac anti-récepteurs

- **Basedow** : ac anti-récepteur à la TSH = ac stimulants

- **Myasthénie** : ac anti-récepteur à l'Ach = ac bloquants

• Ac anti-antigène soluble

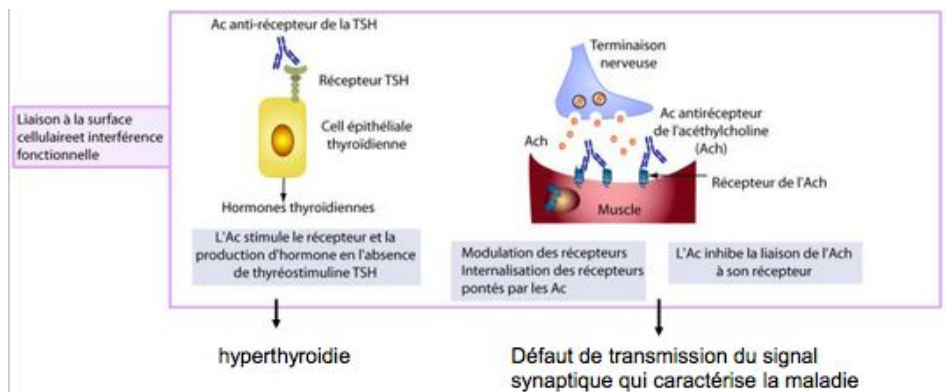
• Blocage de la fonction

- anticorps anti-insuline (DID)

- anticorps anti-facteur intrinsèque (anémie de Biermer)

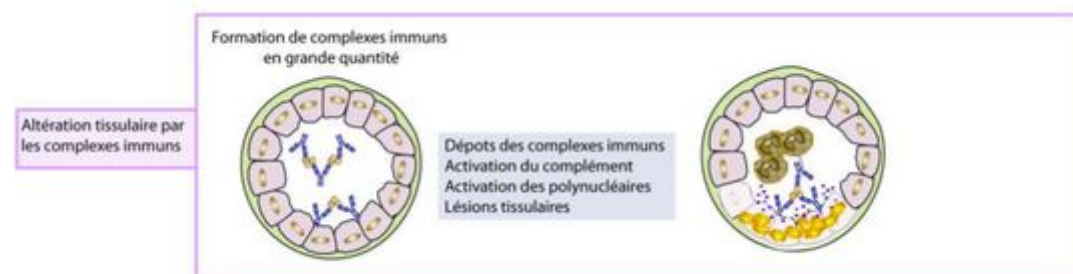
• Activation de la fonction

- anticorps anti-myelopéroxydase (vascularite)



3. Formation de complexes immuns

Complexe Ag-Ac formé dans la circulation → se dépose au niveau des tissus → Ag se dépose sur tissus → reconnu par l'Ac circulant



Ex: glomérulonéphrites du LES

altération de la membrane basale glomérulaire: 2 mécanismes

- direct: CI altèrent la membrane → fuite des protéines et du sérum dans l'urine
- indirect: PN neutrophile secrètent des enzymes digérant la membrane basale

Rôle pathogène des LyT

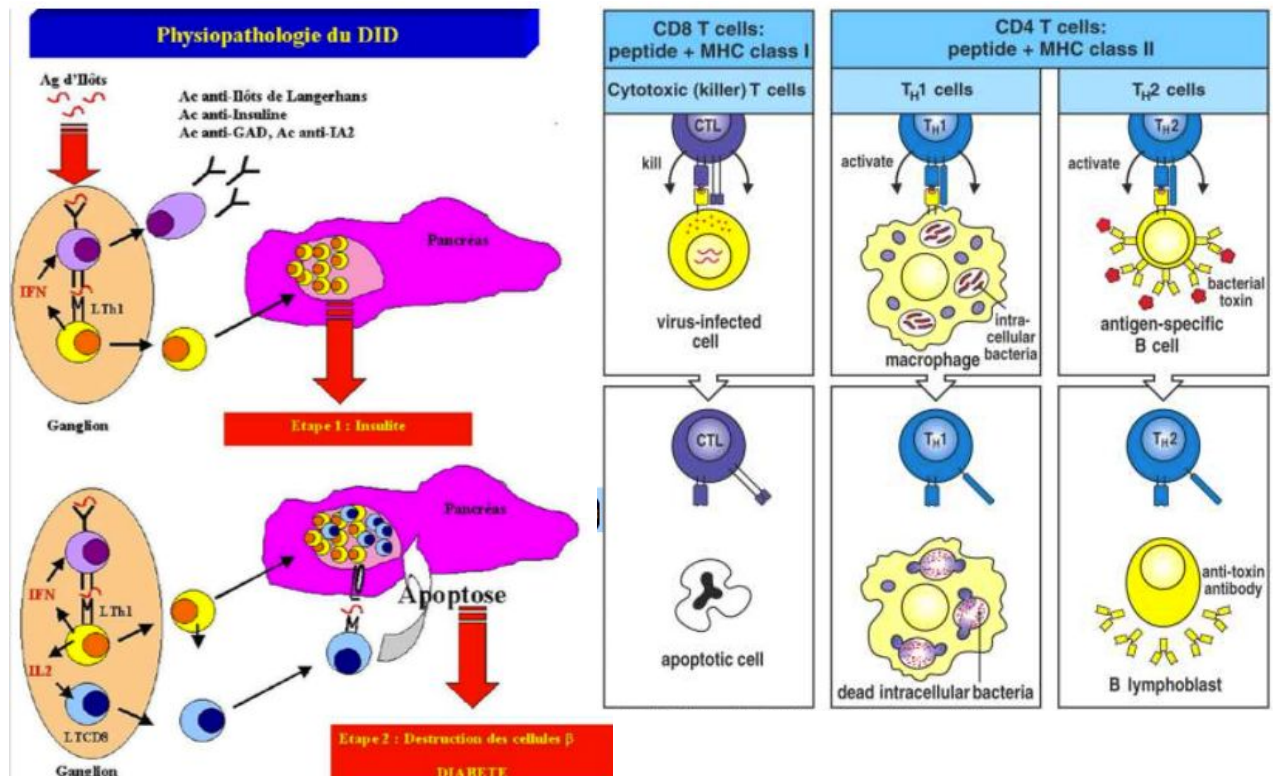
LyT CD4+: auxiliaires ou helper	
• Th1 : immunité cellulaire (pathogènes IC)	IL2, IFN γ , TNF α
• TH2 : immunité humorale (allergie, asthme, parasite)	IL4, IL5, IL6, IL13 + IL3
• TH17 : inflammation (auto-immunité, cancer)	IL17, IL22, TNF α , IL6
• T régulateurs : (immunosuppression)	TGF β 1
LyT CD8+: cytotoxique	

Ex: DID prototype de MAI provoquées par LyT

• **Modèle de diabète spontané** (souris NOD) → destruction des cellules β par les LyT.
Démontré par transfert adoptif à l'aide de LyT → induction du diabète chez l'animal n'est possible que si les 2 populations T CD4+ et CD8+ sont transférées.

• Chez l'homme

- 1ere étape: infiltration cellulaire (macrophages, LyT CD4+ puis LyTCD8+) des îlots pancréatique → insulite
- 2eme étape: destruction des cellules β par les LyT cytotoxiques au fur et à mesure que progresse l'infiltrat inflammatoire



Composante inflammatoire des MAI

Rougeur, Œdème, Chaleur, Douleur = les 4 signes cardinaux de l'inflammation dus aux modifications du système vasculaire. L'inflammation accompagne toujours le processus auto-immun (évolue surtout sur un mode chronique)

MAI → **Granulome inflammatoire** avec prédominance de Ly et plasmocytes Ex:

thyroïdites, hépatites autoimmunes, maladie coeliaque

Poussées actives de synovite au cours de la PR

De nombreux médiateurs chimiques interviennent à tous les stades de l'inflammation:

Amines vasoactives, protéines du C, cytokines

Cytokines → cibles thérapeutiques importantes Ex: *traitement de la PR par anti-TNF*

VI - Exploration de l'auto-immunité

Explorations non spécifique de l'autoimmunité

- retentissement métabolique de l'organe atteint *Ex bilan hépatique, rénal*
- recherche d'un syndrome inflammatoire
- dosage du complément
- recherche de gène de prédisposition HLA
Ex: HLA B27 et spondylarthrite ankylosante; DQ2 DQ8 et maladie coeliaque

Explorations ciblant la réaction immunitaire

- Étude des tissus cibles
- biopsies tissulaires: lésions tissulaires d'inflammation chronique ou active
Ex graduation de l'atteinte (ex cirrhose dans les HAI)
 - par IF directe → recherche des dépôts d'Ig et de C (*maladies de la peau, du rein*)
 - immuno-marquage pour caractériser les cellules impliquées (Ly CD4+, CD8+, plasmocytes...)

Mise en évidence d'auto-anticorps sériques

Même si de nombreuses MAI sont dues à l'action directe des LyT, la base du diagnostic biologique repose sur la **détection des auto-Ac sériques**

Méthodes de détection: IFI, ELISA, dot blot, fluorimétrie en flux..

Ac = aide au diagnostic (critère diagnostique du LED, CBP...), évaluation du pronostic (anti-centromère, anti-gp210), suivi de l'activité (anti-PLA2R)

En conclusion

- L'auto-immunité résulte de la rupture de la tolérance aux antigènes du soi
- Les réactions auto-immunes apparaissent chez des sujets prédisposés génétiquement sous l'influence de divers facteurs environnementaux dont les infections
- Différents mécanismes des réponses immunitaires classiques sont impliqués dans les phénomènes d'induction de l'auto-immunité, ainsi que dans la production d'effecteurs qui mènent aux lésions cellulaires ou tissulaires
- Les mécanismes physiopathologiques sont étudiés dans des modèles expérimentaux
- Les traitements actuels visent à diminuer l'activation immunitaire
- l'exploration de l'auto-immunité est essentiellement basée sur la détection des auto-Ac circulants

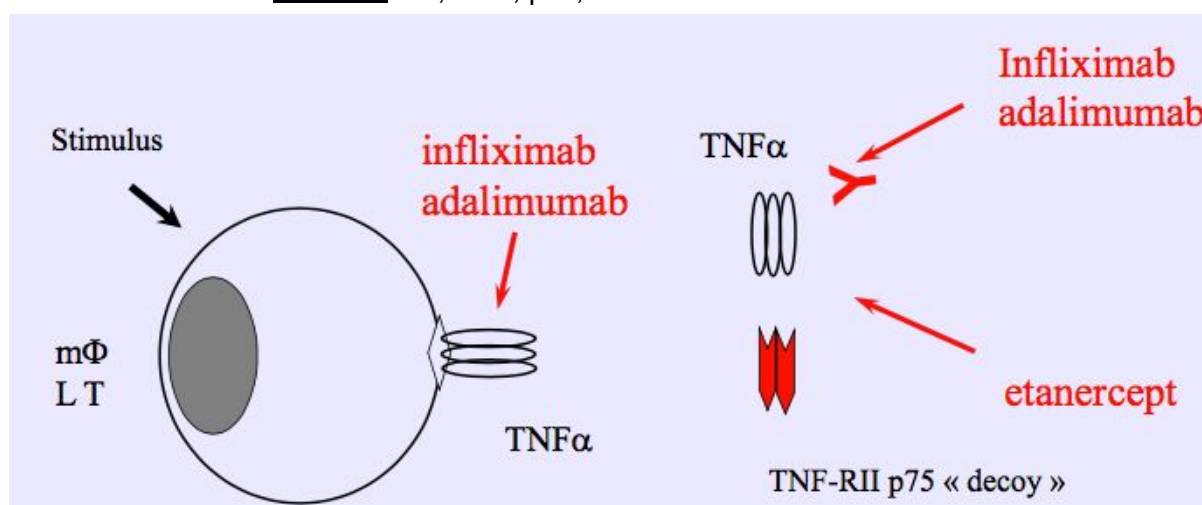
Cours 2 : Surveillance des biothérapies

Anticorps monoclonaux

Murins		-momab anti-OKT3 (Muromomab, Orthoclone®)
Chimériques		-ximab anti-CD20(Rituximab, Rituxan® et MabThera®) anti-CD25 (Basiliximab, Simulect®)
Humanisés		-zumab anti-CD52(Alemtuzumab, Campath®)
Humains		-mumab anti-TNF(Adalimumab, Humira®)

Les anti-TNF/TNF-R

- Infliximab REMICADE PR, SPA, pso, Crohn
- Etanercept ENBREL PR, SPA, pso
- Adalimumab HUMIRA PR, SPA, pso, Crohn



<u>Principaux risques attendus</u> • Suppression de la voie d'activation du TNF-R • Disparition des molécules solubles de TNF • Diminution de l'inflammation • Risque principal: réactivation de tuberculose	<u>Infections sous anti-TNF</u> • Infliximab >> etanercept • Précoces (12 semaines de traitement) • Sévères (difficiles à traiter, décès) • Germes intra et extracellulaires	<u>Infections granulomateuses</u> (aussi fongiques et bactériennes) • mycobactérium tuberculosis • histoplasma capsulatum • listeria species • cryptococcus species • salmonella species
--	--	--

Anti CD20 = rituximab

- Utilisation en hématologie, en immunologie
- LB=0 dès la première perfusion, prolongé
- Effets attendus: hypogammaglobulinémie
- Infections virales : VZV, LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive), méningites enterovirus
- HIV: inf. bactériennes et opportunistes

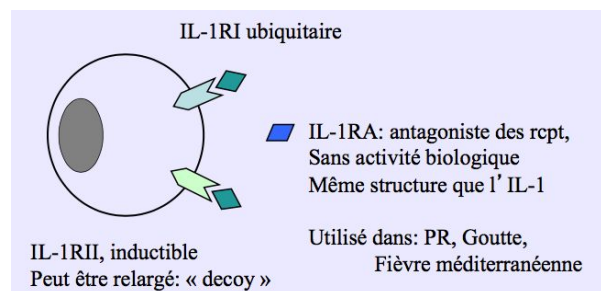
Surveillance Biologique du traitement par anti-CD20, anti-TNF

- **Dosage de l'anticorps**: oui, en cas de suspicion d'inefficacité, rechute
- **Recherche d'HAMA** (anticorps humains anti-Ac de souris): oui, en cas de suspicion d'inefficacité, rechute
- Typage du polymorphisme des FcR: non
- Dosage des cibles
 - TNF: non
 - **Typage lymphocytaire, dosage Ig**: surtout pré-thérapeutique, en cas de traitement antérieur

Anakinra: IL-1 RA

Interleukin-1 Receptor Antagonist
inhibiteur naturel

- IL-1a et IL-1b, mêmes récepteurs, macrophages activés
- Pyrogène, inflammation locale
- Infections bactériennes
 - Pneumonies
 - Cellulites
- Reprise du traitement possible



Natalizumab (Tysabri®), anti $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$

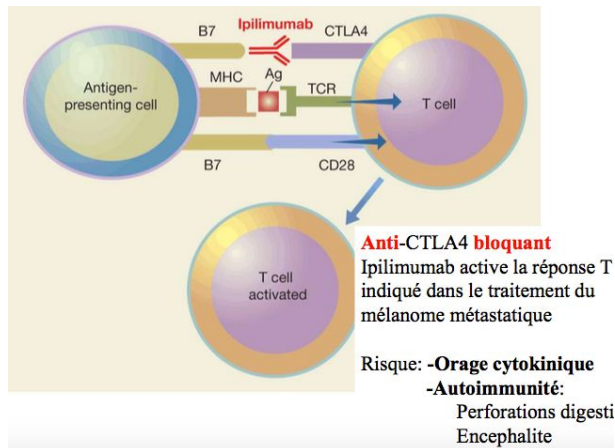
- Anti intégrine, empêche la migration lymphocytaire aux sites inflammatoires (SNC/TD), utilisé dans la SEP
- LEMP rare mais risque mortel
- Dépistage du risque par PCR virus JC, sérologie

Immunosuppresseurs de la greffe

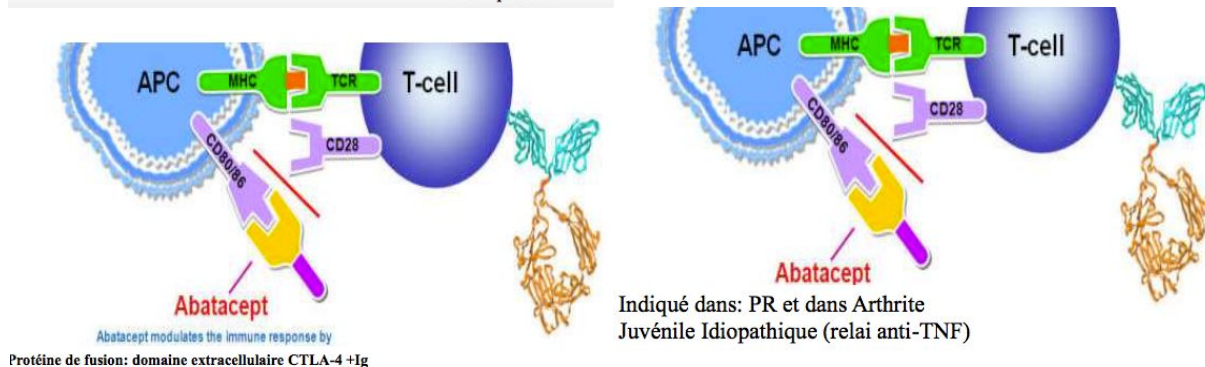
- Anti CD25 = anti R-IL2 = basiliximab, daclizumab
- Empêche la fixation de l'IL2, donc la prolifération
- Pas d'événement infectieux supplémentaire

Anti CD52 = alemtuzumab (Campath)

- CD52 : 95% des lymphocytes, y compris immatures
- Traitement des lymphoproliférations médullaires et sanguines > organes
- Lymphopénie > 2 ans
- Virus: CMV, VZV, adéno, LEMP
- Aspergilliose, cryptococcose, histoplasmosse, toxoplasmose
- Bactéries streptococcus/staphylococcus



Principe de fonctionnement des
«anti-checkpoints inhibitors »
CTLA4 soluble Bloquant



Quelles vaccinations peut-on proposer en cours de traitement par: – anti-TNF α ? – anti-CD20?

Réponse: Recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées

- **Vaccins contre-indiqués** = vaccins vivants atténués: BCG, Polio buccal, Fièvre Jaune, Grippe (vaccin nasal), ROR, Rotavirus, Varicelle
- **Vaccins spécifiquement recommandés**
 - Grippe saisonnière (vaccin inactivé)
 - Pneumocoque (si vaccin depuis + de 5 ans)
 - Hépatite B, si FDR
 - Tétanos, Polio (surtout anti-CD20)
 - Contre-indication vaccin vivant atténué, si le taux de CD4 est inférieur à 250/mm³.

Recommandations vaccinales AVANT traitement immunosuppresseur

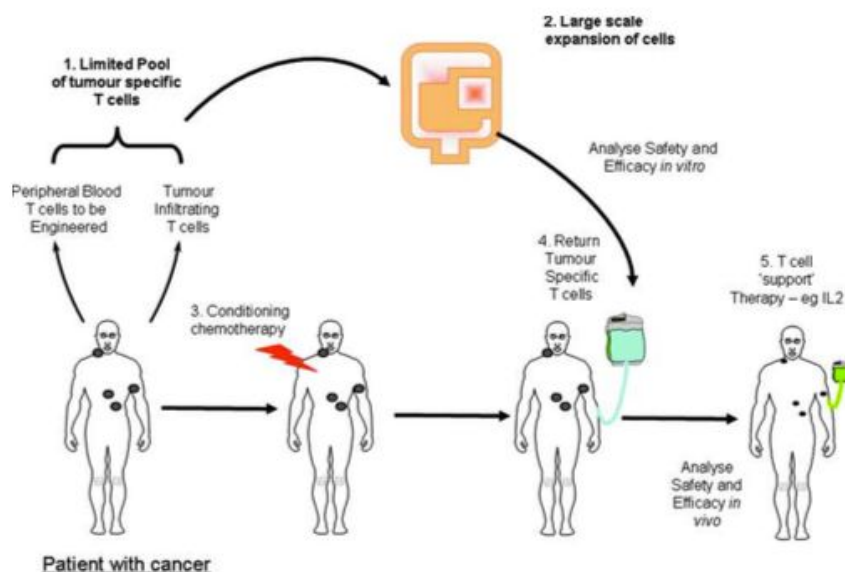
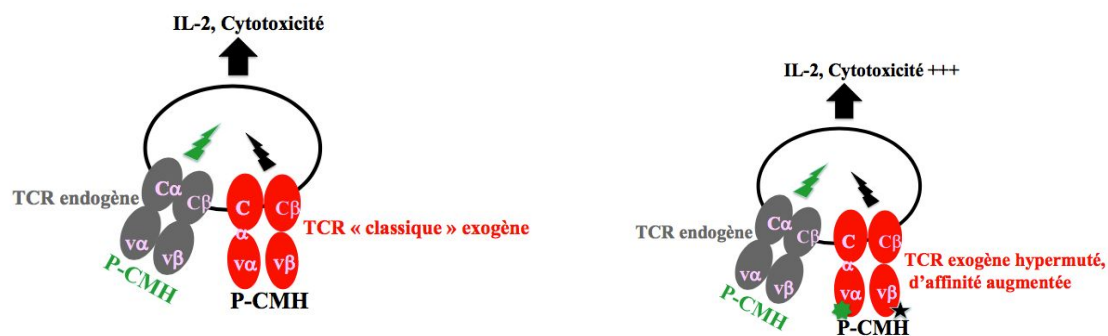
- Mise à jour des vaccinations (ROR chez l'enfant)
- Vaccins spécifiquement recommandés
 - Grippe saisonnière (vaccin inactivé)
 - Pneumocoque (si vaccin depuis + de 5 ans)
 - Hépatite B, si FDR
 - Tétanos, Polio
 - Fièvre Jaune, si FDR
 - Varicelle (surtout anti-TNF)

- BCG contre-indiqué, surtout si IDR négative (risque de Bécégite)

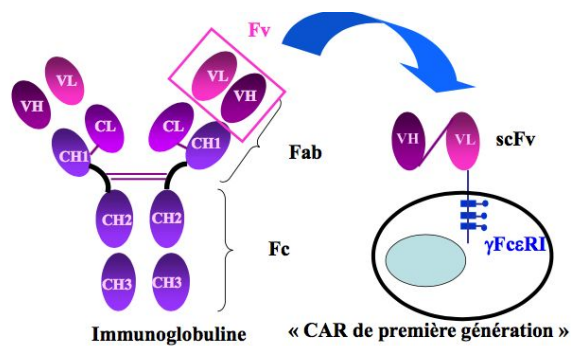
Risques spécifiques des Thérapies cellulaires

Le transfert de **TCR non-modifié** confère au lymphocyte T une nouvelle spécificité qui s'ajoute à la spécificité précédente

L'évolution moléculaire in vitro permet d'augmenter l'affinité des TCR



Cellules Génétiquement Modifiées (CAR 1) à spécificité de type anticorps



Limites

- Aucun antigène tumoral n'est véritablement spécifique d'une tumeur, à part les antigènes viraux ou les mutations uniques
- Beaucoup de lymphocytes T, rencontrant des cellules exprimant des antigènes, peuvent produire un syndrome de relargage de cytokines résultant en une toxicité majeure

Principaux risques des Biothérapies

- Auto-immunité (Immunostimulants), allergie
- Immunosuppresseurs: risque infectieux (réactivation de tuberculose +++)
- Importance du contexte clinique (HIV, déjà traité, ATCD infectieux)
- Vaccins vivants contre-indiqués sous traitement immunosuppresseur, possibles avant

Cours 3.1 : Syndromes lymphoprolifératifs

cf. diaporama commenté ci-dessous

Aspects physiopathologiques des maladies immunoprolifératives

Pierre Aucouturier

Hôpital St-Antoine, Inserm UMRS 938

pierre.aucouturier@inserm.fr

Introduction - Définitions

Hémopathies malignes: cancers du tissu hématopoïétique
= proliférations cellulaires **monoclonales**

Syndromes lymphoprolifératifs: hémopathies malignes d'origine lymphoïde

Fréquents: 25 000 nouveaux cas par an en France

(environ 7% des cancers)

plus de la moitié après 60 ans

Pourquoi les syndromes lymphoprolifératifs sont-ils fréquents ?

- ✓ Importance des processus prolifératifs dans les lignées B et T
- ✓ Activation des systèmes moléculaires de réarrangement somatique

Les cancers touchant les lignées lymphoïdes sont relativement fréquents, ils peuvent atteindre des sujets jeunes, mais la majorité concerne des sujets plutôt âgés. La fréquence des syndromes lymphoprolifératifs malins peut être expliquée par au moins deux raisons :

- L'importance des phénomènes prolifératifs dans les lignées lymphoïdes
- L'expression, dans les lignées B et T, d'activités « recombinaison » (cf. cours 2^e année)

Ce cours n'a pas pour objectif de décrire une systématique de ces pathologies, mais d'apporter les bases de leur diversité, et d'expliquer quelques concepts physiopathologiques généraux à partir d'exemples. Une des manières de décrire les syndromes lymphoprolifératifs est de considérer deux de leurs caractéristiques:

1. l'identité et le degré de maturité du clone qui prolifère ;
2. les potentialités de maturation des cellules proliférantes.

C'est pourquoi il est important de connaître le développement physiologique des lignées lymphoïdes pour appréhender les syndromes lymphoprolifératifs.

Deux types d'événements successifs sont en jeu :

1. un processus prolifératif, qui peut en particulier être dû à des stimulations antigéniques (cf. plus loin).
2. des réarrangements oncogènes au cours de la prolifération, impliquant souvent des sites promoteurs activés dans ces lignées, comme les gènes d'Ig.

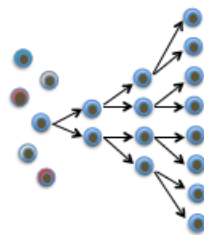
Exemples :

- le réarrangement du gène de la cycline D1 dans une maladie du lymphocyte B naïf, le lymphome du manteau
- l'activation du gène Bcl2 le plus souvent dans le lymphome folliculaire (cf. + loin).

Principes physiopathologiques

- Émergence d'un **clone** (prolifération):

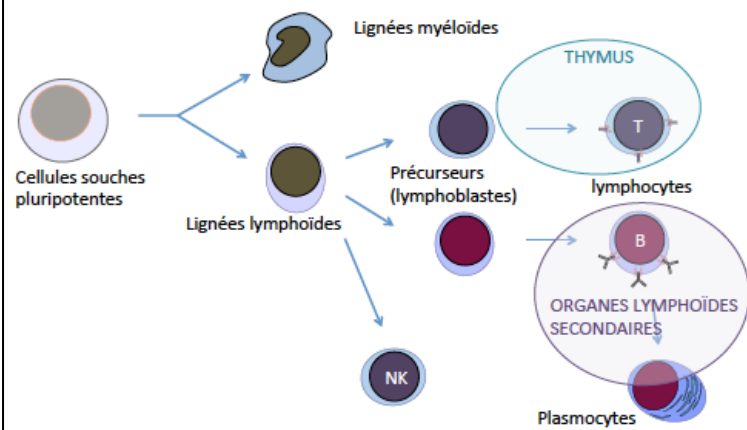
*activation de la prolifération
et/ou
blocage de l'apoptose*



- Acquisition d'**anomalies génétiques** conditionnant le caractère malin:

- Cycle cellulaire *ex. Cycline D1 / IGH*
- Mort cellulaire (apoptose) *ex. BCL2 / IGH*
- Homing et adhérence cellulaire

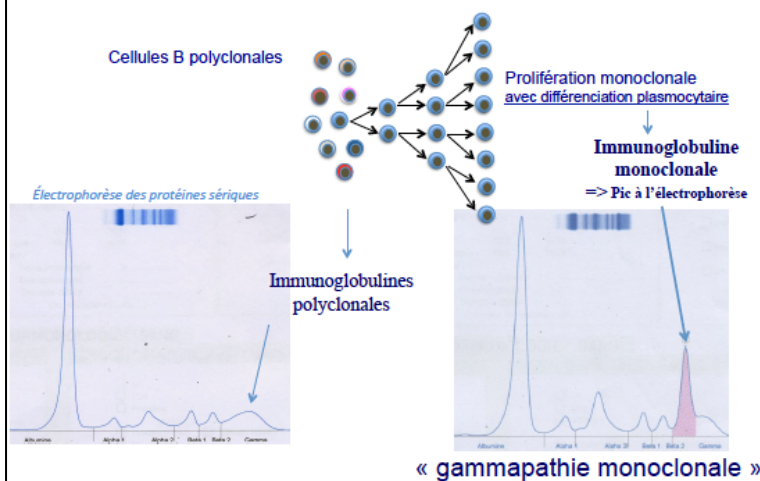
Rappel sur la différenciation lymphoïde



En situation physiologique, les précurseurs lymphoïdes peuvent donner:

- des pré-thymocytes qui migrent vers le thymus où ils se différencieront en lymphocytes T après réarrangement du TCR. Les lymphocytes T matures naîfs quittent le thymus vers les organes lymphoïdes secondaires
 - des lymphocytes B matures naîfs qui migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. La maturation terminale aboutit aux plasmocytes dont la majorité rejoint la moelle osseuse.
- La localisation viscérale de ces cancers dépend du type cellulaire concerné, de son niveau de développement et des potentialités d'activation et de maturation des cellules proliférantes (cf. plus loin).

Notion d'immunoglobuline monoclonale



Dans certaines hémopathies lymphoïdes on observe la production d'une immunoglobuline « monoclonale », de structure homogène car sécrétée par un clone unique. La détection et l'analyse d'une immunoglobuline monoclonale est, dans ces cas, un élément important du diagnostic et du suivi évolutif.

Par opposition aux immunoglobulines normales, dites « polyclonales », issues de l'importante diversité des cellules B physiologiques et qui constituent les gammaglobulines d'aspect diffus sur une électrophorèse des protéines du sérum, une immunoglobuline monoclonale est le produit d'une prolifération importante d'un clone unique de plasmocytes. Cette immunoglobuline monoclonale est anormalement abondante et du fait de son homogénéité de structure elle migre dans une zone étroite de l'électrophorèse, formant un « pic ».

Nous verrons plus loin un exemple d'hémopathie avec gammopathie monoclonale, le myélome. Cependant le contexte le plus fréquent de gammopathie monoclonale est une forme asymptomatique, non maligne, dite « de signification indéterminée » (ou « MGUS »), rencontrée chez plus de 3% des sujets sains après l'âge de 50 ans. Les MGUS sont le plus souvent des IgG monoclonales, plus rarement des IgA et des IgM. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Quelques concepts d'ordre général sur l'oncogenèse lymphoïde

Certains lymphomes **aux stades initiaux** dépendent fortement de **stimulations antigéniques**

Exemples:

- Antigènes microbiens:
 - Lymphomes gastriques (type MALT) : *Helicobacter pylori*
 - Lymphomes de l'intestin grêle : *Campylobacter jejuni*
- Auto-antigènes (maladies autoimmunes):
 - Syndrome de Sjögren => lymphomes de la zone marginale
 - Thyroïdite de Hashimoto => lymphomes thyroïdiens

Certains maladies lymphoprolifératives sont fortement **associées à des virus**

Exemples:

- Virus d'Epstein Barr (EBV)
- hépatite C (HCV)
- HTLV1

Rôle de l'immunosuppression dans la survenue de certains lymphomes

Exemples:

- Traitements (greffes, traitements par anti-TNF,...)
- Infections par VIH

Considérant les syndromes immunoprolifératifs, on peut identifier quelques facteurs physiopathologiques qui permettent de mieux les comprendre et parfois mieux appréhender leur prise en charge.

Il existe ainsi de nombreux exemples de ces maladies qui sont réversibles à un stade ayant encore peu d'anomalies génétiques oncogènes, pourvu qu'on puisse supprimer le facteur de la prolifération: c'est le cas de lymphomes induits par certains pathogènes, dont l'éradication permet de prévenir le développement malin.

Les virus peuvent jouer le rôle de stimulation mitogénique (HCV, voir plus loin) ou agir par d'autres processus tels que l'induction d'un déficit immunitaire ou un effet oncogénique direct.

De manière générale, l'immunosuppression favorise la survenue de certains lymphomes.

Rôle des virus: exemples

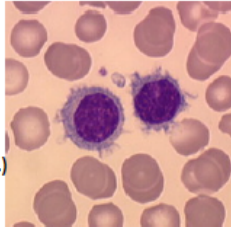
Exemple 1 : Virus d'Epstein Barr : Virus lymphotrope B (récepteur CD21)

- Association au lymphome de Burkitt (translocation t(8;14), impliquant l'**oncogène c-myc**): facteurs environnementaux (paludisme, immunosuppression,...)
- Lymphomes des immunodéprimés (greffes)

Exemple 2 : Virus de l'hépatite C

- Stimulation (via CD81 et le BCR) de certains clones lymphocytaires B « rhumatoïdes » (IgM anti-IgG) => **cryoglobuline**
- Évolution oligoclonale puis monoclonale (réversible sous traitement anti-VHC)
- Transformation maligne (lymphomes de la zone marginale, lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses MALT, ...)

Réversibilité sous traitements anti-viraux



Lymphome splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

Deux exemples d'implication de virus:

L'infection par **EBV**, via la molécule CD21 (récepteur pour le complément CR2), très fréquente dans la population normale, donne chez le jeune adulte un syndrome bénin, la « mononucléose infectieuse ». Certaines protéines de ce virus favorisent la prolifération et la survie des cellules B. Mais dans certains contextes l'EBV peut entraîner des hémopathies malignes:

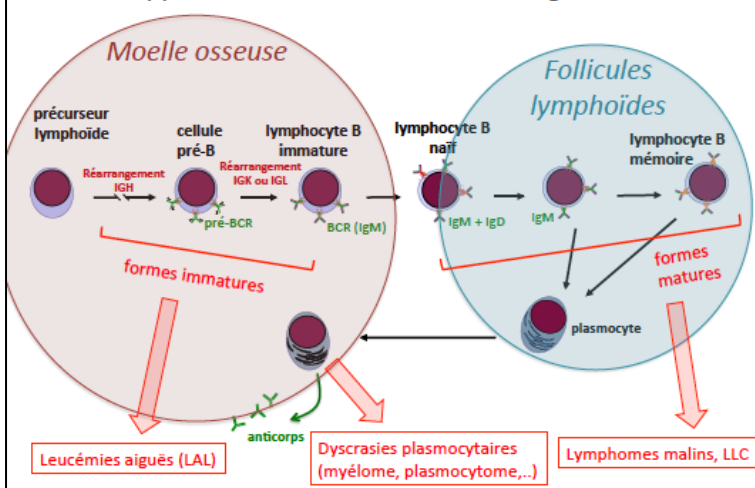
- Le lymphome de type Burkitt, avec réarrangement de l'oncogène c-myc sous un promoteur d'un gène d'Ig.
- Les syndromes lymphoprolifératifs des immunodéprimés. La correction précoce de l'immunosuppression peut être curative.

Le virus de l'**hépatite C** induit une activation polyclonale de lymphocytes B par sa liaison à CD81 et le BCR, touchant en particulier des clones produisant une IgM anti-IgG. Cette prolifération devient oligoclonale puis monoclonale, produisant donc une IgM monoclonale anti-IgG qui forme des complexes immuns circulants (cryoglobuline).

La transformation maligne de ces clones conduit à des lymphomes, le plus souvent de la zone marginale de la rate (exemple ici, « à lymphocytes villeux »).

Le traitement antiviral assez précoce est souvent suffisant pour obtenir une rémission de ces lymphomes.

Rappels sur la différenciation de la lignée B



Les maladies lymphoprolifératives sont, chacune, caractéristiques d'une étape du développement B. On peut les situer dans la différenciation B normale selon le phénotype du clone proliférant.

Les syndromes correspondant aux étapes les plus immatures sont essentiellement des leucémies aiguës (étudiées en hématologie).

Les lymphomes malins, ainsi que la leucémie lymphoïde chronique, correspondent aux formes lymphocytaires matures, qui présentent une grande diversité au sein des structures lymphoïdes périphériques.

Enfin, certaines proliférations concernent les plasmocytes, qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale et se situent très majoritairement dans la moelle osseuse.

Syndromes immunoprolifératifs B

- Lymphomes malins non Hodgkiniens :
 - Lymphomes agressifs (à grandes cellules)
 - ex. lymphome B diffus à grandes cellules (35% des lymphomes)
 - lymphome de Burkitt (rare chez l'adulte)
 - Lymphomes indolents (à petites cellules)
 - ex. lymphome folliculaire (25%)
 - lymphomes de la zone marginale (10%) (incluant les lymphomes du MALT)
- Maladie de Hodgkin (cellules de Sternberg)
- Leucémie lymphoïde chronique
- Maladie de Waldenström
- Myélome (et plasmocytomes)

Voici une présentation des principaux syndromes immunoprolifératifs de la lignée B (ceux de la lignée T sont beaucoup moins fréquents).

La classification des lymphomes selon leur « grade » conditionne la nature des thérapeutiques envisagées.

Dans certains cas, comme les lymphomes « du manteau » (avec réarrangement impliquant le gène de la cycline D1), il existe des formes indolentes mais aussi des formes blastiques plus agressives.

Enfin, il est important de noter que certaines hémopathies lymphoïdes peu évolutives (comme la leucémie lymphoïde chronique par exemple) peuvent se transformer en lymphomes à grandes cellules (syndrome de Richter).

Rôles de réarrangements oncogéniques : exemples

Réarrangement *Bcl2* – IGH et lymphome folliculaire:

t(14;18) : accident de réarrangement survenant aux stades immatures (moelle osseuse)
 → activation de l'expression d'un facteur anti-apoptotique, *BCL2* → avantage de survie
 → favorise la survenue d'événements génétiques oncogènes dans les follicules secondaires

Lymphome B diffus à grandes cellules:

Translocation impliquant *Bcl2* : dans environ un quart des cas

Translocation impliquant *Bcl6* : dans environ un tiers des cas

→ rôle de répression de facteurs protecteurs tels que *p53*
 → accidents génétiques et blocage de la différenciation

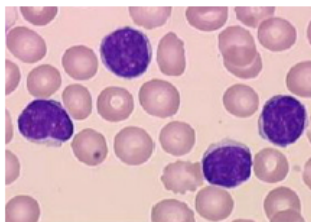
Leucémie lymphoïde chronique

Fréquente (1% des cancers), sujets âgés

Peu proliférative

Lymphocytose sanguine B CD5+ CD23+
 (> 5000 /mcl)

Stade de différenciation:
 follicule secondaire / lymphocyte B mémoire (?)
 (mais surtout IgM de membrane)



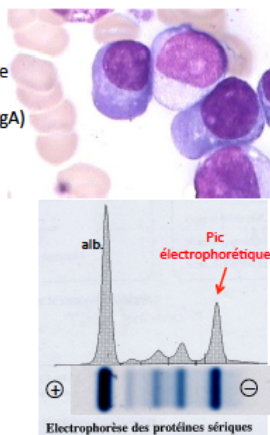
Myélome et maladies apparentées (1) (« dyscrasies plasmocytaires »)

Myélome multiple (maladie de Kahler) :
 Prolifération plasmocytaire médullaire diffuse

Production d'une immunoglobuline monoclonale (IgG, ou IgA)
 (« gammopathie monoclonale »)

Toujours précédée d'un stade « bénin » (MGUS) dont
 seulement 1% par an évolue vers un myélome.

Translocations chromosomiques impliquant des
 régions « switch » du locus IGH
 ex. t(11;14), impliquant la cycline D1



Certains accidents génétiques sont déterminants dans le processus oncogénique.

Deux autres exemples sont cités ici:

- Le lymphome folliculaire est constitué de lymphocytes B matures ; cependant il survient par la transformation maligne d'une cellule ayant, à un stade antérieur (dans la moelle osseuse), subi une translocation du gène *Bcl2* (anti-apoptotique) avec le gène *IGH* (chaînes lourdes d'Ig)
- Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (près d'1/3 des lymphomes), 2 réarrangements peuvent être observés, le plus souvent avec un gène d'Ig. L'activation de la transcription de *Bcl2* favorise la survie du clone, celle de *Bcl6* réprime *p53* qui protège des dommages de l'ADN.

La leucémie lymphoïde chronique est une maladie fréquente touchant essentiellement des sujets âgés. Le clone malin est peu prolifératif, l'évolution peut être très lente. De façon assez fréquente (environ 10%), on observe la production d'une immunoglobuline monoclonale (due à une différenciation plasmocytaire). La population tumorale est abondamment présente dans le sang, mais envahit aussi la moelle et les tissus lymphoïdes secondaires. Il s'agit de lymphocytes B portant généralement des marqueurs particuliers, dont le CD5, à un stade de différenciation « post-folliculaire ».

Le myélome est une autre hémopathie relativement fréquente, mais caractérisée cette fois par une population tumorale plasmocytaire résidant dans la moelle osseuse, de façon diffuse.

Ces plasmocytes monoclonaux sécrètent une immunoglobuline monoclonale, ayant un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda). Il s'agit le plus souvent d'une IgG ou d'une IgA, parfois d'une chaîne légère monoclonale seule, bien plus rarement d'autres isotypes (IgD, IgM, exceptionnellement IgE). Cette maladie est toujours précédée par un stade asymptomatique appelé « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (MGUS). Les MGUS sont fréquentes chez les sujets âgés (plus de 3% après 50 ans), et n'ont pas de caractère malin a priori mais doivent être surveillées en raison d'un risque d'évolution en une hémopathie maligne (risque d'environ 1% par an). Contrairement au myélome, les cas de MGUS présentent, à côté de l'immunoglobuline monoclonale, des taux normaux d'immunoglobulines polyclonales.

Des réarrangements génétiques sont être observés dans le myélome, conditionnant la gravité (les translocations les plus fréquentes sont t(11;14) et t(4;14)).

L'envahissement par le clone plasmocytaire malin a plusieurs conséquences pathologiques qui sont:

- Une ostéolyse d'allure caractéristique, liée à l'activation des ostéoclastes, avec hypercalcémie.
- Une atteinte des autres lignées, en particulier érythropoïétique mais aussi lymphoïdes, expliquant l'anémie et la diminution des immunoglobulines polyclonales.
- Enfin l'Ig monoclonale elle-même peut être la cause de pathologies viscérales diverses. Les atteintes rénales sont dues essentiellement à des chaînes légères libres monoclonales

Myélome et maladies apparentées (2) (« dyscrasies plasmocytaires »)

Atteinte osseuse ostéolytique : production de cytokines activant les ostéoclastes
 (IL1, IL6)

Anémie, et déficit immunitaire secondaire :
 envahissement médullaire
 toxicité pour les précurseurs érythroïdes
 production de TGF-β et IL10

Pathologies des immunoglobulines monoclonales:

atteintes rénales (plus de 50% des cas)
 syndromes d'hyperviscosité, etc.

Formes localisées : plasmocytomes osseux ou extra-osseux

Hémopathies lymphocytaires T

10 fois moins fréquentes que les hémopathies B

- Leucémies à virus HTLV-1 (« Adult T-cell Leukemia », ATL)
- Lymphomes T cutanés: Syndrome de Sézary, mycosis fungoïde
- Lymphomes T angio-immunoblastiques (LAI): cellules T des centres germinatifs (Tfh)

Un mot pour finir des *syndromes lymphoprolifératifs T*, qui représentent environ 10% de ces maladies.

- La leucémie T adulte due au rétrovirus HTLV-1 est surtout fréquente en Asie du sud-est (Japon). Le virus infecte des lymphocytes CD4+, de façon fréquente dans les zones d'endémie, et seule une faible proportion des sujets touchés développe un syndrome lymphoprolifératif malin lié à l'activation, par une oncoprotéine, du récepteur de l'IL-2 qui active la prolifération et la survenue d'accidents génétiques oncogènes.

- Les lymphomes T cutanés, plus fréquents en occident, sont également des proliférations CD4+, épidermotropes.

- La lymphadénopathie angio-immunoblastique est un lymphome touchant un clone lymphocytaire Tfh (T « follicular helper »). On a longtemps cru qu'il s'agissait d'une maladie des lymphocytes B, qui en réalité sont activés par les cellules tumorales entraînant une désorganisation des structures lymphoïdes avec hyperplasie des centres germinatifs et une activation de la maturation lympho-plasmocytaire.

Cours 3.2 : Système immunitaire au cours des âges

I- Système immunitaire du jeune enfant

Pathologies infectieuses du jeune enfant

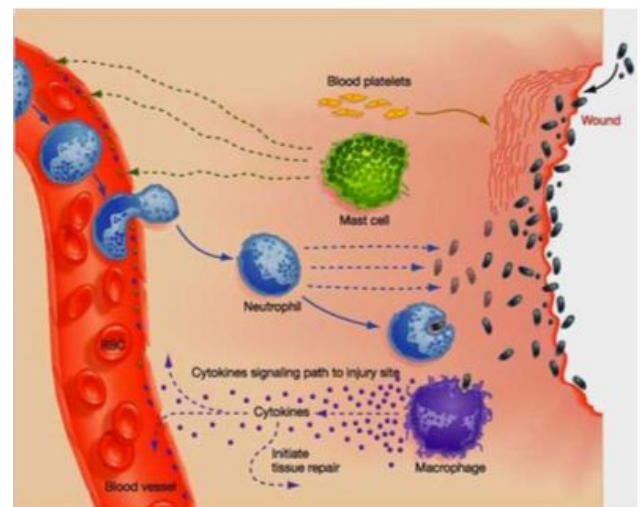
Maladies infectieuses	– Virales: VRS, influenza, HSV, VZV – Bactériennes: pneumocoque, hémophilus, staphylocoque – Mycobactériennes
Infections multifactorielles	#1 Primo-infections #2 Malnutrition #3 Facteurs locaux → Immaturité du système immunitaire

Sous populations lymphocytaires T en fonction de l'âge

	Sang de cordon	J1-11 mois	1-6 ans	7-17 ans	18-70 ans
Lymphocytes					
%	41	47	46	40	32
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	5.4	4	3.5	2.5	2
Cellules T CD3+					
%	55	64	64	70	72
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	3	2.5	2.5	1.8	1.4
Cellules T CD4+					
%	35	41	37	37	42
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	2	2	1.6	0.8	0.8
Cellules T CD8+					
%	29	21	29	30	35
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	1.5	0.9	0.9	0.8	0.7
CD4/CD8	1.2 (0.8-1.8)	1.9 (1.5-2.9)	1.3 (1-1.6)	1.3 (1-1.4)	1.2 (1-1.5)

Système immunitaire inné de l'enfant

- 1/ Macrophages** : migration et microbicidie diminuées (inflammation, bactéries intracellulaires)
- 2/ Cellules NK** : 50% d'activité fonctionnelle avant 1 an
- 3/ Déficit de réponse cytokinique** après stimulation par les TLR (2,4,9)
- 4/ Immaturité des cellules dendritiques**



Réponses cellulaires T du jeune enfant

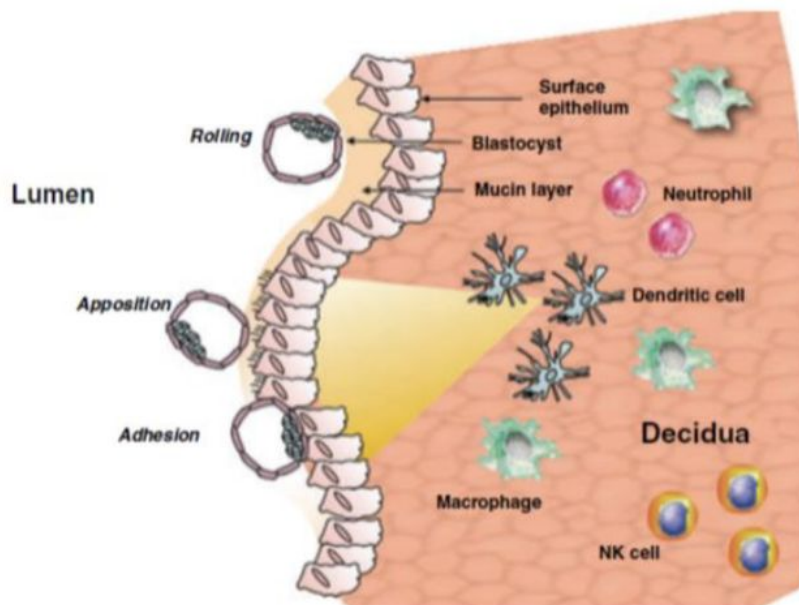
Réponses T CD4 déficitaires	– Sécrétion de cytokines (IL2, IFNg) – Expression de CD40L – Profil Th2
Lymphocytes T régulateurs	– Abondants après la naissance – Migration au tube digestif

Réponses humorales

Protection à la naissance	– Passage transplacentaire des Ig au 3ème trimestre: IgG (IgG1, IgG2 +/-) – Passage dans le lait maternel : IgA → Protection provisoire → Protection contre les pathogènes contre lesquels la mère est immunisée
Immaturité des lymphocytes B	
Amplifiée par l'immaturité des CD4 et des cellules dendritiques	
Réponses T indépendantes	– Antigènes polysaccharidiques CGP (LPS, Neisseria, Haemophilus) – Apparaissent à l'âge de 2-4 ans
Réponses T dépendantes	– Antigènes protéiques – Immaturité B et T The diagram shows two scenarios of antigen presentation. On the left, 'Antigène Thymo-dépendant' shows a B cell (labeled 1) interacting with a T cell (labeled 2) through a CD40/CD40L interaction, which triggers the secretion of cytokines. On the right, 'Antigène Thymo-indépendant' shows a B cell (labeled 1) interacting with a T cell (labeled 2) through a different mechanism, also resulting in cytokine secretion.

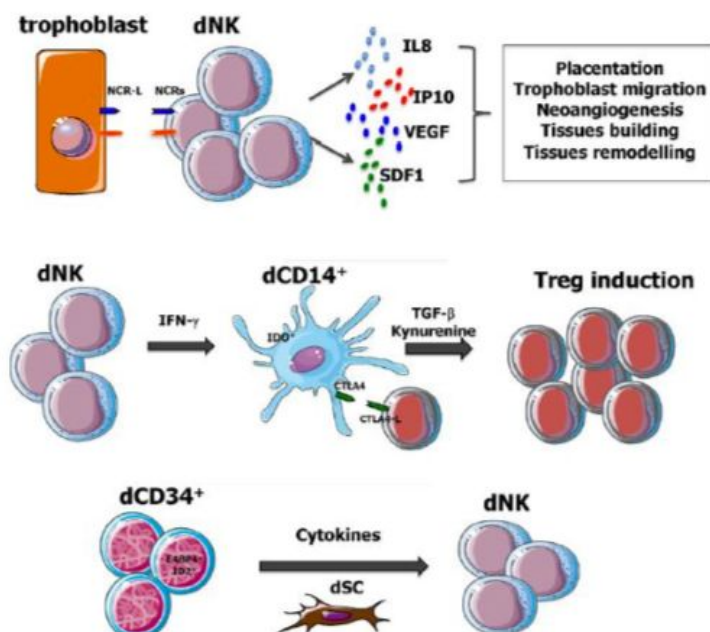
II - Système immunitaire au cours de la grossesse (nouveau 2019)

- La réponse immunitaire maternelle est nécessaire aux étapes précoces de la grossesse. L'inflammation utérine est nécessaire à l'implantation:
 - **Signaux attractants** : liquide séminal, cellules apoptotiques masculines
 - Après fécondation, **afflux de macrophages et cellules dendritiques** sécrétant IL1b, IL-6, TNFa et facteurs de croissance (GM-CSF, CSF-1...) ⇒ Adhésion de l'embryon, invasion trophoblastique
 - Puis **afflux de cellules NK** (maximal en début de grossesse jusqu'à la 20ème semaine) ⇒ Implantation de l'embryon



- La réaction déciduale de l'endomètre est associée à un infiltrat immunitaire. Modifications majeures de l'utérus = décidualisation maternelle
 - Différenciation de l'endomètre utérin
 - Présence de cytotrophoblastes extravilloux
 - Influx de cellules NK utérines maternelles
 - Transformation des artères spiralées maternelles
- ⇒ Interfaces materno/foetales et contact avec le système immunologique maternel
- ⇒ Le trophoblaste n'exprime pas les molécules HLA classiques de classe I (A, B) ni de classe II

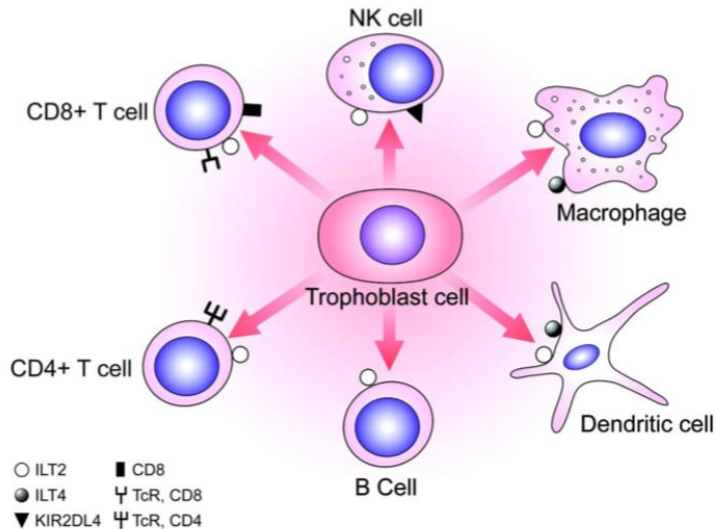
Mécanismes d'action des cellules NK déciduales



La décidue

- est infiltrée de cellules cytotrophoblastiques et de cellules immunitaires maternelles
- 1er trimestre : > 70% de cellules lymphoïdes (surtout NK), 10-20% de macrophages

Rôle tolérogène de la molécule de CMH non classique HLA-G :



Cellules T régulatrices (Treg) pendant la grossesse

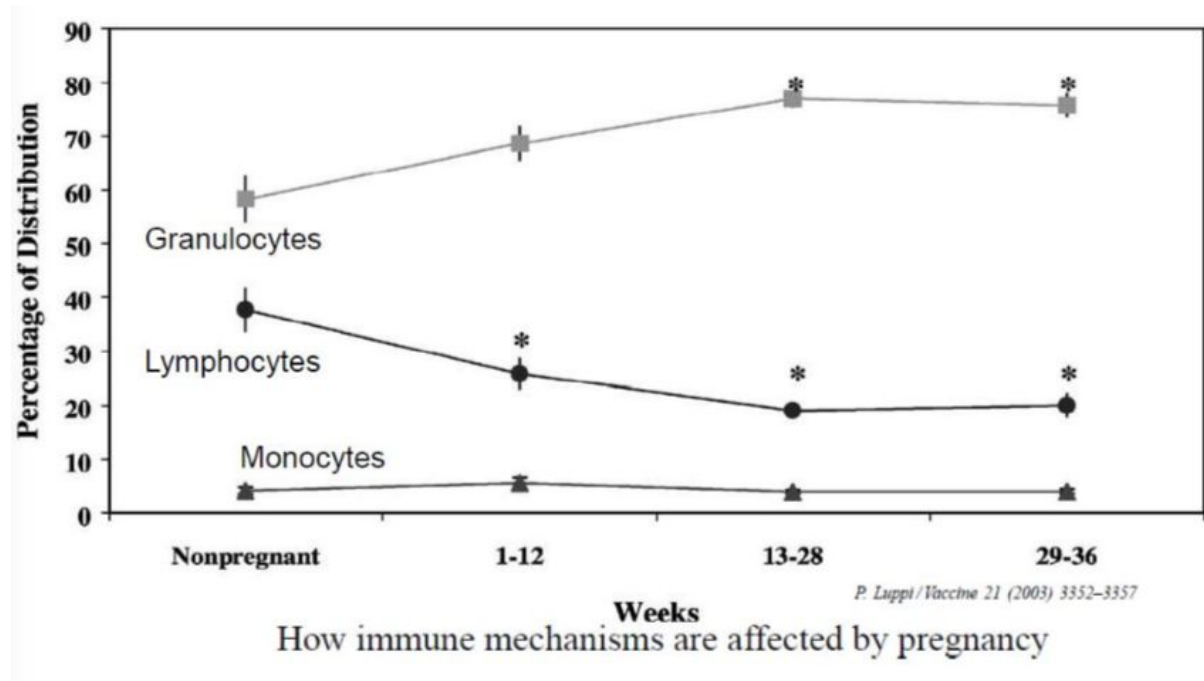
- Treg : 5 à 10% des CD4 en périphérie 20% des CD4+ dans la décidue
- T reg augmentées en périphérie durant la grossesse (n=19)

Risque infectieux et grossesse

- Plusieurs infections sont graves en cours de grossesse mais :
 - raisons mécaniques : ex: infections urinaires (compression locale, hypotonie des fibres musculaires lisses)
 - gravité liée au risque fœtal et/ou à une limitation thérapeutique : listeriose, VIH, VHB, CMV, rubéole, toxoplasmose...
- Quelques infections graves sont plus fréquentes chez la femme enceinte, pour des raisons mal connues :
 - pneumopathie grippale fulminante
 - cryptococcose
 - Immunodépression?

Numération ...

Numération des leucocytes sanguins au cours de la grossesse



Numération lymphocytaire, CD4 et CD8 au cours de la grossesse normale

- Suivi longitudinal de 51 femmes enceintes
- VA lymphocytes et CD4, % lymphocytes significativement plus bas qu'après l'accouchement ($p < 0.05$)

Fonctions lymphocytaires au cours de la grossesse

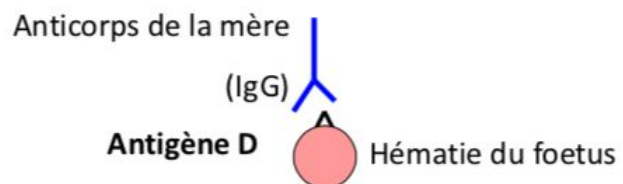
- Fonction lymphocytaire : test de prolifération à la thymidine tritiée
- Chez 10 femmes enceintes à terme
- Pas d'altération des réponses lymphoprolifératives aux mitogènes non spécifiques

Immunisation sanguine foeto-maternelle

- Système Rhésus :
 - Un individu Rh + porte l'Ag D (85%) et n'a pas d'Ac dans son sérum
 - Un individu Rh - ne porte pas d'Ag (noté « d ») ni d'Ac anti-D jusqu'à un contact avec l'Ag D (transfusion, grossesse)
- Immunisation sanguine foeto-maternelle

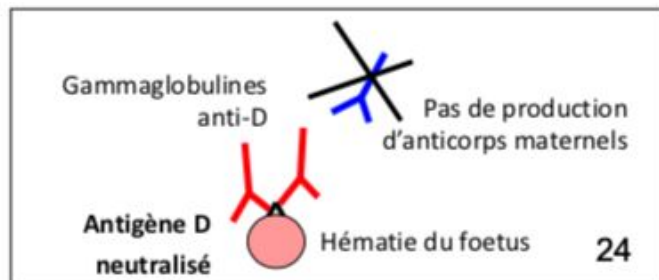
:

- La mère Rh- possède des Ac anti D suite à une précédente grossesse ou à une transfusion
- Les Ac passent chez l'enfant Rh+ et lysent ses globules rouges = **hémolyse**



Prévention de l'immunisation sanguine foeto-maternelle

- Dose élevée de gammaglobulines anti-D (Rhopylac® 200 à 300 µg IV ou IM) chez la mère Rh-
- Pour éviter la formation d'Ac maternels: la neutralisation de l'AgD à la surface des hématies foetales prévient l'immunisation = la production d'Ac
- Schéma des injections :
 - systématique au 6ème mois
 - dans les 72 heures après l'exposition à l'Ag-D :
 - accouchement
 - fausse couche
 - IVG
 - amniocentèse
 - métrorragies...



Grossesse et maladies auto-immunes

Les maladies suivantes sont classiquement **exacerbées** pendant la grossesse :

- lupus érythémateux systémique
- syndrome des anticorps antiphospholipides
- syndrome de Gougerot- Sjögren
- sclérodermie systémique
- myopathies inflammatoires
- vascularites nécrosantes

Les maladies suivantes sont classiquement mises **en rémission** pendant la grossesse :

- sclérose en plaque : surtout au troisième trimestre, avec recrudescence au post partum
- polyarthrite rhumatoïde
- hépatite auto-immune

III - Vieillesse du système immunitaire

Age et cellules souches hématopoïétiques

- Diminution des capacités de **réplication** des CSH: diminution de l'hématopoïèse (nombre de progéniteurs)
- Diminution des capacités de **différenciation** des CSH en progéniteurs lymphoïdes → moins de cellules matures en périphérie

Mécanismes mis en jeu

Causes intrinsèques	– Les souris transplantées avec des CSH d'individus âgés reconstituent moins bien leur immunité
Causes extrinsèques	– Diminution de la production d' hormones de croissance – Augmentation des stéroïdes

Effet de l'âge sur les réponses innées

Réponse NK	– Augmentation de la numération NK – Baisse de production de cytokines – Flux calciques diminués – Diminution de la prolifération à l'IL-2
Polynucléaires neutrophiles	– ↓ chimiotactisme – Diminution de la synthèse des dérivés de l'O₂ – Baisse de l'activité microbicide

Vieillesse et monocytes/macrophages

Nombre stable mais diminution de la fonction:

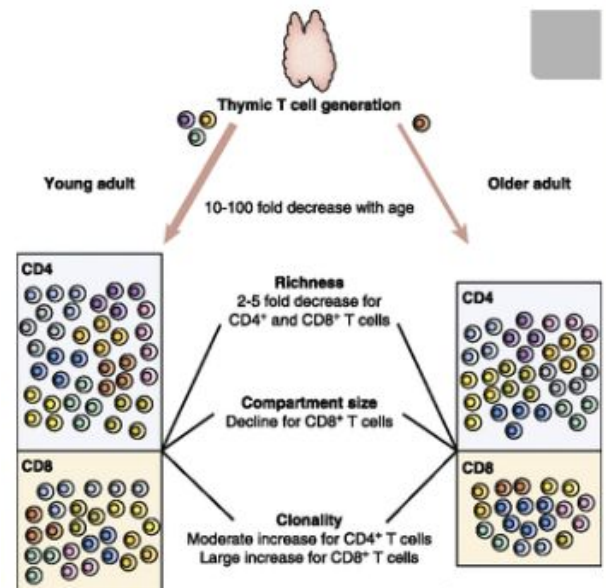
- ↓ chimiotactisme
- ↓ bactéricidie : ↓ synthèse des dérivés du métabolisme de l'oxygène/nitrogène
- ↓ capacité de phagocytose
- **Retard à la cicatrisation**

Homéostasie lymphocytaire du

sujet âgé →

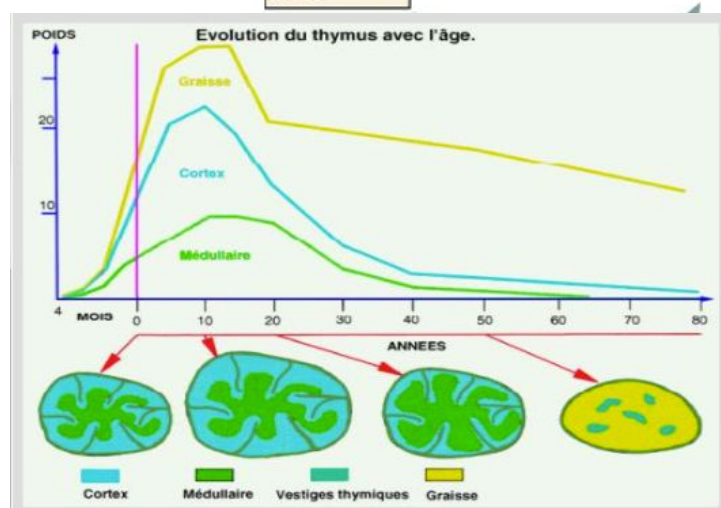
Baisse de production thymique avec l'âge

- Involution thymique : fibroadipogénèse
 - Remplacement du tissu thymique par de la graisse
 - Surtout après 60 ans
 - -3% tissu/an à partir de l'âge adulte
- Diminution de la proportion de cellules T naïves produites
- Cause majeure du déclin des compétences immunitaires du sujet âgé



Greffe de cellules souches hématopoïétiques

- La reconstitution des cellules T CD4 naïves post allogreffe CSH est âge dépendant :
- 80% des patients <40 ans / 50% de 40 à 50 ans / 10% après 50 ans



Diminution de production thymique

- Cause intrinsèque : défaut de différenciation des CSH en CSL
- Causes extrinsèques:
 - Défaut du microenvironnement
 - Diminution nombre/fonction des cellules épithéliales thymiques
- Facteurs de régulation des cellules épithéliales thymiques (CET) : GH, IGF-1, hormones stéroïdiennes

Compensation homéostatique périphérique

- Numération T CD4/CD8 relativement stable jusqu'à 70 ans: homéostasie périphérique par prolifération des cellules T naives/mémoires Ki67+
- Après 75 ans les valeurs absolues diminuent, le ratio CD4/CD8 augmente, lymphopénie CD8 possible
 - Capacités de division diminue
 - Longueur des télomères diminue

Mécanismes de compensation homéostatique des cellules T

Expansions oligoclonales	– Sous l'effet d'une stimulation chronique comme lors de certaines infections virales
Sur-représentation de certains clones CD8	– Cellules CD8+ CD28- CD57+ – Faibles capacités prolifératives (télomères courts) – Peuvent représenter jusqu'à 40% de l'espace lymphocytaire

Cellules T spécifiques du

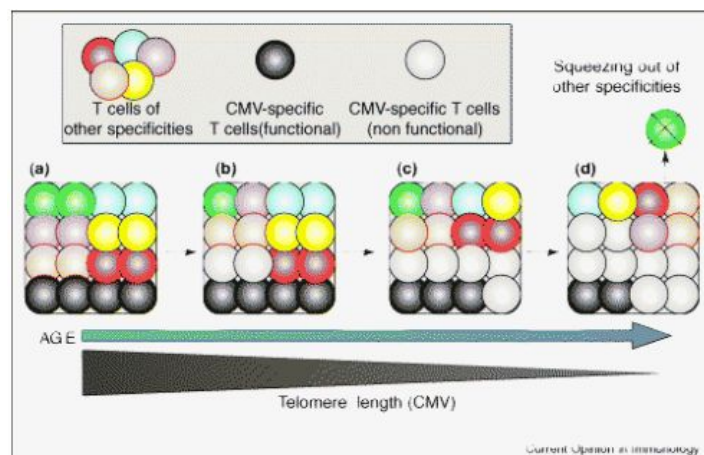
CMV: accumulation

dans le temps

Retentissement clinique des altérations du compartiment

T

- Capacités de réponses contre les infections virales diminuées
- Absence de réponse anti-vaccinale influenza
- Corrélation inverse entre expansions clonales et durée de survie
 - « Profil de risque immunologique »



Age et capacités fonctionnelles lymphocytaires T CD4 et CD8

Cellules naïves	– Capacités d'activation – Sécrétion d'IL-2, expression de CD25 – Prolifération – Th1/Th2
Cellules mémoires	– Prolifération – Sécrétion de cytokines

Mécanismes: causes intrinsèques et extrinsèques

Anomalies des voies de transmission du signal d'activation	– Kinases – Phosphorylation de la chaîne zéta du CD3, translocation des facteurs de transcription (NFAT...)
Altération de la formation de la synapse immunologique	– Anomalies des rafts lipidiques, du cholestérol – Diminution de la fluidité cytoplasmique

Conséquences fonctionnelles: la réponse B du sujet âgé

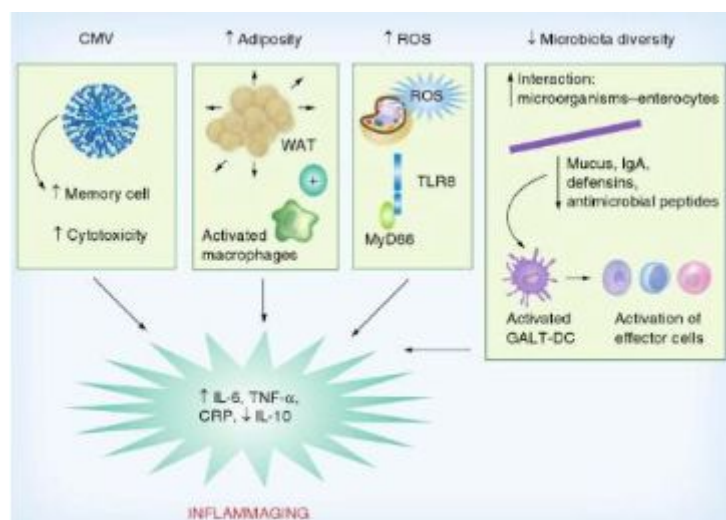
- Altération des capacités d'activation et de prolifération
- Capacités de mutation somatique et de commutation isotypique altérées
- Rôle des cellules CD4: ↓ CD40L et sécrétion d'IL-2
- diminution des réponses anticorps (titre, durée, switch, affinité)
- diminution des réponses vaccinales

Diminution des réponses vaccinales chez le sujet âgé

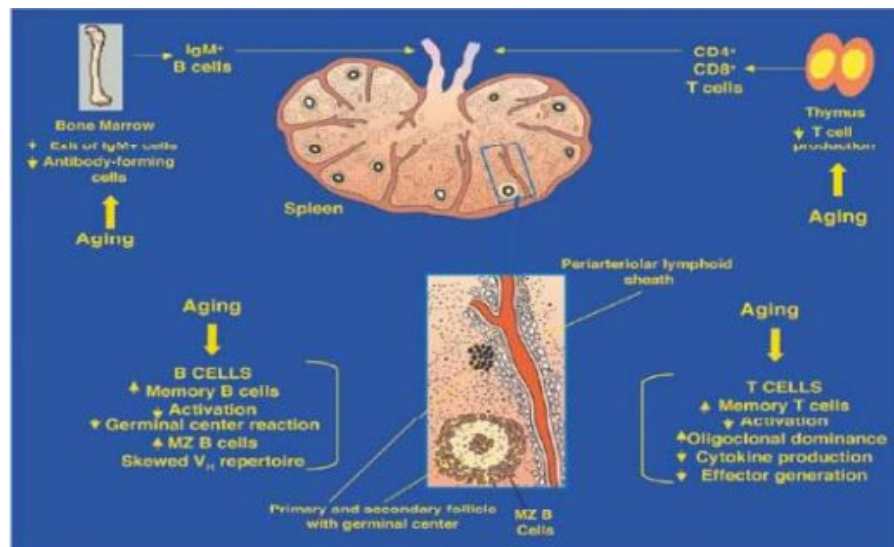
- Influenza : 30-50% de protection (vs 65-80% chez le jeune adulte)
- Cinétique de la réponse défavorable (pic des réponses à une semaine)
- Réponse cellulaire altérée
- Réponses induites présentes mais non fonctionnelles

Inflamme-aging

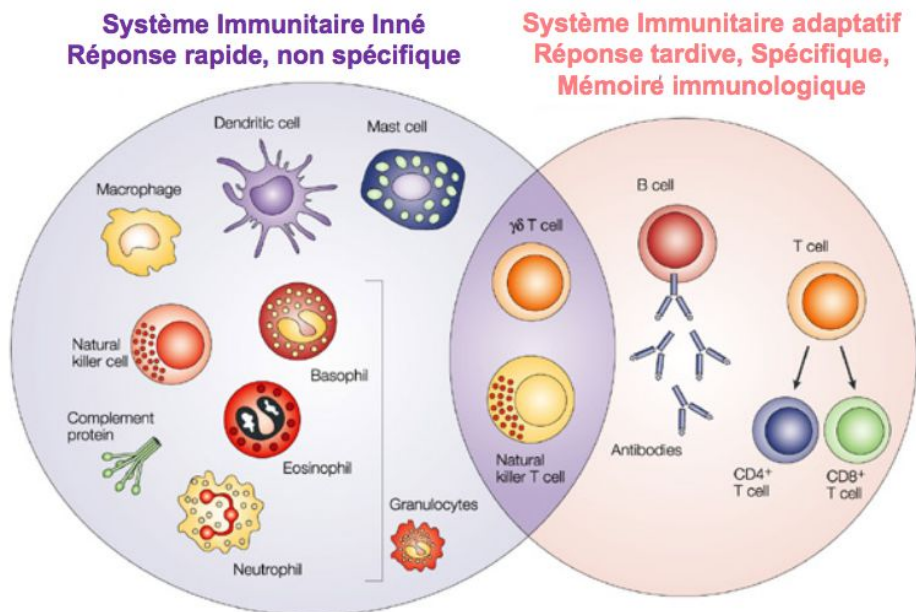
- Augmentation des taux sériques des **cytokines inflammatoires** : **IL-1**, **IL-6**, **TNFα**
- Diminution des médiateurs de l'inflammation : **IL-1RA**, **R TNF**
- En lien avec une augmentation de la mortalité



Effet de l'âge sur les réponses spécifiques

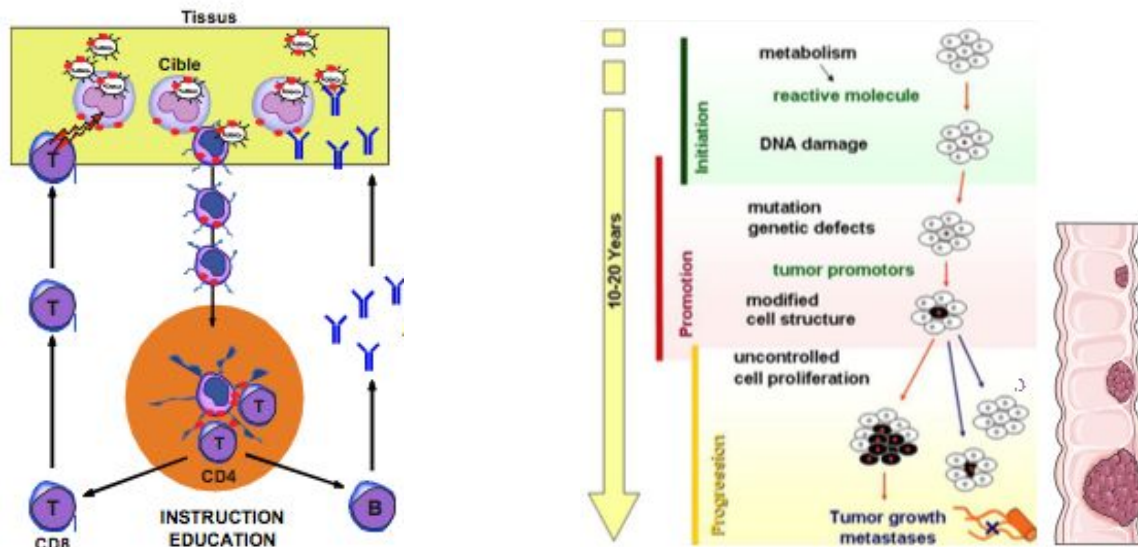


Cours 4.1 : Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale



Les effecteurs de l'immunité innée	
Macrophages/ monocytes	Phagocytose (macrophages M1) ADCC
Cellules NK	Lyse tumorale : voies Fas/FasL, TRAIL/TRAIL-R, et perforine/granzyme Sécrétion de cytokines ADCC (récepteur FcγRIII ou CD16)
Lymphocytes NKT	Sécrétion de cytokines et recrutement de cellules Destruction de cellules immunosuppressives ADCC
Cellules dendritiques	Présentation antigénique
Les effecteurs de l'immunité adaptative	
Lymphocytes B/plasmocytes	Synthèse d'anticorps spécifiques
Lymphocytes T CD3+/CD8+	Cytotoxiques (CTL) : perforine/granzyme et Fas/FasL Sécrétion d'interféron gamma (IFNγ)
Lymphocytes T CD3+/CD4+ :	T auxiliaires ou helper (Th)

Les principales étapes d'une réaction immunitaire efficace



1. Activation par les signaux de danger (produits microbiens, réaction inflammatoire, mort cellulaire)

2. Reconnaissance d'un antigène étranger

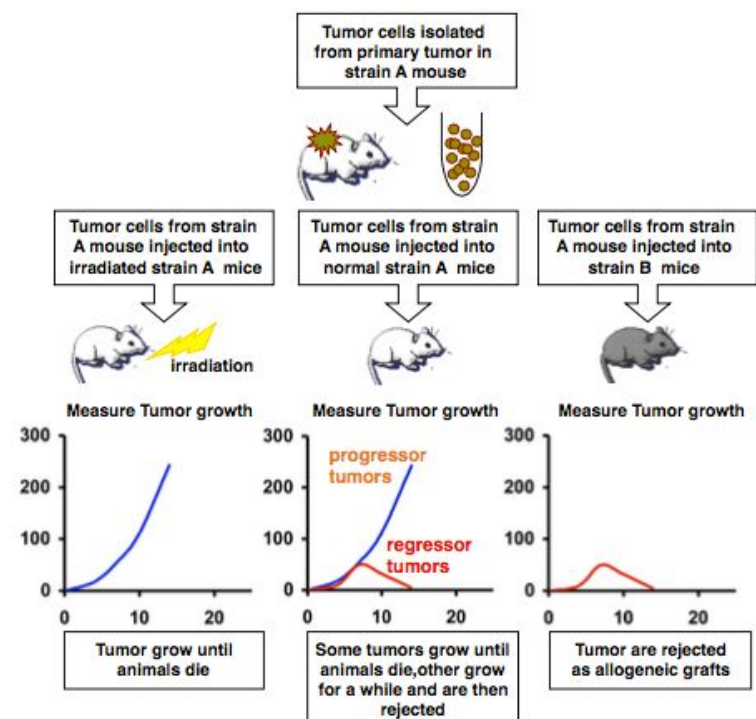
Les cellules tumorales se développent lentement et ressemblent aux cellules normales de leur tissu d'origine

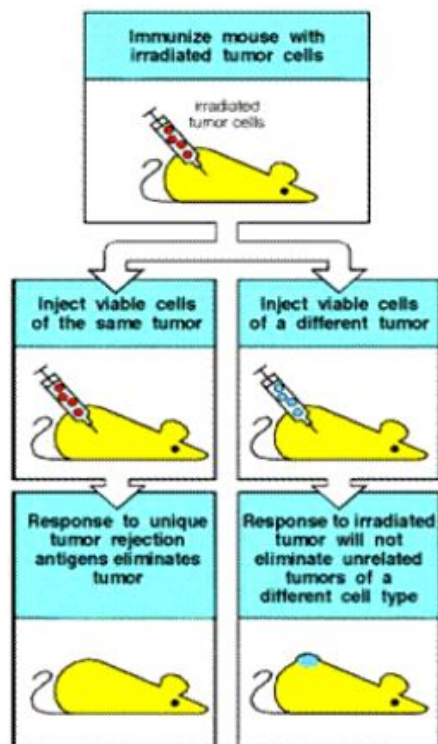
(Soi modifié)

• Au XIXe siècle : Immunothérapie

• 1970 : Concept d'immunosurveillance

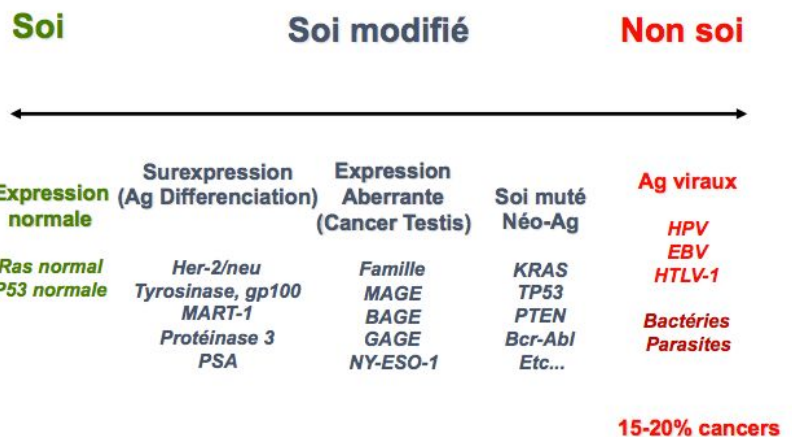
Le système immunitaire reconnaît-il les cellules tumorales ?





Une cellule tumorale n'a pas de puissants signaux d'alerte

- Réaction inflammatoire : oui mais aussi anti-inflammatoire; inflammation chronique
- Mort cellulaire: oui mais surtout au cours du stade tardif
- Ligands des TLR : non, sauf si cancers viraux induits



Les antigènes associés aux tumeurs (TAA)

1) Antigènes du groupe « cancer testis » (Ex Mage, NY-ESO1...): exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors d'une expression ectopique par les cellules germinales.

- famille MAGE (melanoma Ag; 75% des mélanomes expriment 1 Ag MAGE, mélanome),
- BAGE (bladder Ag, vessie), GAGE (gastric Ag, intestinal), RAGE (renal Ag, rein)

2) Antigènes de différenciation exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que par des cellules tumorales correspondantes.

- Ag spécifiques du tissu et surexprimés dans les tissus cancéreux : tyrosinase (mélanocytes), PSA (prostate)
- antigènes onco-fœtaux : antigène carcino-embryonnaire = **ACE** (colon, sein, poumon), alpha-fœto-proteine **AFT** (intestinal, sein, poumon, hépatocarcinome)

3) Antigènes exprimés uniquement dans les cellules tumorales: peuvent correspondre à

- des antigènes mutés de protéines cellulaires (Kras, P53 (>50% des tumeurs...),
- des idiotypes d'immunoglobulines exprimés spécifiquement par le clone B tumoral
- des néoantigènes générés à la suite d'une translocation chromosomique t(9-22) dans LMC aboutissant à une activité nouvelle (ex : Bcr-Abl).

4) Des antigènes exprimés par des cellules normales et **surexprimés** par la tumeur (Her2/neu, Muc 1...).

5) **Des antigènes dérivés d'agents pathogènes** : 15 à 20 % des cancers

- Virus (papillomavirus et cancers du col de l'utérus ou des voies aérodigestives supérieures, virus des hépatites B et C et cancers du foie),
- Bactéries (helicobacter pylori et cancer de l'estomac) ou des parasites.

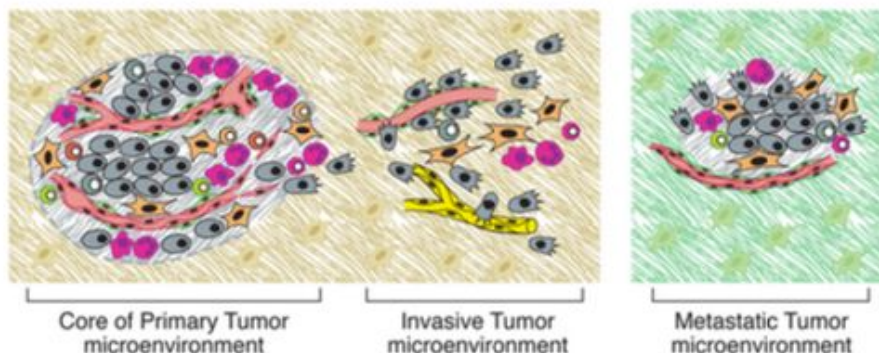
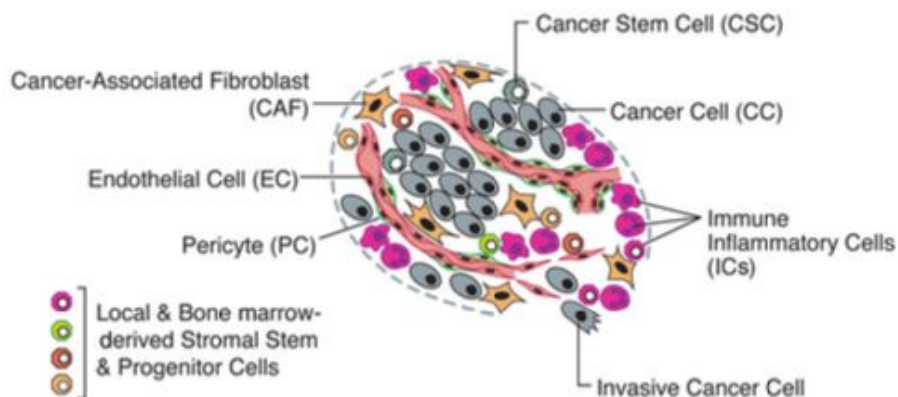
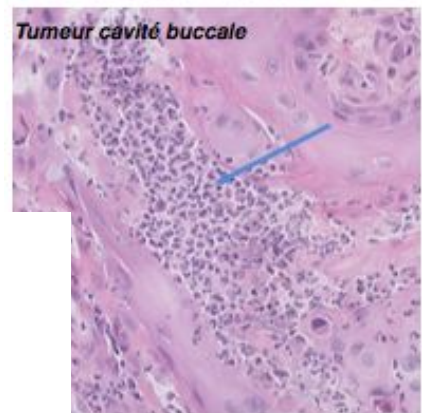
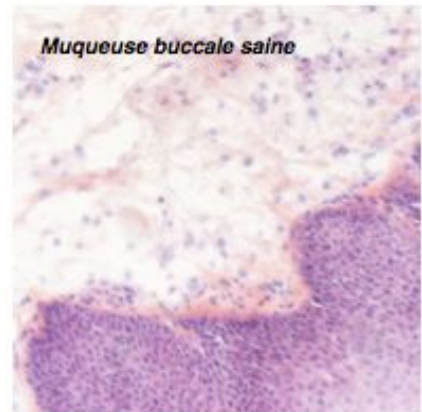
Les cellules du système immunitaire peuvent reconnaître des cellules cancéreuses

Les cellules immunitaires sont dans et autour de la tumeur

Le microenvironnement tumoral

Cellules tumorales + Stroma :

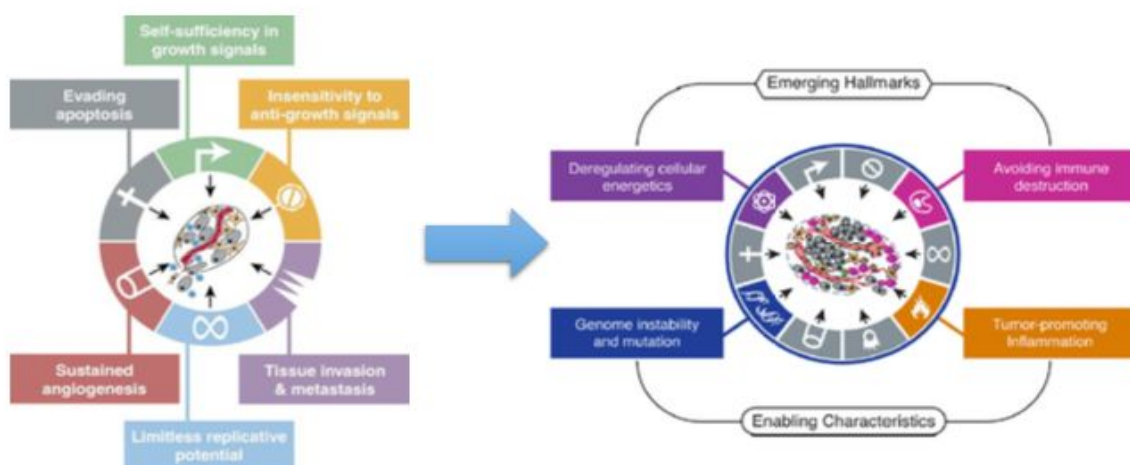
- Matrice extracellulaire
- Fibroblastes
- Néo-vaisseaux
- Cellules immunocompétentes :
 - Effecteurs de l'immunité innée
 - Effecteurs de l'immunité adaptative ou spécifique (notamment leucocytes = TILs = *tumor infiltrating lymphocytes*)



Microenvironnement tumoral et pronostic

124 études, 20 types histologiques. Une infiltration tumorale avec : taux élevés de cellules effectrices (lymphocytes CD8+, CD4+ Th1, cellules NK) et taux faibles de cellules immunosuppressives = meilleur pronostic dans la majorité des néoplasies

Vers l'échappement tumoral...



1. La tumeur est capable de
 - déjouer le système immunitaire
 - induire un état d'inflammation chronique
2. Certaines cellules du système immunitaire
 - sont immunosuppressives
 - et/ou peuvent faciliter la croissance tumorale

Mécanismes effecteurs de la réponse immune anti-tumorale

Lymphocytes T	CTL CD8 • Rôle dans l'immunosurveillance et la destruction des tumeurs • Présence de TILs dans les tumeurs • Efficacité in vivo dépend du type de tumeurs (viro-induite +++) CD4, auxiliaires augmentent l'activité CTL par apport de cytokines : IFN γ , TNF α
Cellules NK/NKT	• Rôle dans l'immunosurveillance • Destruction par lyse directe, activée par altération/absence du CMH I • ADCC • Activité NK augmente avec IFNγ, TNFα, IL-2, IL-12
Macrophages	• FcR = ADCC • TNFα à effet direct ou effet indirect par nécrose hémorragique (réaction de Schwartzman) • Fas-Ligand
Anticorps	• Réponse faible sauf Ag viraux • Participe à ADCC

Vers l'échappement tumoral (théorie des 3E)

1. Modification des cellules tumorales

- ↓ expression du CMH I
- ↓ présentation des Ag
- Production molécules immuno- suppressives
- Résistance à l'apoptose (↓ FasL)

2. Modulation de la réponse immunitaire par la tumeur

Lymphocytes T CD8+

- ↓ fonction (perte des molécules de transmission du signal T)
- ↓ prolifération

Lymphocytes T CD4+

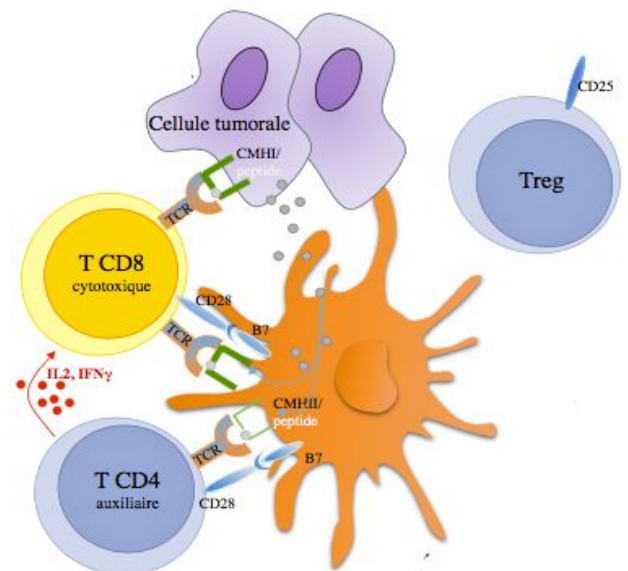
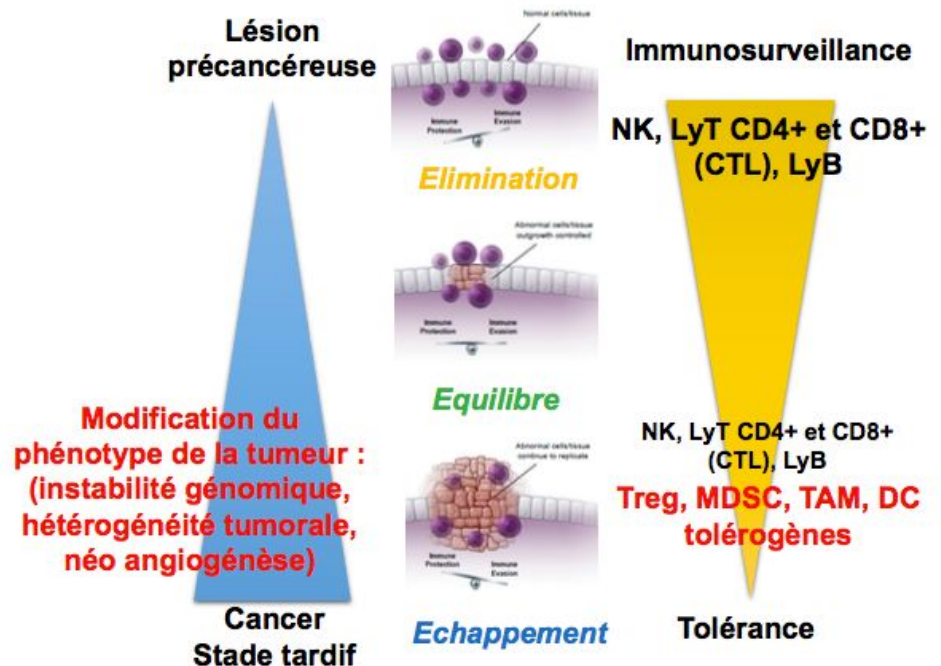
- ↓ Lymphocytes T CD4+ Th1 (IL-2)
- ↑ Lymphocytes T CD4+ Th2 (IL-10)

Recrutement de cellules suppressives

- ↑ Lymphocytes T régulateurs (Treg), TAM, MDSC, CAF

Cellules dendritiques

- ↓ fonctions (molécules de costimulation)
- ↓ prolifération



Les mécanismes d'immunosuppression

Les éléments qui favorisent la croissance tumorale :

Macrophages associés aux tumeurs (TAMs)	• Blocage de la prolifération des lymphocytes T CD8+ • Recrutement de Treg
Cellules myéloïdes suppressives (MDSCs)	• Blocage de la prolifération des lymphocytes T • Recrutement de Treg
Fibroblastes associés aux tumeurs (CAFs)	• Recrutement de cellules immunosuppressives • Inhibition de cytotoxicité • Sécrétion de facteurs immunosuppresseurs (TGF-β, IL-10, VEGF, EGF et PDGF) / facteurs de croissance tumorale
Lymphocytes Treg (CD4+/FoxP3+)	• Apoptose et anergie des lymphocytes T • Dysfonction et apoptose des cellules dendritiques
Neutrophiles	• Facteurs de croissance tumorale / invasion (VEGF, EGF, MMP9...)
Néo-vaisseaux	• Architecture anormale => Bloque le passage d'effecteurs immuns

Rq : *IFN γ* ne favorise **pas** la croissance tumorale

Exemple des cellules dendritiques (DC)

• 1868 : Description dans la peau par Paul Langerhans

• 1973 : Description dans les organes lymphoïdes par Ralph Steinman and Zanvil Cohn

Cellule étoilée avec des dendrites cytoplasmiques

Cellules sentinelles dans les tissus périphériques: dans la peau, cellules de Langerhans. Plusieurs sous-populations décrites (notamment les cellules dendritiques myéloïdes mDC; les cellules dendritiques plasmacytoïdes pDC)

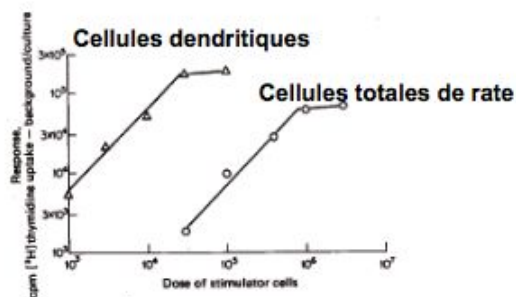
FONCTIONS :

Cellules Dendritiques Immatures → capturent l'Ag par phagocytose ou endocytose.

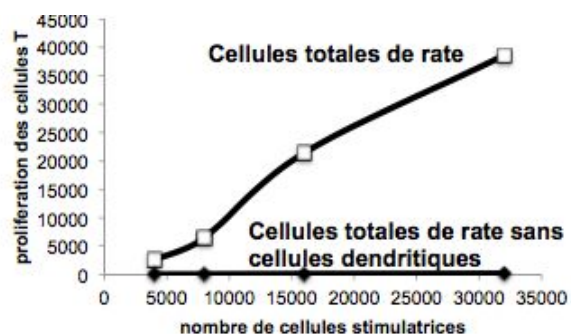
Maturation et migration vers les ganglions

Cellules Dendritiques matures → présentation antigénique (CPA professionnelles).

Activation des LT = lien entre le système inné et adaptatif (principales stimulatrices des lymphocytes T)



(Steinman, 1978)

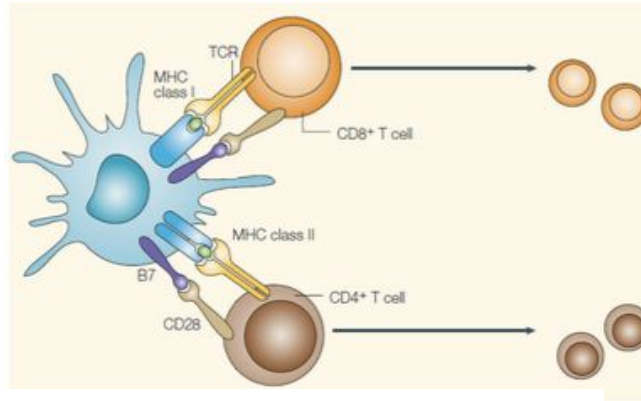


(Steinman, 1983)

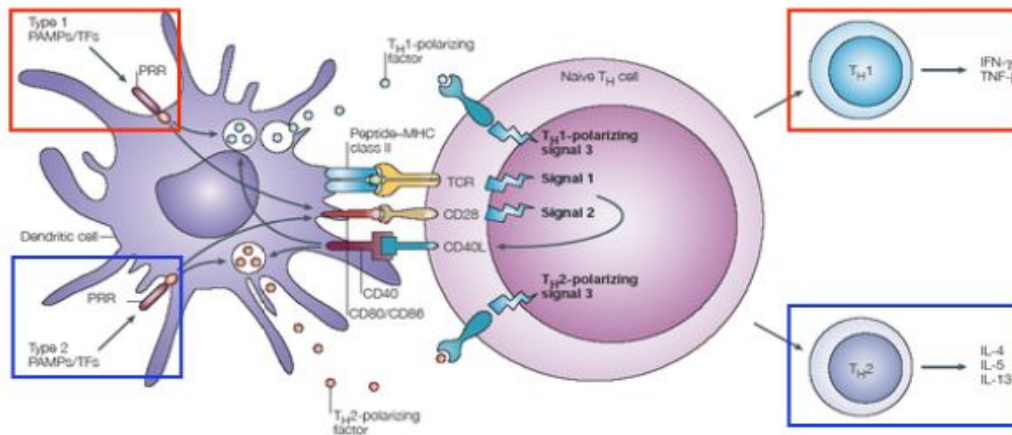
31

Les DC peuvent induire différents types de réponse LyT

- En fonction de l'intégration du microenvironnement
- En fonction des sous-populations DC



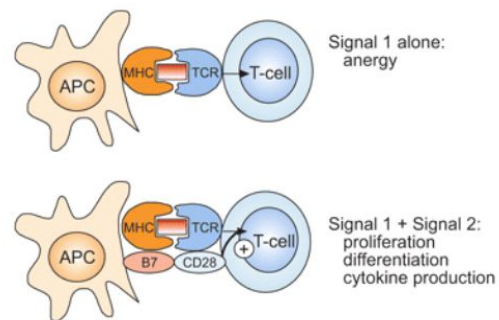
de



Type 1 (PAMPS) → Th1 → IFNγ, TNFβ

Type 2 → Th2 → IL4, IL5, IL13

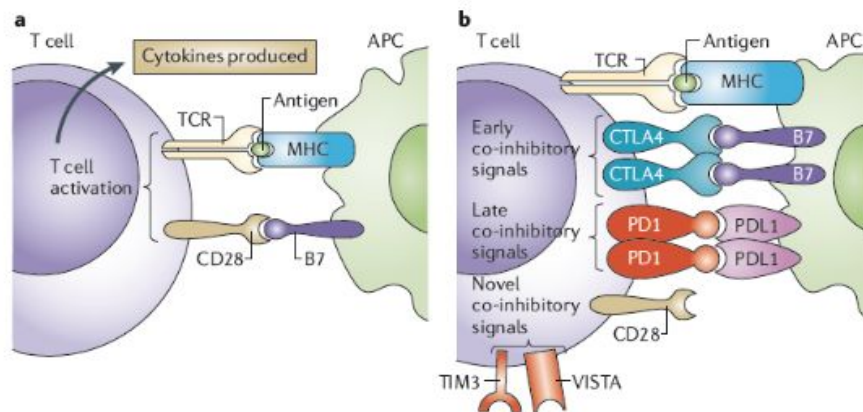
Importance des molécules de costimulation ⇒



Les points de contrôle immunitaires

CTLA-4 :
cytotoxic T cell
antigen 4

PD-1 :
programmed
death 1



Du microenvironnement à l'immunothérapie des cancers

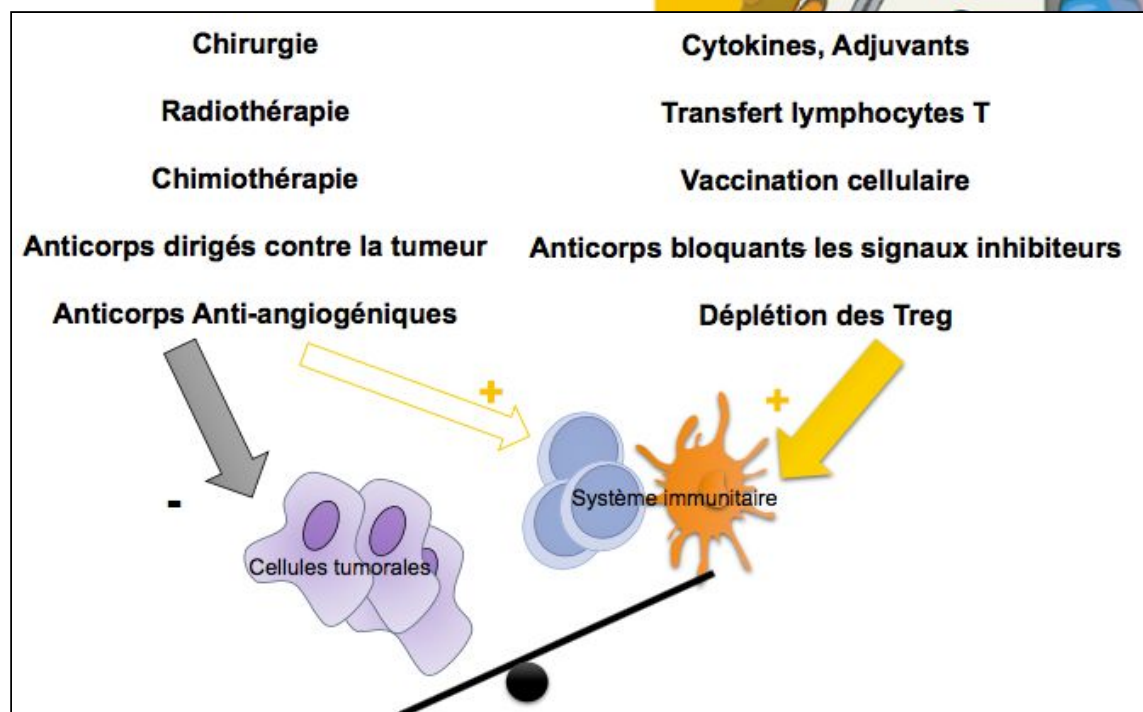
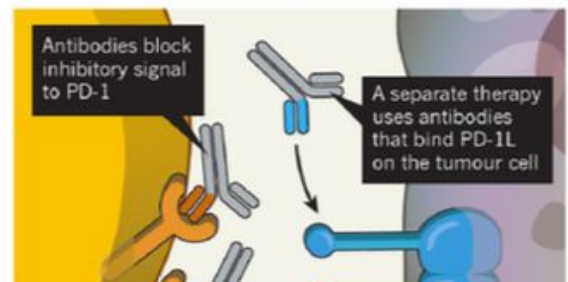
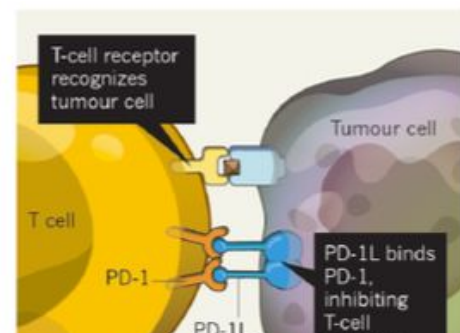
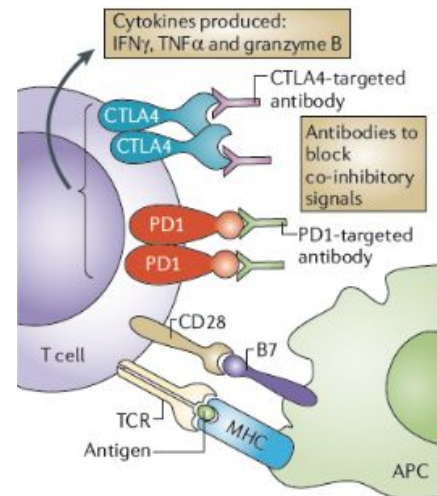
- Microenvironnement tumoral
 - Effecteurs immunitaires qui visent à freiner la progression tumorale
 - Eléments immunosuppresseurs favorisant le développement tumoral
- La connaissance de ces acteurs est indispensable en recherche thérapeutique anti-cancéreuse
- L'immunothérapie = développer et utiliser des outils immunologiques
 - intensifier le rôle des effecteurs anti-tumoraux
 - freiner l'action des éléments immunosuppresseurs

Stratégie d'inhibition des Immune checkpoints

(Cf image ci-dessus) Exemples d'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique

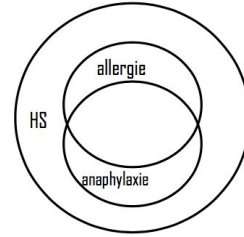
Inhibition de la voie PD-1/PDL1 (aPDL1): induction d'une réponse immunitaire lymphocytaire T CD8+

Conclusions : vers la combinaison des stratégies



Cours 4.2 : Allergies et hypersensibilité

- Multiples usages
- Multiples contextes
- Hypersensibilité / Sensibilité
- Allergie
- Anaphylaxie
 - pseudo-anaphylaxie
 - anaphylaxie locale
- Atopie
- Intolérance



• <u>Hypersensibilité</u> : définition clinique – symptômes ou signes objectifs et reproductibles – déclenchés par l'exposition à un stimulus défini – à une dose normalement tolérée par une personne normale	• <u>Allergie</u> : définition physio-pathologique – une réaction d'hypersensibilité – médiée par un mécanisme immunologique spécifique	• <u>Anaphylaxie</u> – réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique – sévère et potentiellement mortelle – pas d'anaphylaxie locale
--	--	--

Toute hypersensibilité n'est pas allergie : illustré par les hypersensibilités aux AINS (Inhibition de COX-1 → surproduction cysLT + PGD2 → symptômes)

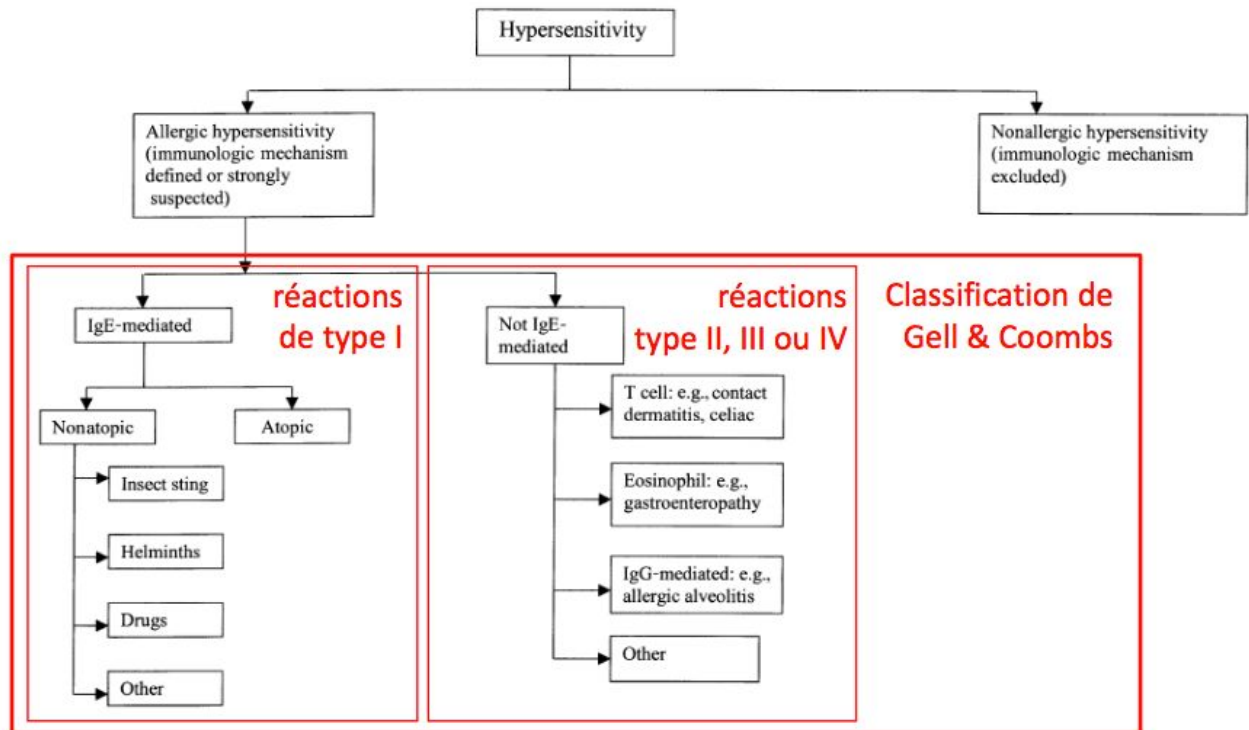
Classification organique des hypersensibilités

- Systèmes touchés
 - voies aériennes inférieures → asthme
 - voies aériennes supérieures → rhinite
 - oeil → conjonctivite
 - peau → dermatite
 - tube digestif
 - systémique → anaphylaxie
- Pour chaque HS, il y a une version allergique et non allergique.

Sources allergéniques

- **aéroallergènes**
 - pollens des arbres, graminées, autres
 - acariens
 - animaux chat, chien, cheval
 - moisissures
 - venins d'hyménoptères
 - médicaments / haptènes
- **trophallergènes**
 - végétaux fruits, fruits à coques, légumineuses, blé
 - animaux lait, viande
 - latex
 - autres

Classification mécanistique des allergies



Classification de Gell & Coombs

Principe

- Historique (1950-60s)
- Principe de la classification
 - classification physiopathologique, en 4 grandes catégories
 - de manifestations stéréotypées du point de vue clinique et du point de vue cinétique
 - indépendamment de la cible (auto-antigène, allergène...)
- Réciproquement, la stéréotypie et le délai d'apparition des symptômes évoquent tel ou tel mécanisme physiopathologique, orientent l'exploration clinico-biologique

Les allergies sont des maladies dysimmunitaires

- La réaction immunitaire elle-même peut être pathologique et pathogène
- Défaut de protection contre le non-soi dangereux → déficits immunitaires
- Réaction inappropriée contre
 - le soi non-dangereux → maladies auto-immunes
 - le non-soi non-dangereux → allergies

Classification de Gell & Coombs : overview

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG (IgM)		IgG (IgM)	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cyttx	CD4 Th17
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles	(Non dit en cours)
Mastocyte (PNB, PNE)	Complément Phagocytes NK	Ac altère la signalisation	Complément Phagocytes	Macrophage	Eosinophile	Cyto-toxicité	Neutrophile
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénie médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique LE	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	Rejet de greffes DT1	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all. de contact Vitiligo Pelade	Psoriasis

Réactions de type IV

- Médiation cellulaire
- Délai : réaction retardée (48 – 72h)
- Sous-classification

IVa	Th1 → Macrophage → granulome / cytokines <i>IDR à la tuberculine ; dermatite de contact</i>
IVb	Th2 → activation chronique des PNE + PNB <i>asthme/rhinite all. chr. ; dermatite atopique</i>
IVc	CD8+ cytotoxicité <i>rejet de greffe, Stevens-Johnson</i>
IVd	Th17 → PNN <i>psoriasis, pustulose exanthématique aiguë gén.</i>

Réactions de type III

- Médiation humorale IgG +++, IgM
- Délai : 3 – 10 h
- Dépôts de complexes immuns systémique / local, reins, vaisseaux, articulations
- Exemples :
 - maladie sérique : AEG, fièvre, adénopathies
 - néphrite lupique
 - alvéolite allergique extrinsèque
 - vascularites médicamenteuses (mAbs +++)
 - purpura thrombopénique immunologique

Rq : pas le lupus systémique

Réactions de type II

- Médiation humorale IgG (IgM)
- Délai : qqs minutes – qq heures

Ila	<u>Par fixation des Ac à une cible cellulaire</u> – molécule membranaire sous forme native – molécule membranaire modifiée par un haptène	<u>Modifications du fonctionnement de la cible</u> – myasthénie auto-Ac anti-Rc nicotinique à l'Ach – thyroïdites auto-immunes • TRAK (TSH-Rezeptor Antikörper) • bloquant ou stimulant le Rc à la TSH – urticaire chronique IgG anti-IgE ou anti-FceRI
Ilb	<u>Mécanisme physiopathologique</u> – modification du fonctionnement de la cible membranaire – activation d'une fonction effectrice des anticorps parmi • activation du complément • opsonisation • ADCC (NK, Mo, PNN, PNE)	<u>Activation d'une fonction effectrice des anticorps</u> – cytopénies allo-immunes – cytopénies auto-immunes – cytopénies médicamenteuses

Réactions de type I

- Médiation humorale IgE
- Délai : qq secondes – 30 min
- Déclenchées par les cellules FceRI+
- Aboutit à l'activation des mastocytes +++ mais aussi PNB, PNE...
- Archétype des réactions de type 2 (Th2)
 - // helminthes
 - // venins
 - allergie

Axes de la réponse immunitaire

Type I

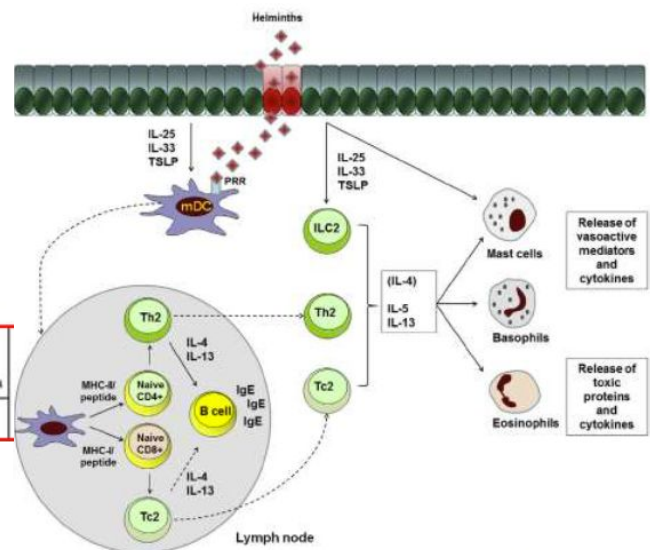
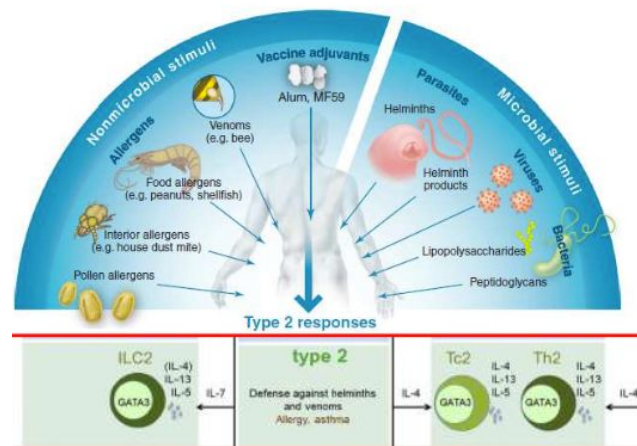
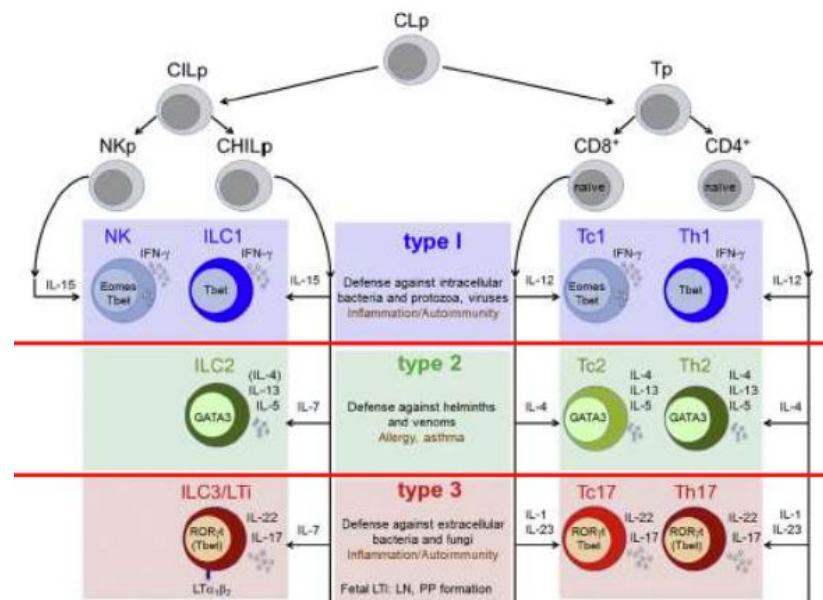
- // bactéries IC
- Protozoaires, virus

Type II

- // Helminthes
- Venins

Type III

- Bactéries EC
- Fungi



Stimuli et physiologie de la réponse de type II

- **Réponse de l'axe Th2** = réaction type I (G&C)
- Orienté **dès la pénétration** de l'antigène/allergène :
 - nature de l'allergène → *Derp2/TLR4*, *protéases*
 - «adjuvants» naturels ou non → *Aluminium*, *composés microbiens*
 - signaux de danger de l'épithélium lésé
 - l'environnement cytokinique → *IL25*, *IL33*, *TSLP*
- La **cellule présentatrice de l'antigène**
 - présente l'allergène au Ly T CD4+ *Th0* → *Th2*
 - cette orientation se fait sous la dépendance de l'IL4
 - la cellule initialement responsable de la synthèse d'IL4 n'a pas été clairement identifiée (DC ? mastocyte ?)

Le Th2 :

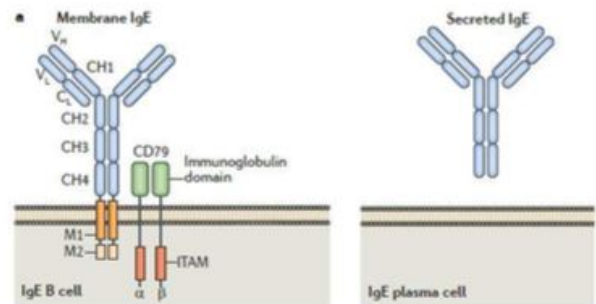
- orienté par l'IL4
- activation de STAT6
- facteur de transcription : GATA3
- sécrétion de cytokines
- IL4 et IL13 → switch des LyB vers IgE et IgG4
- IL5 → Eosinophiles +++
- Hypersensibilité type I

Coopération Tfh(2)/B

- a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires
- oriente la cellule B vers un phénotype
 - de B mémoire présentant une IgE membranaire
 - de plasmocyte à IgE, à courte durée de vie (+++) ou longue durée de vie

IgE

- Ig la **moins** abondante
- Concentrations sériques 50-200 µg/L
- Demi-vie sérique courte ~ 2 jours
- Réponse transitoire +++
- Membranaire (BCR) / Sécrétée
- Commutation : directe ou séquentielle (via IgG1 +++)
- Se fixent au FcεRI en absence d'antigène



Polynucléaire basophile Mastocytes

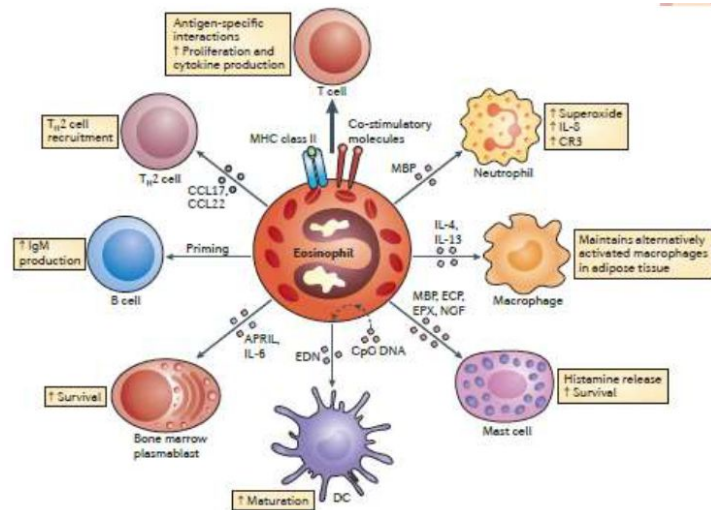
- Morphologie 5 – 7 µm / granulation métachromatiques / noyau segmenté
 - Localisation **circulant**
 - Durée de vie 60h
 - Activé via FcεRI / C3aR, C5aR LTB4R, IL3R, IL18R, IL33R TLSPR
 - Inhibé via FcγRIIB
- Morphologie 5 – 10 µm/ granulation métachromatiques / noyau **non** segmenté
 - Localisation **tissulaire** (pas dans le sang)
 - Durée de vie quelques semaines – mois
 - Activé via FcεRI C3aR, C5aR LTB4R, FcγRI, FcγRIIA IL3R, IL18R, IL33R TLSPR
 - Inhibé via FcγRIIB
 - Produisent l'héparine

	Masto & PNB	Masto seul	PNB seul
Protéases	Carboxypeptidase A Granzymes Cathepsines	Tryptases préformées Chymase	MCP 8, 11
Cytokines	IL 2, 3, 4, 5, 6, 9, 13, 15 TSLP	IL 8, 10, 25 TNF VEGF	
Médiateurs lipidiques (pas libération immédiate)	LTC4 PAF (platelet activating factor)	LTB4 (leucotriènes) PGD2 (prostaglandine) ⇒ Tous 2 sont néoformés	
Autres	Histamine préformée Sérotonine		

Polynucléaire éosinophile

Interactions avec

- **Cell T** : ↑ prolifération,
↑ cytokines
- **PNN** : ↑ superoxyde, ↑ IL6,
↑ CR5
- **Macrophage** : activation
- **Mastocyte** : histamine, ↑ survie
- **Cell dendritiques** : ↑ maturation
- **Moelle osseuse** : ↑ survie
- **Cell B** : ↑ production IgM
- **Cell Th2** : ↑ recrutement cellules Th2



Cinétique des réactions de type I (G&c)

• Phase de sensibilisation

- cliniquement silencieuse
- aboutit à la production d'IgE spécifiques
- fixation de ces IgE sur les FcεRI
- Th2 (réaction lymphocytaire impliquée)

• Phase de réaction

- symptomatique
- activation des cellules sensibilisées
- libération du contenu granulaire :
 - Phase précoce (Masto/PNB)
 - Phase tardive (PNE/Mono)
- remodelage tissulaire

• Phase de réaction dans la rhinite allergique

– phase précoce (Masto/PNB) :

- médiateurs préformés : histamine, tryptases
- médiateurs néoformés : PG, LT

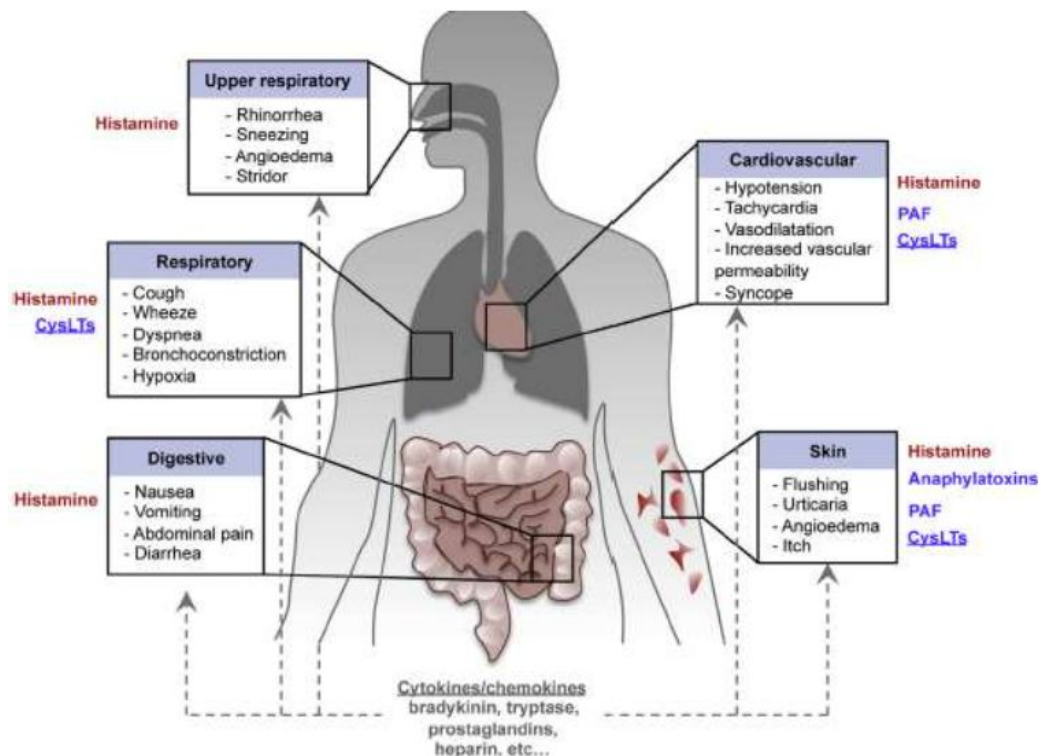
– phase tardive (PNE/Mono)

- médiateurs préformés : enzymes
- médiateurs néoformés : PG, LT

Effets des médiateurs libérés au cours des réactions de type I

Médiateurs	Effets sur				
	Vaisseaux	Muscle lisse	Epithelium	Leucocytes	Coeur
Histamine	VD et PC ↑	Contraction	Mucus ↑	Chimiotactisme et activation	Cond. AV ↓ Rythme ↑
PAF	VD et PC ↑	Contraction		Chimiotactisme et activation	Arythmie
PGF2α PGD2 TXA2	VD et PC ↑	Contraction Contraction Contraction		Chimiotactisme et activation	
LTB4				Chimiotactisme et activation	
LTC4, D4, E4	VD et PC ↑ VC pulmon.	Contraction	Mucus ↑	Activation (±)	Contraction ↓

Effets de l'histamine



Récepteurs de l'Histamine

Récepteur	Localisation	Fonction
H1	Muscles lisses	Contraction → bronchoconstriction
	Endothélium	Vasodilatation → angioedème
	SNC	Maintien de la veille
H2	Cellules pariétales de l'estomac	Sécrétion d'HCl
H3	SNC (autoRc présynaptiques)	Rétrocontrôle de la sécrétion
H4	Cellules hématopoïétiques	Chimiotaxie des Masto/PNB/PNE

Allergie et atopie

• Atopie

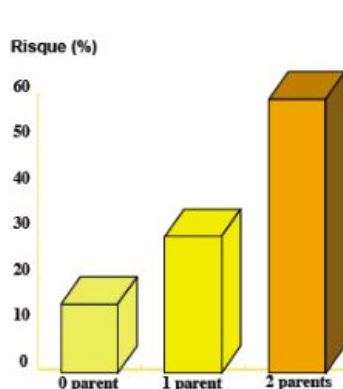
- une tendance personnelle et/ou familiale
- se manifestant en général durant l'enfance ou l'adolescence
- à produire des IgE et à se sensibiliser vis-à-vis d'allergènes courants
- et à développer des symptômes typiques en réponse à ces sensibilisation

• Allergies typiquement non liées à l'atopie

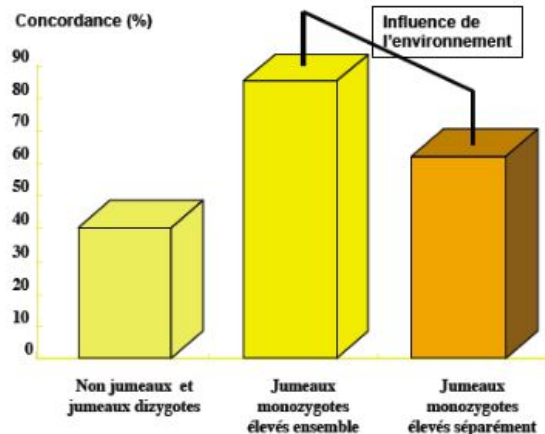
- allergies non-IgE médiées
- venins d'hyménoptères
- médicaments

Atopie et facteurs génétique

- Etudes de la transmission des parents aux enfants (risque pour un enfant d'être allergique en fonction des antécédents parentaux)



- Etudes de concordance entre enfants de mêmes parents



Prévalence de l'atopie dans la population générale (12,5 à 25 %)

Principaux gènes de "classe II" → capacité de réponse immunitaire spécifique :

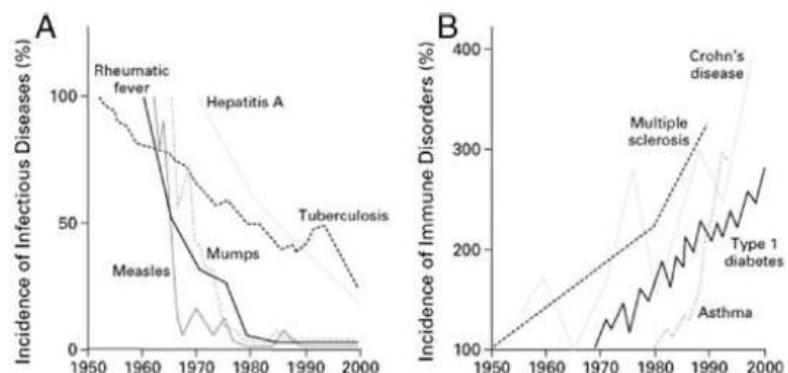
- Gènes HLA de classe II (chromosome 6) :
 - HLA-DR1 (Fel d I) - HLA-DR2 (Amb a V) - HLA-DR3 (Bet v I, Lol p I)
 - HLA-DR4 (Alt a I) - HLA-DR5 (Amb a VI) - HLA-DR7 / DQ2 (olivier)
- Gènes $V\alpha/\beta$ (8.1) du TCR (chromosome 14) : Der p I, Der p II, Fel d I
- Gènes $V_H(5)$ des chaînes lourdes des immunoglobulines ?

Principaux gènes des "classes I, III & IV" → production des IgE et réactivité des organes cibles

Chr. 5(q)	- gènes du locus IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF et IL-4R - gènes de l'IL-9 et de l'IL-13
Chr. 16(p12)	- gène de l'IL-4R
Chr. 6	- gènes du $TNF\alpha/\beta$
Chr. 12	- gènes de l' $IFN\gamma$
Chr. 1	- gènes du locus promoteurs de l'IL-10 et du TGF- β

Atopie et facteurs environnementaux

Hygiène hypothesis →
Microbiote



The inverse relationship between (A) infectious disease incidence and (B) the rates of immune disorders suggested that a reduction in infections might be causing the human immune system to malfunction. But the idea, popularized in the 1990s, has fallen out of favor. Reprinted with permission from ref. 1.

Démarche diagnostique en allergologie

1. Interrogatoire +++

2. Tests cutanés Prick-tests +++

3. Biologie

a. en phase aiguë de choc anaphylactique : tryptase

b. tests non spécifiques : éosinophilie, IgE totales

c. IgE spécifiques :

- test de dépistage: mélange d'allergènes,
- test unitaires: extraits à partir de la source, molécules (purifiées ou recombinantes),
- test multiplex: puces à allergène

d. test fonctionnels (activation des basophiles)

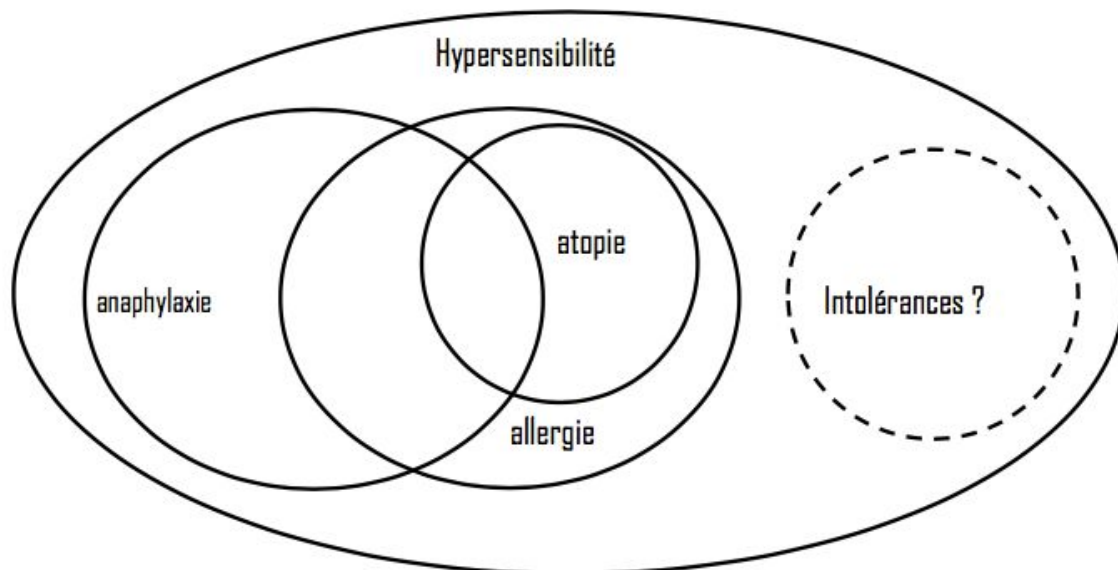
4. Tests de provocation

Prise en charge

- Eviction de l'allergène

<u>Traitements symptomatiques</u>	<u>Immunothérapies</u>
– anti-histaminiques – anti-inflammatoires – bronchodilatateurs – topiques cutanés	– Anticorps monoclonal anti-IgE (Omalizumab XOLAIR) – Désensibilisation – Induction de tolérance

Conclusion



Cours 5.1 : Mécanismes de l'Alloréactivité, des rejets de greffes et GVH

Immunité de greffe

Greffes d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : une approche médicale avec 50 et 70% de succès

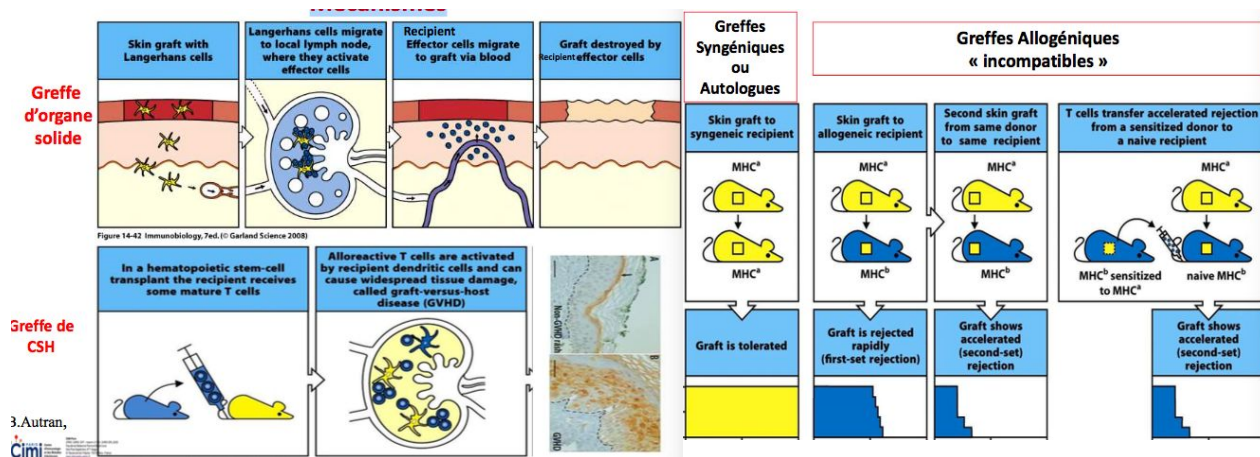
Réponses immunes aux greffes →

Antigen	Effect of response to antigen	
	Normal response	Deficient response <i>Immunosuppresseurs</i>
Infectious agent	Protective immunity	Recurrent infection
Innocuous substance	Allergy	No response
Grafted organ	Rejection	Acceptance
Self organ	Autoimmunity	Self tolerance
Tumor	Tumor immunity	Cancer

Les 2 facettes de la relation Hôte – Greffon:

Greffes d'organe solide Risque principal : rejet	
Greffes de CSH Risque principal : GVH (Syndrome du Greffon Vs. Hôte)	= 2 réactions de rejet

Mécanismes



Mécanismes de l'allo-réactivité:

Système HLA comme antigène

d'histocompatibilité

HLA de classe I et II = cibles des interactions

Hôte-Greffes

Molécules HLA: bases de

l'histocompatibilité

Rôle : Présentation d'antigène

Polymorphisme du locus HLA : Locus sur le

chromosome 6, 2 chromosomes 6 / cellule,

6 gènes d'intérêt majeur (A,B,C, DR,DP,

DQ), nombreux allèles par gène:

=> Définit la carte d'identité de l'individu

Tissue	MHC class I	MHC class II
Tissus lymphoïdes		
Lymphocytes T	+++	+
Lymphocytes B	+++	+++
Macrophages	+++	++
Cellules Dendritiques	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
PolyNucléaires	+++	-
Foie	+	-
Rein	+	-
Brain	+	- †
Non-nucleated cells		
Hématies	-	-

Comment le TCR reconnaît les cellules étrangères du greffon ?

Contre le CMH : 1-10% cellules T sont alloréactives

Contre des Ag mineurs :

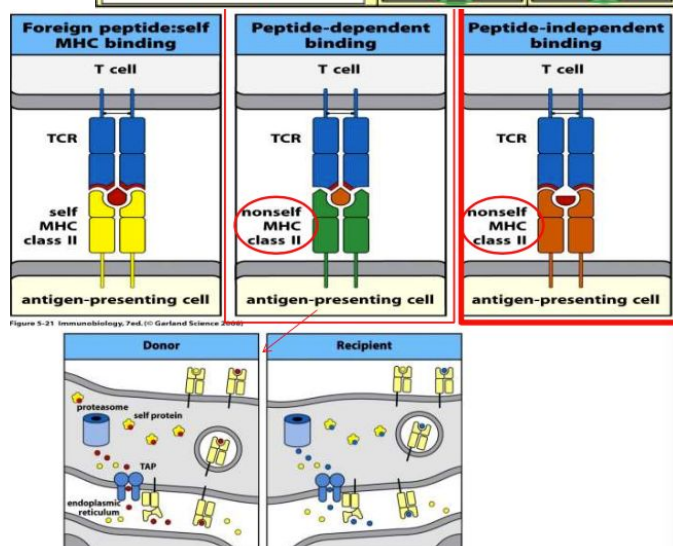
Protéines du soi polymorphiques

différentes entre individus

Génèrent des antigènes mineurs

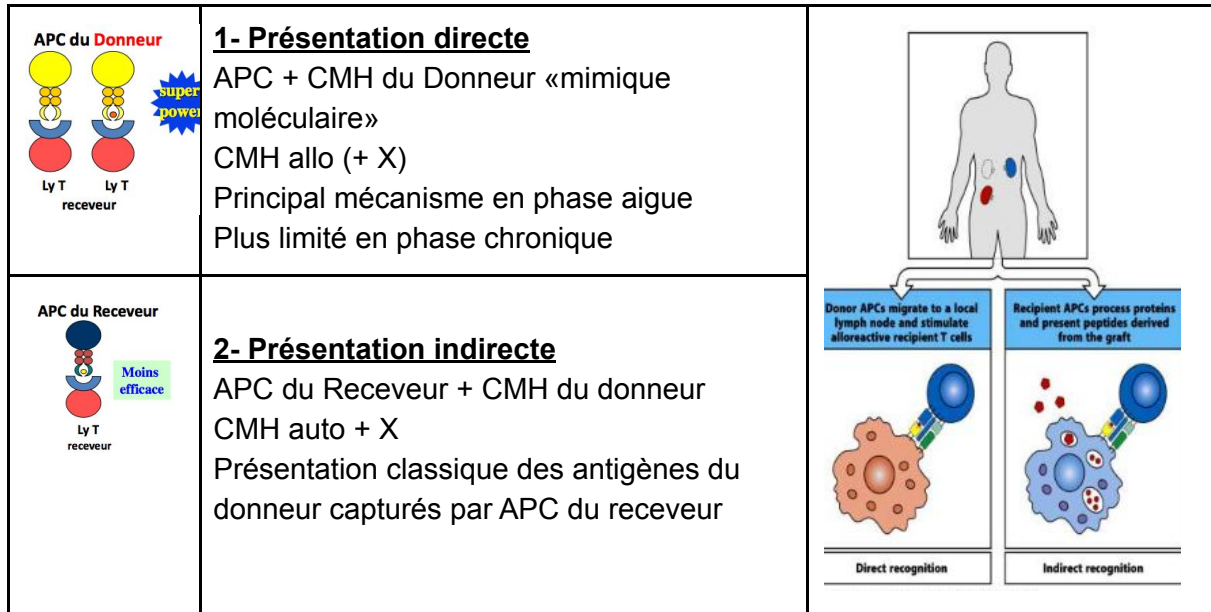
d'histocompatibilité entre donneur et

receveur

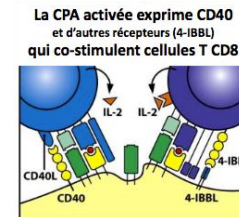
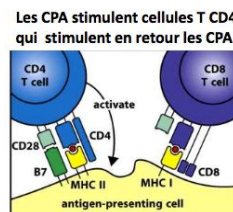


Mécanismes du rejet de greffe

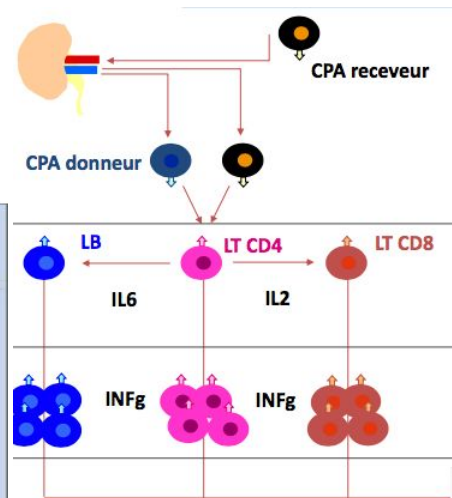
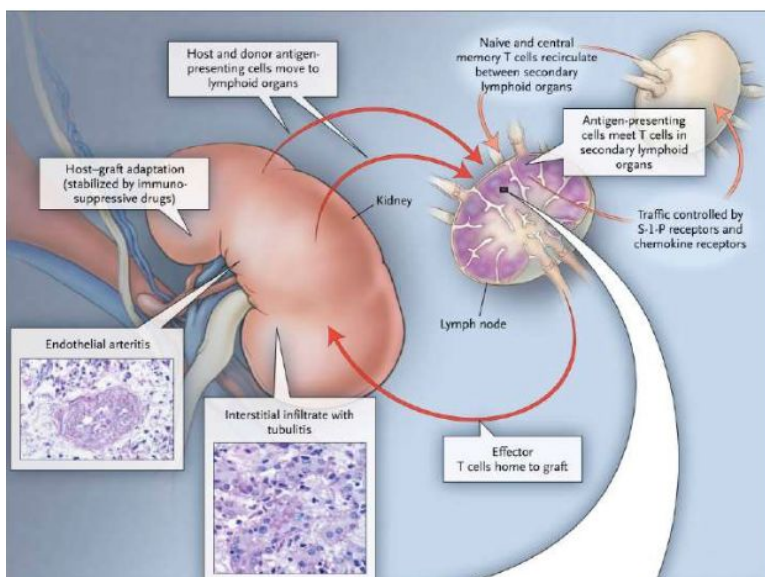
Induction de réponses primaires de rejet de greffon allogéniques



Réponse primaire et induction de cellules T alloréactives

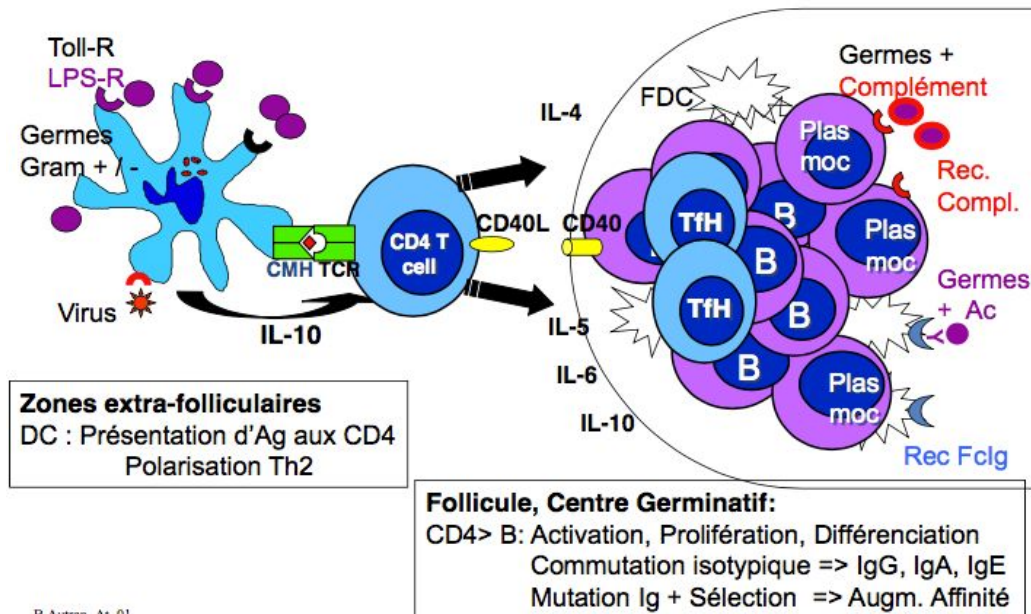


Rôle des cellules T dans le rejet de greffes d'organe solide et la tolérance



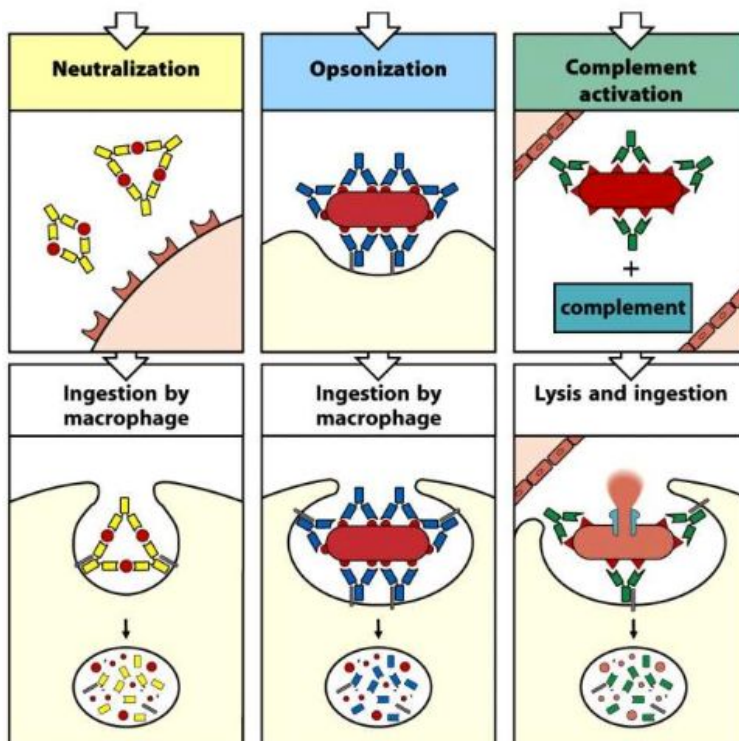
Présentation de l'antigène
Différenciation, activation
Prolifération clonale
Destruction du greffon

Coopération cellulaire et Activation des Lymphocytes B



B.Autran, At, 01

Trois fonctions principales des anticorps



Importance des anticorps dans le rejet aigu de greffes d'organe solide

1- Greffe rénale à un receveur porteur d'anticorps pré-existants alloréactifs dirigés contre le CMH du donneur

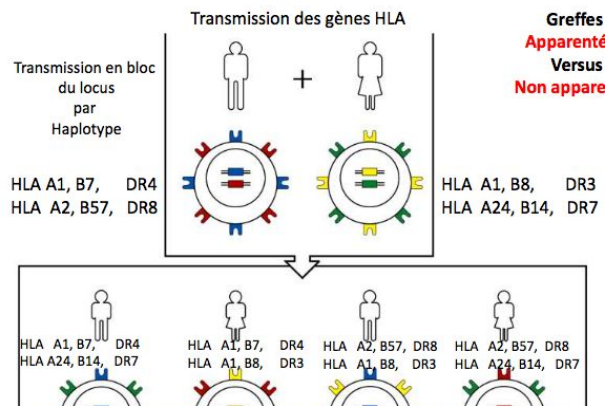
2- Ac dirigés contre Ag du donneur se lient immédiatement aux endothéliums vasculaires du greffon initiant les lésions inflammatoires qui obturent les vaisseaux

3- Lésions thrombo-hémorragiques dans les greffons et rejet aigu du greffon

Prévention du rejet de greffes:

Recherche de compatibilité HLA →

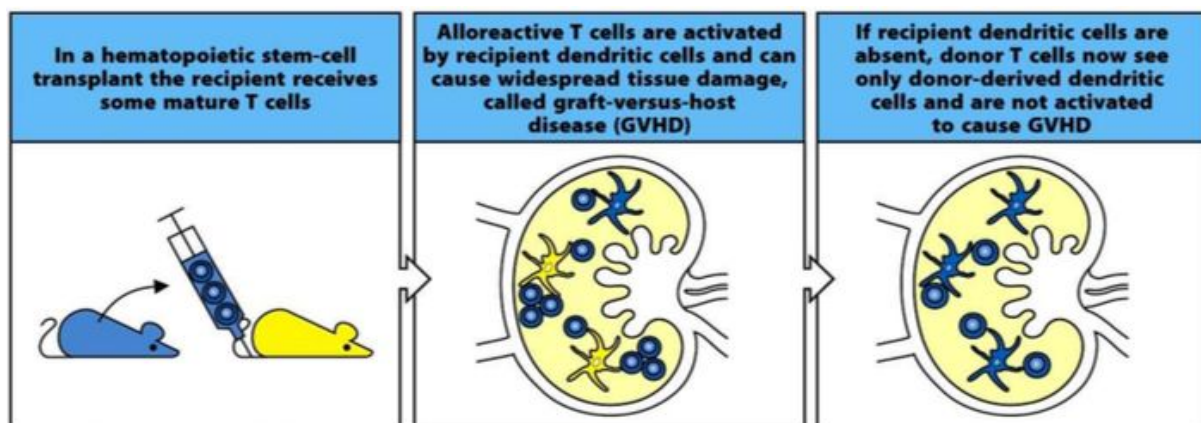
Bilan immunologique avant greffes d'organes solides



- 1. Typage HLA classe I (A, B) + classe II (DR, DQ)** des receveur et donneurs potentiels vivants: Méthode moléculaire (PCR, séquençage NGS)
+ **typage "allélique"** si DSA chez receveur + 2e typage de confirmation
- 2. Recherche de DSA** chez receveur sur au moins 2 serums si DSA + surveillance régulière (technique Luminex)
- 3. Cross-match**, juste avant greffe: vérification de l'alloréactivité du serum < 48H du receveur (+ tous serums si DSA) contre cellules du donneur (2 méthodes: Lymphocytotoxicité + Luminex)

Remarques : les greffons hépatiques survivent mieux que les cardiaques.

Greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et Mécanismes de la GVH



Greffons :
quelques lyT
matures



Receveur HLA distinct:
Activation des Lymphocytes T matures du greffon par les APC du receveur

Destructions tissulaires (peau, poumon, intestin)

Receveur HLA identique
Pas d'activation des Lymphocytes T matures du greffon par les APC du receveur
Pas (ou peu) de Destructions tissulaires

Prévention de la GVH et du rejet

Où trouver un donneur compatible?

Donneur HLA compatible dans la famille ?

→ Si oui, greffe familiale

→ Si non, indication greffe CSH maintenue ?

→ si non, pas de greffe

→ si oui, recherche d'un donneur non apparenté

Probabilité de trouver un donneur :

- **dans la patrie** : 25% si 1 frère/soeur / 44% si 2 / 56% si 3 / 68% si 4 (68,3% des patients sont greffés avec un donneur intra-familial)

- **dans les registres** de donneurs volontaires de MO : une chance sur 1 million, en raison du grand polymorphisme du système HLA, varie selon la fréquence des allèles

Le rôle du laboratoire HLA n'est pas restreint aux seuls typages

Compatibilité HLA classe I et classe II +++

Destruction du système immunitaire du greffon

→ Pas de rejet

→ Pas de GVH ou modérée (grades I à II)

→ Si GVH: Immunosuppresseurs

- Aiguë: traitement transitoires (qq mois)
- Chronique: traitement / corticoïdes au long cours

Cours 5.2 : Immunosuppresseurs et glucocorticoïdes

Introduction

- Traitement de maladies auto-immunes et de la transplantation
- Développement à partir des années 1950
- Prévention et traitement
 - Des poussées des maladies autoimmunes
 - Des rejets de greffe

I- Corticoïdes

- 1855: maladie d'Addison, surrénales indispensables à la vie
- 1920: PR = maladie infectieuse
- 1929: Hench: amélioration d'une PR après ictère
- 1930: Cortex de la surrénale
- 1932 Syndrome de Cushing
- 1933: extraction du cortisol de glandes surrénales animales
- 1940-45: recherche accélérée pendant la guerre
- 1949: Hench: Utilisation dans la PR
- 1950: Nobel: Hench, Kendall et Reichstein

Principaux corticoïdes

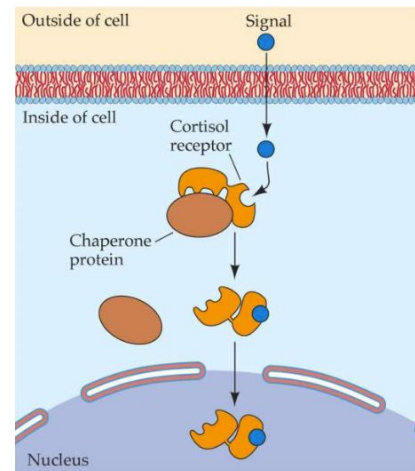
Principe actif	AAI	1/2-vie (h)	Spécialité
Cortisone	1	8-12	Cortisone°
Hydrocortisone	0.8	8-12	Hydrocortisone°
Prednisone	4	12-36	Cortancyl°
Prednisolone	4	12-36	Solupred°
Methyl- prednisolone	5	12-36	Medrol°, Solumedrol°
Dexaméthasone	25	36-54	Soludecadron°, Dectancyl°
Bétaméthasone	25	36-54	Célestène°, Betnesol°

Activité immunologique des corticoïdes

- Activité **anti-inflammatoire** :
 - voies de synthèse des leucotriènes et de la prostaglandine
 - diminution de l'hyperperméabilité capillaire et de la vasodilatation
 - diminution du chimiotactisme
 - diminution de la prolifération fibroblastique
- Effet **immunosuppresseur** :
 - Lipophiles, peuvent donc traverser la membrane cellulaire pour s'associer aux récepteurs intracellulaires: liaison à récepteur aux glucocorticoïdes
 - Inhibition de cytokine : **IL-1, IL-2, IFN**
 - Effet inhibiteur des fonctions lymphocytaires T helper et cytotoxiques, B et DC
- Effet **anti-allergique** : inhibition de l'effet des IgE et du relargage des médiateurs de l'allergie

Propriétés pharmacologiques

- Effet minéralocorticoïde → HTA, Na⁺, K⁺
- Freination de l'axe hypophyso- -surrénalien → IS
- Effet glucocorticoïde (hyperglycémiant) → DNID
- Catabolisme azoté → fonte musculaire
- Réserve calcique → Ostéoporose
- Excitabilité → Troubles de l'humeur
- Freinent la production d'ACTH



Corticothérapie prolongée

<u>Initiation</u>	<u>Décroissance</u>	<u>Sevrage</u>
• Choix molécule • Posologie • Nb de prises • Voie d'administration • Terrain • Mesures préventives	• Tolérance • Efficacité • Corticodépendance • Observance	• Insuffisance corticotrope • Rechute

Choix de la voie d'administration : Voie orale

• Choix de la molécule :

- PREDNISONE = CORTANCYL® (cp : 1, 5 et 20 mg) = LA RÉFÉRENCE
- PREDNISOLONE = SOLUPRED (cp: 5 et 20 mg; solution buvable : 1 mg)
- METHYLPREDNISOLONE = MEDROL (cp: 4 et 16 mg)

• Nombres de prises : fragmentation en 2 prises pour contrôler l'inflammation (PR, Still)

Voie d'administration

• Voie locale, à privilégier si possible car moins d'effets secondaires :

- Articulations – Séreuses – Aérosols – Œil

• Voie intraveineuse = bolus de méthylprednisolone (1g en 90min, nombre ?)

Bolus de Solumédrol

- 1g x 3 jours de suite ≈ 15 mg/kg/J
- Le matin si possible
- **Précautions** :
 - ECG tous les jours (risque TSV = tachycardie supraventriculaire)
 - Ionogramme (risque hypokaliémie)
 - Glycémie à jeûn
- Perfusion: B26 + 2 g KCl/L, 1 litre environ.
- **Effets secondaires immédiats** : exanthème, tachycardie, troubles du sommeil

Effets indésirables

APPAREIL	MANIFESTATIONS
Métabolisme	Diabète Obésité facio-tronculaire Dyslipidémie Hypokaliémie / crampes Retard de croissance (enfant)
Cardio-vasculaire	HTA Troubles du rythme (bolus) Augmentation du risque CV
Infections	Pyogènes, virus, pneumocystose, anguillulose, tuberculose
Digestif	UGD, perforations digestives (sigmoïde)
Ostéo-musculaire	Ostéoporose Myopathie cortisonique Ostéonécrose aseptique
Ophthalmique	Cataracte, glaucome
Cutané	Acné, folliculite, vergetures, atrophie
Neuro-psychiatrique	Insomnie, excitabilité, psychose aiguë
Endocrinien	Cushing, Insuffisance surrénale au sevrage

Mesures associées

EFFET SECONDAIRE	SURVEILLANCE	MESURE ASSOCIÉE
HTA	Mesure PA	Régime hyposodé +/- anti-HTA
Diabète	Glycémie, HbA1c	Régime pauvre en sucre ADO +/- insuline
Obésité	Poids	Régime hypocalorique
Infections	Température Foyers infectieux	Vaccinations Prophylaxie (BK, pneumocystose, herpès) Déparasitage
Hypokaliémie	Ionogramme sanguin	Diffu-K
Ostéoporose	Densitométrie	Vitamine D, biphosphonates
Dyslipidémie	Bilan lipidique	Statines, autres FdR CV

Ostéoporose

- Risque dès les 6 premiers mois
- Dépendant de la dose et de la durée de traitement
- Y compris pour des doses < 10 mg/j
- Traitement et prévention: 1) **Vitamine D** (Uvedose). 2) **Correction** des apports calciques. 3) **Biphosphonates**
- CT (corticoïdes) > 7,5mg/j sur durée > 3 mois
- T-Score < - 1,5
- Effet rémanent (grossesse)

Observance

- Clinique
 - Cushing
 - Prise de poids
- **Hémogramme** : éosinopénie, basopénie, HLPNN, hyperlymphocytose puis lymphopénie.
- Rq : pas neutropénie*

Modalité de sevrage

- Risque d'insuffisance corticotrope
- Dose 5mg d'équivalent Prednisone
- Passer à Hydrocortisone 20-10-0 pendant 6 semaines
- **Test au Synacthène** 0,25 mg à 8h:
 - SANS prendre Cortisone du Jour
 - Cortisol à H1.
 - Prendre OH-Cortisone après test en attendant résultat : ARRET SSI cortisolémie > 20 ng/ml à H1

II - Immunosuppresseurs

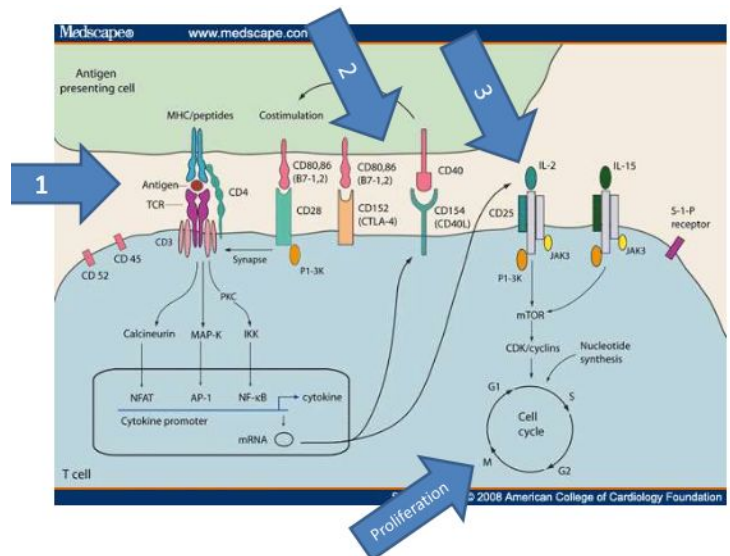
- **Indications:**
 - Transplantation
 - Maladies auto-immunes et inflammatoires
- **Drogues**
 - Antiprolifératives (cellules effectrices activées)
 - Induire un déficit immunitaire
 - Risques d'infections et de cancers
 - Toxicité (par exemple, ciclosporine)

Diététique

- Élimination des sucres d'absorption rapide
- Régime hypo à normo-calorique en privilégiant les légumes et les protéines.
- Régime sans sel uniquement en cas :
 - HTA
 - Insuffisance cardiaque
 - Syndrome néphrotique

Décroissance

- Après phase d'attaque de 4 à 6 semaines
- Baisse de 10% tous les 15 jours environ
- Palier éventuel à demi-dose
- Seuil « critique » à 5mg d'équivalent Prednisone
- Risque

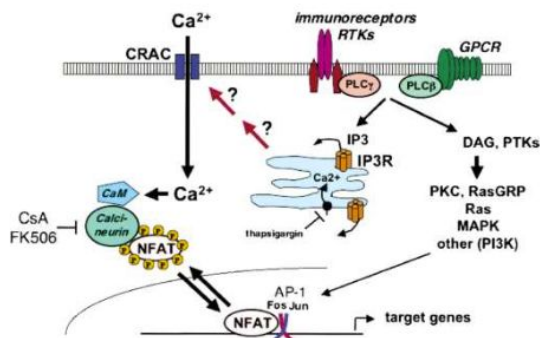
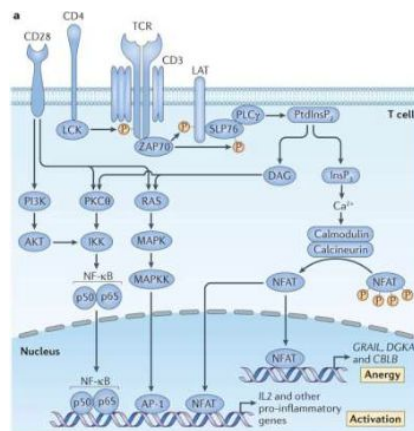


1. Activation T: 3 signaux

Signal 1

Voie de la calcineurine - NFAT

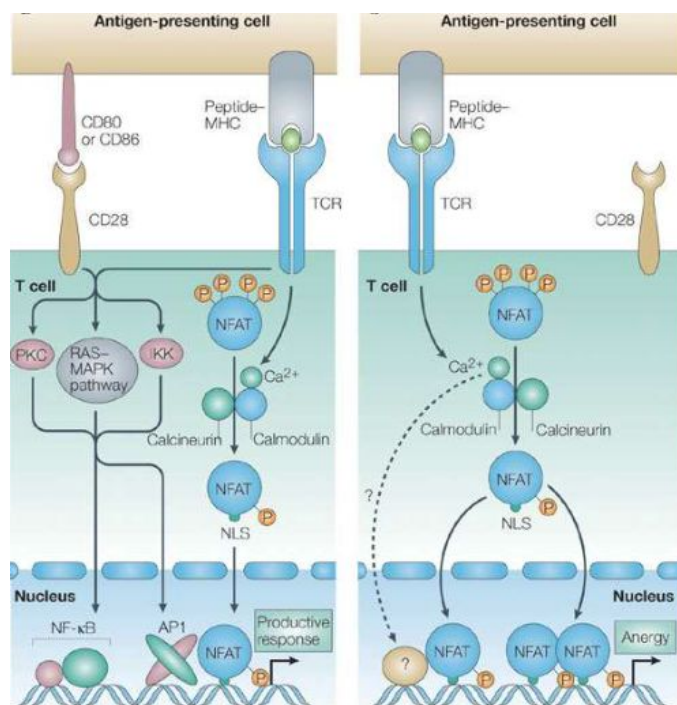
Inhibée par
Ciclosporine
Tacrolimus
Anti-CD3



Signal 2

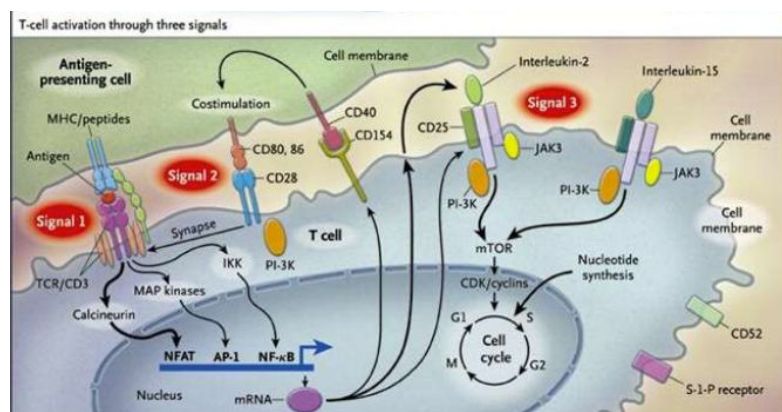
→ Voie
MAPK
NFKB/AP1

Inhibée par
CTLA-Ig



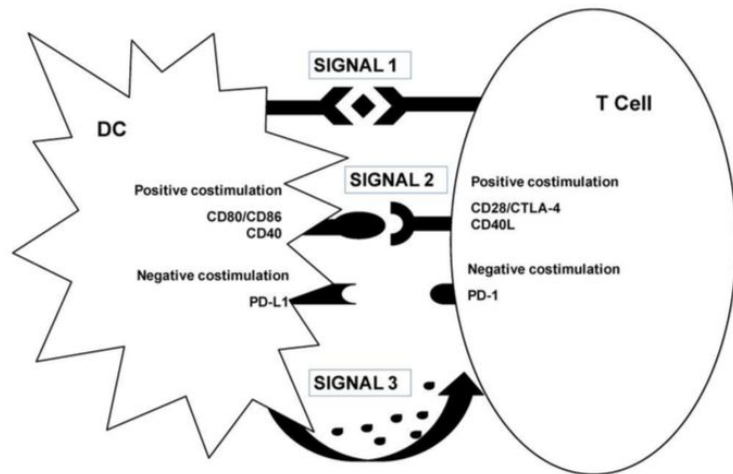
Signal 3

Voie mTOR
(cycle cell)
Inhibée par
Anti IL2
Rapamycine
Myco-
-phénolate-
-MPA
Alemtuzumol

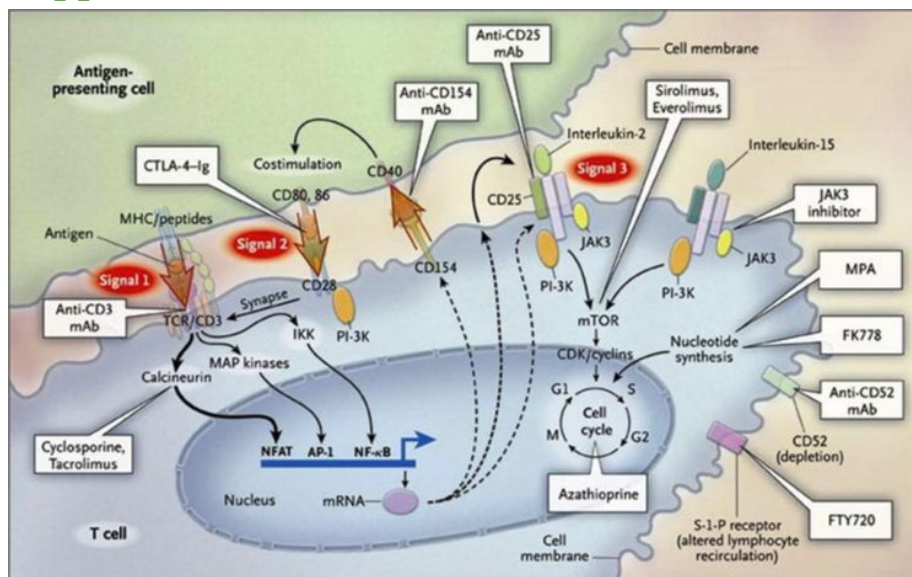


2. Historique dans la greffe rénale

- 1960: transplantation entre jumeaux monozygotes
- 1962: azathioprine
- 1963: Azathioprine + corticoïdes
- 1970: sérum antilymphocytaires
- Fin 1970: Ciclosporine
- 1987: OKT-3 (anti-CD3)
- 1994: mycophenolate, Tacrolimus,
- 1997/8: Daclizumab, Basiliximab (anti-CD25)
- 1999: Rapamycine



3. Cible des immunosuppresseurs



4. Immunosuppresseurs

Méthotrexate (Novatrex)	• antimétabolite • inhibe la dihydrofolate réductase, anti-folique
Léflunomide (Arava)	• immunomodulateur, pyrimidique
Cyclophosphamide (Endoxan)	• alkylant
Azathioprine (Imurel)	• antiprolifératif • blocage de la synthèse des purines (ADN/ARN)
Mycophénolate mofétil (Cellcept)	• antiprolifératif par blocage de la synthèse des purines (inhibition IMPDH), sélective des lymphocytes
Ciclosporine (Neoral)	• inhibiteur de la calcineurine

5. Anti-calcineurine (signal 1)

Ciclosporine A

- décapeptide cyclique lipophile. Cible: CALCINEURINE
- isolé en 1970 à partir d'un champignon: *Trichoderma polysporum* ou *Tolypocladium inflatum* gams.
- Hautement spécifique des lymphocytes T
- inhibe la translocation de NFAT, AP-1 et NF- κ B
- Diminue synthèse de l'IL-2, l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, de l'IFN γ , du TNF α , du GM-CSF
- Diminue CD40L et le ligand de Fas.
- IL-10 et le TGF β pas diminuée. TGF β augmente prolifération fibroblastique et les lésions de fibrose.
- métabolisation essentiellement hépatique (isoenzyme IIIA du cytochrome P450)
- interactions pharmacocinétiques avec inducteurs ou des substrats du cytochrome P450.
- ciclosporine
 - inefficace en diminuant son taux sanguin (anti-tuberculeux, anti-convulsivants),
 - toxique en l'augmentant (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques).
- toxicité
 - vasculaire (hypertension artérielle)
 - rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique).
- hyperlipidémie, hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité fréquents

Tacrolimus FK506

- macrolide cyclique
- isolé d'un micro-organisme tellurique: *Streptomyces tsukubensis*.
- se fixe sur un récepteur intracellulaire, le FKBP-12 (FK binding protein 12kD),
- Anticalcineurine
- métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA
- mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine
- Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires bien que peut être moins prononcés.
- pas d'hypertrophie gingivale ni d'hyperpilosité
- Effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation

6. Voie MAPK Nfkb/AP1 (signal 2)

CTLA-Ig, protéine de fusion

- abatacept
 - issue de l'association du gène de CTLA4 et du fragment Fc d'une IgG1 humaine
 - TTT polyarthrite rhumatoïde et psoriasis
- belatacept
 - Substitution de deux acides aminés permet une liaison plus forte aux molécules CD80 et CD86
 - prévention du rejet de greffe de rein

7. Anti-IL2

- anti-récepteur de l'IL-2 : anti-CD25
- Basiliximab: chimérique
- Daclizumab humanisé
- Non lymphopénisants bien tolérés

8. Voie mTOR = Target Of Rapamycin (signal 3)

Rapamycin = Sirolimus

- macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique: Streptomyces hygroscopicus.
- Rapa nui (Ile de Pacque)
- Structure imilaire à celle du tacrolimus
- Se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12
- Cibles : deux kinases, TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycin) associées à la progression G1-S du cycle cellulaire.
- Liaison du sirolimus à FKBP12 inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D.
- Non spécifique des lymphocytes T, inhibition de la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.
- Principaux effets secondaires
 - Thrombopénie
 - Hyperlipidémie
 - retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumonies, hypogonadisme.

Évérolimus

- **Dérivé de la rapamycin**, développé pour une meilleure biodisponibilité.
- Propriétés immunosuppressives et ses effets secondaires superposables à celles du sirolimus.
- Potentielle action anti-néoplasique
- Pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires.
- Utilisés comme principes actifs de stents artériels.

9. Inhibiteurs des bases pyrimidiques : Leflunomide

- Inhibiteurs de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines.
- Prodrogue
- Inhibe réponse T, B et glycosylation de molécules d'adhérence.
- TTT de polyarthrite rhumatoïde, SEP, pas dans la transplantation

10. Inhibiteurs des bases puriques :

Azathioprine

- imidazolé de synthèse, transformé en 6-mercaptopurine (6- MP) puis en 6-thio-inosine monophosphate (6-thio-MP).
- incorporé dans les acides nucléiques, produit des cassures chromosomiques (= cycle cellulaire, voie mTOR)
- interfère avec l'action d'enzymes des voies de la synthèse des purines de novo et de sauvetage.
- Inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des lyB activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.
- Toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie)
- surveillance des enzymes hépatiques et adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine.

Mycophenolate mofétyl

- Ester d'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*.
- MPA: inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH), enzyme clé de la synthèse de novo des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate.
- Déplétion spécifiquement lymphocytaire (exclusivement dépendants de cette voie de synthèse de novo)
- Inhibe préférentiellement l'activité de l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés.
- Effet antiprolifératif (T mais aussi B)
- Inhibition de la formation d'anticorps, de la glycosylation des molécules d'adhérence et de la prolifération des cellules musculaires lisses.
- Effets secondaires sont
 - digestifs (diarrhées, douleurs abdominales)
 - hépatiques
 - hématologiques

11. Antifoliques :

Méthotrexate

- inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN.
- antiprolifératif T et B
- voie intraveineuse dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques.
- Elimination rénale contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale.
- Faible dose: TTT de référence de la polyarthrite rhumatoïde
- Action anti-inflammatoire : inhibe la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique.
- inhibe la synthèse des purines et induit l'apoptose des lymphocytes activés.
- Surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique.

12. Alkylants :

Cyclophosphamide

- Dérivés des moutardes à l'azote
- Se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN
- bloquent le cycle cellulaire en phase G2.
- Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés.
- dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique.
- transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs
- Éliminés par voie urinaire.
- Action antiproliférative: lymphocytes T, B, production d'anticorps
- Maladies auto-immunes et vascularites.
- Effets secondaires : leucopénie, intolérance digestive, alopecie, amenorrhée, cystite hémorragique.

13. Agents lymphopéniants :

Anti-thymocytes globulines ou ATG

- détruire et/ou d'inhiber les lymphocytes T sanguins
- Anticorps anti-lymphocytes.
- Ces anticorps peuvent être polyclonaux, produits chez le lapin, le cheval (on parle d'Anti-Thymocytes Globulines ou ATG)
- deux périodes d'intolérance.
 - 72 premières heures : «**lympholyse**» +/- activation lymphocytaire non spécifique libération de cytokines (TNF α), fièvre +/- urticaire.
 - **Maladie sérique**: 7e et 11e jour, fièvre élevée supérieure à 39°C, mal supportée, urticaire fixe, arthralgies, protéinurie et hypocomplémentémie. Immunisation contre protéines hétérologues animales → interruption du traitement +/- bolus de corticoïdes. Rare si traitement < 5 jours.
- Mais aussi l'OKT-3 (anti CD3 murin)

14. Alemtuzumab – Campath 1

- Anticorps monoclonal anti-CD52
- Déplétion lymphocytaire massive
- Efficacité comparable à celle des ATG dans la prévention du rejet aigu cellulaire de greffe d'organe
- N'a pas actuellement d'autorisation de mise sur le marché
- Utilisé en greffe de cellules souches hématopoïétiques

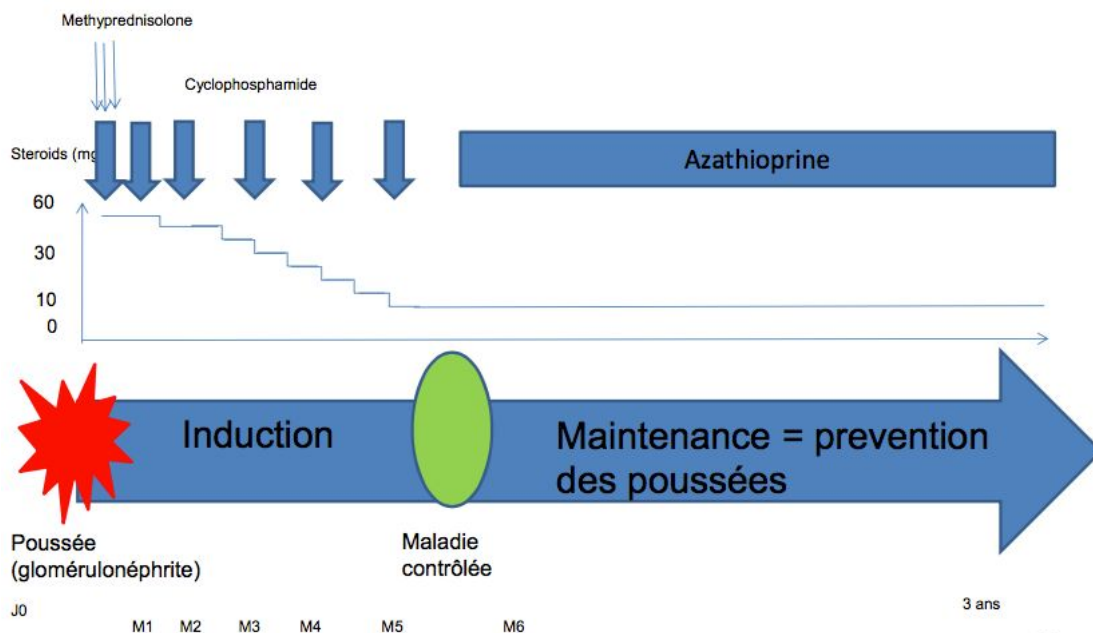
15. Rituximab

- Anticorps humanisé anti-CD20
- Déplétion massive des lymphocytes B
- Traitement
 - des lymphomes non hodgkiniens et des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation CD20+
 - des rejets aigus humoraux en association avec les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intra-veineuses
 - de maladies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie, pemphigus, purpura thrombopénique idiopathique)
- Vérification de l'efficacité du rituximab sur le nombre de lymphocytes B sanguins CD19+

Stratégie thérapeutique

- Induction: 1ère semaine
 - **anticorps polyclonaux anti-T** chez les patients à haut risque immunologique ou des anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-2 chez les patients à faible risque
 - **+ trithérapie** : inhibiteur de la calcineurine, un anti-prolifératif et des glucocorticoïdes.
- Période de maintenance « pré-adaptative » 3 à 6 mois
- Doses « pleines »
 - d'inhibiteurs de la calcineurine
 - et d'anti-prolifératifs
- Dose quotidienne plus faible de glucocorticoïdes
- Risque maximal de survenue d'un rejet aigu cellulaire (95 % des rejets aigus)
- Incidence de survenue de rejet 10 à 15 % au cours de la première année
- La majorité des rejets sont réversibles avec des bolus de glucocorticoïdes
- Risque de survenue d'infections opportunistes: pneumocystis jiroveci et CMV → traitement préventif systématique
- Maintenance post-adaptative
- Après le 6ème mois
 - Diminution de l'immunosuppression à long terme
 - Réduction des doses d'anticalcineuriniques
 - Arrêt des glucocorticoïdes

Schéma thérapeutique



Conclusion

- Traitements efficaces
- Choix des traitements guidés par
 - Les modalités évolutives des maladies
 - Mécanismes d'activation des cellules de l'immunité

Cours 6 : Mécanismes d'action des vaccins et rôle des adjuvants

Importance de la vaccination en santé publique

«A l'exception de l'eau potable, il n'y a rien d'autre, pas même les antibiotiques, qui ait eu un effet si important sur la réduction de la mortalité...» Plotkin S

Les maladies infectieuses provoquent 178 décès par an pour 100 000 habitants dans le monde (statistiques sanitaires mondiales, OMS 2014)

- + de 12 millions de décès par an au niveau mondial !
- + de 20 000 décès par an en France

La vaccination

Définition

- La vaccination consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de ou similaire à l'agent infectieux, de manière à induire une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle.
- Correspond à une immunoprophylaxie active spécifique

Exemple historique de la variole

- Pratique de la variolisation en Chine au Xème siècle : injection à des sujets sains du pus / inhalation de croûtes prélevés chez des sujets malades → pratique risquée (jusqu'à 10% mortalité) mais efficace, capable d'induire une immunité
- De la variolisation à la vaccination :
 - S'inspirant de ces pratiques et des observations où les femmes chargées de la traite des vaches étaient résistante à la variole, Edward Jenner eu l'idée d'inoculer en 1796 à un jeune garçon de 8 ans le virus de la vaccine (variole de la vache) et démontra sa protection en injectant intentionnellement le virus de la variole.
 - Généralisation de la pratique au XVIIIème et risques plus limités
 - Injection de la Vaccine (vacca = vache) = «Vaccination »
 - Vaccination anti-variole (smallpox) :
 - Virus de la Vaccine (vaccinia) - Souche Lister/Elstree
 - Primo-injection A1-2, Rappels A11, A21
 - Obligatoire en France de 1901 à 1978
 - Campagnes mondiales de vaccination
 - Eradication déclarée en 1980 par l'OMS

Leur efficacité

La vaccination permet :

- Eradication du pathogène : Réussie pour la variole, objectifs (non-atteints) de l'OMS: 2009-10: éradication de la poliomyélite et 2010-12: éradication de l'Hépatite B, Rougeole, Rubéole
- Protection contre l'infection mais pathogène circulant
- Protection contre les effets les plus graves. Ex: formes neurologiques de Tuberculose (BCG)
- Absence de vaccin : VIH, VHC, Plasmodium (Palu), Cancer, ...

Efficacité du Vaccin BCG: 27 % contre l'infection tuberculeuse et 71 % contre la tuberculose maladie

Une efficacité double :

- Individuelle: Immunité acquise
- Population: Eradication des réservoirs
- Nécessité d'atteindre une forte couverture vaccinale
- Requiert des campagnes de vaccination à l'échelle mondiale

Importance de la couverture vaccinale

- Quel seuil limite ?
- Dépend du pathogène (propagation, réplication)
- De l'efficacité du vaccin

Obligation vaccinale

- Depuis le 1er janvier 2018, sont obligatoires avant l'âge de 2 ans pour les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018 les vaccinations contre

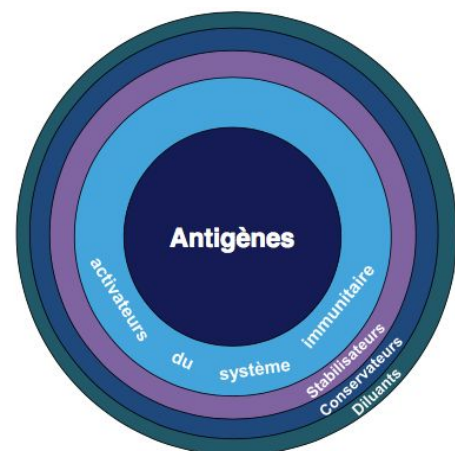
- | | | |
|--------------------|----------------------|-------------------|
| – la diphtérie, | – l'Haemophilus | – le pneumocoque, |
| – le tétanos, | influenzae b, | – la rougeole, |
| – la poliomyélite, | – l'hépatite B, | – les oreillons |
| – la coqueluche, | – le méningocoque C, | – la rubéole |

- Pour les enfants nés avant le 1er janvier 2018, les vaccinations contre **la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite** sont obligatoires aux âges de 2, 4 et 11 mois.

Les vaccins

Source antigénique

Pathogène entier transformé	• Atténué (vivant) • Inactivé (tué) • Fragmenté
Antigènes (sous-unitaires)	• Dérivés du pathogène • Produits par le pathogène • Purifiés • Recombinant (génie génétique)
Pathogène proche	• Atténué



Les différents types de vaccins

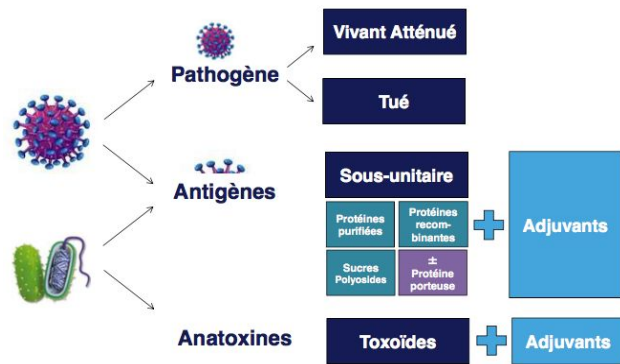
- **Pas de rappel** pour les **vaccins vivants atténués**.
- Rappels pour les autres.

Vaccins vivants atténués	
Dérivé du pathogène humain	Fièvre jaune, Polio, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle, Zona
Dérivé de pathogènes voisins	Vaccin, BCG, Rotavirus
Vecteurs viraux	Encéphalite japonaise, Dengue
Vaccins entiers inertes	
A germe entier - inactivé	Grippe*, Polio, Hépatite A, Typhoïde, Peste, Rage
Vaccins sous unitaires	
Vaccins protéiques (et pseudo-particules)	Hépatite B, Méningo B, Coqueluche, HPV
Anatoxines	Tétanos, Diphtérie, Choléra
Vaccins polysidiques	Pneumocoque, Haemophilus Infl b, Typhoïde

Quels sont les mécanismes immunologiques associés ?

La vaccination permet:

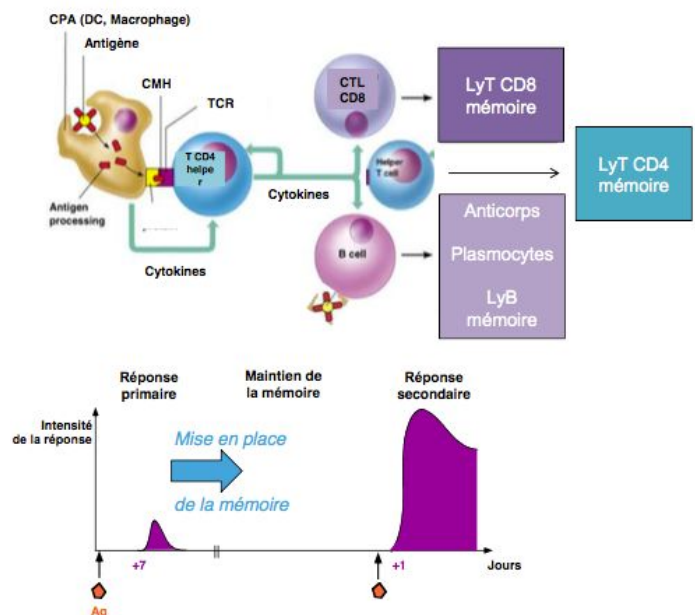
- d'induire une réponse immunitaire spécifique de l'antigène (réponse adaptative)
- la mise en place d'une mémoire immunitaire qui assure une protection contre les pathogènes



Mémoire immunitaire

- Réponses secondaires sont rapides et amplifiées
- S'explique par des modifications :
 - quantitatives : fréquence de cellules T spécifiques à l'Ag augmentée
 - qualitatives : cf propriétés et fonctions des cellules mémoire
 - topologiques

Les réponses vaccinales →



Anticorps versus Lymphocytes T

- Mécanismes protecteurs ?
- Anticorps efficaces pour la prévention
 - Neutralisation virale efficace
 - Permet le blocage rapide de la pénétration à porte d'entrée
 - Actions indirectes (Complément, ADCC)
- Lymphocytes T : toujours nécessaires ! T CD4 nécessaires à la génération :
 - d'anticorps « commutés » et de haute affinité : cf. Commutation isotypique cf. Maturation d'affinité
 - des T CD8 qui permettent la destruction des cellules infectées et contre la persistance de l'infection

Capital mémoire

- Homéostatise la population mémoire
- Compétition entre cellules
- Restimulation antigénique favorable au maintien des clones
 - Naturelle : par le même antigène (persistance antigénique) ou proche (cross-réaction)
 - Artificielle : injections de rappel
- Rappel
 - « boost »
 - Ré-expansion rapide des cellules mémoire
 - Maintien du taux élevé permanent des anticorps

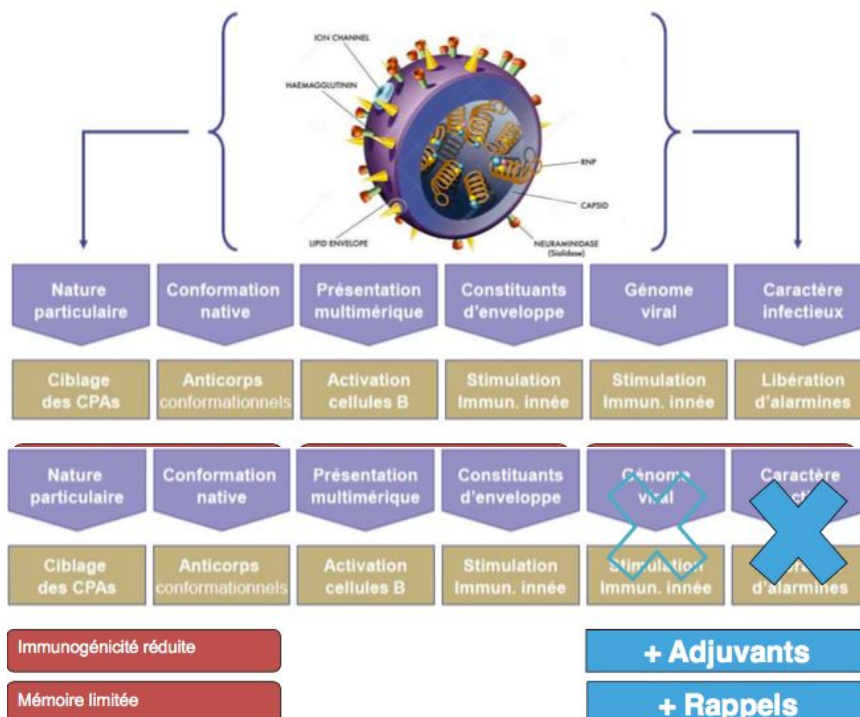
Spécificités et limites des vaccins ?

1. Mécanismes immunologiques des vaccins vivants atténués

2. Mécanismes immunologiques des vaccins inactivés : les adjuvants

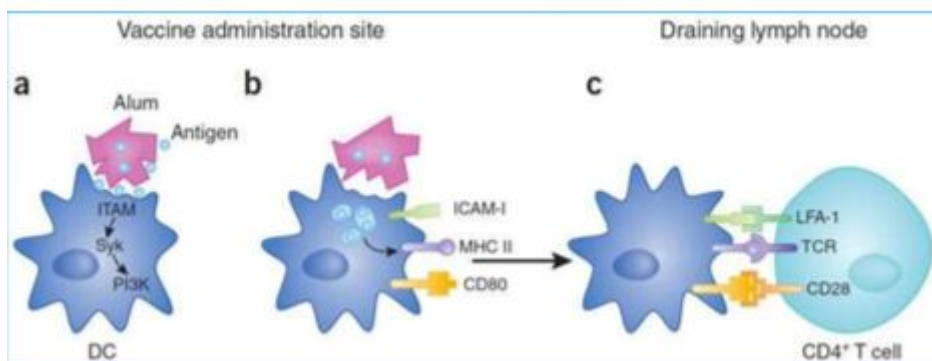
Adjuvant : adjuvare = aider, substance ou un composant d'organisme qui, ajouté à l'antigène, augmente la réponse immunitaire

Jusqu'à 1997, un seul adjuvant autorisé en clinique humaine (Sels d'Aluminium)



Mécanismes d'action :

1. Effet de dépôt
2. Activation des PRR / TLR
3. Activation de l'inflammasome
4. Augmente la présentation antigénique

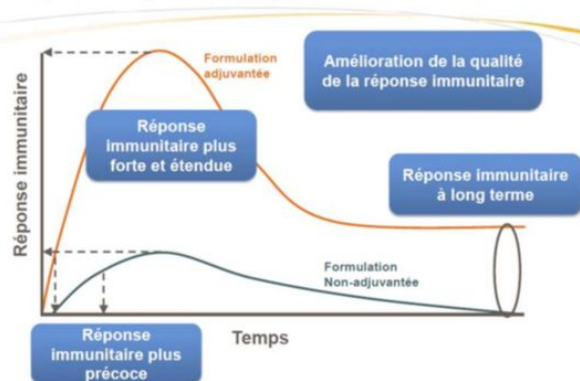


- Les autres adjuvants utilisés sont :
 - Émulsion huile-eau MF59
 - AS01B (Fraction de Quillaja saponaria Molina et 3-O-désacyl- 4'— monophosphoryl lipide A)
 - Adjuvant AS03 (Polysorbate 80, tocophérol et squalène)
 - Adjuvant AS04 (hydroxyde d'aluminium et 3-O-désacyl-4'— monophosphoryl lipide A).

Pourquoi suscitent-ils la méfiance ?

- Utilisés pour activer le système immunitaire
→ Rôle de Signal de Danger
- mais très bonne tolérance, effets indésirables rares (myofascite à macrophages (lésion histologique), syndromes auto-immuns) et ne remet pas en cause le bénéfice-risque des vaccins
- Aucun pays au monde, aucune instance internationale ne remet en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium

Adjuvant: impact sur la réponse immunitaire vaccinale



3. Mécanismes immunologiques des vaccins sous-unitaires

Stratégies d'optimisation : mimétisme des pathogènes par taille, structure, organisation

Pseudo-particules virales:

Virus-like particle (VLP)

Complexe protéique de taille et de structure comparables aux

particules virales mais

dépourvu de génome viral

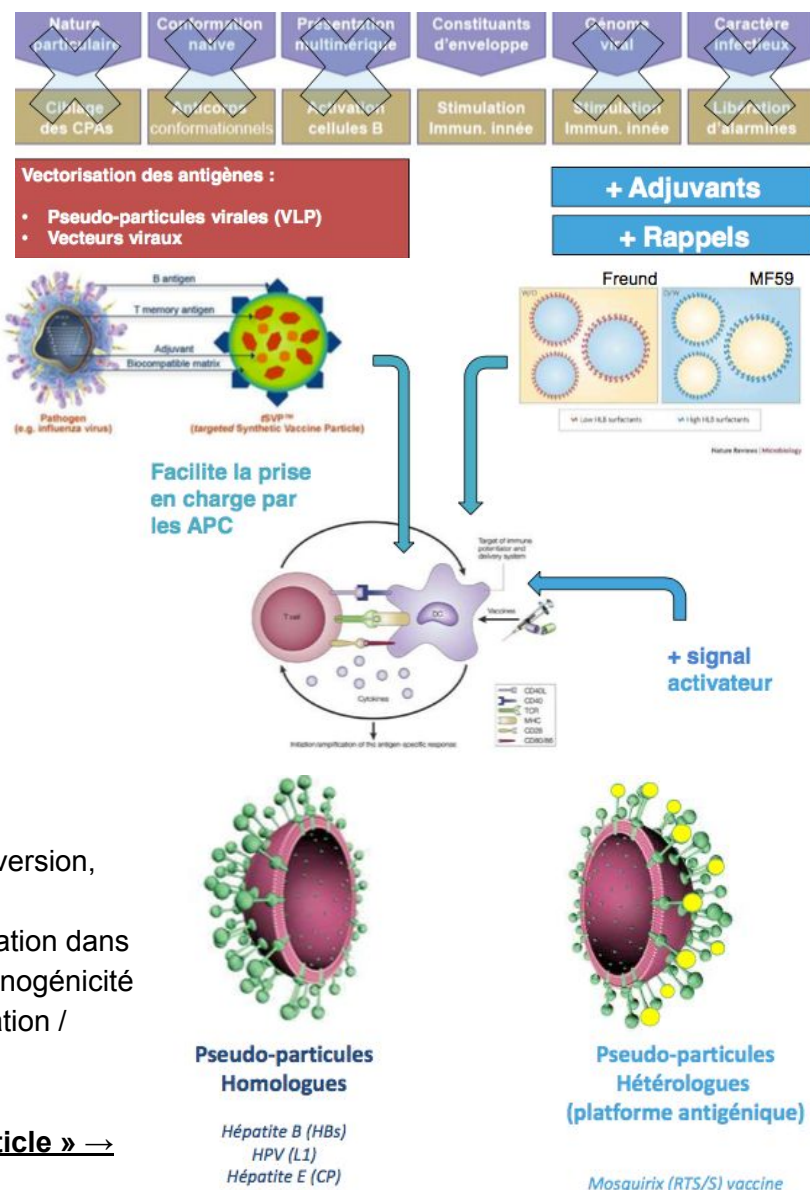
(déficients pour la réplication)

Intérêts: Sécurité (pas de réversion, compatible ID)

Poids moléculaire > Présentation dans contexte naturel; bonne immunogénicité

Réponses AC Cross-présentation / CMH-I

Stratégie(s) « Virus-like particle » →



Stratégie « vecteurs viraux »

- Modifications génétiques d'un virus, utilisé comme vecteur d'antigènes
 - Expression des antigènes vaccinaux
 - Vecteur rendu non-répliquatif
 - Systèmes utilisés : • VSV • Adénovirus • Poxvirus...

4. Mécanismes immunologiques des vaccins polysaccharidiques - polyosidiques

- Réponse immunitaire particulière contre les molécules glucidiques (osides) et les sucres (polysaccharides)
- Pas de présentation des molécules sur les complexes CMH
- Pas d'activation des lymphocytes T
- Réponse B uniquement T-indépendante → Réponse à IgM sans mémoire
- Ces vaccins peu ou pas immunogènes avant l'âge de 2 ans
- Il n'y a pas de production de cellules mémoire et de réponse anamnétique à la suite d'une nouvelle exposition à ces vaccins

Les vaccins conjugués

- La conjugaison est le couplage des polysaccharides à une protéine vectrice
- La réponse immunitaire est apparentée à celle des vaccins inactivés à protéines purifiées et elle possède les mêmes caractéristiques
- La réponse immunitaire induite est humorale (lyB) et cellulaire (lyT) à mémoire
- Remplacent (presque tous) les vaccins : Hib, Pneumocoque, Méningocoque
- Les principales protéines vectrices utilisées pour la conjugaison dans la fabrication des vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque sont :
 - anatoxine diphtérique;
 - anatoxine tétanique;
 - variante non toxique de la toxine diphtérique (CRM197);
 - protéine OMV provenant de la capsule de *Neisseria meningitidis*

Nouvelles perspectives

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Réponse CTL limitée– Requiert la présentation antigénique sur le CMH-I– Rôle de la cross-présentation• Stabilité antigénique– Appréhender la variabilité génétique | <ul style="list-style-type: none">• Nombreux géotypes de certaines souches• Instabilité génétique– Cas du vaccin anti-grippe• Voies d'administration |
|--|---|

<u>1. Les vaccins génétiques</u> • Administration de séquences génétiques (ADN, ARN) codant les antigènes vaccinaux • Expression intracellulaire → présentation CMH-I • Administration de : - Plasmide ADN - ARN - Vecteurs viraux - Vecteurs bactériens	<u>2. Variations antigéniques du virus (Vaccin anti-grippe)</u> • Dérive antigénique de HA • Mutations de 1999 à 2011 • Nécessite de réactualiser le vaccin chaque année Recherche d'un vaccin universel → Cibler les régions conservées du virus
--	--

3. Voies d'administration (Immunité locale muqueuse)

Vaccins administrés par **voie parentérale** sont

- Efficaces pour induire une immunité systémique
- Capable d'assurer une protection en périphérie (transsudation des IgG)
- Peu efficaces pour induire une immunité locale au niveau des muqueuses.

Muqueuses: 1ère porte d'entrée des pathogènes

- Voies d'administration à adapter pour stimuler l'immunité locale
- Contraintes:
 - Barrières physico-chimique: pH, mucus, barrière épithéliale
 - Dégradation des antigènes
 - Environnement tolérogène
- Peu de vaccins muqueux commercialisés
 - Voie orale
 - Voie intranasale
- Vaccins vivants atténués
- Nombreuses **études** précliniques et cliniques: Transcutanée, IntraVaginale, Intrarectale, Sublinguale
- Diffusion de l'immunité muqueuse
- Avantages / limites
 - Acceptation
 - Formulation/ Administration
 - APC du tissu cible
 - Dissémination de l'Ag (passage dans le sang ou SNC)

Conclusion

- Importance des vaccins
- Connaissances scientifiques permettent la rationalisation des développements vaccinaux
- Adaptation des vaccins permet de gagner en efficacité
- Important de faire évoluer l'appréciation de la vaccination par le « grand public »
- Innovations vaccinales pourraient apporter une solution

Cours 7.1 : Déficits immunitaires primitifs

Introduction

• Déficit immunitaire = tout dysfonctionnement du système immunitaire fragilisant l'organisme de façon passagère ou durable et favorisant la survenue d'infections graves.

Ils peuvent être acquis ou congénitaux. **Acquis (l'aire) >> congénitaux (laire)**

Immunodéficiences congénitales ou primaires: sont dues à une anomalie génétique affectant un ou plusieurs constituants du système immunitaire: cellule ou molécule

Immunodéficiences acquises ou secondaires peuvent provenir d'infections, de carences nutritionnelles, de traitements responsables de la perte ou d'anomalies de la fonction de différents élément du système immunitaire

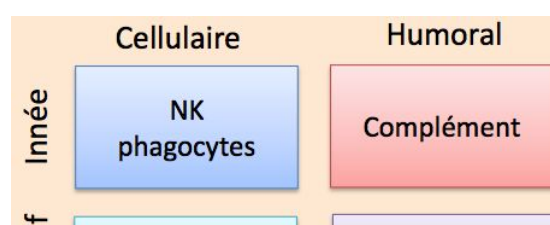
• Les déficiences congénitales touchant des molécules impliqués dans la tolérance au soi se manifestent par des **maladies auto-immunes**

• Les **déficits immunitaires congénitaux ou primaires (DIP):** les déficits les plus sévères se manifestent dès la naissance, certains mettent en jeu le pronostic vital. Les autres peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte. Par ailleurs, comme la régulation du système immunitaire est impliquée dans la tolérance aux antigènes du soi, aux antigènes de l'environnement (allergènes), de la surveillance de la transformation maligne des cellules, les DIP peuvent s'associer ou se révéler par des affections auto-immunes, de l'allergie et des cancers (10 à 200 fois plus fréquents que dans la population générale)

I - Déficits immunitaires primaires

Conséquence d'un défaut / absence de molécule et/ou cellule du système immunitaire inné et/ou adaptatif mais beaucoup de redondances qui pallient à ces défauts

- Déficits primitifs (>340 décrits)
 - héréditaires (génétiques)
 - rares (1/4000 naissances)
 - révélés lors du développement du système immunitaire
 - décelés chez le jeune enfant dans la plupart des cas
- La principale conséquence est une susceptibilité accrue aux infections (sévères et/ou à répétition - germes opportunistes)
- Cependant il existe des différences en fonction du déficit
 - La nature de l'infection dépend de l'élément du système immunitaire déficitaire
 - L'âge de découverte (fonction de l'importance du déficit)
 - Autres anomalies associées
- Les déficits immunitaires combinés (DIC) qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B).
- Les déficits de l'immunité humorale isolés (lymphocytes B) sont des DIH (déf. imm. humoraux) de l'immunité adaptative ;
- Les déficits des cellules phagocytaires (granulocytes, cellules dendritiques, monocytes et macrophages) ;
- Les déficits du complément (opsonisation) ;
- Les déficits de l'immunité innée ;
- Les défauts de l'homéostasie du système immunitaire.



1/4000 naissances ≈ >340 maladies
 Lymphocytes B 70%
 Lymphocytes T 20%
 Neutrophiles/Monocytes 10%
 Complément <1%
 Défaut de l'homéostasie du système immunitaire

Les déficits immunitaires héréditaires sont souvent dus à des défauts portant sur des gènes **récessifs**, le gène en cause est fréquemment sur le chromosome X et touche les sujets de sexe **masculin**.

Pratiquement toute molécule jouant un rôle dans le développement et/ou la réponse du système immunitaire peut être impliquée.

Différents types de déficits

immunitaires primitifs en

fonction du mécanisme
 (développement ou fonction
 des cellules du système
 immunitaire) ⇒

Quand suspecter un déficit immunitaire?

1. Signes d'appel : Infections

+++

- Infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses :
 - > 8 otites / an (pendant automne et hiver) chez les < 4 ans.
 - > 4 otites / an (pendant automne et hiver) chez les > 4 ans .
 - > 2 pneumonies ou sinusites / an
- Infection sévères avec des germes encapsulés : 1 épisode de sepsis ou méningite suffit
- Cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou diarrhée persistante
- ATCD familiaux de déficit immunitaire

2. Manifestation auto-immunes ou néoplasie/lymphome

A chaque déficit, ses infections...

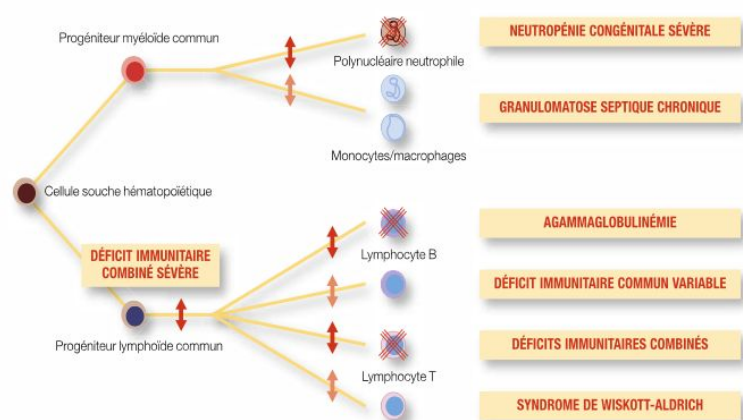
Infection et déficits de l'immunité humorale

Infections bactériennes par bactéries extracellulaires

- Germes encapsulés : Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae (opsonisation)
- Entérobactérie (Salmonella, Campylobacter, Shigella), Staphylococcus

Localisation

- ORL, Pulmonaire (dilatation des bronches)
- Digestives
- Peuvent mettre en jeu le pronostic vital



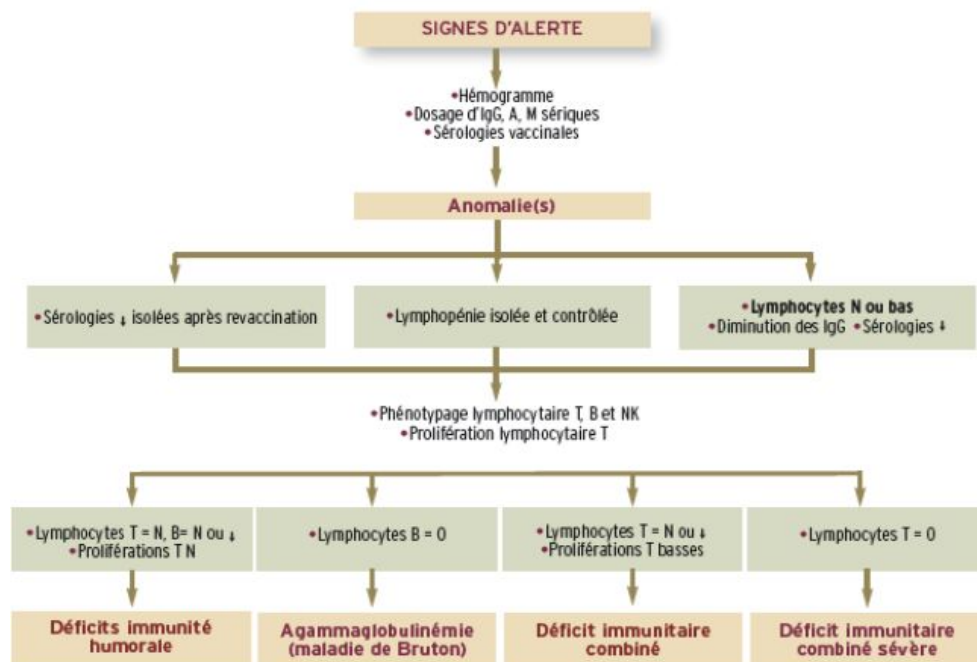
Infection et déficits de l'immunité cellulaire

- Infection virales (Herpès Virus) et Virus JC (donne la LEMP)
- Parasites à développement intracellulaire
- Infection fongique
- Bactéries : Mycobactérie, Salmonella et Listeria (à développement intracellulaire)
- Germes opportunistes

Infection et déficits en complément

- Déficit voie alterne et facteurs tardifs - Neisseria meningitidis
- Déficit en C3, voie classique, facteur H et I
- Bactéries encapsulées : pneumocoque, méningocoque et Haemophilus influenzae

II - Comment explorer un déficit immunitaire



Examens en première intention

• Hémogramme

- Lymphopénie (Déficit de l'immunité cellulaire)
- Neutropénie <500/mm³

• Dosage pondéral des Ig

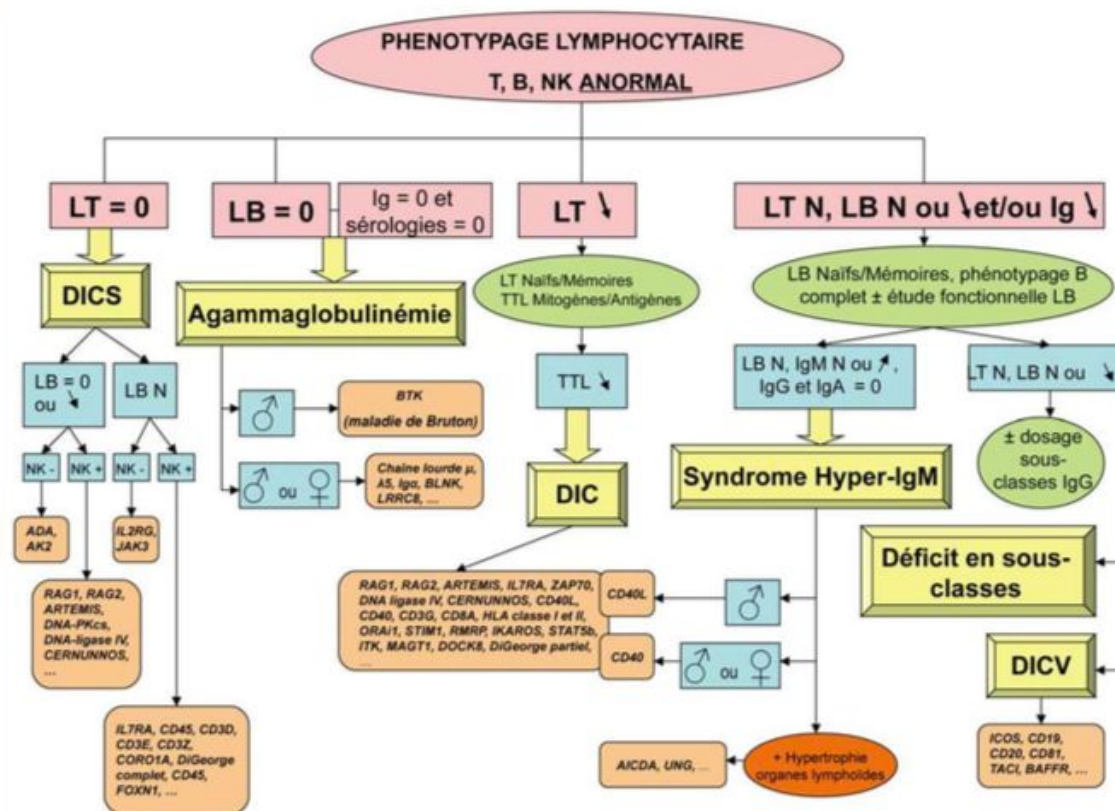
- Interpréter les taux selon l'âge
- Ininterprétable avant l'âge de 4 mois
- (Sous classe pas interprétable avant l'âge de 18 à 24 mois)
- Baisse: déficit immunité humorale ou déficit immunitaire combiné

• Sérologies Vaccinales (diphtérie, pneumocoque, tétanos)

- Ininterprétable avant l'âge de 6 mois
- Contrôle 3 à 6 semaines après revaccination
- Ac anti-peptidique (Thymo dépendant) : coopération T-B
- Ac polysaccharidique (thymo indépendant) : LB
 - Bactérie encaspsulée (pneumocoque) ou vaccin non conjugué
 - Pas interprétable avant l'âge de 2 ans

Examens en deuxième intention

- **Phénotype lymphocytaire T B NK**
- **Tests Fonctionnels** de prolifération lymphocytaire
 - Mitogènes (fonctionnalité des lymphocytes)
 - Antigènes vaccinaux, interprétable que dans l'année après la vaccination



Plan :

1. Défaut de maturation des lymphocytes

- a. DICS : T-B-, T-B+ et autres syndromes (Di George, Wiskott Adrich)
- b. Défaut de maturation des Ly B (agammaglobulinémie)

2. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes (a. Sd d'hyper-IgM, b. DIH dont hypogammaglobulinémie, c. sd des lymphocytes nus)

3. Défaut de l'immunité innée (a. phagocytose, b. complément)

4. Défaut de l'homéostasie des lymphocytes (a. IPEX, b. APECED)

1- Défaut de maturation des lymphocytes

Anomalies génétiques entraînant un blocage de maturation des L T +/- B +/- NK

- Les troubles qui ont pour origine un dysfonctionnement des 2 lignées lymphocytaires T et B voire des NK
- Sont classés comme Déficits Immunitaires Combinés Sévères (= DICS)
- Plusieurs anomalies génétiques provoquent des DICS
- Plus de la moitié sont liés au chromosome X et n'affecte que les garçons

Les DICS T-B- (50%)	Les DICS T-B+
– déficit en ADA (Adenosine Desaminase) ou en PNP (Purine nucléotide phosphorylase) – Mutation des gènes RAG et autres gènes impliqués dans le recombinaison des gènes Ig & TCR	– par défaut de signalisation cytokiniques: la grande majorité est due à une mutation d'une chaîne commune à des récepteurs de cytokines.
• Autres syndromes: Di George, Wiskott Aldrich	

a. DICS

Fréquence: 1/50 000 naissances

Age: premiers mois de la vie

Clinique:

- ATCD familiaux
- Infections sévères (Bact, Vir, Fong, Opportunistes): *ex BécéGite disséminée après vaccination par le BCG*
- Défaut développement + hypoplasie du tissu lymphoïde (thymus/rate/ganglions)

Traitement:

- Substitutif (si possible)
- Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
- Thérapie génique au niveau des CSH (pour certains)
- Ly T = 0 : DICS T-B
- et DICS T-B+

DICS T- B-
Déficit en Adénosine DéAminase (ADA) : DICS T-B-NK-
Enzyme ubiquitaire. Déficit autosomique récessif. Déficit ⇒ accumulation de métabolites toxiques ⇒ la mort des progéniteurs lymphoïdes Survenue d'infections sévères et récurrentes dès les premiers mois de vie Traitement • Traitement substitutif par administration de l'enzyme couplée au polyéthylène-glycol. • Allogreffe de CSH • Plusieurs tentatives de thérapie génique avec récemment une correction durable du déficit pour quelques patients ayant bénéficié d'une greffe de leurs cellules souches génétiquement modifiées.
Anomalie de la recombinaison des gènes des Ig et du TCR
• Défaut de différenciation des lymphocytes T et B • On distingue deux types de déficits : - Ig : Déficit spécifique de la lignée lymphoïde : Rag1/Rag2. - TCR : Déficit affectant également d'autres tissus (expression ubiquitaire, voie NHEJ: jonction d'extrémités non homologues) : artemis, cernunos et ligase IV avec une sensibilité cellulaire excessive aux radiations ionisantes. Survenue d'infections sévères et récurrentes dès les premiers mois de vie Traitement • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques • Le futur: développement de protocole de thérapie génique.

DICS T- B+

- Gène défectif = chaîne γ commune à plusieurs récepteurs de cytokines (**IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15**)
- Défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des lymphocytes T
- Absence de différenciation des LT +/- NK et anomalie fonction des B
- 2 types de DICS T-B+ par défaut de signalisation cytokinique
 - **lié à l'X** (Mutation chaîne γ C) : 1er succès de la thérapie génique
 - **autosomal récessif** (Mutation de Jak3)

Syndrome de DiGeorge

Clinique: Défaut de développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux au cours l'embryogénèse due à une microdélétion du chromosome 22 (22q11.2)

- une aplasie ou hypoplasie thymique
- une hypoparathyroïdie,
- des anomalies cardiovasculaires,
 - une dysmorphie,
- un retard mental

Diagnostic : convulsions hypocalcémiques néonatales + malformations

Radio: absence d'ombre thymique

Biologie: Lymphopénie T +++, hypogammaglobulinémie, hypocalcémie

Syndrome de Wiskott Aldrich

Age: enfants (<10 ans), garçon (récessif lié à l'X)

Clinique: Triade clinique associant, chez un garçon, un **déficit immunitaire combiné** (concernant à la fois les lymphocytes T et B) responsable d'infections répétées, un **eczéma** floride, et une **thrombopénie/thrombopathie** avec des plaquettes de petits volumes (risque hémorragique). Parfois accompagné de manifestations auto-immunes et lymphoprolifération

Biologie: Diminution Ly T et Ly B, diminution thrombopénie

Génétique: mutation du gène codant pour la protéine **WASP** (protéine de régulation du cytosquelette impliquée impliqué dans la polymérisation de l'actine et donc jouant un rôle dans la migration cellulaire)

b. Défaut de maturation des LyB: agammaglobulinémies

Fréquence++: 1/200 000

Clinique:

- 5 formes impliquant des gènes impliqués dans la différenciation B
- Age > 6 mois
- Infections récurrentes à pyogènes
- Absence OLS

Biologie

- Absence d'Immunoglobulines sériques (sérologies négatives)
- Absence de Ly B circulant (CD19+)

Traitement:

Immunoglobulines polyvalentes

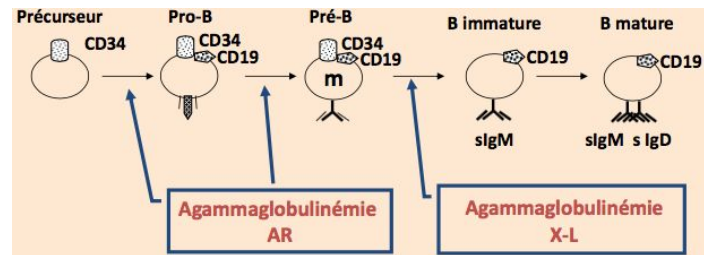
• **Agammaglobulinémie liée à l'X**

XLA = maladie de Bruton , 85% des agammaglobulinémies , garçons

gène défectif = protéine tyrosine kinase (BTK : Bruton's tyrosine kinase) impliquée dans le circuit de signalisation conduisant à l'expression du **pré-BCR** ; d'où blocage de différenciation au stade pré-B. Absence de LB matures.

• **Agammaglobulinémie autosomale récessive**

15% des agammaglobulinémies , garçons et filles



2. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes:

a. Syndrome d'hyper-IgM par déficit en CD40L ou CD40		
Gène défectif = ligand de CD40 (CD154, CD40L) exprimé par les LT ou CD40 sur les B • Défaut de coopération T/B: pas de commutation isotypique • Défaut de fonction des T (interaction des T avec CPA)	• Biologie – LB normaux – IgG, IgA, IgE= 0 – IgM: N à augmenté +++ – Pas ou peu de réponses anticorps spécifiques (sérologies négatives)	• Signes associés: – Infections bactériennes (B) +/- opportunistes (T) – Neutropénies – Maladies auto-immune
b. Déficits Humoraux		
➤ Hypogamma globulinémie IgG <5 g/L ou IgA < 0.7 g/L ou IgM < 0.4 g/L	➤ Dysglobulinémie Gammaglobulinémie normale mais défaut ou absence d'une sous classe d'Ig	➤ Syndrome d'hyper-IgM lié à l'X Anomalie de la coopération B/T : mutation sur le gène codant le CD40 Ligand
Hypogammaglobulinémie Age d'apparition: enfant/adulte, TTT: ATB, substitution Ig		
Déficit immunitaire commun variable (DICV) Ensemble hétérogène de maladies, les plus fréquents, 1/30 000 naissances, révélation souvent plus tardive (> 15-20 ans), hypogammaglobulinémie avec défaut d'anticorps spécifiques Infections bactériennes souvent chroniques des voies respiratoires et du tractus digestif Auto-immunité (anémie auto-immunes) et fréquence des cancers (lymphomes). Hétérogénéité familiale (étiologie génétique pas toujours identifiée: 20 gènes ≠).		Déficit sélectif en IgA Fréquent (1/600) Age > 4 ans, parfois méconnu Asymptomatique, infections pulmonaires chroniques (DDB) IgA < 0.7 g/L et 20% des cas déficit en IgG2 et IgG4 associé

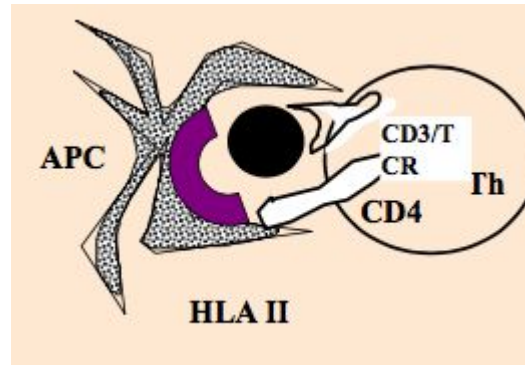
c. Le syndrome des lymphocytes nus (DIC)

Absence de molécule de CMH de classe II

⇒ Anomalie de présentation antigénique au LT

⇒ Défaut de maturation des LT CD4+ dans le thymus: lymphopénie CD4+

- Age < 10ans
- Clinique:
 - Diarrhée chronique
 - Infections virales et bactériennes
- Biologie: Absence HLA-DR
- Génétique: RFX, CIITA (autosomique récessif)
- Traitement: greffe de CSH



3 - Déficit de l'immunité innée

a. Anomalies des phagocytes : infections bactériennes ou mycosiques disséminées

- **Défauts quantitatifs: Neutropénies congénitales.** Agranulomatose de Kostmann, Syndrome de Schwachman-Diamond, etc...
- **Défauts qualitatifs**
- **Déficit d'adhésion leucocytaire.** Gène défectif = molécule d'adhésion (b2 intégrine, CD18). Défaut de recrutement des phagocytes vers les sites infectieux
- **Granulomatose septique chronique.** (1/200 000) Gène défectif = système NADPH oxydase. Défaut de production de radicaux superoxyde. Infections bactériennes et fongiques récidivantes avec formation de granulomes tissulaires
- **Syndrome de Chediak-Higashi.** Gène défectif = protéine impliquée dans la formation des vésicules intra-cellulaires. Absence de fusion du phagosome avec le lysosome; Pathologie complexe : albinisme, fonction plaquettaire anormale, déficit immunitaire

b. Déficits en facteurs du complément :

- **Déficits de la voie classique; alterne et en C3 :**
infections par bactéries encapsulées (voies aériennes/poumon-méningites) association à des maladies auto-immunes (déficit en C1, C2, C4)
Lupus et maladies pathologies à complexes immuns
- **Déficits des composants du complexe d'attaque membranaire (C5-C9)**
susceptibilité aux bactéries intracellulaires = Neisseria (méningocoques)

4 - Défaut de l'homéostasie des lymphocytes

Touchent des gènes impliqués dans la **régulation** du système Immunitaire

Cliniquement:

- Syndrome d'activation lympho-histiocytaire
- Manifestations auto-inflammatoires
- Maladies auto-immunes
- Lymphoproliférations ou néoplasies

a. Syndrome IPEX

IPEX = Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

- Mutation du gène Foxp3 sur le chromosome X: facteur de transcription exprimé par les lymphocytes T régulateurs
- Eczéma et manifestations d'auto-immunité (absence de Lymphocytes T régulateurs)

b. Syndrome d'APECED

APECED = Autoimmune Polyendrinopathy with Candidosis and ectodermal dystrophy

- mutation du gène AIRE: rôle dans la sélection thymique (élimination des clones auto-réactifs)
- candidoses cutané-muqueuses, atteinte polyendocrinienne auto-immune, vitiligo, alopecie, hypoplasie de l'émail

III - Approches thérapeutiques

Contrôle des infections et correction du déficit:

- ☐ Symptomatique
- ☐ Substitution en immunoglobulines polyvalentes (déficit humoral)
- ☐ Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques Allogéniques
- ☐ Thérapie génique (ADA, SCID γ C)

Cours 7.2 : Déficits immunitaires VIH

Déficit immunitaire acquis: aspects immunologiques de l'infection par le HIV

Les Déficits Immunitaires acquis ou secondaires peuvent être dus à de nombreux facteurs:

- Origines iatrogènes (médicaments immunosuppresseurs, corticoïdes)
- Dénutritions sévères
- Certaines hémopathies
- Infections virales: VIH

Epidémiologie du VIH

Virus d'Immunodéficience humaine (VIH) : virus à ARN, famille des lentivirus.

Deux types sont actuellement connus

- VIH-1 le plus commun (Europe, Amérique, Asie, Afrique)
- VIH-2 (Afrique de l'Ouest).

Environ 35 millions de personnes sont infectées par le VIH dans le monde. 25 en Afrique sub-saharienne. 21 millions sous traitement anti-rétroviral . En France, 100 000 à 130 000 personnes sont infectées.

Depuis peu on observe une certaine stabilisation de l'épidémie : accès croissant aux traitements, diffusion des messages de prévention. Néanmoins, on estime que 40-50 000 personnes en France ignorent leur séropositivité VIH.

Décès liés au sida: 1 millions de décès/an liés au sida. Ralentissement de la fréquence des décès liés au sida de +/- 50% depuis le pic de 2005.

Mode de transmission :

→ Sexuelle +++

- ◆ transmission hétérosexuelle est majoritaire sur l'ensemble de la population contaminée
- ◆ Gradation du risque selon la pratique sexuelle:
- ◆ Risque majoré si rapport traumatique, sujet réceptif, CV élevée

→ Materno-Fœtale

- ◆ Lors de la grossesse
- ◆ Lors de l'accouchement
- ◆ Lors de l'allaitement

→ Sanguine (et liquides biologiques contenant du sang)

- ◆ Usagers de drogues intraveineuses
- ◆ Professionnels de santé en milieu de soins et laboratoires, victimes d'accidents d'exposition au sang
⇒ Dépend du type d'accident (profondeur, type d'aiguille, IV ou IA, temps de contact...) et de la source (clinique, charge virale, traitements...)

Plus la charge virale est élevée plus le risque de transmission est élevée

Physiopathologie de l'infection par le VIH en 3 étapes

- Entrée et transport du virus
- Lymphopénie CD4⁺ : déplétion muqueuse et activation « généralisée »
- Réponses immunitaires anti-VIH et leurs limites

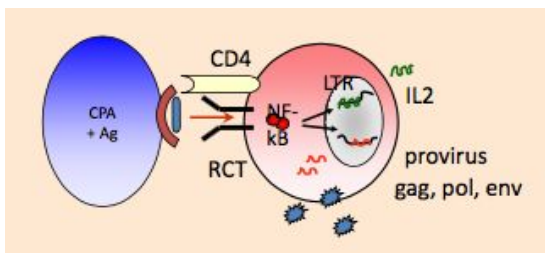
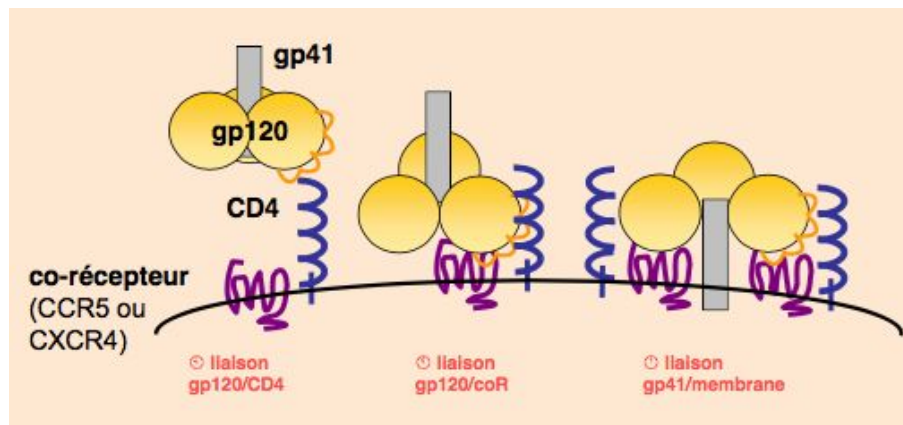
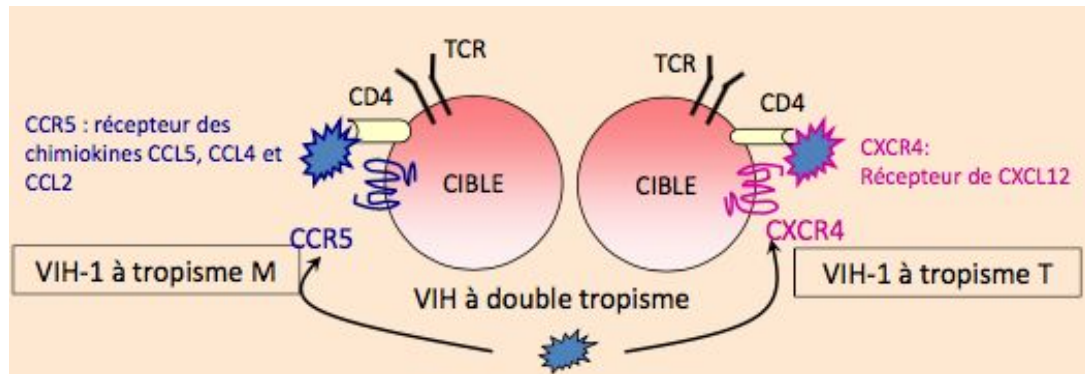
Entrée et transport du virus dans les cellules immunitaires

La molécule CD4 est le récepteur du VIH

Les lymphocytes T CD4⁺ sont les principales cibles du virus VIH.

Le récepteur CD4 et les co-récepteurs (CCR5 et CXCR4) du VIH :

Tropisme M = macrophagique / Tropisme T = lymphotropique.



Induction de la réplication du VIH dans la cellule T CD4⁺ La réplication du virus se fait d'autant mieux que les LT CD4⁺ sont activés

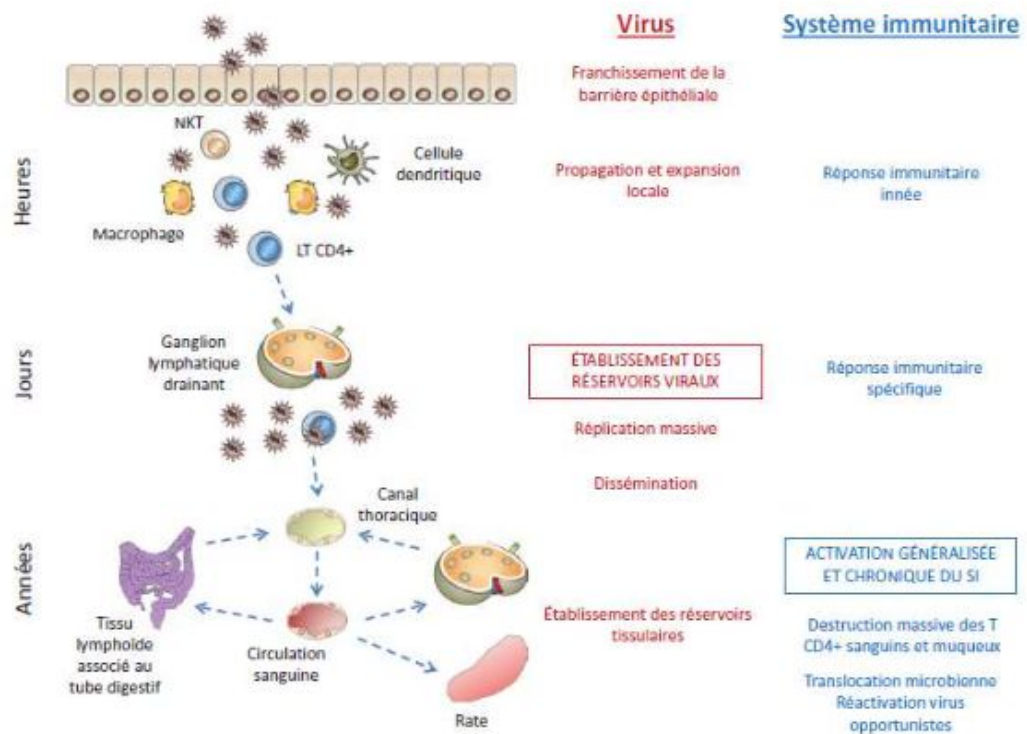


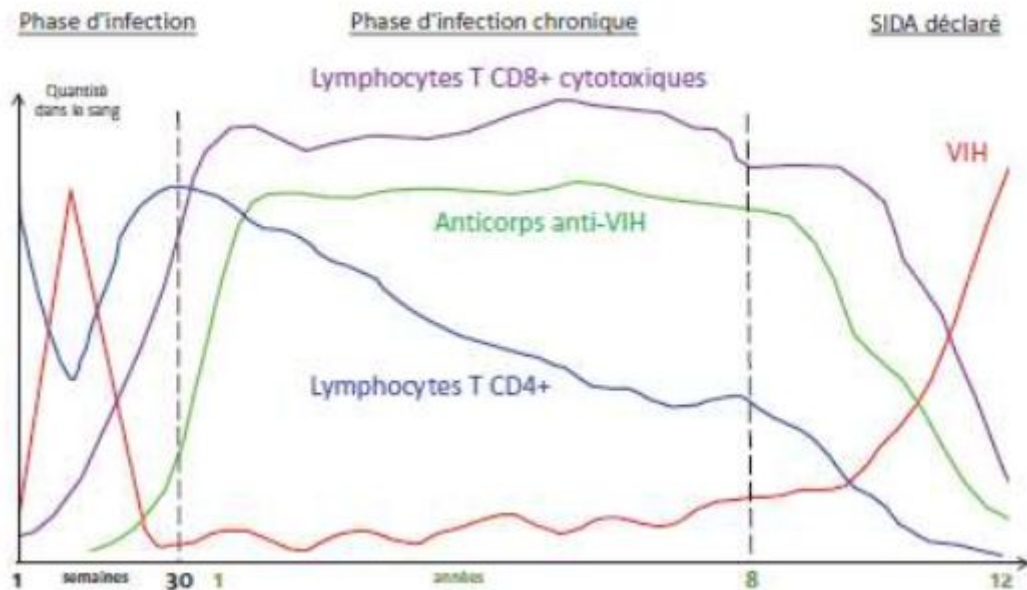
Figure 26.2

Interactions du virus et du système immunitaire en Primo-infection.

Les CD vont migrer jusqu'aux ganglions afin de présenter l'atg (rôle de "cheval de Troie")

Entrée du virus dans les cellules immunitaires puis transport du virus depuis les muqueuses vers les organes lymphoïdes secondaires

► Transport du virus depuis les muqueuses ► vers les organes lymphoïdes ► dissémination sanguine des cellules infectées vers les tissus et organes	Les premières cellules en contact avec le VIH • Cellules de Langerhans (cellules dendritiques de l'épiderme) • Cellules dendritiques sous épithéliales • Macrophages • Cellules T CD4+ → Dissémination aux tissus lymphoïdes (GALT +++): établissement des réservoirs (réplication massive)
--	---

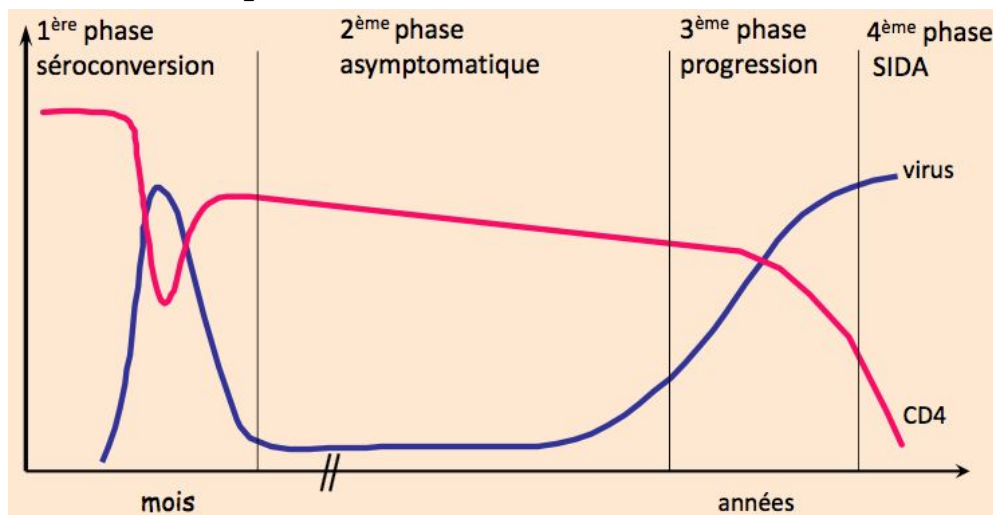


Rq : Les AC anti-VIH arrivent trop tard. Rôle de neutralisation déjà inutile (c'est au tout début qu'il aurait fallu empêcher l'infection).

La lymphopénie TCD4

- corrélée à l'intensité du déficit immunitaire
- meilleur marqueur pronostic du déficit immun lié à l'infection VIH

Mécanismes en primo-infection



1ère phase, transitoire en Primo-Infection

- mécanisme « homéostatique » :
 - séquestration temporaire au plus fort de la réplication virale
 - puis redistribution quand la virémie est partiellement contrôlée par les réponses immunes spécifiques CD8 développées
- destruction par la réplication virale

La déplétion CD4 est progressive au cours de la **phase chronique**

En moyenne
 $50 \text{ CD4/mm}^3/\text{j} \rightarrow 10^9$
 $1/2 \text{ vie CD4 infecté} = 2 \text{ js}$

Rq : La sérologie (= dans le sang) n'est qu'un pâle reflet de ce qui se passe dans l'organisme, c'est 50x pire dans l'intestin.

La 2ème phase (cf schéma ci-dessus) : les CTL jouent un double rôle

- Nous protéger
- Mais en nous protégeant, détruit les LT CD4 infectés et autres cellules du système immunitaire → tel un vieillissement accéléré, les CD4 n'arrivent plus à se régénérer.

Déplétion rapide des Ly T CD4+ dans les muqueuses gastro-intestinales dès la primo infection

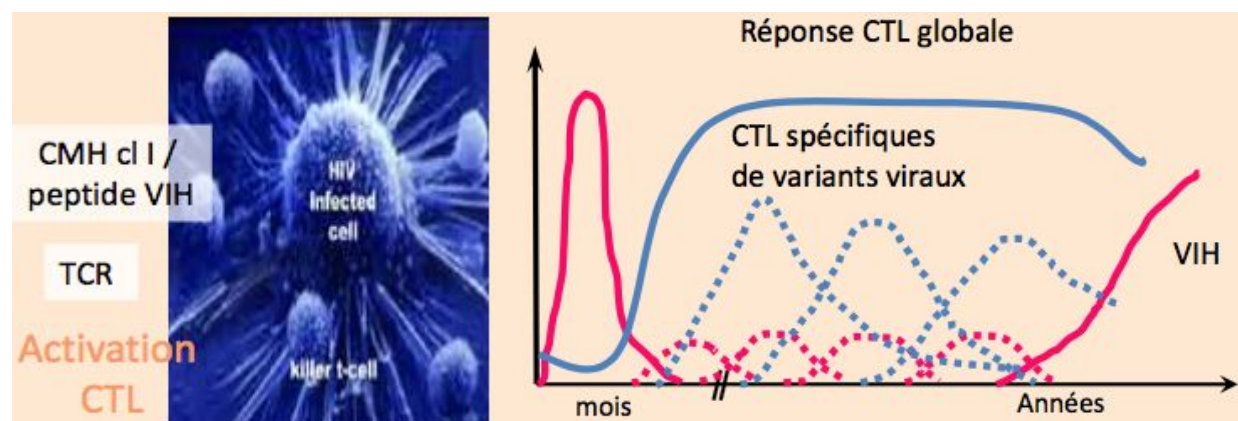
Expérience d'infection virus SIV chez le singe

Déplétion très profonde des Ly T CD4+ avec une destruction de plus de 80% cellules CD4 infectées en qq jours

La lymphopénie CD4+ observée dans le sang n'est qu'un pâle reflet de ce qui se passe au niveau digestif

Mécanismes de la lymphopénie CD4 au cours de la phase chronique

1. destruction des LyT CD4+ par les CTL/CD8+ anti-VIH:



Libération de facteurs cytotoxiques : *perforine, granzymes*

→ **Lyse des cellules infectées**

Libération de facteurs antiviraux : *cytokines (IFN-g, TNF-a), Chémokines (MIP1a/b, RANTES)* → **Inhibition de la réplication virale**

Hyperlymphocytose
T CD8+ majeure

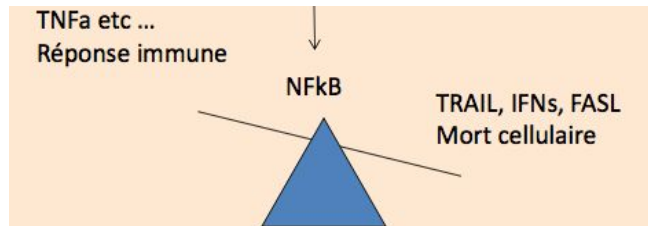
Inversion ratio
CD4/CD8

2. destruction des Ly T CD4+ par la réplication virale

3. mort des LyT CD4+ par apoptose secondaire à l'activation lymphocytaire chronique

Déclenchement de la réponse inflammatoire → Activation des cellules immunes (NK, T, macrophages ...) → Production de cytokines et chemokines

Rq : meilleure est la réponse des LTCD8,
meilleure est la durée de vie
NFKB = facteur de transcription

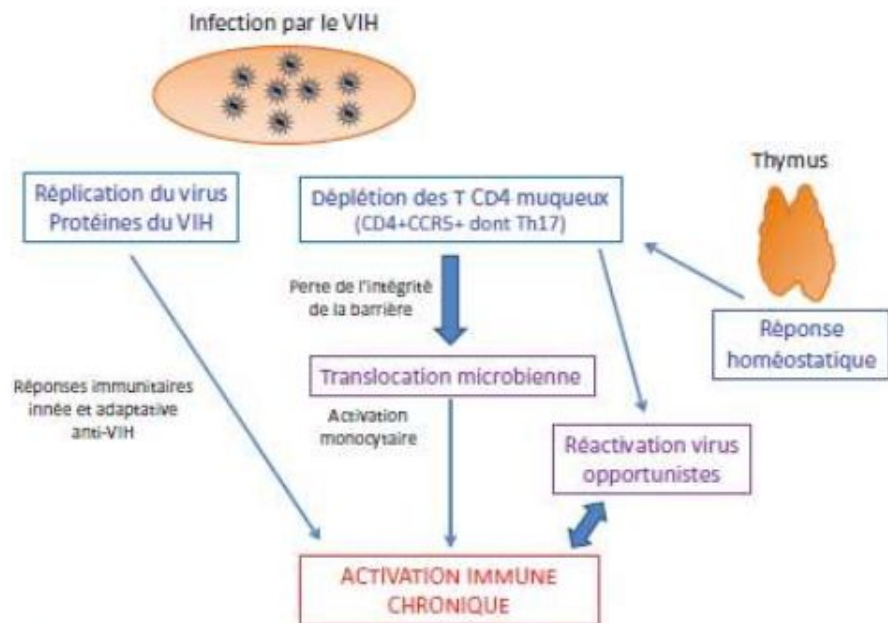


Activation généralisée consécutive à la déplétion

lymphocytaire T CD4+ au niveau digestif

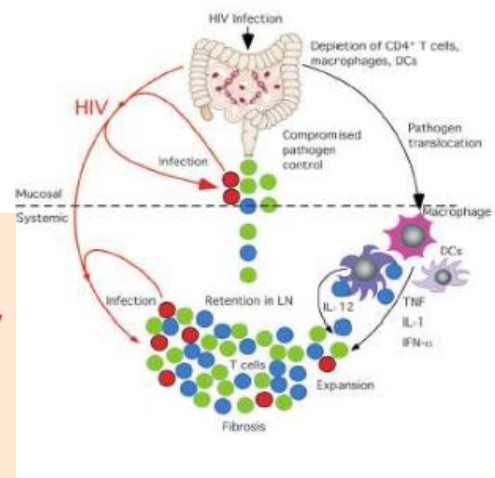
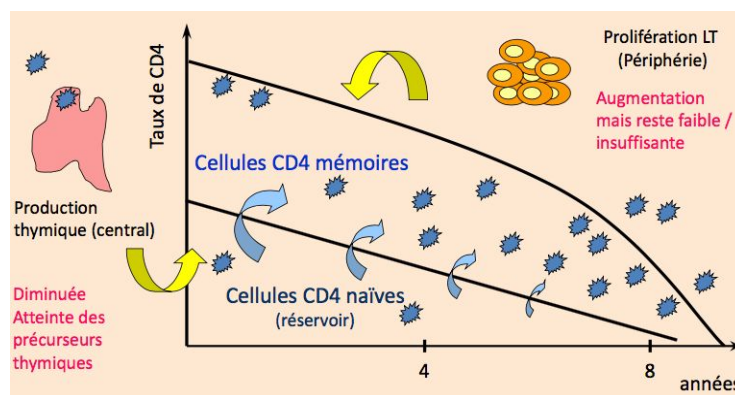
La déplétion muqueuse rend possible et favorise le passage de composants bactériens dans le sang. Participe à l'activation du système immunitaire. L'activation d'une cellule conduit à la réplication du virus si elle est infectée

- infection de nouvelles cellules
- contagiosité ++++

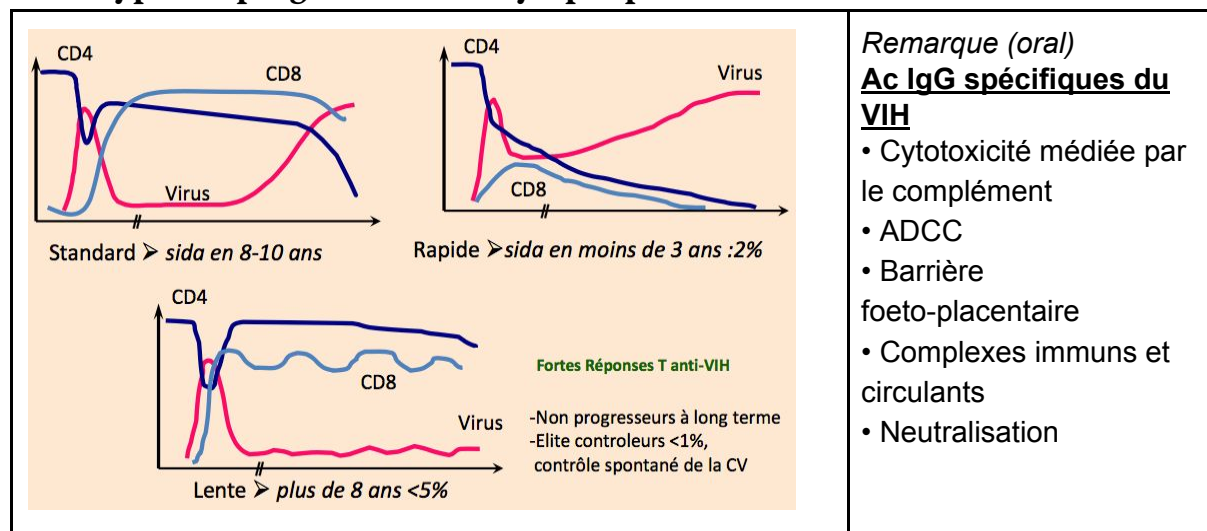


4. anomalie de l'homéostasie lymphocytaire

Rq : production de cellules CD4 nouvelles par le thymus, mais inutile car même le thymus est infecté.

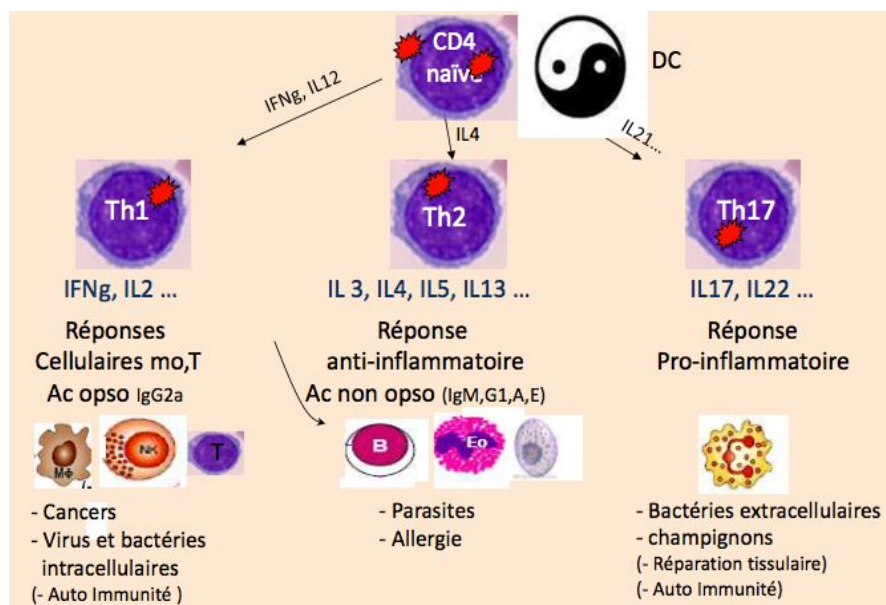


Trois types de progression de la lymphopénie CD4

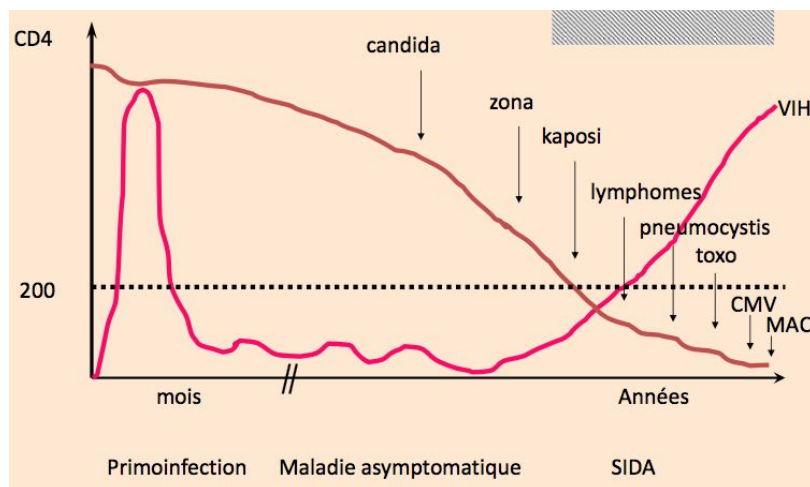


Au total, Le VIH atteint les LT CD4+ au centre du système immunitaire

De plus:
 hyperactivation de nombreuses cellules immunes
 infection de certaines cellules immunes
 autres que les T CD4+



Le déficit immunitaire conduit vers le SIDA



Mécanismes impliqués dans la réponses immunes anti-VIH

Fortes Réponses immunes innées contre le VIH

Augmentation de : la charge virale, IFN α , IFN γ , IL-10, IL-15, IL-18, IL-22, CXCL10, TNF, réalisant un pic puis une diminution

- IFN de type I
- chimiokines
- cytokines inflammatoires



- Activation cellules immunes
- Attraction cellules immunes

MAIS ...

Apport de cibles pour le VIH (TCD4+, DC, macrophages)

Réponses immunes spécifiques mis en place contre le VIH

Pendant la Primo-infection

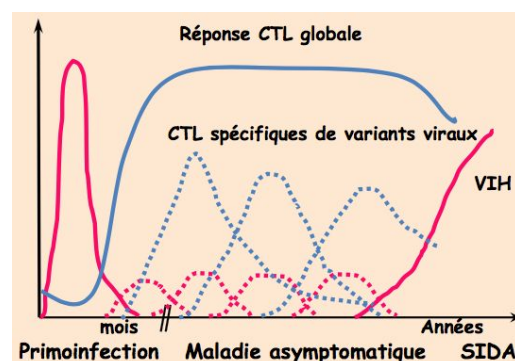
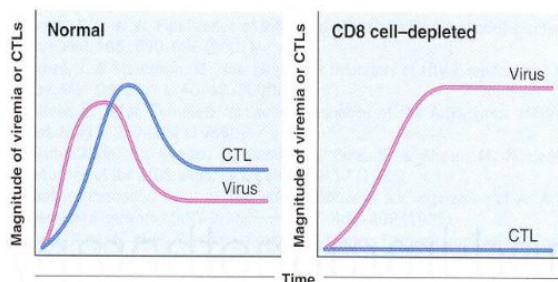
Mis en place précoce dans les organes lymphoïdes secondaires (dès J7)

- Cellules CD4+ Th-1: capacités fonctionnelles (prolifération, sécrétion d'IL2, IFN-g...)
- Cellules CD8+: capacités fonctionnelles (cytotoxicité, IFN-g, TNF-a, MIP1-a/b, rantes ...) +++ effecteurs antiviraux majeurs, dès J4 dans muqueuses
- Anticorps neutralisants : rares, tardifs

Fortes réponses T CD8 anti-VIH

Réponses T CD8 anti-VIH

permanente aux variants viraux

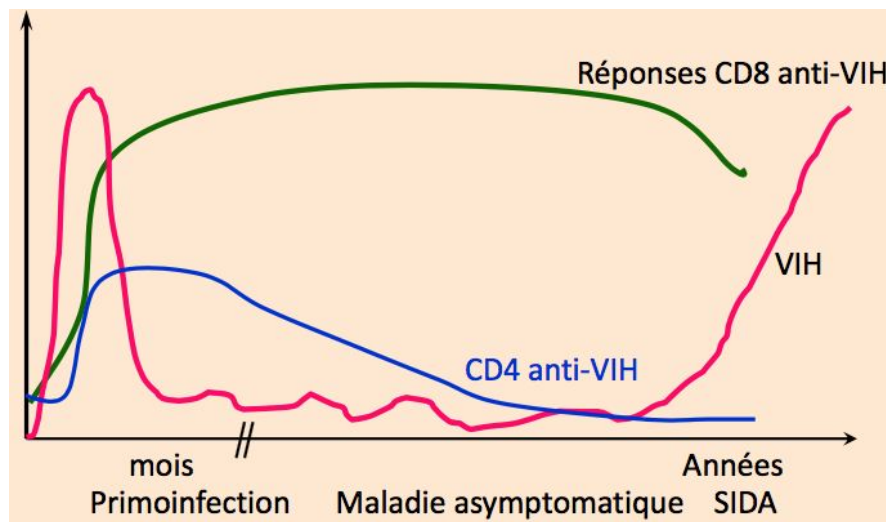


Caractéristiques des Réponses CD8 anti-VIH:

- Mis en place lors de la primo-infection
- Cellules T CD8 cytotoxiques (CTL), productrices de cytokines/chimiokines
- Dirigées contre tous les Antigènes du VIH, prédominant contre antigènes gag (pas contre les antigènes d'enveloppe du virus)
- Plus intenses et plus diversifiées chez les non progressseurs

Caractéristiques des Réponses CD4+ anti-VIH:

Perte progressive des T CD4+ anti-VIH sécrétrices d'IFN-g
Mais persistance à des fréquences faibles



Ces réponses T anti-VIH ont-elles un rôle protecteur ?

Evolution naturelle de l'infection:

- Contrôle transitoire partiel de la réplication virale par réponses T CD4 et CD8 en primo-infection
- Différenciation/polyfonction réponses T CD8+ inversement corrélées à la charge virale
- Réponses T CD8 cytotoxiques bloquant in vitro la réplication dans les CD4 chez les patients « non progressseurs »

Protection naturelle ?

- Contre l'infection: Sujets «Exposés non infectés»

HIV- : PCR négative, Sérologie négative

ex: prostituées de Nairobi..... Non protégées après des expositions répétées

Protection ? Immunologique? : Ly T CD4 anti-HIV (+ CTLs)

Génétique? récepteurs d'entrée VIH (CCR5,CXCR4...), HLA

- Contre la maladie: «Non progressseurs à long terme», «contrôleurs spontanés»

HIV+: PCR+, Séro+ avec des taux de CD4 normaux > 15-25 ans et une CV plasmatique basse ou indétectable, = <2% des patients infectés

Protection = Immunologique : Ly T CD4 et CD8 : intensité exceptionnelle

Génétique : récepteurs d'entrée + HLA (= réponses immunes)

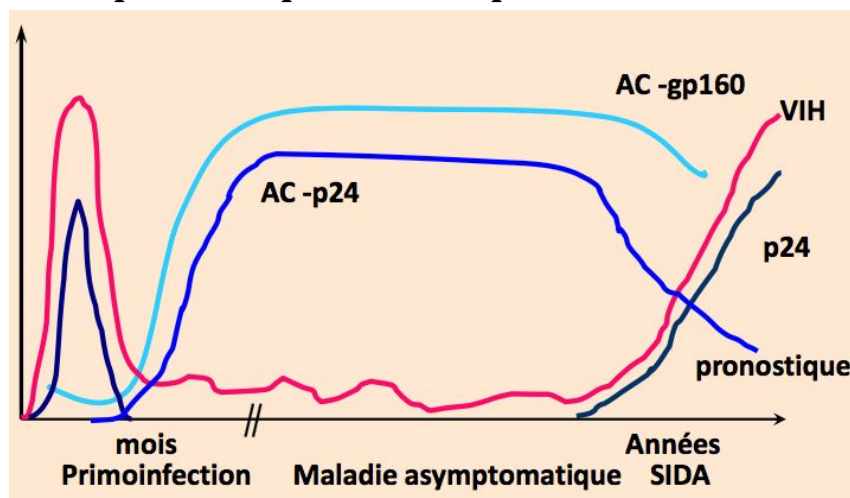
Réponses immunes humorales anti-VIH

Séroconversion 3-12 semaines après infection

- Haut titre d'anticorps / ensemble protéines virales (course poursuite, mutations)
- Tout isotypes
- Fonctions:
 - Neutralisation (enveloppe), tardif fin de 2ème mois
 - ADCC
 - Activation du complément
 - Complexes immuns circulants > réseau dendritiques folliculaires

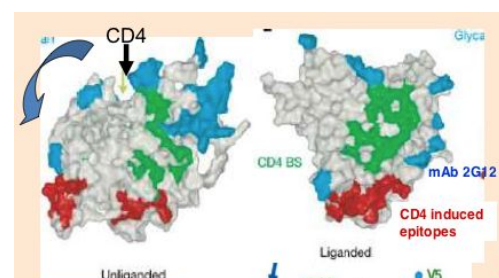
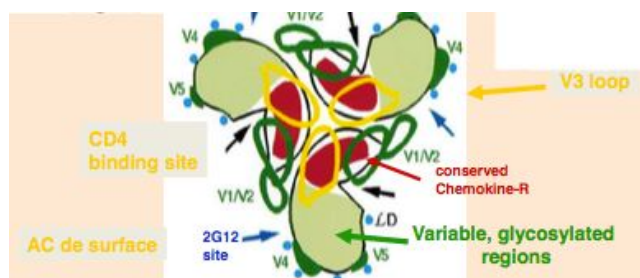
→ **Effet protecteur tardif et insuffisant**

Cinétique de la réponse anticorps



Echappement aux anticorps neutralisants: sites de liaison sur la gp120

- **Problèmes conformationnels** : épitopes masqués, remodelage par HIV du manteau de N-Glycane
- **Variations d'échappement** : nécessite help CD4



Restauration immune sous traitement c-ARV

Première phase

Augmentation « passive » rapide de cellules CD4 mémoires, parfois quantitativement important

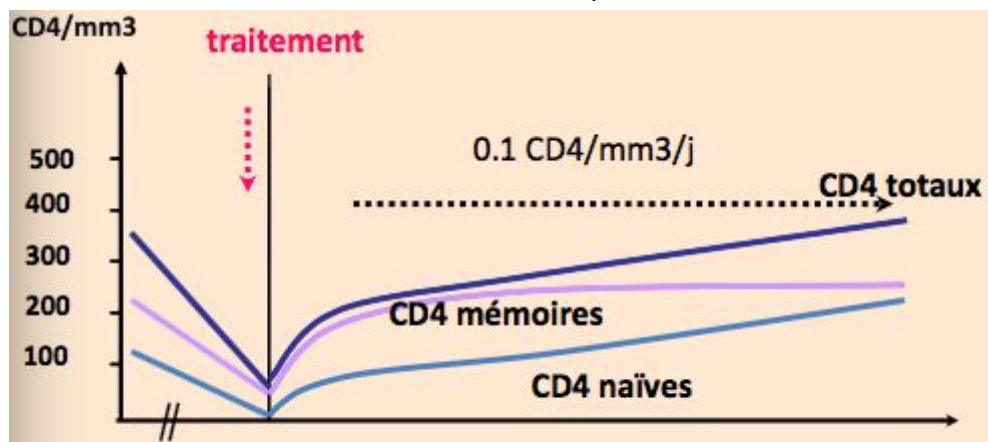
Redistribution de cellules CD4 des organes lymphoïdes vers le sang

Ces cellules CD4 sont encore hyper activées et donc ne sont pas fonctionnelles : absence de capacité mémoire protectrice

→ « **accidents opportunistes** »

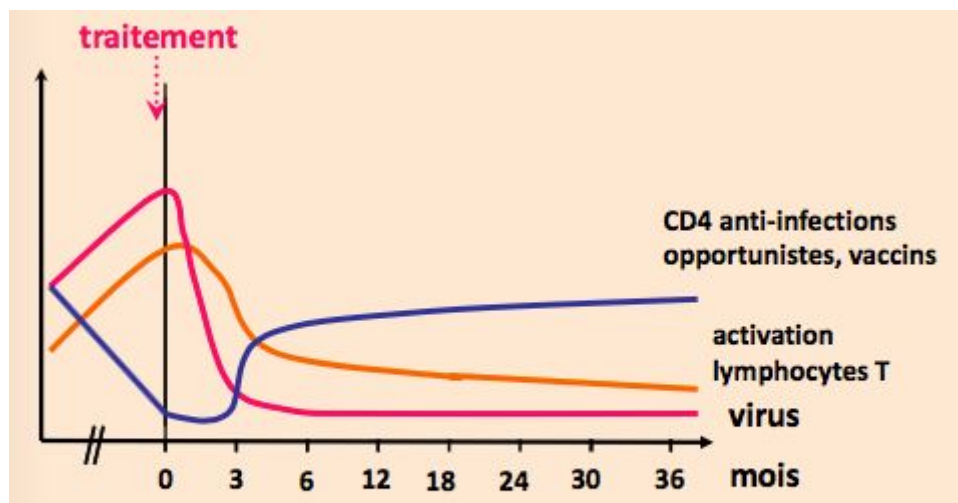
Deuxième phase

Mécanismes homéostatiques actifs : régénération de cellules CD4 naïves et mémoires fonctionnelles, lent mais soutenu dans le temps



Restauration des capacités fonctionnelles des Ly T CD4+

faible restauration des CD4 anti-VIH et diminution des CTL anti-VIH



Protection clinique et restauration immune

- Déclin massif de la mortalité liée au VIH dans les pays industrialisés
- Possibilité d'arrêt des traitements préventifs contre: Pneumocystis, CMV, Toxoplasmose et Mycobactéries atypiques

Bénéfices immunitaires du contrôle strict du virus à très long terme par les ARV

Reconstitution immunitaire >10 ans: vers une normalisation des quantitative et qualitative des Ly T CD4+

La restauration CD4 au niveau de la muqueuse gastrique est elle une limite des traitements?

- Nécessite du temps sous ARV
- Conditionnée par la réplication virale au niveau muqueux ? Par de la fibrose?
- **Persistance d'une activation chronique du système immunitaire à bas bruits expliquant la survenue de complications cardiovasculaires et l'augmentation de certains cancers**

Même si les traitements anti-retroviraux sont efficaces, ils sont incapables d'éradiquer le virus persistant sous forme latente (réservoir dans les LT CD4+ quiescents et macrophages)

► impossibilité d'arrêter les ARV