

UE : Immunopathologie et Immunointervention – Séméiologie

Date : 24/10/2011

Plage horaire : 16h - 18h

Promo : PCEM2

Enseignant : Pr Blanco

Ronéistes :

Beaumont Estelle : estellebeaumont8@hotmail.fr

Machelart Benjamin : benjamin.machelart@etud.u-bordeaux2.fr

Enseignement dirigé n°1 d'Immunologie

Cette séance était une séance de révision (il en aura deux autres en plus). Pour les questions d'ordre technique concernant les examens il faudra les poser à Jean Luc Taupin. Il y aura 2 types de questions : une majorité de QCMS (où on ne dira pas le nombre de choix possible), et il peut aussi y avoir des questions ouvertes et courtes. Toute l'immunologie est au programme, l'examen se veut transversal.



TABLEAU A GARDER ET A SAVOIR IMPERATIVEMENT

TAUX NORMAUX D'IMMUNOGLOBULINES DANS LE SANG	SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES DANS LE SANG D'INDIVIDUS ADULTES NORMAUX
IgG : 6 à 13 g/L, dont 50-80% d'IgG1 et 10-40% d'IgG2.	Lymphocytes totaux 100% 1,6- 2,4 giga/L Lymphos T + B + NK
IgA : 1 à 3,5 g/L dont environ 90% d'IgA1 et 10% d'IgA2	CD3- totaux 11 – 16% 0,2 – 0,4 giga/L Lymphos B + NK
IgM : 0,5 à 2,5 g/L	CD3- CD4- CD8+ 10 – 15% Lymphos NK CD8+
IgD : 0,02 à 0,05 g/L	CD3- CD4- CD8- 4 – 10% Lymphos NK + B
IgE : < 100 ng/L	CD3+ totaux 65 – 75% 1,1 – 1,7 giga/L Lymphos T
	CD3+ CD4+ CD8- 35 – 45% 0,7 – 1,1 giga/L Lymphos T CD4+
	CD3+ CD4- CD8+ 25 – 35% 0,5 – 0,9 giga/L Lymphos T CD8+
	CD3+ CD4+ CD8+ 1 – 2% Lymphos T Double-positifs
	CD3+ CD4- CD8- 0,5 – 5,0% Lymphos T Double-Négatifs
	CD3- CD4- CD8- CD19+ 5 – 10% 0,1 – 0,5 giga/L Lymphos B totaux

1- Les lymphocytes T :

A- Se définissent comme des cellules exprimant un TCR

Vrai. Évidence. Ce sont les seules cellules de l'organisme qui l'expriment.

B- Sont bleus avec des rayures vertes quand on les regarde au microscope

Faux, vous confondez avec les tishortes qui n'expriment pas de TCR quand ils sont propres.

C- Sont le support cellulaire de l'immunité innée

Faux, avec le LyT, ce sont les supports de l'immunité adaptative autrement appelée cognitive ou encore spécifique. Les 2 cellules qui font parties de l'immunité acquise sont le B et le T.

D- Reconnaissent leurs antigènes lorsque ceux-ci sont solubles

Faux, leurs TCR ne reconnaissent que des peptides associés aux molécules HLA de classe I ou II qu'ils reconnaissent aussi d'ailleurs. Les Ac reconnaissent leurs antigènes lorsqu'ils sont solubles.

E- Se définissent par l'expression membranaire de l'hexamère CD3

Vrai. Le complexe CD3 est composé de 3 dimères comprenant 4 molécules différentes. Ces dimères sont physiquement associés au TCR. Les lymphocytes T sont les seules cellules de l'organisme à exprimer le complexe moléculaire CD3. **Tous les LyT sont CDR3+ et expriment un TCR.**

2- Le thymus :

A- Est le siège de la lymphopoïèse T

Vrai, c'est le seul organe de la lymphopoïèse T, il n'y en a pas d'autre. C'est l'organe lymphoïde primaire pour les lymphocytes T.

B- Est le siège de l'activation des lymphocytes T conduisant aux réactions immunitaires

Faux. Il est le siège de la génération des LyT, leur activation prenant place dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, amygdales...).

C- Comprend une composante épithéliale importante pour la sélection négative

Vrai, exprimant grâce au gène AIRE la presque totalité des protéines d'un organisme. Les cellules épithéliales thymiques sont fondamentales pour la sélection négative !

D- Comprend une composante d'origine hématopoïétique importante pour la sélection négative

Vrai, ce sont les cellules dendritiques. Au sein de ces cellules dendritiques il y a les cellules dendritiques thymiques (toutes les cellules dendritiques sont d'origine hématopoïétique)

E- Est un organe creux, qui le devient de plus en plus avec l'âge

Faux, c'est vous qui êtes creux si vous pensez que c'est exact. Par contre la fonction lymphopoïétique T diminue fortement avec l'âge.

3- Les lymphocytes B :

A- Réarrangent les gènes codant pour le BCR dans les ganglions lymphatiques.

Faux. L'organe lymphoïde primaire pour les LyB étant la moelle osseuse, c'est à dire le lieu de leur génération. Il n'y a pas de réarrangement complet dans les ganglions ! (uniquement une maturation d'affinité (mutations somatiques))

B- Sont des cellules présentatrices d'antigènes

Vrai. Ils possèdent des molécules de stimulation. Ils sont importants dans l'immunisation contre les haptènes par exemple (médicaments notamment). Les monocytes, macrophages et cellules dendritiques sont eux aussi des cellules présentatrices d'antigènes.

C- Sont le support cellulaire de l'immunité cellulaire

Faux. Ils sont le support de l'immunité humorale.

D- Expriment $>10^5$ BCR différents/ cellule

Faux. Ils expriment 10^5 BCR **identiques**/cellule.

E- Reconnassent les molécules codées par les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité

Faux. Ils peuvent le faire, mais ce n'est pas leur fonction première qui plus généralement est de reconnaître des molécules natives. La présentation par les molécules HLA est inutile pour la reconnaissance des Ag par les Ac et donc par les BCR du LyB. Les Lymphocytes T eux par contre reconnaissent les molécules codées par les gènes du CMH.

4- La vaccination :

→ Archétype des patients immunosupprimés que l'on veut protéger : les personnes âgées et les femmes enceintes. Les personnes immunosupprimées sont les personnes qu'il faudra vacciner. Attention, en fonction de l'immunosuppression on peut avoir des vaccins contre-indiqués. Mais l'immunosuppression n'est pas une contre-indication à la vaccination.

→ La femme enceinte est immunosupprimée, il existe un risque d'échec de la vaccination, mais ça marche 8 fois sur 10 car il y a une quantité importante d'Ag (et d'adjuvant parfois). Le fait d'avoir l'adjuvant rend la vaccination efficace.

→ Quand on donne un médicament pour diminuer l'activité du système immunitaire c'est un **immunosuppresseur**.

Attention, immunosuppression ne veut pas dire qu'il n'y a pas du tout d'immunité !

(« Immunodéprimé » et « immunosupprimé » sont équivalents.)

→ Dans le cas des Déficits Immunitaires Combinés Sévères, la vaccination est dangereuse si le vaccin est

vivant atténué. Pour les autres vaccins, la vaccination n'est pas dangereuse mais elle a toutes les chances d'être inefficace.

→ Si une femme enceinte développe un cancer celui-ci flambe. Et chez elles toute infection devient grave. Par contre (à l'exception d'une ou deux) la plupart des maladies auto immunes s'améliorent pendant la grossesse. Globalement la balance tend vers l'immunosuppression, mais ce n'est pas exactement de l'immunosuppression, c'est plutôt vers la réponse Th2, donc un profil tolérogène. Les profils tolérogènes, même si ce n'est pas de l'immunosuppression percée, c'est quand même un risque accru de faire des infections.

A- Est toujours contre-indiquée chez les individus immunosupprimés quelle qu'en soit la cause
Faux. La vaccination moléculaire n'a pas de contre-indication, elle peut cependant être inefficace.

B- Contre le tétanos repose sur l'injection anatomique tolérante des HLA lymphocytes NK et BCR
Faux. C'est un galimatias sans signification, de simples mots mis les uns à cotés des autres, du style de ce qu'écrivent régulièrement les étudiants sur leur copie ...

→ Dans la vaccination contre le tétanos on a de la toxine (très immunogène), donc cela marche tout le temps.

C- Comprend un adjuvant modulant positivement le signal 2

*Vrai (d'après la diapo) : L'adjuvant est indispensable pour moduler positivement les signaux de costimulation (signal 2) à la surface des cellules dendritiques, conduisant à l'activation des Ly T.

*Vrai et Faux (d'après le prof) : Il existe des vaccins sans et avec adjuvant. Le vaccin avec adjuvant va moduler le signal 2, et donc il provoque l'inflammation car il y a des équivalents dans l'agoniste de TLR (Toll Like Receptor)

→ Adjuvant : active une réaction inflammatoire localement, passe par certains récepteurs de l'immunité innée, et va augmenter l'expression des molécules de co-stimulation sur la cellule dendritique (donc active les molécules de co-stimulation). Et pour qu'il y ait une réaction immunitaire il faut qu'il y ait une migration (vers les ganglions). La réaction vaccinale qu'on va avoir ça va être d'une part au début de la fièvre, ou un syndrome pseudo grippal et on peut avoir (pas tout le temps) un ganglion qui apparaît. L'apparition d'un ganglion correspond à la migration des cellules dendritiques au niveau des organes lymphoïdes secondaires et à la réaction T. En même temps que l'on a la régulation des molécules de co-stimulation, on aura aussi une régulation des molécules qui vont faire qu'on va avoir un tropisme ganglionnaire comme CCR7.

D- Ne peut agir que sur l'immunité humorale

Faux. Tous les vaccins doivent agir sur les deux pans du système immunitaire (cellulaire et humoral) pour obtenir une bonne immunisation, même si sur le plan médical, le plus souvent c'est la réponse humorale qui est recherchée parce que l'Ac va agréger le virus ou va bloquer l'action de la toxine ...

E- Suit le calendrier institué par la loi de Bitur-Camember-Guillaumat en 1953, autrement appelé BCG.

Faux. BCG signifie Bacille de Calmette-Guérin du nom de ses inventeurs. Il est constitué de M. bovis vivants atténués, conférant une protection vis à vis de M. tuberculosis et leprae. Quant à la loi de Bitur Camember et M Guillaumat, elle existe mais n'a rien à faire là dedans ... voir internet pour ceux qui ne veulent pas mourir idiots...

5- L'immunité muqueuse :

A- Doit satisfaire à deux exigences contradictoires : la tolérance orale exigée par la digestion et la défense contre les bactéries du tube digestif

Vrai. C'est tout l'ambiguïté du tube digestif, premier organe lymphoïde du corps en masse et en fonction aussi. Le tube digestif est probablement l'organe en contact le plus souvent avec des Ag d'origine étrangère via l'alimentation ou bactéries commensales présentes dans le tube digestif. A chaque fois que l'on va avoir une anomalie du fait que l'on soit tolérant vis à vis de nos bactéries commensales, on va avoir une inflammation du tube digestif. Exemple : Entérocolopathie inflammatoire du tube digestif comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

Quand on ingère un Ag par la voie orale, il est toléré. Cela a été proposé pour soigner quelques maladies auto immunes.

B- Repose sur les IgA1 dimériques

Faux. Ce sont les IgA2 qui sont dimériques. Les IgA1 sont monomériques et sériques.

C- Repose sur l'existence de lymphocytes résidant entre les cellules épithéliales intestinales

Vrai. Il existe bel et bien des Ly exprimant un TCR particulier résidant entre les cellules épithéliales.

D- Fait intervenir les cellules du point G où résident aussi les cellules dendritiques

Faux. Votre enthousiasme vous égare ... il s'agit des cellules M de l'épithélium intestinal, pas du point G qui sert incidemment à autre chose ...

E- Permet d'expliquer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Vrai. En tout cas, les mécanismes qui la sous-tendent servent à les expliquer.

Cas clinique :

SIF. Roc est âgé de 21 ans et travaille dans un salon de coiffure. Il n'a pas d'antécédent médical ou chirurgical. En revanche, sa mère est suivie pour un lupus érythémateux systémique. Il vous consulte car depuis quinze jours, il présente une asthénie matinale et vespérale, une anorexie et une fièvre à 38,5°C prédominant le soir. Il se plaint aussi d'une dysphagie aux solides d'apparition récente. L'examen clinique note des oedèmes aux membres inférieurs, mous, blancs indolores, prenant le godet et des adénopathies volumineuses jugulocarotidiennes et une splénomégalie. L'examen ORL révèle la présence d'une angine. Afin d'y voir plus clair, vous prescrivez un certain nombre d'examens biologiques.

Voici le résultat de son immunophénotypage lymphocytaire du sang périphérique :

La valeur absolue des lymphocytes totaux est de 4,174 et ils représentent 50% des leucocytes.

Sous-populations	%	Valeurs absolues
Lymphocytes CD3- totaux	13,67	0,571
CD3-CD4-CD8+	1,65	0,069
CD3-CD4-CD8-	12,02	0,502
Lymphocytes CD3+ totaux	86,33	3,603
CD3+CD4+CD8-	3,8	0,158
CD3+CD4-CD8+	72,72	3,036

1ere Partie

A1- Quelle unité internationale sert à exprimer le nombre de lymphocytes ?

Giga/L. (A connaître, tombe souvent, question de base)

A2- Que vous évoque la formule leucocytaire quant au nombre de polynucléaires de ce patient ?

Ce patient possède autant de polynucléaires neutrophiles que de lymphocytes parmi ses globules blancs qui font environ 4G/L. C'est un patient qui n'est pas neutropénique.

Le chiffre inférieur pour parler de neutropénie : 1,5 G/L

Valeur inférieure pour la thrombopénie : 150

Ces chiffres ne sont pas des valeurs exactes, il y a toujours des variations. Le jour de l'examen, ils ne nous piégeront pas là-dessus.

A3- Quelle est la cible moléculaire de l'Ac monoclonal anti-CD3 utilisé dans ce test ?

Le CD3 est constitué de différentes chaînes. Ici, c'est la chaîne ϵ du complexe multiprotéique CD3.

A4- Interpréter les résultats de l'immunophénotypage.

Ce patient présente globalement une lymphocytose qui ne concerne que Ly CD3+, c'est à dire les Ly T.

Concernant les Ly CD3- qui regroupent les LyB et NK, il n'y a aucune anomalie à noter. La diminution de leur pourcentage est due à l'augmentation des CD3+, pas à leur diminution comme en témoigne une valeur absolue normale. Concernant les Ly T, on constate une lymphopénie CD4+ importante nécessitant une surveillance si elle devait persister et une lymphocytose CD8+ très importante de 6 fois la normale. C'est une personne qui a une infection virale, et ce dont on a besoin pour se défendre contre un virus, c'est les LyT8 qui vont augmenter. A la base, sans virus on a 2 fois plus de T4 que de T8. Quand il y a une infection il y a inversion du ratio T4/T8. Souvent les patients qui ont le VIH ont eux aussi une inversion T4/T8.

→ Marqueur des B : BCR (pas utilisé en routine), CD19, CD20.

Le CD20 est un médicament utilisé très régulièrement contre les tumeurs, car le cancer des ganglions peut toucher soit les lymphocytes B ou T (Lymphome B ou T). Dans le lymphome B au sein des ganglions c'est plutôt un clone d'origine B qui prolifère. Pour le lymphome T c'est le clone T qui prolifère. Dans certains lymphomes B, on utilise l'Ac anti-CD20 comme traitement : c'est le Rituximab. Cela s'utilise également dans un certain nombre de maladies auto immunes.

→ Marqueur des NK : CD56, CD16

A5- Quelle est l'hypothèse causale la plus probable pour expliquer le résultat de la numération des CD3+CD8+ ?

Un tableau regroupant une lymphopénie T CD4+ et une lymphocytose T CD8+ fait évoquer une réponse immunitaire antivirale en cours. Le taux de CD4+ bas, et l'âge jeune du patient doit faire évoquer une potentielle infection par le VIH, mais cela peut très bien être une CMV (Cytomégalovirus) ou un EBV (Virus d'Epstein-Barr). Dans tous les cas, la mononucléose est due au caractère activé des Ly T CD8+.

Tout ceci est parfaitement normal ! Heureusement pour le patient !

A6- Si l'on examinait le répertoire TCR de ce patient, que pourrait-on noter ?

On retrouverait une diminution très importante de la diversité du répertoire des TCR exprimés par les LyT. Cette contraction du répertoire TCR est due à l'expansion de certains Ly T liées à leur activation, ceux- là même qui participent à la réaction anti-virale.

A7- Citer les 3 types de signaux que doit recevoir le lymphocyte T pour constituer une réponse immunitaire utile à son hôte ?

Pour qu'une réaction immunitaire adaptative puisse exister, il faut dans l'ordre que le Ly T reçoive :

- le **signal 1 = antigénique** résultant de la liaison du TCR avec le bon complexe HLA/peptide à la surface de la cellule présentatrice
- le **signal 2 = dit de costimulation** lié à l'engagement du CD28 par le CD80 et CD86 exprimés par la cellule présentatrice de l'Ag.
- Le **signal 3 =** qui est un signal **prolifératif** permettant aux clones concernés par la réponse d'atteindre un nombre de cellules suffisant. Il est lié à la production d'IL2 et à sa fixation sur son récepteur exprimé suite à l'activation du lymphocyte.

Deux façons de l'interpréter : Soit la cytokine va polariser la réponse (IL12, IL4 ...) soit la cytokine va faire proliférer les LT (par IL2)

Les cytokines vont polariser la réponse vers Th1/ Th2/Th17.

La cytokine qui polarise vers Th1 est IL12; pour TH17 c'est IL23 et TGFβ ; et pour Th2 c'est IL4

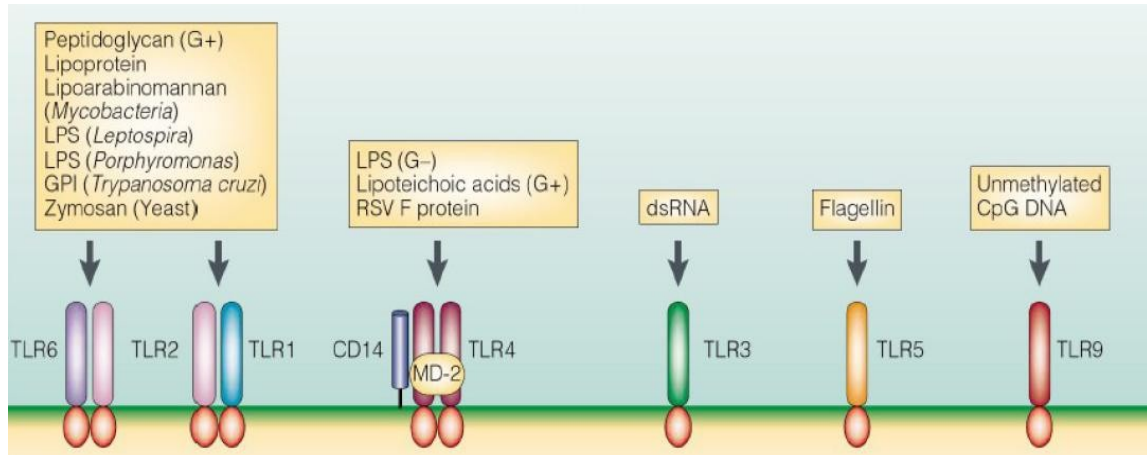
A8- Quels sont les facteurs qui conditionnent la quantité et la qualité du signal 2 ?

Ces signaux sont collectivement appelés signaux de danger. Ils concernent la cellule présentatrice de l'Ag, et notamment la professionnelle qu'est la cellule dendritique. On les appelle **PAMPs** pour « pathogen associated molecular motifs ». Ils sont associés à PRR. Ce sont des molécules qui ne sont pas exprimées par les hôtes, mais qui résultent de la présence de pathogènes.

A titre d'exemple, on peut citer : les **ADN bactériens non méthylés** dont la présence est « analysée » par les

TLR9, les **ARN viraux simple brin** « analysés » par le TLR7, la **flagelline** « analysée » par le TLR5 ou bien les **lipopolysaccharides bactériens (LPS)** constituant de la paroi de certaines bactéries qui sont « analysés » par le TLR4. Ces composés lorsqu'ils sont présents vont provoquer un signal après qu'ils se soient fixés aux Toll Like Receptors (pathogen recognition receptor **PRR**) et entraînent une augmentation très importante des molécules de costimulation à la surface des cellules dendritiques.

Tout cela va faire que l'on va avoir un signal 2 important. Même principe que l'adjuvant dans la vaccination.



A9- Citer et décrire brièvement les différents mécanismes effecteurs susceptibles d'être mis en oeuvre par les lymphocytes CD3+CD8+

Ce sont des cellules cytotoxiques. Cette cytotoxicité peut emprunter plusieurs voies.

- Par la présence à leur surface de **Fas ligand**, ils peuvent provoquer l'apoptose des cellules exprimant du Fas à leur surface
- Par la présence dans leurs granules cytotoxiques de **perforine** (forme un pore) et **granzymes** (protéase qui va cliver) ils peuvent induire l'apoptose de la cellule cible
- Enfin, ils peuvent produire des **cytokines** dont l'interféron gamma, prototype de la cytokine Th1 importante dans les réponses antivirales, et le TNF α qui entraîne l'apoptose des cellules exprimant le récepteur (peut directement tuer certains agents infectieux). Donc le corollaire c'est que si on donne des anti-TNF α on va avoir une sensibilité accrue pour développer certaines infections. TNF α et interféron gamma sont importants pour se défendre contre des gènes intracellulaire et notamment la tuberculose. Pour toute personne sous anti-TNF α , on vérifiera s'il a été en contact avec le germe de la tuberculose.

A10- Dans quels compartiments de l'organisme sont activés les lymphocytes T naïfs ? Donnez un argument propre à justifier cette restriction géographique.

LyT naïfs sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires. Le LyT naïf exprime le CCR7 lui confère un tropisme vers les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules que l'on détecte dans le sang sont des cellules en transit.

2eme Partie

→ Un dosage des immunoglobulines sériques montre un taux d'IgG à 4g/l.

B1- Quel est le taux normal chez l'adulte et que concluez vous ?

On considère que inférieur à 6-7g d'IgG on a un taux d'IgG abaissé. Pour les Ig totales on considère que la normale est entre 12 et 14g. Ce patient présente donc une hypogammaglobulinémie. Quand on fait une électrophorèse des protéines sériques, les Ig migrent en position gamma. Donc si on a une augmentation monoclonale des IgG on a un pic monoclonal au niveau des gammaglobulines. (Mais si on a un taux abaissé on parle d'hypogammaglobulinémie.)

B2- Énumérer les types de causes potentielles susceptibles d'expliquer ce résultat, et compte tenu de

l'examen clinique pour laquelle penchez vous ?

Les grandes causes d'hypogammaglobulinémies ont pour origine :

- un **défaut de production** : par exemple par absence congénitale de LyB dans l'agammaglobulinémie de Bruton ou par leur destruction iatrogène par un anti-CD20 (Rituximab)
- une **perte ou fuite de protéines** : par exemple dans le cas des syndromes néphrotiques ou dans les entéropathies exsudatives massives ou encore chez les brûlés.

Toutes les protéines sont concernées... albumine comprise ! Ce n'est pas sélectif, d'où l'intérêt de l'**électrophorèse des protéines sériques**.

Ici, c'est un syndrome néphrotique (présence d'œdèmes déclives.)

Le prof a aussi rajouté en plus du diapo : -Aplasie médullaire (souvent d'origine iatrogène à cause des chimiothérapies)

-Hémopathies (lymphome, myélome,...)

-Immunosuppressions sévères

(Les maladies auto immunes entraineront quant à elles plutôt une hypergammaglobulinémie)

B3- Dans quel compartiment de l'organisme prend place la différenciation des lymphocytes B ?

Toute la partie Ag indépendante, recombinaison du BCR ... se passe dans la moelle (pour les Ly T c'est dans le thymus). Et donc la différenciation des lymphocytes B se passe dans les organes lymphoïdes secondaires (partie qui succède à l'activation par l'Ag)

B4- Décrivez le plus complètement possible le phénotype des lymphocytes B du sang circulant.

Les lymphocytes B expriment un BCR (c'est à dire une immunoglobuline ancrée dans leur membrane). En circulation on aura des B naïfs et des B mémoires. Les B naïfs ont exclusivement les IgM monomériques et tout un tas de marqueurs spécifiques aux lymphocytes B : surtout CD19, CD20, CD22, et aussi le CD21 (récepteur à l'EBV). Le CD19 c'est toujours celui utilisé pour détecter le Ly B au laboratoire. L'Ac anti-CD20 et l'Ac anti-CD22 sont tous les deux des médicaments.

Les LB sont des molécules présentatrices de l'Ag. Toutes les molécules présentatrices de l'Ag ont des caractéristiques communes : elles disposent à leur surface de molécules de présentation et de molécules de co-stimulation.

Important : L'expression du DR, c'est à dire du HLA de classe 2, est constitutive sur le lymphocyte B, alors qu'elle est inductible sur le Ly T. Un lymphocyte T qui est DR+ est un Ly T activé. Jusqu'à preuve du contraire, **le lymphocyte T n'est pas une molécule présentatrice de l'Ag.**

B5- Au cours de la réponse humorale, quelle est la modification majeure de ce phénotype que vous pouvez anticiper ?

La commutation isotypique : on va switcher vers une IgG ou IgA ou une IgE.

B6- Donner la composition complète et exhaustive d'au moins deux vaccins utilisant des protéines comme agents immunogènes.

→ Les vaccins antitétaniques et antidiphtériques, composés tous les deux d'une anatoxine et d'un adjuvant ayant pour but de remplacer les signaux de danger par définition inexistantes afin d'induire les molécules de co-stimulation à la surface des cellules dendritiques.

→ Les vaccins antigrippaux préparés à partir d'hémagglutinines et de neuraminidases virales, les vaccins antihépatite B préparés par génie génétique qui comprennent chacun un adjuvant par exemple.

Maintenant il existe des vaccins anti-grippaux sans adjuvant. Le vaccin pour l'Hépatite B aussi.

Est ce que le vaccin contre le pneumocoque est avec protéines ? Faux, avec des SUCRES

Méningocoque ? Sucres aussi.

La réponse contre les sucres se passe dans les organes lymphoïdes secondaires, et surtout dans la rate.

Corollaire : pour toute splénectomie, on est obligé de vacciner contre le pneumocoque et le méningocoque.

Si on est pas vacciné, c'est gravissime. Si on a une splénectomie à la suite d'un accident traumatique, on peut vacciner sur le moment ou juste après l'intervention.

Avant, quand il n'y avait pas de vaccins pour le pneumocoque et le méningocoque, les personnes qui avaient subi une splénectomie étaient sous antibiothérapie à vie.

Pas de preuve formelle du lien entre le vaccin Hépatite B et la sclérose en plaque.

Pas de preuve formelle non plus pour celui entre le vaccin et maladie auto immune, même s'il est impossible de dire que la vaccination ne peut pas être cause de maladie auto immune chez quelqu'un de prédisposé. Quand on a une maladie auto immune il n'y a pas de contre indication pour les vaccins. La plupart des maladies auto immunes sont traitées par des immunosuppresseurs, mais il est important de les protéger quand même. Les patients atteints par le VIH ont le droit de se faire vacciner.

On connaît surtout la vaccination pour prévenir les infections. Mais il existe également la vaccination à visée thérapeutique : **vaccinothérapie** en cancérologie, maladies infectieuses ou pour le VIH. On essaye de traiter avec des vaccins où on injecte des cellules pour stimuler le système immunitaire soit contre la tumeur, soit contre le virus du sida (par exemple).

3eme Partie

→ Un bilan immunologique d'auto immunité est prescrit. En voici les résultats :

1. Recherche anti-noyau, positive, dilution 1/1000, fluorescence homogène.
2. Taux d'Ac anti-DNA, positif à 67UI/ml (N<15UI/ml)

C1- Quelle est la technique de référence permettant de rechercher les anticorps anti noyau ?

C'est l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2.

→ Les maladies auto immunes sont toutes caractérisées par l'existence d'une réponse auto immune dirigée contre les Ag du soi. Pour la plupart d'entre elles on recherche systématiquement des Ac dirigés contre les Ag du soi.

En fonction de l'Ag du soi ciblé par la réaction auto immune, on aura tant ou tant de chance d'avoir telle ou telle maladie auto immune.

On peut avoir pleins d'Ag du soi visés : -Ac dirigés contre les ovaires : ovarite auto immune, ce sont des femmes qui développent une ménopause précoce.

-Ac dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans, on aura toutes les chances de développer un diabète de type 1.

-Ac dirigés contre le noyau de nos cellules : Ac anti-noyau.

La technique qui permet de dépister ces Ac anti-noyau, c'est l'immunofluorescence indirecte. On achète dans un magasin des cellules HEP2 cotées sur une lame. Les cellules HEP2 sont issues d'une lignée tumorale caractérisé par un rapport nucléocytoplasmique élevé : gros noyau, petit cytoplasme. On dépose dessus le sérum du patient. (Rappel : Sérum=plasma défibriné (partiellement vrai d'après le prof : sans les protéines de la coagulation !))

On prend le sérum, on le dépose sur nos cellules. S'il y a présence d'Ac alors ils vont se fixer et on lave pour enlever le surplus. On révèle la réaction par un Ac anti-Ac qui va reconnaître la portion Fc des IgG et qui est couplé à un fluorochrome. On regarde la lame au microscope : s'il y a fluorescence ça veut dire qu'il y a des Ac anti-noyau.

On peut rendre le résultat quantitatif en diluant le sérum. On le dilue de 2 en 2, jusqu'à négativer le signal. Et la dernière dilution pour laquelle on observe encore une fluorescence, c'est le résultat qui est rendu.

Exemple : Quelqu'un qui a un sérum positif à 1/1000 par rapport à quelqu'un qui a un sérum positif à 1/2000, lequel en a le plus ?

La réponse est 1/2000, car plus c'est concentré au départ plus ça va être diluable.

C2- Interpréter les résultats du patient.

Ce patient a des Ac anti-noyau qui sont fortement positifs, et des Ac anti-DNA à un taux significatif.

Ce type d'auto anticorps oriente vers une maladie : le **lupus érythémateux systémique**.

→ C'est une maladie systémique, donc sur le plan clinique cela peut tout toucher. Les formes fréquentes sont cutanées ou articulaires.

Cutanées : éruption en aile du papillon au niveau du visage. Va toucher les pommettes, va respecter le pourtour orbitaire, va toucher les ailes du nez et l'arête nasale.

Atteinte articulaire : arthrite.

Le lupus est une maladie « galante » : touche 9 femmes pour 1 homme. (Femmes jeunes principalement)

Parfois (plus rare), l'atteinte peut être plus embêtante. En effet elle peut toucher :

- le rein, et donner une insuffisance rénale
- le cerveau : les vaisseaux se bouchent, épilepsie, confusion, ...
- le coeur : le péricarde (pas trop grave) ou myocarde (grave).

Le lupus n'est donc pas une maladie grave en soi, mais selon la zone atteinte les conséquences sont plus ou moins sévères. C'est une maladie rare.

C3- Quel pourrait-être le rôle d'une infection dans la survenue d'une maladie auto immune?

-**Mimétisme moléculaire** : à l'occasion d'une infection virale ou bactérienne on a des composants de l'agent infectieux qui ressemblent à des constituants du soi, si bien que ce qui était initialement une réponse purement anti-infectieuse se révèle être une réponse dirigée vers le soi par un phénomène de mimétisme moléculaire. (le mimétisme moléculaire n'est jamais bénéfique).

→ Ce mécanisme se voit lors de l'infection à « campilobacter jejuni » qui donne la composante auto immune qui s'appelle la maladie de Guillain Baré (polyradiculonévrite de Guillain Barré).

C'est une inflammation des racines nerveuses qui cliniquement va se traduire au début par une atteinte distale de la sensibilité et/ou de la motricité. Sensibilité : on marche moins bien car on sent moins bien le sol. Motricité : on peut avoir un steppage (on ramène moins bien le pied). Si on examine, on a du mal à détecter certains réflexes, en l'occurrence le réflexe achilléen. Et puis petit à petit les choses vont en s'aggravant, cela remonte. Ce qui était initialement un petit déficit peut devenir une paraplégie. Si cela touche le haut cela devient une quadriplégie. Cela peut aussi toucher les nerfs mixtes si bien que l'on fait des fausses routes parce qu'on fait une paralysie laryngée.. Ce n'est pas si grave mais cela peut laisser des séquelles.

=> 3 phases pour la maladie de Guillain Baré :

- 1ère phase : va en s'aggravant. Quoique l'on fasse, on ne peut pas réduire cette phase. Elle dure 10/15 jours où on voit la personne s'aggraver de jour en jour. C'est très stressant pour la famille et pour la personne qui petit à petit voit son état empirer. Le patient est totalement conscient de son état.

- 2ème phase : les choses restent parfaitement stables, cela peut durer 2/3 semaines

- 3ème phase : phase de récupération, beaucoup plus longue. La personne qui est complètement quadriplégique va commencer à bouger à nouveau. Cela va commencer par 1 doigt qui va bouger, puis quelques jours plus tard la main, puis le bras ...

2/3 récupèrent l'intégralité de leur mobilité avec un peu de rééducation fonctionnelle, l'autre tiers garde des séquelles. On a un traitement à mettre en place très précocement mais on a pas de moyen pour prédire l'évolution et la récupération.

Traitement :

Lorsqu'on est infecté par le campilobacter, on va le traiter par un antibiotique, mais on va surtout mettre un médicament : des immunoglobulines polyvalentes issues de plusieurs donneurs (afin d'en avoir le plus possible de différentes), et comme elles sont polyvalentes elles vont avoir un rôle immunorégulateur : elles vont mettre au repos le système immunitaire. (à la base les Ig polyvalentes servent pour les gens qui ont une hypogammaglobulinémie : pour les substituer on leur donne de Ig polyvalentes pour éviter qu'ils s'infectent)

2ème traitement : immunosuppresseurs : corticoïdes.

Le fait d'avoir une maladie auto immune peut sensibiliser aux infections soit du fait du traitement qui est immunosuppresseur mais également parce que la maladie auto immune elle même peut être immunosuppressive.

-Le 2ème mécanisme c'est l'**activation polyclonale**. Lorsqu'on a une infection, on a une activation oligoclonale des Ly T. On va avoir un gros contingent dirigé contre l'infection et parfois on peut avoir un clone qui peut être autoréactif et qui peut s'activer à l'occasion d'une infection. Cela se voit dans certaines infections virales.

C4- Citer le nom du gène dont l'inactivation est directement responsable de la survenue d'atteintes auto-immunes organiques multiples

Ca peut être Foxp3 (facteur de transcription, essentiel à la différenciation des LyT en LyT régulateurs (Treg)), ou AIRE.

C5- Sur quel type de cellules du système immunitaire cette anomalie génétique influe-t-elle ?

Si on a répondu Foxp3, on met Treg

Si on a répondu Aire, il faut mettre les cellules épithéliales thymiques. Le gène AIRE sert à faire la présentation des auto-antigènes au niveau du thymus.

C6- Décrire le plus complètement possible le phénotype de ces cellules.

Le phénotype de ces cellules (dépend toujours de ce que l'on a répondu) CD3+ CD4+ CD25+ CD127- Foxp3+ ça c'est pour le lymphocyte Treg.

Ce qui était aussi accepté c'est si on mettait le phénotype des cellules dendritiques thymiques qui n'ont pas de phénotype particulier pour le gène AIRE. Les cellules épithéliales n'ont pas de phénotype particulier.

(Cela peut paraître bête comme question mais si on demande la recherche d'un LyT régulateur dans le sang circulant, c'est comme ça que le phénotype va apparaître)

CD127 : récepteur à l'IL7

CD25 : récepteur à l'IL2

Foxp3 : facteur de transcription

C7- Dans quel organe ces cellules sont-elles générées ?

Les LyT régulateurs sont d'origine thymique.

C8- Citer les mécanismes d'action de ces cellules.

-La sécrétion de cytokines, dites anti inflammatoires. Parmi les cytokines les plus anti inflammatoires : IL10, TGFβ. (action contact indépendante)

-Les LyT régulateurs naturels eux ont besoin d'un contact cellulaire, donc cytotoxicité possible (granzyme A et B) (contact dépendant).

-inhibition de l'expression ou de la fonction des molécules de costimulation (expression CTLA4=CD152) (contact dépendant)

4eme Partie

Vous avez aussi prescrit une exploration du système Complément sérique. En voici les résultats :

1. C3 = 0,2g/L (val de réf : 0,8 à 1,6g/L)

2. C4 = 0,1g/L (val de réf : 0,15 à 0,35g/L)

3. CH50 = 30% (val de réf : 70 à 130%)

D1- Interpréter ces résultats.

Dire si c'est supérieur ou inférieur à la valeur de référence. (C3 abaissé, C4 abaissé, CH50 abaissé)

Deux grandes causes de perte du complément : défaut de synthèse d'un des constituants ou une augmentation de la perte (trop grande consommation)

D2- Le dosage du C1 inhibiteur a-t-il un intérêt ici ?

Non. Car le C1 inhibiteur se prescrit dans des conditions bien particulières : en gros, il faut sur le plan clinique l'œdème angio-neurotique : quelqu'un qui va avoir un œdème au niveau de la langue, des lèvres, des joues ... De plus le patient présente des signes d'auto immunité qui permettent d'expliquer très simplement les résultats des investigations portant sur le système du Complément.

D3- Citer sans les décrire les différentes voies d'activation du complément.

Voie classique, voie alterne et voie des leptines

D4- Quelle voie d'activation est majoritairement engagée dans la situation présente, et pourquoi ?

La voie classique est activée. En effet quand on a un lupus ou un Ac anti-noyau, c'est la voie classique qui est activée. On a une baisse du C4 et du CH50. Mais on ne peut pas exclure de manière formelle la voie alterne et la voie des leptines (mais la pathologie auto immune suffit à expliquer les résultats obtenus (complexes immuns)).

D5- Quelles propriétés du système du Complément sont mises en jeu dans la situation présente ?

Le lupus est une maladie à complexe immun, c'est à dire qu'on a des IgG dirigés contre le noyau ou contre le DNA et ces IgG vont se fixer à du DNA qui pour des raisons pathologiques et vont se retrouver dans la circulation. Ces complexes immuns ont la capacité d'activer le complément par la voie classique.

D6- Quels isotypes d'Ig activent le Complément (par ordre décroissant d'efficacité)?

IgM > IgG3 > IgG1 >> IgG2. **Les IgG4 n'activent pas le complément, ni les IgD, IgA et IgE !**

D7- Citer deux pathologies associées à un déficit de la régulation négative de l'activation du Complément et en décrire très brièvement les mécanismes.

Le plus connu : déficit en C1 inhibiteur et œdème angio-neurotique héréditaire ou acquis : inhibiteur de la C1-estérase (voie classique) et inhibiteur de la formation de kinines vasodilatatrices (étapes précoces de la coagulation plasmique, comme la bradykinine).

En cas de déficit il y a absence de contrôle de ces deux voies avec perturbations biologiques du bilan du Complément (voie classique hyperconsommée) d'une part, et d'autre part œdèmes le plus souvent post-traumatiques.

Il y a aussi des déficits en properdine à connaître car il touche essentiellement les garçons (liée à l'X). C'est une anomalie qu'il faut systématiquement rechercher chez les jeunes qui font des méningites à méningocoques. On peut détecter des familles qui font des infections à méningocoques ou pneumocoques à répétition.

Il y a le déficit en C8R et Syndrome angio-neurotique.

Et également le déficit en Daf et hémoglobinurie paroxystique nocturne : le Decay Accelerating Factor bloque l'activité des C3 convertases, et empêche l'autodestruction des cellules du Soi ayant fixé le Complément. Il est membranaire, lié par un GPI. En cas de déficit de ce système enzymatique d'ancrage sur les phospholipides membranaires. Les cellules ne sont plus protégées contre les attaques à bas niveau du complément. Ceci se traduit par des crises d'hémolyse nocturne (la mutation de l'enzyme est acquise par un progéniteur hématopoïétique, dont la descendance sera sensible). Pour l'aspect nocturne, la nuit le pH sanguin est plus acide, rendant les cellules plus sensibles, d'où exacerbation de l'hémolyse.