

SYSTEME IMMUNITAIRE

	Entités	Activation
Activation du système immunitaire fonctionnel (mature)	Entités du non soi non dangereuses (aliments, pollen)	Non
	Le soi (cellules saines de l'organisme)	Non
	Entités du non soi dangereuses (pathogènes : fungus, virus, bactéries)	Oui
	Entités du soi dangereuses ou modifiées (cellules cancéreuses)	Oui
Activation du système immunitaire pathogène	Substances non dangereuses	Oui : allergies
	Antigènes du soi	Oui : maladies auto-immunes
	Substances du non soi dangereuses (pathogènes)	Non : immunodéficiences
LT régulateurs	Impliqués dans la tolérance du système immunitaire et des cellules effectrices	

IMMUNODEFICIENCES

Définitions	Situation pathologique liée à une réaction immunitaire insuffisante. Conséquences : augmentation de la sensibilité à l'infection de pathogènes, à certains cancers et de l'incidence de maladies auto-immunes.				
	Immunité humorale (70%) : rôle dans les infections bactériennes (ORL, digestive, SNC, respiratoire) Immunité cellulaire (20%) : rôle dans les infections virales et parasitaires Phagocytaires (10%) : rôle dans la lutte anti-infectieuse, réaction inflammatoire (peau, poumon, gencives) Complément (1%) : rôle dans la lyse des agents infectieux, réaction inflammatoires, infections bactériennes				
Diagnostic	Numération de la formule sanguine (NFS) : lymphopénie, neutropénie Dosage pondérale des IgG, IgA, IgM et IgG : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, défaut sélectif Numération et phénotypage des lymphocytes circulants (LB, LT, NK) en immunofluorescence Absence de thymus Dosage de la CH50 effondrée en cas de déficit du complément Explorations génétiques				
	Substitutif : remplacement d'une protéine manquante (agammaglobulinémie par injection d'Ig humaines) Greffe de moelle osseuse : remplacement d'un type cellulaire ou d'une lignée manquante (DICS) Thérapie génique : remplacement d'un gène manquant ou défectueux (déficit en ADA ou chaîne γ)				
Immunodéficiences primaires (Important !)	Affectent l'immunité innées ou acquises Résultat d'un défaut génétique ou développement du système immunitaire Héréditaire : autosomique récessif ou dominant, lié à l'X				
	Déficits combinés sévères				
	Généralités	Transmission autosomique récessif ou récessif à l'X. Pas de LT autologues Premiers signes précoces dans la vie (2 à 3 mois) Exploration : hémogramme, phénotype lymphocytaire, hypogammaglobulinémie, absence de thymus, exploration génétique Mécanismes (5 au total) : mort des thymocytes T- et lymphocytes LB- NK-, défaut de réarrangement de VDJ et défaut de signalisation cytokiniques (les + importants)			
	Maladie par immunodéficiência	Défaut	Fonction déficiente	Transmission	Sensibilité infections
	Enzyme de dégradation des purines	ADA PNP	Métabolite toxique dans les cellules T et les cellules B : Lymphopénie absolue B et T	AR AR	Générale
	Alymphocytose	RAG-1/2	Pas de réarrangement des gènes du TCR ni des Ig (jonction V(D)J) : Lymphopénie absolue B et T	AR	Générale
	Activation et différenciation des lymphocytes	IL-2R γ chaîne γ c	IL-2, -4, -7, -9 ou -15 Défaut maturation LT, NK : absence d'activation des B	XL	Générale
	Syndrome des lymphocytes nus	Transcription du CMH II	Expression CMHII : Lymphopénie CD4 (sélection + CD4 thymus)	AR	Générale

	Déficits des LT				
	Maladie	Défaut	Fonction déficitaire	Transmission	Sensibilité infections
	Syndrome des lymphocytes nus	Transcription du CMH I	Expression CMH I : Lymphopénie CD8 (sélection + CD8 thymus)	AR	Générale
	DiGeorge : aplasie congénitale du thymus	(22q11)	Syndrome malformatif : malformations palatines, conotroncales et dysmorphie faciale	AD	Générale
	Déficits des LB				
	Défaut spécifique	Ig sériques	LB	Transmission	Sensibilité infections
	Maladie de Bruton : transduction du signal dans les B	Seulement IgG mais très faibles	Blocage en pré-B Lymphopénie B	XL	Infections bactériennes récurrentes
	6 gènes (voies de transduction)			AR	
	Déficits combinés				
	Maladie	Défaut	Fonction déficitaire	Transmission	Sensibilité infection
	Hyperglobulinémie liée à l’X	CD40L	Signal T → B défectueux : commutation isotypique Hypermutation somatique : IgM très élevées	XL	Pathogènes intracellulaires
	Hyperglobulinémie	CD40		AR	
Immunodéficiences secondaires	Dûes aux conditions de vie				
	Généralités	Perte de la fonction immunitaire après exposition à divers agents. Associés aux hémopathies malignes et cancers			
	Métabolisme	Malnutrition protéino-calorique, déficit sélectif, insuffisance rénale			
	Itatrogènes	Chimiothérapie et radiothérapie : déficit en neutrophiles et LT, infections opportunistes (nosocomiales)			
		Immunosuppresseurs et glucocorticoïdes : à forte dose et longue période dans les greffes, maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques (infections opportunistes et émergence de certains cancers)			
	Vieillesse Déficit immunitaire global	Augmentation des cancers : 55% des cancers surviennent après 65 ans Augmentation des fréquences des maladies auto-immunes Augmentation de la morbidité et mortalité par infections			
	Dûes au SIDA				
	Cellules infectées	Liaison au CD4 : lymphocyte T CD4, macrophage et cellule dendritique			
	Cycle	Liaison du virion au récepteur CD4 et au récepteur de chimiokines Fusion de la membrane du VIH avec la membrane de la cellule hôte : vers cytoplasme Synthèse d’un ADN proviral assurée par la transcriptase inverse Intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte Activation de la cellule par des cytokines : transcription du génome et transport d’ARN viraux épissés et non épissés dans le cytoplasme Synthèse des protéines de VIH : assemblage de la structure du core Expression de gp210 et gp41 à la surface cellulaire, bourgeonnement et libération d’un virion mature			
	Progression	Phase aiguë : 3 à 6 semaines après infection Transition phase aiguë et phase chronique : 2 à 6 mois Latence clinique : plusieurs années Phase chronique : SIDA			
Traitements	Inhibiteurs d’entrée, de la transcriptase inverse, de l’intégrase et de la protéase Trithérapie : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs de protéases, inhibiteurs de fusion. Mais effets secondaires : toxicité, etc ...				

GREFFES ET TRANSPLANTATIONS

Donneur	Déterminer les gènes ABO, Rhésus, HLA-A, -B et -DR. Recherche d'infections HBV, HCV, HIV, etc...	
	Vivant	Parents (père et mère) +++ Membres de la famille et proches Lien affectif au moins 2 ans
Receveur	Facteurs immunologiques +++ Urgence clinique et transplantation Délai de conservation des organes	
Rejet suraigu	Minutes/heures Rôle de la médiation cellulaire et du cross-match lymphocytaire Rejet dû aux LT du donneur transplantés chez des receveurs (GVHD) Mécanisme : ADCC puis activation du complément	
	Cross-match lymphocytaire	But : chercher la présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur dirigés contre les antigènes du greffon.
Rejet aigu	> 4 ^{ème} jour, dans les 3 mois Reconnaissance « directe » +++ Importance de l'histocompatibilité	
	Alloréactivité	1 à 10% des LTs qui sont alloréactifs Présentation de peptides du donneur par les CPA du donneur. Activation des LT du receveur : CD8+ : cytotoxique dirigé contre les cellules du donneur CD4 : Th1 (IFNy)
Rejet chronique	Mois à plusieurs années Détérioration lente, progressive et irréversible (50% des greffons en 10 ans) Enjeu de santé publique +++ Reconnaissance « indirecte » +++	
	Alloréactivité	Présentation de peptides du donneur par les CPA du receveur.
Exemples : greffe moelle osseuse	Indications	Myélo-ablation lors de la chimio ou radiothérapie anticancéreuse Déficits immunitaires
	Obtention de cellules souches	Ponction : ilion sous A.G, cytophérèse Congélation possible à l'azote Source : sang périphérique, puis MO puis sang placentaire Traitement G-CSF des cellules possible
	Devenir	Rejet suraigu, aigu ou chronique GVH GVL : greffon contre la leucémie : intérêt thérapeutique
Traitements : Ciclosporine	Mécanisme d'action	Sélectivité sur les LT CD4+ Inhibition de la transduction du signal conduisant à la synthèse d'IL-2 par inhibition de la calcineurine Bloque la prolifération et la différenciation des LT dépendantes d'IL-2
	Indications thérapeutiques	Transplantation d'organes et greffe de moelle : prévention du rejet Néphrologie : syndromes néphrotiques Dermatologie : formes étendues du psoriasis Rhumatologie : formes actives et graves de la polyarthrite rhumatoïde Ophtalmologie, hématologie
	Effets indésirables	Néphrotoxicité (irréversible) : conduisant à une insuffisance rénale Lésions artériolaires, hypertension artérielle Paresthésies, hirsutisme Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) Pas d'effet tératogène (?)

REACTIONS D'HYPERSENSIBILITES

	Effecteur du SI responsable	Antigène	Mécanisme effecteur	Exemples de réactions d'hypersensibilité
Type I	IgE	Soluble	Activation mastocytes et basophiles (+ éosinophile)	Rhinite, allergie, asthme, anaphylaxie systémique, médicament
Type II	IgG ou IgM	Associé à la cellule ou à la matrice	Cellules FcR+ (Phagocytes, cellules NK)	Allergie à certains médicaments (pénicilline...)
		De surface cellulaire	FcεRI Anticorps altère la signalisation	Urticaire chronique (anticorps anti-FcεRI)
Type III	IgG ou IgM	Soluble	Cellules FcR+ (Phagocytes, cellules NK) et complément	Maladie sérique, réaction d'Arthus
Type IV	Cellules Th1	Soluble	Activation des macrophages	Dermatite de contact, réaction tubercullinique
	Cellules Th2	Soluble	Activation des éosinophiles Cytokines, médiateurs de l'inflammation	Asthme chronique, rhinite allergique ou chronique
	CTL	Cellulaire	Cytotoxicité	Dermatite de contact

Influence	Prédisposition génétique	15% si 0 parent atteint 50% si 2 parents atteints
	Environnement	Moins d'allergies si : forte exposition aux microbes, pays en « voie de développement », hygiène faible, habitat rural, etc... Plus d'allergies si : faible exposition aux microbes, pays occidentaux, hygiène forte, habitat urbain, etc..

Hypersensibilité de type I

Généralités	Manifestation après une première exposition à l'Ag Médiée par les IgE Forme sévère : anaphylaxie Allergènes : protéines de grande taille majoritairement (PM > 10 kDa) ou haptènes (PM <1000 Da)		
Effecteurs	IgE	Pas d'activation de la voie classique du complément Demi-vie sérique : 2 à 3 jours Demi-vie sur les récepteurs cellulaires : plusieurs semaines	
	Mastocytes Basophiles	Récepteurs de haute affinité : FcεRI Dégranulation des mastocytes : stimulation de la voie alternative, de la voie classique et de la voie des lectines Mastocyte : abondant au niveau de la peau, muqueuse respiratoire et tractus GI	
	Eosinophile	Récepteur de faible affinité : FcεRII Sécrétion des granules des éosinophiles : bronchoconstriction	
Médiateurs	Histamine : médiateur primaire	Libération par les mastocytes : augmente la perméabilité vasculaire et contraction des muscles lisses	
		Récepteur H1	Fibres musculaires lisses : bronchoconstriction et contraction des muscles lisses intestinaux Cellules en gobelet : augmentation de la sécrétion du mucus Veinules : augmentation de la perméabilité des veinules
		Récepteur H2	Vaisseaux : augmentation de la perméabilité et dilatation des vaisseaux Glandes exocrines : stimulation des glandes exocrines Mastocytes, basophiles : supprime la dégranulation
	Prostaglandines Leucotriènes	Vaisseaux, fibres musculaires lisses, cellules en gobelets Contraction	1000 fois plus actif que l'histamine
Balance TH1 et TH2	Th1	Diminue hypersensibilité type 1 Immunité à médiation cellulaire : activation des macrophages	
	Th2	Augmente hypersensibilité type 1 Immunité à médiation humorale	

Manifestation clinique systémique	Syndrome	Allergènes	Voie d'entrée	Réponse
	Anaphylaxie systémique	Médicament, sérums, venin d'insectes, cacahuètes, fruits de mer	Intraveineuse (soit directement, soit après absorption orale et passage dans le sang)	Œdème, augmentation de la perméabilité vasculaire, occlusion trachéale, collapsus circulatoire, mort
Manifestation clinique : localisée	Rhinite allergique (rhume des foins)	Pollens (ambroisie, fléole, bouleau), fèces d'acariens dans la poussière	Inhalation	Œdème de la muqueuse nasale, irritation de la muqueuse nasale
	Asthme +++	Squames de chat, pollens, fèces d'acariens dans la poussière	Inhalation	Constriction bronchique, production accrue de mucus, inflammation des voies respiratoires
	Allergies alimentaires	Noix, cacahuètes, fruit de mer, lait, œufs, poissons	Orale	Vomissement, diarrhée, prurit (démangeaisons), urticaire, anaphylaxie (rarement)
	Allergies cutanées			
	Œdème de Quincke			
Traitements	Théophylline : bloque la phosphodiesterase Adrénaline : contre l'anaphylaxie systémique, augmente grandement l'AMPc à l'intérieur des mastocytes Omalizumab : anticorps qui se lie aux IgE membranaires et solubles Singulair : anti-leucotriènes pour le traitement de l'asthme Anti-histaminiques : traitement des rhinites allergiques			
Hypersensibilité de type II				
Généralités	Effecteurs : IgG ou IgM Phagocytes, cellules NK et complément			
Manifestation clinique	Réactions transfusionnelles	Activation de la voie classique du complément Lyse directe des cellules infectées		
	Maladie hémolytique du nouveau-né ou érythroblastose fœtale	Mère Rh- et fœtus Rh+ Première grossesse : formation d'IgG anti-antigène Rh Deuxième grosses : lyse des hématies Rh+ (maladie)		
Hypersensibilité de type III				
Généralités	Effecteurs : IgG ou IgM Dégranulation des mastocytes Activation de la voie classique du complément			
Manifestation clinique	Localisées ou généralisées Exemples : maladie sérique et réaction d'Arthus			
Hypersensibilité de type IV				
Généralités	Hypersensibilité retardée Met en jeu l'immunité innée et adaptative Induites par les LT effecteurs Rôle des éosinophiles : récepteurs IgG, IgA et IgE			
Manifestation clinique	Dermatites de contact : causées par des tatouages			

MALADIES AUTO-IMMUNES

MALADIE	DESCRIPTION ET SYMPTÔMES	EFFECTEURS	TRAITEMENTS
Maladie de Basedow	Intolérance au chaud, perte de poids, nervosité, goitre diffus, sudation tachycardie, diarrhée Hérédité aux nouveau-nés (à 50%) Induction du lithium (?) Infiltrat de LT CD4 et LT CD8	Auto-anticorps anti-récepteurs à la TSH (TSHR) Production excessive de la thyroxine T4 et triiodotyrosine T3	Carbimazole : inhibition de la thyroïde peroxydase Iode radioactif Thyroïdectomie totale
Thyroïdite d'Hashimoto	Intolérance au froid, goitre, malaise, fatigue, constipation, dysphagie Pas de transmission aux nouveaux-nés Infiltrat de LT CD4 et LT CD8	Médiation cellulaire Anticorps anti-thyroglobuline Anticorps anti-tyrosine peroxydase	
Thyroïdite post-partum	5 à 10% de toutes les grossesses Phase d'hyperthyroïdie pendant 3 mois après accouchement puis phase d'hypothyroïdie		
Myasthénie		Anticorps contre le récepteur à l'acétylcholine directement responsable de la maladie	
Syndrome de Gourgerot	Diminution des sécrétions exocrines		
Diabète de type 1	Présence possible d'anticorps anti-insuline avant traitement à l'insuline Diminution de l'incidence par l'exposition au soleil et la vitamine D Rôle du pancréas Complications : rétinopathies	Auto-anticorps non pathogéniques : biomarqueurs du développement de l'auto-immunité LT CD8+ cytotoxiques : attaques aux cellules β des îlots de Langerhans Association entre le diabète de type I et certains allèles du CMH II comme DR3, DR4 et DQ8	
Maladie d'Addison	Hyperpigmentation de la peau, faiblesse, hypotension, perte de poids Susceptible d'avoir une autre pathologie auto-immune		
Thrombocytémie auto-immune		Auto-anticorps dirigés contre les plaquettes Directement responsable de la maladie	
Anémie de Bier	2% des sujets de plus de 60 ans Déficit en vitamine B12	60 à 90% des patients ont des anticorps anti-cellules gastriques pariétales	
Cirrhose biliaire primitive		Auto-anticorps anti-mitochondries	
Maladie coeliaque	10% des cas : forme familiale 1% de la population européenne Régime sans gluten : éviter la surexpression de gliadine Nourrisson : retard statural moyen, enfant triste, apathique et grognon, appétit médiocre, vomissement et diarrhées chroniques, insuffisance pondérale moyenne Chez l'adulte : diarrhée chronique, anémie (anorexie), nausées et vomissements, douleurs abdominales	IL-15	

Maladie de Crohn	Rôle du tabac, AINS et stress Muqueuse intestinale Facteurs génétiques impliqués	Intégrines et sélectines : migration des lymphocytes au niveau de l'intestin IL-1, IL-6, IL-8 et TNF α	Infliximab : anticorps chimérique contre le TNF α Adalimumab Anticorps monoclonaux contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$
Sclérose en plaque	4 formes différentes : forme par poussée rémission la plus fréquente Possible évolution sans séquelles Premières manifestations : trouble visuel, moteur ou sensitif Rôle du virus d'Epstein Barr, tabac et déficience en vitamine D Lésions cérébrales et morts neuronales irréversibles	Auto-anticorps directement responsables des lésions de la myéline Immunité à médiation cellulaires Intégrines et sélectines responsables de la migration des lymphocytes au niveau de la barrière hémato-méningée	IFN β et corticoïdes Natalizumab : intégrine $\alpha 4$ Adalimumab : TNF α Fingolimod : modifie la circulation des lymphocytes (voie orale) Teriflunomid
Psoriasis	Rôle des facteurs psychologiques Influence favorable du soleil Aggravation par les β -bloquants, sel de lithium et antipaludéens de synthèse		Alafcept : protéine de fusion entre le domaine extracellulaire LFA3 et Fc d'une IgG humaine Ustekinumab : contre IL-12 et IL-23 Etanercept : protéine de fusion entre la région du TNF α qui se lie à son ligand et le fragment Fc d'une IgG humaine Etekinumab
Polyarthrite rhumatoïde	1 à 2% de la population adulte Atteinte souvent interphalangienne Arthrite localisée et irréversible dans les 5 ans qui suivent	Protéine C très élevée Facteurs rhumatoïdes présents dans les formes les plus sévères (70%) : anticorps IgG et IgM, non spécifiques Auto-anticorps (macrophages) dirigés contre les protéines citrullinées (ACAP) (50 à 60%) TNF α Production de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-17 Cellules Th17 : rôle pathogène	Hydroxychloroquine (Plaquenil) : traitement de fond Méthotrexane : 1 ^{ère} ligne de traitement Abatacept : protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de CTLA4 et fragment Fc d'une IgG humaine Tocilizumab : prévient interaction IL-6 avec ses récepteurs Anakinra : antagoniste de IL-1 (IL-1 Ra) D-pénicillamine : lent
Lupus érythémateux disséminé	Epigénétique : 70% dans la survenue Induction par hydralazine, D-penicillamine et minocycline Défaillance du système du complément Atteintes articulaires aiguës, mobiles et fugaces (arthrite) les plus fréquentes Plus grave : atteinte rénale Lésions cutanées Action néfaste du soleil	Auto-anticorps anti-Sm : pas directement responsables (30 à 50%) mais établit de façon quasi-certaine le diagnostic du lupus Anticorps antinucléaires : positifs à 95% Anticorps anti-virus Epstein Barr IL-10 constamment élevée Facteurs rhumatoïdes : 30% CRP souvent normale	Belimumab : anticorps anti-blyS Cyclophosphamide : immunosuppresseur Corticoïdes Hydroxychloroquine (Plaquenil®) AINS

Différences polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé			
		Polyarthrite rhumatoïde	Lupus érythémateux disséminé
Facteur rhumatoïde	Positif dans	70% des cas	30% des cas
	Titre	Elevé	Bas
Anticorps anti-nucléaires	Positif dans	40% des cas	95% des cas
	Titre	Bas	Elevé
	Classe	IgM	IgG
Anticorps anti-ADN natif	Positif dans	<10% des cas	50 à 80% des cas
Anticorps anti-peptides citrullinées (anti-filaggrine)		50 à 60% des cas	5% des cas
Taux C3/C4 ou CH50		Normal ou élevé	Bas ou normal
CRP		Elevée	Souvent normale
Taux sérique IgG		Souvent normal	Souvent élevé
Comparaison entre lupus érythémateux disséminé et lupus induit par un médicament			
	Lupus érythémateux disséminé ou systémique		Lupus induit par un médicament
Fréquence	90%		10%
Répartition Homme/Femme	1/9		1/1
Anticorps antinucléaires	95% des cas		100% des cas
Anticorps anti-ADN natif	50-80% des cas		Souvent négatif
Anticorps anti-histones	70% des cas		95% des cas
Clinique	Evolue par poussées		Arthralgies, fatigue, ...
Traitement	AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNFα		Arrêt du médicament

Nom du médicament	Description	Cible	Mécanisme d'action	Indication clinique
Adalimumab (Humira®)	IgG humain	TNFα	Inhibition TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn
Alefacept (Ameviva®)	Protéine de fusion		Fusion entre domaine extracellulaire de LFA-3 et fragment d'une IgG humaine	Psoriasis
Efalizumab (Raptiva®)	IgG humanisé	CD11a	Inhibition de l'activation des T	Psoriasis
Fingolimod (Gilena®)			Modifie la circulation des lymphocytes (voie orale)	Sclérose en plaque
Glatiramère (Copaxone®)	Quelques acides nucléiques			Sclérose en plaque
Infliximab (Remicade®)	IgG chimérique	TNFα	Inhibition TNFα	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn
Natalizumab (Tysabri®)	IgG humanisé	Intégrine α4	Prévient l'adhésion leucocytaire	Sclérose en plaque Maladie de Crohn
Omalizumab (Xolair®)	IgG humanisé	IgE	Inhibition IgE	Allergie
Rituximab (Rituxan®)	IgG chimérique	CD20	ADCC, CDC, induction directe de l'apoptose	Polyarthrite rhumatoïde
Tocilizumab (RoActemra®)	IgG humanisé	sIL-6R MIL-6R	Prévient l'interaction de l'IL-6 avec ses récepteurs solubles et membranaires	Polyarthrite rhumatoïde
Ustekinumab (Stelara®)	IgG humain	IL-12 IL-23	Prévient interaction de l'IL-12 et de l'IL-23 avec le récepteur IL-12Rβ1	Psoriasis