

Immunopathologie

1- Les réactions d'hypersensibilité.

Généralités	De temps en temps, réponse de défense inappropriée = d'hypersensibilité (se fait en réponse à une sensibilité à un allergène), qui va produire de l'inflammation à mauvais escient. <i>antigène : peu être n'importe quoi : protéine, sucres etc ... on appelle antigène a partir du moment ou introduit dans une org avec sys immunitaire fonctionnel induit une réponse immune.</i> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="210 257 370 376">Historique</td><td data-bbox="370 257 1535 376">travail sur les réaction contre les méduses (→ terme d'anaphylaxie = contre la protection. Alors que le système immunitaire était sensé protéger, à la place réaction anaphylactique (contre – protection)), terme allergie (« autre réaction » selon l'étymologie), le terme de terrain atopique = prédisposition génétique chez certains sujets à faire une allergie. En 1967 : mise en évidence des anticorps responsables des allergies.</td></tr> <tr> <td data-bbox="210 376 370 667">Epidémio</td><td data-bbox="370 376 1535 667">20 à 30% de la population qui fait des allergies, et la prévalence des allergies ne fait qu'augmenter (eczéma allergique, rhinites allergique, l'asthme, rhume des foins). Deux sorte de populations : • Pays en voie de dev (familles de grande taille, habitent à la campagne, microflore intestinale variable, peu de prise d'antibiotique, forte exposition aux parasites, hygiène faible) « a la ferme moins d'allergies : contact avec plus animaux, meilleur éducation du système immunitaire, diminution du risque d'asthme et de rhinite. » • Pays occidentaux (tout l'inverse) → c'est les personnes en milieu occidental qui font le plus d'allergie. Hypothèse hygiéniste : observé par un anglais qui avait observé que dans les familles à beaucoup d'enfant avaient moins d'allergies, et observation au moment de la chute de Berlin (en Allemagne de l'est les enfants allaient à la crèche plus tot, avait moins d'allergies). Si enfant trop « sous cloche », alors ils n'éduquent pas leur système immunitaire. </td></tr> <tr> <td data-bbox="210 667 370 1377">Classification des réactions d'HS</td><td data-bbox="370 667 1535 1377"> 1- Hypersensibilité immédiate et hypersensibilité retardé • Immédiate : qq s/min après 2nd rencontre avec allergène (l'immunité humorale et les anticorps en sont responsables) • Retardée : dans ce cas c'est l'immunité cellulaire qui est responsable 2- Classification de Gell et Combs (Pour tous les types elles peuvent être causées par des médicaments) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="370 801 418 884">I</td><td data-bbox="418 801 1535 884">Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 884 418 1108">II</td><td data-bbox="418 884 1535 1108">Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique). </td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1108 418 1198">III</td><td data-bbox="418 1108 1535 1198">Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1198 418 1377">IV</td><td data-bbox="418 1198 1535 1377">Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact). </td></tr> </table> </td></tr> </table>	Historique	travail sur les réaction contre les méduses (→ terme d'anaphylaxie = contre la protection. Alors que le système immunitaire était sensé protéger, à la place réaction anaphylactique (contre – protection)), terme allergie (« autre réaction » selon l'étymologie), le terme de terrain atopique = prédisposition génétique chez certains sujets à faire une allergie. En 1967 : mise en évidence des anticorps responsables des allergies.	Epidémio	20 à 30% de la population qui fait des allergies, et la prévalence des allergies ne fait qu'augmenter (eczéma allergique, rhinites allergique, l'asthme, rhume des foins). Deux sorte de populations : • Pays en voie de dev (familles de grande taille, habitent à la campagne, microflore intestinale variable, peu de prise d'antibiotique, forte exposition aux parasites, hygiène faible) « a la ferme moins d'allergies : contact avec plus animaux, meilleur éducation du système immunitaire, diminution du risque d'asthme et de rhinite. » • Pays occidentaux (tout l'inverse) → c'est les personnes en milieu occidental qui font le plus d'allergie. Hypothèse hygiéniste : observé par un anglais qui avait observé que dans les familles à beaucoup d'enfant avaient moins d'allergies, et observation au moment de la chute de Berlin (en Allemagne de l'est les enfants allaient à la crèche plus tot, avait moins d'allergies). Si enfant trop « sous cloche », alors ils n'éduquent pas leur système immunitaire.	Classification des réactions d'HS	1- Hypersensibilité immédiate et hypersensibilité retardé • Immédiate : qq s/min après 2nd rencontre avec allergène (l'immunité humorale et les anticorps en sont responsables) • Retardée : dans ce cas c'est l'immunité cellulaire qui est responsable 2- Classification de Gell et Combs (Pour tous les types elles peuvent être causées par des médicaments) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="370 801 418 884">I</td><td data-bbox="418 801 1535 884">Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 884 418 1108">II</td><td data-bbox="418 884 1535 1108">Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique). </td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1108 418 1198">III</td><td data-bbox="418 1108 1535 1198">Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1198 418 1377">IV</td><td data-bbox="418 1198 1535 1377">Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact). </td></tr> </table>	I	Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)	II	Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique).	III	Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.	IV	Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact).
Historique	travail sur les réaction contre les méduses (→ terme d'anaphylaxie = contre la protection. Alors que le système immunitaire était sensé protéger, à la place réaction anaphylactique (contre – protection)), terme allergie (« autre réaction » selon l'étymologie), le terme de terrain atopique = prédisposition génétique chez certains sujets à faire une allergie. En 1967 : mise en évidence des anticorps responsables des allergies.														
Epidémio	20 à 30% de la population qui fait des allergies, et la prévalence des allergies ne fait qu'augmenter (eczéma allergique, rhinites allergique, l'asthme, rhume des foins). Deux sorte de populations : • Pays en voie de dev (familles de grande taille, habitent à la campagne, microflore intestinale variable, peu de prise d'antibiotique, forte exposition aux parasites, hygiène faible) « a la ferme moins d'allergies : contact avec plus animaux, meilleur éducation du système immunitaire, diminution du risque d'asthme et de rhinite. » • Pays occidentaux (tout l'inverse) → c'est les personnes en milieu occidental qui font le plus d'allergie. Hypothèse hygiéniste : observé par un anglais qui avait observé que dans les familles à beaucoup d'enfant avaient moins d'allergies, et observation au moment de la chute de Berlin (en Allemagne de l'est les enfants allaient à la crèche plus tot, avait moins d'allergies). Si enfant trop « sous cloche », alors ils n'éduquent pas leur système immunitaire.														
Classification des réactions d'HS	1- Hypersensibilité immédiate et hypersensibilité retardé • Immédiate : qq s/min après 2nd rencontre avec allergène (l'immunité humorale et les anticorps en sont responsables) • Retardée : dans ce cas c'est l'immunité cellulaire qui est responsable 2- Classification de Gell et Combs (Pour tous les types elles peuvent être causées par des médicaments) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="370 801 418 884">I</td><td data-bbox="418 801 1535 884">Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 884 418 1108">II</td><td data-bbox="418 884 1535 1108">Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique). </td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1108 418 1198">III</td><td data-bbox="418 1108 1535 1198">Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.</td></tr> <tr> <td data-bbox="370 1198 418 1377">IV</td><td data-bbox="418 1198 1535 1377">Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact). </td></tr> </table>	I	Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)	II	Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique).	III	Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.	IV	Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact).						
I	Médiée par des Ac particuliers = IgE. Ces IgE vont se mettre sur mastocytes → dégranulation → manifestation type rhinite, asthme, anaphylaxies systémique (réaction allergiques très violents) Se produit environ 15 à 30 minutes après la rencontre avec l'allergène (peu être pus court ou long, qq seconde à 10 ou 12h)														
II	Médiée par les IgG ou IgM (dirigée contre les antigènes associé à la surface cellulaire, ou à la matrice). 4 mécanismes : 1. Cytotoxicité cellulaire dépendant de l'Ac (Ac fait un pont entre une cellule comme NK (qui a rc pour fragment Fc des Ig) et la c. cible → permet a la cellule NK de tuer la cellule en faisant des trous et injectant des enzymes) 2. Les macrophages qui ont aussi des rc pour le fragment Fc des Ig → opsonisation de la cellule cible grâce à l'Ac. 3. Cytotoxicité dépendante du complément : va entraîner la lyse de la cellule cible (c'est ce qu'on voit assez dans les allergies aux médicaments) 4. L'Ac se fixe à la surface de la cellule et perturbe la signalisation intra-cellulaire (observé dns le cas de l'urticaire chronique).														
III	Du à des Ac qui forment des complexes immuns → qui activent le complément, dont des fraction vont activer les mastocytes, qui vont produire des médiateurs, qui vont faire sortir. les neutrophiles des vaisseaux sanguins = acteurs principaux de HPS III = neutrophiles.														
IV	Du à des cellules. Dans ce cas il faut min 24 à 48h. 3 mécanisme différents 1. Soit activation macrophage qui présente antigène aux cellules Th1 qui produisent cytokines → macrophages (responsable de dermatites de contact), qui vont sécréter chimiokines, cytokines, cytotoxines 2. Macrophages activent Th2, dont la spé est d'activer les éosinophiles par les cytokines (surtout IL5), qui vont produire des médiateurs de l'inflammation (rhinite allergique et asthme chroniques) 3. Mise en route d'une réaction cytotoxique médiée par Tcytotoxiques (dermatites de contact).														
Type I (HS à IgE) → allergie ou atopie	C'est ce qu'on appelle des allergies, qui vont se produire en particulier chez des sujets qui ont une prédisposition = sujets atopiques (<i>nom pas bon, car maintenant c'est 30% de pop or « atopique » veut dire pas usuel ...</i>). 1. Au premier contact, Les allergènes sont reconnues par LB, qui présentent l'antigène à des cellules Th2 → production d'IgE. 2. Les IgE se fixent à la surface aux mastocytes (= sensibilisation) 3. Au 2e contact ou exposition répétées : il y a pontage : les IgE se fixent à la surface aux mastocytes et entraînent une dégranulation → libération de médiateurs, notamment des amines vasoactives, des médiateurs lipidiques → responsables de la phase immédiate (qq s) → libération de cytokines, qui sont responsable de la phase tardive (en 2 à 4h) Se fait car il y a des rc particuliers à la surface des mastocytes Et on peut avoir ce type de réaction sans allergène : si exercice violent ou exposition au froid → va entraîner une dégranulation des mastocytes. Ces réactions peuvent être très violentes, dangereuse et même mortelles <table border="1"> <tr> <td data-bbox="210 1691 370 2058">Composants impliqués</td><td data-bbox="370 1691 1535 2058"> 1. Allergènes : sont souvent des petites protéines de l'environnement en général (entre 5 et 30kDa), qui vont déclencher l'activation des Th2 et mastocytes. La dose de l'allergène est importante, aussi le fait qu'on l'introduise de telle ou telle façon, et sera allergénique en fonction de la constitution génétique de celui qui reçoit l'allergène. L'allergène le plus fréquent c'est chez les acariens, très présent dans les poussières. 2. IgE : quantité très faible (0,1-0,5 microg/ml), de PM élevé (190 000 kDa) → 1/2 vie très courte dans le sérum 2/3 jours (dans le sérum plusieurs semaines) 3. Cellules : Mastocytes (granulations différentes selon la localisation), basophiles (ont des granules qu'ils vont libérer et le contenu va déclencher l'allergie), éosinophiles (sont très activés par les Th2), les Th2 : ont un rôle sur la production des IgE, et l'activation des mastocytes et éosinophiles par les IgE 4. Re Fcε RI : de forte affinité, sur les mastocytes, basophiles, mais aussi des éosinophiles, les CPA. composés de 4 chaînes : chaîne α (se lie au domaine CH3 et CH4 des IgE), Chaîne β, et 2 chaînes gamma (avec motif ITAM : « immunorécepteur tyrosine based activation motif », aussi présent sur chaîne zeta sur récepteur T de l'antigène. (sert pour transduction le signal), et sur chaîne Iga et β du rc B à l'antigène (BCR)). 5. Re Fcε RE = CD23 : rc de faible affinité, qui régule l'intensité de la réponse aux IgE. Composé que d'une chaîne. </td></tr> </table>	Composants impliqués	1. Allergènes : sont souvent des petites protéines de l'environnement en général (entre 5 et 30kDa), qui vont déclencher l'activation des Th2 et mastocytes. La dose de l'allergène est importante, aussi le fait qu'on l'introduise de telle ou telle façon, et sera allergénique en fonction de la constitution génétique de celui qui reçoit l'allergène. L'allergène le plus fréquent c'est chez les acariens, très présent dans les poussières. 2. IgE : quantité très faible (0,1-0,5 microg/ml), de PM élevé (190 000 kDa) → 1/2 vie très courte dans le sérum 2/3 jours (dans le sérum plusieurs semaines) 3. Cellules : Mastocytes (granulations différentes selon la localisation), basophiles (ont des granules qu'ils vont libérer et le contenu va déclencher l'allergie), éosinophiles (sont très activés par les Th2), les Th2 : ont un rôle sur la production des IgE, et l'activation des mastocytes et éosinophiles par les IgE 4. Re Fcε RI : de forte affinité, sur les mastocytes, basophiles, mais aussi des éosinophiles, les CPA. composés de 4 chaînes : chaîne α (se lie au domaine CH3 et CH4 des IgE), Chaîne β, et 2 chaînes gamma (avec motif ITAM : « immunorécepteur tyrosine based activation motif », aussi présent sur chaîne zeta sur récepteur T de l'antigène. (sert pour transduction le signal), et sur chaîne Iga et β du rc B à l'antigène (BCR)). 5. Re Fcε RE = CD23 : rc de faible affinité, qui régule l'intensité de la réponse aux IgE. Composé que d'une chaîne.												
Composants impliqués	1. Allergènes : sont souvent des petites protéines de l'environnement en général (entre 5 et 30kDa), qui vont déclencher l'activation des Th2 et mastocytes. La dose de l'allergène est importante, aussi le fait qu'on l'introduise de telle ou telle façon, et sera allergénique en fonction de la constitution génétique de celui qui reçoit l'allergène. L'allergène le plus fréquent c'est chez les acariens, très présent dans les poussières. 2. IgE : quantité très faible (0,1-0,5 microg/ml), de PM élevé (190 000 kDa) → 1/2 vie très courte dans le sérum 2/3 jours (dans le sérum plusieurs semaines) 3. Cellules : Mastocytes (granulations différentes selon la localisation), basophiles (ont des granules qu'ils vont libérer et le contenu va déclencher l'allergie), éosinophiles (sont très activés par les Th2), les Th2 : ont un rôle sur la production des IgE, et l'activation des mastocytes et éosinophiles par les IgE 4. Re Fcε RI : de forte affinité, sur les mastocytes, basophiles, mais aussi des éosinophiles, les CPA. composés de 4 chaînes : chaîne α (se lie au domaine CH3 et CH4 des IgE), Chaîne β, et 2 chaînes gamma (avec motif ITAM : « immunorécepteur tyrosine based activation motif », aussi présent sur chaîne zeta sur récepteur T de l'antigène. (sert pour transduction le signal), et sur chaîne Iga et β du rc B à l'antigène (BCR)). 5. Re Fcε RE = CD23 : rc de faible affinité, qui régule l'intensité de la réponse aux IgE. Composé que d'une chaîne.														

	Dégranulation	Peut se faire suite à un pontage des IgE sur les mastocytes ou basophiles, si exercice violent ou froid. Peut se faire en réponse à des médicaments : qui soit induit un pontage, soit déclenche directement une dégranulation. Peut se faire via 2 voies du complément : - Dans la voie alternative et des lectines) → fragment C3a et C5a qui apparaissent = anaphylatoxines, qui peuvent aussi être responsable de la dégranulation des mastocytes. - Dans la voies classique → C4a = également une anaphylatoxine qui peut également entraîner la libération de différents médiateurs des mastocytes.
	Médiateurs	Les primaires : existent avant le pontage (histamine, héparine, enzymes, facteurs attractants ...) = stockés avant l'activation - Histamine (10% du poids des granules) : H1 → allergie (veinules → aug perméabilité vasculaire, cml → contraction, poumons et intestin → aug sécrétions* = manifestations des allergies), et H2 sur mastocytes et basophiles (supprime la dégranulation = rétrocontrôle). - Enzymes des granules : chymase et tryptase Les secondaires : apparaissent au cours de la réaction d'activation des mastocytes = synthétisé ou activé après l'activation. Médiateurs lipidiques : LT (bronchoconstriction 1000 fois plus active que H), PG (*), facteurs activant les plaquettes. - Cytokines et chimiokines IL1 : inflammation IL4 : aug production d'IgE par cellules B IL5, GM-CSF : recrute éosinophiles et activation IL6 : fièvre TNF-α : action sur le cœur (baisse la contractilité du myocarde : diminue le tonus → basse de tension). → Les cytokines produites par Th2 ou mastocytes ont un action sur la phase tardive de la réaction d'HPS immédiate (dans les 2 à 4 h)
	Cliniques des réaction HSI	Exposition répétée à un allergène : mastocyte ou basophile activé → médiateur : histamine, M lipidiques → vasodilatation, perméabilité vasculaire, bronchoconstriction, hypermotilité intestinale, inflammation (cytokines), dommages tissulaires (enzymes) Tout ça c'est la partie immédiate. Toutes les manifestations dépendront de la voie d'entrée et la dose de l'allergène. Réaction anaphylactiques Anaphylaxie systémique : oedème, hypotension, dim PA → spasme (10-15j entre le 1er et 2e contact), apparition en quelques minutes. Entrée par vo ou IV et absorption dans le sang. - TT : Adr → AC : maintient AMPc à concentration élevée : PK pas actives donc pas de dégranulation. Anaphylaxie localisée : Rhinite allergique TT= antihistaminiques. Asthme : éosinophiles vont se dégranuler au niveau du poumons → lésions. TT : 1= anti-inflammatoires, 2 = Adr, salbutamol, cromoglycate de sodium (bloque la pénétration de Ca extracellulaire) - Allergie alimentaires - Allergies cutanée : excéma, urticaire et Oedème de Quincke → les deux TT = corticoïdes. Réactions inflammatoires tardives : 2 à 4h après contact, et peuvent durer plusieurs jours (par Neutrophiles, éosinophiles). Facteurs de susceptibilité : susceptibilité génétique, il faut des doses répétées d'allergènes, balance Th1-Th2 (Th2 favorisent HPS I), neuropeptide modulent la réponse.
	Exploration des HSI	Injections intra-dermiques d'allergènes : Si on tombe sur le bon allergène, dans les 30 minutes, il y a apparition d'un oedème et érythème → mais faut trouver le bon, et peut provoquer de nouvelles allergies Dosage des IgE sériques.
	Traitement préventifs	Pour ceux sensibles à la poussière bien passer l'aspirateur, il y a des sites internet pour prévenir des pic de pollens etc, on fait faire des désensibilisation par injection de doses croissantes d'allergène en sous-cutané (a pour objectif de détourner la réaction immunitaire vers réaction Th1 plutôt que Th2). - Xolair = Ac anti-IgE, qui se fixe aux IgE membranaires et solubles, pas mais ceux sur les mastocytes ou basophiles antihistaminiques : se lient aux rc H1 (majorité), ou aux rc H2 (c'est cimetidine) Cromoglycate de Sodium : bloque la pénétration de Ca extra)cellulaire Epinéphrine → AC → maintient du taux d'AMPc Théophylline : bloque l'action de la PDE : pas de descente du taux d'AMPc Epinéphrine → AC : maintient du taux d'AMPc à des valeurs élevées Singulair : antagoniste du rc des leucotriènes.
Type II HPS cytotoxique médiée par les anticorps (IgG soit IgM)	MÉDIÉE PAR LES AC : SOIT IgG SOIT IgM. Manifestations cliniques et pathologies associées : Réactions transfusionnelles : - Lyse contre groupe A/B : via complément +++ et IgM (traversent pas le placenta) → symptômes = fièvres, frissons, nausées. - Lyse contre grp Rhesus : via complément et IgG (traversent le placenta) → mm symptômes, moins accentués, un peu retardés. Erythroblastose foetale : si fœtus Rh+ et maman Rh- → maman va produire IgG? par LB pour éliminer les Rh+ circulant et fabrication de LB mémoire - Si 2e grossesse production de IgG, qui traversent le placenta et lyse les hématies du fœtus. TT : pdt 1ere grossesse : Rhogam (IgG anti Rh+) et élim rapide des hématies foetale et pas le temps de faire des lymphocytes mémoire. → Si fœtus A et mère O : production d'IgM par maman, qui ne traversent pas la barrière placentaire = pas de problème. Anémie hémolytique induite par les médicaments : les médicaments vont faire des complexes avec/su les GR → HPS de type II, avec des lyses des GB et anémie. ATB tels que pénicilline (qui de toute façon induit I I III et IV) peuvent induire des HPSII.	
Type III	MÉDIÉE PAR COMPLEXES IMMUNS Ac forment des complexes immuns → activent le complément C3a, C4a, C5a → dégranulation des mastocytes → médiateurs qui permettent extravasation des neutrophiles qui vont produire des enzymes lytiques. Manifestations cliniques : - Réaction localisées : maladies des poumons du fermier, ou des colomophiles - Réaction générales = maladies sériques. Peuvent apparaître après injection de sérum : après 1er injection au bout de 7 à 10 jours (rare). Si 2eme injection réaction en 1 à 2 jours. <i>Les complexes peuvent être formés lors d'injection de sérum étranger, chez les patients traités par streptokinase pour infarctus.</i> <i>Dans un certain nombre de maladie auto-immune : lupus, polyarthrite rhumatoïde → formation de complexes immuns → HPS III</i>	

Type IV	HPS RETARDEE DUE A DES CELLULES : • macrophages qui activent les Th1 (dermatite) ou des Th2 (→ asthme, rhinite allergique) : production de cytokines, chimiokines... • aussi médiée par les Tcytotoxiques. Il y a une phase de sensibilisation (présentation de l'Ag) et une effectrice (au recontact avec l'Ag, activation des cellules effectrices de la réaction) Test de référence = intra-dermo réaction – rougeur 48h après l'injection. Il y a des dermatites de contact au contact d'haptène, de teinture pour les cheveux.
---------	---

3- Mécanisme de dégranulation :

événement intracellulaire conduisant à la dégranulation PS → PE ↓ <i>PLT I et II</i> PC : entraîne entrée de Ca extraC PA2 → lysoPC → A arach, L, PE 2rc → AC → AMPc	DIFFICILE IgE fixé sur chaîne alpha du Rc de forte affinité, mais quand arrive l'allergène → activation de protéine tyrosine kinase, - qui vont d'abord activer les motif ITAM via phosphorylation → production de 2nd messager qui contribuent à la libération de médiateurs -et vont également phosphoryler la PLC (phospholipase C), ce qui va activer le phosphoinositol4,5diphosphate PIP2, qui va se transformer en DAG, et IP3. • DAG : va faire que la PKC va devenir active • IP3 : va libérer le Ca intracellulaire → l'action de PKC + libération de Ca, va entraîner la condensation des microtubules et microfilaments qui vont venir au niveau de la membrane (auxquels sont attachés les médiateurs). → La phosphatidyl sérine PS, se transforme en PE (phosphatidyl éthanolamine), qui sous l'action la <i>phosphométhyl lipide transférase I et II</i>, va se transformer en phosphatidyl choline → va entraîne la pénétration de calcium extra-cellulaire à l'intérieur de la cellule. → Puis la phospholipase A2 va donner la lysophosphatidyl choline (lyso PC), qui est le précurseur important. → acide arachidoniques → leucotriènes, et prostaglandines (notamment D2) → Par le pontage des rc, AC fait augmenter transitoire l'AMPc, et la phosphodiésterase donne AMPc → AMP, et il faut l'aug de l'AMPc et sa diminution, pour qu'il y ait l'activation en protéines kinase actives, qui vont phosphoryler des protéines à la surface des granules, qui vont laisser pénétrer l'eau et du sodium → libération des médiateurs. IMAGE On libère un certain nombre de médiateurs (qui sont dans les basophiles et mastocytes), qui vont eux même agir sur un certains nombre de cellules (tissus, neutrophiles, Éosinophiles, monocytes. Macrophage, LTh, LTcyt, plaquettes). Puis seconde vague libération par Neutrophiles et éosinophiles.
---	---

1- Manifestations cliniques et pathologies associées

Maladie hémolytique du nouveau né	Dans cette maladie, des IgG d'origine maternelle peuvent passer à la circulation du fœtus. Problème : • érythroblastose foetale : - on a un fœtus Rh+ (= hématies avec antigène rhésus +), et une maman. - au moment de l'accouchement, il y a des hématie du fœtus qui passent dans la circulation maternelle. Si la mère est Rh- → elle va faire une réponse B, avec des plasmocytes qui vont produire des IgM ???, qui vont éliminer rapidement les hématies foetale. Sauf qu'au passage, maintenant des LB ont en mémoire des Ac anti Rh+. - lors d'une 2eme grossesse : fœtus Rh+, mère Rh- → il y a des petits passages de sangs foetal vers le sang maternel pdt la grossesse : comme LB mémoire → vont se transformer, production d'IgG anti Rh+, capables de traverser le placenta pour aller dans circulation foetale → lyse des hématies du Foetus. → Pendant la 1re grosse, on va injecter à la maman un produit Rhogam IgG anti-Rh+ → elim rapide des hématies foetale, pas le temps d'avoir des lymphocytes mémoires. → dans ce cas pas de problème lors de 2e grossesse. → Si Ac important dans le sang foetal, alors on fait transfusion de sang foetal, tout les 10 à 20 jours de la grossesse. → Ou chez la maman, on « change son sérum » → on place le bébé à la naissance sous UV (qui cassent la bilirubine : évite sa toxicité). Si fœtus groupe A et mère groupe O : dans ce cas, chez le mère des Ac antiA vont se faire. Mais dans ce cas, c'est des IgM : qui ne passent pas la barrière placentaire = pas d'érythroblastose foetale.
---	---

2- Auto-immunité et maladies auto-immunes

I-Introduction

Définition	c'est une réponse immune qui met en jeu des antigènes du soi
Généralités	Les maladies autoimmunes c'est 2-3% de la population mondiale. Certaines ne touchent qu'un organe, mais il y a aussi des maladies de système L'auto-immunisation implique : - des mécanisme étiologiques (causes indirecte sous-jacentes) - et des mécanismes pathogènes (directement responsables de la maladie). Il y a des autoAg spécifiques d'organes(ex : spécifique de l'insuline, d'un organe ..), et des autoAg ubiquitaires (induiront des maladies de système).
7 théories sur les mécanismes étiologiques de l'auto-immunité qui reposent toutes sur des observations qui ont été faites.	Théorie des Ag séquestré : certains tissus sont isolés pas au contact du système immunitaire (cristallin, thyroïde, spermatozoïdes ..), et si'il y a contact, il y aura une réaction. Théorie des antigène du soi cryptiques : autoréactivité contre épitopes T cryptiques (anormalement surexprimés) Théories des clones interdits : dans la thyroïdie il y a des LT qui ne devraient pas exister → AutoAc contre la thyroglobuline. - Théorie des antigènes altéré (chez patient traité pour anémie avec a-méthylidopa : formation d'Ac anti- amd qui est fixé sur l'hématie → lyse de tous types d'hématies), - Théorie des réactions croisées (ex Maladie de Bouillaud qui atteinte les valves cardiaques, il y a réaction croisée en streptocoque A (non soi) et myosine cardiaque (soi)), Théorie de l'activation polyclonale (des LB ou LT) - Théorie des infections virales - avec lyse cellulaire : virus coxsackie cause une réponse immune contre le myocarde qui entraîne un lyse ; - sans lyse cellulaire → Guillain barré il y a atteinte de la myéline : car mimétisme entre protéines virale et protéine de myéline ..
Mécanisme pathogènes de auto-immunité	1- les autoAc pathogènes → lyse dépendante du complément, opsonisation (thrombocytopénie), complexes immunes (lupus), inhibition d'un rc (myasténie : on des anti anti rc à l'ach au niveau de jonction neuromusculaire, qui sont responsable de l'internalisation du rc à l'Ach → entraîne la myasténie), activation d'un recepteur (maladie de Basedow), inhibition d'un peptide physiologique 2- Réponses immunes à médiation cellulaire .
Facteurs génétiques	1- Le rôle des molécules du CMH de classe II 2- Rôle des molécules du CMH de classe I
Facteurs environnementaux	Hormones : maladies AI bcp plus fréquences chez les femmes que chez les hommes → on déconseille aux femmes avec des maladies autoI dans la famille de prendre des contraception oraux à forte dose d'oestrogènes. Infections : Théorie hygiéniste → Pays en voie de dev, grande famille, vivre à la campagne, microflore intestinale variable, emploi peu fréquent d'ATB, forte exposition parasites, hygiène faible = moins de maladies auto-immunes. Médicaments : les médicament induisent des maladies auto-immunes. Induit car ils jouent un rôle dans le mimétisme moléculaire. N'induisent maladies que chez certains sujets avec certains CHM. → il faut le médicament et un patrimoine génétique particulier (plus asusi chez les acétyleurs lents, qui auront plus de mal à métaboliser les médicaments). Radiation : Radiation altèrent les Ag, qui vont aggraver certains maladies. Le déclenchement de crise de lupus ou révélation de lupus, se fait souvent à l'occasion d'un bronzage. Stress : Souvent responsable du déclenchement ou de l'aggravation → Le stress est très important pour les maladies auto-immunes : pour bien gérer ces maladies, il faut bien gérer son stress. Alimentation : tabac est très nocif pour les personnes qui ont maladies AI comme maladie de Crohn. (perte de 18 ans d'espérance de vie

II- Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

Maladie de Basedow (thyrotoxicose) Cellules produisent Ac (hypertrophie → excès T3 et T4) + cytokines (augmente la synth d'Ac) → 90% des patients	Clinique	Goitre, troubles oculaires, chez 60 à 70 % des patient = ophtalmopathie (peuvent etre unilatérale ou bilatérales), œil a tendance à sorti de l'orbite (du à oedème péri- orbital), conjonctivite, dermopathies, et si excès d'hormones thyroïdiennes : perte de poids, nervosité, intolérance à la chaleur, sueurs, troubles digestif de type diarrrhé, tachycardie Touche 4 à 8 fois plus des femmes que de hommes.
	Physio-pathologie	Au niveau de la thyroïde, infiltration lymphocytaire importante, et ces cellules produisent des Ac qui stimulent la thyroïde (Ac anti rc à la TSH) → augmentation de l'AMPc dans les cellules folliculaire épithéliales de la thyroïde → hyperplasie et hypertrophies des cellules épithéliales , et production excessive de T3 et T4 → responsable des manifestations de la maladie. Et en meme temps, ces cellules produisent des cytokines (IL1, INF gamme, TNFa), responsable de l'expression d'un certain nombre de molécules de classe II, des molécules d'adhésion, des molécules costimulatrice sur les cellules épithéliales, qui vont produire d'autre cytokines (IL6, IL13, IL15) → augmentation de la synthèse d'Ac Ac on les vois chez 90% des patients (O posées), dirigés contre le rc à la TSH → directement responsable car induisent aug de T3 et T4.
	Causé par :	Pas trop de facteurs génétiques, facteurs d'environnement (oestrogènes, stress, tabac fortement associé à l'ophtalmopathie), et peu etre causé par : thérapie anti-virus, au lithium, traitement Ac antiCD52
	TT	Carbimazol (inhibe thyroïde peroxydase → moins de sécrétion d'hormones thyroïdiennes), Sinon : ode radioactif (détruit les cellules thyroïdiennes), ou thyroïdectomie subtotale,
	Il y a des formes néonatales de maladie de Basedow : 2/1000 femmes enceintes ont maladie de Basedow → 1 à 5% des bébé feront transitoirement une maladie de Basedow (le bébé aura un petit goitre, des problemes de nutrition, un peu de fièvre, une tachycardie ..), mais tout ça va se résoudre au bout de 2 ou 3 mois (du au IgG maternels, donc au bout d'un certain temps, ça rentre dans l'ordre). Au cours de la grossesse, il peut y avoir des manifestations de maladies thyroïdiennes (chute des Ac anti-thyroïde) = les maladies vont se calmer pdt la grossesse pour revenir après. En post partum 5 à 10% de cours les grossesse, des femmes font une thyroïdie post partum, avec inflammation de la thyroïde.	

Thyroïdite d'Hashimoto Forme la plus fréquente de thyroïdite	Clinique	Plus fréquente chez la femme. Clinique quasiment l'inverse de ci dessus (sauf le goitre). Les patientes sont intolérantes au froid, plutôt fatiguées , on des troubles digestif de type constipation, cheveux souvent épais
	Physio-pathologie	infiltration lymphocytaire (T : CD4+ et CD8+), avec des cellules B. toutes ces cellules on marqueurs à l'activation (re à IL2 vu avant). Ce sont des : • AutoAc anti-thyroglobuline • Ac anti-microsomes (= anti thyroïde peroxydase anti TPO), • Ac anti T3 et anti T4 (question posée en 2013) Mécanismes : immunité à médiation cellulaire . Ici ce n'est pas les autoAc qui sont responsable de la maladie (pas transférable chez l'animal, et pas de transmission de la mère au fœtus) Environnement : clairement associé à la radioactivité (Tchernobyl)
	Diagnostic	Ac anti thyroglobuline chez 75% des patients à taux élevés (présents chez sujets normaux, chez patients avec autres maladies immunes → mais à des taux faibles)
	TT	• on donne la thyroxine, qui diminue la volume de la glande • ou corticostéroïdes = immunosuppresseurs.
Diabète de type I	Généralités	Pas le diabète plus fréquent (5-10%), il touche 5 fois plus de femmes • type 1a : du jeune, touche des enfants, BB, ados ; • type 1b : touche les femmes bcp plus âgées, reliés à d'autre pathologies AI ; touche un gd nd d'individus, on ne sait pas exactement la cause première, chacun son opinion (genetique, envnmnt, cytokines, LT...) En France 150 000 DTI. Entraîne des troubles de métabolisme du glucose + complications : • infections car altérations du système immunitaire avec fonctions des polynucléaires altérés, • athérosclérose (vieillesse des artères), qui conduit à - athérome (dépôts dans artères par accumulation de complexes variés), - micro angiopathies → rétinopathies (altérations des petites artères de la rétine = cause majeure de cécité chez les sujets jeunes), + insuffisance rénale - pied diabétique, neuropathies, atteinte de circulation cérébrale = maladie cerebro vasculaires. • insulte = inflammation des îlots de Langerhans avec : LT activés, et macrophages. - Auto AC contre cellules des îlots de Langerhans chez au moins 90% des patients (Q), et AC anti insuline → rôle pathogène de ces deux AC n'est pas clair (pas responsables de la maladie) ; - AC contre rc insuline (aussi dans diabète de type 2) ; - auto AC contre glutamine acide décarboxylase, = facteur pronostics de la survenue de la maladie ; - si un seul AC on a 6% de risque de développer un diabète dans les 5 ans (Q) - si 4 AC différent on a 60% de risque de développer un diabète dans les 5 ans (Q)
	Facteurs	Génétique : forte augmentation si proches affectés. Environnementaux : certains virus ont un tropisme au niveau du pancréas, et il y a rôle important de l'exposition au soleil : le diabète est favorisé par faible exposition au soleil et déficience en vitamine D → soleil bon pour éviter le diabète.
	Traitement	- insuline essentiellement, action rapide ou lente, inhalation possible mais complément de l'injectable à action longue, c'est un marché considérable (34 milliards de \$) - Ac anti CD3, ou cyclosporine: que si reste encore des cellules beta des îlots saines → retarde DTI mais ne stoppe pas - autres cibles et de pistes → pancréas artificiel
Maladie d'Addison		Maladie rare : touche 6 personne sur 100 000, survient vers 40-50 ans, trois fois plus chez femmes. JF Kennedy had it. Destruction du cortex surrénalien, → insuffisance surrenalienne, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids, diarrhées, pigmentation peu importante de la peau, collapsus CV, hypotension. Avec dans 80% cas inflammation de ce cortex, augmentation de pigmentation cutanée « maladie bronzée » Causé : tuberculose, associé avec maladies thyroïdiennes, et diabète TT substitutif : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes
Infertilité		Chez 15% des couples infertiles ! Il peut y avoir des Ac anti sperme (chez hommes ET FEMMES) ou contre des protéines du testicules.
Anémie de Biermer		Déficiences en facteur intrinsèque, donc baisse VITB12 aussi → faiblesse (90% des cas), dyspnée (70%), paresthésie, langue enflammée ou irritée • La vitamine B12 est nécessaire à synthèse de précurseur de choline (→ phospholipides) et méthionine (méthylation myéline basique), et utile pour synthèse AG (déficit → Ag anormaux dans tissus nerveux) ; tout cela explique le fait qu'il y ai des symptômes neurologiques avec incoordination des mvts, engourdissement des extrémités. Aussi impliquée dans le métabolisme tetrahydrofolate → déficience en folate, dans le métabolisme des purine, de l'ADN, de l'hématopoïèse • → anémie megaloblastique avec PNE hypersegmentés Cause : Ac anti facteur intrinsèque. TT : injection vit B12 (le plus souvent), ou orale à forte dose (mais mauvaise absorption)
Maladie Coeliaque		1% de la population → syndrome de malabsorption, lésion histologique caractéristique, réponse à régime sans gluten de blé, d'orge, ou de seigle (avoine) Clinique nette : • Enfants avec dénutrition, triste, petit appétit, apathique, grognon, vomissement, diarrhée • Seconde enfance : retard statural constant, peu d'insuffisance pondérale • Adulte : diarrhée chronique (moins de 50% des cas), douleurs abdominales, anémie, anorexie, nausées et vomissements, symptômes neurologiques et perte de poids moins fréquent Le problème vient du gluten, en particulier d'un peptide dérivé de gliadine désaminée très immunogène. Facteurs : génétique (10% de formes sont familiales, 90-95% des malades sont HLA DQ2 et les autres sont DQ8 mais 30-40% pop ont un de ces allèles donc ça suffit pas), facteur protecteur par allaitement maternel, risque plutôt faible si prise de gluten que après 7 mois. Diagnostic : biopsie duodénale, et réponse à un régime sans gluten, recherche d'Ac anti-endomysium (fibres qui appartiennent au tissu conjonctif des muscles) et d'auto Ac anti-transglutaminase. Traitement : régime sans gluten (régime qui réduit le risque de cancer), immuno-suppresseurs

Maladie de Crohn	Début de la maladie à tous ages (mais plus fréquent entre 15 et 35 ans). Le diagnostic se fait par radiologie : observation d'une inflammation de l'intestin → expression par macrophages d'une soupe de cytokines, TNFα, IL1, IL6, IL8. Il y a des complications, avec des sténoscopies, occlusions intestinales, et risque de cancer sur la partie touchée, dénutrition. C'est soit une réponse immunitaire inappropriée à un microorganisme normal, ou appropriée à une infection persistante du tube digestif. Causé par : Tabac (60% des patients Crohn sont fumeurs), AINS (peuvent causer une première crise/ou récurrence). Cas familiaux = 5 à 10% des cas. TT : salicylés, AC antiTNFα = Remicab® (utilisé aussi pour polyarthrite rhumatoïde), AC anti intégrine α4 (pas d'arrêt des leucocytes)
Cirrhose biliaire primitive	Destruction des canaux biliaires, inflammation portale → fibrose et cirrhose. Se fait par infiltration au niveau du foie de lymphocytes CD4+ CD8+, responsables de la destruction des canaux biliaires (= immunité à médiation cellulaire). Symptômes : • dans 50% des cas il y a un prurit ; dans 25% cas il y a des douleurs au segment abdominal supérieur droit. • Symptômes de la décompensation hépatique : ictère, hémorragies, asthénie, encéphalopathie • Pendant des années des patients sont asymptomatiques Diagnostic : Ac anti-mitochondrie chez 95% de patients Traitement : • On peut limiter les manifestations cliniques de la maladie → acide urso-désoxy-cholique, • on peut utiliser agents immunosuppresseurs. • Meilleurs résultats = transplantation hépatique (la survie à 5 ans est alors supérieure à 85%)
Anémie hémolytique auto-I	Présence d'auto-AC contre les Ag normaux des hématies. Il y a des formes aiguës et chroniques Détectée par test de Coombs : • direct on prend hématies, sur laquelle il y a des auto-AC contre des Ag normaux des hématies → rajoute d'AC anti IgG → précipitation. • Indirect : sérum, ou il y a des AC, et on rajoute des hématies et AC anti IgG → précipitation → Les plus fréquents sont cellulaires à AC chaud (fixation optimale à 27°C), qu'on voit surtout chez femme adulte. Traitement : transfusion, corticothérapie. Eventuellement ablation de la rate ? → autres à AC froid (4°C), chez les deux sexes. A Val d'Isère : urine rouge foncée, douleur lombaire abdominale, maux de tête. Et si on rentre au chaud et prise de corticoïde → plus de problème.
Myasthénie	Touche la transmission neuro-musculaire (bcp les muscles oculaires → drooping of the eye, pharynx et larynx → voie « nasale », faiblesse dans les bras et les jambes dans des cas avancés). Touche plus souvent les femmes. Présence d'auto-AC anti rC à Ach (→ baisse de 70-80% des rC à Ach) : ils sont directement responsables de la maladie. Traitement : thymectomie, anticholinestérasiques, corticoïdes.
Inflammation du SNC	Encéphalomyélite : envahissement par cellules mononucléées, avec destruction des cellules du cerveau, destruction de la gaine de myéline → conduit à syndromes neurologiques graves (coma, paralysie)
Sclérose en plaques = Maladie inflammatoire démyélinisante du SNC	Sujet jeune ++, avec atteinte de la substance blanche. Il y a des manifestations visuelles en 1h chez 20-30% (perte d'acuité visuelle), aussi des manifestations motrices, sensitives (paresthésies) : les handicaps augmentent avec la fièvre et la chaleur. Diagnostic : résonance magnétique nucléaire, étude du LCR (si il y a présence de monocytes, plasmocytes, s'il y a une hyperprotéinorachie, s'il y a des IgG oligoclonales). Les formes de la maladie : Formes par poussée et rémission 85%, secondaire progressive 2%, progressive primitive .. → les traitements ne fonctionnent que sur formes à poussée et rémission. → SEP bénigne 20% cas pas d'invalidité après 5 ans, SEP maligne 10% cas handicap sévère après 5 ans. Causée : génétique dans 15% des cas, virus EBV, bactéries, tabac, baisse vit D TT : soieil est bon, .. glatiramère, campath 1, tecfidera... • natalizumab : inhibiteur α4 retiré du marché • Fingolimod : forme orale, diminue l'expression de rC SIP, les lymphocytes restent dans le ganglion. • Aubagio : voie orale : réduction du nombre de LT activés qui entrent dans le SNC
Psoriasis	Affecte 2% de la population, présence de PNN dans l'épiderme (→ plaques, qui sont un erythème) Facteurs : génétiques, immunologiques, psychologiques ++ (stress), exposition au soleil favorable Causée par : corticothérapies générales, beta bloquants, sels de lithium, antipaludéens de synthèse. TT : prise en charge psychologique, traitements locaux, photothérapie, cure solaire • rétinoïdes, methotrexate, cyclosporine, t anti TNFα = Infliximab, humira, embrel (prot chimérique qui se lie au TNFα, utilisé aussi dans arthrite), Alefacept (prot chimérique avec dom LFA3 qui se lie à CD2 du fragment Fc d'une Ig) • Sterlara = AC anti IL12, et IL23. Abatacept® = Protéine de fusion CTLA4
Vitiligo	Atteint les mélanocytes.

III- Maladies auto-immunes de systèmes (« connectives »)

Généralités	« connectivites », sous-entendu atteinte du TC. Or se n'est pas toujours le cas. Se caractérise par la production d'AC pas spécifique d'organes, mais par des auto anticorps qui ciblent le noyau cellulaire. La résultante des désordres immunologiques, on a des atteintes multi organes .	
Polyarthrite rhumatoïde	Description	Touche 1 à 2% de la population adulte. C'est une infection poly-articulaire inflammatoire progressive, évolutive, invalidante. + manifestations extra articulaires. Ils ont des signes généraux : → fatigue, amaigrissement, état fébrile, arthrite (douleur, raideur, gonflement, rougeurs, souvent au niveau des phalanges et s'étendant aux autres articulations sans ordre rigoureux = atteintes irréversibles qui s'accompagnent généralement de déformations). → aggravation: déficience cardiaque, infarctus, atteinte cérébrale, hépatique, pulmonaire, osseuse, musculaire (sarcoménie : diminution masse musculaire), nerveuse (dépression)
	Biologie	◇ facteurs rhumatoïdes: des IgM, qui sont dirigées contre des IgG. C'est un indicateur d'agressivité ◇ facteur anti nucléaire positive dans 40% des cas ◇ facteur anti peptides citrullinés, présent dans 50 à 60% de cas (anticorps anti filaggrine recherché au paravant) ◇ facteur anti ADN double brin 10% des cas ◇ taux de C3 et C4 normal ou élevé, et CRP élevée ◇ taux sérique IgG souvent normal
	Mécanisme pathogène	1. Afflux de neutrophiles et de macrophages au niveau de l'articulation au niveau de la membrane synoviale, cette accumulation va faire grossir l'articulation et va provoquer un pannus (gonflement).

	cytokines pro-inlf (IL1, IL6 ..) Les traitements ont pour but de bloquer les cytokines.	2. Active l'activité immunologique de l'articulation → inflammation chronique des tissus → prolifération de cellules dendritiques, synoviocytes, macrophages - les CD et macrophage produisent de cytokines (IL1 , IL6 ,IL12 ,IL17, IL18, IL21, IL23, TGFbeta, TNFalpha). - dont TNFa, IL17 qui activent les les chondrocytes , les fibroblastes qui vont produire des metalloproteinases qui abiment la MEC. - la dégradation des PNN abime encore plus l'articulation → lésion cartilage et os par TNFa, IL1(active les chondrocytes , les macrophages , les osteoblastes) , IL6. → Les lymphocytes TH17 vont avoir un rôle important (rôle de thrombose , inflammation , dommage du cartilage ..)						
	Mécanisme étiologiques	→ Génétique et hérédité : x8 si proche affecté. → Tabac, tout ce qui fait un stress au niveau des bronches, et Stress (déclencheur, ou entraine une récidence).						
	Prise en charge	Approche : Antalgique + traitement de fond. Les traitements médicamenteux <table><tr><td>Antalgiques</td><td>paracétamol, lamaline, AINS, aspirine, voltarène</td></tr><tr><td>Traitement de fond</td><td>- AINS par injection directe dans les articulation (évite les inconvénient de la corticothérapie systémique et tout les effets secondaires), - anti-paludéen de synthèse= quaqueuil® :inhibe la fonction des rc toll like à la surface de macrophages). - Aussi : D-penicillamine, association d'un sulfamide et d'un salicylé, méthotrexate (traitement de référence à l'échellon mondial), immunosuppresseurs → surveillance très attentive des effets secondaire de ces traitements de fond</td></tr><tr><td>Thérapies ciblées</td><td>- Ac antiTNFa, ou inhibition du TNFa - Embrel® : protéine chimérique, dimère fait rc P75 du TNFa lié à un fragment Fc d'un IgG1 - il y a un antagoniste du rc de l'IL1, l'idée c'est de le reproduire de façon artificielle = Kineret®. - Orencia ®: protéine de fusion entre le domaine extraC de CTLA4, et un fragment Fc d'un Ig. - Rituximab (Ac antiCD1) - RoActemra : Ac dirigé contr le rc de l'IL6 → empêche l'action de IL6</td></tr></table>	Antalgiques	paracétamol, lamaline, AINS, aspirine, voltarène	Traitement de fond	- AINS par injection directe dans les articulation (évite les inconvénient de la corticothérapie systémique et tout les effets secondaires), - anti-paludéen de synthèse= quaqueuil® :inhibe la fonction des rc toll like à la surface de macrophages). - Aussi : D-penicillamine, association d'un sulfamide et d'un salicylé, méthotrexate (traitement de référence à l'échellon mondial) , immunosuppresseurs → surveillance très attentive des effets secondaire de ces traitements de fond	Thérapies ciblées	- Ac antiTNFa, ou inhibition du TNFa - Embrel® : protéine chimérique, dimère fait rc P75 du TNFa lié à un fragment Fc d'un IgG1 - il y a un antagoniste du rc de l'IL1, l'idée c'est de le reproduire de façon artificielle = Kineret®. - Orencia ®: protéine de fusion entre le domaine extraC de CTLA4, et un fragment Fc d'un Ig. - Rituximab (Ac antiCD1) - RoActemra : Ac dirigé contr le rc de l'IL6 → empêche l'action de IL6
	Antalgiques	paracétamol, lamaline, AINS, aspirine, voltarène						
Traitement de fond	- AINS par injection directe dans les articulation (évite les inconvénient de la corticothérapie systémique et tout les effets secondaires), - anti-paludéen de synthèse= quaqueuil® :inhibe la fonction des rc toll like à la surface de macrophages). - Aussi : D-penicillamine, association d'un sulfamide et d'un salicylé, méthotrexate (traitement de référence à l'échellon mondial) , immunosuppresseurs → surveillance très attentive des effets secondaire de ces traitements de fond							
Thérapies ciblées	- Ac antiTNFa, ou inhibition du TNFa - Embrel® : protéine chimérique, dimère fait rc P75 du TNFa lié à un fragment Fc d'un IgG1 - il y a un antagoniste du rc de l'IL1, l'idée c'est de le reproduire de façon artificielle = Kineret®. - Orencia ®: protéine de fusion entre le domaine extraC de CTLA4, et un fragment Fc d'un Ig. - Rituximab (Ac antiCD1) - RoActemra : Ac dirigé contr le rc de l'IL6 → empêche l'action de IL6							

Lupus érythémateux disséminé	Description	Maladie chronique auto immune, qui touche de nombreux organes (peau, articulations, cœur, poumons, reins, cerveau). La présentation la plus fréquente c'est • une arthrite dans 60% des cas (→ elles sont fugaces et mobiles), • dans 20% des cas éruption en aile de papillon « masque de loup » (d'où le nom lupus), • 70% de lésions cutanées, • atteintes rénales 45% (=néphrite lupique, lésions les plus graves, doivent etre systématiquement recherchée), • atteintes respiratoire 45%, cardiaques 30%. • Dans les formes grave atteintes nerveuses avec des symptômes psychiatriques, des hémiplegies. Ce qui fini par tuer : infection, atteinte rénale, AVC, infarctus
	Biologie	◇ La plupart des patient on des Ac anti-nucléaires parmi lesquels il y a des Ac anti ADN double brin , anti ADN simple brin , des Ac anti-histones , Ac contre les complexes ADN-histones , Ac anti antigène nucléaire solubles = anti-antigène extractible → détecté par immunofluorescence, si ils sont présents, on va avoir un aspect moucheté. ◇ Aussi d'autres : Ac anti-phospholipides . ◇ Chez patient avec lupus non traité : 95% des cas positif à Ac antinucléaire, 50 à 90% des AC antiADN natif, taux sérique important d'IgG, taux sérique de C3/C4 bas , et CRP bas , Ac anti phospholipides (30-40%), facteur rhumatoïde 30% des cas ,
	Nombreux mécanismes étiologiques	Facteurs : génétique (si proche atteint risque x20), mais surtout Épigénétique , virus EBV (Ac anti EBV 95%), certain médicaments (lupus disparaît à l'arrêt de sa prise), les acétylurs lents ont plus le chance d'avoir un lupus, il y a des facteurs hormonaux (x9 de lupus chez les femmes que chez les hommes), exposition au soleil déclencheur, infections
	Mécanismes pathogènes	Les premiers responsable = Ac antiADN • donnent des débris apoptotiques (petits et grands blebs) : à l'origine d'autoAc (dont les uns sont directement pathogènes, les autres beaucoup moins). • Vont provoquer des lésion rénale. • Les Ac anti-ADN double brin sont directement pathogènes → forment des complexes immuns avec les nucléosomes qui portent l'ADN double brin → directement pathogène car provoque une activation du complément, une HPS III, et un glomérulonéphrite. → aussi réaction croisée avec des protéines rénales → HPS II, et glomérulonéphrite.
	Prise en charge	Eviter les stimulus qui peuvent provoquer ou exacerber le lupus : éviter le soleil, les infections, Traitements : AINS comme aspirine en 1ere intention, chez patients qui sont des syndromes au niveau des articulations et de la peau, hydroxychloroquine (anti-paludéen), des immunosuppresseurs, la corticothérapie (prednisone), méthotrexate. Perspectives de traitement : → Ac anti CD20, CD22 exprimés par les cellules B, Ac anti protéine de fusion CTLA4Ig (empêchel l'interaction B7-CD28), Peptides qui miment des autoAc anti-ADN, Ac antiTNFa, anti INFg → inhibiteur de Blys : Ac qui cible Blys. Cet Ac c'est quasi le seul nouveau produit approuvé pour le lupus depuis quasiment 50 ans. Pour le lupus, en 50 ans un seul nouveau traitement, pas si bien que ça.

Autres	• La sclérodémie : Il y a des arthralgies inflammatoire, des infiltration cutanée, manifestation cardiaques et pulmonaires, atteintes rénales. Début parfois par un phénomène de Raynaud : ischémie des partie proximale des doigt provoquée par le froid ou l'émotion Forme particulière de sclérodémie : syndrome de Thibierge-Weissenbar → bloc de Calcium apparaissent au niveau des articulation, et sous la peau et ces patients se momifient vivant, la peau deviens comme du carton • La périartérite noueuse (pour la culture G) : Lésion cutanée, musculaire, rénale cardiaques, nerveuse.. • La dermatomyosite : attint la musculature, et lésions dermo-cutanées • Syndrome sec : de Gougerot-Sjögren (savoir) → destruction AI des glandes exocrines → tarissement des sécrétions lacrymales et salivaire, nasale, bronchique, oesophagienne, gastrique et pancréatique. Atteint plus souvent les femmes que les hommes Test au sucre : si sucre sous la langue, regarder en combien de temps il dsiparait . Ici 15 min après le sucre est toujours là. Attention, bouche sèche et yeux sec fréquent chez les personnes âgées
--------	--

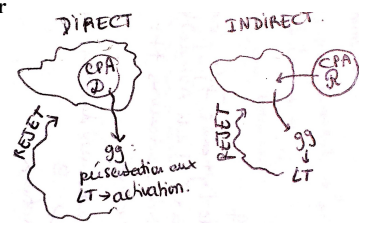
3- Les déficits immunitaires

Généralités	Touche la lignée lymphoïde (LB, LT), les cellules myéloïdes (monocytes ou neutrophiles), les protéines du complément. Le plus souvent c'est une altération d'un seul gène → pathologie moléculaire monofactorielle. C'est héréditaire : autosomique récessif, ou dominant, ou lié à l'X Plus l'atteinte se fait tôt dans le genèse de la lignée, plus le déficit sera important. <i>Si atteinte de gènes RAG 1 RAG2 (impliqué dans la recombinaison des TCR, ou Ig), ou de Jak3 (transduction via les cytokines), ou de CHMII = une atteinte quelque part donne une immunodéficience.</i>
Immuno-déficiences primaire	1/ Déficit immunitaire de la lignée lymphoïde 1- Déficit immunitaire combiné sévère 2 types : • Soit atteinte à la fois de ligné T et B → DICS • Si que atteinte de ligné T → peu aussi donner DICS Les enfants atteints doivent être des bébés bulle a- les DICS (T-) B+ : atteinte uniquement ligné T → Le plus fréquent est le DICS lié à l'X (80%). Il est lié au fait qu'on a un déficit au niveau de la chaîne gamma d'un rc, le récepteur pour IL2, IL4, IL7, IL9, IL15. Ce récepteur fait donc défaut. Donne des affections générale, défaut de maturation des LT, donc pas d'activation des B • Si thérapie génique, ou avec un vecteur viral, on réintègre dans le génome des enfant le gène qui code pour la chaîne gamma du récepteur. (on prend la moelle osseuse du patient, on prend les cellules souches, on les cultive, on injecte le gène, et on réinjecte la MO) → Déficience dans la kinase Jak3, atteint les même rc, pas de transduction du signal. Donne des affection générale, c'est autosomique récessive. → Déficience dans la kinase Zap70 (intervient dans la transduction du signal à partir du rc T) → sensibilité générale aux infections, déplétion en LTCD4+ ,et CD8+ ,on fonctionnel. C'est autosomique récessif. b- DICS T- B- : atteinte de ligné B et T. → Dysgénésie réticulaire: atteinte de la cellule souche. Mutation dans le gène gène de l'adénylate kinase 2. → déficience en ADA, PNP : atteinte de ligné B et T, ces deux enzymes (Adénosine désaminase, phosphorylase des nucléotides puriniques) → inhibition de la synthèse de l'ADN et atteinte des deux lignées. Il y a une lymphopénie absolue, une sensibilité générale aux infection. C'est autosomique récessif. • Il y a une thérapie génique, 2 protocoles : - adulte ? injection de gène ADA, et réinjection des lymphocytes modifiée, nécessite une injection par mois - si chez les tous petite, prélèvement des cellules souche du cordon ombilical, on intègre le gène, et on réintègre, pas de besoin de thérapie permanente par la suite. → Allymphocytose : déficience dans gènes RAG1 et RAG2, nécessaire pour réarrangement des Ig et du TCR. Lymphopénie absolue, sensibilité générale aux infection, autosomique récessive. • Il y a un modèle murin de cette maladie = souris SCID 2- Déficit immunitaire proche des DCIS a- le syndrome des lymphocytes nu : n'expriment pas de CHM II. Provoque une sensibilité générale au infection, lymphopénie importante des CD4+, c'est autosomique récessif b- le déficit en TAP1 et TAP2 : entraîne un défaut au niveau des molécules de CMH I. TAP 1 et 2, c'est nécessaire dans appêtement intracellulaire des antigènes protéiques (permet l'entrée des peptides dans le RE). Ici du coup pas de stabilisation des molécules de classe I par le peptide → pas deCMHI à la surface, et pas d'activation de TCD8+. Lymphopénie CD8+, absence de présentation, sensibilité aux infections (plutôt pulmonaire et ORL), autosomique récessif. 3- Syndrome de Wiskott-Aldrich Mutation du gène WASP, altération du réarrangement des protéines du cytosquelette → baisse des IgM, baisse progressive de T des et B, thrombocytopénie, infection bactériennes récurrentes, hémorragies qui peuvent être fatales, eczéma. Les symptômes avancent avec l'âge. Lié à l'X 4- Déficit du rc de l'INFgamma Autosomique récessif, se passe plus souvent dans les familles avec une certaine consanguinité. 5- Déficit primaire des LT a- Syndrome de DiGeorges : il y a une dysmorphie faciale, une cardiopathie, hypoparathyroïdie. La maturation des LT est déficiente. Taux normal d'IgG, mais pas de réponse vaccinale, les LT lymphopénie variables, mais les T ne sont pas fonctionnelles. Autosomique dominante. • Il y a un modèle animal souris « nude ». c'est une souris qui n'a pas de poils, très utilisé dans des laboratoires (déficience du gène FOX1) 6- Déficit primaire des LB a- Agammaglobulinémie liée à l'X ou XLA = Maladie de Bruton. La tyrosine kinase est déficiente, la maturation des LB s'arrête au niveau de la cellule préB (pas de passage à cellule B immature). Elle est liée à l'X. Il y a des infections bactériennes récurrentes, comme touche ligné B, IgG très faible, absence des autres types d'Ig. Chez 20% des patients il y a des maladies autoimmunes. b- Syndrome d'hyperglobulinémie de type M liée à l'X (O) : pas d'expression de CD40L • <i>rappel CD40L rentre dans l'interaction entre un LB (considérée comme CPA), et un LT → une fois interaction, il y a expression de CD40L, avec CD40, le LT va sécréter des cytokines, qui vont permettre l'activation du LB en plasmocyte qui va pouvoir faire des Ig → Il n'y aura pas de commutation de classe chez ces patients : on ne pourra faire que des IOgM, mais pas les autres types.</i> • <i>Il y a également un défaut de maturation des follicules primaires (ou se rencontrer les cellules dendritiques = CPA et des Taux) au niveau des ganglions qui peuvent se transformer en follicule secondaire (avec ses zones claires et sombres). Les c. dendritiques folliculaires (qui n'expriment pas de CMHII), présentent à l'extérieur via un Ac l'antigène, et vont permettre la génération de cellules mémoire, et le lymphocyte de forte affinité pour l'antigène → altéré chez ces patients.</i> On observe un taux élevé d'IgM, des Ac anti neutrophiles, plaquettes érythrocytes, neutropénie (car déficience en GM-CSF, car le de CD40L, et pas de sécrétion par le macrophage). Liée à l'X, sensibilité aux infections opportunistes à l'hôpital.

		c- Immunodéficience variable commune : caractérisée par une décroissance du nb de plasmocytes, taux très bas de tous les isotypes d'Ig. Elle se manifeste un peu plus tard dans la vie. Elle conduit à des affections bactériennes fréquente, (pas de maturation les Lb en plasmocytes). Associé fréquemment à des cancer (surtout des lymphomes). d- Syndrome d'hyper IgE (syndrome de Job) : se traduit par des abcès de la peau, des pneumonies récurrentes. Il y a un taux élevé d'IgE, des anomalies osseuses (fragilité, fractures), anomalies faciales, transmission autosomale dominante. e- Déficit sélectif en classe d'immunoglobulines : la plus fréquente chez un déficit sélectif en IgA (atteint 1/700 caucasiens), familial. Donne des infection respiratoires et urinaires, malabsorption intestinale, des allergies et maladies autoimmunes. Les cellules B productrices d'IgA sont incapable de se différencier en plasmocytes • aussi parfois en IgG1 ou IgG4, en même temps que les IgA f- Ataxie téléangiectasie : rupture des capillaire de l'oeil. Il y a une déficience en IgA et parfois en IgE, augmentation de l'incidence des cancers. => tous les déficit sont des déficits de la lignée lymphoïdes
	1/ Déficit immunitaire de la lignée myéloïde	Conduit à des déficit de l'immunité innée. Il y a un défaut dans le processus de phagocytose. 1- Agranulocytose congénitale : se traduit par un déficit en neutrophiles. Défaut génétique qui touche les précurseurs des neutrophiles. 2- Déficit en adhérence leucocytaire = LAD : touche à la fois les monocytes et les neutrophiles <i>Rappel : liaison entre sélectine et adressine, une chimiokine va se fixer sur son rc → changement de conformation de l'intégrine, le neutrophile va alors s'arrêter, et va faire la migration trans-cellulaire.</i> <i>- Il y a une chaîne β des intégrines, qui s'associe à différences chaînes alpha</i> → déficit d'adhésion, et donc de migration important s'il n'y a pas d'expression de la chaîne β → la coopération B T est aussi défectueuse. Sensibilité au infection (peau, poumons, gencives). Sensibilité aux bactéries, champignons, virus. 3- Granulomatoses septiques chroniques : les bactérie se fixent à la surface d'un macrophages, qui va les phagocyter (pour cela il doit y avoir formation de phagolysosomes → destruction de la bactérie dedans par un certains nombre de molécules réactives avec l'O₂, dont le peroxyde d'hydrogène H₂O₂, et il y a une défaut dans la formation de ces dérivés). Du à deux gènes différent : mutation du gène CYTB558 (autosomique récessif), ou mutation d'un gène du complexe NADPH oxydase → déficit de la voie oxydative. Il y aura une réaction inflammatoire excessive, gonflement des ganglions lymphatiques Il y a un test NBT (qui montre que ces phagocytes ne fonctionnent pas). 4- Syndrome de Chédiak-Higashi : il y a une infiltration lymphoïde des organes + un albinisme. Du à : les phagosomes doivent détruire les bactérie, mais défaut de ciblage de la protéine bactérienne vers le lysosomes.
	3/ Déficit en facteur du complément	En fonction de l'atteinte dans le voie du complément Donne des infections récurrentes à certaines bactéries.
Immunodéficiences secondaires		
	1- Hypogammaglobulinémie acquise Origine inconnue, donne des infection récurrentes. Taux très bas d'Ig total. Les patients vont vivre jusqu'à 70-80 ans. Pas de transmission génétique. 2- Immunodéficience induites par un agent : par des médicament (cyclospyrines ..), radioth, chimioth Si traité par chimiothérapie, peut toucher des cellules immunitaire → immunodéficience Il faudra alors traiter les infections par des antibiotiques. 3- Immunodéficiences associées Associées aux hémopathies malignes et aux cancers - hémopathie de lignée B : défaut de production d'Ac → infection bactérienne sévère. Traitement par injection d'Ig - Lymphome de Hodgkin : touche l'immunité cellulaire, l'immunité humorale est normale. - Tumeurs solides : déficit de l'immunité cellulaire, souvent du à une malnutrition associée. Associées à des troubles métaboliques - malnutrition protéino-calorique « les patients disent qu'ils n'ont plus faim », c'est pas bon. - à des déficit sélectif : en oligoélément, en vitamines (A, E, C) - du à une insuffisance rénale. Associées à des infections : il y a une immunodéficience car les cellules luttent contre les infection, fragilise le système immunitaire. Associées au vieillissement : déficit global, qui conduit à une aug de la fréquence des cancer, et une aug de la fréquences des maladies auto-immunes. Associées au stress (agression physique ou psychique) 4- Syndrome d'immunodéficience acquis = SIDA En Afrique, cause de mortalité n°1, nouvelles infections en baisse de 30%. En 2012 5000 nouvelles infections par jour. HIV : 2 ARN entouré par nucléocapside, entouré par mb = lipide + protéine dont GP41 et GP120. Pour entrer : Gp120 se lie à CD4 de LT → changement de conformation de Gp120, et Gp41, qui permet la fusion. 2 chimiokines : CCR5, CXCR4 ! L'ARN est rétrotranscrit en ADNpro viral par transcriptase inverse, et intégration dans ADN par intégrase. Assemblage des protéines du VIH par protéases, et bourgeonnement des virions. (remember cycle vicieux cytokines). - Phase aigue : virus entrer, infecte LT des muqueuse → mort de cellules T - Phase de latence : mise en route du sysI → LT spécifiques du VIH (10% de nos lymphocytes) → plateau entre infection par VIH et sys I. - Phase terminale : sys I s'affaiblit, les infections prennent le dessus → destruction tissus lymphoïdes et des CD4 (<200c./mm³). Transmission : liquides de l'organismes, majo hétérosexuelle, transmission mère-enfant (trans-placentaire, à la naissance, par le lait), aiguille contaminée. Détection : LB spécifiques produisent des Ac contre molécule p24 vers 2-3e semaine → test positif après 3 semaines. TT : inhibiteur de l'entré du VIH, de la transcriptase inverse, de l'intégrase, des protéases → <u>High Reactive Anti- Retroviral Therapy HAART (association)</u>.	

4- Immunologie de la transplantation

Introduction	En 1954 1 ^{er} transplantation. Il s'agit d'implanter dans l'organisme un greffon, et selon l'endroit où on l'implante : greffe orthotopique (dans l'endroit naturel), ou hétérotopique (greffon mis à un endroit différent). Actuellement transplantation les plus fréquentes : rénales > foie > poumons > cœur > pancréas > intestin . Ce qui limite les succès de transplantations = facteurs immunologiques. Si greffe entre sujet génétiquement identiques = autogreffes, entre sujet identiques = greffe allogéniques / allogreffes, espèce différente = xénogreffes.		
Réponse immune aux allogreffes	→ Reconnaissance des alloantigène : dépend des Ag HLA (codés par les gènes de CMH I et CMH II) soit directe → les CPA du donneur (qui ont 100 000 copies de CMH), vont être reconnus par les LT alloréactif du receveur (qui reconnaissent Ag I ou II comme étrangers) : réponse très importante et violente soit indirecte → cellules dendritiques du receveur (CPA-R sur le schéma) entrent dans greffon, et vont apprendre des CMH I ou II du greffon (du donneur), et vont les présenter à des LT du receveur. → Activation des lymphocytes alloréactifs : - Directe : des CPA du greffon vont jusqu'au ganglion du greffé vont présenter CMH I, activer le LT ganglionnaire → qui va retourner sur le greffon pour faire le rejet. - Indirecte : les CPA du receveur pénètrent le greffon, vont apprendre les CMH I et II du greffon. Puis elles retournent dans les ganglions du receveur, où elles activent les LT, qui vont retourner vers le greffon pour éventuellement provoquer un rejet de greffe PS un embryon devrait être rejeté (présente des CMH du papa) : les cellules extra-embryonnaire foetale du placenta sont en contact avec les cellules immunitaire. Les cellules placentaire ont des mécanismes d'échappement comme celles employés par les cellules cancéreuses.		
Rejets de greffe	Rejet hyperaigu	Minutes/heures	→ Ac pré-existant chez le receveur qui activent le complément → provoque des lésions des cellules endothéliales, donc il y a activation des plaquettes qui s'agrègent → occlusion des vaisseaux <i>Prévention : test de « Cross Match » : on prend sérum du receveur, et des leucocytes et lymphocytes du donneur, on rajoute complément et on voit ce qui se passe.</i>
	Rejet aigu	Jours/semaines	Mais peut se produire plusieurs années après (lors de diminution d'immunosuppresseur) Des LT8 cytotoxiques vont provoquer des lésions, et Ac alloréactif qui vont provoquer l' endothélialite, lyse du greffon
	Rejet chronique	Mois/années	C'est la principale cause de rejet. LT produisent des cytokines : INFγ, TNFα, qui vont activer les macrophages/c. endothéliales/c.m.l. Ces cml prolifèrent et vont finalement obstruer les vaisseaux.
Prévention et traitement du rejet l'allogreffe	Cyclosporine	Se lie à cyclophiline, ce qui inhibe la calcineurine , (qui est habituellement activée par Ca et calmoduline), donc pas d'activation de voie NF-AT : pas de gène IL2 → bloque prolifération et différenciation des LT Utilisé bcp en prévention, et polyarthrite Mais peut provoquer à dose importante des dommages rénaux = néphrotoxicité irréversible	
	Tacrolimus ou FK506	Se lie au FK-binding protein, qui inhibe la calcineurine → ... → blocage de la croissance et différenciation des LT Agit à plus faible dose que la cyclosporine.	
	Sirolimus = Rapamycine	Se lie aussi au FK-binding protein, mais va sur mTOR , ce qui inhibe l'expansion clonale induite par l'IL2.	
	Azathioprine	inhibe le cycle cellulaire	
	Cell-sept = Ac antiCD3	Agit au niveau d'une enzyme, et bloque le métabolisme de la guanine, et bloque le cycle cellulaire. Très utilisé en combinaison avec la cyclosporine N'inhibe que un isoforme spécifique des LT = pas toxique.	
	Glucocorticoïdes	diminue l'activation de TNF, IL1, bloque PG, radicaux libre et production de NO, inhibe sécrétion de cytokines	
	Autres :	- Ac anti CD25 (anti chaîne α du rc de l'IL2) protéine de fusion CLTA4-Ig = Betalcept® - Ac anti CD154	



Réduire l'immuno-génécité des greffes :

- Vérifier qu'il y a compatibilité ABO** entre donneur et receveur, si pas de temps
 - S'il y a le temps** : typage cellulaire (compatibilité des Ag du CMH entre donneur et receveur), plus il y a de compatibilité, moins il y a de possibilité de rejet.
- Test de 3 molécules : un **CMH I HLA-A et HLA-B**, et un **CMH II (HLA-DR) (Q)**.

5- Clinique: prise en charge du patient asthmatique chronique (Brion)

Introduction	Depuis la loi HAPST (hôpital, patient, santé, territoire), les pharmaciens ont la possibilité si le patient le souhaite et le médecin le prescrit, de suivre le patient en entretient pharmaceutiques (patients sous AVK, pour les patients asthmatiques chroniques) . Au cours de ces entretient : réexplication de la formation, apprentissage de l'utilisation des dispositif, promouvoir l'observance . Information sur la pathologie, sur les complications possibles, le motiver.																						
L'asthme	Retenir dans la définition de l'asthme : maladie chronique inflammatoire des voies aériennes, qui deviennent hypersensibles, hyper-réactifs (allergènes, irritants, tabac, condition, météo, froid, humidité, pollution ..). Provoque des crises d'asthme, avec toux, sifflements, difficultés respiratoires. Il y a une bronchoconstriction des voies respiratoires, qui se remplissent de mucus : obstruction bronchique. Ces crises sont réversibles jusqu'à un certain point. - La prédominance est nocturne (5h du matin) - La stratégie c'est d'éviter les crises : stabilité. - Facteurs déclenchants : allergies, pollution, facteurs endocriniens (règles), médicaments (iatrogénie : aspirine, AINS (ibuprofene etc), les β^- (on utilisera des β_2^+), facteurs professionnels (boulangers, coiffeurs, peintres), infections bactériennes ou virales, facteurs digestifs (reflux gastro-oesophagiens), physiques (sports : y aller progressivement), tabagisme L'asthme c'est 3 à 3,5 millions de français, 8 à 9%, d'origine allergique dans 50% des cas. Les adultes atteint de forme légère à modérées se soignent vraiment mal. Rôle du pharmacien : aider au dépistage : inciter à consulter si toux persistance, sifflement, essoufflement, oppression thoracique, difficultés à respirer - alerter s'il y a des signes d'aggravation : permanence des sifflements, chute brutale du DEP (débit expiratoire de pointe), altération de l'état général																						
Stratégies thérapeutiques	Maitre mot = prévention, traitement symptomatique, contrôle de l'asthme. - Il faut prévenir des symptômes : toux, dyspnée, sifflements, prévenir les exacerbations (hivers ++), lui maintenir une activité normale et une qualité de vie, suivre les paramètre respiratoires, éviter les EI, prévenir de la mortalité de l'asthme. - On va agir sur les 2 composantes de l'asthme : - l'inflammation et l'hyper-réactivité bronchique : anti-inflammatoire stéroïdien (cortisone, prednisone, « sone », anti-histaminiques H1, un antileucotriène le Xolair®). - l'obstruction bronchique/bronchoconstriction (variable dans le temps et réversible) : β_2 mimétiques « erol », anti-cholinergiques. Pour agir sur l'insuffisance respiratoire : Oxygène. Recommandations du GINA (global initiative for asthma) : - Contrôlé : maintenir une traitement de fond à minima - Partiellement contrôlé : considérer une augmentation du traitement - Non contrôlé : accroitre traitement jusque contrôle, vérifier que le patient prend son traitement. - Exacerbation : prendre en compte rapidement. Il faut différencier Le traitement de la crise : à la demande (doit figurer sur toutes les ordonnances), doit soulager rapidement les symptômes, bronchodilatateurs. Le traitement de fond : au long cours, pour ne pas avoir de crise, et assurer le contrôle de l'asthme. - c'est TOUS les jours. A l'heure actuelle, on considère qu'il y a 5 paliers d'asthme : asthme intermittent, patient bien en général, on va traiter la crise Le patient doit avoir dans la poche son médicament de la crise et va avoir un traitement de fond Le patient doit avoir dans la poche son médicament de la crise et va avoir un traitement de fond plus fort Le patient doit avoir dans la poche son médicament de la crise et va avoir un traitement de fond encore plus fort - C'est une forme qui est essentiellement allergique, il faut le β_2 de la crise <table><tr><td></td><td>Palier 1</td><td>Palier 2</td><td>Palier 3</td><td>Palier 4</td><td>Palier 5</td></tr><tr><td>Crise</td><td colspan="5">β_2 agoniste de court délai d'action à la demande pour la crise</td></tr><tr><td>Autre</td><td></td><td>→ corticoïde inhalée à faible dose (béclométasone, budésonide, fluticasone, ciclesonide) → ou antagoniste des Rc aux leucotriènes (motélukast, le Singulair®)</td><td>→ corticoïde faible dose, avec : β_2^+ de longue durée d'action LDA (formotérol, salmétérol), Il y a des spécialité avec les deux en même temps (béclométasone + formétérol, budésonide + formétérol, fluticasone+ salmétérol) ou antagoniste rc leucotriène ou théophylline LP. → ou corticoïdes moyenne/forte dose</td><td>→ moyenne/forte dose de corticoïdes - ou β_2^+ LDA - ou + antagoniste R leucotriène - ou + théophylline </td><td>→ éventuellement corticoïdes voie orale à la dose minimale (car ont des EI très importants) → éventuellement des anti-IgE (Xolair®) : Ac monoclonal humanisé, et permet une réduction des réactions allergiques, à prescription initiale hospitalière</td></tr></table>						Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5	Crise	β_2 agoniste de court délai d'action à la demande pour la crise					Autre		→ corticoïde inhalée à faible dose (béclométasone, budésonide, fluticasone, ciclesonide) → ou antagoniste des Rc aux leucotriènes (motélukast, le Singulair®)	→ corticoïde faible dose , avec : β_2^+ de longue durée d'action LDA (formotérol, salmétérol), Il y a des spécialité avec les deux en même temps (béclométasone + formétérol, budésonide + formétérol, fluticasone+ salmétérol) ou antagoniste rc leucotriène ou théophylline LP. → ou corticoïdes moyenne/forte dose	→ moyenne/forte dose de corticoïdes - ou β_2^+ LDA - ou + antagoniste R leucotriène - ou + théophylline	→ éventuellement corticoïdes voie orale à la dose minimale (car ont des EI très importants) → éventuellement des anti-IgE (Xolair®) : Ac monoclonal humanisé, et permet une réduction des réactions allergiques, à prescription initiale hospitalière
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5																		
Crise	β_2 agoniste de court délai d'action à la demande pour la crise																						
Autre		→ corticoïde inhalée à faible dose (béclométasone, budésonide, fluticasone, ciclesonide) → ou antagoniste des Rc aux leucotriènes (motélukast, le Singulair®)	→ corticoïde faible dose , avec : β_2^+ de longue durée d'action LDA (formotérol, salmétérol), Il y a des spécialité avec les deux en même temps (béclométasone + formétérol, budésonide + formétérol, fluticasone+ salmétérol) ou antagoniste rc leucotriène ou théophylline LP. → ou corticoïdes moyenne/forte dose	→ moyenne/forte dose de corticoïdes - ou β_2^+ LDA - ou + antagoniste R leucotriène - ou + théophylline	→ éventuellement corticoïdes voie orale à la dose minimale (car ont des EI très importants) → éventuellement des anti-IgE (Xolair®) : Ac monoclonal humanisé, et permet une réduction des réactions allergiques, à prescription initiale hospitalière																		
Les formes inhalées	Il faut absolument privilégier la voie inhalée. <table><tr><td>Avantages</td><td> - diminuent les EI généraux - augmentent l'efficacité totale (va directement dans les poumons) - rapidité d'action </td></tr><tr><td>Inconvénients</td><td> - EI locaux (corticoïdes inhalés, se rincer la bouche sinon risque de candidose, et la voix deviens de plus en plus rauque). - Nécessité d'un coordination inspiratoire (il y a un apprentissage) - quelques dispositifs sont encombrements - coût, goût. </td></tr></table>					Avantages	- diminuent les EI généraux - augmentent l'efficacité totale (va directement dans les poumons) - rapidité d'action	Inconvénients	- EI locaux (corticoïdes inhalés, se rincer la bouche sinon risque de candidose, et la voix deviens de plus en plus rauque). - Nécessité d'un coordination inspiratoire (il y a un apprentissage) - quelques dispositifs sont encombrements - coût, goût.														
Avantages	- diminuent les EI généraux - augmentent l'efficacité totale (va directement dans les poumons) - rapidité d'action																						
Inconvénients	- EI locaux (corticoïdes inhalés, se rincer la bouche sinon risque de candidose, et la voix deviens de plus en plus rauque). - Nécessité d'un coordination inspiratoire (il y a un apprentissage) - quelques dispositifs sont encombrements - coût, goût.																						

Le traitement de la crise	Il faut qu'il ait une courte délai d'action (CDA)/action rapide (AR). - Salbutamol (Ventoline®), Terbutaline. → salbutamol existe sous forme de suspension (aérosol doseurs, spray) → ces deux produits existent sous forme de poudres, et sous forme de solution pour nébuliseur. → existent aussi sous forme injectable : sous-cutanée de terbutaline, ou aussi les deux en perfusion IV. → obligatoire sur tout ordonnance, l'avoir toujours dans la poche. Si pas d'amélioration en 10-15 minutes, 2e prise, si encore non, envisager le samu. Normalement pas y avoir plus de 4 doses par semaines (soit un flacon de 200 doses par an), pour les sportif droit de prendre une dose préventive avant le sport, aussi prendre en compte qu'il y ait besoin de ventoline à plusieurs endroits.
Traitement de fond de l'asthme	Voie inhalée bien plus préférable que per os. Ces produits sont lipophiles, une durée d'action globalement de 12h (donc 2 prises par jour). Délai d'action : salmétérol 15 minutes, formotérol 3 minutes Pour les association avec des corticoïdes, il y a des spécialités : - salmétérol + fluticasone Seretide® - formotérol + budésonide Symbicort® - formotérol + béclo-métasone Innovair® <i>formotérol : on peut à la fois l'utiliser en longue durée d'action, et courte durée. Fait partie de Symbicort®, et Innovair® (100 «et 200») → peuvent être utilisées pour la crise (mais pas le Symbicort 400 ®!!)</i> On peut utiliser des corticoïdes par voie orale (prednisolone, prednisone), quand il y a des crises répétitives : cure de 5 jours Deux mots sur le Montélukast Singulair® : il est ajouté lorsqu'un asthme ne répond pas suffisamment bien à l'association corticoïde + β2 CDA, et en traitement préventif de l'asthme déclenché par l'effort. Attention c'est un inhibiteur du CYP2C8 (attention aux interactions). ① β² de longue durée d'action INHALES Salmétérol SEREVENT® Formotérol FORADIL® PER OS Bambutérol OXEOL® Terbutaline BRICANYL® LP • Durée d'action 12 h ② Corticoïdes INHALES Béclométasone } Suspension (aérosol doseur) } Poudre Fluticasone } Budésonide } Ciclesonide } Solution pour nébuliseur • Action dose dépendante • Plan de prise : 2 bouffées 2 fois par jour On ne peut pas prendre des β2 agoniste LDA seuls !
Les dispositifs	→ multidose : turbuhaler, easy haler ..., aussi multidose « multi-unit doses » → unidose → Les nébuliseurs : il y a un récipient dans lequel on met le médicament (corticoïdes, β2 LDA .. en solution), et dispositif qui se met dans la bouche, et par pression dans le nébuliseur pousse les particules jusque dans les bronches (ou bien un masque).
Optimisation du traitement	essentiel (les crises sont surtout à 5h du matin) → le VMES (volume expiratoire max/sec), et Dep (débit expiratoire de pointe) ont leur valeur la plus important à 18h = acrophase, et la valeur la plus faible à 5h du matin = batyphase - parallèlement : - histamine sécrétée par paraS (bronchoconstricteur), est maximum à 5h du matin - cortisol et Adr = bronchodilatateur au contraire s'effondrent à 5h du matin. La grossesse : c'est comme tout le monde Les enfants : globalement comme tout le monde aussi. Il ne faut plus parler d'état de mal asthmatique, mais asthme aigu grave, qui s'accompagne d'une freq respiratoire sup à 30 cycle/min, une freq cardiaque sup à 120 bpm, un DEP inf à 30% de la théorie : si malgré des β2 CDA on peut pas lever la crise → samu et mise du patient sous oxygène +/- nébulisation de β2+ ou corticoïdes IV. → Les patients à risque : - ceux qui ont en plus de l'asthme (traité par β2+) de l'HTA et qui sont traités par β2- → il faut traiter asthme par β2+, et une autre classe thérapeutique pour l'HTA. Aussi attention aux AINS. - β2+ et corticoïdes augmentent la glycémie → diabétiques à risque. Seront traités, et sa glycémie aura un suivi plus régulier que pour un patient normal. - β2+ et corticoïdes entraînent une hypokaliémie : attention aux patients qui prennent des médicaments déjà hypokaliémisants → on va surveiller plus fréquemment la kaliémie. Si un patient prend plus de 3 β2+ CDA par semaine (en dehors du sport), il doit prendre un traitement de fond. Et des corticoïdes inhalés : candidoses, donnent une voie plus grave → il faut faire l'inhalation puis se laver la bouche. Interaction : avec azolés, et ritonavir pour le SIDA. Il faut apprendre au patient à utiliser les formes, lui apprendre faire la démonstration, puis lui faire faire. Sur les spray pas de numération de doses, on peut tester dans l'eau (si vide flotte, si plein coule) : ça marche, mais c'est pas génial de faire ça.
Education	Il faut mesurer le DEP du patient : valeurs normales (tenir compte de sexe, et de taille). Faire à heure fixe. → peak flow = débitmètre de pointe → piko6 : plus petit, affiche numérique Le plus important à l'heure actuelle : on veut que l'asthme soit contrôlé. Il y a 5 critères à savoir → symptômes diurnes, limitations des activités, symptômes nocturnes, B2 de secours (CDA régulièrement?), valeur DEP/VMES. → pour un asthme pas contrôlé : rien de tout ça (moins de 2 symptômes diurnes, moins de 2 β2 par semaine) → asthme partiellement contrôlé : si invalidation d'au moins 2 critères → asthme non contrôlé si au moins 3 critères pas validés si asthme pas contrôlé, avant de changer de traitement, - il faut voir l'observance (50% des patients à asthme modéré n'ont pas une observance satisfaisante). - vérifier si la technique d'inhalation est la bonne. - éventuellement chercher des facteurs aggravants → en fonction de ça adapter le traitement, ou passer au pallier supérieur de stratégie. Il faut suivre l'efficacité ET la tolérance - corticoïdes inhalés : candidoses, raucité de la voix, léger retard de croissance chez les enfants. - β2+ inhalés : tremblement, vertiges, palpitations, tachycardie, hypokaliémie, augmentation de glycémie → tout ça n'arrive que s'il y a un surdosage. - Montélukast : asthénie, somnolence, étourdissement, il faut les prendre le soir.

Il faut évaluer (5 paliers), traiter, suivre (l'efficacité et la tolérance)

→ ce qu'on veut c'est le **contrôle de l'asthme.**

→ il faut éduquer (entretiens), gérer les expositions facteurs de risque, et vérifier l'observance.

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 citrulinés (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

Chapitre 5 : Pharmacologie des traitements de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

I- Introduction : rappels sur l'asthme et la BPCO

a. Physiologie des voies respiratoires

On distingue les **zones de conduction** (fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles terminales) dont le rôle est de filtrer, d'humidifier et de réchauffer l'air mais ne participe pas à l'hématose (échange gazeux air-sang) (= **Espace mort anatomique**) et la **zone respiratoire** (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles pulmonaires) dont le rôle est d'abriter les échanges gazeux entre le sang et l'air alvéolaire (= **hématose**).

b. L'asthme

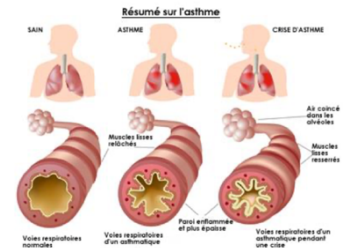
L'asthme (réaction inflammatoire de type 2) est un syndrome obstructif qui se caractérise par :

- Une **hyperréactivité bronchique à des stimuli** (allergènes, tabac, pollution...)
- Une **inflammation bronchique** (infiltration de cellules inflammatoires dans la paroi bronchique)
- **Remodelage bronchique** (processus de réparation de l'inflammation)

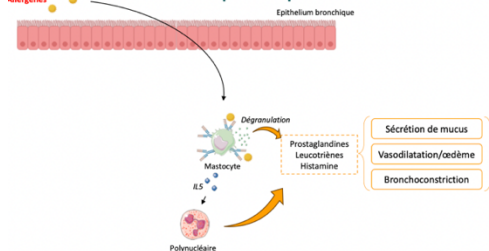
Cette obstruction est réversible, et cela concerne 6 à 8% des patients en France.

Le débitmètre de pointe permet d'évaluer ses capacités respiratoires, : permet de repérer le début de crise puis suivre l'effet du traitement.

Ainsi, une personne saine a donc des bronches bien ouvertes. Un asthmatique, à cause de cette inflammation bronchique, les bronches s'abaissent dû aux stimulations.



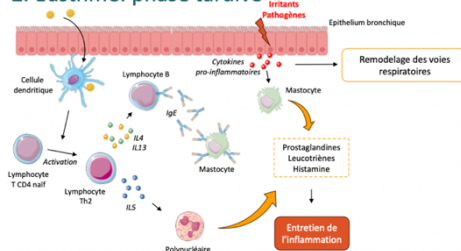
2. L'asthme: phase précoce



Lorsque les allergènes sont au contact de l'épithélium bronchique, les DC présentent ces allergènes aux LT CD4 naifs qui activent les LTH2. Ces derniers sécrètent principalement IL13 provoquant l'activation des LB qui sécrètent des IgE spécifiques de l'allergène. Ils peuvent provoquer la dégranulation des mastocytes permettant la libération de médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes, histamine = vasoD / œdème = rétrécissement des bronches + BronchoC + sécrétion mucus = syndrome obstructif = ASTHME.

Les LTH2 peuvent aussi sécréter des IL5 se qui activent les polynucléaires éosinophiles qui font la même chose. 3^{ème} voie indépendante des allergènes : sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les C épithéliales bronchiques lorsqu'elles sont agressées par des polluants, irritants, pathogènes. Activation mastocytes puis re même chose. Ces cytokines qui aussi agir sur l'épithélium bronchique pour faire un remodelage des voies respiratoires. Les médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, histamine) participent à l'entretien de l'inflammation.

2. L'asthme: phase tardive



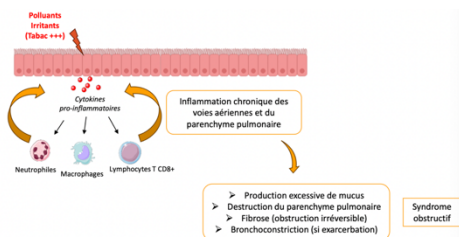
c. La bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO)

D'autres syndromes obstructifs :

- **Bronchite chronique** : inflammation chronique des bronches
- **Emphysème** : distension permanente des espèces aériens au-delà des bronchioles terminales avec destruction des parois alvéolaires :
 - Perte d'élasticité des alvéoles : l'air est emprisonné et n'est plus expulsé entraînant l'abaissement permanent du diaphragme
 - Principalement chez les fumeurs, mineurs (ceux qui travaillent dans les mines), déficit congénital en alpha-1antitrypsine,...
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** : bronchite chronique et emphysème dû surtout à u tabac

Cette BPCO est classée (grades GOLD) selon son Tiffeneau (qui doit être de 80%) et du VEMS. Si **VEMS/CVF est inférieur à 70% et le VEMS diminué** :

- Stade 1 (léger) : VEMS $\geq$ 80% de la valeur prédite
- Stade 2 (modéré) : 50% $\leq$ VEMS < 80% valeur prédite
- Stade 3 (sévere) : 30% $\leq$ VEMS < 50M valeur prédite
- Stade 4 (très sévère) : VEMS < 30% valeur prédite



L'agression débute via des polluants irritants (surtout le tabac) qui provoquent la sécrétion de cytokines pro-inf par les C épithéliales bronchiques qui activent des C inf et qui à leur tour activent des cytokines qui entretiennent l'infl = cercle vicieux.

	Asthme	BPCO
Conséquences cliniques	- Episodes de bronchoconstriction aigue, généralement réversible. - Symptômes de la crise : dyspnée, sifflements, oppression thoracique, toux. - Plus fréquemment diagnostiqué chez les jeunes adultes	- Obstruction chronique progressive et généralement irréversible des voies respiratoires. - Remodelage des voies respiratoires, perte d'élasticité et destruction des alvéoles. - Symptômes : dyspnée chronique, emphysème, toux productive, infections respiratoires fréquentes. - Surtout observé chez les fumeurs de longue date et les sujets âgés.
Objectifs du traitement	- Contrôler l'inflammation - Réduire la fréquence et la gravité des crises - Améliorer la qualité de vie	- Réduire les symptômes et la fréquence des exacerbations - Ralentir la progression de la maladie - Améliorer la tolérance à l'effort
Stratégies thérapeutiques	- Traitement de la crise = phase précoce = symptomatique → Bronchodilatation (asthme et BPCO) - ± traitement étiologique = chronique = phase tardive → Empêcher l'inflammation (asthme >> BPCO)	

II- Les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO

a. Les bronchodilatateurs

C'est un traitement symptomatique qui vise à élargir les voies respiratoires (bronchodilatation) en relaxant les muscles lisses bronchiques. Ces médicaments sont pris par voie inhalée entraînant une action locale (sauf la théophylline).

Dans les alvéoles, on retrouve des systèmes de régulations qui sont dépendants de la teneur en CO₂ avec une modification du diamètre des bronchioles. Si la **pression partielle en CO₂ alvéolaire augmente**, des systèmes facilitent la dilation des bronchioles pour permettre une augmentation de l'élimination du CO₂. Si la **pression partielle en CO₂ alvéolaire est faible**, cela conduit à une **bronchoconstriction**.

L'effet **sympathique** agit sur des récepteurs **β2** créant une **bronchodilatation**. Quand on veut soigner l'asthme, on utilise des agonistes des récepteurs β2 adrénergiques (salbutamol...). L'effet **parasympathique** agit sur des récepteurs **M3** entraînant une **bronchoconstriction**.

Les agonistes β_2 adrénergiques : principalement en stimulant les Rc du système sympathique

Rc $\beta_2 \rightarrow$ Activation protéine Gs $\rightarrow$ Activation AC $\rightarrow \uparrow$ AMPc $\rightarrow$ Activation PKA $\rightarrow$ Phospho et activation MLCP $\rightarrow$ Déphospho MLC $\rightarrow$ Relaxation

Ex : Le salbutamol agit sur ces Rc $\beta_2 \rightarrow$ relaxation du muscle lisse bronchique $\rightarrow$ bronchodilatation

Agoniste β_2 de court délais d'action	Agoniste β_2 de longue durée d'action
Salbutamol (Ventoline®), Fénotérol (Bronchodual® en assoc), Terbutaline (Bricanyl®)	Salmétérol (Serevent®), Formotérol (Foradil®), Indacatérol (Onbrez®), Olodatérol (Striverdi®)
Effet rapide (5 min) mais de courte durée (4 à 6h)	Effet retardé (15 min) mais prolongé (12 à 24h)
Traitement de la crise d'asthme (1 ^{ère} intention). Prévention de l'asthme d'effort. Asthme aigue grave. Exacerbation de BPCO sévère	Traitement de fond en monothérapie (BPCO et asthme) ou en association à un glucocorticoïde (asthme)

Utilisation la plupart du temps par inhalation (mauvaise tolérance en systémique)

- Bambutérol (Oxeol®) : seul BALA par voie orale (en cas d'impossibilité de la voie inhalée)
- Salbutamol et terbutaline injectables si crise sévère avec inhalation impossible

Effets indésirables locaux (irritation de la gorge, toux)

Effets indésirables liés à la stimulation des β_2 systémique (même si inhalés)

- Phénomène de tolérance
- Sécrétion d'insuline $\rightarrow$ hypoglycémie et hypokaliémie
- Vasodilatation périphérique $\rightarrow$ tachycardie réflexe (+ stimulation croisée de β_1 à doses fortes ou répétées)
 - $\rightarrow$ précaution d'emploi si antécédents cardiovasculaires
 - $\rightarrow$ CI de voie orale ou systémique si infarctus du myocarde aigu, angor instable ou insuffisance coronarienne sévère

Autres EI : tremblements (fréquents)

Les antagonistes muscariniques : principalement en bloquant les Rc du système parasympathique

Ce sont des Rc métabotropiques (RCPG) : une seule protéine à 7 domaines transmembranaires, couplée à une protéine G. La réponse est lente, excitatrice ou inhibitrice. On trouve 5 sous-types : M1 à M5. M1, M3 et M5 activent la protéine Gq $\rightarrow$ activation phospholipase C $\rightarrow$ IP3 + DAG $\rightarrow \uparrow$ [Ca²⁺] + activation PKC.

Au niveau des muscles lisses (autres que vasculaires), le Rc M3 active la protéine Gq $\rightarrow$ activation phospholipase C $\rightarrow$ IP3 + DAG $\rightarrow \uparrow$ [Ca²⁺] $\rightarrow$ activation MLCK $\rightarrow$ Contraction. Au niveau de l'intestin : $\uparrow$ péristaltisme. Au niveau des bronches : bronchoconstriction.

Les antagonistes muscariniques bloquent les Rc M3 des muscles lisses des bronches ce qui inhibe la bronchoC induite par l'acétylcholine.

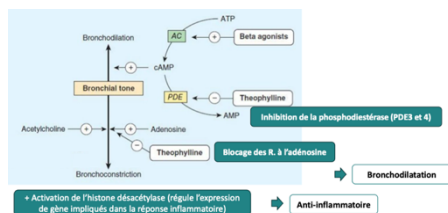
Ex : l'acétylcholine provoque une bronchoC. Si on utilise des antagonistes des Rc muscariniques M3 comme l'ipratropium ou tiotropium, ils inhibent le tonus parasympathique, provoquant une bronchoD + inhibition de la sécrétion du mucus.

Antagoniste M3 de court délais d'action (MACA)	Antagoniste M3 de longue durée d'action (MALA)
Ipratropium (Atrovent®)	Tiotropium (Spirive®), Glycopyrronium (Seebri Breezhaler®), Umécidinium (Incruse Ellipta®)
Effet rapide (2-3 min) mais de courte durée (4 à 6h)	Effet retardé (15 min) mais prolongé (24h)
Traitement de la crise d'asthme (2 ^{ème} intention). Prévention de l'asthme d'effort. Exacerbation ou bronchospasme de BPCO. En complément d'un BACA.	Traitement de fond en monothérapie (BPCO et asthme) ou en association à un BAMA.
Effet bronchodilatateur moins puissant que agoniste β_2	

Administration uniquement par voie inhalée. Effets indésirables : effets atropiniques +++ :

- Sécheresse buccale
 - Mydriase et difficulté de l'écoulement de l'humeur aqueuse (en cas de projection oculaire)
 - Tachycardie, rétention urinaire, constipation, confusion / trouble du sommeil, céphalées
- Précaution d'emploi : glaucome, troubles du rythme, hypertrophie de la prostate, insuffisance rénale.

Bases xanthiques (Théophylline) :



La théophylline est un inhibiteur de la phosphodiestérase PDE 3 et 4. Les β agonistes favorisent la production d'AMPc entrainant une bronchoD. L'AMPc est dégradée par la PDE en AMP (ce qui désactive en quelque sorte l'AMPc). La théophylline, en inhibant la PDE augmente la quantité d'AMPc et donc prolonge la bronchoD. La théophylline peut aussi bloquer les R à l'adénosine qui a un effet bronchoD. Enfin la théophylline peut activer l'histone désacétylase qui régule l'expression de gène impliqués dans la réponse inflammatoire entrainant un effet anti-inflammatoire.

Indications : Voie orale (Dilatane®, Tedralan®) : ttt de fond asthme et BPCO (dernière ligne)

Pharmacocinétique : Métabolisme hépatique complexe et sujet à variabilité (90% CYP1A2), nombreuses interactions médicamenteuses.

EI : nombreux et parfois graves (céphalées, tachycardie, vomissements, convulsions...) $\rightarrow$ Marge thérapeutique étroite Interactions avec inhibiteurs / inducteurs enzymatiques / Insuffisants cardiaques et coronariens.

b. Les anti-inflammatoires

Médicaments dont le rôle est de réduire l'inflammation des voies respiratoires, en ciblant les processus inflammatoires. Rôle dans :

- **Asthme** : Inflammation chronique éosinophilique qui nécessite un traitement de fond pour réduire la fréquence des crises.
- **BPCO** : inflammation neutrophilique chronique, les anti-inflammatoire sont moins efficaces mais utilisés dans les cas graves.

Corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Corticostéroïdes = glucocorticoïdes = anti-inflammatoires stéroïdiens = AIS. Récepteurs nucléaires $\rightarrow$ favorisent la transcription de certains gènes. **Mécanismes d'action** :

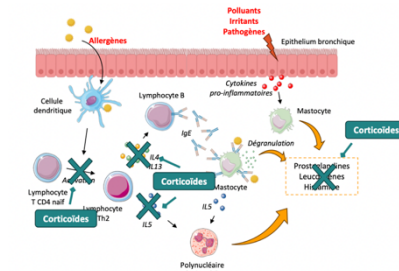
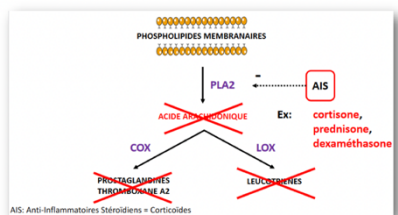
- Réduisent l'inflammation bronchique en diminuant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, leucotriènes).
- Réduction de l'œdème et de l'hyperréactivité bronchique.

Le cortisol, molécule endogène, se fixe dans les C inflammatoires sur des Rc nucléaires et favorisent ou inhibent la transcription de médiateurs de l'inflammation, notamment en diminuant les prostaglandines entrainant un effet anti-inflammatoire :

- Trans-activation : annexine 1 : inhibe PLA2 et $\downarrow$ prostaglandines.
- Trans-répression : cytokines, enzymes (NOS, PLA2...)

Les CSI sont des agonistes des Rc au cortisol. Ils miment donc les effets du cortisol et ont donc un effet anti-inflammatoire.

Corticostéroïdes inhalés (CSI)



Les corticoïdes agissent à différents endroits sur la cascade de l'asthme : sur la synthèse d'IL-4 et 13 et sur l'activation des LT.

Médocs inhalés	Médocs par voie orale
Fluticasone (Flixotide®), Béclométazone (Becotide®), Budésonide (Pulmicort®), Ciclésonide (Alvesco®), Mométasone (Asmanex®)	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Méthylprednisolone, Prednisone, Prednisolone
Traitement de fond en association (seulement formes avancées pour la BPCO)	Fond : asthme très sévère seulement Aigue : asthme épisode grave ou exacerbation sévère (14 jours max)

Effets indésirables :

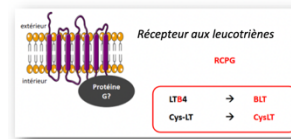
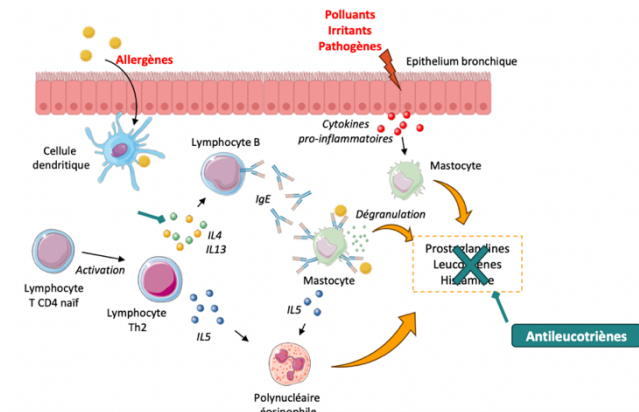
• Locaux : dysphonie, candidose oropharyngée +++.

• Systémiques (en cas de doses élevées ou usage prolongé) : syndrome de Cushing, troubles endocriniens, troubles métaboliques, troubles hydro-électrolytiques

Précautions : Rincer la bouche après chaque utilisation pour éviter les infections locales. Utilisation de la plus faible dose efficace pour limiter les effets indésirables systémiques.

Contre-indications : États infectieux, viroses en évolution, États psychotiques non contrôlés, Vaccins vivants

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes :



Leucotriènes = médiateurs inflammatoires produits par les cellules immunitaires

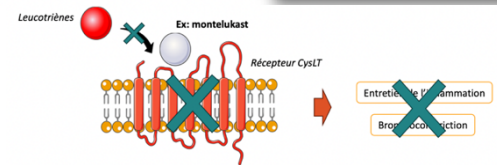
VAISSEAUX

LTB4	→ Chimiotactique*
LTB4, LTC4, Cys-LT	→ Exsudation des protéines* plasmatiques → ↑ perméabilité vasculaire*

BRONCHES

Cys-LT	→ Bronchoconstricteurs
LTB4	→ ↑ sécrétion de mucus

Cours de V. Besson : « Pharmacologie des Eicosanoïdes » (UE 1 : Physiologie/pharmacologie)



- **Mécanisme d'action :**
 - Blocage des récepteurs CysLT
- **Effets :**
 - Diminution de l'inflammation
 - Diminution de la bronchoconstriction

Molécule : Montelukast (Singulair®)

Administration : voie orale

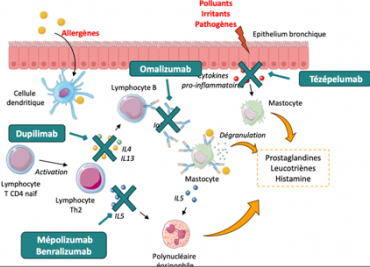
Indications :

- **Asthme :** Traitement de fond en complément des CSI (asthme léger à modéré), surtout dans les formes d'asthme allergique ou induit par l'effort.
- **BPCO :** Peut d'indications en raison de leur efficacité limitée.

Effets indésirables : Céphalées, douleurs abdominales, réactions d'hypersensibilité rares mais graves (syndrome de Churg-Strauss), augmentation des transaminases sériques. Surveillance recommandée en cas d'utilisation prolongée.

Anticorps monoclonaux (biothérapies) :

Anticorps monoclonaux ciblant des médiateurs spécifiques de l'inflammation



Indication :

- Asthme sévère non contrôlé
- Dépend du type d'inflammation (allergique, taux d'éosinophiles, d'IgE, de monoxyde d'azote...)
- Toujours en addition et si non contrôlé par CSI + BALA
- Absence de comparaison des anticorps entre eux → positionnement difficile dans la stratégie thérapeutique
- **BPCO :** Usage limité.

Administration : Injections sous-cutanées, toutes les 2 à 4 semaines.

Effets indésirables : Réactions au site d'injection, céphalées, fièvre, risque de réactions anaphylactiques (rare).

Les anti-IgE :

Mécanisme d'action : Liaison à l'IgE circulante, empêchant son interaction avec les R_c FcεRI sur les mastocytes et basophiles.

Effets pharmacologiques :

- Inhibition de la dégranulation mastocytaire IgE-dépendante
- Diminution de la réponse immunitaire induite par un allergène

→ **Indication :** Asthme sévère allergique

Les anti-IL-5 :

Mécanisme d'action :

- Mepolizumab : cible l'IL-5, cytokine essentielle à la maturation des éosinophiles.
- Benralizumab : cible directement les récepteurs de l'IL-5 sur les éosinophiles.

Effets pharmacologiques : Inhibition de l'activation et prolifération des éosinophiles

→ **Indication :** asthme sévère à éosinophiles

Les anti-IL-4 et IL-13 :

Mécanisme d'action :

- Fixation à la sous unité α des récepteurs IL-4R et IL-13R
- Inhibition de la voie de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13

Effets pharmacologiques : Diminution de l'inflammation de type 2 (inflammation médiée par les Th2)

→ **Indication :** asthme sévère à inflammation de type 2 (éosinophiles sanguins élevés)

Les anti-TSLP (lymphopoïétine stromale thymique cytokine) :

Mécanisme d'action : Liaison et inhibition de la lymphopoïétine stromale thymique cytokine (TSLP), synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires

Effets pharmacologiques : Réduction de biomarqueurs et cytokines (éosinophiles, IgE, FeNO, IL-5, IL-13)

→ **Indication :** Asthme sévère associé ou non à réaction inflammatoire de type 2



Conclusion sur les anti-inflammatoire :

Asthme > BPCO

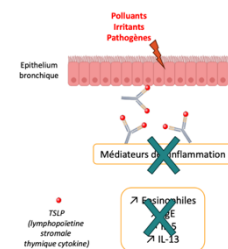
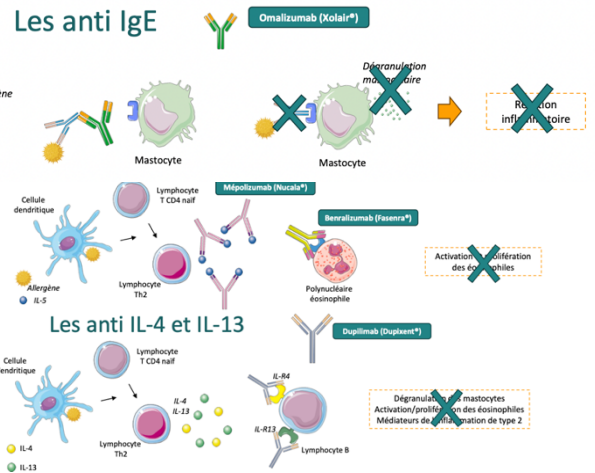
Différents niveaux d'action → différentes stratégies thérapeutiques

- Corticostéroïdes inhalés = élément thérapeutique majeur du traitement de fond de l'asthme.
- Antileucotriènes = complément dans les formes d'asthme allergique.
- Biothérapies = options supplémentaires pour les asthmes sévères.

c. Autres traitements

Traitements complémentaires utiles dans certains cas spécifiques d'asthme et de BPCO.

Oxygénothérapie :



- Contenu: Administration d'oxygène pendant 15h/jour (notamment la nuit et lors d'exercice physique)
- Objectif : Augmenter PaO₂ et diminuer PaCO₂
- Indications : Insuffisance respiratoire chronique dans la BPCO avancée (patients non-fumeurs uniquement).

Réhabilitation respiratoire :

- Contenu : Exercices de renforcement, conseils sur la respiration et éducation.
- Objectif : Améliorer la capacité physique et la qualité de vie des patients atteints de BPCO.
- Efficacité : Diminue les exacerbations et les hospitalisations dans la BPCO.

Autres :

- Antibiothérapie pour éviter les complications infectieuses lors d'exacerbation de BPCO
- Chirurgie voire transplantation pulmonaire dans les cas extrêmes

III- Perspectives thérapeutiques en développement

Vers de nouvelles thérapies :

Les besoins en recherche : Les traitements actuels n'apportent pas un contrôle complet pour tous les patients. La BPCO en particulier manque de traitements spécifiques ciblant la composante inflammatoire neutrophilique.

Axes principaux :

- **Biothérapies innovantes :** Expansion des anticorps monoclonaux ciblant de nouveaux médiateurs de l'inflammation (IL-17, IL-33) pour les cas sévères de BPCO.
- **Inhibiteurs de voies inflammatoires spécifiques :** Exploration d'inhibiteurs ciblant les voies JAK-STAT, par exemple, qui jouent un rôle dans l'inflammation chronique.

Rôle du microbiome et traitements personnalisés

Microbiome pulmonaire et inflammation :

- Impact du microbiome pulmonaire et intestinal sur la sévérité de l'asthme et de la BPCO ?
- Objectif : Développer des probiotiques ou des stratégies de modulation du microbiome pour réduire l'inflammation bronchique.

Médecine personnalisée :

- Profilage génétique et phénotypique des patients pour adapter le traitement au profil spécifique de l'inflammation (ex. asthme éosinophilique vs neutrophilique).
- Exemples en cours : biothérapies adaptées aux niveaux d'IgE, d'IL-5 et d'autres biomarqueurs

IV- Médicaments contre-indiqués dans l'asthme

Du fait de leurs mécanisme d'action, certains médicaments sont contre-indiqués dans l'asthme

Bêta-bloquants : *Propranolol, aténolol*

Mécanisme : blocage des récepteurs β₂ → bronchospasme chez les patients asthmatiques.

Niveau:

- CI absolue toute forme d'asthme pour les β-bloquants non sélectifs.
- CI absolue dans l'asthme sévère pour les bêta-bloquants cardiosélectifs (précaution d'emploi pour autres formes)

AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) : *Ibuprofène, diclofénac*

Mécanisme : peuvent induire une crise d'asthme, surtout chez les patients avec une hypersensibilité à l'aspirine (asthme induit par l'aspirine).

Niveau : CI absolue chez les patients ayant un asthme induit par l'aspirine (AIA). Précaution d'emploi dans d'autres cas, en fonction de la sensibilité individuelle.

Opioides : *Codéine, morphine*

Mécanisme : dépression respiratoire → accumulation de sécrétions bronchiques → exacerbation des symptômes respiratoires.

Niveau : Précaution d'emploi (à éviter si possible, ou utiliser avec prudence sous surveillance médicale)

Anticholinergiques systémiques : *Certains antidépresseurs tricycliques, médicaments pour la rétention urinaire*

Mécanisme : épaississement des sécrétions bronchiques → augmente le risque d'obstruction des voies respiratoires.

Niveau : Précaution d'emploi (en cas de besoin strict, sous surveillance étroite)

V- Conclusion

- Action sur la bronchoconstriction et/ou l'inflammation
- Asthme : prise en charge combinée bronchodilatateurs + anti-inflammatoires
- BPCO : surtout bronchodilatateurs, complétée par anti-inflammatoires dans les cas sévères
- Médicaments de la crise ≠ traitements de fond
- Principalement médicaments inhalés à action locale, mais alternative systémique (voie orale, injection) pour les cas sévères
- Mais attention aux EI qui peuvent être systémiques

Prise en charge et rôle du pharmacien

Prise en charge thérapeutique selon la sévérité, l'étiologie, les comorbidités

Rôle du pharmacien :

- Education des patients : Utilisation correcte des dispositifs d'inhalation. Adhésion thérapeutique et de reconnaissance des symptômes d'exacerbation.
- Sensibilisation et prévention : Limiter/éviter les allergènes et facteurs déclenchants (irritant, froid, exercice, tabac, médicaments, toxiques...), Arrêt du tabac+++ ; vaccination antigrippale et anti pneumococcique à partir du stade modéré.
- Surveillance et suivi : Réévaluation régulière du traitement pour détecter les effets indésirables et adapter les doses et les classes de médicaments selon l'évolution de la maladie.

