**FICHE Immuno – cours 8 : Immunosupression et corticothérapie**

**Introduction :**

Les immunosuppresseurs sont utilisés dans 2 cas : traitement des maladies auto-immunes et greffe.

**I. Les glucocoticoides**

Lors de l’inflammation, il y production de GC qui exerce un rétro-contrôle négatif sur le SI.

Les GC ont 2 effets sur l’immunité :

1. Effet anti-inflammatoire +++ par action sur toutes les cellules impliquées dans l’inflammation.

2. Un effet anti-lymphocyte T via modification des interactions entre cellules dendritiques et lymphocytes T.

Mode d’action : les GC sont lipophile -> fixation à leur recepteur en IC -> passage du complexe dans le noyau -> fixation à l’ADN (motifs GRE).

Le complexe GC + recepteur agit sur l’ADN comme un facteur de transcription qui augmente la production de protéines anti-inflammatoire et inhibe celle de protéines pro-inflammatoires.

Effets secondaires (très important selon le prof +++) :

- Effets cataboliques : fragilité cutanée et muqueuse (risque d’hémorragie digestive) ; osseuse ; musculaire.

- Effets métaboliques : rétention hydro-sodée (HTA) et hyperkaliémie ; dyslipidémie ; diabète -> risque de complications micro et macro-angiopathie (athérosclérose et ostéonécrose).

- Effets immunosuppresseurs : risques infectieux augmenté.

- Effets psychotropes : confusion, délire, trouble du sommeil.

**II. Les immunosuppresseurs anti-prolifératifs**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **IS anti-prolifératifs** | Inhibiteurs des bases puriques | Azathioprine (Imurel) | action prédominante sur les LT et NK en bloquant leur différenciation. Toxicité médullaire et hépatique. |
| Mycophénolate mofétyl (MMF) | inhibiteur réversible de l’Inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH) enzyme clé de la synthèse de novo des purines entrainant une déplétion lymphocytaire spécifique T (action modérée sur les LB). Toxicité digestive, hépatique et hématologique |
| Anti-folique | methotrexate | Inhibiteur la synthèse d'acide folique indispensable à la synthèse des bases nucléiques (uridine, thymidine) en se combinant à la dihydrofolate réductase. Toxicité rénale, hépatique et pulmonaire |
| Agents alkylants | Cyclophosphamide (Endoxan) | dérivés des moutardes à l’azote. Ils bloquent le cycle cellulaire en G2 en se fixant sur l’ADN par leurs radicaux alcoyl. Ils sont efficaces pour les cellules à renouvellement rapide (lymphocytes activés). Toxicité hématologique, digestive |

**III. Les anticorps anti-lymphocytes**

Ac chimériques murins ou humanisés qui reconnaissent des motifs présents à la surface des lymphocytes.

-Anti-thymocytes globulines (ATG)

-Alemtuzumab (anti-CD52)

-Rituximab (anti-CD20) : Ac monoclonal humanisé chimérique dirigé contre le déterminant CD20. Le CD20 est spécifique de tous les lymphocytes B, non exprimé sur cellules souches, les cellules dendritiques, pré-B et plasmocytes.

 Mécanismes d’action: le Rituximab peut neutralisé les LB de 3 manières :

 -ADCC: Recrutement de cellules NK, macrophages et monocytes par fixation du Rituximab à leurs récepteurs Fc entraînant la libération de perforines et granzymes qui tuent la cellule.

-CDC: Fixation au complexe rituximab-CD20 du C1q entraînant l’activation de la cascade du complément jusqu’au complexe d’attaque membranaire qui perfore la cellule.

\_Apoptose: mort programmée du lymphocyte B reconnu par le Rituximab.

**IV. Les immunosuppresseurs anti-cytokiniques**

**Anti-TNF alpha**

Le TNF alpha est l’effecteur final de l’inflammation. Les anti-TNF sont classés en 2 grandes familles : les anticorps monoclonaux anti TNF qu’on a humanisé et les récepteurs solubles au TNF.

 **Antagoniste de l’IL-2**

L’activation lymphocytaire T a besoin de 4 signaux :

1) Reconnaissance de l’antigène par le TCR, entrainant une cascade de signalisation dépendant du calcium qui va activer le complexe calcineurine-calmoduline permettant de déphosphoryler NFAT le rendant ainsi actif ; il y a un peu d’IL2 produite.

2)Signal de costimulation par le CD28 ou CD40L, indépendant du calcium.

3)Amplification : IL2 qui se fixe sur son récepteur et stimule la production IL2

4)Prolifération de la cellule.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Cible/mécanisme d’action | métabolisme | toxicité |
| **Antagoniste de l’IL-2** | Ciclosporine | anti-calcineurine bloquant le complexe calcineurine/calmoduline empêchant la déphosphorylation de NFAT et donc l’activation lymphocitaire -> diminution de la production d’IL2.Spécifique des LT | hépatique via le cytochrome P450  | Toxicité vasculaire (HTA) et rénale (ischémie, fibrose) + hyperlipémie, hypertrophie gingivale et hyperpilosité. |
| Tacrolimus | Anticalcineurine (comme la cyclosporine) mais de structure différente -> fixation sur un autre récepteur intra cellulaire : FKBP-12 | hépatique via le cytochrome P450  | toxicité vasculaire et rénale risques de tremblements et de troubles glycorégulation. |
| Rapamycine ou Sirolimus | structure similaire à celle du tacrolimus -> fixation sur FKBP-12 mais mode d’action différent: inhibiteur de 2 kinases TOR-1 et 2 associées à la progression G1-S du cycle cellulaire |  |  |