UE 6 : Immunologie

Mardi 4 mars 2014 de 13h30 à 15h30

Pr. OKSENHENDLER

Ronéotypeur : Kevin ELKRIEFF

Roneolectrice : Anaelle ELIEZER

Cours n°1

COMMENT J’EXPLORE UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

*Le professeur n’ayant pas voulu donner ses diapos à la fin du cours, il a promis de les mettre dans les 2 jours mais elles n’y sont toujours pas… donc je mets une ronéo provisoire ici sans les schémas et dès que j’ai les diapos je mets le cours définitif sur weebly.*

PLAN

I Comment s’orienter

1. Interrogatoire
2. Arbre généalogique
3. Examen clinique
4. Exemples
5. Immunité anti-mycobactérie chez l’homme
6. Infections virales
7. Orienter les explorations en fonction du microorganisme

II Comment situer l’anomalie

1. Hémogramme
2. Dosage des Ig et réponse des Ac
3. Dosage du complément
4. Phénotype des lymphocytes
5. Fonction des PN et des lymphocytes

III Comment définir l’origine du déficit immunitaire primitif (DIP)

1. Dosages enzymatiques
2. Séquence génétique

**I Comment s’orienter** *--> CLINIQUE*

1. **Interrogatoire**

Il doit être dirigé afin de détecter les symptômes qui participent au déficit immunitaire, notamment les infections opportunistes qui se produisent chez les gens ayant un DI.

Notion de normalité face à la maladie : on n’est pas tous égaux devant la maladie.

**Chercher infection au VIH et à l’herpès simplex.**

1. **Arbre généalogique**

Notion de susceptibilité familiale à une maladie. CONSTRUIRE L’ARBRE

On recherche les liens de **consanguinité**, les **homonymies** (même nom) qui diffèrent selon les populations, la **localisation géographique**.

1. **Examen clinique**

**Enfance**

* maladies infantiles classiques (ex : varicelle)
* vaccins (ex : l’injection du BCG peut déclencher une maladie = BCGite)
* verrues (immunité systématique + locale à l’échelon cellulaire, peuvent devenir invasives ou réapparaître à l’âge adulte) et le zona (dont la prévalence augmente avec l’âge)
* notion d’enfant « toujours malade » (absentéisme scolaire)

**Infections** *🡪 trouver type et phénotype*

* Pathogène
* Opportunisme
* Sévérité, récurrence, chronicité, résistance

**Complications non (directement) infectieuses**

* Hyperplasie lymphoide, adénopathies, splénomégalie
* Granulomateuse
* Tumeur : lymphome, HPV invasif, Kaposi…
* Cytopénie auto-immune

**D. Exemples**

1. Pneumocoque : acteurs favorisants = asplénie (congénitale), anomalies du complément (C3, C2, C4), des Ig (IgG2, IgG4), de NEMO, IRAK4, MYD88 (NFKβ)

Peu de fièvre, récidive (HIV, hypogammaglobulinémie secondaire)

Forme grave de l’infection à Pneumocoque = purpura fulminant

2) Méningocoque : acteurs favorisants = asplénie (congénitale), anomalies du complément (C5-C9), Properdine, des Ig (HIV)

3) Tuberculose

- complexe tuberculosis : M. tuberculosis ; M. bovis ; M. africanum

- tuberculose « primaire » rare (1-2 ans) Réactivation < 10%

- 90% des sujets contacts ne développent pas la maladie

- 8 millions de nouveaux cas/an ; mortalité 2 millions

**Variabilité inter-individuelle de la TB**:

* le désastre de Lübeck en 1930 : prise orale du vaccin par 240 nouveaux nés

🡪 72 enfants meurent avant 1 an

🡪 127 enfants sont infectés

🡪 41 enfants ne sont pas infectés

* étude chez les jumeaux, Comstock 1978 : l’infection à la tuberculose est beaucoup plus concordante chez les **monozygotes** que les dizygotes.

**Deux formes de tuberculose** (selon l’âge)

* enfant = TB systémique
* adulte = TB réactivée, localisée

**E. Immunité anti-mycobactérie chez l’homme**

Rôle des cytokines **INFgamma** et **IL12** : on a des déficits génétiques identifiés chez l’enfant de ces cytokines

🡪 ces enfants ont tous une susceptibillité à la mycobactérie

**F. Infections virales**

* HPV : verrue vulgaire, condylomes, EV (Epidermodysplasia verruciformis)
* Molluscum contagiosum
* Primoinfection EBV avec hémophagocytose (SAP, HAP)
* HHV8 (Castleman)

**Susceptibilité aux encéphalites à herpès simplex** *= urgence thérapeutique*

* Rôle du virus DNAds-dsRNA pendant dégradation
* maladie rare, non corrélée aux récurrences muqueuses
* méningoencéphalite

**G. Orienter les explorations en fonction du microorganisme**

* anomalies phagocytaires (PN, macrophages) = défaut de l’immunité innée

quantitatif (neutropénie) ou qualitatif (anomalie cellulaire)

🡪 susceptibilité aux infections à staphylocoques et aux champignons

* anomalies cellulaires T = lutte antivirale (herpès simplex, verrues, mycobactéries) grâce au système macrophagique
* immunité immédiate (qq heures)

**II Comment situer l’anomalie**

*- examens de 1ère ligne de défense*

**A. Hémogramme**

C’est un examen quantitatif (PNN, lymphocytes++) et qualitatif (détection d’anomalies sur le frottis). Il permet de voir des **PN, lymphocytes, monocytes, corps de Jolly**

(= résidus nucléaires dans les globules rouges qui persistent chez ceux qui n’ont pas de rate fonctionnel 🡪 témoin d’asplénie), **plaquettes** (nombre et taille)

**B. Dosage Ig et réponses Ac**

1er DI de l’adulte = hypogammaglobulinémie (déficit de production des Ac)

2 grands types de réponses vaccinales :

- **réponse T dépendante** = Ag protéiques dépendant des LB et LT

🡪 mémoire vaccinale des LT (tétanos, polio) donc vaccin à durée très longue

- **réponse T indépendante** = Ag polysaccharidiques dépendant des LB

🡪 pas de mémoire donc vaccination transitoire (pneumocoque).

**C. Dosage complément** 🡪 CH50

*- examens de 2ème ligne de défense*

**D. Phénotypage lymphocytaire**

Cet examen devient courant avec le SIDA, il donne une vision **quantitative** de certains acteurs du système immunitaire = **LT4/8, NK, LB**.

On dose ce qui circule dans le sang or l’immunité se passe dans les organes lymphoïdes 🡪bon reflet de l’immunité

On utilise la **cytométrie en flux** (avec l’appareil FACS = fluorescence-activated cell sorting) qui quantifie les cellules en fonction de marqueurs de surface qui sont leur signature

🡪 immunoflorescence + Ac spécifique de l’Ag et les cellules passent devant un laser qui les identifie une par une.

Les anomalies quantitatives identifiées sont :

* lymphopénie T : CD4+ ou CD8+, déficit en cellules T naïves, augmentation des cellules activées, augmentation Tαβ+ CD4-CD8-, diminution NKT
* lymphopénie B : déficit total en LB + Ig (=agammaglobulinémie de Bruton🡪MRX) ou déficit en cellules B mémoires switchées --> FACS avec 2 marqueurs : IgD (présente sur LB naïfs) et CD27 (présent lors de l’acquisition de la mémoire)
* lymphopénie NK

**E. Fonction des PN et des lymphocytes**

On fait des cultures dans du sang frais sur plusieurs jours.

Fonction des PN : vérifie la qualité du fonctionnement de destruction des bactéries

Fonction des lymphocytes : prolifération + production des cytokines

2 façons de tester la prolifération lymphocytaire :

-molécules non spécifiques = mitogènes qui vont se fixer aux lymphocytes et les faire proliférer

-molécules spécifiques = prolifération spécifique des lyphocytes

MAIS il faut que le lymphocyte ait déjà vu l’Ag

Détection d’**Ig/Ac**par électrophorèse = dépistage (pas de spécificité d’Ig)

Si le dosage d’Ig est normal, on va doser les sous-classes d’IgG.

**III Comment définir l’origine du DIP**

**A. Dosages enzymatiques**

**B. Séquençage génétique**

-séquencage du gène candidat pour chercher une mutation

-séquencage de l’ensemble du génome pour chercher l’anomalie responsable du DIP