

Immunologie

Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité

I- Les intervenants de la réponse auto-immune

1) Les auto-antigènes

- Spécifiques d'organes = dans un seul organe ou un seul type cellulaire
- Ou ubiquitaires

2) Les LT et LB auto-réactifs

- Etroit contrôle de l'activation/expansion
- Chez l'individu sain : Affinité des **ly auto-réactifs** pour les auto-Ag → induit leur **anergie mais pas leur délétion**
- Activation des ly auto-réactif quand **levée d'anergie**, par différents mécanismes
- Il existe une **auto-immunité physiologique**
 - ⇒ non dommageable pour l'organisme
 - ⇒ état permanent de vigilance par **auto-Ac non pathogènes**, de **faible affinité**, **multi-réactifs**

3) Les cellules dendritiques

- Soit **rôle tolérogène**
 - ⇒ Ex. : CD immatures induisant une délétion des LT auto-réactifs ou expansion des LTreg
- Soit **rôle immunogène** et stimulant les LT/LB, *après activation par phénomènes inflammatoires*

II- Facteurs génétiques, prédisposition génétique

1) Maladies auto-immunes multigéniques

- **Association système HLA/maladies AI**
 - ⇒ Impliquant tolérance centrale : influence sélection positive ou négative thymique
 - ⇒ Intervenant en périphérie : aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-Ag aux LT
- **Gènes non HLA du CMH aussi impliqués**
 - ⇒ Ex. : Association déficits homozygotes en protéines du complément/LES
- **Gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes**
 - ⇒ Cytokines, récepteurs au Fc des Ig,...

2) Maladies auto-immunes monogéniques

- **Mutations gènes de certains facteurs de transcription** responsables de maladies rares mais sévères ++
 - ⇒ **Gène AIRE** : Syndrome polyendocrinien auto-immun
 - ⇒ **Gène Foxp3** : Déficit en LTreg et syndrome IPEX
 - ⇒ **Gènes codant pour Fas et FasL** : Anomalie de l'apoptose et syndromes prolifératifs auto-immuns

III- Facteurs déclenchants

- Sur fond génétique particulier, ajout de divers facteurs environnementaux
- **Agents infectieux** : infections aiguës ou chroniques peuvent déclencher une maladie auto-immune
 - ⇒ **Entérovirus** (*mimétisme Ag de coxsackie B4/GAD*) et Diabète
 - ⇒ **Réo virus** et Thyroïdite de Hashimoto
 - ⇒ **EBV** et Lupus
- **Agents physico-chimiques**
 - ⇒ **UV** et Lupus
 - ⇒ **Nombreux médicaments** et Lupus, thrombopénies et anémies hémolytiques AI
 - ⇒ **Tabac, silice, protéines alimentaires**
- **Traumatisme**
 - ⇒ **Ag exclus du cristallin** et **uvéïte** post-traumatique
- **Tumeur**
 - ⇒ Expression de **néo-Ag** liée aux événements oncogènes
- **Hormones sexuelles**
 - ⇒ MAI + fréquentes chez ♀ à cause des **œstrogènes**

IV- Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité

1) Activation des cellules auto-réactives ignorantes

a. Auto-antigènes séquestrés

- Certains Ag sont **ignorés du système immunitaire** car pas de contact avec les cellules immunocompétentes du fait de leur localisation anatomique
 - ⇒ Ex. : Ag du **cristallin** et des **spermatozoïdes**
- Si **traumatisme** → passage dans sang, voies lymphatiques → ganglions → PEC par CPA → **activation LT**

b. Antigènes cryptiques

- Normalement, il n'y a que qq fragments peptidiques sont présentés par molécules du CMH
 - ⇔ cellules lymphoïdes tolérantes qu'à ces épitopes, **Ø tolérance pour les épitopes cryptiques**
- Si **réaction inflammatoire** → **présentation** possible de ces épitopes cryptiques par molécules du CMH
- Ex. : Peptides cryptiques de la **protéine basique de la myéline** dans la **SEP**

2) Activation des cellules auto-réactives anergiques

a. Le mimétisme moléculaire

- Existence d'**épitopes communs** entre certains Ag d'agents infectieux viraux/bactériens et Ag du soi
- Infection peut **déclencher ou exacerber une MAI**
- Dans ces cas, l'agent présente probablement à la fois des **épitopes identiques** à ceux des auto-Ag + **épitopes propres**
 - ⇒ Epitopes propres → réponse des **LT contre Ag du micro-organisme**
 - ⇒ Réponse immunitaire favorisant la **présentation de déterminants auto-antigéniques** dans contexte propice à la **levée de l'anergie** des LT auto-réactifs
- Ex. mimétisme : **Diabète auto-immun** ⇔ **GAD** partage un épitope commun avec virus **Coxsackie**

b. Activation des CPA

- Expérimentalement : injection **auto-Ag émulsionné en adjuvant complet de Freund**
 - ⇒ **Phagocytose + présentation** par **CPA** qui sont activées et deviennent **matures**
 - ⇒ Production de **cytokines pro-inflammatoires** + molécules de **co-stimulation**
 - ⇒ **Levée de l'anergie** des LT auto-réactifs
- Ex. : **IFNα** dans **ttt de l'hépatite C** favorise l'activation des CD + in fine des LT auto-réactifs → **MAI** (thyroïdite ++)

c. Rôle d'une stimulation polyclonale non spécifique

- Expérimentalement : **activation polyclonale non spécifique des LB** possible
 - ⇒ Apparition d'**auto-Ac** + manifestations cliniques d'auto-immunité
 - ⇒ Si activation suffisante → **levée de l'anergie** de cellules potentiellement auto-réactives

d. Défaut de délétion des cellules auto-réactives

- **Fas/FasL** impliqué dans délétion périphérique des LT auto-réactifs et LT activés par Ag exogènes
- Mutations gènes Fas/FasL → **phénotype auto-immun + levée de l'anergie des LB auto-immuns**
 - ⇒ Sd de type lupique

e. Défaut des cellules régulatrices

- Expérimentalement : **élimination LTreg CD4+, CD25+, FoxP3+ ou thymectomie** (empêchant leur dvpt)
 - ⇒ Manifestations auto-immunes *DID, thyroïdite, gastrite*
- Injection de LTreg CD4+, CD25+, FoxP3+ chez même animaux
 - ⇒ Réaction auto-immune inhibée
- Existence de **déficits en LBreg** également

V- Mécanismes lésionnels des effecteurs auto-immuns

1) Les auto-anticorps : des facteurs lésionnels majeurs

- Effet lésionnel des auto-Ac prépondérant dans un certain nombre de MAI
 - ⇒ En effet capacité de **transférer la maladie par le sérum ou par transfert transplacentaire** des auto-Ac IgG
- **3 principaux mécanismes de lésions cellulaires ou tissulaires** par les auto-Ac

a. Induction d'une cytolysse de la cellule cible

- Par activation du complément

⇒ Ex. : Anémies hémolytiques ⇔ Ac anti-I à la surface des érythrocytes activent voie classique

- Par intervention des monocytes/macrophages

⇒ Fixation via récepteurs **FcγR** du Fc des **IgG** sur **cellules cibles recouvertes d'auto-Ac** → **phagocytose, destruction**

⇒ Ex. : destruction des plaquettes dans thrombopénies auto-immunes

- Par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

⇒ Exercée par **cell mononucléées (cellules NK++)** activées par interaction **FcγR/auto-Ac** recouvrant les cell cibles
→ Libération de granules lysosomiaux contenant perforine/granzyme → **mort de la cellule cible**

⇒ Ex. : destruction des cardiocytes dans myocardites

b. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible

Différents modes d'action des auto-Ac

- Liaison de certains auto-Ac à des récepteurs membranaires → **modification expression/fonctions biologiques**

⇒ Ex. : Ac dirigés contre récepteur à l'acétylcholine dans la myasthénie

- Blocage par **encombrement stérique** de la liaison ligand-récepteur

- Auto-Ac dirigés **contre des Ag solubles** → fonctions perturbées

c. Formation de complexes immuns

- Formation de **complexes Ag-Ac** dans la circulation puis **dépôt au niveau des tissus ou dépôt Ag puis complexes**

⇒ Activation du **complément** → Libération **anaphylatoxines C3a et C5a** → recrutement + activation **PNN**
→ **lésions inflammatoires**

- Ex. : glomérulonéphrites dans LES → altération de la membrane basale des glomérules par

⇒ **Mécanisme direct** : dépôts/accumulation de **complexes immuns**
Modification des **propriétés électrostatiques de la MB** par Ac et complément
→ fuite de protéines du sérum dans les urines
→ perte du pouvoir filtrant du glomérule

⇒ **Mécanisme indirect** : recrutement de **PNN** sécrétant des enzymes **dégradant la MB**

2) Les effecteurs lymphocytaires T

- DT1 et SEP = **MAI provoquées par LT**

- DT1

⇒ Destruction des cellules β par LTCD4 et LTCD8

⇒ Mécanisme : infiltration cellulaire des îlots pancréatiques (insulite)

⇒ Rôle prépondérant des LT démontré par transfert adoptif

- SEP

⇒ Transfert LT reproduit la maladie

- Production d'**auto-Ac** dans ces maladies (*anti-insuline, anti-îlots de Langerhans dans DT1 ou anti-MOG dans SEP*)
= marqueurs de réponse auto-immune, rôle diagnostique

3) Composante inflammatoire des maladies auto-immunes

- Inflammation accompagne **pratiquement toujours** le processus auto-immun

- Phénomène dynamique d'évolution chronique, Ø guérison spontanée

- **1^{ère} phase de l'inflammation = phase aiguë vasculo-exsudative**

⇒ **Souvent inaperçue** car brève ou asymptomatique

⇒ Autre cas : 4 signes cardinaux de **l'inflammation** ex. : *poussées de synovite dans PR*

○ **Congestion** active, **œdème** inflammatoire

○ **Diapédèse leucocytaire** → accumulation des cellules immunitaires dans foyer(s) lésionnel(s)
Cellules s'organisant ensuite en granulome inflammatoire avec prédominance *Ly* et *plasmocytes*

○ Intervention de **nombreux médiateurs chimiques** : *amines vaso-actives, NO, médiateurs lipidiques, protéase plasmatiques, protéines du système du complément (C3a, C5a) facteurs de croissance, cytokines*

○ Intérêt particulier des **cytokines** car sont des **cibles thérapeutiques** ex. : *ttt anti-TNFα dans PR*

Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate

I- Définitions

- **Allergie** : réponse immunitaire spécifique, anormale et excessive vis-à-vis d'un Ag de l'environnement appelé allergène
- **2 types** : IgE-dépendantes et non-IgE-dépendantes (impliquant IgG ou LT)
- **Hypersensibilité non allergique** : réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère mais dont le mécanisme n'est pas lié à la reconnaissance spécifique par le système immunitaire
- **Atopie** : ensemble de symptômes associés à une prédisposition le + svt familiale à produire des IgE en grande quantité

II- Classification des hypersensibilités

- Différents types f(cellules et médiateurs impliqués)
- **Type I** : = hypersensibilité immédiate, dépend des IgE
- **Type II** : dépend des IgG et/ou du complément
- **Type III** : = hypersensibilité semi-retardée, dépend des complexes immuns
- **Type IV** : = hypersensibilité retardée, dépend des LT et des cytokines qu'ils produisent

III- Généralités sur les allergènes

- **Allergène** = Ag induisant une **réponse allergique** qd prédisposition **génétique** + **environnement** propice
- Allergènes **généralement inoffensifs** en tant que tel (*prot des pollens, lait, fruits, parfois homologues de prot humaines*)
- **Propriétés fonctionnelles des allergènes** (tq activité enzymatique) peuvent contribuer à induire une **réponse IgE**
- Propension à induire **réponse IgE** ↗ avec
 - ⇒ **Taille, complexité** moléculaire, **stabilité ϕ - χ** et **ubiquité** de l'allergène
- Seules **5% des familles protéiques** contiennent des allergènes
- Distinguer **source** allergénique (pollen, animal, aliment), les **composants**, les **épitopes** allergéniques
- **Allergène majeur** : allergène reconnu par des IgE présents chez $\geq 50\%$ des patients qui y sont allergiques
- **Allergène mineur** : allergène reconnu par des IgE présents chez $< 50\%$ des patients qui y sont allergiques

IV- Mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité immédiate

1) Phase de sensibilisation

- **Tissus frontières** de l'organisme (*peau, muqueuses respiratoire ou digestive,...*)
 - ⇒ **Interface** environnement/système immunitaire
 - ⇒ Double fonction **défense** anti-infectieuse + maintien de **tolérance** vis-à-vis des Ag environnementaux
- **CD captent les Ag** pénétrant à travers les tissus frontières → internalisation → migration aux ganglions + maturation → **Activation des LT et LB** (avec aide des LT helper) spécifiques
- Dans HSI : production **préférentielle d'IgE** par les plasmocytes résultant de l'activation B, en lien avec environnement particulier en **cytokines** :
 - ⇒ Riche en **IL4/IL5/IL13** → hyperpolarisation Th2
 - ⇒ **Déficit relatif en IL10/TGF β** → défaut de Treg
 - ⇒ **Déficit en IFN γ** → défaut de polarisation Th1
- Profil cytokinique IL4/IL5/IL13 responsable d'une ↗ **de mastocytes, PNB, PNE**
- IgE produites présentes dans **sang circulant et dans tissus, libres ou fixées** à mastocytes et PNB
- Fixation des IgE aux mastocytes/PNB par fragment constant sur :
 - ⇒ **Fc ϵ RI** forte affinité, liaison à IgE libre, Fab libre pour reconnaissance de l'allergène, IgE peut persister plusieurs mois à la surface des cellules (vs qq jours si libre)
 - ⇒ **Fc ϵ R2 = CD23** faible affinité, liaison à IgE déjà dans complexe immun IgE-allergène, expression +++ par rapport à Fc ϵ RI ⇔ rôle non négligeable
- Rq : **production polyclonale** d'IgE pour une protéine donnée
Phase de sensibilisation dure qq semaines à qq années

2) Phase effectrice

- Phase impliquant mastocytes +++ et parfois PNB
- Quand **nouveau contact** avec l'allergène, après phase de sensibilisation :
 - ⇒ **Liaison allergène/IgE**
 - nécessite allergène multivalent (au moins divalent) pour faire un « pontage » = relier 2 IgE adjacentes entre elles
 - ⇒ **Signal d'activation** transmis à la cellule
 - ⇒ **Migration** vers membrane plasmique des granulations sécrétoires
 - ⇒ **Exocytose**, rapide et brutale
- **Granulations sécrétoires** :
 - ⇒ Contiennent de nbx **médiateurs préformés** = amines vaso-actives (histamine ++), protéoglycanes, polypeptides, enzymes lysosomales, chémokines, cytokines
 - ⇒ Formation par coopération **voies endocytique et sécrétoire**
 - ⇒ **Protéoglycanes (héparine++)** stabilisent et protègent le contenu granulaire
- Mastocyte libère **jusqu'à 100% du contenu** des granulations, peut participer à **plusieurs épisodes de dégranulation**
- Régénération des granulations en **72h** → **délai nécessaire** entre épisode allergique et réalisation de tests
- **PHASE IMMEDIATE = Exocytose du contenu granulaire**
 - ⇒ **Histamine**
 - Vasodilatation
 - ↗ perméabilité capillaire ⇔ *urticaire, œdème des tissus pf, insuffisance circulatoire voire choc*
 - Bronchospasme ⇔ *crise d'asthme*
 - Hypersécrétion de mucus bronchique
 - ⇒ **Protéases** (tryptase, NO-synthase, β-hexosaminidase)
 - Initiation inflammation + dégradation tissulaire locales
 - ⇒ **Chémokines**
 - Activation des leucocytes *effet complété par celui des cytokines*
 - ⇒ **Cytokines** (TNFα, IL4)
 - Réponse immunitaire locale orientée vers bras Th2
- **PHASE RETARDEE = Production différée de médiateurs néoformés**
 - ⇒ **Médiateurs lipidiques**, produits et relargués ≈ 6h après dégranulation
 - Puissants chémoattractants leucocytaires
 - Bronchoconstricteurs, algogènes ou proinflammatoires
 - ⇒ **Dernière vague de médiateurs**, produits et relargués 12 à 24h après dégranula° (*cytokines et facteurs de croissance ++*)
 - **Agents inflammatoires** (IL1, TNFα, IL6)
 - **Cytokines** (IL10, IL4, IL13) *impliquées dans orientation des réponses Th*
 - **IL5** *favorise recrutement/activation des PNE*
 - **Stem Cell Factor** *facteur de croissance du mastocyte*
 - **GM-CSF** *facteur de croissance des cellules myéloïdes*
 - ⇒ Médiateurs néoformés contribuent à **réaction inflammatoire chronique** avec **remodelage tissulaire**
 - ⇒ Défaut de résolution fréquent et conduit à **lésions anatomiques irréversibles, auto-entretenu**

3) Autres cellules et médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité immédiate

- **PNN, PNE, PNB** attirés sur le site de la réaction par médiateurs solubles, **pérennisent les lésions**
- **PNB** → **orientation Th2** des réponses immunes

V- Facteurs intervenant dans la physiopathologie de l'allergie

- **Facteurs génétiques** : gènes de susceptibilité
 - ⇒ Molécules **HLA**, chaîne β des **FcεRI**, **IL4**, récepteur β adrénergique, **TNF**, **CD14**
- **Facteurs épigénétiques** = transcription des gènes modulable par l'environnement
- **Facteurs environnementaux** (*géo, mode de vie, alimentation, précarité, pollution*)
 - ⇒ **Influencent l'exposition** aux allergènes potentiels, **interagissent** avec le système immunitaire
 - ⇒ **Théorie hygiéniste** : exposi° précoce et cste à Ag bactériens → **tolérance ↗, allergie ↘, voie Th1 et/ou Treg ++**

Mécanismes des anomalies acquises du développement de l'immunité, VIH et système immunitaire

I- Épidémiologie et clinique

- **35 millions d'infectés** au VIH dans le monde
 - ⇒ 25 millions en Afrique subsaharienne
 - ⇒ 100 000 à 130 000 en France (50 000 ignorent leur séropositivité)
- Transmission par les **sexe/sang/mère**, risque ↗ avec charge virale
- Premières semaines = **phase de primo-infection**
 - ⇒ **Multiplication du virus** dans **LTCD4** puis ↘ de la réplication virale
 - ⇒ Rapidité d'évolution ↗ avec charge virale
- Puis, **phase en général asymptomatique**
 - ⇒ **Réplication** continue, **taux de LTCD4** continuent de baisser
 - ⇒ **Immunodépression** surtout cellulaire mais aussi humorale
- Puis **SIDA** quand survenue d'**infections opportunistes**
 - ⇒ Tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose, CMV
 - ⇒ Tumeurs viro-induites
- **Evolution fatale** en 8 à 10 ans après primo-infection sans traitement antiviral

II- Les acteurs en présence : le virus VIH et le système immunitaire

1) Le virus

- **Rétrovirus**, à ARN, famille des **Lentivirus** (infection lente)
- 2 types chez l'homme : **VIH-1** divisé en groupes **M** (majoritaire) et **O** et **VIH-2**
- 2 enzymes particulières dans le virus : **transcriptase inverse** et **intégrase**
- Virus enveloppé, génome de **9 gènes** codant pour **15 protéines**
 - ⇒ Dont **Env** ⇔ *enveloppe*, **Gag** ⇔ *protéines de capsid* et **Pol** ⇔ *RT, intégrase,...*
- **Infection des cellules exprimant CD4 (récepteur de gp120)**
 - ⇒ **Liaison gp120/CD4** → changement conformation gp120 → démasquage site de liaison à co-récepteur
 - ⇒ Liaison à **CCR5** ou **CXCR4** → **modification structure** enveloppe virale → exposition région hydrophobe de **gp41** = « **peptide de fusion** »
 - ⇒ Insertion peptide dans membrane de cellule cible puis **fusion enveloppe virus/mb cellr**
 - ⇒ **Entrée de la nucléocapside** dans cytoplasme → libération ARN viral/RT/intégrase → **rétrotranscription**
 - ⇒ Si cell infectée est activée → **ADN proviral intégré** au génome cellulaire → **nouveaux virions**
- **RT n'est pas une enzyme fiable** : taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit → **grande diversité de virions**

2) Les cellules-cibles

- Cellules cibles = cellules exprimant CD4 et un des deux co-récepteurs
- Souches VIH « à tropisme R5 » si utilisent CCR5 (majoritaires), « à tropisme X4 » sinon, voire « double tropisme »
- Primo-infection : **virus R5 ++**, apparition souches **X4** au cours de l'évolution traduit **accélération de la maladie**
- Cellules-cibles
 - ⇒ **LTCD4** principalement
 - ⇒ En moindre intensité : **mono/macro**, certaines **CSH médullaires**, certains **thymocytes**, **cellules microgliales** du cerveau
- **Durée de vie courte ++ des LTCD4 infectés** activement ≠ macrophages, produisant virus de manière prolongée
- **Faible % de LTCD4 survit à l'infection** (LTCD4 mémoires ++)
 - ⇒ **ADN viral intégré mais pas transcrit**
 - ⇒ **VIH infecte mais ne se réplique pas** ⇔ **indétectable** pour le système immunitaire

3) Les réponses immunitaires mises en place contre le VIH

III- L'infection par le VIH : physiopathologie et immunopathologie

1) La primo-infection

2) L'infection en phase chronique

3) Les effets du traitement antirétroviral efficace

4) Perspectives pour un vaccin

I- Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération des tumeurs

1) Arguments expérimentaux

- Souris déficientes pour gène **RAG** ($\Leftrightarrow$ réarrangement Ig et TCR) $\rightarrow \emptyset$ LB/LT
 $\Rightarrow$ fréquence **tumeurs spontanées ou chimio-induites** $\nearrow$
- Souris déficientes en cellules/molécules de l'immunité innée (*NK, STAT,...*) ou adaptative (*IFN γ , perforine,...*)
 $\Rightarrow$ fréquence **tumeurs spontanées ou chimio-induites** $\nearrow$

2) Arguments épidémiologiques

- $\nearrow$ fréquence certains K observée au cours de déficit immunitaire de type cellulaire
- K associés à des virus +++ *ex. : Kaposi/HV8, lymphome/EBV, col de l'utérus/PMV*
- Développement des tumeurs favorisé par : incapacité à éliminer le virus + persistance prolongée du virus

a. Déficiences immunitaires primitifs d'origine génétique

- **Ataxie téléangiectasie**
 $\Rightarrow$ **Hypoplasie thymique** ($\Leftrightarrow$ anomalies qual et quant des LT) + **déficit IgG2/IgG4/IgA**
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ fréquence **lymphomes, leucémies T, maladies de Hodgkin**
- **Syndrome de Wiskott-Aldrich**
 $\Rightarrow$ Maladie **RLX** due à une mutation du gène **WAS** codant pour **WASP** ($\Leftrightarrow$ polymérisation **actine**)
 $\Rightarrow$ Incapacité à produire des Ac contre des **Ag polysaccharidiques** puis **anergie des LT**
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ fréquence **syndromes lymphoprolifératifs** 2nd^e à infection EBV
- **Trisomie 21**
 $\Rightarrow$ Déficit fonctionnel des LT + **involution thymique** précoce
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ fréquence **leucémies** (*risque x20*)

b. Déficiences immunitaires acquises

- **SIDA non contrôlé**
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ Sarcome de **Kaposi**, **lymphomes non Hodgkiniens** de type immunoblastique, **lymphomes de Burkitt**
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ **Lésions prénéoplasiques** anales/col de l'utérus liées au **PMV**
 $\Rightarrow$ Risque **fonction de l'intensité de l'immunosuppression** ($CD4 < 200/mm^3$)
- **Traitements immunosuppresseurs** (cyclosporine, azathioprine,...)
 $\Rightarrow$ $\nearrow$ fréquence K (**lymphomes Hodgkiniens ++**)
 $\Rightarrow$ **Régression spontanée** de certains **lymphomes non Hodgkiniens** à l'arrêt du ttt immunosuppresseur
 $\Rightarrow$ Dvpt chez **transplantés de K** de même type histologique que K présents antérieurement chez **donneurs** considérés comme **guéris**
 $\Leftrightarrow$ cellules tumorales présentes de manière infraclinique chez le donneur (*phase d'équilibre*),
l'immunosuppression a déclenché l'apparition du K chez receveur

3) Arguments cliniques chez l'homme

a. Effet GVL (greffon versus leucémie)

- Allogreffe moelle allogénique **non déplétée** en LT du donneur $\Leftrightarrow$ + **faible risque de rechute leucémique** que si déplé^o
- **Effet anti-leucémique** des LTc du donneur
- **Injection de LT du donneur (ILD)** parfois utilisée pour traiter **rechutes d'hémopathies malignes** après allogreffe de cellules hématopoïétiques

b. Régressions tumorales spontanées associées à une réponse immunitaire

- **Réaction LTc anti-cellules tumorales** dans certaines situations cliniques $\Leftrightarrow$ implication ds **régression tumeurs**

c. Corrélation présence d'un infiltrat immunitaire/bon pronostic clinique des tumeurs

- Corrélation **niveau d'infiltration tumorale** par LT (LTCD8 mémoires ++)/bon **pronostic du K**
- Composante **immunitaire intra-tumorale** = nouveau type de **biomarqueur**

II- Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire : bases moléculaires de l'immunosurveillance

5 groupes d'Ag associés aux tumeurs	
Ag du groupe « cancer testis »	- Expression uniquement dans cellules tumorales - Expression ectopique dans cellules germinales - Risque reconnaissance LT/cell germinales faible car Ø CMH
Ag de différenciation	- Expression dans tissu donné par cellules normales ET tumorales - Risque d'auto-immunité
Ag exprimés uniquement dans les cellules tumorales	- = Ag mutées, idiotypes d'Ig exprimés spécifiquement par clone B tumoral ou néoAg (↔ translocation Kr^a)
Ag exprimés par cellules normales	- Surexpression possible par la tumeur - Risque d'auto-immunité
Ag dérivés d'agents pathogènes	- Concerne 15-20% des K - Virus (PMV/col de l'utérus-VADS, VHB-VHC/foie) - Bactéries (Helicobacter pylori/estomac) - Parasites (Schistosome/vessie)

III- Effecteurs immunologiques impliqués dans l'immunosurveillance et la réponse anti-tumorale

1) Anticorps

- Lyse de la cellule tumorale par 2 mécanismes :
 - ⇒ **Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC)**
 - ❖ Fixation de la portion **Fc** de l'Ac sur **FcγR** des macrophages/cellules NK
 - ❖ **IgG1 et IgG3** sont les + efficaces pour cette activité
 - ⇒ **Voie classique du complément**
 - ❖ Liaison **Fab** aux **Ag tumoraux** -> fixation **C1q** sur Fc -> **voie classique** du complément
 - ❖ Aboutit à **lyse cellulaire** + libération de facteurs chimiotactiques anaphylatoxiques **C3a/C5a** ↔ *inflammation*
 - ❖ **IgM, IgG1 et IgG3** sont les + efficaces pour cette activité

2) Lymphocytes T

- **LTCD8**
 - ⇒ **Capacité cytotoxique**
 - ❖ Reconnaissance CMH-I-peptide
 - ❖ Libération de **granules préformés** (enzymes, cytotoxines [perforine, granzymes])
 - ❖ Ou **interaction molécules membranaires** (Fas-L, TRAIL) avec ligands (Fas, TRAIL ligand)
- **LTCD4**
 - ⇒ **Mécanisme anti-tumoral direct**
 - ❖ Production **cytokines**, libération de **granules cytotoxiques**, interaction de **molécules membranaires** (Fas-L-Fas)
 - ⇒ **Mécanisme anti-tumoral indirect** ++++
 - ❖ Libération d'**IL-2, IFNγ** par **LTCD4-Th1** -> induction/persistance des LTCD8
 - ⇒ **Mécanisme pro-tumoral**
 - ❖ **LTCD4-Treg** ou avec polarisation cytokinique particulière (**Th2, Th17,...**)

3) Cellules de l'immunité innée

- **Cellules NK**
 - ⇒ **Lyse** des cellules qui n'expriment pas CMH-I
 - ⇒ Récepteurs de la famille des **KIR** sur cellules NK : liaison à CMH-I, **inhibition**
 - ⇒ Récepteurs **NCR ou NKG2D** sur cellules NK : liaison à ligands tumoraux (H60, Rae, MICA,...), **activation**
- **Lymphocytes NKT**
 - ⇒ Répertoire restreint, reconnaissent les **glycolipides** présentés par CD1d, **αGalCer** = ligand artificiel stimulateur
 - ⇒ Effet anti-tumoral par **lyse directe + activation secondaire des cellules NK**
- **Autres cellules**
 - ⇒ **LTγδ**, macrophages, PNE, PNN jouent un **rôle anti-tumoral** ou pour certains **pro-tumoral** possible

IV- Echappement de la tumeur à l'attaque immunologique

- Le système immunitaire change le phénotype tumoral par pression de sélection -> dvpt **résistance** par ≠ mécanismes :
 - 1) **Perte d'expression** : Ag tumoraux, molécules du CMH, molécules de transport TAP
 - 2) **Augmentation de l'expression** : molécules anti-apoptotiques (*bcl-2, c-flip,...*)
 - 3) **Production de molécules immunosuppressives** (*TGF β , IL-10, PGE2, IDO*)
 - 4) **Recrutement cell suppressives** ds μenvironnement tumoral (*LTreg, cell myéloïdes suppressives, macrophages type M2,...*)
 - ⇒ Inhibition activité des lymphocytes
 - ⇒ Production de facteur de croissance + molécules pro-angiogéniques
 - 5) **Expression de molécules favorisant l'apoptose** des lymphocytes (*Fas-L, PD-L1,...*)
- ➤ **échappement/immunosuppression** avec le progression de la maladie
- Capacité d'échappement au système immunitaire caractérise le **phénotype malin** avec induction de l'angiogenèse et l'instabilité génomique
- **Inflammation chronique** favorise le développement de cancers et la progression de tumeurs déjà établies
 - ⇒ Rôle des **macrophages et neutrophiles** dans inflammation chronique car
 - ❖ Sécrétion facteurs de croissance de la tumeur (*EGF, VEGF, FGF, MMP-9*)
 - ❖ Sécrétion radicaux libres de l'oxygène génotoxiques, cytokines/chimiokines amplifiant l'inflammation
 - ⇒ **Traitement anti-inflammatoire** pourrait réduire survenue/mortalité de certains cancers
- **Immunothérapie des cancers** : immunomodulateurs, vaccins cellulaires

I- Alloantigènes

1) Antigènes majeurs d'histocompatibilité

- 90% des alloantigènes reconnus → **différences alléliques des molécules du CMH** (niche à peptide ++)

2) Antigènes mineurs d'histocompatibilité

- = fragments peptidiques issus de la dégradation de **protéines intracellulaires sujettes à un polymorphisme** et ∉ CMH
- Présentation **restreinte par le CMH** et implique l'**alloréactivité indirecte**
- Gènes polymorphe de ces protéines sont répartis sur **divers chromosomes**
- Polymorphisme peut concerner
 - ⇒ **Cytokines**
 - ⇒ **Système KIR** (cellules NK)
 - ⇒ **Gènes délétés** ⇔ si délétion homozygote, Ø tolérance vis-à-vis du produit de ce gène
- Ag mineurs d'histocompatibilité peuvent être responsables de **phénomènes de GVH**,
Mais Ø **rôle déterminant** dans la transplantation

3) Antigènes des groupes sanguins ABO

- Présents à la surface de plusieurs types cellulaires, dont cellules endothéliales
- Si incompatibilité ABO donneur-receveur → cibles d'Ac naturels → rejets hyper-aigus

II- Mécanismes d'alloréactivité

1) Alloréactivité indirecte

- **Protéines allogéniques du donneur** internalisées et apprêtées par les CPA du receveur
- **LTCD4 et LTCD8 du receveur** avec TCR reconnaissant les protéines allogéniques = « **LT alloréactifs** »

2) Alloréactivité directe

- **LT alloréactifs** reconnaissent les molécules du **CMH du donneur** sur les **CPA** du greffon contenant **peptides du donneur ou du receveur** → **activation lymphocytaire**
- **Alloréactivité semi-directe** : Cellules dendritiques capturent des molécules de surface d'une autre cellule
 - ⇒ CD présentent complexe (CMH-I/peptide) du donneur + complexe CMH-II(proprie)/peptide issu du donneur

III- Réactions de rejet en transplantation d'organes

1) Rejet hyper-aigu (*minutes ou heures suivant la revascularisation du greffon*)

- **Ac préformés** contre cellules des petits vaisseaux du greffon
 - ⇒ **Lésions** thrombo-hémorragiques ou ischémique, **mort tissulaire**
- Peut être dû à des **Ac anti-molécules CMH-I du donneur**
- S'assurer avant transplantation que receveur non immunisé vis-à-vis des molécules du CMH du donneur par **crossmatch lymphocytaire** :
 - ⇒ Crossmatch **positif** si lyse des cellules du donneur
 - ⇒ Crossmatch **négatif** si pas de lyse

2) Rejet aigu (*dans les 3 premiers mois suivant la transplantation*)

4 PHASES

- Reconnaissance

- ⇒ **ALLOREACTIVITE DIRECTE** → activation LT par **CD du donneur**
- ⇒ CD sensibles à l'éventuel **environnement inflammatoire** dû
 - A la **réanimation médicale** prolongée
 - A la **transplantation** : procédures chirurgicales (lésions tissulaires), période d'ischémie froide
- ⇒ CD expriment **CCR7 et molécules d'adhésion**
 - Migration vers zones lymphocytaires T des **ganglions** drainant le greffon
 - Deviennent **matures**, augmentent expression molécules du **CMH** et de **costimulation**
 - Deviennent alors capable d'**activer les LT alloréactifs** → **REPOSE IMMUNE ALLOGENIQUE**
- ⇒ **Cellules endothéliales du greffon** peuvent être reconnues par **LTCD8** par mécanisme d'alloréactivité directe
- ⇒ Alloréactivité directe responsable de rejets aigus survenant dans **1^{ers} jours à 1^{ères} semaines post-transplantation**

- ⇒ **ALLOREACTIVITE INDIRECTE**
- ⇒ **CPA du receveur** attirées par **environnement inflammatoire**
 - Capturent **débris** tissulaires puis migrent vers **ganglions** drainant le greffon
- ⇒ **Molécules solubles du donneur** migrent vers ganglions → **capture + apprêtement par CD du receveur**
 - Reconnaissance par LT par voie indirecte
- ⇒ Alloréactivité indirecte responsable de rejets aigus survenant à **distance de la transplantation**

- **Activation**

- ⇒ **LTCD4 et LTCD8**
 - Profil Th1 avec signature cytokinique pro-inflammatoire et prédominance de sécrétion d'IFN γ
- ⇒ **LB** sécrétant des Ac dirigés contre les alloantigènes (anti-CMH++)
- ⇒ **Cellules NK et macrophages**

- **Infiltration du greffon** par cellules alloréactives

- ⇒ Dépend de la sécrétion de **chimokines** et d'une $\uparrow$ d'expression des **molécules d'adhésion**
- ⇒ Aboutit à l'**agression des cellules parenchymateuses du greffon**
- ⇒ **LTCD8 cytotoxiques**
 - **Apoptose** des cellules cibles allogéniques (perforine/granzymes ou voie membranaire)
- ⇒ **Cytokines** inflammatoires et cytotoxiques + **autres cellules effectrices** (LB, NK, PNN, PNE, mono/macro)
 - **Inflammation** vaisseaux et parenchyme du greffon
- ⇒ Lésions vasculaires et thrombotiques → ischémie tissulaire → **nécrose tissulaire**

- **Destruction du greffon**

- ⇒ Conséquences cliniques = **AEG, fièvre, signes d'insuffisance fonctionnelle** du greffon
- ⇒ **Rejet vasculaire** (si prédominance des lésions vasculaires)
 - **Œdème et dépôt de fractions du complément** sur l'endothélium
- ⇒ **Rejet cellulaire**
 - **Infiltration inflammatoire interstitielle** massive par lymphocytes, macrophages et PNN

- Contrôle des rejets aigus par **traitements immunosuppresseurs** mais pb : ttt non sélectifs vis-à-vis de l'alloréactivité

3) **Rejet chronique** (plusieurs mois ou plusieurs années post-transplantation)

- **Dégradation progressive et irréversible** de la fonction du greffon

- Mécanismes mal connus, multifactoriels

- | | |
|---|--|
| ⇒ Facteurs liés au greffon | <i>lésions induites par ischémie/reperfusion</i> |
| ⇒ Facteurs liés à l'hôte | <i>âge, HTA, infections, hyperlipidémie</i> |
| ⇒ Facteurs liés aux traitements immunosuppresseurs | <i>toxicité directe sur le greffon</i> |
| ⇒ Facteurs immunologiques | <i>compatibilités CMH, Ac anti-CMH, rejet aigu, ttt immunosuppresseur suboptimal</i> |

- Contrôle des rejets chroniques potentiellement par **induction d'une tolérance immunologique** (= *acceptation sans ttt immunosuppresseur*)

IV- **Réaction du greffon contre l'hôte (GvH) dans la transplantation de CSH allogéniques**

- Greffe de CSH allogénique pour **traitement** de

- ⇒ **Hémopathies** malignes
- ⇒ **Déficits immunitaires** sévères
- ⇒ Certaines maladies **héréditaires touchant l'hématopoïèse**
- ⇒ *Exploration pour ce qui est des tumeurs solides, maladies A-I sévères, transplantation d'organes*

- **3 types de greffons allogéniques** possibles

- ⇒ **Moelle osseuse**
- ⇒ **Cellules souches périphériques (CSP)** *après administration de G-CSF*
- ⇒ **Sang placentaire** *issu du cordon ombilical*

- Critères d'histocompatibilité stricts pour le choix du donneur

- Principe = remplacer système hématopoïétique malade par celui d'un donneur sain → **perfusion de CS** qui reconstitueront un **système hématopoïétique complet**

- **Conditionnement** (standard ou atténué) pour
 - ⇒ **Détruire** un maximum de cellules malignes
 - ⇒ **Minimiser les risques** de rejet du greffon
- Constitue une **immunothérapie adoptive** par apport de cellules immunocompétentes (*LT, NK,...*) qui participent à
 - ⇒ **Prise de greffe**
 - ⇒ **Effet GvI** : reconstitution de l'immunité infectieuse
 - ⇒ **Effet GvL** : développement de l'immunité anti-tumorale
- Mais risque d'**effet GvH** = réaction du greffon contre l'hôte
 - ⇒ **GvH aiguë**, précoce : atteinte **peau/intestin/foie/poumon + immunodépression** importante
 - ⇒ **GvH chronique**, plus tardive : atteinte **peau/intestin/foie + immunodépression** importante
- **GvH aiguë**
 - ⇒ **CPA du receveur** activées (environnement inflammatoire), reconnaissance par les **LT du donneur** qui sont activés
 - ⇒ **Dommages de la réaction de GvH** dus à LTCD8 cytotoxiques, cytokines et chemokines
 - ➔ Rôle **TNFα** : maturation des CD, ↗ efficacité de la présentation des Ag, recrute LT effecteurs/PNN/monocytes via induction des **chemokines**
 - ⇒ GvH aiguë gradée de I à IV selon nombre et étendue des organes impliqués
 - ⇒ Contrôle de la GvH aiguë par ttt immunosuppresseur
- **GvH chronique**
 - ⇒ Rôle des **LT du donneur** mais surtout des **cytokines de type Th2**
 - ⇒ Expression d'**auto-anticorps** dirigés contre surface des cellules du receveur
 - ⇒ **Facteurs de risque**
 - **Différences génétiques** donneur/receveur
 - **GvH aiguë préalable** (*surtout si associée à ttt par corticoïdes*)
 - Greffon non déplété en **LT**
 - **Greffon de sexe féminin** administré à **receveur de sexe masculin**
 - **Âge du receveur**
 - ⇒ **Lésions histologiques** : dépôts de **collagène + fibrose** du derme
 - ⇒ **Manifestations cliniques** : **ulcérations** orales, kérato-conjonctives ou de l'œsophage
Sclérodermie, maladie veino-occlusive, hépatite chronique agressive

I- Immunité anti-infectieuse

1) Immunité innée

- Réponses TLR atténuées chez le nouveau-né
- Quand **TLR 2/3/9** activés ($\Leftrightarrow$ défense contre virus et pathogènes à réplication IC)
 - $\Rightarrow$ Production **IFN-1 α/β** et maturation CD moindres
 - $\Rightarrow$ $\searrow$ production cytokines pro-inflammatoires (ex. : IL-12)
- Quand **TLR 4** activé ($\Leftrightarrow$ germes encapsulés)
 - $\Rightarrow$ Production cytokines pro-inflammatoires (**IL-12, TNF α , IL-8, IL-1 β**) par les CD moindre face aux lipopolysaccharides
 - $\Rightarrow$ Cause : $\searrow$ expression de TLR4, CD14 (corécepteur) et molécules de signalisation IC
 - $\Rightarrow$ Conséquence : pourrait contribuer à la diminution des réponses Th1 et Th17
 - $\Rightarrow$ Compensation des nouveau-nés à terme par sécrétion d'IL-23 (sous-unité commune avec IL-12)
- Quand **TLR 7/8** activés
 - $\Rightarrow$ Production d'**IL12 et TNF- α** similaires nouveau-nés à termes/prématurés/adultes
 - $\Rightarrow$ Perspectives de restauration des fonctions normales par utilisation d'agonistes des TLR7/8

2) Réponses immunitaires humorales

- A la naissance :
 - $\Rightarrow$ Pas d'Ac endogène
 - $\Rightarrow$ **IgG maternels** ayant traversé la barrière placentaire pdt 3^e trimestre (protection des 6 premiers mois de vie)
 - $\Rightarrow$ **IgA sécrétoires** apportés par l'allaitement
- **2 limitations** : protection transitoire + uniquement contre les germes auxquels la mère est elle-même déjà immunisée
- 2 types de réponses Ac : **T-indépendante** (uniquement des LyB) ou **T-dépendante** (LyB + LyT CD4)

a. Réponses Ac vis-à-vis des Ag polysaccharidiques

- **BG-** (Pneumocoque, Méningocoque, H. influenzae, ...) suscitent des réponses T-indépendantes via lipopolysaccharides
- Or réponse T-indépendante apparaît à **2 ans** $\Rightarrow$ infections ++ chez nouveau-nés
- **Vaccins répétés** pour réduire la mortalité infantile : Ag polysaccharidiques conjugués + protéine porteuse « carrier »
 - $\Rightarrow$ La réponse T-indépendante devient T-dépendante ($\Leftrightarrow$ vaccin plus efficace)
- Ajout d'adjuvants pour allonger la durée de la réponse immunitaire et ainsi diminuer le nombre de doses

b. Déficit des réponses Ac vis-à-vis des Ag protéiques

- Ag protéiques suscitent des réponses **T-dépendantes** ($\searrow \searrow$ chez le nouveau-né par rapport à l'adulte)
- Risque infectieux ++ chez **prématurés** car moins d'Ig maternels ont traversé le placenta.

3) Réponses immunitaires cellulaires

- Activité des **cellules NK** à la naissance = 50% de celle chez l'adulte
- **LTCD4** néonataux ont un déficit en réponses cytokiniques (IL-2, IFN γ ++)
- $\Rightarrow$ Cause : déficit fonction CPA / hyperméthylation promoteur IFN γ / CD40L sous-exprimée
- Déviation des réponses néonatales vers **profil Th2**
 - $\Rightarrow$ Cause : CPA immatures / facteurs épigénétiques
- **VIH/CMV/HSV2/VRS**/certaines bactéries à réplication IC (ex : **BK**) = infections + sévères ou + rapides que chez l'adulte
- **Fœtopathies à CMV** : production IL-2/IFN γ /CD40L $\searrow$ chez LTCD4, normale ou $\searrow$ chez LTCD8
- **Risque accru de tuberculose** chez enfants après contact avec individu bacillifère
- **LTh1** : protection mycobactéries ++
- **Recrutement + pouvoir bactéricide des macrophages** $\searrow$ chez l'enfant $\rightarrow$ réaction d'hyperSe $\searrow$
- **LTh17** : protection bactéries à réplication IC + réponse inflammatoire

4) Processus de régulation des réponses immunitaires à la naissance

- LTreg dans le tube digestif jusqu'à 18 mois
 - ⇒ Tolérance protéines alimentaires + flore intestinale
 - ⇒ MAIS susceptibilité accrue aux infections

II- Initiation des réponses allergiques dans le jeune âge

- Incidence **allergies ↗** dans pays occidentaux au 20^e siècle ⇔ théorie hygiéniste (*environnement pauvre en bactéries*)
- **Exposition** à des éléments microbiens entraîne une **tolérance**
 - ⇒ Ex. : exposition endotoxine LPS → expression CD14 et TLR2 ↗ → profil Th1 inhibant le Th2
 - ⇒ Allaitement → risques allergique et auto-immun ultérieurs ↘
- Certaines **infections virales** (VRS,...) → risque **asthme** ultérieur ↗ (*profil Th2 plutôt que Th1*)
- Rôle probable des **LTh17** via leurs IL-17 dans **inflammation/auto-immunité/allergie**

III- Immunopathologie

- Période néonatale = réponse immunitaire déficitaire + symptomatologie clinique excessive
- Causes des signes cliniques :
 - ⇒ **Réponse immunitaire**
 - ⇒ Déficit des **mécanismes de régulation**
 - ⇒ **IL-23** favorise la survie des LTh17 pro-inflammatoires

I- Capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement

1) Anomalies des capacités de production de la MO et de maturation des CSH au cours du vieillissement

- **CSH**
 - ⇒ **Nombre**, capacité d'**auto-renouvellement** ↘
 - ⇒ Altération du programme de **différenciation hématopoïétique** : potentiel lymphoïde ↘, **myéloïde** ↗
- Anomalies de la **lymphopoïèse B médullaire**
 - ⇒ Fréquence et nombre absolu des **Ly pro-B dans la MO** ↘
 - ⇒ Capacité de différenciation en **Ly pré-B** ↘
 - ⇒ **Difficulté à réarranger** les gènes des Ig
 - ⇒ Production de **pseudo-chaîne légère λ5** ↘
 - ⇒ Production de certaines **cytokines** (IL-7, IL-15) par les cellules stromales ↘
 - ⇒ Se à l'**apoptose** ↗
- **Cellules B périphériques** : nombre stable car
 - ⇒ Prépondérance relative de **LB1 T-indépendants** exprimant CD5
 - ⇒ Accumulation **cellules B mémoires**
- ↘ mutations somatiques dans centres germinatifs des OLS suggérant une **coopération T/B** ↘
 - ⇒ Cause : ↘ expression **CD40L** ?

2) Involution thymique

- Après la puberté commence l'**involution thymique**
 - ⇒ ↘ **cellules épithéliales** thymiques/production **de novo** de thymocytes
 - ⇒ **Fibroadipogenèse** (*fibroblastes* ↗ + *infiltration d'adipocytes matures*)
 - ⇒ Perturbation de l'**espace péri-vasculaire**
 - ⇒ Conséquence : ↘ prog du nombre de **LT naïfs**, **déclin des compétences immunitaires** du sujet âgé.
- Quand **trop peu de tissu thymique fonctionnel restant**
 - ⇒ Production **insuffisante** par thymus de **nouveaux LT**
 - ⇒ MAIS **mécanismes homéostatiques thymo-indépendants** limitant le déficit de l'immunité cellulaire chez la personne âgée = durée de vie plus longue des LT naïfs + renouvellement des LT mémoires

3) Homéostasie des cellules immunocompétentes

- Rappel : sénescence = cellule viable, métaboliquement active mais incapable de se diviser
« Sénescence répliquative » si liée au raccourcissement des télomères, f(nombre de divisions)
Télomérase = complexe enzymatique luttant contre le raccourcissement des télomères.
- **Expression de la télomérase** dans les Ly est f(phosphorylation des immunorécepteurs) et donc **f(stimulation Ag^q)**
 - ⇒ **Contexte infectieux** : rétrocontrôle positif de l'activité de la télomérase
- **Infection VIH**
 - ⇒ CTL incapables de se différencier complètement (id sujet âgé), même raccourcissement des télomères
 - ⇒ Stimulation chronique par le VIH : **vieillesse prématurée du système immunitaire**
- **Immunosuppresseurs** (ex. : cyclosporine A) : télomérase inactivée
- Ainsi, **chez le sujet âgé** :
 - ⇒ Répétition des stimuli Ag^q provoque une **expansion des cellules mémoires** au détriment des Ly naïfs
 - « trous » dans le répertoire
 - ⇒ ↗ **des cellules sénescents** provoque une perte de la diversité du répertoire
 - ⇒ Se à l'**apoptose** ↗ pour LTCD4, ↘ pour LTCD8
 - Accumulation de **cellules sénescents résistantes** à l'apoptose
 - **Modification des proportions relatives** des sous-populations lymphocytaires
- **Maladies auto-immunes de début tardif** (dysthyroïdies, Sd de Sjögren,...)
 - ⇒ Cause : **résistance à l'apoptose** induite par l'activation (« *AICD* ») des cellules immunocompétentes
- Certaines **maladies chroniques inflammatoires** (PR, DT2, SEP,...)
 - ⇒ **Echappement à l'apoptose** dépendante de p53 provoque une ↗ des cellules sénescents

II- Immunité innée et vieillissement

1) Atteinte des barrières cutanéomuqueuses

- **Altération des barrières épithéliales** peau/poumons/tractus gastro-intestinal et génito-urinaire pdt vieillissement
⇒ Favorise **infection**
- Modifications des **flores commensales**
⇒ Favorise **infection** + interfère avec les **autres rôles** de la flore (malabsorption digestive,...)
- **Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses** ↘, réponses Ac type **IgA** ↘

2) Cellules de l'immunité innée

- **Capacités fonctionnelles** ↘
⇒ Capacité **phagocytaire**, de **chimiotactisme**, production de **dérivés de l'oxygène** ↘
⇒ **Dysfonction des PNN** (*sécrétion de cortisol qd stress non compensée par sécrétion DHEA*)
⇒ Expression de molécules du **CMH II** ↘
- **Cellules dendritiques**
⇒ Capacité de **différenciation** altérée car prod GMC-CSF ↘
⇒ Capacité à **stimuler la sécrétion d'IFN γ et d'IL-2** par LT ↘ car signaux de costimulation CD/LT modifiés
- **Macrophages**
⇒ Nombre pas modifié
⇒ Activités **phagocytose, chimiotactisme** ↘
⇒ Prod de certaines **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) ↗ -> dosage prédictif morbidité/mortalité
- **Cellules NK** : activité globale **varie peu** avec l'âge

III- Immunité adaptative et vieillissement

1) Lymphocytes T et modifications de l'immunité cellulaire

- Vieillesse -> **LTCD28+** et **LTCD57+** ↗, faible **réponse proliférative**, rapport **CD4/CD8 bas**, séropositivité **CMV**

a. Expansions oligoclonales de LT

- **CMV** : nécessité de maintenir un répertoire antiviral **tout au long de la vie** pour contrôler l'infection
⇒ Expansions oligoclonales de LTCD8 et ainsi **surreprésentation de certains clones TCD8**
⇒ **Accumulation de LTCD8 très différenciés** mémoires effectrices terminales
⇒ Cellules aux télomères raccourcis, capacités fonctionnelles amoindries, résistantes à la mort par apoptose
- Sujets séropositifs pour le **CMV**
⇒ Nombre **LTCD8 naïfs** id à sujet séronégatif **20 ans plus tard**
⇒ Séropositivité associée ++ à : **mortalité élevée** chez sujets âgés, **vaccination grippale** ↘, **profil pro-inflammatoire**

b. Conséquences sur le répertoire T périphérique

- **Diversité répertoire T** ↘ : conséquences difficiles à évaluer
⇒ Réduction d'un facteur 2 à 10 suffit pour **compromettre les réponses contre divers Ag**
⇒ Question : touche de façon aléatoire les spécificités T ou préférentiellement celle de certains épitopes ?
- **LTCD8 naïfs** ↘
⇒ **Vulnérabilité pathogènes IC/tumeurs** ↗ chez le sujet âgé

c. Capacités fonctionnelles des LT

- Capacité de production d'**IL-2** ↘
- Expression de certaines **molécules de co-stimulation** ↘
⇒ Compromet la réponse immunologique
⇒ ↘ CD28 entraîne une ↘ **réponse vaccinale** du sujet âgé
- Défaut dans les **voies de transduction**
- Modification de la **microviscosité**, de l'**organisation membranaires** et de la **réorganisation du cytosquelette**
⇒ **Incapacité à former des synapses** immunologiques fonctionnelles
⇒ Phénomènes non constants

2) Lymphocytes B et modifications de l'immunité humorale

- **Lymphocytes B** : prolifération et activation altérées
- **Immunoglobulines**
 - ⇒ Taux sériques $\nearrow$ (IgA et IgG ++)
 - ⇒ Déficits rares en sous-classes d'IgG sauf IgG4 (IgG1/2/3 $\nearrow$)
- Atteinte humorale concerne surtout les **réponses primaires** où LB très dépendants de la coopération avec les LT
 - ⇒ Causes : Expression **CD40L** et production **IL-2** $\searrow$ chez les LT
- Modifications du **répertoire B**
 - ⇒ Diversité des réponses Ac $\searrow$
 - ⇒ « Perte de précision » : passage d'une réponse IgG de haute affinité dirigée contre le non-soi et produite par les LB2 à une **réponse IgM de faible affinité dirigée contre le soi et produite par les LB1**
 - Augmentation oligoclonale d'une sous-population de LB1 CD5+ produisant Ac de faible affinité indépendamment des LT
 - Emergence de certains clones CD19+CD5+ à l'origine d'hémopathies lymphoïdes et leucémies lymphoïdes chroniques
 - Production d'Ig monoclonales à l'origine de gammapathies type myélome ou MGUS
- **Auto-immunité**
 - ⇒ Causes : expansion **LBCD5+** mais aussi altération **LTreg CD4+CD25+**
 - ⇒ 10-20% des sujets de plus de 60 ans : sécrétion d'**Ac non-spécifiques d'organes** liée au vieillissement
 - Pas forcément de traduction clinique sauf pour 3 pathologies relativement fréquentes
= anémie de Biermer, dermatoses bulleuses, thyroïdites auto-immunes

Mécanisme d'action des vaccins, rôle des adjuvants

I- Réponse immunitaire post-vaccinale classique : anticorps neutralisants

- But principal des vaccins = induction de protection, passe +++ par induction d'Ac neutralisants
- **Première exposition** à Ag vaccinal
 - ⇒ Réponse immunitaire **lente, peu spé**, s'exprimant d'abord par **IgM**
- **Nouveaux contacts** (ex. : rappels)
 - ⇒ Délai de réponse + **court**, titres d'Ac bcp + **élevés**, **IgG** surtout, **spé ++**, **réponses cellr** accélérées et intensifiées
- Contact avec agent infectieux chez vaccinés -> réponse immunitaire assez rapide ⇔ Ø SC
- Protection vaccinale repose sur l'existence de cellules mémoires induites par la vaccination (LB mémoires ++)

II- Types de vaccins

1) Vaccins vivants atténués

- **Meilleurs immunogènes**
- Induction d'une **immunité mimant l'infection** par la souche microbienne sauvage
- Diffuse dans l'organisme, réponse dans **différents sites anatomiques**
- Risque = retour à la **virulence** et de **transmission** qd receveur immunodéprimé

2) Vaccins inactivés

- = agents infectieux entiers inactivés, **très bien tolérés**
- **Adjuvants** pour augmenter l'efficacité mais problèmes de tolérance
- **Ne diffusent pas**
- Réponse essentiellement type **Ac associée à réponse TCD4**

3) Antigènes vaccinaux purifiés

- = protéine responsable d'une **activité du pathogène** inactivée (*toxine tétanique,...*) ou protéine **cible** des Ac (*hépatite B*)
- Réponse essentiellement type **Ac**
- Couplage de certains Ag vaccinaux à des protéines pour augmenter l'immunogénicité
 - ⇒ **Polysaccharides du pneumocoque** : stimulent **LB ds rate** + induisent réponse **IgM** mais **pas de réponse mémoire**
 - ⇒ **Anatoxine diphtérique inactivée** : réponse **IgG** + réponse **B mémoire**

III- Voies d'administration

- Idéalement : **vaccin vivant atténué par voie muqueuse** ⇔ production d'IgA sécrétoire (*actuellement marginale*)
- Habituellement : **injection SC/IM/ID**
 - ⇒ Site d'injection influence le type de cell dendritq (*Langerhans, dermales*) mis en jeu ⇔ réponses adaptatives ≠

IV- Notion d'adjuvants

- But = **aider la réponse immunitaire** en stimulant notamment la réponse immunitaire innée
- Nature et mécanisme d'action très variables
- **Sels d'Alun**
 - ⇒ Rôle : Augmente l'**efficacité**, mais la diminue si trop forte concentration (*Ag vaccinaux masqués*)
 - ⇒ Efficacité ↗ pour **primo-infections**, mais pas lors des rappels
- **Agonistes des Toll-Like-Receptors (TLR)**
 - ⇒ Rôle : **Maturation des cellules dendritiques**, voire activation directe des **LT et LB**
 - ⇒ Certains vaccins atténués ou inactivés activent seuls les TLR des CD, mais pas les fractions protéiques

V- Challenges actuels de la vaccination

VI- Protections individuelle et collective