

Introduction à l'immunologie

Professeur Sylvain Dubucquoi
Institut d'Immunologie
CHU de Lille

sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr

<https://biologiepathologie.chru-lille.fr/enseignement/>

PLAN DU COURS

- Le système immunitaire :
 - « *Ça sert à quoi ? ça marche comment ? c'est qui ? c'est où ?* »
 - Les effecteurs de **l'Immunité innée** :
Barrières naturelles – Complément – cellules phagocytaires - Inflammation (cytokines)
 - Les effecteurs de **l'Immunité acquise**
Lymphocytes T et B – Anticorps

- Système immunitaire et pathologies
 - 1) Les déficits immunitaires
 - 2) Les hypersensibilités
 - 3) Les maladies auto-immunes

- Manipulation thérapeutique du système immunitaire

- Lupus et syndrome des antiphospholipides (SAPL)... et grossesse

} Si j'ai le temps

Le système immunitaire : C'est quoi ?

Qu'est-ce qu'il fait ?

- Un « organe de défense » : l'ensemble des mécanismes **cellulaires** et **moléculaires** contribuant à la protection de l'organisme et à sa survie dans l'environnement auquel il est exposé (« LES environnements auxquels il est exposé... »)
 - **Protéger** l'organisme des différentes sources d'agression
 - **Ne pas agresser** cet organisme, ou rejeter ce qui lui est nécessaire/bénéfique (flore bactérienne intestinale par exemple) : notion de « **tolérance** immunitaire »
 - Contribuer à la **réparation** tissulaire après une agression (cicatrisation, restauration fonctionnelle)
 - **Prémunir** l'organisme d'une nouvelle agression (par un même pathogène) : la « **mémoire** immunitaire »

Quelle application en pratique quotidienne ?

Le système immunitaire nous protège de quoi ?

...d'un « Univers d'agresseurs différents »

Origines :

○ Externes

- Agents infectieux : virus, bactéries, parasites
 - multiplication intracellulaire / extracellulaire... micro ou macroscopiques...
- Toxiques
- Traumatiques...

○ Internes :

- Ischémique
- Dégénérescence
- Cancers
- Mort cellulaire : **nécrose**

Origines extrêmement
diversifiées !



La réponse immunitaire
ne peut pas être « **monomorphe** »

Stratégie

Différents effecteurs
± spécifiques pour
chaque pathogène ?

Des effecteurs et des
réponses qui
s'adaptent ?

Je s'appelle
Groot



Le système immunitaire : Comment Ça marche ?

- Des **barrières naturelles**, renforcées par un système de défense organisé

(...*des* systèmes de défense !)

Un exemple de barrière naturelle : la peau

Un effet de barrière (« barrière naturelle »)

1) Le microbiote = bactéries, virus, champignons, naturellement hébergés par la peau (la « flore »)

des fonctions essentielles !

a) **Protection** contre les pathogènes

(occupation de la niche, synthèse de substances interférant au développement des pathogènes) : *Staph. epidermidis* bloque le développement de *S. aureus*

b) contribue au développement normal du système immunitaire

c) **Communication** avec le système immunitaire :

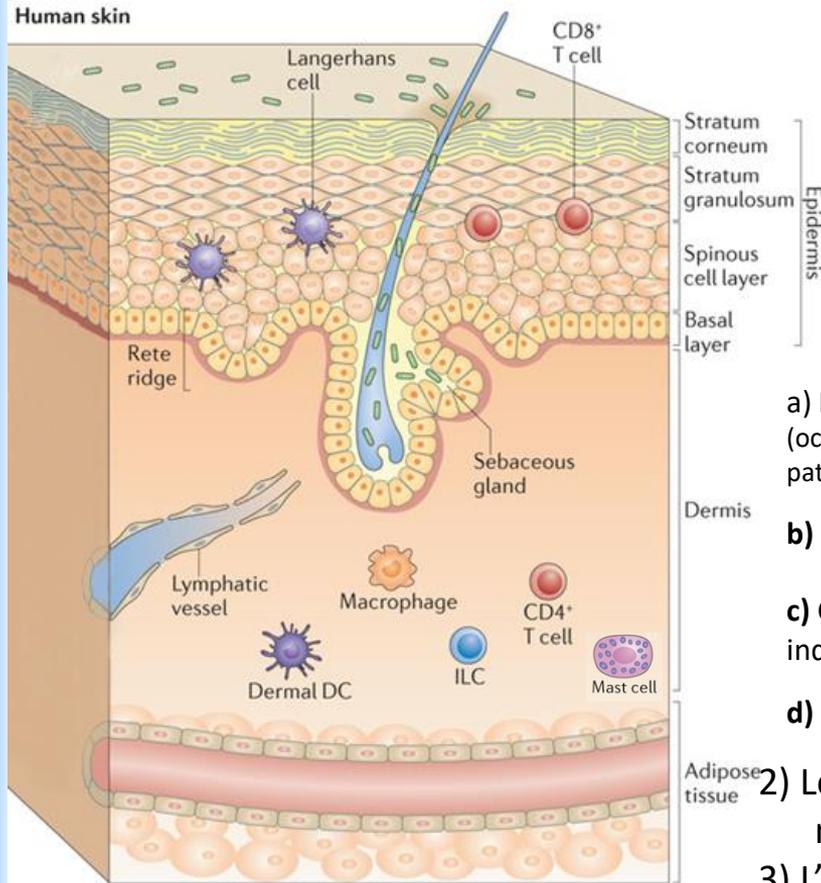
induction de la production de peptides anti-microbiens

d) Contribue à la cicatrisation cutanée !

2) Le film **hydrolipidique** (pH = 3-5) et les peptides anti-microbiens

3) L'étanchéité de l'épithélium (cohésion des kératinocytes de la couche cornée)

4) ...renforcé par le système immunitaire (ci-après)



Des barrières...

Avec des spécificités d'organes

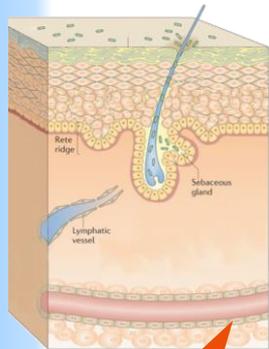
- Poumons : mucus + système de mouvements ciliaires, microbiote...
 - Intestin : microbiote, mucus, péristaltisme...
 - Système urogénital : microbiote, pH, flux urinaire...
-
- Pouvant être agressées par
 - Brûlures (UV), plaies, cathéters (opération)...
 - Mucoviscidose (poumons) : altération épithéliale
 - MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)
 - Antibiotiques (altération de la flore naturelle)
 - Tout « décapage » altérant le pH +++

Le système immunitaire : Comment Ça marche ?

- Des barrières naturelles, renforcées par un **système de défense organisé**

(...*des* systèmes de défense !)

Un système immunitaire : mais « différents » types d'immunité et différents modes de réponses



« Effet de barrière »

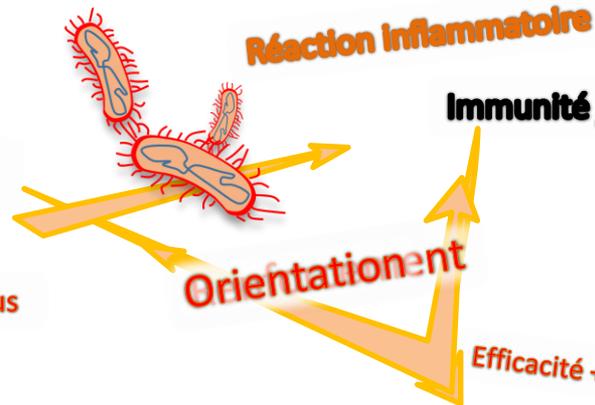
Surveillance de la qualité des tissus
(garantissent sa « Trophicité » = efficacité)

Réponse « permanente »

Immunité naturelle

Cellules « sentinelles »
distribuées dans les tissus

- Cellules dendritiques
- Macrophages
- Mastocytes
- Cellules épithéliales /
endothéliales
- NK
- Lymphocytes T « gamma delta » ($\gamma\delta$)
- NKT, MAIT...
- ILCs
- ...



Réaction inflammatoire

Immunité innée

Réponse immédiatement
disponible

Alerte générale

- Système du Complément
- Protéines de l'inflammation
- Peptides antimicrobiens
- Polynucléaires neutrophiles

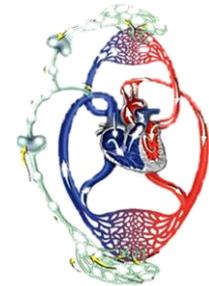
Immunité adaptative

Réponse retardée

- Lymphocytes T
- Lymphocytes B

Mémoire(s)

Contrôle
= retour à l'équilibre



Circulation entre les différents
organes lymphoïdes secondaires

Après les barrières... les lignes de défense

Différents types d'immunité



Pour bien comprendre...

- Immunité **innée** (ou « naturelle »)
 - Immunité dite « **non spécifique** » (« à tort » parfois) : ciblage « large » des pathogènes contre lesquels ils luttent
 - Les missions de ses effecteurs (exemples : *macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques,...*)
 - Assurer un état de **vigilance** ou de veille (« sentinelles »)
 - « Encourager », assurer, entretenir un effet de **barrière naturelle**
 - Mettre **rapidement** en place une réponse de défense en cas d'agression
 - **Recruter et éduquer** des effecteurs plus efficaces (les effecteurs de l'immunité adaptative)
 - Contribuer à la réparation tissulaire après l'agression et la réponse immunitaire (elle-même délétère à terme)

- Immunité **adaptative**
 - Immunité « spécifique » (défense « ciblée »/ « orientée »/ « focalisée »)
 - Les missions des effecteurs (**lymphocytes T et lymphocytes B**)
 - **Renforcer** la défense mise en place par les effecteurs de l'immunité innée (apportant une efficacité +++)
 - **Protéger** l'organisme d'une **nouvelle agression** (grâce à la « **mémoire** » immunitaire)
 - Assurer le contrôle de la réponse (le retour à la normale)
 - Contribuer à la réparation (aussi)
 - Entretien de la **tolérance** de nos propres tissus (le « soi ») et de ce qui nous est utile

Réponse immunitaire : schéma général

Pour engager 1 réponse immunitaire,

- Il faut des « **effecteurs** » (cellules, protéines...), capables de **réagir** (lutter, « répondre »...)
- Il faut que ces effecteurs puissent **détecter l'agresseur** :
Ils expriment (ou « sont » quand ils s'agit de protéines) donc des « **capteurs** », ou « **récepteurs** » capables :
 - reconnaître les organismes étrangers dangereux pour l'organisme (distinction de ce qui est le « soi » du « non soi »)
 - de percevoir l'accumulation de substances toxiques (ou signes de souffrance) pour l'organisme (origine interne)
 - d'interagir (de reconnaître) de façon spécifique avec un motif moléculaire particulier, exprimé par la cible (agent pathogène) ou la cellule à éliminer

*Pour se défendre, on dispose donc de « **récepteurs de l'immunité innée** »
et... de « **récepteurs de l'immunité adaptative** »*

Forces et faiblesses des 2 types d'effecteurs

Immunité innée

○ Les forces de ces effecteurs

- Efficaces tout de suite, dès leur production
- se distribuent au sein même des sites de pénétration des agents pathogènes ou rapidement mobilisables (PNN)
- Mécanismes de protection partagés par de nombreuses cellules (« récepteurs »...)
- Réponse « **immédiate** » ou **très rapide** (« tout le monde », « partout », « tout le temps »)

○ Les faiblesses

- Nombre de récepteurs « **distincts** » limité, immuables, **identiques** d'un individu à l'autre
- Réponse « identique » quel que soit le pathogène qui la déclenche (~inflammation)
- Système « ancestral, archaïque » : mécanismes facilement déjoués (voire « utilisés ») par les pathogènes
- Réponse « **bridée** » ;
- pas de mémoire
- les récepteurs sont **invariants**

Immunité adaptative

• Les faiblesses de ces effecteurs (LT et LB)

- Nombre initialement « restreint » de cellules exprimant les récepteurs spécifiques « d'intérêt » (celui qui va servir : fréquence = $1/10^5$ cellules)
- Besoin de temps pour mettre en place la défense (prolifération, apprentissage)
 - Présentation de l'antigène, sélection des cellules capables de répondre
 - Domiciliation (distribution dans les tissus)
- Réponse retardée

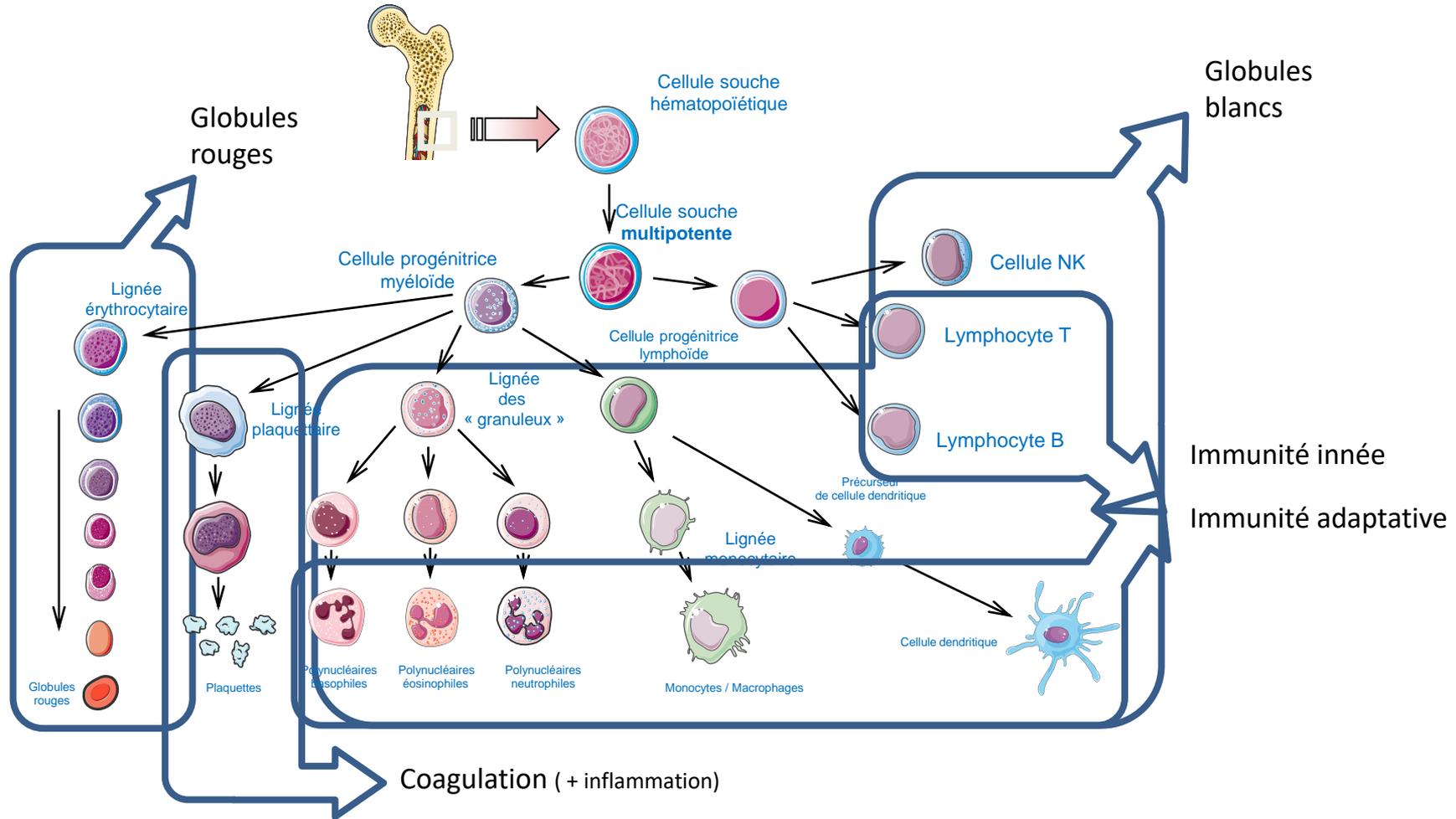
• Les forces

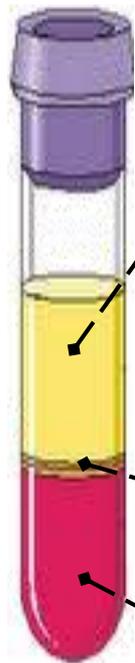
- Nombre de récepteurs « différents » **illimité**, ~spécifiques à chaque individu
- Multiplication importante du nombre d'effecteurs (une fois sélectionnés)
- Réponse (récepteurs) qui **s'adapte(nt)** aux pathogènes (cibler ses faiblesses)
 - une **réponse spécifique vis-à-vis du pathogène** (efficace +++)
- **Mémoire**
- Système « moderne » : mécanismes moins facilement déjoués (sauf par « super pathogènes » comme VIH, EBV, CMV)

- les récepteurs sont **hypervariables**

La combinaison des 2 types d'immunité renforce les moyens de défense de l'organisme !

Où sont produites les cellules du système immunitaire ?





Hématies

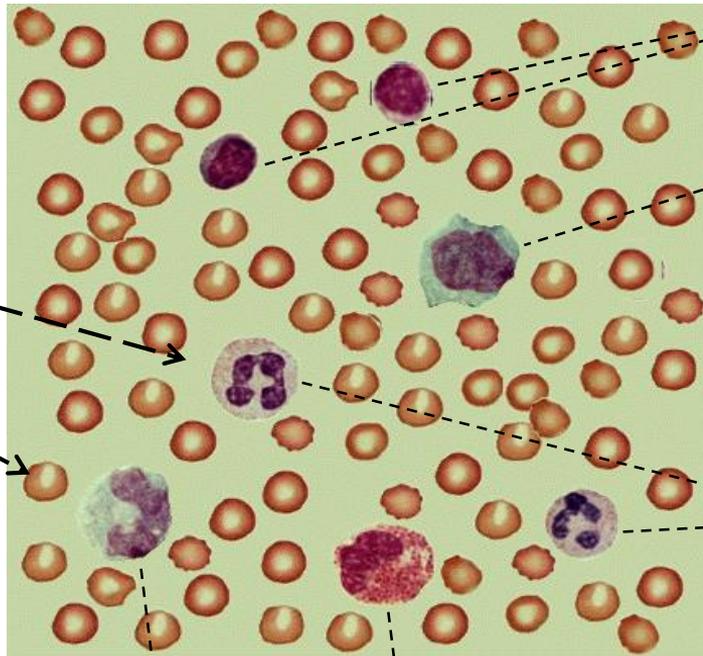
Plasma

4 systèmes enzymatiques

- Coagulation
- Fibrinolyse
- Kinines
- Complément

Immunité adaptative

- Anticorps



Basophiles
≤ 0,5%

Eosinophiles
1 – 3%

Lymphocytes

30 – 40%
1500 – 3000 / mm³

Monocytes

2 – 20%
précurseurs des
Macrophages
ou des
Cellules Dendritiques tissulaires
renouvellement quotidien

Neutrophiles

40 – 75%
1^{ère} ligne de défense contre
les bactéries
renouvellement quotidien



On se souviendra...

- Le **système immunitaire adaptatif** (lymphocytes T, lymphocytes B) apporte les éléments de défense les plus **efficaces** (et durables !)
- Pour être efficace... il faut se **préparer** ! (« être éduqué »)
 - Pouvoir distinguer ce qu'il faut préserver (nos cellules, notre flore) de ce contre quoi il faut lutter ... (les agents pathogènes, les cellules en souffrance)... (au risque de faire plus de dégâts que de bien : maladies inflammatoires chroniques, allergies...)

Génération des lymphocytes

Circulation sanguine et entre les différents ganglions lymphatiques ou structures apparentées (rate) = organes lymphoïdes secondaires

Ne vont pas dans les tissus !... (pas encore !)

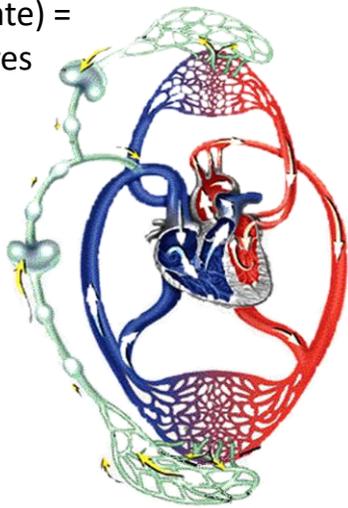
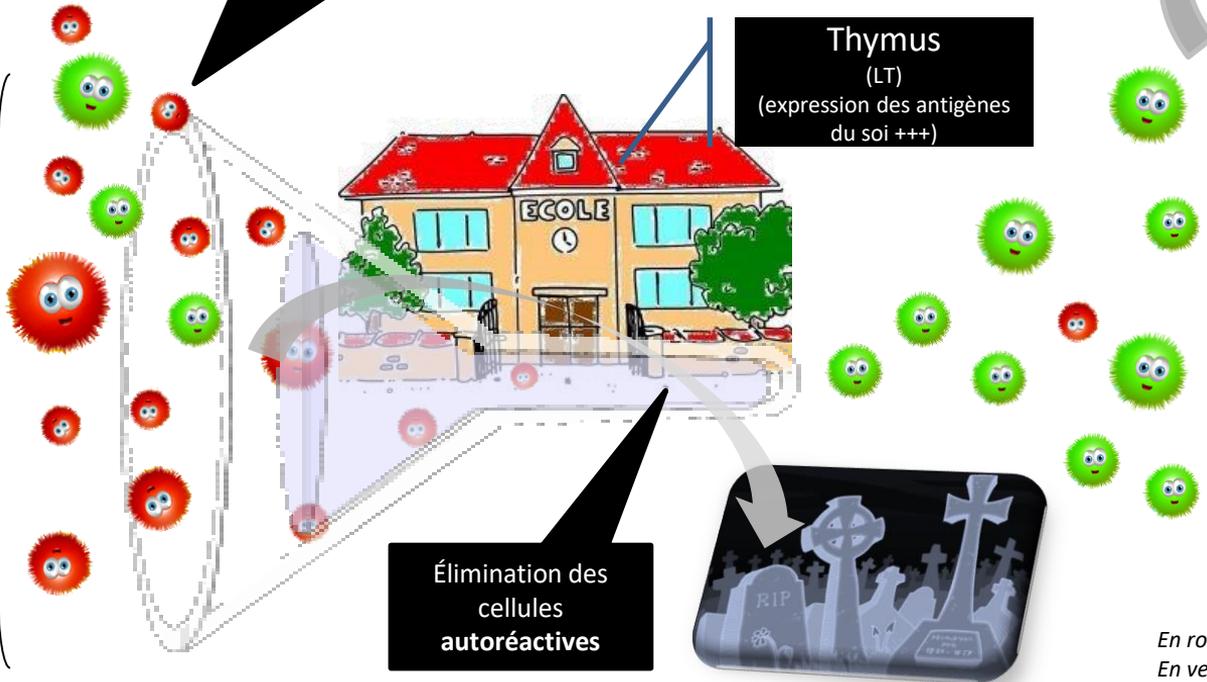
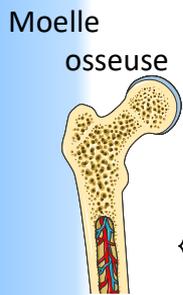
LYMPHOCYTES T et B :
Récepteurs hypervariables générés par le hasard de recombinaisons de gènes =
Risque d'autoréactivité !

Thymus (LT)
(expression des antigènes du soi +++)

Sélection des cellules non autoréactives (survie) mais avec un récepteur fonctionnel !

Élimination des cellules autoréactives

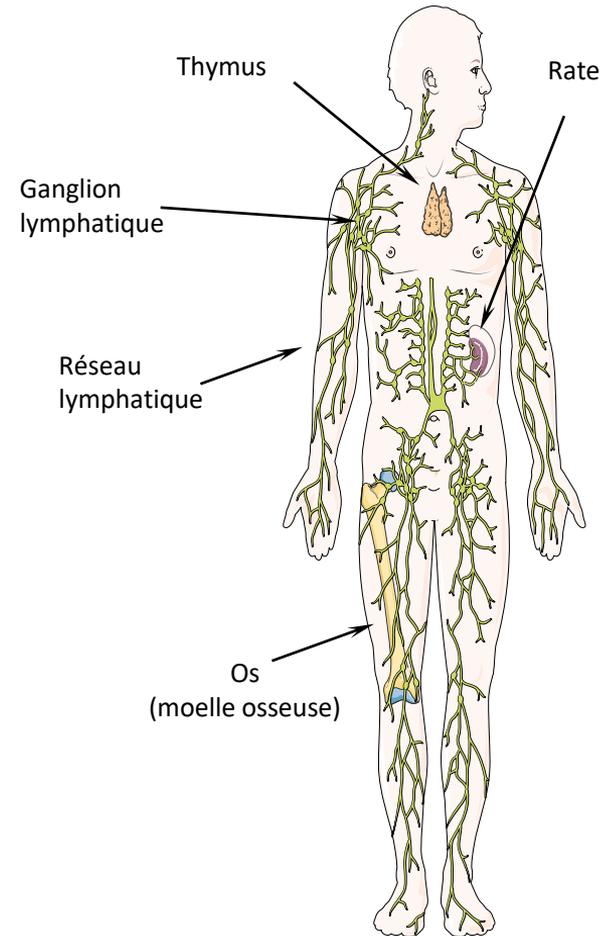
*En rouge, les lymphocytes dangereux pour l'organisme
En vert, les lymphocytes bénéfiques à l'organisme*



Anatomie fonctionnelle du système immunitaire adaptatif

Les lymphocytes T et les lymphocytes B

- Des organes de **production** (= organes lymphoïdes primaires)
 - La moelle osseuse (le foie durant les premiers mois de la vie foetale)
- Des organes **d'éducation** (= organes lymphoïdes primaires)
 - Le thymus : éducation des lymphocytes T (« T » comme Thymus !)
 - La moelle osseuse pour les lymphocytes B (« B » comme « bone » marrow)
- Des « **sites de rencontre** » ... de l'antigène ! (organes lymphoïdes secondaires)
 - Les ganglions lymphatiques (+ ganglions mésentériques, plaques de Peyer...), la rate.
- Des sites **effecteurs** : (là où la défense doit se mettre en place)
 - Les tissus : muqueuses, peau... (D-MALT = système immunitaire diffus associé aux muqueuses)

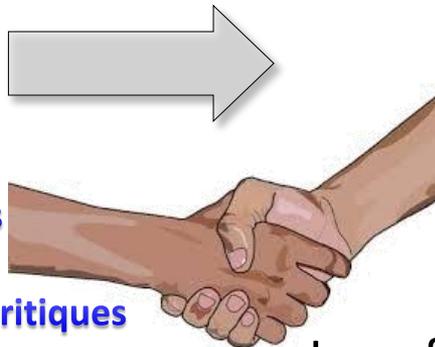




Bien comprendre

Les effecteurs de l'immunité innée
aident à la mise en place d'une réponse
adaptative efficace

- Complément
- Macrophages
- Neutrophiles
- Cellules dendritiques
- ...



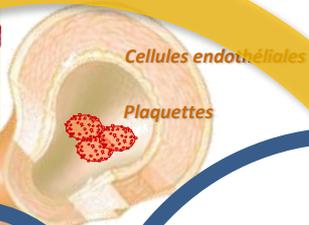
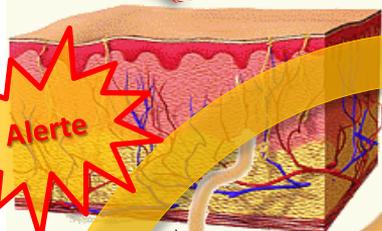
LT
LB + Anticorps

Les effecteurs de l'immunité
adaptative ***renforcent***
(ou restaurent) les mécanismes
effecteurs des acteurs de
l'immunité innée



Effecteurs locaux

- Kératinocytes (exemple)
- Cellules dendritiques
- ...



Cellules endothéliales

Plaquettes

Phase vasculaire
= 1^{ère} vague

Phase Cellulaire
= 2^{ème} vague

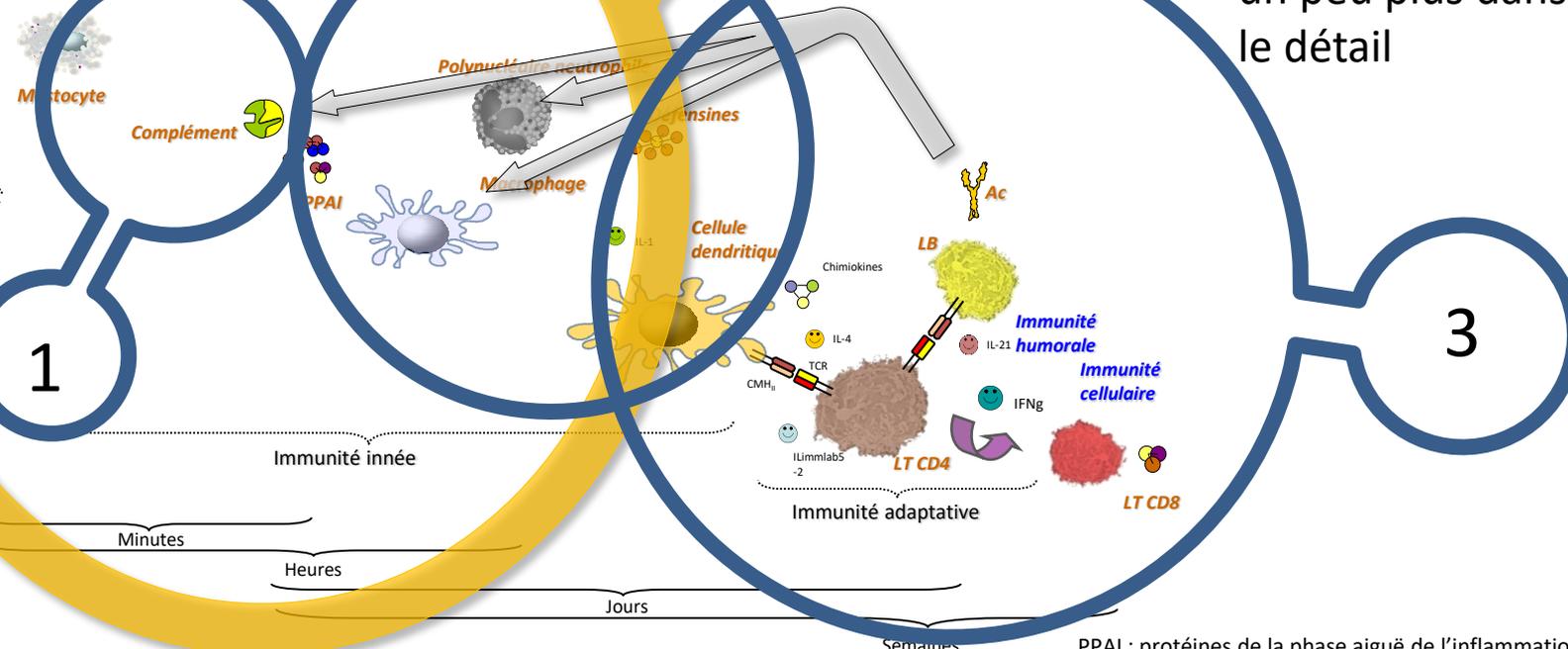
1

2

Effecteurs à l'origine de la
réponse inflammatoire

Ce qu'on va voir
un peu plus dans
le détail

3



PPAI : protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Le Système du Complément

Les mots clés :

- ✓ ≈ **30 protéines** (solubles et membranaires) :
 - solubles: produites par le foie, entérocytes, macrophages... (ce sont des protéines de l'inflammation)
 - ou membranaires : des récepteurs pour les protéines solubles (souvent rôle de protection)

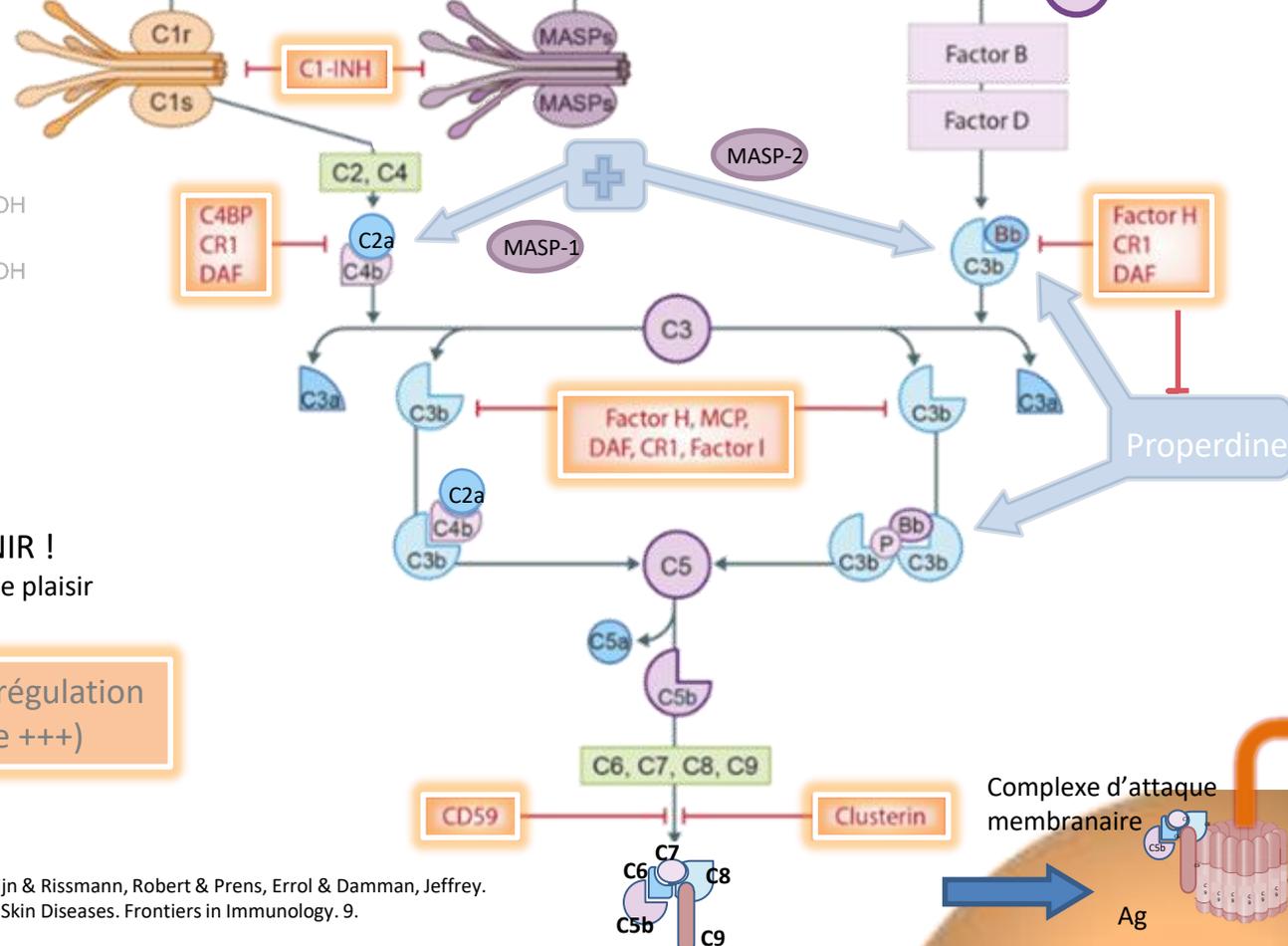
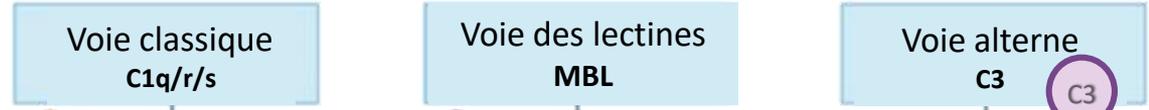
- ✓ Activation en **cascade** (révélant de nouvelles activités enzymatiques, phénomène comparable à ceux liés à la coagulation)

- ✓ **3 voies d'activation**
 - Alterne
 - Dépendante des lectines
 - Classique

- ✓ Des composés « essentiels » = les **convertases**, le **C3b** et le complexe d'attaque membranaire : **C5bC9**

- ✓ 3 fonctions majeures (obtenues avec toutes les voies)
 - **Lyse** des agents pathogènes (complexe d'attaque membranaire)
 - **Phagocytose** des agents pathogènes
 - **Amplification** de la réponse immunitaire

- ✓ Besoin de **Régulation** +++ (sinon pathologies +++)



NE PAS RETENIR !
C'est juste pour le plaisir

Les facteurs de régulation
(Importance +++)

Giang, Jenny & Seelen, Marc & van Doorn, Martijn & Rissmann, Robert & Prens, Errol & Damman, Jeffrey. (2018). Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*. 9. 10.3389/fimmu.2018.00639.

Les CELLULES PHAGOCYTAIRES

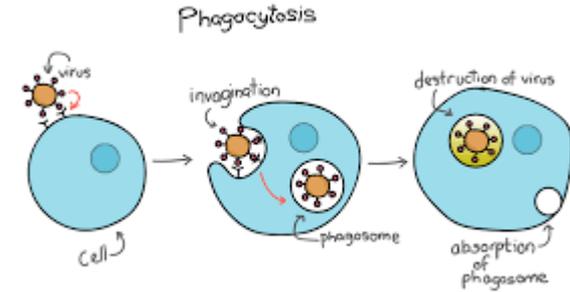
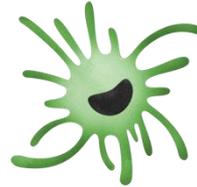
- Cellules impliquées :

Polynucléaires neutrophiles



Macrophages

Cellule dendritique



- Missions :

- **Vigilance** (sentinelles dans les tissus : cellules dendritiques, macrophages)
- Réponse rapide (**disponibilité** : polynucléaires neutrophiles = 1/3 des cellules circulantes rapidement mobilisables)
- **Élimination physique** des particules étrangères : phagocytose, bactéricidie
- Puis : recrutement et **éducation** des acteurs de l'immunité adaptative (Cellules dendritiques)
- Contribuer à la **réparation** (macrophages)

Phagocytes et bactéricidie

Intervention en 4 étapes des cellules phagocytaires :

Recrutement : (depuis la circulation sanguine)

Fonction des molécules chimioattractantes et des molécules d'adhérence

Perception du « danger » : récepteurs membranaires ou intracellulaires de l'immunité innée

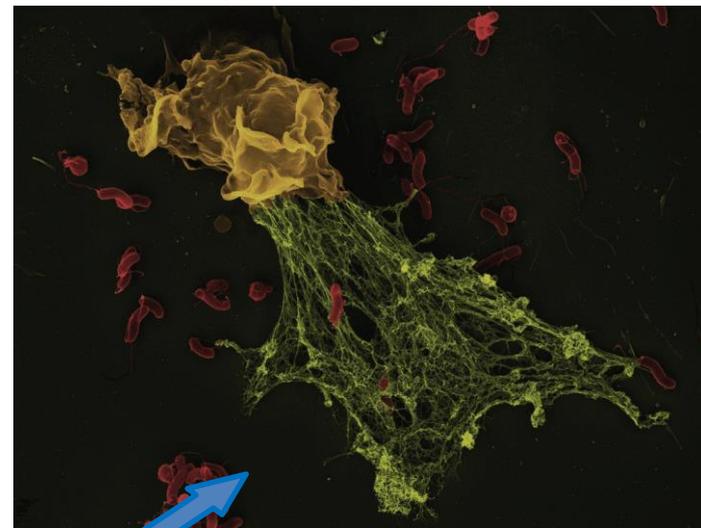
TLRs, NOD, CARD...= récepteurs de l'immunité innée, récepteurs de « danger »

Phagocytose : (internalisation d'une particule étrangère en vue de sa dégradation)

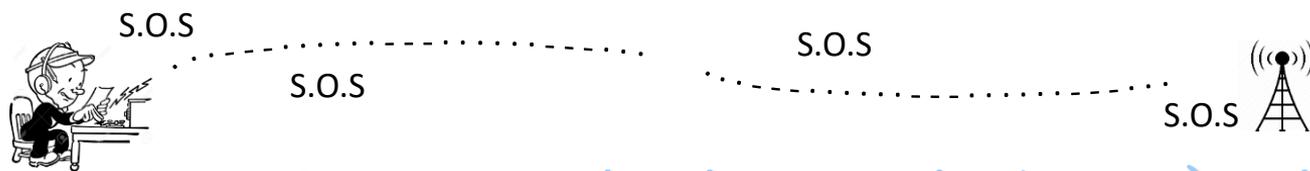
Intervention **d'opsonines** (rôle du Complément +++)
et de récepteurs cellulaires

Bactéricidie :

- Métabolisme oxydatif (dérivés toxiques de l'oxygène ou « *burst* oxydatif »)
- Enzyme de dégradation
- Peptides anti-microbiens (≈ antibiotiques)
- Nétose



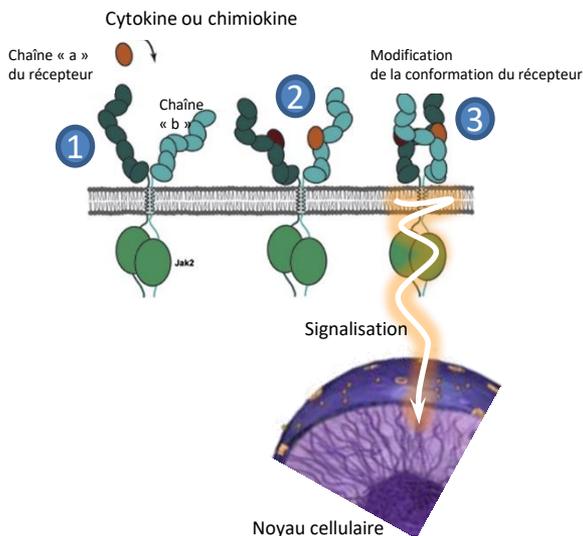
Comment **COORDONNER** la mise en place de la défense ?



La communication au sein du système immunitaire



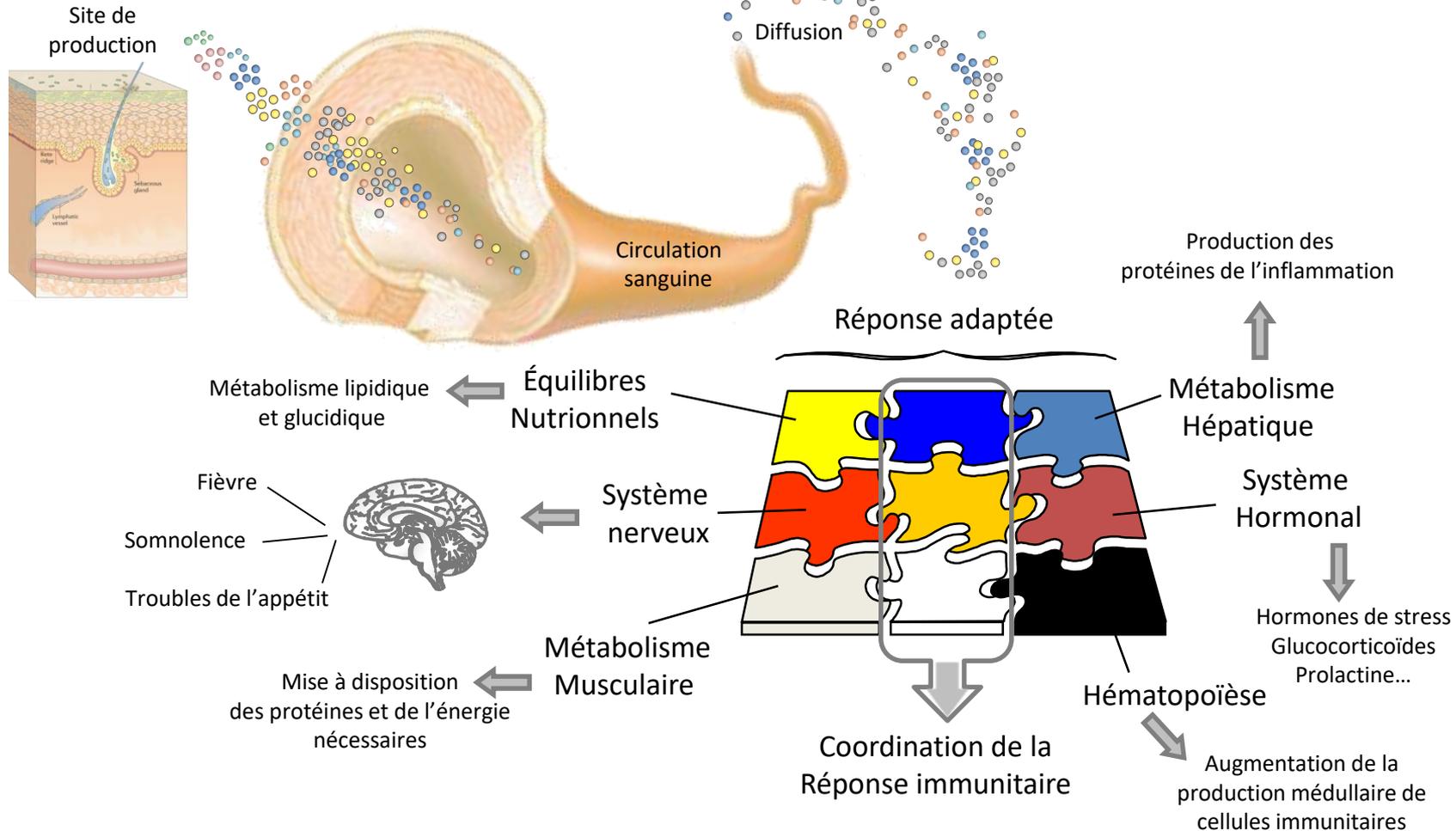
Par contacts membranaires : interactions récepteurs/ligands exprimés à la **membrane** des 2 partenaires



Par l'intermédiaire de facteurs **solubles** : interactions récepteurs cellulaires et de ligands, libérés dans le milieu extracellulaire par une autre cellule = « cytokines » ou « interleukines »

- très **nombreuses cytokines** (> 250 !)
- **Sources multiples**
- très **nombreuses fonctions** : activation, prolifération, différenciation, polarisation cellulaire, régulation (générale) des cellules immunitaires
- Action à \pm longue distance, en réseau
- Spécialisées dans la domiciliation des cellules : les chimiokines
- Un véritable dialogue intercellulaire !

Actions générales des cytokines



L'Inflammation en Clinique

- Réponse des tissus vascularisés à une agression
 - Phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé
 - Phénomènes généraux = **syndrome inflammatoire**
- Processus (généralement) bénéfique !
 - But = éliminer l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaires
 - **Parfois néfaste** : généralisation, persistance (chronicité), selon le siège de l'inflammation, anomalies de régulation...

Initiation – étape vasculaire – Réaction vasculo-exsudative

- Congestion active : **vasodilatation**
 - augmenter l'apport sanguin dans le tissu agressé
 - ralentir le flux circulatoire
 - augmentation de la pression hydrostatique → passage de plasma dans les T conjonctifs = gonflement des tissus, compression des nerfs → **œdème inflammatoire**
 - L'œdème apporte des effecteurs immunitaires (complément), des protéines (nutriments), évacue les débris cellulaires, dilue les toxines, donne l'alerte (douleur)...

Rougeur
Chaleur
Douleur
Tumeur (œdème)

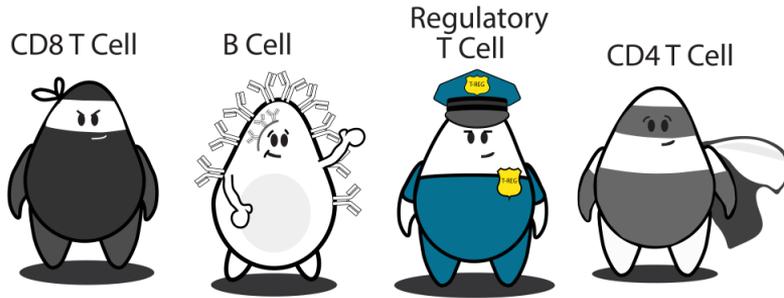


Résolution – Réparation et Cicatrisation

- But : Restitution (intégrale) du tissu : selon ses capacités de régénération (peau, muqueuse, foie : importante ; SNC + faible ...)
- Parfois des séquelles : perte fonctionnelle + **fibrose** (si lésion importante ou faible capacité régénérative)
- Si inflammation chronique : possible risque de **cancérisation**

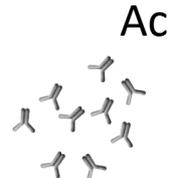
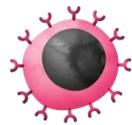
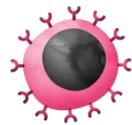
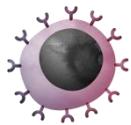
La réponse immunitaire adaptative

Les effecteurs de l'immunité adaptative



- Mission des effecteurs (lymphocytes T et B)
 - **Renforcer** la défense mise en place par les acteurs de l'immunité innée
 - Protection contre une nouvelle agression (**mémoire** immunitaire)
 - Tolérance du soi (et environnement) et **contrôle** de la réponse immunitaire
 - Contribuer à la réparation

LB



Plasmocyte

Ac

Différenciation

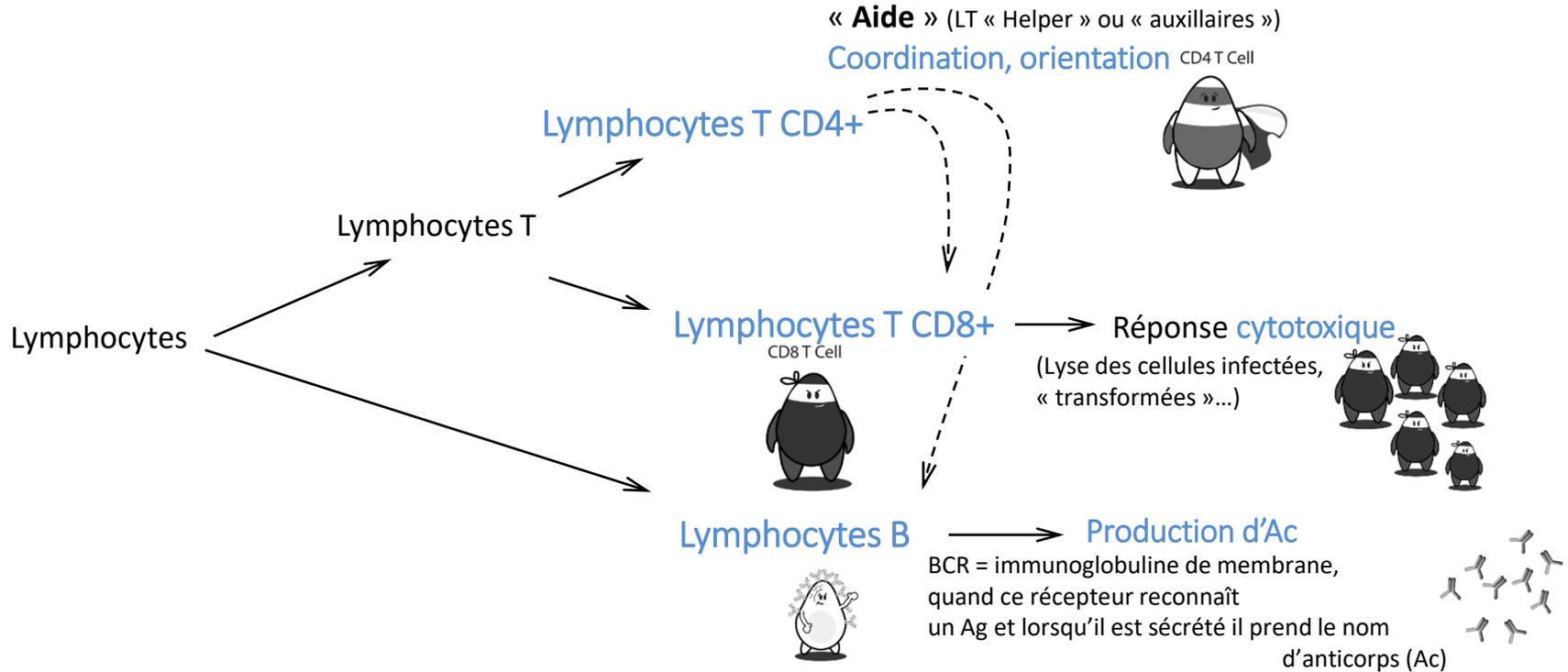


La « Force » du système immunitaire adaptatif

- Ses capacités à **tout reconnaître** : un récepteur spécifique pour chaque cible antigénique
 - une cellule particulière exprime ce récepteur particulier (...avant même de rencontrer la cible)
 - Elle sera « sélectionnée », recevra des signaux qui l'engagent à s'activer et se multiplier au contact de l'antigène qu'elle reconnaît cette fois, donnant naissance à **des clones** qui expriment les mêmes capacités de reconnaissance mais des **propriétés fonctionnelles différentes** : la cellule n'est plus naïve, elle est activée et va se différencier en « cellule effectrice » (avec de nouveaux « pouvoirs »... la FORCE)!



Les effecteurs de la réponse immunitaire adaptative

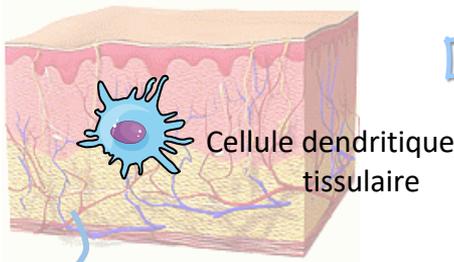


Reconnaissance de l'antigène par les LT

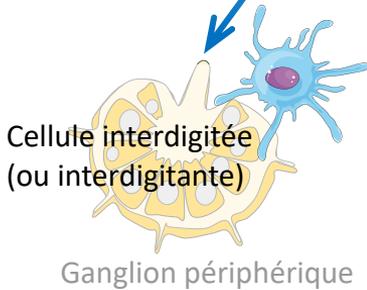
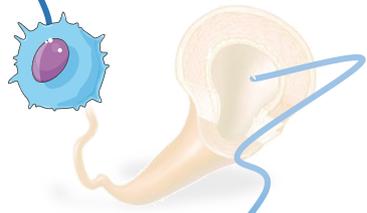
- Les LT ne reconnaissent pas une cible (un antigène) spontanément
- Pour leur apprentissage et pour exercer leurs fonctions : Ils ont besoin qu'une cellule leur expose ce qu'ils peuvent reconnaître (l'Ag) dans un contexte moléculaire particulier
 - La cellule qui instruit le LT est une **cellule présentatrice d'Ag professionnelle** (cellule dendritique)
 - Elle **capte** l'antigène (phagocytose), le **dégrade** pour en faire des petits peptides
 - Chaque petit peptide est **présenté, niché** dans une autre molécule appelée « **complexe majeur d'histocompatibilité** ».
 - C'est ce complexe peptide-CMH que reconnaît le récepteur pour l'Ag du LT appelé TCR
- Ce mécanisme permet au système immunitaire de s'assurer de la bonne santé des cellules de l'organisme, en ayant une vue directe sur leur métabolisme (les protéines qu'elles produisent).
Si elles sont infectées ou cancéreuses, elles n'expriment plus les antigènes que les LT ont appris à tolérer (elles produisent des peptides viraux, ou des protéines anormales), elles sont alors éliminées.

De la réponse immunitaire innée à la réponse adaptative...

Immunité adaptative

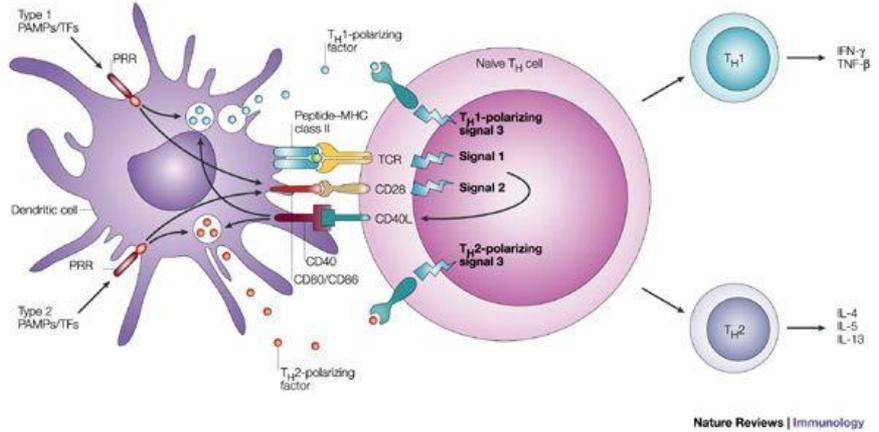


« Cellule voilée »



Transfert de « l'information antigénique »

- Ag capté par les cellules dendritiques qui font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative



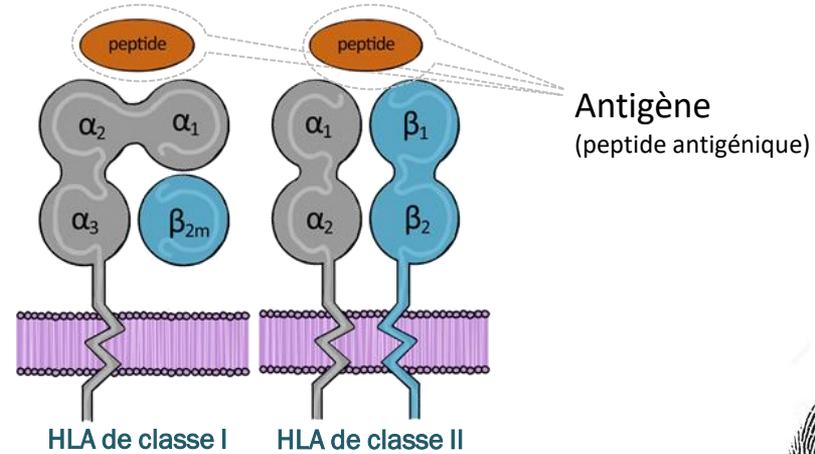
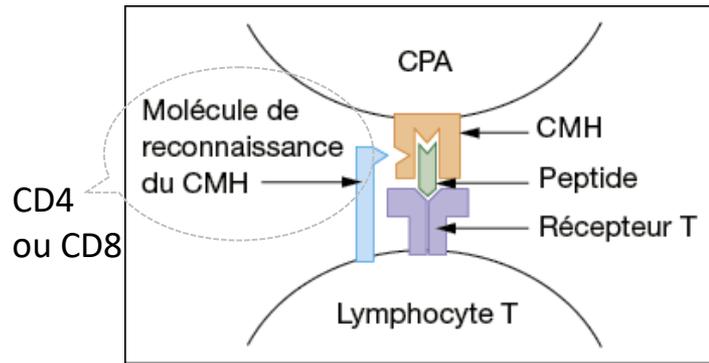
○ Les cellules dendritiques

- « Sentinelles" postées dans tout l'organisme
- Elles captent l'Ag, le fragmentent et le présentent sous forme de peptides antigéniques dans une molécule du CMH (les LT conventionnels ne reconnaissent que des peptides)
- Migrent vers les ganglions régionaux où elles exposent ces peptides antigéniques aux LT
- Disposent « d'outils de langage » pour communiquer des informations essentielles (quel type de pathogène, où a lieu l'infection...) via les contacts membranaires et cytokines

Nature Reviews | Immunology

Reconnaissance de l'antigène par les LT

- Reconnaissance antigénique via les **molécules HLA/CMH**
 - HLA **classe II** (CPAg uniquement) – interaction avec les LT **CD4** (orchestrateur)
 - HLA **classe I** (exprimé par les toutes cellules) – interaction avec les LT **CD8** (cytotoxiques)



Plus de 16 molécules différentes de CMH peuvent être exprimées par une même CPAg

Des individus différents n'expriment pas les mêmes molécules du CMH : conditionne **tout le fonctionnement de leur système**

immunitaire : Ce système apporte une véritable **carte d'identité moléculaire** à chaque individu (impact +++ en greffe d'organes).

HLA : *human leukocyte antigen* / CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; HLA = CMH chez l'homme

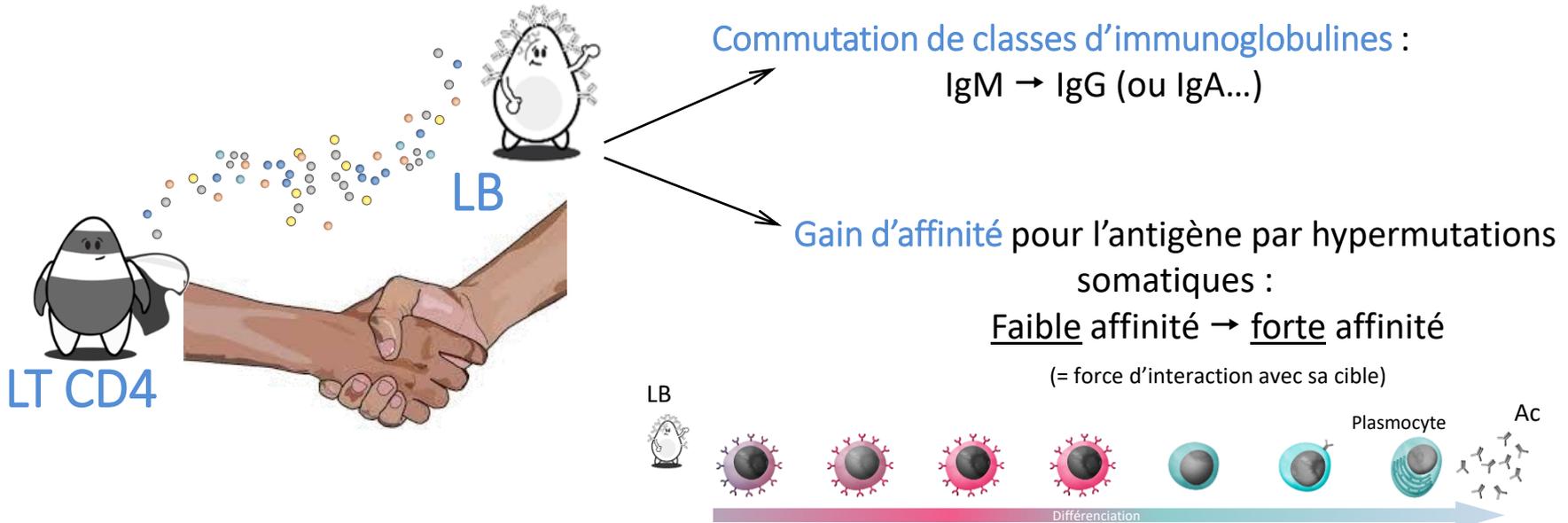
β_{2m} : bêta 2 microglobuline

CPAg : cellule présentatrice d'Ag

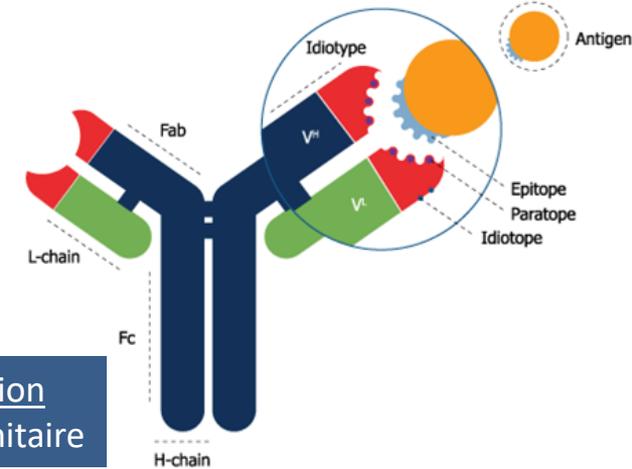
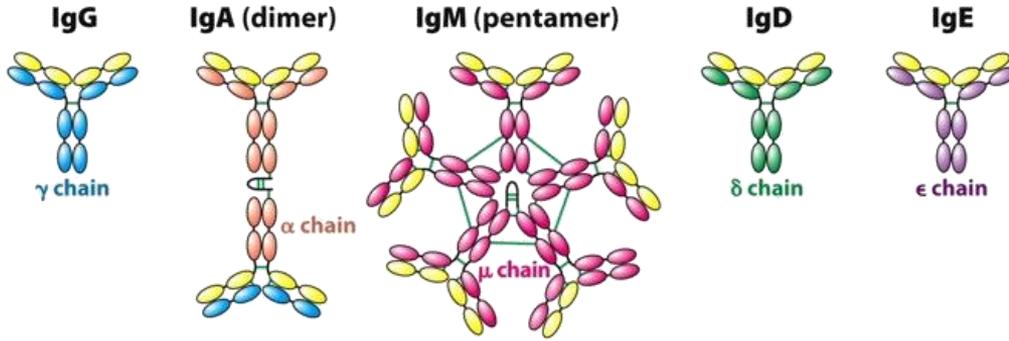


Reconnaissance de l'antigène par les Lymphocytes B

- Récepteurs pour l'antigène des LB (BCR) : **Immunoglobulines** (Ig) de membrane
- Capable de reconnaître un antigène **sans** que celui-ci ne soit présenté par le CMH (il peut le reconnaître sous sa forme native)
- Mais pour s'activer de façon optimale le LB a (quand même) besoin de reconnaître l'antigène alors qu'il est **présenté par une cellule présentatrice d'Ag** (macrophages et cellules dendritiques folliculaires ; pas les mêmes que celles exposant l'Ag aux LT)
- Plus encore pour optimiser la réponse Ac, le LB a besoin de **collaborer avec les LT CD4**



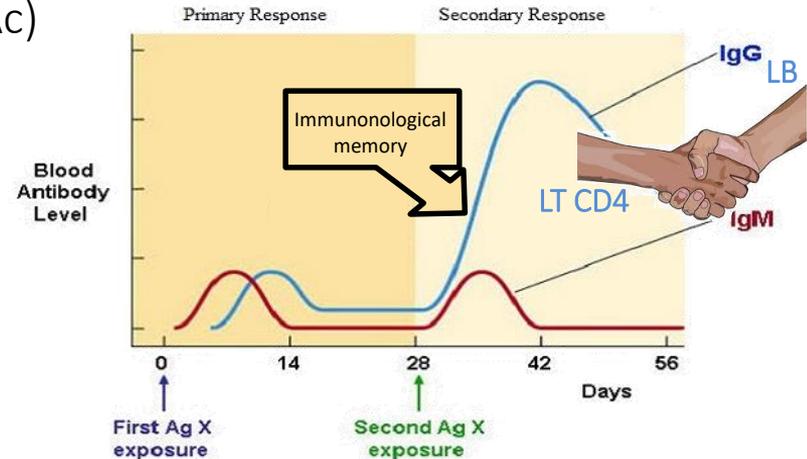
Anticorps



Au début

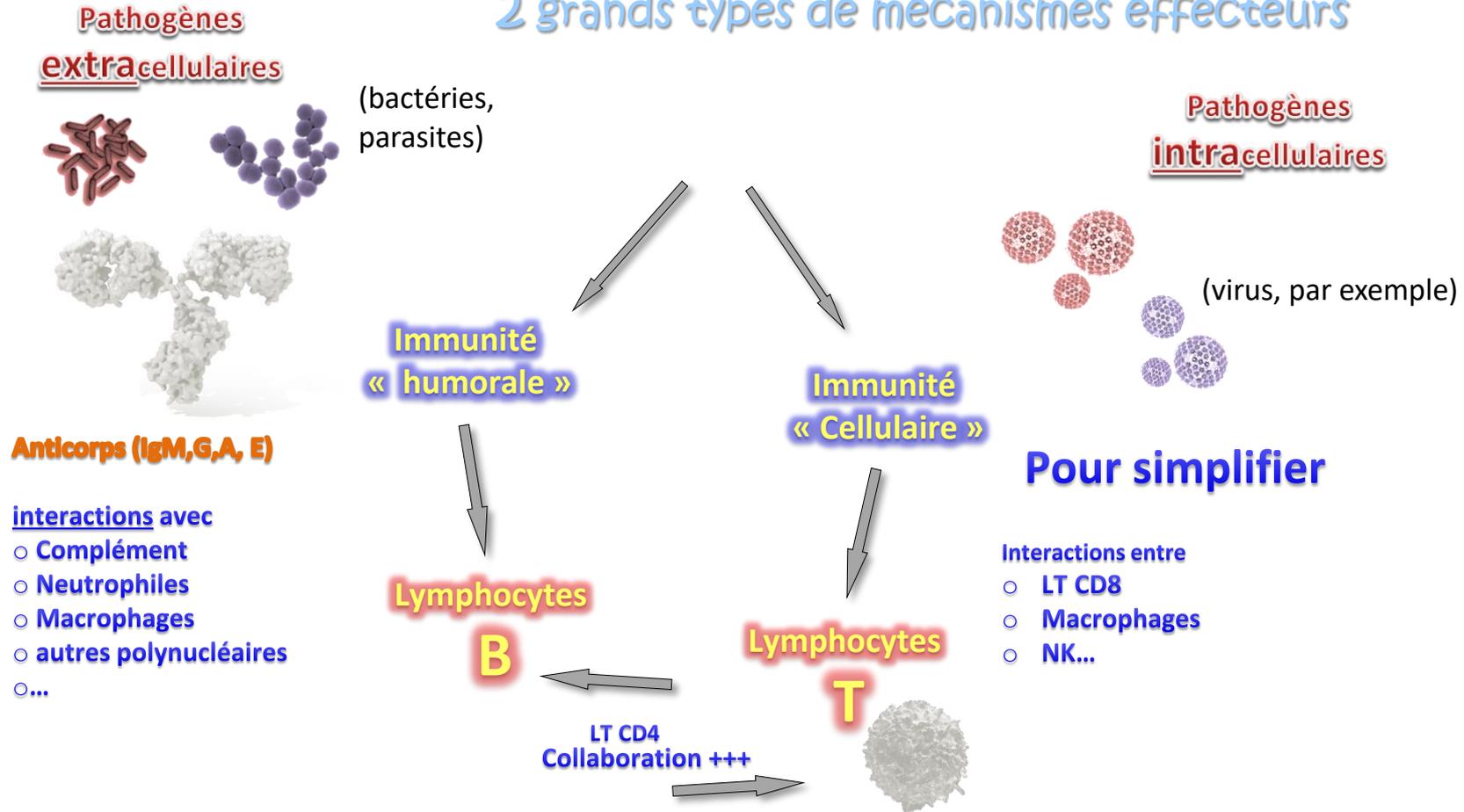
Avec la spécialisation
de la réponse immunitaire

- Plusieurs classes : IgM, IgG, IgA, IgE...
- Sécrétion par les plasmocytes : les anticorps (Ac)
 - Formation des **complexes immuns (clairance)**
 - **Activation du Complément (lyse)**
 - Interaction avec les cellules :
 - **Phagocytose**
 - **Induction de cytotoxicité cellulaire dépendante**



Immunité :

2 grands types de mécanismes effecteurs

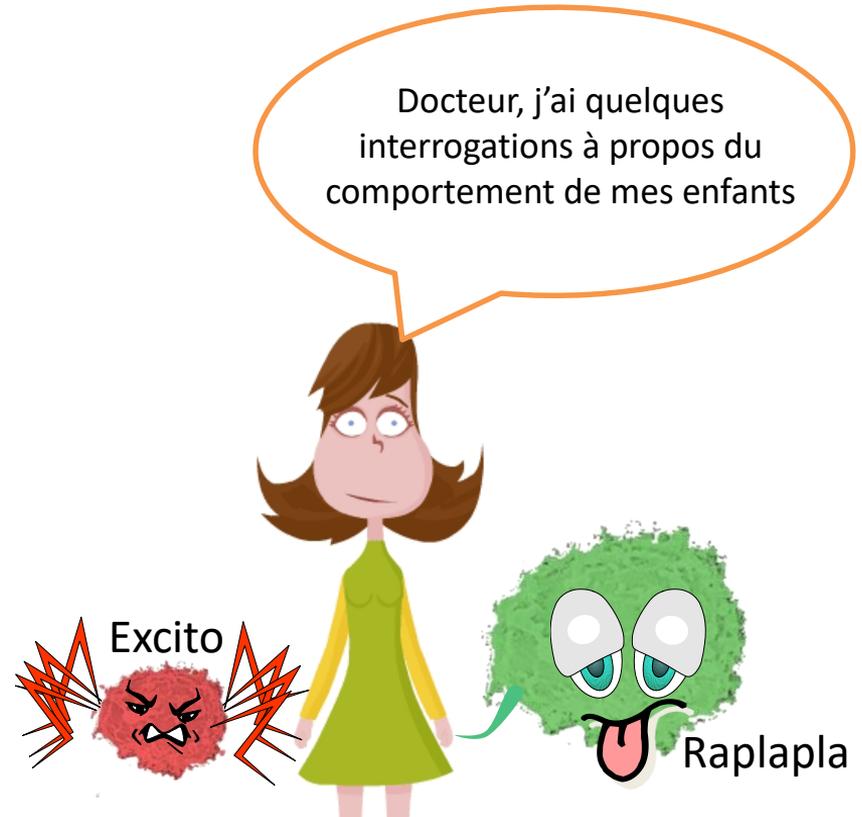


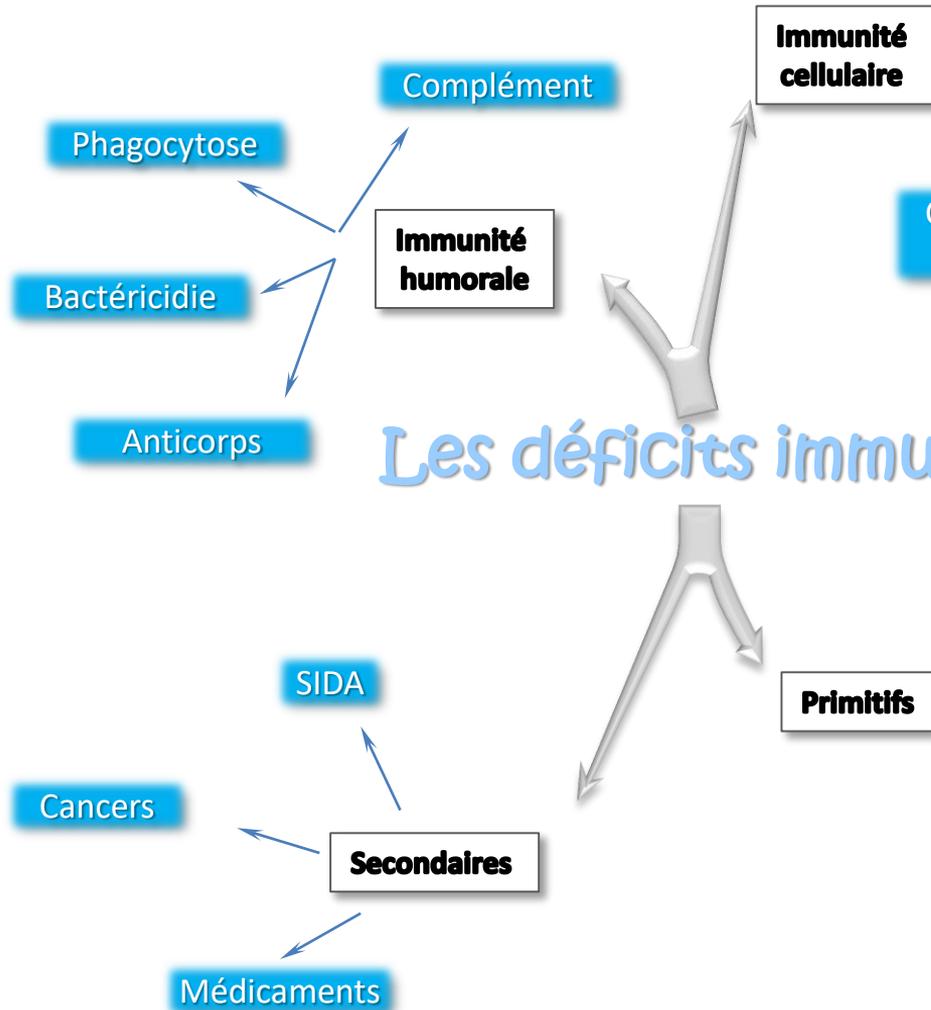
Système immunitaire

Dysfonctionnements et manipulation thérapeutique

([passer](#))

Les dysfonctionnements du système immunitaire





**Infections à répétition
(graves +++, possible
mortelles)**

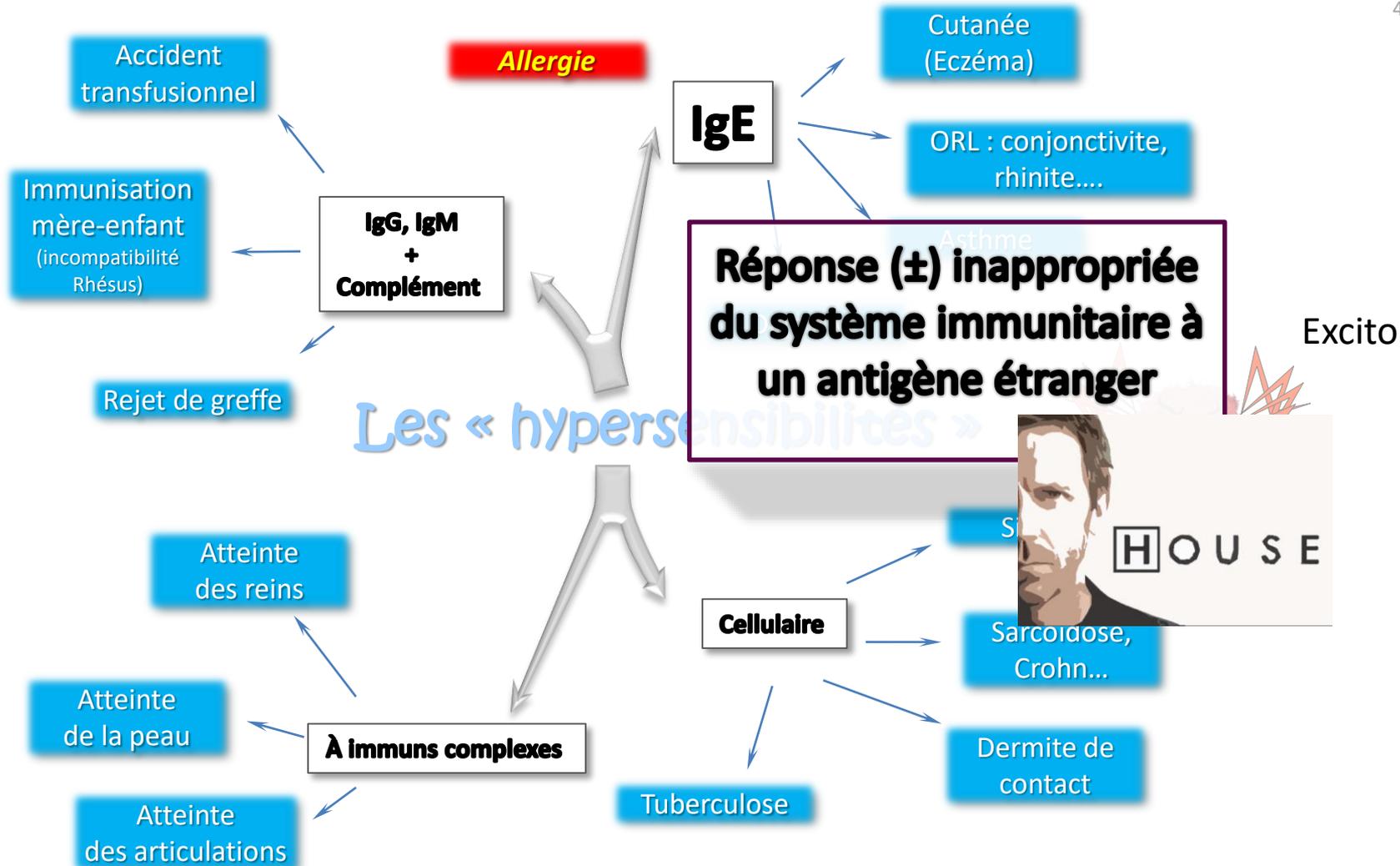
- Cancers
- Allergie

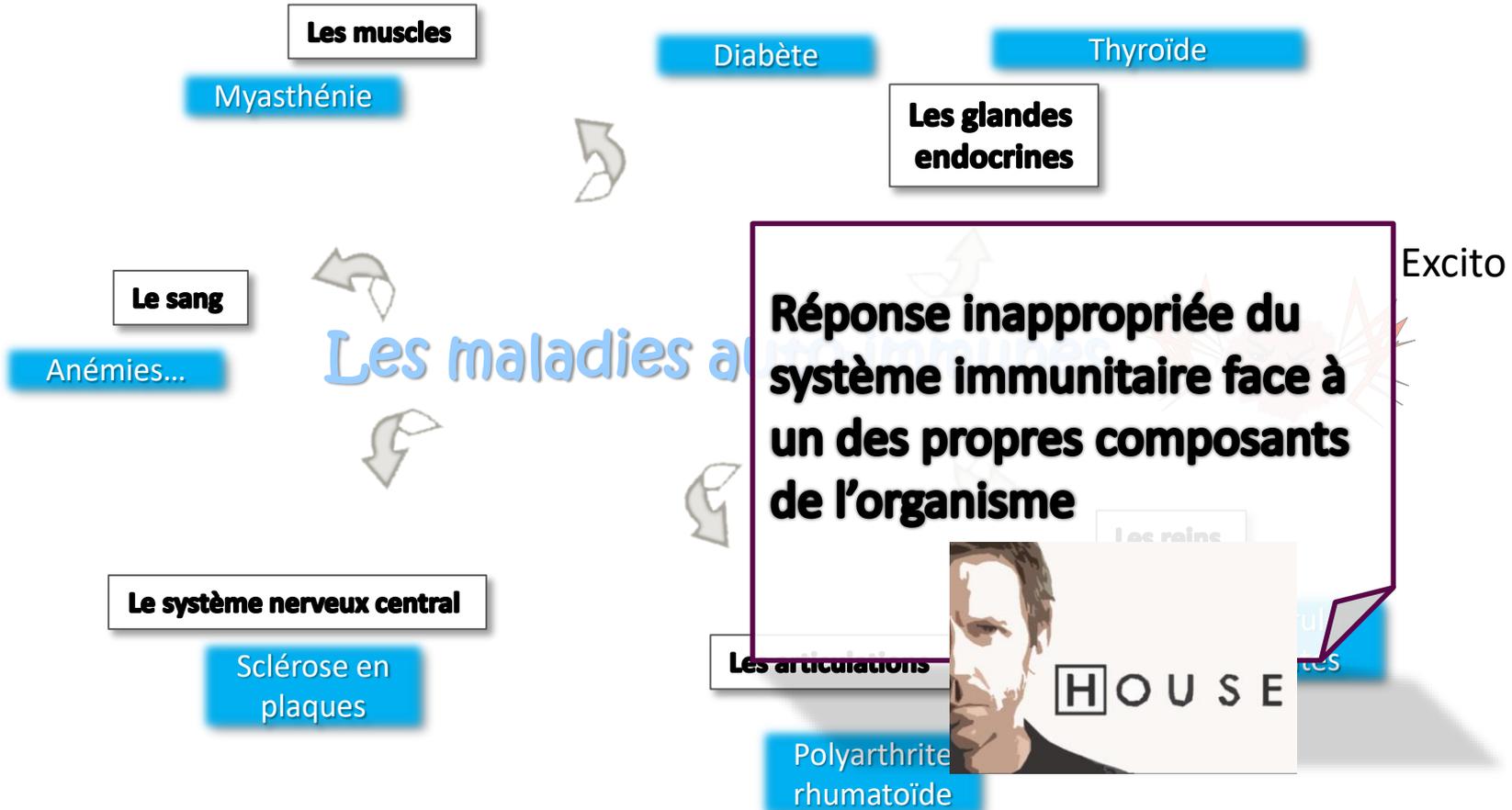


- Auto-immunité

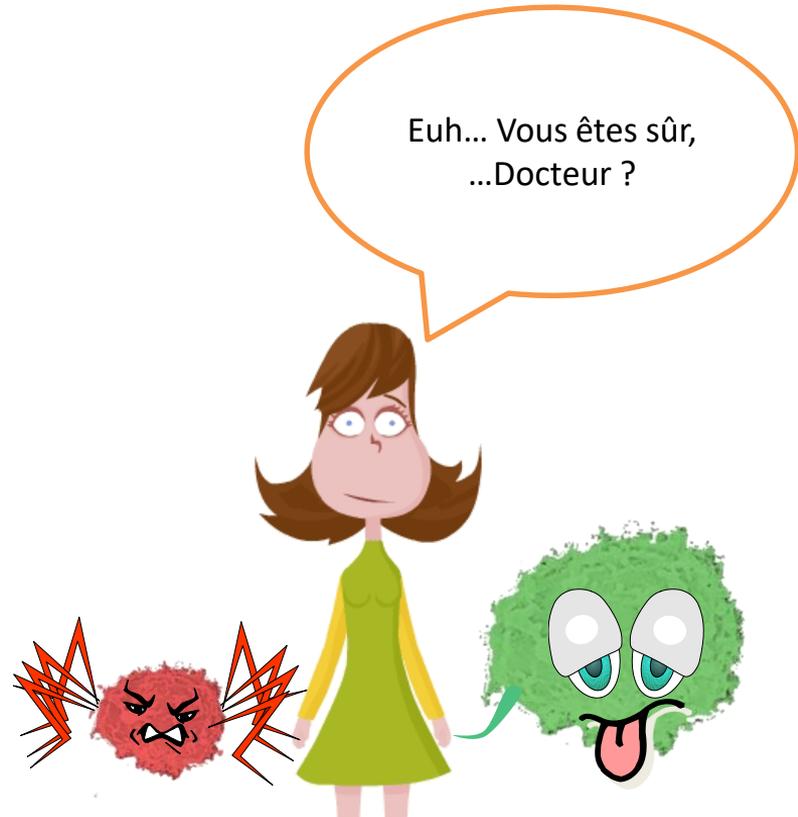
...possibles

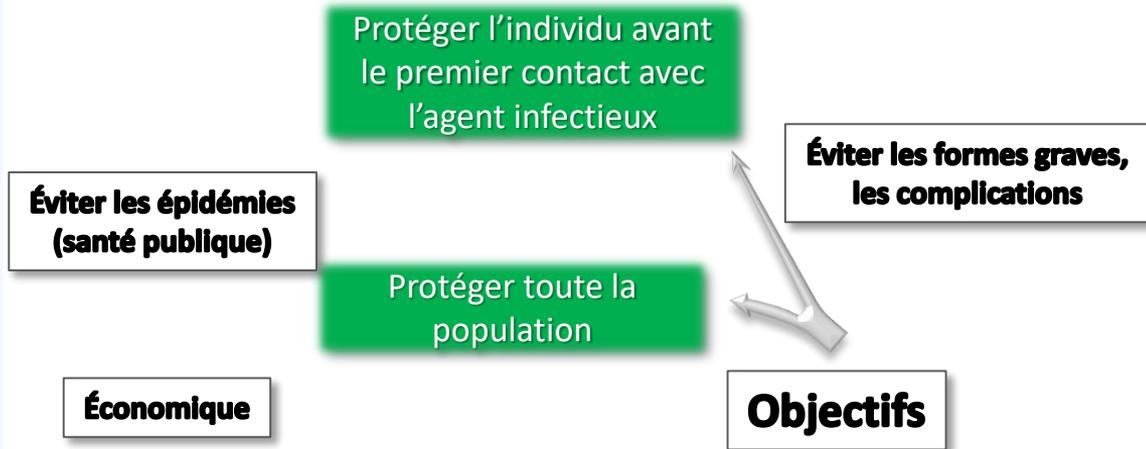
Tous les autres





Les manipulations du système immunitaire





La vaccination

Contraintes



Efficacité



Innocuité !

3 types principaux de vaccins :

- Vivants atténués (BCG, anti-rougeole/rubéole/oreillons (ROR), -fièvre jaune, -Herpès, -VZV) : ! grossesse +++)
- Inactivés (grippe, polio)
- Antigènes purifiés (tétanos, diphtérie, hépatite B, pneumocoque...)

Efficacité : V.A. >> I. > A.P.

Vaccination et grossesse

EN RÉSUMÉ

AVANT LA GROSSESSE

- ◆ Coqueluche
- ◆ Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)
(vérifier que 2 injections ont été faites)
- ◆ Varicelle
(si pas eu la varicelle)

PENDANT LA GROSSESSE

- ◆ Grippe

**Les vaccins
vivants atténués
sont interdits
pendant la grossesse !**

APRÈS LA GROSSESSE

- ◆ Coqueluche
- ◆ Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)
(vérifier que 2 injections ont été faites)
- ◆ Varicelle
(si pas eu la varicelle)

Remplacer la fonction
défaillante d'un organe

**Survie
Confort**

Économiques

Objectifs

Greffe d'organe

Contraintes

Don d'Organes ! Don de Vie !

Compatibilité entre
donneurs et receveurs
(HLA)

de carte en ligne ! et vous !

www.france-adot.org



Complications

+++

Immunosuppression

Efficacité

Qualité de vie

Objectif

Entre 1 500 et 250 000 € / an et par patient



Généralement des Ac produits par génie génétique qui ciblent des acteurs du système immunitaire (cytokines ou cellules)

Les biothérapies

(manipulation du système immunitaire)

Contraintes

Économique



Complications +++

**Immunosuppression (traitement des MAI)
MAI (traitement des cancers)**

Pause...

Lupus érythémateux systémique

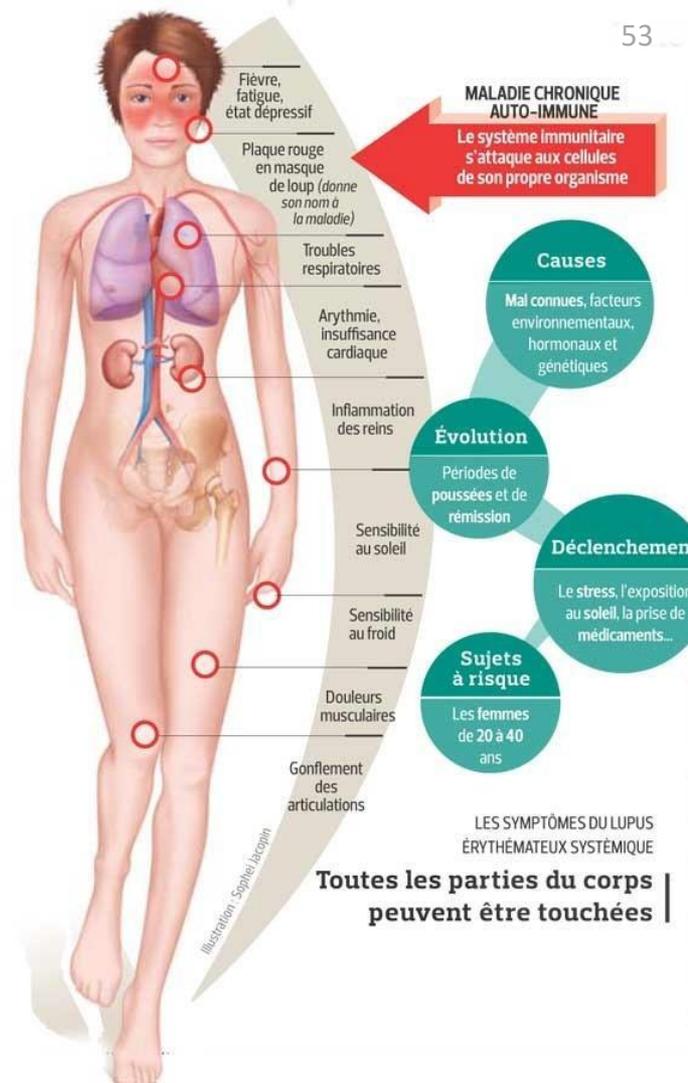
Lupus érythémateux systémique



- Maladie **auto-immune** rare : 47/100 000 hab.
- 9 femmes pour 1 homme
- Début entre puberté et ménopause (généralement)
- Causes **multifactorielles** : génétiques + environnement : UV, virus, médicaments, œstrogènes...
- Mécanismes précis mal connus (défaut de clairance des cellules en fin de vie, défaut de tolérance...)
- Maladie **chronique** : évolution par poussées entrecoupées de période de rémission

Clinique

- **Signes généraux** : fièvre, asthénie, anorexie...
- **Atteintes articulaires**
 - Sans destruction de l'articulation (différent de PR)
 - **Arthralgies**, déformation des mains
- **Atteintes cutanées**
 - « Masque lupique », ulcérations buccales, **Photosensibilité** +++
- **Atteintes rénales**
 - **Protéinurie**
 - 10% insuffisance rénale (grave !)
- **Atteintes pulmonaires** (épanchements...)
- **Atteintes cardio-vasculaires** (Raynaud, thromboses, péricardites...)
- **Atteintes neurologiques**, atteintes **psychiatriques**
- **Atteintes hépatiques et digestives**...
- (Tout peut se voir ou presque...)

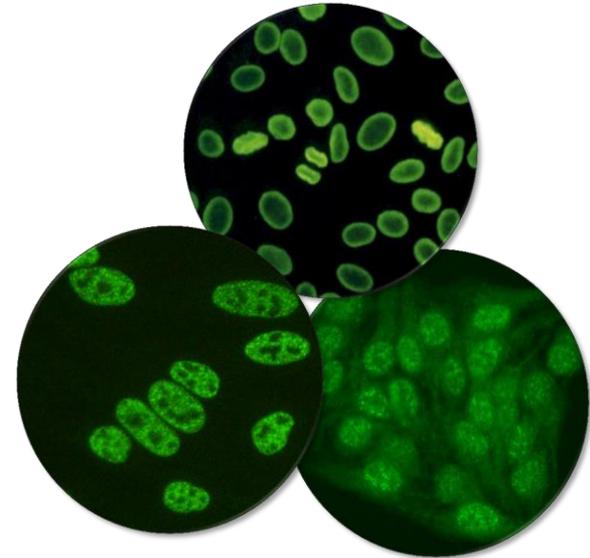


Clinique



Biologie

- **Syndrome inflammatoire modéré** : VS augmentée avec CRP \approx normale (Hypergammaglobulinémie)
- NFS : **anémie** (inflammatoire, ou hémolytique), **leucopénie**, parfois **thrombopénie** (à explorer)
- Atteinte rénale : **protéinurie** (à rechercher +++), augmentation urée et créatinine sanguines
- Atteinte d'organe (selon manifestations cliniques)
- **Diagnostic spécifique** : Auto-anticorps **anti-antigènes nucléaires**
 - (> 95% des patients)
 - Révélé par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2 (cellulaires cancéreuses d'origine humaine)
 - Rendu en titre d'anticorps (1/80 \rightarrow > 1/1000)
 - Identification : **Anti-ADN double brin**, **anti-antigènes nucléaires solubles (anti-SS-A, anti-Sm/RNP...)**
- Anticorps anti-phospholipides (**SAPL**)
- **Complément** : Consommation par **activation**
 - (possibles déficits en protéine du Complément)



Évolution et traitements

- **Poussées/rémissions :**
 - Poussées : si exposition au soleil, infections, hormones (pilule œstroprogestative (!))
 - Rémissions possibles : semaines, mois, voire années !
 - Impossible de prédire l'évolution (atténuation post-ménopause ou si insuffisance rénale chronique !)

- **Traitement de fond**
 - Règles hygiénodiététiques +++ : protection UV, pas de tabac, régime hyposodé...
 - Hydroxychloroquine/chloroquine (anti-paludéens de synthèse : inhibiteur des effecteurs de l'immunité innée)
 - Corticoïdes (CTC)
 - Traitement spécifique de chaque atteinte (IR, cardiaque...)
 - Contraception +++ (non O-P car risque de thrombose +++, progestative ou autre)
 - Prévention des comorbidités

- **Traitement des poussées**
 - Non sévères : AINS, CTC
 - Sévères : CTC (bolus), Immunosuppresseurs (cyclophosphamide, Azathioprine, mycophénolate-mofétil, méthotrexate, rituximab)

Lupus et grossesse

- Pas de diminution de la fertilité chez les patientes lupiques
- Grossesse :
 - ± Immunodépression physiologique
 - Modification du fonctionnement du système immunitaire (pas la même modulation de la réponse immunitaire)
 - Modifications hormonales : Œstrogènes +++
- Risque = **Augmentation de l'activité lupique** : **20-50%** des grossesses
 - Asthénie, autres signes généraux
 - Atteinte de la peau, articulations
 - Risque augmenté **d'atteinte rénale**
 - Pas de chronologie identifiée
- Si **quiescence** de la maladie : **bon pronostic**

Lupus et grossesse

- **Contre-indications** à une grossesse :
 - **Poussée** récente ou en cours
 - **Insuffisance rénale** CHRONIQUE (clairance de la créati
 - **Valvulopathie** (valves cardiaques)
 - **CTC** > 0,3mg/kg (car maladie active)

- Traitement de fond à adapter (CI médicaments +++)

- PEC **pluridisciplinaire**

- Issue **favorable** si maladie contrôlée, sinon risque de FC précoce ou tardive : corrélé à activité de la maladie mais aussi au risque de **SAPL**

- Planifier la grossesse +++



Lupus néonatal

- Atteintes cutanées et systémiques (chez le nouveau-né) : transitoires (quelques jours/ semaines)
- **Bloc auriculo-ventriculaire congénital** (BAVc) : **définitif**, associé à une morbi-mortalité importante (17% de décès dont 1/3 *in utero*)
 - 1 à 2 % chez les femmes avec anticorps **anti-SS-A/Ro** (anti-nucléaire)
 - Dépistage entre 20 et 24 SA : échographie systématique **par un spécialiste**
 - car possible traitement avant installation bloc complet (CTC)
 - Si complet alors **irréversible** → bradycardie sévère : mortalité élevée
 - Pacemaker : 70% des enfants (à préparer +++ avant la naissance)
- Aucun traitement prophylactique sauf si ATCD (? hydroxychloroquine)



Lupus et grossesse : traitements

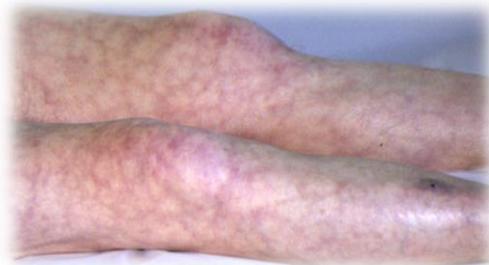
- Traitements de fond
 - Hydroxychloroquine (anti-paludéen de synthèse)
 - Pas de CTC : HTA, diabète gestationnel
 - Prévention du SAPL secondaire
- Traitement des poussées
 - Éviter les CTC
 - Pas d'AINS (fermeture prématurée canal artériel)
 - IgIV ?
 - Une affaire de spécialiste...



Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Définition

Phlébite



Livedo

Thrombose artérielle



Manifestations
obstétricales

- Thromboses artérielles ou veineuses, ou complications **obstétricales**, avec manifestations cutanées + anticorps antiphospholipides (APL)
- **Isolé** (SAPL « primaire »)
- ou associé à une autre MAI (lupus +++): **SAPL « secondaire »**

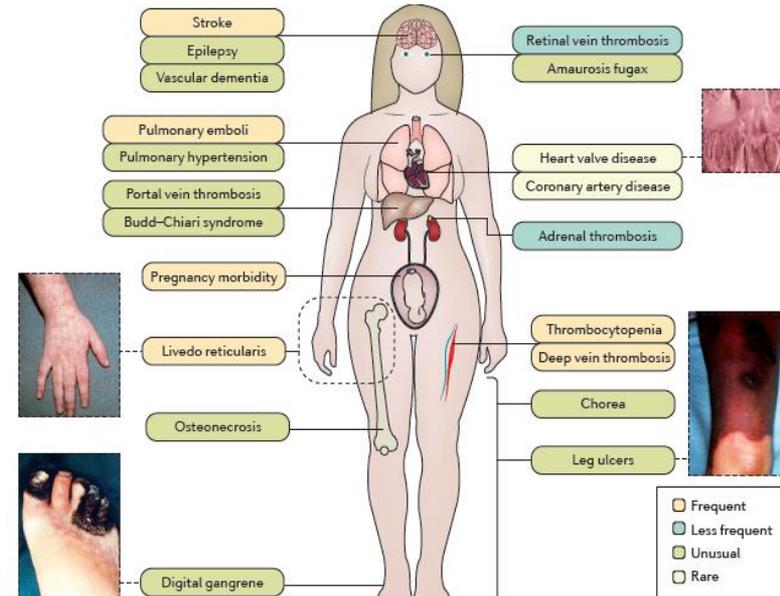
Physiopathologie

- **Rôle pathogène direct des APL ?** (montré par des modèles animaux)
- 3 mécanismes physiopathologiques principaux :
 - Interférence des APL avec les **systèmes inhibiteurs de l'hémostase** ⇒ **thromboses** veineuses et complications obstétricales
 - Activation cellulaire par les APL ⇒ **état prothrombotique** : thromboses artérielles et syndrome catastrophique des APL
 - Activation du **complément** et génération de fragment C5a impliquée dans les complications obstétricales

Clinique

- **Thromboses veineuses** surtout (membre inf) et/ou artérielles
 - Manifestations **neurologiques**
 - AVC ++, limités, peu de séquelles
 - Crises d'épilepsie, chorée
 - Manifestations **cardiaques**
 - Valvulopathies avec risque embolique
 - Infarctus du myocarde du sujet jeune
 - Manifestations **rénales**
 - HTA, protéinurie et insuffisance rénale
 - Manifestations **pulmonaires**
 - Embolies pulmonaires
 - **Autres** : thromboses de vaisseaux oculaires ou hépatiques...
- Manifestations **obstétricales** (cf)
- Manifestations hématologiques : thrombopénie modérée et anémie hémolytique auto-immune (AHAI, = syndrome d'Evans)
- Manifestations **dermatologiques** (parfois révélatrices)
 - Livedo++, purpura, ulcérations, nécrose cutanée, hémorragies sous-unguéales en flammèches

Maladie vasculaire **ubiquitaire**
Vaisseaux de **tout calibre**
Localisation **veineuse** ou **artérielle**



Thrombose de tout type, sujet jeune, siège ectopique, à répétition : **⚠**

Clinique : manifestations obstétricales

On parle de SAPL obstétrical si

- ≥ 3 fausses couches à répétition (trois premiers mois)
- ou 1 mort fœtale *in utero* (> 10 SA)
- ou RCIU +/- accouchement prématuré
- ou (pré-) éclampsie +/- HELLP syndrome



Pré-éclampsie

- . Anomalie de vascularisation du placenta
- . Après 20 SA , fréquente (5% des grossesses)
- . HTA gravidique + protéinurie
- . Évolution vers éclampsie si absence de PEC :
→ crises convulsives, **urgence vitale**

HELLP syndrome

- . Hemolysis, Elevated Liver enzymes,
Low Platelet count
- . Entre 27 et 37 SA
- . Complication de pré-éclampsie
- . 1 à 20% de décès

Sans ttt : < **10%** de grossesses menées à terme / > **70%** si prise en charge

Diagnostic

- Clinique (manifestations vasculaires ou obstétricales)

+

- 1 marqueur biologique (critères de SAPPORO*)

- Allongement du TCA (temps de céphaline activée) par présence d'anti-coagulant lupique (ACL)
(ou synonymes : Ac anti- prothrombinase ou anti-coagulant circulant (ACC))
- Et/ou
 - Présence d'IgG ou IgM anti-cardiolipine
 - IgG ou IgM anti- bêta 2 glycoprotéine 1 (β 2GP1)
 - « Fausse sérologie syphilitique » : VDRL positif / TPHA négatif (VRDL = Ac anti- cardioline)**

Persistants à 12 semaines d'intervalle (donc à contrôler)

(*Les critères de SAPPORO sont des critères de classification : c'est-à-dire des critères permettant d'obtenir des cohortes homogènes de patients à des fins de publication de données médicales))

** La double malédiction des jeunes femmes : (fausse !) sérologie syphilitique positive et pas d'enfant !

Syndrome Catastrophique des APL

- Défaillance **multiviscérale** secondaire à une **atteinte thrombotique diffuse** de la microcirculation
- **Rare** <1 % des SAPL
- Biologiquement = CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)
- Mais **mortalité élevée** : jusque 50 %



○ Hors grossesse :

- **Traitement de la thrombose** et prévention de la récurrence (héparine à dose hypo-coagulante)
- **Prévention de la récurrence : traitement anti-coagulant à vie !!**
 - **AVK**, les nouveaux anti-coagulants ne sont pas efficaces et ne sont donc pas conseillés
 - \pm anti-agrégants plaquettaires
 - **Règles hygiéno-diététiques** : bas de contention, mobilisation des membres lors de transports prolongés...
 - Attention parfois SAPL Primaire inaugural d'un Lupus...

○ SAPL et grossesse

- Surtout **pas d'AVK !!** : tératogènes !!
- Traitement **anticoagulant et antiagrégant plaquettaire** (HBPM à dose iso-coagulante et aspirine) + bas de contention (arrêt aspirine dernier mois pour permettre analgésie péridurale)

Merci de votre attention

sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr

Merci au Dr Rebecca VOREUX
d'avoir partagé son diaporama

Si j'avais des questions d'examen à poser

- Exemples (leur formulation dépend naturellement du temps accordé pour rédiger la réponse)
 - Expliquer la dynamique de mise en place d'une réponse immunitaire spécifique. Préciser le rôle des effecteurs de l'immunité innée et ceux de l'immunité adaptative.
 - Préciser ce qui fait la force des effecteurs de l'immunité adaptative en spécifiant leurs mécanismes de reconnaissance de l'antigène et leur mécanismes d'action.

- Lupus et grossesse :
 - Rappeler les principaux signes cliniques du lupus érythémateux systémique. Ses complications. Rappeler comment on en fait le diagnostic biologique
 - Rappeler quels sont les risques (maternels et foëtaux) associés à la grossesse au cours du lupus.

Question piège !