

Immunologie 2008-2009

Module Infectieux Immuno Dermato

DCEM1

Coordinateur Pr. JY Cesbron

Septembre 2008

Enseignants d'immunologie

- Jean-Yves Cesbron
- Chantal Dumestre-Perard

avec la participation des docteurs Martine Pernollet,
Jean-Paul Brion, Christophe Pison, et Patrick Carpentier.

OBJECTIFS GENERAUX

Au terme de l'Enseignement d'Immunologie, l'étudiant est capable de définir, analyser, expliquer et mettre en relation les phénomènes rencontrés dans les situations cliniques présentées, en se servant des connaissances suivantes :

- La physiologie et la structure des immunoglobulines
- Le développement du lymphocyte B et du lymphocyte T (thymus); le phénotypage lymphocytaire
- Le système immunitaire innée et le système immunitaire adaptive (présentation d'antigène, CMH...)
- Les éosinophiles, les basophiles, les IgE, les mastocytes et leurs médiateurs
- Le complément
- Les cytokines
- L'auto-immunité; la recherche d'auto-anticorps ; La tolérance et sa rupture
- La circulation des lymphocytes
- Les phénomènes de cytotoxicité

SITUATIONS CLINIQUES

- L'immunodéficience et sa génétique
- Classification des réactions allergiques; le choc anaphylactique; la désensibilisation
- Les réactions immunes anti-infectieuses, la vaccination
- Maladies auto - immunes, traitements immunosuppresseurs

La boîte à outils des immunologistes

JEAN-YVES CESBRON PU-PH EN IMMUNOLOGIE

Grippe et immunité

JEAN-YVES CESBRON PU-PH EN IMMUNOLOGIE

JEAN-PAUL BRION PH EN MEDECINE INFECTIEUSE

Monsieur Henri Vieille âgé de 70 ans, connu pour une bronchite chronique, consulte son médecin en raison de maux de gorge, toux, douleurs musculaires et maux de tête. Sa température axillaire est de 39° C. A l'examen clinique on constate des adénopathies multiples, une rhinite ainsi que des douleurs à la palpation musculaire.

Une formule sanguine démontre une leucocytose à 15 G/L avec une augmentation des lymphocytes. Les plaquettes sont en dessous de la normale. Le médecin prescrit un traitement symptomatique d'antipyrétiques et envoie un frottis naso-pharyngé au centre de référence pour la grippe. Le laboratoire met en évidence quelques jours plus tard, par culture, le virus de l'influenza. L'évolution clinique du patient est favorable.

L'année suivante, au mois de novembre, lors d'une consultation chez son médecin, celui-ci lui propose de vacciner le vaccin contre la grippe. Monsieur Vieille pose la question de l'utilité de cette vaccination puisqu'il a déjà eu une grippe l'année précédente et il a peur des possibles effets secondaires.

CONTENU GENERAL

- Concept : Réponse immunitaire anti-virale et vaccination
- Présentation clinique : Pharyngite, adénopathies, myalgies
- Problème : Infection virale, vaccin

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir étudié ce problème, les étudiants devraient être capables de connaître :

- Les mécanismes de reconnaissance de pathogènes par le système immunitaire inné
- Le rôle du système immunitaire inné dans la réponse adaptative
- Réponses immunes contre les antigènes viraux: réponses T CD8 et NK, présentation des antigènes viraux, échappement des réponses immunes

-
- Le principe et l'application de vaccins : mémoire immunologique, épitope B et T, vaccins conjugués.
-

RÉFÉRENCES

IMMUNOLOGIE

Janeway et al. , **Immunobiologie: le système immunitaire physiologique et pathologique** , De Boeck université, 2003, 2nd ed.

Cours JY Cesbron transversal « **LA VACCINATION : PROBLEMES DE SCIENCES, QUESTIONS DE SOCIETE** »

Semaine 1 :

VICTIME D'UNE ERREUR DANS LE SYSTEME

JEAN-YVES CESBRON PU-PH EN IMMUNOLOGIE
PATRICK CARPENTIER PU-PH EN MEDECINE INTERNE

Madame Papillon, 30 ans, se plaint d'une fatigue et essoufflement à l'effort depuis quelques semaines. De plus, depuis environ 6 mois, elle présente des douleurs diffuses, non migratoires, aux mains et pieds. Ces douleurs ont été accompagnées d'épisodes fébriles avec une température de 38-38,5° C, et d'une perte de poids de 2 kg. Récemment, lors d'un séjour de vacances à la montagne, Mme Papillon a développé une importante rougeur et un gonflement de la face, à la suite de quoi elle a consulté son médecin. Ce dernier confirme la présence de lésions érythémateuses du visage avec œdème et remarque que ses sclérotiques sont jaunes. Le reste de l'examen clinique met en évidence une arthrite des poignets et du genou gauche ; de plus, la rate est palpable. L'anamnèse nous apprend que la sœur jumelle monozygote de Mme Papillon a présenté récemment un érythème malaire.

Les examens de laboratoire donnent les informations suivantes : Hb 100 g/L (N=120-160). Le nombre de réticulocytes dans le sang, le taux de bilirubine (bilirubine totale et non conjuguée) et des enzymes lactico-déshydrogénases (LDH) sont augmentés. Protéine C réactive (CRP), 25 mg/L (N <3). Vitesse de sédimentation, 72 mm/h (N <12). Présence de facteur anti-nucléaire, d'anticorps anti-ADN natif et d'anticorps anti-nucléoprotéines. Fractions du complément : C3 0,45 g/L (N = 0,63 - 1,35); C4 0,05 g/L (N = 0,10 - 0.40); C3d au double de la valeur normale. Les complexes immuns circulants sont aussi élevés. Le test de Coombs direct est fortement positif en utilisant des anticorps contre la partie Fc des IgG et des anticorps contre le fragment C3d du complément. L'analyse d'urines montre une protéinurie anormalement élevée de 1,5 g/24 h, ainsi que la présence d'hématurie de type glomérulaire (l'urine ne contient normalement pas d'hématies). La clearance de la créatinine endogène est réduite à 58 ml/min (N = 80-120). Une biopsie rénale révèle une glomérulonéphrite diffuse, avec des dépôts d'IgG, IgM, et de C3.

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est posé avec, en outre, une anémie immuno-hémolytique. Un traitement de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs est immédiatement instauré.

CONTENU GENERAL

- Concept : Réaction auto-immune et inflammatoire
- Présentation clinique : Arthralgies et érythème
- Problème : Lupus érythémateux disséminé

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir étudié ce problème, les étudiants devraient être capables de connaître :

- La tolérance et sa rupture : cellules T régulatrices
- Les réactions auto-immunes généralisées ou spécifiques d'organe, les autoantigènes possibles, et les phénomènes de ' ' mimicry ' ' moléculaire.
- Les notions de polygénéicité dans les maladies auto-immunes (influence du terrain génétique dans la survenue des réactions auto-immunes).
- Les causes et les conséquences de la production des auto-anticorps : hypersensibilité de type II et de type III.
- Hypersensibilité de type II : auto-anticorps anti-érythrocytaires (test de Coombs), mécanismes d'hémolyse par anticorps et le complément (hémolyse intravasculaire) versus la phagocytose (hémolyse intrasplénique/extravasculaire) ; rôle du complément (rappel) et du récepteur Fc pour IgG
- Hypersensibilité de type III : déposition de complexes antigène/anticorps et la conséquence dans le glomérule ; rôles fonctionnels du complément dans l'inflammation, consommation du complément.
- Le mécanisme d'action moléculaire des médicaments anti-inflammatoires et des médicaments immunosuppresseurs dans le traitement de ce genre de maladie (rappel).

RÉFÉRENCES

IMMUNOLOGIE

Janeway et al. , **Immunobiologie: le système immunitaire physiologique et pathologique** , De Boeck université, 2003, 2nd ed

Semaine 2 :

Petite cause, gros effets

CHANTAL DUMESTRE PÉRARD MCU-PH EN IMMUNOLOGIE

CHRISTOPHE PISON PU-PH EN PNEUMOLOGIE

M. Jean-Pierre Dupont, étudiant en architecture, 20 ans, est admis au Service Accueil Urgence à 14 heures. Il est dans un état d'anxiété intense, présente un œdème diffus de la face et du cou et des lésions urticariennes généralisées, ainsi qu'une importante dyspnée inspiratoire et expiratoire. Les amis qui l'ont transporté à l'hôpital de Grenoble relatent que les symptômes sont apparus très rapidement après une piqûre de guêpe sur le bras, survenue alors qu'ils étaient attablés à la cafétéria de Boucherle. Les renseignements obtenus indiquent qu'il aurait déjà été piqué une fois.

Devant ce tableau clinique de dyspnée avec tirage sus-sternal, tachypnée, tachycardie et utilisation de la musculature respiratoire accessoire, une pression artérielle systolique à 50 mm Hg, on administre immédiatement de l'adrénaline - Adrénaline[®], 1 ampoule de 0,25 mg en bolus et on commence une perfusion intraveineuse de 500 ml d'hydroxyethylamidon-Voluven[®] en 30 minutes. Le patient est mis sous oxygène avec un masque de haute concentration à 10 l/min et reçoit du méthylprednisolone-Solu-Médrol[®] (corticoïdes) par voie intraveineuse à la dose de 60 mg en IV lent. Cinq milligrammes de salbutamol-Ventoline[®] (β -2 agoniste) et 0.5 mg d'ipratropium-Atrovent[®] (para sympathicomimétique) sont nébulisés. Par la suite, la tension artérielle et la tachycardie se normalisent. La dyspnée, l'œdème et les autres symptômes disparaissent progressivement. La numération sanguine est sans particularité. A 4 heures du matin, Mr. Dupont appelle l'infirmière car il est oppressé. Le débit expiratoire de pointe est à 450 l/min pour une normale à 600 l/min. Une nébulisation de Ventoline[®] et Atrovent[®] associée à 30 mg de prednisone-Cortancyl[®] permet une correction des symptômes et du débit de pointe.

Le lendemain matin, M. Dupont, étant resté asymptomatique, est autorisé à quitter l'hôpital avec un rendez-vous chez le spécialiste avec en attendant une prescription de Ventoline[®] à la demande et de fluticasone-Flixotide[®] diskus 250 μ g (corticoïdes inhalés) x 2 / jour. Son médecin Allergologue confirme une hypersensibilité au venin de guêpe par des tests cutanés et des IgE sériques spécifiques, lui prescrit une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline auto-injectable en IM, Anapen[®] 0,1%, 2 comprimés de prednisone-Cortancyl[®] 20 mg et un comprimé d'antihistaminique H1, lévocétirizine-Xyzall[®] et lui propose une immunothérapie spécifique par injection d'allergène (désensibilisation).

CONTENU GENERAL

- Concept : Hypersensibilité immédiate et retardée
- Présentation clinique : Piqûre de guêpe suivie par une anaphylaxie
- Problème : Réaction allergique causée par une hypersensibilité immédiate IgE-médiée

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir étudié ce problème, les étudiants devraient être capables de connaître:

- Hypersensibilité de type I : immunobiologie des IgE, la régulation de la stimulation antigénique (Th1 et Th2), phase immédiate et tardive de l'hypersensibilité, mécanisme hypothétique de la désensibilisation.
- L'inflammation allergique sans infiltration leucocytaire : vasodilatation, oedèmes.
- L'immunobiologie des mastocytes et des éosinophiles: récepteur pour l'IgE, anaphylatoxines, et leurs médiateurs.
- Les rôles respectifs des réponses Th1 et Th2 aux infections : Th1 (activation des macrophages et élimination des parasites intracellulaires) et Th2 (activation des éosinophiles et élimination de parasites extracellulaires).
- Mécanisme d'action moléculaire des médicaments anti-allergiques (anti-H1, glucocorticoïdes, anti-leucotriènes, adrénaline).
- L'épidémiologie de l'atopie et des maladies atopiques.

RÉFÉRENCES

IMMUNOLOGIE

Immunobiologie. Jeneway et coll. 2003, De Boeck Université, 2nd édition.

Semaine 4

Exploration du système immunitaire pour le diagnostic des déficits immunitaires héréditaires et acquis (sauf infection à VIH) -

MARTINE PERNOLLET PH EN IMMUNOLOGIE

JEAN-YVES CESBRON PU-PH EN IMMUNOLOGIE

Thème :

- **Déficits immunitaires primitifs B, T et phagocytes, complément**
- **Présentation de situations cliniques concrètes suscitant la demande d'examens spécifiques**

Objectifs spécifiques :

- **A l'issue de cette session interactive, les étudiants devraient être capables de : . Mettre en relation les connaissances d'immunologie fondamentale et les données fournies par l'étude des déficits immunitaires primitifs (savoir que l'étude des déficits immunitaires a permis de faire progresser les connaissances en immunologie fondamentale)**
- **. Connaître les éléments cliniques (tableau clinique et type de micro-organisme) qui permettent d'orienter vers un type de déficit immunitaire primitif**
- **. Savoir interpréter les explorations de première intention d'un bilan de déficit immunitaire**

Cas clinique N°1

Pierre, un enfant âgé de 3 ans est hospitalisé pour une pneumopathie. Un diagnostic de pneumopathie à pneumocoque est réalisé.

On note dans ses antécédents, une otite moyenne à 9 mois puis une bronchite à 12 mois. A 15 mois il a été hospitalisé pour une pneumopathie à pneumocoque. A 24 mois il a présenté un impétigo à staphylocoque.

Pierre est né de parents non consanguins, il a 3 grandes sœurs qui n'ont aucun problème.

Pierre a été vacciné contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite, haemophilus influenzae, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole.

Le bilan des analyses immunologiques est le suivant :

- dosage des classes d'immunoglobulines : Ig G = 0,17 g/l (6,1-10,7), IgA : non détectables (0,46-1,1), IgM = 0,07 g/l (0,54-1,14)
- dosages d'anticorps contre des antigènes protéiques : tétanos, diphtérie, polio, rougeole, rubéole = 0
- dosage d'anticorps contre des antigènes polysaccharidiques : anti-haemophilus, anti-pneumocoque = 0, isohémagglutinines de groupe = 0 (groupe sanguin A+)
- lymphocytes totaux 3,3 G/l (N 2,9-5,1)
- populations lymphocytaires : lymphocytes T CD3+ : 2,8 G/L (1,8-3), lymphocytes B CD19+ ≈ 0 (0,7-1,3) (lymphocytes B CD20+ ≈ 0), lymphocytes NK CD56+ : 0,5 G/l (0,2-0,6)

L'enfant ayant été traité par antibiotiques avec succès, devant le tableau fortement évocateur d'un déficit immunitaire particulier, on décide d'instaurer un traitement au long cours par Ig intra-veineuses (400 mg/kg/3 semaines). Avant sa sortie d'hospitalisation un prélèvement est réalisé et envoyé à un laboratoire d'immunogénétique spécialisé pour confirmation du diagnostic.

Cas clinique N°2

Lucas, un garçon de 3 mois est hospitalisé pour pneumopathie sévère et diarrhée profuse. Rapidement son état s'aggrave avec apparition d'une détresse respiratoire. L'enfant est transféré en unités de soins intensifs pédiatriques.

A l'examen on note un retard de croissance. L'analyse du LBA met en évidence la présence de *Pneumocystis carinii*. D'autre part, dès les premiers jours d'hospitalisation, l'enfant développe une candidose cutanéomuqueuse sévère (muguet buccal et candidose du siège).

Dans ses antécédents, on note à l'âge de 4 semaines une otite moyenne aiguë, puis 4 épisodes de diarrhée. Un retard de croissance staturo-pondéral avait déjà été constaté. Par ailleurs, le grand frère de Lucas est mort d'une septicémie à l'âge de 1 an, tandis que ses 2 grandes sœurs sont en bonne santé.

Le bilan des analyses immunologiques est le suivant :

- dosage des classes d'immunoglobulines : IgG 0,1 g/l (N 2,7-5,3), IgA non détectables (N 0,02-0,22), IgM < 0,1 g/l (N 0,36-0,56)
- lymphocytes totaux 0,8 G/l (N 2,7-5,4)
- populations lymphocytaires : lymphocytes T 0,1 G/l (N 1,7-3,6), lymphocytes B : 0,7 G/l (N 0,5-1,5), lymphocytes NK \approx 0 (N 0,3-0,7).
- fonctions lymphocytaires : le test de lymphoprolifération met en évidence une absence de réponse au mitogène phytohémmagglutinine A (PHA) et aux anticorps anti-CD3.

RÉFÉRENCES

IMMUNOLOGIE

Janeway et al. , **Immunobiologie: le système immunitaire physiologique et pathologique** , De Boeck université, 2003, 2nd ed.