



Tour d'été d'Immunologie

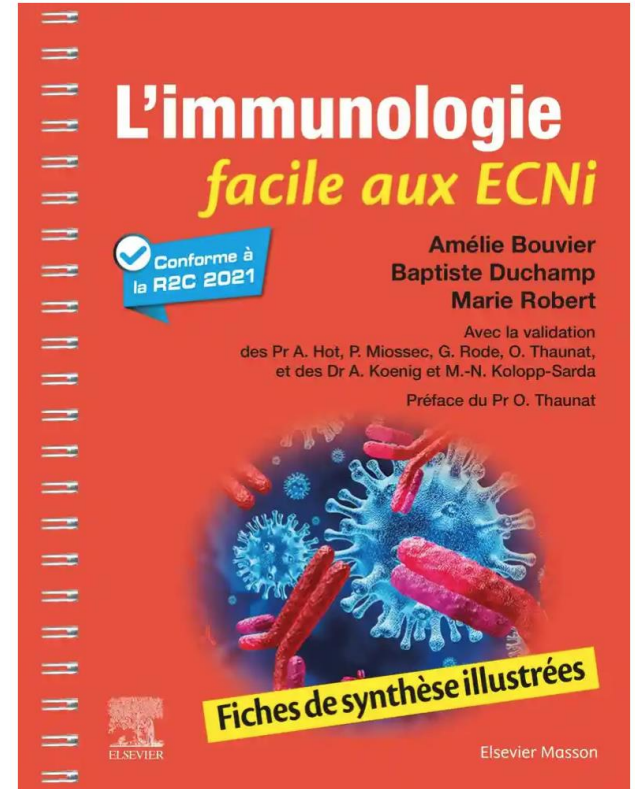


Dr Alice Koenig
Marie Robert

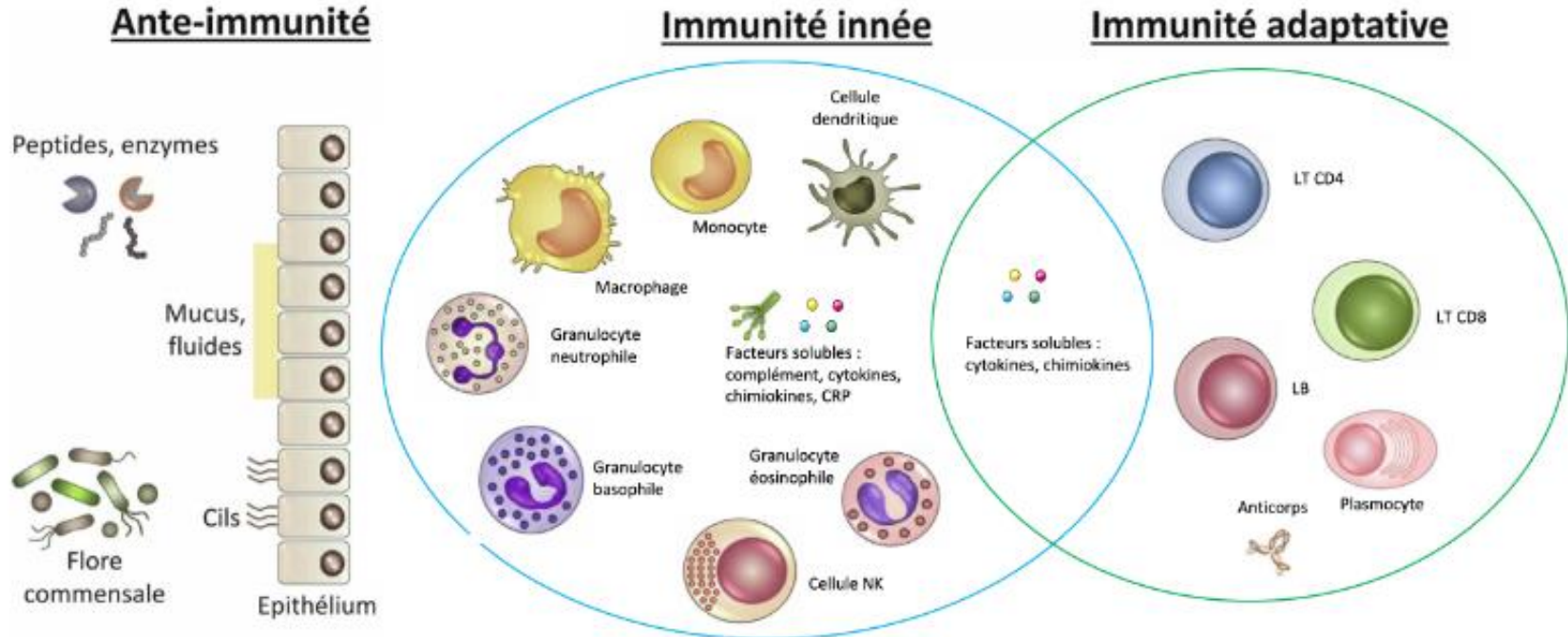


PLAN

- Introduction
- Réponse immunitaire innée
- Réponse immunitaire adaptative
- Immunopathologie
- Vos questions !



Introduction



Adapté depuis l'ouvrage de l'ASSIM

Introduction

A

Immunité Innée :

Réponse stéréotypée

1^e dans l'évolution

Activation : signaux généraux de "danger"
(DAMPs)/ de "pathogène" (PAMPs)

La cellule va à l'Antigène

"Général"

Immunité Adaptative :

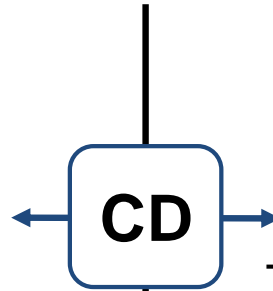
Réponse spécifique

Tardivement dans l'évolution

Activation : antigène unique

L'antigène va à la cellule

"Centralisé" (Org. Lymphoïde 2ndr)



CD = cellule dendritique

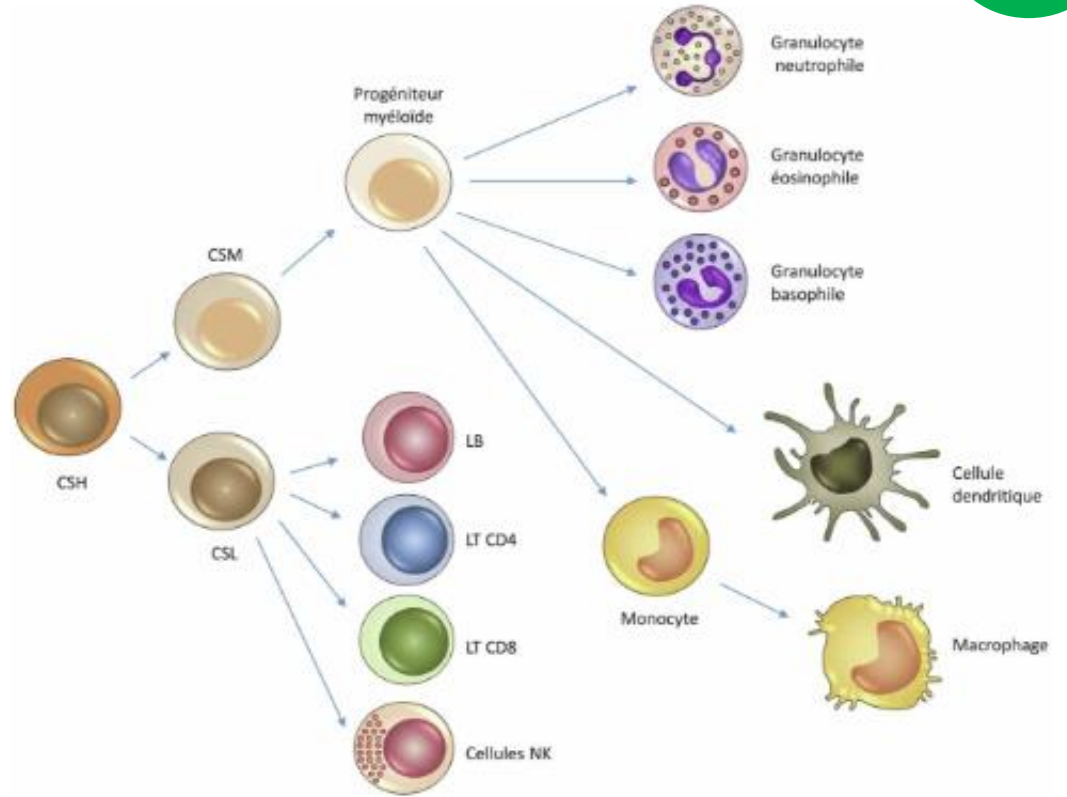
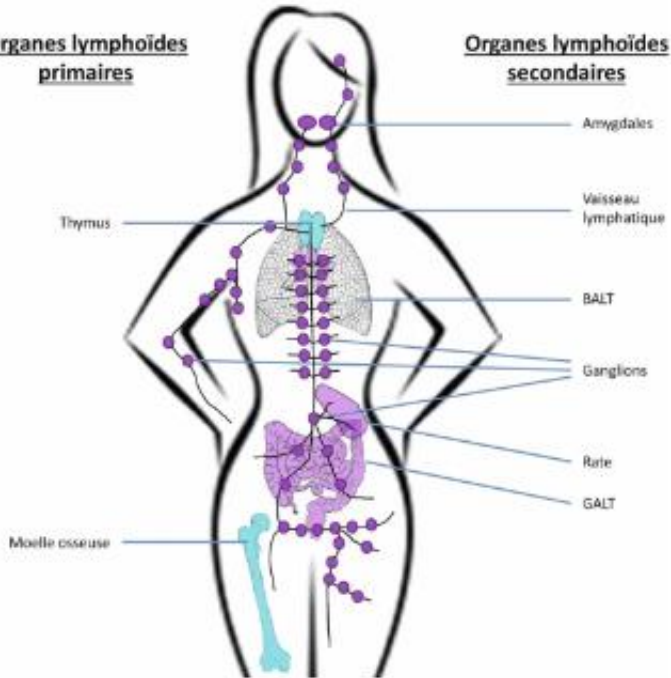
Adapté depuis l'ouvrage de l'ASSIM

Introduction



Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes secondaires



Réponse immunitaire innée : Plan

A

- Activation de la réponse immunitaire innée
- Acteurs cellulaires
 - Neutrophiles
 - Eosinophiles
 - Basophiles / Mastocytes
 - Monocytes / Macrophages
 - Cellules NK
- Acteurs moléculaires
 - Complément
 - Facteurs solubles

Exploration (EPPS)

Introduction – Question isolée

A

- A propos du système immunitaire, quelles sont la ou les réponses vraies ?
 - A. Les cellules de l'immunité innée sont toutes issues de la lignée myéloïde
 - B. La cellule dendritique est à l'interface entre immunité innée et adaptative
 - C. Les macrophages sont la forme tissulaire des monocytes.
 - D. Les mastocytes sont la forme tissulaire des polynucléaires basophiles.
 - E. Le seul organe lymphoïde primaire est la moelle osseuse.

Introduction – Question isolée

A

- A propos du système immunitaire, quelles sont la ou les réponses vraies ?
 - A. Les cellules de l'immunité innée sont toutes issues de la lignée myéloïde.
 - B. La cellule dendritique est à l'interface entre immunité innée et adaptative.**
 - C. Les macrophages sont la forme tissulaire des monocytes.**
 - D. Les mastocytes sont la forme tissulaire des polynucléaires basophiles.**
 - E. Le seul organe lymphoïde primaire est la moelle osseuse.

Réponse immunitaire innée : Acteurs cellulaires

A

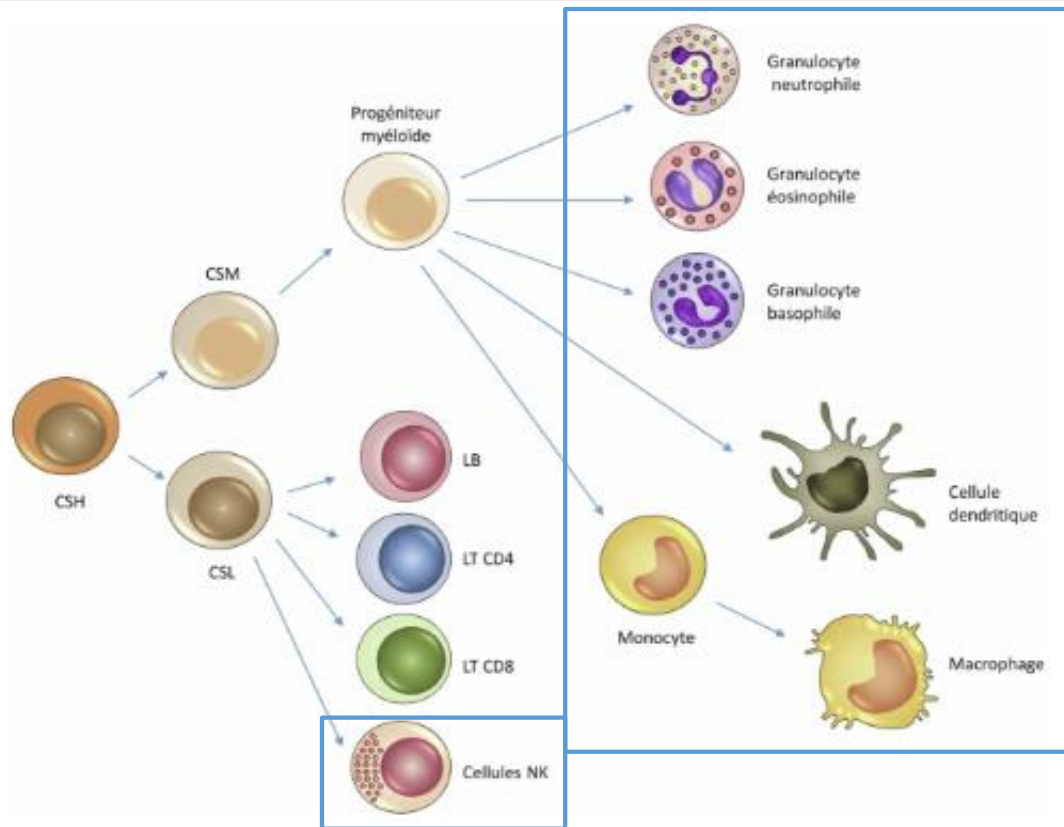
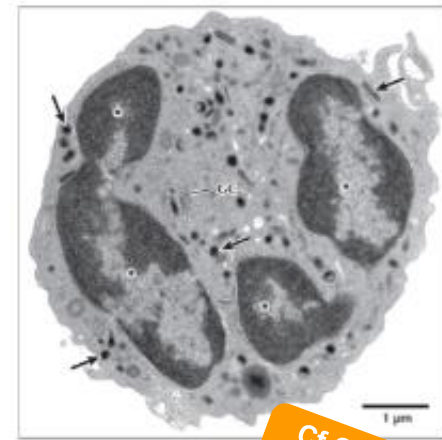


Schéma ouvrage ASSIM

Réponse immunitaire innée : Neutrophiles

A

- **Cellules circulantes** (60% des leucocytes)
- **1ères cellules recrutées**
- **Phagocytose**
- **Destruction** bactérienne et fongique (NADPH oxydase)



Cf Collèges immuno
+ Med Interne

Déficits quantitatifs :

- **congénitaux** : défaut de fabrication ou différenciation PNN
- **acquis** : Leucémies, aplasie, chimio, radiothérapie, médicamenteux, auto-immune

Déficits qualitatifs :

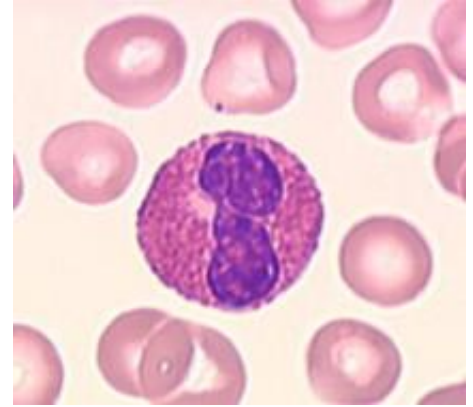
- Granulomatose septique chronique
- Déficit de l'adhérence leucocytaire (LAD)

Réponse immunitaire innée : Éosinophiles

A

Cf Collège hémato

- Rôle clé de l'IL-5 pour leur différenciation
- Phagocytose des œufs de **parasites** (helminthes)
- Neutralisation des réactions d'HS immédiate par la libération d'histaminase.



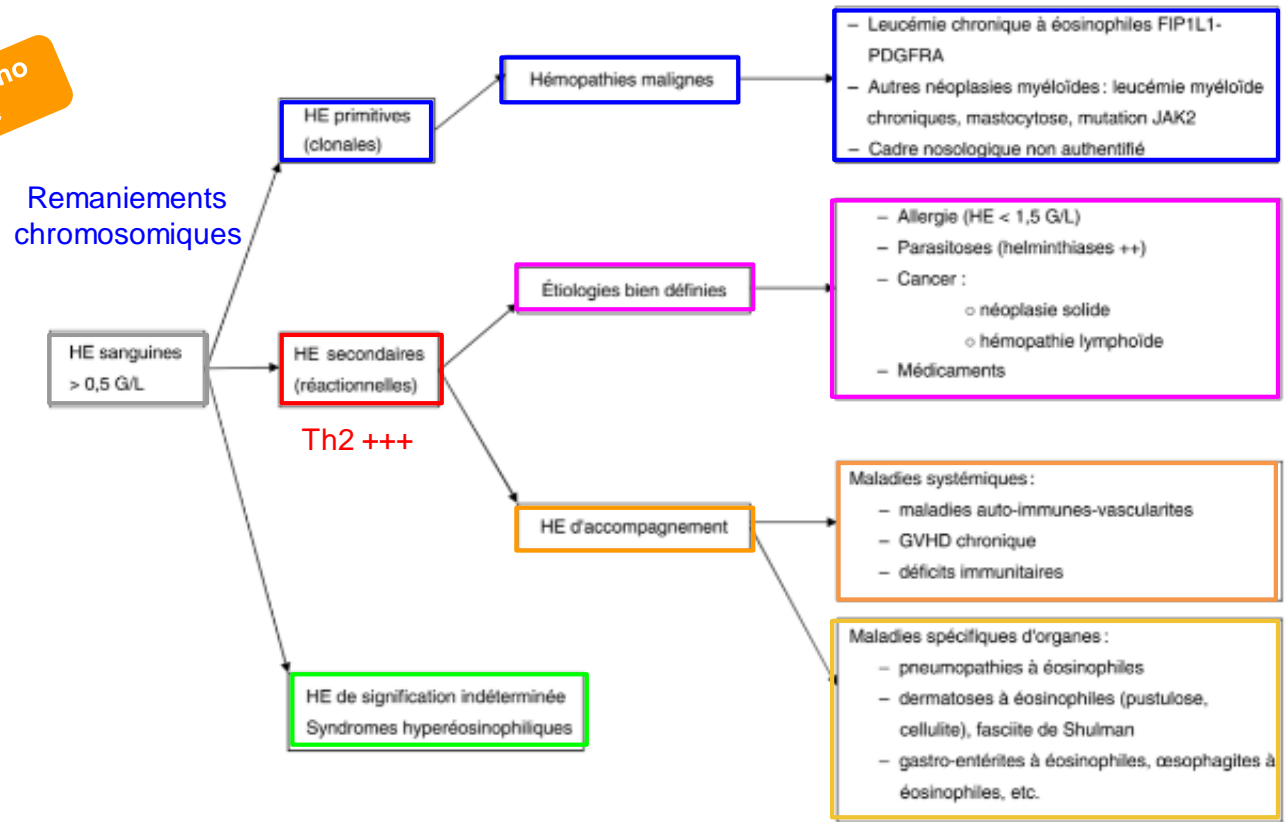
4 causes à évoquer en priorité devant une hyperéosinophilie :

- Allergie (<1.5G/L)
- Parasites
- Médicaments
- Cancers

Réponse immunitaire innée : Éosinophiles



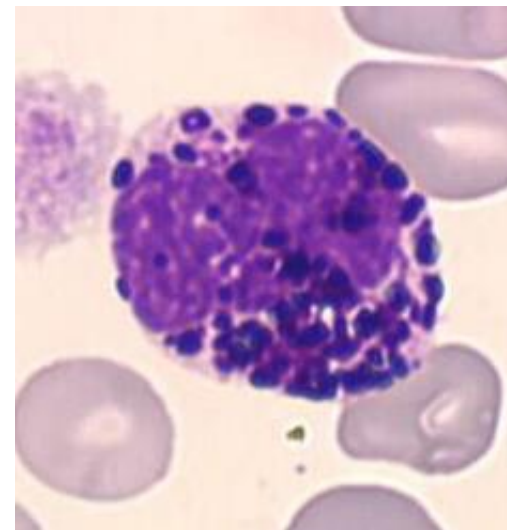
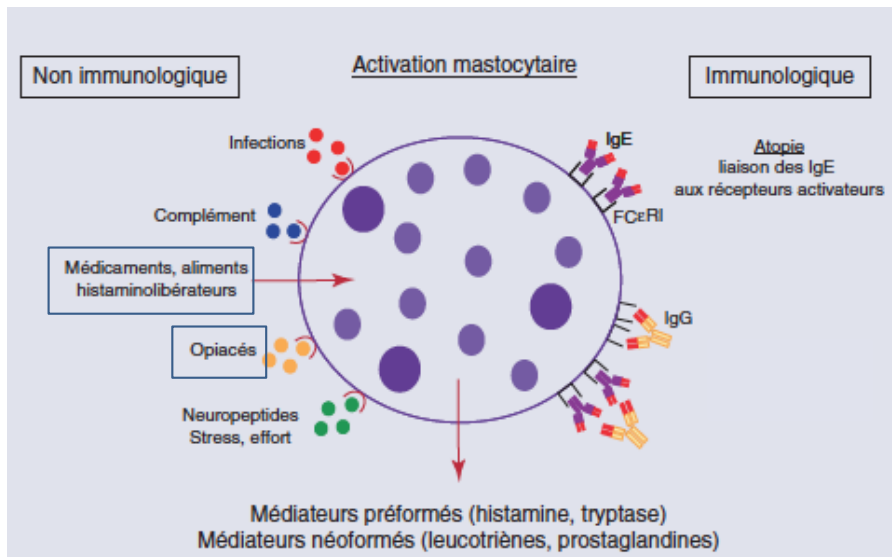
Cf Collèges immuno
+ Med Interne



Réponse immunitaire innée : Basophiles

A

- Précurseurs des mastocytes tissulaires (muqueuses/peau)



- **Hypersensibilité de type I**
- **Mastocytose**

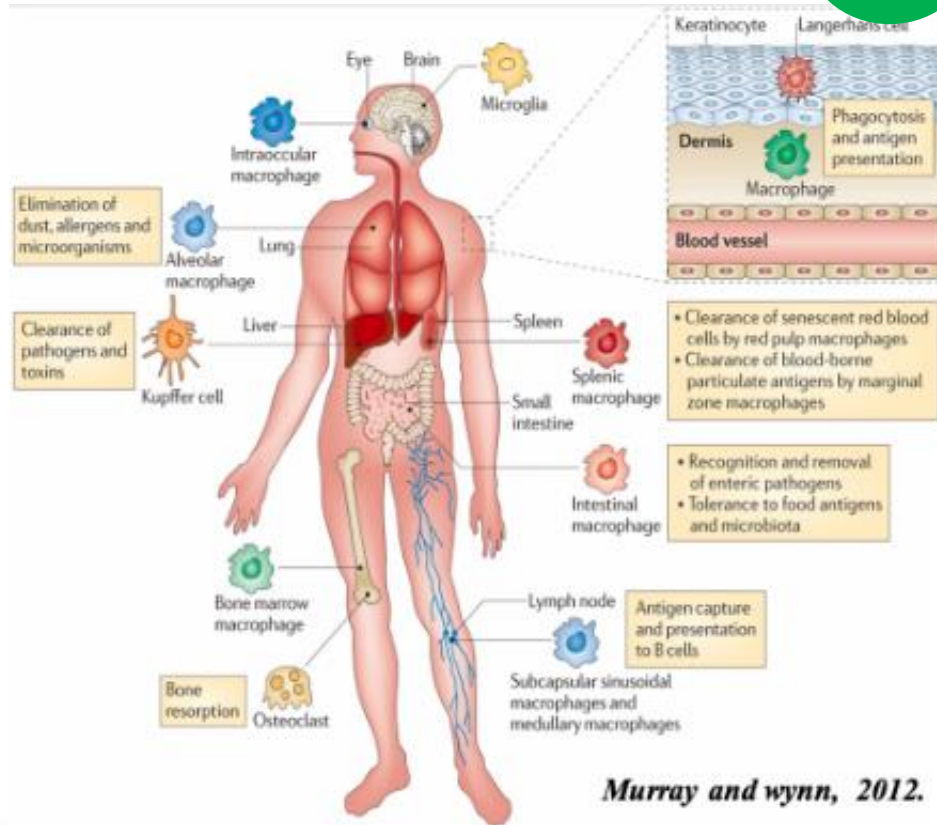
Réponse immunitaire innée : Monocytes - macrophages

A

- Cellules circulantes (monocytes)
- Puis résidentes (macrophages)
- Phagocytes
- Réponse inflammatoire

Pathologies:

- **Déficits immunitaires** : granulomatose septique chronique
- **Formation du granulome** :
 - **Granulomes infectieux** : BK, lèpre, histoplasmose...
 - **Autres** : sarcoïdose, Crohn, corps étrangers



Murray and wynn, 2012.

Complément – Question isolée 2

A

- A propos du système du complément, quelles sont la ou les réponses vraies ?
 - A. Il existe trois voies d'activation du système du complément.
 - B. La voie classique du complément est activée par des micro-organismes.
 - C. Le composé C4 intervient dans l'activation de la voie alterne.
 - D. Le complexe d'attaque membranaire permet la lyse des microorganismes.
 - E. L'activation du complément permet l'opsonisation par l'intermédiaire du C3b.

Complément – Question isolée 2

A

- A propos du système du complément, quelles sont la ou les réponses vraies ?
- A. **Il existe trois voies d'activation du système du complément.**
- B. La voie classique du complément est activée par des micro-organismes.
- C. Le composé C4 intervient dans l'activation de la voie alterne.
- D. **Le complexe d'attaque membranaire permet la lyse des microorganismes.**
- E. **L'activation du complément permet l'opsonisation par l'intermédiaire du C3b.**

Complément – Question isolée 3

A

Vous recevez en consultation de médecine interne une jeune patiente de 25 ans pour des lésions des zones photo-exposées et des arthralgies. Le bilan biologique retrouve une lymphopénie et une CRP < 5mg/l. Il existe des AC anti-ADN natifs à un titre élevé. Vous évoquez le diagnostic de lupus systémique et réalisez une exploration du système du complément. Seul le CH50 vous est rendu et il est effondré à 10U/ml. A propos du lupus systémique et du complément, quelles sont la ou les réponses vraies ?

Complément – Question isolée 3

A

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Vous suspectez une pathologie à complexes immuns circulants.
- B. Les complexes immuns circulants activent la voie alterne.
- C. Il existera probablement une diminution du C3 avec un C4 normal.
- D. Il existera probablement une diminution du C4 avec un C3 normal.
- E. Cette patiente a un lupus actif.

Complément – Question isolée 3

A

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. **Vous suspectez une pathologie à complexes immuns circulants.**
- B. Les complexes immuns circulants activent la voie alterne.
- C. Il existera probablement une diminution du C3 avec un C4 normal.
- D. Il existera probablement une diminution du C4 avec un C3 normal.
- E. **Cette patiente a un lupus actif.**

Complément – Question isolée 4

A/B

Vous recevez en consultation de pédiatrie Thibault, âgé de 6 mois, dans les suites d'une méningite à *Neisseria meningitidis*.

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

Complément – Question isolée 4

A/B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Un déficit en properdine pourrait expliquer ce tableau.
- B. Un déficit en fraction terminale du complément pourrait expliquer ce tableau.
- C. Une vaccination contre les IIM de séro-groupes ACWY et B pourra être proposée à Thibault.
- D. La properdine intervient dans la voie alterne du complément.
- E. Le père de Thibault, traité par éculizumab (anti-C5), doit bénéficier des mêmes vaccinations.

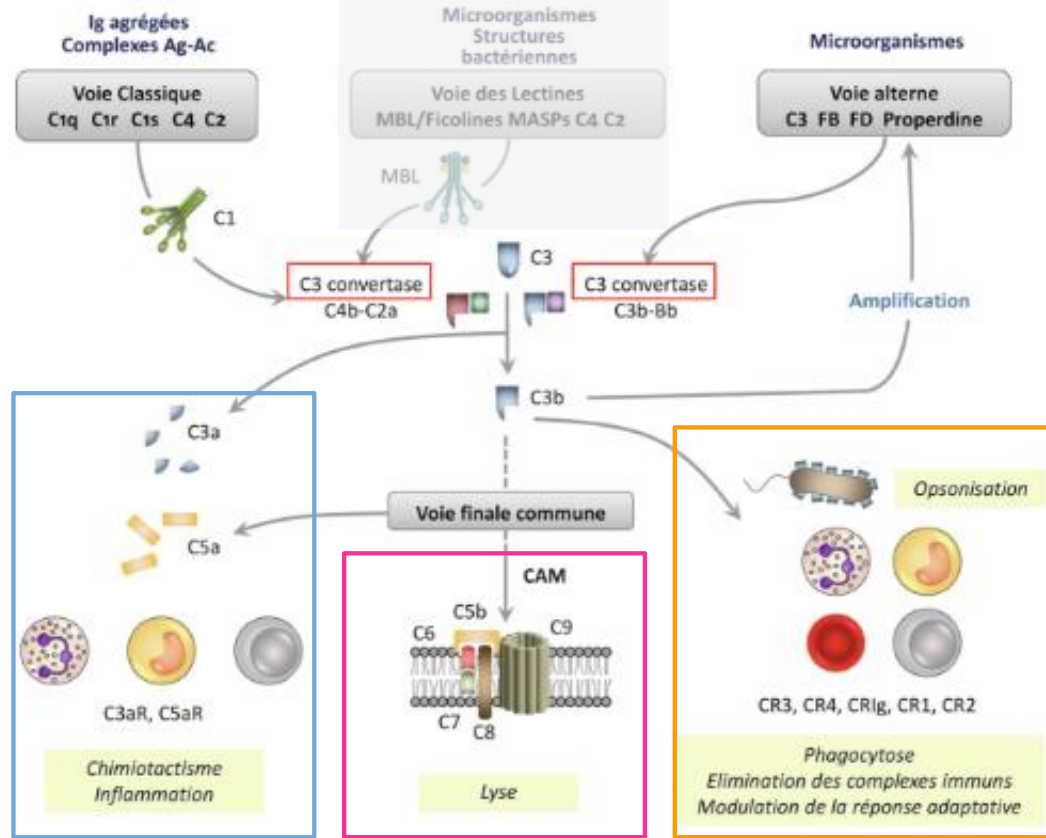
Complément – Question isolée 4

A/B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Un déficit en properdine pourrait expliquer ce tableau.
- B. Un déficit en fraction terminale du complément pourrait expliquer ce tableau.
- C. Une vaccination contre les IIM de séro-groupes ACWY et B pourra être proposée à Thibault.
- D. La properdine intervient dans la voie alterne du complément.
- E. Le père de Thibault, traité par éculizumab (anti-C5), doit bénéficier des mêmes vaccinations.

Réponse immunitaire innée : Complément



Si C3 et C4 bas
→ activation
voie classique

Si C3 bas, C4
normal →
activation voie
alterne

Réponse immunitaire innée : Médiateurs solubles

- Assurent la communication entre les acteurs de la réponse immune :

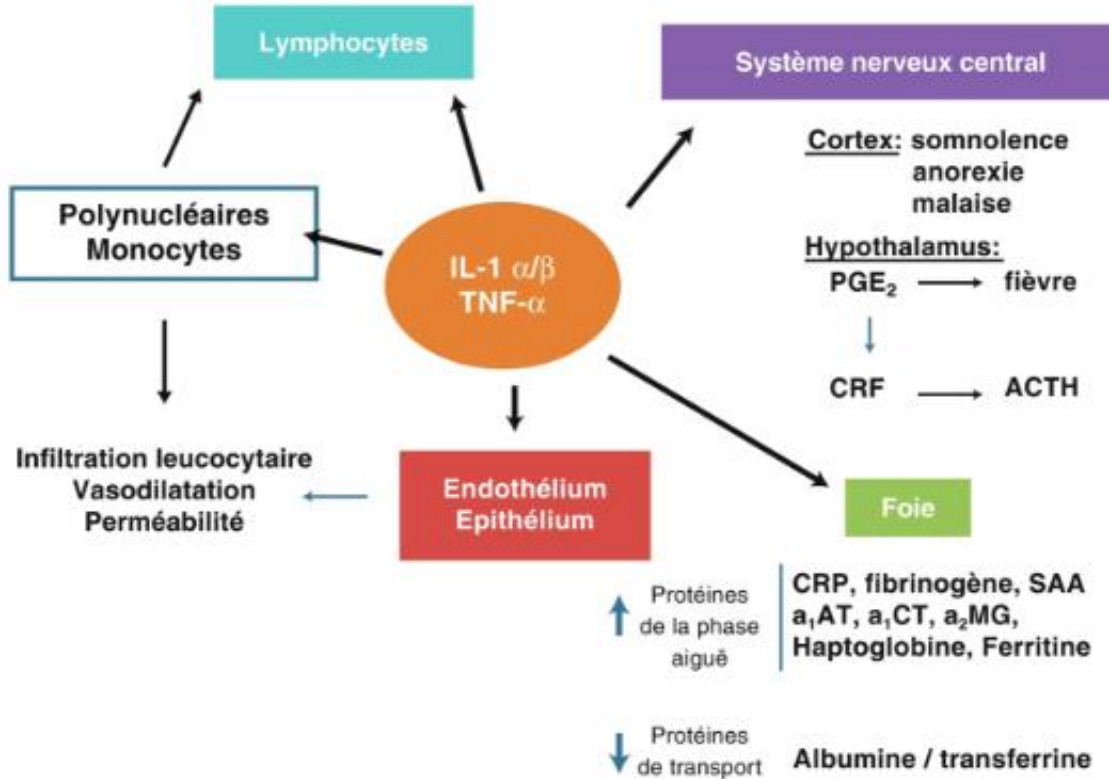
→ Où aller ? : **Chémokines**



→ Que faire ? : **Cytokines/ Interleukines** : ex : pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNFa), anti-inflammatoires (IL4, IL10), polarisation réponse T (Cf. suite), etc...

Réponse immunitaire innée : Cytokines inflammatoires

A



Collège Immuno

FIG. 5.1 Action des cytokines pro-inflammatoires sur différentes cellules et différents organes.

Schéma Collège Immunologie

Réponse immunitaire innée : Médiateurs solubles

A

Les cytokines :

- Interleukines : IL-1, IL-6, IL-17, IL-4, IL-13...
- Facteurs de croissance : G-CSF, GM-CSF, EPO, TGF β ...
- Famille du TNF : TNF α , RANKL...
- Interférons : IFN α , IFN β , IFN γ ...
- Chémokines : SDF1, MIP-1 α ...

En pathologie :

- Effets locaux : néovascularisation, adhésion, interactions cellulaires et dégradation MEC -> douleur, chaleur, œdème, destruction.
- Effets systémiques : action sur le cerveau, foie, muscles, MO -> fièvre, AEG
- Ex si mutations : ex TNFR : TRAPS, FMF

Autres :

- Histamine
- Prostaglandines, leucotriènes...

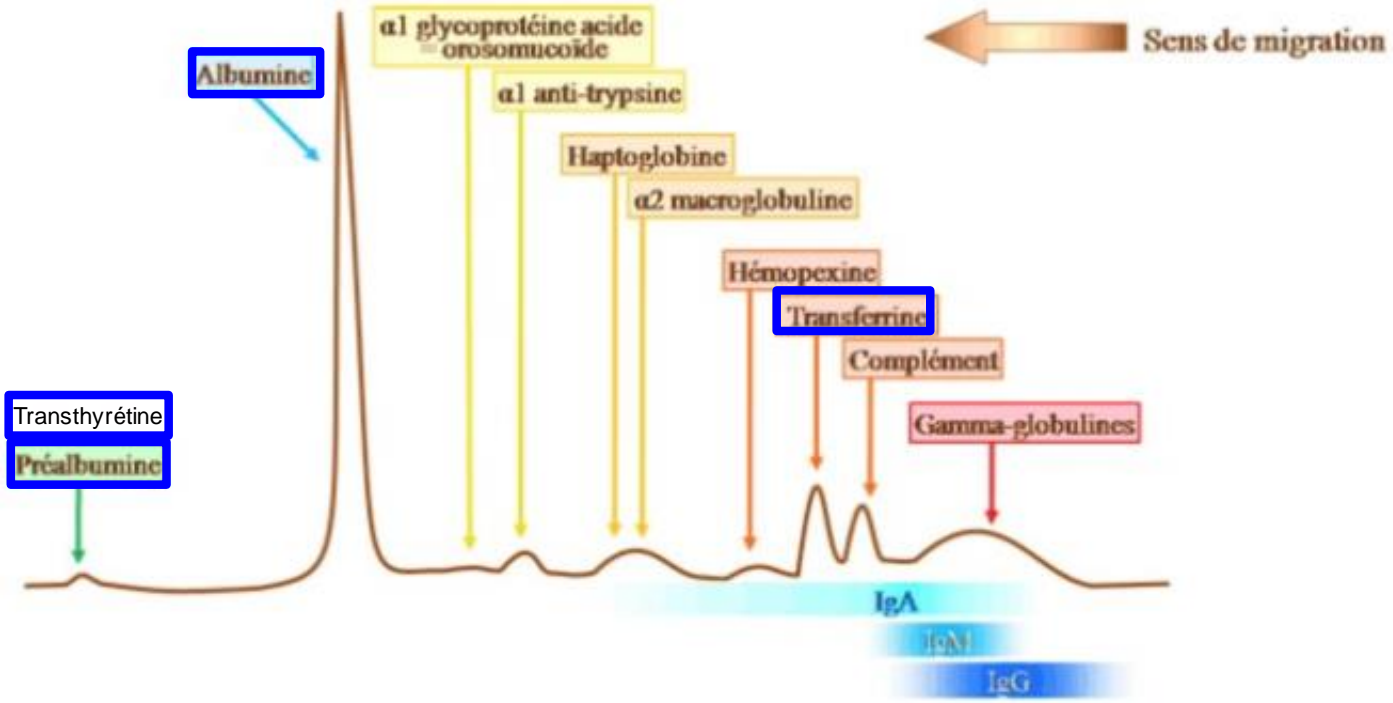
Thérapeutiques:

- Anti-TNF α /TNFR : PR, SA, sarcoïdose, psoriasis, MICI.
- Anti-IL-1 : FMF
- Anti-IL-6R : PR, GCA
- Anti-IL-17;IL-12/23 : psoriasis
- Anti-RANKL : ostéoporose
- Anti-IL-4/IL-13;IL-5 : allergie
- Anti-RcIL-2/CD25: transplantation
- G-CSF : CSH
- anti-leucotriènes : asthme

Cf TDP
Thérapeutique

diapo adaptée du Pr Miossec/Pr Confavreux

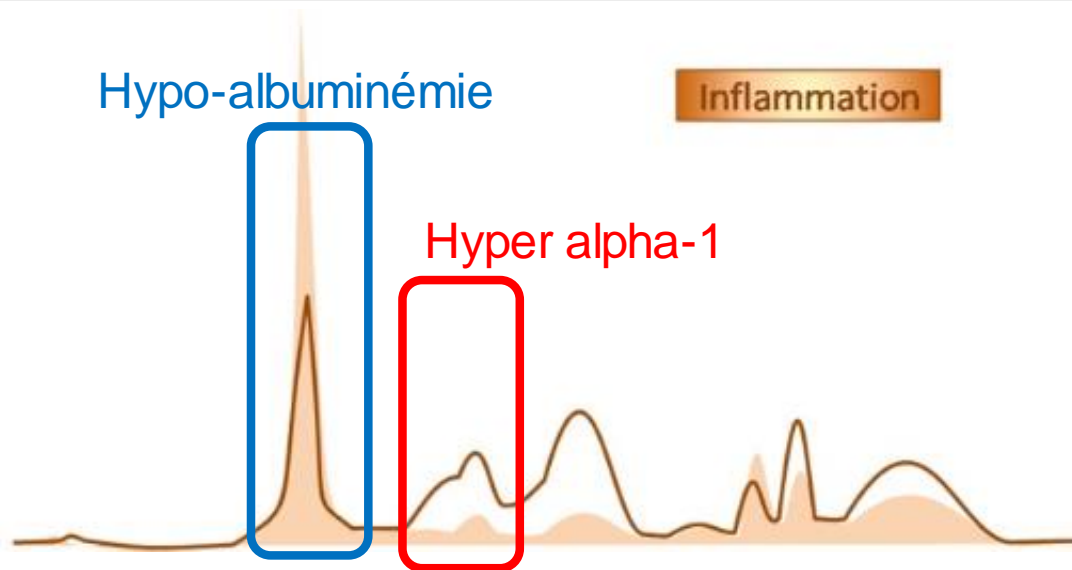
Réponse immunitaire innée : Réaction inflammatoire



MemoBio©

Réponse immunitaire innée : Réaction inflammatoire

A



Cinétique rapide : CRP, SAA, PCT

Cinétique intermédiaire : Haptoglobine, Orosomucoïde, C3

Cinétique lente : Fibrinogène

Protéines négatives : Albumine, transferrine

Réponse immunitaire adaptative : Plan

- Système CMH/HLA
- Lymphocytes T
 - Développement
 - Reconnaissance antigénique
 - Co-stimulation
 - Polarisation
- Lymphocytes B
 - Développement et activation
 - Les immunoglobulines et leur exploration

Réponse immunitaire adaptative : Système CMH/HLA

→ 2 manières d'aborder le Complexe Majeur d'Histocompatibilité :

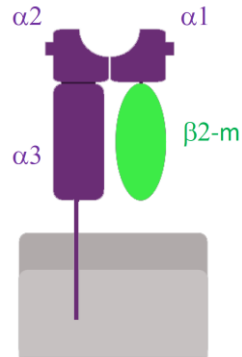
1) Activation système immunitaire et présentation d'Ag (cf. suite)

2) Histo-compatibilité : "code-barre" cellulaire pour chaque individu

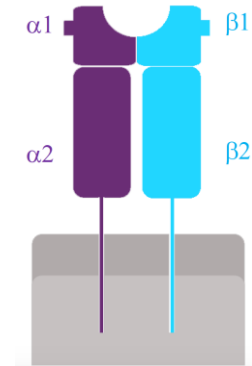
- Surface des cellules nucléées (Classe I, Absent des GR) ou des CPA (Classe II)
- Combinaison quasi-unique de différents allèles :

Classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C...

Classe II : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR...



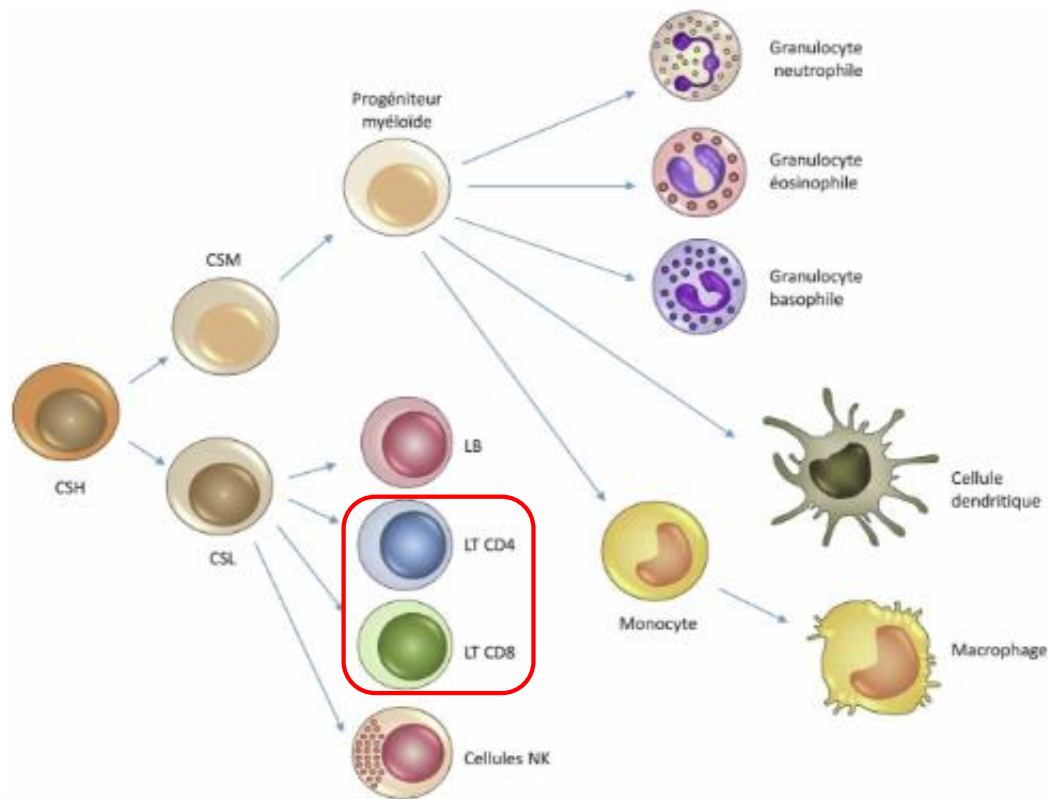
CMH de classe I



CMH de classe II

Réponse immunitaire adaptative : Leucopoïèse

A



Organes lymphoïdes :

- **Primaires** : MO, Thymus
- **Secondaires** : ganglions, rate, MALT.

Réponse immunitaire adaptative : Développement T

A

Absence thymus : Sd de Di George

A retenir :

Développement LT MO -> Thymus :

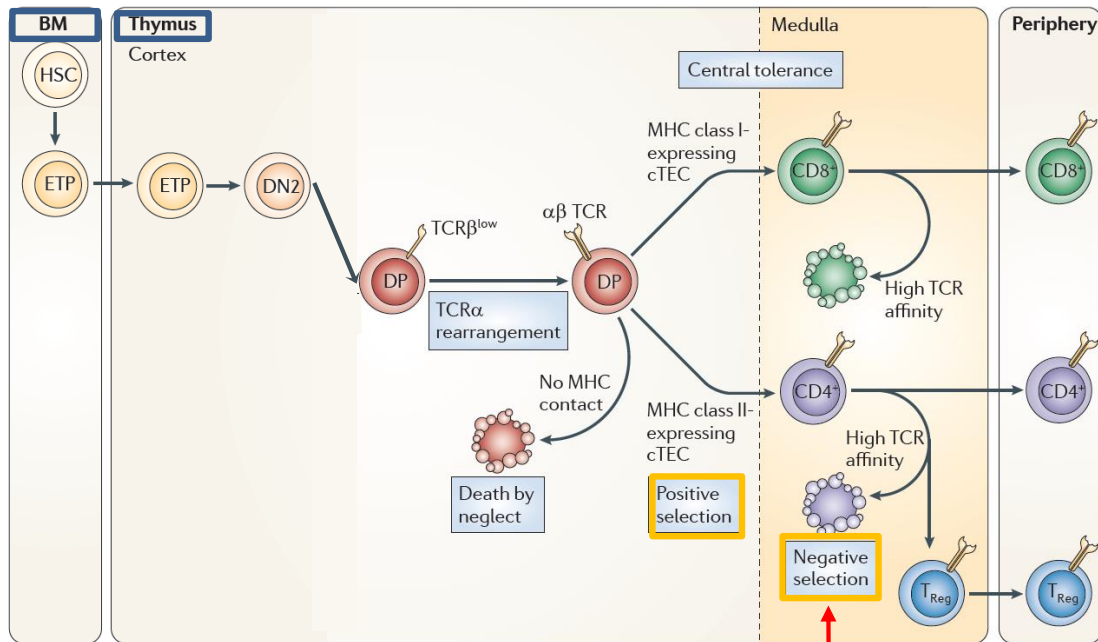
- 1) CD4-CD8- (DN)
- 2) CD4+CD8+ (DP, réarrangement TCR)

-> **Sélection positive** (CMH-peptide/TCR) : survie si TCR fonctionnel

-> **Sélection négative** (tolérance centrale, **AIRE**) : apoptose si TCR a une trop forte affinité pour le soi

- 1) -> LT naïfs SP CD4+ ou CD8+
- 2) -> Migration organes lymphoïdes 2ndaires

Rôle crucial protéine AIRE : si déficit -> PEA 1



DN: double neg, DP: double pos

Réponse immunitaire adaptative : Reconnaissance antigénique

Quand a-t-on besoin d'activer la réponse adaptative ? **Comment** ?

→ Présence de **Non-Soi**, à présenter aux **Lymphocytes T**

2 situations, 2 Systèmes

Non-Soi = Intra-Cellulaire
→ Non Accessible à Immunité Innée

Toutes les cellules (nucléées)
Via **CMH de classe I**
Reconnu par LT **CD8+**
→ **Cytotoxicité**

Non-Soi = Extra-Cellulaire
→ Accessible

Cellules Présentatrices d'Ag (CPA)
Via Système **CMH de classe II**
Reconnu par LT **CD4+**
→ **Coordination Réponse**

Connaissances générales – Question isolée 5

A

A propos des signaux d'activation lymphocytaire, quelles sont la ou les réponses vraies?

- A. Le signal 1 met en jeu l'interaction entre CMH et TCR.
- B. Le signal 1 permet, seul, l'activation des lymphocytes T.
- C. Le signal 2 met en jeu les molécules de co-stimulation.
- D. Les signaux 1 et 2 permettent l'activation la calcineurine.
- E. Le signal 3 est un signal de prolifération des lymphocytes T.

Connaissances générales – Question isolée 5

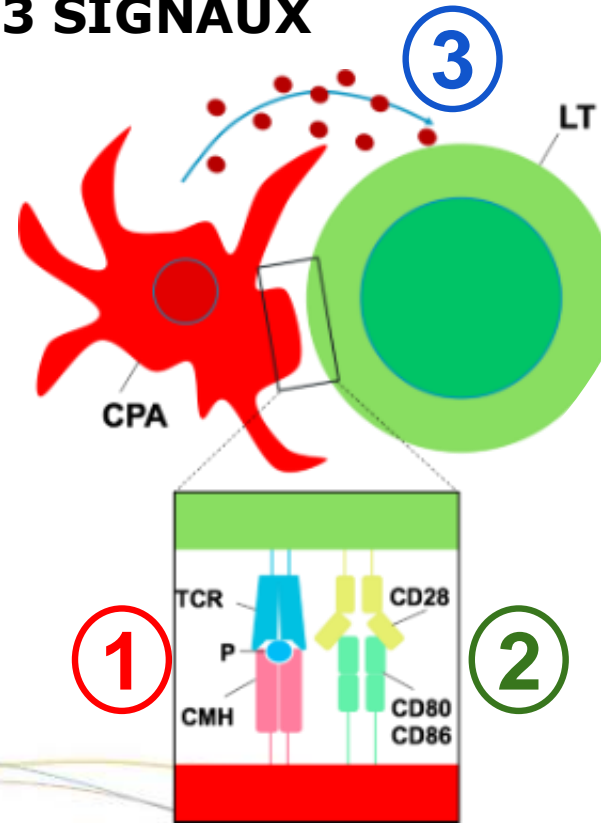
A

A propos des signaux d'activation lymphocytaire, quelles sont la ou les réponses vraies?

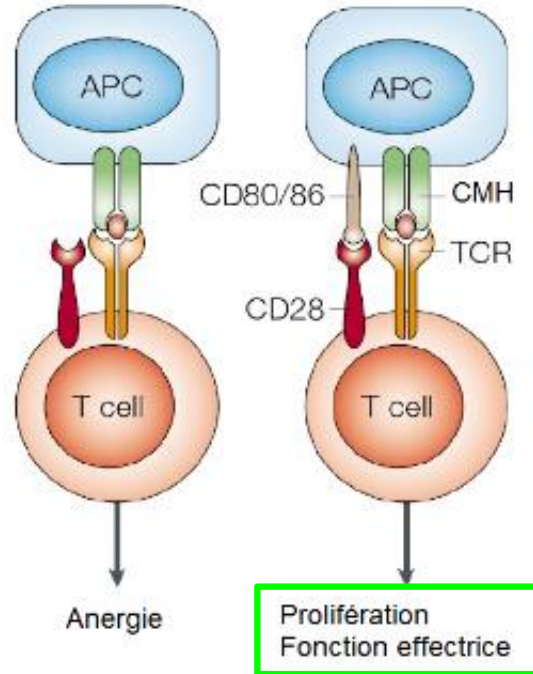
- A. Le signal 1 met en jeu l'interaction entre CMH et TCR.**
- B. Le signal 1 permet, seul, l'activation des lymphocytes T.
- C. Le signal 2 met en jeu les molécules de co-stimulation.**
- D. Les signaux 1 et 2 permettent l'activation la calcineurine.**
- E. Le signal 3 est un signal de prolifération des lymphocytes T.**

3 SIGNAUX

- 1) Reconnaissance Ag par TCR
- 2) Co-stimulation
- 3) Polarisation

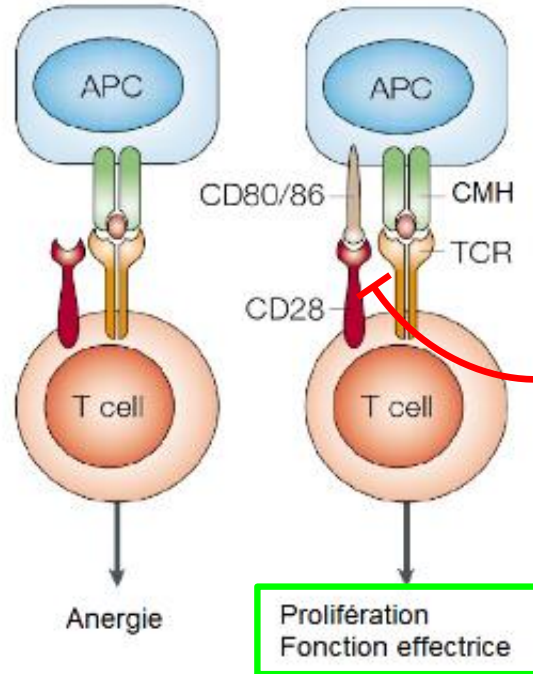


2) Co-Stimulation





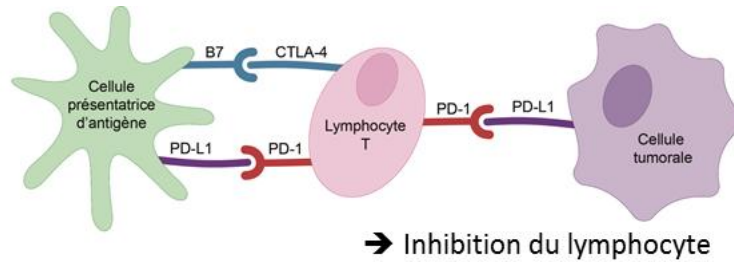
2) Co-Stimulation



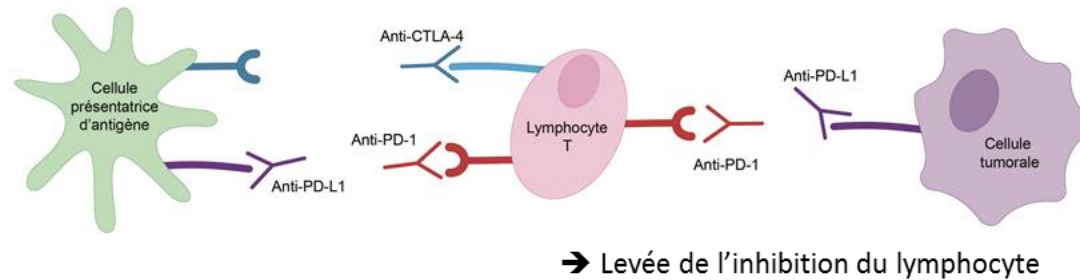
Immunothérapies

Bélatacept
→ Transplantation Rénale

Réponse immunitaire adaptative : Immunothérapies



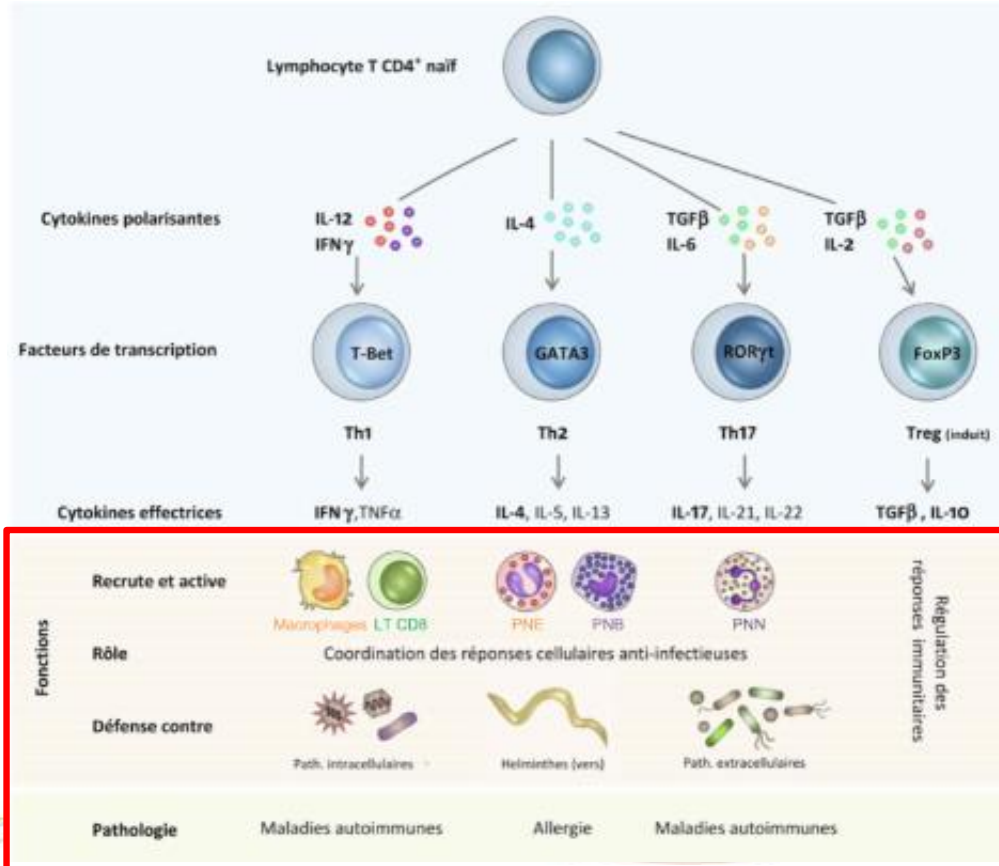
Immunothérapies



Réponse immunitaire adaptative : réponse T médiée

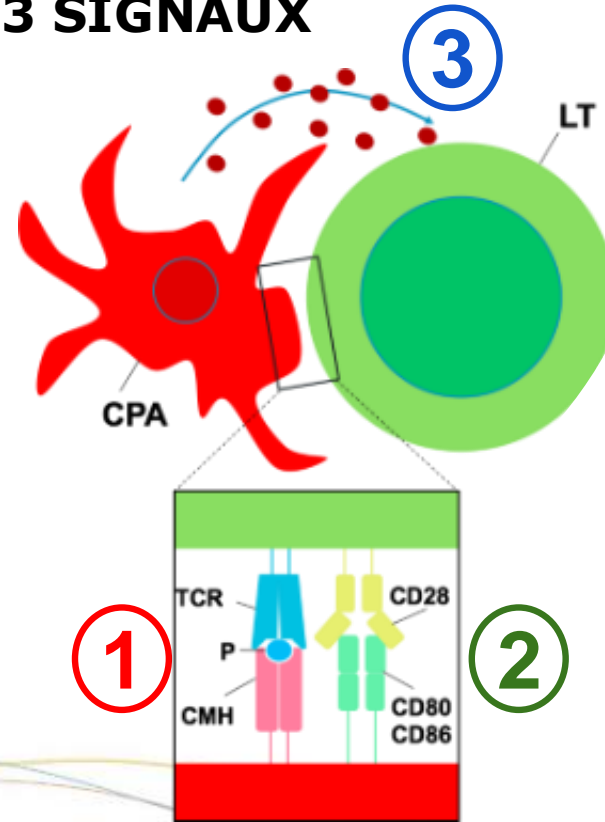


3) Polarisation et prolifération (focus sur les LT CD4)



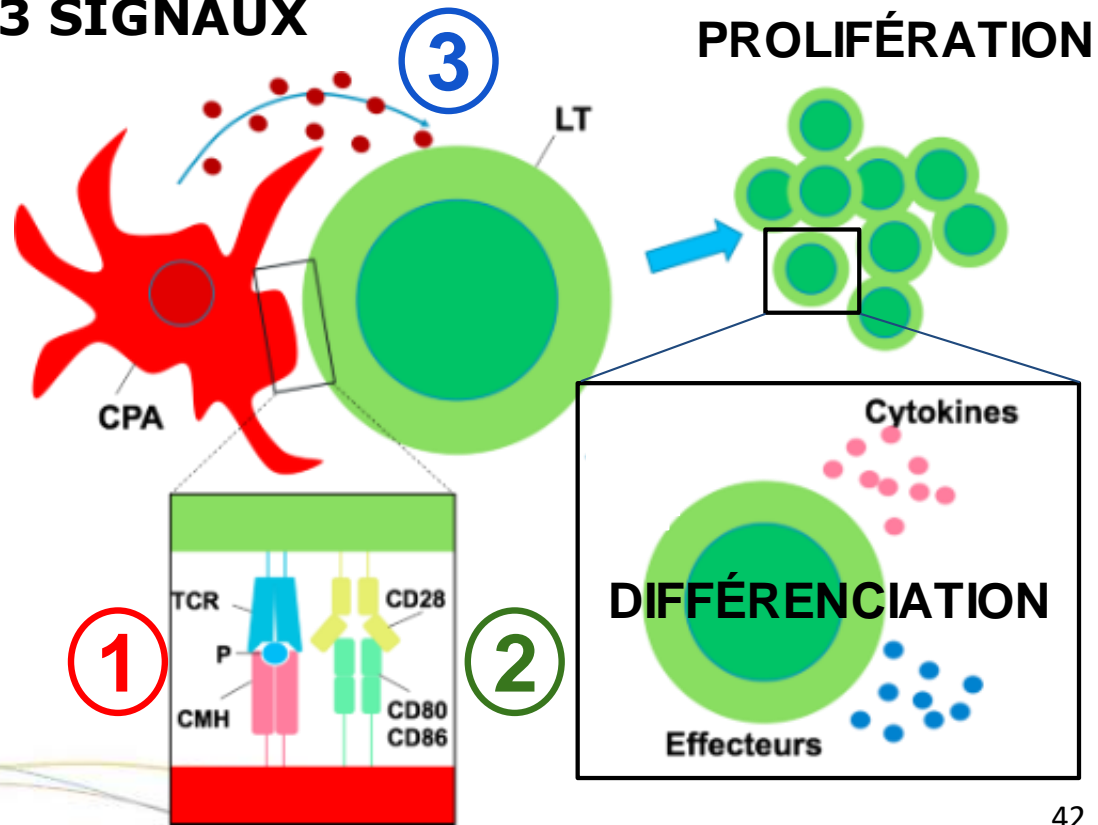
3 SIGNAUX

- 1) Reconnaissance Ag par TCR
- 2) Co-stimulation
- 3) Polarisation



- 1) Reconnaissance Ag par TCR
- 2) Co-stimulation
- 3) Polarisation

3 SIGNAUX



Connaissances générales – Question isolée 6



A propos de la réponse lymphocytaire T, quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Le lupus est une pathologie classiquement aggravée par la grossesse.
- B. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de sclérose en plaques présentent plus souvent des poussées en post-partum que pendant la grossesse.
- C. La tuberculose et la polyarthrite rhumatoïde sont des pathologies activant les voies Th1/Th17.
- D. L'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sont des cytokines associées au profil lymphocytaire Th2.
- E. Les infections parasitaires mettent en jeu la réponse Th1/Th17.

Connaissances générales – Question isolée 6



A propos de la réponse lymphocytaire T, quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Le lupus est une pathologie classiquement aggravée par la grossesse.
- B. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de sclérose en plaques présentent plus souvent des poussées en post-partum que pendant la grossesse.
- C. La tuberculose et la polyarthrite rhumatoïde sont des pathologies activant les voies Th1/Th17.
- D. L'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sont des cytokines associées au profil lymphocytaire Th2.
- E. Les infections parasitaires mettent en jeu la réponse Th1/Th17.

Vous suivez en consultation de rhumatologie une patiente infirmière en maladies infectieuses, atteinte de polyarthrite rhumatoïde sous anti-TNF. Elle présente ces lésions cutanées en plus d'un érythème malaire, quel diagnostic suspectez vous ? (1 mot)

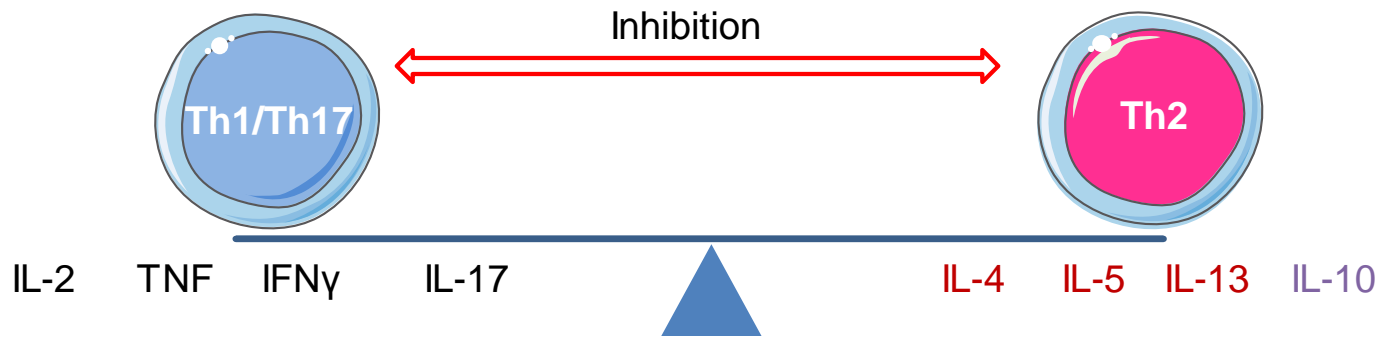


Vous suivez en consultation de rhumatologie une patiente infirmière en maladies infectieuses, atteinte de polyarthrite rhumatoïde sous anti-TNF. Elle présente ces lésions cutanées en plus d'un érythème malaire, quel diagnostic suspectez vous ? (1 mot)

Lupus



Réponse immunitaire adaptative : réponse T médiée



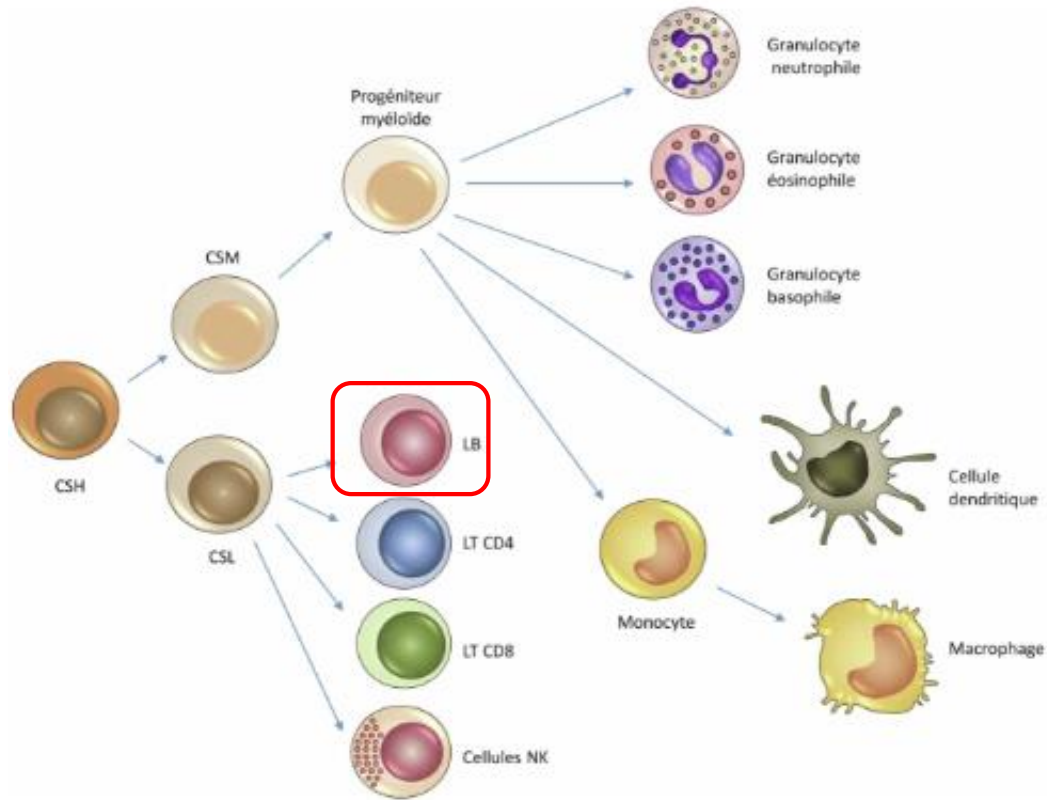
Tuberculose

Polyarthrite rhumatoïde
Sclérose en plaques
Psoriasis

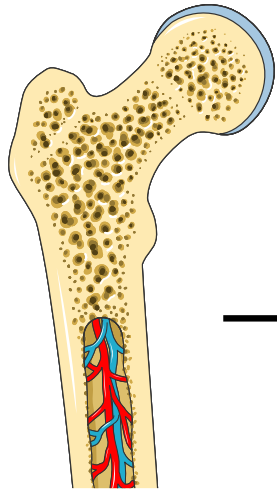
Allergies
Asthme
Sclérodermie

Lupus
Grossesse

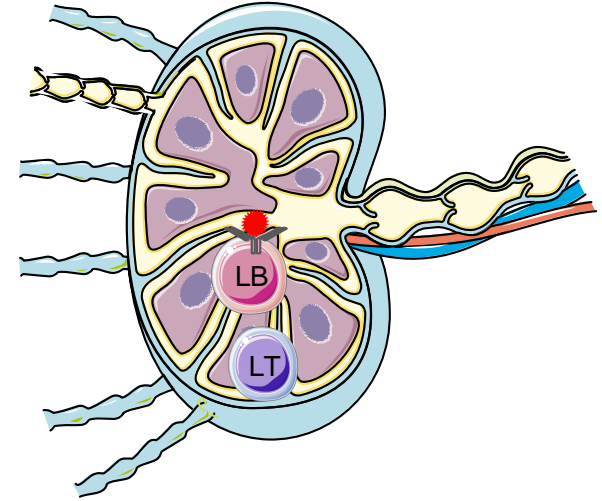
Réponse immunitaire adaptative : réponse B médiée



Réponse immunitaire adaptative : Lymphopoïèse B



Moelle osseuse

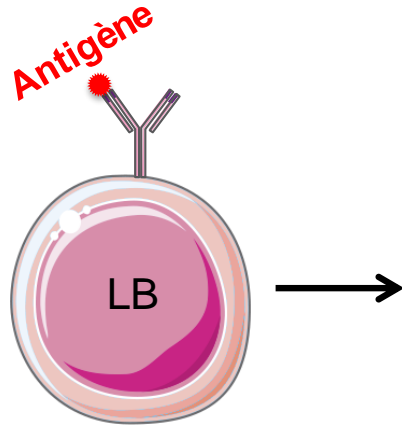


Ganglion lymphatique

Réponse immunitaire adaptative : réponse B médiée



Dans le ganglion lymphatique



Reconnaissance de l'AG

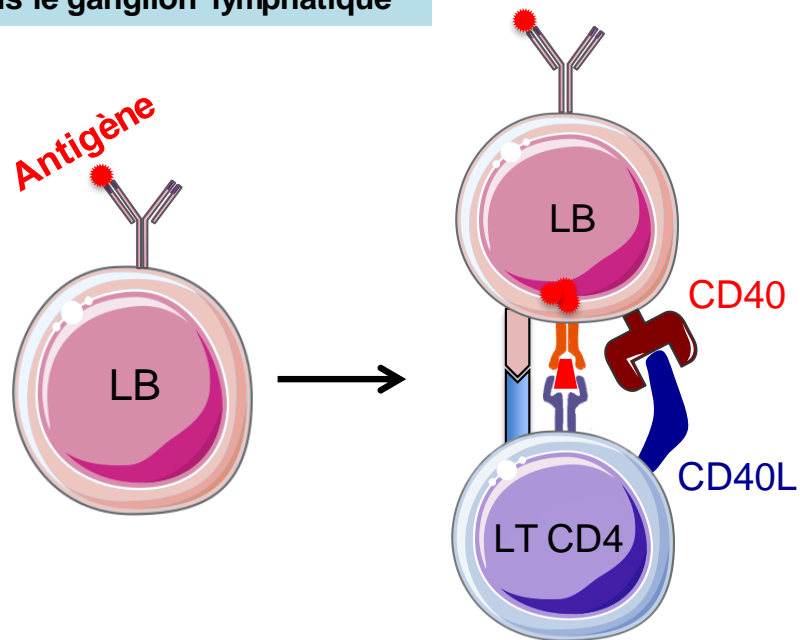
=> signal 1

ACTIVATION

Réponse immunitaire adaptative : réponse B médiée

A

Dans le ganglion lymphatique



Reconnaissance de l'AG
=> **signal 1**

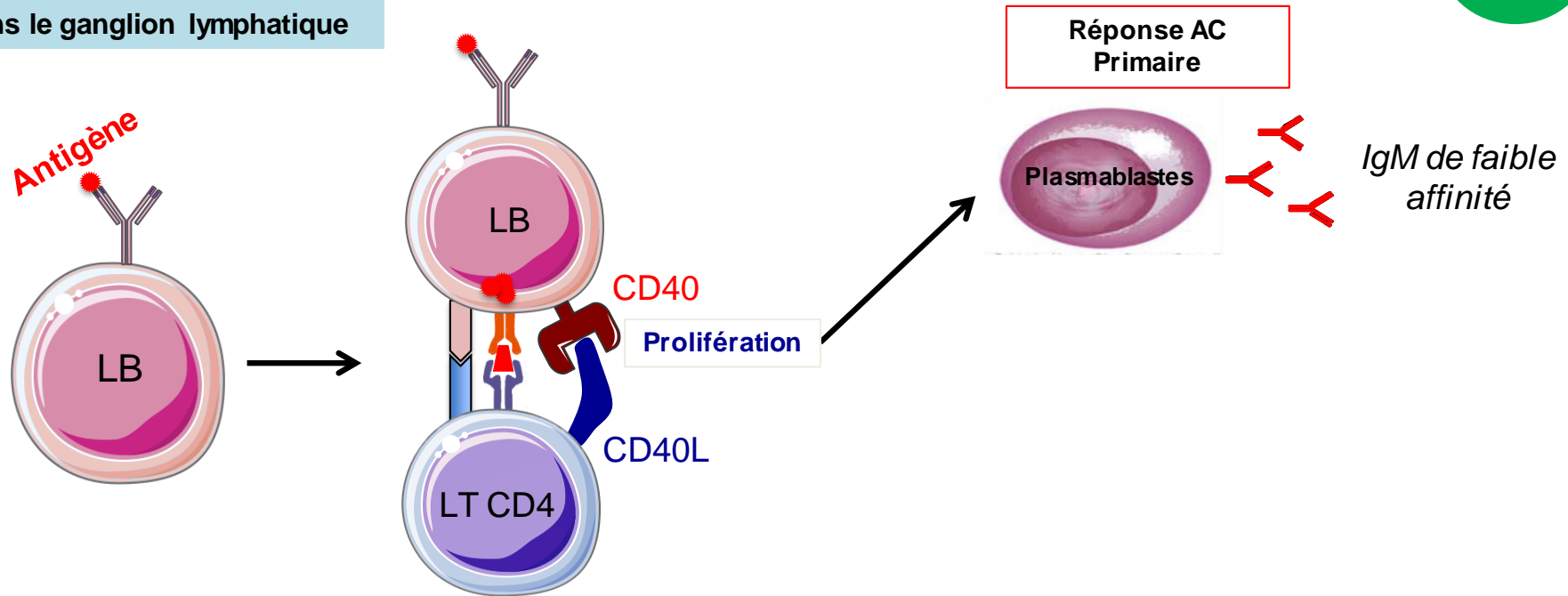
Coopération LB-LT
=> **signal 2**

ACTIVATION

Réponse immunitaire adaptative : réponse B médiée



Dans le ganglion lymphatique



Reconnaissance de l'AG
=> signal 1

Coopération LB-LT
=> signal 2

ACTIVATION

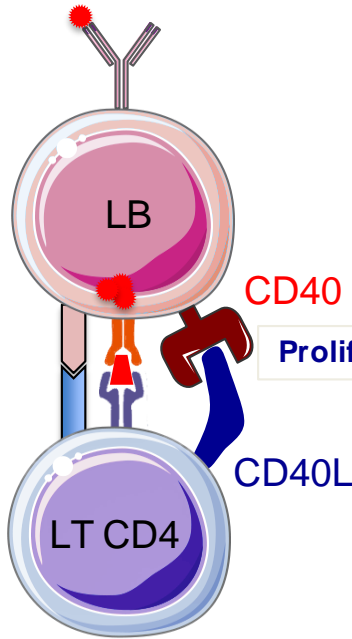
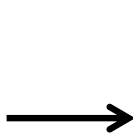
Réponse immunitaire adaptative : réponse B médiée



Dans le ganglion lymphatique

Antigène

LB



CD40

Prolifération

CD40L

Coopération LB-LT
=> signal 2

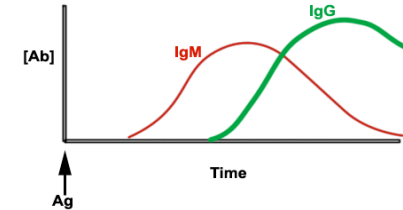
Reconnaissance de l'AG
=> signal 1

ACTIVATION

Réponse AC Primaire

Plasmablastes

IgM de faible affinité

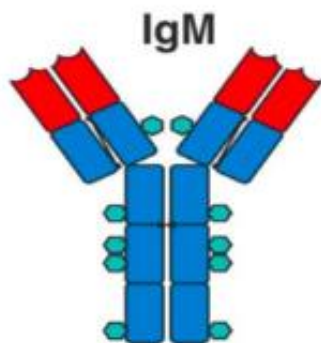


Réaction dans le Centre Germinatif

LB/Plasmocytes Mémoires

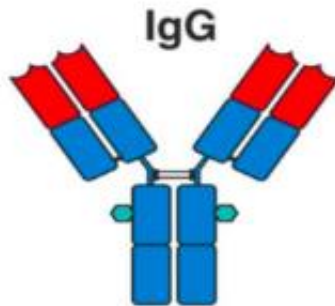
IgG de haute affinité

Réponse AC Secondaire



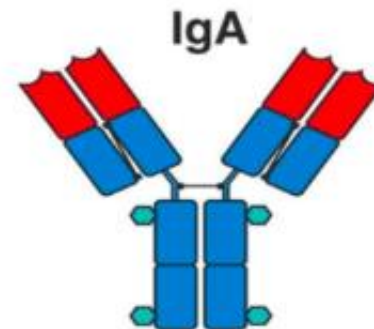
IgM

LB naïf
Primo-vaccination



IgG

LB mémoires et
plasmocytes
Réponse vaccinale



IgA

Immunité muqueuse

Pathologies:

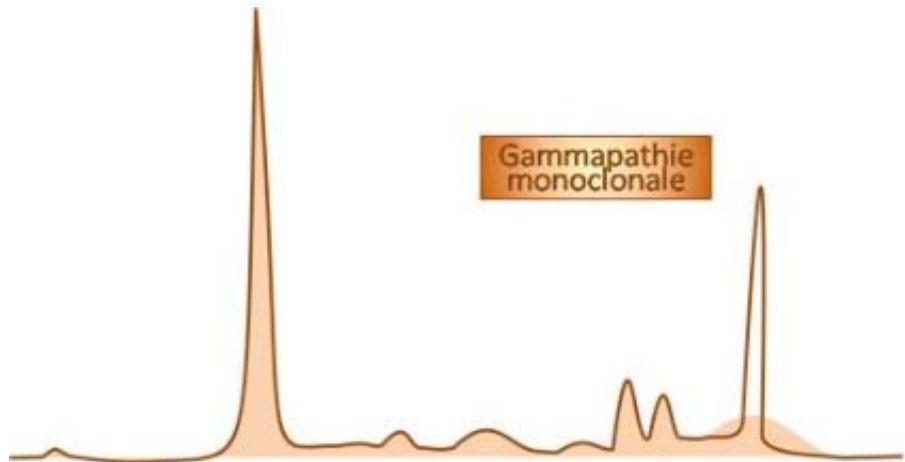
- **Auto-immunité** : Facteur rhumatoïde (Ig anti IgG), cryoglobulines (VHC, PR)
- **Hémato-onco** : Prolifération d'un clone de LB (gammopathies monoclonale dont le myélome)
- **Déficits**

Traitements/ suivis:

- **Ig spécifiques IV** : Immunoprophylaxie passive = SAT
- **Vaccination** : Immunoprophylaxie active = VAT
- **Sérologie** : Toxoplasmose (IgM, IgG et taux d'avidité), autres virus à risques foetaux.

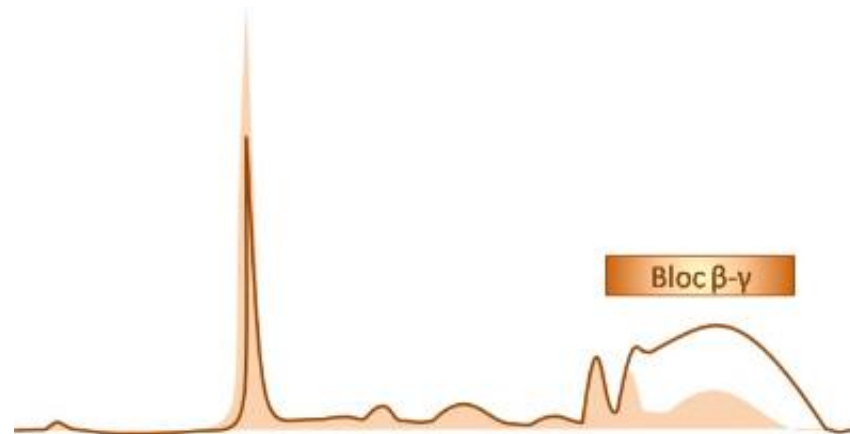
Hyper IgM ou IgG

Gammapathie monoclonale



Hyper IgA

Bloc β - γ

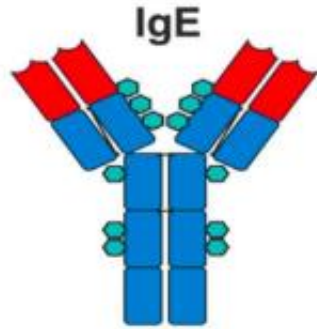


Pathologies:

- Hémato-onco: MGUS, Myélome, Waldenström

Pathologies:

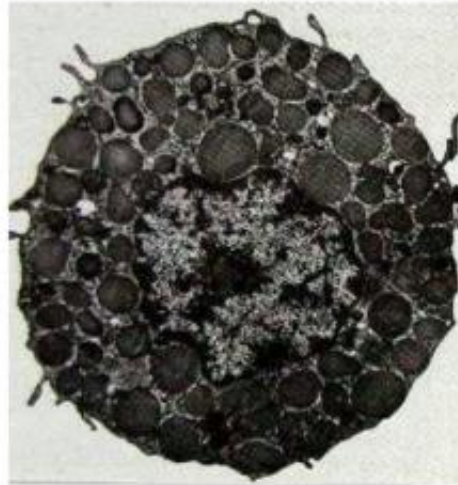
- Cirrhose décompensée



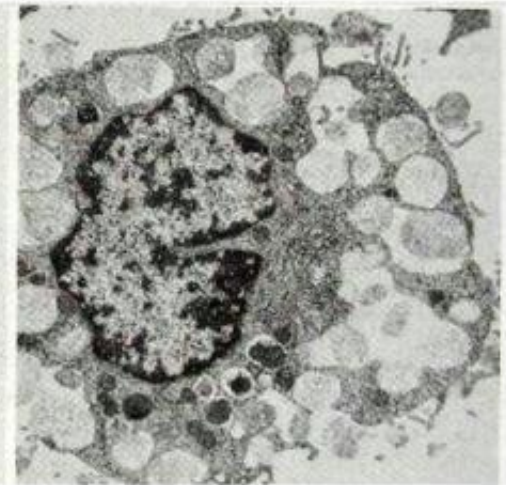
Réponse allergique

- 1) Sensibilisation et production d'IgE (polarisation Th2 de la réponse)
- 2) Phase effectrice : libération des médiateurs préformés (histamine, tryptase) et néoformés (leucotriènes, prostaglandines)

Mastocyte normal avec ses granules denses



Exocytose de granules après incubation avec l'anti-IgE 30s à 37°C



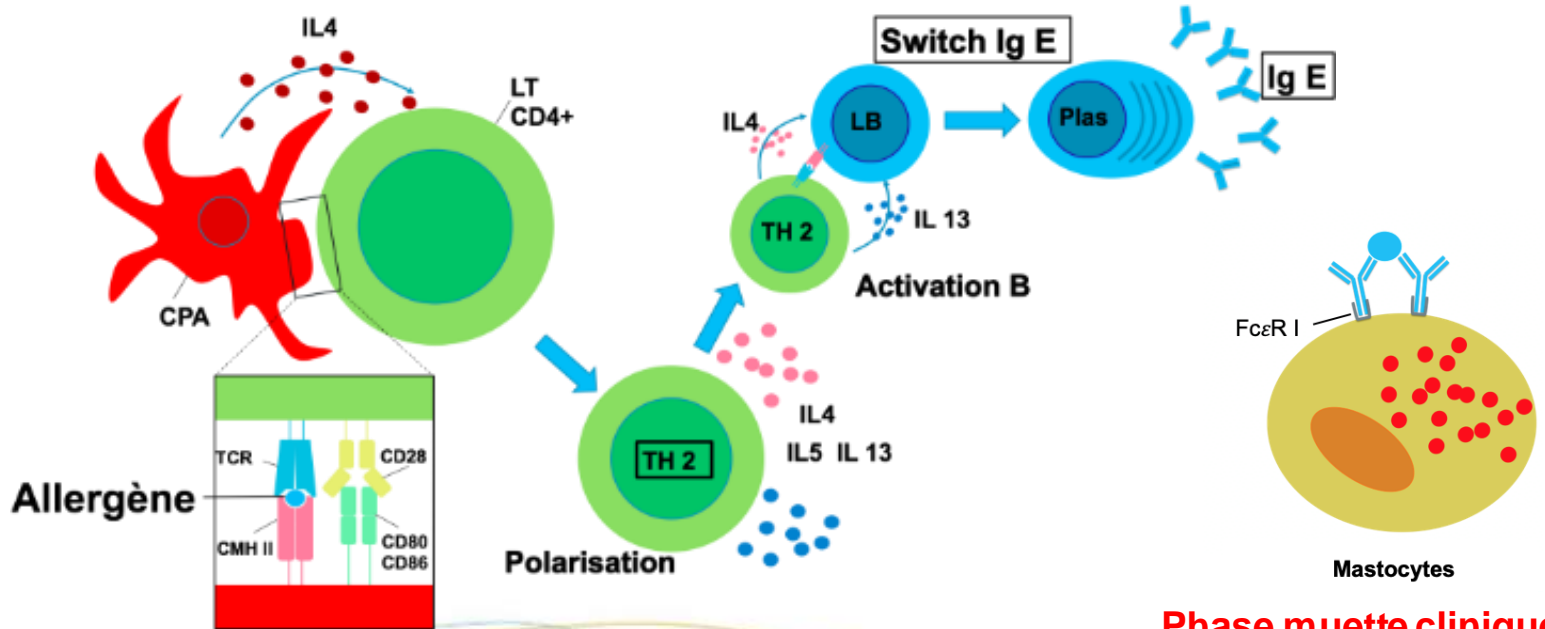
Images par microscope électronique à balayage x 2700

Immunopathologie : Hypersensibilité type I



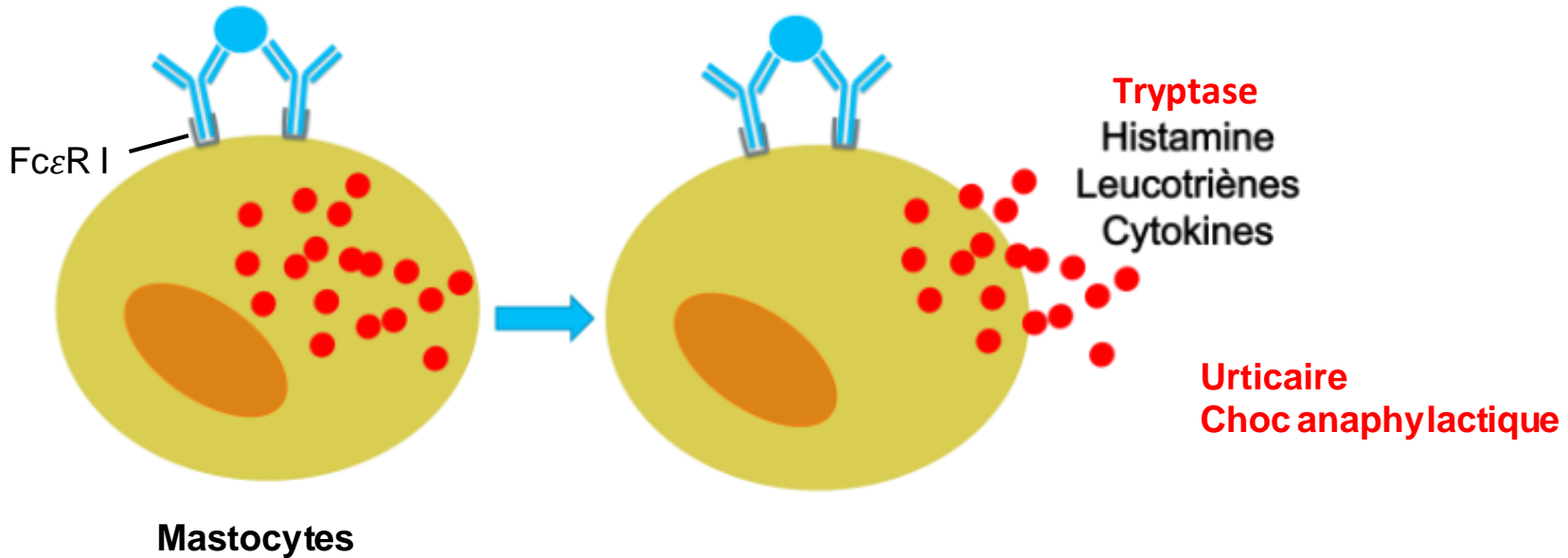
Mécanisme classiquement en 2 temps :

1) **SENSIBILISATION/IMMUNISATION** : Rencontre avec l'antigène → Production IgE



Mécanisme classiquement en 2 temps :

2) **Phase effectrice** : Nouveau contact avec l'allergène → Réaction allergique



Hypersensibilité

↓
Immunologique

↓
Liée au SI adaptatif

=

Allergie = HSIA

↓
Dépendante des IgE

↓
Indépendante des IgE
→ IgG ou LT

Hypersensibilité

↓
Immunologique

↓
Liée au SI adaptatif

=

Allergie = HSIA

↓
Dépendante des IgE

↓
Indépendante des IgE

→ IgG ou LT

→ **Allergie** = association forte entre l'exposition à un allergène, le développement de symptômes ET l'objectivation d'une sensibilisation vis à vis de l'allergène (ex : prick-tests)

Hypersensibilité

Immunologique

Liée au SI adaptatif

=

Allergie = HSIA



Dépendante des IgE

Indépendante des IgE

→ IgG ou LT

Non liée au SI adaptatif

=

HSINA



Morphine

Hypersensibilité

Immunologique

Non-immunologique
= HSNI

Liée au SI adaptatif

=
Allergie = HSIA

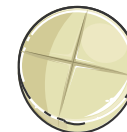
Non liée au SI adaptatif



=
HSINA



Morphine



IEC

Intolérance

Dépendante des IgE

Indépendante des IgE
→ IgG ou LT

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 1

A/B

De garde au SMUR, vous êtes appelé par un restaurant car une jeune cliente, Léna, présente des difficultés pour respirer. A votre arrivée, les constantes sont les suivantes : PA 70/45mmHg, FC 120bpm, FR à 30 cycles/min, Sat 88%, T°37°C. Vous constatez une urticaire sur toute la face antérieure du thorax et le visage, un œdème pharyngé et des signes de défaillance respiratoire. La patiente a mangé des poïchiches, vous suspectez une réaction anaphylactique à l'arachide.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 1

A/B

Selon la classification de Ring et Meisner, quel est le grade de cette réaction anaphylactique ?

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 1

A/B

Selon la classification de Ring et Meisner, quel est le grade de cette réaction anaphylactique ?

Grade 3

Tableau 19.1. **A** Classification de Ring et Meisner.

Grade	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux (urticaire, angio-œdème)
2	Atteinte multiviscérale modérée (signes cutanéomuqueux, oppression respiratoire, tachycardie, hypotension < 20 mmHg)
3	Atteinte multiviscérale sévère (détresse respiratoire, bronchospasme sévère, œdème laryngé, collapsus, bradycardie)
4	Arrêt cardiaque

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 2

A/B

Les parents vous informent que Léna pèse 50kg.

Quels sont les éléments de votre prise en charge immédiate ?

- A – Masque à haute concentration 15L/mn.
- B – Injection IM de 0.5mg d'adrénaline.
- C – Injection IV de 50mg de méthylprednisolone.
- D – 1 comprimé per os d'antihistaminiques
- E - Injection IV de 0.5mg d'adrénaline.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 2

A/B

Les parents vous informent que Léna pèse 50kg.

Quels sont les éléments de votre prise en charge immédiate ?

A – Masque à haute concentration 15L/mn.

B – Injection IM de 0.5mg d'adrénaline.

C – Injection IV de 50mg de méthylprednisolone.

D – 1 comprimé per os d'antihistaminiques.

E - Injection IV de 0.5mg d'adrénaline.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 3

A/B

Après 24 heures de surveillance, la patiente sort de réanimation pour le service d'allergologie. Le dosage de tryptase est revenu à 10 fois la normale.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 3

A/B

Quels sont les éléments vrais concernant la suite de la prise en charge ?

- A - Une seconde exposition à l'arachide déclencherait une réaction encore plus grave si c'est l'allergène incriminé.
- B- Le dosage des IgE spécifiques pourra orienter le diagnostic
- C - Selon l'allergène incriminé, un traitement potentiellement curatif pourra être proposé à Léna.
- D - Si le diagnostic d'allergie à l'arachide est confirmé, vous rédigerez un PAI pour l'école
- E - Léna portera sur elle un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 3

A/B

Quels sont les éléments vrais concernant la suite de la prise en charge ?

A - Une seconde exposition à l'arachide déclencherait une réaction encore plus grave si c'est l'allergène incriminé.

B- Le dosage des IgE spécifiques pourra orienter le diagnostic

C - Selon l'allergène incriminé, un traitement potentiellement curatif pourra être proposé à Léna.

D - Si le diagnostic d'allergie à l'arachide est confirmé, vous rédigerez un PAI pour l'école

E - Léna portera sur elle un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 4

A/B

L'allergie de Léna à l'arachide est confirmée, une séance d'éducation thérapeutique est effectuée et elle rentre tranquillement à la maison.

Quelques mois plus tard, vous recevez aux urgences le grand frère de Léna, Louis. Il présente un exanthème maculo-papuleux diffuse, de la fièvre, et des adénopathies. La biologie retrouve une hyperéosinophilie à 3G/L ainsi qu'une cytolyse hépatique. Les parents ne vous rapportent pas de prise de nouveau médicament au cours de la dernière semaine. Il a en revanche présenté une infection urinaire traitée par cotrimoxazole il y a 1 mois.

A propos de ce tableau clinico-biologique, quelles sont la ou les réponse(s) vraie(s) ?

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 4

A/B

A propos de ce tableau clinico-biologique, quelles sont la ou les réponse(s) vraie(s) ?

- A - Vous suspectez en priorité un mécanisme d'hypersensibilité médiée par les IgE.
- B - Le tableau est en faveur d'une hypersensibilité retardée
- C - Une hyperéosinophilie à 3G/L est le plus souvent expliquée par un terrain atopique.
- D - Le cotrimoxazole est souvent responsable d'hypersensibilité immédiate
- E – Un prick-test vous permettra d'avancer dans votre démarche diagnostique

Hypersensibilités – KFP 1 – Question 4

A/B

A propos de ce tableau clinico-biologique, quelles sont la ou les réponse(s) vraie(s) ?

A - Vous suspectez en priorité un mécanisme d'hypersensibilité médiée par les IgE.

B - Le tableau est en faveur d'une hypersensibilité retardée

C - Une hyperéosinophilie à 3G/L est le plus souvent expliquée par un terrain atopique.

D - Le cotrimoxazole est souvent responsable d'hypersensibilité immédiate

E – Un prick-test vous permettra d'avancer dans votre démarche diagnostique

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 1

A/B

Vous recevez en hospitalisation d'allergologie Léo, âgé de 7 ans, dans les suites d'un choc anaphylactique. En reprenant l'interrogatoire, vous apprenez qu'il est allergique aux acariens. Aucun nouveau médicament n'a été introduit récemment. Il a mangé des crevettes et des fraises lors de son dernier repas avant l'apparition brutale des symptômes. C'est la première fois qu'il mangeait des crustacés.

Quelle est la réponse vraie ?

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 1

A/B

Quelle est la réponse vraie ?

- A - Les fraises sont sûrement responsables de ce tableau clinique via un mécanisme d'hypersensibilité immédiate allergique.
- B - Les crevettes ne peuvent pas être incriminées puisque c'est la première fois que Léo en mange.
- C - Les acariens sont fréquemment pourvoyeurs de choc anaphylactique.
- D - Le mécanisme d'hypersensibilité en cause est sûrement de type IV.
- E - Une allergie croisée peut-être responsable de ce tableau clinique.

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 1

A/B

Quelle est la réponse vraie ?

A - Les fraises sont sûrement responsables de ce tableau clinique via un mécanisme d'hypersensibilité immédiate allergique.

B - Les crevettes ne peuvent pas être incriminées puisque c'est la première fois que Léo en mange.

C - Les acariens sont fréquemment pourvoyeurs de choc anaphylactique.

D - Le mécanisme d'hypersensibilité en cause est sûrement de type IV.

E - Une allergie croisée peut-être responsable de ce tableau clinique.

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 2

A/B

Quels sont les trois examens utiles pour étayer le diagnostic d'hypersensibilité de type I ?

- A. Le dosage de la tryptase à la phase aiguë.
- B. Le dosage des IgE totales.
- C. Le dosage de l'histamine.
- D. Le dosage des IgE spécifiques des crustacés/acariens.
- E. Des prick-tests.
- F. Des patch-tests.
- G. Une intra-dermoréaction.

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 2

A/B

Quels sont les trois examens utiles pour étayer le diagnostic d'hypersensibilité de type I ?

- A. **Le dosage de la tryptase à la phase aiguë.**
- B. Le dosage des IgE totales.
- C. Le dosage de l'histamine.
- D. **Le dosage des IgE spécifiques des crustacés/acariens.**
- E. **Des prick-tests.**
- F. Des patch-tests.
- G. Une intra-dermoréaction.

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 3

A/B

Vous concluez à une allergie croisée entre les crustacés et les acariens compte tenu de composés allergéniques communs.

Quel traitement curatif pouvez-vous proposer à Léo ? (QROC)

Hypersensibilités – KFP 2 – Question 3

A/B

Vous concluez à une allergie croisée entre les crustacés et les acariens compte tenu de composés allergéniques communs.

Quel traitement curatif pouvez-vous proposer à Léo ? (QROC)

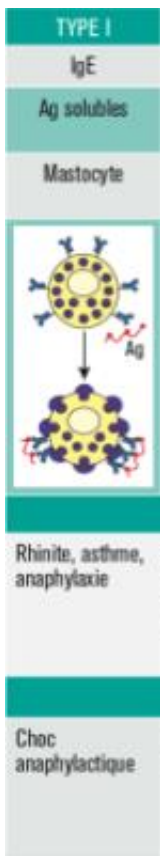
Désensibilisation

désensibilisation

Immunothérapie allergénique

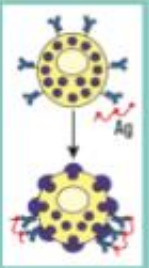
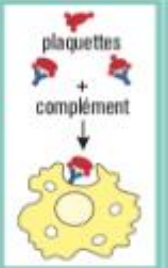
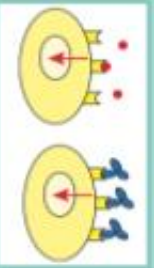
immunothérapie allergénique

ITA



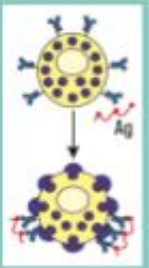
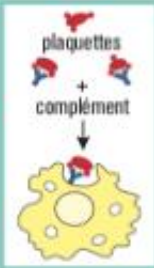
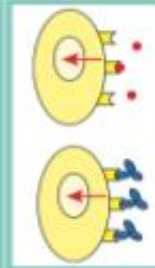
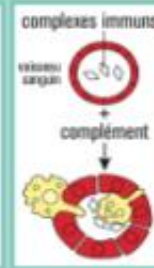
HS de type I = HS immédiate
1 à 6h après le dernier contact
avec l'allergène

Immunopathologie : Hypersensibilités

TYPE I	TYPE II	
IgE	IgG	
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation
		
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse	

HS de type II =
5 à 15 jours

Immunopathologie : Hypersensibilités

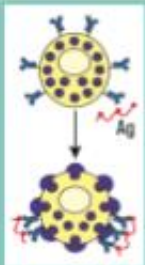
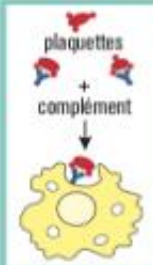
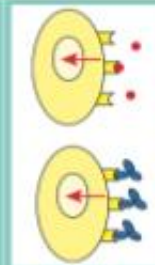
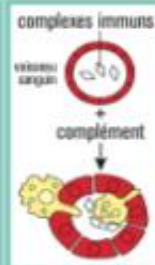
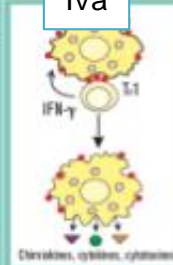
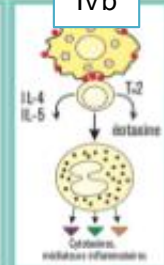

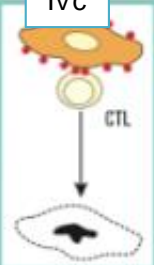
TYPE I	TYPE II		TYPE III
IgE	IgG		IgG
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes
			
EXEMPLES			
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique
ALLERGIES AU			
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique

HS de type III =
7 à 21 jours

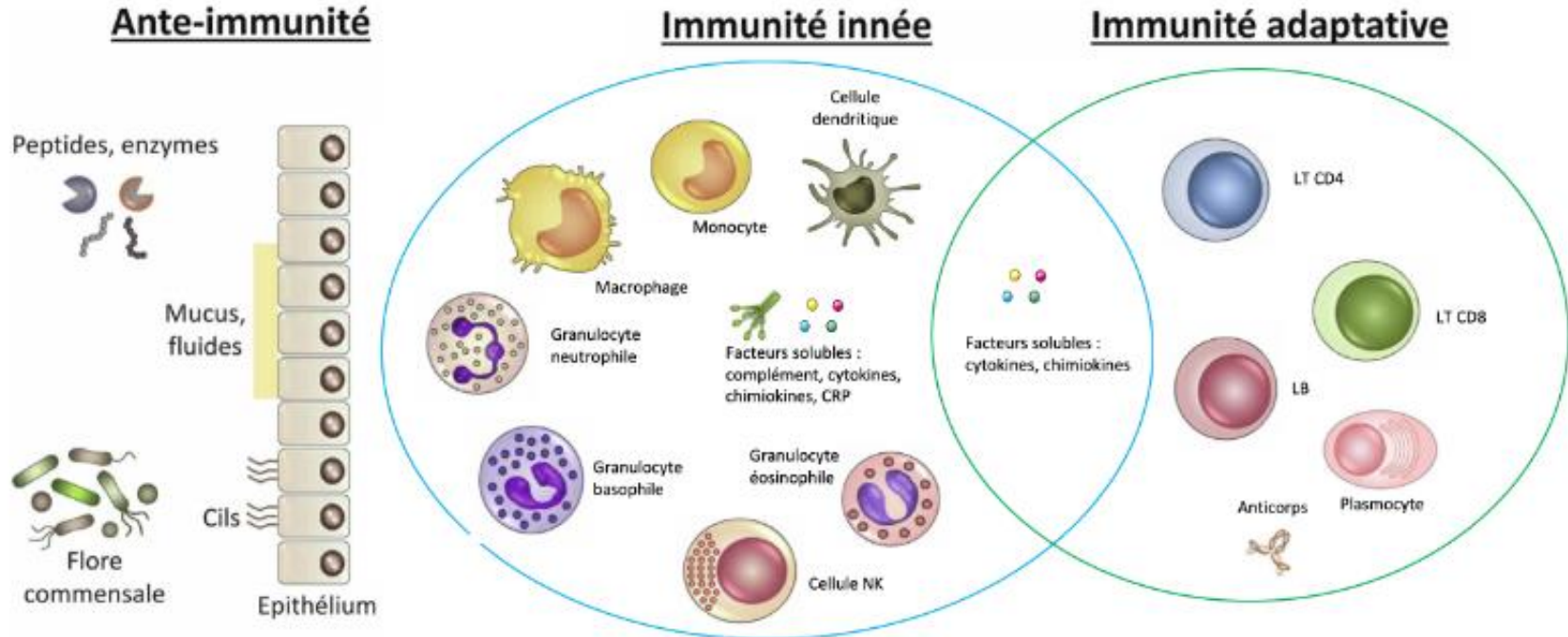
Immunopathologie : Hypersensibilités

HS de type IV =
1j à > semaines

B

TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
				IVa 	IVb 	IVd 	IVc 
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Conclusion



Adapté depuis l'ouvrage de l'ASSIM



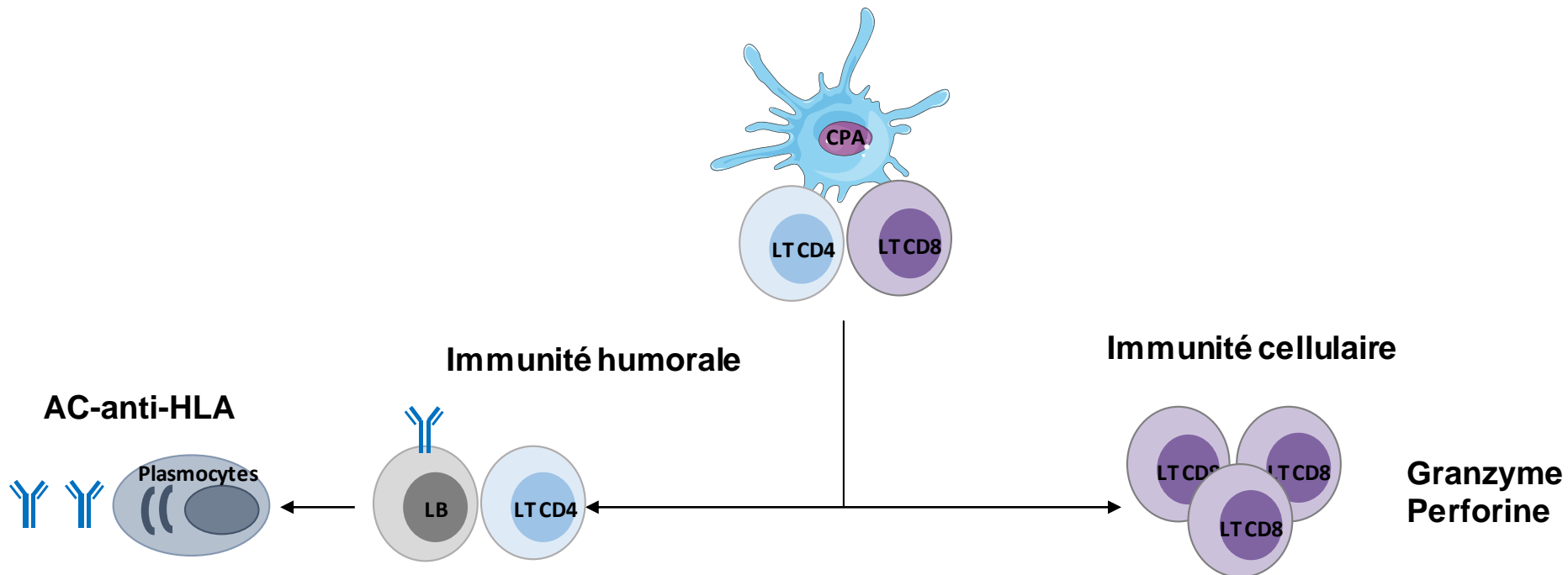
Vos questions !

Dr Alice Koenig
Marie Robert

Plan

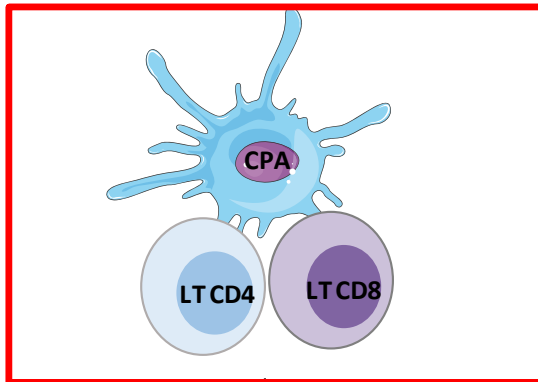
- Thérapeutiques en transplantation
- Les immunothérapies
- Déficits immunitaires
- Les cryoglobulinémies
- Le syndrome d'activation macrophagique

Réponse allo-immune contre le greffon



Activation du lymphocyte T

Rôle central dans la réponse allo-immune contre le greffon

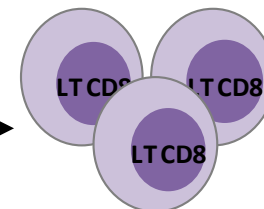
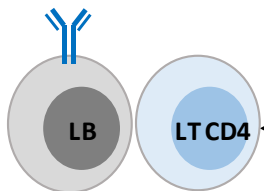
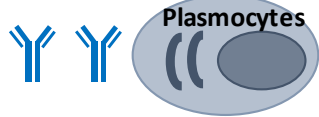


La majorité des IS cible cette étape

Immunité humorale

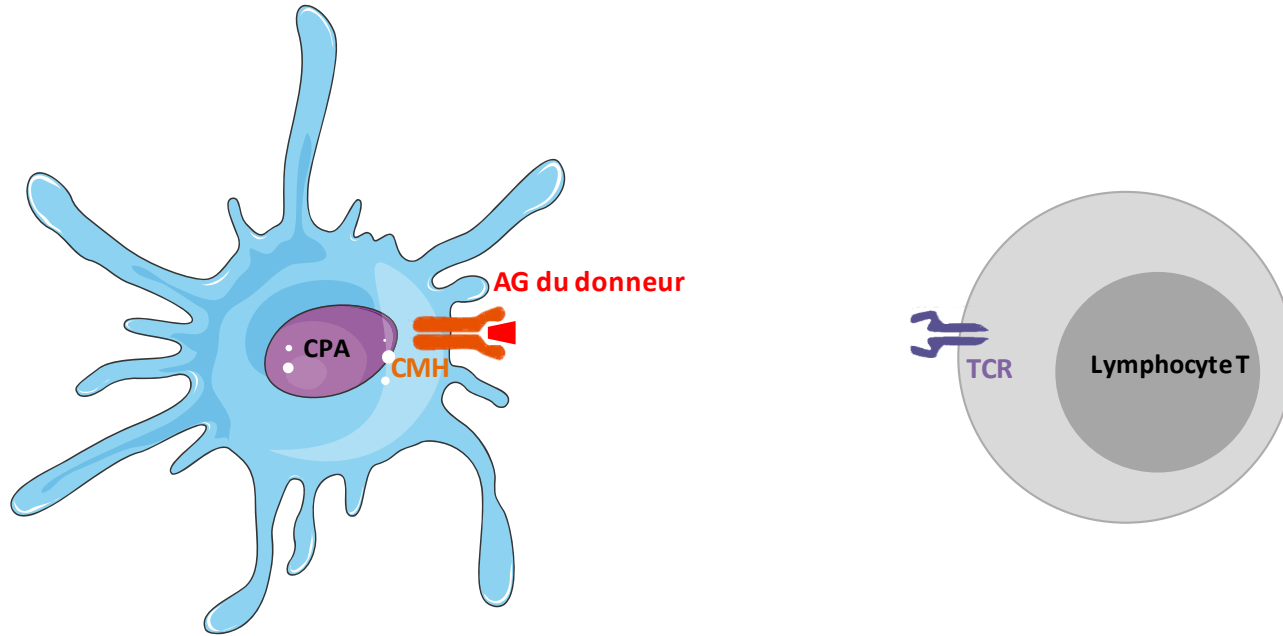
Immunité cellulaire

AC-anti-HLA



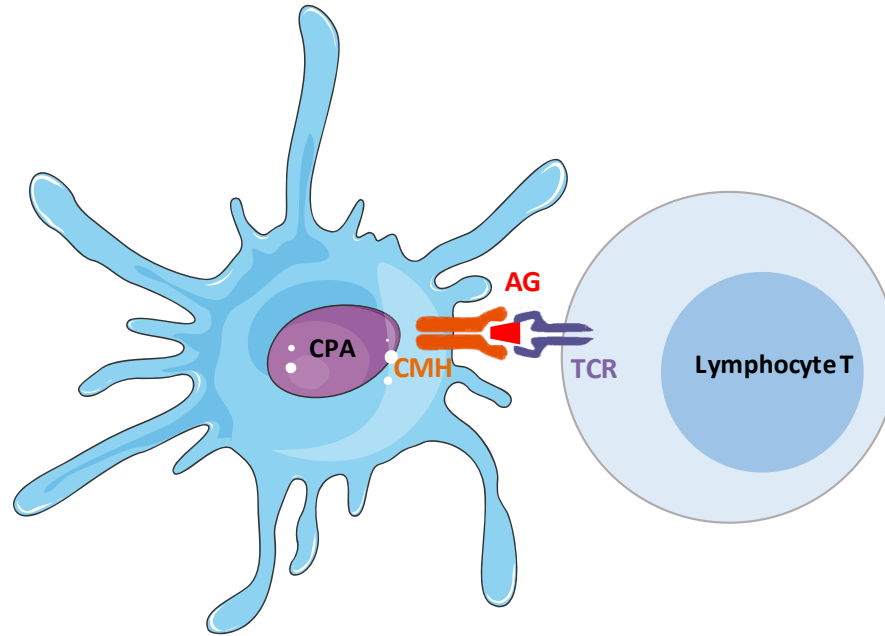
Granzyme
Perforine

Complément

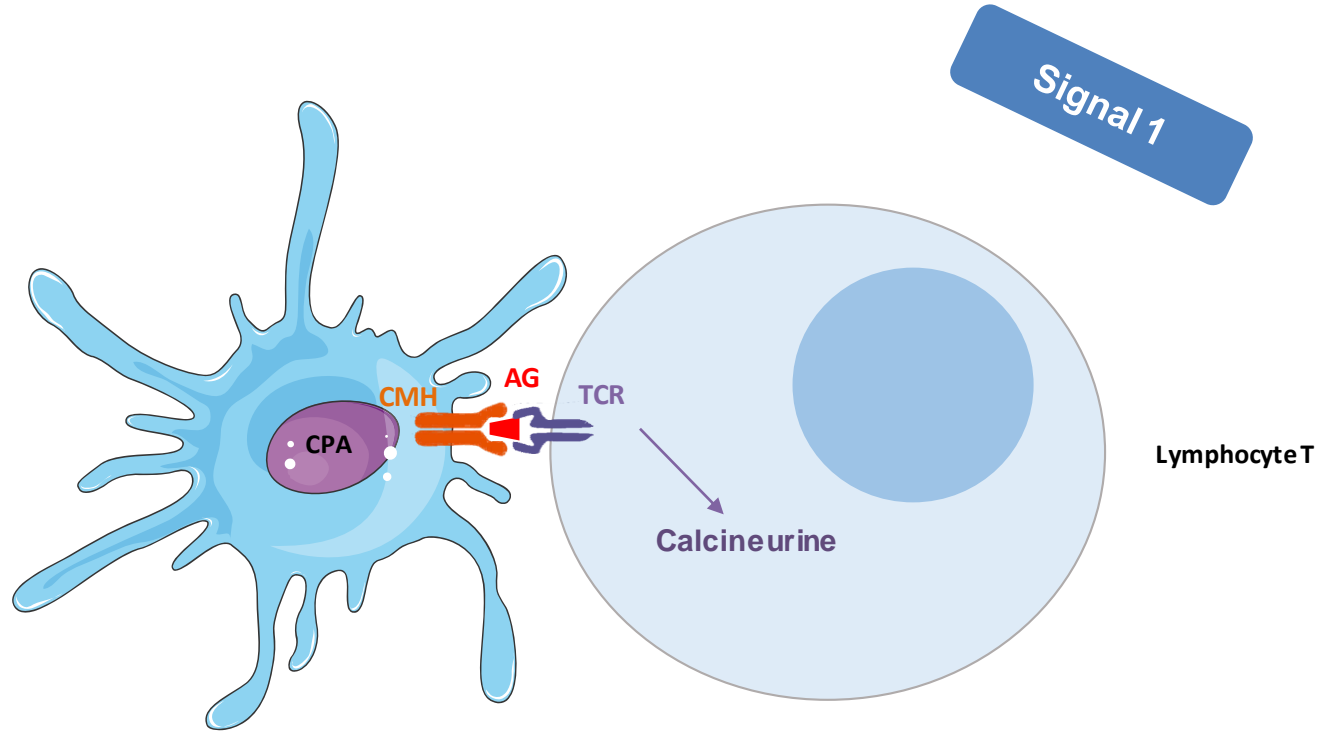


Immunopathologie: Transplantation - Rappels

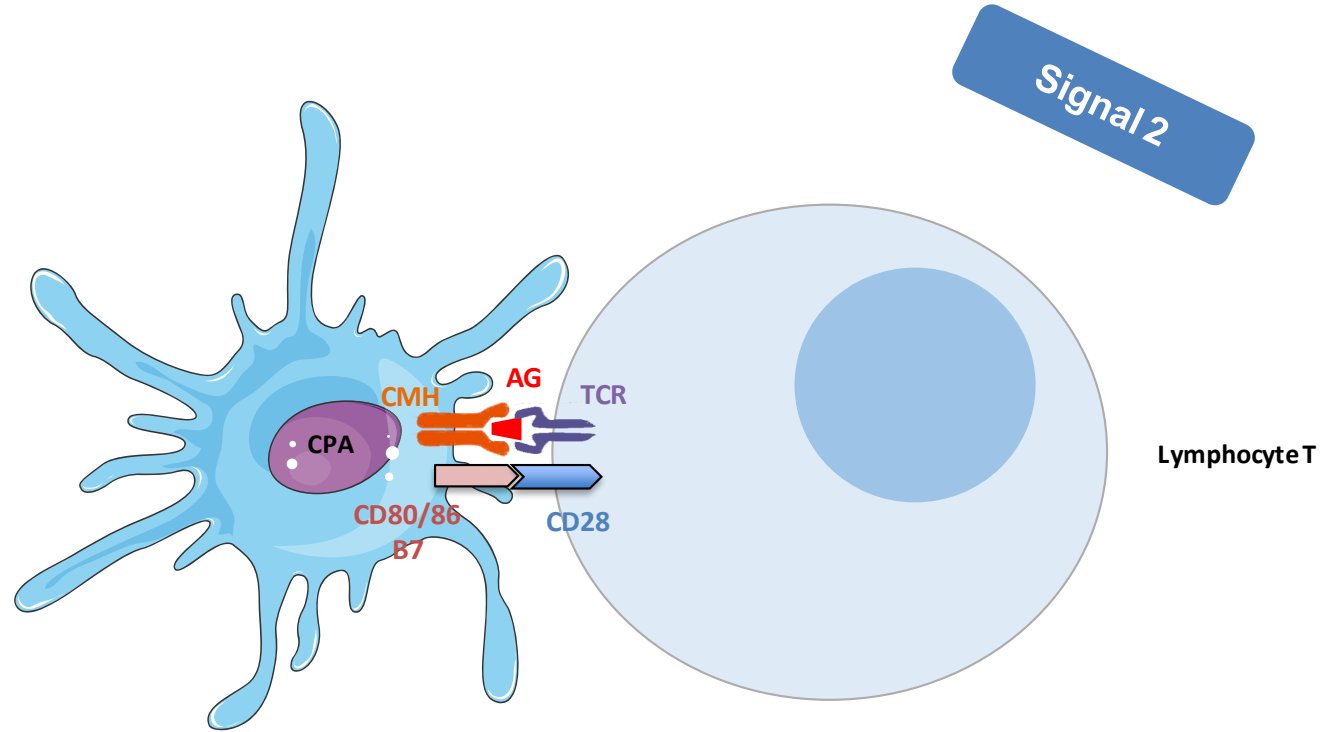
Signal 1



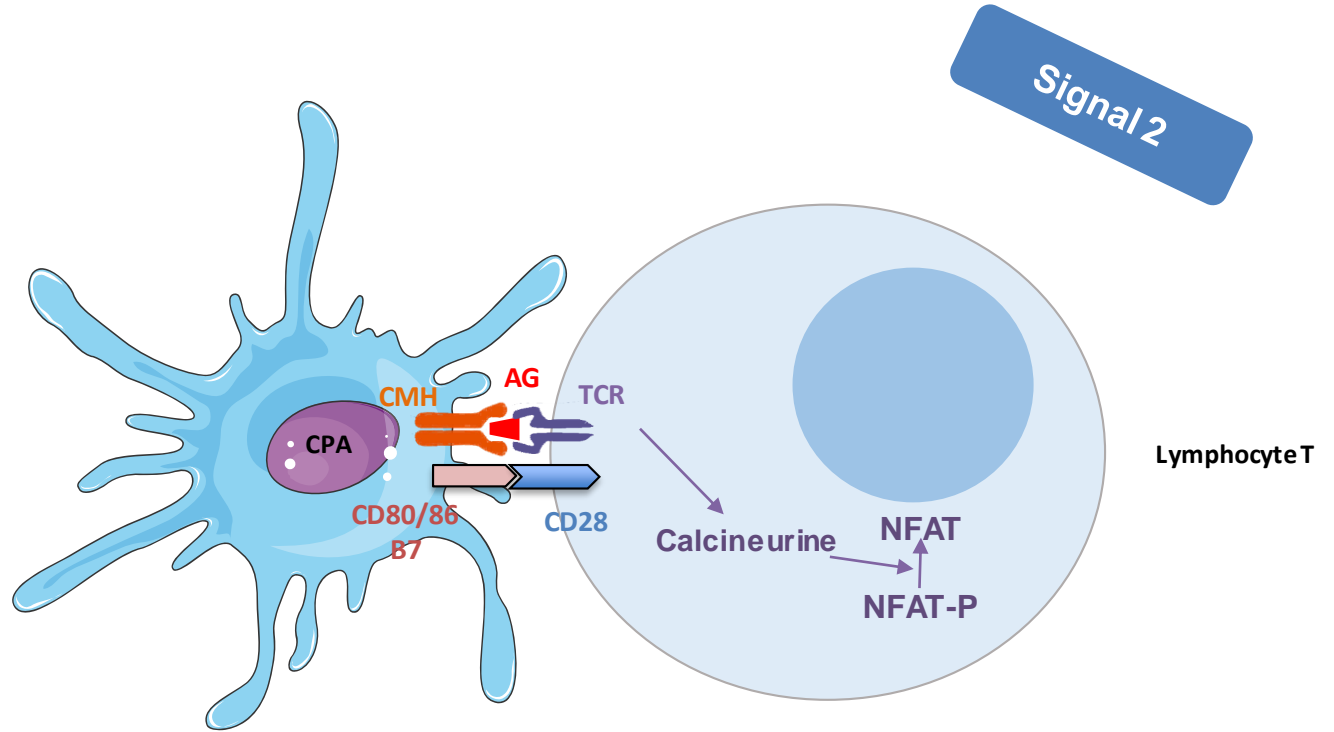
Immunopathologie: Transplantation - Rappels



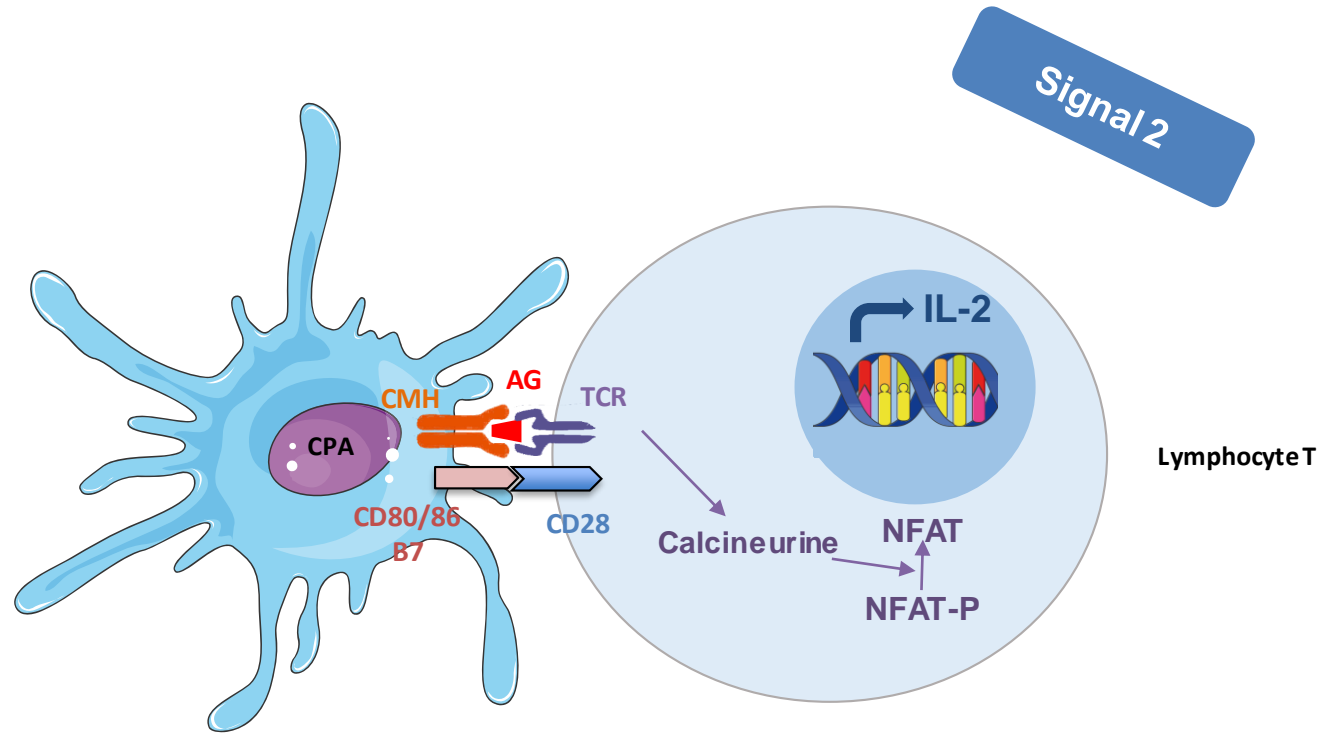
Immunopathologie: Transplantation - Rappels



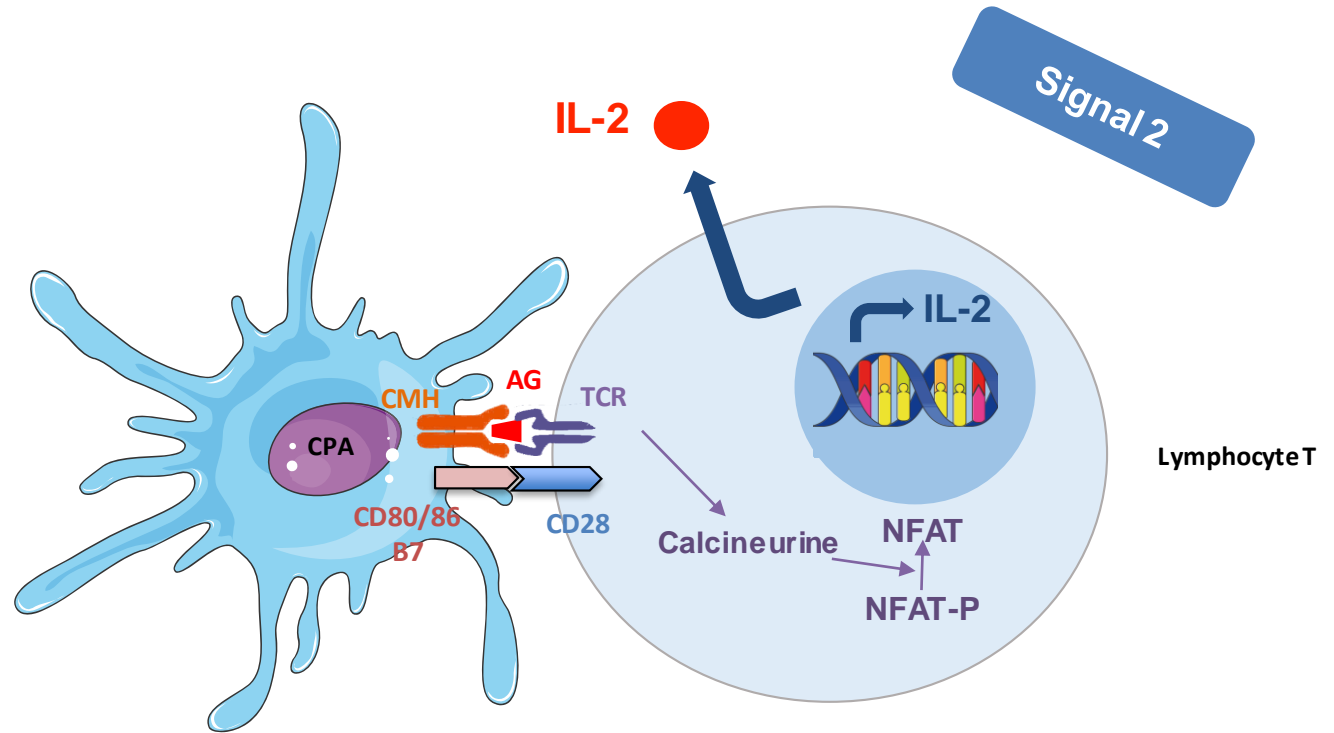
Immunopathologie: Transplantation - Rappels



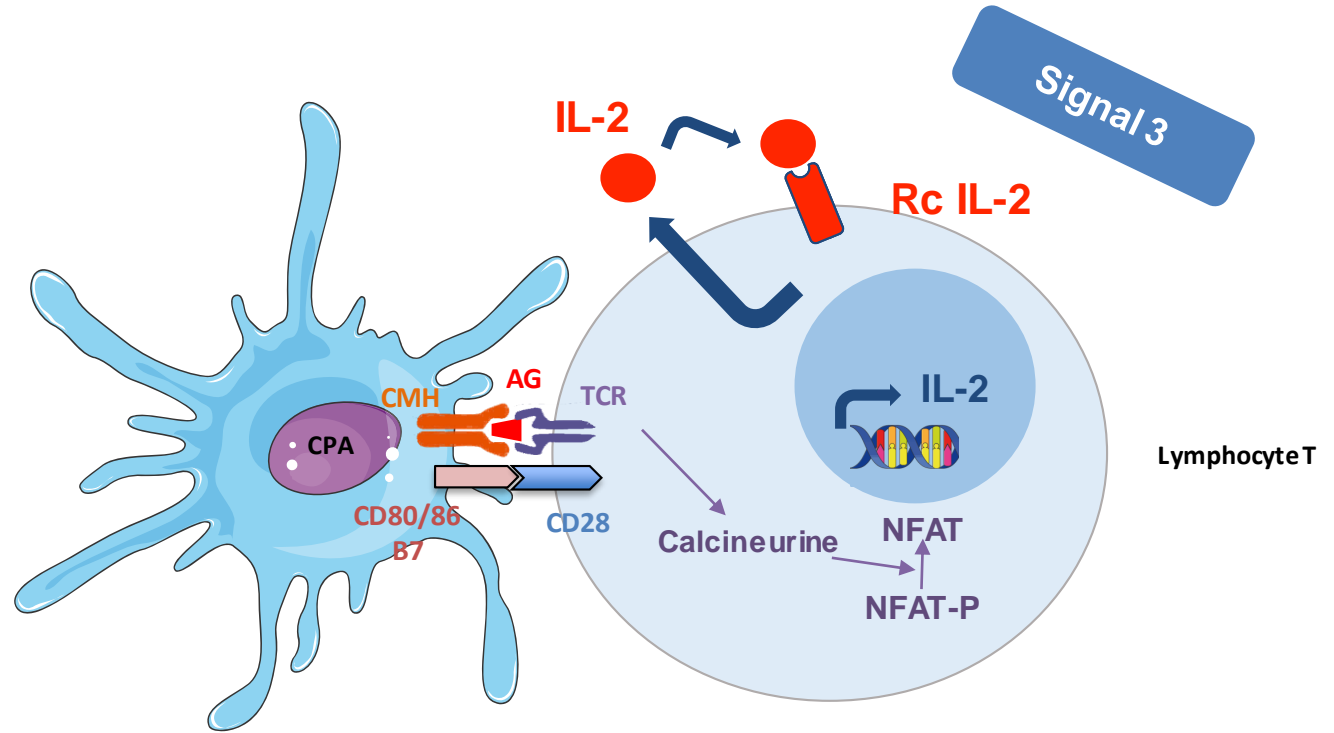
Immunopathologie: Transplantation - Rappels



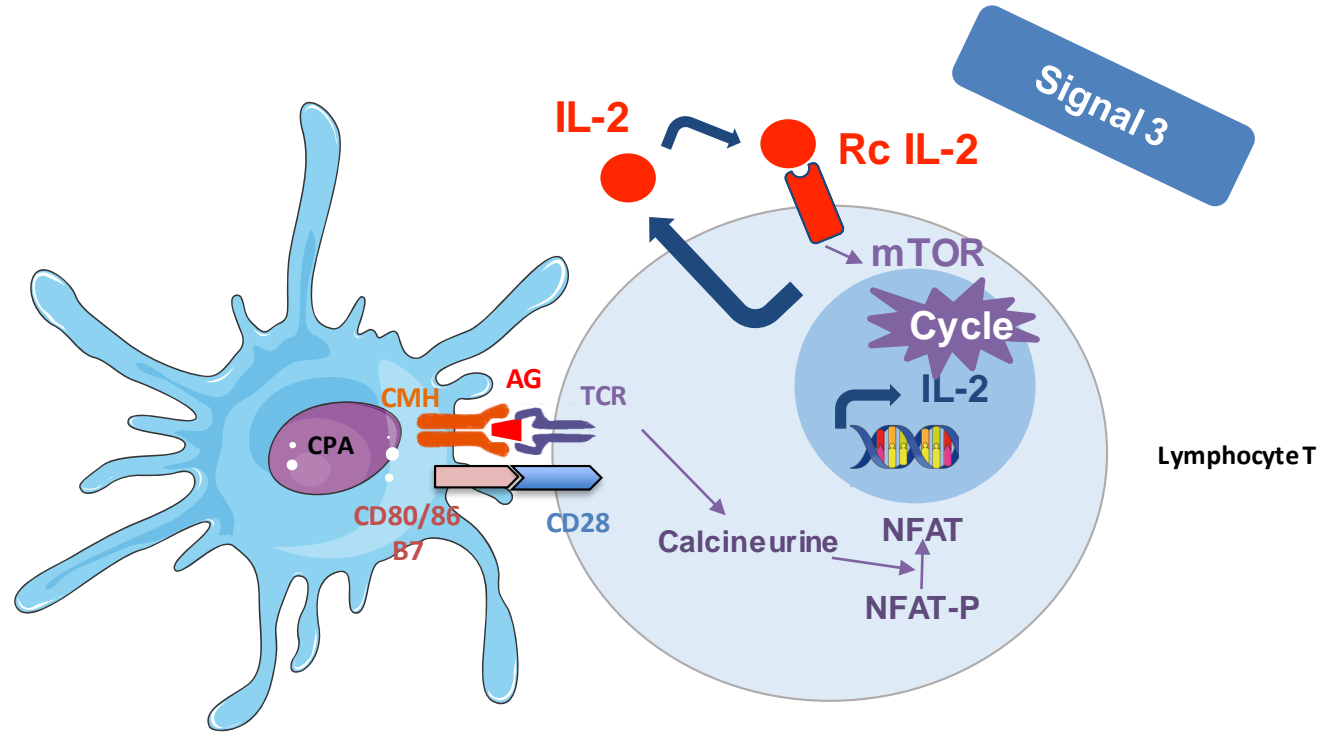
Immunopathologie: Transplantation - Rappels



Immunopathologie: Transplantation - Rappels



Immunopathologie: Transplantation - Rappels



Lymphocyte T

Thérapeutique – Question isolée 7

B

**Concernant les modalités du traitement immunosuppresseur après une transplantation rénale.
Quelles sont la ou les réponses vraies ?**

Thérapeutique – Question isolée 7

B

Concernant les modalités du traitement immunosuppresseur après une transplantation rénale.

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Le traitement d'entretien comprend le plus souvent un anti-calcineurine, un inhibiteur de mTOR et des corticoïdes.
- B. Le Basiliximab est utilisé en entretien.
- C. Tous les traitements antirejet sont néphrotoxiques.
- D. Le sirolimus et tacrolimus inhibent le signal 1.
- E. Les inhibiteurs de mTOR sont pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses.

Thérapeutique – Question isolée 7

B

Concernant les modalités du traitement immunosuppresseur après une transplantation rénale.

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Le traitement d'entretien comprend le plus souvent un anti-calcineurine, un inhibiteur de mTOR et des corticoïdes.
- B. Le Basiliximab est utilisé en entretien.
- C. Tous les traitements antirejet sont néphrotoxiques.
- D. Le sirolimus et tacrolimus inhibent le signal 1.
- E. **Les inhibiteurs de mTOR sont pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses.**

Thérapeutique – Question isolée 8

B

Vous recevez en hospitalisation un patient transplanté rénal traité par tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes. 2 mois après la greffe, il présente une élévation de la créatininémie à 250 μ mol/l (vs 100 habituellement), une hyperthermie à 39.5°C et des diarrhées. La NFS montre des leucocytes à 1.5G/L. Quelles sont la ou les réponses vraies ?

Thérapeutique – Question isolée 8

B

Vous recevez en hospitalisation un patient transplanté rénal traité par tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes. 2 mois après la greffe, il présente une élévation de la créatininémie à 250 μ mol/l (vs 100 habituellement), une hyperthermie à 39.5°C et des diarrhées. La NFS montre des leucocytes à 1.5G/L. Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Une infection à CMV peut être responsable de ce tableau.
- B. Un surdosage en mycophénolate mofétil peut entraîner une diarrhée.
- C. Un surdosage en tacrolimus peut entraîner une leucopénie.
- D. Un surdosage en mycophénolate mofétil peut être responsable de l'insuffisance rénale aiguë.
- E. Une gastroentérite peut expliquer ce tableau.

Thérapeutique – Question isolée 8

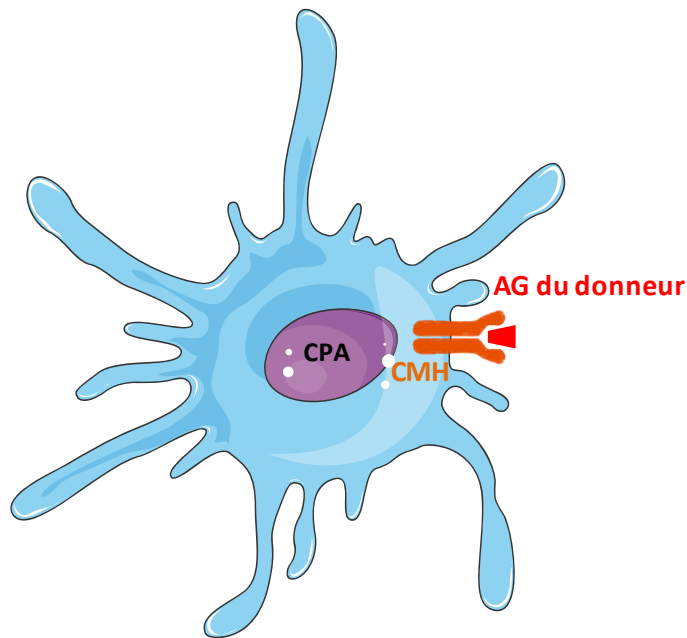
B

Vous recevez en hospitalisation un patient transplanté rénal traité par tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes. 2 mois après la greffe, il présente une élévation de la créatininémie à 250 μ mol/l (vs 100 habituellement), une hyperthermie à 39.5°C et des diarrhées. La NFS montre des leucocytes à 1.5G/L. Quelles sont la ou les réponses vraies ?

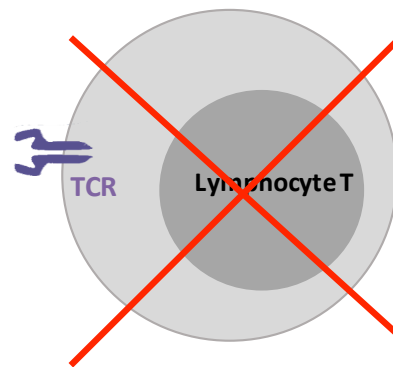
- A. **Une infection à CMV peut être responsable de ce tableau.**
- B. **Un surdosage en mycophénolate mofétil peut entraîner une diarrhée.**
- C. Un surdosage en tacrolimus peut entraîner une leucopénie.
- D. Un surdosage en mycophénolate mofétil peut être responsable de l'insuffisance rénale aiguë.
- E. **Une gastroentérite peut expliquer ce tableau.**

Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

Traitement
d'induction

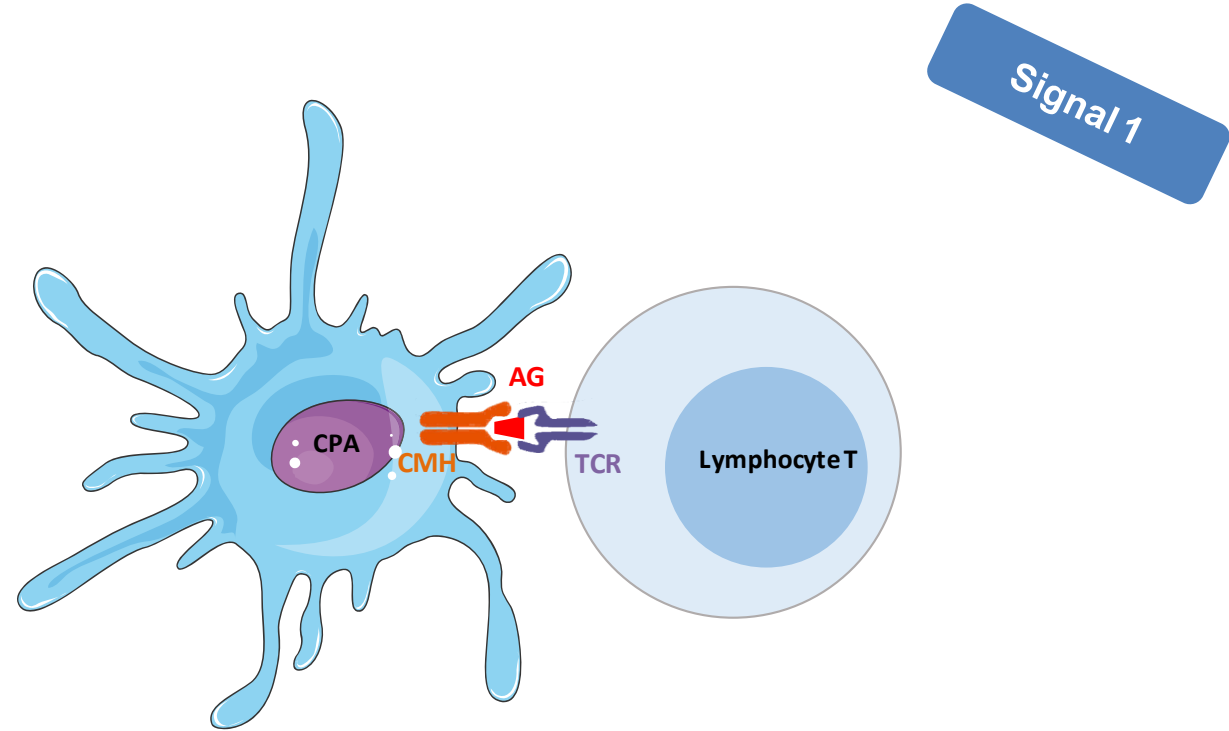


AC anti-lymphocytaires



Effets secondaires : leucopénie, thrombopénie, lymphome post-transplantation (EBV), infections, réactions d'HS.

Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique



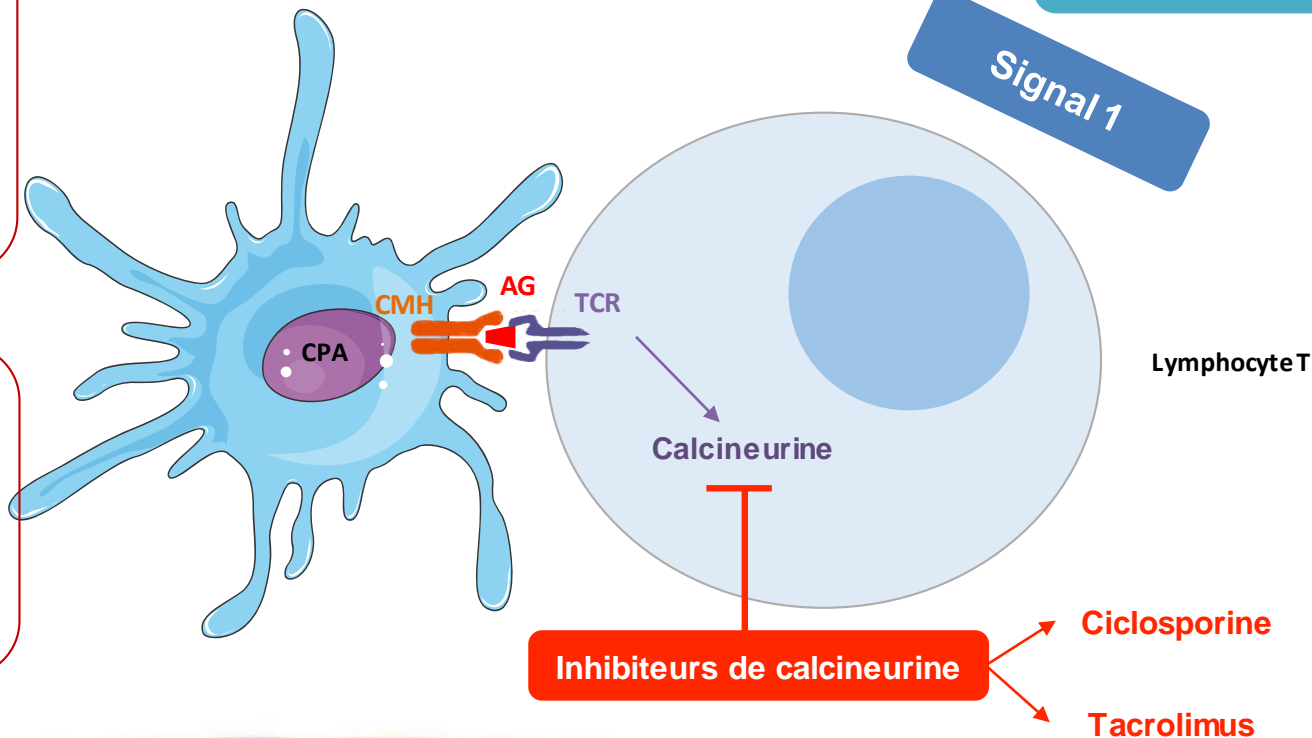
Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

Effets secondaires

ciclosporine : métabolisme hépatique (CYP4503A, interactions+++), **néphrotoxicité** aiguë (VasoC A.aff) et chronique, HTA, hypertrichose, hypertrophie gingivale, dyslipidémie, diabète

Effets secondaires tacrolimus

: métabolisme hépatique et intestinal (CYP4503A4/5, interactions+++), **néphrotoxicité** aiguë et chronique, diabète, diarrhée, tremblements, alopecie



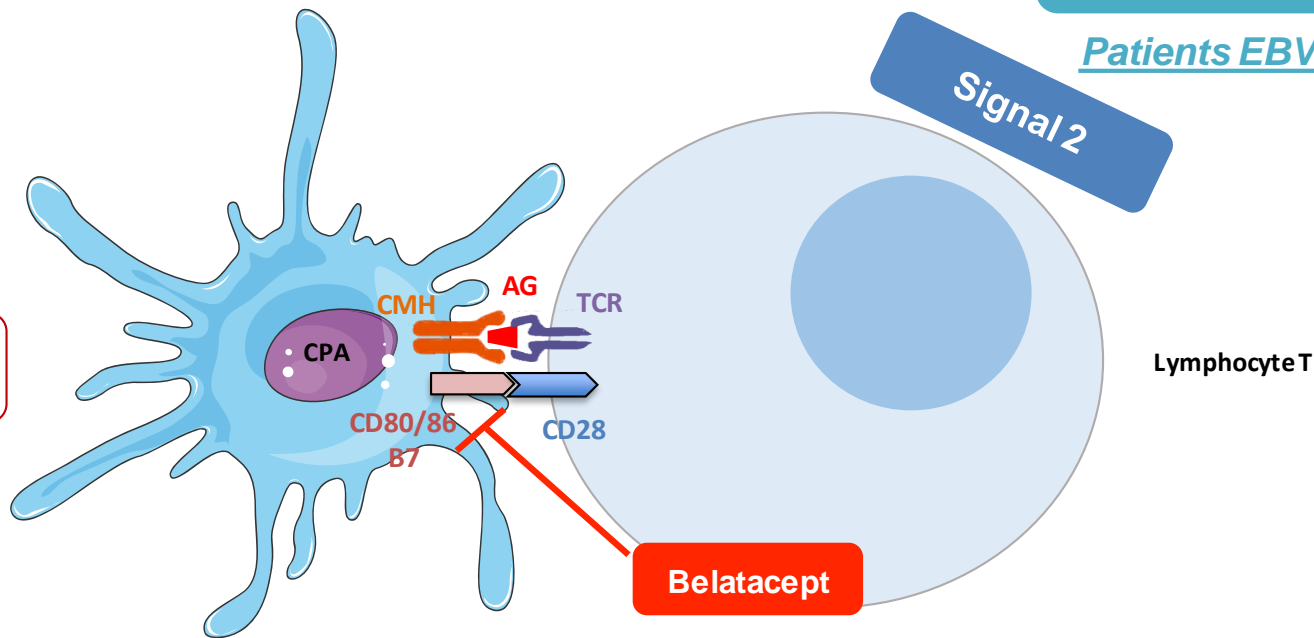
Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

Traitement
d'entretien

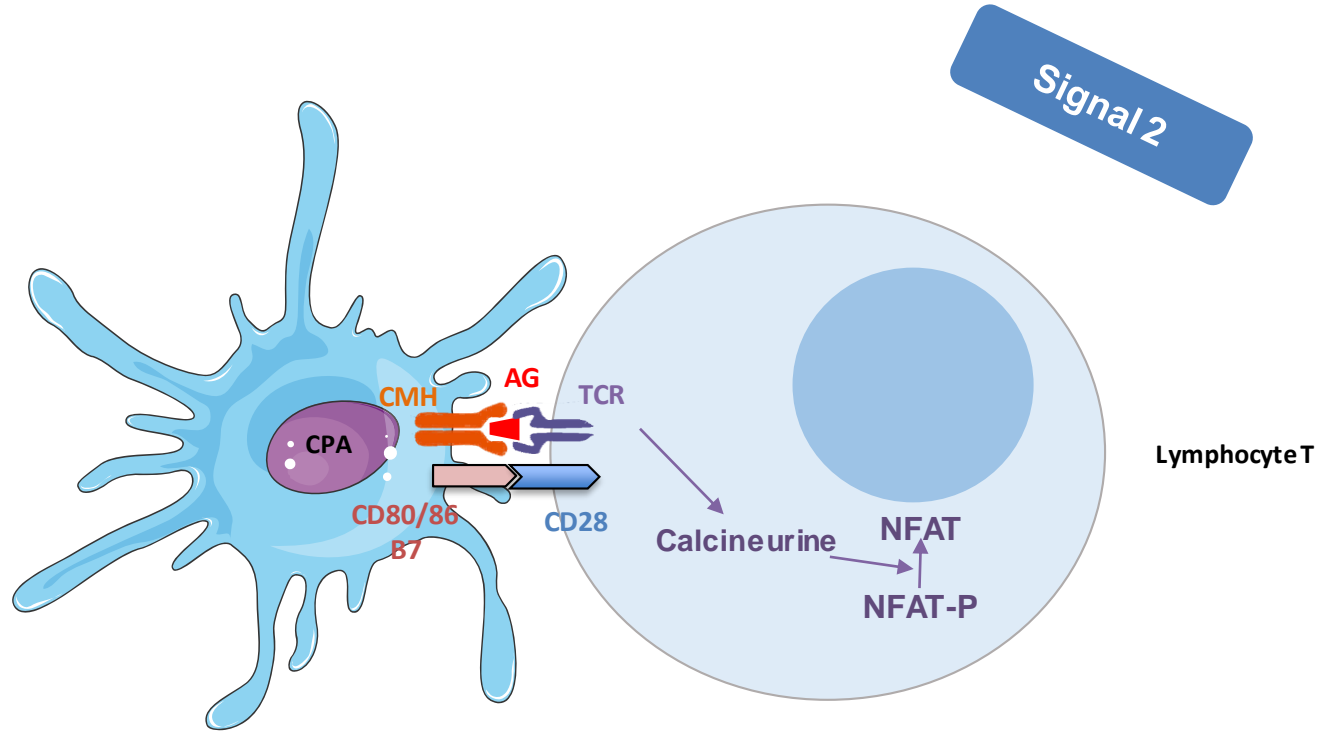
Patients EBV+

Signal 2

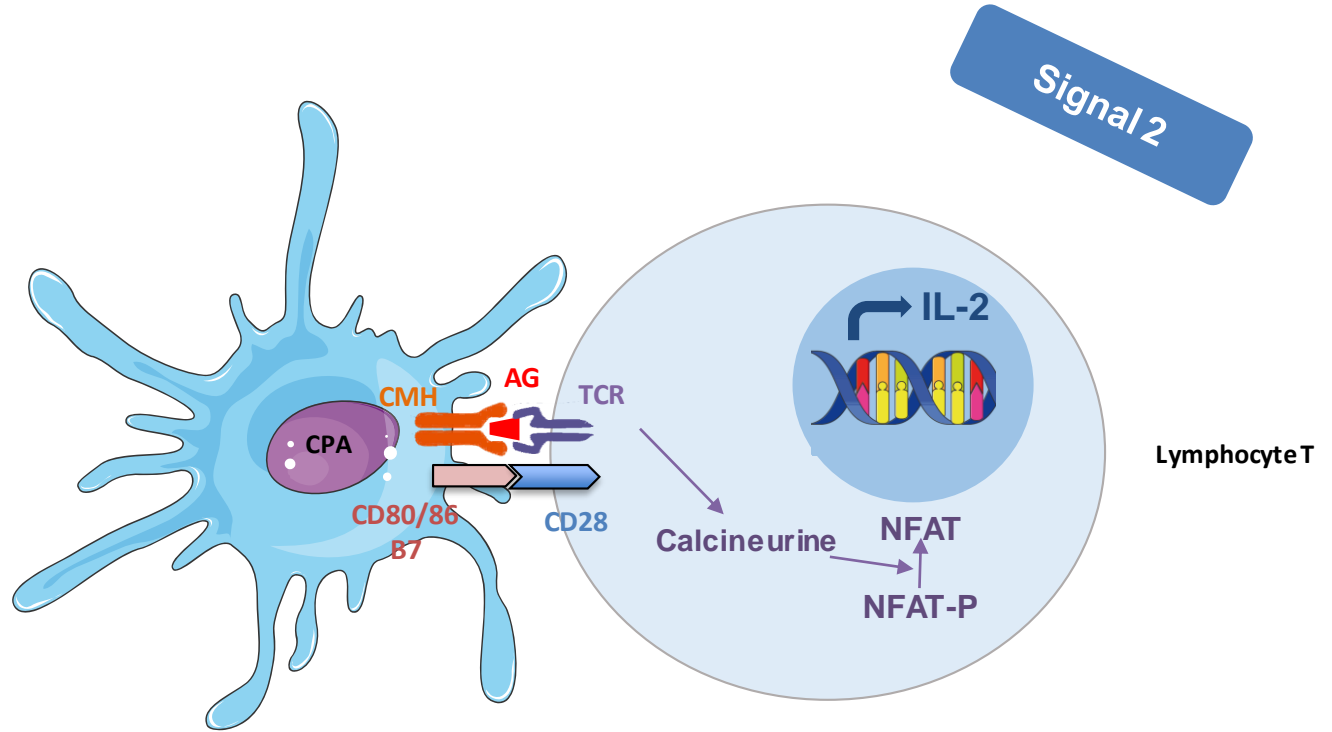
Intêret Belatacept: Non
néphrotoxique !



Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique



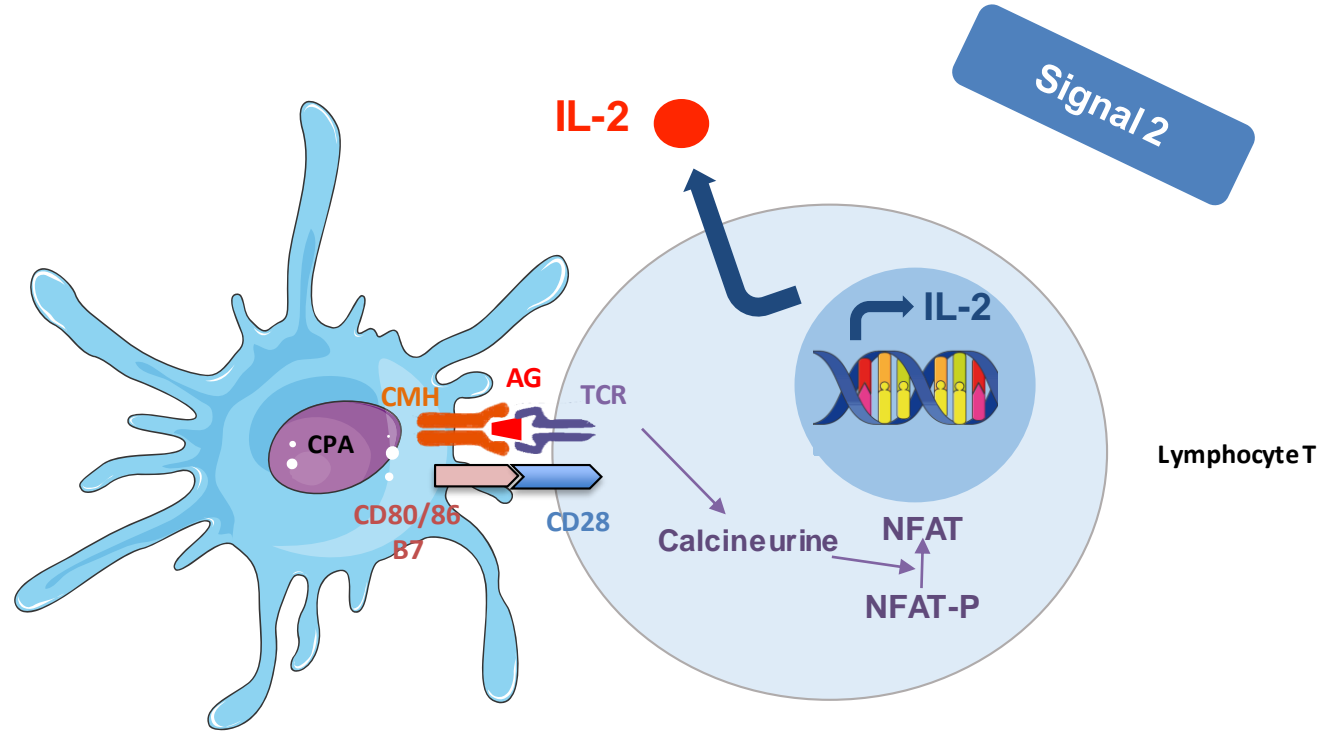
Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique



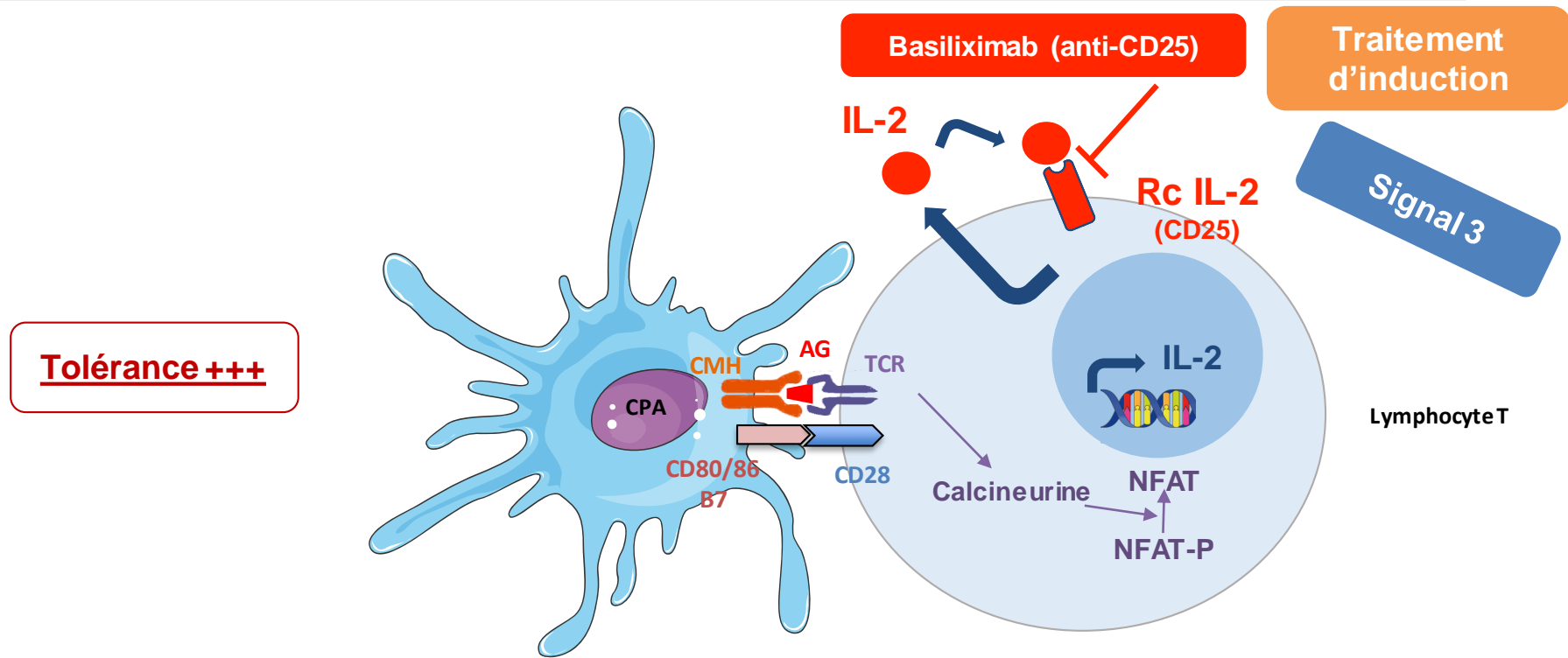
Signal 2

Lymphocyte T

Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

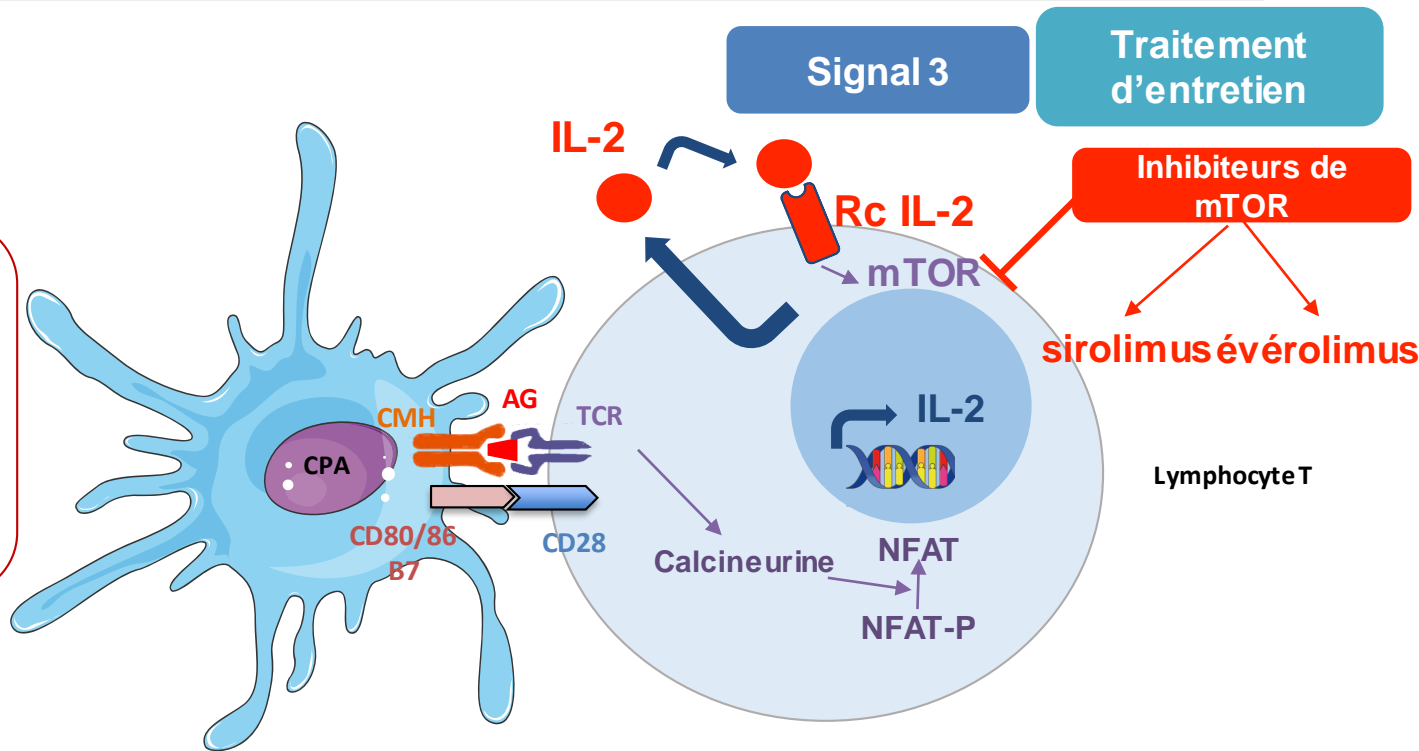


Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique



Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

Effets secondaires sirolimus/évérolimus :
métabolisme hépatique et intestinal (CYP4503A4/5, interactions+++),
dyslipidémie, aphtes, oedèmes, protéinurie, pneumopathie interstitielle, trbls fertilité, anémie, thrombopénie.



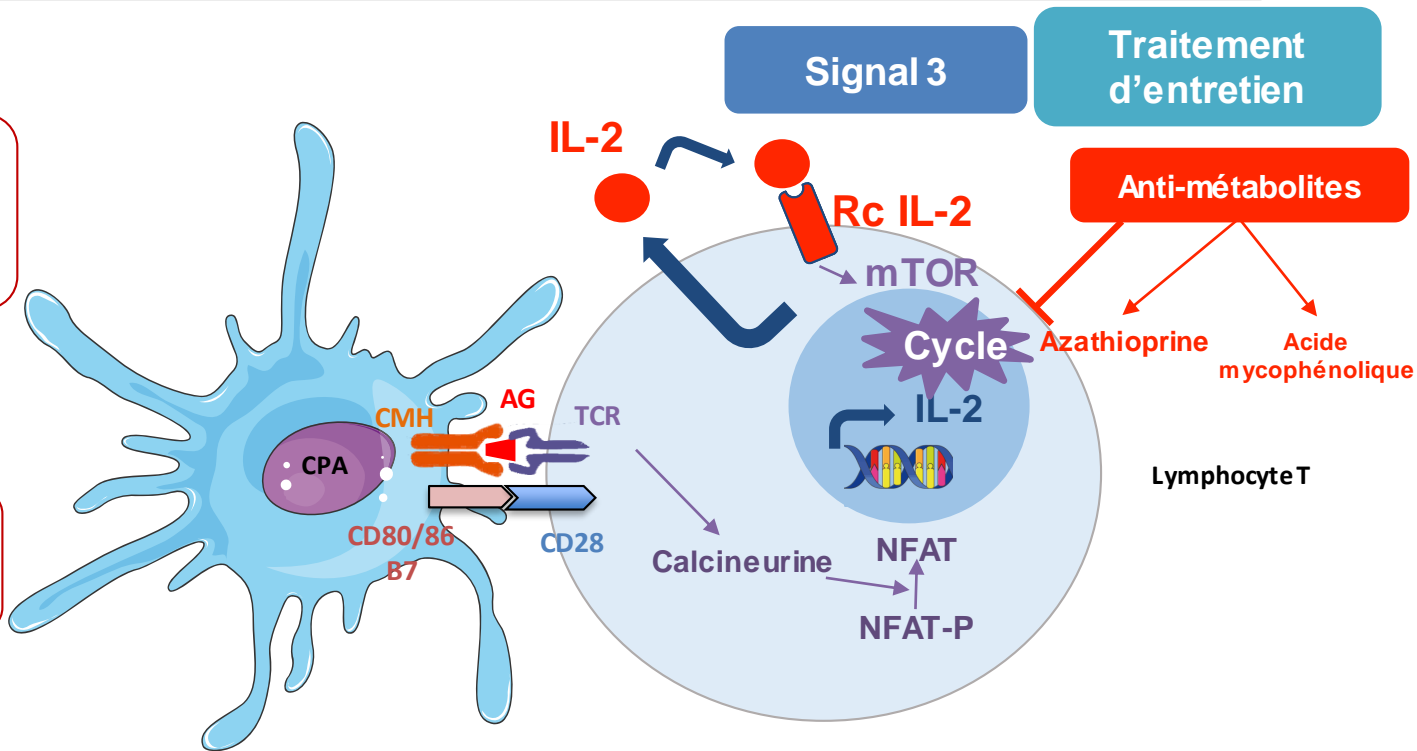
Immunopathologie: Transplantation - Thérapeutique

Effets secondaires

Azathioprine : oncogénicité cutanée, myélotoxicité, hépatotoxicité (TPMT).

Effets secondaires acide

mycophénolique : diarrhées, leuconoeutropénie.



Plan

- Thérapeutiques en transplantation
- Les immunothérapies
- Déficits immunitaires
- Les cryoglobulinémies
- Le syndrome d'activation macrophagique

Thérapeutique – Question isolée 9

B

Vous recevez pour une 3^{ème} perfusion de Nivolumab un patient de 45 ans traité pour un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. Depuis quelques semaines, il présente des diarrhées avec une perte de 5kg malgré une hyperphagie. Il existe également des myalgies avec douleurs thoraciques. L'ECG retrouve un sus-décalage diffus du segment ST, les troponines sont élevées et vous concluez à une myocardite.

A propos de ce patient, quelles sont la ou les réponses vraies ?

Thérapeutique – Question isolée 9

B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

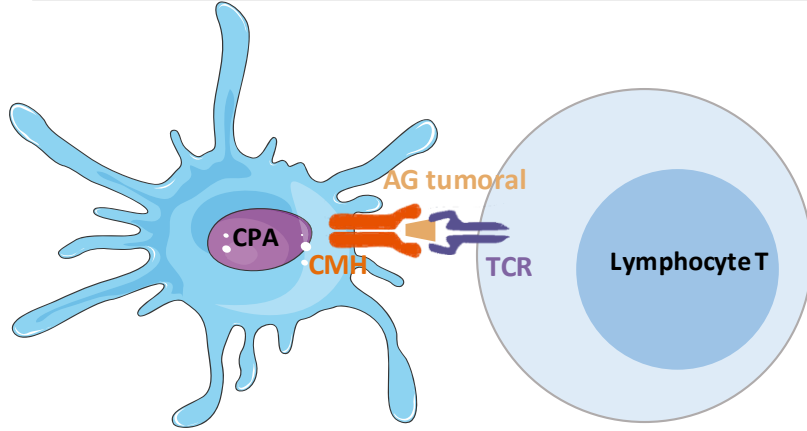
- A. Le Nivolumab est un anti-CTLA-4 administré par voie intra-veineuse toutes les trois semaines.
- B. Vous suspectez une thyroïdite auto-immune.
- C. Vous suspectez en priorité une myocardite virale à EBV.
- D. En cas de réponse insuffisante, une autre immunothérapie sera ajoutée.
- E. Vous prescrivez une corticothérapie.

Thérapeutique – Question isolée 9

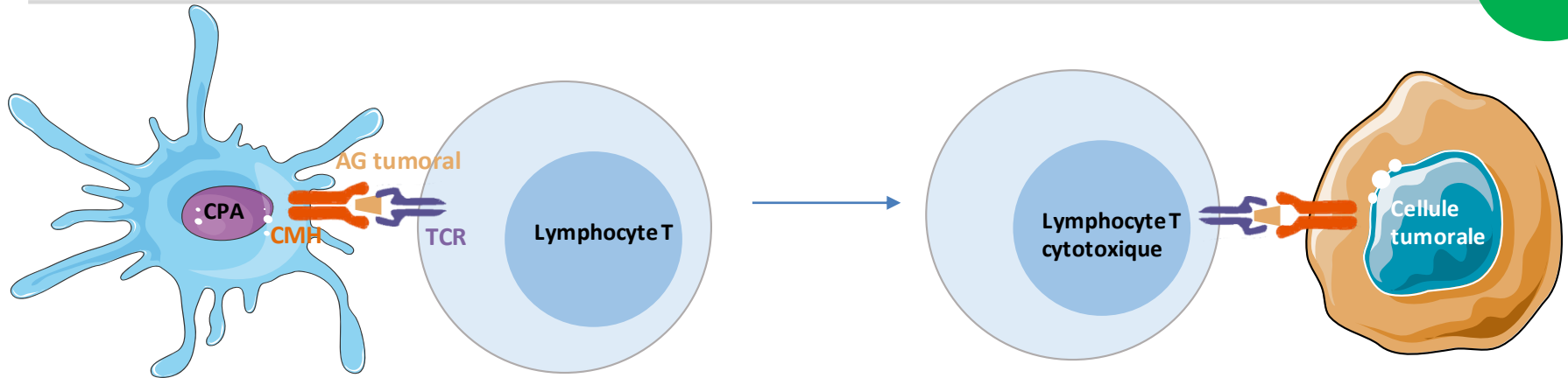
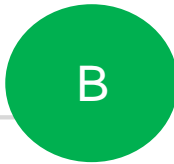
B

A propos de ce patient, quelles sont la ou les réponses vraies ?

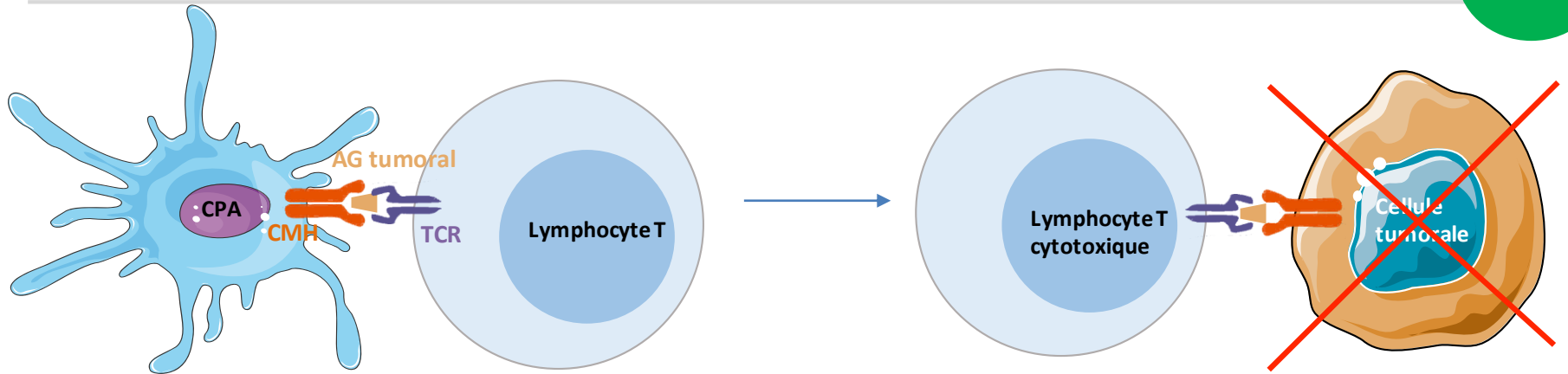
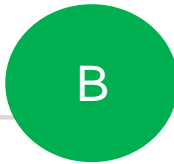
- A. Le Nivolumab est un anti-CTLA-4 administré par voie intra-veineuse toutes les trois semaines.
- B. Vous suspectez une thyroïdite auto-immune.**
- C. Vous suspectez une myocardite virale à EBV.
- D. En cas de réponse insuffisante, une autre immunothérapie sera ajoutée.
- E. Vous prescrivez une corticothérapie.**



Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1

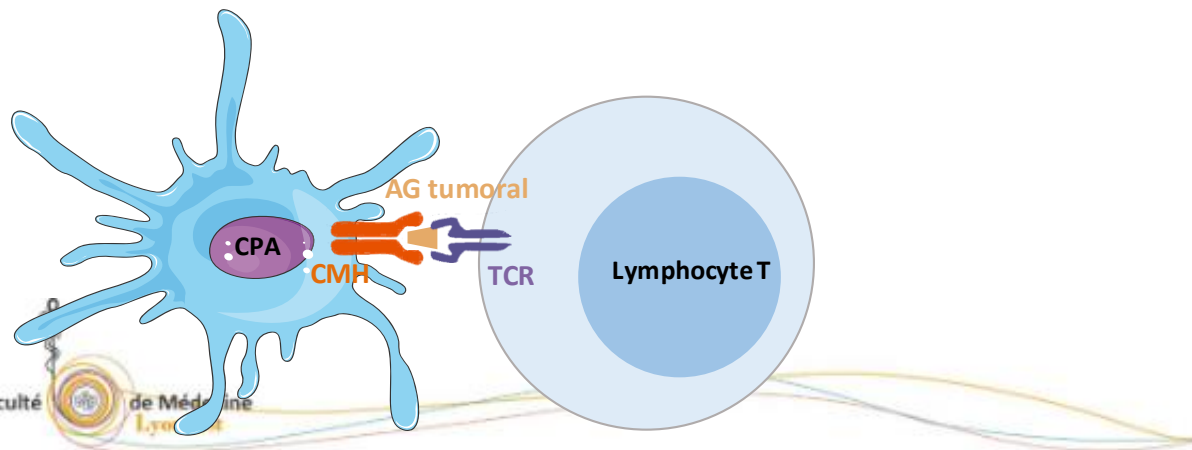
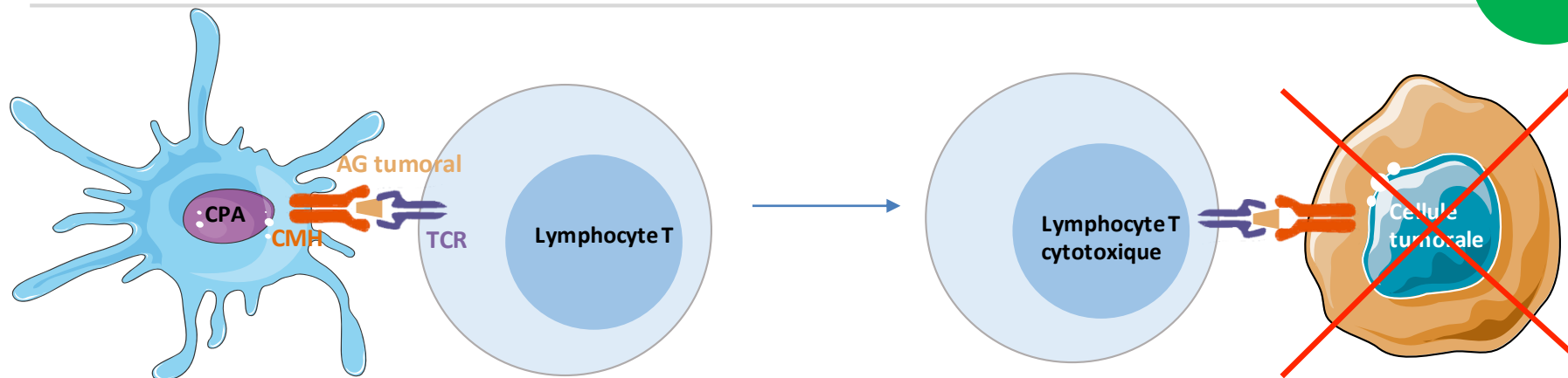


Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1



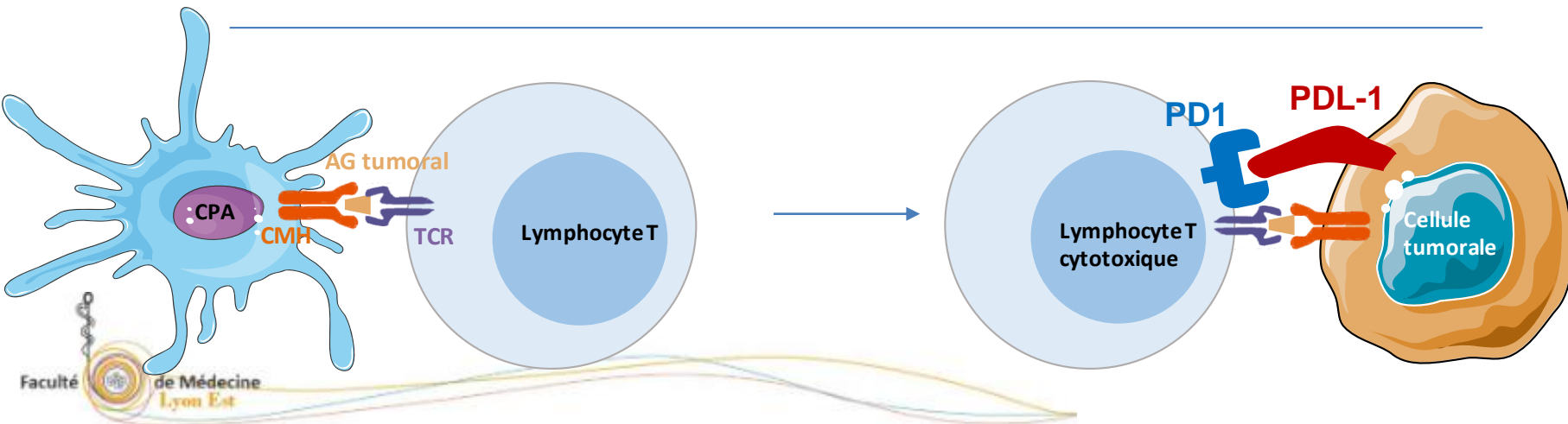
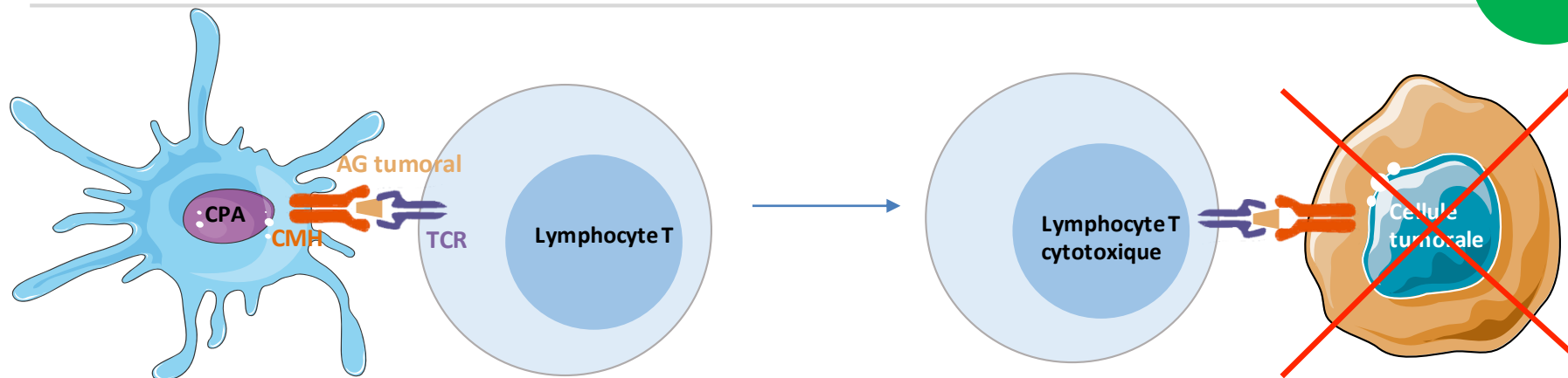
Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1

B



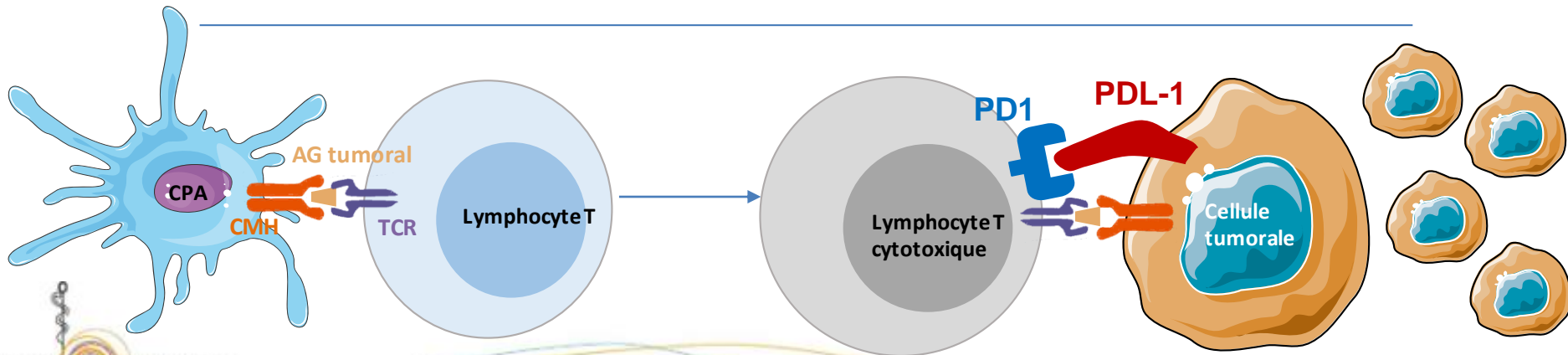
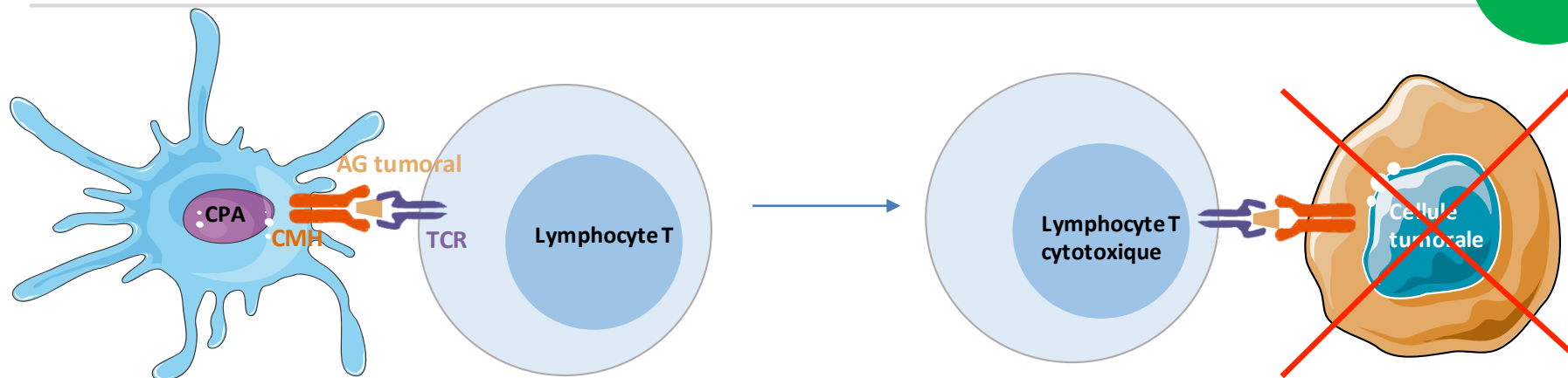
Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1

B



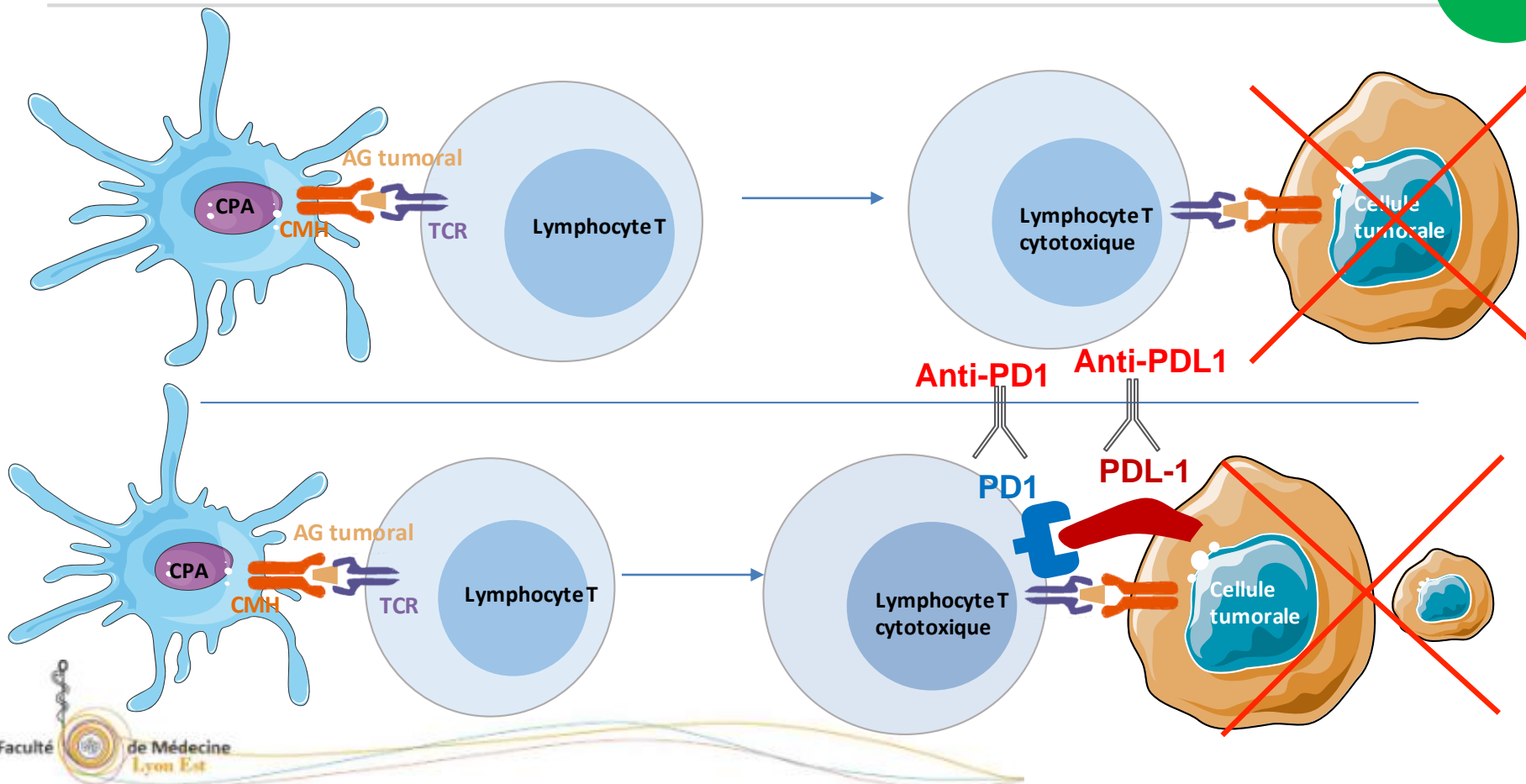
Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1

B



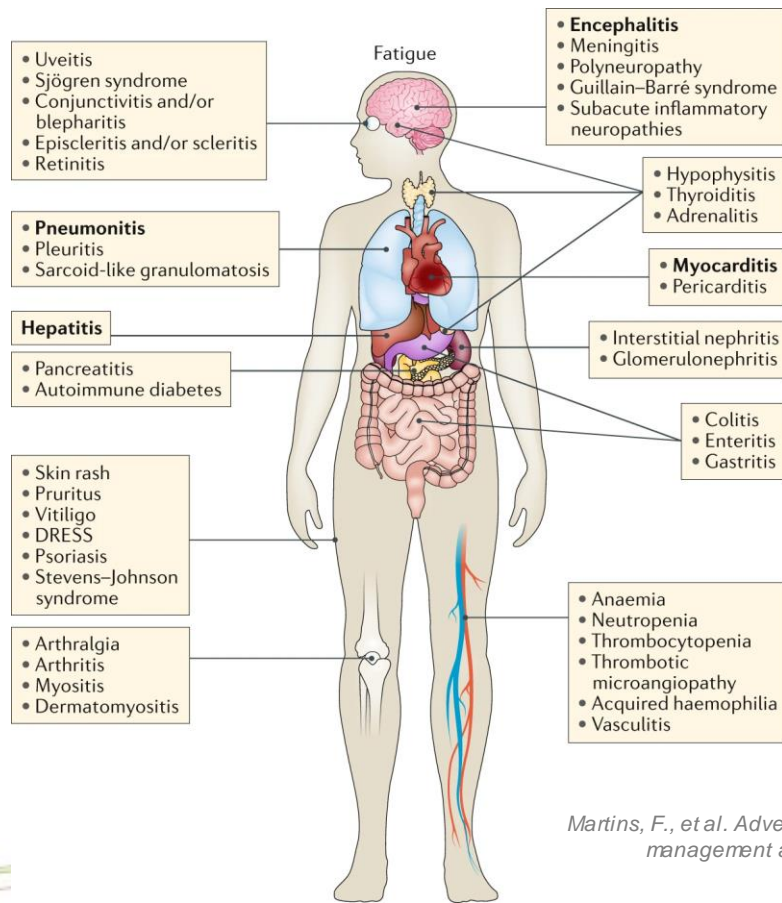
Immunopathologie: les immunothérapies – Anti-PD1/PDL-1

B



Immunopathologie: les immunothérapies – Toxicité

B



Martins, F., et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 16, 563–580 (2019).

Plan

- Thérapeutiques en transplantation
- Les immunothérapies
- **Déficits immunitaires**
- Les cryoglobulinémies
- Le syndrome d'activation macrophagique

DIS – Question isolée 10

A/B

Vous recevez aux urgences un patient malien de 25 ans pour l'apparition une baisse d'acuité visuelle brutale. A l'interrogatoire, le patient ne déclare pas d'antécédent particulier en dehors d'une syphilis traitée il y a 2 ans, et d'un zona assez sévère il y a 3 mois. Il a consulté son médecin traitant récemment pour une altération de l'état général avec perte de 10kg sur les 6 derniers mois, et l'apparition de « mouches volantes ».

Une biologie a été réalisée en ville et retrouve un syndrome mononucléosique, le reste de l'hémogramme est sans particularité. Les différents examens pratiqués vous font conclure à une rétinite à CMV. L'examen clinique retrouve également une candidose orale.

Quel type de déficit immunitaire peut expliquer l'ensemble du tableau ? (QRU)

DIS – Question isolée 10

A/B

Quel type de déficit immunitaire peut expliquer l'ensemble du tableau ? (QRU)

- A. Un déficit de l'immunité humorale.
- B. Une neutropénie
- C. Un déficit en complément
- D. Une asplénie
- E. Une altération de la réponse lymphocytaire T

DIS – Question isolée 10

A/B

Quel type de déficit immunitaire peut expliquer l'ensemble du tableau ? (QRU)

- A. Un déficit de l'immunité humorale.
- B. Une neutropénie
- C. Un déficit en complément
- D. Une asplénie
- E. Une altération de la réponse lymphocytaire T

DIS – Question isolée 10 bis

A/B

Vous diagnostiquez une infection par le VIH, le compte de CD4 est à 45/mm³ et la PCR VIH positive à 5log. Vous instaurez un traitement antirétroviral contre le VIH et du ganciclovir IV pour la rétinite à CMV. Le reste du bilan ne retrouve pas d'autres infections opportunistes ou virales.

Compte tenu du compte de CD4, du cotrimoxazole est instauré en prévention primaire. L'évolution ophtalmologique est favorable mais le patient développe une neutropénie profonde.

A quel agent infectieux le patient est-il particulièrement exposé en cas de neutropénie prolongée ? (QRU)

DIS – Question isolée 10 bis

A/B

A quel agent infectieux le patient est-il particulièrement exposé en cas de neutropénie prolongée ? (QRU)

- A. Le JC Virus
- B. *Aspergillus fumigatus*
- C. *Toxoplasma gondii*
- D. *Pneumocystis jirovecii*
- E. *Mycobacterium tuberculosis*

DIS – Question isolée 10 bis

A/B

A quel agent infectieux le patient est-il particulièrement exposé en cas de neutropénie prolongée ? (QRU)

- A. Le JC Virus
- B. *Aspergillus fumigatus*
- C. *Toxoplasma gondii*
- D. *Pneumocystis jirovecii*
- E. *Mycobacterium tuberculosis*

DIP – Question isolée 11

A/B

Vous recevez en consultation de pédiatrie Louis, âgé de 15 mois, dans les suites d'une méningite à *Neisseria meningitidis*. Il avait également présenté une pneumopathie grave à l'âge de 4 mois à *Streptococcus pneumoniae*. Il n'a jamais présenté d'infections virales ou fongiques graves.

Vous suspectez un déficit immunitaire héréditaire, quels sont les 3 examens que vous réalisez en première intention ?

DIS – Question isolée 11

A/B

Vous suspectez un déficit immunitaire héréditaire, quels sont les 3 examens que vous réalisez en première intention ?

- A – Un hémogramme
- B – Un phénotypage lymphocytaire
- C – Un dosage pondéral des immunoglobulines
- D – La recherche de corps de Jolly
- E – Le dosage du CH50
- F – Les sérologies vaccinales

DIS – Question isolée 11

A/B

Vous suspectez un déficit immunitaire héréditaire, quels sont les 3 examens que vous réalisez en première intention ?

- A – Un hémogramme
- B – Un phénotypage lymphocytaire
- C – Un dosage pondéral des immunoglobulines
- D – La recherche de corps de Jolly
- E – Le dosage du CH50
- F – Les sérologies vaccinales

DIS – Question isolée 11bis

A/B

L'hémogramme, le dosage des immunoglobulines et les sérologies vaccinales sont normaux.

Quel type de déficit immunitaire évoquez-vous en priorité pour expliquer ces infections bactériennes graves ? (QRU)

- A – Une agammaglobulinémie
- B – Un déficit dans le système du complément
- C – Un déficit de l'immunité cellulaire innée
- D – Un déficit immunitaire commun variable
- E – Une granulomatose septique chronique

DIS – Question isolée 11bis

A/B

L'hémogramme, le dosage des immunoglobulines et les sérologies vaccinales sont normaux.

Quel type de déficit immunitaire évoquez-vous en priorité pour expliquer ces infections bactériennes graves ? (QRU)

- A – Une agammaglobulinémie
- B – Un déficit dans le système du complément**
- C – Un déficit de l'immunité cellulaire innée
- D – Un déficit immunitaire commun variable
- E – Une granulomatose septique chronique

DIP – Question isolée 12

A/B

Vous recevez en hospitalisation pour une pneumonie à pneumocoque, Léo âgé de 30 ans. Il est suivi pour une sarcoïdose et n'est pas traité. L'histologie ganglionnaire avait à l'époque retrouvé du granulome sans nécrose caséuse.

En prenant l'interrogatoire, vous apprenez que Léo a présenté plusieurs sinusites et otites durant son enfance. Il présente un tableau de diarrhées chroniques.

Devant l'atypie du tableau, vous reprenez le dossier de Léo. Sa sérologie VIH est négative, l'électrophorèse des protéines sériques retrouve une hypogammaglobulinémie à 3g/l.

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

DIP – Question 12

A/B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Vous initiez un traitement de la sarcoïdose devant l'activité de la maladie
- B. L'électrophorèse des protéines sériques vous fait remettre en cause le diagnostic
- C. Léo présente entre autres des infections à germes encapsulés
- D. Un déficit héréditaire en complément pourrait expliquer le tableau
- E. Une asplénie pourrait expliquer le tableau
- F. Un déficit immunitaire commun variable est le plus probable
- G. Les diarrhées s'intègrent dans ce tableau

DIP – Question 12

A/B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Vous initiez un traitement de la sarcoïdose devant l'activité de la maladie
- B. L'électrophorèse des protéines sériques vous fait remettre en cause le diagnostic
- C. Léo présente entre autres des infections à germes encapsulés
- D. Un déficit héréditaire en complément pourrait expliquer le tableau
- E. Une asplénie pourrait expliquer le tableau
- F. Un déficit immunitaire commun variable est le plus probable
- G. Les diarrhées s'intègrent dans ce tableau

DIP – Question 12bis

A/B

Vous reprenez le diagnostic de DICV. Des sérologies vaccinales sont réalisées, le patient n'est pas immunisé contre le pneumocoque, ni contre la rougeole et la rubéole.

A propos de la prise en charge du patient, quelles sont la ou les réponses vraies ?

DIP – Question 12b

A/B

Vous retenez le diagnostic de DICV. A distance de l'infection, es sérologies vaccinales sont réalisées, le patient n'est pas immunisé contre le pneumocoque, ni contre la rougeole et la rubéole.

A propos de la prise en charge du patient, quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Vous prescrivez une corticothérapie.
- B. Vous instaurez un traitement par immunoglobulines polyvalentes
- C. Vaccination contre le pneumocoque
- D. Rappel vaccinal du R.O.R.
- E. Kinésithérapie respiratoire en cas de dilatation des bronches

DIP – Question 12b

A/B

Vous retenez le diagnostic de DICV. A distance de l'infection, es sérologies vaccinales sont réalisées, le patient n'est pas immunisé contre le pneumocoque, ni contre la rougeole et la rubéole.

A propos de la prise en charge du patient, quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Vous prescrivez une corticothérapie.
- B. Vous instaurez un traitement par immunoglobulines polyvalentes
- C. Vaccination contre le pneumocoque
- D. Rappel vaccinal du R.O.R.
- E. Kinésithérapie respiratoire en cas de dilatation des bronches

Déficits immunitaires - Quand y penser ?

A

Retard SP enfant

Infections

Maladies auto-immunes

Cancers

Granulomatose systémique

Manifestations allergiques

Bilan devant un DIH

A

- **3 examens** : NFS, Dosage pondéral des Ig, sérologies vaccinales.

Signes d'alerte de DIH

Hémogramme, dosage d'IgG, IgA, IgM sériques, sérologies vaccinales

Bilan de première intention normal

Infections tissulaires bactériennes et/ou fongiques récurrentes

Fonctions phagocytaires (NBT, DHR) ± chimiotactisme
Dosage IgE

Granulomatose septique chronique (NBT, DHR ↓)

Défaut d'adhésion leucocytaire (chimiotactisme ↓)

Syndrome hyper-IgE

Infections invasives bactériennes

Sous-classes IgG
Corps de Jolly, CH50, AP50, autres...

Asplénie/hyposplénie

Déficits du complément

Déficits de l'immunité humorale

Déficits de l'immunité innée

Signes d'alerte de DIH

Hémogramme, dosage IgG, IgA, IgM sériques, sérologies vaccinales

Anomalies sur le bilan de première intention

Sérologies ↓ isolées après revaccination

Lymphopénie isolée et contrôlée

Lymphocytes N ou bas
Diminution des IgG
Sérologies ↓

Phénotypage lymphocytaire T, B et NK ± proliférations lymphocytaires T (TTL)

Lymphocytes T = N, B = N ou ↓
Proliférations T N

Lymphocytes B = 0

Lymphocytes T = N ou ↓
Proliférations T basses

Lymphocytes T = 0

Déficits de l'immunité humorale

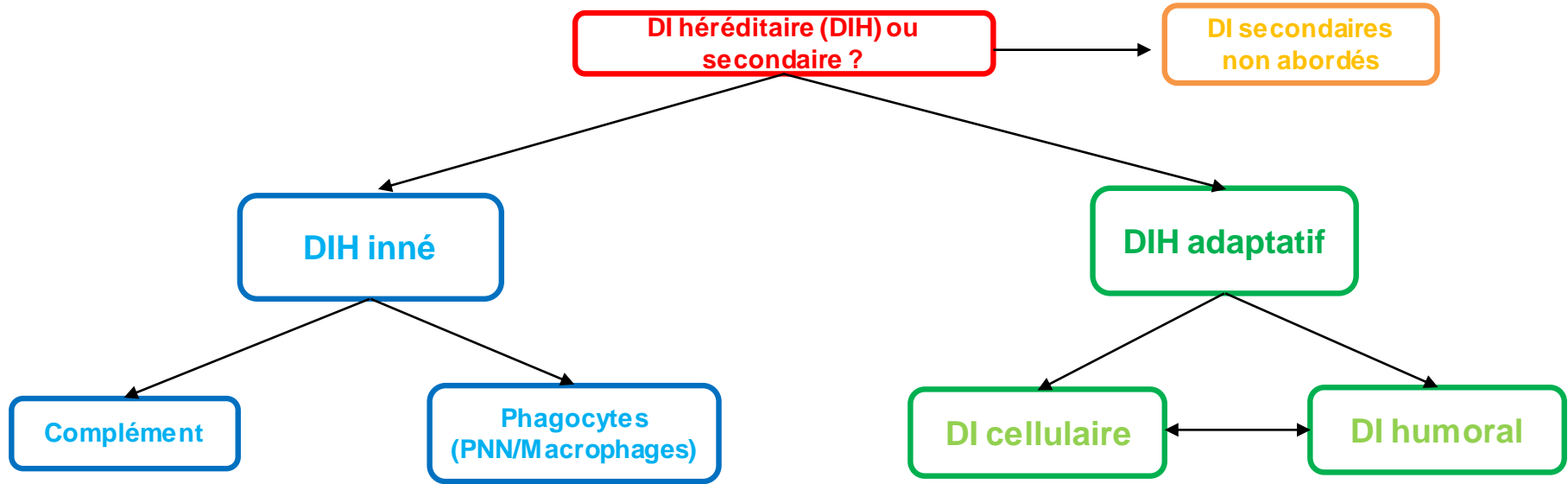
Agammaglobulinémie

Déficits immunitaires combinés (DIC)

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

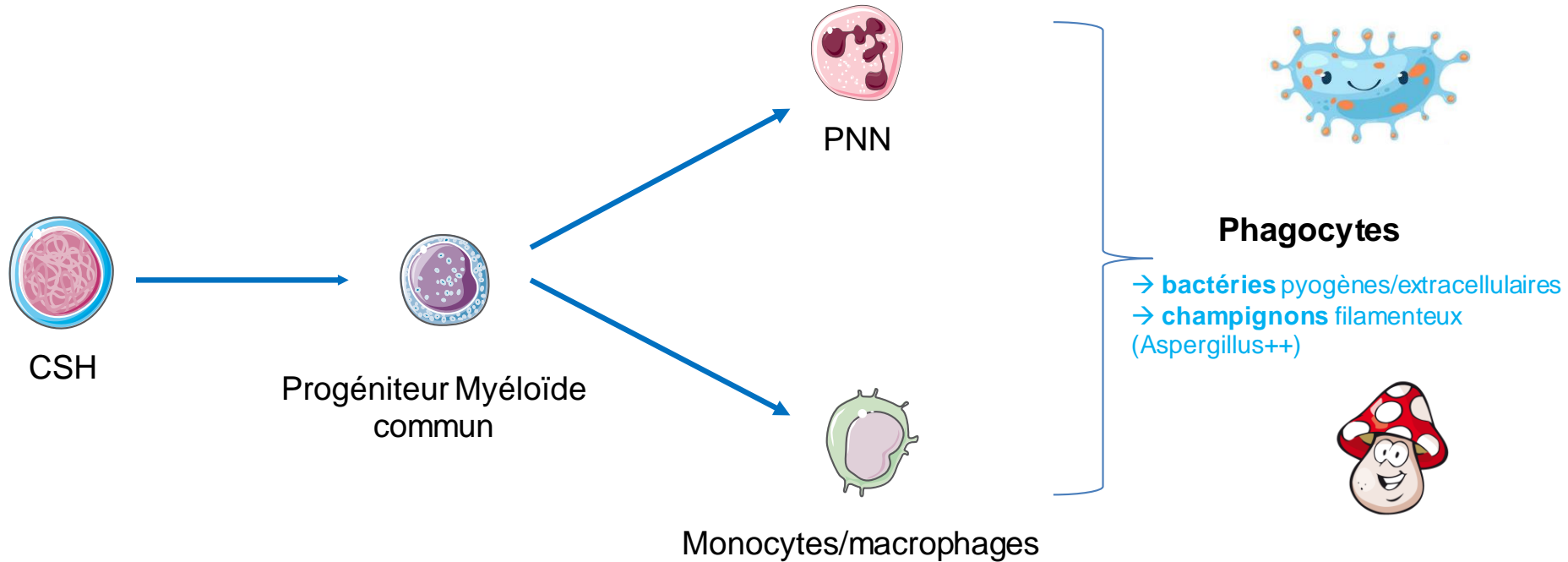
Différents types de déficits immunitaires

A



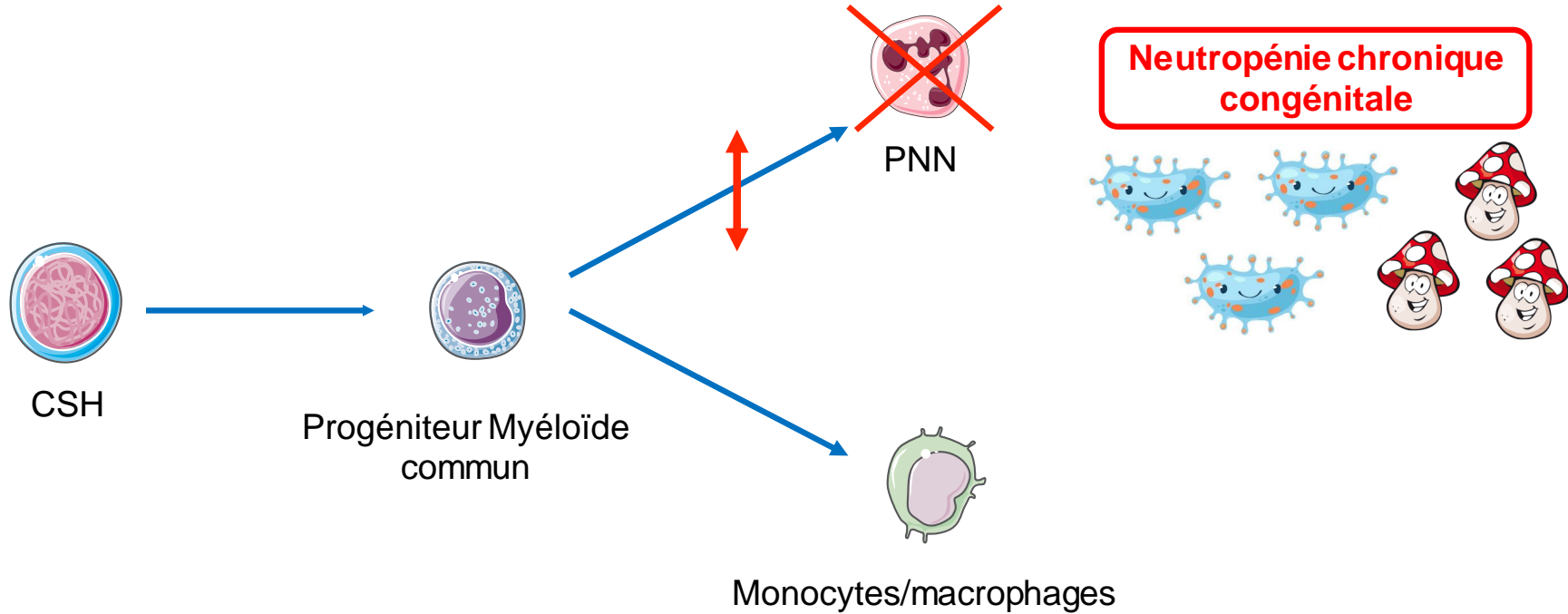
Acteurs de la réponse immunitaire innée

A

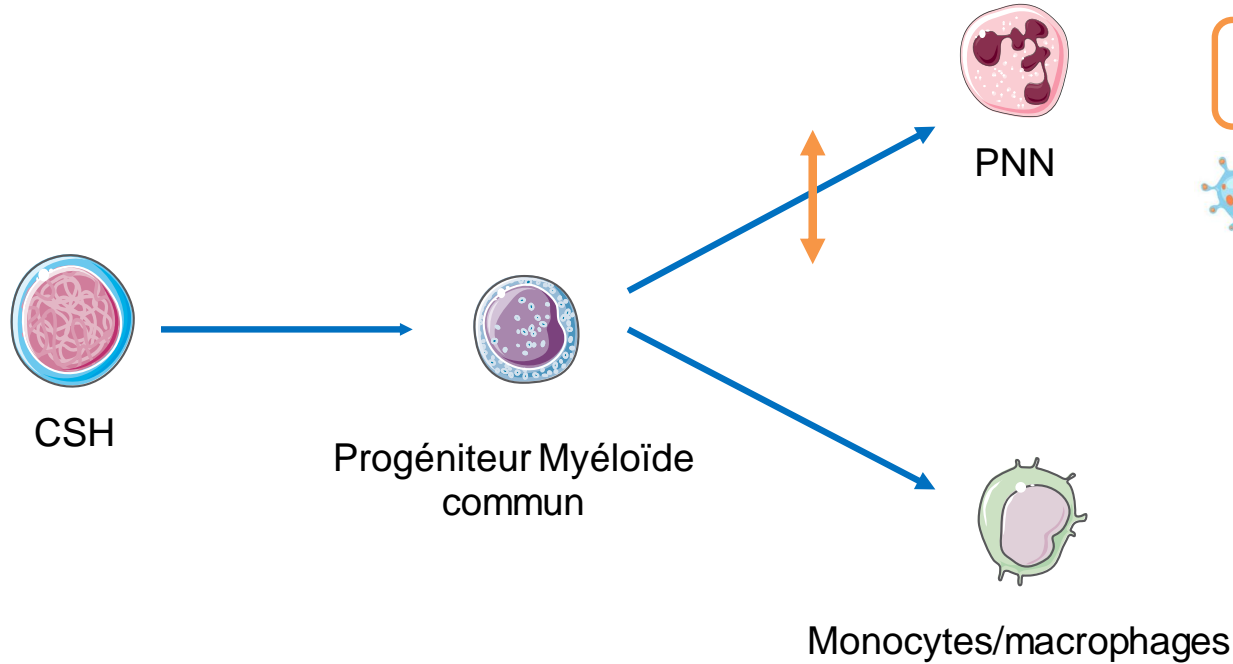


DIH innés quantitatifs

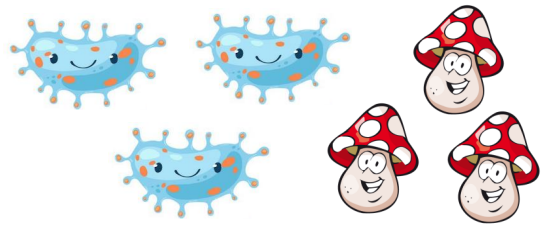
B/C



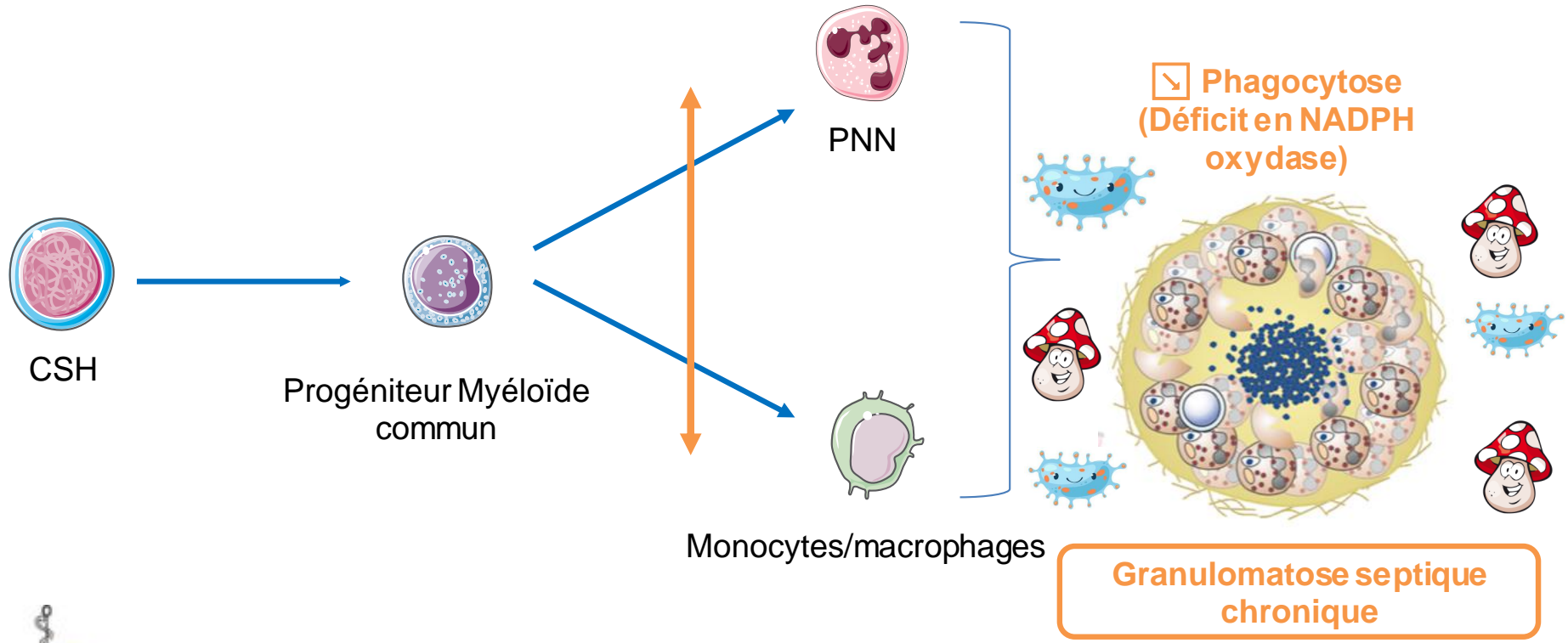
DIH innés qualitatifs/fonctionnels



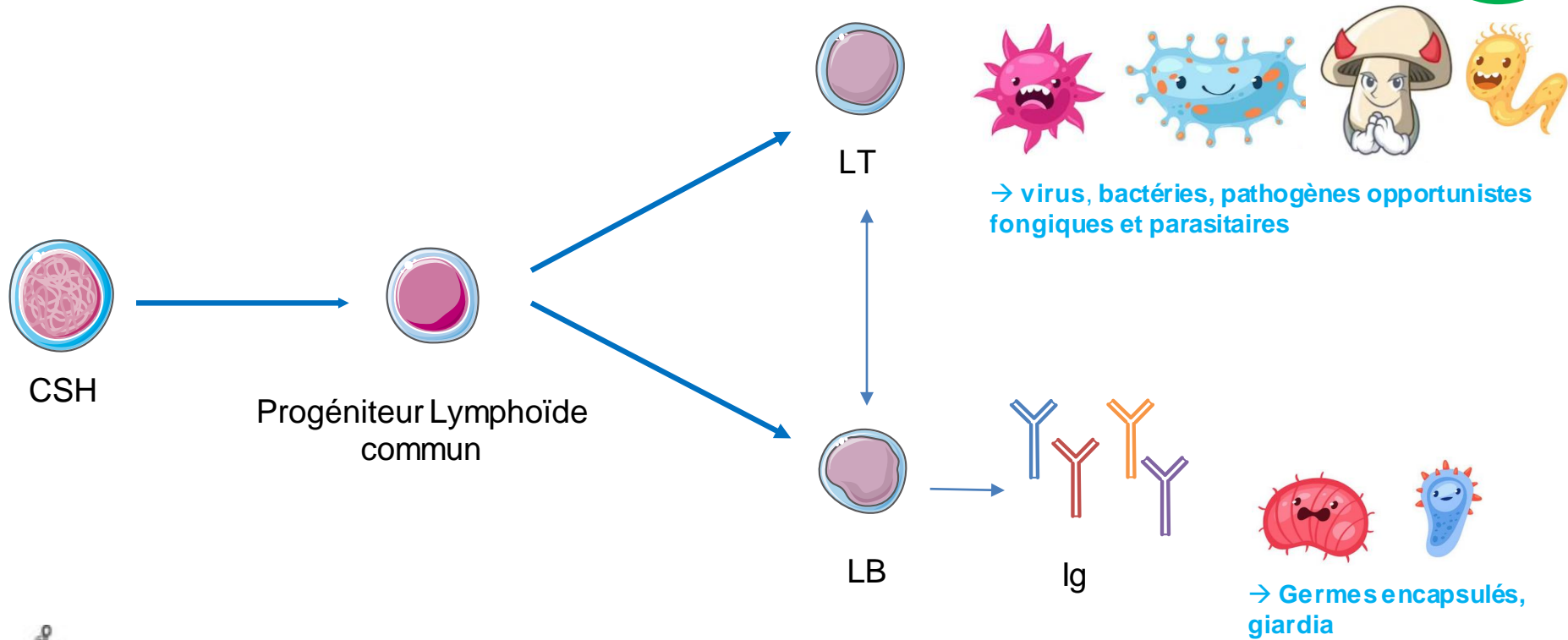
Déficit d'adhérence leucocytaire (LAD)



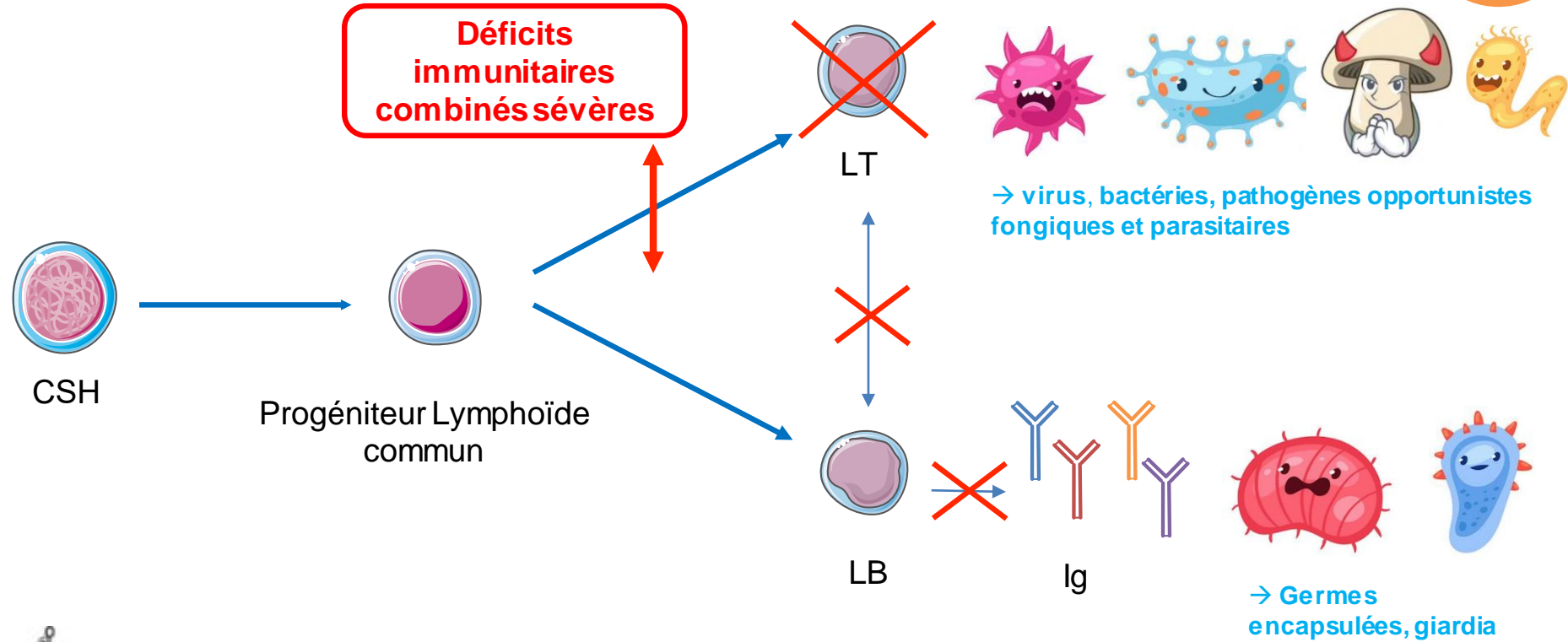
DIH innés qualitatifs/fonctionnels



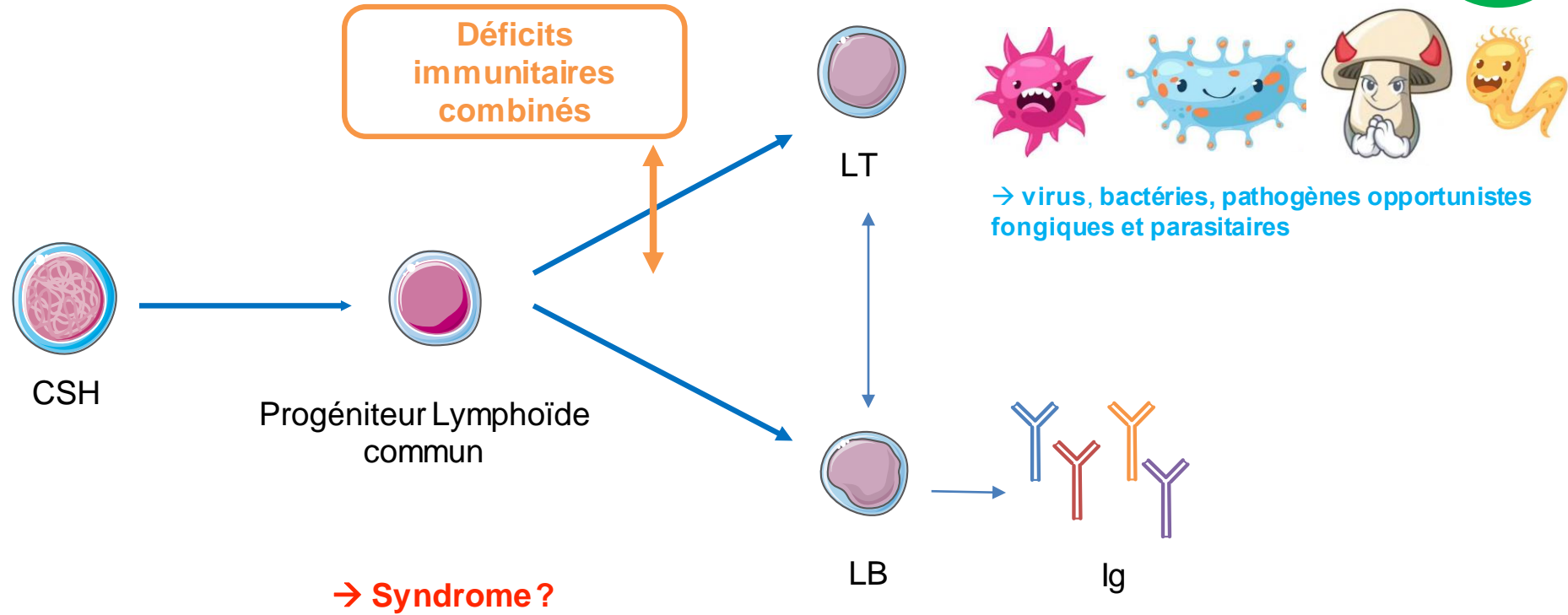
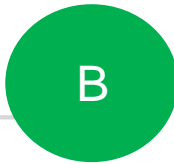
Acteurs de la réponse immunitaire adaptative



DIH cellulaires quantitatives

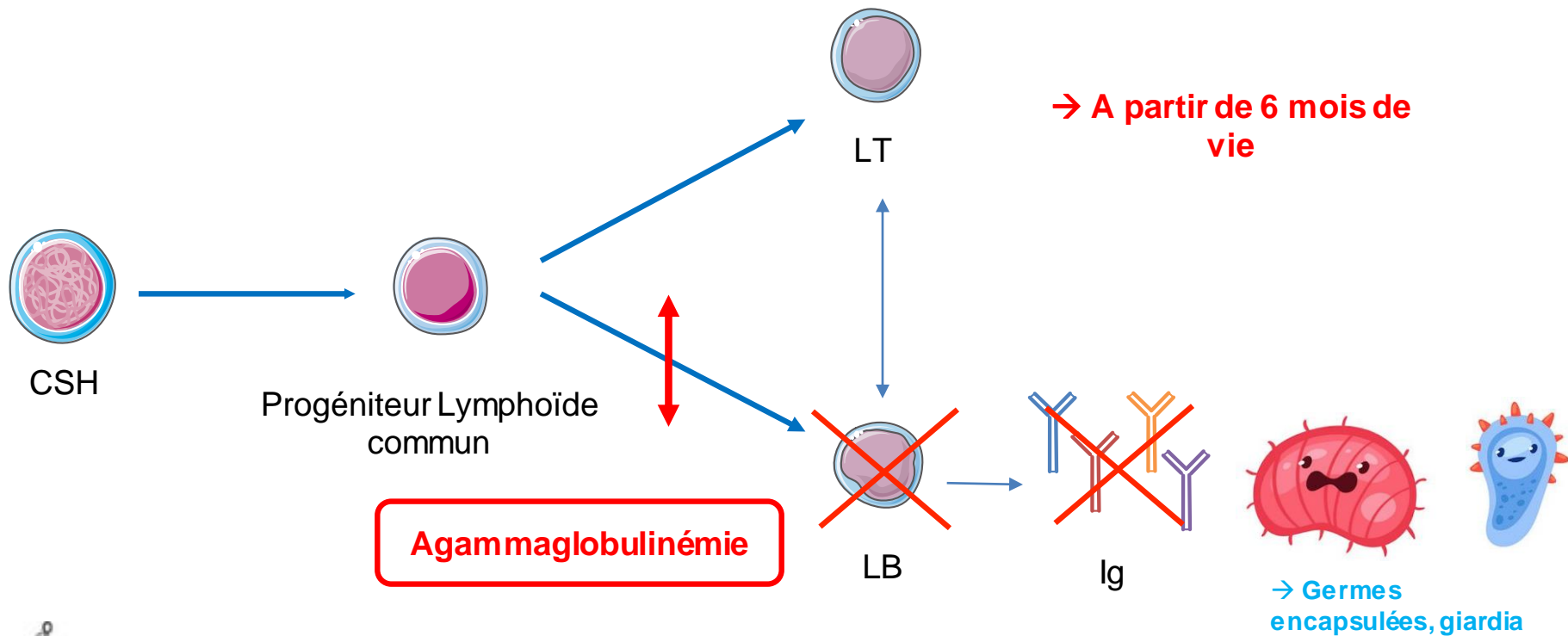


DIH cellulaires qualitatifs/fonctionnels

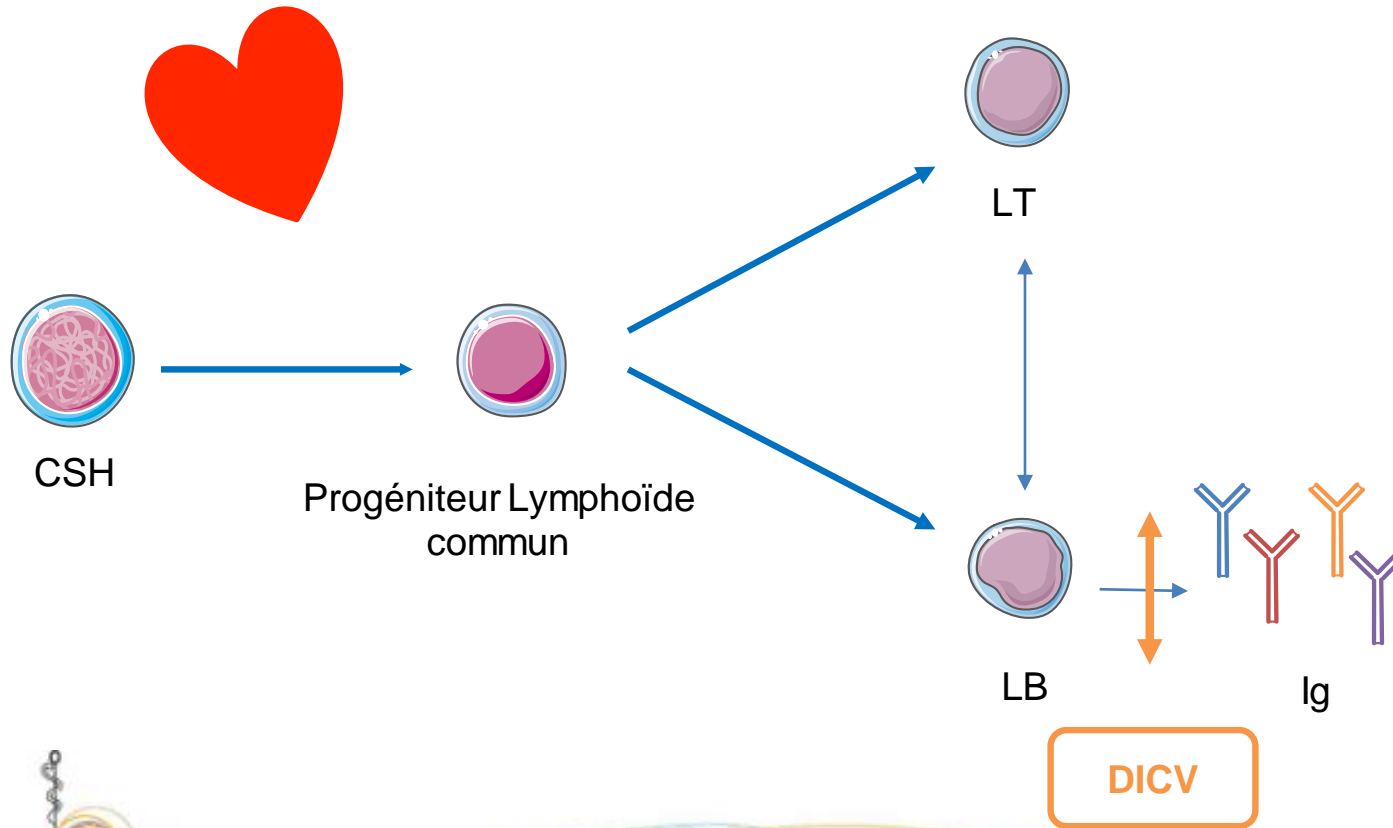
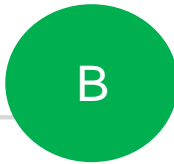


DIH humoraux quantitatifs

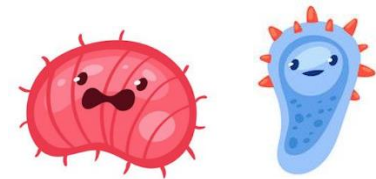
B



DIH humoraux qualitatifs/fonctionnels



→ Sd lympho-prolifératif,
auto-immunité,
granulomatose, diarrhées
chroniques



→ Germes encapsulés,
giardia
→ Absence d'immunisation
après vaccination

Plan

- Prick-tests / Patch-tests
- Thérapeutiques en transplantation
- Les immunothérapies
- Déficits immunitaires
- **Les cryoglobulinémies**
- Le syndrome d'activation macrophagique

Cryo – Question isolée 13

B

Louise, âgée de 72 ans, vous consulte pour l'apparition de paresthésies invalidantes des membres inférieurs. Elle décrit également des arthralgies. Dans ses antécédents, on retrouve une hépatite C post-transfusionnelle et un phénomène de Raynaud. Une hémopathie a été éliminée, les AC anti-CCP sont négatifs, le facteur rhumatoïde est positif à 32U/ml. Vous suspectez une cryoglobulinémie.

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

Cryo – Question isolée 13

B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

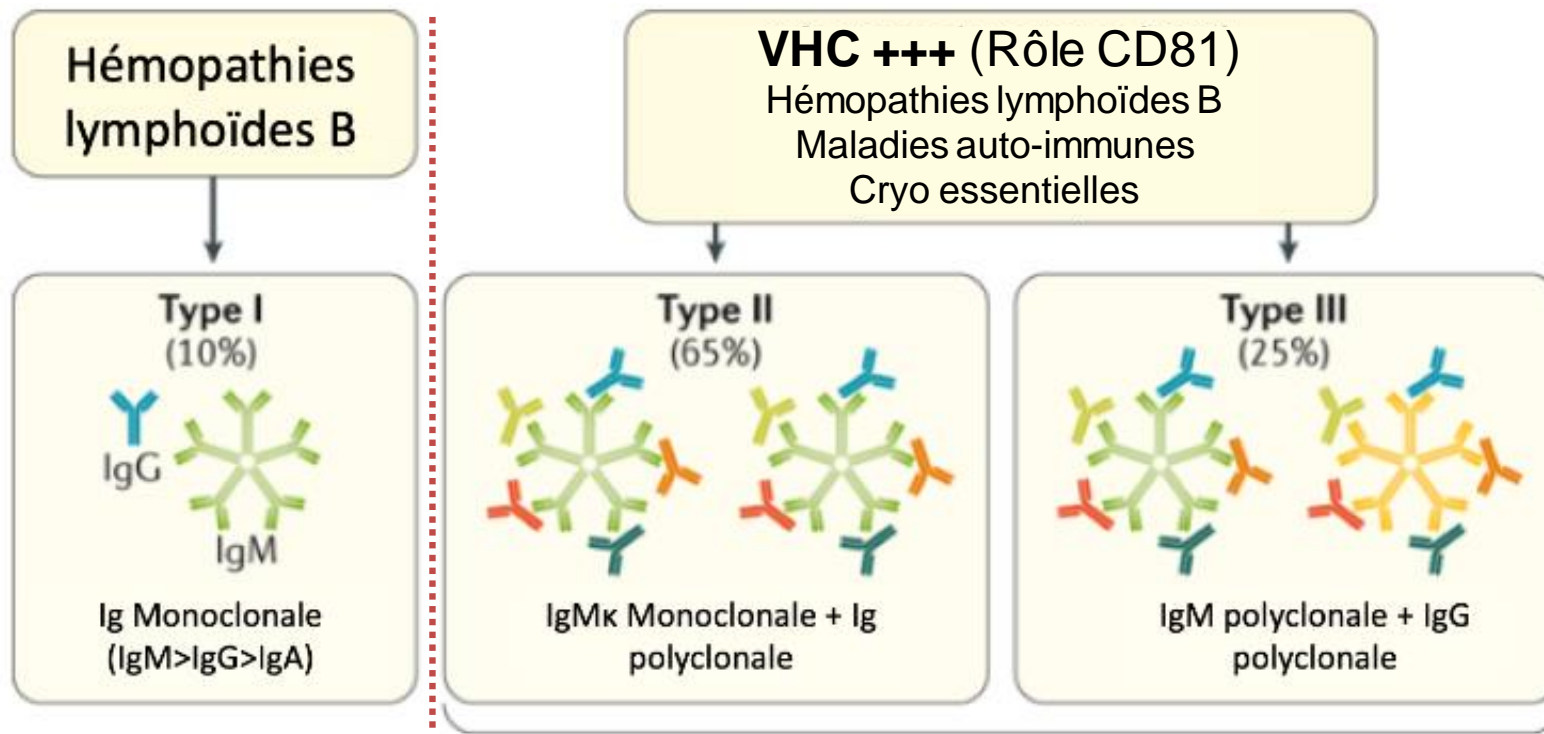
- A. Une cryoglobulinémie de type I est le plus probable.
- B. Une cryoglobulinémie de type II ou III est le plus probable.
- C. La cryoglobulinémie de cette patiente est sûrement faite d'immunoglobulines monoclonales uniquement.
- D. Une vascularite à dépôts de complexes immuns est suspectée.
- E. Une exploration du complément retrouverait une activation de la voie classique.

Cryo – Question isolée 13

B

Quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Une cryoglobulinémie de type I est le plus probable.
- B. Une cryoglobulinémie de type II ou III est le plus probable.**
- C. La cryoglobulinémie de cette patiente est sûrement faite d'immunoglobulines monoclonales uniquement.
- D. Une vascularite à dépôts de complexes immuns est suspectée.**
- E. Une exploration du complément retrouverait une activation de la voie classique.**



Cryoglobulinémies mixtes

Adapté d'après Roccatello, De et al., Nat Rev Dis Primers. 2018 Aug 2;4(1):11.

2 Mécanismes physiopathologiques

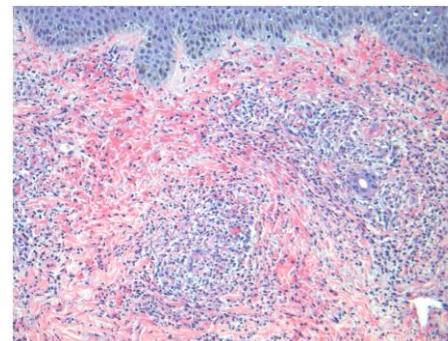
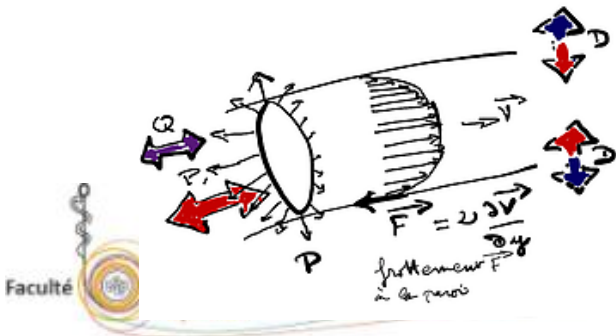
Type 1 >> 2 et 3

Type 2 et 3 > 1

Hyperviscosité sanguine

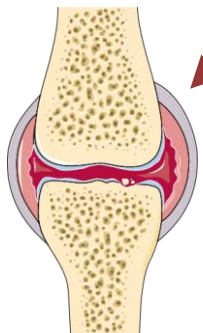
- Céphalées, confusion
- Flou visuel, scotome
- Acouphènes

Dépôt endothélial de CI
Activation classique complément
Vascularite des petits vaisseaux



Vascularite cryoglobulinémique

Cap. articulaires

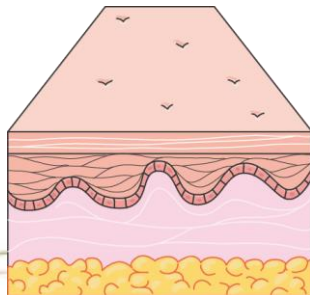


Arthralgies

Cap. cutanés

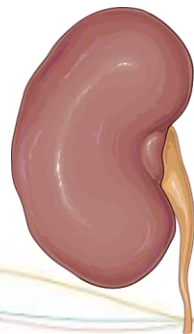
Purpura vasculaire

Ulcères

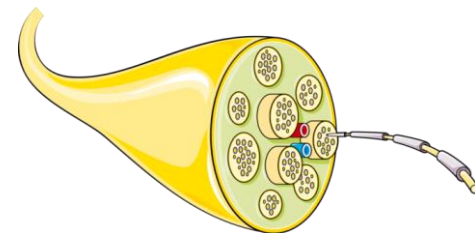


Cap. Glomérulaires

Glomérulonéphrite



Vasa nervosum



Neuropathies périphériques

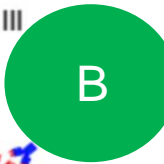
Mais d'ailleurs, pourquoi «cryo»-globulinémie ?

Biologie :

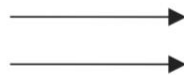
- Cryoglobulinémie (précipitation à froid)
- Positivité Facteur Rhumatoïde possible (IgM anti IgG)
- Activation voie classique → Baisse de C3 ET C4



Day 0 7 centrifugation
+4°C



Vascularite SNC
Céphalées /
Accouphènes



GNRP type II
GEM



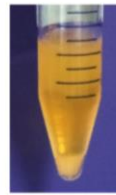
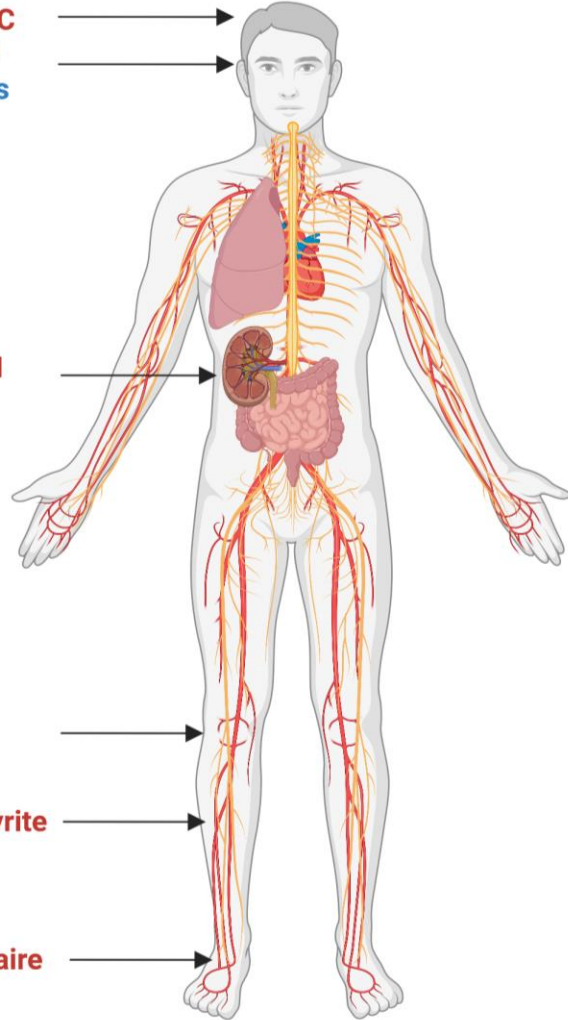
Arthralgies



Mono/multi-névrite



Purpura vasculaire



Type I
10%



IgG
monoclonales

Hémopathies
lymphoïdes B

Type II



IgM monoclonales
+
IgG polyclonales

Cryoglobulines mixtes

Infection VHC
Maladies auto-immunes
Cryoglobulinémie essentielle
Hémopathies lymphoïdes B

Type III
90%



IgM polyclonales
+
IgG polyclonales

Traitements :

- 1) Traitement de la cause
- 2) Traitement immunosuppresseur



- Prick-tests / Patch-tests
- Angio-œdèmes ?
- Thérapeutiques en transplantation
- Les immunothérapies
- Déficits immunitaires
- Les cryoglobulinémies
- Le syndrome d'activation macrophagique

SAM – Question isolée 14

A??

Jean, âgé de 46 ans, est hospitalisé dans votre service de médecine interne dans les suites d'un séjour en réanimation pour un COVID. Il n'est plus oxygénoréquérant et l'examen clinique est sans particularité à son arrivée. Il est actuellement traité pour un lymphome de Hodgkin. 48h après son arrivée, il devient fébrile à 39.5°C, vous palpez une hépatosplénomégalie et de multiples adénopathies. La biologie retrouve une pancytopénie.

A propos de ce tableau clinique, quelles sont la ou les réponses vraies ?

SAM – Question isolée 14

A??

Jean, âgé de 46 ans, est hospitalisé dans votre service de médecine interne dans les suites d'un séjour en réanimation pour un COVID. Il n'est plus oxygénoréquérant et l'examen clinique est sans particularité à son arrivée. Il est actuellement traité pour un lymphome de Hodgkin. 48h après son arrivée, il devient fébrile à 39.5°C, vous palpez une hépatosplénomégalie et de multiples adénopathies. La biologie retrouve une pancytopénie.

A propos de ce tableau clinique, quelles sont la ou les réponses vraies ?

- A. Un myélogramme permettrait de confirmer le diagnostic suspecté.
- B. Il existera sûrement une hypertriglycéridémie et une hyperferritinémie.
- C. Il s'agit probablement d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire secondaire.
- D. Vous redoutez une CIVD.
- E. Une réactivation de l'EBV aurait pu donner le même tableau clinique.

SAM – Question isolée 14

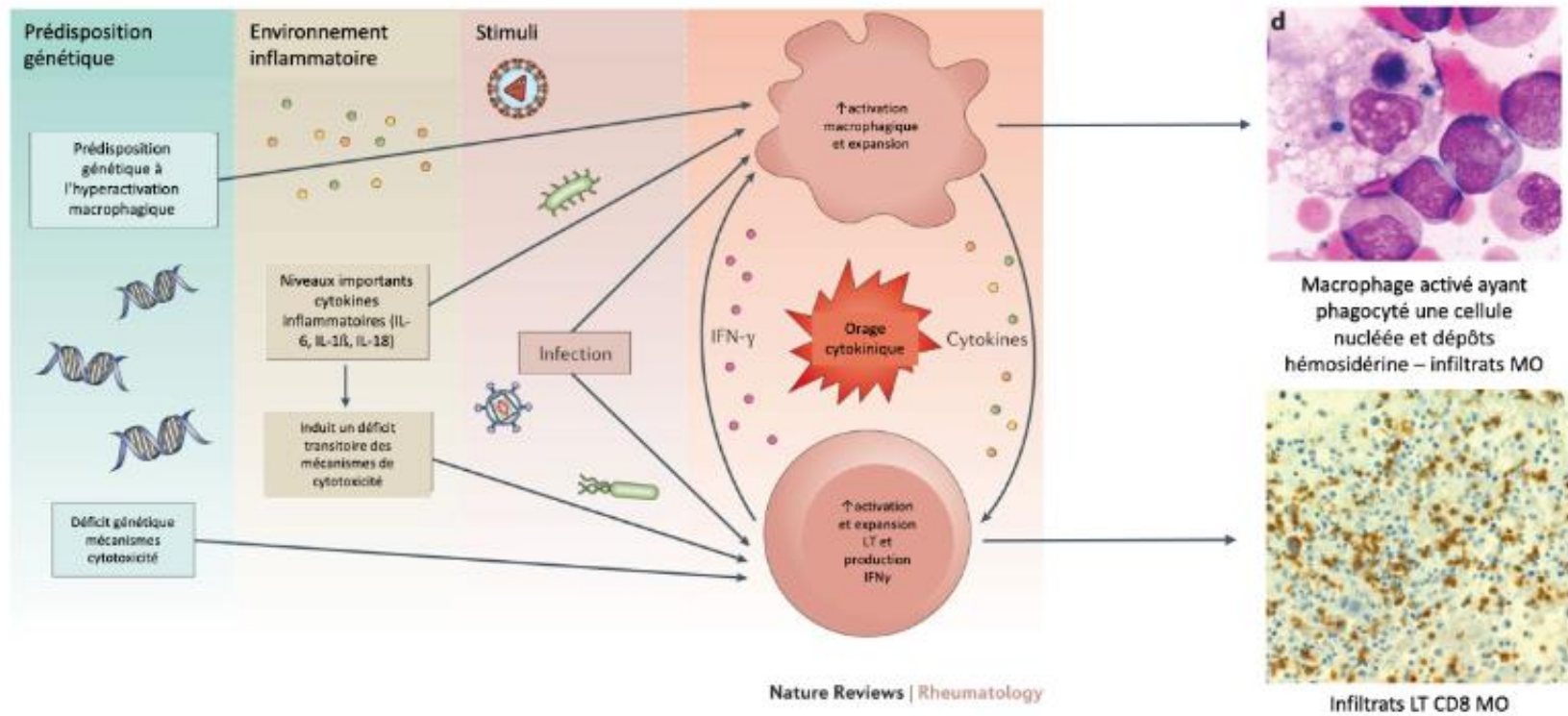
A??

A propos de ce tableau clinique, quelles sont la ou les réponses vraies ?

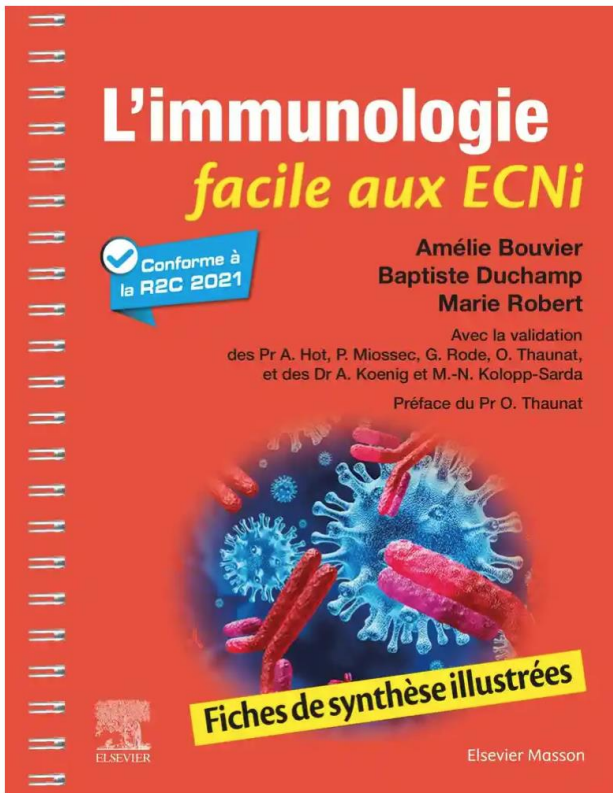
- A. Un myélogramme permettrait de confirmer le diagnostic suspecté.
- B. Il existera sûrement une hypertriglycémie et une hyperferritinémie.
- C. Il s'agit probablement d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire secondaire.
- D. Vous redoutez une CIVD.
- E. Une réactivation de l'EBV aurait pu donner le même tableau clinique.

Immunopathologie: Sd d'activation macrophagique

A??



Adapté de Grom, A.A., et al., Nat Rev Rheumatol. 2016 May;12(5):259-68



Merci pour votre attention

marie.robert@pasteur.fr ; alice.koenig@chu-lyon.fr

