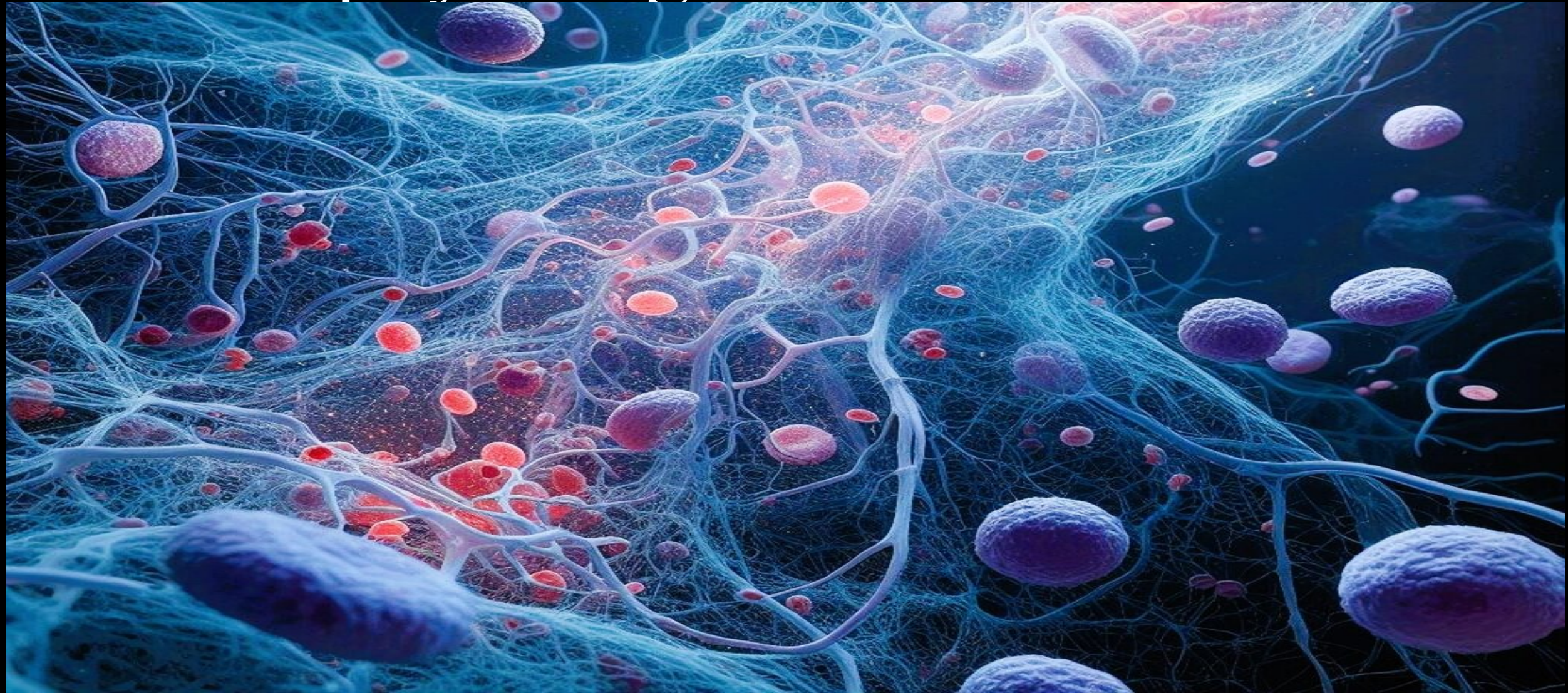


Systeme immunitaire : physiologie et deviances



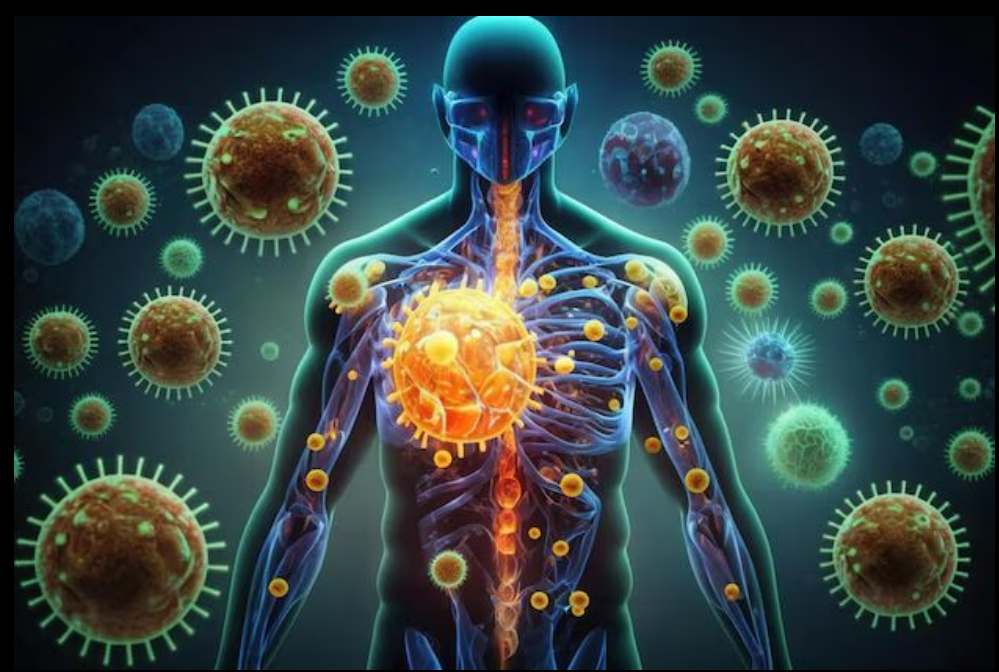
Systeme immunitaire :un génie biologique

Comparaison Technologique :SI = IA , + police scientifique+
réseau de communication ultrarapide + armée de tireurs d'élites
...

Chaque jour , des milliards de microbes tentent d'entrer dans
notre organisme mais ils sont repérés, analysés, éliminés et
mémorisés par un système extraordinairement sophistiqué

SI = modèle d'équilibre : trop faible , il expose aux infections,
voire au cancer ; trop fort il provoque des allergies, de
l'autoimmunité ou de l'inflammation

Structure et organisation du système immunitaire



- **SOI et NON SOI** : entre tolérance et rejet , acceptation et défiance
- **Extraordinaire capacité d'échange d'informations**
- **Action protectrice permanente**
- **Forte régulation** afin de maintenir une parfaite **homeostasie**

Acteurs du SI des milliards de cellules



- **Cellules immunocompétentes**

- CHS progéniteurs myéloïdes (Neutrophiles , Basophiles/mastocytes

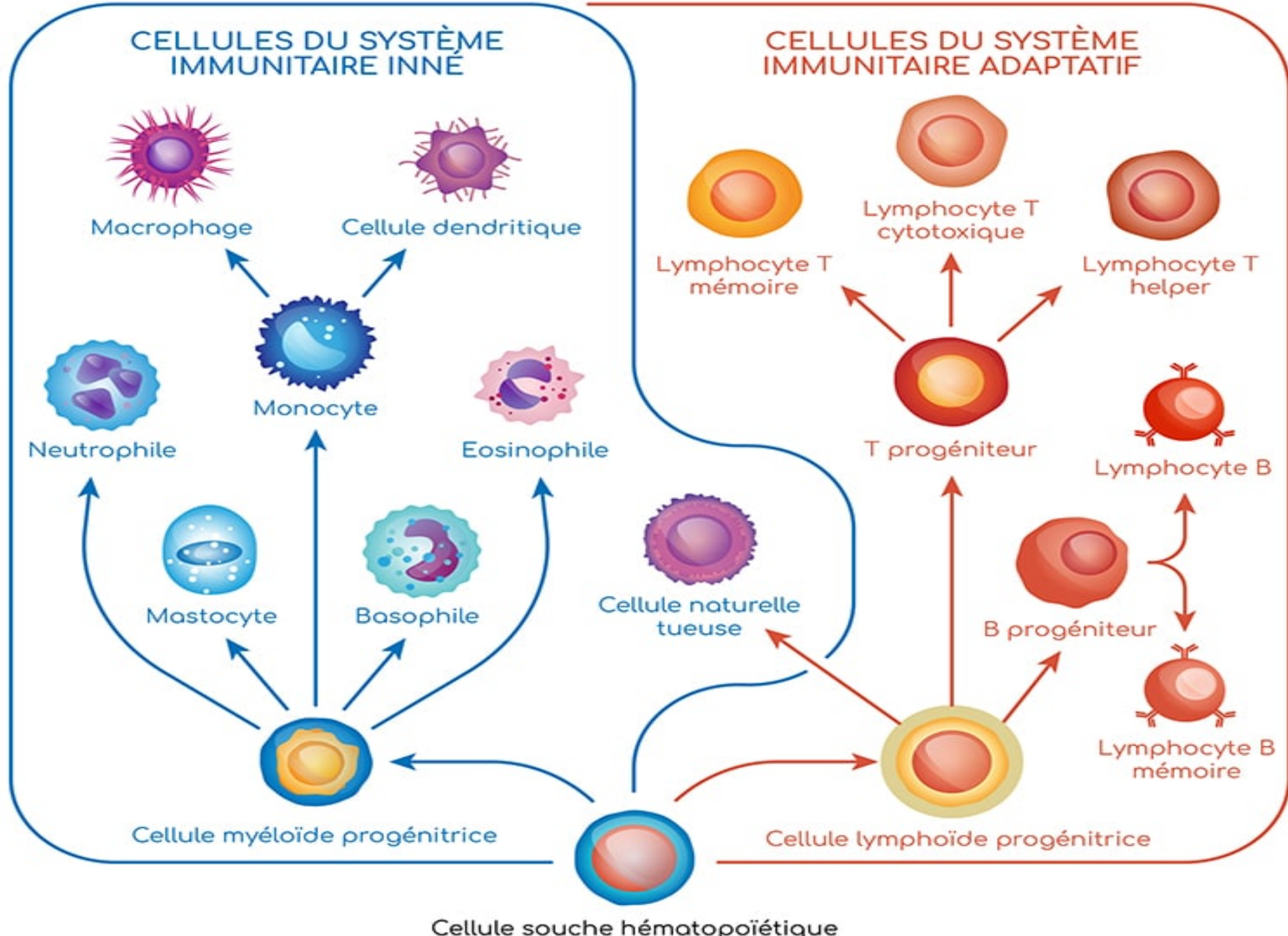
- Eosinophiles, Monocytes /macrophages/cellules dendritiques)

-progéniteurs lymphoïdes (L B , LT, NK Malt)

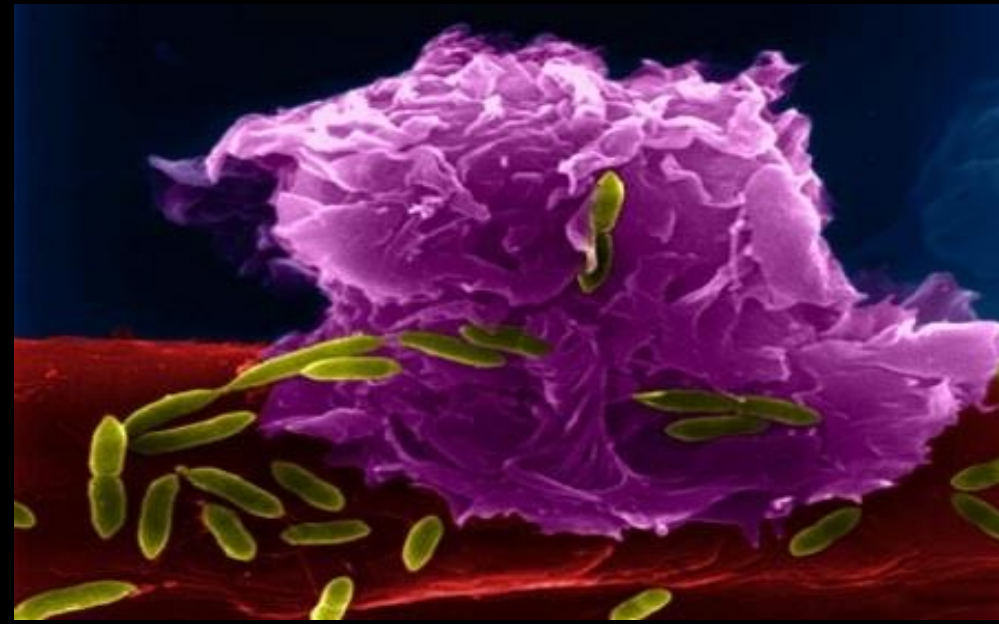
- Cellules barrières (epitheliales , endotheliales)**

- cellules sentinelles , cellules adhésives , cytokines, chimiokines (agents immunomodulateurs)

- plaquettes**



Immunité innée – Non spécifique – Instinctive - précoce



- **Leucocytes** - **neutrophiles** (phagocytose): défense antimicrobienne et inflammation aigüe
 - **eosinophiles** :parasites , allergies
 - **basophiles** :mastocytes, histamine
- **Monocytes /Macrophages**
- **Cellules dendritiques**
- **Cellules NK : cytotoxiques**

Immunité acquise adaptative spécifique activité lymphocytaire B et T

1) Lymphocytes B

synthèse d'anticorps spécifiques de l'allergène

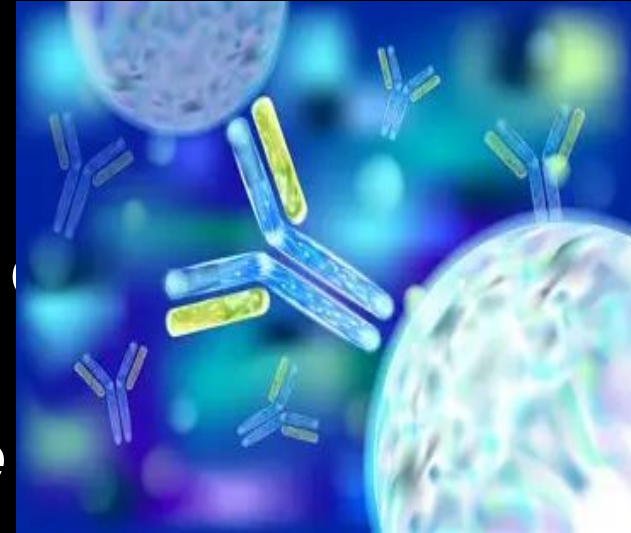
2) Lymphocytes T

- **LT helper (auxiliaires) (TH1 TH2) :** coordonnent et régulent la réponse immune

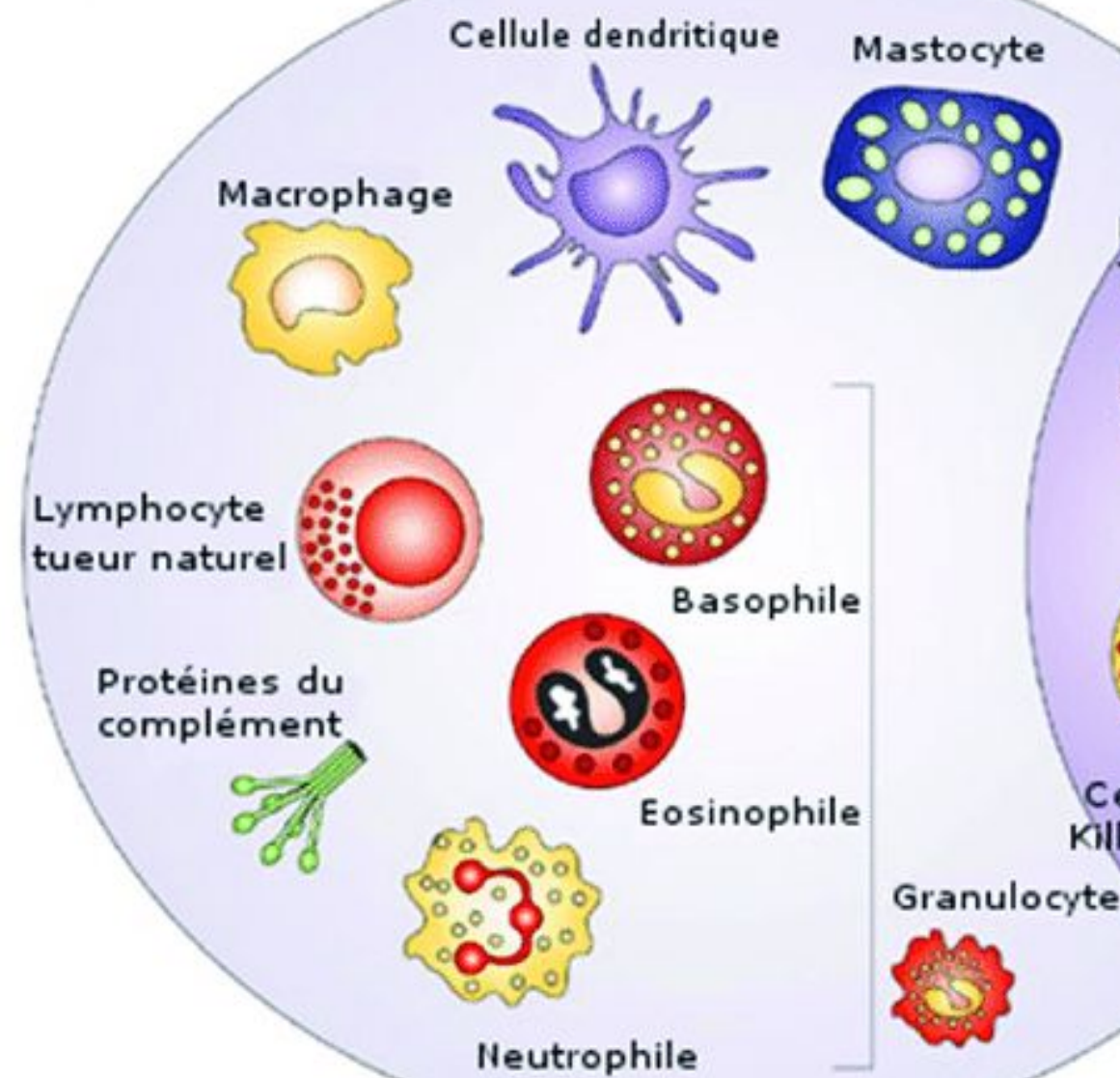
TH1 : *protection si pathogène intracellulaire*

TH2 : *protection si pathogène extracellulaire*

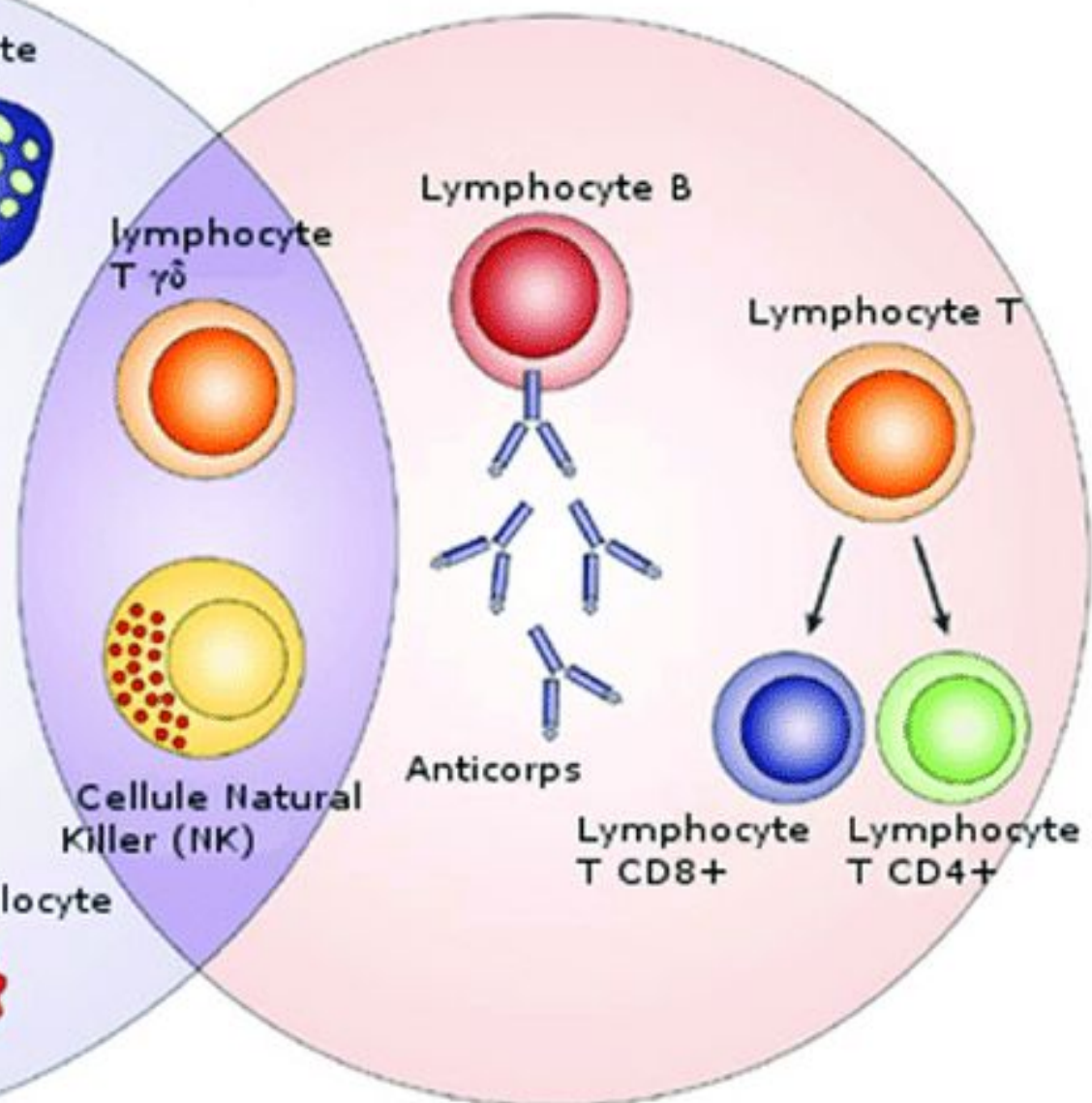
- **LT Killer :** destruction de l'agent étranger



Immunité innée



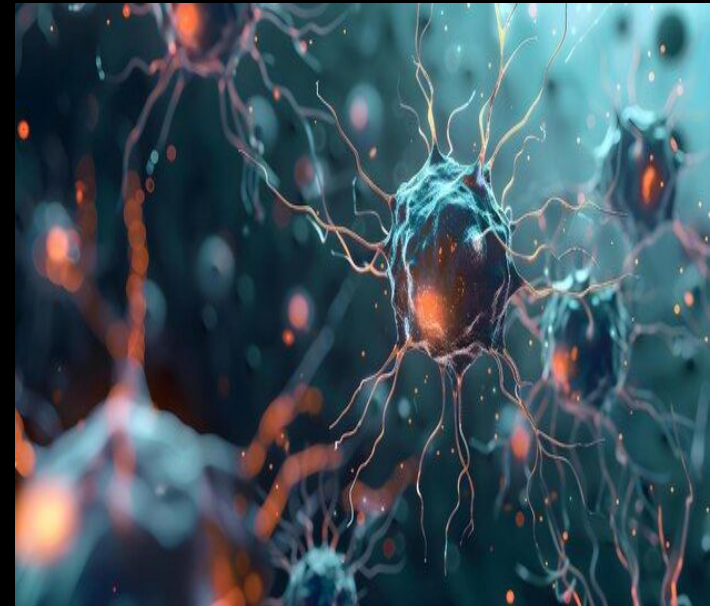
Immunité adaptative



Coopération cellulaire entre les B et les T

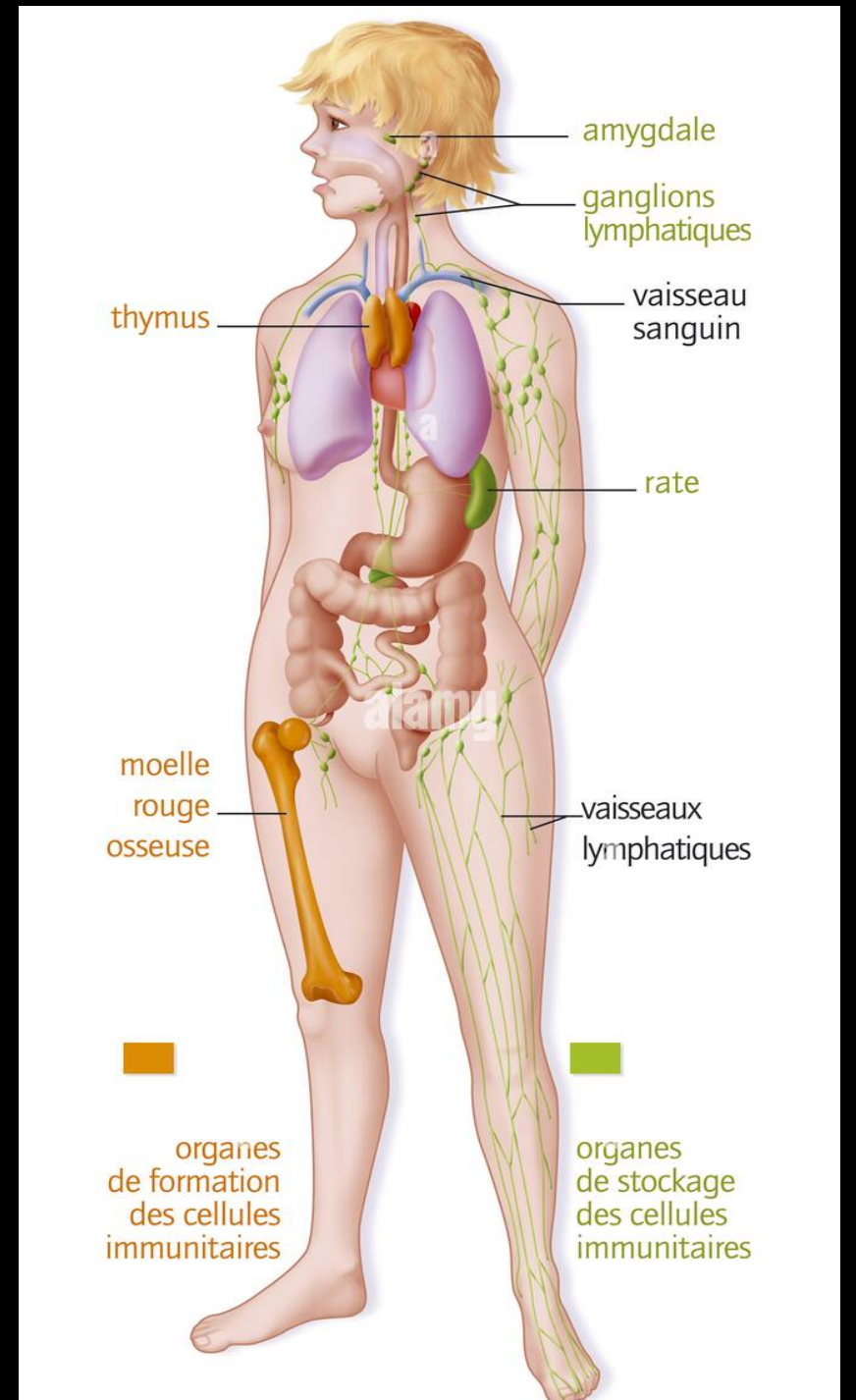
- Afin de **réguler la production d'anticorps spécifiques**
- Naissance de **cellules mémoire B et T**
visant à répondre efficacement à une nouvelle exposition antigénique

- aucune cellule ne gagne seule : l'immunité fonctionne comme un réseau coordonné



Les Organes du SI

- Organes lymphoïdes primaires
 - Moelle osseuse**
 - Thymus (LT)**
- Organes lymphoïdes secondaires
 - Rate**
 - ganglions lymphatiques**
 - organes lymphoïdes des muqueuses**
(MALT : balt,galt) amygdales , plaques de Peyer



Systeme HLA (Human Leucocyte Antigen)

- Systeme majeur de compatibilite tissulaire chez l'homme
- = *carte d'identite du soi : sans lui , le systeme immunitaire serait aveugle*
- Rôle principal : **présenter les antigènes aux lymphocytes T**
- 2 familles de proteines HLA : classe I (toutes les cellules)
classe II (lymphocytes et CPA)

La Reponse immune : une cascade: inflammation, activation specifique, elimination puis memoire

1) Immunité innée (non spécifique)

Reconnaissance initiale (PAMP),
réponse inflammatoire précoce et
phagocytose

Degranulation mastocytaire après
pontage antigène_ Ige

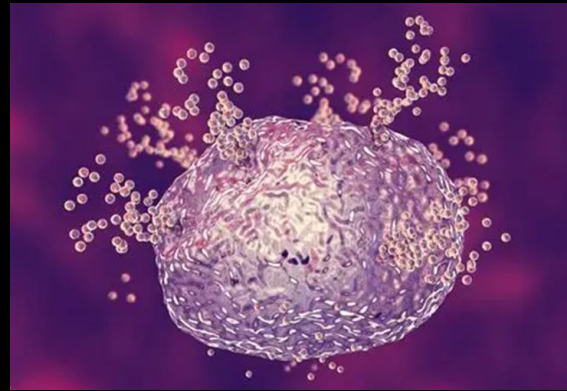
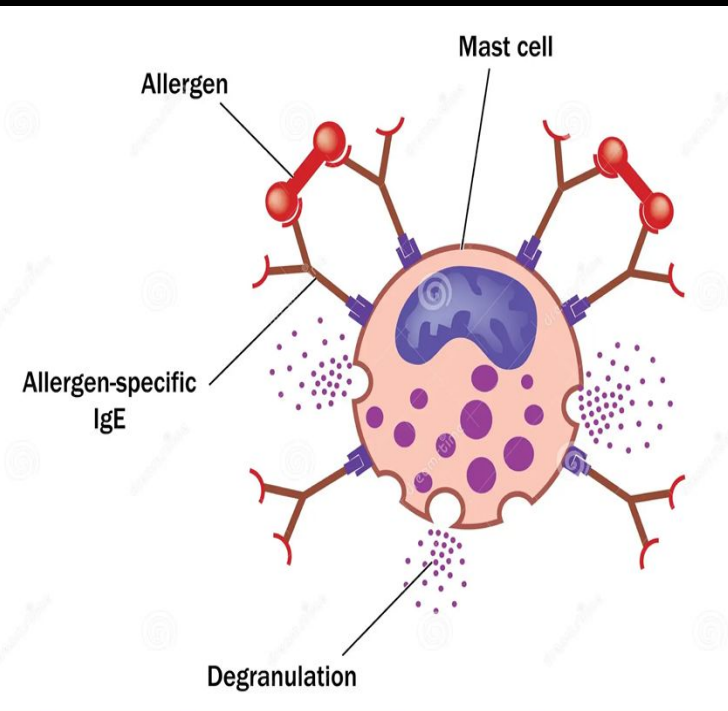
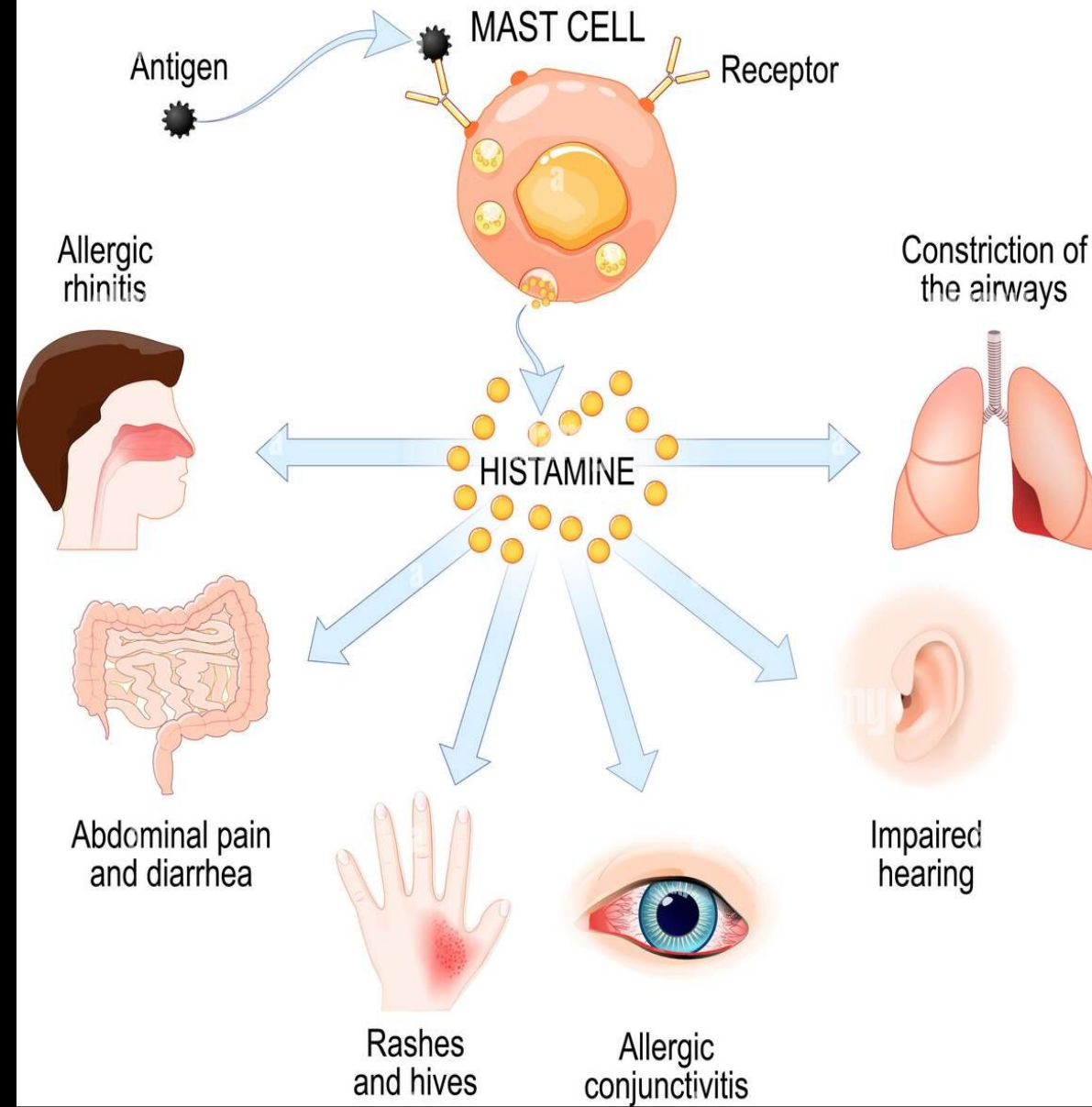
2) Immunité adaptative (spécifique)

présentation de l'antigène , activation
lymphocytaire , prolifération et
différenciation, réponse des cellules
effectrices et mémoire immunitaire



Mastocyte : cellule vedette dans l'Allergie immédiate

The mechanisms of allergy



Cellule dendritique : chef d'orchestre de la réponse immunitaire

1) Phase innée : la sentinelle qui patrouille

- au stade immature, mange tout ce qui paraît dangereux

- capture et transformation de l'ennemi

- Migration : le messenger qui court

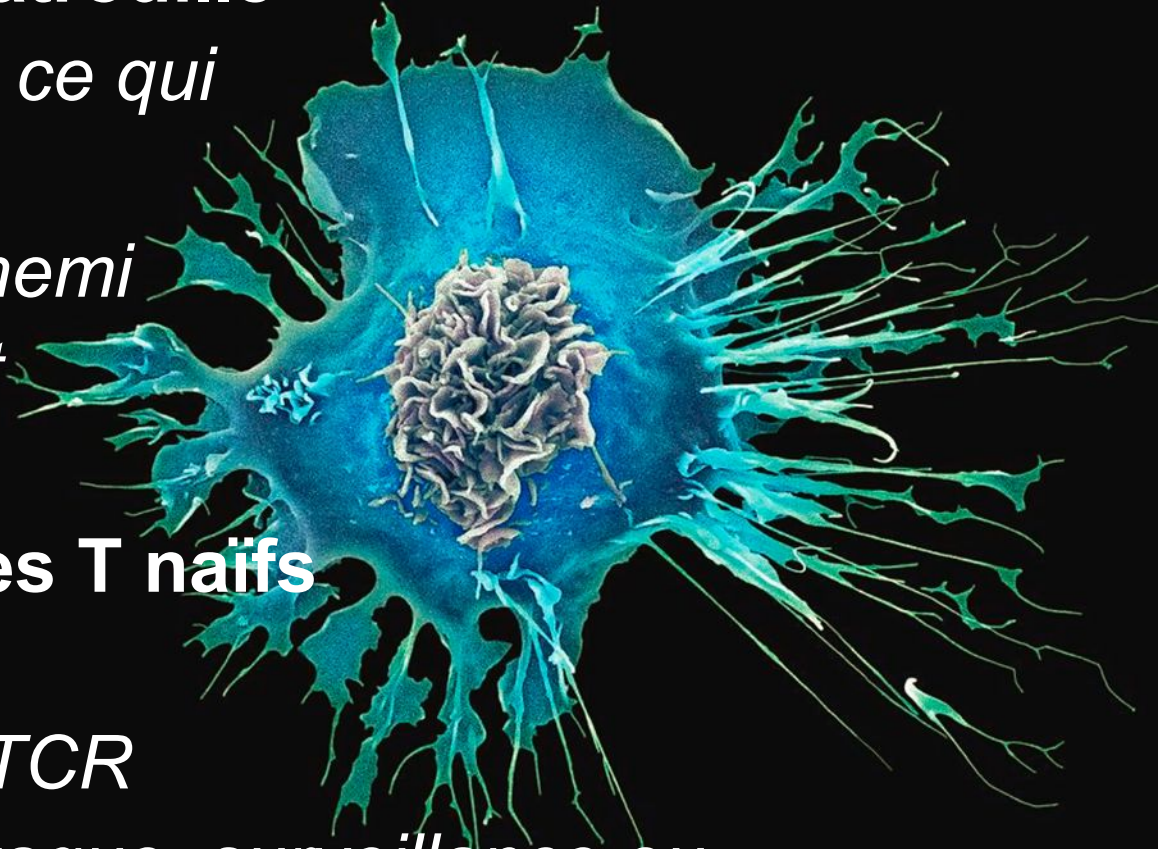
Vers le GGL lymphatique

2) Phase adaptative: éducation des T naïfs

- au stade mature

- appretement et présentation au TCR

- décision et type de réponse : attaque, surveillance ou tolérance

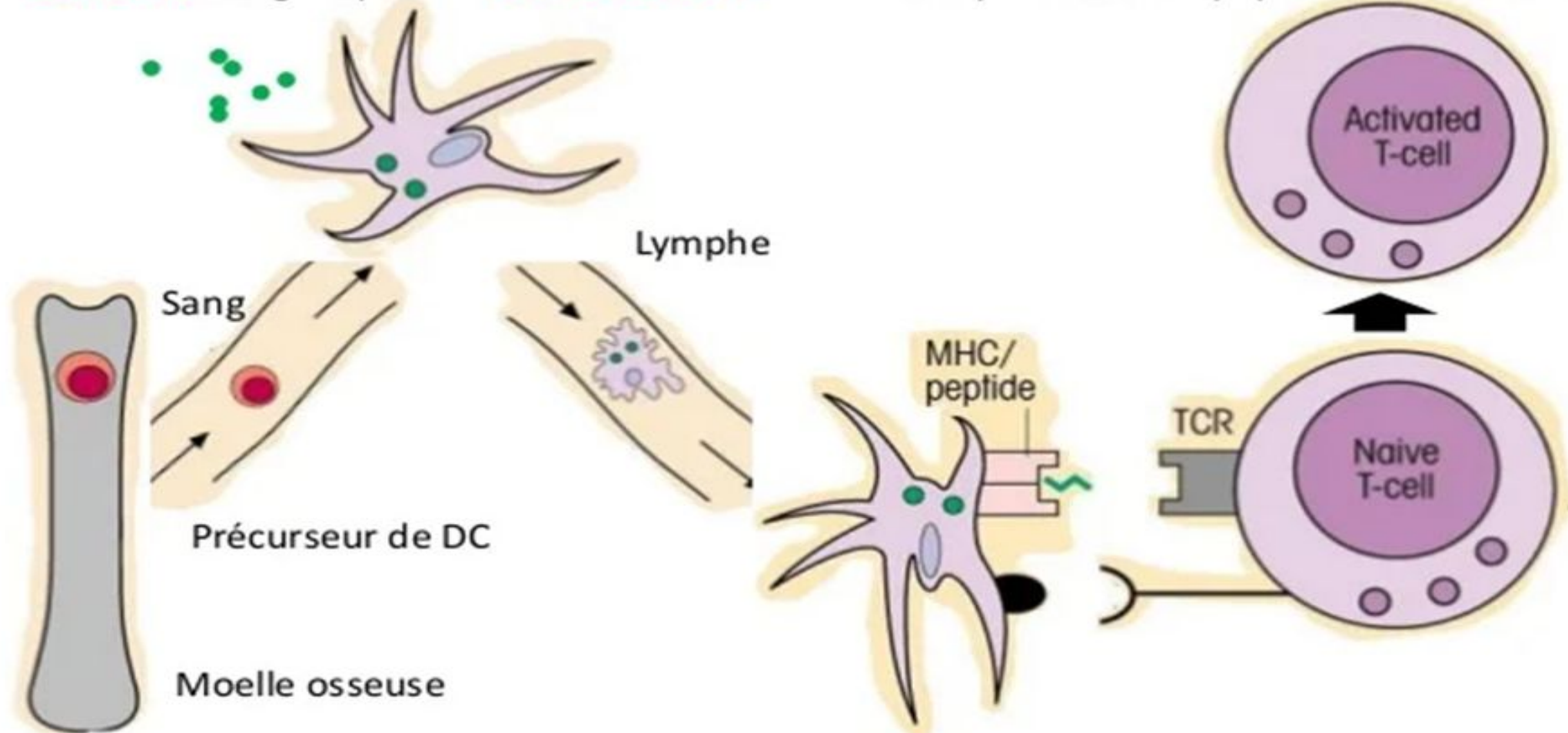


LES FONCTIONS DES CELLULES DENDRITIQUES

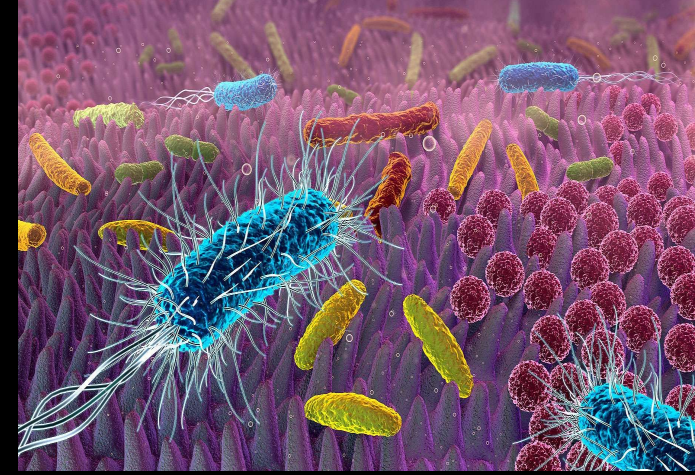
Les fonctions de **capture antigénique** et de **présentation antigénique** sont **SÉPARÉES** dans le **temps** et dans **l'espace**.

Les DC **IMMATURES**
dans **les tissus**
sont des **sentinelles** spécialisées dans la
CAPTURE antigénique et l'**APPRÊTEMENT**

Les DC **MATURES**
dans **les zones T des organes lymphoïdes**
sont spécialisées dans **LA PRÉSENTATION** de
complexes CMH : peptide aux cellules T.



Le Microbiote



- Nous vivons en **symbiose** avec un Ecosystème très diversifié de **milliards de microorganismes**

- assure une meilleure santé immunitaire

- est appauvri dans les maladies allergiques et inflammatoires

Microbiote et Système Immunitaire : éducation permanente

reconnaître les vrais dangers, favoriser les mécanismes régulateurs (T_{reg}); meilleure réponse aux infections, aux vaccins

- facteurs délétères : AB, alimentation ultratransformée, pollution, stress, excès d'hygiène

Axe intestin – cerveau

Rôle clé dans la tolérance immunitaire . Intérêt des probiotiques

Transplantation de microbiote



Genetique et epigénétique

- **Génétique : code ADN hérité (partition)**
- **Epigénétique**
 - Ensemble des mécanismes biologiques qui modifient l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN
 - Nos gènes peuvent être activés, désactivés , modulés selon l'environnement, le mode de vie, l'alimentation , le stress, le sommeil , l'activité physique , les toxines etc etc
 - Nous ne sommes pas prisonniers de nos gènes . L'épigénétique révèle un dialogue constant entre notre ADN et notre environnement
- *La génétique écrit le scénario et l'épigénétique influence la mise en scène*

Les grands types de dysfonctionnement du SI

1) déficits immunitaires congénitaux (rares) ou acquis (défenses trop faibles) ex: SIDA

2)Maladies autoimmunes (défenses contre soi même)
polyarthrite rhumatoïde , lupus , diabète 1,SEP , psoriasis

3)Allergies (défenses trop sensibles ; réaction excessive à quelque chose d'inoffensif)

Pollinoses,asthme acariens, allergie arachide

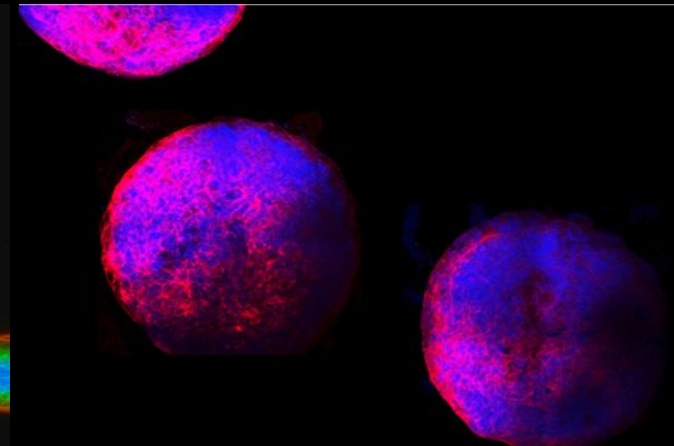
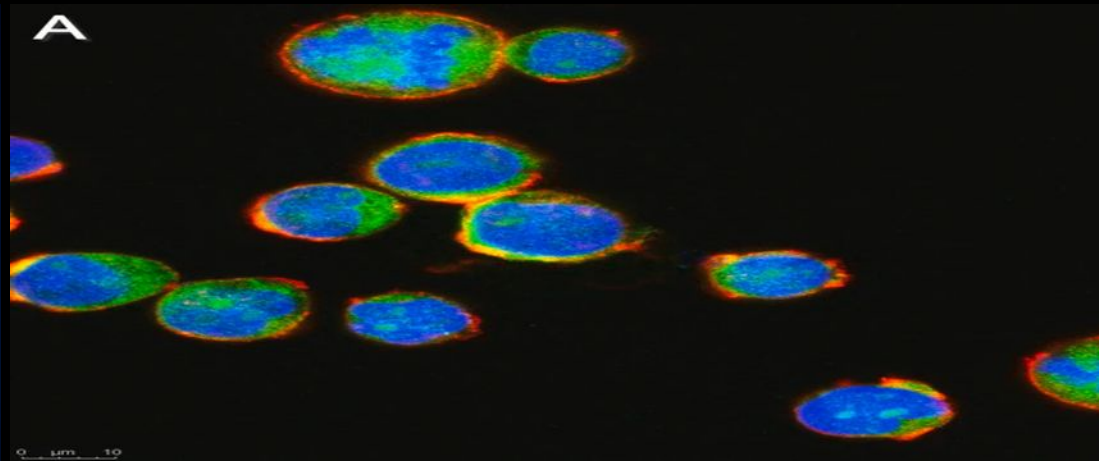
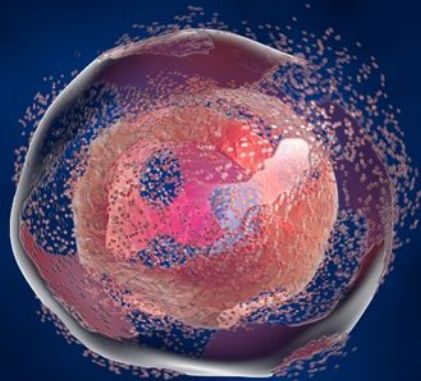
4)Cancers liés à l'immunité , défenses faibles , trop de tolérance : leucémies

La vie cellulaire normale : renouvellement par prolifération cellulaire et apoptose

- Des **mutations génétiques** apparaissent régulièrement et les cellules mutées sont détruites
- Reactions immunitaires coordonnées:

Réparation de l'ADN , arrêt du cycle cellulaire , apoptose

Le cancer apparaît quand plusieurs de ces systèmes de contrôle échouent simultanément



Allergie :allos ergon

Sensibilisation de l'organisme par une substance exogene non tolérée: allergene

Etat d'hypersensibilité

Asymptomatique

IgE

L.T

GENETIQUE

ENVIRONNEMENT

EXPRESSION CLINIQUE

Hs
immédiate

Hs
cellulaire

Signes évocateurs d'allergie : l'anaphylaxie (venins, allergie alimentaire, médicaments)

Gravité potentielle si choc (pronostic vital)

TA effondrée ; Bronchospasme

Oedème pharyngé (Quincke) prurit +++ douleurs
abdominales, vomissements, diarrhées

Effet aggravant de l'effort

Signes évocateurs d'allergie

Rhinoconjonctivite saisonnière ou perannuelle

rhinorrhée , eternuements , obstruction nasale , prurit
retentissement important sur la qualité de vie (asthénie +++)

Trachéite spasmodique , asthme (bronchospasme reversible)



Signes évocateurs d'allergie

- **URTICAIRE**
- **ECZEMA**
- **OEDEME LABIAL**



Antecedents personnels

- 1) Notion de « terrain allergique »

Comorbidités fréquentes (asthme – eczema) souvent avec alternance

Fragilité – mauvaises défenses antiinfectieuses

- 2) Antecedents familiaux

1 parent allergique : 30% de chances pour chaque enfant

2 parents : 70%

Circonstances d'Apparition : Ou? Quand? Comment?

- Chronologie
- Reproductibilité
- Modes de vie , habituel, occasionnel, professionnel
- Environnement extérieur
- Environnement intérieur

chauffage , isolation ,aeration

,hygrométrie

description soigneuse de la chambre
à coucher (type de literie, sols, mobilier, sols, ménage...)

Recherche de facteurs de Facteurs associés et favorisants

- TABAC ++++ actif, passif
- Pollution extérieure (SO₂ NO₂ Ozone Diesel ..)
- Pollution intérieure (COV : formaldéhyde , benzene , toluene)
- Effort
- Médicaments : AAS, AB, AINS BetaB
- Hormonaux : puberté, règles, grossesse, ménopause
- Infections virales ou bactériennes
- Facteurs émotionnels et psychoaffectifs





Specificités selon les allergènes

- Acariens
- Pollens
- Chat et autres animaux
- Moisissures et plantes d'appartement
- Allergies professionnelles
- Hyménoptères
- Allergies alimentaires
- Allergies médicamenteuses

Les allergènes principaux

ACARIENS



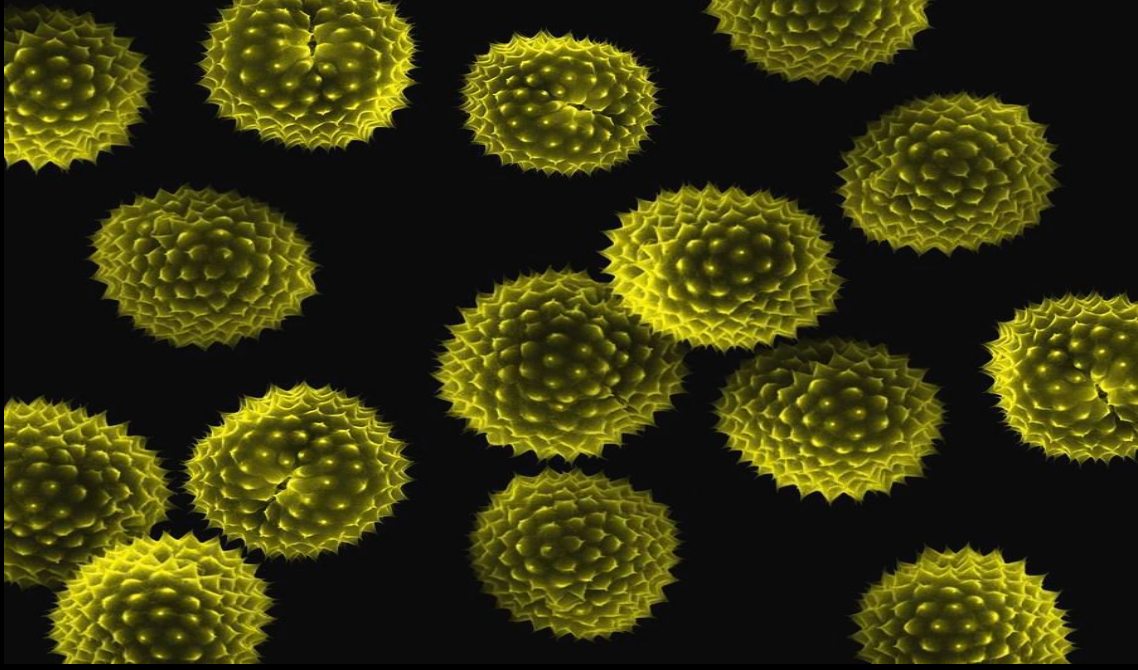
- Ecosystème se nourrissant de nos squames dans des conditions optimales d'humidité (+ de 60%) et de température (20°C)
- Relations dose- effet
- Importance +++ des mesures d'éviction
- en tête des allergies respiratoires



POLLENS : 50% des allergies respiratoires

- Caractère **saisonnier** des symptômes
- Calendrier pollinique spécifique régional
 - Janvier à mars : cypres - Bouleau
 - Avril à juillet : graminées
 - Août à septembre : Ambrosia





Allergie au chat (3eme rang)

L'allergène majeur (Feld1) est produit par les glandes sébacées et salivaires

Sous contrôle des pheromones

Tres volatile , longtemps persistant après l'éviction

Peut contaminer une maison sans chat

Severité potentielle



Allergènes animaux

- Chien
- Cheval (souvent sévère)
- Mammifères rongeurs : rat souris hamsters, cobaye , lapin nain , gerboise
- Mammifères non rongeurs (lézards scorpions araignées)



Moisissures

- **Allergisantes** , d'intérieur (humidité)(aspergillus, cladosporium, penicillium , alternaria)
ou d'extérieur , en juillet aout, après les moissons si pluie : Alternaria :variations géographiques et climatiques : régions céréalières
- Mais aussi **toxiques** (COV, mycotoxines , glucanes)



Plantes d'appartement : ficus , croisement possible avec avocat, banane , kiwi, latex



Allergies professionnelles



Hymenopteres

Abeille



Guêpe



Frelon Asiatique



Frelon Européen



Allergies alimentaires : risque de réactions très sévères , voire mortelles (Arachide)

Etiquetage obligatoire depuis nov 2005



Allergie à l'arachide : où en est on



- Fréquent (6 à 8% des enfants) 4% des adultes
- Potentiellement grave , voire mortelle
- Dosage des allergènes moléculaires (allergènes majeurs) :
diagnostic de certitude
- ITS encourageante : augmente le seuil de tolérance
- Prévention et éviction soigneuse
- Nécessité d'un PAI (symptômes , conduite à tenir) médicaments
disponibles à l'école , dont adrénaline (stylo autoinjectable)

« allergie » au gluten : précisions

Maladie Coeliaque : seule intolérance vraie au gluten (5/1000) :
maladie autoimmune (AC IgA antigliadine)

C'est la seule indication d'éviction absolue

Syndrome de l'intestin irritable : Sii :

-hypersensibilité au gluten sans maladie coeliaque; sans preuves paracliniques et TPO rarement fait

-Hypersensibilité aux Fodmaps (fermentation rapide ; microbiote appauvri) : blé, seigle, artichaut , ail , oignon ,chou,asperges, poireaux, fenouil, celeri ,produits industriels sans sucres

-Confusion entre allergie au gluten et Sii?



Allergies Médicamenteuses : gravité potentielle

- Antibiotiques (pénicilline)
- AAS AINS
- Dermocorticoïdes
- Anesthésiques (AG)
- Vaccins (œuf , gélatines)
- Hormones et substances biologiques (insuline, EPO , héparine)
- Produits de contraste iodés (ioniques ,



LE BILAN ALLERGOLOGIQUE

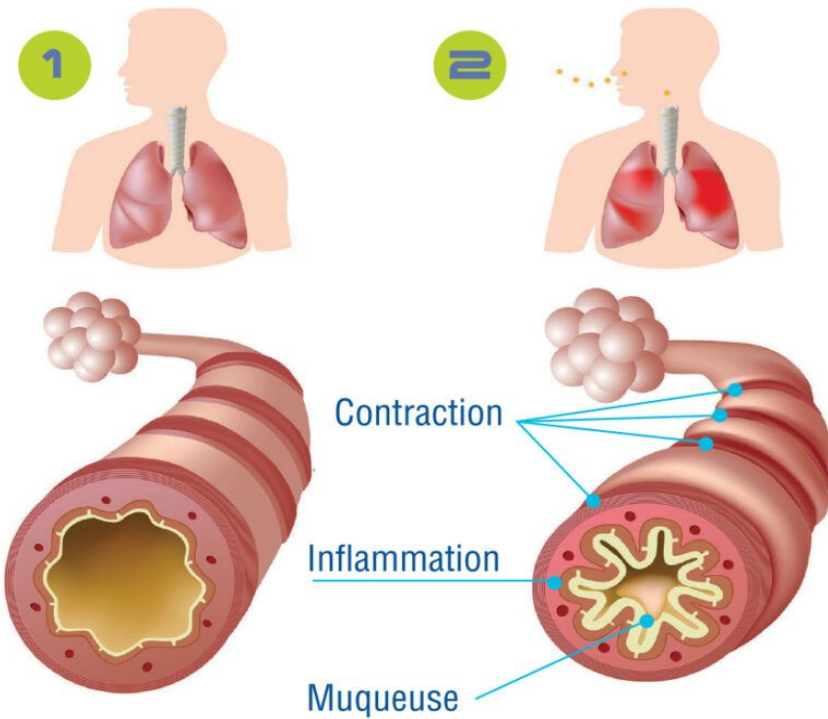
- Interrogatoire
- Examen clinique
- Tests cutanés : libération d'histamine spécifique de l'allergène



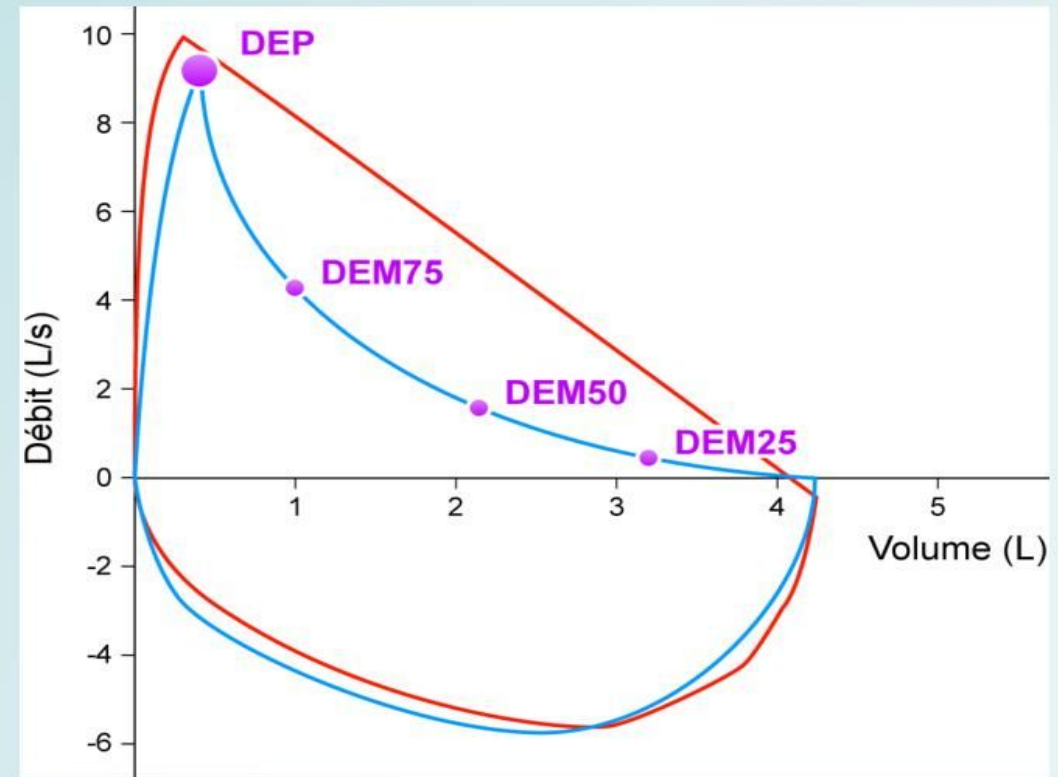
tests biologiques : dosage des Ige spécifiques de l'allergène

tests fonctionnels respiratoires : recherche d'un TVO et de sa réversibilité

Exploration fonctionnelle respiratoire



Courbe débit-volume



Prise en charge de l'allergie : Prevention

Reduire l'exposition allergénique

acariens : chasse à la poussiere et à l'humidité , housses antiacariens

pollens : surveiller les comptes polliniques, la météo, porter des lunettes , casquette , masque , se laver les cheveux , éviter les sorties par grand vent

Diversification alimentaire précoce à partir de 6 mois

Probiotiques , vaccins

Lutte contre le tabagisme

Prise en charge de l'allergie : les Médicaments

- Tous **symptomatiques**
- Traitement local de la rhinite (serum physiologique, corticoïdes locaux)
- Traitement local de l'asthme et de l'hyperreactivité bronchique : bronchodilatateurs , corticoïdes inhalés , association BDLA et corticoïdes inhalés
- Antihistaminiques
- Médicaments de l'urgence : **adrénaline** (allergies médicamenteuses, alimentaires , venins)

Prise en charge de l'Allergie : l'Immunotherapie spécifique (ITS)

- Seul traitement capable de modifier l'histoire naturelle
- Repose sur **l'induction de tolérance** vis-à-vis d'un allergène donné
- Par voie sublinguale pour tous les allergènes , sauf les venins
- Doses croissantes de fractions allergéniques (AG majeur)
- L'immunité buccale est physiologiquement plus apte à la tolérance, d'où l'absence d'effets secondaires graves

Pratique pré et cosaisonniere pendant 3 à 5 ans

Entraîne une diminution significative des scores cliniques et /ou de consommation médicamenteuse , dès la 1ere année

Efficacité : 70% indications : pas d'âge limite

Conclusions

- SI : pas seulement un bouclier . Capable d'apprendre, de mémoriser, de coopérer et d'évoluer .
- Mieux comprendre l'immunité , c'est ouvrir la porte aux grandes révolutions médicales , vaccins, immunotherapies, prise en charge des maladies autoimmunes , allergies , greffes , cultures de cellules : le futur de la médecine passe en grande partie par la maîtrise de ce génie biologique
- La vie repose sur un équilibre subtil entre le soi et le non soi ; notre corps n'est jamais passif : A chaque instant il anticipe, apprend, protège et s'adapte , porté par un système d'une intelligence extraordinaire