

Exploration du Système immunitaire dans les maladies auto-immunes

TOULOUSE le 19 novembre 2016

Lionel Chapy

www.labco.eu

This presentation is submitted by LABCO SA solely for the review and consideration of the selected party. Its content is proprietary and may not be reproduced, distributed, or divulged, in whole or in part, to any third party without the prior written approval of LABCO. All rights and title to its contents are retained by LABCO.

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Lionel CHAPY

Biologiste médical

Laboratoire Barla NICE

lionelchapy@labo-barla.eu

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Remerciement au Dr Eric Menat pour :

- Son invitation
- M'avoir imposé un sujet aussi facile en aussi peu de temps

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Fonctions du système immunitaire

Contrôler l'intégrité biologique de l'individu



- Différencier ce qui est *étranger* de ce qui *nous appartient*
- Différencier ce qui est *dangereux* (microbe, tumeur, ...) de ce qui est *inoffensif*
- *Détruire* tout ce qui est dangereux

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

La réaction immunitaire comprend toujours

- **Reconnaissance**



Détection (du pathogène)
Distinction dangereux / non
dangereux

- **Réponse effectrice
(= action)**



Élimination ou neutralisation
(du pathogène)

Exploration du Système immunitaire

- Notre SI = notre R.A.M

Reconnaissance

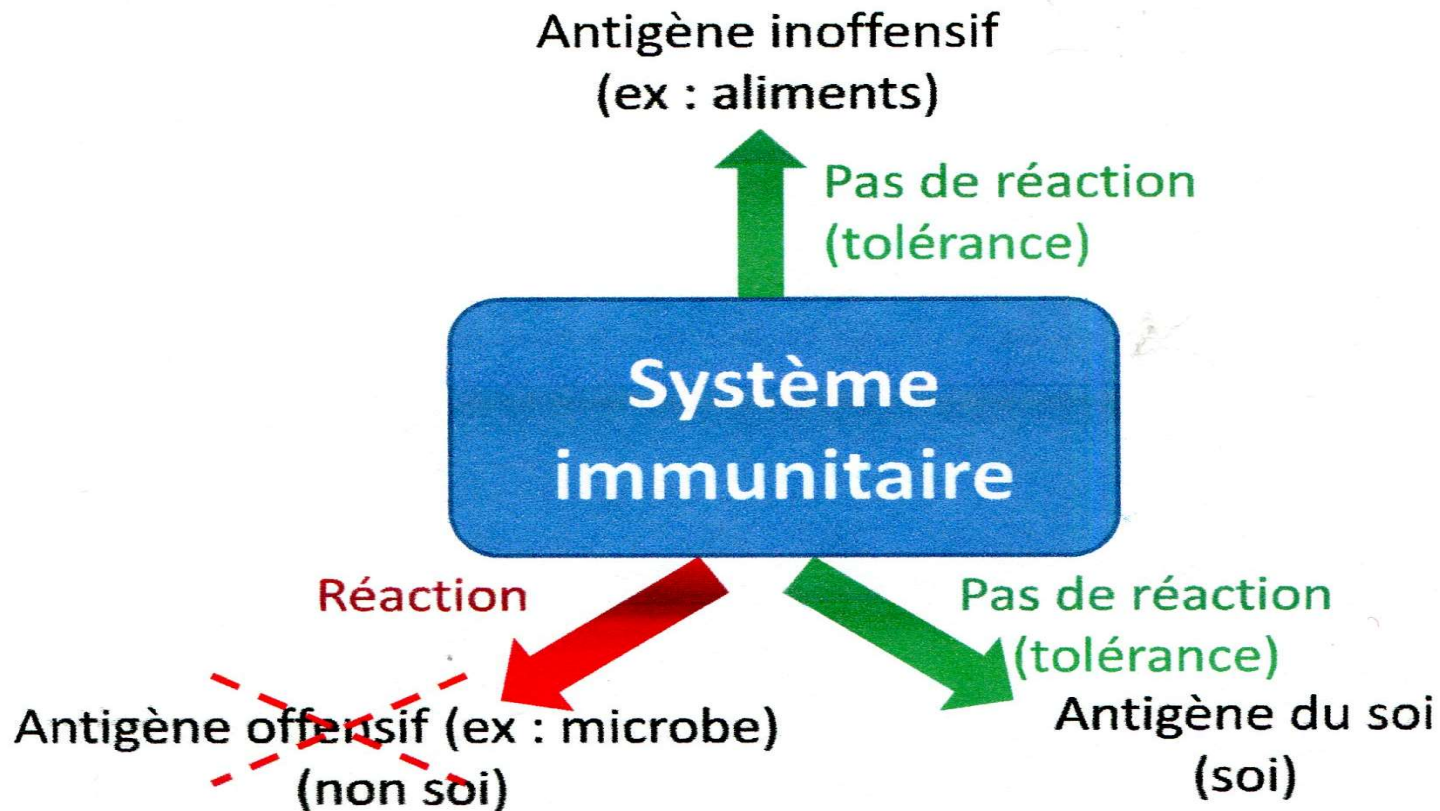
Action

Mémoire



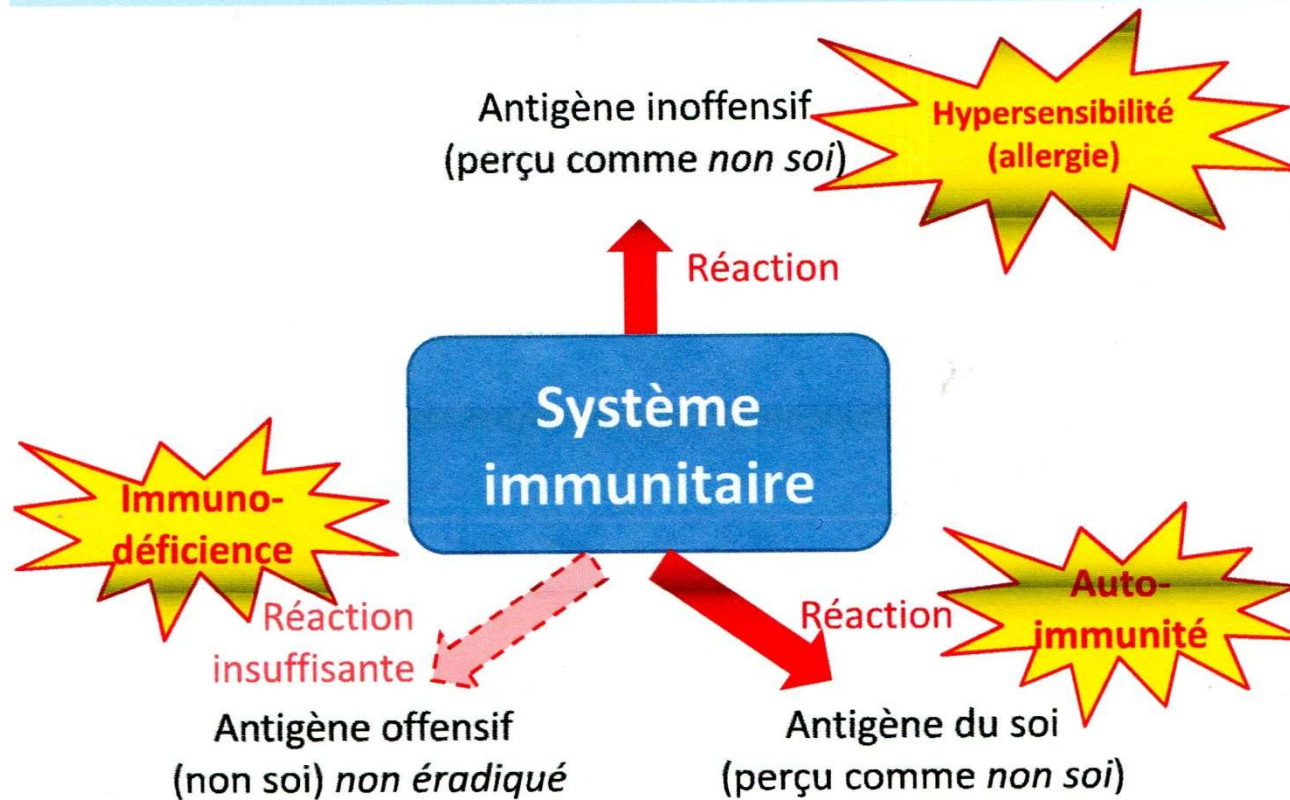
Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Fonctionnement normal / Dysfonctionnements

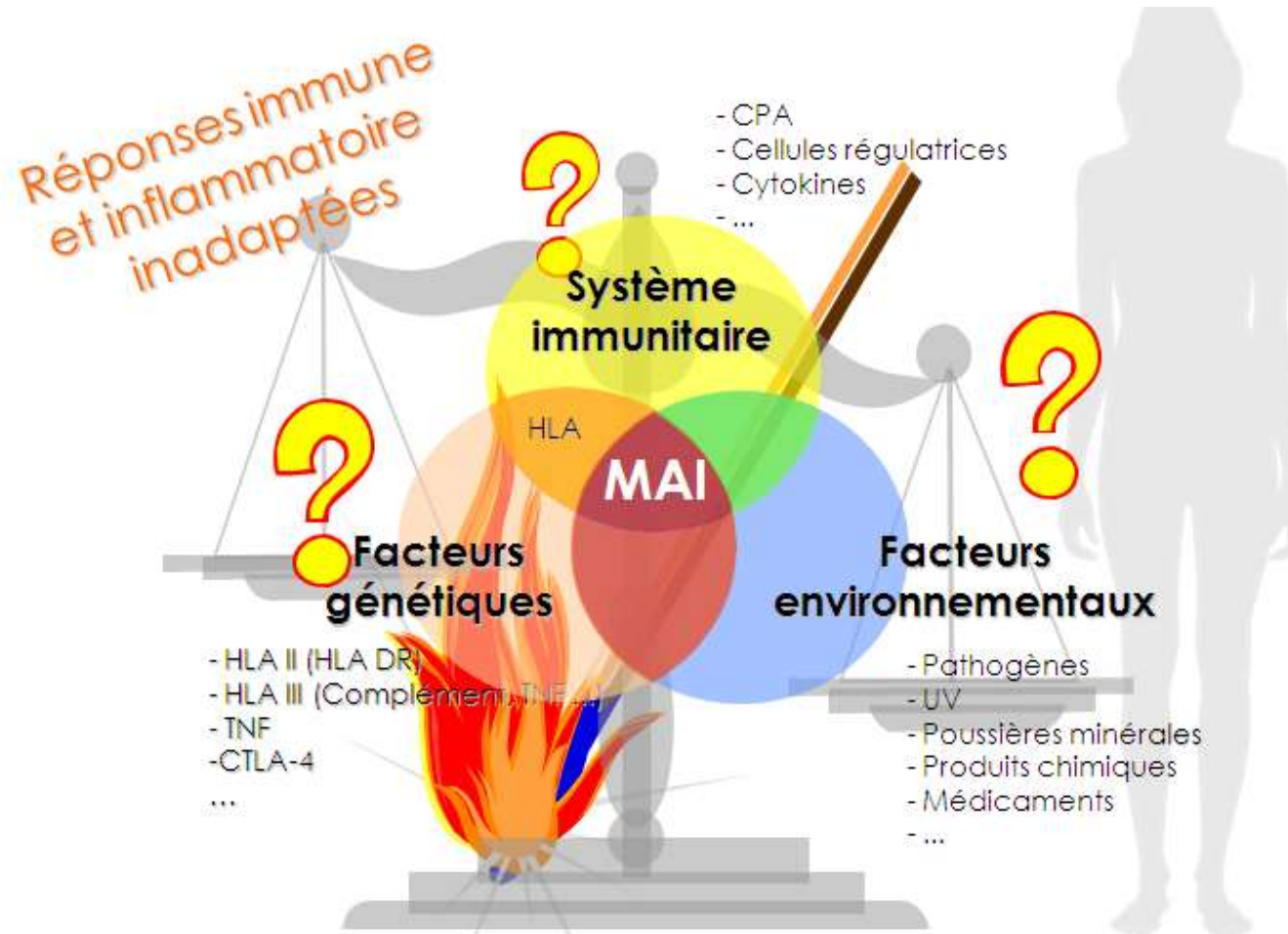


Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Fonctionnement normal / Dysfonctionnements
(immunopathologies)



Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I



Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Présentation des acteurs

3 conditions sont nécessaires pour qu'une réaction immunitaire puisse avoir lieu (nous ne verrons que la 1^{ère})

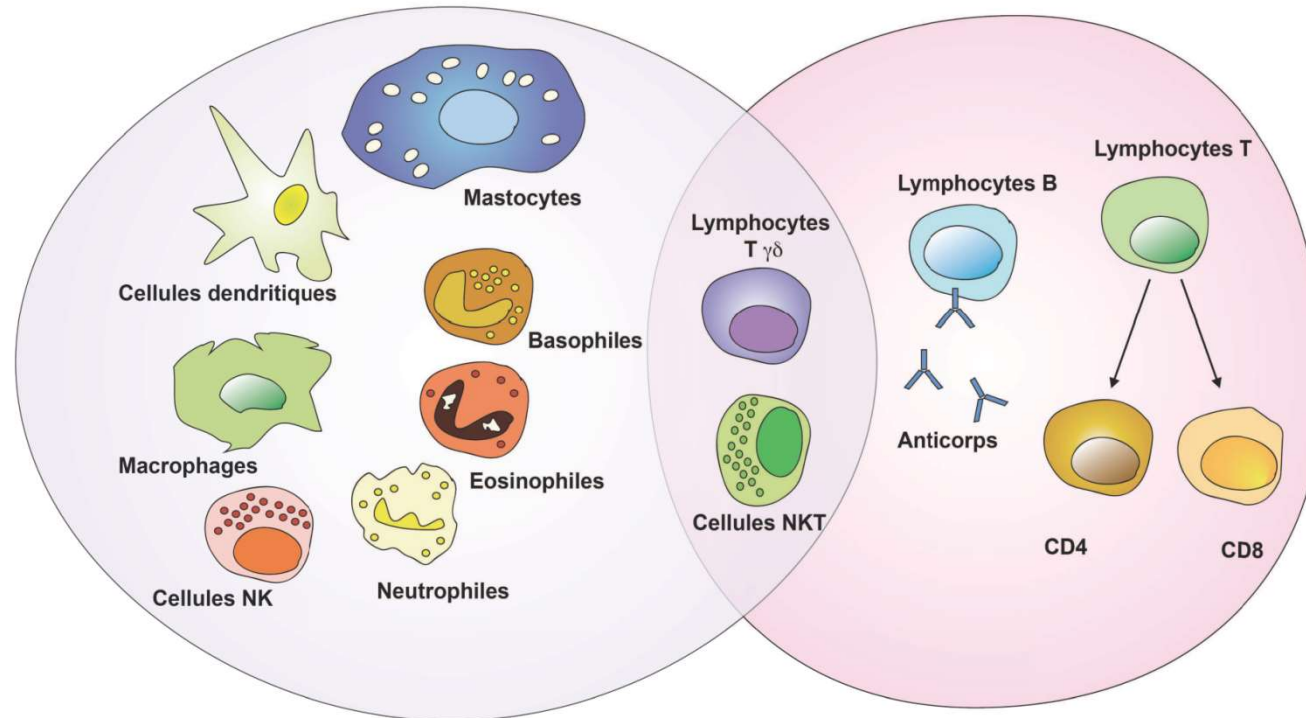


Figure 2 : répartition des cellules du système immunitaire selon leur appartenance à l'immunité innée ou adaptative. On constate que ces deux composantes ne sont pas aussi nettement distinctes avec certaines cellules qui peuvent être rattachées à l'une ou à l'autre selon les circonstances.

Immunité Innée

- Immédiate
- non spécifique
- non restreinte par les CMH I ou II ou autres molécules
- pas de mémoire

Immunité Adaptative

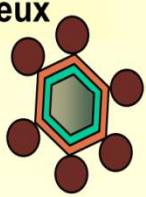
- Non immédiate
- spécifique
- restreinte par les molécules du CMH I pour les LT8 et par les molécules du CMH II pour les lymphocytes T4 ou par les molécules CD1d pour les iNKT
- mémoire

Immunité Adaptative

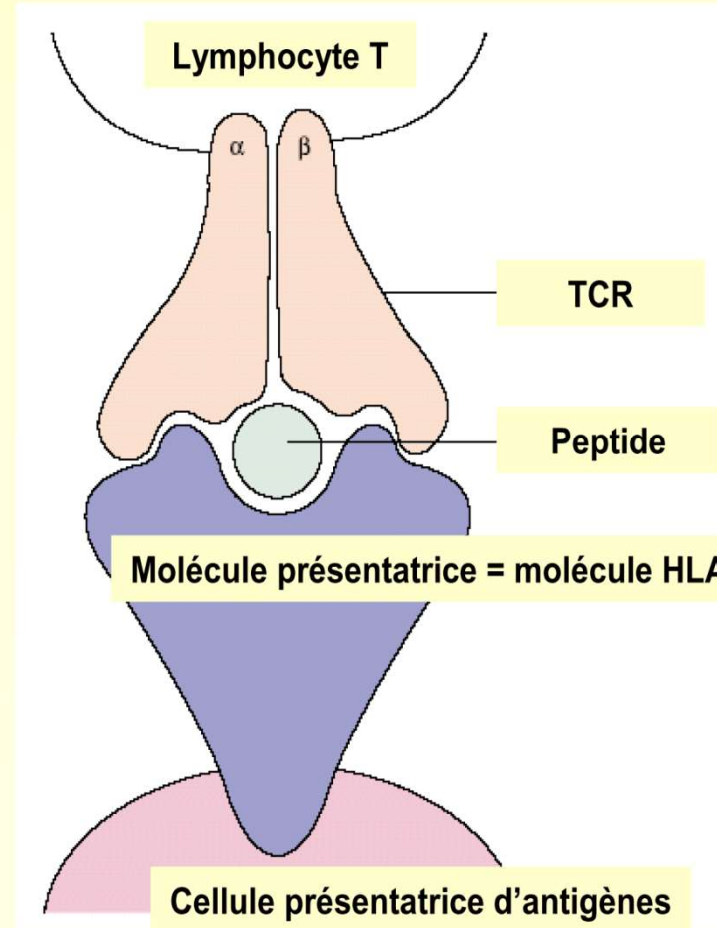
- Non immédiate
- spécifique
- restreinte par les molécules du CMH I (ou HLA de classe 1) pour les LT8 et par les molécules du CMH II (ou HLA de classe 2) pour les lymphocytes T4 ou par les molécules CD1d pour les iNKT
- mémoire

Apprêtement antigénique

Agent infectieux



Cellule présentatrice d'antigène: Cellule Dendritique par exemple



Exploration du Système immunitaire: HLA

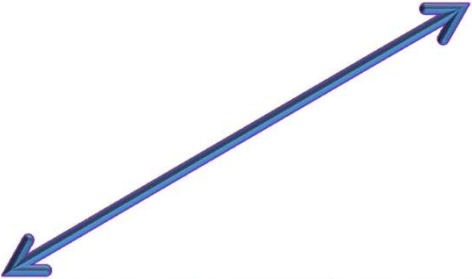
- Sur le chromosome 6
- **Molécules de classe I** : les gènes codant pour ces molécules sont situés au niveau des **HLA-A , B ET C** . Elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD8.
- **Molécules de classe II** : les gènes codant pour ces molécules sont situés au niveau des **HLA-DP , DQ ET DR** . Elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4.

Exploration du Système immunitaire:

HLA Classe 1 : HLA A B C

- Elles sont exprimées à la surface de toutes les cellules de l'organisme sauf les globules rouges, les spermatozoïdes et les neurones.
- Elle a la forme d'une poche où se loge un peptide de 8 à 10 acides aminés qu'elle présente aux lymphocytes T CD8.
- Les peptides présentés sont **d'origine endogène**. (virus)
- On dit que les **Lymphocytes T CD8** sont restreints par le **CMH 1** (ou **HLA de Classe I**)

Exploration du Système immunitaire: HLA Classe 1 : HLA A B C

- Les peptides présentés sont *d'origine endogène*. (virus)
 - On dit que les *Lymphocytes TCD8* sont restreints par le *CMH 1 (ou HLA de Classe I)*
 - **Les lymphocytes T8 vont avoir un rôle primordial dans la lutte antivirale**
- 

Exploration du Système immunitaire:

HLA Classe 2 : DR DQ

- Elles sont exposées à la surface de quelques types de cellules comme : les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B ou encore les lymphocytes T.
- Elles comportent une poche à peptide qui peut accommoder des peptides de taille variable qui sont présentés aux lymphocytes T CD4
- Les peptides présentés sont **d'origine exogène** (bactéries, parasites)
- On dit que les **lymphocytes T CD4 sont restreints par le CMH 2 (ou HLA de classe II)**

Exploration du Système immunitaire: confidentiel

HLA Classe 2 : DR DQ

- Les peptides présentés sont **d'origine exogène** (bactéries, parasites)
 - On dit que les **lymphocytes T CD4** sont restreints par le **CMH 2** (ou HLA de classe II)
 - Les lymphocytes T4 vont avoir un rôle primordial dans la lutte contre les bactéries.
-

Exploration du Système immunitaire immunité adaptative

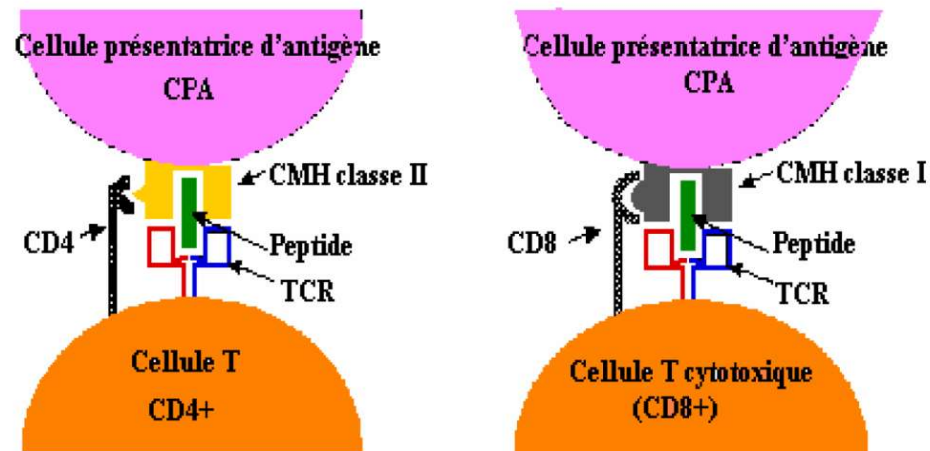



Figure N° 8 : Schéma représentatif de la fonction des molécules HLA dans la réponse immunitaire.

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

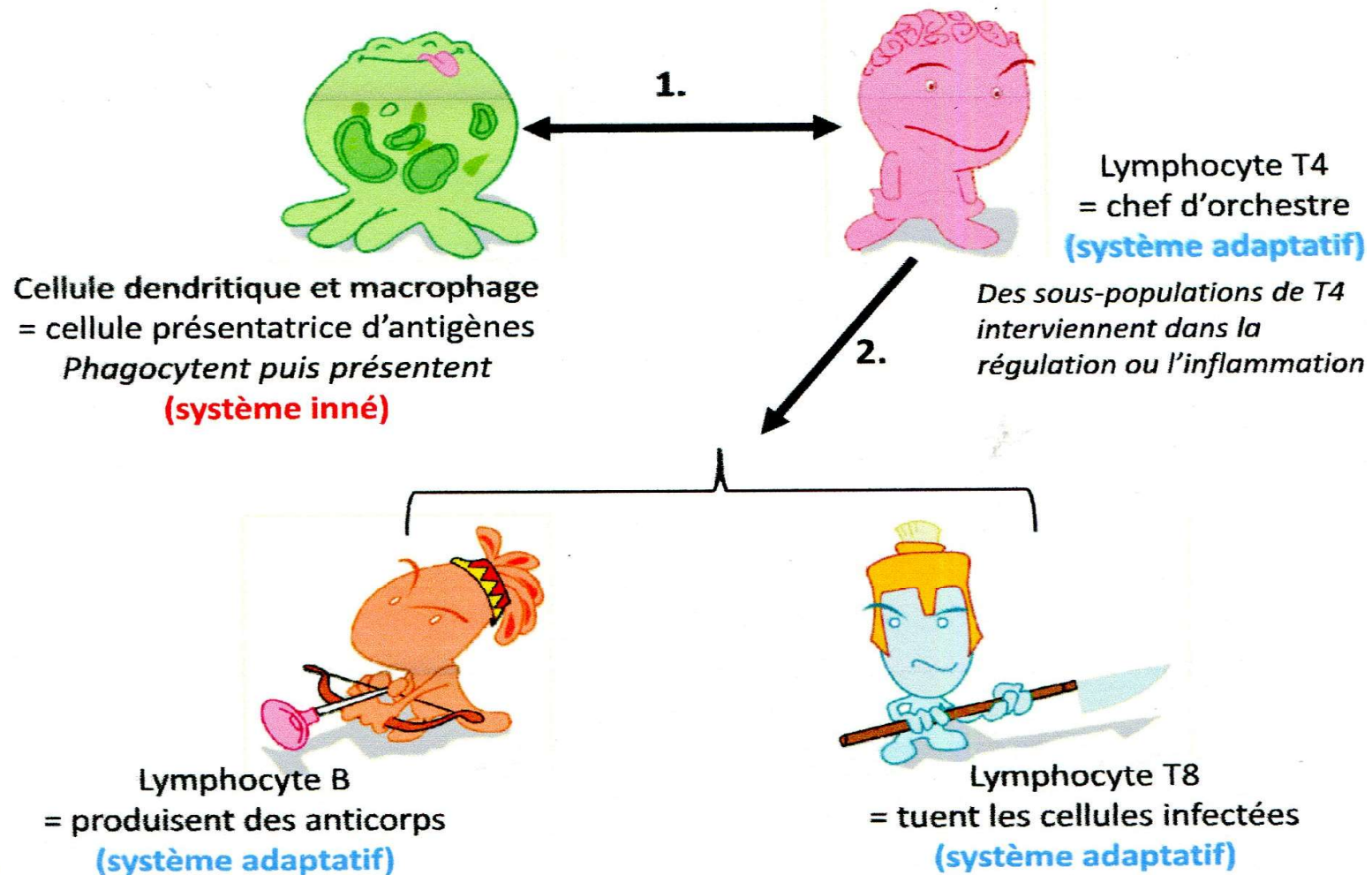
Résumé pour qu'une réaction immunitaire faisant appel à l'immunité adaptative puisse avoir lieu :

- 1) Présentation par la CPA d'un fragment d'antigène (sous forme de peptide) aux lymphocytes T4 et T8 grâce aux HLA de classe I et II
 - 2) Présence de molécule de costimulation (ou de coinhibition pour arrêter la réaction)
 - 3) Environnement cytokinique
- 

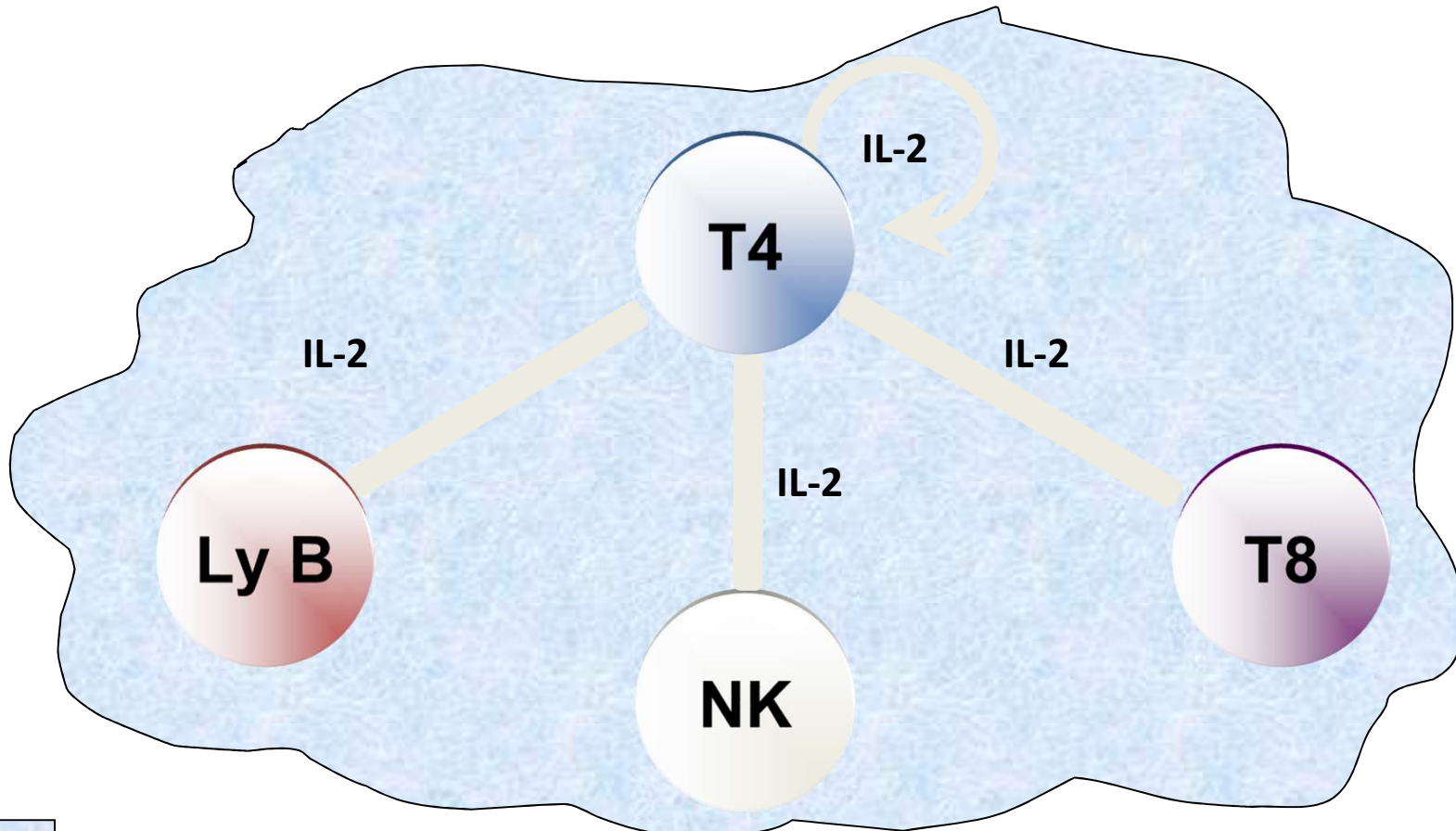
Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Lymphocytes T (immunité cellulaire adaptative)	Lymphocytes B (immunité humorale adaptative)	Lymphocytes NK (immunité cellulaire innée)
<p>Lymphocytes T matures :</p> <pre> graph TD CD3[CD3+] --> CD4[CD4+] CD3 --> CD8[CD8+] CD4 --> H[Helpers] CD8 --> C[Cytotoxiques] H --> RCD4CD8[Rapport CD4/CD8] C --> RCD4CD8 </pre> <p>CD4+ (Helpers) → Rapport CD4/CD8</p> <p>CD8+ (Cytotoxiques) → Rapport CD4/CD8</p>	<p>Lymphocytes B totaux :</p> <p>CD19+ → Plasmocytes → Immunoglobulines</p> <p>IgA , IgG, IgM</p>	 NK Totaux : CD3- CD56+ Sous population CD3- CD57+ Rapport CD57/CD56

T4 = chef d'orchestre



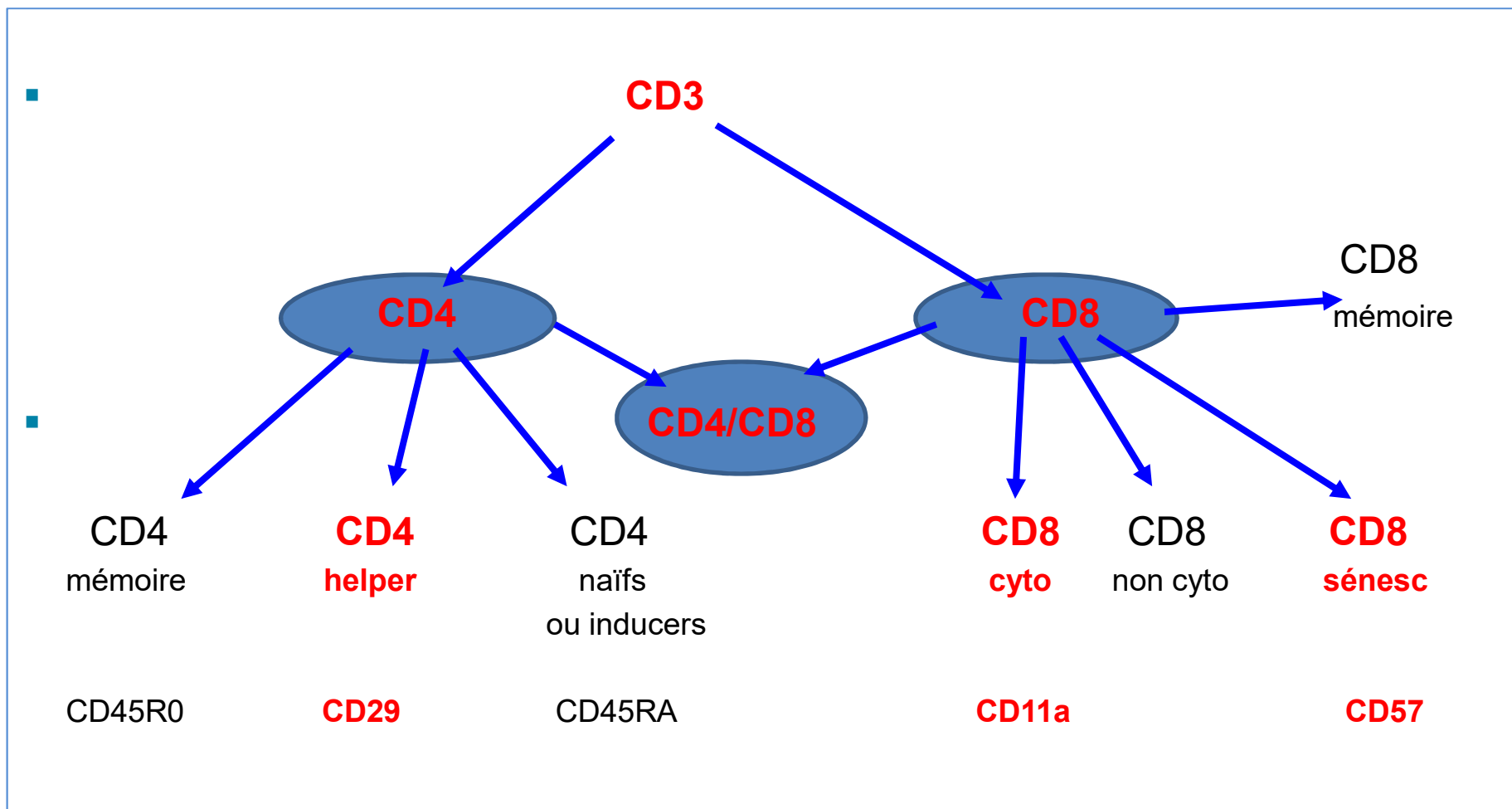
T4 = chef d'orchestre



RsIL-2 : récepteur soluble à l'IL-2

Exploration du Système immunitaire : sll2r

- sll2r = récepteur soluble à l'interleukine 2
- Plus son taux est élevé, plus le système immunitaire est sollicité



Exploration du Système immunitaire : rapport T4/T8

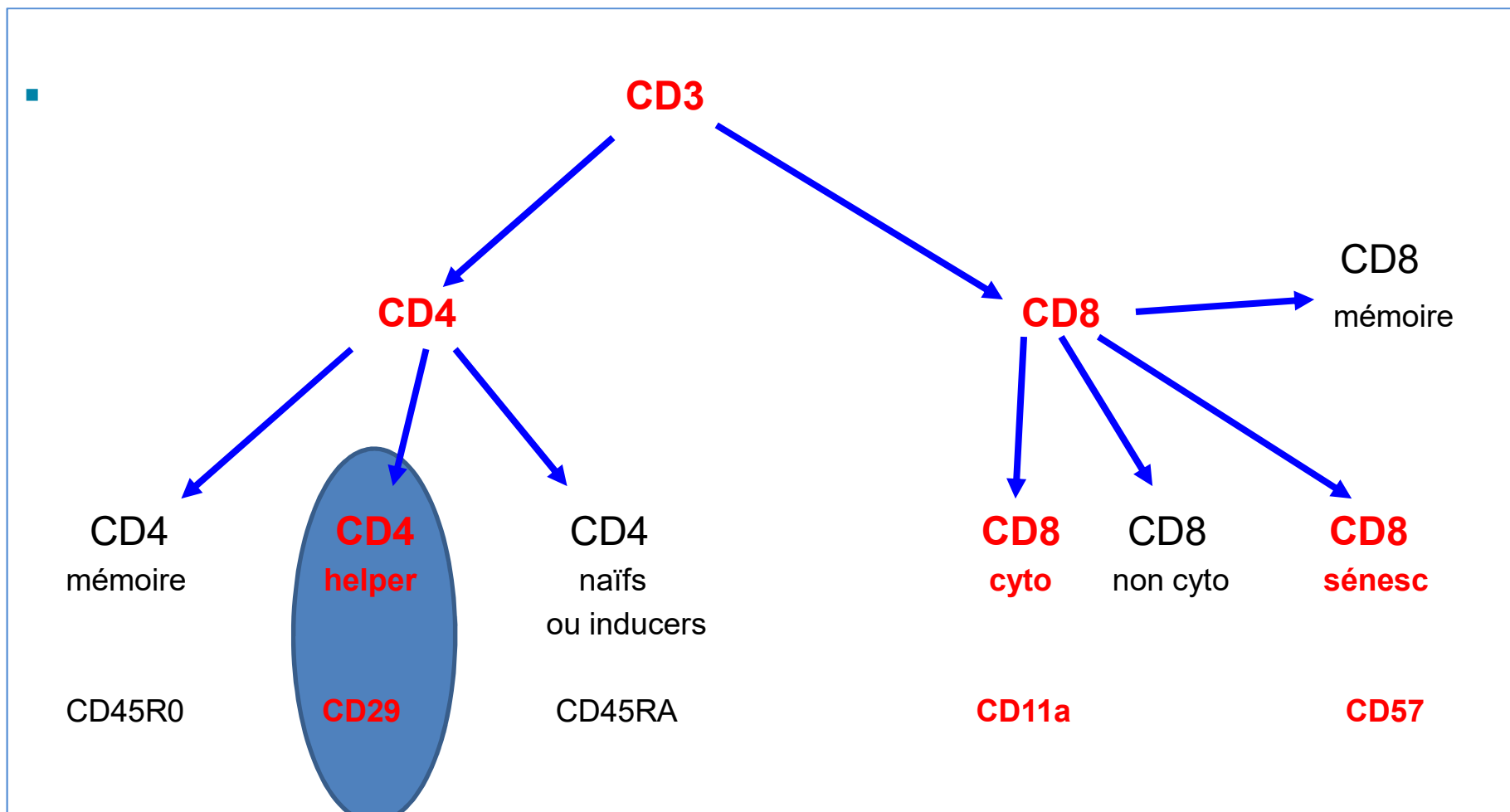
Plus ce rapport est élevé, plus le système immunitaire est actif et il est donc très fréquemment élevé dans les maladies auto-immunes de système

Un rapport bas est fréquemment trouvé dans les agressions virales, voire néoplasiques



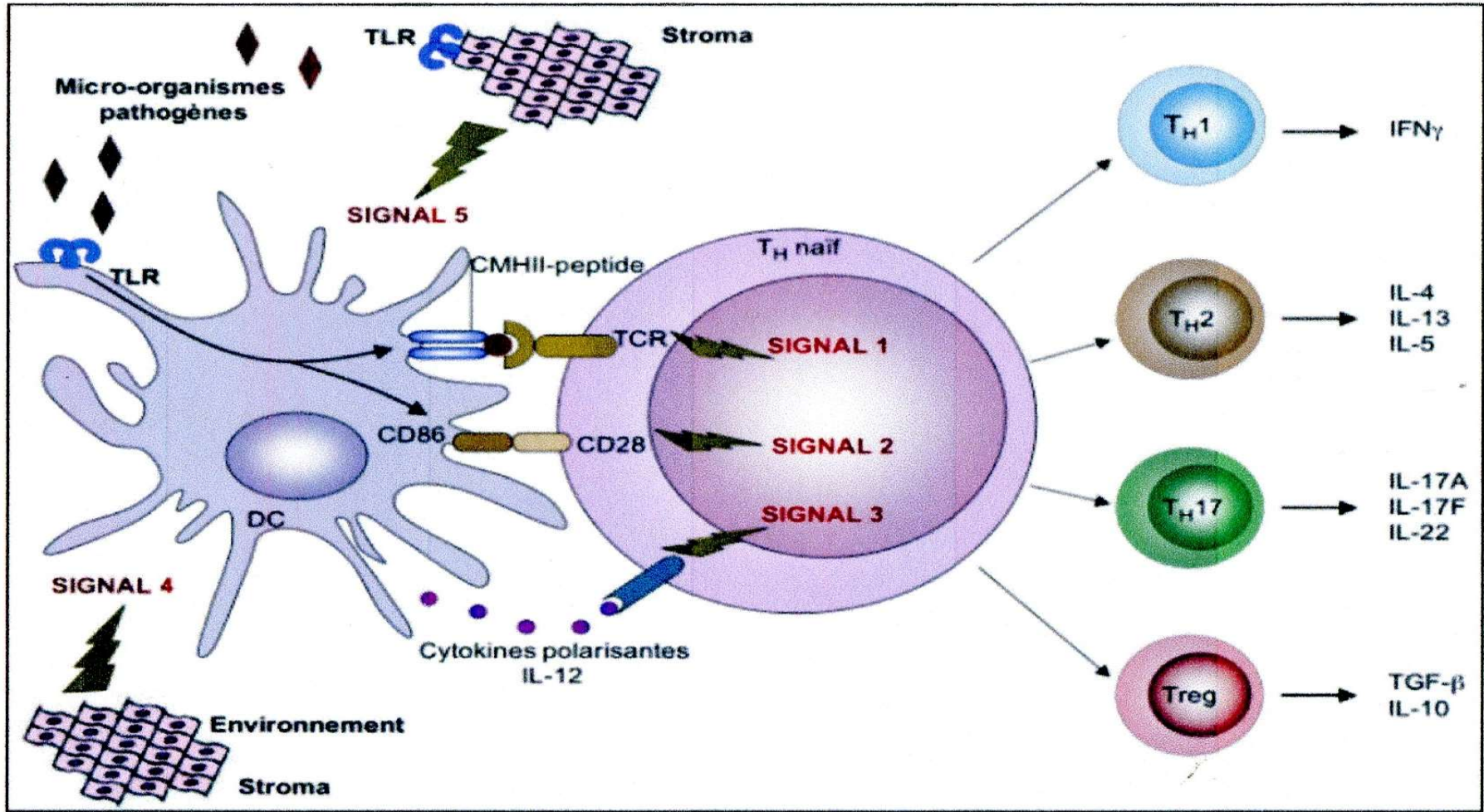
Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

- Traditionnellement :
- Les lymphocytes T4 = lymphocytes helpers =TH
Si tous les T4 sont CD4+, tous ne sont pas
Thelpers (T4 naïfs, T4 mémoires)
- Les lymphocytes T8 = lymphocytes cytotoxiques
Si tous les T8 sont CD8+, tous ne sont pas
cytotoxiques (T8 naïfs, T8 mémoires)



Exploration du Système immunitaire

CD4 Helpers



Exploration du Système immunitaire

Th17

Les lymphocytes Th17 sont impliqués dans différents aspects de l'immunité, notamment dans le maintien de la flore intestinale, dans le contrôle de l'immunité mucoale, et ils jouent un rôle protecteur fondamental dans les infections fongiques (*Candida et Aspergillus sp*) (Ivanov II, et al. 2007) et bactériennes (*C. Rodentium et S. Typhinurium*), de par leur production massive d'IL-17.

Exploration du Système immunitaire

Th17

Principaux agents pathogènes induisant
préférentiellement une réponse TH17 :

Propionibactérium

Hélicobacter

Mycobacterium

Candida

Aspergillus

Mycoplasma



RESUME TH1 TH2 TH17

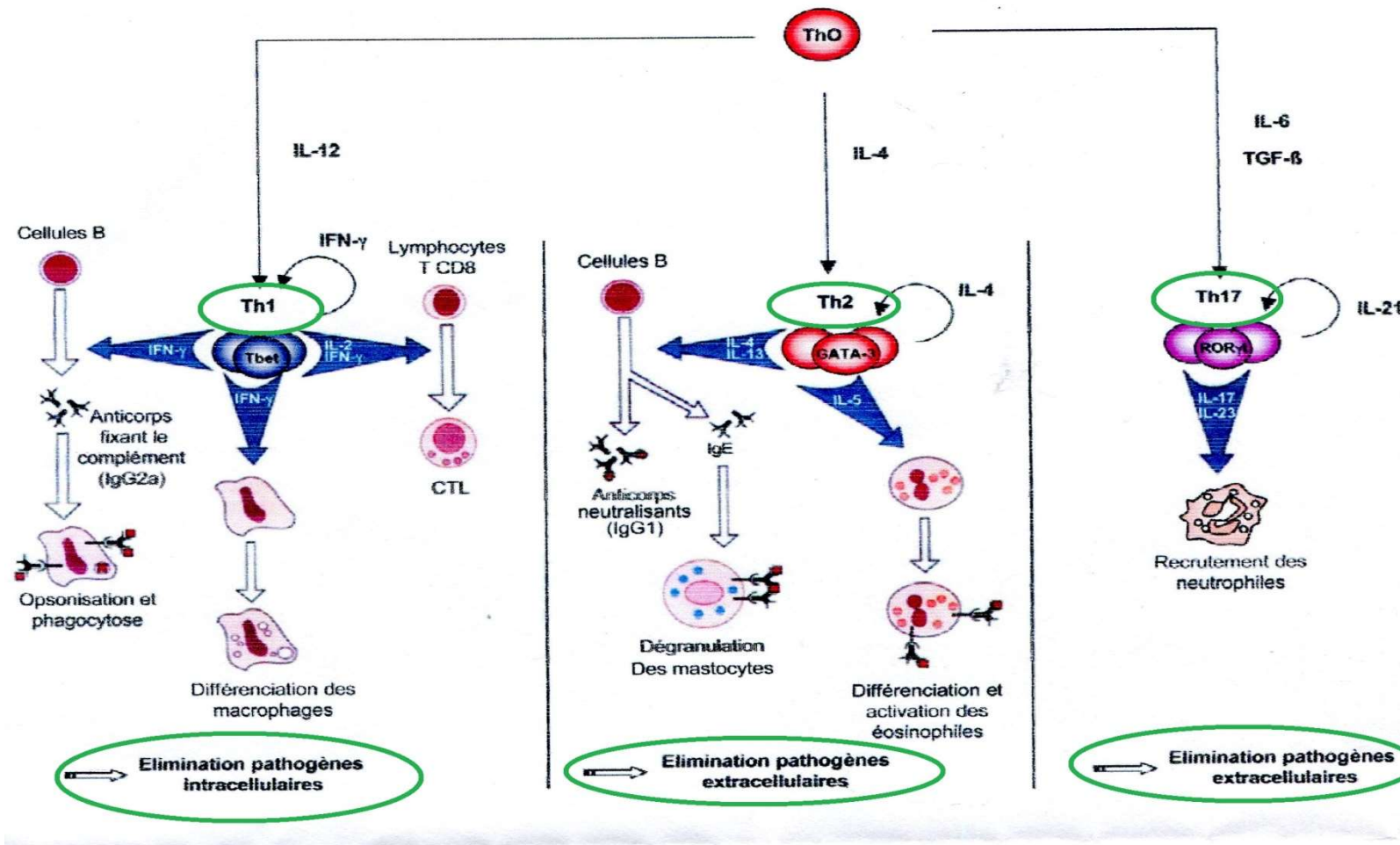


Figure 7. Hétérogénéité des sous-populations T CD4.

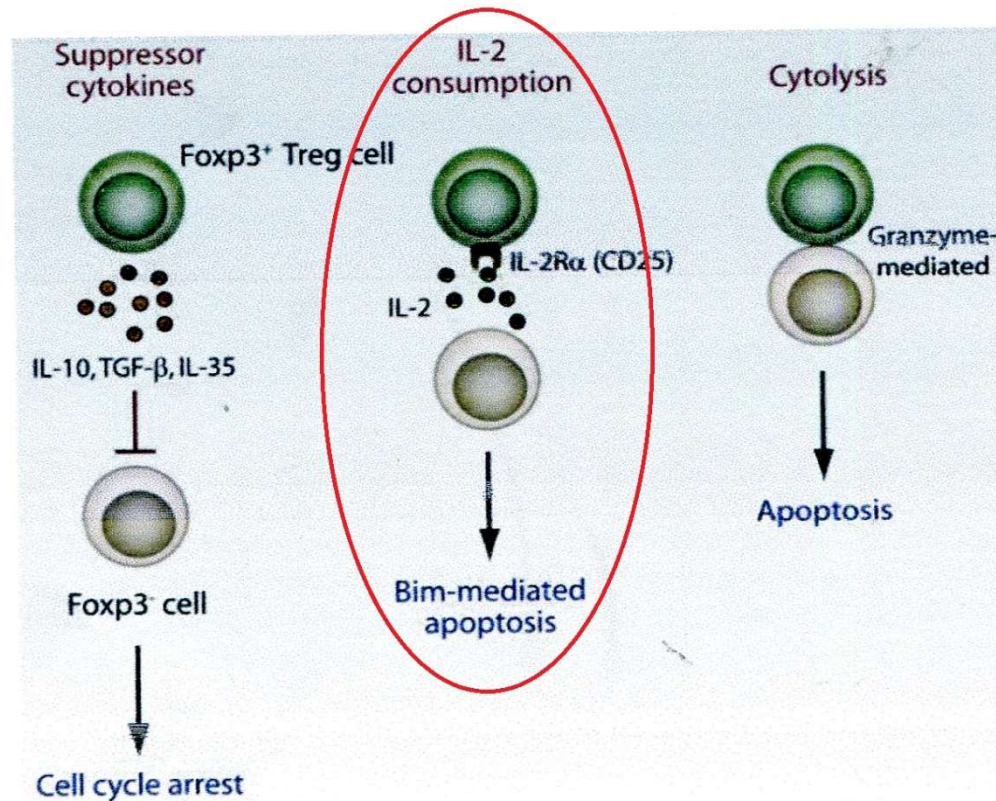
Exploration du Système immunitaire CD4 Helpers

TH1 TH2 TH17 = système immunitaire actif

Mais il faut bien arrêter la réaction immunitaire
= Treg (T4 régulateurs)

Exploration du Système immunitaire

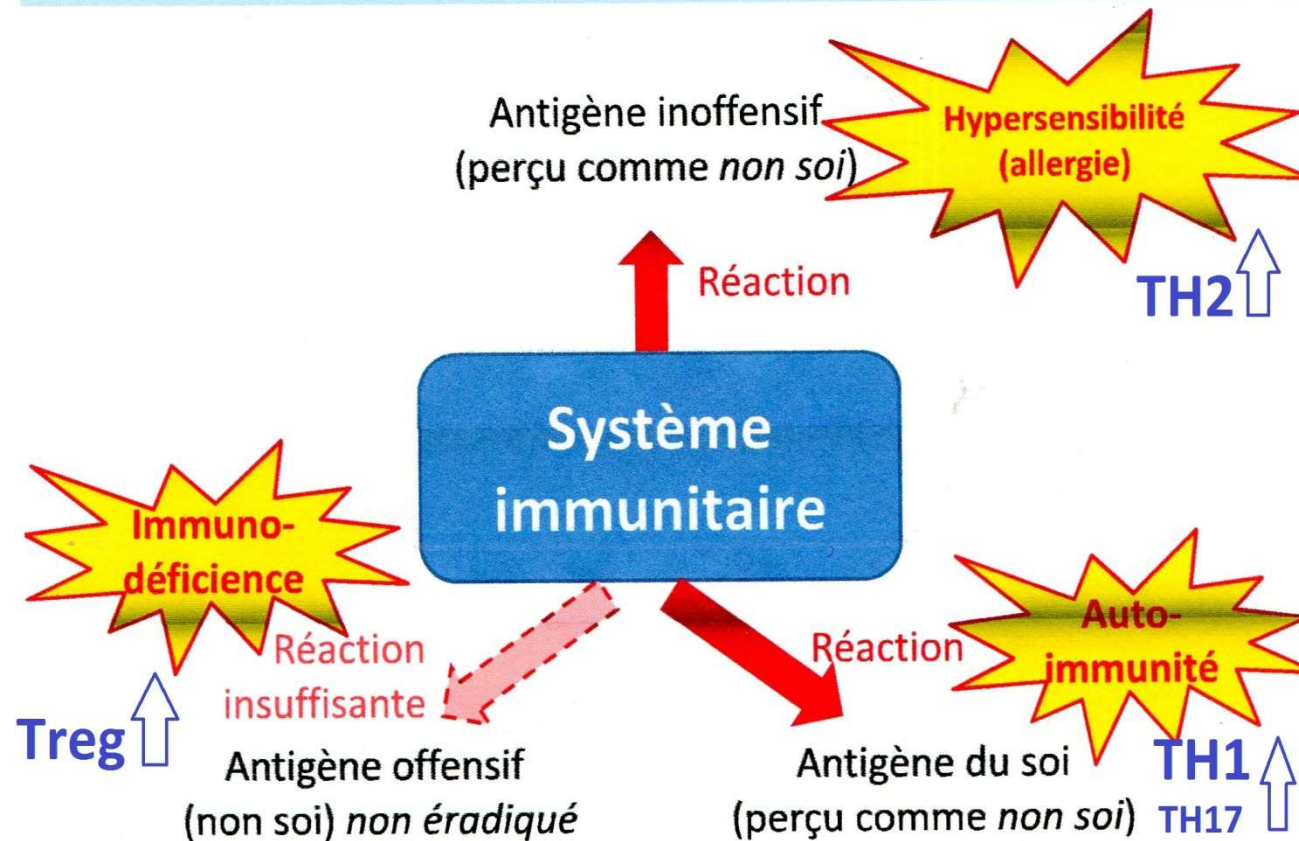
Treg



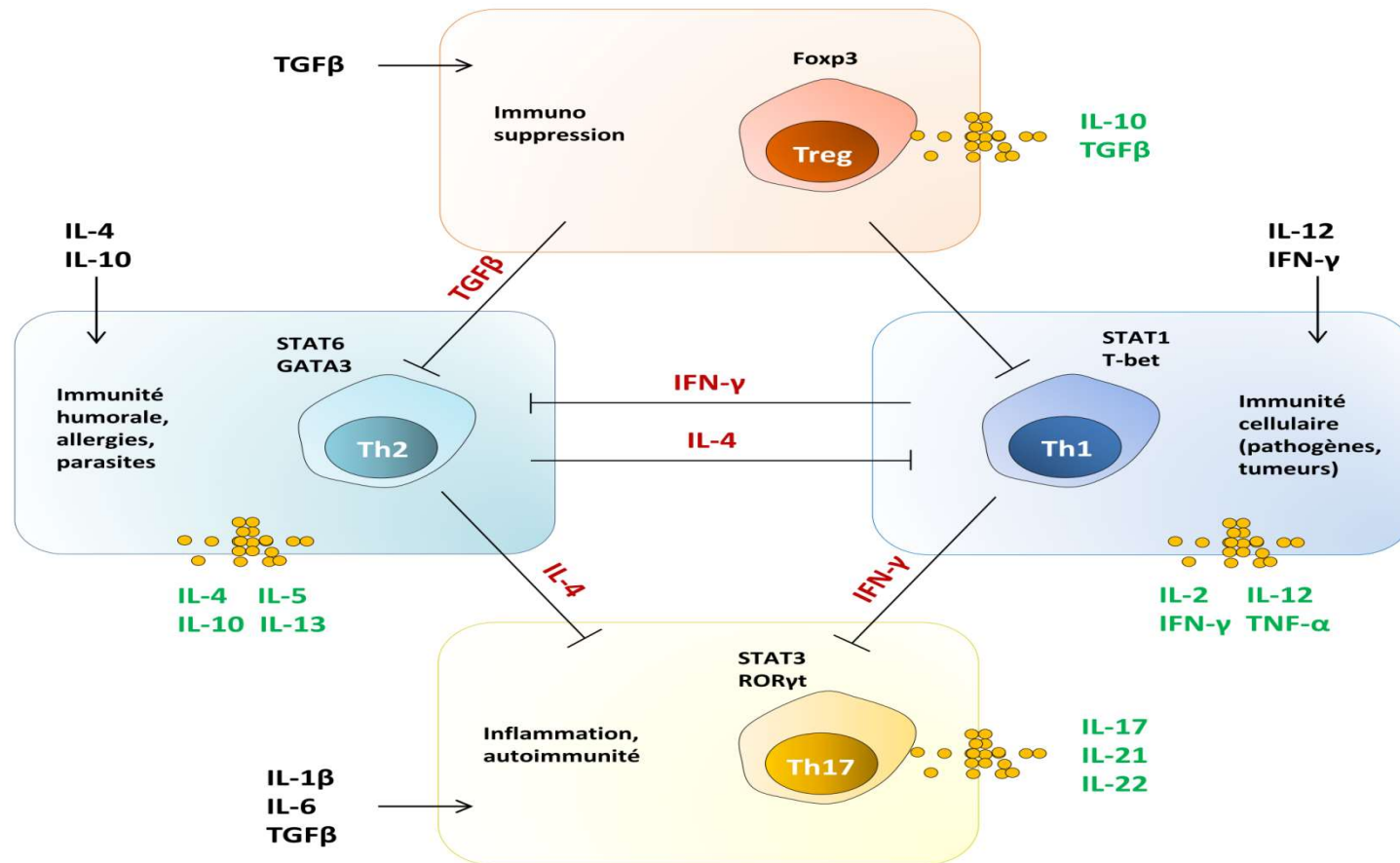
Shevach E, *Immunity*. Mai 2009, Volume 30, Issue 5, Page 636-45.

RESUME TH1 TH2 TH17

Fonctionnement normal / Dysfonctionnements
(immunopathologies)

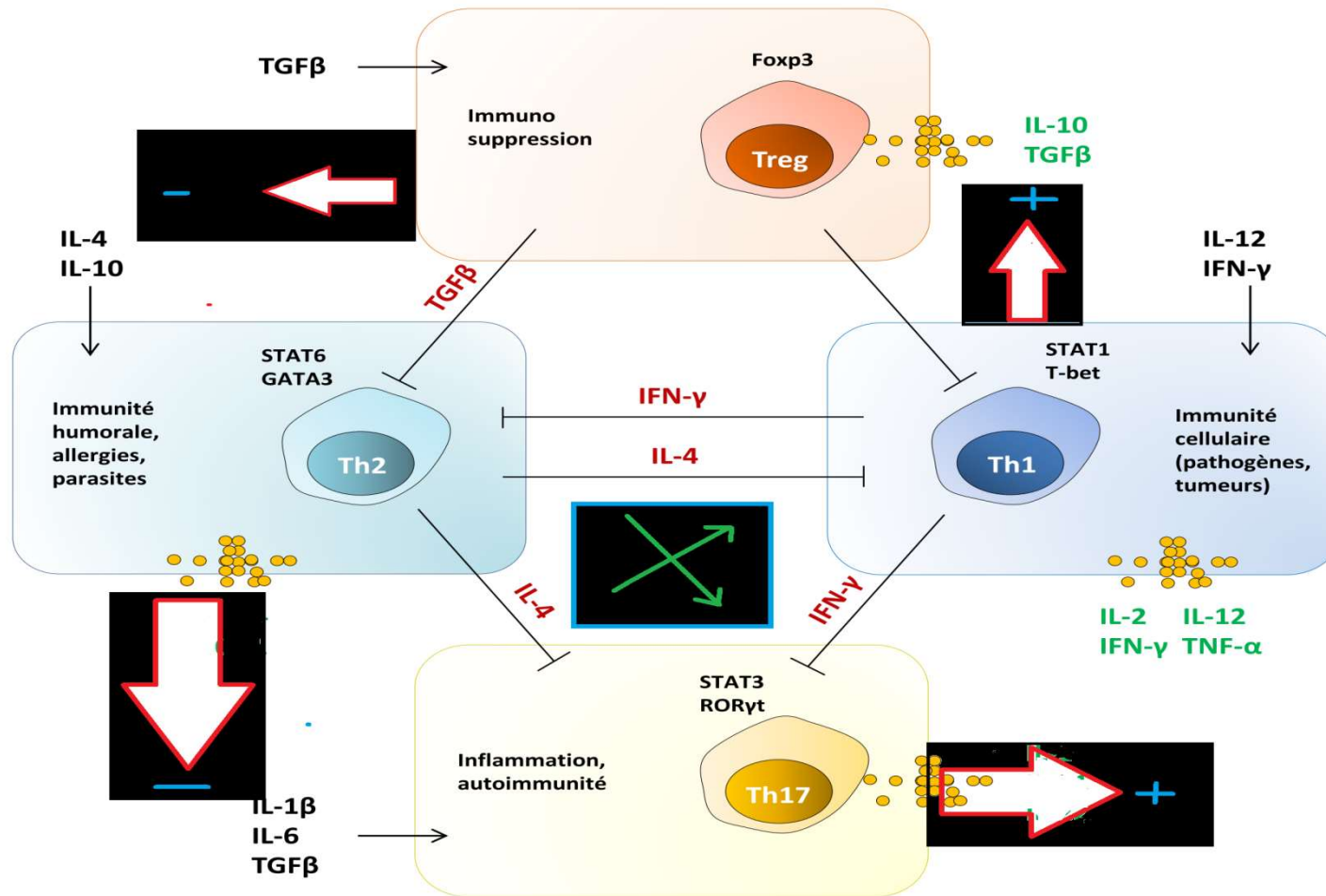


Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I



Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

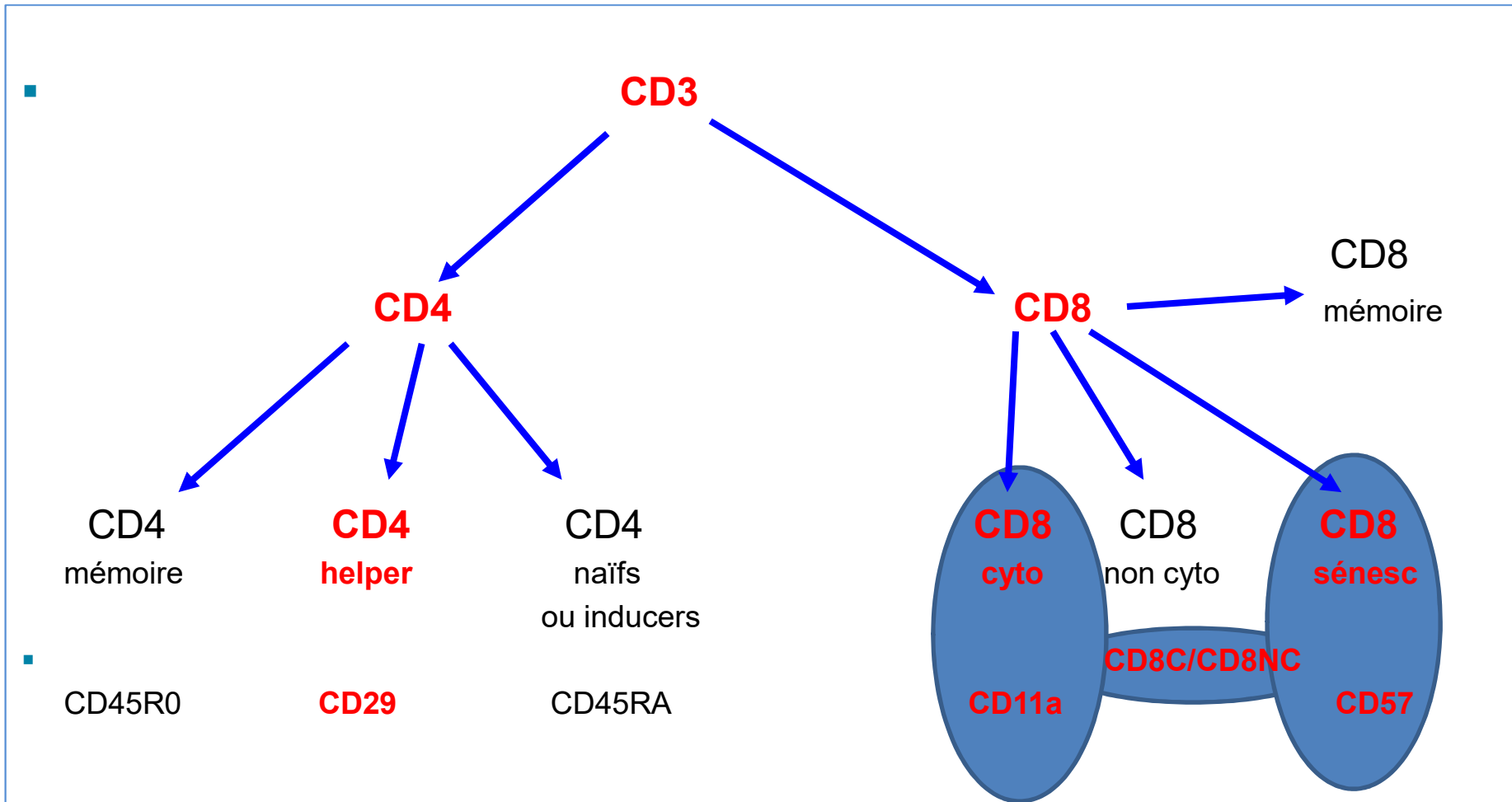
Confidentiel



Exploration du Système immunitaire

Une association TH1 élevé et Treg abaissé est en faveur d'un état auto-immun

Inversement, une diminution des TH1 et Treg élevé est en faveur d'un système immunitaire déficient



Exploration du Système immunitaire :

CD8 cytotoxiques

- Par un double marquage, nous allons doser les CD8 Cytotoxiques et les CD8 sénescents (qui sont aussi cytotoxiques)
- Cela nous permettra d'avoir le rapport
CD8c/CD8nc

Exploration du Système immunitaire : CD8 cytotoxiques

- Plus ce rapport est élevé, plus le système immunitaire est actif
- Plus ce rapport est bas, plus le système immunitaire est déficient
- Plus les T8 sénescents sont bas, plus le système est déficient

Exploration du Système immunitaire :

B lymphocytes

- B lymphocytes (CD19+) : il n'ya pas de corrélation entre le taux de Blymphocytes et une pathologie (sauf LLC et atteintes de la lignée B)

Exploration du Système immunitaire : résumé

Pour débiter : TH1 TH2 TH17 Treg et étude des
balances TH1/TH2 et TH17/Treg

Rappel : augmentation des TH1 et diminution
des Treg fréquent dans les MAI

Exploration du Système immunitaire : résumé

- TYPAGE PLUS COMPLET

CD3 + : lymphocytes matures

CD3+ CD4 + : lymphocytes T4 totaux

CD3+ CD8 + : lymphocytes T8 totaux

rapport CD4/CD8

CD3+ DR+ : lymphocytes T activés totaux (éventuellement T4 activés et T8 activés)

CD19 + : lymphocytes B totaux

CD3- CD56 + : lymphocytes NK totaux

CD3- CD57 + : sous population de NK

rapport CD57/CD56

CD3+ CD8+ CD11a+ : lymphocytes T8 cytotoxiques

CD3+ CD8+ CD11a- : lymphocytes T8 non cytotoxiques

rapport T8c/T8nc

CD3+ CD8+ CD57+ : lymphocytes T8 sénescents

Exploration du Système immunitaire : prescriptions

- 1) Typage lymphocytaire avec :
TH1, TH2, TH17, Treg : **50 euros**

- 2) Typage lymphocytaire avec :
TH1, TH2, TH17, Treg 50 euros
lymphocytes T4,T8,tactivés, NK, Blymphos, T8c/T8nc 62 euros
Total : **112 euros**

- 3) Typage lymphocytaire avec :
TH1, TH2, TH17, Treg 50 euros
lymphocytes T4,T8,tactivés, NK, Blymphos, T8c/T8nc 62 euros
récepteur à l'Interleukine 2 27 euros
Total : **139 euros**

M.A.I EVOLUTIVE

Demande du: 18/11/2014 14:53

Prélèvement: 18/11/2014 14:53:05

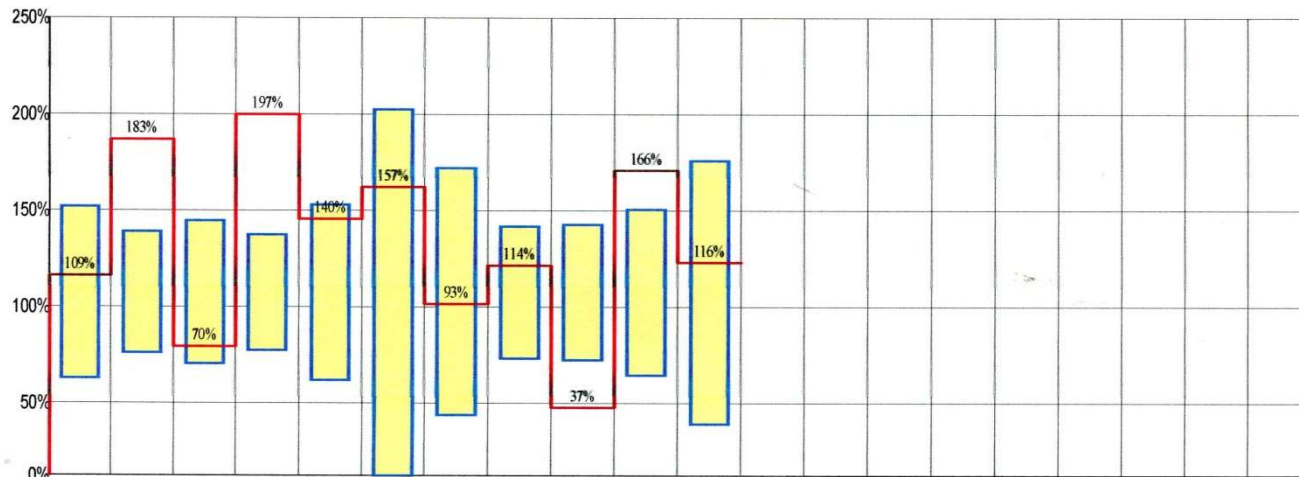
Docteur: SARAMA

Adresse:

Commentaires Techniques:

Interprétation:

Tube(s):4



	LYMPHO	CD4	CD8	T4_T8	B_LYMP	T_ACT	NK_TOT	T8_CYTO	T8_NC	T8C_T8NC	T8_SEN								
Conc.	2520	1512,0	403	* 3,75	378	118	219	252	*101	* 2,50	129								
Inf.	1224	552,8	351	1,30	140	0	77	141	171	0,82	31								
Sup.	3396	1097,3	799	2,50	400	150	393	299	373	2,18	191								
Unité	/mm ³	/mm ³	/mm ³		/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³		/mm ³								

Légende

— Résultats courants
— Antériorité
— Atlas
— Valeurs normales

Vérfifié le _____ par _____ . Signature: _____

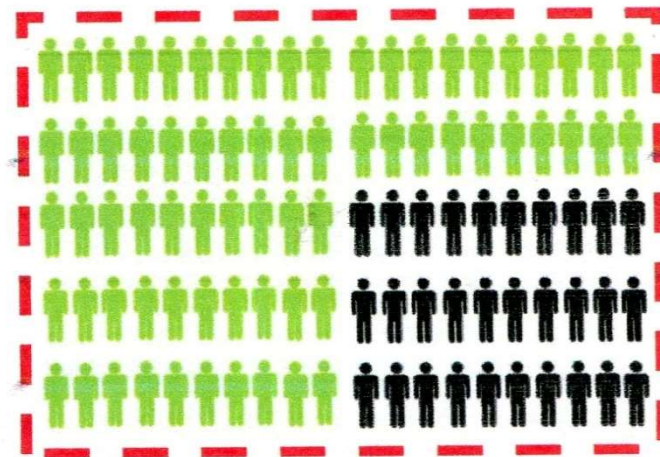
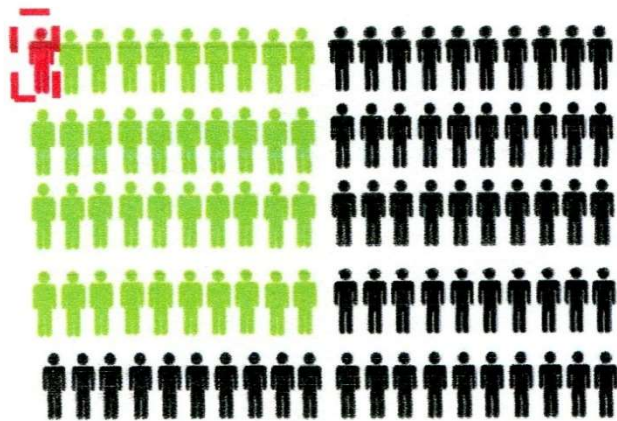
Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

- Le Groupage HLA : certains allèles sont en rapport avec des maladies auto-immunes
- 97% des patients atteints de SPA sont porteurs du HLA B27 mais seulement 5 % des gens qui naissent B27 vont développer une SPA au cours de leur vie.

Exploration du Système immunitaire : le groupage HLA

Population générale :
20 % HLA-DR4 (dont 2% malades)

Personnes atteintes de polyarthrite
rhumatoïde :
70% HLA-DR4



Gène de susceptibilité HLA DR4 :
Ni nécessaire, ni suffisant

Exploration du Système immunitaire

On peut dire que le HLA de chaque individu n'est responsable de rien mais intervient dans tout.

Il y a environ 200 000 protéines HLA par cellule

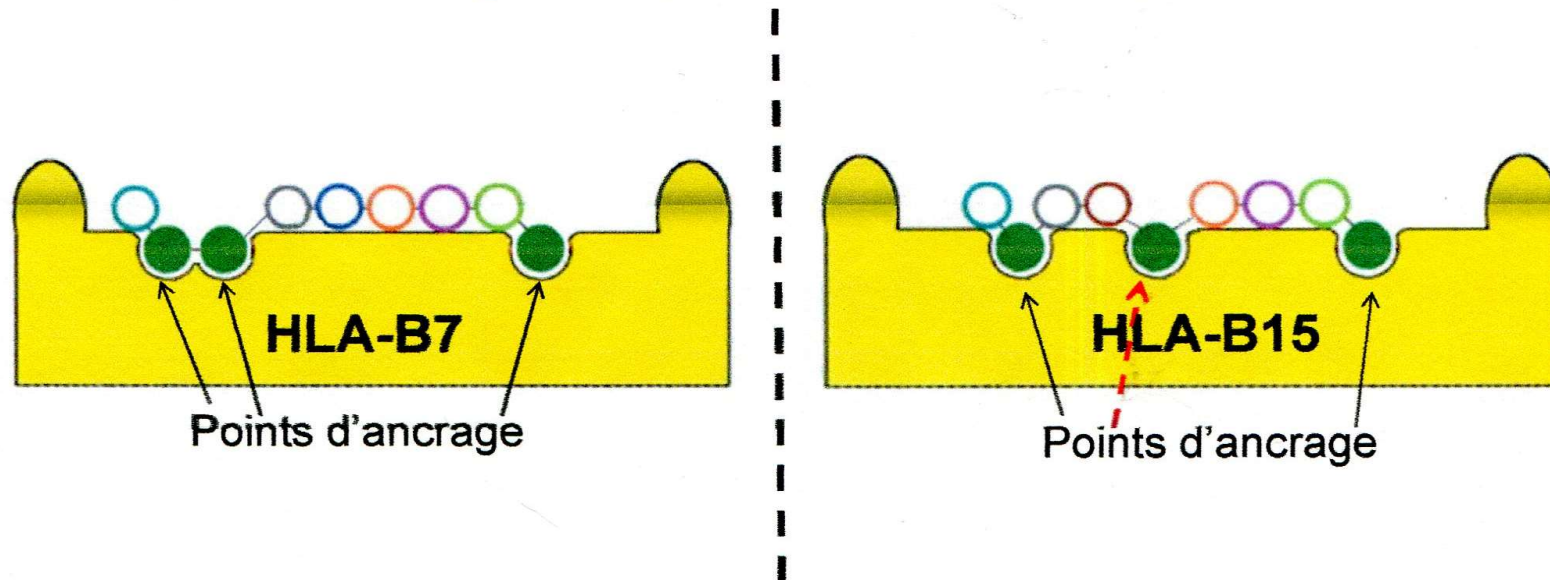
Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

Résultat HLA (en ancienne nomenclature)

- HLA A1 A3
B8 B35
Cw6 Cw9
- HLA DR4 DR17 (DR3)
DQ2 DQ4

Exploration du Système immunitaire : le groupage HLA

Variété des antigènes présentés par \neq protéines HLA



Ces protéines HLA-B ont des sillons *légèrement* différents, notamment elles n'ont *pas exactement* les mêmes points d'ancrage pour l'antigène.

=> Ces deux protéines HLA-B ne présenteront pas avec la même « efficacité » un antigène donné.

CAUSES D'APPARITION DE LA M.A.I

- **RUPTURE DE LA TOLERANCE IMMUNITAIRE:** nous avons des lymphocytes T et B autoréactis (dirigés contre nous) mais inactifs : c'est la tolérance immunitaire.

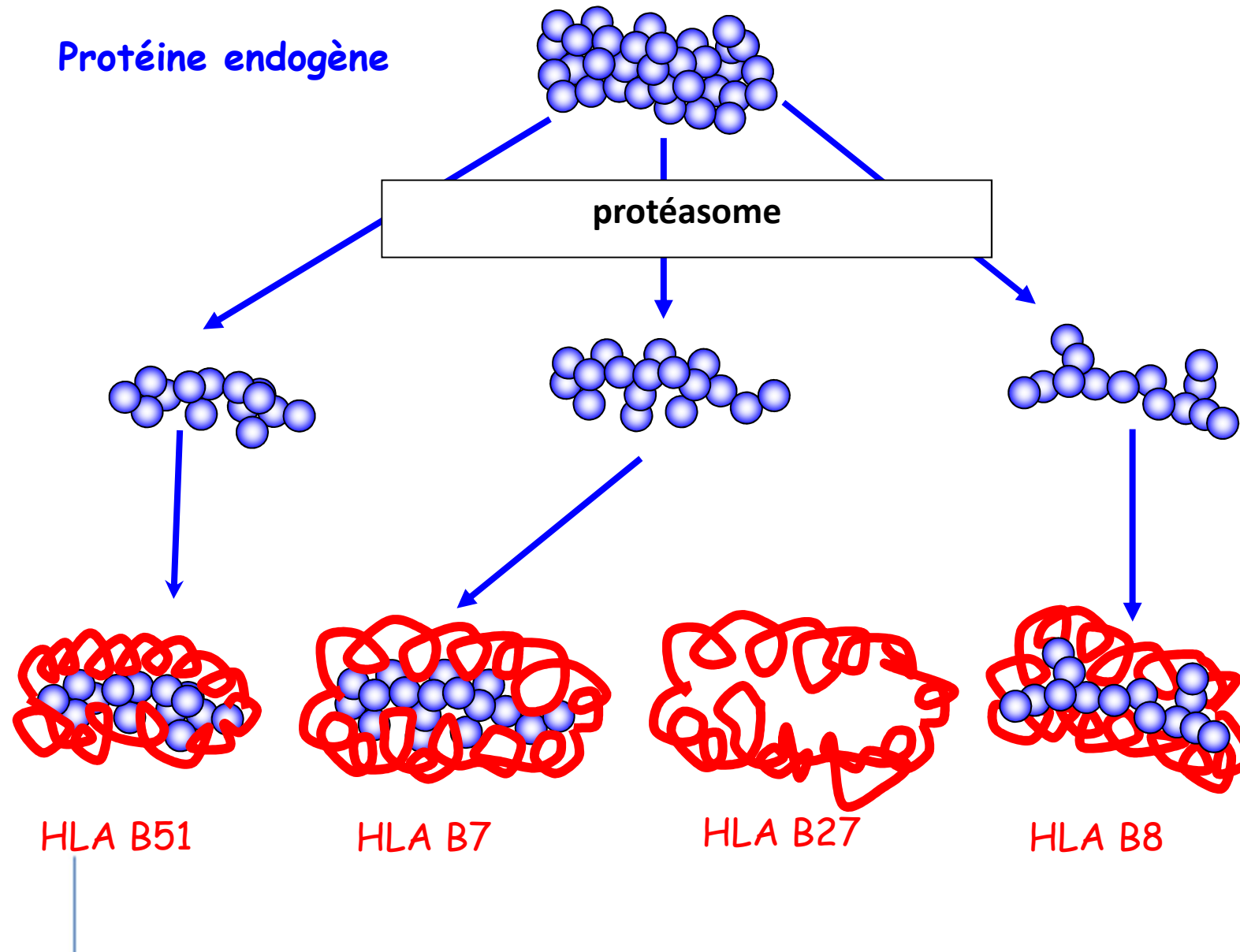
Non lié au Groupage HLA

- **REACTION CROISEE :** (mimétisme moléculaire) il y a une similarité de séquence entre des antigènes microbiens (par exemple *Klebsiella pneumoniae* et HLA-B27 lui-même). Il y a aussi similarité entre des peptides microbiens et HLA (peptides du soi) (exemple : *arthrites de la maladie de Lyme* : peptide de OspA+HLADRB1*0401

Fortement lié au Groupage HLA

- **INTENSITE DE LA REPONSE IMMUNE :** vis-à-vis d'un agent environnemental (exemple : *maladie coeliaque*). Association de peptide du gluten avec les molécules DQ2 .

Fortement lié au Groupage HLA



CAUSES D'APPARITION DE LA M.A.I

- **RUPTURE DE LA TOLERANCE IMMUNITAIRE:** nous avons des lymphocytes T et B autoréactifs (dirigés contre nous) mais inactifs : c'est la tolérance immunitaire.

Non lié au Groupage HLA

- **REACTION CROISEE :** (mimétisme moléculaire) il y a une similarité de séquence entre des antigènes microbiens (par exemple *Klebsiella pneumoniae* et HLA-B27 lui-même). Il y a aussi similarité entre des peptides microbiens et HLA (peptides du soi) (exemple : *arthrites de la maladie de Lyme* : peptide de OspA+HLADRB1*0401)

Fortement lié au Groupage HLA

- **INTENSITE DE LA REPONSE IMMUNE :** vis-à-vis d'un agent environnemental (exemple : *maladie coeliaque*). Association de peptide du gluten avec les molécules DQ2 .

Fortement lié au Groupage HLA

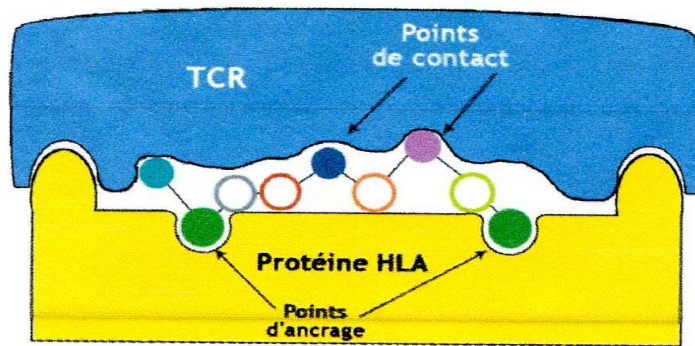
CAUSES D'APPARITION DE LA M.A.I

- Pour déclencher une maladie auto-immune, un auto-antigène doit être efficacement présenté. La meilleure cellule présentatrice d'antigène est comme nous l'avons vu précédemment la cellule dendritique. L'importance du mode de présentation de l'antigène dans le déclenchement des pathologies auto-immunes a été démontrée pour la première fois par l'équipe d'Ohashi en 1991 en utilisant les techniques de transgénèse (Ohashi, Oehen et al. 1991), montrant un mimétisme moléculaire.

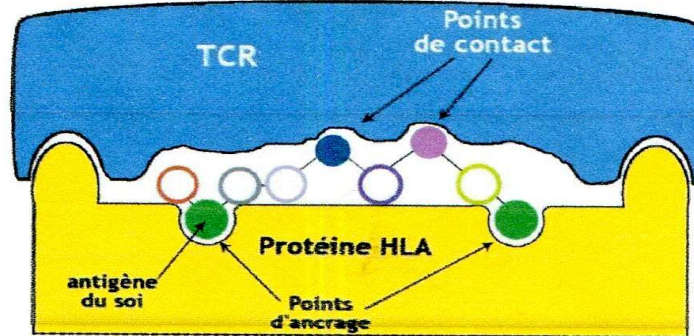
A l'occasion d'une infection par une bactérie, un virus ou un parasite exprimant des peptides antigéniques communs avec les autoantigènes du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules.

Exploration du Système immunitaire : le groupage HLA

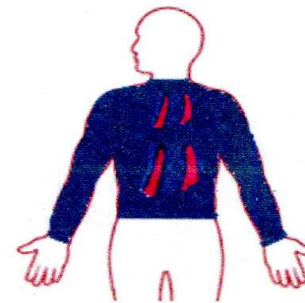
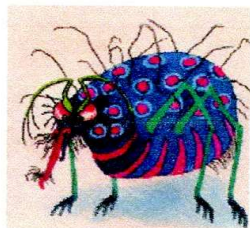
Notion de « mimétisme »



Antigène microbien



Antigène du soi



MIMETISME RECONNUS

HLA	BACTERIES, VIRUS
DRB1* 04:01,04,05,08	EBV E.coli
DRB1*01 , DRB1*10	EBV
B27*05	Yersinia enterocolitica, pseudotuberculosis Salmonella typhimurium et paratyphi Par le peptide RRGLLAWISR
B18*01	EBV
B51	Streptococcus sanguis
DRB1*03:01 (=DR17)	Rickettsies
DR4	Rotavirus
DR1	HTLV

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

- Intérêt des sérologies virales ou bactériennes
- EBV, CMV, HSV, VZV
- Chlamydiae, mycoplasma,

Exploration du Système immunitaire :

Résumé

- Typage lymphocytaire
- Groupage HLA
- Sérologies virales et bactériennes

Exploration du Système immunitaire dans les M.A.I

- Groupage HLA classe I et II dans le cadre d'une MAI
- Groupage HLA classe I et II dans le cadre d'une suspicion de MAI

Exploration du Système immunitaire :

Résumé

- Ces analyses :
 - ne font pas de diagnostic
 - permettent d'analyser le système immunitaire du patient
 - montrent un système immunitaire déficient ou hyperréactif
 - sont un indice de l'évolutivité de la pathologie
 - vont permettre d'adapter la thérapeutique

TRANSPORT REGLEMENTAIRE VIA CHRONOPOST SANTE (13 euros + 7 euros envoi du kit)



Pour commander un kit

immunoprofil@labo-barla.eu

