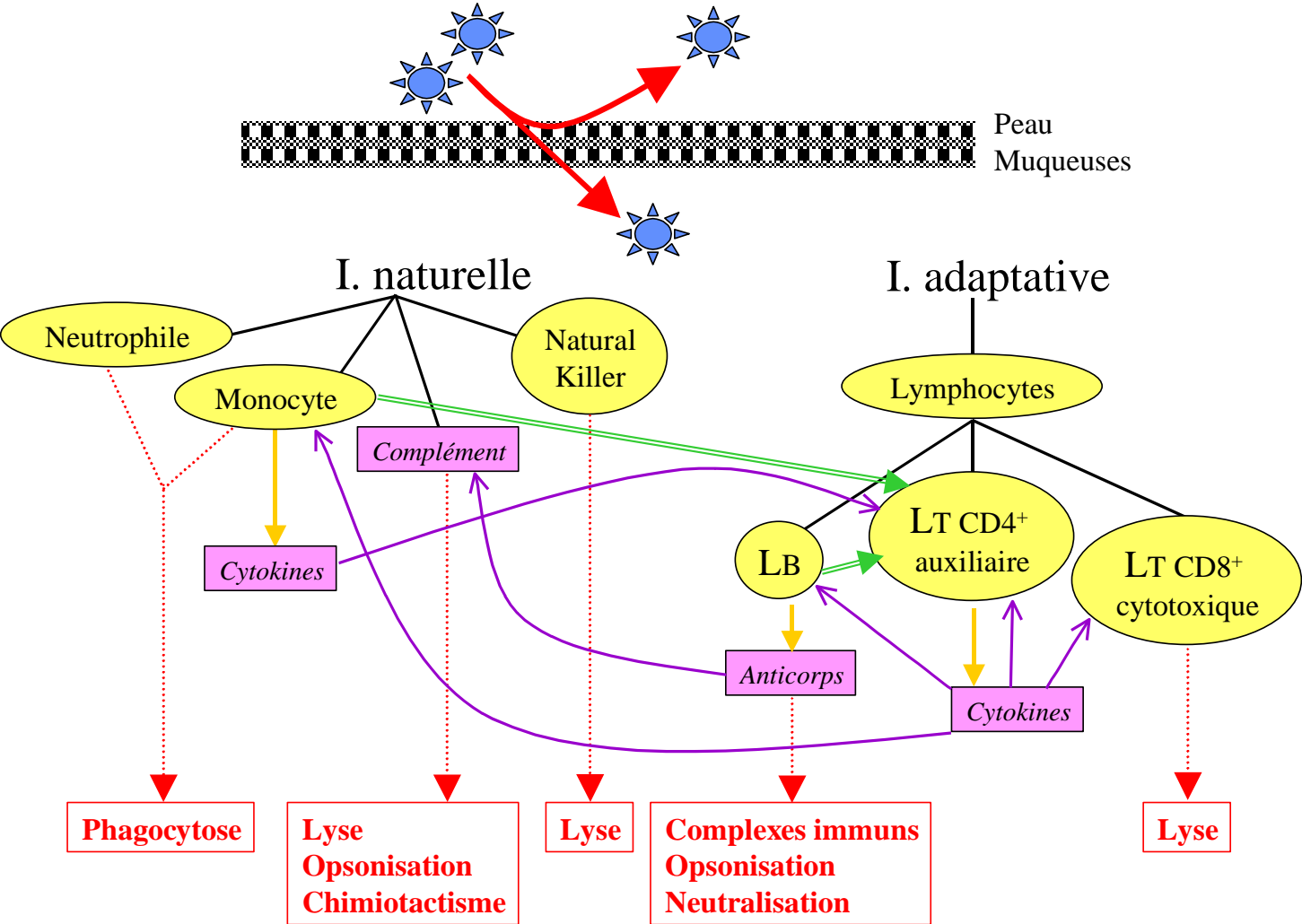


*Les explorations
immunologiques en
néphrologie*

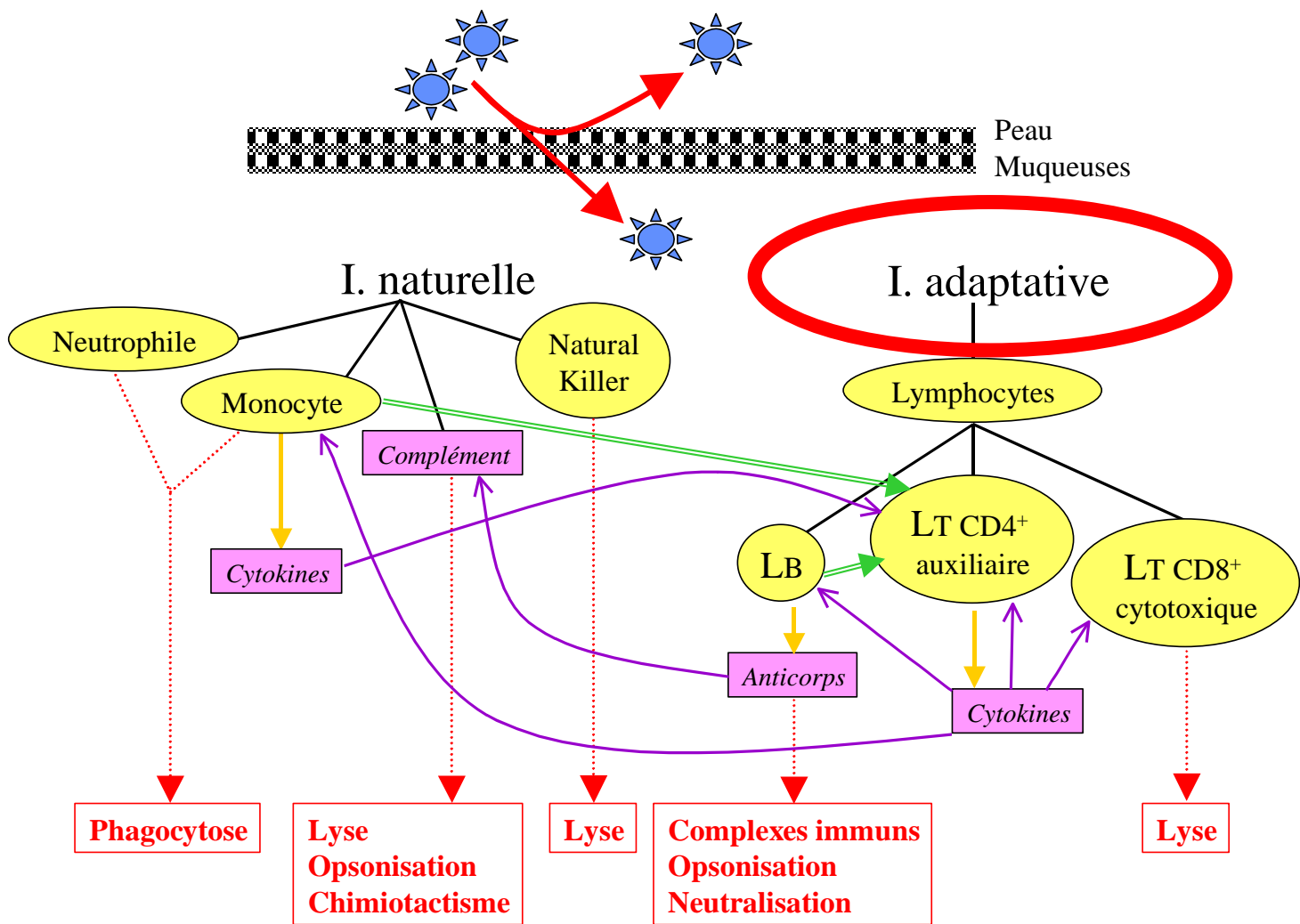
Plan

- Introduction
- Rappel Système immunitaire
- Activation des lymphocytes T
- Activation des lymphocyte B et production des AC
- Le complément
- Tolérance immunitaire
- Les glomérulopathies
- Lupus systémique
- Les immunosuppresseurs

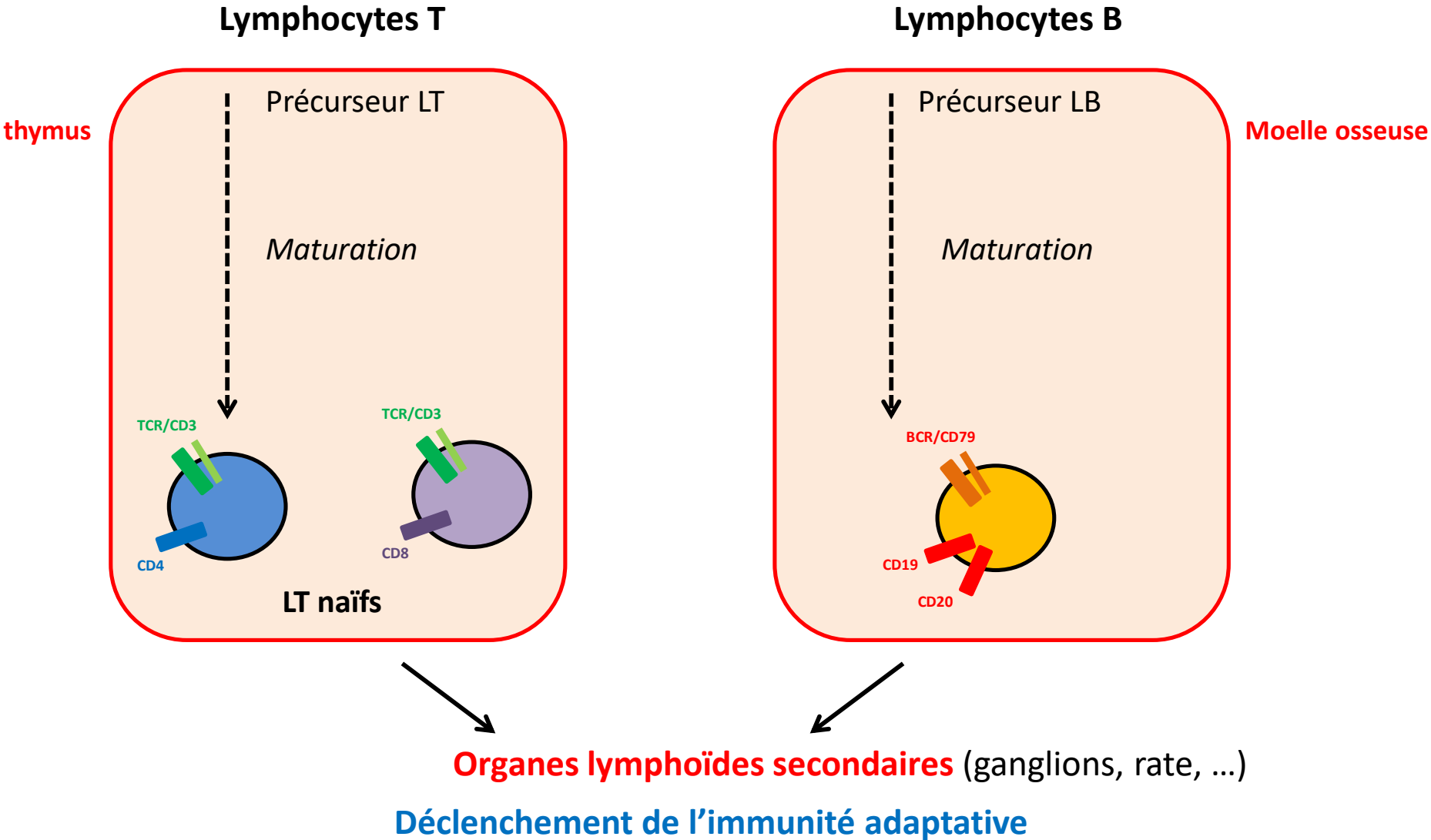
Le système immunitaire : COMPLEXE!



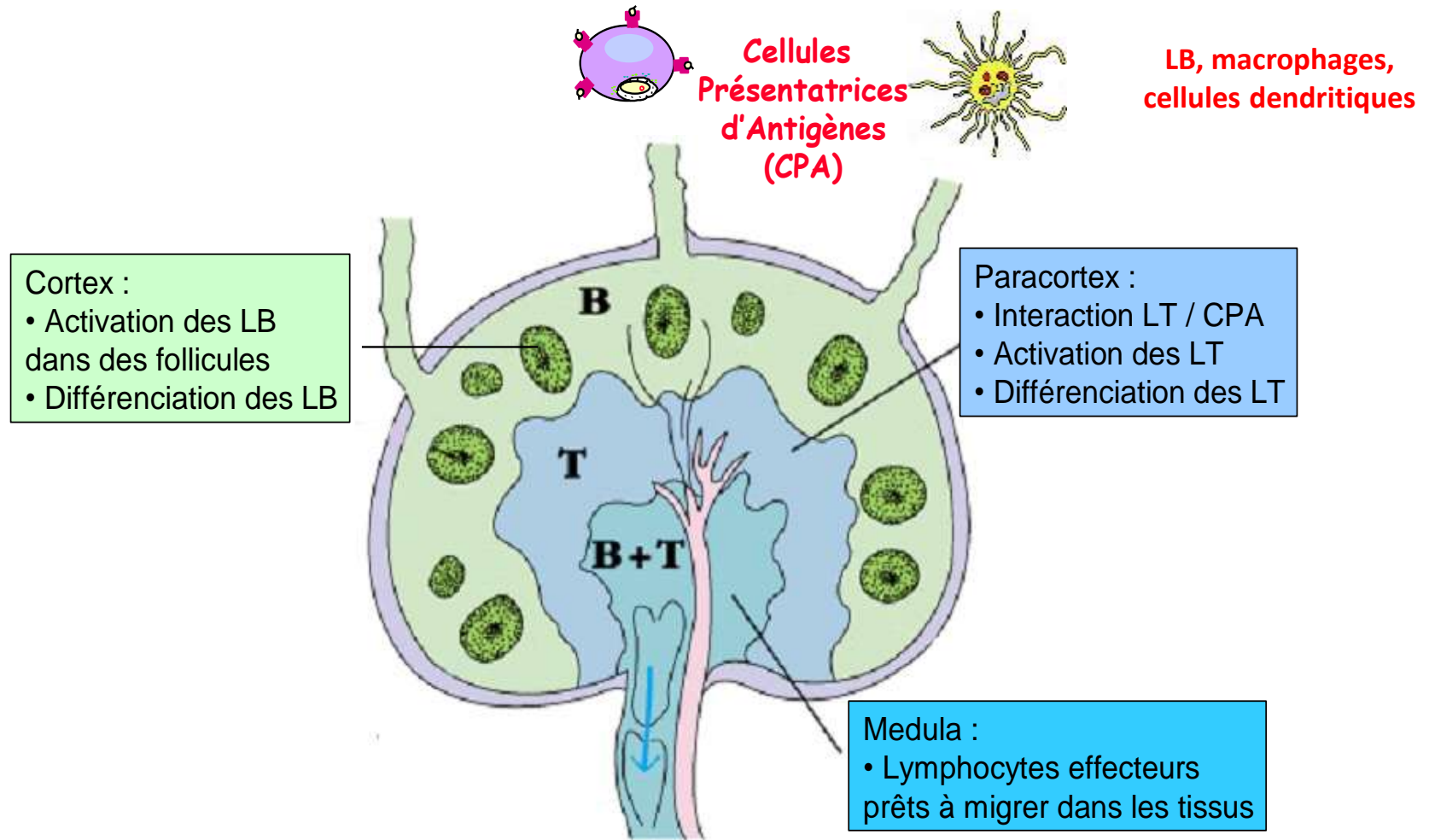
Le système immunitaire : COMPLEXE!



L'immunité adaptative

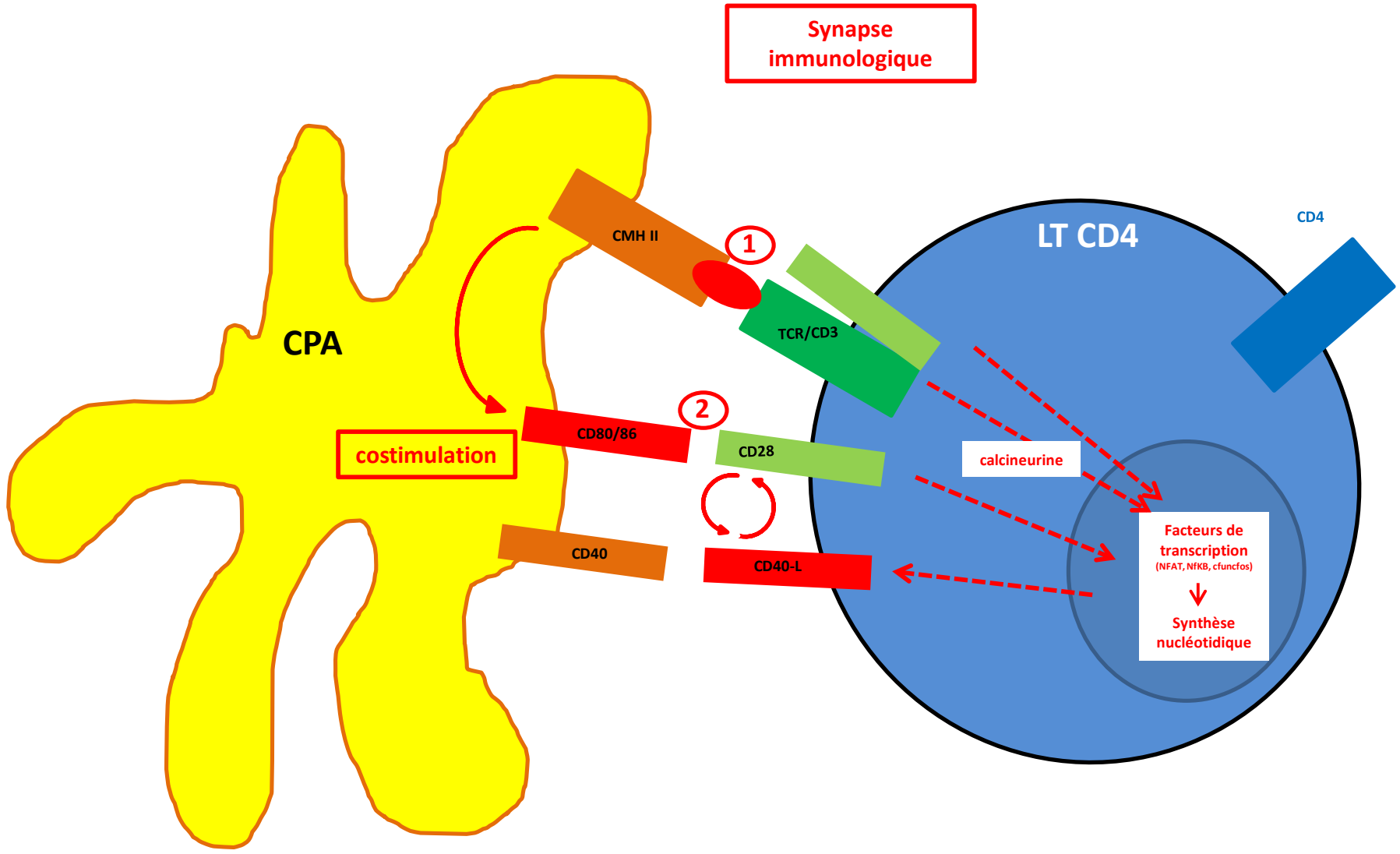


Déclenchement de l'immunité adaptative



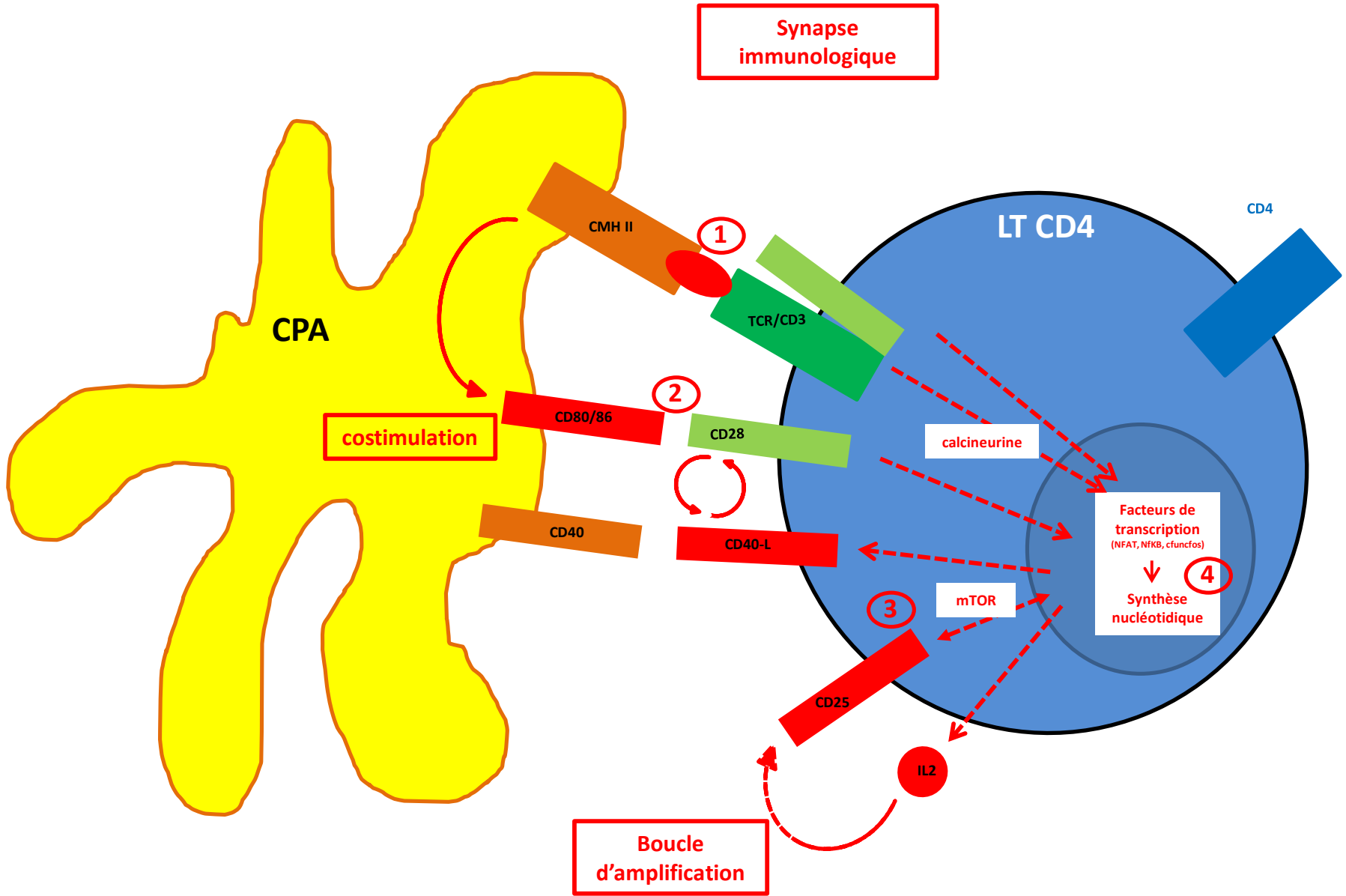
Activation des Lymphocytes T

LT CD4 : clé de voûte de l'immunité adaptative



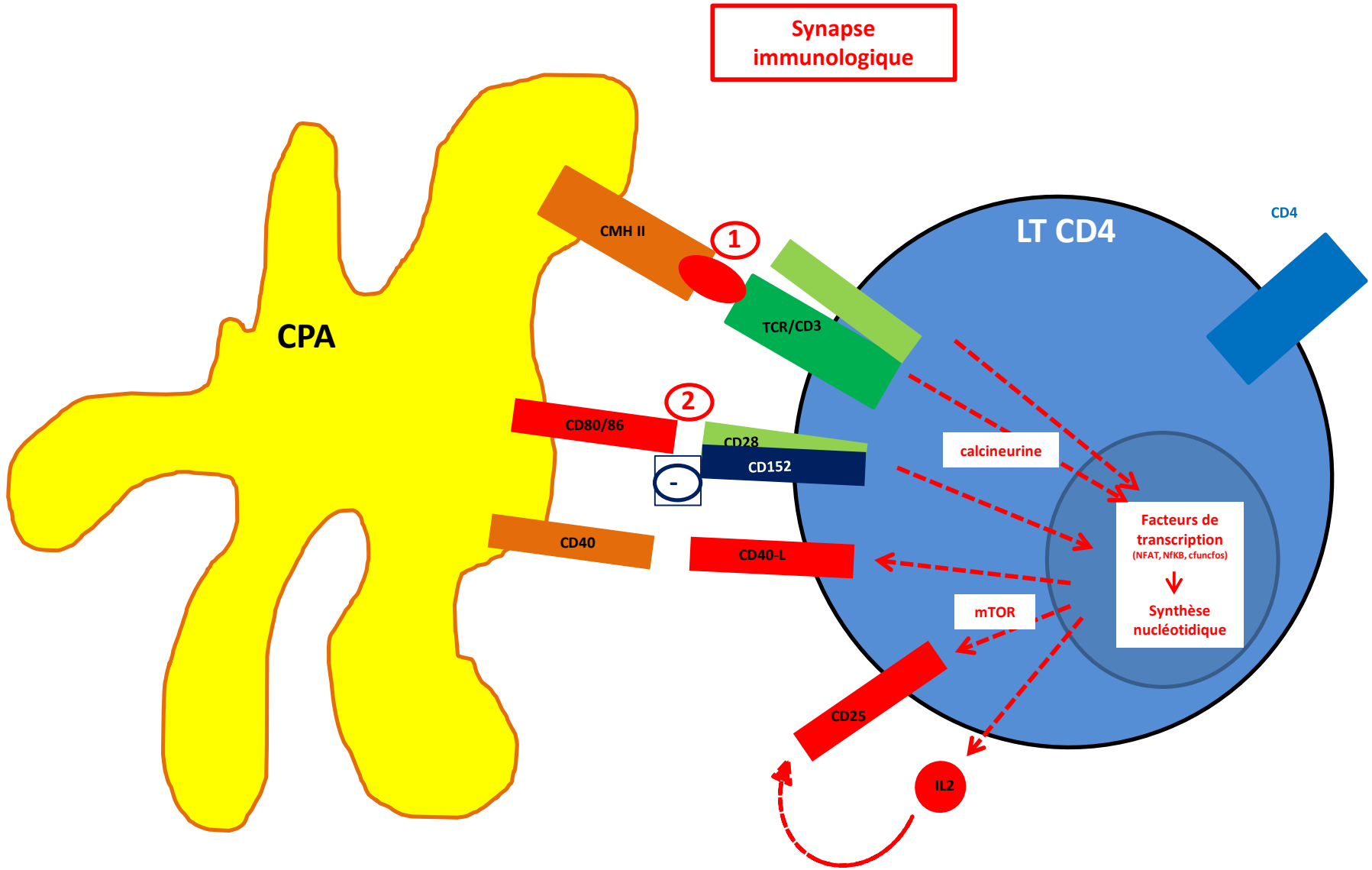
Activation des Lymphocytes T

LT CD4 : clé de voûte de l'immunité adaptative



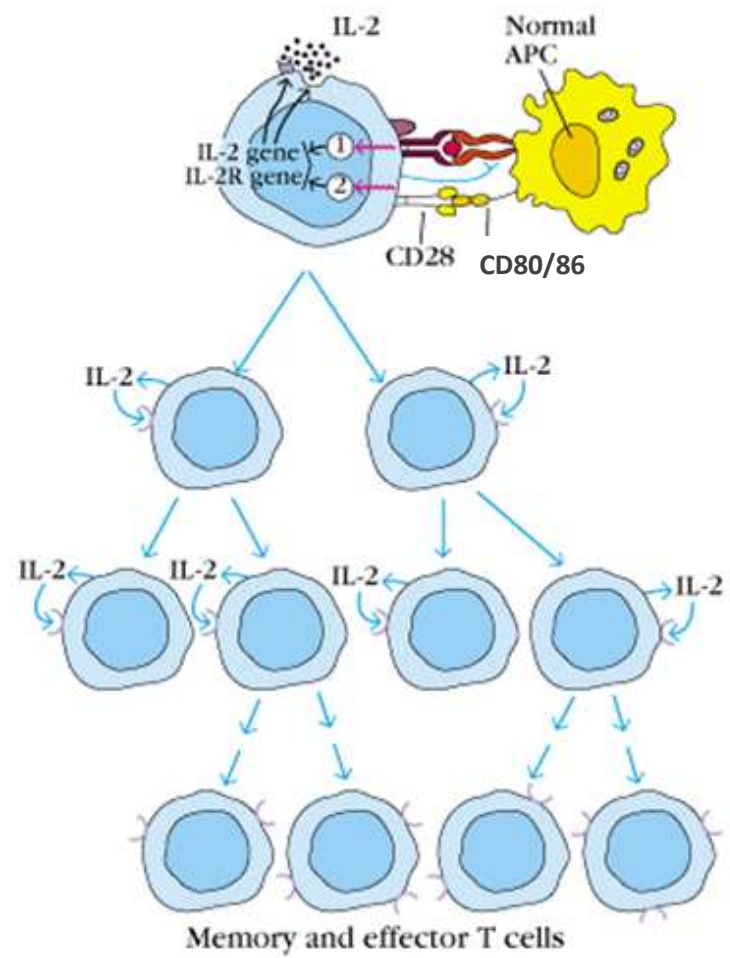
Activation des Lymphocytes T

LT CD4 : clé de voûte de l'immunité adaptative



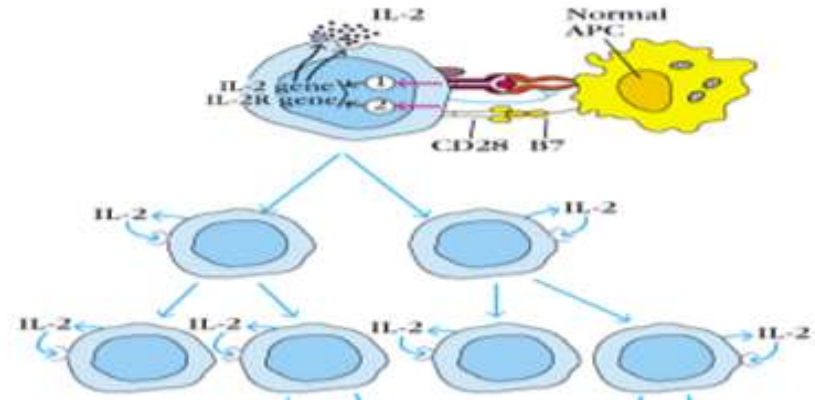
Activation des Lymphocytes T

LT CD4 : clé de voûte de l'immunité adaptative



Activation LT
↓
Sélection d'un clone
↓
Expansion clonale
↓
Différenciation des LT

Différenciation des LTCD4

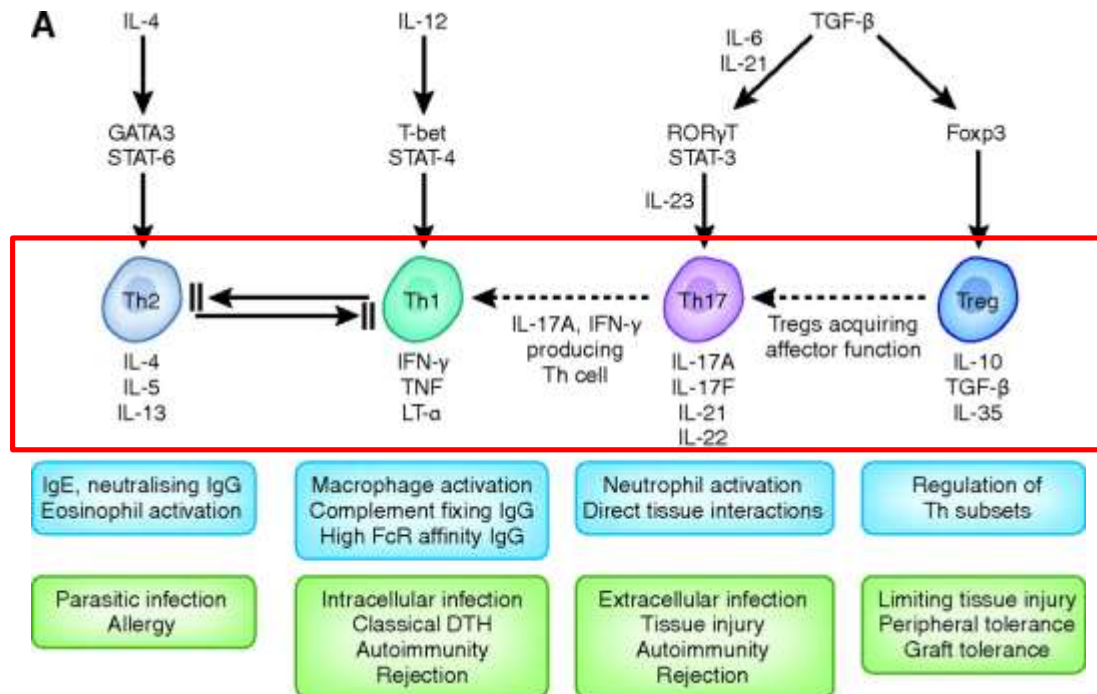


Cytokines inductrices

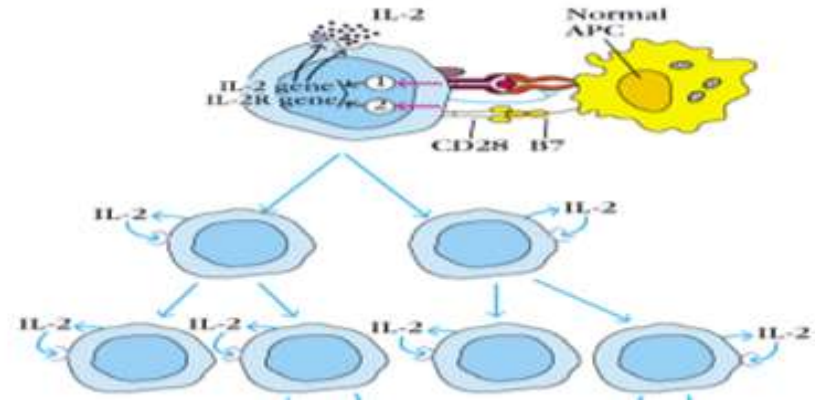
Facteurs de transcription inducteurs

Cytokines produites

Réponses immunitaires



Différenciation des LTCD4

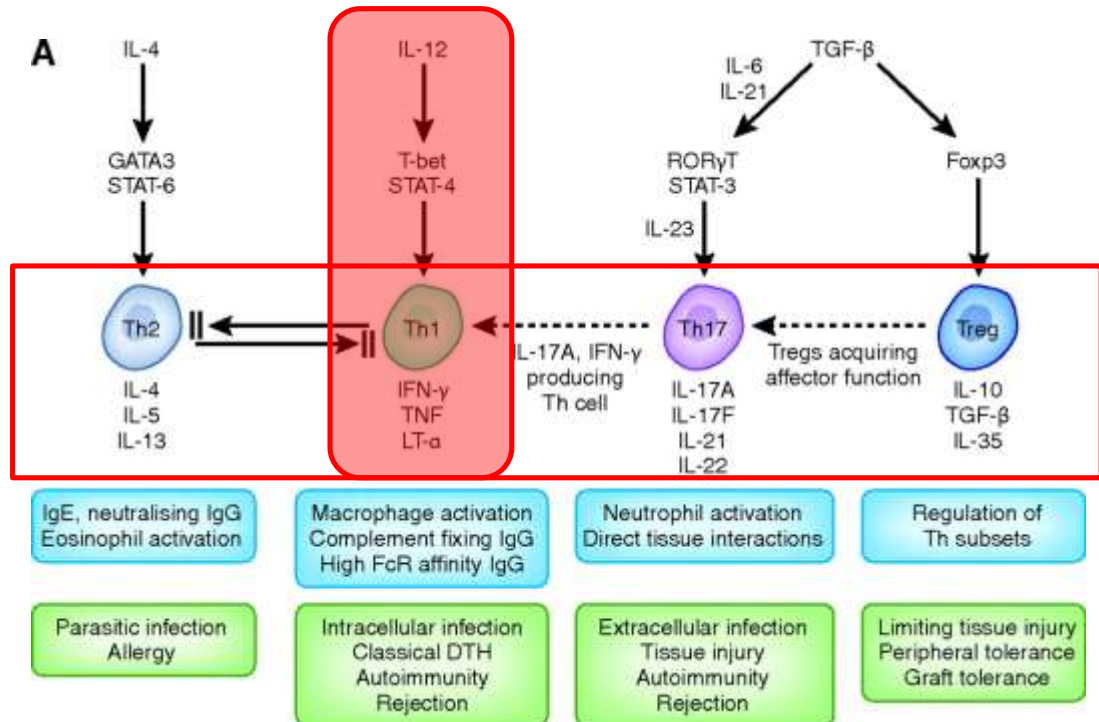


Cytokines inductrices

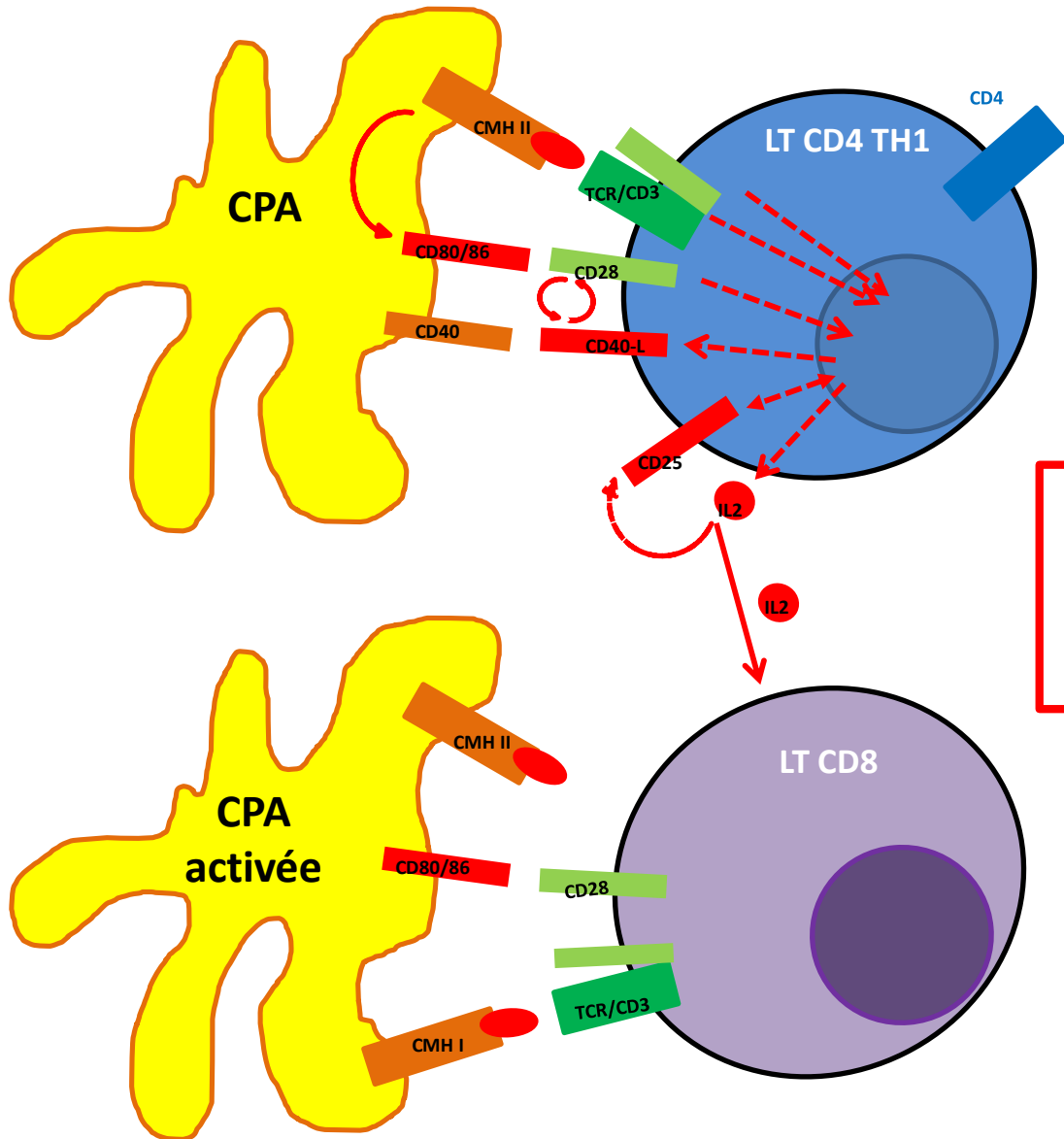
Facteurs de transcription inducteurs

Cytokines produites

Réponses immunitaires

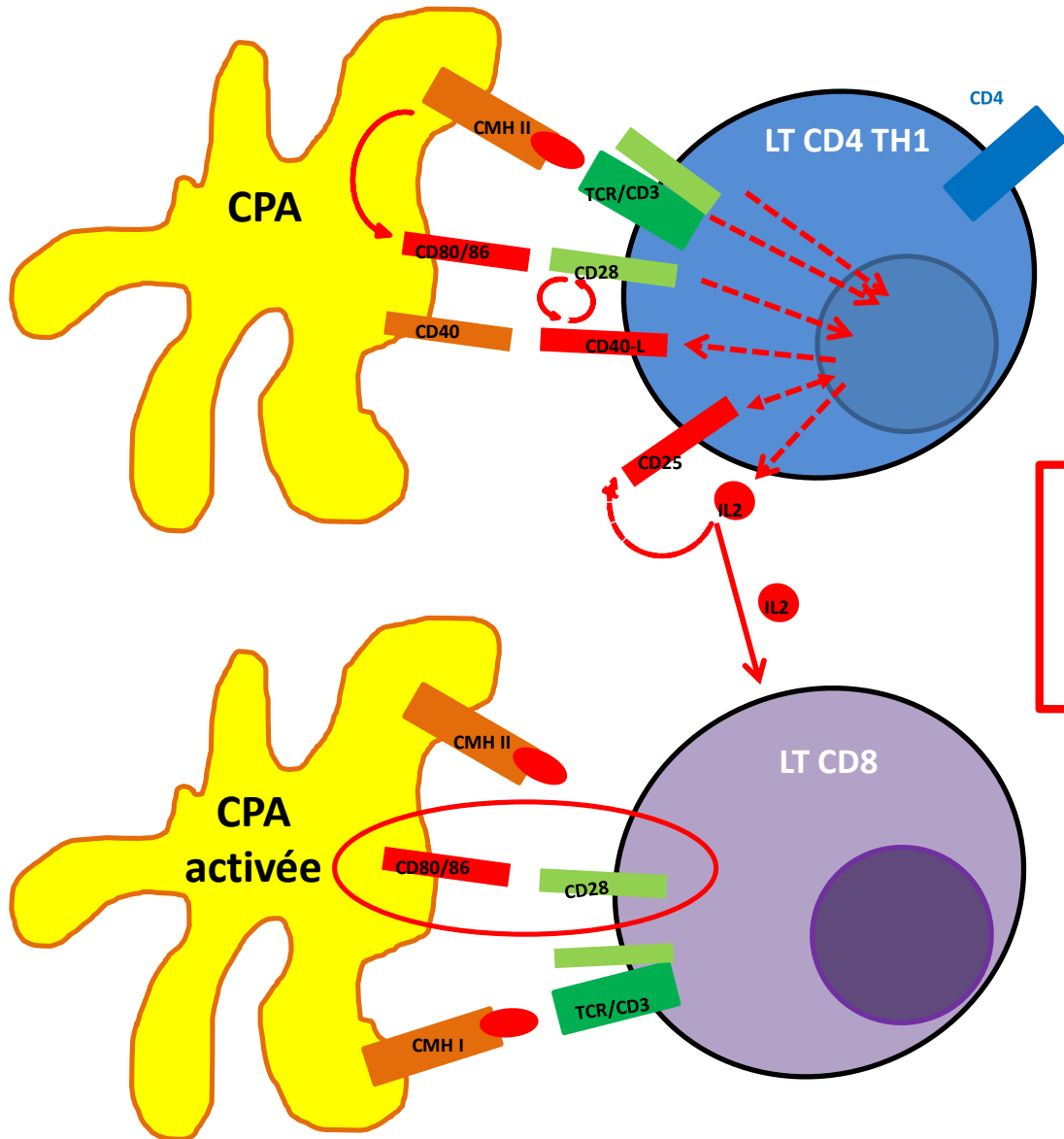


Les LT CD4 TH1 supportent la réponse lymphocytaire cytotoxique LT CD8



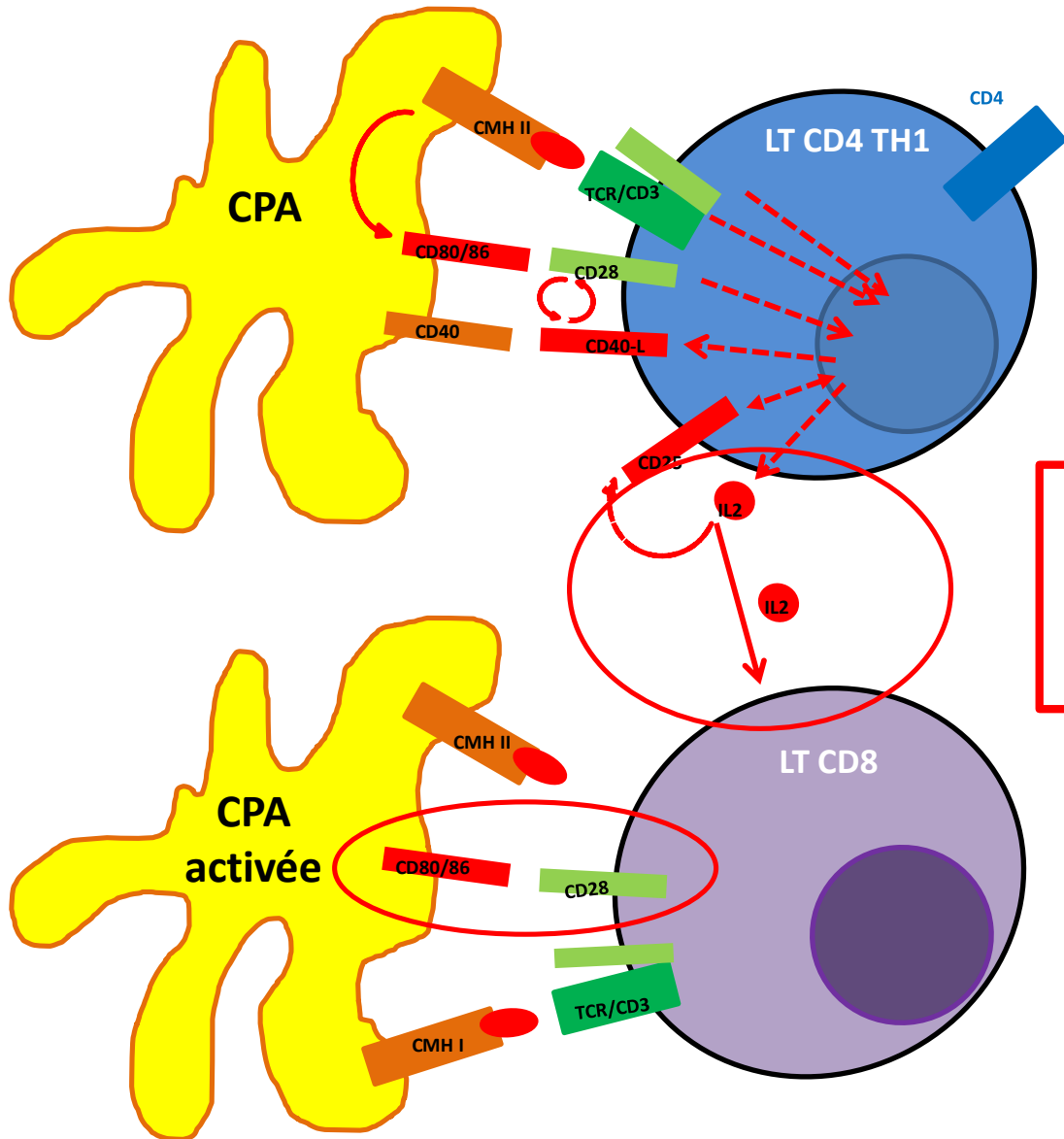
Activation LT CD 8
- CPA fortement activée exprimant CD80/86
- ou coopération LT CD4/CD8

Les LT CD4 TH1 supportent la réponse lymphocytaire cytotoxique LT CD8



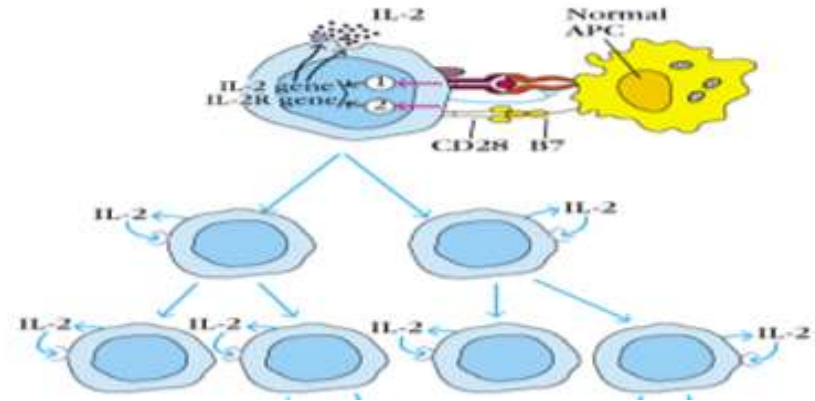
Activation LT CD 8
- CPA fortement activée exprimant CD80/86
- ou coopération LT CD4/CD8

Les LT CD4 TH1 supportent la réponse lymphocytaire cytotoxique LT CD8



Activation LT CD 8
- CPA fortement activée exprimant CD80/86
- ou coopération LT CD4/CD8

Différenciation des LTCD4

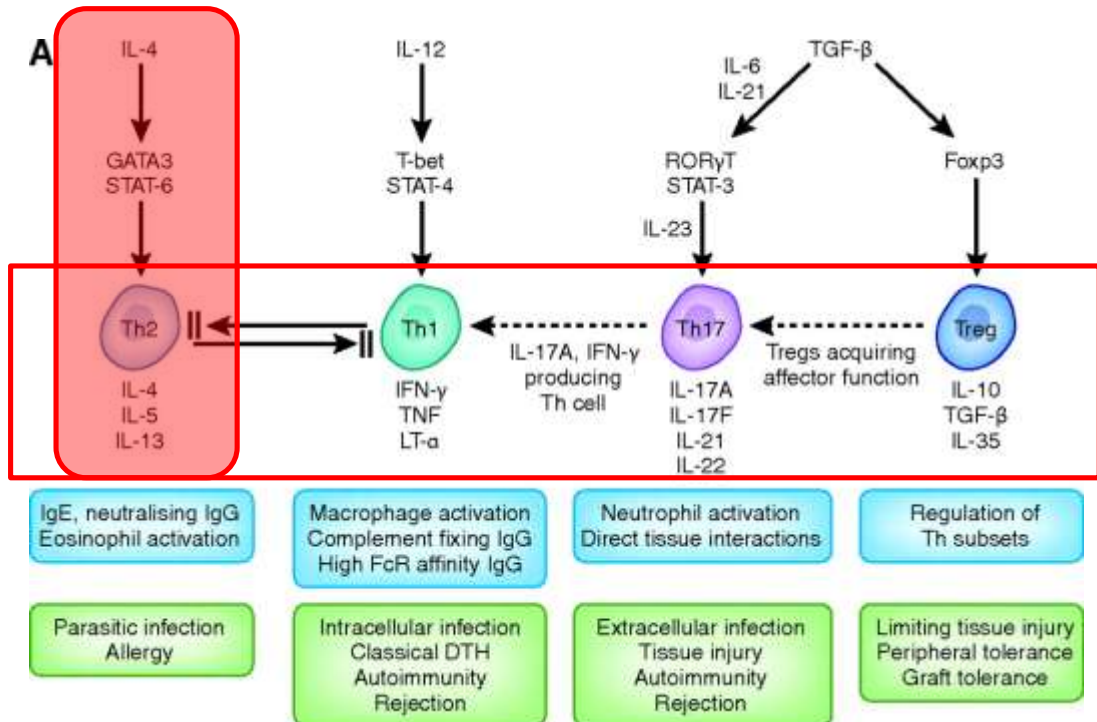


Cytokines inductrices

Facteurs de transcription inducteurs

Cytokines produites

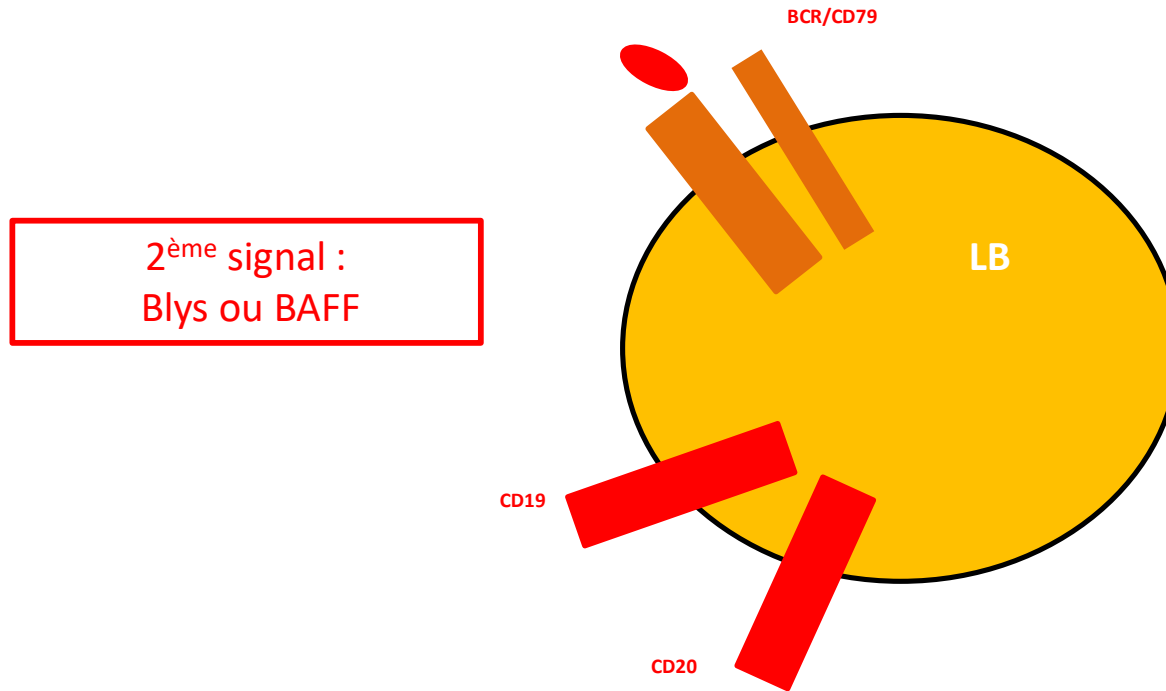
Réponses immunitaires



Activation des LB

Activation T-indépendante
(LB de zone marginale dans la rate)

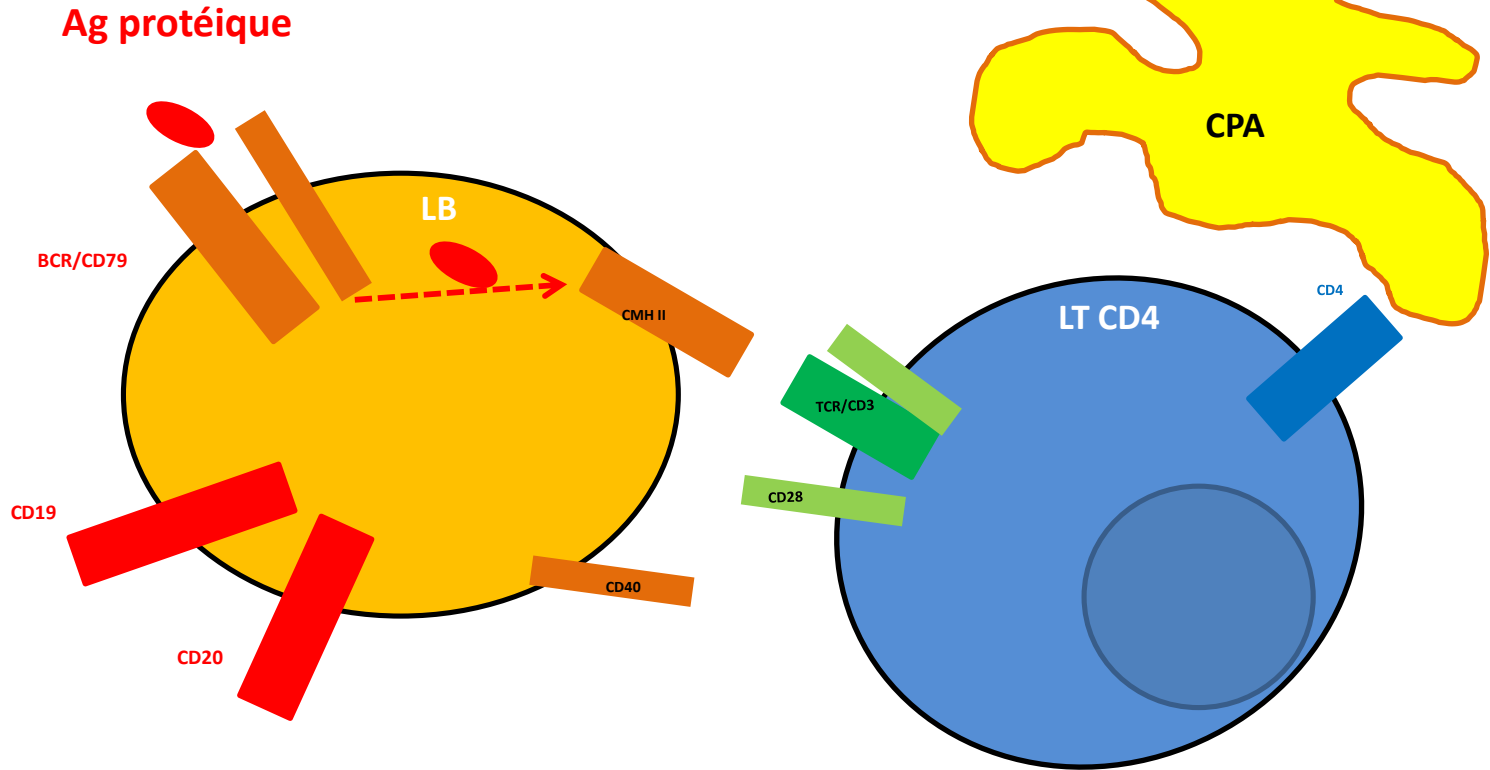
Ag polysaccharidique
(*pneumocoque*)



Expansion et différenciation du clone B

Activation des LB

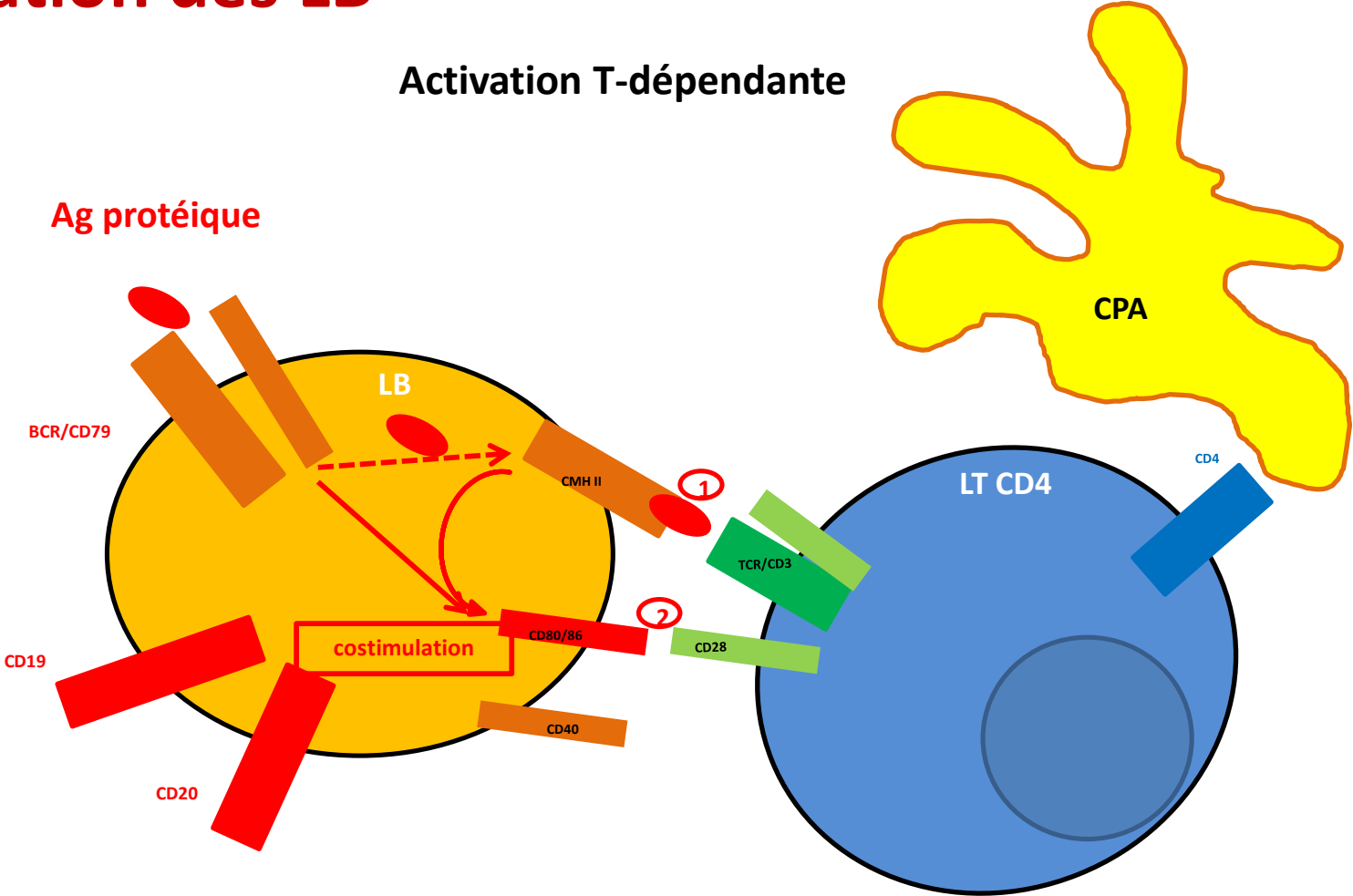
Activation T-dépendante



Expansion et différenciation du clone B

Activation des LB

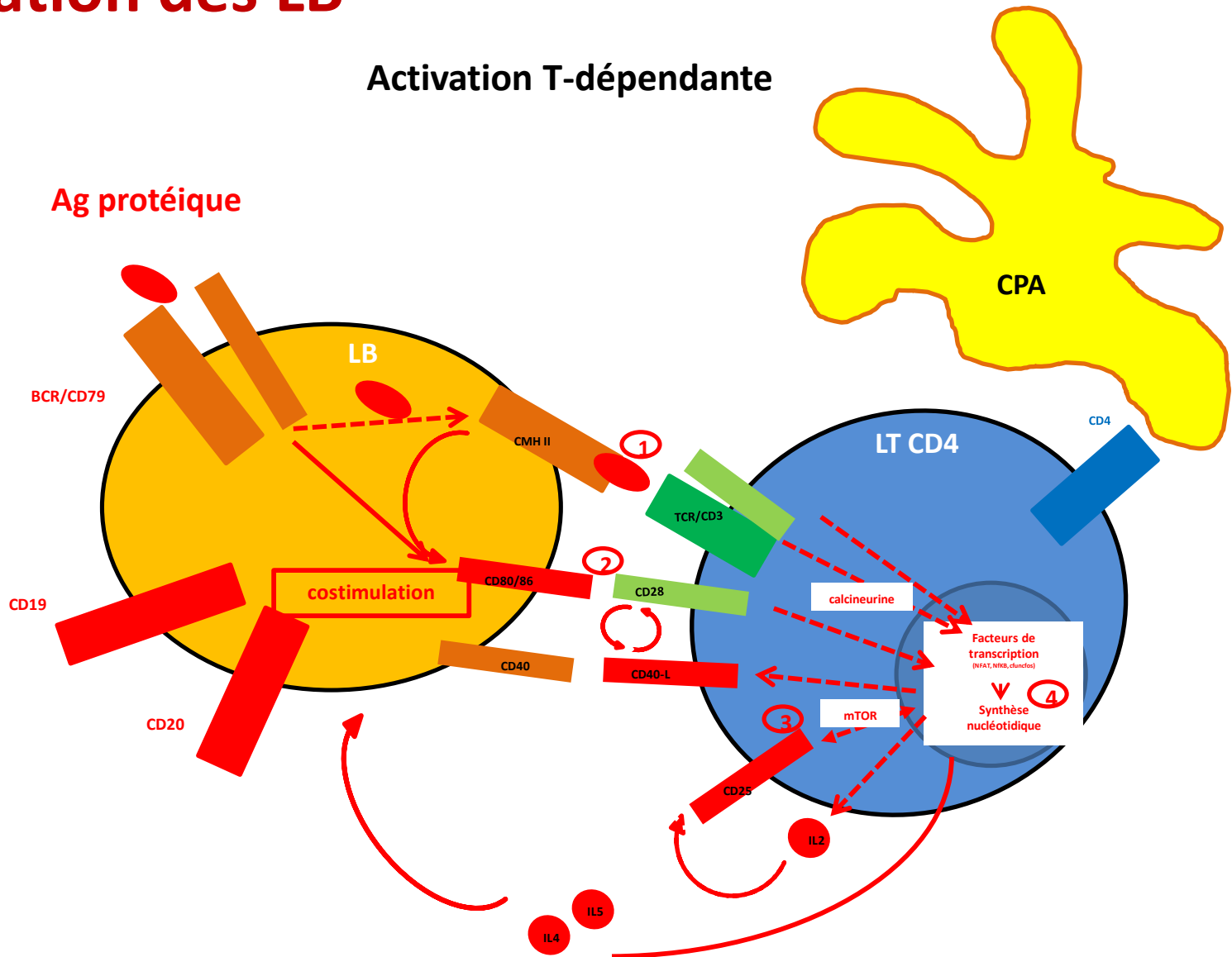
Activation T-dépendante



Expansion et différenciation du clone B

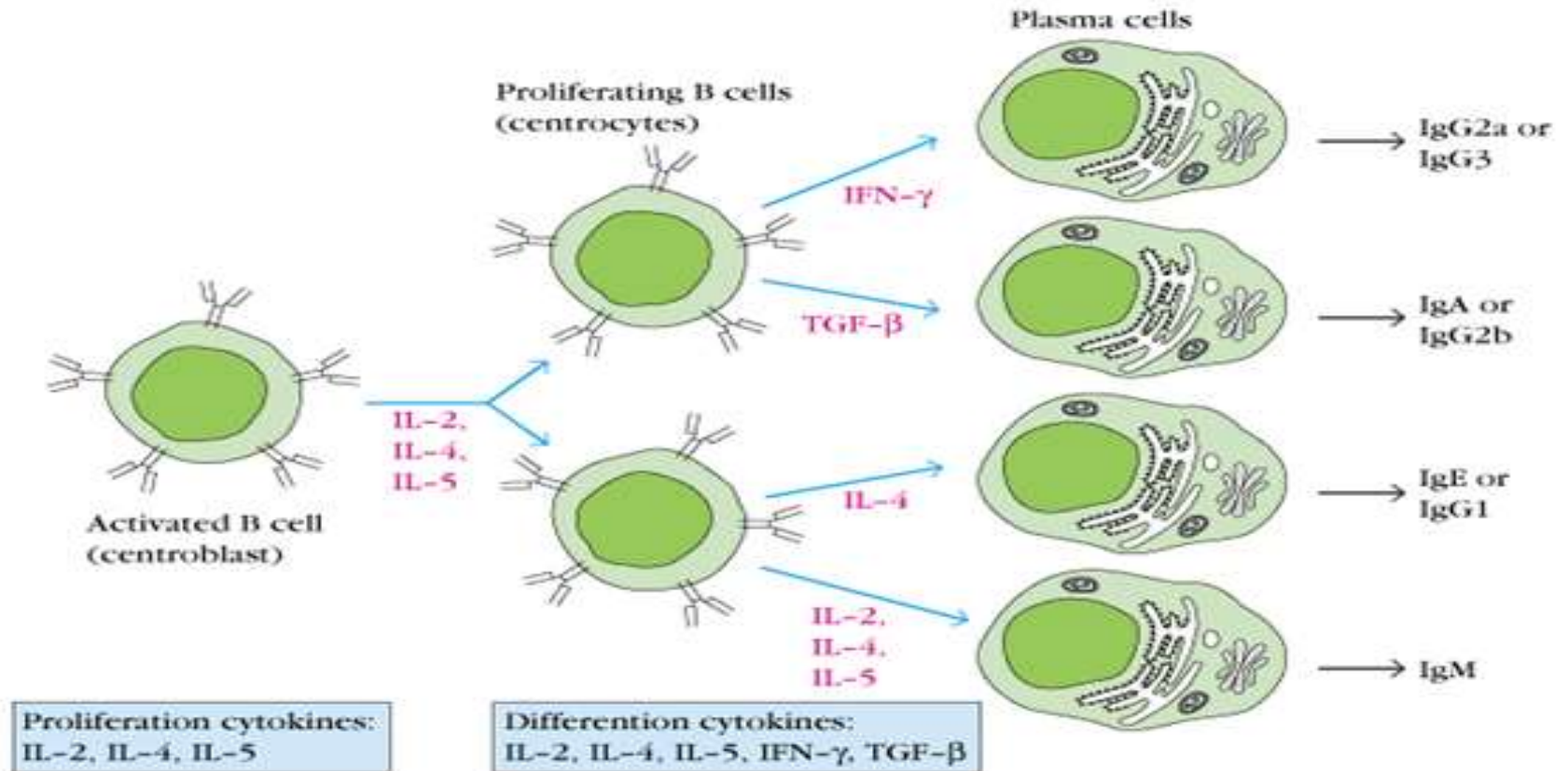
Activation des LB

Activation T-dépendante



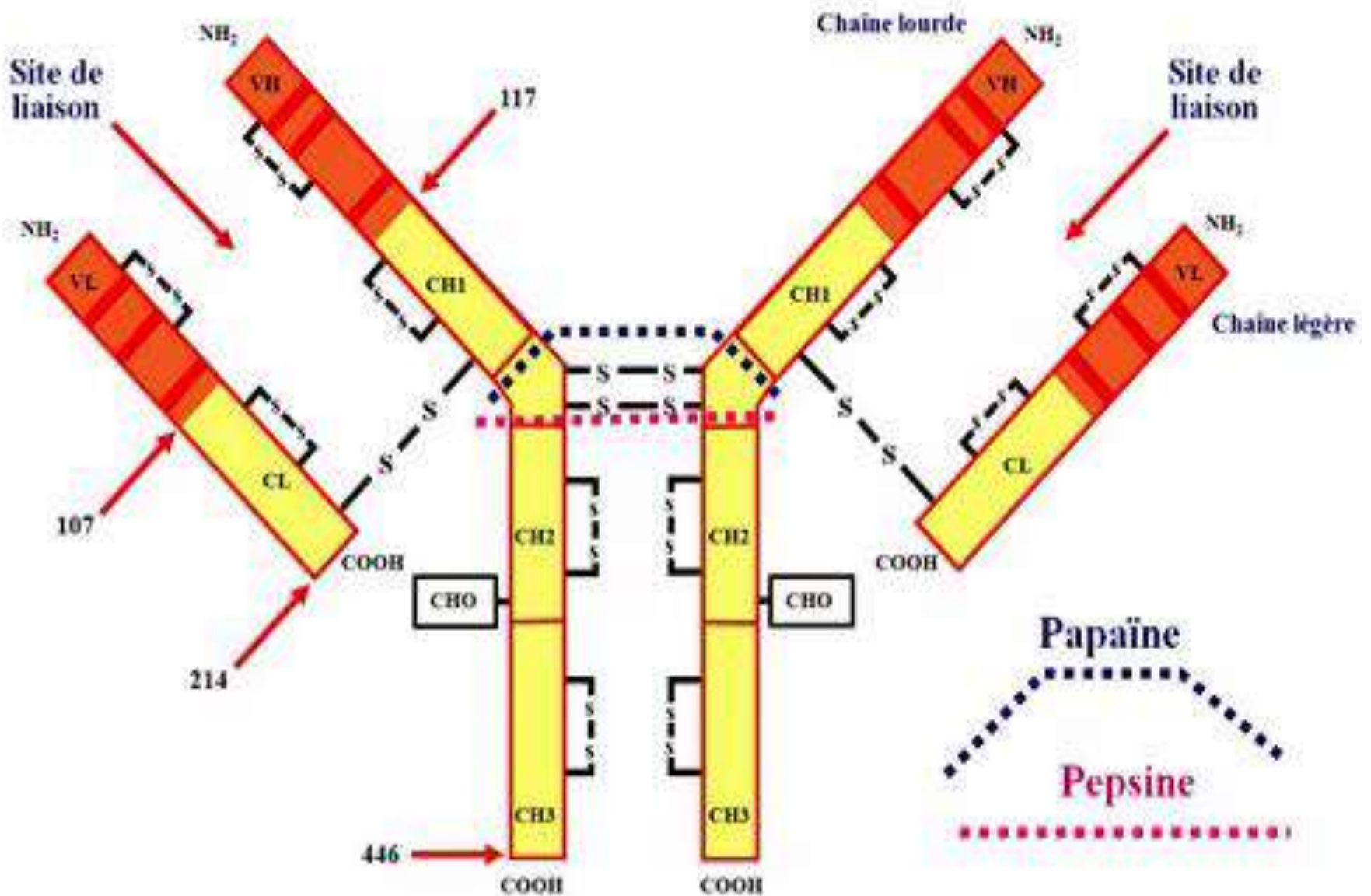
Expansion et différenciation du clone B

Différenciation des LB

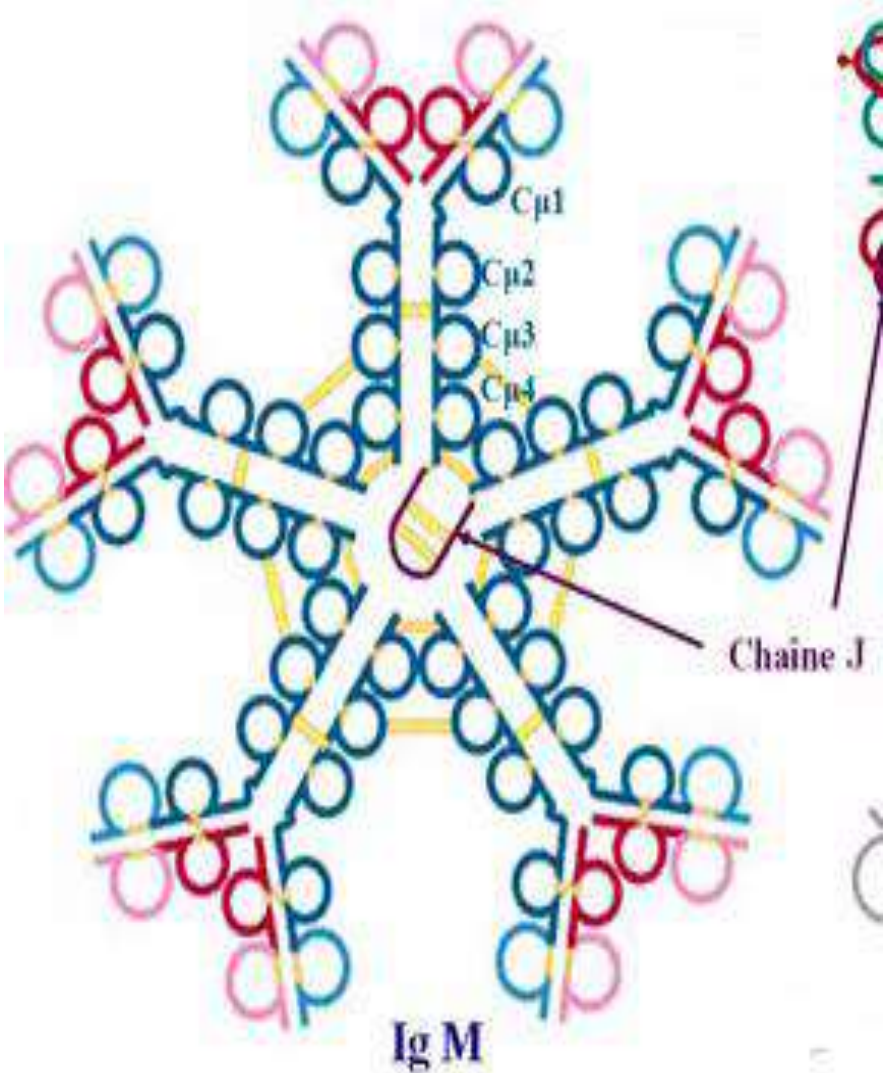
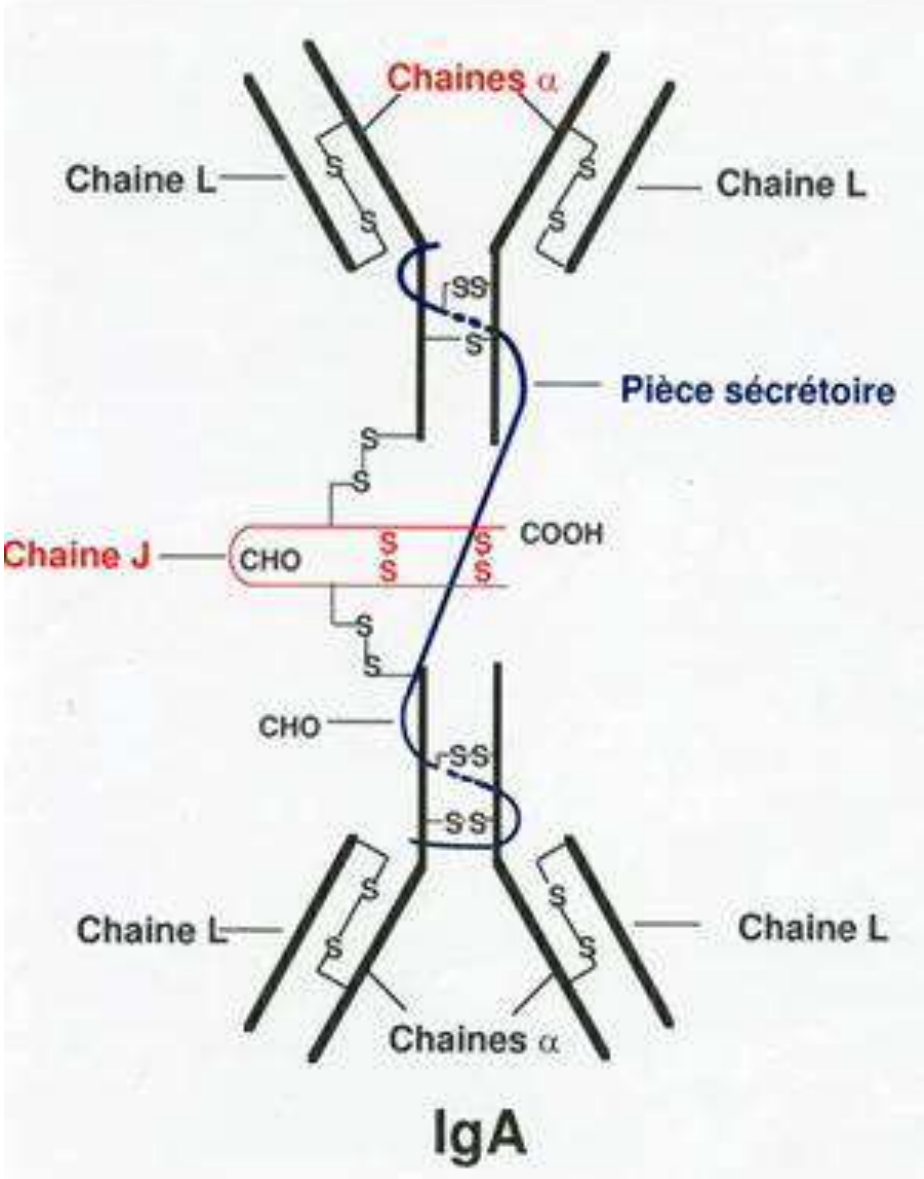


- Différenciation LB mémoire ou plasmocyte
- Maturation d'affinité
- Commutation de classe (IgM, IgG, IgE, IgA..)

Production d'anticorps

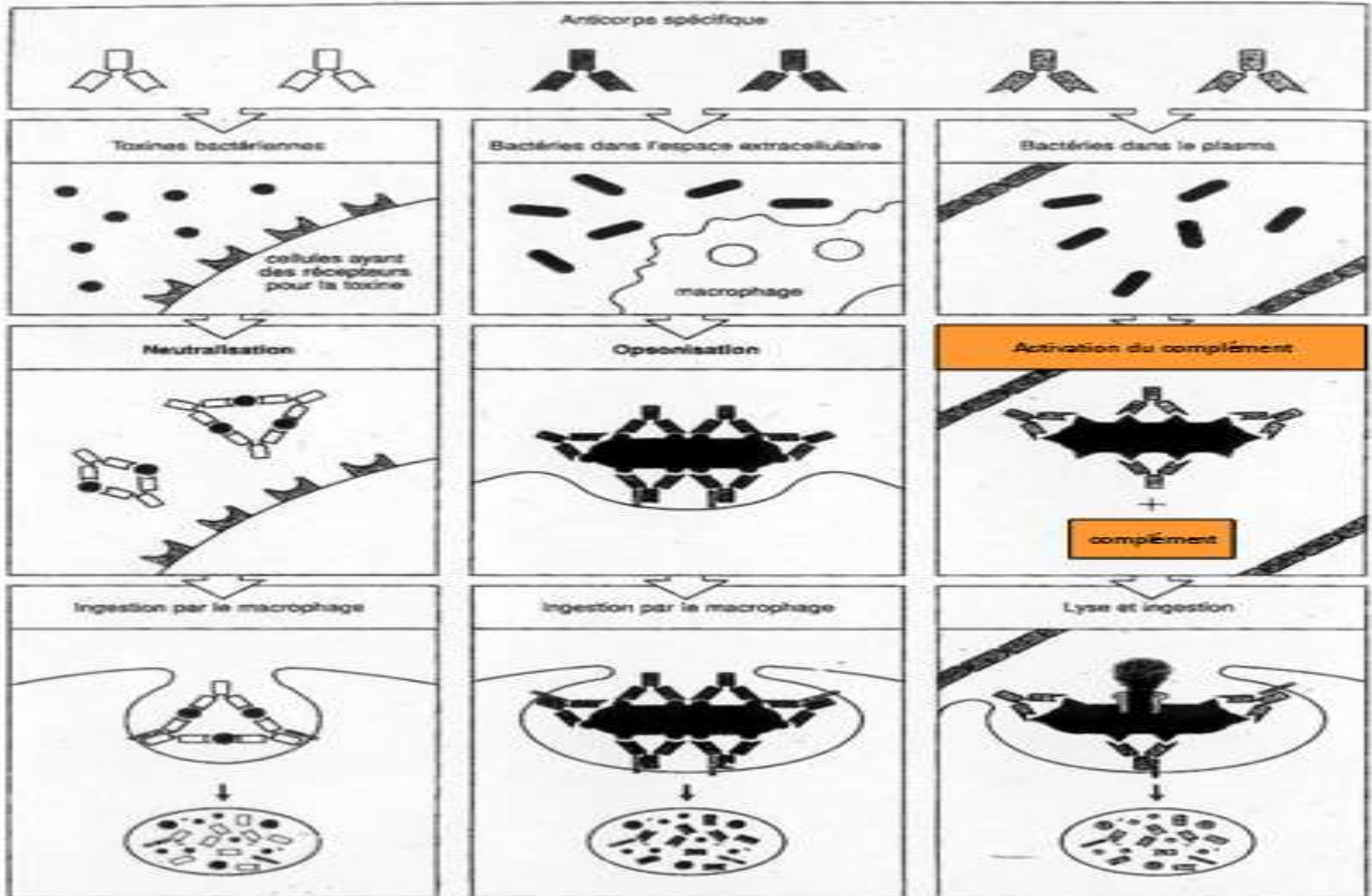


Production d'anticorps



| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgM | IgA ₁ IgA ₂ | IgD | IgE |
|--------------------------------------|------|------|------|------|-----|--------------------------------------|------|--------|
| Fixation du complément | ++ | + | +++ | ± | +++ | - | - | - |
| Transfert Placentaire | + | ± | + | + | - | - | - | - |
| Liaison aux mastocytes et basophiles | - | - | - | - | + | - | - | +++ |
| Liaison aux cellules mononucléées | ++ | + | ++ | ± | - | - | - | - |
| Demi-vie (jours) | 23 | 23 | 23 | 23 | 5 | 6 | 3 | 2 |
| Taux sérique (mg/ml) | 9 | 3 | 1 | 0,5 | 1,5 | 3 (IgA1) 0,5 (IgA2) | 0,03 | 0,0003 |

Mode d'action des anticorps

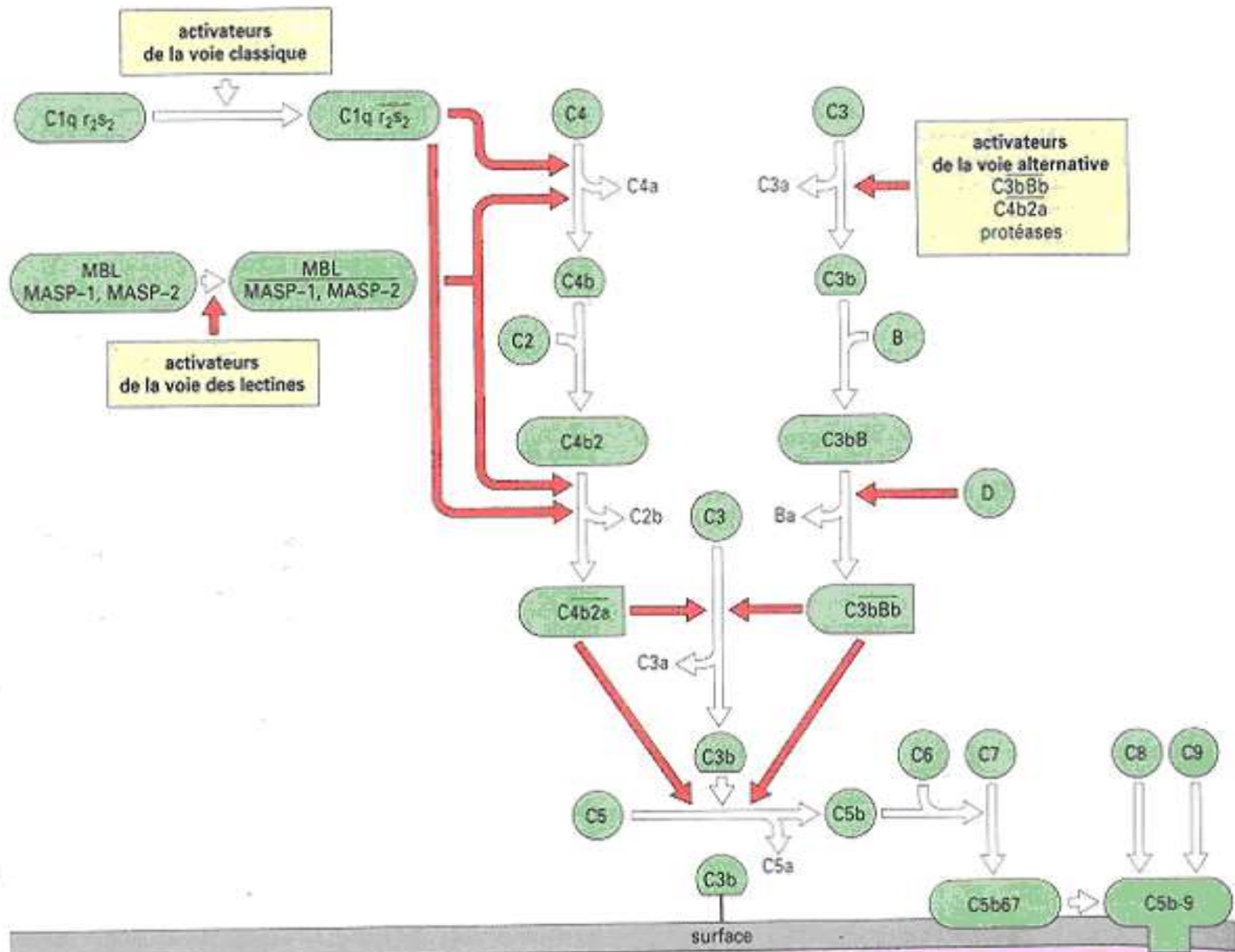


Le complément

- Le complément (au nombre d'environ 35 protéines) participe au :
 - Réponse immune
 - Réaction inflammatoire
 - Maladies auto-immunes
- non spécifique d'un antigène donné
- diminués en cas de maladies à complexes immuns
- L'activation de C3 est le pivot sur lequel s'articulent les voies d'activation du complément

Le complément

- 03 voies d'activation :
 1. Classique
 2. Alterne
 3. Voie des lectines



Mécanismes de tolérance et de rupture

Mécanismes de lutte contre l'auto-immunité

Tolérance centrale

- **Sélection négative des LT ou LB fortement autoréactifs** : Délétion clonale (thymus ou MO)
- **Sélection positive des LT régulateurs** : anergie LT CD4+CD25+ (thymus)
- **Rédition des récepteurs BCR (LB)**

Tolérance périphérique

- **Délétion clonale**
- **Anergie** (L_{treg} ou absence de costimulation) / **apoptose**
- **Indifférence / ignorance**
(pas de présentation du peptide par le HLA)
- **Immunorégulation par LT reg**

Rupture

- **Anomalie de délétion centrale**
- **Déficit quantitatif ou qualitatif des**
- **Mimétisme moléculaire**
- **Libération d'Ag séquestrés ou non exprimés dans le thymus**
- **Levée d'indifférence**
- **Déficit quantitatif ou qualitatif des Treg**

Problème multifactoriel +++

Au niveau du rénal...

Induction

- réaction immunitaire oligoclonale (spécifique d'1 antigène : Goodpasture/GEM Ac antiPLA2R)
- réaction polyclonale (non spécifique : LEAD, Gougerot-Sjogren..)

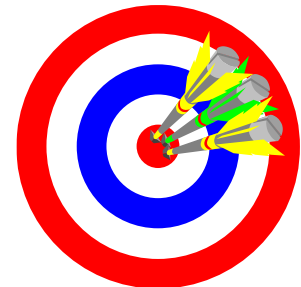
Transduction

- Anticorps libres
- Complexes immuns circulants
- cellules immunocompétentes

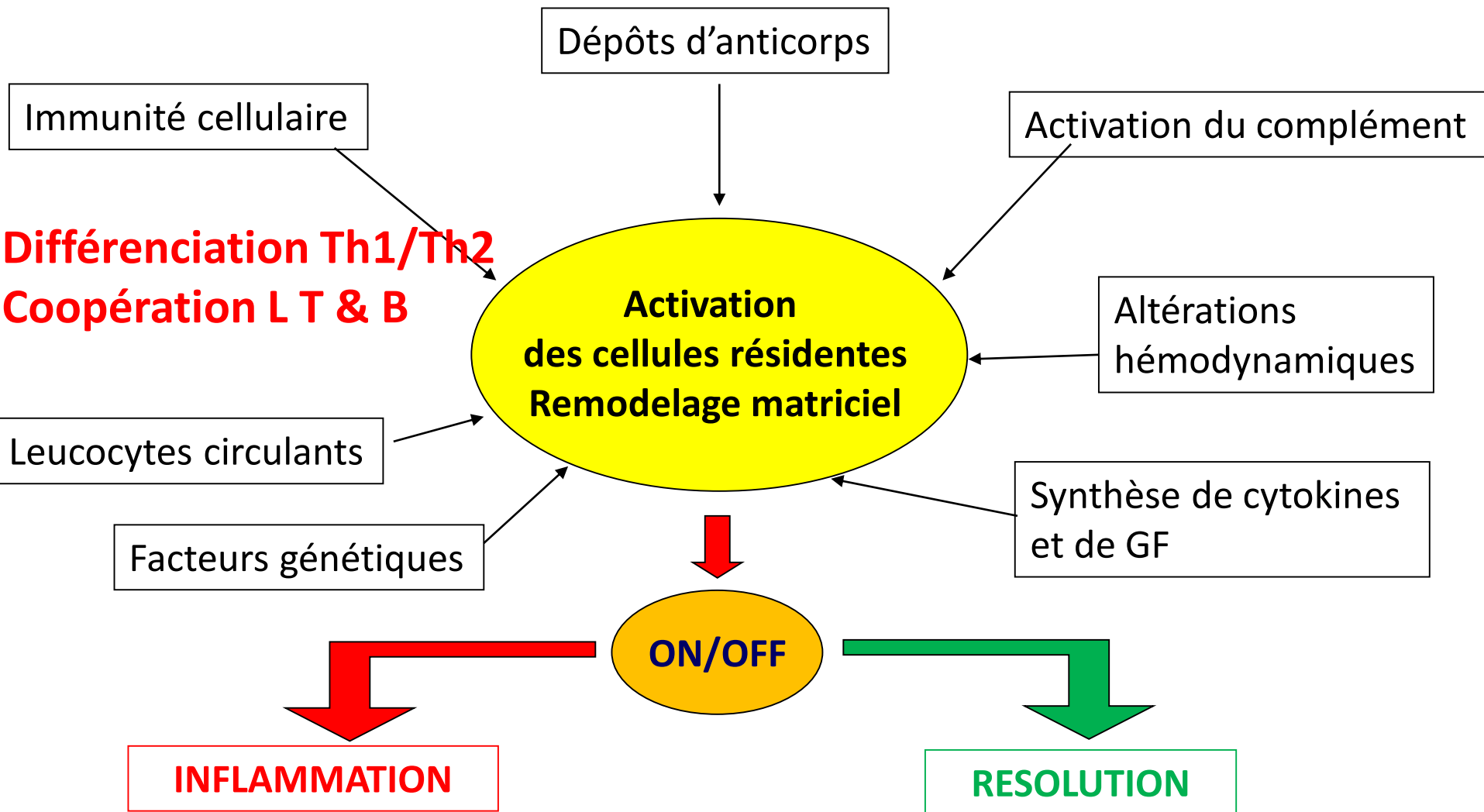
Médiation

Cible : Glomérule

- Anticorps, complexes immuns, complément
- macrophages, PNN, monocytes
- LT, LB, LNK
- cytokines
- coagulation, radicaux libres



Physiopathologie des glomérulopathies



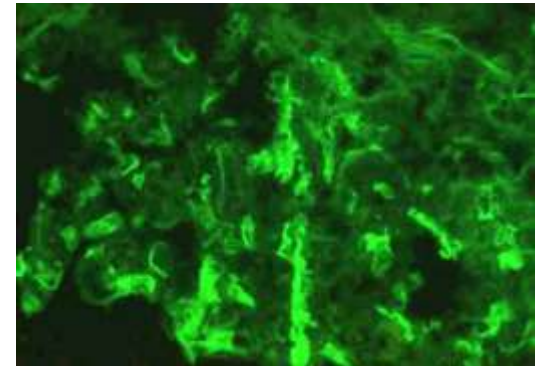
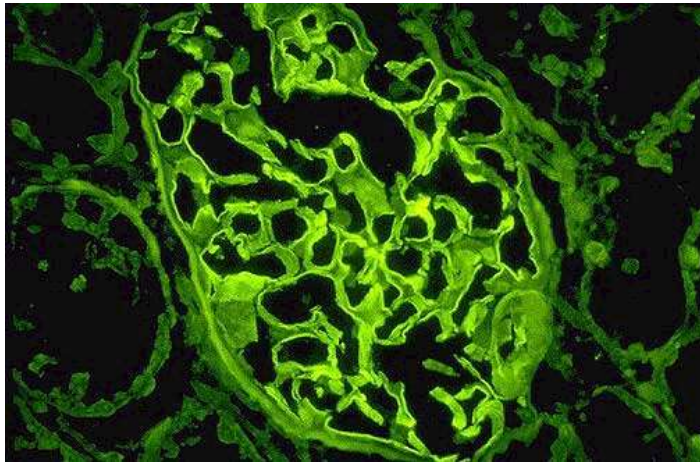
Syndrome de Goodspasture

Insuffisance rénale rapidement progressive

Syndrome pneumo-rénal

Anticorps libres circulants anti-MBG

(dirigé contre un épitope de 28 kD sur la partie terminale de la chaîne alpha 3 du collagène de type IV)



**Dépôts linéaires d'anticorps de type IgG sur les MB
IgG1 (et IgG4)**

Syndrome de Goodpasture

Ag : alvéolite pulmonaire

IL2

Activation LT CD4
spécifique de l'Ag

Rupture de tolérance :
épitope conformationnel
se démasque

Activation LT CD4

Sélection clonale
Expansion clonale

Polarisation

LT mémoire

LT effecteurs

LT régulateurs

INF γ
TNF α

Guérison favorisée par
apparition de LT reg CD4+
CD25+

- LT CD4 Tr1 (TGF β)
- LT CD4 Th10 (IL-10)

LT CD4 TH1
IFN γ
TNF α

LT CD4 TH2
IL4
IL5 (IgE)

IL22

LT CD4 TH17
IL17
IL22

Réponse TH1

Activation LB oligoclonale

Réponse TH17

Cytotoxicité LT CD8

Production Ac antiMBG
(IgG1)

Activation complément

Lyse cellulaire
Apoptose

Activation
macrophage

Expansion clonale
Mutation de classe/

Activation PNN
Effet cytotoxique

plasm

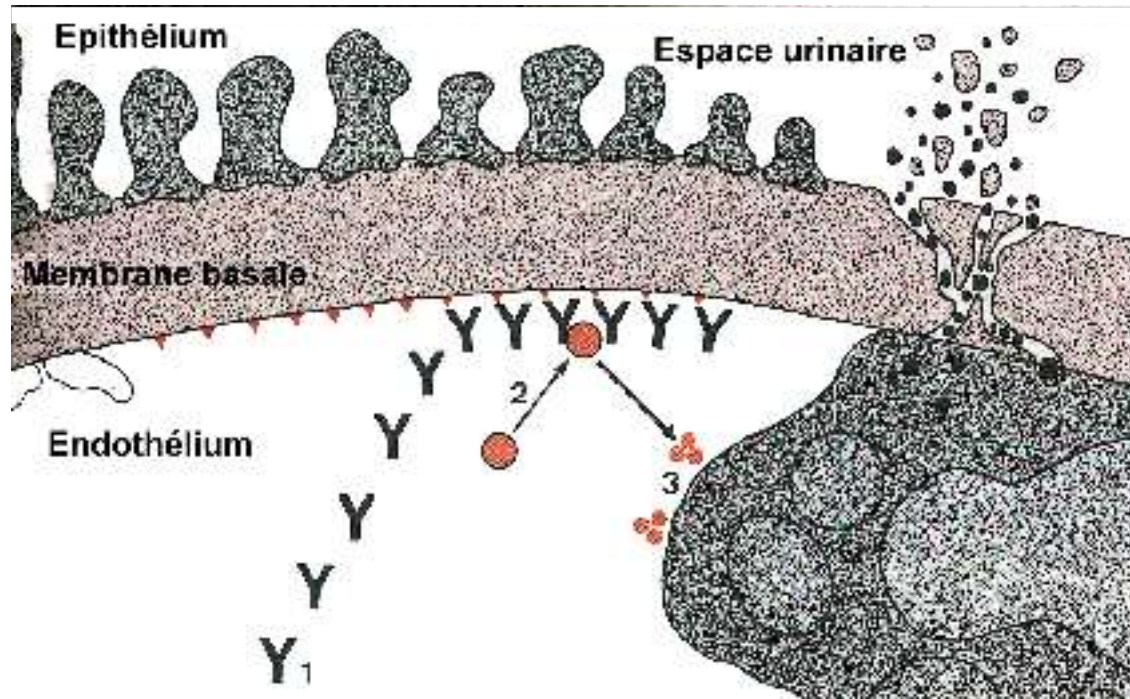
mémoire

phagocytose

Complexes immuns

complément

Syndrome de Goodpasture : physiopathologie de l'atteinte rénale



- 1- Fixation de l'anticorps sur la MBG
- 2- Activation du complément
- 3- Activation du PNN et libération de protéases

Lupus Systémique



Maladie auto-immune non spécifique d'organe

trouble sévère de l'immunité, avec une perte de la tolérance et un défaut de contrôle des lymphocytes B

→ **Production de multiples auto-anticorps contre des organites cellulaires**

- **Particulièrement le noyau :**

DNA natif, DNA double brin, DNA dénaturé, nucléoprotéines solubles et insolubles, ribonucléoprotéines (Sm, RNP, SS-A ou Ro, SS-B ou La), histones ...

- **Le cytoplasme :**

-Ribosomes, liposomes, mitochondries
contre le RNA

LEAD

Surexpression
Auto-Ag par
monocytes/CD

IFN α

Activation LT CD4

Sélection clonale
Expansion clonale

Polarisation

Rupture de tolérance :
-Déficit qt LT CD4+ CD25+
-mimétisme moléculaire

LT CD4

trigger

**-Anomalie de l'apoptose
→ néo-épitope ou épitope
cryptique
(ADN/ARN/Ag nucléaire)**

LT mémoire

LT effecteurs

CD porteuses
TLR 7 et 9

IFN α

- LT CD4 CD25+ (*anergie*)
- LT CD4 Tr1 (*TGF β*)
- LT CD4 Th10 (*IL-10*)

IL4,IL6,IL10

LT CD4 TH1

IFN γ
TNF α

Activation LB polyclonale
-T indpdt
- T dpdt

TNF α

IFN α

Blys

TH17

IL17

LNK

LT CD8

Auto-Ac antinucléaires

Activation
macrophage

Complexes immuns

Expansion clonale
Mutation de classe/

**Recrutement cellules
immunité innée (PNN,
macrophages, monocytes..)**

Activation PNN

Activation complément (voie classique)

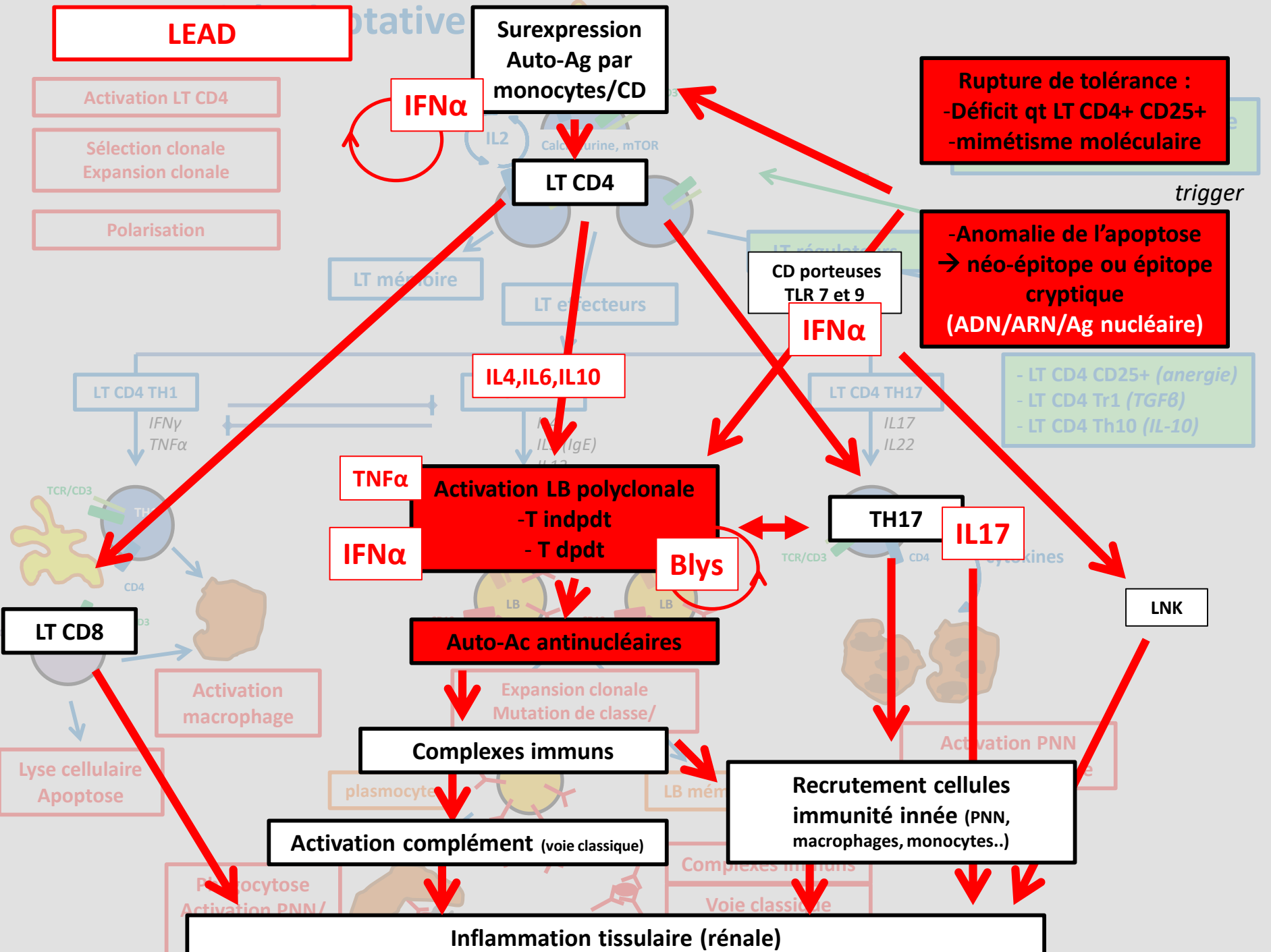
Inflammation tissulaire (rénale)

Lyse cellulaire
Apoptose

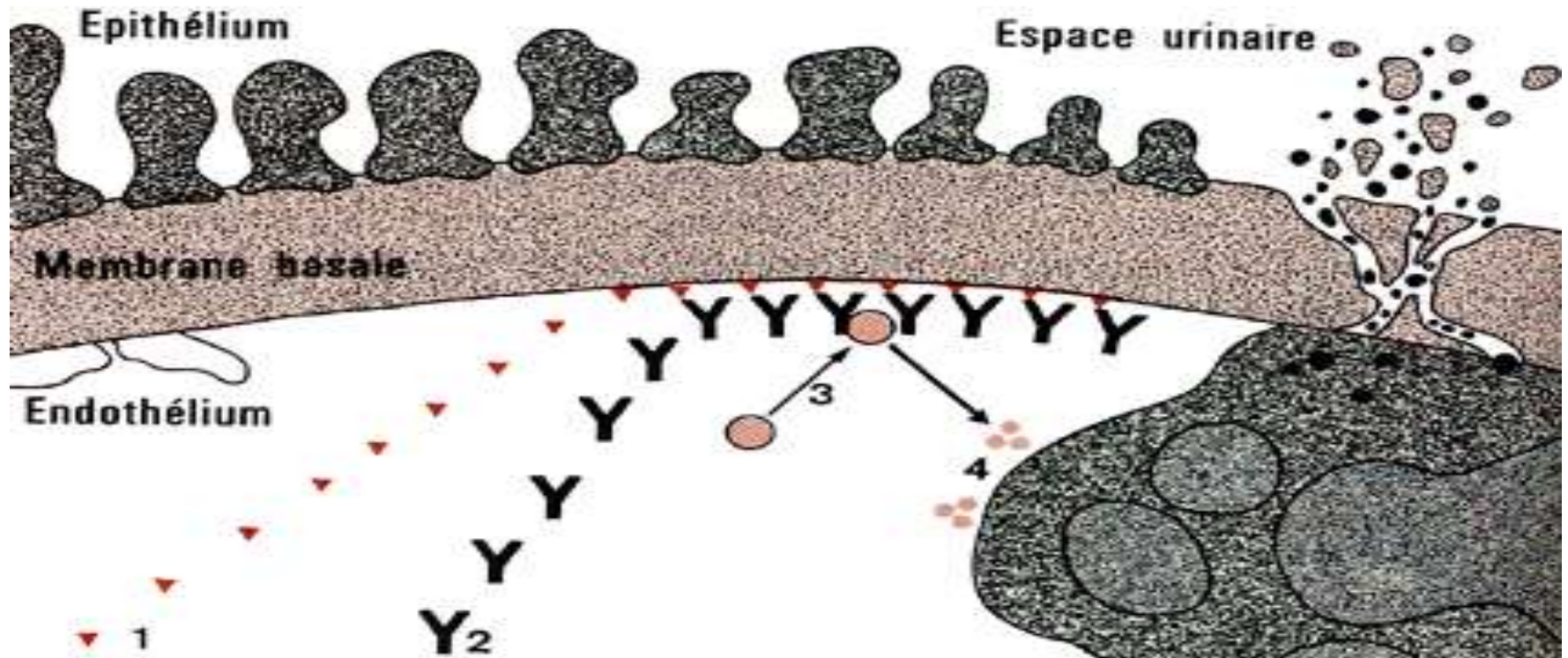
Phagocytose
Activation PNN/

Complexes immuns

Voie classique

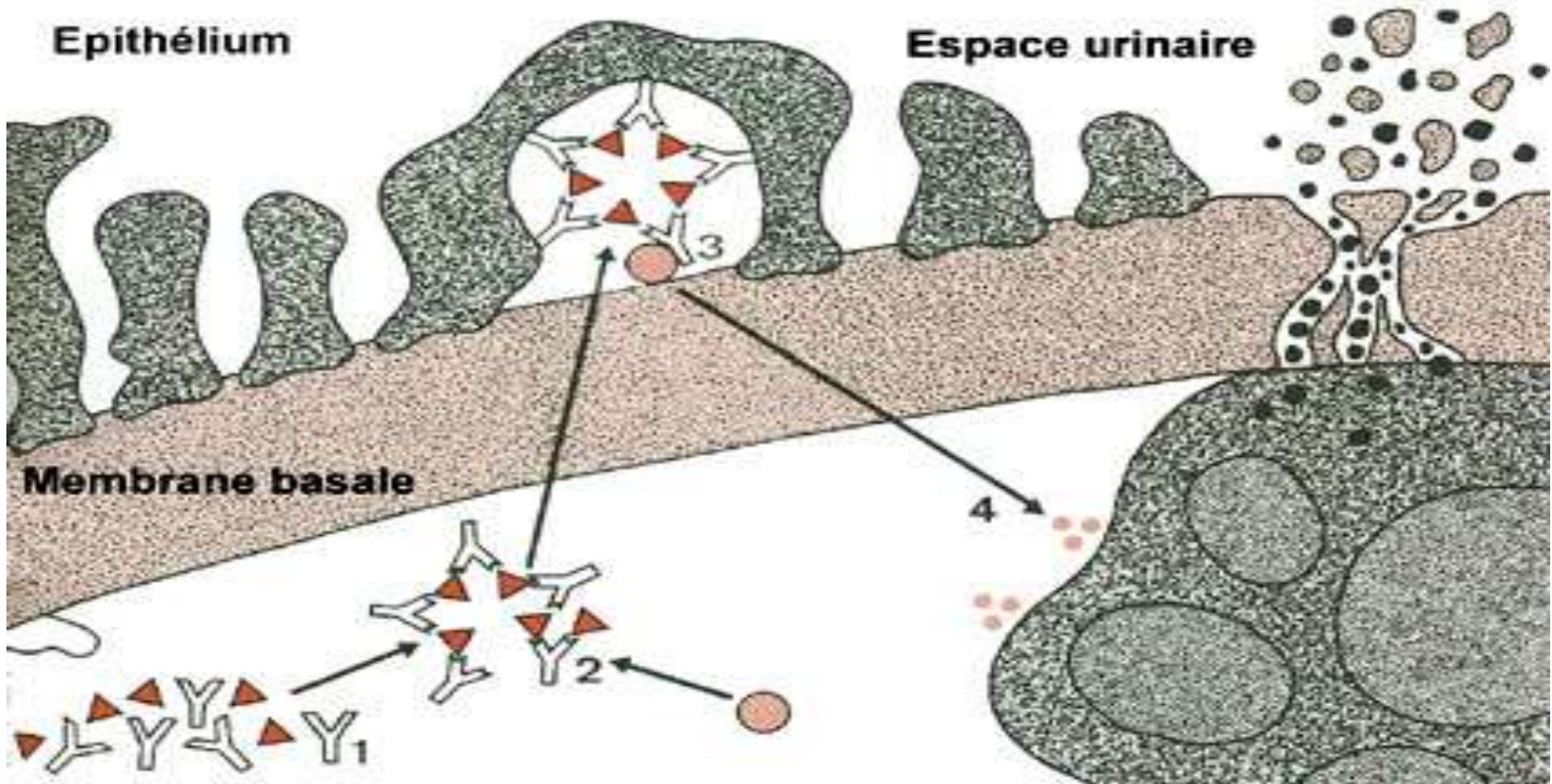


GN par complexes immuns



- 1- Les antigènes sont présents dans la circulation
 - 2- Les anticorps sont présents dans la circulation
- Certains épitopes glomérulaires sont reconnus par des auto-anticorps
- 3- Formation d'immuns complexes *in situ*
 - 4- Activation du complément et des leucocytes, prolifération cellulaire

GN par complexes immuns



- 1- Antigènes et anticorps sont présents dans la lumière vasculaire
- 2- Formation des complexes immuns
- 3- Transduction des immuns complexes et dépôts extra-membraneux
- 4- Activation du complément et des leucocytes

Les différents immunosuppresseurs utilisés en néphrologie

-IS « chimique »

(anticalcineurine, MMF, cyclophosphamide...)

- IS : Ac mono ou polyclonaux

(SAL, Rituximab...)

(attention maladie sérique)

- IS : protéine hybride

(Belatacept)

- Ig polyvalentes

Mécanismes d'action plus complexes

- Corticostéroïdes
- IgIV

| Mécanisme d'action | | Molécule | |
|---------------------------------|--|--------------------|---|
| Déplétants | Pan-déplétant | | - <i>alemtuzumab</i> (Campath-1H) |
| | Déplétants T | | -Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire (SAL, ATG) -OKT3* <i>*effet mixte : déplétion + blocage du signal 1 (Cf plus bas)</i> |
| | Déplétant B | | -rituximab |
| | Déplétant plasmocytaire | | -bortezomib |
| Inhibiteurs de l'activation | Inhibiteurs du signal 1 | Anti-calcineurine | -ciclosporine A -tacrolimus |
| | | Autre | -OKT3* et autres anticorps antiCD3 |
| | Inhibiteur du signal 2 | | -belatacept AEB-071 -anti-CD28 |
| Inhibiteurs de la prolifération | Inhibiteurs du signal 3 (G1→S) | | -anti-CD25 -inhibiteurs de mTOR -inhibiteur de JAK3 |
| | Inhibiteurs de la synthèse d'ac nucléiques | Bases puriques | -azathioprine -mycophénolate mofétil |
| | | Bases pyrimidiques | -leflunomide -brequinar |
| | Alkylant | | -cyclophosphamide |

SAL et ATG

Ac dirigés contre les molécules de surface CD2, CD3, CD4, CD25, R de chémokines



Fragment Fc des Ig → apoptose/ activation complément/ activation LNK



Déplétion LT et \searrow migration lymphocytaire

Indication

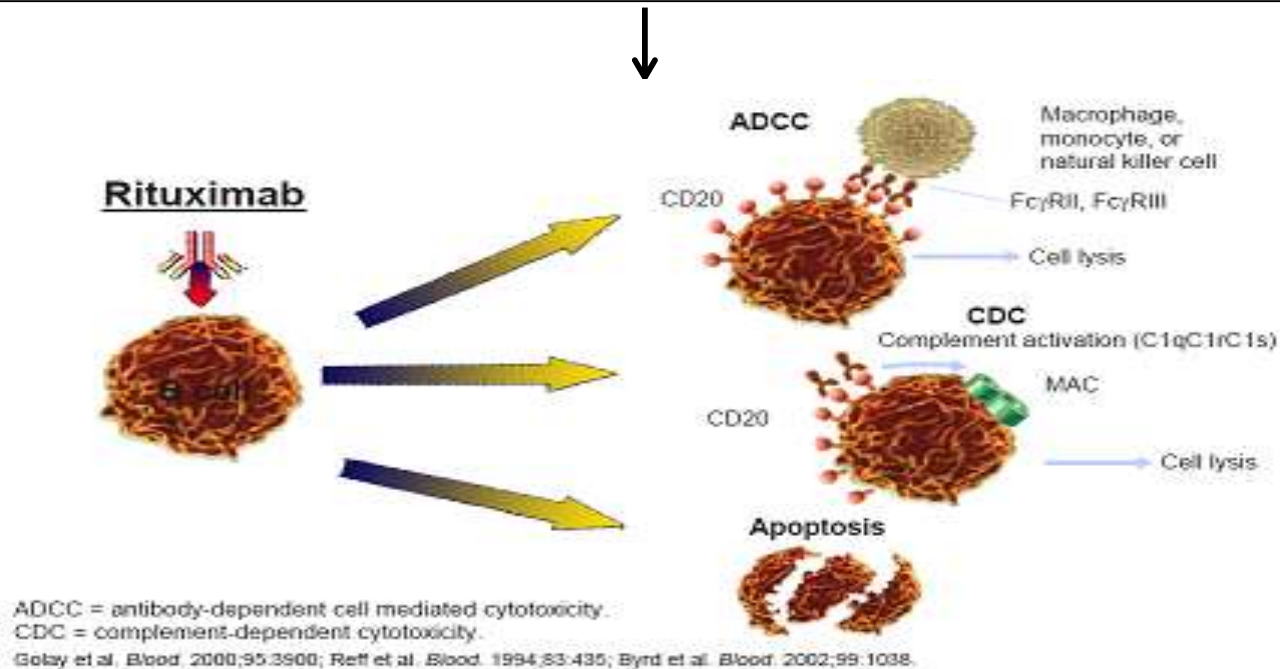
-prévention du rejet

Effets indésirables

- Lymphopénie profonde et durable
- fièvre et frissons, SDRA (*libération de cytokines TNF due à l'opsonisation des LT*)
- thrombopénie périphérique ou leuconeutropénie (*interaction avec Ag de surface plaq et leucocytaire*)
- Maladie sérique (*Ac dirigés contre Ig*) (7j)

RITUXIMAB

Ac chimérique dirigé contre les molécules de surface CD20



Indications

- MAI +++ (vascularites, GEM, ...)
- ttt préventif et curatif rejet humoral en TR

Effets indésirables

- Lymphopénie profonde et durable
- fièvre et frissons, malaise, bronchospasme, choc anaphylactique (*libération de cytokines*)
- Maladie sérique (*Ac dirigés contre Ig*) (7j)

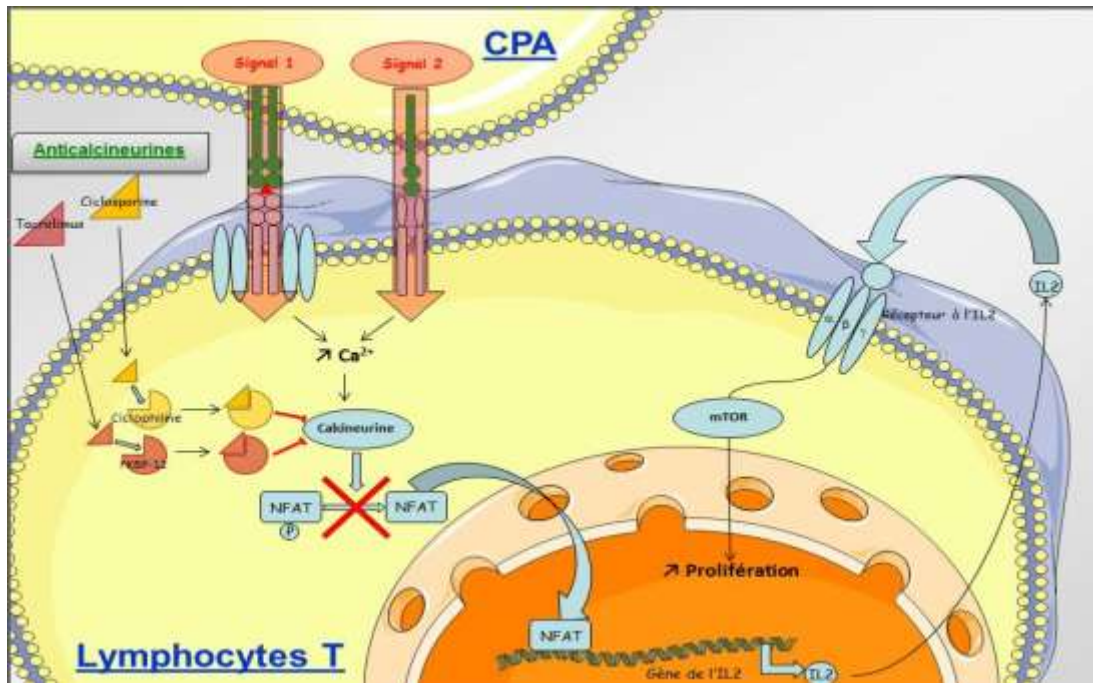
ANTI-CALCINEURINES

Ciclosporine A et tacrolimus : Inhibition de activité phosphatase de la calcineurine

↳ facteurs de transcription (NF-AT, AP-1, NF-κB)

↳ cytokines pro-activatrices LT (IL2...) et prot mb (CD40...)

Maintien production cytokines « régulatrices »
IL10 et TGFβ
(mais TGFβ responsable de fibrose)



Indications

- Prévention rejet en TR
- SN corticodpdt ou résistant...

ANTI-CALCINEURINES

- Adaptation poso aux taux sanguins*
- Métabolisme par cytochrome P450 (interactions médicamenteuses+++)

EFFETS INDESIRABLES

- **Néphrotoxicité** : fonctionnelle (Vc artérielle) , organique (fibrose interstitielle et lésions artériolaires)
- Neuro : tremblements, convulsions
- **Vasculaire** : MAT, HTA (ciclo++)
- **Métabolique** : Hyperlipidémie (ciclo++), diabète (tacro++)
- hyperplasie gingivale (ciclo)
- Hypertrichose (ciclo) / alopécie (tacro)
- Ostéodystrophie osseuse
- toxicité hépatique
- hyperkaliémie
- hyperuricémie/goutte (ciclo++)

Ciclosporine A (NEORAL/SANDIMMUN)

Tacrolimus (PROGRAF/ADVAGRAF)

INHIBITEURS DE mTOR

Blocage de la voie de mTOR

↘ synthèse protéique en réponse aux disponibilités métaboliques offertes à la cellule soumise à des stimuli de croissance

Effet antiprolifératif

(LT, LB, cellules musc lisses, fibroblastes, cellules endothéliales...)

Effet pro-apoptotique

(sensibilisation des LT activés à la mort Fas médiée)

Propriétés anti-cancéreuses

Favorise état de **tolérance** par délétion clonale



Sirolimus (RAPAMUNE)

Everolimus (CERTICAN)

INHIBITEURS DE mTOR

EFFETS INDESIRABLES

-Thrombopénie, leucopénie

- Retard de cicatrisation, lymphocèle

- Cutané : acné, hydrosadénites, folliculites...

- muqueuse : aphtes, épistaxis, gingivites

- Hyperlipidémie

- Néphrotoxicité : potentialisation de néphrotoxicité des anticalcineurines, MAT, protéinurie (dysrégulation fonction podocytaire?)

- Effets inflammatoires : asthénie, arthrite, anémie microcytaire, **pneumopathie interstitielle** (défaut de la boucle de rétrocontrôle IL10?)

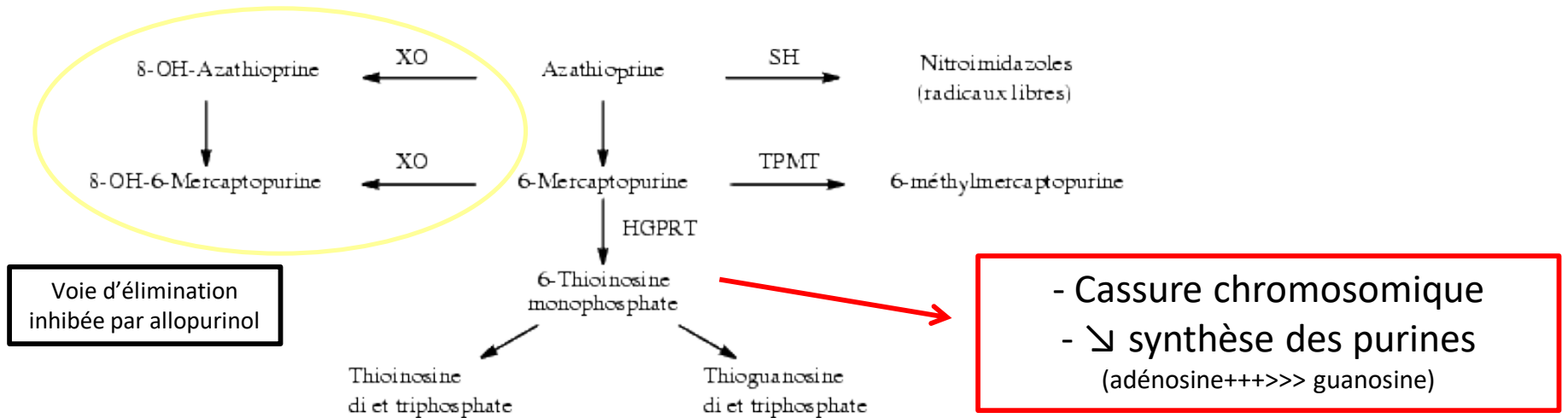
Sirolimus (RAPAMUNE)

Everolimus (CERTICAN)

INHIBITEURS DE BASES PURIQUES

Azathioprine (IMUREL)

Imidazolé de synthèse



Indications

- MAI +++ (ttt entretien)
- ttt préventif rejet

Effets secondaires

Pancytopénie, trbl digestifs
Pancréatite, hépatite cholestatique

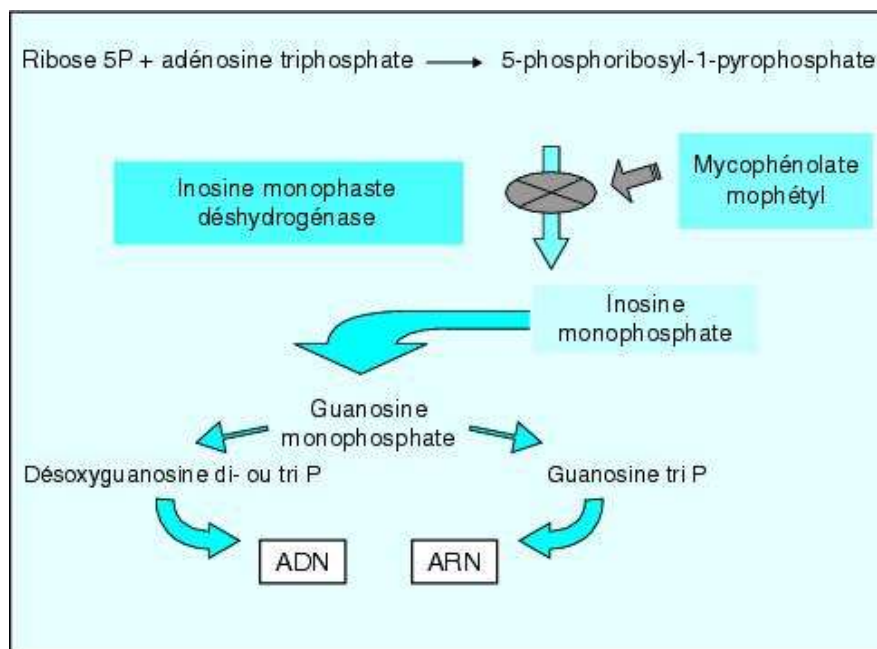
Déplétion LT >>LB

Posologie

1 à 2mg/kg/j en 1 prise (max 150mg/j)
Pas d'adaptation rénale

INHIBITEURS DE BASES PURIQUES

Mycophénolate mofétil (CELLCEPT)



Inhibe isoforme 2 présente sélectivement dans les Lymphocytes activés

Déplétion LT et LB activés

Indications

- MAI +++
- ttt préventif rejet

Effets secondaires

Pancytopénie, troubles digestifs

CYCLOPHOSPHAMIDE

Alkylant, dérivé de moutarde azoté

Fixation sur ADN



Blocage cycle cellulaire des cellules à renouvellement rapide
(système de réparation de l'ADN s'opposant à l'action de l'Endoxan dans cellules à croissance lentes)

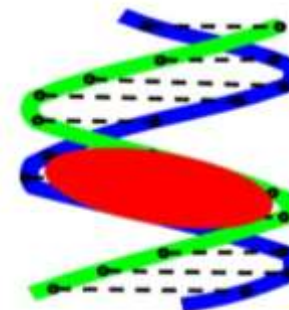


Déplétion LB>>>LT
+ déplétion macrophage et PNN

Indications

- MAI +++
- anticancéreux

Cyclophosphamide: ENDOXAN®
anticancéreux intercalant

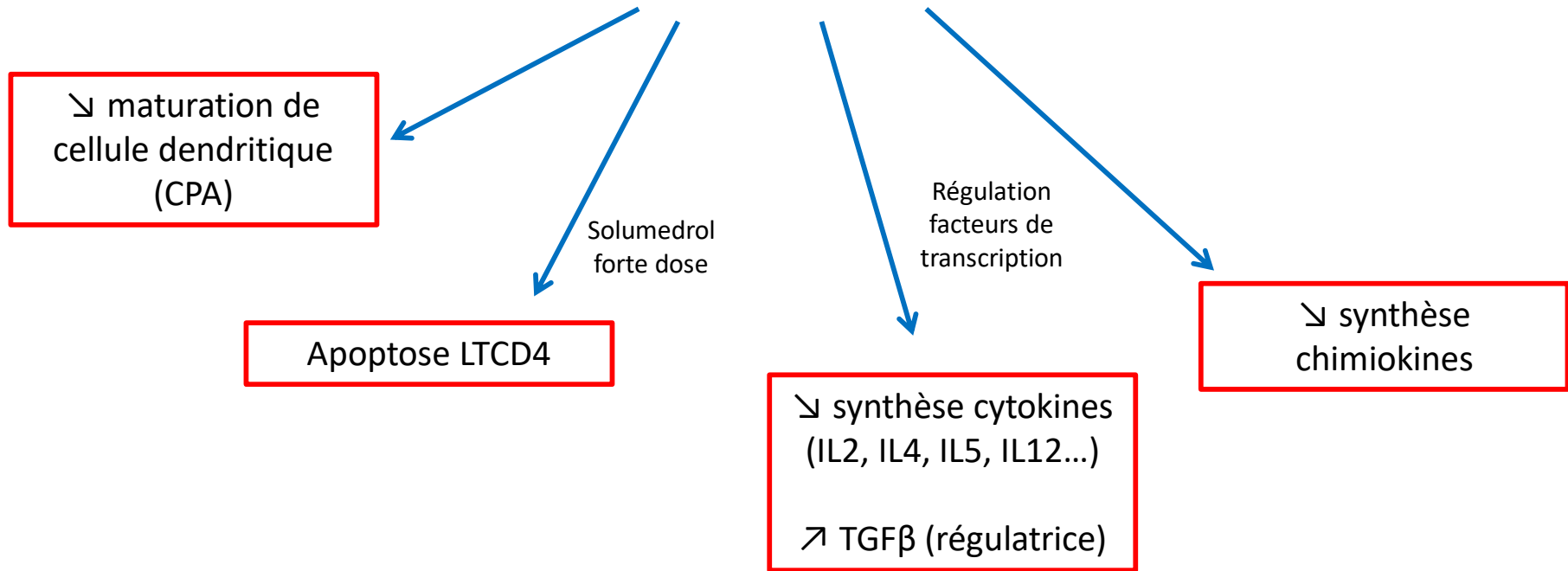


CYCLOPHOSPHAMIDE

EFFETS INDESIRABLES

- **Thrombopénie, leucopénie, anémie**
 - alopecie (casque réfrigérant)
 - SIADH
 - hépatites aiguës
 - toxicité cardiaque
 - Pneumopathie interstitielle
- **Cystite hémorragique** (élimination d'acroléine dans les urines)
 - prévention par UROMITEXAN
- **Aménorrhée/infertilité/azoospermie** (dose cumulée >10g)
 - **Cancer secondaire** (dose cumulée >15g)

CORTICOSTEROIDES



- ↘ **présentation Ag**
- Déplétion LT CD4**
- ↘ **cytokines inflammatoires et ↗ cytokines régulatrices**
- ↘ **migration des cellules effectrices**

Ig IV polyvalentes

IgG (plasmas de donneurs sains)

Mécanismes d'action peu clairs!

→ Agent de substitution ou immunomodulateur

Interaction avec molécules de surface des cellules immunes

Fixation IgG sur R Fc des macrophages, monocytes

~~ADCC~~

Anergie/apoptose LB

Régulation des clones B auto-réactifs

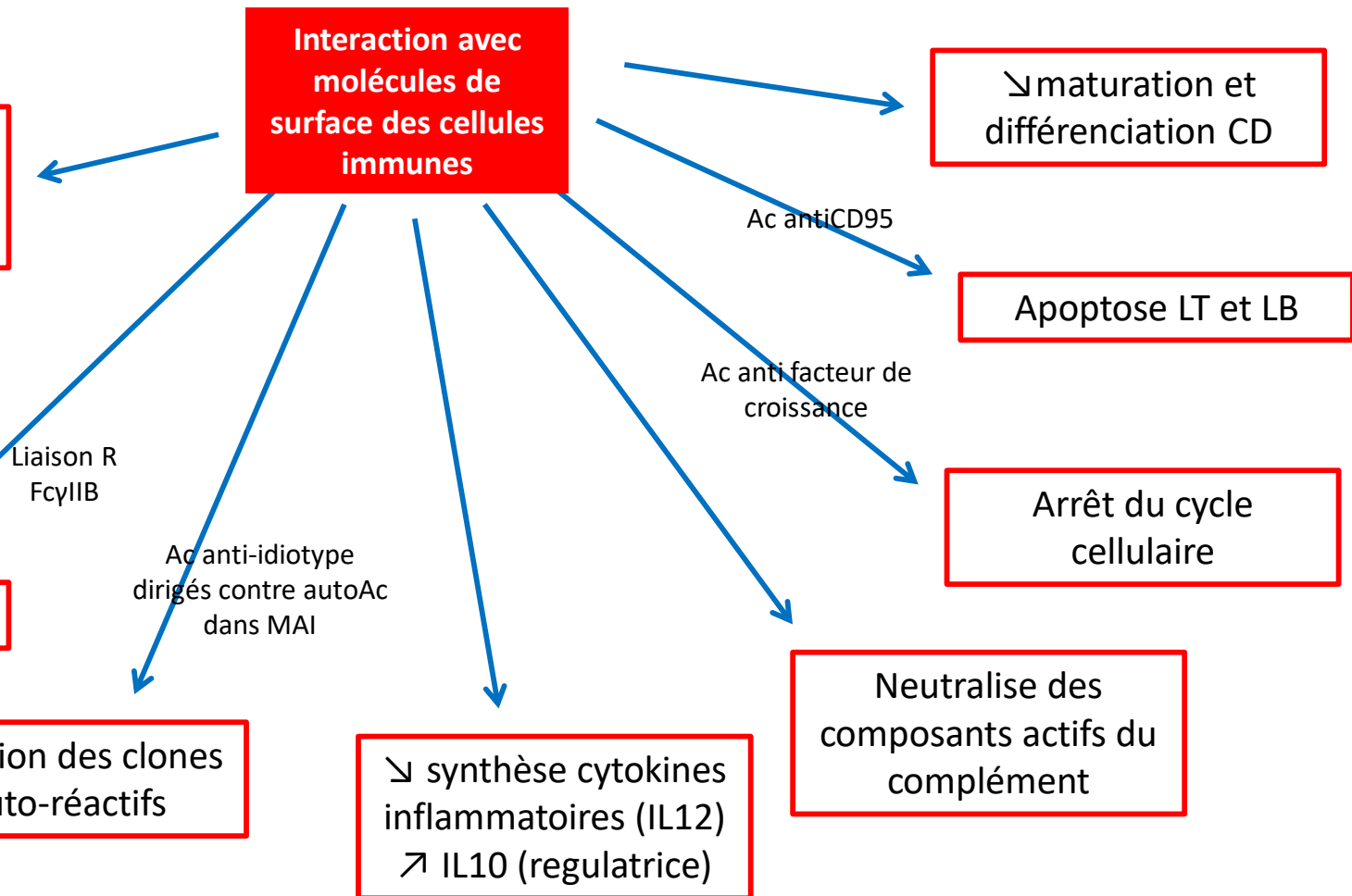
↘ synthèse cytokines inflammatoires (IL12)
↗ IL10 (regulatrice)

↘ maturation et différenciation CD

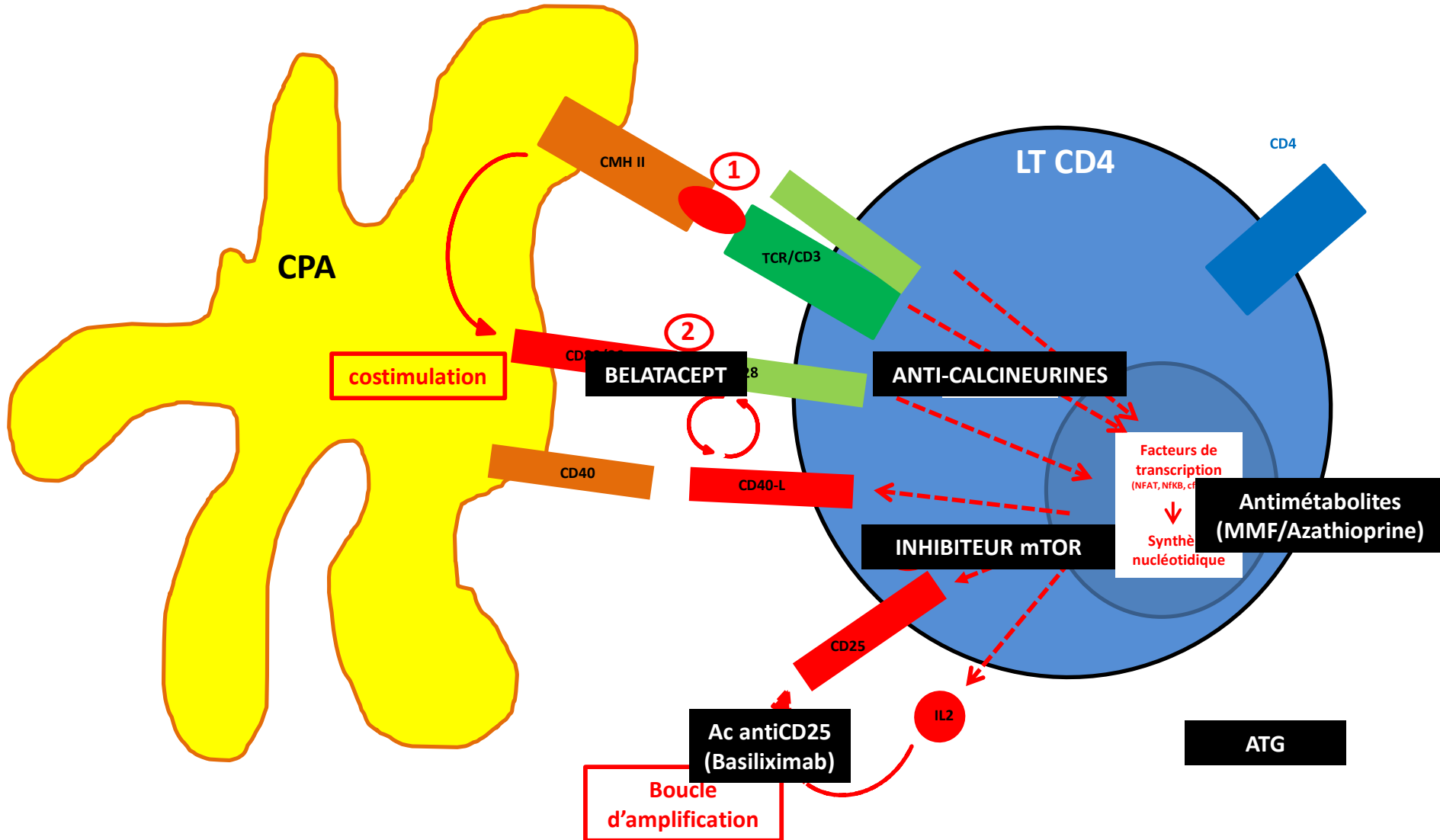
Apoptose LT et LB

Arrêt du cycle cellulaire

Neutralise des composants actifs du complément



En transplantation rénale : prévention du rejet



Syndrome de Goodpasture

Ag : alvéolite pulmonaire

Rupture de tolérance :
épitope conformationnel
se démasque

IL2

CORTICOIDES

Activation LT CD4
spécifique de l'Ag

CORTICOIDES

Guérison favorisée par
apparition de LT reg CD4+
CD25+

- LT CD4 Tr1 (TGFβ)
- LT CD4 Th10 (IL-10)

INFγ

CORTICOIDES

LT CD4 TH1
IFNγ
TNFα

LT CD4 TH2
IL4
IL5 (IgE)

CORTICOIDES

TH17
IL17
IL22

Réponse TH1

Activation LB oligoclonale

Réponse TH17

CYCLOPHOSPHAMIDE

Cytotoxicité LT CD8

Production d'auto-anticorps (anti-MBG
anti-GBM1)
EP/IMMUNOADSORPTION

Activation complément

Activation LT CD4

Sélection clonale
Expansion clonale

Polarisation

LT mémoire

LT effecteurs

LT régulateurs

TCR/CD3

TCR/CD3

TCR/CD3

TCR/CD3

cytokines

Activation
macrophage

Expansion clonale
Mutation de classe/
plasm

Activation PNN
Effet cytotoxique

Lyse cellulaire
Apoptose

phagocytose

Complexes immuns

complément

LEAD

Surexpression
Auto-Ag par
monocytes

IFN α

CORTICOIDES
MMF/ AZATHIOPRINE

Rupture de tolérance :
-Déficit qt LT CD4+ CD25+
-mimétisme moléculaire

-Anomalie de l'apoptose
→ néo-épitope ou épitope
cryptique
(ADN/ARN/Ag nucléaire)

- LT CD4 CD25+ (anergie)
- LT CD4 Tr1 (TGF β)
- LT CD4 Th10 (IL-10)

Activité Th17

TNF α

IFN α

CYCLOPHOSPHAMIDE
RITUXIMAB
MMF

Blys

Auto-Ac antinucléaires

TH17

IL17

LNK

LT CD8

Lyse cellulaire
Apoptose

Activation
macrophage

Complexes immuns

Activation complément (voie classique)

Recrutement des
immunitaires (PNN,
macrophages, monocytes..)

Inflammation tissulaire (rénale)

Activation LT CD4

Sélection clonale
Expansion clonale

Polarisation

LT mémoire

LT effecteurs

CD porteuses
TLR 7 et 9

LT CD4 TH1

IFN γ
TNF α

CORTICOIDES
IL-10

LT CD4 TH17

IL17
IL22

TCR/CD3

TH1

CD4

CD3

TCR/CD3

CD4

CD4

Phagocytose
Activation PNN/
macrophages

plasmocytes

LB mém

Complexes immuns

Voie classique

Activation PNN
macrophages

trigger