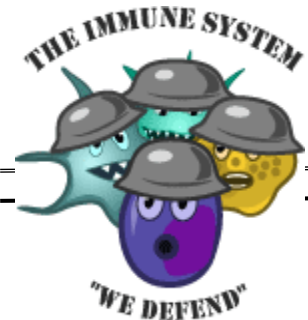




Université de Médecine et Pharmacie "Victor Babes" Timișoara
Département d'immunologie
Département des Sciences Fonctionnelles



Immunodéficiences congénitales et acquises

Maladies provoquées par des
réponses immunitaires déficientes

Cours 9

Les troubles provoqués par un dysfonctionnement de l'immunité sont appelés **immunodéficiences**.

Certaines de ces maladies peuvent provenir d'anomalies génétiques affectant un ou plusieurs constituants du système immunitaire.

Elles sont appelées **immunodéficiences congénitales** (ou **primaires**).

D'autres altérations du système immunitaire peuvent provenir d'infections, de carences nutritionnelles, de traitements ou d'anomalies de la fonction de différents éléments du système immunitaire.

Il s'agira d'**immunodéficiences acquises** (ou **secondaires**).

Immunodéficiences congénitales (primaires)

Les immunodéficiences congénitales sont provoquées par des **anomalies génétiques** qui entraînent le **blocage** de la **maturation** ou des **fonctions** de différents éléments du système immunitaire.

Caractéristiques des déficits immunitaires

Type de déficit immunitaire	Anomalies histopathologiques et biologiques	Conséquences infectieuses les plus fréquentes
Déficits affectant les lymphocytes B	Absence ou réduction des follicules et des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes Réduction des concentrations sériques d'Ig	Infections à bactéries pyogènes
Déficits affectant les lymphocytes T	Réduction possible des zones T dans les organes lymphoïdes Réduction des réactions d'hypersensibilité retardée aux antigènes courants Altérations des réponses prolifératives des lymphocytes T aux mitogènes in vitro	Infections virales et autres infections microbiennes intracellulaires (par exemple, <i>Pneumocystis jiroveci</i> , mycobactéries atypiques, champignons) Affections malignes associées à des virus (par exemple lymphomes associés à l'EBV)
Déficits de l'immunité innée	Variables, en fonction du composant de l'immunité innée défectueux	Variables ; infections bactériennes pyogènes



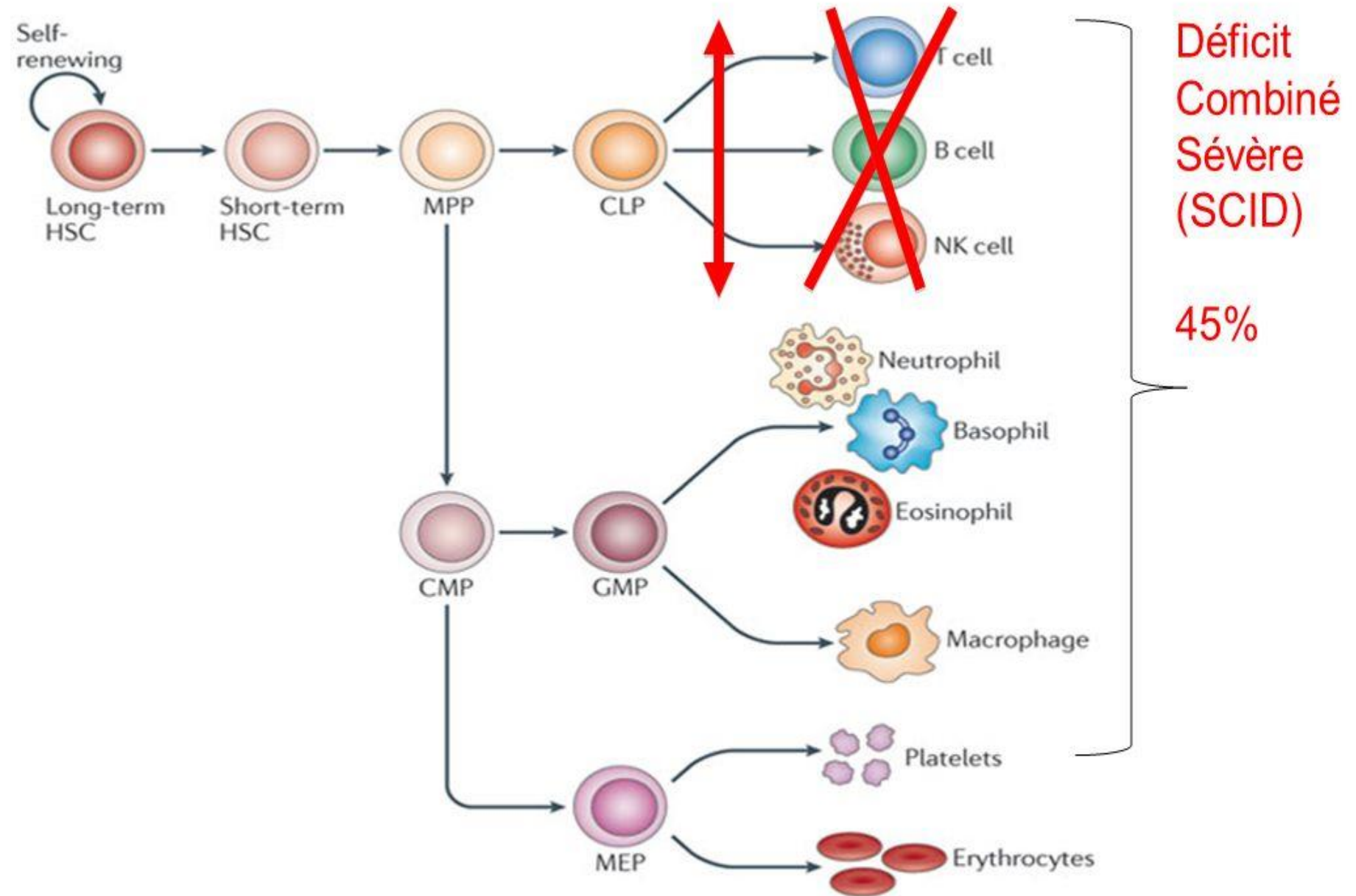
Défauts de **maturation** des lymphocytes

- 1.** Les troubles qui ont pour origine des dysfonctionnements des deux lignées lymphocytaires B et T du système immunitaire adaptatif sont classés comme **déficiences immunitaires combinées sévères/déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DICS, ou SCID pour severe combined immunodeficiency)**. Environ la moitié des cas de DICS autosomique sont provoqués par des mutations d'une enzyme appelée **adénosine désaminase (ADA)**, qui participe à la dégradation des purines.
- 2.** Le syndrome clinique le plus fréquent provoqué par un blocage de la maturation des lymphocytes B est l'**agammaglobulinémie liée à l'X** (connue jadis sous le nom **d'agammaglobulinémie de Bruton**).
- 3.** Les déficits sélectifs de la maturation des lymphocytes T sont assez rares. Le plus fréquent d'entre eux est le **syndrome de Di George (microdélétion 22q11, syndrome velo-cardio-facial)**, qui se traduit par un développement incomplet du thymus (et des glandes parathyroïdes) et par un défaut de maturation des lymphocytes T.

Caractéristiques des déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes.

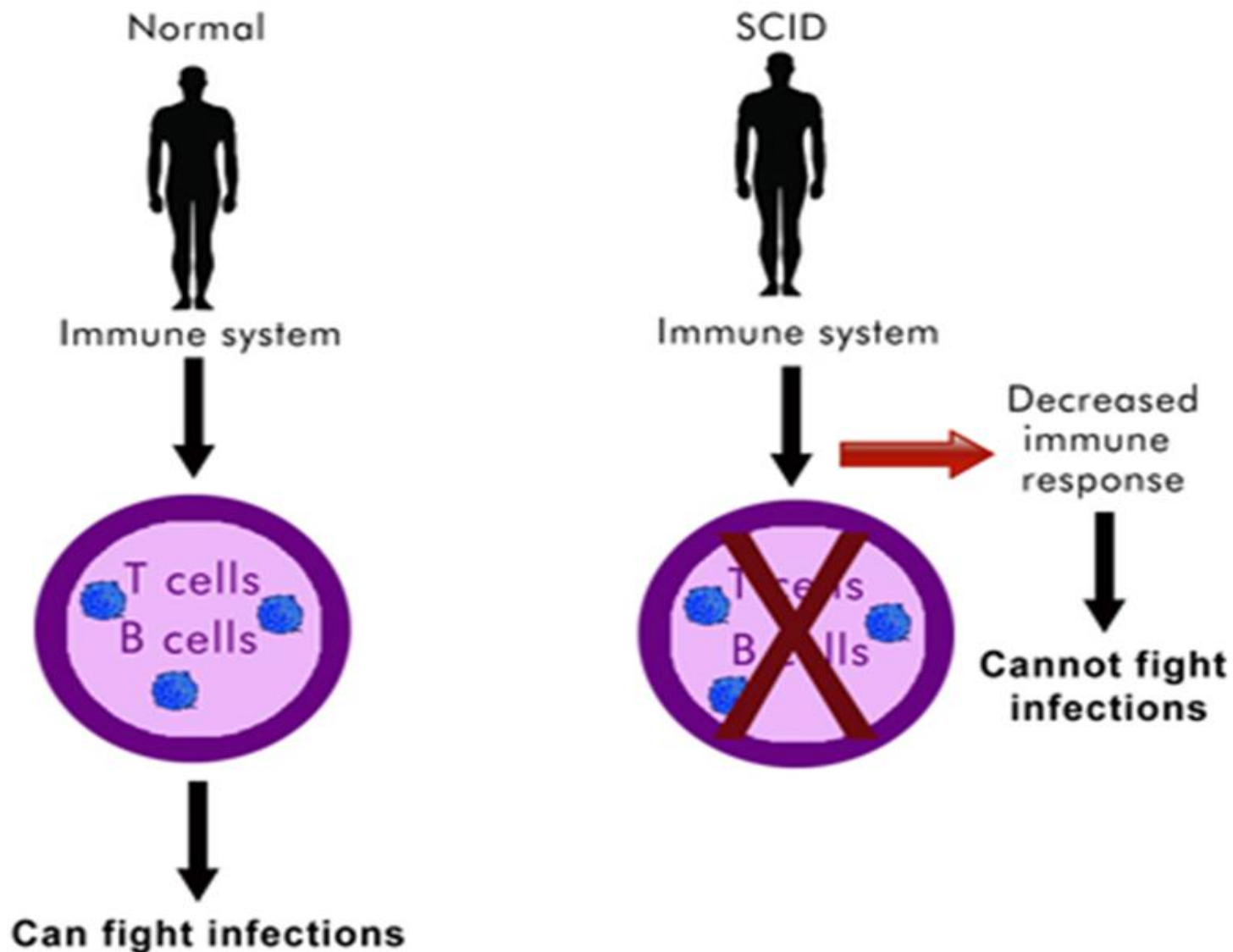
Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanisme du déficit
DICS lié à l'X	Diminution forte des lymphocytes T ; nombre normal ou augmenté de lymphocytes B ; réduction des Ig sériques	Mutations du gène codant pour la chaîne γ commune des récepteurs de cytokines, défauts de maturation des lymphocytes T dus à l'absence des signaux induits par l'IL-7
DICS à transmission autosomique récessive provoqué par un déficit en ADA ou en PNP	Diminution progressive des lymphocytes T et B (principalement T) ; réduction des Ig sériques dans le déficit en ADA, nombre normal de lymphocytes B et concentration sérique normale des Ig dans le déficit en PNP	Le déficit en ADA ou en PNP entraîne une accumulation de métabolites toxiques dans les lymphocytes
DICS à transmission autosomique récessive provoqué par d'autres causes	Diminution des lymphocytes T et B ; réduction des Ig sériques	Anomalies de la maturation des lymphocytes T et B ; bases génétiques inconnues dans la plupart des cas ; mutations possibles des gènes <i>RAG</i>



Systeme Immunitaire: Les acteurs

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID)



Les Déficits Immunitaires Combinés Sévères

Absence ou réduction très sévère du nombre de LT, accompagnée ou non d'une réduction en LB, ou NK, ou les 2.

Bébés « bulle »



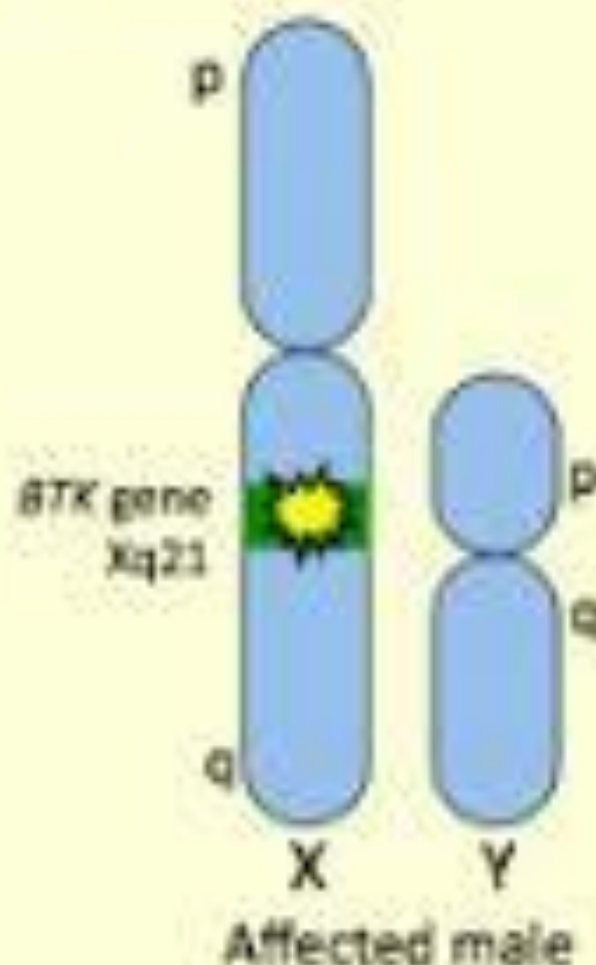
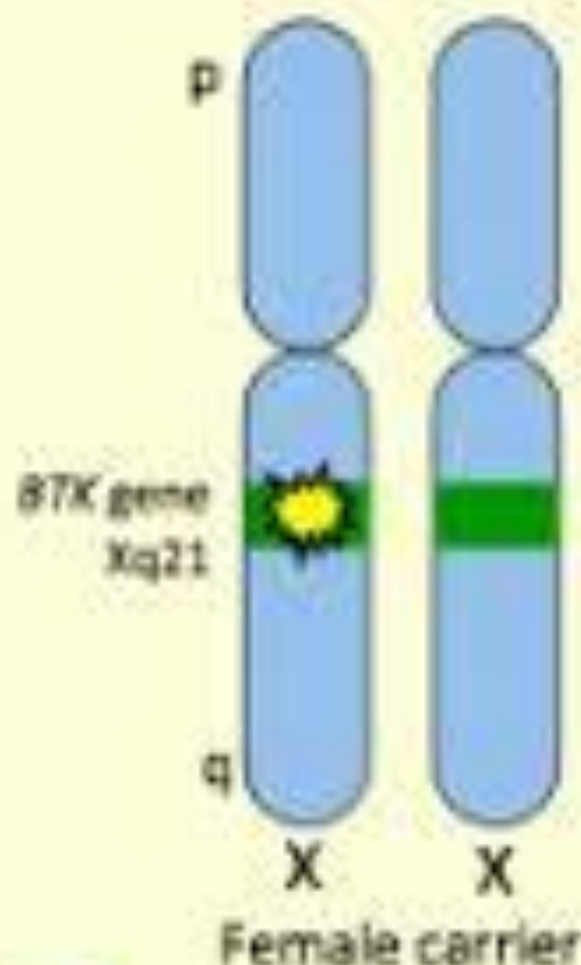


Caractéristiques des déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes.

Déficits immunitaires en lymphocytes B

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanisme du déficit
Agammaglobulinémie liée à l'X	Diminution de tous les isotypes d'Ig sériques; réduction du nombre de lymphocytes B	Blocage de la maturation au stade lymphocyte pré-B, à cause d'une mutation affectant la tyrosine kinase des lymphocytes B
Pertes de gènes codant les chaînes lourdes des Ig	Absence d'IgG1, d'IgG2 ou d'IgG4; parfois associée à une absence d'IgA ou d'IgE	Délétion chromosomique en 14q32 (locus des chaînes lourdes d'Ig)

Bruton Agammaglobulinemia





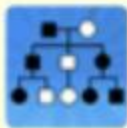
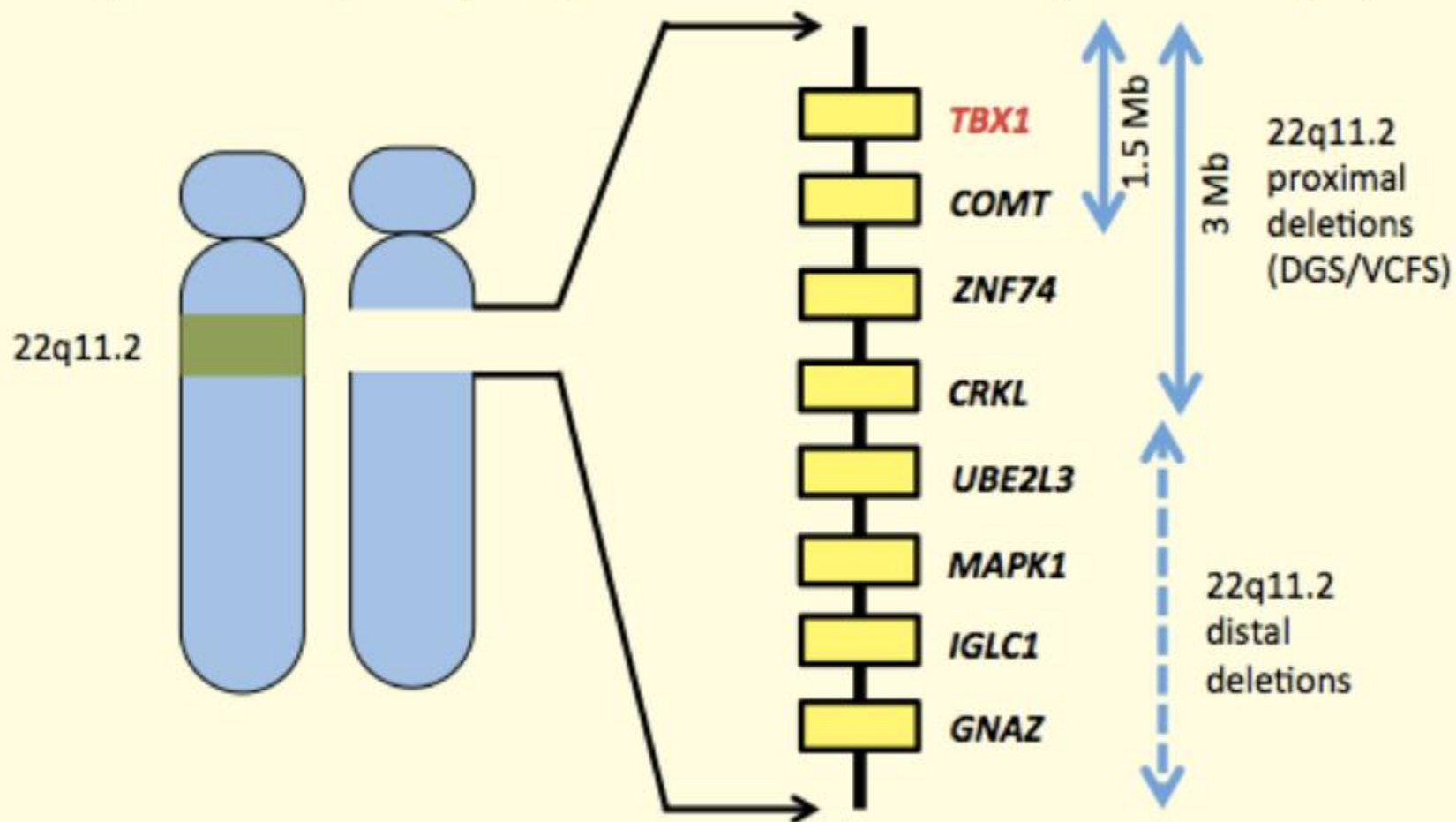
Caractéristiques des déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes.

Déficits immunitaires en lymphocytes T

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanisme du déficit
Syndrome de Di George	Diminution des lymphocytes T ; nombre normal de lymphocytes B ; concentrations normales ou diminuées des Ig sériques	Anomalies du développement des troisième et quatrième arcs branchiaux conduisant à une hypoplasie du thymus

22q11.2 deletions

(Schematic diagram depicting the deletion and some of the genes in this region)



<http://www.genetics4medics.com/digeorge-syndrome.html>

DIGEORGE SYNDROME



First described in
1968 by the pediatric
endocrinologist,
Angelo DiGeorge



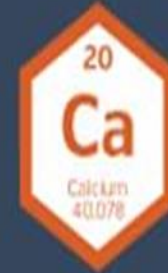
Affects 1:2000
to 1:4000 births



About **90%** suffer with
learning difficulties



Abnormalities of
palate are present in
about **50%** individuals



About **50%** cases
have reduced
calcium in the blood



About **40%** have
congenital heart
disease



About **25%** patients
develop schizophrenia



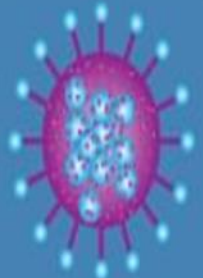
Diagnosed by prenatal
genetic testing



Treatment includes heart surgery,
palate surgery, thymus
transplantation & medicines

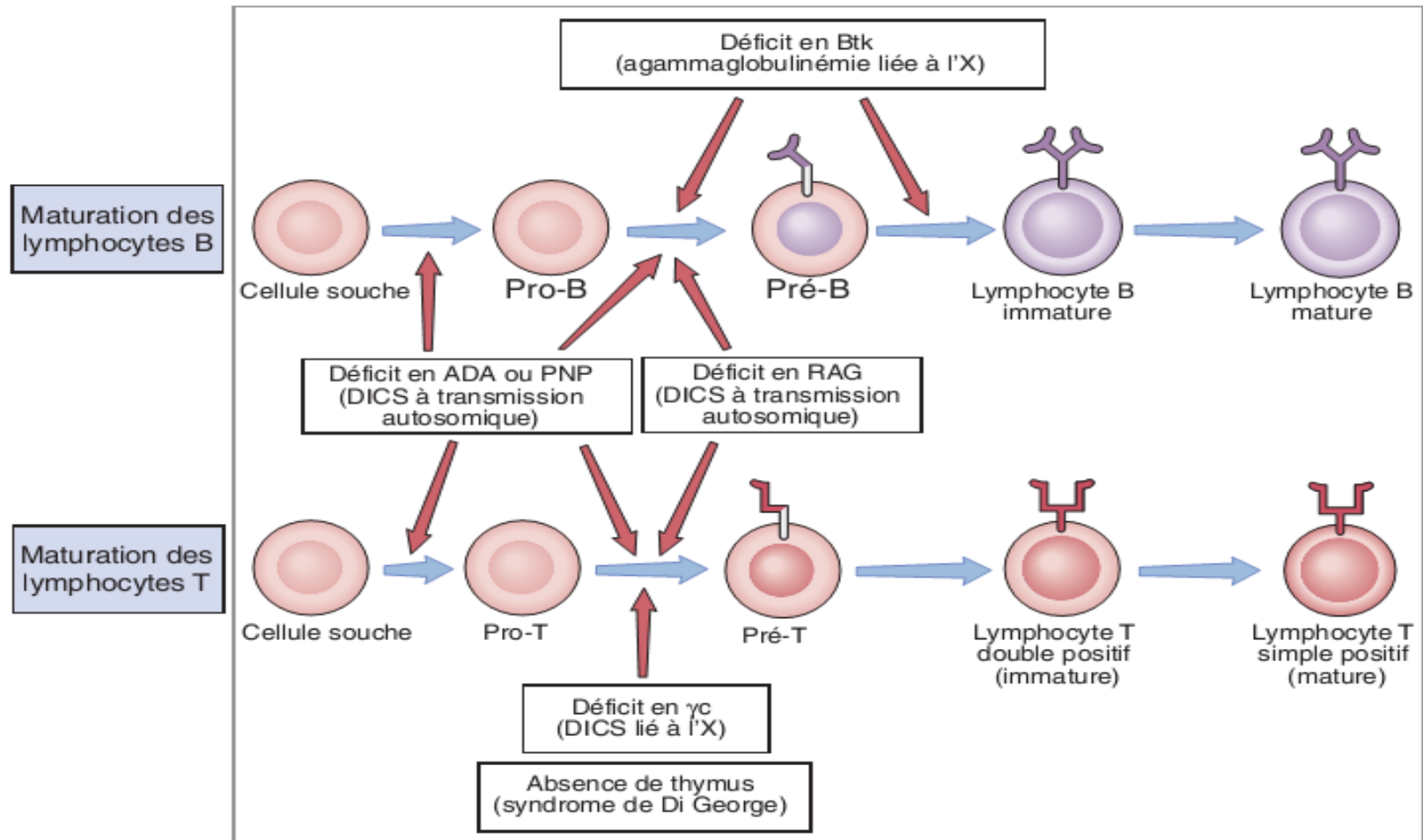


Most common cause
of death is a congenital
heart defect



2nd most common
cause of death is severe
immune deficiency

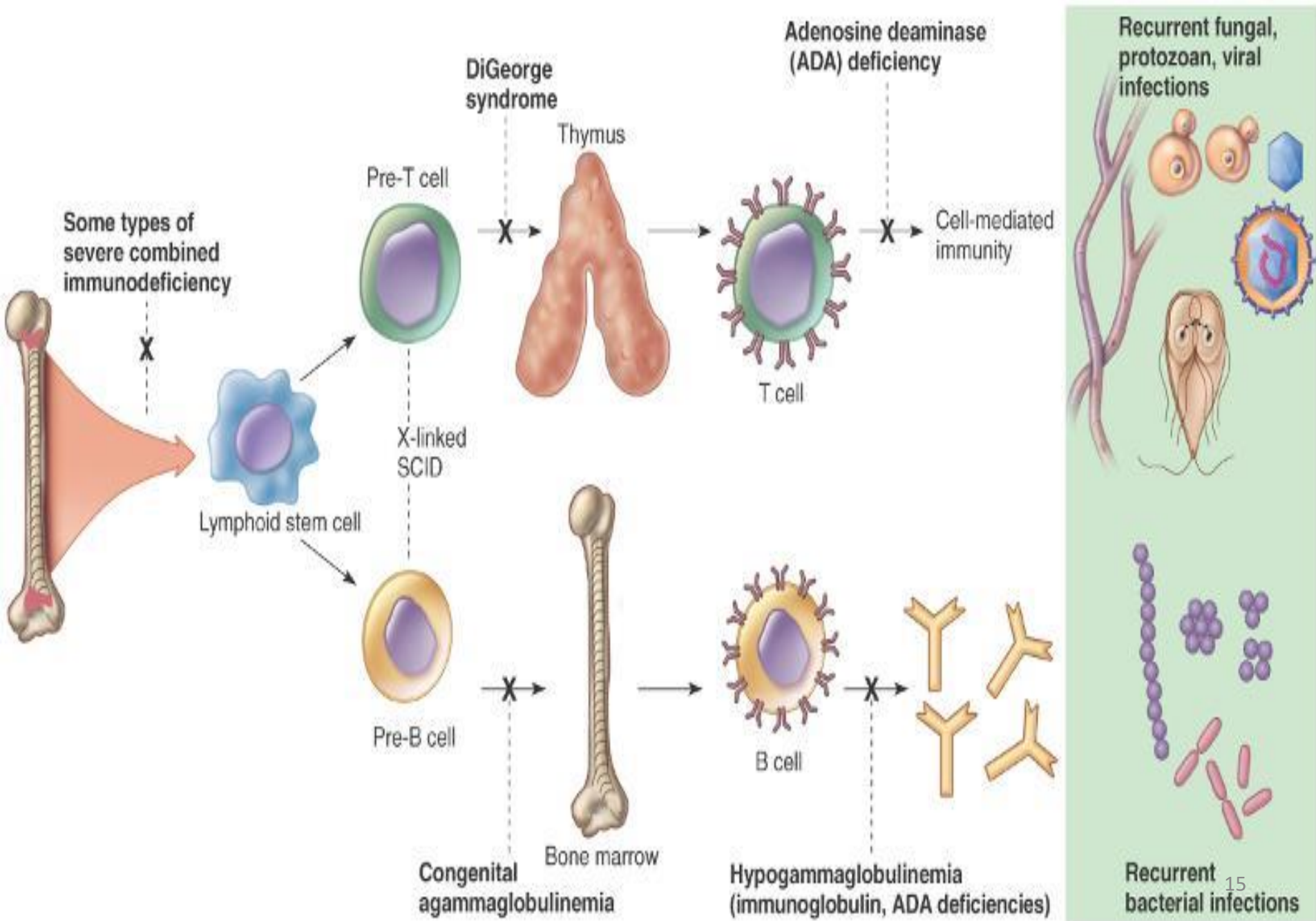
Déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de la maturation des lymphocytes



ADA: adénosine désaminase; **PNP:** purine nucléoside phosphorylase;

RAG: recombination activating gene (gène d'activation de la recombinaison);

DICS: déficit immunitaire combiné sévère.

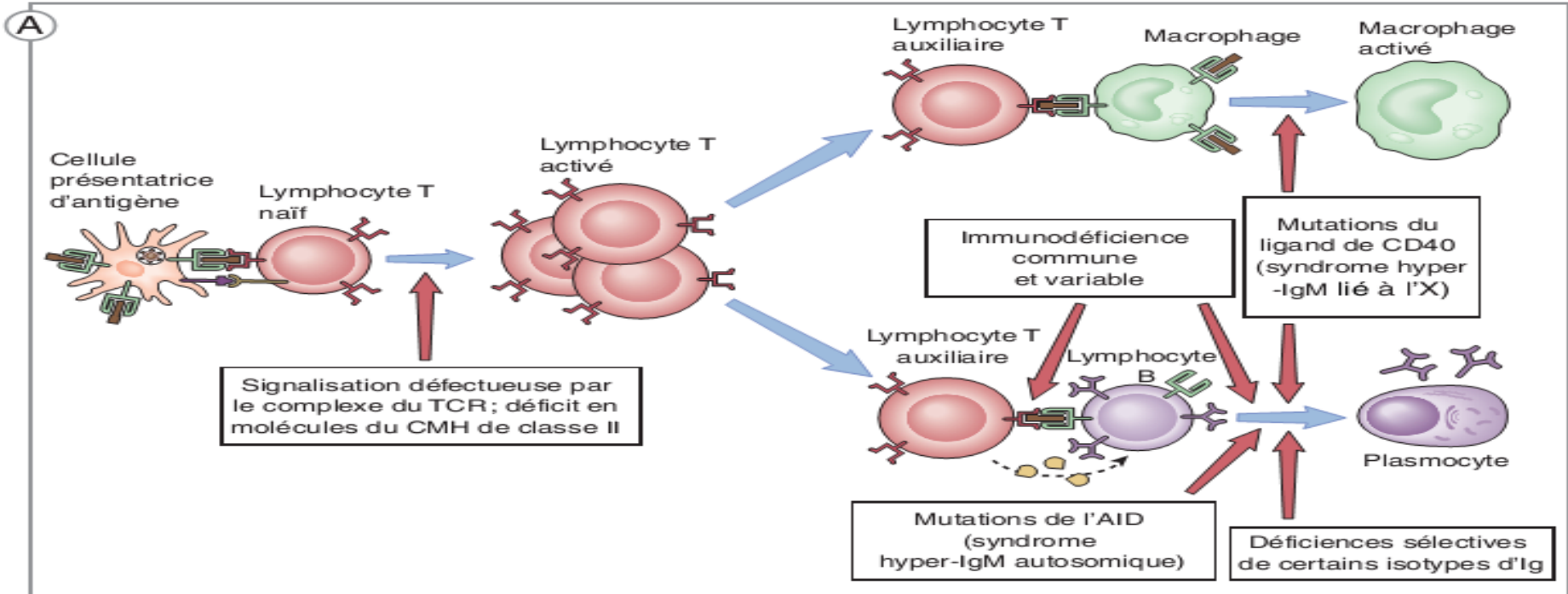




Défauts d'activation et de fonctions des lymphocytes

- 1.** Le **syndrome hyper-IgM lié à l'X** est caractérisé par un défaut de la commutation de classe (isotype) de la chaîne lourde des lymphocytes B, aboutissant à une prépondérance des IgM dans le sérum et à une déficience sévère de l'immunité cellulaire contre les microbes intracellulaires.
- 2.** L'**immunodéficience commune et variable** est un ensemble hétérogène de maladies constituant la forme la plus commune des immunodéficiences primaires. Ces troubles sont caractérisés par des réponses humorales insuffisantes contre les infections et par une réduction des concentrations sériques d'IgG, d'IgA et souvent d'IgM.
- 3.** Une activation défectueuse des lymphocytes T peut résulter d'un défaut dans l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le **syndrome des lymphocytes dénudés** est une maladie liée à l'absence des molécules du CMH de classe II, suite à des mutations affectant les facteurs de transcription qui induisent normalement l'expression de ces molécules.

Déficits immunitaires congénitaux associés à des anomalies de l'activation et des fonctions effectrices des lymphocytes



B Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanismes du déficit
Syndrome hyper-IgM lié à l'X)	Activation défectueuse des lymphocytes B et des macrophages par les lymphocytes T	Mutations du ligand de CD40
Immunodéficience commune et variable	Diminution ou absence de certains isotypes ou sous-classes d'immunoglobulines ; sensibilité aux infections bactériennes ou pas de troubles cliniques	Mutations dans le récepteur des facteurs de croissance des lymphocytes B ou dans les costimulateurs
Expression défectueuse des molécules du CMH de classe II : syndrome des lymphocytes nus	Absence d'expression des molécules du CMH de classe II et activation défectueuse des lymphocytes T CD4 ⁺ ; déficience de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale dépendant des lymphocytes T	Mutations des gènes codant les facteurs de transcription nécessaires à l'expression des gènes codant les molécules du CMH de classe II
Expression ou signalisation défectueuse du complexe du récepteur des lymphocytes T	Diminution des lymphocytes T ou rapports anormaux entre les sous-populations CD4 ⁺ et CD8 ⁺ ; diminution de l'immunité cellulaire	Rares cas dus à des mutations ou des pertes des gènes codant les protéines CD3 ou ZAP 70 ¹⁷

a. Syndromes d'Hyper-IgM (hIgM)

Hyper-IgM1 :

Déficit **CD40L** exprimé sur les LT

Hyper-IgM2 :

Déficit **AID** (*activation induced deaminase*)
ou **UNG** (*uracyl N glycosylase*)

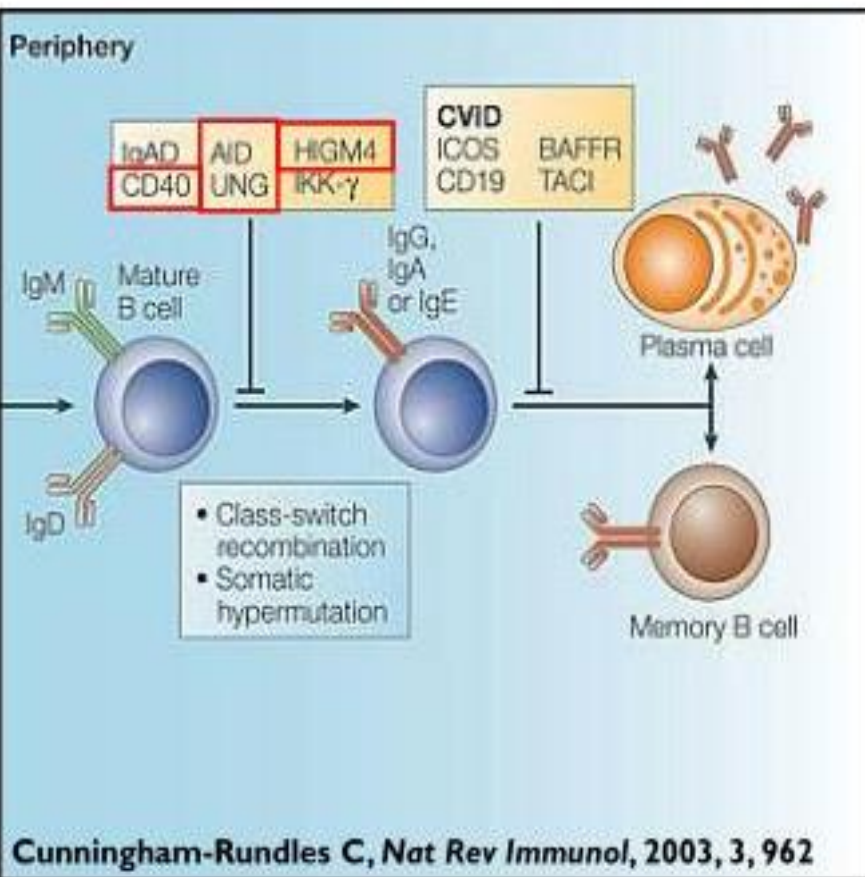
Enzymes exprimés dans les LB

Défaut du processus de switch

Hyper-IgM3 :

Déficit **CD40** exprimé sur les LB

Hyper-IgM4



Lymph node from patient with hyper-IgM syndrome (no germinal centers)



Normal lymph node with germinal centers





1. La maladie **granulomateuse chronique** est causée par des mutations de l'oxydase des phagocytes, enzyme qui catalyse la production dans les lysosomes d'intermédiaires réactifs de l'oxygène, qui sont microbicides.
2. Le **syndrome de Chediak-Higashi** est une immuno déficience dans laquelle les granules lysosomiaux des leucocytes ne fonctionnent pas normalement. L'immunodéficience affecter les phagocytes et les cellules NK (natural killer) et elle se manifeste par une sensibilité accrue aux infections bactériennes.



Déficits immunitaires congénitaux provoqués par des anomalies de l'immunité innée

Maladie	Déficits fonctionnels	Mécanismes du déficit
Maladie granulomateuse chronique	Défaut de production d'intermédiaires réactifs de l'oxygène par les phagocytes	Mutations des gènes codant des composants d'une oxydase phagocytaire, le plus souvent le cytochrome b558
Déficit en protéines d'adhérence leucocytaires de type 1	Absence ou défaut d'expression des intégrines $\beta 2$ provoquant des anomalies fonctionnelles liées à l'adhérence des leucocytes	Mutations des gènes codant la chaîne β (CD18) des intégrines $\beta 2$
Déficit en protéines d'adhérence leucocytaires de type 2	Absence ou défaut d'expression des ligands des leucocytes pour les sélectines E et P endothéliales, provoquant une absence de migration des leucocytes dans les tissus	Mutations des gènes codant une protéine nécessaire à la synthèse de l'épitope Lewis X sialylé des ligands des sélectines E et P
Déficit en complément C3	Défaut d'activation de la cascade du complément	Mutations du gène codant C3
Déficit en complément C2 et C4	Défaut d'activation de la voie classique du complément entraînant une incapacité d'éliminer les complexes immuns et le développement d'une maladie de type lupique	Mutations des gènes codant C2 ou C4
Syndrome de Chediak-Higashi	Anomalies de la fonction lysosomiale dans les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques, anomalies de la fonction des granules dans les cellules NK	Mutations d'un gène codant une protéine régulatrice du trafic des lysosomes



Le **syndrome de Wiskott-Aldrich** est caractérisé par un eczéma, une réduction du taux de plaquettes sanguines et une immunodéficience.

L'**ataxie-télangiectasie** est une maladie caractérisée par des anomalies de la démarche (**ataxie**), des malformations vasculaires (**télangiectasie**) et une **immunodéficience**.

Immunodéficiences acquises (secondaires)

Les dysfonctionnements du système immunitaire se développent souvent à cause d'anomalies dont l'origine n'est pas génétique, mais qui sont acquises au cours de la vie.

Cause	Mécanisme
Infection par le virus de l'immuno-déficiência humaine	Déplétion des lymphocytes T auxiliaires CD4 ⁺
Traitements anticancéreux par radiothérapie et chimiothérapie	Diminution des précurseurs de tous les leucocytes dans la moelle osseuse
Métastases cancéreuses dans la moelle osseuse	Réduction du site de développement des leucocytes
Malnutrition protéique et/ou calorique	Troubles métaboliques inhibant la maturation et les fonctions des lymphocytes
Ablation de la rate	Diminution de la phagocytose des microbes



Le syndrome d'immunodéficience acquise

Bien que le **sida** ait été reconnu comme entité pathologique distincte à une époque aussi récente que les années 1980, c'est un fait remarquable et tragique que cette maladie soit devenue depuis un des fléaux les plus dévastateurs dans l'histoire de l'humanité.

Le sida est causé par une infection par le VIH. On estime qu'il existe actuellement plus de 42 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde, dont environ 70 % en Afrique et 20 % en Asie, que plus de 21 millions de décès sont attribuables à cette maladie et qu'elle provoque près de 3 millions de morts par an.

L'infection continue à se répandre et, dans certains pays d'Afrique, l'infection par le VIH touche plus de 30 % de la population. La section qui suit décrira les principales caractéristiques du VIH, comment ce virus infecte l'homme et la maladie qu'il provoque. Cette section se conclura par une brève discussion sur l'état actuel des traitements et du développement de vaccins.



Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

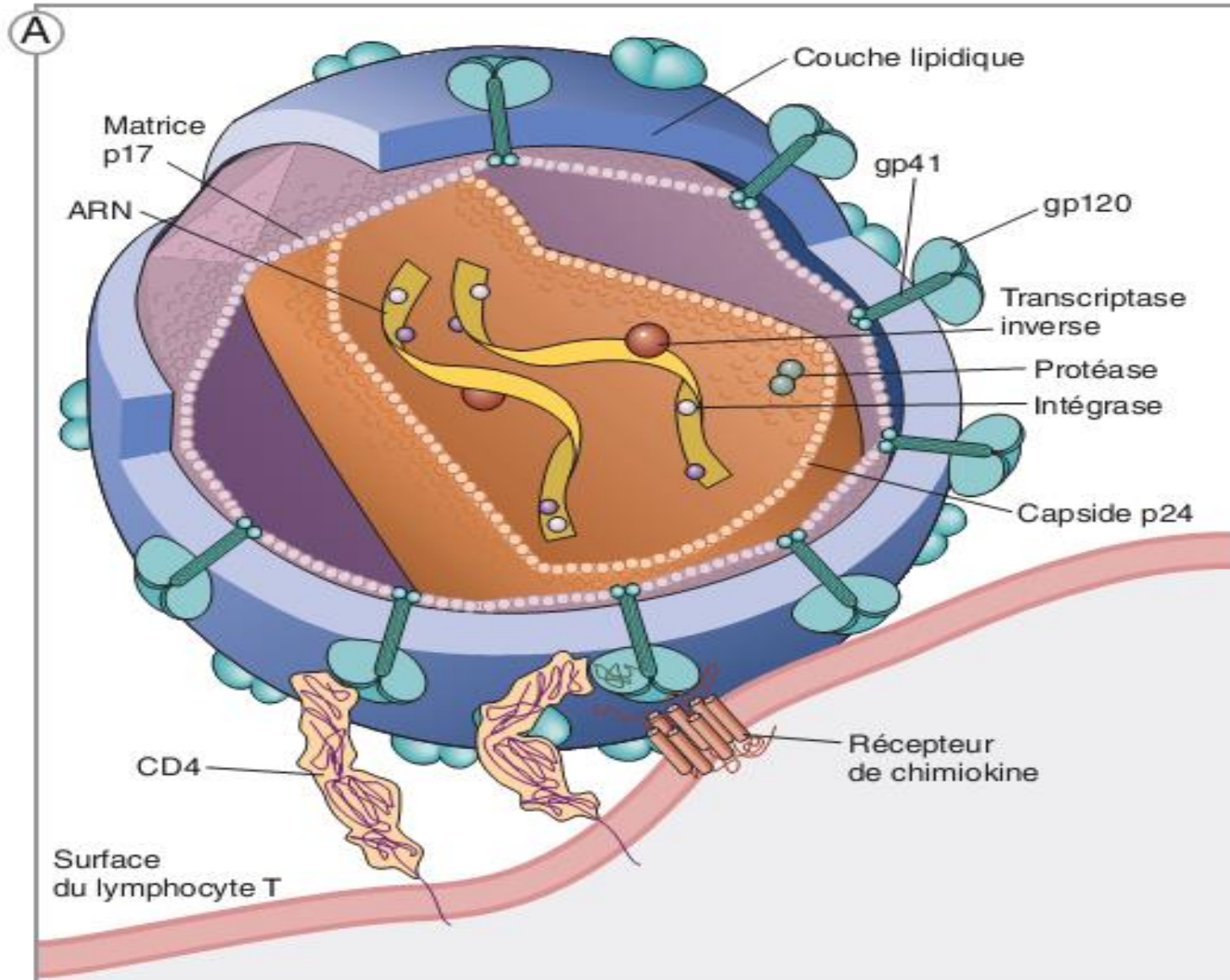
Le VIH est un rétrovirus qui infecte les cellules du système immunitaire, principalement les lymphocytes T CD4+, et qui provoque une destruction progressive de ces cellules.

Une particule infectieuse de VIH est composée de deux brins d'ARN inclus dans une nucléocapside protéique, qui est entourée par une enveloppe lipidique dérivée des cellules infectées et contenant des protéines virales .

Le cycle viral du VIH comporte les différentes étapes suivantes : infection des cellules, production de l'ADN viral et intégration de celui-ci dans le génome de l'hôte, expression des gènes viraux et production des particules virales.

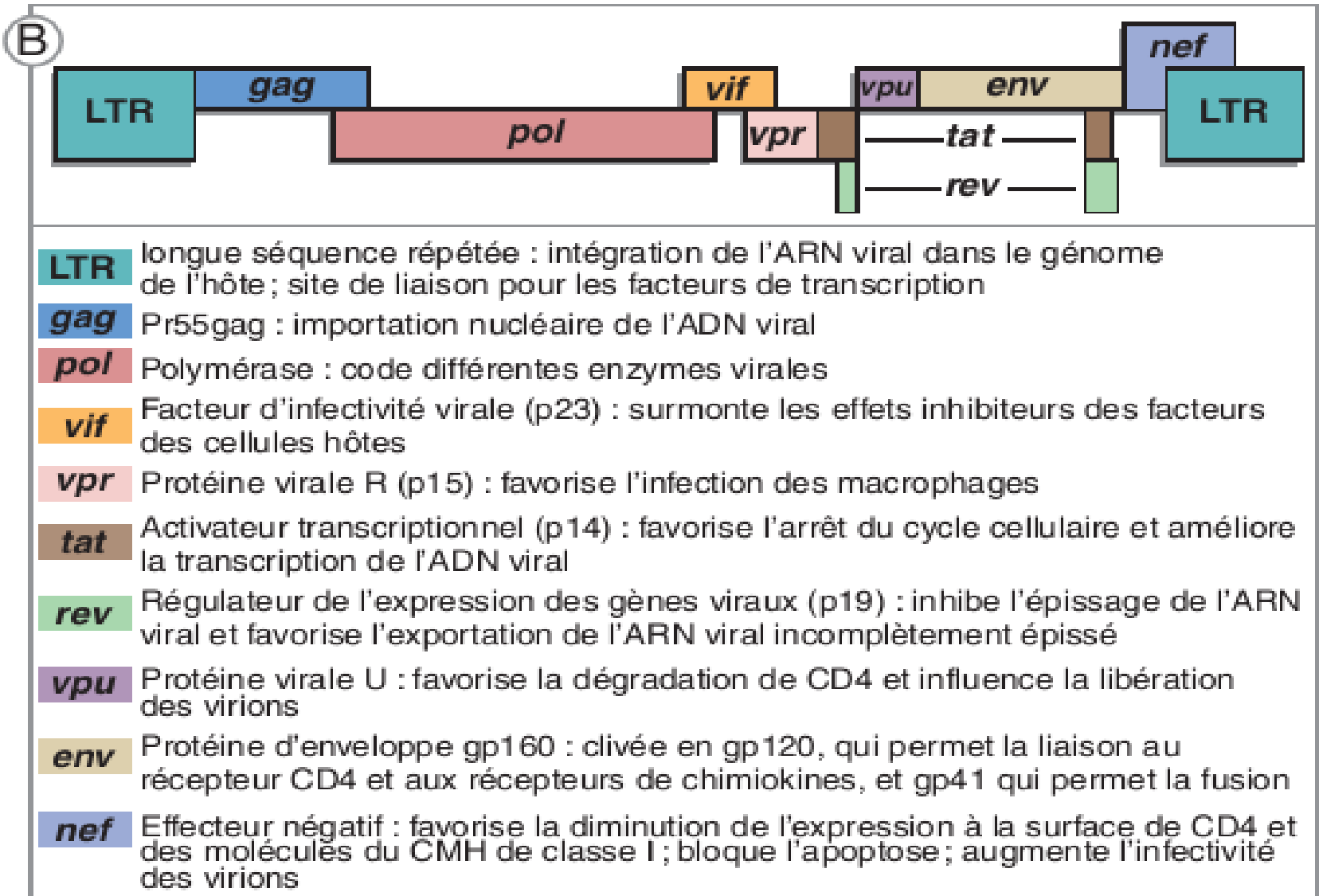
La plupart des cas de sida sont causés par le VIH-1. Un virus apparenté, le VIH-2, est responsable de quelques cas de cette maladie.

Structure et gènes du VIH

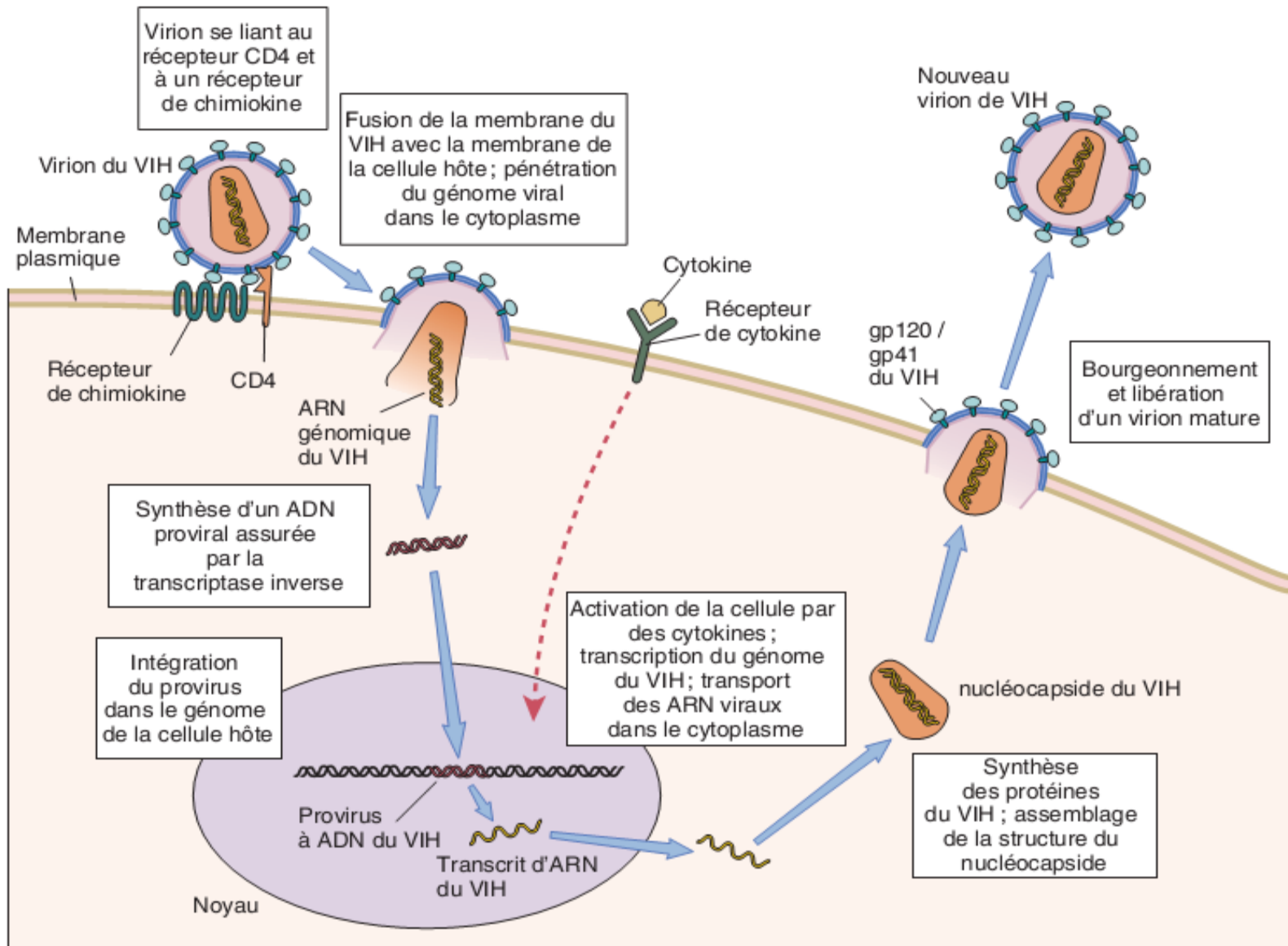


B. Le génome du VIH-1 est composé de gènes dont les positions sont indiquées par des blocs colorés. Certains gènes contiennent des séquences qui se chevauchent avec celles d'autres gènes, comme le montrent les blocs superposés, mais ils sont lus différemment par l'ARN polymérase de la cellule hôte. Des blocs de couleur identique séparés par des traits (tat, rev) indiquent que ces gènes, dont les séquences codantes sont séparées dans le génome, nécessitent un épissage de l'ARN pour produire un ARN messager fonctionnel. La liste présente les principales fonctions des protéines codées par les différents gènes viraux. LTR : long terminal repeat, ou longue séquence répétée.

Structure et gènes du VIH



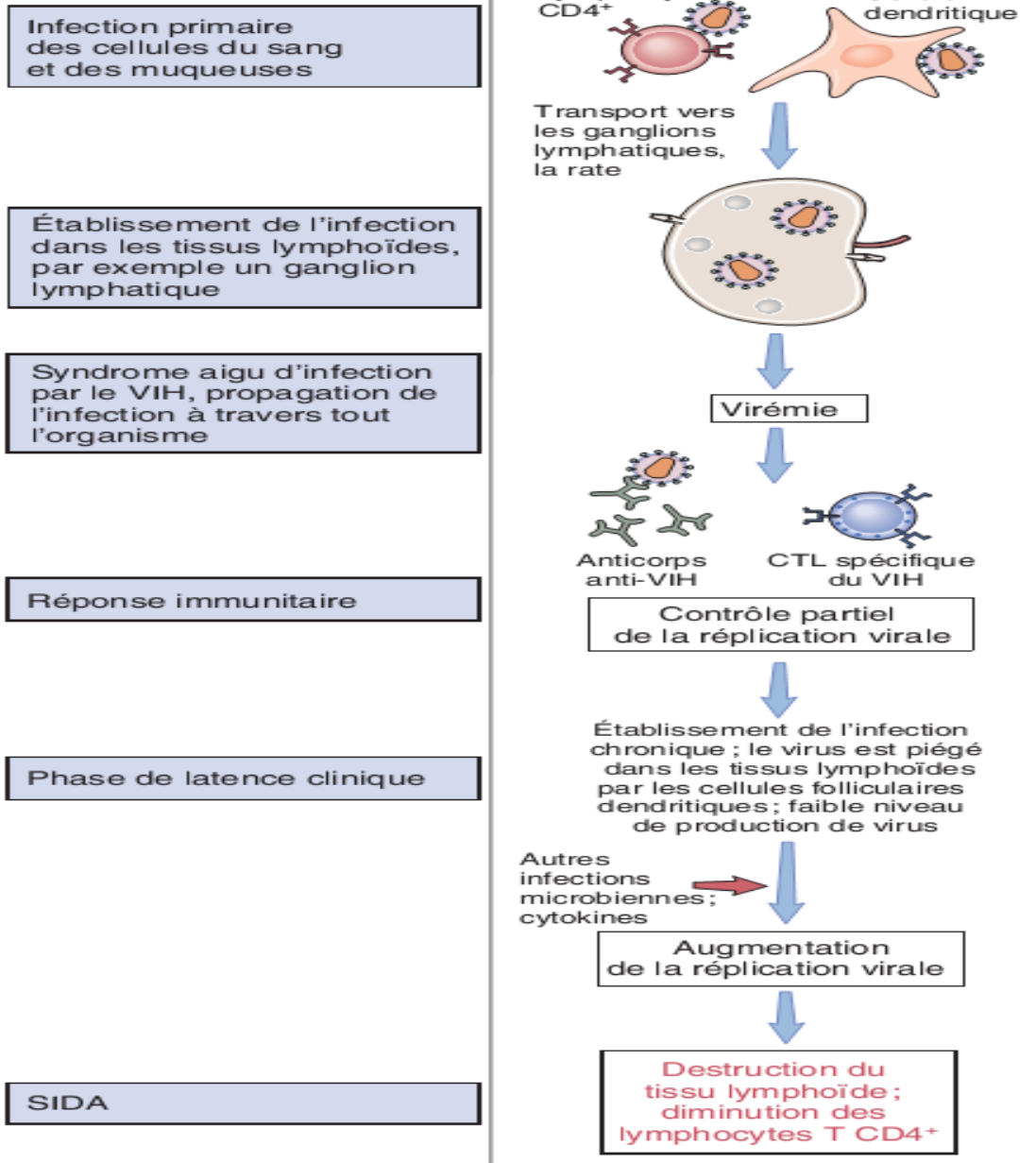
Cycle viral du VIH-1





Le VIH provoque une infection latente des cellules du système immunitaire et peut être réactivé, ce qui produit des virus infectieux. Cette production virale conduit à la mort des cellules infectées, ainsi qu'à celle des lymphocytes non infectés, à des déficiences immunitaires consécutives et au sida clinique. Les stades de l'infection par le VIH correspondent à la dissémination progressive du VIH du site initial de l'infection vers les tissus lymphoïdes de tout l'organisme. La réponse immunitaire de l'hôte contrôle temporairement l'infection aiguë, mais ne peut pas empêcher l'établissement d'une infection chronique des cellules des tissus lymphoïdes. Les cytokines produites en réponse au VIH et à d'autres microbes contribuent à favoriser la production du VIH et la progression vers le sida. CTL, lymphocytes T cytotoxiques.

Pathogénie de l'infection par le VIH

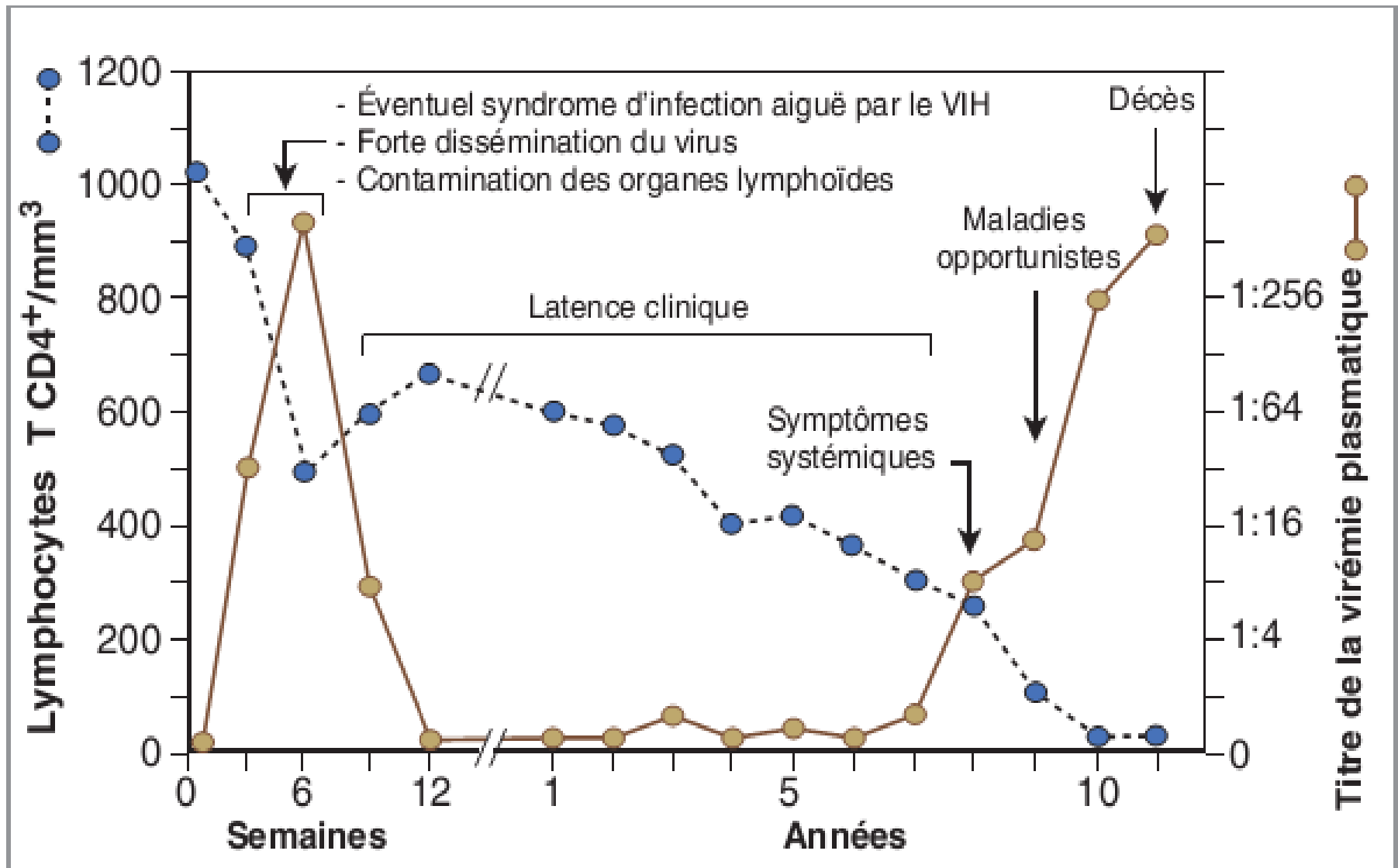


La déplétion en lymphocytes T CD4+ qui suit l'infection par le VIH est due à un effet cytopathogène du virus, lié à la production de particules virales, ainsi que la mort de cellules non infectées. L'expression des gènes viraux et la production de protéines virales peuvent interférer avec la machinerie de synthèse des lymphocytes T. Par conséquent, les lymphocytes T infectés dans lesquels le virus se réplique sont tués au cours de ce processus. La perte des lymphocytes T au cours de la progression du sida est beaucoup plus importante que le nombre de lymphocytes infectés. Le mécanisme de cette perte de lymphocytes T n'est pas encore élucidé. Il est possible que les lymphocytes T soient chroniquement activés, peut-être par des infections qui sont courantes chez ces patients, et que la stimulation chronique aboutisse à une apoptose, par la voie appelée « mort cellulaire induite par activation ».



Des virus transportés par le sang (**virémie plasmatique**) sont détectés précocement après l'infection, et leur présence peut s'accompagner de symptômes systémiques typiques d'un syndrome aigu d'infection par le VIH. Le virus se propage jusqu'aux organes lymphoïdes, mais la virémie plasmatique tombe à des niveaux très bas (détectables seulement par des tests très sensibles comme la réaction de polymérisation en chaîne associée à la transcription inverse) et reste dans cet état pendant plusieurs années. Le nombre de lymphocytes T CD4+ diminue constamment pendant cette période de latence clinique, en raison d'une réplication virale importante et d'une destruction des lymphocytes T dans les tissus lymphoïdes. Au fur et à mesure que le nombre des lymphocytes T CD4+ diminue, le risque d'apparition d'infections et d'autres composantes cliniques du sida augmente.

Évolution clinique de l'infection par le VIH



Les manifestations cliniques et pathologiques d'un sida déclaré sont essentiellement le résultat d'une augmentation de la sensibilité aux infections et à certains cancers, suite à l'immunodéficience. Les patients sont souvent infectés par des microbes intracellulaires comme des virus, **Pneumocystis jirovecii** des mycobactéries atypiques, normalement combattus par les lymphocytes T.

La réponse immunitaire contre le VIH s'avère incapable de contrôler la propagation du virus et ses effets pathologiques.



Le traitement actuel du sida est destiné à contrôler la réplication du VIH et les complications infectieuses de la maladie.

Des cocktails de médicaments capables de bloquer l'activité de plusieurs enzymes virales, transcriptase inverse, protéase et intégrase, sont aujourd'hui administrés au début de l'infection avec des succès thérapeutiques considérables.

Cette thérapie appelée « traitement antirétroviral hautement actif » ou « thérapie antirétrovirale combinée » est coûteuse, et l'on ignore son efficacité à long terme.

Le virus est capable de muter, ce qui lui confère une résistance à ces médicaments.

Par ailleurs, ces médicaments n'éradiquent pas les réservoirs de virus latents.

Le contrôle du VIH à l'échelle mondiale nécessitera le développement de vaccins efficaces. Pour être actif, un vaccin devra vraisemblablement induire une réponse immune innée, des titres élevés d'anticorps neutralisants, une forte réponse par les lymphocytes T, ainsi qu'une immunité liée aux muqueuses. Un autre défi qu'il faudra être capable de relever sera de protéger contre tous les sous-types du VIH. Les premiers efforts se sont concentrés sur l'utilisation de la gp120 comme immunogène, mais la plupart ont échoué. Des tentatives plus récentes se sont intéressées à des combinaisons d'immunisation à l'aide d'ADN et de poxvirus recombinants codant plusieurs protéines différentes du VIH. Plusieurs années seront nécessaires pour juger de l'efficacité des nouveaux vaccins dans les essais cliniques.