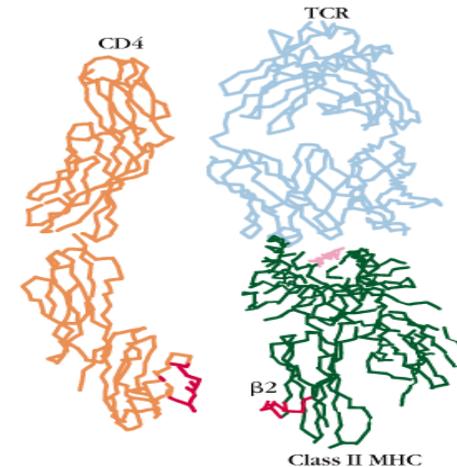
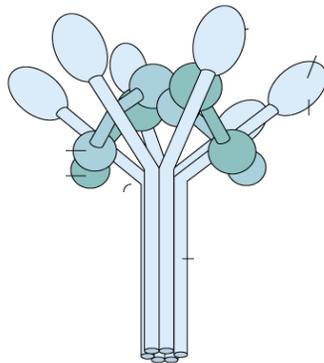
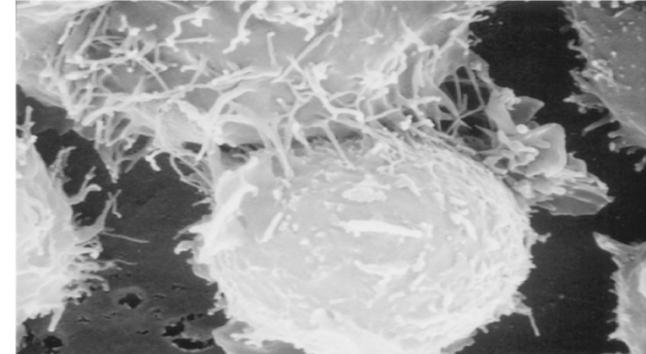


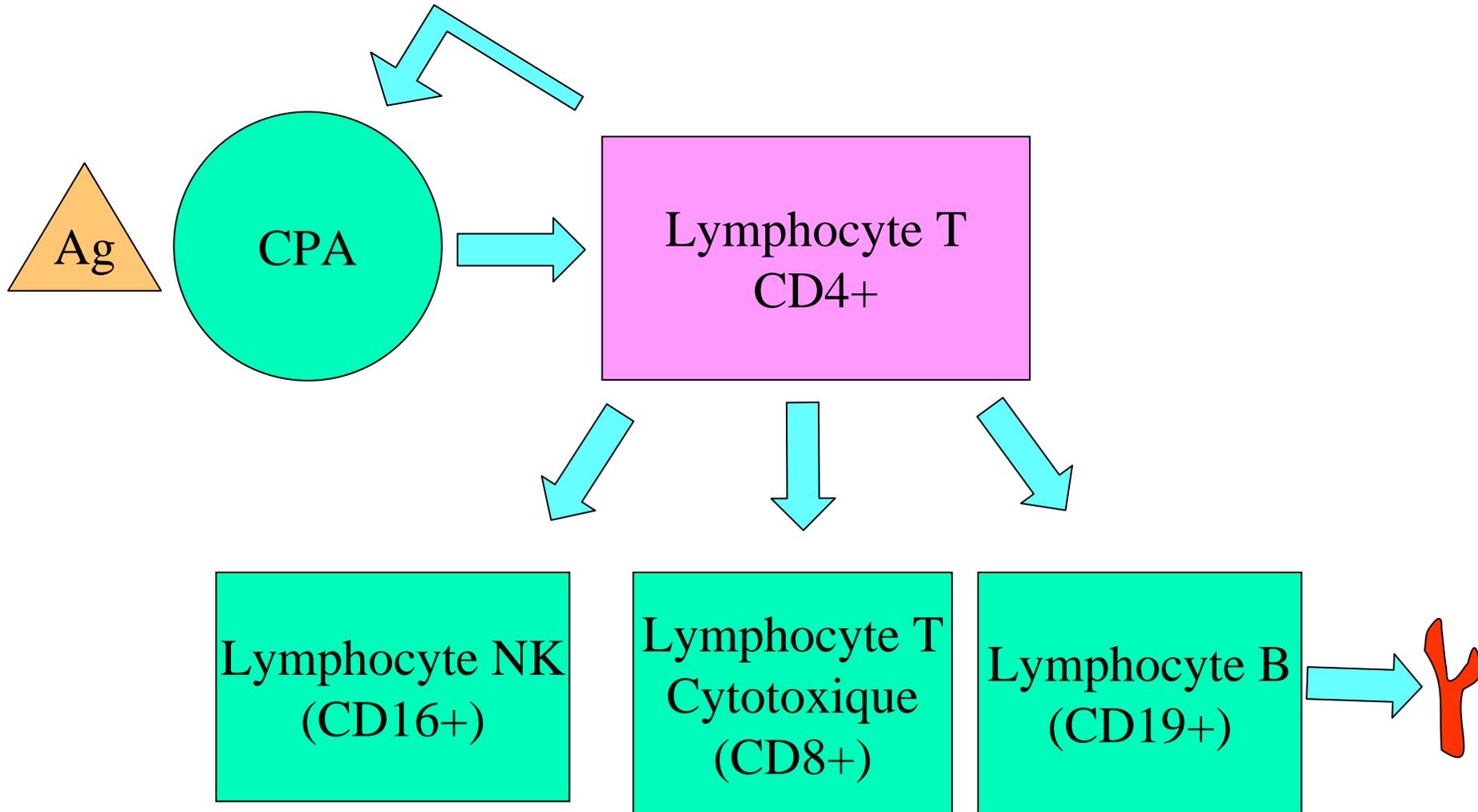
Immunopathologie -2- *Déficits immunitaires primitifs*

Module optionnel (M 16.1): **Biologie Humaine**
Élément : Immunologie - Hématologie

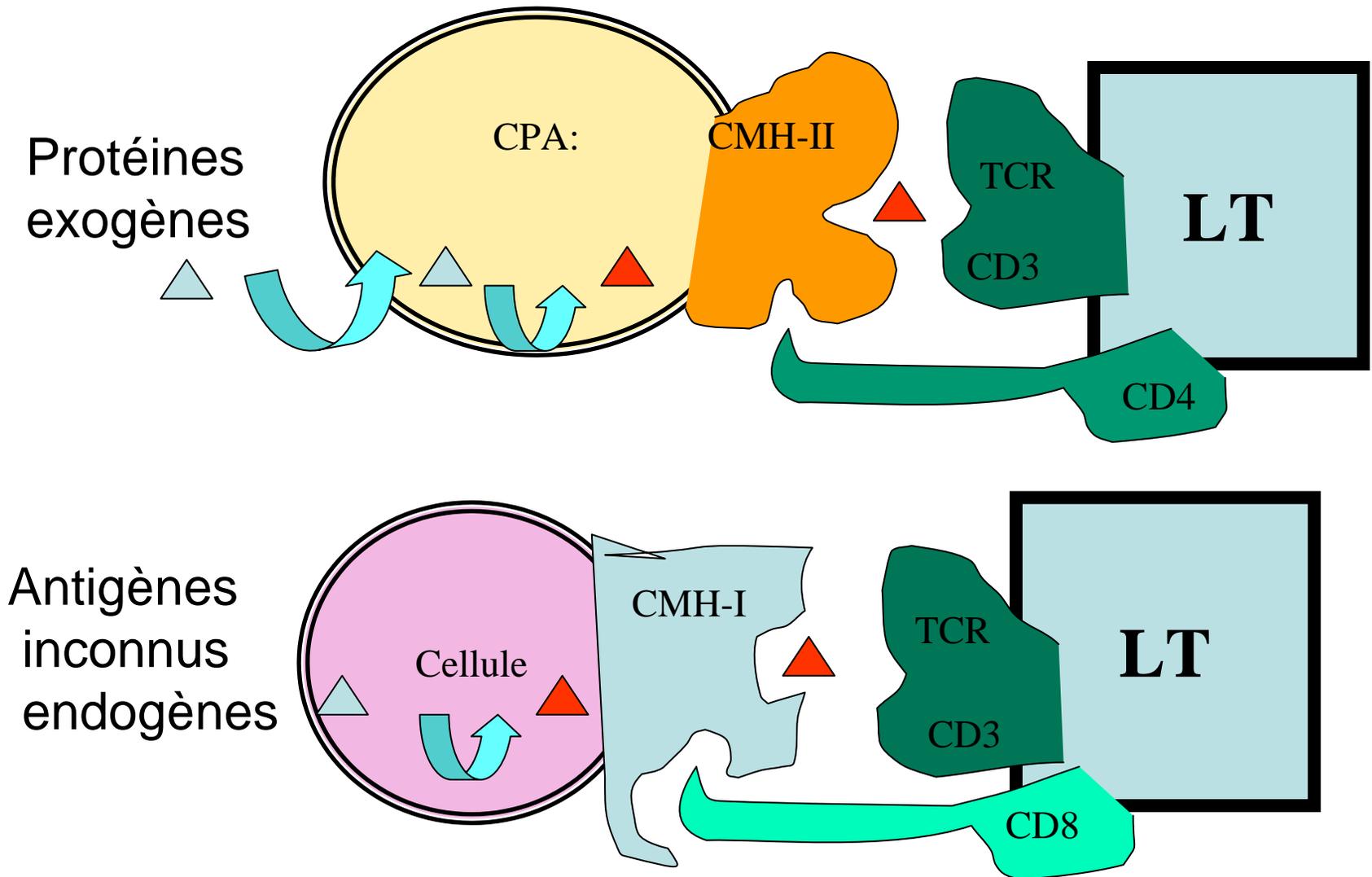


Pr. Saaïd AMZAZI

Organisation des moyens de défenses



ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T



Les Déficits immunitaires sont:

Primitifs: Congénitaux (héréditaire)

Secondaire: Acquis (facteurs externes:VIH, malnutrition)

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) comprennent un vaste ensemble de maladies héréditaires, dont on dénombre aujourd'hui une centaine de variétés.

L'identification des gènes en cause, ainsi que les mécanismes moléculaires sous-jacents a permis la compréhension du développement du système lymphoïde, des cellules phagocytaires et du fonctionnement du complément.

Trois quarts de ces maladies peuvent désormais être diagnostiquées de façon fiable à l'aide de sondes moléculaires et l'on peut aujourd'hui classer les DIP en fonction de leur physiopathologie.

L'identification des gènes en cause ont permis également des avancées significatives dans les nouvelles approches thérapeutiques, reposant sur la fabrication de protéines et la thérapie génique.

Les DIP peuvent être scindés en quatre groupes :

- **Les Déficits de l'Immunité Humorale (DIH):** 70% des DIP,
- **Les Déficits de l'Immunité Cellulaire (DIC):** 15 % des DIP,
- **Les Déficits de l'Immunité Non Spécifique (DINS)** (cellules phagocytaires et complément): 10% des DIP,
- Les déficits immunitaires associés à d'autres affections.

Classification des DIP, OMS

DIH : 70%

DIC : 15 %

DINS

D. Associés

D. Globaux en Ig

- . AG liée à l'X
- . AG AR
- . DCV (HGEV)
- . HG transitoire

D. sélectif en Ig

- . D. en IgA
- . D. s/classes d'IgG
- . Sd Hyper-IgM AR

DIC Sévères :

- DICS T-B+:
 - DICS lié à l'X,
 - D. jak3
- DICS T-B- :
 - D. en ADA,
 - D. en Rag
- DICS T+B-:
 - Sd d'Ommenn,
 - D.IL-2R α

DIC avec lymphocytes T

- D.expression des Ag HLA-II
- D. en PNP,
- D. en ZAP70,
- D. en TAP
- Sd HyperIgM lié à l'X,
- D. en CD3 ,

DIC complexes :

- Wiskott-Aldrich
- Ataxie-télangiectasie,
- Nijmegen
- Di George,
- Griscelli
- Chediak –Higashi
- Sd lymphoprolifératif lié à l'X

D. des phagocytes

- Agranulocytose de Kostman
- Neutropénie cyclique
- Granulomatoses chronique septiques
- Défauts de molécules d'adhésion
- Sd de Shwachman
- D. en myéloperoxydase, en granules

Suceptibilité aux mycobactéries :

- Déficit en IFN γ R1.
- Déficit en IFN γ R2
- Déficit en STAT-1
- Déficit en IL-12R β 1.
- Déficit en IL-12p40

D. du complément :

- D. Activation du Complément
- D. Complexe Lytique

Instabilités chromosomiques:

- .Sd de Bloom, ICF Sd...

Anomalies squelettiques

- Cartilage-hair hypoplasia...

Anomalies cutanées :

- Dyskératose congénitale,
- Dysplasie anhidrotique

Anomalies métaboliques

- Glycogénose Ib, ...

Hypercatabolisme des Ig

- Lymphangectasie intestinale

Autres : Sd Hyper-IgE ,

- Candidose cutanéomuqueuse chronique

I - Défauts enzymatiques

1. Déficit en adénosine désaminase (ADA) : Immunodéficiência T
2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

II - Défauts de présentation des antigènes

Défaut d'expression des molécules HLA de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) : Immunodéficiência B

III - Défaut de collaboration B-T : anomalies d'interactions cellulaires

Syndrome d'hyper-IgM lié à l'X

IV - Agammaglobulinémie liée à l'X : Immunodéficience B

Maladie de Bruton: blocage pré-B - B : mutation de BTK

V - Immunodéficiences T

Défauts des chaînes CD3 du TCR

VI- Anomalie de la différenciation des précurseurs lymphoïdes T et NK

XSCID dû à l'absence de la chaîne des récepteurs de cytokines
IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R et IL-15R

VII - Anomalies des réarrangements des gènes d'IG et des TCR et anomalies de réparation de l'ADN

Mutations de RAG1 et RAG2 observées dans certains déficits
immunitaires combinés sévères avec absence de lymphocytes T et B

Les Déficiences Immunitaires Primitives

Immunodéficience	anomalie spécifique	déficit immunitaire	susceptibilité
Agammaglobulinémie liée à l'X	perte tyrosine kinase Btk	abs cellules B	bact extracell enterovirus
Immunodéficience variable commune	inconnue lié au CMH	déf production Ac	bact extracell
Syndrome hyper-IgM lié à l'X	défaut CD40L	abs commutat° isotypique abs IgG, IgA & IgE IgM élevé	bact extracell <i>P carinii</i> <i>C parvum</i>
Déficience IgA (1:700)	inconnue lié au CMH	abs synthèse IgA	infect° resp
Syndrome Wiskott-Aldrich	lié à l'X gène déf WASP	déf rép Ac IgM contre polysaccharides augm° IgG & IgE dép progressif cell T	bact extracell encapsulées
Immunodéficience Combinée sévère (<i>scid</i>)	Déficience en ADA, en PNP, défaut de réparation de l'ADN	Ni cellules T ni B	Générale
Syndrôme de Di George	Aplasie thymique	Nombre variable de T et B	Générale
Déficiences en CMH de Classe II	Perte de l'expression de classe II	Pas de TCD4	Générale
Déficiences du complément	Nombreuses	Pas de composants de compléments	Bact. extracell. <i>Neisseria</i>
Déficiences phagocytaires	Nombreuses	Perte de fonction phagocytaire	Bact. extracell.
Défaut des NK	Inconnue	Perte de fonction NK	Virus Herpès

Les Déficiets de l'Immunité Humorale

L'agammaglobulinémie congénitale a été le premier déficit immunitaire décrit, en 1952, par O. Bruton.

Ce déficit se caractérise par une hypogammaglobulinémie profonde avec un taux effondré de lymphocytes B circulants.

La maladie est due à un **déficit majeur du développement des lymphocytes B**, alors que les autres lignées lymphocytaires sont normales.

Le gène défectueux est situé sur le chromosome X et code pour une tyrosine kinase protéique appelée BTK (*Bruton tyrosine kinase*).

Cette protéine est impliquée dans la transduction du signal des précurseurs des cellules B.

Son déficit entraîne un arrêt de la maturation des cellules B au stade de cellules pré-B.

L'hyper-IgM de type 1, se caractérise par des concentrations très faibles d'IgG, IgA et IgE, alors que les **concentrations d'IgM sont élevées** et celles d'IgD normales.

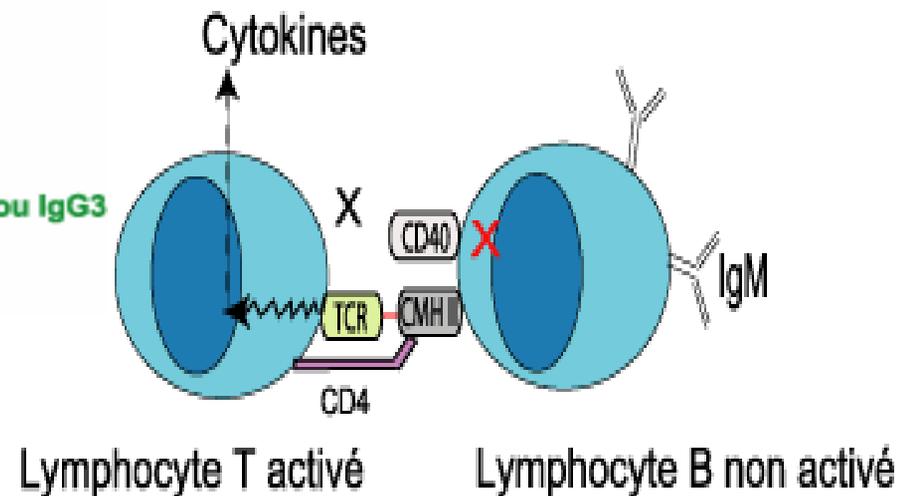
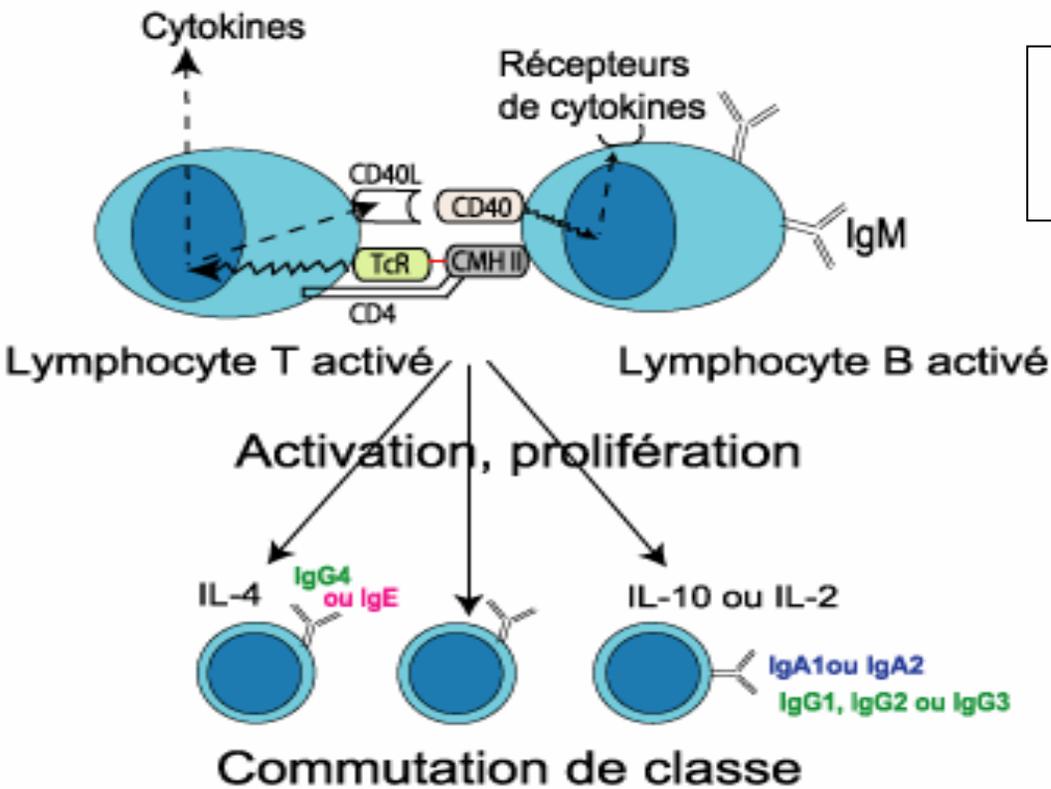
Les patients sont sensibles aux infections à bactéries extracellulaires et à certains micro-organismes opportunistes tels que *Pneumocystis carinii* et *Cryptosporidium parvum*.

La maladie est due à une mutation du gène codant pour le ligand du CD40 des cellules T activées, lesquelles ne peuvent se lier au CD40 des cellules B, qui sont normales.

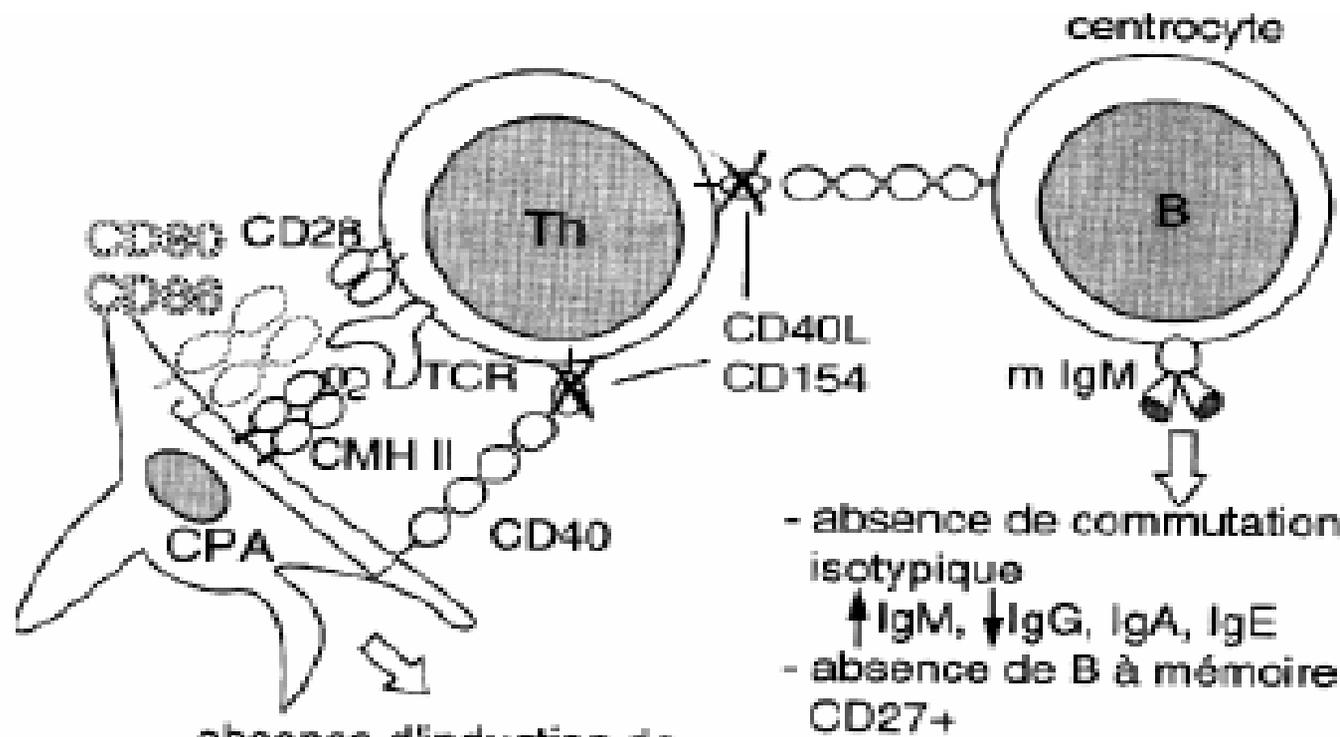
Le ligand du CD40 joue un rôle capital dans l'activation de la prolifération des cellules B sous la dépendance des cellules T.

En l'absence d'interaction CD40L/CD40, les centres germinatifs ne se développent pas et la commutation isotopique des immunoglobulines ne peut se faire.

**Exemple d'un DIP:
Syndrome d'Hyper-IgM**



Absence de commutation de classe



Les Déficits de l'Immunité Cellulaire

Le groupe des DIP combinés sévères (DICS) est caractérisé par un **blocage de la maturation des lymphocytes T**.

Bien que rares (1/100 000 naissances), ces maladies suscitent un grand intérêt car elles constituent un modèle d'étude de la physiologie de la maturation des cellules T et leur mauvais pronostic impose des recherches thérapeutiques intensives.

L'absence de lymphocytes T entraîne en effet la survenue précoce d'infections récidivantes à micro-organismes opportunistes, conduisant en l'absence de traitement à une diarrhée rebelle, un retard de croissance et au décès.

Deux mécanismes principaux sous-tendent les DICS : une anomalie de la signalisation par les cytokines et des réarrangements défectueux des récepteurs spécifiques d'antigènes des cellules T

Les Déficits de l'Immunité Non Spécifique

La granulomatose septique chronique familiale est l'exemple typique.

La phagocytose est normale mais le métabolisme oxydatif est nul.

Il s'agit d'infections bactériennes (staphylocoque) ou fongiques (candida). Cette affection évolue avec formation de granulome dans les différents viscères.

Il existe d'autres anomalies qualitatives des phagocytes touchant le **chimiotactisme** et non la bactéricidie (syndrome de Buckley, syndrome de Chediak Higashi, syndrome du leucocyte paresseux) ou encore **l'adhérence leucocytaire** (déficit d'adhésion leucocytaire).

Agranulocytose (déficit quantitatif)

Déficits du complément: Ils sont surtout responsables de manifestations auto-immunes. Les déficits en C3, C5, C6, C7 et même C8 sont néanmoins responsables d'infections bactériennes graves et sévères en particulier de méningites.