

**Université Abderrahmane MIRA Bejaia
Faculté des sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique**

L3 Toxicologie

Chapitre IV

Les déficits immunitaires et leur diagnostic

**Présenté par: Dr. OURABAH epse BOUDJOUAN Asma
(Maitre de conférence classe B)**

Année universitaire: 2023-2024

Immunodéficiences immunitaires

Des dysfonctionnements affectant le développement et les fonctions du système immunitaire entraînent une augmentation de la sensibilité aux infections, de l'incidence de certains cancers ainsi qu'une réactivation d'infections latentes que le système immunitaire tient en échec, mais ne peut éradiquer. Ces immunodéficiences sont divisés en deux catégories:

L'immunodéficiences primaire ou innée est provoquée par des anomalies génétiques ou de développement du système immunitaire. Ces défauts sont présents dès la naissance.

L'immunodéficiences secondaire ou acquise est la perte de la fonction immunitaire à la suite d'une exposition à des agents pathogènes, des facteurs environnementaux, une immunosuppression ou encore le vieillissement.

I. Immunodéficiences primaires (innées)

Les immunodéficiences primaires sont provoquées par des défauts génétiques du système immunitaire. Ces défauts peuvent concerner les mécanismes de défense immunitaires spécifiques ou non spécifiques. Ils sont classés en fonction de la cible de la lésion lors du développement ou de la différenciation du système immunitaire.

Les personnes souffrant de déficits immunitaires sont sensibles à une variété d'infections et le type d'infection dépend de la nature de l'immunodéficiences (Tableau I).

Table 1. Infections caractéristiques des immunodéficiences primaires

Composant affecté	Pathogènes non contrôlés	Site anatomique affecté	Exemple clinique
Cellules T	Bactéries intracellulaires, virus, protozoaires, champignons	Non spécifique	SCID, DiGeorge
Cellules B	Pneumocoques, streptocoques, hemophilus	Poumons, peau, SNC	Déficiences en IgG, IgM
	Bactéries entériques et virus	Tractus digestif, nez, yeux	Déficiences en IgA
Phagocytes	Staphylocoques, Klebsielles, Pseudomonas	Poumons, peau, ganglion lymphatique drainant	Maladie granulomateuse chronique (CGD)
Complément	Neisseria, Haemophilus, pneumocoques, streptocoques	SNC, poumons, peau	C3, Facteurs I et H, composants tardifs du C'

I.1. Réponse immunitaire spécifique

Il existe diverses déficiences immunitaires qui résultent de défauts dans la différenciation des cellules souches et peuvent affecter les cellules T, les cellules B et/ou les immunoglobulines de différentes classes et sous-classes.

Un défaut dans l'hématopoïèse précoce affectant les cellules souches conduit à la dysgénésie réticulaire qui conduit à des défauts immunitaires généraux et une sensibilité à des infections ultérieures. Cette affection est souvent mortelle, mais fort heureusement très rare. Elle peut être traitée avec succès par une transplantation de moelle osseuse

I.1.1. Immunodéficiences affectant le lignage lymphoïde

Lorsque les cellules progénitrices lymphoïdes sont concernées, alors ce sont à la fois les lignées de cellules T et B qui sont affectées et donnent alors lieu à une immunodéficiency combinée sévère (SCID, Severe Combined ImmunoDeficiency). Les nourrissons SCID souffrent d'infections récurrentes en particulier par les micro-organismes opportunistes (bactéries, virus, champignons et protozoaires).

Les patients SCID transmettent leur défaut sur le mode autosomique récessif et peuvent être traités par une thérapie génique ou une transplantation de cellules souches.

Chez environ 50% des patients SCID, le déficit immunitaire est lié à l'X alors que, pour l'autre moitié, la déficiency est autosomique. Les deux formes se caractérisent par une absence complète ou quasi-complète de lymphocytes T et B circulants. Le thymus est absent à la radiographie.

Le phénotype SCID peut provenir de plusieurs types de déficits:

Gènes des recombinaisons RAG

Les patients ayant une déficience à la fois des cellules T et B souffrent souvent de déficits en recombinaisons (RAG1 et 2). Ces enzymes sont responsables des réarrangements géniques nécessaires au codage des récepteurs à l'antigène des cellules T et des immunoglobulines. Ces patients sont athymiques et sont diagnostiqués sur la base de l'examen des réarrangements de gènes codant pour le récepteur des cellules T (TCR). Les défauts liés à l'absence en cellules B ne sont pas observés au début de la vie du nourrisson en raison de la présence des anticorps provenant passivement de la mère.

Chaîne CD3

Chez certains patients SCID, les cellules T peuvent être présentes mais fonctionnellement défectueuses à cause d'un défaut de signalisation intracellulaire médié par la chaîne CD3 associée au TCR.

Le récepteur à l'interleukine-2

La chaîne gamma commune du récepteur à l'interleukine-2 (IL-2R γ c) (chaîne également commune aux récepteurs de l'IL-4, -7, -11 et 15) peut être absente chez certains patients ce qui empêche de ce fait la signalisation par l'IL-2 ainsi que par d'autres cytokines agissant comme des facteurs de croissance. Cela conduit à un défaut dans la prolifération et/ou la différenciation des cellules T, des cellules B et des cellules NK.

Adénosine désaminase

L'adénosine désaminase (ADA) est une enzyme responsable de la conversion de l'adénosine en inosine. Une déficience en ADA conduit à l'accumulation de l'adénosine ce qui se traduit par la production de métabolites toxiques (dATP) qui interfèrent avec la synthèse d'ADN. Les patients présentent des défauts dans les cellules T, B et NK.

I.1.1.1.Pathologies des cellules T

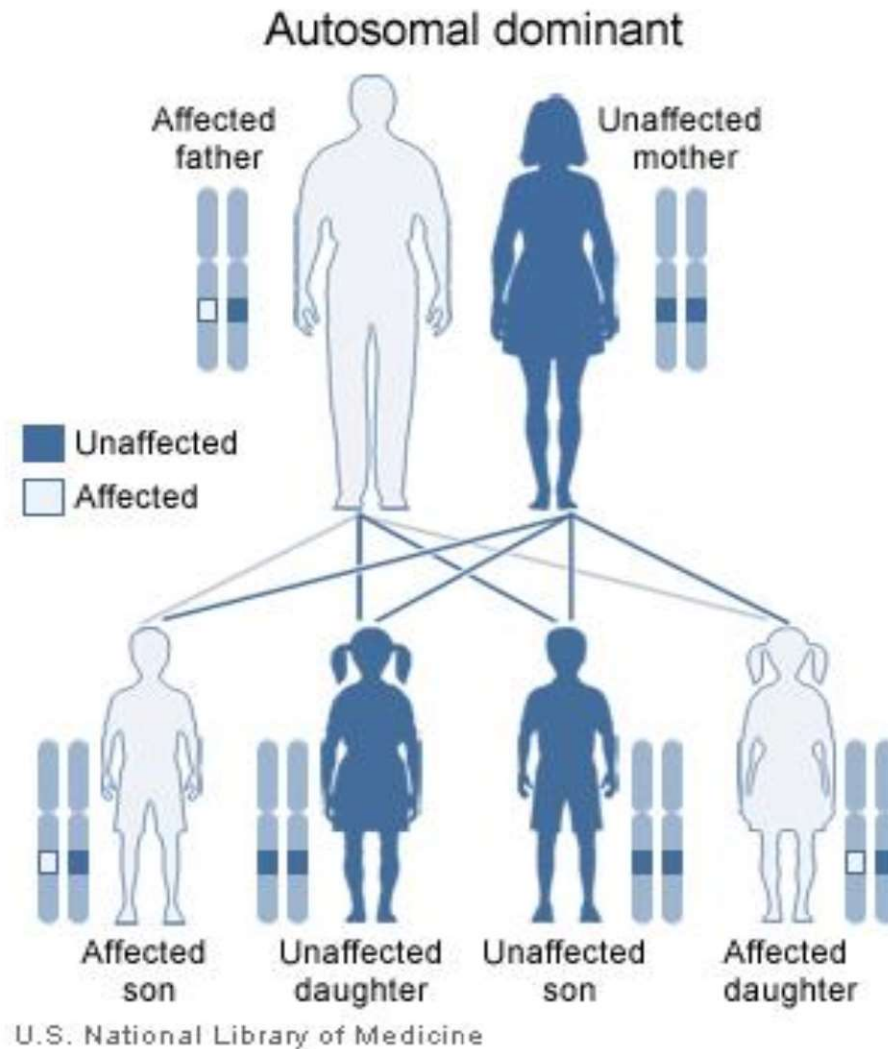
Les déficits en cellules T affectent à la fois l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale ce qui rend le patient sensible aux infections virales, par les protozoaires et les champignons. Les infections virales telles que l'infection par cytomégalovirus et la vaccination contre la rougeole utilisant un virus vivant atténué peuvent être fatales à ces patients.

-Syndrome de DiGeorge (Délétion sur le chromosome 22)

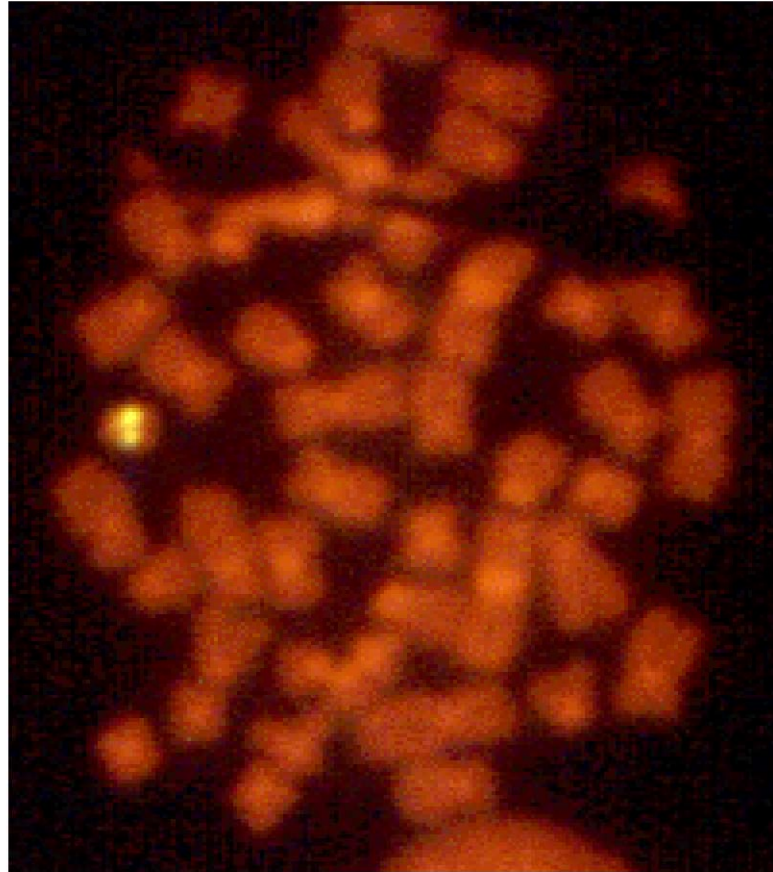
C'est un déficit immunitaire caractérisé par l'absence ou le développement insuffisant du thymus, à la naissance induisant un déficit immunitaire en lymphocytes T. Il est également connu comme l'aplasie thymique congénitale ou hypoplasie (développement insuffisant d'un constituant du corps), ou encore immunodéficience avec hypo-parathyroïdie. Le syndrome est associé à une hypo-parathyroïdie, une cardiopathie congénitale, une implantation basse des oreilles et une bouche en forme de poisson. Ces défauts résultent d'un développement anormal du fœtus au cours de la 6e à 10e semaine de gestation lorsque le thymus, les lèvres, les oreilles et l'arc aortique (veine haute du cœur) se forment. Aucune prédisposition génétique n'est claire, et les bébés atteints du syndrome de Di George ne présentent pas tous une aplasie thymique.

Le syndrome de Di George se transmet de manière autosomique dominante (Figure 2) et est causée par une délétion sur le chromosome 22 (Figure 3). Les délétions sont de taille variable, mais la taille de la délétion n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie. Dans environ 6% des cas, la microdélétion (<5 mégabase) du chromosome 22 est héréditaire, mais, dans la plupart des cas, la délétion est provoquée de novo par des facteurs environnementaux. Les patients peuvent être traités par une greffe thymique.

Une greffe de thymus provenant d'un fœtus précoce (13 à 14 semaines de gestation) peut être utilisée pour le traitement. Chez les patients DiGeorge sévèrement immunodéprimés, les vaccins vivants peuvent causer des infections persistantes.



Dans le syndrome de DiGeorge, une délétion sur le chromosome 22q11.2 est héritée de façon autosomique



La délétion de gènes dans le syndrome de DiGeorge peut être visualisée par un signal de fluorescence visible sur une seule des deux copies du chromosome 22.

I.1.1.2. Déficiences en cellules T accompagnées de déficiences variables en cellules B

-L'ataxie-télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie est une déficience en cellules T associée à un défaut de coordination des mouvements (ataxie) et la dilatation des petits vaisseaux sanguins de la zone de visage (télangiectasie). Les cellules T et leurs fonctions sont réduites dans des proportions variables. Le nombre de cellules B et les concentrations en IgM sont de normale à faible. Les IgG sont souvent réduites et les IgA sont considérablement réduites (dans 70% des cas). Il existe une forte incidence de tumeurs malignes, en particulier des leucémies, chez ces patients. Ces défauts proviennent d'une cassure sur le chromosome 14 au niveau du locus du TCR et des gènes de chaîne lourde des immunoglobulines.

-Syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est associé à un nombre normal de cellules T mais présentant des fonctions réduites, qui s'aggravent progressivement. Les garçons atteints de ce syndrome développent un eczéma sévère, des pétéchies (due à un défaut de plaquettes et une thrombopénie). Ils réagissent mal aux antigènes polysaccharides et sont vulnérables à l'infection purulente. Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une maladie liée à l'X et résulte de défauts dans une glycoprotéine du cytosquelette.

-Défiance en CMH (syndrome des leucocytes « nus »)

Un certain nombre de cas de déficits immunitaires ont été décrits dans lesquels il existe un défaut dans le gène de la protéine transactivatrice du CMH de classe II (CIITA), ce qui conduit à un défaut d'expression en molécules de classe II du CMH sur les APC. Étant donné que la sélection positive des cellules CD4 dans le thymus dépend de la présence de ces molécules du CMH, ces patients ont moins de cellules T CD4⁺ et sont sujets aux infections. Certains patients présentent également des défauts dans le gène de la protéine TAP et, par conséquent n'expriment pas les molécules du CMH de classe I conduisant à une défiance en cellules T CD8⁺.

I.1.1.3. Pathologies des lymphocytes B

Il existe un certain nombre d'immunodéficiences dans lesquelles les nombres et les fonctions des cellules T sont normaux, le nombre de cellules B peut être faible ou normal, mais les taux d'immunoglobulines sont faibles.

-Hypogammaglobulinémie infantile liée à l'X

L'hypogammaglobulinémie liée à l'X, aussi appelé hypoglobulinémie ou agammaglobulinémie de Bruton, est l'hypogammaglobulinémie la plus grave dans laquelle le nombre de cellules B et les taux de toutes les immunoglobulines sont très faibles. Les patients ont un défaut dans la maturation des cellules B associé à un défaut du gène codant pour la tyrosine kinase des cellules B (Btk). Chez ces patients, les cellules B se développent jusqu'au stade de cellules pré-B possédant les chaînes H réarrangées d'immunoglobulines, mais pas les chaînes L. Le diagnostic repose sur une numération des cellules B et la détection des immunoglobulines. Les patients n'ont pas d'immunoglobulines et souffrent d'infections bactériennes récurrentes (fréquentes).

-Hypogammaglobulinémie transitoire

A la naissance, les enfants ont des taux d'IgG comparables à ceux de la mère. Étant donné que la demi-vie des IgG est d'environ 30 jours, le niveau de ces anticorps d'origine maternelle diminue progressivement, mais trois mois plus tard les nourrissons commencent à synthétiser leurs propres IgG. Chez certains nourrissons, cependant, la synthèse d'IgG ne commence pas avant l'âge de 2 à 3 ans. Ce retard a été attribué à un défaut d'aide par les cellules T. Il en résulte une insuffisance passagère en IgG qui peut être traitée par l'administration de γ -globuline (immunoglobulines).

-Hypogammaglobulinémie variable commune (hypogammaglobulinémie d'apparition tardive)

Ces patients ont des carences en IgG et IgA apparaissant dans la 2ème ou 3ème décennie de leur vie parce que les cellules B ne parviennent pas à se différencier en cellules plasmiques. Ces patients sont sensibles à une variété de bactéries et de protozoaires intestinaux pyogènes. Ils doivent être traités avec des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

-Défiance en IgA

Le déficit en IgA est la plus fréquente de toutes les immunodéficiences et fait suite à un défaut de commutation de classe. Environ 20% des personnes atteintes de déficit en IgA ont également de faibles taux en IgG. Les patients déficients en IgA sont très sensibles aux infections gastro-intestinales, oculaires et rhino-pharyngées. Les patients atteints de déficit en IgA ont une incidence élevée de maladies auto-immunes (notamment celles mettant en jeu des dépôts de complexes immuns) et de tumeurs malignes lymphoïdes.

-Déficit sélectif en IgG

Des carences en différentes sous-classes d'IgG ont été trouvées chez des patients. Ces patients sont sensibles aux infections pyogènes.

-Immunodéficiency hyper-IgM liée à l'X

Les personnes atteintes de ce type d'immunodéficiency ont de faibles concentrations en IgA et IgG avec des niveaux anormalement élevés d'IgM. Ces patients ne peuvent pas faire de commutation de classe d'IgM vers d'autres classes. Ils sont très sensibles à l'infection purulente et doivent être traités avec des γ -globulines intraveineuses.

I.2. Réponse immune non spécifique

I.2.1. Immunodéficiences affectant le lignage myéloïde

Il existe des immunodéficiences primaires du système immunitaire non spécifique. Elles consistent essentiellement en défauts portant sur les cellules phagocytaires, les cellules NK et le système du complément.

-Agranulomatose congénitale

Dans ce cas, les patients ont une diminution du nombre de neutrophiles. Cela est dû à un défaut de différenciation des cellules progénitrices myéloïdes en neutrophiles. Ces patients sont traités avec une cytokine : le GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor).

-Défauts du système phagocytaire

Des défauts de cellules phagocytaires (nombre et/ou fonctions) peuvent conduire à une susceptibilité accrue à une variété d'infections.

-Maladie granulomateuse chronique (CGD)

La CGD se caractérise par une adénopathie marquée, une hépato-splénomégalie et une inflammation chronique des ganglions lymphatique. Chez la majorité de ces patients, le déficit est dû à un défaut de la NADPH oxydase ou d'autres protéines agissant comme cofacteurs participant au métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires. Ces patients peuvent être diagnostiqués sur la base d'une mauvaise réaction de réduction du nitro-bleu de tétrazolium (NBT) qui met en évidence un déficit qualitatif des cellules phagocytaires. Le traitement de ces patients par l'interféron-gamma a été couronné de succès.

-Défiance dans l'adhérence leucocytaire

Dans cette maladie, les cellules T et les macrophages n'expriment pas le récepteur du complément CR3 en raison d'un défaut d'expression de l'un ou l'autre des polypeptides CD11 ou CD18 composant ce récepteur et, par conséquent, ils ne peuvent pas réagir avec l'opsonine C3b. Le traitement consiste en une transplantation de moelle osseuse (déplétée en cellules T et compatible au niveau du CMH) ou la thérapie génique.

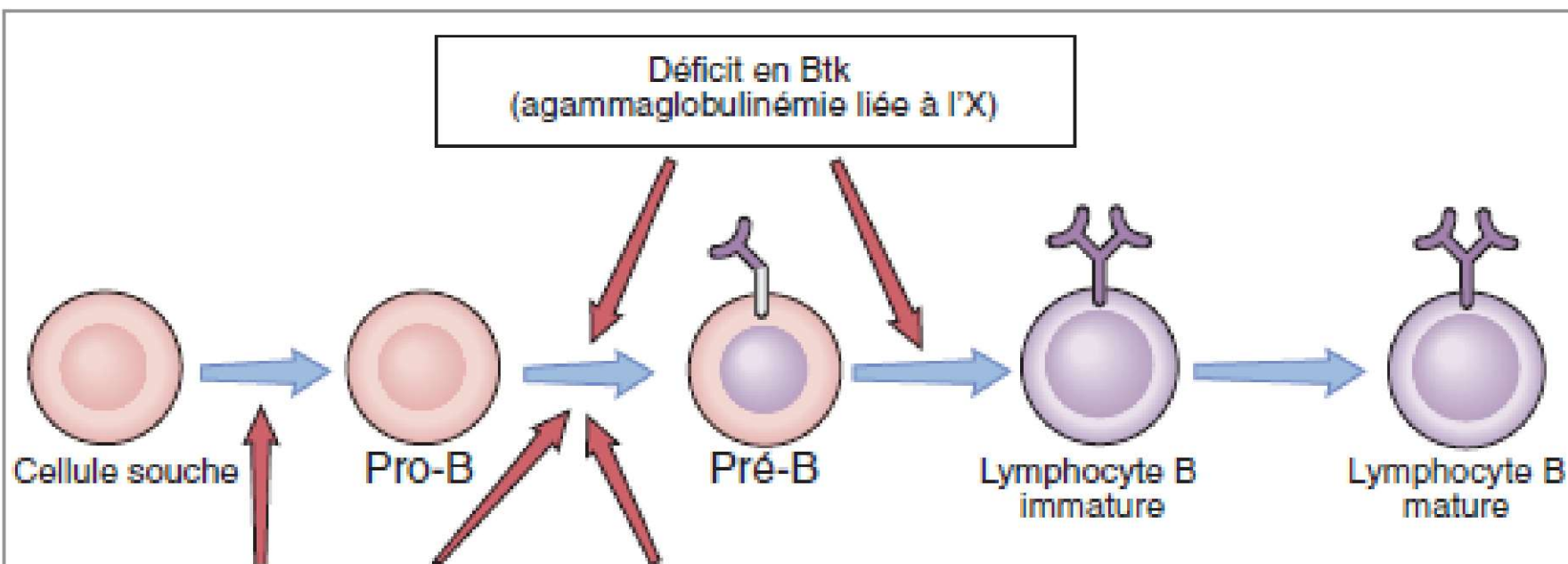
-Pathologies du système du complément

Des anomalies du système du complément conduisent également à une susceptibilité accrue aux infections. Il existe des déficiences génétiques de différents composants du système du complément, dont le plus grave est la carence en C3 qui pourrait résulter d'une synthèse faible de C3 ou d'une déficience en facteur I ou en facteur H.

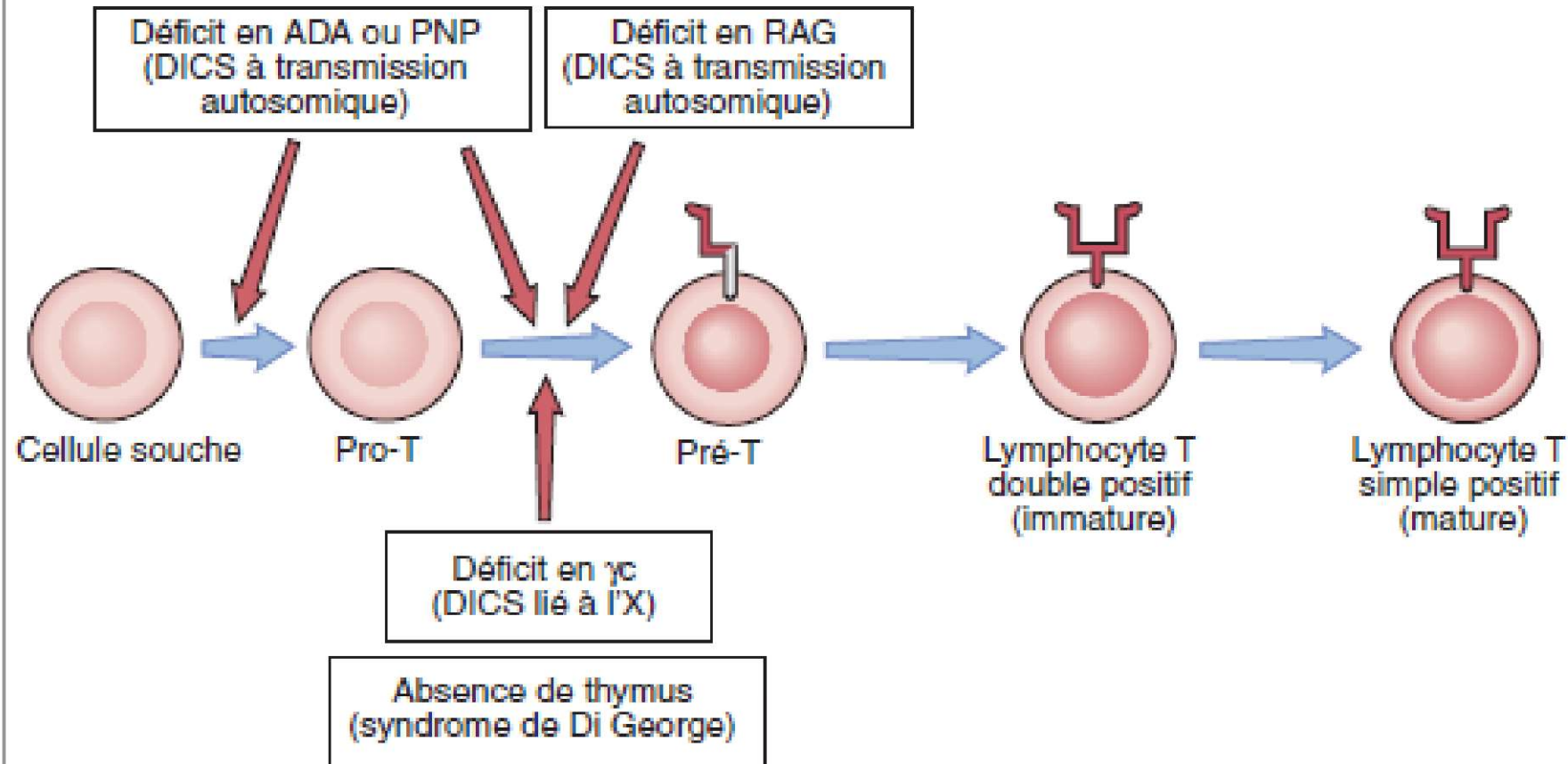
-Syndrome de Chediak-Higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi est marqué par la réduction de la destruction intracellulaire des pathogènes et du chimiotactisme accompagnée par un défaut de la fusion des phagosomes avec les lysosomes ainsi qu'une carence en protéases. Cette immunodéficiência est souvent accompagnée de défauts dans les cellules NK et les plaquettes et des troubles neurologiques sont notés.

Maturation des lymphocytes B



Maturation des lymphocytes T



II. Immunodéficiences secondaires (acquises)

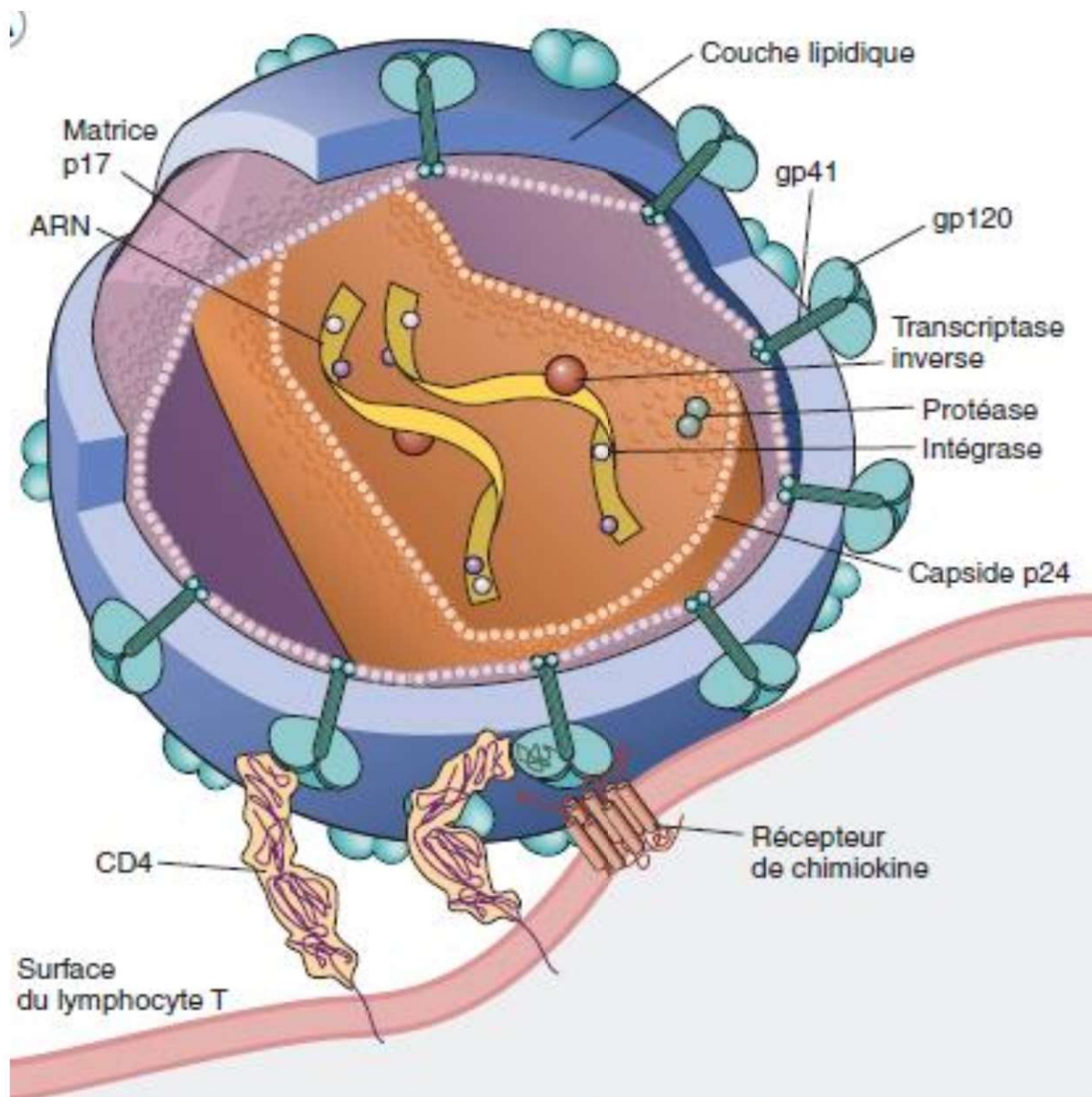
II.1. Immunodéficiences associées à des infections

Les infections bactériennes, virales, par les protozoaires, les helminthes (parasite) et les champignons peuvent conduire à des carences en cellules B, en cellules T et en macrophages. Parmi ces pathologies, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est le plus marquant. Des immunodéficiences secondaires sont également observées chez les patients porteurs de tumeurs malignes.

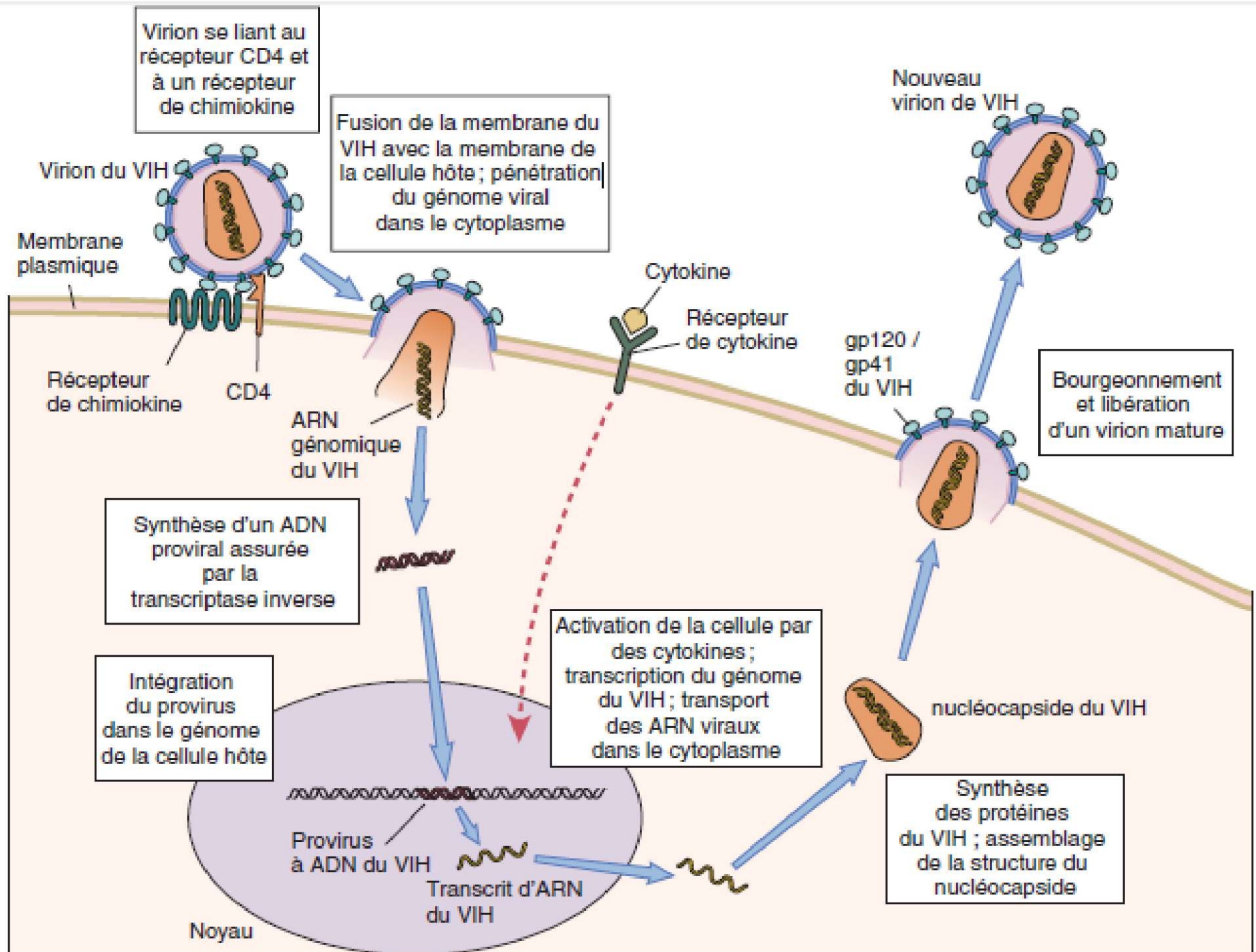
II.2. Défauts immunologiques dans le SIDA

Les diverses immunodéficiences acquises passent inaperçue en regard du sida qui est causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) qui a été découvert en 1981.

Le VIH se transmet par les rapports sexuels, le sang infecté et les fluides corporels ainsi que de la mère au fœtus. Le VIH est un rétrovirus à ARN lequel subit une transcription inverse en ADN utilisant la transcriptase inverse virale (RT) après que l'entrée du virus dans la cellule ait eu lieu. L'ADN est intégré dans le génome de la cellule hôte en tant que provirus et est répliqué en même temps que le génome de la cellule hôte. Le VIH-1 ne se réplique pas dans la plupart des autres animaux, mais infecte les chimpanzés chez qui il n'induit pas le sida. Les souris SCID reconstituées avec des lymphocytes humains peuvent aussi être infectés par le VIH-1. Le virion du VIH-1 se compose d'une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique externe issue de la cellule hôte dans laquelle sont intégrées les glycoprotéines virales constituées de la gp41 transmembranaire associées à la gp120. La gp120 se lie au récepteur CD4 exprimé sur les cellules hôtes. Protégée par l'enveloppe virale on retrouve la nucléocapside constituée d'une couche de protéine de matrice composée de p17 et une capsid interne constitué de p24. Le génome viral est constitué de deux molécules d'ARN simple brin associées à deux molécules de RT ainsi qu'à d'autres enzymes, incluant une protéase et une intégrase.



La figure représente un virion VIH-1 accolé à la surface d'un lymphocyte T. Le VIH-1 est composé de deux brins identiques d'ARN (génomme virale) et d'enzymes associées, notamment la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase, enveloppés dans une nucléocapside de forme conique composée de la protéine de capsid p24 entourée de la protéine matricielle p17, toutes ces structures étant entourées d'une enveloppe membranaire de phospholipides dérivée de la cellule hôte. Les protéines de la membrane codées par le virus (gp41 et gp120) sont liées à l'enveloppe. Le récepteur CD4 et les récepteurs de chimiokines se trouvant à la surface de la cellule de l'hôte servent de récepteurs pour le VIH-1.



Cycle viral du VIH-1.

Cycle de réplication et cibles de la thérapie

Le virus se fixe à la molécule CD4 sur les cellules Th, les monocytes et les cellules dendritiques par l'intermédiaire de la gp120 du VIH. Pour l'infection par le VIH, un corécepteur est nécessaire. Le corécepteur est un récepteur de chimiokine comme CXCR4 ou CCR5. CCR5, principalement exprimé sur les macrophages, et CXCR4, sur cellules T CD4+, servent de corécepteurs pour l'infection à VIH. Après la fusion de l'enveloppe du VIH et de la membrane de l'hôte, la nucléocapside pénètre dans la cellule. La RT synthétise l'ADN viral, qui est transporté vers le noyau où il s'intègre dans l'ADN de la cellule sous la forme d'un provirus. Le provirus peut rester latent jusqu'à ce que la cellule soit activée et que le provirus subisse alors également la transcription. Les virions, comprenant de l'ARN et des protéines virales transcrites sont alors produits. Ces particules bourgeonnent à la membrane de la cellule hôte où ils acquièrent l'enveloppe créant ainsi de nouveaux virus infectieux. Sur la base de ces connaissances, des agents thérapeutiques ont été mis au point qui ciblent l'entrée du virus (fusion des membranes du virus et de l'hôte) ainsi que des inhibiteurs d'enzymes telles que la RT, la protéase et l'intégrase virales. La thérapie antivirale hautement active (highly active anti-retroviral therapy, HAART) est un cocktail de trois ou plus de ces agents.

Perturbations immunologiques

Le virus se réplique rapidement et, en environ deux semaines, le patient peut développer une fièvre. La charge virale dans le sang augmente de manière significative et atteint son pic en deux mois, après quoi il y a une baisse soudaine liée à la présence du virus latent retrouvé dans les centres germinatifs des ganglions lymphatiques. Les CTL antiviraux se développent très tôt alors que les anticorps peuvent être détectés entre 3 et 8 semaines. L'élimination par les CTL des cellules Th infectées se produit autour de 4 - 8 semaines après l'infection et conduit à une diminution progressive des cellules T CD4+. Lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 + diminue en dessous du seuil de 200 par millimètre cube, un sida se développe.