

Master I : Physiologie cellulaire et physiopathologie.

Module : Immunogénétique.

Chapitre III : Déficit immunitaire et auto-immunité

1- INTRODUCTION

L'un des domaines phares de la recherche thérapeutique ces dernières années a été l'exploration des défaillances du SI. Ces recherches ont conduit aux premiers succès mondiaux de thérapie génique. Elles ont permis aussi de décrypter un peu plus les interactions d'une extraordinaire complexité entre les différents acteurs de notre immunité.

Avec des retombées possibles pour le traitement d'autres pathologies, qu'elles soient cancéreuses, infectieuses ou auto-immunes.

1- LES MALADIES AUTOIMMUNES

Les maladies auto-immunes proviennent d'un dysfonctionnement de la tolérance au soi. Elle est définie comme une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes du soi (antigènes autologues). Elle constitue une cause importante de pathologies.

Les principaux facteurs contribuant au développement de l'auto-immunité sont, d'une part, des gènes de susceptibilité et, d'autre part, des facteurs environnementaux déclenchants, comme les infections

Les immunodéficiences sont provoquées par des dysfonctionnements de différents composants du SI, et elles entraînent une sensibilité accrue aux infections et à certains cancers.

Les immunodéficiences congénitales (primaires) sont provoquées par des anomalies génétiques alors que **les immunodéficiences acquises (secondaires)** sont la conséquence d'infections, d'une malnutrition ou de traitements pour d'autres affections provoquant des effets indésirables affectant les cellules du SI.

De nombreux gènes contribuent au développement de l'auto-immunité. Les associations les plus fortes sont établies entre les gènes HLA et différentes maladies auto-immunes liées aux lymphocytes T.

Les infections prédisposent à l'auto-immunité:

- En déclenchant une inflammation;
- En induisant l'expression aberrante de molécules de costimulation;
- A cause de réactions croisées (AG microbiens /AG du soi).

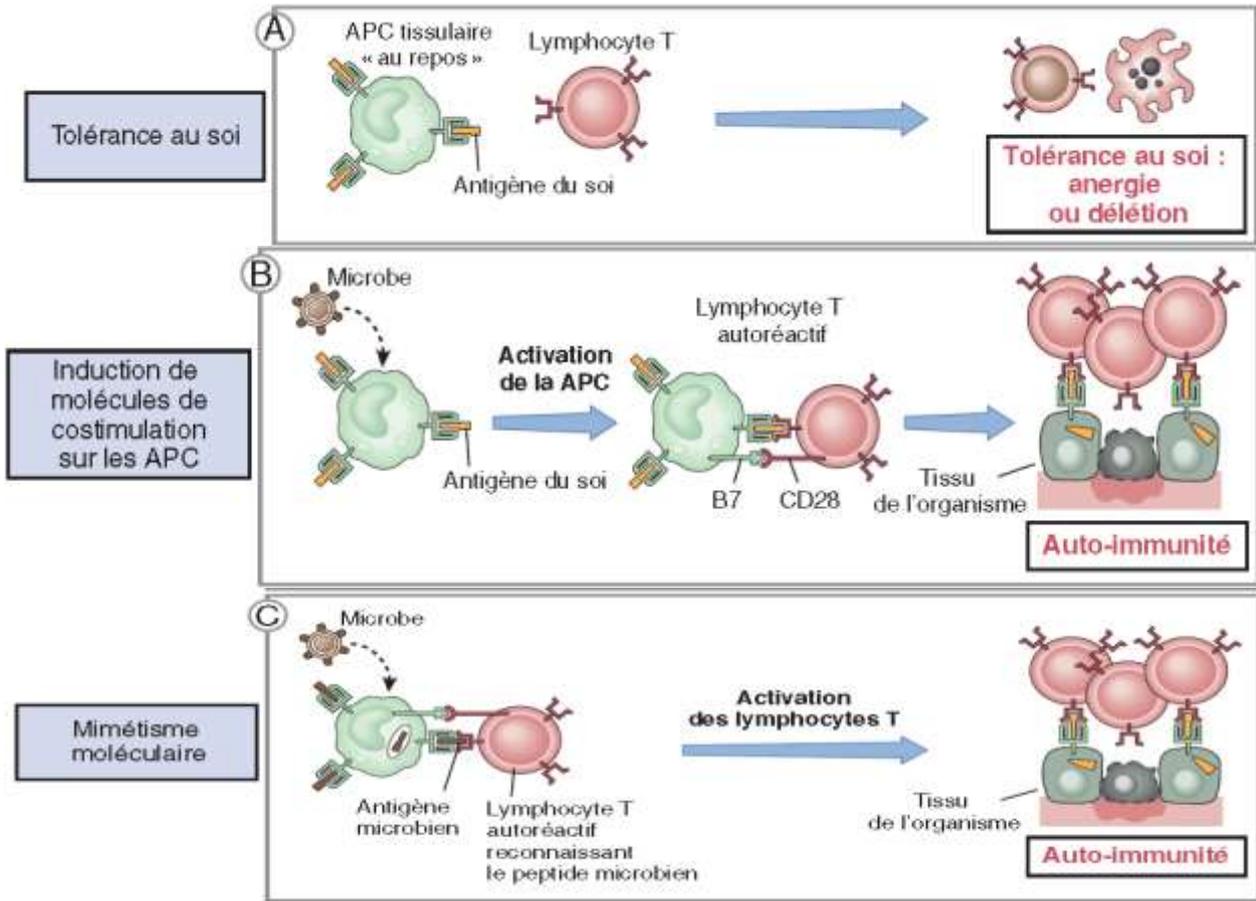


Figure 01 : Mécanismes par lesquels les microbes peuvent contribuer à l'auto-immunité.

A. Normalement, la rencontre des T matures avec des AG du soi présentés par des APC tissulaires quiescentes entraîne une tolérance périphérique par anergie ou délétion. **B.** Les microbes peuvent activer les APC afin qu'elles expriment des molécules de costimulation. Ainsi, lorsque ces APC présentent des antigènes du soi, les lymphocytes T spécifiques sont activés et ne deviennent pas tolérants. **C.** Certains antigènes microbiens peuvent présenter des réactions croisées avec les antigènes du soi (mimétisme). Par conséquent, les réponses immunitaires initiées par les microbes peuvent se retourner contre les cellules et les tissus de l'organisme.

La figure illustre les concepts tels qu'ils s'appliquent aux lymphocytes T ; le mimétisme moléculaire peut également s'appliquer aux lymphocytes B autoréactifs.

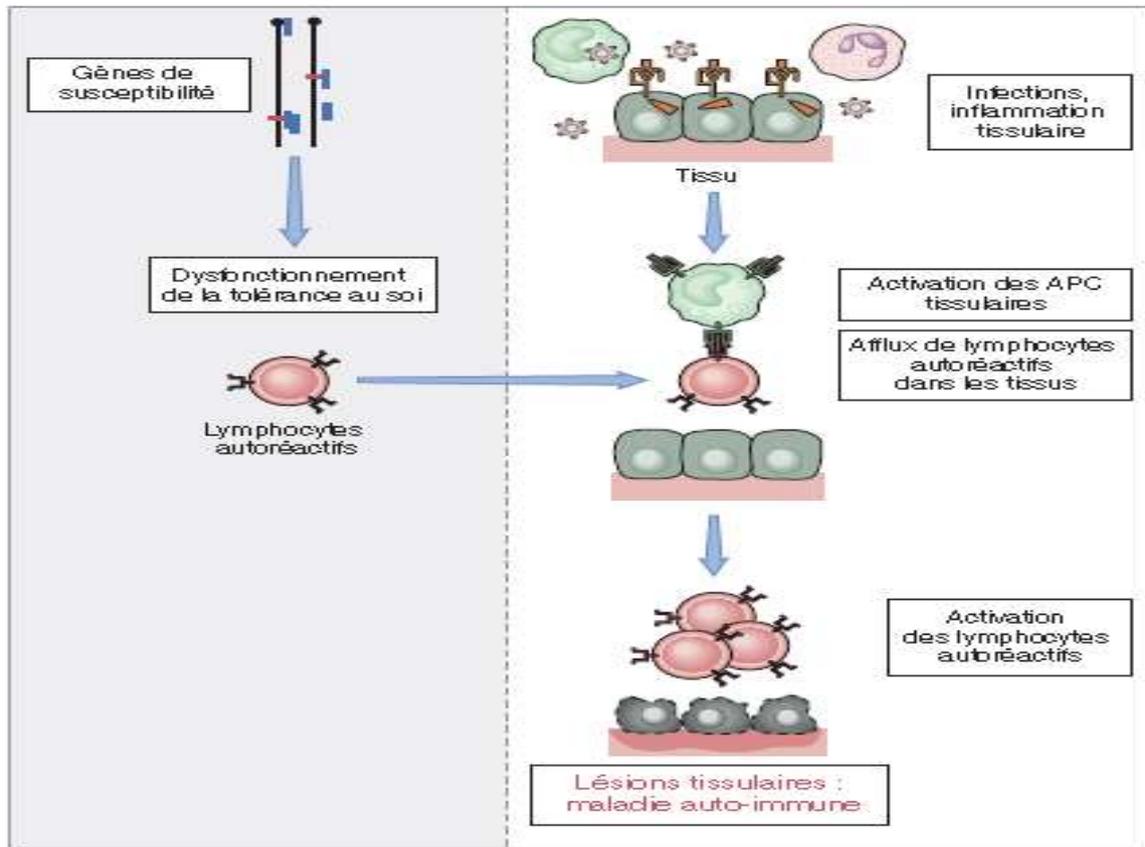


Figure 02 : Mécanismes supposés d'auto-immunité.

Dans ce modèle de maladie auto-immune spécifique d'un organe déclenchée par les lymphocytes T, différents locus géniques peuvent conférer une susceptibilité à l'auto-immunité, probablement en influençant le maintien de la tolérance au soi. Des facteurs déclenchants environnementaux, comme des infections ou d'autres stimulus inflammatoires, favorisent l'afflux de lymphocytes dans les tissus et l'activation des lymphocytes T autoréactifs, entraînant des lésions tissulaires.

Les maladies génétiques du système immunitaire constituent de plus autant de situations contribuant par défaut à l'analyse du système immunitaire. Toutes les composantes de celui-ci, que ce soit l'immunité innée (impliquant les cellules phagocytaires) et adaptative (impliquant les réponses clonales des lymphocytes T et B dont la production d'anticorps) sont concernées.

2- LES DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS SÉVÈRES (DICS)

Représentent une série de pathologies rares dues à l'absence de lymphocytes T, les lymphocytes B étant soit absents, soit non fonctionnels. Ils provoquent spontanément le décès avant l'âge d'un an, en l'absence de traitement.

Cette observation illustre le rôle fondamental des lymphocytes T dans le contrôle d'infections par un grand nombre de pathogènes. Si ces maladies sont rares, elles sont diverses puisqu'à ce jour quinze DICS différents ont pu être identifiés. Leur étude a notamment permis d'identifier des molécules clés dans le mécanisme de génération de la diversité de reconnaissance de molécules étrangères (les antigènes) par les lymphocytes T et les lymphocytes B, qui produisent les anticorps. En effet, au cours de la différenciation de ces deux lignées cellulaires, survient un processus de réarrangement des gènes qui codent les récepteurs pour l'antigène selon une combinatoire qui permet à ces cellules de reconnaître n'importe quel antigène. Ce processus de réarrangement génique est très précisément contrôlé et implique en particulier un mécanisme de réparation des cassures d'ADN. Deux composantes de ce mécanisme ont été identifiées et dont la défaillance provoque un DICS. Il s'agit des molécules dénommées Artémis, impliquées dans une étape de clivage de l'ADN au niveau des régions dites « codantes » et Cernunnos, impliquée dans l'étape finale de ligation des extrémités d'ADN codantes.

Il existe aussi de très nombreuses anomalies génétiques affectant cette fois uniquement le développement des lymphocytes B et la production des anticorps (immunoglobulines ou Ig), mais pas le développement des lymphocytes T ; la plus connue est le premier DIH découvert, l'agammaglobulinémie liée au X. Une pathologie qui consiste en un défaut de ce que l'on appelle la « commutation isotypique » des immunoglobulines. En effet Les lymphocytes B, lors de leur réponse aux antigènes, subissent une modification secondaire des gènes codant les anticorps qui peut induire un changement de production des types d'immunoglobulines : IgM vers IgG, IgA et IgE. En parallèle surviennent des mutations des parties variables des anticorps qui peuvent dans certains cas augmenter leur affinité pour l'antigène. De tels lymphocytes B sont ensuite sélectionnés, et ce processus aboutit à augmenter de façon significative l'efficacité de la réponse immune. Ces modifications surviennent au sein des « centres germinatifs », structures transitoires qui se constituent lors d'une réponse antigénique au sein des organes lymphoïdes secondaires. Or cette maturation des lymphocytes B exige qu'une molécule particulière soit exprimée à la surface de lymphocytes T dits auxiliaires (« Helper »). Il s'agit de la protéine dénommée Ligand de CD40. Son absence cause le syndrome d'hyper-IgM lié à l'X (HIGM)*. De plus, l'induction des cassures de l'ADN au sein des gènes d'immunoglobulines, qui permet la commutation isotypique d'immunoglobulines et les mutations des parties variables des anticorps, est assurée par la protéine appelée AID (Activation Induced déaminase), qui est capable de modifier directement l'ADN. Sa déficience provoque une autre forme de syndrome hyper IgM

Le tableau suivant résume les caractéristiques diagnostiques et les manifestations cliniques importantes des déficits immunitaires affectant différents composants du système immunitaire. Dans chaque groupe,

différentes maladies, et même différents patients souffrant de la même maladie peuvent présenter des variations considérables. Une diminution du nombre de cellules B ou T est souvent observée dans certaines de ces maladies.

Tableau 01 : 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

La figure suivante présente des déficits immunitaires provoqués par des anomalies génétiques affectant la maturation des lymphocytes.

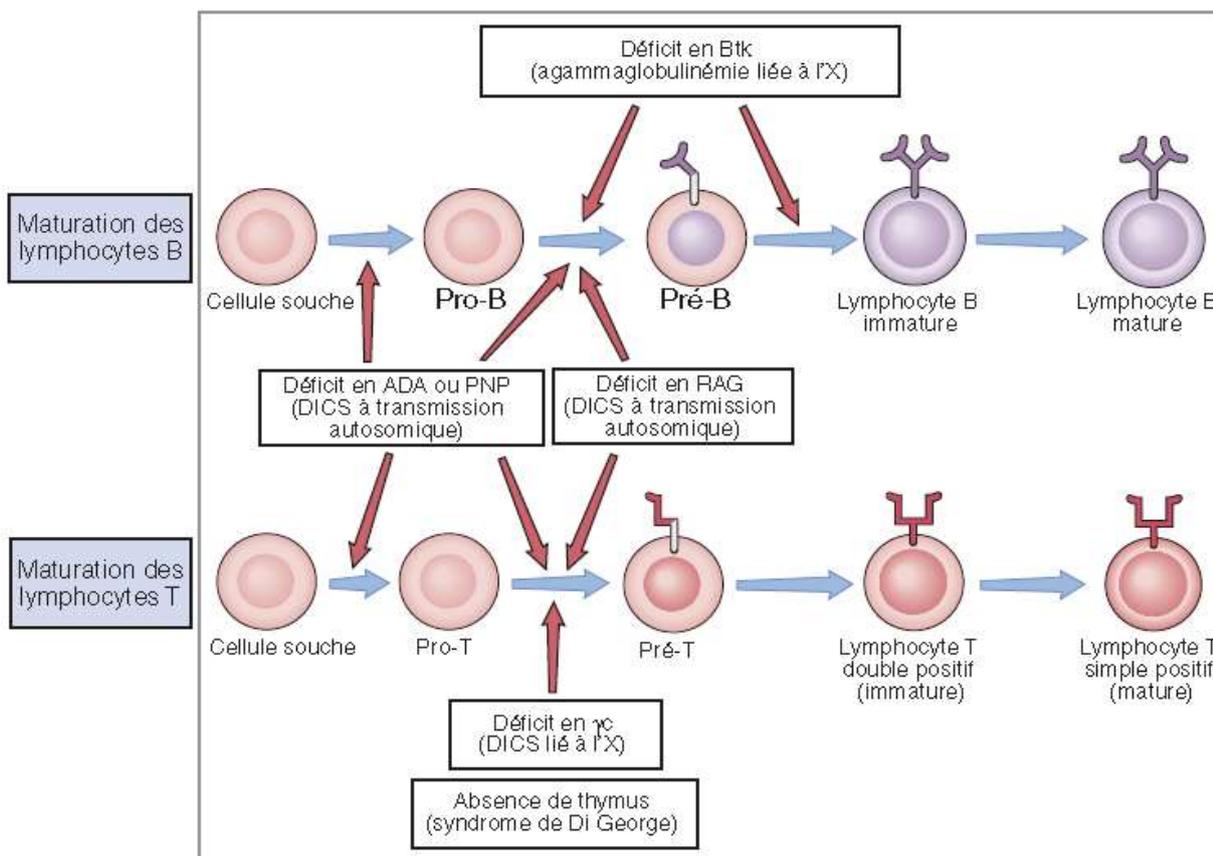


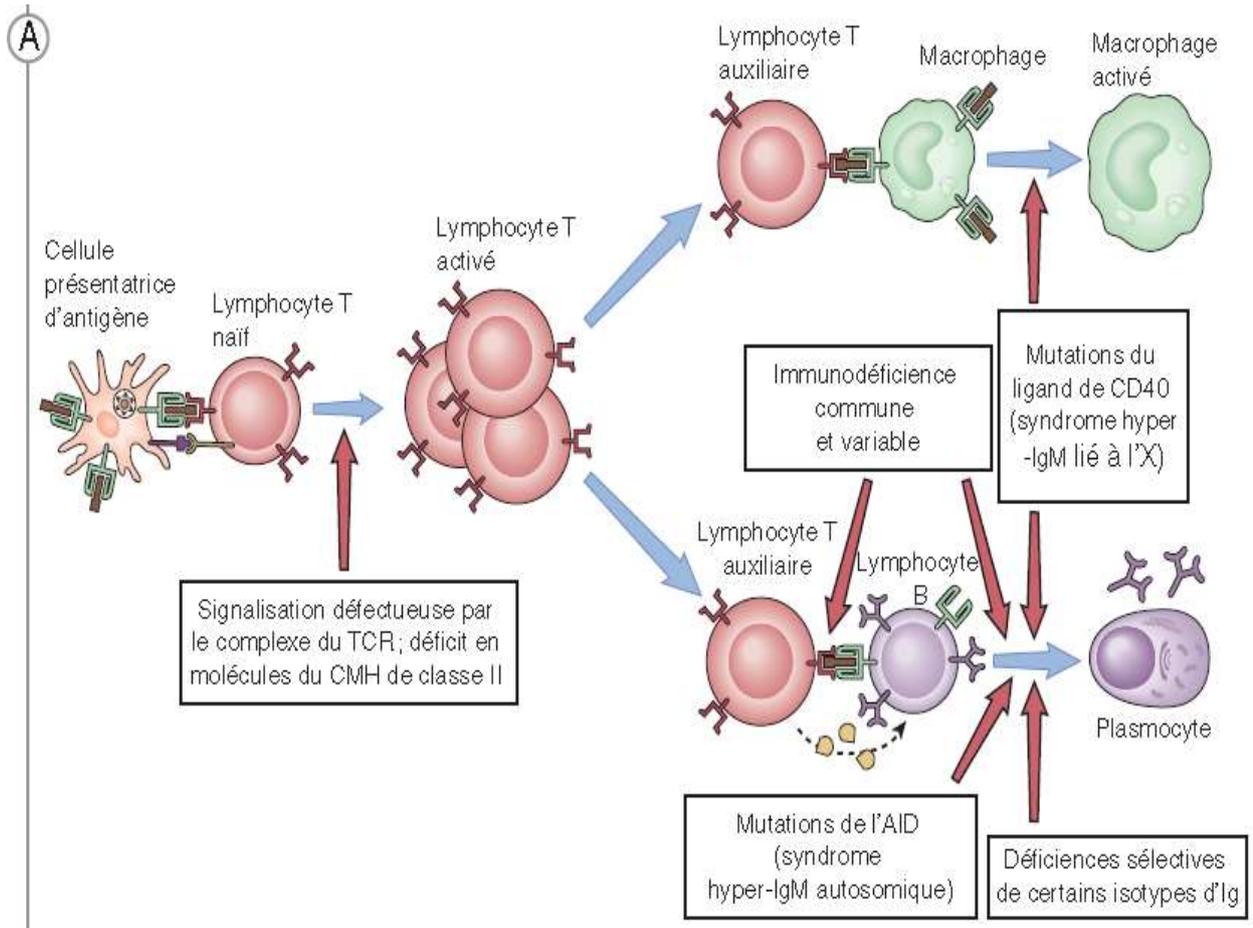
Figure 03 : Déficiences immunitaires congénitales provoquées par des anomalies de la maturation des lymphocytes.

ADA : adénosine désaminase ; PNP : purine nucléoside phosphorylase ; RAG : *recombination activating gene* (gène d'activation de la recombinaison) ; DICS, déficit immunitaire combiné sévère.

Caractéristiques des déficiences immunitaires congénitales provoquées par des anomalies de la maturation des lymphocytes. Le tableau suivant résume les différents déficiences immunitaires congénitales dans lesquels des blocages génétiques ont été identifiés et présente leurs principales caractéristiques.

Tableau 02 : 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>
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)
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



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

Déficits immunitaires congénitaux associés à des anomalies de l'activation et des fonctions effectrices des lymphocytes. Les déficits immunitaires congénitaux peuvent être provoqués par des anomalies génétiques affectant l'expression des molécules nécessaires à la présentation des antigènes aux lymphocytes T, la Déficit immunitaire et auto-immunité.

signalisation par les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T ou B, l'activation des lymphocytes B et des macrophages par les lymphocytes T auxiliaires et la différenciation des cellules B productrices d'anticorps. Des exemples de points de blocage des réponses immunitaires sont illustrés en A et les caractéristiques de certaines de ces maladies sont résumées en B.

Le tableau suivant présente une liste de déficits immunitaires provoqués par des anomalies de différents composants du système immunitaire inné.

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 tableau suivant présente les causes les plus fréquentes d'immunodéficiences acquises et le mécanisme par lequel elles peuvent conduire à des anomalies des RI.

Cause	Mécanisme
Infection par le virus de l'immuno-déficience 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

3- LE SYSTEME IMMUNITAIRE ET VIRUS

Le sida est causé par le rétrovirus VIH. Celui-ci infecte les lymphocytes T CD4+, les macrophages et les cellules dendritiques en utilisant une protéine d'enveloppe (gp120) pour se lier à CD4 et aux récepteurs de chimiokines. L'ADN viral s'intègre dans le génome de l'hôte où son activation entraîne la production de virus infectieux.

Les cellules infectées meurent au cours de ce processus de réplication virale ; cette mort des cellules du système immunitaire est le principal mécanisme par lequel le virus induit une déficience immunitaire.

L'évolution clinique de l'infection par le VIH passe généralement par les phases suivantes : une virémie aiguë, une période de latence clinique au cours de laquelle les lymphocytes T CD4+ sont progressivement détruits avec déstructuration des tissus lymphoïdes et finalement le sida, qui se manifeste par des infections opportunistes, certains cancers, une perte de poids et, parfois, la démence. Le traitement de l'infection par le VIH vise à interférer avec le cycle viral. De nombreuses tentatives de développement d'un vaccin sont en cours.

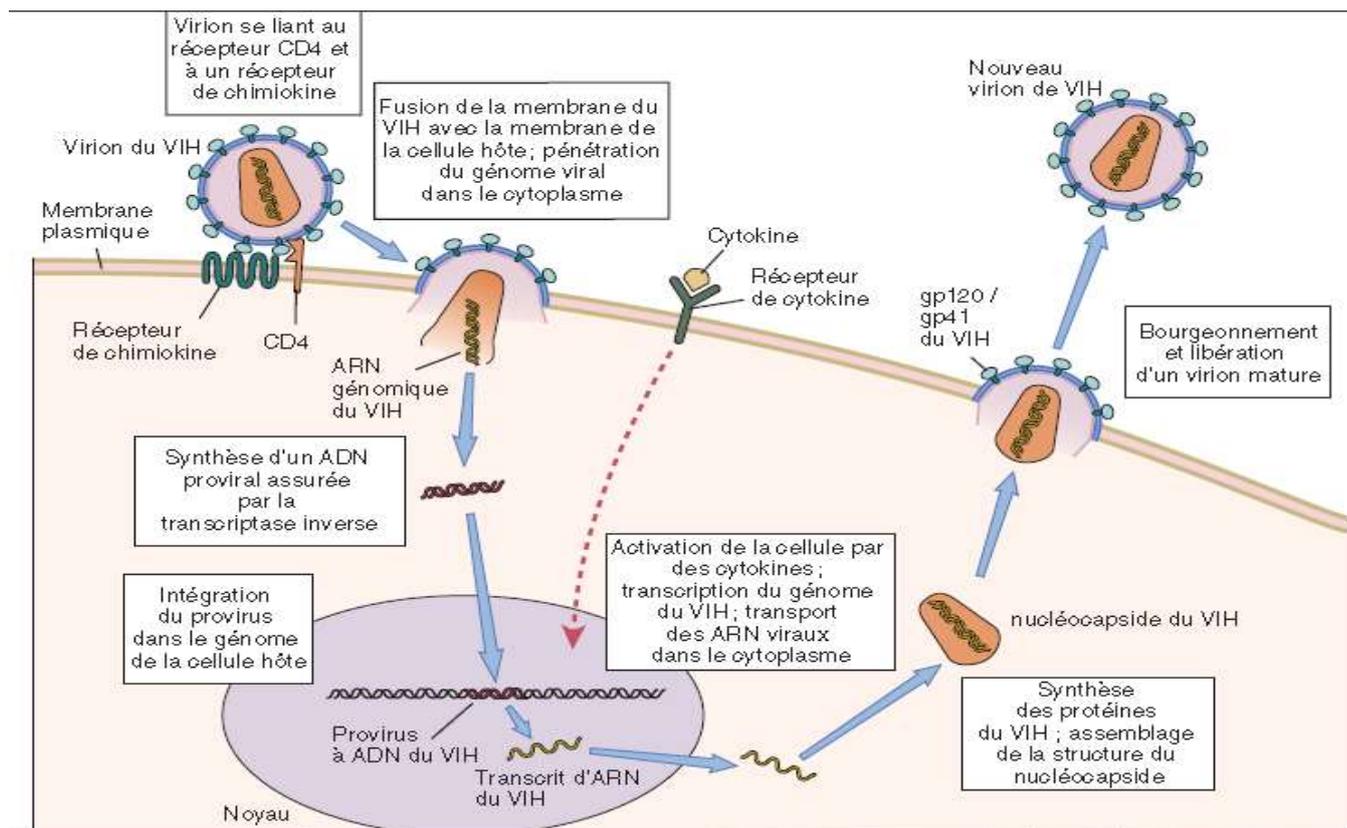


Figure 04 : Cycle viral du VIH-1.

Les différentes étapes de la reproduction du VIH, commençant par l'infection d'une cellule et aboutissant à la libération d'une nouvelle particule virale (virion). Pour plus de clarté, la production et la libération d'un seul nouveau virion ont été représentées. En réalité, une cellule infectée produit de nombreux virions, chacun étant capable d'infecter les cellules avoisinantes, entraînant la propagation de l'infection.