

Déficits immunitaires et lymphocyte T

C. Picard
Centre d'étude des déficits immunitaires

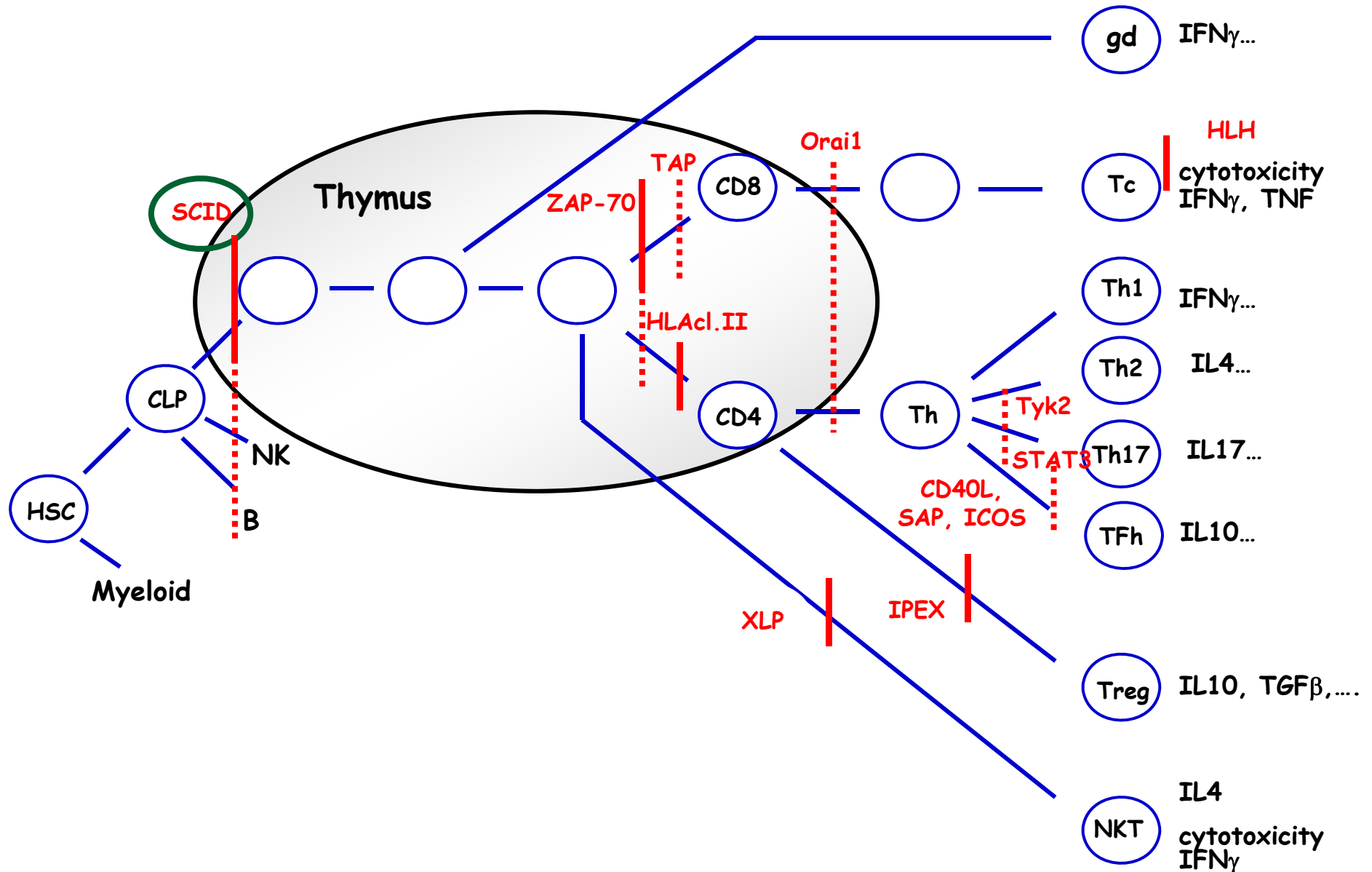
capucine.picard@inserm.fr

Déficits immunitaires héréditaires

- ✓ > 120 déficits immunitaires décrits
- ✓ > 100 défauts génétiques identifiés
- ✓ 1/5000 naissances
- ✓ Classification :
 - **Déficits immunitaires combinés (T et B)**
 - Déficits immunitaires humoraux (B)
 - Déficits de la phagocytose et de l'opsonisation
 - Déficits de l'immunité innée
 - Déficits de l'homéostasie du système immunitaire
 - Pathologies auto-inflammatoires

(Notarangelo et al. J allergy clin Immunol, 2006)

T cell development and primary immunodeficiencies



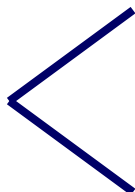
Severe combined immunodeficiencies (SCID)

Absence of mature T cells (+/- NK, B)

Life expectancy (< 1 year)

Identification of molecular mechanisms (15 genes)

Insight into T cell development
Molecular diagnosis

Therapeutics  first disease treated by allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation (1968)

first disease treated by gene therapy (1999)

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS): manifestations cliniques

Fréquence 1/100 000

Transmission : AR et XR

Age au diagnostic

4-5 mois

Retard de croissance (-2SD)

3 mois

Diarrhée

61%

Infections pulmonaires

58%

Infections opportunistes

26%

Inf. invasives (septicémie, méningite)

10%

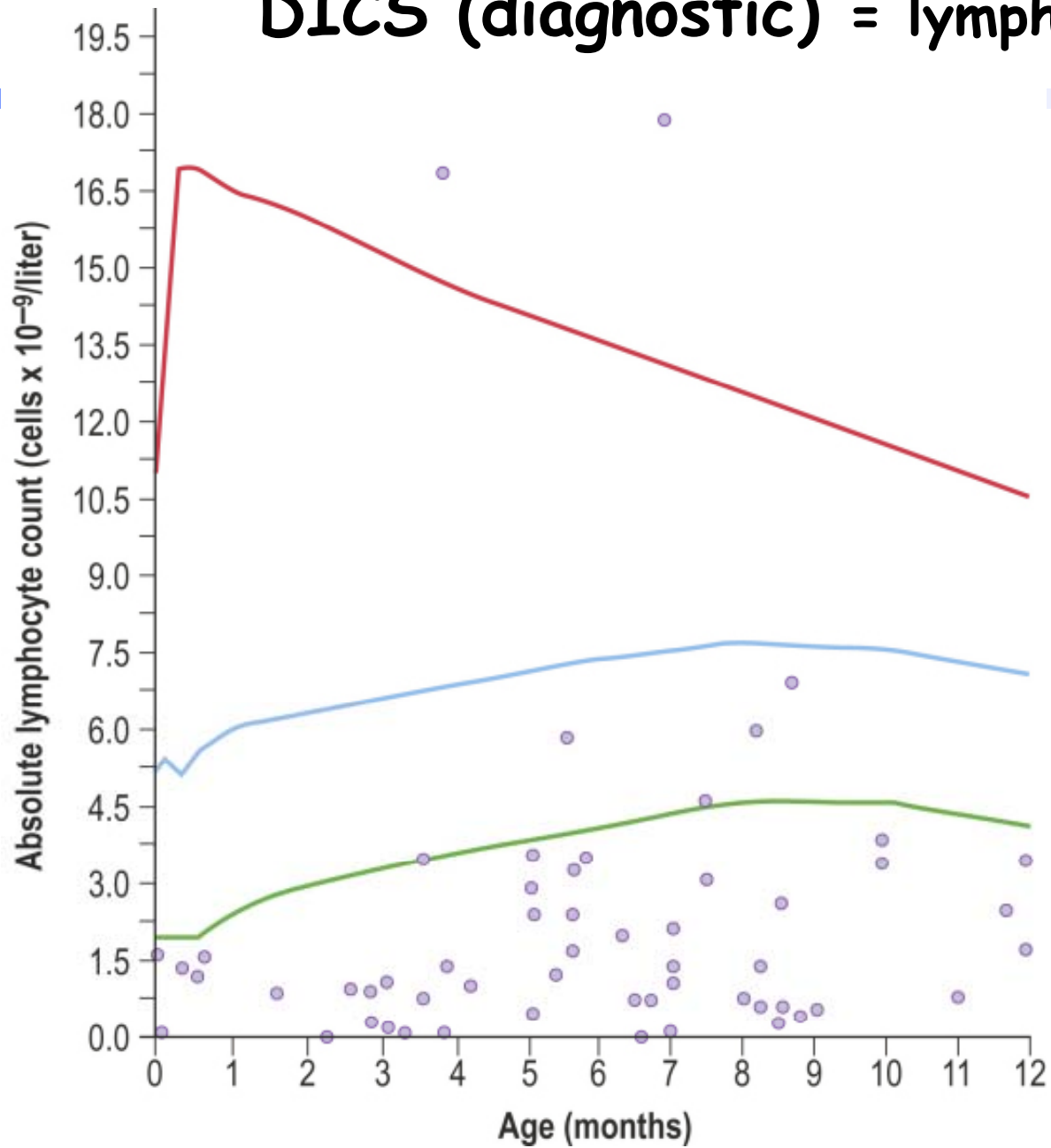
Germes :

- opportunistes (Pneumocystose...)
- fongiques (Candidose...)
- virales (Parainfluenzae, Adv, CMV, VRS...)
- bactériennes, BCGite

Classification des DICS (n=150 NEM)

Diagnostic	transm.	%	¢ absentes	gènes
Dysgénésie Réticulaire	AR	3,5%	cellules hématopoïétiques	<i>AK2</i>
T-B-NK+	AR	22%	T,B	<i>RAG1/2</i>
	AR	13%	T,B	<i>Artemis</i>
T-B+NK-	XR	25%	T, NK	γ c (<i>IL2RG</i>)
	AR	18%	T,NK	<i>JAK3</i>
T-B+NK+	AR	6,5%	T	<i>IL7RA</i>
	AR	1%	T	<i>CD3ϵ</i>
	AR		T	<i>CD3δ</i>
	AR		T	<i>CD45</i>
ADA	AR	3,5%	T, B, NK	<i>ADA</i>

DICS (diagnostic) = lymphopénie



DICS (diagnostic)



*Figure 1 Chest radiograph of infant with severe combined immunodeficiency (SCID) showing absence of thymus, hyperinflated lungs, and interstitial pneumonitis secondary to *Pneumocystis carinii* pneumonia and parainfluenzae type 3 infection.*

Déficit immunitaire combiné sévère :

4 mécanismes

1. Mort des thymocytes/lymphocytes (T-B-NK-):

→ déficit en adénosine déaminase (*ADA*), *PNP*, *AK2*

2. Défaut de signalisation cytokinique (T-B+):

→ *IL2RG*, *IL7RA*, *JAK3*

3. Défaut de réarrangement de VDJ (T-B-NK+):

→ *RAG1*, *RAG2*, *Artémis*, *Ligase IV*, *Cernunnos*

4. Anomalies du TCR ou du pré-TCR (T-):

→ *CD45*, *CD3E*, *CD3D* (DICS) *CD3G*, *CD3Z*, *ZAP70* (DIC)

Déficit en adénosine déaminase (AR)

DNA



Déficit en ADA 2 formes cliniques différentes :

1. Néo-natal = SCID (T-B-NK-) + anomalies osseuses
2. Enfance/adulte = CID

Diagnostic après l'âge de 2 ans

d-Adénosine ↑ → d-ATP ↑

d-Cydk

X ADA ↓



d-Inosine

Infections récurrentes bactériennes pulmonaires et sinusiennes

Infections récurrentes virales (verrues, VZV)

Auto-immunité : thyroïde, DID, AHAI, PTI

Immunologie : lymphopénie T (CD4), Proliférations LT, hypoIgG2, hyperIgE, sérologie pneumo négative

Diagnostic dosage d'ADA dans les erythrocytes

Déficit immunitaire combiné sévère : 4 mécanismes

1. Mort des thymocytes/lymphocytes :

→ déficit en adénosine déaminase (ADA))

2. Défaut de signalisation cytokinique

→ *IL2RG, IL7RA, JAK3*

3. Défaut de réarrangement de VDJ:

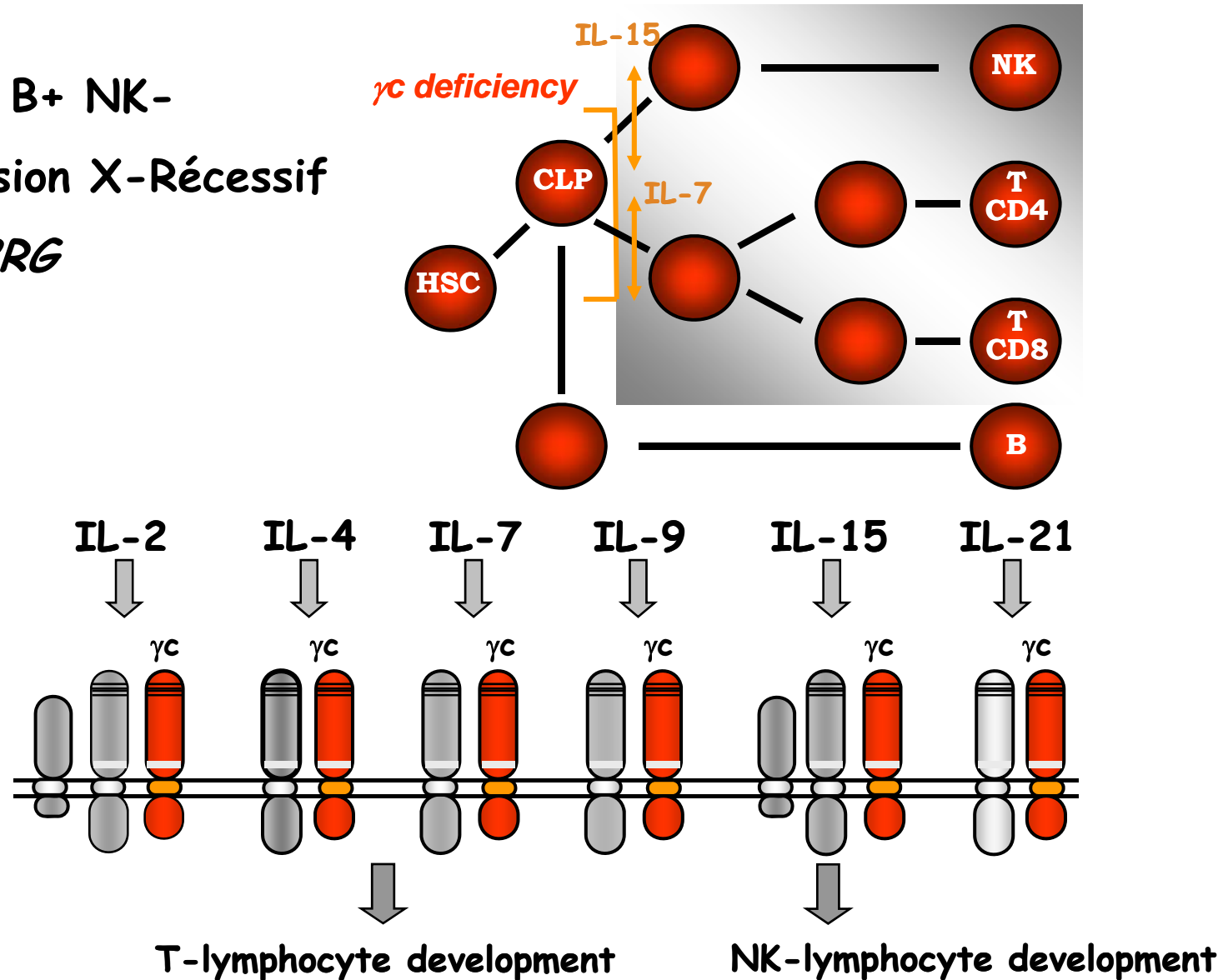
→ *RAG1, RAG2, Artémis, Ligase IV, Cernunnos*

4. Anomalies du TCR ou du pré-TCR

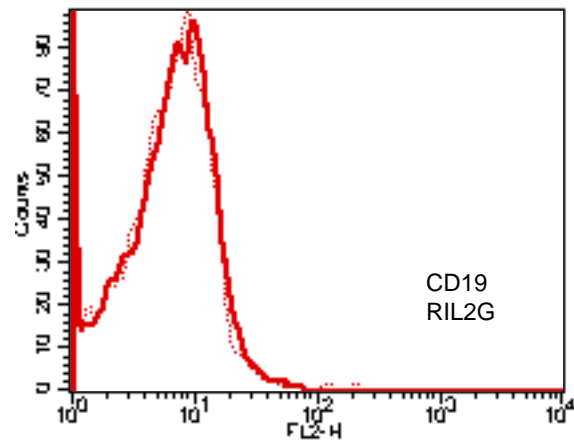
→ *CD45, CD3E, CD3D, CD3G, CD3Z, ZAP70*

DICS par défaut de signalisation cytokinique

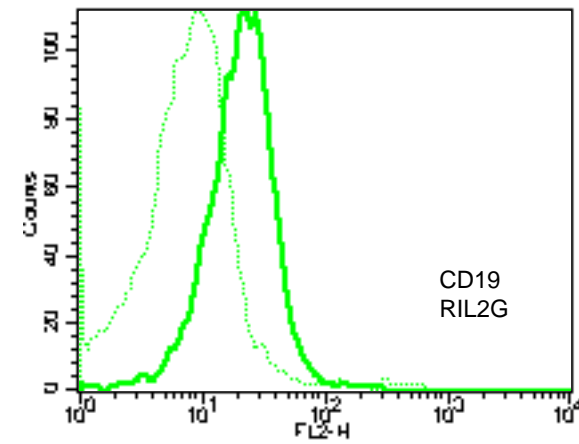
DICS T- B+ NK-
Transmission X-Récessif
Gène *IL2RG*



Déficit Immunitaire Combiné Sévère ($IL2RG=\gamma C$)

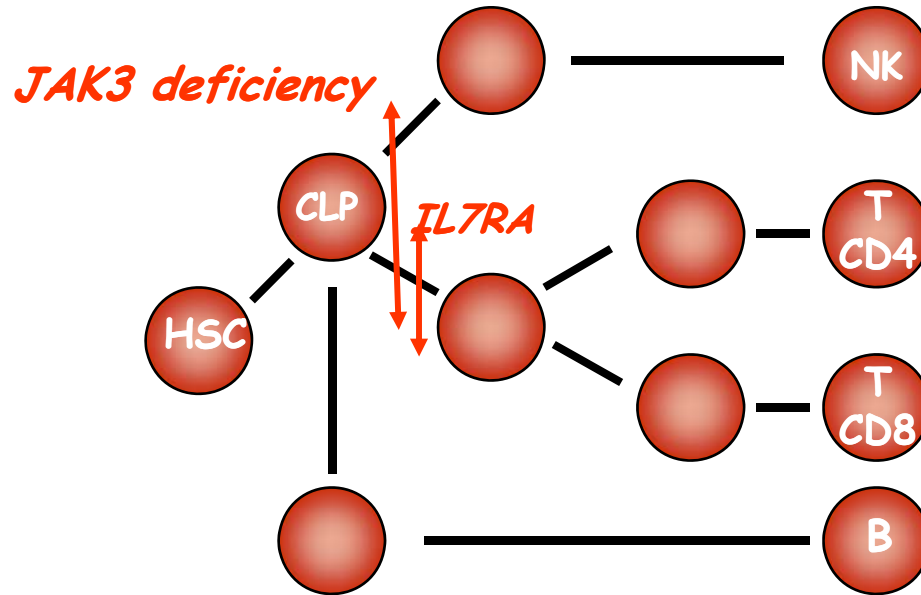


Patient

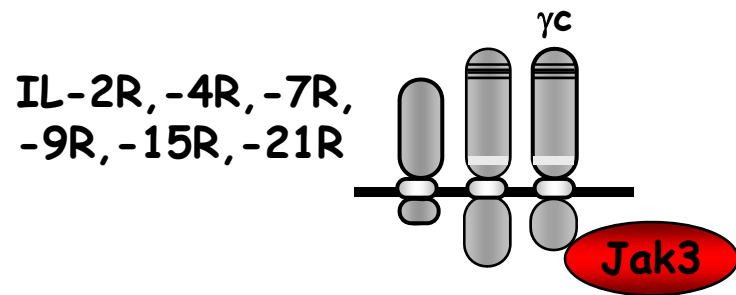


Contrôle

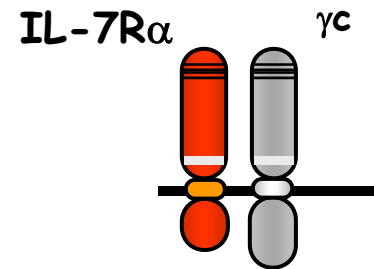
DISC T-B+: *IL7RA* et *JAK3* (AR)



DICS T- B+ NK- AR (*JAK3*):



DICS T- B+ NK+ AR (*IL7RA*):



Déficit immunitaire combiné sévère : 4 mécanismes

1. Mort des thymocytes/lymphocytes :

→ déficit en adénosine déaminase (ADA))

2. Défaut de signalisation cytokinique

→ *IL2RG, IL7RA, JAK3*

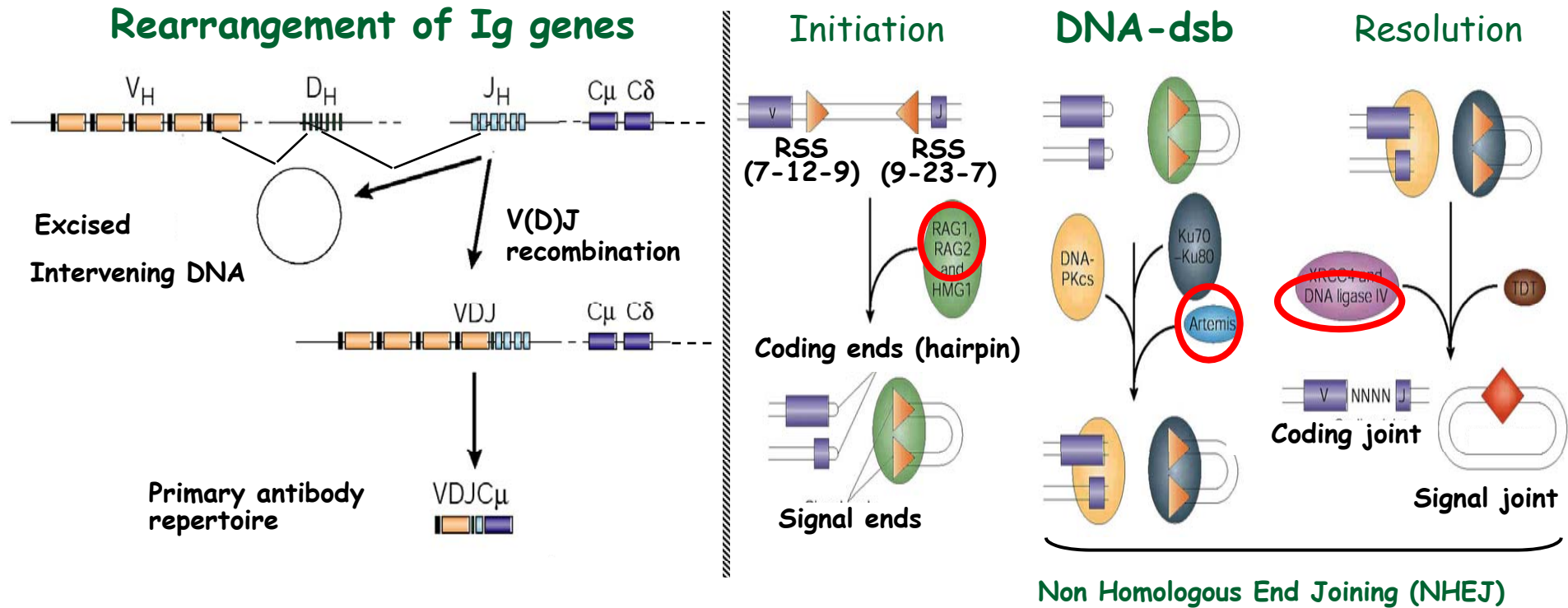
3. Défaut de réarrangement de VDJ:

→ *RAG1, RAG2, Artémis, Ligase IV, Cernunnos*

4. Anomalies du TCR ou du pré-TCR

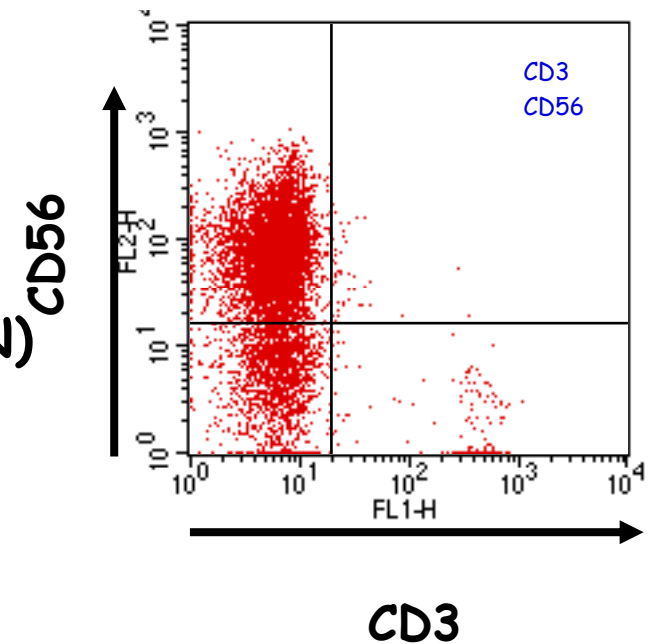
→ *CD45, CD3E, CD3D, CD3G, CD3Z, ZAP70*

V(D)J recombination

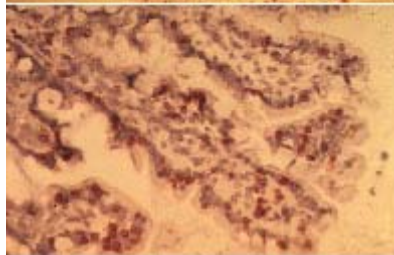
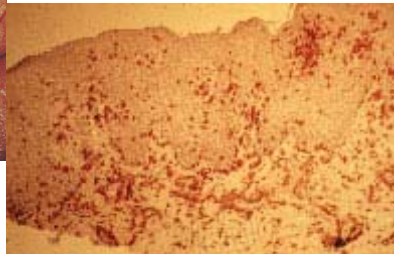


DICS T-B-NK+

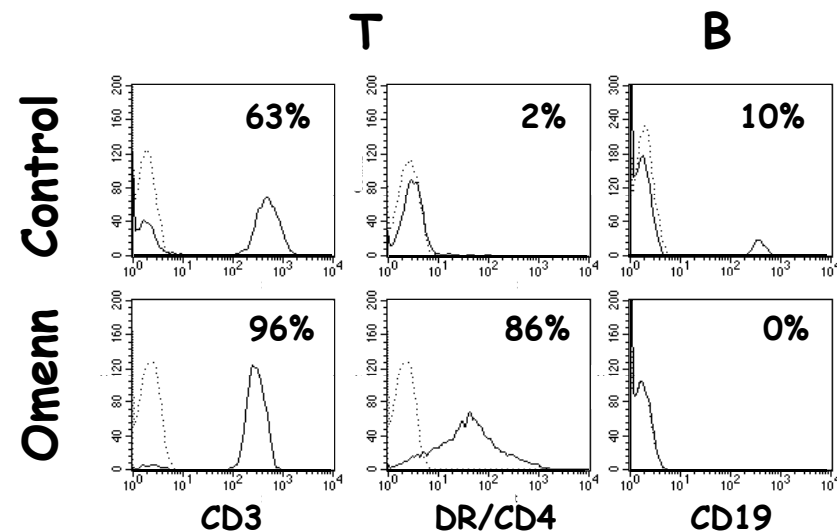
- ✓ Anomalie de réarrangement des gènes du TcR et des Ig
- ✓ Deux types d'anomalies
 - Spécifique des lignées lymphoïdes
 - RAG1 /RAG2
 - Ubiquitaire
 - Artémis (réparation de l'ADN)
 - DNA Ligase IV,



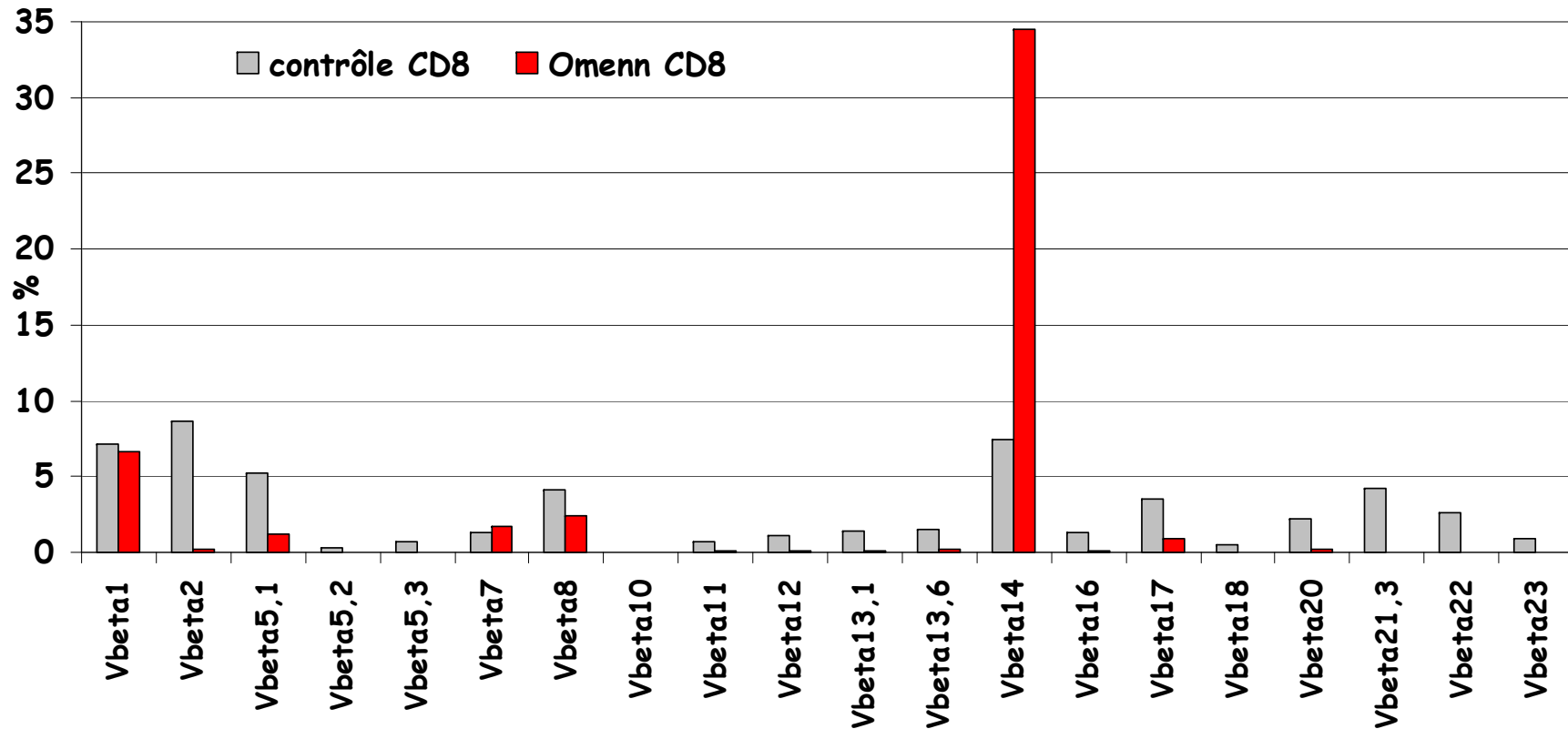
Syndrome d'Omenn : mutations hypomorphes de RAG1/2 émergence de clones LT autoréactifs



- Hyperlymphocytose T
- Lymphocyte B = 0
- Hyperéosinophilie.
- \downarrow IgM, \downarrow IgA, \downarrow IgG, \uparrow IgE.
- Lymphocytes T activés mémoires (CD45RO)
- Répertoire restreint



Syndrome d'Omenn : répertoire T V β anormal



Déficit en *RAG1* ou *RAG2*, plus rarement déficit en *Artémis* et 1 cas *IL7RA* rapporté.

Déficit en RAG1 hypomorphe

5 patients actuellement décrits dans la littérature

(de Villartay JCI 2005, Ehl JCI 2005)

Mutations de *RAG1* hypomorphes (aut. recessif)

Sans syndrome d'Omenn

Infections virale CMV++++, VZV

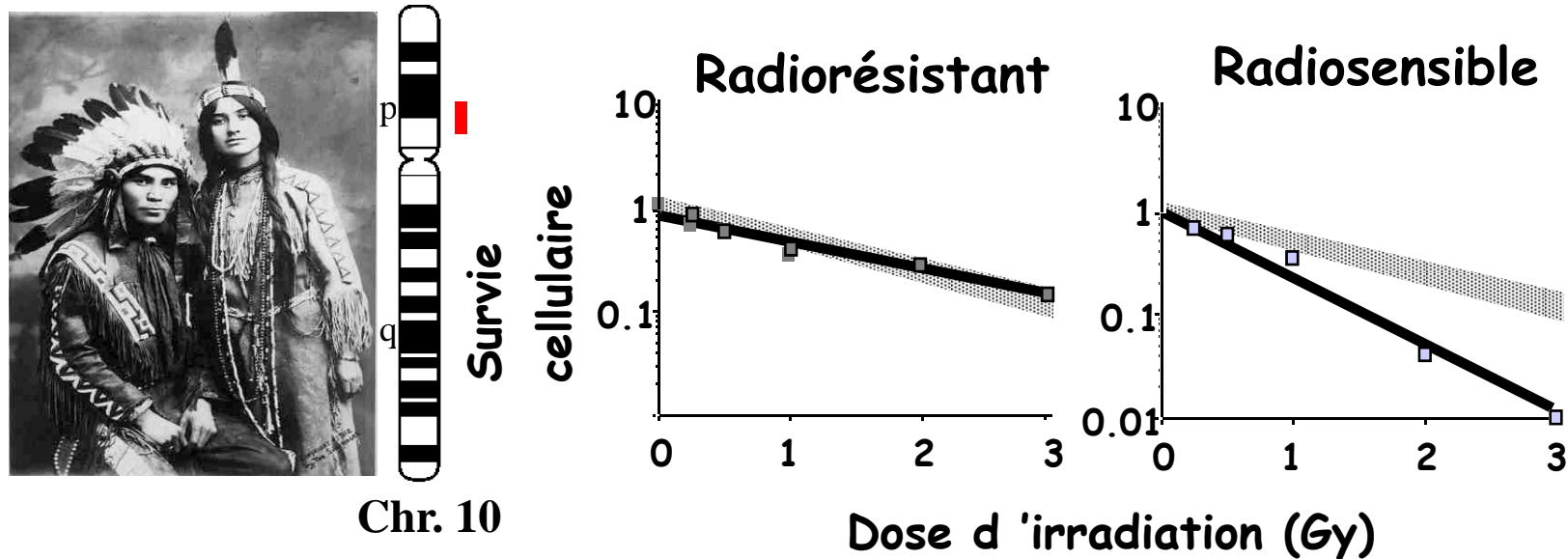
Auto-immunité : AHAI n= 5 + neutropénie n=2

Lymphopénie T, excès de lymphocytes T γ/δ

hypergammaglobulinémie

DICS T-B-NK+ : Artemis

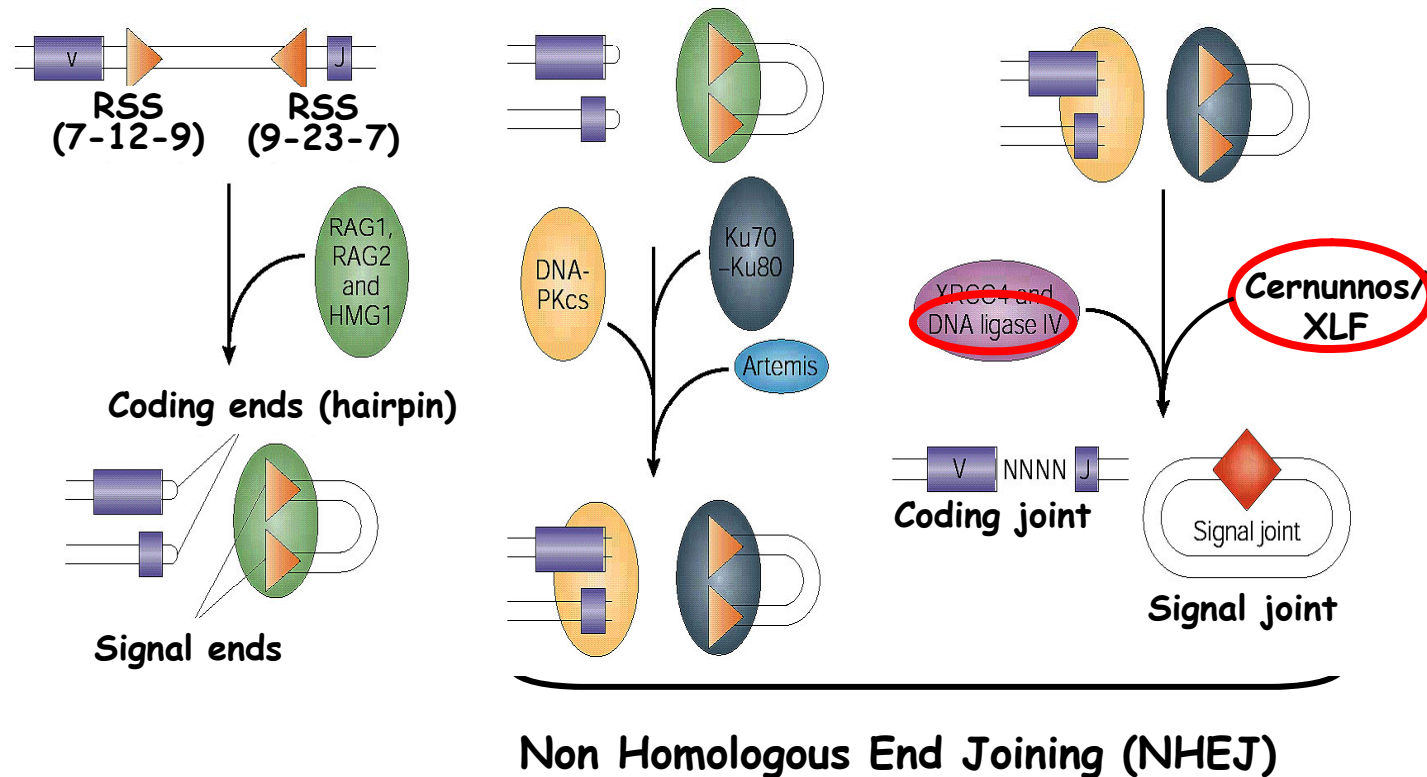
- Artemis= facteur impliqué dans le recombinaison V(D)J non homologue (NHEJ)
- mutations nulles *Artemis*: DICS T-B-NK+ radiosensible



- Mutations hypomorphes du gène *Artemis* chez 4 patients avec présence lymphocytes T et B polyclonaux (2 lymphomes NH)

(Moshous, JCI 2003)

Contribution of SCID analysis to the description of the V(D)J recombination machinery



Important molecules for T cell development are also involved in development of the brain: T+B lymphopenia (absence of naïve T cells)
 Hypogammaglobulinemia
 Microcephaly

Déficit immunitaire combiné sévère : 4 mécanismes

1. Mort des thymocytes/lymphocytes :

→ déficit en adénosine déaminase (ADA))

2. Défaut de signalisation cytokinique

→ *IL2RG, IL7RA, JAK3*

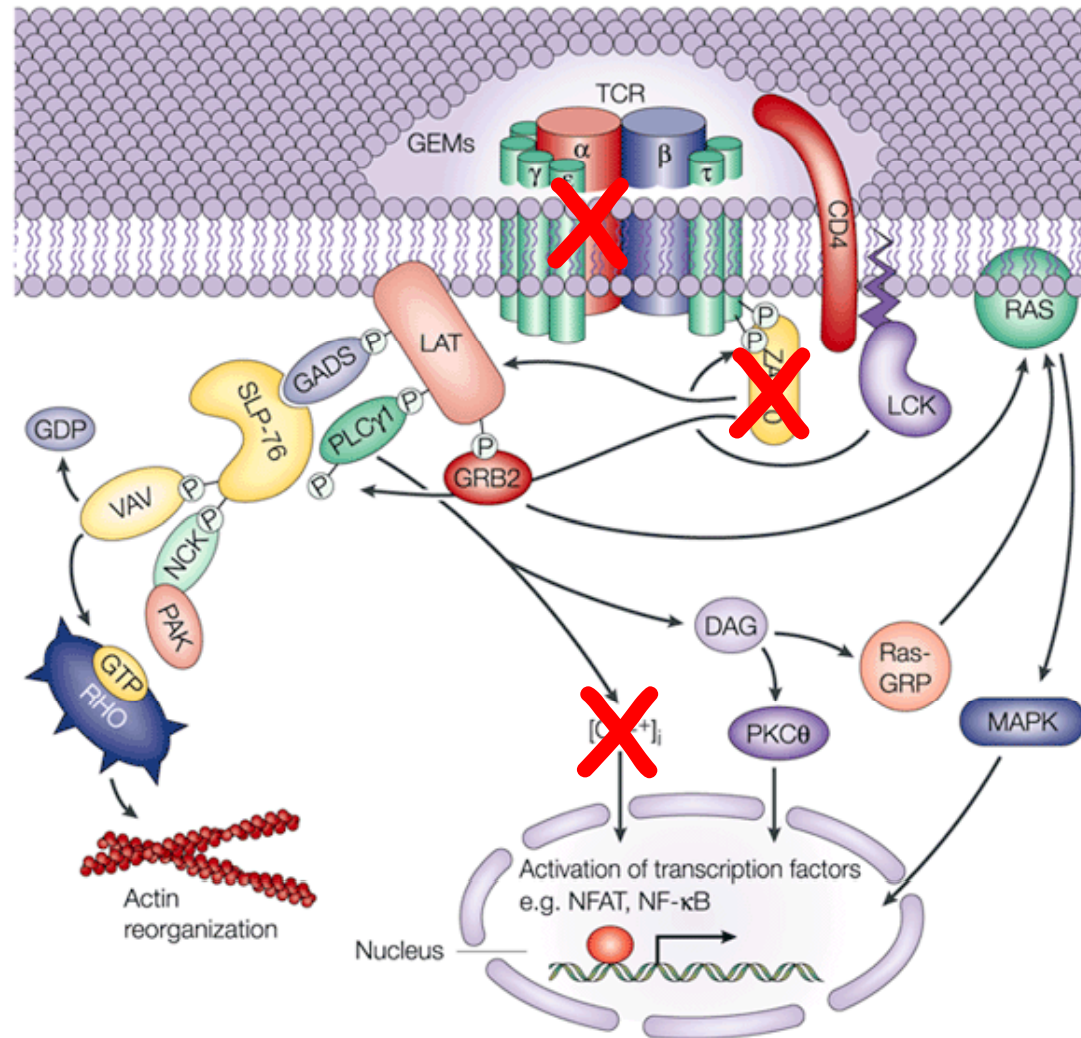
3. Défaut de réarrangement de VDJ:

→ *RAG1, RAG2, Artémis*

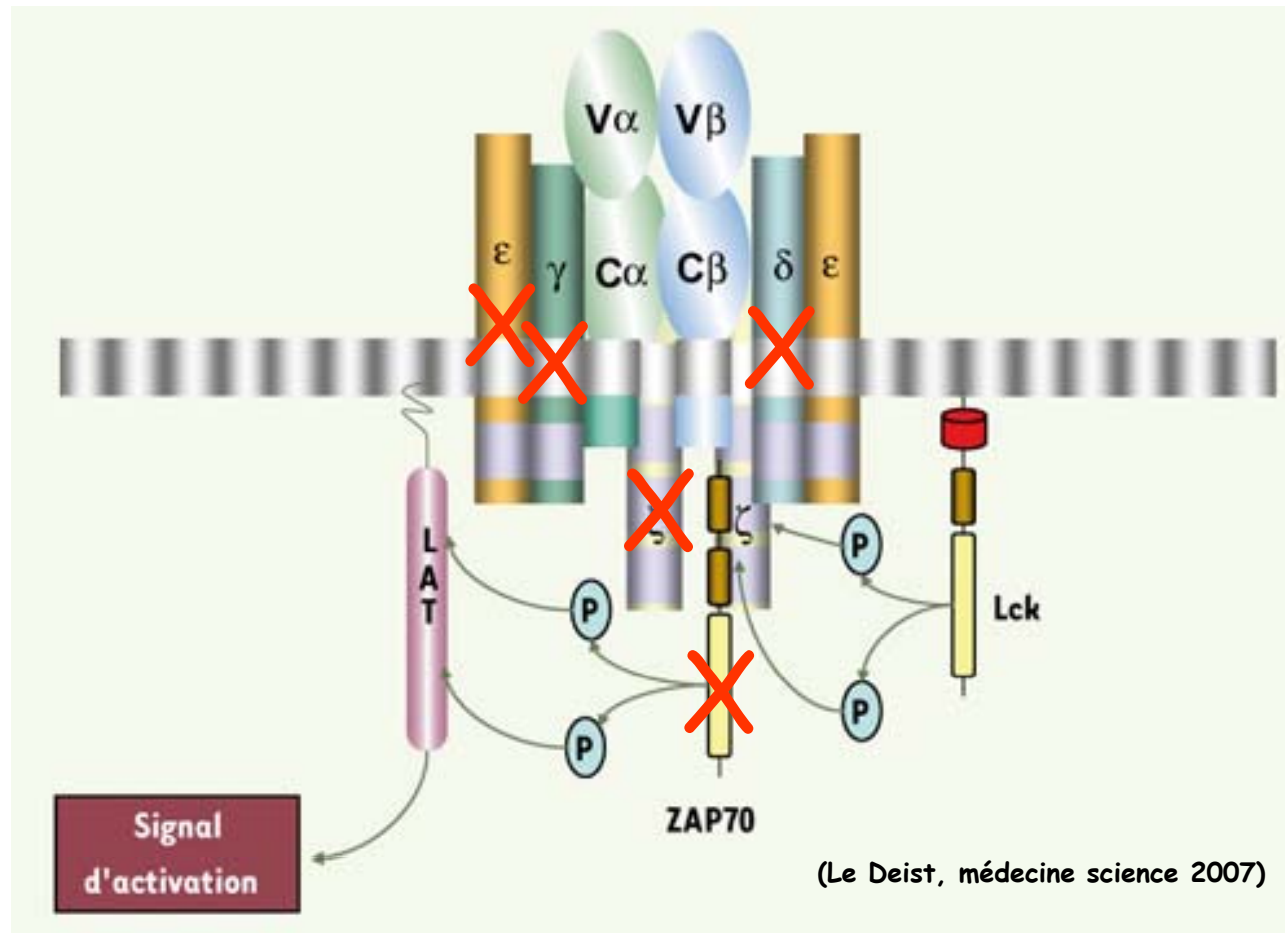
4. Anomalies du TCR ou du pré-TCR

→ *CD45, CD3E, CD3D, CD3G, CD3Z, ZAP70*

Signaling defects and T cell immunodeficiencies



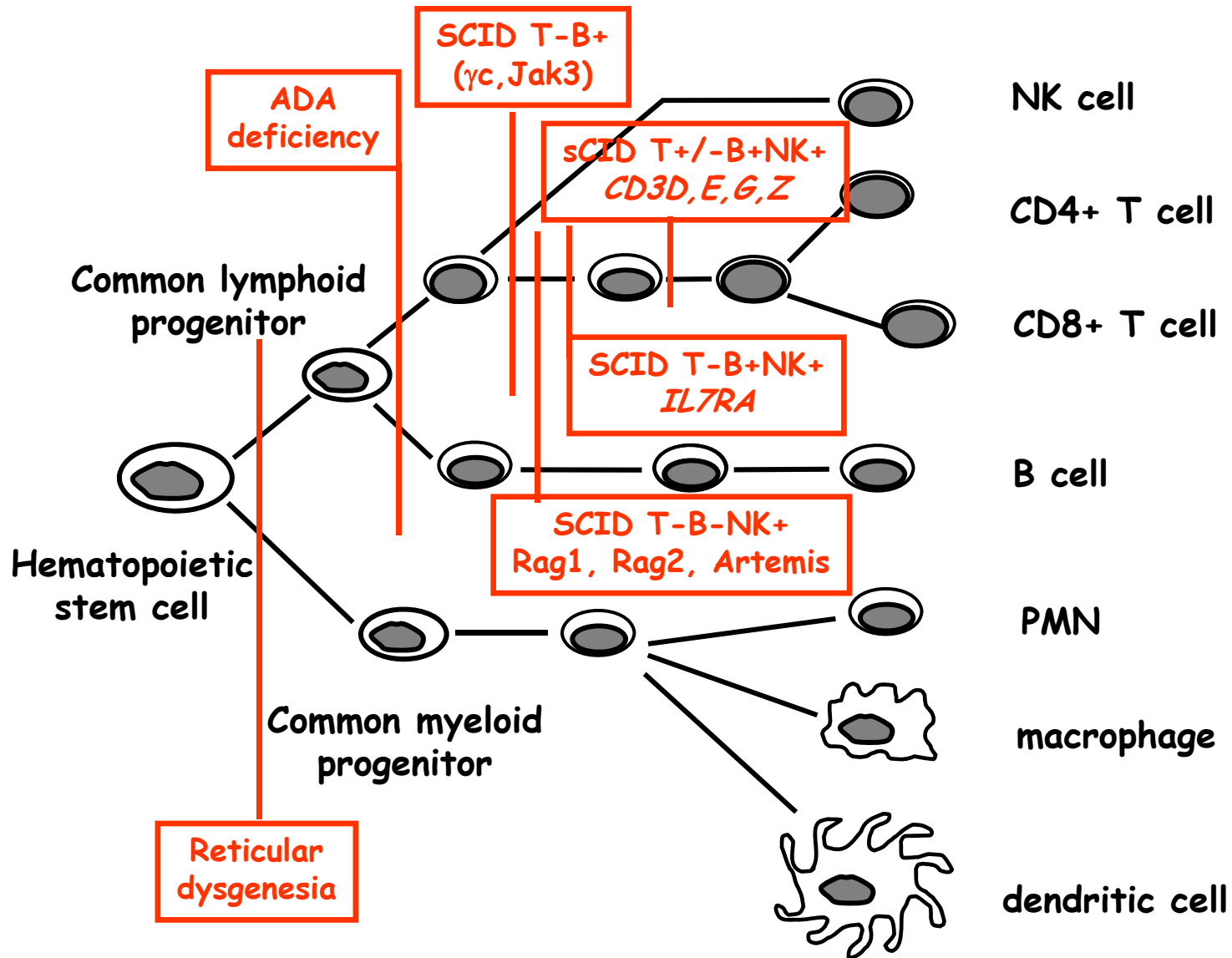
Anomalies du TCR ou du préTCR



DICS: déficits en CD3 ϵ et CD3 δ

DIC: déficits en CD3 γ , CD3 ζ , ZAP70 et ORAI1

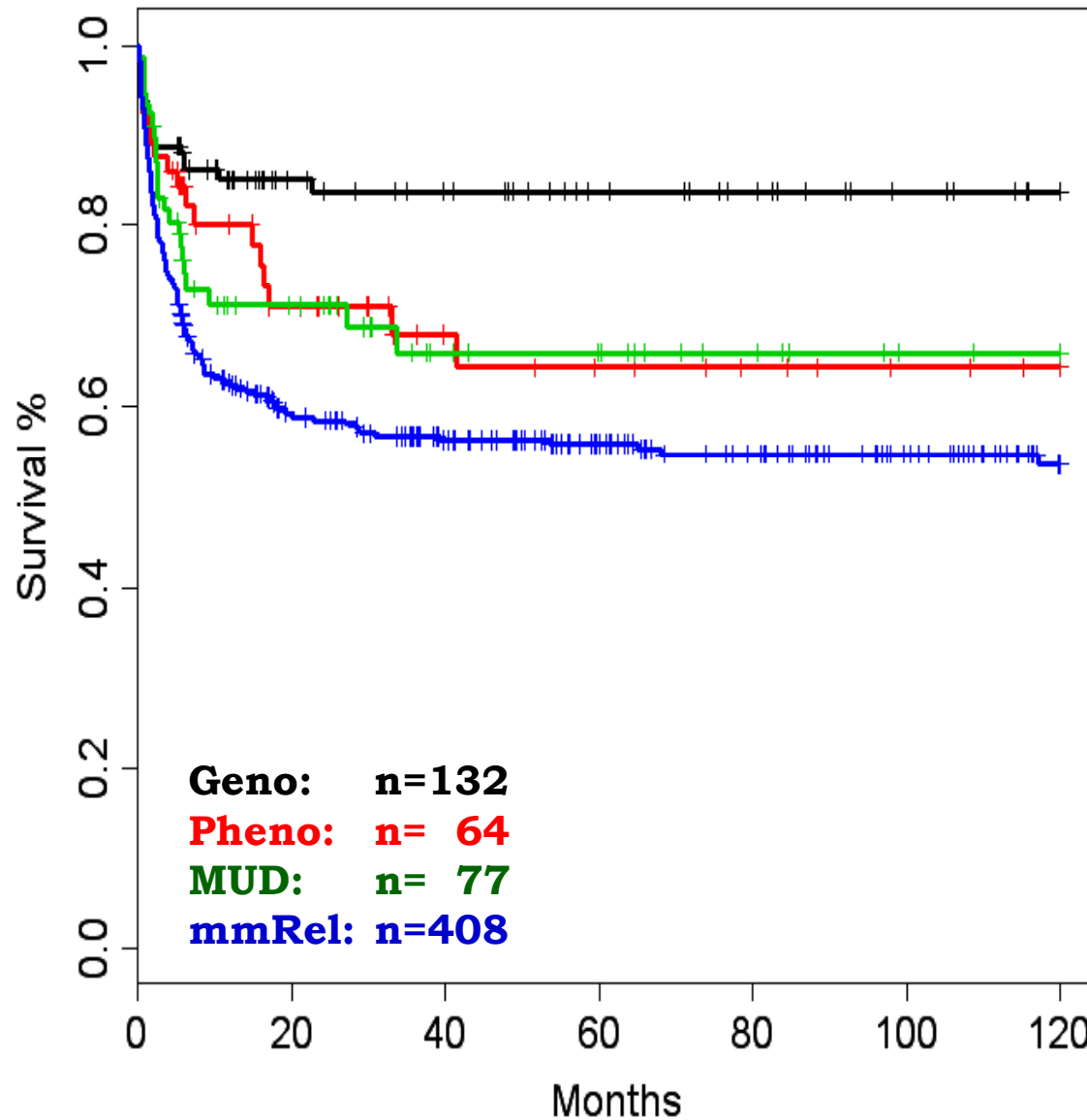
Déficit Immunitaire Combiné Sévère



Déficit Immunitaire Combiné Sévère: traitement



Probability of survival in SCID patients after HSCT according to donor-recipient compatibility



**10 years-
survival rate**

Geno : 84%

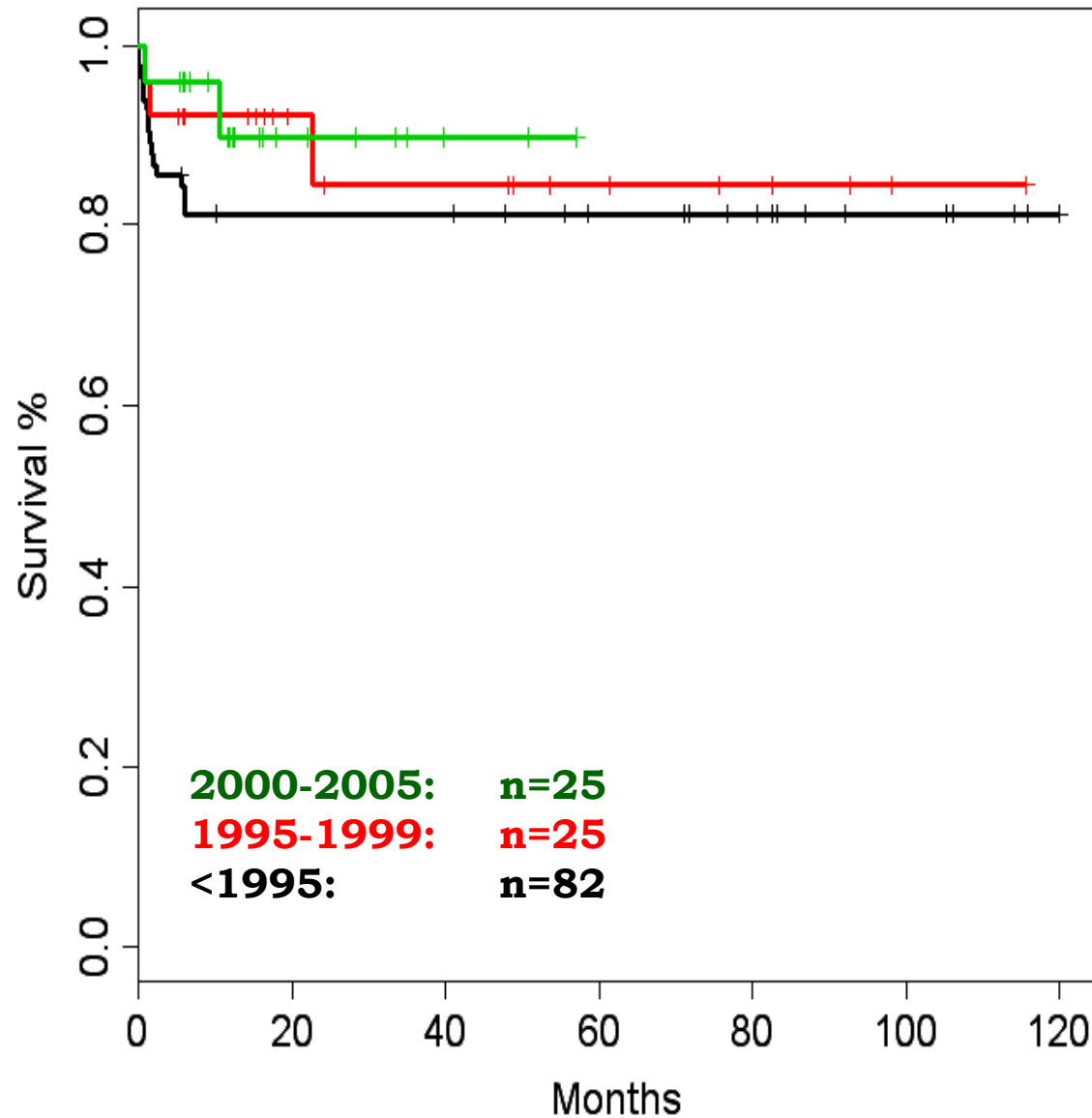
Pheno : 64%

MUD : 66%

mmRel : 54%

p < 0.0001

Probability of survival in geno identical SCID after HSCT according to period



**5 years
survival rate**

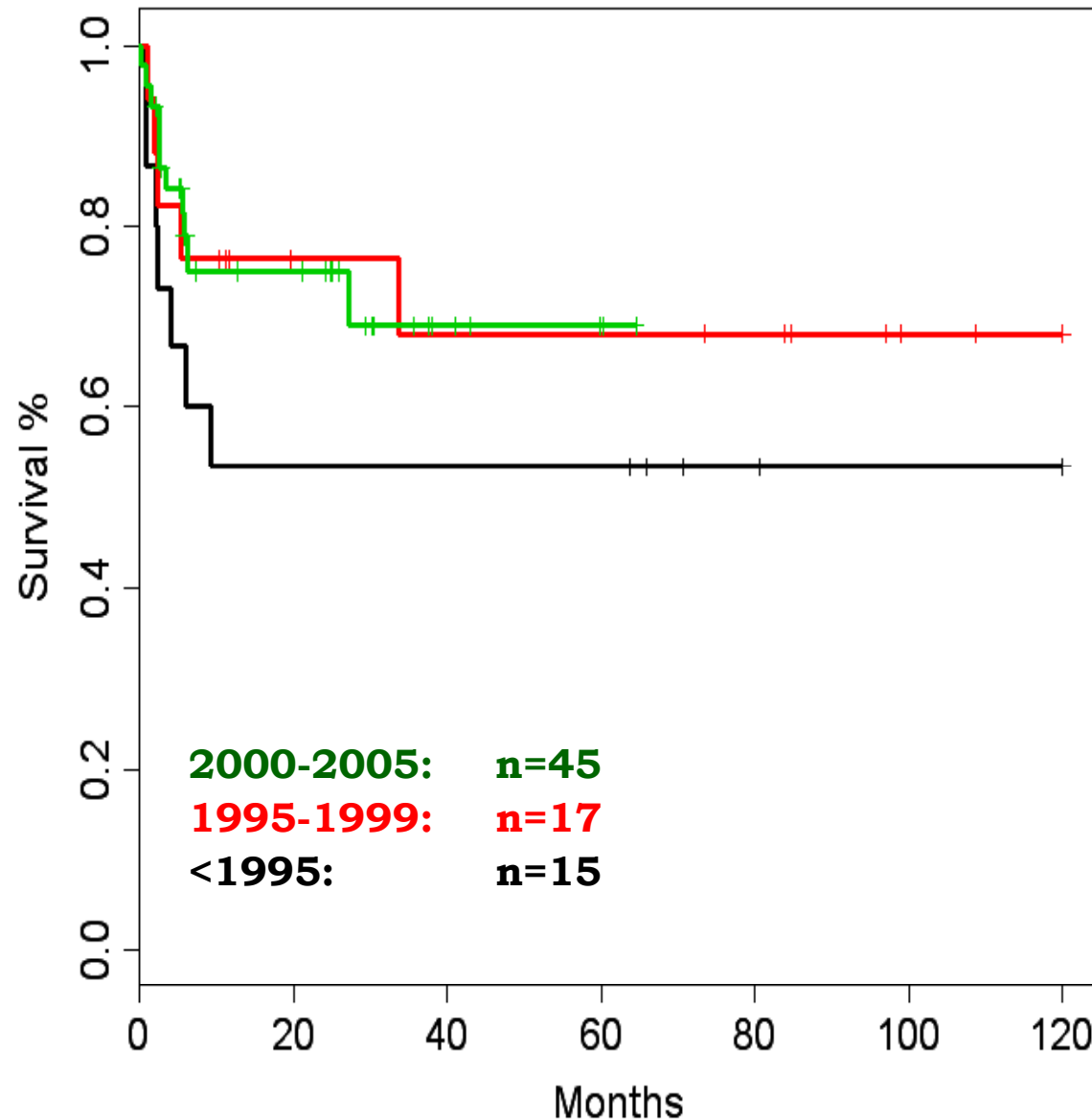
2000-2005 : 90%

1995-1999 : 84%

Before 1995 : 81%

p=0.43

Probability of survival in MUD SCID after HSCT according to period



**5 years
survival rate**

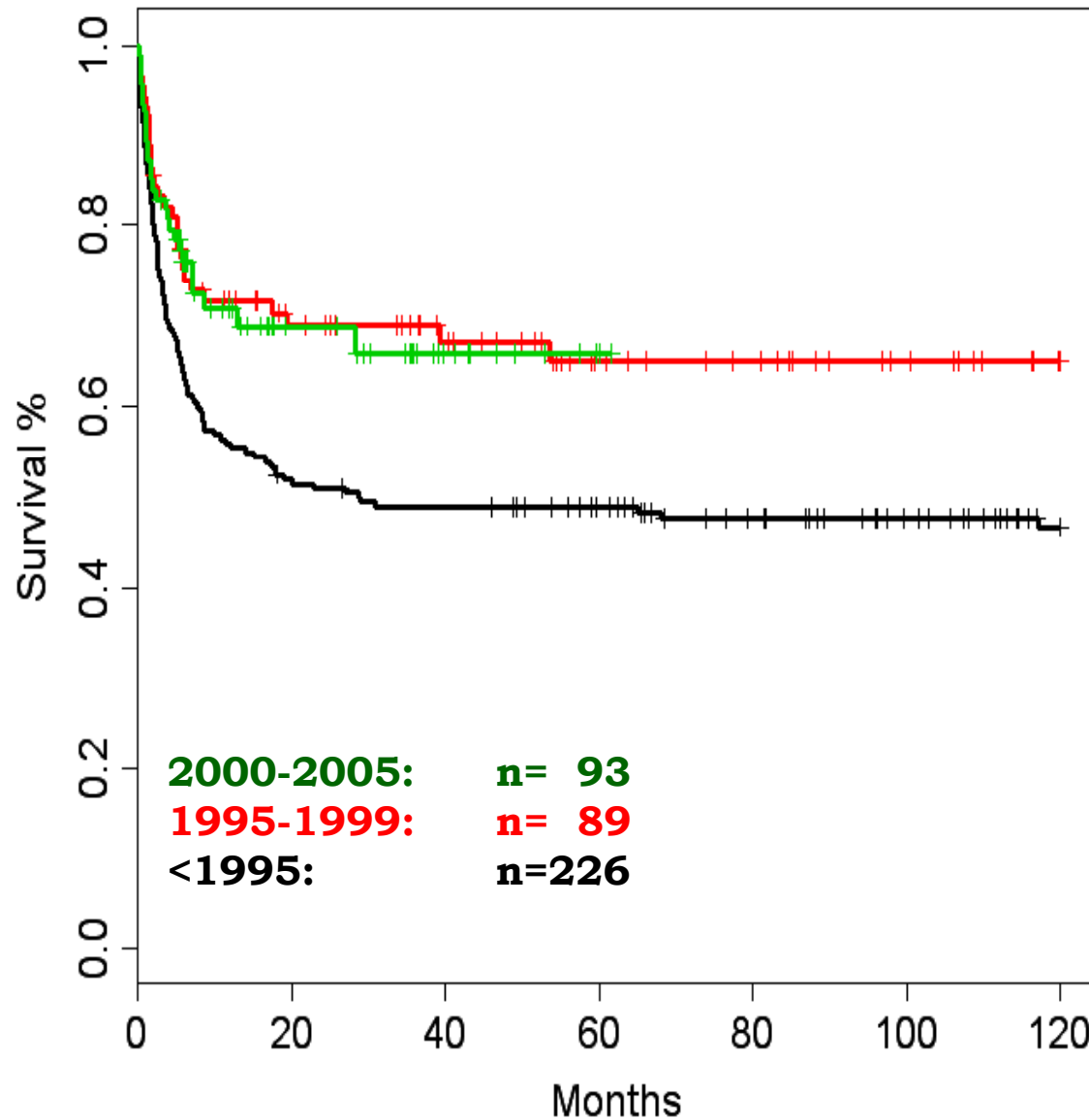
2000-2005 : 69%

1995-1999 : 68%

Before 1995 : 53%

p=0.41

Probability of survival in mmRel SCID after HSCT according to period



**5 years
survival rate**

2000-2005 : 66%

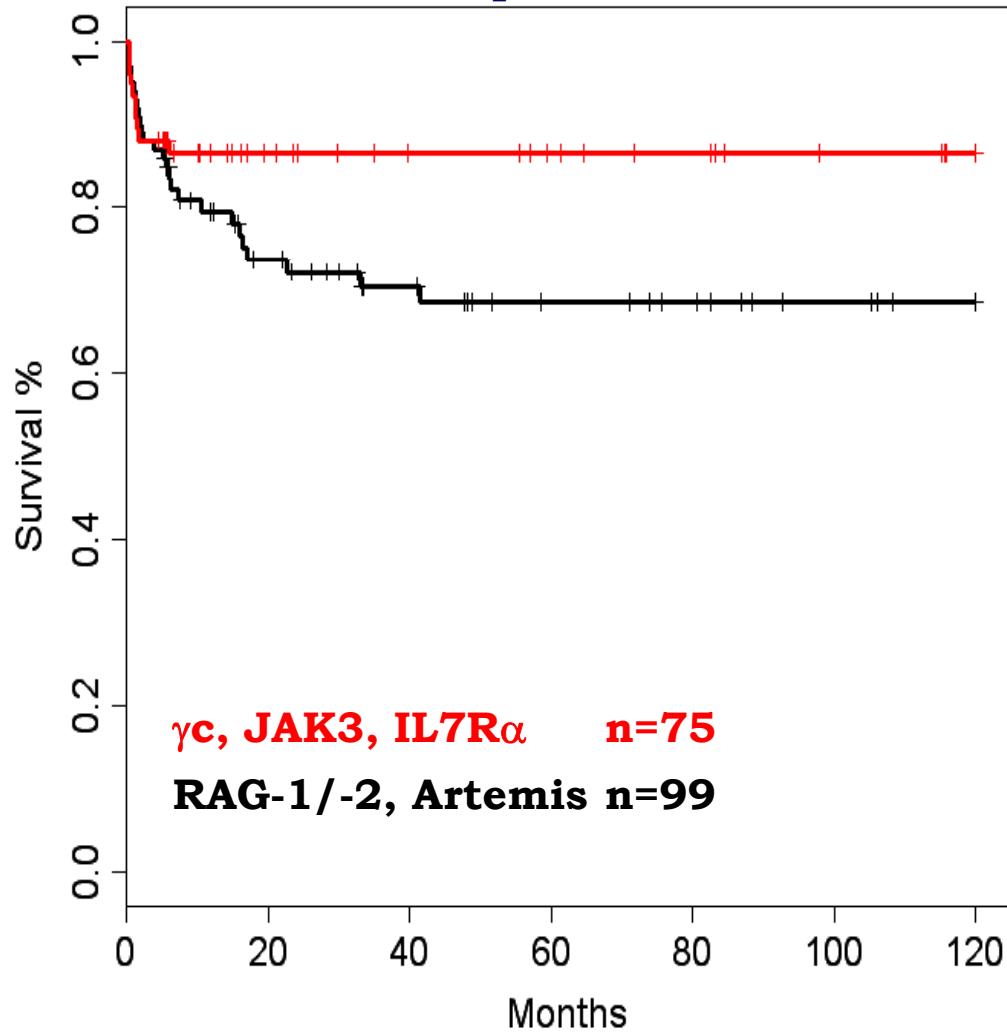
1995-1999 : 65%

Before 1995 : 47%

p=0.005

Survival as a function of SCID diagnosis

Geno. + pheno.-id. HSCT



**10 years
survival rate**

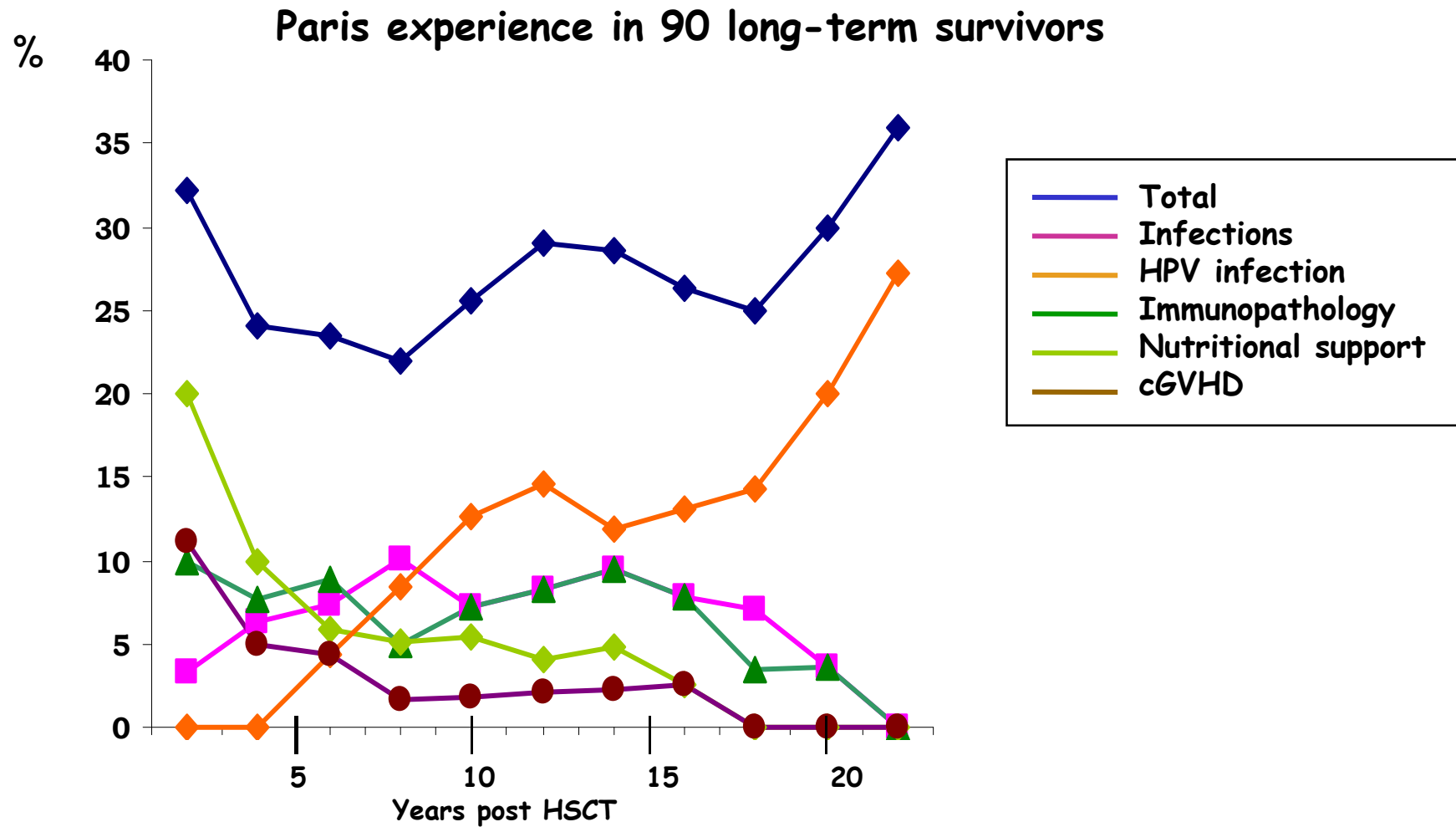
$\gamma c, JAK3, IL7R\alpha$: **87%**

RAG-1/-2, Artemis: **67%**

p = 0.069

No period effect

Long-term follow-up clinicals events



N = 90

73

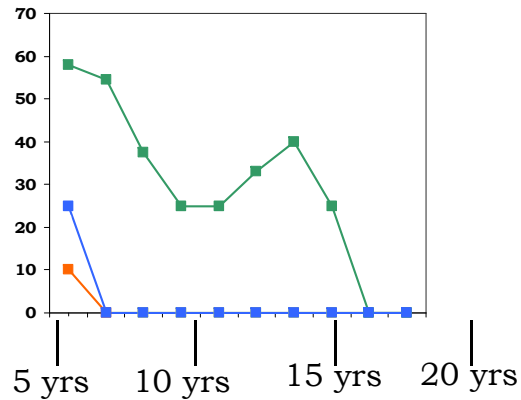
55

40

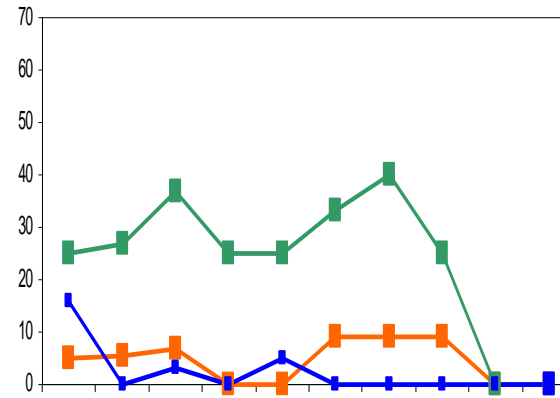
20

Clinical events as a function of molecular diagnosis

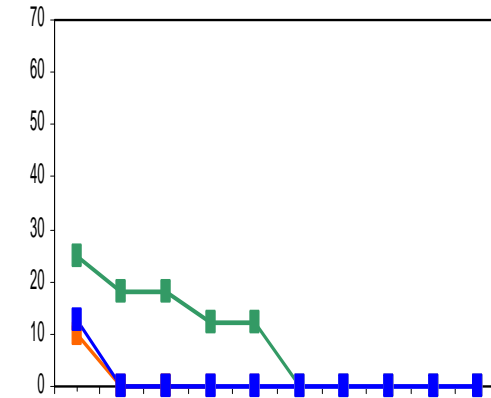
Nutritional support



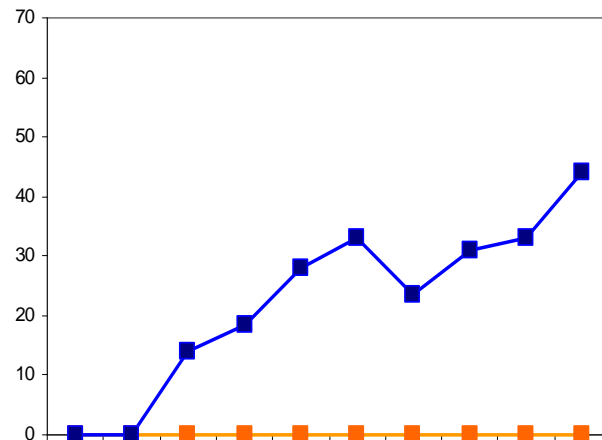
Immunopathology



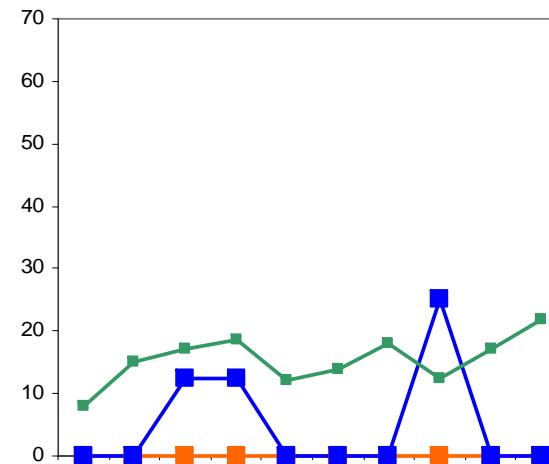
cGVHD > 2 yrs



HPV Infection



Infections



— Rag
— Artemis
— ©C/Jak3

HPV disease in B(+) SCID patients after HSCT



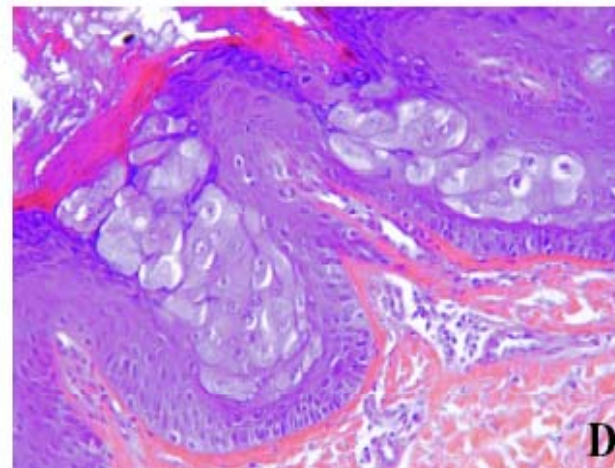
Multiple common warts



Multiple flat warts



EV like lesions



Flat wart histology

Conclusions

- La description moléculaire des DICS a permis une meilleure compréhension du développement du système immunitaire adaptatif
- La transplantation CSH est un traitement curable du DICS
- Mais, incidence des complications tardives non-négligeables
- En relation avec le diagnostic moléculaire, la compatibilité du donneur et la reconstitution immunitaire

Déficits immunitaires combinés

Nombreuses entités clinico-biologiques

Syndrome de Wiskott-Aldrich

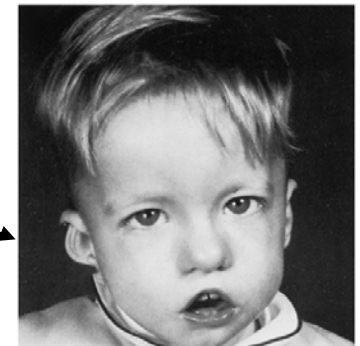
Ataxie téléangiectasie

Syndrome de Di George

Cartilage Hair Hypoplasia

Whim syndrome

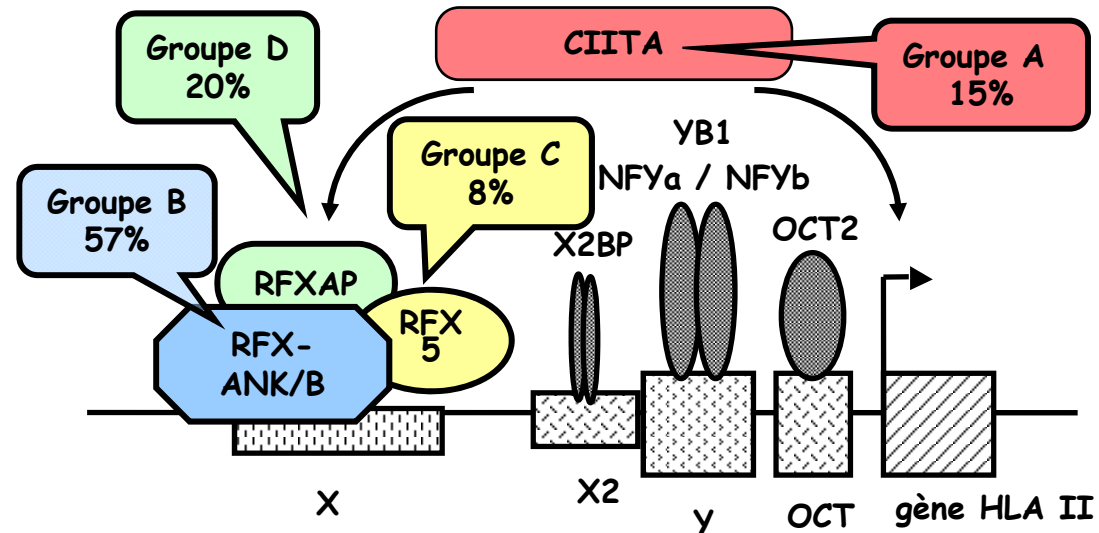
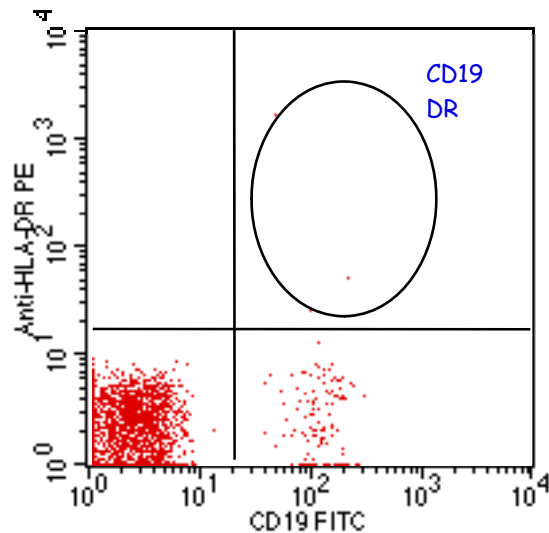
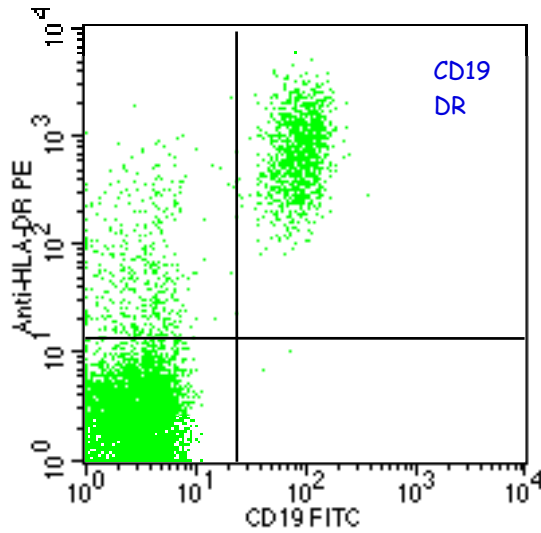
...



Défaut d'expression des molécules HLA de classe II

- Autosomique Récessif
- Age de révélation : 4-5 mois
- Infections respiratoires hautes et basses
- Diarrhée chronique > Retard de croissance
- Insuffisance hépatique progressive
- **Candidose 34%**
- **Pneumocystose 20 %**
- Autres: bactéries pyogènes, entérovirus, CMV, cryptosporidium parvum
- Auto-immunité (hématologique 10%)

Défaut d'expression des molécules HLA Classe II



- Lymphopénie CD4
- Hypogammaglobulinémie, parfois IgM ↑
- Réponse spécifiques = absentes
 - proliférations aux Ags, IDR,
 - fonctions anticorps

Syndrome de Wiskott-Aldrich (XR, 1/250 000)

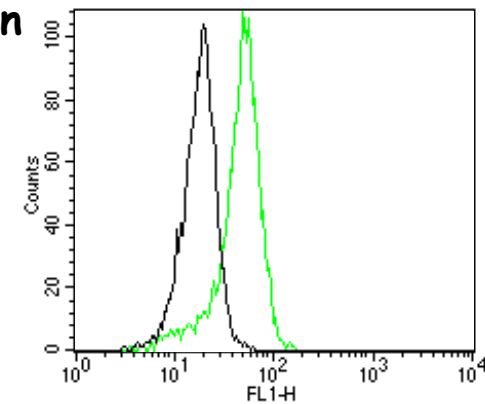
- Anomalie génétique = WASP (polymérisation de l'actine)

- Signes cliniques:

- Eczéma,
- Auto-immunité,
- Infections,
- Hémorragie



Témoin



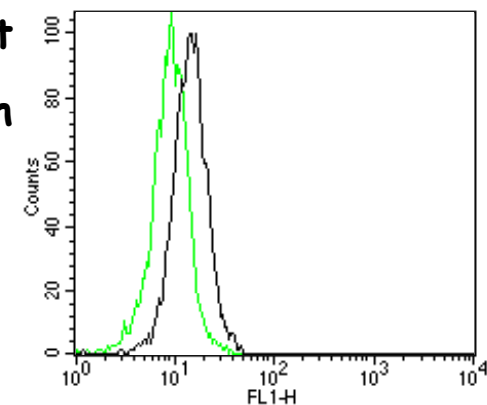
- Signes biologiques :

- Microplaquettes
- Thrombopénie
- Immunologique:

- Lymphopénie progressive (CD8),
- Proliférations lymphocytaire N ou ↓ ,
- IgM ↓ IgA ↑ IgG N

Patient

Wiskott-Aldrich



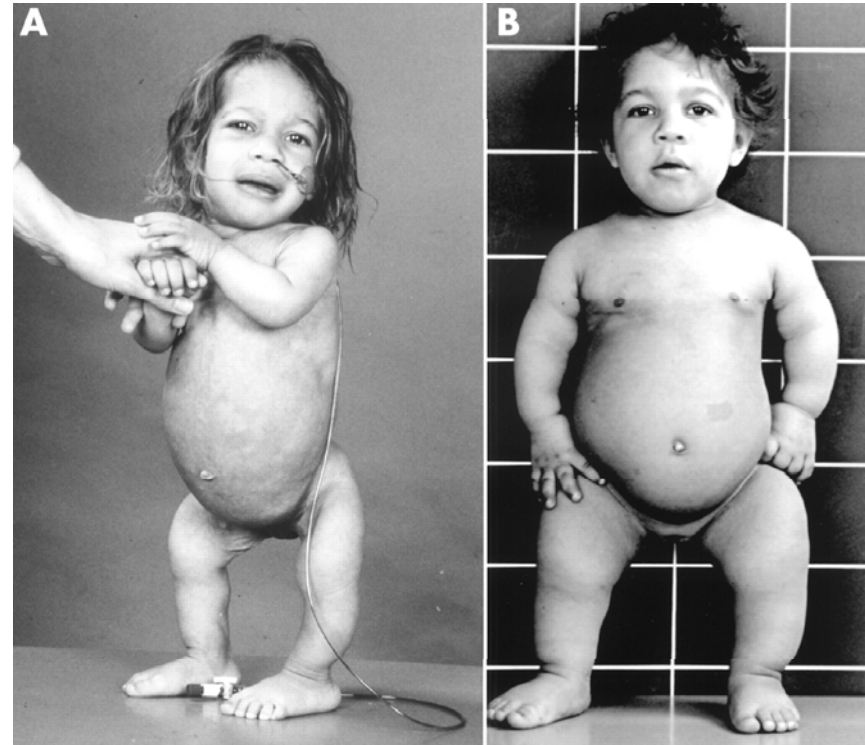
Cartilage Hair Hypoplasia (AR)

Petite taille	100%
Chondroplasie metaphysaire	100%
Hypoplasie des cheveux	93%
Déficit immunitaire combiné	88%
Anémie centrale	79%
Hirschsprung	9%
Cancer	7%

(LNH, carcinome C basal)

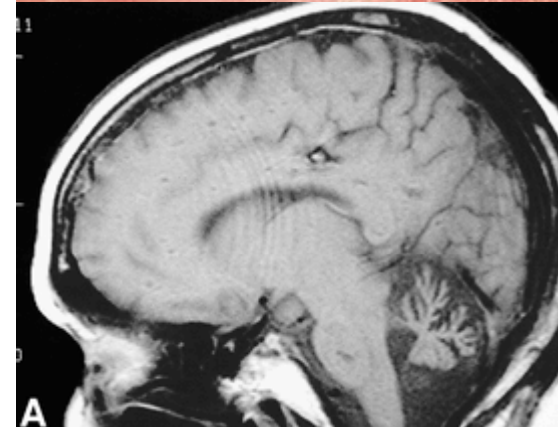
Gène RMRP (RNA component of Mitochondrial RNA-Processing endoribonuclease).

Les mutations de RMRP affectent le clivage du mRNA et de l'ARN ribosomal RNA, ainsi que le cycle cellulaire et la synthèse protéique



Ataxie télanaiectasie (AR, 1/40000)

- télangiectasies cutanéomuqueuses
- ataxie cérébelleuse progressive
- hypo (IgA, IgG), puis immunité cellulaire
- Cancer 10-38% :
 - lymphomes B & T : LNH 40%, LH 10%
 - LA 20%,
 - Tumeurs solides 26%
- diagnostic : $\uparrow\alpha$ -fp et cytogénétique
- gène ATM (processus de contrôle du cycle cellulaire , de réparation des cassures double-brins, de recombinaisons au cours de la méiose ou de la maturation des gènes d'Ig)



DIAGNOSTIC DES SYNDROMES COMPLEXES AVEC DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES

Signes associés	Dn	transmis.	Lymphopénie	Ig	Fonction T	Preuve DN
Eczéma Thrombopénie Thrombopathie	Syndrome de Wiskott Aldrich	X-L	↓ progressive	IgM ↓ IgA ↑ IgG N	N ou ↓	WASP
Ataxie Télangiectasies	Ataxie Télangiectasie	AR	↓ progressive	IgA ↓	↓	(Caryotype) ATM
HypoCa ²⁺ Dysmorphie Cardiopathie	Di George	AD	complet/partiel	variable	↓ ou N	22q11
Nanisme	Cartilage HH	AD	↓	variable	N ou ↓	RMP
Verrue Myleokathexis (↓ PN)	WHIM	AD	↓	↓		CXCR4