

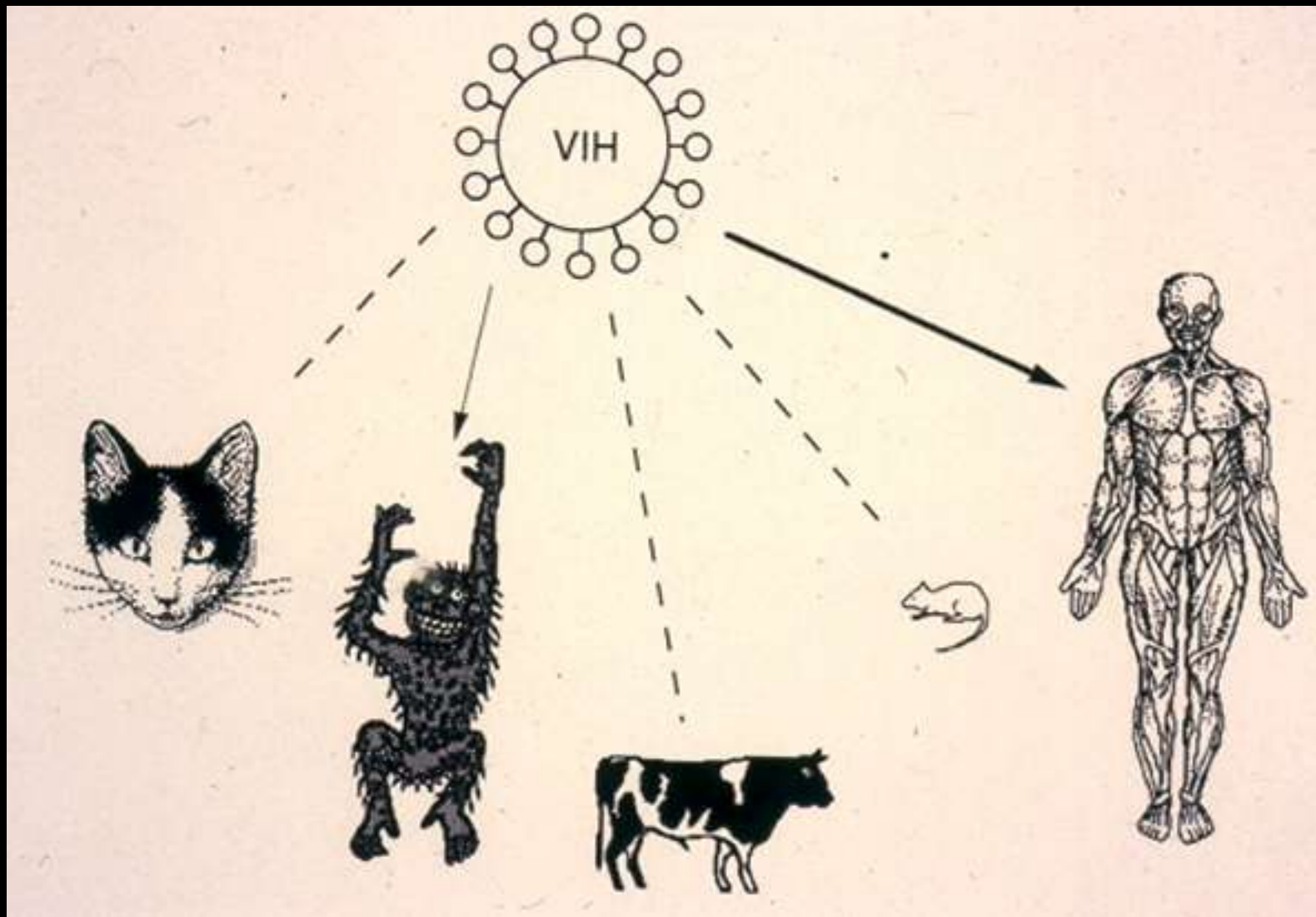
AIDS

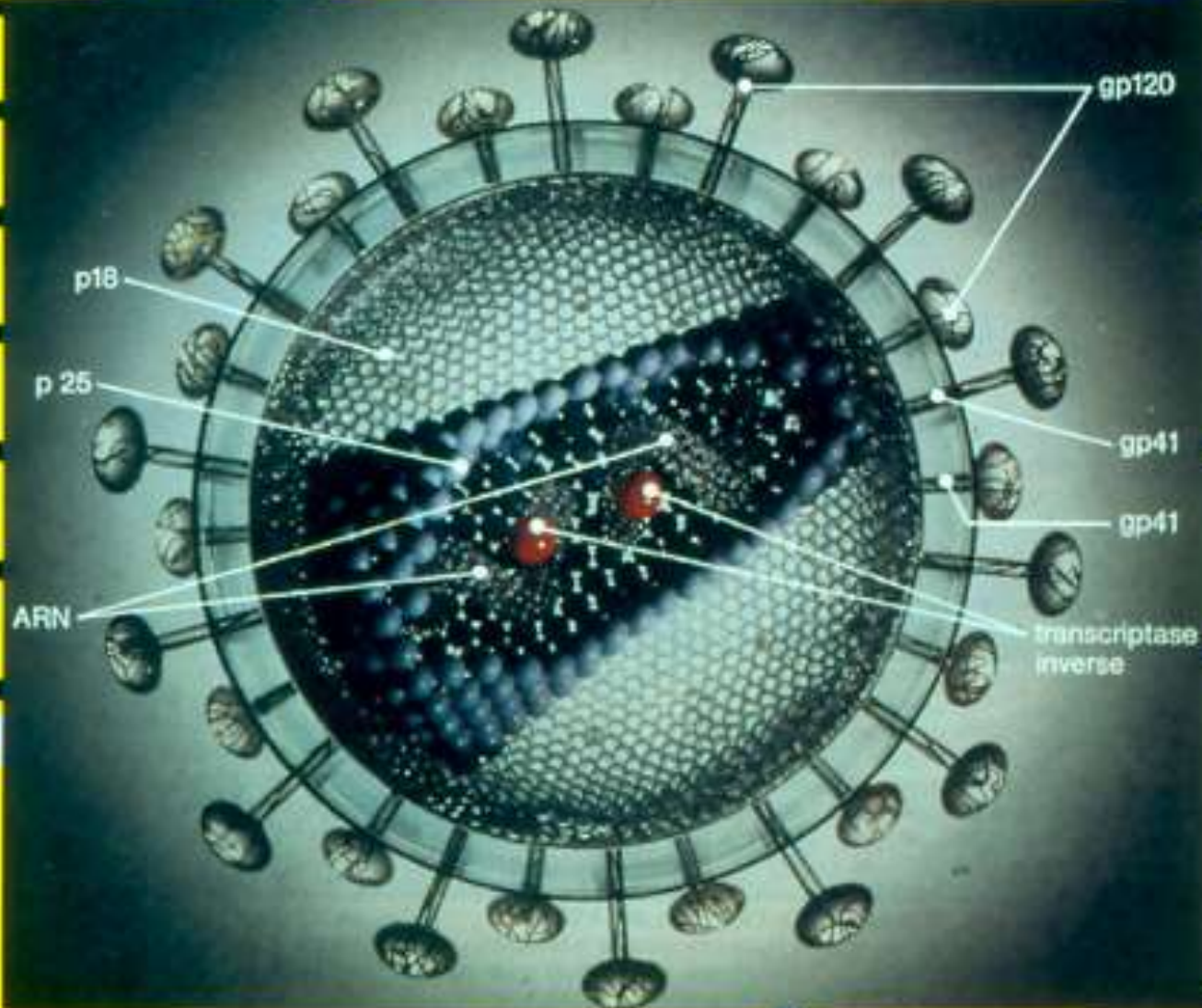
Acquired Immune Deficiency Syndrome





LE VIRUS
DE L'IMMUNODÉFICIENCE
HUMAINE
(VIH)





ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION A VIH





**AIDS NOT LOSING MOMENTUM HIV HAS
INFECTED 50 MILLION,
KILLED 16 MILLION, SINCE EPIDEMIC BEGAN**

- In Africa HIV-positive women now outnumber infected men by 2 million,
- Countries of former Soviet Union see infection rates double in just two years,
- Strong prevention efforts, care programmes, find success in certain regions.

(Source: UNAIDS, Jan 2000)

Figure 20. Projected changes in life expectancy in selected African countries with high HIV prevalence, 1955-2000



Source: United Nations Population Division, 1996.

Figure 5. Number of new AIDS cases, Western Europe, 1986-1997



Source: European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (CESES), France

INFECTION VIH: ETAPES ESSENTIELLES

- * 1981: Découverte de la maladie (déficit immunitaire chez certains homosexuels)
- * 1983: -Agent causal: rétrovirus VIH ou virus de l'immunodéficience humaine- (L. Montagnier).
-Test de dépistage de l'infection VIH.
- *1984: CD4 humain: récepteur spécifique du VIH (D. Klatzmann).
- *1985: Contrôle du don du sang (1 Août 1985).
- *Depuis 1986:
 - candidats vaccins
 - co-facteurs (mycoplasmes)
 - mises au point en vue de la thérapie génique

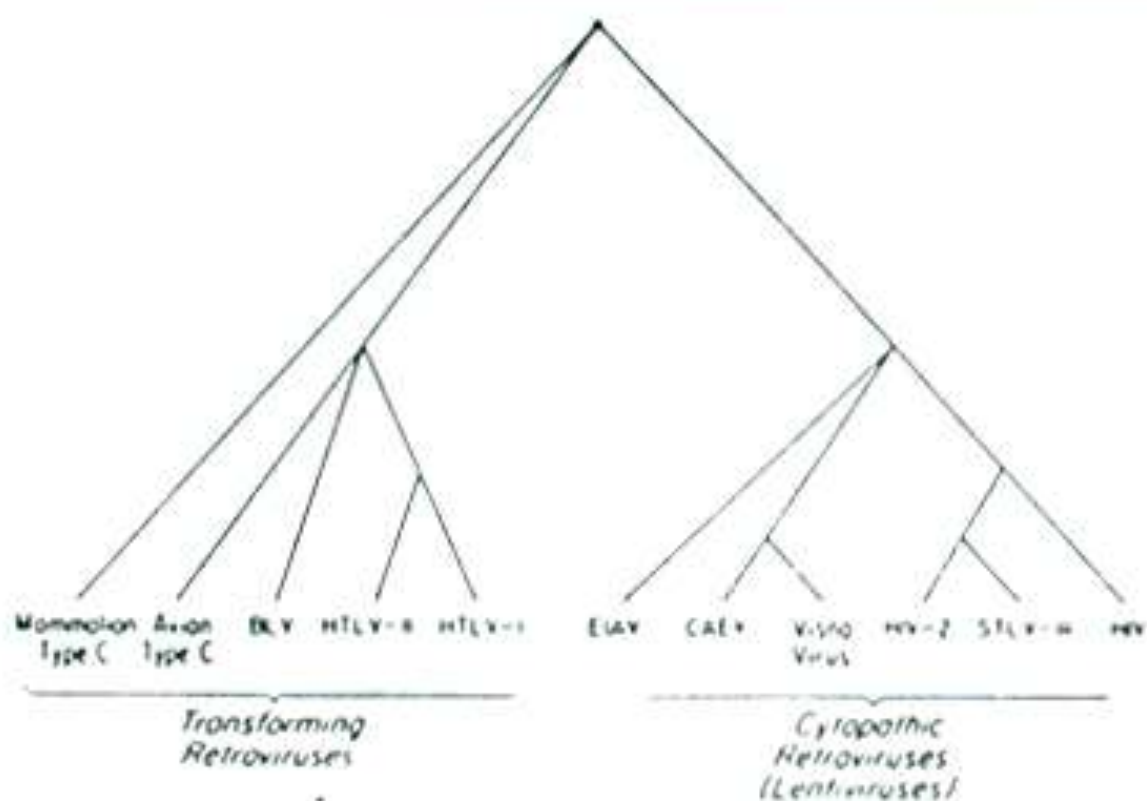
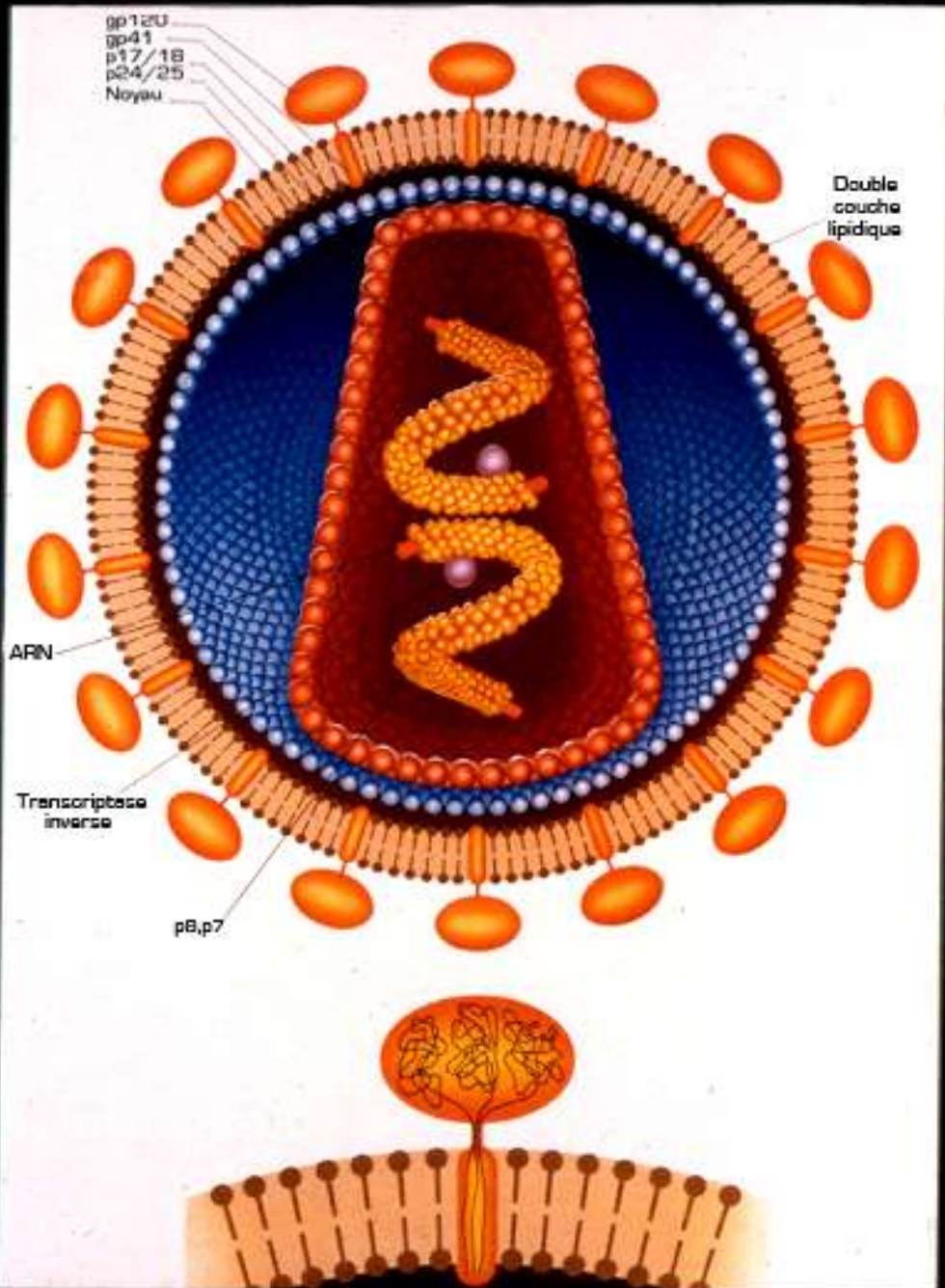
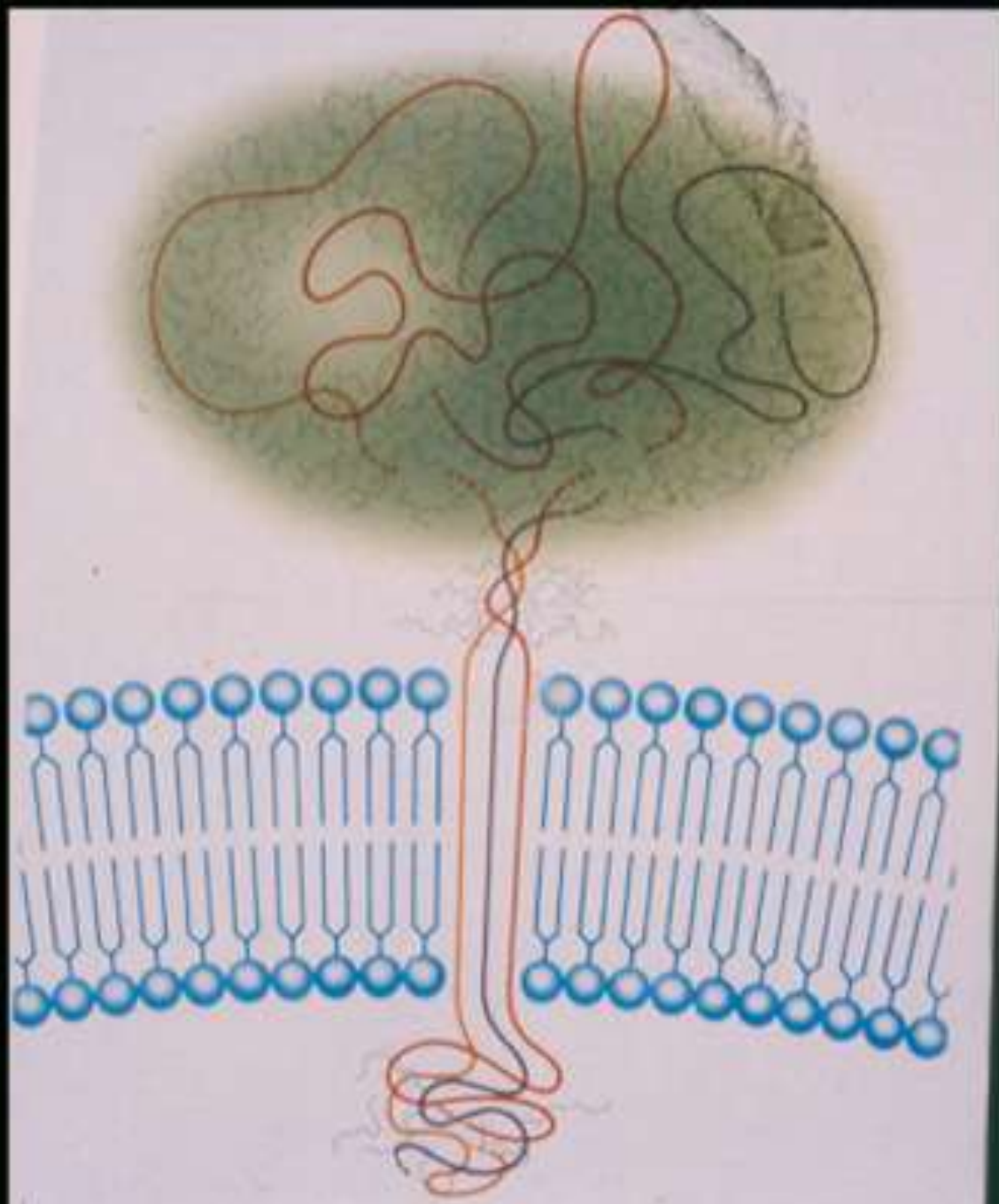


Figure 2. Evolutionary Relations among Retroviruses, Based on Comparisons of Morphologic Characteristics, Nucleotide-Sequence Data, and Protein Cross-Reactivity.

BLV denotes bovine leukemia virus, HTLV-I and HTLV-II human T-cell leukemia virus Types I and II, EIAV equine infectious anemia virus, and CAEV caprine arthritis encephalitis virus.



INFECTION A VIH: LE VACCIN?



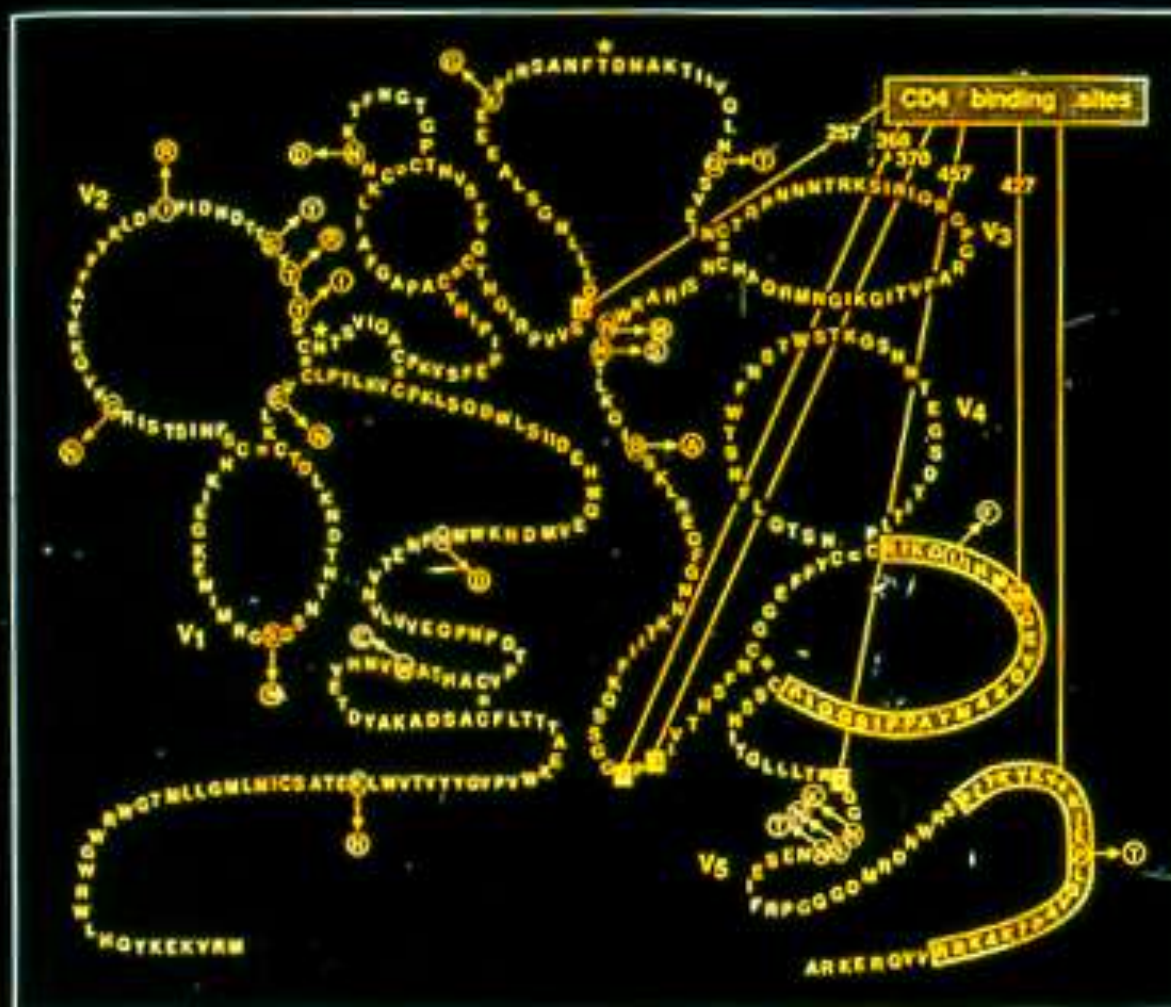
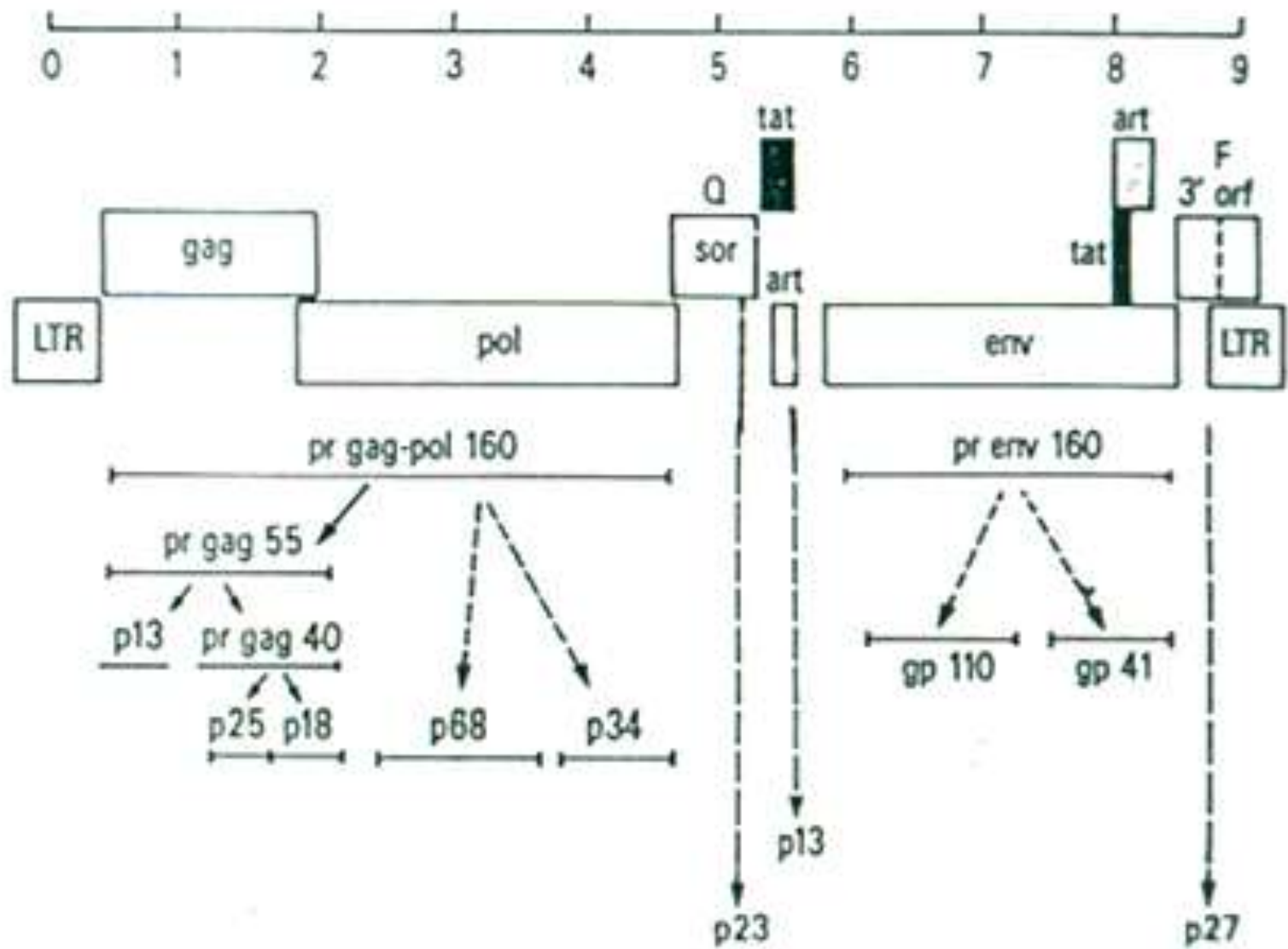
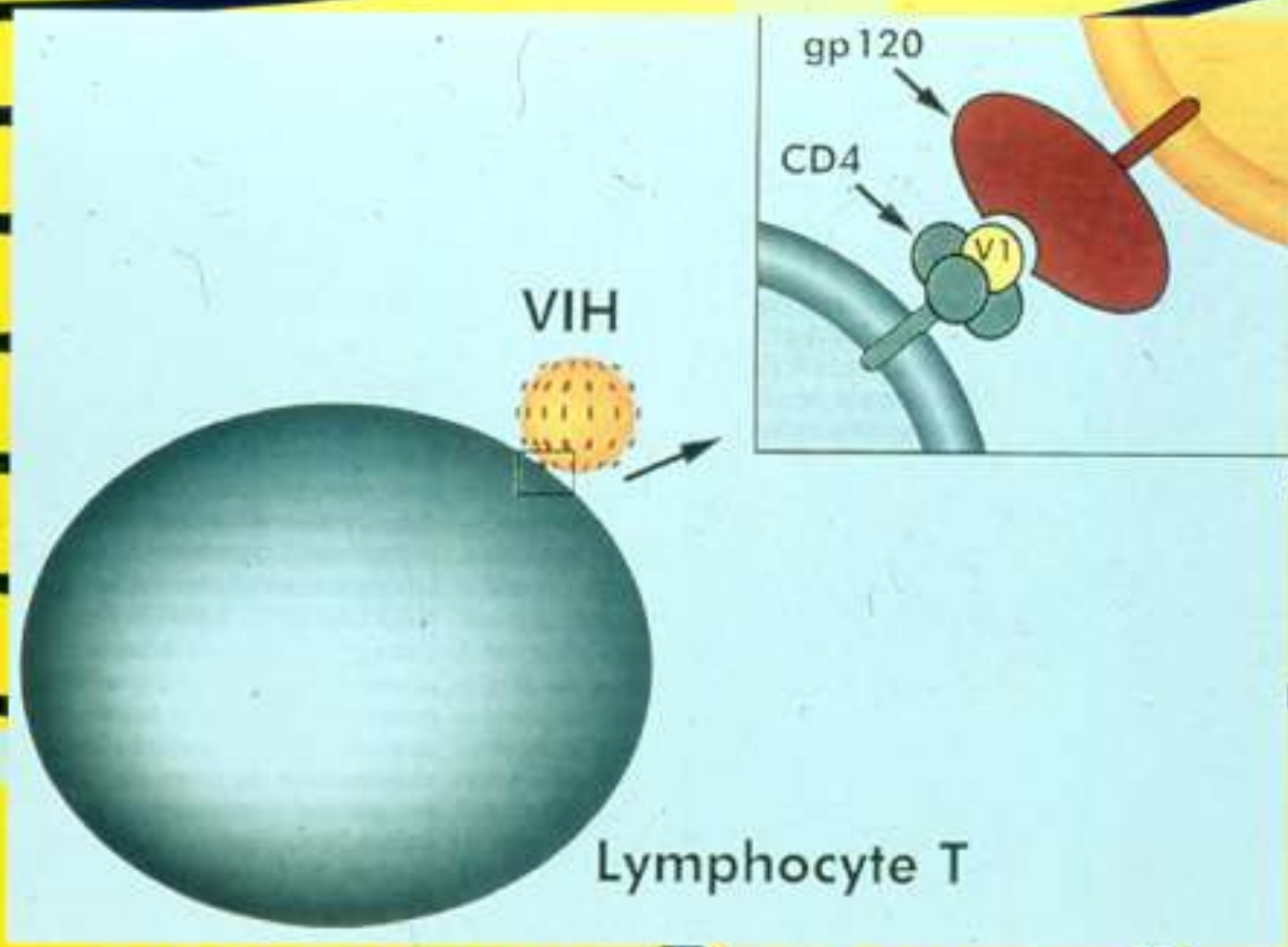


Fig. 1: Secondary structure picture of the gp120 envelope of HIV-1 including the locations of the 5 variable domains (I-V) are presented. Amino acid changes for m1A and m1C from the master HIV-1 sequence are depicted at the end of the arrows as open circles enclosing capital letters. The two (*) indicate the location of lost N-linked glycosylation sites in m1C. Amino acids which are different in gp120 are listed. The amino acid positions known to effect gp120-CD4 binding are indicated.

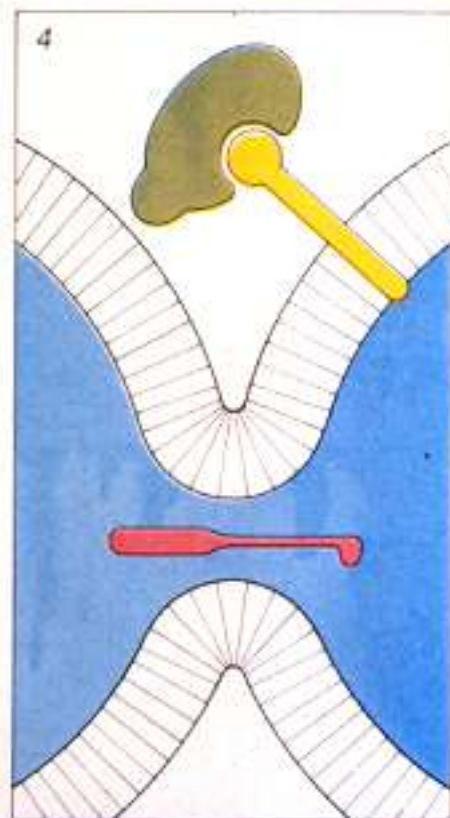
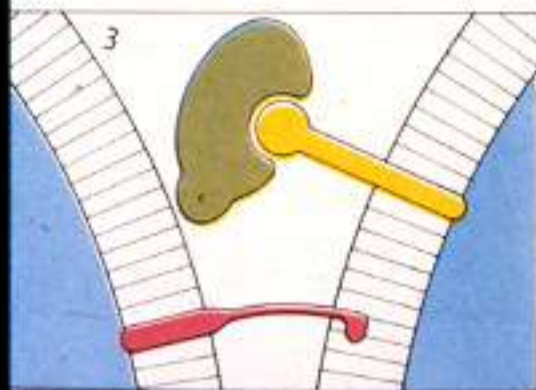
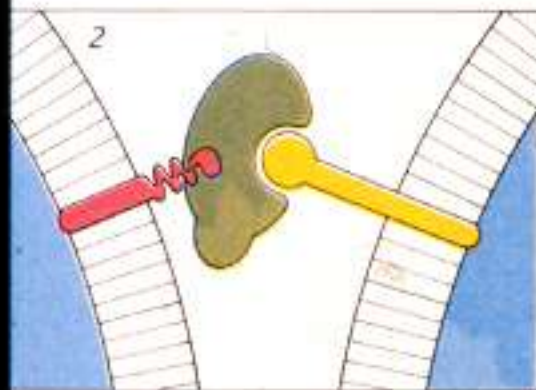
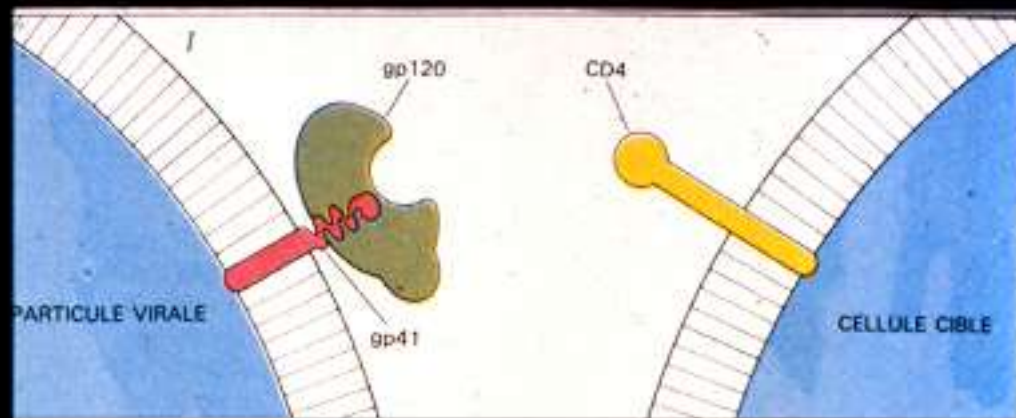
— GENOME OF PROVIRUS HIV 1



**INFECTION PAR LE VIRUS DE
L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH):
LE POINT SUR LA RECHERCHE**



Fixation du VIH sur les lymphocytes T4



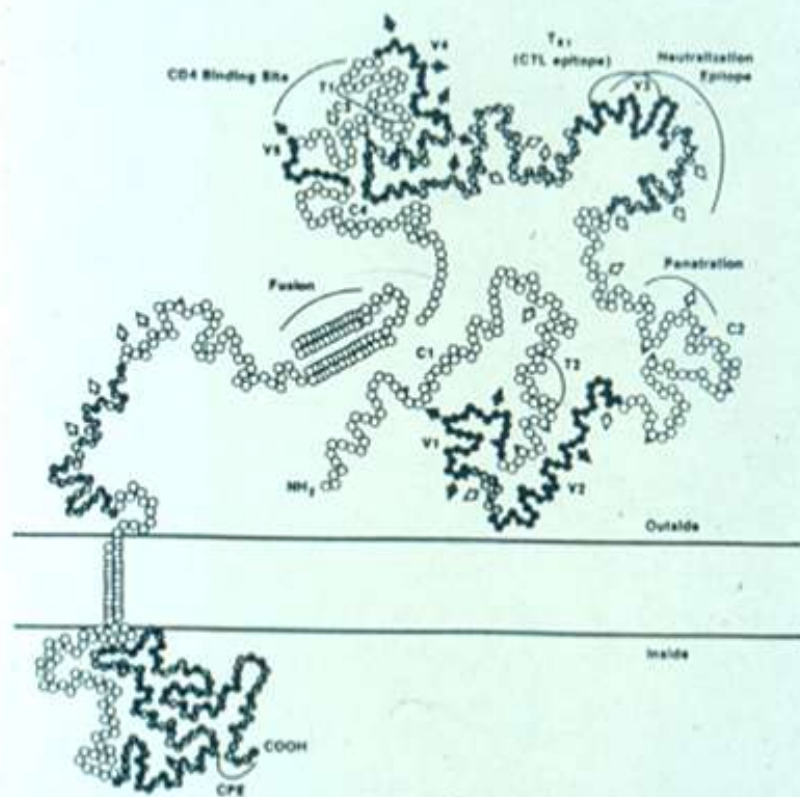


Figure 4. Structure of the HIV-1 envelope proteins gp120 and gp41. The conserved and hypervariable regions are indicated by open and closed circles respectively (O, less variable region). Major neutralizing and CTL epitopes are indicated, as are regions involved in CD4 binding and cell fusion. \blacktriangle , Cysteine residues; \diamond , conserved glycosylation sites; \blacktriangledown , variable glycosylation sites; V1-V5, variable regions; C1-C4, conserved regions.



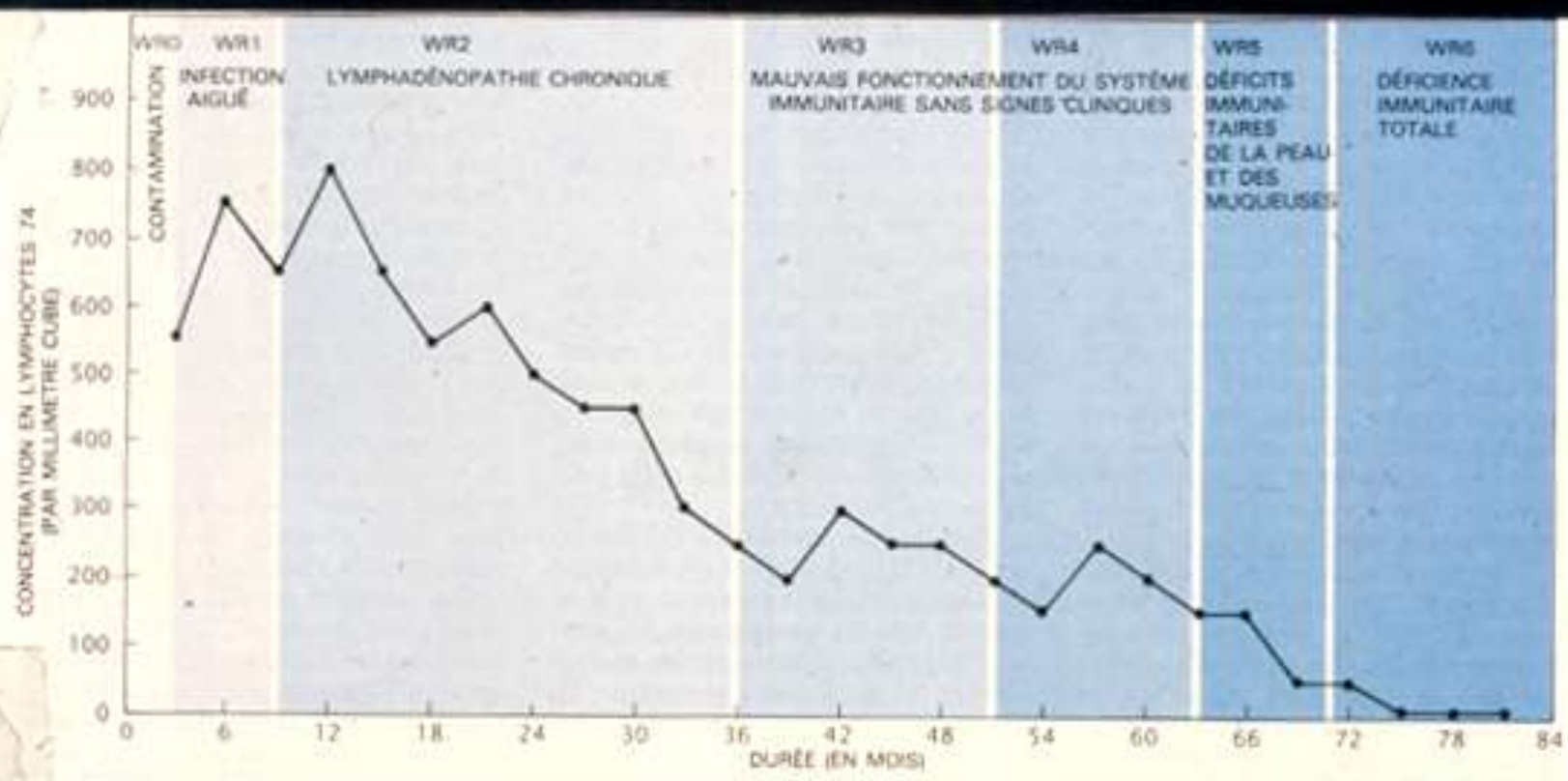
Liaison
gp120 CD4

Changement
conformationnel

Liaison
gp120
CD4 / CCR-5

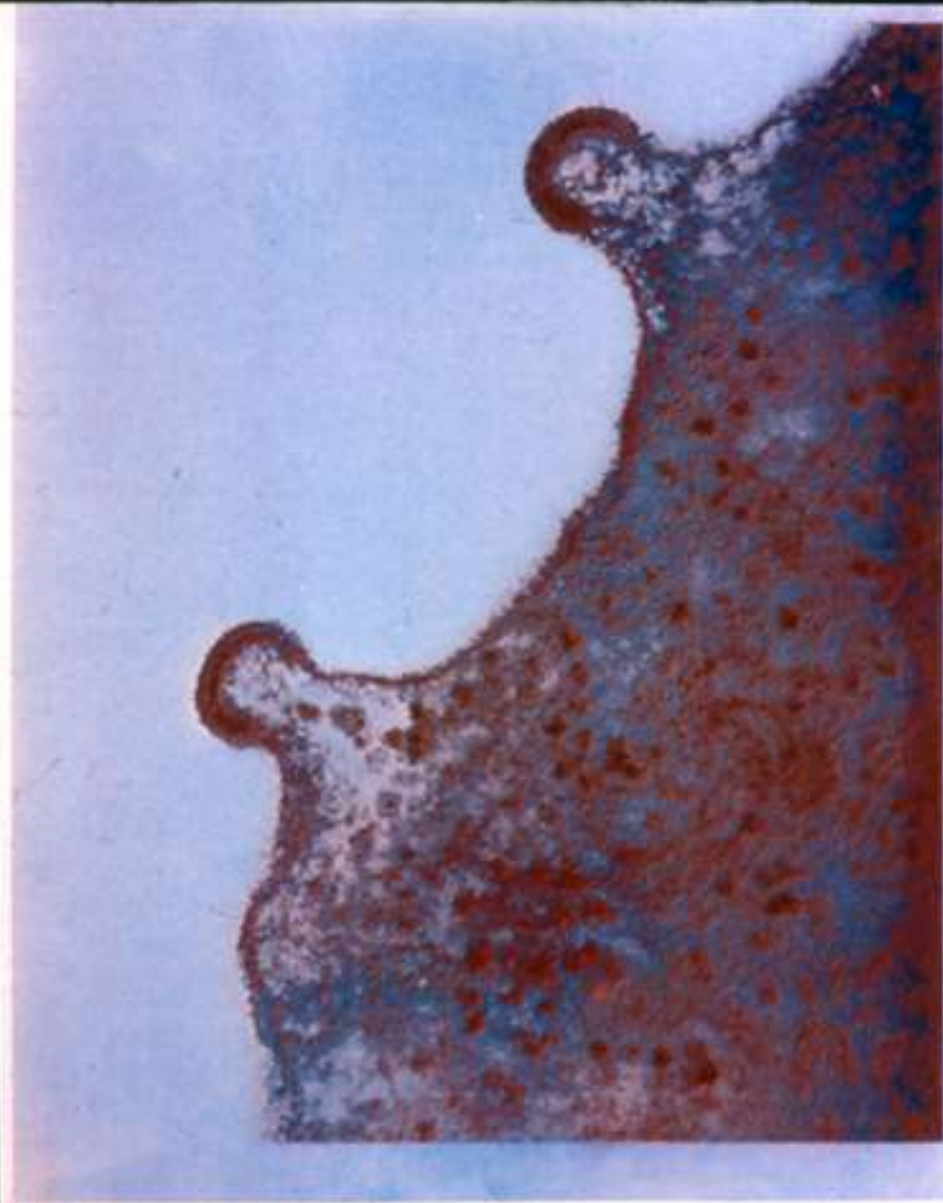
Pénétration
de la gp41
dans la
membrane

Fusion
de l'enveloppe
virale avec
la membrane





Le virus du SIDA (↑) s'introduit dans un lymphocyte.



La sortie du virus du SIDA à partir d'une cellule infectée. Le virus forme, à la surface de la cellule, des bourgeons qui se referment sur eux-mêmes et sont libérés dans le milieu extérieur.

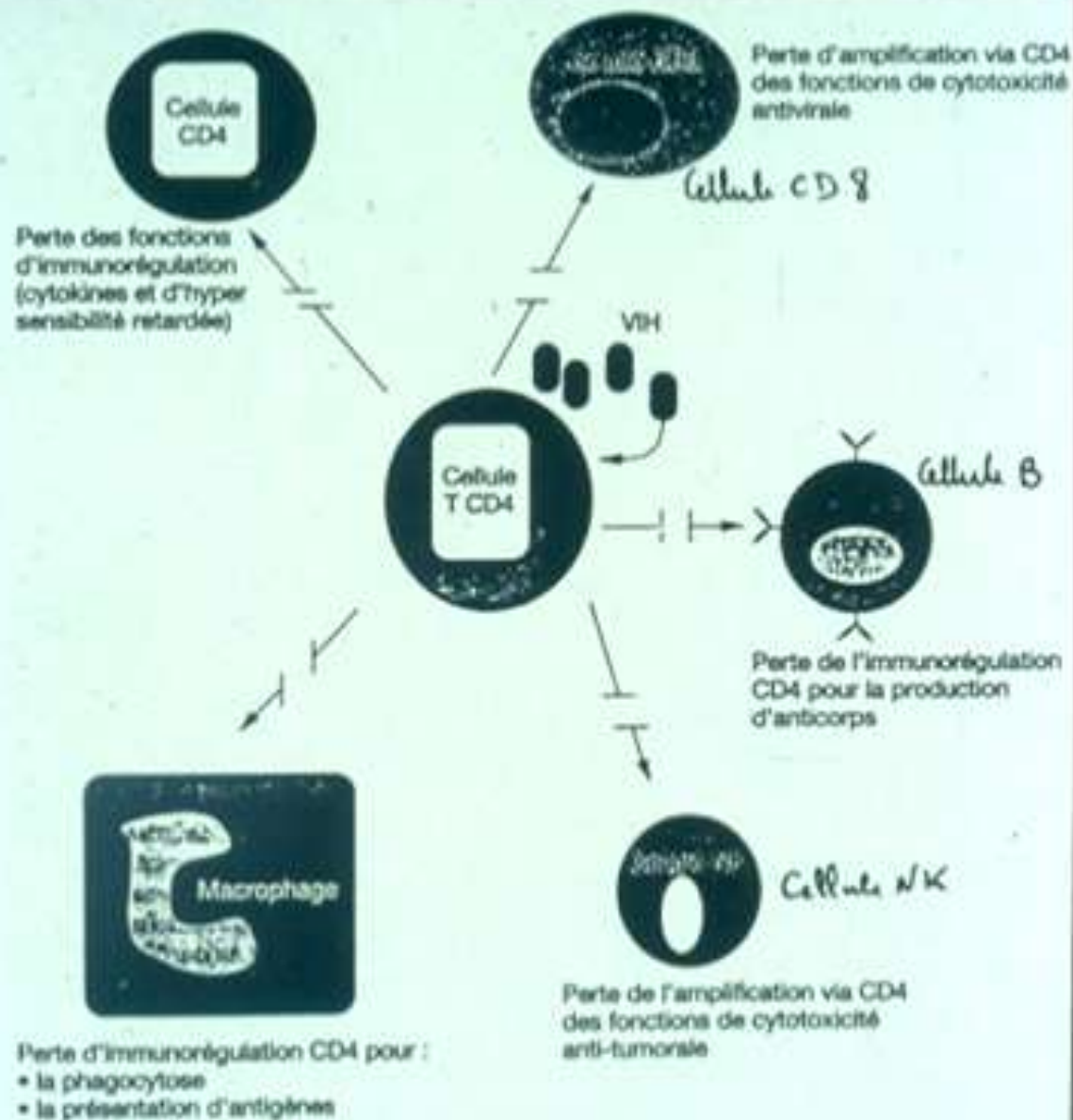


Figure 6.4 Dysrégulation des fonctions immunes induites par l'infection à VIH

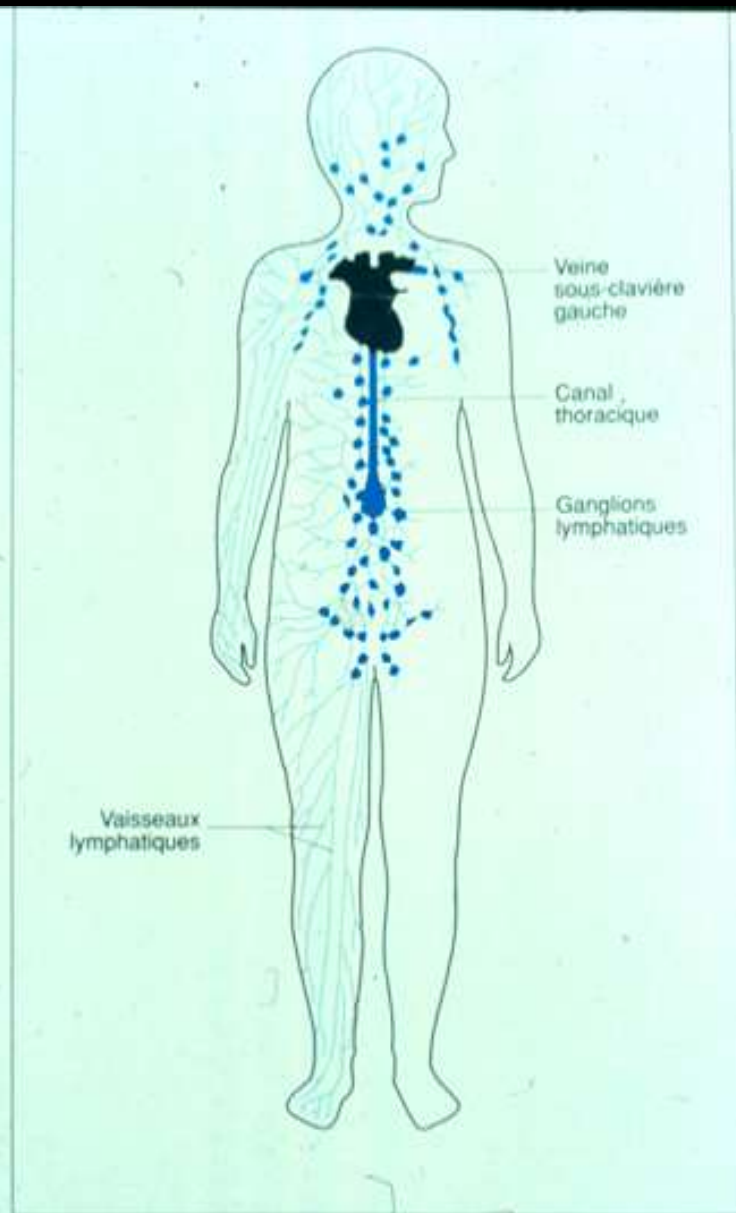
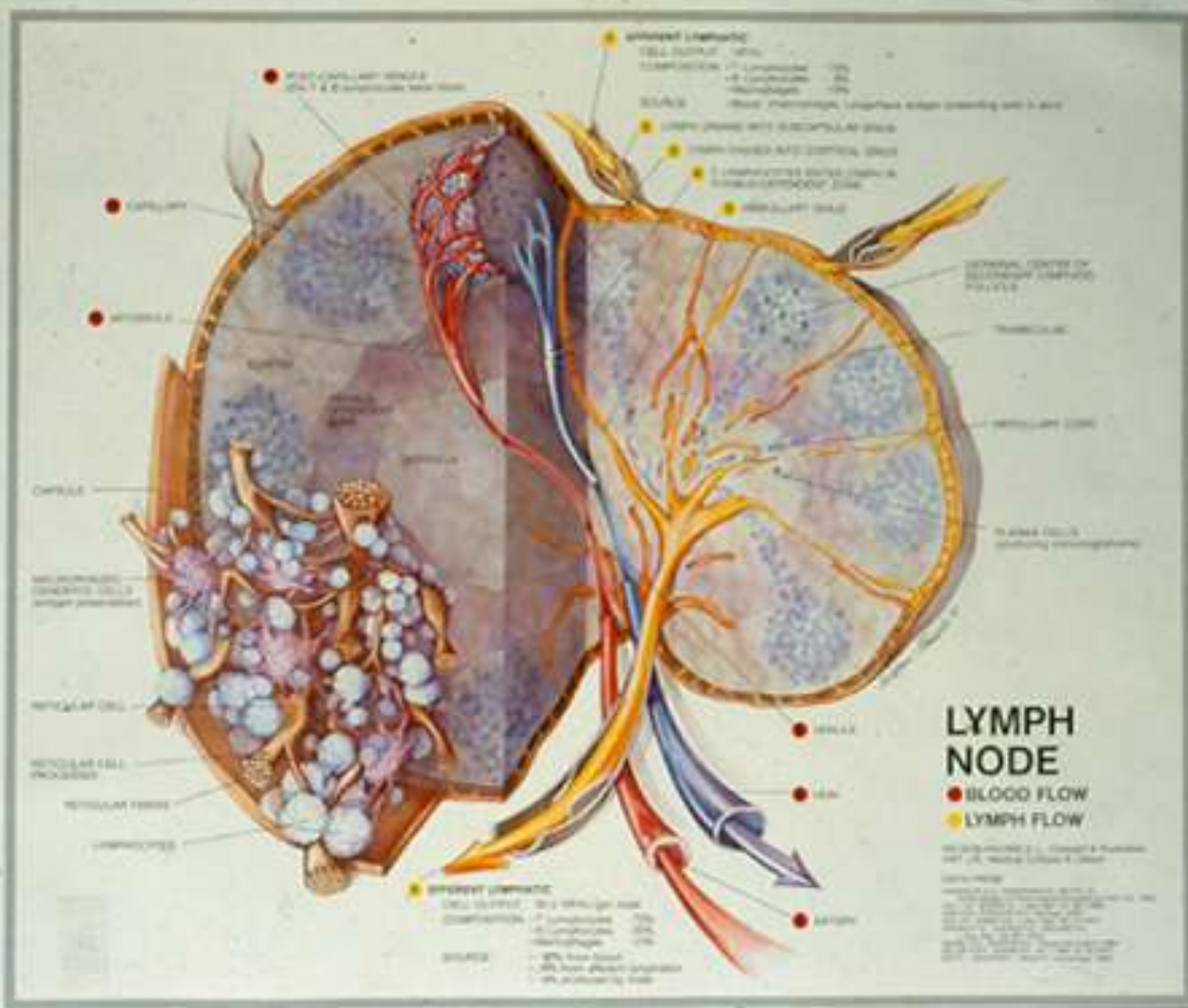


Fig. 4 - Le réseau ganglionnaire et lymphatique



LYMPH NODE

● BLOOD FLOW
● LYMPH FLOW

DR. J. B. HARRIS, D. O., Director & Professor
 Dept. of Anatomy, University of Iowa
 IOWA CITY, IOWA 52242

● **POST-CAPILLARY VENULE**
 (T & B lymphocytes and macrophages)

● **EMERGING LYMPHATIC**
 CELL COUNT: 10%
 COMPOSITION: 70% Lymphocytes, 20% Macrophages, 10% Plasma Cells

● **LYMPH FLOW**
 FROM BLOOD
 1. Lymphocytes (from blood)
 2. Macrophages (from blood)
 3. Plasma Cells (from blood)

● **EMERGING LYMPHATIC**
 CELL COUNT: 10%
 COMPOSITION: 70% Lymphocytes, 20% Macrophages, 10% Plasma Cells

SOURCE
 - 10% from blood
 - 80% from lymphoid organs
 - 10% produced by node

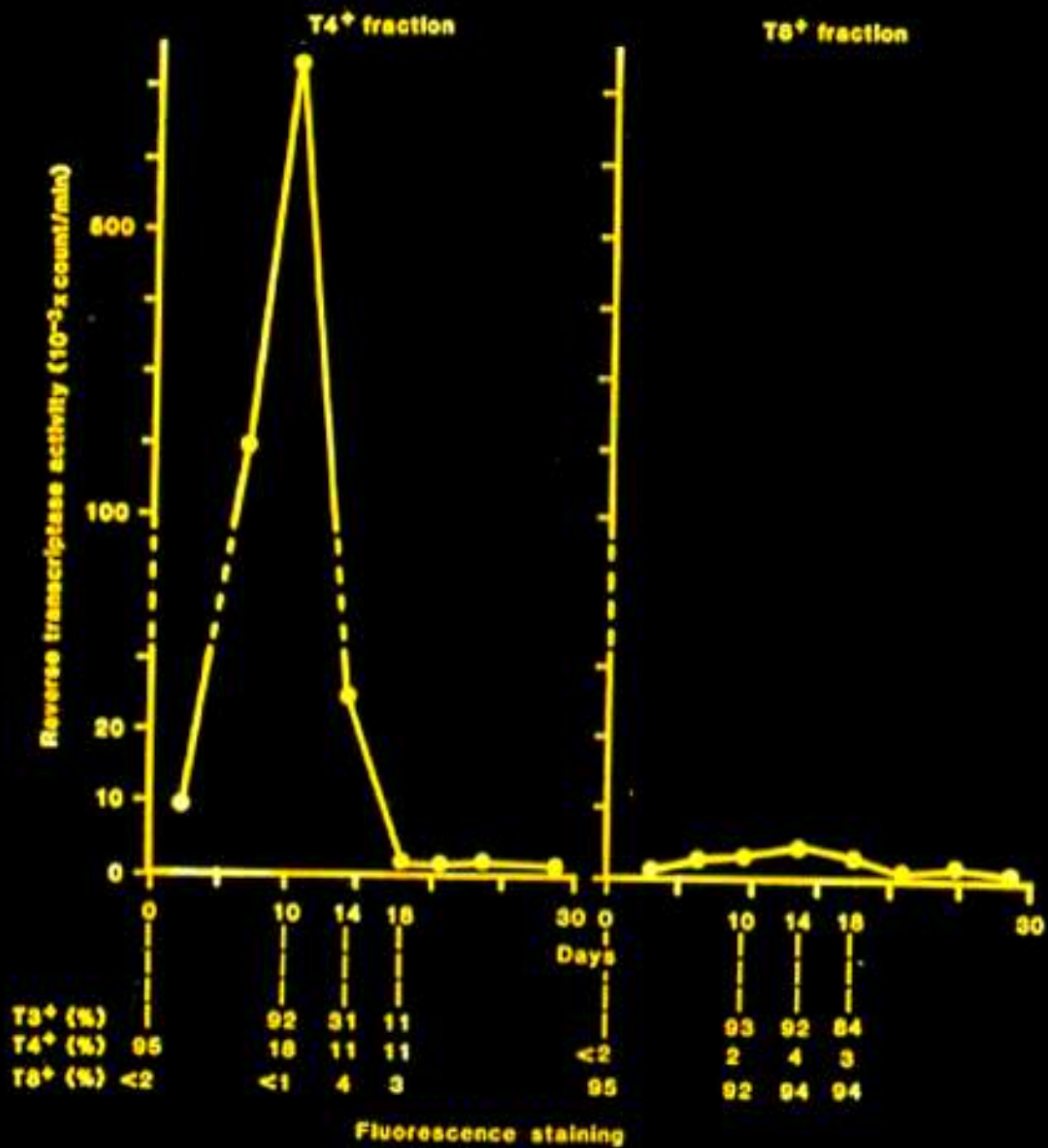
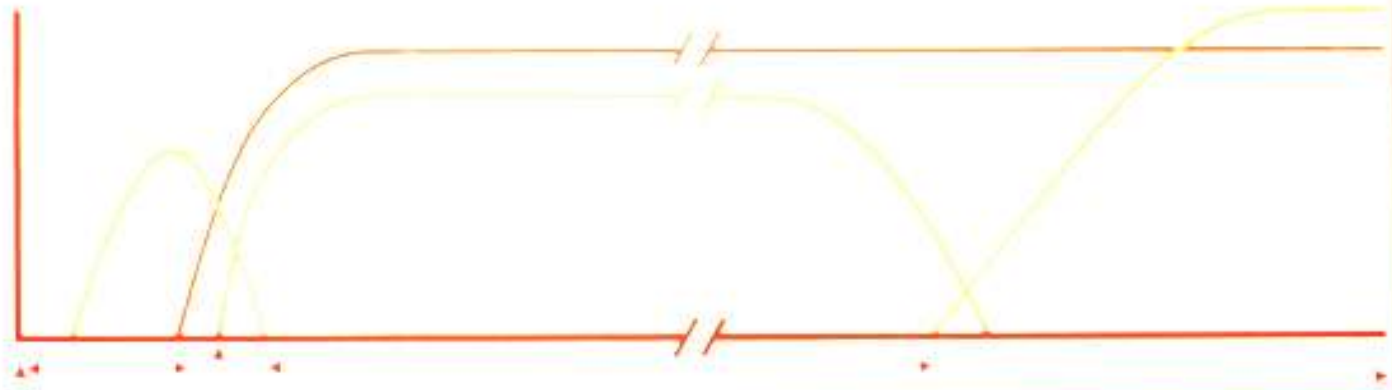
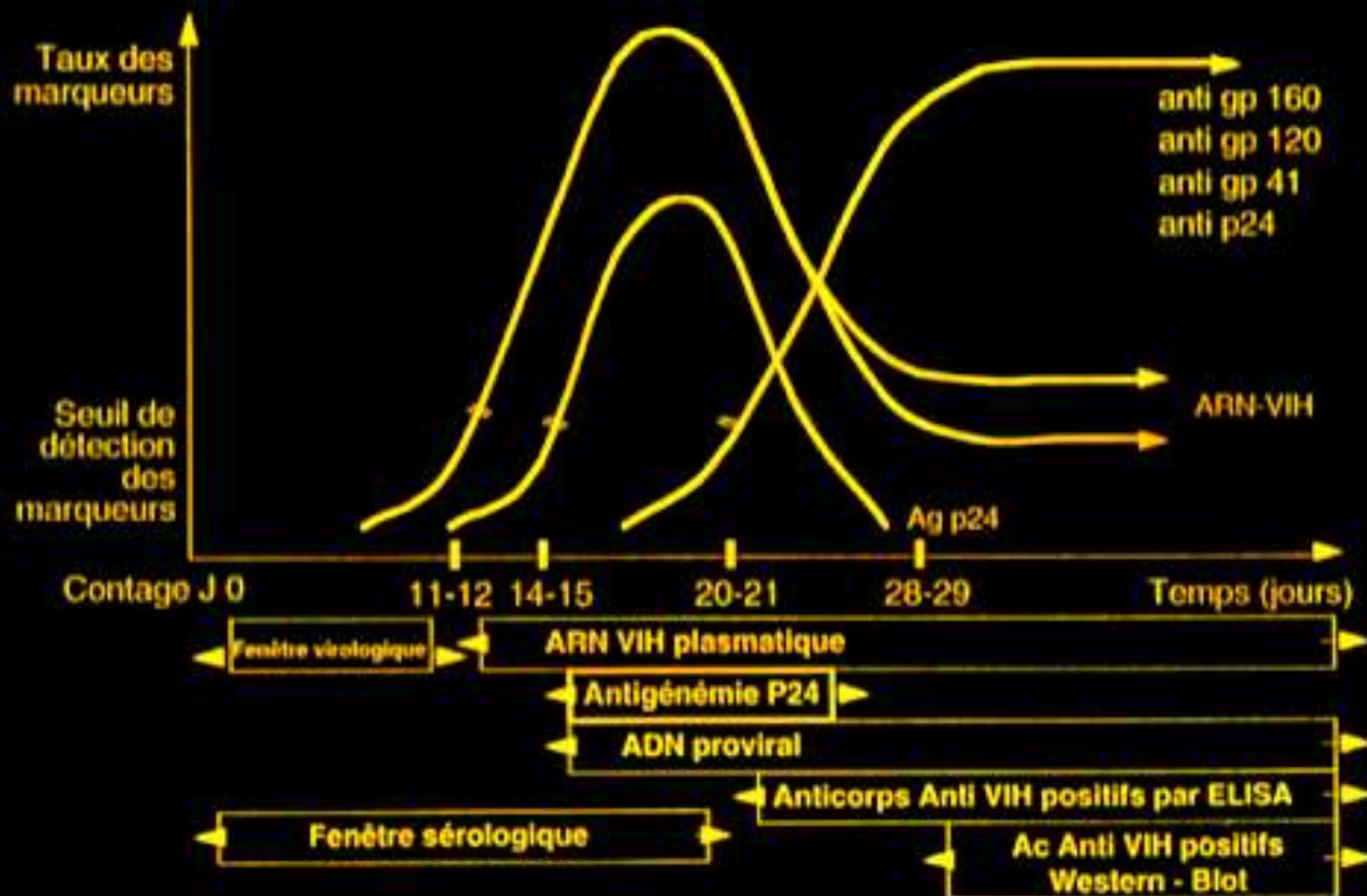


Fig. 1. σ_{xx} vs. x for $t = 0.1$ and $t = 1$.

Fig. 2. σ_{xx} vs. x for $t = 0.1$ and $t = 1$.



Représentation schématique des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH (En l'absence de traitement)





I HOPE HE DOESN'T HAVE AIDS!

I HOPE SHE DOESN'T HAVE AIDS!

YOU CAN'T LIVE ON HOPE.

AIDS
 If you think you can't get it, you're dead wrong.

Mt E



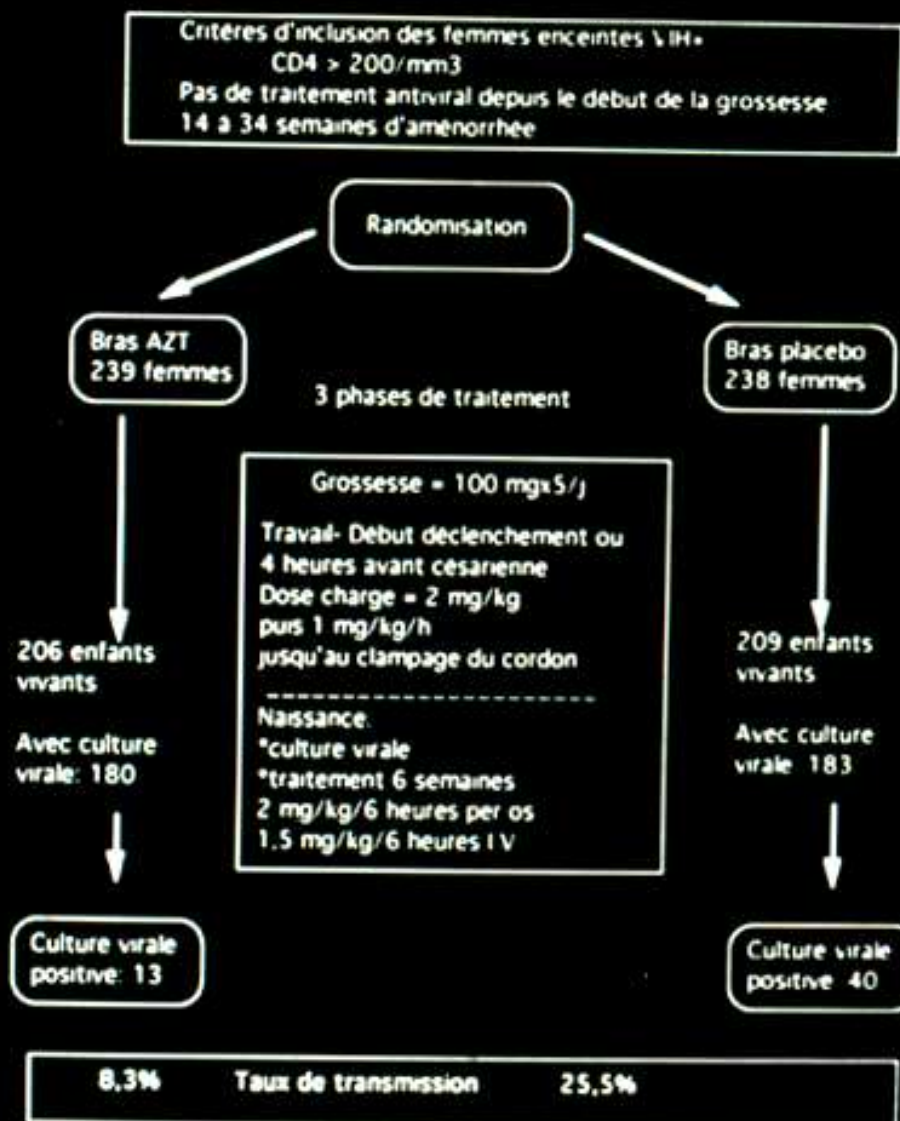
Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun cas documenté de transmission du sida par la salive.

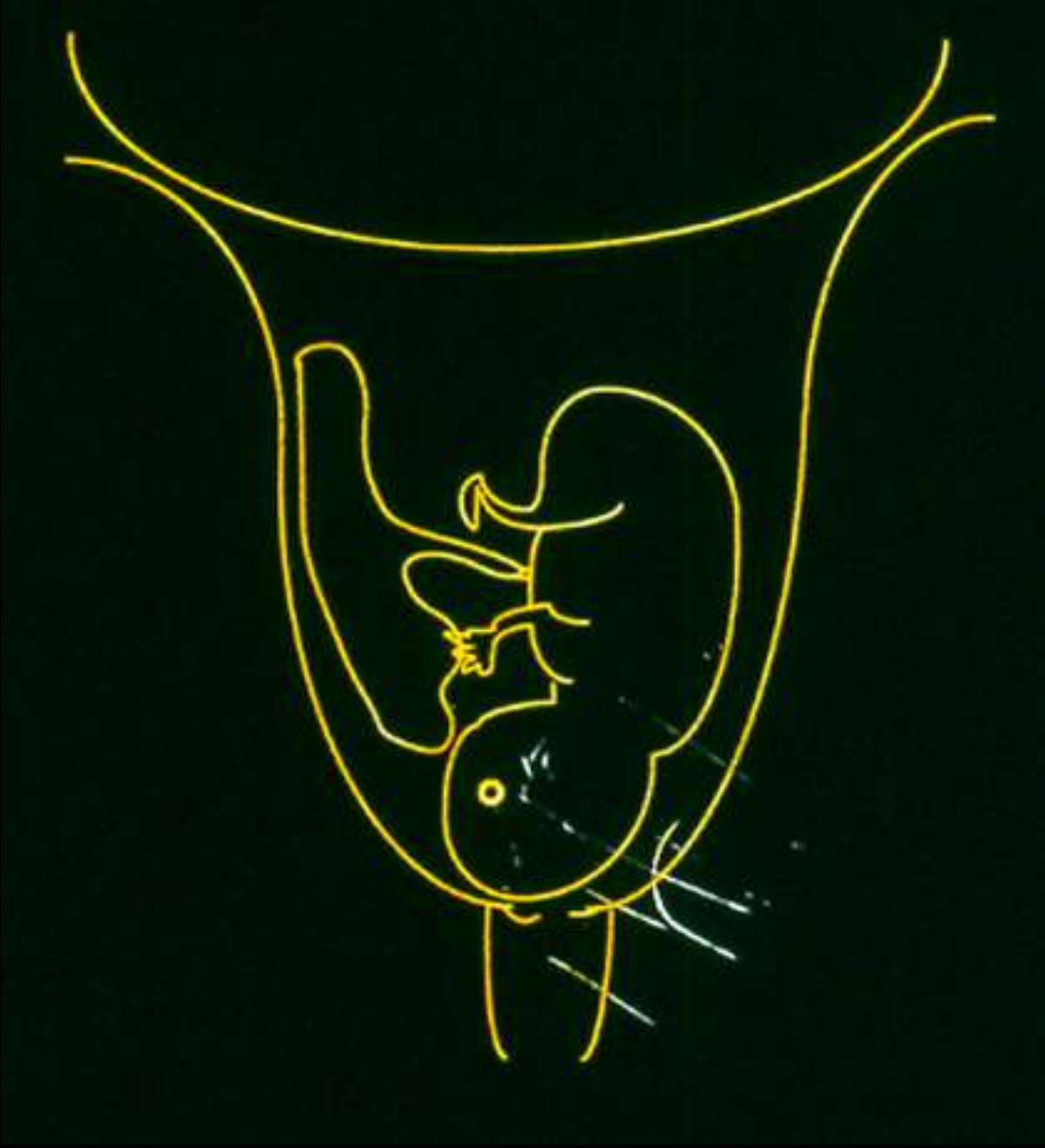




*REDUCTION DE LA TRANSMISSION MATERNELLE ET DU VIH

Essai ACTG 076 / ANRS 024





Circonstances ayant démontré l'absence de possibilité de contamination

La transmission par les insectes



mouche



moucheron



anophèle

Les données épidémiologiques et les expériences effectuées en laboratoire montrent que les insectes, comme le moustique, ne peuvent transmettre le VIH

Les gestes de la vie quotidienne



Manger avec les mêmes couverts ou boire dans le même verre qu'une personne infectée par le VIH ne peuvent pas être responsables de transmission du VIH



De la même façon, la transmission dans les lieux publics, comme les toilettes publiques, est impossible

patient VIH +
et asymptomatique



revoir tous les 6 mois

1) **vérifier l'absence de signes cliniques**
muguet, fièvre, amaigrissement etc.

2) **vérifier l'absence de signes
d'atteinte immunitaire**

- NFS
- IDR tuberculine, candidine
ou multitest

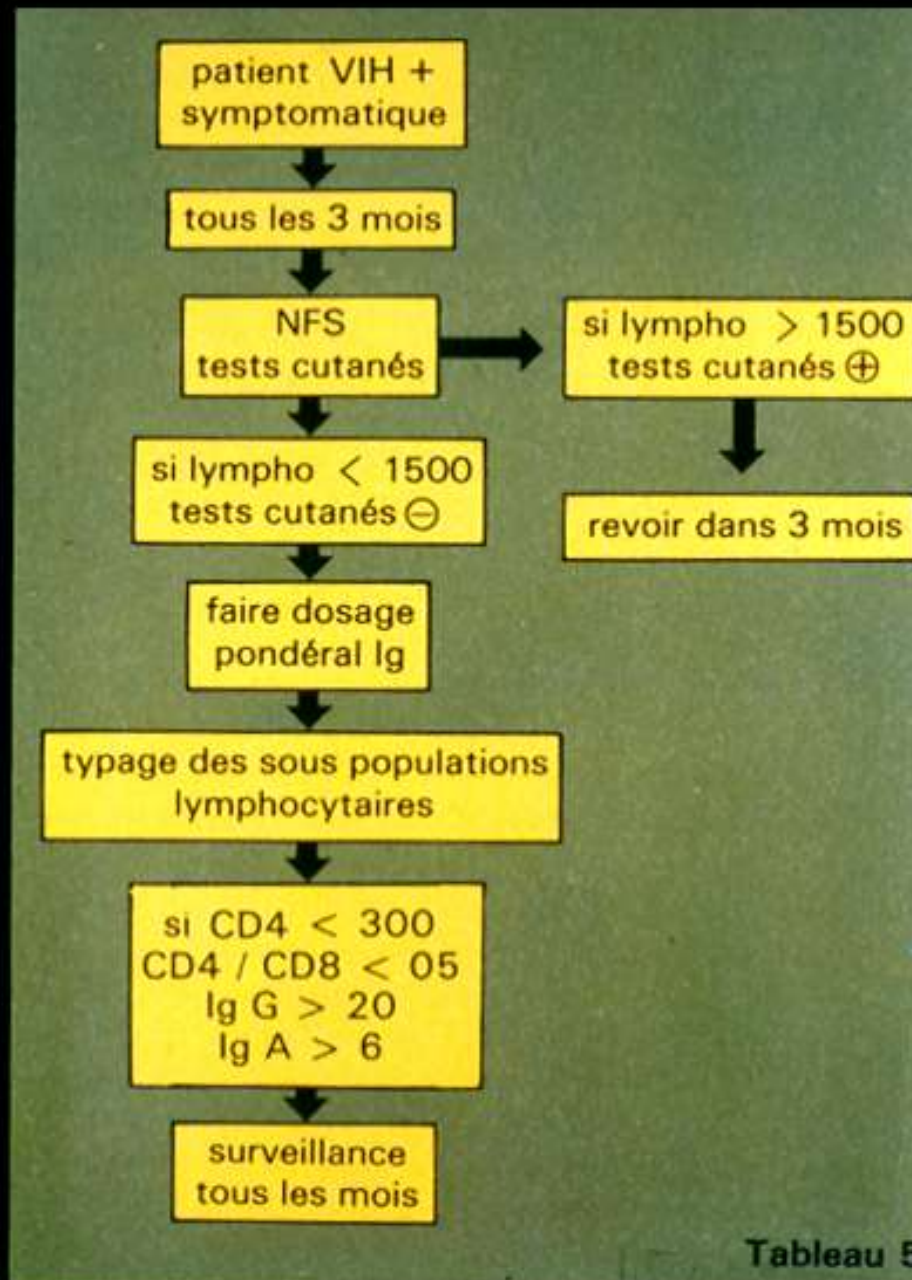


Tableau 5

1

Traiter les manifestations de la maladie



Les infections opportunistes

Les antibiotiques, les antimycosiques et les antiparasitaires en notre possession permettent aujourd'hui de juguler le plus souvent les épisodes d'infections opportunistes.

Des antiviraux efficaces contre l'herpès et le cytomégalovirus commencent à faire leur apparition. Il faut envisager des traitements prolongés et parfois même des traitements préventifs.

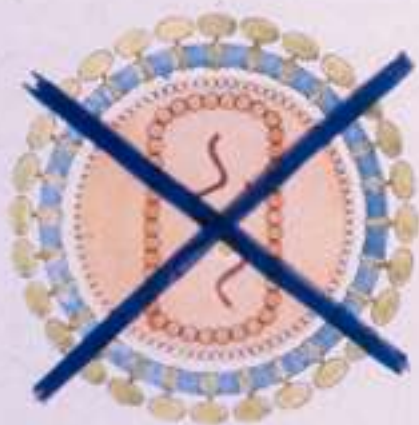


Les Cancers

Le traitement du Sarcome de Kaposi et des lymphomes secondaires au SIDA est très décevant. Toutefois des rémissions intéressantes ont été obtenues avec l'*Interféron*.

2

Éliminer le virus



Parmi les produits efficaces contre le virus au laboratoire, seule l'AZT (Azidothymidine) a montré une activité favorable chez certains malades atteints de SIDA. Son expérimentation se poursuit. La recherche est active pour découvrir d'autres produits, moins toxiques et qui pourraient être utilisés d'une façon précoce après l'infection.

3

Rétablir l'immunité

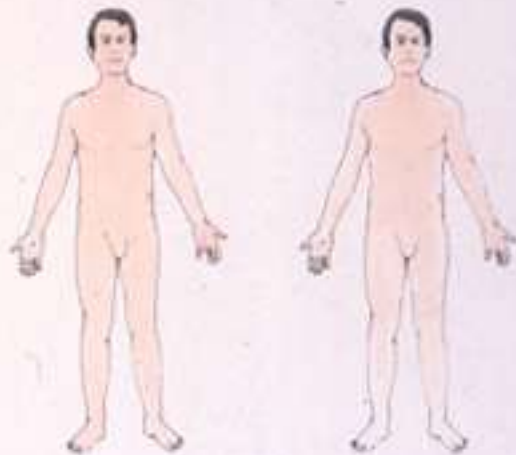
Même si on arrive à éliminer le virus de l'organisme, il reste que le *mal est déjà fait* et que le système immunitaire est détruit. Il faudrait le rétablir.

Des *immuno-stimulants* sont actuellement à l'essai.

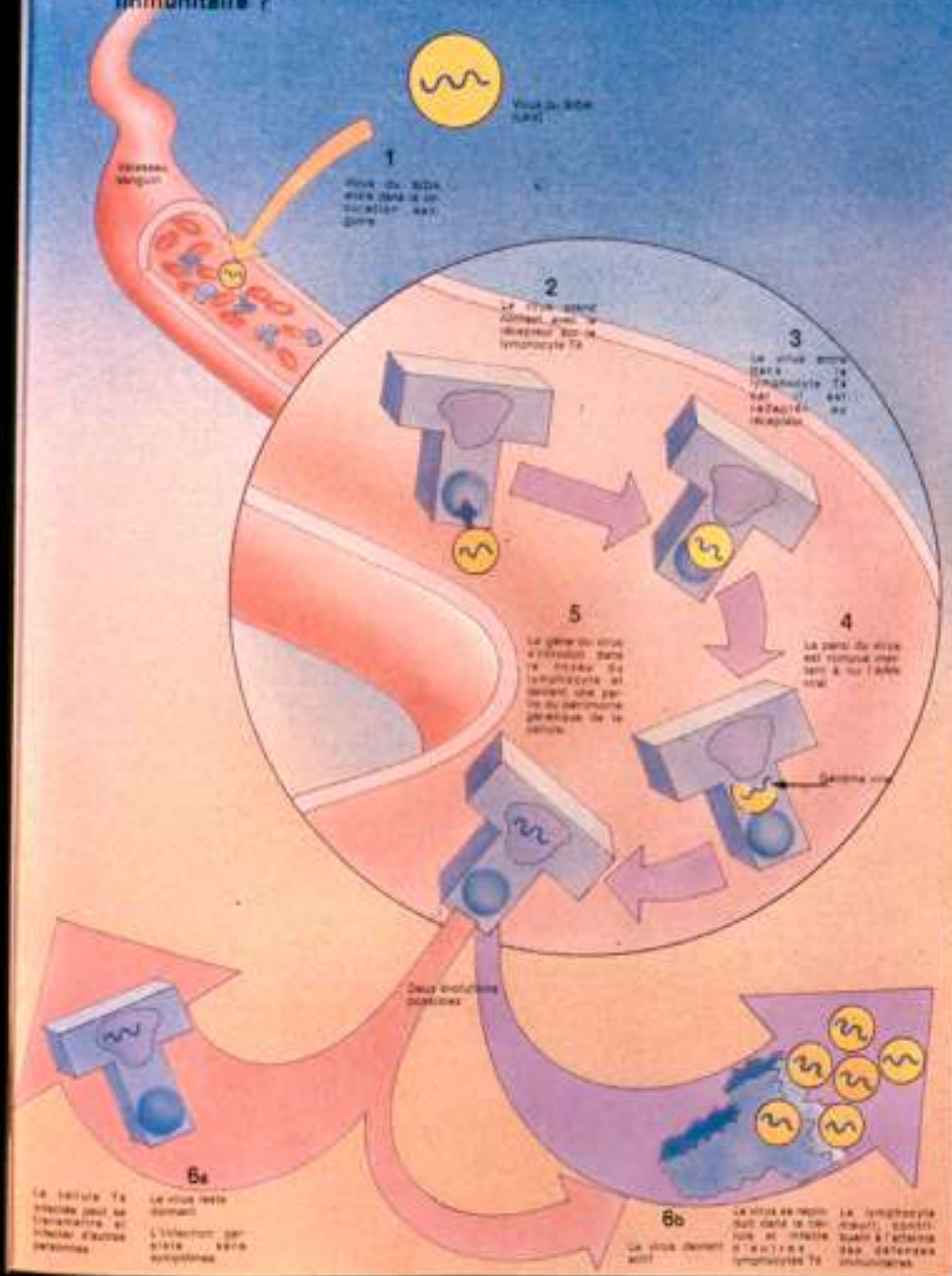
Leur emploi est difficile car en activant le système immunitaire ils peuvent activer la production du virus.

Leur utilisation ne se conçoit que si l'on dispose d'un anti-viral efficace.

La transplantation de la moëlle osseuse et la transfusion de globules blancs ne sont pas aujourd'hui d'un grand secours.



Comment le virus du SIDA attaque-t-il le système immunitaire ?



**INFECTION PAR LE VIRUS DE
L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH):
LE POINT SUR LA RECHERCHE**





	<i>Donneurs normaux</i>	SIDA	P
Lymphocytes totaux	1870 ± 590	1370 ± 560	< 10 ⁻³
Lymphocytes T	1480 ± 530 (81 ± 8)	980 ± 460 (69 ± 17)	< 10 ⁻⁵ < 10 ⁻³
T auxiliaires (T4 ⁺)	990 ± 400 (54 ± 9)	390 ± 330 (29 ± 20)	< 10 ⁻⁹ < 10 ⁻⁹
T suppresseurs/ cytotoxiques (T8 ⁺)	630 ± 210 (35 ± 7)	640 ± 370 45 ± 19	Non significatif < 2 × 10 ⁻²
Rapport T4 ⁺ /T8 ⁺	1,6 ± 0,5	0,9 ± 1,0	< 10 ⁻³
Nombre de cas	50	27	

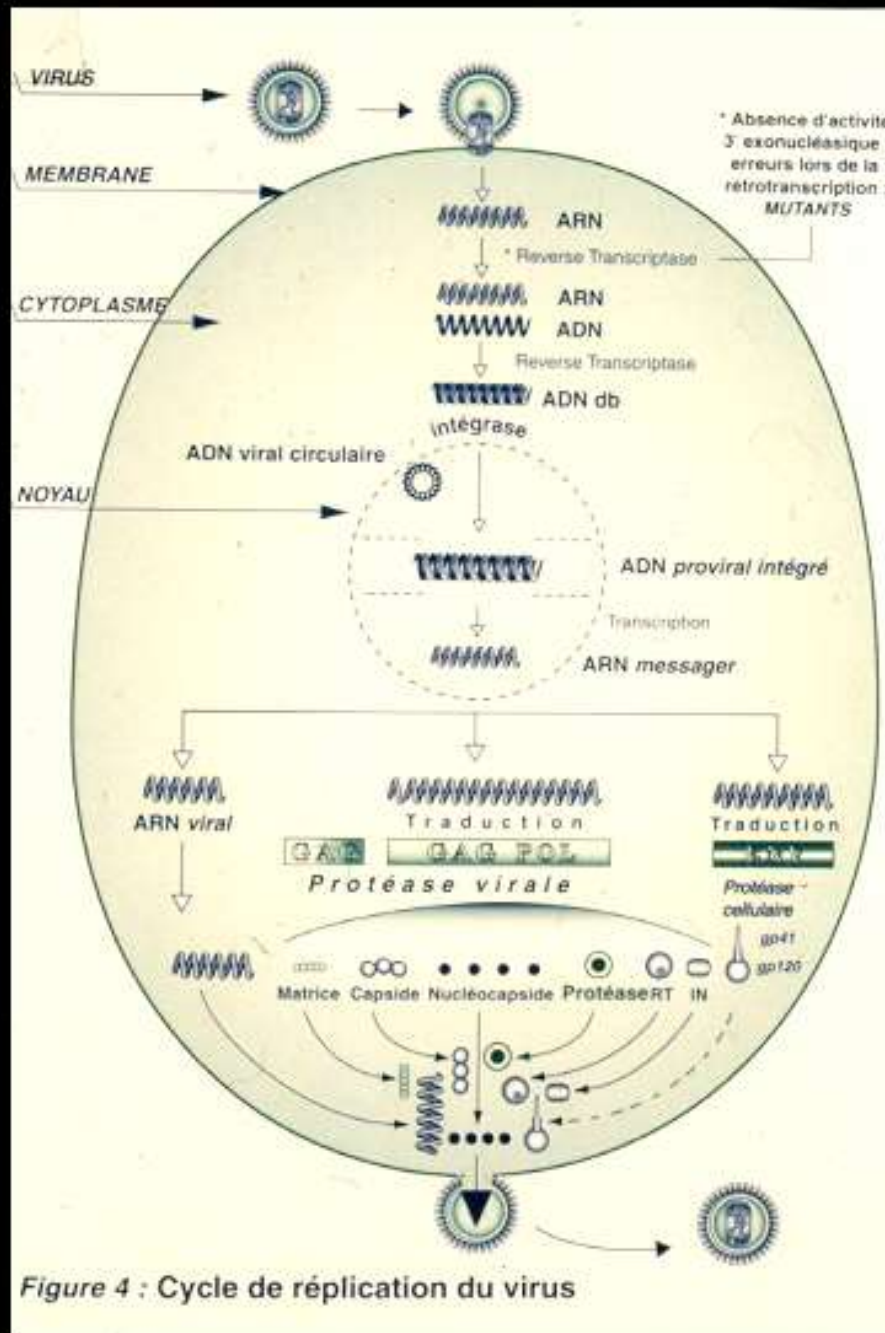


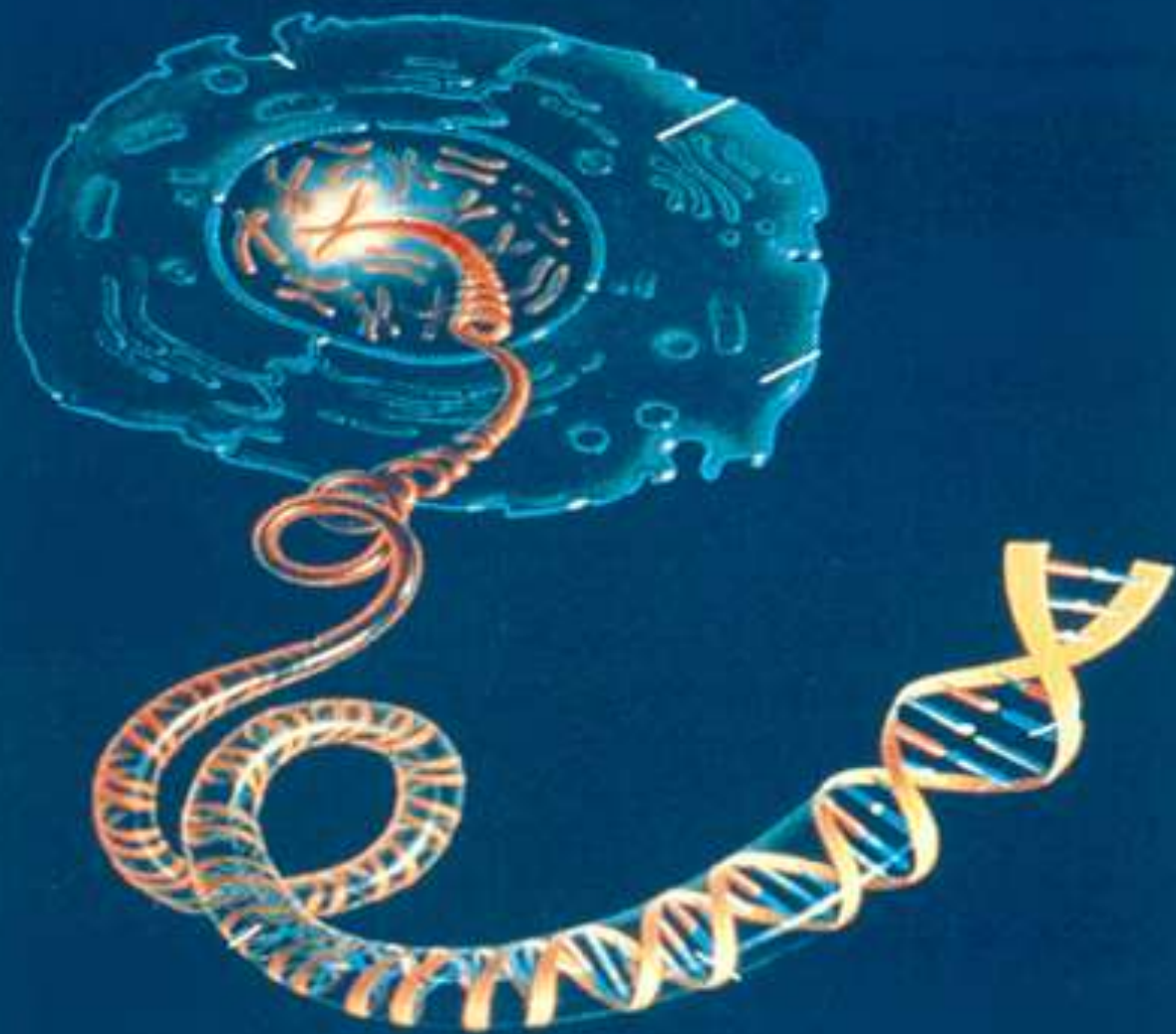
Figure 4 : Cycle de répllication du virus

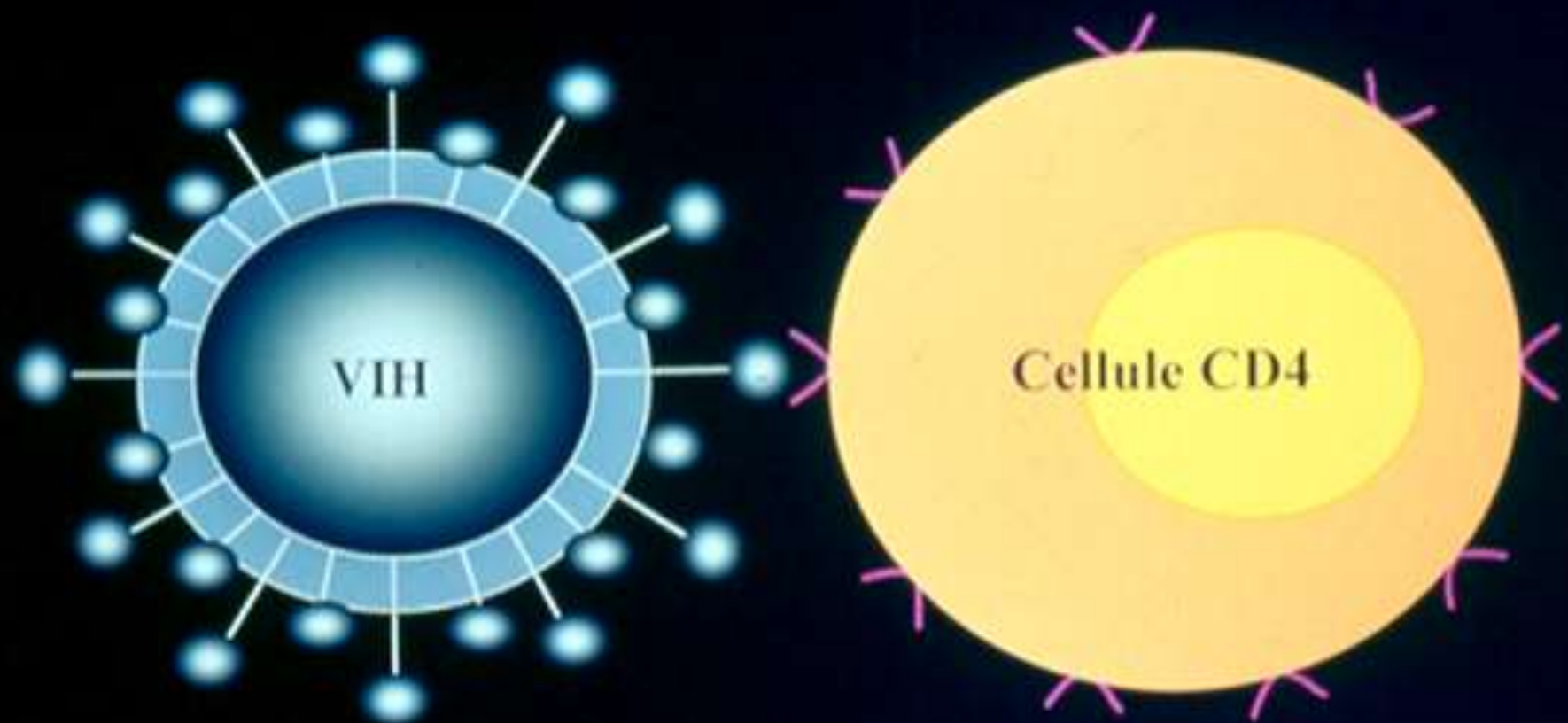
LA « PALETTE » DES ANTIRÉTROVIRAUX

Ce tableau récapitulatif des molécules antirétrovirales, enregistrées ou en cours de développement, présente les différentes appellations - DCI, abréviation et nom commercial - de chacune d'entre elles. Il rassemble trois catégories de produits : les deux premières concernent les inhibiteurs de la reverse transcriptase du VIH, analogues nucléosidiques ou non. La troisième catégorie réunit les inhibiteurs de la protéase. La situation du développement pour chacun des produits cités varie énormément : certains ont obtenu des autorisations de mise sur le marché en France, d'autres sont en cours d'évaluation clinique, les derniers, enfin, commencent à penser à être testés chez l'homme.

Dénomination commune internationale	Abréviation ou nom de code	Dénomination commerciale	Laboratoire	Situation du développement ou de l'enregistrement
Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la reverse transcriptase				
Zidovudine	AZT	Retrovir®	Glaxo-Wellcome	AMM
Didanosine	ddI	Videx®	Bristol-Myers Squibb	AMM
Zalcitabine	ddC	Hivid®	Roche	AMM
Stavudine	d4T	Zerit®	Bristol-Myers Squibb	AMM
Lamivudine	3TC	Epivir®	Glaxo-Wellcome	AMM
	1592UB9	-	Glaxo-Wellcome	Essais de phase II
Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (NNRTI)				
Nevirapine	-	Viramune®	Boehringer-Ingelheim	Essais de phase II
Loviride	R29479	-	Seale	Essais de phase III
Delavirdine	U90152	-	Pharmacia-Upjohn	Essais de phase II
Inhibiteurs de la protéase				
Saquinavir	HO-31-8959	Intron®	Roche	AMM
Ritonavir	ABT-538	Norvir®	Abbott	AMM
Indinavir	MK-639	Crixivan®	MSD	AMM
Nelfinavir	AG-1341	Viracept®	Agouron	Essais de phase II
	VC-478	-	Glaxo-Wellcome/Virex	Essais de phase II
	K28-272	-	Nikko Kyoto Pharmaceutical	Essais de phase I
	U-140690	-	Pharmacia-Upjohn	Essais de phase I

THÉRAPIE GÉNIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH





Reconnaissance : VIH-cellule cible

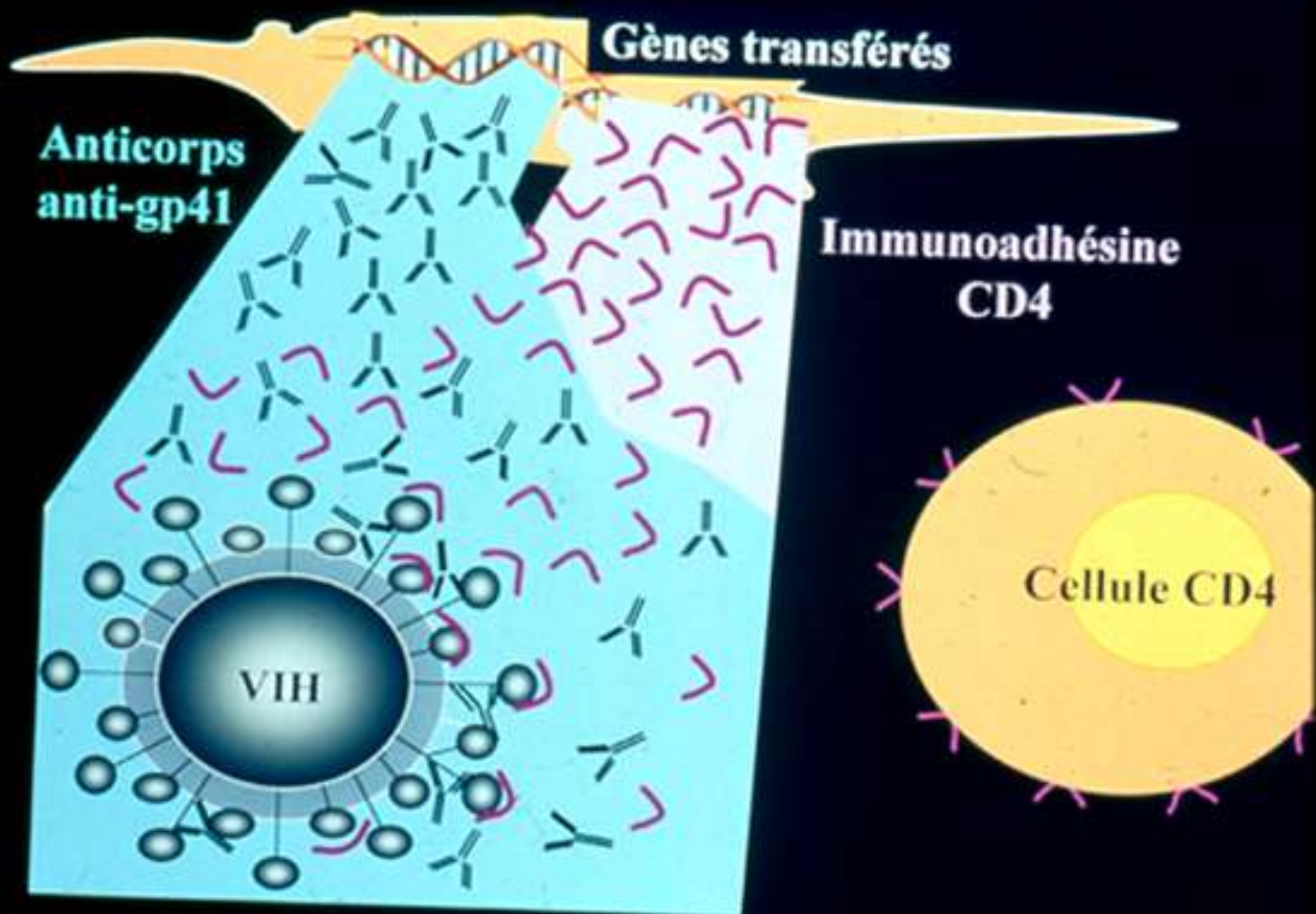
Gènes transférés

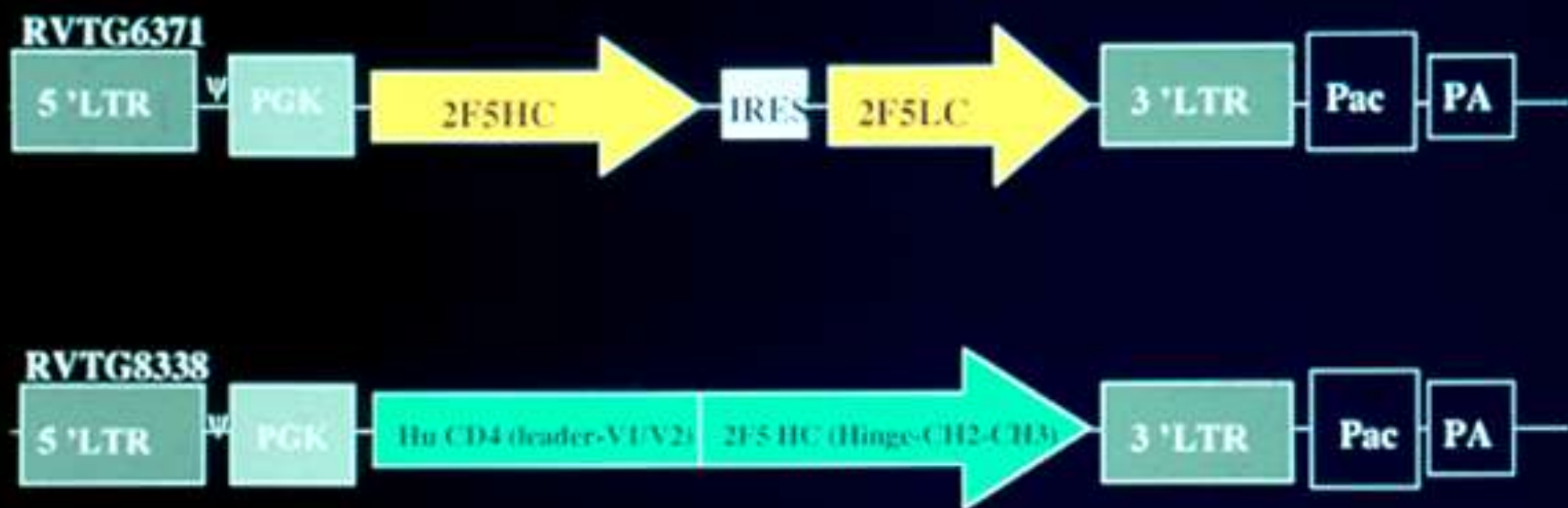
**Anticorps
anti-gp41**

**Immunoadhésine
CD4**

VIH

Cellule CD4



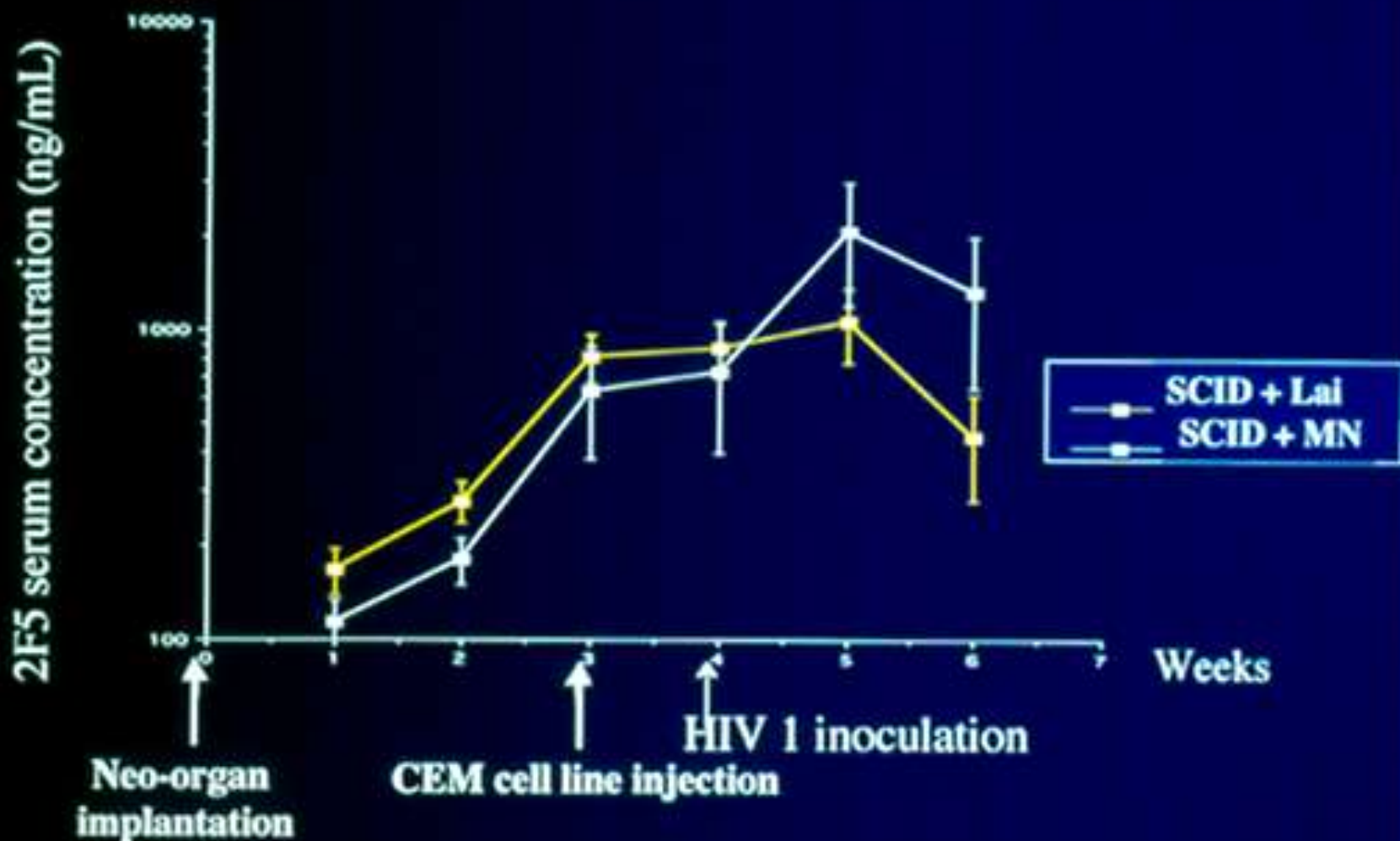


Cassettes : anti-gp41 (2F5) et CD4s (immunoadhésine)

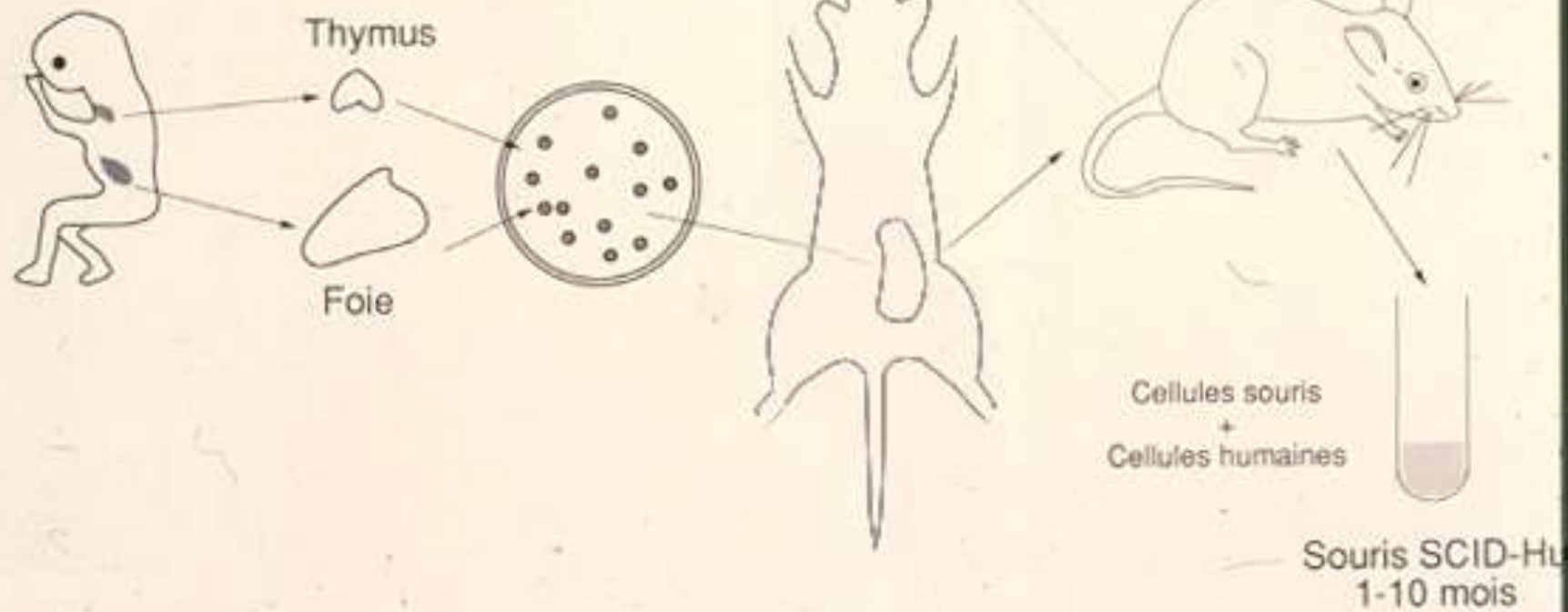
**PHOTOGRAPHY OF
AN IN VIVO VASCULARIZED
NEO ORGAN**



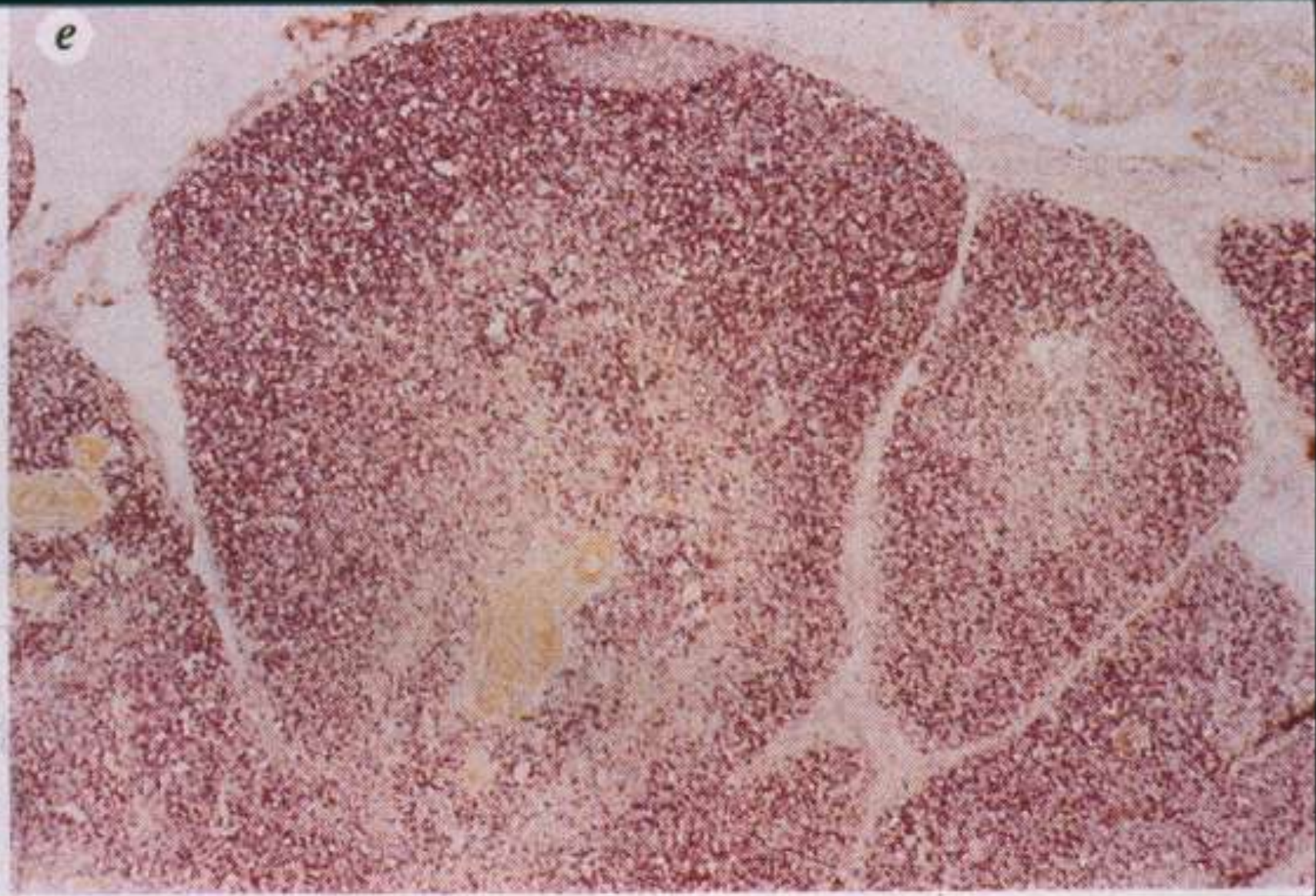
IN VIVO 2F5 MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTION IN SCID MICE IMPLANTED WITH NEO-ORAGANS



SOURIS SCID



e





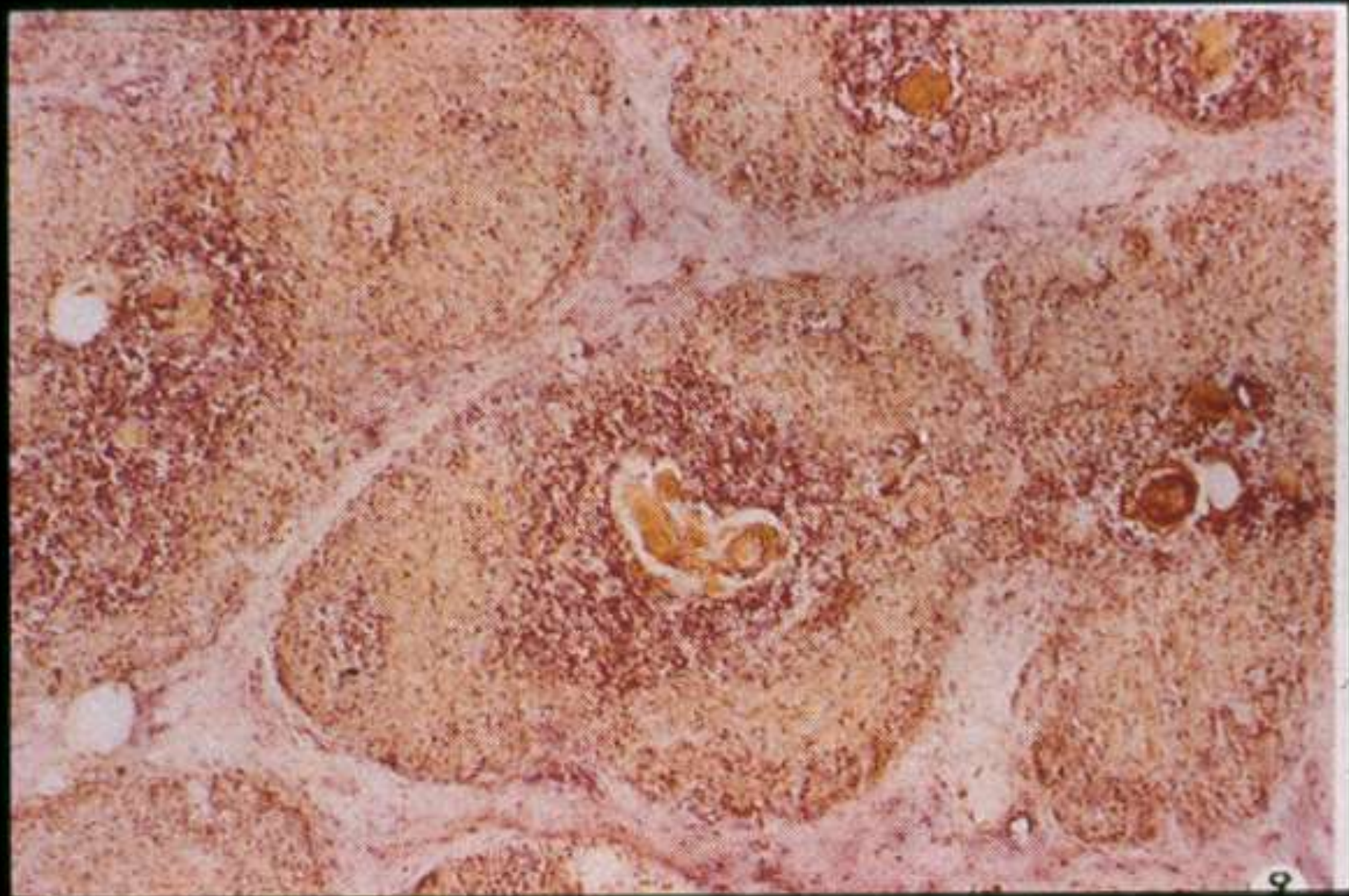


Table 2. Plasma HIV-1 viral load in severe combined immunodeficient mice implanted with neo-organs (producing 2F5 monoclonal antibody or soluble CD4-IgG or 2F5 + soluble CD4-IgG), transplanted with human T cells and challenged with HIV-1 Lai.

Mice	Day 0	HIV-1 -RNA copies/ml at:				
		Day 4	Day 10	Day 15		
Controls						
SCID 01 + Lai < 1200		68 X 10 ⁶	100 X 10 ⁶	110 X 10 ⁶		
SCID 02 + Lai < 1100		96 x 10 ⁶	98 X 10 ⁶	160 X 10 ⁶		
SCID 03 + Lai < 870		100 X 10 ⁶	120 x 10 ⁶	100 X 10 ⁶		
SCID 04 + Lai < 1400		130 x 10 ⁶	95 X 10 ⁶	230 X 10 ⁶		
SCID 05 + Lai < 890		60 x 10 ⁶	110 X 10 ⁶	150 X 10 ⁶		
SCID 06 (- Lai)		< 2000	< 1100	< 770	< 890	SCID, Severe combined immunodeficient. Statistical analysis: 2 F5 neo-organs versus controls P < 0.01. Soluble CD4 (sCD4)-IgG neo-organs versus controls P < 0.01. 2 F5 + sCD4-IgG neo-organs versus controls P < 0.01. sCD4-IgG neo-organs versus 2F5 neo-organs not statistically significant. 2F5 + sCD4-IgG neo-organs versus 2F5 neo-organs not statistically significant. 2F5 + sCD4-IgG neo-organs versus sCD4-IgG neo-organs not statistically significant.
SCID 07 (- Lai)		< 1100	< 760	< 540	< 540	
SCID 08 (- Lai)		< 640	< 1100	< 600	< 1100	
2F5 neo-organs						
SCID 09 + Lai < 1200		36 X 10 ⁶	15 X 10 ⁶	7.2 X 10 ⁶		
SCID 10 + Lai < 740		< 1100	25 X 10 ⁶	3.5 X 10 ⁶		
SCID 11 + Lai < 810		36 x 10 ⁶	8.1 X 10 ⁶	4.0 X 10 ⁶		
SCID 12 + Lai < 970		< 2000	11 x 10 ⁶	1.2 x 10 ⁶		
SCID 13 + Lai < 860		40 x 10 ⁶	19 X 10 ⁶	1.8 X 10 ⁶		
SCID 14 + Lai < 790		15 x 10 ⁶	6.5 X 10 ⁶	14 X 10 ⁶		
sCD4-IgG neo-organs						
SCID 15 + Lai < 750		27 x 10 ⁶	16 x 10 ⁶	6.4 X 10 ⁶		
SCID 16 + Lai < 900		38 x 10 ⁶	23 X 10 ⁶	8.7 x 10 ⁶		
SCID 17 + Lai < 1100		43 x 10 ⁶	23 X 10 ⁶	2.2 X 10 ⁶		
SCID 018 + Lai		< 2600	57 x 10 ⁶	15 X 10 ⁶	2.7 x 10 ⁶	
SCID 19 + Lai < 800		64 X 10 ⁶	2.2 X 10 ⁶	9.1 X 10 ⁶		
SCID 20 + Lai < 860		0.25 x 10 ⁶	16 X 10 ⁶	2.6 X 10 ⁶		
2F5 + sCD4-IgG neo-organs						
SCID 21 + Lai < 1100		26 X 10 ⁶	8.0 x 10 ⁶	6.7 X 10 ⁶		
SCID 22 + Lai < 1600		21 X 10 ⁶	5.1 X 10 ⁶	11 X 10 ⁶		
SCID 23 + Lai < 500		27 X 10 ⁶	5.0 X 10 ⁶	2.4 x 10 ⁶		
SCID 24 + Lai < 780		40 X 10 ⁶	4.8 X 10 ⁶	5.1 X 10 ⁶		
SCID 25 + Lai < 570		16 x 10 ⁶	8.3 X 10 ⁶	7.2 x 10 ⁶		
SCID 26 + Lai < 1400		27 x 10 ⁶	3.2 X 10 ⁶	1.1 X 10 ⁶		
SCID 27 + Lai < 1600		36 X 10 ⁶	7.7 X 10 ⁶	1.7 x 10 ⁶		

Table 3. Summary of HIV-1 proviral DNA detection, by quantitative-competitive polymerase chain reaction, in spleen cells of control, 2F5 or soluble CD4-IgG or 2F5 + soluble CD4-IgG neo-organ-grafted severe combined immunodeficient mice infected with HIV-1 (Lai).

Competitor copies	3×10^5	3×10^4	3×10^3	3×10^2
Controls				
SCID 01 + Lai	X*			
SCID 02 + Lai		X		
SCID 03 + Lai	X			
2F5 neo-organs				
SCID 09 + Lai			X	
SCID 10 + Lai			X	
SCID 11 + Lai				X
SCID 12 + Lai			X	
SCID 13 + Lai			X	
sCD4-IgG				
SCID 15 + Lai			X	
SCID 16 + Lai		X		
SCID 17 + Lai			X	
SCID 18 + Lai		X		
SCID 19 + Lai		X		
2F5 + sCD4-IgG				
SCID 21 + Lai			X	
SCID 22 + Lai			X	
SCID 23 + Lai			X	
SCID 24 + Lai			X	
SCID 25 + Lai			X	
SCID 26 + Lai			X	

sCD4, soluble CD4; SCID, severe combined immunodeficient.
*Crosses determine the equimolarity of the copy number of the HIV-1 gag fragment between the target DNA and the competitor DNA.

A D N g é n o m i q u e b i c a t é n a i r e

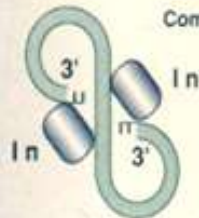
LTR GAG POL INN LTR

Formation d'extrémités
3' OH rentrées

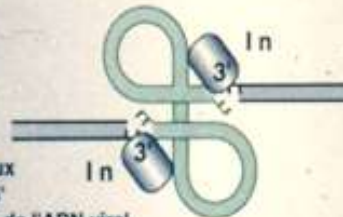
AATGAAAGACCC-
ACTTTCTGGGG-

-GGGGTCTTTCA
-CCCCAGAAAGTAA

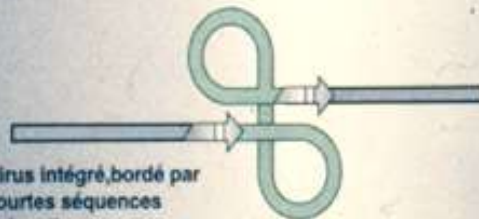
Complexe de préintégration



Réaction de transfert
concerté



Perte des deux
nucléotides 5'
non appariés de l'ADN viral
et réparation des trous
simple brin

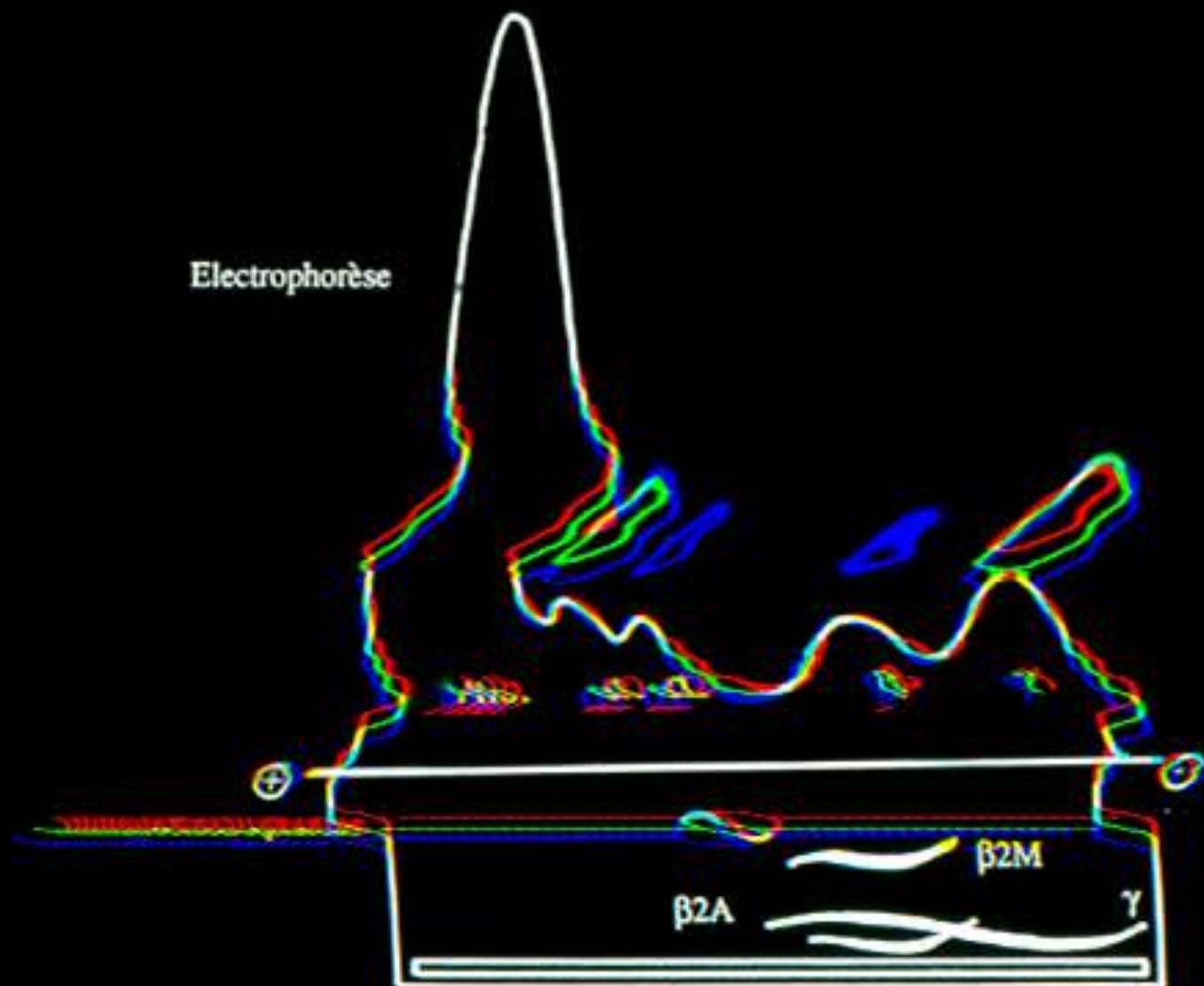


Provirus intégré, bordé par
de courtes séquences
répétées directes

Figure 7 : Mécanisme d'action de l'intégrase
(d'après référence 18)



Fig. 1: Electrophorèse / Immunoélectrophorèse



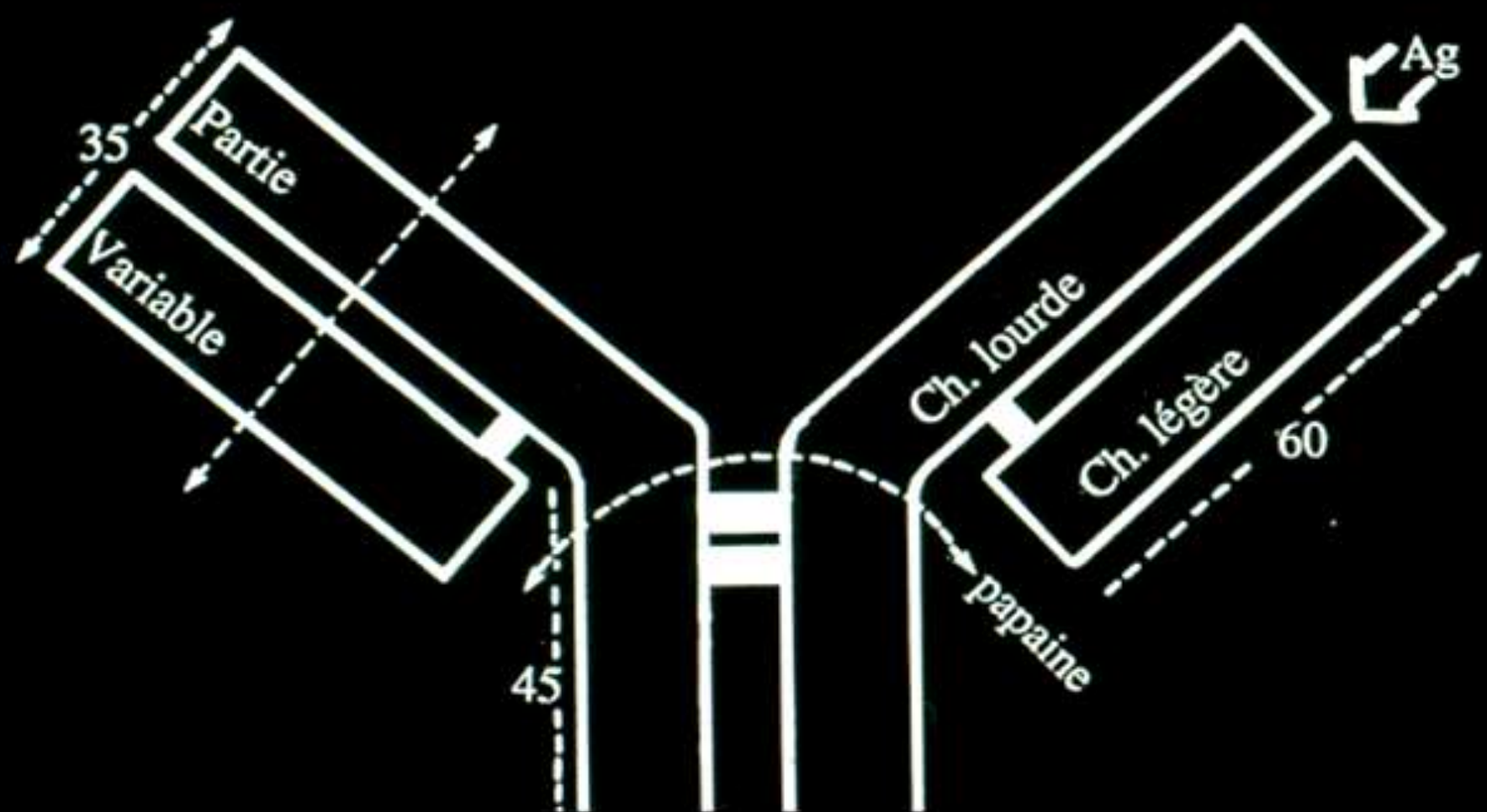
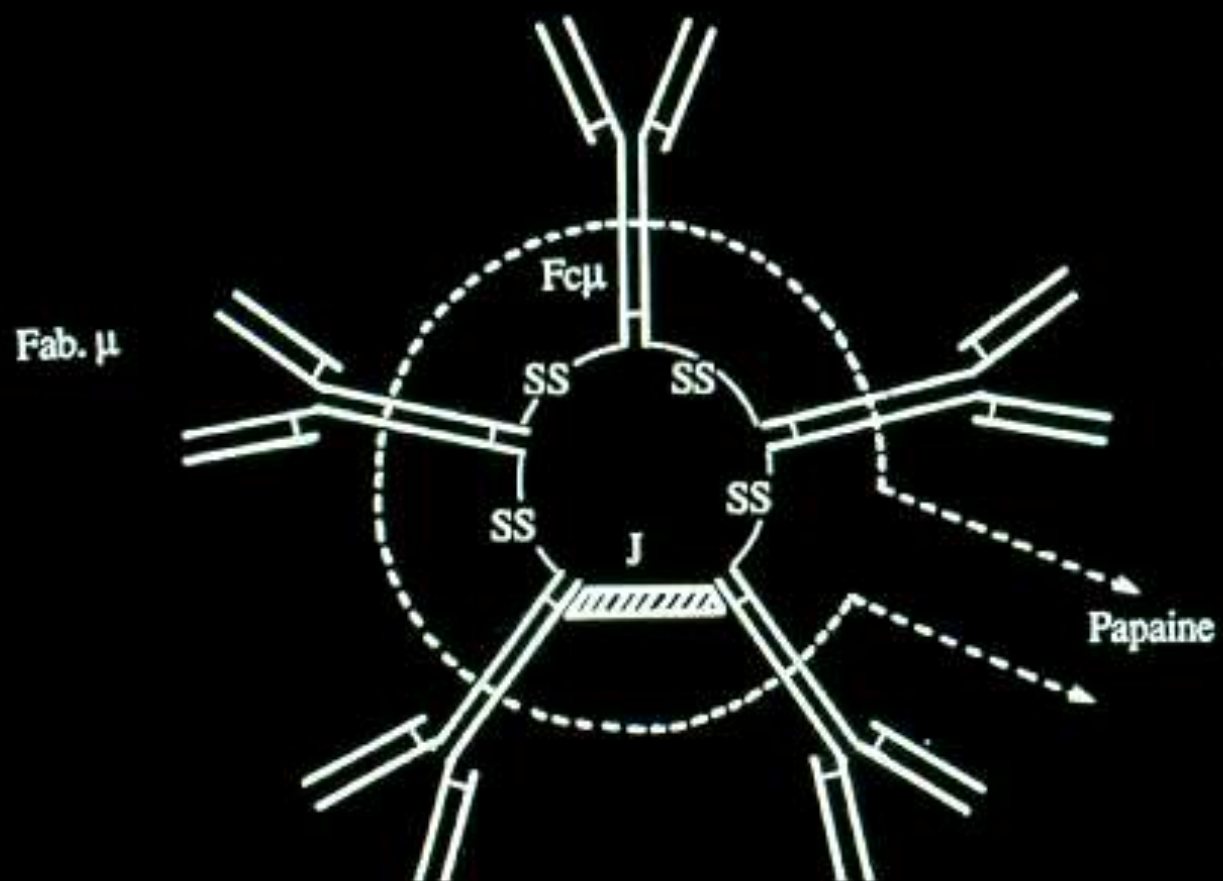


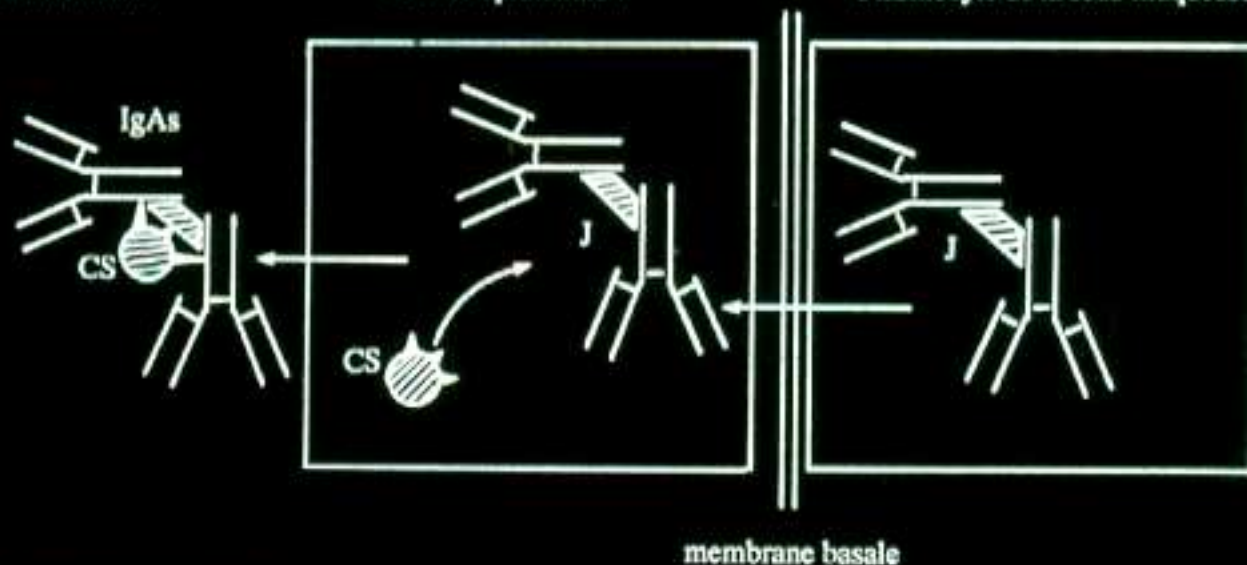
Fig. 4: IgM



Lumière intestinale

Cellule épithéliale

Plasmocyte de la sous-muqueuse



Légende: J = chaînon J d'union
CS = composant sécrétoire

Fig. 5

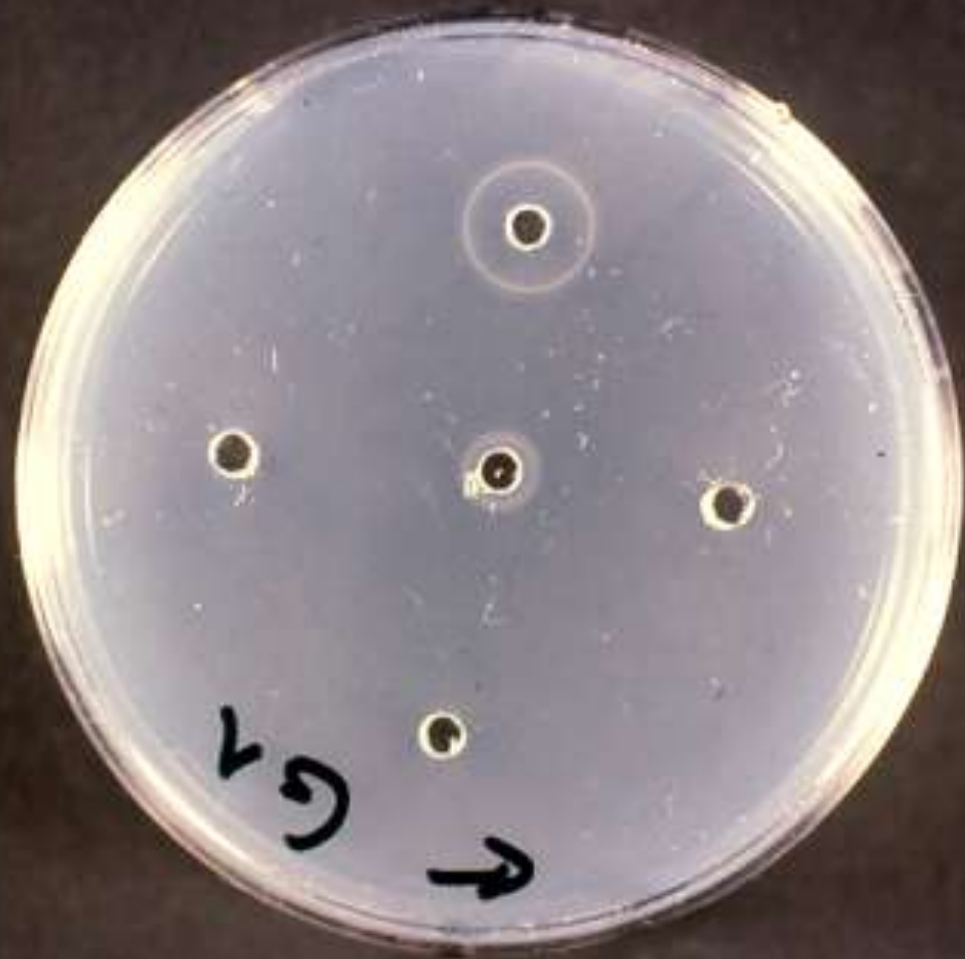
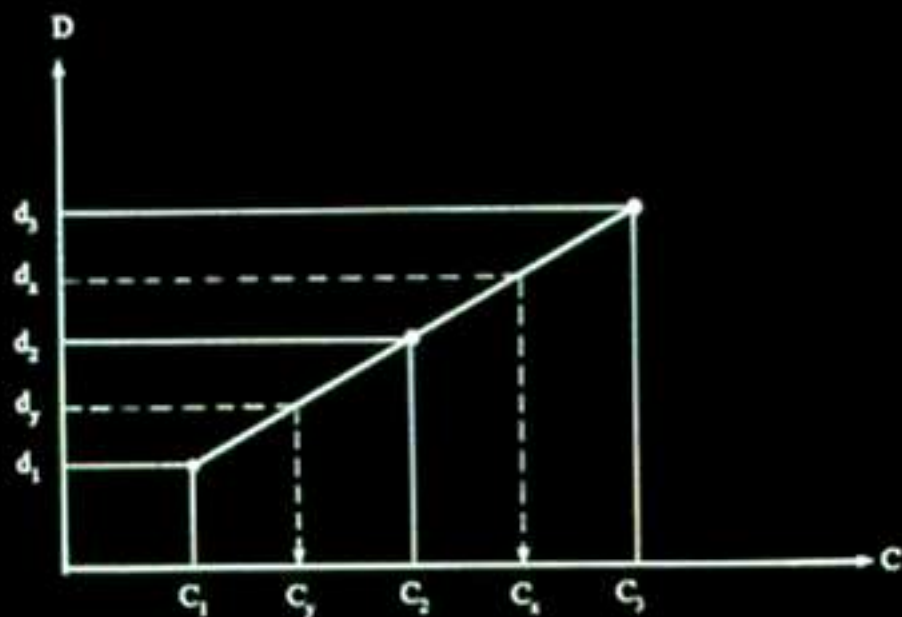
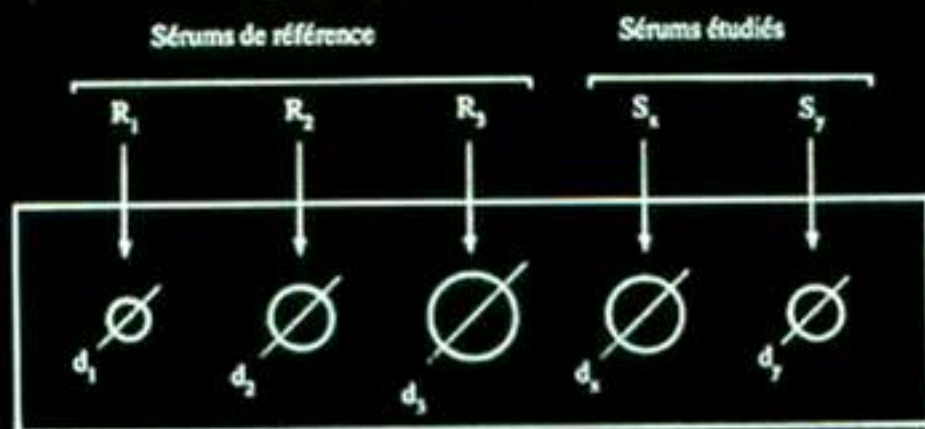


Fig. 6: Méthode de Mancini



Légende: D - diamètre des anneaux de précipitation
C - concentration en lg des sérums correspondants

Sous-classes	IgG-1	IgG-2	IgG-3	IgG-4
% des Ig	66	23	7	4
Activation du complément	+	+/-	++	(-)
Traversée du placenta	+++	+/-	+	+
Activité réaginique *	-	(+)	-	+
Fixation cellulaire	+++	+	+++	+/-

* L'activité réaginique des IgG-4 correspond à la propriété qu'ont ces anticorps de se fixer sur la membrane des polynucléaires basophiles et des mastocytes, par leur Fc (cf. Chap. Allergie immédiate).

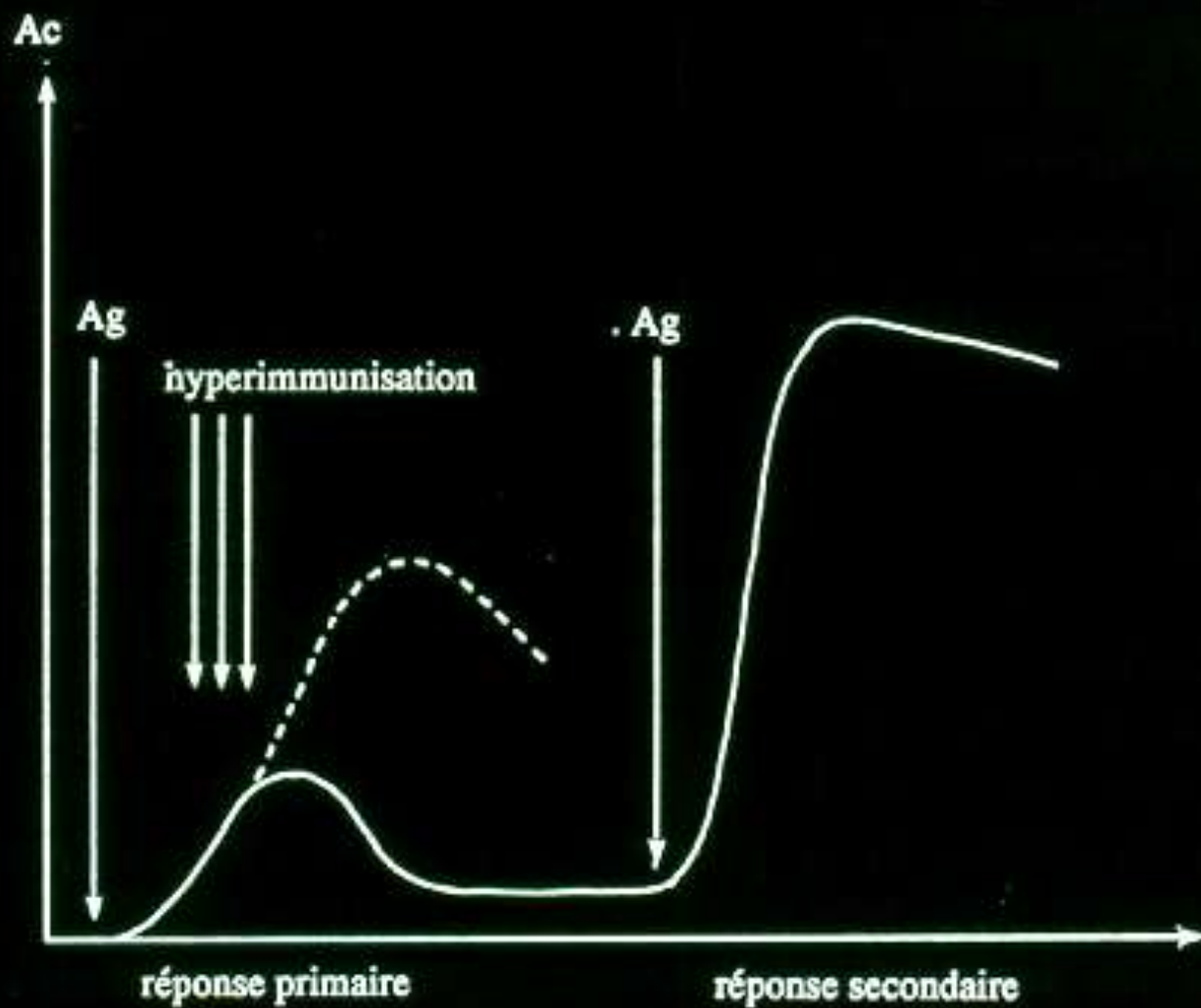
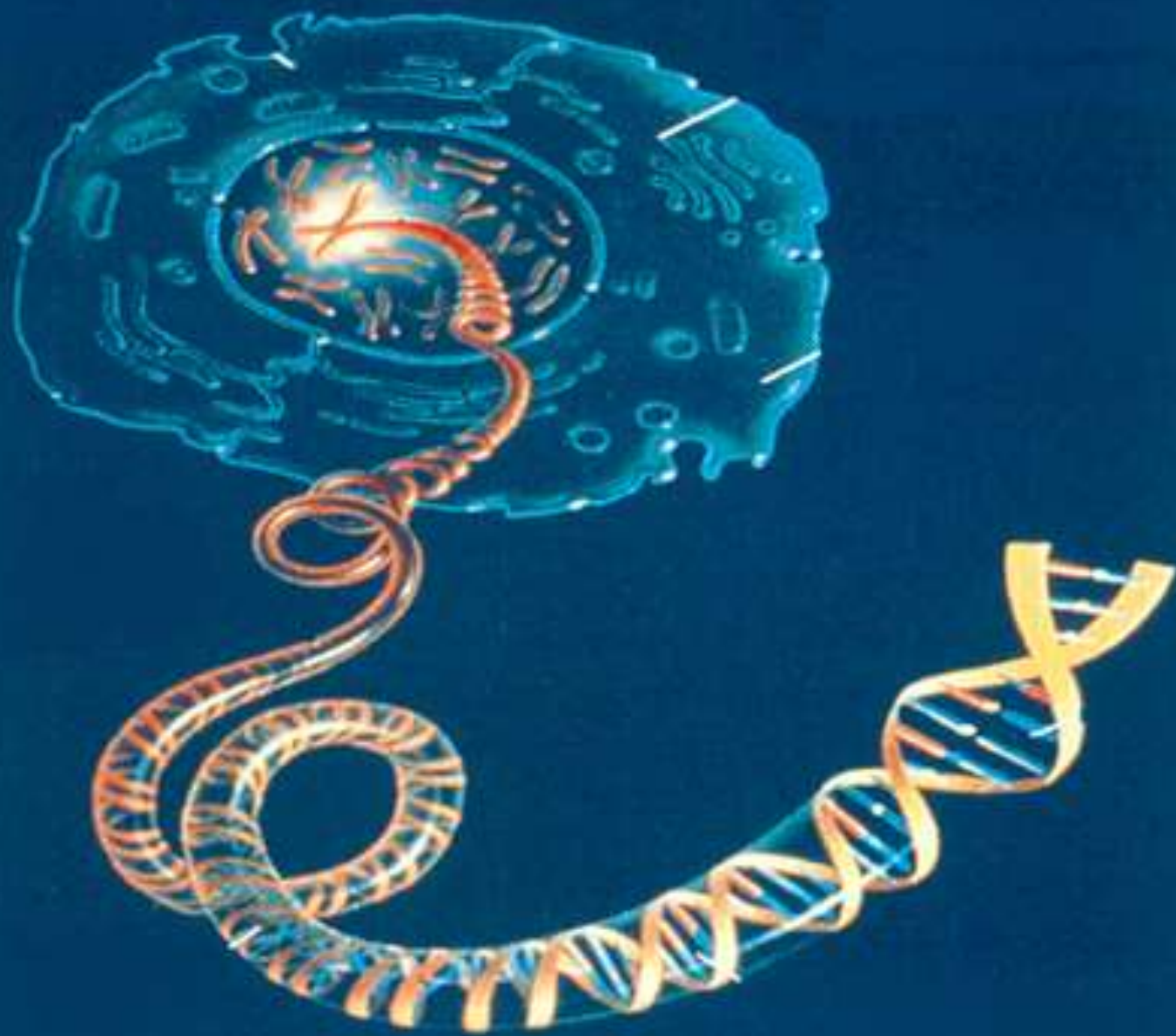


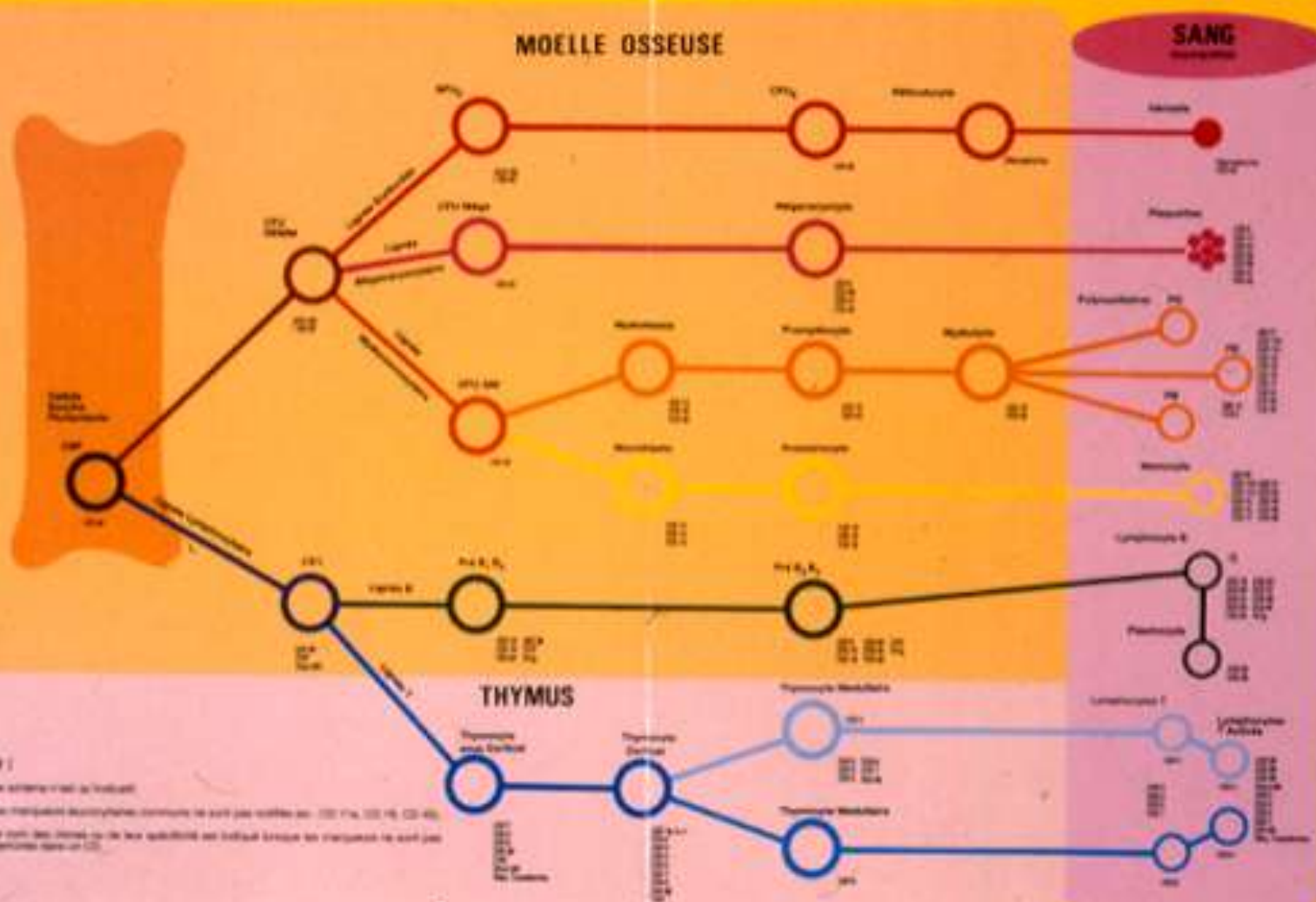
Fig. 2

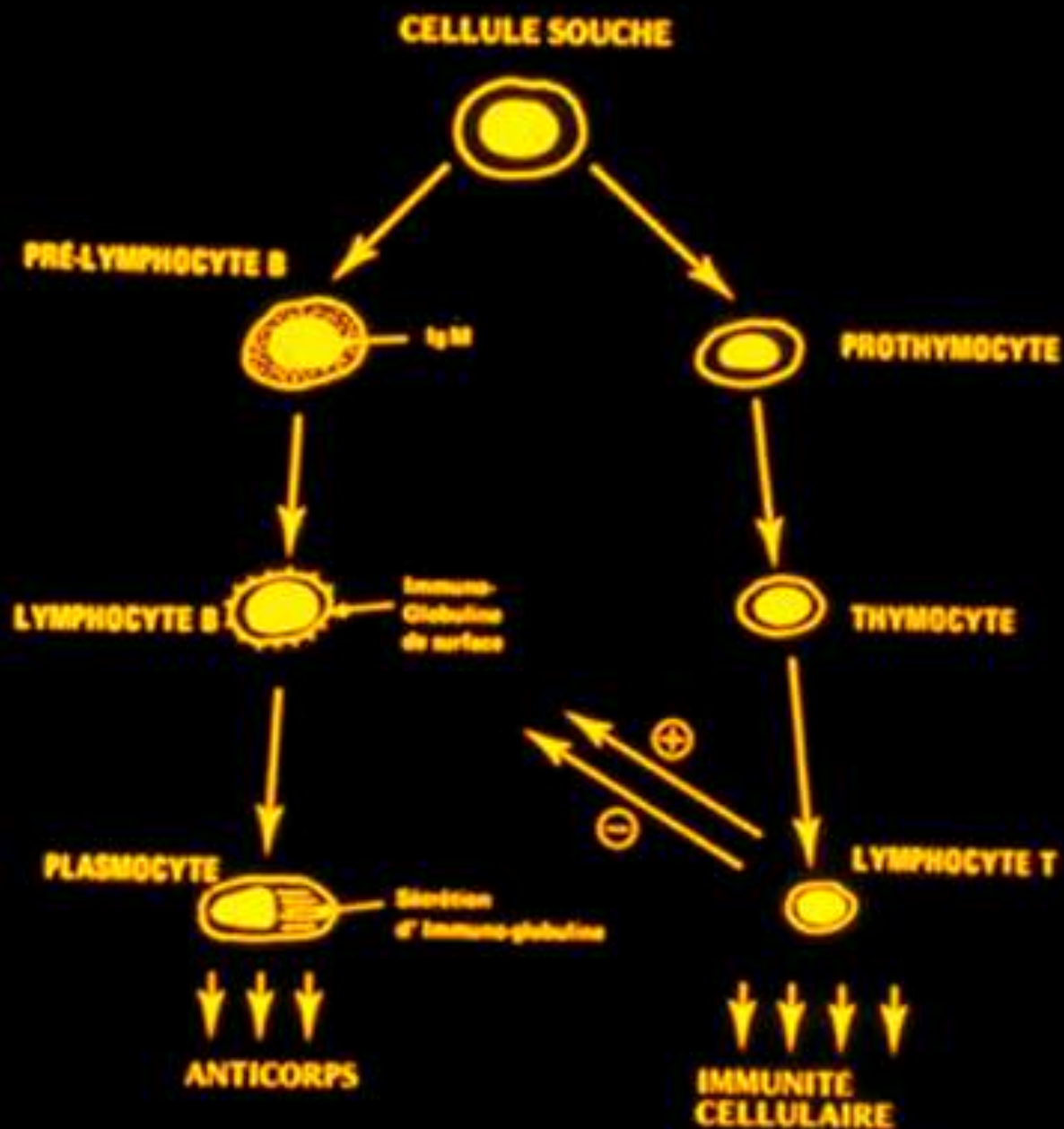


Lymphocyte au microscope électronique. Le lymphocyte est l'agent principal de l'immunité spécifique.

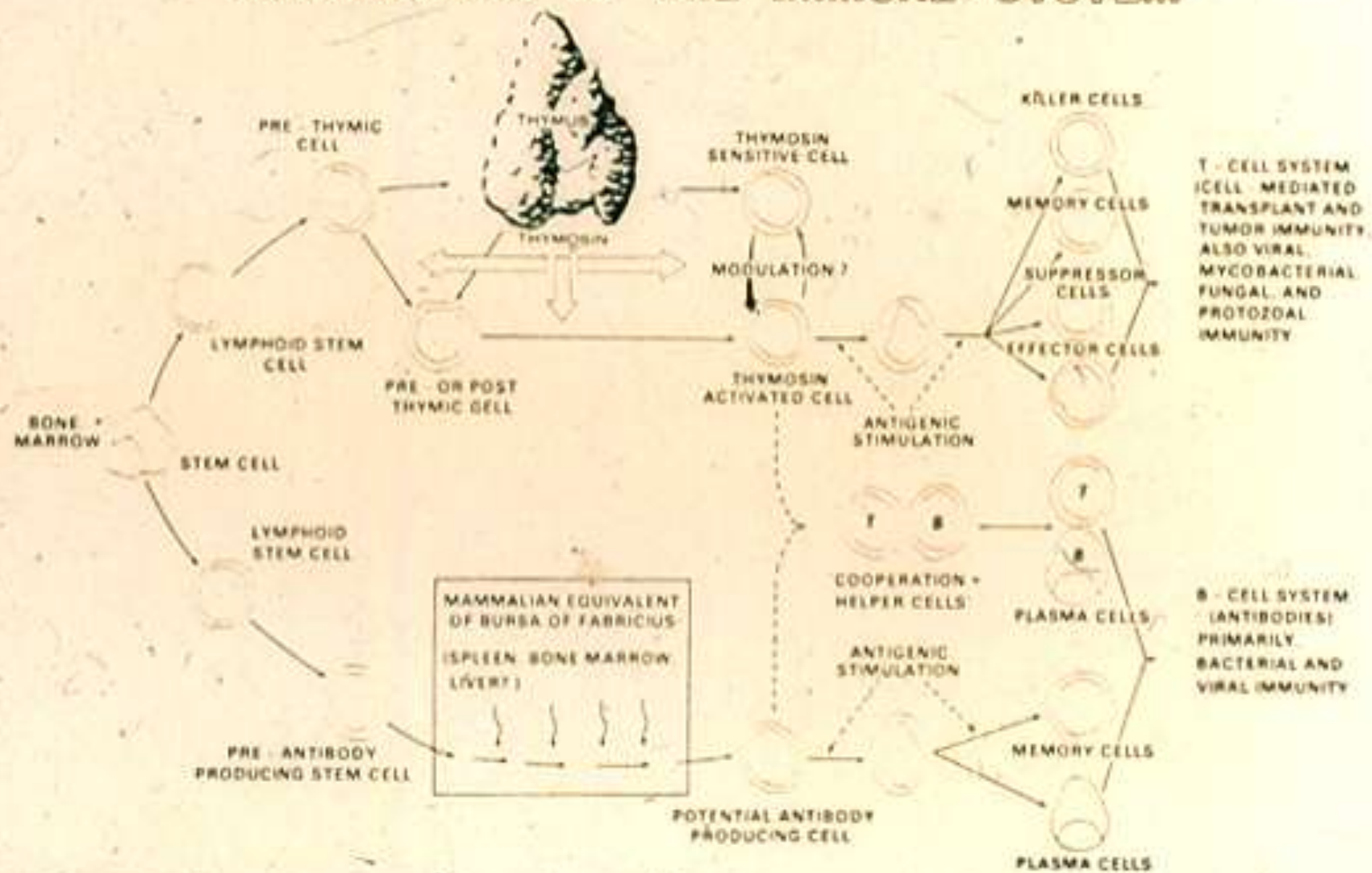


MARQUEURS DE DIFFERENCIATION DE L'HEMATOPOÏÈSE





MATURATION OF THE IMMUNE SYSTEM



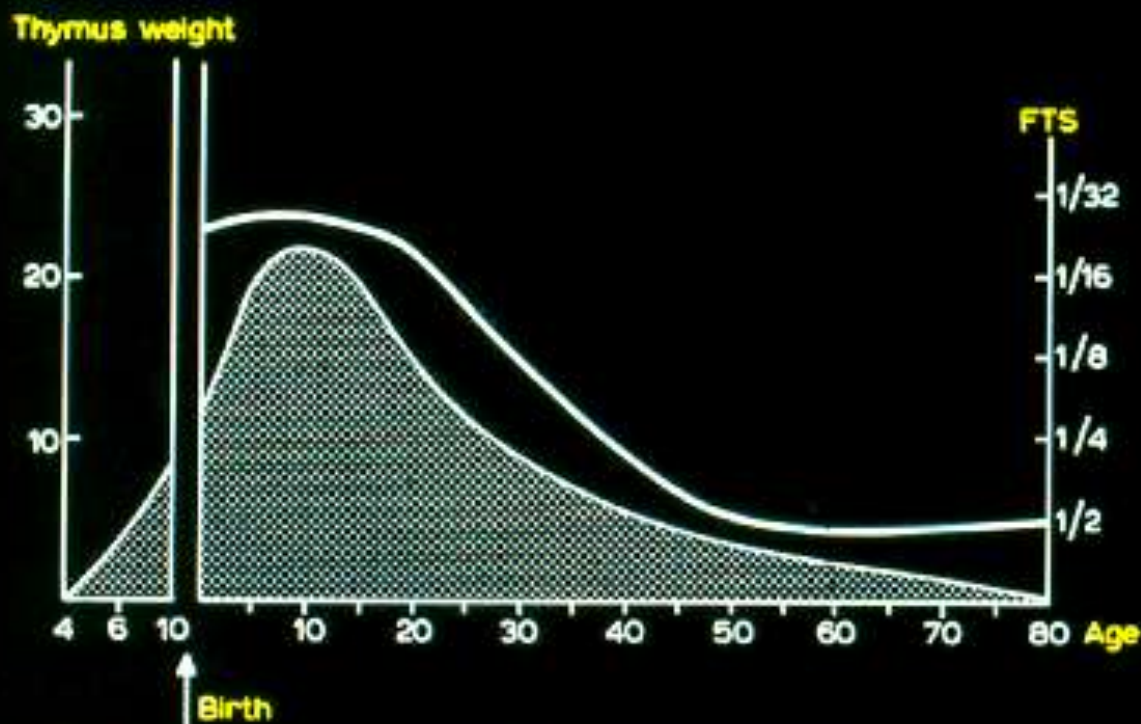
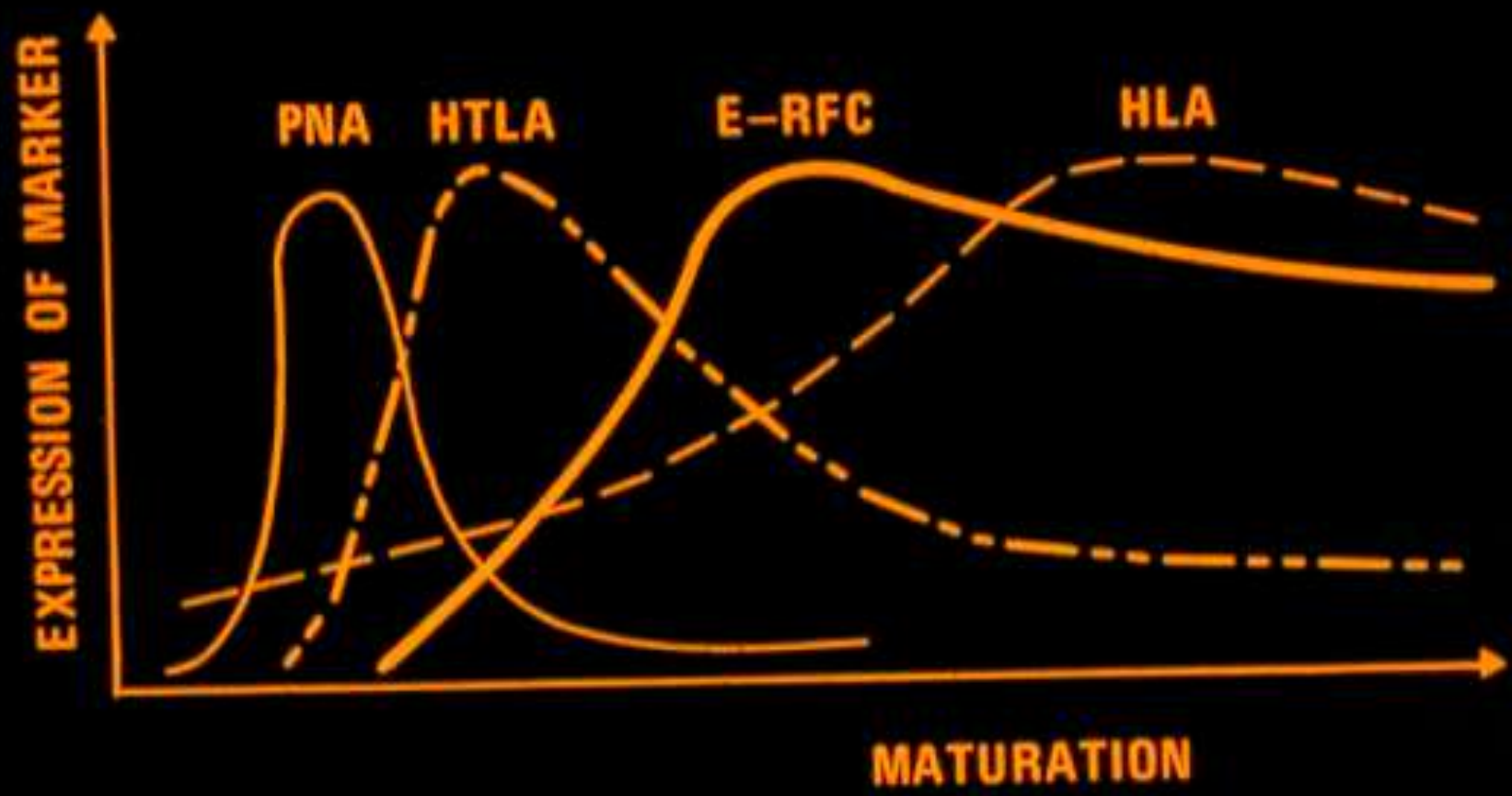
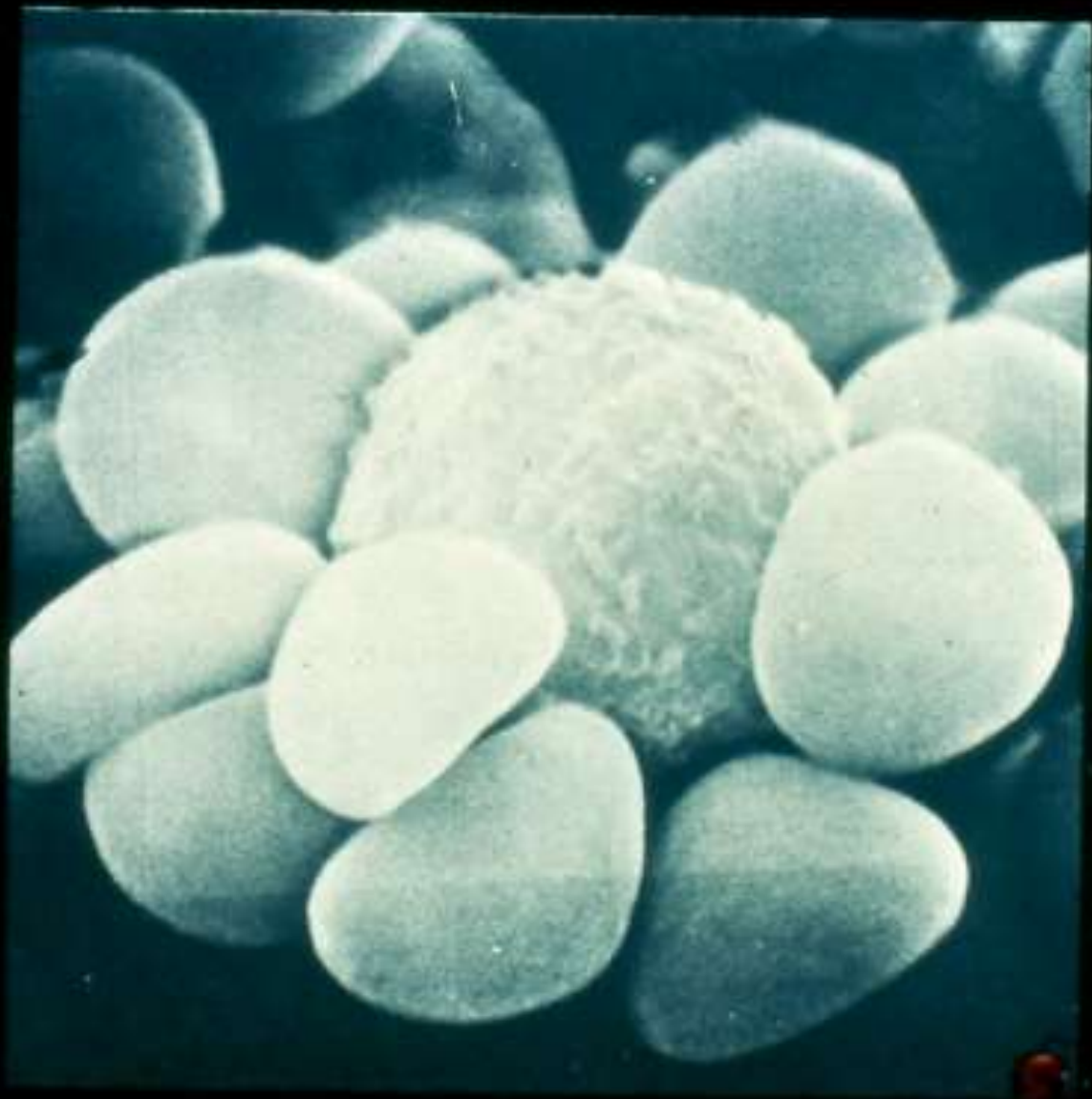
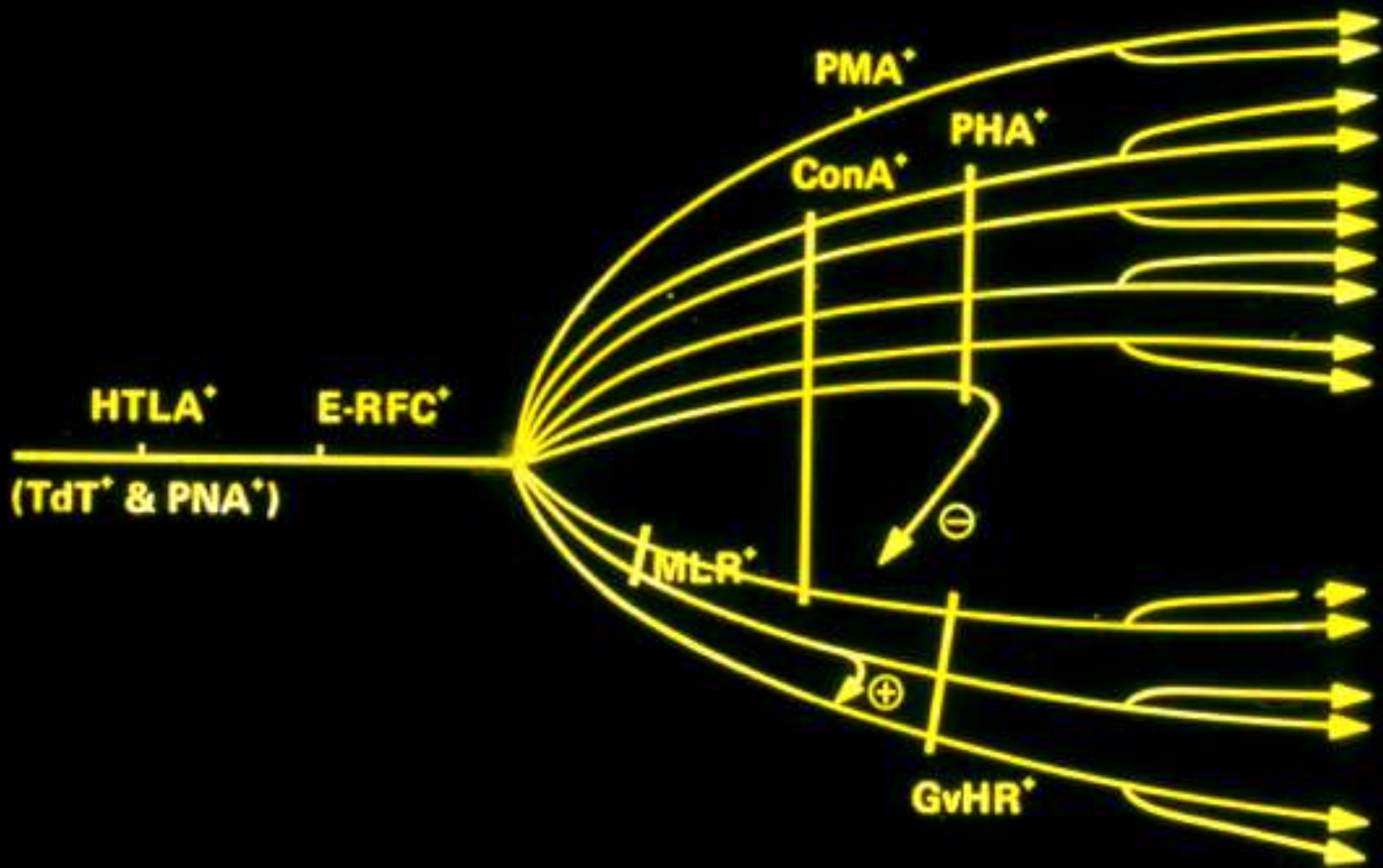


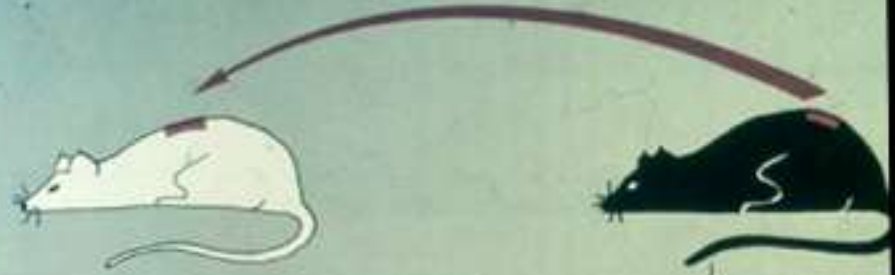
Fig. 1. Age-dependency of FTS level in man: comparison to thymus weight (mg) (from Bach et al., 1978).







PREMIERE TENTATIVE
DE GREFFE



REJET



MÊME
DONNEUR

REJET
ACCÉLÉRÉ

DEUXIÈME
TENTATIVE



sous-région du CMH		distribution tissulaire des antigènes
H-2	HLA	
K,D,L	A,B,C	toutes les cellules nucléées et plaquettes érythrocytes (souris)
I-A I-E	D	lymphocytes B macrophages monocytes cellules épithéliales (?) cellules de mélanome cellules T activées (homme)
I-J		lymphocytes T suppresseurs

chromosome 6

complexe HLA

D

C4,C2,Bf

B

C

A

SB_α

SB_β

DC_α

DC_β

C4_F

C4_S

B

C

A

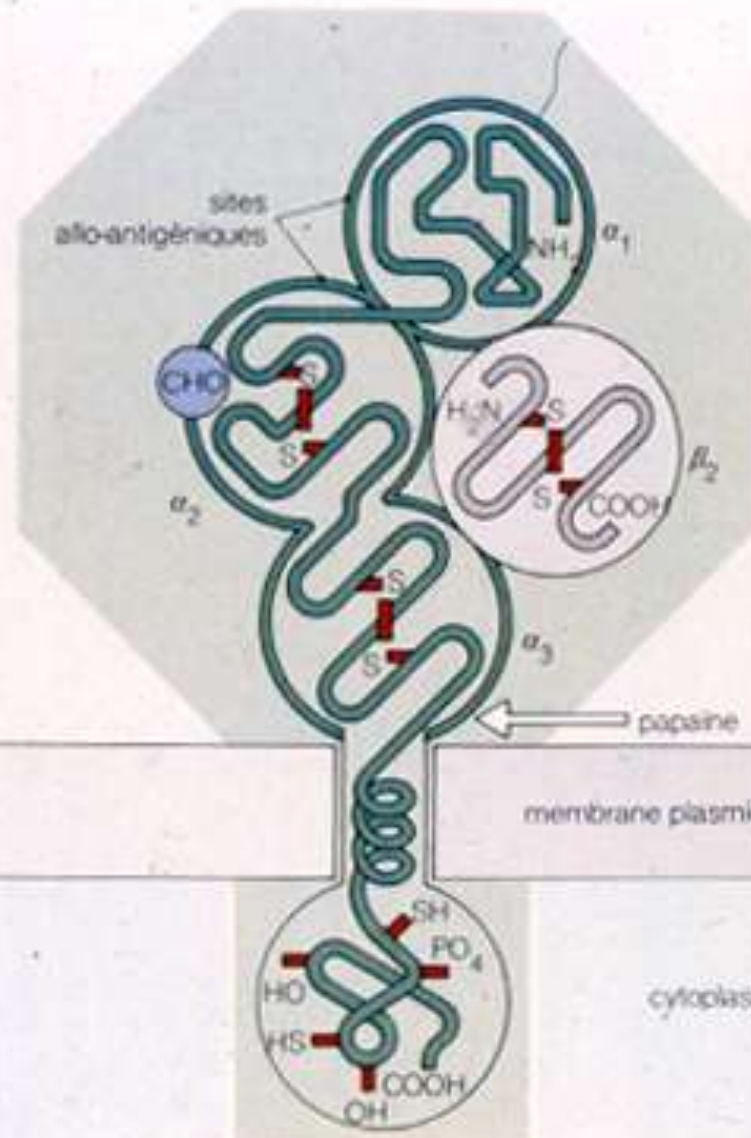
DR_α

DR_β

C2

Bf

protéine/peptide



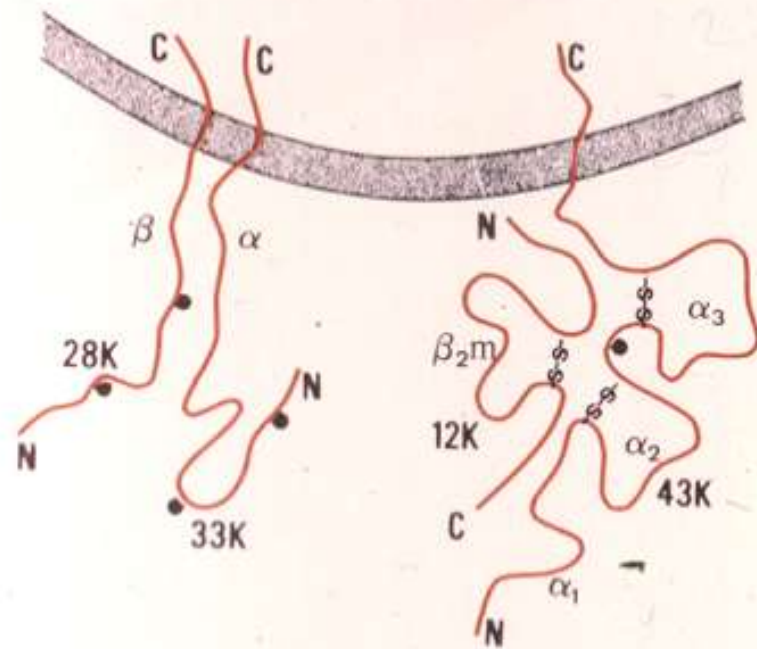
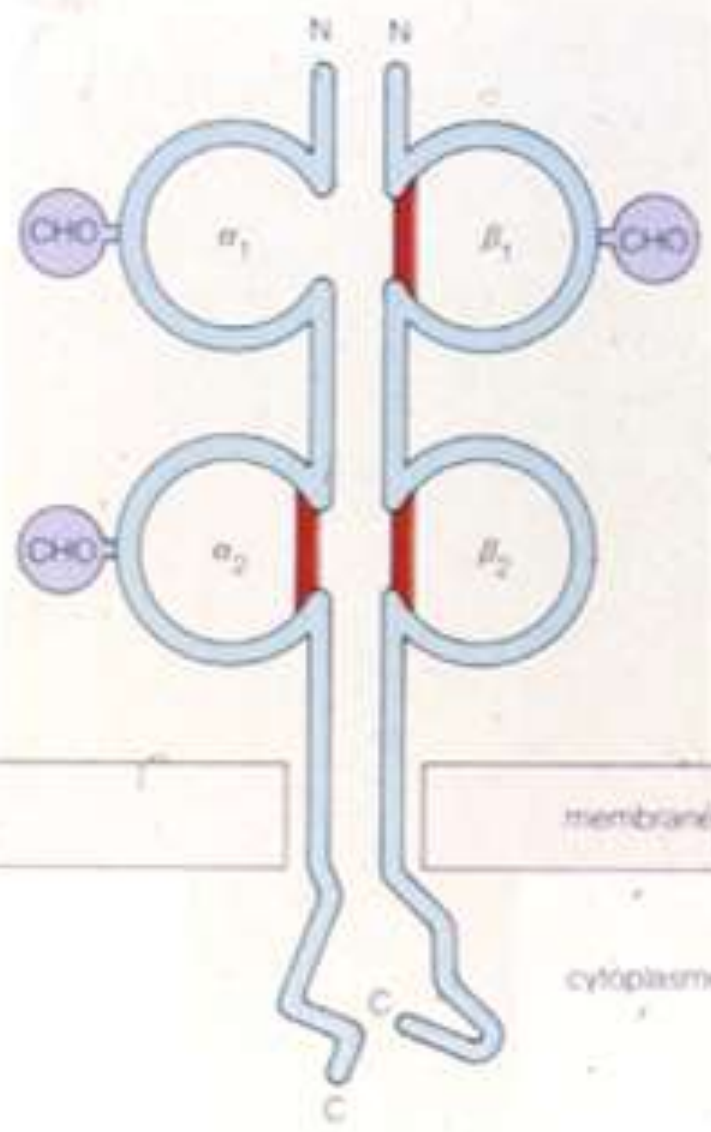


FIG. 16. — Structure des antigènes de transplantation chez la souris. Antigène Ia (à gauche) et H-2 (à droite, avec la β_2 -microglobuline). Les glucides sont indiqués par le signe ●. Le PM est donné en kilodaltons (K).



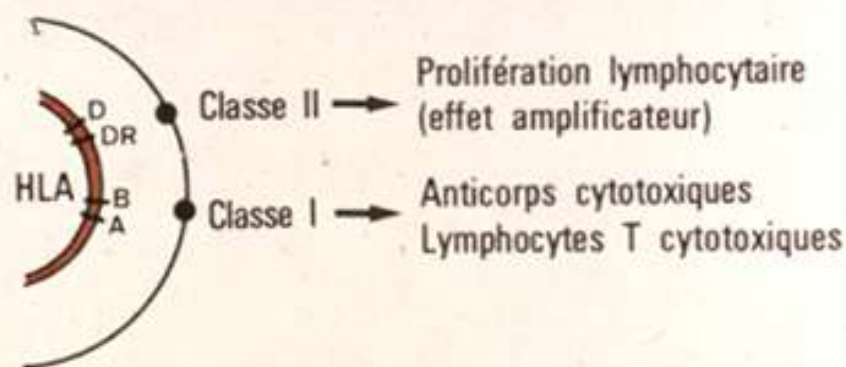
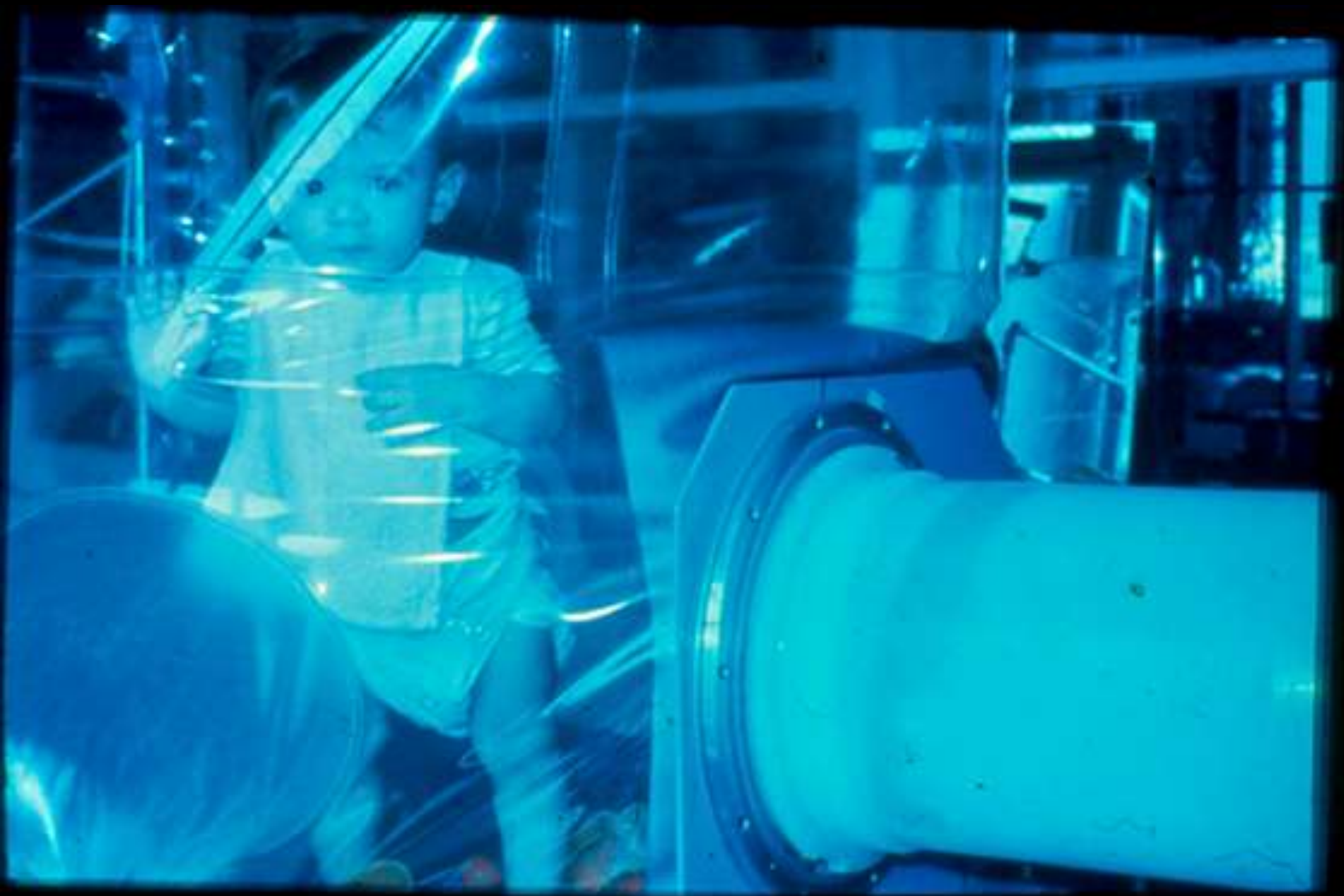


FIG. 12. — Antigènes d'histocompatibilité chez l'homme. Les antigènes de classe I, présents sur tous les lymphocytes, stimulent la production d'anticorps et de cellules T cytotoxiques. Les antigènes de classe II, essentiellement présents sur les lymphocytes B, donnent lieu à la réaction lymphocytaire (antigènes D) et stimulent la production d'anticorps (antigènes DR).

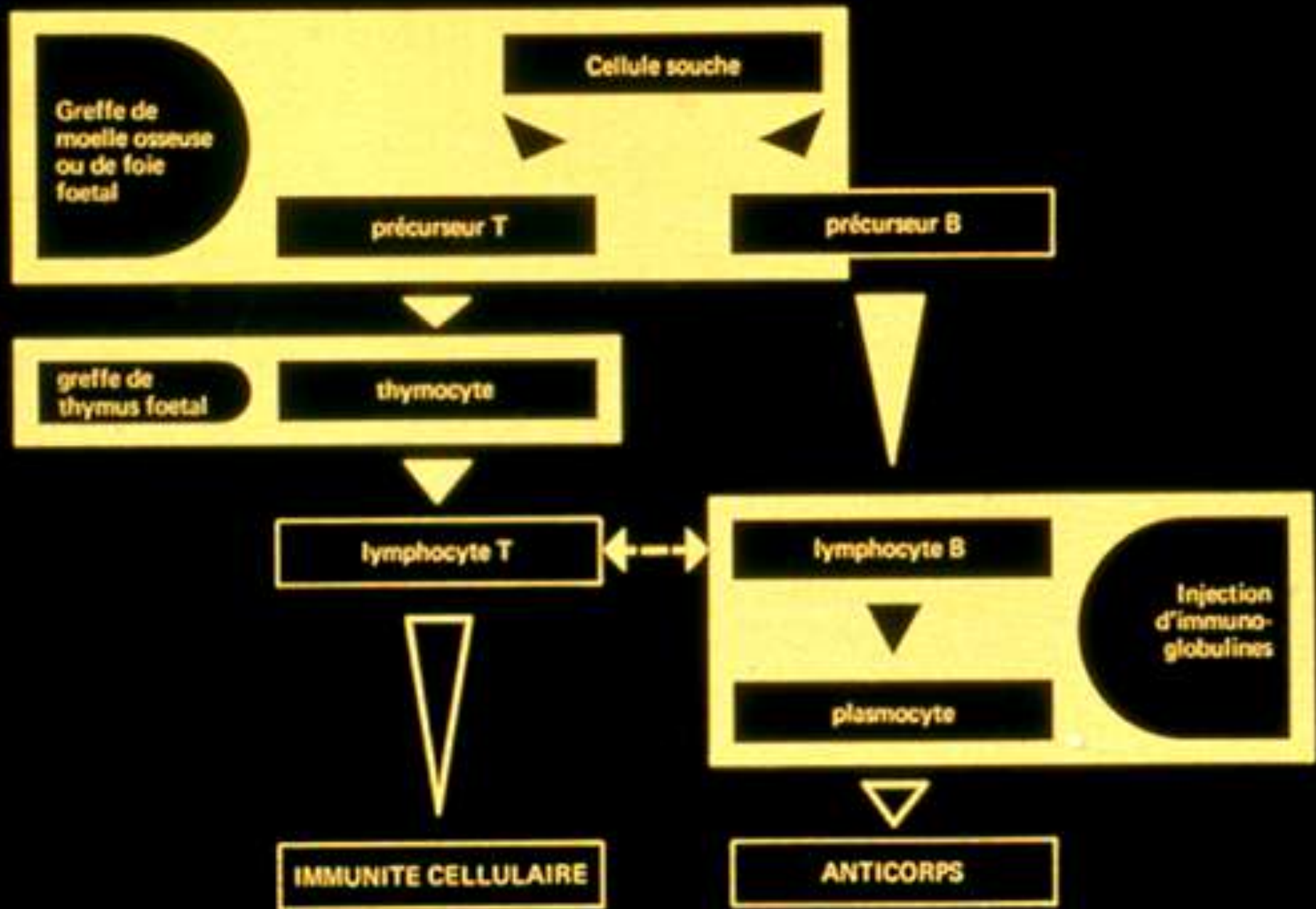
maladie	antigène	fréquence de l'antigène		
		contrôle	patients	risque relatif
spondylarthrite ankylosante	B27	8	90	87,8
maladie de Reiter	B27	9	80	35,9
polyarthrite rhumatoïde	DRw4	31	64	4,0
sclérose en plaques	A3	21	33	1,8
	B7	18	35	2,0
	Bw2	21	74	1,9
	DRw2	22	42	3,8
myasthénie	B8	16	39	3,4
	DRw3	17	40	3,0
psoriasis	A1	26	39	2,1
	B13	6	21	8,7
	Bw37	2	4	8,1
	Cw6	23	70	4,3
maladie d'Addison	Dw3	21	70	8,8
maladie de Basedow	B8	18	44	2,5
	Bw35	20	57	5
	Dw3	53	18	5,5
maladie coeliaque	B8	20	67	8,6
	Dw3	27	96	73,0
hémochromatose	A3	20	71	9,0
hépatite chronique active	B8	16	36	9,2
	DRw3	7	79	1,6

DR		DO (DC)	DP (SB)	B		C	A
DR1	Dw1	DQw1	DPw1	Bw4	Bw47	Cw1	A1
DR2	Dw2	DQw2	DPw2	B5	Bw48	Cw2	A2
DR3	Dw3	DQw3	DPw3	Bw6	B49	Cw3	A3
DR4	Dw4		DPw4	B7	Bw50	Cw4	A9
DR5			DPw5	B8	B51	Cw5	A10
DRw6	Dw7		DPw6	B12	Bw52	Cw6	A11
DR7	Dw8			B13	Bw53	Cw7	Aw19
DRw8				B14	Bw54	Cw8	A23
DRw9	Dw5			B15	Bw55		A24
DRw10				B16	Bw56		A25
DRw11	Dw5			B17	Bw57		A26
DRw12	Dw9			B18	Bw58		A28
DRw13				B21	Bw59		A29
DRw14				Bw22	Bw60		A30
DRw52				B27	Bw61		A31
DRw53				B35	Bw62		A32
				B37	Bw63		Aw33
				B38	Bw64		Aw34
				B39	Bw65		Aw36
				B40	Bw67		Aw43
				Bw41	Bw70		Aw66
				Bw42	Bw71		Aw68
				B44	Bw72		Aw69
				B45	Bw73		
				Bw46			

EXPÉRIENCES DE LA NATURE







TRAITEMENT DES DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS SEVERES

- En cas de donneur familial HLA-identique :
GREFFE DE MOELLE OSSEUSE.**
- En l'absence de donneur compatible :
GREFFE DE FOIE + THYMUS
D'ORIGINE FOETALE.**



MOELLE OSSEUSE COMPACTE

EMBRYON HEPATIQUE FETALE

MELANGE DE CELLULES DE MOELLE OSSEUSE DU DE FOSSE FETALE

SUSPENSION DE CELLULES HEPATIQUES FETALES

SUSPENSION DE CELLULES MEDULLAIRES

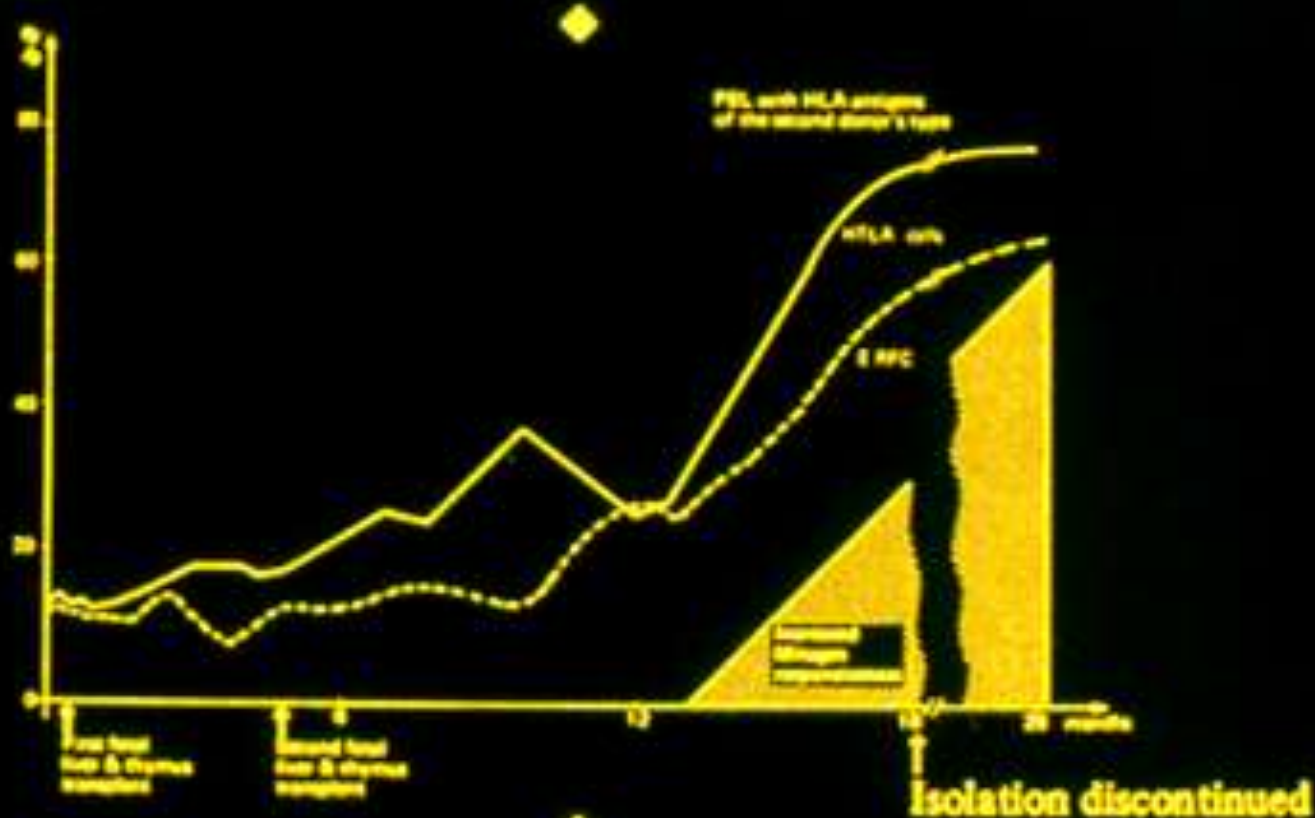
TRANSPLANT

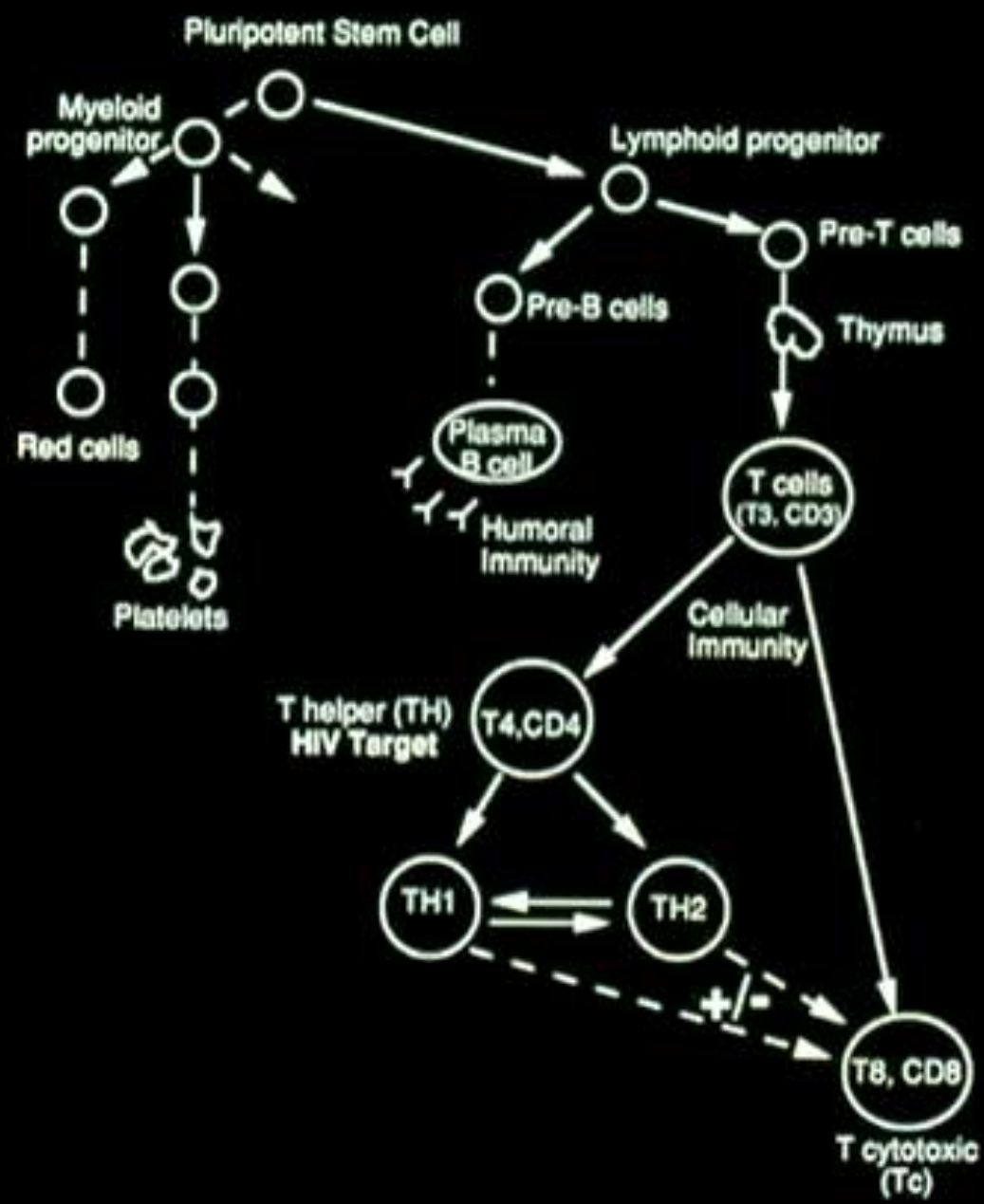


PATIENT 1 : Sergio S.

(perfect clinical condition 69 months after the transplant ;
full immunological reconstitution ;
normal defense against virus infections)

<u>Host :</u>	<i>HLA</i>	<i>A3</i>	<i>A33</i>	<i>B14</i>	<i>B47</i>	<i>DR4</i>	<i>DR5</i>
<u>Fetal donor</u>	<i>HLA</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>B18</i>	<i>B27</i>	<i>DR1</i>	<i>DR7</i>





EXPLORATION CLINIQUE

- **INTERROGATOIRE**
- **VOLUME foie, rate**
- **PRÉSENCE** amygdales et ganglions (toutes les aires se prêtant à la palpation).
- **RADIOGRAPHIE THORACIQUE** : volume thymus
- **HÉMOGRAMME COMPLET** et répété : nombre de petits lymphocytes par mm^3 de sang.
- **CONSÉQUENCES** de l'éventuel déficit immunitaire : recherche d'infections par prélèvements, radiographies.

DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

1/ A PRÉDOMINANCE HUMORALE

- Agammaglobulinémie liée au sexe (maladie de Bruton)**
- Hypogammaglobulinémies communes d'expression variable**
- Déficit isolé en IgA**
- Autres déficits immunoglobuliniques**

2/ A PRÉDOMINANCE CELLULAIRE

- Syndrome de Di George**
- Syndrome de Hong et Good**
- Syndrome de Nézélof ou dysplasie thymique avec Ig normales.**

3/DÉFICITS PRIMITIFS DES DEUX LIGNÉES T ET B

- Déficit immunitaire combiné avec aleucocytose congénitale ou dysgénésie réticulaire**
- Déficit immunitaire combiné avec amégacaryocytose congénitale**
- Déficit immunitaire combiné sévère ou agammaglobulinémie de type suisse ou lymphocytophtisie de Glanzmann et Riniker**
- Déficit immunitaire combiné sévère lié au sexe ou alymphoplasie thymique**
- Déficit immunitaire combiné avec déficit en adénosine déaminase**
- Autres formes de déficit combiné.**



SYNDROME DE DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

- **INFECTIONS RÉPÉTÉES** par germes à parasitisme extra-cellulaire obligatoire (pneumocoque, streptocoque, méningocoque, staphylocoque, Pseudomonas, Hemophilus influenzae).
- **LOCALISATIONS INFECTIEUSES** : poumons, méninges, oreille, sinus, peau, conjonctives.
Aussi fréquence de septicémies et gastro-entérites (Giardia).
- **Dermatoses eczématiformes, bronchectasies, diarrhées chroniques avec malabsorption.**
- **Sévérité de l'hépatite virale (→ hépatite chronique active ou hépatite «fulminante»).**
- **Polyarthrite rhumatoïde, anémie hémolytique, neutropénie, leucémie.**
- **Antécédents familiaux.**

EXPLORATION DES ANTICORPS ET DE LEUR PRODUCTION (I)

A/ IMMUNOGLOBULINES : immunoélectrophorèse + dosage spécifique d'IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

B/ SYNTHÈSE D'ANTICORPS :

- allohémagglutinines anti-A et/ou anti-B
- anticorps hétérologues anti-Forssman (hémolysines IgM, agglutinines IgG)
- antistreptolysines O, etc...
- vaccins tués (antipoliomyélitique tué, anatoxine tétanique, hemophilus influenzae tué, antigènes polysaccharidiques de pneumocoque ou Salmonella, etc...)

SYNDROME DE DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

- **INFECTIONS** très graves, prolongées et répétées par germes à parasitisme intracellulaire facultatif (BK, BCG, Salmonella, Brucella, Listeria monocytogenes, Pneumocystis carinii, bacille de Hansen, Toxoplasma gondi, Candida, cytomégalovirus, virus de la rubéole, de la rougeole, de la vaccine, etc...).
- **VACCINS VIVANTS** contre-indiqués (→ BCGite, vaccine généralisée, etc...)
- **TRANSFUSION DE SANG** total contre-indiquée (réaction du greffon contre l'hôte).
- **AFFECTIONS MALIGNES** : lymphome, réticulosarcome, épithélioma et autres cancers.
- **Antécédents familiaux.**

EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ A MÉDIATION CELLULAIRE (II)

- **CULTURES DE LYMPHOCYTES (en auto et alloserum)**
 - avec antigènes
 - avec mitogènes : PHA, Con A, PWM
 - avec cellules allogéniques
- **Synthèse de LYMPHOKINES (MIF)**
- **CYTOTOXICITÉ des lymphocytes vis à vis de cellules-cibles**
- **Facteur THYMIQUE CIRCULANT**
- **Allogreffes cutanées (?)**

4/ DÉFICITS IMMUNITAIRES INCOMPLETS

- Ataxie - télangiectasie**
- Syndrome de Wiskott-Aldrich**
- Amnésie immunitaire**
- Déficits en lymphokines**
- Autres déficits immunitaires primitifs**

5/ DÉFICITS DE PHAGOCYTOSE ET BACTÉRICIDIE

- Granulomatose septique chronique**
- Autres**

6/ DÉFICITS PRIMITIFS DU COMPLÉMENT C1_s C1_q C₅ etc...

7/ DÉFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES

EXPLORATION DE LA PHAGOCYTOSE ET DE LA BACTÉRICIDIE

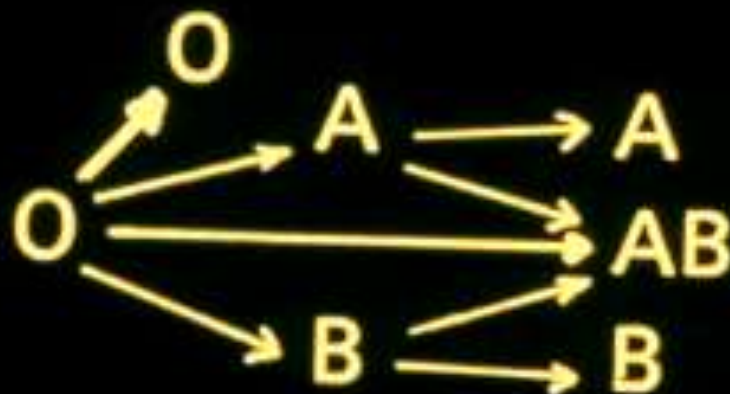
- CHIMIOTACTISME**
- ADHÉSIVITÉ SUR LAME**
- ENGLOBEMENT**
- DÉGRANULATION ET RELARGAGE (microscopie électronique)**
- BACTÉRICIDIE (compte du nombre de germes demeurant vivants dans les polynucléaires après englobement)**
- TEST DE RÉDUCTION DU NITRO-BLEU DE TÉTRAZOLIUM**
- ACTIVITÉS ENZYMATIQUES : NADPH oxydase, NADH oxydase, glutathion peroxydase, G₆PD, myélo peroxydase**

**more than HALF patients
with SCID do not have an
HLA identical family member**

Possible treatments :

- Incompatible BMT**
- Fetal tissue transplantation**

– ABO



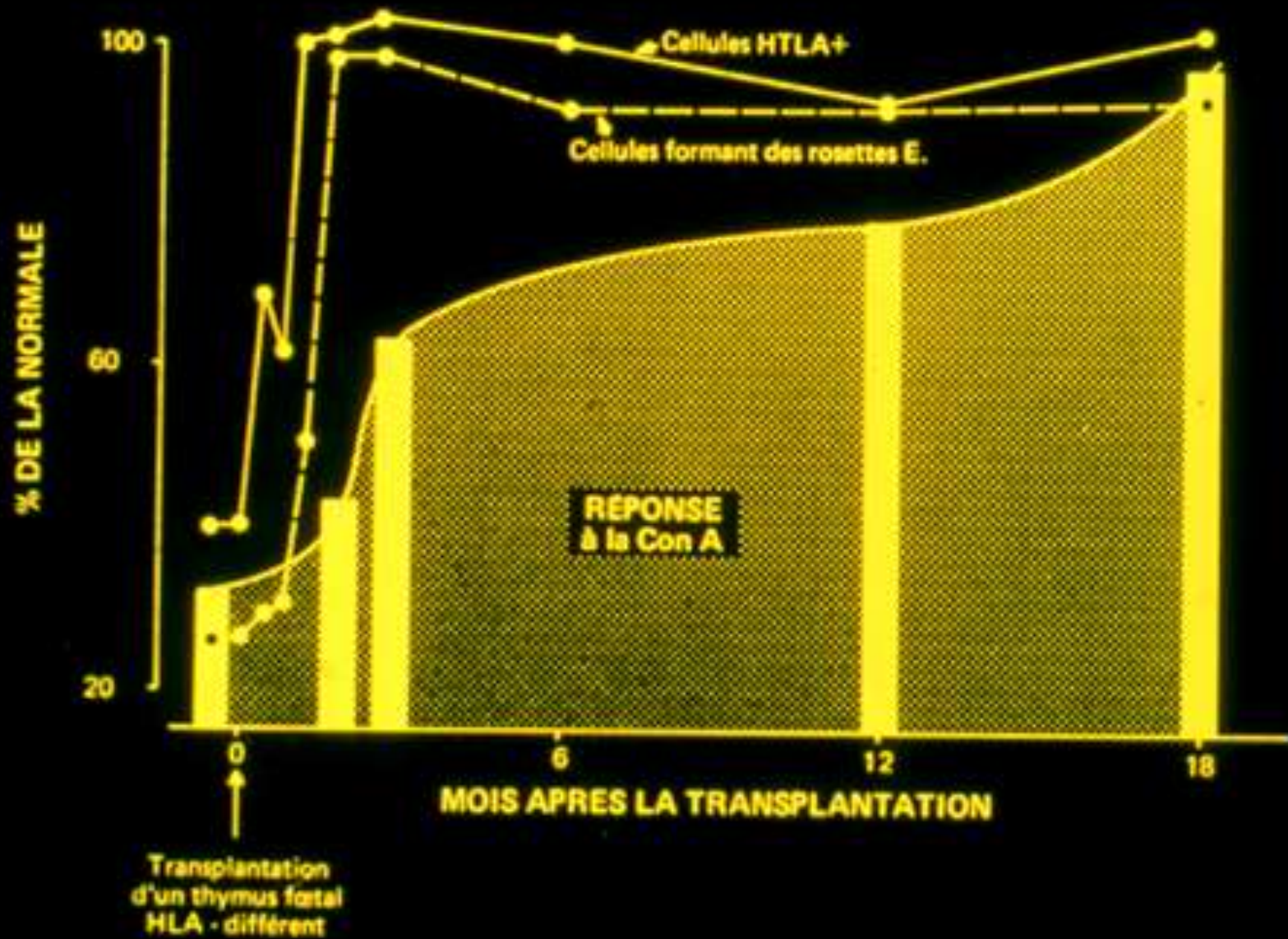
– HLA A + B

– MLC

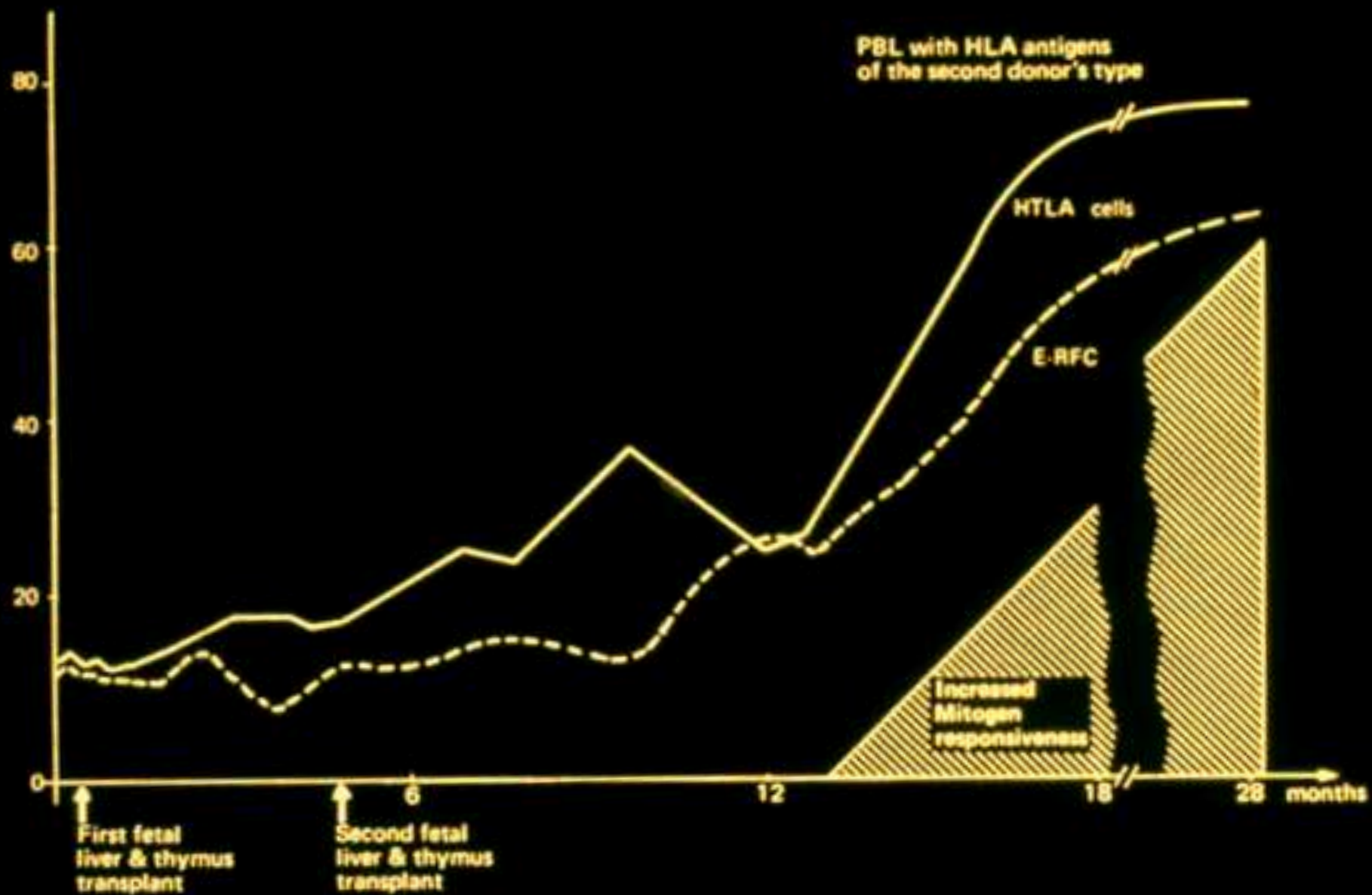
– « Cross-match » : recherche de l'absence d'anticorps dans le sérum du receveur contre les antigènes du donneur.













Acides nucleiques ATP, ADP

Schéma 5
(d'après Irving H. Fox)

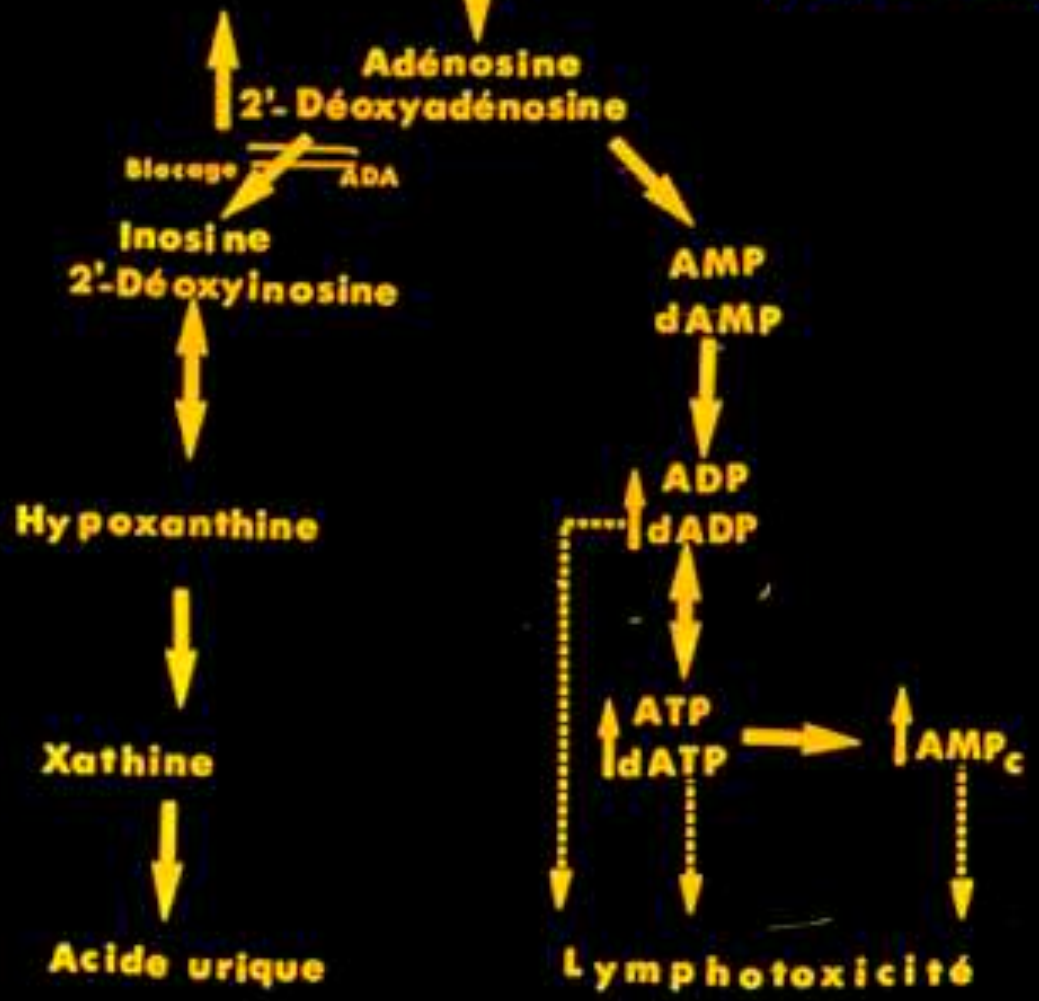
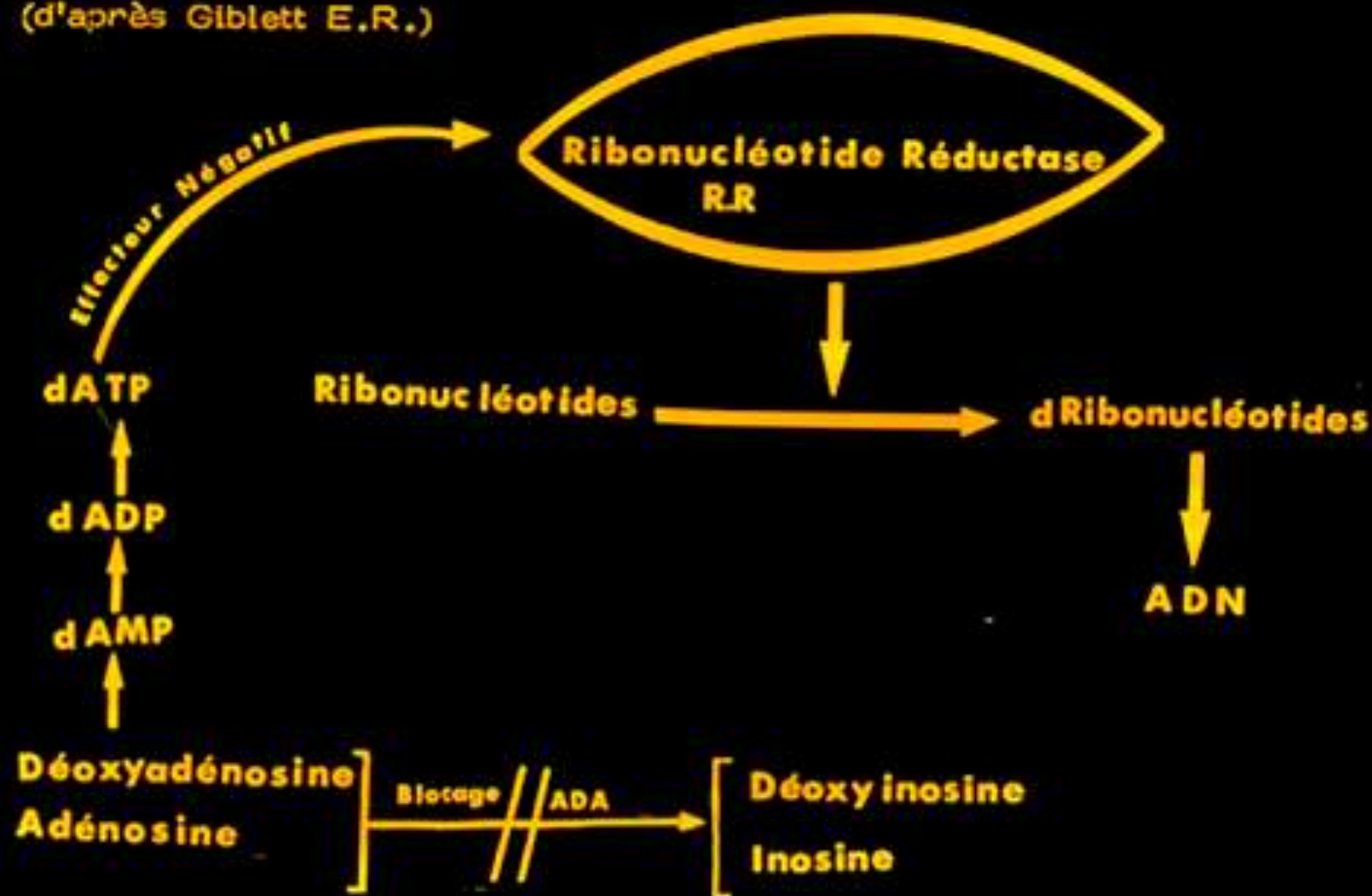


Schéma 8

(d'après Giblett E.R.)



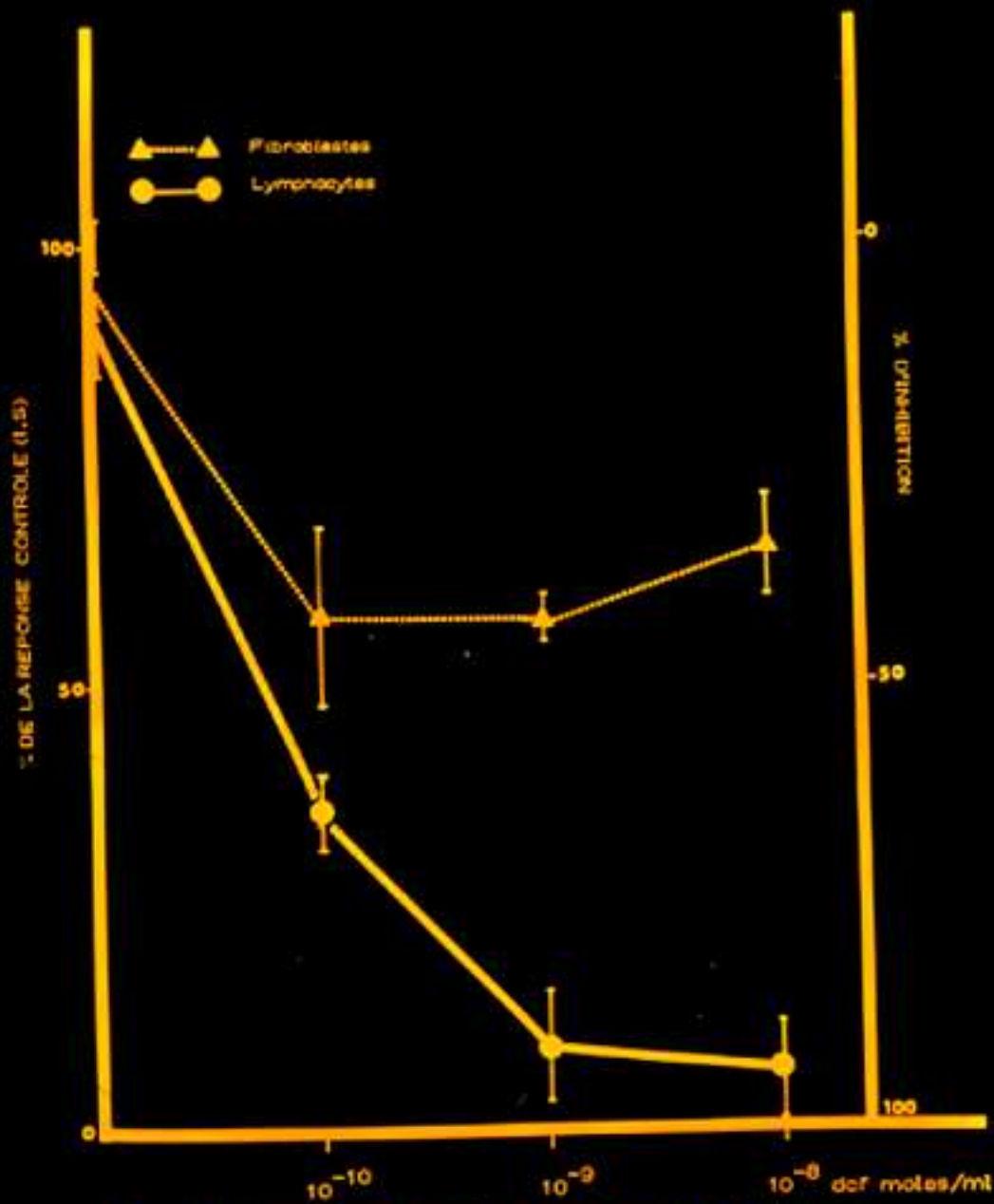


Figure 19 : Inhibition de la prolifération des lymphocytes et des fibroblastes par la déoxycoformycine (dcf).

Levels of ADA activity

Patient's RBC :	≈ 0
Patient's lymphocytes :	≈ 0
Patient's fibroblasts :	≈ 0

Father's RBC :	heteroz.
Mother's RBC :	heteroz.

Donor sisters's RBC :	heteroz.
Donor sister's lymphocytes :	heteroz.

Levels of ADA activity after BMT from the heterozygous sister

Patient's RBC :	≈ 0
Patient's lymphocytes* :	heteroz
Patient's fibroblasts :	≈ 0

** Also chromosomal marker of the donor (XX)
in this male recipient when PBL were studied.*

BARE LYMPHOCYTE SYNDROME

TYPE I : Predominant lack of expression of class I HLA.
Important CID.

TYPE II : Predominant lack of expression of class II HLA
Less severe CID.

TYPE III : Complete absence of expression of class I and class II HLA

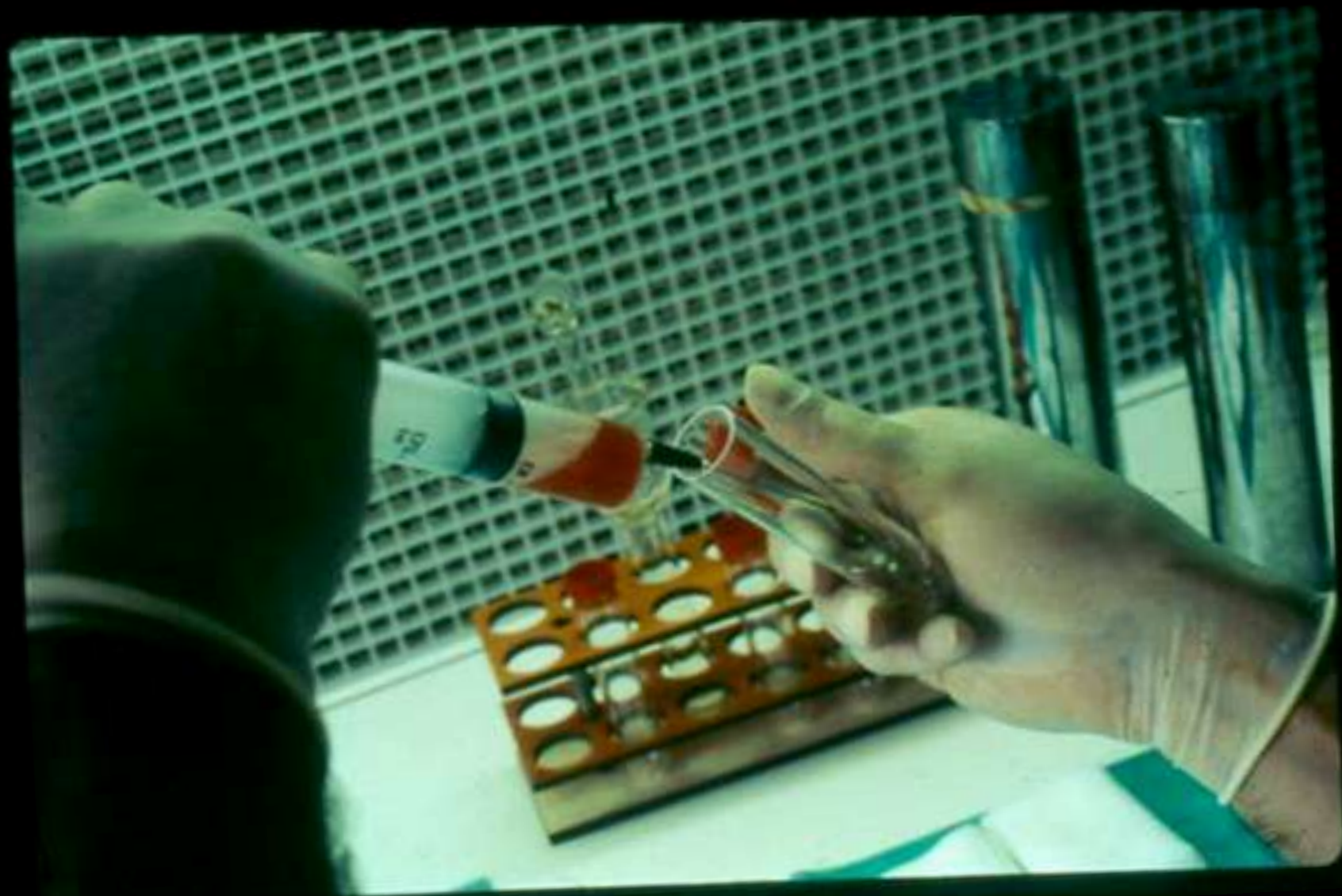


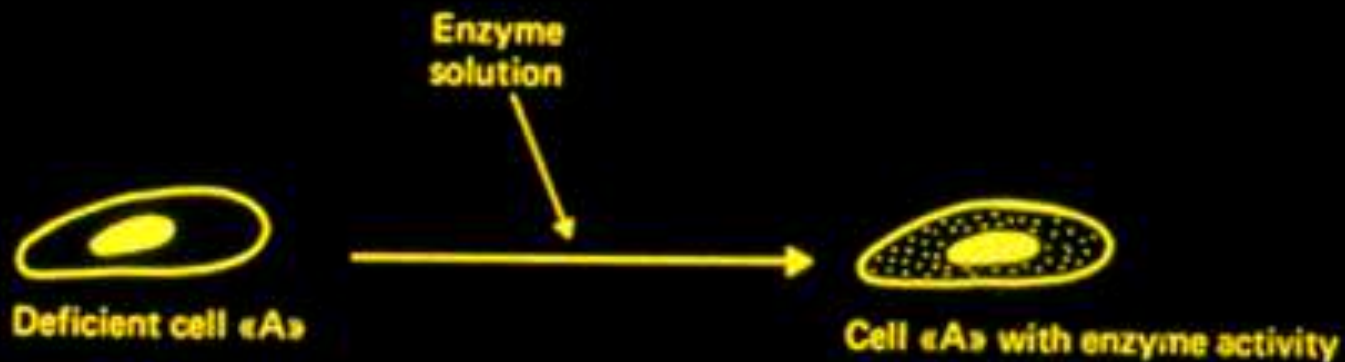












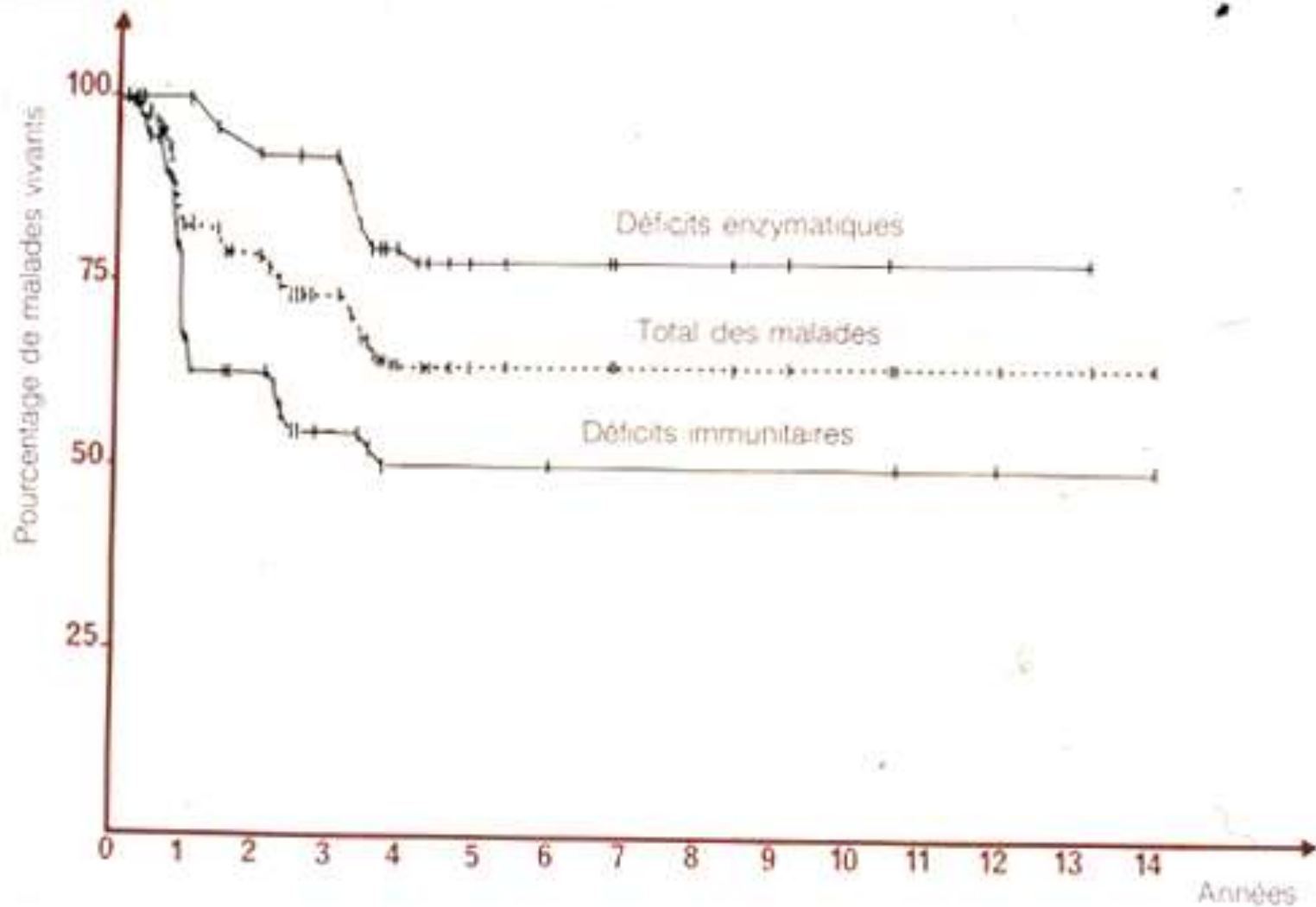
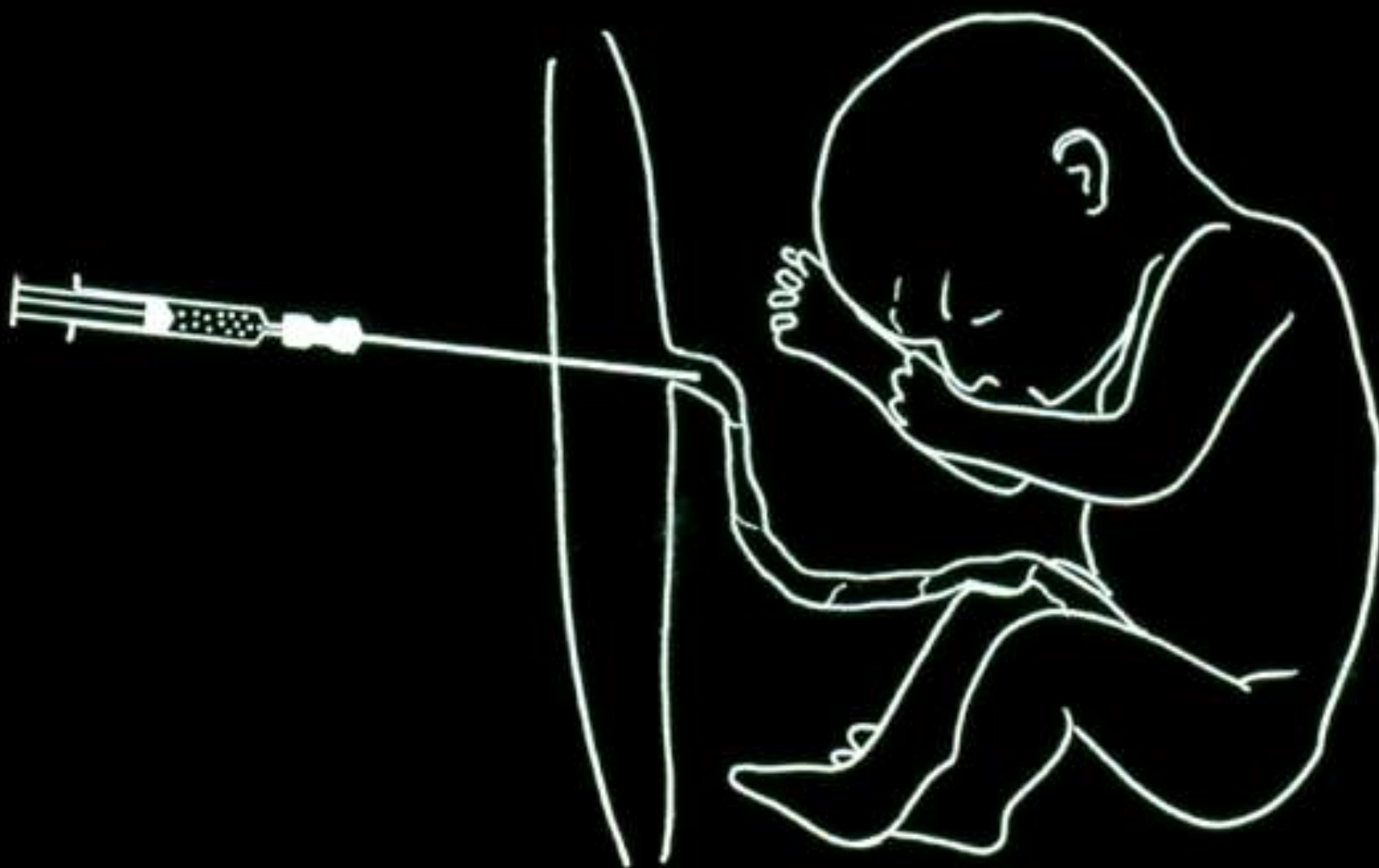


Figure 1. : *Survie des malades avec déficit immunitaire ou enzymatique mortel, après greffe de tissus fœtaux.*





MATERINITE HOTEL DIRM PN HADUNANT 101

URUTANGLA
11:00:00

700
100
100

07-02-88
12:00:00

MEMBER

MEMBER

P. S. 170 LS. 110

DIRT

AMERIT

ON

KSTN

MEKT



COMITÉ D'ETHIQUE

de l'Université Claude Bernard et des Hospices Civils de Lyon

1) Il existe une obligation morale de poursuivre les traitements par greffe de tissus fœtaux notamment chez les enfants que la société n'a pas le droit de priver d'une chance réelle de guérison.

2) Les règles suivantes sont respectées :

– **Utilisation de tissus fœtaux (prélevés sur des fœtus non viables et non vivants) à des fins scientifiques et thérapeutiques seulement.**

– **Indépendance entre les équipes responsables des interruptions de grossesse et les équipes utilisant les tissus fœtaux,**

.../...

COMITÉ D'ETHIQUE

(suite)

- **Absence d'incitation à des techniques d'interruptions de grossesse moins inoffensives pour la mère,**
- **Absence de justification de l'interruption de grossesse aussi bien auprès du médecin que de la femme, par cette possibilité d'utilisation des tissus fœtaux,**
- **Interdiction de réaliser des traitements in vivo pour étude de leur effet jugé sur le fœtus après l'interruption de grossesse,**
- **Absence de maintien en survie artificiellement prolongée de fœtus à des fins de prélèvement,**
- **Absence de réalisation d'une fécondation in vitro destinée à l'obtention de tissus fœtaux utilisables,**
- **Interdiction de commercialisation des tissus fœtaux,**
- **Interdiction d'utilisation des prélèvements si la femme informée, une fois l'interruption de grossesse pratiquée, s'y oppose,**
- **Création de structures supervisant le recueil et la répartition des tissus fœtaux selon les nécessités et de Comités d'Ethique.**