

Déficits immunitaires primitifs

Déficits immunitaires : dysfonctionnements qui atteignent le SI et le fragilisent. Favorisent la survenue d'infections.

Deux types

- Acquis (très fréquents)
- Congénitaux (très rares)

Congénital (ou primitif) : lié à des anomalies génétiques affectant un ou plusieurs constituants du SI

Acquis (ou secondaire) : peut provenir d'infections, de carences nutritionnelles, de traitements responsables de la perte ou d'anomalies de la fonction de différents éléments du SI

Les déficiences congénitales touchant des molécules impliquées dans la tolérance au soi se manifestent par des maladies auto-immunes.

Déficits immunitaires primitifs :

Se manifestent dès la naissance, certains mettent en jeu le pronostic vital. D'autres se déclarent plus tard, même à l'âge adulte.

Peuvent s'associer à la survenue d'infections auto-immunes, d'allergies et de cancers (de façon bcp plus fréquente que dans la pop générale)

Il s'agit de la conséquence d'un défaut ou d'une absence d'une molécule ou cellule du SI

Héréditaire, rare, révélé lors du développement du SI

La principale conséquence est une susceptibilité accrue aux infections (sévères et/ou à répétition-germes opportunistes)

Cependant il existe des différences en fonction du déficit. La nature de l'infection dépend de l'élément du SI déficitaire

LB 70%

LT 20%

Neutrophiles/mastocytes 10%

Complément < 1%

Défaut de l'homéostasie du SI

Les déficits sont souvent dus à des défauts portant sur des gènes récessifs, le gène en cause est fréquemment sur le chr X et touche les sujets de sexe masculin.

Pratiquement toute molécule jouant un rôle dans le développement et/ou la réponse du SI peut être impliquée.

I. Quand suspecter un déficit immunitaire ?

Signes d'appel : infections +++

- Infections récurrentes des voies respiratoires hautes ou basses

> 8 otites / an chez les < 4 ans

> 4 otites / an chez les > 4 ans

> 2 pneumonies ou sinusites / an

- Infections sévères avec des germes encapsulés (1 épisode de sepsis ou méningite suffit)

- Cassure de la courbe statur pondérale et/ou diarrhée persistante

- Atcd familiaux

II. A chaque déficit son infection

Infections et déficits de l'immunité humorale

Infections bactériennes par bactéries EC

- Germes encapsulés (streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae)
- Entérobactéries (salmonelle, campylobacter, shigella)
- Staphylococcus

Localisation :

- **ORL, pulmonaire**
- **Digestive**

Infections et déficits de l'**immunité cellulaire**

- **Infections virales** (Herpes virus) et virus JC
- **Parasites** à développement IC
- Infection **fongique**
- **Bactéries** (mycobactéries, salmonella, listeria)
- Germes opportunistes

Infections et déficits en **complément**

- Déficit **voie alterne** et **facteurs tardifs** (Neisseria meningitidis)
- Déficit en **G3**, voie **classique**, **facteurs H et I** (bactéries encapsulées)

III. Comment explorer un déficit immunitaire ?

1. Première intention

- Réalisation d'un **hémogramme** (lymphopénie, neutropénie) *Attention, interprétation par rapport à l'âge du patient*
- **Dosage des Ig** (ininterprétable avant l'âge de 4 mois). Interprétation des taux selon l'âge. Si baisse : déficit de l'immunité humorale ou combiné
- **Sérologies vaccinales** (diphtérie, tétanos, pneumocoque) (ininterprétable avant l'âge de 6 mois). Contrôle 3 à 6 mois après vaccination.

Ac anti-peptidique : coopération T-B

Ac antipolysaccharidique : LB

2. Deuxième intention

- **Phénotypage lymphocytaire T B NK**
- **Tests fonctionnels de prolifération lymphocytaire** : mitogènes (fonctionnalité des lymphocytes), Ag vaccinaux (interprétable que dans l'année après la vaccination)

IV. Défaut de maturation des lymphocytes

1. DICS : déficit immunitaire combiné sévère

Anomalies génétiques entraînant un **blocage de maturation des lymphocytes T, B, NK**

Les troubles qui ont pour origine un dysfonctionnement des deux lignées lymphocytaire T et B voire NK sont classés comme DICS. Plusieurs anomalies génétiques peuvent les provoquer. Plus de la moitié sont **liés à l'X** et n'affectent que les garçons.

1/50k naissances

Âge : **premiers mois de la vie**

Clinique

Atcd familiaux

Infections sévères (BCG disséminée après vaccination par le BCG)

Défaut développement + hypoplasie du tissu lymphoïde

Traitement

Substitutif (si possible)

Grefe de CSH

Thérapie génique au niveau des CSH

DICS T-B-

Déficit en ADA (adénosine désaminase) ou en PNP (Purine nucléotide phosphorylase)
Mutation des gènes RAG et autres gènes impliqués dans la recombinaison des gènes Ig & TCR

Déficit en ADA

Enzyme ubiquitaire

Le déficit entraîne une accumulation des métabolites toxiques puis la mort des progéniteurs lymphoïdes. Il s'agit d'un déficit autosomique récessif.

Survenue d'infections sévères et récurrentes dès les 1ers mois de vie

TTT

Substitutif par administration de l'enzyme (couplée au polyéthylène-glycol)

Allogreffe de CSH

Plusieurs tentatives de thérapie génique (avec récemment une correction durable du déficit pour quelques patients)

Anomalie de la recombinaison des gènes des Ig et du TCR

Défaut de différenciation des LT et B

Deux types de déficit

- Déficit spécifique de la lignée lymphoïde
- Déficit affectant également d'autres tissus (expression ubiquitaire, voie impliquée dans la réparation de l'ADN)

DICS T-B+

Gène défectueux : chaîne gamma commune à plusieurs récepteurs de cytokines

Défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des LT

Absence de différenciation des LT (+/- NK) et anomalie de la fonction B

Soit lié à l'X soit autosomique récessif

Syndrome de Di George

Clinique : défaut de développement des 3 et 4èmes arcs branchiaux au cours de l'embryogénèse due à une délétion du chr 22

Aplasie ou hypoplasie thymique, hypoparathyroïdie, anomalies CV, dysmorphie, retard mental

Dg : convulsions hypocalcémiques néonatales + malformations

Radiologie : absence d'ombre thymique

Biologie : lymphopénie T⁺⁺⁺, hypogammaglobulinémie, hypocalcémie

Syndrome de Wiskott Aldrich

Âge < 10 ans

Touche surtout les garçons (récessif lié à l'X)

Triade clinique associant un déficit immunitaire combiné responsable d'infections répétées, d'un eczéma floride, et d'une thrombopénie/thrombopathie avec des plaquettes de petit volume

Parfois accompagné de manifestations auto-immunes et de lymphoprolifération

Biologie : baisse des lymphocytes, thrombopénie

Génétique : mutation du gène codant pour la protéine WASP (protéine de régulation du cytosquelette impliquée dans la polymérisation de l'actine et jouant un rôle dans la migration cellulaire)

2. Défaut de maturation des LB

Agammaglobulinémies

1/200k naissances

5 formes impliquant des gènes impliqués dans la différenciation B

Âge > 6 mois

Clinique : infections récurrentes à pyogènes

Absence d'OLS

Biologie : abs d'Ig sériques, abs de LB circulants (CD19)

TTT : Ig polyvalentes

-> Agammaglobulinémie liée à l'X (Maladie de Bruton)

85% des cas

Touche les garçons

Gène défectueux : protéine tyrosine kinase impliquée dans le circuit de signalisation conduisant à l'expression du pré-BCR, d'où le blocage de différenciation au stade pré-B

Absence de LB matures

-> Agammaglobulinémie autosomale récessive

15% des cas

Touche garçons et filles

V. Défaut d'activation et de fonction des lymphocytes

Hypogammaglobulinémie

Diminution Ig sérique : un ou plusieurs isotypes

IgG < 5 g/L

IgA < 0.7 g/L

IgM < 0.4 g/L

Âge d'apparition : enfant ou adulte

TTT : atb, substitution Ig

- Déficit immunitaire commun variable : ensemble hétérogènes de maladies

1/30k naissances

Révélation souvent tardive (> 15 ans)

Défaut d'Ac spécifiques

Infections bactériennes souvent chroniques des voies respi et du TD

Anémie auto-immune et augmentation de la fréquence des K

Hétérogénéité familiale

- Déficit sélectif en IgA

1/5k

Âge > 4 ans

Asymptomatique : infections pulmonaires chroniques

IgA < 0.7 g/L (dans 20% des cas déficit IgG 2 et IgG4 associé)

Syndrome d'hyper-IgM par déficit en CD40L ou CD40

Gène défectueux : ligand de CD40 exprimé par les LT ou CD40 sur les B

Défaut de coopération TB

Défaut de fonction T

Biologie : LB normaux, IgA E G = 0, IgM normaux à élevés, peu ou pas de réponses Ac spécifiques

Signes associés : infections bactériennes, neutropénies, MAI

Syndrome des lymphocytes nus

→ Absence de molécule de CMH classe II

Anomalie de présentation antigénique au LT

Défaut de maturation des LTCD4 dans le thymus : lymphopénie CD4

Âge < 10 ans

Clinique : diarrhée chronique + infections virales et bactériennes

Biologie : absence HLA-DR

Génétique : RFX, CIITA (autosomique récessif)

TTT : greffe de CSH

VI. Déficit de l'immunité innée

Défaut quantitatif : neuropénies congénitales

Agranulomatose de Kostmann

Sd de Schwachman-Diamond

Défaut qualitatif : déficit d'adhésion leucocytaire

Gène défectueux : molécule d'adhésion (b2 integrine, CD18)

Défaut de recrutement des phagocytes vers les sites infectieux

Granulomatose septique chronique

1/200k

Gène défectueux : système NADPH oxydase

Défaut de production des radicaux superoxyde

Infections bactériennes et fongiques récidivantes avec formation de granulomes tissulaires

Syndrome de Chediak-Higashi

Gène défectueux : protéine impliquée dans la formation des vésicules intra-cellulaires

Absence de fusion de phagosome avec le lysosome

Pathologie complexe : albinisme, fonction plaquettaire anormale, déficit immun

Déficits en facteurs du complément

- Déficiences de la voie classique, alterne, et en C3

Infections par bactéries encapsulées (voies aériennes), association à des MAI

- Déficiences des composants du complexe d'attaque membranaire

Susceptibilité aux bactéries IC

VII. Défaut de l'homéostasie des lymphocytes

Touche des gènes impliqués dans la régulation du SI

Cliniquement :

- Syndrome d'activation lympho-histiocytaire
- Manifestations auto-inflammatoires
- MAI
- Lymphoproliférations ou néoplasies

Syndrome IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

Mutation du gène Foxp3 sur le chr X : facteur de transcription exprimé par les LTreg

Eczéma et manifestations d'auto-immunité

Syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidosis and Ectodermal Dystrophy)

Mutation du gène AIRE : rôle dans la sélection thymique

Candidoses cutanéomuqueuses, atteinte polyendocrinienne auto-immune, vitiligo, alopecie, hypoplasie de l'émail