

Faculté de médecine d'Annaba
Département de médecine

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Dr. OUADI.I

Service d' immunologie CHU Annaba

DEFINITION

□ Anomalie d'un ou plusieurs éléments du SI

◆ **DIP** : congénitaux, rares

◆ **DIS** : acquis, beaucoup plus fréquents

□ Conséquences cliniques :

- **Infections +++**

- Tumeurs

- **Maladies auto immunes**

Déficits immunitaires secondaires (acquis)

Infections :
HIV

Cancers :
Leucémies
Myélomes

Chimiothérapie
Radiothérapie
Immunosuppression

Maladies métaboliques
Insuffisance rénale
Diabète
Entéropathies
Dénutrition

Vieillesse, stress,
dépression

définition DIP

Les DIP sont l'expression des défauts **intrinsèques** des cellules du système immunitaire, qui ont pour conséquence des anomalies **quantitatives et/ou qualitatives** du système immunitaire qui touche:

l'immunité innée

l'immunité adaptative



Généralités

- Les DIP sont due a divers **mutations des gènes** codants pour des molécules essentielles pour le fonctionnement de SI
- Des affections **rares ou exceptionnelles**, avec une prévalence de **1 pour 500 à 1 pour 5 00.000** dans la population générale
- Il existe actuellement plus que **350 DIP** décrits
- Plus de 150 gènes ont été identifiés, mais pour certains DIP le mécanisme génétique n'est pas encore élucidé.
- L'hérédité est surtout mendélienne (**AD, AR ,récessive liée à l'X**). Le caractère héréditaire peut ne pas être apparent (formes sporadiques)
- peuvent se révéler dans l'enfance (souvent) ou à l'âge adulte

Classification des DIP

DIP

DIP humoraux

DI Combinés

DI complexes

DI des cellules phagocytaires

DI du complément

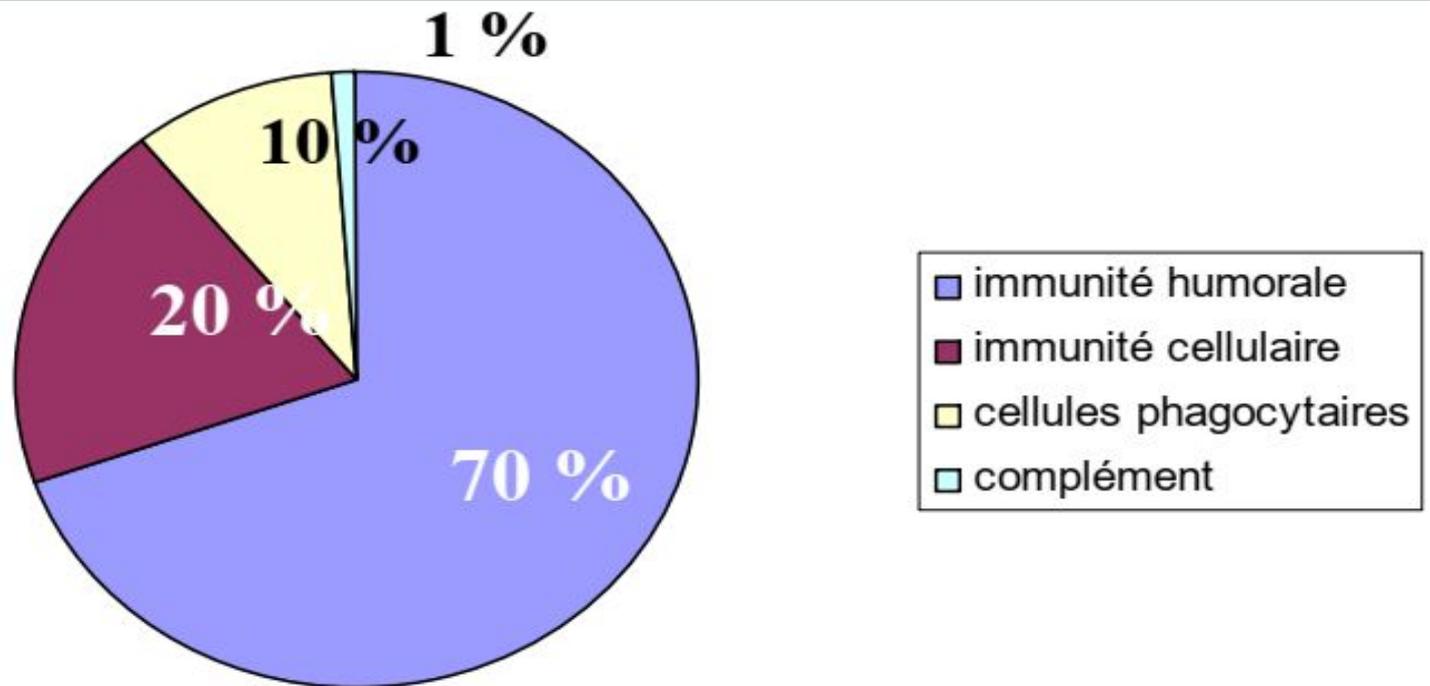
DI de l'immunité innée

(déficiences en voies de signalisation des TLR)

DI de régulation

Fréquence des DIP

Répartition des déficits immunitaires primitifs



Signes évocateurs d'un DIP

INFECTIONS

- récurrentes,
- sévères, ,
- résistantes au traitement
- de localisation particulière,
- à germe de nature inhabituelle

Retard staturo-pondéral

DEFICITS SYNDROMIQUES

- Eczéma et thrombopénie
- Atteinte neurologique

DIP

AUTO-IMMUNITE

CANCERS

ALLERGIE

Quand évoquer un DIP?

nouveau-né et petit enfant

Déficits immunitaires
primitifs
(défaillance d'un
ou plusieurs composants)

Système immunitaire
normal
(mémoire immunitaire restreinte
et immaturité intrinsèque (humorale))

manifestations cliniques initiales parfois identiques

diagnostic différentiel difficile

Quand rechercher un DIP ?

10 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ENFANT POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE



Maladies encore trop méconnues dont le diagnostic précoce est très important.

1. Plus de 8 infections des oreilles par an
2. Plus de 2 sinusites par an
3. Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an
4. 2 pneumonies par an
5. Ralentissement de la croissance
6. Des épisodes de forte fièvre
7. Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau
8. La nécessité d'un traitement antibiotique par voie IV
9. 2 infections sévères dans l'année
10. Des cas connus d'immunodéficience dans la famille.

12 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE

Maladies encore trop méconnues dont le diagnostic précoce est très important

1. Plus de 2 otites par an
2. Plus de 2 sinusites aiguës ou sinusites chroniques
3. Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an et/ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse
4. 2 pneumopathies dans l'année
5. Diarrhée chronique avec perte de poids
6. Episodes de fièvre importante inexpliquée
7. Mycose cutanéomuqueuse persistante
8. 2 infections graves dans l'année
9. Cas d'immunodéficience connu dans la famille
10. Manifestation auto-immunes et /ou granulomatose
11. Infections virales répétées ou chroniques (Herpès, zona, verrues, aphtes, condylome, infections génitales chez la femme)
12. Dilatation des bronches et/ou bronchites répétées sans cause reconnue.

DEFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNEE B

DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX

▣ Infections les plus fréquentes :

- ▣ Voies aériennes supérieures (sinusites, otites)
- ▣ Appareil broncho-pulmonaire.

▣ Conjonctivites et infections cutanées fréquentes

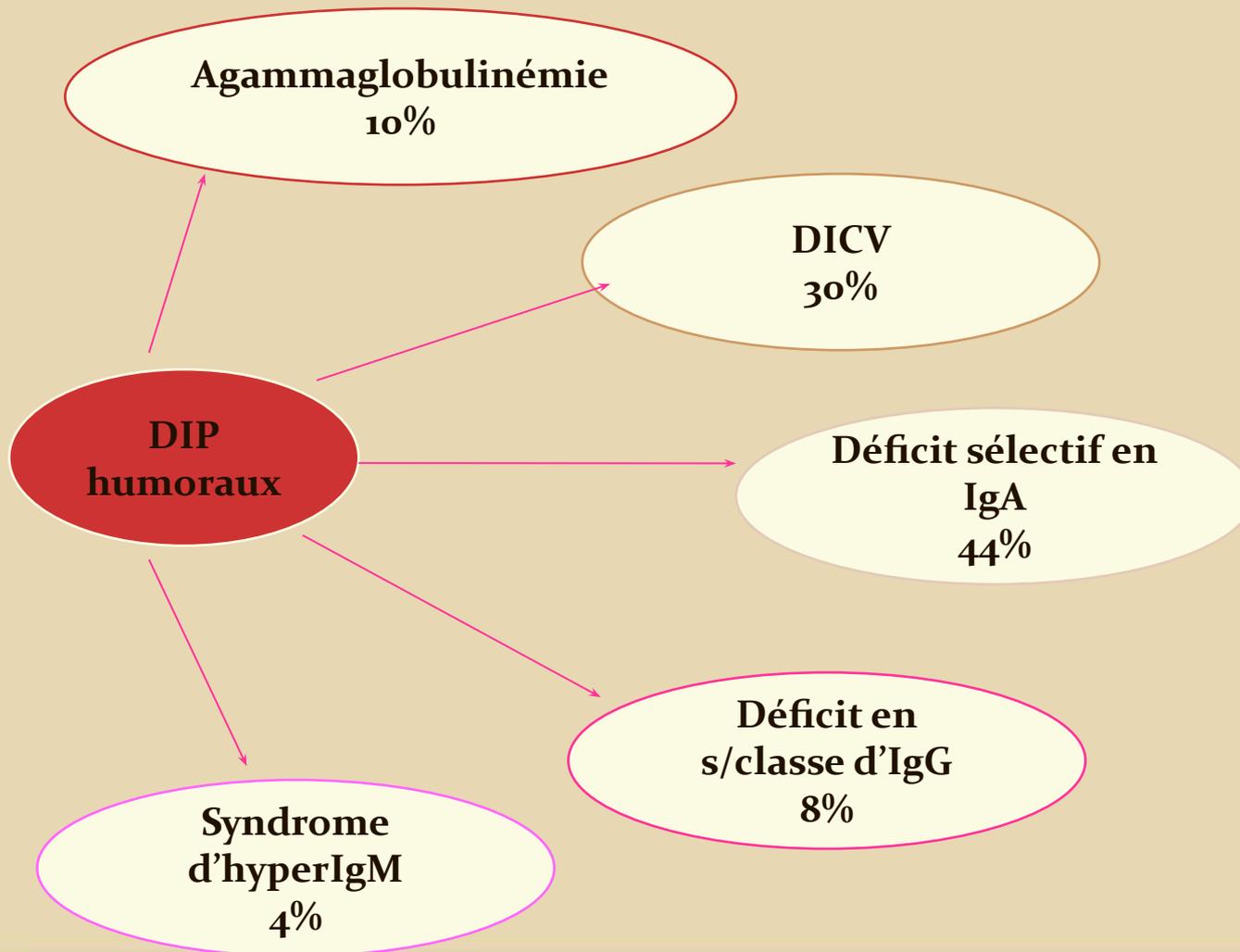
▣ Souvent septicémie ou méningite, rarement ostéomyélite

▣ Diarrhée infectieuse

▣ Germes en cause : Bactéries pyogènes encapsulées et extracellulaires

- ▣ Pneumocoques, streptocoques
- ▣ Méningocoques
- ▣ Haemophilus
- ▣ Pseudomonas

DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX



DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX

Agammaglobulinémie congénitales

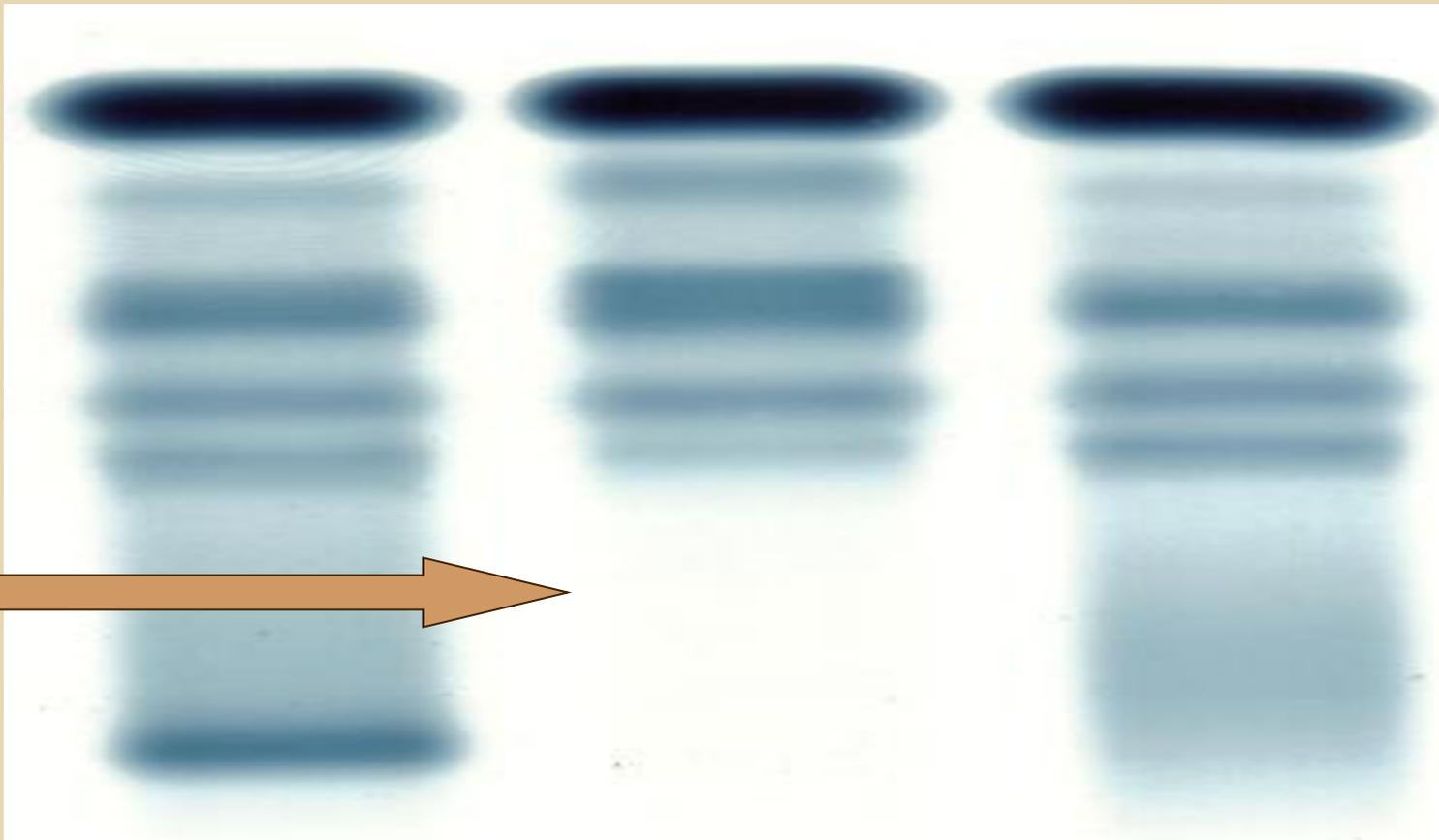
Agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton, XLA)

- mutation d'un gène d'une **tyrosine kinase** appelée **btk** transmission récessive **liée à l'X**
- Il existe un bloc sélectif de maturation des LB intra-médullaire au stade **pré-B**
- L'incidence est de 1 garçon sur 100 000
- Infections après 6 mois
 - Bactériennes : Pneumocoque, Haemophilus, Staph A, Pseudomonas
 - Virales : enterovirus
- hypoplasie des organes lymphoïdes (amygdales, ganglions)
- Une agammaglobulinémie et absence de lymphocytes B circulants

Agammaglobulinémie AR:

- beaucoup plus rare représente **10 %** des agammaglobulinémies
- Le tableau clinico-biologique est comparable à la maladie de Bruton mais les filles peuvent être touchées
 - mutations des gènes de la chaîne μ de la pseudochaîne légère (Lambda 5), des gènes BLNK (B-cell linked protein).

DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX



DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX

Déficit immunitaire commun variable DICV

- le plus fréquent des DIP après déficit d'IgA, prévalence de 1/25000
- groupe hétérogène, les mécanismes ne sont pas identifiés, multigénique (ICOS, TAC1) fréquemment associé à l'haplotype A1B8DR3
- Présentation clinique
 - Tout âge (jeunes enfants ou svt jeunes adultes)
 - sinusites, bronchites, pneumopathies
 - Infections bactériennes récurrentes: Germes encapsulés(Le pneumo-coque et *Hæmophilus influenzae*)
 - La diarrhée chronique(*Giardia*, *campylobacter*, *salmonelle*)
 - **Autoimmunité** (cytopénies auto-immunes, purpura thrombopénique ou anémie hémolytique, thyroïde,, LED)
 - Incidence élevée de **lymphomes non hodgkiniens**
 - Une maladie **granulomateuse** systémique
- Biologie: hétérogène hypogamma-globulinémie (<5g/l)
- un nombre normal de LB, déficit en LB mémoires <2%
- svt il n'y a pas d'isohémagglutinines et la réponse aux antigènes vaccinaux est souvent très faible
- **Dc d'exclusion**

DEFICITS PRIMITIFS HUMORAUX

Déficit sélectif en IgA

- Le déficit **le plus fréquent** : 1/500
- Cause inconnu, associé HLA-A₁B8DR₃
- svt **asymptomatique** de découverte fortuite / symptomatique << associé a un déficit sous-classes d'IgG, (IgG₂ et IgG₄,) <<<
- des infections chroniques ou récidivantes, sinusites, de rhinites, d'otites et de bronchites, diarrhée chronique
- Phénomènes allergiques et auto immunitaires (LED, PR,, Biermer, **MC**
- Réactions transfusionnelles: anti-IgA
- Déficit au niveau du sérum et des sécrétions (IgA sériques indétectables (**<0.05g/l**)) un déficit ne sera significatif qu'après l'âge de 4 ans
- Nombre LB normal, nombre et fonction T normale

A spiral-bound notebook with a cream-colored page. A horizontal line is drawn across the page, and the title is centered below it.

DÉFICITS PRIMITIFS DE LA LIGNÉE T

Les DIP combinés

- Ils sont plus rares chez l'adulte, se manifeste tôt par:
- Infections
 - ✓ Infections virales respiratoires et digestives récidivantes, sévères,
 - ✓ Infections virales systémiques, opportunistes,
 - ✓ Infections à bactéries **intra-cellulaires**: mycobactéries, listéria,
 - ✓ Infections parasitaires: toxo, pneumocystis ...,
 - ✓ Infections mycotiques: candidoses orales récidivantes.
 - ✓ Les infections à germes pyogènes se voient uniquement dans les
 - ✓ déficits combinés sévères SCID.
- Retard staturo-pondéral: très fréquent, par le biais d'infections digestives répétées.
- Manifestations auto-immunes: +++
- Cancers: risques +++

Les DIP combinés

Ces déficits sont dus à une atteinte héréditaire d'un des composants du système immunitaire intervenant dans la différenciation et/ou la fonction des lymphocytes T

Déficits
combinés

DI LT-

- ✓ SCI
- D

DI LT+
Déficit
fonctionnel

- ✓ Déficits en HLA II
- ✓ Déficit en TAP, ZAP 70..

Les DI complexes

- ✓ Syndrome de DiGeorge (SDG)
- ✓ L'ataxie-télangiectasie...

Les DIP combinés

Les SCID (Severe combined immunodeficiencies)

□ Les SCID sont un groupe DIP, **rares et graves** car ils associent un déficit de **l'immunité cellulaire et humorale**, ce qui laisse place à l'émergence et la persistance d'infections graves, souvent opportunistes !

Ces infections conduisent au décès du patient avant la 2^{ème} année de vie en dehors de traitement curatif qui n'est autre que la greffe de MO.

□ Les manifestations cliniques des SCID apparaissent très tôt après la naissance. Le plus souvent à l'âge de 3 mois, ce qui corrèle bien avec la disparition des IgG maternelles.

Ces patients présentent des infections chroniques ou récurrentes mais tjrs graves ; ces infections se localisent préférentiellement au niveau du tractus digestif, de la sphère ORL et de l'appareil respiratoire

Les DIP combinés

Les SCID (Severe combined immunodeficiencies)

- Absence des LT
- LB +
- NK+
- NK -
- LB -
- NK+
- NK-

T-B+NK+

- Déficit en chaîne α IL7
- Déficit CD45 CD3 γ , ϵ

T-B+NK-

- X1-SCID en chaîne γ
- SCID(AR) JAK3

T-B-NK+

- Déficit en RAG1 /2

T-B-NK-

- Dysgénésie réticulaire
- Déficit en ADA

Les DIP combinés

Les SCID (Severe combined immunodeficiencies)



Les DIP combinés

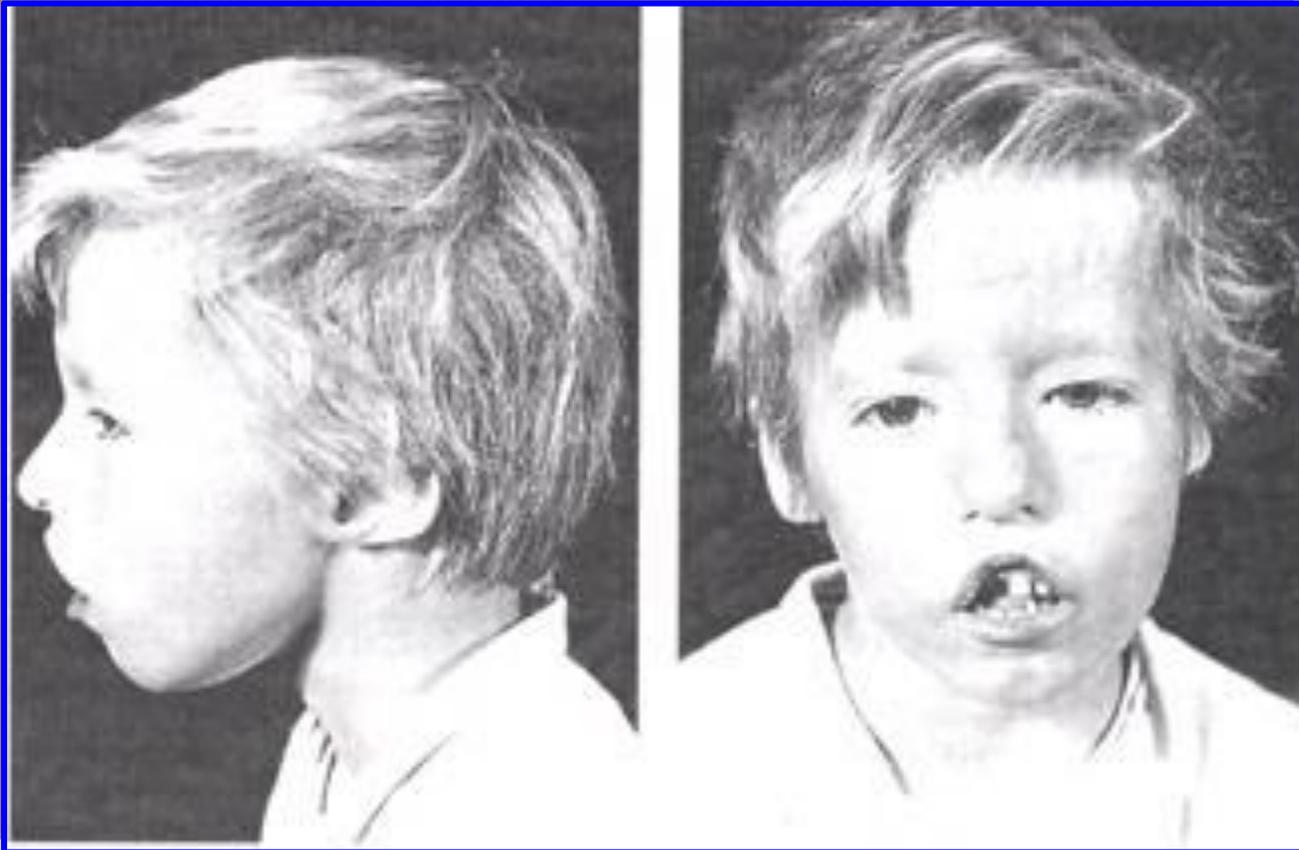
Les DI complexes

- **DI GEORGE**

✓ Embryopathie: absence de développement des 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux, Délétion q11 du X22

- ✓ Syndrome **rare** défini par une absence congénitale de para thyroïde et d'épithélium thymique
 - Beaucoup de formes incomplètes
- ✓ Malformation du :Cœur,face
- ✓ Signe le plus précoce: tétanie hypocalcémique néonatale
- ✓ Lymphocytes B normaux voire élevés
- ✓ Ig normales; réponse humorale ↓ pour certains Ag (défaut de « help »)
- ✓ Déficit variable en cellules T □ **Absence de ly T circulants**
- ✓ **IMC profondément altérée**
- ✓ **Infections** : surtout virales, mycosiques ou à P. carinii
- ✓ Traitement : Allogreffe, hormones thymiques, greffes de cellules thymiques

• DI GEORGE



DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

- Déficits du système phagocytaire :
 - Réduction du nombre
 - Réduction de la fonction
- Déficits du système Complément

DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

■ Déficits du système phagocytaire

- ✓ Réduction du nombre
 - Agranulocytose
 - Granulopénie
- ✓ Réduction de la fonction
 - Adhérence
 - Chimiotactisme
 - Bactéricidie

DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

Granulomatose septique

chronique

- Groupe hétérogène d'affections rares
- Généralement liée à l'X
- Infections récurrentes :
 - Abscesses
 - Granulomes
- Fatale vers 7 ans
- Quatre anomalies moléculaires de la NADPH oxydase
- Pas de véritable traitement

DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

Granulomatose septique

chronique

- Incapacité des phagocytes à générer du peroxyde d'hydrogène due à des mutations dans une **des quatre protéines de la NADPH oxydase**
- Infections cutanées Sévères avec des **germes catalase positif, esp. *Staph aureus*, *Serratia*, mycobacteria, et champignon comme *Aspergillus***
- Diagnostic : **Test au Nitrobleu de tetrazolium (NBT)**

DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ NATURELLE

Déficits du complément

Complement and Infection

Classical
Pathway

**Autoimmunity;
Occasional
Infections**

Alternative
Pathway

**Pyogenic
Infections**

C1
C4
C2

C3b
B
P

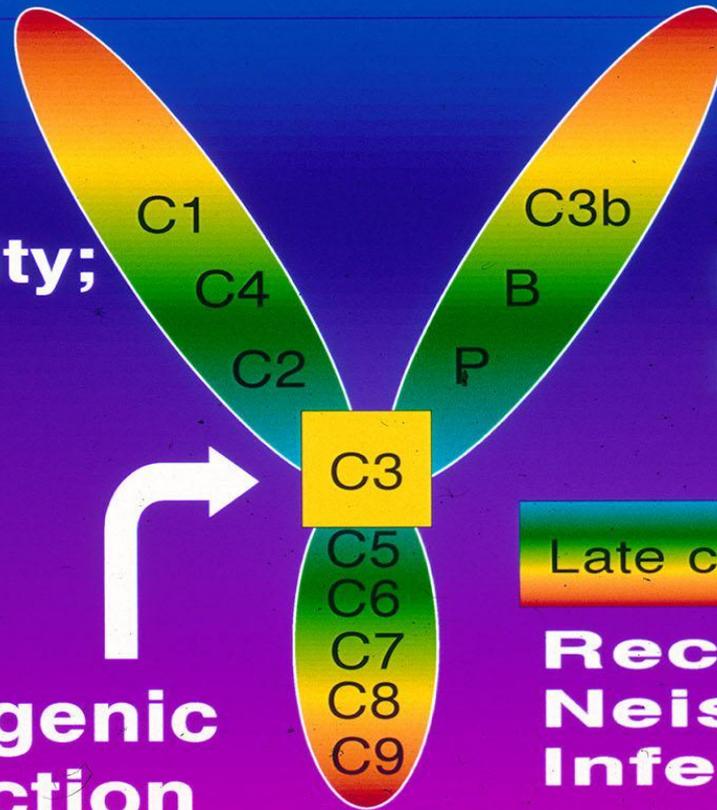
C3

C5
C6
C7
C8
C9

Late components

**Recurrent
Neisserial
Infections**

**Pyogenic
Infection**



Exploration

Quand faut - il évoquer un déficit immunitaire ?

✓ Clinique

- **Enfant**
- **Infections précoces, persistantes, récurrentes souvent à germes opportunistes et graves (EBV)**
- **Maladies auto immunes**
- **Hémopathies**
- **Cancers**
- **Réactions vaccinales (vaccins vivants)**
- **Complications post transfusionnelles**

✓ Contexte familial

- **Parenté**

Exploration

✓ Tests d'orientation :

- ▣ Numération Formule
- ▣ Tests cutanés (HSR)
- ▣ Électrophorèse sérique (zone gamma)

✓ Tests plus spécifiques

- ▣ Numération lymphocytaire : CMF
- ▣ Dosage des classes et sous classes des Ig
- ▣ Dosages :
 - Complément
 - Sérologies
 - Auto Ac
 - HLA, cytokines
- ▣ Tests fonctionnels :
 - TTL
 - Réponse vaccinale
 - NBT

Exploration

Analyse génétique

```
graph TD; A[Analyse génétique] --> B(Prise en charge); A --> C(diagnostic prénatal); A --> D(Conseil génétique);
```

Prise en charge

diagnostic
prénatal

Conseil
génétique

- À partir de 20-22^{èmes} semaines, sur sang du cordon ombilical : la numération de LyB et T et l'étude de la fonction T permettent le diagnostic prénatal : XLA, SCID.
- À partir de la 10^{ème} semaine, sur les cellules trophoblastiques : détermination des activités enzymatiques (ADA, PNP) et PCR-SSP quand il faut compléter par une analyse moléculaire.

THÉRAPEUTIQUES

THÉRAPEUTIQUES

- LES IMMUNOGLOBULINES
- LES GREFFES DE MOELLE
OSSEUSE
- THÉRAPIE GÉNIQUE