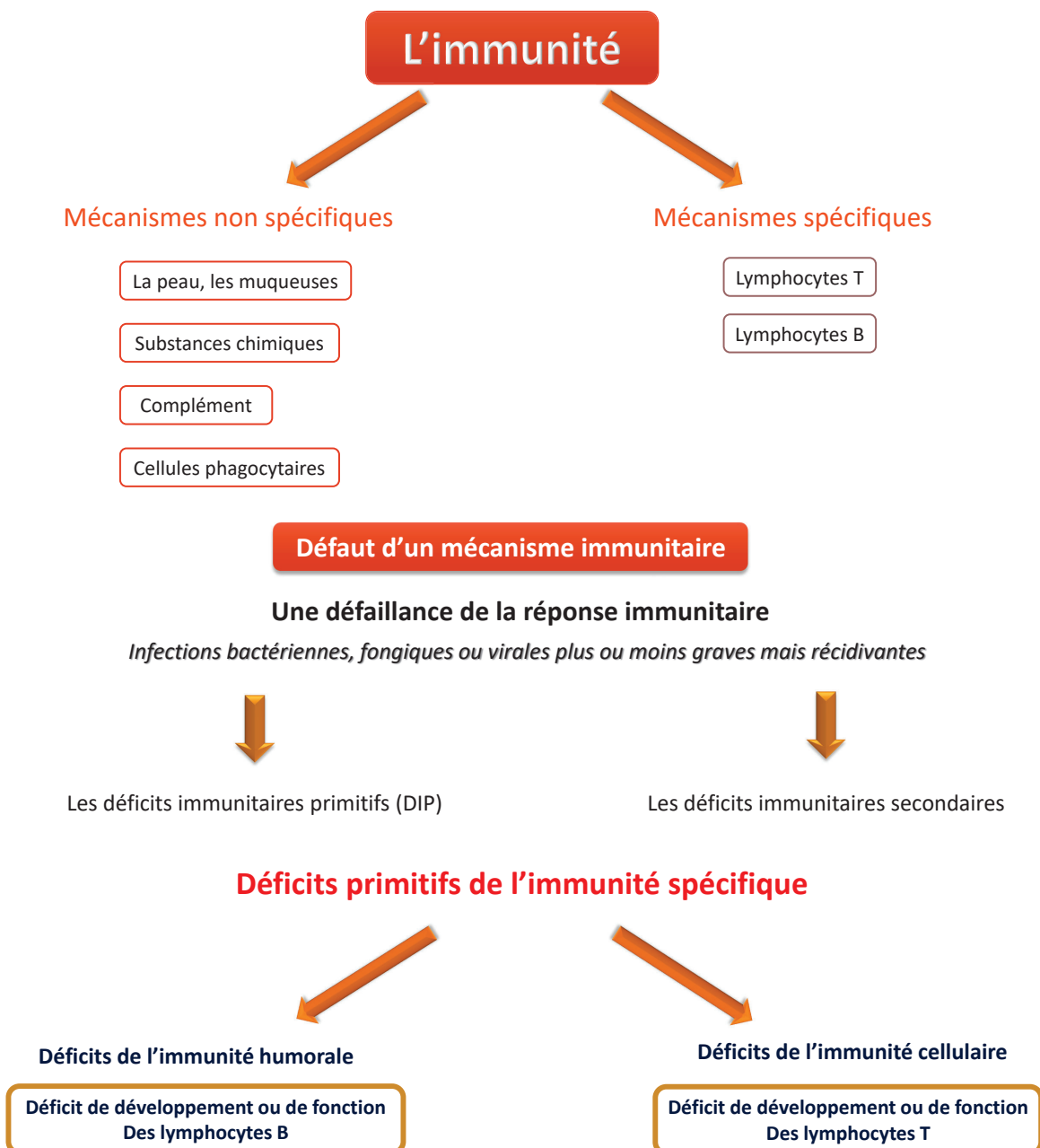


LES DÉFICITS IMMUNITAIRES

Établie par Dr HAOUAM Fouad



Déficits de l'immunité humorale

L'agammaglobulinémie liée au sexe
Maladie de Bruton

Les hypogammaglobulinémies communes
à expression variable (CVID)

Le syndrome d'hyper IgM
(Déficit en CD40L)

Les déficits sélectifs en Ig

L'agammaglobulinémie liée au sexe = maladie de Bruton

Le premier déficit en immunoglobulines

Décrit par Bruton en 1952

Correspond à un déficit pur en lymphocytes
B dans le sang et les organes lymphoïdes

Plasmocytes.

Immunoglobulines

Défaut de la différenciation des cellules médullaires pré-B en lymphocytes B matures

Mutations du gène XLA

Protéine tyrosine kinase (BTK)

L'agammaglobulinémie liée au sexe = maladie de Bruton

Transmission est récessive liée au chromosome "X

3^{ème} et 10^{ème} mois après la naissance (après la diminution des IgG maternelles)

Infections bactériennes sévères et récidivantes à localisation essentiellement respiratoire

Le traitement

Substitutif

Gammaglobulines

Taux d' IgG > 5 g/l

Environ 10% des agammaglobulinémies ne sont pas provoquées par des mutations du gène XLA. Leur transmission est AR.

Les hypogammaglobulinémies communes à expression variable (CVID)

Groupe de maladies
très hétérogènes

Survient vers l'âge de 2 à 3 ans, au plus tard

Antécédents familiaux d'anomalies immunitaires

Déficit d'intensité variable de la production de tous les isotypes d'immunoglobulines

infections sévères fréquentes

Stigmates biologiques d'auto-immunité

*Le plus souvent, des lymphocytes B avec ig de surface
Peuvent être détectés alors que le nombre de plasmocytes est diminué
Trouble de la différenciation du lymphocyte B en plasmocyte*

Le syndrome d'hyper IgM (Déficit en CD40L)

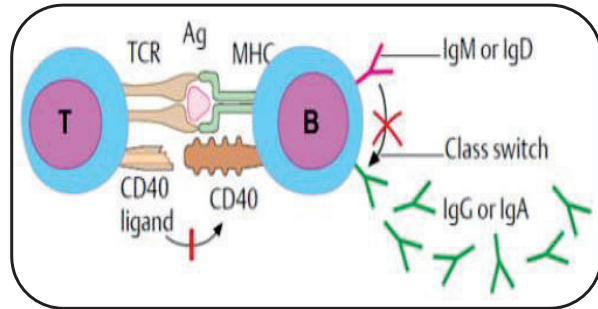
Infections récurrentes à germes pyogènes et opportunistes

Taux très diminués d'IgA et d'IgG avec des taux normaux ou souvent élevés d'IgM

Transmission récessive liée au sexe

Différentes mutations du gène codant pour
La molécule CD154 (=CD40L).

Cette affection illustre le rôle important de la coopération "Lymphocyte T/ Lymphocyte B" et surtout l'interaction CD40/CD40L pour la commutation isotypique (switch) qui est un processus au cours duquel un lymphocyte B réorganise les gènes des chaînes lourdes pour produire un Ac de même spécificité mais d'isotype différent.



Les déficits sélectifs en Ig

Le déficit sélectif en IgA

L'affection la plus fréquente des déficits immunitaires primitifs (1 cas /700 habitants)

Trouble de la différenciation terminale des lymphocytes en plasmocytes sécrétant les IgA.

Absence totale ou quasi-totale d'iga sans déficit des autres classes d'Ig

Le plus souvent asymptomatique

Certains malades

Une sensibilité particulière aux infections surtout sinusiennes et respiratoires

Une symptomatologie essentiellement Digestive (diarrhée, malabsorption)

L'association à des maladies auto-immunes

Autres déficits sélectifs :

Le déficit total en IgG n'a pas été décrit, mais des déficits en certaines sous classes d'IgG ont été rapportées.

2. Déficiences de l'immunité cellulaire (déficit de développement ou de fonction des lymphocytes T) :

Le syndrome de Di George :

Une embryopathie correspondant à une absence de développement des 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux

Une aplasie thymique ou le plus souvent une hypoplasie importante

Une absence des parathyroïdes (à l'origine du signe le plus précoce qui est la tétanie néonatale)

Des malformations de la face et du cœur

L'absence de lymphocytes T circulants, alors que le nombre de lymphocytes B est normal ou élevé.

Une atteinte profonde de l'immunité cellulaire

Absence de la coopération lymphocyte T/lymphocyte B.

Le taux des Ig est normal

La réponse humorale pour certains Ag est diminuée

Traitement

Greffe thymique pour les formes totales

Injections itératives d'hormones thymiques pour les formes incomplètes

La mort en quelques mois

Le déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) :

Intervient dans le métabolisme des bases puriques

Le développement des lymphocytes T

Autres déficits en cellules T :

Déficit en CD25, Défaut d'expression des chaînes du CD3, ...

3. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS) :

Le DICS lié au sexe

Le déficit en adénosine désaminase (ADA)

Le déficit en RAG1 et RAG2

Autres DICS

Le DICS lié au sexe :

Le plus fréquent des DICS

Mutations du gène codant pour la chaîne gamma (CD132) commune

Effondrement des lymphocytes T (par l'absence de l'action de l'IL-7)

Effondrement des NK (par l'absence des fonctions de l'IL-15)

la présence en nombre normal ou élevé des lymphocytes B



Le déficit en adénosine désaminase(ADA) :

Autosomique récessif.

Métabolisme des bases puriques

Défaut de différenciation normale des lymphocytes

Les cellules non lymphoïdes compensent ce déficit par la 5' nucléotidase

Une diminution importante ou absence des lymphocytes T, B et NK

Le déficit en RAG1 et RAG2 :

Mutations des gènes RAG1 et RAG2.

Anomalie est un défaut de réarrangement des gènes des immunoglobulines et du TCR

Les malades présentent

Taux effondrés des lymphocytes T et B

Les cellules NK sont normales.

Autres DICS :

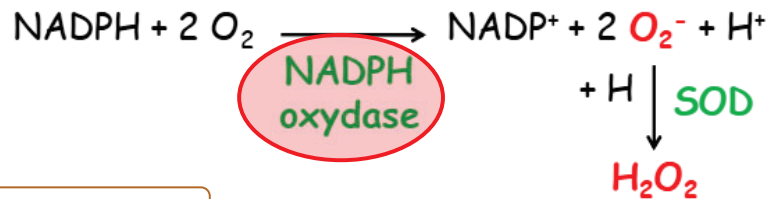
- Le déficit en JAK-3 : Très proche du déficit en CD132 car cette chaîne transmet le signal en activant la kinase JAK-3.
- La dysgénésie réticulaire : Cette affection semble liée à un blocage de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique avec atteinte du développement des différentes lignées sanguines (lymphocytes T et B, granulocytes, et à un degré moindre les autres lignées.
- Le syndrome de Wiskott Aldrich : Maladie génétique transmise selon le mode récessif lié au sexe. Elle se manifeste essentiellement par une thrombopénie, un eczéma et une immunodéficience.
- L'ataxie télangiectasie : De transmission autosomique récessive, cette affection est caractérisée par un déficit immunitaire, Un syndrome cérébelleux et des télangiectasies muqueuses et cutanées.

DEFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITE INNEE :

1. Déficits de la phagocytose ou de la bactéricidie :

La granulomatose septique chronique :

Incapacité des cellules phagocytaires à produire les radicaux libres oxygénés (O_2^- , H_2O_2 , ...)



Déficit en NADPH oxydase

Transmission récessive liée au sexe

Infections sévères et récidivantes aux germes (staphylocoques, BGN...) qui restent vivants au niveau des cellules phagocytaires avec formation de granulomes.

Les polynucléaires et les macrophages

Une activité phagocytaire normale

Activité bactéricide est très diminuée

Dès les premiers mois de la vie

Des infections fréquentes au niveau de la peau (pyodermite), des ganglions (adénite), des poumons et du foie

Une hépato-splénomégalie est habituelle

Traitement

Une hygiène buccale et corporelle stricte

La prescription au long cours d'antibiotiques à pénétration intracellulaire

Grefe de moelle osseuse

Le déficit en G6PD :

Cette affection se traduit par des manifestations infectieuses associées à une anémie hémolytique, du fait du déficit enzymatique dans les leucocytes et les érythrocytes. La transmission est liée au chromosome X.

Le déficit en myéloperoxydase:

Il existe dans cette affection transmise sur un mode autosomique récessif, une fréquence importante d'infections à Candida, à staphylocoques et à d'autres germes. Le traitement est le même que dans la granulomatose septique chronique.

2. Déficiences de la mobilité ou de l'adhérence des phagocytes :

Le déficit en molécules d'adhésion:

Responsable d'un défaut d'adhérence et de mobilité des leucocytes et phagocytes

Le déficit en LFA-1
(LAD = Leukocyte Antigen Deficiency)



Infections bactériennes sévères sans pus et avec hyperleucocytose

Dès la naissance



Fréquemment une omphalite



Retard de chute du cordon ombilical

Le syndrome de Chediak-Higashi :

Transmission autosomique récessive

Infections cutanées à répétition

Hépatosplénomégalie

Adénopathies

L'activité des cellules phagocytaires, des cellules nk et des lymphocytes t est fortement diminuée

Albinisme partiel, cutané et oculaire

3. Déficiences en protéines du complément :

Déficiences héréditaires

Les déficiences héréditaires en protéines du complément sont rares et souvent associées à des infections ou à des maladies auto-immunes.

Des déficiences en chacun des composants de la cascade d'activation du complément ont été rapportées dans la littérature, à l'exception du facteur B de la voie alterne.

- Les déficiences en protéines de la voie classique : C1 (C1q, C1r ou C1s), C4 ou C2 sont associées à des phénomènes auto-immuns (lupus érythémateux disséminé).
- Les déficiences en C3 et en protéines de la voie alterne : facteur D et properdine sont associées à des épisodes infectieux récurrents à pyogènes.
- Les déficiences en protéines du complexe d'attaque membranaire : C5, C6, C7, C8 et, à moindre degré en C9 sont associées à une susceptibilité à des infections récurrentes aux bactéries du genre *Neisseria* (plus particulièrement *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*).
- Le déficit en MBL (protéine de la voie des lectines) est le déficit le plus fréquent (5% de la population mondiale), il est associé à une susceptibilité accrue aux infections récurrentes du tractus respiratoire supérieur chez le jeune enfant âgé de 6 à 18 mois. Cette susceptibilité aux infections n'est toutefois pas rencontrée chez l'enfant plus âgé ou l'adulte.

Déficiences héréditaires

Les déficiences en protéines de régulation et récepteurs de fragments du complément sont également connues :

- Le déficit en C1 inhibiteur cause l'angio-œdème héréditaire, condition associée à des épisodes récurrents d'œdèmes sous-cutanés et sous-mucosaux potentiellement mortels dans le cas d'œdème laryngé.
- Un seul cas de déficit en C4BP a été rapporté, lequel était associé à la présence de symptômes spécifiques à la maladie de Behçet.
- Le déficit en facteur I, qui dégrade la composante active du C3, le C3b, en fragments inactifs, entraîne des infections récurrentes à bactéries pyogènes, démontrant un déficit indirect en C3 dont l'activation ne peut être contrôlée.
- Le déficit en facteur H est fortement associé au syndrome hémolytique et urémique atypique et à la glomérulonéphrite.
- Les déficiences en CD55 (DAF) et CD59 (protectine) se manifestent par une hémolyse intra-vasculaire et une thrombose appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne. (Les globules rouges déficients en CD55, mais principalement en CD59, sont alors susceptibles à la lyse non spécifique médiée par un événement d'activation du complément).

Déficiences acquises

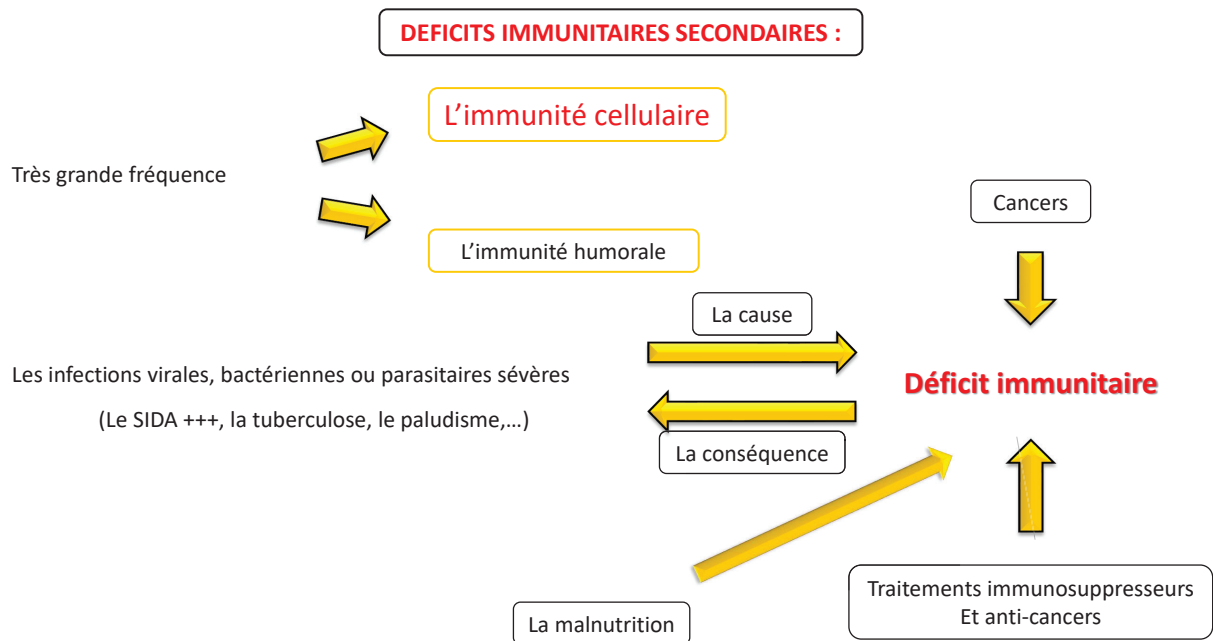
Les déficiences acquises sont plus fréquentes que les déficiences primitives.

Elles sont majoritairement associées à des pathologies caractérisées par consommation exagérée des protéines du complément via son activation :

- **Lupus érythémateux disséminé** : des auto-anticorps dirigés contre des composantes cellulaires communes forment des complexes immuns qui activent le complément de façon massive.
- **La cirrhose du foie** (près de 90 % des composants du complément sont le fait d'une synthèse hépatique).
- **L'infection invasive à bactéries gram-négatif (sepsis)** associée à une forte activation du complément.
- **Cryoglobulinémie** : hypo-complémentémie due à une activation de la voie classique (in vivo), ou secondaire à la liaison du C4 à la cryoglobuline qui précipite à une température inférieure à 37° (in vitro)

Dans certains cas, le déficit acquis est causé par la présence d'un auto-anticorps dirigé contre l'un des composants du complément dans le contexte d'une pathologie sous-jacente :

- Dans la **glomérulonéphrite membranoproliférative de type II** et **lipodystrophie partielle**, un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase de la voie alterne, nommé facteur néphrétique, a été mis en évidence. Cet anticorps stabilise la convertase C3 de la voie alterne et mène à une consommation du C3.



EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES :

Tests d'orientation :

- ✓ Electrophorèse des protéines sériques.
- ✓ Formule et Numération Sanguine.
- ✓ Tests cutanés.

Tests plus spécifiques :

- ✓ Dosage des classes et sous classes des Ig.
- ✓ Dosages des protéines du complément.
- ✓ Numération des lymphocytes (T, B, NK).
- ✓ Tests fonctionnels (des lymphocytes T, de la réponse en Ac. de la phagocytose)