

DEFICITS IMMUNITAIRES primitifs

PR M.BERRAH

Service de médecine interne CHUBM

Année universitaire :2023-2024

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Distinguer les DI constitutionnels des DI acquis
- Citer les principales complications des DI
- Préciser les principes du traitement et du suivi

PLAN

- Introduction-généralités
- Classification des DI primitifs
- Epidémiologie
- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Diagnostic différentiels: DIP secondaires
- Quelques exemples de DIP par classe définie par l'IUIS; chez l'adulte
- Pronostic
- Traitement
- Conclusion

INTRODUCTION

GENERALITES

- **DIP :groupe hétérogène déterminé génétiquement, pouvant être héréditaires, causées par des défauts de développement et/ou de fonctionnement du système immunitaire inné ou adaptatif**
- **Etaient considérés comme maladies rares**
- **Premières descriptions précises : années 1950**
- **Biologie moléculaire et progrès en génétique humaine : meilleure connaissance**
- **Transmission génétique mendélienne classique** peuvent se révéler dès la naissance, dans l'enfance ou parfois à l'âge adulte
- **Diagnostic et prise en charge communs (enfant/adulte)**
- **Nous aborderons les DIP chez l'adulte ; les DI secondaires sont acquis, beaucoup plus fréquents ; feront l'objet d'un diagnostic différentiel**
- **DIP chez l'adulte souvent méconnus , sous diagnostiqués car d'expression clinique variable et d'exploration biologique réputée difficile**
- **Bilan du DIP : anamnèse, examen clinique , exploration de la fonction immunitaire complétés par des analyses génétiques qui permettent de confirmer l'anomalie moléculaire suspectée et proposer un conseil génétique**
- **Prise en charge multidisciplinaire** (immunologistes, internistes, biologistes,..)

CLASSIFICATION

- Octobre 2017 : **l'International Union of Immunological Societies** met à jour la classification des DIP
- 430 erreurs innées de l'immunité et 344 gènes liés répertoriés
- Vu leur nombre important des DIP nous n'aborderons que quelques exemples d'affections pour chaque classe de DIP

Classification phénotypique révisée des DIP par l'IUIS avec exemple de DIP non exhaustive

I. Immunodéficiences en cellules T et en anticorps :

SCID, déficit CD40 ligand, déficit CD40, déficit CD8...

II. Immunodéficiences combinées associées avec des syndromes bien définis :

Syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de DiGeorge, syndrome de Kabuki...

III. Déficits principalement en anticorps :

Agammaglobulinémie de Bruton, IDCV, déficit sélectif en IgA...

IV . Maladies de dysrégulation immunologique :

Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, APECED, IPEX...

V. Défauts congénitaux du nombre ou de la fonction (ou des deux) des phagocytes :

Neutropénie congénitale, granulomatose septique chronique, mucoviscidose...

VI. Défauts de l'immunité innée :

PMIM, syndrome WHIM, déficit IL-17RA...

VII. Maladies auto-inflammatoires :

Interféronopathies, fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Muckle-Wells...

VIII. Déficits en complément :

Déficit C1 inhibiteur, déficit C1 – C9, déficit CD55...

IX. Phénocopies des DIP

ALPS-SFAS, syndrome de Good , protéinose alvéolaire pulmonaire...

Epidémiologie

- Fréquence DIP estimée à 1/4 000 naissances dans le monde
- Registre africain: 1016 cas inscrits
(estimation : 902 631 cas)
- Incidence **globale** de la maladie **symptomatique**
~ 1/280
- 60% de sexe masculin car transmission souvent liée à l'X
- **DICV** est DIP **symptomatique** le plus courant des adultes
- **Déficit sélectif en Ig A** est le plus fréquent des DIP

DIC les plus fréquents:

IgA deficiency , Common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia (XLA), Hyper IgM syndrome, Chronic granulomatous disease (CGD), Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC), Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease (MSMD

Physiopathologie

- **Immunité non spécifique (innée) :**
 - **Barrières physiques :** peau / muqueuses / acidité gastrique....
 - **Phagocytose :** destruction des germes ou cellules infectées par PNN/M
 - **Complément :** cascade protéique aboutissant à la lyse des pathogènes
- **Immunité spécifique (adaptative) :**
 - **Réponse cellulaire :** lyse cellulaire par LT CD8/NK
 - **Réponse humorale :** sécrétion d'Ac par plasmocytes

Chez l'adulte, le système immunitaire a normalement **mûri** :
les infections récurrentes ne doivent pas être considérées comme normales

DIAGNOSTIC CLINIQUE

➡ **Evoquer un DIP**

- .sujets jeunes
- .histoire familiale évocatrice
- .consanguinité
- .infections inhabituelles, récidivantes, sévères, compliquées, résistantes au traitement ou associées à une pathologie auto-immune ou lymphoproliférative

➡ **Age de découverte**

- certains DIP de l'enfant traités permettent une survie vers l'âge adulte
- souvent, certains DIP (DICV) ne se manifestent pas avant l'âge adulte

➡ **Signes et tableaux cliniques:**

•Infections
communes,
atypiques,
opportunistes,
récurrentes
•Réaction vaccinale
(BCGite)

Manifestations AI:
PTI, AHAI, thyroïdite AI,
diabète 1, maladie de
Biermer, colite
inflammatoire,...

Lympho-
prolifération,
complications
hématologiques,
involution (thymus
,gg, amygdale)

Autres , moins fréquentes:
entéropathies
inflammatoires, cancers,
malformations,
granulomatoses, allergies

Clinique évocatrice de DIP

Signes d'appel des DIP chez l'adulte

Développés par le comité médical consultatif de la Fondation Jeffrey

Modell : www.info4pi.org

Au moins 2 des signes d'alarme sont exigés

- Au moins 2 épisodes distincts d'otite sur une période d'1 an
- Au moins 2 épisodes de sinusite sévère sur une période d'1 an, en l'absence d'allergies
- Au moins 1 pneumonie par an sur une période de plus d'1 an
- Diarrhée persistante avec perte de poids
- Infections virales à répétition (rhumes, herpès, verrues, condylomes)
- Nécessité d'administrer les ATB par voie IV pour guérir les infections
- Abscesses à répétition de la peau ou des organes (foie,...)
- Mycoses persistant au niveau de la bouche (muguet) ou de la peau
- Infection due à une bactérie normalement anodine (mycobactéries non tuberculeuses)
- Antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire

Infections

- Les manifestations cliniques habituelles qui révèlent un DIP sont habituellement infectieuses:
 - **infections communes** (germes habituels tels que le pneumocoque, Haemophilus) dont la répétition dès l'enfance (otites, sinusites, bronchites, pneumonies), le caractère particulièrement sévère (hospitalisation en réanimation, zona étendu chez un sujet jeune, varicelle sévère par exemple) ou chronique
 - **infections atypiques** par le type de germe (mycobactéries atypiques) ou la localisation (méningite, infections cutanées ou muqueuses profuses à Candida, condylomatose récidivante)
 - **infections opportunistes** liées à des germes habituellement non pathogènes chez l'Homme (pneumocystose)
- Parfois, le déficit immunitaire s'installe plutôt dans la **seconde partie de la vie** (entre 20 et 40 ans) comme pour le déficit immunitaire commun variable (DICV) qui est la forme de déficit immunitaire la plus fréquente de l'adulte.
- Il faut aussi savoir évoquer la possibilité d'un DIP devant des **réactions vaccinales** (BCGite).

Manifestations auto-immunes


très fréquentes

- AI peut être le **premier signe** révélateur d'un DI et il faut pouvoir évoquer la possibilité d'un DI devant un **purpura thrombopénique** ou une **anémie-hémolytique auto-immune** par exemple et rechercher des antécédents infectieux ainsi que des arguments biologiques en faveur d'un DIP (hypogammaglobulinémie, lymphopénie sévère)

Cela peut être d'autant plus important que ces patients vont devoir être traités par **immunosuppresseurs** et que cela pourra **précipiter ou aggraver des infections potentiellement graves**

- Un diabète de type 1, une thyroïdite, une anémie de Biermer, une colite inflammatoire ou un vitiligo peuvent révéler un DI avec AI (impliquant en particulier la maturation des lymphocytes T dans le thymus et des cellules T régulatrices)

Lymphoprolifération et complications hématologiques

- ADP, HSMG fréquentes au cours des DIP
- ADP souples, non douloureuses à la palpation et non adhérentes aux plans profonds
- Ces ADP peuvent se modifier et une **hémopathie maligne** (lymphome) survient
- Dans certains cas, le rôle du virus d'Epstein Barr (EBV) dans la lymphogénèse est retrouvé.
-  vigilance devant ces signes de lymphoprolifération

Autres manifestations moins fréquentes

- entéropathie inflammatoire:

troubles fonctionnels digestifs, diarrhée, malabsorptions

- **cancers** plus fréquents

thymome +++

révèle DI humoral avec hypogammaglobulinémie avec auto-immunité -myasthénie- (syndrome de Good)

- malformations (dysmorphies)

peuvent révéler des formes syndromiques de DIP (maladie de Di-Georges,,,,,))

- granulomatose

Les manifestations peuvent être limitées à un organe (poumon, foie, rate, ganglion) ou systémiques (pseudo-sarcoïdose)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Si **DIP suspectée** :

Examens de première intention

- NFS avec formule manuelle
- Electrophorèse des protides
(agamma/hypogammaglobulinémie)
- Dosage pondéral des immunoglobulines
(IgA, IgG -sous classes Ig G4, IgG2 ,Ig M)
- Examens sérologiques : sérologie post vaccinale et
post infectieuse
(apprécier la capacité de production d'ac spécifiques)
- Tests cutanés pour l'hypersensibilité retardée

En seconde intention : phénotypage lymphocytaire T, B et NK

En fonction du type de DIP suspecté : autres examens
biologiques

Formule numération sanguine

- neutropénie
- lymphopénie (trouble des lymphocytes T)
- hyperleucocytose qui persiste entre les infections (syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes)
- thrombopénie (syndrome de Wiskott-Aldrich)
- anémie (DICV)

Frottis sanguin

- . corps de Jolly-Howell (fragments résiduels de noyau dans GR-splénectomie, hyposplénisme)
- . autres déformations des GR (asplénie primitive)
- anomalies morphologiques des granulocytes (granulations géantes dans le syndrome de Chédiak-Higashi)

Examens de 2 intention

- Phénotypage des sous populations lymphocytaires par cytométrie en flux

- Étude fonctionnelle des lymphocytes :

Test de transformation lymphoblastique (TTL)

- Étude fonctionnelle des PNN :

Test d'exploration oxydative des PN

Test au nitrobleu de tétrazolium (NBT test)

- Exploration du complément :

voies classique et alterne

- Dosage des IgE

Examens complémentaires devant une suspicion de DIP

signes cliniques d'alerte

Miot et coll, Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs, HAL Id: inserm-02912668, <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02912668>, 2020

hémogramme
frottis sanguin
dosage IgG/A/M
sérologies post-vaccinales

normal

anormal

infections bactériennes et
fongiques récurrentes

phénotypage lymphocytaire
T, B et NK

infections
bactériennes
récurrentes

lymphopénie T

absence de
lymphocytes T

test d'explosion
oxydative des PNN (DHR)
IgE totales

phénotypage
lymphocytaire T étendu
TTL

SCID

**syndrome
hyper IgE**

sous-classes IgG
dosage complément

lymphopénie T
naïve, baisse
des TTL

absence de
lymphocytes B

**déficit en sous
classe d'IgG**

**déficit du
complément**

CID

**agammaglobulinémie
de Bruton**

**granulomatose
septique chronique
(DHR diminuée)**

Les examens complémentaires pouvant être réalisés en première intention selon le contexte clinique sont notés en vert.

SCID : déficit immunitaire combiné sévère. **TTL** : test de prolifération lymphocytaire.

DHR : dihydrorhodamine, **PNN** : polynucléaires neutrophiles

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

DIP SECONDAIRES

- **Iatrogénique**

Corticoïdes, IS (méthotrexate,), biothérapie (infleximab, rituximab, ...), antiépileptiques (carbamazepine, ...), autres (antimalariques, sulfalazine, mésalazine, captopril, penicillamine, chimiothérapie.....), splénectomie , plasmaphérèse, thymectomie, hémodialyse

- **Oncologique**

Tumeurs malignes , cancers hématologiques (MM, leucémies.....)

- **Infections**

HIV+++ avec lymphopénie CD4, EBV, CMV..... , Infections sévères

- **Hypoprotidémie –malnutrition**

Syndrome néphrotique, brûlures sévères, lymphangiectasies, diarrhées sévères, anorexie mentale, infections chroniques

- **Autres**

cirrhoses, IRC, maladies métaboliques (diabète mal équilibré)

- **Sujet âgé**

Baisse de l'immunité, pathologies chroniques (diabète, cancer,..), traitement IS, dénutrition avec carences (zinc, vit E....)

QUELQUES EXEMPLES DE DIP
PAR CLASSE DÉFINIE PAR L'IUIS;
DÉCOUVERTS CHEZ L'ADULTE

I-Immunodéficiences en cellules T et en anticorps

prés de 20% des DIP, DICS+++

Déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

À suspecter si les NRS présentent des infections récidivantes, une maladie du greffon contre l'hôte ou une dermatite exfoliative

La forme la plus fréquente est liée à l'X

- *Urgence de Dc et TT*
- **DC confirmé** : lymphopénie, nombre insuffisant de lymphocytes T, nombre faible, élevé ou normal de lymphocytes B et de cellules NK. Dans la plupart des cas aucune réponse proliférative lymphocytaire aux agents mitogènes
- **Traitement:**

isolement inversé, Ig, ATB, antifongiques

Greffe de cellules-souches hématopoïétiques précoce

Si patients avec DICS par déficit en ADA (adénosine déaminase) ne reçoivent pas de GMO, substitution par ADA et parfois thérapie génique

II. Immunodéficiences combinées associées avec des syndromes bien définis

Syndrome de Di George

- Hypoplasie ou aplasie thymique et des parathyroïdes induisant un déficit immunitaire en lymphocytes T et une hypoparathyroïdie
 - Anomalies génétiques, dysembryogénèse, cas sporadiques, filles et garçons
 - SDG partiel: une certaine fonctionnalité des lymphocytes T existe
- SDG complet: aucune fonctionnalité des lymphocytes T n'existe**
- Dès naissance hypocalcémie avec tétanie, infections récidivantes
 - Pn (tb cardiaque)
 - NRS : oreilles bas implantées, fentes médianes de la face, rétrognathisme modéré, hypertélorisme, raccourcissement du sillon sous-nasal, retard du développement et malformations cardiaques congénitales
 - **Diagnostic** : clinique , évaluation de la fonction immunitaire et parathyroïdienne , l'analyse des chromosomes, téléthorax de profil (thymus), "T-cell receptor excision circle (TREC) test« (SDG complet)
 - **Traitement** : mesures de support (ca , Vit D) et, dans les formes graves, une transplantation de cellules souches ou de thymus

Syndrome de Di George



III-Déficits principalement en anticorps

50% -60% des DIP

Déficit sélectif en Ig A:

- **Prévalence** : 1/100 à 1/1000
 - le plus fréquent des DIP et en déficits en Ly B
 - Mode de transmission** inconnu, mais si un membre de la famille a un DSIGA, le risque est multiplié par 50 environ
 - Les patients peuvent être **asymptomatiques** le plus souvent ou présenter des **infections récurrentes** ou des **MAI**
 - certains développeront un **DICV** ,chez d'autres, le DSIGA **se résout spontanément**
 - Suspecter** un DSIGA si les patients présentent des réactions anaphylactiques aux transfusions, ont des infections récurrentes ou des antécédents familiaux évocateurs
 - Confirmer le diagnostic** : après vaccination; **Ig A < 7 mg/dL** et taux d'IgG, d'IgM et d'anticorps normaux
 - Traitement**: ATB au besoin
- Éviter** les produits sanguins ou les Ig qui contiennent plus que des quantités minimales d'IgA. (ac anti Ig A)

III-Déficits principalement en anticorps

Déficit immunitaire commun à expression variable

- Hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation, provoquant des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées: bronchites, sinusites, otites et pneumonies à répétition , pneumopathie chronique et bronchectasie
- Lymphocytes B phénotypiquement normaux qui peuvent proliférer mais qui ne se transforment pas en lymphocytes B en mesure de synthétiser des Ig
- La plus fréquente des DIP *symptomatiques*
- Prévalence = 1/25.000 dans la population d'origine européenne
- Hommes = femmes
- **Diagnostic** peut être posé tôt dans l'enfance, mais la maladie débute en général dans la 2e ou 3e décennie
- **Evolution** : MAI (25%) surtout PTI et AHAI

syndrome lymphoprolifératif (40%) , risque élevé de tumeurs gastro-intestinales et lymphoïdes, LNH +++

•**Traitement** : Ig , ATB

•**Conseil génétique** : comme les mutations sont généralement sporadiques, le dépistage des parents est déconseillé, sauf si d'ATCD familiaux importants de DICV

III - Déficits principalement en anticorps

Agammaglobulinémie liée à x- maladie de Bruton

Mutations d'un gène du chromosome X qui code pour la Bruton tyrosine kinase (BTK), protéine essentielle au développement et à la maturation des lymphocytes B; sans elle, la maturation s'arrête il n'y a donc **aucun Ac**

Diagnostic

- Garçons, amygdales et ganglions lymphatiques de petite taille ou absents
- Infections récidivantes par des bactéries encapsulées

DPM progressive, arthrite septique, bronchectasie, cancer, infection du SNC (gravité)

- Bas taux d'Ig et lymphocytes B absents
- Tests génétiques ne sont pas indispensables pour confirmer Dc, généralement recommandés chez les parents au 1er degré

Diagnostic prénatal si la mutation a été identifiée chez des membres de la famille

Traitement : Ig- ATB, vaccins vivants CI

Pronostic favorable si DC et TRT précoces, survie jusqu'à l'âge adulte possible

IV. Maladies de dysrégulation immunologique

Syndrome de dérèglement immunitaire - polyendocrinopathie - entéropathie lié à l'X (IPEX)

IPEX (immune dysrégulation, polyendocrinopathy, enteropathy, liées à l'X) est un syndrome récessif d'auto-immunité agressive

- Rare , résulte de la mutation du facteur de transcription, *FOXP3*, qui entraîne un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs
- Hypertrophie des organes lymphoïdes secondaires, diabète de type 1, eczéma , allergies alimentaires, infections , entéropathie (diarrhée persistante)
- **Diagnostic** suggéré par le tableau clinique et confirmé par l'analyse génétique
- **Traitement**: transplantation de CSH, thérapie génique
- **Pronostic** : Non traité, le syndrome IPEX est habituellement fatal lors de la première année de vie

V. Défauts congénitaux du nombre ou de la fonction (ou des deux) des phagocytes

10 à 15% des DIP

Granulomatose septique chronique

Anomalie qualitative des phagocytes/ quantitative (neutropénie cyclique,...)

- Incapacité des GB à générer des radicaux oxygénés , anomalies fonctionnelles des phagocytes à fonction microbicide (dysfonctionnement NADPH oxydase phagocytaire)
- **Clinique:** infections bactériennes et fongiques sévères, récidivantes , multiples lésions granulomateuses des poumons, du foie, des ganglions et du tractus urogénital et digestif, abcès, lymphadénites

Infection à *Aspergillus* principale cause de décès

- **Traitement** : ATB, antifongiques , interféron-gamma , GMO, thérapie génique ,transfusions de granulocytes

VI. Défauts de l'immunité innée

Syndrome WHIM

- Syndrome Whim associe des verrues (Warts), une hypogammaglobulinémie (*Hypogammaglobulinemia*), des infections bactériennes récurrentes (*Infections*) et une rétention médullaire de neutrophiles matures (*Myélokathesis*)
- Physiopathologie complexe
- Description récente, rare, souvent à transmission A.D
- Dépistage familial
- Prise en charge précoce de des enfants

VII. Maladies auto-inflammatoires

Interféronopathies type I

- Récentes avancées de la génétique : nouveau champ de pathologies inflammatoires associées à une production excessive d'interféron de type I : interféronopathies de type I
- Transmission mendélienne mais pénétrance et expressivité très variable si bien que le Dc peut être porté à un âge tardif au-delà de l'enfance
- Caractéristiques biologiques et cliniques parfois communes : atteinte cutanée, neurologique évocatrice, atteintes d'organes bien spécifiques
- Traitements : blocage de la production ou de l'action de l'interféron

VIII. Déficits en complément

- Rares ($\leq 2\%$ des DIP)
- Carences isolées de certains composants du complément ou déficit en inhibiteurs : déficit C1 inhibiteur, déficit C1 – C9, déficit CD55...
- Héritaires ou acquis
- Carences entraînent une opsonisation, une phagocytose et une lyse défectueuses des microorganismes pathogènes et une élimination défectueuse des complexes Ag-Ac
- Conséquences les plus graves :
 - infections récidivantes dues à un défaut d'opsonisation
 - MAI (LED, glomérulonéphrite) par élimination défectueuse des complexes Ag-Ac

IX. Phénocopies des DIP :

Syndrome de Good

- Peut se voir chez l'adulte
- Défini par l'association d'un thymome et d'un déficit immunitaire
- Se complique souvent d'infections bactériennes broncho-pulmonaires et rhino-sinusiennes , fongiques, virales et opportunistes (DI mixte humoral et cellulaire) , bronchectasies
- Hypogammaglobulinémie, absence de lymphocytes B circulants, rapport CD4/CD8 anormal et absence de réponse des lymphocytes T aux mitogènes
- Traitement : thymomectomie, Ig IV
- Pronostic : 5 à 10 ans de survie (cp infectieuses)

TRAITEMENT

Symptomatique+++

- Éviter les vaccins vivants (DI hum++) et l'exposition aux infections

- Traiter les infections

Infection aiguë: antibiotiques, antifongiques, antiviraux

Chirurgie (drainage d'un abcès,...)

Antibio prophylaxie

- Remplacement des composants immunitaires manquants (Ig)

Immunoglobulines en IV ou S/C

Éviter les infections

But est de maintenir des taux minimaux d'Ig dans les limites de la normale > 6 g/l

- kinésithérapie, drainage postural (bronchectasies)

- Limiter l'exposition aux UV et radiations artificielles (ataxie téléangiectasie)

- Transfusions de sang ou dérivés avec lymphocytes : produits irradiés

Greffe de cellules-souches hématopoïétiques

SCID , neutropénie congénitale , syndrome d'hyper IgM,.....

Thérapie génique

Introduction d'un gène exogène dans un ou plusieurs types de cellules pour corriger un gène manquant ou dysfonctionnel

PRONOSTIC

-Déficit en Ig ou en complément :

pn généralement favorable avec espérance de vie presque normale

-Déficits phagocytaires :

pn réservé; la plupart ont besoin d'un traitement intensif et fréquent

-Déficit immunitaire combiné sévère :

Urgence de diagnostic et traitement

décès au cours de la petite enfance, sauf si l'immunité restaurée par une greffe

-Plus généralement:

*au cours du suivi, guetter les stigmates **d'auto-immunité** et le risque de survenue d'une **maladie maligne**, en particulier un **lymphome***

- DI secondaires: pronostic différent selon l'étiologie

CONCLUSION

- DIP:
 - imposent un **diagnostic précoce** pour en améliorer la **morbi-mortalité**
 - ont grandement participé à la compréhension du fonctionnement du système immunitaire
- Demain, presque tous les secteurs de la médecine pourront bénéficier des thérapies cellulaires et géniques, initialement mises au point pour le traitement de ces DI
- DI secondaires:
Étiologies et pronostic très divers