

**Faculté de Médecine  
d'Alger  
Module d'Immunologie  
3<sup>ème</sup> année de Médecine  
Année universitaire 2022/2023**

# **Les déficits immunitaires primitifs**

**Pr Kechout Nadia**  
**nkechout@gmail.com**

# PLAN

I. GÉNÉRALITÉS

II. DÉFINITIONS

III SIGNES CLINIQUES

IV. FRÉQUENCE

V. INTÉRÊT D'ÉTUDE

VI. CLASSIFICATION

A. Déficits immunitaires combinés:

Déficits immunitaires combinés sévères

Déficit d'expression des molécules HLA de classe II

Syndrome d'Ommen

Déficits immunitaires à prédominance humorale:

Agammaglobulinémies

Déficit en IgA

# PLAN

## VI. CLASSIFICATION

Syndrome d'Hyper IgM

Déficit immunitaire commun variable et ses phénotypes

### -Déficits des cellules phagocytaires:

Neutropénie

Déficits en molécules d'adhésion

Granulomatose septique chronique

### Déficits immunitaires avec manifestations syndromiques

Syndrome de Di-George

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Ataxie-télangiectasie

## Maladies par dysrégulation immune

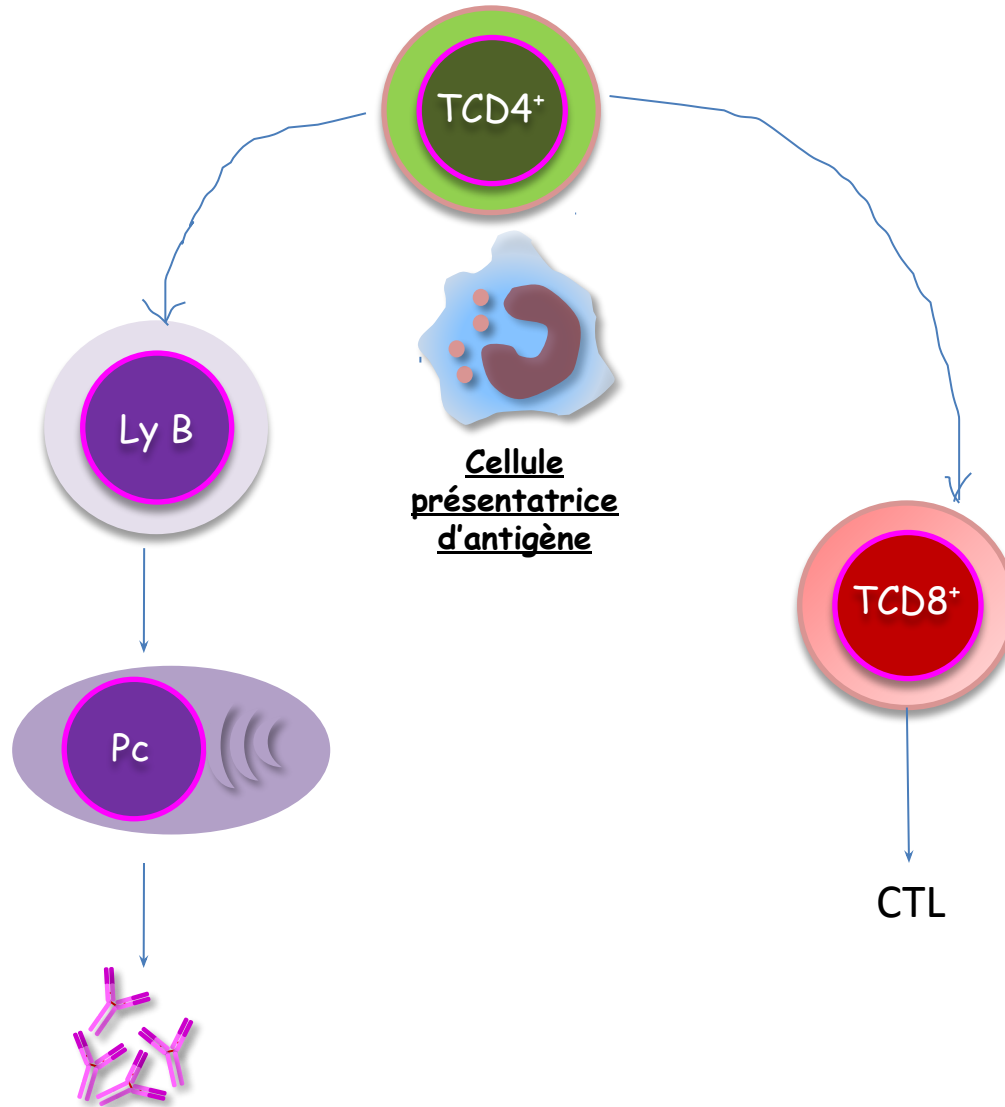
Syndrome de Chediak-higashi

VII. EXPLORATION

VIII. TRAITEMENT

# I. GÉNÉRALITÉS:

NADPH oxydase:  
dérivés de  
l'oxygène:  $O_2^-$ ,  
 $H_2O_2$ .



**Le déficit immunitaire est constitué lorsque l'insuffisance d'une ou de plusieurs fonctions immunologiques s'accompagne de manifestations pathologiques.**

On distingue 2 types de déficits immunitaires :

### 1. Déficits immunitaires secondaires ou acquis

#### Conséquence :

- d'infections virales : SIDA
- d'affections malignes
- de malnutrition
- de traitement immunosuppresseur

### 2. Déficits immunitaires primitifs ou héréditaires ou congénitaux

Les déficits immunitaires primitifs et secondaires donnent le même spectre de manifestations principalement : infections persistantes, sévères et récurrentes.

## II. DÉFINITIONS:

- Les déficits immunitaires primitifs sont l'expression de défauts intrinsèques des cellules du système immunitaire. Ils sont dus, pour la plupart d'entre eux, à diverses mutations des gènes codant pour des molécules essentielles pour le fonctionnement de ce système.
- Ces déficits bien que rares, imposent un diagnostic précoce, élément majeur du pronostic de ces pathologies, à issue souvent fatale, en l'absence de traitement.

### III. SIGNES CLINIQUES:

#### 1. Des infections récidivantes et sévères :

- Infections à germes intracellulaires : mycobactéries, candida, Pneumocystis jirovecii; survenant dès les premiers mois de la vie, dans les déficits de l'immunité cellulaire.
  
- Infections à germes pyogènes extra-cellulaires: pneumocoques, Haemophilus; touchant surtout la sphère ORL et les poumons survenant après le 6<sup>ème</sup> mois chez l'enfant, rarement chez l'adulte, dans les déficits immunitaires humoraux .
  
- Infections répétées atypiques ' sans pus' ou granulomatose de la peau, des poumons, de l'os, du périodonte : à staphylocoque, pyocyanique, mycobactéries, candida et aspergillus; survenant, chez l'enfant, dans les déficits de la phagocytose.
  
- Infections bactériennes récurrentes : surtout à Neisseria; survenant chez l'enfant ou plus tard, dans les déficits en complément (C3 et composés du complexe terminal)



### III. SIGNES CLINIQUES:

#### 2. Des manifestations auto-immunes :

□Cytopénies, vascularites, lupus..etc, sont décrits dans certains DIP.

#### 3. Une hypoplasie des organes lymphoïdes :

□Ganglions, amygdales dans les déficits humoraux ou cellulaires  
□ou du thymus dans les déficits profonds de l'immunité cellulaire

### III. SIGNES CLINIQUES:

#### 4. Un syndrome lymphoprolifératif :

- Observé au cours de nombreux déficits humoraux ou cellulaires mais il est, rarement, inaugural.
- Souvent de type non hodgkinien parfois lié à une infection à EBV .
- Néoplasies solides dues à un défaut de réparation chromosomique, comme dans l'ataxie-télangiectasie.

#### 5. Divers autres signes :

- Syndrome malformatif, retard mental, signes neurologiques peuvent constituer des signes d'orientation .
- Cas connu ou suspecté dans la famille ou la fratrie.

**Donc, selon le type d'infection et l'âge de survenue des symptômes, on suspectera, plus volontiers, un déficit de l'immunité humorale, cellulaire, ou des phagocytes.**

#### IV. FRÉQUENCE:

Relativement rares séparément mais plus de 400 types de déficits immunitaires primitifs ont été identifiés.

Ils sont plus fréquents, dans les populations à forte consanguinité.

## V. INTÉRÊT D'ÉTUDE:

- Ces modèles physiopathologiques ont contribué grandement, à la compréhension du fonctionnement du système immunitaire (rôle des cellules et des molécules impliquées dans le fonctionnement physiologique de ce système).
- Le terme de « véritable expérience de la nature » a été employé.
- La compréhension de leurs bases moléculaires a rendu le diagnostic et le traitement plus **spécifiques et plus efficaces**.
- La prise en charge précoce permet de réduire les coûts médicaux et sociaux de ces affections sévères.

## VI. CLASSIFICATION:

- D'après l'IUIS (International Union of Immunological Societies), qui à la dernière classification a introduit l'appellation « erreurs innées de l'immunité = Inborn Errors of Immunity » ( Tangye, Journal of Clinical Immunology; 2020 ) réparties en 10 catégories.
- Nous aborderons dans ce cours les plus importants avec des exemples pour quelques catégories

# **DIP: Classification**

- **DIP combinés avec manifestations syndromiques**

## VI. CLASSIFICATION:

Durant cet exposé, nous donnerons des exemples pour les principales catégories

### A. Déficits immunitaires combinés

- Dans les immunitaires combinés, l'immunité cellulaire et humorale sont affectées.
- Ils sont caractérisés par la survenue, à un âge précoce, d'infections sévères à germes opportunistes et à parasitisme intracellulaire (*Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, mycobactéries), infections virales graves (ex : CMV) mais aussi par des germes extracellulaires.
- Un retard de croissance est souvent retrouvé.
- Les vaccinations à germes vivants, même atténués, sont contre-indiquées car elles peuvent provoquer des maladies mortelles : BCGite généralisée.
- La transfusion de sang total ou de ses dérivés est, également, contre-indiquée, risque de GVH.
- Lorsqu'une transfusion sanguine est impérative, il faut utiliser du sang déleucocyté ou irradié.

## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

#### o Sur le plan immunologique :

- Lymphopénie touchant surtout les lymphocytes T.
- Déficit fonctionnel des lymphocytes T avec absence ou diminution des réponses prolifératives aux mitogènes, et/ou aux antigènes spécifiques).
- Déficit global en Ig, généralement associé.



## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

1. Déficits immunitaires combinés sévères

2. Déficit d'expression des molécules HLA de Classe II

3. Syndrome d'Ommen

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères Severe combined immunodeficiencies (SCID)

- Dans les déficits immunitaires combinés sévères, il y a un déficit en lymphocytes T +++
- En fonction de l'absence des LB et/ou NK, on distingue 4 phénotypes :

a. T-B-NK+SCID

b. T-B+NK-SCID

c. T-B+NK+SCID

d. T-B-NK-SCID

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

#### a. T-B-NK+SCID

a. 1. Déficit en RAG-1/-2 (Recombination Activating Gene)

a. 2. Déficit en ARTEMIS

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

#### a. T-B-NK+SCID

#### a. 1. Déficit en RAG 1/ 2 (Recombination Activating Gene)

##### □ Mutations des gènes RAG 1 ou RAG 2.

□ Le déficit en RAG est transmis selon le mode autosomique récessif.

□ RAG 1 et RAG 2 sont des enzymes restreintes aux lymphocytes T et B intervenant dans la recombinaison des gènes du TCR et BCR.

□ Le défaut de recombinaison VDJ des gènes des Ig et du TCR, entrave l'expression du TCR et BCR ayant pour conséquence l'arrêt de différenciation des LT et LB.

□ Sur le plan immunologique : déficit en lymphocytes T et B et taux de NK normal.

## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

#### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

##### a. T-B-NK+SCID

##### a. 2. Déficit en ARTEMIS

□ Artemis est une enzyme qui se complexe avec DNA-PKcs et intervient après l'action des RAG.

□ Mutation d'Artemis entraîne un défaut de recombinaison des gènes VDJ ➡ Déficit en LT et LB

□ Transmission autosomique récessive.

# VI. CLASSIFICATION:

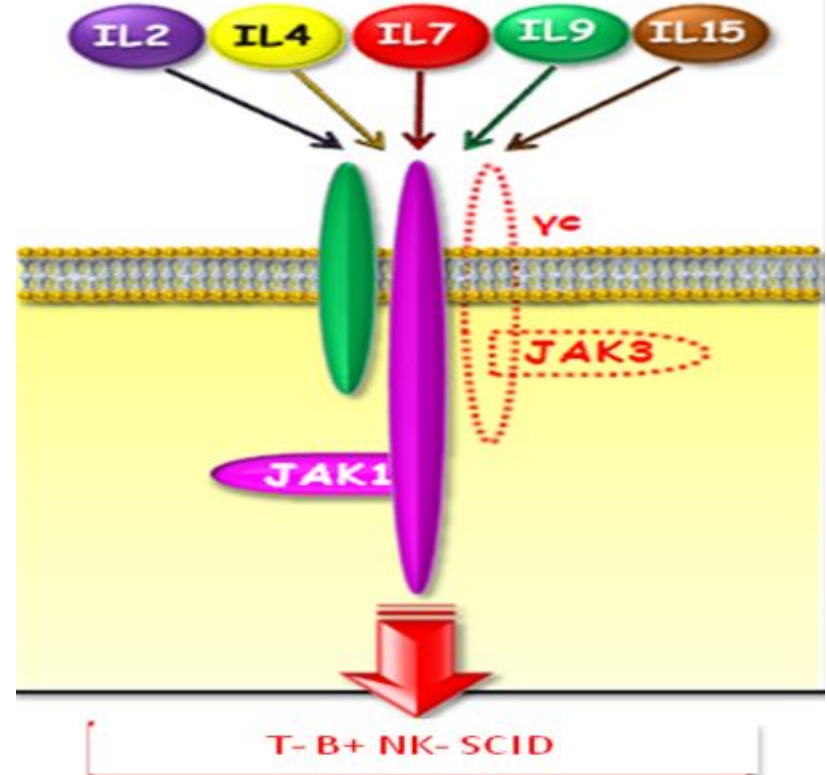
## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

#### b. T-B+NK-SCID

b.1. SCID X1: déficit de la chaîne gamma commune ( $\gamma_c$ )

b.2. Déficit en jak3



## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

#### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

##### b. T-B+NK-SCID

##### b.1. SCID X1

- Le plus fréquent des SCID (50% des cas) .
- Transmission liée au sexe.
- Déficit de la chaîne la chaîne gamma commune ( $\gamma c$ )
- Déficit en lymphocytes T et NK.

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

#### b. T-B+NK-SCID

#### b.2. Déficit en janus kinase 3 (jak3)

- Le déficit en jak3 a un phénotype identique au SCID X1.
- Transmission autosomique récessive .

#### o Sur le plan immunologique

- Déficit en LyT et NK.
- LyB présents.



# VI. CLASSIFICATION:

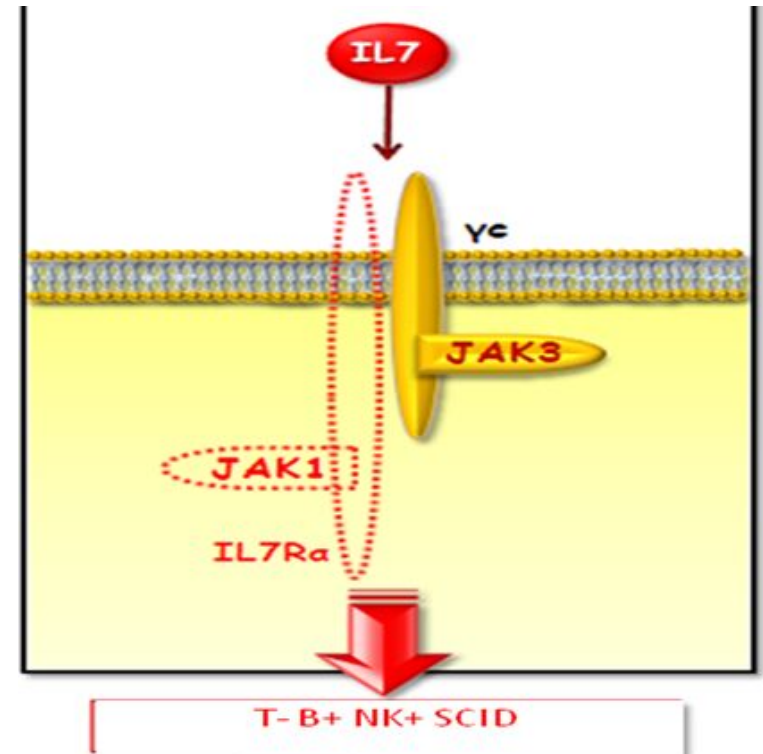
## A. Déficits immunitaires combinés

### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

#### c. T-B+NK+SCID

#### c. Déficit de la chaîne alpha du récepteur de l'IL7

- Mutation du gène codant pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL7.
- Transmission autosomique récessive
- Déficit en LT



## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

#### 1. Déficits immunitaires combinés sévères

##### d. T-B-NK-SCID

##### . Déficit en adénosine déaminase (ADA)

□ 20% des SCID, à transmission autosomique récessive.

□ ADA est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines.

□ Le défaut de ADA entraîne une accumulation des dATP dans les GR et les lymphocytes.

□ Lymphocytotoxicité : déplétion en LT, LB et NK

## VI. CLASSIFICATION:

### A. Déficits immunitaires combinés

#### 2. Déficit d'expression des molécules HLA de classe II

- Surtout dans les populations Maghrébines.
- Transmission autosomique récessive.
- **Déficit de régulation transcriptionnelle** des gènes codant les molécules HLA II

#### ○ Sur le plan clinique

- Se manifeste dès les 1ers mois de vie par des infections broncho-pulmonaires à répétition, diarrhée chronique.
- L'évolution clinique est marquée par une dénutrition et une déshydratation secondaire à la **diarrhée chronique** et par la survenue fréquente d'hépatite et de cholangite souvent secondaire à une infection à cryptosporidies,

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 2. Déficit d'expression des molécules HLA de classe II

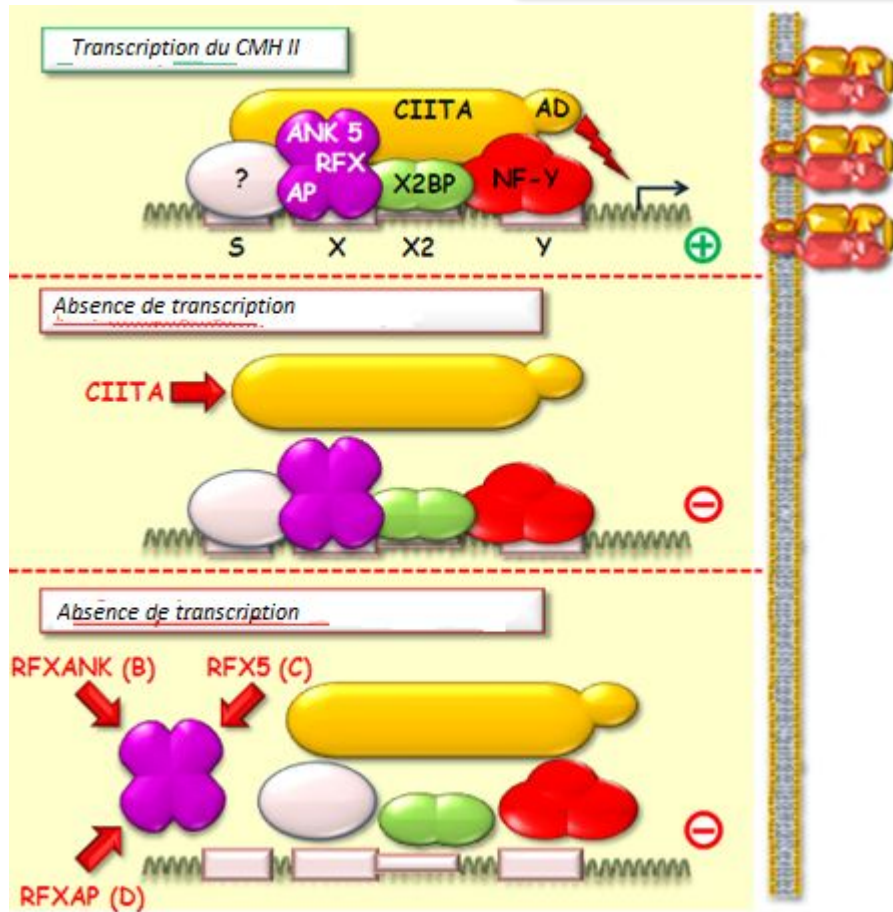
#### ○ Sur le plan immunologique

- Absence ou expression très faible des molécules HLA II sur les cellules qui normalement les expriment de façon constitutive (CPA, LB), et absence d'expression de ces molécules sur les cellules où l'expression est induite après activation (LT).
- Le nombre de LT est normal mais il existe une profonde lymphopénie TCD4<sup>+</sup>.
- La réponse proliférative et la production d'Ac en réponse aux antigènes est altérée.
- La réponse proliférative aux mitogènes est conservée.
- Il existe le plus souvent une hypogammaglobulinémie

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 2. Déficit d'expression des molécules HLA de classe II



Il s'agit de mutation affectant le gène codant pour l'un des facteurs se liant au promoteur et régulant la transcription des molécules HLA de classe II: RFXANK ou RFXAP ou RFX5 CIITA.

# VI. CLASSIFICATION:

## A. Déficits immunitaires combinés

### 3.Syndrome d'OMMEN

Il existe des mutations hypomorphiques des gènes RAG1, RAG 2, Artémis. et autres facteurs intervenant dans le phénomène de recombinaison qui permettent l'expression faible de ces protéines.

#### Sur le plan clinique

- Survenue précoce.
- Érythrodermie diffuse.
- Alopécie touchant le scalp et les sourcils.
- Diarrhée sévère.
- Hépto-splénomégalie.
- Adénopathies volumineuses

#### Sur le plan immunologique

- Hyperlymphocytose constante:  $10000-20000/\text{mm}^3$ .
- Hyperéosinophilie.
- Taux de LyB normal ou diminué.
- Hypogammaglobulinémie profonde avec hyper-IgE.
- LyT oligoclonaux, activés.

#### Sur le plan histologique

- Infiltration massive du derme, de l'épiderme et de l'intestin par des LyT.
- Malgré leur hypertrophie, les ganglions sont le siège d'une déplétion lymphocytaire
- Le thymus est hypoplasique

## VI. CLASSIFICATION:

### B. Déficits à prédominance humorale

- Les déficits de l'immunité humorale sont caractérisés par des infections récurrentes à germes à parasitisme extracellulaire obligatoire, essentiellement pyogènes : streptocoques, méningocoques, pseudomonas.
- Les symptômes apparaissant après l'âge de 6 mois
- Les localisations électives : sphère ORL, appareil bronchopulmonaire,

#### ○ Sur le plan immunologique

- Atteinte du développement des LB.
- Absence de réponse B aux LT.

## VI. CLASSIFICATION:

### B. Déficits à prédominance humorale

1. Agammaglobulinémie

2. Déficit en IgA

3. Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID)  
et phenotype CVID

4-Syndromes d'hyper IgM



# VI. CLASSIFICATION:

## B. Déficits à prédominance humorale

### 1. Agammaglobulinémie

#### 1. 1Agammaglobulinémie liée au sexe ou maladie de Bruton

□ 1<sup>er</sup> déficit en Ig décrit en 1952.

□ Transmission liée au sexe (90% des agammaglobulinémies).

□ Mutations de la tyrosine kinase cytoplasmique « BTK » (ou Bruton's agamma tyrosine kinase).

□ Le garçon atteint est protégé durant les 1<sup>ers</sup> mois de la vie par les IgG maternelles, la maladie se révèle assez tôt (6-10 mois de vie) par des infections bactériennes sévères et récidivantes à localisation, essentiellement, respiratoire ayant pour complications des bronchiectasies, parfois troubles digestifs

# VI. CLASSIFICATION:

## B. Déficits à prédominance humorale

### 1. 2. Agammaglobulinémie autosomique récessive

#### - Dans 10% des agammaglobulinémies :

□ Pas de mutation BTK.

□ Transmission autosomique récessive :

a. Mutation de gènes codant :  $\mu$  ou  $\lambda 5$ .

b. Mutation du gène codant Ig  $\alpha$  .

c-Mutation du gène codant Ig  $\beta$

d-Mutation du gène codant BLNK (molécule adaptatrice qui intervient dans le signal BCR)

#### Sur le plan immunologique, l'agammaglobulinémie est caractérisée par:

□ Taux effondré des Ig (IgG < 2g/l), absence des autres classes et sous-classes d'Ig.

□ Absence de LyB circulants (<2%).

□ Les LyT sont en nombre normal et sont fonctionnels.

□ L'immunité à médiation cellulaire est conservée.

□ Le myélogramme montre des cellules bloquées au stade proB.

# VI. CLASSIFICATION:

## B. Déficits à prédominance humorale

### 2. Déficit en IgA

- Touche 1/700 caucasiens (1/18000 japonais).
- Transmission autosomique récessive ou dominante, dans certaines familles.
- Le plus souvent asymptomatique.
- ou Infections respiratoires, digestives.
- Absence totale ou quasi-totale d'IgA sans déficit des autres classes d'Ig.
- Parfois un déficit en IgG<sub>2</sub> ou IgG<sub>4</sub> est associé.
- Manifestations auto-immunes : PR, lupus, thyroïdite de Hashimoto, maladie coeliaque .

#### ○ Mécanisme

- Défaut de switch ou échec de différenciation terminale en plasmocytes producteurs d'IgA.
- Dans plus de 50% des cas : Ac anti-IgA, risque de choc anaphylactique, la perfusion d'Ig étant contre-indiquée.

## VI. CLASSIFICATION:

### B. Déficits à prédominance humorale

#### 3. Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID) et phenotype CVID:

- Déficit le plus fréquent après le déficit en IgA.
- Syndrome mal défini.
- Hétérogénéité clinique et étiopathogénique.
- Se manifeste généralement à la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> décade.
- Symptomatologie de déficit humoral (infections pulmonaires, à germes pyogènes, dilatation des bronches (diagnostiqué à ce stade), infections gastro-intestinales (à giardia et campylobacter jejuni).
- Incidence élevée de syndromes lymphoprolifératifs.
- Manifestations auto-immunes : anémie hémolytique, thrombocytopénie.

## VI. CLASSIFICATION:

### B. Déficits à prédominance humorale

#### 3. Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID) et phenotype CVID:

##### ○ Sur le plan immunologique

- Taux diminués d'au moins 2 isotypes d'Ig
- Anomalie de la production d'Ac.
- Taux des LB normal ou diminué

## VI. CLASSIFICATION:

### 4. Syndromes d'Hyper IgM

- 70% sont de transmission liée à l'X : est classé parmi les déficits immunitaires combinés.
- 30% à transmission autosomique récessive: Mutations: CD40, AID ou UNG

**NB:** Déficit en CD40: est aussi classé parmi les déficits immunitaires combinés..

#### 1) Forme liée au sexe (HIGM1):

- Mutation du gène CD40L qui est exprimé sur les LyT activés.
- La liaison du CD40L au CD40 sur les LyB est nécessaire pour le switch.

## VI. CLASSIFICATION:

### 4. Syndromes d'Hyper IgM

#### 2) Formes à transmission autosomique récessive

- Mutation de la "activation-induced cytidine deaminase" (AID), enzyme nécessaire pour le switch et les hypermutations somatiques. AID est exprimée électivement dans les centres germinatifs et elle est induite dans les LyB après stimulation.
- Mutation du CD40.
- Mutation de UNG: Uracyl DNA glycosylase;

## VI. CLASSIFICATION:

### 4. Syndromes d'Hyper IgM

#### ○ Sur le plan immunologique

- Déficit en IgA et IgG.
- Taux normal ou augmenté des IgM.



## VI. CLASSIFICATION:

### C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

1. Neutropénie congénitale

2. Déficit de mobilité

3. Défaut de formation et fonction des granules des PNN

## VI. CLASSIFICATION:

### C. Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 1. Neutropénie

- On parle de neutropénie, si le taux est :  $<1000/\text{mm}^3$  de 2-12 mois et  $<1500/\text{mm}^3$  après 1an.
- Ces enfants présentent des infections bactériennes (Staphylocoques, Streptocoques) et mycotiques.
- Le risque est faible quand le taux est  $>1000/\text{mm}^3$ , modéré entre  $500-1000/\text{mm}^3$  et il est important quand le taux est  $<500/\text{mm}^3$ .

## VI. CLASSIFICATION:

### C- Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 2. Déficit de mobilité

##### a. Leucocyte Adhesion Deficiency 1 ( LAD1)

##### b. LAD2

##### c. LAD3

# VI. CLASSIFICATION:

## C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

### 2-Déficit de mobilité

#### a. Leucocyte Adhesion Deficiency 1 ( LAD1)

□Déficit en LFA -1 (CD11a/CD18) : molécule d'adhésion exprimée sur les leucocytes.

□Ce déficit est le résultat de l'absence de la molécule CD18 (chaîne  $\beta 2$  intégrine).

□Transmission autosomique récessive: mutation du gène ITGB2 codant CD18

□Déficit d'expression du CD18 variable sur les leucocytes :

- Formes sévères <1%.
- Formes modérées  $\approx$  1-10%.

□Les patients présentent des infections cutanées, des gingivites, des fistules intestinales et périanales.

□Dans les formes les plus sévères : omphalite, chute du cordon ombilical retardée, septicémie.

□Hyperleucocytose  $> 100000/\text{mm}^3$  typique.

## VI. CLASSIFICATION:

### C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 3-Déficit de mobilité

##### b. LAD2

□ Décrit chez des enfants d'origine palestinienne.

□ Périodontite, retard mental et une petite taille.

□ Transmission autosomique récessive. Mutation de FLJ11320 qui code pour « GDP- fucose transporter ». En absence de celui-ci, la molécule sialyl-Lewis, ligand des sélectines ( CD15) n'est pas produite.

Diagnostic: défaut d'expression du **CD15**.

## VI. CLASSIFICATION:

### C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 3-Déficit de mobilité

##### c.LAD3

- Phénotype identique au LAD I + hémorragies
- Défaut d'activation des intégrines.
- Transmission autosomique récessive: mutation du gène KINDLIN 3

## VI. CLASSIFICATION:

### C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 3. Défaut de formation et fonction des granules des PNN

##### Granulomatose Septique chronique (GSC)

#### o Sur le plan clinique

□ Se manifeste dès les 1<sup>ers</sup> mois de la vie.

□ Infections sévères et récidivantes, surtout, à micro-organismes producteurs de catalase qui restent au niveau des cellules phagocytaires : formation de granulomes (Staphylocoques, Bacilles Gram -, Aspergillus).

□ Infections cutanées : pyodermite.

□ Infections des ganglions : adénite suppurée.

□ Infections au niveau des poumons et du foie (abcès).

## VI. CLASSIFICATION:

### C. Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### 3. Déficit de formation et fonction des granules des PNN

##### .Granulomatose Septique Chronique

#### o Sur le plan histologique

□ Les lésions comportent une réaction granulomateuse

#### o Sur le plan immunologique

□ Immunité cellulaire et humorale normales.

□ PNN : activité phagocytaire pratiquement normale, activité bactéricide diminuée : anomalie des tests de bactéricidie.

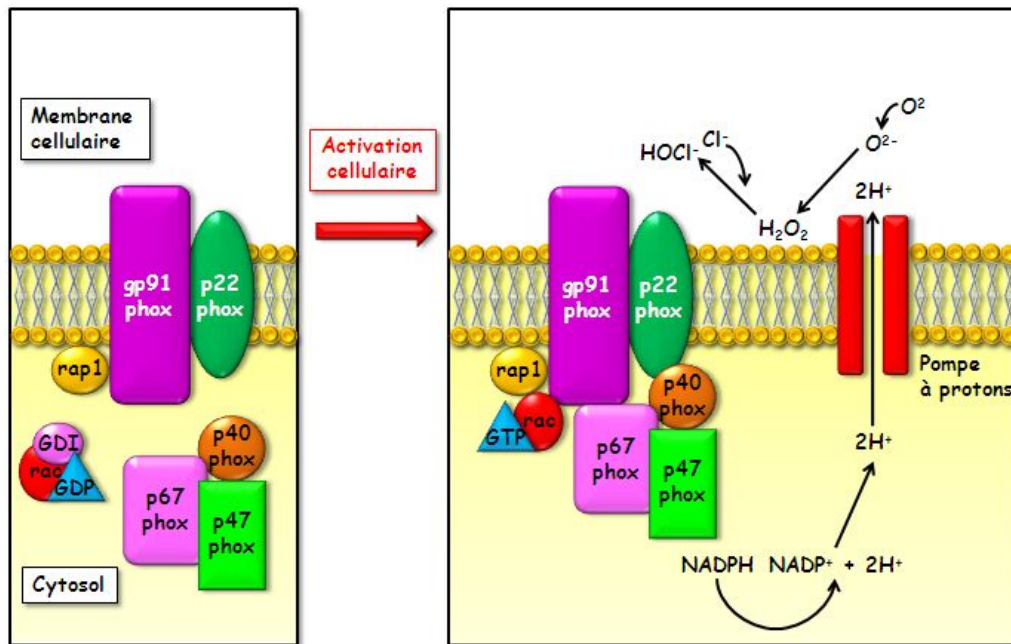
□ Incapacité des cellules phagocytaires à générer les anions superoxydes  $O^{2-}$  et le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ .



## VI. CLASSIFICATION:

### C-Déficits en nombre et en fonction des phagocytes

#### .Granulomatose Septique Chronique



#### Activation de la NADPH oxydase

La NADPH oxydase est constituée de 5 S/U désignées par phox (phagocyte oxydase) :

- gp91phox et p22phox formant le cytochrome b558;
- et 3 S/U cytosoliques p47phox et p67phox et P40 phox.

Au cours de la phagocytose, les S/U cytosoliques sont phosphorylées, elles migrent vers la membrane et se lient au cytochrome b558. Le complexe, ainsi formé, agit comme une enzyme catalysant la réaction d'oxydation de la NADPH oxydase activant la production de O<sub>2</sub><sup>-</sup>.

La CGD est causée par:

- Mutation du gène CYBB codant gp91phox : forme liée au sexe ≈ 65% des cas,
- 35 % des cas : transmission autosomique récessive.
  - Mutation de NCF1 codant p47phox
  - Mutation de NCF2 codant p67phox
  - Mutation de CYBA codant p22phox
  - Mutation de NCF4 codant p40phox

## VI. CLASSIFICATION:

### E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

1. Syndrome de Di-George

2. Syndrome de Wiskott-Aldrich

3. Ataxie-télangiectasie

## VI. CLASSIFICATION:

### E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

#### 1. Syndrome de Di-George

Absence de thymus et de parathyroïdes

##### ○ Sur le plan clinique:

- Faciès particulier, implantation basse des oreilles, hypertélorisme
- Malformations cardiaques
- Crise de tétanie néonatale

##### ○ Sur le plan immunologique

- Les LyT sont en nombre réduit.
- La réponse proliférative aux mitogènes et aux antigènes est très diminuée.
- Les LyB sont en nombre normal.
- Délétion 22q11, transmission autosomique dominante ou mutation de novo
- Les formes partielles sont les plus fréquentes.
- Le pronostic immédiat est conditionné par l'atteinte cardiaque.

# VI. CLASSIFICATION:

## E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

### 2. Syndrome de Wiskott-Aldrich

- Rare.
- Transmission liée au sexe.
- Mutation de WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein: exprimée sur toutes les cellules hématopoïétiques).

WASP + N-WASP + WAPE: Famille de protéines responsables de transduction de signaux de la membrane cellulaire au cytosquelette.

Syndrome associant :

1. Déficit immunitaire (infections bactériennes, virales, fongiques) apparaissant de façon progressive.
2. Thrombopénie (hémorragies : épistaxis, purpura...).
3. Eczéma

- **L'atteinte des plaquettes est constante (thrombopénie + thrombopathie).**
- **Anomalie s'observant dès le plus jeune âge.**
- **Le déficit immunitaire apparaît plus tard et de façon progressive.**
- Incidence accrue de pathologies malignes chez les patients plus âgés (LNH).

# VI. CLASSIFICATION:

## E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

### 2. Syndrome de Wiskott-Aldrich

#### ○ Sur le plan immunologique

□ Taux bas des IgM.

□ **Défaut de production d'Ac anti-polysaccharides** (responsable d'infections à germes encapsulés (*Haemophilus influenzae* et pneumococcie).

□ Lymphopénie inconstante, variable selon le patient et au cours du temps, touchant, surtout les  $LyTCD4^+$ .

□ Le pronostic est sévère, l'évolution est fatale :

- Infections 59%.
- Hémorragies : 27%.
- Cancers : 5%.

## VI. CLASSIFICATION:

### E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

#### 3. Ataxie-télangiectasie

- Transmission autosomique récessive.
- Mutation du gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutations)

#### ○ Sur le plan clinique

- Télangiectasies oculaires et cutanées.
- Ataxie cérébelleuse due à une dégénérescence des cellules de Purkinje.
- Susceptibilité à développer des lymphomes et carcinomes épithéliaux.
- Infections bronchopulmonaires et ORL.
- Dégénérescence hypophysaire avec retard de croissance, hypogonadisme.
- Association fréquente d'un diabète de type II.

## VI. CLASSIFICATION:

### E. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques

#### 3. Ataxie-télangiectasie

##### o Mécanisme

- Sensibilité aux radiations ionisantes : Fragilité de l'ADN, cassures chromosomiques (Translocation, inversion) touchant les régions 7p14, 7q35, 14q12, 14q32.
- Les régions où se produisent les cassures correspondent, précisément, aux loci du TCR  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$  et des chaînes lourdes des Ig.
- Les cellules de ces patients ont une sensibilité anormalement augmentée aux radiations ionisantes.

##### o Sur le plan immunologique

- Diminution des IgA, des sous classes d'IgG.
- Lymphopénie et diminution des réponses proliférations aux antigènes (touchant, principalement, les LyT).
- Taux élevé de l'aFP, dans 95% des cas.

## VI. CLASSIFICATION:

### F. Maladies par dysrégulation immune

#### .Syndrome de Chediak-Higashi ( CHS)

□ Transmission autosomique récessive.

□ Mutation de Lyst, qui a un rôle dans la régulation du trafic lysosomal.

□ Granules géantes dans les cellules nucléées (absence d'exocytose des granules qui fusionnent).

□ L'anomalie atteint :

- Les polynucléaires (déficit du chimiotactisme, de la dégranulation).
- Les lymphocytes (altération de la cytotoxicité des LyT et NK).
- Les mélanocytes (albinisme, photophobie, altération de la vision nocturne).
- Les cellules de Schwann (neuropathie périphérique).



# VI. CLASSIFICATION:

## F. Maladies par dysrégulation immune

### .Syndrome de Chediak-Higashi ( CHS)

#### Sur le plan clinique

- ☐ Infections bactériennes récurrentes surtout à *Staphylococcus aureus*, *Streptocoques B* hémolytique.
- ☐ Albinisme partiel oculo-cutané du à une anomalie de la maturation des mélanosomes.
- ☐ Adénopathies, splénomégalie, pancytopénie avec une thrombopénie majeure
- ☐ Neuropathie périphérique progressive apparaissant vers l'âge de 5 ans, nystagmus.
- ☐ Retard mental

#### Sur le plan immunologique

Défaut de l'activité cytotoxique des CTL et NK.

## VII. EXPLORATION

---

□ Malades avec déficit en Ig, en complément, en phagocytes : infections à germes pyogènes.

□ Malades avec déficit de l'immunité cellulaire : infections opportunistes ubiquitaires : levures, virus germes à parasitisme intracellulaire.

Donc le type d'infections, orientera le type d'exploration à faire.

□ Faire un examen clinique soigneux : volume de la rate, foie, présence d'amygdales, végétations adénoïdes.

□ Radio du poumon : volume du thymus.

L'exploration doit être menée en tenant compte des critères de diagnostic (paramètres essentiellement immunologiques) de chaque DIP

## VII. EXPLORATION

A. Exploration de l'immunité cellulaire

B. Exploration de l'immunité humorale

C. Autres tests

D. Analyse génétique et diagnostic prénatal

## VII. EXPLORATION

### A. Exploration de l'immunité cellulaire

□ NFS avec équilibre leucocytaire: lymphocytes-polynucléaires-monocytes.

□ Tests cutanés (Delayed Cutaneous Hypersensitivity : DCH). L'hypersensibilité retardée est dépendante des LyT sensibilisés auparavant par l'antigène. Les antigènes les plus utilisés : PPD (tuberculine), candida, anatoxine tétanique, toxine diphtérique :

- 0,1 ml en intradermoréaction,
  - Lecture après 48 -72h : induration.
- DCH positive : informative,
  - DCH négative : difficile à interpréter parce que la DCH est influencée par : l'âge, le traitement par des stéroïdes.

NB: Le DNCB est contre-indiqué.

□ Numération par immunophénotypage lymphocytaire: T, B et NK en utilisant des Ac (marqués par des fluorochromes) dirigés contre les marqueurs spécifiques de chaque population:

- Anti CD3/anti CD4 pour les TCD4+.
- Anti CD3/anti CD8 pour les TCD8+.
- Anti CD19 pour les lymphocytes B.
- Anti CD16/anti CD56 pour les lymphocytes NK.

# VII. EXPLORATION

## A. Exploration de l'immunité cellulaire

### o Tests fonctionnels:

Nécessite une activation préalable soit par:

□ Des Mitogènes: PHA (phyto-hémagglutinine).

□ Des Antigènes: PPD (tuberculine), anatoxine tétanique, candida albicans selon sensibilisation antérieure.

□ L'activation des lymphocytes peut être évaluée par:

- l'expression des Ag d'activation : CD69, CD25, CD40 Ligand, HLA de classe II.

- Par la mesure de la prolifération : après 3-5j selon le stimulant (mitogène: 3j; antigène: 5j) et ce en mesurant le signal radio-actif généré par l'incorporation de la thymidine tritiée dans les cellules qui ont proliféré.

## VII. EXPLORATION

### B. Exploration de l'immunité humorale

#### □ Dosage pondéral des Ig G, A, M:

La concentration des Ig varie avec l'âge

Des taux normaux d'Ig ne signifient pas qu'il n'y a pas de déficit en Ac et, dans ce cas, il faut étudier les **réponses anticorps post-vaccinales (Ac antitétanique, anti-diphtérique)** ou post-infectieuses en cas de forte suspicion de Déficit.

□ Un dosage des sous-classes d'IgG ne doit être fait que si le taux des IgG est dans les normes ou dans les limites de la normale et il n'est pratiqué qu'après l'âge de 2 ans.

## VII. EXPLORATION

### C. Autres examens

#### ○ Déficit en ADA

- Détermination de l'activité enzymatique dans les globules rouges.
- Déficit de ADA : accumulation intracellulaire de métabolites des bases puriques lesquels, après relargage, sont retrouvés à des taux élevés, dans le sang et les urines (dATP).

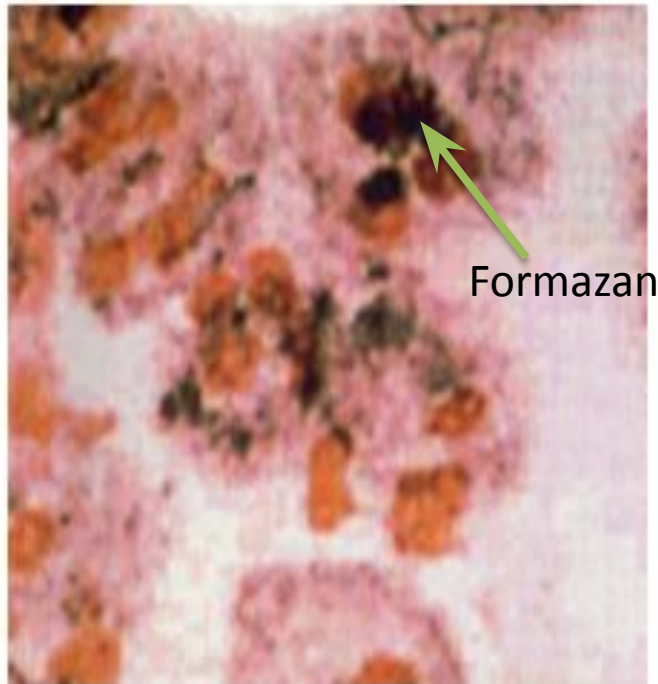
#### ○ Neutropénie

- On parle de neutropénie si le taux des PNN  $< 1500/\text{mm}^3$ , mais les manifestations cliniques ne surviennent que si le taux  $< 300/\text{mm}^3$ .

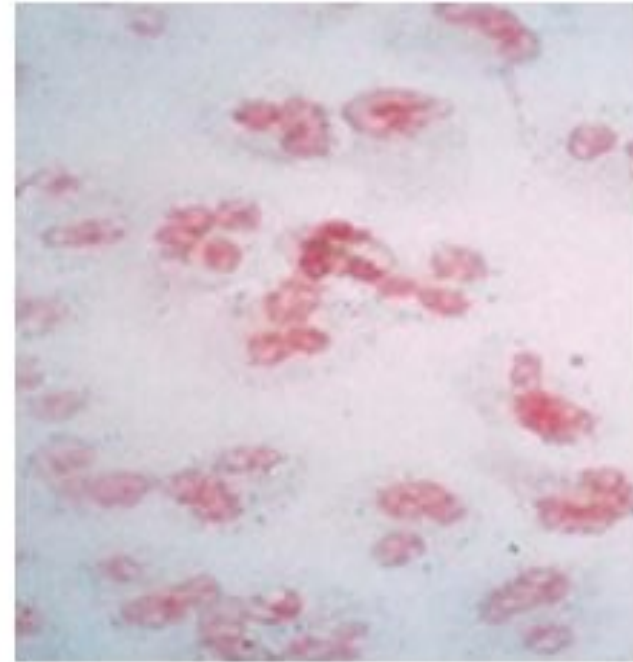
#### ○ Granulomatose Septique Chronique

- Test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT): le NBT est un produit de couleur jaune clair qui en présence d'anions superoxydes (générés par une NADPH oxydase fonctionnelle) précipite sous forme de formazan (précipité bleu-violet dans les PNN). L'absence de précipité permet de faire le diagnostic de granulomatose septique chronique.

# Granulomatose septique chronique



**Témoin:**  
Réduction du NBT



**Patient:**  
Absence de réduction  
du NBT

**Test de réduction du NBT**



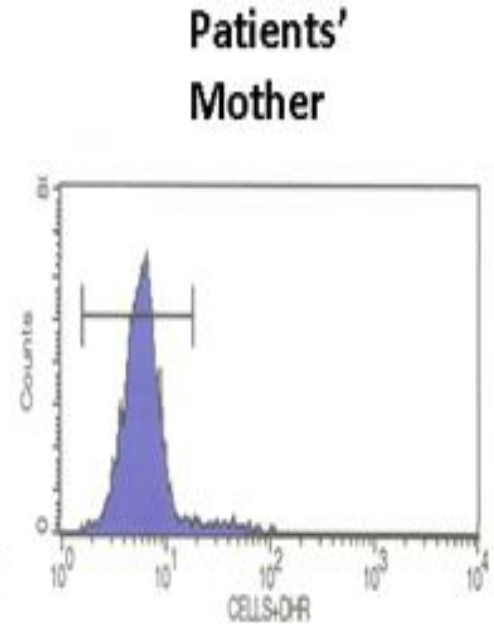
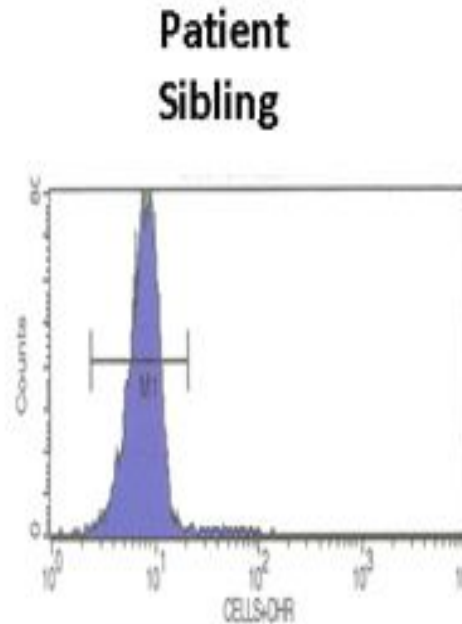
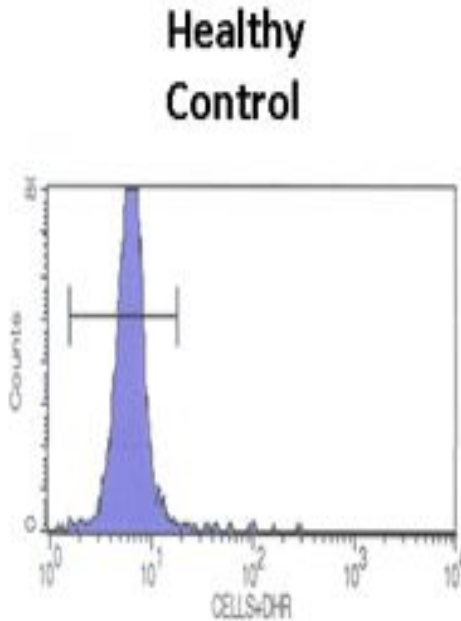
### ○ Granulomatose Septique Chronique

- La GSC peut également être diagnostiquée par le test d'oxydation de la dihydrorhodamine (DHR). La DHR est une molécule non fluorescente; en présence de  $H_2O_2$  (générés après activation de la NADPH oxydase) elle émet une fluorescence. L'examen est réalisé en parallèle avec un sujet témoin sain. Ce test permet de détecter les formes liées au sexe; en effet en analysant le sang de la mère on retrouve 2 pics de fluorescents; on dit que la mère est vectrice.  
**NB:** sans stimulation il n'y a pas de fluorescence

# Granulomatose septique chronique

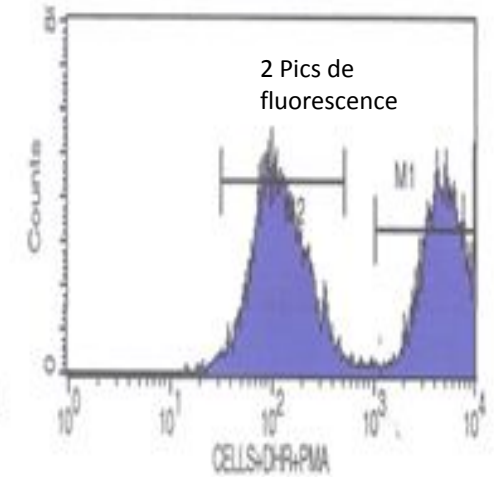
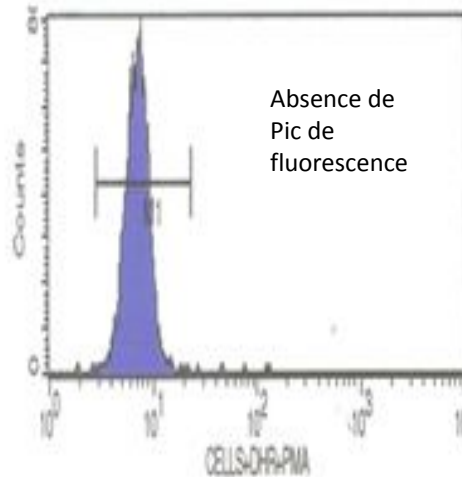
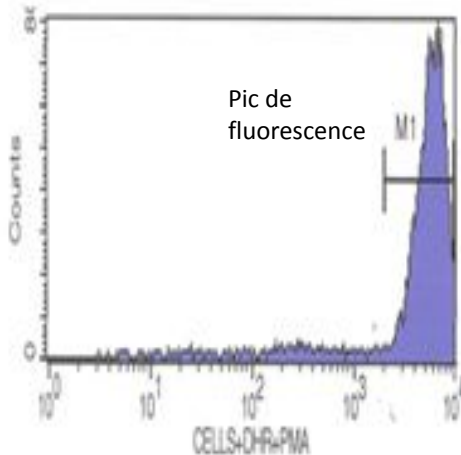
## A. Unstimulated (Cells + DHR)

Sans  
stimulation



## B. Stimulated (Cells + DHR + PMA)

Après  
stimulation



## Test au DHR

## VII. EXPLORATION

### C. Autres examens

#### ○ Déficit en molécules d'adhésion

- Evaluer l'expression du CD18 sur les PNN (avec Ac anti CD18 marqué par fluorochrome) pour la suspicion de LAD 1.
- Evaluer l'expression du CD15 sur les PNN (avec Ac anti CD15 marqué par fluorochrome) pour la suspicion de LAD 2.

#### ○ Syndrome de Chediak-higashi

- Identification de grosses vacuoles dans le cheveu à la lecture au microscope.

### D. Analyse génétique et diagnostic prénatal

- À partir de 20-22<sup>èmes</sup> semaines, sur sang du cordon ombilical : la numération de LyB et T, l'étude de la fonction T, des phagocytes permettent le diagnostic prénatal : XLA, SCID, LAD, CGD.
- À partir de la 10<sup>ème</sup> semaine, sur les cellules trophoblastiques: analyse génétique ( identification de la mutation).

## VIII. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

B. Grefe de cellules souches hématopoïétiques

C. CAT devant le déficit en ADA

# VIII. TRAITEMENT

## A. Traitement symptomatique

### 1. Traitement Antibiotique et anti-fongique

Traitement curatif et préventif.

### 2. Perfusion d'Ig

□ Introduite en 1950 : perfusion en IV (tous les 21-30j) ou en IM toutes les semaines.

□ La préparation contient surtout : IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, faiblement IgG<sub>3</sub>.

### 3. Drainage postural et kinésithérapie

Pour éviter les bronchiectasies ou pour retarder leur évolution au cours des déficits de l'immunité humorale

### 4. Limiter l'exposition aux UV et aux radiations artificielles

(Radiographie) au cours de l'ataxie-télangiectasie

## VIII. TRAITEMENT

### B. Grefe de cellules souches hématopoiétiques (CSH)

La greffe de CSH donne de meilleurs résultats lorsque le donneur et le receveur sont génotypiquement identiques (HLA identiques)

- SCID : surtout déficit en ADA, dysgénésie réticulaire.
- WA, LAD I, déficit en HLA de classe II, neutropénie congénitale
- Syndrome d'Hyper IgM lié au sexe et CHS.

## VIII. TRAITEMENT

### c. CAT devant un déficit en ADA

- Déficit en ADA : administration hebdomadaire, ADA bovine modifiée par conjugaison au PEG.
- Traitement de choix : greffe des cellules souches hématopoïétiques.

Des réversions de mutations ont été décrites pour SCID X1 et déficit en ADA.