

Les déficits immunitaires

A. NECHADI

Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté de Médecine
Service de Médecine interne-CHU Sétif



Objectifs

- **Distinguer les DI constitutionnels des DI acquis.**
- **Décrire la classification des DI constitutionnels.**
- **Citer les principales complications des DI.**
- **Préciser les principes du traitement et la stratégie de suivi des DI.**

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

7

Principes du traitement

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

7

Principes du traitement

Présentation du système immunitaire

Réponse immunitaire normale

- Une réponse immunitaire normale implique les éléments suivants :
 - Reconnaissance d'un antigène étranger potentiellement dangereux
 - Activation et mobilisation des forces pour se défendre contre cet antigène
 - Attaque de cet antigène
 - Contrôle et fin de l'attaque

Présentation du système immunitaire

Trouble du système immunitaire

- Un trouble du système immunitaire se produit lorsque :
 - L'organisme génère une réponse immunitaire contre lui-même (**maladie auto-immune**)
 - L'organisme ne parvient pas à générer de réponse immunitaire appropriée contre des micro-organismes envahisseurs (**déficit immunitaire**)
 - L'organisme génère une réponse immunitaire excessive à des antigènes étrangers, souvent inoffensifs, et endommage les tissus normaux (**réaction allergique**)

Introduction (1)

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) : groupe hétérogène de maladies rares du système immunitaire
- Incidence : 1 pour 5000 naissances
- Plus de **500 gènes** impliqués en **2023**
- Maître-symptôme du DIP : **infection**
 - sévère, opportuniste, atypique ou trop fréquente
- manifestations non infectieuses révèlent souvent des maladies du système immunitaire :
 - Allergies sévères et/ou multiples
 - Manifestations inflammatoires (arthrites, vascularites, colites, activation macrophagique, etc.)
 - et/ou auto-immunes (cytopénies, entéropathies, dysthyroïdie, etc.)
 - Maladies granulomateuses
 - Cancers

Introduction (2)

- Nouvelle nomenclature internationale :
 - erreur congénitale de l'immunité (*inborn error of immunity*) [IEI]
 - reflète les progrès réalisés dans le **diagnostic génétique** des DIP
 - prise en charge des patients : **avancées majeures**
 - émergence de traitements ciblés pour un nombre croissant de patients
 - déploiement du dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères (DICS)
 - nouvelles techniques de greffe allogénique

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

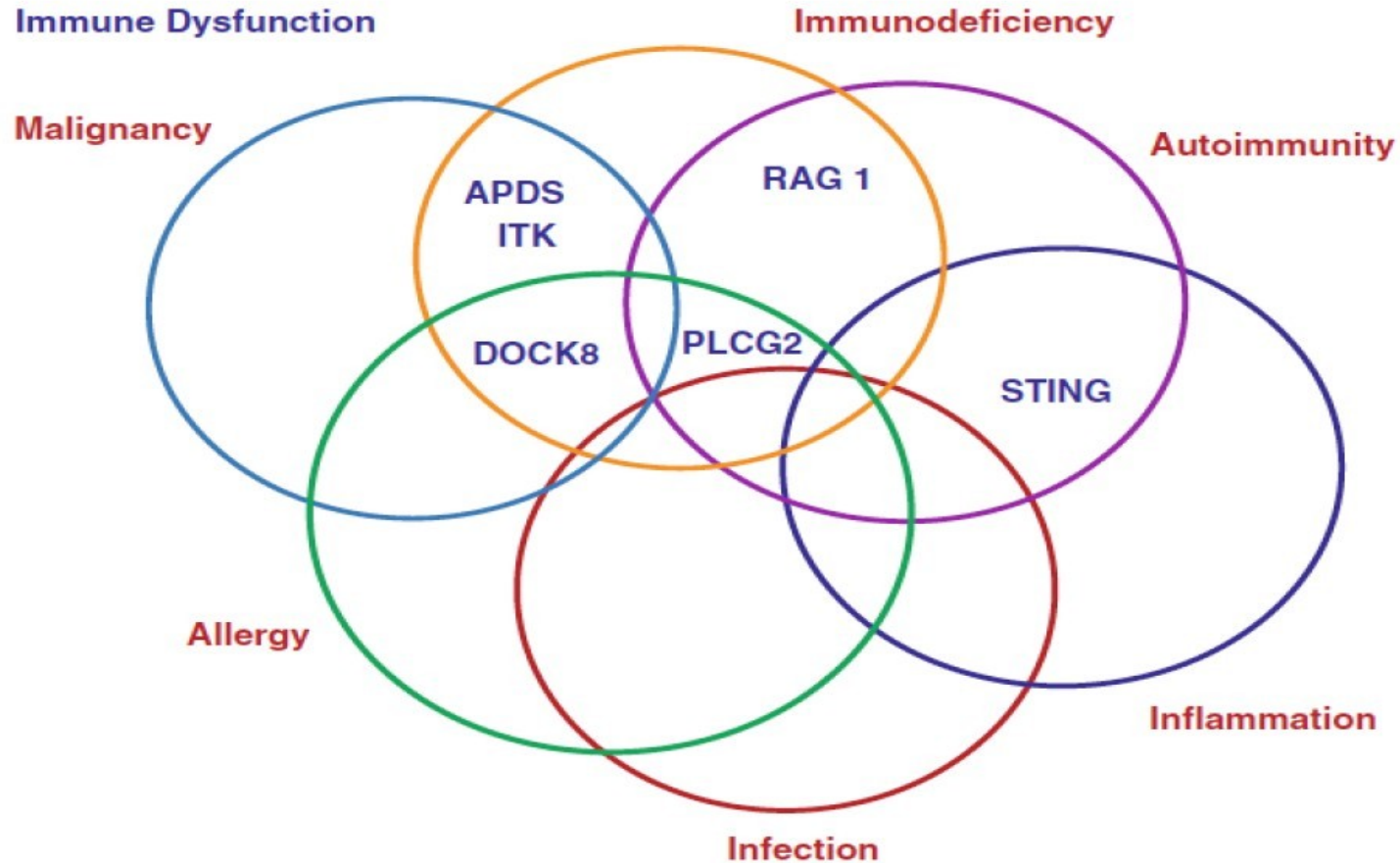
7

Principes du traitement

Signes d'appel

- Les plus **fréquents** et les plus **évocateurs** de déficits immunitaires sont : **i n f e c t i o n s**
- d'infections communautaires +++
 - Chez l'**adulte** :
 - la survenue de plus de 2 otites moyennes aiguës, 2 sinusites ou 2 pneumopathies par an
 - devra faire suspecter un déficit immunitaire.
 - Chez l'**enfant** :
 - la survenue de plus de 8 otites moyennes aiguës (OMA) par an chez les moins de 4 ans, de plus de 4 OMA par an chez les plus de 4 ans, de 2 pneumopathies ou de 2 sinusites par an
 - devra alerter et faire rechercher un déficit immunitaire
- La récurrence d'infections secondaires au même pathogène (candidose)
- Persistance ou l'extension d'infections cutanées
- Infection sévère
- histoire de **diarrhées chroniques** ou **récurrentes** chez l'enfant et l'adulte
- cassure de la courbe staturo-pondérale (enfant)

Signes d'appel

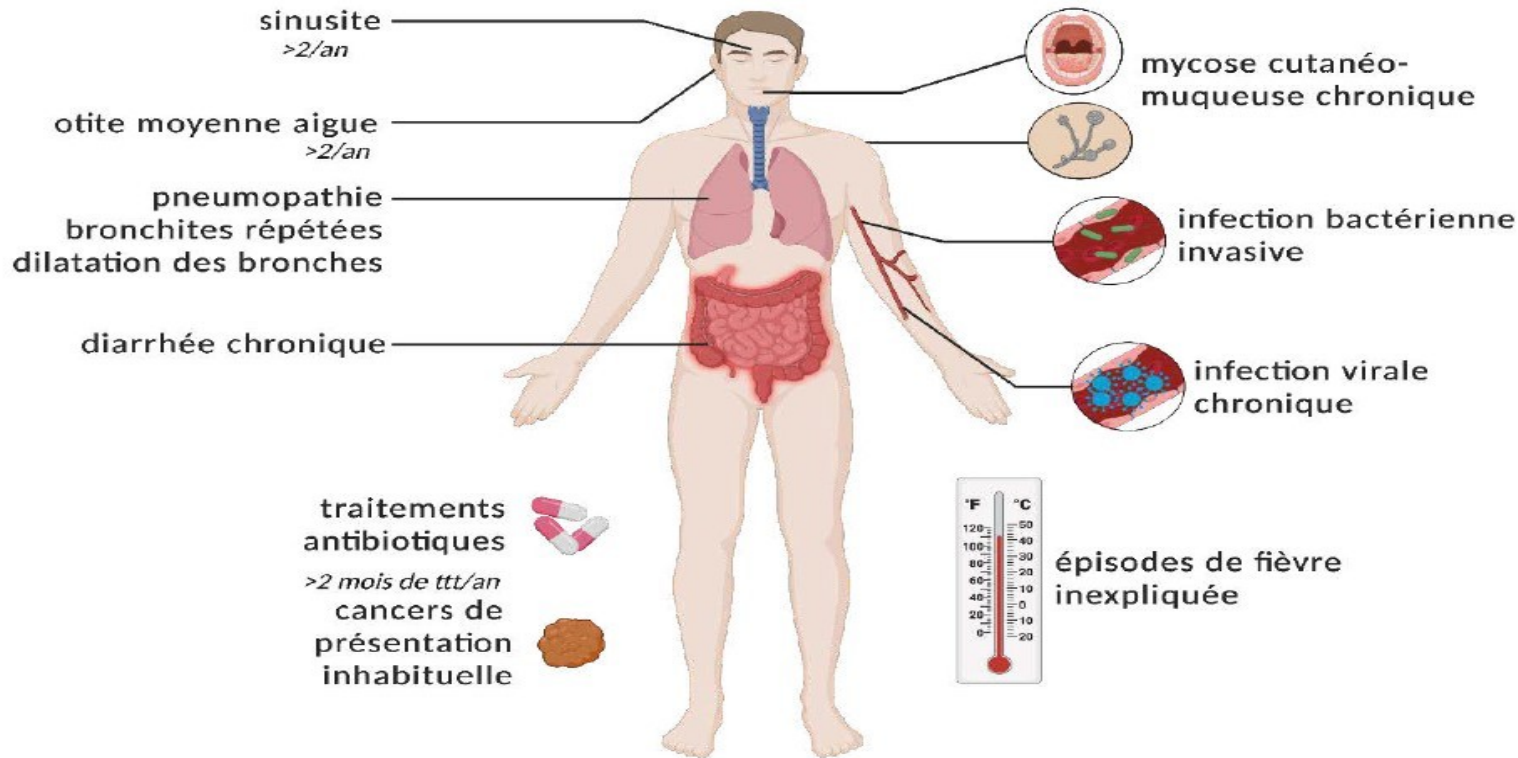


Signes d'appel

- Manifestations auto-immunes :
 - cytopénies auto-immunes (dysrégulation immunitaire et des défauts de sélection lymphocytaire)
 - syndromes d'activation macrophagique (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou des syndromes inflammatoires chroniques) [*vascularites, syndromes auto-inflammatoires, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI-like), etc.*]
- Hémopathies malignes ou de tumeurs solides à un **âge inhabituel**
- Syndrome lymphoprolifératif
- Malformations (*dysmorphie, cardiopathie congénitale, anomalies osseuses, retard de développement psychomoteur, etc.*)
- Antécédents familiaux :
 - de déficit immunitaire
 - de maladie auto-immune
 - ou d'hémopathie maligne

Signes révélateurs de DIP chez l'adulte

- Manifestations auto-immunes ou granulomateuses
- ATCD familial de DIP



Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

7

Principes du traitement

Bilan diagnostic initial

- Le bilan biologique de base doit comporter :
 - NFS :
 - anomalie quantitative sur la lignée leucocytaire (granuleuse ou lymphocytaire)
 - anomalie des autres lignées (érythrocytaire ou plaquettaire)
 - **Cadre** : auto-immunité ou insuffisance médullaire associée
 - Dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA et IgM
 - électrophorèse des protéines sériques
 - étude des sérologies post-vaccinales (qualité de la réponse immunitaire)
- chez l'enfant :
 - Résultats (NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, phénotypage lymphocytaire...) interprétés en fonction de l'âge
 - avis pédiatrique spécialisé doit être pris en urgence en cas d'anomalie

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

7

Principes du traitement

**LES IEI SONT ACTUELLEMENT
RÉPARTIES EN 10 GROUPES**



Groupe 1 et 2

- Comprennent :
 - Déficits immunitaires combinés (**DIC**), sévères (**DICS**) ou non
 - **associés** (groupe 2) ou **non** (groupe 1) à des éléments syndromiques
- Suspicion de DIC :
 - une étude du phénotypage lymphocytaire doit être réalisée
 - étude des populations T (incluant l'étude des T naïfs et mémoires), B et NK
- Une suspicion de DICS est une urgence :
 - Le diagnostic le plus précoce possible des DICS
 - diminuer la morbi-mortalité
 - Réalisation rapide d'une allogreffe de moelle

Groupe 3

- Comporte :
 - IEI associées à un déficit prédominant en anticorps
- Réponses humorales : doivent être étudiées de façon plus poussée
- Dosage des sous-classes d'immunoglobulines :
 - dépister un déficit en sous-classes d'IgG

Groupe 4

- Regroupe :
 - **pathologies de dysrégulation immunitaire**, avec :
 - d'une part les lymphohistiocytoses familiales ou les pathologies avec susceptibilité à l'EBV,
 - et les syndromes associés à une auto-immunité
- Diagnostic peut être plus **difficile** :
 - manifestations cliniques initiales sont souvent plus atypiques
 - bilan initial peut être normal
- Les lymphohistiocytoses familiales sont des **urgences** (syndrome d'activation macrophagique + atteinte neurologique fréquemment sous-estimée)
- Syndrome + **auto-immunité** : bilan d'auto-immunité (orienté en fonction des symptômes)

Groupe 5

- Groupe :
 - **défauts congénitaux des phagocytes**, comprend les atteintes quantitatives et qualitatives des PNN
- Défauts qualitatifs :
 - plus difficiles à diagnostiquer
 - nécessitent la réalisation de tests fonctionnels des PNN
- suspicion de défaut d'adhésion leucocytaire :
 - autres analyses peuvent être réalisées en fonction du contexte

Groupe 6

- Comprend :
 - autres défauts de l'immunité innée
 - prédisposant aux infections :
 - Virales
 - et/ou aux infections bactériennes, fongiques et parasitaires
- Le bilan de base et/ou le phénotype lymphocytaire peut présenter des anomalies
- Diagnostic : étude **génétique**.

Groupe 7

- Les pathologies auto-inflammatoires du groupe 7 ont des **présentations plus atypiques**, avec un grand nombre de maladies associées à des **mutations gains de fonction** (GOF).
- Examens spécifiques:
 - étude des marqueurs inflammatoires (étude de la signature interféron ++)

Groupe 8

- Comprend :
 - Les déficits en complément
- Analyses particulières
- Infection évocatrice (classiquement à germes encapsulés) :
 - exploration fonctionnelle de la **voie classique du complément** (C3, C4 et CH50)
- Défaut de fonction splénique :
 - recherche de **corps de Jolly** sur le frottis sanguin
 - échographie abdominale avec doppler pour une étude fonctionnelle et vasculaire de la rate

Groupe 9 et 10

- Le groupe 9 : **insuffisance médullaire**
- Le groupe 10 (phénocopies d'IEI) :
 - Les pathologies du groupe 10 ne sont pas des IEI à proprement parler
 - Mutations somatiques (et non germinales) ou de l'existence d'auto-anticorps pouvant mimer des IEI

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

6

Principales complications

7

Principes du traitement

Déficits immunitaires secondaires

- L'entité « déficit immunitaire secondaire » (DIS) regroupe en réalité tous les facteurs et conditions pouvant entraîner un déficit immunitaire chez un individu ayant un système immunitaire constitutivement normal
- Les **causes** :
 - Troubles systémiques (diabète, dénutrition, infection par le VIH)
 - Traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie cytotoxique, ablation de la moelle osseuse avant transplantation, radiothérapie)
 - Maladie grave prolongée
 - Patient en phase critique, âgé ou hospitalisé
 - Perte de protéines sériques (en particulier d'IgG et d'albumine) par les mécanismes suivants :
 - Les reins dans le syndrome néphrotique
 - La peau lors de brûlures ou de dermatite graves
 - Le tube digestif en cas d'entéropathie

Plan

1

Introduction

2

Signes d'appel

3

Bilan diagnostique initial

4

Déficits immunitaires primitifs

5

Déficits immunitaires secondaires

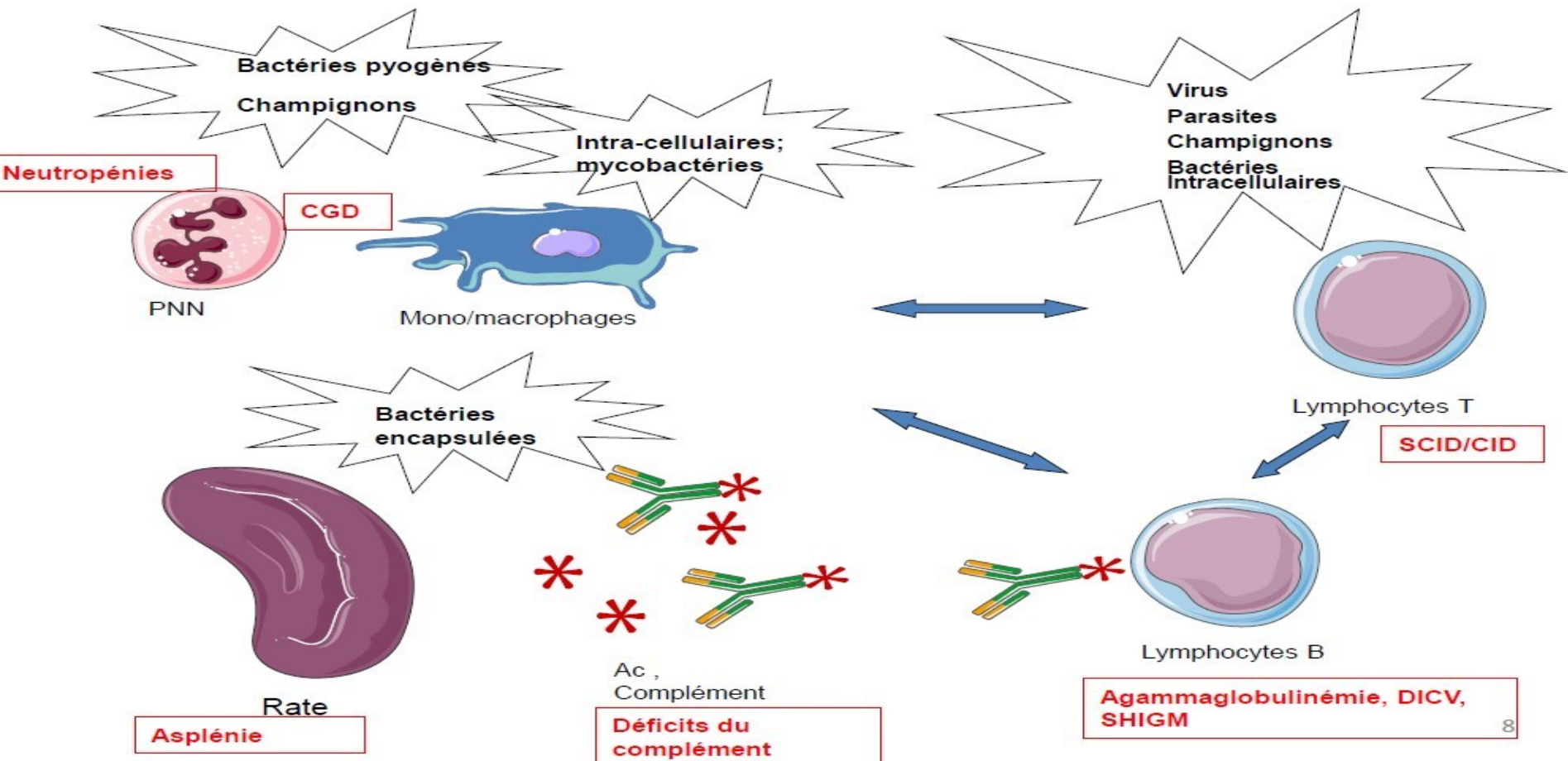
6

Principales complications

7

Principes du traitement

DI et susceptibilité aux infections



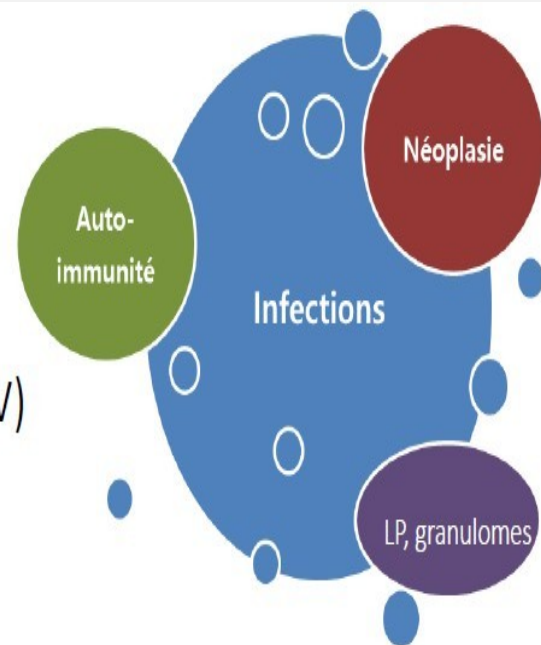
Principales complications

✓ **Signe cardinal: infections**

- Récurrentes (germes communautaires), virales (herpès virus: EBV, CMV)
- Opportunistes
- Sévères

✓ +/- manifestations auto-immunes: cytopénies auto-immunes, thyroïdites, entéropathies, ...

✓ +/- granulomatoses, lymphoproliférations (clonales ou non clonales)



Plan

1 Introduction

2 Signes d'appel

3 Bilan diagnostique initial

4 Déficits immunitaires primitifs

5 Déficits immunitaires secondaires

6 Principales complications

7 Principes du traitement

Principes du traitement

- Mesures générales et certains vaccins pour prévenir les infections
- Antibiotiques et antiviraux en cas de besoin
- Parfois, immunoglobulines
- Parfois, greffe de cellules souches

Principes du traitement

1 Prévenir les infections

- déficit immunitaire dû à un déficit en anticorps sont prédisposées aux infections bactériennes : **réduire le risque**
 - Adoption d'une bonne hygiène personnelle (avec soins dentaires consciencieux)
 - Ne pas manger d'aliments pas assez cuits
 - Ne pas boire d'eau qui pourrait être contaminée
 - Éviter tout contact avec des personnes infectées
 - Traitement régulier par immunoglobulines
- **Vaccins**

Principes du traitement

1 Prévenir les infections

2 Traitement des infections

- **Antibiotiques** (apparition de fièvre ou de tout autre signe d'infection)
 - Risque de développement d'infections graves ou d'infections particulières :
 - antibiotiques à long terme en vue de prévenir ces infections
- Médicaments **antiviraux** :
 - oseltamivir ou le zanamivir pour la grippe
 - aciclovir pour l'herpès ou la varicelle

Principes du traitement

1 Prévenir les infections

2 Traitement des infections

3 **Remplacement des éléments manquants du SI**

- **Immunoglobulines** peuvent remplacer efficacement les anticorps manquants des personnes atteintes d'une immunodéficience altérant la production d'anticorps par les lymphocytes B
- **Greffe de cellules souches** (déficit immunitaire combiné sévère)
 - greffe de tissu thymique est parfois utile
- **Thérapie génique** (potentiel de guérir les maladies génétiques)