



Les déficits immunitaires primitifs

Introduction



Introduction

Les déficits immunitaires primitifs (DIP):

- ❖ Des maladies rares (**< 1/5000** naissances),
- ❖ > **200** DIP différents,
- ❖ La diversité des atteintes génétique ☐ **Phénotypes variables !!**
 - ✓ Une susceptibilité accrue aux infections +++
 - ✓ Pathologies malignes, auto-immunes ou auto-inflammatoires... etc.
- ❖ Les symptômes apparaissent dès les **1ères années** de vie parfois plus **tardivement** ex: DICV ... etc.
 - ✓ La nécessité d'évoquer un DIP à tout âge.
- ❖ Un diagnostic précoce est primordial (**pronostic vital !!!**):
 - ✓ Antibiothérapie prophylactique, traitement substitutif,
 - ✓ Greffe de CSH ou thérapie génique et Conseils génétiques

UNION INTERNATIONAL DES SOCIETES D'IMMUNOLOGIE

- Déficits immunitaires combinés
- Déficits immunitaires combinés syndromiques
- Déficits immunitaires à prédominance humorale
- Déficits de l'homéostasie du système immunitaire
- Déficits de la phagocytose et de l'opsonisation
- Déficits de l'immunité innée
- Pathologies auto inflammatoires
- Déficits en compléments
- Phénomènes de DIP



Signes d'alerte devant
faire rechercher un DIP



Signes cliniques d'alerte

- 1) Antécédents familiaux de DIP: L'interrogatoire du patient ou de sa famille cherchera la survenu de DIP dans la famille en bas âge.
- 2) La notion de consanguinité
- 3) Une cassure de la courbe staturo-pondérale
- 4) Infections:
 - infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses.
 - infections bactériennes sévères ou fongiques récurrentes.
 - infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle.

Signes cliniques d'alerte

5) D'autres signes cliniques s'associent :

- Retard à la chute du cordon ombilical (> 4 semaines)
- Manifestations auto-immunes
- Anomalies de la peau et des muqueuses (Eczéma, télangiectasies, albinisme...)
- Complications pulmonaires et sinusiennes
- Conjonctivites chroniques, uvéites.
- Lympho-proliférations et Tumeurs.
- Atteintes neurologiques (ataxie, retard mental, microcéphalie)
- Cardiopathie congénitale et hypocalcémie
- Syndrome dysmorphique.

Exploration des DIP

Examens de première intention :

A- Exclure une origine secondaire (VIH et/ou HTLV :Human T lymphotropic virus).

B- FNS : doit être interprétée en valeur absolue, et selon l'âge du patient.

On doit rechercher:

| Lymphopénie | neutropénie | Thrombopénie: | Plq de petites tailles | Corps de Jolly: | Anémie: |
|-----------------|--|---------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------|
| Déficit de l'IC | - Isolée <500/mm ³ : manifestations infectieuses - Chronique : neutropénie congénitale | Complication auto-immune. | Sd de Wiskott-Aldrich. | asplénie. | complication auto-immune |

C- Dosage pondéral des immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM) et des sous-classes des IgG (IgG1, 2, 3 et 4):

Intérêt du dosage

Apprécier la production globale d'anticorps, indépendamment de leur spécificité;
Apporter des arguments pour le diagnostic des déficits immunitaires humoraux touchant les LB, et des déficits immunitaires combinés touchant les LB et LT.

le dosage des sous-classes d'IgG est ininterprétable avant l'âge de 18 à 24 mois

Dosage pondéral des Ig :

Le déficit en IgA .

Déficit immunitaire commun variable .

Agammaglobulinémies .

Syndrome d'hyper IgM .

Déficits en sous-classes d'IgG .

D- Sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses :

Intérêt

Evaluer la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à une stimulation par un pathogène ou un composant vaccinal.

Deux types d'anticorps produits :

- 1) Les Ac de type anti-protidique: en réponse à un vaccin antidiphétique ou anti-tétanique.
- 2) Les Ac de type anti-polysaccharidique : en réponse à un vaccin anti-pneumococcique

- Tenir compte du type d'immunisation (naturelle ou vaccinale) ainsi que du délai entre l'immunisation et la réalisation de la sérologie (1 mois).
 - Ininterprétables avant l'âge de 6 mois

E- Autres examens :

Des examens d'imagerie chez l'enfant peuvent être utiles pour compléter le bilan initial :

- Une radiographie du thorax
- Un scanner thoracique (identifier un thymome, des nodules pulmonaires ou des adénopathies médiastinales...)
- Un scanner sinusien
- Une échographie ou un scanner abdominal à la recherche d'adénopathies profondes et d'une splénomégalie ou bien d'une asplénie.

Examens de seconde intention :

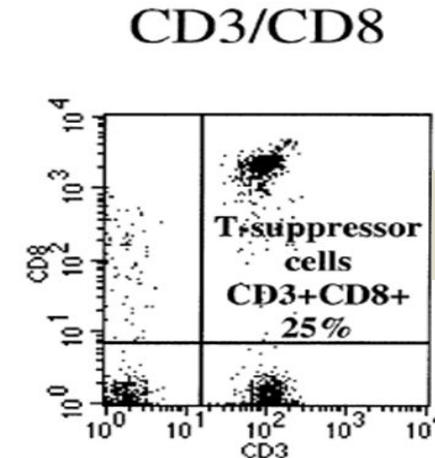
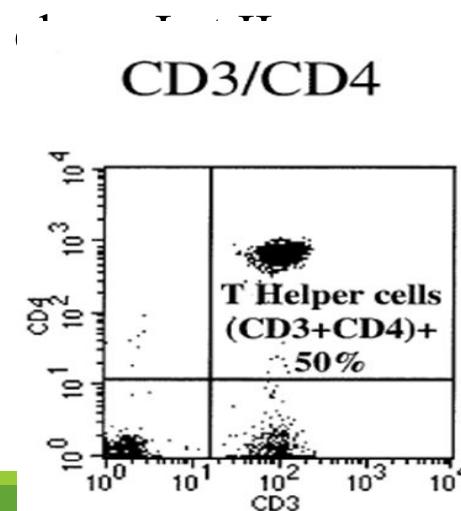
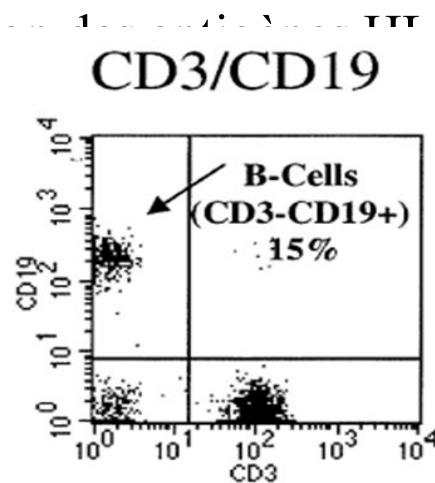
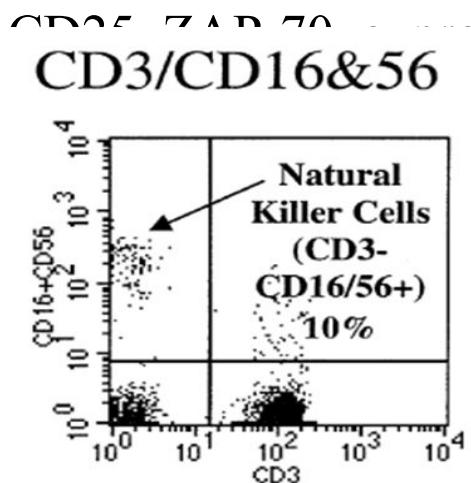
A- Immunophénotypage des lymphocytes:

Cytométrie en flux (CMF) :

Intérêt

Etude quantitative des sous-populations lymphocytaires:

- Marqueurs LT (CD3, CD4, CD8)
- Marqueurs LB (CD19, CD20)
- Cellules NK (CD16, CD56)



$$CD3 + CD19 + NK = 100\%$$

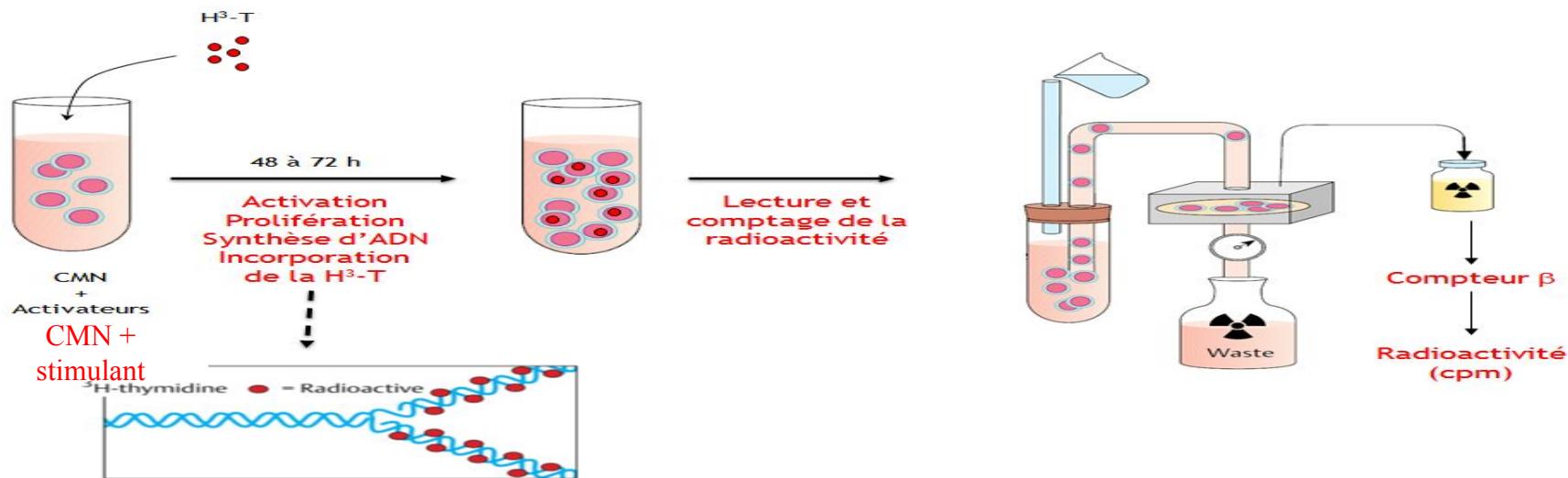
B- Etude fonctionnelle des lymphocytes :

Test de transformation lymphoblastique :

Intérêt:

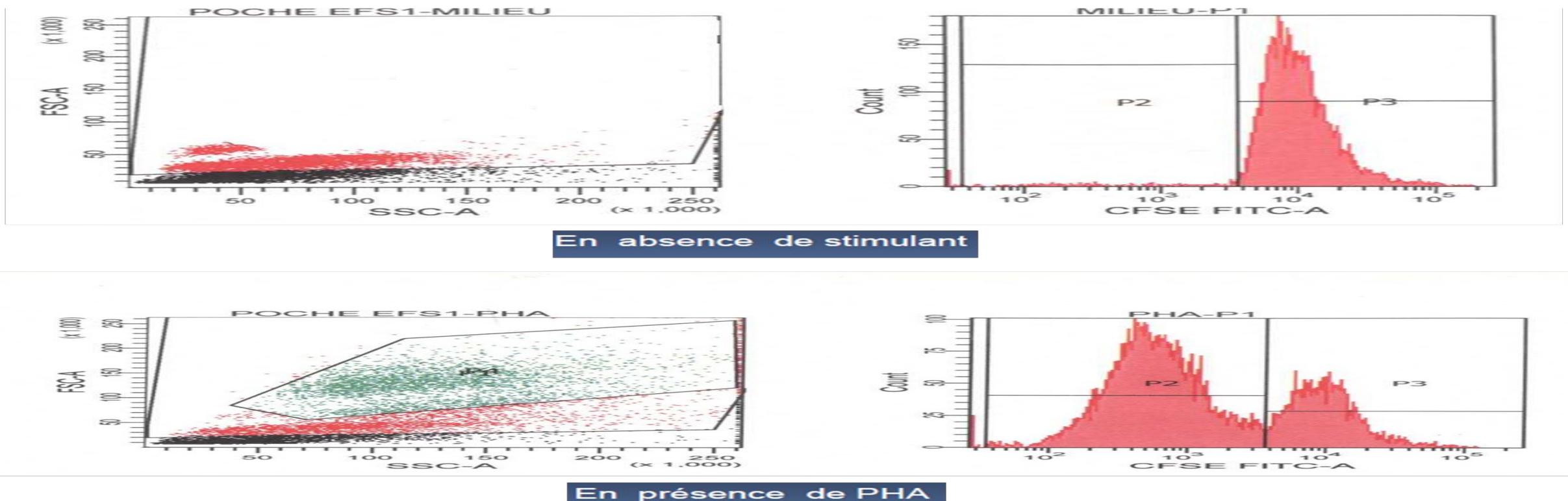
Mesure la capacité proliférative des lymphocytes T vis-à-vis des mitogènes (PHA) ou des antigènes

La prolifération est appréciée, après incorporation de Thymidine tritiée, par mesure de la radioactivité dans un compteur à scintillation Béta.



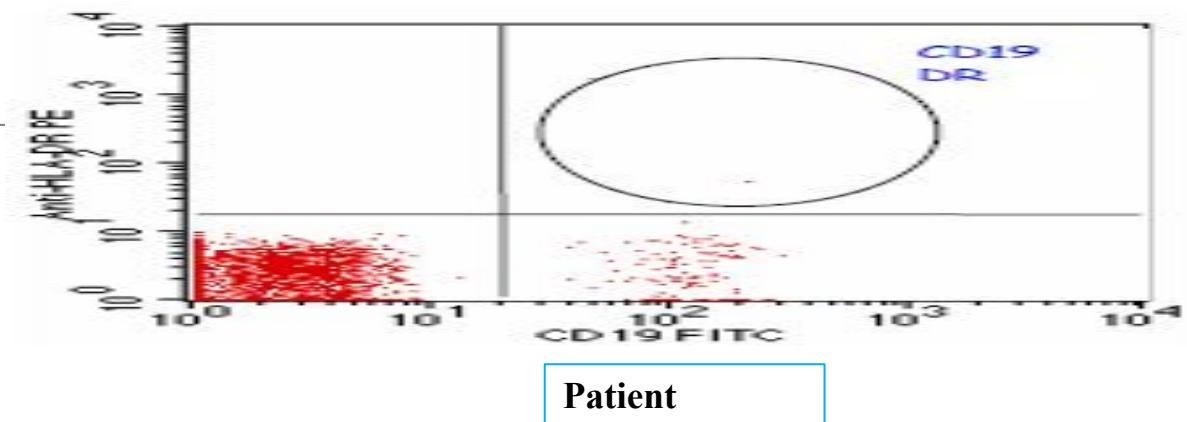
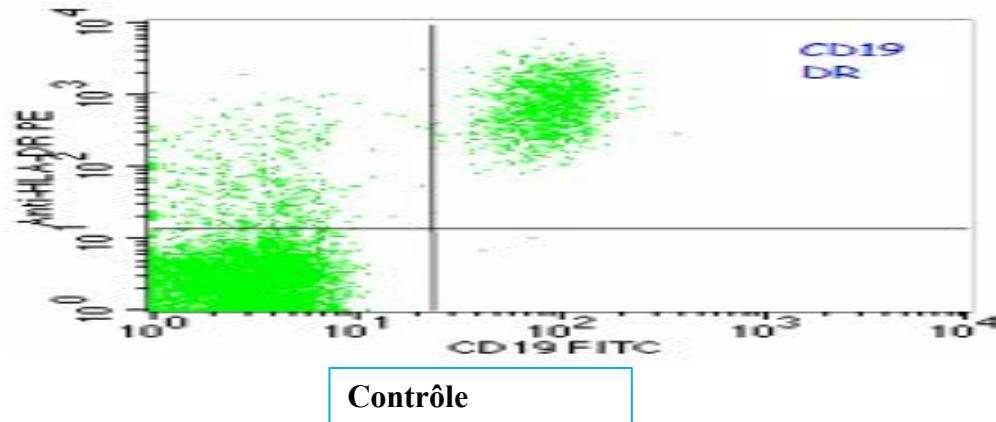
Test de prolifération par CMF :

- Nouveau test quantitatif pour évaluer la prolifération lymphocytaire in vitro.
- Marquage des lymphocytes en intracellulaire
- Utilise la molécule carboxyfluorescein succinimidyl ester (CSFE).
- Suivi de l'activité mitotique par réduction progressive de deux fois l'intensité de la fluorescence.
- Visualisation de huit à dix cycles de divisions cellulaires .

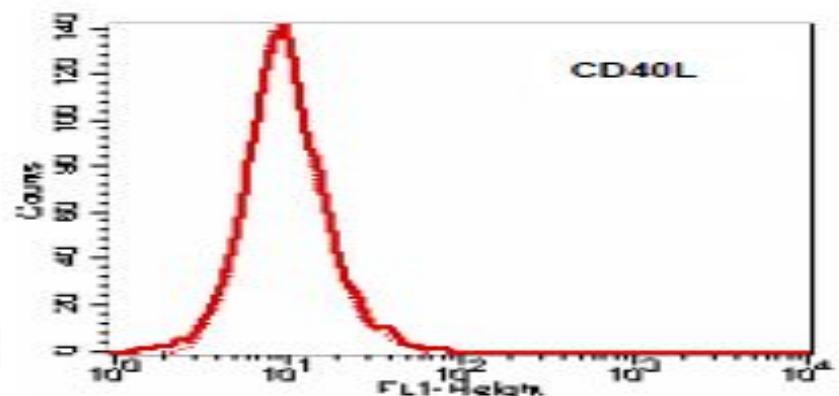
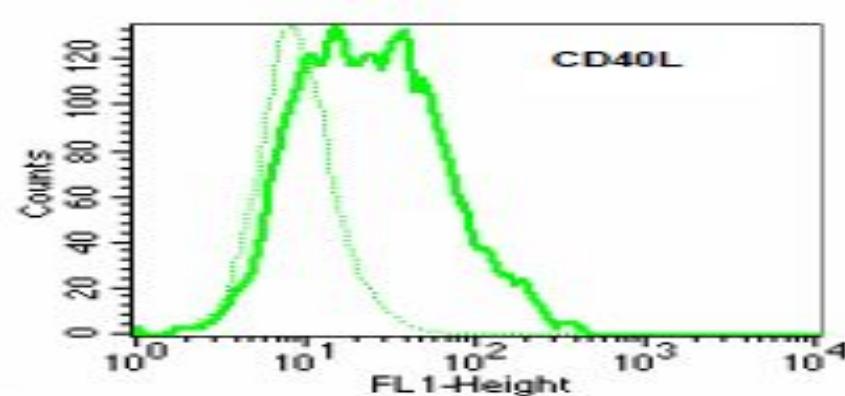
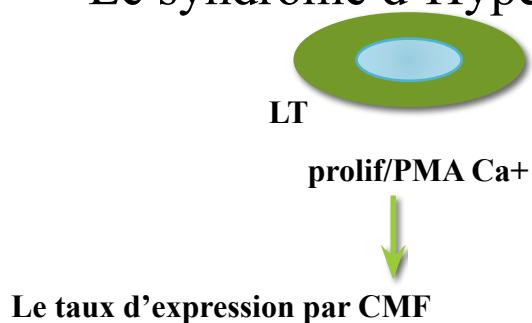


C. Expression des molécules d'activation par CMF:

- Déficit en molécules HLA de classe II



- Le syndrome d'Hyper IgM dans sa forme liée au sexe (Expression du CD40L).



D- Etude fonctionnelle des Polynucléaires neutrophiles :

a- Exploration du métabolisme oxydatif

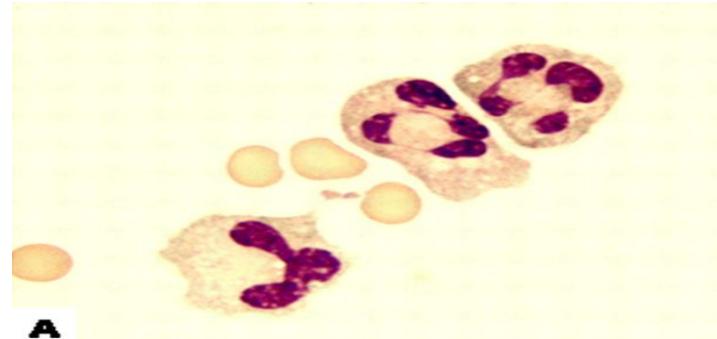
Test de réduction au nitrobleu de tétrazolium (NBT)

Principe

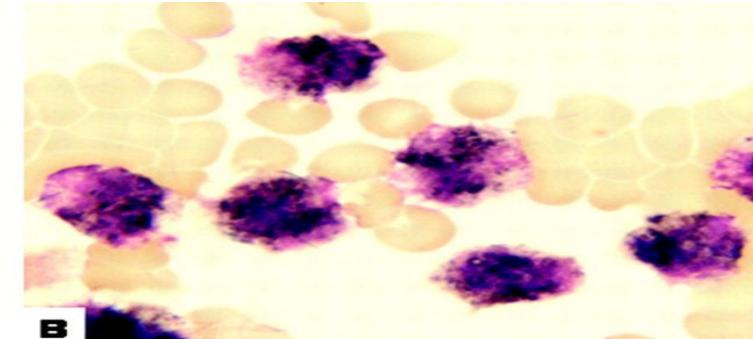
- Test qualitatif de choix pour le diagnostic de la granulomatose septique chronique (CGD) où, il n'y a pas de production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par les PN.
- Simple et d'une spécificité élevée.
- Activation de la NADPH oxydase par PMA et /ou LPS en présence de NBT.
- Réduction du NBT préalablement jaune, en précipité violet par les FRO.

Un étalement sur lame et l'appréciation des cellules ayant réduit le NBT permet immédiatement d'évoquer le diagnostic de la CGD.

Absence de réduction du
NBT
CGD



Réduction du NBT

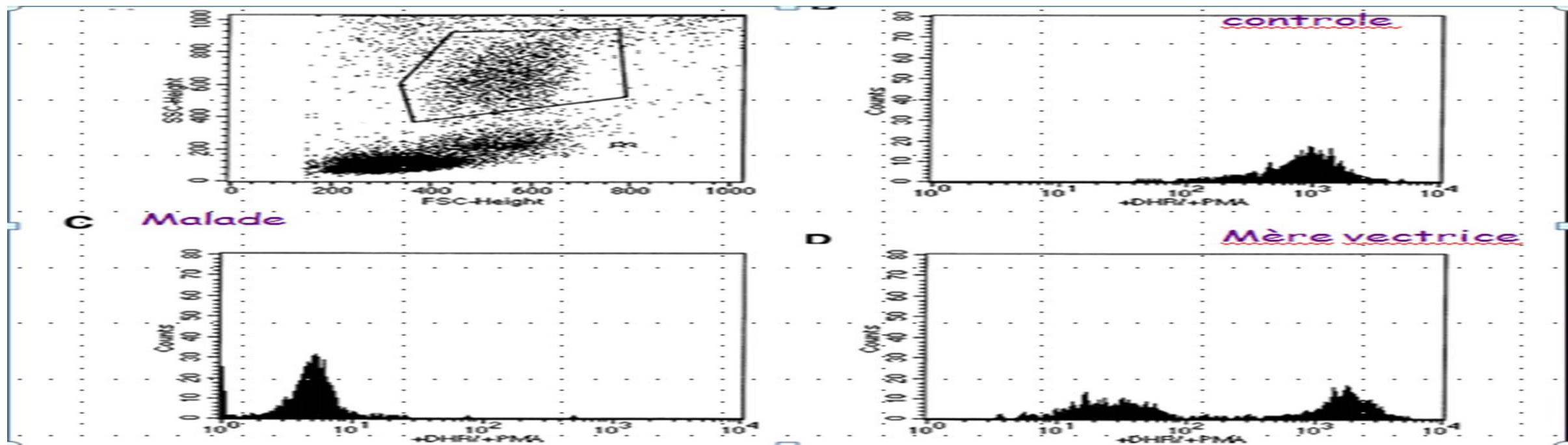


Test à la dihydrorhodamine-123

Constitue également un test de choix pour le diagnostic de granulomatose septique chronique (CGD).

C'est un test de Cytométrie en flux utilisant la dihydrorhodamine 123 (DHR) en tant que substrat, basé sur l'oxydation de la dihydrorhodamine 123 en rhodamine 123 par les dérivés oxygénés (H_2O_2 et O_2^-) produit par les granulocytes après stimulation par le PMA.

Test quantitatif plus sensible dans les cas douteux où lorsque la réduction par le NBT est faible et il permet de détecter tous les patients ayant la GCD de transmission liée à l'X.



b- Exploration de l'adhérence et du déplacement des polynucléaires neutrophiles :

Repose sur des tests fonctionnels :

l'expression des molécules d'adhésion

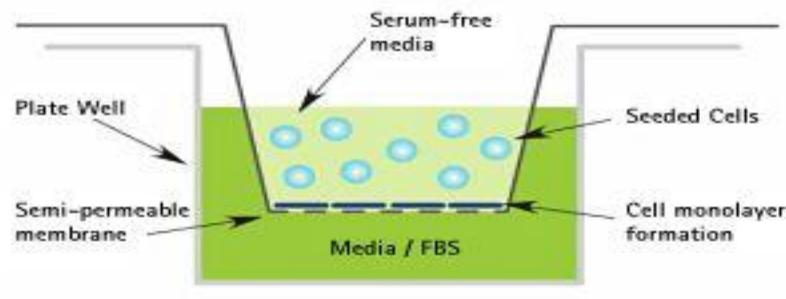
mesure du mouvement spontané et du chimiotactisme

CMF

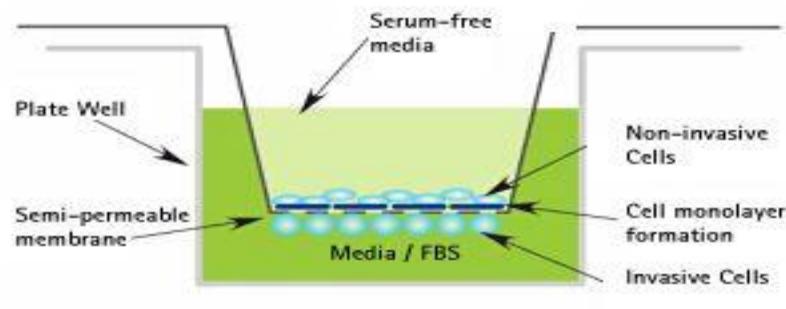
Migration à travers un filtre *chambre de Boyden*

Chambre de Boyden : mesure de la chimiотaxie/haptotaxie

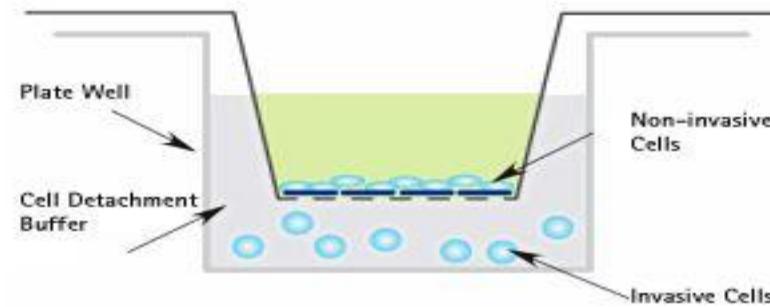
1. Load Cell Suspension into plate well insert



2. Invading cells migrate and attach to bottom brane. Non-invading cells remain above



3. Detach invading cells in cell detachment buffer



4. Lyse cells in Cell Lysis Buffer and detect cell numbers with CyQuant® GR Dye



Principe de fonctionnement d'une chambre de Boyden

Quantification de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des PNN par CMF:

Les molécules d'adhésion les plus fréquemment étudiées sont :

- La β 2 intégrine (CD11a/CD18) LAD1 
- Le sialyl Lewis X (sCD15) — LAD2 
- La L-sélective (CD62-L)

E- Démarche diagnostique devant une suspicion d'un DIP humoral:

Dosage pondéral des isotypes d'immunoglobulines.

Le Phénotypage lymphocytaire (lymphocytes B circulants).

Recherche des anomalies de l'immunité cellulaire pouvant évoquer un déficit immunitaire combiné.

I- Déficits immunitaires combinés

Les déficits profonds de l'immunité cellulaire se présentent dès les premiers mois de la vie avec des infections sévères à germes opportunistes et à parasitisme intracellulaire.

Les déficits modérés peuvent se manifester plus tard.

Les vaccinations à germes vivants, même atténués, sont contre-indiquées.

La transfusion de sang total ou de ses dérivés est également contre-indiquée, car risque de GVH.

Immunologie :

Dysfonctionnement des lymphocytes T et des effecteurs immunitaire activés par les LT (les LB et les cellules phagocytaires).

Lymphopénie:++++LT.

Absence ou diminution de réponse proliférative (mitogènes, anti-CD3 ou antigènes).

Déficit global en Ig.

classification des DIC :

- Déficits immunitaire Combinés (DIC)

- DIC: LT +

- Déficit fonctionnel

- T - B- NK -

- T - B+ NK -

- T - B - NK +

- T - B + NK+

- DIC : LT -

- Déficits en HLA II

- Déficit en HLA I

- Déficit en ZAP 70

- Syndrome d'Hyper IgM

- Sd d'OMMEN

1- Déficits immunitaires combiné sévères

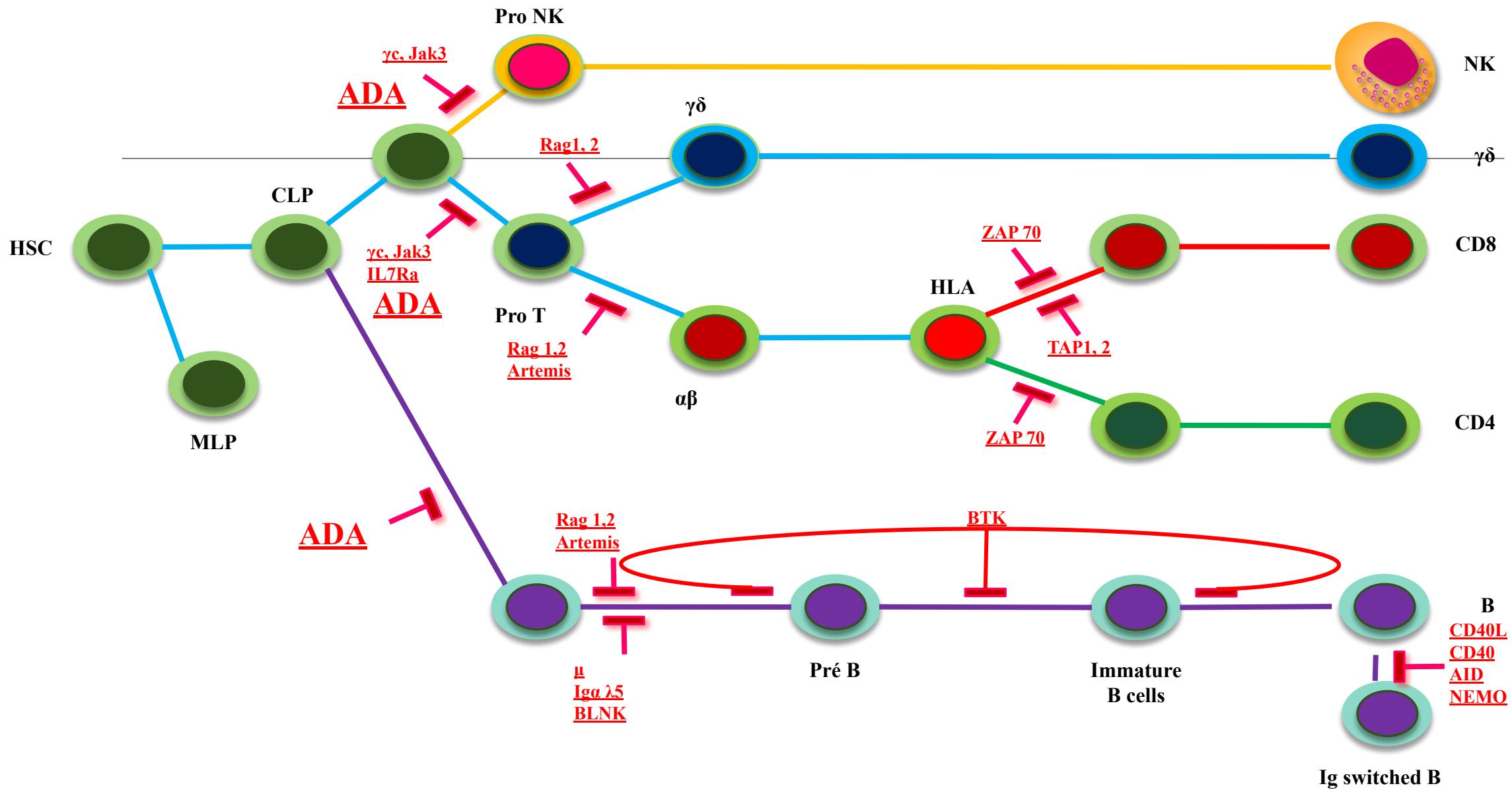
Subdivisés en 4 groupes :

- A. SCID T-B-NK-
- B. SCID T-B-NK+
- C. SCID T-B+NK+
- D. SCID T-B+NK-

SCID T- B- NK- :

-AR

- Infections récurrentes à tout type de pathogènes, (infections opportunistes) dès les premières semaines de vie.
- Les taux des Ig sériques sont diminuées.
- la recherche d'une mutation responsable de ce déficit, oriente vers différents gènes responsables:



Déficit en ADA (adénosine désaminase)

- 20% des SCID
- Intervient dans la voie de récupération des purines
- Mutations différentes au niveau du gène codant ADA sur le chromosome 20q13-ter.

Sur le plan physiopathologique

- Inhibition de la ribonucléotide réductase nécessaire pour la synthèse d'ADN par accumulation de la désoxy-ATP de la voie des purines et la S-adénosyl homocystéine de la voie de méthylation.
- Ces métabolites sont hautement toxiques pour les LB et LT et provoquent des cassures chromosomiques conduisant à l'apoptose.

Dysgénésie réticulaire

Forme rare , AR.

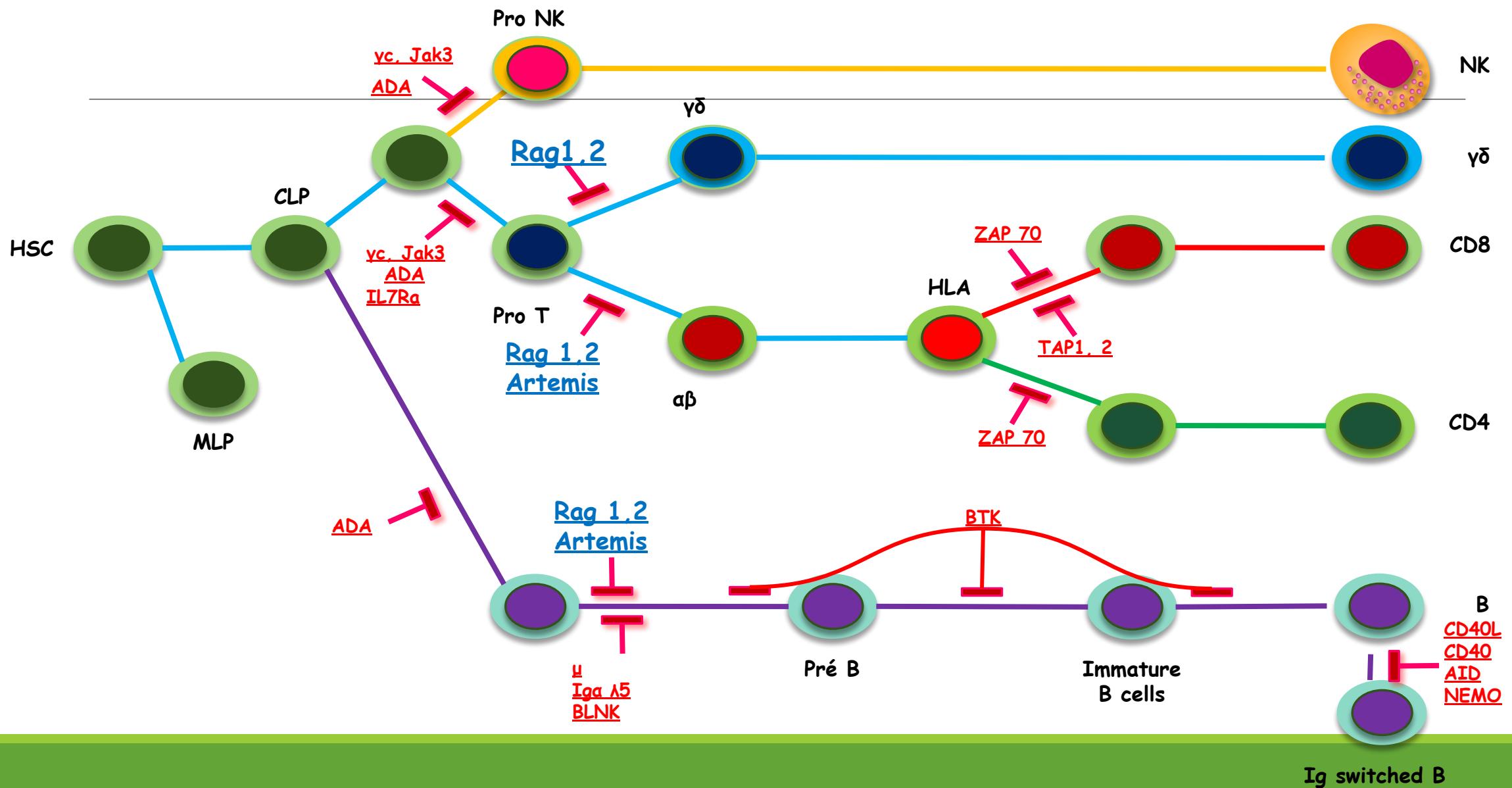
Mutation du gène AK2 (Adenylate kinase 2) codant pour une enzyme mitochondriale qui régule le taux de l'adénosine diphosphate.

Maladie létale chez le nouveau-né.

Augmentation de l'apoptose des précurseurs lymphoïdes et myéloïdes par absence de maturation.

Granulocytopénie s'associant à une surdité

SCID T- B- NK+ :



Déficit en RAG 1 et RAG2 (Recombination Activating Gene):

- RAG 1 et RAG 2: Sont des enzymes restreintes pour le développement des LT/LB
- Des mutations des gènes RAG1 et RAG 2



Défaut de réarrangement somatique des gènes du TCR et du BCR
différenciation des lymphocytes T et B

Absence des LT associée à l'absence de LB avec la présence normale de cellules Nk.

Déficit en ARTEMIS:

- Artémis est une enzyme qui se complexe avec DNA-PKcs : rôle dans l'ouverture de l'épingle à cheveux
- Les malades présentent un phénotype SCID T-B- associé à une **radiosensibilité**.

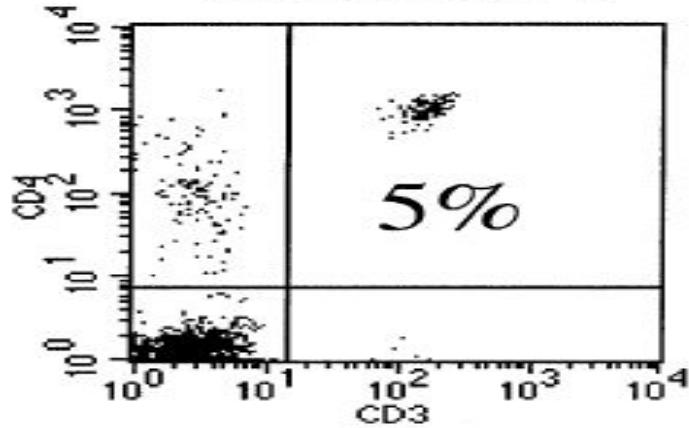


Etape indispensable à la

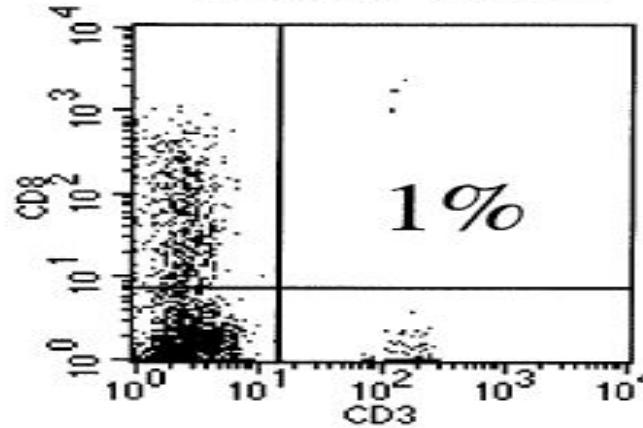
SCID T-B-NK+ (RAG1,RAG2,Artémis)

- Absence de LB et T,
- Présence de cellules NK

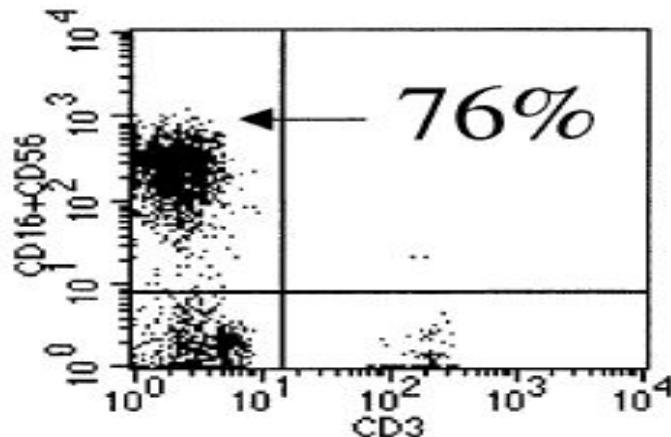
CD3/CD4



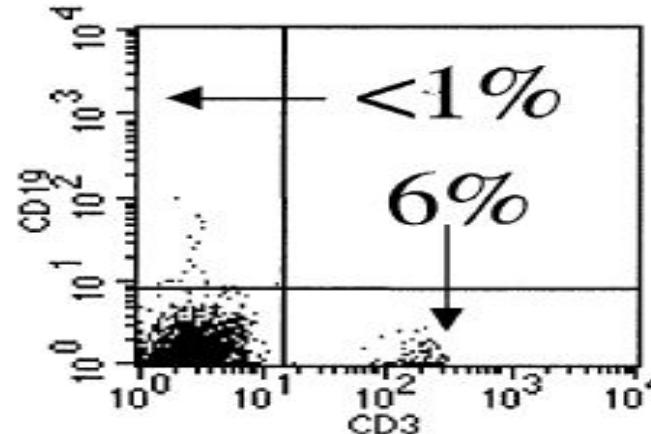
CD3/CD8



CD3/CD16&56



CD3/CD19



CD3 = 6%

$20/\text{mm}^3$

$\text{CD19} <1\%$

NK = 76%

$252/\text{mm}^3$

Normes :

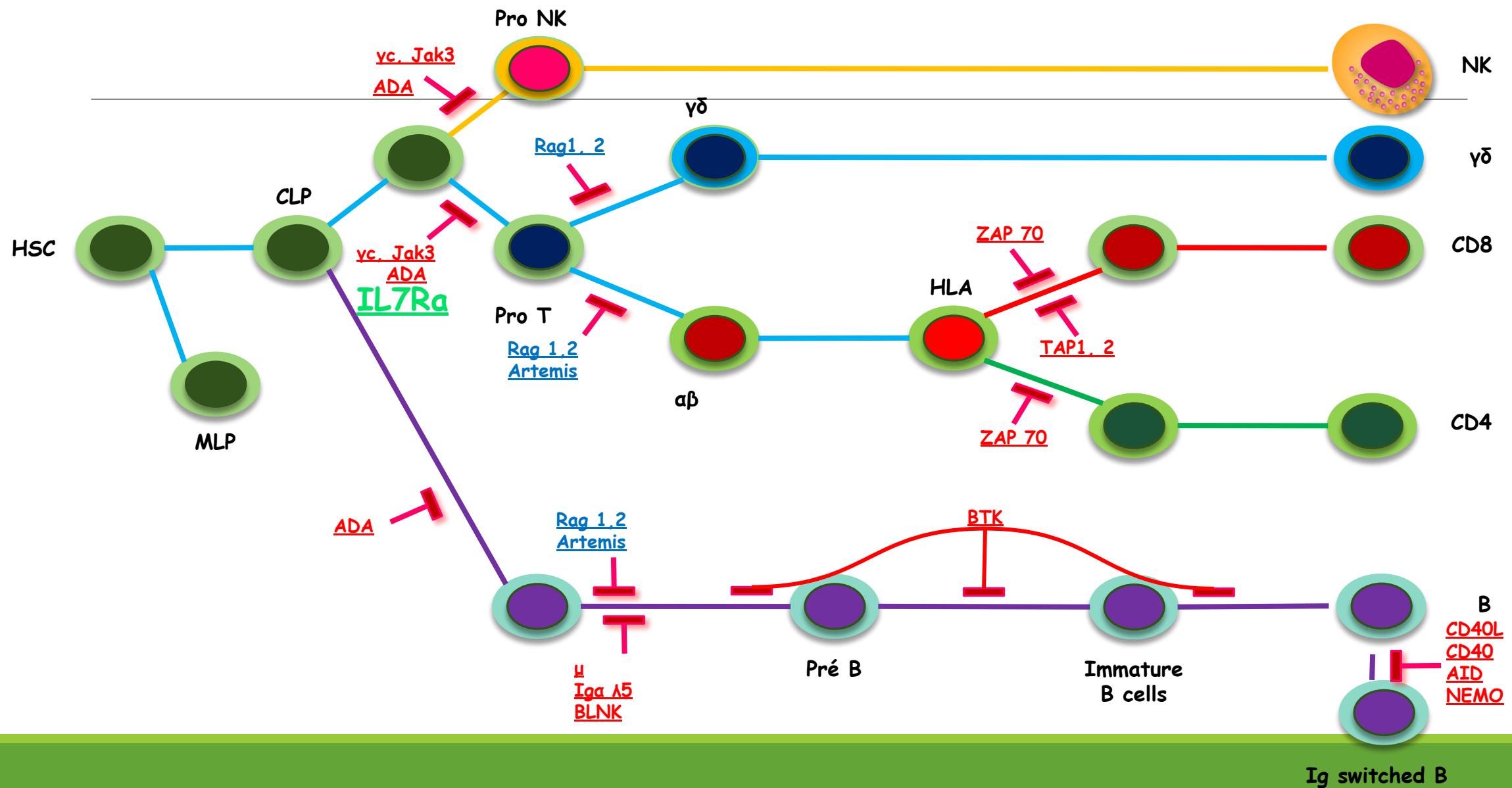
NK CD16/CD56: 10%

TCD4/CD3: 50%

TCD8/CD3: 25%

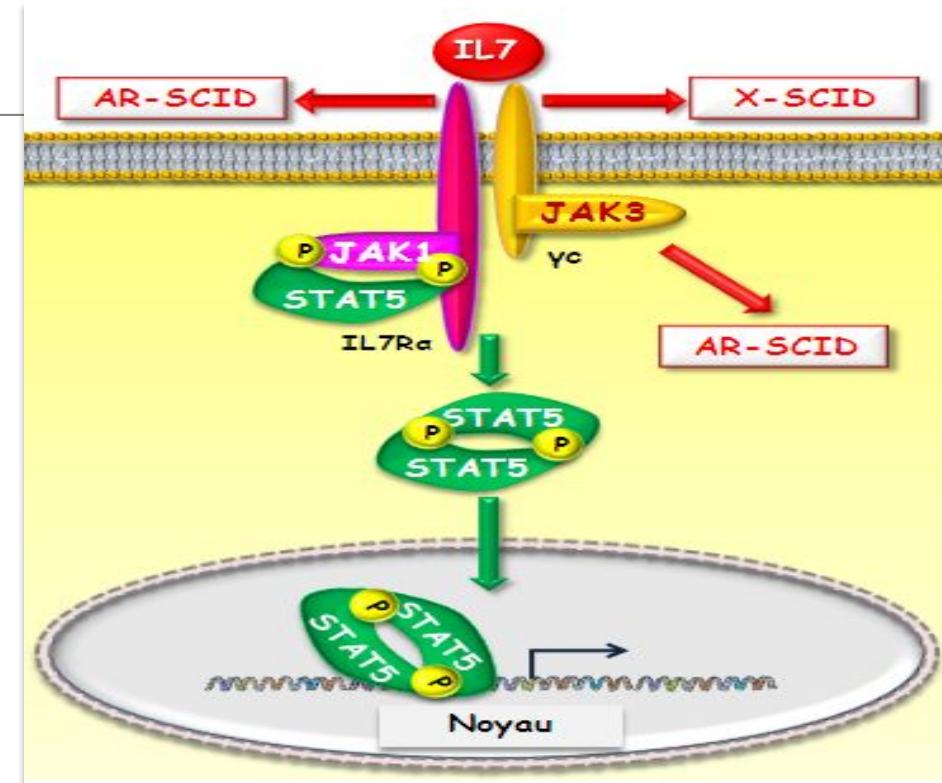
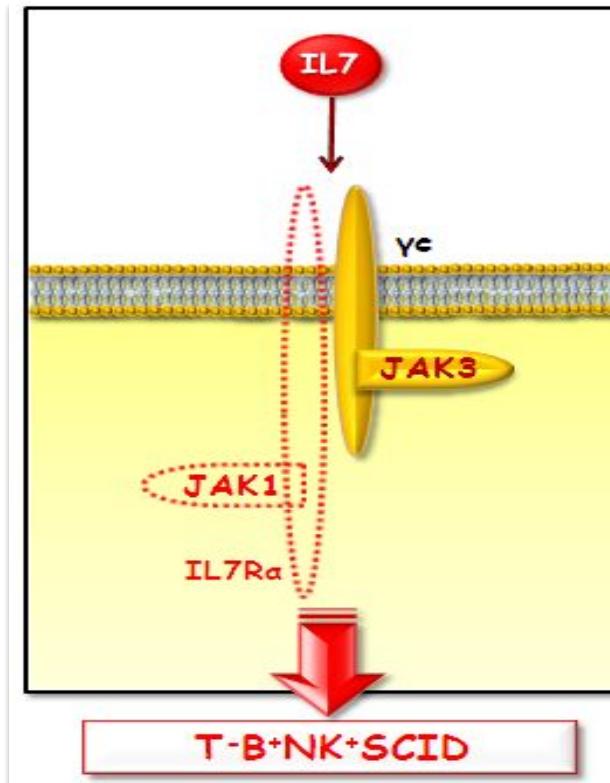
LB CD19: 15

SCID T- B+ NK+



Déficit de la chaîne alpha du récepteur de l'IL7

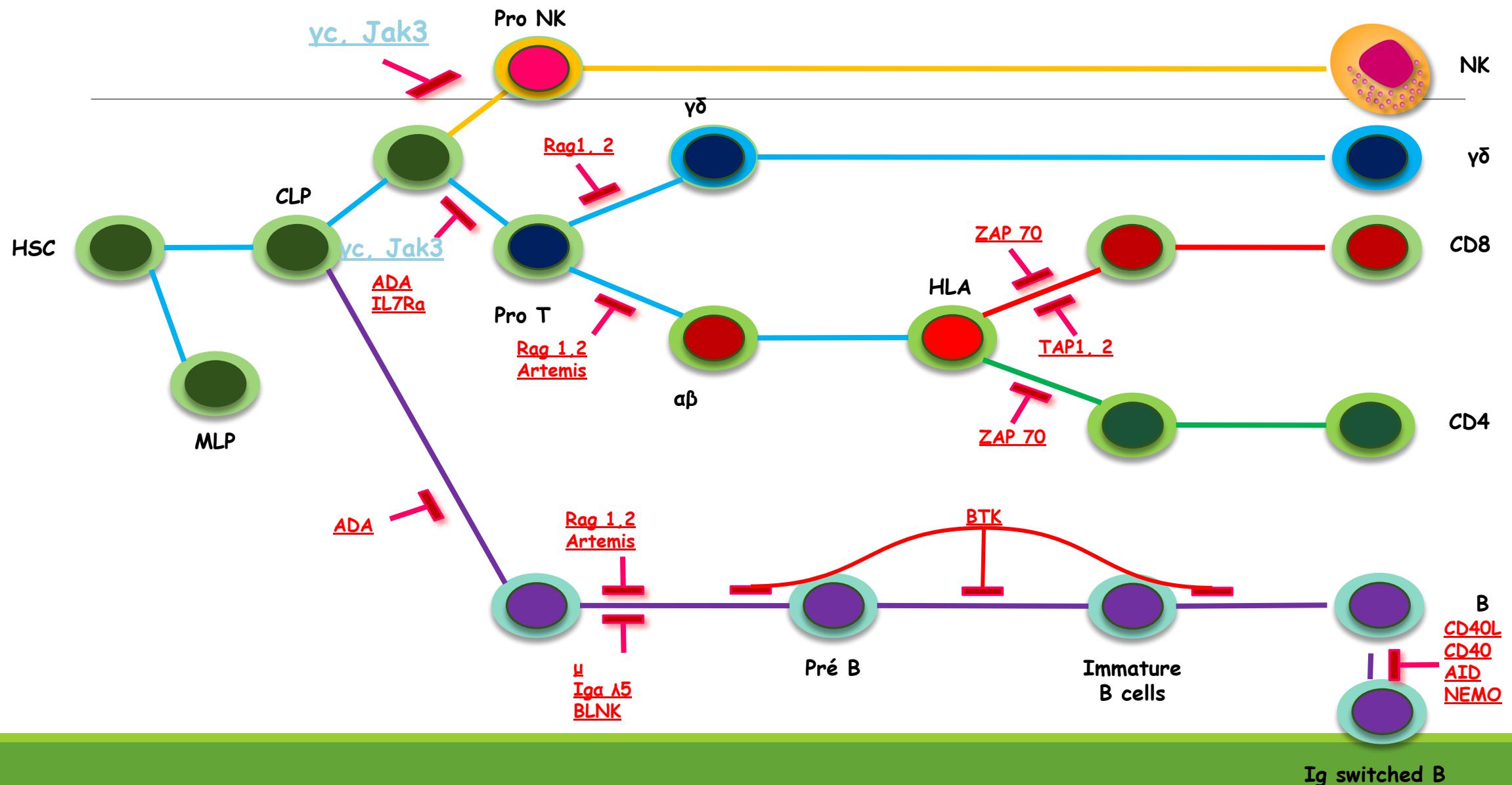
-AR

Sur le plan immunologique

Déficit isolé en Lymphocytes T

Des taux effondrés en immunoglobulines

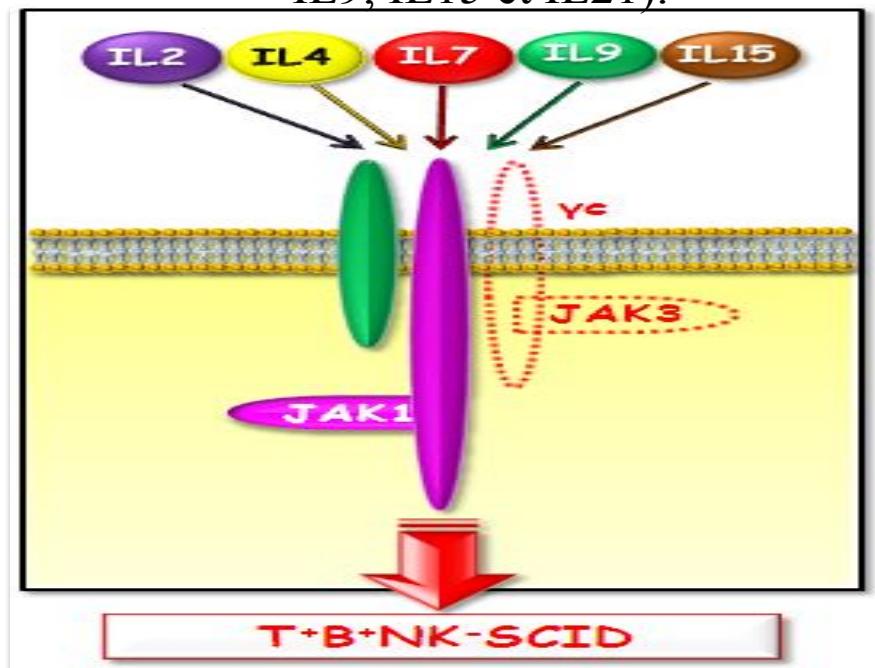
SCID T-B+NK-



T- B+ NK- de transmission liée à X (SCID X1):

- 50 % des SCID

Mutation du gène codant pour la chaîne yc rentre dans la composition de plusieurs récepteurs d'interleukine; IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 et IL21).

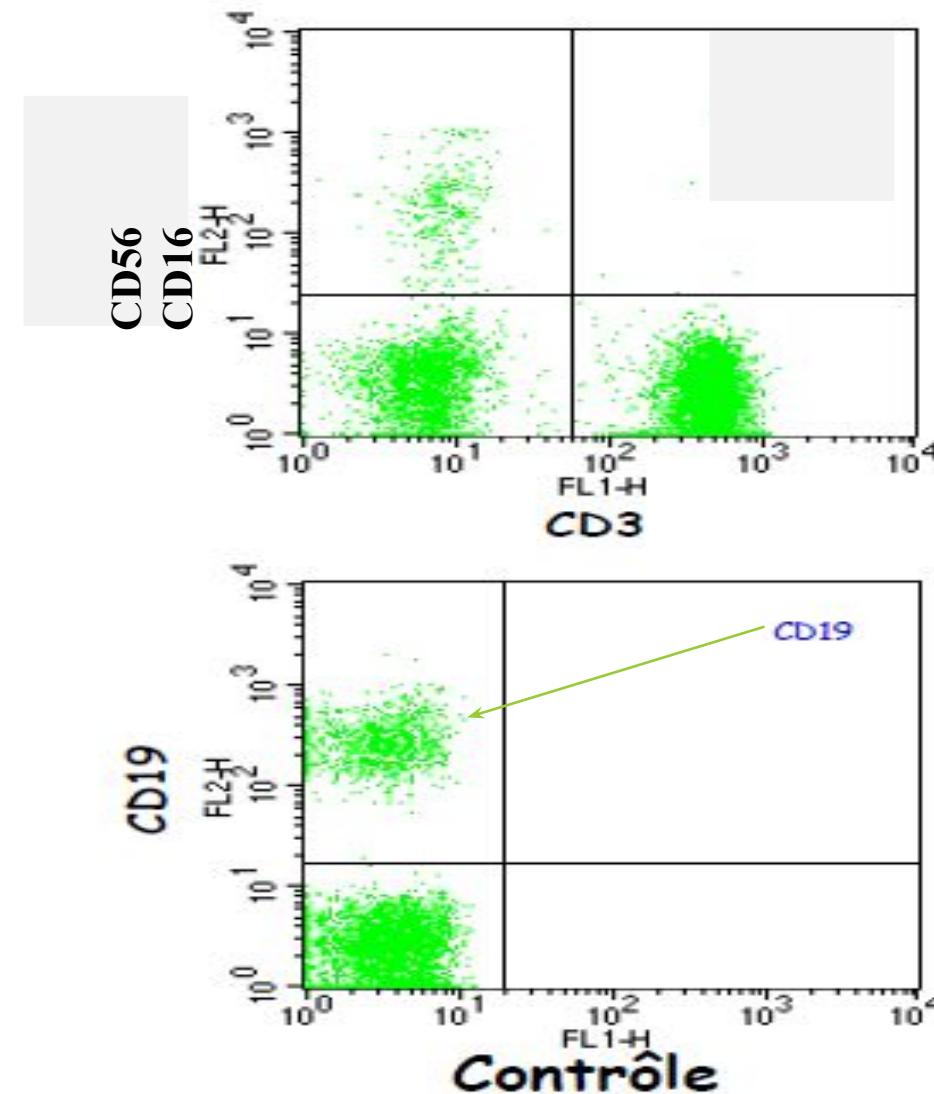
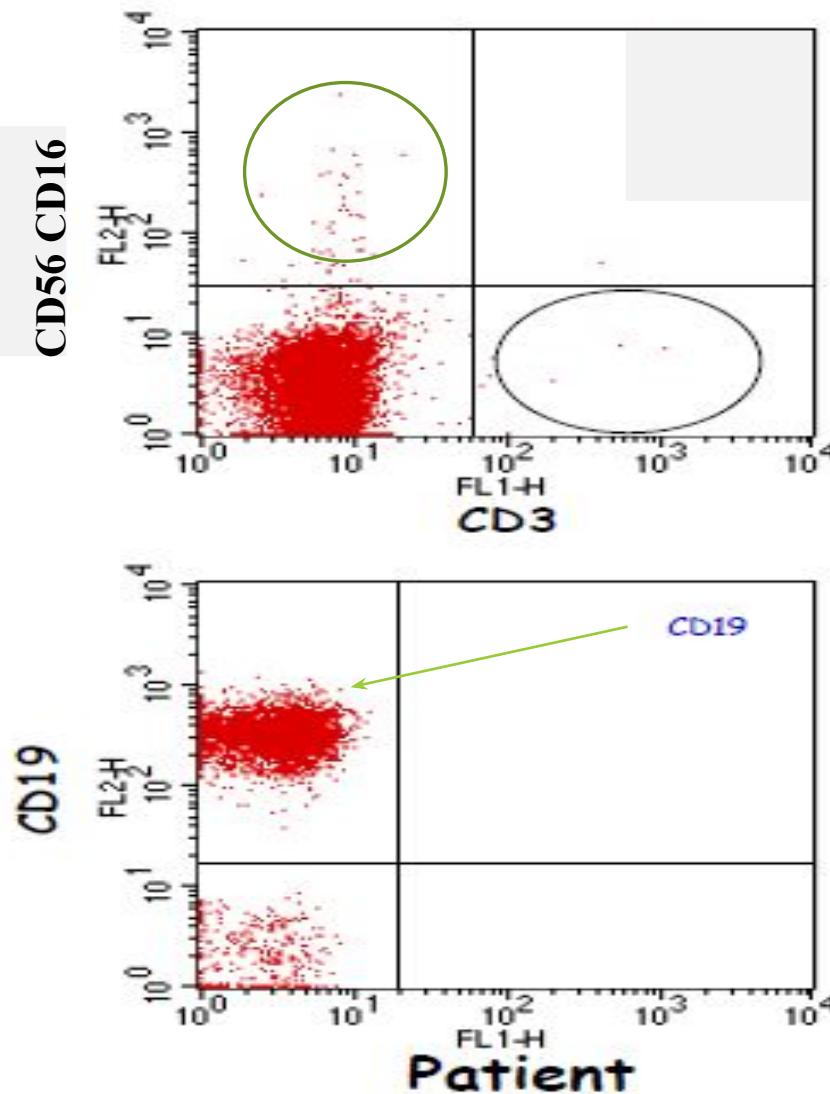


Défaut d'interaction IL7-R IL7 → absence de lymphocytes T

Défaut d'interaction IL15-R IL15 → absence de NK

SCID T-B+NK- (IL2RG=γC, JAK3)

- Absence de NK et T,
- Présence de cellules B



2- Déficit en HLA de classe II

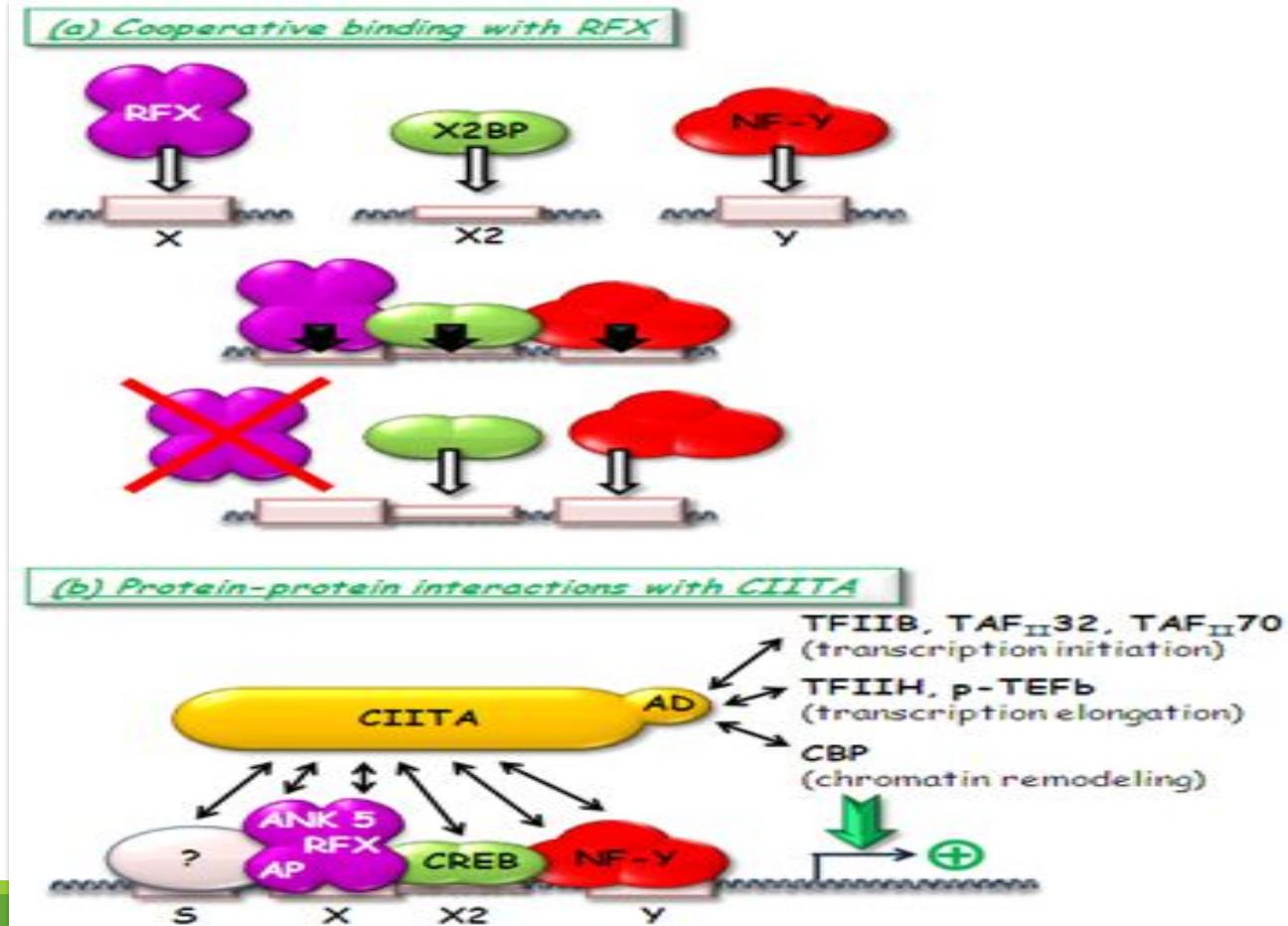
- AR
 - Surtout le bassin méditerranéen
-

Sur le plan clinique

- Dès la 1^{ère} année de la vie : des infections broncho-pulmonaires à répétition, diarrhée chronique.
- L'évolution clinique est marquée par
 - Une dénutrition
 - Une déshydratation secondaire à la diarrhée chronique
 - Survenue fréquente d'hépatite et de cholangite souvent secondaire à une infection à cryptosporidies
 - Méningo-encéphalites virales
 - Des manifestations auto-immunes

Sur le plan physiopathologique

Déficit de régulation transcriptionnelle des gènes codant les molécules HLA II (RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP)



Une mutation d'un de ces facteurs



Empêche la fixation de RFX (Régulatory Factor) à la région X1

Promoteur inactif



la transcription des molécules HLA II sera impossible.

Sur le plan immunologique

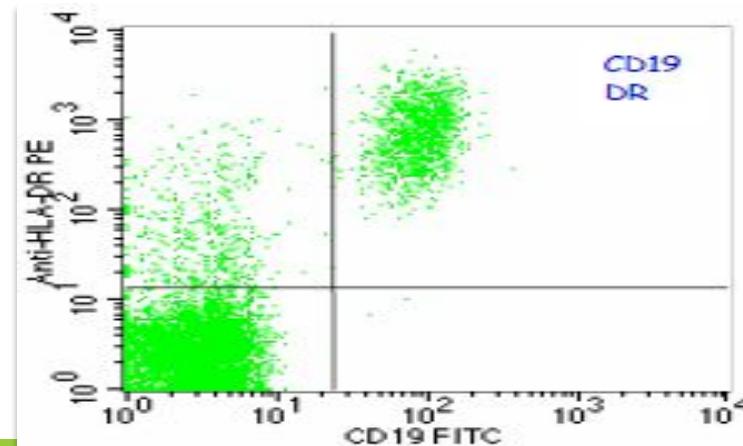
- L'absence de présentation liée au défaut d'expression des molécules HLA classe II a deux conséquences :

un déficit de L'immunité cellulaire: des LT qui sont capables de proliférer en présence de mitogènes, mais incapables en présence d'un antigène vaccinal .

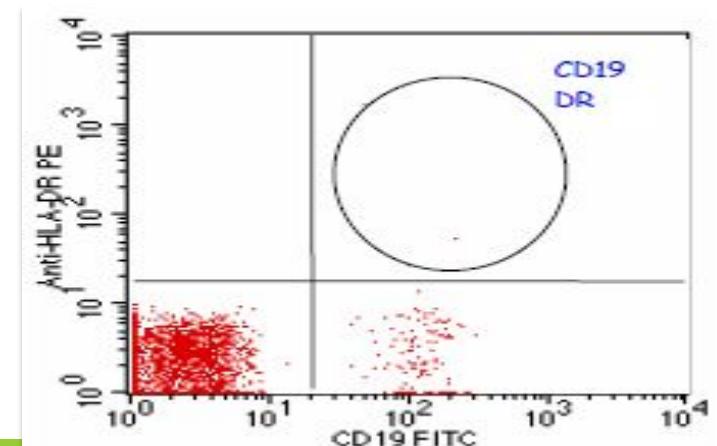
un déficit de L'immunité humorale: le dosage pondéral montre dans certains cas Hypogammaglobulinémie touchant les IgG2 et les IgA mais les taux des Ig peuvent être normaux.

- Le nombre de LyT est normal mais il existe une profonde lymphopénie TCD4+.

- Exemples d'expression des molécules HLA II sur les LB



Contrôle



Patient

3- Déficit en HLA classe I :

Sur le plan Physiopathologique

Mutation des gènes qui codent pour TAPI/TAPII ou TAPBP (Tapasine)



Diminution des molécules HLA I



Déficit de la cytotoxicité des LT CD8.

sur le plan clinique



Vascularite, pyoderma gangrenosum



5. Syndrome d'Hyper IgM.

70% sont à transmission liée à l'X .

30% AR.

FNS
Lymphocytes :N

Dosage GAM
IgG effondré
IgA effondré
IgM N ou↑

Sérologie post vaccinale (Ac anti-protéiques) :
diminuée

Immuno-phénotypge
LT :N
LB : N
NK:N

Expression de CD40 sur LB : diminuée(AR)

Test d'activation des LT
(expression de CD40L diminuée : liée X)

NB: si un garçon on cherche directement le défaut d'expression du CD40L

Etude génétique: Séquençage
CD40L,CD40,AID,UNG

Physiopathologie

Forme liée au sexe:

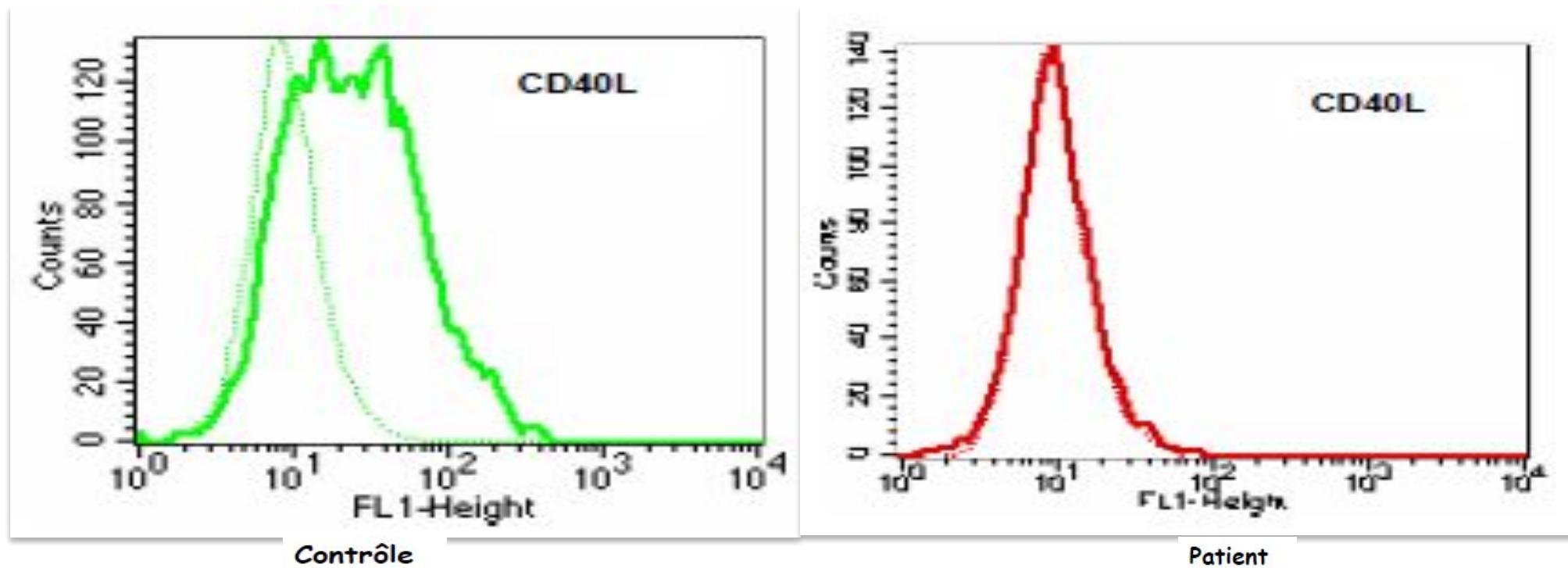
- Mutation du gène CD40L exprimé sur les LT activés
- Gène porté par le chromosome X (Xq26)
- Absence de commutation isotypique : La liaison du CD40L au CD40 sur les LyB est nécessaire pour le Switch

Formes AR:

- Phénotype moins sévère.
- Mutation du gène codant pour le **CD40**.
- Autres formes à AR :
 - Mutation du AID, enzyme nécessaire pour le Switch et les hyper mutations somatiques. exprimée électivement dans les centres germinatifs et induite dans les LyB par stimulation avec LPS, CD40L et les cytokines appropriées
 - Mutation de l'UNG.

Syndrome d'Hyper IgM

Absence d'expression de CD40L sur les LT stimulés par la PMA+Ionomycine



II- les DIP à prédominance humorale. Sur le plan clinique

- Infections récurrentes à germes à parasitisme extracellulaire obligatoire, essentiellement pyogènes (Streptocoques, Méningocoques, Pseudomonas).
- Il y a une fréquence élevée de septicémie et de gastroentérites (giardiase, lambliase).

Sur le plan immunologique

- Atteinte du développement des LyB.
- Absence de réponse B aux LyT.

1- Agammaglobulinémie :

A- Liée à l'X «Maladie de Bruton» :

C'est un déficit **pur** de l'immunité humorale (le premier déficit immunitaire primitif décrit par Bruton).

- 90% Agammaglobulinémies.

Sur le plan clinique:

> 6 mois : infections bactériennes sévères et récidivantes +++respiratoires qui se compliquent par des bronchiectasies.

Gastroentérites; affections auto-immunes.

Amygdales atrophiées.

Sur le plan immunologique

- Taux de lymphocytes B < 2 %.
- La fonction lymphocytaire T, est préservée.
- Taux effondré des Ig (prédisposant aux infections bactériennes, qui sont alors fréquentes et sévères) .
- Réponse en Ac faible ou nulle.

Sur le plan physiopathologique

Mutation du gène codant pour une tyrosine kinase cytoplasmique impliquée dans la maturation des lymphocytes B, BTK (Bruton's tyrosine kinase) .

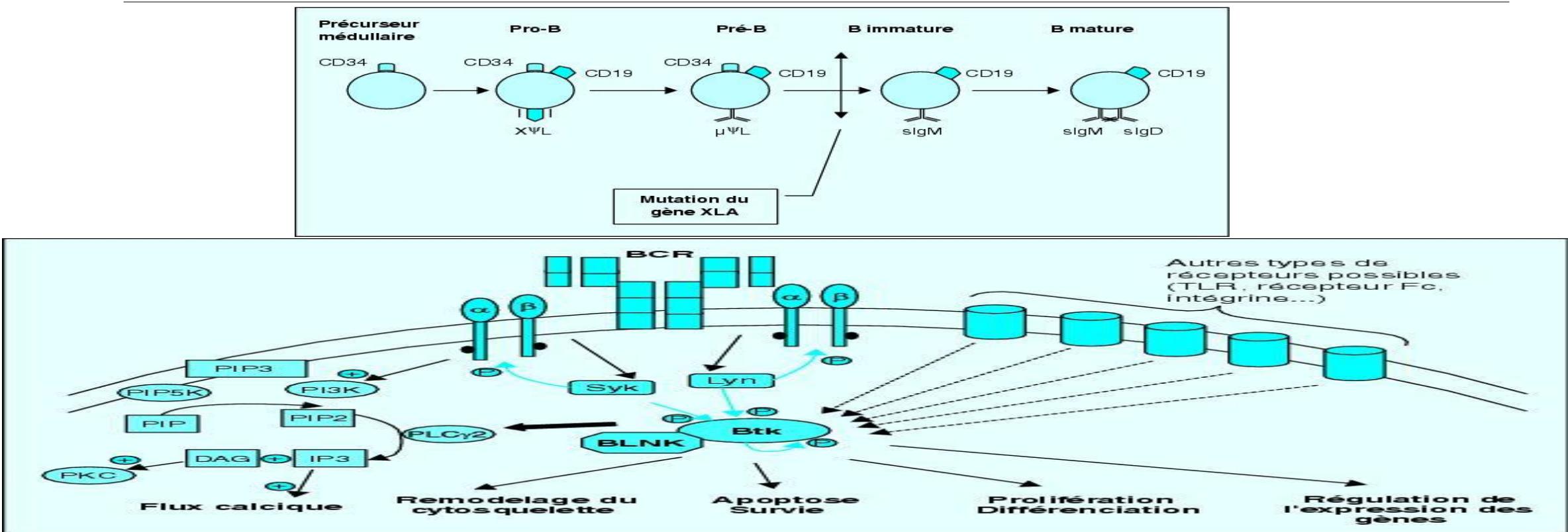


Figure : L'implication de la Btk dans la régulation de l'expression des gènes, les phénomènes d'apoptose/survie, de prolifération/différenciation contribue à la maturation cellulaire de la lignée B

B- Agammaglobulinémies autosomique récessive :

10 % des agammaglobulinémies.

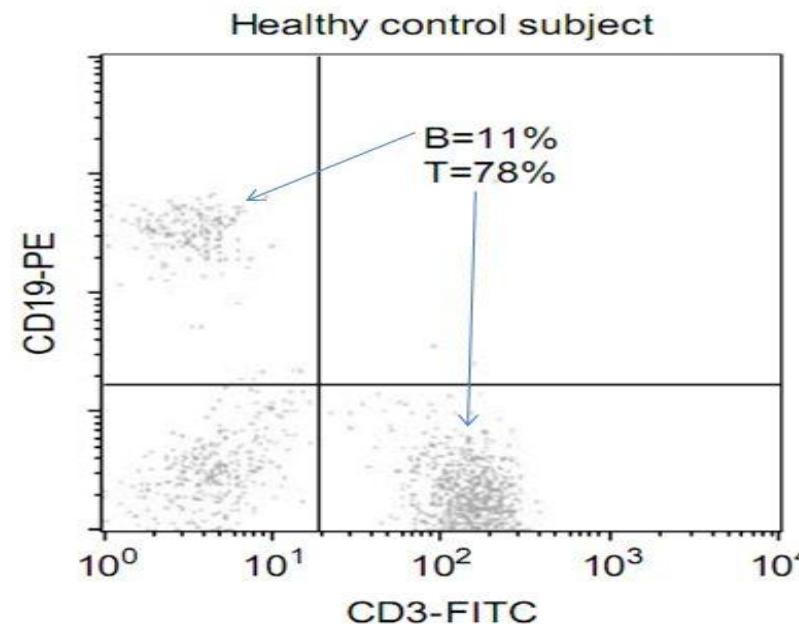
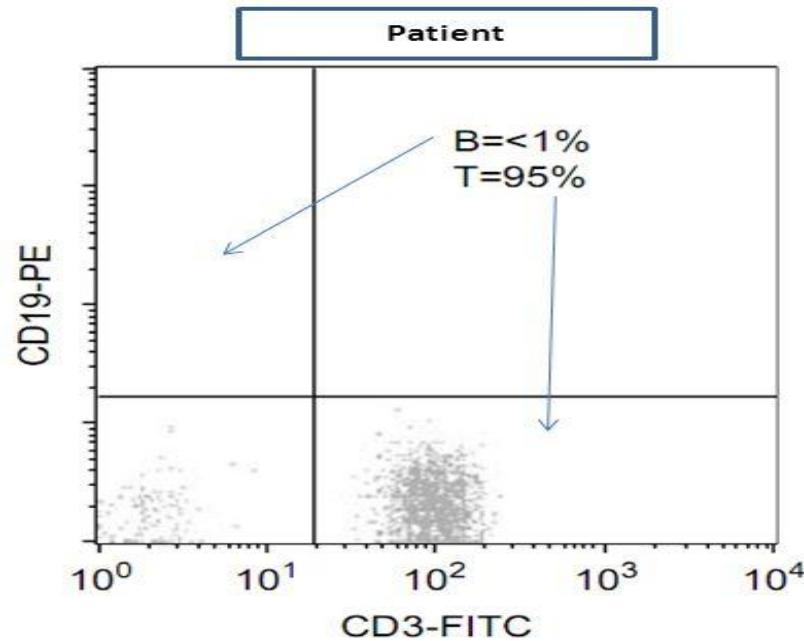
Dues à différentes mutations :

- Mutation chaîne μ
- Mutation gène Ig α (CD79A)
- Mutation gène Ig β (CD79B)
- Mutation gène $\lambda 5$
- Mutation BLNK
- Mutation V pré β
- Mutation PI3k

L'Exploration de l'agammaglobulinémie congénitale se fait par séquençage.

Agammaglobulinémie (Absence de LB)

Agammaglobulinémie



CD19 = 0%
793/ mm³

2- Déficit sélectif en IgA :

Sur le plan clinique

Le plus souvent asymptomatique

Infections chroniques ou récidivantes, essentiellement ORL et pulmonaires (des muqueuses).

Pathologies digestives peuvent être associées (maladie cœliaque, diarrhées chroniques d'étiologies diverses).

Les allergies sont fréquentes chez les sujets qui présentent un déficit en IgA.

Sur le plan immunologique

Diagnostic retenu si taux IgA <0.05g/L (après l'âge de 4ans).

Associé le plus souvent à un déficit quantitatif en IgG2, parfois en IgG4 associé.

30% des sujets porteurs d'un déficit en IgA ont des anticorps anti-IgA (dans ce cas la Perfusion d'IgA est contre indiquée car il ya un risque de choc anaphylactique).

Sur le plan physiopathologique

Défaut de Switch ou échec de différenciation terminale en plasmocytes producteurs d'IgA

Associée à certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité comme : HLA-B8 et DR3 .

4- Déficit en sous classes d'IgG :

Taux IgG Normal ou légèrement diminué avec déficit en sous -classe.

Pas de transmission héréditaire

Déficit en IgG1 :

- S'accompagne généralement, d'une diminution du taux des IgG.
- Absence de réponse post vaccinale aux **Ag protéique**.

Déficit en IgG2 :

- Plus souvent retrouvé chez l'enfant.
- Absence de réponse post vaccinale aux **Ag polysaccharidique** .
- L'association à un déficit en IgG4 et/ou en IgA est fréquente.
- Infections respiratoires (Haemophilus influenzae, pneumocoque).

Déficit en IgG3 :

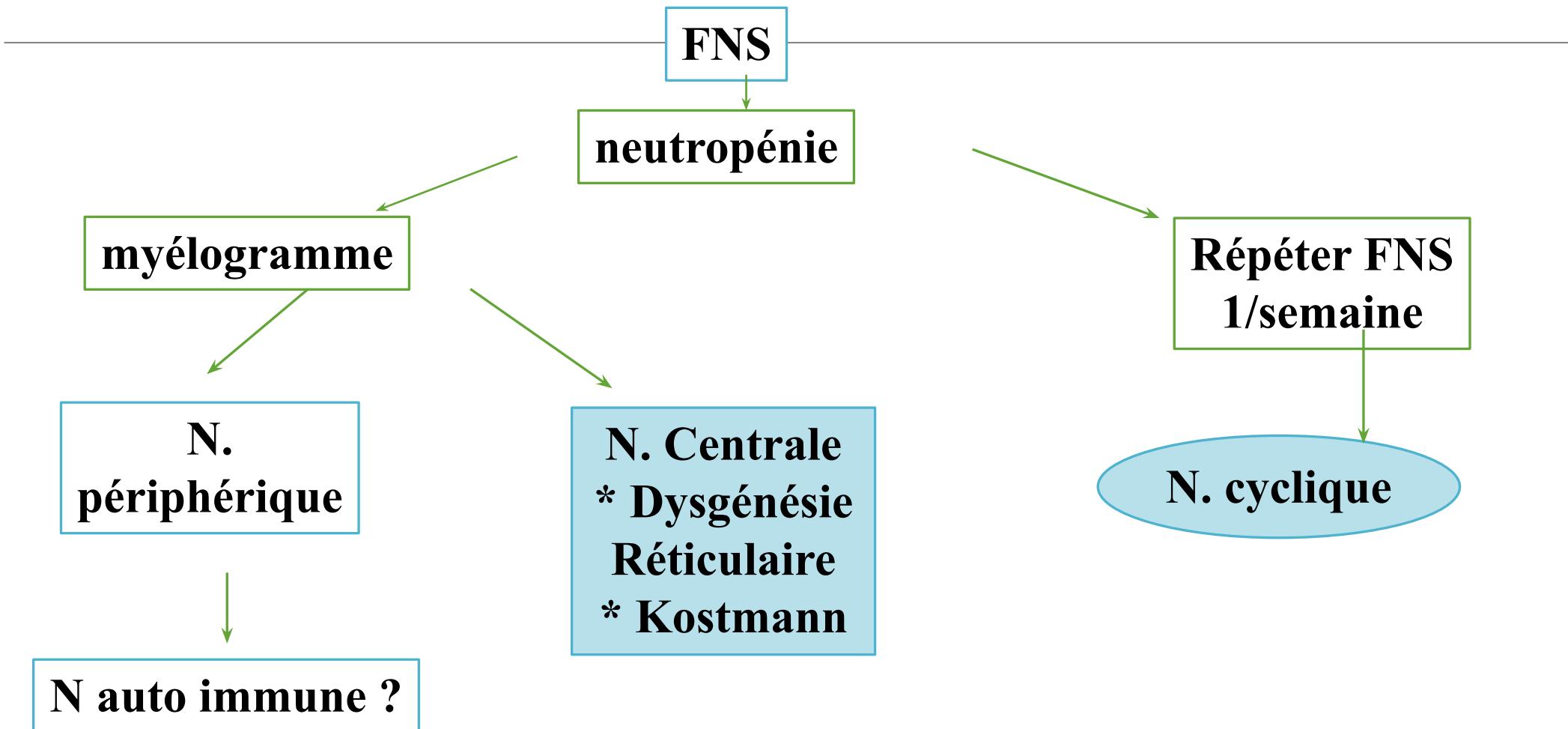
- Plus souvent retrouvé chez l'adulte,
- Infections entérales.
- Parfois il est associé un déficit en IgG1.
- Absence de réponse post vaccinale aux **Ag protéique**.

Déficit en IgG4 :

- Son diagnostic est souvent controversé car les concentrations sériques d'IgG4 sont faibles.
- L'association à un déficit en IgG2 et en IgA est fréquente.

III- Déficits en cellules phagocytaires

1) Déficit quantitatif :



A- La neutropénie chronique congénitale sévère «Maladie de Kostmann»:

- Rare (incidence 1/250 000 naissances par an).
- Plusieurs gènes sont impliqués selon les cas : gène ELANE+++ (élastase neutrophile expressed AD), HAX1(HCLS1 associated protein X-1 à AR), GFI1(growth factor Independent 1 transcription répression à AD), GCSFR (colony stimulating factor 3 receptor à AD)

Sur le plan clinique

- Les infections sont très sévères voire létales.
- Manifestations cutanéo-muqueuses, ORL et pulmonaires.
- Le plus souvent des manifestations stomatologiques (quasi constantes après l'âge de deux ans).

Sur le plan biologique

- Neutropénie profonde (<200/mm³)
- Une monocytose sanguine.
- Sans déficit lymphocytaire.

B- La neutropénie cyclique :

Des épisodes de neutropénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent toutes les 3 semaines.

Des mutations autosomiques dominantes du gène ELANE.

2) Déficit qualitatif =fonctionnel

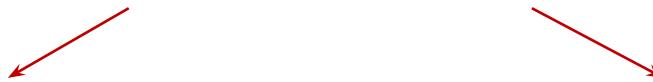
FNS



Normale/
Polynucléose



tests fonctionnels



- Chimiotactisme
- Expression des molécules d'adhésion

GCS

A- Bactéricidie : Granulomatose Septique Chronique

Sur le plan clinique

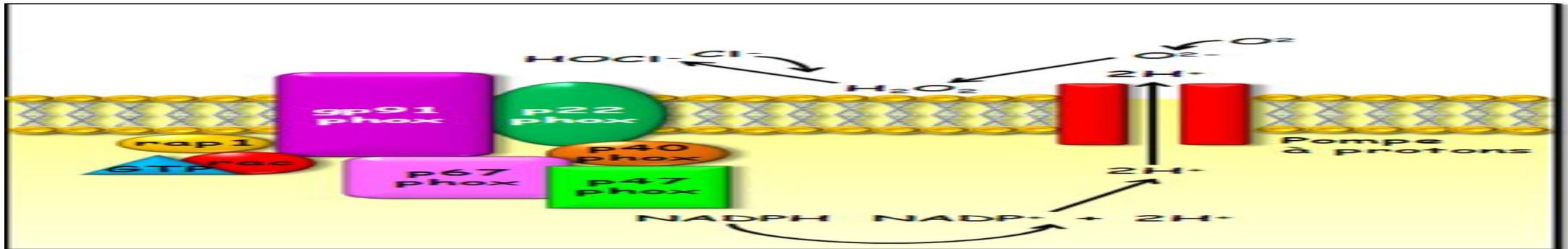
- Extrêmement rare 1 / 200 000.
- Infections à répétition tissulaires et cutanées bactériennes (staphylocoques et entérobactéries) ou fongiques (aspergillose).
- Abcès et granulomes au niveau des organes lymphoïdes, des poumons et du foie.
- Hépato splénomégalie habituelle.

Sur le plan immunologique

- Immunité cellulaire et humorale normale.
- Parfois hypergammaglobulinémie et hyperleucocytose.
- PNN : activité phagocytaire pratiquement normale, activité bactéricide diminuée.
- Incapacité des cellules phagocytaires à générer les anions superoxyde O₂⁻ et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

Sur le plan physiopathologique

- Anomalie fonctionnelle de la **NADPH oxydase** par mutations des gènes codant pour ses sous unités.



- Selon les sous-unités, les mutations sont soit à AR ou liée à l'X :

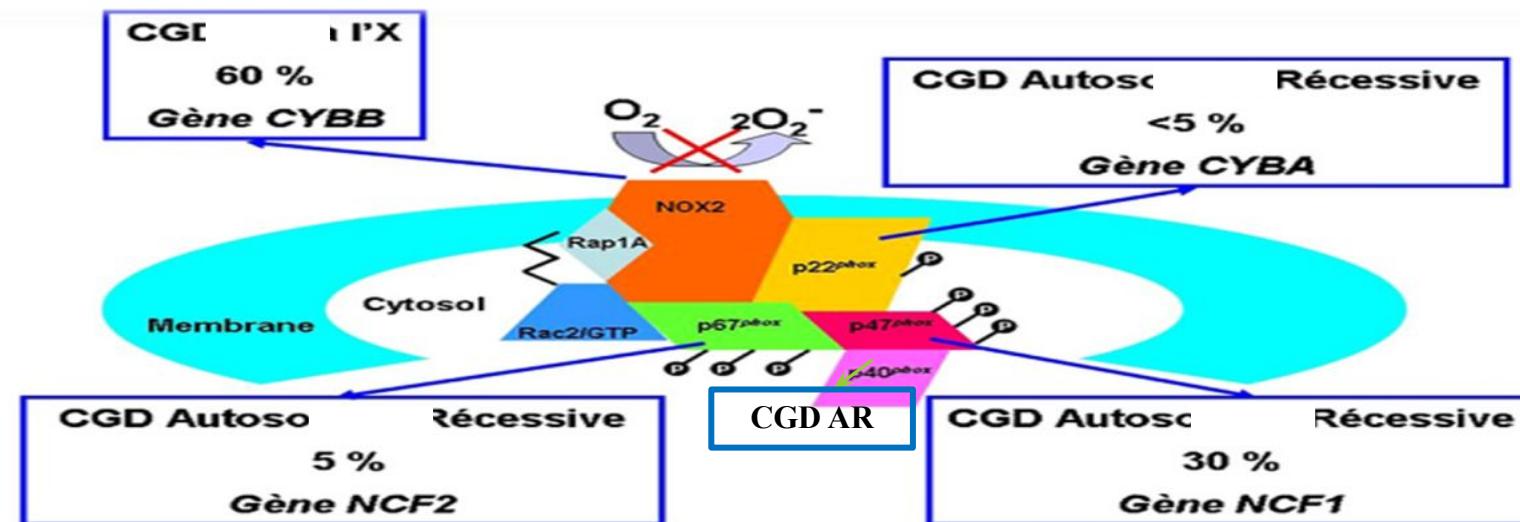
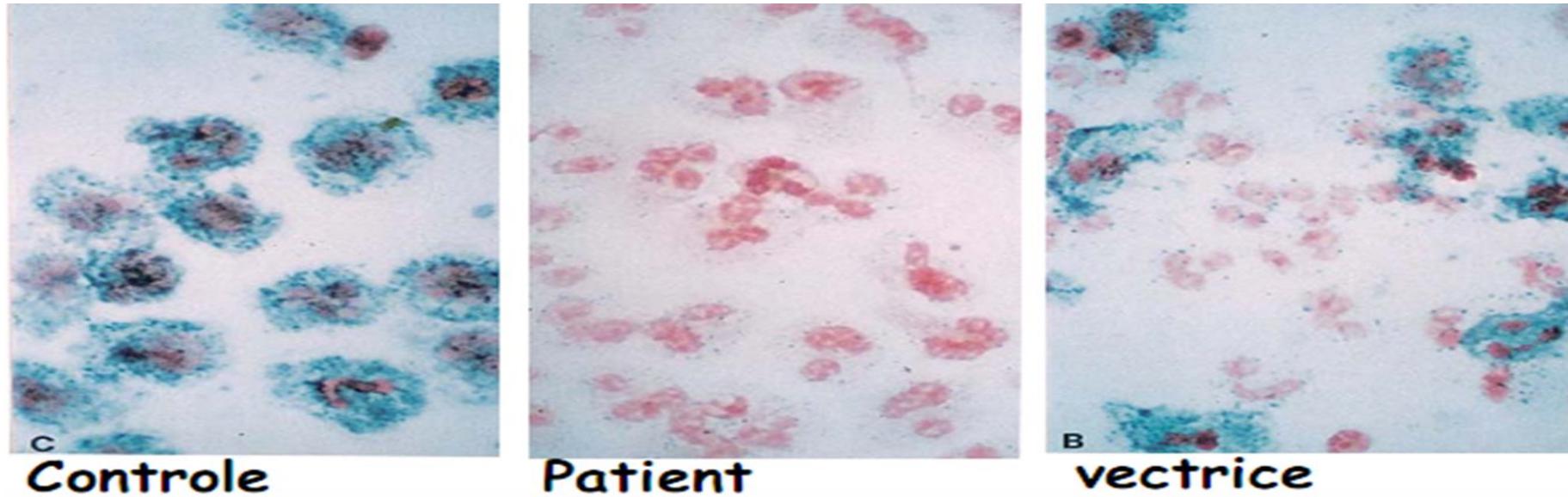


Fig. 2. Activation et assemblage du complexe NADPH oxydase des neutrophiles.

- Ces mutations sont responsables d'un défaut de production de FRO nécessaires à la fonction de phagocytose

Le diagnostic s'appui sur l'exploration du métabolisme oxydatif:

a- Test au Nitrobleu de Tétrazolium (NBT)



b- Test à la dihydrorhodamine (DHR) en Cytométrie de flux

c- Etude génétique à la recherche des mutations dans les gènes codant les sous-unités de la NADPH oxydase.

B- Déficit en mobilité: molécules d'adhésion

Sur le plan clinique

Chute tardive du cordon ombilical: très évocatrice chez le nouveau-né.

Infections sans pus (*Streptococcus aureus*, *Escherichia coli* et autres BGN) récidivantes cutanées, péri anales, pulmonaires, stomatologiques chroniques

Sur le plan biologique et immunologique

Polynucléose : 50000 à 100000 /ml.

Défaut d'adhésion : incapacité des cellules de se lier in vitro à une couche de cellules endothéliales

Déficit d'expression membranaire des intégrines de la famille $\beta 2$.

LAD type I :

- Rare, AR
- Mutations du gène ITGB2 (Integrin B2) codant pour la chaîne $\beta 2$ (CD18)
- FNS : hyperleucocytose $> 100\ 000/\text{mm}^3$

Sur le plan clinique:

- Infections récidivantes cutanées, intestinales et péri anales
- Dans les formes les plus sévères : omphalite, chute du cordon ombilical retardée, septicémie.

LAD type II

- AR
- Sur le plan clinique: La même symptomatologie de LAD I avec retard mental et retard de croissance.
- Mutations du gène SLC35C1(Solute Carrier Family 35 .11p11.2) codant pour un transporteur Guanosine 5'-diphosphate fucose localisé dans l'appareil de Golgi..
- Dc: défaut d'expression CD15.

LAD type III

- Très rare, AR,
- Mutation du gène KINSLIN3(Fermitin Family3) codant pour Rap activateur de la B1-B2 intégrine, responsable de l'adhésion des cellules hématopoïétique.
- Sur le plan clinique: La même symptomatologie du LAD 1 avec des hémorragies.

Unaffected

PMN



LAD-I



Integrins:

Normal expression
and function

Reduced or absent
expression of
β₂ integrins on leukocytes

Selectin ligands (PSGL-1):

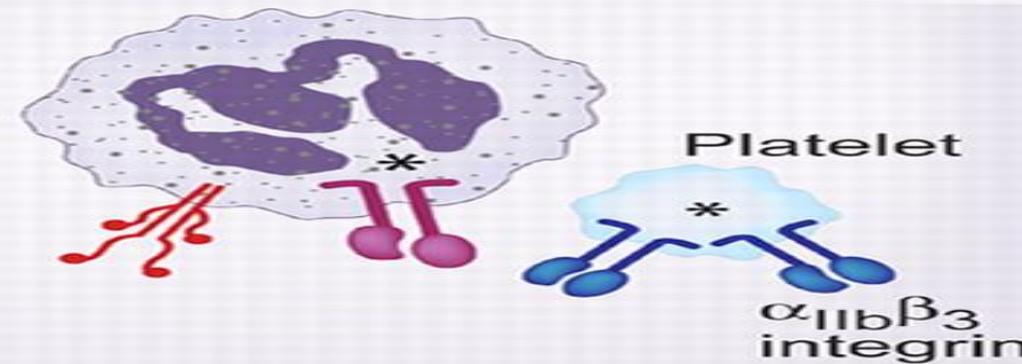
Normal expression
and function

Normal expression
and function

LAD-II



LAD-IV;LAD-III



Integrins:

Normal expression
and function

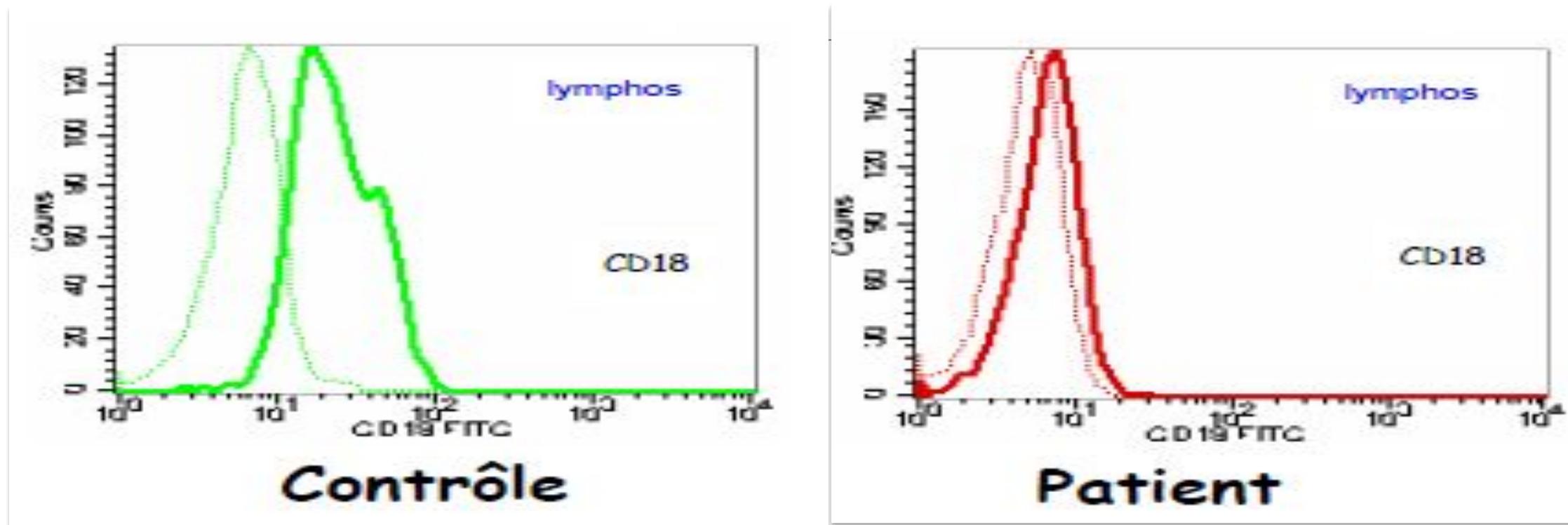
Defective signaling of
β₁, β₂ integrins on leukocytes,
αIIbβ₃ integrin on platelets

Selectin ligands (PSGL-1):

Defective
fucosylation

Normal expression
and function

Absence d'expression CD18/CD11a : Lymphocytes, monocytes et PN : LAD 1



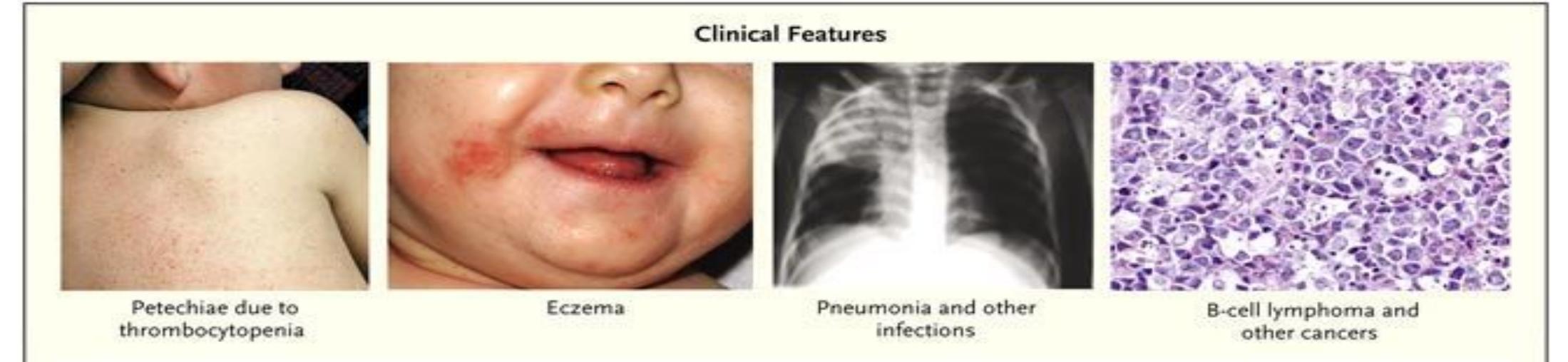
IV- les DIP combinés syndromiques.

1) Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS):

Sur le plan clinique

Associe chez le garçon à

- un eczéma
- une thrombopénie (microplaquettes)
- des infections bactériennes et/ou virales répétées.
- Sd hétérogène, qui peut se compliquer de manifestations auto-immunes et lymphoprolifératives.



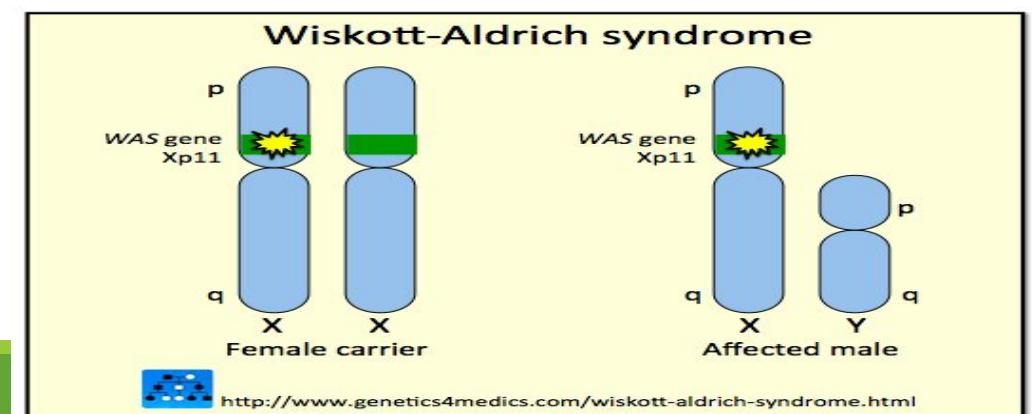
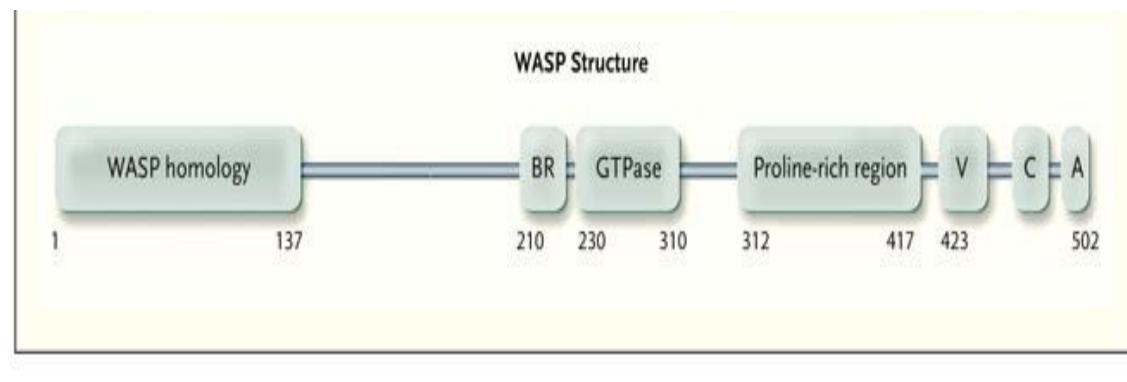
Sur le plan immunologique

- Déficit essentiellement cellulaire marqué par une lymphopénie T progressive.
 - IgM diminués, IgA/IgE élevés
-

Sur le plan physiopathologique

Mutation du gène WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein) localisé sur le chromosome X.

La protéine codée par ce gène intervient dans la polymérisation de l'actine.



2) Syndrome de Di George :

- À transmission autosomique dominante.
- La plupart des patients présentent une délétion au niveau du chromosome 22 (22q11,2), On appelle donc aussi cette maladie « syndrome de délétion 22q11,2 »

Sur le plan clinique

Embryopathie (3ème et 4ème arcs pharyngé), responsable:

- d'anomalies thymique
- Parathyroïdienne
- cardiotronculaire
- une dysmorphie faciale

Un hypertelorisme et des oreilles mal ourlées.



Sur le plan immunologique

Forme complète: aplasie thymique totale qui entraîne une lymphopénie T sévère mimant un diagnostic de SCID T-B+.

Forme partielle: la lymphopénie T est variable d'un patient à un autre et se corrige au cours du temps (par expansion pour maintenir l'homéostasie du système immunitaire).

Un déficit immunitaire parlant n'est observé que lorsque le nombre de LT circulants est inférieur à 500/mm³.

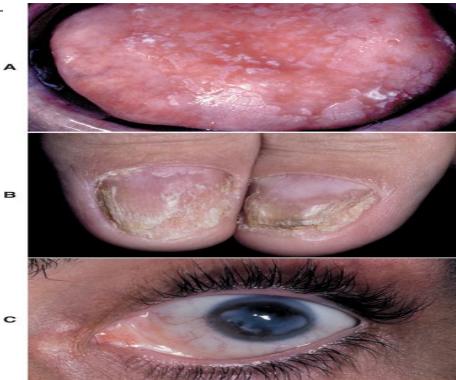
V- les DIP par dysrégulation immunitaire.

Syndrome APECED :

Auto-immune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy

Sur le plan clinique:

- Une auto-immunité des organes endocrines.
- Une candidose cutanéomuqueuse chronique
- Hypoplasie de l'émail dentaire, associées à d'autres anomalies.



Physiopathologie

Le gène impliqué est **AIRE** qui code pour un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression des antigènes du soi (tolérance centrale) et contribuant à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs au niveau du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate.

Sur le plan immunologique:

De nombreux lymphocytes T circulants auto réactifs

Syndrome d'IPEX :

immune dysrégulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked

- Mutation du gène foxp3 situé sur le chromosome X

Sur le plan clinique :

Association de:

- Déficit immunitaire
- Polyendocrinopathie
- Entéropathie auto-immune
- Diabète à début précoce
- Eczéma
- Thyroïdite
- Cytopénies auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie).

Sur le plan immunologique

- La mutation provoque un défaut de régulation par l'absence des lymphocytes T régulateurs CD4+CD25+FOXP3+.

4) Syndrome lymphoprolifératif auto-immun ALPS :

Sur le plan clinique

Splénomégalie (voire une hépatomégalie)

Adénopathies

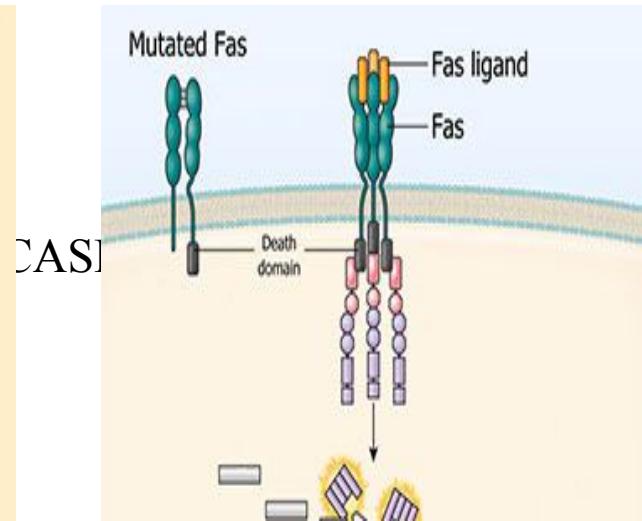
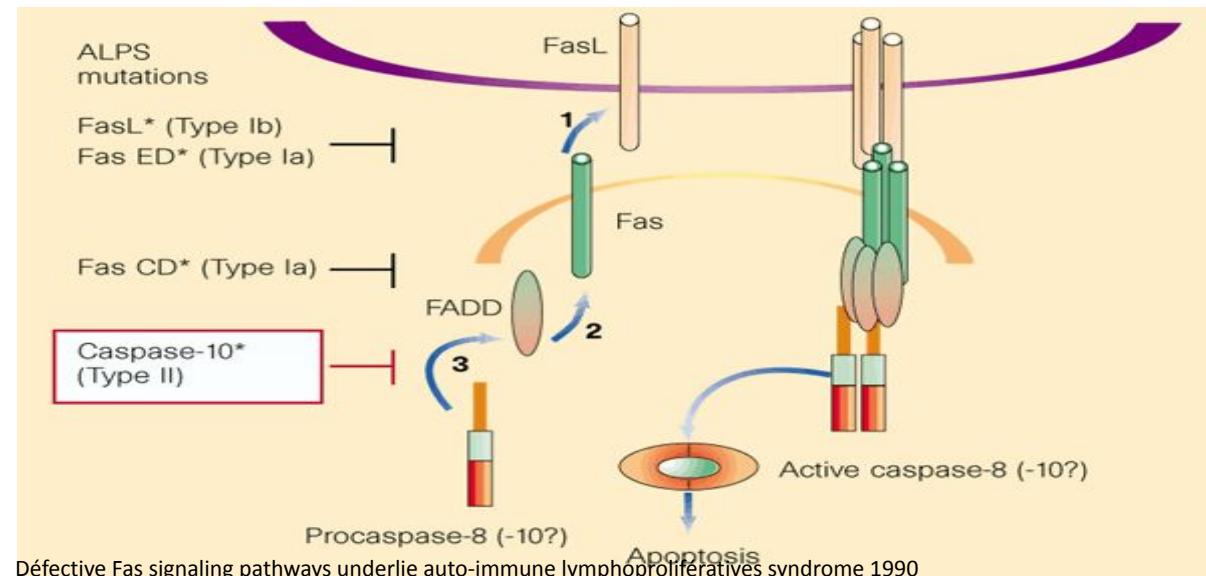
Auto immunité variable (cytopénies auto-immunes fréquentes)

Une hypergammaglobulinémie.

Physiopathologie

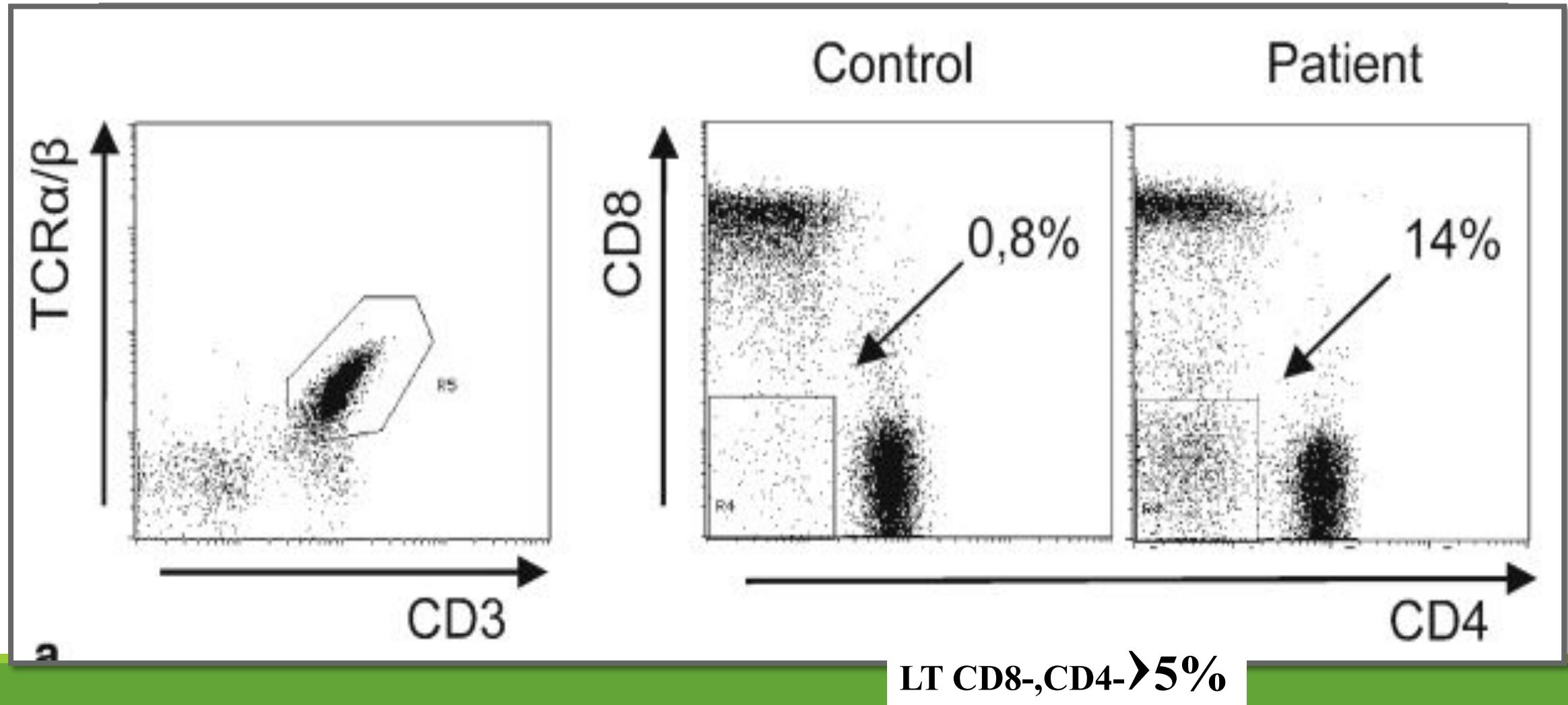
Les mutations retrouvées dans le gène codant pour **FAS** , **Fas ligand**.

ou pour les **caspases 8**
ou **10 (CASP10)**



Sur le plan immunologique

- Le Phénotypage lymphocytaire: un excès de lymphocytes T double-négatifs (CD4--- CD8--- sur les TCR $\alpha\beta$).



Conclusion

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) de révélation tardive, chez l'adulte sont rares, Les infections parfois sévères et à répétition, sont le mode de révélation le plus fréquent de ces DIP.

Le diagnostic précoce permet une prise en charge efficace du patient afin de diminuer la morbidité et la mortalité.

l'identification génétique du déficit immunitaire permet le conseil génétique aux patients et à leur famille.

Le suivi immunologique des patients , devra évaluer le retentissement du DIP en recherchant des stigmates d'auto-immunité (cytopénies, etc.), ainsi que la survenue de maladies malignes, notamment lymphomateuses