



Les déficits immunitaires primitifs

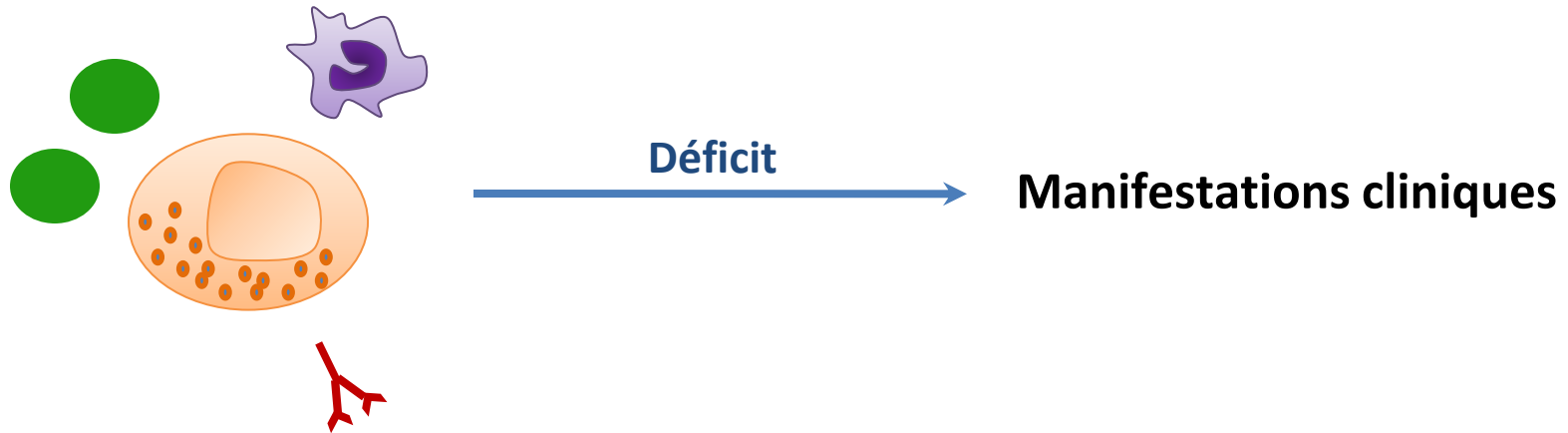
Dr Ouikhlef . N

Généralités

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme contre les différentes agressions [?]
résultats de deux type de réponse immunitaire:

- [?] L'immunité innée
- [?] L'immunité adaptative

Généralités



Il existe deux type de déficit immunitaire:

- ❑ Le déficit immunitaire primitif (DIP) ou héréditaire
- ❑ le déficit immunitaire secondaire : infection (HIV++), affection maligne, malnutrition, traitement immunosuppresseur...

Dans les deux cas le déficit se traduit par la même symptomatologie clinique

Définitions

Les DIP constituent l'expression de **défauts intrinsèques** du système immunitaire. Ils sont dus, dans la plupart d'entre eux, à diverses mutations des gènes codant pour des molécules essentielles pour le fonctionnement de ce système.

Fréquence

Relativement rares séparément mais plus de **200** types de déficits immunitaires primitifs ont été identifiés

Prévalence mal connue (estimée a $\sim 1/10000$ habitant)

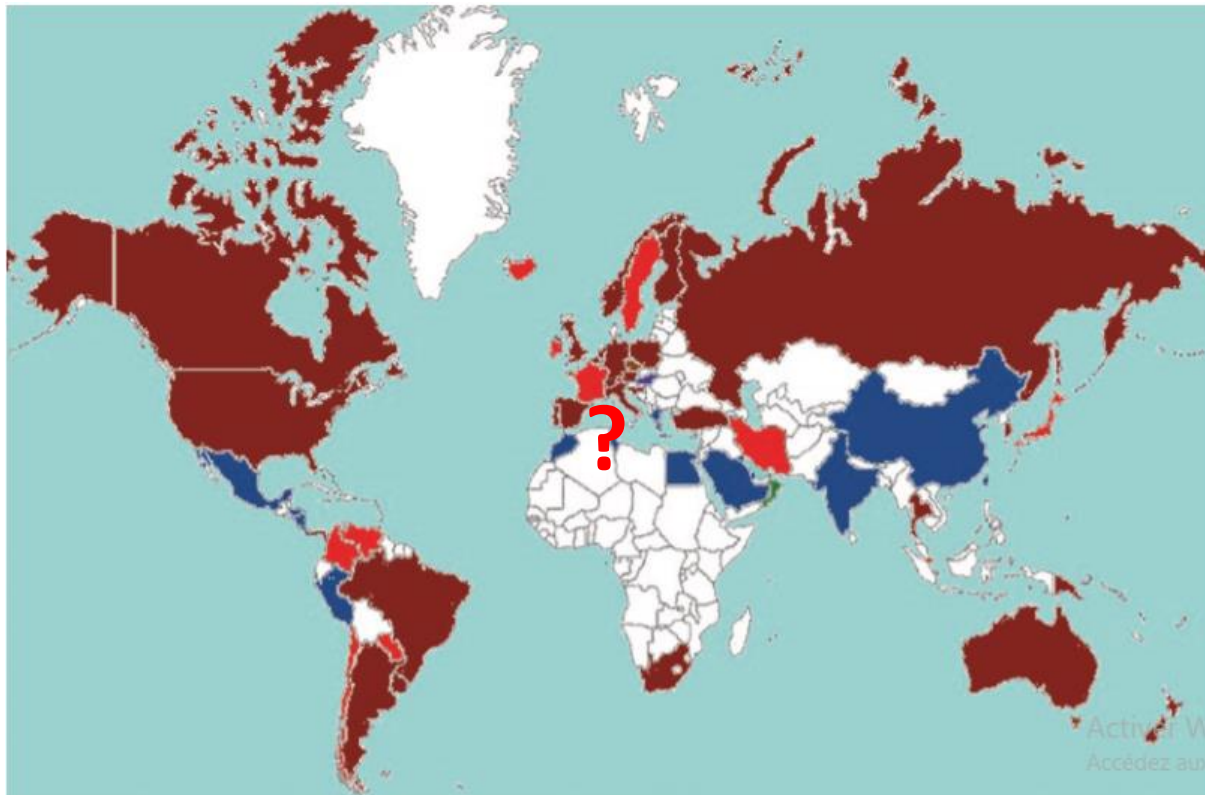
Ils sont plus fréquents dans les populations à forte **consanguinité**

La fréquence varie selon la **région+++**

Epidémiologie



Variation de la distribution selon l'éthnicité et la localisation géographique



Signes cliniques

10

SIGNES D'ALARME DES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES CHEZ LES ENFANTS

Les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire sont plus à risque de développer des infections fréquentes ou difficiles à traiter. Si vous présentez au moins deux des signes d'alarme suivants, veuillez en informer votre médecin traitant.



Au moins quatre épisodes distincts d'otite sur une période d'un an



Au moins deux épisodes de sinusite sévère sur une période d'un an



Prise d'antibiotiques pendant deux mois ou plus sans effet satisfaisant



Au moins deux pneumonies sur une période d'un an



Prise de poids insuffisante ou retard de croissance



Abscès à répétition de la peau ou des organes (par ex. le foie)



Mycoses (infection par des champignons) persistantes au niveau de la bouche (muguet) ou de la peau



Nécessité d'administrer les antibiotiques par voie intraveineuse pour guérir les infections



Au moins deux infections 'profondes' (par ex. infection du sang par une bactérie, méningite)

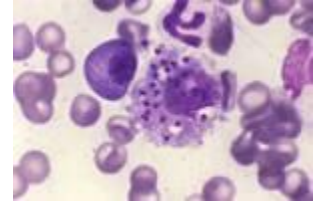


Antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire

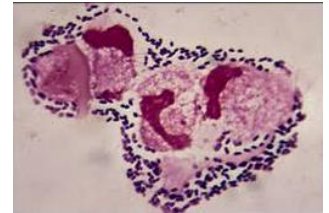
Signes cliniques

1-Infections récidivantes et sévères:

Germes intracellulaires: mycobactéries, candida, pneumocystis carinii, survenant dès les premiers mois de la vie, dans les déficits de l'immunité cellulaire



Germes pyogènes à multiplication extracellulaire: Haemophilus, pneumocoques, (sphère ORL, poumon ++) après le 6 mois de 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 à staphylocoque, candida aspergillus, survenant chez l'enfant dans les déficit de la phagocytose



Infections bactériennes récurrents surtout à Neisseria survenant chez l'enfant ou plus tard, dans les déficits en complément.



Signes cliniques

2-Manifestations auto-immunes:

Cytopénies, vascularite, lupus...sont décrits dans les DIP humoraux et les déficits du complément, plus rarement dans le déficit de la phagocytose et d'autres...

3-Hypoplasie des organes lymphoïdes:

Ganglions, amygdales dans les déficits humoraux ou cellulaires
Thymus dans les déficits profonds de l'immunité cellulaire

4-Syndromes lymphoprolifératifs

5-Syndrome malformatif , retard mental, signes neurologiques...

🔍 Selon le **type** d'infection, l'**âge** de survenu, suspectera, plus volontiers, un déficit de l'immunité **humorale**, **cellulaire**, ou de **phagocytose**.

Fréquence

Relativement rares séparément mais plus de **200** types de déficits immunitaires primitifs ont été identifiés

Ils sont plus fréquents dans les populations à forte **consanguinité**

La fréquence varie selon la **région+++**

Classification: 09 catégories



Déficits de
l'immunité
cellulaire et
humorale

DI a
prédominance
humorale

Défauts
congénitaux des
cellules
phagocytaires

Déficits en
composants du
complément

Déficits par
dysrégulation
immune

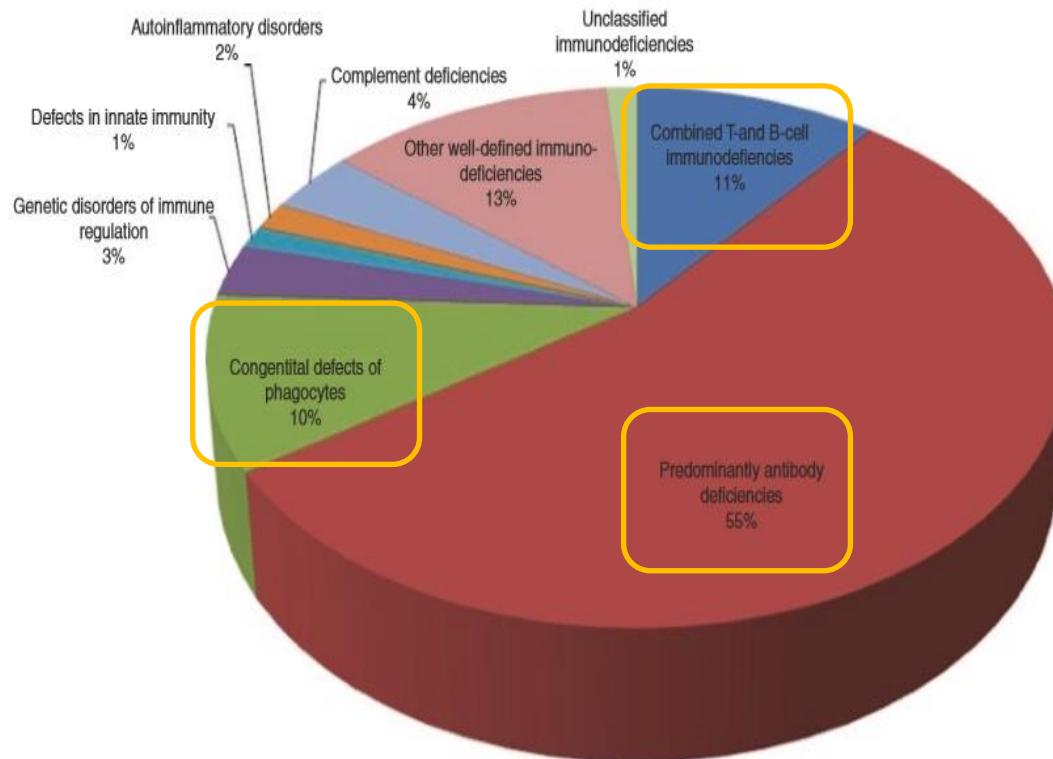
Déficits a
manifestations
syndromiques

Déficits de
l'immunité innée

Maladies auto
inflammatoires

Phénocopies de
DI

Fréquence par type de déficit



Déficit immunitaires combinés

Signes clinique:

Survenu à un âge **précoce** d'infection sévères à germes opportunistes et à parasitisme **intracellulaire** obligatoire (Candida, Pneumocystis carinii infection virales graves)

Retard de croissance ++

Attention aux **vaccins vivants** atténués !!!

Transfusion par le **sang total** proscrite (risque de GVH) ☐ sang déleucocyté ou irradié

Déficit immunitaires combinés

Signes biologiques:

Lymphopénie, touchant surtout les **LT**

Pas de réponse aux test de stimulation in vitro

Déficit en Ig en général associé

Déficit immunitaires combinés

1. **Déficits immunitaire combiné sévère (SCID)**
2. Déficit en HLA II
3. Déficit en TAP 1 et 2
4. Déficit en ZAP 70
5. Syndrome d'hyper IgM (CD40L) (certaines formes appartiennent aux DIP humoral)
6. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)
7. Déficit de la chaîne gamma du CD3
8. Autres

Déficit immunitaires combinés

1. Déficits immunitaire combiné sévère (SCID):

T-B-NK+ SCID

T-B+NK- SCID

T-B+NK+ SCID

T-B-NK- SCID

☐ Absence de LT

Déficit immunitaires combinés

1. Déficits immunitaire combiné sévère (SCID):

T-B-NK+

- Déficit en RAG1/2
- Déficit en ARTEMIS
- Déficit en DNA PKC

T-B+NK-

- **SCID X-1++**
- Déficit en Jak3
- Déficit en tyrosine phosphatase CD45

T-B+NK+

- Déficit de la chaîne α du récepteur de l'Il-7
- Déficit en CD3 $\delta\epsilon\zeta$

T-B-NK-

- Déficit en adénosine déaminase (ADA)
- Dysgénésie réticulaire

Déficit immunitaires combinés

2. Déficit en HLA II:

Bassin méditerranéen +++

Transmission **autosomique récessive**

Déficit de régulation transcriptionnelle des gènes codant les molécules HLAII

Manifestation dès la 1 année de a vie par des infections broncho-pulmonaires à répétition, diarrhée chronique

Evolution marquée par une déshydratation, cholangite, hépatite secondaire à des infections virales et de MAI.

Déficit immunitaires combinés

2. Déficit en HLA II:

Absence ou expression faible des molécules HLAII (variable selon les patients, certaines formes sont dite bénigne) *

Nombre de LT normal mais **lymphopénie CD4 ++** [?] inversion du rapport CD4/CD8

Déficit immunitaires combinés

3. Déficit en PNP:

Transmission AR, rare

Accumulation de dGTP, dCTP et dTTP: métabolite toxiques inhibant la synthèse d'ADN dans les cellules

Les LT sont + sensibles et + affectés

Infection, MAI, anomalies neurologiques (2/3 patients)

Apparition progressif du déficit immunitaire , pronostic sévère.

Déficit à prédominance humoral

Signes cliniques:

Infections récurrentes à germes **pyogènes**: streptocoques, méningocoques, pseudomonas, **généralement 6 mois après la naissance**

Appareil **broncho-pulmonaire, sphère ORL, conjonctives**

Fréquence élevée de septicémie et de gastroentérite.

Atteinte du développement des LB

Déficit immunitaire humoral

1. Agammaglobulinémie (forme liée au sexe : maladie de Bruton, forme autosomique récessive)
2. **Déficit en IgA (le plus fréquent de tous les DIP)**
3. Déficit en sous classes des IgG
4. Déficit en chaîne kappa
5. Déficit en transcobalamine II
6. Déficit sélectif en Ac avec Ig normales
7. Hypogammaglobulinémie d'expression variable (Common Variable Immunodeficiency, CVID)
8. Hypogammaglobulinémie transitoire

Déficit des composants de l'immunité innée

1. Déficit des composants du système du complément
2. Déficit en nombre et en fonction des phagocytes.
3. Susceptibilité aux infections mycobactériennes

Déficit des composants de l'immunité innée

1. Déficit des composants du système du complément:

Déficit des protéines de la **voie classique** >> **MAI +++**, **infections**

Déficit des protéines de la **voie alterne** >> susceptibilité aux infections à des germes **pyogènes**, **bactéries du genre Neisseria**

Déficit des protéines de la voie des **lectines** >> **infection à Neisseria**

Déficit des protéines de la **voie commune** >> **méningite**

Déficit des protéines de régulation >> **consommation** des fractions

Déficit en C1inh >> **angio-œdème héréditaire**

Déficit des composants de l'immunité innée

2. Déficit en **nombre** et en **fonction** des phagocytes:

- Neutropénie congénitale (déficit de nombre)
- Déficit de mobilité (déficit fonctionnel)
- Défaut de formation et fonction des granules des PNN (déficit fonctionnel)

Déficit des composants de l'immunité innée

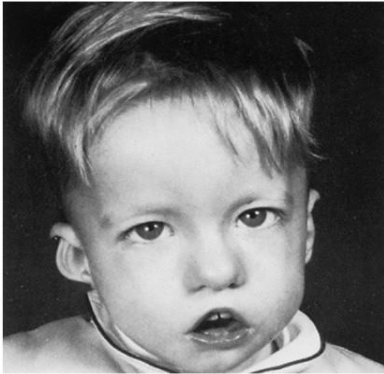
3. Déficit en TLR:

Les toll like receptor sont une famille de récepteurs de motifs communs à plusieurs microorganismes (PAMPS) , il jouent un rôle dans l'activation de la réponse innée ainsi que dans sa régulation

Le famille des TLR compte environ 15 membres, dont plusieurs déficit ont été décrits.

4. Susceptibilité aux infections mycobactériennes: axe IL-12/IFN γ

Autres,,,,



Syndrome de Di-George



Syndrome de Griscelli



Syndrome de Chediak Higashi



Ataxie
télangiectasie



Syndrome de Wiscott Aldrich

Exploration des déficits immunitaires primitifs

Les déficits immunitaires primitifs: Exploration

Démarche diagnostique devant une suspicion de DIP:

Etape 1 : Interrogatoire /examen clinique

Interrogatoire:

Age de début.....

Histoire familiale : cas similaires dans la fratrie , consanguinité parentale, Décès

Accident vaccinal: BCGite, autres.

Examen clinique:

Adénopathie, splénomégalie



Les déficits immunitaires primitifs: Exploration

Démarche diagnostique devant une suspicion de DIP:

Premiers mois

-Germes intracellulaires:
(mycobactéries, candida.....)

Localisations:
Multiples

**Déficit Immunitaire
Combiné.**

>6 mois

Germes pyogènes extra-cellulaire:
(pneumocoque Haemophilus)

Localisations:
ORL, poumon

**Déficit Immunitaire
Humoral**

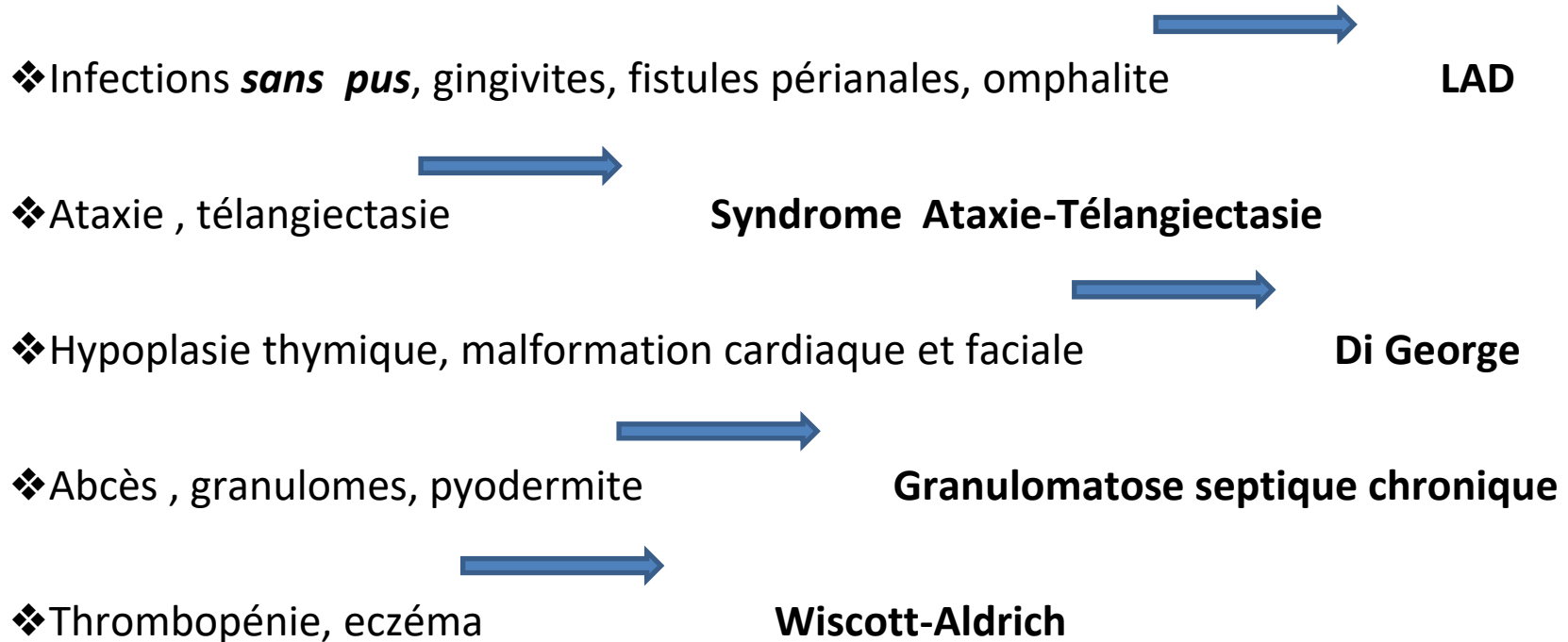
Les 1^{er} Mois

Germes pyogènes et fongiques:
(staphylocoque aspergillus)

Localisations: peau,
poumon, os

Déficit de la Phagocytose.

Les déficits immunitaires primitifs: Exploration



Les déficits immunitaires primitifs: Exploration

Etape 2 : Examens de première intention:

- **Eliminer un déficit immunitaire acquis :sérologie HIV+++**
- FNS:
PNN:
 - Neutropénie
 - Hyperleucocytose → LAD
- Lymphocytes:
 - Lymphopénie chez un nourrisson → SCID
 - Thrombopénie → Syndrome de Wiskott-Aldrich
- EPS, Dosage des Immunoglobulines (G,A,M)
- Sérologies vaccinales: voire si le patient arrive à produire des Ac
- CH50: déficit du complément
- Autres

Les déficits immunitaires primitifs: Exploration

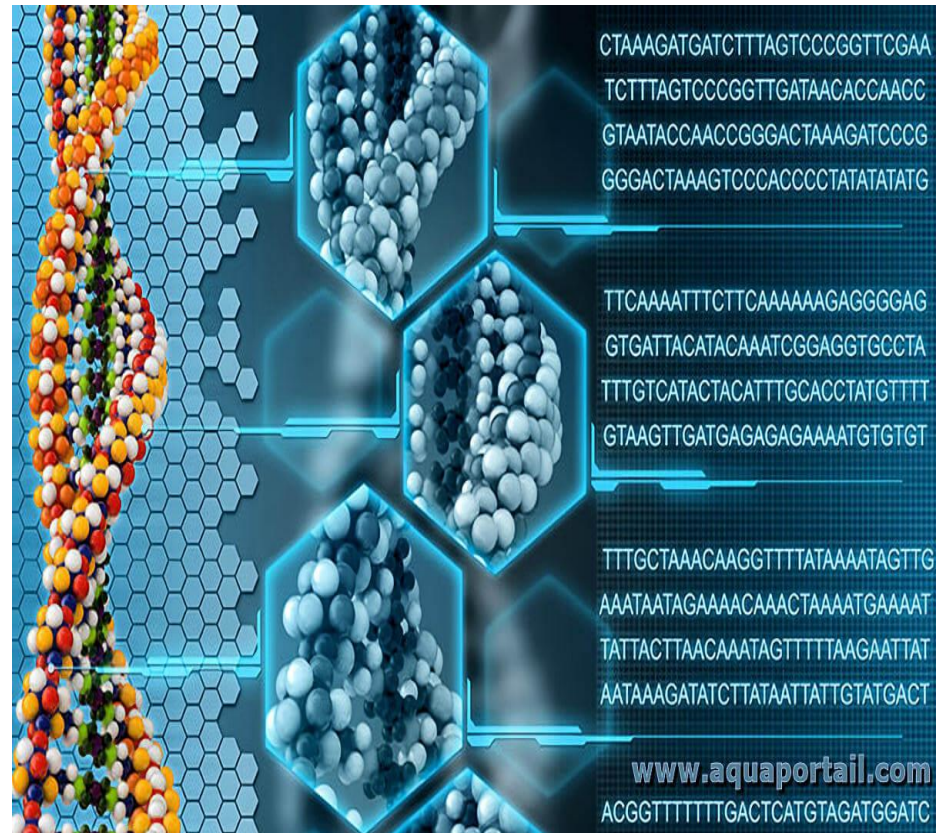
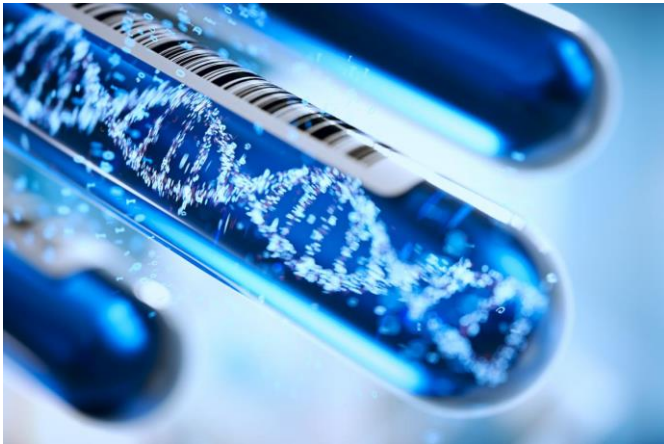
Etape 3: Examens de 2 ème intention :

- Immunophénotypage lymphocytaire (LT, LB, NK)
- Test de transformation lymphoblastique (TTL) : PHA, Antigène spécifique.
- Dosage des sous-classes d'IgG
- Dosage spécifiques des fractions du complément
- Test au NBT , mesure de l'activité de l'ADA , dosage de cytokines , test de cytotoxicité.
- Autres

Les déficits immunitaires primitifs: Exploration

Etape 4 : Examens spécifiques :

- Caractérisation génétique: Identification des mutations: séquençage++



Traitement :

Symptomatique:

Perfusion des Ig

Antibiothérapie.....

Greffe de moelle osseuse, thérapie génique +++++