

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES



C. Chantrain, MD, PhD

Définitions

- Les déficits immunitaires primaires (PID) résultent d'un defect inné du système immunitaire.
- > 150 désordres identifiés
- Incidence de 1/10 000 à 1/2000 naissances vivantes.
- MAIS à suspecter face à des situations fréquentes: les infections récurrentes ou persistantes.

Un diagnostic et un traitement précoces peuvent être vitaux !

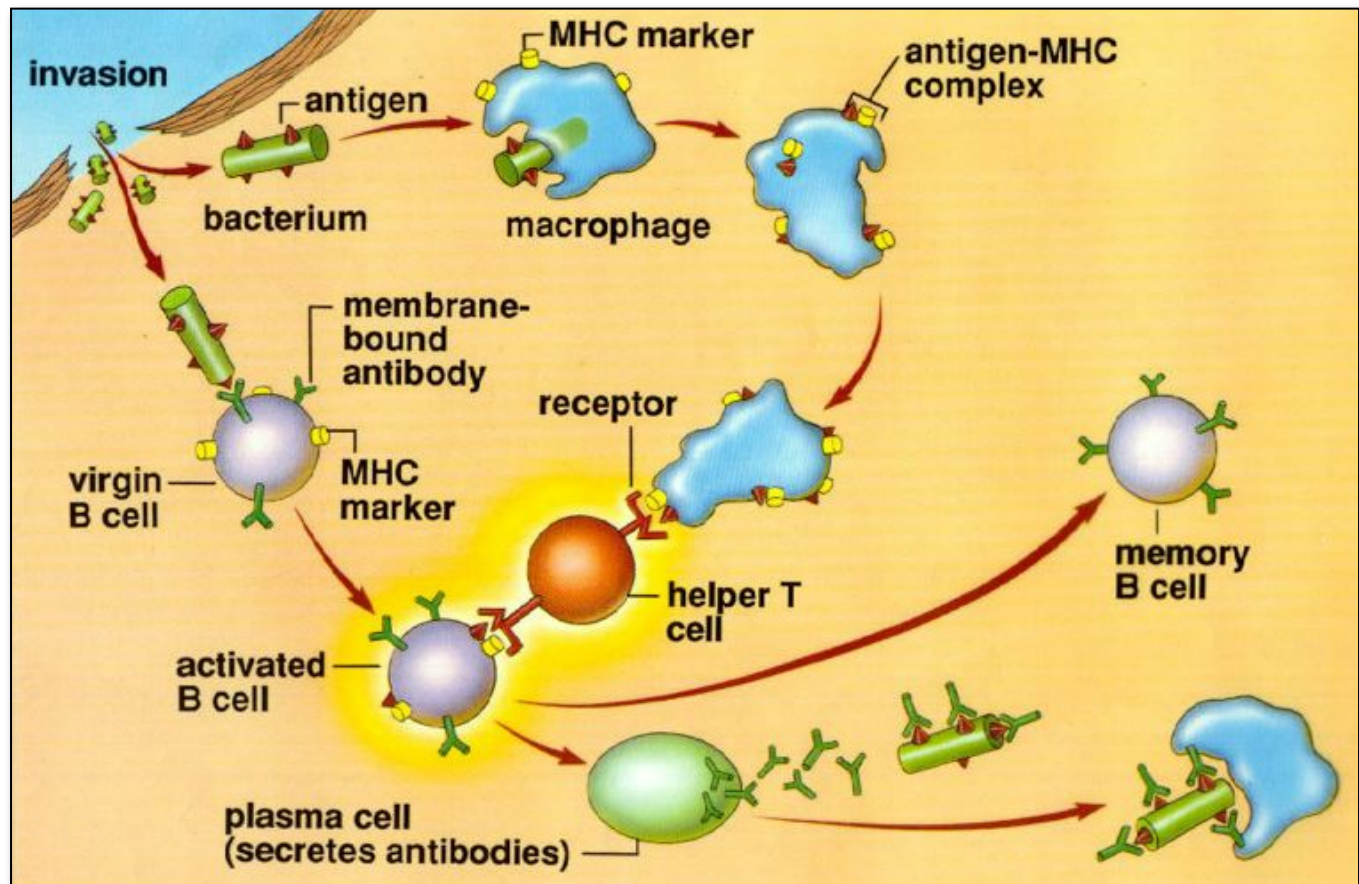
Qui fait quoi ?



Défenses contre les bactéries extracellulaires

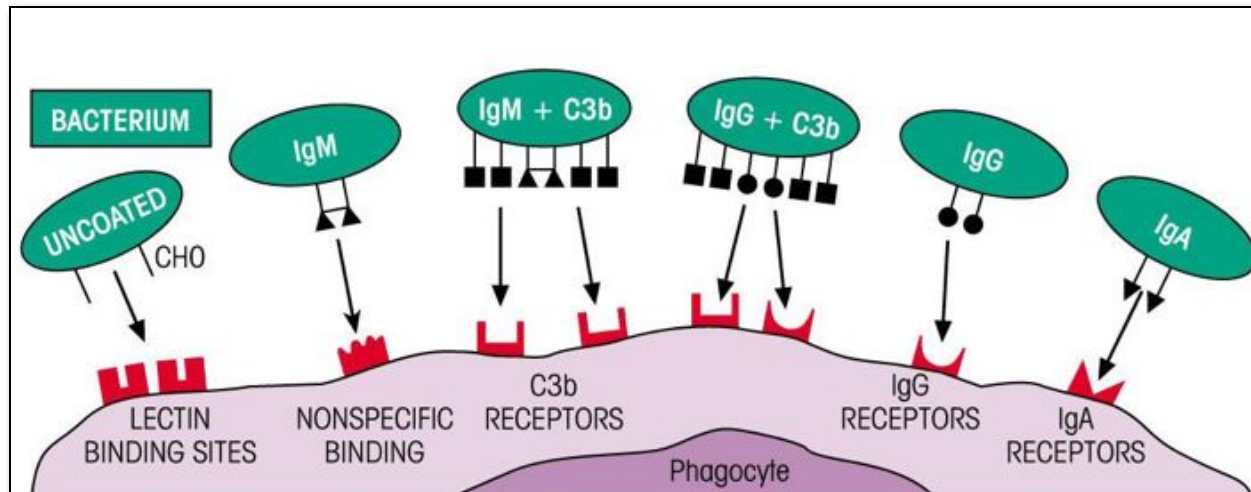
ex: staph. aureus, hem. influ., pneumoc., ...

□ Phagocytose – Immunité humorale

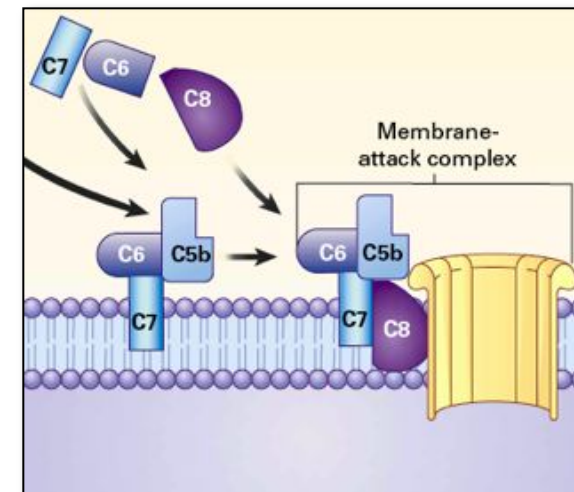


Défenses contre les bactéries extracellulaires

- Cascade du complément:
 - ▣ Chimiotactisme
 - ▣ Lyse
 - ▣ Opsonisation



Roitt, 2001

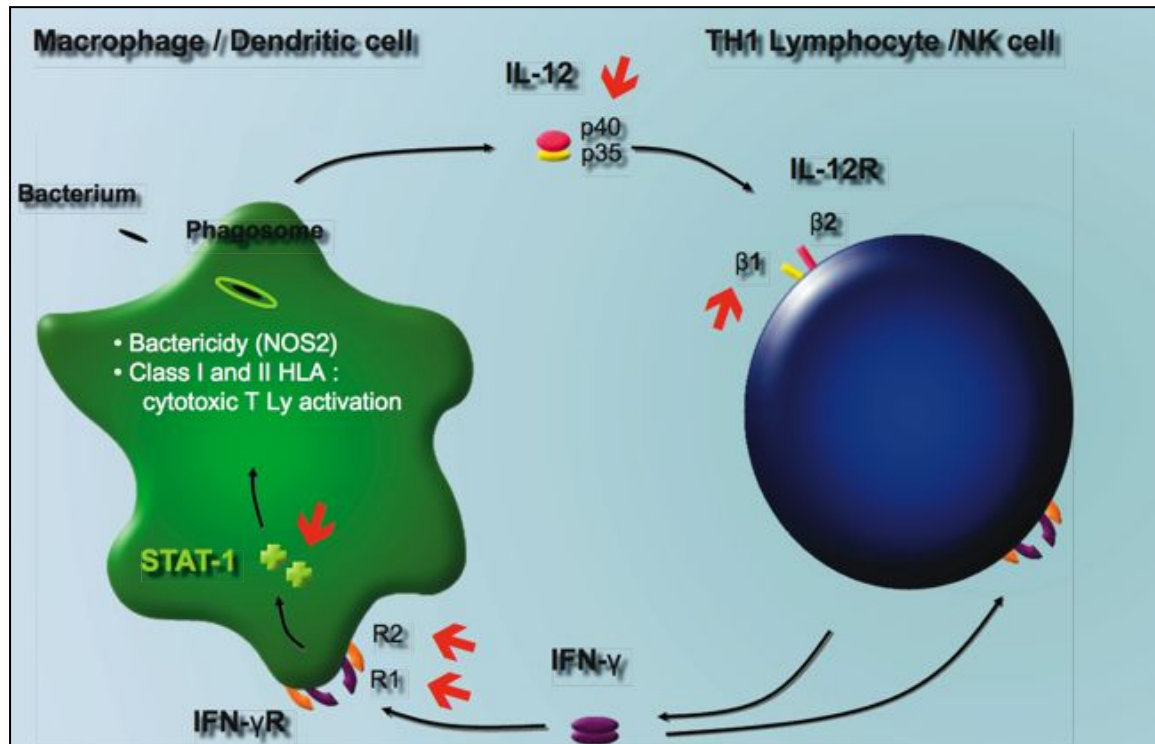


Walport et al., 2001

Défenses contre les bactéries intracellulaires

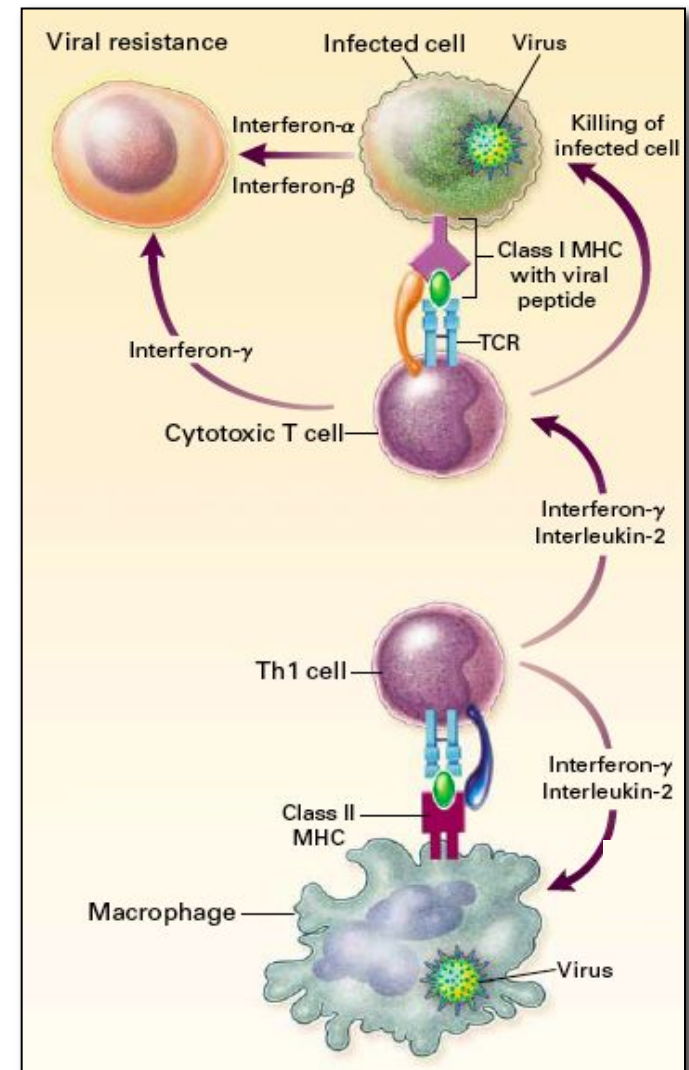
ex: mycobactéries, listeria, brucella, ...

- Immunité cellulaire (T et NK)
- Système IL-12/IFN γ



Défenses contre les virus

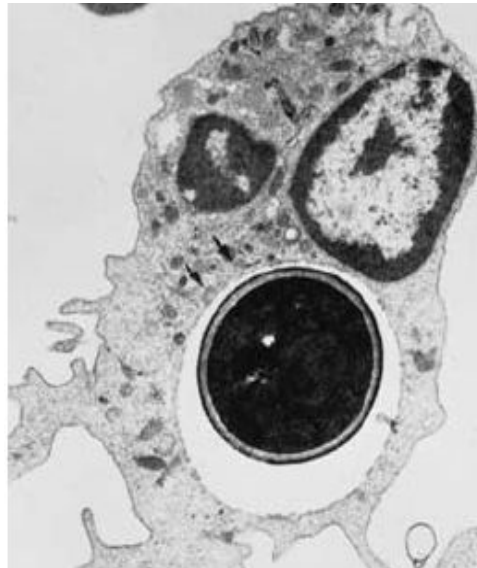
- Immunité humorale (Ac neutralisent et détruisent les virus libres)
- Immunité cellulaire (T cytotoxique et NK)
- $IFN_{\alpha, \beta, \gamma}$, TNF confèrent une résistance contre les virus



Défenses contre les infections fongiques

ex: candida albicans, cryptococcus neoformans, aspergillus, ...

- Phagocytose
- Immunité cellulaire (T cytotoxiques et NK)



Défenses contre les parasites

- Immunité humorale, phagocytose, complément pour les **parasites hématogènes** (malaria, trypanosoma)
- Immunité cellulaire pour les **parasites tissulaires** (toxoplasma, leishmania)

Manifestations cliniques

<i>Systeme déficitaire</i>	<i>Symptomes</i>
Phagocytose	<ul style="list-style-type: none">• Infections à germes pyogènes (staph. aureus, hem. infl., gram- bacilli) candida, aspergillus
Complément	<ul style="list-style-type: none">• Infections à germes pyogènes• Infections récurrentes à Neisseria• Connectivites et maladies inflammatoires
Immunité humorale (anticorps)	<ul style="list-style-type: none">• Infections à germes pyogènes (staph. Aureus, hem. infl., pneumoc.), infections parasitaires (giardia), entérovirus• Infections récurrentes après 6 mois
Immunité cellulaire	<ul style="list-style-type: none">• Infections opportunistes (CMV, herpes, candida, aspergillus, pneumocystis), bactéries intracellulaires (mycobacteria, listeria)• débute dès le plus jeune âge
Combiné (humorale et cellulaire)	<ul style="list-style-type: none">• retard staturo-pondéral, infections sévères ou persistantes• débute dès le plus jeune âge

Les dix signes d'alarme des déficits 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



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



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



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



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



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



Au moins deux pneumonies sur une période d'un an



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













Prise de poids insuffisante ou retard de croissance



Antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire

Chez les adultes

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 deux épisodes distincts d'otite sur une période d'un an
-  Au moins deux épisodes de sinusite sévère sur une période d'un an, en l'absence d'allergies
-  Au moins une pneumonie par an sur une période de plus d'un an
-  Diarrhée persistante avec perte de poids
-  Infections virales à répétition (rhumes, herpès, verrues, condylomes)
-  Nécessité d'administrer les antibiotiques par voie intraveineuse pour guérir les infections
-  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
-  Infection due à une bactérie normalement anodine (mycobactéries non-tuberculeuses,...)
-  Antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire

Diagnostic - Mise au point



Anamnèse – Examen clinique



- **Type d'infection:** pyogène, intracellulaire, viral ?
- **Chronologie** des infections (< or > 6 mois d'âge)
- **Histoire familiale ?** Décès inexpliqué? consanguinité ?
- **Antécédents personnels:**
 - Omphalite
 - Eczéma, albinisme, maladie granulomateuse, entéropathie, anomalies endocriniennes...
 - Dismorphie, anomalies cardiaques, anomalies neurologiques, surdité
 - Facteur local prédisposant (mucoviscidose, allergie, RGO, atopie cutanée, ...)

Anamnèse – Examen clinique



- Examen clinique:
 - ▣ Absence amygdale, ganglion
 - ▣ Albinisme partiel, télangiectasies, pétéchies
 - ▣ Microcéphalie, surdité
 - ▣ Retard de croissance, dysmorphie

- **Formule sanguine**
 - ▣ Leucocytose
 - ▣ Neutrophile (< 1000/mm³)
 - ▣ Lymphocytes (<1500/mm³ ou <2000/mm³ au J5)
- **Typage Lymphocytaire (B,T,NK) (! Age)**
 - ▣ CD3,CD4,CD8
 - ▣ CD19,CD20
- **Dosage Ig A,M,G**
 - ▣ + sous-classe en IgG
 - ▣ + réponse vaccinale

- **Complément**: CH50, C3, C4, AP50 (! Labo spécialisé)
- Test de **prolifération lymphoblastique** (stimulation in vitro)
- Selon la clinique: **fonction neutrophile** (Test NBT, phagocytose, bactéricidie, ...)
- Selon la clinique **cytométrie de flux** pour expression protéines d'adhésion, HLA II, ...
- Essayer de rechercher **anomalie génétique** si possible

Quelques illustrations cliniques

1. Phagocytose
2. Complément
3. Immunité humorale
4. Immunité cellulaire
5. Déficits combinés

Déficits de la phagocytose

1. Neutropénies congénitales (ex: Kostmann)
2. Déficit bactéricidie (ex: CGD)
3. Déficit de la mobilité
 - **Exemple: Déficit adhésion des leucocytes (DAL)**
 - **DAL-1 (leucocytose + infections sévères)**
 - **DAL-2 (+ retard de croissance, retard mental)**
 - **DAL-3 (+troubles de la coagulation)**

Déficit d'adhésion des leucocytes

■ Clinique

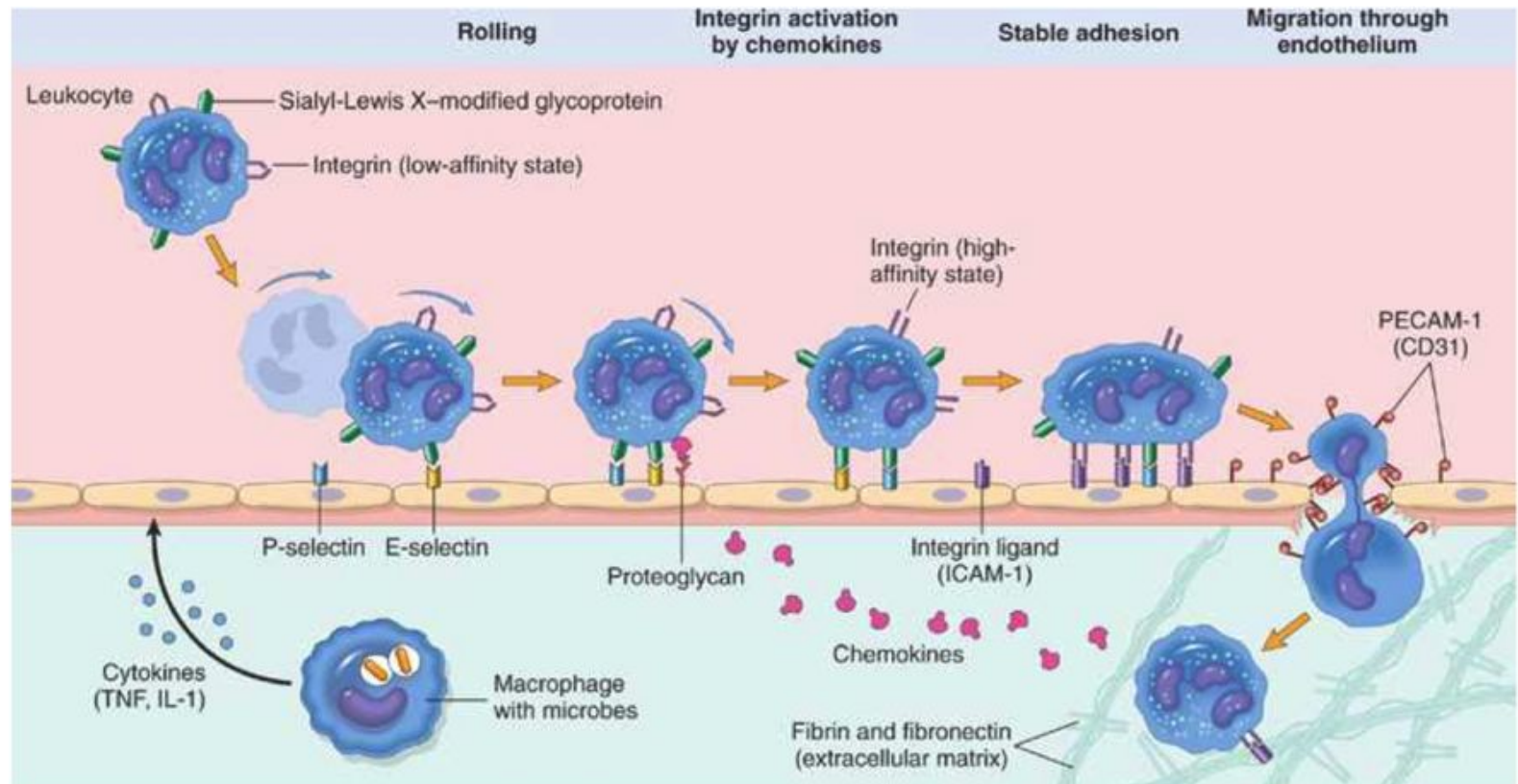
- ❑ Retard de chute du cordon, omphalite
- ❑ Infection dès la petite enfance (siège, ...)
- ❑ Stomatite, infections cutanées



- **Biologie:** hyperleucocytose !

Déficit d'adhésion des leucocytes

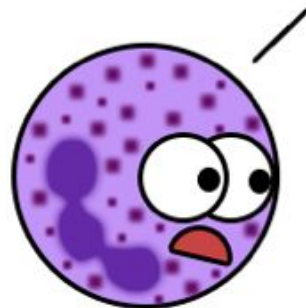
- Expression des protéines d'adhésion (CD11, CD18, CD15) par **cytométrie en flux**



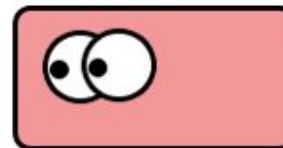
Déficit d'adhésion des leucocytes

- Confirmation génétique (auto récessive)
- Traitement
 - Antibiotiques
 - Greffe médullaire (75% survie à long terme)

So just because I don't have **CD18**
means that I can't hold on?



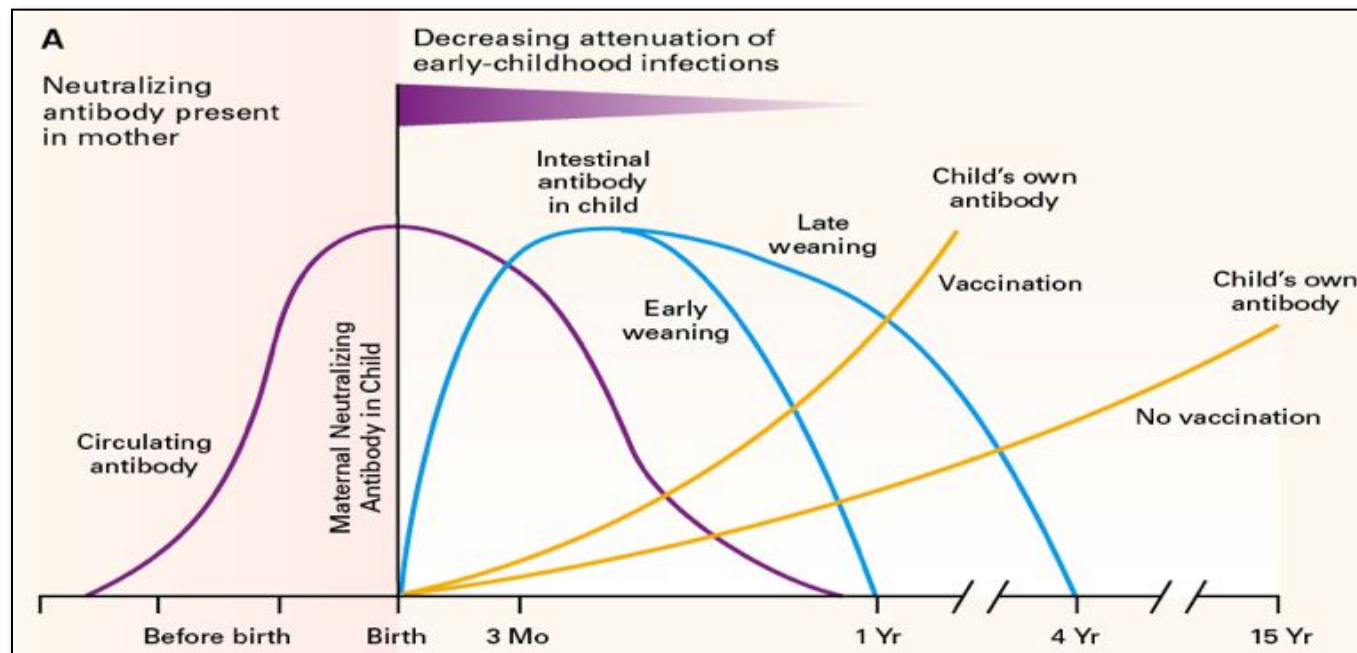
Leukocyte



Endothelial cell

Déficits en immunoglobulines

- 70% des PID.
- Infections à germes pyogènes récurrentes débutant après 6-12 mois.



Déficits en immunoglobulines

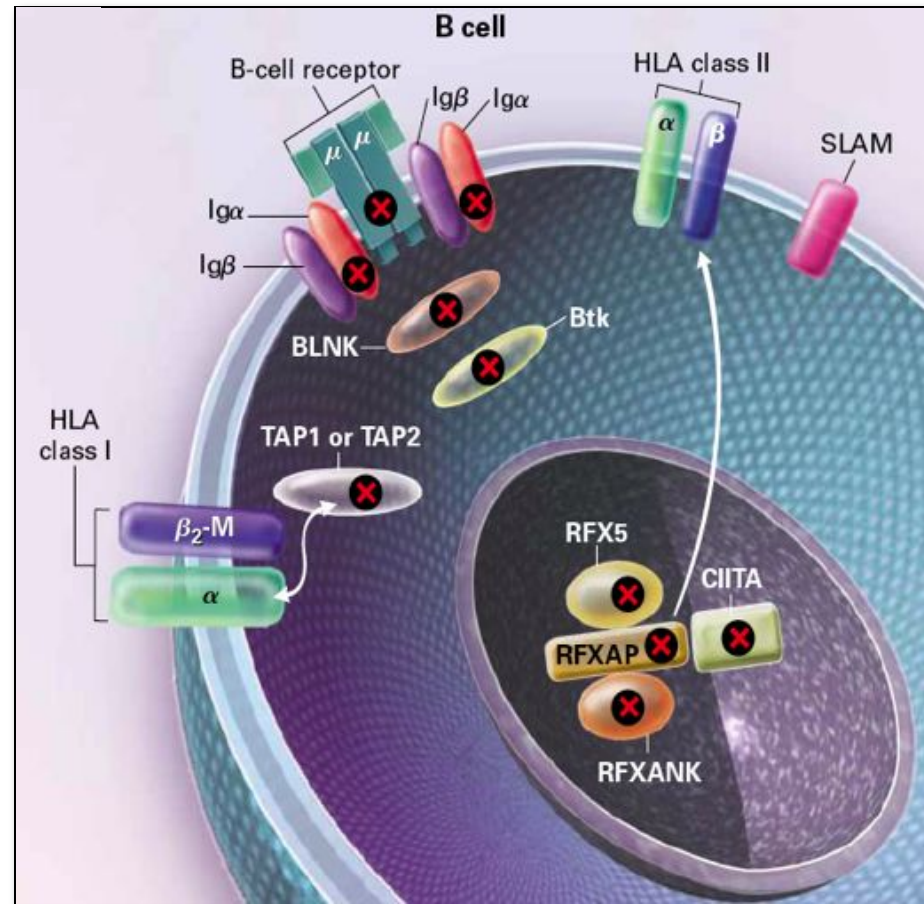
- Agammaglobulinémie liée à l’X ou autosomique récessive
- Déficit commun variable (CVID)
- Déficit en IgA
- Déficit en sous-classes d’IgG
- Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson
- Déficit sélectif en anticorps
- Déficiences associées à d’autres désordres immunitaires (syndrome de Job, syndrome hyper-Ig M)

Deficits de l'immunité humorale

- Diagnostic sur diminution des Ig
- Mais typage lymphocytaire important pour :
 - Etude de la population B
 - Exclure déficit immunité cellulaire (CVID, Déficit Ig A, déficit combiné,...)
 - Confirmer une « simple » immaturité transitoire

Agammaglobulinémie liée à l'X ou auto récessive

- **Bruton Tyrosine Kinase (*Btk*)** impliquée dans la prolifération et la maturation des précurseurs B.
- **Xq21.3-22** (> 300 mutations).
- **Diminution des lymphocytes B.**
- Pas de ganglion palpable, petites amygdales.
- **Formes autosomales récessives** liées à des mutations des gènes du récepteur pré-B.



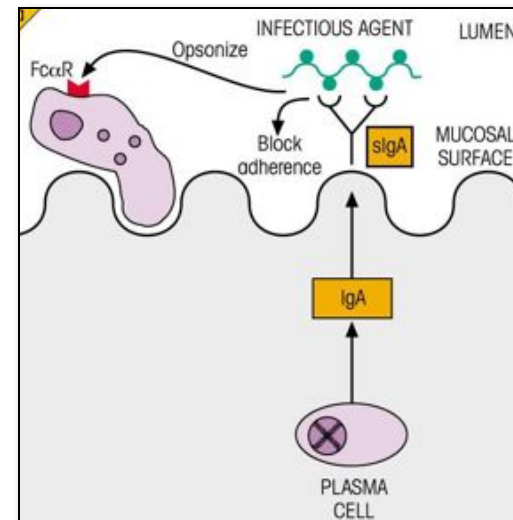
Immunodéficience commune variable (CVID)



- Diagnostic d'exclusion.
- Incidence: 1/10 000 - 1/50 000 (2ième ou 3ième décade).
- Diminution des Ig G, A +/- M. **Taux de lympho B normaux ou diminués.**
- Caractéristiques cliniques:
 - ▣ Infections sino-pulmonaires à pyogènes
 - ▣ ↑ des cancers lymphoréticulaires and digestifs
 - ▣ Maladies autoimmunes
 - ▣ **Immunité cellulaire peut être déficiente**
- Physiopathologie reste largement inconnu.
 - ▣ Histoire familiale dans 10%
 - ▣ Histoire familiale de déficit en IgA
 - ▣ Plusieurs gènes identifiés

Déficit en IgA

- Incidence: **1/700 des caucasiens** mais **symptômes chez < 33%**.
- Associé avec:
 - ▣ CVID -> Faire typage Lympho !
 - ▣ Déficit en IgG2 et mauvaise réponse aux Ag polysaccharidique
 - ▣ Ataxie-télangiectasie
 - ▣ Maladies auto-immunes
 - ▣ Auto et allo anti IgA (Attention IVIG !)
- Physiopathologie peu claire



Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson

- Diminution physiologique des Ac maternel et délai dans la production par le nourrisson.
- Normalisation des taux vers 36 mois
- DD avec vrai hypogammaglobulinémie: **réponse vaccinale normale !**
- **Typage lymphocytaire normal**
- Rassurer. Attendre. Parfois traitement transitoire.

Déficits en Ig associés à d'autres immunodéficiences



Syndrome d'ataxie télangiétasie

- ❑ Mutations d'ATM (système de réparation de l'ADN) (11q22.3)
- ❑ Déficit en IgA dans 50-80%. Taux d'IgG et IgG2 peuvent aussi être diminués
- ❑ Anomalies immunité cellulaire
- ❑ Anomalies cytogénétiques, augmentation d' α -FP
- ❑ Risque cancer !



Syndrome de Job-Buckley ou hyper-IgE



- **Clinique :**

- abcès récidivants, pneumonie
- dysmorphie
- éosinophilie et taux élevé d'IgE.



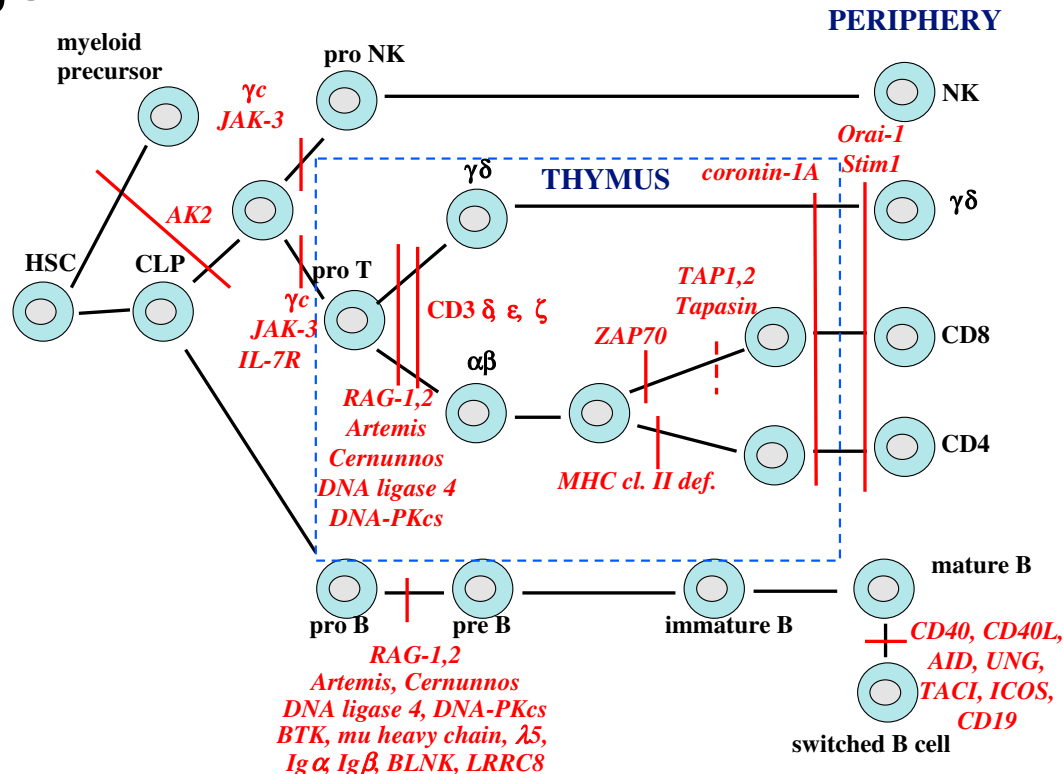
- Autosomique dominant et cas sporadiques
- **Mutations de STAT3** impliqué dans la signalisation de l'IL-6 et différenciation des lymphocytes TH17
- **Cytométrie en flux:** diminution des lympho B à mémoires (CD27) et TH17

Déficits combinés

- ❑ Premiers signes très tôt dans enfance (< 6mois)
- ❑ Décrochage staturo-pondéral, infections persistantes avec germes opportunistes (candida, CMV, pneumocystis,...), infections sévères potentiellement léthales
- ❑ Lymphopénie totale, lymphopénie T, B, +/- déficit Ig
- ❑ Ex: SCID lié à l'X, déficit RAG, déficit ADA, PNP

Déficits combinés

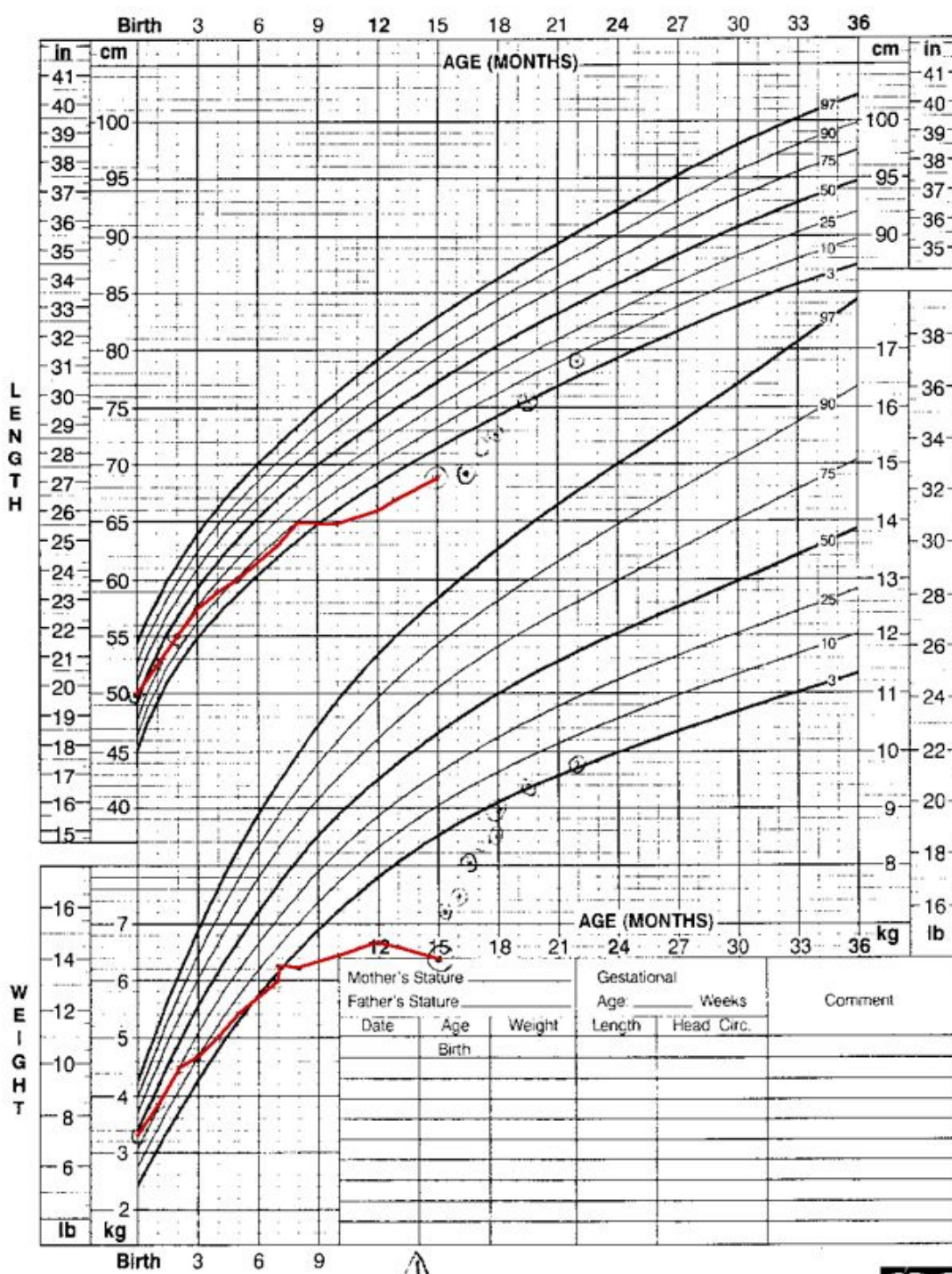
❑ Détecter les déficits et référer rapidement dans un centre spécialisé pour diagnostic moléculaire et prise en charge



Exemple clinique: W. 14 mois

- Origine marocaine, pas de consanguinité, pas d'antécédents familiaux significatifs
- Depuis 6 mois **infections voies respi supérieures à répétition**
- Infection à rotavirus à 13 mois
- **Retard staturo pondéral**
- Hospitalisation :
 - Reflux gastro-oesophagien
 - Tests à la sueur douteux puis (-)
 - Pas déficit en alpha1-antitrypsine
 - Pas de maladie coeliaque
 - Bilan thyroïdien normal





Cas clinique: W. 14 mois

- Transférée pour bronchopathie récidivante et suspicion déficit immunitaire
- **Examen clinique**
 - P : 6,055 Kg (<P3) T : 69 cm (<P3)
PC : 45,6cm (P50)
 - **Cachexie**
 - **Léger retard psycho-moteur**: ne marche pas, tient à peine debout, peu d'interaction
 - Encombrement respiratoire haut et bronchique
 - Foie 1cm du rebord, pas de splénomégalie



Cas clinique: W. 14 mois

- Examen biologique

Date	8/11/06	28/2/07	4/4/07	6/4/07
Hb	11,7	10,8	12,4	11,6
GB	3400	7900	3300	2760
Neutro	2074	5996	2640	1152
Lympho	306	703	205	140
PS	578000	621000	411000	281000

Cas clinique: W. 14 mois

• Lymphopénie: B ou T ?

• Typage Lymphocytaire

- ✓ lymphopénie T (CD4, 8)
- ✓ absence lymphocytes B
- ✓ NK normaux
- ✓ expression HLA normale

• Dosage Immunoglobulines :

- ✓ Ig G : 706 mg/dl
- ✓ Ig M : 48 mg/dl
- ✓ Ig A : 30 mg/dl
- ✓ Ig G2 : 79 mg/dl (N 26-150)
- ✓ Ig G3 : 15 mg/dl (N 12-88)
- ✓ Ig G4 : 1,4 mg/dl (N 0,7-37)

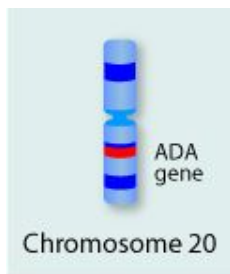
• Réponse vaccinale :

- ✓ Ac HBS +
- ✓ Rougeole Ig M puis Ig G
- ✓ Oreillons Ig M puis Ig G
- ✓ Rubéole Ig M(-) puis Ig G (+)

- ✓ Ac HIV (-)
- ✓ Ac CMV (-), EBV (-), toxo (-)

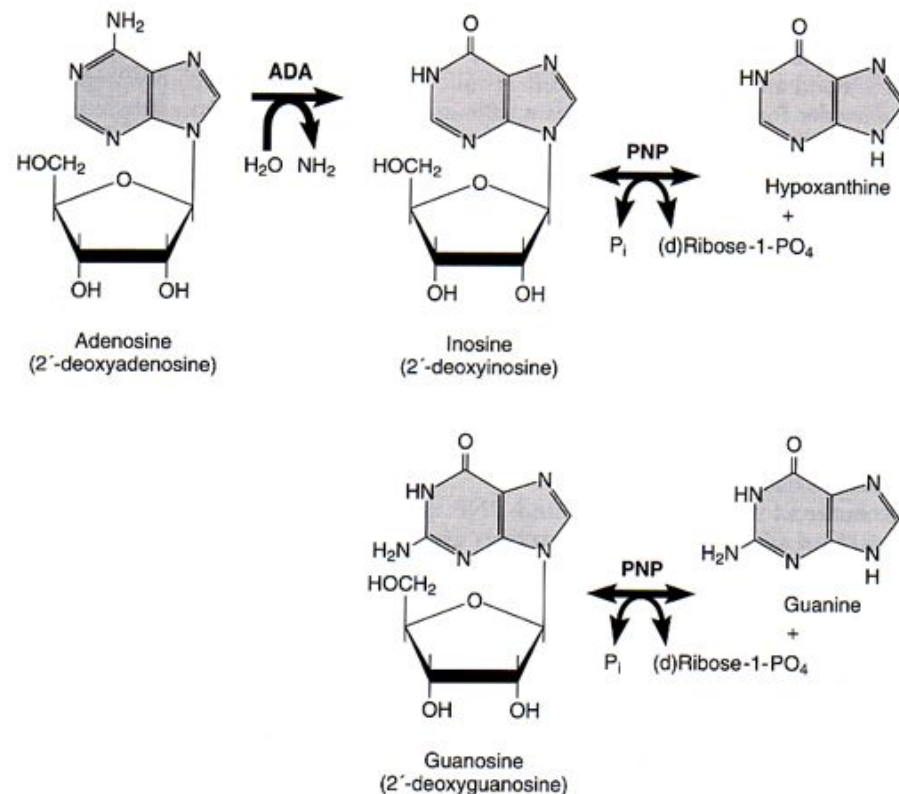
Atteinte immunité humorale et cellulaire: Severe Combined ImmunoDeficiency

- 24 gènes/maladies identifiés
- Chez Widad : Déficit en Adénosine Déaminase (ADA)



32 kb sur 20q13.11

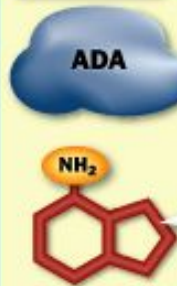
Exprimé dans tous les tissus mais activité protéique maximale dans les thymocytes de la corticale et les lymphocytes B immatures.



To make a long story short ...

ADA Converts Deoxyadenosine to a Non-toxic Substance

Normal

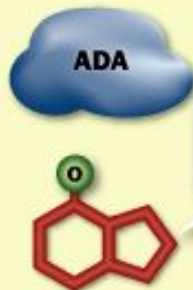


Deoxyadenosine is a natural compound found in the body. It is an intermediate product made during break-down and synthesis of DNA.

TOXIC!

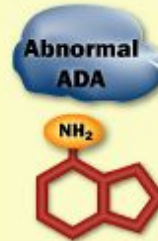


ADA binds to deoxyadenosine and converts it to...

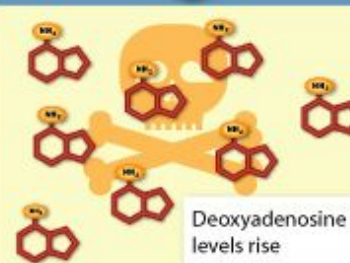


...Deoxyinosine
NOT toxic

ADA Deficiency



Abnormal ADA cannot bind to deoxyadenosine

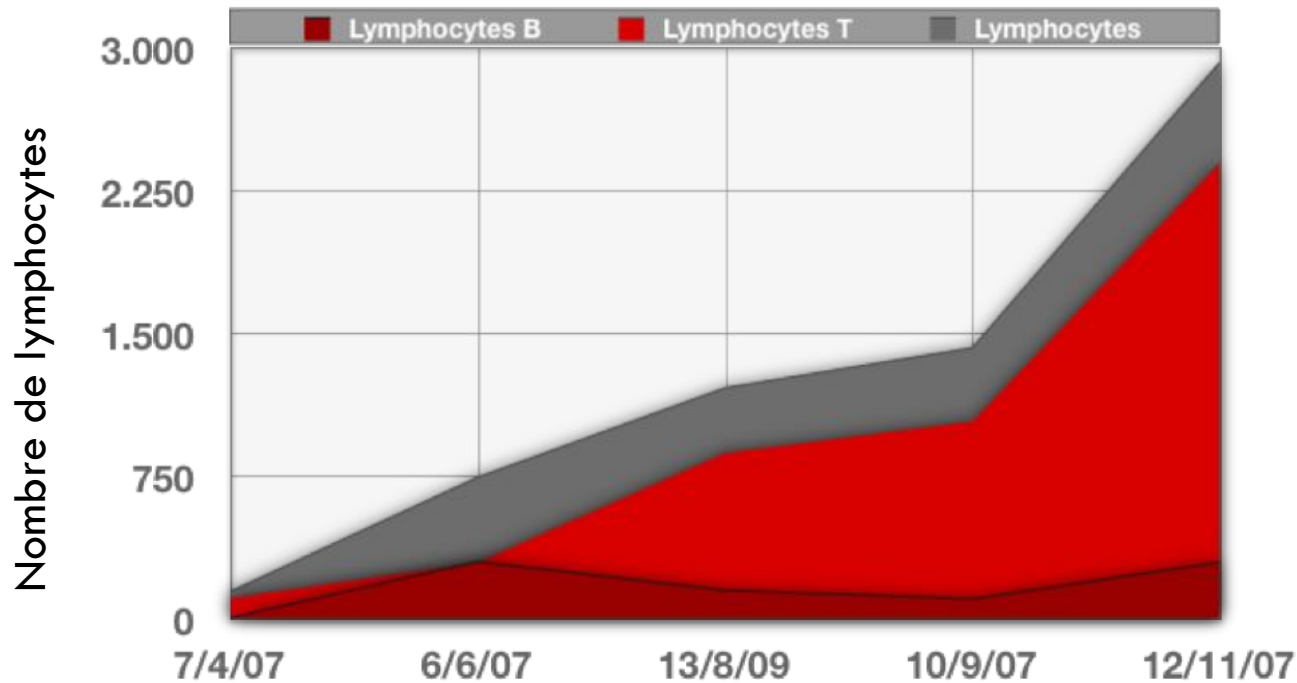


- High levels of deoxyadenosine kill B and T cells of the immune system
- The body is open to infection by bacteria and viruses

Cas clinique: W. 14 mois

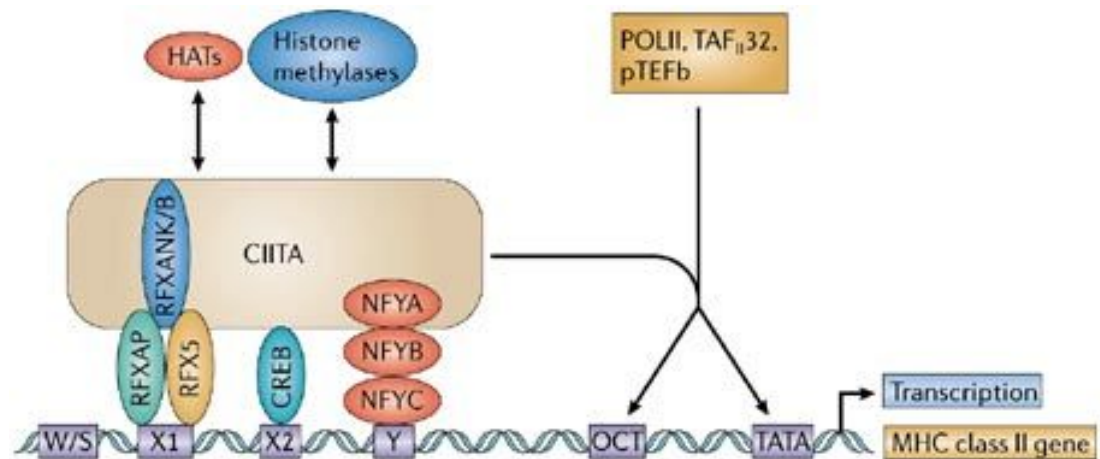
• Traitement

- Prophylaxie: Bactrim - Zovirax
- Pas d'IVIG vu les taux plasmatiques normaux
- Traitement substitutif: PEG-ADA (ADAGEN) 10-15-20-30 U/Kg/sem IM



Bare lymphocyte syndrome (BLS)

- ❑ Déficit expression HLA à la surface des lympho, c. présentatrices Ag (HLA classe II, plus fréquent)
- ❑ 4 gènes impliqués:
 - ❑ CIITA
 - ❑ RFX5
 - ❑ RFXAP
 - ❑ RFXANK



Bare lymphocyte syndrome (BLS)



- ❑ **Clinique:** infections précoces, diarrhée, retard de croissance
- ❑ Expression diminuée de HLA CI II sur monocytes, Lympho B, Lympho T activés
- ❑ Déficit immunité cellulaire et humorale (lymphopénie CD4)
- ❑ Traitement : greffe médullaire dès que possible !

Conclusion

- Les PID sont rares mais doivent être évoqués dans des situations fréquentes.
- L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'orienter le diagnostic.
- Le screening immunitaire inclut un dosage des Ig, un typage lymphocytaire et l'évaluation de la réponse vaccinale.
- A l'heure de la bio moléculaire, la cytométrie en flux peut encore livrer beaucoup d'informations.

L'entrée de l'hôpital



L'aile d'hospitalisation adulte



Merci de votre attention ...