

# *Les Déficits Immunitaires*



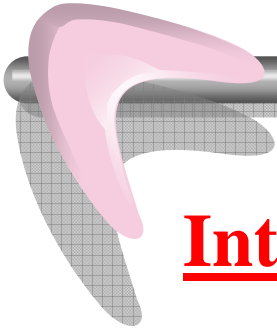


## Les Déficits Immunitaires

### Définition :

Toute anomalie qualitative ou quantitative congénitale ou acquise touchant une ou plusieurs lignées cellulaires impliquées dans la réponse immune spécifique et / ou non spécifique.

---



## **Introduction**

### Réponse Immune

Spécifique  
Humorale  
Cellulaire

Non Spécifique  
Phagocytes Mononuclées  
Polynucléaires  
Système du Complément

Défense anti-infectieuse +++  
Immunité anti-tumorale  
Tolérance vis à vis des Ag du soi

---

**Les Déficits Immunitaires**



## **Introduction**

L'incidence des déficits immunitaires congénitaux est en nette augmentation

5.000-10.000 nouveaux cas/an

Prévalence moyenne

1 / 10.000

Moins fréquente que l'hypothyroïdie congénitale

1 / 5.000

Plus fréquente que la phénylcétonurie

1 / 14.000

L'éclosion de la pandémie de SIDA a transformé les chiffres relatifs aux déficits immunitaires.



# Les Déficits Immunitaires Congénitaux

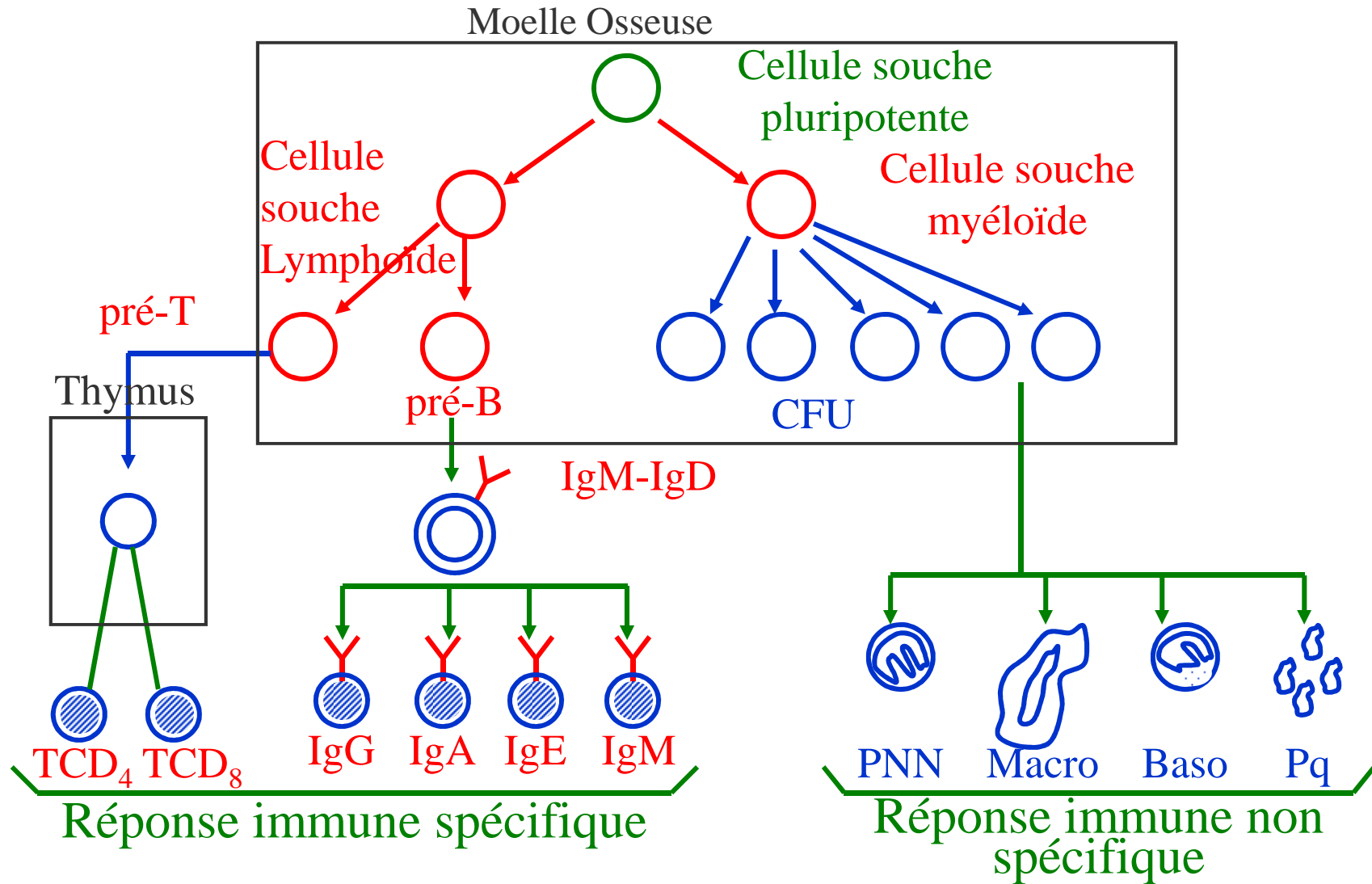
## I- Définition

On appelle déficit immunitaire (D.I.) toute anomalie qualitative ou quantitative de l'une ou de plusieurs lignées cellulaires impliquées dans la réponse immune.

Ces anomalies fragilisent l'organisme de façon durable ou passagère en favorisant la survenue d'infections récidivantes et parfois de tumeurs.

# Les Déficiets Immunitaires

## Rappel : Ontogenèse des cellules immunocompétentes



## II- Classification des déficits immunitaires congénitaux



## II-Classification des déficits immunitaires congénitaux

### Déficits lymphocytaires primitifs

Déficits purs / prédominants de l'immunité humorale

Déficit purs / prédominants de l'immunité cellulaire

Déficits combinés ou mixtes

### Déficits des cellules phagocytaires

Anomalies quantitatives

Anomalies qualitatives

### Déficits génétiques du complément

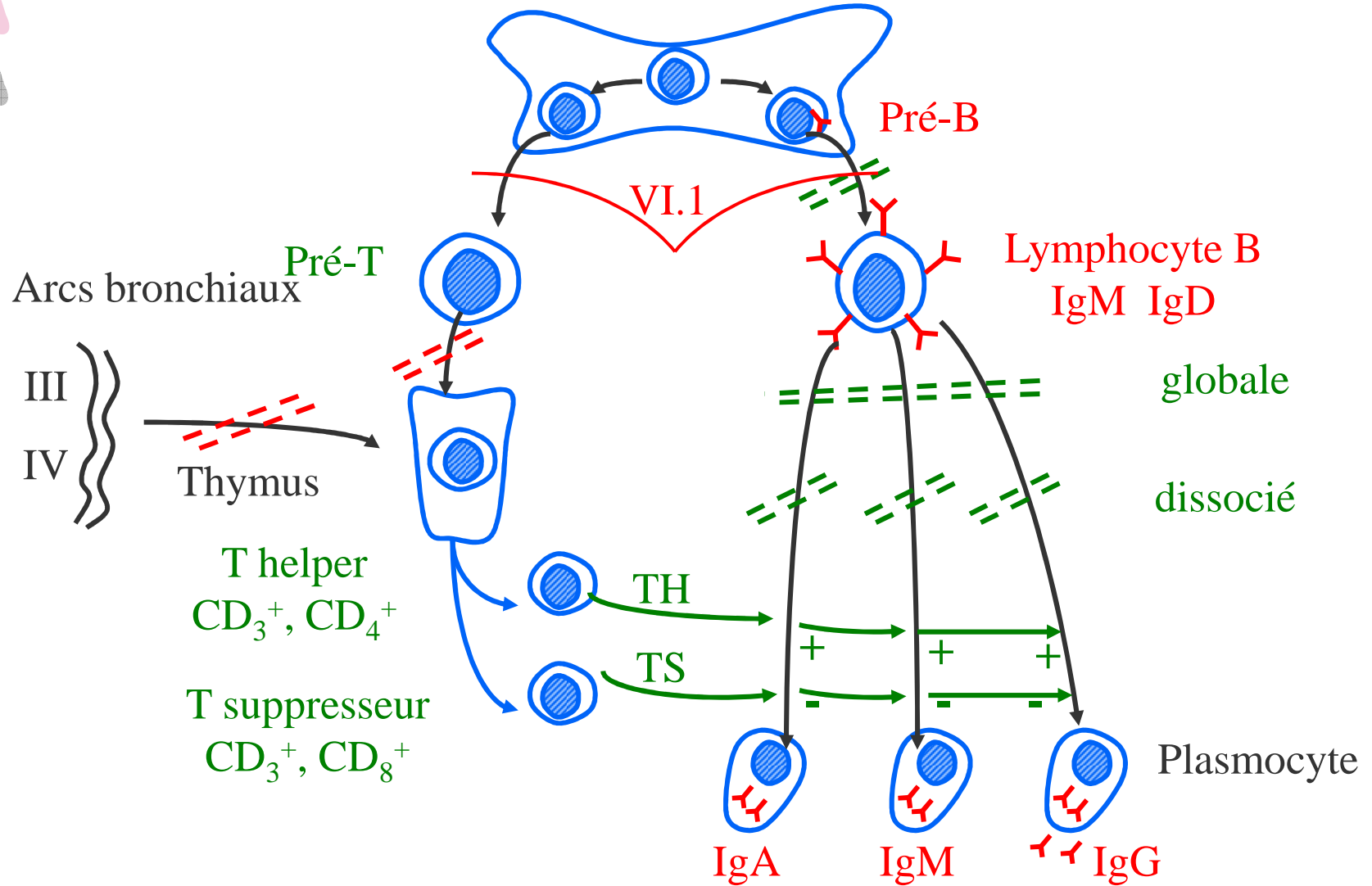
### Défaut de différenciation

Anomalies de la régulation immunologique

Déficits enzymatiques

Anomalies chromosomiques

Moelle osseuse : Cellule souche lymphoïde







### **III- Symptomatologie clinique des déficits immunitaires**

La manifestation clinique évocatrice d'un déficit immunitaire est :

**La susceptibilité accrue aux infections**

Augmentation de la fréquence

Augmentation de la sévérité

Augmentation de la durée

Infections répétées sans intervalle libre

Augmentation de la dépendance vis à vis des antibiotiques

Infections secondaires à des agents opportunistes

---

**Les Déficiets Immunitaires**

## Les Déficits Immunitaires



Selon le type d'infection, **on peut s'orienter vers le type de déficit immunitaire**  $\Rightarrow$  on distingue cliniquement :

Syndrome de déficit de l'immunité humorale

Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire

Syndrome de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie.

---

### III- Symptomatologie clinique des déficits immunitaires

## Les Déficits Immunitaires



### III.1- Syndrome de déficit de l'immunité humorale

Infections répétées par des germes à parasitisme

extra cellulaire obligatoire (pyogènes) :

Pneumocoque, méningocoque

Streptocoque, Staphylocoque

Pseudomonas

Hemophilus influenza

Localisations électives :

Poumons, méninges

Oreilles, sinus

Peau, conjonctives

Septicémies

Gastro-entérites (Giardia)

---

## III- Symptomatologie clinique des déficits immunitaires

## Les Déficits Immunitaires

### III.2- Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire

Infections répétées par des germes à développement intracellulaire facultatif :

<u>Bactéries</u>	bacille de Koch, BCG Salmonella, Brucella Listeria monocytogene
<u>Levures</u>	Pneumocystis carinii
<u>Parasites</u>	Toxoplasma gondii Candida
<u>Virus</u>	CMV Rougeole, Rubéole

---

### III- Symptomatologie clinique des déficits immunitaires

### III.3- Syndrome de déficit de la phagocytose et de la bactéricide

La survenue répétées d'infections cutanées, ganglionnaires, parfois pulmonaires ou hépatiques.

Germes responsables :

Staphylocoque +++

Bactéries Gram négatif

levures

Lésion histologique de type granulomateuse

### III.4- L'examen clinique d'un patient suspect de déficit immunitaire

Interrogatoire minutieux

- Circonstances de survenue et antécédents personnels
- Antécédents familiaux (consanguinité, cas similaires mort d'enfant en bas âge)

L'examen clinique sera orienté vers l'exploration systématique du système lymphoïde

Volume de la rate, du foie

Aires ganglionnaires

Thymus (Radiographie)

Amygdales

Lymphocytes (Hémogramme)





## Les Déficits Immunitaires

Le bilan précis des conséquences de l'éventuel déficit : recherche d'infections (radiographies, prélèvements bactériologiques)

### Proscrire certains gestes

- Vaccination par vaccins vivants
- Transfusion de sang total



## **IV- Déficits lymphocytaires primitifs**

### **IV.1- Déficits purs / prédominants de l'immunité humorale**

#### **l'Agammaglobulinémie liée au sexe**

Absence de lymphocytes B dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques, associée à une agammaglobulinémie globale chez un garçon.

#### **Aspects cliniques**

Début précoce : 3 mois

Syndrome de déficit de l'immunité humorale

#### **Diagnostic**

**Absence de lymphocytes B**

**(sang, organes périphériques)**

**Agammaglobulinémie globale**





# Les Déficits Immunitaires



## Aspects thérapeutiques

Les immunoglobulines

IM : 0.5mg/Kg préparation à 16%

Bimensuelle

L'antibiothérapie

Curative (dose bactéricide)

Prophylactique

Évolution : variable

---

**IV- Déficits lymphocytaires primitifs**



## Les Déficiets Immunitaires

### IV.1- Déficiets purs / prédominants de l'immunité humorale (suite)

- Hypogammaglobulinémie à expression variable
- Déficit en IgA
- Les déficits en IgA et en IgG avec élévation des IgM, IgD

---

## IV- Déficiets lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

### IV.2- Déficits purs / prédominants de l'Immunité Cellulaire

#### Aplasie et Hypoplasie Thymique ou syndrome de Di George

Absence congénitale de thymus et de parathyroïdes secondaire à une embryopathie liée à une anomalie de développement des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs bronchiaux.

Quelques formes familiales

Transmission autosomique dominante

Quelques cas de translocation Ch.22

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

### IV.2- Déficits purs / prédominants de l'immunité Cellulaire (suite)

#### Aplasie et Hypoplasie Thymique ou syndrome de Di George (suite)

Dans sa forme complète

Aspects cliniques

à la naissance

Tétanie néonatale

Malformations cardiaques  
sévères

Autres malformations mineures

Absence de l'opacité thymique

Plus tard

Syndrome de déficit de  
l'immunité cellulaire

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

### IV.2- Déficits purs / prédominants de l'immunité Cellulaire (suite)

#### Aplasie et Hypoplasie Thymique ou syndrome de Di George (suite)

##### Diagnostic

Absence de lymphocytes T dans le sang et  
les organes périphériques

Absence de proliférative in vitro (Ag,  
mitogènes, RML)

Anomalies de la production d'Ac alors que  
les B sont normaux

##### Diagnostic anténatal

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

### IV.2- Déficits purs / prédominants de l'immunité Cellulaire (suite)

#### Aplasie et Hypoplasie Thymique ou syndrome de Di George (suite)

##### Approches thérapeutiques

Traitement symptomatique des infections

Transplantation d'épithélium thymique

Hormones thymiques

##### Évolution

Variable

Infections → fatales

Compensation spontanée

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## **Les Déficits Immunitaires**

### **IV.2- Déficits purs / prédominants de l'immunité Cellulaire (suite)**

**Déficit en purine nucléoside Phosphorylase (PNP)**

---

## **IV- Déficits lymphocytaires primitifs**

# Les Déficits Immunitaires

## IV.3- Déficits immunitaires mixtes

### Déficits immunitaires combinés sévères : DICS

Groupe hétérogène de désordres caractérisés par :

Un développement défectueux des T et B

Une lymphopénie profonde

Un déficit de l'immunité humorale et cellulaire

Transmission autosomique récessive ou récessive liée à L'X

Les formes autosomiques récessives :

Déficit en adénosine désaminase

Défaut d'expression des antigènes HLA de classe II

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



# Les Déficits Immunitaires

## IV.3- Déficits immunitaires mixtes (suite)

### Déficits immunitaires combinés sévères : DICS (suite)

#### Aspects cliniques

Le début est précoce < 3 mois

Syndrome de déficit de l'immunité humorale et cellulaire : **sévères, tendance à la diffusion sous Traitement**

Réaction du GVH

#### Diagnostic

**Lymphopénie profonde T et B**

**Absence d'Ig sériques (IgM++)**

**Absence de réponse proliférative in vitro**

L'absence de lymphopénie marquée et la présence d'IgM n'exclut pas un DICS / **par défaut d'expression des Ag HLA cl.II.**

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

### IV.3- Déficits immunitaires mixtes (suite)

#### Déficits immunitaires combinés sévères : DICS (suite)

##### Diagnostic anténatal

Activité de l'enzyme ADA

Etude du nombre de lymphocytes

##### Traitement

Transplantation de moelle osseuse

HLA – identique +++

HLA semi-identique

##### Évolution

Fatale en dehors de la transplantation, à l'âge d'un ou 2 ans.

---

## IV- Déficits lymphocytaires primitifs



## Les Déficits Immunitaires

---

### IV.3- Déficits immunitaires mixtes (suite)

Déficits immunitaires combinés associés à d'autres anomalies complexes

**Syndrome de Wiskott-Aldrich**

**Syndrome d'Ataxie-Télangiectasie**

---

**IV- Déficits lymphocytaires primitifs**



## **V- Déficits des cellules phagocytaires**

### **V.1- Neutropénies et Agranulocytoses**

Représentent un groupe hétérogène d'affections génétiques ou constitutionnelles liées à des anomalies de différenciation et de maturation des granulocytes

#### **Aspects cliniques**

Infections bactériennes cutanées et pulmonaires **peu purulentes** dès les 1<sup>ers</sup> mois.

Ulcérations sanieuses douloureuses.

# Les Déficits Immunitaires

## V.1- Neutropénies et Agranulocytoses (suite)

Diagnostic : Hémogramme + Myélogramme

Aplasie granulocytaire congénitale

Défaut de prolifération granulocytaire  
(arrêté au promyélocyte)

Défaut de maturation granulocytaire  
(arrêté au métamyélocyte)

Défaut de sortie des polynucléaires  
médullaires

Neutropénies cycliques

### Approches thérapeutiques

Transplantation de moelle HLA-identique :  
les 2 premières formes

Corticothérapie

Antibiothérapie

---

## V- Déficits des cellules phagocytaires

## Les Déficits Immunitaires

### V.2- Anomalies qualitatives des Granulocytes

#### Granulomatose septique chronique (GSC)

Affection due à un défaut de génération des ions super oxydes par les neutrophiles.

Transmission récessive liée à L'X (2/3 des cas) ou autosomique récessive.

#### Aspects cliniques

Débute dans la 1<sup>ère</sup> année de la vie par le syndrome de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie

Lésions suppuratives et granulomes extensifs

Hépto-splénomégalie plus poly-adénopathie

---

## V- Déficits des cellules phagocytaires

# Les Déficits Immunitaires

## V.2- Anomalies qualitatives des Granulocytes (suite)

### Granulomatose septique chronique (...)

#### Diagnostic

Polynucléose – hyper-éosinophilie

Hypergammaglobulinémie

Test de réduction du nitro-bleu de tétrazolium : diminué

Capacités bactéricide des PN in vitro sont diminuées

Le chimiotactisme et la phagocytose sont normaux

#### Diagnostic prénatal

---

## V- Déficits des cellules phagocytaires

# Les Déficits Immunitaires

## V.2- Anomalies qualitatives des Granulocytes (suite)

Maladie de Chediak – Higashi

Déficit de l'adhésion leucocytaire

Autres anomalies

Formes récessives liées à L'X :

Anomalies du gène qui code pour la chaîne  
91KD du cytochrome b 245

Formes autosomiques

Anomalies des protéines cytosoliques 47 KD et  
67 KD du système NADPH-oxydase

---

V- Déficits des cellules phagocytaires





## VI- Déficits génétiques du complément

### VI.1- Rappel physiopathologique

Activation du complément

(Voie classique – voie alterne)

Complexe d'attaque  
membranaire

Cytolyse  
Ag particulaire - Cellule cible

Anaphylatoxines :  
 $C_{5a}$ ,  $C_{3a}$

Chimiotactisme  
Action Pro-Inflammatoire

Composants fixes  $C_{3b}$ ,  $C_{3bi}$

Transport de CI  
Globule rouge ( $CR_1$ )

Phagocytose de particules  
opsonisées  
Polynucléaires, monocytes  
macrophages ( $CR_1$ ,  $CR_3$ )

Libération de médiateurs  
inflammation  
mastocyte ( $CR_3$ )

Augmentation du métabolisme  
oxydatif  
Polynucléaires, cellules  
phagocytaire ( $CR_3$ )

---

## Les Déficits Immunitaires

## Les Déficits Immunitaires

### VI.2- Déficit des composants de la voie classique

Ils intéressent  $C_2$ ,  $C_{1q}$  et  $C_4$

S'accompagnant dans 2/3 des cas de **syndrome lupique**

#### Particularités

Signes cutanés

Dépôt d'Ig et C en peau lésée

Présence d'anti- Ro

### VI.3- Déficit en C3 et en facteur I

S'accompagnent d'une susceptibilité accrue aux **infections** secondaire à un **déficit** du **chimiotactisme** et de la **phagocytose**.

Le déficit en C3 peut également s'associer à un **syndrome lupique**

---

## VI- Déficits génétiques du complément

## Les Déficits Immunitaires

### VI.4- Déficit en composants terminaux

Ils intéressent **C5**, **C6**, **C7** et **C8**.

Ils sont responsables d'infections répétées et sévères par les bactéries du genre *Neisseria* et le pneumocoque

Défaut de l'activité bactéricide du sérum

### VI.5- Déficit des protéines régulatrices

Déficit de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH):  
Oedème angioneurotique héréditaire (OAH)

Transmission autosomique dominante

Déficit de synthèse C1-INH : 85 %

Synthèse C-INH anormal : 15 %

---

## VI- Déficits génétiques du complément

# Les Déficits Immunitaires

## VI.5- Déficit des protéines régulatrices (suite)

Œdème angioneurotique héréditaire (OAH) (...)

### Aspects cliniques

Début des manifestations

Enfance – Adolescence

Facteurs déclenchants :

Traumatismes physiques – effort

Associe :

Œdèmes récidivants des extrémités  
de la face, voies respiratoires  
Crises douloureuses abdominales

Caractéristiques des oedèmes :

Circonscrits, mous, pâles, non  
prurigineux, persistant 2-3js.

---

## VI- Déficits génétiques du complément

# Les Déficits Immunitaires

## VI.5- Déficit des protéines régulatrices (suite)

Œdème angioneurotique héréditaire (OAH) (suite)

diagnostic

Taux immunochimique C1-INH  $< 25\%$  VN

Déficit fonctionnel du C1-INH

Effondrement des taux de C4 et C2

Traitement

Les anti-plasmine

Les androgènes

---

**VI- Déficits génétiques du complément**



## **VII- Exploration des déficits immunitaires**

En se basant sur les éléments cliniques d'orientation

⇒ **Bilans biologiques de différents niveaux/  
disponibilité**

### **VII.1- Bilan de première intention**

- Radiographie cervicale
  - ↳ **Ombre thymique**
- Numération formule sanguine
  - ↳ **Formule leucocytaire**
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Dosage du complément (immunochimique)
- Tests cutanés d'H.S.R.



## Les Déficits Immunitaires

---

### VII.2- Bilan de 2<sup>ème</sup> intention

- Dosage des classes et sous-classes d'immunoglobulines
- Dosage fonctionnel du complément
- Phénotypage lymphocytaire (T, B)
- Dosage d'Anticorps spécifiques (**isoAc; Ac / infections spontanées ou vaccinations**).
- Test d'exploration du chimiotactisme des cellules phagocytaires (chambre boyden)
- Test d'englobement de particules de latex (0-8 $\mu$ ) par les PN
- Exploration de l'activité phagocytaire proprement dite (test au NBT, chimioluminescence, cytométrie en flux)

---

### VIII- Exploration des déficits immunitaires

### VII.3- Bilan de 3<sup>ème</sup> intention

- Phénotypage lymphocytaire (stades de maturation des T, B )
- Etude de la production in vitro d'anticorps par les B
- Étude de la prolifération des lymphocytes T : Test transformation lymphoblastique
- Production de cytokines (mitogènes, Ag spécifiques, cellules allogéniques)
- Étude de l'activité cytotoxique des T vis à vis de cellules cibles

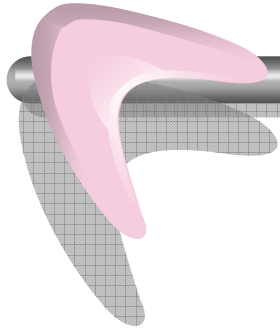


### VII.3- Bilan de 3<sup>ème</sup> intention (suite)

- Restauration de l'activité hémolytique des composants du complément
- Étude du caryotype
- Étude de certaines activités enzymatiques (ADA, PNP)

### VII.4- Bilan du contexte étiologique en dehors du déficit immunitaire:

- Explorations endocriniennes,
- Explorations des anomalies hématologiques associées,
- etc



## **Déficits Immunitaires secondaires**

### **I- Déficits associés aux hémopathies malignes et aux cancers**

#### **Leucémies**

- Hypogammaglobulinémie
- Déficit de production des Ac de nov.
- Immunité cellulaire subnormale

#### **Myélomes et autres dysglobulinémies**

- déficit de production des Ac
- Abaissement du taux des Ig « normales »  
non issues de la prolifération monoclonale
- l'Immunité cellulaire est peu ou pas  
modifiée



## Les Déficits Immunitaires

### I- Déficits associés aux hémopathies malignes et aux cancers (suite)

#### Maladie de Hodgkin

- Immunité humorale normale
- Réactions d'HSR négatives

#### Cancers

- Dépression de l'immunité cellulaire :  
Réaction HSR (-)

---

## VII- Déficits Immunitaires secondaires



## **Les Déficits Immunitaires**

### **II- Déficits associés aux maladies auto-immunes et autres connectivites**

Déficit modeste mais significatif des réactions cutanées d'HSR : inconstant déficit de certains marqueurs ou fonctions des cellules T.

### **III- Déficits transitoires associés aux maladies infectieuses**

Tuberculose miliaire, coqueluche

Rougeole, CMV, EBV

Poliomyélite (anomalie des MQ)

### **IV- Syndrome immunodéficitaire acquis SIDA**

---

## **VII- Déficits Immunitaires secondaires**



## Les Déficits Immunitaires

### V- Déficits des cellules T associés aux troubles métaboliques

- Malnutrition protéique profonde, brûlures
- Diabète sucré, cirrhose éthylique
- L'insuffisance rénale aigue

### VI- Autres étiologies

- Sarcoidose
- Panencéphalite sclérosante subaiguë
- Mongolisme, drépanocytose
- Interventions chirurgicales
- Grossesse

---

### VII- Déficits Immunitaires secondaires