

Les déficits immunitaires

P^r H. BOUAB

Maitre de Conférences "A" en Immunologie
HMRU Constantine
harounbouab@hotmail.fr

I. INTRODUCTION :

Un état d'immunité est le résultat de l'interaction de nombreux mécanismes spécifiques et non spécifiques. Les mécanismes non spécifiques font intervenir essentiellement le rôle de la peau et des muqueuses, de certaines substances chimiques, de celui du complément et des cellules phagocytaires. Les mécanismes spécifiques sont exclusivement le reflet de l'activité des lymphocytes T et B et de leurs produits.

Le défaut d'un mécanisme immunitaire qu'il soit spécifique ou non spécifique se traduit par une défaillance de la réponse immunitaire et de là, par des infections bactériennes, fongiques ou virales plus ou moins graves mais récidivantes.

Il est à distinguer :

- les déficits immunitaires primitifs (DIP) où le désordre fondamental est une réponse immunitaire insuffisante ou nulle aux différents stimuli antigéniques. La plupart des DIP sont des maladies génétiques.
- les déficits immunitaires secondaires : le déficit immunitaire peut être secondaire à certaines affections ou à certaines thérapeutiques.

II. SYMPTOMATOLOGIE :

Les circonstances de découverte sont variables :

- Le plus souvent, c'est à l'occasion d'infections graves et répétées.
- Après une vaccination à germes vivants (bécégite, poliomyélite).
- Parfois, des manifestations plus précoces caractéristiques de certaines entités (la tétanie néonatale du Di George, retard de chute du cordon ombilical du déficit en molécules d'adhésion...).
- Parfois au cours d'enquêtes familiales.

L'âge d'apparition de ces manifestations infectieuses, leur fréquence et leur gravité sont très variables.

Le type d'infection constatée peut faire évoquer plus volontiers un déficit ou un autre (déficit de l'immunité humorale, déficit de l'immunité cellulaire, déficit de la phagocytose ou de la bactéricidie). Mais ceci n'est qu'un élément d'orientation car il existe des cas intermédiaires et des formes intriquées dans lesquelles seuls les examens immunologiques permettent de définir avec précision l'anomalie en cause.

⇒ **Le déficit de l'immunité humorale** se manifeste par des infections dont les plus fréquentes sont celles des voies aériennes supérieures (sinusites, otites) et de l'appareil broncho-pulmonaire. Les conjonctivites, les infections cutanées et les septicémies sont aussi fréquentes.

Il s'agit surtout d'infections à germes pyogènes encapsulés et extracellulaires (Pneumocoque, streptocoque, méningocoque, hœmophilus, pseudomonas...).

⇒ **Le déficit de l'immunité à médiation cellulaire** entraîne surtout des infections virales graves (zona, rougeole mortelle) et des candidoses parfois extensives.

Les germes en causes sont surtout les germes intracellulaires stricts ou facultatifs (mycobactéries, salmonelles, Pneumocystis carinii, candida, les virus...).

C'est dans ce type de DI et surtout les DICS que peuvent survenir chez le nourrisson une bécégite mortelle, une vaccine généralisée ou des poliomyélites aiguë ou chronique après administration de vaccin vivant.

⇒ **Le déficit de la phagocytose ou de la bactéricidie** entraîne surtout des infections cutanées ou ganglionnaires, parfois pulmonaires ou hépatiques. Les germes en causes sont surtout le staphylocoque, les bactéries gram (-) et les levures.

III. DEFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE :

Les DIP résultent de l'incapacité de produire une réponse immunitaire de type humorale et/ou cellulaire, et constituent un éventail très vaste d'affections.

1. Déficiences de l'immunité humorale (déficit de développement ou de fonction des lymphocytes B) :

Les défauts de production complets ou partiels en immunoglobulines constituent les entités les plus fréquentes des déficiences immunitaires.

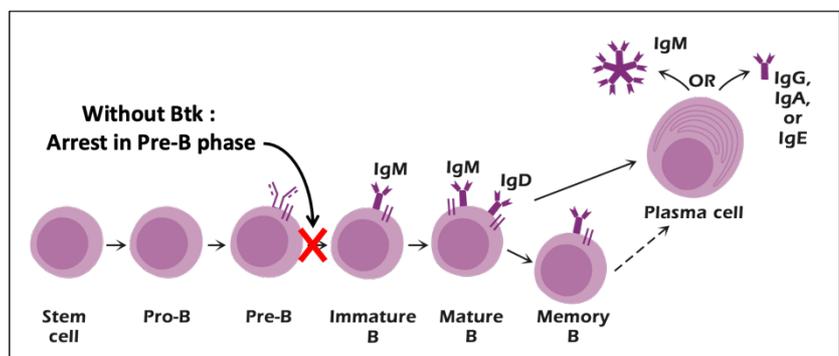
⇒ L'agammaglobulinémie liée au sexe = Maladie de Bruton :

C'est le premier déficit en immunoglobulines décrit (Bruton en 1952). Il correspond à un déficit pur en lymphocytes B dans le sang et les organes lymphoïdes et donc en plasmocytes responsables de la synthèse et la sécrétion d'immunoglobulines.

Le mécanisme de l'affection consiste en un trouble intrinsèque de la lignée B ; il s'agit d'un défaut de la différenciation des cellules médullaires pré-B en lymphocytes B matures. Ceci est dû à différentes mutations du gène XLA codant pour une protéine tyrosine kinase (btk) spécifique de lignée B et indispensable au développement des lymphocytes B.

La transmission est récessive liée au chromosome "X" et n'est observée donc que chez les garçons.

La maladie se révèle généralement entre le 3^{ème} et le 10^{ème} mois après la naissance (après la diminution des IgG maternelles). Les manifestations principales sont les infections bactériennes sévères et récidivantes à localisation essentiellement respiratoire.



Le traitement est substitutif par des gammaglobulines qui permettent une survie prolongée : les doses et la fréquence des perfusions doivent être adaptées de façon à maintenir un taux d'IgG > 5 g/l. chaque infection doit être traitée par une antibiothérapie précoce et adaptée.

NB : Environ 10% des agammaglobulinémies ne sont pas provoquées par des mutations du gène XLA. Leur transmission est autosomique récessive.

Diagnostic de la maladie de Bruton :

- Nourrisson de sexe masculin.
- Infections bactériennes sévères.
- IgG sériques < 2 g/l.
- Absence des autres classes d'Ig.
- Absence de cellules B circulantes.
- Immunité cellulaire normale.

⇒ Les hypogammaglobulinémies communes à expression variable (CVID) :

Il s'agit d'un groupe de maladies très hétérogènes. Il inclut des déficiences immunitaires congénitales ou acquises révélés vers l'âge de 2 à 3 ans, ou plus tard, chez des sujets ayant volontiers des antécédents familiaux d'anomalies immunitaires.

Le CVID se caractérise par un déficit d'intensité variable de la production de tous les isotopes d'immunoglobulines et est responsable d'infections sévères et fréquentes, des bronchiectasies, un syndrome de malabsorption digestive et parfois des stigmates biologiques d'auto-immunité. L'évolution peut être plus sévère quand il y a association à une affection maligne.

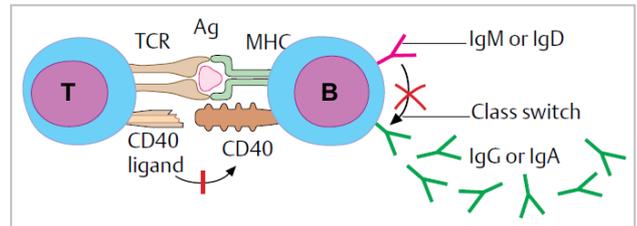
Le taux des immunoglobulines est abaissé, ce taux est variable d'un malade à un autre, et chez le même malade, d'une période à une autre. Le plus souvent, des lymphocytes B avec Ig de surface peuvent être détectés alors que le nombre de plasmocytes est diminué et on parle alors de trouble de la différenciation du lymphocyte B en plasmocyte.

⇒ **Le syndrome d'hyper IgM (Déficit en CD40L) :**

Ce syndrome est caractérisé cliniquement par des infections récurrentes à germes pyogènes et opportunistes et biologiquement par des taux très diminués d'IgA et d'IgG avec des taux normaux ou souvent élevés d'IgM.

Ce syndrome à transmission récessive liée au sexe est dû à différentes mutations du gène codant pour la molécule CD154 (=CD40L).

Cette affection illustre le rôle important de la coopération "Lymphocyte T/ Lymphocyte B" et surtout l'interaction CD40/CD40L pour la commutation isotypique (switch) qui est un processus au cours duquel un lymphocyte B réorganise les gènes des chaînes lourdes pour produire un Ac de même spécificité mais d'isotype différent.



⇒ **Les déficits sélectifs en Ig :**

⇒ **Le déficit sélectif en IgA :**

Ce syndrome est défini par une absence totale ou quasi-totale d'IgA sans déficit des autres classes d'Ig. C'est l'affection la plus fréquente des déficits immunitaires primitifs (1 cas /700 habitants). Il peut se voir de façon sporadique ou héréditaire.

De nombreux sujets atteints de déficit en IgA sont en parfaite santé ; c'est un déficit qui est donc le plus souvent asymptomatique. Certains malades présentent une sensibilité particulière aux infections surtout sinusiennes et respiratoires, d'autres ont une symptomatologie essentiellement digestive (diarrhée, malabsorption). L'association à des maladies auto-immunes est particulièrement fréquente chez ces sujets (polyarthrite rhumatoïde, syndrome lupique, dermatomyosite...).

On décèle souvent dans le sérum des Ac anti-IgA qui ont été incriminés dans la pathologie des chocs anaphylactiques observés chez certains malades après transfusion ou injection parentérale de gammaglobulines.

La pathogénie des déficits sélectifs en IgA semble liée à un trouble de la différenciation terminale des lymphocytes en plasmocytes sécrétant les IgA.

⇒ **Autres déficits sélectifs :** Le déficit total en IgG n'a pas été décrit, mais des déficits en certaines sous classes d'IgG ont été rapportées.

2. Déficiets de l'immunité cellulaire (déficit de développement ou de fonction des lymphocytes T) :

↳ **Le syndrome de Di George :**

Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, mais d'une embryopathie correspondant à une absence de développement des 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux. C'est un syndrome rare et caractérisé par :

- une aplasie thymique ou le plus souvent une hypoplasie importante,
- une absence des parathyroïdes (à l'origine du signe le plus précoce qui est la tétanie néonatale),
- des malformations de la face et du cœur.
- l'absence de lymphocytes T circulants, alors que le nombre de lymphocytes B est normal ou élevé.

Il y a une atteinte profonde de l'immunité cellulaire. Initialement, le taux des Ig est normal, mais la réponse humorale pour certains Ag est diminuée du fait de l'absence de la coopération lymphocyte T/lymphocyte B.

Le traitement fait appel à la greffe thymique pour les formes totales ou des injections itératives d'hormones thymiques pour les formes incomplètes ; en l'absence de traitement, la mort survient en quelques mois.

↳ **Le déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) :**

Le déficit en cette enzyme qui intervient dans le métabolisme des bases puriques retentit principalement sur le développement des lymphocytes T. Il en résulte une diminution du nombre et de l'activité des lymphocytes T.

↳ **Autres déficits en cellules T :** Déficit en CD25, Défaut d'expression des chaînes du CD3, ...

3. Déficiences immunitaires combinées sévères (DICS) :

Dans ce cadre sont regroupées les formes les plus sévères des déficiences immunitaires. Ils touchent de très jeunes enfants et ils ne sont pas compatibles avec une longue survie en dehors des cas de succès de greffes de cellules souches lymphoïdes.

Dès les 1^{ers} mois de la vie surviennent des infections à germes gram (+) et gram (-), des infections virales et fongiques et des diarrhées graves, parfois anémie hémolytique et thrombopénie.

L'hétérogénéité de ces syndromes est grande : plusieurs variétés peuvent en être distinguées en fonction de leur transmission génétique, des signes cliniques associées et surtout des mécanismes immunopathologiques incriminés qui sont principalement des anomalies de développement et de différenciation des lymphocytes T et B.

⊕ Le DICS lié au sexe :

Le plus fréquent des DICS, il est dû à des mutations du gène codant pour la chaîne gamma (CD132) commune aux récepteurs des cytokines ; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-15.

La maladie se caractérise par l'effondrement des lymphocytes T (par l'absence de l'action de l'IL-7) et des NK (par l'absence des fonctions de l'IL-15) et la présence en nombre normal ou élevé des lymphocytes B.

⊕ Le déficit en adénosine désaminase (ADA) :

Il s'agit d'un déficit en une enzyme du métabolisme des bases puriques, l'ADA, qui est nécessaire à la différenciation normale des lymphocytes alors que les cellules non lymphoïdes compensent ce déficit par la 5' nucléotidase. Ce déficit en ADA est transmis selon le mode autosomique récessif.

La maladie est caractérisée par une diminution importante ou absence des lymphocytes T, B et NK.

⊕ Le déficit en RAG1 et RAG2 :

L'anomalie est un défaut de réarrangement des gènes des immunoglobulines et du TCR causé par des mutations des gènes RAG1 et RAG2.

Les malades présentent des taux effondrés des lymphocytes T et B, les cellules NK sont normales.

⊕ Autres DICS :

⊕ Le déficit en JAK-3 : Très proche du déficit en CD132 car cette chaîne transmet le signal en activant la kinase JAK-3.

⊕ La dysgénésie réticulaire : Cette affection semble liée à un blocage de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique avec atteinte du développement des différentes lignées sanguines (lymphocytes T et B, granulocytes, et à un degré moindre les autres lignées).

⊕ Le syndrome de Wiskott Aldrich : Maladie génétique transmise selon le mode récessif lié au sexe. Elle se manifeste essentiellement par une thrombopénie, un eczéma et une immunodéficience.

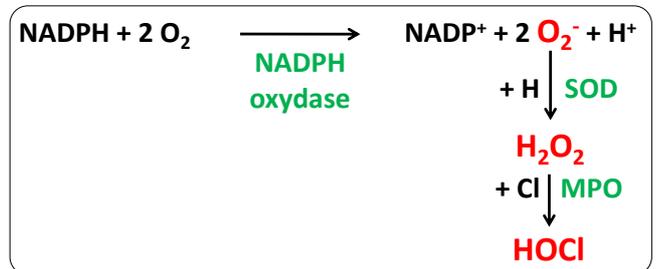
⊕ L'ataxie télangiectasie : De transmission autosomique récessive, cette affection est caractérisée par un Déficit immunitaire, Un syndrome cérébelleux et des télangiectasies muqueuses et cutanées.

IV. DEFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITE INNEE :

1. Déficits de la phagocytose ou de la bactéricidie :

➤ La granulomatose septique chronique :

C'est une incapacité des cellules phagocytaires à produire les radicaux libres oxygénés (O_2^- , H_2O_2 , ...) nécessaires à la mise à mort intracellulaire des organismes phagocytés ; ceci par déficit en NADPH oxydase. De transmission récessive liée au sexe, ce déficit entraîne des infections sévères et récidivantes aux germes (staphylocoques, BGN...) qui restent vivants au niveau des cellules phagocytaires avec formation de granulomes.



L'immunité cellulaire et humorale est normale, les polynucléaires et les macrophages ont une activité phagocytaire normale mais leur activité bactéricide est très diminuée.

La maladie se manifeste dès les premiers mois de la vie, par des infections fréquentes au niveau de la peau (pyodermite), des ganglions (adénite), des poumons et du foie. Une hépato-splénomégalie est habituelle.

Le traitement est représenté par une hygiène buccale et corporelle stricte et la prescription au long cours d'antibiotiques à pénétration intracellulaire. Il est possible aussi de réaliser une greffe de moelle osseuse.

NB : il existe des formes de granulomatose septique chronique qui peuvent affecter aussi bien les filles que les garçons, de transmission autosomique récessive, l'anomalie moléculaire en cause est différente.

➤ Le déficit en G6PD :

Cette affection se traduit par des manifestations infectieuses associées à une anémie hémolytique, du fait du déficit enzymatique dans les leucocytes et les érythrocytes. La transmission est liée au chromosome X.

➤ Le déficit en myéloperoxydase :

Il existe dans cette affection transmise sur un mode autosomique récessif, une fréquence importante d'infections à Candida, à staphylocoques et à d'autres germes. Le traitement est le même que dans la granulomatose septique chronique.

2. Déficits de la mobilité ou de l'adhérence des phagocytes :

➤ Le déficit en molécules d'adhésion:

Le déficit de l'une ou l'autre des molécules d'adhésion des leucocytes est responsable d'un défaut d'adhérence et de mobilité des leucocytes et phagocytes. Plusieurs déficits correspondant à des anomalies génétiques distinctes ont été décrits, le déficit le mieux connu est celui en LFA-1 (Leukocyte Function Antigen 1).

Le déficit en LFA-1 (LAD = Leukocyte Antigen Deficiency) se manifeste par des infections bactériennes sévères sans pus et avec hyperleucocytose. Les infections apparaissent dès la naissance et il existe fréquemment une omphalite et le signe le plus précoce est un retard de chute du cordon ombilical.

➤ Le syndrome de Chediak-Higashi :

Ce syndrome, transmis selon un mode autosomique récessif, associe des infections cutanées à répétition, une hépato-splénomégalie, des adénopathies et un albinisme partiel, cutané et oculaire.

L'activité des cellules phagocytaires, des cellules NK et des lymphocytes T est fortement diminuée.

3. Déficits en protéines du complément :

Les déficits héréditaires de chacune de ces protéines peuvent avoir des conséquences pathologiques. Les manifestations cliniques peuvent varier selon le déficit en cause (voir cours, le système du complément).

V. DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES :

Ils sont d'une très grande fréquence et touchent plus volontiers l'immunité cellulaire que l'immunité humorale ; leur physiopathologie est beaucoup plus complexe que celles des DIP.

- Les infections virales, bactériennes ou parasitaires sévères peuvent être la conséquence d'un déficit immunitaire, elles peuvent aussi en être la cause (le SIDA ++, la tuberculose, le paludisme,...).
- Plusieurs cancers s'accompagnent d'un déficit immunitaire qui est souvent majoré par les traitements anti-cancer.
- De nombreux traitements ont une activité immunosuppressive, cette activité est parfois délibérément recherchée pour le traitement de certaines maladies (traitement de certaines maladies auto-immunes, traitements immunosuppresseurs après transplantation pour prévenir le rejet...) ; dans d'autres cas, elle représente un effet secondaire (corticoïdes, chimiothérapie anti-cancéreuse...).
- Un déficit immunitaire peut être engendré par la malnutrition (kwashiorkor, marasme).

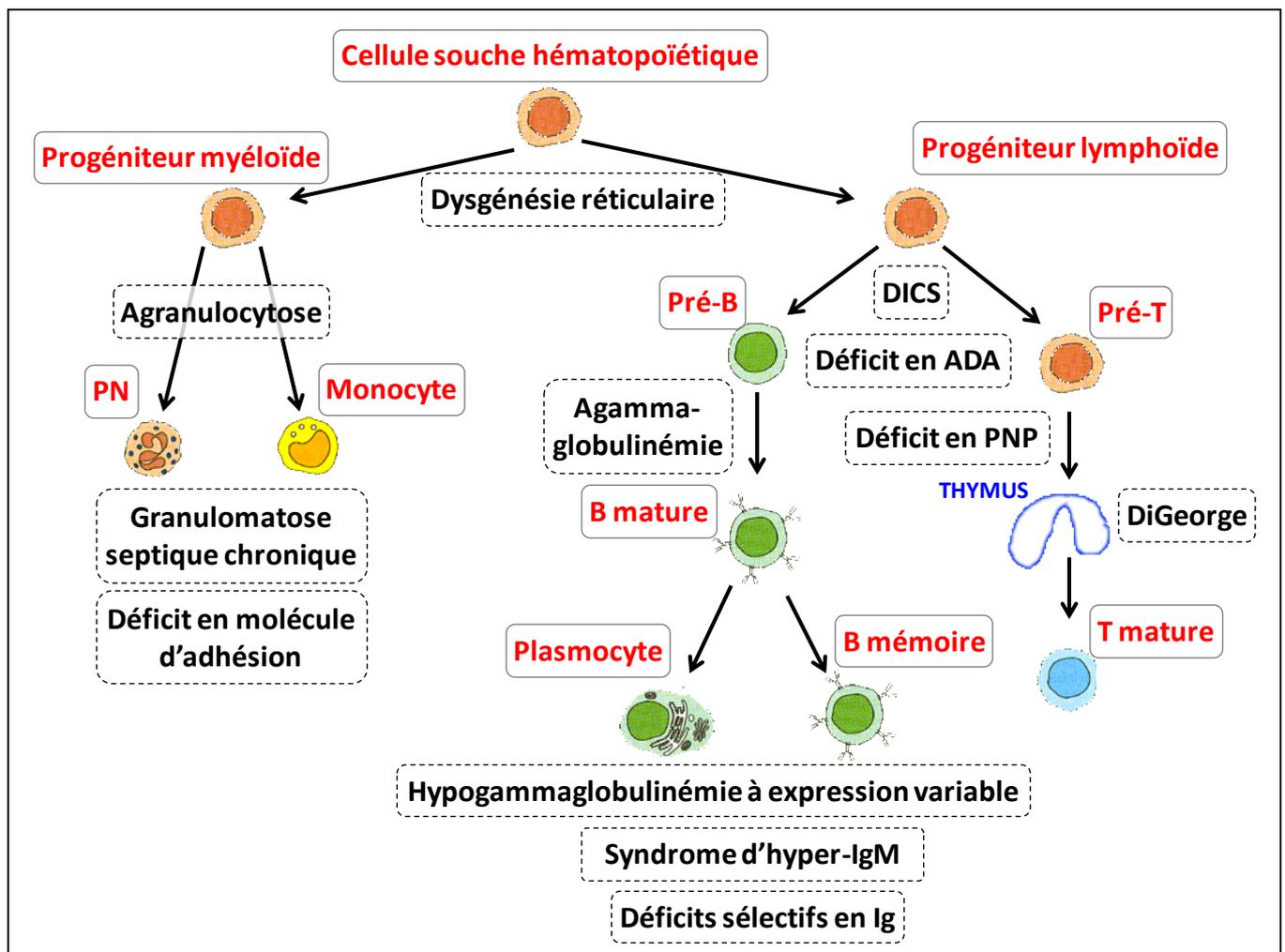
VI. EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES :

✓ **Tests d'orientation :**

- Electrophorèse des protéines sériques.
- Formule et Numération Sanguine,
- Tests cutanés,

✓ **Tests plus spécifiques :**

- Dosage des classes et sous classes des Ig,
- Dosages des protéines du complément,
- Numération des lymphocytes (T, B, NK),
- Tests fonctionnels (des lymphocytes T, de la réponse en Ac, de la phagocytose).



Les principaux déficits immunitaires primitifs