UE6 Immunologie

Mercredi 7 Mars, 13h30-15h30

Dr. David BOUTBOUL

RT Charles Ben Fradj

RF : Lucas Lefèvre

Cours 1 : Déficit Immunitaire Primitif

Introduction

A) Exclure les fausses pistes

B) Composantes du SI

C) Déficit immunitaire secondaire

I. Différents types d'infections révélatrices de déficit immunitaire

A) Infection opportuniste

B) Infection inhabituelle

C) Infection répétée

D) Infection sévère et pathologies auto-immunes

II. Sensibilité

A) sensibilité bactérienne

B)Sensibilité virale

C) Sensibilité fongique

III. Déficit immunitaire combiné variable (SCID)

IV. Déficits Immunitaires Communs Variables (DICV)

A) Généralité

B) Génétique

C) Cas clinique

Introduction

L'objectif de l'immunologie clinique est de chercher un déficit immunitaire (DI) sous jacent, ainsi, il faut identifier les situations qui peuvent révéler ce déficit et les explorer.

Avant toutes choses, il faut exclure certains cas qui peuvent être trompeur.

A) Exclure les fausses pistes

- Dans un contexte de dénutrition ou de réanimation prolongée, on observe fréquemment une hypoalbuminémie voire une hypogammaglobulinémie par des mécanismes inconnus. Il peut s'agir d'un déficit immunitaire, mais ce n'est pas forcément le cas, pour s'en assurer il faut contrôler ultérieurement cette hypogammaglobulinémie par une EPP. Dans la majorité des cas, on peut considérer que ce sont des anomalies biologiques qui sont réversibles et qui redeviendront normales lorsque le patient ira mieux.

- Il existe aussi des infections dites « peu rentables » comme des viroses respiratoires ou des angines répétées qui poussent les gens à se demander s' ils n'ont pas un déficit immunitaire sous jacent mais dans les faits, c'est très rarement le cas.

- Il faut se méfier des erysipèles et des infections urinaires qui sont souvent favorisés par une porte d'entrée locale mais également rarement révélateur d'un DI.

- Concernant la tuberculose, on est tous très exposé (métro, hôpital) mais pourtant certains la font et pas d'autres: on est pas tous égaux devant la tuberculose. Peut on suspecter un DI? Dans les faits, très peu de cas répondent à des causes génétiques. (On peut noter cependant qu'il est très fréquent de développer une tuberculose lorsqu'on a le VIH car il multiplie par 30-40 la probabilité de faire une tuberculose)

En règle générale, il y a un intérêt de questionner les cas familiaux mais pas les cas sporadiques.

B) Composantes du SI

On peut définir 2 pôles dans le système immunitaire:

- La Barrière épithéliale et les cellules non hématopoïétiques

- Le Système immunitaire hématopoïétique

Concernant le 1er pôle, on peut décrire différentes pathologies comme:

- Les bronchopathies chroniques, La mucoviscidose

- L'encéphalite herpétique: c'est une maladie de l'enfant infecté par HSV. On a un tableau de trouble du comportement, mais pas de méningite. A l'imagerie, on pourra voir une zone de nécrose temporale. Or, 95% de la population est infectée mais il y a peu d'infection à encéphalite: des études ont montré qu'à cause d'une mutation du gène TLR3 dans les cellules de la glie, elles ne parvenaient pas à produire certaines cytokines comme L'IFN.

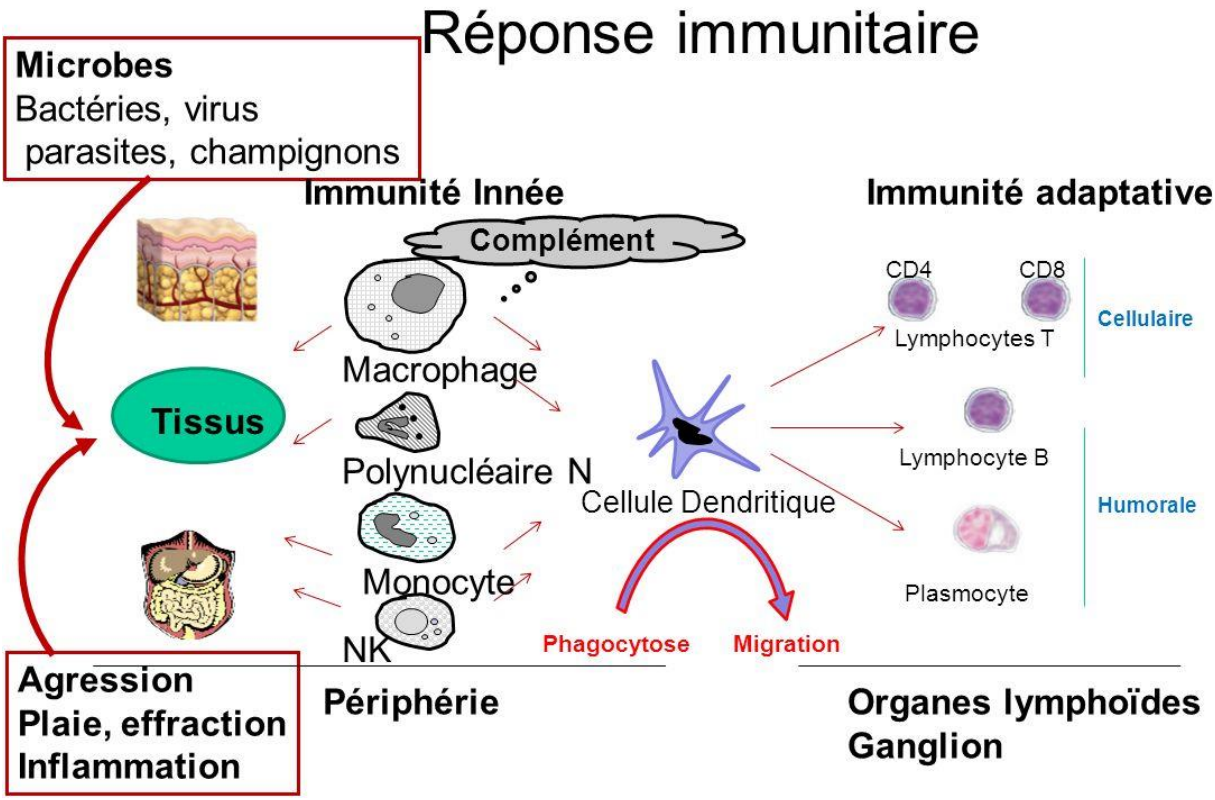
- L'épidermodysplasie verruciforme (gènes EVER) -qui est une maladie du kératinocyte et pas du SI hématopoïétique

- La papillomatose laryngée: il s'agit d'une masse laryngée qui est en fait des Lymphocytes+ lésions épidermiques avec HPV. Pourtant, on n'observe pas de lésion gyneco à HPV ni de verrues, il s'agit donc d'une maladie du larynx et pas une maladie systémique

- Les tumeurs du cavum à EBV: c'est une tumeur épithéliale à EBV. Il s'agit d'une maladie locale. La répartition géographique de cette pathologie et certaines hypothèses laissent penser que des agressions de la muqueuse par du poisson séché en Asie et la harissa en Afrique du nord favoriseraient ce type de cancer.

- La dyskinésie ciliaire primitive: les cils ne sont pas fonctionnels par des anomalies de la dynéine et le mucus s'accumule (ressemble à la muco) permettant des infections respiratoires récidivantes. Il existe une forme syndromique familiale, le diagnostique repose sur une analyse du génome ou une étude fonctionnelle des mouvements des cils.

Concernant le système immunitaire « hématopoïétique », je vous mets ce schéma rappel:



C) Déficit immunitaire secondaire

Avant d'évoquer un DI primitif, il faut se demander s'il ne s'agit pas d'un déficit immunitaire secondaire.

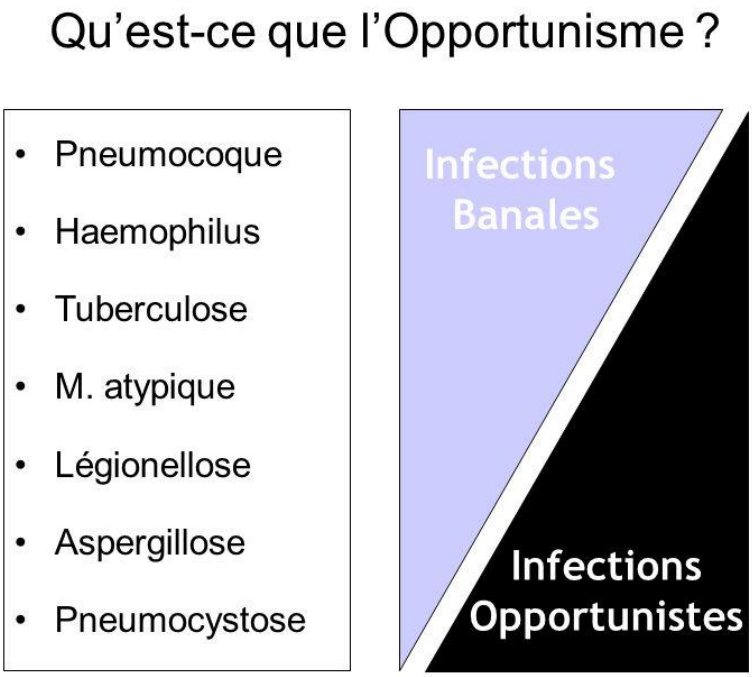
Un DI secondaire est un DI acquis au cours de la vie par exemple:

- le VIH
- L'Immunosuppression iatrogène
- Les hémopathies lymphoïdes HD/AITCL/ATLL/LLC/ HCL
- L'Asplénie (pas de rate)
- La Sarcoïdose

I. Différents types d'infections révélatrices de déficit immunitaire

Quand évoquer un déficit immunitaire devant une infection?

A) Infection opportuniste



Une infection opportuniste peut survenir dans un contexte de DI comme le SIDA, on considère que lorsque les CD4 ≤ 200/mm3, des infections comme la candidose oesophagienne, la cryptoccocose, la

cryptosporidiose, les pathologies à CMV, le kaposi (association VIH + HHV8), des infections à mycobactéries atypiques ou encore des pneumocystoses peuvent survenir. L'observation de ces maladies oriente donc vers un DI.

La difficulté réside dans la zone grise entre les infections banales et opportunistes: les infections inhabituelles.

B) Infection inhabituelle

Ce ne sont ni des infections opportunistes, ni des infections banales. Exemple:

- les bactéries pathogènes *intracellulaires (?)* qui signent souvent une anomalie de la phagocytose chez les PNN ou les macrophages.
- Le Zona: s'il est multimétamérique, que le patient est jeune (moins de 40 ans) et que la sérologie VIH est négative, on peut évoquer un DI: dans ce cas, il faudra doser les LT 4 et faire des cultures où ils seront stimulés pour voir s'il n'y a pas un déficit qualitatif. C'est une maladie rare, la prévalence est de 20 cas pour 10^5 personnes.

C) Infection répétée

Le premier réflexe à avoir lorsqu'un patient est sujet à des infections répétées est de les documenter à travers les comptes rendus d'hospitalisation ou le carnet de santé.

Cette documentation doit comporter:

- les caractères sémiologiques: les caractéristiques de l'infection, le nombre d'infections par an, le caractère fébrile, la nécessité de recourir à des antibiotiques, la récidive à l'arrêt du traitement, la durée d'évolution, et le retentissement socio-professionnel

- les caractères microbiologiques

Parmi ces infections, on retrouve les Infections respiratoires (otites, sinusites, bronchites, pneumopathies) Pneumocoque, Haemophilus Influenzae, Giardiase, Campylobacter

On doit alors rechercher les signes d'un déficit de LB + un déficit en gama globuline. Cette recherche peut s'effectuer par une EPP + un dosage pondéral pour voir le type de gamma globuline déficitaire.

Ces infections peuvent être le signe de différentes maladies comme:

- L'Agammaglobulinémie, ou maladie de Bruton, qui correspond à la mutation BTK(tyrosine kinase), c'est une mutation des chaînes lourdes mu, lamba 5, Iga/Igb, BLINK. C'est une maladie liée à l'X qui se déclare vers 9 mois ou 1 an car avant les Ig de la mère protègent l'enfant.

- Le syndrome hyper IgM: mutation du CD40L (lié à l'X) déficit humoral et cellulaire CD40, AID, UNG

- Déficit en sous classe (IgG2, IgG4, IgA), fréquence déficit IgA: 1/600

D) Infection sévère et pathologies auto-immunes

1) Infections bactériennes

Les infections bactériennes peuvent révéler un déficit immunitaire sous jacent:

les pneumopathies, septicémies et méningites à pneumococcie	• déficit de l'immunité humorale • déficit des fractions C2/C4 du complément • une asplénie fonctionnelle
salmonellose, d'infection extradigestives, disséminées	• déficit en IL12/IL12R

2) Infections virales

HPV avec des condylomes très nombreux et extensifs	• Déficit T
EBV	• MNI fatale • Syndrome de Purtilo • Muta3ons SAP/XIAP

3) Infections fongiques

• Dermatophytose profonde, atteinte extensive, sous-cutanée, atteinte méningée possible • Infections invasives à Candida avec atteinte méningée	Défauts de CARD9

Dans tous les cas, il existe un réel intérêt de mener des enquêtes familiales et de réaliser des arbres généalogiques.

4) Pathologies auto-immunes

Auto-immunité: • Cytopénies auto-immunes • PEA type 2 • Polyarthrite, Sjögren, lupus	• Défaut d'apoptose • Défaut de régulation T
Prolifération lymphoïde: • Granulomatose • Hyperplasie folliculaire • HyperCD8 • Prolifération EBV+ • Lymphome	• Défaut d'apoptose • Défaut de répara3on de l'ADN
Anomalies développementales:	• Délétion de gènes contigus Anomalie d'une protéine ubiquitaire

• Syndrome poly-malformatif • Dysmorphie • Anomalies dentaires • Retard mental	Défaut de réparation de l'ADN

II. Sensibilité

A) sensibilité bactérienne

Les sensibilités aux différents pathogènes sont variables d'un individu à l'autre, ainsi, dans certaines situations de sensibilité importante, on est tenté de les expliquer avec un déficit immunitaire.

On peut définir 3 grands axes:

- Le déficit humoral quantitatif et/ou qualitatif
- CGD, syndrome de Job (déficit phagocytaire)
- Le déficit en fragments terminaux du complément (C5-C9, properdine)

Un déficit humoral quantitatif et/ou qualitatif est mis en évidence majoritairement par les infections respiratoires (otites, sinusites, bronchites, pneumopathies), le pneumocoque, Haemophilus Influenzae, Giardiase, Campylobacter.

En cas de méningite à répétition et de cas multiples dans la famille, on peut suspecter un déficit en fragments terminaux du complément (C5 à C9, properdine). En effet, le complexe d'attaque membranaire permet de se débarrasser du méningocoque. Le diagnostique est établit par dosage des fragments du complément et par un test fonctionnel au CH50 (complément hémolytique à 50%, cf TD 2).

CGD, syndrome de Job

Les infections cutanées (furonculose, hypodermite, abcès) et des infections à pyogenes (abcès cutanés, peri-orificielles, aspergillose) peuvent révéler des déficits phagocytaires ou des neutropénies:

- déficits quantitatifs: Agranulocytose de Kostmann (HAX1), Schwachman-Diamond (SDBS), ELA2
- déficits qualitatifs: **Granulomatose septique chronique** (NADPH oxydase) liée à l'X Chédiak-Higashi (défaut lysosome: LYST)

Le diagnostique sera apporté par des tests quantitatifs (NFS) ou qualitatif: DHR qui explore le phagolysosome. Le DHR consiste en l'incorporation in vitro d'un colorant sur les bactéries en contact avec les cellules du malade: normalement le colorant est dissout dans le phagolysosome mais en cas d'anomalie, il ne sera pas dégradé.

B) Sensibilité virale

Un déficit T rend plus susceptible aux récurrences herpétiques à HSV1 et HSV2, à HPV, aux verrues vulgaires ou planes, à la condylomatose ou aux carcinomes épidermoïdes. Ici, les notions de récidive ou de guérison à l'arrêt des traitements sont très importantes. En effet, des récidives systématiques orientent vers un DI.

Remarque: les verrues vulgaires sont parfois associées aux DI mais les verrues planes sont toujours associées aux DI: elles sont plus difficiles à détecter et nécessitent un examen dermato minutieux.

C) Sensibilité fongique

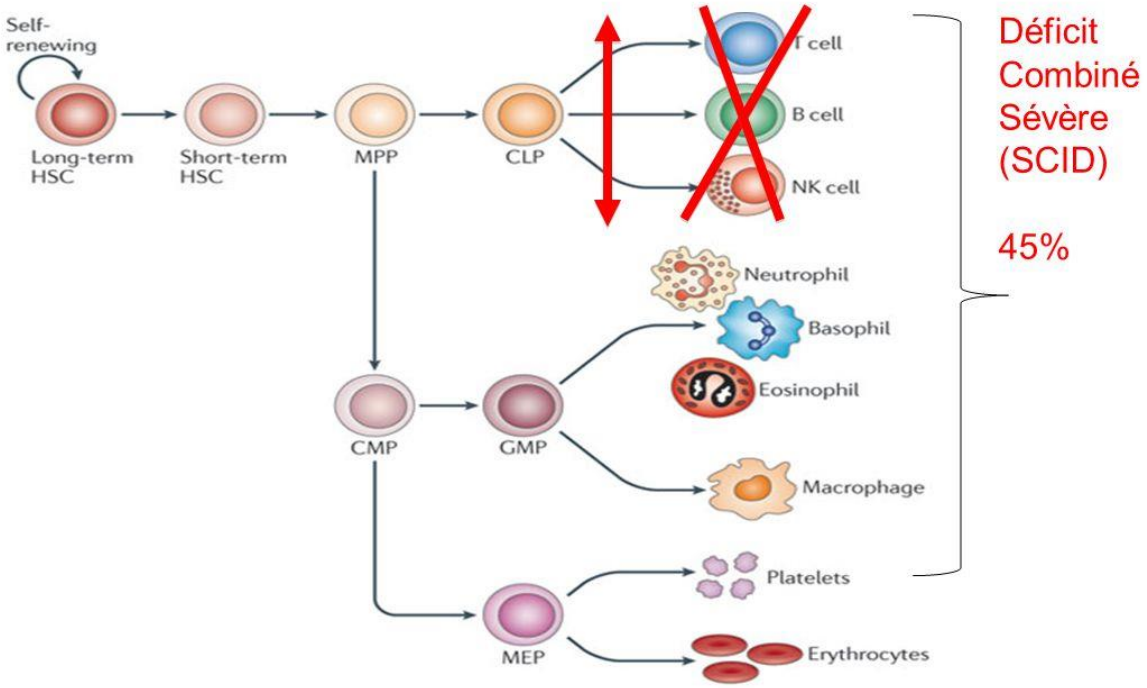
En cas de déficit en LT, les malades peuvent être atteint de CMC = Candidose cutanéo-muqueuse chronique, il peut s'agir d'un défaut Th17 au niveau de leur différenciation (STAT3, STAT1 GOF) et qui les empêche de remplir leur rôle comme la production d'IL17 ou encore une production d'auto-anticorps anti-IL17.

III) Déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

Les SCID sont des déficits observables chez les nouveaux nés et dans premières années de la vie. Ils sont caractérisés par une absence de LT et il y a un nombre variable de NK et de B.

C'est une pathologie rare mais sévère dont le diagnostic urgent à poser en raison des multiples infections opportunistes dont ces enfants peuvent souffrir. Un mode de révélation classique est la pneumocystose d'un enfant de 6 mois.

La prévalence des SCID est de 1 cas sur 10^5 à 10^6 personnes. (le prof a pas été très précis)



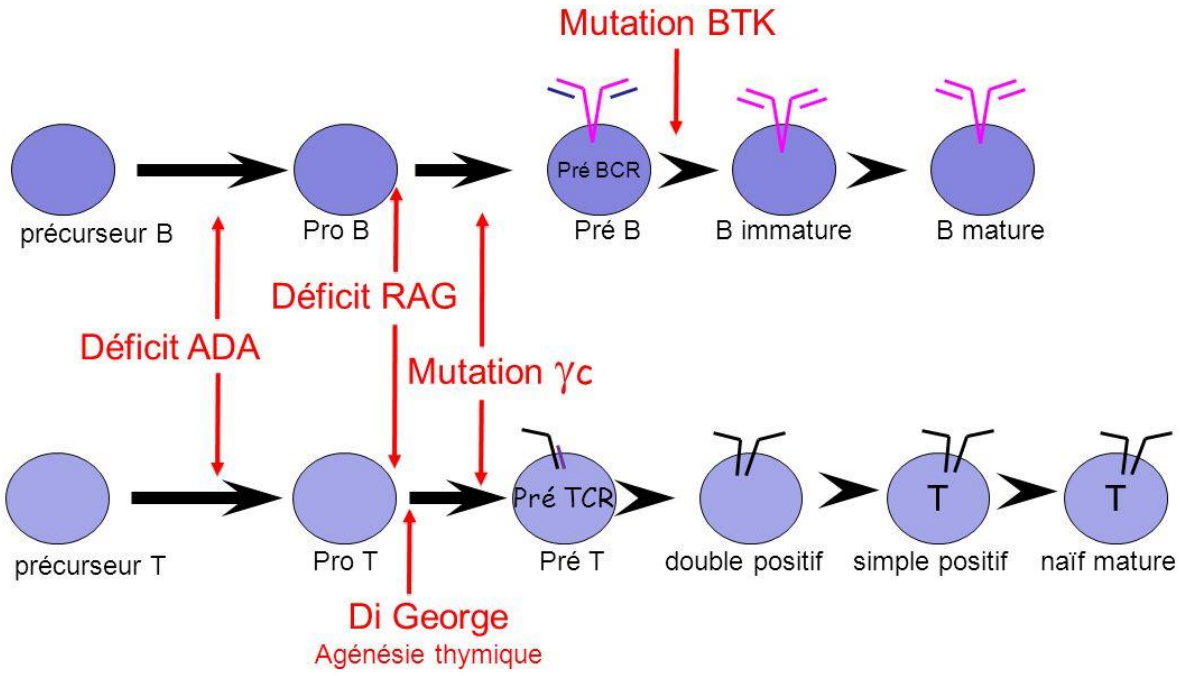
Système Immunitaire: Les acteurs

La prise en charge consiste à mettre ces enfants en isolement protecteur (enfant bulle) et à faire une greffe de moelle.

Remarque: la norme du nombre de Lymphocyte est différente chez le nouveaux né et le nourrisson:

ils doivent avoir 4000 Lympho minimum (chez l'adulte compris entre 1.500 et 4000).

Parmi les SCID, on peut en détailler plusieurs:



- Le déficit ADA: il s'agit d'une maladie récessive où une enzyme présente chez les lymphocytes est déficitaire il y a une accumulation de produits toxiques en amont qui sont néfastes pour les LB, LT et NK. Ainsi on a aucun lymphocyte de chaque catégorie à la cytométrie en flux (rappel B: CD19 / T: CD3 / NK: CD16 et CD56). Les enfants sont donc T-/B-/NK-
- Un déficit en RAG: c'est un gène qui permet de constituer le répertoire des récepteurs B et T. Ainsi les enfants n'ont pas de B ni de T mais leurs lymphocytes NK sont normaux: T-/B-/NK+. C'est une maladie récessive.
- La mutation gamma c touche le récepteur à l'IL-2 qui est commun à d'autres CytoK comme IL7, IL21 et IL15. On retrouve une anomalie du développement des LT, NK et LB. Les patients ont quand même quelques B car il existe une molécule qui compense cette mutation dans ces cellules. Ils sont donc T-/B+ NK-. C'est maladie de l'X
- La maladie de di Georges: on a une anomalie du thymus et du développement.

IV. Déficits Immunitaires Communs Variables (DICV)

A) Généralité

Les déficits immunitaires communs variables (DICV) constituent une catégorie de maladie du système immunitaire le plus souvent retrouvé chez l'adulte où on met les DI non diagnostiqués, c'est une sorte de "fourre tout". On retrouve entre autres, l'hypogammaglobulinémie primitive (< -2 DS IgG + déficit IgM et/ou IgA, défaut de réponse vaccinale/ isohémagglutinine ou défaut de cellules B mémoires)

La prévalence est de 1 cas sur 20 000 habitants (H = F) et on observe une hétérogénéité clinique, biologique et génétique.

Les hypogamma peuvent avoir des causes très hétérogènes mais on distingue 2 grands mécanismes:

- soit par une perte excessive, exemple: cause nephrogène identifiable sur une BU
- une entéropathie exsudative avec une perte par le tube digestif qui est généralement associée à des diarrhées
- brulure étendue
- par un défaut de production à travers une agression du plasmocyte par des médicaments immuno suppresseur ou anti épileptique

La survie des DICV a beaucoup augmentée depuis les années 70 pour 2 grandes raisons, une antibiothérapie plus efficace et les transfusions d'Ig en IV. Malgré ces améliorations, on remarque que certains patients ont une espérance de vie moins grande et ont des pathologies supplémentaires. (patients avec infections seules 60 ans/ puis avec pathologies en + : 50ans).

Remarque: chez ces patients la substitution par Ig n'est pas efficace.

Les pathologies de ces patients sont très variées et peuvent être auto-immunes, respiratoires, digestives et hépatiques. Ils peuvent aussi développer des lymphomes.

Manifestation auto-immune:

- Cytopénies auto-immunes, Précoces (PTI, AHAI), Bonne réponse au Rituximab
- Vitiligo
- Thyroïdite
- Pseudo -Biermer, Sjögren, PR

Manifestations Respiratoires:

- DDB, Fréquente, précoce, et avec une aggravation malgré la substitution
- GLILD, Pneumopathie lymphoïde interstitielle et Granulomatose
- Bronchiolite folliculaire

Manifestations Digestives:

- Atrophie villositaire (pseudo-Maladie Coeliaque) avec malabsorption
- Infections à Giardia, campylobacter, salmonelle
- Hyperplasie lymphoïde / granulome
- Colite inflammatoire (pseudo-MICI)
- Gastrite atrophique (pseudo-Biermer)

Manifestations Hépatiques:

- Hépatopathie chronique avec HTP, Tardive et Sévère
- Hyperplasie Nodulaire Régénérative (HNR), Hépatopathie lymphoïde interstitielle et Granulomatose
- Hyperplasie lymphoïde / Granulome

Les Lymphomes:

- Lymphomes du MALT
- LNH
- Lymphomes de Hodgkin Tardifs, associés ou non à EBV

B) Génétique

Le DICV est il une maladie « Caucasienne » 2 études ont été réalisées :

- Cohorte de New York (Cunningham-Rundles, 1999) – 4 afro-americains / 248 patients
- DEFI french study: sur les 252 patients, il y avait 228 caucasiens soit 90% des patients pour 18 d'Afrique du Nord (8% des patients) (Moyen-Orient: 3 (tous consanguins) – Noir ou métis: 3)

Les enquêtes familiales et génétiques ont pu mettre en avant un lien dans 20% des cas.

Cependant, on ne retrouve de gène en cause que dans 5% des cas (identifiés): Absence d'expression d'une molécule, transmission majoritairement AR. Ces résultats laissent à penser que la majorité des DICV sont sûrement multigéniques.

C) Cas clinique

Fièvre prolongée chez un patient de 25 ans

Antécédents

• 5 Fausses couches chez la mère, un frère aîné en bonne santé

• Retard mental inexpliqué (sans complication obstétricale ni périnatale) avec niveau scolaire de 5ème. Caryotype normal en 2007

• Dysmorphie faciale

• Sténose laryngée sous glottique congénitale, opérée à l'âge de 20 mois

• Hernie inguinale bilatérale opéré

. • Rein unique gauche

Histoire de la maladie

• Deux épisodes de sinusite maxillaire et deux épisodes de pneumopathie entre l'âge de 15 et 20 ans.

• Diagnostic d'un déficit humoral primitif en sous classes d'immunoglobulines (IgG2, IgG4) en 2004

• Début d'une substitution en Ig par voie sous cutanée en 2009

• Présence d'une splénomégalie (5 cm sous le rebord costal) au diagnostic de DIP, sans autre syndrome tumoral, de taille stable entre 2004 et 2014

Fièvre à 39°évoluant depuis 3 semaines

• Pas de sueurs nocturnes ni d'AEG

• Splénomégalie stable

• Hémogramme normal

• CRP 71 mg/L, LDH 3N

• ECBU stérile

• Pas de réponse à J21 d'Augmentin

Biopsie masse médiastinale sous scanner

• Lésions granulomateuses épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose

• Parenchyme ganglionnaire d'architecture conservée

• Colorations et cultures microbiologiques négatives

REMISSION SPONTANEE DES LESIONS SUR 8 SEMAINES

On a donc une association entre un syndrome malformatif et un déficit immunitaire primitif. On décide alors de faire une Analyse CGH. Bilan, on retrouve une délétion mono-allélique 22q11, signalant qu'il s'agit d'un syndrome de Di George.

Remarque: Fréquence de la maladie: 1/4000, il s'agit d'une mutation de novo dans 80 % des cas.

C'est un syndrome cardio-velo-facial associé à un déficit immunitaire d'intensité variable (hypoIgM-CID)

En conclusion: on est un DICV jusqu'au moment où on trouve un diagnostique.