

UE90

Déficits immunitaires héréditaires

(ou primitifs)

15 avril 2024

Supports de cours complémentaires : cours/ED immunologie L3 UE25 et UE217

Sylvie Chollet-Martin et Aude Gleizes

Défenses immunitaires anti-infectieuses

1^{ère} ligne de défense

- . Peau
- . Muqueuses
- . Flore saprophyte...

Déficits immunité innée



2^{ème} ligne de défense

- . Phagocytes : neutrophiles, macrophages
- . Inflammation et fièvre
- . Médiateurs antimicrobiens dépendant ou non de O₂
- . Complément

3^{ème} ligne de défense

- . Lymphocytes spécifiques B et T
- . Anticorps



Déficits immunité acquise

Rappels sur l'immunité innée

Mécanismes d'activation cellulaires immédiats consécutifs à la fixation des micro-organismes sur les cellules :

- . Activation du complément
- . Recrutement des phagocytes
- . Reconnaissance des pathogènes par les phagocytes
- . Opsonisation et phagocytose
- . Destruction de l'agent pathogène par des mécanismes dépendants ou non de l'oxygène
- . Libération de cytokines
- . Entretien de la réaction inflammatoire



Nécessité absolue de cette succession d'étapes

Rodolphe est un **jeune garçon de 4 ans** menant une vie citadine normale. Il présente cependant de fréquentes **infections cutanées** de résolution facile, et se plaint de **douleurs abdominales** régulièrement. Ces dernières ont motivé une exploration poussée et la coloscopie a mis en évidence des granulomes au niveau du colon sans étiologie évidente ; un diagnostic de **colite inflammatoire** a donc été posé.

Cependant, depuis 2 mois, le tableau infectieux semble se majorer car Rodolphe a présenté un **abcès cutané à staphylocoque** qui a nécessité un drainage chirurgical, et un **tableau infectieux pulmonaire aigu sévère** nécessite une hospitalisation ce jour. Rodolphe est fébrile, dyspnéique ; l'imagerie thoracique (radio et scanner) est évocatrice d'une **infection fongique**.



L'interrogatoire familial apprend que Rodolphe est le dernier enfant d'une fratrie de 3 enfants en bonne santé ; il a **deux sœurs** de 8 et 13 ans.

Son **père** n'a pas de problème de santé particulier.

Sa **mère** est simplement suivie pour de petites anomalies cutanées de type lupique non explorées.

Un **oncle maternel** de Rodolphe est décédé d'une infection foudroyante non étiquetée dans sa petite enfance.



Les résultats des examens biologiques de Rodolphe lors de son admission à l'hôpital pour son infection pulmonaire sont les suivants :

NFS : hyperleucocytose à neutrophiles, le reste est normal.

IgG, A, M et E normales.

Sérologies anti-diphtérie, tétanos et pneumocoque : normales



Etude du **complément** :

- . CH50 : normal
- . C3, C4 : normaux



Etude des neutrophiles :

- . étude de la **migration** spontanée et en réponse à des chimioattractants normale
- . expression normale de la **$\beta 2$ intégrine** CD11b/CD18 (molécule d'adhérence)
- . **explosion oxydative effondrée par deux tests différents** (test de dépistage au nitro bleu de tétrazolium ou NBT, et test à la dihydroethidine par cytométrie en flux)



Question 1

Commenter les données cliniques et biologiques de Rodolphe

Question 1

Commenter les données cliniques et biologiques de Rodolphe

Réponse:

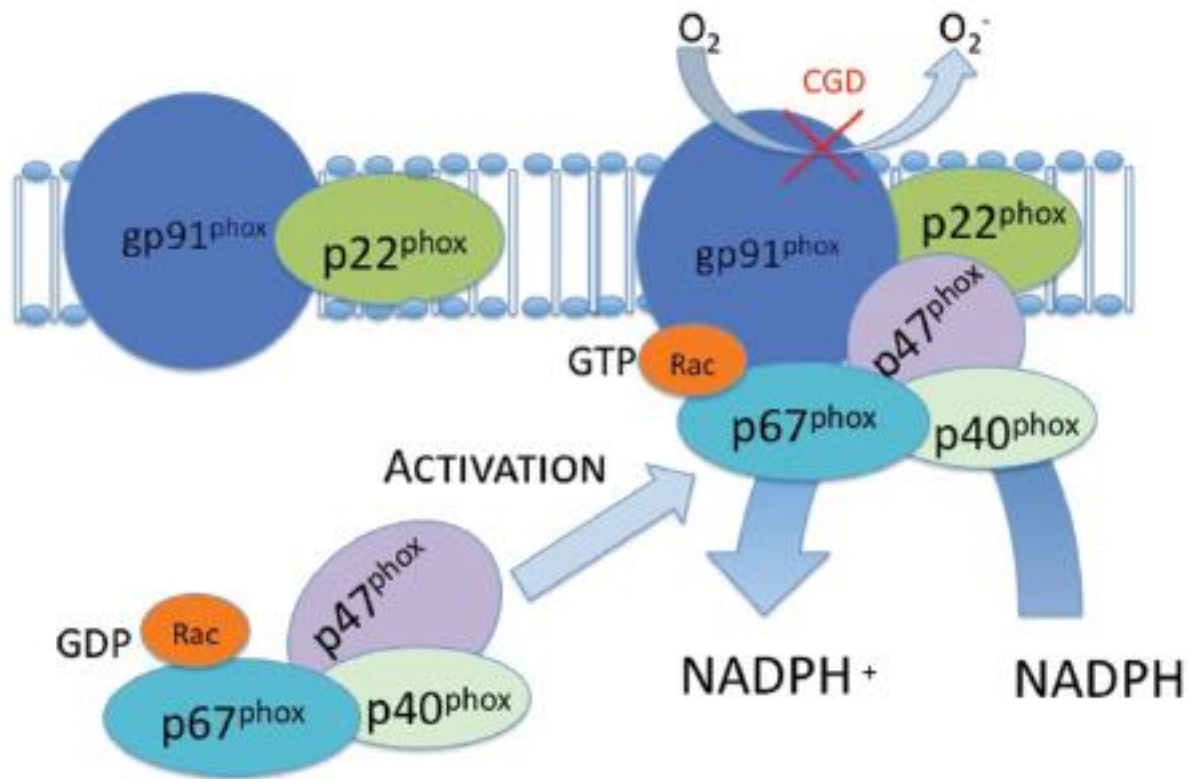
- Il s'agit d'un jeune garçon présentant un tableau **d'infections bactériennes à répétition parfois sévères**, et ce jour, une suspicion d'infection fongique grave. Sa colite inflammatoire doit être notée même si elle ne fait pas partie des critères diagnostiques
- L'histoire familiale peut faire évoquer une **transmission héréditaire** d'une susceptibilité aux infections chez les hommes
- Ces éléments cliniques et familiaux permettent donc de faire l'hypothèse d'un **déficit immunitaire primitif (DIP)**, sans présager de son mécanisme immunologique
- L'exploration biologique permet d'**exclure un DIP de l'immunité adaptative** car le nombre de lymphocytes est normal, la concentration circulante en Ig G, A et M est normale et les réponses vaccinales sont normales (cf autres cas cliniques). L'augmentation des PN est due à l'infection en cours.

- Il est donc nécessaire d'évoquer l'existence d'un **DIP touchant l'immunité innée**
- Un déficit dans la voie du complément est écartée car l'exploration de base est normale.
- Il faut donc réaliser une exploration fonctionnelle des **polynucléaires neutrophiles** (PN), ce qui a été fait. La migration des PN *in vitro* ainsi que l'expression de la $\beta 2$ intégrine par cytométrie en flux sont normales ce qui exclut une anomalie héréditaire dans cette fonction d'adhérence et de migration (cf quelques détails sur ces maladies plus loin)
- Il est donc logique d'évoquer une anomalie fonctionnelle de l'**explosion oxydative** des PN. La stratégie d'exploration ci-dessous a été réalisée et a confirmé cette anomalie.

. **Dépistage** : réduction du Nitro Bleu de Tétrazolium

. **Confirmation** : quantification des Formes Réactives de l'Oxygène (FRO)

- **chimiluminescence**
- **cytométrie en flux par le test de la dihydrethidine (H₂O₂)**

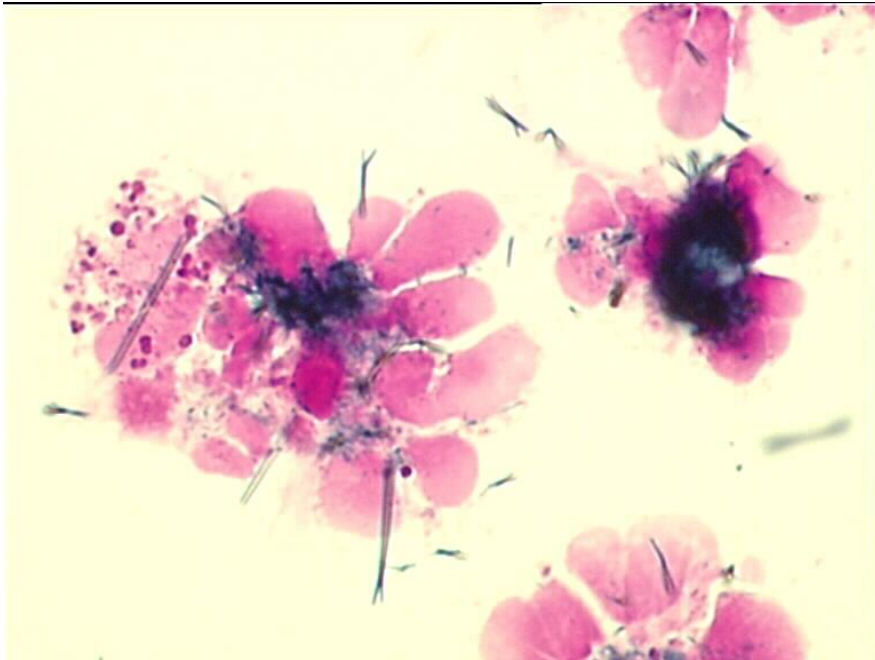


Une diminution ou une absence totale d'explosion oxydative est fortement évocatrice d'une anomalie de l'enzyme NOX2 (NADPH-oxydase) qui permet la production des FRO à partir de l'O₂

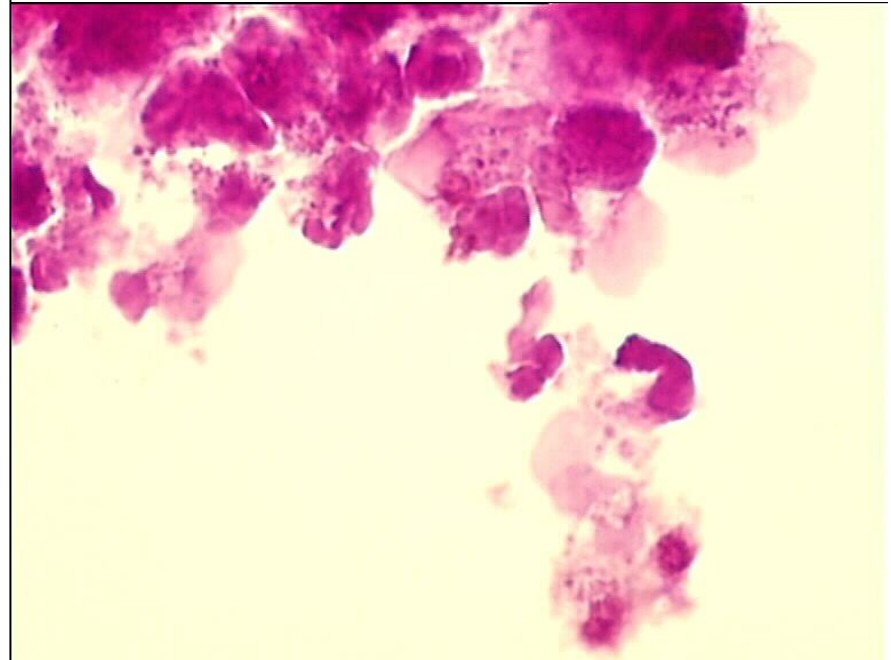
Test de réduction du nitro-bleu de tétrazolium (NBT)

Sang total + bactéries + NBT $\longrightarrow$ activation de la NADPH-oxydase
 $\longrightarrow$ grains noirs de formazan

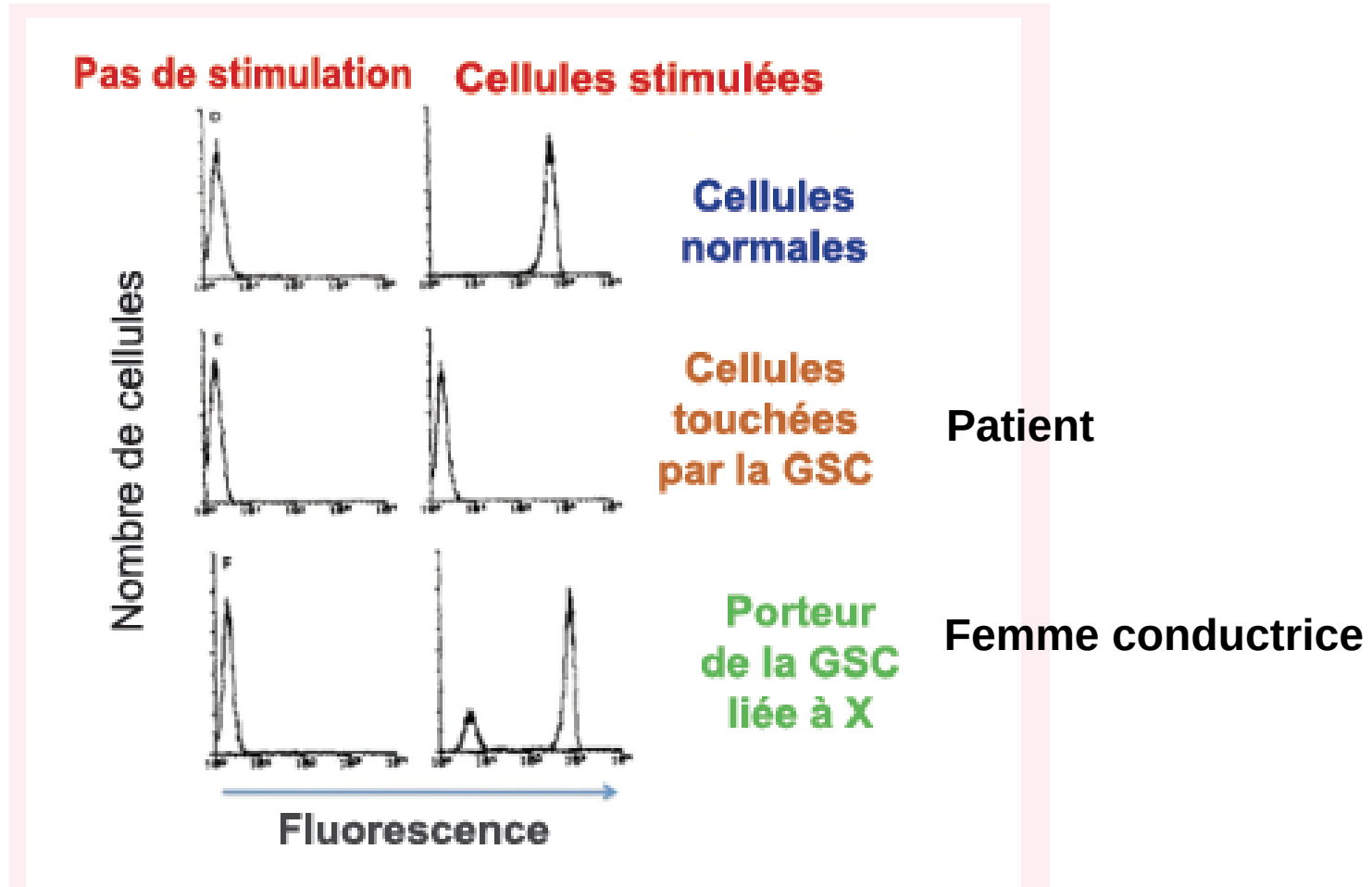
Témoin : explosion oxydative normale



CGD



Etude par **cytométrie en flux** de la **production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)** par les neutrophiles à l'aide d'un marqueur fluorescent (dihydroethidine par exemple)



Question 2

Quels examens biologiques/génétiques supplémentaires proposez-vous afin d'aller plus en avant sur le diagnostic ?



Stratégie diagnostique :

. *Dépistage : réduction du Nitro Bleu de Tétrazolium*

. *Confirmation : quantification des FRO*

- *chimiluminescence*

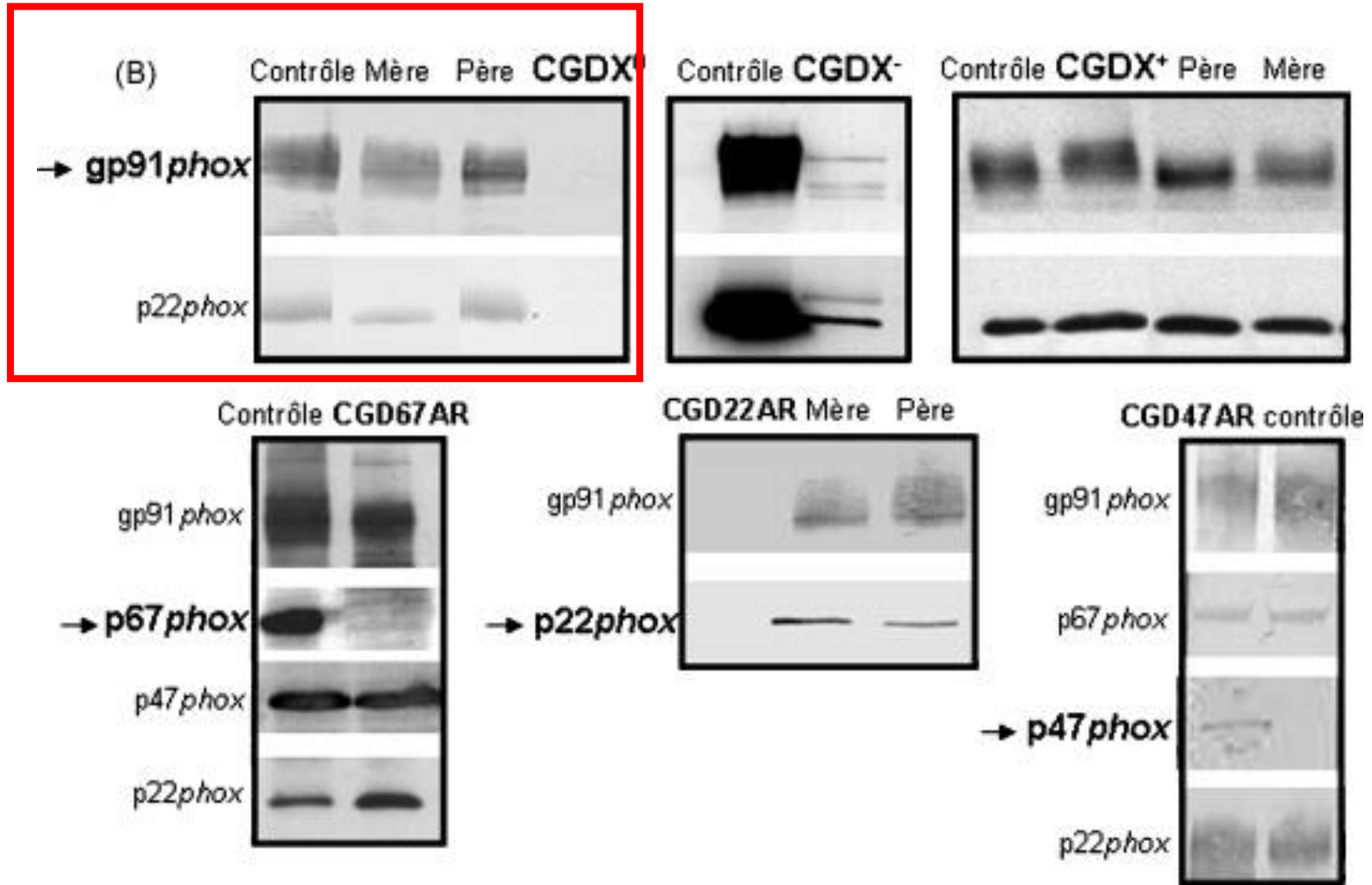
- *cytométrie en flux par le test de la dihydrethidine (H₂O₂)*

. Analyse des composants de la NADPH-oxydase (NOX2) par **western blot** : mise en évidence du composant absent

. **Séquençage du gène** correspondant et recherche de mutation

Analyse par western-blot des composants de la NADPH oxydase

Résultats de Rodolphe



Question 3

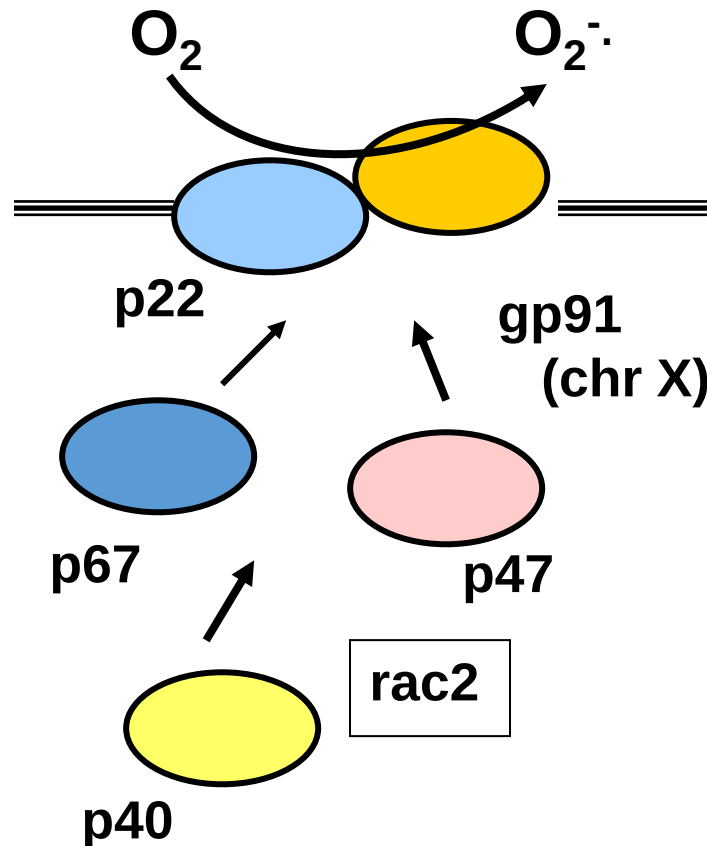
Quel est le **diagnostic** probable de Rodolphe ?

La **forme clinique** de sa maladie est un peu **atypique** ; pourquoi ?

Quel est selon vous le **mode de transmission** de la maladie de Rodolphe à la vue de l'histoire familiale qui est rapportée ?



Rodolphe est atteint d'une **Granulomatose Septique Chronique (CGD)**, acronyme anglais utilisé) avec déficit de production du composant gp91phox de la NOX2, codé sur le chromosome X.



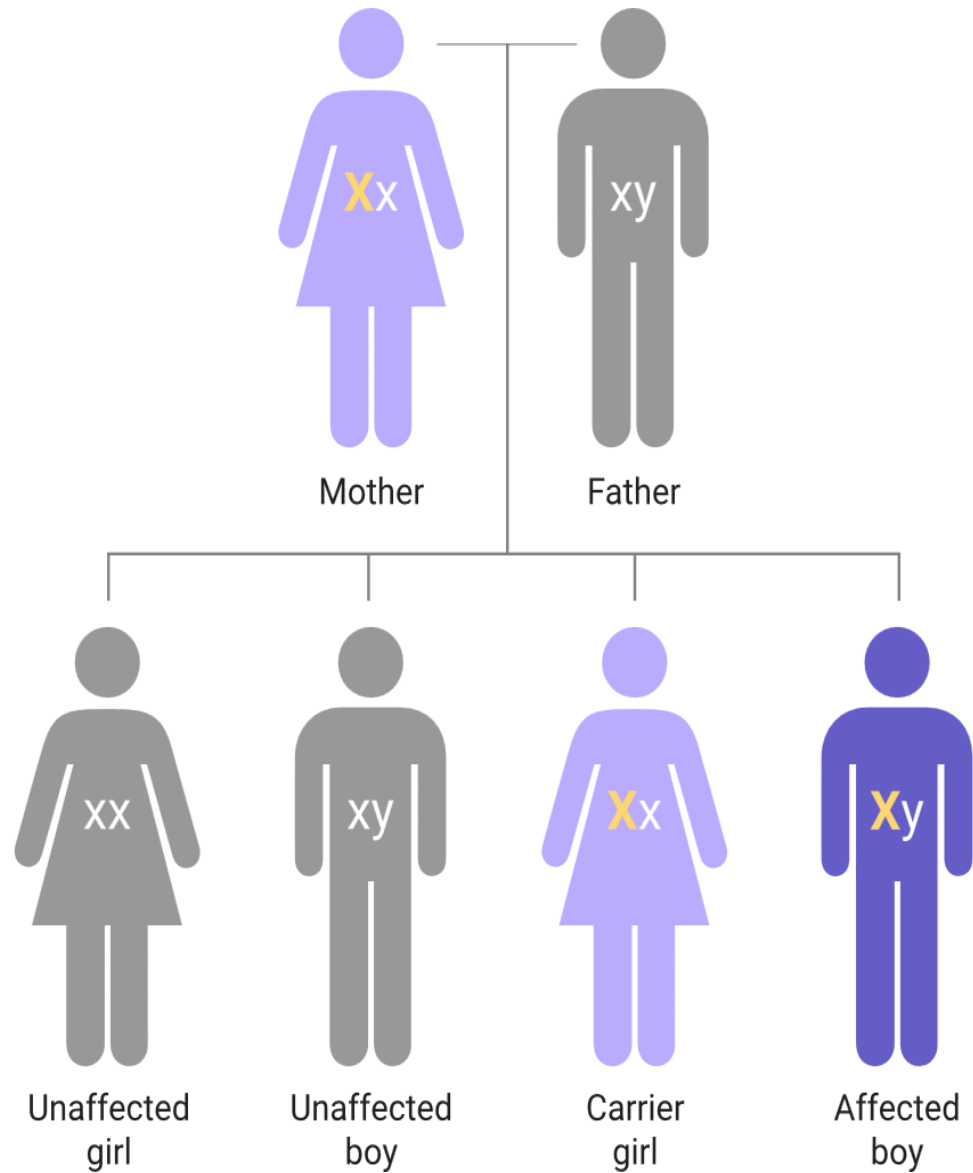
- . Prévalence : 1/200 000
- . Infections précoces, sévères, à répétition (bactériennes et fongiques)
- . Lymphadénites cervicales
- . Abscesses cutanés, hépatiques, pulmonaires
- . *S aureus*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus* et *nidulans*...
- . Absence de digestion des germes → inflammation et granulomes digestifs, pulmonaires et cutanés. Rodolphe présente une colite inflammatoire, signe classique mais peu fréquent de la CGD.

Composant	Transmission	Fréquence
gp91phox	X	65%
p22 phox	AR	<5%
p47 phox	AR	25%
p67 phox	AR	5%
p40 phox	AR	1 cas 2009

Question 4

Quelle est **la prise en charge familiale** à mettre en place absolument dans le futur ?

Transmission de la CGD dans sa forme liée à l'*X* (déficit en gp91phox)



Stratégie diagnostique :

. Dépistage : réduction du Nitro Bleu de Tétrazolium

. Confirmation : quantification des FRO

- chimioluminescence

- cytométrie en flux par le test de la dihydrethidine (H₂O₂)

. Analyse des composants de la NADPH-oxydase par western blot : mise en évidence du composant absent

. Séquençage du gène correspondant et recherche de mutation

. Analyse familiale : séquençage du gène à la recherche de l'anomalie du cas index. Puis identification des personnes conductrices dans la famille. De plus, les femmes conductrices de la forme liée à l'X ont une sous-population fonctionnelle (~50%) détectable par le test fonctionnel en CMF.

. Diagnostic prénatal (DPN) et pré-implantatoire (DPI):

- villosités chorales (11sem) : génotypage

Question 5

Quelle est la prise en charge **thérapeutique** à mettre en place pour Rodolphe dans l'**urgence** de cette hospitalisation et pourquoi ?

Réponse : Traitements anti-infectieux symptomatiques

Question 6

Quelle est la prise en charge thérapeutique à mettre en place **ensuite** au long cours ?

Réponse :

- . Antibiotiques et antifongiques en **prophylaxie** au long cours
 - . Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®): 5mg/kg/j
 - . Itraconazole (Sporanox®) : 100mg/j

. **Greffe de cellule souches hématopoïétiques** : de plus en plus réalisée et efficace (>90%) si donneur de la fratrie.
Cf cours d'hématologie et de biotechnologie

- . **Thérapie génique** en cours d'évaluation

Question 7

Si ce même tableau clinique, et les mêmes résultats biologiques fonctionnels sur les neutrophiles (effondrement de l'explosion oxydative) avaient été observés chez une **petite fille dont les parents étaient cousins germains**, qu'auriez-vous dit sur le mode de transmission et l'anomalie biologique possible ?

Réponse: il s'agirait d'une CGD avec déficit dans un des composants de la NOX2 non codé sur le chromosome X. Il s'agit d'une transmission autosomale récessive, plus rare.



- . Prévalence : 1/200 000
- . Infections précoces, sévères, à répétition (bactériennes et fongiques)
- . Lymphadénites cervicales
- . Abscès cutanés, hépatiques, pulmonaires
- . *S aureus*, *Serratia marcesens*, *Aspergillus fumigatus* et *nidulans*...
- . Absence de digestion des germes → inflammation et granulomes digestifs, pulmonaires et cutanés

Composant	Transmission	Fréquence
gp91phox	X	65%
p22 phox	AR	<5%
p47 phox	AR	25%
p67 phox	AR	5%
p40 phox	AR	1 cas 2009

**Autres déficits héréditaires donnant lieu
à une anomalie fonctionnelle des neutrophiles**

Les déficits de l'adhérence et du mouvement

Exploration fonctionnelle :

- . Isolement des PN du sang
- . Migration des PN isolés : spontanément et sous l'effet de chimioattractants (C5a, IL-8) et mesure de la distance parcourue
- . Migration à travers une membrane artificielle

Quantification de l'expression membranaire de molécules d'adhérence par cytométrie en flux : exploration phénotypique

β 2 intégrine CD11b/CD18

Syndrome de Buckley (ou de Job ou syndrome hyperIgE) : déficit en facteur de transcription STAT3

- . Transmission autosomale dominante**
- . Abscès cutanés, eczéma, pneumopathies, fractures spontanées, hyperlaxité ligamentaire, dysmorphie**
- . Diminution fréquente du chimiotactisme des PN**
- . Hyper IgE anti-*Staphylococcus aureus* ou *candida albicans***
- . Lymphopénie des B mémoires et des Th17, élévation des éosinophiles**
- . Anomalie dans la balance Th1/ Th2 : ↓ IFN γ et ↑ IL-4**

Déficit d'adhérence leucocytaire de type 1 (LAD I)

- . Transmission autosomale récessive
- . Infections cutanées, pulmonaires, parodontites
- . Déficit en **CD18** —→ absence de CD11b/CD18 sur les GB
—→ **inhibition d'adhérence et de migration**
- . Forte élévation du nombre de PN circulants (neutrophilie)
- . Retard de la chute du cordon ombilical
- . Diagnostic par cytométrie en flux : absence d'expression de la $\beta 2$ intégrine CD11b/CD18

Déficit en un composant granulaire

Déficit en élastase : autosomal-dominant, récessif ou lié à l’X
 . infections respiratoires, digestives précoces.
 . traitement : G-CSF

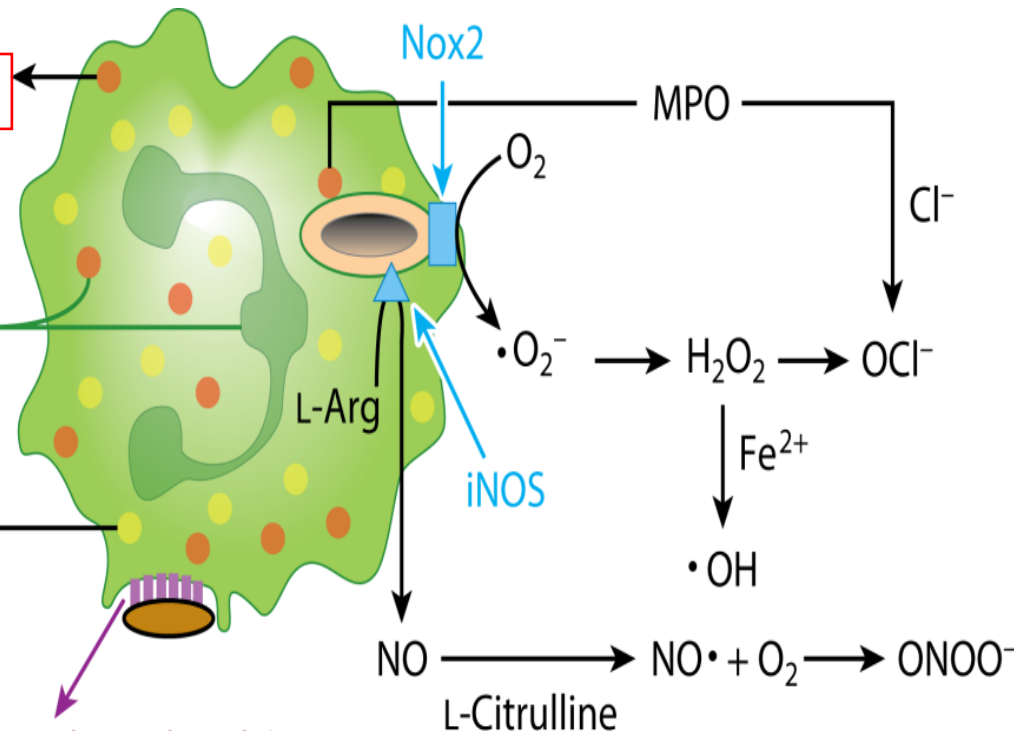
Déficit partiel en MPO
 . peu sévère
 . assez fréquent

Azurophilic (primary) granules: myeloperoxidase, elastase, defensin, cathepsin G, proteinase 3, BPI, β -glucuronidase, iNOS

NETs: Extracellular DNA with elastase, myeloperoxidase, and antimicrobial peptides

Secondary and tertiary granules: Lactoferrin, MMP8, MMP9, MMP25, LL-37, lysozyme, gp91^{phox}

Receptors: Dectin-1, TLR2 (peptidoglycan), TLR4 (lipopolysaccharide), TLR5 (flagellin), TLR6 (zymosan), Mac-1 (CR3) Fc γ Rs, CR1



Les déficits dans un composant du système du complément

Déficit en protéines précoces de la voie classique : C1, C4, C2

- . Forte association au lupus érythémateux systémique
- . Déficits complets → >90% lupus
- . Bases moléculaires variées

Déficit en C3

- . Infections bactériennes récidivantes ORL, pulmonaires

Déficit en protéines régulatrices

- . H et I : infections bactériennes, syndrome hémolytique et urémique
- . Properdine (lié à l'I), infections à *Neisseria Meningitidis*
- . CD59 ou DAF : hémoglobinurie paroxystique nocturne

Déficits en composants terminaux (C5 à C8)

- . Infections systémiques et méningites à *Neisseria*



- . La plupart de ces déficits sont hétérozygotes, de fréquence variable
- . Sont associés à des infections bactériennes à germes encapsulés

Angiodème héréditaire = déficit en C1inhibiteur

- . Oedèmes localisés, à répétition de la peau et des muqueuses (larynx, intestin) de gravité variable; notion de crises; risque de complication lymphoproliférative et de maladie auto-immune**
- . Transmission :**
 - . Héréditaire (AD) 1/50 000 naissances en France**
 - . 50 mutations connues dans le chromosome 1**
 - . Quantitatif (absence) ou qualitatif (non fonctionnel)**
 - . Acquis : auto AC anti C1inh**

Exploration biologique du complément en pathologie humaine

- . dosage fonctionnel de l'activité complémentaire globale
- . dosage immunochimique de la plupart des composants individuels possible mais non réalisé en pratique courante
- . autres explorations plus poussées
 - les résultats sont le reflet d'un équilibre entre production et consommation
 - mise en évidence de déficits héréditaires complets ou partiels



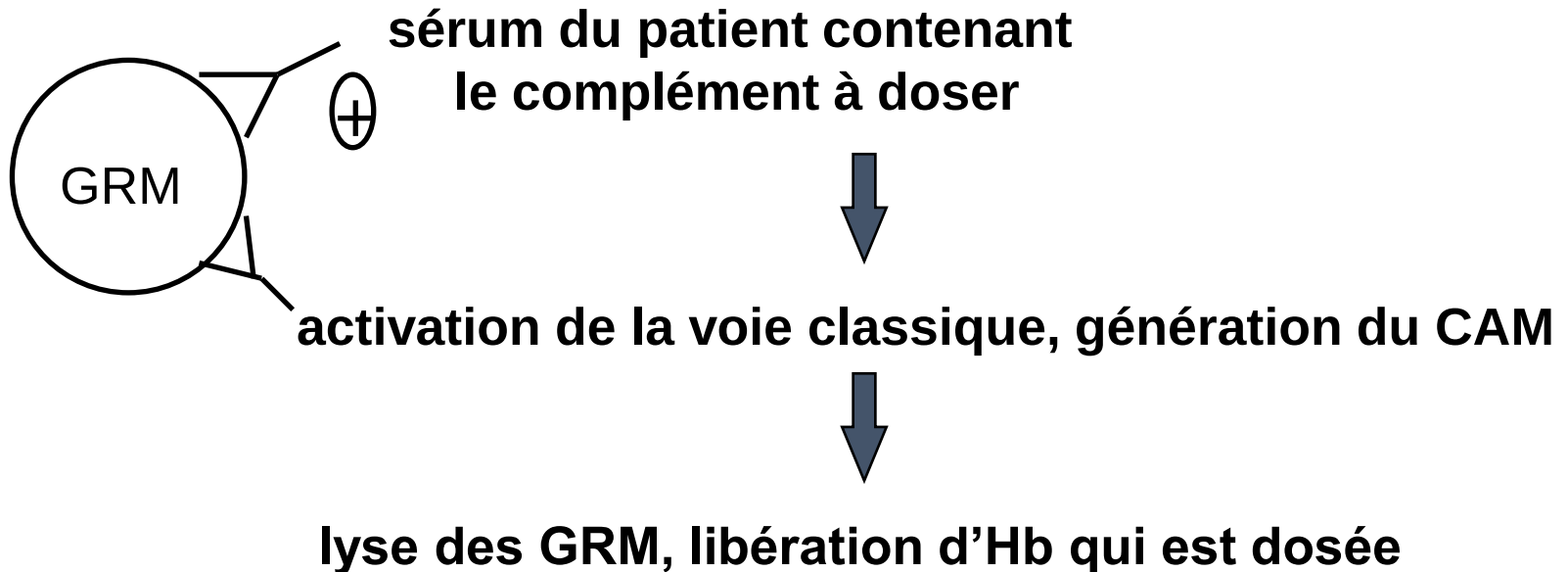
Stratégie d'exploration

1) CH50 C2, C4, C1inh

2) *dosages supplémentaires d'autres protéines en méthode immunochimique ou fonctionnelle : en cas de besoin (rare)*

Dosages fonctionnels

la méthode du CH50 : explore la voie classique et le CAM



*1 unité CH50 = la plus petite quantité de sérum qui hémolyse
50% des GRM sensibilisés par les AC anti GRM*

Dosages immunochimiques

- . immunonéphélométrie : C3, C4, C1inh (~ mg/ml)
- . ELISA : C5 à C9, properdine, C5a (~ ng/m)

Mots-clé

Chimiotactisme
Explosion oxydative
Transmission liée à l'X
Transmission autosomale récessive
Antibioprophylaxie et antifongiques
Thérapie génique
Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Formes réactives de l'oxygène
Molécules d'adhérence
Granulations
Migration trans-endothéliale
Chimioluminescence
Cytométrie en flux
Etude familiale
Diagnostic anténatal
Séquençage du gène
NADPH-oxydase (NOX2)
Déficit d'adhérence leucocytaire
Syndrome de Buckley
Granulomatose septique familiale



Complément
Voie classique
Voie alterne
Voie des lectines
Angiodème héréditaire
Inhibiteur du C1
CH50
C2, C4
C5 à C9 (CAM)
Neisseria meningitidis

Défenses immunitaires anti-infectieuses

1^{ère} ligne de défense

- . Peau
- . Muqueuses
- . Flore saprophyte...

2^{ème} ligne de défense

- . Phagocytes : neutrophiles, macrophages
- . Inflammation et fièvre
- . Médiateurs antimicrobiens dépendant ou non de O₂
- . Complément

3^{ème} ligne de défense

- . Lymphocytes spécifiques B et T
- . Anticorps



Déficits immunité acquise

Sébastien est un enfant de 2 ans sujet à des otites purulentes à répétition chaque hiver nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie prolongée. Il est hospitalisé d'urgence devant un tableau clinique infectieux très évocateur de méningite. Les médecins diagnostiquent une méningite à entérovirus. Les résultats du dosage des Immunoglobulines montrent des taux d'IgM et d'IgA indétectables ainsi qu'un taux d'IgG de 1g/L (valeurs usuelles d'un enfant de 2 ans : 3.4-6.2 g/L). Il est précisé que Sébastien a deux grandes sœurs en bonne santé mais qu'un petit frère était décédé 3 ans avant sa naissance d'une méningite foudroyante. Un diagnostic de déficit immunitaire primitif est envisagé.

Question 1 : Sur quels arguments le médecin suspecte-t-il un déficit immunitaire ?

Sébastien est un enfant de 2 ans sujet à des otites purulentes à répétition chaque hiver nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie prolongée. Il est hospitalisé d'urgence devant un tableau clinique infectieux très évocateur de méningite. Les médecins diagnostiquent une méningite à entérovirus. Les résultats du dosage des Immunoglobulines montrent des taux d'IgM et d'IgA indétectables ainsi qu'un taux d'IgG de 1g/L (valeurs usuelles d'un enfant de 2 ans : 3.4-6.2 g/L). Il est précisé que Sébastien a deux grandes sœurs en bonne santé mais qu'un petit frère était décédé 3 ans avant sa naissance d'une méningite foudroyante. Un diagnostic de déficit immunitaire primitif est envisagé.

Question 1 : Sur quels arguments le médecin suspecte-t-il un déficit immunitaire ?

**Infections récurrentes sévères
Antibiothérapie prolongée
Sévère hypoglobulinémie
Jeune enfant et
contexte familial de décès d'infection foudroyante**



Probablement un déficit touchant la lignée B et donc la réponse humorale

Question 2 : En dehors du dosage des immunoglobulines, quels sont les autres examens biologiques qui doivent être prescrits en 1^{ère} intention devant un tel tableau clinique?

Question 2 : En dehors du dosage des immunoglobulines, quels sont les autres examens biologiques qui doivent être prescrits en 1^{ère} intention devant un tel tableau clinique?

- Hémogramme:

Attention la formule leucocytaire doit être interprétée en valeur absolue et selon l'âge du patient en tenant compte de l'hyperlymphocytose physiologique du jeune enfant.

- * anémie et/ou thrombopénie et/ou neutropénie sont des arguments en faveur d'une complication autoimmune
- * lymphopénie fait évoquer un déficit de l'immunité cellulaire nécessitant des examens complémentaires

- Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses:

Elles permettent d'évaluer la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à la stimulation par un pathogène ou un composé vaccinal. Elles ne sont interprétables qu'après disparition des Ig maternelles (après 6 mois).

1- Les anticorps spécifiques de protéines (Ag thymo-dépendants) sont produits avec l'aide des lymphocytes T. Donc un défaut des sérologies contre des vaccins protéiques peut s'expliquer soit par un défaut fonctionnel ou quantitatif des LyT et/ou des LyB

2- Les anticorps spécifiques de sucres complexes (Ag thymo-indépendants) comme les polysaccharides, sont produits par les lymphocytes B sans l'aide des lymphocytes T. Ils sont produits par exemple après vaccination par un vaccin non conjugué. Un défaut de ce type de sérologies vaccinales s'expliquera par un défaut fonctionnel ou quantitatif des LyB.

Pour ces derniers, les sérologies ne seront réalisées chez l'enfant qu'à partir de 2 ans en raison d'un défaut physiologique de production de ce type d'anticorps chez le tout petit.

En pratique, les sérologies anti-toxines diphtérique et tétanique et anti-pneumococcique ou anti-virales (CMV, HSV, VZV...) sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale spécifique.

Quand le médecin reçoit les résultats de ces examens, il suspecte une maladie de Bruton.

Question 3 : Quels ont été, d'après vous, les résultats de ces examens ? Quels examens complémentaires doivent-ils être prescrits pour confirmer définitivement ce diagnostic (examen du 2nde intention) ? Que montreront-ils dans ce contexte diagnostic ?

Quand le médecin reçoit les résultats de ces examens, il suspecte une maladie de Bruton.

Question 3 : Quels ont été, d'après vous, les résultats de ces examens ? Quels examens complémentaires doivent-ils être prescrits pour confirmer définitivement ce diagnostic (examen du 2nde intention) ? Que montreront-ils dans ce contexte diagnostic ?

1- Hémogramme :

normal car il renseigne sur le taux global de lymphocytes. Or les lymphocytes B étant minoritaires par rapport aux lymphocytes T, une lymphopénie B isolée peut passer inaperçue.

2- Sérologies vaccinales:

Absence de production des anticorps spécifiques

Il faudra réaliser un immunophénotypage lymphocytaire afin de connaître les proportions relatives entre les différentes sous-populations lymphocytaires T, B et NK.

Cette analyse est réalisée après marquage des cellules à l'aide d'anticorps spécifiques marqués par un fluorochrome différent et dirigés contre des marqueurs membranaires retrouvés spécifiquement à la surface des différents types cellulaires (CD3/CD4/CD8, CD19/CD20, CD56/CD16) : technique d'immunofluorescence directe

Les cellules sont ensuite analysées par cytométrie en flux. Cet appareil permet d'étudier 3 paramètres par cellule: taille, structure interne (granulométrie cytoplasmique) et marquage fluorescent membranaire.

Une « gate » est réalisée sur la population cellulaire d'intérêt, ici les lymphocytes, et le cytomètre donne le % des différentes sous-populations et leur taux en valeur absolue. A interpréter en fonction de l'âge.

Dans le cas de la maladie de Bruton ou aglobulinémie de Bruton, le taux de lymphocytes B (en VA) est quasi nul; les taux de NK et de lymphocytes T sont normaux

A noter: des tests de prolifération lymphocytaires T pourraient également être prescrits mais sont plutôt réservés à l'exploration des déficits immunitaires combinés (DIC).

Question 4 : Quelle est l'anomalie génétique à l'origine de ce déficit immunitaire ?

Question 4 : Quelle est l'anomalie génétique à l'origine de ce déficit immunitaire ?

Mutation du gène XLA qui code une tyrosine kinase, la BTK pour Bruton Tyrosine Kinase, impliquée dans la différenciation intra-médullaire des lymphocytes B : Pb de transduction de la signalisation intra-cellulaire pour la constitution d'un BCR fonctionnel. Blocage de la lymphopoïèse B à un stade précoce (stade pré-B) se traduisant par une absence de lymphocytes B matures en circulation.

Un séquençage du gène XLA sera réalisé.

A noter : cette mutation est de transmission récessive liée à l'X (femme vectrice à leur fils). Notion d'historique familial de décès du frère de Sébastien d'une méningite foudroyante.

Question 5 : Quel sera le traitement instauré ?

Question 5 : Quel sera le traitement instauré ?

- **Substitution à vie par administration d'Ig polyvalentes**
Injection toutes les 3 à 4 semaines par voie IV, toutes les semaines par voie sous cutanée
- **Antibioprophylaxie : Sulfaméthoxazol-Triméthoprim**
- **Surveillance clinique et biologique par dosage des IgG résiduelles (avant injection) : cible dans le cas de Sébastien, 4-5g/L. Réalisée 2 fois/an ou au moment de la survenue d'un épisode infectieux**
- **Vaccinations préconisées: grippe/pneumocoque
SARS-Cov2**

Question 6 : Quelle sera la prise en charge familiale à prévoir pour le médecin

Question 6 : Quelle sera la prise en charge familiale à prévoir pour le médecin

- Diagnostic familial : recherche femmes vectrices (les 2 sœurs de Sébastien)**
- Diagnostic prénatal ou pré-implantatoire (si PMA) pour les femmes vectrices**

Julie, 20 ans, est sujette depuis l'enfance à des sinusites, otites et bronchites à répétition, nécessitant systématiquement la mise en route d'une antibiothérapie parfois prolongée. Son médecin traitant lui propose de prendre rendez-vous avec un de ses amis, interniste à l'hôpital Bicêtre. A l'examen clinique, aucune anomalie ORL, cardiaque ou pulmonaire ne sont décelées. A la palpation, le médecin détecte une splénomégalie. L'interrogatoire ne met en évidence aucuns antécédents familiaux particuliers.

Les principaux résultats des différents bilans biologiques réalisés sont les suivants :

- NFS : normale**
- Electrophorèse des protéines sériques : hypoglobulinémie**
- Dosage des Immunoglobulines : IgM : 0.5 g/L ; IgA : 0.22 g/L ; IgG : 3 g/L**
- Sérologies vaccinales : production diminuée d'Ac spécifiques**
- Immunophénotypage lymphocytaire normal**

Question 1 : Quels sont les éléments cliniques et biologiques en faveur d'un déficit immunitaire primitif ?

Question 1 : Quels sont les éléments cliniques et biologiques en faveur d'un déficit immunitaire primitif ?

- Infections respiratoires à répétition chez un adulte**
- Antibiothérapie prolongée**
- Hypoglobulinémie IgG et IgA et sérologies vaccinales diminuées**

A noter par ailleurs: existence d'une splénomégalie qui fait partie des signes d'alerte de certains déficits immunitaires de diagnostic tardif

Question 2 : Quelles sont les principales spécificités explorées dans le cadre des sérologies vaccinales ?

Question 2 : Quelles sont les principales spécificités explorées dans le cadre des sérologies vaccinales ?

**Cf réponse à la question 2 du cas précédent
sur la maladie de Bruton**

Question 3 : De quel déficit immunitaire s'agit-il vraisemblablement ? Comment expliquez-vous les résultats de l'immunophénotypage ?

Question 3 : De quel déficit immunitaire s'agit-il vraisemblablement ? Comment expliquez-vous les résultats de l'immunophénotypage ?

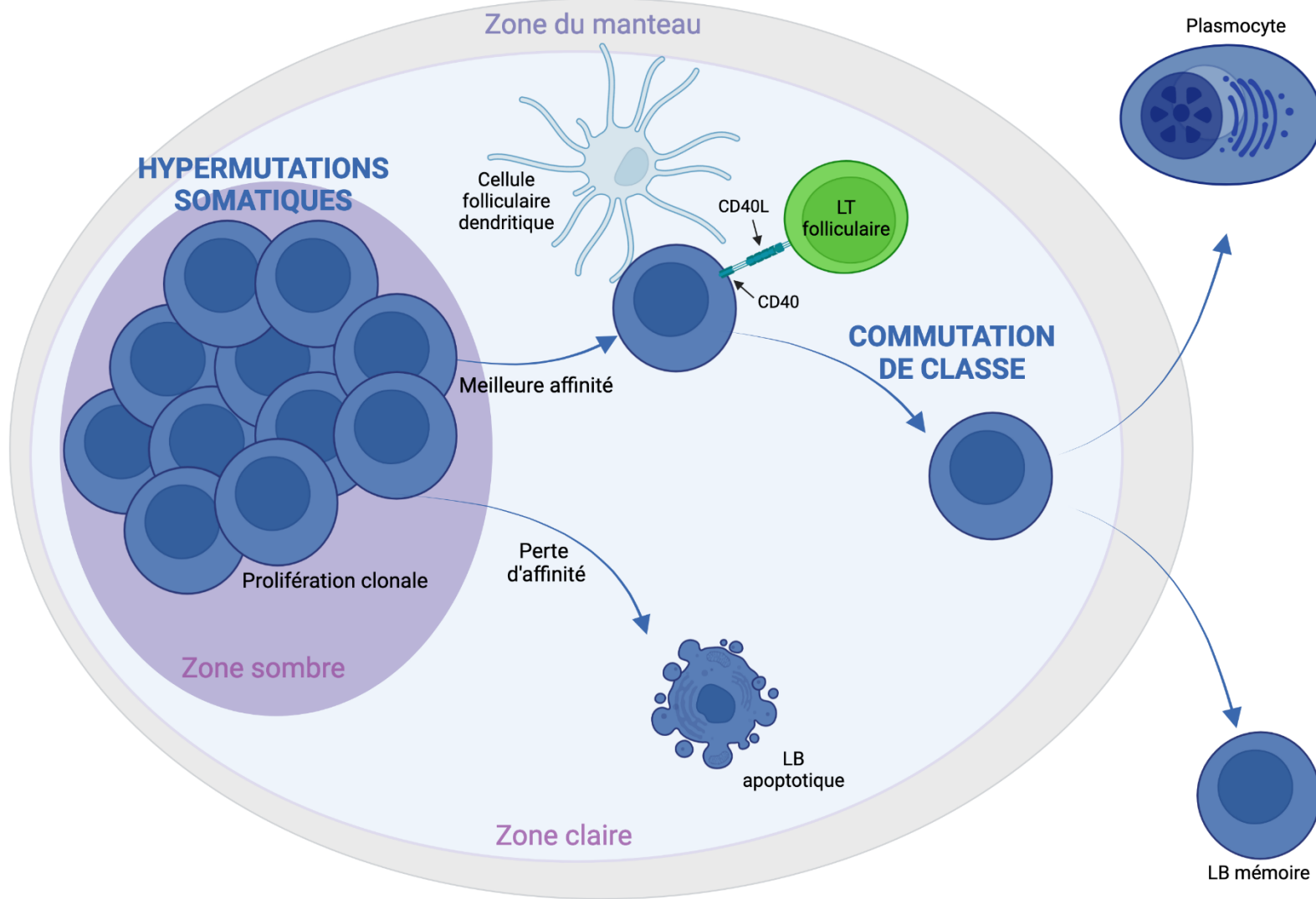
Déficit Immunitaire Commun Variable ou DICV

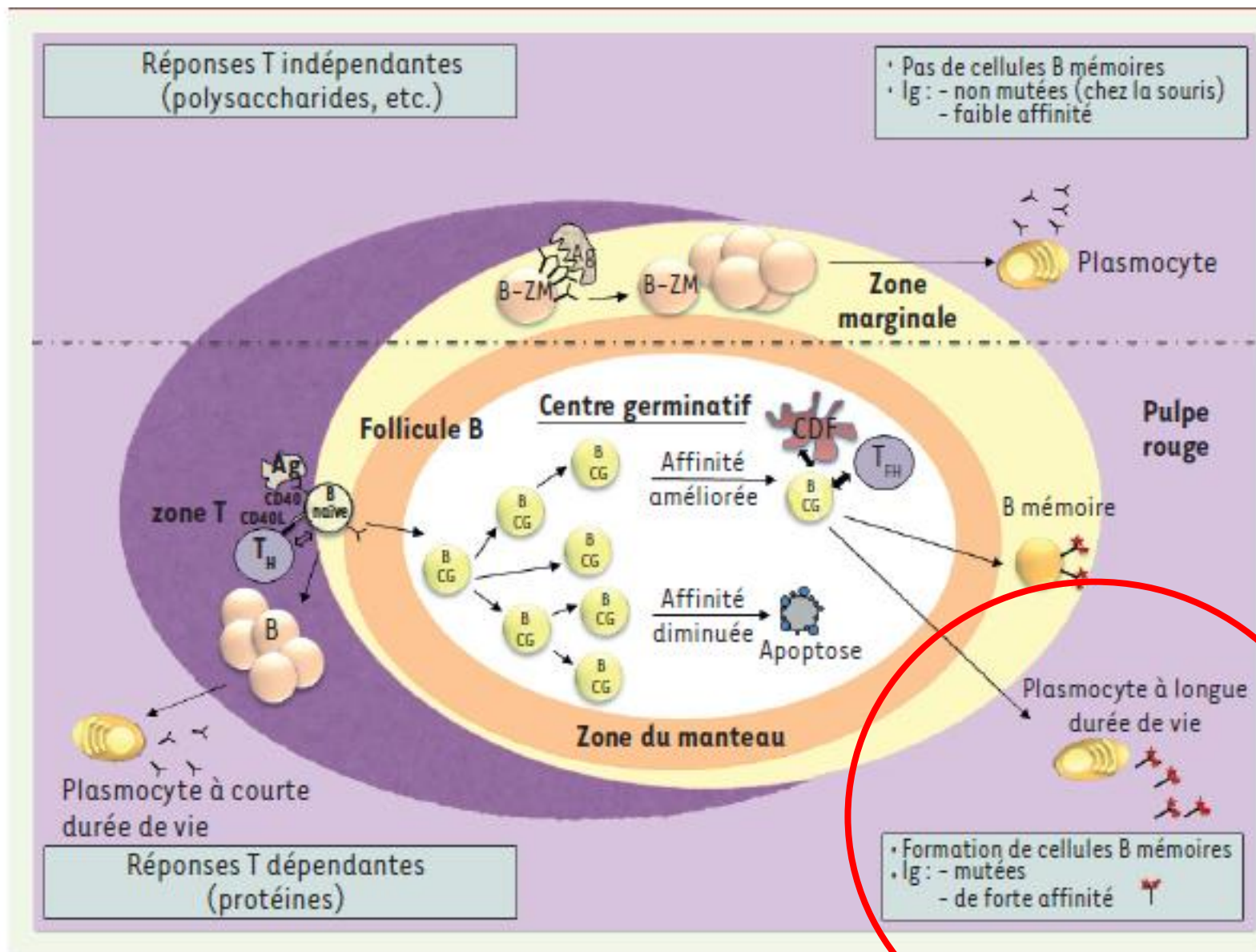
- Le plus fréquent des déficits immunitaires symptomatiques révélés à l'âge adulte défini par l'association d'une hypoglobulinémie (IgG et IgA surtout) et d'un défaut de production d'Ac spécifiques**
- Anomalie de la maturation des lymphocytes B, défaut fonctionnel variable selon les patients mais pas de déficit quantitatif : TAUX LYMPHOCYTES B SOUVENT NORMAL et donc immunophénotypage lymphocytaire et NFS normaux. C'est la capacité à produire les Ig qui est affectée.**
- Existence d'un défaut en lymphocytes B mémoire-switchés (ou commutés, Cf diapo suivante)**

Lymphocytes B mémoire switchés :

- **Sous-population de lymphocytes B mémoire générée dans les centres germinatifs au cours des réponses T-dépendantes et exprimant des Ig mutées (switch de l'isotype initial IgM (BCR) vers autre classe d'Ig).**
- **Phénotype : CD27+ / IgM- / IgD- / IgG + ou IgA +. C'est une analyse phénotypique approfondie par cytométrie en flux qui permet d'évaluer la baisse du taux de ces lymphocytes mémoire**

Centre germinatif





Au sein des centres germinatifs (CG), lieu d'une intense prolifération cellulaire et d'une sélection par l'antigène, les mutations somatiques introduites dans les régions variables des gènes des Ig vont permettre une maturation d'affinité des anticorps.

Poursuivie jusqu'à son terme, la réaction du CG permet la production des cellules B mémoire ou de plasmocytes portant ou sécrétant des Ac mutés de forte affinité et généralement d'isotypes IgA et IgG après la commutation isotypique (ou switch), processus régulé par les cytokines sécrétées par les lymphocytes T helper folliculaires T_{fh}

Question 4 : Quelles sont les principales manifestations cliniques, infectieuses et non infectieuses, de ce déficit immunitaire ?

Question 4 : Quelles sont les principales manifestations cliniques, infectieuses et non infectieuses, de ce déficit immunitaire ?

- **Infections bactériennes touchant les voies respiratoires (sphère ORL, poumons) responsables à terme de dilatations bronchiques mais aussi plus rarement: infections digestives (*Giardia*, *Salmonella*, *Campylobacter*)**
- **Autres complications : lymphoproliférations bénignes (adénopathies, splénomégalie) mais aussi lymphomes et maladies autoimmunes (cytopénies, thyroïdites, anémie de Biermer...)**

A noté : Seule une minorité des DICV possède une origine génétique identifiée à ce jour.

Question 5 : En quoi consiste le traitement ?

Question 5 : En quoi consiste le traitement ?

- **Cf réponse à la question 5 du cas précédent sur la maladie de Bruton**
- **Prophylaxie par azithromycine si dilatation bronchique**
(antibactérien + anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique)
- **Prévention dilatation bronchique par kinésithérapie respiratoire**

Lors d'une consultation médicale de routine auprès de son médecin traitant, Valérie 60 ans, relate avec émotion son histoire familiale douloureuse. Elle a perdu son frère cadet, décédé d'une septicémie à l'âge de 1 an, et un fils, William, alors qu'il avait 18 mois. Ce dernier avait dû être hospitalisé à l'époque à l'âge de 3 mois en raison d'une gastroentérite qui traînait depuis 8 jours. Son état avait été jugé préoccupant puisqu'il présentait une altération de l'état général, une fièvre récalcitrante aux anti-pyrétiques et des nodules cutanés associés à une inflammation de la cicatrice de son vaccin anti-tuberculeux.

Parmi les résultats des examens biologiques réalisés à l'époque, en dehors d'une hypogammaglobulinémie marquée, l'immunophénotypage lymphocytaire avait mis en évidence une absence de lymphocytes T et de cellules NK alors que le nombre de lymphocytes B était normal.

Les médecins avaient posé un diagnostic de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

Question 1 : Quelle information apporte l'historique familial ?

Question 1 : Quelle information apporte l'historique familial ?

Valérie a perdu un frère et un fils d'infections sévères. La maman de Valérie et Valérie, elle-même, ont été « femmes vectrices » d'une mutation liée à l'X ayant entraînée un déficit immunitaire.

Etant donné l'âge de décès de ces petits garçons (1 an et 18 mois), il s'agit vraisemblablement d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS)

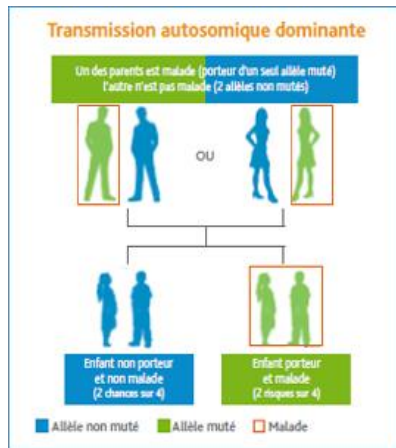


Figure 9 : Transmission autosomique dominante

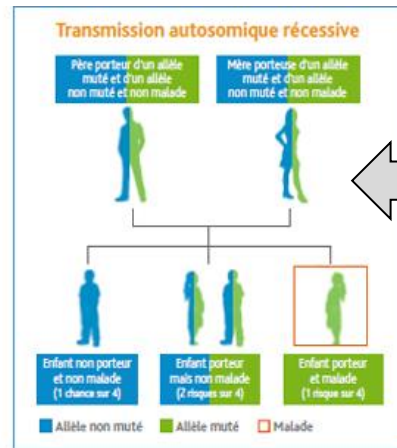


Figure 10 : Transmission autosomique récessive

La plupart des déficits immunitaires

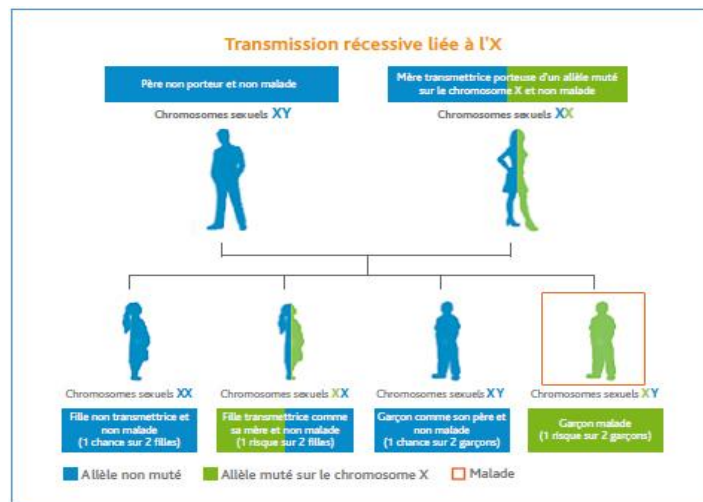


Figure 11 : Transmission récessive liée à l'X

Déficits immunité innée:

Granulomatose septique (su gp91 phox)

Déficit en properdine

Déficits immunité adaptative:

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Maladie de Bruton

Syndrome hyper IgM (CD40L)

DICS: mutation chaîne γ c

Syndrome IPEX

Question 2 : De quel DICS s'agissait-il probablement? Justifiez votre réponse.

Question 2 : De quel DICS s'agissait-il probablement? Justifiez votre réponse.

DICS de transmission liée à l'X est le plus fréquent des DICS, il s'agit du déficit en chaîne commune de certains récepteurs de cytokines, la chaîne γ_c .

La chaîne γ_c est située à la surface des lymphocytes T et NK composant les récepteurs de différentes cytokines : IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-15.

Défaut de signalisation cytokinique entraînant une absence de LyT et de cellules NK, le taux de lymphocytes B étant normal

Question 3 : Quelle est votre hypothèse concernant l'inflammation cutanée localisée au niveau de la cicatrice vaccinale ?

Question 3 : Quelle est votre hypothèse concernant l'inflammation cutanée localisée au niveau de la cicatrice vaccinale ?

Il s'agit d'une complication vaccinale post-vaccination anti-tuberculeuse par le BCG, appelée BCGite, pouvant être retrouvée chez les patients très immunodéprimés

Cela se traduit par un abcès sous-cutané lié à une infection localisée pouvant évoluer vers une infection disséminée grave.

Question 4 : Précisez les principales infections retrouvées dans les DICS

Question 4 : Précisez les principales infections retrouvées dans les DICS

Les caractéristiques générales des DICS sont l'absence totale de lymphocytes T ayant pour conséquence une forte lymphopénie détectée cette fois à la NFS et par le phénotypage lymphocytaire. On retrouve également une diminution de la production des Ig et des sérologies vaccinales par absence de coopération LyT/LyB pour la réponse immunitaire adaptative aux antigènes protéiques thymo-dépendants.

Conséquences de l'absence de lymphocytes T

Infections sévères respiratoires et digestives à germes intracellulaires

Virus : HSV; VZV; CMV, VRS.....

Parasites : *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*...

Champignons : *Cryptococcus neoformans*

Bactéries : mycobactéries, Listeria

Question 5 : Après avoir cité les principaux DICS, donnez les caractéristiques des immunophénotypes lymphocytaires?

DICS T- B - NK- : anomalie apoptose lymphocytaire

Mutation du gène codant l'adénosine désaminase (ADA)

Trouble du métabolisme des purines affectant le développement et la fonction des lymphocytes

Mutation du gène codant l'adénylate kinase 2 : dysgénésie réticulaire

Trouble du métabolisme énergétique mitochondrial

DICS T- B - NK+ : anomalie de maturation lymphocytaire

Anomalies recombinaisons VDJ

mutations de gènes codant les recombinaisons RAG1 et RAG2

BCR = 0

TCR = 0

Ig = 0

Défaut de réparation de l'ADN

mutations du gène codant pour la protéine Artemis

DICS T- NK- B+ : B non fonctionnels (hypoglobulinémie)

Mutation du gène codant la chaîne γ c (Cf cas clinique)

Mutation du gène JAK3 : signalisation IL-2R

DICS T- B+ NK+ : mutation gène codant chaîne ϵ CD3

Question 6 : Actuellement, en quoi consisterait la prise en charge thérapeutique pour traiter le déficit dont était atteint William ?

Question 6 : Actuellement, en quoi consiste la prise en charge thérapeutique pour traiter le déficit dont était atteint William ?

Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques à partir de la moelle osseuse ou de cellules souches CD34+ à partir du sang périphérique

Thérapie génique

Antibioprophylaxie : cotrimoxazol +/- valaciclovir

Vaccination contre-indiquée : ROR, BCG et fièvre jaune (vaccins vivants atténués)

Vaccination conseillée : grippe, pneumocoque, Sars Cov-2

Thérapie génique

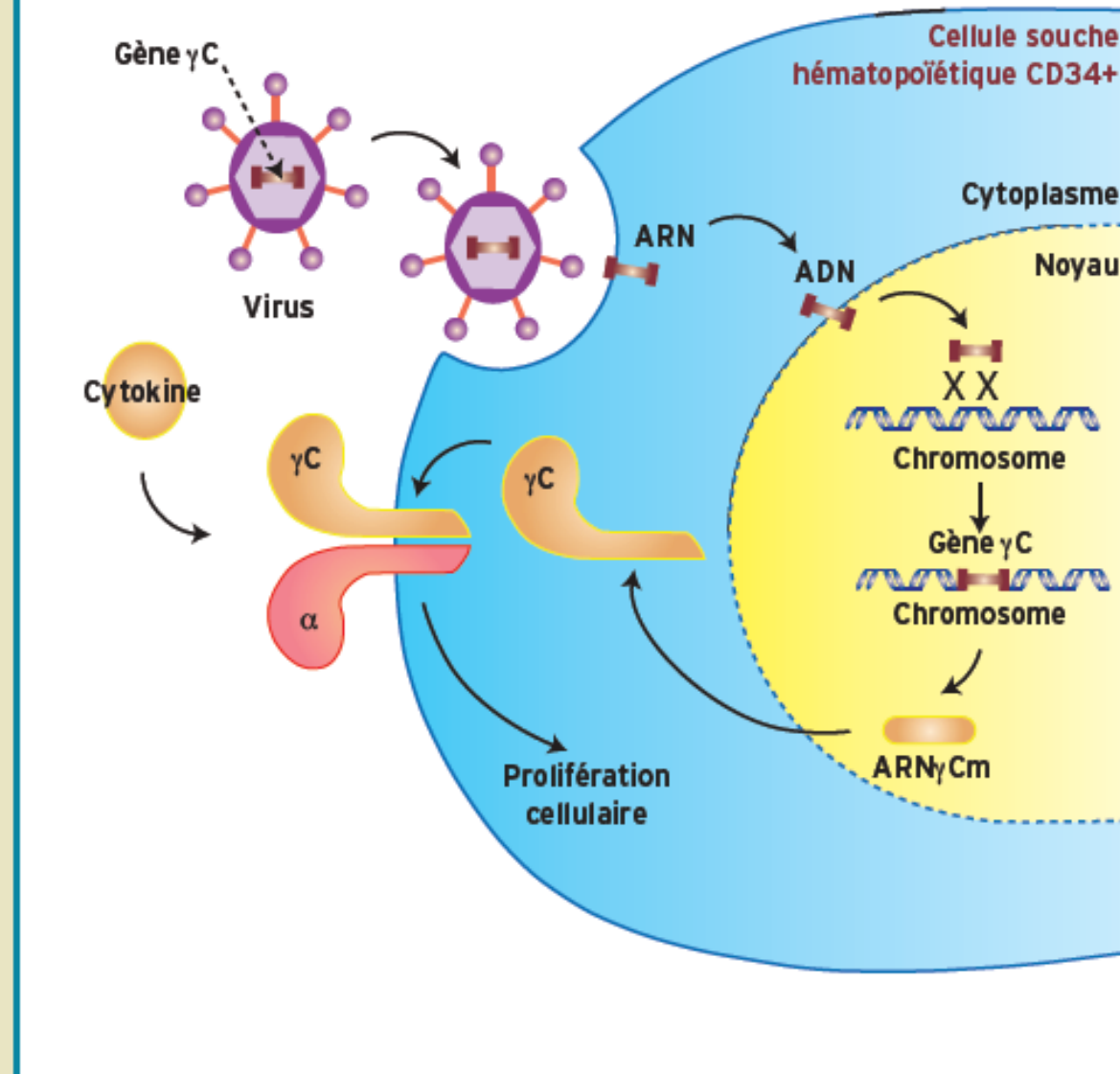


Figure Principe de la thérapie génique ex vivo du déficit immunitaire combiné sévère X1.

Vecteur viral : retrovirus ou lentivirus

Signes d'alerte

EXAMENS DE PREMIERE INTENTION :

1. Hémogramme
2. Dosages IgG, IgA, IgM sériques
3. Sérologies vaccinales
(+/- électrophorèse des protéines sériques)

Absence d'anomalie

**EXAMENS DE SECONDE INTENTION :
(en fonction du tableau clinique)**

- Fonctions phagocytaires (explosion oxydative et chimiotactisme)
- Exploration du complément
- Dosages des sous-classes d'IgG

Granulomatose
septique
chronique

Déficits du
complément

Défaut
d'adhérence
leucocytaire

Déficits
immunité
humorale

Anomalies

Sérologies ↓
isolées après
revaccination

Lymphopénie
isolée et
recontrôlée

Lympho N ou ↓
IgG ↓
Sérologies ↓

**EXAMENS DE SECONDE INTENTION :
1. Immunophénotypage lymphocytaire T, B, NK
2. Prolifération lymphocytaire T**

LT=N, LB=N ou ↓
Prolifération T N

Déficits immunité
humorale

LB=0

Agamma-
globulinémie
(Bruton)

LT=N ou ↓
Prolifération T ↓

Déficit
immunitaire
combiné

LT=0

Déficit
immunitaire
combiné sévère