

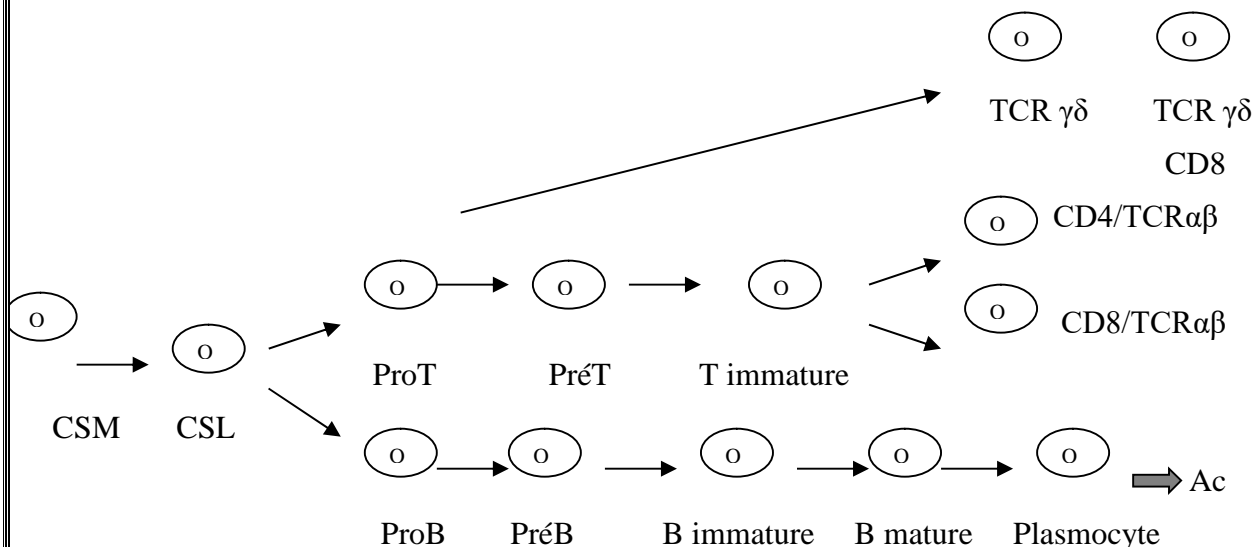
## DEFICITS IMMUNITAIRES PREMITIFS

### I – INTRODUCTION :

Le système immunitaire constitue une organisation biologique de l'organisme qui assure son intégrité en le défendant contre toute agression exogène (infections) et surveillant toute émeute endogène (proliférations malignes). Toute atteinte touchant l'un de ses éléments et qui se traduit par une dépression ou par une suppression de son activité est appelée déficit immunitaire primitif. Cet état d'immunodépression est observé suite à d'autres pathologies qui ne touchent pas directement les constituants du système immunitaire ce qu'on appelle déficit immunitaire secondaire. Dans d'autres cas, l'activité du système immunitaire est exacerbée ce qui est à la base des maladies auto-immunes. Ces déficits immunitaires sont caractérisés par la vulnérabilité de l'organisme aux infections même microorganismes qui ne sont pas pathogènes à l'état normal « infections opportunistes » ainsi qu'aux proliférations malignes.

### II- ELEMENTS PRINCIPAUX DU SYSTEME IMMUNITAIRE :

**1. Cellules immunitaires :** constituent les éléments les plus importants car elles interviennent directement dans la défense de l'organisme contre les agresseurs ou par l'intermédiaire de leurs produits solubles. Elles se répartissent, selon leur mode d'intervention, en immunocytes et cellules accessoires. Les immunocytes eux même se regroupent en lymphocytes T et lymphocytes B selon leur site de développement et leur mode d'action.



**2. Complément :** c'est un ensemble de protéines plasmatiques et membranaires participant de différente manière dans la réponse immunitaire non spécifique et intervient dans la phase finale de la réponse immunitaire humorale spécifique. Il a plusieurs rôles biologiques :

Opsonisation

- Lyse membranaire (microorganismes, cellules...)
- Chimiotactisme

- Amplification de la réaction inflammatoire
- Régulation de la réponse immunitaire humorale

**3. Cytokines :** ce sont des protéines ou gluco-protéines, de faible poids moléculaire assurant la communication intercellulaire, n particulier entre les cellules immunitaires, distance.

**4. Molécules de surface :** les cellules immunitaires expriment à leur surface plusieurs molécules qui interviennent dans leurs différentes activités biologiques.

- Présentation antigénique (molécules d'HLA)
- Co stimulation (CD40, CD28 ...)
- Interaction intercellulaire (LFA1, ICAM1...).

**5. Phagocytose :** elle est assurée par des cellules spécialisées (macrophage et polynucléaires) et par des mécanismes complexes afin d'éliminer l'agent pathogène et d'épurer l'organisme de débris tissulaires et de complexes immuns.

### **III - CLASSIFICATION DE DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS :**

Les déficits immunitaires primitifs sont des anomalies congénitales qui sont dues généralement à des atteintes génétiques. Ils sont classés selon le type d'altération fonctionnelle.

#### **1. DEFICITS IMMUNITAIRES DE L'IMMUNITE HUMORALE.**

- Agammaglobulinémie liée au sexe ( XLA)
- Déficit immunitaire à hyper IgM (IDHM)
- Déficits immunitaires combinés variables (CVID)
- Déficit en IgA
- Hypogammaglobulinémie transitoire chez le nourrisson

#### **2. DEFICITS IMMUNITAIRES DE L'IMMUNITE CELLULAIRE**

- Syndrome de Digeorge
- Déficits en sous unités TCR/CD3
- Déficit en ZAP 70

#### **3. DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES**

- Déficits immunitaires combinés sévères
  - a- Lié au sexe
  - b- Autosomal récessif
- Déficit en adénosine désaminase (ADA )
- Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)
- Déficit en molécules d'HLA

#### **4. DEFICIT EN COMPOSANTS DU COMPLEMENT**

#### **5. DEFICIT IMMUNITAIRE DE LA FONCTION DE PHAGOCYTOSE**

- Maladie granulomateuse chronique
  - a- Liée au sexe
  - b- Autosomale récessive
- Déficit en molécules d'adhésion (LFA1)

- Déficit en G6PD

## 6. AUTRES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

- Syndrome de WISCOTT- ALDRICH
- Ataxie télangiectasie
- Syndrome CHIDIAK – HIGASHI
- Déficit en certaines cytokines

## IV – PATHOGENIES DES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS :

### A – DEFICITS IMMUNITAIRES DE L'IMMUNITE HUMORALE :

**1- AGAMMAGLOBULINEMIE LEE AU SEXE (XLA) ou MALADIE DE BRUTON :** C'est une maladie héréditaire liée au sexe découverte par BRUTON en 1952 chez les garçons. Le malade se porte bien jusqu'au 6<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois de vie car il est protégé par les anticorps maternels. La disparition de ces anticorps maternels se traduit par une sensibilité importante aux infections pyogènes ( staphylocoque, streptocoque... ) .

les anomalies immunologiques de cette maladie se caractérisent par :

- Taux d'immunoglobulines effondré des différents iso types et ce lui des IgG est inférieur à 10% de la normale.
- Nombre des lymphocytes B circulants est inférieur à 1% de la normale
- Hypoplasie ou absence des follicules lymphoïdes

Elle est due à un blocage de différenciation de la lignée lymphoïde B suite à un déficit en une protéine tyrosine kinase qui est responsable du passage du préB en B ; cette enzyme est appelée Bruton Tyrosine Kinase (BTK).

**2 – DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC HYPER IgM :** (IDHM) c'est maladie héréditaire liée au sexe, découverte en 1961 par Rosen et Burtin et caractérisée par des taux très faibles des immunoglobulines G, A et M ou indétectable mais les IgM sont normales et les plus souvent augmentées. Cliniquement, le patient présente une sensibilité aux infections pyogènes récurrentes et surtout celles des voies respiratoires ainsi que les infections opportunistes ( pneumocystis carinii ). Le plus souvent, les malades produisent des auto-anticorps qui sont responsables de différentes pathologies auto-immunes telles que : anémie, neutropénie, thrombopénie ....

Cette maladie est due à un déficit en protéines jouant un rôle important dans la commutation isotypique (switch) qui est le CD40 ou gp39.

Des cas sporadiques ont été observés chez des malades de sexe féminin ce qui évoque l'existence d'une forme autosomale récessive. D'autres formes cliniques d'IDHM ont été montrées chez les malades atteints d'une infection congénitale par le virus de la rubéole.

**3 – DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE VARIABLE :** Il constitue l'un des déficits les plus fréquents, découvert en 1953. Cliniquement, la majorité des malades présentent des infections récurrentes des tractus respiratoire et gastro-intestinal associées à des manifestations auto-immunes et des proliférations malignes. Ce déficit touche les sujets jeunes et s'exprime à l'âge adulte. La variabilité des manifestations immunologiques fait classer ces malades en quatre groupes :

- Groupe A : le nombre des lymphocytes B est normal avec une diminution des IgG et IgM
- Groupe B : le nombre des lymphocytes B est normal avec une diminution des IgG et les IgM sont normales
- Groupe C : le nombre des lymphocytes B est normal avec les IgG et les IgM sont normales
- Groupe du CVID ( non B ) : diminution des lymphocytes B, les IgG et les IgM

Le CVID est associé, le plus souvent, avec les autres déficits de l'immunité humorale.

**4 – DEFICIT EN IgA :** C'est déficit immunitaire relativement fréquent chez la race caucasioïde, il touche 1/700 habitants. Cliniquement, il peut être asymptomatique où l'immunité humorale est assurée par les IgG et les IgM mais en général on observe des infections respiratoires et digestives par défaut des IgA sécrétoires. C'est une maladie autosomale récessive. Plusieurs anomalies immunologiques sont associées à cette maladie : maladies auto-immunes, manifestations allergiques et proliférations malignes.

**5- HYPOGAMMAGLOBULINEMIE TRANSITOIRE DU NOURRISSON :** la protection fœtale est assurée par les immunoglobulines maternelles. Après la naissance ces immunoglobulines maternelles chez le bébé subissent un catabolisme avec une demi-vie de 21 à 30 jours. Etant donné que la maturation du système immunitaire ne s'achève que tardivement, le nourrisson présente un état d'immunodépression.

## **B – DEFICITS DE L'IMMUNITE CELLULAIRE :**

**1 – MALADIE DE DIGEORGE :** C'est une malformation embryonnaire découverte par Angelo Digeorge en 1965. Elle est due à l'absence du 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs branchiaux ce qui aboutit à l'absence thymique ou à son hypoplasie ( maladie de Digeorge partielle ). Cette malformation est responsable aussi de l'absence de la parathyroïde, de la thyroïde et des lésions des gros vaisseaux avec une faciès particulière. 80 à 90 % des malades possèdent une délétion au niveau du chromosome 22. Chez la plupart des malades, une petite partie du thymus ( ~ 1 g ) est trouvée avec une architecture thymique normale ce qui assure la réponse immunitaire. Ce pendant il n'y a que 10 à 25 % des malades qui présentent une maladie de Digeorge totale. Immunologiquement ; elle est caractérisée par l'absence ou effondrement des lymphocytes T ( atteinte de l'immunité cellulaire ) ; les lymphocytes B sont normaux de nombre et de fonction et les immunoglobulines sont normales ou diminuées.

Le traitement est fonction du degré d'atteinte. Cas d'une maladie de Digeorge complète, on procède une transplantation thymique si non on surveille le malade plus un traitement substitutif.

**2- DEFICIT EN ZAP70 :** Le ZAP70 est protéine kinase de la famille Syk, exprimée exclusivement par les lymphocytes T et les NK dont le rôle est de transduire le signal après la réaction Ag-TCR.

Le déficit en ZAP70 est découvert en 1994. Le malade présente un tableau clinique ressemble à ce lui d'un déficit combiné sévère. Immunologiquement, le malade présente une architecture thymique normale avec présence de thymocytes doublement positifs (CD4+ CD8+), les CD4 mais les CD8+ sont diminués. Dans le sang périphérique on note une lymphocytose, les CD3 sont normaux et les CD4 sont augmentés car les CD 8 sont diminués. Les immunoglobulines sont normales ou diminuées et les NK sont normaux.

*In vitro* les lymphocytes ne répondent pas aux stimulations antigéniques mais ils subissent une activation par le Phorbol Myristic acétate ( PMA).

Le traitement : greffe de moelle osseuse

**3- DEFICIT EN SOUS UNITES DU CD3 :** Deux formes de déficits en TCR –CD3 ont été décrites chez deux familles différentes et qui sont le résultat de mutation en sous unités du CD3 ce qui donne une incapacité d'assemblage et d'expression du TCR- CD3 sur les lymphocytes T. Les deux sous unités touchées sont : CD3ε et CD3γ.

**C – DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS COMBINES :** ce sont les formes les plus graves car ils sont caractérisés par l'atteinte de deux types de l'immunité spécifiques ( humorale et cellulaire ) ; et surtout une altération de l'activation de lymphocytes T.

La fréquence de ces anomalies est de 1/75000 naissances. La mort est survenue dès les premières années de vie.

Cliniquement, les malades présentent des infections récurrentes et précoces, les infections opportunistes et une sensibilité aux vaccins vivants ( exemple : BCGite ). 25% des malades présentent un tableau clinique d'un GVHD qui est dû aux lymphocytes maternels.

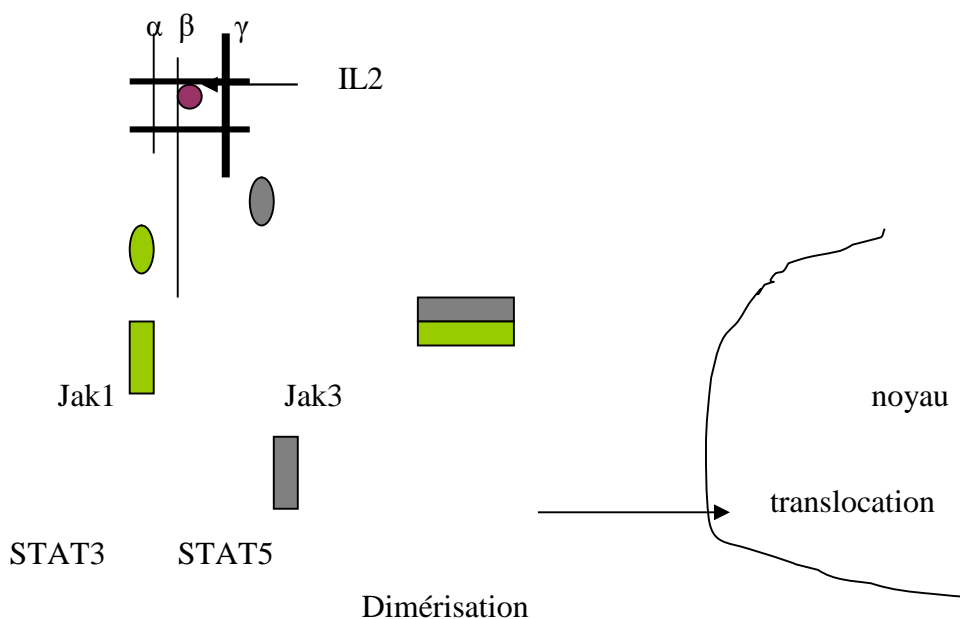
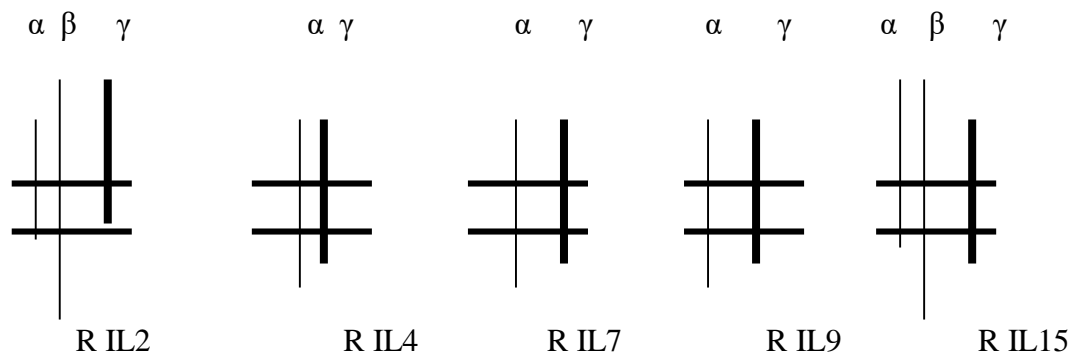
**1 -DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE AUTOSOMAL RECESSIF AVEC NK ou ALYMPHOCYTOSE ou AGAMMAGLOBULINEMIE DE TYPE SWISS :** C'est une maladie autosomale récessive dont le gène causal est localisé sur le chromosome 8 qui code pour une protéine

kinase la « DNA dépendant protéine kinase (DNA –PK ) » jouant un rôle dans la réparation du DNA. Elle est caractérisée par un effondrement des lymphocytes T et B mais les NK sont normaux du nombre et de fonction. Ce ci est du à un blocage du réarrangement VDJ de TCR et des Ig.

**2 – DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE LIE AU SEXE ( SCID – X ) :** il représente 25 % des SCID. C’est une maladie héréditaire liée au sexe dont le gène causal code pour la chaîne  $\gamma$  qui est un composant commun entre plusieurs récepteurs des différentes cytokines (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15).

Immunologiquement ; on observe une lymphopénie profonde des lymphocytes T, une hypotrophie thymique avec augmentation des thymocytes doublement négatifs et diminution des doublement positifs, hypotrophie des zones thymodépendantes des organes lymphoïdes secondaires et des anomalies de réarrangement VDJ du TCR. Toutes ces anomalies sont dues surtout déficit du signal par l’IL7. Le taux des NK est effondré et leur fonction est altérée et ce ci par défaut de signal de l’IL15. Les lymphocytes B sont normaux de nombre mais peuvent avoir quelques anomalies de switch par défaut d’action de l’IL4.

Le traitement : greffe de la moelle osseuse.



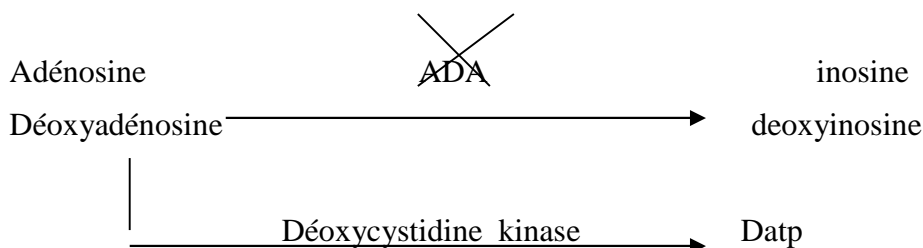
**3- DEFICIT EN JAK 3 ou DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE AUTOSOMAL AVEC LYMPHOCYTES B :** C’est maladie héréditaire autosomale due à une mutation du gène qui code pour la protéine tyrosine kinase JAK3. C’est une protéine de 130 Kd, après son activation elle

active la STAT5. Les STAT se dimérisent en se transloquant dans le noyau où elles activent des différents gènes de plusieurs facteurs. Ce déficit se ressemble au SCID-X.

**4- DEFICIT EN ADENOSINE DESAMINASE (ADA) :** c'est une maladie autosomale récessive dont le gène causal est localisé sur le chromosome 20 et qui code pour une enzyme responsable de la transformation d'adénosine et déoxyadénosine en inosine et déoxyinosine et qui est adénosine désaminase. La gravité de la maladie est fonction du degré d'atteinte de l'activité enzymatique. Une activité de 10% assure une production normale des lymphocytes. Dans la forme la plus grave, on observe un effondrement ou une absence des lymphocytes T, lymphocytes B et les NK.

Cliniquement, en plus les infections opportunistes qui sont communes entre les autres déficits combinés, ce déficit donne des troubles neurologiques.

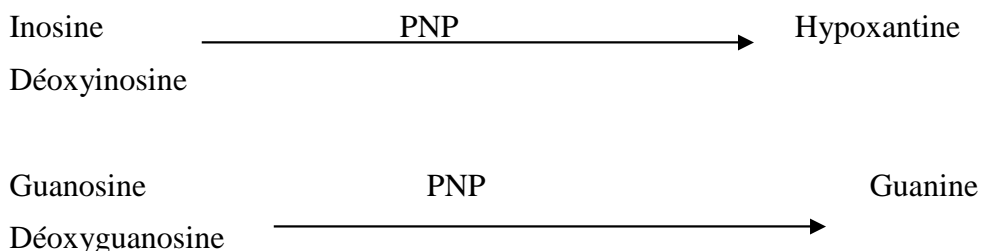
Le déficit en ADA fait augmenter l'adénosine et déoxyadénosine qui sont toxiques pour les cellules en inhibant la s homocystéine hydrolase. Le produit de déoxyadénosine par déoxycystidine kinase ( dATP) est lymphotoxique en augmentant les cassures de l'ADN et l'apoptose par la protéine p53.



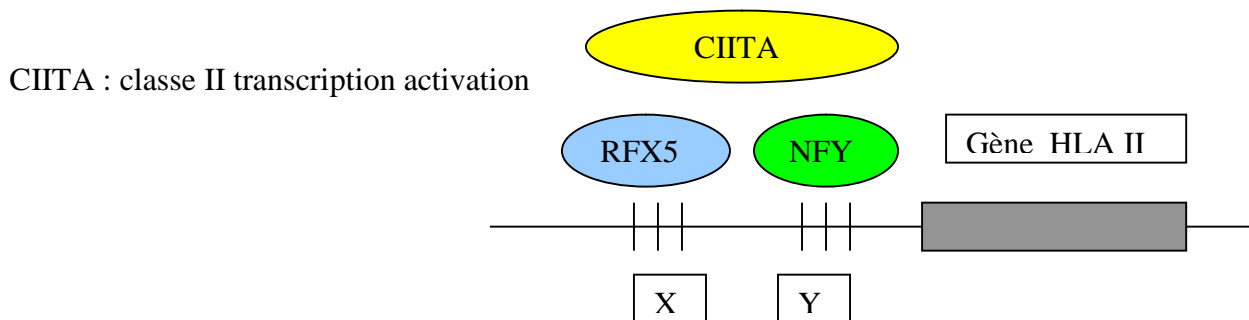
Traitement :

- Greffe de la moelle osseuse
- PEG-ADA ( ADA bovine)
- Transfusion avec culot globulaire
- Thérapie génique

**5 – DEFICIT EN PURINE NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE :** c'est une maladie autosomale récessive dont le gène responsable est localisé sur le chromosome 14 codant pour une protéine de 32 Kd qui la PNP. Cliniquement, le patient présente en plus les infections des manifestation neurologiques, la varicelle disséminée et des manifestations auto-immunes( cytopénie, syndrome LED like ...). La PNP transforme l'inosine et déoxyinosine en hypoxantine et la guanosine et déoxyguanosine en guanine. Le déficit en cette enzyme fait augmenter les dATP et dGTP qui sont lymphotoxiques et donnent des troubles neurologiques. A la naissance, les fonctions des lymphocytes T et B sont normaux puis subissent une altération.



**6- DEFICIT EN MPLECULES D'HLA CLASSE II( SYNDROME DE BARE ) :** c'est une maladie autosomale récessive caractérisée par une anomalie d'expression des molécules d'HLA II suite à des mutations en protéines de régulation ( CIITA et RFX5 ). Ce ci traduit par altération de l'immunité cellulaire et humorale par défaut de présentation antigénique.



#### D- DEFICIT EN FRACTIONS DU COMPLEMENT :

- Déficit en C3 est caractérisé par les infections pyogènes récurrentes avec un tableau clinique qui ressemble à ce lui d'agammaglobulinémie liée au sexe.
- Déficit en CAM est caractérisé par des infections aux neisseriacae
- Déficients en C1, C2 et C4 sont caractérisés cliniquement par en plus les infections les manifestations auto-immunes.
- Œdème angioneurotique du au déficit en C1 inh

Tous les déficits en composants du complément sont des maladies héréditaires autosomales récessives sauf le déficit en properdine qui est lié au sexe et le déficit en C1 inh qui est autosomal dominant.

#### E- DEFICIT DE FONCTION DE LA PHAGOCYTOSE :

**1- MALADIE GRANULOMATEUSE CHRONIQUE ( CGD) ou SYNDROME DE BRIDGE et GOOD :** Elle est caractérisée par l'incapacité des cellules phagocytaires d'éliminer l'agent pathogène après la phagocytose ce qui augmente l'afflux des phagocytes au foyer inflammatoire en formant des granulomes. Ce ci est du à une anomalie de production de dérivés oxygénés.



Parmi les constituants de la NADPH oxydase est le cytochrome b558 qui est formé de deux chaînes protéiques, la première est de 91 kd codée par un gène localisé sur le chromosome X. le déficit en cette chaîne est responsable de la CGD liée au sexe et qui constitue la forme la plus fréquente. L'autre chaîne est de 22Kd et codée par le chromosome 16 dont la mutation est responsable de la CGD autosomale récessive.

Les malades sont sensibles aux infections et surtout aux bactéries catalase positive ( E coli , staphylocoque ...).

**2- DEFICIT EN G6PD :** Cette enzyme participe dans la voie anaerobique de la glycolyse en permettant la réduction du NADP en NADPH qui joue un rôle dans la production des dérivés oxygénés.

**3- DEFICIT EN LFA1 (LAD) :** leucocyte adhesion disease ) : c'est une maladie autosomale récessive dont le gène est localisé sur le chromosome 21 et code pour la molécule CD18 qui est la chaîne  $\beta_2$  des intégrines. C'est une protéine de 95Kd qui est commune entre LFA1 ( CD18/CD11a), CR3 ( CD18/CD11b) et CR4 ( CD18/CD11c).

Le CR3 est le récepteur du C3bi intervenant dans l'opsonisation.

Le LFA1 est le ligand de l'ICAM1 permettant la fixation des leucocytes sur les cellules endothéliales ce qui permet la marginalisation et la diapédèse.

#### F- AUTRES DEFICITS IMMUNITAIRES CONGENITAUX :

**1-SYNDROME DE WISCOTT ALDRICH (WAS) :** c'est une maladie héréditaire liée au sexe découverte en 1937 par WISCOTT et ALDRICH. Cliniquement, le malade présente des infections récurrentes, eczéma, thrombopénie, manifestations auto-immunes et des proliférations malignes. Elle est

due à une mutation d'un gène codant- pour une protéine de 502 aa (WASP) et qui est produite par toutes les cellules hématopoïétiques. Le rôle biologique de protéine est inconnu mais peut-être elle intervient dans la transduction du signal. Immunologiquement, le malade se porte bien durant son enfance avec un taux normal des lymphocytes T et B mais à partir de la 6<sup>ème</sup> ou 8<sup>ème</sup> année les troubles immunologiques se débent.

- Lymphocytes T : lymphopénie, altération de l'hypersensibilité retardée et altération de l'activation lymphocytaire par les anti CD3 et par les alloantigènes.
- Lymphocytes B : leur nombre et le taux des IgG sont normaux, les IgA et IgE sont augmentées mais les IgM sont diminuées et surtout les anticorps anti polysaccharides.
- Polynucléaires : les fonctions de chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie sont normales mais on note un déficit d'expression de CD43, CD75 et CD76.

**2- ATAXIE TELANGIECTASIE ou Syndrome de LOUIS -BARR :** c'est une maladie autosomale récessive dont le gène causal est localisé sur le chromosome 11 et qui code pour la protéine ATM jouant un rôle dans la transduction du signal et dans le cycle cellulaire. Elle regroupe plusieurs étiopathogénie se caractérisant par :

- ATAXIE qui est due à une dégénérescence cérébelleuse révélée au début de la marche.
- TELANGIECTASIE : observée entre 2<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> année de vie et qui touche surtout la face et les oreilles.
- Le malade présente aussi un retard staturo-pondéral et un taux élevé en  $\alpha$  foetoprotéine et en CEA.

Immunologiquement, on observe une diminution du taux des immunoglobulines G,A et E avec des IgM normales ou légèrement diminuées . L'immunité cellulaire est altérée avec une hypotrophie thymique.

**3- SYNDROME CHEDIAK- HIGASHI :** c'est une maladie autosomale récessive dont le gène causal est localisé sur le chromosome 1 et qui code pour la protéine CHS1. Elle est caractérisée par un albinisme occulo-cutané partiel du à des anomalies des mélanosomes, des mélanosomes géants dans les mélanocytes, des granules géantes dans toutes les cellules nucléées. Les polynucléaires présentent des anomalies de chimiotactisme et de bactéricidie qui sont dues aux anomalies des microtubules. Elle est caractérisée surtout par un déficit de l'activité des NK. 85 à 90 % des malades développent des syndromes lymphoprolifératifs. La mort est survenue suite à des infections pyogènes ou à des hémorragies digestives.

#### **V- EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES :**

##### **A-IMMUNITE HUMORALE :**

- Renseignements cliniques
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines
- Evaluation de la production des anticorps n( vaccination, anticorps naturels )
- Numération des lymphocytes B et leur stimulation in vitro par des mitogènes

##### **B- IMMUNITE CELLULAIRE :**

- In vivo : intradermoréaction
- In vitro : numération des lymphocytes T et les sous populations et leur stimulation par des antigènes ou des mitogènes ainsi que l'évaluation de leur fonction ( helper, suppression, cytotoxique )

##### **C-AUTRES TRESTS :**

- Dosage enzymatique ( ADA, PNP, G6PD ...)
- Dosage du complément
- Evaluation de la phagocytose
- Détermination de l'expression des molécules de surface (HLA, LFA1...)
- Etudes génétiques