

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEN**  
**Faculté de Médecine Dr B. Benzerdjeb**



## **Mémoire de fin d'étude**

**Pour l'obtention de grade de Docteur en Médecine**

# **Les déficits immunitaires primitifs**

**MOTS-CLES :**

déficits immunitaires héréditaires, prévalence, diagnostic et prise en charge

**Encadré par :**

**Dr. Dib maitre assistant en pédiatrie**

**Préparé par :**

- Mebrouki Hadjer
- Mahmoudi Imane
- Merabet Ikram
- Mazouzi Fatiha

**Année universitaire: 2019-2020**

## Remerciements

On remercie tout d'abord, Dieu le tout puissant de nous avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science et de la connaissance.

Nous exprimons nos sincères remerciements à DOCTEUR DIB pour avoir accepté d'encadrer ce mémoire, et pour nous avoir orienté, conseillé et guidé tous le long de ce travail, en espérant être digne de votre confiance, nous vous prions de bien vouloir croire en notre gratitude et en notre profonde estime.

Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux maitres assistants, et assistants du service pour leur enseignement, leur conseil et leur aide. Nous remercions infiniment, tous les résidents du service pour leur aide précieuse que vous nous avez apportée et pour la grande sympathie que vous nous avez toujours témoignée.

Un grand merci à toute l'équipe de Service de Pédiatrie, Hôpital universitaire Tedjini Dermerji, pour leur patience, leurs précieux conseils et leur dévouement et pour leur collaboration spontanée et soutenue dans ce travail.

A tous (tes) ceux (elles) qui ont contribué a l'aboutissement de ce travail.

## Dédicace

*A nos chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de nos études,*

*A nos chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A nos chers frères, pour leur appui,*

*A tous nos famille pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire,*

*A nos chère(s) ami(e)s.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,*

*Merci d'être toujours là pour nous .*

## Sommaire

REMERCIEMENTS.....	2
SOMMAIRE.....	4
LISTE D'ABREVIATIONS.....	6
RESUME.....	7
<b>CHAPITRE I : GENERALITÉ.....</b>	<b>10</b>
I. INTRODUCTION :.....	11
II. EPIDEMIOLOGIE :.....	12
III. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :.....	18
<b>CHAPITRE II : DIAGNOSTIC.....</b>	<b>36</b>
I. DEFINITIONS :.....	37
II. SIGNES CLINIQUES :.....	37
1. <i>Des infections récidivantes et sévères</i> :.....	37
2. <i>Des manifestations auto-immunes</i> :.....	47
3. <i>Une hypoplasie des organes lymphoïdes</i> :.....	47
4. <i>Un syndrome lymphoprolifératif</i> :.....	47
5. <i>Divers autres signes</i> :.....	48
III. CLASSIFICATION :.....	48
1. <i>Déficits immunitaires combinés (DIC) (n&gt; 80)</i> :.....	48
2. <i>Déficits immunitaires humoraux (DIH) (n=37)</i> :.....	52
3. <i>Déficits en nombre et en fonction des phagocytes (n=32)</i> :.....	57
4. <i>Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques</i> :.....	61
5. <i>Déficit en complément (n= 35)</i> :.....	64
6. <i>Déficits de régulation de la réponse immune (n = 35)</i> :.....	65
7. <i>Pathologies auto-inflammatoires (n=21)</i> .....	65
IV. EXPLORATION PARACLINIQUE :.....	66
1. <i>Exploration de l'immunité cellulaire</i> :.....	66
2. <i>Exploration de l'immunité humorale</i> :.....	67
3. <i>Autres tests</i> :.....	67
4. <i>Analyse génétique et diagnostic prénatal</i> :.....	68
<b>CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE.....</b>	<b>69</b>
I. TRAITEMENT PROPHYLAXIE :.....	70
1. <i>Antibiothérapie</i> :.....	70
2. <i>Antibioprophylaxie</i> :.....	70
3. <i>Vaccination Anti-infectieuse</i> :.....	71
4. <i>Kinésithérapie</i> :.....	72
5. <i>Prise en charge psychologique et médico-sociale</i> :.....	72
II. TRAITEMENT SUBSTITUTIF DES DEFICITS PRIMITIFS PAR.....	73
IMMUNOGLOBULINES:.....	73
III. GUERIR UN DEFICIT IMMUNITAIRE CONGÉNITAL :.....	77
1. <i>ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUE</i> :.....	78
2. <i>THERAPIE GENIQUE</i> :.....	79
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>80</b>
I. PREREQUIS :.....	81
II. FREQUENCE :.....	81
III. INTERET D'ETUDE :.....	81

## | Les déficits immunitaires primitifs

1. <i>Méthode</i> : .....	81
2. <i>Résultats</i> : .....	82
CONCLUSION : .....	86
REFERENCES : .....	87

## **Liste d'abréviations**

DIP : Déficit immunitaire primitif  
DIS : Déficit immunitaire secondaire  
DIC : Déficit immunitaire cellulaire ou combiné  
DICS : Déficit immunitaire combiné sévère  
DICV : Déficit immunitaire commun variable  
DIH : Déficit immunitaire humoral  
ESID: European Society for Immuno-Deficiencies  
GSC : Granulomatose septique chronique  
HIGM : Hyper IgM  
ADA : Adénosine désaminase  
EBV : Epstein Barr Virus  
EPP : Electrophorèse des protides  
NBT : Nitrobleu de tétrazolium  
PNP : Purine nucléoside phosphorylase  
VIH : Virus d'immunodéficience humaine  
AD : Autosomique dominant  
AR : Autosomique récessif  
AFP : Alpha foeto protéine  
AGAR : Agammaglobulinémie autosomique récessive  
AGLX : Agammaglobulinémie liée à l'X  
AH50 : Alternative pathway of complement activity assay  
CH50 : Complément hémolytique total  
ATM : Ataxie Télangiectasie Mutation  
BTK : Bruton's tyrosine kinase  
CI : Complexes Immuns  
CSM : Cellule souche myéloïde  
DAL : Déficit en molécules d'adhésionleucocytaires  
DDB : Dilatation des bronches  
DINS : Déficit de l'immunité non spécifique  
GSC : Granulomatose septique chronique  
LED : Lupus érythémateux disséminé  
LT : Lymphocytes T  
MSMD : Mendelien Susceptibility to mycobacterial Disease  
RGCH : Réaction du greffon contre l'hôte  
TTL : Test de transformation lymphoblastique  
AHAI : Anémie hémolytique auto-immune  
AT : Ataxie Télangiectasie  
GPC : Granulomatose pulmonaire chronique  
PTI : Purpura thrombopénique idiopathique

## RESUME

L'immunodéficience primaire (PID) est un grand groupe de maladies rares présenté par des infections chroniques, graves ou potentiellement mortelles et autres complications immunitaires causées par des défauts ou un dysfonctionnement du système immunitaire humain. Contrairement à l'immunodéficience secondaire acquise à partir d'un facteur environnemental ou autre conditions, les PID sont initiés par des défauts génétiques.

Les PID sont divisés en immunodéficiences innées/ adaptatives, carences phagocytaires, carences en complément, et dérégulation immunitaire. En raison de la nature hétérogène de la présentation clinique, le diagnostic des DIP peut être un défi important.

Revue de l'histoire clinique, les antécédents et l'examen physique sont importants pour élever la suspicion initiale de PID, alors que les tests de laboratoire sont essentiels pour établir un diagnostic.

L'enquête laboratoire comprend l'évaluation de la réponse cellulaire et des anticorps, ainsi que l'évaluation du système phagocytaire et du complément.

La Cytométrie en flux et les tests génétique sont généralement utilisés comme outils de confirmation pour valider un diagnostic. L'augmentation exponentielle récente de l'analyse génétique a facilité l'identification de nouvelles mutations.

Les progrès dans la compréhension du système immunitaire, et développement de nouvelles méthodologies cellulaires et moléculaires, et l'augmentation de la sensibilisation ont conduit à une amélioration significative de la gestion des maladies et les résultats cliniques de ces maladies.

**Mots clés:** déficits immunitaires héréditaires, prévalence, diagnostic et prise en charge

## ABSTRACT

Primary immunodeficiency (PID) is a large group of rare diseases present with chronic, serious, or life-threatening infections and other immune complications caused by defects or dysfunction of human immune system. Unlike secondary immunodeficiency acquired from an environmental factor or other medical conditions, PIDs are initiated by genetic defects. PIDs are divided into innate/adaptive immunodeficiencies, phagocytic deficiencies, complement deficiencies, and immune dysregulation. Due to the heterogeneous nature of the clinical presentations, diagnosis of PIDs can be of significant challenge. Review of clinical history and physical examination is important for raising initial suspicion of PIDs, whereas laboratory testing is essential to establish a diagnosis. Laboratory investigation includes the assessment of antibody and cellular response, as well as evaluation of the phagocytic and complement system. Flow cytometry and genetic assays are generally served as confirmation tools to validate a diagnosis. The recent exponential increase of genetic analysis has facilitated the identification of known and novel mutations. The advances in understanding of the immune system, development of novel cellular and molecular methodologies, and increased clinical awareness have led to significant improvement of disease management and clinical outcome for these diseases.

**Keywords:** primary immunodeficiency, prevalence, laboratory diagnosis, treatment, prognosis.

### ملخص

نقص المناعة الأولي هو مجموعة كبيرة من الأمراض النادرة التي تظهر على شكل التهابات مزمنة أو شديدة الخطورة أو مهددة للحياة وغيرها من المضاعفات المناعية الناجمة عن عيوب أو خلل في الجهاز المناعي البشري. وعلى عكس نقص المناعة الثانوي المكتسب من عامل بيئي أو من ظروف أخرى، فإن نقص المناعة الأولي يبدأ بعيوب جينية. وينقسم نقص المناعة الأولي إلى نقص المناعة الفطرية أو التكيفية، نقص في البلعميات، و قصور في عناصر المتمم، أو إلغاء القيود المناعية. ونظراً للطبيعة غير المتجانسة للعرض السريري، فإن تشخيص نقص المناعة الأولي يمكن أن يشكل تحدياً كبيراً. مراجعة الحالة الصحية و الاعراض السابقة والفحص البدني مهم لرفع احتمال الاصابة بنقص المناعة الأولي ، في حين أن الاختبارات المخبرية ضرورية لتأكيد التشخيص. ويشمل المسح المخبري : تقييم الاستجابة الخلوية والأجسام المضادة، فضلا عن تقييم النظام البلعمي والمتمم. وعادة ما تستخدم عملية استئصال التدفق واختبارات الجينات كأدوات تأكيد للتحقق من صحة التشخيص وقد يسرت الزيادة الهائلة الأخيرة في التحليل الجيني لتحديد طفرات معروفة و اخرى جديدة. وقد أدى التقدم في فهم الجهاز المناعي، وتطوير منهجيات جديدة خلوية و جزيئية، وزيادة الوعي إلى تحسن كبير في الرعاية الصحية للمصابين والنتائج السريرية لهذه الأمراض.

**الكلمات المفتاحية :** نقص المناعة الأولي، تشخيص نقص المناعة، الرعاية الصحية و المتابعة الطبية



**Chapitre I : Generalité**



### I. INTRODUCTION :

Le déficit immunitaire est constitué lorsque l'insuffisance d'une ou de plusieurs fonctions immunologiques s'accompagne de manifestations pathologiques.

On distingue 2 types de déficits immunitaires :

#### 1. Déficits immunitaires secondaires ou acquis :

Conséquence :

- ❖ D'infection virales : HIV
- ❖ D'affections malignes
- ❖ De malnutrition
- ❖ De traitement immunosuppresseur

#### 2. Déficits immunitaires primitifs ou héréditaires :

- ❖ Les déficits de l'immunité cellulaire
- ❖ Les déficits de l'immunité humorale
- ❖ des déficits affectant le polynucléaire
- ❖ les déficits en un composant du complément

Les déficits immunitaires primitifs et secondaires donnent le même spectre de manifestations : infections persistantes sévères et récurrentes.

DIH ont été définis dans les années 1950; Ils sont des maladies avec une transmission mendélienne, caractérisés par une ou des anomalies hématologiques et/ou immunologique spécifiques.

Les DIHs se manifestent cliniquement par des infections récurrentes et opportunistes de début précoce. Ils sont des anomalies génétiques de l'immunité affectant un gène (décrit comme mendélienne).

Les DIHs comprennent plus de **280 entités cliniques** connues avec plus de **270** qui ont **une base génétique moléculaire bien défini**.

Les DIHs sont généralement associés à des infections multiples et récurrentes causées par des micro-organismes faiblement virulent (opportuniste).

Beaucoup d'autres signes cliniques :

- Auto-immunité,
- Auto-inflammation,
- Hémophagocytose,
- Microangiopathie, oedème de Quincke,
- Proéinose alvéolaire, granulomes, cancer et autres ...



### II. Epidémiologie :

Les immunodéficiences primaires (DIP) constituent un large groupe de maladies, dont au moins 176 troubles héréditaires définis de façon conservatrice affectant le développement du système immunitaire, sa fonction ou les deux. Le nombre de PID connus a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années, grâce à deux axes de recherche:

**la dissection génétique des phénotypes cliniques connus et la recherche de nouveaux phénotypes cliniques.** Certains de ces phénotypes cliniques sont plus courants que les phénotypes PID traditionnels.

En particulier, de nouveaux PID conférant une prédisposition spécifique aux infections par un ou quelques agents pathogènes ont été décrits, y compris la prédisposition génétique à l'EBV, Neisseria, papillomavirus, Streptococcus pneumoniae, mycobactéries faiblement virulentes, virus de l'herpès simplex et Candida albicans. Une prédisposition mendélienne à la tuberculose a même été rapportée. En outre, il a été démontré que divers phénotypes non infectieux, aussi divers que l'allergie, l'œdème de Quincke, l'hémophagocytose, l'auto-inflammation, l'auto-immunité, la microangiopathie thrombotique et le cancer, résultent d'erreurs innées de l'immunité, chez au moins certains patients. **La découverte de ces nouveaux DIP, infectieux ou non, pourrait nécessiter une révision des estimations précédentes de la fréquence des DIP dans la population générale.**

Pendant ce temps, les PID définis de façon conservatrice sont généralement considérés comme rares individuellement et collectivement. Les maladies rares sont définies comme ayant une incidence inférieure à 1/2 000 naissances vivantes dans l'EU ou une prévalence inférieure à 200 000 patients aux États-Unis.

Cependant, il est difficile de savoir si la prévalence et l'incidence des DIP ont été estimées avec précision. De nombreuses études, basées sur différentes méthodologies, ont tenté d'estimer la prévalence des DIP dans divers pays et ont généré des résultats incohérents. Par exemple, les estimations les plus récentes obtenues étaient de : 5,38 / 100 000 habitants en France en 2011 , 5,6 /100 000 en Australie en 2007 et 1,94 / 100 000 au Royaume-Uni en 2011. Ces estimations de la **prévalence étaient basées sur les données des registres** et semblent être beaucoup **plus faibles que les estimations récemment rapportées** basées sur des enquêtes de population spécifiques aux États-Unis, telles que l'enquête téléphonique réalisée **par Boyle & Buckley** (prévalence de 86,3 / 100 000 habitants) ou l'étude épidémiologique de la Mayo Clinic **par Joshi** (incidence estimée à 10,3 / 100 000 personnes ces dernières années) .Nous avons extrapolé ces résultats à l'ensemble des populations des continents, pour évaluer l'impact mondial des DIP et pour évaluer l'écart entre nos estimations et le nombre de cas enregistrés dans les régions concernées.

Nous avons calculé le nombre de cas de DIP qui devraient survenir dans le monde sur la base de ces estimations de prévalence (**Tableau I**).

Sur la base des chiffres de prévalence australiens, il devrait y avoir **390 546** patients PID dans le monde. Cependant, si nous utilisons l'estimation de l'enquête

## Les déficits immunitaires primitifs

téléphonique aux États-Unis, le nombre total prévu de patients atteints de DIP atteint six millions.

Les registres disponibles (ESID, LAGID, USIDnet, Afrique du Nord, Japon, Iran et Australie / Nouvelle-Zélande énumérer 27 243 cas, ce qui correspond à environ 0,45% du nombre de cas attendus sur la base de cette estimation de prévalence plus élevée .

Le nombre de DIP inclus dans l'étude JMF était supérieur 60 364, mais ne représentait encore que 1% des cas attendus.

Tableau I fournit également des données sur le nombre de nouveaux patients PID attendus chaque année, sur la base des données d'incidence de Joshi; ce nombre pourrait atteindre 718 326 dans le monde.

Bien que l'Afrique soit le deuxième continent le plus peuplé, suggérant qu'elle devrait avoir un grand nombre de cas de DIP, son registre contenait la plus faible proportion de cas (Voir le Tableau II ). En effet, en Afrique, 58 572 cas de DIP seraient attendus sur la base de la prévalence déclarée pour le registre australien , et 902 631 cas seraient attendus sur la base des données de prévalence de l'enquête téléphonique américaine. Cependant, le registre ASID en Afrique du Nord, avec seulement 1 016 cas enregistrés en 2010, ne couvrirait que 8,52% du nombre de cas attendus des données de prévalence australiennes et à peine 0,55% de celui attendu des données de prévalence américaines.

Table 1 Estimation of the frequency of PIDs worldwide

Region/country	Estimated population 2011 <sup>a</sup>	Estimate of the number of PID patients based on a prevalence of 5.6/100,000 inhabitants <sup>b</sup>	Estimate of the number of PID patients based on a prevalence of 86.3/100,000 inhabitants <sup>c</sup>	Estimate of the annual incidence of PID, based on an incidence of 10.3/100,000 person-years <sup>d</sup>
Europe	739,298,975	41,401	638,015	76,148
France	63,125,894	3,535	54,478	6,502
Africa	1,045,922,624	58,572	902,631	107,730
Morocco	32,272,974	1,807	27,852	3,324
North America	347,563,355	19,464	299,947	35,799
USA	313,085,380	17,533	270,193	32,248
South America	396,680,960	22,214	342,336	40,858
Asia	4,207,447,704	235,617	3,631,027	433,367
Japan	126,497,241	7,084	109,167	13,029
Iran	74,798,599	4,189	64,551	7,704
Oceania	37,174,805	2,082	32,082	3,829
Australia/New Zealand	27,020,241	1,513	23,318	2,783
Worldwide	6,974,036,375	390,546	6,018,593	718,326

<sup>a</sup>Estimation drawn from World Population Prospects, the 2010 Revision [31]

<sup>b</sup>Number of PID patients estimated from the prevalence data for the Australian registry [20]

<sup>c</sup>Number of PID patients estimated from the prevalence reported for the US telephone survey (Boyle & Buckley) [21]

<sup>d</sup>Number of PID patients per year estimated from the incidence estimated by Joshi et al. [22]

Tableau I : Estimation de la fréquence des PID dans le monde.

Dans l'ensemble, si nous prenons comme référence les estimations de prévalence de l'enquête américaine, la couverture des registres disponibles semble être très faible, allant de ~ 5% (France, Australie) à moins de 1% (LAGID, ASID). En outre, la couverture de ces registres peut être surestimée, car les registres contiennent généralement à la fois des patients encore en vie et ceux qui sont déjà décédés, alors que les estimations de la prévalence ne prennent en compte que les personnes actuellement en vie. Par exemple, le registre ESID ne compte que 10 814 patients en vie en 2011 (72% des cas enregistrés).

## Les déficits immunitaires primitifs

Enfin, la répartition par âge des patients inscrits dans les registres est également assez variable, la plupart des cas diagnostiqués chez l'enfant (par exemple, l'âge médian au diagnostic dans le registre français est 3,3 ans )dans certains registres, alors que d'autres ont une majorité de cas d'adultes (par exemple, l'âge médian à partir de la date de naissance dans le registre australien est de 31 ans ).Les registres visent à couvrir tous les cas survenant dans le pays, mais un autre biais est introduit selon les types de spécialistes enregistrant les patients.

Nous avons étudié cet effet de l'âge plus loin, en calculant également le nombre attendu de nouveaux patients PID par an par groupe d'âge pour les continents, sur la base de l'incidence par groupe d'âge données de Joshi et al. (Voir le tableau III).

Selon cette approche, les nouveaux cas de DIP chez **les patients de moins de 15 ans** ne représentent que **30,6% de tous les cas** de DIP, ce qui correspond à environ 230 000 cas attendus. Ainsi, les DIP ne sont pas exclusivement des maladies de la petite enfance, car les cas incidents dans la population mondiale d'adultes de **plus de 25 ans** représentent **plus de 50% de tous les patients atteints de DIP**, avec un total d'environ 400 000 nouveaux cas.

Cependant, cette distribution peut différer considérablement d'une région à l'autre, en raison de différences démographiques. Par exemple, les populations d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Asie sont plus jeunes et les cas pédiatriques devraient donc représenter 47,6%, 30,1% et 29,7% des cas de PID, respectivement. Ainsi, dans ces régions, et pour la région couverte par le registre ASID en particulier, les efforts devraient d'abord porter sur la sensibilisation des pédiatres à ces conditions.

D'après la répartition des cas incidents par groupe d'âge fournie dans le tableau **III** , ils ont déterminé la distribution des cas prévalent répertoriés dans le tableau **II** par âge au moment du diagnostic (tableau **IV**). Cette deuxième distribution est comparable aux données du registre pour l'âge au moment du diagnostic. Le groupe d'âge de 5-14 ans était le groupe le plus fortement représenté dans le registre ESID, représentant environ 12,5% des cas attendus.

En revanche, un fort sous-dénombrement a été observé pour le groupe d'adultes de plus de 50 ans, puisque seulement 0,5% du nombre prévu de cas pour ce groupe d'âge ont été trouvés dans le registre.

Dans l'ensemble, les cas pédiatriques représentaient 45,7% des cas dans le registre ESID, alors qu'ils étaient censés représenter moins de 17% des cas. Cela suggère que le diagnostic des DIP chez les adultes pourrait être amélioré pour l'ESID.

Une tendance similaire a été observée au Japon, avec une couverture maximale de 6,6% pour les Groupe d'âge 5-14 ans et les cas pédiatrique représentant 57,1% des patients enregistrés, mais seulement 15% des cas devaient appartenir à ce groupe.

Au Maroc, nous avons une couverture similaire pour le 0 - 4 et Groupes d'âge de 5-14 ans (environ 3%) et couverture très faible (moins de 1%) pour les autres groupes d'âge (15 ans et plus).

Cependant, cette distribution s'explique facilement par la collecte de données dans un service pédiatrique.

## Les déficits immunitaires primitifs

Par conséquent, 92,4% de nos patients sont âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic, alors que nous nous attendons à ce que seulement 32,4% des patients appartiennent à ce groupe.

Region/Country	Estimated prevalence <sup>a</sup>	Registry <sup>b</sup>	Registry coverage (%) <sup>c</sup>	Mean age at diagnosis (years)	Proportion of adult patients (% >15 years)
North Africa	183,808	1,016	0.55	NA	NA
Morocco	27,852	290	1.04	NA	NA
Europe	638,015	15,052	2.36	NA	67.43
France	54,478	3,340	6.13	3.3	NA
USA	270,193	2,804	1.04	NA	NA
South America	342,336	3,321	0.97	NA	NA
Japan	109,167	2,911	2.67	NA	42.8
Iran	64,551	930	1.44	4.75	40.7
Australia/New Zealand	23,318	1,209	5.18	NA	NA
World (JMF)	6,018,593	60,364	1.00	NA	NA

NA not available

<sup>a</sup> Estimated prevalence based on the US telephone survey [21] drawn from Table I

<sup>b</sup> Number of patients registered in North Africa [26], Morocco [26], Europe (ESID database [19]), France (ESID database [19]), USA (USIDnet [27]), South America (LAGID [24]), Japan (PIDJ [29]), Iran (IPIDR [25]), Australia [20] and JMF [30]

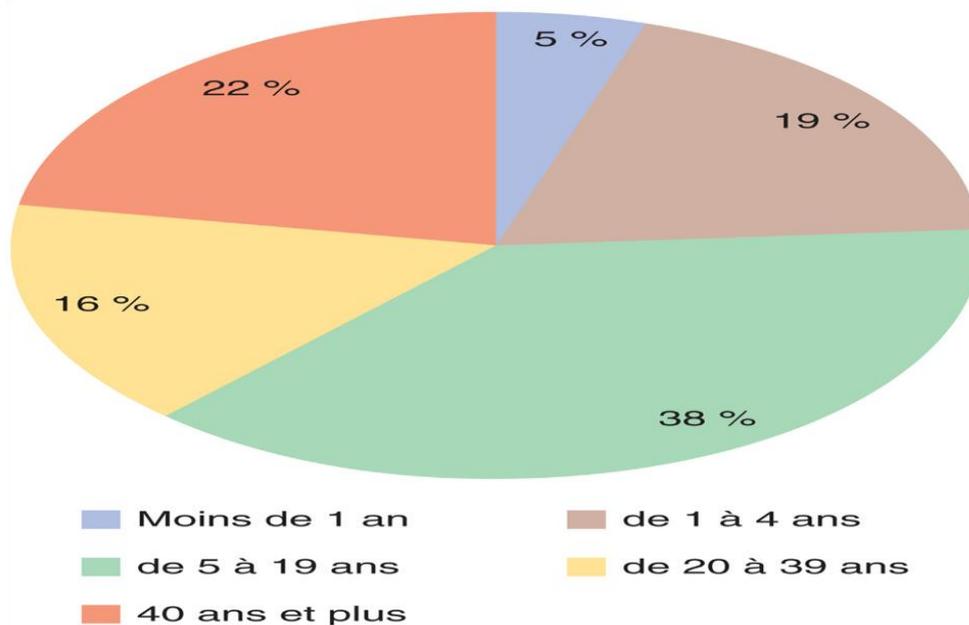
<sup>c</sup> Registry coverage (percentage) of the number of cases expected on the basis of the prevalence for the US [21]

**Tableau II:** Couverture du registre de la prévalence attendue et des caractéristiques des patients

Age (years)	Estimated Incidence <sup>a</sup>	World N (%)	Europe (%)	Africa (%)	North America (%)	South America (%)	Asia (%)	Australia (%)
0-4	21.9	139,886 (18.8)	8,757 (10.4)	34,582 (30.8)	5,183 (13.1)	7,377 (17.8)	78,956 (18.0)	326 (12.8)
5-14	7.2	87,338 (11.8)	5,356 (6.4)	18,840 (16.8)	3,223 (8.2)	5,127 (12.4)	51,553 (11.7)	201 (7.9)
15-24	9.7	117,679 (15.9)	8,862 (10.5)	20,275 (18.1)	4,652 (11.8)	6,738 (16.2)	73,003 (16.6)	307 (12.1)
25-49	6.8	166,499 (22.4)	18,182 (21.6)	20,434 (18.2)	8,014 (20.3)	9,723 (23.4)	104,644 (23.8)	541 (21.3)
50-74	15.2	189,772 (25.6)	31,901 (37.9)	16,062 (14.3)	13,941 (35.3)	10,341 (24.9)	111,702 (25.4)	879 (34.6)
75+	12.7	40,762 (5.5)	11,173 (13.3)	1,999 (1.8)	4,438 (11.2)	2,203 (5.3)	19,542 (4.4)	289 (11.4)

<sup>a</sup> Approximate incidences (per 100,000 person-years) by age group from Joshi et al. [22]

**Tableau III :** Nombre estimé de nouveaux cas de MIP par groupe d'âge en 2011, d'après les estimations de l'incidence par groupe d'âge fournies par Joshi et al.



## Les déficits immunitaires primitifs

Bien évidemment, ces chiffres ne représentent en fait que la partie visible de l'iceberg, puisque de très nombreux cas ne sont pas diagnostiqués, notamment en Afrique et en Asie, et même dans les pays développés comme l'exemple de l'Allemagne où le nombre de personnes atteintes de DIP attendu est de 100 000, alors que seulement 1400 patients sont actuellement documentés.

Region Age group	Europe			Japan			Morocco		
	Expected number of prevalent cases by age at diagnosis <sup>a</sup>	ESID registry	Registry coverage (%)	Expected number of prevalent cases by age at diagnosis <sup>a</sup>	PIDJ registry	Registry coverage (%)	Expected number of prevalent cases by age at diagnosis <sup>a</sup>	Morocco registry <sup>b</sup>	Registry coverage (%)
0-4	66,331	985	1.48 %	9,573	169	1.77 %	5,501	176	3.20 %
5-14	40,569	5,210	12.84 %	7,214	344	4.77 %	3,531	126	3.57 %
15-24	67,126	3,294	4.91 %	12,150	120	0.99 %	5,019	14	0.28 %
25-49	137,721	2,160	1.57 %	23,323	264	0.33 %	6,456	8	0.12 %
50-74	241,637	1,838	0.56 %	48,302	264	0.33 %	6,423	3	0.05 %
75+	84,631	1,838	0.56 %	8,604	264	0.33 %	922	0	0.00 %
Total	638,015	13,487	2.11 %	109,167	897	0.82 %	27,852	327	1.17 %

<sup>a</sup>The number of prevalent cases by age group is calculated by applying the proportion of incident cases by age group (obtained from Table III) to the total estimated number of prevalent cases provided in Table II

<sup>b</sup>Unpublished data

**Tableau IV** : Estimation de la couverture du registre par groupe d'âge pour les registres ESID, PIDJ et marocains

Ces résultats étaient basés sur l'extrapolation à d'autres populations d'estimations obtenues dans deux études américaines. Cette extrapolation semble raisonnable pour les populations principalement d'origine européenne (par exemple l'Europe, l'Australie), mais elle est plus discutable pour d'autres régions, où les DIP sont clairement sous-diagnostiqués. Les quelques registres disponibles pour ces régions montrent une distribution des DIP différente de celle en Europe, avec une **prédominance apparente de formes autosomiques récessives**, probablement en raison de **taux de consanguinité plus élevés** dans les pays concernés, en particulier dans le monde **arabe** et dans les populations **musulmanes en général**.

Il faut donc garder à l'esprit que l'extrapolation des estimations pour les pays à faible taux de consanguinité à d'autres régions peut entraîner une sous-estimation importante de la fréquence des DIP dans ces autres régions.

Par exemple, les fondateurs ont été trouvés pour une carence en **MHC-II au Maroc**, **Carence en IL12B en Arabie saoudite**, **déficit d'adhésion leucocytaire en Tunisie** et **déficit en ADA en Somalie**. Certains de ces PID sont donc beaucoup plus courants dans ces régions qu'ailleurs. Par exemple, 31 des 43 patients déficients en HLA-II identifiés en 1994 étaient d'origine d'Afrique du Nord.

De même, Sanchez et al. estime que 1 personne sur 5 000 – 10 000 enfants somaliens sont susceptibles de naître avec un déficit en adénosine désaminase (ADA). Encore plus frappante est la présentation de deux maladies autosomiques récessives PID, l'ataxie-télangiectasie et la carence en IL12RB1, chez une fille du Qatar.

Cet aperçu de l'épidémiologie des DIP met en évidence des résultats frappants concernant la prévalence et l'incidence des DIP. Deux études sur la base de

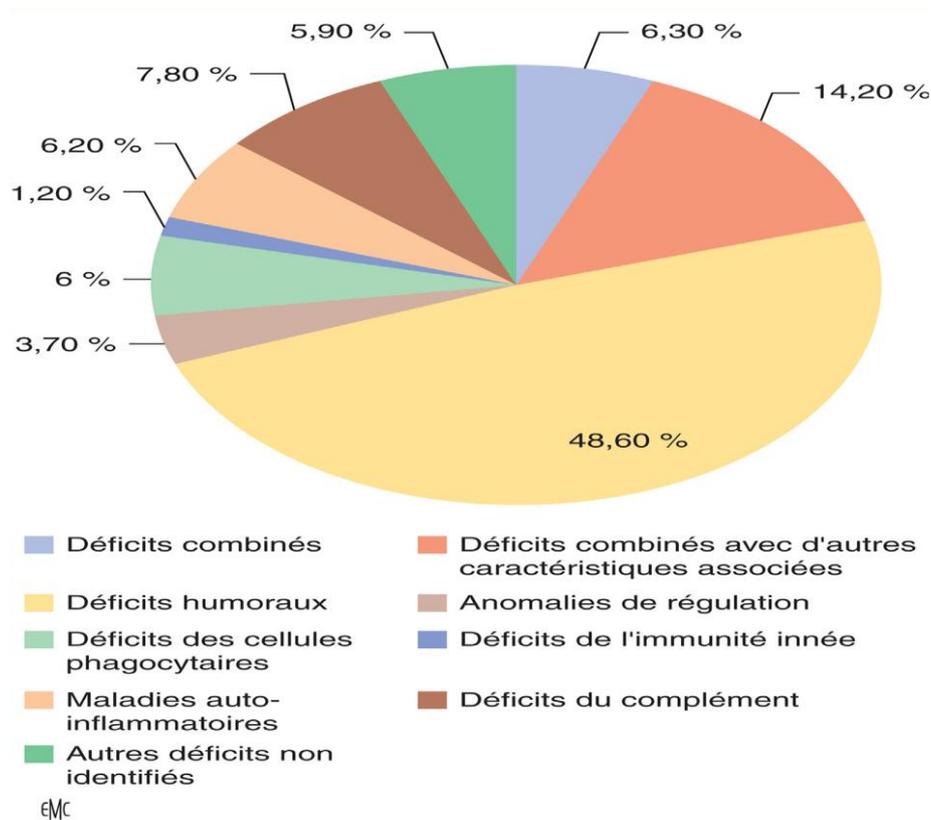
## Les déficits immunitaires primitifs

différentes méthodes ont fourni des résultats cohérents, suggérant que les DIP ne sont pas des maladies rares, avec 1/1 200 personnes dans le monde vivant potentiellement avec une DIP. De plus, ces estimations ne prennent pas en compte les formes nouvellement découvertes de PID conférant une prédisposition sélective à un microbe donné ou sans phénotype infectieux associé.

Les DIP peuvent jouer un rôle important dans la mortalité, en particulier celle due aux maladies infectieuses, qui n'a pas encore été élucidée par la communauté médicale.

Cependant, malgré ces lacunes dans nos connaissances, les DIP sont clairement plus courants qu'on ne le pense généralement, ce qui indique la nécessité d'améliorer les politiques de santé publique dans ce domaine.

**Figure :** Classification des déficits immunitaires primitifs



### III. Rappel physiologique :

L'immunité est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses.

L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire, et la réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les germes pathogènes porte le nom de réponse immunitaire. L'immunologie est l'étude du système immunitaire et de ses réponses contre les micro-organismes invasifs. La fonction physiologique du système immunitaire est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées, L'importance du système immunitaire pour la santé apparaît de façon dramatique chez les personnes qui, présentant un déficit des réponses immunitaires, sont sensibles à des infections graves menaçant souvent le pronostic vital.

À l'inverse, la stimulation des réponses immunitaires contre les microbes par la vaccination constitue la méthode la plus efficace pour protéger les individus contre les infections, et c'est précisément cette approche qui a permis, par exemple, l'éradication mondiale de la variole. L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du système immunitaire pour la défense des individus contre les infections. Toutefois, l'impact de l'immunologie s'étend bien au-delà des maladies infectieuses.

La réponse immunitaire constitue le principal obstacle au succès des transplantations d'organes, un mode de traitement utilisé de plus en plus souvent en cas de dysfonctionnements d'organes.

Différentes tentatives pour traiter les cancers en stimulant les réponses immunitaires contre les cellules cancéreuses sont actuellement à l'étude pour de nombreuses pathologies malignes affectant l'homme. En outre, des réponses immunitaires anormales sont à l'origine d'un certain nombre de maladies présentant une morbidité et une mortalité importantes. Les anticorps, l'un des produits de la réponse immunitaire, sont des réactifs extrêmement spécifiques pour détecter une grande variété de molécules dans la circulation, les cellules et les tissus et sont donc devenus des réactifs précieux pour les tests de laboratoire en médecine clinique et en recherche. Des anticorps capables de bloquer ou d'éliminer des molécules et des cellules potentiellement nocives sont largement utilisés dans le traitement de maladies immunitaires, de cancers, et d'autres types d'affections. Pour toutes ces raisons, le domaine de l'immunologie a capté l'attention des cliniciens, des scientifiques et du grand public

## Développement des lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) ou cellule T, dont la lettre « T » provient du « Thymus » (organe humain dans lequel les LT arrivent à maturité), sont responsables de la réponse immunitaire cellulaire spécifique, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses.

### D) Caractéristique structural des lymphocytes T

La structure globale des lymphocytes T est identiques, ils se distinguent par leurs TCR toujours accompagné du cluster de différenciation CD3, ainsi que du CD4 ou du CD8 suivant le lymphocyte considéré.

En plus du TCR et du CD3, les lymphocytes T expriment un certain nombre de protéines membranaires : des **immunoglobulines**, des **intégrines**, des **sélectines L**, des récepteurs de cytokines, ainsi qu'un certain nombre de cluster de différenciation (CD2, CD28 et CD45).

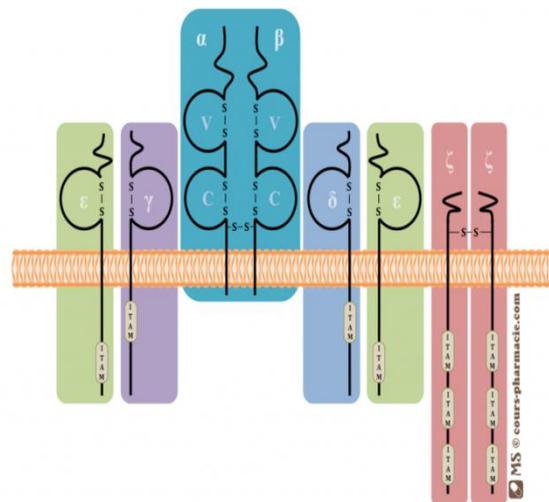
#### 1) Le TCR

Les TCR sont des récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes T, on ne les trouve donc nulle part ailleurs. Ils procurent aux LT la propriété de reconnaître des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH et ceci de manière spécifique.

##### a) Structure des TCR

Les TCR sont des hétéro-dimères extrêmement polymorphique au sein de l'individu. Ils sont de deux types suivant les chaînes composant l'hétéro-dimère et sont caractérisés par différentes régions présentes au niveau des deux chaînes associées l'une à l'autre par un pont disulfure :

- **Une région V** (pour *variable*) qui va permettre la reconnaissance de l'antigène et qui va être à l'origine du polymorphisme des TCR. Elle-même possède des régions hypervariables CDR (pour « *Complementary Determining Region* ») qui sont les zones de contact avec l'antigène.
- **Une région C** (pour *constante*).
- **Une région transmembranaire.**
- **Une région intra-cytoplasmique** qui est très courte.



## Les déficits immunitaires primitifs

### b) Les différents types de TCR :

Les TCR sont présent sous deux formes qui se distinguent par leur précocité d'expression. En effet les lymphocytes portant le TCR-1 sortent avant ceux qui portent le TCR-2 (les plus courants).

- **Les TCR-1** sont donc ceux exprimés en premiers, et sont constitués des chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ . Ils sont associés au cluster de différenciation **CD3** mais ne sont en générale pas associés aux clusters CD4 et CD8. Ce type de TCR ne présente qu'un très faible polymorphisme. Les lymphocytes présentant le TCR-1 sont à cheval entre l'immunité innée et l'immunité spécifique ; ils reconnaissent les antigènes présentés par les molécules CD1 qui sont structurellement proches des molécules du CMH-I
- **Les TCR-2** sont ceux exprimés en deuxièmes, et sont constitués des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . Ils sont associés aux clusters de différenciation CD3 et un des deux clusters de différenciation **CD4 et CD8** qui caractérisent le type de lymphocyte (LT-CD4 ou LT-CD8).

### c) Caractéristiques des gènes codant le TCR :

Comme dit précédemment, les TCR ont pour rôle de reconnaître les fragments peptidiques antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et ceci de manière spécifique. Les fragments peptidiques étant très variés, l'organisme humain a dû développer des alternatives et ceci par la mise en place de TCR très variés ; on parle de répertoire de TCR. Il est important de préciser qu'un lymphocyte ne possède qu'un seul type de TCR exprimé en plusieurs exemplaires. Chaque chaîne  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , vont être codées par plusieurs gènes qui ne vont être fonctionnels que dans la lignée T.

- Les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$  sont codées chacune par 3 gènes : un **gène V** (pour variable), un **gène J** (pour jonction) et un **gène C** (pour constante).
- Les chaînes  $\beta$  et  $\delta$  vont être codées par 4 gènes, les même que précédemment plus un **gène D** (pour diversité).

Pour chacune de ces chaînes il existe plusieurs gènes V, plusieurs gènes J, plusieurs gènes D et plusieurs gènes C. Au niveau des précurseurs de la lignée T (cellules qui arrivent au thymus), ces gènes sont en configuration germinale, autrement dit ces gènes sont non fonctionnels étant éloignés les uns des autres sur les chromosomes.

### d) Expression du TCR et recombinaisons VDJ :

La variété de TCR étant tellement importante, il n'est pas possible qu'un seul d'entre eux soit à chaque fois codé par un seul gène. Ceci a été résolu par la mise en place de réarrangement somatique au sein des gènes codant pour les chaînes du TCR permettant ce polymorphisme.

Comme on le sait déjà, la maturation des lymphocytes T se fera au niveau du thymus ; celle-ci consistera entre autre en l'expression d'un TCR fonctionnel et ceci par des réarrangements somatique dit réarrangement VDJ. Ces réarrangements se font dans des ordres bien définis suivant les chaînes considérées.

## Les déficits immunitaires primitifs

- Pour les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$  il y aura juxtaposition d'un gène V avec un gène J.
- Pour les chaînes  $\beta$  et  $\delta$  il y aura juxtaposition d'un gène D avec un gène J, puis d'un gène V avec la juxtaposition DJ précédente.

A chacune des juxtapositions réalisées, un gène C se rajoutera afin de compléter le gène. Ainsi dans chaque cellule il va y avoir des rapprochements de gènes afin d'obtenir un vrai gène fonctionnel qui pourra être traduit. Le choix du gène V, du gène J, du gène D et du gène C se fera au hasard expliquant le polymorphisme des TCR. Le mécanisme du réarrangement VDJ sera expliqué dans le chapitre « Les lymphocytes B ».

### 2) Les clusters de différenciation : CD3, CD4 et CD8

Les clusters de différenciation sont des molécules associées au TCR et ayant des fonctions complètement différentes les uns des autres. Les LT présentent le TCR associé avec le complexe CD3, plus un des deux clusters de différenciation CD4 ou CD8.

#### a) Le CD3

On a vu précédemment que les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR possèdent une région intra-cytoplasmique très courte ; ceci ne permet donc pas de transmettre le signal secondaire au sein de la cellule. La transmission du signal est donc réalisée par d'autres chaînes possédant des segments intra-cytoplasmiques plus longs, qui font parties du complexe protéique CD3 toujours associé au TCR. Le CD3 est indispensable à l'expression du TCR.

Le complexe CD3 n'est pas polymorphique au sein de l'espèce humaine. Les chaînes du complexe ne possèdent pas de sites de liaisons à un ligand mais jouent simplement comme rôle de transmettre le signal d'activation du TCR lorsque celui-ci rentre en contact avec les peptides antigéniques présentées sur le CMH.

Les chaînes du complexe CD3 sont au nombre de 6 :

La chaîne  $\gamma$ , la chaîne  $\delta$  et les deux chaînes  $\epsilon$  possèdent chacune un domaine immunoglobuline-like et une région intra-cytoplasmique longue présentant des motifs ITAM (cf. suite du cours). Chacune des chaînes  $\epsilon$  s'associent en hétéro-dimères avec les chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ .

Les deux chaînes  $\zeta$  (zêta) ont une très grande partie intra-cytoplasmique, possèdent chacune deux motifs ITAM et forment entre elles un homo-dimère.

Les motifs ITAM sont des motifs d'activation présentant des tyrosines. Ces tyrosines vont pouvoir être phosphorylées par des kinases lors de la transmission du signal, afin d'activer le LT.

#### b) Le CD4

Le CD4 est une protéine monomérique membranaire présentant 4 domaines immunoglobuline-like et associé au TCR.

Le CD4 est exprimé par certains lymphocytes T (LT-CD4), leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-II présentées à la surface des cellules présentatrices d'antigène, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par les

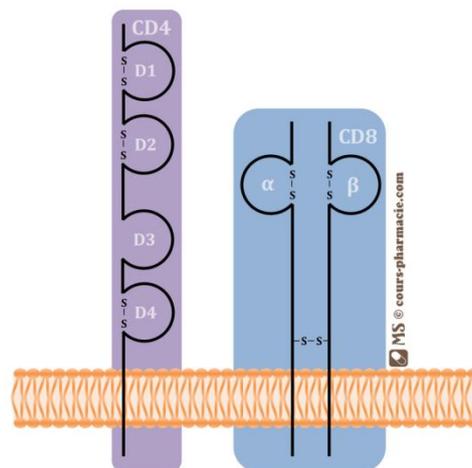
## Les déficits immunitaires primitifs

domaines  $\beta$ 2-microglobuline et  $\alpha$ 3 (cf. chapitre Complexe majeur d'histocompatibilité). Il joue donc un rôle dans le renfort de l'interaction entre le LT et la cellule présentatrice d'antigène, ainsi que dans la transmission du signal aux LT. Attention le CD4, contrairement aux TCR, n'est pas exprimé exclusivement au niveau des lymphocytes mais également au niveau des monocytes, macrophages, cellules microgliales et cellules dendritiques.

### c) Le CD8

Le CD8 est une protéine hétéro-dimérique membranaire associée au TCR et dont chacune des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  présentent un domaine immunoglobuline-like. Les deux chaînes sont associées l'une à l'autre par un pont disulfure.

Le CD8 est exprimé par certains lymphocytes (LT-CD8), leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-I présentées à la surface de cellules cibles, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par les domaines  $\alpha$ 2 et  $\beta$ 2 (cf. chapitre Complexe majeur d'histocompatibilité). Il joue ainsi un rôle dans le renfort de l'interaction entre le LT et la cellule cible, ainsi que dans la transmission du signal aux LT.



## II) Les différents types de lymphocytes T :

On distingue plusieurs types de lymphocytes T qui se distinguent par des marqueurs de surfaces :

Les LT-CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique et se caractérisent par le cluster de différenciation CD8, ainsi que par le TCR-2.

Les LT-CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires. Ils agissent par interactions cellule-cellules ainsi que par des cytokines. Ils se caractérisent par le cluster de différenciation CD4 et par le TCR-2.

## Les déficits immunitaires primitifs

Les LT- $\gamma\delta$  sont des lymphocytes T particuliers caractérisés par l'expression d'un TCR-1 associé à un CD3 mais ne présentant ni CD4, ni CD8. Ils sont beaucoup plus rares que les LT présentant un TCR-2.

Les LT-CD8 et LT-CD4 peuvent après rencontre avec l'Ag., en plus de leur destinée à action immédiate (respectivement LT cytotoxique et LT helper), se transformer en cellules dites « mémoires ». Ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte à l'Ag.

### III) Ontogénie des lymphocytes T :

L'ontogénie des lymphocytes T correspond d'une part au développement de ceux-ci, à leur maturation et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi. Globalement on peut considérer que **la maturation des lymphocytes correspond à l'acquisition de leur TCR associé au CD3, plus au CD4 ou au CD8, et que l'acquisition de la tolérance au soi correspond aux phénomènes de sélections** qui sont mis en place pour ne pas que la réaction immunitaire de s'attaque au soi.

#### 1) De la moelle osseuse au thymus :

Les progéniteurs, ou pro-thymocytes proviennent de la moelle osseuse (*cf. cours d'hématologie*) et vont gagner le thymus par la circulation sanguine. Ils se logeront dans la trame épithéliale après avoir traversé l'endothélium par diapédèse. A ce stade, ils peuvent encore donner des LT, des LB

ou des cellules NK. Au thymus ils vont alors recevoir un signal qui va les orienter vers la lignée T, on parlera alors de thymocytes. Ce signal leur est donné par le récepteur Notch.

Dans le thymus on observera également une forte prolifération de ces thymocytes, mais la grande majorité d'entre eux mourra suite aux sélections mises en place, qui permettront l'acquisition de la tolérance au soi indispensable à une réaction immunitaire dirigée vers les éléments pathogènes exogènes, autrement dit les éléments du non-soi.

La différenciation se fera en plusieurs étapes et prendra en compte le réarrangement des gènes codant le TCR afin de permettre son expression.

#### 2) Maturation des thymocytes et acquisition de la tolérance au soi

Les progéniteurs rentrant dans le thymus sont au premier stade, appelé « stade double négatif » qui est caractérisé par une absence de CD4, de CD8, de CD3 et de TCR. Ces cellules constituent environ 5% de la population totale du thymus.

##### a) Choix du lignage

Le choix du lignage correspond à un réarrangement de gène qui déterminera la lignée que prendra la cellule considérée, autrement dit soit en LT- $\alpha\beta$ , soit en LT- $\gamma\delta$  soit en cellule NKT. De cette manière, sur la population de thymocytes au stade double négatif :

20% va réarranger les gènes  $\gamma$  et  $\delta$  pour donner des LT- $\gamma\delta$  qui exprimeront un TCR-1 associé au CD3, mais sans CD4, ni CD8.

## Les déficits immunitaires primitifs

**20%** va réarranger les gènes  $\alpha$  et  $\beta$  pour donner des **cellules NKT** qui exprimeront un TCR-2 associé au CD3 mais sans CD4, ni CD8.

**60%** va réarranger les gènes  $\alpha$  et  $\beta$  pour donner **LT- $\alpha\beta$**  qui exprimeront un **TCR-2** associé au CD3, plus aux **deux clusters de différenciation CD4 et CD8**. On dira alors que ces thymocytes sont au stade « **double positif** » et ce sont les seuls qui poursuivront la différenciation.

De cette manière 60% des thymocytes au stade double négatif vont commencer à se multiplier, et à réarranger la chaîne  $\beta$  du TCR. Cette chaîne  $\beta$  va être exprimée en surface, associé à un bout de chaîne  $\alpha$  constante ; on est alors face à un TCR incomplet. Si ce réarrangement est productif, la cellule reçoit un signal de survie, grâce à l'expression du CD3. Ces cellules se multiplient alors fortement. Elles vont passer à un « stade double positif » au cours duquel elles réarrangent la chaîne  $\alpha$ , qui va s'associer à la chaîne  $\beta$  ; on est face à un TCR  $\alpha$ - $\beta$  complet associé au CD3, au CD4 et au CD8.

Les TCR qui sont alors formés ont la capacité de reconnaître n'importe quel peptide qu'il soit du soi ou du non-soi, et présentés par n'importe quelle molécule du CMH qu'elle soit du soi ou du non-soi. Il est donc indispensable de mettre en place des phénomènes de « sélections » qui sélectionneront les thymocytes qui reconnaîtront les peptides du non-soi présentés par les molécules du CMH du soi.

### b) Sélection positive au niveau du cortex

Pour acquérir la tolérance au soi, le thymus met tout d'abord en place une sélection vis-à-vis du CMH dite « sélection positive », qui se réalise au niveau du cortex. En effet le thymus possède des cellules épithéliales qui présentent les molécules du CMH du soi. De cette manière, les interactions entre les molécules du CMH des cellules épithéliales et le TCR des thymocytes au stade double positif seront responsables de cette sélection positive ; on est face à trois possibilités :

**Soit le thymocyte est capable de reconnaître la molécule du CMH avec une faible affinité, il sera alors considéré comme acceptable et sera sélectionné positivement en recevant un signal de survie.**

Soit le thymocyte est capable de reconnaître la molécule du CMH avec une forte affinité, il sera alors considéré comme délétère pour le soi, ne recevant pas le signal de survie et il mourra donc.

Soit le thymocyte ne reconnaît aucune molécule du CMH, il ne pourra donc pas recevoir de signal de survie et mourra de ce fait.

### c) Choix du cluster de différenciation

Les thymocytes au stade double positif ayant été sélectionnés positivement au niveau du cortex devront ensuite se délester d'un cluster de différenciation afin de n'en exprimer plus qu'un seul et ainsi passer au stade « **simple positif** ». Le choix de cluster dépendra de la molécule de CMH que le TCR reconnaîtra :

**Si le TCR se lie à une molécule de classe 1 du CMH, il diminuera l'expression du CD4 et augmentera l'expression du CD8.**

## Les déficits immunitaires primitifs

Si par contre il interagit avec une molécule de classe 2 du CMH, il diminuera l'expression du CD8 et augmentera l'expression du CD4.

### d) Sélection négative au niveau de la médulla

Les thymocytes simples positifs reconnaissent alors encore les molécules du soi comme les molécules du non-soi. Ils vont donc ensuite migrer vers la médulla au niveau de laquelle ils continueront leurs maturations et subiront la sélection vis-à-vis du peptide dite « sélection négative ». Cette dernière utilisera la caractéristique des cellules dendritiques à exprimer un facteur de transcription appelé AIRE (pour *Auto-Immune-Regulator-Element*) qui lui-même permet l'expression de peptides du soi de tissus n'ayant aucun rapport avec le thymus, eux-mêmes présentés par des molécules du CMH du soi ; ces cellules sont dites auto-réactives.

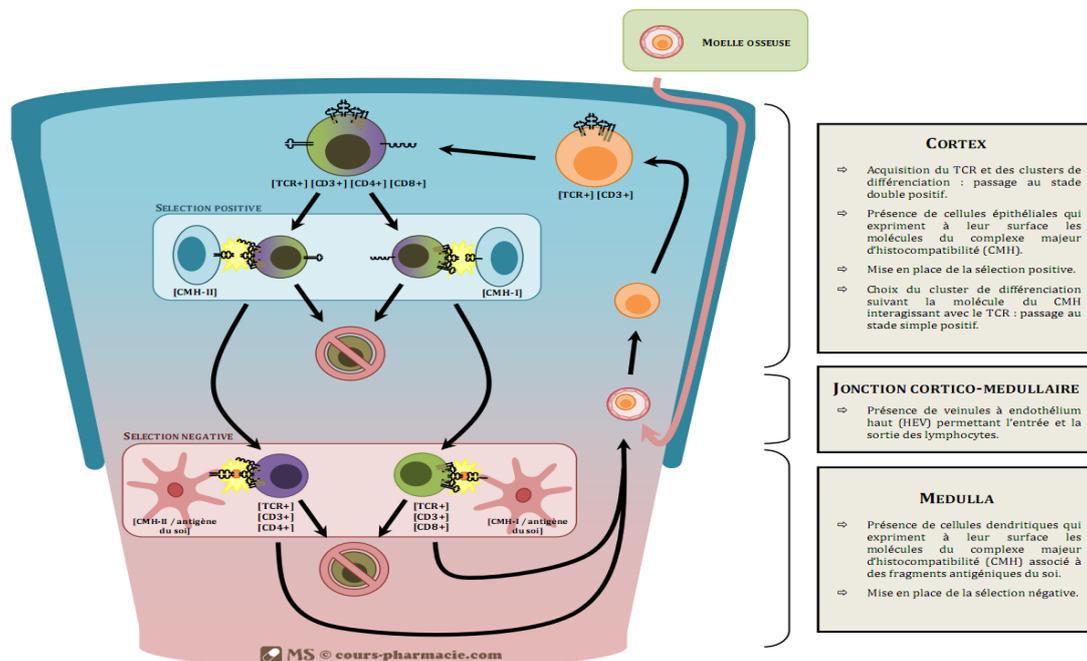
Ici ce sera donc les interactions entre les peptides du soi présentés par les molécules du CMH du soi exprimés à la surface des cellules dendritiques et le TCR des thymocytes au stade simple positif qui seront responsables de cette sélection négative ; on est à nouveau face à trois possibilités :

Soit le thymocyte est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une forte affinité, il sera alors considéré comme délétère pour le soi et sera sélectionné négativement en recevant un signal de mort.

Soit le thymocyte est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une faible affinité, il sera alors considéré comme acceptable et ne recevra pas de signal de mort.

Soit le thymocyte n'interagit pas, il recevra alors un signal de mort.

Il est important de préciser que malgré la sélection positive et la sélection négative il reste toujours encore certains LT auto-réactifs qui sont dus au fait que le facteur de transcription AIRE ne permet pas l'expression de TOUS les peptides du soi, mais ceux-ci sont maintenus silencieux par des mécanismes de tolérance périphérique.



## Développement des lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) ou cellule B, dont la lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice » (organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité), arrivent à maturité, chez l'Homme, dans la moelle osseuse. Ils sont responsables de la réponse immunitaire humorale spécifique grâce aux anticorps qu'ils produisent et qui serviront à la reconnaissance spécifique et à la destruction de l'agent pathogène.

Les lymphocytes B jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

### D) Les immunoglobulines de l'immunité : BCR et anticorps

Les immunoglobulines sont des protéines présentes sous forme membranaire (BCR) et sous forme soluble (anticorps).

#### 1) Caractéristiques structurales des immunoglobulines

Les BCR et les anticorps sont des hétéro-tétramères extrêmement polymorphes au sein de l'individu, qui sont constitués de deux chaînes lourdes H (pour *Heavy*) et deux chaînes légères L (pour *Light*) liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfures. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. Chacune de ces quatre chaînes sera caractérisée par une région variable V (extrémité N-terminale) qui est le site de liaison à l'antigène, et par une région constante C (extrémité C-terminale).

##### a) Constitution des chaînes lourdes et des chaînes légères

Les chaînes légères sont constituées de deux régions :

Une région variable VL (pour « *Variable domain from Light chain* »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.

Une région constante CL (pour « *Constant domain from Light chain* ») d'un domaine immunoglobuline.

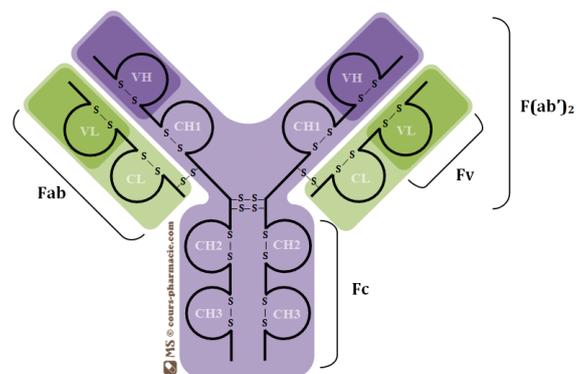
Il existe 2 types de chaînes L :  $\kappa$  et  $\lambda$  qui diffèrent par leur région constante.

Les chaînes lourdes sont constituées de deux régions :

Une région variable VH (pour « *Variable domain from Heavy chain* »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.

Une région constante CH (pour « *Constant domain from Heavy chain* ») d'un certain nombre de domaines immunoglobulines suivant l'isotype considéré : 3 pour les immunoglobulines IgG, IgA et IgD et 4 pour les immunoglobulines IgM et IgE.

Les BCR et les anticorps ont une forme de « Y », et possèdent ainsi deux sites de liaison à l'antigène. Ces sites de liaison à l'antigène sont constitués par l'association des 3 régions hypervariables de la chaîne H (HV1, HV2 et HV3) aux 3 régions



## **Les déficits immunitaires primitifs**

hypervariables de la chaîne L (HV1, HV2 et HV3). Les régions hypervariables prennent également l'appellation de CDR (pour « *Complementary Determining Region* ») et sont séparées par des régions dites « framework » qui permettent un maintien en place de la structure.

### **b) Digestion enzymatique des immunoglobulines**

Les BCR et les anticorps peuvent également être caractérisés par des fragments fonctionnels qui sont déterminés suite à une digestion enzymatique par la papaïne ou la pepsine.

La papaïne entraîne la formation de 2 fragments Fab qui contiennent chacun un site de liaison à l'antigène, et d'un fragment Fc (pour *Fragment cristallisable*) qui correspond à la partie constante de ces immunoglobulines.

La pepsine entraîne la formation d'un fragment F(ab)<sub>2</sub> qui correspond globalement au deux fragments Fab, et d'un fragment pFc' de taille plus réduite que le Fc. On note que contrairement à la papaïne, la pepsine possède plusieurs sites de coupure au niveau de ces immunoglobulines.

### **2) Les différents isotypes des immunoglobulines**

Les isotypes correspondent aux différents types d'immunoglobulines qui se distinguent les unes des autres par des changements de structure de la région constante de leurs chaînes (cf. suite du cours), mais sans toucher leur site de liaison à l'agent pathogène et donc à leur action d'anticorps. Ainsi les différentes classes d'immunoglobuline peuvent lier un même antigène au niveau d'un même épitope (= site de liaisons à l'anticorps). Ces isotypes sont spécifiques de l'espèce, autrement dit, ils sont identiques chez chacun d'entre nous. On distingue ainsi 3 niveaux d'isotypie : La classe des immunoglobulines déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde :

Les IgM sont les premières immunoglobulines présentes à la surface des lymphocytes B lors de l'expression du BCR et sont les premiers anticorps circulants exprimés par les plasmocytes suite à une primo-infection par un agent pathogène. La concentration sanguine des IgM diminue très rapidement pour être remplacée par d'autres isotypes. La structure pentamérique des IgM solubles (cf. suite du cours) leur procure un rôle efficace dans l'agglutination des antigènes, ainsi que dans l'activation du complément ; elles ne peuvent par contre pas traverser le placenta.

Les IgD sont co-exprimées avec les IgM à la surface des lymphocytes B. Elles n'ont pas de rôle dans l'activation du complément et ne peuvent pas traverser le placenta, mais joueraient un rôle indispensable dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et cellules mémoires.

Les IgG sont les plus abondants des anticorps circulant et jouent ainsi un rôle important dans la détection d'infection. Elles ont la caractéristique d'activer le complément ainsi que de passer aisément à travers les parois des vaisseaux sanguins et du placenta, procurant ainsi une défense immunitaire au fœtus.

## Les déficits immunitaires primitifs

Les IgA jouent un rôle particulier au niveau des muqueuses (digestives, respiratoires, génito-urinaire,...), empêchant ainsi la fixation des agents pathogènes aux surfaces des cellules épithéliales. Elles sont sécrétées sous forme de dimère.

Les IgE jouent un rôle important dans les mécanismes allergiques, et ceci par la présence de récepteurs aux domaines constants des IgE à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

La sous-classe des immunoglobulines également déterminée par des variations de structure de la région constante de leur chaîne lourde : une sous-classe d'IgM, d'IgD et d'IgE, mais deux sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) et quatre sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).

Le type de chaîne légère déterminée par des variations de structure de la région constante :  $\kappa$  (kappa) et  $\lambda$  (lambda).

### 3) Caractéristiques des BCR

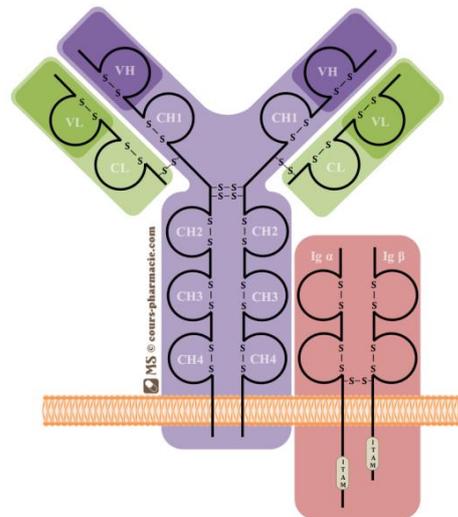
#### a) Caractéristiques générales

Les BCR sont des récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes B, qui leur procurent la propriété de reconnaître directement des peptides antigéniques présent à la surface de l'agent pathogène et ceci de manière spécifique. A la surface du lymphocyte B, les BCR sont toujours accompagnés d'un dimère  $Ig\alpha$ - $Ig\beta$ .

Il est important de préciser que chaque LB n'exprime qu'un seul type de BCR en plusieurs exemplaires, et qu'il l'acquiert lors de son développement dans la moelle osseuse.

Les gènes codant pour les BCR contiennent des exons qui codent pour la partie transmembranaire de l'immunoglobuline, on observera donc un épissage qui sélectionnera cette partie transmembranaire, afin qu'ils puissent être exprimés en surface des cellules B.

On précise ici que quand les différentes classes d'immunoglobulines sont sous formes membranaires, elles existent toutes sous formes monomériques.



#### b) Le dimère $Ig\alpha$ - $Ig\beta$

Tout comme le TCR, le BCR ne peut à lui seul transmettre le signal, et ceci dû à la petite taille de la région intra-cytoplasmique. De cette manière il est toujours associé au dimère  $Ig\alpha$ - $Ig\beta$ , dont chacun des monomères possède :

Une partie extracellulaire avec deux domaines immunoglobuline-like relié par un pont disulfure,

Une partie transmembranaire,

Une partie intra-cytoplasmique qui n'a pas la même longueur suivant si l'on regarde la chaîne d' $Ig\alpha$  ou d' $Ig\beta$ , et qui permettra la transmission du signal en cas d'activation du BCR, grâce à des motifs ITAM.

## **Les déficits immunitaires primitifs**

Le dimère  $Ig\alpha$ - $Ig\beta$  permet également l'expression du BCR, en effet la cellule stop le développement si le dimère n'est pas présent sur la cellule. Mais il n'intervient en rien dans la reconnaissance de l'antigène. En effet de la même manière que pour le TCR et le CD3, le site de reconnaissance est présent sur le BCR, et lui-même activera le dimère par des kinases au niveau de ses motifs ITAM.

### **4) Caractéristiques des anticorps**

Les anticorps sont des immunoglobulines sécrétés par les plasmocytes (cellules B différenciées), qui jouent le rôle de médiateur de l'immunité humorale. Ils ont la propriété de se lier spécifiquement à l'antigène entraînant ainsi trois effets complémentaires : la neutralisation, l'opsonisation et l'activation du complément. Les gènes codant les anticorps contiennent des exons qui codent pour une pièce sécrétaire, qui sera sélectionnée lors de l'épissage.

Contrairement aux BCR, certaines immunoglobulines sous formes sécrétées existent sous forme polymérique et plus monomérique ; c'est le cas des IgM présentent sous forme pentamérique et des IgA présentent sous forme dimérique. Cette polymérisation est permise par la présence de cystéines dans la partie C-terminale qui polymérisent en présence de la chaîne J (pour *jonction*). Cette chaîne J est liée de manière covalente par un pont disulfure, respectivement aux deux IgA ou aux cinq IgM.

Il est important de préciser qu'un anticorps est toujours monoclonal, c'est-à-dire qu'il est dirigé vers un seul épitope de l'antigène. Le sérum quant à lui est constitué de tous les anticorps induit par l'inoculation de l'antigène, autrement dit dirigés vers un grand nombre d'épitope de l'antigène ; on parle ainsi de sérum polyclonal.

### **5) La recombinaison VDJ : expression du BCR et des anticorps**

#### **a) Caractéristiques des gènes codant le BCR et les anticorps**

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines de l'immunité (BCR et anticorps) vont être codées par plusieurs gènes qui ne vont être fonctionnels que dans la lignée B.

Les chaînes légères sont codées chacune par 3 gènes : un gène V (pour *variable*), un gène J (pour *jonction*) et un gène C (pour *constante*).

Les chaînes lourdes vont être codées par 4 gènes, les même que précédemment plus un gène D (pour *diversité*).

Pour chacune de ces chaînes il existe plusieurs gènes V, plusieurs gènes J, plusieurs gènes D et plusieurs gènes C. Au niveau des précurseurs de la lignée B, ces gènes sont en configuration germinale, autrement dit ces gènes sont non fonctionnels étant éloignés les uns des autres sur les chromosomes.

#### **b) Mécanisme général de la recombinaison VDJ**

Comme pour le TCR, l'organisme a du mettre en place un certain nombre de mécanismes permettant d'assurer la diversité des immunoglobulines indispensable à la reconnaissance spécifique de la grande variété des peptides antigéniques. On

## Les déficits immunitaires primitifs

rappelle ici qu'un lymphocyte B n'exprime qu'un seul type de BCR (ou d'anticorps pour les plasmocytes).

La recombinaison VDJ est une de des alternatives permettant l'indispensable diversité des immunoglobulines. Elle correspond à un mécanisme de réarrangements somatiques au sein des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères, permettant ainsi ce polymorphisme. On observe la formation de locus de gènes arrangés. Ces réarrangements se faisant au hasard, ils augmentent la diversité des immunoglobulines ; on parle de diversité combinatoire.

Cette recombinaison est dirigée par des séquences RSS (pour *Séquences Signalées de Recombinaison*) qui bordent chaque gène V, D ou J. Ces séquences sont composées par des heptamères (7 bases d'ADN) qui sont contigus aux différents gènes V, D ou J. La séquence heptamère est suivit d'un domaine espaceur de 12 ou 23 bases d'ADN. Il y a ensuite une séquence nonamère.

On observera tout d'abord une recombinaison VDJ au niveau des gènes codant la chaîne lourde : juxtaposition d'un gène D avec un gène J, puis d'un gène V avec la juxtaposition DJ précédente. Par la suite on aura une recombinaison VJ au niveau des gènes codant la chaîne légère : juxtaposition d'un gène V avec un gène J. Ces réarrangements seront ou ne seront pas productifs, et seuls les réarrangements productifs entraineront la formation des chaînes.

La recombinaison VDJ doit néanmoins respecter certaines règles :

L'arrangement des locus de gènes doit toujours se faire sur le même chromosome, évitant ainsi les recombinaisons entre les gènes de chaînes lourdes et les gènes de chaînes légères.

La recombinaison se produit entre un gène dont la séquence RSS contient un espaceur de 23 bases d'ADN avec un gène dont la séquence RSS contient un espaceur de 12 bases d'ADN. De cette manière deux gènes possédant le même espaceur ne peuvent pas recombiner. Ceci évite des recombinaisons entre le gène J et le gène V des chaînes lourdes.

Il est important de préciser que le gène C n'est pas en compte dans la recombinaison VDJ ; en effet le locus VDJ est associé au gène C $\mu$ , se trouvant directement en aval du gène J, par épissage et non par réarrangement somatique. Le premier isotype exprimé à la surface de la cellule B est ainsi l'IgM.

### c) Les différentes étapes de la recombinaison VDJ

Rapprochement des gènes cibles :

Cette étape fait intervenir deux protéines (spécifiques des LB et LT), Rag-1 et Rag-2. Elles vont reconnaître les séquences RSS des gènes cibles au niveau des espaceurs afin de les rapprocher et formeront ainsi le complexe recombinase. Ce dernier clivera ensuite l'ADN entre le segment codant et la séquence RSS, laissant cependant libre quelques bases d'ADN qui formeront une structure en épingle à cheveux avec le brin opposé. Tout ce complexe recrutera par la suite d'autres protéines nécessaires aux étapes suivantes.

Clivage de l'épingle à cheveux :

## Les déficits immunitaires primitifs

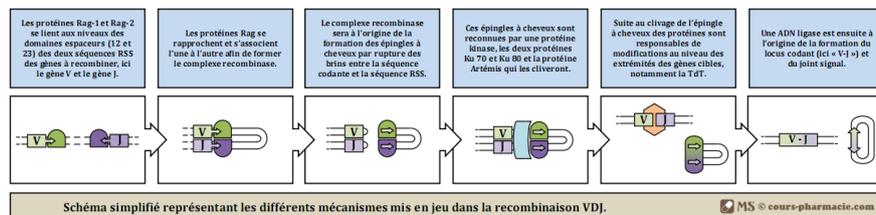
Ces épingles à cheveux vont être reconnues par 4 protéines : une protéine kinase ADN dépendante, Ku70 et Ku80 qui vont recruter et activer la quatrième, Artemis. Cette dernière est une endonucléase qui va cliver les épingles à cheveux, permettant ainsi la fusion entre les gènes cibles.

Modifications des extrémités et fusion des gènes cibles :

Suite au clivage de l'épingle à cheveux, plusieurs protéines jouent un rôle dans l'addition ou la délétion de bases d'ADN aux extrémités des gènes cibles et ceci de manière aléatoires, notamment la TdT (pour *Terminal désoxynucléotidyl Transférase*). Ces modifications sont responsables d'une augmentation de la diversité des immunoglobulines ; on parle de diversité jonctionnelle. Au niveau des chaînes légères cette diversité jonctionnelle est faible.

Fusion des gènes cibles :

La ligation est assurée par une ADN ligase IV qui permettra d'une part la formation du locus codant et d'autre part du joint signal qui n'est autre que la structure en épingle à cheveux dont les deux extrémités ont fusionnées et qui permet de prouver qu'il y a bien eut recombinaison.



## II) Ontogénie des lymphocytes B

L'ontogénie des lymphocytes B correspond d'une part au développement de ceux-ci, à leur maturation et enfin à l'acquisition de la tolérance au soi. Globalement on peut considérer que la maturation des lymphocytes correspond à l'acquisition de leur BCR associé au dimère  $I\alpha-I\beta$ , et que l'acquisition de la tolérance au soi correspond aux phénomènes de sélections qui sont mis en place pour ne pas que la réaction immunitaire de s'attaque au soi.

### 1) Développement lymphocytes B

Le développement des lymphocytes B se fera au niveau de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétique. Ces dernières formeront des progéniteurs lymphocytaires communs (CLP) dont une partie migrera vers le thymus pour la formation des lymphocytes T et l'autre restera dans la moelle pour former les lymphocytes B ; on parlera de cellule pro-B.

Au niveau de la moelle osseuse, l'ontogénie des lymphocytes B dépend d'un contact étroit entre les ces derniers et les cellules stromales constituant la moelle. En effet elles permettent l'expression de facteurs, membranaires ou sécrétés, indispensable à leur maturation.

Cette cellule pro-B subira des maturations afin qu'elle exprime le BCR, ainsi que le dimère  $I\alpha-I\beta$ . Le BCR sera acquis suite aux recombinaisons VDJ (*cf. plus haut dans le cours*).

### **2) Maturation des cellules pro-B et acquisition de la tolérance au soi**

La maturation des lymphocytes B et l'acquisition de la tolérance au soi est différente des lymphocytes T pour plusieurs raisons. Tout d'abord les cellules B n'ont qu'une seule destinée, en dehors des cellules mémoires, les plasmocytes ; il n'y a donc pas d'étapes d'acquisition des clusters de différenciation CD4 et CD8. Mais d'un autre côté la maturation des LB doit faire face aux réarrangements des gènes des différentes classes de BCR, contrairement aux LT qui ne possèdent qu'une seule classe de TCR. On distingue différentes étapes dont chacune est caractérisée par les stades de l'évolution des lymphocytes B :

Au stade « pro-B précoce » on observe le réarrangement D-J de la chaîne lourde sur les deux chromosomes.

Au stade « pro-B tardif » se réalise le réarrangement V-DJ de la chaîne lourde sur un chromosome, si ce réarrangement est productif alors le développement continuera, sinon le réarrangement V-DJ se fera sur le deuxième chromosome.

Au stade « grande cellule pré-B » le réarrangement de la chaîne lourde est terminé, permettant de cette manière son expression associée à une pseudo-chaîne légère constituée de deux protéines la V<sub>préB</sub> et  $\lambda 5$ . La chaîne lourde et la pseudo-chaîne légère ainsi associées forment le pré-BCR. Une fois le pré-BCR exprimé la cellule sera soumise à une première sélection, dite « sélection positive ». Cette dernière permettra à la grande cellule pré-B, dans le cas où l'expression est productive, de recevoir un signal de survie afin de poursuivre sa maturation, dans le cas contraire la cellule mourra.

Au stade « petite cellule pré-B » se fera le réarrangement V-J de la chaîne légère  $\kappa$ , et si le réarrangement n'est pas productif, de la chaîne légère  $\lambda$ .

Au stade « B immature », si le réarrangement de la chaîne légère a été productif, la cellule exprimera l'immunoglobuline IgM. La cellule sera ainsi soumise à la deuxième sélection, dite « sélection négative », qui permettra l'acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs. Cette sélection est possible par la présence, au niveau de la moelle osseuse, de cellules stromales qui expriment à leur surface les peptides du soi à la surface des molécules du CMH, de la même manière que les cellules dendritiques au niveau du thymus. On est face à trois possibilités : Soit la cellule B immature est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une forte affinité, elle sera alors considérée comme délétère pour le soi et sera sélectionnée négativement en recevant un signal de mort.

Soit la cellule B immature est capable de reconnaître le peptide présenté par les molécules du CMH avec une faible affinité, elle sera alors considérée comme acceptable et ne recevra pas de signal de mort.

Soit la cellule B immature n'interagit pas, elle recevra alors un signal de mort.

Au stade « B mature », on aura une co-expression de l'IgM et l'IgD par épissage alternatif. Le lymphocyte B mature naïf est le stade ultime de développement dans la moelle. Ces cellules vont ensuite migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, au

## Les déficits immunitaires primitifs

niveau desquels ils rencontreront l'antigène qui induira l'hypermutation somatique et la commutation de classe.

### 3) L'exclusion allélique

Tous les gènes codant pour les chaînes légères et les chaînes lourdes sont présent sous forme poly-allélique. Comme nous l'avons vu précédemment, on observe tout d'abord un réarrangement sur le premier chromosome et si celui-ci n'est pas productif, un deuxième réarrangement se fera au niveau du deuxième chromosome, et si finalement ce dernier n'est pas non plus productif alors la cellule mourra.

Dans le cas où le premier arrangement est productif, il est nécessaire d'arrêter tout autre réarrangement ; ce mécanisme s'appelle l'exclusion allélique et permet d'obtenir un seul type de chaîne légère et un seul type de chaîne lourde. Cette inhibition de tout réarrangement est possible par inactivation des deux protéines Rag-1 et Rag-2 responsables de la recombinaison VDJ. L'exclusion allélique est un mécanisme présent au niveau de l'expression du TCR et du BCR.

### III) Conséquence de l'activation du BCR

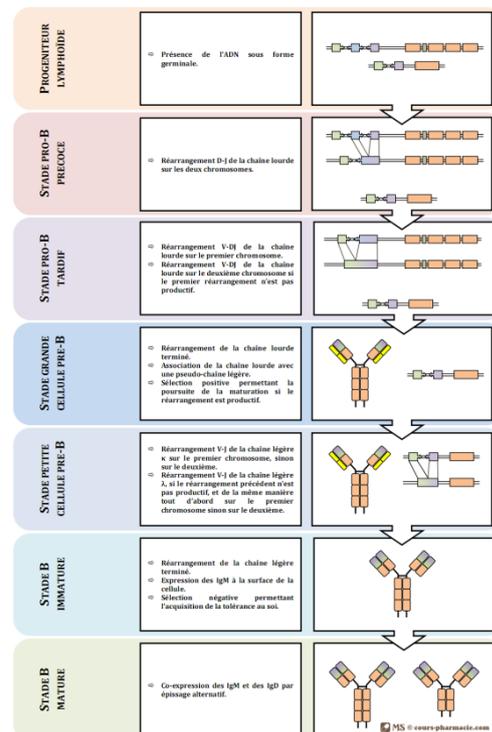
A la suite de l'activation du BCR par liaison à un antigène, un signal activera des mécanismes qui induiront des modifications responsables d'une augmentation de la diversité des immunoglobulines. Ces mécanismes sont indispensables à l'augmentation de la spécificité de la réaction immunitaire, ainsi qu'à l'augmentation de la spécificité vis-à-vis de l'antigène. On compte d'une part à l'hypermutation somatique et d'autre part à la commutation de classe, qui tout deux ne prennent en compte que les LB (pas les LT) et se réalisent au niveau des centres germinatifs des follicules secondaires présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

#### 1) Hypermutation somatique

L'hypermutation somatique est un processus par lequel des mutations ponctuelles sont introduites dans les régions variables des chaînes lourdes et légères du BCR suite à l'activation du BCR par liaison à un antigène et grâce à l'aide des LT.

Ces mutations se faisant au hasard, elles vont être de 4 sortes : silencieuses, neutres, délétères et positives. Seules deux d'entre elles auront une incidence sur l'affinité de l'antigène pour son BCR :

Les mutations délétères sont responsables d'une diminution de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; la sélection négative sera responsable de la mort de ces cellules.



## **Les déficits immunitaires primitifs**

Les mutations positives sont responsables d'une augmentation de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; ces cellules vont vivre.

Le but de ce processus est de permettre une sélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait.

### **2) Commutation de classe**

Comme énoncé précédemment dans le cours, il existe 5 classes d'immunoglobulines qui diffèrent par des variations de leur région constante : IgM, IgD, IgG, IgE, IgA. Pour chacun de ces isotypes il existe un gène de région constante :  $C\mu$  (pour les IgM),  $C\delta$  (pour les IgD),  $C\gamma$  (pour les IgG),  $C\epsilon$  (pour les IgE),  $C\alpha$  (pour les IgA). Il est important de préciser ici que tous ces isotypes reconnaissent le même antigène, en effet seul les régions constantes les diffèrent les uns des autres.

#### **a) Les lymphocytes B matures naïfs**

Comme vu plus haut dans le cours, le premier isotype que la cellule B exprime en surface est une IgM, et ceci car le gène  $C\mu$  se trouve directement en aval du gène J. Par la suite les LB matures naïfs co-expriment à leur surface des IgM et des IgD, et ceci grâce à un épissage alternatif. En effet  $C\delta$  se trouve directement en aval du gène  $C\mu$  permettant ainsi un épissage non possible avec les autres gènes codant les chaînes lourdes.

#### **b) Principe de la commutation de classe**

La commutation de classe ou CSR (pour « *Class Switch Recombination* ») sert au remplacement du locus  $C\mu$  par un autre locus, afin d'exprimer une immunoglobuline d'un autre isotype qui aura un rôle bien déterminé au sein de l'organisme. En effet le choix de l'isotype se fait suivant la réponse immunitaire voulue.

Ce mécanisme correspond à un réarrangement irréversible de l'ADN, et ceci par excision des séquences d'ADN situé entre le gène J et le gène codant pour la chaîne lourde voulue. Ceci est possible par la présence de séquences caractéristiques appelées régions S (pour régions Switch) en amont de chaque gène, entraînant le rapprochement des séquences codantes pour l'IgM et l'Ig voulue, puis l'excision de toutes les séquences d'ADN situées entre ces deux régions Switch.

### **IV) Diversité des immunoglobulines**

Pour répondre à un grand nombre d'antigène, le système immunitaire doit avoir un répertoire de BCR varié. L'organisme a de ce fait mis en place un certain nombre de mécanisme afin d'augmenter la diversité des immunoglobulines. Suivant le mécanisme responsable utilisé, on compte 5 niveaux de diversité :

La diversité combinatoire relative à la recombinaison VDJ et due à des associations aléatoires des différents gènes V, gènes D et gènes J.

La diversité jonctionnelle due à des mécanismes d'additions et de délétions aléatoires au niveau des extrémités des gènes V, gènes D et gènes J avant fusion lors de la

## | Les déficits immunitaires primitifs

recombinaison VDJ. On rappelle que ce mécanisme est surtout présent au niveau de la chaîne lourde.

La diversité « H-L » obtenue par une association au hasard des chaînes lourdes et légères.

L'hypermutation somatique due à une augmentation de mutations ponctuelles au niveau des régions variables des chaînes lourdes et légères.

La commutation de classe due à des changements de régions constantes.

Attention, on rappelle ici que l'hypermutation somatique et la commutation de classe sont des mécanismes concernant uniquement le BCR et non le TCR, mais qui sont tout deux activés par l'interaction entre les lymphocytes B et des lymphocytes T préalablement activés.



# Chapitre II : Diagnostic



## I. Définitions :

Les déficits immunitaires primitifs sont l'expression de défauts intrinsèques des cellules du système immunitaire. Ils sont dus, pour la plupart d'entre eux, à diverses **mutations des gènes codant pour des molécules essentielles pour le fonctionnement de ce système.**

Ces déficits bien que rares, imposent un diagnostic précoce, élément majeur du pronostic de ces pathologies, à issue souvent fatale, en l'absence de traitement.

## II. Signes cliniques :

### 1. Des infections récidivantes et sévères :

#### **1.1. Infections à germes intracellulaires :**

A mycobactérie, candida, pneumocystis jirovecci ; souvent dès les premiers mois de la vie, dans les déficits de l'immunité cellulaire.

#### **1.2. Infections à germes pyogènes extra-cellulaires :**

A pneumocoques, Haemophilus ; touchant surtout la sphère ORL et les poumons survenant après le 6ième mois chez l'enfant, rarement chez l'adulte, dans les déficits immunitaires humoraux.

#### **1.3. Infections répétées atypiques « sans pus » ou granulomatoses de la peau, des poumons de l'os du périodonte :**

A staphylocoque, pyocyanique, mycobactéries, candida et aspergillus ; survenant chez l'enfant, dans les déficits de la phagocytose.

#### **1.4. Infections bactériennes récurrentes :**

surtout à Neisseria ; survenant chez l'enfant ou plus tard, dans les déficits en complément (C3 et composés du complexe terminal).

### ➤ **Traits mendéliens conférant une prédisposition à des infections spécifiques chez l'homme**

#### • **Sensibilité mendélienne à l'infection virale :**

- Prédisposition à l'infection par le virus du papillome humain (AR 1922, génétique 2002)
- Prédisposition à l'encéphalite à Herpes simplex (1941, AR 2006 et AD 2007)
- Prédisposition à l'EBV (XR: 1975, génétique 1998 et 2006)

# Les déficits immunitaires primitifs

## PID et infection virale :

### PIDs and viral infection

**Large spectrum of infections**



- **Severe combined immunodeficiencies** (*IL2RG, JAK3*)
- **combined immunodeficiencies** (*DOCK8, MST1 deficiencies..*)
- **Epidermodysplasia verruciformis** = increased susceptibility to specific human papillomaviruses (*EVER1, EVER2*)
- **Predisposition to Herpes simplex encephalitis**

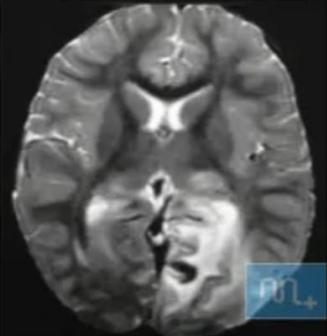
**Narrow spectrum of infections** 



(Laffort et al. Lancet 2004)



(Zhang et al. N Engl J Med 2009;361)



Virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1) Un virus provoque des infections omniprésentes  
 Les virus de l'herpès simplex sont des a-herpès virus huma-tropiques, avec des infections décrites depuis la période grecque classique.

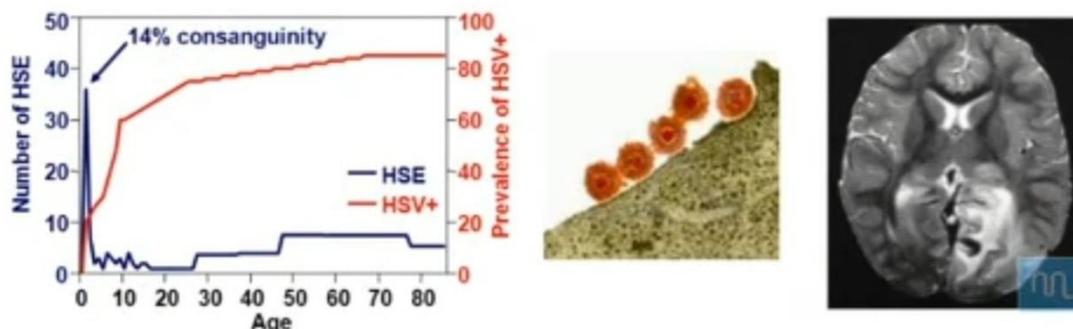
Deux virus de l'herpès simplex différents, HSV-1 et HSV-2, ont été reconnus dans les années 1960.

HSV-1 est un virus à ADN double brin avec des intermédiaires d'ARNdb.

Le HSV-1 infecte plus de 85% des jeunes adultes dans le monde, provoque généralement des infections asymptomatiques ou bénignes.

Le HSV-1 atteint le système nerveux central via les nerfs olfactifs et trijumeaux.

**-Predisposition à l'encéphalite à herpès simplex (HSE)**



Le HSV-1 atteint le SNC par les neurones et ne se propage pas aux épithéliums et aux organes internes

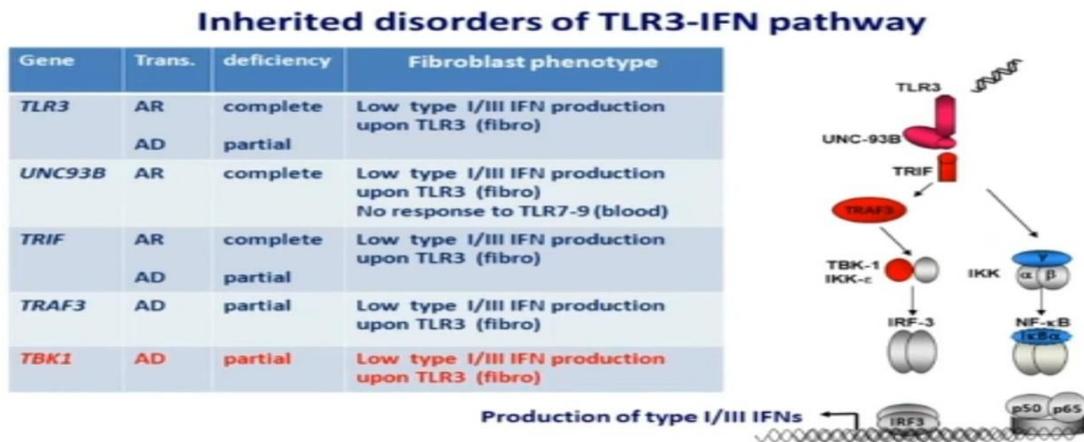
Les patients HSE sont normalement résistants à la plupart des agents infectieux, y

## Les déficits immunitaires primitifs

compris les virus neurotropes

2-4 cas / million de personnes / an, L'incidence atteint un pic 6mois-6 ans pendant l'infection primaire par HSV-1

Jusqu'à 30% de mortalité chez les individus traités.

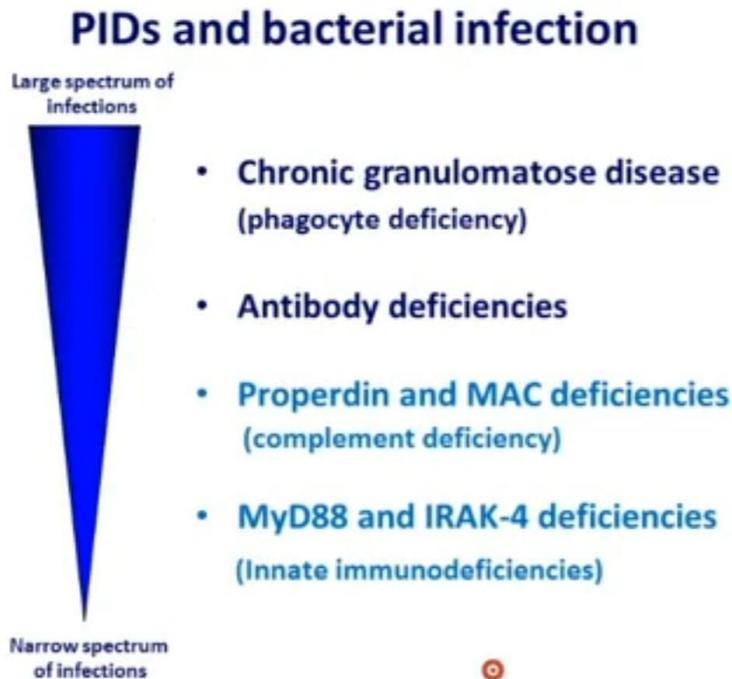


Résumé de la génétique humaine de HSE:

- Hétérogénéité génétique élevée au niveau de la population.
  - Homogénéité physiopathologique au niveau cellulaire.
  - Pénétrance clinique incomplète des anomalies génétiques.
  - Altération intrinsèque des cellules du SNC (c.-à-d. Non hématopoïétique); principalement dans les neurones du cerveau antérieur et les oligodendrocytes.
- L'immunité médiée par TLR3-IFN sous-tend la pathogénèse du HSE chez les patients déficients en TLR3, TRIF, TRAF3 et TBK1 et UNC -93B.

- **Sensibilité mendélienne à une infection bactérienne :**

- Prédilection à une infection invasive à *Neisseria* (AR / XR: 1974/1982, génétique 1993/1995)
- Prédilection aux maladies bactériennes invasives (XR / AR, génétique 2000, 2003 et 2008)
- Sensibilité mendélienne à l'infection mycobactérienne (AR / AD / XR 1951, génétique 1996)



#### **PIDs et les infections bactériennes :**

Maladie chronique à granulomatose (carence en phagocytes).

Carences en anticorps.

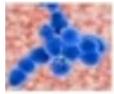
Carences en Properdin et MAC (carence en complément).

Carences en MyD88 et IRAK-4 (immunodéficiences innées).

#### **RAPPEL :**

L'immunité protectrice contre *S. pneumoniae* nécessite une opsonisation par les composants du complément pour permettre aux macrophages spléniques de détruire les bactéries en circulation.

La voie de signalisation TIR est également importante pour contrôler cette bactérie, à la fois via la production d'Ac contre les polysaccharides et par le contrôle de la voie de signalisation dépendante de IRAK-4 / MyD88, ce qui entraîne une propagation de l'inflammation par inflammation.



## Invasive encapsulated bacterial disease

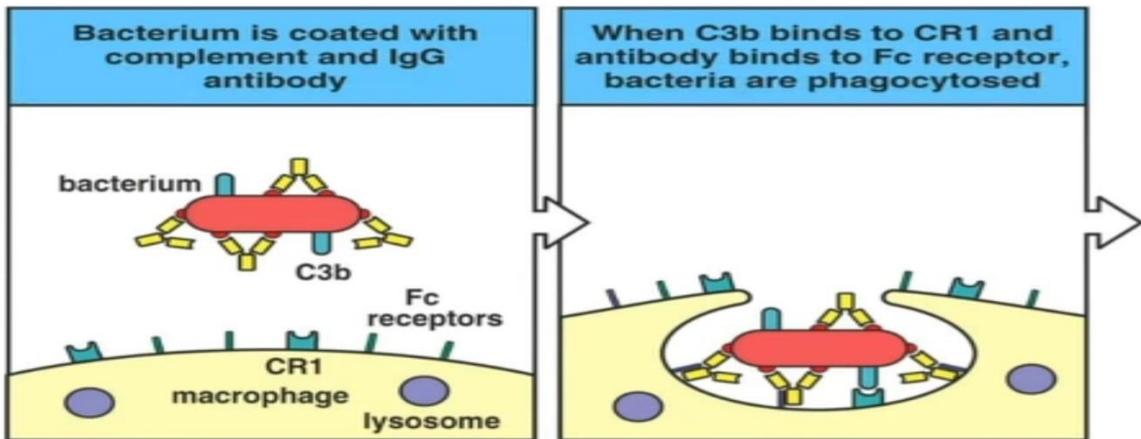
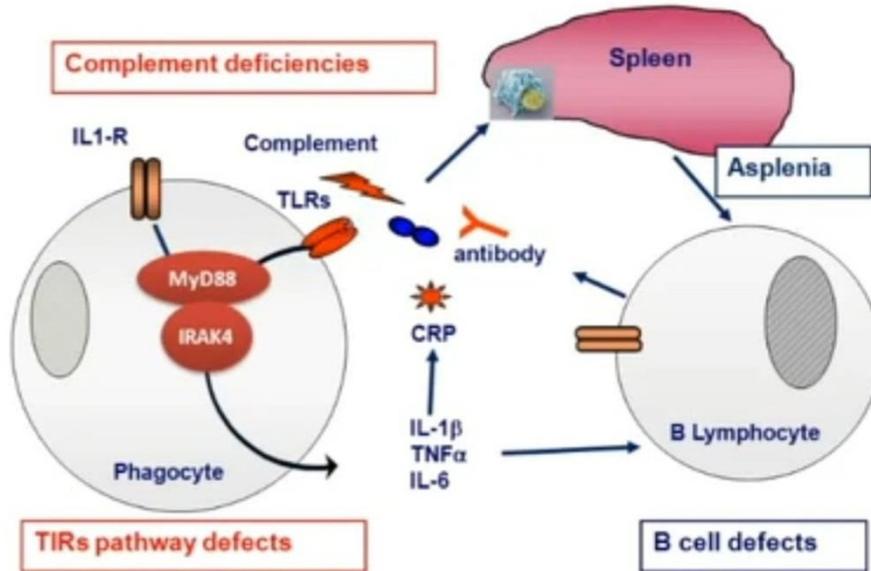
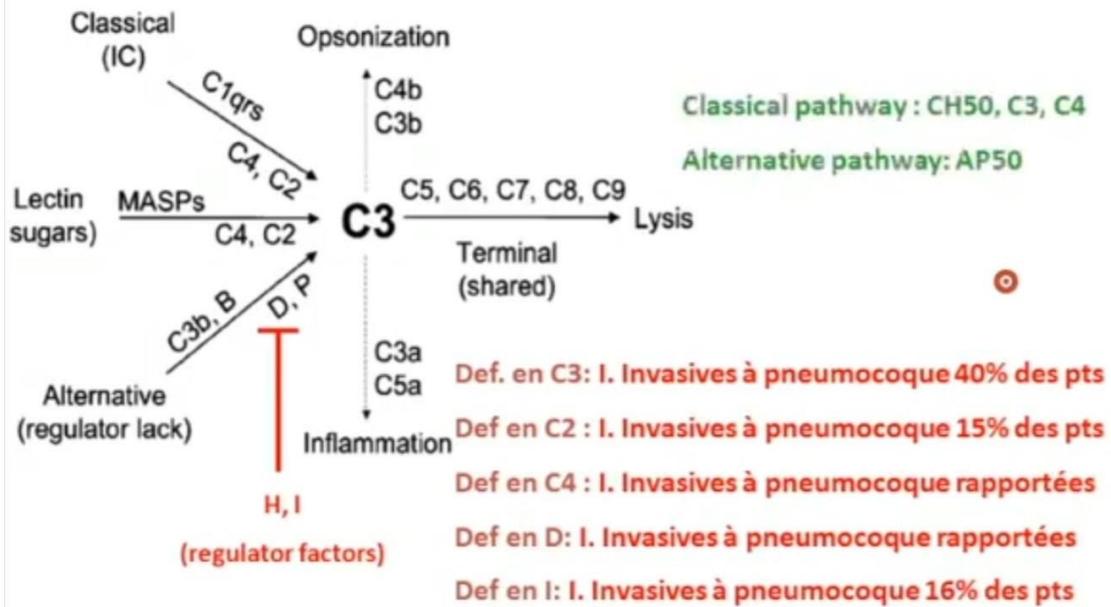


Figure 9-32 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



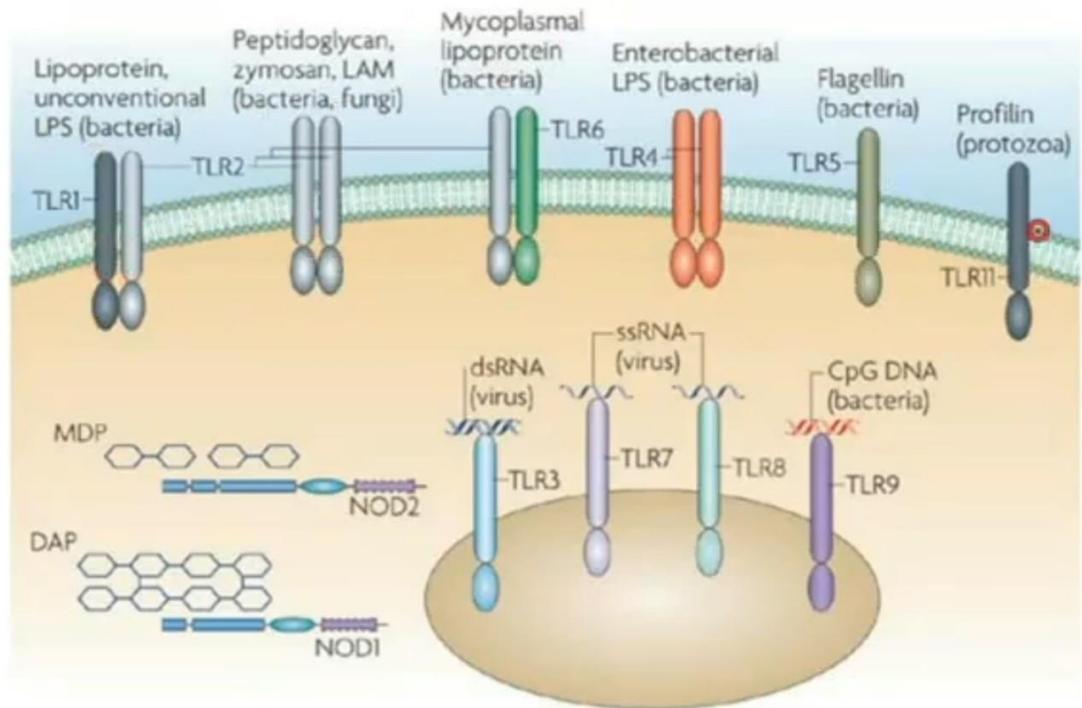
## Déficits en complément



(Picard et al. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2003, Reis et al. Scandinavian Journal of Immunology 2006)



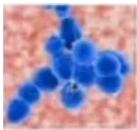
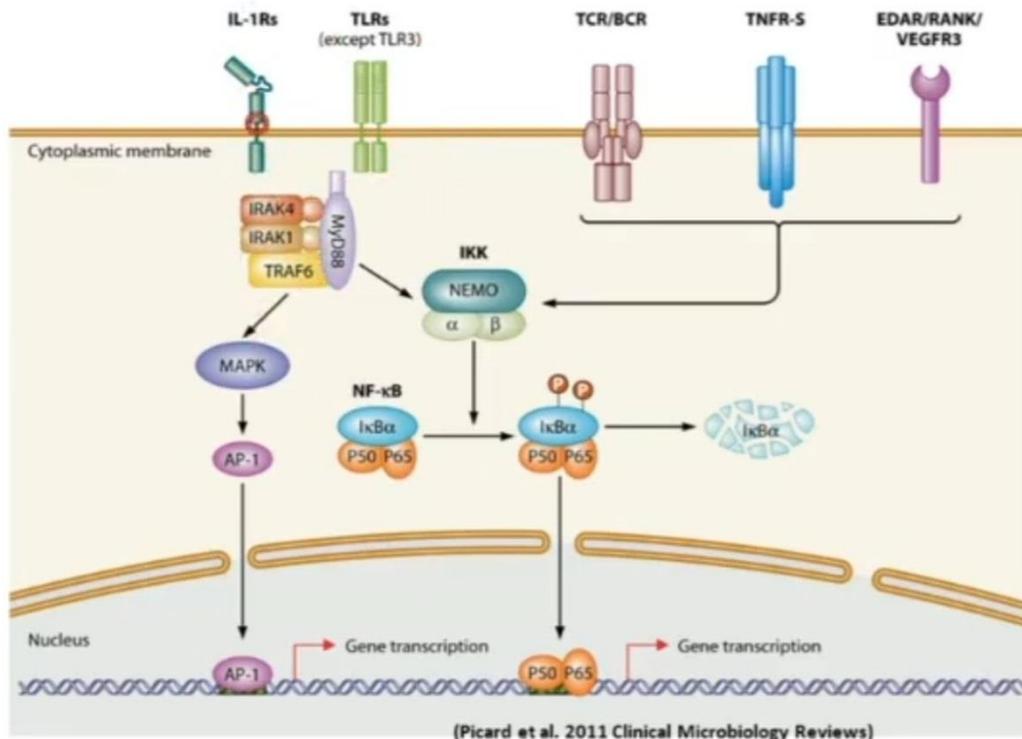
## Toll-like receptors



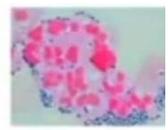
Nature Reviews | Microbiology



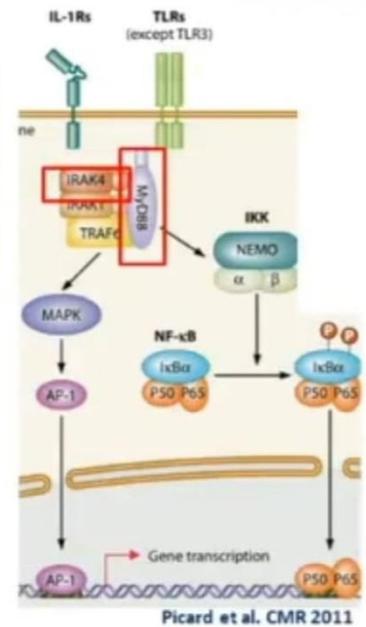
### Toll like receptors and IL-1Rs (TIRs) signalling pathway



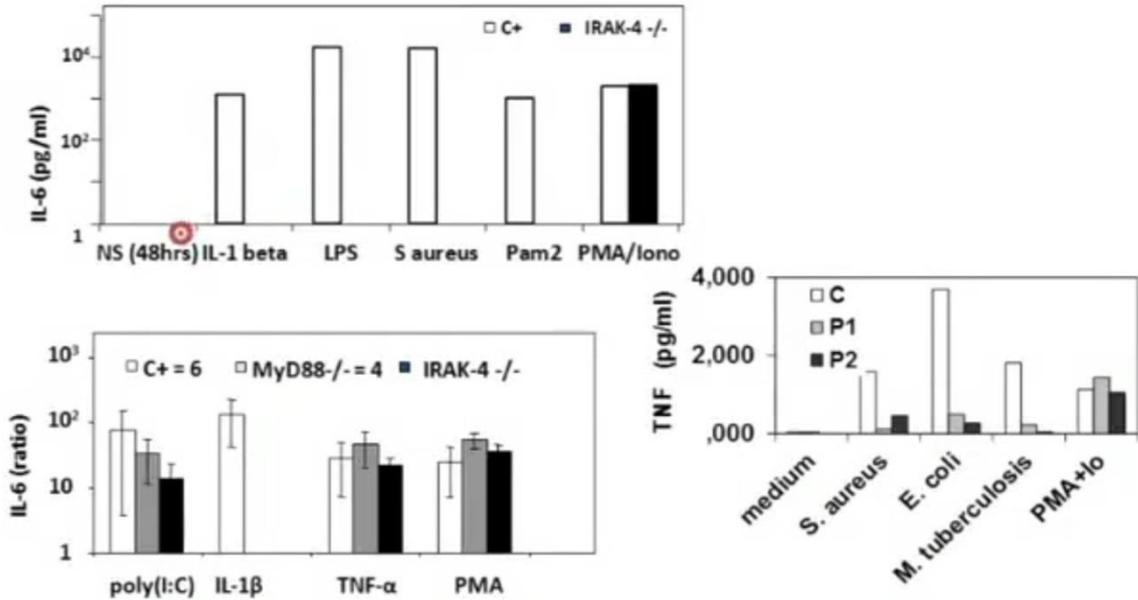
### Predisposition to invasive bacterial infection Innate deficiency



	AR IRAK-4 deficiency (n=52)	AR MyD88 deficiency (n=24)
Cellular phenotype	No response to IL-1 $\beta$ /TLR except for TLR3	
Invasive bacterial inf.	91%	92%
<i>S. pneumoniae</i>	50%	41%
<i>S. aureus</i>	14%	20%
<i>P. aeruginosa</i>	19%	16%
Non invasive bacterial inf.	100%	100%
Mortality	40%	37.5%



### Inherited human IRAK-4 and MyD88 deficiencies

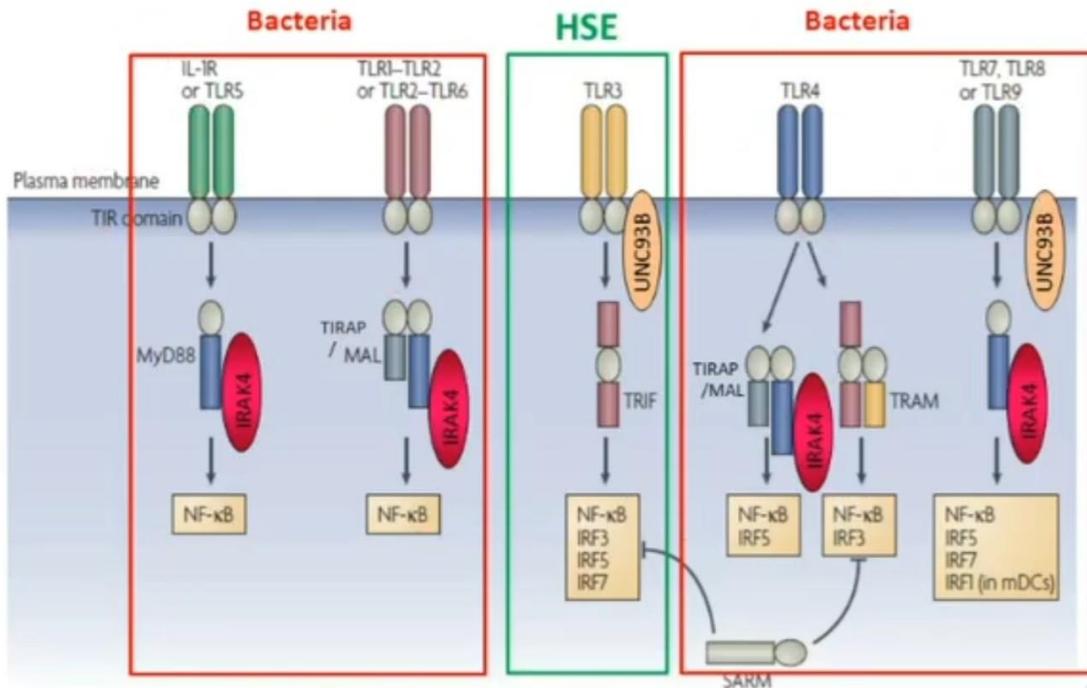


Blood cells of IRAK-4 and MyD88 deficient patients display an impaired responses to TLRs ligands (except TLR3) and IL-1β

(Picard et al. Science 2003. von Bernuth et al. Science 2008)



### Toll-like and IL-1Rs (TIRs) signaling pathway genetic defects



(adapted from O'Neill et al. 2007 Nature Reviews Immunology)



## Les déficits immunitaires primitifs

### Prédisposition à l'infection invasive à *Neisseria*

Déficit en complément

-Carence en properdin:

La properdin est un régulateur positif de la voie alternative.

Properdin = molécule de reconnaissance.

Gene PFC (chromosome X), mutations hémizygotiques > 100 patients masculins depuis 1995.

- Carence en complexe d'attaque membranaire (MAC):

- C5b-C9: patients hospitalisés depuis 1993, en amont des 3 voies du complément, lyse bactérienne.

- Mutation AR dans les gènes C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G et C9 > 300 patients depuis 1993.

**Le système du complément joue un rôle critique dans la défense humaine contre *Neisseria*.**

### Predisposition to invasive *Neisseria* infection Complement deficiency

#### 1) Properdin deficiency:

- Properdin is a positive regulator of the alternative pathway
- Properdin = recognition molecule
- PFC gene (X chromosome), hemizygous mutations > 100 male patients since 1995

#### 2) Membrane attack complex (MAC) deficiency:

- C5b-C9: downstream of the 3 pathways of complement, Bacterial lysis
- AR mutations in C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G and C9 genes > 300 patients since 1993



## Les déficits immunitaires primitifs

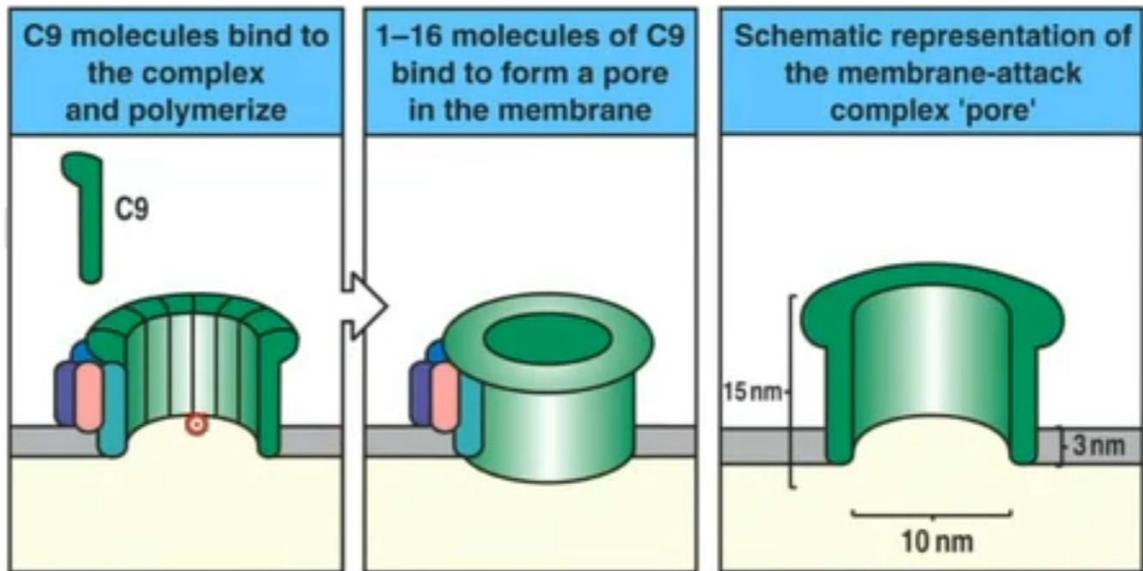


Figure 2-35 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

### *Neisseria meningitidis*

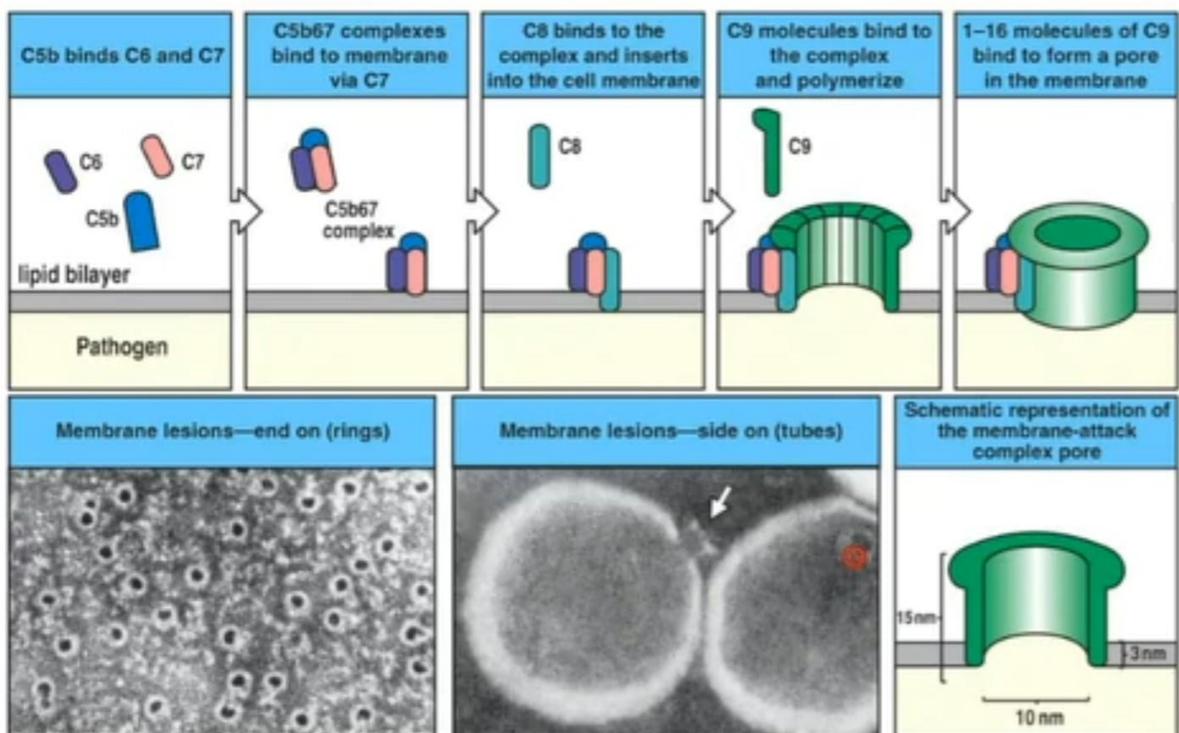


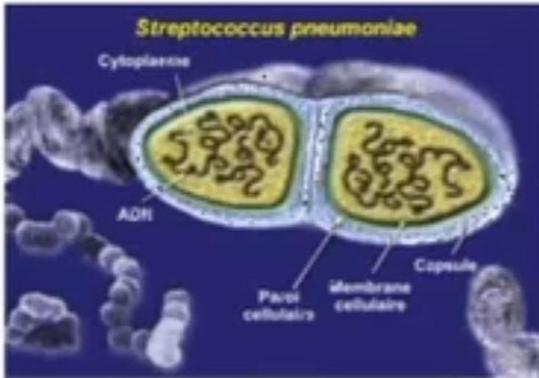
Figure 2-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

### Prédisposition au *Streptococcus pneumoniae* :

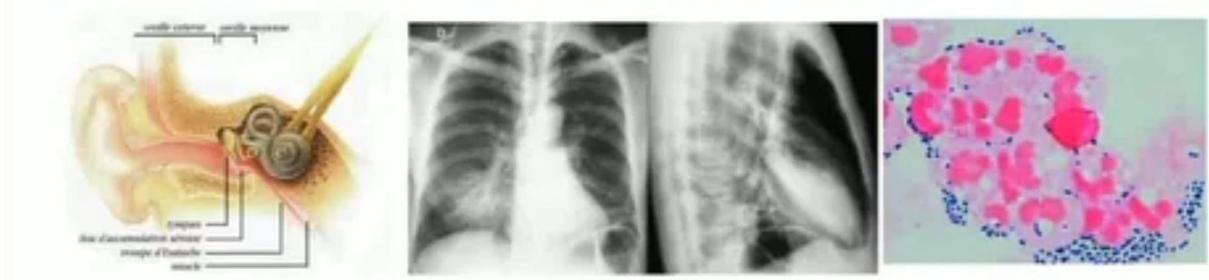
*S. pneumoniae* est une bactérie encapsulée Gram positive. Le pneumocoque a été identifié en 1881. Sa capsule est composée d'antigènes capsulaires polysaccharidiques qui déterminent 90 sérotypes différents.

Le pneumocoque colonise les voies respiratoires supérieures de l'homme. Il se transmet d'homme à homme par voie aérienne. Il n'est pas dans l'environnement et très rarement chez l'animal.

## Les déficits immunitaires primitifs



La prévalence du portage asymptomatique du pneumocoque dans le rhinopharynx est de **80% chez les enfants en bonne santé de moins de 04ans et diminue avec l'âge**. Le pneumocoque est responsable d'infections bénignes fréquentes telles que l'otite moyenne, mais il peut être responsable d'infections plus graves comme des pneumopathies et des arthrites. Beaucoup plus rarement, il peut être la cause d'infection invasives qui mettent en jeu le pronostic vital (méningites et septicémies).



La plupart des enfants sont colonisés par *S. pneumoniae* (80% de moins de 04 ans)  
Fréquence des infections invasives à Pneumocoque (IIP) : 10/ 100 000 par an chez les enfants (en France).

- **Sensibilité mendélienne aux infections fongiques :**

- Prédilection aux infections fongiques invasives (RA, génétique: 2009)
- Prédilection à la candidose muco-cutanée chronique (AD / AR 1967, génétique 2011)

### **2. Des manifestations auto-immunes :**

Cytopénies, vasculaires, lupus etc, sont décrits dans certains DIP.

### **3. Une hypoplasie des organes lymphoïdes :**

Hypoplasie des ganglions, amygdales dans les déficits humoraux ou cellulaires. Ou du thymus dans les déficits profonds de l'immunité cellulaire.

### **4. Un syndrome lymphoprolifératif :**

Observé au cours de nombreux déficits humoraux ou cellulaires mais il est, rarement, inaugural. Il est souvent de type non hodgkinien parfois lié à une infection à EBV.

## | Les déficits immunitaires primitifs

Ce manifeste cliniquement par des néoplasies solides dues à un défaut de réparation chromosomique, comme dans l'ataxie-télangiectasie.

### **5. Divers autres signes :**

- Syndrome malformatif, retard mental, signes neurologiques peuvent constituer des signes d'orientation.
- Cas connu ou suspecté dans la famille ou la fratrie.

**Donc, selon le type d'infection et l'âge de survenue des symptômes, on suspectera, plus volontiers, un déficit de l'immunité humorale, cellulaire, ou des phagocytes.**

## **III. Classification :**

### **1. Déficiences immunitaires combinées (DIC) (n > 80) :**

Les déficiences de l'immunité cellulaire sont caractérisées par la survenue, à un âge précoce, d'infections sévères à germes opportunistes et à parasitisme intracellulaire (Candida, Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, mycobactéries), infections virales graves (ex : CMV).

Un retard de croissance est souvent retrouvé.

Les vaccinations à germes vivants, même atténués, sont contre-indiquées car elles peuvent provoquer des maladies mortelles : BCGite généralisée.

La transfusion de sang total ou de ses dérivés est, également, contre-indiquée, risque de GVH.

Lorsqu'une transfusion sanguine est impérative, il faut utiliser du sang déleucocyté ou irradié.

#### ➤ **Sur le plan immunologique :**

- Lymphopénie touchant surtout les lymphocytes T.
- Absence ou diminution des réponses prolifératives (mitogènes, anti-CD3 ou antigènes spécifiques).
- Déficit global en Ig, généralement associé.

#### ➤ **Sur le plan clinique :**

Infections récurrentes causées par des bactéries, virus, champignons et parasites (opportuniste et/ou commun) +/- auto-immunité.

## Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS)

- Infections opportunistes (Pneumocystose...)
- Infections fongiques (Candidose...)
- Infections virales (Parainfluenzae, Adv, CMV, VRS...)
- Infections bactériennes
- BCGite

### Explorations:

- Hémogramme: lymphocytes +++  $< 3000/\text{mm}^3$   $< 1$  an
- Absence de thymus
- Phénotypage lymphocytaire : lymphocyte T = 0
- Parfois absence de lymphocytes B et/ou NK
- Hypogammaglobulinémie (hypolgG, IgA et IgM)

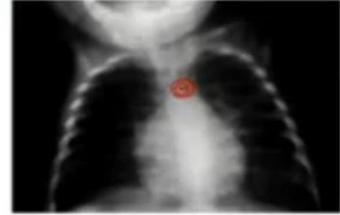


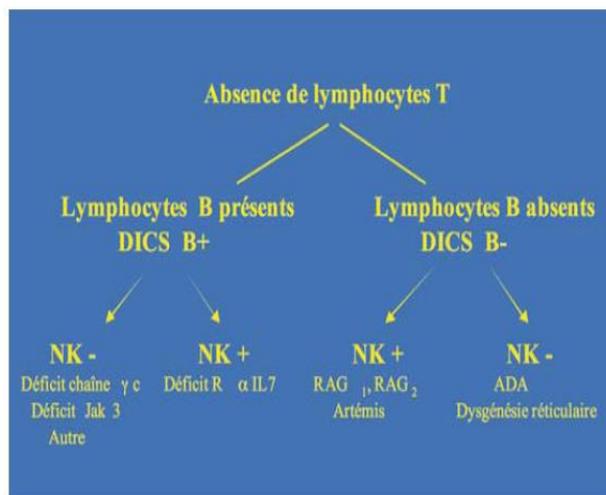
Figure 1. Chest radiograph of infant with severe combined immunodeficiency (SCID) showing absence of thymus, hyperinflated lungs, and interstitial pneumonia secondary to *Pneumocystis carinii* pneumonia and parainfluenza type 3 infection.



Figure 2. Pneumocytes demonstrated by silver staining of alveolar tissue from a lung biopsy.

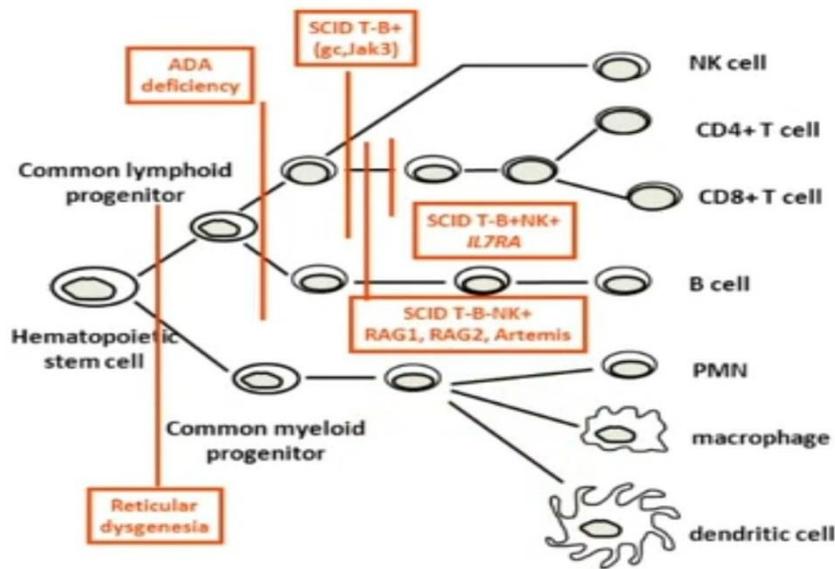
### 1.1. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS) :

Quelques gènes sont responsables de la majorité de ces déficits et leur diagnostic est une URGENCE, du fait de la lymphopénie majeure et des risques infectieux qui peuvent rapidement grever le pronostic vital avant l'instauration d'une thérapeutique adaptée. Le diagnostic de ces déficits est orienté par la présence ou non de lymphocytes B et de cellules NK et c'est ainsi que l'on distingue 4 grands groupes : T- B- (NK+ et NK-) et T-B+ (NK+ et NK-)



## Les déficits immunitaires primitifs

### Déficit Immunitaire Combiné Sévère (gènes =15)



#### 1.1.1. Déficits en recombinaise (RAG1 et 2) :

RAG 1 et RAG 2 sont des enzymes restreintes aux lymphocytes T et B.

Les déficits en RAG est à transmission autosomique récessive.

Défaut de recombinaison VDJ des gènes Ig et du TCR.

Mutations des gènes RAG 1 ou RAG 2 : très peu de Lymphocytes T et B mais taux de NK normal.

#### 1.1.2. Déficit en ARTEMIS :

- Artemis est une enzyme qui se complexe avec DNA-PKcs : rôle dans l'ouverture de l'épingle à cheveux.
- Défaut de recombinaison des gènes VDJ.

#### 1.1.3. Déficit en chaîne $\gamma$ commune du récepteur des interleukines :

- Le plus fréquent des SCID (50%).
- Transmission liée au sexe.
- Déficit de la chaîne  $\gamma c$ .

#### 1.1.4. Déficit en jak3 :

- Déficit en jak3 à un phénotype identique ou SCID XI.
- Transmission autosomique récessive (TAR).
- Absence de transduction du signal après liaison cytokines.

#### 1.1.5. Déficit de la chaîne alpha du récepteur de l'IL7 :

## | Les déficits immunitaires primitifs

### 1.1.6. Déficits en adénosine désaminase (ADA) :

- 20% des SCID, à transmission autosomique récessive.
- ADA est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines.
- Le défaut de ADA entraîne une accumulation du dATP dans les GRt les lymphocytes.
- Lymphocytotoxicité : déplétion en LyT, LyB et NK.

### 1.2. Défaut d'expression des molécules HLA classe II :

Les molécules HLA de classe II jouent un rôle essentiel dans la présentation des antigènes aux cellules T et dans le déclenchement de la réponse immune. Elles sont exprimées de façon constitutive sur les cellules présentatrices d'antigènes et sur les lymphocytes B et, de façon inductive, sur les lymphocytes T activés. Leur défaut d'expression génétique entraîne un déficit immunitaire combiné dénommé << syndrome des lymphocytes nus >>

- Déficit de régulation transcriptionnelle des gènes codant les molécules HLAII.
- Transmission autosomique récessive.
- Surtout dans les populations Maghrébines.

Sur le plan clinique :

- Se manifeste dès la 1<sup>ère</sup> année de vie par des infections broncho-pulmonaires à répétition, diarrhée chronique
- L'évolution clinique est marquée par une dénutrition et une déshydratation secondaire à la diarrhée chronique et par la survenue fréquente d'hépatite et de cholangite souvent secondaire à une infection à cryptosporidies, de méningo-encéphalites virales.

Sur le plan immunologique :

- Absence ou expression très faible des molécules HLA II sur les cellules qui normalement les expriment de façon constitutive (CPA, LyB), et absence d'expression de ces molécules sur les cellules où l'expression est induite après activation (LyT).
- Le nombre de LyT est normal mais il existe une profonde lymphopénie TCD4.
- La réponse proliférative et la production d'AC en réponse aux antigènes est altérée.
- La réponse proliférative aux mitogènes est conservée.
- Il existe le plus souvent hypogammaglobulinémie.

## | Les déficits immunitaires primitifs

### 1.3. Syndrom d'Ommen :

réalise un tableau particulier par l'expansion oligoclonale de lymphocytes T et a pu être rattaché à des déficits en RAG 1 ou 2, Artémis ou chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-7.

sur le plan clinique : la survenue précoce

- Erythrodermie diffuse
- Alopécie touchant le scalp et les sourcils
- Diarrhée sévère
- Hépato-splénomégalie
- Adénopathies volumineuses

Sur le plan immunologique :

- Hyperlymphocytose constante : 10000-20000/mm<sup>3</sup>
- Hyperréosinophilie
- Taux de LyB normal ou diminué
- Hypogammaglobulinémie profonde avec hyper-IgE
- LyT oligoclonaux, activés
- Prolifération aux mitogènes médiocre
- Prolifération aux antigènes absente

Sur le histologique :

- Infiltration massive du derme de l'épiderme et de l'intestin par des LyT.
- Malgré leur hypertrophie, les ganglions sont, le siège d'une déplétion lymphocytaire.
- Le thymus est hypoplasme

### 2. Déficits immunitaires humoraux (DIH) (n=37) :

Les PLUS fréquents : par absence ou diminution de production des anticorps Immunoglobulines(IgG, Ig1, IgM),sérologies

Sur le plan clinique :

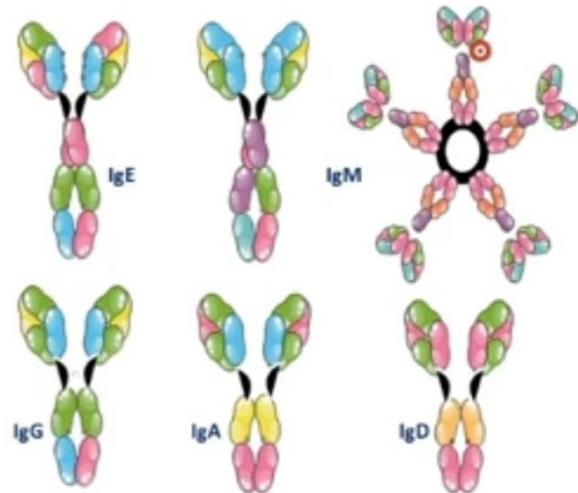
- Premiers signes >6 mois
- Germes : Bactéries pyogènes, virus (enterovirus) ,parasite(Giardia).
- Signes associés : pulmonaires, digestives, ORL , articulaires et auto-immunité.

## Rôle des anticorps (+++)

- Produit par les lymphocytes B et les plasmocytes

- Fonctions :

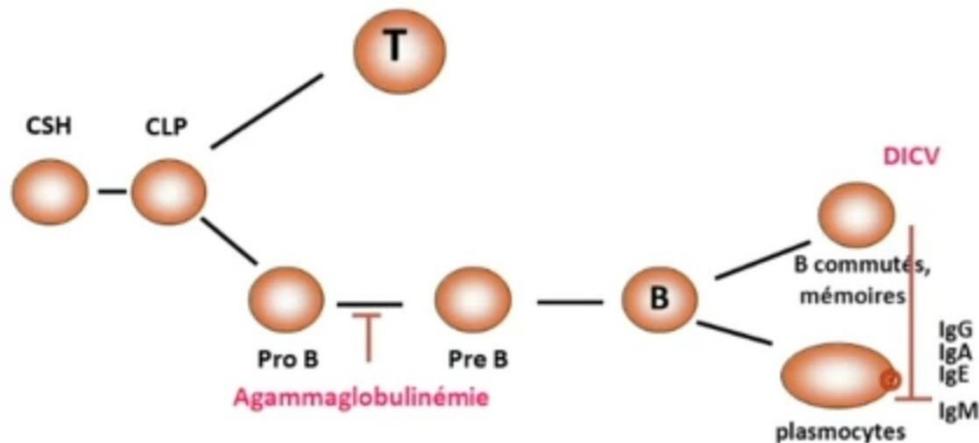
- Neutralisation
- Opsonisation
- Cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC)
- Activation du complément



Explorations a recherché:

- IgG, A and M( diminuées)
- Sérologie: vaccinales et/ou post infectieuses ( basses ou négatives)
- Phénotype lymphocyte B anormal
- Exploration spécifiques

## Déficits de production en Ig



**Lymphocytes B ont un rôle dans le contrôle des infections bactériennes, en particulier les bactéries encapsulées et les parasites digestifs**



### 2.1. L'agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton :

- 1<sup>er</sup> déficit en Ig décrit en 1952
- Transmission liée au sexe (90% des agammaglobulinémies).
- Mutation de la tyrosine kinase cytoplasmique BTK (ou Bruton's agamma tyrosine kinase).
- Le garçon atteint est protégé durant les 1ers mois de la vie par les IgG maternelles, la maladie se révèle assez tôt (6-10 mois de vie) par des infections bactériennes sévères et récurrentes à localisation, essentiellement, respiratoire ayant pour complications des bronchiectasies, parfois troubles digestifs.

### Dans 10% des agammaglobulinémies :

- Pas de mutation BTK
- Transmission autosomique récessive :
  - Mutation de gènes codant :  $\mu$  ou A5 ou V pré B
  - Mutation du gène codant IgA
  - Mutation du gène codant IgB
  - Mutation du gène codant BLNK (molécule adaptatrice qui intervient dans le signal BCR nécessaire pour le passage du stade proB ou stade préB).

## Les déficits immunitaires primitifs

Sur le plan immunologique :

### Taux effondré des Ig (IgG <2g/l), absence des autres classes et sous-classes d'Ig

- MO et OLP ne contiennent pas de plasmocytes.
- Absence de LyB circulants (<2%).
- Les LyT sont en nombre normal et sont fonctionnels.
- L'immunité à médiation cellulaire est conservée.
- Le myélogramme montre des cellules bloquées au stade proB.

### 2.2. Déficit en IgA :

Défaut de switch ou échec de différenciation terminale en plasmocytes producteurs d'IgA.

- Touche 1/700 caucasiens (1/18.000 japonais).
- Transmission autosomique récessive ou dominante, dans certaines familles.
- Absence totale ou quasi-totale d'IgA sans déficit des autres classes d'Ig. Parfois un déficit en IgG2 ou IgG4 est associé.
- Le plus souvent asymptomatique; Ou des infections respiratoires, digestives.
- Manifestations auto-immunes : PR, lupus, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque.
- Il faut être prudent avant d'affirmer un déficit en IgA : taux normal atteint vers l'âge de 7 ans, parfois plus tard.
- Dans plus de 50% des cas : Ac anti-IgA, risque de choc anaphylactique, la perfusion d'Ig étant contre-indiquée.

### 2.3. L'immunodéficience commune et variable DICV:

- Déficit le plus fréquent après le déficit en IgA.
- Syndrome mal défini (un sous-groupe : mutations : TACI, ICOS)
- Hétérogénéité clinique et étiopathogénique.
- Se manifeste généralement à la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> décennie.
- Symptomatologie de déficit humoral (infections pulmonaires, à germes pyogènes, dilatation des bronches (diagnostiqué à ce stade), infections gastro-intestinales (à Giardia et Campylobacter jejuni).
- Incidence élevée de syndromes lymphoprolifératifs.
- Manifestations auto-immunes : anémie hémolytique, thrombocytopénie.

Sur le plan immunologique :

- Anomalie de la production d'AC.
- Taux des LB normal ou diminué (>2%).
- Le taux des Ig peut être normal ou diminué touchant surtout des IgA.
- Rapport TCD4+/TCD8+ diminué.
- Plusieurs membres d'une même famille : CVID ou déficit en IgA.

### 2.4. Syndrome d'hyper IgM:

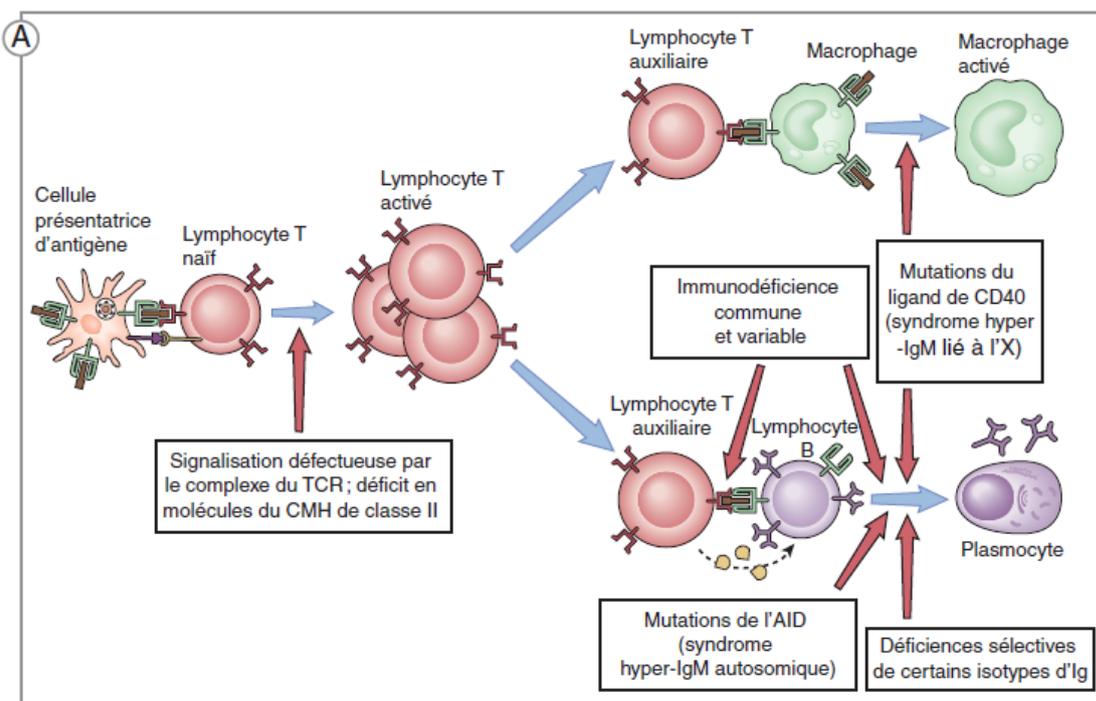
- 70% sont de transmission liée à l'X : est classé parmi les déficits immunitaires combinés.
- 30% à transmission autosomique récessive : mutations : CD40, AID ou UNG.
- N.B. Déficit en CD40 : est aussi classé parmi les déficits immunitaires combinés.

#### 2.4.1. Forme liée au sexe (HIGMI) :

- Mutations du gène CD40L qui est exprimé sur les LyT activés.
- La liaison du CD40L au CD40 sur les LyB est nécessaire pour le switch, conduit à une altération des réponses des lymphocytes B dépendant des lymphocytes T, et à un défaut d'activation des macrophages et à une déficience sévère de l'immunité cellulaire contre les microbes intracellulaires.

#### 2.4.2. Formes à transmission autosomique récessive :

- Mutation de la « activation-induced cytidine deaminase »(AID), enzyme nécessaire pour le switch et les hypermutations somatiques AID est exprimée électivement dans les centres germinatifs et elle est induite dans les LyB par stimulation avec LPS, CD40L et les cytokines appropriées.
- Mutation du CD40.
- Mutation de UNG : Uracyl DNA glycosylase.
- s'associant souvent à une splénomégalie (SPM) et des adénopathies et ne s'accompagne donc pas de manifestations de déficit de l'immunité cellulaire .

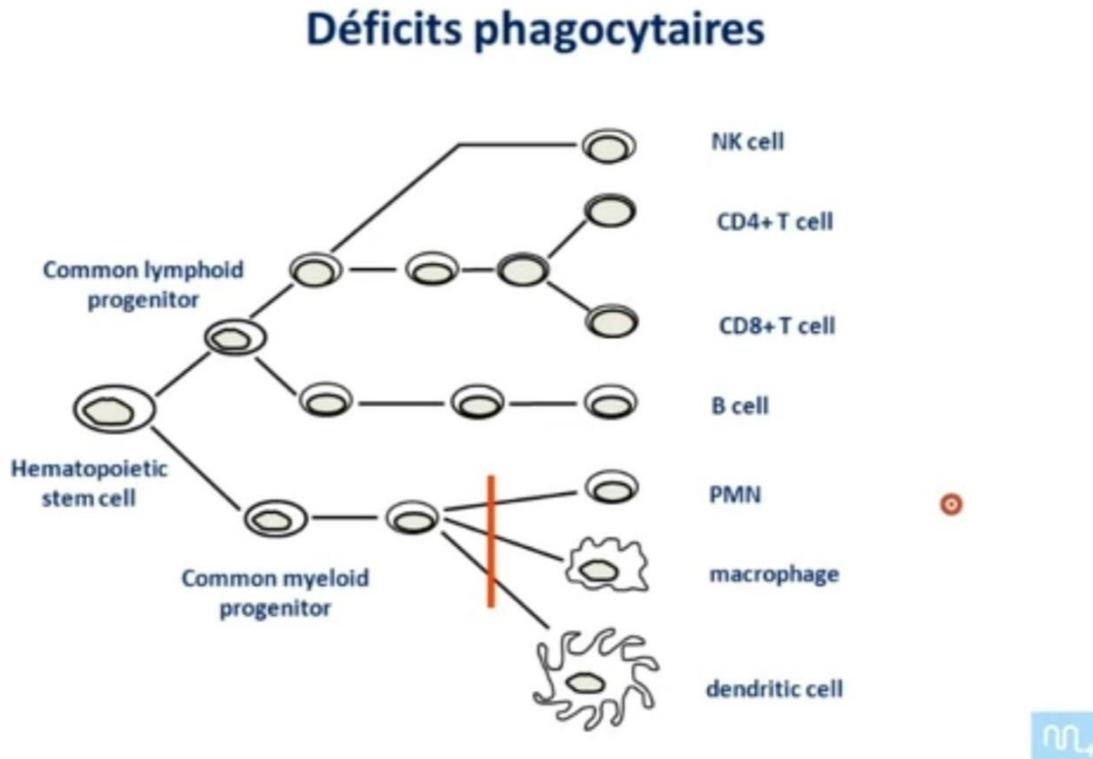


## Les déficits immunitaires primitifs

### 3. Déficits en nombre et en fonction des phagocytes (n=32) :

On parle de neutropénie, si le taux est :  $\ll < 1000/\text{mm}^3$  de 2- 12 mois et  $< 1500/\text{mm}^3$  après 1an. Ces enfants présentent des infections bactériennes (Staphylocoques, Streptocoques) et mycotiques.

Le risque est faible quand le taux est  $> 1000/\text{mm}^3$ , modéré entre  $500-1000/\text{mm}^3$  et il est important quand le taux est  $< 500/\text{mm}^3$ .



#### 3.1. Neutropénie congénitale :

- Neutropénie  $200/\text{mm}^3$ .
- Arrêt de la différenciation au stade promyélocyte.

#### 3.2. Neutropénie cyclique :

- Transmission **autosomique dominante**.
- Mutation du gène ELA2.
- Des neutropénies durant 3-6j, **tous les 21j** avec un taux de PNN à la limite inférieure de la normale voire nul.
- 30% des patients avec neutropénie cyclique ont des cycles de 14 à 36j.
- Durant la période de neutropénie sévère survient des infections sévères mais en dehors de cette période, aucune symptomatologie.
- G-CSF :  $1-5 \text{ ug/kg/j}$  réduit la période de neutropénie.

## | Les déficits immunitaires primitifs

### 3.3. Déficit de mobilité :

#### 3.3.1. Leucocyte Adhésion Déficience 1 (LAD1) :

- Déficit en LFA-1 (CD11a/CD18) : molécule d'adhésion exprimée sur les leucocytes.
- Ce déficit est le résultat de l'absence de la molécule CD18 (chaîne b2 intégrine).
- Transmission autosomique récessive : mutation du gène ITGB2 codant CD18.
- Déficit d'expression du CD18 variable sur les leucocytes :
  - Formes sévères 1%
  - Formes modérées = 1-10%
- Déficit de mobilité, d'adhérence et d'endocytose.
- Les patients présentent des infections cutanées, des gingivites, des fistules intestinales et périanales.
- Dans les formes les plus sévères : amphilite, chute du cordon ombilical retardée, septicémie.
- Hyperleucocytose > 100.000/mm<sup>3</sup> typique.

#### 3.3.2. Leucocyte Adhésion Déficience 2 (LAD2) :

- Décrit chez des enfants d'origine palestinienne.
- Transmission autosomique récessive. Mutation de FLJ 1 1 3 2 0 qui code pour « GDP-Fucose transporter ». En absence de celui-ci, la molécule sialyl-Lewis, ligand des sélections (CD15) n'est pas produite.
- Se manifeste cliniquement par : Périodontite, retard mental et une petite taille.
- Diagnostic : défaut d'expression du CD15.

#### 3.3.3. Leucocyte Adhésion Déficience 3 (LAD3) :

- Transmission autosomique récessive mutation du gène KINDLIN 3.
- Phénotype identique ou LAD I + hémorragies.
- Défaut d'activation des intégrines.

### 3.4. Défaut de formation et de fonction des granules des PNN :

#### 3.4.1. Granulomatose Septique chronique (GSC) :

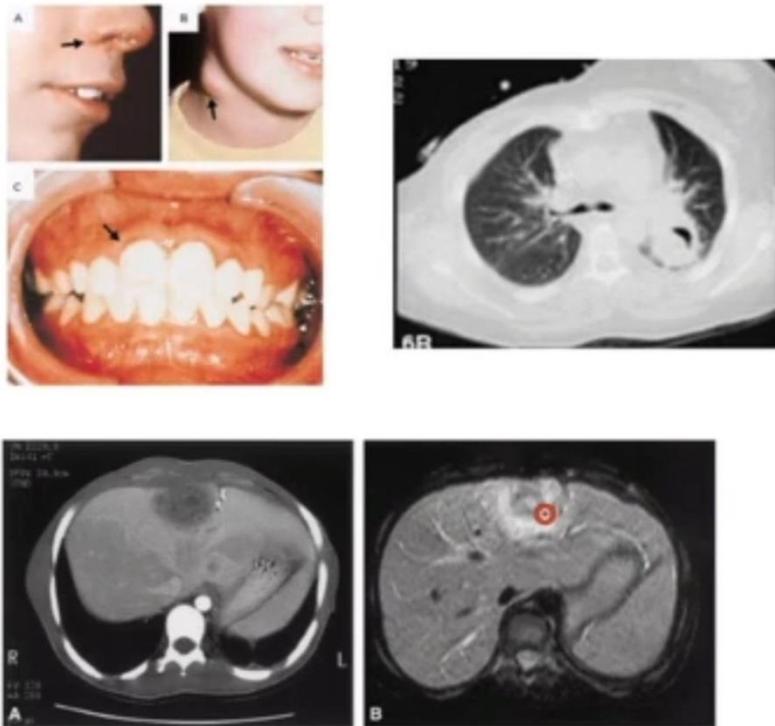
##### ➤ Sur le plan immunologique :

- Immunité cellulaire et humorale normales.
- Parfois hypergammaglobulinémie et hyperleucocytose.
- PNN : activité phagocytaire pratiquement normale, activité bactéricide diminuée : anomalie des tests de bactéricidie.
- Incapacité des cellules phagocytaires à générer les anions superoxydes O<sup>-2</sup> et le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## Les déficits immunitaires primitifs

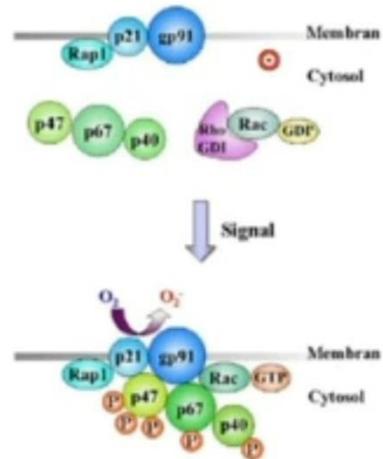
### ➤ Sur le plan clinique :

- Se manifeste dès les 1ers mois de la vie.
- Infection sévères et récidivantes, surtout, à micro-organismes producteurs de catalase qui restent au niveau des cellules phagocytaires : formation de granulomes ( Staphylocoques, Bacilles Gram-, Aspergillus).
- Infections cutanées : pyodermite.
- Infections des ganglions : adénite suppurée.
- Infections au niveau des poumons et du foie (abcès).
- Hépato-splénomégalie habituelle.
- Fréquence : 1/ 200 000
- Diagnostic : défaut de production des dérivés de l'O<sub>2</sub> par les globules blancs (fonctions phagocytaires)

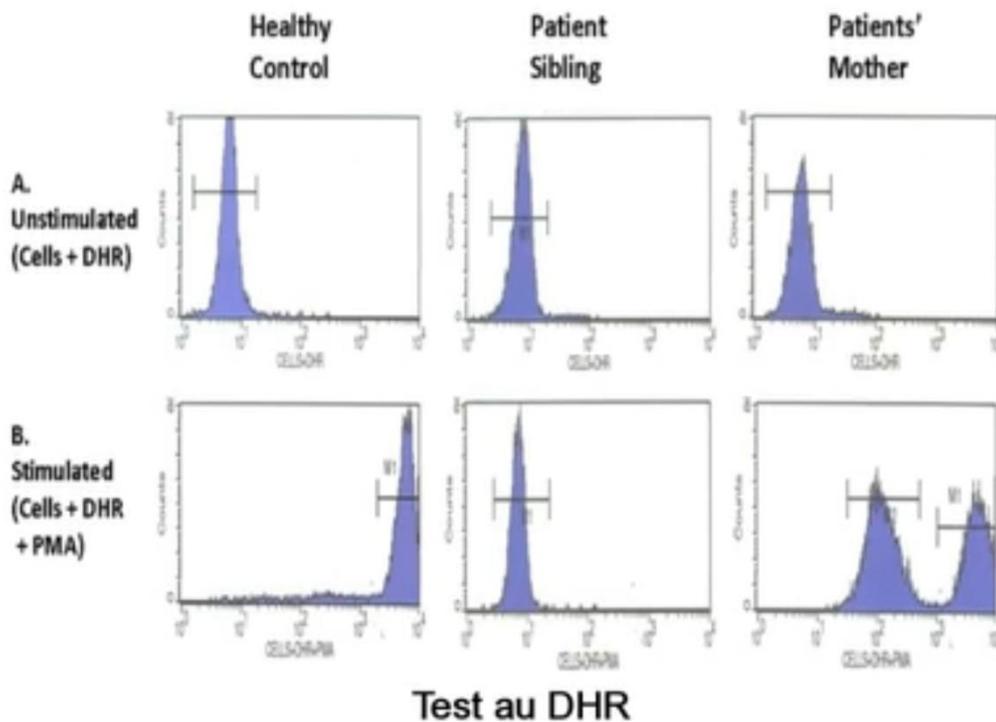


## Granulomatose septique chronique (CGD)

- Déficit phagocytaire
- Fréquence : 1/200 000
- XR (gp91phox),
- AR (p47phox, p22phox, p67phox, p40phox)
- Anomalie de l'explosion oxydative (NADPH)
- Infections tissulaires bactériennes et fongiques



### Granulomatose septique chronique



## 4. Déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques :

### 4.1. Syndrome de Di-George :

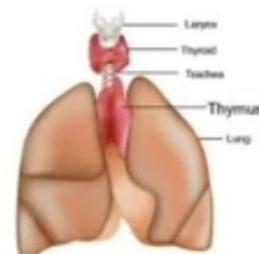
Les déficits sélectifs de la maturation des lymphocytes T sont assez rares. Le plus fréquent d'entre eux est le syndrome de Di George, qui se traduit par un développement incomplet du thymus (et des glandes parathyroïdes) et par un défaut de maturation des lymphocytes T

#### ➤ Sur le plan immunologique :

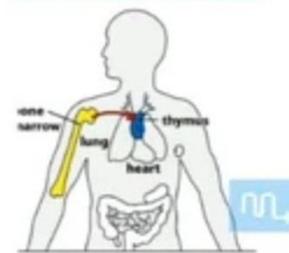
- La lymphopénie est inconstante, surtout, au cours des 1ers mois de la vie.
- Les LyT sont en nombre réduit.
- La réponse proliférative aux mitogènes et aux antigènes est très diminuée.
- Les LyB sont en nombre normal.
- Taux des Ig normal ou diminué.
- Délétion 22q11, transmission autosomique dominante ou mutation de novo.
- Les formes partielles sont les plus fréquentes.
- Le pronostic immédiat est conditionné par l'atteinte cardiaque.

### Syndrome de Di George (AD)

- Anomalie du développement 3 et 4ème arcs  
= délétion 22q11
- Signes cliniques (variabilité): Dysmorphie, Cardiopathie, Hypocalcémie
  - Immunologique → Trois possibilités :
    - Absence de thymus complète = Di George complet = DICS
    - Présence d'un reliquat thymique = Di George partielle = DIC transitoire
    - Thymus normal = absence de DI
- Phénotypage lymphocytaire T
  - CD3+, CD4+, CD8+
  - Si lymphopénie étudier des populations T naïves (= thymopoïèse)
  - +/- proliférations lymphocytaires T et dosage Ig



T-cell precursors travel from the bone marrow to develop in the thymus



#### ➤ Sur le plan clinique :

- Faciès particulier, implantation basse des oreilles, hypertélorisme.
- Malformations cardiaques.
- Crise de tétanie néonatale.

## Les déficits immunitaires primitifs

### 4.2. Syndrome de Wiskott-Aldrich :

- Rare.
- Transmission **liée au sexe**.
- Mutation de WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein : exprimée sur toutes les cellules hématopoétiques).
- WASP+ N-WASP + WAPE : Famille de protéines responsables de transduction de signaux de la membrane cellulaire ou cytosquelette.
- **Sur le plan immunologique :**
  - Taux bas des IgM.
  - Taux des IgG normal ou abaissé.
  - Taux des IgA augmenté.
  - Défaut de production d'AC anti-polysaccharides (responsable d'infections à germes encapsulés (*Haemophilus influenzae* et pneumococque)).
  - Lymphopénie inconstante, variable selon le patient et au cours du temps, touchant, surtout, les  $LyTCD4^-$ .
  - Réponses prolifératives normales ou abaissées : mitogènes et antigènes.
  - Réponse proliférative absente ou très faible : Ac anti-CD3.
  - Le pronostic est sévère, l'évolution est fatale : Infections 59% ; Hémorragies : 27% ; Cancers : 5%.

### Syndrome de Wiskott-Aldrich (XR, 1/250 000)

- **Anomalie génétique = WASP (polymérisation de l'actine)**

- **Signes cliniques:**

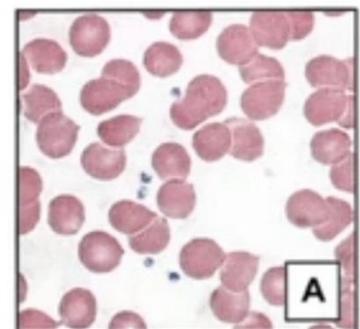
- Eczéma,
- Auto-immunité,
- Infections,
- Hémorragie



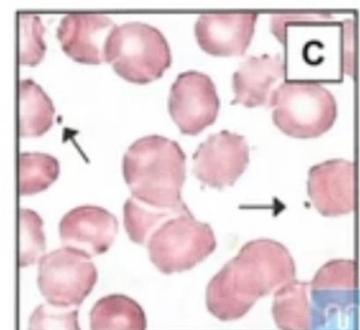
Témoin

- **Signes biologiques :**

- Microplaquettes
- Thrombopénie
- Immunologique:
  - Lymphopénie progressive ( $CD8$ ),



A



C

Patient  
Wiskott-Aldrich



Drachman J G Blood 2004;103:390-398

## | Les déficits immunitaires primitifs

### ➤ **Sur le plan clinique :**

- Déficit immunitaire (infections bactériennes, virales, fongiques) apparaissent de façon progressive.
- Anomalie s'observent dès le plus jeune âge.
- L'atteinte des plaquettes est constante (thrombopénie de petit taille +thrombopathie : hémorragies :épistaxis, purpura...).
- Le déficit immunitaire apparaît plus tard et de façon progressive.
- Eczema.
- Les manifestations auto-immunes sont fréquentes notamment des **vascularites**.
- Incidence accrue de pathologies malignes chez les patients plus âgés (LNH).

### **4.3. Ataxie-télangiectasie :**

Transmission autosomique récessive par Mutation du gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutations) soit par :

- Sensibilité aux radiations ionisantes : Fragilité de l'ADN, cassures chromosomiques (Translocation, inversion) touchant les régions 7p14, 7q35, 14q12, 14q32.
- Les régions où se produisent les cassures correspondent, précisément, aux loci du TCR  $\nu, \beta, \alpha$  et des chaînes lourdes des Ig.
- Altération progressive des fonctions lymphocytaires.
- Les cellules de ces patients ont une sensibilité anormalement augmentée aux radiations ionisantes.

### ➤ **Sur le plan immunologique :**

- Déficit de l'immunité humorale : IgG, IgA, IgE.
- Taux des IgM augmenté.
- Lymphopénie et diminution des réponses proliférations aux antigènes (touchant, principalement, les LyT).
- Taux élevé de l'aFP, dans 95% des cas.

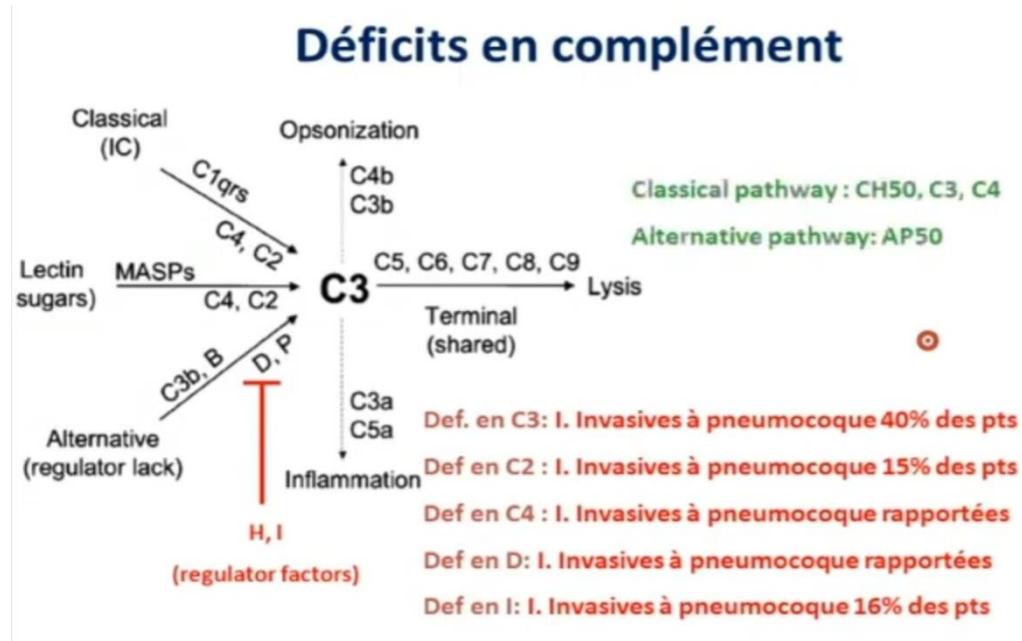
### ➤ **Sur le plan clinique :**

- Télangiectasie oculaires et cutanées.
- Ataxie cérébelleuse due à une dégénérescence des cellules de Purkinje.
- Susceptibilité à développer des lymphomes et carcinomes épithéliaux.
- Infections broncho-pulmonaires et ORL.
- Dégénérescence hypophysaire avec retard de croissance, hypogonadisme.
- Association fréquente d'un diabète de type II.

## Les déficits immunitaires primitifs

### 5. Déficit en complément (n= 35) :

Le système du complément intervient dans l'élimination des agents infectieux aux cours des réponses immunitaires innées et adaptatives. Il a un rôle important dans l'immunité anti-bactérienne



Des déficiences affectant pratiquement toutes les protéines du complément sont **rare**s; le **déficit en C3 est très grave**, le C3 intervenant dans les deux voies d'activation du complément, avec survenue d'infections bactériennes sévères et aboutit généralement à la mort.

**Les déficiences en C2 et C4**, deux composants de la voie classique d'activation du complément, n'entraînent pas d'immunodéficience, mais **favorisent des maladies à complexes immuns** évoquant le lupus. Une explication vraisemblable de cette association entre déficit en protéines du complément et maladie de type lupique est que **la voie classique** d'activation du complément **participe à l'élimination des complexes immuns**, qui sont constamment formés au cours des réponses immunitaires humores. Ne pouvant être éliminés, ces complexes immuns se déposent dans les tissus, déclenchant ainsi une maladie à complexes immuns

	<b>Déficit en phagocytes</b>	<b>Déficit en complément</b>	<b>Asplénie</b>
<b>Germes</b>	Pyogènes Fongiques	Neisseria S.pneumocoque, H.I	S.pneumoniae H.Influenzae
<b>Localisations</b>	Abcès Poumons	Méningite Septicémie	Septicémie
<b>Signes associés</b>	Granulomes Chute tardive du cordon	Auto-immun	Cardiopathie (Sd d'IVEMARK)

### **6. Déficits de régulation de la réponse immune (n = 35) :**

#### **5.1. Syndrome de Chediak-Higashi (CHS) :**

- Transmission autosomique récessive.
- Mutation de Lyst, qui a un rôle dans la régulation du trafic lysosomal.
- Granules géantes dans les cellules nucléées (absence d'exocytose des granules qui fusionnent).
- L'anomalie atteint :
  - Les polynucléaires (déficit du chimiotactisme, de la dégranulation).
  - Les lymphocytes (altération de la cytotoxicité des LyT et NK)
  - Les mélanocytes (albinisme, photophobie, altération de la vision nocturne).
  - Les cellules de Schwann (neuropathie périphérique).

### **7. Pathologies auto-inflammatoires (n=21) :**

#### **7.1. Cytopénies auto-immunes :**

Les cytopénies auto-immunes (CAI) sont les principales manifestations d'auto-immunité rencontrées au cours des DIPs . Au cours du DICV en particulier, un PTI survient chez près de 15 % des patients et une AHAI chez 5 % avec une moyenne d'âge de 29 ans. PTI et AHAI doivent systématiquement faire évoquer un DIP, qu'ils soient isolés ou associés à d'autres manifestations auto-immunes et ce d'autant plus qu'ils surviennent chez un individu jeune. La recherche d'antécédents d'infections répétées ou inhabituelles (par le site ou le germe en cause), l'existence d'une lymphoprolifération, sans étiologies retrouvées, ou un contexte familial évocateur sont des arguments appuyant l'hypothèse d'un DIP. La recherche d'une lymphopénie et d'une hypogammaglobulinémie doivent faire partie du bilan étiologique chez ces patients.

#### **7.2. Connectivites et rhumatismes inflammatoires :**

Les manifestations articulaires inflammatoires sont un symptôme fréquent au cours des déficits immunitaires, en particulier au décours du DICV (15 % des patients ) et du syndrome Hyper-IgM. Il peut s'agir d'authentiques rhumatismes inflammatoires (arthrite juvénile idiopathique ou polyarthrite rhumatoïde), mais il convient toutefois de ne pas méconnaître une cause infectieuse associée au déficit immunitaire (réplication EBV ou CMV, parvovirus B19, infection à mycoplasme).

## IV. Exploration paraclinique :

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) correspondent à un groupe hétérogène de maladies génétiques relativement rares mais le plus souvent graves et dont les conséquences sociales, scolaires ou professionnelles sont importantes.

Au cours d'une suspicion d'un DIP, la symptomatologie clinique et/ou le type du germe révélateur permettent en général une excellente catégorisation du déficit en déficit humoral, cellulaire, combiné, des phagocytes ou du complément. La mise en évidence de ces DIP doit obligatoirement passer par plusieurs étapes afin de proposer le bilan approprié, basé sur celui de l'étape précédente. Cela permet souvent d'optimiser les moyens disponibles (équipement et réactifs, coût des explorations).

### 1. Exploration de l'immunité cellulaire :

**1.1. NFS** avec équilibre leucocytaire : lymphocytes-polynucléaires-monocytes.

**1.2. Tests cutanés (Delayed Cutaneous Hypersensitivity : DCH) :**

L'hypersensibilité retardée est dépendante des LyT sensibilisés auparavant par l'antigène. Les antigènes les plus utilisés : PPD (tuberculine), Candida, anatoxine tétanique, toxine diphtérique :

- 0,1ml en intradermoréaction.
- Lecture après 48-72h : induration.

- DCH positive : informative.
- DCH négative : difficile à interpréter parce que la DCH est influencée par : l'âge, le traitement par des stéroïdes.
- N.B. Le DNCB est contre-indiqué.

**1.3. Numération par immuno-phénotypage lymphocytaire :** T, B et NK en utilisant des Ac (marqués par des fluorochromes) dirigés contre les marqueurs spécifiques de chaque population :

- Anti CD3/anti CD4 pour les TCD4+
- Anti CD3/anti CD8 pour les TCD8+
- Anti CD19 pour les lymphocytes B.
- Anti CD16/anti CD56 pour les lymphocytes NK.

**1.4. Tests fonctionnels :**

Nécessite une activation préalable soit par :

- Des Mitogènes : PH (phyto-hémogglutinine).
- Des Antigènes : PPD (tuberculine), anatoxine tétanique, candida albicans selon sensibilisation antérieure.
- L'activation des lymphocytes peut être évaluée par :
  - L'expression des Ag d'activation : CD69, CD25, CD40 Ligand, HLA de classe II.

## Les déficits immunitaires primitifs

- Par la mesure de la prolifération : après 3-5j selon le stimulant (mitogène : 3j ; antigène :5j) et ce en mesurant le signal radio-actif généré par l'incorporation de la thymidine tritiée dans les cellules qui ont proliféré.

### 2. Exploration de l'immunité humorale :

#### 2.1. Dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, IgE :

La concentration des Ig varie avec l'âge et l'environnement et d'un individu à un autre.

Des taux normaux d'Ig ne signifient pas qu'il n'y a pas de déficit en Ac et, dans ce cas, il faut étudier **les réponses anticorps post-vaccinales** (Ac antitétanique, anti-diphtérique) ou **post-infectieuses** en cas de forte suspicion de DI.

Un dosage des sous-classes d'IgG ne doit être fait que si le taux des IgG est dans les normes ou dans les limites de la normale ou en cas de déficit en Ac (défaut de réponses aux protéines ou aux polysaccharides) et il n'est pratiqué qu'après l'âge de 2 ans.

Ig	< 1 mois	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5-9 ans	15 ans	adultes
IgG	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,3	6,6-12,8
IgA	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
IgM	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

### 3. Autres tests :

#### 3.1. Déficit en ADA :

- Détermination de l'activité enzymatique dans les GR.
- Déficit de ces enzymes : accumulation intracellulaire de métabolites des bases puriques lesquels, après relargage, sont retrouvés à des taux élevés, dans le sang et les urines (d'ATP).

#### 3.2. Neutropénie :

- On parle de neutropénie si le taux des PNN < 1500/mm<sup>3</sup>, mais les manifestations cliniques ne surviennent que si le taux est < 300/mm<sup>3</sup>.
- Pour démontrer la neutropénie cyclique : évaluer les taux 1 fois/semaine pendant au moins 4 semaines en notant les symptômes journaliers.

#### 3.3. Granulomatose septique chronique :

- **Test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT)** : Le NBT est un produit de couleur jaune clair qui en présence d'anions superoxydes (générés par une NADPH oxydase fonctionnelle) précipite sous forme de formation (précipité bleu-violet dans les PNN). L'absence de précipité permet de faire le diagnostic de granulomatose septique chronique.

## | Les déficits immunitaires primitifs

### **3.4. Déficit en molécules d'adhésion :**

- Evaluer l'expression du CD18 pour la suspicion de LAD1.
- Evaluer l'expression du CD15 pour la suspicion de LAD2.

### **3.5. Syndrome de Chediak-higashi :**

- Identification de grosses vacuoles dans le cheveu.

## **4. Analyse génétique et diagnostic prénatal :**

### **4.1. Sur sang du cordon ombilical :**

A partir de 20-22èmes semaines, : la numération de LyB et T, l'étude de la fonction T, des phagocytes permettent le diagnostic prénatal : XLA, SCID, LAD, CGD.

### **4.2. sur les cellules trophoblastiques :**

A partir de la 10<sup>ème</sup> semaine, : analyse (identification de la mutation).



# Chapitre III : prise en charge



### I. Traitement prophylaxie :

la prise en charge des patients atteints de DIP est un défi quotidien du fait du manque des ressources et d'infrastructure.

#### 1. Antibiothérapie :

Tout épisode infectieux nécessite une antibiothérapie précoce et prolongée, tenant compte des antécédents infectieux du patient, active sur les germes le plus couramment en cause, adaptée secondairement si possible aux résultats microbiologiques (prélèvements multiples pour isolement du germe, antibiogramme

#### 2. Antibioprophylaxie :

**Le choix de l'antibiothérapie repose sur le type du déficit immunitaire.** à ce jour, aucune étude n'a validé le bénéfice d'une stratégie par rapport à une autre dans une telle population de patients.

##### 2.1. Chez les patients ayant un déficit de production d'anticorps :

En cas d'infections récurrentes, une antibioprophylaxie peut être indiquée durant plusieurs mois de l'année. L'antibioprophylaxie au long cours est prescrite au cas par cas et peut l'être par exemple **d'octobre à avril en couvrant les deux bactéries les plus fréquemment en cause** : Haemophilus influenzae et Streptococcus pneumoniae. Cette antibioprophylaxie est indiquée en cas d'infections récurrentes, indépendamment de la vaccination, et doit être adaptée à l'antibiogramme des germes identifiés, grâce à des examens à visée bactériologique (examen cytobactériologique des crachats et éventuellement prélèvement nasopharyngé pour la recherche de pneumocoque). Ces examens doivent être réalisés tous les 6 mois chez les patients ayant des antécédents d'**atteintes oto-rhino-laryngées et bronchopulmonaires**, voire tous les 3 mois en cas d'atteintes récurrentes et mal contrôlées. L'antibioprophylaxie utilise, par exemple, le **cotrimoxazole**. Il est également possible d'utiliser l'**azithromycine** ou l'**amoxicilline**.

L'**azithromycine** pourrait avoir un effet bénéfique anti-inflammatoire chez les patients ayant une **dilatation des bronches**. Les céphalosporines de deuxième génération ne doivent pas être utilisées, sauf cas particulier, du fait d'une moins bonne diffusion; la seule utilisable est le céfuroxime axetil.

En cas d'infections symptomatiques à bactéries multi-résistantes, il faut discuter une antibiothérapie intraveineuse et/ou une antibiothérapie en aérosols (associant tobramycine et colimycine) avec le service de maladies infectieuses ayant une expérience chez ces patients.

La kinésithérapie respiratoire est particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

**La prophylaxie la plus efficace reste bien entendu un traitement substitutif par des immunoglobulines (Ig) pour atteindre une valeur résiduelle d'IgG d'au moins 8g/L.**

L'antibioprophylaxie est nécessaire avant et durant chaque intervention chirurgicale pour prévenir, en particulier, une complication infectieuse au niveau de l'incision. De même, il est possible de prescrire une antibioprophylaxie avant un geste dentaire à risque ; celle-ci repose alors sur les recommandations de prévention de l'endocardite infectieuse chez les sujets à risque.

**La pénicilline V au long cours**, à la dose de 30 à 50 000 UI/Kg/j, peut être proposée aussi bien dans les **déficits de l'immunité humorale** que dans les déficits en

## Les déficits immunitaires primitifs

**complément**, ainsi que chez les patients **splénectomisés**, en dehors de situations particulières (portage de streptocoque résistant...etc.).

### 2.2. Chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire :

Le **cotrimoxazole** permet une prophylaxie contre les infections à **Pneumocystis jirovecii** et à **Toxoplasma gondii**. L'indication repose sur le niveau du déficit cellulaire qui, chez les patients ayant un déficit immunitaire combiné sévère, est alors systématique.

Le cotrimoxazole est prescrit à la dose de 20 à 25mg/kg chez l'enfant 3 fois par semaine, ou 800/160mg 3 fois par semaine ou de 400/80mg une fois par jour chez l'adulte. Chez l'adulte, il est associé au valaciclovir (500mg/j) en prophylaxie d'une réactivation herpétique ou à virus varicelle-zona (VZV).

L'association d'un déficit humoral et d'un déficit de l'immunité cellulaire, comme dans le **syndrome hyper-IgM par déficit en ligand de CD-40**, nécessite une prophylaxie anti-infectieuse par **triméthoprime-sulfaméthoxazole à vie** à des doses respectives de 5mg/Kg/j et 25mg/Kg/j.

La kinésithérapie respiratoire est particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

### 2.3. Chez les patients ayant un déficit de la phagocytose :

Ces patients ont un déficit quantitatif des polynucléaires (p. ex. neutropénie congénitale sévère ou syndrome de Kostmann) ou un déficit qualitatif de la phagocytose (p. ex. granulomatose septique chronique).

Les germes les plus fréquemment rencontrés sont Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia, Aspergillus et Candida.

L'**itraconazole** ou le **fluconazole** sont utilisés dans le cadre des infections fongiques telles la candidose. L'itraconazole a un spectre plus large avec une activité sur Aspergillus species et les dermatophytes ; la surveillance du bilan hépatique en cas de traitement prolongé est réalisée.

Une prophylaxie par voie orale associant cotrimoxazole quotidien (20/25 mg/kg chez l'enfant, 800/160mg/j chez l'adulte) et itraconazole (200 à 400mg/j) est quasi systématique.

La prophylaxie par itraconazole semble plus efficace que celle par fluconazole chez les patients neutropéniques.

La kinésithérapie respiratoire est particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

Il existe des situations dans lesquelles une antibiothérapie alternée est recommandée (utilisant par exemple une amino-pénicilline ou une céphalosporine orale, un macrolide et le cotrimoxazole prescrits 10 jours chacun en alternance).

## 3. Vaccination Anti-infectieuse :

### 3.1. Quelles vaccinations faire et pour quels types de déficits immunitaires?

Chez les patients ayant un déficit humoral complet (agammaglobulinémie) ou un syndrome d'hyper-IgM et une réponse cellulaire T normale, seules les vaccinations induisant une réponse T cellulaire certaine sont réalisables, car possiblement efficaces: **vaccins dirigés contre la grippe, la coqueluche et la varicelle**. Pour la varicelle, il convient de vacciner avant le début de la substitution.

Les sérotypes 14, 19 et 23 de Streptococcus pneumonie sont fréquents au cours des infections invasives pneumococciques chez les patients non vaccinés. Ces sérotypes sont contenus dans le **vaccin conjugué à 7 valences (Prevenar)**.

## Les déficits immunitaires primitifs

Les sérotypes 1, 5 et 7 sont contenus dans le **vaccin non conjugué polysaccharidique à 23 valences (Pneumo 23)** et non dans le Prevenar.

La détermination du taux de ces anticorps spécifiques (1, 5 et 7) permet d'étudier un défaut de réponse aux polysaccharides chez les patients ayant été vaccinés par le Prevenar. En effet, les patients ayant un tel défaut répondent au Prevenar et non au Pneumo 23.

Chez les patients ayant un déficit immunitaire commun variable, il convient d'étudier la réponse aux polysaccharides avant substitution, c'est-à-dire de vacciner par le **vaccin antipneumococcique 23 valences** et de doser avant et après les sérotypes 1, 5 et 7.

Si la réponse est satisfaisante, il est recommandé de vacciner par les vaccins conjugués suivants : vaccin antipneumococcique 7 valences (Prevenar), vaccin antiméningococcique (Menomune), vaccin anti- Haemophilus influenzae (Act-Hib ou Hiberix).

Si la réponse est insatisfaisante, la vaccination par le Prevenar est néanmoins possible. Chez ces patients, il est possible de **vacciner contre l'hépatite A**.

**Toute vaccination doit être contrôlée par un dosage pré- puis post-vaccinal à 21 jours par le dosage d'IgG spécifiques.**

Chez les patients ayant eu une transplantation de moelle osseuse, la **revaccination** contre la diphtérie, l'anatoxine tétanique, les poliovirus, Haemophilus influenzae B, le méningocoque C et le pneumocoque (7 puis 23 valences) est **indiquée et efficace**. Cette revaccination est alors réalisée **à partir du sixième mois** en l'absence de réaction du greffon contre l'hôte nécessitant la poursuite **d'une immunosubstitution significative**.

Le vaccin **ROR** (rougeole-oreillonsrubéole) peut être utilisé **2 ans après** la greffe si, et seulement si, la reconstitution immunologique est satisfaisante.

### 3.2. Quelles sont les contre-indications formelles?

Tous les vaccins vivants atténués (ROR, BCG, fièvre jaune) sont contre-indiqués en cas de déficit cellulaire sévère. Seule la revaccination par le vaccin ROR peut être effectuée après transplantation de moelle osseuse. En cas de déficit en anticorps substitué par immunoglobulines, l'utilisation d'un vaccin vivant atténué (p. ex. contre la fièvre jaune) est possible et repose sur l'évaluation du rapport bénéfice- risque de la vaccination

## 4. Kinésithérapie :

Pour éviter les bronchiectasies ou pour retarder leur évolution au cours des déficits de l'immunité humorale.

## 5. Prise en charge psychologique et médico-sociale :

La chronicité de ces maladies justifie que soit pris en compte leur retentissement psychologique sur les patients et leur famille. Une écoute médicale de qualité instaurant un climat de confiance permet une bonne compliance au traitement (à vie le plus souvent) qui détermine, en grande partie, le pronostic à long terme. Bien souvent, il est nécessaire de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire, en coordination avec les différents intervenants médicaux (médecin généraliste, hôpital de proximité, médecins spécialistes, kinésithérapeute), l'environnement familial et social.

## II. Traitement substitutif des déficits primitifs par

### immunoglobulines:

Le premier patient traité par immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée a été rapporté dès 1952. L'utilisation de la voie intraveineuse s'est généralisée dans le courant des années 1980 et resta la principale modalité d'administration jusqu'à ces 5 dernières années, pendant lesquelles il y a eu une résurgence de l'intérêt de la voie sous-cutanée.

L'administration d'immunoglobulines, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, permet de diminuer la fréquence et la gravité des infections bactériennes qui surviennent au cours des déficits de l'immunité humorale. En effet, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques a peu de place en dehors de certains syndromes d'hyperimmunoglobulinémie (hyper-IgM) notamment le groupe des déficits du CD40 ligand et du CD40.

**La préparation :** contient surtout :

- Ig polyvalentes.
- IgG à 97%, IgG2, faiblement IgG3, absence d'IgG4 ; IgA maximum 17mg/g de protéine.
- à partir d'un pool de 3 à 4000 donneurs.
- Vérification sécurité virale par PCR.
- Fractionnement à l'éthanol, traitement pepsine pH4, nanofiltration.

**Indications :**

- **Déficits de la lignée B :**
  1. Maladie de Bruton
  2. Syndrome d'hyper IgM.
  3. Hypogammaglobulinémie à expression variable.
  4. Déficits en sous classes des IgG.

**Tableau :** Indications des immunoglobulines dans le déficit immunitaire primitif de l'immunité humorale

	DIP
<b>Bénéfiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agammaglobulinémies</li> <li>■ DICV</li> <li>■ HIGM</li> </ul>
<b>Probablement bénéfiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ DIP + normogammaglobulinémie + déficit fonction anticorps</li> <li>■ Déficit IgG 2/3 + déficit fonction anticorps</li> </ul>
<b>Non bénéfiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Déficit IgA isolé</li> <li>■ Déficit IgG4 isolé</li> </ul>

D'autres indications existent mais dans des déficits immunitaires primitifs n'appartenant pas stricto sensu au cadre des déficits isolés de l'immunité humorale. On peut citer le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome d'hyper-IgE ainsi que les

## Les déficits immunitaires primitifs

déficits immunitaires combinés sévères avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

- **Déficits secondaires à des hémopathies : LLC, myélome.**
- **Allogreffes de cellules hématopoïétiques**
- **Prévention de la GVH.**

### Posologie :

**-Pour les déficits immunitaires :**

- ✓ Dose d'attaque : **0.4 à 0.8 g/kg.**
- ✓ Dose d'entretien : **0.2 à 0.8 g/kg.**
- ✓ Taux à maintenir **6g/l**, adaptation sur la clinique.
- ✓ Une injection toute les 2 à 4 semaines.
- ✓ **Traitement à vie. Pour greffes de moelle osseuse :**
  - **Utilisation en prévention de complications infectieuses.**
  - **Utilisation en prévention de la GVH.**

### Contre-indication :

**Déficit en IgA.**

### Effet indésirables :

- Fréquents.
- Frissons, hyperthermie surtout lors des premières injections et si charge bactérienne importante.
- Céphalées, arthralgie, lombalgie ...
- Choc anaphylactique surtout pour les déficits en IgA.
- Incidents diminués si perfusions lentes.

**Produits sur le marché :**

**En IV :** Ce mode d'administration nécessite un certain nombre de critères : une forte motivation du patient et de sa famille, un bon abord veineux, l'absence de thrombopénie, une bonne tolérance des perfusions réalisées à l'hôpital pendant une période antérieure d'au moins 6 mois, l'engagement de la présence effective d'un adulte responsable et formé pendant toute la durée de la perfusion, l'information du médecin traitant et enfin l'accès à une ligne téléphonique.

La vitesse de perfusion habituelle est de 0,5-1mL/kg/h pendant la première demi-heure puis en augmentation progressive sans dépasser 4 à 8 ml/kg/h. Leur demi-vie est en moyenne de 30 à 35 jours.

NOM COMMERCIAL	GAMMAGARD	KIOVIG	OCTAGAM	TÉGÉLINE	SANDOGLOBULINES
Laboratoires	Baxter	Baxter	Octapharma	LFB Biomédicaments	ZLB Behring
Formulation	Lyophilisée	Liquide	Liquide	Lyophilisée	Lyophilisée
Concentration (%)	5	10	5	5	6-12
Rythme de perfusion (mL/kg/h)	8	6-8	4	4	4-8
Durée de perfusion (35 g)	2,5 heures	1,5 heures	2,4 heures	2,5 heures	0,5-1 heures
Contenu en sucre	Glucose 20 mg/mL	Absent	Maltose 100 mg/mL	Saccharose 2 g/g IgG	Saccharose 1,67 g/g IgG
Contenu NaCl (meq/mL)	0,145	Absent	0,15	0,014	0,02
Osmolalité (mOsmol/kg)	636	240-300	310-380	375	690
pH	6,4-7,2	4,6-5,1	5,7	6,5	5,5-7,5
Contenu IgA (µg/mL)	< 2,2	140	100	850	720

**En S/C :** Leurs caractéristiques sont très voisines, seules les immunoglobulines Gammanorm ont une teneur en IgA très faible (0,008 mg/mL). Une caractéristique utile aux patients est la possibilité de conservation à température ambiante pendant 4 à 6 semaines. Si le patient recevait antérieurement des immunoglobulines par voie

## Les déficits immunitaires primitifs

intraveineuse, la dose mensuelle est fractionnée en 4 avec, en conséquence, administration de 25 % de celle-ci chaque semaine. Cela permet de maintenir un taux résiduel d'IgG sériques souvent plus élevé que lors des perfusions intraveineuses mensuelles. Dans le cas contraire, il est conseillé d'effectuer une dose de charge pendant 5 à 7 jours avec des doses d'environ 100 mg/kg/j.

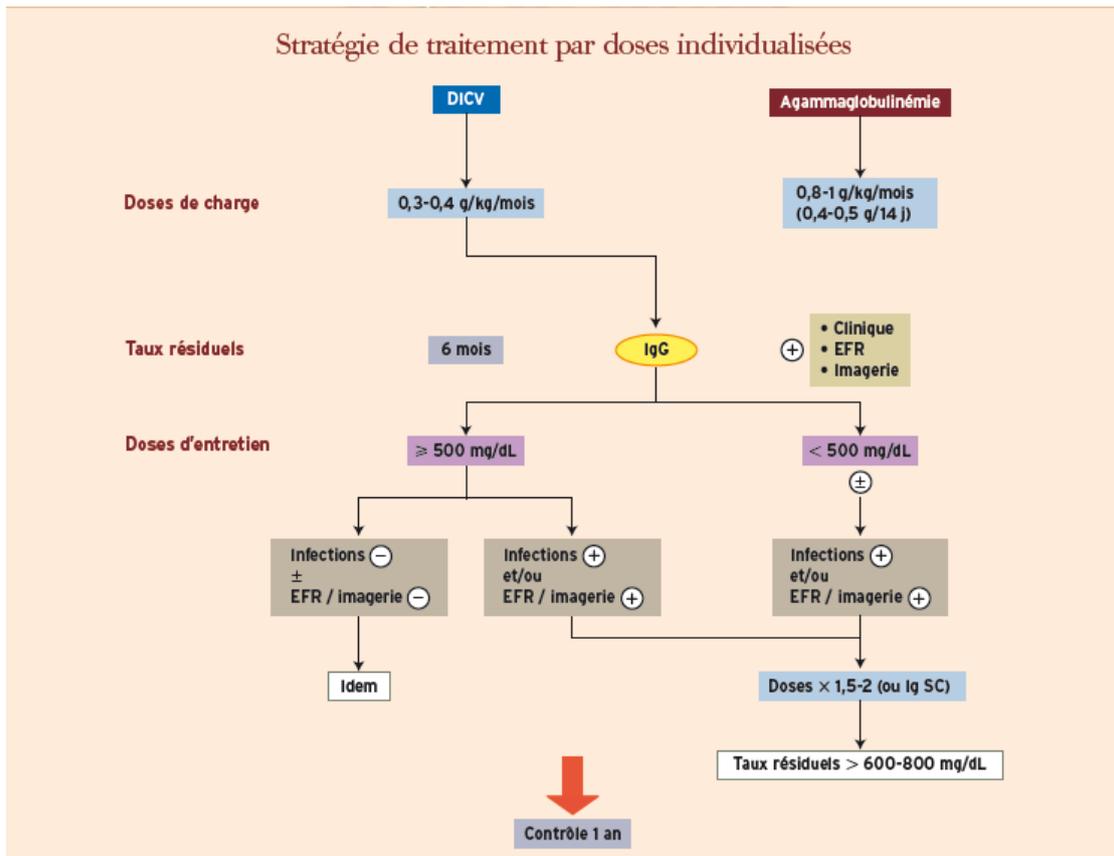
La mise en oeuvre d'un traitement par immunoglobulines par voie sous-cutanée requiert une période préalable d'éducation du patient et de l'entourage. À partir de l'âge de 10-12 ans, la technique d'autoperfusion peut être proposée.

NOMS	SUBCUVIA	VIVAGLOBIN	GAMMANORM
<b>Laboratoires</b>	Baxter	ZLB Behring	Octapharma
<b>AMM</b>	≥ 12 ans	Adultes + enfants	Adultes + enfants
<b>Concentration (mg/mL)</b>	160	160	160
<b>Débit de perfusion (max) [mL/h]</b>	20	22	20-40
<b>Teneur IgA (mg/mL)</b>	4,8	1,7	< 0,008
<b>Pharmacocinétique</b>	4	2	4-6
■ <b>Pics plasmatiques (IgG) (jours)</b>	7,2-7,9	8-9	
■ <b>Taux résiduels d'IgG (g/L)</b>	(si 0,2 g/kg/14 j)	(si 0,05-0,15 g/kg/7 j)	
<b>Composition sous-classes IgG</b>			
■ <b>IgG1 (%)</b>	45-75	61	59
■ <b>IgG2 (%)</b>	20-45	28	36
■ <b>IgG3 (%)</b>	3-10	5	4,9
<b>Conservation (température ambiante)</b>	6 semaines	1 mois	1 mois

Les cinétiques des deux formes d'immunoglobulines sont différentes, avec un pic précoce et élevé d'IgG puis une décroissance lente lors des 3 semaines suivantes pour celles administrées par voie intraveineuse, un taux stable en plateau avec des valeurs restant dans la fourchette physiologique pour les immunoglobulines à injection sous-cutanée.

Avantages et inconvénients des immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée	
VOIE SOUS-CUTANÉE	VOIE INTRAVEINEUSE
<b>Avantages</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>---&gt; Voie veineuse non nécessaire</li> <li>---&gt; Peu d'effets systémiques</li> <li>---&gt; Taux IgG stables</li> <li>---&gt; Amélioration de l'autonomie des patients (auto-administration à domicile)</li> <li>---&gt; Amélioration de la qualité de vie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>---&gt; Efficacité prouvée</li> <li>---&gt; Bonne tolérance</li> <li>---&gt; Administration mensuelle</li> <li>---&gt; Administration à domicile possible</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>---&gt; Administration plurihebdomadaire</li> <li>---&gt; Nécessité patients et/ou aidants fiables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>---&gt; Voie veineuse nécessaire avec personnel entraîné</li> <li>---&gt; Effets secondaires systémiques non rares</li> <li>---&gt; Recrudescence des infections lors de la semaine précédant la perfusion</li> </ul>

## Les déficits immunitaires primitifs



**DICV: déficit immunitaire commun variable ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; Ig : immunoglobuline ; SC : voie sous-cutanée.**

### III. Guérir un déficit immunitaire congénital :

#### Cellules souches hématopoïétique :

Les applications cliniques potentielles des CSM sont nombreuses. Nous avons choisi d'aborder un nombre limité de sujets d'application, en nous référant à celles faisant l'objet d'essais cliniques dont les protocoles sont disponibles en ligne sur

<http://clinicaltrials.gov/>

**c'est le traitement de référence des déficits de l'immunité cellulaire**

#### **Indications :**

- SCID : surtout déficit en ADA, dysgénésie réticulaire.
- WA, LAD I, déficit en HLA de classe II, neutropénie congénitale.
- Syndrome d'Hyper IgM lié au sexe et CHS.
- Di George(+ implantation de thymus allogénique)
- Hémopathies : malignes et non malignes.

#### **Produits utilisés :**

##### ❖ CSH allogéniques :

- Donneur géno-identique intra familial (frère-sœur).
  - Donneur haplo-identique non apparenté (fichier national).
  - Donneur HLA phéno-identique non apparenté (fichier national).
  - Prélèvement multiple, crête iliaque, sternum.
  - 2 à 5 ml en IV, 2 à 4 100.000.000 cellules nucléées/kg de receveur.
- ❖ Cellules souches (CD34+) du sang périphérique qui semblent moins soumises à un phénomène d'épuisement avec le temps.
  - ❖ Cellules du sang du cordon.
  - ❖ Conditionnement pré greffe du :
    - Receveur
    - Greffon
  - ❖ Reconstitution hématologique en 2 à 5 semaines.
  - ❖ Présence de NK gène prise de greffe.
  - ❖ Risque de GVH :
    - Aigue 25%.
    - Chronique 50%.
    - Diminue si déplétion T.
  - ❖ 75% de survie à 3 ans.

**Complications :** maladies lymphoprolifératives B (EBV)

### 1. ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES

#### HEMATOPOIETIQUE :

C'est la **seule thérapeutique permettant de guérir un déficit immunitaire combiné sévère**. Elle a pour objectif de corriger durablement le déficit immunitaire en remplaçant la moelle osseuse malade de ces enfants par une moelle saine, permettant ainsi à ces enfants d'avoir une vie normale.

Chez le donneur, les cellules souches hématopoïétiques sont isolées à partir d'un prélèvement de moelle osseuse ou de sang périphérique (par cytophérèse après mobilisation par un facteur de croissance, le G-CSF). Elles peuvent aussi provenir du sang placentaire (appelé aussi «**sang de cordon**») prélevé lors d'un accouchement: cette unité de sang placentaire est ensuite phénotypée et congelée pour être conservée dans des banques de sang placentaire.

Les cellules souches hématopoïétiques sont injectées par voie sanguine et atteignent la niche hématopoïétique dans les os plats notamment. Afin d'une part de créer de l'espace dans cette niche hématopoïétique et d'autre part d'éviter le rejet de la greffe, une préparation du receveur peut être réalisée en administrant un traitement à la fois myélo-ablateur et immunosuppresseur. La réalisation ou non de ce conditionnement dépend de la pathologie initiale, de l'état général du patient, du degré de compatibilité du donneur dans le système majeur d'histocompatibilité (HLA [human leukocyte antigen] ).

**Une allogreffe réalisée à partir d'un donneur compatible** — idéalement apparenté issu de la fratrie, ou non apparenté (issu des registres de donneurs de cellules souches hématopoïétiques) — a une **chance élevée de guérison, entre 70 à 90%**.

En l'absence de donneur HLA compatible, et compte tenu de l'urgence thérapeutique, une allogreffe peut être réalisée avec un donneur apparenté partiellement compatible (en pratique, un des parents de l'enfant).

Dans ce cas, la fréquence accrue de différents types de complications induit une morbidité notable diminuant à 50% le taux de guérison de ces enfants. à court terme, le pronostic vital est mis en jeu du fait des infections présentes au moment de la greffe et des complications toxiques liées à la chimiothérapie (maladie veino-occlusive hépatique). à moyen et long terme, des complications infectieuses, auto-immunes et inflammatoires (cutanées, digestives, hématologiques, endocriniennes...) peuvent survenir du fait d'une réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte (GVH [graft versus host reaction] ) ou de la reconstitution tardive et/ou partielle du système immunitaire.

Afin d'accélérer la reconstitution immunitaire après une allogreffe HLA partiellement compatible et de réduire le risque de réaction du greffon contre l'hôte, des pistes thérapeutiques sont en cours d'investigation sans qu'aucune ne puisse pour l'instant résoudre toutes ces difficultés (**manipulation du greffon** pour enlever les lymphocytes T alloréactifs envers le receveur, **immunothérapie par des lymphocytes T** spécifiquement capables de tuer des cellules infectées par certains Herpesviridae, conditionnement atténué pour diminuer la toxicité liée à l'emploi des molécules actuelles).

## 2. THERAPIE GENIQUE :

Pour essayer d'éviter ces complications, une approche de correction du déficit immunitaire combiné sévère, par thérapie génique est réalisée depuis 1999. Il s'agit d'introduire dans les cellules souches hématopoïétiques des patients une copie normale du gène défectueux à l'aide d'un vecteur viral défectif .

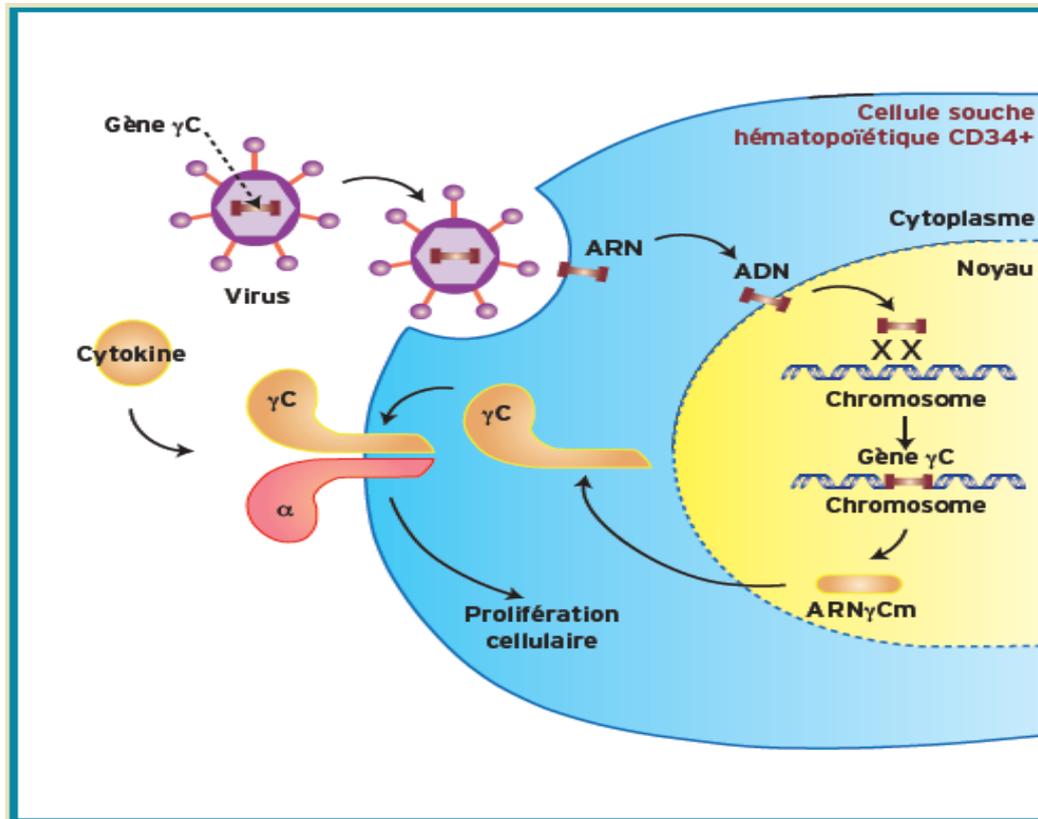


Figure : Principe de la thérapie génique ex vivo du déficit immunitaire combiné sévère X1.

Ces cellules sont ensuite réinjectées au patient sans conditionnement. Cette approche a fait la preuve de son efficacité dans les déficits immunitaires combinés sévères liés à l'X et le déficit en adénosine déaminase.

Une trentaine d'enfants atteints par ces deux déficits ont été traités en Europe, et 27 d'entre eux ont repris une vie normale après avoir restauré une immunité cellulaire normale. Il s'agit d'un progrès important pour ces enfants malgré des complications chez trois d'entre eux (prolifération clonale de lymphocytes T) dont une a été fatale malgré les traitements entrepris. Ces événements ont été causés par l'insertion du virus à côté d'un proto-oncogène (tel que LMO2), qui, ainsi dérégulé, a pu entraîner deux de ces lymphoproliférations monoclonales.

Dans l'avenir, de nouveaux vecteurs dépourvus de la capacité d'activer l'expression de gènes proches du site d'intégration devraient permettre de préserver les effets favorables de la thérapie génique tout en limitant la toxicité.

# **Partie pratique**

### I. Prérequis :

- Les DIHs sont des anomalies génétiques de l'immunité affectant un gène (décrit comme mendélienne).
- Les DIHs comprennent plus de 280 entités cliniques connues avec plus de 270 qui ont une base génétique moléculaire bien défini.
- Les DIHs sont généralement associés à de infections multiples et récurrentes causées par des faiblement virulent (opportuniste) micro-organismes.
- Beaucoup d'autres signes cliniques :
  - Auto-immunité,
  - Auto-inflammation,
  - Hémophagocytose,
  - Microangiopathie, oedème de Quincke,
  - Proéinose alvéolaire, granulomes, cancer et autres ...

### II. Fréquence :

- Relativement rares séparément mais plus de 300 types de déficits immunitaires primitifs ont été identifiés.
- Ils sont plus fréquents, dans les populations à forte consanguinité.

### III. Intérêt d'étude :

- Ces modèles physiopathologiques ont contribué, grandement, à la compréhension du fonctionnement du système immunitaire (rôle des cellules et des molécules impliquées dans le fonctionnement physiologique de ce système).
- Le terme de « véritable expérience de la nature » a été employé.
- La compréhension de leurs bases moléculaires a rendu le diagnostic et le traitement plus **spécifiques et plus efficaces**.
- La prise en charge précoce permet de réduire les coûts médicaux et sociaux de ces affections sévères.

#### 1. Méthode :

- Nous avons mené une étude rétrospective concernant tous les cas de DIP recueilli dans le service de pédiatrie de l'EHS de Tlemcen durant une période **de 07 ans** et entre 2013 et 2020.
- Nous avons recueilli les données sur des fiches, puis nous avons analysé les résultats ; Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données.

## Les déficits immunitaires primitifs

### 2. Résultats :

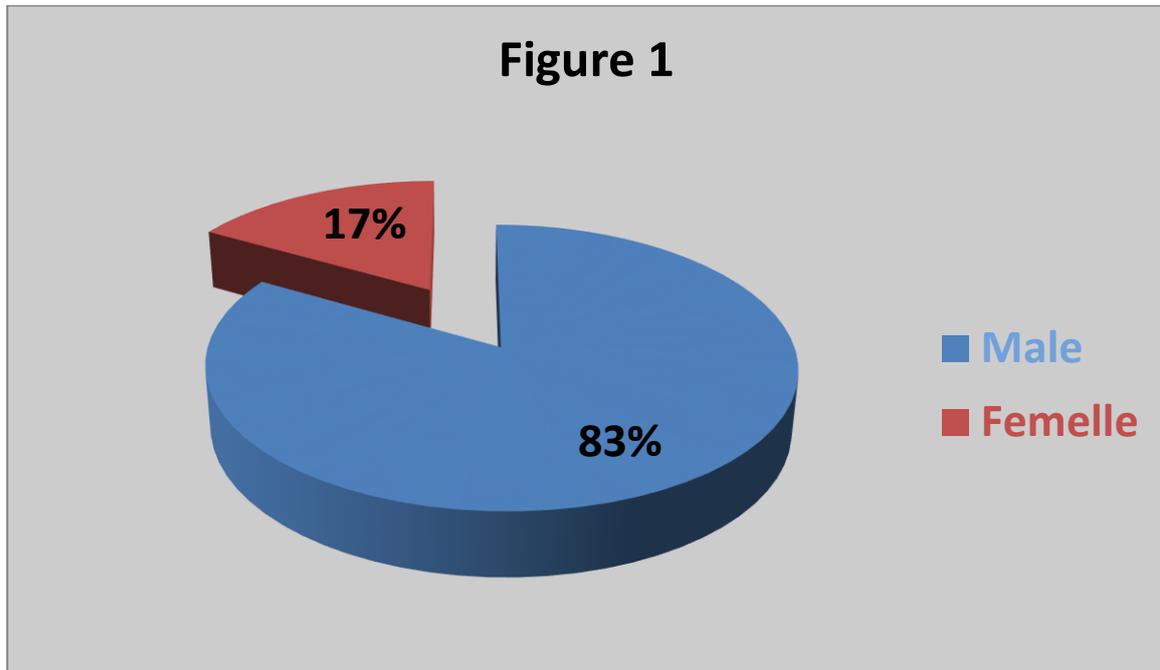
- Selon le **tableau 1** près de **60%** des cas ont un déficit à prédominance **humérale** dont la plus part sont atteints d'un déficit en IgA (20.83%) ou de maladie de Bruton (16.6%).

**Tableau 1 : Répartition des malades selon le type de DIP**

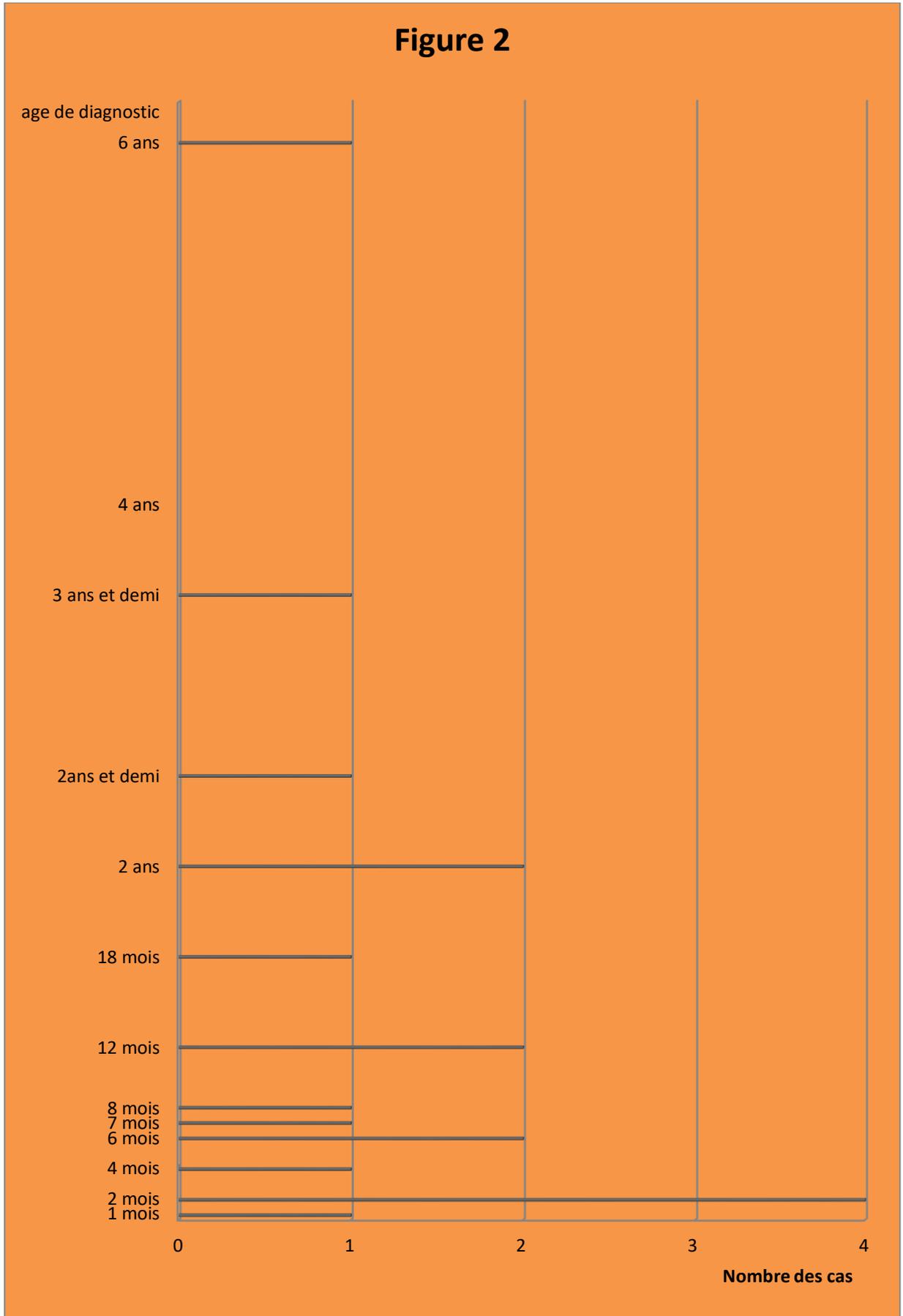
Type de déficit immunitaire primitif	Nombre de cas	%
<b>Déficits à prédominance humorale</b>	<b>14</b>	<b>58.31%</b>
Déficit en IgA	5	20.83%
Maladie de Bruton	4	16.66%
Hypogammaglobulinémie	2	8.33%
Syndrome d'hyper IgE	2	8.33%
Syndrome d'hyper IgM	1	4.16%
<b>Déficits immunitaires combinés sévères</b>	<b>5</b>	<b>20.83%</b>
<b>Déficits en nombre et fonction des Phagocytes</b>	<b>2</b>	<b>8.32%</b>
Neutropénie congénitale	1	4.16%
Granulomatose septique chronique	1	4.16%
<b>Déficit immunitaire combiné avec manifestations syndromiques</b>	<b>2</b>	<b>8.32%</b>
Syndrome de Di-George	1	4.16%
Syndrome de Wiskott Aldrich	1	4.16%
<b>Autre : Mutation hétérogène de STAT1</b>	<b>1</b>	<b>4.16%</b>
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

## | Les déficits immunitaires primitifs

- Nous avons constaté **une nette prédominance masculine** avec un **sexe ratio de 5** (Figure 1).



- **L'âge moyen d'apparition** des premiers symptômes est de **13 mois** avec un pic à 02 mois.
- Un peu plus de la moitié des patients (60%) ont un âge de début d'expression de pathologie supérieur à 06 mois (Figure 2).



**Figure 2 : répartition des cas selon l'âge de diagnostic**

## Les déficits immunitaires primitifs

Manifestations révélatrices de déficit	Nombre des cas
Broncho-pneumopathies et infections respiratoires	14
Infections cutanées	8
Infections ORL	7
Infections urinaires	5
Candidoses à répétition	5
Diarrhées chroniques	4
Eczéma	3
Gastro-entérites	2
Syndromes hémorragiques	2
Méningites	2
Maladie cœliaque	1
Septicémie	1
Tuberculose	1
Adénopathies	1
Rhinite	1

Tableau 2 : Les manifestations fréquentes

- Selon le tableau 2, **les broncho-pneumopathies 14cas** (Staphylococcies pleuro-pulmonaires, Détresse respiratoire, Asthme, ...etc) sont de loin les manifestations cliniques les plus révélatrices.
- Suivie par les infections Cutanées **8cas** (candidoses, eczéma...), ainsi que les infections ORL **7cas** (otites et sinusites à répétition ... etc).
- Puis les infections urinaires **5cas**, Candidoses à répétition **5cas** et les diarrhées chroniques **4cas**.
- En fin, l'Eczéma **3cas**, les gastro-entérites **2cas**, syndrome hémorragique **2cas**, méningites **2cas**, maladie cœliaque **1cas**, septicémie **1cas**, tuberculose **1cas**, adénopathies **1cas** et rhinites **1cas**.

### **Conclusion :**

- Les déficits immunitaires héréditaires se caractérisent par la survenue d'infections sévères, récurrentes et/ou inhabituelles.
- Les déficits immunitaires T (cellulaires) sont susceptibles à un spectre infectieux large,
- Les déficits de l'immunité humorale (LB) et du complément sont susceptibles à développer des infections bactériennes systémiques.
- Les déficits phagocytaires sont susceptibles à développer des infections bactériennes et fongiques tissulaires.
- Plusieurs traits mendéliens conférant une sensibilité à un seul pathogène ont été identifiés.
- D'autres syndromes cliniques similaires sont probablement également mendéliens, mais des investigations génétiques moléculaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.
- Ces «expériences de la nature» démontrent l'existence d'interactions spécifiques entre certains gènes de l'immunité et des agents pathogènes.
- Dans des conditions naturelles d'immunité et d'infection, ces gènes semblent non redondants pour une immunité protectrice contre des agents pathogènes spécifiques.
- Ces maladies ont fourni des informations importantes sur le fonctionnement du système immunitaire car elles ont révélé des interactions spécifiques entre certains gènes et micro-organismes.
- Pensez à rechercher un DIH devant des infections sévères et récurrentes et/ou inhabituelle.
- La caractérisation du déficit immunitaire permet l'élucidation du mécanisme en cause, d'évaluer le retentissement et de réaliser un conseil génétique.
- Ne pas éliminer DIH devant la normalité des explorations immunologiques : la définition d'un DI est avant tout clinique(toute infection sévère).

## Références :

1. Pr C.Picard centre d'étude des déficits immunitaires, hôpital Necker-enfants malades.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011;2:54. doi:10.3389/fimmu.2011.00054.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S182–94.
4. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007;317:617–9.
5. Notarangelo LD, Casanova JL. Primary immunodeficiencies: increasing market share. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:461–5.
6. Alcaïs A, Quintana-Murci L, Thaler DS, Schurr E, Abel L, Casanova JL. Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity? *Ann NY Acad Sci.* 2010;1214:18–33.
7. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med.* 2005;202(2):197–201.
8. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Bustamante J, Puel A, et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol.* 2010;135:204–9. *J Clin Immunol* (2013) 33:1–7
9. Bassiri H, Janice Yeo WC, Rothman J, Koretzky GA, Nichols KE. X-linked lymphoproliferative disease (XLP): a model of impaired anti-viral, anti-tumor and humoral immune responses. *Immunol Res.* 2008;42:145–59.
10. Mathew S, Overturf GD. Complement and properdin deficiencies in meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:255–6.
11. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol.* 2006;18:362–74.
12. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science.* 2003;299:2076–9.
13. Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, Drysdale P, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science.* 1998;280:1432–5.
14. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting IL-12Rβ1 deficiency: an international survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):381–402.
15. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* 2006;314:308–12.
16. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332:65–8.
17. Boisson-Dupuis S, ElBaghdadi J, Parvaneh N, Bousfiha A, Bustamante J, Feinberg J, et al. IL-12Rβ1 deficiency in two of fifty children with severe tuberculosis from Iran, Morocco, and Turkey. *PLoS One.* 6(4): e18524.

18. **Tabarsi P, Marjani M, Mansouri N, Farnia P, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, et al.** Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency. *J Clin Immunol.* 2011;31 (4):537–9.
19. **Rare diseases.** In: Health-EU: The Public Health Portal of European Union. 2011. [http://ec.europa.eu/health-eu/health\\_problems/rare\\_diseases/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm). Accessed 11 Sept 2011.
20. **ESID database statistics.** In: European Society for Immunodeficiencies. 2011. <http://www.esid.org/statistics.php>. Accessed 26 Jan 2012.
21. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol.* 2007;27:517–24.
22. **Boyle JM, Buckley RH.** Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27:497–502.
23. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, Sauver JLS, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16–22.
24. **Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Tavares Costa-Carvalho B, et al.** Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol.* 2007;27(1):101–8.
25. **Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, et al.** Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol.* 2006;26(6):519–32.
26. **Barbouche MR, Galal N, Ben Mustapha I, Jeddane L, Mellouli F, Ailal F, et al.** Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:42–52.
27. Total number of patients in the USIDnet registry. In: US Immunodeficiency Network. 2004. <http://www.usidnet.org/index.cfm>. Accessed 6 Feb 2012.
28. **CEREDIH:** The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol.* 2010;135:264–72.
29. **Schmidt RE.** Primary immunodeficiencies. Results of an European public health consensus conference. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50(12):1502–6.
30. **Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA.** Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health.* 2009. doi:10.1186/1742-4755-6-17.
31. **Naamane H, El Maataoui O, Ailal F, Barakat A, Bennani S, Najib J, et al.** The 752delG26 mutation in the RFXANK gene associated with major histocompatibility complex class II deficiency: evidence for a founder effect in the Moroccan population. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1069–74.
32. **Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al.** Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):336–48.
33. **Ben Mustapha I, Kammoun A, Mellouli F, Abdelmoula MS, Chemli J, Largueche B, et al.** A strong founder effect for a 10-bp deletion in the CD18 gene in North African leukocyte adhesion deficiency type I patients. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:105.
34. **Sanchez JJ, Monaghan G, Børsting C, Norbury G, Morling N, Gaspar HB.** Carrier frequency of a nonsense mutation in the adenosine deaminase (ADA) gene

implies a high incidence of ADA-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) in Somalia and a single, common haplotype indicates common ancestry. *Ann Hum Genet.* 2006;71:336–47.

**35. Lisowska-Groszpiere B, Fondaneche MC, Rols MP, Griscelli C, Fischer A.** Two complementation groups accent for most cases of inherited MHC class II deficiency. *Hum Mol Genet.* 1994;3:953–8.

**36. Ehlal M, de Beaucoudrey L, Fike F, Nahas SA, Feinberg J, Casanova JL, Gatti RA.** Simultaneous presentation of 2 rare hereditary immunodeficiencies: IL-12 receptor beta1 deficiency and ataxia-telangiectasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1217–9.

**37. C. Picard.** Quand rechercher un déficit immunitaire Hériditaire chez l'enfant ? 2013 Elsevier Masson SAS. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2013.01.007> Archives de Pédiatrie 2013;20:412-417

**38. Yves Bertranda,\*, Frédéric Baleydiere.** Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUILLET-AOUT 2010 - N°424

**39. C.A. Siegrist.** Infections récidivantes de l'enfant : quel dépistage immunitaire ? *Centre de vaccinologie et d'immunologie néonatale, centre médical universitaire, 1, rue Michel-Servet, 1211 Genève 4, Suisse.* *Arch Pédiatr* 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

**40. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al.** X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:193-202.

**41. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides.** An underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21.

**42. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME.** Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005;131:22-8.

**43. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al.** Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44:625-34.

**44. Berger M.** Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004;112:1-7.

**45. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al.** Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – A prospective multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-85.

**46. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al.** European surveillance of immunoglobulin safety -Results of initial survey of 1 243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002;104:231-6.

**47. Antoine C, Muller S, Cant A, et al.** Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361: 553-60.

**48. Caillat-Zucman S, Le Deist F, Haddad E, et al.** Impact of HLA matching on outcome of hematopoietic stem cell transplantation in children with inherited diseases: a single-center comparative analysis of genotypical, haploidentical or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1089-95.

49. **Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al.** Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-18.
50. **Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, et al.** Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European group for bone marrow transplantation and the European society for immunodeficiency. *J Pediatr* 1999;134:740-8.
51. **Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al.** Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
52. **Cavazzana-Calvo M, Carlier F, Le Deist F, et al.** Long-term T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation in primary T cell immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood* 2007;109:4575-81.
53. **Rao K, Amrolia PJ, Jones A, et al.** Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 2005;105:879-85.
54. **Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al.** Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
55. **Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A.** Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med* 2005;56:585- 602.
56. **Gaspar HB, Bjorkegren E, Parsley K, et al.** Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. *Mol Ther* 2006;14:505-13.
57. **Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al.** LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9.
59. **La chaine youtube YOU med**
60. **Diaporama DR Gheffour**