

# LES DEFICITS IMMUNITAIRES

*Dr Sana KHLIF*

*Dr Hatem MASMOUDI*

## **I- INTRODUCTION :**

Les déficits immunitaires sont définis par une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire insuffisante ou nulle. On y associe généralement les déficits de la phagocytose et les déficits du complément.

On distingue classiquement les déficits immunitaires congénitaux ou primaires et les déficits immunitaires acquis ou secondaires. Ces derniers sont actuellement dominés par le syndrome immunodéficient acquis ou SIDA dont l'agent causal est le virus HIV, mais comprennent aussi les déficits immunitaires secondaires aux néoplasies (surtout lymphoïdes), aux maladies auto-immunes, à certaines maladies infectieuses (lèpre lépromateuse, rougeole), à la malnutrition et aux déperditions protéiques...

Les déficits immunitaires héréditaires avec manifestations cliniques sont relativement rares et surviennent dans une naissance sur 5 000 environ.

Depuis l'agammaglobulinémie liée au sexe décrite par Bruton en 1952, plus de 150 déficits immunitaires primitifs (DIP) ou congénitaux ont été identifiés. L'étude des DIP et l'analyse de leurs mécanismes moléculaires ont été d'un grand apport dans la connaissance et la compréhension du fonctionnement du système immunitaire.

## **II- MANIFESTATIONS CLINIQUES DES DEFICITS IMMUNITAIRES :**

### **1) Les infections :**

Elles représentent le signe majeur et commun à tous les déficits immunitaires. Elles sont généralisées et graves et/ou chroniques à répétition avec atteinte successive de plusieurs viscères ou organes différents.

Le type d'infection fournit souvent un indice important sur la nature du déficit :

- Des infections ORL, pulmonaires ou digestives répétées et dues à des germes pathogènes encapsulés font penser à un déficit de l'immunité humorale.
- Des infections opportunistes répétées et graves dues à des virus tels

que cytomégalovirus (CMV) ou à un vaccin viral atténué (polio ou variole), à des bactéries intracellulaires telles que des mycobactéries atypiques ou le BCG, des champignons tels que *candida albicans*, ou d'autres parasites tels que *pneumocystis carinii*, font évoquer un déficit de l'immunité à médiation cellulaire.

- Des infections répétées dues à des pyogènes ou à des bactéries inhabituelles normalement peu virulentes font suspecter un déficit de la phagocytose.

## **2) Autres signes fréquemment rencontrés dans les déficits immunitaires :**

- Eruption cutanée
- Diarrhée chronique
- Hépto-splénomégalie
- Retard de croissance

## **3) Manifestations cliniques spécifiques de certains déficits immunitaires :**

- Ataxie
- Télangiectasie
- Thrombopénie
- Eczéma
- Endocrinopathie
- Nanisme à membres courts

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

### **1) Exploration de l'immunité humorale :**

*a) Dosage pondéral des Immunoglobulines G, A, M et E :*

*b) Dosage des anticorps (Ac) naturels de type IgM* tels que les isohémagglutinines anti-A et anti-B ; titre normal :  $> \frac{1}{4}$  (sauf pour les sujets de groupe AB)

*c) Numération des lymphocytes B circulants :*

Par immunofluorescence directe (IFD) ou par cytométrie de flux (FACS), normalement 10 à 25 % du total des lymphocytes qui eux-mêmes représentent 20 à 40 % des leucocytes circulants.

*d) Dosage des Ac anti-toxine tétanique et des Ac anti-PCP* (polysaccharide de la capsule du pneumocoque) : Ce test renseigne sur la réponse Ac spécifique après vaccination ou immunisation.

## 2) Exploration de l'immunité cellulaire :

### a) *Numération des lymphocytes :*

Par la NFS, normale  $> 1200 / \text{mm}^3$  à tout âge (les lymphocytes T représentent 70 à 85 % du total des lymphocytes).

### b) *Epreuves cutanées d'hypersensibilité retardée :*

- Intradermo-réactions (IDR) à la candidine et à la tuberculine, test au DNCB (dinitrochlorobenzène)...

- Apprécie la réponse cellulaire spécifique à un antigène ou à un groupe d'antigènes. Une IDR positive élimine tout déficit de l'immunité à médiation cellulaire.

- Sont sans intérêt chez les nouveaux nés ou les petits nourrissons vu qu'ils ont peu de chance d'avoir été sensibilisés

### c) *Numération des lymphocytes T circulants et des sous-populations*

#### *CD4 et CD8 des lymphocytes T circulants :*

Par IFD ou par FACS, moyenne normale : LT  $\approx 70$  à  $85$  %, CD4  $\approx 60$  à  $65$  %, CD8  $\approx 30$  à  $35$  %

### d) *Stimulation des lymphocytes T in-vitro (test de transformation lymphoblastique ou TTL)*

Par des mitogènes, des Ag ou des cellules allo géniques (culture mixte lymphocytaire), pour évaluer la réponse immunitaire à médiation cellulaire (activation et prolifération des cellules T).

## 3) Exploration de la phagocytose :

### a) *NFS :*

Apprécie le nombre de neutrophiles circulants (normale : 50 à 70 % des globules blancs).

### b) *Etude du chimiotactisme en présence de substances chimiotactiques telles que la FMLP (formyl-méthionyl-leucyl-phenyl-alanine) :*

La migration des polynucléaires (PN) peut être effectuée/évaluée en gel d'agarose avec les polynucléaires dans un puits central et le chimio-attractant et un tampon neutre dans 2 puits opposés ; ou en milieu liquide (chambre de Boyden) avec les PN et le chimio-attractant dans 2 compartiments séparés par un filtre millipore.

*c) Etude fonctionnelle des capacités oxydatives et d'ingestion par le test au NBT (nitrobleu de tetrazolium) :*

Une fois phagocyté par des polynucléaires normaux activés et oxydé par l'anion superoxyde produit par le complexe de la NADPH oxydase, le nitrobleu de tetrazolium, de couleur jaune à l'état basal, est transformé en un précipité de couleur noir (noir de Formazan), cette réaction est observable en microscopie optique.

*d) Test de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles par cytométrie en flux ou test à la DHR (dihydrorhodamine) :*

Une fois phagocytée par des polynucléaires normaux activés, la dihydrorhodamine est oxydée par l'eau oxygénée produite par le complexe de la NADPH oxydase en rhodamine 123, un composé fluorescent vert, qui peut être détecté en cytométrie en flux.

**4) Exploration du complément :**

*a) Dosage du CH50 :*

Renseigne sur l'activité fonctionnelle globale de la voie classique.

*b) Dosage hémolytique des fractions du complément :*

Permet de préciser le facteur déficitaire. Le dosage du CH50 est pratiqué dans plusieurs tubes. Dans chaque tube, on met, en plus du sérum du malade à tester et des GRM (globules rouges de mouton) sensibilisés par les Ac de lapin anti-GRM, tous les facteurs du complément (de C1q jusqu'à C9) sauf un (différent à chaque fois). Le taux de CH50 sera ainsi restauré dans tous les tubes sauf un. Le facteur manquant dans ce tube correspond au facteur déficitaire chez le malade testé.

**IV- LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS OU CONGENITAUX :**

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) ou congénitaux maintenant plus communément regroupés sous le terme d'**erreurs innées de l'immunité** sont des maladies généralement héréditaires résultant d'une ou plusieurs anomalies du système immunitaire et se traduisant par une susceptibilité accrue aux infections.

En plus des déficits prédominant sur l'immunité humorale, des déficits combinés touchant à la fois l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale, des déficits de la phagocytose et ceux du complément, on y regroupe maintenant les déficits de l'immunité intrinsèque et innée et les désordres de l'immunorégulation.

The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742599/>

**TABEAU 19.1** Quelques maladies humaines dues à une immunodéficience primaire et défauts génétiques qui en sont à l'origine

Maladie par immunodéficience	Défaut spécifique	Fonction déficitaire	Mode de transmission héréditaire	Chromosome portant le défaut	
Immunodéficience combinée grave (SCID)	Déficit en RAG-1/RAG-2	Pas de réarrangement des gènes du TCR ni des Ig	AR	11p13	
	Déficit en ADA } Déficit en PNP }	Métabolite toxique dans les cellules T et les cellules B	{ AR AR	20q13 14q13	
	Déficit en JAK-3 } Déficit en IL-2R $\gamma$ }	Signaux défectueux venants de l'IL-2, -4, -7, -9 ou 15	{ AR XL	19p13 Xq13	
	Déficit en ZAP-70	Signal venant du TCR défectueux	AR	2q12	
Syndrome des lymphocytes nus	Défaut dans le promoteur des gènes des molécules de classe II du CMH	Absence des molécules de classe II du CMH	AR	16p13	
Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Protéine du cytosquelette (CD43)	Cellules T et plaquettes défectueuses	XL	Xp11	
Récepteur de l'interféron gamma	Défaut du récepteur de l'INF- $\gamma$	Immunité contre les mycobactéries diminuée	AR	6q23	
Syndrome de DiGeorge	Aplasie thymique	Développement des cellules T et des cellules B	AD	22q11	
Ataxie télangiectasie	Kinase du cycle cellulaire défectueuse	IgA, IgE faibles	AR	11q22	
Gammaglobulinémies	Agammaglobulinémie liée à l'X	Tyrosine kinase de Bruton (Btk) ; pas de cellules B matures	XL	Xq21	
	Hyperglobulinémie de type M liée à l'X	Ligand du CD40 défectueux	XL	Xq26	
	Immunodéficience variable commune	IgG, IgA faibles ; IgM variable		Complexe	
	Déficit sélectif en IgA	IgA faible ou absente		Complexe	
Granulomatose chronique	Cyt p91 <sup>phox</sup> Cyt p67 <sup>phox</sup> Cyt p22 <sup>phox</sup>	Pas de poussée respiratoire pour tuer les bactéries	{ XL AR AR	Xp21 1q25 16q24	
	Syndrome de Chediak-Higashi	Protéine de transport intracellulaire (LYST) défectueuse	Incapacité à lyser les bactéries	AR	1q42
	Syndrome du déficit en adhésion leucocytaire	Intégrine $\beta$ 2 (CD18) défectueuse	Extravasation des leucocytes	AR	21q22

\*AR = Autosomique récessif ; AD = autosomique dominant ; XL = lié à l'X ; « complexe » indique des conditions pour lesquelles des données génétiques précises ne sont pas disponibles et qui pourraient impliquer plusieurs locus

# LES DEFICITS IMMUNITAIRES CONGENITAUX

*Dr Sana KHLIF*

*Dr Hatem MASMOUDI*

## I- DEFICITS DE L'IMMUNITE HUMORALE :

Caractérisés par une atteinte des cellules de la lignée B et une immunité cellulaire normale.

### 1) Agammaglobulinémie infantile liée au sexe ou maladie de Bruton (ALX ou "XLA") :

- C'est le premier déficit immunitaire à être identifié (Bruton en 1952), c'est aussi la principale immunodéficience affectant le développement des lymphocytes B.

- Diminution très importante voire absence complète de lymphocytes B et de plasmocytes dans le sang circulant ( $B < 0,1 \%$  des PBL : "*Peripheral Blood lymphocytes*" ; taux normal : 5 à 15%), les ganglions et autres organes lymphoïdes. La différenciation des cellules de la lignée B est bloquée au stade pré-B.

- Absence totale ou taux très faible des cinq classes d'Ig (Ig totales  $< 2,5 \text{ g/l}$  avec  $\text{IgG} < 2 \text{ g/l}$ ).

- Début des infections vers l'âge de 6 mois, coïncide avec la baisse spontanée des IgG passivement transmises par la mère.

- Pour poser le diagnostic, il est nécessaire, après le dosage pondéral des Ig (attention, les IgG maternelles peuvent fausser les résultats : persistent jusqu'à 6 mois) de prouver l'absence de réponse Ac après immunisation active.

- Transmission récessive liée au sexe : le gène responsable de la maladie a été localisé sur le bras long du chromosome X (Xq22). Il code pour une tyrosine kinase cytoplasmique (Btk ou Bruton tyrosine Kinase), une kinase essentielle à la signalisation par le pré-BCR et dont le déficit entraîne le blocage de la différenciation des cellules de la lignée B au stade pré-B (chaîne lourde intra-cytoplasmique mais pas de réarrangement des gènes des chaînes légères).

- Les individus atteints n'ont pas de lymphocytes B et donc pas d'Immunoglobulines. Ils souffrent d'infections microbiennes respiratoires et digestives

récurrentes. Le traitement consiste en une sérothérapie régulière par injection de gammaglobulines totales humaines.

## **2) Agammaglobulinémie autosomale récessive :**

- Diagnostic différentiel difficile avec la maladie de Bruton (XLA) surtout si le premier malade dans la famille est un garçon. Le diagnostic n'est remis en cause que si un 2<sup>ème</sup> malade dans la famille se trouve être une fille ou à la faveur de l'étude génétique (gène Btk normal).

- Début des infections plus précoce et complications plus graves que XLA.

- Blocage complet de la différenciation au stade pro-B, une dizaine de mutations ont été rapportées touchant les gènes  $\mu$  (chaîne lourde),  $\lambda 5$  (chaîne légère de substitution du récepteur pré-B) et  $Ig\alpha$  (transmission du signal).

## **3) Hypo-gammaglobulinémie commune à expression variable ou déficit immunitaire commun variable (DICV ou "CVID") :**

- Le déficit immunitaire commun variable ("Commun Variable Immune Deficiency" ou CVID) est défini par une hypogammaglobulinémie primitive avec des  $IgG < 5g/l.$ , un déficit complet en  $IgA$  est associé dans la moitié des cas, et un déficit profond en  $IgM$  dans 20% des cas. Ces patients ont généralement un nombre normal de lymphocytes B, mais un défaut de cellules B mémoires.

- Le DICV représente 6.9% des DIP en Tunisie, il constitue probablement un groupe hétérogène de maladies touchant les 2 sexes avec divers modes de transmission et ayant en commun l'association d'une hypo-gammaglobulinémie avec la présence de lymphocytes B en quantité normale dans le sang.

- Les lymphocytes B activés sont incapables d'achever leur maturation en plasmocytes et en cellules B mémoire : défaut d'expression de molécules impliquées dans la coopération T-B d'où un déficit de la différenciation terminale des lymphocytes B (maturation d'affinité des Ac et commutation isotypique), déficit intrinsèque des LB associé ou non à des anomalies des fonctions lymphocytaires T. Plusieurs mutations ont été rapportées : gènes CD19, ICOS, TNF-R, CD81...

- C'est le déficit immunitaire le plus fréquent après le déficit en  $IgA$  et le plus fréquent parmi les DIP symptomatiques.

- Début des troubles, en général entre 15 et 35 ans, mais peut être plus précoce

vers 2 à 4 ans, tableau clinique divers, très hétérogène d'un malade à l'autre : sinusites, broncho-pneumopathies, bronchiectasies, diarrhée, malabsorption, splénomégalie, hyperplasie nodulaire lymphoïde du tube digestif, arthrites, méningo-encéphalites...

- Association fréquente de maladies auto-immunes, parfois de lymphomes, souvent associée à l'haplotype HLA A1, B8, DR3...

- Des cas familiaux ont été décrits mais la plupart des cas sont sporadiques.

- Certaines formes semblent secondaires à une infection virale (rubéole, hépatite B, mononucléose infectieuse ...).

#### **4) Dysgammaglobulinémie de type 1 ou syndrome d'hyper IgM (HIM)**

##### **avec déficit en IgG et IgA :**

- Taux élevé des IgM (1,5 à 10 g/l) avec absence (ou baisse très importante) d'IgG et d'IgA. Certains malades peuvent avoir un taux d'IgM normal ou très peu augmenté, c'est l'absence ou l'effondrement des IgG et des IgA qui permet de faire le diagnostic.

- otites moyennes, pneumonies, méningites, diarrhée chronique...

- souvent associée une neutropénie centrale avec infections bactériennes à pyogènes et/ou germes opportunistes.

- Pronostic moins grave que la maladie de Bruton.

- Le syndrome d'hyper-IgM est dû à une anomalie de la commutation isotypique ("*switch*") IgM vers IgG et IgA en rapport, dans le cas de la forme liée au sexe ("*X-linked HIM*"), avec une mutation du gène (porté par le chromosome Xq26) de la gp39 ou CD40-L (CD40-ligand=CD154) normalement exprimée sur les lymphocytes T helper activés.

Dans près de 30 % des cas, le syndrome d'hyper-IgM est de transmission autosomique récessive et en rapport avec :

- \* une mutation du gène du CD40 normalement exprimé sur les lymphocytes B, certains macrophages et cellules dendritiques, ou

- \* une mutation du gène d'une enzyme impliquée dans la transmission du signal amené par le CD40 : AID ou "*activation induced cytidine desaminase*"...

#### **5) Déficit en IgA :**

- Le plus fréquent des déficits immunitaires (1/400 à 1/800).



- Déficit sélectif des IgA (taux sérique  $< 0,05$  g/l), les autres classes d'Ig étant normales ou légèrement augmentées.

- Les lymphocytes B à IgA sont présents à un taux normal mais il n'y a pas de plasmocytes à IgA dans le sang ni les organes lymphoïdes.

- Le déficit isolé en IgA est souvent asymptomatique (rôle des IgM sécrétoires) ; parfois il se traduit par des infections respiratoires, diarrhée chronique surtout si associé à un déficit en sous-classes d'IgG.

- Association fréquente à l'haplo type HLA A1-B8-DR3.

- Predisposition et/ou association fréquente avec un certain nombre d'affections : allergies, maladie cœliaque, maladie de Crohn, connectivites etc.

- Le plus souvent, l'absence des IgA dans le sérum est retrouvée dans les sécrétions malgré la présence d'une pièce sécrétoire normale.

- Représente une contre-indication au traitement substitutif par Ig IV : les malades produisent des Ac anti-IgA avec risque de réaction anaphylactique.

#### **6) Déficits isolés en sous-classe d'IgG :**

- On a décrit des déficits pouvant toucher chacune des 4 sous classes d'IgG avec parfois association de 2 sous-classes (surtout IgG2,  $\pm$  IgG4...).

- Peuvent passer inaperçus jusqu'à l'adolescence ou à l'inverse être transitoires pendant l'enfance pour se corriger à l'adolescence.

- Le déficit en IgA, le déficit en sous-classes d'IgG et la CVID peuvent survenir successivement chez un même patient ou affecter séparément plusieurs membres différents d'une même famille.

#### **7) Hyper IgE ou Syndrome de Buckley ou Job syndrome :**

- Caractérisé par des taux sériques des IgE extrêmement élevés.

- Débute à la petite enfance avec des infections bactériennes récidivantes (peau, poumons, articulations, viscères...), des douleurs violentes et récidivantes avec une altération importante de l'état général (souvent cachectique...).

- Les patients présentent souvent des traits grossiers du visage, une pousse retardée des dents de lait, une ostéopénie et des fractures récidivantes. Tous présentent une hyper-éosinophilie tissulaire et sanguine et des taux très élevés d'IgE ( $> 2000$  UI/mL).

- La forme autosomique dominante (70% des cas) est provoquée par des mutations du gène *STAT3* ("signal transducer and activator of transcription 3") qui joue un rôle clé dans la transduction du signal d'une vaste gamme de cytokines, tandis que la forme autosomique récessive semble causée par des mutations homozygotes des gènes *TYK2* (tyrosine kinase 2) ou *DOCK8* ("dedicator of cytokinesis 8").

## **II- DEFICITS DE L'IMMUNITE CELLULAIRE :**

Caractérisés par une atteinte des lymphocytes T, ils sont très rares : les déficits de l'immunité cellulaire, surtout quand ils sont assez profonds, s'accompagnent nécessairement d'un déficit de l'immunité humorale traduisant l'importance de la coopération T - B dans la réponse Ac.

### **1) Déficits immunitaires combinés sévères (DICS ou "SCID") :**

- Constituent un ensemble de maladies génétiques rares (touchent 1/50 000 à 1/100 000 naissances) mais extrêmement graves.
- Caractérisés par un déficit immunitaire sévère responsable d'infections

incontrôlables dès les premiers 6 mois de la vie avec diarrhée chronique et retard de croissance.

- Infections opportunistes : *pneumocystis carinii*, *candida albicans*, *aspergillus*, *Listeria*, BCG, EBV, CMV...

- Peu ou pas de ganglions palpables malgré les infections.

- Lymphopénie profonde souvent < 1000/ $\mu$ l (voire 500/ $\mu$ l) : critère diagnostique important surtout que les lymphocytes sont normalement 2 fois plus nombreux chez le nouveau-né par rapport à l'adulte.

- Pas de prolifération des cellules T en réponse à l'activation par des mitogènes.

- Les enfants atteints sont protégés dans des atmosphères stériles en attente d'une greffe de moelle osseuse.

- Tous les vaccins vivants sont contre indiqués.

- En dehors d'un traitement à temps par greffe de moelle histocompatible, les nourrissons atteints de DICS succombent généralement dès la première année de leur vie à leurs infections ou à une réaction de GVH après transfusion de sang non irradié, ou encore à une poliomyélite ou une vaccine généralisée après vaccin viral atténué.

- La majorité de SCID sont autosomiques récessifs, un seul est récessif lié au sexe : X linked SCID ou  $\gamma$  chain deficiency.

**a) DICS T<sup>-</sup>, B<sup>-</sup>, NK<sup>-</sup>:**

\* Dysgénésie réticulaire ou aleucocytose congénitale :

- Très rare (2% des SCID) mais rapidement mortelle.  
- Blocage au niveau de la différenciation touchant la lymphopoïèse mais aussi la myélopoïèse. La dysgénésie réticulaire est caractérisée par une neutropénie et une lymphopénie profondes avec un taux d'hémoglobine normal et souvent une surdité de perception.

- Des mutations du gène de l'adénylate kinase 2 (AK2, 1p34) provoquant une augmentation de l'apoptose des précurseurs myéloïdes et lymphoïdes ont été décrites, mais des patients sans cette mutation ont été observés, laissant penser à d'autres causes possibles.

- Mode de transmission : autosomal récessif.

\* Déficit en ADA :

- L'adénosine désaminase (ADA) est une enzyme ubiquitaire qui intervient dans le métabolisme des purines. Elle catalyse la conversion de la désoxy-adénosine en désoxy-inosine.

- 85% des malades avec déficit en ADA se présentent dans un tableau de SCID T<sup>-</sup>B<sup>-</sup> avec infections graves et répétées très précoces. La moitié des malades présentent des anomalies du squelette, pseudo-chondrodysplasie.

- Le déficit en ADA entraîne une accumulation de désoxyadénosine triphosphate ou dATP (d adénosine  $\longrightarrow$  d AMP  $\longrightarrow$  d ATP) qui inhibe la ribonucléotide réductase, ce qui bloque la réplication de l'ADN et donc la division cellulaire.

- Dans les lignées cellulaires autres que les lymphocytes, la transformation d.adénosine  $\rightleftharpoons$  dAMP est réversible, il n'y a donc pas d'accumulation de dATP.

- De plus, les lymphocytes sont des cellules à "turn-over" très rapide (durée de vie 1 à 3 semaines,  $10^9$  lymphocytes renouvelés quotidiennement) ce qui explique qu'elles soient les plus vulnérables face à un défaut des mécanismes de réplication de l'ADN.

- Le déficit en ADA représente 20 % des SCID. Il est de transmission autosomale récessive, le gène étant codé sur le chromosome 20 (20q13). Le diagnostic est fait avec le dosage de l'activité enzymatique de l'ADA.

- Le déficit en ADA constitue un modèle idéal pour la thérapie génique.

D'une part, la pression de sélection élimine les lymphocytes non transduits avec le gène de l'ADA qui sont non viables ; d'autre part, la surexpression de l'ADA est bien tolérée.

***b) DICS T<sup>-</sup>, B<sup>-</sup>, NK<sup>+</sup> :***

- Représentent 20 % des DICS.

- Transmission autosomale récessive.

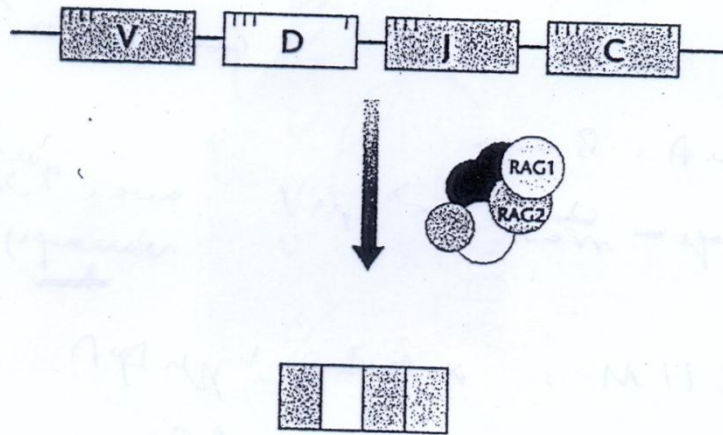
- Caractérisés par l'absence de lymphocytes T et B est un taux normal (voire légèrement augmenté) de cellules NK.

- Incapacité des précurseurs lymphoïde à effectuer les réarrangements V-J et V-D-J nécessaires pour avoir des gènes VH et VL fonctionnels permettant l'expression des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T et B (TCR et Ig membranaires). Sans récepteur, les lymphocytes meurent par apoptose dans le thymus (T) et la moelle osseuse (B).

- On distingue 2 types de DICS T<sup>-</sup>, B<sup>-</sup>, NK<sup>+</sup> :

\* les déficits en RAG1 et en RAG2 : les produits des gènes RAG ("recombinase activating gene") sont, comme leur nom l'indique, indispensables au phénomène de recombinaison. Ces gènes ne sont d'ailleurs exprimés qu'au niveau des lignées B et T aux stades précoces de leur différenciation.

\* L'alympycytose autosomale récessive ou agammaglobulinémie de type suisse : décrite dans les années 50 dans une famille suisse par Hitzig et Willi comme une agammaglobulinémie différente de celle de Bruton. La protéine défectueuse (différente des protéines RAG) interviendrait dans la réparation de l'ADN.



**Figure 2** The protein products of recombination activating gene (RAG) 1 and RAG2 are involved in the production of antibody and T-cell receptor genes in V(D)J recombination. RAGs are involved in the initiation of recombination by cutting the double-stranded deoxyribonucleic acid (DNA).

**c) DICS  $T^-$ ,  $B^+$ ,  $NK^-$ :**

- Représentent près de la moitié des DICS (40 à 60 %).
- Caractérisés par l'absence de lymphocytes T ( $CD3^+$ ) et de cellules NK ( $CD16^+$  et/ou  $CD56^+$ ) et l'existence de lymphocytes B ( $CD19^+$ ,  $CD20^+$ ) en nombre normal voire légèrement augmenté. Les lymphocytes B circulants sont souvent immatures et défectueux.

- Sont en rapport avec un défaut de la transmission intracellulaire du signal amené par la fixation de l'IL2 (et de nombreuses autres cytokines) à son récepteur.

- On distingue 2 types de DICS  $T^-$ ,  $B^+$ ,  $NK^-$ :

\* Le DICS lié à l'X ou "X linked SCID" : encore appelé " $\gamma$  chain deficiency", ce déficit est dû à une mutation du gène (situé en Xq12.13) de la chaîne  $\gamma$  du récepteur à l'IL2 partagée avec les récepteurs de l'IL4, l'IL7, l'IL9, l'IL15, et l'IL21 et qui pour tous ces récepteurs assure la transmission intracellulaire du signal amené par la fixation de la cytokine.

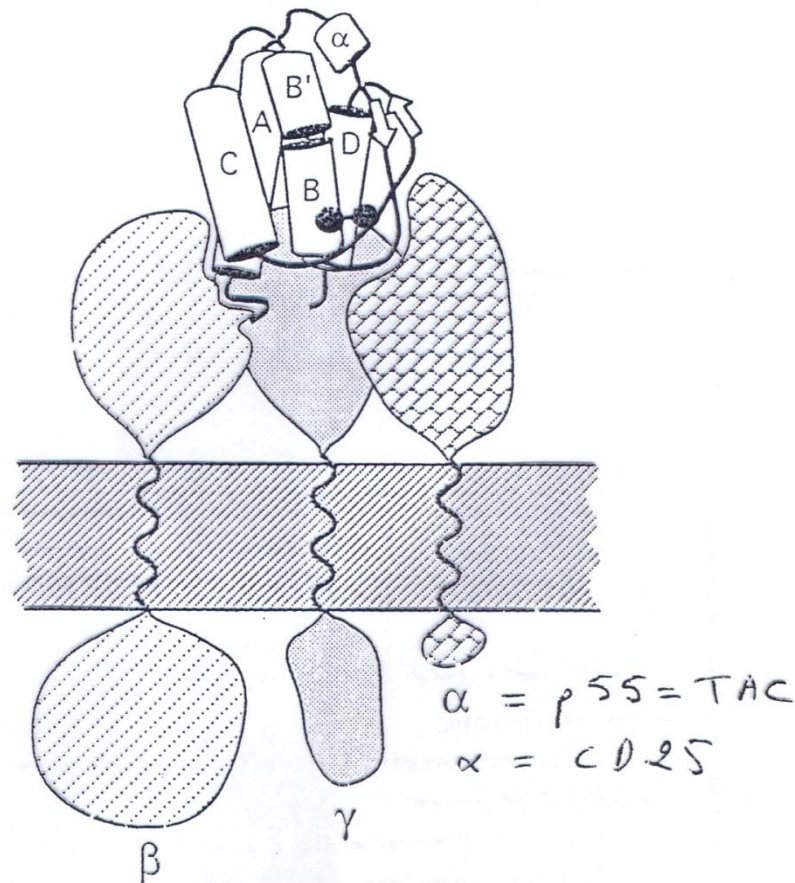
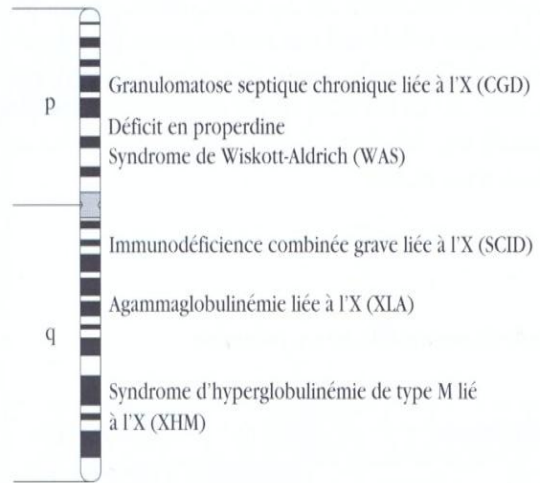
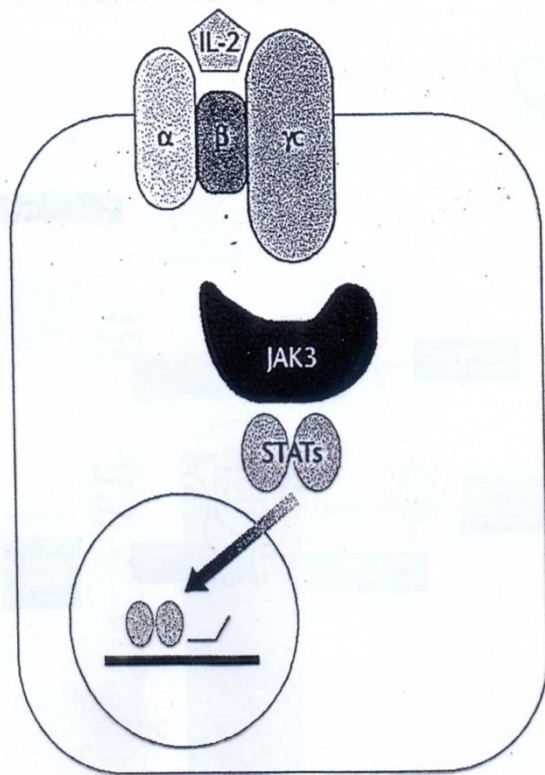


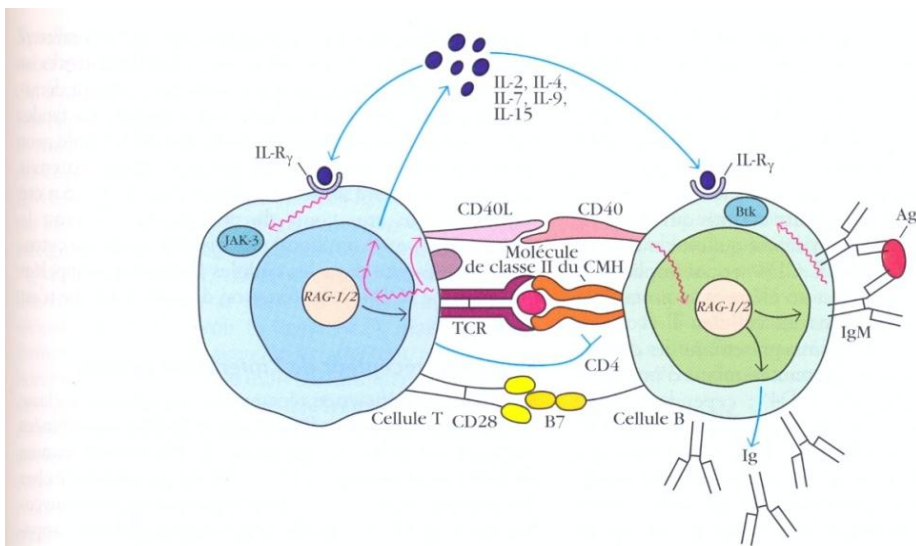
FIG. 19.2. Représentation schématique de l'IL-2R lié à son ligand. L'aire de chacun des domaines des chaînes est proportionnelle au nombre d'acides aminés le constituant.

\* Le déficit en Janus kinase 3 ou "JAK 3 deficiency" :

JAK 3 est une tyrosine kinase intracellulaire qui interagit avec la portion intracytoplasmique de la chaîne  $\gamma$  commune aux récepteurs de l'IL2, IL4 .... pour la transmission du signal jusqu'au noyau par les STAT (signaux transducteurs et activateurs de transcription).



**FIGURE 19.2** Plusieurs maladies par immunodéficience liées à l'X résultent de défauts situés dans des locus du chromosome X. [D'après JW Belmont, 1995, *Trends Genet.* 11:112.]



**FIGURE 19.3** Des défauts dans l'interaction cellulaire ou dans la signalisation peuvent conduire à une immunodéficience grave. L'interaction entre une cellule T et une cellule B est représentée ici avec de nombreux composants importants des voies de signalisation intracellulaire ou extracellulaire. De nombreuses immunodéficiences primaires trouvent leur origine dans des défauts de ces interactions. La SCID pourrait résulter de défauts dans (1) les gènes activateurs de la recombinaison (*RAG-1* et *-2*) nécessaires à la synthèse des immunoglobulines fonctionnelles et des récepteurs des cellules T qui caractérisent les cellules B et les cellules T matures, (2) la chaîne  $\gamma$  des récepteurs des IL-2, -4, -7, -9 ou -15 (*IL-R $\gamma$* ), (3) *JAK-3* qui assume la transduction des signaux de la chaîne  $\gamma$  du récepteur des cytokines, ou (4) l'expression d'une molécule de classe II du CMH (syndrome des lymphocytes nus). L'XLA résulte de la transduction défectueuse des signaux d'activation venant de l'IgM de la surface cellulaire par la tyrosine kinase de Bruton (*Btk*). L'XHM résulte de défauts dans le *CD40L* qui empêchent la maturation normale des cellules B. [Adapté de BA Smart et HD Ochs, 1997, *Curr. Opin. Pediatr.* 9:570.]



## 2) Déficits immunitaires combinés :

Il s'agit de déficits de l'immunité à médiation cellulaire associés à un déficit de l'immunité humorale ou assez importants pour l'induire, mais pas suffisamment graves pour s'exprimer sous forme de SCID. Les lymphocytes T sont en nombre normal ou diminué, mais avec des fonctions T anormales, les lymphocytes B sont en nombre normal ou diminué en fonction des déficits. Ces déficits se révèlent plus tardivement dans la vie par rapport aux DICS.

### a) *Syndrome des lymphocytes dénudés (Bare lymphocyte syndrome type 2) :*

- Il s'agit d'un déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules HLA classe II et qui se traduit par un tableau clinique proche de celui des DICS mais avec une numération normale des lymphocytes.

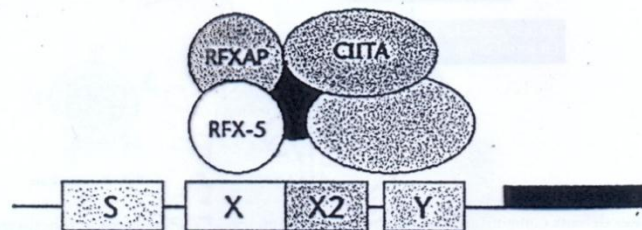
- De transmission autosomique récessive, il est dû à la mutation de l'un des 3 gènes codant les différents composants du complexe protéique dont la fixation sur les gènes régulateurs S, X, X2 et Y est nécessaire à l'activation de la transcription des gènes HLA classe II (voir schéma) :

\* CII TA : "classe II transcription activator"

\* RFX5 : "Regulatory Factor X5"

\* RFAP : "Regulatory Factor Associated Protein"

- Les gènes HLA classe II de structure sont normaux, la mutation concerne des gènes régulateurs.



**Figure 4** Scheme of major histocompatibility complex (MHC) class II gene expression. The MHC II genes are regulated by elements preceding the gene (red), called S, X, X2 and Y boxes. Binding of a protein complex to the regulatory elements activates gene expression. Regulatory factor (RF) X-5 has a deoxyribonucleic acid (DNA) binding domain; RFX-associated protein (RFXAP) binds to the RFX-5; and class II transcription factor (CIITA) is a transcription activator in the complex. Mutations in these proteins cause severe combined immune deficiency.

Le déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules HLA classe I est désigné BLS type 1, il est dû à la mutation d'un des gènes transporteurs de peptides TAP1/2.



***b) Syndrome de Di-Georges ou aplasie thymique congénitale :***

- Est un des rares déficits immunitaires dont les signes apparaissent dès la naissance.

- Association complexe de malformations congénitales impliquant les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs branchiaux :

\* Hypo-parathyroïdie responsable d'une hypocalcémie rebelle dès les 24 premières heures de la vie.

\* Cardiopathie congénitale pouvant être responsable d'une insuffisance cardiaque aiguë : sténose de l'artère pulmonaire, communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot...

\* Aplasie ou hypoplasie thymique, le thymus se trouve souvent en position ectopique.

\* Faciès anormal caractéristique chez certains malades avec implantation basse des oreilles, hypertélorisme, rétrognatisme, palais fendu...

- Certains malades peuvent, du moins au début, présenter une immunité cellulaire normale, la plupart des malades présentent un déficit T isolé, d'autres malades peuvent présenter un déficit associé de l'immunité humorale pouvant dans de très rares cas aller jusqu'au tableau de déficit immunitaire combiné sévère (surtout en cas d'aplasie thymique totale).

- Evolution et pronostic variables selon l'existence et l'importance des malformations associées et selon l'intensité du déficit immunitaire.

- La greffe de thymus fœtal de moins de 14 semaines pour éviter la GVH (réaction du greffon contre l'hôte) peut restaurer rapidement et définitivement l'immunité à médiation cellulaire.

- L'observation de cas familiaux suggère qu'il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. L'étude génétique de ces cas a révélé une délétion partielle sur le bras long du chromosome 22 (22q11) qui devrait donc contenir un ou des gènes intervenant au cours de l'embryogenèse dans la migration des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs branchiaux.

***c) Ataxie télangiectasie :***

- Associe une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies (ruptures capillaires)

cutanées et muqueuses, et un déficit immunitaire mixte T et B responsable d'infections O.R.L et pulmonaires à répétition. 40 % des malades ont un déficit en IgA.

- Début des troubles entre 1 et 10 ans.

- Maladie neuro-dégénérative progressive de l'enfant, touche 1/40 000 à 1/100 000 naissances.

- En rapport avec un défaut généralisé de la différenciation cellulaire et de la régulation du cycle cellulaire. Le thymus est franchement hypoplasique et d'aspect embryonnaire.

- Caractérisée par un taux élevé d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et une fréquence accrue de cassures chromosomiques avec risque très élevé de cancer.

- Anomalies cytogénétiques sur les chromosomes 7 et 14 au niveau des loci des gènes du TCR et des chaînes lourdes des Ig.

- Pronostic grave : issue en général fatale dans l'adolescence marquée par un retard mental, une déchéance physique et des infections sévères.

- Transmission autosomique récessive. Les études familiales ont permis de localiser le gène responsable sur le chromosome 11. Il code pour une protéine kinase désignée ATM ("ataxia telangiectasia mutant") qui intervient dans la réparation de l'ADN et stimule la production du facteur suppresseur de tumeur p53.

**d) Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) :**

- Il associe :

- \* Une thrombopénie microcytaire néonatale de type périphérique pouvant être responsable de manifestations hémorragiques graves surtout durant les épisodes infectieux, la tendance hémorragique diminue avec l'âge. Les mécanismes de survenue de cette thrombopénie microcytaire sont expliqués par le manque de stabilité de la membrane plaquettaire.

- \* Un déficit immunitaire mixte responsable d'infections à répétition dès l'âge de 6 mois à 1 an ; la sensibilité aux infections a tendance à s'aggraver en même temps que s'aggrave le déficit de l'immunité cellulaire.

- \* Un eczéma chronique qui apparaît vers l'âge de 1 an.

- La transmission est récessive liée à l'X, le gène responsable (WAS), situé en Xp11.22, code pour la protéine WASP ("Wiskott Aldrich Syndrome Protein") qui

intervient dans la polymérisation des filaments d'actine.

- Pronostic à long terme amélioré par un traitement actif avec toutefois un risque accru de leucémies myéloïdes et de lymphomes. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a transformé le pronostic de cette maladie en corrigeant la thrombopénie et le dysfonctionnement immunitaire.

### **III- DEFICITS DE LA PHAGOCYTOSE :**

- Il peut s'agir d'un déficit quantitatif (neutropénies et agranulocytoses congénitales) ou d'un déficit qualitatif des polynucléaires. Ce dernier peut toucher le chimiotactisme, l'adhésion (aux cellules endothéliales ou aux micro-organismes), l'ingestion (internalisation) ou la digestion (lyse, bactéricidie).

- Se manifestent par des infections bactériennes O.R.L, pulmonaires et cutanées. Ces dernières sont inflammatoires, peu purulentes et souvent compliquées d'adénites satellites. On retrouve souvent une splénomégalie et une hyper-gammaglobulinémie.

- Le diagnostic est fait avec l'hémogramme et le myélogramme.

#### **1) Granulomatose septique chronique ("CGD") :**

- La granulomatose septique chronique est un DIP des phagocytes, et plus particulièrement des polynucléaires neutrophiles. Il s'agit d'un déficit de la bactéricidie dû à un défaut de production des formes réactives de l'oxygène par le complexe de la NADPH oxydase phagocytaire.

- La CGD représente 12.1% des DIP en Tunisie.

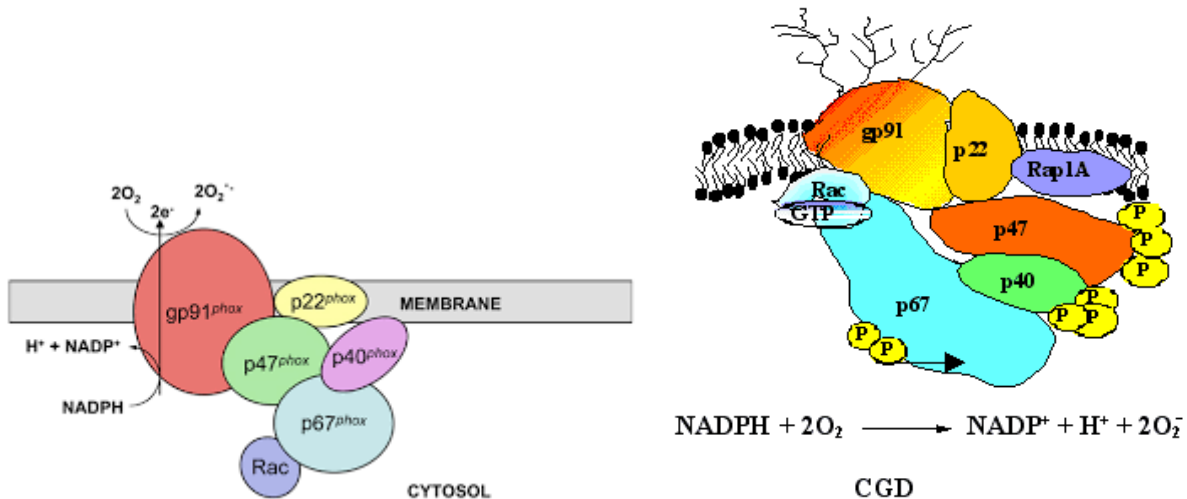
- Se manifeste vers l'âge de 2 ans avec des infections suppurées répétées associées à une hépto-splénomégalie et des adénopathies volumineuses témoins, comme l'hyper-gammaglobulinémie, de la stimulation du système lymphoïde par les infections répétées.

- L'hémogramme révèle constamment une polynucléose neutrophile parfois majeure (20 à 80.000/mm<sup>3</sup>), le diagnostic est fait par les tests au NBT, à la DHR ou au cytochrome C ; les tests de chimiotactisme, d'adhérence et d'ingestion sont normaux. Pour le diagnostic de CGD et vu l'impact important du résultat sur la prise en charge de l'enfant (traitement antibiotique à vie), il faut exiger deux tests NBT (DHR ou cytochrome C) positifs, pratiqués sur deux prélèvements différents.

- On a décrit deux formes de la maladie, une liée au sexe (X-linked CGD,

environ 2/3 des cas) et due à une mutation du gène CYBB, qui code pour la sous-unité catalytique de la NADPH oxydase, la gp91 phox ou NOX2, et l'autre autosomale récessive (environ 1/3 des cas) et due à l'absence de l'une de 3 autres composantes de la NADPH oxydase, la p22, la p47 ou la p67 phox.

Le complexe de la NADPH oxydase joue un rôle central dans le transport des électrons pour la formation des radicaux oxygénés libres toxiques (voir figures).



## 2) Syndrome de Chediak-Higashi :

- Maladie rare, associe un albinisme partiel, et un déficit de la phagocytose et de l'activité NK ("*Natural Killer*") responsable d'infections répétées avec hépato-splénomégalie.
- L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes aigus graves dits de "phase accélérée" et caractérisés par une fièvre élevée, une prolifération et une infiltration diffuse dans les tissus d'histiocytes et de lymphocytes activés.
- L'étude de la phagocytose révèle un défaut du chimiotactisme et de la bactéricidie. Le diagnostic est fait au microscope optique sur un simple frottis de sang périphérique : granulations cytoplasmiques géantes caractéristiques de la maladie et résultant de la fusion de plusieurs organites intra-cytoplasmiques au niveau des polynucléaires, des monocytes et des cellules N.K.
- Transmission autosomique récessive, due à un défaut du gène *CHS* ("*Chediak Higachi Syndrome*"), localisé sur le bras long du chromosome 1 et qui code pour la protéine *LYST* qui joue un rôle important dans le trafic des granules lysosomiaux.

### **3- Déficit d'adhésion leucocytaire de type 1 ou LAD 1 ("leucocyte adhesion deficiency 1") :**

- Transmission autosomique récessive, chromosome 21.
- Se manifeste très tôt par un retard de la chute de cordon ombilical rapidement suivi par des infections bactériennes sévères non suppurées avec hépato-splénomégalie et hyperleucocytose avec polynucléose.

- Dû à un défaut (absence complète ou chaîne anormale) de la chaîne  $\beta$  de 95kd (CD18) commune aux trois molécules d'adhésion leucocytaire CD11a, CD11b et CD11c. L'absence de CD18 se traduit par un défaut de chimiotactisme et d'adhésion des polynucléaires en particulier aux cellules endothéliales (diapédèse); les polynucléaires de ces malades ne peuvent pas migrer vers les sites inflammatoires.

- Ces 3  $\beta$ 2 intégrines CD11a/CD18 (LFA1), CD11b/CD18 (CR3) et CD11c/CD18 (CR4), et surtout la première LFA1 ("leucocyte fonction associated antigen 1"), jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de la diapédèse en se fixant à CD54 ou ICAM1 ("inter-cell adhesion molecule 1") exprimée à la surface des cellules endothéliales. CR3 et CR4 sont en plus des récepteurs pour le fragment C3bi du complément.

### **IV- DEFICITS DU COMPLEMENT :**

- On a décrit des cas de déficits héréditaires pour tous les facteurs du complément.

- Il s'agit le plus souvent de déficits quantitatifs.

- Transmission généralement autosomique co-dominante.

- Les déficits de la voie classique (C1r, C1s et surtout C1q, C4 et C2) s'accompagnent dans 2/3 des cas d'un syndrome lupique.

- Le déficit en C2 est le plus fréquent.

- Le déficit en C3 entraîne un déficit du chimiotactisme : l'anaphylatoxine C3a a une activité chimiotactique, et un déficit de la phagocytose : l'opsonisation des micro-organismes et des complexes Ag-Ac par le C3b facilite leur phagocytose par les polynucléaires et les macrophages grâce à leur récepteur membranaire pour le C3b ou CR1. Le déficit en C3 peut s'accompagner d'un syndrome lupique.

- Le déficit en C5 entraîne un déficit du chimiotactisme : l'anaphylatoxine C5a

a une puissante activité chimiotactique.

- Les déficits en C6, C7 et C8 entraînent un défaut de la bactéricidie.

- Les déficits génétiques du complément se manifestent en général par un taux de CH50 nul ou très abaissé sauf pour le déficit en C4 (le déficit homozygote en C4A est compensé par les produits du gène C4B et vice versa) et en C9 (le complexe C5b-8 a une certaine activité hémolytique). Le dosage hémolytique (fonctionnel) permet de préciser le composant déficitaire.

- Le déficit en C1-Inh, responsable de l'œdème angioneurotique, est transmis selon le mode autosomique dominant.

#### **V- Déficits de la régulation du système immunitaire :**

- \* Le syndrome de Griscelli type II : c'est une maladie héréditaire autosomique récessive rare caractérisée par un albinisme partiel avec des cheveux aux reflets gris argentés, une sensibilité accrue aux infections et l'apparition au cours de l'évolution d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Il en résulte d'une mutation du gène RAB27A qui code pour des effecteurs clés du transport vésiculaire intracellulaire ; en cas de mutation, le transport vésiculaire des mélanosomes est perturbé. La protéine Rab27a régule aussi la sécrétion des granules cytotoxiques, d'où le déclenchement du syndrome hémophagocytaire (SAM).

- \* Le syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité (ou ALPS pour "auto-immune lymphoproliférative syndrome") : dû à des mutations du gène FAS responsables d'un déficit de l'apoptose. Ils se traduisent par des syndromes lymphoprolifératifs et une auto-immunité, et s'associent souvent à une hypergammaglobulinémie. L'analyse des sous populations lymphocytaires permet de noter un excès de lymphocytes T doubles négatifs CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>.

- \* Le déficit en FOXP3 ou IPEX syndrome ("immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome") : c'est une maladie liée à l'X et due à des mutations dans le gène FOXP3. Ce gène code pour un facteur de transcription exprimé par les lymphocytes T régulateurs (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>).

- \* Le syndrome APECED ("Autoimmune Poly-Endocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy") ou APS-1 ("auto-immune polyendocrine syndrome type 1") : c'est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène AIRE

("Auto Immune Regulator"). Ce gène code pour un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression thymique de divers antigènes du soi et donc l'induction de la tolérance (par délétion clonale) vis-à-vis de ces auto-antigènes.

## Références

- 1- Immunology IV: Clinical Applications in Health and Diseases. Joseph A. Bellanti. I Care Press, 2012.
- 2- Immunobiologie. Charles A. Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers, Marc Walport. 3<sup>ème</sup> édition française, traduction de la 7<sup>ème</sup> édition anglaise par Pierre L. Masson. De Boeck, 2009.
- 3- Fondements de l'Immunologie. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt, traduction de la 7<sup>ème</sup> édition anglaise par Pierre Masson. De Boeck, 2008.
- 4- Atlas de Poche d'Immunologie. G. Burmester, A. Pezzutto. Traduction française par P. V. Endert, 2<sup>ème</sup> édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2005.
- 5- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. Traduction de la 2<sup>ème</sup> édition anglaise. Elsevier, 2005.
- 6- Immunologie. Aide-mémoire illustré. David Male. Traduction de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par Paul Fonteneau. De Boeck, 2002.
- 7- Immunologie. Jean Pierre Revillard avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française (ASSIM). De Boeck, 2001.
- 8- Immunologie. Le cours de Janis Kuby. Avec questions de révision. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne. Traduction de la 4<sup>ème</sup> édition anglaise par Serge Weinman. Dunod, 2001.
- 9- Immunologie Fondamentale. Hatem Masmoudi et Amel Ben Ammar El-Gaaied. Centre de Publication Universitaire, Tunis. 2000.
- 10- Immunologie. I.M Roitt, J. Brostoff, D.K Male. De Boek Université, 1994.
- 10- Immunologie clinique. J. Brostoff, G.K Scadding, D. Male, I.M Roitt. De Boek Université, 1993.
- 11- Les cytokines. Jean Marc Cavaillon. Masson, 1996.
- 12- HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales. Jacques Colombani. John Libbey Eurotext, 1993.
- 13- Traité d'Immunologie. Jean François Bach. Flammarion Médecine Sciences, 1993.