

Les déficits immunitaires

Introduction -

Les déficits immunitaires peuvent être héréditaires ou acquis.

Les agammaglobulinémies ou hypogammaglobulinémies sont identifiées comme des déficits immunitaires lymphocytaires de type primitifs (DIP) concernant :

- L'immunité humorale (DIH) = 70% des DIP
- L'immunité cellulaire (DIC) = 15% des DIP
- Les déficits de l'immunité non spécifique (cellules phagocytaires – complément) (DINS) = 10% des DIP
- Les déficits immunitaires combinés sévères.

Les formes héréditaires regroupent plus de 70 variétés rares et complexes au sein d'affections autosomiques récessives.

Nous ne décrivons que les deux premiers (DIH et DIC) car les plus représentatifs.

Physiopathologie -

La physiopathologie des DIP est basée sur un déficit souvent enzymatique responsable d'un défaut de développement de la lignée lymphoïde ou myéloïde atteinte.

Les DIH se manifeste dès le 6^{ème} mois de vie au moment où les immunoglobulines maternelles disparaissent.

Le tableau clinique est une succession d'infections bactériennes et virales (otites, pneumonies, sinusites à germes rebelles – pneumocoques, streptocoques, pseudomonas, etc...). Les infections digestives à *Giardia lumbria* sont typiques de malabsorption. On décrit aussi des atteintes articulaires à mycoplasmes.

Les DIC sont marquées par un tableau d'hypotrophie et les DINS sont souvent localisée dès la naissance (abcès cutanéomuqueux et infections histio-réticulo-endothéliale à staphylocoques ou aspergillus).

La présence de stomatite et de gingivo-stomatite sévère, généralisée avec un terrain neutropénique est fréquente.

Les déficits immunitaires Combinés sévères (DICS) sont liés à une base génétique (chromosome X).

Diagnostic positif -

Les infections à répétition représentent la base de diagnostic des DIP surtout si elles ne sont pas localisées à un seul organe, sont récurrentes, résistent aux antibiotiques et sont occasionnées par des bactéries opportunistes, voire commensales.

Diagnostic différentiel -

Les infections à répétition ORL et respiratoires normales liées à la constitution de l'immunité muqueuse chez l'enfant (hypertrophie des amygdales, des adénoïdes).

La baisse de la qualité de l'air (tabac, pollution) forme la base de bronchiolites non liée à une DIP.

Les affections respiratoires chroniques (mucoviscidoses, asthme, etc...) sont liées à d'autres causes et n'impliquent pas un défaut du système immunitaire.

Les déficits immunitaires de l'immunité humorale (DIH) -

On retrouve plusieurs types de pathologies par défaut de production d'immunoglobuline liée souvent à l'absence totale ou partielle des cellules.

On parle d'agammaglobulinémie ou d'hypogammaglobulinémie associée ou isolée à d'autres pathologies auto-immunes.

Les plus courantes sont : l'agammaglobulinémie liée à l'X, les déficits en Ig A et les hypogammaglobulinémies d'expression variable.

1. Agammaglobulinémie liée au chromosome X ou maladie de BRUTON -

Etablie depuis 1952, l'absence de lymphocytes B dans le sang et dans tous les tissus génère une absence totale d'immunoglobuline (agammaglobulinémie globale).

Des hypoplasies avec absence de développement des centres germinatifs et des organes lymphoïdes périphériques constituent un signe évocateur de l'agammaglobulinémie.

Pathologie touchant surtout les garçons, sans aucune anomalie lymphocytaire T, elle est liée à une transmission autosomique X.

On a apparition d'infections dès 6 mois principalement ORL, respiratoires et digestives. La susceptibilité particulière est une atteinte du système nerveux par les entérovirus (poliomyélite) ou l'apparition de diarrhées chroniques par malabsorption due à la présence de *Campylobacter jejuni*.

On observe très peu de cellules B, avec pour défaut, pour les seules lignées immatures présentes d'un manque de synthèse d'immunoglobuline (chaîne μ seule, pas de chaîne légère) par blocage de la différenciation cellulaire. On a un blocage du lymphocyte B au stade pré-B

Le gène XLA lié à la pathologie a été localisé dans le bras long du chromosome X (Xq21.3-q22) producteur d'une tyrosine kinase de type « atd ».

Un diagnostic anténatal permet à partir d'une biopsie trophoblastique ou du sang fœtal prélevé vers la 20^{ème} semaine de gestation de faire un diagnostic prénatal.

2. Le déficit en Ig A -

1 cas sur 700 parmi les populations caucasienne en fait la pathologie DIP la plus fréquente.

Ce DIH est souvent asymptomatique et sa découverte est tardive avec des infections récurrentes ou auto-immunes avec un déficit Ig A associé à un déficit Ig G2 et Ig G4

Les infections ORL, respiratoires et digestives de nature modeste, sans gravité, apparaissent.

Le déficit en Ig A est souvent associé à une intolérance au gluten car l'absence d'ig A dans le tube digestif entraînerait une malabsorption de certains allergènes, tel la gliadine, à l'origine de la maladie coeliaque.

3. Hypogammaglobulinémie à expression variable (HGEV) -

Les lymphocytes B sont présents dans le sang et dans tous les tissus avec pour atteinte un défaut dans la maturation de ces cellules en plasmocytes.

Un déficit incomplet de la production de tous les isotypes d'immunoglobulines associé à une affection granulomateuse, néoplasique, auto-immune ou cytopénique est retrouvé.

On retrouve des infections plus tardives vers 3 à 4 ans, voire à l'âge adulte des HGEV souvent associées à des déficits en Ig A.

L'hypogammaglobulinémie variable est liée à un défaut de synthèse d'immunoglobuline fonctionnelle (faible taux de certains motifs moléculaires, défauts d'associations, défauts de transduction). La cause comme pour les DIH par déficit en Ig A serait lié à des mutations sur des gènes régulateurs ou de synthèse des Ig.

Les déficits immunitaires de l'immunité cellulaire (DIC)-

Représentant 15% des DIP, les principaux déficits de l'immunité cellulaire concerne les cellules T.

On distingue essentiellement : le syndrome de Di George, les alymphocytoses et les déficits fonctionnels T.

1. Le syndrome de Di GEORGE ou aplasie et hypoplasie thymique -

L'absence congénitale du thymus et des parathyroïdes définit le syndrome de Di GEORGE par anomalie de développement des arcs branchiaux.

Cette embryopathologie conduit à une absence de lignée T avec présence de lignées B avec des défauts de maturation et de commutation Ig M vers Ig G et Ig A.

L'association de cette pathologie se fait avec d'autres malformations graves (cardiopathie congénitale, sténose de l'artère pulmonaire, communication interauriculaire, tétralogie de FALLOT, hypertélorisme avec implantation à basse oreille et rétrognatisme).

L'hypoplasie lymphoïde périphérique conduit à une sensibilité infectieuse avec une gravité variable suivant le degré d'atteinte malformative.

2. Les alymphocytoses -

Parmi les déficits immunitaires complexes, les alymphocytoses par absence de lignées T et B matures dans les organes lymphoïdes sont principalement dues à des délétions dans la région D-J des Ig.

Les risques infectieux sont souvent majorés.

3. Les déficits fonctionnels T -

Les anomalies récessives de la différenciation T, souvent liées à l'X, sont à l'origine de déficits fonctionnels T. Le gène a été localisé sur le bras long du chromosome X (Xq1-3).

Cette pathologie rare, de manifestations tardives, à une incidence plus marquée sur le développement de maladies auto-immunes.

D'autres déficits dit déficits combinés sévères (DICS) peuvent associer des anomalies humorale et cellulaire (manifestations infectieuses opportunistes dès le 2^{ème} mois de vie avec es atteintes respiratoires, ORL, cassure staturo-pondérale, hypotrophie et une difficulté d'interprétation des taux d'Ig G au cours des premiers mois de la vie.

Dans certains cas les déficits immunitaires sont dit mixtes et associés à d'autres anomalies. On a les ataxie-télangiectasie à transmission AR (gène ATM situé au niveau 11 q22.23) et le syndrome de WISKOTT-ALDRICH lié à l'X (purpura, melæna avec eczéma dès les premiers mois par carence à Ig M et hypergammaglobulinémie à Ig A).

Traitements du DIP -

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est urgente dans les DICS et les DIC.

La guérison intervient dans 95% des cas avec un donneur HLA compatible avec une survie à 4 ans d'au moins 50%.

Les administrations en intraveineux d'immunoglobulines extraites de plasma humain sont indiquées dans les agammaglobulinémies, les hypogammaglobulinémies à expression variable et les DIC.

Seul dans le déficit à Ig A, la sérothérapie immune est contre-indiquée pour des raisons d'atopie.

Dans les autres situations pathologiques, l'administration d'une antibioprophylaxie ou d'un traitement curatif aux antibiotiques est la règle.

Enfin, on a une contre-indication vaccinale à la poliomyélite, mais pas aux autres vaccins viraux atténués (ROR, BCG).

Le diagnostic anténatal, principalement sur les familles à risques ou les populations à forte consanguinité permet de limiter le développement de ces pathologies rares.