

Université Abou Bakr Bel Kaid

2014-2015

---

## Mémoire de fin d'étude

---

Service : Pédiatrie

Thème : **déficit immunitaire primitif**

Encadreur : Dr Dib

L'interne : Benali faiza



## Définition

Un déficit immunitaire primitif (DIP) est une situation relativement rare au cours de laquelle le système immunitaire n'a pas un fonctionnement normal. On dit qu'un DI est primitif lorsqu'il est lié à une anomalie génétique, donc héréditaire. On le différencie ainsi des déficits immunitaires acquis comme le SIDA ou des DI secondaires à des traitements immunosuppresseurs ou cytotoxiques (chimiothérapies) qui sont de loin les plus fréquents. Il s'agit de pathologies touchant en priorité le nourrisson et l'enfant, même si certains de ces déficits peuvent être diagnostiqués chez l'adulte jeune.

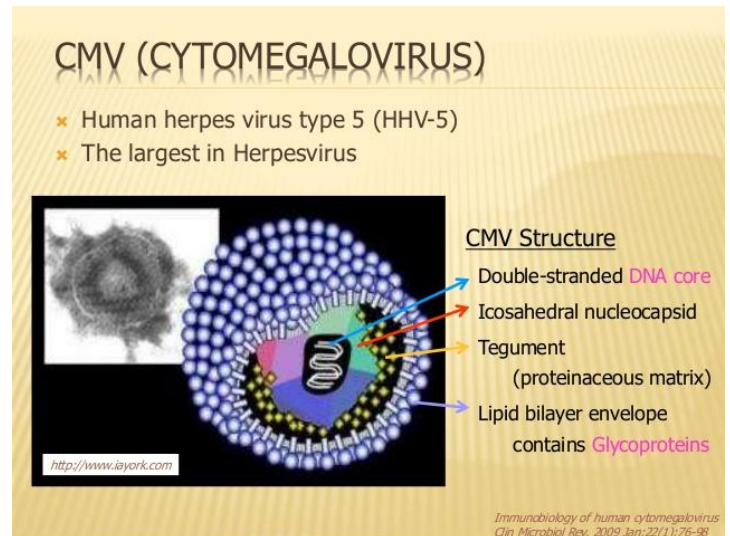
Bien que rares, voire exceptionnelles, ces maladies ont beaucoup apporté à la connaissance du fonctionnement du système immunitaire. La principale conséquence d'un déficit immunitaire sera bien sûr la survenue d'infections anormalement fréquentes ou sévères ou encore liées à des pathogènes particuliers dits opportunistes. La localisation de l'infection et les microorganismes en cause sont variables selon le type de déficit immunitaire et peuvent dans certains cas orienter le clinicien vers le type de DI. On distingue en effet, des déficits de l'immunité cellulaire, portant sur les lymphocytes T et/ou Natural Killer (NK) et des déficits de l'immunité humorale liés à un défaut de production d'immunoglobulines (anticorps). Enfin certains déficits immunitaires sont liés à des anomalies touchant la fonction des polynucléaires neutrophiles et/ou des macrophages ou encore à un déficit en protéines du complément

# Quand suspecter un déficit immunitaire primitif Chez l'enfant

## 1. Les infections

### 1.1. Précoces

primo-infection sévère à cytomégalo virus (CMV) dans les premières semaines de vie et/ou à germes opportunistes (Pneumocystis jiroveci, cryptosporidie, microsporidie, Aspergillus) qui sont plutôt évocatrices de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).



### 1.2. Bactériennes sévères

(méningite, ostéomyélite, pneumonie) et/ou répétées ou traînantes (infections ORL, bronchiques,...) qui doivent faire évoquer un déficit de l'immunité humorale. Les anticorps maternels protègent les enfants durant les premiers mois de vie et les déficits en anticorps qui se manifestent par des infections bactériennes n'apparaîtront donc qu'après un intervalle libre.

1.3. À pyogènes, à champignons, à mycobactéries, les méningo-encéphalites à Herpes simplex virus (HSV) de type 1, qui doivent faire rechercher un défaut de l'immunité innée tel qu'une anomalie quantitative ou qualitative des polynucléaires neutrophiles, un déficit de la voie du complément, un défaut de coopération lymphocyte-système des monocytes/macrophages.

### 1.4. Les primo-infections à Epstein-Barr virus(EBV)

Complicquées d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaires qui doivent faire rechercher une lympho-histiocytose familiale ou un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X.

## **2. Une cassure de la courbe staturo-pondérale**

Elle peut refléter des épisodes infectieux répétés, ou une atteinte digestive à l'origine d'une mauvaise prise de poids chez le nourrisson.

## **3. Des manifestations cutanées**

Souvent non-spécifiques, elles sont fréquentes dans différents types de déficit immunitaire. Elles peuvent traduire de l'auto-immunité, révéler une prédisposition aux infections à papillomavirus ou, dans le cas d'un DICS, une réaction des lymphocytes d'origine maternelle contre l'hôte (fœtus ou nouveau-né) appelée GVH (graft vs host) materno-fœtale. En effet, au cours des dernières semaines de la vie fœtale et à la naissance, il y a passage de lymphocytes d'origine maternelle chez le fœtus. En l'absence de DI, ces lymphocytes sont reconnus comme étrangers et rapidement éliminés. En cas de DICS, ils s'expandent et peuvent être à l'origine d'une atteinte cutanée mais aussi digestive, responsable de diarrhée, et hépatique.

## **4. Des manifestations associées**

Dans le cas de syndromes complexes dans lesquels le déficit immunitaire n'est que l'une des composantes du tableau ; comme par exemple dans le syndrome de Di George où le déficit immunitaire en lymphocytes T est rarement au premier plan, il est associé à une dysmorphie, une cardiopathie, un retard des acquisitions psychomotrices, une hypocalcémie. La radiographie thoracique permet de noter l'hypoplasie thymique. Le syndrome de Wiskott Aldrich comporte l'association thrombopénie à petites plaquettes, eczéma et déficit immunitaire d'aggravation progressive. L'ataxie télangiectasie associe des télangiectasies oculaires à un syndrome cérébelleux et un déficit immunitaire, avec fréquente lymphoproliférations T. D'autres déficits immunitaires sont associés à des anomalies de cheveux, à des diarrhées chroniques, à une microcéphalie, à des anomalies squelettiques, à des aphtes récurrents.

## 5. Et bien entendu, un caractère familial

D'où l'importance d'établir une généalogie la plus précise possible : notions d'infections dans la fratrie et chez les ascendants et de décès précoces. La notion d'oncles maternels malades sera évocatrice de maladies liées au chromosome X (ex : déficit en CD40 ligand, déficit en chaîne commune du récepteur aux interleukines, syndrome de Wiskott-Aldrich...). Une consanguinité sera plus souvent notée dans les affections récessives autosomiques.

1 Plus de 8 infections des oreilles par an

2 Plus de 2 sinusites par an

3 Plus de 2 mois de traitement antibiotiques par an

4 2 pneumonies par an

5 Ralentissement de la croissance

6 Des épisodes de forte fièvre

7 Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau

8 La nécessité d'un traitement antibiotique par voie IV

9 2 infections sévères dans l'année

10 Des cas connus d'immunodéficience dans la famille

Attention : l'un ou l'autre de ces signes cliniques peuvent laisser penser à un déficit immunitaire primitif, sans toutefois qu'il en soit systématiquement ainsi.

# Principaux déficits immunitaires

## 1. Déficiets 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-)

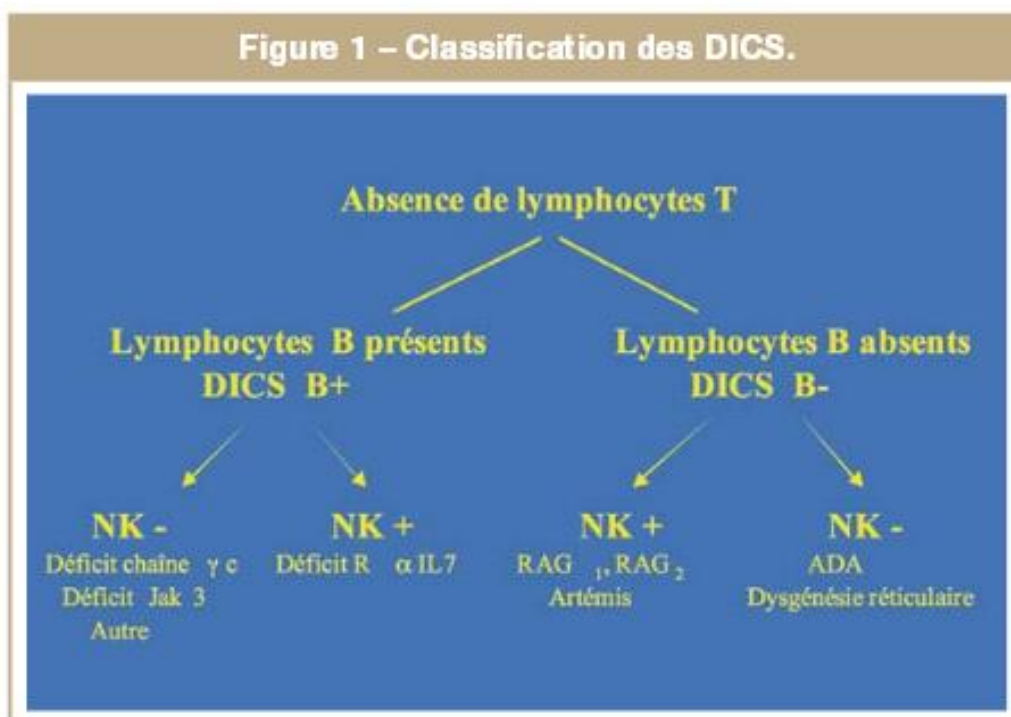
(figure 1). Le plus fréquent est le déficit en chaîne  $\gamma$  commune du récepteur des interleukines

, affection récessive liée à l'X et pour lequel un traitement par thérapie génique a été expérimenté. On peut citer aussi les déficits en recombinaison (RAG1 et 2), en Artémis et en adénosine désaminase (ADA), qui sont des affections autosomiques récessives. La dysgénésie réticulaire est une affection très sévère associant un déficit immunitaire à une atteinte myéloïde (pancytopénie de début post-natal) et une surdité. L'anomalie génétique à l'origine de cette affection a été caractérisée récemment [6]. Le syndrome d'Omenn 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 : il est caractérisé par une érythrodermie néonatale, une organomégalie (adénopathies, hépatosplénomégalie), des lymphocytes T présents en nombre élevé avec une restriction du répertoire et une hyper-IgE [7].

## 2. Déficiets immunitaires combinés (DIC)

Les déficits immunitaires combinés sont nombreux et l'on peut citer les déficits en CD40 ligand, les déficits d'expression des protéines HLA de classe II, les déficits en PNP, les déficits en ZAP-70 ou en CD8, les déficits en DNA ligase IV... Les lymphocytes T sont en nombre normal ou diminué, mais avec des fonctions anormales, associés à des lymphocytes B en nombre normal ou diminué en fonction des déficits.

Figure 1 – Classification des DICS.



### 3 .Déficits immunitaires humoraux (DIH)

Le chef de file en est l’agammaglobulinémie de Bruton avec mutation du gène BTK [8], mais des anomalies d’autres gènes impliqués dans la différenciation B ont été découvertes ces dernières années (déficit en chaîne lourde  $\mu$  des immunoglobulines, déficit en BLNK, déficit en IgG  $\alpha$ , lambda 5). Ces déficits humoraux se traduisent par des infections bactériennes sévères et récurrentes, apparaissant après l’élimination des anticorps d’origine maternelle (IgG passant librement la barrière placentaire). Des déficits en IgG et IgA avec hyper IgM ont été décrits (mutation d’UNG ou de AICDA), de même que différents déficits en sous-classe (gènes actuellement non connus). Dans ces déficits, le nombre de lymphocytes B est le plus

souvent normal.

## **4. Déficits syndromiques**

### **4.1. Le syndrome de Wiskott-Aldrich**

lié au chromosome X, associe une thrombopénie avec plaquettes de petit volume, un eczéma et un déficit immunitaire, avec diminution progressive des lymphocytes T et des IgM, élévation des IgA. Ce déficit est marqué par la survenue d'infections bactériennes récidivantes, de syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV et de pathologies autoimmunes, notamment des vascularites

### **4.2. Les défauts de réparation de l'ADN**

dont le chef de file est l'ataxie télangiectasie, affection autosomique récessive se traduisant par des télangiectasies oculaires, un syndrome cérébelleux d'aggravation progressive et une lymphopénie T associée à une hypogammaglobulinémie. Les patients atteints ont une propension au développement de pathologies lymphoïdes malignes. L'alpha fœtoprotéine est élevée dans ce syndrome. D'autres syndromes ont été décrits comme le syndrome de Nijmegen ou le syndrome de Bloom associant microcéphalie, retard statural, fréquence accrue des pathologies lymphoïdes malignes et instabilité chromosomique.

### **4.3. Le syndrome de Di George**

est dû à une délétion du bras long du chromosome 22 (22q11) et associe une dysmorphie, une cardiopathie, souvent révélatrice en période néonatale, une hypocalcémie et un déficit immunitaire le plus souvent incomplet avec diminution du nombre des lymphocytes T en rapport avec des anomalies du développement thymique. La transmission est dominante autosomique, mais des cas sporadiques sont décrits.



#### 4.4. Les dysplasies osseuses associées aux déficits immunitaires

sont des affections rares, de transmission récessive autosomique (cartilage hair hypoplasia, syndrome de Schimcke) et associent une lymphopénie avec déficit T prédominant et parfois une hypogammaglobulinémie, un retard de croissance, une fréquence accrue de cancers dans le premier cas et une insuffisance rénale dans le deuxième

#### 4.5. Le syndrome de Hoyerall-Hreidarsson

Dû à une mutation de la dyskérine, de transmission liée au chromosome X, est responsable d'un retard de croissance intrautérin, d'une dysmorphie, d'une pancytopénie et d'une microcéphalie avec atteinte cérébelleuse

### **.5. Déficits de l'immunité innée**

#### 5.1. Anomalies des polynucléaires neutrophiles

Différentes mutations ont été décrites, expliquant de nombreux cas de neutropénies congénitales sévères, dont le syndrome décrit par Kostmann (mutations de HAX 1, d'ELA2, de GFI1, de G-CSFR, de WASP) ou les cas de neutropénies cycliques (ELA2) Le syndrome de Shwachman-Diamond associe aux anomalies hématologiques (neutropénie ou pancytopénie avec fréquence élevée de myélodysplasies), une insuffisance pancréatique exocrine.

Le déficit en molécules d'adhésion leucocytaire est responsable d'un retard à la chute du cordon et d'un défaut de chimiotactisme avec infections bactériennes et fongiques précoces, associées à une hyperleucocytose.

#### 5.2. Anomalies des cellules phagocytaires

Notamment la granulomatose septique chronique, liée au chromosome X ou autosomique récessive, qui est due à des mutations des gènes codant pour les composants de l'oxydase

phagocytaire. L'impossibilité de produire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> entraîne un défaut de bactéricidie à l'origine d'infections bactériennes et fongiques

### 5.3. Déficits immunitaires de description récente

Des déficits spécifiques de l'axe IL-12/interféron  $\gamma$ , responsables d'infections sévères à salmonelles ou à mycobactéries ont été publiés récemment

Un certain nombre de défauts touchant les cellules lymphoïdes et monocytaires ont été décrits : la mutation de NEMO (NF-kappaB essential modulator) ou encore d'IRAK4 (IL1 receptor associated kinase 4), responsables d'infections à pyogènes [20] ; le très rare syndrome de WHIM

(verrues, hypogammaglobulinémie, infections à papilloma-virus, myélokathexie) est dû à une mutation du récepteur à chemokines CXCR4.

## 6. Déficits du système du complément

Le système du complément intervient dans l'élimination des agents infectieux aux cours des réponses immunitaires innées et adaptatives [21]. Les déficits héréditaires en protéines du complément sont rares ; le déficit en C3 est très grave, le C3 intervenant dans les deux voies d'activation du complément, avec survenue d'infections bactériennes sévères. Les déficits

en facteurs tardifs (C5 à C9) de même que les déficits de la voie alterne sont responsables d'une augmentation de la sensibilité aux infections par *Neisseria*

## .7. Déficits de régulation de la réponse immune

La lymphohistiocytose familiale, responsable de la survenue d'un syndrome hémophagocytaire, est due à un défaut de cytotoxicité des cellules NK. Plusieurs gènes expliquant la majorité des cas ont été découverts (perforine, munc 13-4, syntaxine 11, notamment) comme responsables de cette affection récessive autosomique.

Des maladies voisines ont été décrites se révélant également par des syndromes hémophagocytaires associés à des troubles de la pigmentation avec albinisme partiel et à des troubles neurologiques (maladie de Chediak-Higashi ou de Griscelli).

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, dû à des mutations des gènes SH2D1A ou XIAP, est révélé par un syndrome d'activation macrophagique provoqué par une infection par l'EBV et plus rarement par une hypo-gammaglobulinémie profonde ou une infection fulminante

à EBV

Les syndromes lymphoprolifératifs avec autoimmunité, décrits il y a de nombreuses années, ont vu leurs bases génétiques récemment élucidées : défaut des mécanismes d'apoptose (FAS/FAS ligand, caspases). Ils se traduisent par des syndromes

lymphoprolifératifs oligo- ou polyclonaux

parfois diagnostiqués à tort comme de véritables lymphomes et une auto-immunité, et s'associent souvent à une hypergammaglobulinémie. L'analyse des sous populations lymphocytaires permet de noter un excès de lymphocytes CD4-/CD8- (doubles négatifs).

Finalement, citons deux autres syndromes : le syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked), dû à une mutation du gène FOXP3 qui code pour une protéine, facteur de transcription impliqué dans l'activation lymphocytaire mais aussi dans le développement fœtal, entraîne une entéropathie, un diabète, une hypothyroïdie, des cytopénies auto-immunes. Il existe dans ce syndrome un défaut des cellules T régulatrices

CD4+CD25+ ; le syndrome APECED (polyendocrinopathie auto-immune de type I) est caractérisé par une autoimmunité (notamment endocrine) due à une mutation du gène AIRE (autoimmune regulator gene) et comporte aussi des anomalies dentaires et des candidoses chroniques

---

# Pratique

---



## **Résumé**

**Prérequis** : les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense contre les micro-organismes

**. Buts** : Etudier les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de nos malades.

**Méthodes** : Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas DIP colligés dans le service de pédiatrie du CHU Tlemcen durant une période de

**Résultats** : Nous avons colligé 15 cas de DIP

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense contre les microorganismes. Ils résultent d'anomalies de développement et/ou de maturation des cellules du système immunitaire. Leur incidence est estimée à 1 cas / 5 000 naissances [1]. Ils regroupent actuellement environ 130 maladies héréditaires différentes [2- 5]. Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 02 ans au service de pédiatrie du CHU Tlemcen afin d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de nos malades.

## **Patients et méthode** :

Nous avons mené une étude rétrospective concernant tous les cas de DIP colligés dans le service de pédiatrie du CHU de Tlemcen durant une période de 02ans et entre 2013 et2015 Les critères d'inclusion étaient la présence de manifestations cliniques faisant évoquer un DI (des infections à répétitions, une diarrhée chronique, un retard de croissance...) associée à un bilan immunitaire confirmant le diagnostic. Ce bilan a comporté une étude de l'immunité adaptative (dosage des immunoglobulines sériques, numération des lymphocytes B et T et des sous populations

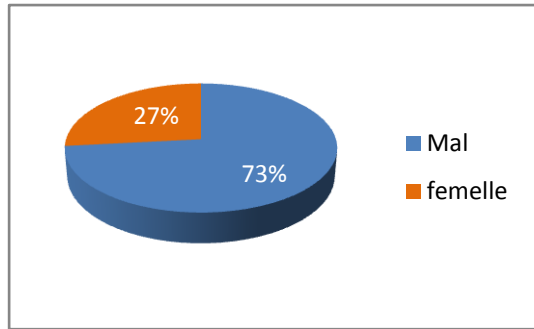
lymphocytaires par immunofluorescence indirecte) et une étude de l'immunité innée (numération leucocytaire, dosage du complément..). Le diagnostic et la classification du déficit immunitaire ont été retenus selon la dernière classification des DIP (2). Nous avons recueilli les données sur une fiche préétablie, puis nous avons analysé les résultats par un logiciel de type SPSS 15. Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données.

## Résultat :

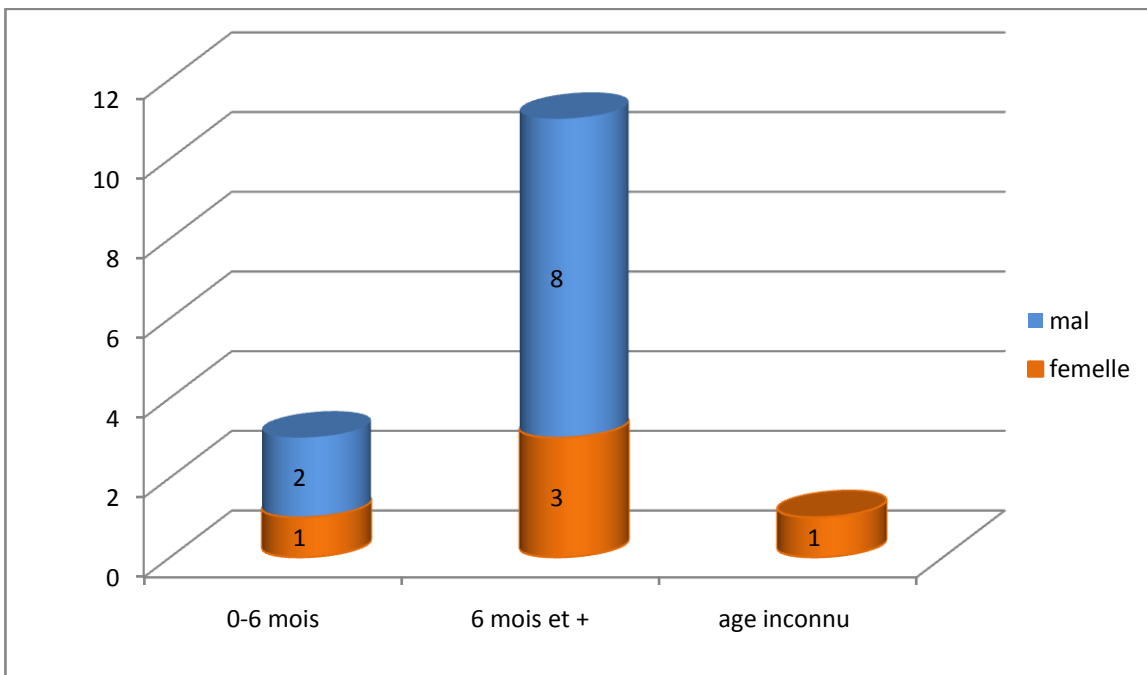
Figure 2 :Répartition des malade selon le type de DIP

Type de déficit I P	Nombre de cas	Pourcentage
DIP humoraux	9	66.63%
Syndrome d'hyper IGM type 2	1	6.66%
Déficit en IgA	1	6.66%
Agammaglobulinémie	1	6.66%
Hypo gammaglobulonémie	6	39.99%
Syndrome d'hyper IgE	1	6.66%
Déficit immunitaire combiné sévère	1	6.66%
Syndrome de Wiskott Aldrich	1	6.66%
Candidose cutanéomuqueuse chronique	2	13.33%
Autre déficit immunitaire	1	6.66%
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>

Selon le tableau de la figure 2 plus de la moitié (66.63%) des cas qu'on a, ont un DIP humoraux dont la plus part sont de type hypo gammaglobulonémie(39.99%).



Nous avons constaté une nette prédominance masculine concernant la maladie DIP avec un sex-ratio de 2.75





L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 14 mois avec des extrêmes de 2 mois et 2,5 ans (Figure 1). Plus que la moitié des patients (73,6%) avaient un âge de début de symptômes supérieur à 6 mois avec toujours une prédominance masculine.

Le motif d'hospitalisation	Nombre de cas	
A- Les infections à répétitions	11 cas	A+B
B- fièvre prolongée	2 cas	8 cas
C- Autre motif d'hospitalisation	2 cas	

Le motif d'hospitalisation était dominé par les infections à répétitions (11 cas) et/ ou une fièvre prolongée (8 cas).

La candidose buccale était rapportée chez 8 patients. La diarrhée était rapportée chez 8 patients. Les infections cutanées étaient rapportées chez 6 patients. Les infections urinaires étaient rapportées chez 7 patients. L'omphalite, la septicémie, les gingivites et les parodontites étaient rapportées chacune chez un seul patient. L'abcès chronique était rapporté chez 3 patients. L'adénite était rapportée chez 4 patients. L'eczéma était rapporté chez 3 patients.

**Sur le plan thérapeutique,** une antibiothérapie curative a été Prescrite chez la grande majorité des patients. 6 patients avaient bénéficié d'un traitement substitutif par les veinoglobulines L'évolution a été favorable sous traitement par veinoglobulines avec diminution voir disparition des infections à répétition. Une greffe de moelle osseuse HLA identique a été réalisée chez un patient

### **Conclusion :**

Les DIP sont relativement fréquents dans notre région. Les DIP humoraux sont les plus fréquents. Il est important de mettre en place un registre national pour les déficits immunitaires afin de connaître la prévalence exacte des DIP dans notre pays ainsi que les autres particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette pathologie.

## Théorique

<b>1/définition .....</b>	<b>2</b>
<b>2/Quand suspecter un déficit immunitaire primitif Chez l'enfant .....</b>	<b>3</b>
1.Les infection.....	2
2. Une cassure de la courbe staturo-pondérale.....	3
3. Des manifestations cutanées.....	3
4. Des manifestations associées.....	4
5. Et bien entendu, un caractère familial.....	5
<b>3/Principaux déficits immunitaires.....</b>	<b>5</b>
1. Déficients immunitaires combinés sévères (DICS).....	6
2. Déficients immunitaires combinés (DIC).....	6
3 .Déficients immunitaires humoraux (DIH).....	7
4. Déficients syndromiques.....	8
4.1. <i>Le syndrome de Wiskott-Aldrich.....</i>	<i>8</i>
4.2. <i>Les défauts de réparation de l'ADN.....</i>	<i>8</i>
4.3. <i>Le syndrome de Di George.....</i>	<i>8</i>
4.4. <i>Les dysplasies osseuses associées aux déficits immunitaire.....</i>	<i>9</i>
4.5. <i>Le syndrome de Hoyerall-Hreidarsson.....</i>	<i>9</i>
5. Déficients de l'immunité innée.....	10
5.1. <i>Anomalies des polynucléaires neutrophiles.....</i>	<i>10</i>
5.2. <i>Anomalies des cellules phagocytaires.....</i>	<i>10</i>
5.3. <i>Déficits immunitaires de description récente.....</i>	<i>11</i>

6. Déficits du système du complément.....11

.7.Déficits de régulation de la réponse immune.....11

### **Pratique**

Résumé.....14

Résultat et discussion.....15

Conclusion .....18