

ITEM 185 : déficits immunitaires

Généralités

Pour comprendre

- **Immunité innée (heures suivant contact antigénique) :**
 - principales ζ : polynucléaires (N, E, B), NK, monocytes, macrophages, cellules dendritiques
 - protéines solubles : complément (action bactéricide), cytokines (INF α et β : antiviraux, IFN γ , IL-1-6-12, TNF α)
- **Immunité adaptative (jours suivant contact antigénique) :** Ly T (immunité cellulaire) et B (immunité humorale)
 - **LB [surface : rc BCR] :**
 - produit dans la MO, réarrangent gènes des Ig et génèrent BCR spécifiques de l'antigène
 - centre germinatif, 2 étapes dépendantes de la coopération des LyTCD4 et couple CD40-CD40 :
 - 1) hypermuta° somatique = expre° RAG1 et 2 => réarrangement => meilleure affinité des Ig
 - 2) commutation isotypique = réarrangements géniques => synthèse IgG, IgA et IgE
 - 3) devenir : plasmocytes ou lymphocytes B mémoires commutés
 - **IgM** : première ligne de défense contre agents infectieux
 - **IgG** : affinité \nearrow / fonctions plus large que IgM (4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
 - **IgA** : immunité muqueuse
 - **IgE** : défense antiparasitaire et allergie
 - **LT [surface : rc BCR] : maturation dans thymus, réarrangements des gènes TCR**
(IFN γ = activation des LyT et IL-2, 7 et 15 = survie des LyT)
 - LT CD4 : auxiliaires dits « helper » = produisent cytokines (orchestration de la réaction)
 - LT CD8 : cytotoxiques = éliminent ζ infectées ou tumorales par perforine et granzyme
- extinction de la réponse immunitaire :
 - apoptose d'une partie des ζ activées par système Fas/Fas-Ligand et PD-1/PD-L1
 - lymphocytes TCD4 régulateurs (Treg) + cytokines immuno-modulatrices
- **N.-B. lien entre immunité adaptative et innée** = via cellules dendritiques (présentation antigène aux LT)

Rappels immunologiques

- **Immunité non spécifique (« innée »), comprend :**
 - *barrières physiques : peau / muqueuses / acidité gastrique, etc.*
 - *phagocytose : destruction des germes ou cellules infectées par PNN/MP*
 - *complément : cascade protéique aboutissant à la lyse des pathogènes*
 - **!! fortement impliquée dans réponse contre : bactéries extracellulaires et champignons**
- **Immunité spécifique (« adaptative »), comprend :**
 - réponse cellulaire : lyse cellulaire par LT CD8/NK (activés par CD4 Th1)
!! intervient dans la protection contre : bactéries intracellulaires, virus et parasites (Pneumocystis, Toxo)
 - réponse humorale : sécrétion d'anticorps par plasmocytes (activés par CD4 Th2)
!! protection contre : bactéries extracellulaires ++ encapsulées (en synergie avec complément)

Généralités – déficits immunitaires

- **Déficits Immunitaires (DI) Primitifs (DIP) ou Hérités (DIH) :**
 - **maladies rares** : prévalence = 4,4 / 100 000 habitants en \square ; fréquence : 1/4000 (collège de pédiatrie)
 - **maladies hétérogènes** : découverte de plus de 340 gènes à l'origine de DIP ; > 350 DIH
 - 1^{ers} spt le + svt dans l'enfance, mais parfois tardif [sauf DIC] (surtout DI humoraux type DICV)
 - classés selon importance acteur : LyB (humoral), LyT (cellulaire), cellulaire + anticorps (DI combiné) ...
 - DI humoraux parfois secondaires à une absence de LyT ++
- **Déficits Immunitaires Secondaires (DIS)** = beaucoup plus fréquent (mais moins quantifiable)
 - **FdR** : états patho. (dénutrition, m. chroniques, diabète), physio. (grossesse, vieillissement), intox. (tabac, OH)
 - **!! doit être écarté avant d'évoquer l'hypothèse d'un DIP**

Résumé de la physiopathologie, clinique, étiologies

atteinte	susceptibilité	clinique	principaux DIP	principaux DIS
phagocytes	<ul style="list-style-type: none"> bactéries extracellulaires champignons 	<ul style="list-style-type: none"> gingivo-stomatites angines nécrotiques cellulites bactériémies pneumopathies abcès profond (foie ++) 	<ul style="list-style-type: none"> granulomatose septique chr. neutropénie congénitale sévère 	<ul style="list-style-type: none"> CTC diabète chimioTTT
LyT	<ul style="list-style-type: none"> bactéries intracellulaires parasites virus champignons : = <i>pneumo, crypto</i> 	<ul style="list-style-type: none"> mycobact. disséminée pneumocystose CMV adénovirus disséminé 	<ul style="list-style-type: none"> DICS syndrome de Wiskott-Aldrich ataxie-télangiectasie 	<ul style="list-style-type: none"> CTC iS chimioTTT VIH (stade SIDA) transplantation
LyB	<ul style="list-style-type: none"> bactéries extracellulaires (encapsulées) <i>giardia intestinalis</i> entérovirus 	<ul style="list-style-type: none"> ① ORL, bronchopulmon_R diarrhées chroniques méningo-encéphalites 	<ul style="list-style-type: none"> XLA (Bruton) DICV 	<ul style="list-style-type: none"> LLC, MM rituximab chimioTTT CTC allogreffes
complément	<ul style="list-style-type: none"> <i>Neisseria meningitidis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> méningites méningococcémies 	<ul style="list-style-type: none"> déficit en C3 déficit en C5 à C9 déficit en MBL 	

Quand suspecter un déficit immunitaire ? (collège de médecine interne)

- devant certains ATCD
 - familiaux : DIP familial ou ① grave, consanguinité [recherche !] (certains T^x = agammaglobulinémie de Bruton)
 - personnels : certaines pathologies rénales, digestives dont nature systémique, auto-immune, tumorale, pathologies infectieuses chroniques ou récurrentes ; notion de splénectomie, médicaments immuno^{SUP}
- devant certaines infections
 - récurrentes = signe d'alerte (**MAIS** pas toujours le cas)
 - évolutives topographiques et microbiologiques
 - atypiques, anormalement sévères, chroniques, échec de TTT conventionnel, rechute précoce
 - de manière générale :
 - ① à répétition VAS ou sphère pulmonaire à bactéries encapsulées : hypogammaglobulinémie
 - ① digestives (GEA à *Salmonella*, *Giardia*) : DI humoraux
 - méningite à *Neisseria meningitidis* : déficit voie du complément (properdine) ou voie finale commune
 - infections bactériennes : neutropénie (agranulocytose), plutôt chr. si ① bactériennes ou fongiques
ex : angine fébrile nécrotique non pultacée = révélatrice leucémie aiguë
 - infections récurrentes des épithéliums de surface : déficit de la phagocytose
 - certaines ① virales : déficit en lymphocytes TCD4 idiopathique
 - + spécifiquement, fonction du micro-organisme en cause :
 - ① inv. *S. pneumo*, pyogènes : hypogammaglobulinémie, asplénie/splénectomie, déf. complé^{mt}
 - candida : VIH, hém. M., cortico prolongés, alloG, granulomatose septique chr., neutropénie chr.
 - TB : hém., Kc, im^{SUP}, biothérapie (anti-TNF α), cortico, VIH, IR, malnutrition, aN boucle INF γ /IL-12
 - mycobactéries atypiques : VIH, hémopathies, immunosuppresseurs, allogreffe
 - pneumocystose : VIH, LLC, maladies systémiques TTT par im^{SUP}, allogreffe, DI combinés
 - toxoplasmose cérébrale et/ou disséminée : VIH, hémopathies, DI combinés
 - giardiase : VIH, DICV, déficit en IgA
 - crypto- et microsporidioses : VIH, greffe de moelle osseuse
 - cryptococcose : VIH, hémopathie, transplantation, cortico, lymphopénie TCD4 idiopathique
 - anguillulose : cortico, immunosuppresseurs, transplantation, allogreffe
 - EBV : syndromes d'activation lymphoplasmocytaire (exemple : Purtilo)
 - papillomavirus : lymphopénie TCD4 idiopathique

- **devant certaines manifestations cliniques non infectieuses (en particulier DICV)**
 - manifestations auto-immunes et ++ cytopénies auto-immunes mais aussi LS, arthrite, vitiligo, endocrino...
 - lymphoproliférations : ADP, SMG, HMG, hyperplasie lymphoïde (biopsie gastrique ou amygdalienne)
 - tumeurs : thymomes, hémopathies (LNH notamment associé à EBV, LH rarement), solides
 - entéropathie avec diarrhée chronique : atrophie villositaire, colite lymphocytaire
 - granulomatoses « *sarcoïdose-like* », systémiques
 - manifestations allergiques
- **devant certaines anomalies biologiques**
 - hémogramme :
 - neutropénie aiguë $< 500/mm^3$: recherche cause médullaire, toxique ou infectieuse
 - neutropénie chronique : recherche DIP de type neutropénie congénitale
 - anémie et/ou thrombopénie : DIS le + svt, plutôt déficit humoral (DICV) ou DI combiné si DIP
 - lymphopénie $< 1500/mm^3$: recherche DI cellulaire (justifie phénotypage lymphocytaire)

causes de lymphopénies secondaires chez l'adulte en fonction du mécanisme incriminé

défaut de production	▪ carence en zinc
excès de catabolisme	▪ médicaments ▪ radiothérapie ▪ infections virales (VIH, CMV, rougeole, grippe) ▪ LS
redistribution	▪ granulomatoses dont sarcoïdose ▪ GPA ▪ maladie de Crohn ▪ LS
pertes excessives	▪ entéropathies exsudatives ▪ chylothorax
causes multifactorielles	▪ infections virales, bactériennes ou à mycobactéries (TB) ▪ hypercorticismes (primaires ou médicamenteux) ▪ génétique (ethnie) ▪ lymphopénie TCD4 idiopathique
mécanismes inconnus	▪ IRC (dialysé) ▪ lymphome et cancers solides ▪ syndrome de Gougerot-Sjögren

- frottis sanguin :
 - corps de Howell-Jolly : asplénie (splénectomie ou asplénie fonctionnelle)
 - microplaquettes : syndrome de Wiskott-Aldrich
- électrophorèse des protéides :
 - hypogammaglobulinémie $< 5 g/l$: 1) secondaire, 2) DIP
 - systématiquement complétée d'un dosage pondéral ++

principales causes d'hypogammaglobulinémies secondaires

	im ^{SUP} , bio, petites ⚡	TTT de fond de la PR	anti-comitiaux
médicaments	azathioprine ciclosporine corticoïdes cyclophosphamide imatinib rituximab	D-pénicillamine sels d'or sulfasalazine	carbamazépine lévétiracétam oxcarbazépine phénobarbital valproate de sodium phénytoïne
néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ myélome multiple ▪ LLC et autres lymphoproliférations chroniques ▪ thymome (syndrome de Good) 		
pertes excessives d'Ig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ syndrome néphrotique ▪ entéropathie exsudative ▪ brûlures étendues 		
malnutrition protéino-cal.	▪ Kwashiorkor		
maladies génétiques	▪ myotonie de Steinert, syndrome de Di-George (= syndrome Vélo-Cardio-Facial)		

Quand suspecter un déficit immunitaire primitif ?

- histoire familiale caractéristique et/ou évocatrice
- infections récurrentes, sévères et/ou multiples
- survenue précoce de maladies auto-immunes ou multiples
- granulomatose
- lymphoprolifération
- syndromes évocateurs : syndrome de Kabuki, syndrome de délétion du chr. 22 (Di-George)
- hypogammaglobulinémie ou lymphopénie inexpliquée
- œdèmes récidivants

Démarche diagnostique

CAT devant suspicion de déficit immunitaire

- 1 : éliminer une cause de déficit secondaire (adulte)
- 2 : examens 1^{ère} ligne = NFS + dosage pondérale des Ig (G, A, M) + sérologies post-① ou post-vaccinales
- 3 : examen 2^{ème} ligne = phénotypage lymphocytaire

Stratégie devant une hypogammaglobulinémie

- *EPP + hypoalbuminémie* : syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, perte cutanée
- *Immunofixation, chaîne légère, cryoglobulinémie, ADP au TDM, myélogramme, BOM* : hémopathie
- *thymome au TDM* : syndrome de Good
- *hypogammaglobulinémie isolée* : phénotypage lymphocytaire

Orientation devant une anomalie du phénotypage lymphocytaire

- *LyT absents* : Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS)
- *LyB absents* : agammaglobulinémie
- *LyT diminués* : test de transformation lymphoblastique diminué = Déficit Immunitaire Combiné (DIC)
- *LyT normaux, LyB normaux ou bas + Ig bas* :
 - *LyB normaux, IgM normal ou haut, IgG / IgA bas ou très bas* : syndrome d'hyper-IgM
 - *LyB normaux ou bas, IgG bas* : DICV (B mémoires switchés) ou déficit en sous-classes d'IgG

Exploration du complément dans le cadre de la recherche d'un déficit immunitaire

- *Dosage C3, C4, CH50 = si CH50 diminué* :
 - *dosage des facteurs de la voie terminale* : C5, C6, C7, C8, C9
 - *dosage des facteurs de la voie classique* : C2, C1q, C1r, C1s
- *Dosage AP50 : voie alterne = si anomalie AP50 (sensibilité méningocoque ++)* : dosage C3, B, D, H, I, properdine

Principales causes de déficits immunitaires secondaires

- remarque : **en cas d'hypogammaglobulinémie !!** éliminer une hémopathie (LLC ou myélome multiple) ++ si âgé
- **infection** : VIH ++, rougeole et autres infections virales (EBV...)
- **tumeurs malignes** : MM ++, LLC ++, tumeurs solides (exemple : thymome dans syndrome de Good)
- **maladies auto-immunes** : LS ++ (surtout ! = déficit en COMPLÉMENT, surtout C3 ++)
- **iatrogène** : CTC prolongée, iS (++) post-greffe), biothérapies (rituximab, anti-TNF α , anti-IL-1), chimioTTT +++, RxTTT
- **autres** :
 - hypogammaglobulinémie : fuite Ig (SN / diarrhée exsudatives / brûlures) ou défaut produc° (anti-comitiaux)
 - diabète (infections pyogènes)
 - asplénies congénitale [certaines font partie des DIH], chirurgicale ou fonctionnelle
 - syndrome de Cushing
 - dénutrition profonde
 - IR et IH terminales

Principaux déficits immunitaires héréditaires

Déficits de l'IMMUNITÉ HUMORALE

- **Symptômes** : n'apparaissent qu'après 6M (avant = anticorps maternels)
- **Diagnostic** : svt posé avec retard (plu⁺ années après 1^{er} symptôme) ; ↘ ou disparition Ig dans le sérum
- **Clinique** :
 - ① répétées à bactéries encapsulées : respiratoire et ORL, parfois articulaires et sepsis
 - ± diarrhée chronique (parasite : *giardia intestinalis*) ou RSP = rarement au 1^{er} plan
 - **!! NPO** : susceptibilité anormale aux entérovirus : méningo-encéphalites (si agammaglobulinémie) +++
- **3 types principaux (atteinte du LB)** :
 - **agammaglobulinémie**
 - **mécanisme** : blocage médullaire => quasi-absence de LyB circulants => déficit complet en Ig
 - **symptômes** : apparition précoce = après perte des IgG maternels à M6
 - **la plus fréquente = liée à l'X** = maladie de Bruton = mutation gène codant tyrosine kinase de Bruton
 - **+ rares** : agammaglobulinémies autosomiques récessives
 - **syndromes hyper-IgM**
 - **mécanisme** : mutation gènes impliqués commutation isotypique, parfois hypermutation somatique
 - **caractéristiques** : IgM normaux ou ↑ ; IgG et IgA ↓ ou indétectables ; LyB habituellement normaux
 - **plusieurs défauts génétiques possibles dont 2 majeurs** :
 - déficit en CD40 Ligand (lié à l'X) ou CD40 (AR) :
 - . DIC : CD40L et CD40 sont impliqués dans coopération LB/LT
 - . âge de révélation : précoce dans l'enfance
 - . défaut de production des IgG, A ; IgM présentes ; parfois neutropénie
 - . ① bactériennes (LT + LB) + germes opportunistes (LT : pneumocystose + cryptosporidiose)
 - déficit en AID (AR) :
 - . défaut intrinsèque LyB (mutation AID : impossibilité de réparer ADN lors mutations somatiques)
 - . clinique : lymphadénopathie, ① bactériennes (ORL, pulmonaires), manifestations auto-immunes
 - . **!! pas d'infections opportunistes** (LyT normaux)
 - . âge de révélation : enfance voire adulte
 - **DICV (le plus fréquent +++ = hypogammaglobulinémie ≠ Bruton)**
 - **Généralités** :
 - prévalence : 1/ 25-50 000 / H = F
 - âge de survenue : 20-40 ans(+ tardif qu'autres DIH) (ATCD familiaux dans 20% des cas)
 - groupe hétérogène de maladie avec hypogammaglobulinémie (IgG, IgA et/ou IgM)
 - actuellement > 20 gènes responsables **MAIS** 10% ont une cause génétique identifiée
 - **!! LyB normaux** mais production d'anticorps ↘ (après ① bactérienne ou virale ; ou vaccin)
 - **Immunologie** : diminution IgG (parfois diminution IgA ou IgM) + défaut prod. ac spé + présence LyB
 - **Clinique** :
 - ① répétées (ORL et pulmonaires) : près de 100% des patients
 - **AI (25%)** : cytopénies (anémie, lymphopénie...), Biermer, thyroïdite, connectivites
 - **syndrome tumoral = lymphoprolifératif (40%)** : ADP généralisées et/ou SMG
 - **diarrhées chroniques (20-50%)** : parasitaire (*Giardia*), bact. (*Campylobacter*, salmonelle), possible hyperplasie nodulaire lymphoïde à l'endoscopie
 - **granulomatose (10-20%)** : **!!** ne pas partir direct sur une sarcoïdose
 - sarcoïdose = **HYPER**gammaglobulinémie +++
 - granulomatose + **HYPO**gammaglobulinémie : évoquer DICV +++
 - **Diagnostic différentiel DICV** :
 - SN / entéropathie exsudative / cryoglobulinémie / médicaments (AE...)
 - sujet âgé : hémopathie lymphoïde (LLC / lymphome de bas grade / MM)
 - **Prise en charge** :
 - **diagnostic biologique** :
 - EPP (adulte), dosage pondéral (enfant ++ / adulte) : si N = dosage sous-classes IgG

- recherche d'anticorps spécifiques post-vaccinaux ou post-infectieux
- immunophénotypage LyB = recherche anomalie de maturation
- immunophénotypage LyT = recherche déficit TCD4 + ⓘ opportunistes (sd complexes)
- **radiologie et EFR :**
 - TDM^{TA} : complication ⓘ pulmon_R répétées (DDB), SMG, ADP profondes, thymome
 - EFR ++ : retentissement
- **TTT :**
 - Ig polyvalentes IV ou SC = systématique si ⓘ pulmonaires + retentissement
 - ATB systématique épisodes ⓘ +++ (précoce et prolongée)
 - vaccination +++ (car le DI n'est pas total) **MAIS !! vaccins vivants atténués ⓘ**

Déficits de l'IMMUNITÉ CELLULAIRE

- **DICS (déficits immunitaires combinés sévères)**
 - **Généralités et épidémiologie :** ∅ LyT circulants, maladies rares (1/50 000)
 - **Clinique :**
 - **symptômes (respiratoires / digestifs) dès les 1^{ères} semaines de vie :**
 - ⓘ récurrentes opportunistes (pneumocystose, BCGite parfois Il_R à vaccination par BCG)
 - ⓘ virales chroniques (VRS, CMV, virus parainfluenzae, adénovirus)
 - candidoses cutanéomuqueuses persistante ou parfois bactériennes
 - **ensemble des tissus lymphoïdes : hypoplasique**
 - ± diarrhées chronique => cassure staturo-pondérale
 - **Étiologies :**
 - **∅ LyT / LyB / NK :** déficit AR en adénosine désaminase (ADA)
 - **∅ LyT / LyB :** déficit AR des gènes RAG1 ou RAG2 (permettent réparation ADN) (*ARTEMIS*)
 - **∅ LyT / NK :** mutation gènes IL2RG (code pour chaîne γ IL-2) ou JAK3 (code pour kinase => ILR2γ)
 - **∅ LyT isolée :** déficit gène RC d'IL-7, IL7RA ou gènes codant CD3 formant le TCR ou absence thymus
 - **Prise en charge (!! chaque infection peut mettre en jeu le pronostic vital) :**
 - **paraclinique :** NFS (lymphopénie) + immunophénotypage LyT, LyB, NK + dosage pondérale IgG, A, M
 - **TTT : chambre stérile j> reconstitu° immuno, greffe CSH allogéniques, TTT géniques ADA et IL2Rγ**
- **DIC (déficit immunitaires combinés)**
 - **Généralités, épidémiologie :** Ly-pénie T et/ou défaut fonctionnel LyT, **spt + tardifs** que DICS, rare (1/75 000)
 - **Clinique : spt (respi, dig) :** ⓘ récurrentes opportunistes, virales, fongique, parasitaire / pfs **manifesta° AI / néo**
 - **Étiologie (> 80 maladies génétiques différentes) :**
 - mutations hypomorphes des gènes impliqués dans DICS
 - défaut de gènes de l'activation et/ou survie des LyT
 - défaut de gènes de réparation ADN
 - défaut de gènes de coopération LyT/LyB
 - **Wiskott-Aldrich :**
 - T^X, mutation dans le gène *WAS*
 - eczéma + ⓘ bact. / virales répétées (EBV, CMV, HSV) + thrombopénie (microplaquettes)
 - complications : autres manifestations AI et parfois syndrome lymphoprolifératif
 - **ataxie-télangiectasie :**
 - anomalie du gène ATM (réparation de l'ADN) : sensibilité aux radiations ionisantes
 - susceptibilité accrue aux lymphomes et cancers
 - clinique : ataxie cérébelleuse progressive + télangiectasies + DI humorale et cellulaire progressifs
 - **syndrome de Di-George :**
 - IIR à une embryopathie des 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux
 - micro-délétion 22q11.2 AD : dans région 22q11 = gène *TBX1*
 - aN parathyroïde (hypocalcémie) + ♥ (cono-troncales) + thymus (déficit LyT var.) + dysmorphie face
 - **3 situations possibles :**
 - athymie complète (< 1%) : ∅ LyT (mime DICS par hypoplasie thymique = T-B⁺NK⁺) = déficit im. ç_R
 - hypoplasie thymus : Ly-pénie T (peut se corriger avec âge) / manif. AI (cytopénies + entéropathies)

- thymus normal : nombre de LyT normal (!! réaliser immunophénotypage T pour profondeur déficit)
- déficit CD40L (T^X) ou CD40 (AR) = voir syndrome hyper-IgM ci-dessus

Déficit de la PHAGOCYTOSE

- Granulomatose septique chronique (GSC) : qualitatif
 - Généralités :
 - se manifeste très tôt **MAIS** diagnostic à l'âge adulte possible
 - T^{AR} (gènes CYBA / NCF1 / NCF2 / NCF4) ou T^X (gène CYBB)
 - Physiopathologie :
 - déficit bactéricidie : cellules phagocytaires (PNN / cellules dendritiques / macrophages)
 - déficit qualitatif (mutation gènes codant complexe NADPH : Ø production radicaux oxygénés) = défaut de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires
 - parfois, déficit qualitatif de l'adhérence leucocytaire (PNN +++):
 - retard de chute du cordon ombilical
 - ① bactériennes et fongiques
 - hyperleucocytose à PNN mais ABSENCE de PNN altérés aux sites infectés
 - Clinique :
 - ① récurrentes chroniques tissulaires : PNP, abcès hépatiques et cérébraux, adénites
 - bactériennes INTRA-cellulaires : mycobactéries
 - bactériennes EXTRA-cellulaires : staphylocoques, entérobactéries
 - fongiques : aspergillose, actinomycose
 - granulomatose disséminée aseptique :
 - voies digestives : similaire Crohn ou ulcérations buccales récurrentes + gingivite
 - voies urinaires : obstructions possibles
 - peau : acné sévère
- Déficiences quantitatives des PNN (neutropénies chroniques congénitales)
 - Physiopathologie : insuffisance médullaire = insuffisance de fabrication ou défaut de différenciation
 - Étiologies :
 - isolée : agranulocytose de Kostmann
 - syndromique : Shwachman-Diamond
 - neutropénie cyclique : neutropénie marquée pendant 3-6 jours, toutes les 3 semaines
 - Clinique : fièvre + ① BGN +++ [cutanées = bouche / oreilles ; péri-orificielle : abcès marge anale]
- Déficiences immunitaires ciblées : susceptibilité mendélienne aux mycobactéries
 - !! à rechercher si ① récidivantes à mycobactéries peu virulentes (BCG, mycobactéries non TB)
 - Généralités : T^{AD/R/X}, 1/100 000 naissances, anomalie gènes STAT1 ou GATA2, codant l'axe IL-12 / INF γ
 - Susceptibilité : ① mycobactéries + HPV + histoplasmosis
 - Déficit protéiforme en GATA2 (protéine impliquée dans l'hématopoïèse) = cytopénies de plusieurs lignées :
 - transmission : T^{AD} ; pénétrance incomplète
 - clinique : lymphœdème, ① mycobactéries + HPV, cytopénie / hémopathies, protéinose alvéolaire
 - âge médian au diagnostic : 30 ans
 - immunologie : lymphopénie B et NK d'apparition progressive

Déficits du COMPLÉMENT

- Déficiences en complément et infections
 - Épidémiologie :
 - C2 = le + fréquent dans la population caucasienne (1/10 000)
 - C6 = le + fréquent dans la population afro-américaine (1/600)
 - !! peuvent accompagner d'autres pathologies : LS (déficit C1 à C4), GNMP (déficit C3)
 - Clinique
 - (T^{AR}) : C2, C3, C4, facteurs H et I : Infections bactériennes récurrentes (sur LED +++)
 - (T^{AR}) C5 à C9 / (T^X) défaut properdine : infections invasives à *Neisseria*

- **Diagnostic**
 - **dosage de l'activité hémolytique du sérum = CH50**
 - explore voie classique : C1q, C1r, C1c, C2, C4, C3
 - explore voie finale commune : C5 à C9
 - si ↘ : dosage ≠ fractions et/ou étude génétique du facteur déficient
 - **dosage de l'activité fonctionnelle de la voie alterne = AP50** : si aN, dosage fact. D, B, properdine
 - **rq** : dosage C3 dépiste déficits en facteur H et I (abaissé dans ces déficits par consommation)
- **TTT préventif** : vaccination obligatoire (PNC / H.I / MNG / grippe)
- **TTT rapide et probabiliste si** : courts épisodes ⓘ
- **Œdème angioneurotique (anciennement) = angioœdème bradykinique**
 - **Généralité**
 - mutation gènes codant inhibiteur C1 : **déficit C1-INH** quantitatif ou qualitatif, primitif ou acquis
 - si acquis : surtout sur hémopathie lymphoïde via production d'anticorps spécifiques
 - **Épidémiologie** : **1 forme héréditaire** : 1/100 000 naissance ; **formes secondaires**
 - **Clinique**
 - Ø ⓘ (≠ autres déficits du complément) **MAIS** œdèmes récidivants ss-cut. ou ss muq. = 3-5 jours
 - généralement suite à un traumatisme minime
 - **!!** risque d'œdème laryngé fatal +++
 - peau non inflammatoire, Ø prurit, Ø urticaire associé
 - N.-B. : manifestations varient **MAIS** mêmes au cours du temps chez un individu donné
 - **Diagnostic** : dosage C3 + C4 (bas) puis : dosage pondéral + analyse fonctionnelle du C1-INH
 - **TTT** : selon gravité du tableau et si crise grave : C1-INH en IV

Déficits de la CYTOTOXICITÉ LYMPHOCYTAIRE T et NK

- **Syndrome hémophagocytaire = syndrome d'activation macrophagique (SAM) = lympho-histiocytose**
 - **URGENCE** diagnostique et thérapeutique (**!!** décès si Ø TTT)
 - **généralités** : rares (1/50 000), ++ II_R chez adulte (à connaître : ASSIM), possible à tout âge, 50% = patients iD
 - **étiologies** :
 - **primitif (25%)** : DIH (LT + NK) / survient avant 2 ans (évolution rapide + fatale)
 - = lympho-histiocytose familiale (LHF) = la + fréquente
 - !!** enfant et adulte jeune : immunophénotypage Ly (Ly T CD8⁺ ↗ et LyT activés ↗)
 - **secondaires (à tout âge)** :
 - ⓘ : *Herpès* ++ (EBV, CMV, HHV8), bactéries pyogènes, TB, leishmaniose
 - néoplasique (30%) : LNH agressifs / lymphome de Hodgkin EBV+
 - maladie systémiques (7%) : LS, maladie de Still
 - **diagnostic** :
 - **anatomopathologie** : macrophages phagocytant cellules sanguines au niveau médullaire
 - **clinique et biologie** :

CLINIQUE	BIOLOGIE
○ début brutal (100%) puis évolution variable	○ ferritinémie ↗ (92%)
○ fièvre élevée > 38,5°C (90%)	○ thrombopénie / anémie (90%)
○ HSMG (30-97%)	○ hyperleucocytose précoce (75%) => puis leucopénie (60%)
○ reste = varié : <ul style="list-style-type: none"> ▪ cutané (purpura, ictère, hématomes, œ, ulcères...) ▪ pulmonaire (dyspnée + toux sèche) ▪ neurologique (confusion + ataxie) 	○ LDH ↘ (80%)
○ trouble hémodynamique ± choc	○ TG ↗ (60%)
○ clinique de la pathologie sous-jacente	○ fibrinogène ↘ (43%)
	○ souvent hyponatrémie
	○ atteinte hépatique cytolytique
	○ <i>tb de coagulation / CIVD</i>

○ IRA

- **lympho-histiocytoses familiales (LHF) :**
 - **révélation :** pédiatrique ++ **MAIS** mutations hypomorphes peuvent accompagner révéla° tardive
 - **manifestation :** syndrome d'activation lympho-histiocytaire
 - **analyse des cheveux** peut orienter vers :
 - syndrome de Chediak-Higashi : granules géantes dans les PN et les cheveux
 - syndrome de Griselli : albinisme partiel
 - **si défaut d'expression perforine dans Ly T CD8, NK :** recherche muta° AR pr gènes codant perforine
 - **autres gènes impliqués :** gènes impliqués dans le trafic des granules cytotoxiques
 - **test de dégranulation (laboratoire) :** Ly T CD8 et NK = défaut de cytotoxicité cellulaire
 - **syndrome de Purtilo (XLP1) :**
 - révélation le + souvent par MNI sévère après primo-infection par EBV
 - peut être responsable d'une hypogammaglobulinémie et pfs se compliquer d'un lymphome B
 - **XLP de type 2 :** MNI sévère après primo-① EBV puis SMG, colite inf. et hypogammaglobulinémie

Déficits immunitaires de l'HOMÉOSTASIE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

- **Déficit d'apoptose = syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ou ALPS) = syndrome de Canale-Smith**
 - **Anomalie :** mutation du gène *FAS* ou + rarement *FAS-ligand*
 - **Épidémiologie :** 1/60 000 naissances
 - **Clinique :** SMG ± HMG, ADP, AI variable : cytopénies fréquentes, ± hypergammaglobulinémie
 - **Biologie :** immunop = excès LyT double - (CD4⁺, CD8⁺ exprimant TCRα/β) / ↗ Fas-Lig soluble, IL-10, vit. B₁₂
- **syndrome poly-endocrinien auto-immun de type 1 = syndrome APECED ou syndrome APS-1**
 - **Anomalie :** mutation du gène AIRE (T^{AR} parfois T^{AD}) = ∅ production d'antigène du soi (+ LyT auto-réactifs)
 - **Clinique :**
 - candidose cutanéomuqueuse = II_R à présence anticorps dirigés contre cytokine Th17 (IL-17 et 22)
 - att. poly-endocrinienne auto-immune (insuffisances surrénales, ovaires, parathyroïdes)
 - ± vitiligo, alopecie, hypoplasie email
- **Déficit en FOXP3 = syndrome IPEX**
 - **Généralités :** mutation homozygote gène FOXP3, T^X, ∅ ou peu de LyT régulateurs fonctionnels
 - **Clinique :** eczéma + manif. AI importantes, sévères, précoces (entéropathie, diabète, thyroïdite, cytopénie)

Déficit immunitaire de l'enfant

- DIH doit être suspecté en premier chez enfant, notamment jeune enfant
- DIH peut être découvert lors d'une complication à type de retard staturo-pondéral (+++)
- analyse précoce du DIH : instauration TTT adapté, réduction complications ①, att. d'organes et risque de décès

Examen clinique

- croissance staturo-pondérale
- examen ORL : tympan, obstruction nasale, amygdales, muguet
- examen cardiopulmonaire : râles bronchiques, crépitants ou sibilants

- examen cutané : eczéma, cicatrices d'infections anciennes et de vaccination par le BCG
- aires ganglionnaires, HMG, SMG, signes d'auto-immunité

Enquête paraclinique

- 1^{ère} intention = examens de dépistage SIMPLES à interpréter avec les normes pédiatriques :
 - hémogramme (formule leucocytaire et plaquettes)
 - !! hyperlymphocytose physiologique d'autant plus ↗ que l'âge est ↘
 - lymphopénie : oriente vers déficit de l'immunité CELLULAIRE (souvent) => contrôle à qq j si isolée
 - si ⓘ bactérienne invasive : frottis sanguin (recherche corps de Jolly en faveur asplénie / hyposplénie)
 - dosage pondéral des Ig : G, A, M [éléments pour DI humoraux et combinés = Ly B + T]
 - !! difficile < 4M (car anticorps maternels présents) ; > 4M : interpréter en fonction de l'âge ++
 - sérologies post-vaccinales + post-infectieuses
 - étudie soit anticorps anti-protidiques (les + nbx), soit anti-polysaccharidiques
 - !! < 2 ans : défaut physiologique production des anticorps anti-polysaccharidiques (!! pneumocoque)
 - !! < 6M : FP car présence d'anticorps maternels +++ → prudence ++
- 2^{ème} intention = selon résultats du 1^{er} bilan :
 - PRESENCE d'anomalies sur le bilan de 1^{ère} intention (voir tableau 1 page suivante) :
 - immunophénotypage LyT, LyB, NK (selon âge) : oriente le dg vers DI humoral ou cellulaire
 - ssi suspicion DIC + présence LyT circulants → TTL (= test de transformations lymphoblastiques)
 - = stimulation Ly vis-à-vis mitogènes (∅ besoin d'immunisation préalable) ou ag (sensibilisa° préalable)
 - = différencie les DI purement humoraux des DI combinés
 - ABSENCE d'anomalies sur le bilan de 1^{ère} intention (voir tableau 2 page suivante) :
 - étude des fonctions phagocytaires
 - étude explosion oxydative : **NBT test** (*Nitro Blue Tetrazolium*) ou **dihydrorhodamine** (DHR)
 - = font appel à la capacité de réduction de ces Ç grâce à la génération de produits dérivés de l'O₂
 - = permettent de diagnostiquer la granulomatose septique chronique
 - étude **chimiotactisme** = étudie mvt PNN, permet diagnostic défauts d'adhérence leucocytaire
 - dosage du complément :
 - classique : CH50 (si ↓ : dosage C1 -> C9 = savoir lequel est bas et entraîne baisse du CH50)
 - alterne : AP50 (si ↓ : dosage composés D, H, I, properdine)
 - dosage sous-classes IgG (uniquement si > 18 mois et dosage IgG normal)
 - dosage IgE (argument sd hyper-IgE = sd de Job ou Buckley)
 - frottis (recherche de corps de Jolly pour asplénie ou hyposplénie)