

CHAPITRE e39

Déficits immunitaires primaires ou associés (secondaires) à d'autres maladies

Alain Fischer

Il existe un nombre croissant d'affections dans lesquelles un déficit immunitaire primitif (DIP) a été décrit comme l'une des caractéristiques d'une maladie plus complexe. Il est essentiel de prendre un compte les maladies associées lorsqu'un DIP a été identifié comme principale manifestation. À l'inverse, il ne faut pas négliger les conséquences potentiellement graves d'un DIP qui pourraient être masquées par les autres manifestations d'un syndrome spécifique.

Ce chapitre propose une brève description de ces syndromes dans lesquels le DIP est classé selon le bras du système immunitaire concerné.

1. Déficits immunitaires primaires de l'immunité innée

- a) Plusieurs **syndromes de neutropénie congénitale sévère** (NCS) peuvent être associés à des malformations. La NCS récemment décrite et causée par un déficit en glucose-6-phosphatase (G-6-PC3) peut être associée à des malformations cardiaques et urogénitales. La glycogénose Ib associée combine une NCS, une hypoglycémie et une hépatosplénomégalie. Certaines mutations du gène *HAX-1* conduisent à des déficiences neurocognitives ainsi qu'à une NCS. Le syndrome de Barth associe une NCS et une myocardiopathie. Enfin, le syndrome de Shwachman est une entité autosomique récessive connue (due à une mutation du gène *SBDS*) dans laquelle le défaut de granulopoïèse peut s'étendre aux autres lignées hématopoïétiques; d'autres manifestations caractéristiques de ce syndrome comprennent une petite taille, une dysplasie métaphysaire osseuse et une insuffisance pancréatique exocrine.
- b) L'**asplénie syndromique** combine le risque d'infection à des malformations cardiaques et un situs inversus.
- c) Le **défait d'adhésion leucocytaire** (DAL) de type II comprend un retard de croissance et une altération du développement cognitif.
- d) Un petit nombre de patients ayant une **maladie granulomateuse chronique liée à l'PX** présentent un syndrome de délétion de gènes contigus qui peut inclure le syndrome de McLeod, caractérisé par une anémie, une acanthocytose et un risque grave de réaction immunitaire contre les globules rouges du donneur puisque les globules rouges du patient n'expriment pas l'antigène Kell. Le syndrome de McLeod peut également se traduire par une maladie neurologique.
- e) Le **déficit en NEMO** (*NF- κ B essential modulator*) lié à l'X entraîne non seulement un ensemble varié de déficits de l'immunité innée et adaptative, mais également une ostéopétrose légère, un lymphœdème et, plus fréquemment, une dysplasie anhidrotique ectodermique, un faciès dysmorphique et des dents coniques anormales. Cette dernière anomalie est souvent utile pour en faire le diagnostic.

2. Déficits immunitaires primaires de l'immunité adaptative

- a) **Déficits immunitaires primaires cellulaires T.** La dysgénésie réticulaire, un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) rare caractérisé par une lymphopénie T et une agranulocytose, peut

entraîner une surdité neurosensorielle. Le déficit en coronine A est un autre variant de DICS qui peut être associé à des troubles de comportement parce que le gène de la coronine A est situé dans une zone du génome connue pour avoir été déletée chez certains patients ayant cette affection. Le déficit en enzymes du métabolisme des purines (adénosine désaminase et purine nucléoside phosphorylase) provoque non seulement une lymphopénie T profonde, mais aussi une atteinte neurologique, comprenant une dysautonomie et des troubles du développement cognitif d'intensité variable chez de nombreux patients. L'atteinte neurologique peut persister après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Une chondrodysplasie modérée est une manifestation classique dans le déficit en adénosine désaminase (ADA) qui peut aider le médecin à établir un diagnostic définitif.

- b) **Déficits thymiques primaires.** Le syndrome de DiGeorge est une embryopathie complexe causée par une délétion interstitielle hémizygote du chromosome 22, conduisant à de nombreuses anomalies de développement, dont des malformations conotruncales, une hypoparathyroïdie et un syndrome dysmorphique. Bien qu'un déficit profond en cellules T soit rare dans le syndrome de DiGeorge (environ 1 p. 100 des cas), l'absence de diagnostic de cette caractéristique peut entraîner une issue fatale. De même, certaines formes du syndrome CHARGE (*coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness*) associé (mutation du gène *CHD7*) peut aussi entraîner un déficit immunitaire profond en cellules T.
- c) **Déficits immunitaires primaires en cellules T associés aux déficits de flux calcique.** Très récemment, on a identifié des DIP en lymphocytes T rares reliés par un défaut d'entrée des ions calciques dans les lymphocytes T et B après stimulation antigénique. Ces déficits (causés par un déficit en *ORA-1-1* et *STIM*) entraînent aussi une dysplasie anhidrotique ectodermique, des anomalies dentaires et, surtout, une myopathie non progressive caractérisée par une fatigue excessive.
- d) **Défauts de réparation de l'ADN.** Plusieurs anomalies génétiques altèrent les voies de réparation de l'ADN. Beaucoup de ces anomalies débouchent sur des DIP combinées en lymphocytes T et B dans un cadre syndromique de complexité variable. La plus courante de ces anomalies est l'ataxie-télangiectasie (A-T), une maladie autosomique récessive avec une incidence de 1 sur 40 000 naissances vivantes. L'A-T provoque une immunodéficience cellulaire B (taux bas d'IgA, déficit en IgG₂, production faible d'anticorps) qui nécessite souvent un traitement substitutif en immunoglobulines.

L'A-T est associée à une immunodéficience cellulaire T progressive. Comme son nom le suggère, ses caractéristiques typiques sont les télangiectasies et l'ataxie cérébelleuse.

Ces manifestations peuvent ne pas être détectées avant l'âge de 3 à 4 ans. De ce fait, l'A-T devrait être évoquée chez les jeunes enfants présentant ayant un déficit en IgA et des infections problématiques. Le diagnostic est fondé sur une analyse cytogénétique montrant des réarrangements chromosomiques excessifs (qui touchent principalement les chromosomes 7 et 14) dans les lymphocytes. L'A-T est due à une mutation du gène codant la protéine ATM, une kinase qui joue un rôle majeur dans la détection des lésions de l'ADN et l'organisation de réparation de l'ADN (ou mort cellulaire si les lésions sont trop nombreuses) en déclenchant plusieurs voies différentes. Dans l'ensemble, l'A-T est une maladie progressive qui comporte un risque très élevé de lymphome, de leucémie et (à l'âge adulte) de carcinomes. Un variant de l'A-T (de type A-T) est causée par une mutation du gène *MRE11*.

Le syndrome des cassures de Nijmegen (ou Nimègue) (SCN) est une affection moins fréquente qui résulte aussi de l'instabilité chromosomique (et des mêmes anomalies cytogénétiques que dans l'A-T). Il est caractérisé par un déficit immunitaire combiné en lymphocytes T et B avec une transmission autosomique récessive. Les patients ayant un SCN présentent une

microcéphalie et un visage « d'oiseau », mais ils n'ont ni ataxie ni télangiectasie. Le risque de tumeurs malignes est également très élevé. Le SCN résulte d'un déficit en nibrine (NBS1, une protéine associée à MRE11 et Rad50, impliquée dans la détection des lésions de l'ADN) causé par des mutations hypomorphes.

Les formes graves de dyskératose congénitale (également connue sous le nom de syndrome de Hoyeraal-Hreidersson) combinent une immunodéficience progressive qui peut inclure une absence de cellules B et de cellules tueuses naturelles (NK), une insuffisance médullaire progressive, une microcéphalie, un retard de croissance in utero et une maladie intestinale. La maladie peut être liée à l'X ou, plus rarement, de transmission autosomique récessive. Elle est provoquée par la mutation de gènes codant des protéines de maintenance des télomères, dont la dyskérine (DKC1).

Le syndrome de Bloom (déficit en hélicase) associe un syndrome dysmorphique typique avec un retard de croissance, des lésions cutanées et une immunodéficience modérée qui peut également être rencontrée chez certains patients atteints d'anémie de Fanconi.

De rares formes de déficits immunitaires combinés en lymphocytes B et T avec une transmission autosomique récessive sont associées à des syndromes plus complexes avec une microcéphalie, un retard de croissance et un syndrome dysmorphique variable. Ces troubles sont provoqués par des mutations des gènes codant l'ADN ligase 4 et Cernunnos (XLF), tous deux membres de la voie de réparation par jonction des extrémités non homologues d'ADN.

Enfin, le syndrome associant « un déficit immunitaire, une instabilité centromérique et des anomalies faciales » (ICF) est un syndrome complexe syndrome de transmission autosomique récessive qui associe de façon variable une immunodéficience cellulaire T modérée et une immunodéficience cellulaire B plus sévère avec un visage grossier, une atteinte intestinale et un léger retard mental. La présence de jonctions chromosomiques multi-radiales (le plus souvent sur les chromosomes 1, 9 et 16) causées par une méthylation défectueuse de l'ADN est sa caractéristique diagnostique cytogénétique. Le syndrome est le résultat d'un déficit en ADN méthyltransférase DNMT3B.

- e) **Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance (nanisme de Laron) avec déficit immunitaire primaire combiné.** Des mutations dans le gène *STAT5b*, qui code un facteur de transcription impliqué dans la signalisation en aval du récepteur de l'hormone de croissance et de l'interleukine 2 (IL-2) du récepteur, conduisent à une susceptibilité aux infections en raison d'une immunodéficience cellulaire T fonctionnelle partielle associée à des manifestations auto-immunes. Les manifestations auto-immunes résultent probablement d'un déficit de production/activation des cellules T régulatrices.
- f) **Syndrome d'hyperIgE (forme autosomique dominante).** Ce trouble complexe combine des infections cutanées, des manifestations inflammatoires et une susceptibilité aux infections bactériennes et fongiques de la peau et des poumons, souvent compliquées de pneumotocèles, avec des signes caractéristiques syndromiques associant une dysmorphie faciale, un défaut de perte de dents primaires, une hyperlaxité, une scoliose et une ostéoporose. L'élévation des taux sériques d'IgE est typique du syndrome d'hyperIgE. Les déficits récemment signalés dans les réponses effectrices T_H17 expliquent, au moins en partie, la susceptibilité aux infections spécifiques. Cette affection est causée par une mutation hétérozygote (dominante) du gène codant le facteur de transcription *STAT3*, nécessaire à un certain nombre de voies de signalisation en aval des interactions de récepteurs de cytokines/cytokines (notamment pour l'IL-6).
- g) **Déficits immunitaires primaires médullaires.** Le syndrome autosomique récessif « hypoplasie des cartilage et des cheveux (HCC) » (également appelé chondrodysplasie métaphysaire autosomique récessive) est caractérisé par un nanisme membres courts, une dysostose métaphysaire et des cheveux clairsemés, avec un DIP combiné cellulaire T et B d'intensité variable, allant du DICS quasi complet des troubles immunitaires cliniquement non significatifs. Cette affection peut prédisposer à une érythroblastopénie, des manifestations auto-immunes et des tumeurs. Elle est causée par des mutations dans le gène *RMRP* pour un ARN non codant associé au ribosome.

La dysplasie immuno-osseuse de Schimke est une maladie rare de transmission autosomique récessive caractérisée par une immunodéficience cellulaire T et B sévère avec une dysplasie spondyléphysaire, un retard de croissance et des manifestations rénales et vasculaires. Elle est la conséquence de mutations dans le gène *SMARCA1*. La fonction du produit du gène pourrait être en rapport avec la réparation de l'ADN.

- h) La **maladie veino-occlusive avec immunodéficience acquise (syndrome VODI [venooclusive disease with immunodeficiency])** est une affection autosomique récessive rare, principalement identifiée dans les populations originaires du Liban. Il combine une maladie veino-occlusive hépatique sévère avec une immunodéficience cellulaire T habituellement d'intensité modérée et une panhypogammaglobulinémie. Elle est causée par un déficit en protéine nucléaire Sp110.

3. Déficits immunitaires primaires cellulaires B

Une hypogammaglobulinémie peut être associée à des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 18 et le syndrome de Jacobsen (délétion hémizygote d'une partie du bras long du chromosome 11). Un déficit biallélique rare des protéines de réparation des mésappariements PMS2 conduit à un déficit partiel en commutation isotypique des classes d'Ig chez les patients à un risque très élevé de cancer en général, et des carcinomes du côlon et des lymphomes en particulier. Un déficit en transcobalamine perturbe le transport de la vitamine B_{12} et empêche donc l'hématopoïèse. L'hypogammaglobulinémie est facilement corrigée par l'administration de vitamine B_{12} et peut être une manifestation caractéristique de cette affection très rare.

4. Déficits immunitaires primaires affectant les voies de régulation

De nombreuses maladies héréditaires qui conduisent à une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) ont aussi des caractéristiques importantes tant en termes de diagnostic que de pronostic. Trois de ces troubles, le syndrome Griscelli, le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Hermansky-Pudlak de type II se caractérisent par un albinisme partiel et l'apparition de cheveux argentés qui peuvent faciliter le diagnostic. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type II peut aussi être associé à un trouble de la coagulation si l'agrégation plaquettaire est défectueuse. Le syndrome de Chediak-Higashi se caractérise aussi par des anomalies neurologiques progressives à début précoce avec un développement cognitif altéré et des déficiences sensorielles et motrices, aboutissant à une encéphalopathie généralisée. L'encéphalopathie n'est ni prévenue ni arrêtée par la GCSH allogénique, même si la LHH est contrôlée.

5. Déficits immunitaires primaires associés à d'autres maladies

Un certain nombre d'affections peuvent indirectement entraîner des DIP. Par exemple, l'hypercatabolisme chez les patients ayant une maladie de Steinert peut provoquer une hypogammaglobulinémie. La lymphangiectasie intestinale qui comprend à la fois une perte de cellules naïves T et d'immunoglobulines peut exposer le patient à un risque infectieux important. Les syndromes néphritiques graves peuvent entraîner une perte urinaire d'IgG.

Un certain nombre de médicaments, notamment les anti-paludéens, le captopril, la pénicillamine, la phénytoïne et la sulfazaline, peuvent induire hypogammaglobulinémie portant principalement sur les IgA chez des adultes (probablement prédisposés).

On doit également prendre en considération : 1) les maladies qui ne sont pas censées être des DIP mais favorisent la survenue d'infections récurrentes ; 2) les anomalies génétiques du système immunitaire qui mènent à d'autres manifestations cliniques. Un très bon exemple du premier groupe est la mucoviscidose. Malgré un système immunitaire fonctionnellement normal, les patients atteints de mucoviscidose développent des infections bactériennes chroniques des voies respiratoires, notamment la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Cette bactérie peut neutraliser les réponses immunitaires innées et provoquer une inflammation permanente qui facilite par la suite l'infection. Un exemple du deuxième groupe est la protéinose alvéolaire primaire, qui est causée par un défaut de clairance de surfactant par les macrophages alvéolaires. Elle est la conséquence d'une mutation du gène codant la sous-unité α du récepteur du facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages.