

De l'infection au déficit immunitaire (primitif)

DESC maladies infectieuses
Paris, 27 janvier 2011

Yves Hansmann
Service des Maladies Infectieuses et
Tropicales
Strasbourg

Qu'est ce que l'immunité ?



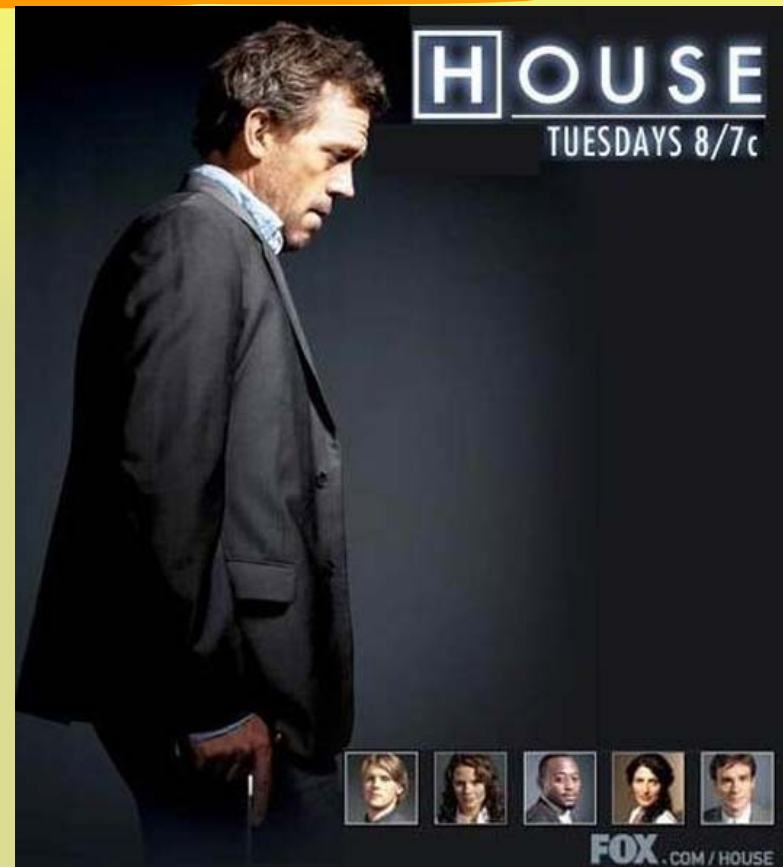
De l'infection au déficit immunitaire primitif

- Déficit immunitaire primitif
 - Déficit acquis
 - Déficit iatrogène
 - Déficit congénital

- Infections
 - Infections opportunistes
 - Infections non opportunistes
- Manifestations non infectieuses
 - maladies auto-immunes

Quelle attitude pour l'infectiologue de base ?

- Quand faut-il suspecter un déficit immunitaire
- Le déficit immunitaire fait partie des diagnostics qu'il faut savoir rechercher
- Domaine en plein essor
- Possibilités thérapeutiques



Quelles sont les situations qui nécessitent une attention particulière ?

- Infections récidivantes
- Infection sévère
- Forme sévère d'une infection habituellement bénigne
- Infection opportuniste chez un patient apparemment immunocompétent
- Granulomatose septique
- Autres
 - maladies auto-immunes
 - retard à la cicatrisation
 - pertes dentaires prématurées
 - diarrhée chronique
 - bronchiectasies inexpliquées

Objectifs

- Connaître les situations qui nécessitent des investigations immunitaires spécialisées
- Quelles sont les investigations nécessaires ?
- Illustration par quelques exemples concrets

Conduite à tenir générale

- CÀT différente selon l'âge
 - Enfants
 - déficits immunitaires précoces profonds (SCID)
 - Adultes
 - peu de données
 - déficit acquis rares hors VIH
 - déficit congénitaux peu connus
 - importance de l'enquête familiale, recherche de consanguinité
 - importance de la documentation microbiologique : orientation en cas d'isolement d'un micro-organisme atypique
 - Sujet âgé...!!!!

Epidémiologie

- Prévalence des déficits immunitaires primitifs 1/10000 environ
- DICV : 1/20000
- probablement plus fréquent
- déficit sélectif en Ig A entre 1/150 et 1/900 selon les populations (symptomatique dans un tiers des cas)



Contexte de découverte du déficit immunitaire

Selon le site infecté : infections respiratoires

- déficit Ig, complément
- syndrome d'hyper IgE (syndrome de Job/Buckley)

- **sinusites**

- très commun
- parfois dans les formes très récidivantes
- déficit en IgG, sous classes IgG, déficit quantitatif ou qualitatif en granulocytes,
- déficit sélectif en Ac avec absence de réponse aux polysaccharides ([SADNI](#))

- **pneumonies**

- mucoviscidose
- maladie des cils immobiles
- myélome, hémoglobinopathie, LLC
- déficit en IgG ou en sous classe d'IgG

SADNI

- Présent chez 8 % des adultes présentant plus de trois épisodes de pneumonie
- Prédilection aux infections respiratoires hautes et basses (sinusites, pneumonies, bronchites, pharyngite)
- Cause de bronchiectasies idiopathiques
- Diagnostic : sérologie pré et post vaccinale
- Possibilité de traitement par Ig IV

Syndrome de Job

- Hyper IgE
- Eczéma, candidose cutanéomuqueuse
- Infections cutanées et pulmonaire récidivantes

Infections that warrant an evaluation of antibody-mediated immunity

| Indications | Number of episodes | | |
|---|--|--------------------|-------------------------------|
| | Allergy/Immunology Clinic LSUHSC, New Orleans | | Jeffrey Modell Foundation* |
| | 2-5 years of age | >5 years of age | Any age |
| Respiratory infections | | | |
| URI treated with antibiotics in last 12 months | ≥4 | ≥2 | |
| Otitis treated with antibiotics (per year) | ≥3• | ≥2 | ≥8 |
| Sinusitis episodes (per year) | ≥2 | ≥1 | ≥2 |
| Chronic, treatment-resistant sinusitis (>1 mo) | ≥1 | ≥1 | |
| Pneumonias (per year) | ≥2 | ≥2 | ≥2 |
| Invasive infections (sepsis, meningitis, osteomyelitis) | ≥2 | ≥2 | ≥2 |
| Severe invasive infections | >1 | >1 | |
| Gastrointestinal infections | | | |
| Chronic diarrhea due to rotavirus, other | ≥1 | ≥1 | |
| Chronic/recurrent Giardia lamblia infection | ≥1 | ≥1 | |
| Antibiotic use | | | |
| Need for preventive antibiotic use | ≥1 | ≥1 | |
| Chronic antibiotic use without effect | | | Longer than 2 months |
| Need for IV antibiotics to clear infection | | | ≥1 |
| Allergy to antibiotics | ≥1 | ≥1 | |

* This information is from the The Jeffrey Modell Foundation Website at <http://www.info4pi.org>

• After placement of ventilation tubes

Adapted from Sorensen, RU, Moore, C. *Peds Clin N A* 2000; 42:1225.

Selon le site infecté

- Bactériémies
 - déficit Ig (DICV)
 - complément (C3)
 - déficit TLR et autres déficit de l'immunité innée
 - déficit en mannan binding lectine
- méningites bactériennes récidivantes
 - déficit en complément (C6, C7, C8)
 - déficit en Ig (DICV)
 - hémoglobinopathies

Déficit en mannose binding lectin

- Protéine proche du complément
- Intervient dans l'immunité naturelle dirigés contre différents micro-organismes
- Diagnostic chez l'enfant ou chez l'adulte
- Associée à
 - Abscès cutanés
 - Cryptosporidioses
 - Pneumonies
 - Méningococcémies

Selon le site infecté

- Gastro-entérites (*Giardia*)
 - déficit Ig, complément
- Infections cutanées (abcès)
 - déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles
 - déficit en mannose-binding lectin
 - Chediak Higashi
 - Déficit en myéloperoxydase (candidoses invasives)
- infections urinaires...

Selon le micro-organisme

- Infections à bactéries encapsulées
 - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* : déficit Ig, complément
 - *N. meningitidis* (C5, C6, C7, C8, properdine)
 - méningococcémie : déficit en mannose-binding lectin
- *Campylobacter*
 - déficit Ig, complément
- *S. aureus*, BGN
 - déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles

Selon la sévérité de l'infection : infections virales

- Infections virales sévères
 - déficit d'adhésion des leucocytes (déficit LFA-1)
- CMV
 - immunité cellulaire
 - syndrome de Good : âge plus tardif que DICV (4ème ou 5ème décennie), lympho B effondrés, hyperlymphocytose CD 8, Associations : thymome bénin, infections des voies respiratoires supérieures, (CMV, candida, HSV)
- EBV
 - immunité cellulaire
 - syndrome de Purtilo (mutation sur un protéine adaptatrice qui intervient dans la stimulation des lymphocytes) : SAM, lymphomes B

Déficit LFA - 1

- Déficit combinant les fonctions lymphocytaires et phagocytaires
- Infections bactériennes ou virales

Selon la sévérité de l'infection : infections virales

- Enterovirus
 - hypogammaglobulinémie
- Herpès
 - immunité cellulaire
 - déficit cellules NK (infections graves)
 - syndrome de Good
 - défauts de la molécule STAT 1 (facteur de transcription de la voie de signalisation de l'interféron γ)

Selon la sévérité de l'infection : infections bactériennes

- Infections bactériennes sévères
 - Anomalies fonctionnelles des polynucléaires (granulomatoses septiques familiales, anomalies des Toll like receptor (TLR) : mutation de TLR-4
- *Mycoplasma*
 - DICV
- *Salmonella*
 - Asplénie
 - Défaut voie de l'IL-12
 - DICV
 - granulomatose septique
- *Staph aureus*
 - hypogammaglobulinémie,
 - syndrome de Job
 - déficit en phagocytose

Déficit de l'immunité innée

- Modification des récepteurs reconnaissant des motifs conservés à la surface des micro-organismes
- Plusieurs types de récepteurs : TLR (Toll like receptors), CLR (C-type lectin receptors), NLR (leucine rich repeat containing receptors), NOD (nucleotide binding oligomerization domain, RIG-1 (Retinoid acid inducible gene I protein).
- Expose principalement aux infections à bactéries et champignons

Infections opportunistes fongiques

- *Candida*, cryptocoque
 - immunité cellulaire
 - syndrome d'hyper IgE (syndrome de Job/ Buckley)
 - Granulomatoses septiques
 - déficit en myéloperoxydase : sensibilité aux candidoses invasives
- Cryptosporidiose
 - déficit en mannose-binding lectin (protéine proche du complément qui intervient dans l'immunité innée)
- Aspergillose invasive
 - granulomatose septique chronique

Autres infections opportunistes

- *Burkholderia cepacia*
 - granulomatose septique chronique
- Mycobactéries...tuberculose
 - immunité cellulaire (CD4)
 - Mycobactéries atypiques
 - anomalies de l'axe interleukine 12, interféron γ
 - Mucoviscidose :
 - Israël : 22,6 % des prélèvements retrouvent des MNT, dont 10% à l'origine d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse<: *M. simiae*, *M. abscessus*, *MAC*
 - Hors VIH : infections à Mycobactéries associées à l'âge, comorbidité diabète, insuffisance rénale ou respiratoire...)
- Nocardioses : déficit acquis
- Pneumocystose
 - immunité cellulaire : DICV, syndrome d'hyper IgM, déficit CD4

Autres syndromes

- granulomatoses chroniques
 - autosomiques récessives
 - granulomatose associée à l'X
- syndrome de Chediak-Higashi
 - déficit en cellules granuleuses : albinisme, thrombopénie, maladies neurologiques, infections récidivantes



Quel bilan ?

Bilan réalisable en routine

- Dosage du complément (CH 50, C3, C4, properdine)
- Dosage pondéral des Ig
- Dosage des sous classes d'Ig G
- Immunophénotypage lymphocytaire
- Lymphocytes T (CD 3, CD4, CD8)
- B (CD19, CD5), Ig de surface
- NK (CD3CD16, CD56)
- Réponse vaccinale
 - Ag T indépendants (type pneumocoque)
 - Ag T dépendants (type toxine tétanique)

Markers commonly used for assessment of lymphocyte subsets by flow cytometry

| Marker name | Cell type | Comment |
|--------------|----------------------|---|
| CD3 | T cells | Expressed on all T cells and no other cell type |
| CD4 | T cell subset | Predominantly helper/inducer T cells |
| CD8 | T cell subset | Predominantly cytotoxic T cells; expressed by up to one- third of natural killer cells |
| CD19 or CD20 | B cells | |
| CD16 | Natural killer cells | Some NK cells may not express CD16 |
| CD56 | Natural killer cells | Expressed on the majority of NK cells |
| CD57 | Natural killer cells | Expressed on the majority of NK cells; combinations of CD16, CD56 and CD57 will more reliably evaluate NK cell number than any marker alone |
| CD45RA | Naive T cells | |
| CD45RO | Memory T cells | |



Quelques exemples...

Illustration de la difficulté de prise en charge et de diagnostic et de l'importance des déficits immunitaires

Une pneumopathie banale ?

- Homme de 65 ans hospitalisé pour une douleur de l'hypochondre droit dans un service de chirurgie
- Radiographie thoracique : pneumopathie sans signe de gravité.
- allergie à la pénicilline
- Avis médical : à l'anamnèse, notion de pneumopathies récidivantes : traitement par ceftriaxone
- Évolution favorable

Infections récidivantes chez un adulte (relativement âgé)

- En fait le patient présente depuis de nombreuses années des sinusites récidivantes et une diarrhée chronique
- Il prend des antibiotiques 5 à 6 fois par an depuis plusieurs années
- certains antibiotiques améliorent les troubles digestifs (macrolides) ainsi que l'ércéfuryl
- Dosage pondéral des Ig : déficit en IgA (indosable), et en Ig G : DICV
- Traitement par IgIV puis SC : ne prend plus d'antibiotiques
- L'âge n'est pas un critère

Une insuffisance respiratoire sur asthme vieilli ?

- **Femme de 62 ans**
- **ATCD d'asthme** : depuis l'âge de 45 ans (plusieurs hospitalisations dont une en réanimation en décembre 1993), corticothérapie par voie générale prolongée
- **infections respiratoires** hautes et basses à répétition (bronchites, sinusites) : plusieurs fois par an, sinusite chronique, pneumopathie en 2000
- **troubles digestifs** : diarrhée de type motrice (bilan digestif avec endoscopie : normal)
- **allergies** multiples : bactrim, hiconcil (amoxicilline), minocycline
- **insuffisance surrénalienne** (suivie Médecine interne) avec hypokaliémie marquée

prise en charge en 2005 (sur idée de la patiente...)

- bilan immunitaire

- déficit modéré en IgG : 6.68 g/l (N : 7.2 - 14.7)
- pas de déficit en IgA ni en IgM
- sous classe des Ig G
 - déficit des IgG1 : 3.52 g/l (N : 4.56 - 8.75)
 - autres sous classes normales
- Phénotypage lymphocytaire normal

Après concertation pluridisciplinaire

- mise en route d'un traitement par Ig IV en mai 2006 (arguments cliniques : épisodes infectieux respiratoires nécessitant traitement par ceftriaxone)
- amélioration significative des épisodes infectieux respiratoire et de l'asthme
- dernière antibiothérapie ceftriaxone en mars 2006
- espacement des cures à 5 semaines : signes d'infection respiratoire avant la cure suivante.
- diminution des bronchodilatateurs, ne prend plus qu'une corticothérapie substitutive par hydrocortisone
- Le dosage pondéral des Ig n'élimine pas toujours un déficit immunitaire
- Intérêt des IgIV dans des situations atypiques ?

...et il y a de moins belles histoires

- 17 ans, ATCD d'infections bronchiques itératives
- Malformation congénitale de la main droite
- Hospitalisée pour une pneumopathie avec septicémie à *H. influenzae*
- Histoire familiale
 - neveu mort d'une méningite à l'âge de 4 ans
 - demi sœur suivie à Necker pour un déficit immunitaire (peu de renseignements en raison de conflits familiaux)
- Consanguinité familiale

- Rehospitalisée 6 mois plus tard pour une pneumonie à *S. pneumoniae*
- Dans les années suivantes plusieurs hospitalisations pour des épisodes infectieux
- Molluscum contagiosum diffus
- Troubles digestifs avec diarrhée chronique
 - prélèvement sans particularité
- Épisodes de bronchites récidivantes, menant à des bronchiectasies

-
- Altération de l'état général
 - syndrome de malabsorption avec carences multiples (diarrhée chronique)
 - insuffisance respiratoire chronique sur bronchiectasie
 - Décompensation respiratoire sur pneumocystose pulmonaire
 - Décès dans un contexte de cachexie
 - ... à l'âge de 23 ans

-
- Biologie : déficit complexe, taux d'Ig normal, baisse des CD4, complément normal
 - N'a pas d'IgIV : Intérêt ?
 - Sœur : greffe de moelle : va mieux !
 - Importance de l'enquête familiale
 - Infections opportunistes chez un patient apparemment immuno-compétent
 - Situations de déficit non identifié : pas de traitement clairement établi

...et il y a de moins belles histoires...même avec IgIV

- Patiente suivie pour un DICV connu et traitée par IgIV depuis plusieurs années
- Hospitalisée pour une septicémie à *Campylobacter* durant une grossesse
- Fausse couche tardive dans les suites du sepsis
- Arthrite de cheville au décours de la bactériémie à *C.* : évolution vers une atteinte destructrice
- Intervention orthopédique : présence de *M. hominis* (PCR)
- Décès dans les suites opératoire par cardiomyopathie aiguë (*Mycoplasma*?), sous antibiothérapie par lévofloxacine et rifampicine

-
- Mme N. 66ans suivie depuis plusieurs années pour infection sur cicatrice de mastectomie avec radiothérapie complémentaire
 - ATCD
 - Myélopathie mal définie (radiothérapie, canal lombaire étroit)
 - Multiples infections urinaires sur auto sondage sur vessie instable et sténose urétrale
 - Plusieurs épisodes de pyélonéphrites
 - Tuberculose à l'âge de 8 ans

-
- Abscès pectoral sur cicatrice
 - Isolement de différentes bactéries
 - *M. fortuitum* en 1995 : traitement antibiotique
 - *S. aureus*
 - Prélèvements polymicrobiens : *B. fragilis*, Streptocoque, *Proteus*
 - Diverses entérobactéries, *Clostridium*
 - Multiples antibiothérapies et actes chirurgicaux de drainage, parage

-
- 2009 : récurrence d'abcès : isolement de *M. fortuitum*
 - Traitement médical d'après l'antibiogramme (cyclines et fluoroquinolones S)
 - Après amélioration transitoire, récurrence
 - intervention de chirurgie plastique avec résection de toute la loge pectorale, et lambeau de couverture
 - présence de *M. fortuitum* sensible uniquement à la ciprofloxacine, tienam et amikacine

-
- Amélioration après chirurgie et antibiothérapie
 - Déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie
 - Mise en route par perfusion d'IgIV
 - Guérison cutanée, et absence d'infection
 - Été 2010 : arrêt des antibiotiques
 - Septembre : infection sur site à *P. aeruginosa* : ablation du PAC
 - Depuis septembre plusieurs épisodes d'infections urinaires avec pyélonéphrites.

Déficit qui restent à identifier ?

- Patiente de 35 ans, sans ATCD
- Syndrome infectieux à point de départ respiratoire haut, avec évolution prolongée (fièvre durant plusieurs semaines)
- Radiographie thoracique : adénopathies médiastinales, confirmées au scanner
- Lymphome ?
- Biopsie chirurgicale : dilatation vasculaire, pas de signes inflammatoires
- Évolution spontanée favorable

- Trois mois plus tard : pneumopathie
- Six mois plus tard : septicémie à *S. pneumoniae*
- Deux mois plus tard : sinusite récidivantes, avec volumineuses adénopathies cervicales

- Bilan biologique
 - syndrome inflammatoire marqué
 - augmentation des IgM
 - Cryoglobulinémie
 - Ac Antiphospholipides
 - anomalies de marquage des cellules NK
- Forme sévère d'une infection habituellement bénigne
- Association avec maladies auto-immunes : déficit acquis de l'adulte ?

CONCLUSION

- Les déficits immunitaires en particulier chez l'adulte sont peu connus
- Leur connaissance est du plus grand intérêt
 - répercussions individuelles (gravité, possibilités thérapeutiques et/ou préventives)
 - répercussion collectives : leur connaissance peut nous contribuer à une meilleure connaissance de défense contre les micro-organismes : relation hôte- micro-organisme
- Savoir reconnaître un déficit immunitaire latent sur les éléments clinique et micro-biologiques
 - ...ce cours arrive trop tôt
 - l'avenir nous en dira plus ?

Autres déficits

- déficit d'adhésion des leucocytes (déficit LFA-1) : dysfonction des cellules lymphocytaires et phagocytaires : infections virales sévères
- déficit en mannose-binding lectin (protéine proche du complément qui intervient dans l'immunité innée) : abcès cutanés, cryptosporidiose, pneumonie, méningococcémie
- syndrome d'hyper IgE (syndrome de Job) : eczéma, candidose cutanée, infections respiratoires
- granulomatoses chroniques en rapport avec certaines maladies
 - autosomiques récessives : déficit en protéine associée au cytochrome p67phox ou p47 phox
 - granulomatose associée à l'X : déficit en gp91-phox
- déficit en myéloperoxydase : sensibilité aux candidoses invasives
- syndrome de Chediak-Higashi : déficit en cellules granuleuses : albinisme, thrombopénie, maladies neurologiques, infections récidivantes

Des bronchiectasie chez une patiente sans antécédents marquants, non tabagique

- 41 ans
- ATCD d'infections respiratoires hautes récidivantes : rhinites purulente, conjonctivite, bronchite
- Radiographie pulmonaire normale pendant de nombreuses années
- Sœur de médecin : décision d'un bilan complémentaire
- Scanner : existence de bronchiectasies avec dyspnée d'effort
- Bilan immunitaire : DICV
- EFR : insuffisance respiratoire mixte modérée
- Amélioration sous IGIV