

Mécanismes généraux des anomalies génétiques du développement du système immunitaire (dont complément).

Les déficits immunitaires héréditaires.

Capucine Picard,

Christian Drouet, Claire Fieschi, Marianne Gougerot Pocidalo, Cyrille Hoarau,

Yves Levy, Béatrice Uring-Lambert

| | |
|--|----|
| I-Introduction | 2 |
| II-Déficits immunitaires cellulaire et combiné | 2 |
| II-1.Déficits immunitaires combinés sévères (DICS) | 2 |
| II-2.Déficits immunitaires combinés | 3 |
| III-Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques | 3 |
| IV-Les déficits immunitaires humoraux | 4 |
| IV-1.Agammaglobulinémie | 4 |
| IV-2.Les syndromes hyper-IgM (HIGM) | 5 |
| IV-3.Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X | 5 |
| IV-4.Le déficit immunitaire commun variable (DICV) | 6 |
| IV-5.Les autres déficits immunitaires humoraux | 7 |
| V-Déficits immunitaires du complément | 7 |
| V-1.Déficits de la voie classique | 7 |
| V-2.Déficits de la voie alterne | 8 |
| V-3.Déficits du complexe d'attaque membranaire du complément | 8 |
| VI-Déficits des cellules phagocytaires | 8 |
| VI-1.Déficits quantitatifs phagocytaires ou neutropénies | 8 |
| VI-2.Défauts phagocytaires qualitatifs | 9 |
| VII-Autres déficits immunitaires innés | 9 |
| VIII-Déficits de l'homéostasie du système immunitaire | 10 |

I-Introduction

Les déficits immunitaires héréditaires (ou primitifs) sont des maladies génétiques rares dont la fréquence est estimée à 1 naissance sur 5000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires décrits avec pour la majorité d'entre eux un gène identifié. Ces déficits sont habituellement classés en fonction du défaut immunologique biologique impliqué: déficits immunitaires combinés qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B), déficits de l'immunité humorale isolés, déficits du complément, déficits des cellules phagocytaires (polynucléaires, monocytes et macrophages) et autres déficits de l'immunité innée. Les déficits immunitaires héréditaires classiques sont responsables d'une prédisposition infectieuse majeure. Cependant, des infections sévères qui étaient considérées autrefois comme idiopathiques ont maintenant une explication génétique. En effet, plusieurs défauts génétiques ont été identifiés comme étant responsables d'une prédisposition infectieuse spécifique à un type de pathogène (spectre étroit). A côté de ces déficits immunitaires prédisposant aux infections, il existe des déficits immunitaires héréditaires qui touchent l'homéostasie du système immunitaire, se caractérisant souvent par des manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires.

II-Déficits immunitaires cellulaire et combiné

Les déficits immunitaires combinés touchent à la fois l'immunité adaptative cellulaire assurée par les lymphocytes T et l'immunité adaptative humorale, avec la sécrétion des immunoglobulines par les lymphocytes B. Ils sont rares, mais ce sont les plus sévères.

II-1.Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

Les déficits immunitaires combinés sévères sont rares avec une fréquence estimée à 1/75000 à 1/100000. Au niveau immunologique, les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère présentent tous une lymphopénie T profonde associée dans certains cas, selon le défaut génétique responsable, à une lymphopénie B ou/et à lymphopénie Natural Killer. Les taux des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) sont bas et les sérologies anti-infectieuses sont négatives. Il existe plus de douze défauts génétiques différents, la majorité sont autosomiques récessifs (par exemple les déficits en adénosine déaminase, en JAK3, en RAG1 ou RAG2 (recombination activating gene)) et un seul est X récessif (gène codant pour la chaîne commune (ou γ c) du récepteur des interleukines (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21).

Quatre mécanismes principaux peuvent être responsables de l'absence de lymphocytes T chez les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère. Ils dépendent du défaut génétique à l'origine de la maladie : 1) soit un excès d'apoptose des lymphocytes et des thymocytes (par exemple en cas de déficit complet en adénosine déaminase), 2) soit un défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des lymphocytes T (par exemple les défauts génétiques de γ c ou de la molécule JAK3), 3) soit un défaut de la

recombinaison VDJ responsable d'une absence de lymphocytes T et B (par exemple déficits en RAG1 ou RAG2), 4) soit un défaut génétique d'une des chaînes du TCR (par exemple le déficit en CD3ε).

Il peut également exister une agénésie thymique qui caractérise le Syndrome de di George. Ces déficits immunitaires sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue dès les premières semaines de vie d'infections récurrentes et sévères, bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes avec un tropisme avant tout respiratoire et digestif. Dans certains cas, ces enfants se présentent avec une BCGite disséminée secondaire à leur vaccination par le BCG (vaccin vivant). Ils peuvent également se présenter avec une érythrodermie, généralement secondaire à la présence de lymphocytes T maternels, on parle alors de réaction du greffon contre l'hôte materno-fœtale. L'ensemble des tissus lymphoïdes est hypoplasique (thymus et ganglions). Le diagnostic des déficits immunitaires combinés sévères doit être le plus précoce possible, en effet chaque infection peut mettre le pronostic vital en jeu.

II-2.Déficits immunitaires combinés

Les déficits immunitaires combinés sont définis par une lymphopénie T moins profonde ou l'absence de lymphopénie T mais avec des fonctions lymphocytaires T prolifératives altérées. Il existe plus de 20 maladies génétiques différentes responsables de déficit immunitaire combiné qui seront recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des explorations immunologiques. Les déficits immunitaires combinés se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux déficits immunitaires combinés sévères. Ils sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue d'infections récurrentes et sévères, bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes avec un tropisme respiratoire et digestif et parfois des manifestations auto-immunes.

III-Déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques

Les déficits immunitaires complexes et/ou syndromiques sont le plus souvent des déficits immunitaires combinés associés à d'autres anomalies conduisant à des signes cliniques anamnestiques ou développementaux. Plus de 15 maladies génétiques différentes entrent dans ce groupe, il ne sera donné ici que 2 exemples.

III-1.Syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich associe chez un garçon (maladie liée à l'X) un eczéma, une thrombopénie avec des plaquettes de petit volume (microplaquettes) et des infections bactériennes et/ou virales répétées. Ce syndrome est hétérogène, il peut se compliquer assez fréquemment de manifestations auto-immunes (cytopénies, vascularites, néphropathies, arthrites, entéropathie, myosite) et parfois d'affections malignes surtout lympho-prolifératives. Ce déficit essentiellement cellulaire est marqué par une lymphopénie T CD8. Le gène

responsable est localisé sur le chromosome X, il s'agit du gène *WASP* (Wiskott Aldrich Syndrome Protein). La protéine codée par ce gène intervient dans la polymérisation de l'actine.

III-2. Ataxie télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie est caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, des télangiectasies (notamment conjonctivales) et un déficit immunitaire cellulaire progressif. Il existe chez les patients une lymphopénie T progressive associée à une baisse des immunoglobulines (IgA, IgG) avec des IgM normales ou augmentées. Un des signes biologiques de cette maladie est l'élévation de l'alpha-foetoprotéine. Cette maladie autosomique récessive est liée à des mutations du gène *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) qui code pour une protéine impliquée dans la réparation d'ADN. L'anomalie de cette protéine confère à la cellule une sensibilité particulière aux radiations ionisantes ce qui explique la susceptibilité accrue aux cancers et aux lymphomes retrouvée chez ces patients. Sur le plan cytogénétique, le caryotype montre généralement des translocations impliquant certaines régions chromosomiques.

IV- Les déficits immunitaires humoraux

Les déficits immunitaires humoraux sont les déficits immunitaires héréditaires les plus fréquents. Ils sont généralement révélés par des infections bactériennes ORL et respiratoires. On entend par déficit humoral primitif une maladie qui ne permet pas une synthèse normale des immunoglobulines en réponse à une infection. Ces patients présentent un défaut de production d'anticorps pouvant aller de l'agammaglobulinémie (lymphopénie B profonde et absence d'immunoglobulines) à un défaut isolé de production d'anticorps anti-polysaccharidiques. Les déficits de l'immunité humorale sont parfois secondaires à une absence de lymphocytes T.

IV-1. Agammaglobulinémie

Il existe cinq formes d'agammaglobulinémie. Les gènes responsables de ces maladies sont tous impliqués dans la différenciation intra-médullaire des lymphocytes B (ontogénie lymphocytaire B). Le plus fréquent (85% des alymphocytoses B) de ces défauts est l'agammaglobulinémie de Bruton (fréquence 1/250000), ou agammaglobulinémie liée à l'X, consécutive à des mutations du gène *BTK* (Bruton Tyrosine Kinase), codant pour une tyrosine kinase. Le gène *BTK* est porté par le chromosome X, les patients atteints sont donc exclusivement des garçons, la maladie est transmise par des mères asymptomatiques. Les quatre autres défauts sont de transmission autosomique récessive (mutations hétérozygotes chez des parents souvent consanguins, patient homozygote muté). Les produits des gènes mutés interviennent dans la formation du pré-BCR (chaîne lourde μ , pseudochaîne légère $\lambda 5$), dans la stabilisation de l'immunoglobuline de membrane (Ig α /CD79a et Ig β /CD79b) ou encore

une protéine (BLNK pour B-Cell Linker Protein) importante pour la fonction de BTK. Les agammaglobulinémies se caractérisent par une quasi-absence de lymphocytes B, une absence d'immunoglobulines et d'anticorps spécifiques (sérologies négatives). Les agammaglobulinémies se manifestent cliniquement dans la première année de vie par des infections bactériennes récurrentes (septicémies, méningites, arthrites, pneumopathies, otites, sinusites) et également par des infections digestives (Giardiases).

IV-2. Les syndromes hyper-IgM (HIGM)

Les syndromes hyper-IgM sont des déficits génétiquement hétérogènes qui se caractérisent par une hypogammaglobulinémie (IgG et IgA) avec des IgM élevées ou normales et une absence de production d'anticorps spécifiques. Des mutations de différents gènes ont été identifiées dans ces syndromes, il s'agit de défauts génétiques de la commutation isotypique. Quatre défauts génétiques différents ont été décrits (une forme liée à l'X et trois autosomiques récessives). Pour deux d'entre eux, les déficits CD40L (X- récessif) et CD40 (autosomique récessif), il s'agit d'un défaut de coopération entre les lymphocytes T et B, lié à une activation incorrecte de la voie CD40 (sur le lymphocyte B)/CD40L (sur le lymphocyte T activé). La particularité des défauts de la voie CD40/CD40L est l'existence, en plus des infections bactériennes en rapport avec le défaut de synthèse d'IgG, d'infections opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, mycobactéries non tuberculeuses, infections virales...). Ce phénotype est lié à l'inactivation de la voie CD40/CD40L sur le couple macrophage/CD40 et lymphocyte T/CD40L. Les autres défauts génétiques responsables de syndrome d'hyper IgM touchent uniquement les lymphocytes B. C'est le cas des défauts génétiques autosomiques récessifs des protéines impliquées dans la cassure de l'ADN nécessaire à la commutation isotypique : *AID* (*activation induced cytidine deaminase*) ou *UNG* (*uracyl DNA glycosylase*). Les patients présentant ces défauts génétiques souffrent d'infections bactériennes récurrentes (septicémies, méningites, arthrites, pneumopathies, otites, sinusites) et dans un tiers des cas ont des signes d'auto-immunité.

IV-3. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP, ou syndrome de Purtilo) est parfois responsable d'une hypogammaglobulinémie. Le phénotype clinique et biologique est assez stéréotypé : vulnérabilité particulière à la primo-infection par le virus d'Epstein Barr (EBV), avec syndrome d'activation macrophagique, attribué à une hyperactivité des lymphocytes T CD8 spécifiques de l'EBV, responsable de l'évolution fatale fréquente de cette primo-infection. Quand l'évolution est favorable, un grand nombre de patients développe une hypogammaglobulinémie symptomatique, et parfois un lymphome à grandes cellules, en rapport avec l'EBV. Chez les sujets masculins, deux maladies génétiques sont responsables de ce tableau clinique : les défauts de SAP (Signalling Lymphocyte Activation Molecular

(SLAM) Associated Protein), codé par *SH2D1A*, et les défauts de *XIAP* (X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein).

IV-4. Le déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le déficit immunitaire commun variable est un groupe hétérogène, dont la prévalence est estimée à 1 cas/30000. Ce déficit immunitaire n'est caractérisé sur le plan moléculaire que chez une minorité de patients/ Ainsi, d'exceptionnelles mutations du gène codant pour ICOS (Inducible T-cell COStimulator), conduisant à l'absence de cette molécule de coactivation du lymphocyte T ont été décrites. De même, des défauts du complexe moléculaire associé au BCR, spécifique du lymphocyte B ont été rapportés (défaut d'expression de CD19 ou de CD81 par mutation génique), conduisant à la présence dans le sang d'une population B anormale dans ses capacités d'activation. Il en résulte un défaut de sécrétion d'immunoglobulines en réponse à l'antigène. Enfin des mutations du gène codant pour TACI (Transmembrane Activator and CAML Interactor), molécule de la surface du lymphocyte B ont été décrites. Cette molécule est impliquée chez la souris dans la survie et la prolifération des lymphocytes B. Des mutations homozygotes ont été décrites chez des patients ayant un déficit immunitaire commun variable. Elles semblent reliées au phénotype clinique. Des mutations hétérozygotes de ce gène ont également été décrites, leur implication dans la genèse du déficit immunitaire commun variable est plus controversée. Elles pourraient ne rendre compte que d'une partie du déficit de l'immunité humorale, et d'autres facteurs (génétiques, environnementaux) seraient responsables du défaut de production d'anticorps.

Les patients présentant un déficit immunitaire commun variable ont des taux bas d'IgG avec un défaut de production d'anticorps spécifiques. Le déficit immunitaire commun variable est défini par une hypogammaglobulinémie globale, avec des IgG < 5g/L, dans la moitié des cas un déficit en IgA complet associé, et un déficit profond en IgM dans 20% des cas. Ces patients ont généralement un nombre normal de lymphocytes B, mais un défaut de cellules B mémoires. Le défaut fonctionnel des cellules T est variable selon les patients, mais le plus souvent modeste. L'âge de révélation du déficit immunitaire commun variable est plus tardif que celui des déficits immunitaires précédemment décrits, généralement après l'adolescence. Dans ces défauts humoraux, les symptômes prédominants sont infectieux, bactériens le plus souvent, et touchent les voies aériennes supérieures et inférieures (sinusites, rhinopharyngites, otites, bronchites et pneumonies), plus rarement le tractus digestif (*Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*). Dans le déficit immunitaire commun variable, un syndrome tumoral (hyperplasie ganglionnaire, splénomégalie) est présent dans 40% des cas, et une maladie auto-immune est trouvée chez 20% des patients.

IV-5. Les autres déficits immunitaires humoraux

Le déficit en sous-classes d'immunoglobulines et en particulier en IgG2 est le plus souvent sans cause génétique connue, à l'exception de quelques patients. Certains individus sont asymptomatiques, mais d'autres présentent des infections virales ou bactériennes des voies respiratoires ou de la sphère ORL. Le déficit isolé en IgA est très fréquent dans la population générale, puisqu'il touche 1 individu sur 600. La majorité de ces individus sont asymptomatiques, mais quelques patients peuvent présenter des infections des voies respiratoires. Ces maladies sont évolutives au cours de la vie, ainsi, un patient ayant un déficit complet en IgA peut évoluer vers un déficit en sous-classes d'IgG puis vers un déficit immunitaire commun variable.

Le défaut de production sélectif en anticorps anti-polysaccharidiques est un déficit immunitaire rare se définissant par une réponse anticorps diminuée aux antigènes polysaccharidiques, alors que la réponse anticorps aux antigènes protéiques est conservée. Les dosages pondéraux des immunoglobulines et des sous-classes sont normaux. Ce déficit immunitaire ne peut être diagnostiqué qu'après l'âge de 2 ans. En effet avant cet âge le système immunitaire des enfants n'est pas capable de répondre aux antigènes polysaccharidiques.

V-Déficits immunitaires du complément

Le complément joue un rôle majeur dans l'immunité innée, par ses trois voies d'activation (classique, alterne et des lectines, cf. livre L2). Ce système agit en coopération avec d'autres acteurs du système immunitaire pour la clairance des complexes immuns, l'augmentation de la phagocytose par les opsonines ou la co-activation lymphocytaire B. Il peut aussi agir seul pour la lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire. En raison des fonctions du complément, certains déficits génétiques confèrent une susceptibilité particulière aux infections aux bactéries encapsulées. Les déficits héréditaires en complément peuvent également s'accompagner de pathologies auto-immunes et le déficit en C1 inhibiteur est responsable de l'angio-œdème héréditaire de type 1.

V-1. Déficits de la voie classique

Les déficits autosomiques récessifs en facteurs C2, C3 ou C4 prédisposent aux infections bactériennes encapsulées : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, et *Neisseria meningitidis*. Ces infections intéressent le plus souvent les voies aériennes supérieures, le poumon et peuvent être à l'origine d'infections invasives (bactériémie et méningites). Les déficits en complément peuvent également s'accompagner d'autres pathologies. Par exemple, le lupus érythémateux systémique est souvent associé à des déficits en C1 ou C4, et la glomérulonéphrite membrano-proliférative à des déficits en C3.

V-2.Déficits de la voie alterne

Au cours des déficits autosomiques récessifs en facteur H et facteur I, la fréquence des infections à germes encapsulés est élevée : *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria sp* et à *Hemophilus influenzae*. Les patients présentant un déficit en facteur H ont également une susceptibilité à développer des glomérulonéphrites membrano-prolifératives et des syndromes hémolytique et urémique (SHU).

Le déficit en properdine expose à un risque accru d'infections à *Neisseria meningitidis*, causées la plupart du temps par des sérogroupes non communs (W135, X, Y, Z ou non groupables). Il s'agit d'un déficit immunitaire lié à l'X et donc seuls les garçons sont touchés.

V-3.Déficits du complexe d'attaque membranaire du complément

Les déficits autosomiques récessifs des facteurs de la voie terminale du complément (complexe d'attaque membranaire) C5, C6, C7, C8 et C9 exposent essentiellement aux infections à *Neisseria meningitidis*. Les infections à méningocoque chez ces patients se caractérisent par leur survenue à l'adolescence et par leur évolution moins sévère que dans la population générale avec une mortalité moindre mais des récurrences fréquentes (dans la moitié des cas).

VI-Déficits des cellules phagocytaires

La phagocytose est un élément essentiel de l'immunité naturelle (ou innée) qui participe à la défense contre les microorganismes. Cette fonction est assurée par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques. Les anomalies de la phagocytose conduisent à des déficits immunitaires héréditaires qui s'accompagnent d'infections tissulaires récidivantes par des bactéries pyogènes (abcès) et par des champignons (aspergillose).

VI-1.Déficits quantitatifs phagocytaires ou neutropénies

Les neutropénies chroniques congénitales font suite à une insuffisance médullaire (insuffisance de fabrication ou défaut de différenciation des cellules). Les neutropénies congénitales sont soit isolées comme l'agranulocytose de Kostmann (mutation autosomique récessive du gène *HAX1*) ou syndromique, comme dans le syndrome de Shwachman-Diamond (mutation autosomique récessive du gène *SDBS* pour Shwachman-Diamond-Bodian Syndrome), où la neutropénie s'accompagne d'une insuffisance pancréatique et d'anomalies osseuses. D'autres neutropénies congénitales sont associées à des maladies métaboliques comme la glycogénose 1b.

La neutropénie cyclique se traduit par des épisodes de neutropénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent toutes les 3 semaines.

Des mutations autosomiques dominantes du gène *ELA2* qui code pour une élastase sont impliquées dans la majorité des neutropénies tant chronique congénitale que cyclique. Ces

neutropénies chroniques congénitales se traduisent par de la fièvre, ainsi que des infections cutanées (plaies buccales, infections des oreilles) et péri-orificielles (abcès au niveau de la marge anale) généralement à bactéries Gram négatif.

VI-2.Défauts phagocytaires qualitatifs

Les défauts des molécules d'adhésion leucocytaires empêchent les polynucléaires de migrer vers les foyers infectieux. La forme génétique la plus fréquente est due à un défaut autosomique récessif du gène *ITGB2*, qui code pour la molécule CD18, la sous-unité $\beta 2$ des intégrines CD11/CD18 (LFA1), CD11B/CD18 (CR3, récepteur du C3b) et CD11c/CD18. Les enfants atteints présentent un retard à la chute du cordon ombilical et des infections récidivantes bactériennes et fongiques sans pus. Dans le sang, on retrouve une hyperleucocytose importante.

La granulomatose septique chronique est due à une anomalie des cellules phagocytaires qui ne peuvent produire les dérivés de l'oxygène nécessaires pour détruire les agents pathogènes phagocytés. Ce défaut de l'explosion oxydative phagocytaire est relié à une anomalie fonctionnelle de la NADPH oxydase. La fréquence de la maladie est faible (1/200000) avec une transmission de la maladie liée à l'X ou autosomique récessive selon les sous-unités de la NADPH oxydase dont les gènes sont affectés. Ce déficit immunitaire se traduit chez les patients par des infections tissulaires et cutanées bactériennes (staphylocoques et entérobactéries) ou fongiques (aspergillose).

Le syndrome de Chediak-Higashi, est une maladie rare, de transmission autosomique récessive qui associe un albinisme partiel, une sensibilité aux infections bactériennes pyogènes et des poussées inflammatoires. Il est dû à un défaut du gène *LYST* qui a un rôle dans le trafic des granules lysosomiaux. Cette maladie est responsable de la formation de lysosomes géants dans toutes les cellules, et en particulier au niveau des leucocytes. Ces derniers sont reconnaissables à leurs inclusions cytoplasmiques azurophiles. Les polynucléaires présentent un déficit du chimiotactisme, de la dégranulation et un défaut de production de myéloperoxydase.

Le déficit en myéloperoxydase représente le plus fréquent des déficits congénitaux touchant les polynucléaires (1/2000 à 1/4000). Paradoxalement les patients souffrent peu ou pas d'infections sévères.

Dans le déficit en G6PD les leucocytes ont un déficit de leur fonction de bactéricidie et les malades présentent une sensibilité aux infections bactériennes.

VII-Autres déficits immunitaires innés

Le syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes résulte d'un défaut de l'axe IL-12/Interféron (IFN) gamma. Les cellules phagocytaires produisent l'IL-12 et

les lymphocytes T et NK produisent l'IFN γ . Ce syndrome est hétérogène cliniquement, histologiquement et génétiquement. L'expression clinique est de gravité variable selon le défaut identifié. Il se traduit par des infections ganglionnaires ou disséminées à BCG ou/et à mycobactéries atypiques habituellement non pathogènes (exemple *M. avium*). La description de ces défauts génétiques souligne le rôle primordial de cet axe IL-12/IFN γ dans l'immunité anti-mycobactérienne.

Les défauts génétiques autosomiques récessifs en IRAK-4 et en MyD88 se compliquent d'infections bactériennes sévères et récurrentes (méningites, sepsis, abcès profond ou arthrites). IRAK-4 et MyD88 interviennent dans la signalisation des Toll-like récepteurs (TLRs), de l'IL-1R et de IL-18R (récepteurs de cytokines pro-inflammatoires). Ces défauts génétiques sont responsables d'un déficit des voies pro-inflammatoires.

VIII-Déficits de l'homéostasie du système immunitaire

Ces déficits immunitaires touchent des gènes importants dans les mécanismes de régulation du système immunitaire. Ils peuvent se caractériser au niveau clinique par la survenue de syndromes d'activation lympho-histiocytaire, de manifestations auto-inflammatoires, auto-immunes, de lympho-proliférations ou bien de néoplasies. Plus de 20 maladies génétiques différentes entrent dans ce groupe, il ne sera donné ici que 2 exemples.

VIII-1.Le déficit en Foxp3 ou IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome.

Ce déficit immunitaire héréditaire associe chez un garçon (maladie liée à l'X) un eczéma et des manifestations d'auto-immunité importantes, sévères et précoces (entéropathie, diabète, thyroïdite et cytopénie) avec des auto-anticorps. Les patients ont des mutations hémizygotés dans le gène *FOXP3*. Ce gène code pour un facteur de transcription qui est exprimé dans les lymphocytes T régulateurs (CD4+CD25+Foxp3+). Ces patients n'ont donc pas de lymphocytes T régulateurs fonctionnels.

VIII-2.Le syndrome d'APECED ou APS-1

Ce syndrome (Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy) ou autoimmunité polyendocrinienne de type 1 (APS-1) se caractérise par une candidose cutanéomuqueuse, une atteinte polyendocrinienne auto-immune (insuffisances surrénale, ovarienne, parathyroïdienne) et parfois d'autres manifestations (vitiligo, alopecie, hypoplasie de l'émail). C'est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène *AIRE* (Autoimmune REgulator). AIRE est un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression thymique des antigènes du soi qui permet de sélectionner et de détruire au niveau thymique les lymphocytes T auto-réactifs. Les patients ayant un déficit en AIRE ont donc de nombreux lymphocytes T circulants auto-

réactifs. Récemment, il a été démontré que la prédisposition aux infections à *Candida* était aussi une manifestation auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des cytokines importantes dans l'immunité muqueuse IL-17A, IL-17F et IL-22.

A retenir

- Les déficits immunitaires héréditaires se caractérisent par la survenue d'infections sévères, récurrentes et/ou inhabituelles.
- Les patients atteints de déficits immunitaires combinés ont une susceptibilité infectieuse avec un spectre large (bactériennes, fongiques, virales, parasitaires et en particulier aux germes opportunistes).
- Les déficits de l'immunité humorale et du complément induisent une susceptibilité à développer des infections bactériennes, en particulier encapsulées.
- Les patients atteints de déficits immunitaires phagocytaires sont susceptibles de développer des infections bactériennes pyogènes et fongiques tissulaires.
- Les patients atteints d'autres déficits de l'immunité innée ont une susceptibilité infectieuse avec un spectre étroit.
- Les déficits immunitaires de l'homéostasie se caractérisent par la présence de manifestations auto-inflammatoires ou auto-immunes, de lympho-proliférations, de syndromes d'activation lympho-histiocytaire ou de néoplasies.