

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 28 mars 2017

Hôpital cantonal de Genève

Infections inhabituelles : quand faut-il suspecter une immunodéficience primaire ?

Prof. K.H. Krause

Encore un sujet austère...

Les immunodéficiences primaires sont celles qui surviennent à la suite d'une mutation génétique...

Exemple d'un homme de 42 ans qui développe une toux dont l'image thoracique est compatible avec une sarcoïdose, qui reçoit de la prednisone dans un 1^{er} temps, mais qui s'aggravant va avoir une bronchoscopie et des biopsies montrant des granulomes non nécrosants avec des *Aspergillus fumigatus* à la coloration ad hoc...

La question est... « faut-il tester la fonction des neutrophiles dans ce cas ? » et la réponse est « ...oui ! ».

La maladie granulomateuse chronique ou CGD (chronic granulomatous disease) est une maladie où le neutrophile, suite à une déficience en NADPoxydase, n'arrive pas à fabriquer des superoxydes afin de tuer certains pathogènes.

Il y a une CGD liée au chromosome X (60% des cas) et 5 autres types autosomaux (non liés à l'X).

Les CGD liés au X sont toujours trouvés en pédiatrie chez des enfants, cependant les déficits autosomaux sont moins graves et 10% d'entre eux sont découverts à l'âge adulte après 25 ans.

Effectivement, les neutrophiles du patient n'arrivent pas à synthétiser les superoxydes et il a bel et bien une CGD autosomale...

Il va recevoir une prophylaxie antibactérienne et antifongique...si j'ai bien compris...à vie !

Nous voilà introduit aux immunodéficiences primaires dont il existe au moins 300 types différents, et dont le nombre augmente chaque année...

L'incidence c'est 10/100'000 personnes/ année, et la prévalence c'est 0.1%...ce qui fait 7'000 en Suisse et 500 à Genève...

Avant 2009, on ne les diagnostiquait que chez les enfants, mais depuis...les diagnostics chez les adultes deviennent de plus en plus fréquents, sans doute parce que l'on commence à y penser de plus en plus...

Il y a des déficiences concernant les anticorps (Ac) donc le lymphocyte B, des déficiences qui combinent des dysfonctions des lymphocytes B et T, et des déficiences phagocytaires des neutrophiles...rares et dramatiques...

La classification des immunodéficiences primaires comprend :

1. les immunodéficiences combinées B et T
2. les déficiences d'Ac (B seules)
3. la déficience phagocytaire congénitale (neutrophiles, monocytes, macrophages)
4. la déficience de l'immunité intrinsèque et innée (qui est un peu un fourre-tout)
5. la déficience du complément (déficience hépatique de la synthèse du complément)

Chaque déficience a ses manifestations caractéristiques...p.ex...pour :

1. les infections virales, les maladies lymphoprolifératives à EBV (Ebstein Barr Virus), les infections opportunistes, les candidoses mucocutanées...un peu comme le HIV...
2. les infections à bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque), les infections virales sévères et récurrentes, les méningoencéphalites à entérovirus
3. les infections bactériennes sévères, les infections fongiques, les paradontites...
4. 9 groupes d'immunodéficiences diverses dont on reparlera plus tard...
5. les infections aux bactéries encapsulées...p.ex. N. meningitidis.

Un autre cas, tiré de la littérature (Identification of a novel mutation in MAGT1 and progressive multifocal leucoencephalopathy in a 58-year-old man with XMEN disease. Dhalla F, J Clin Immunol. 2015 Feb;35(2):112-8.) est celui d'un homme de 52 ans chez lequel une déficience en immunoglobulines (Ig) est connue pour laquelle il reçoit des Ig iv et qui développe une infection à EBV (charge virale de 10^4 copies/ml) avec une maladie lymphoproliférative.

Il reçoit du Rituximab (antiCD20 donc anti Lymphocyte B), a une bonne réponse au niveau de la maladie lymphoproliférative mais développe une pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PcP).

A 57 ans, il développe un lymphome à grandes cellules B (charge virale EBV 10^6 copies/ml)...reçoit un cycle de chimiothérapie suivi de nouveau de Rituximab...Il décline rapidement...L'IRM cérébrale montre une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)...et il décède.

Le neveu du patient a 13 ans et il va développer aussi une maladie lymphoproliférative à EBV...

On suspecte une immunodéficience familiale primaire...et effectivement, il s'agit d'une maladie XMEN pour X linked immunodeficiency with Magnesium deficit, Epstein Barr Virus Infection and Neoplasia...

XMEN disease is a rare [genetic disorder](#) of the [immune system](#) that illustrates the role of [Mg²⁺](#) in [cell signaling](#). XMEN stands for "X-linked [immunodeficiency](#) with magnesium defect, [Epstein-Barr virus](#) (EBV) infection, and [neoplasia](#)." It is characterized by CD4 [lymphopenia](#), severe chronic viral infections, and defective T-lymphocyte activation.

(Wiki)

Un mot encore sur les SCID /Severe combined immunodeficiencies...auquel je n'ai pas compris grand-chose sinon que de nombreux gènes peuvent être impliqués...et qu'il ne faut pas forcément se fier au nombre de lymphocytes circulants...

Severe combined immunodeficiency, SCID, also known as **alymphocytosis, Glanzmann–Riniker syndrome, severe mixed immunodeficiency syndrome,** and **thymic alymphoplasia,**^[1] is a rare [genetic disorder](#) characterized by the disturbed development of functional [T cells](#) and [B cells](#) caused by numerous genetic mutations that result in heterogeneous clinical presentations (Wiki)

Un mot sur les dysfonctions phagocytaires, qui sont parfois cycliques...(neutropénie congénitale, déficience de mobilisation des phagocytes, déficience en production de peroxydes...)

Un mot encore sur le groupe 4...fourre-tout où l'on trouve :

- l'épidermolyse verruciforme
- la prédisposition aux maladies virales sévères
- la susceptibilité à l'encéphalite herpétique
- la prédisposition aux maladies fongiques invasives
- la candidose mucocutanée chronique
- les déficiences dans les voies TLR (Toll Like Receptor)
- la susceptibilité à la trypanosomiase

Le Prof Krause essaie de nous convaincre de l'utilité de diagnostiquer de tels cas...car il y a des traitements :

- pour les déficits en Ig...il y a les Ig iv
- pour les déficits en complément...il y a les vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque
- pour les maladies granulomateuses, il y a la prophylaxie antibactérienne et antifongique
- pour la maladie XMEN il semble que de hautes doses de magnésium puisse aider...
- et il y a toujours la transplantation de cellules souches...les transplantations allogéniques sont associées à une morbi/mortalité trop élevée ; mais la transplantation de moelle autologue après correction génique des cellules souches du patient est possible...ça s'appelle STRIMVELIS...ça coûte plus de 500'000frs et ça n'est pas remboursé par les caisses...

On retiendra donc que :

- les immunodéficiences primaires ne sont pas si rares que ça (prévalence 0.1%)
- qu'elles sont classées en 5 grandes entités
- qu'il faut y penser lorsqu'il y a plus de 4 infections traitées par antibiotiques par an, lorsqu'il y a des rechutes inexplicables, lorsqu'il y a des pathogènes inhabituels, lorsqu'il y a des diarrhées persistantes, ou un muguet chronique...
- qu'il vaut la peine de les identifier car il y a des traitements, ou du moins des précautions qui peuvent être prises...

Si vous avez lu jusqu'à là, vous êtes un héros et vous méritez au moins...un café...



et si vous êtes un héros, moi qui ai remis la compresse pour faire le compte rendu...



ou alors je suis super maso...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch