

## Déficit immunitaire

Auteurs : Aude Marie-Cardine, Serge Jacquot

- *Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.*
- *Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable.*

↳ **Éléments en lien** : **208** : hémogramme, **51** : retard de croissance, **187** : fièvre chez un immunodéprimé, **165** : infection à VIH, **272** : splénomégalie, **147** : otites, **145** : infections nasosinusiennes, **151** : infections broncho-pulmonaires, **152** : infections cutanéomuqueuses, **172** : diarrhées infectieuses, **216** : adénopathies, **273** : hépatomégalie, **164** : infection à herpès.

**(1)** Un déficit immunitaire peut être suspecté chez l'adulte et chez l'enfant devant des infections inhabituelles ou inhabituellement sévères, répétées, prolongées, des manifestations d'auto-immunité ou des anomalies biologiques découvertes lors d'un bilan de routine. Certains déficits immunitaires peuvent rester un temps asymptomatiques.

**(2)** Les ATCD et le contexte peuvent orienter : consanguinité, déficit immunitaire, lymphome, auto-immunité, anomalie ou infections des phanères, risque de VIH. Chez l'enfant s'ajoutent retard de croissance, dysmorphie qui accompagne certaines pathologies congénitales, abcès de la marge anale. Certains traitements ou affections s'accompagnent d'un déficit immunitaire secondaire, par opposition aux déficits primaires : malnutrition, cancer, immunosuppresseurs, certaines biothérapies (anti-TNF...), certains anti-épileptiques, les corticoïdes, chimiothérapie ou radiothérapie, les pertes de protéines touchant les immunoglobulines (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, brûlures sévères), certaines maladies métaboliques sévères (urémie, hépatopathies...).

**(3)** Des infections d'une sévérité inhabituelle ou à germes opportunistes sont évocatrices, de même qu'une infection systémique lors d'une vaccination par vaccin vivant atténué (BCG, polio, rougeole...). Citons les infections sévères à germes encapsulés : *Haemophilus b*, pneumocoque, méningocoque, mais aussi cellulites, abcès, folliculites...

**(4)** La répétition ou la persistance d'infections plus banales est aussi à prendre en compte, à interpréter selon l'âge (les otites sont banales chez le jeune enfant) : otites, sinusites, pneumopathies, bronchites chroniques avec dilatation des bronches.

**(5)** Dans ces cas un bilan biologique de débrouillage pourra précéder une exploration plus fine, de nombreuses composantes de l'immunité pouvant être en cause (par exemple aussi bien neutropénie qu'anomalies de la fonction du polynucléaire, lymphopénie, hypogammaglobulinémie, anomalie du complément, défaut de régulation, anomalie des récepteurs aux antigènes, anomalies du macrophage). Plus de 250 déficits immunitaires héréditaires différents ont été décrits dont certains s'accompagnent d'un bilan de base normal. L'interprétation du bilan doit tenir compte des normes pour l'âge (hémogramme, immunoglobuline chez l'enfant, IgG d'origine maternelle les premiers mois). Le bilan de base ou de dépistage étant négatif, les investigations doivent donc être poussées en cas de contexte clinique évocateur (chimiotaxisme et phagocytose des polynucléaires en cas d'infection tissulaire, complément et sous-classes d'immunoglobulines, recherche d'aspénie en cas de sepsis, méningites). Les manifestations cliniques sont différentes selon le mécanisme impliqué : immunité cellulaire ou humorale, lymphopénie ou neutropénie... Le bilan peut donc être orienté par la clinique et la biologie de première ligne.

**(6)** La définition du déficit immunitaire commun variable a été établie par le registre européen des déficits immunitaires primitifs. Il inclut :

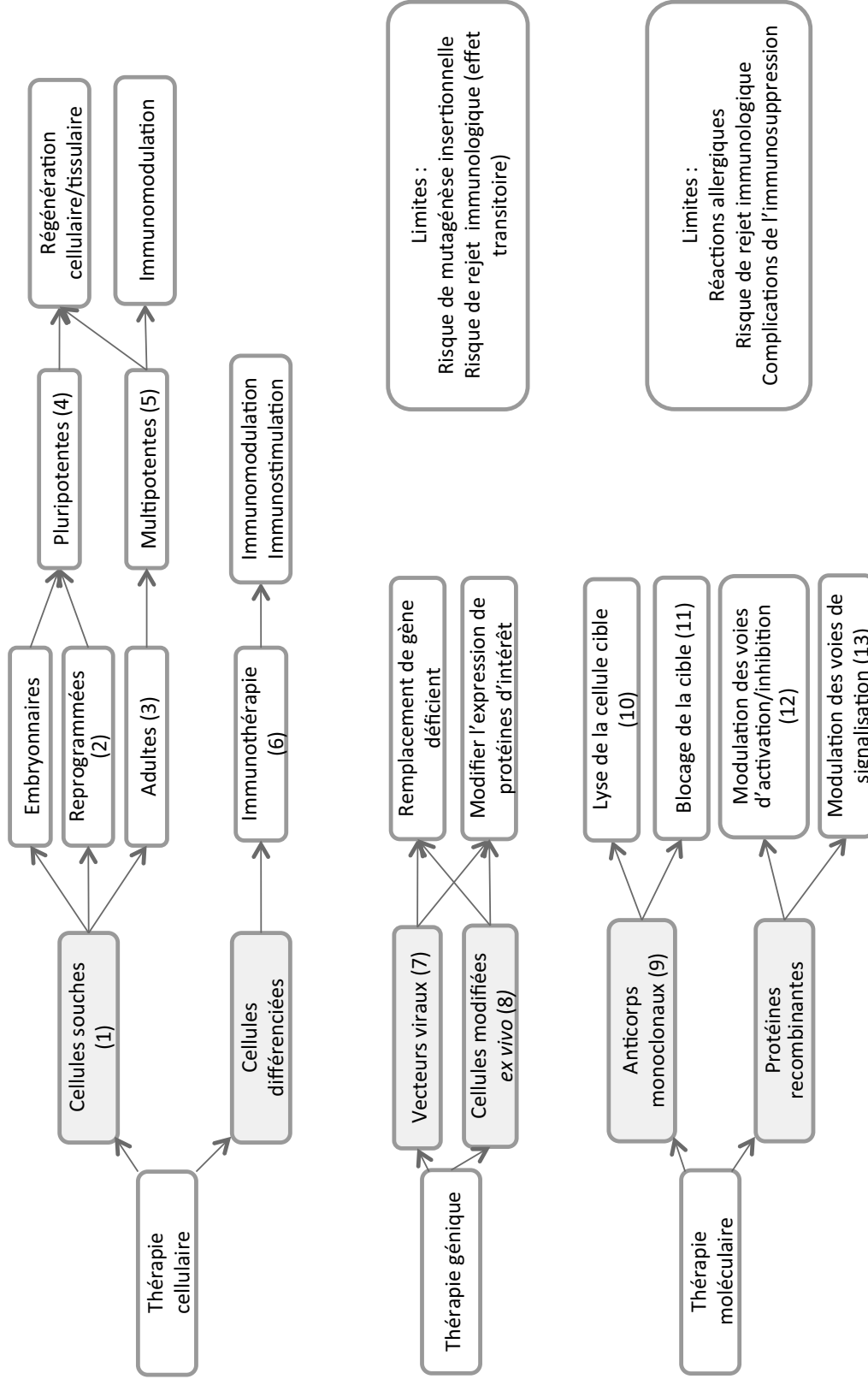
- au moins un des critères suivants : susceptibilité aux infections, manifestations auto-immunes, lymphoprolifération polyclonale inexpliquée, ATCD familial d'hypogammaglobulinémie
- Et une diminution marquée des IgG et IgM
- ET au moins un des critères suivants : réponse vaccinale faible (et/ou absence d'isohémagglutinines), diminution modérée des lymphocytes B mémoire switchés (< 70% de la valeur normale pour l'âge)
- ET exclusion des étiologies des hypogammaglobulinémies secondaires
- ET diagnostic posé après l'âge de 4 ans
- ET absence de déficit en lymphocytes T

Cette pathologie a un sex-ratio de 1 et touche une personne sur 30000, elle se manifeste le plus souvent dans la deuxième ou 3<sup>e</sup> décennie.

### Références :

- CEREDIH : <https://ceredih.fr>
- ESID : <http://esid.org>
- Pas à pas : évoquer et diagnostiquer un déficit immunitaire chez l'enfant : <http://pap-pediatrie.com/>

UE 7, item 198. Biothérapies et thérapies ciblées



# Biothérapies et thérapies ciblées

Auteur : Olivier Boyer, Jérémie Martinet.

- *Connaitre les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées.*
- *Connaitre les principes des thérapies cellulaires et géniques.*
- *Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies.*
- *Connaitre les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées.*
- *Argumenter les principes de prescription et de surveillance.*

↳ **Éléments en lien** : 43 : maladies génétiques, 291 : traitement des cancers, 279 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, 185 : déficits immunitaires, 314 : leucémie myéloïde chronique...

Les biothérapies et thérapies ciblées regroupent un ensemble hétérogène de thérapeutiques innovantes dont certaines sont encore en développement. Ces thérapeutiques sont classées par les autorités européennes parmi les médicaments de thérapie innovante (MTI).

- (1) Les cellules souches peuvent s'auto-renouveler et se différencier en plusieurs types cellulaires en fonction de leur origine.
- (2) Les cellules souches reprogrammées (*inductible pluripotent stem cells* ou iPSC) sont issues de cellules adultes (fibroblastes en général) qui possèdent, après reprogrammation génétique, les mêmes caractéristiques que des cellules souches embryonnaires.
- (3) Les cellules souches adultes correspondent par exemple aux cellules souches hématopoïétiques utilisées dans les greffes de moelle ou aux cellules souches mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse, le tissu adipeux, la gelée de

Wharton et la pulpe dentaire, capables de se différencier en plusieurs types cellulaires et d'inclure une immunomodulation.

(4) Les cellules souches pluripotentes sont des cellules capables de reconstituer des tissus des trois feuillets embryonnaires mais pas un organisme entier en raison de leur incapacité à produire les annexes embryonnaires.

(5) Les cellules souches multipotentes sont des cellules capables de reconstituer plusieurs types cellulaires dans une certaine voie de différenciation (exemple : cellules souches hématopoïétique donnant les lignées érythroïdes, myéloïdes, lymphoïdes...).

(6) On retrouve parmi les immunothérapies cellulaires l'injection de lymphocytes T autologues anti-tumoraux, de lymphocytes du donneur au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques, ou de cellules dendritiques utilisées comme vaccins cellulaires dans les cancers ou les infections chroniques.

(7) Plusieurs vecteurs viraux sont utilisés en thérapeutique humaine. Les vecteurs les plus utilisés sont dérivés des *adeno-associated virus* (AAV) et ont un tropisme tissulaire qui dépend du type d'AAV utilisé. Les vecteurs dérivés des lentivirus sont également utilisés pour modifier le génome des cellules hématopoïétiques principalement.

(8) Utilisé pour le traitement par exemple des patients déficients en ADA (adénosine désaminase) par injection de cellules souches autologues modifiées *ex vivo* pour corriger le déficit. Utilisé aussi pour traiter les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (X-SCID) par injection de cellules souches autologues modi-

fiées génétiquement par un vecteur d'origine onco-rétrovirale contenant le gène de la protéine déficiente.

(9) Les anticorps monoclonaux, d'origine murine, sont principalement utilisés dans le traitement des pathologies tumorales ou auto-immunes/inflammatoires. Ils peuvent être recombinants (anticorps chimériques ou humanisés).

(10) La reconnaissance de la cellule cible peut entraîner l'activation de deux mécanismes : l'activation du complément et l'activation des cellules cytotoxiques de l'immunité (mécanisme ADCC) comme les cellules NK ou la phagocytose par les macrophages. Exemple : mécanisme d'action du Rituximab (anticorps anti-CD20).

(11) La liaison entre la cible et l'anticorps thérapeutique bloque son action. Exemples : Anti-TNF $\alpha$ , anti-CTLA4.

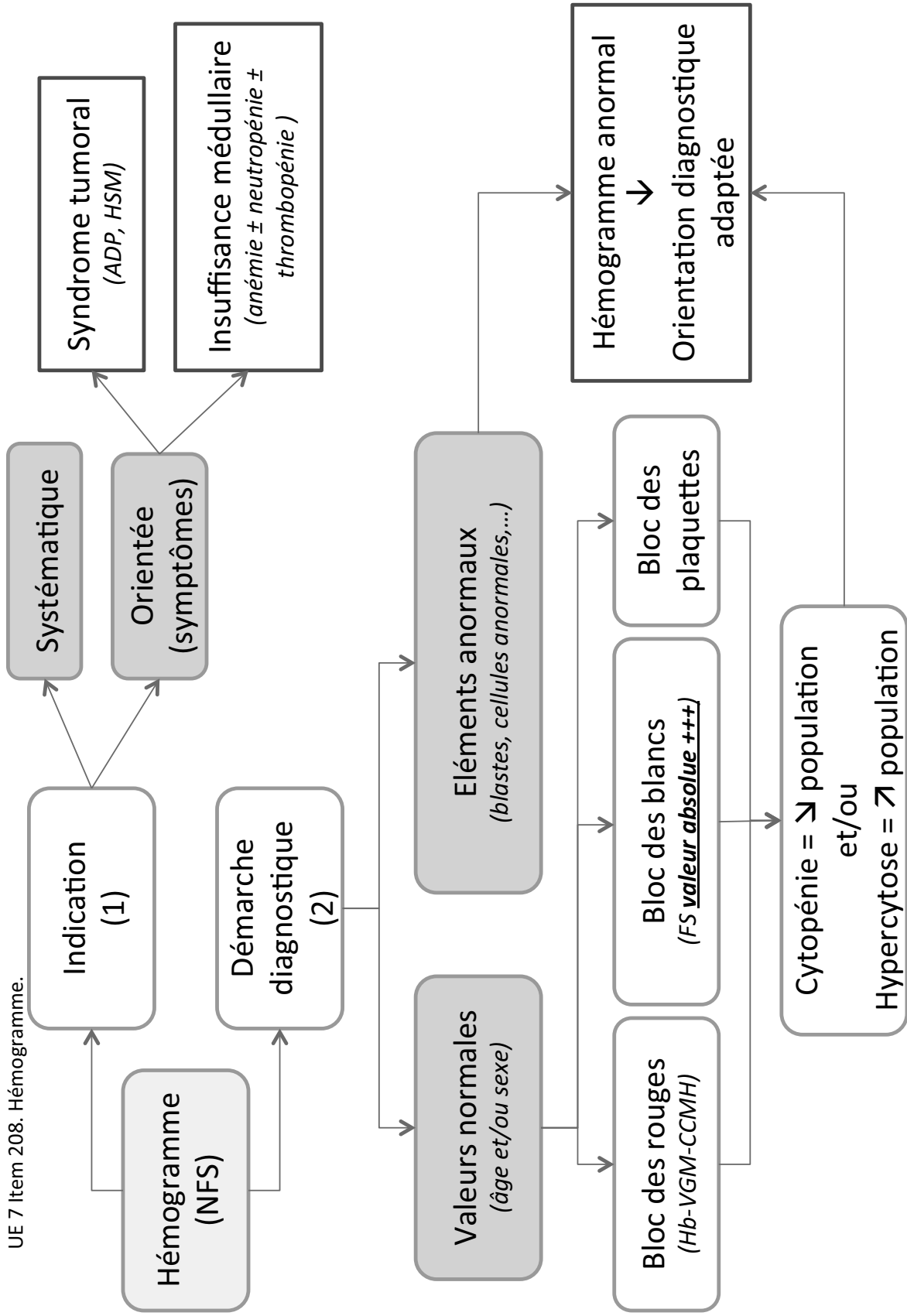
(12) Protéines recombinantes capables de stimuler les voies d'activation ou d'inhiber les cellules immunitaires, utilisées pour le traitement des maladies infectieuses, tumorales ou auto-immunes/inflammatoires. Exemples : protéine de fusion humanisée CTLA-4 Ig, Interleukine-2, Interféron-alpha.

(13) Petites molécules capables de bloquer des voies de signalisation associées aux cancers telles que les inhibiteurs de tyrosine kinases (Imatinib), traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique.

## Référence :

- *Immunopathologie*, Éditions Elsevier, Collège des enseignants d'immunologie. Paris 2015.

UE 7 Item 208. Hémogramme.



NFS numération formule sanguine, ADP adénopathies, HSM hépatosplénomégalie, Hb hémoglobine, VGM volume globulaire moyen, CCMH concentration corpusculaire moyenne en Hb, FS formule sanguine

# Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation

• *Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.*

↳ **Éléments en lien :** 201 : anémie, 210 : thrombopénie, 211 : purpura, 212 : syndrome hémorragique, 213 : syndrome mononucléosique, 214 : éosinophilie, 214 : pathologies du fer, 215 : adénopathies, 312 : leucémie aiguë, 313 : syndromes myélodysplasiques, 314 : syndromes myéloprolifératifs, 315 : leucémies lymphoïdes chroniques, 273 hépatomégalie et masse abdominale, 272 : splénomégalie...

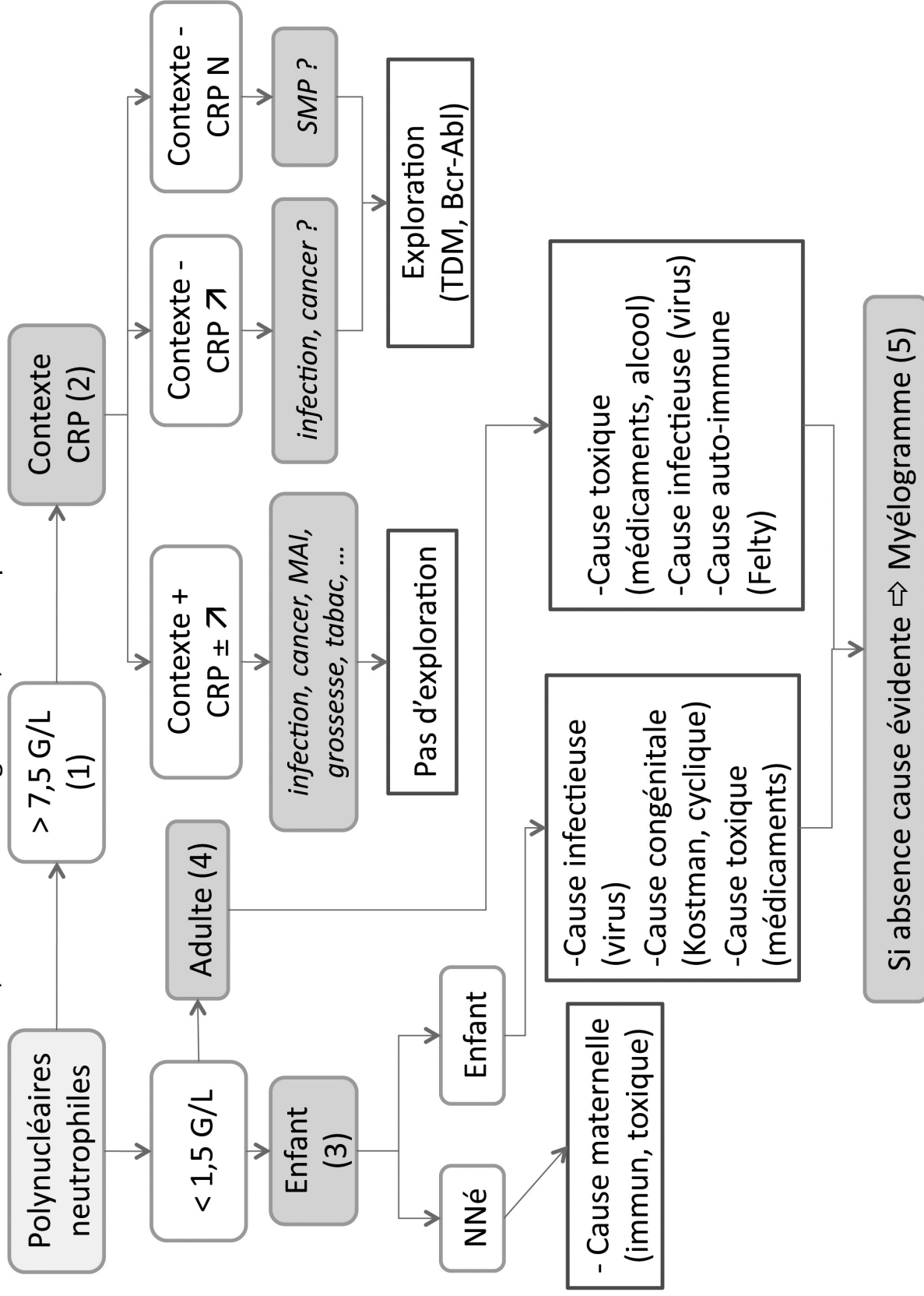
L'hémogramme est la première analyse de la fonction hématopoïétique. C'est une analyse standardisée de réalisation simple qui permet l'identification d'anomalies par excès ou défaut de production des cellules sanguines mais aussi de cellules anormales circulantes.

- (1) Les indications d'un hémogramme sont de 2 types: soit systématique (bilan d'entrée dans un service pour fièvre par exemple) soit orientée par des signes cliniques faisant craindre une hémopathie maligne ou non. Il s'agit principalement des signes cliniques d'insuffisance médullaire (syndrome anémique ± syndrome infectieux ± syndrome hémorragique cutanéomuqueux) et des signes cliniques de syndrome tumoral (adénopathies ± hépatomégalie ± splénomégalie).
- (2) La démarche diagnostique repose alors sur la présence soit d'anomalies quantitatives (valeurs normales) soit qualitatives (cellules anormales circulantes) ou des deux. Une analyse systématique de l'ensemble des paramètres (érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires) permet d'éviter des erreurs d'interprétation et une meilleure classification des anomalies présentes dans le sang du patient.

## Références:

- *Hématologie*. Société Française d'hématologie, Elsevier Masson 2011
- *Hématologie. Le livre de l'interne*. Pr Bruno Varet. Médecine Science Flammarion 2012. 3<sup>e</sup> édition
- Campus d'Hématologie. Société Française d'Hématologie, Université Médicale Virtuelle Francophone
- <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Questions%20ECN-SFH2010.pdf>
- Hematocell. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, Pr Marc Zandecki : <http://hematocell.univ-angers.fr/>

UE7, Item 208. Hémogramme, Neutrophiles.



CRP : protéine C réactive, MAI : maladie auto-immune, SMP : syndrome myéloprolifératif, TDM : tomodynamométrie, Nné : nouveau-né



# Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : neutrophiles

- Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

## Anomalies du nombre de neutrophiles

↳ **Éléments en lien** : 314 syndromes myéloprolifératifs, 212 : leucémie aiguë, 313 : syndromes myélodysplasiques, 322 : iatrogénie.

- (1) Les normes des neutrophiles doivent s'interpréter en fonction de l'âge. Un chiffre de neutrophiles est normal jusqu'à 12 G/L chez le nouveau-né, 5 G/L chez le jeune enfant, 7 G/L au-delà.

- (2) Une neutrophilie s'interprète en fonction du contexte clinique et de la présence d'un éventuel syndrome inflammatoire (CRP). L'absence de contexte clinique évocateur et/ou de syndrome inflammatoire nécessite des explorations plus poussées (TDM, biologie moléculaire) à la recherche d'un cancer profond (syndrome paranéoplasique) ou d'un syndrome myéloprolifératif.

- (3) Une neutropénie de l'enfant s'explique différemment selon son âge. Celle du nouveau-né est le plus souvent liée à une cause maternelle, alors que celle de l'enfant plus âgé est plus hétérogène avec des causes congénitales ou acquises (toxiques, infectieuses).

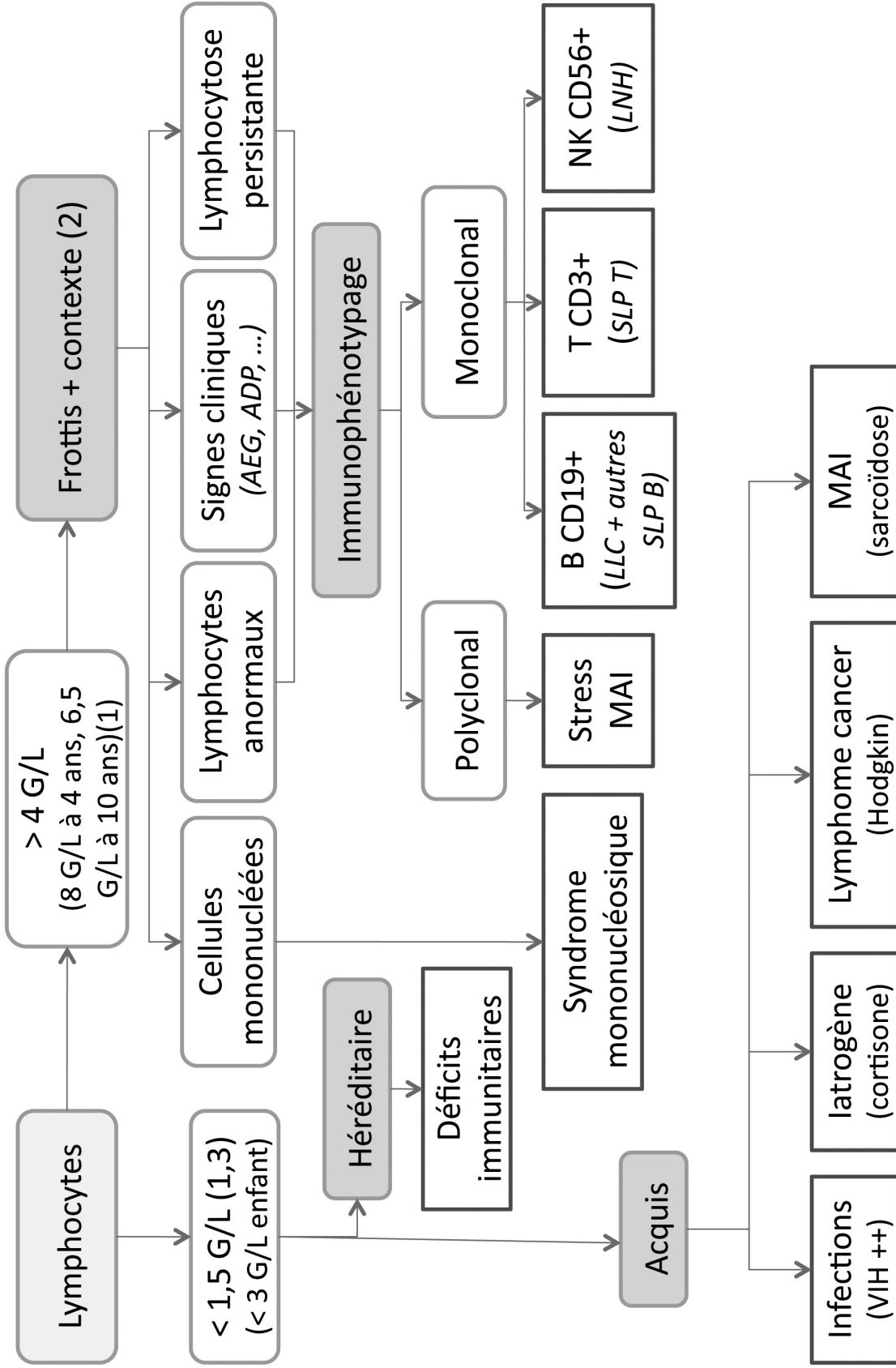
- (4) Quant aux neutropénies de l'adulte, ce sont les causes acquises qui sont à éliminer en priorité (toxiques, infectieuses ou immunes).

- (5) Enfin, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, l'absence d'étiologie évidente doit faire réaliser un myélogramme afin de ne pas méconnaître une éventuelle hémopathie maligne.

### Références :

- *Hématologie*. Société Française d'Hématologie, Elsevier Masson Paris 2011
- *Hématologie. Le livre de l'interne*. Pr Bruno Varet. Médecine Science Flammarion Paris 2012. 3<sup>e</sup> édition
- Campus d'Hématologie. Société Française d'Hématologie, Université Médicale Virtuelle Francophone
- <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Questions%20ECN-SFH2010.pdf>
- Hematocell. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, Pr Marc Zandecki : <http://hematocell.univ-angers.fr/>

UE7, item208. Hémogramme : lymphocytose, lymphopénie.



Abréviations : AEG altération de l'état général, ADP adénopathie, MAI maladie auto-immune, SLP syndrome lymphoprolifératif, LLC leucémie lymphoïde chronique, LNH lymphome non hodgkinien