

Déficits immunitaires primaires : les défauts B lymphocytaires

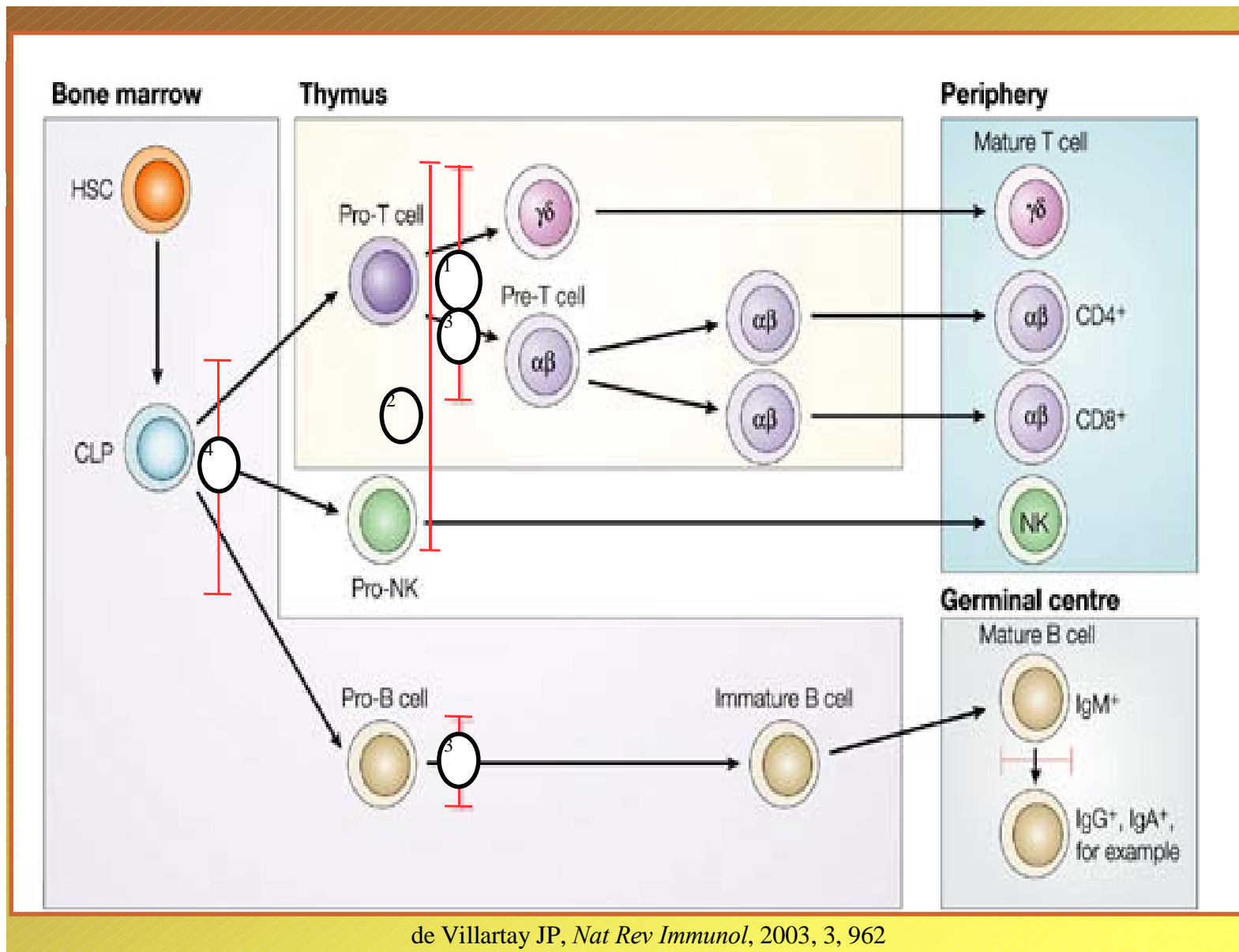
JL Pasquali

Immunologie Clinique

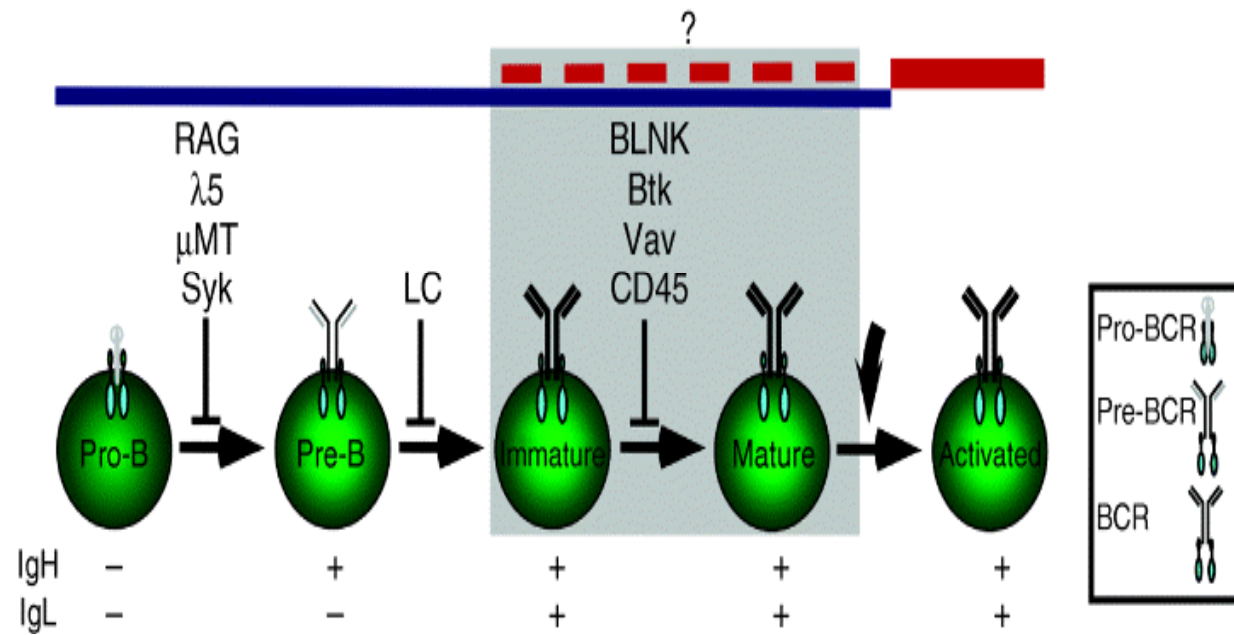
Hopitaux Universitaires de
Strasbourg, Inserm U737

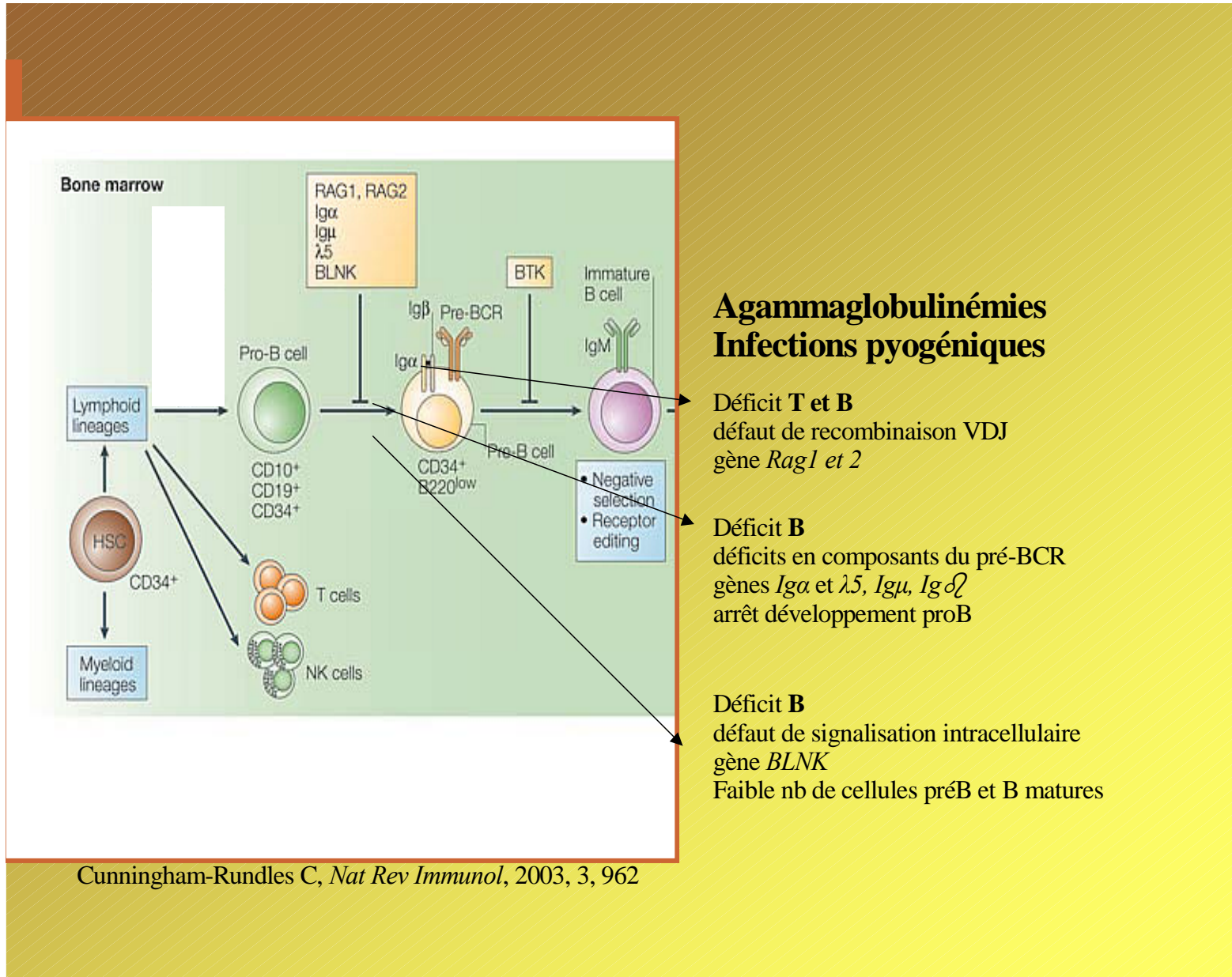
Fréquence

- ✓ SCIDs (Severe combined Immunodeficiencies) - DICS :
1/75000 à 1/100000 naissances
- ✓ Agammaglobulinémie : 1/50000
- ✓ Déficits communs variables (DICV) : 1/10000 à 1/50000
- ✓ Déficit sélectif en IgA : 1/500

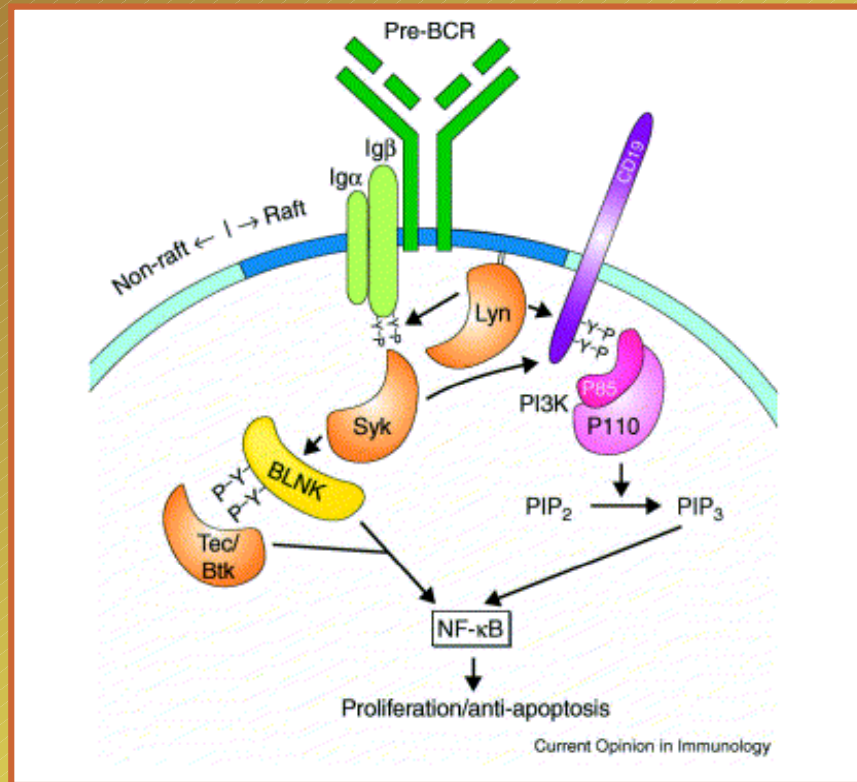


Développement B simplifié



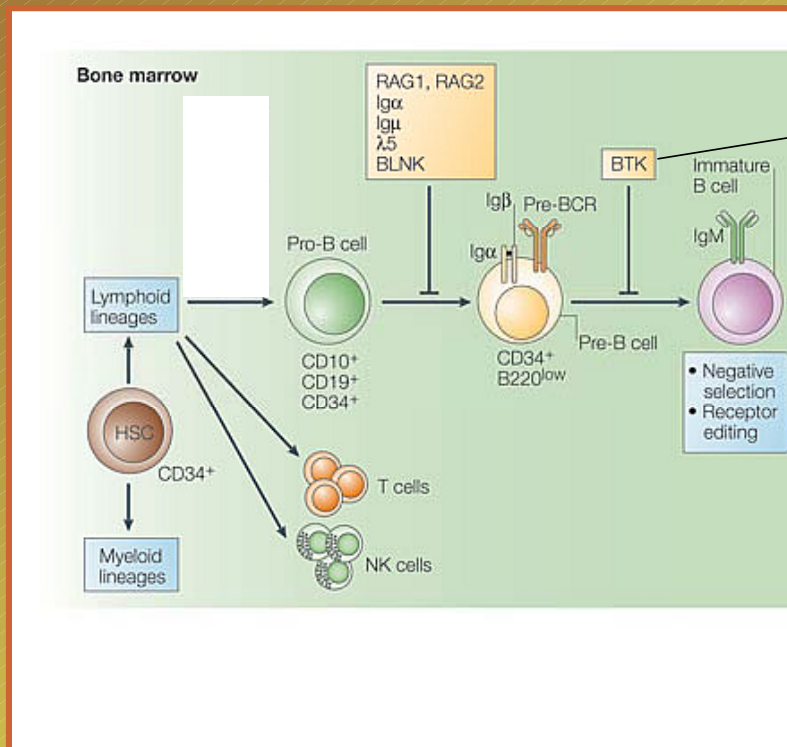


Voies de signalisation du pré-BCR



Kurosaki T., *Curr Opin Immunol*, 2002, 14, 341

Agammaglobulinémies Infections pyogéniques



→ **Déficit B**
XLA : X-linked agammaglobulinemia
Blocage de différenciation B immatures vers
B matures
Peu ou pas de pré-B et de B matures
gène *Btk*

Cunningham-Rundles C, *Nat Rev Immunol*, 2003, 3, 962

Le déficit en Btk

- Btk est codée par 19 exons qui s'étalent sur 37kb du chromosome X
- Plusieurs domaines protéiques à l'origine des interactions avec d'autres protéines (src homology, pleckstrin homology)
- Déficit en Btk (XLA) est récessif lié à l'X avec une pénétrance complète
- Plusieurs centaines de mutations différentes ont été décrites, avec d'assez faibles corrélations génotype/phénotype

Le déficit en Btk

- Les manifestations cliniques : découverte du déficit en moyenne à l'âge de 26 mois (formes sporadiques)
- Sepsis graves (pyoderma gangrenosum, abcès périrectaux, septicémies à staph ou à pseudomonas)
- Sepsis moins sévères : otites , sinusites, infections entérovirales ...
- Découverte parfois tardive

Le déficit en Btk

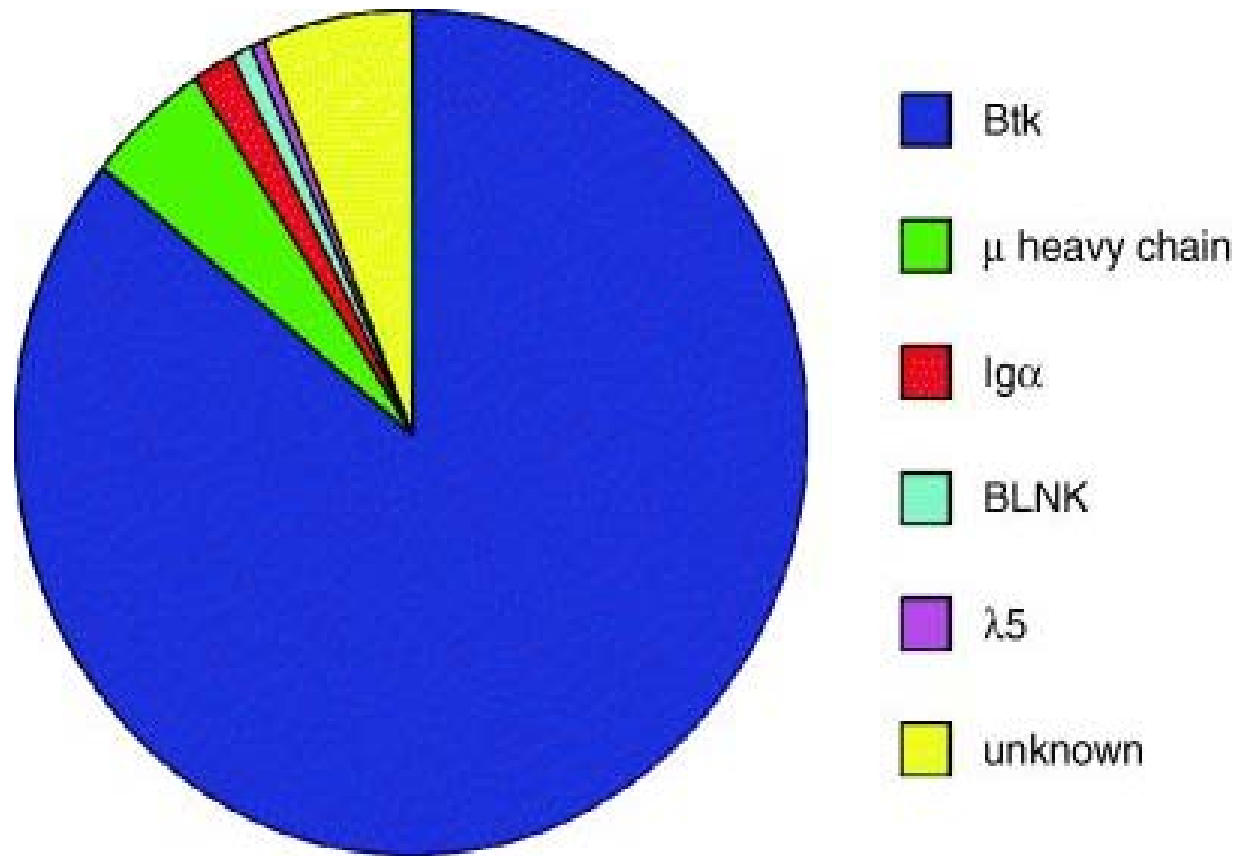
- Le traitement par IgIV substitutives est efficace, mais n'empêche pas toujours otites, sinusites, infections intestinales à gardia, et surtout l'apparition de DDB à l'age adulte
- Risque accru de cancer digestif
- Pour l'instant pas de traitement curatif

Le déficit en Btk

- Biologiquement : Pas de B lymphocyte ,
taux des Ig est nul , diminution importante
des préB dans la moelle
- Pas de ganglion parce que pas de
développement des centres germinatifs
- Diagnostic prénatal possible, dépistage des
femmes porteuses possible

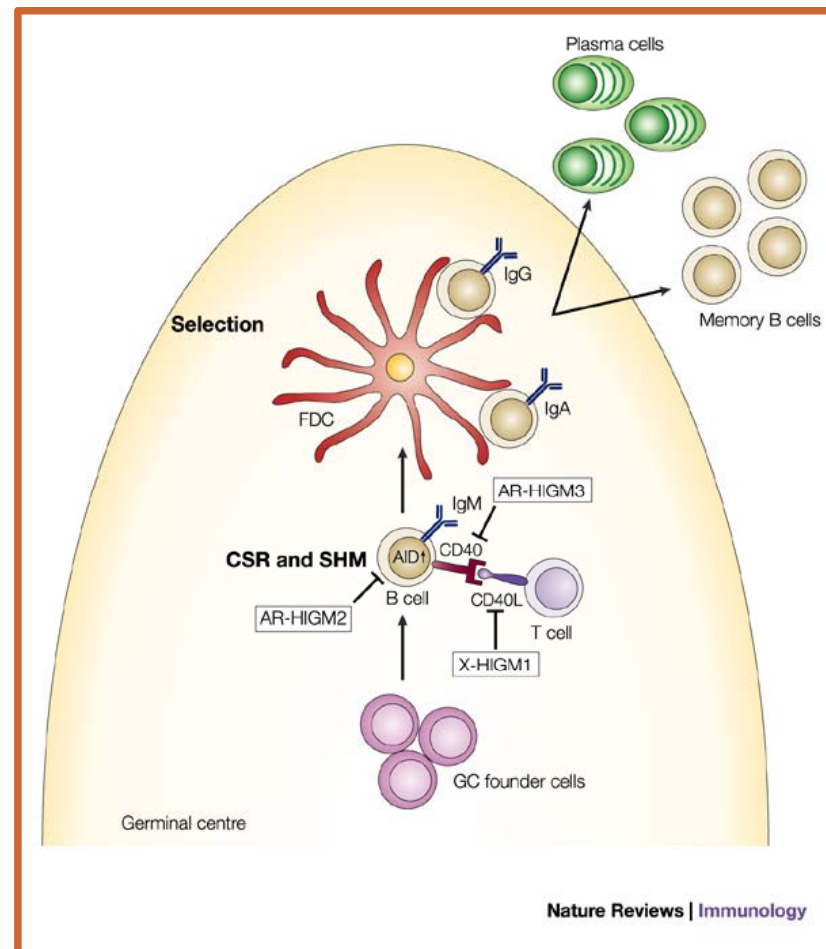
Le déficit en Btk

- Le diagnostic est facile, surtout quand il est évoqué avant la catastrophe infectieuse
- Les femmes porteuses peuvent être identifiées soit par l'inactivation non aléatoire du chromosome X de leur lymphocytes B, soit par la recherche directe de la mutation quand elle est connue.



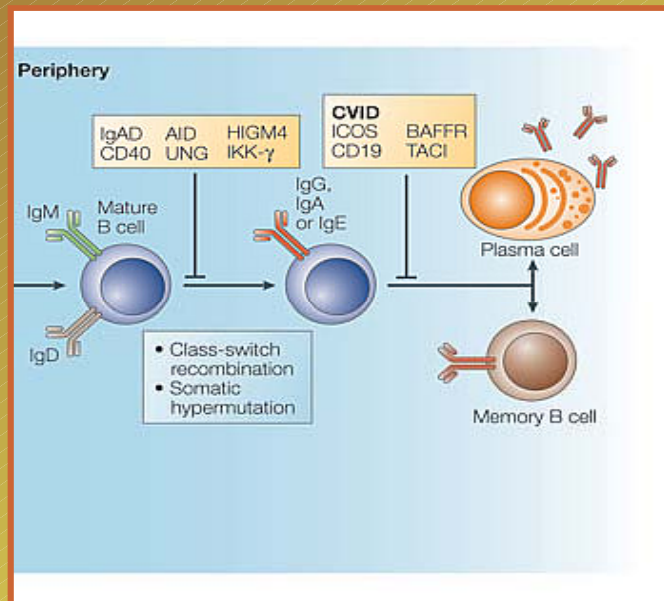
D'après ME Conley : Immunological reviews, 2005

Anomalies de fonction des LB : syndromes d'hyper-IgM



de Villartay JP, *Nat Rev Immunol*, 2003, 3, 962

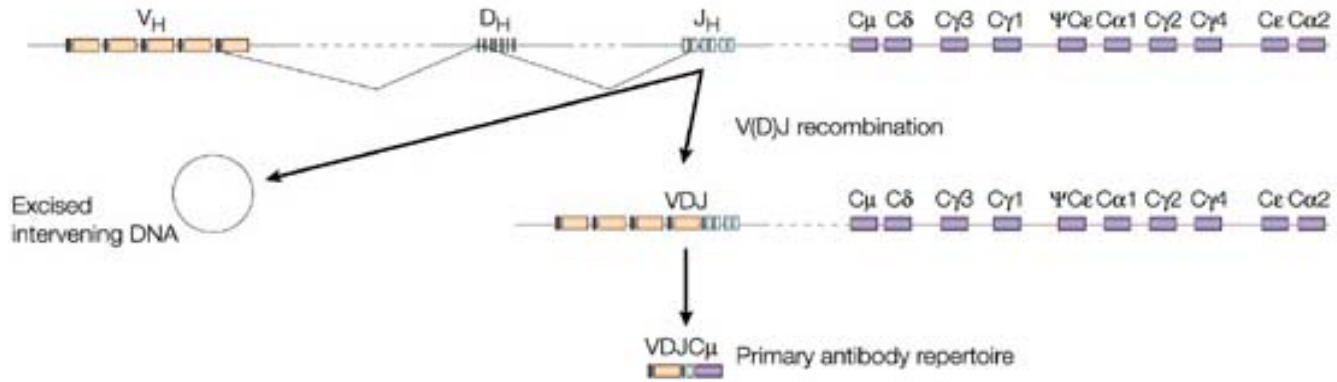
Nombre normal de cellules B périphériques
Associé à une hypogammaglobulinémie profonde et une production d'IgM normale à élevée
Susceptibilité aux infections pyogènes



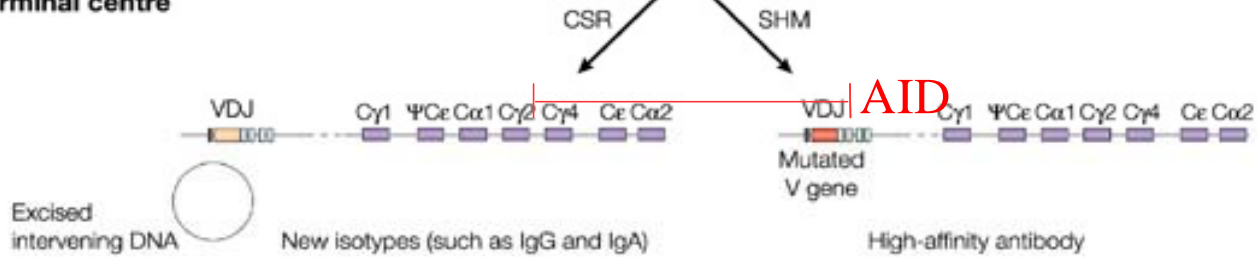
Hyper-IgM1 :
Déficit *CD40L* exprimé sur les LT
Défaut de production d'Ig *in vivo*

Hyper-IgM2 :
Déficit *AID* (*activation induced deaminase*)
ou *UNG* (*uracyl N glycosylase*)
Enzymes exprimés dans les LB
Défaut du processus de switch

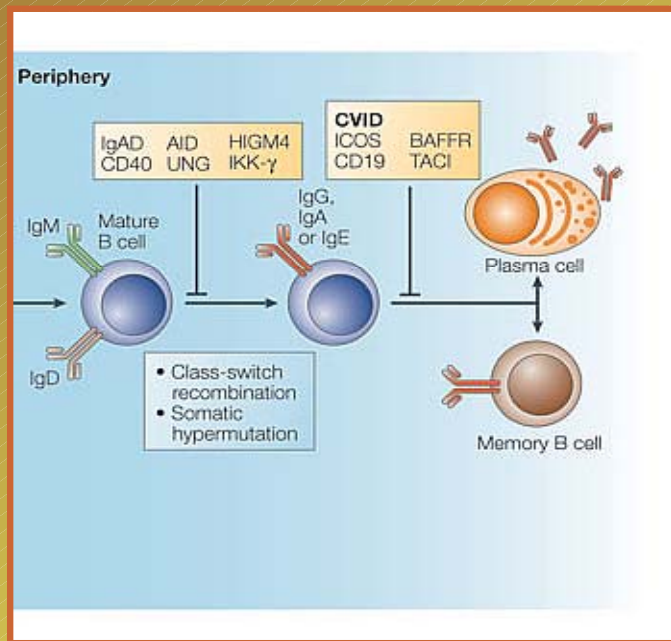
Bone marrow



Germinal centre



Nombre normal de cellules B périphériques
Associé à une hypogammaglobulinémie profonde et une production d'IgM normale à élevée
Susceptibilité aux infections pyogènes



Hyper-IgM1 :
 Déficit *CD40L* exprimé sur les LT
 Déficit de production d'Ig *in vivo*

Hyper-IgM2 :
 Déficit *AID* (*activation induced deaminase*)
 ou *UNG* (*uracyl N glycosylase*)
 Enzymes exprimés dans les LB
 Déficit du processus de switch
 Déficit de production d'Ig *in vitro* et *in vivo*

Hyper-IgM3 :
 Déficit *CD40* exprimé sur les LB
 Déficit de production d'Ig *in vitro* et *in vivo*

Hyper-IgM4 :
 Déficit de production d'Ig

Les syndromes d'hyper IgM

- Découverte souvent à l'âge adulte
- Infections récurrentes
- Hyper IgM polyclonale associée à des degrés divers d'hypo IgG
- Fréquence anormale et incomprise des anomalies autoimmunes, en particulier de cytopénies

Conclusions

- L'immense majorité des conséquences cliniques résulte du déficit en anticorps
- Beaucoup de pièces immunologiques fondamentales ont été décrites par les observations de ces pathologies rares
- Beaucoup d'allers-retours homme-souris ont été à l'origine d'avancées spectaculaires.