

Immunité innée — Déficiences immunitaires et infections à pneumocoques

Innate immunity — Immune deficiency and pneumococcal infection

C. Picard

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Le pneumocoque ou *Streptococcus pneumoniae* est une bactérie encapsulée Gram-positive dont plus de 90 sérotypes différents ont été décrits [1]. Chez l'enfant, la prévalence du portage au niveau du rhinopharynx de cette bactérie approche 80 % [2]. Ce germe est responsable le plus souvent d'infections bénignes (otites moyennes aiguës), mais peut être responsable d'infections plus graves (pneumopathies, arthrites ou péritonites). Le pneumocoque est également responsable d'infections invasives (méningites et choc septique) avec une incidence annuelle pédiatrique en France d'environ de 1/10 000 cas. Ces infections invasives peuvent mettre en jeu le pronostic vital et sont responsables d'une morbidité importante. La majorité des enfants présentant ces infections invasives à pneumocoque sont âgés de trois mois à deux ans. En dehors de cette tranche d'âge, les deux principaux facteurs favorisants acquis connus sont la coinfection par le virus VIH et la splénectomie. Les autres facteurs de risque acquis sont les néoplasies et les fistules cérébro-méningées post-traumatiques. Les maladies génétiques prédisposant à ce type d'infections sont la drépanocytose et certains déficiences immunitaires héréditaires, comme l'attestent la fréquence et la sévérité des infections à pneumocoque chez ces patients [3,4].

Les déficiences immunitaires héréditaires prédisposant aux infections invasives à pneumocoque sont les suivants. Les déficiences du complément prédisposant aux infections à pneumocoque sont les déficiences en C3, C2 et C4 ; plus rarement des infections à pneumocoque sporadiques ont été diagnostiquées chez des patients avec des défauts en

C1 et de la voie alterne du complément (déficit en properdine, en facteur D et I) [5]. Le complément joue donc un rôle essentiel dans l'immunité antipneumococcique par sa participation à l'opsonisation (facilitation à la phagocytose) des bactéries [6]. L'asplénie congénitale prédispose à développer des septicémies et/ou des méningites à germes encapsulés et en particulier à pneumocoque, soulignant le rôle primordial de la rate dans l'immunité antipneumococcique, très probablement par un rôle de clairance des pneumocoques opsonisés du sang par les cellules phagocytaires de la rate [7,8]. Les déficiences lymphocytaires B qui comprennent un large spectre de défauts de production d'anticorps allant de l'agammaglobulinémie (absence totale d'immunoglobulines [Ig] et de lymphocytes B) au défaut isolé de production d'un type d'anticorps comme les antipolysaccharidiques (PS), élément important de l'immunité antipneumococcique. Les patients avec un déficit immunité humorale présentent des infections à pneumocoque invasives et pulmonaires [9]. L'immunité lymphocytaire B est primordiale dans le contrôle des infections à pneumocoque, et en particulier la production d'anticorps anti-PS IgG2 a un rôle important dans l'opsonisation du pneumocoque. Les déficiences de l'immunité innée tels que les déficiences en IRAK-4, en MyD88 et le déficit hypomorphe en NEMO (responsable de la dysplasie ectodermale anhidrotique avec déficit immunitaire) présentent une susceptibilité marquée à présenter des infections invasives à bactérie pyogène, et en particulier à pneumocoque [4,10–12,14]. Un défaut de réponse immunitaire aux produits bactériens et aux cytokines pro-inflammatoires contribue à la survenue de ces infections chez ces patients. IRAK-4, MyD88 et NEMO ont pour caractéristique d'intervenir, entre autres, dans la voie de signalisation des récepteurs de l'immunité innée (*toll-like receptors*, TLRs) et de l'IL-1.

L'immunité antipneumocoque nécessite, pour l'opsonisation, des anticorps anti-polysaccharidiques et des composés du complément, de la voie classique du complément pour permettre aux macrophages spléniques la destruction des bactéries circulantes. La production d'IgG2 semble importante, ainsi qu'une coopération lymphocytaire T-B correcte pour aboutir à une réponse anticorps efficace.

C. Picard (✉)

Study Center of Primary Immunodeficiencies, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Necker Hospital, Paris, France
e-mail : capucine.picard@inserm.fr

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Inserm U980- Necker Faculty, 156, rue de Vaugirard, F-75015 Paris, France

Paris-Descartes University, France

Les voies de signalisation des TLRs et de l'IL-1 sont également essentielles dans le contrôle des infections à pneumocoque, par l'initiation et la propagation de la réponse inflammatoire et par la production d'anticorps anti-polysaccharidiques. Devant un enfant présentant soit une infection invasive, soit des infections récurrentes/multiples à pneumocoque, il faut rechercher des facteurs de susceptibilité. Cette exploration doit inclure : un hémogramme, une évaluation fonctionnelle et morphologique de la rate (recherche de corps de Jolly sur le frottis sanguin et échographie abdominale), un dosage du complément (CH50, AP50), un dosage pondéral des IgG, A, M et une sérologie pneumocoque [13]. Pour les patients avec une réponse inflammatoire faible, une absence de production d'anticorps anti-polysaccharidiques ou des anomalies du développement évocatrices de dysplasie ectodermale, des explorations de la voie de signalisation de la production des cytokines pro-inflammatoires doivent être réalisées. En cas d'infections sévères et/ou récurrentes, il est intéressant de prendre contact avec un pédiatre immunologiste, car de nouveaux déficits sont régulièrement mis en évidence. La plupart des infections invasives à pneumocoque restent inexplicables, en partie par l'absence d'explorations immunologiques de ces enfants. Certaines de ces infections peuvent être la conséquence de nouveaux déficits immunitaires, leur description contribuant non seulement à une meilleure compréhension de l'immunité antipneumococcique, mais aussi pouvant être bénéfique pour les patients.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Obaro S (2001) Differences in invasive pneumococcal serotypes. *Lancet* 357:1800–1
2. Obaro S, Adegbola R (2002) The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 51(2):98–104
3. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al (2009) Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 124(6):1161–78
4. Picard C, Puel A, Bustamante J, et al (2003) Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3(6):451–9
5. Figueroa JE, Densen P (1991) Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4(3):359–95
6. Frank MM (2000) Complement deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 47(6):1339–54
7. Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, et al (2010) Isolated congenital asplenia: a French Nationwide Retrospective Survey of 20 Cases. *J Pediatr* (Available online 16 September 2010)
8. Gilbert B, Menetrey C, Belin V, et al (2002) Familial isolated congenital asplenia: a rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a new case and review of 31 others. *Eur J Pediatr* 161(7):368–72
9. Ochs H, Edvard Smith CI, Puck JM (2007) Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Second edition ed. Oxford University press, New York Oxford
10. Picard C, Puel A, Bonnet M, et al (2003) Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 299(5615):2076–9
11. Puel A, Picard C, Ku CL, et al (2004) Inherited disorders of NF-kappaB-mediated immunity in man. *Curr Opin Immunol* 16(1):34–41
12. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al (2008) Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 321(5889):691–6
13. Picard C (2007) How to diagnose a hereditary immunodeficiency? *Rev Prat* 57(15):1671–6
14. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P et al. Clinical Features and Outcome of Patients with IRAK-4 and MyD88 Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Nov;89(6):403-425.