

Déficit immunitaire commun variable

Le déficit immunitaire commun variable est habituellement dépisté chez l'adulte, devant des infections des voies aériennes supérieures répétées. Un traitement par immunoglobulines en prévient les complications.

Éric Oksenhendler, Claire Fieschi *

Les déficits immunitaires primitifs ne se résument pas à des maladies génétiques gravissimes se révélant dès la petite enfance. Certains sont d'expression tardive avec une expression clinique qui peut paraître banale. Cela explique en partie le délai diagnostique chez l'adulte.

Le déficit immunitaire commun variable est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. Il est caractérisé par un défaut de production d'immunoglobulines avec pour conséquence une hypogammaglobulinémie (hypo-Ig), le plus souvent globale (inférieure à 5 g/L), conséquence d'une hypo-IgG associée à une hypo-IgA et/ou une hypo-IgM. La prévalence du déficit immunitaire commun variable en France se situe probablement autour de 1/25 000. Les deux sexes sont touchés avec la même fréquence, mais il existe des différences liées à l'origine ethnique. Ce déficit est rare chez les Asiatiques et exceptionnel chez les Noirs. Il est familial dans 20 à 25 % des cas.

Il s'agit d'une maladie très hétérogène dans sa présentation clinique, probablement du fait que plusieurs types d'anomalies génétiques peuvent aboutir au phénotype commun d'hypogammaglobulinémie, mais avec des expressions cliniques variables. Les symptômes cliniques débutent parfois dès l'enfance mais le plus souvent à l'âge adulte. Le délai diagnostique est encore le plus souvent de plusieurs années.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les infections des voies aériennes supérieures (sinusites, bronchites, pneumopathies) constituent le principal mode de révélation du déficit immunitaire commun variable (plus de 85 %). Ces infections sont d'autant plus évocatrices qu'elles persistent, récidivent, ou ne répondent pas comme prévu aux antibiotiques. Le pneumo-

CE QUI EST NOUVEAU

- La mise en évidence de mutations génétiques associées dans certaines formes familiales de la maladie : *ICOS*, *CD19* et probablement *TAC1* sont les gènes impliqués.
- Le développement du traitement par substitution en immunoglobulines à domicile.
- La disponibilité d'immunoglobulines polyvalentes concentrées utilisables par voie sous-cutanée.
- La reconnaissance en France des déficits immunitaires primitifs à travers un Centre de référence (CEREDIH).
- Une étude nationale à travers un réseau de centres de compétence (DEF-I).
- L'implication d'une association de malades (IRIS).

* Département d'immunologie clinique, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris. Courriel : eric.oksenhendler@sls.aphp.fr ; claire.fieschi@sls.aphp.fr

coque et *Haemophilus influenzae* sont les germes le plus fréquemment en cause. Dans certains cas, le diagnostic n'est porté que tardivement devant des dystrophies bronchiques sévères, et une dilatation des bronches complique l'évolution de la maladie chez 50 % des patients.^{1,2}

En dehors du contexte infectieux, un déficit immunitaire commun variable peut et doit être évoqué devant certaines maladies auto-immunes : cytopénies auto-immunes, purpura thrombopénique ou anémie hémolytique (15-20 %), ce qui impose de penser à effectuer un dosage des immunoglobulines avant la mise en route d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes et d'effectuer une évaluation des sous-populations lymphocytaires avant de commencer une corticothérapie.³ Le déficit peut aussi être révélé par un vitiligo, une maladie de Biermer, une thyroïdite, un syndrome de Sjögren ou un lupus érythémateux systémique (10-15 %). Une splénomégalie (40 %) ou des adénopathies d'hyperplasie folliculaire (30 %) peuvent accompagner un déficit immunitaire commun variable. L'hyperplasie lymphoïde peut être banale ou pseudotumorale, touchant surtout le tube digestif, le foie et les poumons. Le diagnostic de déficit immunitaire commun variable doit être évoqué avant d'engager une exploration ou un traitement invasif.⁴ Toutefois, il faut noter que l'incidence des lymphomes malins est augmentée dans cette population. Une maladie granulomateuse systémique complique environ 15 % des déficits immunitaires communs variables. Le plus souvent, il s'agit d'une maladie granulomateuse disséminée avec hépato-splénomégalie, atteinte systémique et cytopénie périphérique.⁵ Parfois, la présentation est proche de celle d'une sarcoïdose classique.

Signes d'appel les plus fréquents

- Infections répétées des voies aériennes supérieures (sinusite, bronchite, pneumopathie).
- Infections bactériennes sévères (pleuro-pneumopathie, méningite, septicémie).
- Diarrhée chronique ou récidivante.
- Hépatopathie avec hypertension portale.
- Splénomégalie.
- Purpura thrombopénique, anémie hémolytique auto-immune.
- Maladie granulomateuse systémique.
- Déficit immunitaire primitif avec hypogammaglobulinémie dans la famille.

Les manifestations articulaires, parfois d'origine infectieuse, peuvent se présenter comme une polyarthrite inflammatoire.

La diarrhée chronique est un mode de présentation ou une complication assez fréquente (40-50 %). Une origine infectieuse est parfois retrouvée (*Giardia*, *Campylobacter*, salmonelle) mais il peut également s'agir d'une malabsorption liée à une atrophie villositaire ou d'une diarrhée associée à une hyperplasie lymphoïde importante ou à des lésions inflammatoires du tube digestif. Cette diarrhée, quelle qu'en soit l'origine, peut être responsable de dénutrition et de carences vitaminiques ou minérales.⁶

Les complications hépatiques (20 %) sont dominées par les hépatopathies cholestatiques et l'hypertension portale. Les lésions histologiques observées sont diverses et souvent associées. Il s'agit d'hyperplasie nodulaire régénérative, d'infiltrations lymphoïdes polymorphes et bénignes ou de lésions granulomateuses. L'évolution possible vers l'hypertension portale sévère fait toute la gravité de cette complication.

Le retard diagnostique peut avoir des conséquences vitales, en particulier chez l'enfant, ou fonctionnelles (dystrophie bronchique) chez l'adulte. Il est important d'essayer de sensibiliser le monde médical à ce(s) diagnostic(s). Des campagnes de familiarisation avec les « signes d'alerte/*warning signs* » ont été développées aux États-Unis pour les enfants et en Suède pour l'adulte (v. encadré).

Diagnostic

Le dépistage repose sur l'analyse de l'électrophorèse des protéines sériques et la mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie inférieure à 5 g/L. Le dosage spécifique de chaque classe d'immunoglobulines est indispensable pour préciser l'importance du déficit en IgG, détecter un déficit total en IgA et apprécier le déficit en IgM. En cas d'hypo-IgG modérée, un dosage des sous-classes d'IgG peut se révéler utile.

Une fois le diagnostic d'hypogammaglobulinémie posé, le principal problème chez l'adulte est d'éliminer un déficit secondaire. La responsabilité d'un syndrome néphrotique, d'une entéropathie exsudative, d'une cryoglobulinémie et de certains médicaments, principalement des anticancéreux, est assez facilement mise en évidence. Il peut être plus difficile d'éliminer une hémopathie lymphoïde (myélome, leucémie lymphoïde chronique, lymphome de bas grade). Le recours à l'immuno-électrophorèse du sang et des urines, à l'imagerie thoracique et abdominale et à la biopsie médullaire est souvent nécessaire. La tomographie thoracique permet de détecter un thymome dans le cadre d'un syndrome de Good qui l'associe à une hypogammaglobulinémie et qui est particulier par l'existence d'un déficit cellulaire T responsable d'infections virales ou opportunistes.⁷

Reste à éliminer un déficit immunitaire primitif, habituellement observé chez l'enfant. L'analyse de l'arbre

POUR LA PRATIQUE

- Évoquer un déficit immunitaire commun variable devant :
 - des infections répétées broncho-pulmonaires et/ou ORL ;
 - une diarrhée chronique ;
 - une hépatopathie ou splénomégalie inexpiquée ;
 - une thrombopénie immunologique ou anémie hémolytique.
- Examens clés pour le diagnostic :
 - électrophorèse des protéines sériques ;
 - dosage spécifique des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM).
- Éliminer une hypogammaglobulinémie secondaire et en particulier une hémopathie.
- Dépistage familial.
- Faire appel à un centre de référence pour l'évaluation initiale et la mise en route du traitement.
- Limiter l'utilisation de médicaments potentiellement immunosuppresseurs (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

généalogique, des événements survenus dans l'enfance et du phénotype lymphocytaire permet d'orienter vers l'un de ces diagnostics, mais seule l'analyse génétique peut le confirmer. Ainsi l'agammaglobulinémie de Bruton (XLA), associée à des mutations de la Bruton thymidine kinase (Btk), doit-elle être évoquée chez un garçon ayant une agammaglobulinémie totale, une absence de lymphocytes B circulants et une agénésie des organes lymphoïdes.⁸

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de ce déficit immunitaire primitif n'est pas connue. Toutefois, l'analyse des lymphocytes B circulants a permis de dégager deux grands types d'anomalies. D'un point de vue phénotypique, la majorité des patients ont un déficit profond en lymphocytes B matures, mémoires, *switchés* (sIgM- sIgD- CD19 + CD27 +). Cette population, qui représente environ 20 % des lymphocytes B chez le sujet normal, est ici souvent inférieure à 2 %.^{9,10} Un défaut d'acquisition des mutations somatiques qui interviennent dans la différenciation terminale du lymphocyte B et qui confèrent aux immunoglobulines une forte affinité pour l'antigène est également rapporté chez 30 à 50 % des patients.¹¹ Ces examens ne sont effectués que dans des centres de référence.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge thérapeutique porte sur l'évaluation des conséquences des complications, et en particulier sur les risques de dystrophie bronchique (dilatation des bronches) et de colonisation bronchique par des germes résistants aux antibiotiques. La place des antibiothérapies

séquentielles reste très débattue. Le traitement est fondé essentiellement sur la substitution par des immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée avec pour objectif le contrôle des manifestations infectieuses et l'obtention d'un taux résiduel d'IgG sériques satisfaisant, à savoir au moins supérieur à 5 g/L et même supérieur à 8 g/L pour certains auteurs.¹² Les vaccinations à virus vivant atténué sont contre-indiquées ; en revanche les vaccinations classiques doivent être proposées, y compris contre le pneumocoque, même si leur efficacité reste très incertaine.

Il faut souligner les difficultés d'interprétation des sérologies infectieuses qui peuvent être faussement négatives chez les patients très hypogammaglobulinémiques ou faussement positives chez les patients ayant reçu une substitution. Il faut, par exemple, avoir en tête ces difficultés d'interprétation dans la surveillance des femmes au cours d'une grossesse.

ENQUÊTE FAMILIALE

L'analyse de l'arbre généalogique de la famille analyse d'abord les origines de la famille, recherche une possible consanguinité, puis s'attache à retrouver des complications infectieuses, auto-immunes ou lymphoprolifératives inhabituelles chez les apparentés au premier ou deuxième degré. Le dépistage systématique par un dosage des IgG, IgA, IgM permet de retrouver dans 20 à 25 % des familles des apparentés ayant un déficit en immunoglobulines. Ce déficit est variable ; il peut être global, de type déficit immunitaire commun variable, mais peut aussi être plus restreint, de type déficit total et isolé en IgA, hypo-IgM ou déficit en sous-classes d'IgG.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

L'entité « déficit immunitaire commun variable » recouvre probablement des maladies d'origines génétiques différentes. À l'heure actuelle, seule une minorité de ces déficits ont une origine génétique identifiable.

Le déficit en ICOS, molécule impliquée dans la coopération entre lymphocytes T et B et la différenciation terminale du lymphocyte B, a été décrit dans quatre familles du Sud de l'Allemagne. Il s'agit d'une délétion homozygote dans le gène *ICOS* aboutissant à la perte de l'expression de cette protéine. La délétion est identique dans les quatre familles, suggérant un très probable effet fondateur.¹³

Le déficit en CD19, molécule exprimée sur l'ensemble des lymphocytes B matures, a été décrit dans plusieurs familles consanguines avec des mutations différentes d'une famille à l'autre mais aboutissant toujours à un défaut d'expression de la molécule.¹⁴

Les mutations portant sur le gène *TACI* sont d'interprétation plus difficile. La molécule TACI fonctionne comme un récepteur impliqué dans la survie du lymphocyte B et

DÉFICITS IMMUNITAIRES DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

dans les mécanismes de commutation isotypique (*switch* de la production d'IgM vers la production d'IgG, IgA et IgE). Les mutations retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite sont probablement impliquées dans l'origine de certains déficits immunitaires communs variables.¹⁵ La signification de ces mutations à l'état hétérozygote est encore débattue.

Un certain nombre de questions non résolues concernant les déficits immunitaires communs variables seront peut-être élucidées par l'étude nationale DEF-I consacrée aux hypogammaglobulinémies primitives de l'adulte. Débutée en 2004, elle regroupe actuellement 36 centres cliniques et permet le suivi clinique et biologique d'une cohorte de 300 patients. Pour la moitié d'entre eux, une étude familiale a pu être réalisée. L'étude assure le criblage génétique pour l'ensemble des gènes connus comme étant associés à une hypogammaglobulinémie primitive et explore d'autres gènes candidats.*

* La bibliothèque associée permet de répondre à des projets de recherche proposés par les équipes partenaires. La coordination est assurée par le département d'immunologie clinique de l'hôpital Saint-Louis de Paris (eric.oksenhendler@sls.aphp.fr).

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY Common variable immunodeficiency

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent primary immunodeficiency in adults. It is characterized by severe hypogammaglobulinemia. Males and females are equally affected. The prevalence of the disease in France is probably around 1/25,000; however CVID is rare in people from Asian ancestry and almost absent in Blacks. The deficit is familial in 20-25 % of the cases. Clinical onset is usually during the third decade of life but may also concern children or seniors. Delay for diagnosis often remains of several years. Upper respiratory tract infections are the most frequent complications of CVID (> 85 %) and may lead to severe bronchiectasis. Gastrointestinal and liver disease, autoimmune cytopenia, splenomegaly and lymphoproliferative disease may also complicate CVID. A specific genetic defect can be demonstrated in less than 5% of the cases. Therapy relies on IV or SC substitution using polyvalent immunoglobulins.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1687-90

RÉSUMÉ Déficit immunitaire commun variable

Le déficit immunitaire commun variable est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. Il se caractérise par une hypogammaglobulinémie, le plus souvent globale et profonde. Les deux sexes sont touchés avec la même fréquence. Sa prévalence en France se situe probablement autour de 1/25 000, mais il est rare chez les Asiatiques et exceptionnel chez les Noirs. Ce déficit est familial dans 20 à 25% des cas. Les symptômes cliniques débutent le plus souvent à l'âge adulte mais parfois dès l'enfance. Le délai diagnostique est encore le plus souvent de plusieurs années. Les infections des voies aériennes supérieures (sinusites, bronchites, pneumopathies) constituent le principal mode de révélation du déficit immunitaire commun variable (plus de 85 %) et peuvent se compliquer de dystrophies bronchiques sévères. Les autres complications sont digestives, hépatiques, auto-immunes ou lymphoprolifératives. Une anomalie génétique est retrouvée, à l'heure actuelle, dans moins de 5% des cas. Le traitement repose sur la substitution par voie intraveineuse ou sous-cutanée par des immunoglobulines polyvalentes.

RÉFÉRENCES

- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
- Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
- Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83: 254-63.
- Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1170-82.
- Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:251-61.
- Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:377-83.
- Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:123-33.
- Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, et al. Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 2000;120:512-7.
- Warnatz K, Denz A, Drager R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002;99:1544-51.
- Piqueras B, Lavenu-Bombléd C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003;23:385-400.
- Levy Y, Gupta N, Le Deist F, et al. Defect in IgV gene somatic hypermutation in common variable immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13135-40.
- Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
- Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-8.
- Van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
- Castigli E, Wilson S A, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005 ;37: 829-34.