

DÉFICIT IMMUNITAIRE

Dr Felipe Suarez

Service d'hématologie adulte, hôpital Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15, France

felipe.suarez@nck.aphp.fr

OBJECTIFS

ARGUMENTER les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'adulte et chez l'enfant.

Les déficits immunitaires regroupent plusieurs affections touchant le système immunitaire qui entraînent des infections inhabituelles par leur répétition, leur sévérité, ou par l'agent infectieux impliqué (infections opportunistes). Le système immunitaire participant aussi à l'homéostasie générale de l'organisme (cicatrisation ou développement de tumeurs malignes, tolérance du soi), des manifestations allant de l'auto-immunité au développement de tumeurs malignes peuvent également être observées au cours des déficits immunitaires (fig. 1).

Différentes fonctions du système immunitaire : rappels de physiologie (tableau 1)

Système immunitaire inné

Il permet une réponse rapide aux infections. Il se compose du complément, des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et macrophages) et des lymphocytes NK (*natural killer*). Le complément facilite l'élimination de certains pathogènes (opsonisation, lyse par le complexe d'attaque des membranes). Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages phagocytent les agents pathogènes et les détruisent dans des vacuoles (phagolysosomes). Les lymphocytes NK lysent directement les cellules infectées ou transformées par la sécrétion d'enzymes comme la perforine.

Système immunitaire adaptatif

Il est constitué des lymphocytes B et T (CD4 et CD8) qui expriment à leur surface des récepteurs spécifiques aux antigènes (immunoglobulines, récepteurs des lymphocytes T). Ces récepteurs aux

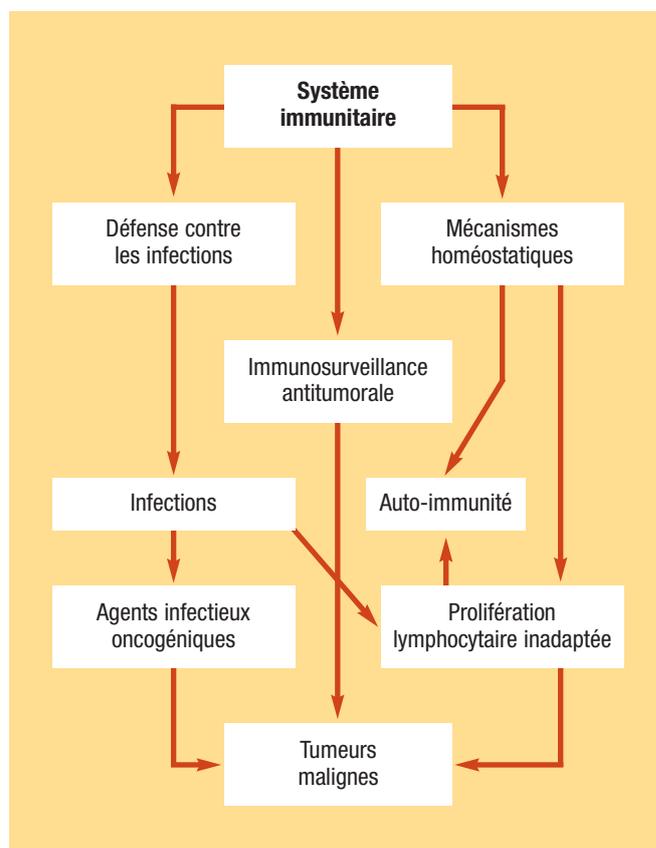


FIGURE 1 Diversité des complications survenant au cours d'un déficit immunitaire.

antigènes sont générés par la recombinaison somatique de plusieurs dizaines de segments géniques codés dans le génome (V, D, J), permettant une diversité de reconnaissance quasiment infinie. Cette recombinaison V(D)J fait intervenir des molécules comme les recombinases (RAG1/2). Le système immunitaire adaptatif est doté d'une mémoire immunitaire qui permet une réponse secondaire plus rapide et plus affine, lors d'un contact ultérieur avec l'antigène.

Classification des déficits immunitaires

Les déficits immunitaires primitifs (fig. 2 et tableau 2A) sont d'origine génétique, et les secondaires (tableau 2B) sont acquis.

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les DIP résultent soit de mutations interférant avec le développement (absence de développement d'une ou plusieurs cellules du système immunitaire) ou la fonction des différentes cellules du système immunitaire (défaut d'activation ou de migration) (fig. 2).

Quelques exemples de déficits immunitaires primitifs ou secondaires

Les formes secondaires sont les plus fréquentes et représentent, au moins chez l'adulte, le principal diagnostic différentiel à éliminer avant de porter un diagnostic de déficit immunitaire primitif.

Les formes rencontrées chez l'enfant sont le plus souvent primitives, à l'exception de l'infection par le VIH ou des déficits secondaires aux traitements immunosuppresseurs. Certains

TABEAU 1 Les différents acteurs de la réponse anti-infectieuse, mécanismes d'action et tests diagnostiques

Type de réponse	Éléments du système immunitaire	Rôle	Tests diagnostiques
Phase humorale			
Innée	■ Peptides antimicrobiens	■ Activité microbicide directe	■ Pas en routine
	■ Complément	■ Opsonisation (récepteurs du C3) ■ Lyse (complexe d'attaque membranaire C5-C9)	■ C3, C4, CH50, AP50
Adaptative	■ Anticorps	■ Opsonisation (récepteurs FcR) ■ Fixation du complément (lyse, phagocytose)	■ Dosage pondéral IgG, A, M, sous-classes IgG (IgG1 à 4) ■ Sérologies (antigènes vaccinaux)
Phase cellulaire			
Innée	■ Polynucléaires neutrophiles	■ Phagocytose (bactéries extracellulaires, champignons)	■ Hémogramme, études des fonctions oxydatives (réduction du NBT et chémoluminescence), de la phagocytose, du chimiotactisme
	■ Macrophages	■ Phagocytose (bactéries extracellulaires, champignons) ■ Présentation d'antigènes	
Intersection inné/adaptatif	■ Cellules dendritiques	■ Présentation d'antigènes	■ Pas en routine
	■ Lymphocytes NK	■ Reconnaissance de cellules infectées ou transformées (indépendante de l'antigène) ■ Production de cytokines (IFN γ)	■ Immunophénotypage (CD3-CD16+CD56+) ■ Production de cytokines ou immunomarquage intracytoplasmique (IFN γ)
Adaptative	■ Lymphocytes B	■ Production d'anticorps (différenciation en plasmocytes) ■ Présentation d'antigènes	■ Immunophénotypage (CD19, sIgD/M, CD27)
	■ Lymphocytes T CD4	■ Activation et maturation (cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T CD8) ■ Production de cytokines (IL4, IFN γ)	■ Immunophénotypage (CD3+CD4+, CD3+CD8+) ■ Prolifération aux mitogènes et antigènes vaccinaux
	■ Lymphocytes T CD8	■ Reconnaissance et lyse spécifique (dépendante de l'antigène) des cellules infectées ou transformées (perforine, granzyme B) ■ Production de cytokines (IFN γ)	■ Production de cytokines ou immuno-marquage intracytoplasmique (IFN γ) ■ Tétramère marqué

NBT : nitrobleu de tétrazolium ; IFN : interféron ; IL : interleukine

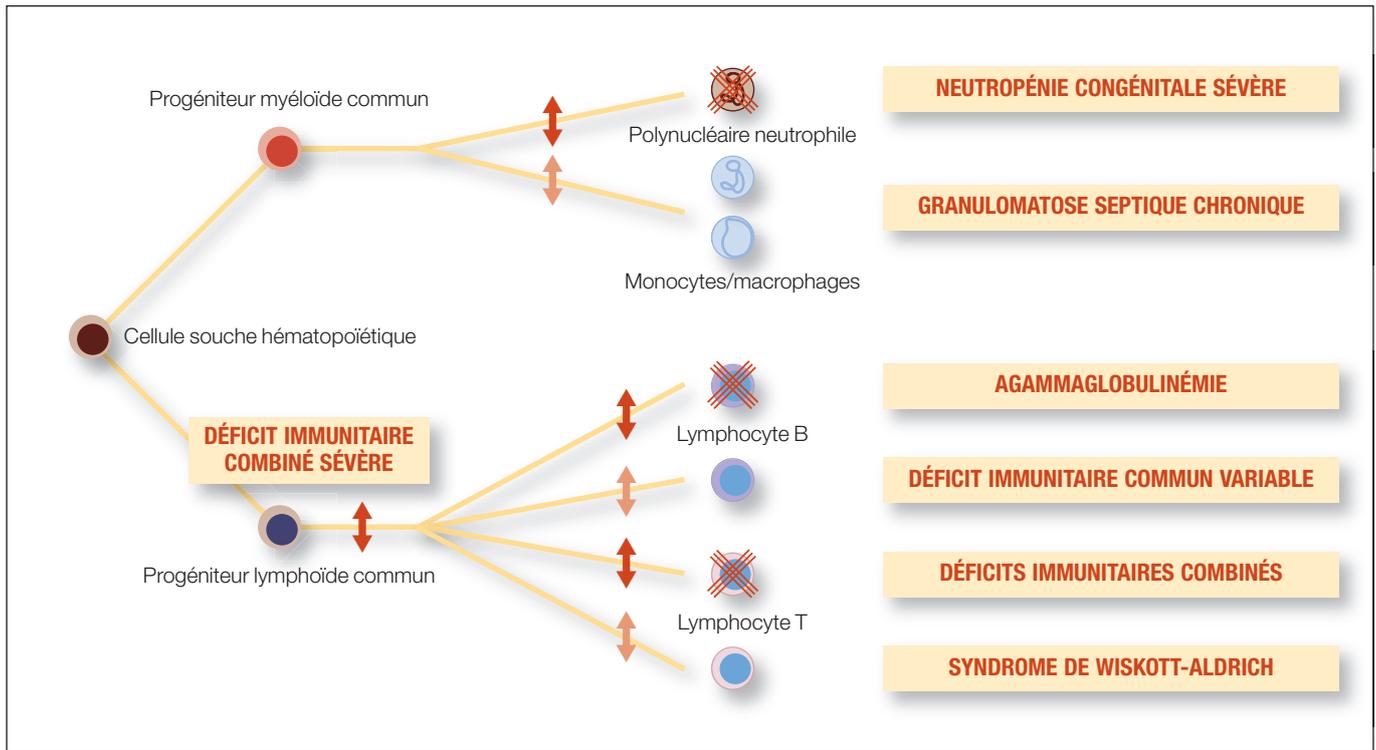


FIGURE 2 Mécanismes physiopathologiques des déficits immunitaires primitifs (↑ : mutations bloquant le développement d'une lignée ; ↓ : mutations interférant avec la fonction des cellules).

déficits immunitaires primitifs se révèlent ou ne sont diagnostiqués qu'à l'âge adulte. Le bilan doit s'efforcer d'exclure une origine secondaire à tout déficit immunitaire évoqué chez l'adulte, notamment une hémopathie lymphoïde B sous-jacente (leucémie lymphoïde chronique, myélome).

Déficits immunitaires primitifs : syndromes et âge de révélation variables

Il existe plus de 200 déficits immunitaires génétiques différents. Plus de 150 gènes ont été identifiés, mais pour certains déficits primitifs le mécanisme génétique n'est pas encore élucidé. L'hérédité est surtout mendélienne (autosomique dominante ou récessive, récessive liée à l'X). Le caractère héréditaire peut ne pas être apparent (formes sporadiques, pénétrance ou expression variable, hérédité multigénique).

Les formes primitives peuvent se révéler dans l'enfance (parfois dès la naissance pour les plus sévères) ou à l'âge adulte (expression à l'âge adulte du phénotype, formes modérées et rencontre tardive avec le pathogène ou encore retard diagnostique d'une affection se manifestant depuis l'enfance).

1. Déficits touchant le système immunitaire inné

Neutropénies congénitales sévères : liées à un blocage de maturation des progéniteurs granuleux entraînant une agranulocytose profonde (PNN < 0,2 G/L). Les infections sont précoces et sévères. Le traitement repose sur l'administration à vie de facteurs de croissance

des granuleux (G-CSF) par voie sous-cutanée. Tous les épisodes infectieux doivent être traités efficacement (antibiothérapie parentérale, antifongiques). Le risque de transformation en myélodysplasie ou en leucémie aiguë myéloblastique nécessite la surveillance régulière du myélogramme et du caryotype médullaire.

Différents types de déficits immunitaires primitifs en fonction du mécanisme	
Atteinte	Exemples
Déficit immunitaire primitif inné	
Complément	■ Déficit en C2, C4, C3, complexe d'attaque membranaire (C5-9)
Phagocytes	■ Granulomatose septique chronique ■ Neutropénie congénitale sévère
Déficit immunitaire primitif adaptatif	
B (déficits humoraux)	■ Agammaglobulinémies ■ Hypogammaglobulinémies
T (déficits combinés)	■ Déficits immunitaires combinés sévères ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich ■ Ataxie-Télangiectasie

TABLEAU 2B

Exemples de déficits immunitaires secondaires (DIS)

Étiologie	Exemples	Mécanismes	Complications
Infections rétrovirales	■ VIH/sida	■ Lymphopénie T CD4	■ Infections opportunistes
	■ HTLV1		■ Tumeurs malignes
Hémopathies malignes	■ Hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique, myélome)	■ Hypogammaglobulinémie	■ Infections bactériennes (germes encapsulés), auto-immunité (LLC)
	■ Leucémies aiguës	■ Lymphocytes T (déficit fonctionnel)	■ Infections opportunistes (zona, pneumocystose)
Médicamenteux	■ Corticoïdes	■ Neutropénie (insuffisance médullaire)	■ Infections bactériennes et fongiques
		■ Diminution de la phagocytose	■ Infections bactériennes et fongiques
		■ Hypogammaglobulinémie	■ Infections bactériennes
	■ Immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide)	■ Lymphocytes T (déficit fonctionnel)	■ Infections opportunistes

TABLEAU 3

Acteurs de la réponse anti-infectieuse, susceptibilité aux infections et exemples de déficits associés

Atteinte du système immunitaire	Susceptibilité à	Tableau clinique	Principaux déficits primitifs	Principaux déficits secondaires
Phagocytes	■ Bactéries extracellulaires ■ Champignons	■ Gingivostomatites ■ Angines nécrotiques ■ Cellulites ■ Septicémies ■ Pneumopathies ■ Abscesses profonds (hépatiques)	■ Granulomatose septique chronique ■ Neutropénie congénitale sévère	■ Corticoïdes ■ Diabète ■ Chimiothérapie
Lymphocytes T	■ Bactéries intracellulaires ■ Virus ■ Parasites ■ Champignons (<i>pneumocystis</i> , <i>cryptococcus</i>)	■ Mycobactériose disséminée ■ Pneumocystose ■ Cytomégalovirus ■ Adénovirus disséminé	■ Déficit immunitaire combiné sévère ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich ■ Ataxie-Télangiectasie	■ Corticoïdes ■ Immunosuppresseurs ■ Chimiothérapies (analogues des purines) ■ Sida ■ Transplantation
Lymphocytes B (anticorps)	■ Bactéries extracellulaires (encapsulées) ■ <i>Giardia intestinalis</i> ■ Entérovirus	■ Infections ORL et bronchopulmonaires ■ Diarrhées chroniques ■ Méningo-encéphalites	■ XLA (Bruton) ■ Déficit immunitaire commun variable	■ Leucémie lymphoïde chronique, myélome ■ Rituximab ■ Chimiothérapies ■ Corticoïdes ■ Allogreffes de moelle
Complément	■ <i>Neisseria meningitidis</i>	■ Méningites ■ Méningococcémies	■ Déficit en C3 ■ Déficit en C5-9 ■ Déficit en MBL	

Granulomatose septique chronique : elle est liée à un défaut de microbicidie des macrophages et des polynucléaires neutrophiles secondaire à un déficit de la NAPDH oxydase (voie oxydative) mais ces cellules sont présentes à un taux normal. Il existe une susceptibilité aux infections bactériennes catalase + (*S. aureus*, *Salmonella sp.*, *Burkholderia sp.*) et fongiques (surtout champignons filamenteux comme *Aspergillus sp.*). Des granulomes inflammatoires se développent dans différents organes (tube digestif notamment) et peuvent nécessiter une corticothérapie (augmentation du risque infectieux). Le traitement repose sur la prophylaxie à vie des infections bactériennes (cotrimoxazole) et des infections fongiques (itraconazole). Comme dans les neutropénies congénitales sévères, l'allogreffe de moelle peut être indiquée.

2. Déficits touchant le système immunitaire adaptatif

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) : ils sont liés à un défaut de développement complet des lymphocytes secondaires (mutations de gènes *RAG1/2* ou pour des récepteurs à certaines cytokines). La lymphopénie est apparente dès la naissance, et il existe une atrophie précoce du thymus (organe de développement des lymphocytes T) visible sur un simple cliché du thorax. Le début des manifestations est très précoce, vers le 3^e mois, par des infections opportunistes (pneumocystose, candidose) ou une diarrhée importante avec retard de croissance staturo-pondéral. Les déficits sont constamment létaux en l'absence d'allogreffe. Des protocoles de thérapie génique sont en cours de développement.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich : il est caractérisé par la triade eczéma, déficit immunitaire et thrombopénie avec microplaquettes et lié à la mutation du gène *WAS* qui entraîne une anomalie de migration et d'activation des lymphocytes T. L'auto-immunité est fréquente (anémie hémolytique auto-immune). Les formes peu sévères sont compatibles avec une survie prolongée. Le traitement repose sur la prophylaxie des infections opportunistes (cotrimoxazole, valaciclovir) et sur la substitution par immunoglobulines polyvalentes. Une corticothérapie prolongée ou la splénectomie sont parfois nécessaires pour traiter les complications auto-immunes (majoration du risque infectieux). L'allogreffe est indiquée dans les formes sévères.

Ataxie-télangiectasie : les mutations du gène *ATM* entraînent un défaut de réparation de l'ADN. Les signes associent des télangiectasies oculocutanées, une ataxie débutant généralement à l'âge de la marche qui s'aggrave progressivement et une grande susceptibilité aux tumeurs malignes. Un déficit immunitaire d'intensité variable (cellulaire ou seulement humoral) est présent dans environ la moitié des cas.

3. Déficits B ou humoraux

Agammaglobulinémies : la plus fréquente est la maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) liée à une mutation du gène *Btk* qui entraîne une absence complète de développement des lymphocytes B. Les autres cellules du système immunitaire se développent et fonctionnent normalement. Le déficit est exclusivement lié à l'absence d'immunoglobulines. Les symptômes débutent entre le 6^e et le 9^e mois de vie (après élimination des anticorps maternels

TABLEAU 4 Exemples de tableaux cliniques associés à diverses atteintes du système immunitaire et déficits associés

Complication	Déficit immunitaire
Dilatation des bronches	■ Agamma- et hypogammaglobulinémie
Granulomes	■ Granulomatose septique chronique et hypogammaglobulinémie
Cancers secondaires	■ Ataxie-Télangiectasie
	■ Déficit immunitaire commun variable
	■ VIH/sida
Auto-immunité	■ Déficit immunitaire commun variable
	■ Syndrome de Wiskott-Aldrich

transmis passivement pendant la grossesse). Les infections touchent la sphère ORL et bronchopulmonaire. Les patients développent aussi des infections intestinales (*Giardia intestinalis*) ou à entérovirus (encéphalites). Le traitement repose sur la substitution à vie par immunoglobulines polyvalentes. Le pronostic est excellent chez les patients correctement substitués.

4. Déficit immunitaire primitif de révélation adulte

Il s'agit le plus souvent de déficits de l'immunité humorale.

Déficit en IgA : Il s'agit du plus fréquent des déficits primitifs, touchant environ 1 individu sur 600, mais il est rarement symptomatique (infections surtout ORL). Il est parfois associé à un déficit en sous-classes d'IgG (déficit en IgG1, déficit en IgG2 ± IgG4).

Déficit immunitaire commun variable (DICI) : c'est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs symptomatiques de l'adulte (1 individu sur 25 000). Les mécanismes génétiques sont le plus souvent non identifiés et probablement multigéniques. L'hypogammaglobulinémie est constante mais variable (touchant 1 ou plusieurs isotypes d'immunoglobulines). Certains patients présentent un déficit T variable associé (infections opportunistes).

Les infections sont liées au premier plan à l'hypogammaglobulinémie. Les patients présentent souvent des complications auto-immunes, une hyperplasie lymphoïde, des granulomes ou des lymphomes.

Les symptômes débutent entre 15 et 25 ans, mais le diagnostic est souvent plus tardif, entre 30 et 40 ans.

Le traitement repose sur la substitution à vie en immunoglobulines polyvalentes, le traitement par antibiotiques de toute infection et la kinésithérapie respiratoire pour prévenir les séquelles, notamment la dilatation des bronches.

Déficits immunitaires secondaires

En dehors de l'infection par le VIH, les formes secondaires sont iatrogènes (corticoïdes, traitement immunosuppresseur, transplantation) ou secondaires à une hémopathie lymphoïde B mature (leucémie lymphoïde chronique et myélome).

Hémopathies lymphoïdes B : la leucémie lymphoïde chronique et le myélome s'accompagnent souvent d'une hypogammaglobulinémie parfois responsable d'infections qui peuvent survenir même chez les patients non traités. L'infection révèle parfois l'hémopathie sous-jacente (25 % des cas). La chimiothérapie ou la corticothérapie parfois utilisée majorent le risque infectieux. Il existe aussi une atteinte de l'immunité cellulaire au cours de la leucémie lymphoïde chronique qui peut être démasquée par le traitement avec un risque d'infections opportunistes (prévention prophylaxie par cotrimoxazole et valaciclovir). La substitution par immunoglobulines polyvalentes est indiquée quand l'hypogammaglobulinémie est symptomatique.

Syndrome de Good : il s'agit d'un déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie et lymphopénie B profonde et atteinte de l'immunité cellulaire secondaire à un thymome. L'âge de début est plus tardif, autour de 50 ans. Il doit être systématiquement recherché par un scanner thoracique.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : l'infection par le VIH ne sera pas développée ici, sinon pour rappeler qu'elle entraîne un déficit immunitaire cellulaire par diminution progressive des lymphocytes T CD4. Les infections opportunistes (cytomégalovirus, pneumocystose, toxoplasmose, cryptococcose, cryptosporidiose, microsporidiose, tuberculose et mycobactérioses atypiques) ou des complications tumorales (lymphomes, sarcome de Kaposi) sont fonction de la profondeur du déficit de l'immunité cellulaire (corrélé au taux de lymphocytes CD4).

Il existe aussi un déficit de l'immunité humorale malgré l'hypergammaglobulinémie (augmentation des infections pneumococques).

Les traitements antirétroviraux permettent le plus souvent de restituer un taux de CD4 suffisant et de faire régresser le déficit immunitaire.

Une prophylaxie des infections opportunistes, essentiellement la pneumocystose et la toxoplasmose, est indiquée quand les CD4 sont inférieurs à 200/ μ L.

Manifestations cliniques des déficits immunitaires

Infections

Plusieurs types de manifestations infectieuses s'observent en fonction de l'atteinte du système immunitaire (tableau 3).

Manifestations non infectieuses observées au cours des déficits immunitaires

Elles peuvent résulter de la dérégulation du système immunitaire (rupture d'homéostasie, anomalies de la réparation de l'ADN) ou des complications des infections récurrentes (dilatations des bronches, sinusite chronique) (tableau 4).

Examen clinique devant une suspicion de déficit immunitaire

Il doit être complet et rigoureux.

Anamnèse : il faut rechercher :

- facteurs de risque VIH ;
- histoire vaccinale : réactions aux vaccins vivants (tels que le BCG), infections en dépit de la vaccination ;
- antécédents infectieux : âge de début, type d'infection, répétition, durée, antibiothérapie prolongée ;
- manifestations associées : auto-immunité, allergies, tumeurs ;
- antécédents familiaux et arbre généalogique complet (consanguinité, décès en bas âge).

Examen physique : doivent être envisagés :

- retard de croissance ;
- anomalie de la peau et des muqueuses : éruption, verrues, candidose chronique, état buccodentaire, télangiectasies, aspect des cheveux (albinisme) et des phanères (dystrophie) ;
- anomalies des organes lymphoïdes : adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, hypoplasie des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, amygdales) observée dans l'agammaglobulinémie congénitale ;
- pathologie ORL : otites, sinusites ;
- pathologie ophtalmologique : conjonctivites chroniques, uvéites, télangiectasies conjonctivales ;
- complications pulmonaires : toux chronique, bronchites ou pneumopathies récurrentes, dilatation des bronches, hippocratisme digital ;
- troubles digestifs : appétit, transit, perte de poids, douleurs abdominales récurrentes ;
- atteinte neurologique : ataxie, retard mental, microcéphalie.

Bilan de suspicion ou d'exploration de déficit immunitaire

L'ensemble du bilan suivant doit être envisagé.

Hémogramme : neutropénie, lymphopénie (surtout chez l'enfant chez qui elle revêt une importance particulière puisqu'il existe une lymphocytose physiologique de l'enfant). Chez l'adulte, un résultat est significatif s'il est inférieur à 1 G/L. Une lymphocytose peut traduire une leucémie lymphoïde chronique. L'anémie ou la thrombopénie sont habituellement des stigmates d'auto-immunité, parfois associée au déficit immunitaire.

Immunophénotypage des lymphocytes B, T, NK : il permet le diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte. Le déficit peut être quantitatif avec la mise en évidence d'une lymphopénie (B dans l'agammaglobulinémie, T dans les déficits immunitaires combinés [\pm sévères] sous-populations CD4/CD8 pour le VIH).

Test fonctionnels : dosage des anticorps naturels (allohémagglutinines de groupe ABO) et des antigènes vaccinaux (diphtérie, tétanos, polio, pneumocoque) ; prolifération lymphocytaires *in vitro* aux mitogènes et antigènes vaccinaux ; tests fonctionnels des polynucléaires neutrophiles : explosion oxydative, chimiotactisme, phagocytose.

Déficit immunitaire

POINTS FORTS À RETENIR

- 🔴 Les déficits immunitaires primitifs peuvent se révéler à l'âge adulte (début de l'expression ou retard diagnostique).
- 🔴 Les déficits immunitaires primitifs et secondaires peuvent se compliquer de manifestations non infectieuses (auto-immunité, granulomes tissulaires, tumeurs malignes) qui peuvent précéder les complications infectieuses et doivent faire évoquer un déficit immunitaire en fonction du contexte.
- 🔴 Les déficits immunitaires secondaires doivent être recherchés systématiquement, notamment chez l'adulte, avant de conclure à un déficit immunitaire primitif (notamment recherche de leucémie lymphoïde chronique et de gammopathie monoclonale devant toute hypogammaglobulinémie).
- 🔴 Toute surinfection (bronchique, ORL) doit être systématiquement traitée par antibiotiques afin d'éviter le développement de complications (notamment dilatation des bronches).

Dosage des immunoglobulines : électrophorèse des protéines sériques ± immunofixation (indispensable chez l'adulte pour écarter une gammopathie monoclonale) ; dosage pondéral des IgG, A, M (mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie globale ou sélective) ; dosage des sous-classes d'IgG (IgG1 à 4).

Imagerie : radiographie du thorax chez l'enfant (ombre thymique), scanner thoracique (thymome, dilatation des bronches, nodules pulmonaires, adénopathies médiastinales), échographie ou scanner abdominal (adénopathies profondes, splénomégalie).

Recherche de mutation en fonction de l'orientation : la recherche des mutations de plus de 150 gènes identifiés dans des déficits immunitaires primitifs est possible dans des laboratoires spécialisés. Elle permet un conseil génétique et un diagnostic anténatal.

Traitements**Prophylaxie**

- Peuvent être envisagés selon les cas :
- le cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose dans les déficits cellulaires) ;
 - l'acyclovir ou valaciclovir (prévention des infections à *Herpes simplex* et zona) ;
 - l'oracilline en cas d'asplénie ou d'antécédent d'infection invasive à pneumocoque (myélome ou leucémie lymphoïde chronique). Une substitution en immunoglobulines est en règle générale associée ;
 - l'antibiothérapie prophylactique alternée (cotrimoxazole, amoxicilline, céphalosporine orale de 3^e génération), surtout chez l'enfant avec hypogammaglobulinémie ;

- la vaccination qui doit être proposée autant que possible. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit de l'immunité cellulaire. Les déficits immunitaires cellulaires ou humoraux profonds rendent cependant l'efficacité des vaccins très aléatoire ;
- la substitution en immunoglobulines (IV ou sous-cutanée) en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique.

Antibiothérapie curative

Il faut s'acharner à documenter tout épisode infectieux pour permettre un traitement adapté (prélèvements ciblés). Les exacerbations d'infection bronchopulmonaires ou ORL chez les patients avec hypogammaglobulinémie doivent être traitées par antibiotiques pour réduire le risque de séquelles (dilatation des bronches).

Substitution en immunoglobulines polyvalentes

Elles sont préparées à partir de plasma de donneurs volontaires (en France) ou rémunérés (ailleurs dans le monde). Elles s'administrent par voie intraveineuse (toutes les 3 à 4 semaines en hôpital de jour ou à domicile) ou sous-cutanée (une fois par semaine, géré par le patient, à domicile). La surveillance de l'efficacité se fait sur la clinique (réduction des épisodes infectieux) et sur le dosage pondéral d'IgG (cible entre 5 et 8 g/L).

La substitution en Ig est définitive, sauf dans les cas de déficits secondaires où elle peut n'être que transitoire, le temps de la récupération (plusieurs mois). Dans les hypogammaglobulinémies modérées, la substitution en immunoglobulines polyvalentes peut être limitée à la période la plus à risque d'infections (automne et hiver).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie génique

Elles ne sont justifiées que pour des déficits sévères et compliqués, le plus souvent chez l'enfant. Les déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie au premier plan ne sont pas des indications de greffe du fait du bon pronostic moyennant une prise en charge adaptée.

Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est indispensable à la prise en charge des patients atteints de déficit primitif avec hypogammaglobulinémie profonde pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dilatation des bronches et des surinfections.

Mesures psychosociales

Les déficits immunitaires primitifs peuvent entraîner ou s'associer à un handicap physique (insuffisance respiratoire chronique, déficit neurologique syndromique), psychologique (retard mental syndromique ou syndrome dépressif réactionnel) ou social (absentéisme scolaire ou au travail) qui doit être pris en charge (prestations adultes handicapés, soutien psychologique).

Conclusion

Le développement des thérapeutiques immunosuppressives pour les pathologies auto-immunes et les transplantations s'accompagne d'une augmentation des patients présentant un déficit immunitaire secondaire parfois sévère et pouvant être responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante.

Les déficits immunitaires primitifs représentent un ensemble très hétérogène de pathologies rares et mal connues mais dont les manifestations diverses peuvent toucher toutes les spécialités médicales. Ils peuvent se révéler à l'âge adulte, souvent après de nombreuses années d'évolution, entraînant des séquelles, notamment pulmonaires, parfois invalidantes. Une meilleure connaissance des déficits immunitaires primitifs doit permettre un diagnostic plus précoce et une prise en charge adaptée (antibioprophylaxie, antibiothérapie curative, substitution en immunoglobuline, conseil génétique). Faisant suite au Plan national maladies rares,

le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) permet de structurer l'approche diagnostique et thérapeutique touchant aux déficits immunitaires primitifs et propose plusieurs documents d'information destinés aux médecins et aux patients impliqués. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

POUR
EN SAVOIR +



Monographie

**Déficits
immunitaires**

Rev Prat 2007;
57:(15):1637-702

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Un patient de 35 ans est adressé en consultation pour suspicion de déficit immunitaire après la découverte d'une hypogammaglobulinémie. À la suite d'une pneumopathie franche lobaire aiguë à *S. pneumoniae*, une électrophorèse des protéines sériques a montré une hypogammaglobulinémie globale à 1,5 g/L (normale entre 6,5 et 12 g/L). Le dosage pondéral des immunoglobulines confirme l'hypogammaglobulinémie globale : IgG 2 g/L (6-13), IgA < 0,06 g/L (0,6-2,5), IgM 0,2 g/L (0,4-1,5).

L'évolution a été favorable après un traitement antibiotique. Dans ses antécédents, on note quelques otites (1 ou 2 épisodes par an) jusqu'à l'âge de 8 ans et des bronchites tous les ans (2 à 4 épisodes par an) à partir de l'âge de 13 ans. Il rapporte par ailleurs une sinusite chronique depuis une dizaine d'années, qualifiée d'« allergique ».

Il a fait une pleurésie purulente il y a 10 ans, traitée par drainage et antibiothérapie.

L'hémogramme montre un taux de lymphocytes normal. L'immunophénotypage montre un taux normal de lymphocytes B (CD19+) et des différentes sous-populations de lymphocytes T (CD3+CD4+ et CD3+CD8+).

QUESTION N° 1

Le diagnostic de déficit immunitaire primitif vous paraît-il compatible avec les données de l'anamnèse et du bilan fourni ? Sur quels arguments ?

QUESTION N° 2

Quels diagnostics différentiels devez-vous éliminer ?

QUESTION N° 3

Il vous apprend qu'il a eu un diagnostic de purpura thrombocytopénique « idiopathique » à l'âge de 15 ans. Il garde depuis une thrombocytopénie modérée entre

80 et 100 G/L. Existe-t-il un lien entre cet antécédent et le diagnostic envisagé ?

QUESTION N° 4

Après s'être renseigné sur Internet, le patient vous demande à quels agents pathogènes il est exposé et quelles sont les principales infections qu'il risque. Que lui répondez-vous ?

QUESTION N° 5

Vous posez l'indication d'une substitution par immunoglobulines. Quelles en sont les voies d'administration ? La fréquence ? La durée d'administration ?

QUESTION N° 6

Vous revoyez le patient après 3 mois. Il présente une bronchite traînante depuis 15 jours, avec des expectorations sales, mais il est apyrétique, et l'état général est excellent. Son médecin traitant lui a dit qu'il ne fallait pas prendre d'antibiotiques, car « les antibiotiques c'est pas automatique ». Êtes-vous d'accord avec cette affirmation dans son cas et pourquoi ?

QUESTION N° 7

Quelle mesure non médicamenteuse est nécessaire pour la prise en charge ?

QUESTION N° 8

Vous le revoyez après plusieurs années durant lesquelles les complications infectieuses ont été bien contrôlées par les mesures prescrites. Il a une altération de l'état général avec un amaigrissement, une fièvre sans point d'appel et des polyadénopathies. Quelle complication non infectieuse suspectez-vous ? Existe-t-il un lien avec ses antécédents ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur www.larevuedupraticien.fr onglet **Références Universitaires**

OK