

Déficits immunitaires

Optimiser les approches diagnostiques et thérapeutiques

Olivier Lortholary*, Alain Fischer**, Olivier Hermine***

Les déficits immunitaires occupent aujourd'hui une place majeure dans la médecine moderne. On sépare classiquement les déficits immunitaires primitifs caractérisés par un mode de transmission particulier, et pour lesquels les défauts génétiques sont de mieux en mieux caractérisés, et les déficits immunitaires secondaires, iatrogéniques ou non. Les déficits immunitaires primitifs peuvent toucher l'immunité adaptative ou l'immunité innée et rassemblent, aujourd'hui, plus de 150 entités différentes. Parmi ceux-ci, on sépare classiquement les déficits combinés de l'immunité cellulaire et humorale, les défauts de production d'anticorps, les défauts de réparation de l'ADN, les défauts de régulation de la réponse immune, les défauts atteignant l'immunité innée dont ceux des cellules phagocytaires et du complément. Ces déficits primitifs permettent de caractériser l'importance de tel ou tel composant de l'immunité dans la défense anti-infectieuse chez l'homme. Leur identification précise est majeure pour la prise en charge appropriée de ces patients, dont le déficit s'exprime le



plus souvent dans l'enfance. Les résultats d'examens simples (hémogramme, dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies postvaccinales et postinfectieuses) permettent d'orienter le bilan immunologique plus spécialisé dont les modalités précises dépendront également

des caractéristiques cliniques de l'enfant. La plupart de ces examens de deuxième intention sont réalisables dans les centres hospitalo-universitaires, mais certains particulièrement complexes, sont réservés à quelques laboratoires en France.

Pour améliorer la compréhension, le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un déficit immunitaire primitif a été créé le Ceredih, centre de référence des déficits immunitaires héréditaires labellisé par le ministère de la Santé et situé à l'hôpital Necker-

Enfants malades. Celui-ci fédère plusieurs centres de compétence régionaux associant les différents acteurs, pédiatres et cliniciens d'adultes (internistes, immunologistes, infectiologues, hématologistes) et biologistes impliqués dans la prise en charge de ces pathologies. Une

Faculté de médecine Paris-Descartes, * service des maladies infectieuses et tropicales, centre d'infectiologie Necker-Pasteur, ** service d'immuno-hématologie pédiatrique, *** service d'hématologie adultes, hôpital Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15 ; * Centre national de référence mycologie et antifongiques, Institut Pasteur, 75015 Paris.
Courriel : olivier.lortholary@nck.aphp.fr

telle fédération de centres autorise la mise en place d'un important programme d'étude épidémiologique de ces déficits en France et d'une recherche clinique centrée sur leur physiopathologie, l'optimisation de leur diagnostic et la prévention de la prise en charge des complications avant tout infectieuses, mais aussi néoplasiques et auto-immunes dans certains cas. Une étude nationale, « DEF-I », portant sur l'investigation nationale des hypogammaglobulinémies primitives de l'adulte a par ailleurs été mise en place en 2004 et coordonnée à l'hôpital Saint-Louis. Elle rassemble les patients ayant un déficit immunitaire commun variable d'expression volontiers tardive et regroupant vraisemblablement des maladies d'origines génétiques différentes.

Les déficits immunitaires secondaires représentent un champ très vaste lié à de très nombreuses causes parmi lesquelles les pathologies néoplasiques, hématologiques ou non, les maladies systémiques, la splénectomie et l'immunodépression iatrogénique*. Cette dernière s'associe à la majoration de la susceptibilité aux infections des pathologies citées, notamment avec l'utilisation des chimiothérapies cytopéniantes, des immunosuppresseurs et l'emploi accru des anticorps monoclonaux en thérapeutique humaine (p. ex. rituximab et alemtuzumab), en hématologie et en transplantation d'organes.

Les anti-TNF α (*anti-tumour necrosis factor α*) occupent une place croissante dans la thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques pour lesquelles ils représentent une véritable innovation, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies et la maladie de Crohn. De nombreuses autres pathologies inflammatoires chroniques sévères sont également aujourd'hui traitées par ces médicaments ou font l'objet d'essais thérapeutiques. La tolérance des anti-TNF est surveillée attentivement dans le cadre de l'observatoire RATIO mis en place en France en février 2004 qui recense les complications infectieuses opportunistes (dont la tuberculose),

* L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine a fait l'objet d'une monographie de *La Revue du Praticien* en 2006 (numéro 9 du 15 mai 2006).

les infections bactériennes graves et les lymphomes compliquant leur utilisation. Ainsi, par exemple, l'émergence des légionelloses au cours de tels traitements a été mise en évidence récemment en France grâce à cet observatoire multidisciplinaire.

Ces différents déficits immunitaires se compliquent d'infections dont le type, la fréquence et la gravité dépendent étroitement du type de défaut immunologique. Les corrélations entre phénotypes infectieux et défauts immunitaires sont sans cesse mieux reconnues, autorisant l'optimisation d'arbres décisionnels diagnostiques et thérapeutiques, curatifs ou préventifs de ces infections. Un déficit immunitaire doit ainsi être recherché devant la survenue d'une infection opportuniste, la présentation inhabituelle d'une infection ou son caractère récidivant. Les données microbiologiques orientent vers un défaut particulier de la réponse immune. Ainsi, des infections respiratoires récidivantes à pneumocoque orientent vers un défaut de la réponse anticorps alors qu'une méningite à méningocoque récidivante oriente vers un déficit en un ou plusieurs composants terminaux du complément.

Les déficits immunitaires bénéficient aujourd'hui d'approches thérapeutiques spécifiques. Ainsi, le traitement substitutif des déficits primitifs (ou secondaires) de l'immunité humorale par les immunoglobulines a-t-il bouleversé la prise en charge des patients. La substitution est réalisée par voie intraveineuse à l'hôpital ou au domicile, ou par voie sous-cutanée par auto-administration à domicile. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et la thérapie génique sont développées depuis plusieurs années dans certains déficits immunitaires primitifs, et abordées brièvement ici.

Cette monographie de *La Revue du Praticien* centrée sur les déficits immunitaires n'aurait pu être réalisée sans la contribution efficace de plusieurs cliniciens chercheurs, médecins d'adultes ou pédiatres, venant de spécialités différentes et tous impliqués dans le diagnostic et le traitement des déficits immunitaires ou de leurs complications, notamment infectieuses. Puisse ce numéro aider les cliniciens français à l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de déficits immunitaires, avec l'aide du Ceredih et des centres de compétence régionaux qui se mettent en place progressivement. ■