

DÉFICIT IMMUNITAIRE

Pr Felipe Suarez, Dr Morgane Cheminant

Service d'hématologie adulte, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, université Paris-Descartes, Paris, France
felipe.suarez@aphp.fr

objectifs

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

SAVOIR DIAGNOSTIQUER un déficit immunitaire commun variable.

Le système immunitaire (SI) est composé d'éléments cellulaires et humoraux dont la fonction est de défendre l'organisme contre les agents pathogènes et le développement d'infections (tableau 1). Le système immunitaire est soumis à une régulation complexe, dont l'altération peut conduire à un défaut de fonction, un excès de fonction, ou les 2 à la fois. Les déficits immunitaires (DI) comprennent un vaste ensemble d'affections du système immunitaire pouvant associer à des degrés variables une susceptibilité accrue aux infections et des manifestations immuno-pathologiques : allergie, inflammation, auto-immunité, lymphoprolifération, tumeurs malignes (notamment lymphomes) (fig. 1).

Classification des déficits immunitaires : primitifs et secondaires, innés, adaptatifs (B ou T) (tableau 1)

Les déficits immunitaires peuvent être primitifs (fig. 2 et tableau 2A), d'origine génétique, ou secondaires (tableau 2B), acquis. Ils peuvent toucher le système immunitaire inné (complément, phagocytes, lymphocytes NK) ou adaptatif (lymphocytes B et/ou T).

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

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 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, notamment une hémopathie lymphoïde B sous-jacente chez l'adulte (leucémie lymphoïde chronique, myélome).

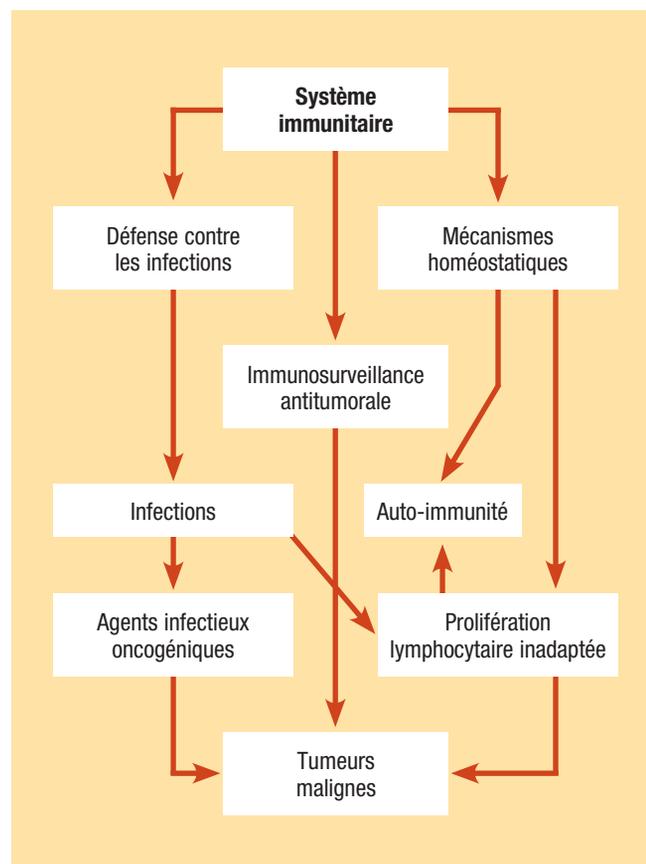


FIGURE 1 Diversité des complications survenant au cours des déficits immunitaires.

Déficits immunitaires primitifs : syndromes et âge de révélation variables

Il existe plus de 250 syndromes de déficits immunitaires génétiques différents.

Plus de 300 gènes ont été identifiés, mais pour certains déficits primitifs le mécanisme génétique n'est pas encore élucidé. L'hérédité est surtout mendélienne (récessive liée à l'X, autosomique récessive, ou autosomique dominante). Le caractère héréditaire peut parfois être difficile à apprécier (pénétrance et/ou expression phénotypique variable, hérédité multigénique) ou complètement inapparent (formes sporadiques).

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 diagnostic retardé d'une affection se manifestant depuis l'enfance).

Exemples de déficits touchant le système immunitaire inné

1. Neutropénies congénitales sévères

Elles sont liées à un blocage de maturation des progéniteurs granuleux entraînant une agranulocytose profonde (polynucléaires neutrophiles < 0,2 G/L). Le gène le plus fréquemment muté code

TABLEAU 1

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 C5b-9)	■ 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, CD19/CD27, sIgM/IgD) ■ Production d'anticorps <i>in vitro</i> (pas en routine) ■ Dosage des anticorps totaux et spécifiques
	■ Lymphocytes T CD4	■ Activation et maturation (cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T CD8) ■ Production de cytokines (IL4, IFN γ)	■ Immunophénotypage (CD3+CD4+, CD3+CD8+, populations naïves/mémoires) ■ Prolifération aux mitogènes et antigènes vaccinaux ■ Production de cytokines ou immuno-marquage intracytoplasmique (IFN γ) ■ Tétramères marqués
	■ Lymphocytes T CD8	■ Reconnaissance et lyse spécifique (dépendante de l'antigène) des cellules infectées ou transformées (perforine, granzyme B) ■ Production de cytokines (IFN γ)	

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

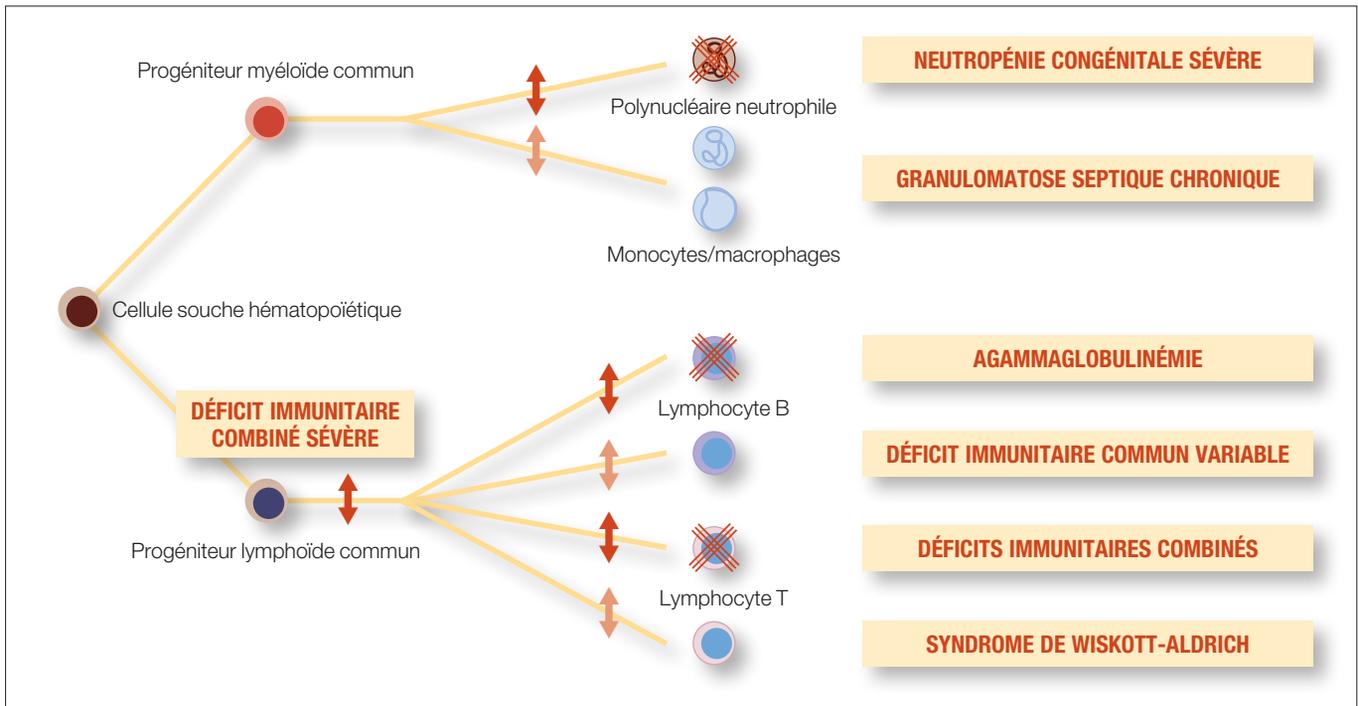


FIGURE 2 Mécanismes physiopathologiques des déficits immunitaires primitifs (↓ : mutations bloquant le développement d'une lignée ; ↕ : mutations interférant avec la fonction des cellules).

pour l'élastase des neutrophiles (ELANE). 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.

2. Granulomatose septique chronique

Des mutations des différentes sous-unités de la NADPH oxydase entraînent un défaut de microbicidie des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, mais ces cellules sont présentes à un taux normal. La forme la plus fréquente est récessive liée à l'X (gène *CYBB*). Les autres formes sont autosomiques récessives. Il existe une susceptibilité aux infections bactériennes catalase + (*S. aureus*, *Salmonella sp.*, *Burkholderia sp.*) et fongiques (champignons filamenteux comme *Aspergillus sp.*). Des granulomes inflammatoires se développent dans différents organes (tube digestif notamment, réalisant un aspect de maladie de Crohn) et peuvent nécessiter une corticothérapie (qui majore le risque infectieux). Les manifestations débutent le plus souvent dans l'enfance, mais le déficit peut être diagnostiqué tardivement, parfois à l'âge adulte. Le traitement repose sur la prophylaxie à vie des infections bactériennes (cotrimoxazole du fait de sa bonne pénétration cellulaire) et des infections fongiques (itraconazole, azolé ayant une activité anti-aspergillaire). Comme dans les neutropénies congénitales sévères, l'allogreffe de moelle peut être indiquée.

Différents types de déficits immunitaires primitifs en fonction du mécanisme	
Atteinte	Exemples
Déficit immunitaire primitif inné	
Complément	■ Déficiences en C2, C4, C3, complexe d'attaque membranaire (C5b-9)
Phagocytes (macrophages, polynucléaires neutrophiles)	■ Granulomatose septique chronique ■ Neutropénies congénitales sévères
Déficit immunitaire primitif adaptatif	
B (déficits humoraux)	■ Agammaglobulinémies ■ Syndromes hyper-IgM ■ Déficit isolé en IgA ■ Déficit immunitaire commun variable
T (déficits combinés)	■ Déficiences immunitaires combinées sévères ■ Déficiences immunitaires combinées (dont syndrome hyper-IgM à l'X) ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich ■ Ataxie-télangiectasie

Exemples de déficits immunitaires secondaires (DIS)

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

Exemples de déficits touchant le système immunitaire adaptatif

On distingue les déficits touchant principalement la fonction B (déficits de la production d'anticorps ou déficits humoraux) et les déficits combinés (touchant les lymphocytes T et le plus souvent diversement la fonction B).

1. Déficits T ou combinés

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont liés à un défaut de développement complet des lymphocytes (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, infections virales) ou une diarrhée importante avec retard de croissance staturo-pondérale. Ces déficits sont constamment létaux en l'absence d'allogreffe. Des protocoles de thérapie génique sont en cours de développement.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est caractérisé par la triade eczéma, déficit immunitaire et thrombopénie avec microplaquettes et lié à la mutation du gène WAS (réorganisation du cytosquelette) entraînant une anomalie de migration et d'activation des lymphocytes. L'auto-immunité est fréquente (anémie hémolytique au-

to-immune, vascularites) et il existe un risque de lymphomes. Les formes peu sévères peuvent parfois être diagnostiquées à l'âge adulte. Le traitement repose sur la prophylaxie des infections opportunistes (cotrimoxazole, valaciclovir) et sur la substitution par immunoglobulines (Ig) polyvalentes car il existe un défaut de la réponse anticorps. Une corticothérapie prolongée ou la splénectomie sont parfois nécessaires pour traiter les complications auto-immunes (majoration du risque infectieux). L'allogreffe ou une approche de thérapie génique sont indiquées dans les formes sévères.

Ataxie-télangiectasie : les mutations du gène ATM entraînent un défaut de réparation de l'ADN. Les signes associent des télangiectasies oculo-cutanées, une ataxie débutant généralement à l'âge de la marche et qui s'aggrave progressivement, confinant le plus souvent les patients en fauteuil roulant vers l'âge de 10 ans, et une grande susceptibilité aux tumeurs malignes. Un déficit immunitaire d'intensité variable (cellulaire ou seulement humoral) est présent dans la moitié des cas. La substitution par immunoglobulines polyvalentes peut être indiquée dans ces cas. Le traitement des autres manifestations n'est que symptomatique.

2. 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 lym-

phocytes B (< 2 % de cellules CD19⁺ en cytométrie de flux). Il existe une agammaglobulinémie portant sur tous les isotypes IgG, A, M et E. Les autres cellules du système immunitaire se développent et fonctionnent normalement. Le déficit est exclusivement lié à l'absence d'immunoglobulines. Les symptômes débent entre le 6^e et le 9^e mois de vie (après élimination des anticorps maternels transmis passivement pendant la grossesse). Les infections, liées à l'absence d'anticorps, touchent principalement 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.

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).

Syndromes hyper-IgM : un taux conservé, voire élevé, d'Ig d'isotype M (IgM) en présence d'un défaut complet en IgG et IgA traduit un défaut de commutation isotypique. Le syndrome hyper-IgM lié à l'X par déficit en CD40L est le plus fréquent. Outre les manifestations associées à l'hypogammaglobulinémie (infections ORL, bronchopulmonaires), généralement présentes dès l'enfance, il existe un déficit cellulaire associé (rôle de l'axe CD40-CD40L dans l'immunité cellulaire) responsable d'un risque d'infections opportunistes parfois inaugurales (pneumocystose, toxoplasmose, CMV, cryptosporidiose biliaire). Le syndrome hyper-IgM autosomique récessif lié aux mutations d'AID, codant pour une enzyme impliquée dans la commutation isotypique des lymphocytes B, entraîne principalement un défaut d'anticorps sans déficit cellulaire. Dans tous les cas, le traitement repose sur la substitution en Ig polyvalentes. Dans les déficits en CD40L, une prophylaxie par le cotrimoxazole est indispensable.

3. Cas particulier du déficit immunitaire commun variable (DICV)

C'est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs (prévalence entre 1/25 000 et 1/50 000). Les symptômes peuvent débent dans l'enfance (après 4 ans) ou à l'âge adulte (en moyenne entre 20 et 30 ans), et le diagnostic est souvent retardé (en moyenne de 10 ans après les premiers symptômes). Le déficit immunitaire commun variable est considéré comme un déficit humoral, mais des manifestations associées à un déficit T (auto-immunité, lymphoprolifération, granulomes ressemblant à la sarcoïdose ou à la maladie de Crohn, risque accru de lymphomes), souvent partielles, ne sont pas exceptionnelles. L'hypogammaglobulinémie est constante mais variable (touchant au moins un isotype d'Ig en plus des IgG). Le nombre de lymphocyte B totaux (CD19⁺) est généralement conservé, mais les lymphocytes B mémoires (CD19⁺CD27⁺) peuvent être abaissés. Les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ sont conservés, mais il peut être observé un déficit partiel en lymphocytes T naïfs (CD45RA⁺). Les infections sont le plus souvent liées à l'hypogammaglobulinémie avec un tropisme ORL et bronchopulmonaire. Les

Déficit immunitaire

POINTS FORTS À RETENIR

- Les manifestations des déficits immunitaires primitifs ou secondaires peuvent être de nature infectieuse ou immunopathologique (allergie, inflammation, auto-immunité, granulomes, lymphoprolifération et tumeurs malignes). Les manifestations non infectieuses peuvent précéder les infections ou dominer le tableau et doivent aussi faire évoquer un déficit immunitaire en fonction du contexte.
- Les déficits immunitaires primitifs peuvent se révéler à l'âge adulte (début tardif de l'expression ou retard diagnostique).
- 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 gammapathie 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).

atteintes digestives infectieuses (giardiase, campylobacter, entérovirus) ou non infectieuses (diarrhées chroniques non infectieuses, malabsorption) ne sont pas exceptionnelles. Les manifestations auto-immunes ou lymphoprolifératives peuvent précéder les infections.

Les mécanismes génétiques sont le plus souvent non identifiés. Il peut exister au sein d'une même famille des manifestations très variables (variation phénotypique avec parfois des manifestations auto-immunes isolées chez certains membres, ou des âges de début très différents).

Récemment, le séquençage à haut débit du génome a mis en évidence chez de nombreux patients ayant un phénotype de déficit immunitaire commun variable des mutations hétérozygotes avec gain de fonction (hérédité dominante) dans les sous-unités de la PI-3 kinase (prolifération cellulaire) ou de la molécule CTLA4 (régulation). Ces mutations gain de fonction expliquent à la fois les manifestations du DICV (lymphoprolifération par activation chronique des lymphocytes, déficit immunitaire par attrition progressive de la réponse du fait de la prolifération chronique), et la variabilité phénotypique (présence de gènes modificateurs).

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



Déficits immunitaires secondaires

C'est un diagnostic différentiel du déficit immunitaire primitif.

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 majore 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 (notamment avec les analogues de purines) 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 pneumococciques).

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.

TABLEAU 3

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

Atteinte du système immunitaire	Susceptibilité à	Tableau clinique	Principaux déficits primitifs	Principaux déficits secondaires
Phagocytes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bactéries extracellulaires ■ Champignons 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gingivostomatites ■ Angines nécrotiques ■ Cellulites ■ Septicémies ■ Pneumopathies ■ Abscesses profonds (hépatiques, ostéites) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Granulomatose septique chronique ■ Neutropénie congénitale sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticoïdes ■ Diabète ■ Chimiothérapie
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bactéries intracellulaires ■ Virus ■ Parasites ■ Champignons (pneumocystis, cryptococcus) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mycobactériose disséminée ■ Pneumocystose ■ Cytomégalovirus ■ Adénovirus disséminé 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit immunitaire combiné sévère ou déficit immunitaire combiné ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich ■ Ataxie-télangiectasie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticoïdes ■ Immunosuppresseurs ■ Chimiothérapies (analogues des purines) ■ Infection VIH au stade sida ■ Transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques
Lymphocytes B (anticorps)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bactéries extracellulaires (encapsulées) ■ <i>Giardia intestinalis</i> ■ Entérovirus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infections ORL et bronchopulmonaires ■ Diarrhées chroniques ■ Méningo-encéphalites 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agammaglobulinémie (Bruton) ■ Déficit immunitaire commun variable 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leucémie lymphoïde chronique ■ Myélome multiple ■ Rituximab ■ Chimiothérapies ■ Corticoïdes ■ Allogreffes de moelle
Complément	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Neisseria meningitidis</i> ■ <i>S. pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Méningites ■ <i>Purpura fulminans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit en C3 ■ Déficit en C5b-9 ■ Déficit en MBL 	

Manifestations cliniques des déficits immunitaires

Infections

Le **tableau 3** résume les caractéristiques des infections observées en fonction de l'atteinte du système immunitaire.

Manifestations non infectieuses observées au cours des déficits immunitaires (tableau 4)

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) [système immunitaire].

Examen clinique devant une suspicion de déficit immunitaire

Il doit être complet, rigoureux et systématique.

Anamnèse

Il faut rechercher :

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

Examen physique

Doivent être recherchés :

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

Exemples de tableaux cliniques associés aux différentes atteintes du système immunitaire et déficits associés	
Complications	Déficits immunitaires
Dilatation des bronches	■ Hypogammaglobulinémies (agammaglobulinémie, déficit immunitaire commun variable)
Granulomes	■ Granulomatose septique chronique ■ Déficits immunitaires combinés ■ Déficit immunitaire commun variable
Cancers secondaires	■ Ataxie-télangiectasie (lymphome, tumeurs solides) ■ Déficits combinés et déficit immunitaire commun variable (lymphomes)
Auto-immunité	■ Déficit combinés ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich ■ Déficit immunitaire commun variable

Bilan de suspicion ou d'exploration de déficit immunitaire

L'ensemble du bilan suivant doit être envisagé.

Hémogramme : neutropénie, lymphopénie (attention à la 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 ou un syndrome lymphoprolifératif. L'anémie ou la thrombopénie sont habituellement des stigmates d'auto-immunité, parfois associées au déficit immunitaire.

Immunophénotypage des lymphocytes B (CD19⁺), T (CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺), NK (CD16⁺CD56⁺) : il permet le diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte (CD19⁺CD5⁺, monotypie κ ou λ). Le déficit peut être quantitatif avec la mise en évidence d'une lymphopénie (B dans l'agammaglobulinémie avec CD19⁺ < 2 %, T dans les déficits immunitaires combinés [\pm sévères] sous-populations CD4/CD8 pour le VIH). L'étude des populations T naïves (CD45RA⁺) et B mémoires (CD27⁺) est d'un grand intérêt dans le diagnostic et la caractérisation des déficits immunitaires primitifs.

Test fonctionnels : dosage des anticorps naturels (allohémagglutinines de groupe ABO, d'isotype IgM, souvent très basses ou absentes au cours des déficits humoraux ou combinés, dont l'avantage est de pouvoir être recherchées chez les patients déjà substitués en immunoglobulines polyvalentes qui n'apportent que des IgG) et des antigènes vaccinaux (diphthérie, tétanos, polio, pneumocoque, uniquement chez les patients non

encore substitués en immunoglobulines) ; prolifération lymphocytaire *in vitro* aux mitogènes et antigènes vaccinaux ; tests fonctionnels des polynucléaires neutrophiles : explosion oxydative, chimiotactisme, phagocytose.

Dosage des Ig : électrophorèse des protéines sériques ± immunofixation (pour écarter une gammapathie monoclonale) ; dosage pondéral des IgG, A, M (hypogammaglobulinémie globale ou sélective) ; dosage des sous-classes d'IgG (IgG1 à 4). Le dosage pondéral permet aussi de suivre l'efficacité de la substitution en immunoglobulines sur le taux d'IgG (la substitution n'apporte pas d'IgA ni d'IgM).

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

Recherche génétique : la recherche des mutations de plus de 300 gènes identifiés dans des déficits immunitaires primitifs est possible dans des laboratoires spécialisés. Elle permet un conseil génétique et un diagnostic anténatal.

Traitement

Prophylaxie

Peuvent être envisagés selon les cas :

- le cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose dans les déficits cellulaires) ;
- l'aciclovir ou le virus 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 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 vaccination contre le pneumocoque (vaccin

Message de l'auteur

Des questions relatives au déficit immunitaire peuvent s'intégrer dans un dossier progressif dont les thématiques principales peuvent être très variées.

À titre d'exemples :

Purpura thrombocytopénique immunologique ou anémie hémolytique auto-immune, ou encore leucémie lymphoïde chronique ou myélome (hématologie)

➔ Savoir évoquer la possibilité d'un déficit immunitaire (déficit immunitaire commun variable,

par exemple) et les examens nécessaires à son diagnostic.

➔ Évoquer l'hypogammaglobulinémie secondaire et ses conséquences au cours de la leucémie lymphoïde chronique ou du myélome multiple.

Fièvre aiguë chez l'adulte ou l'enfant

➔ Évoquer une infection révélant un déficit immunitaire.

➔ Antécédents personnels et familiaux orientant le diagnostic.

Méningite

➔ Évoquer l'hypogammaglobulinémie ou le déficit en complément comme cause.

Splénectomie

➔ Connaître les risques infectieux de la splénectomie ou de l'asplénie.

➔ Savoir les prévenir : antibioprophylaxie, vaccination.

Vaccination

➔ Savoir évoquer un déficit immunitaire sous-jacent qui contre-indiquerait un vaccin vivant atténué.

conjugué et polysaccharidique) et contre le méningocoque est particulièrement recommandée dans les déficits humoraux, en complément, et chez les patients splénectomisés. La vaccination antigrippale saisonnière est recommandée chez les patients et leur entourage ;

– la substitution en immunoglobulines (voie IV ou sous-cutanée) en cas d’hypogammaglobulinémie symptomatique (*v. infra*).

Antibiothérapie curative

Il faut s’acharner à documenter tout épisode infectieux pour permettre un traitement adapté (prélèvements ciblés). Les exacerbations d’infection bronchopulmonaire 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 perfusion de 3 heures environ, en hôpital de jour ou à domicile) ou sous-cutanée (une fois par semaine, 1 heure environ, 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 immunoglobulines est en règle 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 mais également parfois indiquées chez l’adulte. 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

Elle 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

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 immunoglobulines, 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 dans la prise en charge de ces patients. •

F. Suarez déclare avoir participé à un groupe expert auprès du laboratoire LFB pour le développement d’une application WEB ; et avoir été pris en charge, à l’occasion de déplacement pour congrès, par les laboratoires LFB, Octapharma, CSL Behring.
M. Cheminant déclare avoir été prise en charge, à l’occasion de déplacement pour congrès, par Grifols.

POUR EN SAVOIR +

Site du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires : www.ceredih.fr

Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 2007;27(6):835-45.

Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014;34(3):277-82.

Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol* 2016.

Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009;27:199-227.

Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(1):38-59.

Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):651-60.

Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all ? *J Med Genet* 2016;53(9):575-90.