

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 27 octobre 2020

Hôpital cantonal de Genève

## Les immunodéficiences primaires, plus fréquentes qu'on ne le pense

Dr P. Jandus

Les immunodéficiences sont dites primaires (DIP) lorsqu'elles sont liées à des erreurs innées du système immunitaire entraînant une prédisposition aux infections, aux maladies auto-immunes, aux réactions inflammatoires, aux allergies et aux cancers.

Les immunodéficiences sont dites secondaires (DIS) lorsqu'elles sont acquises suite à une chimiothérapie, une infection par le VIH, par la prise d'immunosuppresseurs suite à des brûlures graves ou une malnutrition.

L'histoire d'une jeune patiente née en 1972 et qui présente de multiples infections des voies aériennes supérieures et inférieures accompagnées de multiples traitements antibiotiques depuis de nombreuses années.

Son immunoélectrophorèse montre des IgG à 4.14 g/l (N: 7-16), des IgA indosables (N : 0.7-4), des IgM à 0.33 g/l (N: 0.4-2.3).

Elle présente un défaut de réponse aux vaccins polysaccharidiques.

De plus, le CT thoracique montre, suite aux infections multiples, des bronchiectasies au lobe inférieur droit.

Elle présente donc une immunodéficiences commune variable (CVID) et va être traitée par des immunoglobulines intraveineuses (IVIG) mensuelles.

L'incidence des DIPs est estimée à 1/10'000-1/50'000 naissance, avec une prévalence de 1/1000-1/5000 (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens).

En Europe, on estime le nombre de cas à 638'000 (mais certainement plus nombreux), avec 24'000 cas enregistrés.

Il y a actuellement 3430 mutations identifiées comme responsables de déficits immunitaires, mais on estime les gènes concernés à plus de 3100.

Par exemple, la mutation homozygote P1104A du gène TYK2 (Homozygosity for TYK2 P1104A underlies tuberculosis in about 1% of patients in a cohort of European ancestry, View ORCID ProfileGaspard Kerne, PNAS May 21, 2019 116 (21) 10430-10434) est associée à la présence d'une tuberculose beaucoup plus fréquente que dans un groupe contrôle (1% vs 0.2%).

Une des classifications retrouvée dans un article de 2016 de la revue médicale de suisse romande (Rev Med Suisse 2016; volume 12. 708-712) me semble plus parlante

que celle présentée pendant le colloque qui ne m'apporte rien... (c'est pourquoi je me permets de vous l'inclure ci-dessous) :

Catégories d'immunodéficiences primaires	
I.	Immunodéficiences en cellules T et en anticorps • Déficit immunitaire combiné sévère, syndrome d'Omenn...
II.	Immunodéficiences combinées associées avec/ou syndrome bien défini • Syndrome hyper-IgE autosomique dominant (AD-HIES), syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)...
III.	<b>Déficits principalement en anticorps</b> • <b>Agammaglobulinémie liée à l'X</b> • <b>Déficit immunitaire commun variable (CVID)</b> • <b>Déficit sélectif en IgA</b> • <b>Déficit en sous-classe d'IgG</b>
IV.	Maladies de dysrégulation immunologique • Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), syndrome lympho-prolifératif avec auto-immunité (ALPS)...
V.	<b>Défauts congénitaux du nombre ou de la fonction (ou des deux) des phagocytes</b> • <b>Granulomatose septique chronique (CGD)</b>
VI.	Défauts de l'immunité innée • Susceptibilité pour : encéphalite à herpès simplex, infections mycosiques, parasitaires ou invasives à bactéries pyogènes...
VII.	Maladies auto-inflammatoires • Fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper IgD (déficit en mévalonate kinase), PAPA (arthrite pyogénique, <i>pyoderma gangrenosum</i> et acné)...
VIII.	Déficits en complément • Syndrome hémolytique urémique atypique, angio-œdème héréditaire...
IX.	Phénotopies de PID • Cryopyrinopathie, immunodéficiences associées aux auto-anticorps (anti-IL17, 22, INF-gamma, IL-6, GM-CSF, C1-inhibiteur, CSF)...

En gros, la majorité de ces DIPs sont des déficits en anticorps, environ 60%...

Il faut y penser chez les enfants lorsqu'ils présentent :

- > 4 otites /an
- > 2 sinusites /an
- 2 pneumonies /an
- > 2 mois de traitement antibiotiques par an avec peu d'effets
- la nécessité d'un traitement antibiotiques iv.
- un ralentissement de croissance
- une infection mycosique persistante dans la bouche ou sur la peau
- des abcès profonds et récurrents sur la peau ou touchant d'autres organes
- 2 infections sévères par an ayant nécessité une hospitalisation
- des antécédents familiaux d'un déficit immunitaire primaire

Et chez les adultes lorsque se présentent :

- > 4 épisodes infectieux par an nécessitant une antibiothérapie
- des infections récurrentes ou nécessitant une antibiothérapie prolongée
- > 2 infections bactériennes sévères (ostéomyélite, méningite, septicémie, cellulite)
- > 2 pneumonies radiologiquement prouvées sur une période de 3 ans

- une infection de localisation inhabituelle ou dont le pathogène est inhabituel
- une anamnèse familiale positive pour une immunodéficience primaire.

Mais 25% des patients présentent d'autres manifestations non-infectieuses, p.ex. auto-immunes, inflammatoires, tumorales ou autres...

Malheureusement le délai diagnostic est souvent long (5-10 ans) avant que l'on y pense... et comme on peut s'y attendre, plus on identifie le problème tôt plus la chance de survie est élevée.

C'est pourquoi, en Suisse depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019, on effectue systématiquement un dépistage néonatal du SCID (severe combined immunodeficiency) et d'une lymphopénie T sévère, comme on le fait pour la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, le déficit en medium chain acylCoA dehydrogenase, la galactosémie, le syndrome adrénogénital, le déficit en biotinidase, la mucoviscidose, l'acidurie glutarique des type 1, et la maladie du sirop d'érable (MSUD Maple Syrup urine Disease).

Pour ce qui est du traitement :

- traiter les infections
- prévention : vaccinations (strepto, HIB, grippe). **Pas de vaccins vivants (ROR, fièvre jaune, varicelle)**, selon le degré d'immunodéficience, prophylaxie avec antibiotiques et/ou antiviraux, et/ou antifongiques.
- substitution mensuelle d'IVIG
- selon les situations : immunomodulateurs, immunosuppresseurs, chimiothérapie
- HSCT (hematopoietic stem cell transplantation), ou thérapie génique (Rev Med Suisse 2005; volume 1. 1563).

On retiendra que :

- les IDP sont plus fréquentes que l'on pense
- le dépistage néonatal des SCID et des lymphopénies T sévères est effectué en Suisse depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019.
- le délai diagnostic est important chez l'adulte
- 50% des cas peuvent être identifiés avec une formule sanguine complète et un dosage des IgA, IgG et IgM
- un bilan normal n'exclut pas un déficit immunitaire
- attention aux complications auto-immunes, inflammatoires et tumorales
- l'approche du patient doit être individualisée.



BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES

David Vetter est né le **21 septembre 1971** avec le **SCID** (Severe Combined Immunodeficiency Syndrome)... ici avec une combinaison offerte par les ingénieurs de la NASA pour ses 6 ans.

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)