

Déficits immunitaires primitifs : à propos de 12 observations

Cheloufi R. ; Chikhi Y. ; Lounes F. ; Guesmia A. ; Ramdane A. ;
Louaileche S. ; Nouni R. ; Kherat N. ; Lahcene M.

Service de Médecine Interne. Hôpital Bologhine Ibn Ziri - Alger - Algérie

Résumé

Introduction : Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des maladies rares et sont caractérisés par des infections sévères et répétées.

Objectif : Étude du profil clinique, thérapeutique et évolutif des DIP.

Patients et méthodes : L'étude a porté sur 12 patients atteints d'un DIP confirmé par le bilan immunologique

Résultats : L'âge moyen de survenue des symptômes a été de 6 ans, le sex ratio (H/F) de 5 et le délai diagnostique moyen de 7 ans. Les symptômes ont été à type d'infections sévères, répétées dans tous les cas, le plus souvent respiratoire, compliquées d'une dilatation des bronches chez 8 patients (62 %). Il s'agissait d'une agammaglobulinémie dans 11 cas et d'une hyper IgM dans le dernier cas. Tous les patients ont été traités par antibiothérapie et veinoglobulines. La durée moyenne du suivi a été de 12 ans et l'évolution a été favorable dans tous les cas.

Conclusion : Les DIP doivent être évoqués devant toute infection récidivante. Les veinoglobulines au long cours sont efficaces.

Mots clés : Déficits immunitaires primitifs, agammaglobulinémie, infections sévères, veinoglobulines.

Abstract

Primary immunodeficiencies in 12 observations

Introduction : Primary immunodeficiencies (PIDs) are rare and characterized by severe and repeated infections.

Aim : To precise the clinical, therapeutic and evolutionary profile of PID.

Patients and methods : The study concerned 12 patients with PID confirmed by the immunologic exploration.

Results : Mean age of symptoms survenue was 6 years, sex ratio (H/F) of 5 and average duration of the disease before diagnostic of 7 years. Severe and repeated infections were present in all the cases, often respiratory with bronchus dilatation in 8 patients (62 %). It was an agammaglobulinemia in 11 cases and of hyper IgM in the last cases. All the patients underwent antibiotherapy and long course immunoglobulin substitution. Mean follow-up was of 12 years and evolution was favorable with a net reduction of infections in all the cases.

Conclusion : PIDs must be call to mind in any repeated infection. Long course therapy with immunoglobulin is very efficiency.

Key-words : Primary immunodeficiencies, agammaglobulinemia, recurrent infections, immunoglobulin.

Introduction

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) correspondent à un groupe hétérogène de maladies génétiques rares caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense contre les micro-organismes résultant d'anomalies du développement et/ou de maturation des cellules du système immunitaire [1].

Ils comprennent au moins 300 maladies monogéniques identifiées [2]. Leur incidence est estimée à 1 cas / 5000 naissances avec une prévalence entre 1/10 000 et 1/50 000 habitants [3].

Les DIP sont le plus souvent diagnostiqués suite à des infections respiratoires et/ou ORL récurrentes. Plus rarement, le diagnostic peut se faire dans le cadre d'une histoire familiale de DIP, de manifestations auto-immunes, et de complications tumorales bénignes telles

Tirés à part : Cheloufi R. Service de Médecine Interne. Hôpital Bologhine Ibn Ziri - Alger - Algérie
E-mail du correspondant : randa1203@hotmail.com

que les granulomatoses ou hyperplasie lymphoïde, ou tumorales malignes (tumeurs solides, lymphomes B ou T). Le syndrome lymphohistiocytaire étant une circonstance diagnostique urgente à ne pas méconnaître, le syndrome est souvent sous diagnostiqué et/ou tardif.

Ils sont classés en trois groupes : déficits immunitaires humoraux (DIH), déficits de l'immunité cellulaire (DIC) et déficits de l'immunité non spécifique (DINS).

Les DIH, au cours desquels le défaut de production des anticorps est au premier plan, sont les plus fréquents (70 % des DIP) et sont représentés essentiellement par le déficit en IgA, le déficit immunitaire commun variable (DICV), les agammaglobulinémies (ou maladie de Bruton) et les déficits en sous-classes d'immunoglobuline G (IgG) [4]. Les DIH ont une expression clinique très variable pouvant être asymptomatique ou au contraire très bruyante et leur exploration est complexe. Ils peuvent s'exprimer à tout âge avec des pics dans l'enfance et dans la troisième décennie de la vie.

Objectif

Étude des particularités cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des DIP.

Patients et méthodes

L'étude a été rétrospective, monocentrique et a porté sur 12 patients atteints d'un DIP recrutés sur une période de 16 ans (2000 – 2016). Le diagnostic, évoqué devant des infections sévères et/ou répétées, a été établi dans tous les cas par un bilan comprenant : NFS, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des immunoglobulines, phénotypage lymphocytaire ainsi que le dosage du complément.

Résultats

L'âge moyen de survenue des premiers symptômes a été de 5 ans [3 mois–21 ans], le sex-ratio (H/F) de 5 et le délai diagnostique moyen de 7 ans [1 mois – 16 ans].

Une notion de consanguinité a été retrouvée dans 3 cas. Le DIP était familial, en dehors de toute consanguinité, chez 3 de nos patients et a concerné 3 familles distinctes parmi lesquelles 2 patients avaient chacun un cousin maternel au premier degré atteint de DIP, le troisième patient avait 2 sœurs présentant un DIP documenté dans un cas et probable dans le second.

Les symptômes révélateurs ont été à type d'infection sévère et/ou répétée dans tous les cas. Les infections broncho-pulmonaires ont été retrouvées chez 10 patients (83 %), celles-ci étaient associées à une otite purulente récidivante dans 4 cas (33 %) et à une gastro-entérite dans 2 cas (16 %). 1 patient n'a présenté

qu'une otite purulente récidivante, le dernier patient a présenté une ostéo-arthrite fébrile du genou droit. L'infection respiratoire a été compliquée de dilatation des bronches (DDB) chez 8 patients (66 %) dont 3 (25 %) ont dû subir une lobectomie.

L'otite moyenne chronique, quant à elle, s'est compliquée d'une surdité de perception bilatérale profonde chez un patient qui a nécessité une prothèse auditive à l'âge de 11 ans.

Parmi les autres localisations survenues au cours de l'évolution, une méningite a été rapportée dans 3 cas (2 bactériennes et 1 virale) et une méningo-encéphalite virale avec déficit séquellaire moteur du membre inférieur droit chez 1 patient. Chez ce dernier patient, l'infection était multifocale avec ostéo-arthrite du genou droit et péricardite purulente ayant évolué vers la constriction ayant nécessité une péricardectomie, une autre étiologie notamment tuberculeuse a été éliminée après étude du liquide purulent et mise en culture de ce dernier.

Sur le plan étiologique, le DIP a été à type d'agammaglobulinémie dans 6 cas (50 %), tous de sexe masculin, de DICV dans 5 cas (42 %), 3H/2F et d'une hyper IgM chez le dernier patient (8 %).

L'évolution spontanée a été marquée dans tous les cas par des récurrences infectieuses à raison d'un épisode par mois en moyenne (3/ mois – 1/ 4 mois)

Dans cette petite série, le type et la sévérité d'infection ne semble pas avoir été influencé par celui du DIP (Tableau I).

Dans les 3 cas de forme familiale de DIP, il s'agissait de 2 patients atteints d'agammaglobulinémie qui avaient chacun un cousin maternel au premier degré atteint du même type de DIP, d'un patient présentant un syndrome d'hyper IgM dont 2 membres de la fratrie sont décédés, une sœur, atteinte d'un DICV avéré suite à une hépatite suraiguë virale B et une autre sœur par méningite sur DIP probable à l'âge de 8 ans.

Tous les patients ont été traités par antibiothérapie curative relayée par une antibiothérapie prophylactique chez les 8 patients (66 %) avec DDB. Une immunothérapie substitutive par immunoglobulines par voie intraveineuse a été associée dans tous les cas, à raison de 350 mg/ kg en moyenne [200 mg/kg – 700 mg/kg] toutes les 3 à 4 semaines.

Trois patients ont présenté une récurrence infectieuse malgré le traitement. Il s'agissait d'une otite purulente chez l'un d'eux, d'une diarrhée chronique avec giardiose chez le second et d'une broncho-pneumopathie chez le dernier. Une optimisation du traitement substitutif a été nécessaire.

La durée moyenne du suivi a été de 12 ans [1–15 ans]. L'évolution a été favorable dans tous les cas et aucun

décès n'a été déploré. Une nette réduction du nombre d'infection a été obtenue avec une fréquence moyenne qui est passée de près d'un épisode infectieux mensuel avant traitement à un épisode par an en moyenne après institution du traitement.

Discussion

Les DIP correspondent à un groupe hétérogène de maladies génétiques rares dont les conséquences médicales, sociales, scolaires ou professionnelles sont importantes [5]

L'établissement de registres nationaux de DIP a facilité leur étude. En octobre 2008, le registre de l'African Society of Immunodeficiencies (ASID) a colligé 1049 patients [5], ce chiffre témoigne d'un sous diagnostic important des DIP si on considère que le nombre de patients atteints de DIP a été estimé à près de 7100/an pour les 987 millions d'Africains en 2008 en se basant sur la classique incidence de 1 / 5000 naissances [6]. En Algérie, on ne dispose pas de registre national de DIP. De ce fait, leur prévalence est très peu connue. Une étude rétrospective menée par la société algérienne de pédiatrie en collaboration avec plusieurs immunologistes a recensé 409 cas de DIP chez des patients âgés de moins de 17 ans, sur une période de 30 ans (1985–2015) [7].

Dans la littérature, le sex-ratio (H/F) varie entre 0,8 et 1,6, le délai diagnostique entre 2 et 4,7 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic entre 3 et 9,3 ans [7, 8, 9, 10]. Dans notre série, l'âge moyen des premiers symptômes et le délai diagnostique ont été plus tardifs et ont été respectivement de 5 et de 7 ans. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'étude n'a comporté que des DIH dont la symptomatologie est connue pour être moins bruyante, et donc diagnostiquée à un âge plus tardif que dans les autres DIP (Tableau II).

Les DIH sont de loin les plus fréquents et représentent 70 % de l'ensemble de DIP. Ils peuvent se manifester à tout âge avec des pics dans l'enfance et dans la troisième décennie de la vie [11]. Avant de retenir le diagnostic de DIH, il convient d'écarter les déficits immunitaires secondaires, notamment les tumeurs lymphoïdes malignes, l'infection par le VIH, l'utilisation de certains médicaments (immunosuppresseurs, immunomodulateurs tels que l'infliximab, adalimumab, etanercept, certains antiépileptiques comme carbamazépine, valproate qui induisent une hypogammaglobulinémie) ainsi que les entéropathies exsudatives [11]. Dans la littérature, les DIH sont représentés essentiellement par le déficit en IgA, le DICV, l'agammaglobulinémie liée à l'X et les déficits en sous-classes d'IgG (IgG1 et IgG2) [11]. Dans notre série, les types de DIP les plus fréquents ont été l'agammaglobuli-

Tableau I- Principales manifestations infectieuses selon le type de DIP

	Agamma globulinémie n = 6	DICV* n = 5	Hyper IgM n = 1	Total n = 12
Infection respiratoire	6	5	1	12
Infection ORL	4	2	0	6
Diarrhée chronique	1	2	0	3
Méningite				
- Virale	0	0	1	3
- Bactérienne	1	1	0	
Méningo-encéphalite	1	0	0	1
Cutanée				
- Verrues palmo-plantaire	1	0	0	2
- Dermatose purulente récidivante	0	0	1	
Péricardite purulente	1	0	0	1
Ostéo-arthrite du genou droit	2	0	0	2

*DICV : déficit immunitaire commun variable

Tableau II- Epidémiologie des DIP.

	Baghrich M [7] n = 409	Avni Y [10] n = 158	Kilic SS [8] n = 1435	CEREDIH [9] n = 3083	Notre série n = 12
Sex ratio (H/F)	1.5	0.8	1.6	/	5
Délai diagnostique moyen (ans)	2	4.7	2.5	2.5	7
Age moyen au moment du diagnostic (ans)	3	/	5	9	12

némie et le DICV, aucun cas de déficit en IgA n'a été observé. Les manifestations les plus évocatrices d'un DIH sont représentées par les infections respiratoires et/ou ORL récurrentes. Des manifestations atypiques, auto-immunes, néoplasiques ou granulomateuses peuvent également être observées. Mais, la survenue d'une infection bactérienne grave chez un sujet jeune sans facteur prédisposant doit également faire évoquer un DICV dès le premier épisode et faire pratiquer une électrophorèse des protéines sériques. Les broncho-pneumopathies et les pneumopathies infectieuses sont observées respectivement chez 69 % et 40 à 58 % des patients atteints de DICV et sont fréquemment associées à des infections ORL récidivantes (sinusites, otites). Une DDB y est retrouvée chez 18 à 68 % des patients [12]. Cette dernière représente également la complication la plus fréquente à long terme des agammaglobulinémies, le risque de DDB étant majoré par un retard diagnostique du déficit immunitaire et l'évolution peut être marquée par des surinfections avec des germes comme *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [12]. Cependant, une supplémentation efficace en immunoglobulines n'empêche pas toujours l'apparition ou l'évolution à bas bruit de la DDB, ce qui nécessite une surveillance radiologique et fonctionnelle respiratoire régulière systématique [12].

Dans notre série, les infections les plus fréquentes ont été respiratoires et ORL qui ont été retrouvées respectivement dans 100 % et 50 % des cas. Les germes en cause les plus fréquents ont été le streptococcus pneumonia et le pseudomonas aeruginosa. Une DDB a été présente chez 8 de nos patients dont 3 avec DICV (37.5 %) et 5 avec agammaglobulinémie (62.5 %).

Les manifestations digestives au cours des DIP sont principalement à type de diarrhée chronique ou récurrente. Les patients atteints de maladie de Bruton sont moins fréquemment sujets aux diarrhées mais plus exposés aux cancers digestifs.

Les diarrhées sont souvent liées aux infections surtout à *Giardia Lamblia*, *salmonella* et *Campylobacter* mais aussi à l'atrophie villositaire [1]. Dans notre série, 2 des 3 patients présentant une diarrhée chronique avaient une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) associée à un syndrome de malabsorption dans un cas, l'exploration avait révélé une infection à *giardia lamblia* dans les deux cas.

Les DIP doivent également être évoqués devant des manifestations infectieuses atypiques par leur fréquence, leur localisation, leur gravité ou la nature des pathogènes impliqués (germes opportunistes, infection sévère à germe banal), et également devant une cassure de la courbe staturo-pondérale, une maladie auto-immune ou une néoplasie [13].

Les experts du centre français de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) ont proposé

un certain nombre de signes d'alerte devant faire évoquer le diagnostic de DIP aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [9] (Tableau III).

Tableau III - Signes devant faire évoquer le diagnostic de DIP chez l'adulte [9]

1) Plus de 2 otites par an
2) Plus de 2 sinusites aiguës par an ou sinusite chronique
3) Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an et / ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse
4) Au moins 2 pneumopathies par an
5) Diarrhée chronique avec perte de poids
6) Épisodes récurrents de forte fièvre inexpliquée
7) Mycose cutanéomuqueuse persistante
8) Au moins 2 infections sévères dans l'année
9) Cas d'immunodéficience connu dans la famille
10) Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, verrues, aphtes, condylome, infections génitales chez la femme)
11) Manifestations auto-immunes et / ou granulomateuse
12) Dilatation des bronches et / ou bronchites répétées sans cause connue.

Les premiers examens à réaliser seront un hémogramme (qui permettra avant tout de noter le nombre de lymphocytes à la recherche de lymphopénie qui oriente surtout vers un déficit de l'immunité cellulaire), une électrophorèse des protides, un dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M.

Les lymphopénies pouvant être d'origines multiples, il convient d'écarter les causes secondaires telles que défaut de production lié à carence en zinc ou en vitamines A, C et B9, une cause médicamenteuse (chimiothérapie, immunosuppresseurs), infection virale (VIH, CMV...) ou bactériennes, sarcoïdose, lymphomes, insuffisance rénale chronique par un interrogatoire et examen physique minutieux et des examens complémentaires orientés avant de les rattacher à un déficit immunitaire primitif.

Les examens de seconde intention se feront en fonction du contexte, ils permettent de caractériser le déficit immunitaire en explorant l'immunité spécifique cellulaire et humorale par l'immunophénotypage des lymphocytes, le dosage des sous classes d'immunoglobulines G, les sérologies post vaccinales ou post infectieuses ainsi que l'exploration de l'immunité non spécifique par l'étude du complément et l'étude qualitative des polynucléaires. D'autres examens, notamment une recherche de mutation génétique seront réalisés en fonction du DIP [14].

Le traitement comporte 2 volets : symptomatique et spécifique.

L'utilisation d'une antibiothérapie curative efficace contre les infections bactériennes puis d'une antibiothérapie prophylactique s'avèrent très efficaces. Il convient de rester vigilant, les lésions ORL et pulmo-

naires peuvent se développer à bas bruit d'une façon irréversible [15]. La thérapie substitutive par immunoglobulines représente le traitement de choix des DIP, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elles permettent sinon de prévenir survenue des infections et de leur complication, de réduire leur fréquence.

Le suivi à long terme doit être axé sur la détection précoce des complications notamment infectieuses pulmonaires (DDB) par des tests fonctionnels respiratoires et un scanner thoracique, auto-immunes, granulomateuses et néoplasiques.

Conclusion

Les DIP sont un groupe de maladies hétérogènes qui doivent être systématiquement évoquées devant des infections récidivantes. Il s'agit le plus souvent d'une agammaglobulinémie. Le traitement par antibiothérapie et immunoglobulinothérapie substitutive au long cours est très efficace.

Références

1. Malamut G, Verkarre V, Brousse N, Cellier C. Manifestations gastro-intestinales des déficits immunitaires primitifs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 ; 31 :844-853.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T and al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015 ; 35(8) : 727-738.
3. Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 118(Suppl 1) : 1-28.
4. Suarez F, Puget S, Beaudet R, Goulamhoussen N, Hermine O. Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale. *Presse Med* 2009 ; 39 : e45-e51.
5. Admou B, Haouach K, Ailal F, Benhsaine I, Barbouch MR, Bejaoui M et al. Déficiences immunitaires primitives : approche diagnostique pour les pays émergents. *Immunol Biol Spec*. 2010 ; 25 : 257-265.
6. Bousfiha AA, Ailal F, Picard C, Fieschi C, Casanova JL. Épidémiologie et classification des déficits immunitaires primitifs. *Rev Mar Mal Enf*. 2008 ; 18 : 5-11.
7. Baghrich M, Smati L, Yagoubi A, Benhalla KN, Kaddache C, Cherif N et al. Introduction to primary immunodeficiency diseases in Algeria. *Rev Alg Immunol*. Mai 2015 ; Numéro spécial.
8. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The Prevalences and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study. *J Clin Immunol*. 2013 ;33(1) :74-83.
9. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. CEREDIH. *Clin Immunol* 2010 ; 135, 264-272.
10. Avni Y, Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, ST. Sauver JL, Boyce TG. Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency : A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2009 ; 84(1) : 16-22.
11. El Bakkouri J, Aadam Z, Ailal F, Salih Alj H, Bousfiha AA. Le déficit immunitaire humoral : mieux le connaître pour mieux le prendre en charge. *Pan Afr Med J*. 2014 ; 18 : 272.
12. Hadjadj J, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E, Tazi A, Bergeron A. Atteintes respiratoires au cours du déficit immunitaire commun variable de l'adulte. *Rev des Mal Resp*. 2015 ; 32(10) : 991-1001.
13. Boschetti G, Nancey S, Flourié B. Déficiences immunitaires primitives : quand y penser et quel bilan de première intention ? *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 462-472.
14. Bertran Y, Baleyrier F. Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant. *RFL*. 2010 ; 424, 53-57.
15. De Vries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children : a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 169-177.