

## Déficit immunitaire primitif : diagnostic et prise en charge

Aurélien Guffroy, Anne-Sophie Korganow

Service d'immunologie clinique et médecine interne, nouvel hôpital civil, Strasbourg. Centre de référence national maladies auto-immunes systémiques rares. Centre de compétences des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. Consultation dédiée adolescents-jeunes adultes et conseils des familles  
<aurelien.guffroy@chru-strasbourg.fr>

**Résumé.** Les déficits immunitaires primitifs constituent un ensemble de maladies rares individuellement, mais relativement fréquentes lorsqu'on les aborde de façon globale (prévalence autour de 8,7 pour 100 000 habitants en France). Ils traduisent un dysfonctionnement du système immunitaire lié à l'atteinte d'une ou plusieurs composantes de celui-ci et dont les principales manifestations sont des infections. Le type et la récurrence des infections, et l'âge de début de la maladie vont orienter le diagnostic de déficit immunitaire. Cependant, d'autres manifestations cliniques telles que l'auto-immunité (d'organe ou systémique) qui se traduit par des cytopénies auto-immunes (thrombopénie, anémie hémolytique, neutropénie) ou des atteintes d'organes, telles que des endocrinopathies auto-immunes, des maladies inflammatoires de l'intestin (mimant un Crohn) ou des organomégalies (hépatosplénomégalie, adénopathies) peuvent fréquemment révéler un déficit immunitaire. Dépister tôt un déficit de l'immunité permet d'orienter rapidement le patient dans une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée, en particulier à l'âge de la transition entre l'adolescence et l'âge adulte (16-24 ans) où le recours au système de soin peut être complexe pour le patient et son entourage.

**Mots clés :** déficits immunitaires primitifs, auto-immunité, génétique, transition adolescent-jeunes adultes, maladies rares

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble de maladies rares, comprenant à l'heure actuelle 350 à 400 pathologies différentes (dernière classification internationale de l'Union internationale des sociétés d'immunologie [1, 3]). Maladies du système immunitaire inné ou adaptatif, de transmission génétique mendélienne classique (dominant, récessif), polygénique, ou isolé chez un patient, ils relèvent d'un dysfonctionnement de notre système immunitaire qui peut se révéler dès la naissance, dans l'enfance ou parfois beaucoup plus tard à l'âge adulte [4]. Malgré cette diversité, les principes du diagnostic et de la prise en charge de ces maladies restent communs. Nous nous attacherons donc ici à décrire les signes d'alerte qui doivent faire

suspecter un DIP et les principes de la prise en charge et du suivi.

### Épidémiologie et classification des déficits immunitaires primitifs

À l'heure actuelle, quelque 7 500 patients (dont deux tiers d'enfants) sont enregistrés dans le registre national français des déficits immunitaires. Ce chiffre est probablement sous-estimé puisqu'il atteste seulement des cas déclarés par les centres experts (centres de compétence).

Les déficits immunitaires sont classés selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent (c'est-à-dire le compartiment du système immunitaire touché). En fonction de cela, la maladie se révélera dès l'enfance ou

plus tard. Les DIP les plus fréquents touchent l'*immunité adaptative humorale* (anticorps) ou *cellulaire*. Le *tableau 1* résume les grandes catégories de déficits immunitaires, avec quelques exemples fréquents.

### Manifestations cliniques des déficits immunitaires primitifs (figure 1)

#### Infections

Les manifestations cliniques révélatrices d'un DIP sont habituellement infectieuses [1, 5]. Il peut s'agir :

- **d'infections communes** (germes habituels tels que le pneumocoque ou *Hæmophilus*), dont la *répétition* dès l'enfance (otites, sinusites, bronchites ou pneumonies), le caractère particulièrement *sévère* (e.g., hospitalisation en réanimation, zona étendu chez un sujet jeune ou varicelle sévère) ou *chronique* oriente vers un déficit immunitaire,

- **d'infections atypiques** par le *type de germe* (mycobactéries atypiques) ou la *localisation* (méningite, infections cutanées ou muqueuses profuses à *Candida*, condylomatose récidivante),

- **d'infections opportunistes** liées à des germes habituellement non pathogènes chez l'Homme (e.g., pneumocystose, virus JC). Le *tableau 2* présente les signes d'alertes chez l'enfant et chez l'adulte (recommandations

du Centre d'étude et de recherche sur les déficits immunitaires héréditaires [Ceredih]).

Le déficit immunitaire s'installe, dans certains cas, plutôt dans la seconde partie de la vie (entre 20 et 40 ans), comme pour le déficit immunitaire commun variable (DICV), qui est la forme la plus fréquente de déficit immunitaire de l'adulte. La maladie débute alors fréquemment par des infections répétées à pneumocoque, à *Hæmophilus* voire à méningocoque, traduisant un déficit immunitaire humoral.

Il faut aussi savoir évoquer la possibilité d'un DIP devant des *réactions vaccinales* (BCGite).

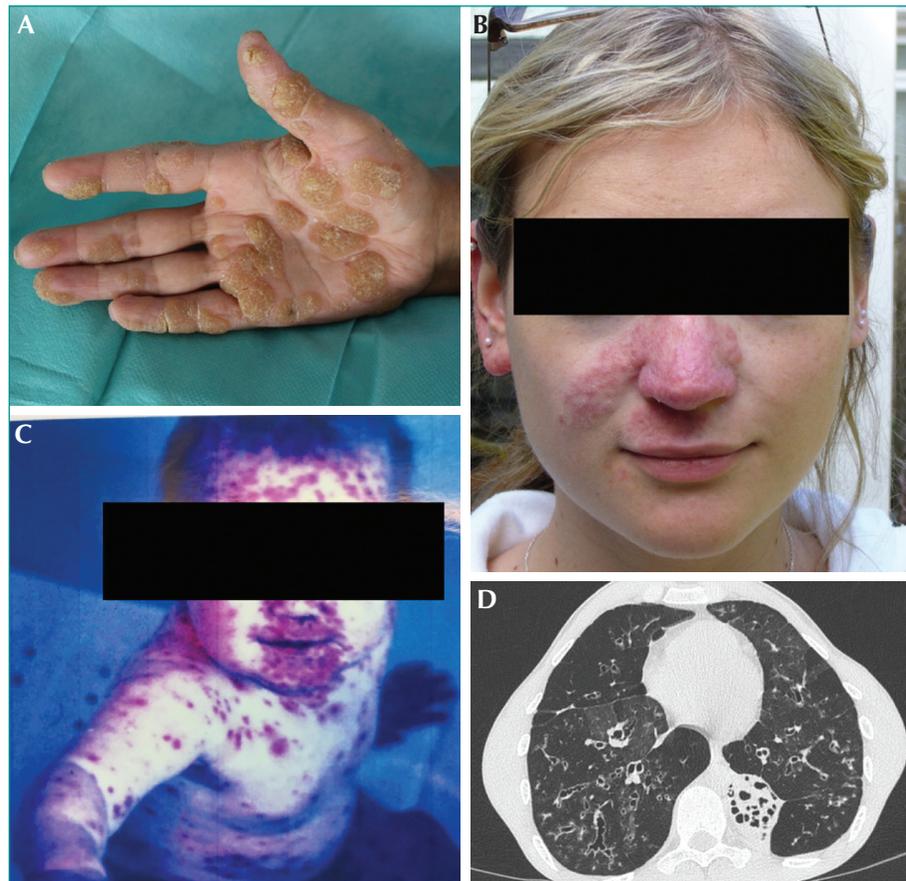
#### Auto-immunité

Les manifestations auto-immunes sont très fréquentes dans les déficits immunitaires [6-9]. L'auto-immunité peut même en être le *premier signe* révélateur et il faut pouvoir évoquer la possibilité d'un déficit immunitaire chez un patient présentant, par exemple, un *purpura thrombopénique* ou une *anémie-hémolytique auto-immune*, et rechercher des antécédents infectieux ainsi que des arguments biologiques en faveur d'un DIP (hypogammaglobulinémie, lymphopénie sévère). Cela peut être d'autant plus important que ces patients doivent être traités par immunosuppresseurs (corticoïdes en premier lieu), qui peuvent précipiter ou aggraver des manifestations infectieuses potentiellement graves.

Tableau 1. Types de déficits immunitaires et principaux exemples

Type de déficit immunitaire	Exemple
Immunité adaptative cellulaire et humorale	Déficits immunitaires combinés sévères : SCID (enfants « bulles »)
Déficit immunitaire syndromique	Syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Di Georges
Déficit immunitaire humoral prédominant	Déficit immunitaire commun variable (DICV) Maladie de Bruton, syndrome de Good
Déficit de la régulation immunitaire	Déficit en lymphocytes T-régulateurs* Polyendocrinopathies auto-immunes Syndrome auto-immunité/lymphoprolifération
Déficit de la phagocytose*	Neutropénies congénitales/CGD
Déficit de l'immunité innée	Susceptibilité aux infections mycobactériennes, candidosiques
Syndromes auto-inflammatoires	Fièvres récurrentes, rhumatismes inflammatoires, polysérites (fièvre méditerranéenne familiale)
Déficits en complément	Déficit en C3 ou C4 prédisposant aux infections à germes encapsulés et aux maladies auto-immunes lupus
Phénocopies	Anticorps anticytokines

Les déficits de l'*immunité humorale* se manifestent le plus souvent par des infections bactériennes (pneumocoque, *Hæmophilus*). Ceux de l'*immunité cellulaire* prédisposent aux infections virales récidivantes et sévères (e.g., zona extensif) ou des infections opportunistes (comme on en peut rencontrer, par exemple, au cours du VIH : pneumocystose, mycobactéries). Les déficits de l'*immunité innée* se manifestent en outre par des infections fongiques (verruces) ou mycobactériennes selon le type de compartiment immunitaire touché. Les *déficits de la phagocytose* ou des *neutrophiles* prédisposent aux infections à germes pyogènes (folliculites, abcès cutanés ou profonds : pulmonaire ou hépatique)



**Figure 1.** Manifestations devant faire évoquer un déficit immunitaire primitif. **A)** Verrues palmaires extensives (HPV) dans le cadre d'un déficit en GATA2. Ces déficits prédisposent aux myélodysplasies et aux hémopathies et sont une indication fréquente de greffe de moelle osseuse. **B)** Mycobactérie extensive du visage dans le cadre d'un déficit de l'immunité innée. **C)** Varicelle sévère de l'enfant. Un déficit de l'immunité cellulaire doit être évoqué. **D)** Dilatations des bronches sévères chez un jeune homme avec un DICV et une atteinte pulmonaire séquellaire sévère. (Sources personnelles avec autorisation des patients.).

**Tableau 2. Manifestations cliniques devant faire évoquer un DIP (d'après Ceredih.fr)**

Enfants	Adultes
<ol style="list-style-type: none"> <li>Des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses, plus de huit otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les moins de 4 ans ; plus de quatre otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les plus de 4 ans ; Plus de deux pneumonies par an ou plus de deux sinusites par an.</li> <li>Des infections sévères avec des germes de type pneumocoque, <i>Hæmophilus</i>, <i>Neisseria</i> : un seul épisode de méningite ou sepsis se doit d'être exploré.</li> <li>Des infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire, etc.).</li> <li>Des infections récurrentes avec le même type de pathogène.</li> <li>Des infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (e.g., infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante).</li> <li>Une cassure de la courbe staturopondérale et/ou une diarrhée persistante.</li> <li>Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Plus de deux otites par an, plus de deux sinusites aiguës ou sinusites chroniques ; plus de deux mois de traitement antibiotique par an et/ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse ; deux pneumopathies dans l'année, diarrhée chronique avec perte de poids, épisodes de fièvre importante inexplicquée ; mycose cutanéomuqueuse persistante ; deux infections graves dans l'année</li> <li>Cas d'immunodéficience connu dans la famille</li> <li>Manifestations auto-immunes et/ou granulomateuse</li> <li>Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, verrues, aphtes, condylome, infections génitales chez la femme)</li> <li>Dilatations des bronches et/ou bronchites répétées sans cause connue</li> </ol>

Un diabète de type 1, une thyroïdite, une anémie de Biermer, une colite inflammatoire ou un vitiligo peuvent révéler un déficit immunitaire avec auto-immunité (impliquant en particulier la maturation des lymphocytes T dans le thymus et des cellules T régulatrices).

### Lymphoprolifération et risque de complications hématologiques

La présence d'adénomégalies, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie est fréquente au cours des DIP. Il s'agit d'adénopathies souples, non douloureuses à la palpation et non adhérentes aux plans profonds. Lorsqu'ils sont gros, nombreux ou d'apparition/modification récente, il arrive que ces ganglions soient biopsiés. Le plus souvent, l'examen montre un aspect réactionnel (c'est-à-dire *bénin*) d'« hyperplasie lymphoïde ». Cependant, il arrive que ces adénopathies se modifient et qu'une *authentique hémopathie maligne* (lymphome) survienne [10]. Dans certains cas, le rôle du virus d'Epstein Barr (EBV) dans la lymphogénèse est noté. Il faut donc rester vigilant à ces signes de lymphoprolifération.

### Autres manifestations moins fréquentes

- Une entéropathie inflammatoire avec des troubles fonctionnels digestifs, une diarrhée et parfois des malabsorptions peuvent se voir au cours des DIP.
- Les cancers sont plus fréquents au cours des DIP. On citera en particulier l'exemple du thymome (cancer du thymus), qui peut révéler un déficit immunitaire humoral (avec une hypogammaglobulinémie) avec auto-immunité (myasthénie) dans le cadre d'un *syndrome de Good*.
- Des malformations (dysmorphies) peuvent révéler des formes syndromiques de DIP (maladie de Di Georges, par exemple)
- Enfin, une granulomatose peut révéler un DIP. Les manifestations peuvent être limitées à un organe (poumon, foie, rate ou ganglion) ou systémiques (pseudo-sarcoïdose).

### Principes de prise en charge (tableau 3)

Les grands principes de la prise en charge des déficits immunitaires primitifs (DIP) sont rappelés sur le site Internet du Ceredih ([ceredih.fr](http://ceredih.fr)), accessible aux patients, et sur le site Orphanet ([orphanet.net](http://orphanet.net)) :

- **le diagnostic et la reconnaissance du type de DIP** : humoral, cellulaire, combiné ou syndromique. Il faut savoir rechercher la possibilité d'une forme transmissible (héréditaire) pour conseiller les patients sur le plan génétique (consultation dédiée) et leur proposer une consultation dédiée dans un centre expert [2].
- **les mesures de prévention des événements infectieux** : vaccinations, antibioprofylaxie. Au minimum, les

patients doivent être mis à jour du calendrier vaccinal et vaccinés contre le pneumocoque (selon le schéma combiné Prevenar 13<sup>®</sup> suivi huit semaines plus tard du Pneumovax<sup>®</sup>) et la grippe. Certains vaccins vivants (BCG, fièvre jaune) peuvent être contre-indiqués, selon le déficit immunitaire,

- **le suivi des complications éventuelles et de la tolérance des traitements** : immunoglobulines polyvalentes (avec la nécessité de suivre le taux résiduel d'immunoglobulines G [IgG], qui doit impérativement se situer au-dessus de 6 g/L et sous surveillance régulière de la fonction rénale),
- **l'éducation thérapeutique des patients, les associations de malades** (vivre avec une maladie chronique) : nous revenons plus loin sur la démarche d'éducation thérapeutique des patients. Signalons en outre l'existence de l'association de patients « immuno-déficience primitive, recherche, information, soutien » (IRIS), qui organise de nombreux événements pour informer et promouvoir la connaissance et la reconnaissance des droits des patients aux niveaux local, national et européen ([associationiris.org](http://associationiris.org)).

### Problématique de la transition et de la période adolescent-jeunes adultes

D'après un questionnaire que nous avons proposé en 2017-2018 dans notre service [11], les trois items prioritaires des adolescents jeunes adultes (AJA) atteint d'un déficit immunitaire sont :

- connaître l'évolution de ma maladie et discuter de l'avenir,
- la possibilité de contacter facilement un médecin référent de ma pathologie (adresse mail, téléphone direct du médecin) dans le service adulte,
- en cas d'hospitalisation dans un service adulte, la possibilité de bénéficier d'un espace dédié aux AJA à l'hôpital.

Ces aspects peuvent en particulier être abordés au cours d'un programme d'éducation thérapeutique (ETP) comprenant des temps dédiés à la *formulation par le patient d'une problématique personnalisée* en lien avec sa maladie chronique (projection dans l'avenir, gestion de l'image de soi, gestion du traitement et du suivi médical, relation avec l'entourage et les parents, la question de l'autonomie, etc.). Dans un second temps, *des ateliers* peuvent être proposés, en lien avec ces problématiques, impliquant des personnels dédiés (médecin, infirmière, kinésithérapeute, psychologue, etc.) ; des temps d'échange en groupe avec d'autres patients atteints de ces pathologies rares peuvent permettre d'aborder des

**Tableau 3. Les essentiels de la prise en charge d'un déficit immunitaire primitif**

Les 5 questions essentielles

1. Que dit ton carnet de santé ?	Antécédents infectieux, maladies auto-immunes, cancers personnels et familiaux. Présence d'adénopathies, hépatosplénomégalie, auscultation pulmonaire (foyers infectieux chroniques). En cas de signes d'alerte d'un DIP, prescrire les examens essentiels du dépistage
2. Quelle est ton histoire familiale ?	
3. Quels sont tes antécédents ?	
4. Que me dit mon examen clinique ?	
5. Dois-je prescrire des examens ?	

Les 5 examens essentiels pour dépister un DIP

1. Une numération-formule sanguine (NFS)	Neutropénie, lymphopénie ?
2. Une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)	Hypogammaglobulinémie ?
3. Des sérologies vaccinales (attention au remboursement) ROR, tétanos, diphtérie, si vacciné : pneumocoque ou <i>Haemophilus</i>	Attention, le dosage des sous-classes d'immunoglobuline est coûteux et n'est pas utile en première intention. Les sérologies vaccinales permettent d'évaluer la capacité du système immunitaire à monter une réponse efficace.
4. Un dosage du complément (C3, C4, CH50)	Un déficit en complément peut se traduire par des infections à pneumocoque ou à méningocoque.
5. Parfois (sur point d'appel) : un scanner thoracique non injecté	Le scanner recherchera la présence d'une dilatation des bronches (en faveur d'infections récidivantes, traînantes, séquellaires).

problématiques communes afin de trouver des réponses personnalisées. Une synthèse en est faite et remise aux patients.

Les médecins généralistes sont en prise, au premier chef, avec les besoins des patients et peuvent les référer s'ils constatent un besoin d'éducation thérapeutique. Cela nécessite encore des efforts de diffusion de l'information pour connaître l'ensemble des ETP disponibles (<http://www.utep-nordalsace.fr/>).

Notre service est actuellement en cours d'élaboration d'un projet d'ETP dédié pour les adolescents jeunes adultes.

**Cas clinique**

Vous voyez en consultation une jeune patiente de 25 ans pour une thrombopénie à 24 000/mm<sup>3</sup> découverte devant des saignements en se brossant les dents et des ecchymoses. En reprenant le dossier médical, vous constatez qu'elle a présenté des épisodes de bronchites et otites à répétition dans l'enfance et une pneumonie lobaire aiguë franche, traitée par amoxicilline il y a un an. À l'examen clinique, vous percevez une pointe de rate et des ganglions axillaires et inguinaux juxtacentimétriques.

**Question 1 : Concernant le diagnostic**

**A.** Il s'agit probablement d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

**B.** Il peut s'agir d'un déficit immunitaire primitif avec auto-immunité (PTI)

**C.** Il ne peut pas s'agir d'une hémopathie maligne (lymphome)

**Question 2 : Parmi les examens diagnostiques**

**A.** Une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) sera utile pour dépister un DIP

**B.** Un examen médullaire (myélogramme) n'est pas utile dans cette situation

**C.** Les sérologies virales suffiront à faire le diagnostic de maladie infectieuse (EBV, parvovirus) en cas de déficit immunitaire humoral

**Question 3 : Concernant les principes du traitement**

**A.** La corticothérapie pour le purpura thrombopénique est contre-indiquée en cas de DIP

**B.** Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée

**C.** Les vaccins (grippe, pneumocoque) sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire humoral

Réponses : 1. B, 2. A, 3. B

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

---

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, *et al.* Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013 ; 33 : 1-7.
2. Mahlaoui N, Picard C, Bach P, *et al.* Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: a survey of the French national registry. *J Allergy Clin Immunol* 2019 ; 143 : 1646-1649.e10.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, *et al.* International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018 ; 38(1):96-128.
4. Rosenberg E, Dent PB, Denburg JA. Primary immune deficiencies in the adult: a previously underrecognized common condition. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 4 : 1101-7.
5. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 2007 ; 27 : 835-45.
6. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow A-S. Primary immunodeficiency and autoimmunity. *Rev Med Interne* 2016.
7. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, *et al.* Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011 ; 36 : 25-32.
8. Fischer A, Provot J, Jais J-P, *et al.* Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 140 : 1388-1393.e8.
9. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, Korganow A-S, Peter H-H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 137 : 3-17.
10. Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, *et al.* Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature. *Leuk Lymphoma* 2019 : 1-11.
11. Guffroy A, Martin T, Korganow A-S. Adolescents and young adults (AYAs) affected by chronic immunological disease: a tool-box for success during the transition to adult care. *Clin Immunol* 2018 ; 197 : 198-204.