

# Comprendre les immunodéficiences primaires: utilité d'un registre

Dr PETER JANDUS<sup>a</sup>, ELLIOT GRANGE<sup>b</sup> et Pr JÖRG D. SEEBACH<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 708-12

Les immunodéficiences primaires regroupent les déficits innés du système immunitaire avec une susceptibilité accrue à des infections. Il s'agit d'affections rares et par conséquent difficiles à étudier. Le besoin de disposer d'informations sur un nombre important de patients a motivé la création d'une base de données internationales par l'European Society for ImmunoDeficiencies (ESID). Ces déficits immunitaires ne se retrouvent pas seulement chez les enfants, mais aussi chez les adultes. Le tableau clinique est très hétérogène. Les cas d'immunodéficiences adultes sont beaucoup moins connus et peuvent rester non diagnostiqués.

## Understanding primary immunodeficiencies: usefulness of a register

Primary Immunodeficiency Diseases (PID) comprise inborn defects of the immune system which are and therefore difficult to study. For this reason, the European Society for ImmunoDeficiencies (ESID) has set up an internet-based international patient and research database which integrates research data with more detailed clinical information. These disorders are not only found in children, but also in adults resulting in a wide range of clinical manifestations. Primary immunodeficiency adults are much less known and may remain undiagnosed.

## INTRODUCTION

Les immunodéficiences primaires (PID) sont un ensemble de maladies hétérogènes qui résultent d'erreurs innées du système immunitaire. Ce sont des maladies rares dont la description est relativement récente mais elles représentent un domaine de progrès rapides et spectaculaires. La première PID à être décrite fut l'agammaglobulinémie par le pédiatre Bruton en 1952.<sup>1</sup> Les PID représentent un large groupe en constante augmentation, de plus de 300 maladies différentes qui consistent en un large éventail de manifestations cliniques chez les adultes et les enfants, telles qu'une tendance accrue aux infections, à l'auto-immunité, à l'inflammation, aux allergies et aux cancers.<sup>2</sup> Les personnes atteintes par les PID subissent des infections et, si ces dernières ne sont pas traitées, elles peuvent être chroniques, sévères, voire fatales. Lorsque les PID ne sont pas diagnostiquées adéquatement, ces maladies chroniques avec leurs comorbidités pèsent sur les ressources de soins.<sup>3</sup>

<sup>a</sup>Service d'immunologie et d'allergologie, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4  
peter.jandus@hcuge.ch | elliot.grange@etu.unige.ch  
joerg.seebach@hcuge.ch

## CLASSIFICATION DES IMMUNODÉFICIENCES

Les PID sont actuellement classées en groupes, en fonction de la partie du système immunitaire affectée. En octobre 2015, le comité d'experts de l'Union internationale des sociétés immunologiques (IUIS) a mis à jour la classification des immunodéficiences primaires.<sup>4</sup> Avec la découverte de nouveaux déficits immunitaires, la classification se modifie. Cette dernière représente une référence actuelle des connaissances de ces pathologies (tableau 1).

TABLEAU 1		Classification des immunodéficiences primaires selon les phénotypes par l'IUIS
-----------	--	--

IUIS: Union internationale des sociétés immunologiques.

Liste non exhaustive avec des exemples. En gras, les pathologies présentes dans l'échantillon des adultes à Genève.

GM-CSF: granocyte-macrophage colony stimulating factor.

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 lymphoprolifératif 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.	Phénocopies de PID • Cryopyrinopathie, immunodéficiences associées aux auto-anticorps (anti-IL17, 22, INF-gamma, IL-6, GM-CSF, C1-inhibiteur, CSF)...

(Adapté de réf. 4).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Bien que les PID soient considérées comme des maladies rares, certaines sont plus fréquentes que d'autres. En ce qui concerne la prévalence et la distribution de PID, de grandes variations géographiques et ethniques ont été observées. La prévalence estimée pour l'ensemble varie: 4,4/100 000 habitants en France,<sup>5</sup> 10/100 000 habitants dans les sociétés occidentales de manière générale<sup>6</sup> et 39-50/100 000 habitants aux Etats-Unis.<sup>7</sup> Ces variations peuvent être liées aux caractéristiques génétiques de la population, aux méthodes d'évaluation, aux ressources des laboratoires diagnostiques disponibles et à la méconnaissance de ces maladies (figure 1). La prévalence actuelle en Suisse est de 4,2/100 000 habitants.<sup>8</sup> Par ces données internationales, on peut estimer que sur les 475 000 habitants du canton de Genève, entre 20 et 238 personnes sont atteintes de PID.

## REGISTRE

Les maladies rares comme les PID représentent un défi pour la recherche clinique. Il est nécessaire d'avoir un nombre conséquent de patients pour que les analyses statistiques aient une signification. Des registres existent au niveau continental tels que le LAGID en Amérique latine, l'USIDNET aux Etats-Unis et l'ESID (European Society for ImmunoDeficiency) en Europe.<sup>9</sup> En 2004, les données européennes furent regroupées dans un registre en ligne: l'ESID ([www.esid.org](http://www.esid.org)). Cette base de données vise à réunir les informations sur les patients afin de les répertorier et de les étudier. Les objectifs officiels de ce

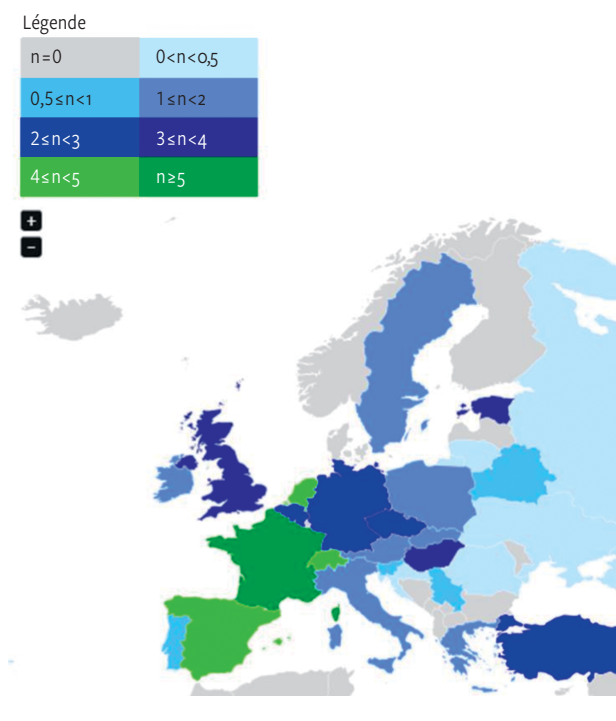
registre sont les suivants: sensibiliser le monde médical aux immunodéficiences primaires, diminuer les délais de diagnostic, améliorer les traitements, augmenter l'éducation et la compréhension de ces pathologies, ceci afin de disposer de connaissances scientifiques et cliniques au sujet de ce dont souffrent ces patients et de pouvoir ainsi améliorer leur qualité de vie.<sup>10</sup> En juin 2014, on dénombrait 19355 recensements dans le registre de l'ESID.

## LES REGISTRES ESID SUISSE ET GENEVOIS

Entre janvier 2013 et décembre 2014, nous avons inclus douze patients adultes (>16 ans) suivis dans le Service d'immunologie et d'allergologie des HUG dans le cadre de leur déficit immunitaire. Un numéro d'identification leur a été attribué afin qu'ils demeurent anonymes au sein du registre. La PID la plus représentée à Genève était le déficit immunitaire commun variable (CVID) (figure 2). Onze des douze patients présentaient des déficits en anticorps, le douzième souffrait d'une granulomatose septique chronique (CGD) qui entre dans la catégorie des défauts congénitaux des cellules phagocytaires (tableau 1). Deux patients avaient une maladie liée à l'X: une agammaglobulinémie et la CGD. La répartition hommes/femmes des douze patients était de 1:3. L'âge moyen de tous les patients était de 46 ans (au moment de l'enregistrement dans la base de données), avec des extrêmes à 19 et à 77 ans, l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 21 ans (1 à 56 ans), celui au diagnostic de 32 ans (1 à 63 ans) et le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 10 ans (1 à 43 ans). De manière plus précise, on remarque une grande majorité de femmes dans le groupe des patients atteints de CVID et de déficit en sous-classe d'IgG ou en IgA. Ceci contraste avec les patients de sexe masculin atteints de maladies liées à l'X (CGD

**FIG 1** Prévalence des PID par 100 000 habitants vivant dans différents pays européens

PID: immunodéficiences primaires.

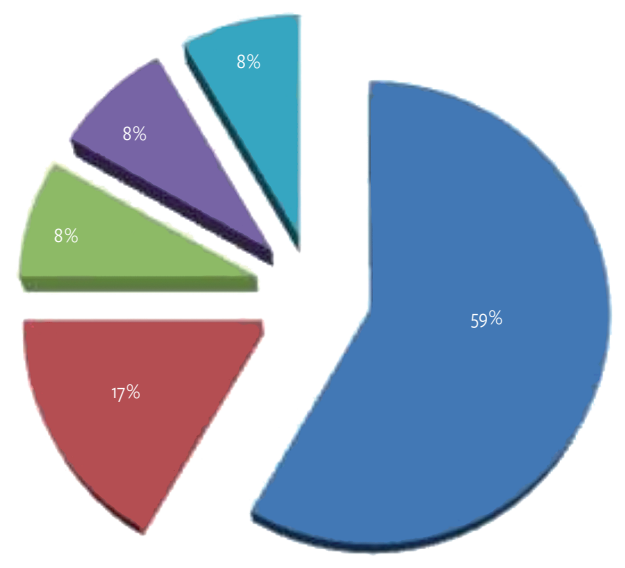


(Source 25 juin 2014; [www.esid.org](http://www.esid.org)).

**FIG 2** Répartition suivant le type de PID adultes à Genève, décembre 2014

PID: immunodéficiences primaires.

Déficit immunitaire commun variable (CVID), déficit en sous-classe d'IgG, agammaglobulinémie, déficit sélectif en IgA et granulomatose septique (CGD).  
 ■ CVID (n=7); ■ Déficit en sous-classe d'IgG (n=2); ■ Agammaglobulinémie (n=1); ■ Déficit en IgA (n=1); ■ CGD (n=1).



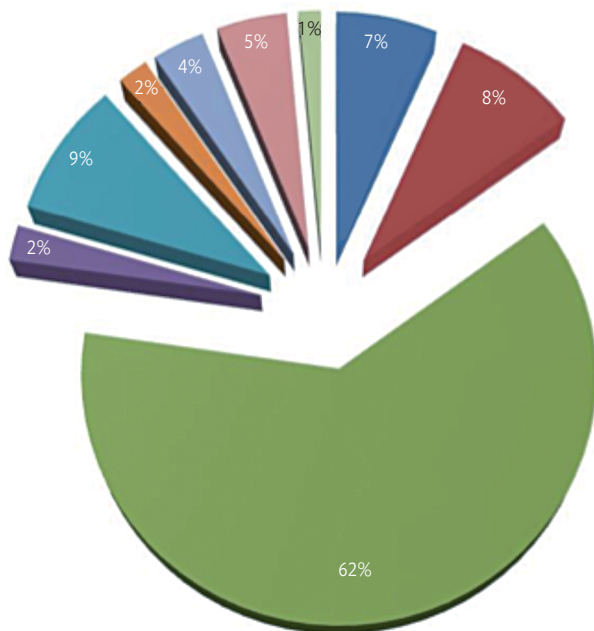
et agammaglobulinémie) avec un âge moyen de 26,5 ans (19 et 34 ans) à l'inclusion dans le registre et une apparition très précoce des symptômes, dans la première année de vie. De plus, leur âge au moment du diagnostic était respectivement d'un et quatre ans, ce qui représentait un délai moyen de diagnostic beaucoup plus court. Les deux patients souffrant d'un déficit en sous-classe d'IgG avaient tous les deux présenté des symptômes dans l'enfance ou au début de l'adolescence mais un délai très important s'était écoulé jusqu'à l'établissement de leur diagnostic. Ce qui n'était pas le cas pour les patients atteints de CVID ou de déficit en IgA où le délai entre l'âge d'apparition des symptômes et celui de diagnostic n'était pas aussi important: 39 ans (35 à 43 ans) de délai pour les déficits en sous-classe d'IgG comparé à 6 ans (2 à 16 ans) pour les CVID.

Dans le registre suisse qui a aussi inclus les enfants, la distribution est différente (figure 3). 348 patients ont été enregistrés en mars 2014: la distribution des différentes catégories de PID liée à l'âge et au sexe est comparable à la cohorte européenne. Les PID les plus représentées étaient les déficits d'anticorps (62%), suivis par les phagocytaires (9%). Les maladies avec déficits d'anticorps sont plus fréquentes chez les adultes (78%) que chez les enfants (31%). Dans cette catégorie, le CVID est le plus fréquent (45%), suivi par d'«autres hypogammaglobulinémies» (groupe déficits d'anticorps, par exemple, agammaglobulinémie, déficit en sous-classe d'IgG ou en IgA) (25%). La médiane du délai entre l'âge d'apparition des symptômes et celui de diagnostic était de six ans pour les CVID et de plus de trois ans pour les autres hypogammaglobulinémies.

FIG 3

Répartition des catégories d'immunodéficiences primaires

■ Immunodéficiences en cellule T; ■ Syndromes d'immunodéficiences bien définies; ■ Déficits principalement en anticorps; ■ Maladies de dysrégulation immunologique; ■ Défauts des phagocytes; ■ Défauts de l'immunité innée; ■ Maladies auto-inflammatoires; ■ Déficits en complément; ■ Autres non définis.



(Adaptée de réf.8).

## TRAITEMENT

L'administration d'immunoglobulines en intraveineux et sous-cutané a permis une diminution du taux d'infections et a amélioré la qualité de vie liée à la santé chez les patients avec un déficit d'anticorps.<sup>11</sup> De manière générale, 400 à 600 mg/kg toutes les trois à quatre semaines sont recommandés.<sup>12</sup> L'administration sous-cutanée a de nombreux avantages, notamment l'absence de nécessité d'un accès veineux et la diminution des effets secondaires systémiques. Les intervalles d'administration sont par contre raccourcis en raison de la limitation de la quantité administrée en une seule fois. Mais le fait de pouvoir le faire à domicile avec une plus grande indépendance compense ce problème. En Suisse, en comparaison des pays nordiques, l'administration intraveineuse est préférée par beaucoup de patients en raison des courtes distances d'accès à des structures hospitalières.<sup>13</sup> Environ 75% des patients avec une immunodéficiences primaire y bénéficient donc d'une administration intraveineuse par rapport à 25% en sous-cutané.<sup>8</sup> La diminution des infections est le but recherché de la thérapie. L'expérience clinique et la littérature montrent aujourd'hui que le principal but de la substitution est un résultat clinique et non pas une valeur de laboratoire. Ce résultat clinique dépend de la dose, qui est variable pour chaque individu et doit donc être identifiée. Bien qu'un taux d'IgG plasmatique à 10 g/l ait été recommandé pour prévenir des pneumonies,<sup>14</sup> il existe une dose d'IgG propre pour chaque patient afin de prévenir les infections récurrentes et en particulier les pneumonies. Il s'agit donc d'augmenter les doses jusqu'à atteindre un taux permettant au patient de vivre avec le moins d'infections possibles; il en résulte ainsi des valeurs allant jusqu'à 17 g/l avec une interprétation stricte de cette approche.<sup>15</sup>

Les patients souffrant de CVID sont traités de manière variée à travers l'Europe. Les diverses doses de substitution dépendaient de stratégies de traitement distinctes et aussi des différentes couvertures par les assurances-maladie.<sup>16</sup>

Un autre moyen de prophylaxie est l'utilisation d'antibiotiques pour prévenir les infections à pneumocoques ou méningocoques chez les sujets présentant un déficit en complément ou ayant une atteinte de la rate. Les patients souffrant de déficit du système inné nécessitent une prophylaxie antifongique. Les vaccinations sont importantes, toutefois, il faut éviter les vaccins atténués (vivants)<sup>3</sup> en raison du risque d'infections vaccinales.

De plus, certains déficits (par exemple, déficit immunitaire combiné sévère) sont plus graves et nécessitent une transplantation de cellules souches hématopoïétiques pour laquelle les résultats se sont améliorés de manière significative au cours des quarante dernières années. Dans ces circonstances, la survie et la guérison atteignent 90%.<sup>17</sup> Quand un donneur compatible ne peut pas être trouvé, une thérapie génique est à considérer.<sup>18</sup> Nous n'entrerons pas en détail sur ces aspects qui dépasseraient le cadre de cet article.

## DISCUSSION

En raison du nombre limité, aucune conclusion générale ne peut être tirée sur les données des patients genevois. Mais le

fait de participer à un registre national et international permet d'acquérir un nombre de données considérable afin de pouvoir estimer une prévalence et la distribution géographique des différentes PID.

Les PID associées à l'X sont généralement découvertes en pédiatrie comme chez nos deux patients (agammaglobulinémie, CGD), ce qui n'est pas le cas de nos patients atteints de CVID, de déficit en IgA et en sous-classe d'IgG pour qui les diagnostics sont généralement posés à l'âge adulte.<sup>19</sup> La répartition par genre diffère aussi suivant l'âge: les PID diagnostiquées en pédiatrie atteignent deux fois plus les garçons étant donné certaines pathologies liées à l'X telles que l'agammaglobulinémie, tandis qu'on note dans la littérature une atteinte plus fréquente des femmes après 30 ans,<sup>20</sup> ce qui correspond à ce que l'on observe dans notre échantillon.

Dans la cohorte suisse, le délai moyen pour les CVID est superposable à notre échantillon (six ans) et pour les déficits en sous-classe d'IgG plus court<sup>8</sup> par rapport à nos patients (4,6 ans versus 39 ans). La raison de cette disparité pour le déficit en sous-classe d'IgG n'est pas claire mais une possible explication est liée au fait que le diagnostic est méconnu et fait encore l'objet de controverses dans la littérature.<sup>21</sup>

## CONCLUSION

Les PID sont des maladies encore peu connues même si le délai diagnostique de certaines PID a diminué ces dernières années grâce à une meilleure connaissance par les spécialistes en médecine interne, les pédiatres ainsi que les généralistes.<sup>20</sup> Une possibilité de découvrir des déficits en anticorps est le dosage des immunoglobulines chez les patients avec des rhinosinu-

sites chroniques.<sup>22</sup> Un registre international aide à développer des stratégies pour la prise en charge des maladies rares sur le plan thérapeutique. Il existe aussi des zones d'ombre sur des différences entre pays et entre les divers groupes de PID. Ces points sont importants et feront partie de la recherche dans le futur.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les immunodéficiences primaires se manifestent chez les adultes et les enfants avec des infections récurrentes (par exemple, voies respiratoires supérieures et inférieures, diarrhées, sepsis, infections opportunistes)
- Les patients atteints d'immunodéficiences primaires peuvent rester non diagnostiqués jusque très tard dans la vie adulte, ce qui diminue grandement leur qualité de vie. Un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate l'améliorent efficacement
- La prévalence des immunodéficiences primaires diagnostiquées est estimée aux alentours de 4,2/100000 habitants en Suisse et est certainement sous-estimée
- L'administration d'immunoglobulines par voies intraveineuse et sous-cutanée diminue le taux d'infections chez les immunodéficiences avec déficit en anticorps
- Les immunodéficiences avec des déficits graves nécessitent une prise en charge plus lourde par une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou, dans des cas spéciaux, une thérapie génique

1 Buckley CR. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, *Pediatrics*, 1952;9:722-728. *Pediatrics* 1998;102:213-5.  
 2 Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696-726.  
 3 Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, et al., Editorial board for working party on principles of care at IPOPI. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol* 2014;5:627  
 4 \* Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2015;35:727-38.  
 5 CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* 2010;135:264-72.  
 6 Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:7-14.  
 7 Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Pre-

valence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J Clin Immunol* 2014;34:954-6.  
 8 \* Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, et al. The Swiss National Registry for primary immunodeficiencies: Report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* 2015;182:45-50.  
 9 Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:501-8.  
 10 Mission of the ESID. En ligne, Citation: 21 janvier 2016. <http://esid.org/About-ESID/ESID-Mission>  
 11 Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: A multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol* 2013;33:1216-22.  
 12 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al., Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review

of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl. 4):S525-53.  
 13 Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:936-42.  
 14 de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.  
 15 Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. 2010;125:1354-1360.e4.  
 16 \* Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, et al., European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:116-26.  
 17 Slatter MA, Gennery AR. Advances in hematopoietic stem cell transplantation

for primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:991-9  
 18 Fischer A, Hachein-Bey Abina S, Touzot F, Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet* 2015;88:507-15  
 19 Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 2014;5:415.  
 20 \* Gathmann B, Goldacker S, Klima M, et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013;173:372-80  
 21 Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: Fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:356-60  
 22 \* Schwitzguébel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1523-31.

\* à lire

\*\* à lire absolument