

IMMUNODÉFICIENCE PRIMAIRE - GUIDE PRATIQUE POUR LES PÉDIATRES

Tiphaine Arlabosse, Katerina Theodoropoulou, Fabio Candotti



Tiphaine Arlabosse

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2022.2.5>

Introduction

Il n'est pas aisé de distinguer le normal de l'inhabituel en ce qui concerne les infections durant les premières années de vie. En effet, le système immunitaire est alors encore en plein développement et l'exposition microbienne est généralement importante, en particulier dans un contexte de garde en collectivité. Le but de cet article est de clarifier les éléments faisant suspecter un déficit immunitaire primaire, de proposer un bilan biologique ainsi que son rationnel et quelques éléments de suivi des patients avec immunodéficience dont le rôle du pédiatre de premier recours doit rester central. Nous n'aborderons pas ici l'immunodéficience secondaire à des traitements ou des infections.

Les déficits immunitaires primaires sont nombreux et hétérogènes, ils peuvent impliquer l'immunité innée, adaptative, peuvent être transitoires (comme l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant) ou permanents. Le type d'infection, la vitesse de propagation de l'infection, les autres symptômes généraux associés sont des éléments clés dans l'identification d'un déficit immunitaire. Les déficits immunitaires sont actuellement classifiés dans le cadre du continuum immunologique, impliquant souvent non seulement une susceptibilité augmentée aux infections, mais aussi un risque augmenté de lymphoprolifération et d'auto-immunité^{1,2}. La présentation clinique initiale est ainsi très variable, allant d'infections à répétition, atypiques, prolongées ou graves, à des troubles de la croissance, des signes d'auto-immunité ou à un cancer. Le pédiatre de premier recours joue un rôle clé dans le diagnostic initial, ainsi que le suivi à long terme au cabinet des patients avec un déficit immunitaire: autant pour la disponibilité rapide lors d'infection, pour la coordination des différents spécialistes impliqués et pour l'évaluation psychosociale de l'impact de la maladie sur l'enfant et sa famille.

Chez quel enfant suspecter un déficit immunitaire

Il y a peu de données quant au nombre «normal» d'infections chez un enfant sain pendant les premières années de vie. Les chiffres varient selon les études

avec une incidence d'infections respiratoires (y compris rhinite) de 3.7 à 8 infections par enfant et par an pour les enfants d'âge préscolaire⁴. Afin d'améliorer la détection précoce des déficits immunitaires primaires, des critères d'alerte ont été édités en 1990 par la *Jeffrey Model Foundation*⁵. Ces critères sont encore ceux cités par la Société européenne pour les immunodéficiences (ESID, European Society for Immunodeficiencies)⁶ (*Tableau 1*). Ainsi, ces critères sont conçus comme un outil de détection des enfants à investiguer et non comme des critères diagnostiques. Dans notre pratique clinique, nous utilisons les critères de la *Jeffrey Modell Foundation*, complétés par les infections par des germes habituellement inoffensifs (par exemple une adénite à une mycobactérie atypique) et par les complications des vaccins vivants atténués⁷. Parmi ceux-ci, la présence d'un déficit immunitaire dans la famille, l'utilisation d'antibiothérapie intraveineuse dans un contexte de sepsis et les troubles de la croissance sont les plus prédictifs d'un déficit immunitaire⁸. Certains auteurs ont depuis proposé d'autres critères qui semblent associés à une meilleure sensibilité⁹.

De plus, un déficit immunitaire peut se manifester initialement par une maladie auto-immune ou par un cancer¹⁰.

Le nombre d'otites moyennes aiguës devant motiver un bilan immunologique varie d'un pays à l'autre: quatre suffisent selon la Jeffrey Model Foundation et l'ESID, les recommandations allemandes mettent la limite à 6 et les suisses à 8^{5-7,9}. L'important n'est donc pas seulement leur nombre exact mais la combinaison de plusieurs épisodes infectieux et de signes généraux (troubles de la croissance, diarrhées chroniques, etc.) qui doit alerter le bon sens du pédiatre de premier recours.

Dans les cas pour lesquels un déficit humoral peut expliquer la présentation, les premières investigations peuvent être réalisées au cabinet du pédiatre de premier recours. Dans les autres cas, nous recommandons d'adresser le patient directement dans un service spécialisé avec un laboratoire d'immunologie accrédité (en particulier en cas de suspicion de déficit du complément, de la fonction phagocytaire, des lymphocytes T, ou en cas d'infection dans laquelle le pronostic vital a été impliqué).

Correspondance:

Tiphaine.Arlabosse@chuv.ch

Infections plus fréquentes

Au moins quatre otites moyennes aiguës dans l'espace d'un^{a)}.

Au moins deux sinusites graves dans l'espace d'un an.

Au moins deux pneumonies dans l'espace d'un an.

Infections plus sévères/persistantes/inhabituelles

Prise d'antibiotiques pendant plus de deux mois sans amélioration des symptômes.

Abcès profonds et récidivants de la peau et/ou d'autres organes.*

Infection fongique persistante de la muqueuse buccale ou de toute autre muqueuse.*

Nécessité d'antibiotiques intraveineux pour traiter les infections.*

Au moins deux infections profondes y compris septicémie^{b)}.*

Maladie causée par des germes habituellement inoffensifs (par ex. mycobactéries atypiques).*

Complications suite aux vaccins vivants (tuberculose, rougeole, varicelle).*

Autres manifestations systémiques

Retard staturo-pondéral ou de croissance.

Auto-immunité.

Cancer.

Anamnèse familiale

Déficits immunitaires congénitaux ou symptômes similaires chez d'autres membres de la famille.

a) Ce critère varie d'un pays à l'autre entre 4-8 OMA/an.

b) Vu l'aspect potentiellement fatal, nous proposons de réaliser un bilan dès la première infection de ce type.

* Si le patient présente un de ces drapeaux rouges, nous proposons de l'adresser directement en immunologie pour un avis spécialisé.

Modified from Jeffrey Modell Foundation.

Tableau 1. Critères de détection d'immunodéficience primaire

Marche à suivre

Lorsqu'un déficit immunitaire est suspecté, une anamnèse approfondie est nécessaire. Celle-ci doit en particulier s'intéresser à la grossesse (échographie morphologique, facteurs de risque pour *HIV*), au délai de chute du cordon ombilical, au calendrier des infections, à la croissance et au développement, la présence de diarrhées chroniques (malabsorption? infection à *Giardia lamblia*?), d'atopie (asthme, eczéma), d'autoimmunité et à l'anamnèse familiale (infections graves, prolongées, inhabituelles ou répétées, décès jeune ou inexplicables, consanguinité). (Tableau 2)

Un status complet est nécessaire, en particulier, il faut s'assurer de la présence d'amygdales, rechercher une hépatosplénomégalie et des adénopathies, examiner la peau, les dents et les cheveux de manière attentive (eczéma, livedo, albinisme partiel, télangiectasies, aspect des ongles, forme des dents, cheveux fragiles, clairsemés).

Au laboratoire, le bilan de base comprend une formule sanguine complète qui permet de détecter des cytopénies, en particuliers une neutropénie ou lymphopénie ainsi qu'un bilan humoral comprenant un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) ainsi que des réponses vaccinales. Le standard est de doser la réponse vaccinale au tétanos, à la diphtérie et au pneumocoque. Les deux premiers mesurent la capacité du corps à créer une réponse aux antigènes protéiques, nécessitant la collaboration des lymphocytes T et B. La mesure de la réponse vaccinale au 23 sérotypes pneumococciques permet d'une part de mesurer une réponse protéique pour les sérotypes contenus dans le Prevnar13 mais aussi la réponse polysaccharidique naturelle ainsi qu'une éventuelle réponse polysaccharidique ciblée, qui peut se mesurer après administration du Pneumovax23. La réponse polysaccharidique nécessite uniquement les lymphocytes B, ne permet pas de créer des lymphocytes B mémoires et est physiologiquement insuffisante avant l'âge de 2 ans. Lorsqu'un déficit en lym-

Anamnèse

Grossesse, facteur de risque HIV

Délais de chute du cordon ombilical

Calendrier des infections (fréquence, durée et type d'infection)

Croissance, diarrhées chroniques

Asthme, eczéma

Elements évoquant auto-immunité

Infections/morts précoces dans la famille, consanguinité

Status

Dysmorphie

Présence des amygdales

Hépatosplénomégalie, adénopathies

Examen méticuleux de la peau (eczéma, livedo, albinisme, télangiectasies)

Aspect des dents (forme, qualité de l'émail)

Aspect des cheveux (fragiles, clairsemés?)

Bilan sanguin

Formule sanguine complète (lymphopénie? neutropénie?)

Dosage IgG, IgA et IgM

Réponses vaccinales à la diphtérie, tétanos et pneumocoque

Tableau 2. Marche à suivre en cas de suspicion de déficit immunitaire

phocytes T est suspecté, une analyse des sous-populations lymphocytaires sera réalisée en laboratoire agréé d'immunologie ainsi que dans certains cas une analyse de la prolifération lymphocytaire (les lymphocytes T sont mis en contact de certains antigènes dérivés de pathogènes et le nombre de divisions suivant cette exposition est compté). Si un déficit phagocytaire est suspecté, une analyse de la fonction neutrophilique peut être réalisé par test d'oxydation à la dihydro-rhodamine (DHR). En ce qui concerne le complément, en général, le bilan initial en policlinique d'immunologie pédiatrique consiste à doser la voie classique, alterne et des lectines et éventuellement le complexe final. Selon les résultats, des analyses plus précises seront ensuite demandées.

Quelle présentation clinique selon quel déficit immunitaire?

La classification des immunodéficiences primaires est basée sur le mécanisme immunologique déficient ainsi que les caractéristiques cliniques dominantes. Le type d'infection et les manifestations cliniques associées orientent vers l'un ou l'autre déficit (*Figure 1*). Des infections ORL et pulmonaires bactériennes répétées orientent vers un déficit plutôt humoral (des lymphocytes B, producteurs d'immunoglobulines); des infec-

tions virales à répétition, par mycobactérie atypique, une varicelle compliquée, une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* orientent vers un diagnostic de déficit cellulaire (lymphocytes T). Des abcès cutanés à répétition avec des granulomes orientent vers un déficit phagocytaire; alors que des infections à germes encapsulés ou un épisode de méningite à méningocoque orientent vers un déficit du complément¹⁾.

Déficit de l'immunité adaptative

Déficit humoral (lymphocytes B)

Les déficits en anticorps, en lien avec une dysfonction des lymphocytes B, sont les plus fréquents - ils représentent environ 50% des déficits immunitaires primaires¹⁰⁾. Le but est de décrire ici les déficits les plus importants qui se présentent dans la majorité des cas par des infections ORL et respiratoires bactériennes.

1. Déficit sélectif en IgA

Régulièrement, des déficits en IgA sont mis en évidence par les pédiatres installés, en particulier lors du dépistage de la maladie cœliaque. Il s'agit du déficit immunitaire le plus fréquent chez l'humain et la prévalence varie selon les ethnies de 1:142 en Arabie Saoudite¹¹⁾ à 1:14 840 au Japon¹²⁾. Le diagnostic peut être posé chez les enfants de plus de 4 ans, en cas de susceptibilité augmentée aux infections ou atteinte auto-immune ou anamnèse familiale positive et en

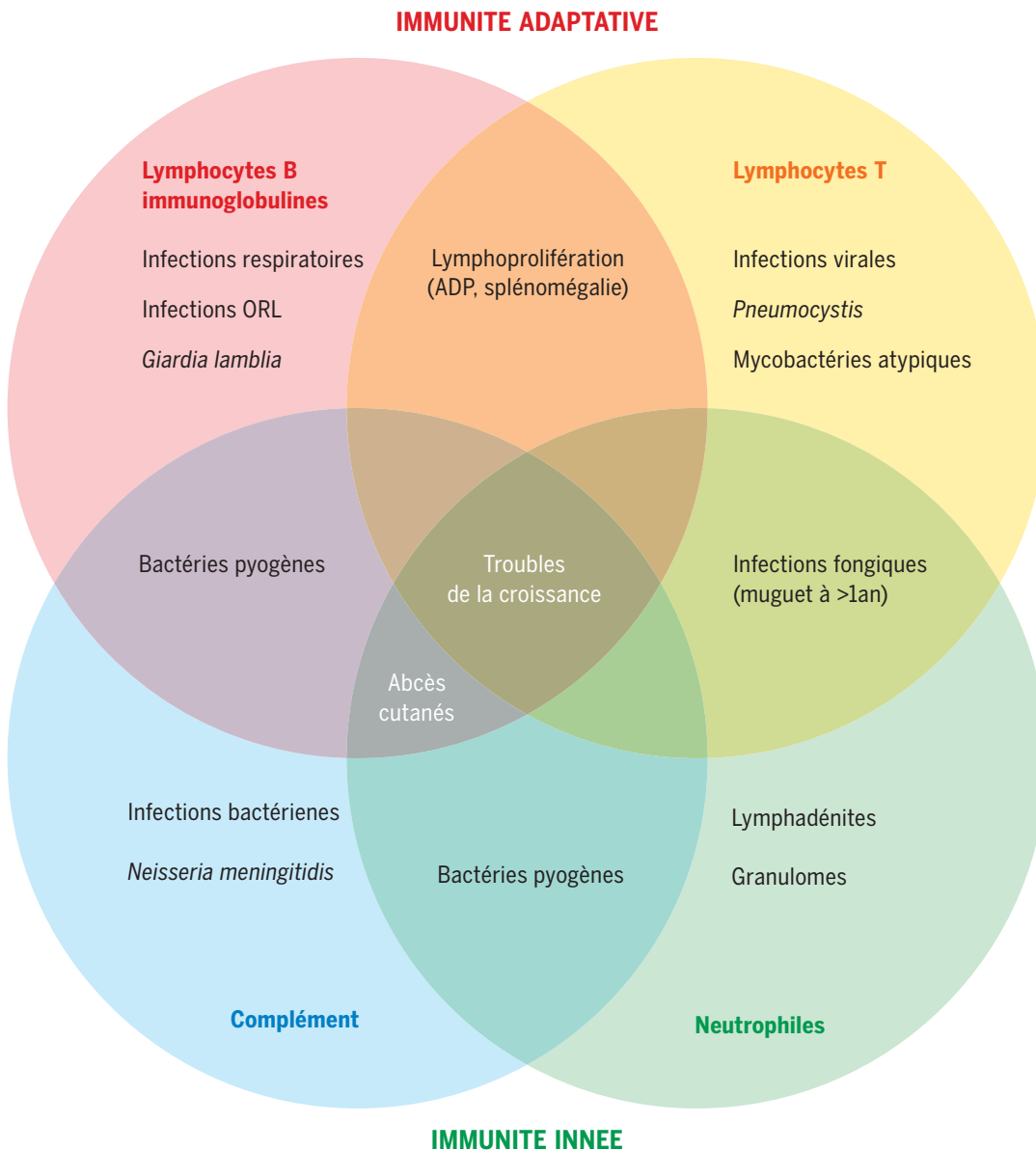


Figure 1. Présentations typiques des différents déficits immunitaires. À des fins de clarté nous n'avons pas inclus les lymphocytes NK qui font partie de l'immunité innée et dont les déficits se présentent par des infections virales sévères et/ou répétées ainsi qu'un risque augmenté de cancer et auto-immunité.

présence de taux d'IgA indétectables (mesuré à deux reprises). Les taux d'IgG et IgM doivent être normaux, avec de bonnes réponses vaccinales, l'exclusion de causes secondaires d'hypogammaglobulinémie et l'absence de déficit T associé¹³. La majorité des patients sont asymptomatiques, jusqu'à 2/3 selon des données observationnelles¹⁴. Les patients symptomatiques présentent des infections sino-pulmonaires récurrentes, des manifestations auto-immunes (en particuliers la maladie coeliaque) et atopiques, des troubles gastro-intestinaux et des infections chroniques par *Giardia lamblia*. Les taux d'IgG et IgM doivent être mesurés chez tout patient chez qui un taux indétectable d'IgA est découvert de manière fortuite. Si le déficit concerne uniquement les IgA et que le patient ne présente ni infection à répétition (ou autre drapeau rouge), ni signe d'auto-immunité, ni anamnèse familiale positive, le suivi peut se faire uniquement par le pédiatre traitant. Il n'y a pas de

consensus quant au suivi recommandé, notamment quant à l'utilité de répéter des dosages des immunoglobulines périodiquement. Une vigilance particulière est nécessaire en cas d'infections répétées ou de signes d'auto-immunité.

2. Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant

L'incidence de l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant varie entre 0.06 et 1.1/1000 naissances¹⁵. Elle est définie par un taux d'IgG mesuré à 2 reprises en dessous de la norme pour l'âge pendant les 3 premières années de vie avec exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie et une résolution spontanée avant 4 ans¹³. Le diagnostic est donc toujours posé *a posteriori*, après normalisation des valeurs. La majorité des patients se présente avec des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures à répétition ou sévères ainsi qu'une atopie sous forme

d'allergie alimentaire, asthme ou eczéma¹⁶). Au laboratoire, le phénotypage lymphocytaire est normal et les réponses vaccinales sont en général adéquates ou se normalisent avec la résolution de l'hypogammaglobulinémie¹⁷). Selon la récurrence et la sévérité des infections, une antibioprophylaxie ou une substitution en immunoglobulines peut être proposée¹⁸).

3. Déficit immunitaire commun variable (CVID)

Le CVID est un déficit en anticorps fréquent, avec une prévalence européenne estimée à 1:25 000¹⁹). Il représente un groupe hétérogène de déficits de production d'anticorps qui se manifeste par des infections récurrentes (bronchites, sinusites, otites, pneumonies, infections gastro-intestinales), atteinte pulmonaire inflammatoire (avec séquelles interstitielles), atteintes auto-immunes (cytopénies auto-immunes, thyroïde), troubles de la croissance, entéropathie et risque augmenté de lymphoprolifération (en particulier lymphome non hodgkinien et tumeurs gastro-intestinales)¹⁹). Le diagnostic peut être posé chez les patients de plus de 4 ans avec une susceptibilité augmentée aux infections ou des atteintes auto-immunes, qui présentent des valeurs d'IgG et IgA (+/- IgM) en dessous de la norme pour l'âge (mesurés au moins 2x), des réponses vaccinales insuffisantes, absence de déficit en lymphocytes T et exclusion des causes secondaires d'hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire médicamenteuse, par perte rénale ou gastro-intestinale)¹³). Il s'agit d'un diagnostic majoritairement posé pendant la 2-3^e décennie même si 25% des patients sont diagnostiqués pendant l'enfance ou l'adolescence²⁰). La question d'une entité nosologique distincte entre les diagnostics de CVID à l'âge pédiatrique et adulte reste débattue¹⁹). Le traitement est basé sur la substitution en immunoglobulines, l'antibioprophylaxie et la détection précoce des complications.

4. Autres déficits humoraux plus rares

L'agammaglobulinémie fait partie des déficits humoraux plus rares et plus sévères. Elle est caractérisée par une absence de lymphocytes B. La forme la plus fréquente est l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) et touche 1 garçon sur 190 000 naissances mâles. Souvent, les nourrissons commenceront à présenter des infections dès l'âge de 3 mois (lors de la disparition des IgG maternelles) et en général avant l'âge de 5 ans²¹). Il faut l'évoquer chez un nourrisson mâle sans amygdales avec des taux très bas d'IgG, IgA et IgM et des valeurs des lymphocytes B très abaissées (<1-2% des lymphocytes totaux).

Déficit cellulaire et combiné (lymphocytes T et B)

Les patients atteints de déficits dans l'immunité T ont souvent aussi une atteinte de l'immunité B à cause du manque de coopération T-B nécessaire à la production d'anticorps spécifiques. La forme la plus sévère, le déficit immunitaire combiné sévère (SCID), est rare avec une incidence estimée à 1:50 000 alors que les lymphopénies T sévères d'autres origines ont une incidence estimée à 1:10 000²²). Le diagnostic de SCID est une urgence pédiatrique et la prise en charge précoce par greffe

de cellules souches hématopoïétiques avant la survenue d'infection potentiellement fatale permet un haut taux de réussite du traitement²³). Pour cette raison, depuis le 1^{er} janvier 2019 en Suisse, les déficiences immunitaires T et B sévères sont dépistées au test de dépistage néonatal du Guthrie²⁴). En absence de dépistage, les enfants présentent, à partir de l'âge de 3-4 mois, des infections sévères et récurrentes avec des pathogènes opportunistes, en particulier d'origine fongique ou virale (*Candida albicans*, *CMV*, *Pneumocystis jirovecii*), des diarrhées chroniques avec difficulté de croissance, et des rashes néonataux¹). Les déficits en lymphocytes T ou T et B peuvent être associés à des syndromes malformatifs tel que le syndrome de DiGeorge (avec aplasie ou hypoplasie thymique) ou l'ataxie télangiectasie. Il nous paraît important de rappeler l'importance d'exclure une infection HIV en cas de découverte de déficit des lymphocytes T, en particulier CD4+.

Déficit de l'immunité innée

Déficit neutrophilique

Les déficits neutrophiliques peuvent être quantitatifs, comme dans la neutropénie cyclique, qualitatifs, comme dans la granulomatosose septique chronique ou les deux comme dans la neutropénie congénitale sévère. Que le problème soit quantitatif ou qualitatif, le résultat est similaire avec une susceptibilité augmentée aux infections sévères fongiques (par ex. *Candida albicans*, *Aspergillus*) et bactériennes, en particulier avec des bactéries pyogènes (par ex. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) de la peau, des ganglions et des voies respiratoires^{1,25}). Le risque d'infection est élevé en dessous de 200 neutrophiles/mm³, modéré entre 200-1000 neutrophiles/mm³ et faible au dessus de 1000 neutrophiles/mm³²⁶). Il n'y a pas typiquement de susceptibilité augmentée aux infections virales. Les autres manifestations communément associées sont des troubles de la cicatrisation, de l'eczéma, des stomatites et des troubles de la croissance. Les trouvailles biologiques sont une neutropénie, un test de DHR altéré et souvent une inflammation persistante.

Déficit du complément

Les déficits du complément sont rares et représentent moins d'1% des immunodéficiences primaires^{1,27}). Les déficits de la voie classique (C1q, C2, C4), en sus d'un risque accru d'infections bactériennes, prédisposent à des maladies auto-immunes, en particulier au lupus érythémateux disséminé²⁸). Les déficits de C3 sont associés à des infections récurrentes et sévères par des bactéries encapsulées, en particulier par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*²⁹). Les déficits de la voie finale (complexe d'attaque membranaire) ainsi que les déficits de la voie alterne, en particulier de la properdine, sont particulièrement associés à une susceptibilité aux infections par *Neisseria meningitidis*²⁹). La prise en charge consiste en une vaccination ciblée (contre les pneumocoques, *Haemophilus* et méningocoques) et une antibiothérapie précoce en cas d'infection.

Formation continue

Autres déficits de l'immunité innée

Les déficits en lymphocytes NK sont très rares. Ils sont caractérisés par des infections graves et prolongées aux virus de la famille des herpès (*HSV*, *EBV*, *CMV*, *VZV*) et une susceptibilité augmentée aux tumeurs et à l'auto-immunité³⁰.

des infections et épidémies, la surveillance proactive de la croissance et du développement et la mesure de l'impact psychosocial. Des précisions concernant les aspects les plus importants sont indiquées dans le Tableau 3.

Rôle du pédiatre dans le suivi des patients avec immunodéficience primaire

Le rôle du pédiatre est central dans le suivi des patients avec un déficit immunitaire, en particulier pour s'assurer d'une vaccination adéquate, pour la gestion

Conclusion

Le suivi des patients avec une immunodéficience primaire est complexe. Ils présentent dans de nombreux cas une susceptibilité accrue aux infections, mais aussi un risque augmenté de manifestations auto-immunes, atopiques et tumorales. Les critères d'alerte doivent être vus comme une aide aux pédiatres de premier recours et à la population pour détecter les

Vaccination

Grippe à chaque saison

COVID-19*

RSV (pavalizumab) en particulier en cas de déficit des lymphocytes T

Méningocoques des groupes A,C,W, Y et B, en particulier en cas de déficit du complément

Vaccins vivants atténués autorisés ou non **

Dose supplémentaire (schéma 3+1 plutôt que 2+1)

Vaccination de l'entourage proche

Infections/épidémie

Evaluation rapide en cas d'infection

Favoriser horaires qui limitent les contacts en salle d'attente

Vigilance en cas d'épidémie de varicelle, rougeole

Croissance/développement

Dépistage précoce de difficultés de croissance

Dépistage précoce de difficultés scolaires (absentéisme, impact cognitif)

Psycho-social

Evaluation de la compliance médicamenteuse (prophylaxies, immunoglobulines de substitution)

Impact psychologique de la maladie/différence

Impact financier sur les parents qui doivent fréquemment s'absenter du travail

Réseau scolaire - implication infirmière scolaire

Ressources pour les patients:

SVAI, IPOPI, Jeffrey Modell Foundation, IDF

* le vaccin est recommandé même en cas de défaut immunitaire humoral car une réponse T est produite

** les vaccins vivants doivent être discutés au cas par cas. Ils sont particulièrement contre-indiqués en cas de déficit cellulaire ou humoral sévère.

Tableau 3. Rôle central du pédiatre de premier recours pour le suivi

enfants à risque d'immunodéficience, mais ne sont pas des critères diagnostiques stricts. Ce n'est en effet pas le nombre d'otites par année qui est le plus déterminant pour stimuler la vigilance du pédiatre quant à un possible déficit immunitaire mais un ensemble de facteurs globaux qui vont le pousser à réaliser une anamnèse et un examen clinique précis ainsi qu'un premier bilan de laboratoire.

Certains patients avec déficit immunitaire primaire sont régulièrement vus par les spécialistes - le rôle du pédiatre traitant n'en reste pas moins primordial, pour centraliser les informations, voir le patient rapidement en cas d'infection ou épidémie, s'assurer de la bonne compliance médicamenteuse, veiller à une vaccination adéquate et évaluer l'impact global de la maladie (croissance, développement, impact psychosocial).

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteurs

Dr med. Tiphaine Arlabosse, Unité d'immunologie, allergologie et rhumatologie pédiatrique, Service de Pédiatrie, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

Dr med. Katerina Theodoropoulou, Unité d'immunologie, allergologie et rhumatologie pédiatrique, Service de Pédiatrie, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

Prof. Dr med. Fabio Candotti, Service d'immunologie et allergie, CHUV et UNIL, Lausanne

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.