

# LORSQUE DERRIÈRE UNE THROMBOCYTOPÉNIE, UNE SARCOÏDOSE PRÉSUMÉE, UNE FIÈVRE RÉCIDIVANTE OU UNE LYMPHADÉNOPATHIE SE CACHE UN DÉFICIT IMMUNITAIRE CONGÉNITAL

Seraina Prader, Géraldine Blanchard Rohner, Daniel Drozdov, Tayfun Güngör, Jana Pachlopnik Schmid

Traduction: Rudolf Schlaepfer



Seraina Prader  
Géraldine Blanchard Rohner  
Daniel Drozdov  
Tayfun Güngör  
Jana Pachlopnik Schmid

## Résumé

Les déficits immunitaires congénitaux sont d'une part rares, d'autre part la symptomatologie initiale est très variable, leur diagnostic représente donc un défi. En principe un déficit immunitaire congénital peut se manifester par trois problèmes principaux: une perturbation de la défense immunitaire, un risque élevé de tumeurs malignes et une dysrégulation immunitaire (p.ex. maladies auto-immunes et syndromes auto-inflammatoires).

### Prédisposition aux infections

Les déficits immunitaires congénitaux peuvent se manifester tant pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. La symptomatologie étant très variable et peu spécifique, reconnaître un déficit immunitaire congénital, c'est à dire reconnaître que certains symptômes doivent être placés dans ce contexte, peut représenter un défi considérable pour le/la clinicien-ne. S'ajoute à cela que les déficits immunitaires congénitaux sont rares, que leur évolution peut être rapidement fatale ou engendrer une morbidité à long-terme s'ils ne sont pas diagnostiqués et traités rapidement et de manière adéquate. Une prédisposition aux maladies infectieuses est souvent le symptôme cardinal<sup>1)</sup>, faire la différence entre une sensibilité physiologique aux infections et un déficit immunitaire primaire peut pourtant s'avérer difficile. Il n'existe actuellement pas de données épidémiologiques récentes indiquant quel nombre et quels types d'infections et quelle évolution sont à considérer comme normal en fonction de l'âge et de l'environnement social. Des signaux d'alarme comme proposés par exemple par la Jeffrey Modell Foundation (*tableau 1*) ne peuvent être qu'un indice aidant à reconnaître une prédisposition pathologique aux infections.

### Immunorégulation défectueuse

Le système immunitaire est soumis à des mécanismes de régulation complexes, des troubles génétiques des processus de défense peuvent aussi altérer l'homéostasie du système immunitaire, y compris sa tolérance. Bien que les déficits immunitaires congénitaux soient associés à une prédisposition aux infections<sup>1)</sup>, une

étude de registre a montré que dans les sous-groupes de déficits immunitaires primaires, associés classiquement à une sensibilité accrue aux infections (déficit des cellules B, des cellules T et de l'immunité innée), il existe également un risque très élevé de dysrégulation immunitaire<sup>2)</sup>. En effet le risque de développer une cytopénie auto-immune est 120 fois plus élevé chez les patients avec un déficit immunitaire primaire que dans la population générale. Dans le terme dysrégulation immunitaire est inclu un grand nombre de symptômes dus à des réactions auto-immunes ou auto-inflammatoires. Des troubles de la régulation immunitaire peuvent se manifester par exemple par la formation de granulomes, par des maladies auto-immunes, de la fièvre récidivante, des atteintes eczéma-teuses, une prolifération lymphatique et des maladies intestinales (Darm) inflammatoires chroniques (acronyme GARFIELD par la «Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)»<sup>3)</sup>). Ces manifestations de trouble de la régulation immunitaire peuvent être des signes essentiels d'un déficit immunitaire<sup>4-6)</sup>. D'une part une certaine combinaison de symptômes cliniques peut aider le/la clinicien-ne à poser le diagnostic différentiel de déficit immunitaire primaire, comme nous l'avons décrit récemment dans une revue systématique<sup>7)</sup>. D'autre part les signes d'un trouble de la régulation immunitaire peuvent être les seuls symptômes d'un déficit immunitaire, comme nous souhaitons l'illustrer par les exemples suivants.

## 1. Thrombocytopénie immune

### Contexte

Depuis le 01.01.2019 en Suisse tous les enfants sont dépistés dans le cadre du dépistage néonatal pour les déficits immunitaires combinés sévères (DICS)<sup>8)</sup>. Nous rapportons le cas d'un enfant né en 2018.

### Vignette clinique

Un garçon de 14 mois, issu d'une famille d'Asie du sud-est (parents cousins au 3<sup>ème</sup> degré, anamnèse familiale sans particularité), nous est adressé par sa pé-

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2022.2.6>

Correspondance:  
Seraina.Prader@kispi.uzh.ch

### I. Prédilection aux infections<sup>1</sup>

1. Huit ou plus otites moyennes purulentes au cours d'une année
2. Deux ou plus infections sévères des sinus au cours d'une année
3. Deux ou plus pneumonies au cours d'une année
4. Abscesses profonds répétés cutanés et/ou d'autres organes
5. Deux infections ou plus d'organes internes (p.ex. méningite, septicémie)
6. Infections répétées et sévères par des germes normalement inoffensifs (p.ex. mycobactéries atypiques)
7. Mycoses des muqueuses buccales ou de la peau au-delà de la première année de vie
8. Prise d'antibiotiques pendant plus de deux mois sans amélioration sensible
9. Trouble de la croissance staturopondérale
10. Déficits immunitaires chez d'autres membres de la famille
11. Maladie infectieuse par des germes atténués de vaccins vivants (rougeole, varicelle, polio, tuberculose, rotavirus)
12. Rougeurs chroniques de la peau sur tout le corps chez le nourrisson, notamment sur les paumes et le plantes des pieds (graft-versus-host-disease)

### II. Troubles de la régulation immunitaire<sup>2</sup>

- G Granulome
- A Maladie Auto-immune
- RFI Fièvre récidivante
- E Eczéma
- L Lymphoprolifération
- D Maladie intestinale chronique (Darmkrankung)

### III. Tumeurs malignes

<sup>1</sup> adapté d'après Jeffrey Modell Foundation (<http://www.info4pi.org>), Warning signs of Primary Immunodeficiency

<sup>2</sup> adapté d'après AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org) AWMF-Register Nr. 112-001)

**Tableau 1.** Signes d'alarme de déficits immunitaires primaires

diatre en raison d'une fièvre récidivante depuis un mois, d'un eczéma et d'une thrombocytopénie récente. L'anamnèse personnelle de ce patient, né en Suisse à terme, était jusque là sans particularité. À son admission, il présentait un eczéma généralisé, était subfébrile, sans hépatosplénomégalie ni signes dysmorphiques. Le nombre de plaquettes était de 27 G/l, l'hémoglobine légèrement abaissée à 102 g/l, le nombre de leucocytes était normal. Le nombre total de neutrophiles était normal, le nombre de lymphocytes abaissé à 1.75 G/l (valeur normale pour l'âge 3.0-16.0). Les taux de ferritine (304 µg/l, norme 9-124) et de protéine C-réactive (9mg/L, norme <10) étaient légèrement élevés, l'acide urique dans la norme, la lactate-déshydrogénase clairement élevée à 1012 U/l (<339). Le patient a été hospitalisé pour observation et traité par antibiotique en raison de la combinaison eczéma, thrombocytopénie et possible prédisposition aux infections, évoquant le diagnostic différentiel de syndrome de Wiskott Aldrich. La lymphopénie a été interprétée comme étant due à une infection. Le pre-

mier jour à l'hôpital la température du garçon monta jusqu'à 38.5°C, l'état général et le nombre de plaquettes restant stables. Deux jours après l'hospitalisation le patient développa des troubles du rythme cardiaque, avec une bradyarythmie maligne et une insuffisance cardiaque aiguë sévère. Il a dû être réanimé par des mesures mécaniques, électriques et médicamenteuses. Pour assurer une oxygénation adéquate, il a été traité pendant six jours par oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). La situation s'est compliquée par une hémorragie vésicale aiguë, due à la thrombocytopénie en péjoration et réfractaire au traitement.

Les anticorps antiplaquettaires (anti-GP Ib-IX) étaient positifs, avec une activité ADMTS13 normale. La biopsie du myocarde a mis en évidence une myocardite lymphocytaire subaiguë sévère, sans signes de myocardite à éosinophiles ou à cellules géantes. L'examen microbiologique par PCR (Polymerase Chain Reaction) s'est avéré négatif pour les virus écho, parvo

B19, herpès humain 6 et 7, Epstein-Barr, adénovirus, cytomegalovirus, herpès simplex humain 1 et 2, varicelle-zona et *Borrelia burgdorferi*. Le dépistage néonatal pour les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), effectué par la suite, montra 0 copies (référence >10) des T-cell receptor excision circles (TRECs) et 3 copies (référence >6) de K-deleting recombination excision circles (KRECs)<sup>9</sup>. À la typisation lymphocytaire par cytométrie en flux, on remarqua l'absence totale de cellules T et B avec un nombre élevé de cellules NK. Le séquençage de l'ensemble de l'exome mis en évidence une mutation hétérozygote composite dans le gène activant la recombinaison (RAG1), ce qui confirme le diagnostic d'un DICS avec déficit RAG1.

La thrombocytopénie a été traitée par immunoglobulines iv (0.8-2.0 g/kg), glucocorticoïdes hautement dosés (2 et 30 mg/kg de méthylprednisolone), anticorps anti-CD20 (rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> en 4 doses), et eltrombopag (dosage initial 2.5 mg/kg puis doses décroissantes)<sup>10</sup>. Ce n'est que sous ce traitement combiné que le nombre de plaquettes a augmenté lentement. Trois mois plus tard une transplantation de cellules souches allogéniques hématopoïétiques a permis de guérir le patient de son DICS. L'évolution postopératoire a été compliquée, le patient développant une agranulocytose, probablement dans le cadre d'un échec de transplantation. À peine une année après la transplantation le garçon est décédé suite à un choc septique, avec présence de *P. aeruginosa* dans l'hémoculture.

### Discussion

Le DICS consiste en un défaut quantitatif et/ou fonctionnel des lymphocytes T, avec un défaut secondaire aussi des lymphocytes B (d'où «combiné»)<sup>11-13</sup>. Plusieurs défauts génétiques, dont le déficit RAG peuvent engendrer un DICS. Le cas décrit montre que les premiers symptômes d'un trouble de la régulation immunitaire chez les patients avec un déficit RAG ou une mutation d'un autre gène de DICS, peuvent se manifester qu'au cours de la deuxième année de vie. D'après d'autres descriptions de cas, les DICS peuvent se présenter même plus tard pendant l'enfance, voire qu'à l'âge adulte, p.ex. sous forme de cytopénies, vasculites, néphrite, myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, granulomes ou d'ostéomyélite chronique multifocale non-bactérienne (CRMO)<sup>14-17</sup>. À mentionner par ailleurs la lymphopénie observée chez notre patient. Bien que des lymphopénies induites par une infection soient beaucoup plus fréquentes, un nombre absolu abaissés de lymphocytes peut indiquer un DICS. Si notre patient était né après le 01.01.2019, le déficit immunitaire aurait été découvert par le dépistage néonatal; il aurait ainsi bénéficié d'un traitement curatif avant l'apparition des premiers symptômes. Par un diagnostic précoce et précis ainsi qu'un traitement adéquat et préventif, il est possible d'éviter des séquelles sur les organes et d'améliorer la qualité de vie et le pronostic de ces patients<sup>13</sup>. En effet le taux de survie du DICS est de presque 100% à condition de pouvoir effectuer une transplantation de cellules souches hématopoïétiques avant la manifestation des premières complications associées au DICS<sup>18</sup>.

## 2. « Sarcoïdose »

### Contexte

Les manifestations cliniques des troubles des granulocytes neutrophiles sont variables. Outre des abcès, des infections invasives sévères et la chute tardive du cordon ombilical chez le nouveau-né, on peut observer la formation de granulomes et des manifestations intestinales. Un nombre normal de neutrophiles n'exclut pas un trouble des granulocytes neutrophiles.

### Vignette clinique

La maman d'un garçon âgé de 5 ans, adopté en Russie, chez qui il avait été diagnostiqué récemment une sarcoïdose, souhaitait un deuxième avis. Il présentait dès l'âge de 4 ans des fièvres récidivantes sans foyer. Les investigations effectuées alors, avaient révélé une hépatosplénomégalie et des adénopathies cervicales, une CRP légèrement augmentée (30 mg/l) et une vitesse de sédimentation fortement (120 mm/h) élevée, l'ACE étant également élevée (300 U/l, référence 29-112). L'hémogramme montrait une leucocytose à 15 G/l, une légère anémie (91 g/l) et une thrombocytose (700 G/l). Des causes infectieuses (toxoplasmosse, CMV, HIV, HBV, parvo B19, leishmaniose, borreliose, bartonellose) avaient été exclues. L'examen histologique d'un ganglion cervical révéla des granulomes épithéloïdes, la radiographie du thorax des modifications nodulaires multiples ainsi qu'une adénopathie hilare bilatérale. Le traitement par stéroïdes avait fait régresser la prolifération lymphocytaire; toute tentative de réduction du dosage ayant échoué, un traitement par méthotrexate a été planifié.

En raison de la présence de granulomes dans les ganglions, outre une sarcoïdose, qui pendant l'enfance se manifeste plutôt par des nodules cutanés, une arthrite granulomateuse et une uvéite, il fallait évoquer un trouble de la fonction des neutrophiles. Nous avons donc procédé à un test à la dihydrorhodamine (DHR) et au nitrobleu de tétrazolium (NBT). Ils ont mis en évidence une absence totale de production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les granulocytes, résultat compatible avec une granulomatose septique, diagnostic confirmé par l'analyse génétique (mutation dans le gène CYBB sur le chromosome X).

Sous prophylaxie antifongique, l'évolution clinique est stable. Les stéroïdes ont pu être progressivement abandonnés, sans récurrence des adénopathies. Une transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'a pas été effectuée jusqu'ici.

### Discussion

À l'origine de la granulomatose septique se trouve un défaut de la fonction de la NADPH oxydase des cellules phagocytaires. Cela a pour conséquence qu'en absence de métabolites d'O<sub>2</sub> microbicides, les bactéries et champignons phagocytés ne peuvent être tués et que la formation des pièges extracellulaires des neutrophiles (NET, neutrophil extracellular traps) est perturbée. Les NETs sont des structures réticulaires, formées surtout par de l'ADN de neutrophiles, que ces derniers expulsent et qui jouent un rôle important

## Formation continue

dans la destruction extracellulaire de microorganismes<sup>19</sup>). La granulomatose septique est généralement transmise par le chromosome X; les formes autosomiques récessives, plus rares, avec une activité résiduelle de NADPH-oxydase, connaissent une évolution plus bénigne.

Les personnes atteintes tendent à développer des infections sévères bactériennes (surtout des abcès ganglionnaires ou viscéraux) ou fongiques, soit sous forme de granulomes ou abcès encapsulés ou d'infections systémiques. On observe également des inflammations granulomateuses, sans présence d'un germe spécifique, comme p.ex. une colite granulomateuse. En plus des infections, on constate souvent des troubles de la cicatrisation.

Sans traitement curatif les patients avec une granulomatose septique nécessitent une prophylaxie anti-infectieuse à vie, p.ex. avec cotrimoxazole et itraconazole<sup>20</sup>). En outre, des précautions doivent être prises au quotidien pour éviter l'inhalation de spores fongiques (p.ex. pas de plantes d'intérieur, ne pas tondre du gazon, pas de baignade dans des eaux stagnantes). Les seuls traitements curatifs disponibles actuellement sont la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et (sous certaines conditions) la thérapie génique<sup>21,22</sup>).

### 3. Fièvre récidivante

À côté des infections banales, le syndrome de PFAPA fait partie des causes fréquentes de fièvre récidivante. Le terme PFAPA associe fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénopathies cervicales<sup>23</sup>). Le syndrome de PFAPA est une maladie à la symptomatologie typique, à l'évolution très uniforme et apparaissant en général de manière très régulière. Les épisodes fébriles se manifestent généralement avant l'âge de 5 ans, environ toutes les 3-8 semaines avec de la fièvre montant de façon abrupte à >39°C, s'amenant spontanément après 3-6 jours. Ces épisodes fébriles s'accompagnent de la combinaison de symptômes qu'évoque le nom. Ni la croissance ni le développement psychomoteur de l'enfant ne sont perturbés. Une rémission spontanée entre l'âge de 4 et 8 ans est très fréquente. On ne constate pas de modifications biologiques spécifiques. La pathogénèse n'a pas encore été élucidée. Le traitement symptomatique par des stéroïdes au début d'une poussée fébrile peut s'avérer très efficace mais peut raccourcir, chez certains patients, l'intervalle afebrile. L'utilisation de cimétidine et la tonsillectomie sont controversés dans le milieu scientifique.

#### Vignette clinique

Deux frères de 10 et 8 ans nous sont adressés par un gastroentérologue. L'aîné présentait depuis l'âge de 6 mois des épisodes fébriles réguliers, environ 1x/mois pendant 3-7 jours, associés à une tuméfaction des ganglions cervicaux, une pharyngite, souvent des aphtes et des douleurs abdominales. Les articulations

et la peau n'étaient pas atteintes, le garçon n'était pas sujet aux infections. Les épisodes fébriles furent considérés comme étant dus à un PFAPA et traités par prednisolone. Plusieurs formules sanguines effectuées pendant des poussées fébriles étaient normales, ad exception d'une leucocytose constatée une seule fois. La CRP monte à >300 mg/l pendant les poussées fébriles, alors que les dosages pendant les intervalles se sont avérés normaux. Du point de vue immunologique, taux élevé d'IgA et IgG, normal d'IgM, facteurs rhumatoïdes et ANA négatifs. Vitesse de sédimentation normale pendant les intervalles. La calprotectine dosée à l'âge de 6 ans aurait été mesurée à >1000 µg/l. L'échographie abdominale montrait un parenchyme hépatique légèrement hypoéchogène sans lésions focales ainsi qu'une discrète splénomégalie. Les investigations effectuées en raison de troubles de l'apprentissage ont mis en évidence un QI global de 74, le développement cognitif étant en-dessous de la moyenne, ainsi qu'un trouble moteur central avec une maladresse motrice fine et globale marquée.

Le frère cadet de deux ans présentait également des fièvres périodiques avec aphtes, pharyngite et occasionnellement des douleurs abdominales. Le diagnostic de PFAPA ayant été posé chez l'aîné, ce diagnostic a été rapidement retenu et le traitement des poussées initié aussi chez le cadet.

Lorsqu'à l'âge de 8 ans on diagnostiqua une fissure anale, le garçon fut adressé au gastroentérologue avec la suspicion d'une maladie intestinale inflammatoire chronique. Dans le cadre des investigations fut dosé l'acide mévalonique dans l'urine; il s'avéra nettement élevé chez les deux frères (76 resp. 79 mmol/mol créatinine, référence <0.02). Le dosage de l'activité de la mévalonate kinase leucocytaire révéla une absence totale de l'enzyme, confirmant le diagnostic de déficit en mévalonate kinase.

Le frère aîné présentant des paramètres inflammatoires chroniquement élevés (SAA 700 mg/l, CRP 96 mg/l) et la fistule anale du cadet n'ayant aucune tendance à la guérison, on se décida à un traitement par des inhibiteurs de l'IL-1 (au début l'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 anakinra quotidiennement en sous-cutané, puis au vu de la bonne réponse, on changea ensuite pour l'anticorps anti-IL-1 canakinumab à l'effet plus long et injecté 1x/mois).

#### Discussion

La fièvre périodique se caractérise par des épisodes fébriles récurrents, à l'évolution uniforme et autolimités, généralement sans germe décelable et sans rhinite, avec des germes pouvant jouer un rôle déclencheur dans certains cas. En présence d'une fièvre périodique, il faut évoquer le diagnostic différentiel d'un déficit immunitaire (p.ex. neutropénie cyclique).

Le syndrome PFAPA est un diagnostic d'exclusion. En présence d'une fièvre périodique avec des aphtes et des adénopathies, il faut notamment exclure un déficit en mévalonate kinase (appelé aussi syndrome hyper-IgD), la présentation clinique étant très semblable,

le suivi thérapeutique par contre plus intensif. Les syndromes de fièvre périodique héréditaires sont rares. Parmi les formes les plus fréquentes, on trouve, outre le déficit en mévalonate kinase, la fièvre méditerranéenne familiale qui se caractérise par une sérosité (la plupart des fois péritonite) récidivante, le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) qui se manifeste par des lésions cutanées évoquant une urticaire, et le syndrome de fièvre récurrente liée au récepteur du TNF (TRAPS) qui se caractérise par des épisodes fébriles particulièrement longs (>7 jours). À l'origine de l'«auto-inflammation» se trouve l'activation de l'inflammasome, engendrant un déséquilibre des cytokines avec une prépondérance des cytokines à effet pro-inflammatoire, surtout une production accrue d'interleukine 1b (IL-1b) et une réaction inflammatoire systémique non contrôlée. L'amyloïdose, complication sévère, peut déterminer le pronostic et raccourcir l'espérance de vie.

Pour le traitement on dispose de plusieurs médicaments, utilisés en fonction du défaut génétique sous-jacent et de la sévérité clinique: AINS, stéroïdes, colchicine, mais aussi médicaments biologiques comme p.ex. les antagonistes de l'IL-1, interférant directement dans le mécanisme pathologique de l'inflammasome dérégulé.

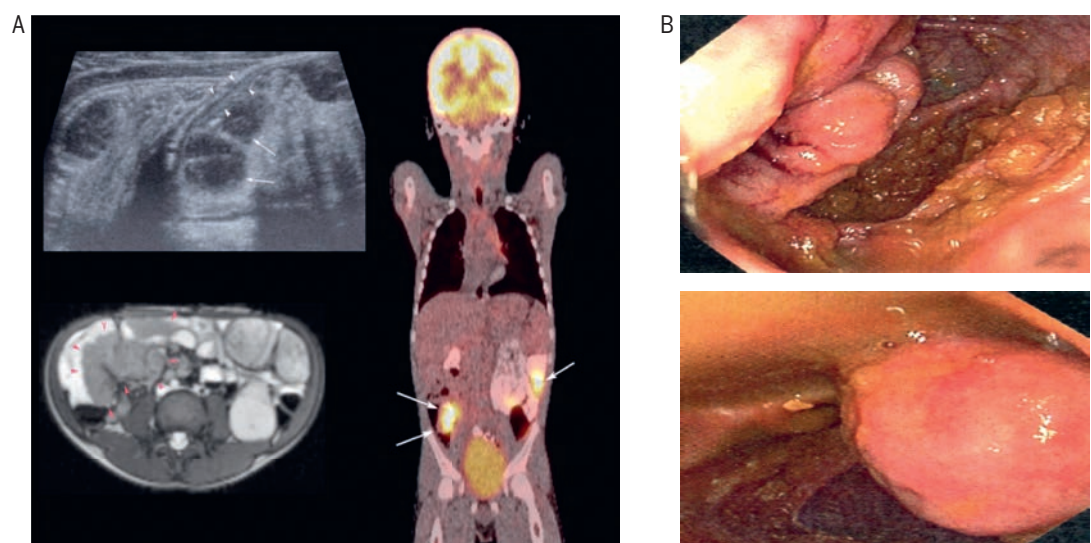
#### 4. Dysrégulation immunitaire

##### Contexte

Certains déficits immunitaires peuvent aussi être associés à une lymphoprolifération diffuse avec des symptômes tels que douleurs abdominales chroniques, ganglions multiples tuméfiés, et masses pouvant parfois mimer un cancer.

##### Présentation du cas

Nous décrivons ici le cas d'un patient de 7 ans présentant des symptômes abdominaux chroniques non spécifiques liés à une lymphoprolifération intra-abdominale non maligne mimant un lymphome. Notre patient est le 2<sup>ème</sup> enfant de parents non apparentés sans aucun antécédent familial contributif, présentant depuis la petite enfance des ballonnements abdominaux, des douleurs abdominales chroniques associées à des épisodes de diarrhées non infectieuses et vomissements, ainsi qu'une incontinence fécale jusqu'à l'âge de 5 ans. Il avait été multi-investigué. Initialement, une intolérance alimentaire avait été suspectée avec divers régimes d'éviction mis en place sans aucune amélioration. Le bilan sanguin était normal hormis une anémie microcytaire hypochrome légère. La première échographie abdominale montrait une iléite sévère associée à plusieurs masses intra-abdominales et ganglions lymphatiques hypertrophiés hautement suspects de lymphome (*voir figure A*). Cependant, des contrôles échographiques ultérieurs montraient un aspect intra-luminal et excentrique des masses. Les segments intestinaux impliqués avaient un péristaltisme normal avec des parois fines. L'IRM et la tomodensitométrie ont toutes deux confirmé ces résultats et n'ont pas montré de sténose ni de dilatation intestinale pseudo-anévrysmale ce qui rendait le diagnostic de lymphome peu probable. Cependant, toutes les lésions étaient métaboliquement actives au FDG-PETscan (*figure A*) motivant la réalisation d'une coloscopie qui a confirmé la présence de plusieurs nodules infiltrant la paroi et se disséminant le long du côlon avec des masses dans le caecum (*figure B*). L'histologie a démontré une lymphoprolifération dense de cellules T et B pléomorphes, avec des éosinophiles. L'architecture du centre germinatif était floue. À l'immunofluorescence, il y avait un indice de prolifération élevé des populations de cellules B et T. La biologie



**Figure 1.** La figure A montre les masses polypoïdes intra-abdominales infiltrant la paroi intestinale (ici la paroi du caecum) et les ganglions lymphatiques hypertrophiés. Toutes les lésions sont hautement métaboliques au PET-CTscan.

La figure B illustre le caractère infiltrant des polypes, remarquables par leur taille, à l'intérieur de la lumière intestinale<sup>34</sup> (copyright permission received from J Pediatr Hematol Oncol).

## Formation continue

moléculaire a montré que cette lymphoprolifération n'était pas clonale. Au total, l'imagerie radiologique et les résultats histologiques ont démontré un syndrome lympho-prolifératif intra-abdominal sans signe de malignité. Une anamnèse plus détaillée a révélé des infections bactériennes ORL et pulmonaires récurrentes, avec un status post-adéno-amygdalectomie et pose d'un tube de tympanostomie.

Un bilan immunologique a donc été réalisé et a mis en évidence une diminution des lymphocytes T CD4+ avec un rapport CD4/CD8 inversé, une diminution des lymphocytes B totaux et mémoires, des immunoglobulines IgG normales, une augmentation des IgM et une faible réponse aux antigènes polysaccharidiques. Des analyses génétiques ont ensuite révélé la présence d'un variant pathogène connu de PI3K-delta confirmé par séquençage de Sanger. L'analyse de ségrégation familiale a montré que ce variant n'était pas présent dans l'ADN des parents, démontrant ainsi son événement de novo.

### Discussion

Les symptômes abdominaux non-spécifiques chroniques peuvent être causés par des maladies lymphoprolifératives malignes et non-malignes. Différents déficits immunitaires peuvent se présenter par des syndromes lymphoprolifératifs avec une augmentation de risque de lymphome, comme le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (auto-immune lymphoproliférative syndromes ALPS), le déficit immunitaire commun variable (common variable immunodeficiencies CVID), des défauts génétiques des cellules T régulatrices, ou le syndrome de PI3K delta activé (Activated PI3K Delta Syndrome APDS)<sup>24</sup>.

L'APDS est causé par une mutation activatrice de l'enzyme phosphoinositide 3-kinase (PI3K) qui fait partie des voies de signalisation PI3K-AKT-mTOR qui joue un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire<sup>25</sup>. L'APDS peut présenter des phénotypes variables, mais il associe typiquement une lymphoprolifération non maligne à des infections ORL et pulmonaires récurrentes<sup>26-28</sup>. Les options thérapeutiques varient selon le phénotype, allant du traitement

de soutien sous forme d'immunoglobulines polyvalentes substitutives et /ou d'antibiotiques prophylactiques aux inhibiteurs ciblant la voie PI3K ou à la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les formes les plus sévères<sup>27,29</sup>.

Notre patient est traité depuis 5 ans par substitution d'immunoglobulines sous-cutanées, ce qui a permis de résoudre les douleurs abdominales, diminuer le nombre d'infections ORL et pulmonaires et réduire les masses intra-abdominales. Il a un suivi clinique aux 3 mois avec contrôles échographiques de son abdomen aux 6 mois.

## 5. Maladies malignes

Reconnaître et éliminer des cellules infectées ou fortement activées fait autant partie des attributs d'un système immunitaire fonctionnel que la destruction de cellules malignes. Cela semble être au moins une des raisons<sup>30</sup> pour laquelle des maladies malignes font partie des manifestations potentielles des déficits immunitaires congénitaux (*tabl. 1*). Dans une étude de registre du CVID, 6% des patients ont développé une maladie maligne, la moitié étant des lymphomes<sup>31</sup>. Le mécanisme exact de la genèse d'une tumeur maligne dans le cadre de maladies immunitaires, comme p.ex. le développement du syndrome myélodysplasique (SMD) lors d'une déficience en GATA2<sup>32</sup> (un facteur de transcription d'importance centrale dans les cellules hématopoïétiques), n'est pas élucidé. Néanmoins, dans les déficits immunitaires congénitaux, les maladies malignes associées à des virus (EBV, HPV) sont souvent liées à un défaut de l'apoptose (p.ex. le syndrome lymphoprolifératif auto-immun ou le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X)<sup>33</sup>. D'autres tumeurs malignes par contre sont attribuées à une fragilité chromosomique accrue (p.ex. le syndrome de Bloom ou l'ataxie-télangiectasie).

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

### Auteurs

Dr. med. Seraina Prader, Oberärztin, Abteilung für Immunologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich  
Dr. med. Géraldine Blanchard Rohner, Abteilung für Immunologie und Impfungen, Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Abteilung für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskliniken Genf und Medizinische Fakultät der Universität Genf  
Dr. med. Daniel Drozdov, Assistenzarzt, Abteilung Immunologie und Abteilung Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital Zürich  
Prof. Dr. med. Tayfun Güngör, Abteilungsleiter, Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital, Zürich  
Prof. Dr. med. Jana Pachlopnik Schmid, Abteilungsleiterin, Immunologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich

### Conflit d'intérêts:

Jana Pachlopnik Schmid bénéficie de bourses de recherche du Fonds National Suisse (projet no 320030\_205097) et de l'Université de Zurich (Projet du pôle de recherche clinique, KFSP «Zurich initiative on novel cytokine-directed treatments for immune dysregulation», CYTIMM-Z)