

Ils sont rares et hétérogènes, mais il faut y penser chez des sujets jeunes avec une histoire familiale évocatrice, ayant des infections inhabituelles récidivantes ou associées à une pathologie auto-immune ou lymphoproliférative.

## Quand penser à un déficit immunitaire primitif chez l'adulte ?

**MORGANE CHEMINANT, FELIPE SUAREZ**

Hématologie clinique, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France ; université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Institut Imagine ; centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)

[morgane.cheminant@aphp.fr](mailto:morgane.cheminant@aphp.fr)  
[felipe.suarez@aphp.fr](mailto:felipe.suarez@aphp.fr)

M. Cheminant déclare avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Grifols et CSL Behring.

F. Suarez déclare avoir participé à un groupe d'experts auprès du laboratoire LFB pour le développement d'une application web ; et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par les laboratoires LFB, Octapharma, CSL Behring.

**L**es déficits immunitaires primitifs regroupent un ensemble hétérogène de syndromes rares, liés à des dysfonctionnements intrinsèques des systèmes immunitaires inné et/ou adaptatif, entraînant un déficit des défenses anti-infectieuses,<sup>1</sup> mais également des anomalies de l'homéostasie cellulaire, du contrôle de l'auto-immunité et de l'immunité antitumorale. Ils sont caractérisés par l'existence d'une anomalie génétique, avec un mode de transmission particulier, autosomique dominant, récessif ou lié au chromosome X. Plus de 350 gènes ont été identifiés, mais pour de nombreux déficits immunitaires primitifs le mécanisme génétique n'est pas encore élucidé. Le registre du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires français (CEREDIH) comporte plus de 7 100 patients, correspondant à une prévalence nationale de 8,41 cas pour 10<sup>5</sup> personnes. L'âge médian du début des symptômes est de 2 ans mais 25 % des patients développent les premiers symptômes après 15 ans. Le diagnostic est fréquemment retardé, et fait dans 25 % des cas après l'âge de 29 ans. Leur fréquence chez l'adulte est probablement sous-estimée. Il faut donc savoir évoquer un déficit immunitaire primitif chez un adulte ayant des manifestations cliniques évocatrices, surtout s'il existe des antécédents familiaux ou une consanguinité.

### Classification des déficits immunitaires primitifs

Les déficits immunitaires primitifs sont regroupés en 9 catégories selon la classification phénotypique révisée de l'International *Union of Immunological Societies* (IUIS) de 2017.<sup>2</sup>

#### DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS

Les déficits immunitaires combinés (*combined immune deficiency* [CID]) représentent environ 25 % des déficits immunitaires primitifs et sont caractérisés par un défaut de l'immunité cellulaire (lymphocytes T) avec généralement des infections opportunistes, associé à un défaut de l'immunité humorale (lymphocytes B) avec une hypogammaglobulinémie. Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) se manifestent dès les premiers mois de vie par des infections sévères opportunistes et une lymphopénie profonde.

#### DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS MOINS SÉVÈRES

Ils se manifestent plus tardivement par des infections et une lymphopénie moins marquée. Un défaut d'homéostasie cellulaire avec une lymphoprolifération (adénopathies, hépatosplénomégalie, infiltrats lymphocytaires touchant divers organes) et/ou des manifestations auto-immunes (principalement des cytopénies auto-immunes), ainsi qu'un risque accru de

cancers sont souvent associés. L'incidence de ces complications augmente avec le temps. Les déficits immunitaires combinés sont parfois associés à des manifestations syndromiques caractéristiques, avec atteintes hématoïétique, neurologique ou développementale, qui peuvent dominer le tableau. Dans leur forme atténuée, ceux-ci peuvent être également diagnostiqués à l'âge adulte.

#### DÉFICITS PRÉDOMINANT SUR L'IMMUNITÉ HUMORALE

Les déficits prédominant sur l'immunité humorale, où l'hypogammaglobulinémie prédomine, représentent environ 50 % des déficits immunitaires primitifs. Parmi eux, les déficits immunitaires communs variables sont les déficits immunitaires primitifs symptomatiques les plus fréquents chez l'adulte.

#### SYNDROMES DE DYSRÉGULATION IMMUNE

Ces syndromes (environ 7,5%) regroupent plusieurs altérations de la fonction lymphocytaire T portant autant sur la régulation de l'homéostasie lymphocytaire que sur les défenses anti-infectieuses. On citera à titre d'exemple :

- le syndrome auto-immunité et lymphoprolifération lié aux altérations de l'apoptose FAS médiée (cytopénie auto-immunes, adénopathies, splénomégalie, excès de lymphocytes Tab CD4-CD8- double-négatifs) ;

# MISE AU POINT

## DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

– les syndromes avec auto-immunité (cytopénies principalement) souvent associés à des nodules lymphoïdes responsables d'une pneumopathie interstitielle ou d'une entéropathie. Ces tableaux évocateurs d'un déficit immunitaire commun variable sévère sont dus à des mutations « perte de fonction » des gènes codant des régulateurs de la réponse immune comme CTLA-4 (ou LRBA, en aval de la voie de CTLA-4), ou à des mutations « gain de fonction » de gènes codants des protéines en aval de récepteurs cytokiniques (comme STAT3).

– les syndromes avec susceptibilité accrue au virus d'Epstein-Barr (EBV) responsable de lymphoproliférations voire de lymphomes ou entraînant une hémophagocytose (*X-linked lymphoproliferative diseases* de type 1 lié à un déficit en SAP, ou de type 2 lié à un déficit en XIAP) peuvent parfois être diagnostiqués à l'âge adulte

### DÉFICITS DE LA PHAGOCYTOSE

Les déficits de la phagocytose regroupent les atteintes quantitatives ou qualitatives des phagocytes. Chez l'adulte, l'existence d'une neutropénie cyclique, la survenue d'une hémopathie myéloïde dans un contexte de susceptibilité aux mycobactéries et/ou d'infection par les papillomavirus (HPV) peut faire évoquer un déficit immunitaire primitif. Enfin, la granulomateuse septique chronique, liée à une altération d'un des composants (protéines transmembranaires gp91 et gp22, ou cytosoliques p40, p47 ou p67) de la NADHP-oxydase impliquée dans la microcidie des phagocytes, peut être diagnostiquée chez l'adulte dans sa forme la moins sévère.

### DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Ils sont responsables d'une susceptibilité particulière aux infections bactériennes, parasitaires ou virales et sont généralement diagnostiqués dans l'enfance dans un contexte héréditaire évocateur. La susceptibilité mendélienne aux mycobactéries se classe dans ce groupe.

### SYNDROMES AUTO-INFLAMMATOIRES

Ils regroupent les fièvres récurrentes, les syndromes inflammatoires chroniques associés à des urticaires, des atteintes cutanées et/ou rhumatologiques inflammatoires et les interféronopathies de type 1.

### DÉFAUTS EN PROTÉINES DU COMPLÉMENT

Ils exposent à des infections bactériennes à germes encapsulés (en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus sp*), des maladies à dépôts de complexes immuns de type lupique ou le syndrome hémolytique et urémique atypique.

### PHÉNOCOPIES DE DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

Enfin, les phénocopies de déficit immunitaire primitif, inclus depuis peu dans la classification, reproduisent un syndrome bien identifié et sont liées à des mutations somatiques acquises ou à des auto-anticorps dirigés contre des protéines importantes dans la réponse immunitaire.

### Quelle démarche diagnostique ?

Une cause secondaire doit être d'abord éliminée, notamment une cause iatrogène, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une hémopathie lymphoïde B (leucémie lymphoïde chronique B, myélome, etc.), un thymome (syndrome de Good), ou une perte protéique (entéropathie exsudative, syndrome néphrotique).

Chez l'adulte, un déficit immunitaire primitif peut être suspecté devant une association de manifestations infectieuses, auto-immunes, inflammatoires et/ou lymphoprolifératives chez un patient jeune (20-40 ans) avec ou sans contexte familial évocateur. Les examens complémentaires sont orientés par l'histoire clinique et la catégorie dans laquelle on peut classer le déficit immunitaire (tableau 1).

L'étude fonctionnelle du système immunitaire comprend une explora-

tion des fonctions des lymphocytes B avec le dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et des sous-classes des IgG (IgG 1 à 4), les sérologies vaccinales (avant et après avoir revacciné le patient), la recherche d'allohémagglutinines de groupe ABO (chez un patient, A, B ou O) et un phénotypage des lymphocytes B et des sous-populations (CD19, mémoires, CD21 low autoréactives) qui se fait dans des laboratoires spécialisés. L'exploration des fonctions lymphocytaires T comprend le phénotypage des lymphocytes T et des sous-populations naïves et mémoires, et l'étude de la fonction des lymphocytes T par des tests de prolifération cellulaire. Dans certains syndromes, l'étude des lymphocytes T $\alpha\beta$  double négatif est indiquée (syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité ALPS, lié à un déficit de l'apoptose médiée par FAS). L'exploration des fonctions innées comprend un frottis sanguin à la recherche de myélodysplasies, l'étude des fonctions oxydatives-NADPH (réduction du nitro-bleu de tétrazolium, test à la dihydrorhodamine). L'exploration de voies spécifiques, comme l'étude du complément (C3, C4, CH50, AP50), de l'axe interleukine-12/interféron- $\gamma$  en cas de susceptibilité aux mycobactéries, du FAS-ligand soluble, de l'interleukine 10 et de la vitamine B12 en cas de complications lymphoprolifératives et auto-immunes, se fait en fonction de la symptomatologie. Enfin, les analyses génétiques sont orientées par un généticien ou par l'existence d'un syndrome évocateur d'un déficit immunitaire primitif bien identifié. L'étude génétique n'est pas toujours informative mais doit être envisagée en raison des potentielles implications thérapeutiques et de la problématique de la transmission à la descendance. Chez l'adulte, il est plus difficile que chez l'enfant d'identifier la mutation génétique impliquant un gène connu de déficit immunitaire primitif. En outre, il est probable que certains syndromes soient d'origine polygénique ou dus à la survenue d'une mutation somatique. Les nou-

# MISE AU POINT

## DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

### CLASSIFICATION RÉSUMÉE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES SELON LE DÉFAUT IMMUNITAIRE ET EXEMPLES DE DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS CORRESPONDANTS

IMMUNITÉ ADAPTATIVE		IMMUNITÉ INNÉE	
Humoral prédominant (immunoglobulines)	Combiné (LT +/- LB +/- NK)	Quantitatif	Qualitatif
<p>Infections respiratoires et dilatation des bronches</p> <p>Entéropathies</p> <p>Auto-immunité (cytopénies, thyroïdite, vitiligo)</p> <p>Hépatopathie (HNR)</p> <p>Lymphoproliférations (hyperplasie lymphoïde, granulomes, lymphomes)</p> <p><b>1. LB absent</b></p> <p>Agammaglobulinémie liée à l'X (<i>BTK</i>)</p> <p>Agammaglobulinémie autosomique récessive</p> <p><b>2. LB &gt; 1 %</b></p> <p>DICV (<i>PIK3CD</i> GOF, <i>PIK3R1</i> LOF, <i>NFKB2</i>, <i>CD19</i>, etc.)</p> <p>Déficit en sous-classe</p> <p>Syndrome hyper-IgM (déficits en <i>AID</i>, <i>UNG</i>, etc.)</p> <p>Activation constitutive de NFκB (<i>CARD11</i> GOF)</p>	<p>Infections opportunistes (CMV, EBV, VZV, HSV, HPV, pneumocystose, CMC)</p> <p>Lymphoproliférations</p> <p>Auto-immunité</p> <p><b>1. SCID</b> (<i>ADA</i>, <math>\gamma</math>c, <i>RAG1/2</i>, etc)</p> <p><b>2. CID</b> (<i>MAGT1</i>, <i>ZAP-70</i>, <i>CARD11</i>, <i>Bcl11b</i>, <i>CD40</i>, <i>CD40L</i>, <i>DOCK8</i>, etc.)</p> <p><b>CID et syndrome dysmorphique</b></p> <p><b>Syndrome de Wiskott-Aldrich</b> : thrombocytopénie et microplaquettes, infections, vascularites, eczéma, auto-immunité, lymphomes</p> <p><b>Ataxie-télangiectasie</b> : ataxie, télangiectasies, infections, cancers</p> <p><b>Syndrome de DiGeorge</b> : cardiopathie, endocrinopathie, infections</p> <p><b>Syndrome hyper-IgE</b> (<i>STAT3</i> LOF) : infections (<i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, pneumocystose), scoliose, anomalies dentaires</p> <p><b>DKC</b> : infections, pancytopénie, dyskératose</p>	<p>Infections du neutropénique (bacilles à Gram négatif, <i>Aspergillus spp.</i>)</p> <p>Gingivite</p> <p>Susceptibilité aux SMD et LAM</p> <p><b>Neutropénie congénitale sévère et neutropénie cyclique (ELANE)</b> : SMD/LAM</p> <p><b>Syndrome de Shwachman-Diamond</b> :</p> <p>Insuffisance pancréatique exocrine</p> <p>Hémopathie myéloïde (aplasie, SMD, LAM)</p> <p><b>Syndrome de WHIM (CXCR4 GOF)</b> : Verrues et condylomes (HPV)</p> <p>Hypogammaglobulinémie</p> <p>Infections</p> <p>Myélokathexis</p>	<p><b>CGD</b> :</p> <p>Infections (bactériennes : <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>S. aureus</i>, <i>salmonelle</i>, <i>Serratia marcescens</i> et fongiques : <i>Aspergillus spp.</i>)</p> <p>Granulomes, colite</p> <p><b>MonoMAC (GATA2)</b> : SMD et LAM</p> <p>Monocytopénie</p> <p>Infections (mycobactérie, HPV)</p> <p><b>Prédisposition aux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections bactériennes</li> <li>- infections fongiques</li> <li>- infections parasitaires</li> <li>- infections virales</li> </ul> <p><b>MSMD (IFNGR1, IFNGR2, IL12RB1, etc)</b> : Mycobactéries, salmonelles, BCGite</p>
DYSRÉGULATION IMMUNITAIRE		COMPLÉMENT	AUTRES
<p><b>ALPS</b> : auto-immunité, lymphoproliférations et lymphomes (<i>ALPS-FAS</i>, <i>-FASL</i>, <i>FADD</i>, <i>CASP8</i>, etc.)</p> <p><b>Syndrome avec AI</b> : auto-immunité, lymphoproliférations, pneumopathie interstitielle, entéropathies, infections (<i>STAT3</i> GOF, <i>CTLA-4</i> LOF, etc.)</p> <p><b>Syndrome avec colite</b> : infections, arthrite, lymphomes</p> <p><b>Syndrome hémophagocytaire familial</b> (Perforin <i>PRF1</i>, <i>UNC13D</i>, etc.), avec albinisme (Griscelli, etc.)</p> <p><b>Susceptibilité à l'EBV</b> : infections chroniques, lymphomes (<i>RASGRP1</i>, <i>ITK</i>, <i>CD70</i>, etc.) ; avec HLH (déficits en <i>XIAP</i>, <i>SAP</i>, <i>CD27</i>, etc.)</p>		<p>Infections à pyogènes, <i>Neisseria meningitidis</i></p> <p>Auto-immunité (lupus, syndrome hémolytique et urémique atypique, etc.)</p>	<p><b>Interféronopathies de type 1 Syndromes auto-inflammatoires</b> : fièvres récurrentes, inflammation et urticaire</p> <p><b>Phénocopies de DIP</b> : associées à des mutations somatiques ou des auto-anticorps</p>

**Tableau 1.** ALPS : syndrome lymphoprolifératif auto-immun ; CGD : granulomatose septique chronique ; CID : déficit immunitaire combiné ; CMC : candidose cutanéomuqueuse ; CMV : cytomegalovirus ; DKC : dyskératose congénitale ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; GOF : gain of function ; HSV : herpès simplex virus ; HNR : hyperplasie nodulaire régénérative ; HPV : papillomavirus ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LB : lymphocytes B ; LOF : loss of function ; LT : lymphocytes T ; MSMD : susceptibilité mendélienne aux mycobactéries ; NK : cellules tueuses naturelles ; SCID : déficit immunitaire combiné sévère ; SMD : syndrome myélodysplasique ; VZV : virus de la varicelle et du zona.

### DES CAS CLINIQUES ÉVOCATEURS

#### Cas clinique n° 1 : cytopénies auto-immunes

Homme de 25 ans. Purpura thrombopénique immunologique depuis l'âge de 16 ans, corticodépendant, en réponse complète après splénectomie. Diagnostic à 18 ans de nodules pulmonaires diffus. Surveillance. À 21 ans, infections oto-rhino-laryngées (ORL) récidivantes avec pan-sinusite et polypose sinusienne. Dilatation des bronches modérée. Hypogammaglobulinémie partielle avec des immunoglobulines (Ig) de type G à 6 g/L (légèrement abaissées), IgA à 0,26 g/L (abaissée), IgM à 0,8 g/L (normales). Diminution marquée des lymphocytes B à 3 %. Récidive du purpura, associé à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) à 24 ans. Au total : tableau de déficit immunitaire commun variable avec hypogammaglobulinémie, cytopénie auto-immune et éléments de lymphoprolifération.

- ◆ Mise en évidence d'une mutation hétérozygote de CTLA-4.

- ◆ Réponse complète des cytopénies sous abatacept (protéine de fusion CTLA4-Ig). Substitution en immunoglobulines polyvalentes.

#### Cas clinique n° 2 : alopécie, purpura thrombopénique immunologique et hypogammaglobulinémie

Femme de 50 ans. Infections ORL récidivantes depuis quelques années. Thyroïdite et alopecie auto-immune depuis l'âge de 40 ans. Purpura thrombopénique immunologique post-infectieux résolutif à 45 ans. Nodules pulmonaires, adénopathies (hyperplasie lymphoïde) et splénomégalie. Hypogammaglobulinémie touchant tous les isotypes. Déficit en lymphocytes B mémoires.

- ◆ Mise en évidence d'une mutation hétérozygote perte de fonction de  $NF-\kappa\beta 1$ .
- ◆ Substitution par immunoglobulines polyvalentes permettant une amélioration clinique.

#### Cas clinique n° 3 : verrues géantes des mains et bronchites à répétition

Homme de 25 ans. Verrues géantes des mains évoluant depuis l'adolescence. Infections bronchiques récidivantes depuis plusieurs années. Lymphopénie globale (0,5 G/L), avec lymphocytes T CD4 diminués (115/ $\mu$ L). Quasi-absence de lymphocytes B mais IgG et sous-classes normales (10 g/L), IgA normales, IgM basses. Sérologies vaccinales (tétanos, pneumocoque) négatives malgré les rappels. Un frère de 30 ans, autogreffé à 22 ans pour un lymphome B diffus à grandes cellules, ayant également développé des verrues récidivantes depuis.

- ◆ Taux effondré d'adénosine désaminase (ADA) chez le patient et son frère.
- ◆ Mise en évidence de deux mutations inactivatrices du gène de l'ADA chez les deux frères.
- ◆ Substitution par immunoglobulines poly-valentes et enzymothérapie substitutive par PEG-ADA permettant une amélioration clinique.

velles techniques d'analyse pangénomique (*next generation sequencing*, exome) qui permettent de séquencer de grandes quantités d'ADN très rapidement, sont en train de révolutionner la prise en charge de ces patients.

#### Principaux déficits immunitaires primitifs de l'adulte

L'exception du déficit sélectif en IgA (1 personne sur 600) qui est asymptomatique dans deux tiers des cas, le déficit immunitaire primitif le plus fréquemment diagnostiqué chez l'adulte est le déficit immunitaire

commun variable. Les déficits de la phagocytose, de l'immunité innée et les syndromes auto-inflammatoires sont plus rarement diagnostiqués à l'âge adulte, si l'on met de côté les atteintes hématologiques pures, et ne sont donc pas traités ici.

#### DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

C'est un ensemble hétérogène de pathologies qui se répartissent au sein d'un continuum allant du déficit B pur représenté par l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton, liée à une mutation du gène *BTK* et entraînant une alymphocytose B complète) aux déficits immunitaires

combinés T et B. Certains sont donc essentiellement symptomatiques sur le versant humoral (lié à l'hypogammaglobulinémie), tandis que d'autres empruntent aux déficits T de type déficit immunitaire combiné et développent en plus des manifestations auto-immunes et/ou lymphoprolifératives.<sup>3</sup>

Le diagnostic de déficit immunitaire commun variable est fait généralement entre 20 et 40 ans, chez un patient ne présentant le plus souvent pas d'histoire familiale informative et dont les premiers symptômes ont débuté à la fin de l'adolescence. Les patients ont des complications infectieuses rhinosinusiennes et broncho-

# MISE AU POINT

## DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

pulmonaires récidivantes (à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) avec parfois une dilatation des bronches, ainsi que des gastroentérites (à entérovirus, *Campylobacter*, *Gardia intestinalis*). Un tiers des patients ont des manifestations auto-immunes, principalement des cytopénies auto-immunes mais aussi des gastrites de type Biermer, thyroïdites, polyarthrites ou vitiligo. Une splénomégalie, une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle lympho-granulomateuse), intestinale ou hépatique peuvent révéler une lymphoprolifération polyclonale d'hyperplasie lymphoïde ou de granulomatoses. Un lymphome, parfois associé à l'EBV, peut révéler un déficit immunitaire commun variable. Enfin, une hyperplasie nodulaire régénérative du foie, parfois responsable d'une hypertension portale, peut compliquer ce déficit immunitaire. Les critères diagnostiques ont été définis par la Société européenne des déficits immunitaires primitifs (ESID) [tableau 2].

### DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS

Ils peuvent, lorsque la symptomatologie clinique est peu sévère ou à début retardé, se manifester à l'âge adulte. Comme décrit plus haut, certains s'expriment comme des déficits immunitaires communs variables, rendant la distinction entre déficit immunitaire combiné et certains déficits immunitaires communs variables délicate. Les critères diagnostiques ont été définis par l'ESID (tableau 3). L'existence d'une histoire familiale évocatrice, d'une pathologie granulomateuse, d'un lymphome, d'une entéropathie et surtout un déficit en lymphocytes T peut orienter le diagnostic.<sup>3</sup> Les complications, en particulier lymphoprolifératives, sont plus sévères à mesure que le déficit en lymphocytes T s'aggrave. Certains déficits immunitaires combinés associés à un syndrome bien défini peuvent être parfois suspectés à l'âge adulte. Par exemple, le syndrome de Wiskott-Aldrich associe eczéma, thrombopé-

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (SELON L'ESID)	
Critères diagnostiques du DICV	
1	<b>Au moins un des points suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- susceptibilité aux infections</li> <li>- auto-immunité</li> <li>- granulomatoses</li> <li>- lymphoprolifération polyclonale</li> <li>- histoire familiale de déficit en anticorps</li> </ul>
2	<b>ET</b> diminution du taux d'IgG et IgA (+/- IgM) < 2 DS
3	<b>ET</b> défaut fonctionnel de l'immunité humorale (réponses vaccinales altérées ou absence d'isohémagglutinines de groupe) OU diminution des lymphocytes B mémoires commutés CD27+ IgD- (< 70 % de la normale). Les lymphocytes B restent supérieurs à 1 %
4	<b>ET</b> exclusion des causes secondaires
5	<b>ET</b> pas de déficit profond en lymphocytes T (défini par CD4 < 200/mm <sup>3</sup> et/ou CD4 naïfs < 10 % et/ou absence de prolifération lymphocytaire T)

**Tableau 2.** DICV : déficit immunitaire commun variable ; DS : déviation standard ; ESID : Société européenne des déficits immunitaires primitifs ; Ig : immunoglobuline.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ (SELON L'ESID)	
Critères diagnostiques du CID	
1	<b>Au moins un des points suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection sévère avec hospitalisation</li> <li>- dysrégulation immunitaire (auto-immunité, entéropathie inflammatoire, eczéma sévère, lymphoprolifération, granulomatoses)</li> <li>- cancer, lymphome</li> <li>- histoire familiale identique</li> </ul>
2	<b>ET deux critères parmi les points suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution des lymphocytes T ou des CD4+ ou des CD8+</li> <li>- diminution du taux de CD4 naïfs ou CD8 naïfs</li> <li>- augmentation du nombre de lymphocytes T<math>\gamma\delta</math></li> <li>- diminution de la prolifération lymphocytaire T en réponse aux mitogènes ou à la stimulation TCR</li> </ul>
3	<b>ET</b> VIH exclu
4	<b>ET</b> exclusion d'un diagnostic syndromique associé à un CID

**Tableau 3.** CID : déficit immunitaire combiné ; ESID : Société européenne des déficits immunitaires primitifs ; TCR : T-cell receptor ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

# MISE AU POINT

## DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

nie à microplaquettes, infections, et est parfois compliqué de vascularites et lymphomes.<sup>4</sup> L'association eczéma et purpura thrombopénique immunologique ou la survenue d'un lymphome chez un patient porteur d'une thrombopénie chronique peut donc s'intégrer dans le syndrome de Wiskott-Aldrich.

### SYNDROMES DE DYSRÉGULATION IMMUNE

Ils comprennent les syndromes lymphoprolifératifs avec auto-immunité (ALPS) dus à un défaut de l'apoptose médiée par FAS, qui sont généralement diagnostiqués dans l'enfance et sont caractérisés par une augmentation du nombre de lymphocytes T $\alpha\beta$  double négatif, l'augmentation du FAS-ligand soluble, de l'interleukine 10 (IL-10) et de la vitamine B12.<sup>5</sup> Chez l'adulte, des syndromes associant des manifestations auto-immunes atypiques (comme un syndrome d'Evans) et une lymphoprolifération variable se manifestant généralement par des nodules pulmonaires ou cérébraux, une infiltration lymphoïde d'organes non hématopoïétiques peuvent faire évoquer un déficit immunitaire primitif lié à des mutations perte de fonction de gènes impliqués physiologiquement dans l'inhibition de la réponse immune (comme *CTLA-4*,<sup>6</sup> *LRBA*<sup>7</sup>) ou des mutations gain de fonction induisant une réponse immunitaire augmentée (comme *STAT3*<sup>8</sup>). Ces patients ont en fait un tableau clinique frontière entre le déficit immunitaire commun variable, le déficit immunitaire combiné et la dysrégulation immune.

### DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUES

Ces entités sont actuellement en cours de démantèlement, certains syndromes pouvant se rattacher à des défauts génétiques identifiés, la plupart d'entre eux restant néanmoins sans anomalie génétique spécifique. Dans les déficits immunitaires communs variables, les anomalies identifiées (chez 5 à 10 % des patients) impliquent la différenciation des lymphocytes B, comme ICOS<sup>9</sup> ou CD19<sup>10</sup> ou les voies de signa-

lisation du récepteur B (BCR), comme NF $\kappa$ B.<sup>11</sup> Des déficits immunitaires communs variables ou des dysrégulations immunes peuvent être dus à un déficit en CTLA-4<sup>6</sup> ou LRBA,<sup>7</sup> ou encore à une activation de la voie PI3K/AKT/mTOR<sup>12</sup>. Chez un patient porteur d'un déficit immunitaire combiné, il est en outre possible de mettre en évidence une anomalie génétique précédemment décrite dans des déficits immunitaires combinés sévères, comme le déficit en ADA (*v. encadré*).

Finalement, la classification syndromique dépend des manifestations cliniques, de l'âge de début des symptômes, du type de cellules immunitaires atteintes, de la profondeur du défaut immunitaire et d'une éventuelle anomalie génétique causale.

### Principes de la prise en charge


En raison de la variabilité des manifestations cliniques, la prise en charge est multidisciplinaire et organisée en réseau.

Elle repose sur la prévention des infections et le traitement des complications infectieuses, auto-immunes et lymphoprolifératives. La prévention des infections<sup>13</sup> comprend les vaccinations systématiques contre la grippe saisonnière, contre le pneumocoque et *Haemophilus*, ainsi que la mise à jour du calendrier vaccinal. Les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas de déficit en lymphocytes T. En cas de déficit immunitaire combiné, une prophylaxie médicamenteuse par cotrimoxazole et valaciclovir doit être instituée. Une prophylaxie primaire par itraconazole et cotrimoxazole est mise en route en cas de défaut de l'immunité innée (en particulier dans les granulomatoses septiques chroniques). Enfin, la substitution en immunoglobulines polyvalentes est proposée aux patients ayant une hypogammaglobulinémie significative (< 3,5 g/L selon les recommandations du CEREDIH) et symptomatique.

Des traitements ciblant le défaut génétique ont montré leur efficacité dans certains cas rares et bien identifiés. À titre d'exemples, les déficits immunitaires communs variables secondaires à une activation de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent être traités par des inhibiteurs de mTOR, comme la rapamycine,<sup>14</sup> ou un inhibiteur sélectif de PI3K $\delta$ , actuellement en cours d'essai thérapeutique.<sup>15</sup> Les déficits en CTLA-4 peuvent être efficacement traités par les protéines de fusion abatacept ou bélatcept<sup>6</sup> ou être ciblés par des inhibiteurs de la voie CD28, comme la rapamycine. Les inhibiteurs de JAK peuvent être efficaces dans le cadre des mutations « gain de fonction » de *STAT1* ou *STAT3*, responsables d'une activation de la voie JAK/STAT.<sup>16</sup> Le plérixafor est actuellement à l'étude en phase III dans le syndrome de WHIM,<sup>17</sup> causé par une mutation « gain de fonction » du gène *CXCR4*, responsable d'une neutropénie avec rétention de neutrophiles matures dans la moelle osseuse (myélokathexis), d'hypogammaglobulinémie, et d'un défaut de contrôle du papillomavirus.

Enfin, un traitement curatif, reposant sur la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou sur la thérapie génique, peut être discuté dans les formes les plus sévères, mais doit faire l'objet d'une analyse de la balance bénéfice-risque attentive.

### Y PENSER

Les déficits immunitaires primitifs regroupent un ensemble de pathologies dont les manifestations cliniques et biologiques sont extrêmement hétérogènes. L'absence de syndromes bien caractérisés et la variabilité phénotypique rencontrée chez l'adulte rendent le diagnostic difficile. Il faut néanmoins y penser, en particulier en cas d'histoire familiale chez un patient relativement jeune, en raison de la spécificité de la prise en charge et de l'apparition de traitements efficaces ciblant le défaut génétique identifié. 

## RÉFÉRENCES

- Picard C, Gaspar HB, 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;38:96-128.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38:129-43.
- Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe t cell defect. *Clin Infect Dis* 2009;49:1329-38.
- Cheminant M, Mahlaoui N, Desconclois C, et al. Lymphoproliferative disease in Wiskott-Aldrich syndrome. Analysis of the French registry of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Feb 20. pii: S0091-6749(19)30271-4.
- Rieux-Laucat F, Magérus-Chatinet A, Neven B. the autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective FAS or FAS-ligand functions. *J Clin Immunol* 2018;38:558-68.
- Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1932-6.
- Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012;90:986-1001.
- Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591-9.
- Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003;4:261-8.
- van Zelm MC, Reijnders I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-12.
- Fliegau M, Bryant VL, Frede N, et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2015;97:389-403.
- Angulo I, Vadas O, Gargón F, et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013;342:866-71.
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014;59:1462-70.
- Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-8.
- Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective "activated PI3K $\delta$  syndrome"-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood* 2017;130:2307-16.
- Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1665-9.
- McDermott DH, Liu Q, Velez D, et al. A phase 1 clinical trial of long-term, low-dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood* 2014;123:2308-16.

## RÉSUMÉ QUAND PENSER À UN DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF CHEZ L'ADULTE ?

Les déficits immunitaires primitifs regroupent des syndromes rares et hétérogènes liés à des anomalies génétiques impliquant le système immunitaire. Dans le registre français du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), l'âge médian du début des symptômes est de 2 ans, mais 25 % des patients développent les premiers symptômes après 15 ans. Il faut savoir évoquer un déficit immunitaire primitif devant l'association inhabituelle d'infections, de pathologies auto-immunes, granulomateuses, de lymphoproliférations polyclonales, voire de lymphomes atypiques, en l'absence de cause secondaire de déficit immunitaire. La prise en charge des déficits immunitaires primitifs bénéficie actuellement de l'amélioration des traitements anti-infectieux et des procédures de greffe allogé-

nique de cellules souches hématopoïétiques et de thérapie génique. En outre, la compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis d'utiliser de nouveaux traitements ciblant les voies impliquées par les défauts génétiques dans certaines entités bien particulières. Dans cette mise au point, nous rappelons brièvement la classification des déficits immunitaires primitifs, illustrons par des cas cliniques la problématique du déficit immunitaire primitif chez l'adulte, puis résumons les grandes lignes de la prise en charge chez l'adulte.

## SUMMARY WHEN SHOULD WE THINK TO PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY IN ADULT PATIENTS?

Primary immune deficiencies (PIDs) include rare and heterogeneous syndromes due to genetic abnormalities involving the immune system. In the

registry of the French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies (CEREDIH), the median age of clinical onset is 2 years, but 25% of patients develop the first symptoms after 15 years. A diagnosis of PID should be considered in the presence of an unusual association of infections, autoimmune pathologies, granulomatous disease, polyclonal lymphoproliferation or atypical lymphoma. PID management currently benefits from new antibiotic prophylaxis, the improvement of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedure and the development of gene therapy. In addition, the understanding of the pathophysiological mechanisms led to new treatments targeting the pathways implicated by the genetic defects. In this review, we briefly recall the classification of PID. We illustrate the problem of PID in adults with clinical cases and then summarize the main principles of management in adults PID patients.