Highlight de la Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie

Déficit immunitaire primaire – lorsque nous sommes nos gènes

Prof. Dr méd. Mike Recher

Immundefizienz-Sprechstunde, Medizinische Poliklinik und Immundefizienz-Labor, Departement Biomedizin, Universitätsspital Basel

SSAI Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie
Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
Swiss Society for Allergology and Immunology

Vous êtes-vous aussi déjà demandé pourquoi votre patient contracte sans arrêt des infections des voies respiratoires, pourquoi votre patiente est atteinte de toutes les allergies possibles et souffre dans le même temps de douleurs rhumatismales? Si oui, alors poursuivez votre lecture.

Contexte

Dans le cadre de leurs interactions complexes, les nombreux types de cellules de notre système immunitaire assurent nos défenses contre les agents pathogènes tels que les bactéries et les virus (défenses immunitaires) et font en sorte que notre propre organisme ne soit pas reconnu en tant que corps étranger (tolérance immunitaire) [1]. Environ 20% de tous nos gènes, soit environ 3000–5000, codent pour des protéines qui sont nécessaires à la production ainsi qu'à la fonction de ces différents types de cellules immunitaires. Il n'est donc pas surprenant qu'il existe des maladies immunitaires qui résultent de mutations dans ces gènes du système immunitaire. Tandis que ces maladies immunitaires primaires déterminées génétiquement (déficit immunitaire primaire [DIP]) étaient autrefois considérées comme extrêmement rares, le nombre d'entités de DIP identifiées est aujourd'hui en constante augmentation du fait de la plus grande disponibilité et du coût moins élevé du séquençage génétique, ainsi que de l'amélioration des possibilités permettant de tester fonctionnellement les protéines/gènes mutés en laboratoire. Fin 2017, 354 entités de DIP étaient déjà décrites et ce nombre va sans aucun doute encore augmenter [2].

Dans ce *highlight*, nous allons montrer que les patients atteints de DIP peuvent relever de domaines de spécialité des plus divers, ainsi que la raison pour laquelle nous, les immunologues, sommes de plus en plus impliqués dans le diagnostic et le traitement de ces patients.

Le tableau 1 présente les fausses idées relatives aux DIP que nous, les immunologues, rencontrons souvent dans notre quotidien clinique.

Tableau 1: Fausses idées quant aux déficits immunitaires/dérèglements immunitaires primaires (DIP).

Fausse idée	Explication
Les DIP sont extrêmement rares.	Deux des DIP les plus fréquents, le déficit en MBL (activation du complément) et le déficit sélectif en IgA, sont respectivement retrouvés chez 1/20 et 1/400 individus. En outre, de nombreuses études montrent que les DIP sont sous-diagnostiqués. MBL: lectine liant le mannose
Les DIP se manifestent toujours pendant l'enfance.	Le déficit immunitaire commun variable (DICV), un des DIP les plus fréquents, débute typiquement à l'âge adulte.
L'absence de déficit en anticorps exclut un DIP.	Certains DIP d'évolution clinique sévère ne présentent typiquement pas de déficit en anticorps (syndrome hyper-IgE [HIES], interféronopathies).
La distinction entre les déficits immunitaires primaires et secondaires est facile.	La distinction peut parfois s'avérer très difficile et nécessite, outre de vastes investigations de médecine interne et immunologiques, une grande expérience.
Un examen immunologique permet d'exclure une immunodéficience avec certitude.	Certains DIP, y compris potentiellement fatals, peuvent être difficiles à appréhender au moyen du diagnostic immunologique standard. Des exemples en sont certains DIP du système du complément (syndrome hémolytique et urémique atypique) ou les interféronopathies. Dans ces cas, il convient de rechercher des causes possibles au niveau de la recherche.
Une anamnèse familiale négative exclut un DIP.	De nombreuses mutations DIP surviennent de novo sans avoir été héritées des parents. De plus, certaines mutations DIP pathogènes ont une pénétrance clinique faible, entraînant ainsi une survenue sporadique.
Les DIP sont toujours la conséquence de mutations germinales.	Certains DIP, tels que le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS), peuvent survenir suite à des mutations somatiques dans les gènes du système immunitaire.

Mike Recher

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

DIP et dermatologie: des mutations qui démangent

Plus de 30 DIP différents sont associés à une dermatite atopique. Outre les troubles génétiques de la formation de la barrière cutanée, les gènes mutés de ces patients peuvent être notamment regroupés sous les catégories immunologiques «dérèglement de la transduction du signal après activation du récepteur des lymphocytes T», «altération de la réorganisation du cytosquelette après activation des cellules immunitaires» et «altération de la production de cytokines» [3]. On parle de maladies atopiques primaires (déterminées génétiquement) [3]. A titre d'exemple, les mutations de CARD11, une protéine organisant la transduction du signal dans les lymphocytes T, conduisent à une dermatite atopique [4]. Il est essentiel de diagnostiquer correctement ces formes de dermatite atopique, notamment parce qu'elles peuvent en partie être traitées de façon ciblée, c'est-à-dire sans cortisone. Chez les patients présentant des mutations de CARD11, la glutamine exogène, qui est absorbée par les lymphocytes T de façon dépendante de CARD11, a conduit à une amélioration de la fonction des lymphocytes T [4].

DIP et infectiologie: une persistance tenace

Une bactérie (*Tropheryma Whipplei*) fréquente dans notre environnement mais qui ne peut se reproduire que très rarement chez certains individus, la plupart du temps de sexe masculin, et déclenche une maladie (par ex. gastro-intestinale, articulaire), cela nous fait fortement penser à un DIP [6]. Et en effet, une mutation dans un facteur régulateur de l'interféron (IRF4) ayant été identifiée comme la cause de la maladie de Whipple familiale a été décrite pour la première fois en 2018 [7]. Il ne restera certainement pas le seul DIP associé à la maladie de Whipple.

DIP et gastroentérologie: le caméléon

Différents DIP conduisent à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, qui sont cliniquement catégorisées en tant que maladie de Crohn. Pour les patients individuels, la pose du diagnostic de DIP peut revêtir un caractère décisif. Les mutations dans XIAP, un facteur anti-apoptotique codé sur le chromosome X, peuvent se présenter cliniquement en tant que maladie de Crohn [8, 9]. Le déficit en XIAP comporte en outre le risque d'épisodes d'hémophagocytose sévères en partie déclenchés par le Virus d'Epstein-Barr, et la maladie peut être traitée par transplantation de moelle osseuse [8]. Un DIP de la fonction des granulocytes neutrophiles (NADPH oxydase réduite), la granulomatose chronique, peut également se cacher derrière une maladie de Crohn [10]. Un blocage du TNF dans le cadre d'une maladie intestinale inflammatoire due à une granulomatose chronique est dangereux, étant donné qu'il a conduit à plusieurs décès faisant suite à des complications infectieuses non traitables [11].

DIP et rhumatologie: interféron auto-immun

Le lupus systémique est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une production d'interféron de type 1 (interféron α et interféron β) chroniquement accrue, et ce sans qu'une infection persistante puisse être mise en évidence. Ces dernières années, il a été possible de caractériser différents DIP consécutifs à des mutations de protéines impliquées dans l'identification d'ADN/ARN étranger [12]. Même en l'absence d'infection, ces mutations déclenchent de façon chronique la production d'interférons immunorégulateurs. Sur le plan clinique, les conséquences des interféronopathies monogéniques peuvent prendre la forme d'un lupus, d'un syndrome de Sjögren ou d'un syndrome d'Aicardi-Goutières infantile (une inflammation cérébrale non infectieuse, souvent familiale, et sévère sur le plan clinique). Etant donné que l'interféron de type 1 déploie son action via l'activation des kinases JAK1/2, des médicaments personnalisés (inhibiteurs de JAK) sont disponibles pour ces maladies. Comme cela a été montré en 2018, ces derniers sont efficaces dans le traitement des interféronopathies et leur profil d'effets indésirables est acceptable [13].

DIP et pneumologie: le dosage des anticorps vaut le coup

Les syndromes de déficit en anticorps, quelle que soit leur étiologie, prédisposent à des infections des voies respiratoires [14]. Outre les pneumonies, des bronchectasies irréversibles peuvent également se développer. Dans les études de cohorte les plus récentes, le retard diagnostique était toujours en moyenne de 10 ans et plus chez ces patients [15]. Le diagnostic, qui consiste en la mesure des immunoglobulines sériques (IgG, IgA et IgM sériques, et éventuellement sous-classes d'IgG), est facile et peu coûteux. Le dosage de l'IgG sérique à visée diagnostique a le même coût qu'un dosage de la protéine C réactive (CRP). Ainsi, une mesure des immunoglobulines sériques devrait être réalisée chez tous les patients présentant une vulnérabilité aux infections. Les syndromes de déficit en anticorps peuvent être pri-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

maires (DIP) ou secondaires (cause exogène, par ex. médicaments [stéroïdes, anticorps anti-CD20]) [16]. Le diagnostic différentiel de ces deux types de syndromes de déficit en anticorps est vaste, et souvent, il n'est pas facile. Un déficit en anticorps à première vue induit par stéroïdes peut dans un second temps s'avérer être la conséquence d'un DIP, lorsque l'indication des traitement aux stéroïdes est l'expression d'un DIP (par ex. thrombopénie immune). Une substitution en immunoglobulines peut compenser un déficit en anticorps indépendamment de son étiologie et réduire la prédisposition aux infections [14]. Toutefois, de cette façon, la cause cellulaire n'est pas traitée. Dans les cas extrêmes, un patient jeune atteint de déficit en anticorps ne nécessite pas une substitution en immunoglobulines mais une transplantation de moelle osseuse. C'est par exemple le cas pour la maladie lymphoproliférative liée à l'X induite par des mutations dans la protéine associée à SLAM (SAP), qui, sans transplantation, a une évolution létale dans près de 100% des cas [17]. Un bilan immunologique est ainsi presque toujours pertinent suite à la mise en évidence d'un déficit en anticorps.

DIP et oncologie: quand les mutations desserrent les freins

L'immuno-oncologie et les inhibiteurs de point de contrôle sont sur toutes les lèvres en raison de leurs succès éclatants dans le traitement des patients atteints de mélanome, ainsi qu'en raison du prix Nobel de médecine 2018. Le blocage médicamenteux médié par anticorps de protéines immunitaires inhibitrices, telles que la CTLA-4 ou la PD-1, desserre les freins de la réponse immunitaire contre les tumeurs et révolutionne le traitement oncologique. Nous sommes en revanche beaucoup moins nombreux à savoir qu'en 2018, plus de 130 patients vivant avec des freins immunitaires desserrés depuis la naissance ont été décrits à travers le monde [18]. Le déficit en CTLA-4, induit par des mutations hétérozygotes dans la protéine CTLA-4, conduit à une fonction réduite des lymphocytes T régulateurs, et donc certainement de ce fait à des maladies auto-immunes des plus diverses ressemblant à celles survenant chez les patients cancéreux sous traitement par inhibiteurs de point de contrôle (entérocolite auto-immune, endocrinopathies auto-immunes, etc.) [19]. Le savoir relatif à ces DIP des points de contrôle renseigne sur la façon dont l'immunotoxicité apparaît sous inhibiteurs de point de contrôle et sur la façon dont cette dernière peut être traitée ou, mieux encore, prévenue.

Discussion

Le diagnostic, l'initiation du traitement et le contrôle du traitement des patients atteints de DIP en tant que maladie immunologique déterminée génétiquement sont les compétences centrales des médecins spécialistes en immunologie clinique. Dans l'idéal, les immunologues cliniques travaillent en lien étroit et de façon constructive et interdisciplinaire avec les autres médecins spécialistes impliqués. Le diagnostic moléculaire correct des patients potentiellement atteints de DIP est complexe et implique souvent un laboratoire recherche associé spécialisé en immunodéficience. Par conséquent, les patients atteints de DIP devraient être (conjointement) pris en charge dans un centre universitaire. Chaque médecin de premier recours attentif peut, au moyen du dosage des immunoglobulines sériques, contribuer à réduire le retard diagnostique des patients atteints de DIP et ainsi prévenir des dommages irréversibles des organes.

Disclosure statement
L'auteur n'a pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en lien avec cet article.

Références
La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur: https://doi.org/10.4414/fms.2018.08014.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Mike Recher
Immundefizienz-Sprechstunde
Medizinische Poliklinik und Immundefizienz-Labor
Departement Biomedizin
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mike.recher[at]usb.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html