

# NOUVEAUTÉS EN IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUE : SUCCÈS DU DÉPISTAGE NÉONATAL ET NOUVEAUX DÉFICITS IMMUNITAIRES

Géraldine Blanchard Rohner, Johannes Trück



Géraldine Blanchard Rohner

Johannes Trück

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2024.1.1>

Chaque année, de nouveaux déficits immunitaires sont identifiés au niveau moléculaire. Il s'agit de déficits immunitaires avec une présentation clinique souvent moins classique. En effet les patients touchés peuvent présenter des infections récurrentes ou sévères à un seul type de microbes ou alors des manifestations d'auto-immunité, ou d'auto-inflammation, ou des allergies, ou une insuffisance de la moelle osseuse et/ou une prédisposition aux cancers. Selon le type, les déficits immunitaires primaires ont une incidence qui varie entre 1:200 et 1:2000<sup>(1-4)</sup>.

Ces nouveaux déficits immunitaires sont souvent causés par des erreurs dans le génome, qui touchent différents gènes. Les variants génétiques peuvent causer des maladies en altérant le produit du gène, par exemple en abolissant ou réduisant l'expression protéique ou la fonction (variant perte de fonction [loss of function, LOF]) ou en modifiant la protéine pour acquérir un gain de fonction du gène (variant gain de fonction [gain of function, GOF]). Un même gène muté peut aboutir à différentes présentations cliniques, selon que la mutation entraîne un changement « LOF » ou « GOF ». Il y a aussi des mutations dominantes négatives, lorsque la protéine codée par le gène muté, non seulement perd sa fonction mais interfère aussi avec la fonction de l'allèle normal chez les hétérozygotes<sup>(5)</sup>.

Pour faire le diagnostic d'une immunodéficience primaire très tôt dans la vie d'un enfant concerné, nous avons la chance d'avoir instauré en Suisse depuis 2019 le dépistage néonatal du Guthrie, ce qui permet maintenant aussi de détecter les déficits immunitaires congénitaux graves (et généralement « classiques »). La Suisse est l'un des pays européens qui a mis en place un programme de dépistage néonatal national, alors que d'autres pays européens n'ont pas encore mis en place de dépistage ou seulement des programmes régionaux (voir figure 1A). Cependant, seules les immunodéficiences touchant une diminution des cellules T par le dosage des TREC (« T-cell recombination excision circles ») ou une diminution des cellules B par le dosage des KREC (« kappa-deleting recombination excision circles ») sont identifiées. Grâce à ce dépistage, les enfants avec un déficit immunitaire combiné sévère (SCID, severe combined immu-

nodeficiency), ont un diagnostic posé avant même d'avoir contracté leurs premières infections. Cela permet la mise en place d'un traitement prophylactique anti-microbien, ainsi qu'une substitution d'immunoglobulines, afin de les protéger au mieux durant leurs premiers mois de vie jusqu'à ce qu'ils aient atteints un âge et un poids suffisant pour bénéficier d'un traitement définitif par transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), transplantation de thymus ou thérapie génique.

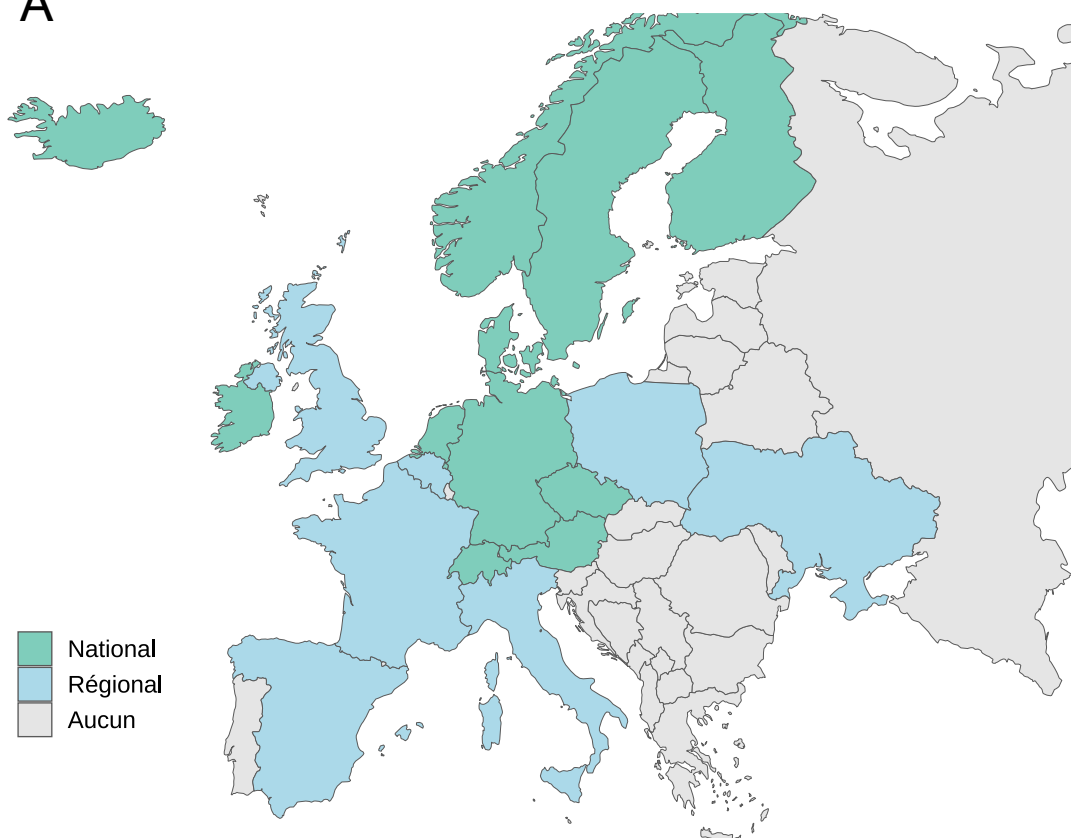
Le dépistage néonatal par test de Guthrie identifie avant tout les déficits combinés sévère ou l'agammaglobulinémie (absence totale de cellules B). Il peut aussi dépister dans certains cas des déficits immunitaires avec une diminution modérée des cellules T, comme le syndrome de Di George (microdélétion 22q11.2). Il existe également des tests de dépistage qui reviennent faussement positifs dans certaines situations néonatales, par exemple lors de prématurité ou lorsqu'un bébé est né avec un très faible poids de naissance ou lorsque la maman avait reçu un traitement immunosuppresseur pendant la grossesse, comme des produits biologiques dirigés contre les lymphocytes B<sup>(4,6)</sup>. En Suisse, 3 cas de SCID, 10 cas de déficits modérés en cellules T et 0 à 1 cas de déficit sévère en cellules B (agammaglobulinémie) ont été identifiés en moyenne chaque année entre 2019 et 2022. Une évaluation récemment publiée de cas suisses de SCID identifiés par dépistage a montré une amélioration de la mortalité et de la morbidité par rapport à une cohorte historique de contrôle<sup>(1)</sup>. Sur l'ensemble des résultats positifs, une proportion substantielle n'a pas révélé de déficit immunitaire congénital au cours des quatre premières années de dépistage, le plus souvent dans des situations où seul le dépistage KREC était anormal (voir figure 1B).

Cependant il ne faut pas oublier que le dépistage néonatal ne couvre qu'une très petite partie des plus de 400 déficits immunitaires génétiquement connus aujourd'hui. Les lymphocytes T et B peuvent ne pas être fortement touchés ou être normaux à la naissance et ne développer une immunodéficience qu'au fil du temps. En outre, il existe d'autres déficits immunitaires dont la présentation clinique est moins

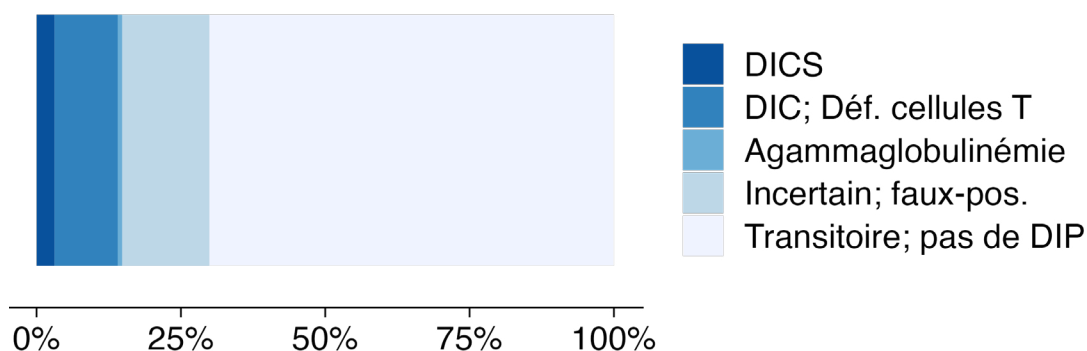
Correspondance :

Géraldine.blanchardroher@hcuge.ch

A



B



**Figure 1.**

**A** État actuel du dépistage des déficits immunitaires combinés sévères en Europe. Dans les pays en vert, il existe actuellement un dépistage néonatal national, dans les pays en bleu, des dépistages régionaux et dans les pays en gris, il n'existe actuellement aucun programme de dépistage.

**B** Proportion des groupes de diagnostic identifiés par rapport au nombre total de tous les résultats des tests de dépistage anormaux en Suisse pour les années 2019–22.

DICS = déficit immunitaire combiné sévère

DIC = déficit immunitaire combiné

DIP = déficit immunitaire primaire

bruyante et pour lesquels les examens immunologiques conventionnels ne permettent pas toujours de poser le diagnostic, raison pour laquelle les examens génétiques prennent de plus en plus d'importance en immunologie clinique.

En effet en réalisant un bilan de base avec dosage des immunoglobulines IgG, IgA, IgM et sérologies vaccinales permet de mettre en évidence une grande partie des déficits immunitaires humoraux, qui restent

les plus fréquents. Pour le médecin pédiatre, lorsqu'il se trouve face à un enfant un peu plus âgé, qui était en bonne santé durant les premières années de vie, et qui en grandissant, présente de plus en plus souvent des infections O.R.L. ou respiratoires bactériennes associées parfois à des diarrhées fréquentes ou gastro-entérites ou autre phénomène auto-immuns, il faut penser à un possible déficit immunitaire commun variable (DICV, ou CVID en anglais pour common variable immunodeficiency). Dans ce cas, il est utile

de réaliser un bilan sanguin de base qui permet bien souvent de faire le diagnostic puisque les taux d'IgG sont typiquement abaissés aux alentours de 5 g/l, les IgA sont abaissées ou absentes et les sérologies vaccinales sont souvent diminuées. A ce moment-là, on peut faire appel à un immunologue qui pourra lancer des investigations plus poussées, avec dosage par exemple des sous-populations de lymphocytes et en effectuant des analyses génétiques.

Lorsqu'on est face à des patients avec des présentations cliniques moins typiques, comme des infections récurrentes peu spécifiques ou à un seul type de microbe, ou allergie, ou auto-immunité/auto-inflammation, ou malignité, à ce moment-là, il est aussi recommandé de demander un avis à l'immunologue afin de réaliser des investigations plus poussées, éventuellement une analyse génétique spécifique ou plus large.

On aimerait donner l'exemple de la mutation STAT6 GOF, qui touche un transducteur de signal STAT6, qui est impliqué dans les voies de signalisation jouant un rôle central dans l'inflammation allergique. Une mutation « GOF » dans le STAT6 est associée à une dysrégulation allergique qui se présente dès l'enfance, avec une dermatite atopique résistante au traitement, une hyperéosinophilie sanguine, une maladie gastro-intestinale éosinophilique, de l'asthme, des IgE augmentées et des allergies alimentaires ainsi qu'un risque d'anaphylaxie. Le mode de transmission peut être sporadique ou autosomal dominant. Dans ce cas, un diagnostic moléculaire permet d'orienter le traitement avec une médecine de précision qui cible l'anomalie moléculaire, en donnant par exemple un anticorps monoclonal anti-IL-4R $\alpha$  (dupilumab), avec de très bons résultats<sup>(7)</sup>.

Il faut retenir pour le pédiatre, que lorsque l'on est face à un patient avec des manifestations de dysimmunité, il faut faire appel à l'immunologue, pour exclure un déficit immunitaire primaire moins classique, mais dont le diagnostic moléculaire permettra de mieux soigner le patient en intégrant une médecine de précision. En effet, le diagnostic de nombreux déficits immunitaires primaires, nécessite des investigations complémentaires plus poussées, avec investigations génétiques qui nécessitent une discussion entre immunologue, généticien et biologiste, et surtout un laboratoire de génétique qui utilise les méthodes diagnostiques les plus récentes. Souvent,

dans le cas des déficits immunitaires rares, incertains et nouveaux, une étroite collaboration entre les cliniciens, les laboratoires de routine et les laboratoires de recherche, ainsi qu'une mise en réseau internationale d'experts, permet de confirmer un diagnostic et de proposer un traitement bénéfique pour la santé des patients.

En effet il ne faut pas oublier que le pronostic à long terme des enfants atteints d'immunodéficience dépend avant tout de leur détection précoce et de la mise en place d'un traitement prophylactique anti-infectieux rapide, ou d'un traitement définitif par transplantation de cellules souches hématopoïétiques, transplantation de thymus ou thérapie génique, bien que cette dernière soit encore en développement actuellement. Parfois il faut aussi instaurer un traitement immunosuppresseur pour calmer un système immunitaire trop actif.

Finalement on aimerait rappeler que beaucoup d'enfants atteints d'immunodéficiences primaires peuvent vivre tout à fait normalement, s'ils reçoivent un traitement adéquat, par exemple une substitution d'immunoglobulines polyvalentes qui se donnent soit sous forme intraveineuse, une fois par mois à l'hôpital ou une fois par semaine en sous-cutané à la maison. Il y a actuellement également le développement d'immunoglobulines sous-cutanées qui pourraient être administrées une fois par mois à la maison, préparation à base d'urokinase, uniquement autorisée chez l'adulte pour le moment.

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

## Auteurs

Dr med. Géraldine Blanchard Rohner, Médecin adjointe agrégée, responsable de l'unité d'immunologie, vaccinologie et rhumatologie pédiatrique, département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, Genève

PD Dr. med. Johannes Trück, Abteilungen für Allergologie und Immunologie, Universitäts-Kinderspital Zürich und Forschungszentrum für das Kind, Universität Zürich, Zürich

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