

Traitements des immunodéficiences primaires chez l'adulte

Treatment of primary immunodeficiencies in adults

GOFFARD J.-C.¹, VANDERNOOT I.² et HENRARD S.¹

¹Service de Médecine interne, Unité de Traitement des Immunodéficiences, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Service de Génétique, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les erreurs innées de l'immunité (EI), bien que génétiques, sont de plus en plus souvent diagnostiquées à l'âge adulte. Cette revue se concentre sur les déficits primaires en anticorps (PAD), qui représentent 50 à 60 % des EI, notamment le déficit immunitaire commun variable (DICV), l'agammaglobulinémie liée à l'X et les déficits en anticorps spécifiques. Le diagnostic est crucial car tout retard de celui-ci exacerbe les complications. Les défis de prise en charge soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire et l'apport du séquençage de nouvelle génération pour les diagnostics affinés et les traitements personnalisés. Les infections récurrentes sont un signe principal des PAD, souvent dues à des bactéries encapsulées. Le traitement substitutif par immunoglobulines (IVIG ou SCIG) est la pierre angulaire pour prévenir les complications infectieuses, bien que la Belgique fasse face à des défis d'approvisionnement en plasma. L'antibioprophylaxie est également une option en cas d'échec de la thérapie substitutive. Au-delà des infections, les PAD, en particulier le DICV, sont caractérisés par un large éventail de complications non infectieuses, notamment l'auto-immunité (hématologique, arthrites, uvéites, etc.), les pneumopathies interstitielles lymphocytaires granulomateuses (GLILD) et les complications digestives et hépatiques (entéropathies, hyperplasie nodulaire régénérative, hypertension portale). L'identification des bases génétiques sous-jacentes à certains cas de DICV ouvre la voie à des thérapies ciblées, plus efficaces que les immunosuppressions généralisées. Malgré les progrès, les défis persistent, notamment les retards diagnostiques et le manque d'essais cliniques randomisés pour les complications non infectieuses. L'avenir de la prise en charge réside dans une approche personnalisée, guidée par le profil moléculaire et clinique du patient.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 364-370

Mots-clés : déficits immunitaires primaires (DIP), déficits primaires en anticorps (PAD), déficit immunitaire commun variable (DICV), agammaglobulinémie liée à l'X, déficit spécifique en anticorps (SAD), traitement substitutif par immunoglobulines (IGRT), auto-immunité

ABSTRACT

Inborn errors of immunity (EI), though genetic, are increasingly diagnosed in adulthood due to delayed awareness or deferred clinical manifestations. This review focuses on primary antibody deficiencies (PADs), which account for 50-60% of EIs, including Common Variable Immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, and specific antibody deficiencies. Timely diagnosis is crucial as delays exacerbate complications. Management challenges highlight the importance of a multidisciplinary approach and the contribution of next-generation sequencing for refined diagnoses and personalized treatments. Recurrent infections are a primary sign of PADs, often caused by encapsulated bacteria. Immunoglobulin replacement therapy (IVIG or SCIG) is the cornerstone for preventing infectious complications, although Belgium faces plasma supply challenges. Antibiotic prophylaxis is also an option if immunoglobulin therapy fails. Beyond infections, PADs, particularly CVID, are characterized by a wide range of non-infectious complications, including autoimmunity (hematological, arthritis, uveitis, etc.), granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD), and digestive and hepatic complications (enteropathies, nodular regenerative hyperplasia, portal hypertension). Identifying the underlying genetic basis in some CVID cases paves the way for targeted therapies, more effective than generalized immunosuppression. Despite progress, significant challenges persist, including diagnostic delays and the lack of randomized clinical trials for non-infectious complications. The future of management lies in a personalized approach, guided by the patient's molecular and clinical profile.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 364-370

Keywords : primary immunodeficiencies (PIDs), primary antibody deficiencies (PADs), common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, specific antibody deficiency (SAD), immunoglobulin replacement therapy (IGRT), autoimmunity



**Vous étiez inscrit au congrès ?
SCANNEZ ce QR-Code pour accéder
aux diapositives des présentations**

Si vous n'avez pas pu assister au congrès, retrouvez ces séances en e-learning (avec accréditation INAMI)

Plus d'infos sur notre site internet : <https://www.amub-ulb.be/evenement/59e-congres-de-l-amub>

INTRODUCTION

Les erreurs innées de l'immunité (IEI) sont un groupe hétérogène de maladies dans lequel le développement et/ou la fonction du système immunitaire sont perturbés. Le dernier recensement de ces pathologies fait état de 559 IEI impliquant 508 gènes différents¹. Elles peuvent résulter d'erreurs dans les gènes qui impactent fonctionnellement notre système immunitaire inné ou adaptatif.

Bien que ces déficits immunitaires soient d'origine génétique, certains patients sont diagnostiqués à l'âge adulte, soit en raison d'un manque de sensibilisation des médecins retardant le diagnostic, soit en raison de manifestations cliniques différées à l'âge adulte^{1,2}. Une aggravation progressive des symptômes dévoilant l'IEI sous-jacente à un âge plus avancé, permet d'identifier de manière rétrospective un début de la maladie dans l'enfance dans de nombreux cas.

La majorité des patients atteints d'IEI à début adulte sont considérés comme ayant une étiologie polygénique, néanmoins grâce à l'utilisation accrue du séquençage de nouvelle génération (NGS), un nombre croissant de causes monogéniques se manifestant à l'âge adulte ont été identifiées au cours de la dernière décennie³. Les mutations responsables identifiées et validées chez les adultes par des tests moléculaires *in vitro* ou *in vivo* révèlent souvent des mutations germinales ayant une pénétrance incomplète ou des mutations acquises (somatiques). Dans certains cas, un phénotype ne deviendra apparent que lorsqu'un patient rencontrera des déclencheurs environnementaux spécifiques (comme certains pathogènes bien spécifiques) pour lesquels une réponse ou une défense perturbée était présente depuis la naissance.

Ces maladies génétiques peuvent varier considérablement dans leur gravité et leur spectre clinique, allant de formes bénignes aux manifestations sévères et chroniques. L'évolution des techniques de diagnostic a permis de mieux cerner ces pathologies au cours des dernières décennies. Cependant, il persiste encore des lacunes importantes dans la prise de conscience et les connaissances sur ces déficits immunitaires, entraînant des retards dans la prise en charge. Ces retards peuvent exacerber les complications et entraîner des conséquences irréversibles sur la qualité de vie des patients⁴.

Les patients atteints d'IEI à début adulte sont souvent vus par divers spécialistes médicaux en raison de manifestations multi systémiques, qui ne sont souvent pas reconnues comme une seule maladie et traitées de manière adéquate. Cette dispersion des soins mène souvent au développement de complications grevant le pronostic des patients⁵.

Ces défis de diagnostic et de prise en charge soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire, où la coordination entre les spécialistes devient cruciale pour éviter les retards et les complications liées à ces maladies complexes. Une meilleure sensibilisation et une formation spécifique des professionnels de santé pourraient améliorer le dépistage précoce, surtout dans les cas où les signes cliniques restent discrets

ou atypiques. En outre, les progrès technologiques tels que le séquençage à haut débit offrent une opportunité sans précédent pour identifier les déficits monogéniques responsables, contribuant ainsi à affiner les diagnostics et à personnaliser les traitements. Cette personnalisation est essentielle pour optimiser le pronostic des patients et réduire la morbidité associée.

Le traitement des immunodéficiences primaires doit dès lors se focaliser sur la prévention des infections récurrentes mais également sur la prise en charge adéquate et rapide des complications accompagnant un grand nombre d'IEI.

La diversité des pathologies rencontrées étant extrêmement vaste et ne concernant parfois que quelques familles dans le monde, cette revue se focalisera sur les déficits les plus fréquemment rencontrés en pathologie adulte et en médecine générale à savoir les déficits touchant l'immunité humorale (déficit primaire en anticorps, PAD) avec ou sans phénomène dysimmunitaire qui représente 50 à 60 % des déficits primaires de l'immunité.

L'exemples des déficits en anticorps spécifiques (qui doivent être rechercher en cas de déficit e sous-classe d'immunoglobulines), de l'agammaglobulinémie liée à l'X, du déficit immunitaire commun variable (DICI) et de leurs complications seront abordés en tenant compte des avancées récentes⁶.

Les critères diagnostics de la société européennes d'immunodéficiences sont repris dans le tableau.

PRÉVENTION DES INFECTIONS

Les patients atteints déficit primaire en anticorps (PAD) contractent souvent des **infections respiratoires** telles que des otites, des sinusites et des pneumonies, principalement causées par certaines bactéries. Elles représentent le premier signe du déficit immunitaire dans près de 60 % des cas, les $\frac{3}{4}$ des patients présentant plus de 4 épisodes infectieux avant que le diagnostic de PAD ne soit posé⁷. Ces infections peuvent être difficiles à traiter, nécessitant parfois une intervention chirurgicale pour les soulager. Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés sont des bactéries encapsulées pyogènes, en particulier *Streptococcus Pneumoniae* et *Haemophilus Influenzae*. Ces bactéries sont surreprésentées en raison du rôle essentiel des anticorps ciblant à la fois les polysaccharides de la capsule et les antigènes protéiques. Ces anticorps renforcent l'opsonisation et la phagocytose des germes, ils neutralisent les toxines et réduisent l'adhérence bactérienne⁸. Les *Staphylococcus Aureus* et les *Pseudomonas sp.* sont eux surreprésenté dans les infections sinusales par rapport à la population sans déficit immunitaire. Les infections de la peau et des tissus mous sont également plus fréquentes dans les cohortes de PAD, avec 10 % d'infection précédant le diagnostic, soulignant la vulnérabilité de ces patients à ces infections et la nécessité de rechercher un déficit en cas d'infections récurrentes de tissus mous sans cause locale identifiée.

| | Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) | Agammaglobulinémie liée à l'X | Déficit Spécifique en Anticorps (SPAD) |
|---|--|--|--|
| Susceptibilité / Symptômes Cliniques | Au moins un de : infections récurrentes, auto-immunité, maladie granulomateuse, lymphoprolifération inexpliquée, antécédent familial de déficit en anticorps. | Apparition d'infections récurrentes avant 5 ans. | Infections bactériennes récurrentes ou graves. |
| Niveaux d'Immunoglobulines | Diminution marquée des IgG et IgA , avec ou sans baisses des IgM (mesurés 2 x, < 2SD pour l'âge). | IgG < 200 mg/dL (< 12 mois) ou < 500 mg/dL (> 12 mois) OU IgG normaux mais IgA et IgM < 2SD . | IgG, IgA, IgM et sous-classes d'IgG normaux. |
| Cellules B Circulantes | Faible taux de lymphocytes B à mémoire de classe commutée (< 70 % de la norme pour l'âge). | Moins de 2 % de lymphocytes B circulants (CD19/CD20), de préférence 2 déterminations. | Non spécifié. |
| Cellules T Circulantes | Non spécifié. | Nombre normal de lymphocytes T (CD3, CD4, CD8). | Exclusion d'un défaut des cellules T. |
| Réponse Vaccinale | Mauvaise réponse en anticorps aux vaccins (ex: absence de niveaux protecteurs) et/ou iso-hémagglutinines absentes. | Non spécifié (implicite très mauvaise en raison de l'absence de B). | Altération profonde des réponses en anticorps à <i>S. pneumoniae</i> (ou autres vaccins polysaccharidiques) après infection invasive documentée ou immunisation test. |
| Exclusion de Causes Secondaires | Causes secondaires d'hypogammaglobulinémie exclues (infection, perte de protéines, médicaments, malignité). | Non spécifié (contexte d'un défaut primaire). | Non spécifié (contexte d'un défaut primaire). |

TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR IMMUNOGLOBULINES

Le traitement substitutif par immunoglobulines (IGRT) est essentiel pour prévenir les complications infectieuses des PAD. Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie intraveineuse (IVIG) ou sous-cutanée (SCIG) et vise à atteindre des niveaux d'IgG fonctionnels pour l'opsonisation et la neutralisation des agents pathogènes. Les doses de remplacement intraveineuses initiales sont de 400 à 600 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines ; les doses sous-cutanées sont de 100 à 200 mg/kg par semaine. Malheureusement, la Belgique ne collecte pas suffisamment de plasma dans le pays pour répondre

à ses propres besoins en immunoglobulines. Cela signifie que l'approvisionnement local n'est pas suffisant pour couvrir entièrement le traitement des patients et qu'une partie des Ig provient de plasma importé. En 2014, une loi a été mise à jour pour mettre l'accent sur l'autosuffisance en produits dérivés du plasma et en 2018, un marché public a été signé avec une entreprise qui achète du plasma belge et le transforme en produits tels que l'albumine et Ig. Ce procédé permet de garantir une part de la production d'Ig : environ 50 % des Ig intraveineux (IVIG) devraient être basés sur du plasma collecté en Belgique, le reste provenant de sources internationales. Le système de distribution et de remboursement en Belgique joue un rôle clé pour permettre une

distribution adéquate des immunoglobulines en fonction des indications reconnues. Pour les IVIG, une réglementation stricte impose son utilisation dans les hôpitaux en raison de la nécessité de disposer d'équipements spécialisés et d'un personnel qualifié. Bien que disponible en pharmacie hospitalière, les SCIG doivent également suivre un processus rigoureux selon lequel un spécialiste initie le traitement avant que les médecins généralistes ne puissent le poursuivre⁹. Les effets secondaires tels que les maux de tête, la fièvre, les frissons, la fatigue et les réactions liées à la perfusion telles qu'hypotension et rarement choc anaphylactique sont les plus couramment rapportés et dépendent de la rapidité d'administration, de la dose d'immunoglobulines administrée et d'une éventuelle sensibilisation au IgA résiduelle. L'augmentation des taux résiduels d'IgG par un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses (IVIG) réduit de manière significative le risque de pneumonie chez les patients atteints de PAD. Une méta-analyse indique que pour chaque augmentation de 0,1g/l du taux d'IgG prélevé avant l'injection suivante, l'incidence des pneumonies diminue d'environ 27 %. Les recommandations actuelles concernant les taux d'IgG à la vallée préconisent des cibles comprises entre 6 et 10 g/l¹⁰. Le choix entre une administration intraveineuse ou sous-cutané se fait par une décision partagée entre le patient et le médecin traitant en fonction d'objectif de qualité de vie. Le matériel d'injection et la pompe nécessaire à l'administration sous-cutanée peuvent être fournis par des sociétés de soins à domicile qui se chargeront de l'éducation du patient pour l'autonomiser progressivement à domicile. De nouvelles préparations d'immunoglobulines permettant une injection facilitée par l'administration préalable d'hyaluronidase sous-cutanée permettront l'administration de la dose mensuelle d'immunoglobulines en sous cutanée, réduisant le temps passé en étant connecté à la pompe tout en gardant la facilité d'administration à domicile.

PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE

L'antibioprophylaxie est un élément parfois nécessaire lors de la prise en charge des patients atteints de PAD lorsque la substitution par immunoglobulines ne permet pas de contrôler les infections¹¹. Il a été montré qu'une prophylaxie à faible dose d'azithromycine (250 mg 3x/semaine) réduisait significativement le nombre d'exacerbations respiratoires annuelles chez les patients présentant un déficit primaire en anticorps (PAD)¹² lorsque ceux-ci présentent des signes des complications pulmonaires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasies). Cette prophylaxie permet d'améliorer la qualité de vie des patients, de réduire les besoins en antibiotiques et de diminuer le nombre d'hospitalisations.

Malgré les prophylaxies antibiotiques et la substitution par immunoglobulines, les sinusites chroniques restent un problème majeur chez les patients souffrant

de PAD. Inversement, 30 % des sinusites chroniques sévères mènent à un diagnostic de déficit de l'immunité humorale lorsque celles-ci sont réfractaires au traitement¹³. L'hygiène sinusale en utilisant des lavages réguliers par rhinohorn est couramment utilisé. Des prophylaxies par antibiotiques locaux ont également été essayés sans démonstration nette d'efficacité. La chirurgie est généralement envisagée lorsque les traitements médicaux, tels que les antibiotiques ou le remplacement des immunoglobulines, n'améliorent pas suffisamment les symptômes

COMPLICATIONS DES DÉFICITS IMMUNITAIRES

Autoimmunité

L'auto-immunité est une complication significative des PAD et en particulier des DICV, présente chez un tiers des patients atteints d'un DICV dans une grosse cohorte de 623 patients suivis depuis plus de 40 ans¹⁴. Ces manifestations auto-immunes sont rarement isolées, la majorité des patients présentant au moins deux manifestations non infectieuses au cours de leur vie.

Le spectre clinique de l'auto-immunité dans les DICV est large, incluant des affections hématologiques et spécifiques à un organe. L'auto-immunité hématologique est la plus fréquente, touchant 20 % des patients. Le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) est la plus courante, suivie par l'anémie hémolytique auto-immune (AHA). Le syndrome d'Evans, combinant PTI et AHA, est observé chez 5 % des patients¹⁵.

Les autres affections auto-immunes associées incluent des arthrites et des uvéites. Des complications auto-immunes plus rares (< 1 %) comprennent de l'alopecie, des thyroïdites auto-immunes, des lupus érythémateux systémique, des vascularites, des syndromes des anticorps antiphospholipides, du psoriasis, des scléroses en plaques, du lichen plan, du vitiligo, du diabète de type 1 et des anémies de Biermer. La myasthénie grave, la pancréatite auto-immune et les aphtes sévères sont également observés.

La mise en évidence d'étiologies monogéniques dans le DICV a permis de mieux comprendre la pathogenèse de l'auto-immunité. Des variants dans des gènes essentiels à la réponse immunitaire coordonnée, tels que *NF-kB1* et *NF-kB2*, sont fréquemment associées aux manifestations auto-immunes^{16,17}. Les défauts des gènes *LRBA* et *CTLA4*, qui régulent la réponse des lymphocytes T, sont également liés à l'auto-immunité^{18,19}. Les mutations dans la sous-unité catalytique *p110δ* (*PIK3CD*) et la sous-unité régulatrice *p85α* (*PIK3R1*) de la phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) entraînent un syndrome d'hyperactivité de la *PI3Kδ* (APDS) caractérisé par une forte prévalence de lymphoprolifération et de maladies auto-inflammatoires^{20,21}.

Des mutations avec gain de fonction du facteur de transcription STAT3 (STAT3-GOF) sont associées à des auto-immunités multi-organes précoces,

y compris des auto-immunités hématologiques, des entéropathies, des maladies pulmonaires interstitielles et des endocrinopathies^{22,23}. Les déficiences en ICOS (costimulateur des lymphocytes T) peuvent entraîner une entéropathie, une auto-immunité et une hépatomégalie. Les mutations hétérozygotes du récepteur TAC1 (*TNFRSF13B*) sont associées de manière significative à l'auto-immunité et à l'hyperplasie lymphoïde, suggérant un rôle du TAC1 dans l'établissement de la tolérance immunitaire.

Pneumopathie interstitielle lymphocytaire granulomateuse (GLILD)

La pneumopathie interstitielle lymphocytaire granulomateuse (GLILD) est une affection complexe associée aux déficits immunitaires commun variable. La prise en charge de GLILD est difficile en raison de l'absence de protocoles de traitement standardisés et de la variabilité des réponses des patients aux différents traitements. Les corticostéroïdes sont couramment utilisés comme traitement de première intention des GLILD mais de fortes doses sont souvent nécessaires pour obtenir une rémission. Cette rémission est malheureusement souvent transitoire et des traitements de secondes lignes doivent être utilisés. Les traitements investigués incluent des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil (MMF) ou le rituximab²⁴. Le rituximab, en particulier, s'est révélé efficace dans de nombreux cas, bien que des rechutes aient été observées. Il est actuellement utilisé seul ou en association avec l'azathioprine pour induire une rémission chez les patients. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option permettant de guérir les GLILD²⁵.

Complications digestives et hépatiques

Les complications digestives sont fréquentes dans les PAD. Les infections digestives à *Campylobacter* et *Giardia* sont fortement représentés dans cette population. Au-delà des infections on estime que qu'une entéropathie dysimmunitaire touche entre 9 % et 34 % des patients atteints de DICV, les variations de prévalence étant attribuées à des différences dans la conception des études et les critères diagnostiques^{26,27}. La diarrhée chronique est la plainte la plus fréquente et s'accompagne d'une nette diminution de la qualité de vie des patients. Dans sa forme sévère, elle se caractérise par une perte de poids, une malnutrition protéique et elle nécessite parfois une alimentation parentérale prolongée. Lorsqu'une entéropathie est présente, le risque de complication hépatique et auto-immune est nettement augmenté.

Les modifications histopathologiques du tractus gastro-intestinal des patients atteints de DICV peuvent présenter une atrophie villositaire, une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux ou une hyperplasie lymphoïde nodulaire. Elle prend parfois l'aspect d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou d'une maladie inflammatoire du colon et de

l'intestin.

L'identification d'une cause monogénique responsable du DICV permet une thérapie ciblée nettement plus efficace que les traitements immunomodulateurs classiquement utilisés dans les maladies inflammatoires du tube digestif. Les inhibiteurs de JAK (Ruxolitinib, tofacitinib) ont été utilisés dans les mutations gain de fonction de STAT3 et STAT1 menant à la résolution complètes des enteropathies²⁸. De même, l'abatacept permet de traiter les patients souffrant d'une haploinsuffisance CTLA4 et de modifier la qualité de vie et le pronostic des patients²⁹.

Les complications hépatiques constituent également une préoccupation importante chez les patients présentant une DICV avec près de 30 % de patients présentant à des degrés divers une maladie hépatique. L'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) et l'hypertension portale non-cirrhotique (NCPH) représentent les manifestations les plus fréquentes. Ces complications s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité. Leurs dépistages et leur traitement sont essentiels pour améliorer le pronostic des patients.

L'HNR est considérée comme un trouble microvasculaire du foie, avec plusieurs mécanismes sous-jacents possibles. Les thromboses, l'infiltration lymphocytaire, la translocation microbienne et l'auto-immunité sont des facteurs potentiels contribuant à la pathologie. Actuellement, les thromboses sont considérées comme le moteur de l'HNR, avec des anomalies vasculaires observées dans les biopsies au niveau porto-sinusoidal. L'infiltration lymphocytaire, notamment des cellules T CD8+, pourrait causer également des dommages hépatiques, favorisé par une translocation microbienne favorisée par la dysbiose intestinale. Des caractéristiques d'hépatite auto-immune ont été observées chez certains patients, suggérant une composante auto-immune dans la pathologie.

L'hypertension portale est une complication significative des atteintes hépatiques survenant dans les DICV. Sa prévalence est estimée à 5 % des cas de DICV et se caractérise par le développement d'ascite, et de varices œsophagiennes. Lorsque l'hypertension portale est présente, le risque de mortalité prématuré des patients est nettement augmenté. La splénomégalie accompagne souvent l'hypertension portale mais la taille de la rate excède nettement les tailles rencontrées dans des hypertension portale non associée aux DICV. Cette hypertension portale est le plus souvent associée à un taux bas de lymphocytes T CD4 naifs ainsi que des taux effondrés de lymphocytes B.

Les traitements pour l'HNR et la NCPH se divisent en deux catégories : cibler les mécanismes sous-jacents et traiter les symptômes.

Les immunosuppresseurs peuvent être bénéfiques pour les patients présentant des manifestations auto-immunes, mais aucun consensus thérapeutique n'est actuellement admis. Les anticoagulants et les statines sont explorés comme traitements potentiels pour ralentir la progression de la NRH.

Les Béta bloquant avec une préférence pour le carvedilol

par rapport au propranolol et les diurétiques restent une pierre angulaire de la prise en charge associée au dépistage et à la ligature des varices œsophagiennes pour prévenir les saignements.

La mise en place de shunt portosystémique intra-hépatique transjugulaire (TIPS) et la transplantation

hépatique pour les cas avancés ont été essayés avec des succès très variables. Une mortalité proche de 50 % après mise en place de TIPS a été décrite

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est une option, mais comporte des risques élevés d'infections³⁰.

CONCLUSION

Initialement caractérisé par une susceptibilité accrue aux infections due à une production défectueuse d'anticorps, les PAD et en particulier le DICV sont désormais reconnus comme un syndrome complexe et hétérogène, dont la morbidité et la mortalité sont principalement déterminées par un large éventail de complications non infectieuses, notamment les maladies auto-immunes, les affections granulomateuses et les troubles lymphoprolifératifs.

La thérapie de remplacement par immunoglobulines demeure la pierre angulaire du traitement, ayant transformé le pronostic infectieux et amélioré considérablement la survie. Cependant, il est clair que cette substitution ne suffit pas à prévenir ou à traiter les complications liées à la dérégulation immunitaire. Les avancées dans l'identification des bases génétiques des PAD, même si elles ne concernent qu'une minorité de cas, ont ouvert la voie à la médecine de précision, permettant le développement de thérapies ciblées qui s'attaquent aux mécanismes pathogènes spécifiques plutôt qu'à une immunosuppression généralisée.

Malgré ces progrès, des défis importants persistent. Le retard diagnostique reste une préoccupation majeure, impactant négativement les résultats pour les patients. De plus, le manque d'essais cliniques randomisés pour les complications non infectieuses entrave l'établissement de directives de traitement fondées sur des preuves solides. La compréhension incomplète des mécanismes sous-jacents à ces complications complexes souligne la nécessité de recherches fondamentales continues.

L'avenir de la prise en charge des PAD réside dans une approche personnalisée, où les décisions thérapeutiques seront guidées par le profil moléculaire et clinique unique de chaque patient. Cela nécessitera des collaborations multicentriques pour mener des études à grande échelle, le développement de nouveaux outils diagnostiques pour réduire le délai de diagnostic et l'exploration continue de thérapies immunomodulatrices ciblées. En s'attaquant à ces lacunes, la communauté scientifique et clinique pourra améliorer de manière significative la qualité de vie et le pronostic à long terme des personnes atteintes de PAD.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C *et al.* Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 2025;1(1). DOI: 10.70962/jhi.20250003.
2. Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humblet-Baron S *et al.* Monogenic Adult-Onset Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021 Nov 17;12:753978. doi: 10.3389/fimmu.2021.753978.
3. Similuk MN, Yan J, Ghosh R, Oler AJ, Franco LM, Setzer MR *et al.* Clinical exome sequencing of 1000 families with complex immune phenotypes: Toward comprehensive genomic evaluations. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(4):947-54. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.06.009.
4. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):454-460. doi: 10.1016/j.anaai.2019.07.014.
5. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönl M *et al.* EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052-62. doi: 10.1038/s41409-021-01378-8.
6. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. doi: 10.1128/CMR.00001-09..
7. Pickett G, Motazed T, Kutac C, Cahill G, Cunningham-Rundles C, Fuleihan RL *et al.* Infection Phenotypes Among Patients with Primary Antibody Deficiency Mined from a US Patient Registry. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):374-381. doi: 10.1007/s10875-020-00916-1.
8. Aaron DG, Jarrod JM. Diverse Mechanisms of Protective Anti-Pneumococcal Antibodies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:824788. doi: 10.3389/fcimb.2022.824788. .
9. de Meester C, Bourgeois J, Devriese S, San Miguel L. Polyvalent immunoglobulins – Part 2: Use in Belgium. *KCE*

1. Reports. 336. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2020.
2. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137(1):21-30. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
3. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandresris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E *et al.* Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014;59(10):1462-70. DOI: 10.1093/cid/ciu646.
4. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):584-93.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.051>.
5. Makary CA, Luong AU, Azar A, Kim J, Ahmed OG, Chaaban MR *et al.* Evaluation and treatment of rhinosinusitis with primary antibody deficiency in adults: Evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(12):2205-30. doi: 10.1002/alr.23206..
6. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149..
7. Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):19. doi: 10.1007/s11882-016-0597-6..
8. Lorenzini T, Fliegau M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevska A, *et al.* Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):901-911. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.051.
9. Tuijnenburg P, Lango Allen H, Burns SO, Greene D, Jansen MH, Staples E *et al.* Loss-of-function nuclear factor kappaB subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1285-1296. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.039.
10. López-Nevado M, González-Granado LI, Ruiz-García R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmón N *et al.* Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2021;12:671755. doi: 10.3389/fimmu.2021.671755..
11. Schwab C, Gabrysich A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D *et al.* Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(6):1932-46. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.055.
12. Barzaghi F, Moratti M, Panza G, Rivalta B, Giardino G, De Rosa A *et al.* Report of the Italian Cohort with Activated Phosphoinositide 3-Kinase delta Syndrome in the Target Therapy Era. *J Clin Immunol* 2024;45(1):58. DOI: 10.1007/s10875-024-01835-1.
13. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F *et al.* Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kdelta Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323-33. DOI: 10.1007/s12016-019-08738-9.
14. Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ, Mhaskar R, Smith MR, Carisey A *et al.* Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1081-95. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.002.
15. Vogel TP, Leiding JW, Cooper MA, Forbes Satter LR. STAT3 gain-of-function syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:770077. DOI: 10.3389/fped.2022.770077.
16. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VASH *et al.* Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12:606099. doi: 10.3389/fimmu.2021.606099.
17. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):651-60. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00202-7.
18. Andersen IM, Jorgensen SF. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. *Expert rev of clin immuno.* 2022;18(1):31-45. DOI: 10.1080/1744666X.2021.2008241.
19. Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-Associated Intestinal Disorders in the USIDNET Registry: An Analysis of Disease Manifestations, Functional Status, Comorbidities, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2023;44(1):32. DOI: 10.1007/s10875-023-01604-6.
20. Fischer M, Olbrich P, Hadjadj J, Aumann V, Bakhtiar S, Barlogis V *et al.* JAK inhibitor treatment for inborn errors of JAK/STAT signaling: An ESID/EBMT-IEWP retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(1):275-86.e18. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.018. .
21. Egg D, Rump IC, Mitsuike N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C *et al.* Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):736-46. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.039.
22. Baumert LS, Shih A, Chung RT. Management of liver disease and portal hypertension in common variable immunodeficiency (CVID). *JHEP Rep.* 2023;5(11):100882. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100882.

Travail reçu le 12 juin 2025 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2025.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J.-C. GOFFARD

H.U.B -Hôpital Erasme

Service de Médecine interne, Unité de Traitement des Immunodéficiences

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : jean-christophe.goffard@ulb.be