

Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant

Drs FELICITAS BELLUTTI ENDERS^{a,b}, FRANCESCA CONTI^{a,c}, FABIO CANDOTTI^{a,b} et FEDERICA ANGELINI^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 739-42

L'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant (HTE) est caractérisée par une réduction d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines (Ig) avec réponse vaccinale et sous-populations lymphocytaires dans la norme, se présentant dans les premières années de vie. Le diagnostic se fait a posteriori une fois que les niveaux d'immunoglobulines se sont normalisés, généralement entre 2 et 4 ans. Le tableau clinique peut être très variable: l'enfant peut être asymptomatique, présenter des infections récurrentes, des allergies et/ou de l'auto-immunité. Aucune caractéristique clinique ou immunologique ne permet de distinguer l'HTE d'une immunodéficience type commune variable (CVID en anglais) et, devant le risque d'infection grave, un suivi clinique et immunologique est nécessaire. Selon l'évolution, une antibio-prophylaxie ou une thérapie substitutive en immunoglobulines peuvent être indiquées.

Transient hypogammaglobulinemia of infancy

Transient hypogammaglobulinemia of infancy is characterized by a reduction of one or more classes of immunoglobulins with a response to vaccines and normal subpopulations of lymphocytes B presenting in the first years of life. The diagnosis is made a posteriori, once the levels of immunoglobulins are normalized, in general between 2 and 4 years of age. Clinical presentation varies: the child may be either asymptomatic or present with recurrent infections, atopy and/or auto-immunity. There are no clinical or immunological features that distinguish this condition from a common variable immunodeficiency (CVID). Because of the risk of severe infections, it is necessary a follow up by a paediatric immunologist. Depending on the presentation and evolution, a prophylaxis with antibiotics or a substitution with immunoglobulins might be indicated.

Cas n° 1

Un nourrisson de 8 mois présente depuis l'âge de 5 mois des infections urinaires à répétition devant un reflux vésico-urétéral grade II. Malgré la mise en route d'une prophylaxie par nitrofurantoïne, il nécessite des traitements antibiotiques per os à répétition et reste subfébrile. Vaccination selon les recommandations suisses: 2 injections pour diphtérie, tétanos, *H. influenzae*, *Pertussis* et hépatite B, 1 injection pour *S. Pneumoniae* (Prevenar 13). Dans l'anamnèse familiale, il n'y a pas de consanguinité, pas d'immunodéficience ou maladies

auto-immunes, le père est connu pour une rhinite allergique. L'examen physique est sans particularité, le poids est au P10-25, la taille au P75-90.

Le bilan immunologique met en évidence une hypogammaglobulinémie: IgG 2,07 g/l (valeur normale (N) = 3,51-9,19 g/l), IgA < 0,07 g/l (N = 0,1-0,85 g/l), IgM 0,23 g/l (N = 0,38-2,04 g/l) avec les sous-populations lymphocytaires dans la norme. La réponse vaccinale est adéquate: anticorps (Ac) antitétanos: 0,34 UI/ml (N > 0,1 UI/ml), Ac antidiphtérie 0,4 UI/ml (N > 0,1 UI/ml), Ac antihémostophilus 3,93 mg/l (N > 0,15 mg/l), Ac antipneumocoque 5,9 mg/l (N = 1,8-31,1 mg/l). Cette constellation immunologique à son âge est compatible avec une HTE.

Une substitution d'immunoglobulines IV est débutée en raison des infections récurrentes avec bonne évolution du point de vue infectieux. Il est actuellement âgé de 20 mois. Le taux d'IgA s'est normalisé, le taux d'IgM reste à la limite inférieure de la norme.

Cas n° 2

Un nouveau-né est adressé en immunologie en raison d'une anamnèse familiale positive pour une immunodéficience primaire. Il est né à 35 6/7 SA avec retard de croissance intra-utérin et est hospitalisé pour détresse respiratoire. L'anamnèse familiale révèle une immunodéficience type commune variable chez la mère, avec hypogammaglobulinémie, bicytopenie auto-immune et pneumopathie interstitielle, qui est sous traitement substitutif par immunoglobulines.

Le bilan immunologique à 2 semaines de vie montre une hypogammaglobulinémie des IgA (< 0,6 g/l, N = 0,08-0,74 g/l) et IgM (0,14 g/l, N = 0,26-2,10 g/l), avec les IgG dans la norme (5,11 g/l, N = 2,31-4,95 g/l) et des sous-populations lymphocytaires également dans la norme.

En raison de la suspicion d'immunodéficience, il est suivi de façon rapprochée. A 2 mois de vie, les IgG descendent à 1,78 g/l, les IgA et IgM restent basses (0,19 et 0,2 g/l). Par la suite, les IgG augmentent progressivement et les IgM se normalisent (à 9 mois de vie, IgG 3,16 g/l et IgM 0,65 g/l). Le patient est vacciné selon un protocole accéléré (comme indiqué dans les recommandations suisses pour les prématurés et enfants fréquentant un accueil collectif), et la réponse vaccinale est déjà présente à 4 mois de vie. A 6 mois, après 3 doses de vaccin, les taux humoraux sont protecteurs (Ac anti-

^a Service de pédiatrie, Département Femme - Mère - Enfant, ^b Service d'immunologie et allergologie, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne,

^c Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia
felicitasbelluttienders@gmx.net

tétanos: 0,58 UI/ml, Ac antidiphthérie 0,81 UI/ml, Ac-antihémophilus 0,7 UI/ml, Ac antipneumocoque 38,4 UI/ml). Ce tableau parle en faveur d'une HTE.

En l'absence d'infections, devant un enfant en excellente santé à l'âge de 10 mois, il n'y a pas d'indication pour une substitution d'immunoglobulines.

SYMPTÔMES

L'enfant avec une HTE est souvent référé par le pédiatre en raison d'infections récurrentes ou inhabituelles qui lui font suspecter une immunodéficience (**tableaux 1 et 2**). Les enfants avec une HTE présentent dans 53-61% des cas des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et dans 5,5-39% des cas des infections récurrentes des voies respiratoires basses. La prévalence des manifestations atopiques est de 47-67,9%, avec présence d'un asthme dans 18-55% des cas, des taux d'IgE élevés dans 30,9%, d'une éosinophilie dans 29%, d'une dermatite atopique dans 10,2-33% des cas et d'une rhinite allergique dans 6-7,1% des cas. Les manifestations de type atopique augmentent avec l'âge. Les IgG sont plus fréquemment touchées par rapport aux IgA et IgM (89,9, 28,1 et 23,4% respectivement).^{1,2}

ÉPIDÉMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC

La prévalence de cette entité n'est pas connue, mais il semble que les chiffres rejoignent ceux de la prévalence du déficit sélectif en IgA symptomatique, de 0,061 à 1,1 par 1000 naissances.³ L'origine reste peu claire, car aucune étude n'a été consacrée à sa pathogenèse ni à sa génétique.⁴ Néanmoins, une incidence plus élevée a été rapportée dans des familles avec des membres atteints d'une autre immunodéficience.⁵

La définition d'une HTE, selon les critères 2014 de l'European Society for Immunodeficiencies (ESID) est la suivante: IgG sériques inférieures à la valeur normale pour l'âge détectées dans les trois premières années de vie (mesurées au moins deux fois), autres causes connues d'hypogammaglobulinémie exclues et résolution spontanée après le 4^e anniversaire environ.

TABLEAU 1	Définition d'infections récurrentes⁹
------------------	--

A noter que la définition des infections récurrentes ou inhabituelles peut varier entre différentes études.

- ≥ 8 épisodes d'infections des voies respiratoires hautes/année
- ≥ 3 épisodes d'otite moyenne aiguë/année
- ≥ 2 épisodes de sinusite aiguë/année
- ≥ 2 épisodes de pneumonie/année

TABLEAU 2	Quand suspecter une immunodéficience?¹⁰
------------------	---

- ≥ 8 otites/année
- ≥ 2 épisodes graves de sinusite aiguë/année
- ≥ 2 épisodes de pneumonie/année
- Abscès profonds et récurrents de la peau et/ou d'autres organes
- > 2 infections potentiellement fatales (par exemple méningite)
- Maladie causée par des germes habituellement inoffensifs (par exemple mycobactéries atypiques)
- Infection fongique de la muqueuse buccale ou de toute autre muqueuse après la première année de vie
- Prise d'antibiotiques pendant plus de deux mois sans amélioration des symptômes
- Retard ou cassure de la courbe staturale-pondérale
- Déficits immunitaires congénitaux ou symptômes similaires chez d'autres membres de la famille
- Complications suite aux vaccins à base de virus vivants (polio, tuberculose, rougeole, varicelle)
- Rougeurs chroniques au niveau des mains et des pieds chez les nourrissons sans étiologie claire

Par ailleurs, les lymphocytes T et B sont présents et fonctionnels suite à une stimulation in vitro.

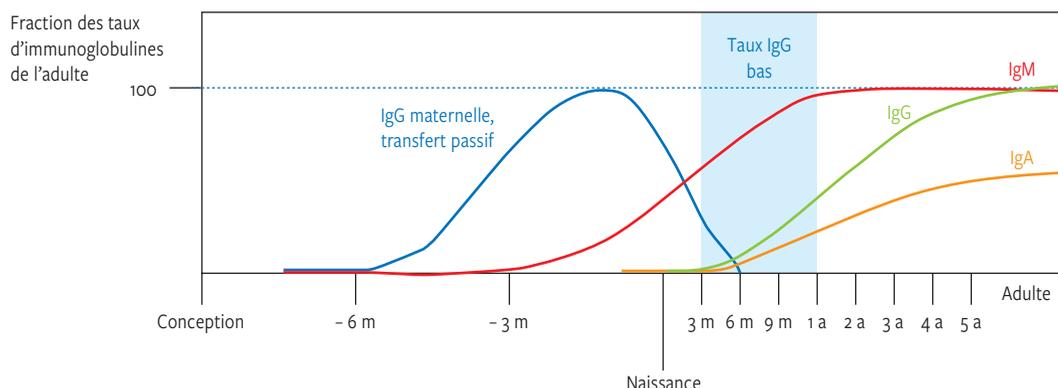
Le diagnostic définitif se fait a posteriori une fois que les taux d'immunoglobulines se sont normalisés. A noter que le dosage des immunoglobulines est difficilement interprétable avant 6 mois, car les IgG sont essentiellement d'origine maternelle (nadir des IgG attendu à 3-6 mois de la vie) (**figure 1**).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'HTE doit être distinguée des formes permanentes d'hypogammaglobulinémie. Par exemple, l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) ou autosomique récessive, qui

FIG 1 Evolution des taux d'immunoglobulines au cours du temps

m: mois; a: année(s); Ig: immunoglobulines.



(Modifiée selon réf.¹¹).

peut être suspectée devant l'absence ou une fréquence basse des lymphocytes B, et confirmée au niveau génétique. L'immunodéficience de type CVID avec un début précoce doit aussi être considérée, et sera confirmée à l'âge de 5 ans, selon les critères diagnostiques courants, mais peut être suspectée si les patients sont incapables de produire des anticorps spécifiques à des antigènes T-dépendants (par exemple, le tétanos ou l'antitoxine diphtérique), et à des antigènes polysaccharides (par exemple le vaccin contre le pneumocoque (Prevenar 13)). Certains patients avec une hypogammaglobulinémie perdent leur capacité à produire des anticorps spécifiques et forment donc un groupe de chevauchement entre ces deux entités. Des niveaux très bas d'immunoglobulines peuvent aussi être observés chez des patients avec une immunodéficience combinée, mais ces patients se présentent généralement avec une diminution importante des taux de lymphocytes, des infections virales ou fongiques, sévères ou récurrentes, et un retard de croissance staturo-pondérale.⁶ Les déficits humoraux secondaires (par perte, séquestration ou dans le contexte d'une immunosuppression ou une hémoopathie) doivent être exclus.

TRAITEMENT

Un plan de suivi structuré doit être mis en place, avec des investigations ciblées pour documenter la maturation du système immunitaire jusqu'au diagnostic final d'HTE. Les parents doivent être informés et rassurés sur la probable résolution de l'hypogammaglobulinémie. La plupart des patients avec une HTE sont suivis cliniquement avec un traitement ponctuel, mais précoce, des infections et une prise en charge des manifestations allergiques en cas de besoin. En cas d'infections sévères ou très fréquentes, une prophylaxie par antibiotiques ou une substitution d'Ig peut être requise. La proportion des cas nécessitant une substitution d'Ig n'est pas connue. Les vaccinations sont recommandées y compris les vaccins vivants et une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière. Il est important de documenter les taux d'immunoglobulines tous les six mois et de s'assurer que la réponse vaccinale est correcte. En cas de réponse insuffisante, un rappel précoce peut être indiqué. Nous recommandons également un suivi régulier par un immunologue pédiatre.

PRONOSTIC

Le pronostic de l'HTE est bon, les infections récurrentes s'amendent après l'âge de 9 à 15 mois de vie et les taux d'Ig se normalisent entre 3-5 ans ($68,87 \pm 36,5$ mois, entre 20 et 192 mois).^{1,7}

Devant une hypogammaglobulinémie chez un nourrisson, nous pouvons retenir un diagnostic d'HTE, a posteriori, dans 70-80% des cas, une CVID dans 5-10%, un déficit sélectif en IgA dans 10-15% et une hypogammaglobulinémie «unclassified» dans 5%.^{1,2} Des altérations du compartiment B (production réduite d'IgM, taux réduit des cellules B à mémoire et réponse diminuée au vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque) retrouvées après 24 mois de vie peuvent être prédictives d'une hypogammaglobulinémie persistante qui potentiellement évoluera en CVID.^{1,8}

DISCUSSION DES CAS ET CONCLUSIONS

La présentation clinique de l'HTE peut être très variable. Devant un tableau clinique d'infections récurrentes ou inhabituelles chez un nourrisson, il est recommandé d'effectuer un dépistage d'immunodéficience par un bilan immunologique de base comprenant une formule sanguine complète, un dosage des IgG, IgA et IgM et la mesure de la réponse humorale contre le tétanos et *S. Pneumoniae*, après administration d'un vaccin conjugué (Prevenar 13), avec idéalement la mesure de la réponse aux différents sérotypes afin de distinguer la réponse au vaccin d'une réponse aux germes rencontrés.

Le traitement des patients avec une HTE dépend clairement de la présentation clinique. Généralement, les épisodes infectieux peuvent être traités rapidement d'une manière ponctuelle. Une substitution par immunoglobulines s'avère parfois nécessaire, comme dans le cas du premier patient. Si l'évolution clinique et immunologique (augmentation des IgA et IgM, qui ne sont pas substituées) est bonne, ce traitement peut être arrêté pour vérifier la production spontanée des IgG. Il faudrait aussi s'assurer qu'il n'y ait pas de récurrence d'infections sans traitement.

Il n'y a pas de contre-indication pour les vaccinations (vaccins vivants et atténués), les vaccinations complémentaires (par exemple grippe saisonnière) sont même indiquées.

Il est important de retenir que le risque de développer une immunodéficience humorale est plus élevé devant une anamnèse familiale positive pour une immunodéficience: même devant une normalisation initiale des IgG, certains patients se sont par la suite représentés avec des infections récidivantes et un diagnostic d'immunodéficience commune variable a été retenu (Moschese V., ESID meeting, Prague, 2012, communication orale). Dans le deuxième cas présenté, un suivi jusqu'à l'âge adulte est donc souhaitable. De plus, une étude génétique du patient et de sa mère est envisageable afin d'essayer de dévoiler un défaut génétique sous-jacent.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic d'HTE est suspecté chez le nourrisson sur la base d'une clinique d'infections récurrentes/inhabituelles ou d'une anamnèse familiale positive pour une immunodéficience, ensemble avec des paramètres immunologiques caractéristiques
- Le diagnostic est confirmé a posteriori lorsque les paramètres de laboratoire se sont normalisés, normalement vers l'âge de 5 ans
- Un avis spécialisé est nécessaire afin d'exclure d'autres causes d'immunodéficience et de déterminer la nécessité de mise en place d'un traitement spécifique
- Un suivi clinique et biologique doit être effectué, parfois sur plusieurs années, avec une attention particulière au développement d'allergies ou d'une auto-immunité

- 1 Moschese V, Carsetti R, Graziani S, et al. Memory B-cell subsets as a predictive marker of outcome in hypogammaglobulinemia during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:474-6.
- 2 ** Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: Results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:343-52.
- 3 Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinaemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 1994;70:183-6.
- 4 Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol* 2008;5:227-34.
- 5 Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1-63.
- 6 * Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol* 2013;13:519-33.
- 7 Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-6.
- 8 Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:617-9.
- 9 * Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:843-51.
- 10 ** Signaux d'alarme chez les enfants. www.deficience-immunitaire-suisse.ch/fr/signaux-alarme/-chez-enfants/?oid=1872&lang=fr, 2015.
- 11 Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchick MJ. *Immunobiology, The Immune System in Health and Disease*. Garland Publishing, 2004.

* à lire

** à lire absolu