



Déficit immunitaire combiné sévère

Investigatrices principales

Docteur Louise Pelletier*
Rosemarie Ramsingh

Bureau de la médecine communautaire, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada, édifice Jeanne Mance, 20^e étage, AL 1920B, pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0K9; tél. : (613) 948-2762; téléc. : (613) 941-3170; courriel : louise_pelletier@hc-sc.gc.ca

Co-investigateurs

Docteurs Anne Junker, Joanne Langley, Joanne Embree, Richard Long, monsieur Adam Probert, docteurs Wadieh Yacoub, Martin A. Champagne et Kirk R. Schultz

Historique

Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) est une pathologie grave constituant un danger de mort, au taux de morbidité et de mortalité élevé. Il n'existe aucune donnée canadienne sur l'incidence de DICS, mais il semble que son taux soit plus élevé au sein de la population autochtone. Dans le cadre de la stratégie pour réduire l'incidence et la gravité de la tuberculose (TB) chez les enfants qui habitent dans des réserves où la TB est endémique, la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI) de Santé Canada recommande l'administration du vaccin contre le BCG (bacille de Calmette-Guérin) vivant atténué aux nouveau-nés. Six cas d'infections au BCG disséminé chez des enfants inuits ou des Premières nations ont été déclarés entre 1993 et 2002. Ces enfants sont tous morts; quatre étaient atteints de DICS, l'un était séropositif au VIH et le dernier souffrait d'une autre immunodéficience. Le taux observé de BCG disséminé dans les populations inuites et des Premières nations du Canada s'élève à 205 cas (IC 42 à 600 par 1 000 000 de doses), ce qui dépasse largement les évaluations globales de 0,19 à 1,56 cas par 1 000 000 de doses administrées. Il se pourrait bien que ce taux inhabituel d'infection au BCG disséminé s'associe à un taux d'incidence élevé de DICS au sein de la population autochtone. Ainsi, il est nécessaire de détenir des données sur le DICS pour prendre des décisions fondées sur des faits probants à l'égard des risques et des bénéfices de continuer à offrir le vaccin contre le BCG aux enfants inuits et des Premières nations sur les réserves où la TB est endémique et pour orienter les futures décisions au sujet de l'abandon de la vaccination contre le BCG.

Le DICS, un groupe de troubles génétiques rares caractérisé par des anomalies profondes de l'évolution et de la fonction des lymphocytes T et B et des cellules NK, a été déclaré pour la première fois il y a plus de cinquante ans. Depuis vingt ans, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension et le traitement du DICS.

PROTOCOLES



On a découvert récemment que divers déficits moléculaires sont responsables du DICS, y compris des anomalies du gène codant de la chaîne gamma courante (liée au X), le déficit en adénosine désaminase (ADA), le déficit du récepteur de l'interleukine-7, le déficit du janus tyrosine kinase-3 (JAK-3) et le déficit du gène d'activation de la recombinaison (RAG)-1 et RAG-2.^{1,2} Les deux formes les plus courantes du DICS sont le DICS lié au X (environ 50 % de tous les cas) et les DICS causés par un déficit en ADA (de 15 % à 20 % des cas).²

Épidémiologie

Les estimations générales de l'incidence de DICS sont de un cas pour 75 000 à 100 000 naissances vivantes.¹ En Suisse, les taux sont plus élevés que les prévisions, avec 24,3 cas pour 100 000 naissances vivantes. La même situation s'applique au sein de la population navajo des États-Unis, avec 52 cas pour 100 000 naissances vivantes. Il n'existe aucune donnée d'incidence canadienne sur le DICS.

Présentation clinique

D'ordinaire, les nourrissons atteints du DICS se présentent au cours des premiers mois de vie parce qu'ils ont de fréquents épisodes de diarrhée, des pneumonies, des otites, une septicémie et des infections cutanées. Pour commencer, la croissance peut sembler normale, mais des retards marqués s'observent peu après le début des infections et de la diarrhée.¹⁻³ L'âge médian au diagnostic est de 4,6 mois (fourchette entre 0 et 812 jours),³ soit environ deux mois après les premières manifestations cliniques. Des infections persistantes à des organismes opportunistes, telles que le *Candida albicans*, le *Pneumocystis carinii*, la varicelle, l'adénovirus, le parainfluenza, le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr (VEB) et le bacille de Calmette-Guérin (BCG) peuvent causer la mort.² Des ulcères oraux ou génitaux, ou les deux, ont été décrit comme propres aux enfants autochtones américains de langue athabascane atteints de DICS, y compris les Dénés des Territoires du Nord-Ouest. Ces nourrissons sont également incapables de rejeter des allogreffes, ce qui les rend vulnérables à la réaction du greffon contre l'hôte (RGH).¹

Diagnostic

Une numération lymphocytaire absolue inférieure à 3 000 est le principal indice diagnostique.³ Ce phénomène devrait signaler aux médecins la possibilité de DICS et le besoin d'examen immunologiques, tels que la numération des sous-populations lymphocytaire et les taux d'immunoglobulines.

Les critères diagnostiques de déficits immunitaires primaires (tableau 1), avancés en 1999 par le PAGID (*Pan-American Group for Immunodeficiency*) et l'ESID (*European Society for Immunodeficiencies*), ont été conçus pour établir des lignes directrices simples, objectives et claires afin de garantir que les divers médecins et scientifiques utilisent la même définition.⁴

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels de DICS suivants devraient être envisagés :³

- infection au VIH,
- fibrose kystique,
- autres déficits immunitaires primaires.



Déficit immunitaire combiné sévère (suite)

Tableau 1 : Critères diagnostiques de déficits immunitaires primaires

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

A. Définitif

Patient de sexe masculin ou féminin de moins de deux ans présentant soit a) une prise de greffe de lymphocytes T maternels acquis par voie transplacentaire; b) moins de 20 % de lymphocytes T CD3⁺, une numération lymphocytaire absolue inférieure à 3 000/mm³, et au moins l'un des éléments suivants :

1. une mutation de la chaîne gamma courante à cytokine (γ c);
2. une mutation du JAK3,
3. une mutation du RAG1 ou du RAG2,
4. une mutation de l'IL-7R α ;
5. une activité de l'ADA inférieure à 2 % de celle des sujets témoins ou une mutation des deux allèles de l'ADA.

B. Probable

Patient de sexe masculin ou féminin de moins de deux ans présentant a) moins de 20 % de lymphocytes T CD3⁺, une numération lymphocytaire absolue inférieure à 3 000/mm³ et des réponses prolifératives aux mitogènes inférieures à 10 % de celles des sujets témoins ou b) la présence de lymphocytes maternels dans la circulation.

Déficit immunitaire combiné sévère lié au X (DICSX)

A. Définitif

Patient de sexe masculin (de moins de deux ans) présentant soit a) une prise de greffe de lymphocytes T maternels acquis par voie transplacentaire ou b) moins de 10 % de lymphocytes T CD3⁺, moins de 2 % de cellules NK CD16/56⁺ et plus de 75 % de lymphocytes B CD19⁺ et au moins l'un des éléments suivants :

1. une mutation de la chaîne gamma courante à cytokine (γ c);
2. une absence d'ARNm γ c à l'analyse du transfert de Northern des lymphocytes;
3. une absence de protéine γ c à la surface des lymphocytes ou des lignées cellulaires des lymphocytes;
4. des cousins, des oncles ou des neveux du côté maternel atteints de déficit immunitaire combiné sévère.

B. Probable

Patient de sexe masculin (de moins de deux ans) présentant moins de 10 % de lymphocytes T CD3⁺, moins de 2 % de cellules NK CD16/56⁺ et plus de 75 % de lymphocytes B CD19⁺ ainsi que tous les éléments suivants :

1. l'apparition d'un retard staturopondéral avant l'âge d'un an,
2. des IgG et IgA sériques de plus de deux écarts-types sous la normale pour l'âge;
3. une persistance ou une récurrence de la diarrhée, de l'infection des voies respiratoires supérieures ou de la candidose buccale.

C. Possible

Patient de sexe masculin présentant plus de 40 % de lymphocytes B CD19⁺ dans la circulation périphérique et l'un des éléments suivants :

1. une prise de greffe des lymphocytes T maternels acquis par voie transplacentaire;
2. des cousins, des oncles ou des neveux du côté maternel ayant des antécédents de déficit immunitaire combiné sévère.

Prise en charge clinique

Le pronostic des nourrissons atteints d'un DICS est grandement amélioré lorsque ces bébés sont diagnostiqués et traités avant l'apparition d'une infection foudroyante. En fait, ce diagnostic devrait être considéré comme une urgence pédiatrique, car l'issue



prévue des nourrissons atteints de DICS est très négative, à moins qu'il soit possible d'obtenir une reconstitution immune.² Non traités, la plupart des enfants mourront avant l'âge de un ou deux ans. Depuis 1981, le développement des greffes de moelle osseuse (GMO) a permis de faire appel avec efficacité à des donneurs haplo-identiques (parents) et à des donneurs non apparentés incompatibles. Les donneurs apparentés de moelle osseuse autres que des jumeaux identiques avec antigènes d'histocompatibilité peuvent assurer un taux de succès de 95 % si la greffe est effectuée au cours des 3,5 mois de vie du nourrisson atteint de DICS.² Les taux de succès varient selon le type de DICS, le donneur et le mode de transplantation ainsi que la présence d'infections opportunistes et d'autres types d'infection. Un déficit en adénosine désaminase peut également être traité au moyen d'injections intramusculaires hebdomadaires d'un enzyme de substitution.¹ Enfin, la génothérapie a été utilisée avec succès chez les nourrissons atteints de DICS relié au X. C'est un domaine de recherche qui se révèle prometteur.¹

Dans le cadre de la stratégie de soins aux patients visant à réduire l'incidence d'infections opportunistes, il est essentiel d'instaurer une prophylaxie ainsi qu'un dépistage et un traitement précoces. De même, il est important de se rappeler que si un DICS est présumé, l'enfant ne devrait recevoir aucun vaccin vivant. Par conséquent, si un enfant fait l'objet d'examen pour dépister cette maladie et qu'il n'a pas encore reçu le vaccin contre le BCG, il ne faut pas le lui administrer tant que le diagnostic définitif n'est pas posé.

Méthodologie

Grâce à la participation active de près de 2 400 pédiatres et pédiatres avec surspécialité qui répondent tous les mois au PCSP, on prévoit que des données suffisantes seront colligées pour déceler les cas de DICS au Canada, puisque la majorité des cas seront aiguillés vers un spécialiste en raison de la gravité de la maladie. De plus, on prévoit que les nourrissons des populations autochtones habitant dans des collectivités éloignées ou du Grand Nord seront transférés hors de leur collectivité de résidence pour recevoir des soins spécialisés.

Collecte et analyse des données

L'outil de collecte de données proposé sera utilisé pour enregistrer les données démographiques d'après la répartition ethnique normale, l'information clinique y compris les examens et l'information sur le traitement et l'issue relative à chaque cas. Il est essentiel d'obtenir des données démographiques sur les autochtones, en raison de l'inquiétude quant au risque d'infection au BCG disséminé.

Étant donné la rareté de la maladie, l'étude portera sur l'incidence de la maladie et l'analyse descriptive fondamentale des données démographiques, cliniques et d'issue.

Données démographiques et cliniques

Les variables à décrire incluront le sexe, le pays d'origine, l'ascendance autochtone, l'âge au diagnostic, les principales présentations cliniques (y compris l'infection au BCG disséminé), le traitement (surtout le statut de GMO) et l'issue. La description inclura la numération, les proportions et les moyennes selon le nombre de cas colligés.



Déficit immunitaire combiné sévère (suite)

Fréquence de la maladie

La fréquence de la maladie au sein de la population pédiatrique canadienne sera calculée comme suit :

- a. Taux d'incidence de DICS chez les enfants canadiens :

$$\frac{\text{nombre de cas confirmés par le PCSP}}{\text{nombre de naissances vivantes canadiennes*}} \text{ pendant la période de l'étude}$$

* Dérivé des statistiques de l'état civil canadiennes, exprimées selon le nombre de cas pour 100 000 naissances vivantes. Source : Statistique Canada

Il est possible qu'aucun cas autochtone de DICS ne soit repéré pendant la période de l'étude, en raison du petit nombre de cas prévus. Cependant, si des cas sont déclarés, la mesure suivante de fréquence de la maladie est proposée :

- b. Taux d'incidence de DICS chez les enfants autochtones :

$$\frac{\text{nombre de cas confirmés par le PCSP chez les enfants autochtones}}{\text{nombre de naissances vivantes dans la population autochtone*}} \text{ pendant la période de l'étude}$$

* Pour obtenir un nombre estimatif de naissances au sein de la population autochtone, la DGSPNI peut produire (à l'interne) des données sur le taux de natalité colligées au moyen de statistiques provinciales de l'état civil. Bien que cette source de données comporte des lacunes connues, c'est la seule source possible d'information sur les taux de natalité de cette population. Ces données seront complétées par les données du ministère des Affaires indiennes et du Nord canadien (AINC) et par le recensement pour les populations inuites et hors réserve.

De plus, le nombre de cas déclarés par l'entremise du PCSP sera comparé au nombre de cas de DICS repérés dans les bases de données des congés hospitaliers de l'Institut canadien d'information pour la santé (ICIS), afin d'évaluer l'exhaustivité des déclarations.

Définition de cas

Déclarer tout enfant de moins de deux ans présentant :

- les caractéristiques cliniques du DICS (p. ex., diarrhée chronique, pneumonie récurrente, retard statur pondéral, candidose persistante, infections opportunistes, etc.)

et au moins l'un des éléments suivants :

- une numération lymphocytaire absolue inférieure à 3 000/mm³ ou moins de 20 % de lymphocytes T CD3⁺,
- des antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire.

Critère d'exclusion

Nourrisson atteint d'infection au VIH ou de fibrose kystique.

Cette définition de cas du DICS pour le PCSP est moins précise que les critères diagnostiques du PAGID et de l'ESID en cas de déficit immunitaire primaire, lesquels



exigent des examens diagnostiques supplémentaires qui ne sont pas toujours facilement accessibles aux pédiatres en pratique communautaire. Les investigateurs de l'étude devront donc examiner chaque rapport de cas pour déterminer s'il s'agit d'un cas confirmé de DICS.

Objectifs

- Évaluer l'incidence de DICS au Canada.
- Évaluer l'incidence de DICS chez les enfants autochtones du Canada.
- Décrire les données démographiques fondamentales, les caractéristiques cliniques et les issues du DICS au Canada.

Durée

D'avril 2004 à mars 2006 (renouvelable)

Nombre prévu de cas

D'après les estimations actuelles du taux de DICS et le taux annuel de naissances au Canada, le nombre prévu de nouveaux cas de DICS oscille entre trois et dix-sept par année. Étant donné la rareté des cas de DICS, l'étude devra probablement être prolongée pour une période de cinq ans, afin de colliger un nombre suffisant de cas. En septembre 2005, l'équipe du projet évaluera le nombre de cas et décidera si elle demande une prolongation.

Approbation déontologique

Comité d'éthique pour la recherche de Santé Canada
Comité d'éthique pour la recherche du *IWK Health Centre*

Analyse et publication

Les investigateurs analyseront les données, et des rapports annuels seront distribués à tous les participants au PCSP.

Les données seront publiées dans un journal révisé par des pairs à la fin de l'étude de deux ans.

Références

1. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 143-9.
2. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res* 2000; 22(2-3): 237-51.
3. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol* 2001; 54: 191-5.
4. Conley M, Notarangelo L, Etzioni A (représentant PAGID, Pan-American Group for Immunodeficiency, et ESID, European Society for Immunodeficiencies). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*; 93:3 December 1999: 190-7.