

DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE ET MANIFESTATIONS DIGESTIVES A PROPOS D'UN CAS

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AND DIGESTIVE MANIFESTATIONS CASE REPORT

H.GDOURA^{1,2,*} ; M.BOUABOUTS^{1,2} ; M.MOALLA^{1,2} ; FZ.AMEUR^{1,2} ; L.MNIF^{1,2} ;
A.AMOURI^{1,2} ; L.CHTOUROU^{1,2} ET N.TAHRI^{1,2}

1 : Service d'hépatogastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : hela.gdouara1986@gmail.com

Résumé

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) est une pathologie rare. Il s'agit d'un déficit constitutionnel de l'immunité humorale. Il se caractérise par des infections bactériennes à répétition et une fréquence élevée des maladies auto-immunes. Les manifestations gastro-intestinales sont très variables et parfois révélatrices. Nous rapportons un cas d'un DICV chez un jeune de 31 ans aux antécédents d'infections ORL et respiratoires à répétitions à l'enfance et qui se plaint depuis l'âge de 17 ans de diarrhée glairo-sanglante. L'évolution a été marquée par l'aggravation du tableau clinique. L'ensemble des explorations ont conclu à un DICV avec manifestations digestives « Crohn-like ». Sous immunoglobulines, il a développé un choc anaphylactique. Il a été alors mis sous probiotiques, triméthoprime-sulfaméthoxazole et vaccination antipneumococcique. Les manifestations digestives au cours DIVC peuvent mimer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin posant un problème diagnostique.

Mots - Clés : Déficit immunitaire commun variable ; Diarrhée glairosanglante ; Infections à répétitions.

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a rare pathology. This is a constitutional deficit of humoral immunity. It is characterized by repeated bacterial infections, high frequency of autoimmune diseases. Gastrointestinal manifestations are variable and can reveal the disease. We report a case of CVID in a 31-year-old man with a history of repeated childhood oropharyngeal and respiratory infections and who has been complaining of bloody diarrhea since the age of 17 years. All the explorations concluded with a CVID with Crohn-Like digestive manifestations. Under immunoglobulins, he developed anaphylactic shock. He was then put on probiotics, trimethoprim-sulfamethoxazole and pneumococcal vaccination. Digestive manifestations can mimic chronic inflammatory bowel disease posing a diagnostic problem.

Keywords : common variable immunodeficiency ; bloody diarrhea; repeated infections.

ملخص

ان نقص المناعة الشائع المتغير هو اضطراب مرضي يتميز بانخفاض معدلات الغلوبولين المناعي في مصل الدم و زيادة القابلية للاصابة بالعدوى. ان ظهور العدوى بصورة زائدة وغير معتادة قد يبدأ خلال السنوات الاولى من العمر أو أثناء فترة المراهقة. قد يعاني بعض هؤلاء المرضى من اعراض مرضية بالجهاز الهضمي. في هذه الحالة ، تشكل هذه المظاهر مشكلة في التشخيص التفريقي لأمراض الجهاز الهضمي المزمنة. نحلل في هذا التقرير حالة مريض يبلغ من العمر 31 سنة ويعاني منذ الصغر من التهابات في المجاري التنفسية و كان يعاني من الإسهال الدماغى الدموي منذ سن 17. التشخيص الاولي كان التهاب مزمن في الامعاء لكن نظر التعكر حالة المريض و تعرضه لإسهال الدموي متكرر وقع اعادة التشخيص وتنظير الجهاز الهضمي ليكون لفائدة نقص المناعة الشائع المتغير.

الكلمات المفاتيح : نقص المناعة الشائع المتغير ; الإسهال الدموي ; التهابات متكررة.

INTRODUCTION

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) est une pathologie peu fréquente. Il se manifeste sur le plan clinique par des infections respiratoires et oropharyngées qui sont généralement révélatrices[1]. Sur le plan biologique, on trouve une hypogammaglobulinémie secondaire à un défaut de synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes B. Les manifestations gastro-intestinales sont variables dont l'incidence varie de 20 à 60%[2]. Elles peuvent être révélatrices d'un déficit immunitaire commun variable avec certaines particularités histologiques et thérapeutiques mais également elles peuvent mimer d'autres pathologies digestives posant parfois un problème diagnostique[2]. Nous rapportons un cas de DICV chez un adulte jeune révélé par des manifestations digestives.

OBSERVATION

Il s'agit d'un jeune âgé de 31 ans aux antécédents d'appendicectomie à l'âge de 13 ans, hypothyroïdie sous traitement depuis 3 ans et d'infections ORL et respiratoires à répétitions depuis l'enfance. Il présente depuis l'âge de 17 ans une diarrhée glaireuse d'évolution intermittente à raison de 6-7 selles/jour diurne parfois nocturne associée à un amaigrissement modéré. Il a bénéficié à l'époque d'une coloscopie objectivant une recto sigmoïdite congestive avec biopsies concluant à une colite inclassée sans infiltration plasmocytaire d'où sa mise sous mesalazine sans amélioration de la symptomatologie. L'évolution a été marquée par l'installation d'une diarrhée glairosanglante (5selles/jr) évoluant dans un contexte fébrile.

A l'examen clinique, OMS à 3, patient cachectique, pâleur cutanéomuqueuse, des râles bronchiques diffus au niveau des deux champs pulmonaires avec au toucher rectal la muqueuse était lisse avec

doigtier souillé de sang. A la biologie, on a noté un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 92mg/l, un syndrome de malabsorption avec hypocalcémie, hypophosphatémie, une hypomagnésémie et une anémie ferriprive. La coproculture et l'examen parasitologique des selles étaient négatifs ainsi que le bilan tuberculeux. L'iléo-coloscopie a montré un aspect endoscopique d'une colite segmentaire ulcérée et une iléite ulcérée avec à l'histologie un aspect en faveur d'une atteinte « Crohn-like ». La recherche des anticorps antitransglutaminase type IgG et des anticorps antithyroïdiens était négative.

Le bilan thyroïdien était normal. L'endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) était normale. L'imagerie avait objectivé un aspect en faveur d'une dilatation des bronches (figure 1). L'entéro-IRM était sans anomalie. L'électrophorèse des protéines sériques avait montré une hypogammaglobulinémie à 0,9g/l avec un déficit global en immunoglobuline (IgA à 0,47g/L, IgG à 0,61g/L, IgM à 0,09g/L). La sérologie HIV était négative. L'immunophénotypage a objectivé une lymphopénie B avec une population lymphocytaire T et NK dans les limites de la normale (tableau I). Le diagnostic de DICV a été retenu avec des manifestations digestives. Le patient a été mis sous antibiothérapie à large spectre avec amélioration de la symptomatologie. Les immunoglobulines ont été indiquées. Cependant, l'installation d'un état choc anaphylactique dès le début de la perfusion avait contre-indiqué ce traitement. Le patient a été mis alors sous probiotiques et triméthoprime-sulfaméthoxazole en traitement séquentiel, une vaccination antipneumococcique principalement associée à la sulfasalazine par analogie aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec bonne évolution. Il n'y avait pas de récurrence de la symptomatologie digestive ni respiratoire après un recul 3 ans.

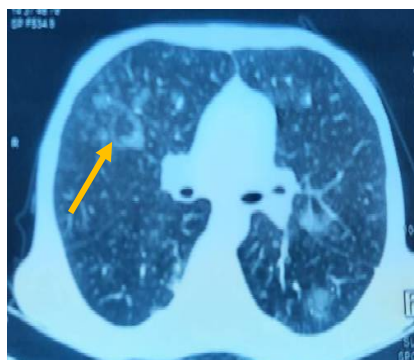


Figure 1 : Coupe scannographique montrant un aspect de dilatation de branche avec surinfection pulmonaire (flèche)

Tableau I : Résultat de l'immunophénotypage par cytométrie de flux

Fenêtre d'analyse : lymphocytes (42% des cellules totales)			
Population cellulaire analysée	Marqueurs	Pourcentage (%)	Numération(cellules/ μ L)
Lymphocytes B	CD3-/CD19+	04	60
Lymphocytes NK	CD3-/CD56+ (non testé)	21	315
Lymphocytes T	CD3+/CD4+ (T auxiliaires)	18	270
	CD3+/CD8+(T cytotoxiques)	46	690
	CD3+	68	1020
	Rapport CD4/CD8	0.39	

DISCUSSION

Le DICV est une forme particulière des déficits immunitaires primitifs. Il touche d'une manière égale les hommes et les femmes. L'âge de diagnostic est variable avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans [2]. Les manifestations infectieuses dominent le tableau clinique et peuvent précéder le diagnostic de plusieurs années comme c'était le cas chez notre patient avec apparition des épisodes infectieux ORL et pulmonaires depuis le jeune âge. La caractéristique principale du DICV est l'existence d'une hypogammaglobulinémie inférieure à 5g/l et touchant au moins deux classes d'immunoglobulines[3]. Les mécanismes de l'hypogammaglobulinémie du DICV ne sont pas bien connus . Certains experts pensent qu'il s'agit d'une expansion des lymphocytes B naïfs au dépend des lymphocytes B mémoires, phénomène inverse pour les lymphocytes T [4]. Le tableau clinique est variable mais dominé par les infections principalement respiratoires et oropharyngés. L'atteinte respiratoire au cours des DICV est fréquente pouvant atteindre 86% des cas. Elle est souvent inaugurale et récidivante. Elle est en générale indissociable de l'atteinte de la sphère ORL. Les germes les plus incriminés sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [2, 5]. Des anomalies évocatrices de dilatation des bronches (DDB) au moment du diagnostic sont observées en tomodensitométrie chez 42 à 79 % des malades [4].

Le DICV peut s'associer à des maladies auto-immunes tel que le vitiligo, la thyroïdite de Hashimoto, l'anémie hémolytique ou encore l'anémie de Biermer [6]. Le bilan des maladies associées devra être pratiqué une fois le diagnostic du DICV est retenu. Il peut être également considéré comme une granulomatose puisque l'histologie peut objectiver des granulomes dans les organes lymphoïdes hypertrophiés donnant ainsi un tableau de « Sarcoid-like » [7, 8]. Cependant, l'hypogammaglobulinémie sera dans ce cas, contre ce diagnostic.

Les manifestations gastrointestinales sont très variables et peuvent être au premier plan (tableau II). Il peut s'agir d'infections intestinales. Elles sont causées principalement par des parasites comme *Giardia Lamblia* ou des bactéries comme la *Salmonelle* ou encore le *Campylobacter* [9] . Une atteinte gastrique avec atrophie gastrique exposant à un risque de néoplasie a été également décrite imposant en cas de constatation d'atrophie gastrique une surveillance endoscopique[10, 11] .L'atteinte intestinale peut se manifester par une atrophie villositaire, entité à distinguer de la maladie cœliaque. En effet, et contrairement à la maladie cœliaque, l'endoscopie ne retrouvera pas un aspect typique en mosaïque ou de raréfaction de plis duodénaux ou un aspect crénelé des sommets. A l'histologie, l'infiltration plasmocytaire du chorion est rare et c'est généralement la non réponse au régime sans gluten qui permettra de retenir le diagnostic de DICV étant donné que la

sérologie de la maladie cœliaque sera négative vu l'hypogammaglobulinémie [8, 12] . Les manifestations digestives au cours du DICV peuvent mimer également une MICI posant parfois un problème diagnostique [2, 11]. L'atteinte endoscopique n'est pas spécifique, généralement hétérogène, pouvant évoquer une maladie de Crohn ou une colite inclassée. A la différence des MICI, l'histologie n'objectivera pas d'infiltration plasmocytaire mais plutôt une hyperlymphocytose[5] . Dans le cas de manifestations digestives du DICV, la non réponse au traitement avec altération de l'état générale ainsi que les infections à répétitions dès le jeun âge devront faire évoquer le DICV et entamer un bilan étiologique. Pour notre patient, l'EOGD était normale. Les manifestations digestives étaient révélatrices de la maladie mises initialement sur le compte d'une MICI. La non amélioration sous traitement, les antécédents d'infections à répétitions ont fait redressé le diagnostic et évoquer un DICV. Pour la prise en charge initiale du DICV, une série d'exploration sont nécessaires à savoir : électrophorèse des protéines plasmatiques ; dosage pondéral des immunoglobulines ; immunophénotypage (lymphocyte T et lymphocyte B), dosage du complément : C3, C4, CH50. Il est également recommandé de faire une enquête tuberculose exhaustive et recherche de foyers infectieux notamment dentaire et urinaire [7, 10].

Le traitement du DICV est un traitement substitutif, généralement à vie, fait d'injection d'immunoglobulines humaines afin de prévenir les infections bactériennes et virales. L'administration est en générale intraveineuse. Certaines équipes préconisent la voie sous cutanée après une stabilisation du patient [1, 13]. Il n'existe pas de schéma thérapeutique consensuel mais en pratique courante c'est une dose 0,8mg/kg/mois à 1mg/kg/mois. Une diminution à mi- dose est possible si l'objectif thérapeutique a été atteint avec un taux résiduel de gammaglobulines sériques minimal égal à 5 g/l [13, 14]. Les perfusions sont souvent bien tolérées. Toutefois, les patients ayant un déficit associé en IgA, peuvent développer un choc anaphylactique sous immunoglobulines. Ceci a été expliqué par la présence d'anticorps anti IgA isotype IgE[2, 3]. C'était le cas de notre patient, il avait un déficit en IgA. La recherche des Ac-anti IgA isotypes IgE n'a pas été faite par manque de moyen. Le développement d'un choc anaphylactique a contre indiqué le traitement substitutif chez notre malade.

Le traitement des manifestations digestives reste spécifique à chaque situation. Les probiotiques ont permis de prévenir les infections digestives chez notre patient. Ceci sera dû à un rééquilibrage du microbiote intestinal, mais ceci doit être confirmé par d'autres études étudiant le microbiote intestinal chez les patients ayant un DICV.

Tableau II : Manifestations digestives au cours du DICV

Etude	N	Age moyen de début	Atteinte gastrique	Infection intestinale	Manifestation digestive
Bloch-Michel et al [9]	17	23 ans		*Giardiase	*Atrophie villositaire *Hyperplasie nodulaire lymphoïde
Oksenhendler et al [11]	252	19 ans	Atrophie fundique (3 %)	*Giardiase (n =35) *Salmonella (n =19) *Campylobacter (n = 19) *Clostridium difficile (n = 5) *Yersinia (n = 2)	*Hyperplasie nodulaire lymphoïde (13 %) *Atrophie villositaire (3 %) *Granulomatose (3 %) *MICI-like (4 %)
Van Der Hilst et al [10]	34	26	Cancer (n = 1)	*Giardiase (n = 9) *Campylobacter (n = 5) *Salmonella (n = 4) *Clostridium (n = 1) *Mycobactérie (n = 3) *Entérovirus (n = 1)	*Crohn-Like (n=1)

CONCLUSION

Le DICV est une pathologie sous diagnostiquée vu l'hétérogénéité de sa présentation clinique. Les manifestations digestives peuvent être révélatrices mimant parfois une pathologie digestive chronique tel que la maladie cœliaque ou les MICI. La non-réponse au traitement habituel d'une MICI dans un contexte évocateur devra faire évoquer et chercher le DICV.

REFERENCES

- [1] Ezzaitouni F, Thiyfa Y, Tahiri M, Haddad F, Hliwa W, Bellabah A et al. Le déficit immunitaire commun variable à révélation tardive par des manifestations digestives: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*; 28. Epub ahead of print 2017.
- [2] Karoui S, Bibani N, Serghini M, Boubaker J, Filali A. Les manifestations gastro-intestinales au cours du déficit immunitaire commun variable. *J Afr Hepato Gastroenterol* 2010; 4: 11–16.
- [3] Bonhomme D, Hammarström L, Webster D, Chapel H, Hermine O. Impaired Antibody Affinity Maturation Process Characterizes a Subset of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *The Journal of Immunology* 2000; 165: 4725–4730.
- [4] Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *The American Journal of Medicine* 1976; 61: 221–237.
- [5] Teahon K, Webster AD, Price AB, Weston J, Bejarnason I. Studies on the enteropathy associated with primary hypogammaglobulinaemia. *Gut* 1994; 35: 1244–1249.
- [6] Pavic M, Sève P, Malcus C, Sarrot-Reynault F, Malcus C, Deboudeau P et al. Déficit immunitaire commun variable avec manifestations auto-immunes : étude de neuf observations ; intérêt d'un immunophénotypage spécifique des lymphocytes B circulants chez sept patients. *La Revue de Médecine Interne* 2005; 26: 95–102.
- [7] Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333: 431–440.
- [8] Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal Pathology in Patients with Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinemia: *The American Journal of Surgical Pathology* 1996; 20: 1240–1252.
- [9] Bloch-Michel C, Viallard J-F, Blanco P, Liferman F, Neau D, Moreau JF et al. Le déficit immunitaire commun variable de l'adulte : étude clinique, biologique et immunologique chez 17 patients. *La Revue de Médecine Interne* 2003; 24: 640–650.
- [10] Van der Hilst JCH, Smits BW, Van der Meer JWM. Hypogammaglobulinaemia: cumulative experience in 49 patients in a tertiary care institution. *Neth J Med* 2002; 60: 140–147.
- [11] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *CLIN INFECT DIS* 2008; 46: 1547–1554.
- [12] Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8: 22–32.
- [13] Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2008; 101: 114–121.
- [14] Kaveri SV, Lecerf M, Saha C, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulin and immune response: IVIg and immune response. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 94–96.