

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficits immunitaires héréditaires

Argumentaire

**Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
(CEREDIH)**

Décembre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH).
Il a servi de base à l'élaboration du PNDIS Déficiets immunitaires héréditaires.
Le PNDIS est téléchargeable sur le site du centre de référence
[CEREDIH et de la filière de santé maladies rares MaRIH.](#)

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Objectifs	6
Argumentaire	7
1 METHODE DE TRAVAIL	7
1.1 METHODE GLOBALE D'ELABORATION du PNDS	7
1.2 Recherche documentaire	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	12
Annexe 2. Liste des personnes ayant participé à l'élaboration du PNDS DIH	13
Références bibliographiques	14

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
DIP	Déficit Immunitaire Primitif ou héréditaire (DIH)
IRIS	Immuno-déficience-primitive, Recherche, Information, Soutien
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion Concertation Pluridisciplinaire

Préambule

Le PNDS sur les déficits immunitaires héréditaires (DIH) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est de sensibiliser les professionnels de santé aux signes diagnostiques des déficits immunitaires primitifs (DIP) ou héréditaires (DIH) permettant une prise en charge précoce et optimale des patients, en les orientant vers les centres de compétence et de référence nationaux du CEREDIH. Le parcours de soins des malades pourra inclure selon le déficit immunitaire une prise en charge en Affection Longue Durée (ALD) au titre de l'ALD7 : déficits immunitaires. Ce PNDS concerne uniquement les patients, enfants ou adultes, atteints de déficits immunitaires primitifs ou héréditaires. Les DIP concernent toutes les tranches d'âge, il existe des spécificités liées à l'âge, aussi bien pour l'abord diagnostique que génétique ou thérapeutique. Les spécificités pédiatriques et adultes sont notifiées. Ce PNDS a été rédigé et relu par des médecins spécialistes en déficits immunitaires prenant en charge ces malades au cours de leurs parcours de soins (médecins généralistes et spécialistes).

Ce travail répond à certaines problématiques suivantes :

1. Connaître les signes d'alerte des DIP et prescrire les examens complémentaires adaptés
2. Écarter les diagnostics différentiels
3. Adresser le malade à un centre de compétence ou de référence (i) si les tests montrent un DIP (ii) ou si les tests de première intention en laboratoire de ville sont normaux afin de compléter le bilan dans un centre hospitalier par des examens plus spécifiques et (iii) en cas de doute sur le diagnostic
4. Guider les indications thérapeutiques par le centre de compétence ou référence
5. Orienter les examens complémentaires pour évaluer la répercussion de ce déficit immunitaire sur les autres organes et éventuellement présenter le dossier à une RCP nationale
6. Communiquer les coordonnées de l'association nationale de patients et familles de patients, IRIS (<https://associationiris.org/>)

Il se veut un outil pratique auquel le médecin traitant et les médecins non experts peuvent se référer pour le bilan diagnostique initial et/ou le suivi des patients présentant un DIP.

Du fait de la diversité des situations cliniques des DIP, ce PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques et toutes les particularités thérapeutiques. Il ne peut donc pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis du patient. En revanche les signes révélateurs de DIP doivent déclencher un bilan avec une consultation chez le spécialiste. Ces spécialistes sont référencés sur le site du CEREDIH (<https://www.ceredih.fr/locations/centers>) afin que vous puissiez les trouver au plus près de votre lieu d'exercice. Des RCP nationales existent et permettent de discuter des dossiers de manière collégiale.

Argumentaire

1 METHODE DE TRAVAIL

1.1 METHODE GLOBALE D'ELABORATION du PNDS

Le PNDS sur les DIH a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). L'élaboration du PNDS s'est faite sous la responsabilité des membres du comité de pilotage du CEREDIH (Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héréditaires), de ses coordinatrices actuelles (Pr Fischer puis Pr Moshous & Pr Picard) et du responsable du CEREDIH, Dr Nizar Mahlaoui. Plusieurs réunions ont eu lieu (présentielles ou par visio) pour déterminer le plan du PNDS, la liste des rédacteurs pour chacune des parties du PNDS ainsi que la liste des relecteurs. Ces derniers comprennent à la fois des médecins (de médecine adulte et de pédiatrie) de spécialités variées (Immunologie, Hématologie, Pneumologie, Biologie Médicale, Médecine Générale, Médecine Interne) et l'association de patients IRIS. Durant la phase de rédaction, chaque rédacteur a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de rédiger la partie du PNDS correspondante. A l'issue de la rédaction, toutes les parties du PNDS ont été assemblées puis homogénéisées. Durant la phase de relecture, chacun des rédacteurs et relecteurs a commenté la première version du PNDS. A l'issue de la relecture, tous les commentaires effectués ont été pris en compte pour produire la deuxième version du PNDS qui a de nouveau été soumise au comité de pilotage du CEREDIH et au groupe de relecteurs pour avis et commentaires additionnels. A l'issue de ce deuxième tour de relecture, le PNDS a été finalisé. Après prise en compte des derniers commentaires, le document finalisé a ensuite été adressé à la filière MARIH à destination de l'HAS.

1.2 Recherche documentaire

La classification des DIP utilisée fait référence à celle publiée en 2022 par le Comité des experts internationaux des DIP (PID EC) : Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al . J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507.

La description clinique s'est appuyée sur des travaux de la Société européenne des DIP (ESID : « *The European Society for Immunodeficiencies* ») et du comité des experts internationaux : The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1508-1520 et des écrits en langue française de médecins d'adultes ou pédiatres spécialisés dans les déficits immunitaires (F Suarez, C Fiechi, C Miot et C Picard)

Enfin, une recherche bibliographique a été effectuée sur PubMed par les membres du comité de pilotage du CEREDIH portant sur chaque partie thématique du PNDS

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al . J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507	Classification la plus à jour répertoriant l'ensemble des DIP en 10 groupes.	NON	Oui: panel d'experts internationaux en immunologie : <i>International Union of Immunological Societies</i> (IUIS)	Non	NA	Dernière classification des DIP sur le plan international. Aide importante pour le diagnostic génétique et moléculaire des patients atteints de ces maladies rares. Mise à jour tous les deux ans
Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity.. I.J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1508-1520.	Classification phénotypique des DIP suite à la Classification internationale ci-dessus des 10 groupes de DIP 485 maladies, sont répertoriées dans la classification de l' <i>International Union of Immunological Societies</i> (IUIS)	NON	Oui: panel d'experts internationaux en immunologie Remise à jour tous les deux ans	non	NA	Les algorithmes de diagnostic sont basés sur les phénotypes et les examens biologiques pour chacune des dix grandes catégories de DIP
Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire. M. Duchamp et C Picard. feuillets	Elaboration des stratégies et explorations immunologiques pour le diagnostic des DIP	NON	Non	Non	NA	Normes des dosages d'IgGAM et des immunophénotypage selon âge. Algorithme décisionnel selon résultats biologiques

de Biologie VOL LIV N° 310 - JANVIER 2013 p25-35						
---	--	--	--	--	--	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Déficits immunitaires communs variables Claire Fieschi et JF Viillard ; La Revue de Médecine Interne ; Volume 42, Issue 7, July 2021, Pages 465-472.	Mise à jour des critères diagnostiques, des progrès génétiques et leur impact sur le diagnostic des DICV	NON	NON	NON	NA	Cette revue résume les critères diagnostiques du DICV, sa prise en charge et les éléments qui doivent orienter vers une demande d'analyse génétique pour certains DICV.
Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité innée et infections- M.Duchamp, C.Miot, J.C.Bustamante,,C.Picard ; Archives de Pédiatrie ; Volume 23, Issue 7, July 2016, Pages 760-768	Cet article a pour objectif de décrire seulement les principaux DIH impliquant un défaut de l'immunité innée	NON	NON	NON	NA	Article résumant les signes d'alerte et les explorations à réaliser pour diagnostiquer les DIP avec défaut de l'immunité innée

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with	Description des pathologies autoimmunes et auto inflammatoires	Etude rétrospective	2183 malades dans le registre du CEREDIH	Etude rétrospective	Épidémiologie, description clinico-biologique	26,2 % des patients du registre du CEREDIH ayant un DIP ont une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
primary immunodeficiencies. Alain Fischer, et al ; J Allergy Clin Immunol ; 2017 Nov;140(5):1388-1393	chez les malades avec DIP					pathologie autoimmune et inflammatoire

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	PubMed : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Revue du praticien, Revue de médecine interne, Archives de pédiatrie, HAS
Période de recherche	1990-2022
Langues retenues	Anglais , Français
Mots clés utilisés	• Déficit immunitaire héréditaire, diagnostic, signes cliniques • Immune deficiency, primary immunodeficiencies, diagnosis, classification, autoimmune manifestations, autoinflammatory disorders Gene therapy, Allogenic stem cells transplantation, immunoglobulin, treatments, Human Inborn Errors of Immunity, genetic defects.

L'ensemble des références ayant servi à étayer ce PNDs sont mentionnées à la fin de document. En outre, les apports respectifs des principales publications clefs sont détaillés dans l'argumentaire qui suit.

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des personnes ayant participé à l'élaboration du PNDS DIH

Ce travail a été coordonné par le Pr Isabelle PELLIER Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CHU d'Angers), sous l'égide du Centre de Références des Déficiences Immunitaires Héréditaires.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Isabelle PELLIER, hématologie-onco-immunologie pédiatrique, Angers,
- Pr Alain FISCHER, immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Paris,
- Dr Nizar MAHLAOUI, immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Paris,
- Pr Despina MOSHOUS, immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Paris,
- Pr Felipe SUAREZ, hématologie, Paris,
- Pr Capucine PICARD, immunologie biologie et génétique : centre d'études des DIH (CEDI), Paris,
- Pr Marc LECUIT, maladies infectieuses et tropicales, Paris,
- Pr Stéphane BLANCHE, immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Paris,
- Pr Olivier LORTHOLARY, maladies infectieuses et tropicales, Paris,
- Pr Xavier JAÏS, pneumologie, Paris,
- Pr Bénédicte NEVEN, immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Paris,
- Pr Claire FIESCHI, immunologie, Paris,
- Pr Vincent BARLOGIS, pédiatrie et oncologie pédiatrique, Marseille,

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Antoinette PERLAT, médecine interne et immunologie clinique, Rennes,
- Pr Virginie GANDEMER, hématologie-immunologie pédiatrique, Rennes,
- Pr Marlène PASQUET, hématologie-immunologie pédiatrique, Toulouse,
- Dr Guillaume LEFEVRE, immunologie, Lille
- Dr Pierre CONTANT, médecine générale, Longué
- Dr Fabien Thierry, médecine générale, Longué
- Dr Françoise TROUSSIER, pneumopédiatrie, Angers,
- Dr Coralie MALLEBRANCHE, immunologie pédiatrique, Angers,
- Dr Charline MIOT, immunologie biologie, Angers,
- Dr Pierre COUGOUL, médecine interne, Toulouse
- Dr David BOUTBOUL, immunologie, Paris,
- Pr Nicolas SCHLEINITZ, médecine interne, Marseille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les déficits immunitaires héréditaires ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence (CEREDIH).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques et visioconférences : 8 réunions. Début en 2019.

Echanges par mail des documents à écrire et relire.

Références bibliographiques

Déficits immunitaires communs variables
Claire Fieschi et JF Viallard ; La Revue de
Médecine Interne ; Volume 42, Issue 7,
July 2021, Pages 465-472.

Déficits immunitaires héréditaires de
l'immunité innée et infections-
M.Duchamp, C.Miot,
J.C.Bustamante,,C.Picard; Archives de
Pédiatrie ; Volume 23, Issue 7, July 2016,
Pages 760-768

Déficits immunitaires. F Suarez ; La Revue
Du Praticien ; VOL. 60 20 avril 2010.

Autoimmune and inflammatory
manifestations occur frequently in
patients with primary
immunodeficiencies. Alain Fischer, Johan
Provot, Jean-Philippe Jais, Alexandre
Alcais, Nizar Mahlaoui, members of the
CEREDIH French PID study group ; J Allergy
Clin Immunol ; 2017 Nov;140(5):1388-
1393

Gene therapy for severe combined
immunodeficiencies and beyond. Alain
Fischer et, Salima Hacein-Bey-Abina ; J
Exp Med ; 2020 Jan 6;217(2).

Advances in the Care of Primary
Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to
Adulthood. Nizar Mahlaoui, Klaus
Warnatz, Alison Jones, Sarita Workman,
Andrew Cant ; J Clin Immunol ; 2017
Jul;37(5):452-460.

Prevention of infections during primary
immunodeficiency. Claire Aguilar et al ;
Clin Infect Dis ; 2014 Nov 15;59(10):1462-
70.

Exome and genome sequencing for inborn
errors of immunity. Isabelle Meyts et al ; J
Allergy Clin Immunol ; 2016
Oct;138(4):957-969.

Primary Immunodeficiency Diseases: an
Update on the Classification from the
International Union of Immunological
Societies Expert Committee for Primary
Immunodeficiency 2015. Capucine Picard
et al ; J Clin Immunol ; 2015
Nov;35(8):696-726.

The European Society for
Immunodeficiencies (ESID) Registry
Working Definitions for the Clinical
Diagnosis of Inborn Errors of Immunity.
Markus G Seide et al, ESID Registry
Working Party and collaborators. J Allergy
Clin Immunol Pract. 2019 Jul-
Aug;7(6):1763-1770.

The 2022 Update of IUIS Phenotypical
Classification for Human Inborn Errors of
Immunity. Bousfiha A, Moundir A, Tangye
SG, Picard C, et al. J Clin Immunol 2022
Oct;42(7):1508-1520.

Human Inborn Errors of Immunity: 2022
Update on the Classification from the
International Union of Immunological
Societies Expert Committee.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A,
Cunningham-Rundles C, Franco JL,
Holland SM, Klein C, Morio T,
Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J,
Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan
KE, Torgerson TR, Meyts I.J Clin Immunol.
2022 Oct;42(7):1473-1507

Primary Immunodeficiency Diseases.
Ochs HD, Smith CIE, Puck JM.. A molecular
and Genetic approach (Textbook).2014
Oxford University Press

Positive Family History, Infection, Low
Absolute Lymphocyte Count (ALC), and
Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues
for All Molecular Forms of Severe
Combined Immunodeficiency (SCID)

Laurie M McWilliams et al. J Allergy Clin
Immunol Pract. 2015 Jul-Aug; 3(4): 585–
591.

Haut conseil de la santé publique :
Vaccination des personnes
immunodéprimées ou aspléniques
Recommandations

Comment explorer et diagnostiquer un
déficit immunitaire héréditaire. M.
Duchamp et C Picard. feuillets de Biologie
VOL LIV N° 310 - JANVIER 2013 p25-35