

Chapitre 2

Épidémiologie des déficits immunitaires primitifs en France

Nizar Mahlaoui et Isabelle Pellier

Les DIH ou DIP sont un ensemble de plus de 500 pathologies génétiques rares du système immunitaire pouvant se révéler à tous les âges de la vie et entraîner un certain nombre de comorbidités (infections, allergies sévères, auto-immunité, granulomes, cancers). Ils sont causés par une atteinte qualitative et/ou quantitative d'un ou plusieurs composants du système immunitaire. Les déficits et autres pathologies immunitaires héréditaires (DIH) appartiennent au groupe des « maladies rares ».

Les registres maladies rares sont des outils importants pour la prise en charge clinique, diagnostique et thérapeutique et pour le suivi au long cours ainsi que pour la recherche translationnelle. Ils contribuent à l'amélioration des soins à travers la collaboration des réseaux de soignants qui y participent, l'amélioration de la prise en compte des maladies rares et les liens avec les autorités de santé.

Il n'existe que très peu d'études épidémiologiques sur ce groupe de pathologies rares, ce qui explique que la fréquence et la typologie des principales comorbidités ne sont pas ou que très peu décrites au niveau populationnel. Le CEREDIH a été créé en novembre 2005 dans le cadre du premier plan national maladies rares. Un de ses principaux objectifs est d'améliorer les connaissances sur l'épidémiologie des DIH en France.

C'est sur la base d'une étude épidémiologique réalisée dans la seconde moitié des années 1970 qu'ont été dérivées les estimations de prévalence (5 000 patients vivant en France avec un DIH) et d'incidence (160 nouveaux cas attendus par

an dans la population française, fréquence : 1/5 000 naissances vivantes/an), citées et utilisées pendant les 25 années suivantes.

Les connaissances sur l'épidémiologie des DIH en France étant donc ainsi limitées au moment de la création du CEREDIH, le registre national a été l'un des premiers chantiers mis en œuvre par le CEREDIH, fin 2005, avec une couverture nationale (patients résidant en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'Outre-Mer).

Le registre national est basé sur le signalement des patients par les 125 pédiatres et médecins d'adultes participant au réseau national de 60 services dans 23 centres hospitalo-universitaires (CHU). L'enregistrement des cas prévalents, incidents ou de patients décédés, est réalisé sur place par un(e) attaché(e) de recherche clinique permanent(e) du CEREDIH. L'enregistrement des cas s'effectue depuis le 1^{er} décembre 2005 sur la base d'un signalement actif par les cliniciens de patients de tous âges ayant un diagnostic de DIH confirmé sur les plans cliniques et/ou génétique et après « non-opposition » des patients. L'enregistrement des cas prévalents, incidents ou de patients décédés est ensuite réalisé sur place par un(e) attaché(e) de recherche clinique du CEREDIH, ayant reçu une formation initiale et continue à l'analyse critique des éléments du dossier médical du patient ainsi qu'aux critères cliniques du registre de l'ESID (European Society for ImmunoDeficiencies) et classification des DIH. Pour les patients qui n'ont pas de diagnostic génétique, les critères cliniques formulés par un panel d'experts permettent

de choisir l'entrée diagnostique la plus précise possible améliorant ainsi le meilleur niveau de qualité du registre européen de l'ESID auquel celui du CEREDIH contribue au quotidien.

Description du registre national des DIH

Avec 7 983 patients au 31 décembre 2021, le registre du CEREDIH est actuellement le plus volumineux registre national au monde (plus de 200 000 patients-années). Les patients avec un DIH prédominant sur l'immunité humorale (« B. CVID » et « B. Other ») sont majoritaires avec 43 % des patients enregistrés, ce qui a toujours été en dessous de ce qui est rapporté dans les ouvrages de référence et séries d'autres pays qui placent ce groupe à 60-70 %. Les DI prédominants sur l'immunité cellulaire (DIH combinés – DI prédominants sur les lymphocytes T « SCID », « CID ») – ou DIH avec auto-immunité ou syndromes hémophagocytaires (« AI/HLH ») comptent pour 38 % des patients enregistrés (environ 20-25 % dans la littérature). Les patients ayant un DIH de l'immunité innée (*Innate*) sont 18 %, ce qui est plus élevé que dans la littérature (environ 10 % dans la littérature). Il existe une majorité d'hommes (55 %) en raison de la présence de DIH transmis de façon récessive liée au sexe. La majorité des patients étaient âgés de plus de 18 ans aux dernières nouvelles. La médiane d'âge des premiers symptômes est de 2,3 ans et celle du diagnostic clinique est de 6,3 ans. Quarante-huit pour cent des patients ont un diagnostic génétique, ceci pouvant varier en fonction des DIH (4 % pour les DICV, 84 % pour les DICS). Une substitution par immunoglobulines au long cours est documentée chez 44 % des patients (tableaux 2.1–2.6).

Tableau 2.1. Distribution des principales catégories de DIH. CEREDIH Décembre 2021.

Catégories	N (%)
Déficits B	3 430 (43)
Déficits immunitaires communs variables	1 679 (21)
Autres hypogammaglobulinémies (hors DICV)	1 751 (22)
Agammaglobulinémie	328 (4)

Source : CEREDIH

Tableau 2.2. Caractéristiques démographiques. CEREDIH Décembre 2021.

	Médiane ou N (%)
Hommes (n = 7 983)	4 427 (55)
Adultes (n = 7 963)	4 595 (58)
Vivants (n = 7 983)	5 987 (75)
Âge aux dernières nouvelles (pour les vivants), ans (n = 6 466)	23,33
Perdus de vue (n = 7 983)	487 (6)
Décédés (n = 7 983)	1 509 (19)
Âge au décès, ans (n = 1 498)	14,37
Consanguinité (n = 7 316)	1 124 (15)
Cas familial (n = 7 573)	2 157 (28)

Source : CEREDIH

Tableau 2.3. Premiers symptômes. CEREDIH Décembre 2021.

	Médiane ou N (%)
Âge aux premiers symptômes, ans (n = 6 746)	2,3
Dysrégulation immunitaire (n = 7 711)	1 245 (16)
Infection (n = 7 711)	4 636 (60)
Cancer (n = 7 711)	82 (1)
Manifestations syndromiques (n = 7 711)	734 (10)
Anomalies de laboratoire (n = 7 711)	353 (5)
Patients asymptomatiques (diagnostic génétique uniquement) (n = 7 711)	244 (3)

Source : CEREDIH

Prévalence

Les données rapportées par certains registres nationaux ou continentaux retrouvent une prévalence minimale pour les DIH variant de 1,5 à 18,8 pour 100 000 habitants. La prévalence minimale des DIH en France est de 8,88 pour 100 000 habitants avec des différences interrégionales. Tenant à différents obstacles au diagnostic (absence de CHU dans le département par exemple) et à la déclaration. La prévalence réelle des DIH en France est donc sous-estimée et devrait être actuellement de 11 pour 100 000 habitants.

Tableau 2.4. Diagnostic génétique. CEREDIH Décembre 2021.

	Médiane ou N (%)	Âge au diagnostic génétique, année (médiane)
Documentation génétique (n = 7 983)	3 805 (48)	6,5
Déficit immunitaire commun variable	75 (4)	30
Autres hypogammaglobulinémies (hors DICV)	288 (16)	5,5
Déficits immunitaires combinés sévères	363 (84)	0,5
Déficits immunitaires combinés	1 332 (79)	6,3
Autres déficits T	701 (78)	8,1
Déficits de l'immunité innée	1 046 (72)	7,9
Délai entre le diagnostic clinique et le diagnostic génétique, ans (n = 2 788)	Médiane = 0,5	

Source : CEREDIH

Tableau 2.5. Comorbidités associées aux DIH. CEREDIH Décembre 2021.

	Médiane (années) ou N (%)
Âge à la première manifestation clinique, ans (n = 3 831)	7,2
Allergies (n = 6 662)	1 613 (24)
Âge à la première allergie, ans (n = 1 005)	3,8
Dysrégulation immunitaire (n = 6 740)	2 314 (34)
Âge à la première dysrégulation immunitaire, ans (n = 1 950)	10,9
Cancer (n = 7 847)	829 (11)
Âge au premier cancer, ans (n = 787)	36,4
Infection (n = 3 744)	3 181 (85)
Âge à la première infection, ans (n = 1 913)	4

Source : CEREDIH

Tableau 2.6. Substitution par immunoglobulines. CEREDIH Décembre 2021.

	Médiane ou N (%)
Substitution par immunoglobulines (n = 5 416)	2 401 (44)
Type de substitution (Intraveineuse) (n = 2 357)	1 160 (49)
Lieu de substitution (domicile) (n = 2 327)	1 321 (57)
Substitution par voie intraveineuse à domicile (n = 2 327)	172 (7)
Âge à l'initiation de la substitution, ans (n = 3 027)	16
Délai entre le début des symptômes cliniques et l'initiation de la substitution (n = 2 735)	4,1
Délai entre le diagnostic clinique et l'initiation de la substitution (n = 3 009)	0,4

Source : CEREDIH

Incidence

Le délai à l'enregistrement est un des facteurs pouvant affecter l'exhaustivité d'un registre. En 2018, celui-ci est en médiane de dix-huit mois. En tenant compte de ce facteur, nous avons modélisé l'incidence annuelle en utilisant des approches de survie avancée, l'incidence annuelle est estimée à 400 (IC95 : 332-437), soit 1 cas pour 2 000 naissances vivantes en France. L'incidence annuelle varie en fonction du type de pathologies (100 [IC95 : 65-135] pour les DICV ; 13 [IC95 : 7-20] pour les DICS).

Conclusion

Grâce à l'apport du registre national du CEREDIH, les principaux indicateurs épidémiologiques en France sont mieux connus. Ainsi, la prévalence minimale des DIH en France est de 10 pour 100 000 habitants et l'incidence diagnostique de 1/2 000 naissances vivantes.

Les manifestations infectieuses sont au premier plan mais les manifestations de dysrégulation immunitaire (telles que les manifestations auto-immunes, inflammatoires ou allergiques) sont plus fréquentes que ce qui était estimé auparavant dans la littérature. Ces éléments contribuent à mieux connaître l'histoire naturelle des DIH et à une meilleure prise en charge des patients.

Références

Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020 ; 40(1) : 66-81.

Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014 ; 14(6) : 501–8.

Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ; 140(6) : 1731–3.

Orphanet Report Series. Rare Disease Registries in Europe. May 2018.

Scidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ; 7(6) : 1763–70.