

L'hypogammaglobulinémie : que faut-il en retenir ?

L. FRENZEL¹

RÉSUMÉ

La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques peut apporter une aide dans certaines situations cliniques en fonction de l'interprétation de son tracé. La suspicion d'un déficit immunitaire humoral sur des infections à répétition ou une altération de l'état général peut amener à la découverte d'une hypogammaglobulinémie. Sa prise en charge repose alors sur deux éléments : la cause et le traitement. Après avoir éliminé en priorité certaines hémopathies malignes comme le myélome à chaînes légères ou le lymphome nécessitant une prise en charge rapide, la question du traitement de cette hypogammaglobulinémie pourra se discuter. En fonction du nombre et de la gravité de ces infections répétées ainsi que du contexte clinique (comorbidités, traitements, etc.), une thérapeutique adaptée sera alors proposée, de l'antibiothérapie prophylactique à la substitution en immunoglobuline.

MOTS-CLÉS : électrophorèse des protéines sériques, hypogammaglobulinémie, déficit immunitaire humoral.

I. - INTRODUCTION

Situation non exceptionnelle en pratique clinique courante, la découverte d'une hypogammaglobulinémie soulève souvent plusieurs questions sur sa prise en charge, tant sur le plan étiologique que thérapeutique. Cette revue, relativement synthétique sur ce sujet, aborde trois thèmes principaux : quand la rechercher ? Pourquoi est-elle présente ? Comment la traiter ? Les réponses à ces trois questions devraient permettre de mieux appréhender l'hypogammaglobulinémie en dépistant les étiologies nécessitant une prise en charge spécifique urgente et en prévenant les complications infectieuses éventuellement liées à ce déficit immunitaire.

II. - QUAND FAUT-IL RECHERCHER UNE HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE ?

A) Gamma-globuline, immunoglobuline et anticorps = même combat

Les gamma-globulines sont représentées par les anticorps de tous les isotypes, que ce soit IgG, IgA, IgD, IgE ou IgM, avec la particularité pour les IgM et les IgD, en raison

de leurs possibilités de dimérisation ou de pentamérisation, d'une migration électrophorétique pouvant être similaire à celle des bêta-globulines. Une diminution de ces anticorps entraînera donc un déficit humoral dont l'importance est plus ou moins corrélée à la valeur de l'hypogammaglobulinémie. En effet, l'électrophorèse des protéines sériques permet une évaluation quantitative de ces immunoglobulines, mais cette analyse ne préjuge pas leur fonctionnalité ; certains patients ayant une gammaglobulinémie $< 1 \text{ g L}^{-1}$ ne développent pas de complications infectieuses alors que d'autres, ayant un taux sérique à la limite de la norme inférieure, présentent des infections répétées. En général, le diagnostic d'hypogammaglobulinémie est retenu lorsque le taux de ces globulines est < 6 à 8 g L^{-1} selon les laboratoires. La réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines ainsi que des sous-classes d'IgG n'a d'intérêt qu'en cas de suspicion d'un déficit immunitaire primitif et n'est donc pas systématique (Figure 1).

¹ Service d'hématologie adulte, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

B) Quelles infections à répétition faut-il savoir dépister et rechercher ? (1)

Il s'agit avant tout d'infections bactériennes et, en premier lieu, de celles causées par trois microorganismes pourvus d'une capsule, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* (méningocoque). Compte tenu du tropisme pour les voies respiratoires des deux premiers, les patients présentant un déficit immunitaire humoral manifesteront principalement des infections répétées de la sphère ORL et broncho-pulmonaires. Le méningocoque peut occasionner une bactériémie chez ces sujets, mais la survenue d'une méningite n'est pas une complication habituelle. Cette dernière frappe plutôt les individus ayant un déficit du complément, congénital mais surtout acquis, comme par exemple lors d'un traitement par l'éculizumab (utilisé dans certaines hémopathies ou néphropathies) ciblant la fraction C5 ; les patients auxquels est administré cet anticorps monoclonal seront obligatoirement vaccinés contre le méningocoque avant que le traitement ne soit instauré.

Des infections récurrentes digestives dues à *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni/coli* ou *Shigella* spp., ainsi que des infections par des bactéries pyogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (groupe A) ou *Pseudomonas aeruginosa* peuvent se développer chez certains patients, mais elles sont moins fréquentes que celles provoquées par les germes capsulés précédemment décrits et surviennent plus volontiers lors de déficits immunitaires primaires. Dans certains cas, on peut également observer des entéroviroses sévères, digestives mais également encéphaliques ou musculaires, ainsi qu'une lambliaose (ou giardiose) notamment dans l'agammaglobulinémie congénitale.

C) Infections à répétitions ou sévères : quand faut-il penser à faire une électrophorèse des protéines sériques ?

Les infections sus-citées sont très courantes et, bien évidemment, la majorité des patients qui en sont atteints ne sont pas hypogammaglobulinémiques. Par conséquent, il ne s'agira en aucun cas de prescrire une électrophorèse des protéines sériques à tous les sujets présentant une infection ORL ou broncho-pulmonaire, mais plutôt de repérer ceux pour lesquels un tel examen biologique est pertinent.

Pour ce faire, quatre critères sont proposés comme base de raisonnement :

– Le nombre d'épisodes infectieux

Il est établi qu'après une infection unique, il n'y a aucune raison de réaliser ce dépistage. Il n'y a pas de recommandation quant à un nombre seuil d'infections à partir duquel la recherche d'une hypogammaglobulinémie doit être envisagée, mais celle-ci doit l'être systématiquement chez un patient manifestant annuellement cinq à six infections ORL ou broncho-pulmonaires, sans autre contexte particulier.

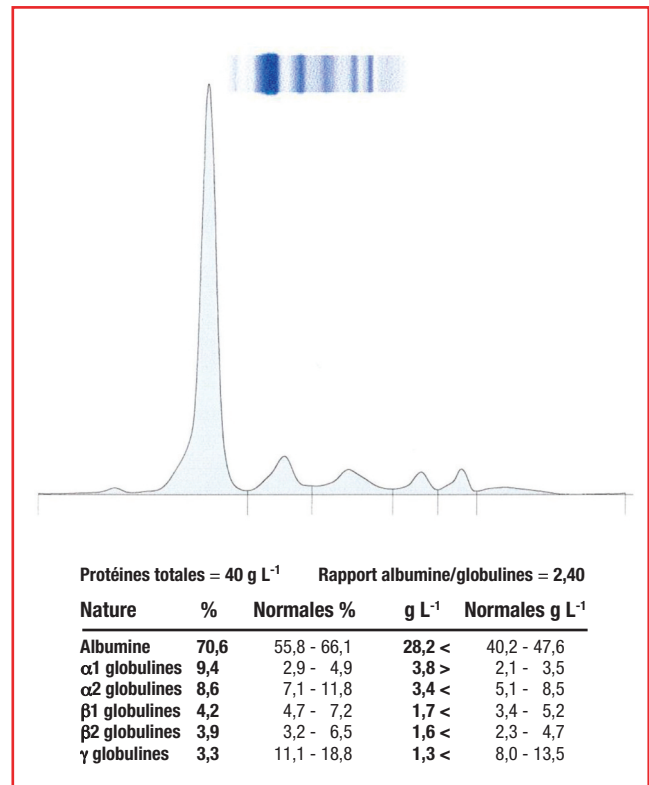


Fig. 1 - Électrophorégramme du sérum d'un sujet présentant une hypogammaglobulinémie.

Les protéines sériques ont été analysées par électrophorèse capillaire (Capillarys 3 TERA (Sebia)). Dans le cas présent, une diminution importante des gammaglobulines et de l'albumine est observée.

– La gravité et la résistance au traitement de l'infection

Une infection ORL ou pulmonaire ayant nécessité plusieurs lignes d'antibiothérapie ou entraîné une hospitalisation prolongée sont des circonstances méritant de rechercher une hypogammaglobulinémie chez un malade. De même, une électrophorèse des protéines sériques devrait être réalisée chez un patient ayant présenté une entérovirose sévère ou une infection causée par une bactérie pyogène difficile à éradiquer ou une giardiose résistante à un traitement par un 5-nitroimidazolé.

– Les complications liées à ces infections

Les patients ne se souviennent pas forcément de toutes leurs infections, rendant l'exercice plutôt difficile. Par exemple, chez un patient ayant une dilatation des bronches sans cause endogène ou exogène manifeste, une électrophorèse des protéines sériques doit obligatoirement être effectuée. En effet, la dilatation des bronches, qui est liée aux infections broncho-pulmonaires à répétition, est une circonstance de découverte de certaines hypogammaglobulinémies qui n'est pas exceptionnelle. La survenue d'une entérovirose cérébrale ou le développement de granulomes (cutanés, intestinaux, pulmonaires ou oculaires) succédant à une infection sont également des événements potentiellement évocateurs d'un déficit immunitaire humoral.

– Contexte et comorbidités du patient

Il est important de rechercher certaines causes courantes conduisant à la répétition d'infections comme les pneumopathies obstructives, le diabète, l'alcoolisme chronique, l'insuffisance rénale chronique, une maladie auto-immune ou un traitement immunosuppresseur. Cependant, il faut être vigilant car ces situations dites classiques peuvent être associées à un déficit humoral susceptible d'être acquis, notamment par un traitement médicamenteux et peuvent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Enfin, il est important de dépister un éventuel déficit immunitaire cellulaire qui peut être associé au déficit humoral (infections opportunistes, infections virales à répétitions, etc.).

III. - QUELS DIAGNOSTICS DOIT-ON ÉVOQUER LORS DE LA DÉCOUVERTE D'UNE HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE ?

Pour aborder cette question primordiale, deux situations doivent être individualisées : celles requérant un diagnostic urgent et les autres étiologies.

A) Les urgences diagnostiques : le myélome à chaînes légères, le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique

Du fait du caractère évolutif de ces trois pathologies, il est primordial de pouvoir les dépister prioritairement pour une prise en charge la plus rapide possible surtout en cas de myélome ou de lymphome. À cette fin, trois examens clinico-biologiques seront particulièrement utiles au diagnostic et doivent être réalisés avant tout : la recherche d'un syndrome tumoral (adénopathies, hépato-splénomégalie), la détection d'une protéinurie et un hémogramme.

- Jusqu'à preuve du contraire, l'association d'une protéinurie (sans albuminurie) et d'une hypogammaglobulinémie doit évoquer en premier lieu un myélome. La réalisation ultérieure d'une électrophorèse des protéines urinaires, avec immunofixation, permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'une chaîne légère monoclonale. Le syndrome néphrotique est le diagnostic différentiel devant ce tableau. Il n'est pas clairement établi que le dosage des chaînes légères libres sériques doit être proposé en remplacement de la protéinurie, d'autant plus que cette analyse n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie. Dans de rares cas, un myélome peut être associé à une hypogammaglobulinémie sans protéinurie : il s'agit du myélome non sécrétant dont le diagnostic est assuré exclusivement par l'imagerie osseuse et le myélogramme. La confirmation du diagnostic de myélome sera suivie par la recherche de critères symptomatiques nécessitant une prise en charge rapide, comme une hypercalcémie, une insuffisance rénale, des cytopénies ou encore des lésions osseuses, notamment vertébrales pouvant entraîner une paralysie. Globalement, les myélomes à chaînes légères représentent environ 10 à 15 % de l'ensemble des myé-

lomes. Leur pronostic est en général plus défavorable, car ils s'associent plus volontiers à une insuffisance rénale aiguë pouvant nécessiter une dialyse, les chaînes légères libres précipitant dans les tubules rénaux et entraînant la formation de cylindres et la nécrose tubulaire.

- L'association d'une hypogammaglobulinémie et d'une hémopathie lymphoïde est relativement fréquente. Une hyperlymphocytose est plus évocatrice d'une leucémie lymphoïde chronique et son diagnostic est confirmé par un immunophénotypage des lymphocytes circulants et l'établissement du score de Matutes ; ce dernier permet, entre autres, de la distinguer d'une phase leucémique d'un lymphome à cellules du manteau ou d'un lymphome de bas grade. La mise en évidence de cytopénies associées ou d'un syndrome tumoral est le critère de traitement de cette pathologie.

Une hypogammaglobulinémie alliée à une lymphopénie doit suggérer un lymphome, hodgkinien ou non. La recherche chez le malade d'un syndrome tumoral (cliniquement et par imagerie), de fièvre et sueurs nocturnes (symptômes « B ») ainsi que le dosage sanguin de la lactico-déshydrogénase permettent de confirmer ce diagnostic. Celui-ci ne doit pas être éliminé si le nombre de lymphocytes circulants reste dans les normes et doit être considéré en fonction du contexte clinique. La présence d'un syndrome tumoral compressif ou de volume important (« Bulky ») et de cytopénies associées, ainsi que la nature du lymphome (définie par la biopsie d'une adénopathie) conditionnent l'urgence du traitement spécifique.

Un schéma récapitulatif de la conduite à tenir en urgence devant la découverte d'une hypogammaglobulinémie est présenté ci-après (Figure 2).

B) Les autres étiologies

Après avoir éliminé en priorité le myélome à chaînes légères ainsi que les autres hémopathies lymphoïdes, d'autres diagnostics sont alors évoqués en fonction de l'albuminémie.

1) L'hypogammaglobuline avec hypoalbuminémie

– Le syndrome néphrotique

L'existence d'une protéinurie des 24 heures > 3 g, comportant exclusivement de l'albumine, permet de poser ce diagnostic avant d'en rechercher l'étiologie. L'hypogammaglobulinémie liée au syndrome néphrotique est souvent compliquée d'infections en cas de facteurs de comorbidités associées comme le diabète, l'insuffisance rénale ou les traitements immunosuppresseurs.

– Les entéropathies exsudatives

Elles sont nombreuses et peuvent être suspectées en fonction d'une pathologie sous-jacente pouvant s'en compliquer ou par des douleurs digestives. Le diagnostic est conforté par quelques examens des selles (notamment, clairance fécale de l' α 1-antitrypsine et fécalogramme) ainsi

qu'une fibroscopie digestive avec biopsie. Parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie cœliaque ainsi que les tumeurs solides digestives ou certaines hémopathies lymphoïdes comme le lymphome ou l'amylose primitive (AL, amylose à chaîne légère des immunoglobulines).

– Autres causes

Transitoirement, une hypoalbuminémie peut être observée à l'occasion d'un épisode infectieux aigu, ou de manière plus chronique, lors d'un état de dénutrition plus ou moins avancée. Le syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique est également une cause d'hypogammaglobulinémie et se manifeste par des épisodes aigus de collapsus sévère associés à une hémocoagulation et à une hypoprotidémie.

Ce syndrome peut s'observer de manière isolée ou plus souvent associé à certaines pathologies néoplasiques hypervascularisées, ou après certains traitements ; l'hypothèse du rôle, dans sa genèse, du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF aurait été suggérée.

2) L'hypogammaglobulinémie sans hypoalbuminémie

– **Les déficits immunitaires primitifs** constituent un groupe relativement hétérogène de pathologies (2). On retrouve une hypogammaglobulinémie essentiellement dans les déficits immunitaires humoraux, mais aussi dans les déficits immunitaires combinés s'associant alors à un déficit cellulaire. Le diagnostic sera évoqué après la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines ainsi que des sous-classes d'IgG, et après l'exploration des sous-populations lymphocytaires B, T et NK.

Une agammaglobulinémie (ou une hypogammaglobulinémie sévère) associée à l'absence de lymphocytes B caractérise la maladie de Bruton ou agammaglobulinémie liée à l'X (2). Sa prévalence est faible, de l'ordre de 3/1 000 000. Essentiellement diagnostiquée chez l'enfant, avec cependant des formes hypomorphes chez l'adulte, cette maladie est liée à une mutation du gène *BTK* (codant une tyrosine kinase) entraînant l'absence de fonctionnalité du récepteur BCR sur le lymphocyte B et de maturation de ces cellules, et donc la quasi-disparition des immunoglobulines. Les patients présentent des infections sévères à répétition des voies aériennes se compliquant volontiers de dilatation des bronches, ainsi que des colites infectieuses. Le traitement repose sur l'administration (intraveineuse) à vie d'immunoglobulines, avec quelques résultats intéressants de la thérapie génique.

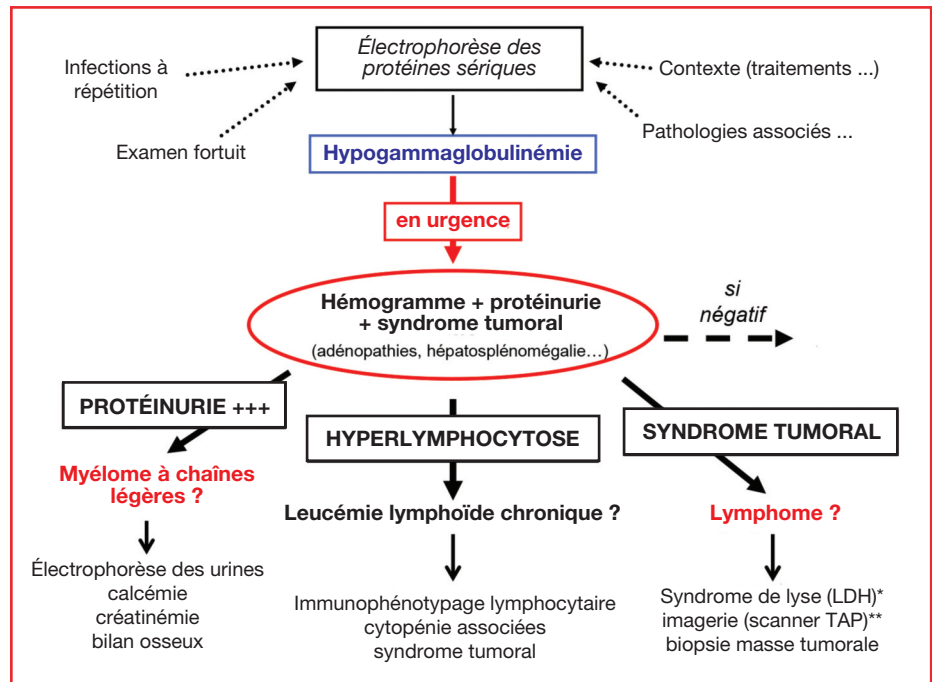


Fig. 2 - Schéma récapitulatif de la conduite à tenir en urgence devant la découverte d'une hypogammaglobulinémie.

* LDH : lactate-deshydrogénase
 ** TAP : thoracoabdominopelvien

Une hypogammaglobulinémie avec un déficit uniquement en IgA et des lymphocytes B normaux est le déficit immunitaire primitif le plus fréquent, affectant environ 1/300 caucasiens. Les mutations génétiques ne sont pas complètement déterminées et les patients sont dans la majorité des cas (75 %) asymptomatiques, sauf certains qui peuvent présenter des infections digestives répétées à *Gardia*. On peut également retrouver des déficits en IgA dans des contextes d'auto-immunité (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn et maladie cœliaque). Une prophylaxie est rarement nécessaire chez ces sujets et l'administration (intraveineuse) d'immunoglobulines polyclonales leur est, en règle générale, contre-indiquée du fait des réactions allergiques liées à la présence d'IgA exogène.

Une hypogammaglobulinémie avec diminution des sous-classes IgG et IgA, alors que le taux de lymphocytes B reste normal, caractérise le déficit immunitaire commun variable (DICV) (3, 4). C'est le déficit immunitaire primitif le plus fréquent après le déficit en IgA précédemment décrit. Il a tendance à s'aggraver avec l'âge et il est diagnostiqué le plus souvent après 50 ans. Initialement, le déficit concerne les IgG2 et IgG4, puis il touche l'ensemble des IgG et IgA. Un déficit cellulaire est fréquemment associé et aggrave la présentation clinique des malades. Le DICV est souvent sporadique avec cependant quelques cas de transmission autosomique récessive ou dominante. Au plan génétique, plusieurs mutations ont été mises au jour (*CD19*, *CD20*, *ICOS (Co-stimulation B/T)*, *BAFF*, *TACI* (récepteur), *NF-κB*, *PI3-K*, etc.) mais, à l'heure actuelle, elles ne sont pas exhaustives. En sus de complications infectieuses, notamment broncho-pulmonaires avec des dilatations de bronches séquellaires très fréquentes, les

malades peuvent présenter des manifestations inflammatoires et auto-immunes comme la présence de granulomes ou d'hyperplasie nodulaire régénérative, notamment hépatique pouvant entraîner une insuffisance hépato-cellulaire sévère. Des cytopénies auto-immunes sont également observées ainsi que des polyarthrites. Enfin, le DICV peut également se compliquer par la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif.

Une hypogammaglobulinémie associée à un déficit en lymphocytes B, T et NK définit les déficits immunitaires combinés (2), dont le nombre croissant rend leur exhaustivité difficile et peu informative pour une revue plutôt pratique. Parmi ceux s'associant le plus à une hypogammaglobulinémie, on peut citer les déficits cellulaires combinés sévères comme ceux en adénosine-désaminase ou ADA (« enfant bulle ») ainsi que ceux liés à une pathologie syndromique comme le Wiskott-Aldrich caractérisé par la triade eczéma, thrombopénie et déficit immunitaire (mutation du gène *WAS* codant pour la protéine Was du cytosquelette). D'autres associations, beaucoup moins fréquentes, peuvent également se voir, notamment avec certains déficits immunitaires innés et du système du complément. On peut aussi ajouter le syndrome de Good, associant une hypogammaglobulinémie, un déficit immunitaire cellulaire et la présence d'un thymome qui nécessite donc la réalisation d'un scanner thoracique dans ce contexte (5).

– **Les traitements immunosuppresseurs** entraînent pour la majorité d'entre eux plutôt un déficit combiné, essentiellement cellulaire, nécessitant avant tout une prophylaxie vis-à-vis des infections opportunistes et virales. L'hypogammaglobulinémie est relativement fréquente et doit être prise en compte étant donné le contexte particulièrement fragile des patients. Toutefois, il reste primordial d'éliminer une autre cause de ce déficit, notamment un syndrome lymphoprolifératif qui est une complication non exceptionnelle d'un traitement immunosuppresseur. Parmi l'ensemble des traitements immunosuppresseurs non sélectifs, ce sont les corticoïdes qui sont le plus souvent en cause, mais l'hypogammaglobulinémie reste fréquemment modérée et paucisymptomatique. Par contre, les traitements ciblant sélectivement les lymphocytes B induisent quasi systématiquement une hypogammaglobulinémie ; cette dernière étant considérée comme un gage biologique d'efficacité thérapeutique. Plusieurs types de

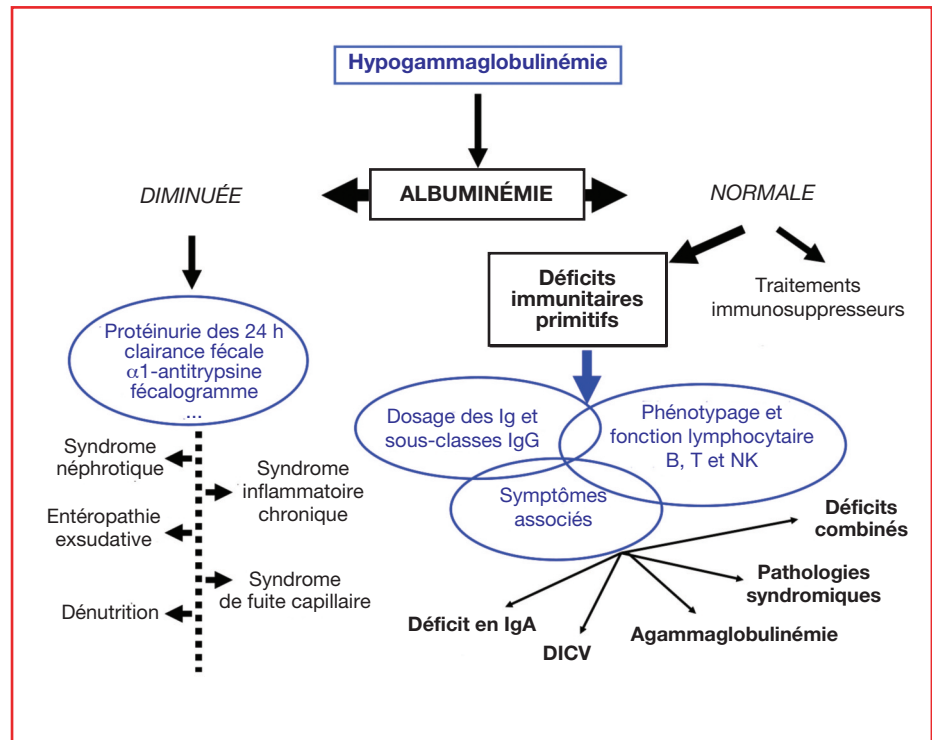


Fig. 3 - Schéma récapitulatif établissant le diagnostic étiologique d'une hypogammaglobulinémie en l'absence d'hémopathie maligne.

molécules sont disponibles avec, comme chef de file le plus utilisé et le plus connu, le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 ayant une indication dans les lymphomes CD20⁺, mais également dans certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la vascularite associée aux ANCA (6). L'hypogammaglobulinémie, qui peut être marquée et symptomatique, apparaît à partir de la deuxième semaine du traitement et peut se prolonger plusieurs mois en fonction des doses utilisées (six mois en moyenne). La prévention, par vaccination, d'une infection pneumococcique est fortement recommandée avant l'administration du rituximab et, dans certains cas, un traitement substitutif par immunoglobulines peut être envisagé.

Un schéma récapitulatif, établissant le diagnostic étiologique d'une hypogammaglobulinémie en l'absence d'hémopathie maligne est présenté ci-dessus (Figure 3).

IV. - COMMENT TRAITER UNE HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE ?

Les traitements spécifiques de certaines étiologies d'hypogammaglobulinémie, comme le myélome ou les lymphomes, ne sont pas abordés ici car ils ne sont pas toujours consensuels et relèvent d'une hyperspécialisation médicale sans intérêt pour la prise en charge globale de l'hypogammaglobulinémie. Par contre, l'antibioprophylaxie, la vaccination ainsi que la substitution en immunoglobulines polyvalentes seront décrites.

A) Faut-il traiter tous les sujets hypogammaglobulinémiques ?

La prévention n'est pas nécessaire chez les patients n'ayant jamais présenté d'infections liées à l'hypogammaglobulinémie. Pour les autres sujets, elle est considérée en fonction de la gravité des infections et de leurs facteurs de comorbidités ou pathologies associées, notamment pour les déficits secondaires aux hémopathies.

B) La vaccination anti-pneumococcique et les autres vaccinations

La vaccination contre le pneumocoque doit être proposée dès que possible, notamment avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. La Haute Autorité de Santé recommande l'administration du vaccin conjugué Prevenar13®, efficace contre 13 sérotypes, suivi au moins huit semaines après par celle du vaccin non conjugué Pneumo23®, conférant une protection contre 10 sérotypes supplémentaires. Cette double vaccination par Prevenar13® et Pneumo23® permet d'avoir une protection contre le pneumocoque plus efficace chez les patients ayant une réponse vaccinale inadaptée (1, 7).

Les autres vaccins contre les autres bactéries capsulées (*Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*) peuvent être proposés, mais aucun schéma vaccinal n'est à l'heure actuelle disponible pour optimiser leur efficacité chez ces patients. De plus, ces vaccins permettent avant tout une protection contre les méningites provoquées par ces deux microorganismes, beaucoup plus rares lors d'une hypogammaglobulinémie que les infections des voies aériennes.

En ce qui concerne les autres vaccinations, les seules fortement déconseillées sont celles contre la fièvre jaune ainsi que la rougeole, les oreillons et la rubéole, car elles recourent à des vaccins vivants atténués. Les autres peuvent être réalisées avec cependant une efficacité préventive incertaine. La sérologie de contrôle n'a évidemment aucun intérêt chez ces patients présentant un déficit en immunoglobulines ; il en est de même pour les sérodiagnostics d'infections virales qui sont ininterprétables.

C) L'antibioprophylaxie

Elle repose essentiellement sur l'expérience acquise avec les patients aspléniques (7). Elle peut être proposée chez les sujets ayant présenté plusieurs infections à répétitions dans l'année, compliquées d'une dilatation bronchique ou dans un contexte de déficit immunitaire combiné. Les pénicillines comme l'amoxicilline (1g x 2/j) ou la phénoxyméthylpénicilline (1M UI x 2/j) sont les antibiotiques de choix. En cas d'allergie à ces antibiotiques, l'azithromicine (250 mg, x 1 à 2/j) est une bonne alternative et ce macrolide est également proposé chez les patients avec une dilatation des bronches en raison de son activité anti-inflammatoire intrinsèque.

D) La substitution par des immunoglobulines

Ce traitement de référence n'est pas conseillé en première intention chez tous les patients eu égard à son coût et à ses potentiels effets secondaires. Seuls en bénéficient d'emblée les malades ayant manifesté un tableau infectieux grave avec nécessité d'une hospitalisation prolongée ou un épisode de sepsis, ainsi que ceux réfractaires à une antibiothérapie prophylactique ou présentant un déficit primitif comme la maladie de Bruton (3, 8). La posologie médicamenteuse recommandée est de 0,4 g/kg toutes les 3 semaines, délai correspondant à la demi-vie des immunoglobulines. Celles-ci peuvent être injectées par voie intraveineuse, en une injection toutes les trois semaines, ou par voie sous-cutanée, en répartissant la dose totale en une à deux injections hebdomadaire. Ce traitement est administré de manière continue et durant toute la vie en cas de déficits primitifs. Une interruption thérapeutique pendant la période estivale, moins propice aux infections broncho-pulmonaires peut être envisagée dans certains cas.

Les principaux effets secondaires à surveiller sont les réactions allergiques avec frissons, notamment lors des premières injections, qui sont souvent récidivantes et peuvent requérir un traitement antihistaminique. Des réactions méningées sont également fréquentes, entraînant des céphalées importantes avec photophobie et phonophobie ; elles peuvent être prévenues en limitant la vitesse de perfusion ainsi que la concentration d'immunoglobulines dans les flacons. Des événements thrombotiques (thrombophlébite cérébrale) peuvent survenir plus rarement et sont prévenus par un débit de perfusion ralenti. Enfin, des cas d'insuffisance rénale aiguë sont également possibles, nécessitant une surveillance régulière de la fonction rénale des patients.

V. - CONCLUSION

La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques recherchant une hypogammaglobulinémie ne doit pas être exceptionnelle sans pour autant être excessive, mais orientée devant la répétition ou la sévérité d'infections des voies aériennes à germes encapsulés (documentées ou non). Le deuxième point important est d'éliminer en urgence un myélome à chaînes légères et/ou un lymphome par la recherche d'une protéinurie, d'un syndrome tumoral et par la réalisation d'un hémogramme. Les autres étiologies sont envisagées dans un deuxième temps. Enfin, le dernier point à souligner est l'évaluation de la nécessité d'un traitement préventif des infections. Bien entendu, ce résumé n'est pas exhaustif de toutes les circonstances cliniques avec une hypogammaglobulinémie, mais plutôt synthétique sur une prise en charge adaptée du patient en identifiant les situations prioritaires que le clinicien ne doit pas méconnaître.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. *Alinéa Plus*. Édition 2016.
- (2) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015 ; **35** : 696-726.
- (3) Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, *et al.* Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; **134** : 116-26.
- (4) Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009 ; **145** : 709-27.
- (5) Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Hawaii J Med Public Health* 2013 ; **72** : 56-62.
- (6) Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, *et al.* Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun* 2015 ; **57** : 24-9.
- (7) Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 2015 ; **171** : 683-94.
- (8) Spadaro G, Pecoraro A, De Renzo A, Della Pepa R, Genovese A. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2016 ; **166-167** : 103-4.