

Déficits Immunitaires Primitifs et Cancers : L'Essentiel pour le Praticien

A. Kili¹, A.A. Bousfiha², M. El Kababri¹, N. El Ansari¹, M. El Khorassani¹, L. Hessissen¹

¹Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique. Hôpital d'Enfants, CHU Ibn Sina. Université Med V - Souissi, Rabat, Maroc

²Unité d'Immunologie Clinique, Service des Maladies Infectieuses Pédiatriques et d'Immunologie Clinique. Hôpital Mère-enfants A. Harouchi. Université Hassan II, Faculté de médecine de Casablanca, Maroc

²Laboratoire d'Immunologie Clinique, d'Inflammation et d'Allergie (LICIA). Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II. Casablanca. Maroc.

Auteur correspondant : aminakili@yahoo.fr

Résumé

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent une famille de pathologies hétérogènes qui s'étoffe au fil du temps. Les connaissances et les découvertes dans le domaine sont perpétuelles. De nouvelles étiologies moléculaires et de nouveaux gènes sont décrits très régulièrement. En 2019, le nombre de gènes reconnus dépasse 430 gènes pour 406 désordres immunitaires [1,2]. Plusieurs classifications phénotypiques et /ou génotypiques se sont succédées, preuve d'un domaine en pleine ébullition. Le phénotype de ces maladies est très variable et l'éventail clinique va de la présentation typique évocatrice, à des tableaux atypiques et déroutants. Il est décrit pour des mutations d'un même gène une variation de l'expression phénotypique [3]. Les manifestations cliniques révélatrices clés peuvent grossièrement se résumer à l'infection, l'auto-immunité, la lymphoprolifération et le cancer. Ces manifestations peuvent être isolées ou associées d'une part, synchrones ou asynchrones d'autre part.

L'association cancer et DIP est connue depuis longtemps. La première description date de 1963 [1]. Le spectre des DIP qui peuvent prédisposer à un cancer a logiquement suivi les découvertes récentes et plusieurs inconnues sont certainement à déchiffrer.

L'amélioration des moyens de diagnostic, les nouvelles thérapeutiques dont la thérapie de substitution et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la meilleure organisation des soins de support, une plus grande maîtrise du diagnostic et du traitement curatif des infections opportunistes, l'anticipation des prophylaxies antibiotiques et le meilleur suivi des patients ont permis une amélioration de la survie des DIP, autrefois létaux à un âge précoce. Il en résulte une plus grande probabilité de diagnostiquer des cancers qui n'avaient pas auparavant le temps d'apparaître : c'est particulièrement le cas des déficits immunitaires combinés sévères (SCID). Le but de cet article est d'attirer l'attention du praticien sur les cancers qui surviennent chez les patients atteints de DIP, surtout qu'ils en constituent la 2^{ème} cause de mortalité après les infections [1].

Mots clés : Déficit immunitaire primitif, cancer, lymphome, leucémie, comorbidité.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PID) constitute a family of heterogeneous diseases, which expand over time. Knowledge and discoveries in the field are perpetual. New molecular etiologies and new genes are discovered regularly. In 2019, the number of recognized genes exceeds 430 genes for 406 immune disorders [1,2]. Several phenotypic and/or genotypic classifications followed one another. The phenotype of these diseases is very variable and the clinical range goes from the typical evocative presentation, to atypical and disconcerting diseases. For mutations of the same gene, a variation of the phenotypic expression is described [3]. The revealing clinical manifestations can be summarized as infection, autoimmunity, lymphoproliferation and cancer. These manifestations are isolated or associated, synchronous or asynchronous. The association of cancer and PID has been known for a long time. The first description dates from 1963 [1]. The spectrum of PIDs that can predispose to cancer has logically followed recent discoveries and several unknowns remain. Improving diagnostic means, new therapies including substitution therapy, hematopoietic stem cell transplantation, better organization of supportive care, better diagnosis and curative treatment of opportunistic infections, antibiotic prophylaxis and better patient follow-up have improved the survival of PID, which was once lethal at an early age. This results in a greater probability of diagnosing cancers that did not previously have time to appear: this is particularly the case with severe combined immunodeficiencies (SCID). The purpose of this article is to draw the practitioner's attention to the cancers that occur in patients with PID, especially since they are the second leading cause of death after infections [1].

Keywords: : Primary immunodeficiency, cancer, lymphoma, leukemia, comorbidity.

POURQUOI UN DIP PREDISPOSERAIT-IL A UN CANCER ?

Le système immunitaire joue un rôle important et perpétuel comme barrière contre les tumeurs. Trois mécanismes immunitaires semblent essentiels pour prévenir l'oncogenèse. Premièrement, l'immunité protège contre les infections virales et ainsi contre la formation de tumeurs viro-induites. Deuxièmement, le système immunitaire protège des agents pathogènes et permet ainsi la résolution rapide des phénomènes inflammatoires chroniques qui sont pro-tumoraux. Enfin, le système immunitaire a la capacité d'identifier et de détruire les cellules dysplasiques ou tumorales directement avant que la tumeur ne se développe [4]. Ce phénomène est l'immuno-surveillance anti-tumorale.

Les mécanismes impliqués dans la susceptibilité des DIP aux cancers sont intriqués, variables, en fonction du désordre en question et ne sont pas totalement élucidés [5]. La cause la plus commune est l'insuffisance de l'immuno-surveillance médiée par les cellules : C'est essentiellement le cas des déficits immunitaires combinés (CID) où les lymphocytes T sont atteints quantitativement ou qualitativement. Par ailleurs, l'instabilité

chromosomique (anomalies de réparation de l'ADN), les infections virales (Epstein Barr Virus, Virus de l'hépatite B et C, Human papilloma virus, Human herpes virus 6...), l'inflammation chronique, les anomalies de différenciation et de fonction des cellules dendritiques sont associées à la survenue de cancers [6]. La diminution de l'immunité vis-à-vis de l'*Helicobacter pylori* serait incriminée dans la survenue de cancers gastriques dans le déficit sélectif en IgA [1,7]. Dans les déficits immunitaires communs variables (DICV), l'altération de la réponse immune aux infections est responsable d'une stimulation antigénique et d'une inflammation chroniques ce qui favorise la prolifération de cellules pré-cancéreuses. Le traitement substitutif en immunoglobulines réduit le risque infectieux et réduirait la susceptibilité de développer un cancer [5].

QUELS SONT LES CANCERS LES PLUS FREQUENTS DANS UN CONTEXTE DE DIP ET QUELS SONT LES DIP QUI PREDISPOSENT LE PLUS FREQUEMMENT AUX CANCERS ?

Le risque de développer un cancer dans un contexte de DIP est estimé entre 4 à 25% [1,7]. Les leucémies

Tableau 1 : Cancers associés aux DIP les plus communs (1,2, 5,6).

Type de DIP	Type de cancers associés
Déficit sélectif en Ig A	-Cancers gastriques -Lymphomes
Déficit immunitaire commun variable (DICV)	- Lymphomes (LNH): Cavum, ORL, orbite, parotide, poumons - Cancer gastrique : Lymphome, carcinome - Cancers du sein, du thymus, de la thyroïde, de la vessie, du col utérin, de la peau (Mélanome)
Agammaglobulinémie liée à X (XLA)	- Cancer gastrique : Adénocarcinome, lymphome - Cancer colo-rectal
Syndrome de Wiskotch- Aldrich (WAS)	- Lymphomes, Leucémie aigue lymphoblastique - Myélodysplasies et syndromes myéloprolifératifs - Séminomes, Carcinomes testiculaires, Gliomes
Syndrome de délétion du chromosome 22q11.2 (Syndrome de DiGeorge)	Lymphomes : LNH et lymphome de Hodgkin Leucémie aigue
Ataxie téléangiectasie (AT)	- Leucémie aigue lymphoblastique, Lymphomes - Carcinomes (sein, foie, poumon, œsophage, thyroïde) - Cancer gastrique (carcinomes, lymphomes) - Gliomes
WHIM syndrome (Acronyme pour: Warts, Hypogammaglobulinemia, infections,myelokathexis)	- Lymphomes : Lymphome de Hodgkin, lymphome de Burkitt, lymphomes B à grandes cellules - Leucémie aigue myéloblastique, Macroglobulinémie de Waldenström - Carcinome génital

et les lymphomes sont plus fréquents que les tumeurs solides. Parmi les lymphomes, les lymphomes non hodgkiniens sont notés dans 50 à 60% des cas [1,7]. Le phénotype B, particulièrement le lymphome B diffus à grandes cellules, est le plus diagnostiqué [1]. La localisation extra-ganglionnaire est plus fréquente. L'âge de survenue est variable en fonction du type de DIP avec un âge moyen de 20 ans. Dans les DICV, le cancer survient vers la 4^{ème} décennie alors que dans les CID et les SCID (CID Sévères car associés à une lymphopénie profonde), le cancer survient avant l'âge de 10 ans. Le type de cancer dépend donc de l'âge du patient, du type de DIP et très probablement du statut viral [1]. Le tableau I donne les principaux cancers rencontrés en fonction du type de DIP.

QUELLES SONT LES PROBLEMATIQUES DE PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DANS UN CONTEXTE DE DIP ?

La prise en charge d'un déficit immunitaire isolé ou d'un cancer isolé est compliquée à tous les niveaux. L'as-

sociation des deux pathologies amplifie la complexité de cette prise en charge. Le délai de diagnostic d'un cancer est plus long chez les patients atteints de DIP [5] : Les symptômes étant intriqués (auto-immunité, cytopénies, infections, lympho- prolifération bénigne...). De surcroît, certains DIP sont pauci-symptomatiques et donc méconnus des praticiens (ex : déficit en GATA2 associé à une leucémie).

Les protocoles de traitement du cancer en cas de DIP ne diffèrent théoriquement pas de ceux des patients immunocompétents sauf dans le cas des syndromes d'instabilité génomique où l'adaptation des traitements est imposée par la grande susceptibilité de ces patients à des toxicités parfois létales de la chimiothérapie et de la radiothérapie [1]. Quel que soit le DIP, une grande attention doit être prêtée à la tolérance des traitements anticancéreux et au terrain du patient [6]. L'adaptation ou même la personnalisation de la prise en charge en fonction des moyens, de l'expérience, et du savoir-faire des équipes s'impose.

Le nombre réduits des patients dans les séries publiés

ne permet pas actuellement des consensus dans le traitement de ces patients. Il est cependant recommandé de proposer des protocoles courts, peu toxiques et surtout de s'armer contre le risque infectieux plus élevé et d'assurer une prophylaxie contre le *Pneumocystis Jirovecii* [1]. L'immunothérapie est actuellement une perspective thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des cancers en général et en particulier sur terrain de DIP. L'accessibilité et le coût de ces thérapies sont encore un obstacle à leur utilisation courante notamment dans notre pays.

Le pronostic des cancers survenus sur un patient ayant un DIP est généralement mauvais par rapport à la population générale. Le risque infectieux, déjà présent, est majoré par le cancer lui-même et par les thérapies anticancéreuses. La comorbidité en rapport avec le dysfonctionnement d'organes ou de tissus (foie, poumons, tissu hématopoïétique...) liée à la dysimmunité, à l'infection et aux traitements grève le pronostic. La dénutrition devient de plus en plus patente et multifactorielle (anorexie, vomissements, infections, mucite, entéropathies...) si la prise en charge n'est pas précoce.

EN CONCLUSION

La notion de rareté des DIP est actuellement une perception à dépasser. La survenue d'un cancer dans ce contexte n'est non plus une exception. Le praticien doit être averti pour monter le puzzle, associer les symptômes et savoir évoquer rapidement le cancer. Nombreux sont les DIP non diagnostiqués et, certainement, sur les cancers traités, des terrains de DIP sont méconnus ou dans les meilleurs des cas diagnostiqués simultanément avec le cancer. La formation de base, la formation conti-

nue, la sensibilisation des professionnels de la santé sont le corollaire incontournable pour améliorer les conditions de diagnostic et de prise en charge des cancers sur DIP et des DIP en général.

Un cancer survenu sur un DIP fait relever le défi de deux pathologies complexes. Lequel défi dépasse certainement et de loin les capacités des soignants comme celles des familles. Le système de santé doit intégrer cette problématique et doit contribuer de façon conséquente et à tous les niveaux : soins, recherche, enseignement, formation, registres, social...). Relever les 2 défis a certainement un coût mais au prix de sauver des vies et de gagner des années avec une qualité de vie optimale.

Références

1. Alessandra Tiri et al. Inborn Errors of Immunity and Cancer. *Biology* (2021) 10, 313.
2. Bousfiha Ahmed Aziz, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology* (2020) 40:66–81
3. Yves Bertrand. Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant. *Revue francophone des laboratoires*. (Juillet- Août 2010)- n°424.
4. Christophe Caux. Preuves de l'immuno-surveillance antitumorale chez l'homme. *Correspondances en Onco-Thérapeutique*. (Avril-mai-juin 2015), Vol. IV - n° 2.
5. Pedini et al. Incidence of malignancy in patients with common variable immunodeficiency according to therapeutic delay: an Italian retrospective, monocentric cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2020) 16:54
6. Fabian Hauck. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol*. (January 2018)
7. Katerina Salavoura et al. Development of Cancer in Patients with Primary Immunodeficiencies. *Anticancer research*. (2008) 28: 1263-1270.