



**HAL**  
open science

## Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs

Charline Miot, Caroline Poli, Céline Beauvillain, Gilles Renier, Isabelle  
Pellier, Alain Chevaller

► **To cite this version:**

Charline Miot, Caroline Poli, Céline Beauvillain, Gilles Renier, Isabelle Pellier, et al.. Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018, 502, pp.74. inserm-02912668

**HAL Id: inserm-02912668**

**<https://inserm.hal.science/inserm-02912668v1>**

Submitted on 6 Aug 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs

Charline Miot<sup>1-4,\*</sup>, Caroline Poli<sup>1, 3, 4</sup>, Céline Beauvillain<sup>1, 3, 4</sup>, Gilles Renier<sup>1, 3, 5</sup>, Isabelle Pellier<sup>2-4</sup>, Alain Chevailler<sup>1, 3, 4</sup>

- 1 Laboratoire d'immunologie et allergologie, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex, France.
- 2 Unité d'onco-hémato-immunologie pédiatrique, CHU Angers, France.
- 3 Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) - Site constitutif, CHU Angers France.
- 4 Université d'Angers, Inserm, Unit 1232, LabEx IGO « Immuno-Graft-Onco », Angers, France.
- 5 Université d'Angers, UPRES EA 3142, Angers, F-49933 France.

\*Auteur correspondant : [chmiot@chu-angers.fr](mailto:chmiot@chu-angers.fr) (C. Miot)

### RÉSUMÉ

Le diagnostic précoce des déficits immunitaires primitifs (DIP) est un élément clé pour une prise en charge adéquate des patients, afin de limiter la survenue de complications. Les manifestations cliniques et biologiques des DIP sont variées, incluant les infections récurrentes, mais aussi des manifestations oncologiques ou auto immunes. Des examens biologiques simples, tels que l'héogramme, le dosage pondéral des immunoglobulines et les sérologies post-vaccinales, peuvent permettre d'orienter le diagnostic étiologique. Des analyses plus spécialisées, comme le phénotypage lymphocytaire ou le dosage des sous classes d'IgG peuvent être réalisées en seconde intention. L'ensemble de ces examens nécessitent une interprétation rigoureuse en tenant notamment compte de l'âge du patient et du spectre infectieux.



© LAURENT / BSIP

### MOTS CLÉS

- déficit immunitaire primitif
- diagnostic immunologique

### KEY WORDS

- immunological diagnosis
- primary immunodeficiencies

### ABSTRACT

#### Diagnosis of primary immunodeficiencies and autoimmune diseases

Early diagnosis of primary immunodeficiencies (PID) is critical to improve patients care and to prevent complications. Clinical and biological signs of PID include infections, but also cancers and autoimmune diseases. First-line biological tests - such as blood count, immunoglobulins quantitation and post-vaccines serologies - could be helpful to make the diagnosis. More specialized tests, such as lymphocytes phenotyping and IgG subclasses quantitation, should be done as second-line tests. All these blood exams have to be rigorously interpreted, notably regarding patient's age and infectious agents.

## ► Introduction

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des maladies rares, dont la fréquence est estimée à 1/4000 naissances [1]. Près de 300 DIP différents ont été décrits, et les déficits de l'immunité humorale sont les plus fréquents, représentant environ 60% des patients. Les DIP se manifestent par une susceptibilité accrue aux infections, mais également par la survenue de pathologies malignes, auto inflammatoires ou auto immunes, ainsi que de syndromes d'activation lympho-histiocytaire [2]. Ces complications diverses pouvant engager le pronostic vital des patients, il apparaît indispensable d'identifier précocement ces maladies qui se révèlent majoritairement à l'âge pédiatrique, mais peuvent parfois ne devenir symptomatiques qu'à l'âge adulte. Des examens biologiques simples peuvent permettre de dépister ces DIP, et d'orienter le diagnostic étiologique. Nous verrons que leur analyse doit la plupart du temps tenir compte de l'âge du patient.

## ► Signes cliniques d'alerte

Chez l'enfant, les signes cliniques d'alerte sont avant tout les infections bactériennes récurrentes, notamment de la sphère ORL et respiratoires. On considère comme anormale la survenue de plus de 6 à 8 otites moyennes aiguës (OMA) chez l'enfant de moins de 4 ans, et plus de 2 à 4 OMA chez les enfants plus grands. De même, un enfant présentant plus de 2 sinusites ou pneumopathies par an doit être exploré. Étant donné que, chez l'enfant, il est parfois difficile de distinguer les infections virales et bactériennes, on peut également se baser sur une durée cumulée d'antibiothérapie supérieure à 2 mois par an. Par ailleurs, une infection bactérienne invasive, une mycose cutanéomuqueuse chronique, des infections virales répétées ou chroniques (notamment une réplication Epstein Barr virus (EBV) ou cytomégalovirus (CMV)), une diarrhée chronique, une cassure de la courbe staturo-pondérale ou encore des épisodes de fièvre inexpliquée récurrents constituent des signes d'alerte. Cependant, les manifestations infectieuses ne sont pas les seules à devoir être prises en compte. En effet, certains déficits immunitaires prédisposent plus particulièrement à des atteintes auto immunes, sans que le risque infectieux soit majoré. Les enfants présentant des manifestations auto immunes multiples ou des cytopénies auto immunes chroniques (>1 an) devront donc être explorés. De même, les atteintes granulomateuses doivent retenir l'attention. Enfin, la survenue de certains cancers de façon précoce, en particulier de formes de lymphomes non classiques pour l'âge de l'enfant (par exemple lymphome B diffus à grandes cellules ou encore lymphome de Hodgkin avant 10 ans), qui plus est si ces lymphomes sont EBV+, doivent faire rechercher un DIP sous-jacent.

Chez l'adulte, les signes cliniques d'appel sont similaires. On considère comme anormal la survenue de plus de 2 OMA, sinusites et/ou pneumopathies par an. La survenue de bronchites récidivantes ou d'une dilatation des bronches sans facteur favorisant sous-jacent (tabagisme, asthme) doit également être prise en considération. Les atteintes auto immunes multiples ou de présentation atypique doivent également être explorées.

## ► Examens de première intention

En première intention, des examens biologiques simples peuvent se révéler très informatifs et permettent d'orienter efficacement le diagnostic étiologique de DIP.

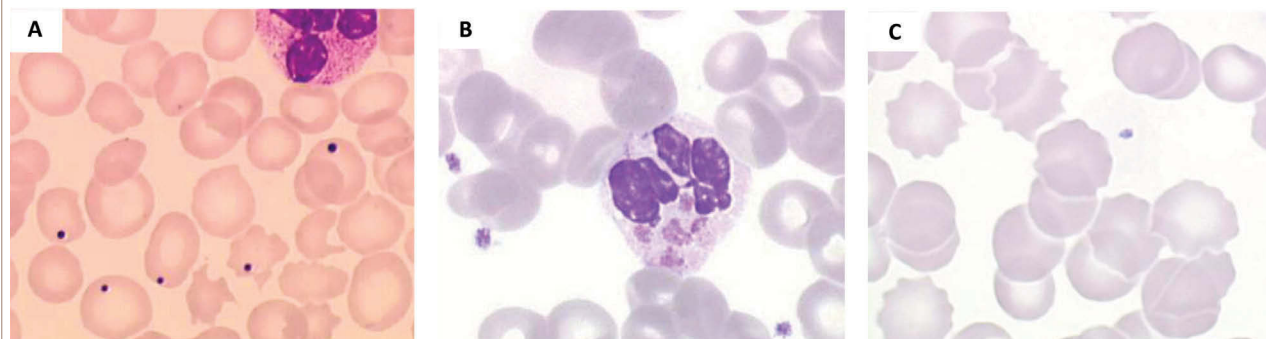
### Hémogramme

En premier lieu, il conviendra de réaliser une numération formule sanguine, dont les résultats seront interprétés en valeurs absolues et en fonction de l'âge du patient. En effet, il existe une lymphocytose physiologique chez le nourrisson, et *a fortiori* le nouveau-né. Classiquement, on considère donc qu'un nouveau-né doit avoir plus de 3000 lymphocytes/mm<sup>3</sup>. En cas de cytopénie constatée sur l'hémogramme, celui-ci devra être recontrôlé à distance (dans un délai d'une à deux semaines selon la profondeur de la cytopénie), dans l'idéal à distance d'un épisode infectieux, afin de confirmer le caractère chronique de cette cytopénie. L'hémogramme peut ainsi permettre de mettre en évidence :

- une neutropénie, orientant vers un DIP de type neutropénie congénitale sévère ou neutropénie cyclique.
- une anémie ou une thrombopénie, dont il sera important de déterminer le caractère central ou périphérique. La présence d'une cytopénie auto immune orientera ainsi les explorations étiologiques vers des DIP prédisposant à une auto-immunité.
- une lymphopénie, qui, si elle est profonde, devra faire rechercher en urgence un déficit immunitaire combiné sévère (SCID), après exclusion d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Toute lymphopénie confirmée sur un deuxième prélèvement devra être explorée, en particulier par la réalisation d'un phénotypage lymphocytaire.

Le frottis sanguin réalisé dans le même temps que l'hémogramme peut également permettre d'apporter des informations majeures, voire parfois de poser d'emblée le diagnostic étiologique. Il conviendra ainsi de rechercher des corps de Jolly, en particulier en cas d'infections invasives ou récidivantes à germes encapsulés, dont la présence fera rechercher une asplénie. Des petites plaquettes peuvent quant à elles faire évoquer un syndrome de Wiskott-Aldrich. Enfin, la présence de granulations caractéristiques dans le

Figure 1. Exemples de frottis sanguin.



**A. Corps de Howell-Jolly:** ponctuation violet foncé localisée dans la région périphérique du GR mais rarement collé à la membrane, le plus souvent unique au sein d'un GR.  
**B. Granulations des polynucléaires neutrophiles caractéristiques de la maladie de Chediak-Higashi:** volumineuses inclusions rougeâtres dans le cytoplasme des PNN.  
**C. Microplaquettes chez un enfant porteur d'un syndrome de Wiskott Aldrich.**  
 D'après Hematocell.fr

© Pr. Ugo.

cytoplasme des polynucléaires neutrophiles peut permettre de poser le diagnostic de syndrome de Chediak Higashi (figure 1).

## Dosage pondéral des immunoglobulines

Le bilan biologique sera complété avec un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) sériques et des sérologies post-vaccinales. Le dosage pondéral des Ig nécessite lui aussi une interprétation en fonction de l'âge (tableau I) [3]. En effet, étant donné que les IgG maternelles passent la barrière transplacentaire, le taux sérique des IgG est le reflet de la persistance des IgG maternelles jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois. En outre, la production endogène des immunoglobulines se mettant en place progressivement chez le nourrisson, il existe une hypogammaglobulinémie physiologique importante chez l'enfant de moins d'un an qui ne doit pas faire porter à tort un diagnostic de DIP. Le dosage pondéral des immunoglobulines peut donc sembler peu informatif chez les enfants de moins de 6 mois. Cependant, ce dosage peut être utile chez ces très jeunes enfants, en particulier en cas de prématurité, car le passage transplacentaire des IgG maternelles a lieu essentiellement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre. L'hypogammaglobulinémie transitoire physiologique du nour-

risson peut donc être majorée chez ces enfants, avec pour conséquence des infections récurrentes parfois sévères, notamment respiratoires chez des enfants déjà fragilisés sur le plan pulmonaire du fait de leur prématurité. Dans ce contexte, une supplémentation transitoire par immunoglobulines polyvalentes peut être nécessaire, le temps que la production endogène des Ig soit suffisante.

Chez l'adulte, les taux d'Ig sont stables et peuvent être évalués en première intention sur une électrophorèse des protéines sériques (EPS). En cas d'hypogammaglobulinémie constatée sur l'EPS, il conviendra de compléter les explorations avec un dosage pondéral des IgG/A/M, afin notamment de déterminer s'il existe un syndrome hyperIgM associé (hypolIgG avec des IgM augmentées ou anormalement normales).

## Sérologies post-vaccinales

Les sérologies post-vaccinales permettent d'analyser la réponse immunitaire adaptative de façon plus fine, et sont une bonne alternative aux tests de prolifération lymphocytaires en première intention car elles permettent de tester la réponse T mémoire à moindre coût. Classiquement, on se cantonnera aux sérologies tétanos, diphtérie et pneumocoque, qui sont à elles seules suffisantes. Cependant, seule la sérologie tétanos

Tableau I. Dosage des immunoglobulines (g/L) en fonction de l'âge par néphélométrie.

Ig	< 1 mois	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5-9 ans	15 ans	adultes
IgG	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,3	6,6-12,8
IgA	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
IgM	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

D'après [3].



est remboursée lorsque ces examens sont réalisés en laboratoire de ville. Leur interprétation doit tenir compte du délai entre la sérologie et le dernier rappel vaccinal, car il existe une diminution physiologique des taux d'anticorps spécifiques. En pratique, les sérologies post-vaccinales sont donc difficilement interprétables au-delà d'un délai de plus de 2 ans, une sérologie négative n'ayant pas de valeur pathologique dans ce contexte. Il est alors recommandé de réaliser un rappel vaccinal et de reconstruire la sérologie au moins 6 semaines après l'injection, en particulier chez les adultes pour lesquels les délais recommandés entre les injections vaccinales sont très longs. Il est parfois également informatif de contrôler la sérologie 3 à 6 mois après l'injection, notamment lorsque l'on suspecte un épuisement précoce de la réponse humorale spécifique d'antigène, comme c'est souvent le cas dans les déficits humoraux de type déficit immunitaire commun variable (DICV).

Les sérologies post-vaccinales permettent également d'explorer 2 types de réponse humorale adaptative : la réponse anti-protidique qui nécessite une coopération des lymphocytes B et T pour les sérologies tétanos et diphtérie, et la réponse anti-polysaccharidique qui ne met en jeu que les lymphocytes B (réponse humorale T indépendante) pour la sérologie pneumocoque. Cette dernière n'est pas aisément évaluable chez les enfants de moins de 2 ans, car ceux-ci présentent une immaturité physiologique de leur système immunitaire ne leur permettant pas de produire efficacement des anticorps anti-polysaccharidiques. La réponse anti-polysaccharidique peut également être évaluée par le titrage des allohémagglutinines de groupe chez les patients n'étant pas de groupe sanguin AB ; mais cet examen est à réserver en seconde intention, afin de confirmer une absence de réponse anti-polysaccharidique chez un patient suspect.

### Autres examens de première intention selon le contexte clinique

D'autres examens plus spécifiques peuvent également être réalisés en première intention en cas de suspicion diagnostique forte dans des situations cliniques bien particulières. Il s'agit du dosage du complément en cas d'infections à germes encapsulés, du test d'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles en cas de suspicion de granulomatose chronique, ou encore du dosage des IgE totales en cas de suspicion de syndrome de Job Buckley (ou syndrome hyperIgE, HIES).

### Dosage du complément

Le dosage du complément comprend au minimum un dosage pondéral des fractions C3 et C4, ainsi qu'un

Tableau 2. Règles d'interprétation des dosages du complément.

CH50	C3	C4	AP50	interprétation
N	N	N	N	Pas de déficit
↘	N	N	↘	Déficit de la voie finale commune
N	N	N	↘	Déficit en properdine, facteur D ou B
↘	N	N ou ↘	N	Déficit protéine précoce de la voie classique (ou C4 si C4 ↘)
↘	↘	N	↘	Déficit en C3, facteur H ou I

D'après [4].

dosage de l'activité fonctionnelle (CH50). Il pourra être réalisé en première intention en cas d'infections récurrentes par des germes encapsulés (pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque et streptocoques). Tous les déficits en fraction du complément sont associés à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes à germes encapsulés. De plus, les déficits de la voie classique prédisposent à des maladies auto immunes de type lupus érythémateux systémique, tandis que les déficits de la voie alterne sont associés à des pathologies rénales telles que des glomérulonéphrites membrano-prolifératives ou des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques. Enfin, les déficits de la voie finale du complément prédisposent particulièrement aux infections invasives à méningocoque et gonocoque ; de ce fait, en cas d'infection invasive à ces germes, les explorations devront être d'emblée complétées par un dosage de l'activité de l'AP50, afin d'évaluer la voie alterne et la voie finale commune, et de rechercher un déficit en properdine, en particulier chez les garçons. L'interprétation de ces quatre analyses permet d'orienter facilement le diagnostic étiologique (tableau 2) [4].

### Test d'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles

En cas d'infections bactériennes récidivantes, en particulier à germes pyogènes avec abcédations (parfois viscérales), ou d'infections fongiques invasives, notamment aspergillaires, il conviendra d'évoquer une granulomatose septique chronique. Dans ce cas, une exploration de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles par cytométrie en flux permettra de poser le diagnostic. Le test au nitro-bleu de tétrazolium (NBT) ne devrait plus être pratiqué, car moins sensible et d'interprétation parfois difficile. Cette pathologie et les techniques diagnostiques ont été présentées par Augusto JF et al [12].

Tableau 3. Numération des lymphocytes en valeurs absolues ( $10^9/L$ ) en fonction de l'âge.

Numération	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	> 12 ans
<b>Lymphocytes</b>	3,4-7,6	3,9-9,0	3,4-9,0	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
<b>T (CD3+)</b>	2,5-5,5	2,5-5,6	1,9-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1,0-2,2
<b>T CD4 (CD3+CD4+)</b>	1,6-4,0	1,8-4,0	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
<b>T CD8 (CD3+CD8+)</b>	0,56-1,7	0,59-1,6	0,5-1,7	0,62-2,0	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
<b>B (CD3-CD19+)</b>	0,3-2,0	0,43-3,0	0,61-2,6	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
<b>NK (CD3-CD16/56+)</b>	0,17-1,1	0,17-0,83	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,1-0,48	0,07-0,48

D'après [6].

## Dosage des IgE totales

Enfin, un dosage des IgE totales peut également être réalisé en cas de suspicion d'HIES. Cliniquement, les patients atteints présentent une dysmorphie faciale (parfois discrète) avec des traits grossiers, un retard de la chute du cordon ombilical, un retard de chute des dents lactéales et des caries multiples, une hyperlaxité, des scolioses et des fractures, des anomalies de cicatrisation, des infections pulmonaires récidivantes pouvant se compliquer de pneumotocèles, des candidoses cutanéomuqueuses, et une atteinte cutanée très souvent présente avec une dermatose eczématoïde. Sur le plan biologique, on retrouve des IgE totales très augmentées (souvent  $> 1\ 000\ kU/l$ ), une hyperéosinophilie inconsistante, une diminution de la production d'anticorps spécifiques, ainsi qu'une lymphopénie B mémoire. Le score clinico-biologique de Job regroupe ces différentes manifestations, et oriente l'indication de diagnostic génétique lorsqu'il est supérieur à 30 [5].

## Examens de seconde intention

### Phénotypage lymphocytaire

En cas de lymphopénie, d'hypogammaglobulinémie ou de diminution des sérologies post-vaccinales malgré un délai au dernier rappel vaccinal de moins de 2 ans, il est recommandé d'effectuer un phénotypage lymphocytaire T, B et NK par cytométrie en flux, afin de déterminer le nombre de lymphocytes T CD4+, T CD8+, B CD19+ et NK CD16+CD56+ en valeurs absolues. Là encore, les résultats doivent être interprétés en fonction de l'âge de l'enfant, car il existe une lymphocytose physiologique chez l'enfant, prédominant notamment sur les lymphocytes B (tableau 3) [6].

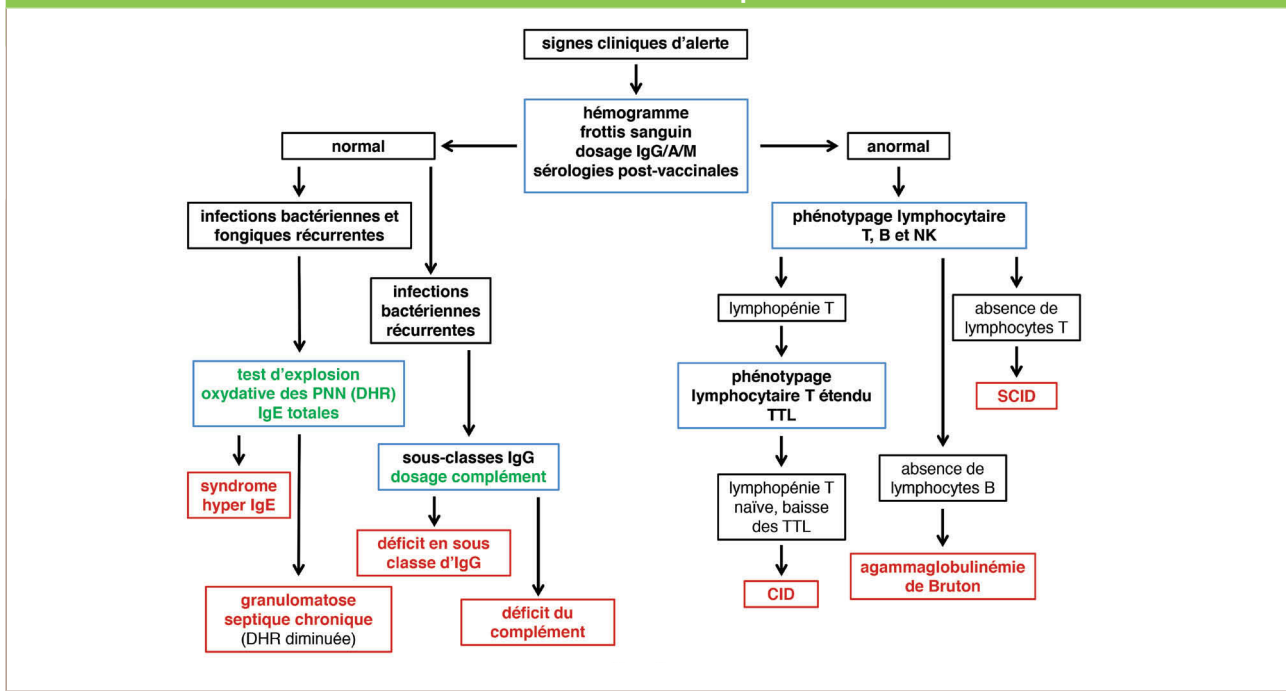
Ce phénotypage lymphocytaire est très informatif, puisqu'il peut permettre de diagnostiquer des déficits immunitaires sévères nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente. C'est le cas notamment des SCID,

qui sont caractérisés par une absence de lymphocytes T. Selon l'anomalie génétique causale, les lymphocytes B et/ou NK peuvent également être absents. Plusieurs gènes ont été identifiés dans les SCID, la plupart codant pour des protéines indispensables à la maturation des lymphocytes T et/ou B et/ou NK. Ces DIP sont de transmission autosomique récessive ou récessive liée à l'X selon le gène muté. Cliniquement, les enfants atteints présentent des infections récurrentes, en particulier à germes opportunistes comme *Pneumocystis jirovecii* ou le CMV par exemple, et ce dès les premières semaines de vie. Sur le plan biologique, ces enfants ont également très souvent une diminution des Ig sériques (parfois masquée par les IgG maternelles résiduelles qui rendent le dosage des IgG normal avant 6 mois). La radiographie pulmonaire peut également aider au diagnostic, mettant en évidence une absence d'ombre thymique, liée au défaut de colonisation du thymus par les lymphocytes T. Les SCID sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques, les enfants atteints décédant systématiquement avant l'âge d'un an en l'absence de prise en charge adaptée. Leur dépistage néonatal par mesure des *T cell receptor excision circles* (TRECs) en Q-PCR sur papier buvard (test de Guthrie), est déjà mis en place dans de nombreux pays et une étude prospective en France a prouvé son bénéfice en termes de survie des enfants atteints et de coût [7,8]. On peut observer la présence de lymphocytes T circulants chez les enfants atteints de SCID dans deux situations : la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) materno-fœtale, et le syndrome d'Omenn. Dans le cas d'une GVH materno-fœtale, les lymphocytes T circulants détectés sont les lymphocytes T maternels qui ont passé la barrière transplacentaire durant la grossesse, et persistent chez le nourrisson car celui-ci ne possède pas de lymphocytes T endogènes qui puissent les éliminer. Cliniquement, ces enfants peuvent présenter une atteinte cutanée comparable à celle observée dans les GVH post-allogreffe. Parfois, cette atteinte est discrète et peut être considérée, à tort, comme une dermatite atopique diffuse atypique ou une peau « réactive » discrètement érythrosique et granuleuse. Il existe également

plus rarement une atteinte hépatique à type de cholestase. Sur le plan biologique, les lymphocytes T circulants sont en grande majorité des lymphocytes T mémoires (ce qui est inhabituel chez un nouveau-né qui doit posséder plus de 80% de lymphocytes T naïfs). Des analyses génétiques plus poussées peuvent être réalisées sur ces lymphocytes T afin de prouver leur origine maternelle (par analyse des séquences VTNR ou bien par FISH dans le cas d'un nourrisson de sexe masculin) [9]. Dans le syndrome d'Omenn, les lymphocytes T détectés sont des lymphocytes T endogènes oligoclonaux auto réactifs qui prolifèrent (avec parfois un nombre de lymphocytes normal voire augmenté) malgré le déficit immunitaire sous-jacent. Les manifestations cliniques sont plus sévères que dans la GVH materno-fœtale et très précoces (souvent dès la naissance), avec une atteinte cutanée à type d'érythrodermie majeure avec desquamation et une alopecie. Il existe souvent une atteinte digestive avec une diarrhée chronique et une cassure staturo-pondérale. Biologiquement, on retrouve fréquemment une hyperéosinophilie, et l'analyse du répertoire V $\beta$  des lymphocytes T par cytométrie en flux met en évidence l'oligoclonalité [10]. Le syndrome d'Omenn peut s'observer chez les enfants atteints de SCID, mais également chez les enfants atteints d'autres déficits immunitaires, en particulier le syndrome de Di George complet avec agénésie thymique. En cas de lymphopénie T, il conviendra de réaliser un

phénotypage lymphocytaire T étendu par cytométrie en flux, afin d'évaluer les pourcentages des lymphocytes T naïfs (T CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> pour les T CD4<sup>+</sup> naïfs, T CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup> pour les T CD4<sup>+</sup> naïfs émigrants thymiques précoces et T CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> pour les T CD8<sup>+</sup> naïfs) et des lymphocytes T mémoires (T CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> pour les T CD4<sup>+</sup> mémoires, T CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> pour les T CD8<sup>+</sup> mémoires centraux et T CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> pour les T CD8<sup>+</sup> mémoires effecteurs). La fonctionnalité des lymphocytes T sera également évaluée grâce à des tests de prolifération lymphocytaire (TTL) en réponse à un mitogène non spécifique (de type phytohématagglutinine ou PHA) et à des antigènes spécifiques selon l'histoire clinique (anatoxine tétanique, tuberculine, CMV, candidine...). Comme pour les sérologies post-vaccinales, les TTL aux antigènes vaccinaux sont interprétables si elles sont réalisées moins de 2 ans après le dernier rappel vaccinal, sauf pour la tuberculine, la réponse spécifique d'antigène vis-à-vis du bacille de Calmette Guérin restant solide même à distance de la vaccination. Par ailleurs, elles sont également ininterprétables chez un patient traité par immunosuppresseurs, en particulier par des drogues qui inhibe l'activation lymphocytaire (ciclosporine, sirolimus...). Une diminution des TTL associée à un nombre normal ou diminué de lymphocytes T doit faire suspecter un déficit immunitaire combiné (CID) qui associe déficit cellulaire

**Figure 2. Arbre décisionnel des examens complémentaires devant une suspicion de déficits immunitaires primitifs.**



Les examens complémentaires pouvant être réalisés en première intention selon le contexte clinique sont notés en vert.  
**SCID** : déficit immunitaire combiné sévère. **TTL** : test de prolifération lymphocytaire. **DHR** : dihydrohodamine, **PNN** : polynucléaires neutrophiles.

© C. Miot

et humoral. De nombreux gènes ont été identifiés dans les CID, avec des conséquences physiopathologiques très diverses.

Enfin, en cas d'absence de lymphocytes B associée à une agammaglobulinémie chez un garçon, on évoquera une maladie de Bruton, liée à une mutation hémizygotique du gène *BTK*, de transmission récessive liée à l'X. En cas d'hypogammaglobulinémie associée à un nombre normal ou diminué de lymphocytes B, sans anomalie des lymphocytes T, on évoquera un diagnostic de DICV. Actuellement, peu de gènes ont été identifiés dans les DICV, et les formes familiales ne sont retrouvées que chez 20% des patients.

## Dosage des sous-classes d'IgG

Le dosage des sous-classes d'IgG est indiqué après l'âge de 18 mois, chez des enfants ou adultes présentant des infections ORL et respiratoires récurrentes dont les examens de première intention sont normaux ou dont le dosage des IgG est subnormale. Il permet de diagnostiquer un déficit isolé en IgG2 ou IgG3 qui prédispose à des infections récurrentes. Il peut également être utile chez les patients présentant une susceptibilité aux infections et un déficit en IgA avec des IgG et IgM normales, afin de rechercher un déficit associé en IgG2 et/ou IgG4 [11]. Le déficit isolé en IgA est en effet très fréquent dans la population générale, mais rarement symptomatique et donc considéré comme non pathologique. En revanche, l'association d'un déficit en IgA et d'un déficit en une ou plusieurs sous-classes d'IgG, doit faire évoquer un DICV, *a fortiori* s'il existe des manifestations cliniques compatibles. Les résultats de ce dosage devront à encore être interprétés en fonction de l'âge de l'enfant.

Sur le plan technique, le dosage des sous classes d'IgG par Elisa de compétition avec des anticorps monoclonaux doit être privilégié par rapport au dosage par néphélométrie avec des anticorps polyclonaux, ce dernier ayant une sensibilité et une spécificité bien moindre rendant ses résultats peu interprétables.

La hiérarchisation de l'ensemble de ces examens biologiques en fonction de l'anamnèse et des résultats du bilan initial est résumée sur la **figure 2**.

## Conclusion

Devant des signes cliniques et une anamnèse évocateurs d'un DIP, des examens biologiques simples sont très informatifs et permettent d'orienter le diagnostic étiologique. L'interprétation des résultats doit en être rigoureuse et tenir compte de l'âge du patient. Des résultats normaux associés à une forte suspicion clinique nécessitent des examens plus poussés qui sont du ressort du spécialiste. De nouvelles étiologies moléculaires de DIP sont décrites très régulièrement. Le diagnostic et l'orientation précoce des patients atteints de DIP auprès d'un spécialiste permettent d'améliorer la prise en charge et le pronostic de ces pathologies. ■■■

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Points à retenir

- ▶ Les DIP se manifestent par des infections récurrentes, mais aussi par des pathologies auto immunes ou cancéreuses.
- ▶ Les examens biologiques de première intention sont l'hémogramme avec frottis sanguin, le dosage pondéral des immunoglobulines et les sérologies post-vaccinales.
- ▶ Le phénotypage lymphocytaire T, B et NK pourra être réalisé en seconde intention.
- ▶ La plupart des examens biologiques nécessaires au diagnostic de DIP doivent être analysés rigoureusement en fonction de l'âge du patient et du spectre infectieux.

## Références

- [1] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, 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(8):696-726.
- [2] Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):727-38.
- [3] Duchamp M, Picard C. Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire. *Feuilles de Biologie*.
- [4] Rosain J, Ngo S, Bordereau P, et al. [Complement deficiencies and human diseases]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72(3):271-80.
- [5] Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, et al. The hyperimmunoglobulin E syndrome--clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76.
- [6] Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):973-80.

- [7] Audrain M, Thomas C, Mirallie S, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Clin Immunol*. 2014;150(2):137-9.
- [8] Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1589-93.
- [9] Muller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 2001;98(6):1847-51.
- [10] Kato M, Kimura H, Seki M, et al. Omenn syndrome--review of several phenotypes of Omenn syndrome and RAG1/RAG2 mutations in Japan. *Allergol Int*. 2006;55(2):115-9.
- [11] Parker AR, Skold M, Ramsden DB, et al. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological Investigation for Suspected Primary Antibody Deficiencies. *Lab Med*. 2017;48(4):314-25.
- [12] Augusto JF, Garnier AS, Poli C, et al. Anticorps anti-pentraxine au cours des maladies auto-immunes. *Rev Franc Lab* 2018;499:30-38