

# Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ?

La survenue d'infections sévères ou récurrentes doit faire rechercher un déficit immunitaire. Des examens simples permettent d'orienter le diagnostic étiologique.

Capucine Picard \*

Les déficits immunitaires héréditaires sont des maladies rares dont la fréquence est estimée à 1/5 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 130 déficits immunitaires décrits ; pour beaucoup d'entre eux une base moléculaire a été identifiée.<sup>1</sup> La majorité des déficits immunitaires héréditaires sont symptomatiques au cours de l'enfance, à l'exception du déficit immunitaire commun variable qui se révèle généralement plus tard, entre 20 et 30 ans.<sup>2</sup> Les déficits immunitaires héréditaires classiques sont responsables d'une prédisposition infectieuse large et multiple. Depuis une dizaine d'années un nouveau groupe de déficits immunitaires a été identifié au niveau génétique ; ces déficits immunitaires sont caractérisés par la survenue d'infections qui étaient considérées comme idiopathiques. En effet, plusieurs défauts gé-

tiques responsables d'une prédisposition infectieuse spécifique à un type de pathogène chez des individus n'ayant pas d'autre susceptibilité ont été identifiés.<sup>3,4</sup> Comment identifier ces déficits immunitaires sans multiplier les investigations ? Le but de cet article est de guider le clinicien dans la démarche diagnostique d'un patient suspecté de déficit immunitaire héréditaire.

## EXAMENS ORIENTANT LE DIAGNOSTIC DU DÉFICIT IMMUNITAIRE HÉRÉDITAIRE

Un déficit immunitaire héréditaire doit être recherché devant un ou des signes cliniques d'alerte (*v.* encadré, page suivante).<sup>2</sup> Le bilan à réaliser en première intention fait appel à des examens simples et de routine qui vont permettre

### Numération des lymphocytes en valeur absolue (cellules/ $\mu\text{L} \times 10^3$ )

NUMÉRATION	0-1 AN	1-2 ANS	2-6 ANS	6-12 ANS	12 ANS-ADULTE
Lymphocytes	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
LT CD3	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1-2,2
LT CD4	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
LT CD8	0,5-1,7	0,62-2	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
LB CD19	0,3-3	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
LNK CD16/56	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

Tableau 1 L : lymphocytes. D'après la réf. 6.

\*Centre d'étude des déficits immunitaires, hôpital Necker-Enfants-malades ; Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, Inserm U550, faculté Necker ; université Paris-René-Descartes, faculté de médecine Necker-Enfants-malades, 75015 Paris. Courriel : picardc@necker.fr

## POUR LA PRATIQUE

### SIGNES D'ALERTE QUI DOIVENT FAIRE ÉVOQUER ET RECHERCHER UN DÉFICIT IMMUNITAIRE HÉRÉDITAIRE

- Des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses :
  - plus de 8 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les moins de 4 ans ;
  - plus de 4 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les plus de 4 ans ;
  - plus de 2 pneumonies par an ou plus de 2 sinusites par an.
- Des infections sévères avec des germes de type pneumocoque, *Hæmophilus*, *Neisseria* : un seul épisode de méningite ou sepsis se doit d'être exploré.
- Des infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire, etc.).
- Des infections récurrentes avec le même type de pathogène.
- Des infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (p. ex. infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muquet ou candidose cutanée récidivante).
- Une cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante.
- Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires.

d'orienter le diagnostic vers un type de déficit immunitaire héréditaire. Les premiers examens à réaliser sont un hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) [normes spécifiques en fonction de l'âge, tableaux 1 et 2] et des sérologies postvaccinales et/ou postinfectieuses.<sup>5</sup>

### Hémogramme

L'hémogramme permet d'apprécier la formule leucocytaire qui est à interpréter en valeur absolue. La lymphocytose, chez le jeune enfant, doit être interprétée en fonction de l'âge du fait de l'hyperlymphocytose physiologique (tableau 1).<sup>6</sup> Une lymphopénie oriente vers un déficit de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T). Une neutropénie isolée peut être responsable des manifestations infectieuses lorsqu'elle est générale-

ment inférieure à 500/mm<sup>3</sup>. Une numération normale des polynucléaires neutrophiles sur un examen n'élimine pas une neutropénie cyclique, celle-ci doit être recherchée par des hémogrammes successifs hebdomadaires. Cinq gènes ont été identifiés dans le cadre des neutropénies congénitales, certaines avec une transmission autosomique dominante et d'autres avec une transmission autosomique récessive.<sup>1</sup> La numération apporte également d'autres informations : une anémie, une thrombopénie et/ou une neutropénie dans le contexte d'un déficit de l'immunité cellulaire peuvent représenter des stigmates d'auto-immunité, complication fréquente de ce type de déficit. Le frottis sanguin permet de rechercher des corps de Jolly évoquant une asplénie ou une hyposplénie.

### Dosage pondéral des immunoglobulines sériques

Le dosage pondéral des IgG, des IgA et des IgM apporte des éléments au diagnostic des déficits immunitaires humoraux (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés (touchant à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 4 mois, car à cet âge l'essentiel des IgG sont d'origine maternelle. Les taux doivent être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants (tableau 2).<sup>5</sup> Un dosage des sous-classes des IgG (1, 2, 3 et 4) n'est proposé qu'aux patients de plus de 18 mois. Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité.

### Sérologies postvaccinales et postinfectieuses

L'étude des sérologies postvaccinales (p. ex. antitétanique, anti-diphthérie, anti-polio, anti-*Hæmophilus* et anti-pneumocoque) et des sérologies après une infection patente permet d'apprécier la capacité de production d'anticorps spécifiques qui peuvent être de deux types, soit de type antiprotidique, soit de type antipolysaccharidique.

Les anticorps de type antiprotidique font appel à une coopération entre les lymphocytes T et B. Ils sont produits après une infection ou après une vaccination (p. ex. vaccin antitétanique, vaccins conjugués anti-*Hæmophilus* et anti-pneumocoque).

### Dosage des immunoglobulines (mg/mL) en fonction de l'âge

IG	NOUVEAU-NÉ	1 MOIS	3 MOIS	6 MOIS	1 AN	3 ANS	5 À 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

Tableau 2 Ig : immunoglobuline (dosage par néphélométrie).

Les anticorps de type antipolysaccharidique font appel à une réponse lymphocytaire B seule, ils sont produits après une infection par un germe encapsulé (p. ex. pneumocoque) ou bien après une vaccination par les vaccins non conjugués anti-pneumocoque ou anti-méningocoque. Les allo-hémagglutinines sont des anticorps naturels dirigés contre les antigènes des groupes sanguins A ou B. Ce sont également des anticorps anti-polysaccharidiques et ils ne sont pas évaluables chez les sujets de groupe sanguin AB. Il est également important de savoir que l'enfant de moins de 2 ans a de manière physiologique un défaut de production de ces anticorps antipolysaccharidiques, la production de ces anticorps n'est donc évaluable qu'après cet âge.

L'ensemble des sérologies doit être également interprété avec prudence pendant les 6 premiers mois de vie, période pendant laquelle il peut exister des sérologies faussement positives dues à la persistance d'immunoglobulines maternelles.

## EXAMENS BIOLOGIQUES DE DEUXIÈME INTENTION

Dans la grande majorité des cas, l'ensemble des éléments apportés par ces examens simples (hémogramme, dosage pondéral des IgG, A, M et sérologies) conjointement à ceux apportés par l'anamnèse et l'examen clinique permettent de cibler les examens demandés en deuxième intention selon le type de déficit immunitaire suspecté.

### Phénotypage des lymphocytes du sang périphérique

Cet examen quantitatif utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent des molécules membranaires spécifiques des populations lymphocytaires. Ces anticorps monoclonaux sont détectés par une technique d'immuno-fluorescence à l'aide d'un cytomètre de flux.

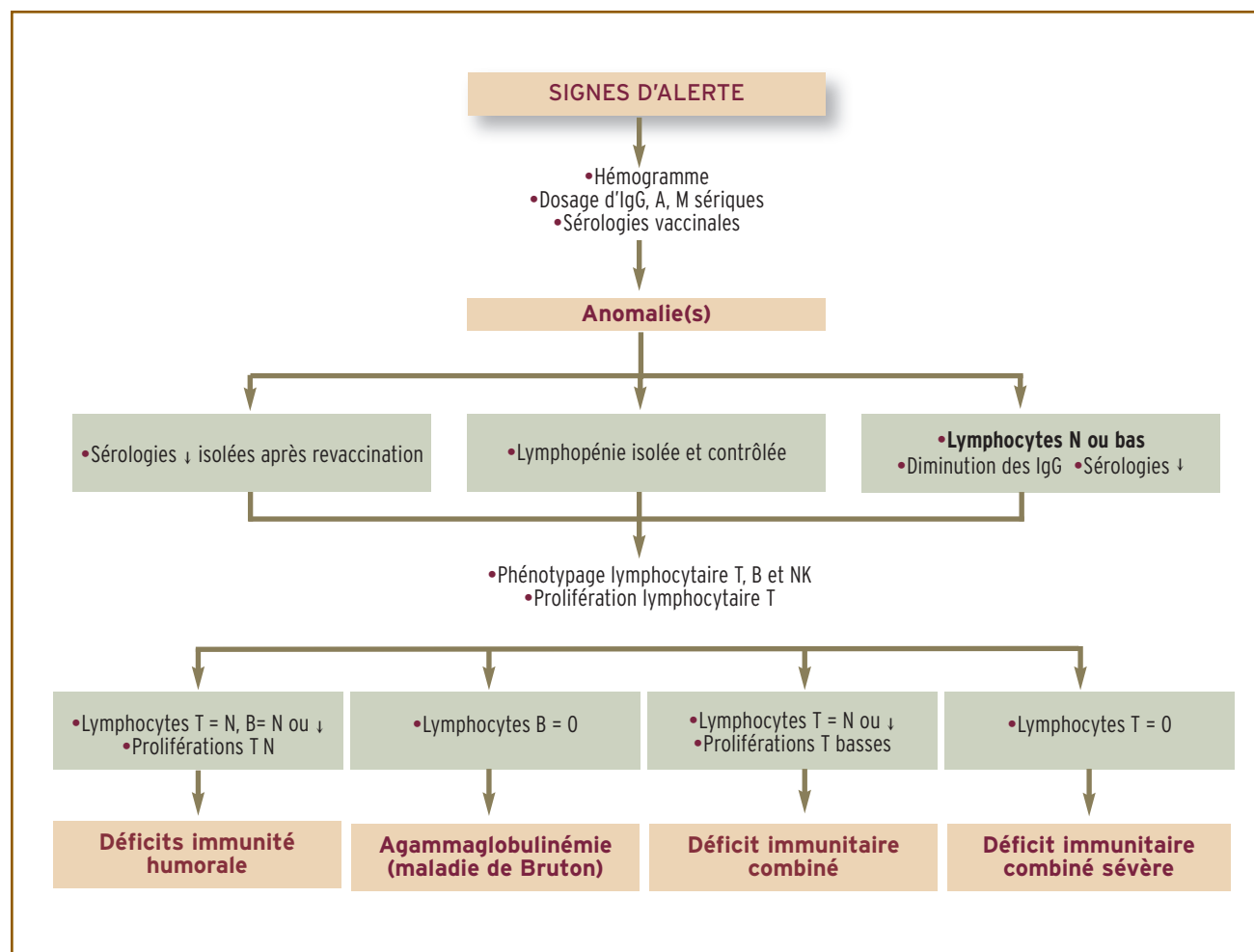


Figure 1 Explorations en cas d'anomalie des examens de première intention. NK : natural killer ; N : normal.

La molécule CD3 est spécifique des lymphocytes T qui se répartissent en deux sous-populations : CD4 + (lymphocytes T auxiliaires) et CD8 + (lymphocytes T cytotoxiques). Les molécules CD19 et CD20 sont spécifiques des lymphocytes B. Les cellules *natural killer* (NK), quant à elles, expriment les molécules CD56 et CD16. La numération des lymphocytes T, des sous-populations lymphocytaires T, des lymphocytes B et NK doit être interprétée en valeur absolue et selon l'âge du patient.<sup>6</sup> Ces quelques marqueurs sont les plus fréquemment utilisés, mais de nombreux autres anticorps monoclonaux peuvent être utilisés lorsqu'un phénotype des populations lymphocytaires plus poussé est nécessaire pour confirmer le déficit immunitaire héréditaire suspecté.

### Étude fonctionnelle des lymphocytes T

La fonction des lymphocytes T peut être évaluée in vitro par le test de transformation lymphoblastique qui mesure la capacité proliférative des lymphocytes T vis-à-vis de mitogènes ou d'antigènes. Les mitogènes sont capables de stimuler les lymphocytes T de manière non spécifique, c'est-à-dire sans immunisation préalable. Le mitogène le plus couramment utilisé est la phytohémagglutinine (PHA). Les tests de transformation lymphoblastique en réponse aux antigènes nécessitent une sensibilisation antérieure du patient, soit par vaccination (p. ex. anatoxine tétanique, tuberculine, poliovirus), soit par infection (p. ex. *Candida albicans*, *Herpesvirus*). Les tests de transformation lymphoblastique vis-à-vis des antigènes vaccinaux ne sont interprétables cependant que durant l'année qui suit la vaccination. Un test négatif au-delà de ce délai nécessite une confirmation après un rappel vaccinal.<sup>5</sup>

### Étude fonctionnelle des polynucléaires

Les fonctions des polynucléaires dépendent du mouvement, de l'adhésion, de l'endocytose et de la destruction des particules ingérées. Le mouvement et l'adhésion sont explorés par l'étude du chimiotactisme spontané et en présence de substances chimio-attractantes. Les fonctions phagocytaires qui étudient l'explosion oxydative (mécanisme mis en jeu pour détruire le pathogène endocyté) font appel à la capacité de réduction de ces cellules, grâce à la génération d'ions superoxyde  $O_2^-$  après activation. Le test de réduction au nitrobleu de tétrazolium (NBT) permet de détecter cette réduction en microscopie optique dans les cellules phagocytaires. Cette capacité de réduction des cellules phagocytaires peut également être évaluée par cytométrie de flux avec le 2'-7'-dichlorofluorescein diacétate (DCF). Et, enfin, le test de chimioluminescence qui mesure l'émission d'énergie lumineuse émise par l'explosion oxydative des phago-cytes, grâce à un compteur à scintillation, peut également être utilisé.<sup>7</sup>

### Examens utiles dans le diagnostic des déficits en complément

La voie classique du complément est explorée par le dosage du CH50. Un défaut d'un des composés du C1 au C9 entraîne une baisse du CH50, et le diagnostic est alors confirmé par le dosage spécifique des divers composants.<sup>8</sup> La voie alterne du complément est étudiée par le dosage de l'AP50; en cas d'anomalie, l'exploration est complétée par le dosage des différents composés (D, H, I et properdine). Des défauts génétiques de tous les composés ont été décrits. Parmi les déficits du complément, les déficits en C3, C4, C5, C6, C7, C8 et en properdine sont plus particulièrement responsables d'infections à répétition. Les déficits en protéines H et I, entraînant un déficit en C3 par consommation, peuvent être responsables d'infections récurrentes.

### QUAND ET COMMENT PRATIQUER CES EXPLORATIONS ?

Devant un ou des signes d'alerte et après réalisation des examens de première intention.

#### En cas d'anomalie des examens de première intention (fig. 1)

- Si les examens de première intention mettent en évidence un défaut isolé de production d'anticorps post-vaccinaux, il faut revacciner le patient et contrôler à nouveau le taux d'anticorps 3 à 6 semaines après. Si le taux d'anticorps reste bas, il faut compléter le bilan par un phénotypage lymphocytaire et des tests de transformation lymphoblastique.
- En présence d'une lymphopénie isolée (à interpréter en fonction de l'âge du patient), il faut contrôler l'héogramme quelques jours plus tard pour vérifier sa normalisation. En cas de persistance de la lymphopénie, il faut compléter le bilan par un phénotypage lymphocytaire et des tests de transformation lymphoblastique.
- En présence d'un déficit en IgA isolé, qui est rarement symptomatique, mais fréquent (1 cas sur 600 dans la population générale), il faut éliminer un déficit de l'immunité cellulaire (par un phénotypage lymphocytaire et des tests de transformation lymphoblastique) ou un déficit en sous-classes IgG2 et IgG4 associées qui pourraient être responsables des signes cliniques.
- En cas d'hypogammaglobulinémie et de sérologies postvaccinales et/ou postinfectieuses basses ou nulles, le bilan est complété par un phénotypage lymphocytaire et des tests de transformation lymphoblastique :
  - ✓ si le phénotypage lymphocytaire et les tests de transformation lymphoblastique sont normaux, des explorations de la population lymphocytaire B sont réalisées (un phénotypage lymphocytaire B plus détaillé et des études fonctionnelles B) pour mieux caractériser ce déficit de l'immunité humorale;

✓ si le taux d'IgM sérique est normal ou élevé, contrastant avec des taux d'IgG et d'IgA effondrés, le diagnostic de syndrome hyper-IgM est évoqué; il existe, dans ce cas, une anomalie de commutation isotypique, et des explorations supplémentaires pour caractériser le syndrome hyper-IgM sur le plan fonctionnel et génétique sont à réaliser;

✓ si le phénotypage lymphocytaire B est anormal, par exemple si les lymphocytes B sont absents de façon isolée, le diagnostic évoqué est l'agammaglobulinémie; cette maladie est généralement liée à l'X (maladie de Bruton, touchant les garçons); il existe également de rares formes autosomiques récessives;

✓ si le phénotypage lymphocytaire T et les tests de transformation lymphoblastique sont anormaux, le diagnostic de déficit immunitaire combiné est évoqué (*v. infra*).

#### En cas de lymphopénie associée à une hypogammaglobulinémie et à des sérologies anormales

Le bilan est complété par un phénotypage lymphocytaire et des tests de transformation lymphoblastique à la recherche:

– d'un déficit immunitaire combiné sévère, c'est-à-dire l'absence de lymphocytes T (ou la présence d'une lymphopénie T profonde) associé à un défaut de l'immunité humorale. Les patients ayant ce type de déficit ont des infections récurrentes à tout type de pathogènes, en particulier des infections opportunistes, dès les premières semaines de vie;

– d'un déficit immunitaire combiné, lorsque la lymphopénie T est moins profonde avec des tests de transformation lymphoblastique anormaux, c'est-à-dire un défaut de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T) associé à un défaut de l'immunité humorale (immunité dépendante des lymphocytes B); ce déficit se révèle plus tard, dans la vie, que le déficit immunitaire combiné sévère et, dans certains cas, le défaut de production d'anticorps peut être moins profond.

Il existe plus de 12 maladies génétiques identifiées responsables de déficit immunitaire combiné sévère et 20 maladies génétiques responsables de déficit immunitaire combiné; elles sont recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des explorations immunologiques.

#### En cas de normalité des examens de première ligne (fig. 2)

– Si le patient a des infections bactériennes sévères causées par des germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*), il faut rechercher des corps de Jolly témoignant d'une asplénie ou d'une hyposplénie. Il faut également réaliser une exploration des voies classique et alterne du complément par les dosages du CH50 et de l'AP50 à la recherche d'un défaut d'une des sous-unités du complément. Un défaut d'une des sous-unités du complexe d'attaque membra-

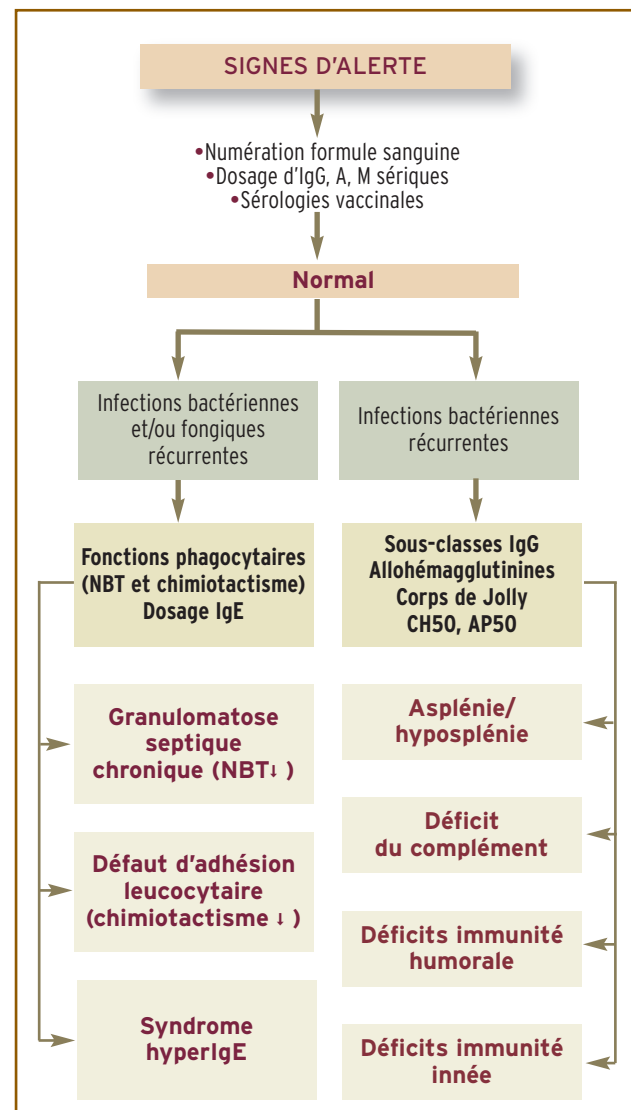


Figure 2 Explorations en cas de normalité des examens de première intention. NBT : test de réduction au nitrobleu de tétrazolium ; Ig : immunoglobuline.

naire du complément (C5, C6, C7, C8 ou C9) ou de la properdine entraîne des infections à *Neisseria*. Les défauts en C3, C4, facteurs H et I entraînent des infections bactériennes récurrentes.

– Si le patient a des infections sévères bactériennes et/ou fongiques (p. ex. abcès cutanés et/ou viscéraux, pneumopathie et autre infection aspergillaire), il faut réaliser une étude fonctionnelle des phagocytes avec étude du mouvement des granuleux (chimiotactisme des polynucléaires) pour rechercher un défaut des molécules d'adhésion leucocytaire ainsi qu'une étude de l'explosion oxydative (test NBT et test de chimioluminescence) pour rechercher une granulomatose septique chronique. Un dosage des IgE doit également rechercher des arguments biologiques en faveur d'un syndrome hyper-IgE (ou syndrome de Job).

## DÉFICITS IMMUNITAIRES COMMENT EXPLORER UN DÉFICIT IMMUNITAIRE ?

– En cas de normalité de l'ensemble des explorations immunologiques chez un patient présentant des infections sévères et/ou récurrentes à un type de pathogène, un déficit de l'immunité innée devra être recherchée.<sup>3,4,9</sup>

### CONCLUSION

En cas de normalité de l'ensemble de ces explorations immunitaires, il ne faut cependant pas éliminer le diagnostic de déficit immunitaire, car c'est avant tout un diagnostic clinique, et les explorations connues actuellement n'explorent qu'une partie du système immunitaire. De plus, l'observation clinique attentive permet le diagnostic de nouveaux déficits immunitaires et le développement de nouvelles explorations immunologiques. Cette stratégie a permis d'identifier plusieurs syndromes de susceptibilité

infectieuse à un type de pathogènes (syndrome de susceptibilité aux mycobactéries, syndrome de susceptibilité aux bactéries pyogènes ou susceptibilité à *Herpes virus simplex*).<sup>3,4,9</sup> En cas de suspicion de déficit immunitaire, il ne faut pas hésiter à demander un avis auprès d'un immunologiste pour orienter au mieux l'exploration du patient. Après avoir fait le diagnostic de déficit immunitaire, il faut évaluer son retentissement, notamment rechercher des stigmates d'auto-immunité et être vigilant sur la survenue d'une maladie maligne, en particulier lymphomateuse. Ces complications sont fréquentes chez les patients atteints de déficit de l'immunité cellulaire et/ou humorale et grèvent souvent le pronostic de ces maladies. ■

*L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.*

### SUMMARY How to investigate a hereditary immunodeficiency?

Efficient early identification of primary immunodeficiency is important for the patient prognosis and treatment. The first investigations need to be performed in case of severe, recurrent and/or unusual infections. Simple investigations like blood cell count, serum immunoglobulins level and post-vaccination or post-infection serologies allow to direct the diagnosis. The medical history, the clinical examination and these laboratory investigations permit to realize more specific investigations according to the type of primary immunodeficiency suspected.

*Rev Prat 2007 ; 57 : 1671-6*

### RÉSUMÉ Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ?

L'identification d'un déficit immunitaire héréditaire est importante pour le pronostic et la prise en charge des patients. Les examens de première intention sont à réaliser en cas d'infections sévères, récurrentes et/ou inhabituelles. Ces examens sont simples et de routine, ce sont l'hémogramme, le dosage pondéral des immunoglobulines, les sérologies postvaccinales et post-infectieuses. Ils permettent d'orienter le diagnostic. L'analyse conjointe des antécédents infectieux, de l'examen clinique et des résultats des examens de première intention permet de guider la prescription des examens de deuxième intention qui dépendent du type de déficit immunitaire héréditaire suspecté.

### RÉFÉRENCES

1. **Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al.** International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
2. **de Vries E.** Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.
3. **Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, et al.** Inborn errors of IL-12/23 and IFN-gamma-mediated immunity : molecular, cellular, and clinical features. *Sem. Immunol*, 2006;18:347-61.
4. **Picard C, Filipe-Santos O, Chappier A, von Bernuth H, Vogt G, Casanova JL.** Prédisposition génétique et infections de l'enfant. *Arch Pediatr* 2006;13:1342-6.
5. **Le Deist F.** Comment explorer un déficit immunitaire? *Arch Pediatr* 2003;10:510s-512s.
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;112:973-80.
7. **Emmendorffer A, Nakamura M, Rothe G, Spiekermann K, Lohmann-Matthes ML, Roesler J.** Valuation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. *Cytometry* 1994;18:147-55.
8. **Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V.** Déficiences en protéines du complément en pathologie humaine. *Presse Med* 2006; 35:861-70.
9. **Jouanguy E, Zhang SY, Chappier A et al.** Human primary immunodeficiencies of type 1 interferons. *Biochimie* 2007; 89:878-83.