

Les Déficiets Immunitaires : Diagnostic Biologique

A-S Deleplancque, G Lefevre, S Dubucquoi
Institut d'Immunologie

Face à des infections à répétition notamment chez l'enfant, se pose la question d'un déficit immunitaire.

Il existe plus de 200 déficiets immunitaires primitifs (DIP) différents. Ce sont des maladies liées à des anomalies génétiques généralement sous-diagnostiquées, dues le plus souvent à des déficiets enzymatiques responsables d'arrêt de maturation de la lignée lymphoïde et/ou myéloïde. Les déficiets les plus sévères se manifestent dès la naissance, certains mettent en jeu le pronostic vital. Les autres peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte.

Par ailleurs, comme la régulation du système immunitaire est impliquée dans la tolérance aux antigènes du soi, aux antigènes de l'environnement (allergènes), de la surveillance de la transformation maligne des cellules, les DIP peuvent s'associer ou se révéler par des affections auto-immunes, de l'allergie et des cancers (10 à 200 fois plus fréquents que dans la population générale) .

On distingue :

- les Déficiets primitifs de l'Immunité Humorale qui représentent 70 % des DIP,
- les Déficiets primitifs de l'Immunité Cellulaire qui en représentent 15 %, avec le plus souvent une composante humorale : Déficiets immunitaires combinés.
- les Déficiets primitifs de l'Immunité Non Spécifique ou Immunité Innée (cellules phagocytaires : PN, macrophages, et complément)
- les déficiets immunitaires secondaires : associés à d'autres affections (VIH, hémopathies malignes, thymome) ou aux traitements immunosuppresseurs.

Face à des infections sévères et/ou récurrentes, les examens biologiques de première intention de diagnostic, simples et faciles à mettre en œuvre apportent des éléments utiles à la prise en charge: il s'agit de la NFS, du dosage pondéral des Immunoglobulines, des sérologies vaccinales et post-infectieuses.

En fonction des résultats biologiques et de la symptomatologie clinique, ces premiers examens permettent l'orientation vers des analyses de seconde intention selon le type de déficit immunitaire suspecté.

La nature des infections oriente vers un des principaux déficiets immunitaires par leurs sièges et l'agent infectieux en cause. Ainsi, les déficiets de l'immunité humorale se manifestent généralement après le sixième mois de vie (disparition des anticorps maternels), essentiellement par des pneumonies, des otites et des sinusites récurrentes dues à des bactéries pyogènes, souvent encapsulées, à parasitisme extracellulaire : pneumocoques, *Hæmophilus*, streptocoques, *Pseudomonas*, staphylocoques, méningocoques.

Dans le cadre des déficiets de l'immunité cellulaire, le début est précoce, généralement avant le sixième mois de vie avec des infections à germes intracellulaires (virus, mycobactéries, salmonelles, *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasme) entraînant surtout des pneumopathies interstitielles, des septicémies et des candidoses orales rebelles. Il existe fréquemment des manifestations allergiques et auto-immunes. Les DIC entraînent rapidement une hypotrophie.

Le déficit de l'immunité non spécifique est évoqué par la survenue, dès la période néonatale, d'abcès cutanés et des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, foie, rate) surtout à staphylocoque et à *Aspergillus*. L'atteinte gingivale et stomatologique est fréquente et sévère dans les neutropénies

Les investigations dépendent de l'**histoire clinique**, le but étant de :

- **définir le déficit immunitaire** s'il existe
- **établir le risque** du malade vis-à-vis d'**infections opportunistes**, pour les éviter, les prévenir ou les traiter précocement

Investigations de base :

1-Hémogramme à la recherche de :

- Lymphopénie
- Neutropénie
- Corps de Jolly (asplénie ou hyposplénie)

2-Dosage pondéral des Ig sériques :

- Difficilement interprétable avant 4 mois
- Le déficit en IgA est le plus fréquent (1 individu sur 600, infections surtout ORL), parfois associé à un déficit en sous-classes, IgG2 +/- IgG4)
- Hypogammaglobulinémie portant sur un ou plusieurs isotypes (déficit immunitaire commun variable)
- Agammaglobulinémie (maladie de Bruton)
- Syndrome d'hyper IgM lié à l'X
- Déficiences en sous-classes d'IgG

3-Sérologies vaccinales :

- Apprécier la production d'Ac anti-protidiques et anti-polysaccharidiques (physiologiquement absents chez l'enfant de moins de 2 ans)
- Allohémagglutinines (sauf chez sujets de groupe AB)
- Taux d'Ac anti-pathogènes communs (*S. pneumoniae*) et anti-vaccinaux (tétanos, diphtérie, *H. influenzae* type b)
- Si taux bas : immuniser avec vaccins tués ou anatoxine/toxoïde (tétanos, Pneumo23, Prevenar13, Hib) et vérifier les Ac 3 à 6 semaines + tard

Examens de seconde intention :

4-Marqueurs lymphocytaires de surface :

- Phénotypage lymphocytaire :
CD3, CD4, CD8 (LcT) ; CD19 (LcB), CD16, 56 (NK), IgM, IgD (LcB naifs), CD27(LcB mémoires), CD40-L (LcB)

5-Étude fonctionnelle des lymphocytes :

- Test de transformation lymphoblastique (TTL)

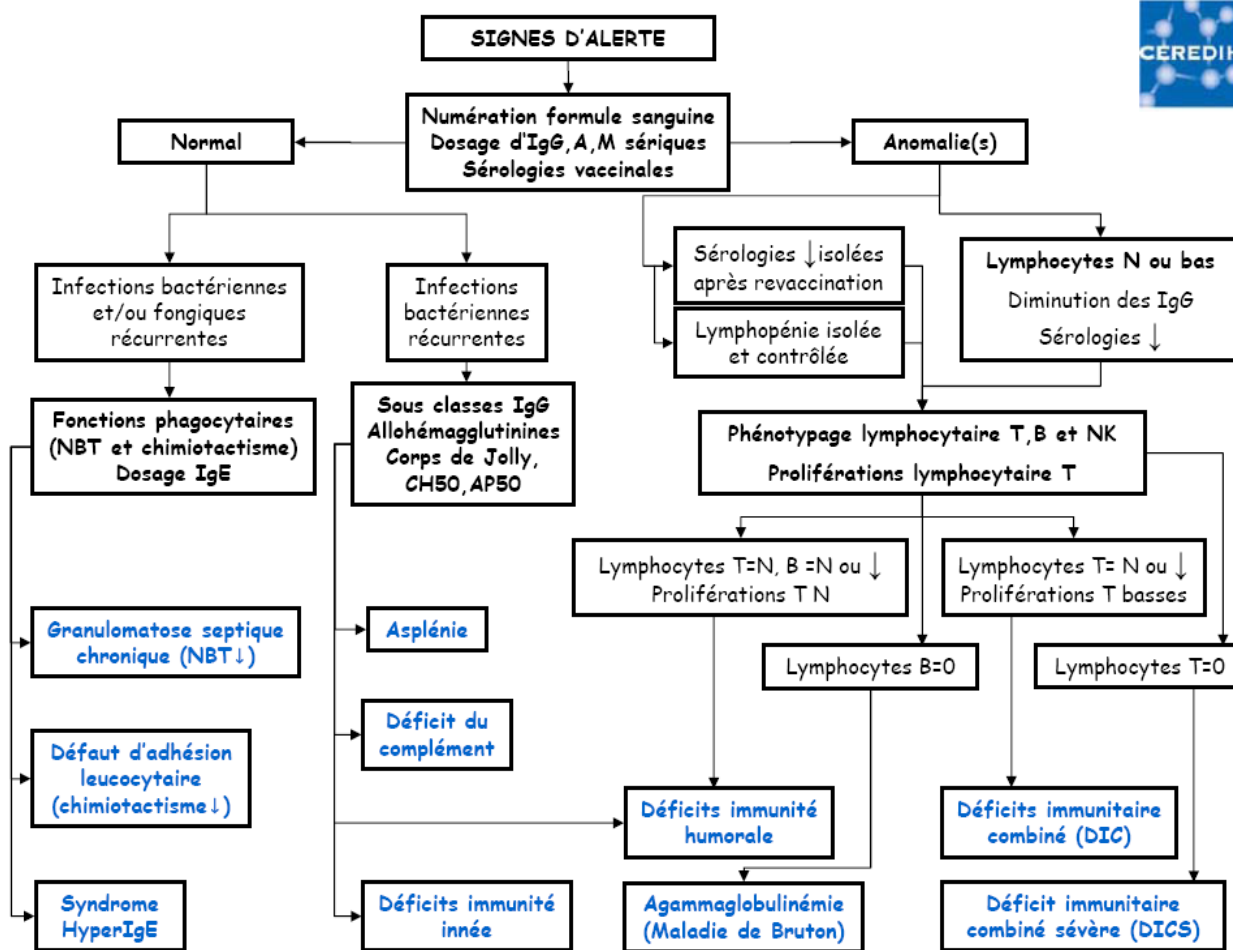
6-Exploration du complément :

- CH50, C3, C4: déficit de la voie classique, déficit des fractions C1 à C9
- AP50, dosage des composés D, H, I et properdine

7-Étude fonctionnelle des PN et dosage des IgE :

- Test au nitrobleu de tétrazolium, :
 - granulomatose septique chronique
- IgE totales :
 - syndrome d'hyper IgE

Le **CEREDIH** (CEntre de RÉférence des DéficiTs Immunitaires HéRéditaires) a établi un algorithme décisionnel de diagnostic :



Points forts à retenir :

Les déficits immunitaires primitifs peuvent se révéler à l'âge adulte (début de l'expression ou retard diagnostique).

Les déficits immunitaires primitifs et secondaires peuvent se compliquer de manifestations non infectieuses (auto-immunité, granulomes tissulaires, tumeurs malignes) qui peuvent précéder les complications infectieuses et doivent faire évoquer un déficit immunitaire en fonction du contexte clinique.

Les déficits immunitaires secondaires doivent être recherchés systématiquement, notamment chez l'adulte, avant de conclure à un déficit immunitaire primitif (notamment recherche de leucémie lymphoïde chronique et de gammopathie monoclonale devant toute hypogammaglobulinémie).