

# Quand rechercher un déficit immunitaire héréditaire chez l'enfant ?



## → C. PICARD

Centre d'Etude des Déficiences Immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, INSERM U980, Faculté Necker, 3-Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker, Paris Sorbonne Cité, PARIS.

Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires (DIH) décrits, et pour plus de 180 d'entre eux le défaut génétique a été identifié [1]. La fréquence des DIH est estimée à 1/5 000 dans la population générale. La majorité des DIH sont symptomatiques dès les premières années de vie, mais certains, tel le déficit immunitaire commun variable (DICV), se révèlent généralement plus tardivement dans la vie, entre 20 et 30 ans [2].

**Les signes d'alertes** qui doivent faire évoquer et rechercher un DIH sont les suivants :

- antécédents familiaux de déficit immunitaire ou des mêmes signes cliniques ;
- infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses (> 8 otites/an

chez les moins de 4 ans, > 4 otites/an chez les plus de 4 ans, et > 2 pneumopathies ou sinusites/an),

- infection sévère (méningite, sepsis) avec des germes encapsulés (ex. *S. pneumoniae*),
- infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire etc.),
- infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (ex. : infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, candidose cutanée récidivante),
- cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou diarrhée persistante,
- autres : eczéma, auto-immunité (ex. : cytopénie auto-immune), inflammation chronique ou lympho-prolifération (adénopathies et hépato-splénomégalie).

## Examens de première intention orientant le diagnostic du DIH

Le bilan à réaliser en première intention fait appel à des examens simples et de routine, qui vont permettre d'orienter le diagnostic vers un type de DIH [3]. Les premiers examens à réaliser sont : un hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et des sérologies post-vaccinales et/ou postinfectieuses (**fig. 1 et 2**).

>>> **L'hémogramme** permet d'apprécier la formule leucocytaire qui sera à interpréter en valeur absolue et en fonction de l'âge. Une lymphopénie orientera vers un déficit de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T). Une neutropénie isolée peut être responsable de manifestations infectieuses lorsqu'elle est généralement inférieure à 500/mm<sup>3</sup>. Le frottis sanguin

permet de rechercher des corps de Jolly qui permettront d'évoquer une asplénie.

>>> **Le dosage pondéral des IgG, A et M** sera réalisé en première intention. Il existe des normes spécifiques en fonction de l'âge du fait des grandes variations des Ig en fonction de l'âge. Cet examen apporte des éléments aux diagnostics des déficits immunitaires humoraux (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés (touchant à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B) [4]. Il est à noter que ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 4 mois, car à cet âge l'essentiel des IgG sont d'origine maternelle, par la suite les taux devront être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants. Le dosage des sous-classes des IgG (1, 2, 3 et 4) n'est jamais à faire en première intention, et sera réservé aux enfants de plus de 2 ans avec un taux normal d'IgG. Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité.

>>> **L'étude des sérologies post-vaccinales et des sérologies après une infection** permet d'apprécier la capacité de production d'anticorps spécifiques. 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'anticorps d'origine maternelle.

## Examens biologiques de deuxième intention

Dans la grande majorité des cas, l'ensemble des éléments apportés par

## MISES AU POINT INTERACTIVES

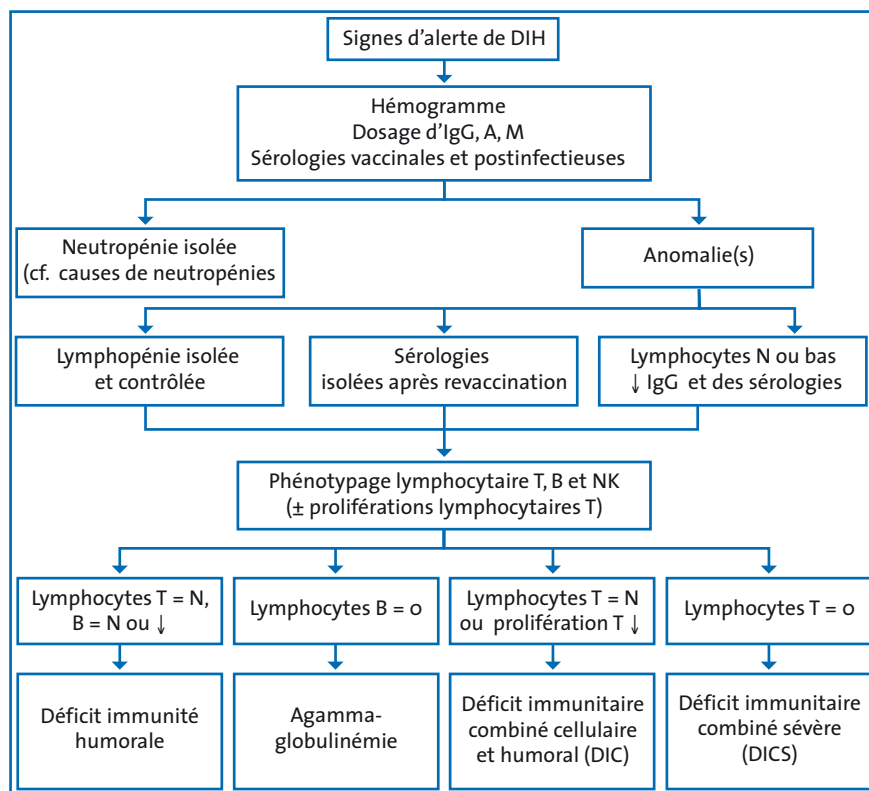


FIG. 1.

ces examens simples (hémogramme, dosage pondéral des Ig et les sérologies) conjointement à ceux apportés par l'anamnèse et l'examen clinique permet de cibler les examens à demander en deuxième intention selon le type de DIH suspecté. Si les examens de première intention mettent en évidence :

- une hypogammaglobulinémie et des sérologies basses ou nulles,
- une lymphopénie isolée et contrôlée quelques jours plus tard,
- ou un défaut de production d'anticorps post-vaccinaux isolé,

il faut alors 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 continuer les explorations (fig. 1).

Dans les trois situations, il faudra compléter le bilan par un phénotypage lymphocytaire (fig. 1). Cet examen permet une quantification des différentes populations lymphocy-

taires grâce à des marqueurs. Le marqueur CD3 est spécifique des lymphocytes T qui se repartissent en deux sous-populations: CD4+ (lymphocytes auxiliaires) et CD8+ (lymphocytes cytotoxiques). Les molécules CD19 et CD20 sont spécifiques des lymphocytes B et CD56 des lymphocytes NK. 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 [5]. Cet examen a un intérêt dans l'exploration et le diagnostic de DIH cellulaires et humoraux (fig. 1). Dans quelques cas particuliers, dans l'exploration de DIH cellulaire et combiné, une étude de la fonction des lymphocytes T (test de transformation lymphoblastique ou proliférations lymphocytaires T) sera proposée (fig. 1).

En cas de normalité des examens de première intention, d'autres examens seront à réaliser en fonction du contexte clinique (fig. 2).

>>> Si le patient présente des **infections bactériennes invasives sévères** causées par des germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*) [6], il faut rechercher des corps de Jolly témoignant d'une asplénie (ou hyposplénie) et réaliser une échographie abdominale. 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 membranaire 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. En cas de normalité de ces explorations, il ne faut pas hésiter à demander conseil à un immunologiste, car de nouveaux déficits immunitaires touchant l'immunité innée ont été récemment identifiés.

>>> Si le patient présente des **infections tissulaires sévères bactériennes et/ou fongiques** (ex. : abcès cutané et/ou viscéraux, pneumopathie et autre infection aspergillaire), il faudra réaliser une étude fonctionnelle des phagocytes avec étude du mouvement des polynucléaires neutrophiles (étude du chimiotactisme des polynucléaires) pour rechercher un défaut des molécules d'adhésion leucocytaire, ainsi qu'une étude de l'explosion oxydative (par cytométrie de flux avec la dihydrorhodamine [DHR] ou avec le test de réduction au nitro bleu de tétrazolium [NBT]) pour rechercher une granulomatose septique chronique. Un dosage des IgE sera à réaliser également pour rechercher des arguments biologiques en faveur d'un syndrome hyper-IgE (ou syndrome de Buckley ou Job). Il faudra rechercher un défaut dans l'axe interleukine (IL)-12/interféron (IFN)- $\gamma$  chez les patients avec des infections mycobactériennes (BCGite et infections à mycobactéries atypiques) [7].

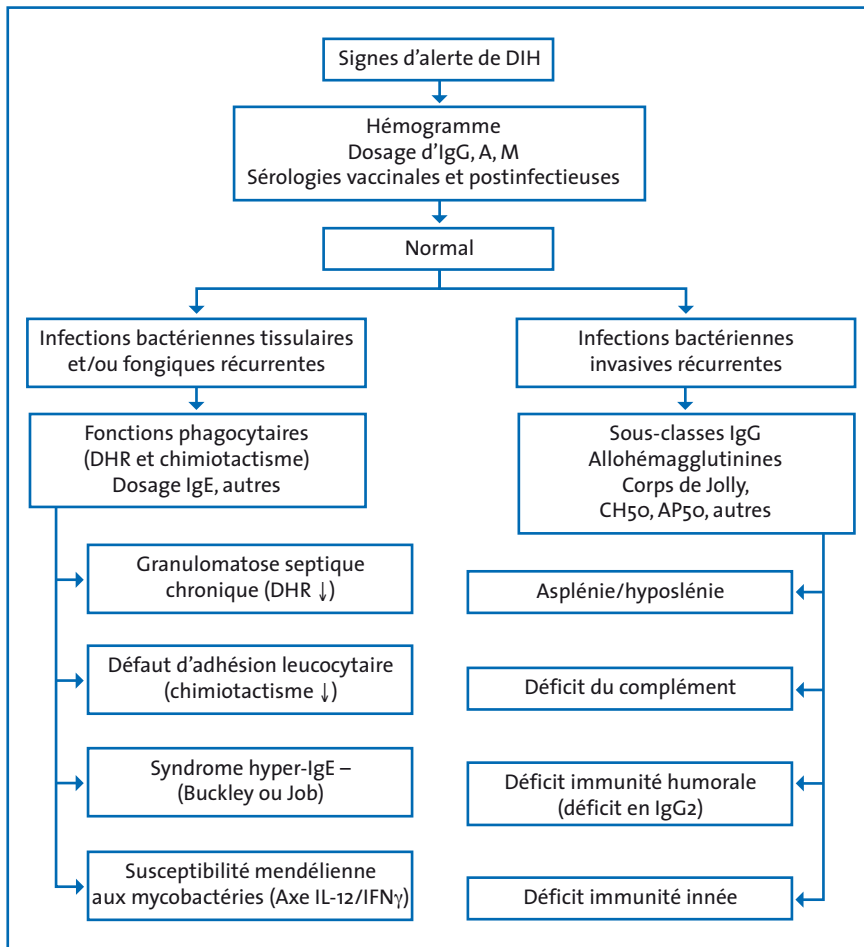


FIG. 2.

## Conclusion

Le diagnostic d'un DIH peut être réalisé avec des examens simples, cependant en cas de normalité de l'ensemble de ces explorations immunitaires, il ne

faut pas écarter le diagnostic de DIH, car il s'agit avant tout d'un diagnostic clinique et les explorations connues actuellement n'explorent qu'une partie du système immunitaire. Il ne faut pas hésiter à demander l'aide d'un immunologiste dans les explorations de ces

patients. Après avoir porté le diagnostic de DIH, il faudra évaluer le retentissement de celui-ci, notamment au niveau pulmonaire, rechercher des stigmates d'auto-immunité et être vigilant sur la survenue d'autres complications. La meilleure connaissance et la caractérisation des DIH permettent une meilleure prise en charge des patients préventive et thérapeutique adaptée au déficit, ainsi qu'un conseil génétique.

## Bibliographie

1. AL-HERZ W *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*, 2011; 2: 1-26.
2. OCHS H, EDVARD SMITH CI, PUCK JM. Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach. Second edition 2003, New York Oxford: Oxford University press.
3. PICARD C. How to diagnose a hereditary immunodeficiency? *Rev Prat*, 2007; 57: 1671-1676.
4. SORENSEN RU, MOORE C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am*, 2000; 47: 1 225-1 252.
5. 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: 973-980.
6. PICARD C, PUEL A, BUSTAMANTE J *et al.* Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003; 3: 451-459.
7. PICARD C, FILIPE-SANTOS O, CHAPGIER A *et al.* Genetic predisposition and children infectious disease. *Arch Pediatr*, 2006; 13: 1 342-1 346.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.