

## Mise au point d'un déficit immunitaire : apport du laboratoire

*Workup of an immune deficiency: contribution of the laboratory*

PENICKOVA S.<sup>1</sup> et D'OTREPPE S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de Chimie médicale,

<sup>2</sup>Service d'Hématologie,

Laboratoire hospitalier universitaire de Bruxelles (LHUB-ULB)

### RÉSUMÉ

Les immunodéficiences primaires (PID) et secondaires (SID) sont des maladies de plus en plus fréquentes dans la population générale. Les médecins de toutes les spécialités sont concernés. Lorsqu'un déficit immunitaire est suspecté, les examens de laboratoire de première intention incluent la numération et formule sanguine (NFS), le dosage des immunoglobulines sériques et la sérologie post-vaccinale. En fonction de la présentation clinique et des résultats obtenus, des analyses plus spécialisées suivent et la coopération entre les professionnels de santé de différents domaines s'avère essentielle. En cas d'immunodéficiences secondaires, les explorations biologiques consisteront avant tout à détecter et surveiller la pathologie responsable d'immunodéficiences. Un suivi des paramètres immunologiques se justifie dans certains cas

Rev Med Brux 2025 ; 46: 373-382

Mots-clés : immunodéficiences primaires, immunodéficiences secondaires, analyses de laboratoire

### ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) and secondary immunodeficiencies (SID) are diseases that are becoming increasingly common in the general population. Physicians in all specialties are concerned. If immune deficiency is suspected, first-line laboratory tests include complete blood count with white blood cell differential, serum immunoglobulins and post-vaccination serology. Depending on the clinical presentation and the results obtained, more specialized analyses may follow, and cooperation between healthcare professionals from different fields is essential. In the case of secondary immunodeficiency, biological investigations will focus primarily on detecting and monitoring the underlying pathology responsible for immunodeficiency. Monitoring immunological parameters is justified in some situations.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 373-382

Keywords : primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, laboratory analyses



**Vous étiez inscrit au congrès ?  
SCANNEZ ce QR-Code pour accéder  
aux diapositives des présentations**

Si vous n'avez pas pu assister au congrès, retrouvez ces séances en e-learning (avec accréditation INAMI)

Plus d'infos sur notre site internet : <https://www.amub-ulb.be/evenement/59e-congres-de-l-amub>

## INTRODUCTION

Les immunodéficiences constituent un groupe hétérogène de pathologies liées à des défauts dans divers composants du système immunitaire. Un sous-groupe inné (PID) de ces affections peut se manifester par une sensibilité accrue aux infections, mais aussi par des maladies auto-immunes, auto-inflammatoires, allergiques ou malignes. Les immunodéficiences secondaires (SID) sont liées à une pathologie sous-jacente et/ou à une intervention thérapeutique. L'incidence de ces entités est en augmentation constante et les médecins de toutes les spécialités sont concernés. Cet article détaille la contribution du laboratoire au diagnostic et au suivi de troubles du système immunitaire.

## QUAND SUSPECTER UNE IMMUNODÉFICIENCE ?

Les signes d'alerte d'une immunodéficiency, qu'elle soit primaire ou secondaire, reposent principalement sur la fréquence, la sévérité, la persistance ou le caractère atypique des infections, ainsi que sur certains antécédents familiaux ou la présence de manifestations associées spécifiques. Dix signes d'alerte principaux devant faire suspecter une PID, décrits par la *Jeffrey Modell Foundation* et repris par l'ESID (*European Society for Immunodeficiencies*) sont présentés dans le tableau 1. Pour l'adulte, l'ESID propose une liste adaptée de signes d'alerte, détaillée dans le tableau 2.

TABLEAU 1

*Dix signes d'alerte généraux d'une PID<sup>1</sup>.*

Quatre otites ou plus en un an
Deux sinusites graves en un an
Deux mois de prise d'antibiotiques avec peu d'effet
Deux pneumonies en un an
Prise de poids insuffisante ou retard de croissance
Abcès répétés au niveau de la peau ou d'organes profonds
Mycose persistante au niveau de la bouche ou de la peau
Besoin d'antibiotiques intraveineux pour traiter les infections
Deux infections profondes (septicémie, méningite...)
Histoire familiale d'immunodéficiency primaire

TABLEAU 2

*Les 6 signes d'alerte de l'ESID pour les PID de l'adulte<sup>2</sup>.*

Quatre infections ou plus nécessitant des antibiotiques en une année (otite, bronchite, sinusite, pneumonie)
Infections récurrentes ou infection nécessitant une antibiothérapie prolongée
Deux infections bactériennes sévères ou plus (ostéomyélite, méningite, septicémie, cellulite)
Deux pneumonies ou plus prouvées radiologiquement en moins de 3 ans
Infection avec une localisation inhabituelle ou due à un germe inhabituel
Histoire familiale d'immunodéficiency primaire

Les immunodéficiences peuvent être dues à des atteintes de différents éléments du système immunitaire.

Parmi les immunodéficiences primaires, celles qui affectent l'immunité humorale sont les plus fréquentes. Elles se manifestent généralement après

l'âge de six mois, lorsque la protection conférée par les anticorps maternels diminue, par des infections répétées des voies respiratoires supérieures et inférieures, principalement causées par des bactéries encapsulées. Dans cette catégorie, on retrouve notamment l'immunodéficiency commune variable

(CVID), le déficit sélectif en IgA, l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) et le déficit spécifique en anticorps anti-polysaccharidiques, dont les critères diagnostiques selon l'ESID sont repris dans le tableau 3. Les déficits primitifs de l'immunité cellulaire apparaissent généralement très tôt, souvent avant l'âge de 6 mois, et se manifestent par des infections à germes intracellulaires tels que des virus, mycobactéries ou salmonelles. Ces déficits sont fréquemment associés à des manifestations allergiques et auto-immunes. Ils s'accompagnent souvent d'un déficit de l'immunité humorale, en raison d'un défaut de coopération entre les lymphocytes T et B, ce qui compromet la production d'anticorps spécifiques. Parmi ces troubles, on trouve entre autres les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) ainsi que les déficits immunitaires combinés (CID) (tableau 4). Les déficits de l'immunité innée, plus rares, concernent les cellules phagocytaires (polynucléaires

neutrophiles, macrophages) ainsi que le système du complément. Ils peuvent se manifester dès la période néonatale par des infections bactériennes ou fongiques récurrentes, des abcès cutanés et profonds, une cicatrisation anormale, ou d'autres manifestations variables selon la nature du déficit.

### IMMUNODÉFICIENCES PRIMAIRES : BILAN DE BASE

En cas de suspicion d'une immunodéficience primaire, un bilan de base peut être demandé par le médecin traitant. Ce bilan recherche les déficits humoraux et cellulaires les plus fréquents et inclut :

- Une numération et formule sanguine ;
- Un dosage pondéral des immunoglobulines sériques IgG, IgA, IgM et/ou une électrophorèse des protéines sériques ;
- Des sérologies post-vaccinales.

**TABLEAU 3**

*Critères cliniques pour un probable diagnostic de PID humorales les plus importantes, selon l'ESID<sup>3</sup>.*

<p><b>CVID</b></p> <p>Au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- susceptibilité accrue aux infections</li> <li>- manifestations auto-immunes</li> <li>- maladie granulomateuse</li> <li>- lymphoprolifération polyclonale inexpliquée</li> <li>- membre de la famille atteint d'un déficit en anticorps</li> </ul> <p>ET IgG bas et IgA bas (&lt; 2SD mesuré à deux reprises)</p> <p>ET au moins l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mauvaise réponse aux vaccins et/ou absence d'isohémagglutinines</li> <li>- cellules B mémoires switchées &lt; 70 % de la valeur normale pour l'âge</li> </ul> <p>ET exclusion de SID</p>	<p><b>Déficit sélectif en IgA</b></p> <p>Au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- susceptibilité accrue aux infections</li> <li>- manifestations auto-immunes</li> <li>- membre de la famille atteint</li> </ul> <p>ET diagnostic après la 4e année de vie</p> <p>ET IgA sérique indétectable mais IgG et IgM sériques normales (au moins deux fois)</p> <p>ET SID exclue</p> <p>ET réponse IgG normale aux vaccinations</p> <p>ET exclusion d'une anomalie des lymphocytes T</p>
<p><b>Maladie de Bruton</b></p> <p>Moins de 2 % de cellules B circulantes (CD19 et CD20), de préférence lors de deux déterminations</p> <p>et un nombre normal de cellules T (CD3, CD4 et CD8)</p> <p>ET des taux d'IgG sériques &lt; 200 mg/dl (enfant &lt; 12 mois) ou &lt; 500 mg/dl (&gt; 12 mois)</p> <p>OU taux d'IgG normaux avec IgA et IgM &lt; 2SD</p> <p>ET apparition d'infections récurrentes avant l'âge de 5 ans</p>	<p><b>Déficit en anticorps anti-polysaccharidiques</b></p> <p>Infections (bactériennes récurrentes ou graves)</p> <p>ET taux sériques normaux d'IgG, A et M et de sous-classes d'IgG</p> <p>ET altération profonde des réponses anticorps à un vaccin polysaccharidique</p> <p>ET exclusion d'une anomalie des lymphocytes T</p>

SCID	CID
<p>Au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection bactérienne, virale ou fongique/opportuniste invasive</li> <li>- diarrhée persistante et cassure de la courbe pondérale</li> <li>- membre de la famille atteint</li> </ul> <p>ET manifestation dans la première année de vie ET exclusion du VIH ET au moins 2 des 4 critères liés aux lymphocytes T suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux faible ou absence de lymphocytes T CD3 ou CD4 ou CD8</li> <li>- diminution des lymphocytes T CD4 naïfs et/ou CD8 naïfs</li> <li>- augmentation des lymphocytes T <math>\gamma/\delta</math></li> <li>- diminution ou absence de la prolifération en réponse à un mitogène ou à une stimulation du TCR</li> </ul>	<p>Au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection sévère (nécessitant une hospitalisation)</li> <li>- manifestation de dérégulation immunitaire (auto-immunité, MICI, eczéma sévère, lymphoprolifération, granulome)</li> <li>- malignité</li> <li>- membre de la famille atteint</li> </ul> <p>ET au moins 2 des 4 critères liés aux lymphocytes T suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution des lymphocytes T CD3 ou CD4 ou CD8</li> <li>- diminution des lymphocytes T CD4 naïfs et/ou CD8 naïfs</li> <li>- augmentation des lymphocytes T <math>\gamma/\delta</math></li> <li>- diminution de la prolifération en réponse à un mitogène ou à une stimulation du TCR</li> </ul> <p>ET exclusion du VIH ET exclusion d'un diagnostic clinique associé à une CID (maladies syndromiques...)</p>

**La numération sanguine complète** doit être interprétée en valeur absolue et en fonction de l'âge du patient. On recherche particulièrement :

- Une lymphopénie, caractéristique de nombreuses immunodéficiences primaires cellulaires ou combinées ;
- Une neutropénie, permanente ou cyclique. Ses causes sont multiples : infection, maladie auto-immune, chimiothérapie et autres traitements, carences nutritionnelles, maladies hématologiques, causes congénitales, etc. Le risque d'infection est particulièrement élevé lorsque le taux de neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ $\mu\text{L}$  ;
- Une hyperleucocytose persistante entre les infections, pouvant être observée dans le syndrome de déficit d'adhésion leucocytaire ;
- Une monocytopénie, observée notamment dans la déficience en protéine de liaison GATA 2 ;
- Une éosinophilie, qui peut être observée dans les troubles atopiques primaires et dans plusieurs immunodéficiences primaires ;
- Une thrombopénie ou une anémie d'origine auto-immune, fréquentes dans les immunodéficiences primaires.

De nombreuses anomalies pouvant être des manifestations transitoires liées à une infection, à la prise de médicaments ou d'autres facteurs, celles-ci doivent être confirmées et suivies.

**L'électrophorèse des protéines sériques et/ou la détermination des immunoglobulines IgG, IgA et IgM dans le sang** sont effectuées le plus souvent par électrophorèse capillaire et immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Pour interpréter les résultats, il est essentiel d'appliquer les valeurs de référence appropriées, car les concentrations sanguines d'immunoglobulines varient en fonction de l'âge (tableau 5)<sup>4,5</sup>.

Les taux d'IgG sont plus élevés à la naissance que chez l'adulte, mais les anticorps maternels disparaissent entre 6 et 12 mois de vie. La concentration des IgA augmente progressivement, ce qui explique que le diagnostic de déficit sélectif en IgA ne puisse pas être posé avant l'âge de 4 ans. Dans des conditions physiologiques, tous les isotypes restent stables jusqu'à un âge avancé.

L'hypogammaglobulinémie (définie par des taux d'IgG inférieurs de deux écarts types à la normale, et généralement inférieurs à 7 g/L chez l'adulte) peut être un signe d'immunodéficience humorale ou d'immunodéficience combinée (tableaux 3 et 6). Il est recommandé d'effectuer ce dosage au moins deux fois à distance, afin d'exclure une diminution transitoire.

L'agammaglobulinémie est caractérisée par des taux d'IgG inférieurs à 1 g/L.

**La réponse vaccinale** (titres aléatoires et post-vaccinaux) est un autre test permettant d'évaluer la compétence immunitaire humorale. Elle est

	IgG g/L	IgA g/L	IgM g/L	Gamma globulines g/L
Age	turbidimétrie	turbidimétrie	turbidimétrie	électrophorèse capillaire
< 1 an	2,3-14,1	0-0,8	0-1,5	1,7-8
1-3 ans	4,5-9,2	0,2-1	0,2-1,5	2,8-8,8
5-9 ans	5-14,7	0,3-3,1	0,2-2,1	4,6-12,7
15 ans	7,2-17,1	0,5-2,5	0,2-1,9	6-12,7

constituée de deux parties. L'immunocompétence adaptative tout entière est évaluée par **la réponse aux vaccins protéiques** (par exemple, l'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique, le vaccin conjugué antipneumococcique), tandis que la fonction T-indépendante des lymphocytes B est explorée par **la réponse aux vaccins polysaccharidiques** (par exemple, le vaccin antipneumococcique, le vaccin contre *Salmonella typhi* Vi). Il est préférable d'analyser la réponse vaccinale dans les 2 ans suivant la vaccination et de la réévaluer après un rappel (4 à 8 semaines) en cas de résultats insuffisants<sup>5</sup>. La réponse normale aux antigènes protéiques correspond à une augmentation des niveaux d'anticorps d'au moins 4 fois, en général. Des titres d'anticorps de 0,1 UI/mL contre l'anatoxine tétanique et supérieurs ou égaux à 0,35 µg/mL en réponse au vaccin conjugué contre *S. pneumoniae* sont considérés comme suffisants<sup>6</sup>. La production d'anticorps contre les antigènes polysaccharidiques apparaît vers l'âge de deux ans (le délai est similaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques), il n'est donc pas utile de l'évaluer avant ce stade.

Pour le PPSV23 (vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque, 23-valent, la référence d'évaluation des réponses T-indépendantes), un titre de 1,3 mg/mL, ou une augmentation de deux à quatre fois des titres post-vaccinaux, est considéré comme protecteur. Une réponse satisfaisante est requise pour 50 % des sérotypes testés chez les enfants de moins de 5 ans et 70 % des sérotypes testés chez les sujets plus âgés. L'analyse est habituellement effectuée par la méthode ELISA standardisée<sup>7</sup>. Le Typhim Vi (vaccin polysaccharidique contre la fièvre typhoïde) est également de plus en plus utilisé dans le contexte de la vaccination diagnostique.

Le maintien des réactions aux antigènes protéiques et la mise en évidence d'une faible réponse IgG aux antigènes purement polysaccharidiques, en présence de concentrations sériques d'immunoglobulines normales, permettent de poser le diagnostic de déficit en anticorps spécifiques (SAD). En cas de suspicion clinique, on réévalue dans les six mois une immunité T-indépendante initialement normale, afin d'exclure un « SAD mémoire » (déficit d'anticorps spécifiques causé par leur perte précoce).

Des infections respiratoires fréquentes avec des taux d'IgG bas et des réponses vaccinales normales chez les jeunes enfants, et une guérison avant l'âge de 4 ans (diagnostic a posteriori), sont suggestives d'une hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance.

### ANALYSES DE DEUXIÈME LIGNE

En cas de lymphopénie, hypogammaglobulinémie ou défaut de production d'anticorps post-vaccinaux, un **immunophénotypage lymphocytaire T-B-NK** par cytométrie en flux est indiqué afin d'étudier la répartition des lymphocytes en sous-populations T (CD4+ et CD8+), B et NK.

Une absence de lymphocytes T évoque une immunodéficience combinée sévère (SCID). En fonction de la présence ou de l'absence de lymphocytes B et NK, différentes anomalies génétiques peuvent être suspectées<sup>8</sup>. Une lymphopénie T doit être explorée par des examens complémentaires, du ressort du spécialiste : maturation des lymphocytes T (lymphocytes T naïfs et mémoires) et test de transformation lymphoblastique.

Une absence de lymphocytes B associée à des lymphocytes T normaux, à une absence d'immunoglobulines et à des sérologies vaccinales absentes ou faibles oriente vers une agammaglobulinémie.

Dans l'immunodéficience commune variable, les lymphocytes B peuvent être normaux ou diminués, tandis que les lymphocytes T restent généralement normaux.

**Les dosages des sous-classes d'IgG** sont réalisés en deuxième intention, si l'on soupçonne un déficit en anticorps et que les IgG totales sont dans la norme. D'autres indications possibles sont un déficit sélectif en IgA ou une réponse vaccinale inadéquate. Les IgG1 et IgG3 sont associées aux réponses aux antigènes protéiques, les IgG2 et IgG4 aux antigènes polysaccharidiques<sup>9</sup>.

Les déficits isolés en IgG2 ou IgG3 prédisposent à des infections récurrentes. Un déficit isolé en IgA est fréquent, mais souvent asymptomatique. Néanmoins, une combinaison de déficit en IgA et de déficit en une ou plusieurs sous-classes d'IgG doit faire suspecter un déficit immunitaire variable commun (CVID)<sup>5</sup>.

Comme pour les immunoglobulines totales, l'interprétation des dosages des sous-classes d'IgG doit tenir compte de l'âge du patient et de la méthode

analytique utilisée par le laboratoire. Le tableau 6 présente les résultats des tests d'anticorps pour certaines maladies congénitales.

**TABEAU 6**

*Résultats du dosage des anticorps pour certaines maladies congénitales.*

Diagnostic	IgG	IgA	IgM	sous-groupes IgG	réponses vaccinales
déficit immunitaire variable commun	↓	↓	↓ ↔		↓
déficit sélectif en IgA	↔	↓	↔	↔	↓ ↔
déficit en anticorps spécifiques	↔	↔	↔	↔	↓
déficit en sous-groupe d'IgG	↔	↔	↔	↓	↓

### ANALYSES DE TROISIÈME LIGNE

Si les examens précédents ont révélé une anomalie significative ou si la clinique est évocatrice d'une PID malgré un bilan initial normal, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste. Celui-ci pourra envisager des analyses plus spécialisées en fonction de la pathologie suspectée sur base de la clinique, de

l'histoire familiale et du bilan de base. Après diagnostic définitif, une collaboration entre spécialiste et médecin traitant est nécessaire afin d'adapter le suivi du patient en fonction de la pathologie identifiée et de l'éventuel traitement instauré.

### Déficits principalement humoraux

**TABEAU 7**

*Evaluation biologique des PID humorales.*

<b>Suspicion clinique</b> : infections récurrentes et/ou sévères des voies respiratoires (> 6-8 mois d'âge), généralement des bactéries encapsulées et des virus, éventuellement diarrhée, manifestations auto-immunes, entéropathies et infiltrations pulmonaires
<b>Screening (médecin de première ligne)</b> : électrophorèse PS et/ou quantification des immunoglobulines sériques, réponse vaccinale ; en seconde intention : sous-classes d'IgG
<b>Tests avancés (médecin spécialisé)</b> : iso-hémagglutinines, immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B
<b>Confirmation</b> : génétique
<b>Suivi</b> : quantification des immunoglobulines

**Le titrage des allo-hémagglutinines** permet d'évaluer la capacité de production d'anticorps IgM chez les personnes qui ne sont pas de groupe sanguin AB. Les allo-hémagglutinines anti-A et anti-B sont des anticorps naturels de type anti-polysaccharidique. Le titrage consiste à diluer progressivement un sérum contenant des anticorps et à observer la concentration minimale permettant encore l'agglutination des globules rouges cibles. Les taux normaux sont considérés comme étant  $\geq 1/8$  pour les enfants de moins de trois ans et

$\geq 1/16$  pour les enfants de plus de trois ans<sup>10</sup>. Des taux abaissés ou absents suggèrent un déficit immunitaire humoral.

L'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B (B naïfs, mémoires, switchés ou non...) permet de préciser le diagnostic notamment de CVID, où les lymphocytes B mémoires switchés peuvent être diminués alors que les lymphocytes B totaux sont dans les normes.

## Déficits cellulaires et combinés

TABLEAU 8

Evaluation biologique des PID cellulaires et combinées.

<b>Suspicion clinique</b> : infections récurrentes et graves pouvant commencer dès les premiers mois de la vie, par pathogènes opportunistes en particulier fongique ou viraux ; complications liées aux vaccins vivants ; diarrhée chronique ; retard de croissance
<b>Screening (médecin de première ligne)</b> : NFS, typage lymphocytaire T-B-NK
<b>Tests avancés (médecin spécialisé)</b> : immunophénotypages spécifiques, analyses fonctionnelles, TTL, dosage IgE
<b>Confirmation</b> : génétique
<b>Suivi</b> : NFS, typage lymphocytaire

De nombreux **immunophénotypages spécialisés** permettent d'explorer de façon approfondie la maturation des différentes populations lymphocytaires, ainsi que l'expression de certaines protéines de surface ou intracellulaires. Ces analyses doivent être prescrites uniquement dans le cadre d'une immunodéficience primaire, de préférence après consultation en immunologie clinique<sup>11,12</sup>.

**Le test de transformation lymphoblastique (TTL)** évalue la fonction des lymphocytes T en mesurant leur capacité à proliférer *in vitro* en réponse à des stimuli mitogènes non spécifiques (lectines, anticorps

anti-lymphocytes T, agents inducteurs de signaux intracellulaires) ou à des antigènes contre lesquels le patient a été préalablement immunisé (tuberculine, anatoxine tétanique, candidine, toxine pertussique). Un TTL diminué, avec un nombre de lymphocytes T normal ou diminué, doit faire suspecter une CID<sup>13</sup>.

Un dosage des **immunoglobulines IgE totales** > 10x la normale chez un patient présentant des abcès cutanés à staphylocoques, une dermatite chronique, des infections pulmonaires oriente vers un syndrome d'hyper-IgE.

## Déficits du complément

TABLEAU 9

Evaluation biologique des PID touchant le complément.

<b>Suspicion clinique</b> : infection récurrente et disséminée à <i>Neisseria</i> ; infections pyogènes et maladies auto-immunes
<b>Screening (médecin de première ligne ou médecin spécialisé)</b> : CH <sub>50</sub> +/- C <sub>3</sub> et C <sub>4</sub> +/- AP <sub>50</sub>
<b>Tests avancés (médecin spécialisé)</b> : évaluation des composants individuels, le niveau et la fonction d'inhibiteurs du C <sub>1</sub>
<b>Confirmation</b> : génétique
<b>Suivi</b> : CH <sub>50</sub> si thérapie par le blocage du C <sub>5</sub>

La susceptibilité accrue aux infections bactériennes encapsulées (*Neisseria*) fait suspecter un déficit en complément. Les défauts de la voie classique prédisposent également aux maladies auto-immunes, tandis que les défauts de la voie alternative aux pathologies rénales.

**Les tests de complément** sont demandés chez les patients présentant les tableaux cliniques mentionnés, mais dont la numération leucocytaire, le taux d'immunoglobulines et la réponse aux anticorps spécifiques sont normaux. Les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ou ayant des antécédents familiaux de LED peuvent également bénéficier de cette évaluation.

Les tests de dépistage pour l'évaluation du complément comprennent la détermination de l'activité fonctionnelle de la voie classique (**CH<sub>50</sub>**, méthode colorimétrique automatisée au liposome, sur le sérum) et le dosage des fractions **C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>** (par méthode immunonéphélométrique ou immunoturbidimétrique automatisée, sur sérum ou plasma EDTA). L'évaluation de la voie alterne (**AP<sub>50</sub>**, ELISA sur sérum) peut également être demandée.

Lorsque les résultats de CH<sub>50</sub> et de l'AP<sub>50</sub> sont normaux, il n'est pas nécessaire de procéder à une analyse plus spécialisée<sup>14</sup>. En cas d'altération de la fonction d'une voie du complément, l'absence ou la diminution (due à une déficience génétique ou à une

consommation accrue) d'un ou de plusieurs composants de cette voie peut être explorée (tableau 10).

L'examen de **la fonction de la voie des lectines** peut compléter l'analyse fonctionnelle du complément. Le déficit en MBL (*mannose binding lectin*) peut être présent chez les patients pédiatriques souffrant d'infections pyogènes récurrentes, mais il est souvent asymptomatique.

Les tests de deuxième intention pour l'évaluation du complément, réservé à la prescription d'un médecin spécialiste, comprennent le dosage des facteurs

individuels du complément (tableau 10), l'évaluation de l'activation du complément (détermination des produits d'activation, tels que C3d ou Bb) et l'analyse de l'inhibiteur du C1 dans le contexte clinique de l'œdème de Quincke<sup>9</sup>.

Les analyses du complément sont très fragiles au niveau de l'étape pré-analytique. La plupart des échantillons (sérum pour les analyses fonctionnelles et plasma EDTA pour les dosages des composants individuels) doivent être séparés et congelés à -80°C dès leur arrivée au laboratoire, dans les heures qui suivent le prélèvement.

**TABLEAU 10**

L'évaluation du complément basée sur les résultats CH50 et AP50.

CH50	AP50	Suite (selon le contexte clinique)
↔	↔	Pas d'autres analyses
↓	↔	C1 inhibiteur, C1, C2, C4
↓	↓	C3, C5, C6, C7, C8, C9
↔	↓	Facteur B, D, H, I et properdine

## Déficits des polymorphonucléaires neutrophiles

**TABLEAU 11**

L'évaluation du complément basée sur les résultats CH50 et AP50.

<b>Suspicion clinique</b> : infections bactériennes et fongiques récurrentes, infections cutanées, granulomes viscéraux, agents pathogènes atypiques, cicatrisation anormale
<b>Screening (médecin de première ligne)</b> : NFS (taux de neutrophiles)
<b>Tests avancés (médecin spécialisé)</b> : fonctions des neutrophiles
<b>Confirmation</b> : génétique
<b>Suivi</b> : NFS si neutropénie, en fonction de la pathologie dans les autres cas

La présentation clinique des déficits quantitatifs ou fonctionnels des polynucléaires neutrophiles varie considérablement, allant de formes légères avec des infections cutanées répétées à des formes graves pouvant entraîner des infections systémiques potentiellement fatales. Ces déficits doivent être envisagés en cas d'infections bactériennes et fongiques récurrentes, de granulomes viscéraux, d'infections par des agents pathogènes atypiques tels que *Burkholderia cepacia* ou *Nocardia spp.*, ou de cicatrisation anormale.

Parmi les immunodéficiences primaires associées à des déficits significatifs dans la fonction des polynucléaires

neutrophiles, la granulomatose septique chronique (CGD) est la plus fréquente. Cette pathologie résulte d'un déficit de la NADPH oxydase, une enzyme essentielle pour la production de dérivés réactifs de l'oxygène, nécessaires à l'activité bactéricide normale des neutrophiles. Le diagnostic et le suivi de la CGD repose sur le **test à la dihydrorhodamine 123** en cytométrie en flux, qui permet de détecter un défaut de production des radicaux libres par les neutrophiles. En cas de retard de chute du cordon ombilical, d'hyperleucocytose persistante et d'infection récurrentes des tissus mous avec absence de pus, on peut rechercher l'expression des **molécules d'adhésion**

CD18/CD11b et CD15a par cytométrie en flux, afin d'exclure un déficit d'adhésion leucocytaire, dans lequel les neutrophiles sont incapables de quitter les vaisseaux sanguins pour migrer vers le site d'infection. Fréquent et souvent pauci- ou asymptomatique, le déficit en **myéloperoxydase** peut être mis en évidence par cytochimie.

### Évaluation génétique

Les **tests génétiques** peuvent confirmer le diagnostic chez des patients présentant des signes d'immunodéficience primaire. Les outils disponibles comprennent les analyses moléculaires (séquençage ciblé, panels de gènes, séquençage de nouvelle génération) ainsi que les examens cytogénétiques, selon le contexte clinique<sup>15</sup>.

### IMMUNODEFICIENCES SECONDAIRES

Les immunodéficiences secondaires sont des altérations de la fonction du système immunitaire causées par des facteurs externes au système immunitaire. Les déficiences acquises sont plus fréquentes que les formes héréditaires.

Ce sont le plus souvent des conséquences de traitements médicamenteux, d'infections, de malnutrition, de perte de protéines (perte gastro-intestinale ou néphrologique), d'une réduction de leur synthèse (hépatopathies), d'un âge avancé ou de maladies hématologiques.

En cas d'immunodéficience secondaire, les explorations biologiques consisteront avant tout à identifier et suivre la pathologie responsable de l'immunodéficience. Le suivi des conséquences immunitaires peut s'avérer utile pour les cliniciens dans certaines situations, dont les plus connues sont indiquées dans le tableau 12<sup>16,17</sup>.

**TABEAU 12**

*Suivi biologique de quelques immunodéficiences secondaires.*

<b>Infection par le VIH/SIDA</b>	Immunophénotypage (en particulier lymphocytes T CD4+)
<b>Thérapie cytotoxique ou cytostatique</b>	NFS, en particulier taux de neutrophiles Immunophénotypage (pour évaluer la récupération lymphocytaire) Si traitement de longue durée => dosage des gammaglobulines sériques et/ou de la réponse vaccinale
<b>Corticostéroïdes à haute dose ou prolongés</b>	Dosage des gammaglobulines (pour exclure hypogammaglobulinémie secondaire SHG)
<b>Méthotrexate</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG) +- réponse vaccinale
<b>Cyclophosphamide</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG) NFS (cytopénies)
<b>Azathioprine</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG) NFS (cytopénies)
<b>Clozapine, Chlorpromazine</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG)
<b>Antiépileptiques</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG)
<b>Thérapie biologique : Traitement par anti-CD20 (rituximab) Anti-CD38 CAR-T cell th</b>	Immunophénotypage (déplétion des lymphocytes B) Dosage des gammaglobulines (SHG)
<b>Suivi post-greffe</b>	Immunophénotypage T-B-NK Eventuellement TTL Dosage des immunoglobulines sériques Réponse vaccinale
<b>Hémopathies malignes : leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG) NFS
<b>Syndrome myélodysplasique et autres affections médullaires</b>	NFS
<b>Hyposplénisme anatomique ou fonctionnel</b>	Réaction aux antigènes polysaccharidiques
<b>Malnutrition, Perte de protéines</b>	Dosage des gammaglobulines (SHG) NFS

## CONCLUSION

Le diagnostic et le suivi d'une immunodéficience primaire ou secondaire relèvent d'une approche complexe et pluridisciplinaire. Ce sont souvent les médecins de première ligne qui sont alertés par des présentations cliniques évoquant ces pathologies. L'évaluation qui suit rassemble des acteurs de différentes spécialités, y compris le laboratoire. Pour le suivi des immunodéficiences acquises, il existe de nombreuses recommandations formulées par des associations compétentes. Une fois de plus, la position du médecin de première ligne est souvent centrale dans la prise en charge concertée des nombreux patients présentant des dysfonctionnements de la défense immunitaire, l'apport du laboratoire étant une étape indispensable dans cette démarche.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Foundation JM. (Consulté le 15 mars 2025). <https://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
2. European Society for Immunodeficiencies. (Consulté le 15 mars 2025). <https://esid.org/updated-and-published-ebmt-esid-guidelines-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-for-pi/>
3. European Society for Immunodeficiencies. (Consulté le 15 mars 2025). [https://esid.org/wp-content/uploads/2023/09/ESID-Clin-Crit\\_omim\\_orpha\\_hpo\\_11\\_2019fin.pdf](https://esid.org/wp-content/uploads/2023/09/ESID-Clin-Crit_omim_orpha_hpo_11_2019fin.pdf)
4. Bato V. Establishment of reference ranges for serum protein capillary electrophoresis in the pediatric population. IFCC 2015 Poster (CHU de Clermont-Ferrand).
5. Miot C, Poli C, Beauvillain C, Renier G, Pellier I, Chevallier A. Diagnostique biologique des déficits immunitaires primitifs. *Revue francophone des laboratoires*. 2018;502:74-80.
6. Peterson LK. Application of vaccine response in the evaluation of patients with suspected B-cell immunodeficiency: Assessment of responses and challenges with interpretation. *J Immunol Methods*. 2022;510:113350.
7. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, *et al*. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, *et al*. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
9. Klangkalya N, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: Classic and genetic testing. *Allergy Asthma Proc*. 2024; 45:355-63.
10. Schaballie H, Bosch B, Schrijvers R, Proesmans M, De Boeck K, Boon MN *et al*. Fifth Percentile Cutoff Values for Antipneumococcal Polysaccharide and Anti-Salmonella typhi Vi IgG Describe a Normal Polysaccharide Response. *Front Immunol*. 2017;8:546.
11. Abraham RS, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):254-71.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, *et al*. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-85.
13. Bonilla FA. Interpretation of lymphocyte proliferation tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):101-4.
14. McMurray JC, Schornack BJ, Weskamp AL, Park KJ, Pollock JD, Day WG *et al*. Immunodeficiency: Complement disorders. *Allergy Asthma Proc*. 2024;45(5):305-9.
15. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, *et al*. Common Variable Immunodeficiency : Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30(1):14-34.
16. Bartunkova J, Sediva A. Immunodeficiencies. 3rd ed. Prague : Grada ; 2021.
17. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK *et al*. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1525-60.

Travail reçu le 15 avril 2025 ; accepté dans sa version définitive le 10 juin 2025.

### AUTEURS CORRESPONDANTS :

S. PENICKOVA et S. D'OTREPPE  
Laboratoire hospitalier universitaire de Bruxelles (LHUB-ULB)  
Rue Haute, 322 - 1000 Bruxelles  
E-mails : slavka.penickova@lhub-ulb.be et stephanie.dotreppe@lhub-ulb.be