

FICHE 05 — DÉFICITS DE L'ANTICORPS ET DÉFICITS COMBINÉS

Défauts de commutation de classe

// Syndromes hyper-IgM — séparer le défaut B intrinsèque du déficit combiné

Source : 2025 Inborn Errors of Immunity Practice Parameter (AAAAI / ACAAI / CIS), recommandations 4.8 et 5.2.

EN BREF

Incapacité à réaliser la **commutation isotypique** (*class-switch recombination*) → **IgM normale ou élevée** avec **IgG, IgA et IgE basses**.

Terminologie	« Hyper-IgM » (HIGM) est historique : l'IgM n'est pas toujours élevée . Le terme exact est <i>défaut de commutation de classe</i>
Gène le plus fréquent	CD40LG — ~70 % des HIGM rapportés (lié à l'X)
Enjeu majeur	Distinguer les défauts B intrinsèques (déficit en anticorps pur) des défauts d'interaction T-B — déficit immunitaire combiné , de pronostic et de traitement différents

RÈGLE ABSOLUE

Une **pneumocystose** ou une **cryptosporidiose** chez un garçon avec IgG basse et IgM normale ou élevée = déficit en CD40L jusqu'à preuve du contraire. **Urgence** — **ne pas traiter comme un simple déficit en anticorps**.

Arbre décisionnel



Figure 1 — Cheminement diagnostique : l'étape déterminante est la séparation défaut B intrinsèque / défaut d'interaction T-B.

1. Quand y penser

PRÉSENTATION COMMUNE

- Infections récurrentes des voies respiratoires **hautes et basses** dès l'enfance
- Hyperplasie lymphoïde non maligne : **~70 %** des patients
- Manifestations auto-immunes et inflammatoires : **~20 %** dans le déficit en AID (anémie hémolytique auto-immune, MICI)

SIGNES ORIENTANT VERS UNE FORME COMBINÉE (CD40L / CD40)

- **Neutropénie** — fréquente et évocatrice
- **Infections opportunistes** : *Pneumocystis jirovecii*, cryptosporidiose (→ cholangite sclérosante), CMV, histoplasmose
- Atteintes digestives et pulmonaires sévères
- **Risque de cancers pancréatiques et hépatiques** (HIGM lié à l'X)

2. Critères diagnostiques

Reco 4.8 — Fort / certitude élevée :

1. **IgG sérique basse**
2. **IgA sérique basse**
3. **IgM sérique normale ou élevée**
4. **Après exclusion d'un déficit immunitaire combiné** présentant les mêmes anomalies biologiques

Le séquençage est **recommandé** en raison de ses implications pronostiques.

3. Profil immunologique caractéristique

Paramètre	Résultat attendu
Lymphocytes B totaux (CD19+)	Normaux
B mémoires non commutés (CD27+ IgD+ IgM+)	Normaux
B mémoires commutés (CD27+ IgM- IgD-)	Diminués — paramètre discriminant clé
Lymphocytes T (nombre)	Typiquement normaux
Prolifération lymphocytaire T	Typiquement normale — utile pour écarter un DIC
Réponses anticorps antigène-spécifiques	Altérées
Histologie ganglionnaire	Expansion des centres germinatifs (défauts B intrinsèques)

4. Classification génétique — l'étape décisive

4.1 Défauts B intrinsèques → déficit en anticorps pur

Gène	Protéine	Particularités
<i>AICDA</i>	AID — <i>activation-induced cytidine deaminase</i>	Le plus fréquent des AR ; hyperplasie lymphoïde ~70 % ; auto-immunité ~20 %
<i>UNG</i>	Uracil-DNA glycosylase	Phénotype proche
<i>MSH6</i>	Mutator S homolog 6	Réparation des mésappariements

Présentation **similaire aux autres déficits en anticorps** : infections respiratoires récurrentes, **pas** d'infections opportunistes.

4.2 Défauts d'interaction ou d'activation T-B → déficit immunitaire combiné

Gène	Transmission	Test spécifique
<i>CD40LG</i>	Lié à l'X (~70 % des HIGM)	Expression du CD40L sur les LT CD4+ activés (cytométrie) : basse ou absente dans 80 % des cas
<i>CD40</i>	AR	Absence d'expression du CD40 sur les lymphocytes B (cytométrie)
<i>IKBKG</i> (NEMO)	Lié à l'X	Dysplasie ectodermique anhidrotique associée
<i>NFKBIA</i>	AD	—
<i>ATM, NBS1</i>	AR	Défauts de réparation de l'ADN — AFP élevée après 6 mois
<i>PMS2, MSH6</i>	AR	Réparation des mésappariements, risque tumoral
<i>PIK3CD, PIK3R1</i>	AD	APDS

Point d'attention : toute anomalie de l'expression de CD40L ou de CD40 doit être **confirmée par analyse génétique**.

5. Bilan diagnostique

5.1 Première ligne

- IgG, IgA, IgM, **IgE**
- Phénotypage lymphocytaire T/B/NK
- **NFS avec formule répétée** — recherche de neutropénie, cyclique ou persistante
- Réponses anticorps antigène-spécifiques

5.2 Deuxième ligne

- **Sous-populations B** : B mémoires commutés et non commutés (CD27, IgD, IgM)

- Expression du CD40L sur LT CD4+ activés (cytométrie)
- Expression du CD40 sur les lymphocytes B
- Prolifération lymphocytaire T (mitogènes et antigènes) — indispensable pour écarter un DIC
- AFP sérique si suspicion d'ataxie-télangiectasie (> 6 mois)
- Séquençage — panel élargi ou WES

6. Diagnostics différentiels

Entité	Élément discriminant
DICV	IgM également basse le plus souvent ; profil B différent
Ataxie-télangiectasie	IgG, IgA, IgE basses avec IgM normale ou élevée . Rechercher ataxie cérébelleuse, télangiectasies, AFP élevée , LT $\gamma\delta$ augmentés
Déficit combiné (CD40L, NEMO)	Infections opportunistes, neutropénie → à écarter avant de retenir un déficit en anticorps pur
MGUS (adulte)	~15 % des MGUS s'accompagnent d'une IgM élevée → immunodéficience secondaire masquée. Toujours y penser chez l'adulte
Syndromes lymphoprolifératifs	Hypogammaglobulinémie avec pic IgM

7. Pièges fréquents

1. « **Hyper-IgM** » sans IgM élevée : l'IgM peut être strictement normale. Ne pas écarter le diagnostic sur ce critère.
2. **Ne pas s'arrêter au diagnostic syndromique** : la distinction défaut B intrinsèque / défaut combiné change radicalement la prise en charge (prophylaxie anti-*Pneumocystis*, indication de greffe).
3. **Chez l'adulte, penser au MGUS** avant de conclure à une forme primitive.
4. **L'ataxie-télangiectasie** peut se présenter comme un HIGM avant l'apparition de l'ataxie — doser l'AFP.
5. Ne pas oublier la surveillance de la **cholangite sclérosante** liée à *Cryptosporidium* dans le déficit en CD40L : échographie hépatique, transaminases, γ GT.

8. À faire au moment du diagnostic

Toutes formes

- **Substitution en immunoglobulines** (Reco 8.1)
- Séquençage génétique et conseil génétique
- Bilan pulmonaire : TDM haute résolution, EFR

Si déficit en CD40L ou CD40 — en plus

- **Prophylaxie anti-*Pneumocystis*** (cotrimoxazole)
- **Précautions vis-à-vis de *Cryptosporidium*** : eau filtrée ou bouillie, surveillance hépatobiliaire
- **Contre-indication aux vaccins vivants**
- **Produits sanguins irradiés et CMV-négatifs ou déleucocytés** (section 9)
- **Évaluation d'une indication de greffe de CSH** (section 12) — orientation précoce vers un centre de greffe

Surveillance

- NFS régulière (Reco 7.3), notamment la neutropénie
- Surveillance hépatique et digestive
- Dépistage des cancers (Reco 7.5) — pancréas et foie dans le HIGM lié à l'X
- Évaluation immunologique périodique (Reco 5.4)

Références

Orange JS, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2026;136:426–493 — recommandations 4.8, 5.1, 5.2, 7.3, 7.5, 8.1 ; tableaux 5A, 7B, 7C.

Fiches liées : **01 — DICV**, **08 — DIC non-DICS et syndromiques**, **11 — déficits immunitaires secondaires**.

Document destiné aux médecins du Centre de référence des immunodéficiences primitives. Version 1 — à valider par le comité scientifique avant diffusion.