

FICHE 09 — DÉFAUTS PHAGOCYTAIRES

Défauts phagocytaires

// CGD · neutropénies congénitales · déficits d'adhérence leucocytaire · protéinose alvéolaire

Source : 2025 Inborn Errors of Immunity Practice Parameter (AAAAI / ACAAI / CIS), recommandations 5.5 à 5.8 — tableau 5B.

EN BREF

Le **compte des polynucléaires neutrophiles** oriente d'emblée vers l'une des trois grandes familles : neutropénie congénitale, déficit d'adhérence leucocytaire ou granulomatose septique chronique.

Arbre décisionnel

Suspicion de défaut phagocytaire — infections bactériennes et fongiques profondes, abcès, cellulites, gingivite ou parodontite sévère, ulcérations muqueuses



Lire la NFS avec formule



Neutropénie

→ **Neutropénie congénitale**

NFS en série 1 à 2 x/semaine pendant 6 semaines (cyclique vs persistante) · morphologie des PNN · myélogramme · séquençage

Neutrophilie persistante

→ **Déficit d'adhérence leucocytaire**

Cytométrie CD18 (LAD-I) · CD15s (LAD-II) · fonction plaquettaire (LAD-III) · chimiotactisme et DHR au fMLP (LAD-IV)

Neutrophiles normaux + infections profondes ou MICI très précoce

→ **Granulomatose septique chronique**

Test DHR (pas de paracétamol < 24 h, acheminement < 24 h) · cytométrie des protéines NADPH oxydase · séquençage



Burst oxydatif diminué mais panel CGD négatif ? Penser à *NCF1* (pseudogènes, souvent manqué), et aux autres causes : déficit en MPO, G6PD, RAC2, protéine kinase C δ , GSD1b



Cas particulier — **protéinose alvéolaire pulmonaire** : rechercher un variant des gènes du récepteur au GM-CSF et doser les auto-anticorps anti-GM-CSF

Figure 1 — Triage par la NFS, puis test fonctionnel spécifique. Les conditions pré-analytiques du DHR conditionnent l'interprétabilité.

1. Neutropénies congénitales

Reco 5.5 — Fort / certitude élevée.

1.1 Clinique

- **Infections** : pharyngite avec adénopathies, pneumonie, mastoïdite, cellulite.
- **Muqueuses** : ulcérations buccales, **gingivite**, ulcères vaginaux ou rectaux.
- La **sévérité des infections est corrélée à la profondeur de la neutropénie**.

1.2 Diagnostic

NFS avec formule en série : 1 à 2 fois par semaine, jusqu'à 6 semaines. C'est le seul moyen de distinguer une neutropénie **cyclique** d'une neutropénie **persistante ou chronique**.

Périodicité de la forme cyclique ~21 jours (extrêmes 14–36 jours)

Timing des infections Pendant les **nadir**s — mais un **décalage** entre le nadir et les symptômes est possible

Morphologie des neutrophiles : utile au diagnostic différentiel — des **granulations cytoplasmiques géantes** évoquent un **syndrome de Chediak-Higashi (LYST)**.

1.3 Myélogramme — valeur d'orientation

Aspect médullaire	Étiologies
Hypocellularité avec blocage myéloïde précoce	ELANE, HAX1, WAS, G6PC3, CSF3R (G-CSFR)
Hypercellularité avec précurseurs myéloïdes diminués	Schwachman-Diamond, GSD1b, syndrome WHIM (CXCR4 GOF) , syndrome de Cohen, syndrome d'Hermansky-Pudlak

1.4 Génétique

ELANE (SCN1), GFI1 (SCN2), HAX1 (SCN3), G6PC3 (SCN4), VPS45 (SCN5), ainsi que SLC37A4, TAZ, VPS13B, JAGN1, CSF3R, CEBPE, SMARCD2, HYOU1, SBDS, DNAJC21, EFL1, USB1, SRP54, CXCR2, WAS.

Point d'attention : penser à la **neutropénie liée à l'X** (variant WAS), en particulier si la neutropénie s'accompagne d'une **tendance hémorragique** (Reco 5.3).

2. Déficiences d'adhérence leucocytaire (LAD)

Reco 5.6 — Fort / certitude élevée.

Cellulites récurrentes, **gingivite sévère**, abcès chroniques, infections respiratoires avec **hyperleucocytose** mimant une leucémie myéloïde ou une réaction leucémoïde. **Le premier signe diagnostique est une neutrophilie élevée de base sur la NFS.**

Type	Gène	Clinique caractéristique	Test diagnostique
LAD-I	ITGB2 (CD18)	Omphalite, chute retardée du cordon (> 3 semaines), infections sévères précoces. Formes modérées : cicatrisation altérée, pus réduit , parodontite sévère	Cytométrie : CD18 absent ou diminué sur PNN et monocytes
LAD-II	SLC35C1	Infections pulmonaires, parodontite sévère chronique , retard staturo-pondéral et développemental, faciès particulier	Cytométrie : sialyl-Lewis X (CD15s) absent ; groupe sanguin Bombay (hh)
LAD-III	FERMT3 (kindline-3)	Agrégation plaquettaire dysfonctionnelle → saignements de type Glanzmann, hémorragie cérébrale néonatale	Fonction plaquettaire et génétique
LAD-IV	RAC2	Chute retardée du cordon, infections récurrentes, cicatrisation altérée	Chimiotactisme des PNN diminué ; burst oxydatif normal au PMA mais diminué au fMLP

3. Granulomatose septique chronique (CGD)

Reco 5.7 — Fort / certitude élevée.

3.1 Quand y penser — quel que soit l'âge de début

Infections profondes bactériennes et fongiques : *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. ; *Aspergillus* spp.

Manifestation inflammatoire évocatrice : une MICI à début très précoce, avant 6 ans, doit faire évoquer une CGD.

3.2 Test de dépistage — DHR, à préférer au NBT

	DHR (cytométrie de flux)	NBT (nitrobleu de tétrazolium)
Lecture	Objective et quantitative	Visuelle microscopique, qualitative et subjective
Faux négatifs	Faibles	Élevés
Détection des formes AR	Bonne	Faible

CONDITIONS PRÉ-ANALYTIQUES — CRITIQUES

- Pas de paracétamol dans les 24 h précédant le prélèvement — fausse le résultat.
- Délai prélèvement → analyse < 24 h : au-delà, dégranulation spontanée des PNN.

INTERPRÉTATION — INDEX DE STIMULATION

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| SI ≈ 1 | CGD liée à l'X (CYBB) |
| Activité marginale à modérée | CGD autosomique récessive |
| Deux populations de PNN | Conductrice de CGD liée à l'X |

Conductrices : rarement, une conductrice de CGD liée à l'**X** dont les PNN sont fortement biaisés vers la population anormale peut présenter des **infections sévères typiques**. Environ **un tiers des conductrices** présentent des manifestations auto-immunes, et des troubles psychiatriques (anxiété, dépression) sont décrits.

3.3 Génétique

Forme liée à l'X**** : **CYBB**. **Formes autosomiques récessives** : **CYBA**, **CYBC1**, **NCF1**, **NCF2**, **NCF4**.

PIÈGE TECHNIQUE MAJEUR — **NCF1**

NCF1 n'est souvent pas inclus dans les panels ciblés CGD en raison de difficultés de séquençage liées à ses **pseudogènes** : les variants **NCF1** peuvent être manqués par un exome ou un panel. → La **cytométrie de flux avec détection des protéines individuelles du complexe NADPH oxydase** permet d'identifier rapidement les sous-types génétiques, y compris les patients **NCF1**.

Le test génétique peut être réalisé **conjointement** au burst oxydatif lorsque la clinique ou l'histoire familiale est fortement évocatrice (section 3).

3.4 Burst oxydatif diminué — les autres causes

Un burst oxydatif diminué n'est pas synonyme de CGD. Autres défauts monogéniques : déficit en **myéloperoxydase**, déficit en **G6PD**, déficit en **RAC2**, déficit en **protéine kinase C δ** , **GSD1b**.

4. Protéinose alvéolaire pulmonaire

Reco 5.8 — Fort / certitude élevée.

Pneumopathie chronique progressive rare due à des **macrophages alvéolaires défectueux**, incapables d'assurer l'homéostasie du surfactant. Risque d'infections communautaires **et opportunistes** normalement contrôlées par les phagocytes : **mycobactéries non tuberculeuses** ; *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia*, *Proteus* — localisations pulmonaire, **SNC**, articulaire, ou formes disséminées.

Devant toute PAP : rechercher un variant pathogène des gènes du récepteur au GM-CSF **et** doser les auto-anticorps anti-GM-CSF.

Étiologie	Contexte
Auto-anticorps neutralisants anti-GM-CSF	La majorité des PAP de l'adulte — pas de défaut génétique germinal
CSF2RA / CSF2RB	Sous-unités α et β du récepteur GM-CSF — formes génétiques
Haploinsuffisance GATA2	—
Déficit en ADA	—
Secondaire	Hémopathie maligne, immunosuppresseurs, inhalation de toxiques

5. Pièges fréquents

1. Une NFS unique ne suffit jamais pour une neutropénie : il faut des mesures répétées sur 6 semaines.
2. Paracétamol < 24 h avant un DHR → résultat ininterprétable. Vérifier systématiquement.
3. Prélèvement acheminé en > 24 h → faux résultat.
4. Panel génétique CGD négatif ≠ CGD exclue : penser à NCF1 et aux pseudogènes → cytométrie des protéines NADPH oxydase.
5. Une conductrice de CGD peut être symptomatique — ne pas se contenter du statut « porteuse saine ».
6. MICI très précoce = indication de dépistage de CGD, pas seulement de bilan gastro-entérologique.
7. Hyperleucocytose persistante inexpliquée avec infections : penser LAD avant de conclure à une hémopathie.
8. Chute retardée du cordon ombilical (> 3 semaines) : signe cardinal à ne pas laisser passer (LAD-I et LAD-IV).

6. Récapitulatif des tests

Défaut	Gènes	Test recommandé
Neutropénie congénitale	ELANE, HAX1, WAS, G6PC3, SLC37A4, TAZ, VPS13B, JAGN1, CSF3R, CEBPE, SMARCD2, HYOU1, SBDS, DNAJC21, EFL1, USB1, SRP54, CXCR2	NFS en série + myélogramme
LAD-I	ITGB2	Cytométrie CD18
LAD-II	SLC35C1	Cytométrie CD15s
LAD-III	FERMT3	Fonction plaquettaire
LAD-IV	RAC2	Chimiotactisme ; DHR avec fMLP
CGD liée à l'X	CYBB	DHR
CGD autosomique récessive	CYBA, CYBC1, NCF1, NCF2, NCF4	DHR + cytométrie des protéines du complexe NADPH oxydase
Protéinoase alvéolaire	CSF2RA, GATA2	Auto-anticorps anti-GM-CSF

D'après le tableau 5B de l'article source.

Références

Orange JS, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2026;136:426–493 — recommandations 5.5 à 5.8 ; tableau 5B.

Fiches liées : **08 — DIC non-DICS et syndromiques** (Wiskott-Aldrich, neutropénie liée à l'X), **10 — déficits du complément**.

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