

IMMUNOLOGIE CLINIQUE — FICHE DIAGNOSTIQUE

Déficit immunitaire commun variable

// DICV / CVID — critères diagnostiques, bilan, diagnostics différentiels

Source : 2025 Inborn Errors of Immunity Practice Parameter (AAAAI / ACAAI / CIS), section 4.3 — complété par les critères ESID (working definitions).

EN BREF

Déficit de l'immunité humorale caractérisé par une **hypogammaglobulinémie** (IgG + IgA et/ou IgM) avec **déficit de réponse anticorps** documenté, après exclusion des causes secondaires. Le DICV est probablement **le DIP symptomatique le plus fréquemment rencontré en pratique clinique**.

Prévalence	~1/30 000 (plus élevée en Europe du Nord)
Âge du diagnostic	≥ 4 ans (souvent 2 pics : enfance tardive et 20–40 ans)
Étiologie génétique identifiée	~30 % des cas
Catégorie IUIS	Déficits prédominants de l'anticorps

Arbre décisionnel



Figure 1 — Cheminement diagnostique du DICV. Les encadrés en pointillés signalent les sorties vers un autre diagnostic.

1. Quand y penser — drapeaux cliniques

INFECTIEUX — PRÉSENTATION CLASSIQUE

- Infections sinopulmonaires récurrentes : *S. pneumoniae*, *H. influenzae* non typable
- Pneumonies atypiques à *Mycoplasma* / *Ureaplasma* (atteinte articulaire possible)
- Infections respiratoires virales fréquentes
- Infections digestives réfractaires : *Giardia* spp., norovirus

NON INFECTIEUX — RÉVÉLATEUR DANS UNE PART IMPORTANTE DES CAS

- **Cytopénies auto-immunes** (10–18 % ; PTI > AHAI > neutropénie) — peuvent **précéder** le diagnostic
- Arthrite, thyroïdite
- Hyperplasie lymphoïde bénigne, adénopathies, splénomégalie
- **Maladie digestive chronique** : gastrite et entérite d'aspect auto-immun mais **sans les auto-anticorps** habituels ; entéropathie, malabsorption
- Atteinte hépatique : hyperplasie nodulaire régénérative
- Atteinte pulmonaire chronique : bronchectasies, asthme, BPCO, **GLILD**
- Néoplasie : lymphome MALT, LNH (risque ×30–400), cancer gastrique (×10)

À retenir : chez l'adulte, une cytopénie auto-immune isolée ou une GLILD peut être le **seul** point d'appel.

2. Critères diagnostiques

2.1 Practice Parameter 2025 (Reco 4.3 — *Fort / certitude élevée*)

Les quatre éléments doivent être réunis :

1. **IgG sérique basse**
2. **IgA basse** et/ou **IgM basse**
3. **Réponse anticorps altérée** documentée (à l'infection ou à la vaccination)
4. **Exclusion** des autres causes d'hypogammaglobulinémie

2.2 Critères ESID (usage européen — plus opérationnels)

AU MOINS 1

Susceptibilité accrue aux infections · manifestation auto-immune · maladie granulomateuse · lymphoprolifération polyclonale inexpliquée · apparenté atteint d'un déficit en anticorps

ET

Diminution marquée des **IgG ET IgA** ($\pm$ IgM), < -2 DS pour l'âge, sur **2 dosages**

ET 1 DE

Mauvaise réponse vaccinale (et/ou isohémagglutinines absentes) · **lymphocytes B mémoires commutés** $< 70\%$ de la valeur normale pour l'âge

ET

Exclusion des causes secondaires **ET** diagnostic posé **après 4 ans** (les symptômes peuvent être antérieurs)

ET

Absence de déficit T profond, défini par ≥ 2 des critères suivants : CD4/ μ L (2–6 ans < 300 · 6–12 ans < 250 · > 12 ans < 200) · % CD4 naïfs (2–6 ans $< 25\%$ · 6–16 ans $< 20\%$ · > 16 ans $< 10\%$) · prolifération lymphocytaire T absente

2.3 Définition opérationnelle de « IgG basse »

- Valeur < 2 DS sous la moyenne pour l'âge, sur **2 mesures espacées de > 3 semaines**.
- **Exception** : si IgG très basse d'emblée (< 100 – 300 mg/dL selon l'âge), une seule mesure suffit pour accélérer la prise en charge.

3. Bilan diagnostique

3.1 Première ligne (Reco 4.1)

Examen	Points d'attention
IgG, IgA, IgM sériques	Normes spécifiques à l'âge et au laboratoire ; 2 dosages
Réponses anticorps antigène-spécifiques	Voir 3.2
Phénotype lymphocytaire	CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16/56+CD3–
Recherche de causes secondaires	Voir section 4

Le phénotypage lymphocytaire est indispensable : il permet de distinguer le DICV de l'agammaglobulinémie (CD19+ < 2 %) et d'un déficit immunitaire combiné (section 6) — avec un impact direct sur la prise en charge.

3.2 Évaluation de la réponse vaccinale

Élément	Recommandation
Antigènes T-dépendants	Anatoxines tétanique et diphtérique, Hib
Antigènes T-indépendants	PPSV23 (polysaccharide non conjugué)
Timing des dosages	Pré-vaccinal, +4 semaines , et +6 mois (mémoire immunologique)
Seuil protecteur — après polysaccharide	≥ 1,3 µg/mL par sérotype
Seuil protecteur — après conjugué	≥ 0,35 µg/mL par sérotype
Réponse anormale	< 50 % des sérotypes mesurés à taux protecteur

POINTS DE VIGILANCE

- **Pré et post doivent être dosés par le MÊME laboratoire** — la discordance inter-laboratoires est importante.
- Si **IgG < 150 mg/dL**, la mesure des titres antigène-spécifiques n'est pas nécessaire.
- L'usage large des vaccins conjugués 20-valents limite l'interprétation du PPSV23 : seuls **4 sérotypes** (2, 9N, 17F, 20) lui sont propres. Le sérotype 6A est dans le conjugué 20-valent mais pas dans le PPSV23.

3.3 Deuxième ligne — sous-populations B (fortement recommandé)

Sous-population	Phénotype	Signification
B mémoires commutés	CD27+ IgD- IgM-	< 2 % des CD19+ → pas de production d'anticorps protecteurs post-vaccinaux (y compris vaccins ARNm COVID), risque élevé d'auto-immunité et de mortalité
B transitionnels précoces	IgD+CD27-CD10+ ou IgD+CD27-CD24hiCD38hi	Expansion → maladie auto-immune et inflammatoire d'organe
B CD21^{low} activés	CD21 ^{low}	Expansion → auto-immunité, atteinte d'organe

3.4 Deuxième ligne — compartiment T

Les anomalies T, quantitatives et fonctionnelles, sont **fréquentes** dans le DICV. Leur mise en évidence doit faire évoquer une **Tregopathie** (section 6) et orienter vers le séquençage.

4. Exclusion des causes secondaires — obligatoire

Mécanisme	À rechercher
Médicamenteux	Corticoïdes en cours, rituximab / anti-CD20 (effet prolongé), antiépileptiques, immunosuppresseurs
Néoplasique	Hémopathies lymphoïdes (LLC, myélome), thymome → syndrome de Good . Suspicion forte si début à l'âge adulte
Perte protéique	Syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, lymphangiectasie, MICI. <i>Arguments biologiques : albuminémie basse, protéinurie, α1-antitrypsine fécale positive.</i>
Gammopathie	MGUS (chez l'adulte) — environ 15 % des MGUS s'accompagnent d'une IgM élevée

5. Évaluation génétique

- ~30 % des DICV ont une étiologie génétique identifiable → le séquençage (panel élargi ou WES) fait aujourd'hui partie du standard de soin.
- Un résultat positif **reclasse** le patient et peut ouvrir une **thérapie ciblée** (abatacept, sirolimus, léniolisib — section 13 du Practice Parameter).
- Gènes fréquemment impliqués : *NFKB1*, *NFKB2*, *TNFRSF13B* (TACI), *CTLA4*, *LRBA*, *PIK3CD*, *PIK3R1*, *STAT3* (GOF), *IKZF1*.

6. Diagnostics différentiels et phénocopies

Entité	Élément discriminant
Agammaglobulinémie (XLA, formes AR)	CD19+ < 2 %, IgG < 100 mg/dL, absence d'amygdales et d'adénopathies. Distinction parfois impossible sans génétique
Défaut de commutation de classe (hyper-IgM)	IgG et IgA basses, IgM normale ou élevée , B mémoires non commutés (CD27+IgD+IgM+) normaux
Déficit immunitaire combiné (DIC)	Déficit T quantitatif ou fonctionnel associé → change radicalement la prise en charge (greffe)
Haploinsuffisance CTLA-4 / déficit en LRBA	Auto-immunité et lymphoprolifération prédominantes ; cytopénies auto-immunes 62–70 %
APDS (<i>PIK3CD</i> GOF, <i>PIK3R1</i> LOF)	Cytopénies auto-immunes (17–30 %), hyperplasie lymphoïde, déficit en IgG2 possible avec IgG totales normales
Syndrome de Good	Hypogammaglobulinémie + thymome → imagerie thoracique
Déficit sélectif en IgA	IgG et IgM normales — peut évoluer vers un DICV ⇒ surveillance

Entité	Élément discriminant
Hypogammaglobulinémie primaire non spécifiée	Ne remplit pas les critères de DICV (Reco 4.10)

7. Pièges fréquents

1. **Ne pas doser les IgG sous corticothérapie** ou dans les 6–12 mois suivant un anti-CD20 — résultat ininterprétable.
2. **Ne pas vacciner avec un vaccin vivant** avant d'avoir exclu un déficit T.
3. **Ne pas se fier à un seul dosage d'IgG** (sauf valeur effondrée).
4. **Ne pas retenir « gastrite / entérite auto-immune »** sans avoir dosé les Ig : les auto-anticorps sont typiquement **absents** dans le DICV.
5. **Ne pas conclure à un DICV avant 4 ans** — envisager une hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.
6. Un DICV « certain » cliniquement **doit quand même être séquencé** — la reclassification change le traitement.
7. Ne pas oublier la **sérologie coeliaque** et la recherche de *Giardia* devant une diarrhée chronique.

8. À faire au moment du diagnostic

Traitement

Substitution en immunoglobulines (IgRT) : indiquée dès le diagnostic de DICV posé (Reco 8.1 — *Fort* / *certitude élevée*).

Bilan d'extension initial

- TDM thoracique haute résolution (bronchectasies, GLILD) + EFR avec DLCO
- Échographie / TDM abdominale (splénomégalie, adénopathies, hépatopathie)
- Bilan hépatique complet (hyperplasie nodulaire régénérative)
- NFS + formule (Reco 7.3 — *Fort*)
- Évaluation nutritionnelle et de la croissance en pédiatrie (Reco 7.1)
- Sérologies pré-substitution (VHB, VHC, VIH) et statut vaccinal
- Endoscopie digestive si symptômes

Surveillance au long cours

- NFS régulière ; **dépistage des cancers** et évaluation des grandes fonctions d'organe (Reco 7.5 — *Fort*).
- **Pas de dépistage systématique des auto-anticorps** (Reco 7.4 — *Fort, recommandation négative*) : trop de porteurs asymptomatiques.
- Santé mentale et qualité de vie (section 14 du Practice Parameter).

Références

Orange JS, Chinen J, Horner CC, Kobrynski LJ, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2026;136:426–493. — Recommandations 4.1, 4.3, 7.1–7.5, 8.1.

ESID Registry — *Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID*, critères CVID.

Sections liées du Practice Parameter : §3 (évaluation génétique), §5 (déficits combinés), §8 (substitution en Ig), §9 (prévention des infections), §13 (médecine de précision).

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