

FICHE 08 — DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS

DIC non-DICS et déficits syndromiques

// Reconnaître l'atteinte T derrière un phénotype d'apparence humorale

Source : 2025 Inborn Errors of Immunity Practice Parameter (AAAAI / ACAAI / CIS), recommandations 5.1 à 5.4 — tableau 5A.

EN BREF

Atteinte **simultanée de l'immunité cellulaire et humorale**, moins profonde que le DICS. Les formes **syndromiques** y associent des anomalies extra-immunologiques qui sont souvent la **clé du diagnostic**.

Définition (Reco 5.2) Altération — **quantitative ou fonctionnelle** — des fonctions immunitaires cellulaires et anticorps

Piège central Un phénotype d'apparence purement humorale peut cacher un DIC → **la prise en charge change radicalement** (greffe)

Formes « leaky » Les variants hypomorphes de gènes de DICS donnent un phénotype de DIC, **pas nécessairement révélé dans l'enfance**

Arbre décisionnel

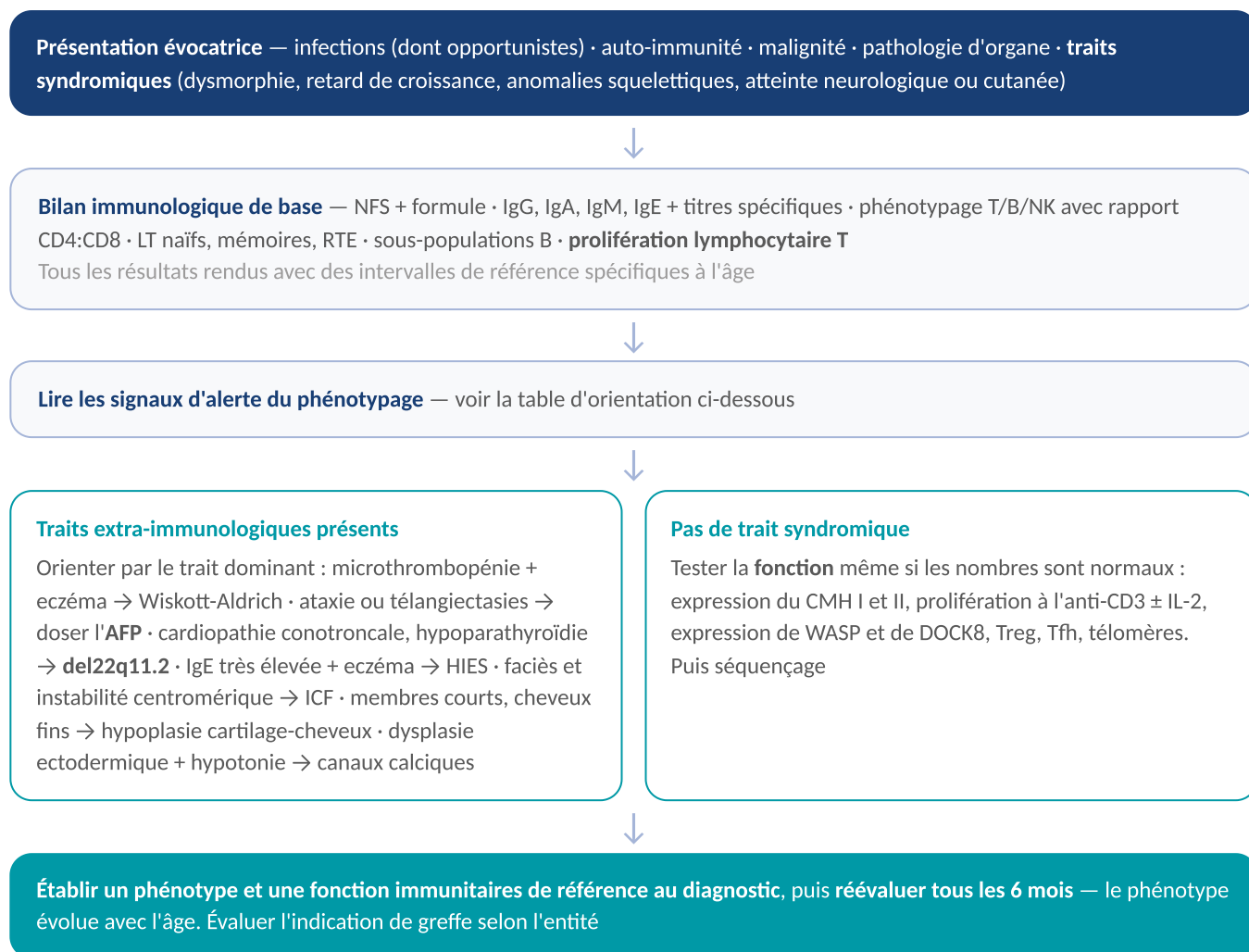


Figure 1 — Devant tout patient étiqueté « déficit en anticorps » avec auto-immunité, lymphoprolifération ou infection opportuniste : réévaluer le compartiment T.

1. Bilan immunologique de base

Reco 5.1 — Fort / certitude élevée.

Impératif : tous les résultats doivent être rendus avec des **intervalles de référence spécifiques à l'âge**. Ces intervalles correspondent au 95^e percentile central : **5 % des sujets sains** sont en dehors. La signification clinique ne repose pas sur un seuil numérique isolé.

Examen	Points clés
NFS avec formule	Lymphopénie = ALC sous la norme pour l'âge (< 1 000/μL chez l'adulte, < 2 500/μL chez le nourrisson). Cytopénies fréquentes : neutropénie (CD40L), thrombopénie (Wiskott-Aldrich)
IgG, IgA, IgM, IgE + titres antigène-spécifiques	Anomalies fréquentes dans les DIC
Phénotypage T/B/NK	CD45, CD14, CD3/CD4/CD8, CD19/CD20, CD16/CD56 ; rapport CD4:CD8

Examen	Points clés
LT naïfs, mémoires, RTE	Naïfs (CD45RA) > 80 % à la naissance, décroissent avec l'âge. RTE : CD31+CD45RA+ — corrélés aux TREC, effondrés dans les DIC sévères et l'athymie
Sous-populations B	CD19/CD20, IgD, CD27, IgM, CD24, CD21, CD38, CD10
Prolifération lymphocytaire T	Mitogènes (PHA, ConA, PWM), anti-CD3 ± IL-2/CD28, antigènes (anatoxine tétanique, <i>Candida</i>)

1.1 Signaux d'alerte à la lecture du phénotype

Anomalie	Orientation
Discordance %CD3 vs somme CD4+CD8	Rechercher des LT double-négatifs (DNT) : TCRαβ+ → ALPS ; TCRγδ+ → infections virales ou mycobactériennes et ataxie-télangiectasie
CD8 très bas, CD4:CD8 augmenté	Déficit en CMH classe I ou déficit en ZAP70
CD4 très bas, CD4:CD8 inversé	Déficit en CMH classe II
LB bas	Par exemple déficit en NBS1
Prolifération T anormale	ZAP70, CMH II, défauts de canaux calciques

1.2 Explorations spécialisées

Population	Marqueurs	Signification
Treg	CD4+CD127 ^{lo} FOXP3+ CD25 ^{hi} (5–10 % des CD4)	Bas → dysrégulation (DOCK8). Le phénotype CD4+CD25 ^{hi} CD127 ^{lo} sans FOXP3 n'identifie pas fiablement les Treg ; FOXP3 peut être transitoirement exprimé par des LT activés. Test fonctionnel non disponible en clinique
Tfh	CD4+CXCR5+PD1 ^{hi} (~10 % en périphérie)	Bas dans CD40LG , ICOS , IL10R , NEMO . Élevés dans les DIC avec auto-anticorps et cytopénies auto-immunes
LT activés	HLA-DR, HLA-DR+CD38 ^{hi}	Augmentés dans les DIC avec Treg déficients (STAT5B), dysrégulation (DOCK8), infections virales chroniques
LT sénescents	CD57	Expansion des CD8 sénescents dans l' APDS
LT épuisés	PD-1, LAG-3	Stimulation antigénique chronique

2. Principales entités et tests spécifiques

Entité	Gènes	Test spécifique disponible
Syndrome hyper-IgM	CD40LG, CD40, UNG, IKBKG, NFKBIA, ATM, NBS1, PMS2, MSH6, PIK3CD, PIK3R1	Expression et fonction du CD40L ; expression du CD40 ; sous-populations B

Entité	Gènes	Test spécifique disponible
Déficit en CMH classe I	<i>TAP1, TAP2, TAPBP, B2M</i>	Expression du CMH I sur cellules nucléées ; CD4:CD8 augmenté
Déficit en CMH classe II	<i>RFXANK, RFX5, RFXAP, CIITA</i>	Expression du CMH II sur LB et monocytes ; CD4:CD8 inversé
Syndrome de Wiskott-Aldrich	<i>WAS</i>	Expression intracellulaire de WASP (cytométrie)
Défauts de réparation de l'ADN	<i>ATM, NBN, BLM, DNMT3B, ZBTB24, PMS2, POLE1/2, LIG4, DCLRE1C</i>	AFP sérique (> 6 mois) ; cytométrie de la réparation de l'ADN (radiosensibilité)
Syndrome ICF	<i>DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS</i>	Cytogénétique : instabilité centromérique
Insuffisance thymique syndromique	del22q11.2 , <i>TBX1, TBX2, CHD7, FOXN1, PAX1, del11q23, del10p13-p14</i>	TREC / RTE en cytométrie ; CGH-array ou SNP array
Syndrome hyper-IgE	<i>STAT3, DOCK8, PGM3, CARD11, IL6R, IL6ST, ERBIN, ZNF431</i>	IgE sérique , éosinophiles, quantification T_H17 , expression de DOCK8
Hypoplasie cartilage-cheveux	<i>RMRP</i>	Longueur des télomères par Flow-FISH

3. Fiches signalétiques des entités syndromiques

3.1 Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, lié à l'X)

- **Triade** : **microthrombopénie** (plaquettes de petite taille), **eczéma**, infections sévères et récurrentes. Également : diathèse hémorragique, auto-immunité, **lymphome B associé à l'EBV**.
- **Biologie** : thrombopénie à petites plaquettes, Ig anormales, réponses antigène-spécifiques défectueuses, LT diminués. **Prolifération T à l'anti-CD3 très basse, normalisée par l'ajout d'IL-2**. Chimiotactisme des PNN altéré, cytotoxicité NK altérée, fonction Treg diminuée.
- **Diagnostic** : cytométrie WASP intracellulaire **et** génétique — **WASP n'est pas diminué dans tous les cas**.
- **Variants alléliques** : thrombopénie liée à l'X (variants LOF hypomorphes) ; neutropénie et myélodysplasie liées à l'X (variants **GOF**).
- **Conductrices** : une lyonisation extrême peut donner un phénotype clinique. **Phénocopie** : variants bialléliques de *WIPF1* (protéine WIP stabilisant WASP).

3.2 Ataxie-télangiectasie (ATM)

- **Clinique** : ataxie cérébelleuse, télangiectasies oculo-cutanées, retard de croissance, **risque tumoral majeur** (leucémie ×70–500, lymphome ×200–750), déficit immunitaire variable.

- **Biologie** : AFP élevée après 6 mois — constante ; lymphopénie T et TREC bas à la naissance ; **augmentation des LT $\gamma\delta$** ; prolifération T altérée ; IgG, IgA, IgE basses avec **IgM normale ou élevée** → le HIGM est dans le différentiel.
- **Radiosensibilité** : test de phosphorylation d'ATM, SMC1, H2AX après irradiation à faible dose. Distingue les défauts d'**initiation** de la réponse aux cassures double-brin (ATM, NBN) des défauts de **réparation** (DICS radiosensibles : *DCLRE1C*, *LIG4*, *NHEJ1*).

3.3 Syndrome de DiGeorge / *del22q11.2*

- **Fréquence** : 1/4 000 naissances vivantes ; ~90 % des DiGeorge — mais seulement 38 % des athymies congénitales traitées par greffe de thymus.
- **Clinique** : cardiopathie conotruncale, aplasie ou hypoplasie thymique, hypoparathyroïdie, anomalies craniofaciales médianes. **Tous les traits ne sont pas présents chez tous les patients.**
- **Immunologie** : lymphopénie T et TREC bas ; ≤ 1 % des patients ont une athymie avec phénotype DICS-like. LT mémoires expansés possibles (greffon maternel ou expansion oligoclonale autoréactive). LB normaux ou bas ; Ig variables avec **réponses défectueuses au vaccin pneumococcique polysaccharidique**.
- **Diagnostic** : recherche de variation du nombre de copies (CGH ou SNP array) et séquençage.
- **Autres causes d'insuffisance thymique** : *TBX1*, *TBX2*, *CHD7* (CHARGE), *FOXN1*, *PAX1*. Causes **non génétiques** : embryopathie diabétique, exposition maternelle à l'acide rétinoïque. Suivi multidisciplinaire : ORL, endocrinologie, cardiologie, orthophonie.

3.4 Syndrome hyper-IgE (HIES)

- **Clinique commune** : infections sinopulmonaires récurrentes, dermatite eczématiforme, éosinophilie, **IgE très élevée**. Infections cutanées à *S. aureus* et *C. albicans*.
- **AD-HIES / STAT3 LOF (syndrome de Job)**, forme la plus fréquente : infections fongiques et mycobactéries atypiques, **bronchectasies et pneumotocèles**, ostéoporose, faciès grossier, **retard de chute des dents de lait**, hyperlaxité articulaire. Biologie : **T_H17 et Tfh bas**, Treg augmentés, B mémoires diminués.
- **AR-HIES / DOCK8** : **infections virales cutanées disséminées** (HSV, HPV, molluscum contagiosum sévère), vasculopathies, atteinte neurologique, **lymphopénie T** associée. Diagnostic : cytométrie DOCK8 intracellulaire.
- **Autres** : *PGM3*, *CARD11*, *IL6R*, *IL6ST*, *ERBIN*, *ZNF431*. *STK4* : hypergammaglobulinémie polyclonale incluant une IgE élevée.

3.5 Syndrome ICF — immunodéficiência, instabilité centromérique, anomalies faciales

- **Clinique** : faciès anormal (implantation basse des oreilles, hypertélorisme, épicanthus, ensellure nasale plate), retard de développement, hernie inguinale, hypospadias, fente palatine, syndactylie, cardiopathie.
- **Génétique** : ~50 % ont un variant de *DNMT3B* (ICF1) ; plus rarement *ZBTB24* (ICF2), *CDCA7* (ICF3), *HELLS* (ICF4). Certains patients restent sans cause identifiée.

- **Immunologie** : hypo- ou agammaglobulinémie, LT et LB variables, prolifération T basse.
- **Diagnostic** : **cytogénétique** — cassures, délétions, configurations multibranchées, échanges entre chromosomes **1, 16 et 9** (rarement 2 et 10).

3.6 Hypoplasie cartilage-cheveux (RMRP)

- **Clinique** : membres courts, petite taille, **cheveux fins et clairsemés**, maladie de Hirschsprung, complications auto-immunes. Risque tumoral : lymphome non hodgkinien, carcinome basocellulaire.
- **Épidémiologie** : 1/1 340 chez les Amish, 1/23 000 en Finlande (mutations fondatrices).
- **Immunologie** : hypogammaglobulinémie, **neutropénie**, lymphopénie surtout T, prolifération T défectueuse. **TREC anormal possible à la naissance.**
- **Diagnostic** : **télomères raccourcis dans les LT et NK** (Flow-FISH) — à inclure dans le bilan si le phénotype est évocateur.

3.7 Défauts des canaux calciques (ORAI1, STIM1, CRACR2A)

- **Clinique** : **dysplasie ectodermique anhidrotique**, **hypotonie musculaire**, déficit immunitaire T et B sévère.
- **Immunologie** : nombres de LT et LB **possiblement normaux**, mais **prolifération T à l'anti-CD3 très diminuée**. *STIM1* : Treg bas, auto-immunité, lymphoprolifération.

4. Pièges fréquents

1. **Compter les cellules ne suffit pas** : des LT normaux en nombre n'excluent pas un DIC (CMH II, canaux calciques) → **tester la fonction**.
2. **Toujours utiliser des normes par âge** ; les valeurs varient aussi selon le sexe, le rythme circadien et l'heure de prélèvement.
3. **Ne pas ignorer la discordance %CD3 / (CD4+CD8)** → rechercher des LT double-négatifs.
4. **Rechercher l'AFP** devant tout HIGM ou toute lymphopénie T inexpliquée, avant l'apparition d'une ataxie.
5. La **méthode radiométrique de prolifération** (thymidine tritiée) peut ne pas discriminer normal et pathologique chez les patients très lymphopéniques → préférer la cytométrie.
6. **WASP normal n'exclut pas un Wiskott-Aldrich**.
7. Ne pas oublier que les **formes « leaky »** de DICS peuvent se révéler tardivement.

5. Surveillance

Reco 5.4 — conditionnel / certitude faible.

Évaluations immunologiques périodiques, tous les 6 mois ou plus fréquemment selon la complexité et la sévérité. Le phénotype immunitaire **évolue avec l'âge** ; les complications documentées comprennent l'auto-immunité évolutive, la **lymphopénie progressive**, les hémopathies malignes et les atteintes d'organe. **Établir un phénotype et une fonction immunitaires de référence au diagnostic**, puis suivre les variations — c'est la base d'une prise en charge optimale (sections 8 à 12).

Références

Orange JS, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2026;136:426–493 — recommandations 5.1 à 5.4 ; tableaux 5A, 7B, 7C.

Annuaire des laboratoires réalisant les tests immunologiques spécialisés : cis.clinimmsoc.org/dli/test-directory.php

Fiches liées : **07 — DICS et dépistage néonatal**, **05 — défauts de commutation de classe**, **01 — DICV**.

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