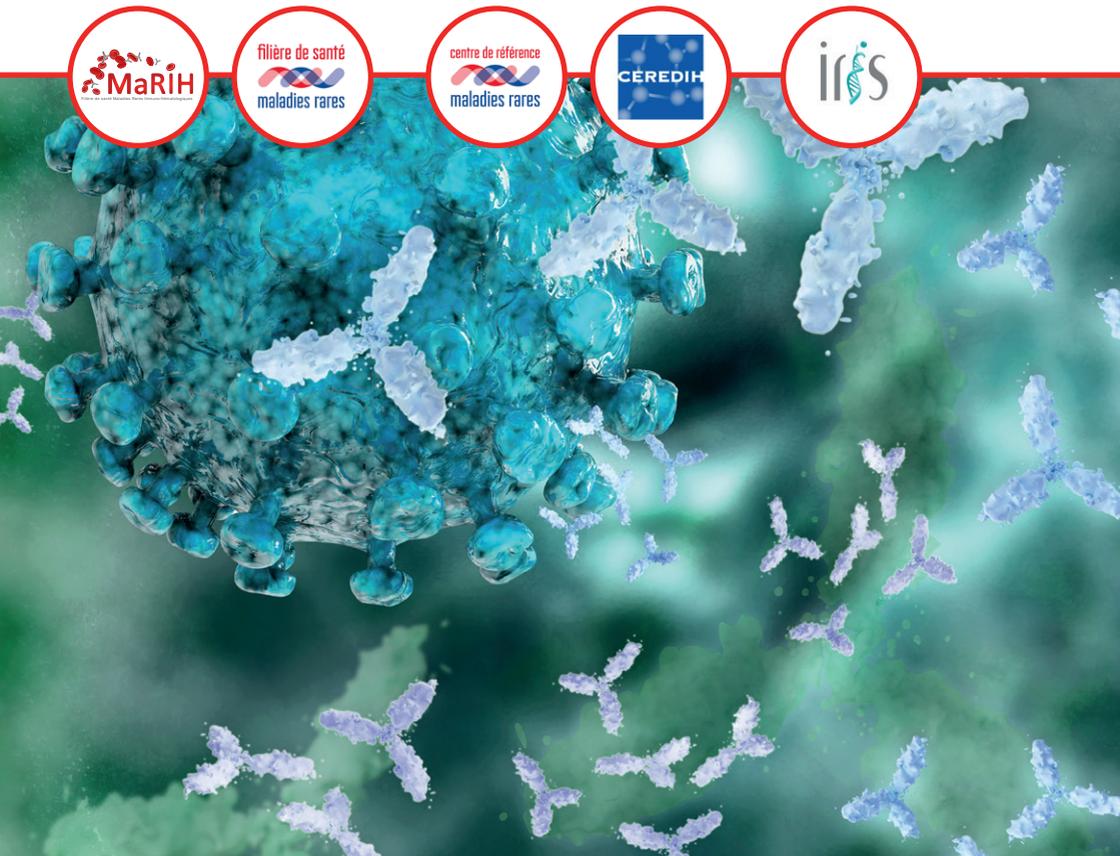


# LES DEFICITS IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

## PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Pellier du centre de référence constitutif des déficits immunitaires héréditaires du CHU d'Angers en collaboration avec le centre de référence coordinateur des déficits immunitaires héréditaires de l'enfant et de l'adulte (CEREDIH, Pr Fischer, Dr Mahlaoui, Pr Moshous, Pr Suarez, Pr Picard, Pr Lecuit, Pr Blanche, Pr Lortholary, Pr Jais, Pr Neven) et les centres de référence constitutifs des déficits immunitaires héréditaires de l'hôpital Saint-Louis (Pr Fieschi) et du CHU de Marseille (Pr Barlogis) sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).



## Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Pellier du centre de référence constitutif des déficits immunitaires héréditaires du CHU d'Angers en collaboration avec le centre de référence coordinateur des déficits immunitaires héréditaires de l'enfant et de l'adulte (CEREDIH, Pr Fischer, Dr Mahlaoui, Pr Moshous, Pr Suarez, Pr Picard, Pr Lecuit, Pr Blanche, Pr Lortholary, Pr Jais, Pr Neven) et les centres de référence constitutifs des déficits immunitaires héréditaires de l'hôpital Saint-Louis (Pr Fieschi) et du CHU de Marseille (Pr Barlogis) sous l'égide de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques (MaRIH).

### Relecteurs

Dr Antoinette Perlat – Médecine interne et Immunologie clinique, CHU de Rennes  
Pr Virginie Gandemer – Hémato-immunologie pédiatrique, CHU de Rennes  
Pr Marlène Pasquet – Hémato-Immunologie pédiatrique, CHU de Toulouse  
Dr Guillaume Lefevre – Immunologie, CHU de Lille  
Dr Pierre Contant – Médecine générale, Longue  
Dr Fabien Thierry – Médecine générale, Longue  
Dr Françoise Troussier – Pneumopédiatrie, CHU Angers  
Dr Coralie Mallebranche – Immunologie pédiatrique, CHU Angers  
Dr Charline Miot – Immunologie biologie, CHU Angers  
Dr Pierre Cougoul – Médecine interne Oncopôle, CHU Toulouse  
Dr David Boutboul – Immunologie, Hôpital SAINT-LOUIS, Paris  
Pr Nicolas Schleinitz - Médecine interne, Timone, Hôpitaux Universitaires de Marseille (APHM)

## Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS .....	2
Liste des abréviations .....	6
Synthèse à l'intention des médecins généralistes.....	8
Introduction .....	11
<b>Circonstances diagnostiques.....</b>	<b>12</b>
1. Signes cliniques et types d'infections évocateurs de DIP.....	12
a) Signes cliniques évocateurs .....	12
b) Types d'infections évocatrices .....	15
2. Les pathogènes habituels et inhabituels évocateurs.....	16
3. Quelques circonstances cliniques particulières de découverte .....	18
4. Les syndromes/ les atteintes familiales.....	20
5. Orientation devant une lymphopénie.....	20
6. Les signes cliniques non évocateurs.....	21
<b>Biologie.....</b>	<b>23</b>
1. Etape n° 1 : examens de première intention .....	23
a) Numération Formule Sanguine .....	23
b) Dosage pondéral des immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM) 23	
c) Sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses.....	24
d) Autres examens .....	26
2. Etape n°2 : examens de seconde intention .....	26
<b>Classification des DIP.....</b>	<b>28</b>
<b>Actes de la vie courante et DIP .....</b>	<b>30</b>
1. Désir de grossesse et DIP .....	30
2. Voyages et DIP .....	30
3. Vaccins .....	31
4. Environnement .....	32
<b>Thérapeutiques .....</b>	<b>33</b>
1. Substitution par immunoglobulines polyvalentes.....	33

2. Antibioprophylaxie .....	35
3. Greffe de moelle/ Thérapie génique .....	35
<b>Génétique .....</b>	<b>36</b>
<b>Organisation nationale .....</b>	<b>37</b>
<b>Les urgences thérapeutiques .....</b>	<b>38</b>
1. Syndromes d'activation macrophagique (ou hémophagocytaire) ....	38
2. Déficits Immunitaires Combinés sévères (DICS).....	38
3. Syndrome d'Aldrich.....	38
<b>Annexe .....</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>41</b>

## Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
ALD	Affection de Longue Durée
ALPS	Autoimmune LymphoProliférative Syndrome (syndrome lymphoprolifératif auto-immun)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et de produits de santé
AT	Ataxie Télangiectasie
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
CEDI	Centre d'Etude des Déficits Immunitaires
CEREDIH	Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires
CMV	CytoMégaloVirus
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DICS	Déficit Immunitaire Combiné Sévère
DICV	Déficit Immunitaire Commun Variable
DIH	Déficit Immunitaire Héritaire
DIP	Déficit Immunitaire Primitif
DIS	Déficit Immunitaire Secondaire
DT Polio	Diphtérie Tétanos Poliomyélite
ESID	European Society for ImmunoDeficiencies.
Hb	Hémoglobine
HPV	Human Papillomavirus
HSV	Herpes Simplex Virus
IF	Immunofluorescence
IgA	Immunoglobulines A
IgE	Immunoglobulines E
IgG	Immunoglobulines G
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuses
IgM	Immunoglobulines M
IgSC	Immunoglobulines Sous-Cutanées
IRIS	Immuno-déficience-primitive, Recherche, Information, Soutien
IV	Intra-Veineux
LAD	Leukocytes Adhesion Deficiency (Défaut d'Adhésion Leucocytaire)
NFS	Numération Formule Sanguine
NK	Natural Killer
OMA	Otite Moyenne Aigue
ORL	Oto-Rhino-laryngologiste
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNN	Poly Nucléaires Neutrophiles
PSL	Produits Sanguins Labiles
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAM	Syndrome Activation Macrophagique
SHIP	Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WAS	Wiskott Aldrich Syndrome ou syndrome d'Aldrich

## Synthèse à l'intention des médecins généralistes

Ce PNDS concerne les déficits immunitaires héréditaires de l'adulte et de l'enfant.

Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) ou Primitifs (DIP) constituent un groupe de pathologies immunologiques très variées (au moins 600 différentes dont plus de 480 génétiquement identifiées ce jour) dont le point commun est une dysfonction du système immunitaire.

Il s'agit de pathologies rares dont l'incidence est approximativement de 400 nouveaux cas par an en France (1/2000 naissances), avec une prévalence en France estimée à 9,44/100.000 habitants (données issues du registre national du Centre de Référence National pour les DIH, CEREDIH, 14/12/2021). Si le diagnostic peut être posé à tout âge, il est majoritairement fait dans l'enfance (80 % des malades actuellement suivis en France ont entre 6 et 25 ans), avec une prédominance masculine (déficits liés à l'X). Du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques, un retard au diagnostic est fréquent. On observe une nette amélioration de l'espérance de vie des patients pédiatriques grâce à l'optimisation des soins.

Pour certaines maladies, particulièrement celles diagnostiquées à l'âge pédiatrique, le déficit immunitaire est d'origine génétique ; cependant, un nombre important de patients n'a pas d'anomalie génétique identifiée (48 % sur la cohorte Française enregistrée dans la base du CEREDIH). Ces maladies sont de présentations variables, avec des formes extrêmement graves comme les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), qui représentent la forme la plus sévère des DIP ou des formes plus atténuées voire transitoires (déficits en sous classes d'IgG). Les formes sévères peuvent engager le pronostic vital avec une mortalité globale (adultes et enfants) de 19 % selon les données du registre national du CEREDIH (décembre 2021).

Le Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV), que nous aborderons par la suite, est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte pour laquelle les premiers signes d'apparition sont plus tardifs.

Ainsi, ces pathologies touchent tous les âges, avec des spécificités liées à chaque tranche d'âge sur le plan de l'abord diagnostique et de la prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic et l'évaluation initiale peuvent relever du médecin traitant (généraliste ou pédiatre libéral) ou spécialiste, mais le patient doit ensuite être pris en charge dans une unité spécialisée dans ces pathologies (Centres de compétences ou référence : cf lien CEREDIH : <https://www.ceredih.fr/locations/centers>), en collaboration étroite avec le médecin traitant/spécialiste. Les signes d'alerte décrits dans ce document (cf Chapitre Circonstances diagnostiques) doivent aler-

ter le clinicien et lui permettre de (i) réaliser un bilan sanguin étiologique et (II) demander un avis à un centre spécialisé dans la prise en charge des déficits immunitaires.

Le signe d'appel le plus fréquent est la survenue d'infections, mais de plus en plus de déficits immunitaires sont diagnostiqués chez des patients qui présentent initialement d'autres types de manifestations (auto-immunité, inflammation, allergie, cancers, etc...) avec des répercussions sur plusieurs organes.

Elles impliquent donc différents acteurs de santé :

- Le médecin traitant (généraliste ou pédiatre libéral).
- Les spécialistes : internistes, hématologues d'adultes ou hématologues pédiatres, pédiatres hospitaliers, infectiologues, pneumologues, dermatologues, rhumatologues.

Dans tous les cas, le médecin traitant et le spécialiste peuvent avoir recours aux centres de compétence et/ou aux centres de référence des déficits immunitaires de l'enfant ou de l'adulte. Des RCP (Réunions de Concertation pluridisciplinaires) sont organisées sur tout le territoire national (RCP Nord et Sud) pour discuter des difficultés de diagnostic ou de prise en charge.

Les objectifs du PNDS sont les suivants :

1. Connaître les signes d'alerte des DIP et prescrire les examens complémentaires adaptés (cf Tableau)
2. Écarter les diagnostics différentiels
3. Adresser le malade à un centre de compétence ou de référence (i) si les tests montrent un DIP (ii) si les tests simples en laboratoire de ville sont normaux afin de compléter le bilan dans un centre hospitalier par des examens plus spécifiques et (iii) en cas de doute sur le diagnostic
3. Guider les indications thérapeutiques par le centre de compétence ou référence
4. Orienter les examens complémentaires pour évaluer les atteintes d'organe liées au déficit immunitaire et éventuellement présenter le dossier à une RCP nationale
5. Valider les examens génétiques à réaliser
6. Évaluer le pronostic qui en découle

7. Communiquer les coordonnées de l'association nationale de patients et familles, IRIS.

Faire le diagnostic d'un déficit immunitaire héréditaire justifie, en particulier chez l'adulte, d'évoquer un déficit immunitaire secondaire (infection par le VIH, médicaments immunosuppresseurs ou iatrogènes, diabète, alcoolisme chronique, dénutrition, syndrome néphrotique ou entéropathie exsudative, et pour l'hypogammaglobulinémie de l'adulte certaines hémopathies chroniques)

## Informations utiles

### Informations générales :

[www.orpha.net](http://www.orpha.net) (rubrique déficits immunitaires > 120 résultats [terme générique])

### PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé :

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**CEREDIH** : Centre de référence déficits immunitaires héréditaires CEREDIH

[www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

### Filière de santé maladies rares immuno-hématologique :

[www.marh.fr](http://www.marh.fr)

**SHIP** : Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique

[www.sitedelaship.fr](http://www.sitedelaship.fr)

**Associations de patients IRIS** : <https://associationiris.org/>

**DIP et COVID** : <https://associationiris.org/evenements/dip-covid-faq-10-2022/>

**Société nationale Française de médecine Interne** :

<https://www.snfmi.org/>

<https://www.infectiologie.com/>

## Objectifs du PNDS et méthodologie

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est de sensibiliser les professionnels de santé aux signes diagnostiques des déficits immunitaires permettant une prise en charge précoce et optimale des patients, en les orientant vers les centres de compétence et de référence nationaux :

CEREDIH

Le parcours de soins des malades pourra inclure selon le déficit immunitaire une prise en charge en Affection Longue Durée (ALD) au titre de l'ALD2 : déficits immunitaires.

Ce PNDS concerne uniquement les patients, enfants ou adultes, atteints de déficits immunitaires primitifs ou héréditaires.

Les DIP concernent toutes les tranches d'âge, il existe des spécificités liées à l'âge, aussi bien pour l'abord diagnostique que génétique ou thérapeutique. Les spécificités pédiatriques et adultes sont notifiées. Ce PNDS a été rédigé et relu par des médecins spécialistes en déficits immunitaires prenant en charge ces malades au cours de leurs parcours de soins (médecins généralistes et spécialistes).

## Introduction

Les réponses immunitaires s'articulent autour de deux grands axes : l'**immunité innée** et l'immunité adaptative. Ces réponses ont pour but de protéger l'organisme des infections tout en évitant la survenue de néoplasie, de manifestations auto-immunes ou d'allergies.

En cas de déficits immunitaires (DIP ou Déficit Immunitaire Secondaire : DIS), on observe un risque anormalement élevé de ces types de pathologies (infections, inflammation, auto-immunité, allergies, néoplasies).

**Les signes révélateurs** de DIP doivent déclencher un bilan avec une consultation chez le spécialiste.

Ces spécialistes sont référencés sur le site du CEREDIH (<https://www.ceredih.fr/locations/centers>) afin que vous puissiez les trouver au plus près de votre lieu d'exercice.

## Circonstances diagnostiques

Après le contact avec un pathogène, l'**immunité innée** se met en place rapidement et fait notamment intervenir les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et macrophages) ainsi que le complément. L'**immunité adaptative (humorale et cellulaire)** est active après quelques jours et fait intervenir les lymphocytes T et B producteurs d'anticorps.

Les signes cliniques évocateurs de DIP sont listés dans le **tableau I**.

Le type d'infections et de microorganismes ou pathogènes impliqués orientent les examens biologiques à réaliser. En effet, si une cellule immunitaire et/ou une protéine impliquée dans le fonctionnement du système immunitaire ne remplit pas sa fonction, elle laissera les microorganismes, qu'elle combat habituellement, envahir l'organisme et entraîner une infection, soit anormalement fréquente soit anormalement sévère.

Il est donc indispensable de déterminer le type de microorganisme responsable des infections avant de prescrire un bilan. Ainsi, la réponse immunitaire innée est fortement impliquée dans la réponse contre les *Staphylocoques*, les bactéries extracellulaires et les champignons. La réponse humorale adaptative, médiée par les lymphocytes B et les anticorps, est importante pour la protection contre les bactéries extracellulaires, en particulier des bactéries encapsulées comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sérotype b, *Moraxella catarrhalis* ou *Neisseria meningitidis*, en synergie avec le système du complément. La réponse cellulaire adaptative, surtout portée par les lymphocytes T, intervient quant à elle dans la protection contre les bactéries intracellulaires, les virus et certains parasites ou champignons opportunistes (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*).

### 1. Signes cliniques et types d'infections évocateurs de DIP

#### → a) Signes cliniques évocateurs

- Toute récurrence **d'infections bactériennes ORL ou pulmonaires** doit faire évoquer le diagnostic de déficit immunitaire, en premier lieu les déficits humoraux (ou déficits prédominant en anticorps) qui sont les plus fréquents des DIP, et faire prescrire un dosage des Immunoglobulines (Ig) de type IgG, A, M. Dans certains cas, même s'il n'existe pas de baisse des taux d'IgG, des examens spécifiques prescrits par le médecin spécialiste pourront permettre de mettre en évidence le déficit humoral. La normalité de ces premiers examens n'exclue pas un déficit humoral, si les signes cliniques sont présents, et des examens spécifiques prescrits par le médecin spécialiste pourront permettre de le mettre en évidence. Les enfants entre 3 et 15 mois peuvent avoir un déficit humoral transitoire ou hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson (retard de fabrication des Immunoglobulines de type Ig G, A et M). Des normes pédiatriques/adultes existent et doivent tenir compte de ces taux et des infections

associées (cf Tableau IV). Avant 3 mois, il ne convient pas de faire un dosage d'IgG, car il est le reflet des Ig G maternelles (passage placentaire lors du dernier trimestre de grossesse).

- Une attention toute particulière doit être portée aux infections avec un germe communautaire chez l'enfant si elles sont répétées et/ou anormalement graves (sepsis grave sans cause locale, méningite virale ou bactérienne etc...) ou aux infections avec des germes inhabituels, qu'ils soient opportunistes ou habituellement non pathogènes telles que les aspergilloses ou candidoses récidivantes ou invasives, les infections à Pneumocystis, etc...

- Chez l'adulte, une seule pneumonie inexplicée doit poser la question d'un éventuel DIP, ainsi que, comme chez l'enfant, le caractère répété et/ou grave inexplicé.

- Les infections virales sévères ou répétées de manière inhabituelle (Zona, varicelle, herpès, rougeole etc...) doivent alerter. Des molluscums ou verrues diffuses sont également des signes d'alerte.

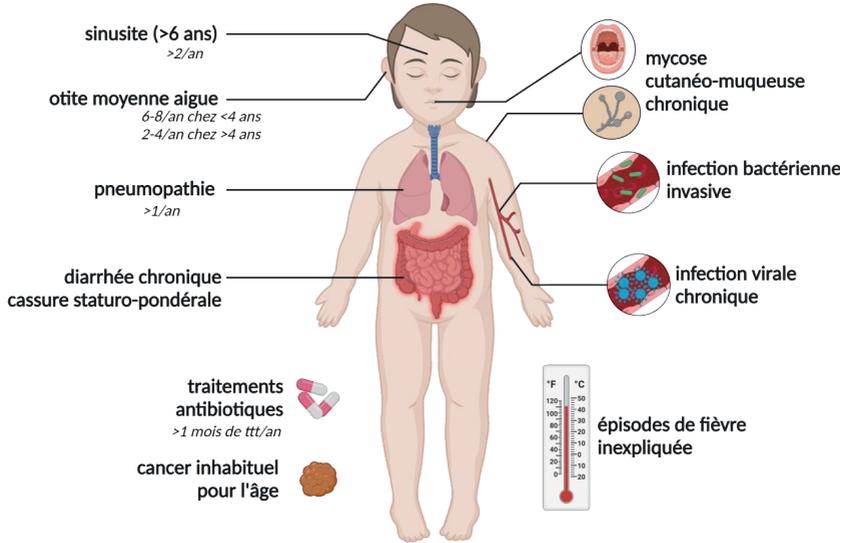
- La survenue de rhinites virales récurrentes isolées n'est pas, en revanche, un signe évocateur, de même que les pyélonéphrites récurrentes ou les érysipèles, qui doivent plutôt faire rechercher un facteur de risque local

- L'évaluation du nombre de cures d'antibiotiques par an, ou « le signe du carnet de santé » qui fourmille de feuilles supplémentaires, est utile pour évaluer la véracité des infections récurrentes, notamment chez l'enfant.

- Un retard de croissance ou une cassure de la courbe staturo-pondérale, associés ou non à des diarrhées chroniques, peuvent également être un mode de révélation.

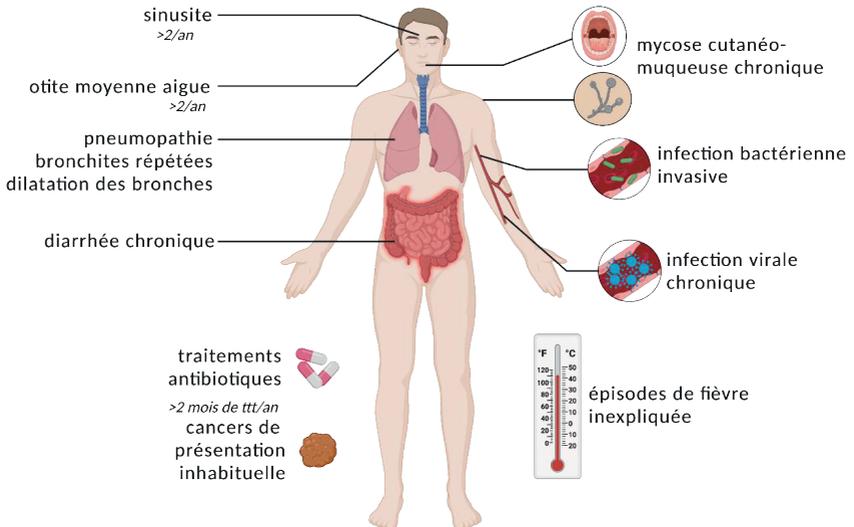
## SIGNES REVELATEURS DE DIP CHEZ L'ENFANT

- Manifestations auto-immunes ou granulomateuses
- ATCD familial de DIP



## SIGNES REVELATEURS DE DIP CHEZ L'ADULTE

- Manifestations auto-immunes ou granulomateuses
- ATCD familial de DIP



**Tableau I : Manifestations cliniques devant faire suspecter un DIP****CHEZ L'ENFANT**

ATCD familial de DIP ; Histoire familiale de décès infectieux en bas âge; consanguinité

- > 6-8 otites par an chez les moins de 4 ans,
  - > 2-4 otites par an chez les plus de 4 ans, persistance des otites après l'âge de 5 ans ;
  - > 2 sinusites ou 1 pneumonie par an
- Ou antibiotiques répétés > 5 par an

Un seul épisode d'infection bactérienne invasive

- > 1 mois de traitement antibiotique/an ou un traitement antibiotique IV
- Mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente
- Infections virales répétées ou chroniques (*EBV*, *CMV*, *HSV*, rougeole, varicelle, zona etc...).

- Diarrhée chronique avec perte de poids
- Ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale

- Auto-immunité ou lésions granulomateuses
- Allergies sévères (alimentaires...), eczéma sévère
- Certaines pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge (comme le lymphome de Hodgkin en période prépubertaire)

**CHEZ L'ADULTE**

- ATCD familial de DIP

- > 2 otites, sinusites ou pneumonies par an
- Dilatation des bronches inexpliquée et/ou bronchites répétées
- > 2 mois de traitement antibiotique par an
- Mycose cutanéomuqueuse persistante
- Infections virales répétées ou chroniques (*EBV*, *HPV*, herpès, zona, verrues, condylomes, infections génitales chez la femme)
- Toute infection bactérienne invasive à germe encapsulé (pneumocoque, méningocoque...).

- Diarrhée chronique avec perte de poids ou gastroentérites à répétition avec documentation à *Campylobacter* ou *Salmonella*.

- Manifestations auto-immunes ou granulomateuses : syndrome lymphoprolifératif (adénopathie, splénomégalie, lymphome...), granulomatose et/ ou hyperplasie folliculaire, cytopénies auto-immunes (anémie, thrombopénie, neutropénie).

•Lymphome agressif de présentation inhabituelle (extra nodal, lié à l'*EBV*, hémophagocytose).

**→ b) Types d'infections évocatrices**

Certaines infections sont fréquemment retrouvées dans un grand nombre de DIP :

- Infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses.
- Infections bactériennes sévères (méningite, septicémie) à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*), dès le premier épisode ;
- Infections bactériennes ou fongiques récurrentes (cutanées, tissulaires, invasives, ...) ; infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (infec-

tion par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, candidose cutanéomuqueuse récidivante, dissémination d'un vaccin vivant atténué tel que le BCG, ...).

## 2. Les pathogènes habituels et inhabituels évocateurs

Il est important d'identifier les pathogènes responsables de l'état infectieux car ils peuvent aider à déterminer le type de déficit immunitaire impliqué.

TYPE DE DÉFICIT IMMUNITAIRE	DÉFICIT DE LA FONCTION BACTÉRICIDE DES CELLULES PHAGOCYTAIRES	DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE	DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE
<b>PATHOGÈNES ÉVOQUEURS (LISTE NON EXHAUSTIVE)</b>	<i>Staphylocoques</i> <i>Aspergillus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Serratia spp</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Burkholderia</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Candida (invasif)</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , Pneumocystis jirovecii Mycobactéries atypiques ( <i>Mycobacterium avium</i> ) <i>Candida</i> Cytomégalovirus ou CMV symptomatique (pneumonie, diarrhée) EBV symptomatique (lymphoprolifération, syndrome d'activation macrophagique) <i>Cryptosporidium</i>	Bactéries encapsulées ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus du groupe A</i> <i>Streptococcus du groupe B</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosae</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Giardia duodenalis</i> Entérovirus

### Tableau II : Les pathogènes et les types de déficits immunitaires (Données à titre indicatif mais non exhaustives).

D'autres micro-organismes plus inhabituels peuvent faire évoquer des déficits immunitaires primitifs. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- Les virus du groupe « Human Papilloma Virus » (HPV), responsables de verrues vulgaires ou de condylomes génitaux, évoquent un déficit immunitaire lors d'une atteinte inhabituellement importante ou récidivante. Les verrues vulgaires des mains et des pieds guérissent le plus souvent avant l'âge de 20 ans et ne récidivent pas. Ainsi, le fait d'avoir de nouvelles verrues à l'âge adulte suggère un déficit immunitaire (infection VIH ou déficit en GATA2 notamment, dont les verrues sont parfois le premier symptôme). Dans le cas du déficit en GATA2, la numération est souvent

pathologique avec une monocytopénie, une neutropénie fluctuante, une macrocytose associée à une anémie le plus souvent modérée et une thrombopénie modérée. Il faut également rechercher un déficit immunitaire secondaire (infection par le VIH, immunosuppresseurs ou hémopathie), qui peut également s'accompagner de maladie HPV.

- Les poxviroses, responsables des lésions de *Molluscum contagiosum*, sont principalement retrouvées dans l'enfance, et guérissent le plus souvent sans traitement en quelques mois. La survenue de *Molluscum contagiosum* à l'âge adulte ou de lésions de molluscum particulièrement florides et d'évolution chronique chez l'enfant doivent suggérer l'existence d'un déficit immunitaire (infection par le VIH ou déficit immunitaire primitif). Il faut noter que les localisations cutanées de certaines infections fongiques sont difficiles à distinguer des molluscums.

- La BCGite régionale : la vaccination par le BCG n'est plus obligatoire en France mais conseillée aux enfants de moins de 5 ans issus de populations où la tuberculose est endémique, ou avant un voyage en zone d'endémie pour les enfants. Une fièvre et une altération de l'état général quelques semaines après la vaccination, surtout si elle est associée à une adénopathie de drainage inflammatoire et douloureuse doit faire évoquer un déficit immunitaire (par exemple un déficit T, un défaut de la voie interleukine-12/Interféron gamma, une granulomatose septique chronique, un DICS ou un déficit T) et justifie un avis spécialisé. Les BCGites locales sont plus fréquentes et, si elles sont isolées (sans autre infection, sans signes généraux) et guérissent sans traitement, ne justifient pas forcément d'un avis spécialisé. De même, une réaction sévère à d'autres vaccins vivants atténués doit faire évoquer un DIP. Une tuberculose atypique de l'adulte doit faire évoquer un DIP

- Les mycobactéries : les infections extra-pulmonaires ou disséminées à mycobactéries environnementales doivent faire rechercher un déficit immunitaire primitif (défaut de lymphocytes T, défaut de la voie interleukine-12/Interféron gamma, granulomatose septique chronique, mutation GATA2...) ou secondaire (infection par le VIH, certaines hémopathies lymphoïdes chroniques ou certaines myéلودysplasies).

- La giardase, infection provoquée par un parasite protozoaire intestinal très contagieux, est responsable de tableaux de diarrhée aiguë, surtout chez des jeunes enfants en collectivité. Elle peut également être identifiée chez un patient ayant une diarrhée chronique. La chronicité et le caractère récidivant d'une infection à Giardia doit faire rechercher un déficit humoral (DICV, autres hypogammaglobulinémies ou déficit complet en IgA).

- Les méningites à herpès virus ou à bactéries encapsulées :

- Les infections sévères à herpes virus, telles que les méningo-encéphalites, doivent faire rechercher des mutations génétiques de prédisposition, a fortiori s'il existe des antécédents familiaux
- En l'absence d'une brèche ostéo-méningée « anatomique », les méningites à germes encapsulés doivent faire rechercher un déficit prédominant en anticorps, un déficit du complément ou une asplénie, d'autant plus s'il existe des antécédents familiaux.
  - *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*: déficit humoral, déficit de réponse aux antigènes polysaccharidiques, asplénie fonctionnelle ou anatomique, ou déficit du complément.
  - Méningocoque : déficit du complément ou asplénie fonctionnelle ou anatomique, plus rarement déficit humoral.

### 3. Quelques circonstances cliniques particulières de découverte

**Les signes allergiques** peuvent être associés à un déficit immunitaire. Deux d'entre eux doivent être particulièrement notés : (i) celui de l'eczéma associé à des infections récurrentes et une thrombopénie (syndrome d'Aldrich) (ii) celui de l'érythrodermie du nourrisson, présente souvent dès la naissance, avec une peau infiltrée, fréquemment associée à une diarrhée et à une cassure de la courbe pondérale, devant faire évoquer rapidement un syndrome d'Omenn (compiquant un DICS).

**Une auto-immunité et/ou inflammation** survient dans environ 25-30 % des cas au cours des DIP. Un large éventail de manifestations est observé. Ces manifestations peuvent se produire tout au long de la vie du patient et pratiquement tous les types de DIP sont associés à un risque accru d'auto-immunité/inflammation. Le risque de survenue de maladies inflammatoires est multiplié par 10 chez les patients avec DIP (manifestation de maladies inflammatoires du tube digestif ou arthrites). Ces manifestations auto-immunes/inflammatoires ont une signification pronostique péjorative pour les patients.

Les cytopénies auto-immunes, comme le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) ou l'Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHA), et plus rarement la neutropénie auto-immune, sont fréquentes dans certains déficits de l'immunité (25% dans les DICV par exemple). Toute cytopénie auto-immune doit faire rechercher un déficit immunitaire primitif chez l'enfant (déficit immunitaire combiné par exemple) par un dosage d'IgG, A, M et sous classes d'IgG si le taux d'IgG est normal (surtout en cas d'infections bronchiques/ORL à répétition). En cas d'âge atypique lors du premier épisode de PTI ou de syndrome d'Evans, un avis auprès d'un spécialiste est indiqué. Certaines formes de déficits immunitaires combinés sévères dites « hypomorphes » (c'est à dire avec une expres-

sion plus faible que la maladie habituelle) peuvent se manifester dans les premières années de vie par des cytopénies auto-immunes. Porter précocement le diagnostic d'un déficit immunitaire primitif dans le cadre d'une maladie auto-immune permet de surveiller attentivement le patient et d'évaluer la pertinence d'un traitement immunosuppresseur, et/ou de prescrire un traitement antimicrobien prophylactique en cas de traitement immunosuppresseur.

Les auto-immunités d'organes peuvent aussi exister et sont principalement : le vitiligo, l'anémie de Biermer, et la thyroïdite. Ils justifient d'un dosage IgG, A, M. Si un diagnostic de déficit isolé en IgA est mis en évidence, il convient de surveiller cliniquement le patient afin de ne pas méconnaître la survenue tardive d'un déficit en IgG, qui s'exprimera avec des infections ORL et pulmonaires. Il convient de rappeler qu'une personne sur 500 à 700 dans la population générale peut avoir un déficit complet et sélectif en IgA asymptomatique. Les patients symptomatiques (infections) ont dans l'immense majorité des cas un déficit en IgG2/4 associé à un défaut de réponse vaccinale.

### **Cancers**

De nombreuses études ont montré le rôle majeur du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale, en particulier le rôle protecteur de la réponse cellulaire T cytotoxique spécifique des antigènes tumoraux. Ainsi certains patients atteints de déficits immunitaires ont un risque augmenté (10 à 20 fois) de développer un cancer par rapport à une population sans DIP. Des exemples bien connus sont les DIP liés à un défaut de réparation de l'ADN tels que l'Ataxie-Télangiectasie (AT), DIP rare causé par des mutations dans le gène Ataxia Telangiectasia Mutated impliqué dans la réparation des cassures double-brins de l'ADN. Les patients atteints d'AT ont un risque accru de cancers et notamment d'hémopathies malignes, au 1er rang desquelles les lymphomes B induits par l'*EBV*.

Le risque de survenue d'un cancer dans les autres DIP est également augmenté, mais difficile à estimer compte tenu du caractère hétérogène de ce groupe de maladies et des divers mécanismes de survenue du cancer. L'incidence des cancers digestifs (surtout colon et estomac) est plus élevée dans de nombreux déficits immunitaires, notamment avec hypogammaglobulinémie, justifiant d'une surveillance particulière (endoscopies).

Le traitement du cancer dans un contexte de DIP peut être compliqué par des toxicités graves et des effets secondaires à long terme. Ainsi le traitement génotoxique des cancers doit être adapté aux mécanismes moléculaires sous-jacents, notamment pour les patients avec DIP lié à un défaut de la réparation d'ADN, (par exemple les patients avec AT).

Chez les malades avec défaut de réparation de l'ADN, les examens avec une imagerie irradiante, doivent être limités au maximum.

### Chute du cordon ombilical

Le retard à la chute du cordon ombilical chez les nouveaux nés n'est pas toujours pathologique (même avec un délai de 15 jours à 1 mois). Si le retard s'accompagne d'une omphalite et d'infections cutanées ou digestives à répétitions ou sévères (cf germes immunité innée-), il convient d'éliminer un défaut quantitatif ou qualitatif des PNN (LAD ou défaut d'adhésion leucocytaire). Une simple NFS suffit alors pour suspecter ce diagnostic puisque ces enfants ont des hyperleucocytoses très importantes, avec des leucocytes  $>$  à 30 000 /mm<sup>3</sup> (polynucléose surtout), lors des infections. Cette maladie sévère se révèle en règle avant l'âge d'un an et peut être guérie par une allogreffe de moelle osseuse.

## 4. Les syndromes/ les atteintes familiales

Les indications d'une étude génétique, en cas de suspicion de DIP, reposent sur des critères individuels et familiaux. A ce jour, plus de 480 gènes ont été identifiés dans les DIP, avec souvent une transmission autosomique récessive et de ce fait un risque accru pour les enfants issus de couples consanguins. Il existe aussi des formes liées à l'X et des formes autosomiques dominantes. Recueillir l'histoire médicale familiale est donc essentiel pour orienter les examens génétiques. En cas d'infection sévère et en l'absence d'identification de mutation dans un gène déjà décrit, des études génétiques de prédispositions aux infections sévères peuvent être proposées.

## 5. Orientation devant une lymphopénie

### *Lymphopénie de l'adulte*

La découverte fortuite d'une lymphopénie ( $<$  1000/mm<sup>3</sup> chez le grand enfant, adolescent et adulte) chez une personne asymptomatique pose un certain nombre de problèmes quant à l'attitude diagnostique.

Les principaux diagnostics à évoquer chez l'adulte sont des affections à l'origine de Déficits Immunitaires Secondaires (DIS), comme une infection par le VIH, les hémopathies, la prise de médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, chimiothérapies...), une entéropathie exsudative, la carence en zinc, la sarcoïdose, une radiothérapie externe, une transplantation d'organe et certaines maladies auto-immunes.

La mise en évidence d'une lymphopénie nécessite un recueil des antécédents médicaux et infectieux personnels, mais aussi familiaux. La lymphopénie doit être surveillée et/ou contrôlée régulièrement. Dans tous les cas, il est absolument indispensable de recourir au spécialiste pour discuter au cas par cas de l'intérêt d'un phénotypage lymphocytaire et d'une éventuelle indication de prophylaxie antibiotique anti infectieuse, l'attitude diagnostique et thérapeutique n'étant pas codifiée. Il convient de rappeler que chez l'adulte, une lymphopénie modérée (entre 0.7 et 1 G/l) et isolée de découverte fortuite sur un hémogramme (en l'absence de manifestations cliniques ou d'autres anomalies de l'hémogramme, et après vérification de la sérologie VIH) n'a pas forcément de caractère patholo-

gique et ne nécessite pas de bilan complémentaire.

### *Lymphopénie de l'enfant*

Le taux de lymphocytes varie selon l'âge en pédiatrie. Ainsi les enfants en bas âge ont des valeurs normales bien plus élevées que les adultes. Il faut donc toujours interpréter le taux de lymphocytes en fonction des normes pour l'âge. En cas de lymphopénie, il convient soit de la contrôler à distance (possible infection virale), soit de l'explorer rapidement s'il existe des signes cliniques de déficit cellulaire ou humoral (cf signes cliniques).

Tout enfant de moins d'un an avec moins de 3000 lymphocytes/mm<sup>3</sup> ou présentant des signes cliniques d'alerte (infections virales sévères, infections opportunistes) doit bénéficier d'un contrôle et d'un immunophénotypage lymphocytaire en cas de persistance de la lymphopénie, pour éliminer un DICS. Prochainement, un dépistage néonatal des enfants avec DICS devrait se faire à partir du test de Guthrie. Une attention particulière doit être apportée lors de la prise d'immunosuppresseurs prescrits durant la grossesse avec un retentissement possible sur une lymphopénie transitoire du nourrisson.

### Tableau III : Normes des lymphocytes selon l'âge

NUMÉRATION	0-1 AN	1-2 ANS	2-6 ANS	6-12 ANS	> 12 ANS
<b>Lymphocytes</b>	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
<b>LT CD3+</b>	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1-2,2
<b>LT CD4+</b>	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
<b>LT CD8+</b>	0,5-1,7	0,62-2	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
<b>LB CD19+</b>	0,3-3	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
<b>NK CD16/56</b>	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

Normes des lymphocytes selon C Picard. Feuillet de Biologie - 2013.

## 6. Les signes cliniques non évocateurs

- Les **infections urinaires** n'évoquent pas un déficit immunitaire, car elles sont souvent dues à une cause locale.

### - Problème du déficit sélectif (= isolé) en IgA

Le déficit sélectif en IgA est fréquent (1/600 parmi les caucasiens, beaucoup plus rare chez les asiatiques et chez les africains ou afro-américains) et a longtemps été considéré comme non symptomatique. Toutefois, on ne doit méconnaître dans certains cas l'association du déficit en IgA et les infections ORL récidivantes, parfois bénignes mais altérant la qualité de vie, et l'association particulièrement fréquente à des maladies

auto-immunes (vitiligo, pelade, anémie de Biermer, maladie coeliaque, lupus etc...). En cas d'infections bactériennes, il faut rechercher un déficit en sous-classes d'IgG et évaluer les réponses vaccinales en milieu spécialisé. Par ailleurs, quelques patients qui ont un déficit complet en IgA peuvent développer secondairement au cours du temps une hypogammaglobulinémie globale, qui conduit alors à un diagnostic formel de DIP. En cas de déficit en IgA et selon le contexte clinique (infections et/ou auto-immunité), il convient de rechercher d'autres anomalies biologiques associées (humorales et cellulaires).

## Biologie

### 1. Etape n° 1 : examens de première intention

Les examens de première intention sont des éléments clés pour évoquer l'hypothèse d'un DIP avant d'adresser le malade vers le spécialiste en immunologie. En ville, peuvent être réalisés et remboursés : hémogramme avec formule leucocytaire, dosage pondéral des Ig (IgG, A, M) à interpréter avec les normes pédiatriques et adultes, ainsi qu'une sérologie tétanos (les autres sérologies vaccinales ne sont pas remboursés en laboratoire de ville). En cas d'antécédent personnel ou familial de méningite à méningocoque, les explorations du complément (C3, C4, CH50, AP50) sont disponibles et remboursées.

#### → a) Numération Formule Sanguine et plaquettes

La formule leucocytaire doit être interprétée en valeur absolue, et selon l'âge du patient (tenir compte notamment de l'hyperlymphocytose physiologique du jeune enfant).

Il faudra rechercher la présence des anomalies suivantes :

- Une neutropénie :

Si elle est isolée et < 500 polynucléaires neutrophiles par mm<sup>3</sup>, elle peut être responsable à elle seule de certaines manifestations infectieuses. Si elle est chronique, sans aucun auto-anticorps anti-polynucléaires identifiés (examen spécialisé), on pourra alors rechercher des causes de neutropénies congénitales en réalisant un myélogramme et études génétiques.

- Une lymphopénie, qui doit faire rechercher un déficit de l'immunité cellulaire (immunité dépendante des lymphocytes T) par des examens complémentaires (cf. chapitres Circonstances diagnostiques et Biologie).

- Une anémie et/ou une thrombopénie, qui peuvent représenter des arguments en faveur d'une complication auto-immune d'un déficit immunitaire.

- Une thrombopénie associée à des plaquettes de petite taille, qui doit faire évoquer un syndrome d'Aldrich.

- Des corps de Jolly une permettant d'évoquer une asplénie.

#### → b) Dosage pondéral des immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM)

Les taux sériques des IgG, IgA et IgM doivent être interprétés en fonction de l'âge, en raison de grandes variations dans la petite enfance. Les IgG sont ininterprétables avant l'âge de 4 mois à cause de la persistance d'IgG d'origine

maternelle chez les nourrissons.

**Chez l'adulte**, un dosage pondéral des IgG, des IgA et des IgM sera systématiquement réalisé, associé à une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation pour ne pas méconnaître un pic monoclonal. Si une hypogammaglobulinémie est découverte sur l'électrophorèse des protéines sériques chez un adulte, un dosage pondéral des IgG, A, M sera ensuite réalisé pour permettre de préciser le ou les isotypes diminués.

**Chez l'enfant**, l'apport de l'électrophorèse des protéines n'est pas utile pour le diagnostic d'une hypogammaglobulinémie compte tenu des variations des taux d'Ig GAM au cours de l'enfance. Seul le dosage pondéral Ig GAM permettra de porter le diagnostic d'hypogammaglobulinémie. Le dosage des sous-classes des IgG (IgG1, 2, 3 et 4) n'est pas interprétable avant l'âge de 18 à 24 mois et n'est pas un examen à prescrire en première intention. Il est indiqué en cas de manifestations infectieuses récurrentes malgré un taux d'IgG normal.

Une hypogammaglobulinémie peut également être secondaire à une autre pathologie (plus fréquemment chez l'adulte) par perte de protéines comme dans le syndrome néphrotique avec hypoalbuminémie, entéropathie exsudative, hémopathies malignes (lymphomes B de bas grade, myélome à chaînes légères) ou la prise médicamenteuse d'antiépileptiques tels que le Carbamazépine). Il ne faut pas hésiter à demander un avis spécialisé.

**Tableau IV : normes du dosage d'Ig GAM selon l'âge à titre indicatif**

IG	NN	1 MOIS	3 MOIS	6 MOIS	1 AN	3 ANS	5-9 ANS	15 ANS	ADULTES
<b>IgG</b>	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-1,5	6,5-2,3	6,6-12,8
<b>IgA</b>	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
<b>IgM</b>	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

Normes des immunoglobulines type Ig GAM, selon C Picard. Feuillet de Biologie - 2013

### → c) Sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses

Elles permettent d'évaluer la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à la stimulation par un pathogène ou un composé vaccinal. Elles sont également ininterprétables avant l'âge de 6 mois en raison de la persistance d'IgG maternelles pouvant entraîner des résultats faussement positifs. L'interprétation doit tenir compte du type d'immunisation (naturelle ou vaccinale) ainsi que du délai entre l'immunisation et la réalisation de la sérologie. Si ce délai est supérieur à 2 ans, une sérologie abaissée ne sera pas considérée comme

pathologique. Il conviendra de réaliser un rappel vaccinal de type DTPolio Coqueluche (Vaccin anti tétanique seul ou combiné selon les disponibilités en officine) ou anti Haemophilus ou Pneumocoque, puis une nouvelle sérologie au moins 4 à 6 semaines après le rappel. Si cette nouvelle sérologie reste abaissée, elle sera alors considérée comme pathologique.

Il existe deux types d'anticorps :

- les anticorps de type anti-peptidiques, produits après une infection naturelle, ou un vaccin protéique (ex : anatoxine tétanique) ou un vaccin dit « conjugué » (ex : vaccin anti-Haemophilus ou anti-Pneumocoque conjugué).

- les anticorps de type anti-polysaccharidiques produits après une infection par une bactérie encapsulée (ex. : pneumocoque) ou après vaccination par un vaccin polysaccharidique non conjugué (ex : Pneumovax). Les anticorps anti-polysaccharidiques ne sont pas évaluables avant l'âge de 2 ans en raison d'un défaut de production physiologique de ce type d'anticorps chez le petit enfant, mais ont un grand intérêt diagnostique au-delà de 2 ans. L'analyse de la réponse vaccinale anti-pneumocoque doit être faite en milieu spécialisée car les tests disponibles en pratique courante qui donnent une réponse « globale » sont d'intérêt très limité, en raison de l'hétérogénéité vis-à-vis des différents sérotypes vaccinaux de pneumocoque. Seule la réponse vaccinale par sérotype est recommandée mais d'accès et d'indications très limités.

En pratique, les sérologies tétanos Haemophilus et pneumocoque sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale spécifique, et il n'est pas nécessaire de multiplier les sérologies. **Seule la sérologie tétanos est remboursée en ville parmi les sérologies vaccinales.**

Rappel sur les types de vaccins :

- Les vaccins conjugués sont obtenus à partir de chaînes polysaccharidiques extraites des sérogroupes concernés, et ensuite fractionnés en oligosaccharides, puis liés à une protéine de conjugaison. Les vaccins conjugués permettent d'obtenir une réponse immunitaire intense et durable de par leur meilleure immunogénicité.

- Les vaccins non conjugués ou polysaccharidiques sont obtenus uniquement à partir de sucres spécifiques d'une bactérie. Ils sont moins immunogènes et peu efficaces chez les enfants de moins de 2 ans.

## → d) Autres examens

Des examens d'imagerie peuvent être utiles pour compléter le bilan initial :

- une radiographie du thorax chez l'enfant, afin de rechercher la présence physiologique de l'ombre thymique (si enfant < 1 an) et/ou une pneumopathie, un syndrome bronchique marqué ;
- un scanner thoracique, pour identifier un thymome, des Dilatations Des Bronches (DDB), des nodules pulmonaires ou des adénopathies médiastinales ;
- un scanner sinusien en cas de sinusites répétées ;
- une échographie ou un scanner abdominal à la recherche d'adénopathies profondes, de granulomes et d'une splénomégalie ou bien d'une asplénie (le diagnostic d'asplénie fonctionnelle associe la présence de corps de Jolly et un défaut de vascularisation splénique évaluée par doppler).

Des examens simples peuvent être réalisés pour éliminer un DIS : sérologie HIV, recherche protéinurie à la bandelette etc....

## 2. Etape n°2 : examens de seconde intention

A partir des éléments apportés par l'anamnèse, l'examen clinique et les résultats des examens de première intention, les investigations de seconde intention seront ciblées en fonction du type de DIP suspecté, en particulier, si les examens de première intention objectivent au moins une des anomalies suivantes :

- une lymphopénie isolée et contrôlée,
- une hypogammaglobulinémie (dosage au-delà de l'âge de 3 mois)
- des sérologies basses ou nulles après une infection documentée,
- un défaut isolé de production d'anticorps vaccinaux, contrôlé 4 à 6 semaines après revaccination,

On complètera le bilan par un phénotypage lymphocytaire T, B et NK (au minimum). Le phénotypage permet de quantifier les lymphocytes T (CD3+), les sous-populations lymphocytaires T auxiliaires CD4+ et T cytotoxiques CD8+, les lymphocytes B (CD19+), et les lymphocytes Natural Killer (NK) (CD3, CD16+ et/ou CD56+) en cytométrie en flux. Les résultats sont à interpréter selon des normes établies avec l'âge du patient.

D'autres examens plus complexes pourront être réalisés selon le type de DIP suspecté par le médecin du centre de compétence/référence des DIP. En particu-

lier :

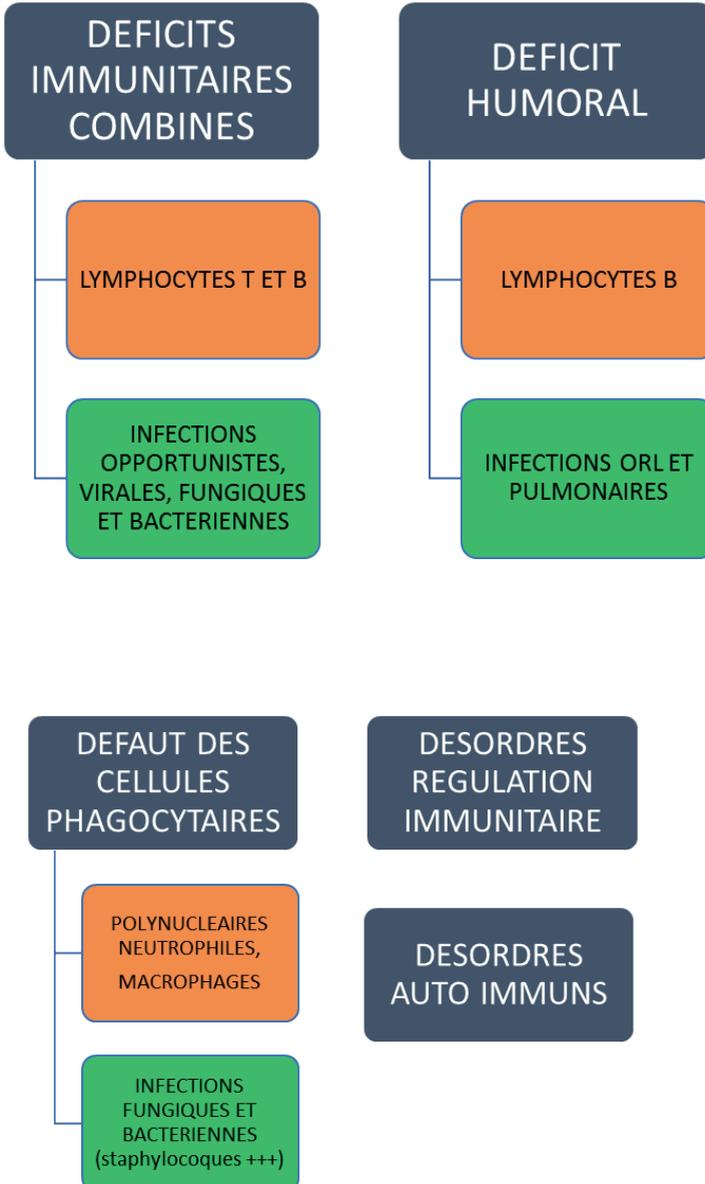
- Tests de l'oxydation des polynucléaires en cas d'infections bactériennes avec un dosage normal des IgG et des IgE totales (suspicion d'un syndrome hyper IgE) ou d'infections typiques telle que l'aspergillose.

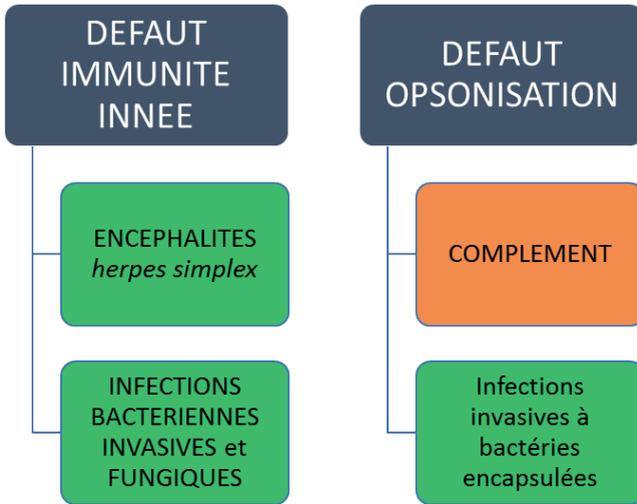
- Dosage du complément (C3, C4 CH50 et AP 50) en cas d'infection invasive à bactéries encapsulées.

Infections ORL ou pulmonaires répétées	Infections virales répétées ou chroniques ou opportunistes	Infections à staphylocoques répétées; Une infection fongique invasive	Encéphalites HSV Varicelle sévère Grippe ou COVID sévère De manière isolée	Syndrome activation macrophagique / Wiskott Aldrich
Infections bactériennes invasives				
NFSP; Ig GAM Sérologie tétanos en première intention	explorations spécialisées	explorations spécialisées	explorations spécialisées	explorations spécialisées
Neutropénie, anémie, thrombopénie, corps de jolly, lymphopénie	< 1 an : consultation urgente +++			Avis urgent +++
Agammaglobulinémie; hypogammaglobulinémie				
Sérologie vaccinale tétanos basse				
Dans toutes les situations : CS spécialisée pour discuter examens complémentaires de deuxième intention				

## Classification des DIP

Une fois les éléments cliniques et biologiques connus, une classification peut être réalisée et orienter les examens génétiques.





## Actes de la vie courante et DIP

### 1. Désir de grossesse et DIP

Avant d'envisager une grossesse, le couple doit en parler si possible avec l'immunologiste référent et le généticien du centre. Les modalités de la grossesse (incluant les modalités d'accouchement, d'anesthésie, d'allaitement) sont celles appliquées en population générale et sont peu influencées par le DIP.

Dans certains cas, le risque infectieux doit être pris en compte, par exemple en cas de neutropénie associée, ou le risque hémorragique, par exemple en cas de thrombopénie. Le risque de tératogénicité doit être discuté selon le rapport bénéfice/risque des traitements au long cours chez la mère.

La substitution par immunoglobulines ne doit pas être interrompue pendant la grossesse (leur posologie doit même souvent être majorée).

Un projet de grossesse peut aussi être l'occasion d'aborder la question de la transmission génétique bien en amont avec le médecin référent.

Selon le type de déficit immunitaire et en cas de cause génétique identifiée, les médecins référents (immunologiste, obstétriciens, médecin généraliste) avec l'aide des généticiens peuvent être amenés à discuter de la nécessité d'un dépistage anténatal, d'un dépistage néonatal ou plus tardif du DIP chez l'enfant né d'un couple dont l'un des partenaires a un déficit immunitaire.

### 2. Voyages et DIP

Il est tout à fait possible de voyager dans la plupart des pays. Toutefois, en fonction du type de déficit immunitaire du patient, certaines conditions de voyage doivent être évitées (certains séjours en zone rurale, contact avec animaux domestiques ou sauvages, nourriture dont la qualité est incertaine ou mal conservée, eau non embouteillée, fruits déjà pelés, séjour pendant la saison des pluies du fait de la prolifération vectorielle).

Il convient donc de préparer son voyage avec son équipe soignante spécialisée le plus en amont possible, notamment pour discuter des mesures préventives relatives aux infections (vaccinations requises ou contre-indiquées notamment les vaccins vivants, prophylaxies du paludisme) et de la logistique concernant le traitement substitutif par immunoglobulines. Il importe de ne pas oublier que plusieurs déficits immunitaires sont associés à une moindre réponse vaccinale et donc à une moindre protection anti-infectieuse. C'est le moment de vérifier auprès de son assurance les modalités de prise en charge de soins/rapatriements.

Concernant la prophylaxie anti paludéenne, il convient de suivre les recommandations habituelles du pays comme pour les autres personnes, en examinant les interactions médicamenteuses possibles avec les autres médicaments prescrits pour le DIP.

### 3. Vaccins

Les informations relatives aux vaccinations des patients DIP sont disponibles sur le site internet [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr) aux liens suivants et en annexes :

- [https://www.ceredih.fr/uploads/IRIS\\_DIP\\_Vaccination.pdf](https://www.ceredih.fr/uploads/IRIS_DIP_Vaccination.pdf)
- <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
- [https://www.ceredih.fr/uploads/Recos\\_Vaccins\\_20091113.pdf](https://www.ceredih.fr/uploads/Recos_Vaccins_20091113.pdf)
- [https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/02/DIP-Vaccination\\_compressed.pdf](https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/02/DIP-Vaccination_compressed.pdf)
- <https://associationiris.org/evenements/dip-covid-faq-10-2022/>

En cas de déficit immunitaire cellulaire profond, incluant certains traitements immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués alors que d'autres vont être fortement recommandés. Le BCG est contre-indiqué dans les pathologies de l'immunité innée.

Les vaccins vivants atténués peuvent constituer un danger pour certains enfants/adultes avec déficit immunitaire cellulaire. Il convient donc à chaque fois qu'une discussion sur l'indication de la vaccination ait lieu avec le médecin spécialisé référent du DIP. Il n'existe pas de dérogation possible au vaccin de la fièvre jaune pour certains pays. Certains pays autorisent un certificat de contre-indication ; il n'est cependant pas souhaitable de le donner aux patients avec DIP. En effet, la fièvre jaune est une arbovirose due à un Flavivirus, qui peut mettre en danger les malades avec DIP (tout comme le vaccin vivant).

Il convient donc d'évaluer l'importance pour le malade du séjour en zone d'endémie avec le médecin référent avant d'autoriser le patient à s'y rendre en évaluant la profondeur du déficit cellulaire et les risques encourus. Il convient donc à chaque fois qu'une discussion sur l'indication de la vaccination ait lieu avec le médecin spécialisé référent du DIP .

Selon le type de DIP, les vaccins peuvent être complètement, partiellement efficaces ou inefficaces : ils peuvent même contribuer au diagnostic quand on constate un échec vaccinal (pas de synthèse d'anticorps après vaccination). Il est important de réfléchir aux vaccinations à chaque diagnostic posé, d'autant plus quand ils sont nécessaires dans un cadre professionnel ou scolaire.

Par exemple, si un malade substitué par immunoglobulines n'est pas contre-indiqué pour exercer une profession mais que l'entrée dans ce métier ou les études nécessite une vaccination obligatoire comme l'hépatite B, deux choix s'offrent au médecin et au malade : une sérologie Hépatite B montrant la présence d'anticorps protecteurs de par la substitution par Immunoglobulines et/ou la vaccina-

tion contre l'hépatite B qui sera au pire inefficace, mais apportant la preuve de la vaccination. Les vaccinations antigrippales et anti-COVID réduisent les risques de grippe/COVID grave mais aussi de complications (dont les surinfections bactériennes).

Il est donc recommandé une vaccination anti-grippale et anti-COVID du patient et de l'entourage d'une personne avec DIP dans le cadre d'une stratégie de cocooning. Il n'existe pas de contre-indication au vaccin de la grippe et COVID chez les DIP, sauf ceux connus (mais rares) de la population générale.

Les malades avec déficits humoraux doivent être à jour des vaccinations classiques (DTPCa), mais aussi anti-méningocoque (vaccin tétravalent et anti B), Pneumocoque et Haemophilus.

#### **4. Environnement**

Prévention des risques fongiques pour les malades avec dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles type granulomatosose septique chronique ( Cf Annexe)

# Thérapeutiques

## 1. Substitution par immunoglobulines polyvalentes

Le traitement par immunoglobulines IgG permet de remplacer les immunoglobulines qui ne sont pas correctement produites par les patients. L'indication de ce traitement est formelle pour les agammaglobulinémies ou si un taux d'IgG est inférieur à 3g/l. Pour les autres hypogammaglobulinémies, dont les DICV, ou déficit humoral, l'indication sera fonction du nombre d'infections, du taux d'IgG, du retentissement clinique et de la protection vaccinale du malade. La production des immunoglobines étant à flux tendu, l'ANSM a gardé prioritaire l'indication de ce traitement pour les DIP. Néanmoins, il convient de discuter avec un centre de compétence ou référence afin de vérifier l'absence d'autre alternative thérapeutique possible, comme une antibiothérapie prophylactique. Pour les DIS, les indications de perfusions d'Immunoglobulines doivent être validées par un avis spécialisé et nécessitent un passage en Réunion de Concertation pluridisciplinaire.

Il s'agit de médicaments dérivés du sang, produits à partir de plasmas recueillis sur le territoire français ou à l'étranger (Europe/États-Unis d'Amérique), et délivrés par des entreprises pharmaceutiques. Les plasmas récoltés sont poolés (mélangés) après avoir obtenu la certitude qu'ils ne contiennent pas de particules infectieuses (mise en quarantaine et inactivation virale). Les IgG sont ensuite fractionnées (séparées du reste des protéines du plasma) et purifiées : seules les IgG sont administrées au patient, les IgA et M étant en quantité très faibles dans ces préparations. Les immunoglobulines sont donc des produits dérivés du sang, avec des tensions d'approvisionnement.

Les immunoglobulines polyvalentes contiennent un grand nombre d'anticorps de type IgG, provenant de plusieurs centaines de donneurs différents. Cela permet ainsi de couvrir un grand nombre de micro-organismes responsables d'infections chez les patients immunodéprimés.

Les immunoglobulines existent sous forme liquide (le plus souvent) ou sous forme de poudre à reconstituer (plus rarement), pour des administrations par voie intraveineuse ou sous cutanée. Elles sont administrées à une posologie de 0,4-0,5 g/kg de poids et par mois. Cette posologie dépend de la concentration sérique résiduelle d'IgG et des infections persistantes après le début du traitement. Parfois, pour obtenir une efficacité thérapeutique, la posologie peut atteindre des doses de 1g/kg sur les premières injections. En cas de déficit en IgG, l'objectif est ainsi d'obtenir un taux résiduel > 8 voire 10 g/L. Les premières perfusions d'immunoglobulines par perfusion intraveineuse et le rythme initial des perfusions doivent tenir compte du taux d'IgG de base pour atteindre rapidement le taux résiduel d'IgG protecteur (arrêt des infections et/ou IgG > 8g/l). Une fois l'équilibre atteint, le dosage du taux résiduel d'IgG est à réaliser 1 à 2 fois/an. En cas de déficit en sous-classe d'IgG ou de déficit de production d'anticorps spécifiques, seule la clinique et la persistance d'infections bactériennes doit faire

moduler la posologie des Ig polyvalentes, et non les dosages biologiques.

La prescription d'Ig polyvalentes est préconisée toute l'année. Une pause estivale est parfois proposée mais il faut tenir compte du risque infectieux bactérien du malade.

L'administration intraveineuse justifie le plus souvent une hospitalisation (de jour) car la perfusion dure de 2 à 4h. Ces perfusions sont réalisées toutes les 3 à 4 semaines selon les patients, le type de déficit immunitaire, et les complications associées (pulmonaires et digestives). Les perfusions peuvent aussi être réalisées à domicile si certaines conditions médicales sont remplies.

L'administration peut également être faite par voie sous-cutanée, le plus souvent en auto-administration à domicile. Dans ce cas, les Ig sont perfusées seules (maximum 50 ml de perfusion sous cutanée, 2 à 4 fois par mois selon le poids du patient et le profil de DIP). On peut aussi proposer une perfusion mensuelle précédée par une injection de hyaluronidase, qui permet de perfuser des volumes plus importants (300 ou 400 ml par site).

Dans la mesure du possible chez l'adulte, il faut éviter d'avoir à installer un dispositif intraveineux de longue durée, à plus haut risque d'infection, et essayer de trouver une alternative à la voie intraveineuse. On peut en revanche changer au cours du temps le mode d'administration selon les choix et les possibilités du patient, et modifier le type d'immunoglobulines (la marque) en fonction de la tolérance. Toute administration d'Immunoglobulines IgG doit entraîner un suivi et une traçabilité du produit.

Il existe des immunoglobulines très pauvres IgA (GAMMAGARD®— Laboratoire Takeda). Elles ne sont pas disponibles en grande quantité et sont plus coûteuses que les autres immunoglobulines polyvalentes. Elles sont indiquées chez les patients porteurs d'un déficit en IgA et ayant présenté une réaction allergique à une autre spécialité d'immunoglobuline. Néanmoins, il n'y a pas de justification à les utiliser en première intention chez les malades avec un déficit en IgA mais uniquement chez les patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques graves d'intolérance.

Cette indication est à mesurer au cas par cas, car les manifestations d'intolérance à type de frissons, hyperthermie, chute tensionnelle, céphalées, fatigue, syndrome grippal sont extrêmement fréquentes avec toutes les préparations d'Ig polyvalentes, y compris en l'absence d'IgG anti-IgA. Elles s'estompent le plus souvent après quelques semaines de traitement substitutif. Une baisse du débit de perfusion, une bonne hydratation, une prémédication de type paracétamol et/ou anti-histaminique débutée avant la perfusion et poursuivi 24h permettent de contrôler la plupart des effets indésirables.

## 2. Antibioprophylaxie

S'il existe des infections ORL et pulmonaires avec des bactéries encapsulées et une hypogammaglobulinémie modérée, une antibiothérapie peut être proposée à dose quotidienne : Bactrim® à la dose de 25mg/kg/jour (max 800 mg /jour) en une prise par jour au long cours avec une association possible à des immunoglobulines polyvalentes pour au moins 9 mois/an (octobre à juin) à la dose de 0,4 g/kg toutes les 3 semaines.

Cette décision est à prendre au cas par cas avec l'immunologiste référent selon la répétition des infections et la sévérité du déficit humoral (hypogammaglobulinémie et altérations des sérologies vaccinales) et après présentation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) si besoin. La prise de Bactrim® nécessite un contrôle biologique de la bonne tolérance (risque de neutropénie ; cytolysé hépatique) à un mois du début du traitement puis une fois par an minimum.

L'azithromycine est une alternative, soit en seconde intention à visée antibiotique quand il existe une intolérance au Bactrim (sans efficacité prophylactique anti-pneumocystose), soit en première intention à visée « anti-inflammatoire bronchique » dans certaines atteintes pulmonaires des déficits humoraux isolés. En effet, elle est notamment très intéressante chez les patients ayant une dilatation de bronches, une toux chronique productive à la posologie de 250 mg 3 fois par semaine chez l'adulte (ou un jour sur deux).

Un ECG doit préalablement éliminer un QT long et la réévaluation doit être faite à 3 mois. Les données disponibles montrent une très bonne tolérance y compris jusqu'à 2 ans, et l'expérience provenant de la mucoviscidose est très rassurante sur une éventuelle toxicité à long terme de cette posologie.

La pénicilline reste l'antibiothérapie de première intention pour les malades splénectomisés.

## 3. Greffe de moelle/ Thérapie génique

Certains enfants avec DIP ne peuvent survivre sans un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou thérapie génique. Les greffes de CSH, proposées pour les DIP les plus sévères permettent, en cas de réussite, un traitement curatif. Ces dernières années, elles ont considérablement amélioré le pronostic de ces maladies. La réalisation des greffes de CSH des DIP est réservée à certains centres experts aguerris à cette pratique, définis par le CEREDIH.

Quant à la thérapie génique, par transfert d'un gène sain capable de suppléer le gène défectueux, elle constitue l'espoir majeur pour guérir les enfants atteints par un DIP qui ne peuvent bénéficier de greffe de CSH rapidement et en sécurité. Aujourd'hui, cependant, elle ne concerne encore que très peu de patients et de pathologies.

## Génétique

L'identification des mutations génétiques est essentielle pour orienter le diagnostic, mais aussi la prise en charge thérapeutique. Les techniques actuelles de biologie moléculaire avec séquençage d'un panel de gènes par NGS permettent d'identifier plus de 480 gènes atteints.

Les analyses sont faites dans des laboratoires de référence des DIP dont celui du CEDI (Pr Picard, laboratoire CEDI (Centre D'Etude des Déficiences Immunitaires), Hôpital Necker-Paris). Rechercher un nouveau gène suppose de partir d'informations cliniques et de la caractérisation immunologique des patients pour identifier le « gène candidat ». Ces discussions peuvent avoir lieu soit avec les médecins des centres de compétence /référence et le CEDI, soit au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationales. Le diagnostic génétique doit être accompagné par un généticien qui pourra expliquer le mode de transmission et le conseil génétique pour la famille.

Le dépistage néonatal par test de Guthrie des DIP les plus sévères (DICS) est potentiellement une avancée importante qui va voir le jour prochainement. Ce dépistage va permettre de faire un bilan immunologique et un diagnostic génétique précoce pour les DICS. Certaines enquêtes génétiques peuvent aboutir à la mise en évidence de variants de signification indéterminée.

Toutes ces données génétiques sont enregistrées avec les données cliniques et thérapeutiques et après accord du patient ou de son tuteur légal dans une base de données nationales du CEREDIH et une base européenne (ESID: European Society for ImmunoDeficiencies).

## Organisation nationale

Le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires est organisé en un réseau national de médecins cliniciens pédiatres et médecins d'adultes et également en un réseau de médecins biologistes.

Ce réseau s'appuie sur tous les centres hospitaliers universitaires de France métropolitaine et des DOM-TOM. Les coordonnées sont disponibles sur le site internet [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr). Il existe plusieurs réunions de concertation pluridisciplinaires mensuelles par visioconférence organisées par les centres constitutifs DIP (Marseille, Angers, Hôpital Saint Louis) et le centre de coordination (CEREDIH, Hôpital Necker-enfants malades).

L'association nationale de patients IRIS (Immuno-déficience-primitive, Recherche, Information, Soutien) est membre fondateur du CEREDIH. IRIS est une association nationale reconnue d'utilité publique, créée en 1998 pour soutenir et informer les malades atteints de déficits immunitaires primitifs et leurs familles, en coordination avec les autres acteurs du système de santé (médecins, et soignants, pouvoirs publics, laboratoires pharmaceutiques, ...).

L'association se veut présente auprès des patients à travers des actions nationales ou de proximité, appuyées sur des bénévoles en région. Le site internet : <https://associationiris.org/> permet d'avoir accès à de nombreuses informations médicales et sociales.

## Les urgences thérapeutiques

### 1. Syndromes d'activation macrophagique (ou hémophagocytaire)

Les syndromes hémophagocytaires ou lymphohistiocytoses primitives sont le plus souvent de révélation pédiatrique. Certaines mutations dont l'expression est atténuée peuvent cependant se révéler à l'âge adulte. Ils se manifestent par un syndrome d'activation macrophagique (altération de l'état général, fièvre, hépato-splénomégalie, pancytopenie, cytolyse, ferritinémie élevée, hypertriglycéridémie et troubles de l'hémostase). Il s'agit d'une activation exagérée du système immunitaire, traduisant un DIP sous-jacent. C'est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en charge dans un centre spécialisé dans les heures qui suivent la suspicion de diagnostic.

### 2. Déficits Immunitaires Combinés sévères (DICS)

Les urgences diagnostiques et thérapeutiques pédiatriques sont essentiellement les déficits immunitaires combinés sévères (DICS).

Le diagnostic repose en général sur une série d'infections opportunistes ou non, survenant généralement à partir de l'âge de 3 mois (infections répétées et/ou sévères des voies aériennes ou digestives, a fortiori pneumocystose pulmonaire (après exclusion d'une infection à VIH materno-fœtale), cassure de la croissance staturo-pondérale).

Une érythrodermie néonatale doit faire évoquer un syndrome d'Omenn, en lien avec un DICS. Le diagnostic est orienté par une lymphopénie globale (mais inconstante) et confirmé par le phénotypage lymphocytaire (baisse importante des lymphocytes T CD3+ ± associées à une baisse des lymphocytes B CD19+ ± une baisse des cellules NK CD3-/CD16+/56+).

Tout patient suspect de DICS doit immédiatement être hospitalisé en isolement protecteur et être transféré dans un des centres de compétence/référence du CEREDIH puis dans un centre expert afin de recevoir un traitement curatif (allo-greffe de CSH ou thérapie génique ou greffe de thymus) ou une enzymothérapie substitutive pour les déficits en Adénosine DésAminase (ADA).

### 3. Syndrome d'Aldrich

Le syndrome d'Aldrich/Thrombopénie liée à l'X (WAS/XLT) est un déficit immunitaire primitif caractérisé par une triade classique associant microthrombocytopénie, eczéma et infections. Il s'agit d'une pathologie liée à l'X.

Le WAS/XLT se manifeste en général pendant l'enfance, mais un début néonatal est possible. Cette pathologie est associée à un risque accru de manifestations auto-immunes dans plus de 40 % des cas (AHA1, vascularites, neutropénies auto-immunes, colites inflammatoires, glomérulopathies ou pathologies inflammatoires articulaires) et/ou de complications hématologiques (hémorragies par thrombopénie réfractaire) et/ou infectieuses sévères qui peuvent survenir dès le

diagnostic ou au cours du suivi. Ces complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital et nécessitent donc une prise en charge en urgence dans un centre de compétence/référence du CEREDIH.

Les patients atteints de WAS ont aussi un risque accru de développer des tumeurs (surtout lymphomes) à tout âge.

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années reposent sur une meilleure prise en charge des complications, la qualité des résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le développement de la thérapie génique.

## Annexe

### Recommandations concernant les précautions environnementales pour neutropénie centrale et Granulomatose septique Chronique

- Ne pas entreprendre **de travaux lourds** en présence du patient (déta-pisser, percer un mur, modifier des cloisons, etc.). Assurer un nettoyage humide à plusieurs reprises de toutes les surfaces après des travaux et avant que la personne réintègre le lieu. Il faut **éviter de traverser** des zones en travaux (ex : chantiers de destruction) ou bien alors porter un masque si vous ne pouvez faire autrement.
- Il faut éviter de se rendre dans les espaces où l'on retrouve facilement des champignons comme les *Aspergillus* dans les greniers, (lieux souvent poussiéreux), **les caves**, (lieux dont l'humidité et la chaleur favorisent la multiplication des champignons), **les granges, les étables et lieux de stockage du compost**, (lieux où la présence du foin ou de la paille favorise la présence de micro-organismes pouvant se trouver en suspension dans l'air).
- Ne pas **respirer certains aliments** tels que le poivre ou le thé ou les potages lyophilisés ou les fleurs (c'est-à-dire le nez dans le cœur de la fleur) mais bien évidemment le patient peut les consommer et s'en nourrir une fois le repas cuit. Il peut aller aussi dans un jardin ou dans une maison fleurie.
- Ne pas utiliser la brosse pour le tableau noir qui est utilisée pour effacer les **craies**.
- Il convient de bien protéger le patient lorsqu'il va dans **les bois** afin d'éviter toute effraction cutanée avec des morceaux de bois. Il doit donc porter des pantalons longs si vous faites des balades en forêt et éviter de grimper aux arbres.
- A l'extérieur, le patient **ne doit pas manipuler la terre** ni se trouver en situation d'être soumis à une grande quantité de champignons en suspension comme la terre soulevée **lors des labours ou la manipulation du foin**. Eviter qu'il soit présent lors de la tonte de la pelouse ou près d'un lieu avec manipulation de fumier ou de votre compost.
- En revanche, il n'est pas nécessaire de faire le ménage tous les jours. Il faut juste tenir la maison propre.

## Références bibliographiques

Déficits immunitaires communs variables Claire Fieschi et JF Viillard ; La Revue de Médecine Interne ; Volume 42, Issue 7, July 2021, Pages 465-472.

Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité innée et infections- M.Duchamp, C.Miot, J.C.Bustamante,,C.Picard; Archives de Pédiatrie ; Volume 23, Issue 7, July 2016, Pages 760-768

Déficits immunitaires. F Suarez ; La Revue Du Praticien ; VOL. 60 20 avril 2010.

Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. Alain Fischer, Johan Provot, Jean-Philippe Jais, Alexandre Alcais, Nizar Mahlaoui, members of the CEREDIH French PID study group ; J Allergy Clin Immunol ; 2017 Nov;140(5):1388-1393

Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. Alain Fischer et, Salima Hacein-Bey-Abina ; J Exp Med ; 2020 Jan 6;217(2).

Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. Nizar Mahlaoui, Klaus Warnatz, Alison Jones, Sarita Workman, Andrew Cant ; J Clin Immunol ; 2017 Jul;37(5):452-460.

Prevention of infections during primary immunodeficiency. Claire Aguilar et al ; Clin Infect Dis ; 2014 Nov 15;59(10):1462-70.

Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. Isabelle Meyts et al ; J Allergy Clin Immunol ; 2016 Oct;138(4):957-969.

Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. Capucine Picard et al ; J Clin Immunol ; 2015 Nov;35(8):696-726.

The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. Markus G Seide et al, ESID Registry Working Party and collaborators. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jul-Aug;7(6):1763-1770.

The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I.J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1508-1520.

Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the

International Union of Immunological Societies Expert Committee.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I.J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507

Primary Immunodeficiency Diseases. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM.. A molecular and Genetic approach (Textbook).2014 Oxford University Press

Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

Laurie M McWilliams et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jul-Aug; 3(4): 585–591.

Haut conseil de la santé publique : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations

Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire. M. Duchamp et C Picard. feuillets de Biologie VOL LIV N° 310 - JANVIER 2013 p25-35

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
**[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**