

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021

2021/TOU3/2069

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

JULIA DEPAPE

Le 18 octobre 2021 à Toulouse

Place des analyses biologiques spécialisées au laboratoire d'immunologie
dans le diagnostic des déficits immunitaires primitifs de l'immunité adaptative :
étude au CHU de Toulouse entre 2017 et 2019

Directeur de thèse : Docteur TREINER Emmanuel

JURY

Président : Professeur DE MAS Véronique

1er assesseur : Professeur PASQUET Marlène

2ème assesseur : Docteur PUISSANT Bénédicte

3ème assesseur : Docteur TREINER Emmanuel



RESUME en français :

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies génétiques rares caractérisées par des fonctions altérées ou absentes d'un ou plusieurs composants du système immunitaire. En 2019, 430 déficits immunitaires primitifs étaient répertoriés par l'International Union of Immunological Societies. Le spectre clinique de ces pathologies est extrêmement large, le signe le plus présent est une sensibilité accrue aux infections. Le diagnostic biologique est d'abord basé sur des analyses simples de première intention afin d'orienter ce diagnostic. Les analyses de seconde intention sont variées, beaucoup plus spécialisées et dont l'interprétation peut s'avérer délicate. Le but de ce travail est d'étudier la place de ces analyses spécialisées et plus particulièrement du test de transformation blastique (TTB) dans le diagnostic de certains déficits immunitaires tels que les déficits immunitaires combinés. Pour cela nous avons étudié les données biologiques et cliniques d'un groupe d'enfants au CHU de Toulouse pour lesquels un TTB a été réalisé entre 2017 et 2019. Nous avons montré que les résultats de TTB effondrés étaient très spécifiques d'un déficit de l'immunité cellulaire mais qu'un résultat seulement abaissé était beaucoup moins spécifique. Certains résultats d'analyse comme le dosage des anticorps post-vaccinaux anti-*Haemophilus* étaient anormaux chez de nombreux patients sans déficit immunitaire, ce qui nous amène à nous interroger sur leur interprétation et leur pertinence dans ce cadre. Ces résultats soulignent également l'importance du dialogue entre biologistes et cliniciens.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : immunologie

MOTS-CLES : test de transformation blastique, déficits immunitaires primitifs, déficits immunitaires combinés, diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Institut Fédératif de Biologie

Laboratoire d'immunologie

330 avenue de Grande Bretagne 31300 Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le docteur Emmanuel TREINER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

A la présidente du jury, Madame le professeur **Véronique De Mas**,

Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour toutes ces années d'enseignements à la faculté, pour mon stage de recherche de master 1 et pour mes stages d'internat où vous m'avez toujours énormément appris sur l'hématologie.

A mon directeur de thèse, Monsieur le docteur **Emmanuel Treiner**,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fait découvrir le vaste domaine des déficits immunitaires lors de mon stage au laboratoire d'immunologie. Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

Aux membres du jury :

Madame le professeur **Marlène Pasquet**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de nous faire bénéficier de votre expertise sur le domaine des déficits immunitaires. Le point de vue du clinicien me semble primordial dans ce travail.

Madame le docteur **Bénédicte Puissant**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon stage au laboratoire d'immunologie, en me montrant les différents aspects du métier de biologiste médical.

Merci à tous les biologistes qui m'ont formée et tant appris durant mes trois premières années d'internat. Je remercie particulièrement les biologistes du laboratoire d'hématologie, Sophie, Agnès, Vincent pour l'hémostase, Jean-Baptiste, François, Frédérique et Jill pour la cytologie. Vous m'avez énormément appris, merci aussi pour votre disponibilité. Je remercie également les biologistes de bactériologie Clémence, Pauline, Marion, Camille et Damien, tout particulièrement pour cette année où vous m'avez transmis un très grand nombre de connaissances et vous avez toujours été tous disponibles pour répondre mes nombreuses questions. Également un grand merci aux techniciens de Ranguel, avec qui j'ai passé de longues nuits mais toujours dans la bonne humeur.

A ma famille et mes amis :

A mes parents, merci de m'avoir fait confiance et toujours soutenu pendant ces longues années d'études. A ma grand-mère, pour son soutien sans faille. A ma sœur qui est toujours là pour moi.

A tous mes co-internes avec qui j'ai passé ces trois dernières années. Plus particulièrement à Caroline, Claire et Laurie avec qui j'ai commencé, merci pour tous ces moments ensemble, je suis sûre qu'il y en aura beaucoup d'autres plus tard. A Isabelle et Claudia qui nous ont tellement bien accueilli et appris au tout début de l'internat. A toute ma promotion d'interne, je vous souhaite tous beaucoup de réussite dans vos projets, aussi différents soient-ils. A Mathilde et aux « petites nouvelles » Emilie, Suzanne, Pauline et Lucie qui ont bien égayé cette année parfois un peu compliquée.

A Robin, merci ton aide pour cette thèse, ton soutien depuis toutes ces années et pour tout le reste. Je suis sûre que le futur avec toi sera encore meilleur.

Table des matières

I.	Introduction	14
II.	Première partie : les déficits immunitaires primitifs	15
A.	Généralités	15
B.	Déficits immunitaires de l'immunité innée	19
1.	Déficits des phagocytes	19
2.	Déficits de l'immunité innée et intrinsèque.....	20
3.	Déficits du complément.....	20
4.	Syndromes auto-inflammatoires.....	20
C.	Déficits immunitaires de l'immunité adaptative.....	21
1.	Déficits immunitaires combinés sévères	22
2.	Déficits immunitaires combinés	25
3.	DIC avec traits syndromiques ou traits associés	27
4.	Déficits humoraux	28
D.	Déficits immunitaires autres	30
1.	Maladies de la dérégulation immunitaire	30
2.	Syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires.....	30
3.	Phénocopies de DIP.....	31
E.	Stratégie de diagnostic d'un DIP	31
1.	Diagnostic clinique.....	31
2.	Diagnostic biologique.....	33
III.	Objectifs	45
IV.	Matériel et méthodes	46
A.	Patients étudiés.....	46
B.	Analyses biologiques et données étudiées	46
C.	Statistiques	48
V.	Résultats	49
A.	Démographie.....	49
B.	Résultats par type de DIP	53
1.	DICS et DIC	53
2.	DIC avec traits syndromiques ou traits associés	59
3.	Patients sans DIP	63
C.	Résultats par analyse.....	65
1.	TTB	65
2.	Dosage des immunoglobulines IgG, IgM et IgA.....	68
3.	Sérologies post-vaccinales.....	69

4.	Immunophénotypage lymphocytaire LT, LB et NK	74
5.	Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T.....	79
6.	Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B	80
7.	Immunophénotypage des lymphocytes T effecteurs et activés	81
8.	Dosage des sous-classes d'immunoglobulines	83
9.	Explorations du complément.....	84
VI.	Discussion	86
VII.	CONCLUSION	94
VIII.	Bibliographie.....	96
IX.	Annexes.....	100
A.	Annexe 1 : Classification phénotypique 2019 de l'IUIS (Bousfiha et al., 2020).....	100
B.	Annexe 2 : Heatmap des analyses réalisées chez les patients du groupe N	109
C.	Annexe 3 : détails des résultats pour toutes les catégories de DIP et le groupe I	112

Liste des figures

FIGURE 1 : NOMBRE DE GENES ASSOCIES AUX DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS AU COURS DU TEMPS. (NOTARANGELO ET AL., 2020)	16
FIGURE 2 : NOMBRE DE GENES RESPONSABLES DE DIP SELON LES CATEGORIES DE LA CLASSIFICATION PHENOTYPIQUE DES DIP 2019 DE L'IUIS (NOTARANGELO ET AL., 2020).....	18
FIGURE 3: LES DIFFERENTES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT DES LB ET LT RESPONSABLES DE DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS (MURPHY ET AL., S. D.).....	21
FIGURE 4: PRINCIPAUX DICS ET MUTATIONS ASSOCIEES. (AR : AUTOSOMIQUE RECESSIF) (ADMOU ET AL., 2010)	23
FIGURE 5: METABOLISME DES PURINES ET CONSEQUENCE D'UN DEFICIT EN ADA. (GIRAUD ET AL., 2015)	24
FIGURE 6: DIC LES PLUS CONNUS ET MUTATIONS ASSOCIEES. (AR : AUTOSOMIQUE RECESSIF) (ADMOU ET AL., 2010)	26
FIGURE 7: TROIS DIC SYNDROMIQUES ET MUTATIONS ASSOCIEES. (AR : AUTOSOMIQUE RECESSIF) (ADMOU ET AL., 2010)	27
FIGURE 8: DEFICITS HUMORAUX ET MUTATIONS ASSOCIEES. (AR : AUTOSOMIQUE RECESSIF) (ADMOU ET AL., 2010)	28
FIGURE 9 : ALGORITHME DES ANALYSES BIOLOGIQUES A REALISER DEVANT LA PRESENCE DE SIGNES CLINIQUES D'ALERTE DE DIP CHEZ L'ENFANT (PICARD, 2007).....	34
FIGURE 10: LES DIFFERENTES ETAPES DU TEST DE TRANSFORMATION BLASTIQUE (G. CARCELAIN, 2019).....	40
FIGURE 11: EXPLORATIONS DU COMPLEMENT EN LIEN AVEC UN DIP (ROSAIN ET AL., 2014)	42
FIGURE 12 : REPARTITION DES PATIENTS PAR SERVICES. (HE : HOPITAL DES ENFANTS. HJ : HOPITAL DE JOUR. HS : HOPITAL DE SEMAINE. SMC : SOINS MEDICAUX CONTINUS, SI : SOINS INTENSIFS).....	49
FIGURE 13: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES GROUPES N, I ET P.....	50
FIGURE 14 : LES DIFFERENTES CATEGORIES DE DIP SELON LA CLASSIFICATION PHENOTYPIQUE DE L'IUIS 2019 PARMIS LES PATIENTS DU GROUPE P ET LEURS EFFECTIFS (NOMBRE DE PATIENTS ; POURCENTAGE).	51
FIGURE 15: LES DIFFERENTES CATEGORIES DE DIP DU REGISTRE NATIONAL DES DIP DU CEREDIH EN JUIN 2020. (CEREDIH, 2020)	52
FIGURE 16 : RESULTATS DES DIFFERENTES ANALYSES DU RECUEIL ET NOMBRE DE PATIENTS PAR ANALYSE.....	52
FIGURE 17 : REPARTITION DES RESULTATS DU TTB (N=173 PATIENTS).....	65
FIGURE 18: LES DIFFERENTS RESULTATS DE TTB AVEC LA REPARTITION ENTRE LES DIFFERENTS TYPES DE DIP (NOMBRE DE PATIENTS, POURCENTAGE).....	68

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTES CATEGORIES DE DIP SELON LA CLASSIFICATION PHENOTYPIQUE DE L’IUIS 2019 PARMI LES PATIENTS DU GROUPE P ET LEURS EFFECTIFS	51
TABLEAU 2 : HEATMAP DES ANALYSES REALISEES CHEZ LES PATIENTS DICS ET DIC.	54
TABLEAU 3 : COMPARAISON DES RESULTATS DU TTB ENTRE LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC ET LES PATIENTS DU GROUPE N.	55
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES RESULTATS DU TTB ENTRE LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC ET LES PATIENTS DES AUTRES GROUPE DE DIP.	55
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L’IMMUNOPHENOTYPAGE DES LT ENTRE LES PATIENTS DICS ET DIC ET LES PATIENTS DU GROUPE N.	56
TABLEAU 6 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L’IMMUNOPHENOTYPAGE DES LT ENTRE LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC ET LES PATIENTS DES AUTRES GROUPE DE DIP.....	56
TABLEAU 7 : DIFFERENCES ENTRE IMMUNOPHENOTYPAGE LT, LB ET NK THEORIQUE ET OBSERVE CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC.....	57
TABLEAU 8 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L’IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T ENTRE LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC ET CEUX DU GROUPE N. N : PATIENTS SANS DIP.	57
TABLEAU 9 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L’IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T ENTRE LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC ET LES PATIENTS DES AUTRES GROUPE DE DIP.	58
TABLEAU 10: DETAILS DES RESULTATS D’IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE DICS ET DIC.	58
TABLEAU 11: DETAILS DES RESULTATS DES ANTICORPS POST-VACCINAUX DES PATIENTS DICS ET DIC. N : DOSAGE NORMAL. 0 : DOSAGE EFFONDRE (INDETECTABLE).	59
TABLEAU 12 : HEATMAP DES ANALYSES REALISEES CHEZ LES PATIENTS DIC AVEC TRAITS SYNDROMIQUES OU TRAITS ASSOCIES.....	60
TABLEAU 13 : RESULTATS GLOBAUX DE L’IMMUNOPHENOTYPAGES DES LT, LB ET NK DES GROUPE DIC SYNDROMIQUES, AUTRES DIP ET N.....	61
TABLEAU 14 : NOMBRE DE LT DANS LES GROUPE DIC SYNDROMIQUES, LES AUTRES GROUPE DE DIP ET LE GROUPE N.	62
TABLEAU 15 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L’IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T ENTRE LES GROUPE DE PATIENTS DIC SYNDROMIQUES, LES AUTRES GROUPE DE DIP ET LE GROUPE N.....	62
TABLEAU 16 : RESULTATS DES ANTICORPS ANTI-PNEUMOCOQUE CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE DIC SYNDROMIQUES, DES GROUPE DE DIP ET DU GROUPE N.....	63
TABLEAU 17 : LISTE DES DIFFERENTS MOTIFS DE REALISATION D’UN BILAN DE DIP CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE N (SANS DIP).	64
TABLEAU 18 : RESULTATS DU TTB SELON LA PRESENCE OU NON D’UN DIP. PATIENT I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, PATIENTS N : PAS DE DIP, PATIENTS P : DIP.....	66
TABLEAU 19 : RESULTATS DE TTB SELON LE TYPE DE DIP.....	66
TABLEAU 20 : DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ⬆ : RESULTAT AUGMENTE. ⬇ : RESULTAT DIMINUE.....	68
TABLEAU 21 : RESULTATS DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES SELON LE TYPE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ⬆ : RESULTAT AUGMENTE. ⬇ : RESULTAT DIMINUE.....	69
TABLEAU 22 : RESULTATS GLOBAUX DES SEROLOGIES POST-VACCINALES SELON LES 3 GROUPE DE PATIENTS I, N ET P. (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL, P : RESULTAT ANORMAL.....	70
TABLEAU 23 : RESULTATS GLOBAUX DES SEROLOGIES POST-VACCINALES SELON LES DIFFERENTES CATEGORIES DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	71

TABLEAU 24 : RESULTATS DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-HAEMOPHILUS POUR LES TROIS GROUPES DE PATIENTS I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	72
TABLEAU 25 : RESULTATS DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-PNEUMOCOQUE SELON LES 3 GROUPES DE PATIENTS I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	73
TABLEAU 26 : RESULTATS DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTITETANIQUES SELON LES 3 GROUPES DE PATIENTS I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	74
TABLEAU 27 : RESULTATS GLOBAUX DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES LT, LB ET NK SELON LES 3 GROUPES DE PATIENTS I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	74
TABLEAU 28 : RESULTATS GLOBAUX DE L'IMMUNOPHENOTYPAGES DES LT, LB ET NK SELON LES DIFFERENTES CATEGORIES DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	75
TABLEAU 29 : NOMBRE DE LT SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.	76
TABLEAU 30 : NOMBRE DE LT SELON LA CATEGORIE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	76
TABLEAU 31 : NOMBRE DE LB SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	77
TABLEAU 32 : NOMBRE DE LB SELON LA CATEGORIE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	78
TABLEAU 33 : NOMBRE DE NK SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	78
TABLEAU 34 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS T SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	79
TABLEAU 35 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS T SELON LE TYPE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	79
TABLEAU 36 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS B SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	80
TABLEAU 37 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES SOUS-POPULATIONS B SELON LA CATEGORIE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	81
TABLEAU 38 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES LT EFFECTEURS ET ACTIVES SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	82
TABLEAU 39 : RESULTATS DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DES LT EFFECTEURS ET ACTIVES SELON LE TYPE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	82
TABLEAU 40 : RESULTATS DU DOSAGE DES SOUS-CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↗ : RESULTAT AUGMENTE. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	83
TABLEAU 41 : RESULTATS DU DOSAGE DES SOUS-CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES SELON LE TYPE DE DIP. N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL. ↘ : RESULTAT DIMINUE.....	83
TABLEAU 42 : RESULTATS DES EXPLORATIONS DE LA VOIE CLASSIQUE DU COMPLEMENT (CH50, C3 ET C4) SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	84
TABLEAU 43: RESULTATS DES EXPLORATIONS DE LA VOIE ALTERNE DU COMPLEMENT (AP50) SELON LE GROUPE I, N ET P (I : PAS DE DIAGNOSTIC CLAIR DE DIP, N : PAS DE DIP, P : DIP). N : RESULTAT NORMAL. P : RESULTAT ANORMAL.....	85

Liste des abréviations

SI : système immunitaire
DIP : déficit immunitaire primitif
DIC : déficits immunitaires combinés
CHU : centre hospitalier universitaire
TTB : test de transformation blastique
LT : lymphocytes T
NGS : Next Generation Sequencing
DICV : déficits immunitaires communs variables
CEREDIH : Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
DIC sd : déficits immunitaires combinés avec traits syndromiques ou traits associés
GSC : granulomatose septique chronique
PNN : polynucléaires neutrophiles
DHR : dihydrorhodamine
CMF : cytométrie en flux
LB : lymphocytes B
DICS : Déficits immunitaires combinés sévères
CMV : cytomégalovirus
NK : lymphocytes NK
IL : interleukine
DIC : déficits immunitaires combinés
PHA : phytohématagglutinine
ADA : adénosine désaminase
PNP : purine nucléoside phosphorylase
TCR : T Cell Receptor
BCR : B Cell Receptor
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
BTK : Bruton Tyrosine Kinase
HLH : lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales
EBV : virus d'Epstein-Barr
ALPS : syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns
NFS : numération formule sanguine
Ig : immunoglobulines
TRECS : T cell receptor excision circles
IL-10 : Interleukine 10

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

I. Introduction

Le système immunitaire (SI) est un ensemble d'organes, de cellules effectrices et de médiateurs solubles dont le rôle principal est de défendre l'organisme contre les agents infectieux mais aussi contre les cellules cancéreuses et les toxiques.

La réponse immunitaire peut être séparée en deux grandes parties, la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative. (Parkin & Cohen, 2001)

Les déficits immunitaires constituent un groupe très large de pathologies d'origine primitive ou secondaire qui conduisent à une sensibilité accrue aux infections. D'autres manifestations peuvent également survenir comme de l'auto-immunité, de l'allergie ou encore l'apparition de tumeurs malignes.

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des pathologies dues à des mutations de gènes impliqués dans le développement et/ou dans les fonctions des différents effecteurs du SI. (Suarez & Cheminant, 2017).

Le diagnostic des DIP est basé sur les signes cliniques, les antécédents familiaux ainsi que sur de nombreuses analyses de biologie médicales et examens génétiques. Un diagnostic le plus précoce possible permet une prise en charge adaptée qui permet de diminuer les complications et de préserver le mieux possible la qualité de vie du patient. Ce diagnostic est d'autant plus difficile qu'il existe une grande hétérogénéité. L'apport des analyses de biologie médicale est donc considérable. Ces analyses en lien avec les DIP vont des plus simples comme la numération formule sanguine aux plus spécialisées. (Richardson et al., 2018)

Cette thèse a pour but de faire le bilan des différentes analyses spécialisées au laboratoire d'immunologie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse en lien avec les déficits immunitaires de l'immunité adaptative. Nous avons fait le choix d'étudier plus particulièrement les déficits immunitaires combinés (DIC) et le test de transformation blastique (TTB). Il s'agit d'un test fonctionnel explorant in vitro les capacités de prolifération des lymphocytes T (LT). (G. Carcelain, 2019) Pour cela, nous avons réalisé un recueil de données sur la période de 2017 à 2019 concernant des enfants pour lesquels ce test a été réalisé au laboratoire d'immunologie. Les résultats d'autres analyses biologiques réalisées chez ces patients en lien avec les DIP seront également étudiés.

II. Première partie : les déficits immunitaires primitifs

A. Généralités

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont un groupe hétérogène de maladies du système immunitaire d'origine génétique.

Ils sont caractérisés par une fonction absente ou altérée d'un ou de plusieurs composants du système immunitaire. Ils peuvent donc toucher l'immunité innée et l'immunité adaptative. D'abord décrits comme des pathologies qui prédisposent à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des micro-organismes, il a par la suite été mis en évidence que les DIP peuvent également entraîner des manifestations auto-immunes, inflammatoires ou même oncologiques. (McCusker et al., 2018)

Le terme DIP est d'ailleurs actuellement remplacé par le terme « Erreurs Innées de l'Immunité » (Inborn Errors of Immunity) afin de mettre en lumière ce spectre très large de pathologies. (Notarangelo et al., 2020)

Le premier DIP a été mis en évidence en 1952 par Ogden Carr Bruton, un pédiatre américain. (Bruton, 1952) Il s'agissait d'un enfant souffrant d'infections respiratoires à pneumocoque récidivantes et qui n'avait pas d'immunoglobulines détectables au niveau sérique. Ces infections guérissaient après injection d'immunoglobulines en intramusculaire. (Notarangelo et al., 2020)

Grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire et du séquençage du génome, notamment le Next Generation Sequencing (NGS), de plus en plus d'anomalies génétiques sont identifiées comme responsables de DIP (Figure 1).

A ce jour, plus de 400 anomalies génétiques ont été décrites comme responsables de DIP.

Ces mutations mènent le plus souvent à une perte de fonction de la protéine concernée mais dans certains cas, il peut au contraire s'agir d'un gain de fonction. Ces mutations peuvent être autosomales ou liées à l'X, dominantes ou récessives et avec une pénétrance plus ou moins complète.

430 DIP ont été répertoriés en 2019 par l'International Union of Immunological Societies (IUIS). (Bousfiha et al., 2020)

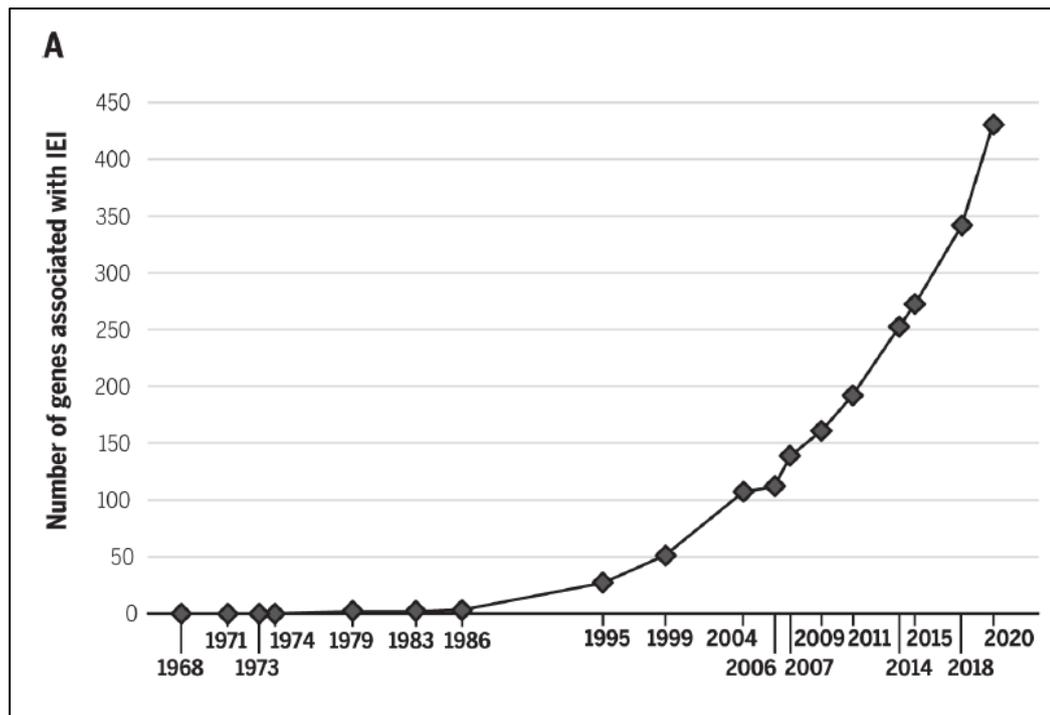


Figure 1 : Nombre de gènes associés aux déficits immunitaires primitifs au cours du temps. (Notarangelo et al., 2020)

Le spectre clinique de ces pathologies est extrêmement large, avec une sévérité également très variable. Une prédisposition aux infections reste cependant le principal signe d’alerte pour la majorité des DIP.

Ces déficits peuvent se révéler dès l’enfance voire même peu de temps après la naissance pour les formes les plus graves ou au contraire être diagnostiqués seulement à l’âge adulte pour des formes de déficits immunitaires plus modérés comme le déficit immunitaire commun variable (DICV).

Mis à part le déficit en IgA qui est le DIP le plus fréquent avec une prévalence d’environ 1 sur 300 à 500 personnes, les DIP restent des maladies rares. (Picard, 2007).

En France, le registre national des déficits immunitaires primitifs comptait, au 30 novembre 2020, 7677 patients. En juin 2020 la prévalence était de 8,91 pour 100 000 habitants mais ce chiffre est très probablement sous-estimé.(CEREDIH, 2020) En effet, les patients atteints de DIP n’étant pas tous sévèrement atteints, certains sont uniquement suivis en médecine de ville et non pas dans les CHU donc n’apparaissent pas forcément dans ce registre national (Mahlaoui et al., 2017). Les déficits de l’immunité adaptative sont beaucoup plus fréquents que ceux de l’immunité innée. Les plus fréquents étant les déficits de l’immunité humorale

avec 44% de tous les DIP dans le registre national du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) en 2020. (CEREDIH, 2020)

Deux classifications internationales créées par l'International Union of Immunological Studies (IUIS) permettent de classer les différents DIP. Elles sont mises à jour régulièrement afin d'inclure les nouveaux DIP. La dernière classification date de 2019.

Il existe donc une classification génotypique où les DIP sont classés selon la mutation génétique mise en cause et utile pour la recherche ainsi qu'une classification phénotypique où les différents DIP sont classés selon les signes cliniques et les différents examens de laboratoire, plus facile à utiliser, particulièrement pour les cliniciens.

La classification phénotypique sépare les DIP en 10 grandes catégories (Bousfiha et al., 2020) :

- Les déficits immunitaires combinés (DIC)
- Les déficits immunitaires combinés avec traits syndromiques ou traits associés (DIC sd)
- Les déficits immunitaires humoraux
- Les déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes
- Les maladies de la dérégulation immunitaire
- Les déficits de l'immunité innée ou intrinsèque
- Les maladies auto-inflammatoires
- Les déficits en complément
- Les insuffisances médullaires héréditaires
- Les phénocopies de DIP

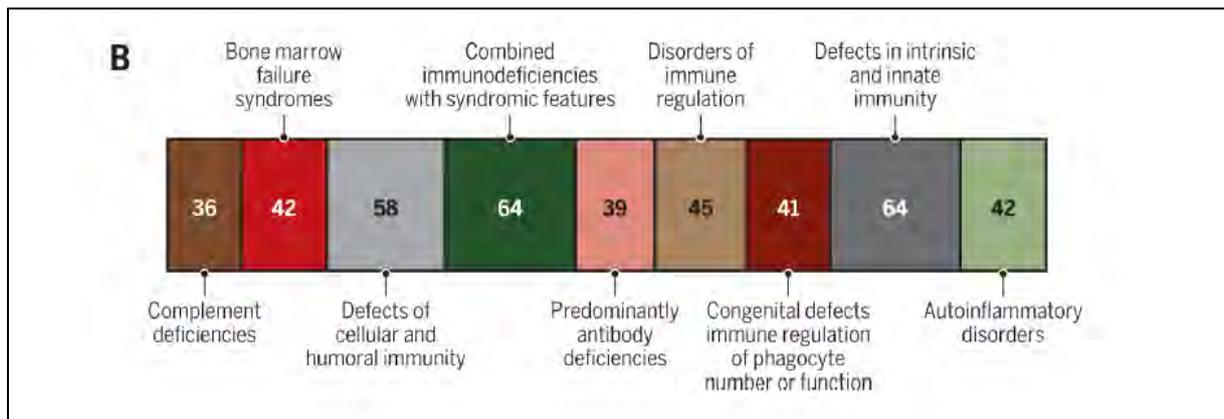


Figure 2 : Nombre de gènes responsables de DIP selon les catégories de la classification phénotypique des DIP 2019 de l'IUIS (Notarangelo et al., 2020)

Le chapitre qui suit est une présentation non exhaustive des différents DIP organisée selon la classification phénotypique de l'IUIS 2019 et détaillant plus particulièrement les déficits de l'immunité adaptative. Le détail de la classification est présenté en annexe 1.

B. Déficiets immunitaires de l'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense contre les agents pathogènes, elle permet leur reconnaissance, leur élimination mais aussi le déclenchement de la réponse inflammatoire et de la réponse immunitaire adaptative.

Parmi les différents composants du SI inné, les phagocytes et le système du complément sont les plus concernés par les DIP. (McCusker et al., 2018) Il existe également des DIP caractérisés par une inflammation excessive appelés syndromes auto-inflammatoires. Ces types de DIP ne seront pas développés dans le détail car ils ne sont pas explorés par les analyses biologiques sélectionnées dans l'étude présentée ci-après.

1. Déficiets des phagocytes

Les déficiets des phagocytes entraînent un déficit quantitatif (diminution du nombre de cellules phagocytaires) ou un déficit qualitatif (fonctions altérées des phagocytes).

Ces déficiets sont classés en deux grands types selon la classification phénotypique 2019 de l'IUIS. Il s'agit des neutropénies donc des déficiets quantitatifs en phagocytes, avec ou sans syndromes associés et des déficiets fonctionnels des phagocytes, qui comprennent notamment les déficiets d'adhésion leucocytaires et la granulomatose septique chronique (GSC). (Bousfiha et al., 2020)

Les neutropénies congénitales sont diagnostiquées grâce à l'hémogramme, qui est à répéter régulièrement notamment pour mettre en évidence les neutropénies cycliques. Il existe également des tests fonctionnels qui évaluent la capacité des polynucléaires neutrophiles (PNN) à produire des espèces réactives de l'oxygène comme par exemple le test à la dihydrorhodamine (DHR) en cytométrie de flux (CMF). (Grumach & Goudouris, 2021)

2. Déficits de l'immunité innée et intrinsèque

Les déficits de l'immunité innée et intrinsèque forment un groupe hétérogène de pathologies entraînant une susceptibilité augmentée à certaines infections. Ces déficits sont dus à des mutations de protéines impliquées dans certaines voies de la réponse immunitaire innée. Ces déficits peuvent entraîner des infections bactériennes, virales ou fongiques. La prédisposition mendélienne aux mycobactéries appartient également à cette catégorie de DIP. (Bousfiha et al., 2020)

3. Déficits du complément

Ces déficits représentent environ 5% des DIP. Les déficits en protéines du complément ou leurs régulateurs peuvent entraîner des DIP mais aussi d'autres types de pathologies comme le syndrome hémolytique et urémique atypique et les angioœdèmes héréditaires. (Rosain et al., 2014)

Les DIP impliquant le complément entraînent le plus souvent des infections bactériennes sévères à germes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. (Schröder-Braunstein & Kirschfink, 2019)

4. Syndromes auto-inflammatoires

Les syndromes auto-inflammatoires sont caractérisés par de la fièvre, des éruptions cutanées ou d'autres manifestations cliniques liées à une inflammation excessive, ceci en l'absence de signes d'auto-immunité ou d'infection.

Il existe un certain nombre de pathologies, classées dans la classification phénotypique 2019 de l'IUIS selon les manifestations cliniques retrouvées. Une des pathologies les plus connues est la fièvre familiale méditerranéenne. (Notarangelo et al., 2020)

C. Déficiences immunitaires de l'immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative a comme principaux rôles de reconnaître des antigènes spécifiques du non-soi et de les différencier des antigènes du soi. Elle contribue à l'élimination des pathogènes ou des cellules infectées grâce à des effecteurs spécifiques. La réponse immunitaire adaptative permet également le développement d'une mémoire immunitaire. Lors d'une nouvelle exposition à un pathogène la réponse immunitaire sera alors plus rapide et efficace. (Marshall et al., 2018)

La réponse immunitaire adaptative est basée sur la reconnaissance d'antigènes spécifiques par les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) qui sont les deux acteurs majeurs de ce système.

Les déficits immunitaires de l'immunité adaptative entraînent donc des défauts de l'immunité cellulaire médiée par les LT et/ou de l'immunité humorale médiée par les LB.

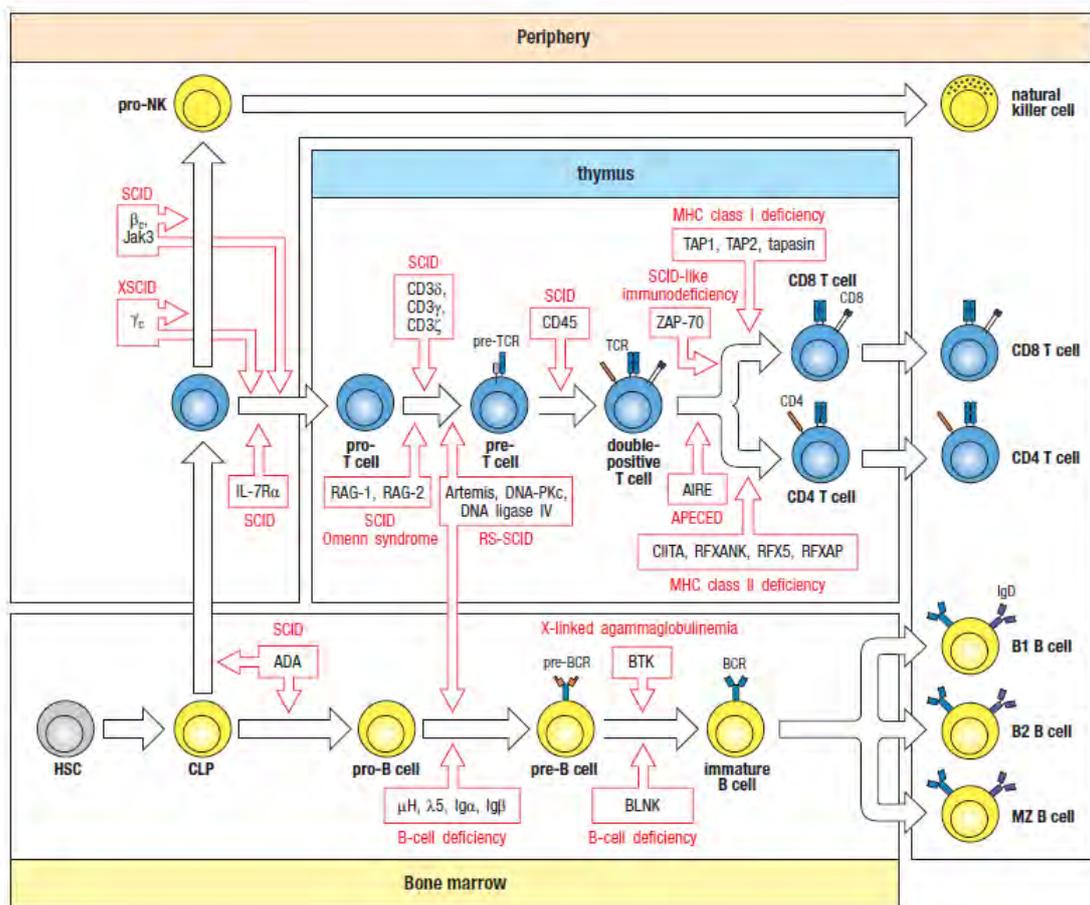


Figure 3: Les différentes anomalies de développement des LB et LT responsables de déficits immunitaires primitifs (Murphy et al., s. d.)

1. Déficits immunitaires combinés sévères

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont des DIP extrêmement graves qui affectent à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

Ces déficits vont se révéler très tôt après la naissance, avec la survenue d'infections sévères, principalement respiratoires et digestives, notamment des diarrhées sévères. Ces infections peuvent être causées par des germes opportunistes tels que *Pneumocystis jirovecii* ou le cytomégalovirus (CMV). (Candotti et al., 2020) Une perte de poids et une cassure de la courbe staturo-pondérale sont fréquemment observées.

Ces DIP sont mortels dès la première année de vie en l'absence de traitement. La greffe de moelle osseuse ou dans certains cas un traitement substitutif ou de la thérapie génique sont à envisager.

Il s'agit de pathologies rares qui représentent entre 1 sur 50 000 et 1 sur 100 000 naissances. (Notarangelo et al., 2020). Plus de 20 anomalies génétiques responsables de DICS ont actuellement été mises en évidence. (Kumrah et al., 2020) Ces déficits touchent des gènes impliqués dans le développement des LT mais peuvent aussi être impliqués dans le développement des LB et des NK.

Selon les critères établis par le Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC), les DICS typiques sont caractérisés par une lymphopénie T très sévère (inférieure à 300 cellules par μL) voire une absence de LT ainsi que des fonctions lymphocytaires T très diminuées (moins de 10% de la réponse normale après stimulation par la phytohémagglutinine (PHA)), voire absentes. Des LT peuvent néanmoins être présent chez les nouveau-nés atteints de DICS mais il s'agit de LT maternels circulants. (Shearer et al., 2014)

L'immunité cellulaire est donc constamment affectée, tout comme l'immunité humorale qui est également affectée de par l'altération de l'activité des LT auxiliaires essentiels au bon fonctionnement des LB. De plus, le nombre de LB et de NK peut être normal ou diminué selon l'anomalie génétique mise en cause. (Candotti et al., 2020)

DICS			
T-B-NK-	Adenosine deaminase (ADA)	20q13.11	AR
	Dysgénésie réticulaire : déficit en <i>adenylate kinase</i> 2 mitochondriale	Inconnue	AR
T-B-NK+	Mutation <i>recombination-activating genes</i> (RAG)1 ou 2	11p13	AR
	Syndrome d'Omenn : mutations Missens gènes RAG1 ou RAG2, Artemis, IL-7Ra, RMRP, ADA, DNA ligase IV, γ c	6q21.3	AR
T-B+NK-	Mutation gène <i>Artemis DNA cross-link repair 1C</i> (DCLRE1C)	10p13	AR
	Déficit chaîne γ c récepteurs des cytokines : IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21	Xq13.1	Récessif lié à l'X
	Mutation <i>Janus protein tyrosine kinase</i> (JAK3)	19p13.1	AR
	Mutation gène CD45 tyrosine phosphatase	1q31-1q32	AR
T-B+NK+	Mutation gène chaîne α IL7R	5p13	AR
	Mutation chaînes δ ou ϵ de CD3	11q23	AR
	Mutation nucléoside phosphorylase (NP)	14q13,.1	AR

Figure 4: Principaux DICS et mutations associées. (AR : autosomique récessif) (Admou et al., 2010)

Pour simplifier il est possible de classer ces DICS selon si les LB et les NK sont touchés ou non (Figure 4).

- DICS T-B+NK- : Seuls les LT et les NK sont touchés. Le plus fréquent de ces déficits est le DICS lié à l'X, dû à des mutations du gène *IL2RG* situé sur le chromosome X et codant pour la chaîne gamma commune du récepteur de la famille de l'interleukine 2 (IL-2) (commune à l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21).

Les mutations de JAK3 entraînent un phénotype similaire car JAK3 est impliqué dans la transduction du signal de cette chaîne gamma des récepteurs à l'IL-2, cependant il s'agit de mutations autosomiques récessives. (Chinn & Shearer, 2015)

- DICS T-B+NK+ : Ces déficits concernent seulement les LT et donc des voies de signalisation les concernant uniquement, soit la voie de signalisation de l'IL7 et du TCR. (Chinn & Shearer, 2015)

Les principales anomalies génétiques responsables de ces déficits sont les mutations des gènes de la chaîne alpha de l'IL-7, les mutations des gènes codant pour les chaînes epsilon, delta et zêta de la molécule CD3 ce qui empêche la transduction du signal du TCR, les mutations du gène codant pour CD45 (une tyrosine phosphatase également impliquée dans la transduction du signal du TCR), les mutations du gène *CORO1A*

codant pour la coronine 1A impliquée dans le cycle cellulaire, la transduction du signal et la mort cellulaire des LT. (Kumrah et al., 2020)

- DICS T-B-NK- : ces déficits touchent donc tous les lymphocytes. Le plus connu est le déficit en adénosine désaminase (ADA) qui représente environ 15% des DICS. L'ADA est une enzyme impliquée dans la voie de sauvetage des purines.

Cette enzyme est exprimée de façon ubiquitaire mais de façon très élevée dans le thymus ainsi que dans d'autres tissus lymphoïdes. L'ADA transforme l'adénosine et la désoxyadénosine issues du métabolisme en inosine et désoxyinosine. En cas d'accumulation, la désoxyadénosine et ses métabolites sont toxiques pour les LB et LT en développement (figure 5). (Bonilla & Geha, 2003).

Des déficits en PNP (purine nucléoside phosphorylase), une enzyme également impliquée dans la voie de sauvetage des purines, peuvent également causer ce type de DICS.

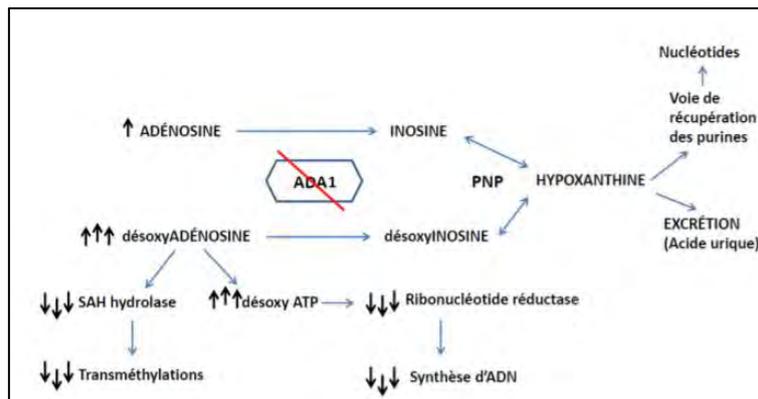


Figure 5: métabolisme des purines et conséquence d'un déficit en ADA. (Giraud et al., 2015)

Il existe enfin des déficits en AK2 (adénylate kinase 2) impliquée dans le métabolisme énergétique des mitochondries. Ce déficit entraîne une dysgénésie réticulaire caractérisée par une neutropénie et une lymphopénie par blocage de différenciation des lignées myéloïdes et lymphoïdes. Les sujets atteints ont donc un déficit de l'immunité innée et de l'immunité acquise, il s'agit de la forme la plus grave de DICS. (Chinn & Shearer, 2015)

- DICS T-B-NK+ : Ces déficits sont principalement dus à des anomalies de la recombinaison V(D)J qui concerne le TCR des LT et le BCR des LB donc ne touchent

pas les NK. Il s'agit de mutations de gènes codant pour des enzymes impliquées dans ce mécanisme telles que RAG1 et RAG2, Artémis, ADN-PKcs, NHEJI et LIG4. A noter que des mutations des trois derniers gènes entraînent une radiosensibilité car ces ils sont impliqués dans les mécanismes de réparation des cassures de l'ADN. (Kumrah et al., 2020)

- DICS atypiques : le syndrome d'Omenn est une forme à part des DICS caractérisé par un déficit immunitaire sévère, des signes d'inflammation et d'allergie.

Contrairement aux patients atteints d'autres DICS, les patients atteints du syndrome d'Omenn présentent des adénopathies et fréquemment une splénomégalie. Ils présentent aussi une érythrodermie, une hyperéosinophilie et sont sujets aux mêmes infections sévères que les patients atteints de DICS. (Villa et al., 2008)

Il existe différentes mutations pouvant être responsables de ce syndrome mais il s'agit la plupart du temps de mutations bi alléliques des gènes codant pour RAG1 ou RAG2. Par ailleurs, à la différence des autres DICS, le taux de LT peut être normal et il y a une augmentation de LT activés CD45RO+ HLADR+, une augmentation des IgE et fréquemment la présence d'un ou de plusieurs clones de LT circulants ou tissulaires. (Candotti et al., 2020)

2. Déficiences immunitaires combinées

Les déficiences immunitaires combinées (DIC) sont caractérisées par une lymphopénie T moins profonde et/ou des déficiences fonctionnelles en LT moins sévères que les patients atteints de DICS.

Il s'agit le plus souvent de déficiences touchant les LT en développement mais qui ont passé le stade de doubles positifs CD4+ CD8+.

Ce sont donc des DIC avec des lymphocytes T présents mais en nombre diminué ou avec des fonctions altérées. Ils sont diagnostiqués généralement un peu plus tard que les DICS, possiblement après un an de vie. (Picard et al., 2020)

Il existe de très nombreuses mutations responsables de DIC (annexe 1).

Les principales manifestations cliniques des DIC sont des infections respiratoires et gastro-intestinales récurrentes causées par de nombreux micro-organismes (bactéries, virus, champignons). En raison de l'altération de la fonction des LT, certains DIC entraînent un défaut de contrôle des infections virales, notamment par le virus EBV. Il faut noter que toutes ces manifestations cliniques sont semblables à celles des DICS, bien que moins sévères. (Picard et al., 2020)

DIC			
HLA II	Déficit class II trans activator (CIITA)	16p13	AR
	Déficit en RFXANK	19p12	
	Déficit en RFX5	1q21.1-q21.3	
	Déficit en RFXAP	13q14	
HLA I	Mutation gène transporteurs apprêtement antigène (TAP)1 ou 2	6q21.3	AR
ZAP-70	Mutation gène <i>zeta chain-associated protein kinase</i> (ZAP-70)	2q12	AR

Figure 6: DIC les plus connus et mutations associées. (AR : autosomique récessif) (Admou et al., 2010)

Il existe des DIC avec un nombre de LT CD8 diminués, il s'agit de mutations de gènes codant pour la protéine ZAP70, une tyrosine kinase qui intervient dans la signalisation du TCR. Les déficits en ZAP70 entraînent une diminution des LT CD8 mais un nombre normal de LT CD4 qui auront cependant des anomalies de signalisation du T Cell Receptor (TCR). Les déficits en ZAP70 sont assez sévères, les signes cliniques sont proches de ceux des DICS. (Picard et al., 2020)

Par ailleurs, il existe des déficits en molécules de CMH de classe I, dûs à des mutations de gènes codant pour les transporteurs TAP1 et TAP2 ou pour la tapasine, impliqués dans transport des peptides vers les molécules de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I. Il demeure cependant le plus souvent une expression résiduelle des molécules de CMH de classe I à la surface des LT CD8 des patients porteurs de ce déficit.

Pour ce qui est des DIC avec LT CD4 diminués, il existe des déficits d'expression des molécules de CMH de classe II, ce qui va perturber la sélection positive des LT CD4+. Ces déficits sont causés par des mutations de gènes codant pour des activateurs transcriptionnels des gènes des molécules de CMH de classe II. (Notarangelo, 2010)

3. DIC avec traits syndromiques ou traits associés

Synd de Di George	Mutation gène TBX1 affectant le développement du thymus	22q11.2 (rarement 10p)	AD
Ataxie télangiectasie	Mutation gène <i>Ataxia-telangiectasia mutated (ATM)</i>	11q22-3	AR
Synd de Wiskott-Aldrich	Mutations du gène WASP	Xp11.22	Liée à l'X

Figure 7: Trois DIC syndromiques et mutations associées. (AR : autosomique récessif) (Admou et al., 2010)

Les mutations responsables des DIC avec traits syndromiques ou traits associés ne touchent pas uniquement les cellules du système immunitaire mais aussi d'autres types cellulaires. Ceci entraîne des manifestations autres que celles liées au SI. De nombreux DIP appartiennent à cette catégorie, avec un spectre clinique très large, seuls trois DIP parmi les plus connus de cette catégorie seront décrit ci-après.

Le syndrome de Wiskott Aldrich est dû à une mutation du gène codant pour la protéine WAS impliquées dans les fonctions lymphocytaires et plaquettaires.

Ce syndrome est lié à l'X et est caractérisé par une thrombopathie et une thrombopénie, une sensibilité accrue aux infections, un eczéma et des manifestations auto-immunes.

Au niveau biologique on observe une diminution des LT et LB au fur et à mesure du vieillissement, une altération de fonction des NK, des taux d'immunoglobulines pouvant être diminuées, notamment les IgM ainsi qu'une thrombopénie associée à un faible volume plaquettaire. (Pelletier et al., 2015)

L'ataxie télangiectasie (ATM) est liée à une mutation du gène codant pour la protéine ATM qui intervient dans la détection des cassures doubles brins de l'ADN. Ce syndrome est caractérisé par une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies, des infections pulmonaires, une sensibilité accrue aux radiations ionisantes ainsi qu'une fréquence augmentée de cancers.

Au niveau des lymphocytes, les mutations d'ATM altèrent l'assemblage des TCR et des immunoglobulines.

Au niveau biologique on peut donc observer une diminution du taux d'immunoglobulines, une diminution des anticorps post-vaccinaux ainsi qu'une lymphopénie principalement T. (Rothblum-Oviatt et al., 2016)

Le syndrome de Di George (ou délétion 22q11.2) entraîne lui une hypoplasie voire une absence de thymus donc une lymphopénie T de degré variable. Ce syndrome est associé à une présentation clinique pouvant être hétérogène, liée à des malformations congénitales comme au niveau facial, cardiaque ou encore au niveau osseux. (Bonilla & Geha, 2003)

Au niveau biologique on peut noter la présence d'une lymphopénie T de degré variable et également une possible altération de la réponse humorale (sérologies post-vaccinales pouvant être diminuées). Par ailleurs, des manifestations auto-immunes peuvent également être présentes. (McDonald-McGinn et al., 2015)

4. Déficits humoraux

Ces déficits provoquent un défaut de production d'anticorps et donc des infections, particulièrement à germes extracellulaires ou certains virus comme les entérovirus.

Dans la mesure où les nouveau-nés conservent les anticorps de leur mère pendant les premiers mois de vie, les déficits humoraux se révèlent un peu plus tard.

Parmi les déficits humoraux, il y a les agammaglobulinémies pour lesquelles il n'y a pas de LB donc pas d'anticorps, les déficits immunitaires communs variables, les syndromes hyper-IgM, les déficits sélectifs en IgA, les déficits en sous classes d'IgG et l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant.

DIH			
Agammaglobulinémie	Déficit en <i>Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase</i> (BTK)	Xq21.3-q22	XLA
Syndr hyper-IgM (HIGM1)	Déficit en CD40L (CD154)	Xq26	Récessif lié à X
HIGM2	<i>Activation-induced cytidine deaminase</i> (AID)	12p13	AR
HIGM3	<i>Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 5</i> (CD40: TNFRSF5)	20q12-q13.2	AR
HIGM4	Gène non identifié (pas de switch, mais mutations somatiques)	—	AR
HIGM5	Déficit en uracil-DNA glycosylase (UNG)	12q23-q24.1	AR

Figure 8: Déficits humoraux et mutations associées. (AR : autosomique récessif) (Admou et al., 2010)

- Les agammaglobulinémies : les gènes impliqués dans ces déficits interviennent dans le développement des LB au niveau de la moelle osseuse, ce qui entraîne une lymphopénie B très profonde voire une alymphocytose B.

Le plus connu de ces déficits est l'agammaglobulinémie liée à l'X ou agammaglobulinémie de Bruton. Le gène muté est *BTK* qui code pour la protéine Bruton Tyrosine Kinase (BTK), impliquée dans la transduction du signal du pré-BCR. Il représente 80 à 90% des agammaglobulinémies.

D'autres mutations autosomiques récessives plus rares peuvent également entraîner une agammaglobulinémie. Toutes ces mutations concernent également des gènes impliqués dans le développement des LB au niveau du pré-BCR (B Cell Receptor). (Vilela, 2021)

- Les DICV : il s'agit du plus fréquent des DIP (à l'exception du déficit en IgA). Les manifestations cliniques sont hétérogènes et les symptômes peuvent débuter dans l'enfance (aux alentours de quatre ans) mais un DICV peut aussi être révélé à l'âge adulte pour les formes les moins sévères.

Ils peuvent aussi être accompagnés de manifestations auto-immunes. L'hypogammaglobulinémie est constante mais de degré variable.

Il existe des critères de diagnostic pour les DICV établis par l'ESID (European Society For Immunodeficiencies), comprenant une diminution des IgG et des IgA mais pas forcément des IgM ainsi qu'un taux faible d'anticorps post-vaccinaux entre autres.

Actuellement, environ 20% des DICV connus sont liés à des mutations monogéniques, le plus souvent à transmission autosomique dominante, comme par exemple des mutations du gène *ICOS*.

- Les syndromes hyper-IgM : ils sont caractérisés par l'absence d'IgG et d'IgA mais des IgM en quantité normale ou augmentée. Il y a donc une absence de production d'anticorps spécifiques car il n'y a pas de phénomène de commutation de classe. La majorité de ces syndromes sont dûs à des mutations du gène codant pour CD40-ligand lié à l'X. CD40-ligand est exprimé à la surface des LT, son déficit entraîne donc un déficit immunitaire combiné. Des mutations autosomiques du gène codant pour CD40 entraînent un phénotype de DIP similaire. Des mutations des gènes codant pour l'enzyme AID (activation-induced cytidine deaminase) et pour UNG (uracile-ADN

glycosylase) entraînent également des syndromes hyper IgM. (Smith & Cunningham-Rundles, 2019)

- Les déficits humoraux en certains isotypes d'immunoglobulines, en certaines chaînes légères d'immunoglobuline et les déficits spécifiques en anticorps avec un nombre de LB normaux : le déficit en IgA est le DIP le plus fréquent mais la plupart du temps asymptomatique et pour lequel aucune anomalie génétique spécifique n'a été mise en évidence. Il y a aussi des déficits en certaine sous-classe d'IgG, notamment le déficit en IgG2, également sans anomalie génétique mise évidence actuellement. (Vilela, 2021)

D. Déficits immunitaires autres

1. Maladies de la dérégulation immunitaire

Les maladies de la dérégulation immunitaire forment une catégorie de DIP qui comprend plusieurs types de DIP. Il y a les lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales (HLH) comme les HLH familiales, la maladie de Chediak-Higashi, la maladie de Hermansky-Pudlak et le syndrome de Griscelli. Il y aussi les syndromes de susceptibilité au virus Epstein Barr (EBV) pour lesquels les patients peuvent développer des infections sévères voire mortelles à EBV. Enfin il y a les syndromes associés à de l'auto-immunité comprenant par exemple les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns (ALPS), le syndrome IPEX (syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie liée à l'X) et le syndrome APECED (polyendocrinopathie de type 1) lié à des mutations du gène *AIRE*. (Cabral-Marques et al., 2019)

2. Syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires

Ce groupe de DIP comprend entre autres les anémies de Fanconi causées par des mutations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et les dyskératoses congénitales causées par des mutations de gènes impliqués dans la biologie des télomères. (Khincha & Savage, 2016)

3. Phénocopies de DIP

Les phénocopies de DIP sont des pathologies causées par des mutations somatiques ou par des auto-anticorps dirigés contre des cytokines.

Il s'agit de déficits acquis et non pas héréditaires mais ils entraînent des symptômes similaires à ceux de la majorité des DIP qui eux sont bien des maladies héréditaires monogéniques.

E. Stratégie de diagnostic d'un DIP

1. Diagnostic clinique

Dans la majorité des cas, le principal signe clinique des DIP est une susceptibilité accrue aux infections. Il peut s'agir d'infections bénignes fréquentes chez les enfants comme des otites ou des sinusites. Dans ce cas c'est la répétition du nombre d'épisodes infectieux de ce type qui doit faire évoquer un potentiel DIP. Dans de plus rares cas et pour des DIP sévères il peut s'agir d'infections graves de type méningite ou sepsis par exemple. Des infections à germe opportuniste comme par exemple *Pneumocystis jiroveci* chez l'enfant doivent également faire penser à un DIP.

De façon simplifiée, les infections à germe intracellulaires, à mycobactéries atypiques, les infections virales, les infections parasitaires (pneumocystose) ou fongiques (cryptococcose) font plutôt évoquer un déficit en LT. (Suarez & Cheminant, 2017)

Pour les DICS qui sont des pathologies extrêmement sévères et diagnostiqués très tôt après la naissance, il s'agit plutôt de diarrhées sévères, de retards de croissance et d'infections sévères à germes opportunistes qui orienteront vers ce diagnostic. (Suarez & Cheminant, 2017)

Les patients présentant un DIP touchant l'immunité humorale présentent plutôt des infections à bactéries intracellulaires ou encapsulées, également des infections digestives à *Giardia intestinalis* et des infections à entérovirus (encéphalites par exemple). (Suarez & Cheminant, 2017)

Pour ce qui est des déficits en phagocytes, les infections sont plutôt à bactéries extracellulaires ou fongiques. (Suarez & Cheminant, 2017)

Les déficits en complément seront quant à eux accompagnés d'infections à germes encapsulés comme le pneumocoque et pour certains déficits du complément d'infections à *Neisseria meningitidis*. (Suarez & Cheminant, 2017)

Il existe un certain nombre de critères cliniques qui doivent faire rechercher un DIP chez l'enfant, ils sont listés ci-dessous. Ces signes sont surtout des signes infectieux mais il peut aussi y avoir une cassure de la courbe staturo-pondérale ou des antécédents familiaux de DIP :

- Des infections récurrentes des voies aériennes basses et hautes soit plus de huit otites par an (automne et hiver) chez les moins de quatre ans ou plus de quatre otites par an (automne et hiver) chez les plus de quatre ans. Plus de deux pneumonies par an ou plus de deux sinusites par an
- Des infections sévères avec des bactéries de type pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* où un seul épisode de type méningite ou sepsis doit être exploré
- Des infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanées, invasives, tissulaires...)
- Des infections récurrentes avec le même type de pathogène
- Des infections inhabituelles ou d'évolution inhabituelle (infection par un germe opportuniste, diarrhées infectieuses persistantes, candidose récurrente)
- Une cassure de la courbe staturo-pondérale, une diarrhée persistante
- Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou signes cliniques similaires (Picard, 2007)

En présence d'un ou plusieurs de ces signes d'alerte, il y a donc une indication à réaliser des examens de biologie médicale à la recherche d'un éventuel DIP.

2. Diagnostic biologique

a. Algorithme décisionnel

En présence de signes cliniques d'alerte listés ci-dessus, il faut réaliser un bilan biologique à la recherche d'un DIP.

En première intention il convient de réaliser un bilan simple comprenant une numération formule sanguine (NFS), un dosage des immunoglobulines sériques et des sérologies post-vaccinales. (Picard, 2007)

Ce premier bilan permet d'orienter la suite des examens à réaliser ou non. Si ce premier bilan est normal, un DIP n'est pas exclu et il convient de continuer les investigations. Selon les signes cliniques, des examens à la recherche entre autres d'un déficit des phagocytes ou d'un déficit du complément peuvent notamment être indiqués. (Picard, 2007)

D'autre part, en cas de lymphopénie ou d'anomalies des sérologies post-vaccinales il convient d'explorer les lymphocytes, à l'aide d'un immunophénotypage lymphocytaire et d'un TTB permettant d'explorer les fonctions lymphocytaires. (Picard, 2007)

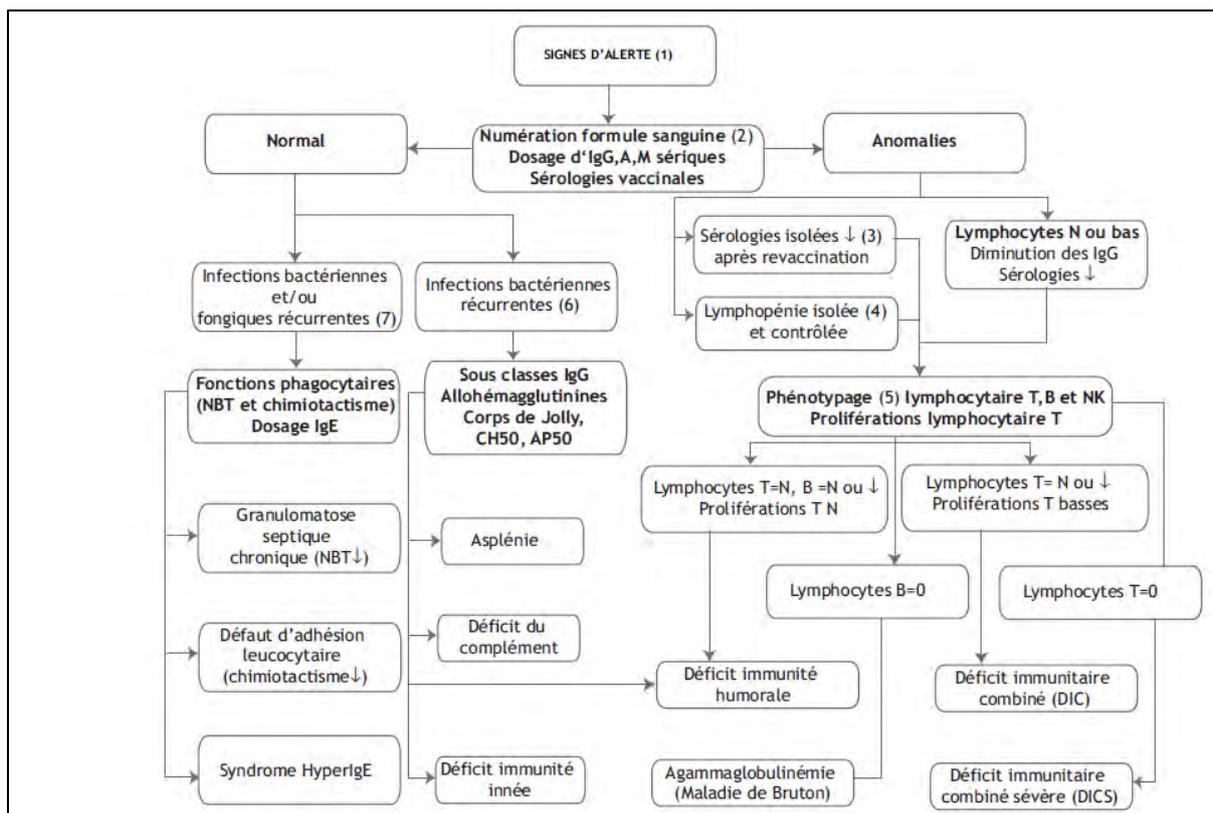


Figure 9 : Algorithme des analyses biologiques à réaliser devant la présence de signes cliniques d'alerte de DIP chez l'enfant (Picard, 2007)

b. Examens de première intention

❖ Numération formule sanguine

La NFS permet de mettre en évidence des cytopénies. Elle est à interpréter avec des normes adaptées à l'âge du patient. (Picard, 2007)

Une anémie (définie par un taux d'hémoglobine bas) ou une thrombopénie (définie par un nombre de plaquettes en valeur absolue bas) peuvent être mises en évidence. Il faudra déterminer l'origine centrale ou périphérique de ces cytopénies qui peuvent notamment être le signe d'un DIP associé à des signes auto-immuns. (Miot et al., 2018)

Une neutropénie (définie par un nombre de PNN bas), peut orienter vers un DIP de type neutropénie congénitale. Une lymphopénie, (nombre de lymphocytes bas), va orienter vers un déficit de l'immunité cellulaire.

En cas de lymphopénie isolée, il convient de reconstrôler la NFS rapidement, s'il n'y pas de normalisation, un immunophénotypage lymphocytaire ainsi qu'un test fonctionnel lymphocytaire sont à réaliser. Il est à noter que si cette lymphopénie est sévère et confirmée, un déficit immunitaire combiné sévère doit être envisagé et les examens doivent être réalisés en urgence. (Miot et al., 2018)

Au niveau du frottis sanguin certaines anomalies en lien avec un DIP peuvent également être mises en évidence. Des corps de Jolly peuvent être présents dans les lymphocytes et peuvent être le signe d'une asplénie (absence fonctionnelle ou anatomique de la rate). Des plaquettes de petite taille associées à une thrombopénie doivent faire évoquer un syndrome de Wiskott-Aldrich. (Miot et al., 2018)

❖ Dosage pondéral des immunoglobulines

Le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) (IgG, IgA, IgM) permet de mettre en évidence une hypogammaglobulinémie (diminution du taux d'Ig) pouvant faire évoquer un DIP, notamment un déficit humoral ou un DIC. (Picard, 2007)

Les résultats de ces dosages ne sont interprétables qu'après quatre mois chez le nourrisson car avant cet âge il y a une persistance des immunoglobulines G maternelles. Ces taux d'Ig sont à interpréter en fonction de l'âge chez l'enfant. Il existe notamment une hypogammaglobulinémie physiologique chez les enfants de moins d'un an. Ceci ne doit pas faire évoquer à tort un DIP. (Miot et al., 2018)

❖ Sérologies post-vaccinales

Les sérologies post-vaccinales (ou anticorps post-vaccinaux) permettent d'étudier la réponse anticorps en mesurant la production d'anticorps spécifiques d'antigènes contre lesquels une grande partie de la population a été vaccinée ou exposée. Cela permet de mettre en évidence un défaut de production d'anticorps. (Rosenzweig et al., 2020)

Il est primordial de connaître le statut vaccinal du patient avant de réaliser ces dosages afin de pouvoir les interpréter. Il est également possible de comparer les taux d'anticorps avant et après vaccination (entre quatre et huit semaines après). Si l'ascension du titre d'anticorps est trop faible, un DIP type humoral est donc suspecté. (Bonilla, 2018)

Il faut aussi noter qu'il existe physiologiquement une diminution du taux d'anticorps au fil du temps après la vaccination. Il est donc difficile d'interpréter une sérologie vaccinale plus de deux ans après vaccination. Un résultat anormal ne doit donc pas forcément faire évoquer un DIP, il faut plutôt faire un rappel de vaccin puis doser les anticorps correspondants en suivant. (Miot et al., 2018)

Le dosage des anticorps post-vaccinaux permet d'étudier les deux types de réponses humorales, anti-protéique et anti-polysaccharidique.

Les antigènes les plus utilisés afin d'étudier la production d'anticorps dirigés contre des antigènes protéiques sont l'anatoxine tétanique et la toxine diphtérique. Ces antigènes sont T-dépendants, une coopération entre les LB et les LT est donc nécessaire afin de produire des anticorps contre ceux-ci. De plus, la vaccination contre le tétanos et la diphtérie est obligatoire chez tous les enfants. Tous les individus sont donc vaccinés.

La vaccination antitétanique induit chez l'individu immunocompétent un très fort taux d'anticorps. Un taux d'anticorps antitétanique bas suggère donc fortement un DIP humoral. (Bonilla, 2020)

D'autre part, les antigènes utilisés afin d'étudier la production d'anticorps dirigés contre des antigènes polysaccharidiques sont le plus souvent les antigènes de capsule du pneumocoque et les antigènes de capsule d'*Haemophilus influenzae B*. Les antigènes de pneumocoque utilisés sont ceux contenu dans le vaccin 23-valent Pneumo23®. Cette réponse immunitaire contre les antigènes polysaccharidiques est T-indépendante donc ne nécessite pas de coopération entre les LB et les LT. Par ailleurs, il faut noter que les résultats de dosage des anticorps post-vaccinaux anti-polysaccharidiques sont d'interprétation délicate chez l'enfant de moins de deux ans. En effet, avant l'âge de deux ans, l'immaturation du SI fait qu'il n'est pas capable de produire efficacement des anticorps anti-polysaccharidiques. (Miot et al., 2018)

c. Examens de deuxième intention

❖ Immunophénotypage lymphocytaire

Un immunophénotypage lymphocytaire T, B et NK par cytométrie en flux (CMF) permet de déterminer les valeurs absolues et les pourcentages des LT CD4, des LT CD8, des LB et NK à l'aide de différents anticorps monoclonaux reconnaissant de façon spécifique des marqueurs membranaires de ces différentes cellules.

Ces marqueurs sont classiquement le CD3 pour les LT, CD4 pour les LT CD4, CD8 pour les LT CD8, CD19 et CD20 pour les LB, CD56 et CD16 pour les NK. Ces valeurs sont à interpréter en fonction de l'âge de l'enfant.

Cet examen permet notamment de mettre en évidence les DICS pour lesquels il y aura une lymphopénie T sévère voire une alymphocytose T. (Miot et al., 2018)

En plus de cet immunophénotypage de base, il existe différents panels permettant d'explorer les différentes sous-populations lymphocytaires, basés sur le même principe de combinaisons d'anticorps monoclonaux spécifiques de ces différentes sous-populations.

❖ Sous populations lymphocytaires T

L'exploration en CMF des différentes sous-populations lymphocytaires T permet de mettre en évidence les LT CD4 et CD8 naïfs, les LT CD4 et CD8 mémoires centraux, effecteurs et EMRA (effecteurs terminaux), les LT régulateurs (CD4+CD25+++CD27+/-), les LT émigrants thymiques récents (CD4+CD45RA+CD31+).

Des anomalies au niveau de ces sous-populations lymphocytaires T peuvent être évocatrices de DIP type DICS ou DIC, notamment les déficits en LT CD4 et/ou CD8 naïfs. Les valeurs sont à interpréter selon l'âge de l'enfant, par exemple les nouveau-nés ont jusqu'à 90% de LT naïfs tandis que les LT mémoires augmentent avec l'âge. (Knight, 2019)

❖ Sous populations lymphocytaires B

L'exploration en CMF des différentes sous-populations lymphocytaires B permet de mettre en évidence les LB naïfs (CD19+CD27-), les LB transitionnels (CD24+++, CD38+++) qui sont les précurseurs des LB matures, les LB mémoires non commutés (CD19+CD27+ IgD+) et mémoires commutés (CD19+CD27+ IgD-) ainsi que les plasmablastes (CD19+CD27+CD24-CD38+++) qui sont les précurseurs des plasmocytes circulants.

Des anomalies des sous-populations lymphocytaires B peuvent être notamment évocatrices d'un DIP humoral. En effet, les patients atteints de DICV ont fréquemment des anomalies de répartition des sous-populations lymphocytaires B (déficit en LB mémoires notamment), et ce malgré une numération des LB normale. (Knight, 2019)

Par ailleurs, toutes les valeurs de différentes sous-populations lymphocytaires B sont à interpréter selon l'âge de l'enfant.

❖ Autres panels de CMF

Il existe un certain nombre de panels de CMF permettant d'explorer de nombreuses populations cellulaires et pouvant contribuer au diagnostic de certains DIP, quelques-uns de ces panels sont présentés ci-dessous. (Knight, 2019)

L'exploration en CMF des LT effecteurs et activés permet par exemple de mettre en évidence un excès d'activation des lymphocytes, particulièrement présent dans les patients atteints d'hémophagocytose familiale, chez qui l'on retrouve un excès de LT activés, notamment CD8+ HLA-DR+. (Knight, 2019)

Il est également possible d'étudier l'expression des antigènes HLA à la surface des lymphocytes, ceci afin de mettre en évidence des DIC de type déficits en molécules de CMH de classe I ou II. Il est également possible d'étudier l'expression de CD18 et CD11b (LFA-1) à la surface des leucocytes qui sera diminuée dans le déficit d'adhésion leucocytaire. (Knight, 2019)

Pour ce qui est du syndrome ALPS on peut étudier le pourcentage de LT doubles négatifs (CD4-/CD8-) qui sera augmenté au cours de cette pathologie (au moins > 2,5% des LT CD3+). Il est également possible d'étudier en CMF la perforine intracytoplasmique contenue dans les LT CD8 et NK qui sera diminuée dans certaines hémophagocytoses familiales. (Knight, 2019)

❖ Test de transformation blastique

Le TTB est un test fonctionnel qui évalue in vitro la capacité de réponse des LT à une stimulation non spécifique par un agent mitogène induisant la division cellulaire comme la PHA ou un anticorps anti-CD3 comme l'OKT3. Il peut aussi permettre d'évaluer la capacité in vitro à produire une réponse des LT mémoires spécifiques d'antigènes bactériens, fongiques, viraux ou parasitaires pour lesquels le patient a été vacciné ou a été infecté précédemment. (G. Carcelain, 2019)

La stimulation par des agents mitogènes induit une prolifération très intense en activant de multiples voies de signalisation des LT alors que la stimulation par un antigène spécifique atteste de la présence de LT mémoires spécifiques de cet antigène. (G. Carcelain, 2019)

Pour ce qui est des antigènes vaccinaux, les résultats ne sont interprétables que dans les deux années maximum après la dernière injection du vaccin. Au-delà il est nécessaire de réaliser un rappel avant de faire le TTB. Ce test nécessite un prélèvement sanguin sur tube hépariné à partir duquel les cellules mononuclées du sang seront isolées. (G. Carcelain, 2019)

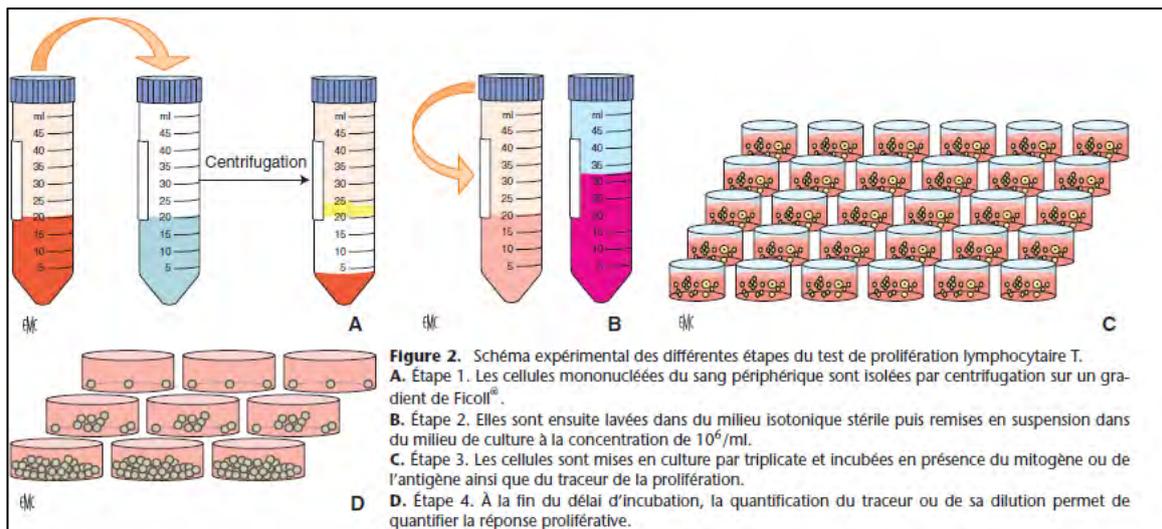


Figure 10: Les différentes étapes du test de transformation blastique (G. Carcelain, 2019)

Le principe de ce test (Figure 10) est de quantifier la réplication de l'ADN des LT stimulés grâce à l'ajout d'un traceur. Ce traceur peut être la thymidine tritiée s'incorporant dans l'ADN des LT donc un traceur radioactif, il s'agit de la méthode de référence.

Il existe également des traceurs fluorescents comme l'EdU (5-ethynil-2'-deoxyuridine) qui s'incorpore également à l'ADN ou le CFSE (carboxyfluorescéine diacétate succinimidyl ester) qui se lie à des protéines intracellulaires.

Ces LT vont donc proliférer suite à la stimulation par un agent mitogène ou un antigène spécifique. Après des étapes d'incubation et de lavages, la quantité de traceur sera mesurée et sera proportionnelle à la prolifération des LT. Pour la thymidine tritiée, la radioactivité est mesurée à l'aide d'un compteur bêta à scintillation liquide ou solide en coups par minute, elle est donc corrélée au taux de réplication de l'ADN donc au taux de prolifération des LT. Pour les deux autres traceurs, la quantification se fera par cytométrie en flux.

Ce test est généralement effectué en parallèle sur deux témoins nécessaires à l'interprétation des résultats. (G. Carcelain, 2019)

Il s'agit d'un test de seconde intention qui doit être réalisé devant une lymphopénie T associée à une hypogammaglobulinémie et des sérologies post-vaccinales anormales, ce qui est évocateur d'un déficit immunitaire combinés. Le TTB doit également être réalisé en cas de

suspicion de DICS avec notamment une absence de LT ou en cas de très forte suspicion clinique de déficit immunitaire (infections sévères opportunistes, accompagnées de signes d'auto-immunité et/ou d'inflammation digestive par exemple). (Picard & Farnarier, 2016)

Il faut aussi noter que le TTB peut être anormal en cas de déficit immunitaire acquis comme après un traitement par immunosuppresseurs, d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (G. Carcelain, 2019)

❖ Explorations du complément

En cas d'infection bactérienne invasive de type méningite et avec un bilan de première intention normal, une exploration du complément est recommandée. (Picard, 2007)

Cette exploration de base comprend le CH50 et le dosage pondéral des fractions C3 et C4, plus ou moins l'AP50 (figure 11). Le CH50 est un test hémolytique fonctionnel qui permet d'explorer la voie classique du complément ainsi que la voie finale commune. (Rosain et al., 2014)

Historiquement, le CH50 était mesuré via la lyse de globules rouges de mouton recouverts d'anticorps en présence du plasma du patient et dans des conditions telles que la voie classique s'active. (Frémeaux-Bacchi et al., 2012)

Il existe actuellement d'autres techniques comme le liposome immunoessai. Des liposomes sont recouverts de dinitrophénol (DNP) et contiennent de la G6PDH (glucose 6 phosphate déshydrogénase). Des anticorps anti-DNP et du NAD sont ensuite ajoutés. Le complément du patient va attaquer ces liposomes et libérer la G6PDH qui va réagir avec le NAD. La production de NADH est mesurée et sera corrélée à l'activité hémolytique de la voie classique du complément. (Yamamoto et al., 1995)

Les fractions C4 et C3 sont dosables par immunonéphélométrie.

Le dosage de l'AP50 permet une exploration fonctionnelle de la voie alterne du complément en mesurant la lyse de globules rouges de lapin qui activent spontanément la voie alterne car pauvres en résidus sialiques. (Frémeaux-Bacchi et al., 2012)

Par ailleurs, le dosage de la plupart des autres fractions du complément comme C5, C6, C7, C8 et C9 ou la properdine, dont il existe des déficits, peut être réalisé par techniques ELISA.

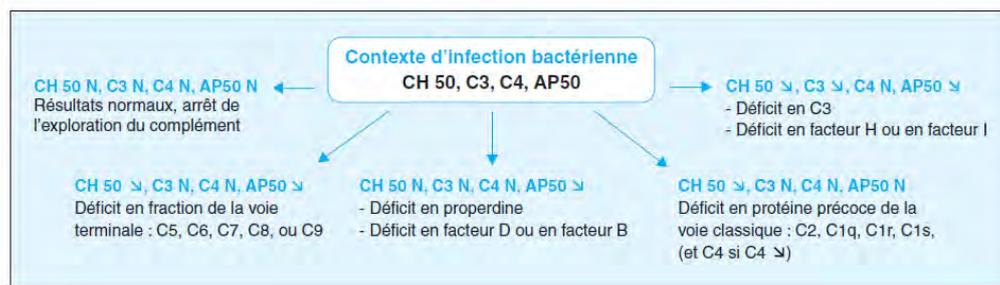


Figure 11: Explorations du complément en lien avec un DIP (Rosain et al., 2014)

❖ Test d'explosion oxydative des PNN

Le test d'explosion oxydative des PNN est utilisé dans le diagnostic de la GSC. Le test à la DHR 123 en CMF permet de mesurer l'explosion oxydative de PNN stimulés qui sera donc diminuée chez les patients atteints de GCS.

Le principe du test consiste à stimuler les PNN avec un agent non spécifique comme le PMA (phorbol 12-myristate 13-acétate) et à utiliser la DHR comme substrat de la réaction d'explosion oxydative. Le peroxyde d'hydrogène et la myéloperoxydase contenus dans les PNN vont oxyder la DHR en rhodamine fluorescente, qui pourra être mesurée en CMF et donc sera proportionnelle à l'activité de la NADPH oxydase des PNN du patient. (Sacco et al., 2020)

❖ Sous classes d'immunoglobulines G

Il existe quatre sous classes d'immunoglobulines G IgG 1, 2, 3 et 4 nommées par ordre décroissant d'abondance dans le sang circulant.

Leur dosage est indiqué en présence d'infections ORL et pulmonaires à répétition, même en l'absence d'anomalies au niveau du dosage des immunoglobulines. (Picard, 2007)

Cette analyse ne doit pas être réalisée avant l'âge de 20 mois car la variabilité des valeurs de dosages est trop importante avant cet âge. Les résultats doivent être interprétés dans la mesure du possible avec des normes adaptées à l'âge des enfants et ils doivent être confrontés aux résultats du dosage des immunoglobulines et des sérologies post-vaccinales réalisés en première intention. (Martinroche et al., 2021)

Concernant les techniques utilisées, la méthode historique était l'immunodiffusion radiale mais il existe actuellement des techniques automatisées par néphélométrie ou turbidimétrie. (Martinroche et al., 2021)

❖ Analyses génétiques

Avec l'essor des techniques de séquençage et de biologie moléculaire, de plus en plus de mutations génétiques sont identifiées comme responsables de DIP.

Les analyses génétiques permettent, lorsqu'elles sont contributives, un diagnostic définitif de DIP. Dans certains cas elles permettent également de guider la prise en charge thérapeutique lorsqu'il existe des traitements ciblant certaines mutations comme des thérapies ciblées. (Notarangelo et al., 2020)

D'autres part dans certains DIP, la mise en évidence de certaines anomalies génétiques a également une valeur pronostique comme dans la GSC où la forme liée à l'X est plus sévère que les formes autosomiques récessives. (Heimall, 2019)

Enfin, ce diagnostic génétique permet aussi de réaliser des enquêtes génétiques familiales et d'éventuels conseils génétiques en cas de grossesse. (Heimall, 2019)

❖ Dépistage néonatal

Actuellement, le dépistage néonatal des DICS est à l'étude en France. Il a été montré que la survie des enfants atteints de DICS et diagnostiqués avant l'âge de trois mois était bien

supérieure à celle des enfants diagnostiqués plus tardivement. Cela pose donc la question d'un dépistage néonatal généralisé. (Thomas et al., 2015)

Il est possible de quantifier les TRECS (T cell receptor excision circles) qui sont des séquences d'ADN excisées lors des réarrangements des TCR des LT au cours de leur développement. Il s'agit d'un bon reflet de la thymopoïèse. Ils sont détectables dans les LT du sang périphérique. La technique qui permet de quantifier ces TRECS est une PCR (polymerase chain reaction) quantitative en temps réel. Ils seront indétectables ou fortement diminués chez les nouveau-nés porteurs d'un DICS. (Thomas et al., 2015)

Il faut noter que ce test dépiste toutes les lymphopénies sévères, pas spécifiquement les DICS. Les TRECS peuvent être abaissés en cas de syndrome de Di George ou de lymphopénies secondaires.

Le test peut être réalisé sur papier buvard, prélevé chez tous les nouveau-nés pour le test de Guthrie. (Thomas et al., 2015)

III. Objectifs

Le test de transformation blastique est un test de référence pour l'aide au diagnostic des déficits immunitaires cellulaires. Cependant, les performances du test en termes de sensibilité et spécificité analytique reste mal évaluées. De plus, la grande variabilité dans les pratiques inter-laboratoires rend difficile la comparaison avec les autres centres. Dans ce travail, nous avons ainsi voulu réaliser une évaluation de nos pratiques, dans le but d'améliorer et optimiser la pratique de ces tests.

Pour cela, nous avons étudié une cohorte de patients de l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse chez qui un TTB a été réalisé sur la période 2017 et 2019. Nous avons extraits et analysés l'ensemble des résultats d'analyses immunologiques chez ces patients, et nous les avons confrontés aux diagnostics établis par les prescripteurs.

IV. Matériel et méthodes

A. Patients étudiés

La population ciblée pour cette étude provient des différents services de pédiatrie de l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. Il s'agit d'enfants (moins de 18 ans) pour lesquels un bilan de déficit immunitaire a été réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU sur la période de janvier 2017 à décembre 2019.

Les patients ont été inclus dans l'étude si un test de transformation blastique a été réalisé au laboratoire durant cette période. Pour les patients atteints de DIP, aucune différenciation n'a été faite entre les cas diagnostics et les suivis.

Par ailleurs, les patients suivis en onco-hématologie pour une hémopathie maligne et allogreffés de moelle osseuse ont été exclus de l'étude. Les TTB réalisés pour ces patients n'entraient pas dans le cadre de la recherche d'un DIP.

B. Analyses biologiques et données étudiées

Dosage des immunoglobulines : dosage pondéral des IgG, IgG et IgM par immunoturbidimétrie sur automate Cobas® 8000 Roche.

Dosage des anticorps post-vaccinaux : dosage des IgG2 anti-pneumocoque (PCP totaux) ciblant le polysaccharide capsulaire, dosage des IgG anti-*Haemophilus influenzae B* (HIB) ciblant le polysaccharide capsulaire et des anticorps anti-*Clostridium tetani* (TTG) ciblant l'anatoxine tétanique. Dosage par technique Elisa (Automate Elispeed®, réactifs The Binding Site).

Immunophénotypage LT, LB et NK : immunophénotypage des LT (CD4 et CD8), LB et NK sur cytomètre Navios® Beckman.

Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B : réalisé à partir d'un panel de CMF permettant de mettre en évidence les LB transitionnels, naïfs, mémoires et

plasmablastes à l'aide des marqueurs CD19, CD27, IgM, IgD, CD21, CD24, CD38 sur cytomètre Navios® Beckman.

Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T : réalisé à partir d'un panel de CMF permettant de mettre en évidence les LT naïfs, mémoires, émigrants thymiques récents à l'aide des marqueurs CD3, CD4, CD8, CD197, CD45RA, CD31, CD25, CD127 sur cytomètre Navios® Beckman.

Immunophénotypage des lymphocytes T effecteurs et activés : réalisé à partir d'un panel de CMF explorant les LT effecteurs et activés à l'aide des marqueurs CD3, CD4, CD8, CD56, CD57, CD25, CD38 et HLA-DR sur cytomètre Navios® Beckman.

Test de transformation blastique : quantification, après stimulation par la PHA et l'OKT3, de l'incorporation de la thymidine tritiée par les cellules mononuclées issues d'un prélèvement sanguin, comparaison par rapport à un patient témoin.

Complément :

- Mesure du CH50 (exploration fonctionnelle de la voie classique du complément) par lyse de liposomes sur automate Optilite® The Binding Site.
- Dosage C3 et C4 par immunoturbidimétrie sur Cobas® 8000 Roche.
- Mesure de l'AP50 par immunohémolyse (exploration fonctionnelle de la voie alterne) par immunohémolyse cinétique.

Dosage des sous-classes d'immunoglobulines : IgG1, 2, 3 et 4 par immunoturbidimétrie sur automate Optilite® The Binding Site.

Renseignements cliniques : recueil des renseignements cliniques à partir des données du logiciel Orbis® (Agfa Healthcare) et Molis® (CompuGroup Medical) utilisés au CHU de Toulouse. Les données suivantes ont été recueillies : sexe, âge, service prescripteur, motifs de consultation ou d'hospitalisation, renseignements cliniques motivant la réalisation d'un bilan de DIP, diagnostic retenu, résultats des différentes analyses de biologie médicale présentées ci-dessus.

C. Statistiques

Une étude descriptive des données a d'abord été réalisée. Les patients ont ensuite été séparés en trois groupes. Les résultats obtenus pour les différents groupes de patients ont été comparés entre eux par des tests exacts de Fisher réalisés avec le logiciel Prism® 9 (GraphPad Software). Le seuil de significativité de la p-value est fixée à 0,05.

V. Résultats

A. Démographie

173 patients correspondant aux critères décrits précédemment ont été inclus dans le recueil de données. 84 patients sont de sexe féminin soit 49% du total et 89 patients de sexe masculin soit 51% du total. La moyenne d'âge est de 5 ans, la médiane de 4 ans.

Les patients proviennent de 17 services de l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse (Figure 12).

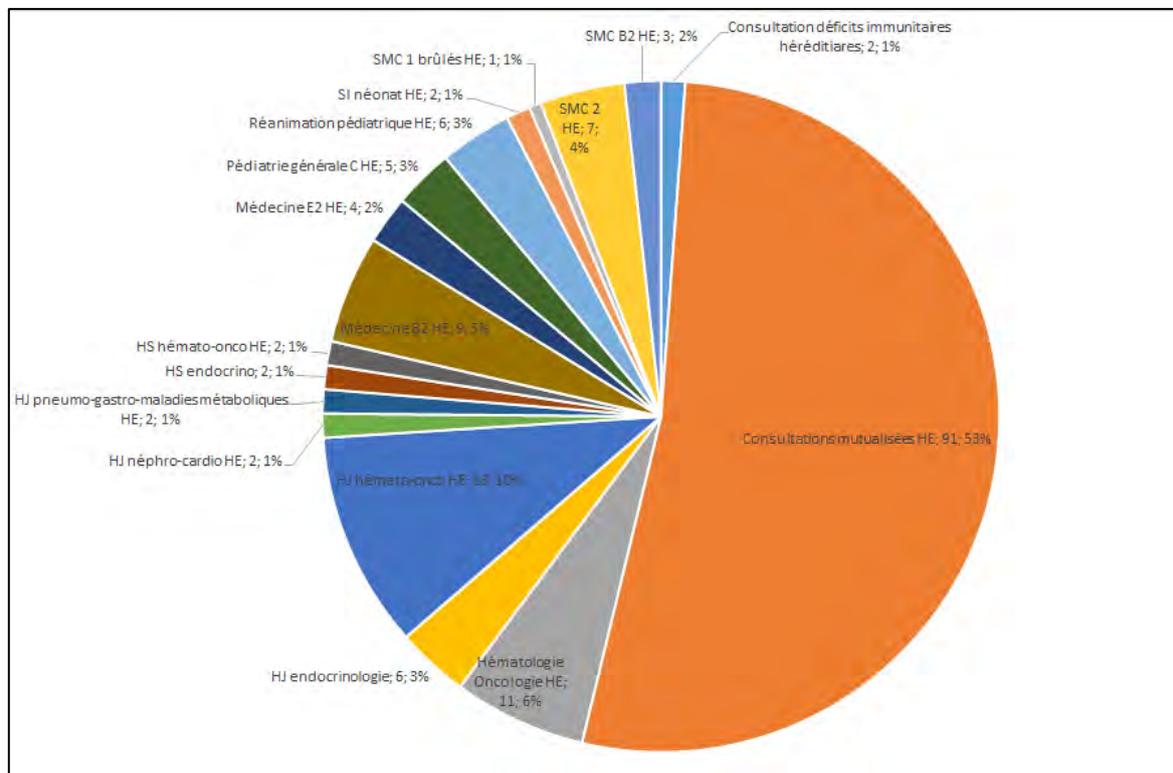


Figure 12 : Répartition des patients par services. (HE : hôpital des enfants. HJ : hôpital de jour. HS : hôpital de semaine. SMC : soins médicaux continus, SI : soins intensifs)

La majorité des patients (53%) provient du service de consultation de l'hôpital des enfants. Le deuxième service avec le plus grand nombre de patients est l'hôpital de jour d'hématologie (10%). Il s'agit donc majoritairement de prises en charge ambulatoires.

Ces 173 patients ont été classés en trois groupes selon que le diagnostic de DIP ait été posé ou écarté (Figure 13).

- Un premier groupe de patients nommé N pour « normaux » pour lesquels le diagnostic de DIP a été écarté. Il est composé de 106 patients sur 173 soit 61% du total.
- Le deuxième groupe nommé I pour « indéterminé » est constitué de patients dont le diagnostic définitif de DIP n'est pas posé mais pour lesquels il existe malgré tout une suspicion. Dans d'autres cas il s'agit de patients perdus de vue pour qui la totalité des explorations de DIP n'ont pu être réalisées. Ce groupe comprend aussi des patients pour lesquels les explorations étaient encore en cours au moment du recueil de données. Ce deuxième groupe est constitué de 13 patients soit 8% du total.
- Le troisième groupe nommé P pour « pathologique » comprend les patients pour lesquels un diagnostic de DIP a été posé. Il comprend 54 patients soit 31% du total. Certains patients ont été diagnostiqués au moment du recueil, les autres étaient déjà diagnostiqués.

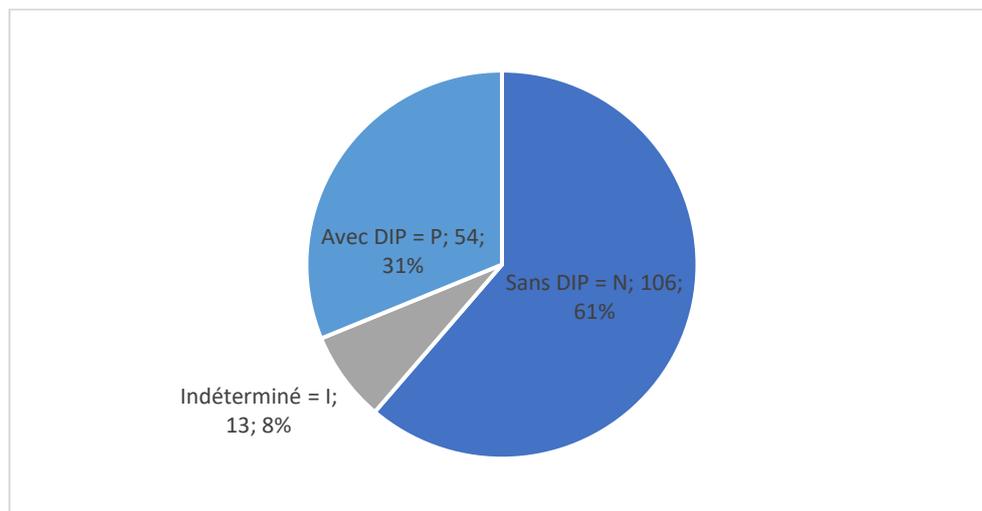


Figure 13: Répartition des patients selon les groupes N, I et P.

Le groupe de patients « P » donc atteints d'un DIP ont ensuite été classés selon la classification phénotypique l'IUIS 2019 (Figure 14) (Tableau 1).

Type de DIP	Nombre de patients	% parmi les patients du groupe P
Maladies auto-inflammatoires	1	2
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	24	44
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	8	15
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	2	4
Maladies de la dérégulation immunitaire	3	6
DICS et DIC	6	11
Déficits humoraux	10	19

Tableau 1 : Les différentes catégories de DIP selon la classification phénotypique de l'IUIS 2019 parmi les patients du groupe P et leurs effectifs

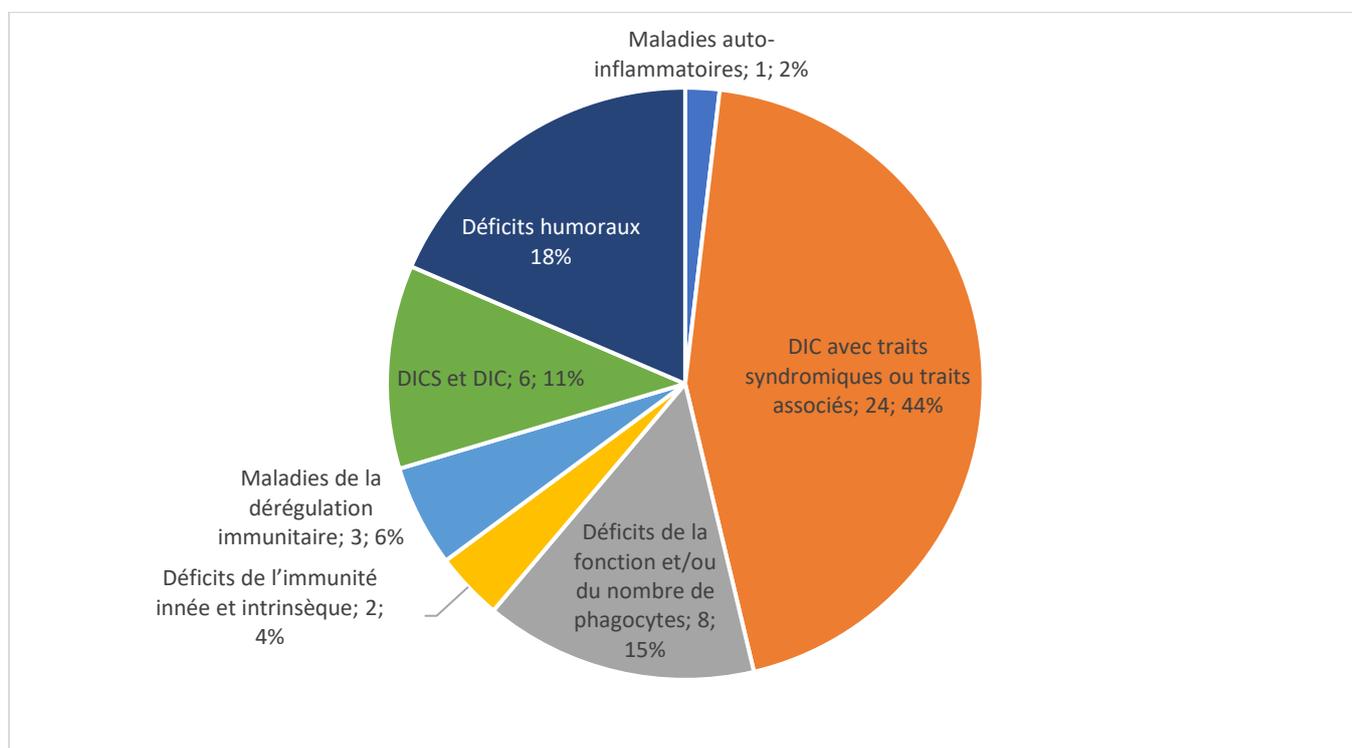


Figure 14 : Les différentes catégories de DIP selon la classification phénotypique de l'IUIS 2019 parmi les patients du groupe P et leurs effectifs (nombre de patients ; pourcentage).

Sept catégories de DIP de la classification de l'IUIS 2019 sont représentées dans notre étude sur les 10 catégories existantes.

La catégorie de DIP la plus représentée est celle des DIC avec traits syndromiques ou traits associés (DIC sd). Elle comprend 44% des patients du groupe P. Arrivent ensuite les déficits

humoraux avec 18% des patients du groupe P puis les déficits des phagocytes avec 15% des patients. Si l'on compare cette répartition avec celle issue du registre national du CEREDIH (Figure 15), on observe qu'elles ne sont pas les mêmes. En effet, pour le registre national des DIP ce sont les DIP humoraux qui sont les plus représentés (44% des patients inscrits au registre en juin 2020).

Categories	N (%)
B-cell deficiency	3288 (44)
CVID	1602 (21)
Non-CVID	1686 (22)
Agammaglobulinemia	313 (4)
HlgM syndrome	36 (0)
T-cell deficiency	2811 (37)
Autoimmune	315 (4)
CID	1303 (17)
HIES	129 (2)
HLH	376 (5)
SCID	420 (6)
WAS	268 (4)
Innate immunity deficiencies	1391 (18)
CGD	273 (4)
Unclassified	68 (1)

Figure 15: Les différentes catégories de DIP du registre national des DIP du CEREDIH en juin 2020. (CEREDIH, 2020)

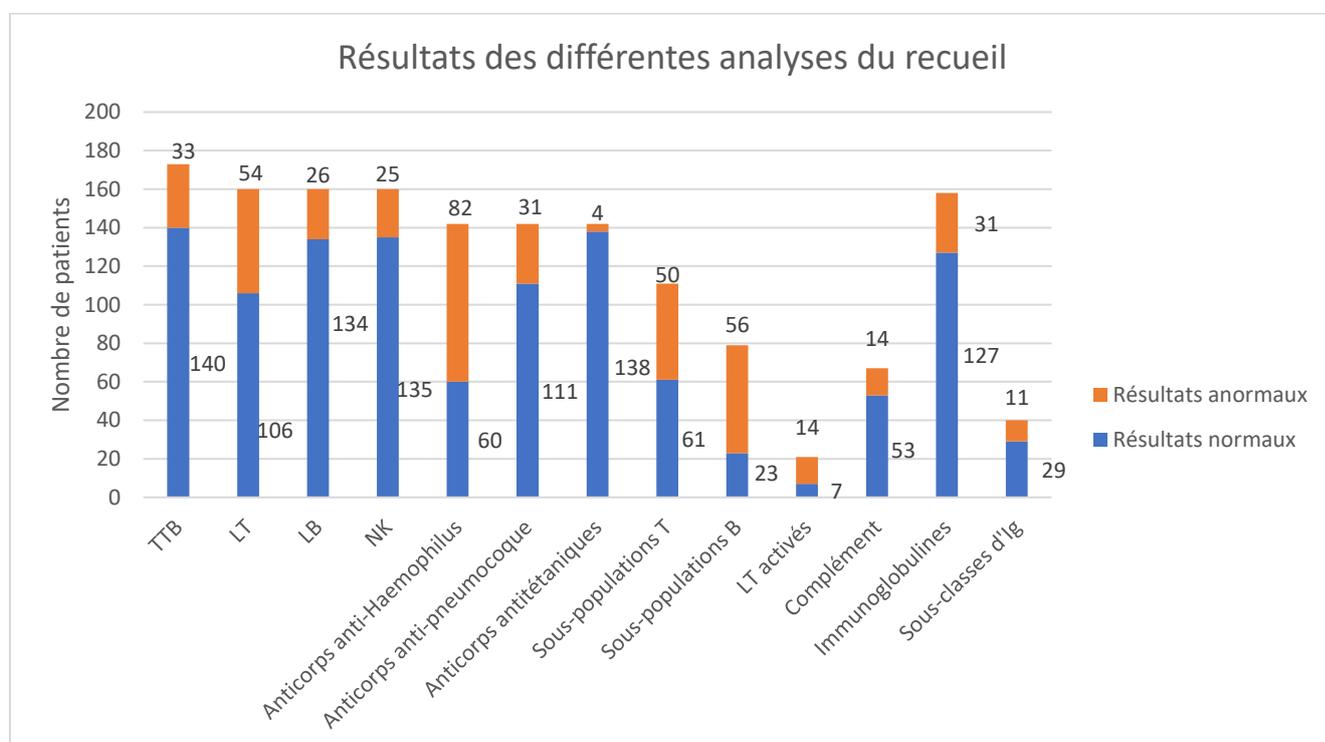


Figure 16 : Résultats des différentes analyses du recueil et nombre de patients par analyse

Toutes les analyses présentent dans l'étude ainsi que la répartition entre résultats normaux et anormaux pour chaque analyse sont répertoriées dans la Figure 16.

Les tests les plus réalisés (en dehors du TTB) sont l'immunophénotypage lymphocytaire qui comprend les numérations des LT, LB et NK avec 160 patients (92%) et le dosage des immunoglobulines avec 158 patients (91%).

L'analyse la moins réalisée est l'immunophénotypage des LT effecteurs et activés avec 21 patients (12%). Il s'agit cependant d'une analyse plus spécialisée qui n'intervient qu'en seconde intention dans la recherche d'un DIP et uniquement pour certains sous-types.

B. Résultats par type de DIP

1. DICS et DIC

Cette catégorie de DIP qui regroupe les DICS et les DIC comprend six patients (3% du total de patients et 11% du total de patients du groupe P).

Concernant les pathologies dont sont atteints ces patients :

- Patient 1 : mutation du gène codant pour la polymérase epsilon associant une anémie mégaloblastique néonatale et un déficit immunitaire T avec susceptibilité à l'EBV
- Patient 2 : Verrucose généralisée, DIC avec déficit en LT régulateurs et en LT CD4
- Patient 3 : déficit en ADA. Le diagnostic a été posé avant 2017, le patient était donc traité au moment des bilans biologiques recueillis dans l'étude
- Patient 4 : déficit en ADA. Les bilans biologiques recueillis datent du moment du diagnostic, le patient n'était donc pas traité pour ce déficit à ce moment-là
- Patient 5 : Déficit immunitaire en HLA classe II deux fois allogreffé de moelle osseuse

- Patient 6 : DICS par mutation JAK3 allogreffé de moelle osseuse en période néonatale

N° de patient	TTB	LT	LB	NK	Ac anti <i>Haemoph</i>	Ac anti pneumo	Ac anti tétaniques	Sous pop T	Sous pop B	LT effecteurs et activés	Complément	Ig	Sous classes Ig
1	Diminué	Diminué	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Diminué	Diminué	Augmenté	Non réalisé
2	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal
3	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Non réalisé	Normal	Non réalisé
4	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
5	Normal	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Non réalisé	Diminué	Diminué	Non réalisé	Normal	Non réalisé
6	Normal	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Normal	Non réalisé

Code couleur tableau :  Diminué  Normal  Augmenté  Non réalisé

Tableau 2 : Heatmap des analyses réalisées chez les patients DICS et DIC.

Le Tableau 2 résume les résultats des différentes analyses réalisées pour les six patients de la catégorie *DICS et DIC*. Les analyses les plus perturbées sont l'immunophénotypage des LT, LB et NK (principalement les LT), le TTB ainsi que les immunophénotypages des sous-populations T, B et LT effecteurs et activés. Cela correspond bien à des analyses explorant l'immunité cellulaire constamment touchée dans ces types de DIP.

Pour ce qui est des anticorps anti-*Haemophilus*, on observe qu'ils sont très fréquemment diminués, or ce n'est pas le cas des anticorps anti-pneumocoque qui sont moins touchés. Cela montre encore une fois qu'une diminution isolée des anticorps anti-*Haemophilus* n'est pas très significative.

Nous allons maintenant observer dans les différents résultats d'analyse pour cette catégorie de DIP.

a. *Test de transformation blastique*

	DICS et DIC	N
TTB anormal	3	16
TTB normal	3	90

Tableau 3 : Comparaison des résultats du TTB entre les patients du groupe DICS et DIC et les patients du groupe N.

Tous les patients de la catégorie DICS et DIC ont donc bénéficié d'un TTB. Cette analyse fait partie des analyses de choix afin d'explorer un déficit de l'immunité cellulaire. 50% des patients du groupe DICS et DIC ont un TTB normal et 50% ont un TTB anormal (Tableau 3).

Il faut noter que les trois patients avec un TTB anormal ont plus précisément un TTB effondré. Il s'agit des trois patients qui n'avaient pas encore reçu de traitement spécifique de leur DIP (traitement substitutif ou allogreffe de moelle osseuse).

La Valeur Prédictive Positive (VPP) du TBB est ici de 16%, la Valeur Prédictive Négative (VPN) de 97%.

Il n'y a pas de différence significative entre les résultats de TTB des patients DICS et DIC et les patients N (p value $> 0,05$ d'après le test exact de Fisher). Ce résultat reste cependant à nuancer au vu de la présence de patients traités ou allogreffés de moelle osseuse.

	DICS et DIC	Autres groupes de DIP
TTB anormal	3	9
TTB normal	3	39

Tableau 4 : Comparaison des résultats du TTB entre les patients du groupes DICS et DIC et les patients des autres groupes de DIP.

Si l'on compare les résultats de TTB des patients du groupe DICS et DIC avec ceux des patients des autres groupes de DIP (Tableau 4), il n'y a pas de différence significative entre les résultats de TTB des patients DICS et DIC et des patients atteints d'autres types de DIP (p value $> 0,05$ test exact de Fisher).

b. Immunophénotypage des LT, LB et NK :

L'immunophénotypage des LT, LB et NK a été réalisé chez tous les patients de la catégorie DICS et DIC. Il s'agit également d'un examen de choix dans l'exploration d'un DICS ou DIC, notamment afin de classer le déficit selon la présence ou l'absence de LB et de NK.

Sur les six patients, cinq patients (83%) ont des LT diminués, trois patients (50%) ont des LB diminués et trois patients (50%) ont des NK diminués.

	DICS et DIC	N
LT diminués	5	21
LT normaux (ou augmentés)	1	76

Tableau 5 : Comparaison des résultats de l'immunophénotypage des LT entre les patients DICS et DIC et les patients du groupe N.

S'il on compare plus particulièrement le nombre de LT entre les patients DICS et DIC et les patients N (Tableau 5), on observe une différence significative entre les deux groupes (p value = 0,037 d'après le test exact de Fisher).

	DICS et DIC	Autres groupes de DIP
LT diminués	5	12
LT normaux	1	32

Tableau 6 : Comparaison des résultats de l'immunophénotypage des LT entre les patients du groupe DICS et DIC et les patients des autres groupes de DIP.

En comparant les résultats de l'immunophénotypage des LT entre les patients DICS et DIC et ceux des autres groupes de DIP (Tableau 6), on observe une différence significative entre le groupe DICS et DIC et les autres groupes de DIP concernant le nombre de LT (p value = 0,014 d'après le test exact de Fisher).

N° de patient	Type de DICS	Immunophénotypage théorique	Immunophénotypage observé
3	Déficit en ADA traité	LT – LB – NK -	LT- LB – NK-
4	Déficit en ADA non traité	LT – LB – NK -	LT- LB – NK +
6	Déficit en JAK3 allogreffé	LT- LB + NK -	LT + LB+ NK -

Tableau 7 : Différences entre immunophénotypage LT, LB et NK théorique et observé chez les patients du groupe DICS et DIC.

Le Tableau 7 met en évidence les différences entre les immunophénotypes LT, LB et NK attendus et ceux observés pour les trois patients atteints de DICS.

On observe que ces immunophénotypes ne correspondent pas exactement à ceux théoriquement attendus pour ces types de DICS.

Le patient 3 traité pour son déficit en ADA a un immunophénotypage LT, LB et NK similaire à celui attendu pour les déficits en ADA. Pour le patient 4 dont le bilan a été réalisé au moment du diagnostic de son déficit en ADA, seuls les NK étaient normaux. Enfin pour le patient 6 seuls les NK sont diminués alors que théoriquement pour ce type de déficit les LT sont également diminués.

c. Sous-populations lymphocytaires T

L'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T a été réalisé chez cinq patients sur les six de la catégorie. Tous les résultats étaient anormaux.

	DICS et DIC	N
Sous pop T anormales	5	24
Sous pop T normales	0	41

Tableau 8 : Comparaison des résultats de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T entre les patients du groupe DICS et DIC et ceux du groupe N. N : patients sans DIP.

Le Tableau 8 compare les résultats de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T entre les patients du groupe des DICS et DIC et les patients N. Il existe une différence significative entre le groupe DICS et DIC et le groupe N concernant les sous populations lymphocytaires T (p value = 0,0098 d'après le test exact de Fisher).

	DICS et DIC	Autres groupes de DIP
Sous pop T anormales	5	12
Sous pop T normales	0	17

Tableau 9 : Comparaison des résultats de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T entre les patients du groupe DICS et DIC et les patients des autres groupes de DIP.

Le Tableau 9 compare les résultats de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T entre les patients DICS et DIC et les patients des autres groupes de DIP. Il existe une différence significative entre le groupe DICS et DIC et les autres groupes de DIP concernant les sous populations lymphocytaires T (p value = 0,0045 d'après le test exact de Fisher).

Ces 2 comparaisons semblent donc indiquer que l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T est un bon marqueur de DICS et DIC lorsqu'il est anormal.

N° de patient	Type de DICS ou DIC	Résultats immunophénotypage sous-populations T
1	Déficit en polymérase epsilon	Déficit en LT CD4 et CD8 régulateurs, déficit en LT CD4 et CD8 naïfs
2	DIC avec déficit en T rég et en LT CD4	Déficit de LT CD4 régulateurs, déficit des RTE, déficit de LT CD4 naïfs
3	Déficit en ADA traité	Excès de LT CD4 régulateurs
4	Déficit en ADA non traité	LT CD4 et LCD8 naïfs indétectables, profil dominé par les LT effecteurs, proportion très élevée de LT régulateurs
6	Déficit en JAK3 allogreffé	Déficit de LT CD4 régulateurs

Tableau 10: Détails des résultats d'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T chez les patients du groupe DICS et DIC.

Ensuite, si l'on regarde les différents résultats obtenus dans le détail pour les cinq patients DICS et DIC (Tableau 10), on voit que les profils les plus perturbés d'immunophénotypage

des sous populations lymphocytaires T sont ceux des patients n'ayant pas bénéficié de traitement particulier de leur DIP à savoir les patients 1, 2 et 4.

d. Anticorps post-vaccinaux

Les anticorps post-vaccinaux ont été dosés chez cinq patients sur six soit 83% des patients de la catégorie.

N° patient	Anticorps anti- <i>Haemophilus</i>	Anticorps anti-pneumocoque	Anticorps antitétaniques
1	Diminués	N	N
2	Diminués	N	N
3	N	N	N
4	0	0	0
5	Diminués	0	N

Tableau 11: Détails des résultats des anticorps post-vaccinaux des patients DICS et DIC. N : dosage normal. 0 : dosage effondré (indélectable).

Si l'on regarde le détail de ces résultats d'anticorps post-vaccinaux (Tableau 11), on voit tout d'abord que les patients 1 et 2 n'ont que des anticorps anti-*Haemophilus* diminués, ce qui n'est pas très significatif.

Le patient 4 n'a aucun anticorps post-vaccinal détectable, il s'agit du patient ayant un déficit en ADA et dont le bilan a été réalisé au moment du diagnostic, c'est donc attendu

Enfin, le patient 5 a des anticorps anti-*Haemophilus* diminués et des anticorps anti-pneumocoque indélectables. Il est porteur d'un déficit immunitaire en HLA de classe II.

2. DIC avec traits syndromiques ou traits associés

La catégorie DIC avec traits syndromiques ou traits associés (DIC sd) représente 24 patients soit 44% des patients atteints de DIP et 14% du nombre total de patients. Il s'agit de la catégorie de DIP la plus représentée.

Pour ce qui est des pathologies concernées (Annexe 3), 14 patients sont atteints d'un syndrome de Di George (58% des patients de la catégorie), trois patients sont atteints d'ataxie télangiectasie (13%), un patient atteint d'un cartilage hair hypoplasia, un patient atteint d'un syndrome de Schimke, un patient atteint d'un syndrome de Job, un patient atteint d'un syndrome de Wiskott Aldrich, un patient atteint d'un syndrome de Charge, un patient atteint d'un déficit immunitaire par mutation du gène NIMO et un patient atteint d'un déficit immunitaire par mutation du gène TTC7A.

N° de patient	TTB	LT	LB	NK	Ac anti Haemo	Ac anti pneumo	Ac anti tétaniques	Sous pop T	Sous pop B	LT activés	Complément	Ig	Sous classes Ig
17	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
18	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
19	Normal	Augmenté	Normal	Normal	Diminué	Normal	Diminué	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
20	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
21	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
22	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
23	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Non réalisé	Normal	Diminué	Non réalisé
24	Normal	Normal	Normal	Augmenté	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé
25	Normal	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé
26	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
27	Normal	Augmenté	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
28	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal
29	Normal	Diminué	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal
30	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
31	Normal	Diminué	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
32	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
33	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Normal	Non réalisé
34	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
35	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé
36	Diminué	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé
37	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
38	Diminué	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Non réalisé
39	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Non réalisé	Diminué	Non réalisé
40	Normal	Diminué	Diminué	Augmenté	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé

Code couleur tableau :  Diminué  Normal  Augmenté  Non réalisé

Tableau 12 : Heatmap des analyses réalisées chez les patients DIC avec traits syndromiques ou traits associés

Le Tableau 12 résume les résultats des différentes analyses réalisées pour les six patients de la catégorie des DIC sd.

Les analyses les plus perturbées sont l'immunophénotypage des LT, LB et NK, avec les LT qui semblent les plus touchés ainsi que les immunophénotypages des sous-populations lymphocytaires T et B. Ces analyses les plus perturbées correspondent surtout à des explorations de l'immunité cellulaire altérée dans le cadre des DIC sd.

Pour ce qui est des anticorps anti-*Haemophilus* on observe qu'ils sont fréquemment diminués, or ce n'est pas le cas des anticorps anti-pneumocoque qui sont eux moins touchés. Cela montre à nouveau qu'une diminution isolée des anticorps anti-*Haemophilus* n'est pas très significative.

a. Immunophénotypage des LT, LB et NK

	Groupe DIC syndromiques	Autres groupes de DIP	Groupe N
TBNK abaissé	9	3	27
TBNK normal ou augmenté	15	23	70

Tableau 13 : Résultats globaux de l'immunophénotypages des LT, LB et NK des groupe DIC syndromiques, autres DIP et N.

Les résultats globaux de l'immunophénotypages des LT, LB et NK des groupe DIC sd, autres DIP et N sont représentés dans le Tableau 13.

Pour ce qui des patients avec un DIC sd, 38% des patients ont un immunophénotypage des LT, LB et NK présentent au moins un paramètre diminué, tout comme 12% des patients autres DIP et 28% des patients N. Il existe une différence significative concernant la proportion de patients avec un immunophénotypage des LT, LB et NK comprenant au moins un paramètre abaissé entre les groupes DIC sd et autres DIP (p value = 0,048 Test exact de Fisher). Cependant il n'y a pas de différence significative entre le groupe DIC sd et le groupe N concernant ces résultats (p value >0,05, test exact de Fisher).

	Groupe DIC syndromiques	Autres groupes de DIP	Groupe N
LT abaissés	9	8	21
LT normal ou augmenté	15	18	76

Tableau 14 : Nombre de LT dans les groupes DIC syndromiques, les autres groupes de DIP et le groupe N.

Si l'on regarde le nombre de LT dans le groupe DIC sd, les autres groupes de DIP et le groupe N (Tableau 14), on voit que la répartition abaissée/ normale (ou augmentée) est la même que pour l'immunophénotypage complet pour le groupe de patients DIC sd. Il n'existe pas de différence significative concernant la numération des LT entre le groupe des DIC sd et les autres groupes de DIP et entre les groupes DIC sd et N (p value > 0,05, test exact de Fisher).

b. Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T

L'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T a été réalisé chez 18 patients sur les 24 de la catégorie (75%). 10 patients soit 56% du total présentaient un résultat anormal.

	Groupe DIC syndromiques	Autres groupes de DIP	Groupe N
Sous pop T anormales	10	12	24
Sous pop T normales	8	7	41

Tableau 15 : Comparaison des résultats de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T entre les groupes de patients DIC syndromiques, les autres groupes de DIP et le groupe N.

56% des patients du groupe DIC sd ont des sous-populations lymphocytaires T anormales, tout comme 63% des patients autres DIP et 37% des patients sans DIP (Tableau 15). Il n'y a pas de différence significative concernant les sous-populations lymphocytaires T entre le groupe DIC sd et les autres groupes DIP, ni entre les groupes DIC sd et N (p value > 0,05, test exact de Fisher).

c. Sérologies post-vaccinales

Seuls les résultats des anticorps anti-pneumocoques sont pris en compte, les anticorps antitétaniques étant exceptionnellement diminués et les anticorps anti-*Haemophilus* étant trop peu spécifiques d'un déficit immunitaire.

	Groupe DIC syndromiques	Autres groupes de DIP	Groupe N
Anticorps anti-pneumocoque abaissés	5	8	17
Anticorps anti-pneumocoque normaux	11	19	70

Tableau 16 : Résultats des anticorps anti-pneumocoque chez les patients du groupe DIC syndromiques, des groupes de DIP et du groupe N.

31% des patients DIC syndromiques ont des anticorps anti-pneumocoques diminués, 30% pour les patients autres DIP et 20% des patients sans DIP. Il n'existe pas de différence significative entre les différents groupes (p value > 0,05, test exact de Fisher).

3. Patients sans DIP

106 patients ont eu des bilans biologiques à la recherche d'un éventuellement DIP et pour qui le diagnostic de DIP a pu être écarté.

Les renseignements cliniques ayant pu motiver la réalisation d'un bilan de DIP ont été classés en différentes catégories dans le Tableau 17. Si l'on regroupe toutes les causes infectieuses (en gris dans le tableau) qu'elles soient virales, bactériennes ou parasitaires, à répétition ou à germe atypique on arrive à 41% des patients sans DIP, c'est donc le principal motif de réalisation de bilan de DIP.

Les infections invasives bactériennes correspondent principalement à des méningites (six méningites à méningocoque, une méningite à pneumocoque, une méningite à *Haemophilus*, un abcès hépatique bactérien, trois infections invasives à staphylocoque doré).

Les infections virales sévères correspondent à une méningite virale sans précision, deux myocardites virales, une co-infection EBV et CMV, une encéphalite à herpes virus, une infection à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) sévère.

Par ailleurs 14% des patients N ont une maladie génétique ou rare qui n'entraîne pas de déficit immunitaire.

Enfin, 9% des patients du groupe N ont des antécédents familiaux de DIP.

Groupes de pathologies	Nombre de patients (pourcentage)
Antécédents familiaux de DIP ou forte suspicion familiale	9 (8%)
Aplasie médullaire idiopathique	8 (8%)
Cytopénie(s)	10 (9%)
Fièvre répétées	2 (2%)
Infections invasives bactériennes	12 (11%)
Infections parasitaires	1 (1%)
Infections virales sévères	6 (6%)
Infections à mycobactéries	5 (5%)
Infections à répétition	8 (8%)
Infections ORL et pulmonaires à répétition	12 (11%)
IS ou chimiothérapie pendant la grossesse	2 (2%)
Maladies auto-immunes	9 (8%)
Maladies rares ou génétiques	15 (14%)
Malformations d'organes	6 (6%)
Prématurité	1 (1%)

Tableau 17 : Liste des différents motifs de réalisation d'un bilan de DIP chez les patients du groupe N (sans DIP).

D'après l'annexe 2 qui représente l'ensemble des analyses réalisées chez les patients du groupe N ainsi que les résultats normaux, diminués ou augmentés, on observe qu'il existe un certain nombre d'analyses pour lesquelles les résultats sont souvent anormaux. Il s'agit des anticorps anti-Haemophilus qui sont la plupart du temps isolément diminués (pas de diminution des anticorps anti-pneumocoque et anticorps antitétaniques), les sous-populations lymphocytaires T et B.

A l'inverse, les analyses les moins perturbées sont la numération des LB et le dosage des immunoglobulines, qui comme vu précédemment sont très spécifiques d'un déficit de l'immunité humorales lorsqu'elles sont diminuées.

C. Résultats par analyse

1. TTB

140 patients avaient un résultat de TTB normal soit 81% du total (Figure 17).

33 patients soit 19% avaient un résultat de TTB considéré comme anormal. Les résultats de TTB anormaux peuvent être divisés en deux catégories (Figure 17) :

- « TTB abaissé » qui concerne 27 patients soit 16% du total
- « TTB effondré » qui concerne 6 patients soit 3% du total

Un résultat de TTB est considéré comme normal si la réponse des lymphocytes du patient à la stimulation par la PHA (en coups par minute ou cpm) est supérieure ou égale au quart de la réponse du témoin qui répond le plus fort.

Un résultat de TTB est considéré comme abaissé si la réponse des lymphocytes du patient à la stimulation par la PHA (en cpm) est comprise entre le quart et le huitième de la réponse du témoin qui répond le plus fort.

Un résultat de TTB est considéré comme effondré si la réponse des lymphocytes du patient à la stimulation par la PHA (en cpm) est inférieure au huitième de la réponse du témoin qui répond le plus fort.

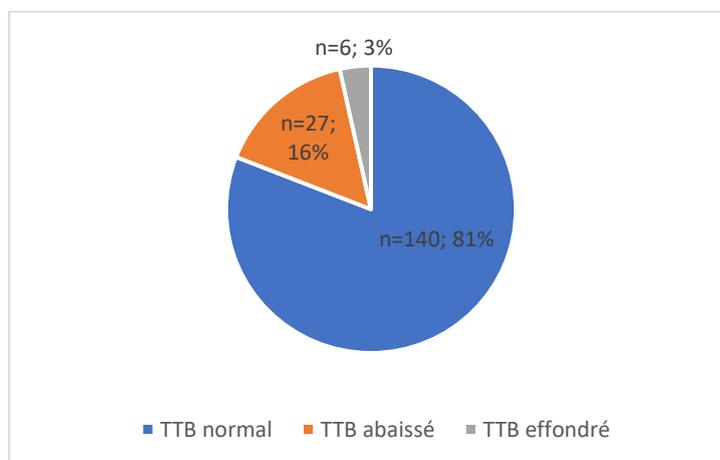


Figure 17 : Répartition des résultats du TTB (n=173 patients)

Groupe de patients	Résultat du test de transformation blastique (TTB)			
	Normal	Abaissé	Effondré	Total général
I	8	5		13
N	90	14	2	106
P	42	8	4	54
Total général	140	27	6	173

Tableau 18 : Résultats du TTB selon la présence ou non d'un DIP. Patient I : pas de diagnostic clair de DIP, Patients N : pas de DIP, Patients P : DIP

Les résultats du TTB selon les groupes de patients I, N ou P (Tableau 18) montrent que parmi les TTB normaux, 64% des patients n'ont pas de DIP (groupe N), 6% sont du groupe I et 30% ont un DIP (groupe P). Parmi les TTB abaissés, 52% des patients sont du groupe N, 19% du groupe I et 29% du groupe P. Parmi les TTB effondrés, 33% des patients sont du groupe N et 67% du groupe P.

Pour les patients du groupe N, 85% des patients ont un résultat de TTB normal, 13% un résultat abaissé et 2% un résultat effondré.

Pour les patients du groupe P, 78% des patients ont un résultat de TTB normal, 15% un résultat abaissé et 7% un résultat effondré.

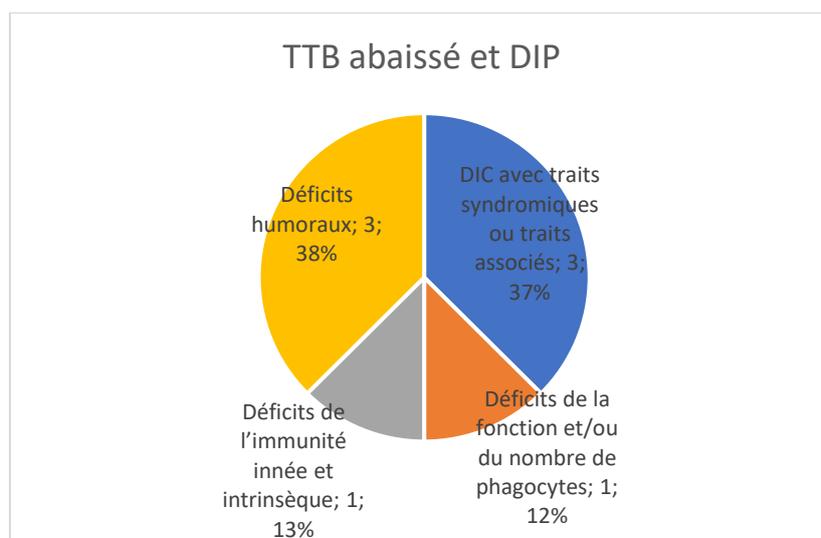
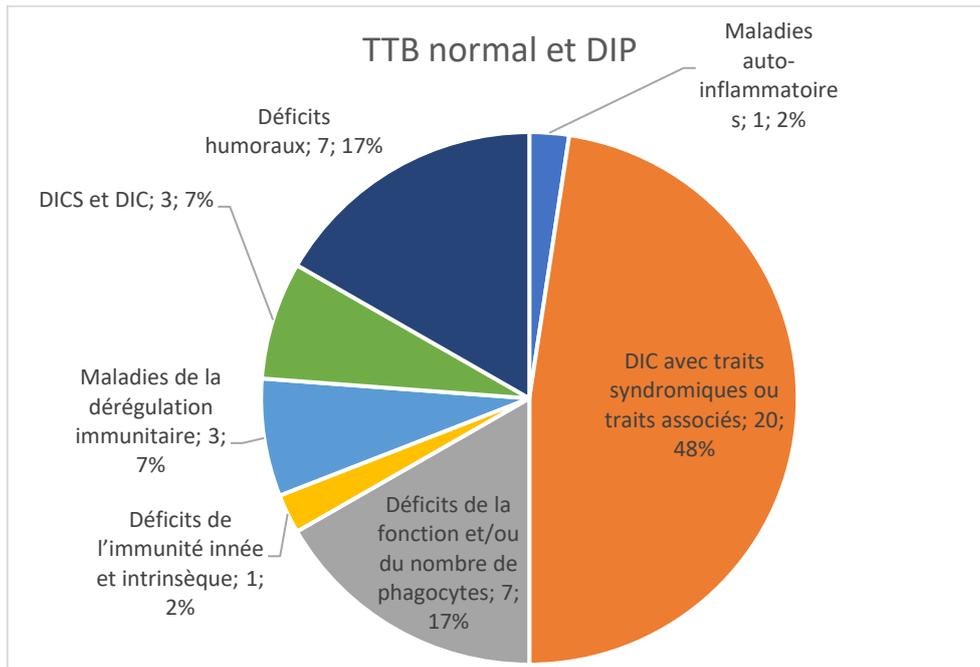
La valeur prédictive positive (VPP) du TTB abaissé est de 36%, elle est de 67% pour le TTB effondré.

Type de DIP	Test de transformation blastique			
	Effondré	Abaissé	Normal	Total général
Maladies auto-inflammatoires			1	1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	1	3	20	24
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes		1	7	8
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque		1	1	2
Maladies de la dérégulation immunitaire			3	3
DICS et DIC	3		3	6
Déficits humoraux		3	7	10
Total général	4	8	42	54

Tableau 19 : Résultats de TTB selon le type de DIP.

En ce qui concerne les résultats de TTB selon le type de DIP (Tableau 19) :

- Seuls des patients des catégories DICS et DIC et DIC sd possèdent un TTB effondré.
- Pour les TTB abaissés, les DIC les plus représentés sont les DIP humoraux et les DIC sd (chacun 37,5%).
- Pour les TTB normaux, le type de DIP le plus représenté est le groupe des DIC sd avec 48% des patients.



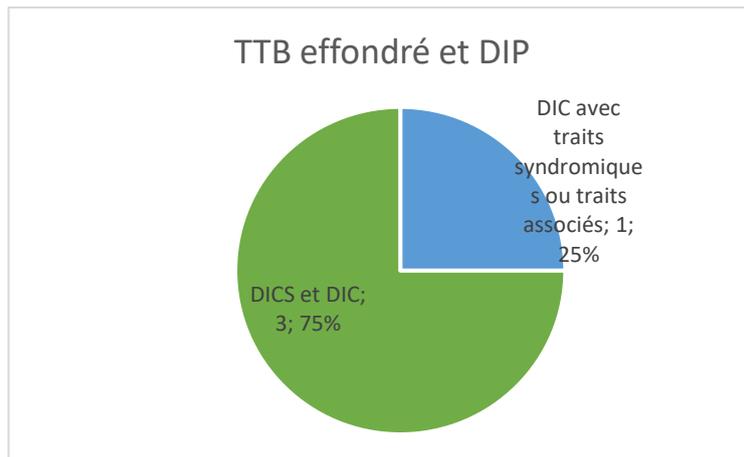


Figure 18: Les différents résultats de TTB avec la répartition entre les différents types de DIP (nombre de patients, pourcentage)

2. Dosage des immunoglobulines IgG, IgM et IgA

Le dosage des immunoglobulines IgG, IgA et IgM a été réalisé chez 158 patients soit 91% du total (77% des patients I, 92% des patients N et 94% des patients P). Ce fort pourcentage s'explique par le fait qu'il s'agit d'une des analyses biologiques de première intention lors d'une recherche de DIP chez l'enfant.

Groupe de patients	Dosage des immunoglobulines			Total général
	N	P (↗)	P (↘)	
I	7	1	2	10
N	85	5	7	97
P	35	1	15	51
Total général	127	7	24	158

Tableau 20 : dosage des immunoglobulines selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Les résultats de dosage des immunoglobulines selon le groupe I, N ou P sont représentés dans le Tableau 20.

Une diminution des immunoglobulines est retrouvée chez 20% des patients I, 7% des patients N et chez 29% des patients P. Cette analyse semble être un bon indicateur de DIP. Si l'on

compare les résultats de dosage des immunoglobulines entre les groupes N et P, il existe bien une différence significative entre les deux groupes (p value = 0,001 Test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Dosage des immunoglobulines			Total général
	N	P (↗)	P (↘)	
Maladies auto-inflammatoires	1			1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	16		7	23
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	8			8
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	2			2
Maladies de la dérégulation immunitaire	2			2
DICS et DIC	4	1		5
Déficits humoraux	2		8	10
Total général	35	1	15	51

Tableau 21 : Résultats du dosage des immunoglobulines selon le type de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Concernant les résultats du dosage des immunoglobulines selon le type de DIP (Tableau 21), seulement deux catégories de DIP comprennent des patients avec des immunoglobulines diminuées. Il s'agit des DIC sd avec 30% de patients et les déficits humoraux avec 80% de patients. Il existe une différence significative entre la proportion de patients avec un taux d'immunoglobulines bas entre le groupe DIC sd et le groupe déficits humoraux (p value = 0,02 test exact de Fisher).

3. Sérologies post-vaccinales

Des sérologies post-vaccinales ont été réalisées sur 142 patients soit 82% du total.

59 patients (41%) ont des résultats totalement normaux et 83 patients (59%) avaient au moins un résultat anormal sur les trois sérologies réalisées, à savoir anticorps anti-pneumocoque, anticorps antitétaniques et anticorps anti-Haemophilus. Il y a donc plus de résultats anormaux que de résultats normaux si l'on considère les résultats de sérologie post-vaccinales au niveau global.

Les résultats qualifiés d'anormaux ou « P » peuvent être séparés en 2 sous-groupes :

- Soit les anticorps ne sont pas détectables en technique Elisa, ils sont donc effondrés.
- Soit les anticorps sont seulement diminués par rapport au seuil considéré comme compatible avec une réponse humorale normale.

Concernant les anticorps anti-pneumocoque (IgG2), le seuil de détection au laboratoire est de 1,11 mg/L. On considère qu'au-dessus de 3 mg/L le taux est normal.

Concernant les anticorps anti-*Haemophilus*, le seuil de détection au laboratoire est de 0,1 mg/L. On considère qu'au-dessus d'1 mg/L le taux est normal.

Concernant les anticorps antitétaniques, le seuil de détection au laboratoire est de 0,01 UI/mL. On considère qu'au-dessus de 0,05 UI/mL le taux est normal.

Groupe de patients	Sérologies post-vaccinales		
	N	P	Total général
I	5	7	12
N	36	51	87
P	18	25	43
Total général	59	83	142

Tableau 22 : Résultats globaux des sérologies post-vaccinales selon les 3 groupes de patients I, N et P. (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal, P : résultat anormal.

Le Tableau 22 regroupe les résultats de sérologies post-vaccinales selon les trois catégories de patients I, N et P.

31% des patients ayant un résultat normal de sérologie post-vaccinales ont un DIP (groupe P), 61% n'en ont pas (groupe N) et 8% appartiennent au groupe I. La répartition est exactement la même pour les résultats de sérologies post-vaccinales comprenant au moins une anomalie.

Il n'y a pas de différence significative entre les patients du groupe P et les patients du groupe N concernant les résultats anormaux de sérologies post-vaccinales au niveau global (p value > 0,05, test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Résultats des sérologies post-vaccinales		
	N	P	Total général
Maladies auto-inflammatoires		1	1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	8	8	16
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	6	2	8
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	1		1
Maladies de la dérégulation immunitaire	1	1	2
DICS et DIC	1	4	5
Déficits humoraux	1	9	10
Total général	18	25	43

Tableau 23 : Résultats globaux des sérologies post-vaccinales selon les différentes catégories de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal

Le Tableau 23 regroupe les différents résultats de sérologies post-vaccinales selon les différentes catégories de DIP.

Concernant les résultats anormaux, 36% des patients ont un déficit humoral, 32% un DIC sd, 16% ont un DICS ou DIC, 8% un déficit des phagocytes, 4% une maladie auto-inflammatoire et 4% une maladie de la dérégulation immunitaire.

Pour ce qui des résultats normaux de sérologies post-vaccinales, 44% des patients ont un DIC sd, 33% un déficit des phagocytes, 5% un déficit de l'immunité innée et intrinsèque, 5% une maladie de la dérégulation immunitaire, 5% un DICS ou DIC et enfin 5% un déficit humoral.

Seuls les groupes des DICS et DIC et des déficits humoraux comprennent plus de patients avec un résultat anormal qu'avec un résultat normal. Ce sont les deux groupes pour lesquels des sérologies post-vaccinales anormales sont le plus attendues car il y a un défaut de l'immunité humorale pour ces deux types de DIP.

➤ Anticorps anti-*Haemophilus* :

Groupe de patients	Résultats des dosages d'anticorps anti- <i>Haemophilus</i>		
	N	P (diminués-effondrés)	Total général
I	5	7 (6-1)	12
N	37	50 (40-10)	87
P	18	25 (17 -8)	43
Total général	60	82 (63 – 19)	142

Tableau 24 : Résultats du dosage des anticorps anti-*Haemophilus* pour les trois groupes de patients I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

Le Tableau 24 représente les résultats du dosage des anticorps anti-*Haemophilus* pour les trois groupes de patients I, N et P.

Pour les patients P, on observe 42% de résultats normaux et 58% de résultats anormaux. Pour les patients N, on observe 43% de résultats normaux et 57% d'anormaux.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes N et P concernant la proportion de patients ayant un résultat d'anticorps anti-*Haemophilus* anormal (p value > 0,05, test exact de Fisher).

Pour les patients I, on observe 42% de résultats normaux et 58% de résultats anormaux. Si l'on regarde la répartition entre résultats diminués et effondrés pour les patients avec des résultats anormaux, les patients anormaux du groupe N et du groupe I ont très majoritairement des résultats diminués (respectivement 80% et 86%) et non pas effondrés alors que pour les patients du groupe P c'est un peu moins avec 68% de résultats diminués.

➤ Anticorps anti-pneumocoque :

Groupe de patients	Résultats des dosages d'anticorps anti-Pneumocoque		
	N	P (diminués-effondrés)	Total général
I	11	1 (1 -0)	12
N	71	16 (15-1)	87
P	30	13 (9-4)	43
Total général	111	31	142

Tableau 25 : Résultats du dosage des anticorps anti-pneumocoque selon les 3 groupes de patients I, N et P (I : pas de diagnostic, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

Le Tableau 25 représente les résultats du dosage des anticorps anti-pneumocoque selon les trois groupes de patients I, N et P.

Pour les patients P on observe 70% de résultats normaux et 30% de résultats anormaux. Pour les patients N il y a 81% de résultats normaux et 19% de résultats anormaux. Pour les patients I, il y a 92% de résultats normaux et 8% de résultats anormaux.

Il n'y a pas de différence significative entre la proportion de patients avec un résultat d'anticorps anti-pneumocoque anormal dans les groupes N et P (p value > 0,05, test exact de Fisher).

On voit donc qu'il y a beaucoup plus de résultats normaux d'anticorps anti-pneumocoque que de résultats normaux d'anticorps anti-*Haemophilus*.

Si l'on regarde la répartition entre résultats diminués et effondrés pour les patients avec des résultats anormaux d'anticorps anti-pneumocoque, les patients anormaux du groupe N et du groupe I ont quasiment exclusivement des résultats diminués (respectivement 94% et 100%) et non pas effondrés. Pour les patients du groupe P c'est un peu moins, avec 69% de résultats diminués.

➤ Anticorps antitétaniques :

Groupe de patients	Anticorps antitétaniques		
	N	P	Total général
I	12		12
N	86	1	87
P	40	3	43
Total général	138	4	142

Tableau 26 : Résultats du dosage des anticorps antitétaniques selon les 3 groupes de patients I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

La très grande majorité des résultats de dosage d'anticorps antitétaniques (Tableau 26) sont normaux (93% pour les patients du groupe P, 99% pour le groupe N et 100% pour le groupe I). La distinction entre les résultats diminués et effondrés n'a pas été faite car seul un patient n'a pas d'anticorps antitétaniques détectables et il est atteint d'un DIP.

4. Immunophénotypage lymphocytaire LT, LB et NK

160 patients ont eu un immunophénotypage lymphocytaire des LT, LB, NK soit 92% du nombre total (92% des patients P, 100% des patients I et 92% des patients N). Il s'agit de la deuxième analyse la plus représentée après le TTB.

Groupes de patients	Résultats globaux d'immunophénotypage des LT, LB et NK			Total général
	N	P (↗)	P (↘)	
I	8	2	3	13
N	58	12	27	97
P	23	6	21	50
Total général	89	20	51	160

Tableau 27 : Résultats globaux de l'immunophénotypage des LT, LB et NK selon les 3 groupes de patients I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Le Tableau 27 regroupe les résultats globaux de l'immunophénotypage des LT, LB, NK selon les trois groupes de patients I, N et P.

Parmi les patients avec un immunophénotypage des LT, LB, NK normal, 65% n'ont pas de DIP (groupe N), 9% appartiennent au groupe I et 26% ont un DIP (groupe P).

Parmi les patients avec au moins un paramètre de l'immunophénotypage LT, LB, NK diminué, 53% n'ont pas de DIP, 6% appartiennent au groupe I et 42% ont un DIP.

Parmi les patients sans DIP du groupe N, 28% ont un immunophénotypage des LT, LB, NK avec au moins un paramètre diminué et 60% ont un immunophénotypage des LT, LB, NK complètement normal.

Parmi les patients DIP du groupe P, 42% ont un immunophénotypage des LT, LB, NK avec au moins un paramètre diminué et 46% ont un immunophénotypage des LT, LB, NK complètement normal.

Il n'existe pas de différence significative entre la proportion de patients avec un immunophénotypage des LT, LB, NK comprenant au moins un paramètre diminué dans le groupe N et dans le groupe P (p value > 0,05%, test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Résultats globaux d'immunophénotypage des LT, LB et NK			
	N	P (↗)	P (↘)	Total général
Maladies auto-inflammatoires	1			1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	12	3	9	24
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	2	1	2	5
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	1		1	2
Maladies de la dérégulation immunitaire	2	1		3
DICS et DIC			6	6
Déficits humoraux	5	1	3	9
Total général	23	6	21	50

Tableau 28 : Résultats globaux de l'immunophénotypages des LT, LB et NK selon les différentes catégories de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Le Tableau 28 regroupe les résultats globaux de l'immunophénotypage des LT, LB, NK selon les différentes catégories de DIP. Les catégories de DIP avec les résultats les plus perturbés sont les DICS et DIC (100% des patients) et les DIC sd (38% des patients).

Groupe de patients	Nombre de LT:			
	N	P (↗)	P (↘)	Total général
I	10	1	2	13
N	67	9	21	97
P	29	4	17	50
Total général	106	14	40	160

Tableau 29 : Nombre de LT selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

On observe dans le Tableau 29 le nombre de LT selon le groupe I, N ou P. Ce nombre de LT est diminué chez 22% des patients N et 34% des patients P.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes N et P concernant le nombre de LT. (p value > 0,05, test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Nombre de LT:			
	N	P (↗)	P (↘)	Total général
Maladies auto-inflammatoires	1			1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	13	2	9	24
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	3		2	5
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	1		1	2
Maladies de la dérégulation immunitaire	2	1		3
DICS et DIC	1		5	6
Déficits humoraux	8	1		9
Total général	29	4	17	50

Tableau 30 : Nombre de LT selon la catégorie de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

On observe dans le Tableau 30 le nombre de LT selon le type de DIP.

Pour les patients atteints de déficits humoraux aucun des neuf patients n'a un nombre de LT diminué alors que pour les patients du groupe DICS et DIC, des LT diminués sont retrouvés chez 83% des patients. Pour les patients du groupe DIC sd, les LT sont diminués chez 38% des patients.

Concernant les autres catégories de DIP, les LT sont diminués chez 40% des patients atteints d'un déficit des phagocytes, ce qui n'est pas forcément attendu. Le groupe des déficits de l'immunité innée et intrinsèque ne compte que deux patients et un de ces patients a des LT diminués. Pour ce qui est du groupe maladie inflammatoire il n'y a qu'un seul patient qui a des LT normaux. Enfin pour le groupe des maladies de la dérégulation immunitaire, les trois patients ont des LT normaux ou augmentés.

Groupe de patients	Nombre de LB:			Total général
	N	P (↗)	P (↘)	
I	11	1	1	13
N	85	5	7	97
P	38	2	10	50
Total général	134	8	18	160

Tableau 31 : Nombre de LB selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Concernant le nombre de LB (Tableau 31), il est diminué chez 8% des patients I, chez 7% des patients N et chez 20% des patients P. De plus, il existe une différence significative entre les groupes N et P concernant le nombre de LB (p value = 0,03, test exact de Fisher). Le nombre de LB est donc un bon paramètre pour différencier les patients DIP des patients non DIP.

Catégories de DIP	Nombre de LB			
	N	P (↗)	P (↘)	Total général
Maladies auto-inflammatoires	1			1
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	20		4	24
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	4	1		5
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque	2			2
Maladies de la dérégulation immunitaire	2	1		3
DICS et DIC	3		3	6
Déficits humoraux	6		3	9
Total général	38	2	10	50

Tableau 32 : Nombre de LB selon la catégorie de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

On observe dans le Tableau 32 le nombre de LB selon le type de DIP. Seules trois catégories contiennent des patients avec des LB diminués. Pour les patients atteints de déficits humoraux, 33% ont des LB diminués, pour les patients DICS et DIC 50% des patients ont les LB diminués et enfin pour les patients atteints de DIC sd, 17% des patients ont les LB diminués.

Groupe de patients	Nombre NK:			
	N	P (↗)	P (↘)	Total général
I	11		2	13
N	85	3	9	97
P	39	2	9	50
Total général	135	5	20	160

Tableau 33 : Nombre de NK selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

L'analyse isolée du nombre NK seule représentée dans le Tableau 33 n'a pas énormément d'intérêt dans le diagnostic d'un DIP. Cela peut néanmoins permettre de classer les DICS selon leur présence ou non. Par ailleurs, seuls deux patients sur les 140 patients ayant eu un immunophénotypage LT, LB et NK avaient une lymphopénie NK isolée. Le premier patient avait un DIC par mutation de JAK3 allogreffé de moelle en période néonatale et le second n'avait pas de déficit immunitaire.

5. Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T

Un immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T a été réalisé chez 113 patients soit 65% du total de patients (70% des patients I, 63% des patients N et 69% des patients P).

Groupes de patients	Immunophénotypage des sous-populations T		
	N	P	Total général
I	5	4	9
N	42	25	67
P	16	21	37
Total général	63	50	113

Tableau 34 : Résultats de l'immunophénotypage des sous-populations T selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

On observe dans le Tableau 34 les résultats de l'immunophénotypage des sous-populations T selon les groupes I, N et P. Concernant les patients N sans DIP, 37 % des patients présentent un résultat de sous-populations T anormal. Pour les patients I, 44% des patients ont un résultat de sous-populations T anormal. Enfin chez les patients P, 57% des patients ont un résultat de sous-populations T anormal.

Il n'existe pas de différence significative entre le pourcentage de patients présentant un résultat de sous-populations T anormal dans le groupe N et le groupe P (P value > 0,05 Test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Immunophénotypage des sous-populations T		
	N	P	Total général
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	8	10	18
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	3	1	4
Déficits de l'immunité innée et intrinsèque		2	2
Maladies de la dérégulation immunitaire	2	1	3
DICS et DIC		5	5
Déficits humoraux	2	3	5
Total général	15	22	37

Tableau 35 : Résultats de l'immunophénotypage des sous-populations T selon le type de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal.

Pour ce qui est des résultats de sous-populations T selon le type de DIP (Tableau 35), 100% des patients DICS et DIC ont un résultat de sous-population T anormal, 55% des patients DIC sd ont également un résultat anormal. 60% des patients atteints de déficits humoraux ont également des sous-populations lymphocytaires T anormales.

6. Immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B

79 patients ont eu un immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires B soit 46% du total des patients (54% des patients I, 43% des patients N et 49% des patients P).

Immunophénotypage des sous-populations B			
Groupe de patients	N	P	Total général
I	3	4	7
N	12	34	46
P	8	18	26
Total général	23	56	79

Tableau 36 : Résultats de l'immunophénotypage des sous-populations B selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

L'interprétation des sous-populations lymphocytaire B est délicate, notamment en raison d'une très grande variabilité des résultats.

On observe ici que les résultats de sous populations lymphocytaires B (Tableau 36) sont anormaux chez 74% des patients N et chez 70% des patients P. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes N et P concernant les résultats des sous-populations lymphocytaires B.

Catégories de DIP	Immunophénotypage des sous-populations B		
	N	P	Total général
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	6	9	15
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes		1	1
Maladies de la dérégulation immunitaire		1	1
DICS et DIC		5	5
Déficits humoraux	2	2	4
Total général	8	18	26

Tableau 37 : Résultats de l'immunophénotypage des sous-populations B selon la catégorie de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal.

Concernant les résultats des sous-populations lymphocytaires B selon le type de DIP (Tableau 37), seules cinq catégories sont représentées sur les sept présentes dans l'étude.

Les patients ayant une maladie auto-inflammatoire ou un déficit de l'immunité innée et intrinsèques n'ont pas eu d'immunophénotypage des sous-populations B entre 2017 et 2019.

A noter également que 100% des patients du groupe DICS et DIC avaient un résultat anormal de sous-population lymphocytaires B alors que pour la catégorie des déficits humoraux seuls 50% des patients avaient un résultat anormal.

7. Immunophénotypage des lymphocytes T effecteurs et activés

Un immunophénotypage des lymphocytes T effecteurs et activés en cytométrie en flux a été réalisé chez 21 patients soit 12% du total (23% des patients I, 8% des patients N et 19% des patients P). Il est normal qu'il y ait peu de patients pour lesquels cette analyse ait été effectuée. Il s'agit d'un test spécialisé, utile chez l'enfant principalement lorsqu'une lymphohistiocytose hémophagocytaire est suspectée.

Immunophénotypage des LT effecteurs et activés			
Groupe de patients	N	P	Total général
I	1	2	3
N	3	5	8
P	3	7	10
Total général	7	14	21

Tableau 38 : Résultats de l'immunophénotypage des LT effecteurs et activés selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

Le Tableau 38 regroupe les résultats d'immunophénotypage des LT effecteurs et activés obtenus selon le groupe de patients I, N et P.

Pour les patients du groupe I, 67% des résultats sont anormaux, 63% pour le groupe N et 70% pour le groupe P. Ces proportions sont assez comparables.

Catégories de DIP	Immunophénotypage des LT effecteurs et activés		
	N	P	Total général
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	1	2	3
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes		1	1
Maladies de la dérégulation immunitaire		1	1
DICS et DIC	1	3	4
Déficits humoraux	1		1
Total général	3	7	10

Tableau 39 : Résultats de l'immunophénotypage des LT effecteurs et activés selon le type de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal.

Concernant les résultats de l'immunophénotypage des lymphocytes T effecteurs et activés selon le type de DIP (Tableau 39), seules cinq catégories de DIP sont représentées. Les déficits de l'immunité innée et intrinsèque ainsi que les maladies auto-inflammatoires ne sont pas présentes. 75% des patients du groupe des DICS et DIC ont un résultat anormal, 33% pour la catégorie des DIC sd. Pour les autres catégories il n'y a qu'un patient par catégorie, il est donc difficile de conclure.

8. Dosage des sous-classes d'immunoglobulines

Le dosage des sous-classes d'immunoglobulines a été réalisé chez 40 patients soit 23% du total (31% des patients I, 25% des patients N et 19% des patients P).

Groupe de patients	Dosage des sous-classes immunoglobulines			Total général
	N	P (↗)	P (↘)	
I	3		1	4
N	19	5	2	26
P	7		3	10
Total général	29	5	6	40

Tableau 40 : Résultats du dosage des sous-classes d'immunoglobulines selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal. ↗ : résultat augmenté. ↘ : résultat diminué.

Le Tableau 40 regroupe les résultats du dosage des sous-classes d'immunoglobulines selon les trois groupes de patients I, N et P. Ces sous-classes d'immunoglobulines sont diminuées chez 8% des patients N, 25% des patients I et 30% des patients P.

Il est à noter que les effectifs sont très faibles pour les catégories I et P, et qu'il n'existe pas de différence significative entre le groupe N et le groupe P concernant la diminution des sous-classes d'immunoglobulines (p value > 0,05, test exact de Fisher).

Catégories de DIP	Dosage des sous-classes d'immunoglobulines		
	N	P (↘)	Total général
DIC avec traits syndromiques ou traits associés	2		2
Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes	1		1
DICS et DIC	1		1
Déficits humoraux	3	3	6
Total général	7	3	10

Tableau 41 : Résultats du dosage des sous-classes d'immunoglobulines selon le type de DIP. N : résultat normal. P : résultat anormal. ↘ : résultat diminué.

Le Tableau 41 représente les résultats du dosage des sous-classes d'immunoglobulines selon le type de DIP. Seuls des patients appartenant à la catégorie des déficits humoraux ont des résultats anormaux de dosage des sous-classes d'immunoglobulines. Cela montre que comme

le dosage des immunoglobulines, le dosage des sous-classes d'immunoglobulines est un très bon marqueur de DIP humoral.

9. Explorations du complément

67 patients ont eu une exploration de la voie classique du complément comprenant le dosage du CH50, de la fraction C3 et la fraction C4 soit 39% des patients (54% des patients I, 47% des patients N et 19% des patients P). Chez 34 de ces patients, un dosage de l'AP50 explorant la voie alterne a également été réalisé.

Groupe de patients	Explorations de la voie classique du complément (CH50, C3, C4)		
	N	P	Total général
I	6	1	7
N	48	2	50
P	9	1	10
Total général	53	14	67

Tableau 42 : Résultats des explorations de la voie classique du complément (CH50, C3 et C4) selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

Le Tableau 42 résume les résultats des explorations de la voie classique du complément à savoir le dosage du CH50, du C3 et du C4 chez les trois groupes de patients I, N et P. On observe très peu de résultats anormaux (14% dans le groupe I, 4% dans le groupe N et 10% dans le groupe P).

Quatre patients au total ont des résultats anormaux. Deux de ces patients ont une voie classique du complément effondrée alors que pour les deux autres elle est seulement diminuée.

Groupe de patients	Explorations de la voie alterne du complément (AP50)		
	N	P	Total général
I	2	2	4
N	20	6	26
P	1	3	4
Total général	23	11	34

Tableau 43: Résultats des explorations de la voie alterne du complément (AP50) selon le groupe I, N et P (I : pas de diagnostic clair de DIP, N : pas de DIP, P : DIP). N : résultat normal. P : résultat anormal.

Pour ce qui est de la voie alterne, l'AP50 a donc été dosée chez 34 patients (Tableau 43). 11 patients ont un résultat anormal soit 32%. Seul un patient sur ces 11 patients a également la voie classique abaissée comme décrit plus haut. 50% des patients du groupe I ont une voie alterne abaissée, 23% des patients N et 75% des patients P. Cependant, il n'y a aucun patient présentant un DIP du complément dans notre étude.

VI. Discussion

❖ *Démographie*

La majorité des patients provient du service des consultations de l'hôpital des enfants. Ils ont donc très probablement été orientés par des médecins de ville vers l'hôpital où exercent des spécialistes des DIP, suite à des signes cliniques d'alerte et/ou un bilan biologique anormal.

Très peu de patients proviennent des services de soins les plus critiques comme la réanimation pédiatrique. A titre d'exemple, six patients proviennent de ce service dans cette étude. Trois enfants y étaient hospitalisés pour des infections très sévères, ce qui justifie la prescription d'un bilan de DIP. Il y avait notamment un enfant développant des méningites bactériennes à répétition pour lequel il y avait une suspicion de déficit du complément (il a donc été classé dans le groupe de patients I). Un patient du groupe P était également hospitalisé en réanimation pédiatrique. Il s'agit du patient atteint du déficit en ADA au moment du diagnostic.

Concernant le classement des patients en trois groupes N, I et P, on peut noter que les patients de la catégorie P étaient en majorité déjà connus pour un DIP avant 2017, les résultats des bilans recueillis ici ne sont pas ceux du diagnostic. Certains patients avaient déjà bénéficié de traitements comme une greffe de moelle osseuse ou une supplémentation en immunoglobulines polyvalentes. C'est donc un biais pour l'interprétation des résultats.

Pour ce qui est de la comparaison avec la répartition des DIP inscrits au registre national du CEREDIH représentée dans la Figure 15 (CEREDIH, 2020) on peut noter que dans notre étude ce sont les DIC sd qui les plus représentés (44% des DIP) alors qu'au registre national du CEREDIH il s'agit des déficits humoraux. Cependant, ce registre comprend des patients de tout âge alors que notre étude ne comporte que des enfants, or il n'est pas rare que certains DIP humoraux notamment les DICV ne soient découverts qu'à l'âge adulte. Ces deux répartitions sont donc difficilement comparables, d'autant plus que nous nous sommes concentrés sur les DIC. Les autres catégories de DIP sont sous-représentées dans cette étude qui n'est pas une représentation exhaustive des différents types de DIP pour lesquels des enfants sont suivis au CHU de Toulouse.

Par ailleurs, d'après une revue globale de nombreux registres de DIP dans le monde réalisée par Hassan Abolhassani en 2020, la catégorie de DIP la plus fréquente en Europe est celle des déficits humoraux comme c'est le cas en France. (Abolhassani et al., 2020)

❖ *Groupe des DICS et DIC*

Nous avons donc mis en évidence que les analyses les plus perturbées pour cette catégorie de DIP sont le TTB, l'immunophénotypage lymphocytaire (en particulier les LT) et les sous-populations lymphocytaires T. Il s'agit d'analyses explorant l'immunité cellulaire, c'est donc logique d'obtenir des résultats anormaux pour ces types de DIP.

Pour ce qui est du TTB, les trois patients sur six ayant un TTB effondré sont ceux qui n'avaient pas encore bénéficié de traitement spécifique de leur DIP, ce test permet bien de mettre en évidence les déficits sévères de l'immunité cellulaire. Les trois autres patients avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour deux d'entre eux et le troisième patient recevait un traitement substitutif pour son déficit en ADA. Leurs résultats de TTB sont normaux et ce test permet donc d'apprécier la reconstitution des fonctions lymphocytaires T après traitement. Il s'agit d'une autre indication reconnue du TTB (Picard & Farnarier, 2016). Pour le patient ayant un déficit en ADA substitué, les TTB réalisés avant 2017 avant tout traitement étaient effondrés. Les résultats antérieurs pour les deux autres patients n'étaient pas disponibles.

Concernant les différents immunophénotypes lymphocytaires, la lymphopénie T est logiquement présente chez tous les patients de la catégorie, même ceux ayant été allogreffés de moelle osseuse. Nous avons montré que cette lymphopénie T est significativement plus présente chez les patients du groupe DICS et DIC que chez les patients du groupes N et que chez tous les autres patients atteints de DIP. Elle est donc fortement évocatrice d'un déficit immunitaire combiné.

Pour ce qui est de l'immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires T, les résultats étaient anormaux chez tous les patients de la catégorie chez qui le test avait été réalisé. Nous avons également montré qu'il y avait significativement plus d'immunophénotypes des sous-populations lymphocytaires T anormaux dans le groupe DICS et DIC comparé au groupe

N et aux groupes des autres patients atteints de DIP. Il s'agit là encore d'un bon marqueur de DICS et DIC.

❖ *Groupe des DIC sd*

Ce groupe de DIP est assez hétérogène, cependant aucune analyse n'est significativement plus perturbée dans ce groupe de DIP comparé aux autres groupes et aux patients N hormis le résultat global de l'immunophénotypage LT, LB et NK.

Par ailleurs, la majorité des patients de cette catégorie (58%) sont atteints d'un syndrome de Di George (13 patients). On peut noter qu'ils ont tous un TTB normal, et qu'une lymphopénie T est présente chez 38% d'entre eux. La profondeur de la lymphopénie T est décrite comme variable selon les individus pour ce syndrome dans la littérature (McDonald-McGinn et al., 2015), nos résultats vont dans ce sens. Dans une cohorte de 1023 patients atteints d'un syndrome de Di George, Kiran Patel et al. a montré qu'il y avait chez ces patients une diminution significative de l'immunité humorale, avec notamment 6% de patients ayant une hypogammaglobulinémie (Patel et al., 2012). En comparaison dans notre étude, 16% de patients atteints d'un syndrome de Di George pour qui le dosage des immunoglobulines a été réalisé avaient un résultat diminué (IgA ou IgA et IgM uniquement). L'effectif est néanmoins assez faible ici mais il s'agit donc globalement du même ordre de grandeur. Leur étude suggère également d'étudier les résultats de sérologies post-vaccinales. Dans notre étude, huit patients Di George ont eu des sérologies post-vaccinales, pour 50% d'entre eux les résultats étaient normaux et pour les 50% restant, deux patients ont à la fois des anticorps anti-*Haemophilus* et anti-pneumocoque diminués donc ont potentiellement un déficit de production d'anticorps anti-polysaccharidiques, les deux autres patients ont uniquement des anticorps anti-*Haemophilus* diminués, ce qui n'est pas spécifique.

❖ *Patients du groupe N*

Leurs motifs de réalisation de bilan de DIP sont très majoritairement justifiés, le plus souvent d'un motif lié à une cause infectieuse.

Pour ce qui est des patients ayant des antécédents familiaux de DIP ou de forte suspicion de DIP il s'agit également de critères justifiant la recherche de DIP.

Par ailleurs, il est également compréhensible que les patients atteints d'aplasie médullaires bénéficient d'un bilan de DIP afin de mettre en évidence un potentiel syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire. De même, pour les patients souffrant de maladies rares ou génétiques il est également important d'exclure un déficit immunitaire avec traits syndromiques ou traits associés dont le spectre très large de signes cliniques peut se chevaucher avec celui de nombreuses maladies génétiques n'affectant pas le système immunitaire.

Enfin concernant les patients pour lesquels le bilan a été réalisé en raison d'une exposition à un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie pendant la grossesse, il s'agit plutôt d'exclure un déficit immunitaire secondaire.

Se pose cependant la question de la pertinence de la réalisation d'un TTB chez tous ces patients. En effet, 85% de ces TTB étaient normaux. Une solution serait de réaliser une revue de prescription systématique de tous les TTB, au regard du contexte clinique et des autres résultats du bilan de DIP comme l'immunophénotypage des LT, LB et NK, en relation avec le prescripteur afin de juger de la pertinence ou non de réaliser l'analyse. Enfin, comme vu tout au long de nos résultats, il y a un nombre conséquent de résultats diminués d'anticorps anti-*Haemophilus* diminués chez ces patients du groupe N (57%).

❖ *Résultats par analyses*

➤ TTB

Deux patients ont un TTB effondré sans avoir de DIP (Tableau 18). Le premier patient est atteint d'histiocytose langerhansienne avec infiltration thymique. Il a donc une lymphopénie sévère, ce qui peut être considéré comme un déficit immunitaire acquis et expliquer l'altération des fonctions lymphocytaires. L'autre patient est atteint d'une hépatite auto-immune et a été traité par ciclosporine et corticoïdes avant de réaliser le TTB, ce qui peut expliquer ce résultat très perturbé.

Hormis ces deux patients, tous les patients ayant un TTB effondrés font partie des catégories de DIP des DICS et DIC ainsi que des DIC sd. Ces deux types de DIP sont caractérisés par

une diminution du nombre et/ou une altération des fonctions des LT, un TTB perturbé est donc attendu chez ces patients.

Il n'y avait donc pas de résultat de TTB effondré sans qu'il y ait de déficit immunitaire qu'il soit primitif ou acquis. Nous avons montré que lorsqu'il est effondré, le TTB semble bien évocateur d'un déficit de l'immunité cellulaire, une fois les causes de déficits immunitaires secondaires écartées.

Les résultats de TTB seulement abaissés sont plus contrastés, 52% des patients avec un TTB abaissé n'ont pas de DIP (patients du groupe N). Un TTB abaissé n'est donc pas spécifique d'un déficit de l'immunité cellulaire dans notre étude. Cela montre qu'il faut interpréter ces résultats avec l'ensemble des autres analyses immunologiques du bilan de DIP notamment l'immunophénotypage lymphocytaire. D'autre part, nous pouvons nous poser la question de la pertinence de la catégorie « TTB abaissé » lors du rendu de résultat au laboratoire.

Stone et son équipe ont étudié les performances du TTB à partir d'une cohorte de 547 enfants de l'hôpital de Boston entre 1996 et 2003. Ils ont montré que ce test est un bon outil de dépistage des déficits de l'immunité cellulaire, nos résultats sont en accord avec cela. Cependant ils démontrent également que le TTB ne permet pas de prédire le degré d'immunodéficience cellulaire ni le risque de contracter des infections opportunistes. (Stone et al., 2009)

➤ Sérologies post-vaccinales

La réponse à la vaccination antitétanique produit un taux d'anticorps protecteur très important chez la très grande majorité des immunocompétents, il est donc admis qu'une diminution de ce taux d'anticorps, surtout après revaccination est fortement évocatrice d'un DIP humoral. (Bonilla, 2020) Nos résultats semblent également aller dans ce sens. En effet, seuls quatre patients (2% du total) avaient des anticorps antitétaniques diminués ou effondrés. Pour ce qui est des patients du groupes DICS et DIC, il y a un patient pour qui ces anticorps étaient indétectables mais porteur d'un déficit en ADA donc c'est attendu. Un patient du groupe DIC sd atteint d'un syndrome de Di George avait également un taux bas d'anticorps antitétaniques. Un patient porteur d'un déficit humoral avec hypogammaglobulinémie avait également un taux d'anticorps antitétanique diminué. Enfin, un patient sans DIP avait des anticorps

antitétaniques bas, aucun contrôle n'a été réalisé au laboratoire du CHU. Son statut vaccinal antitétanique n'étant pas connu, il est donc difficile de conclure.

Il y a dans la population générale des enfants qui répondent mal à la vaccination anti-*Haemophilus*. (Bonilla, 2020) Un travail de 2012 du groupe d'étude « Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology » a émis des recommandations concernant l'utilisation des sérologies post-vaccinales dans le diagnostic des DIP mentionne le fait que les vaccins conjugués anti-*Haemophilus* et anti-pneumocoque de type pneumo 23 ont une immunogénicité qui peut être assez variable. Ils indiquent également que le titre d'anticorps anti-pneumocoque diminue dans les mois qui suivent la vaccination pour arriver au taux d'avant vaccination au bout de cinq ans environ. Ils recommandent aussi de ne pas réaliser de dosage d'anticorps dirigés contre des antigènes polysaccharidiques avant l'âge de 18 mois. (Orange et al., 2012)

Tout ceci montre donc la difficulté d'établir des normes précises concernant ces anticorps anti-polysaccharidiques ainsi que d'interpréter des résultats anormaux. Nos résultats vont également dans le sens de ces publications. Il y avait plus de résultats anormaux (59%) que de résultats normaux (41%) d'anticorps anti-*Haemophilus*, et ce pour les trois groupes de patients N, I et P. Ce qui montre bien qu'un résultat d'anticorps anti-*Haemophilus* abaissé n'est pas en faveur d'un DIP, surtout lorsque les autres anticorps post-vaccinaux sont normaux.

Pour ce qui est des anticorps anti-pneumocoque il y a beaucoup moins de résultats anormaux (30% pour le groupe P et 19% pour le groupe N), ils semblent être plus évocateurs d'un DIP lorsqu'ils sont diminués comparé aux anticorps anti-*Haemophilus*. Ces anticorps anti-pneumocoque sont rarement indétectables chez les patients sans DIP du groupe N (seulement 6%). Une absence d'anticorps anti-pneumocoque semble donc assez en faveur d'un DIP dans notre étude.

Par ailleurs il faut noter que ces résultats de dosages d'anticorps post-vaccinaux ne sont pas interprétés ici selon le schéma vaccinal de chaque patient, ce qui limite l'interprétation des résultats.

➤ Dosage des immunoglobulines

Une diminution du taux d'Ig semble être un très bon marqueur de DIP humoral dans notre étude. En effet, 80% des patients du groupe des déficits humoraux avaient un dosage d'Ig diminué. Il y en avait significativement moins dans le groupe des DIC sd (20%) mais qui est le seul autre groupe de DIP avec des patients présentant une diminution du taux d'Ig.

Dans le groupe DICS et DIC aucun patient n'avait des immunoglobulines diminuées. Ce résultat est à nuancer car nous n'avons pas de résultats pour ce paramètre pour le patient avec un déficit en ADA au moment du diagnostic alors qu'il aurait sûrement été très abaissé.

Il faut par ailleurs noter que certains patients étaient substitués en immunoglobulines polyvalentes, ce qui peut biaiser l'interprétation de nos résultats de dosage d'Ig.

➤ Immunophénotypages lymphocytaires

L'immunophénotypage lymphocytaire est un examen clé dans le diagnostic des DIP. Bien qu'il s'agisse théoriquement d'un examen de seconde intention (Picard, 2007), il est en pratique réalisé le plus souvent dès le premier bilan, au même titre que les dosages des immunoglobulines et des anticorps post-vaccinaux pour des raisons pratiques et parce qu'il est très informatif.

Dans notre étude, la très grande majorité des patients (92%) avaient bénéficié d'un immunophénotypage des LT, LB et NK.

Une lymphopénie B semble bien évocatrice d'un DIP touchant l'immunité humorale car elle était uniquement présente dans le groupe P chez les patients atteints de DICS et DIC, de DIC sd et de déficits humoraux.

Concernant l'analyse des résultats de sous-populations lymphocytaires T, bien que 100% des patients du groupe de DIP des DICS et DIC (pour lesquels l'analyse a été réalisée) présentent des anomalies des sous-populations lymphocytaires T, il y a également 60% des patients atteints de DIP humoraux pour lesquels l'analyse a été faite qui possèdent des anomalies des sous-populations lymphocytaires T. Ces anomalies ne semblent donc pas complètement spécifiques des déficits de l'immunité cellulaire. 37% des patients N présentent également des anomalies des sous-populations lymphocytaires T.

Pour les sous-populations lymphocytaires B il y a des anomalies de celles-ci chez 74% des patients du groupe N pour lesquels l'analyse a été réalisée. Cependant, la majorité de ces patients possèdent seulement un excès de LB transitionnels, ce qui n'est pas évocateur d'un DIP.

Les résultats anormaux de sous-populations de lymphocytaires T et B ne sont donc pas très spécifiques des DIP dans notre étude. Il faut cependant analyser ces résultats en détails car ils vont de simples anomalies non significatives (excès de LB transitionnels par exemple) à de réelles anomalies évocatrices de DIP. La question de leur pertinence chez les enfants en bas âge se pose, particulièrement pour les sous-populations B car il est difficile d'établir des normes pour ces analyses.

Concernant les limites de cette étude et les perspectives, la puissance statistique de notre étude est donc assez limitée. Il faudrait par exemple élargir le recueil sur une période plus large. Enfin, pour un faire recueil plus exhaustif des bilans de DIP il faudrait choisir, à la place du TTB, une analyse de première intention comme les sérologies post-vaccinales. Environ 500 dosages d'anticorps post-vaccinaux ont été réalisés chez des enfants au CHU de Toulouse entre 2017 et 2019.

VII. CONCLUSION

Les DIP constituent donc un groupe de maladie génétiques rares et de présentation clinique et biologique hétérogène. Leur nombre est en constante augmentation, en particulier grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire.

Un diagnostic précis et le plus précoce possible est essentiel pour adapter la prise en charge et améliorer la qualité de vie du patient. Ce diagnostic délicat allie signes cliniques d'alertes et analyses de biologie médicale variées, la plupart réalisées dans les laboratoires d'immunologie.

Le but de notre travail était d'étudier les performances du TTB au CHU de Toulouse dans une cohorte d'enfants chez qui un bilan de DIP était réalisé. Nous avons également étudié les résultats des autres analyses de ce bilan ainsi que la pertinence de ces prescriptions.

Nous avons montré qu'un résultat de TTB effondré est très spécifique d'un déficit de l'immunité cellulaire (qu'il soit primitif ou acquis). Nos données sont plus nuancées concernant les résultats de TTB abaissés qui étaient retrouvés chez des patients sans DIP (13% des patient du groupe N) ou chez des patients atteints de DIP n'affectant pas directement l'immunité cellulaire.

Nous avons également mis en évidence que certains résultats d'analyses perturbés, notamment s'ils étaient interprétés isolément, pouvaient être très peu spécifique d'un DIP comme les anticorps anti-*Haemophilus*. Il faut donc interpréter les résultats de ces analyses dans leur ensemble, afin d'avoir un faisceau d'arguments biologiques en faveur d'un certain type de DIP et toujours les confronter aux signes cliniques.

Nos résultats nous amènent donc à nous interroger sur l'interprétation des résultats qui ne sont ni considérés comme normaux ni comme complètement perturbés pour certaines analyses au laboratoire d'immunologie comme le TTB.

Par ailleurs, la très grande majorité des bilans étudiés mais n'aboutissant pas un diagnostic de DIP étaient justifiés par le contexte clinique.

Ce travail souligne également l'importance d'un dialogue entre les cliniciens prescripteurs et les biologistes afin de réaliser les analyses les plus pertinentes permettant notamment d'accélérer le diagnostic et de pouvoir interpréter le mieux possible les résultats grâce aux

renseignements cliniques. Il serait également pertinent de réaliser une revue de prescription pour les analyses les plus spécialisées comme le TTB afin d'éviter la réalisation excessive d'analyses peu pertinentes en fonction du contexte clinico-biologique du patient.

VIII. Bibliographie

- Abolhassani, H., Azizi, G., Sharifi, L., Yazdani, R., Mohsenzadegan, M., Delavari, S., Sohani, M., Shirmast, P., Chavoshzadeh, Z., Mahdavian, S. A., Kalantari, A., Tavakol, M., Jabbari-Azad, F., Ahanchian, H., Momen, T., Sherkat, R., Sadeghi-Shabestari, M., Aleyasin, S., Esmailzadeh, H., ... Aghamohammadi, A. (2020). Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Review of Clinical Immunology*, *16*(7), 717-732. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>
- Admou, B., Haouach, K., Ailal, F., Benhsaine, I., Barbouch, M. R., Bejaoui, M., & Bousfiha, A. A. (2010). Déficiences immunitaires primitives : Approche diagnostique pour les pays émergents. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, *25*(5), 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2010.09.003>
- Bonilla, F. A. (2018). Update : Vaccines in primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *141*(2), 474-481. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.980>
- Bonilla, F. A. (2020). Chapter 56—Vaccination of immune-deficient patients. In K. E. Sullivan & E. R. Stiehm (Éds.), *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* (p. 1157-1173). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00056-9>
- Bonilla, F. A., & Geha, R. S. (2003). 12. Primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *111*(2), S571-S581. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.86>
- Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz, W., Ailal, F., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J., Torgerson, T. R., Casanova, J.-L., Sullivan, K. E., & Tangye, S. G. (2020). Human Inborn Errors of Immunity : 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*, *40*(1), 66-81. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
- Bruton, O. C. (1952). Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, *9*(6), 722-728.
- Cabral-Marques, O., Schimke, L. F., de Oliveira, E. B., El Khawanky, N., Ramos, R. N., Al-Ramadi, B. K., Segundo, G. R. S., Ochs, H. D., & Condino-Neto, A. (2019). Flow Cytometry Contributions for the Diagnosis and Immunopathological Characterization of Primary Immunodeficiency Diseases With Immune Dysregulation. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2742. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02742>
- Candotti, F., Villartay, J.-P. de, Moshous, D., Villa, A., & Notarangelo, L. D. (2020). Chapter 7—Severe combined immune deficiency. In K. E. Sullivan & E. R. Stiehm (Éds.), *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* (p. 153-205). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00007-7>
- CEREDIH. (2020). *Registre National du CEREDIH. Etat des lieux au 15/06/20*. https://www.ceredih.fr/uploads/CEREDIH_COPIE_20200620_Pour_Site_WEB.pdf
- Chinn, I. K., & Shearer, W. T. (2015). Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *35*(4), 671-694. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.07.002>
- Frémeaux-Bacchi, V., Ngo, S., Bordereau, P., Poulain, N., Roncelin, S., Blouin, J., Roumenina, L. T., & Dragon-Durey, M.-A. (2012). Exploration du complément : Actualités 2012. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2012*(444), 31-37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71615-5](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71615-5)
- G. Carcelain, M. L. (2019). Tests in vitro de prolifération lymphocytaire. *EMC - Biologie médicale*, *14*(3), 1-5. [https://doi.org/10.1016/S2211-9698\(19\)74842-0](https://doi.org/10.1016/S2211-9698(19)74842-0)

- Giraud, A., Lavocat, M.-P., Cremillieux, C., Patural, H., Thouvenin, S., David, A., Perignon, J.-L., & Stephan, J.-L. (2015). Déficit complet en adénosine-désaminase-1 : Une erreur innée du métabolisme responsable d'un déficit immunitaire combiné sévère. *Archives de Pédiatrie*, 22(6), 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.02.017>
- Grumach, A. S., & Goudouris, E. S. (2021). Inborn Errors of Immunity : How to diagnose them? *Jornal De Pediatria*, 97 Suppl 1, S84-S90. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.11.007>
- Heimall, J. (2019). Genetic Testing to Diagnose Primary Immunodeficiency Disorders and to Identify Targeted Therapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 39(1), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.009>
- Khincha, P. P., & Savage, S. A. (2016). Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 21(1), 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.003>
- Knight, V. (2019). The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *International Journal of Laboratory Hematology*, 41 Suppl 1, 63-72. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13010>
- Kumrah, R., Vignesh, P., Patra, P., Singh, A., Anjani, G., Saini, P., Sharma, M., Kaur, A., & Rawat, A. (2020). Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes & Diseases*, 7(1), 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.004>
- Mahlaoui, N., Jais, J.-P., Brosselin, P., Mignot, C., Beaurain, B., Brito, C., Costes, L., Courteille, V., Vergnes, N. D., Alcaï, A., & Fischer, A. (2017). Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(6), 1731-1733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.020>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2), 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Martinroche, G., Sarrat, A., & Goret, J. (2021). Attrapez-les toutes ! Point sur les IgG et leurs sous-classes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(529), 66-74. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00040-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00040-X)
- McCusker, C., Upton, J., & Warrington, R. (2018). Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 14(Suppl 2), 61. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>
- McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J. A. S., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R., Morrow, B. E., Scambler, P. J., & Bassett, A. S. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
- Miot, C., Poli, C., Beauvillain, C., Renier, G., Pellier, I., & Chevailler, A. (2018). Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 74-80. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30153-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30153-9)
- Murphy, K., Travers, P., Walport, M., & Janeway, C. (s. d.). *Janeway's Immunobiology* (9ème édition). Garland Science.
- Notarangelo, L. D. (2010). Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S182-S194. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>

- Notarangelo, L. D., Bacchetta, R., Casanova, J.-L., & Su, H. C. (2020). Human inborn errors of immunity : An expanding universe. *Science Immunology*, 5(49), eabb1662. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1662>
- Orange, J. S., Ballou, M., Stiehm, E. R., Ballas, Z. K., Chinen, J., Morena, M. D. L., Kumararatne, D., Harville, T. O., Hesterberg, P., Koleilat, M., McGhee, S., Perez, E. E., Raasch, J., Scherzer, R., Schroeder, H., Seroogy, C., Huissoon, A., Sorensen, R. U., & Katial, R. (2012). Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency : A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), S1-S24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Patel, K., Akhter, J., Kobrynski, L., Benjamin Gathmann, M. A., Gathman, B., Davis, O., Sullivan, K. E., & International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. (2012). Immunoglobulin deficiencies : The B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 950-953. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.018>
- Pellier, I., Mahlaoui, N., & Fischer, A. (2015). Le syndrome de Wiskott-Aldrich. Une maladie à présentation variable : Du diagnostic aux traitements. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 3(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.oncohp.2014.12.004>
- Picard, C. (2007). Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ? *La revue du praticien*, 57, 1671-1676.
- Picard, C., & Farnarier, C. (2016). *Tests de prolifération lymphocytaire : Indications et prescription*. CEREDIH. https://www.ceredih.fr/uploads/CEREDIH_RECOS_TTL_20161219.pdf
- Picard, C., Fusaro, M., Kashef, S., Ziegler, J. B., Su, H. C., & Lenardo, M. J. (2020). Chapter 8— Combined immune deficiencies (CIDs). In K. E. Sullivan & E. R. Stiehm (Éds.), *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* (p. 207-268). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00008-9>
- Richardson, A. M., Moyer, A. M., Hasadsri, L., & Abraham, R. S. (2018). Diagnostic Tools for Inborn Errors of Human Immunity (Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Diseases). *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(3), 19. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0770-1>
- Rosain, J., Ngo, S., Bordereau, P., Poulain, N., Roncelin, S., Martins, P. V., Dragon-Durey, M.-A., & Frémeaux-Bacchi, V. (2014). Déficits en protéines du complément et pathologies humaines. *Annales de Biologie Clinique*, 72(3), 271-280. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.0961>
- Rosenzweig, S. D., Kobrynski, L., & Fleisher, T. A. (2020). Chapter 4—Laboratory evaluation of primary immunodeficiency disorders. In K. E. Sullivan & E. R. Stiehm (Éds.), *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* (p. 115-131). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00004-1>
- Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M. A., McGrath-Morrow, S. A., Crawford, T. O., & Lederman, H. M. (2016). Ataxia telangiectasia : A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>
- Sacco, K. A., Smith, M. J., Bahna, S. L., Buchbinder, D., Burkhardt, J., Cooper, M. A., Hartog, N. L., Kobrynski, L., Patel, K. P., & Abraham, R. S. (2020). NADPH Oxidase-Specific Flow Cytometry Allows for Rapid Genetic Triage and Classification of Novel Variants in Chronic Granulomatous

Disease. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 191-202. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00712-6>

Schröder-Braunstein, J., & Kirschfink, M. (2019). Complement deficiencies and dysregulation : Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Molecular Immunology*, 114, 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.08.002>

Shearer, W. T., Dunn, E., Notarangelo, L. D., Dvorak, C. C., Puck, J. M., Logan, B. R., Griffith, L. M., Kohn, D. B., O'Reilly, R. J., Fleisher, T. A., Pai, S.-Y., Martinez, C. A., Buckley, R. H., & Cowan, M. J. (2014). Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome : The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1092-1098. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.044>

Smith, T., & Cunningham-Rundles, C. (2019). Primary B-cell immunodeficiencies. *Human Immunology*, 80(6), 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.10.015>

Stone, K. D., Feldman, H. A., Huisman, C., Howlett, C., Jabara, H. H., & Bonilla, F. A. (2009). Analysis of in vitro lymphocyte proliferation as a screening tool for cellular immunodeficiency. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 131(1), 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.11.003>

Suarez, F., & Cheminant, M. (2017). Déficit immunitaire. *La revue du praticien*, 67.

Thomas, C., Mirallié, S., Pierres, C., Dert, C., Clément, M.-C., Mahlaoui, N., Durand-Zaleski, I., Fischer, A., & Audrain, M. (2015). Projet de mise en place du dépistage néonatal systématique des déficits immunitaires combinés sévères : Présentation de l'étude DEPISTREC. *Archives de Pédiatrie*, 22(6), 646-652. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.001>

Vilela, M. M. dos S. (2021). Human Inborn Errors of Immunity (HIEI) : Predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. *Jornal de Pediatria*, 97, S67-S74. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.010>

Villa, A., Notarangelo, L. D., & Roifman, C. M. (2008). Omenn syndrome : Inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(6), 1082-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.037>

Yamamoto, S., Kubotsu, K., Kida, M., Kondo, K., Matsuura, S., Uchiyama, S., Yonekawa, O., & Kanno, T. (1995). Automated homogeneous liposome-based assay system for total complement activity. *Clinical Chemistry*, 41(4), 586-590.

IX. Annexes

A. Annexe 1 : Classification phénotypique 2019 de l'IUIS (Bousfiha et al., 2020)

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity.					
(a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.					
CD19 NL : SCID T- B+			CD19 ↓ : SCID T-B-		
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+		SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+	
XL, CD 132 def γc deficiency IL2RG	IL7Rα . IL7R	Coronin-1A def* . CORO1A Detectable	ADA def . ADA Chondrosternal dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects	Microcephaly ?	
	No γ/δ T cells: CD3δ* . CD3D CD3ε* . CD3E CD3ζ** . CD3Z	Winged helix def* . FOXN1.	Reticular dysgenesis. AK2 Neutropenia, deafness. Some have anemia and thrombocytopenia.	Yes	No
AR, CD 132+ JAK-3 def JAK3	NI γ/δ T cells : CD45* PTPRC	Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect. Ig: decreased .Tc: Very low.	Activated Rac2 defect* . RAC2, AD GOF Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia	Radiation sensitivity - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1.	Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def DCLRE1C (ARTEMIS). + Radiation sensitivity
	LAT def* . LAT. Typical SCID or CID with adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig.			- Without facial dysmorphism: DNA PKcs def* PRKDC Variable Ig levels	

Fig. 1 Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. **a** Severe combined immunodeficiencies defined by T cell lymphopenia. **b** Combined immunodeficiencies. * T cell lymphopenia in SCID is defined by CD3+ T cells < 300/μL. AD autosomal dominant transmission, ADA adenosine deaminase, Adp adenopathies, Ag antigen, AR autosomal recessive transmission, β2m βeta-2 microglobulin, Bc B cells, CBC complete blood count, CD cluster of differentiation, CVID common

variable immunodeficiency, def deficiency, EBV Epstein-Barr virus, Eo eosinophilia, GOF gain-of-function mutation, HHV8 human herpes virus 8, HIGM hyper IgM syndrome, HPV human papillomavirus, HSM hepatosplenomegaly, Ig immunoglobulins, MHC major histocompatibility complex, NI normal, NK natural killer, SCID severe combined immunodeficiency, Tc T cells, TCR T cell receptor, Treg regulatory T cells, XL X-linked transmission

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity					
b- Combined Immunodeficiencies Generally Less Profound than Severe Combined Immunodeficiency					
Low CD4: MHCII Expression ?	Low CD8	Low Bc:	Ig : often NL	Ig Low	Normal Ig but Poor Specific Antibody response
<p>Absent</p> <p>MHC-II def RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP</p> <p>AR, Failure to thrive, respiratory and gastrointestinal infections, liver/biliary tract disease</p>	<p>Present</p> <p>LCK def. LCK, AR, immune dysregulation, auto-immunity. Low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling. ↑ IgM.</p> <p>Polymerase δ def*. AR, POLD1 or POLD2. Recurrent respiratory tract infections, skin infections, warts and molluscum, candidal, intellectual disability. Low Bc, low Ig.</p> <p>AD: UNC119 def UNC119</p>	<p>Omenn sd (hypomorphic mutations). Erythroderma, Alopecia, Adp, HSM, Eo ↑, IgE ↑</p> <p>DOCK8 def. DOCK8. Severe Eczema. Cutaneous viral and staphylococcal infections; severe atopy; cancer, diabetes. High IgE, Low IgM, eosinophilia. ↓ NK with poor function. ↑ Bc, ↓ memory Bc. Poor peripheral Bc tolerance. ↑ exhausted CD8+ TEM cells</p> <p>STK4 def. STK4. Intermittent neutropenia, bacterial, viral (HPV, EBV, molluscum), candidal infections, lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, lymphoma, congenital heart disease. ↓: CD4 Tc, naive Tc, ↑ TEM and TEMA cells, poor proliferation. ↓: memory Bc, IgM & Ab responses. ↑ IgG, IgA, IgE.</p> <p>IL21 def.** IL21. Severe early onset colitis. Tc: NL / low function. Hypogammaglobulinemia, poor specific antibody responses, ↑ IgE</p> <p>NIK def**. MAP3K14. Bacterial, viral and Cryptosporidium infections. ↓: NK, Ig levels & switched memory Bc. Tc: Ag poor proliferation</p> <p>Moesin def.* MSN, XI. Recurrent infections with bacteria, varicella, neutropenia. ↓: Ig over time. Tc: defective migration, proliferation.</p>	<p>CD3γ def*. CD3G TCR low. Autoimmunity</p> <p>RHOH def**. RHOH. HPV infection, lung granulomas, molluscum contagiosum, lymphoma. Low naive T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD3.</p> <p>TCRα def*. TRAC. Recurrent viral, bacterial, fungal infections; diarrhea; immune dysregulation and autoimmunity. Absent TCRβ except for a minor CD3-dim TCRβ population, poor proliferation.</p> <p>OX40 def**. OX40. Kaposi's sarcoma, impaired immunity to HHV8. Low memory Bc. Tc: low Ag specific memory CD4+</p> <p>FCHO1 def**. FCHO1. Lymphoproliferation, failure to thrive... Tc: Low Bc & Ig; NI increased activation-induced T-cell death, defective clathrin-mediated endocytosis</p> <p>RelA haploinsufficiency**, RELA, AD. Chronic mucocutaneous ulceration. Impaired NFκB activation; reduced production of inflammatory cytokines</p> <p>ITK deficiency. ITK. EBV associated Bc lymphoproliferation, lymphoma, immune dysregulation. NI or low IgG. Progressive CD4 T cell lymphopenia; reduced T cell activation</p>	<p>DOCK2 def. DOCK2. Early invasive herpes viral, bacterial infections, NI NK number, but defective function. Poor interferon responses. IgG NL or low; poor antibody responses.</p> <p>CARD11 deficiency (LOF). CARD11. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, bacterial & viral infections. Ig: Absent/low. Tc: NL number, poor proliferation.</p> <p>BCL10 def**. BCL10. Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis. Tc: few memory T and Treg cells, poor Ag and anti-CD3 proliferation. Bc: Decreased memory and switched Bc</p> <p>IKBKB def. IKBKB. Recurrent bacterial, viral and fungal infections. Opportunistic infections. Bc: poor functions. absent Treg and γδ T cells; impaired TCR activation.</p> <p>ICOS def. ICOS. Recurrent infections, autoimmunity, gastroenteritis, granulomas.</p> <p>TRFC deficiency* TRFC. Recurrent infections. Neutropenia, thrombocytopenia. Bc: NI number, low memory Bc. Tc: NI number, poor proliferation.</p> <p>CD40 ligand def. (CD154), XL, CD40LG, or CD40 def. AR, CD40. Opportunistic infections, biliary tract and liver disease, <i>Cryptosporidium</i>.. Neutropenia, HIGM: IgM normal or high, other Ig isotypes low. Bc: sigM+, IgD+ cells present, absent sigG+, IgA+ and IgE+ cells. Tc: NL to low.</p> <p>IL21R def* . IL21R. Recurrent infections; Pneumocystis, Cryptosporidium, liver disease. Tc: low cytokine production; poor antigen proliferation. Decreased memory and switched B cells. Poor specific antibody responses; increased IgE</p>	<p>MALT1 def**. MALT1. Bacterial, fungal and viral infections. Impaired Tc proliferation.</p> <p>RelB def**. RELB. Recurrent infections Tc: poor diversity, ↓ proliferation to mitogens; no response to Ag; Bc: marked increase</p>
<p>CD8 def* . CD8A</p> <p>Recurrent infections. Maybe asymptomatic CD8 Absent.</p> <p>NI MHC -I on lymphocytes. ZAP-70 def. ZAP70 May have immune dysregulation, autoimmunity. NI Ig. CD4: Low function</p> <p>Combined hypomorphic and activating mutations: Severe autoimmunity. NI or decreased CD4 and Bc. NI Ig. low IgM, IgS NI or low.</p> <p>Absent MHC -I on lymphocytes. MHC-I def. TAP2, TAP1 or TAPBP: Vasculitis, pyoderma gangrenosum. NI Ig. B2M *: Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. NI Ig. Hypopigmentation. Absent B2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, CD1c.</p> <p>C-REL def**. REL : Recurrent infections with bacteria, mycobacteria, salmonella and opportunistic organisms. Defective innate immunity. Low Ig. Tc: decreased memory CD4, poor proliferation.</p> <p>ICOSL def**. ICOSL. Recurrent respiratory tract viral infections. hypogammaglobulinemia, and Low Tc, slowly progressive neutropenia</p> <p>IKAROS def*. (CD154), AD DN, IKZF1. Opportunistic infections, including <i>P. jirovecii</i>, bacterial, viral and other fungal infections. Increased risk fo T-ALL. Agammaglobulinemia, high recent thymic emigrant/naive/TN0 cells; low-absent memory T cells</p>					

IIa. CID with associated or syndromic features			
Congenital thrombocytopenia	DNA Repair Defects other than those listed in Table1:	Karyotype	Immuno- osseous dysplasias
<p>XL: Wisnott Aldrich Sd or XL thrombocytopenia WAS (LOF). Recurrent bacterial and viral infections; bloody diarrhea; eczema; lymphoma; autoimmune disease; IgA nephropathy; vasculitis. Small platelets; Decreased IgM. Low antibody to polysaccharides; often increased IgA and IgE. NI Bc. Tc: Progressive decrease in numbers; Low Tc responses to anti-CD3.</p> <p>Patients with XL-thrombocytopenia have later onset of complications and more favourable life expectancy but eventually develop similar complications as observed in WAS</p> <p>AR: WIP deficiency*. WIP1, WAS protein absent. +/- small platelets; increased IgE. Bc: NI to low. Tc: Reduced; defective lymphocyte responses to anti-CD3.</p> <p>AR: Defective Arp2/3-mediated filament branching. ARPC1B. Recurrent invasive infections, colitis, vasculitis. Mild thrombocytopenia, normal sized platelets; autoantibodies (ANA, ANCA); eosinophilia. High IgA and IgE.</p>			
<p>Ataxia telangiectasia. ATM: Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased α-fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and translocations. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Tc: Progressive decrease, abnormal prolif to Mitogens.</p> <p>Nijmegen breakage Sd. NBS1. Microcephaly; bird-like face; lymphomas; solid tumor; increased radiosensitivity; chromosomal instability. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Bc: Variably reduced. Tc: progressive decrease.</p> <p>Bloom sd. BLM. Short stature; bird like face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability. Low Ig.</p> <p>PMS2 def. PMS2. Café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors. HIGM and abnormal antibody responses. Reduced Bc, switched and non-switched.</p> <p>Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies: ICF1. DNMT3B; ICF2. ZBTB24; ICF3. CDCA7; ICF4. HELLS. Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenias; multiradial configurations of chromosomes 1,9,16, no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia; Tc and Bc: decreased or NI.</p> <p>MCM4 def. MCM4. Viral infections: EBV, HSV, VZV. short stature. Bc lymphoma; Adrenal failure; NKc low number and function.</p> <p>RNF168 def* (RIDDLE sd). RNF168. Short stature; mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity. Low IgG or IgA.</p> <p>POLE1 (Polymerase ε subunit 1) deficiency (PILS syndrome). POLE1. Recurrent respiratory infections; meningitis; facial dysmorphism, livido, short stature. Low IgM, lack of antibody to PPS. Low memory Bc. Decreased Tc proliferation.</p> <p>POLE2 (Polymerase ε subunit 2) deficiency**. POLE2. Recurrent infection, disseminated BCG infections, autoimmunity (type 1 diabetes, hypothyroidism), facial dysmorphism; Low Ig; Very low Bc. Lymphopenia, lack of TRECS, absent proliferation of antigens.</p> <p>NSMCE3 deficiency*. NSMCE3. Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia, Chromosomal breakage; radiation sensitivity. Ig: Decreased Ab responses to PPS, normal IgG, IgA, normal to elevated IgM. Tc: Low, poor responses to mitogens and antigens.</p> <p>Ligase I deficiency*. LIG1 Recurrent bacterial and viral infections; growth retardation; sun sensitivity; lymphoma; radiation sensitivity. Macrocytic red blood cells. Hypogammaglobulinemia. Reduced Ab response. Lymphopenia, increased γTc, decreased mitogen response.</p> <p>GINS1 def*. GINS1. IUGR. Neutropenia, NK cells very low. Tc and Bc: low or normal. High IgA, Low IgG and IgM.</p> <p>BMFS2 (Hebo def). ERCC62L2. AR. Facial dysmorphism; microcephaly, learning difficulties. Bone marrow failure.</p>			
			<p>Cartilage Hair Hypoplasia RMRP. Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine. Ig: NI or ↓. Tc: Varies from ↓. ↓. (SCID) to NI; impaired lymphocyte proliferation.</p> <p>Schimke Sd SMARCAL1 Short stature, spondilo-epiphyseal dysplasia, IUGR; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure. Tc: ↓.</p> <p>MOPD1 Deficiency. RNU4ATAC. Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy, Spondyloepiphyseal dysplasia, IUGR, retinal dystrophy, facial dysmorphism; +/- microcephaly. short stature. Ig: ↓, specific antibodies variably decreased</p> <p>Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities. EXT3. Short stature; cervical spinal stenosis, neurodevelopmental impairment. Eosinophilia; Ig: variably ↓ Tc: ↓.</p> <p>MYSM1 def* MYSM1, AR Short stature, congenital bone marrow failure, myelodysplasia. Skeletal anomalies; cataracts; developmental delay. Affects granulocytes. Bc: immature. Tc: lymphopenia, reduced naive Tc. Hypogammaglobulinemia</p>
			<p>AD. Hypoparathyroidism, conotruncal cardiac malformation, velopalatal insufficiency, facial dysmorphism, intellectual disability. Ig: Normal or decreased. Tc: ↓ or NI. May have low TRECs at NBS. DIGeorge/velocardiofacial Sd. Chr22q11.2 deletion Sd. 22q11.2DS. TBX1 deficiency. TBX1</p> <p>Chromosome 10p13-p14 deletion Syndrome. 10p13-p14DS. AD. Hypoparathyroidism; renal disease; deafness; growth retardation; facial dysmorphism; cardiac defects may be present</p> <p>AD. CHARGE Sd. CHD7, SEMA3E. Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, intellectual disability, genital and ear anomalies, CNS malformation; some are SCID-like and have low TRECs. Ig: Normal or decreased. Tc: Decreased or normal; response to PHA may be decreased</p> <p>Jacobsen Sd. 11q23del. Recurrent respiratory infections; multiple warts; facial dysmorphism, growth retardation. Lymphopenia, low NK, Bc and switched memory Bc. Hypogammaglobulinemia.</p> <p>FOXN1 haploinsufficiency. FOXN1, AD Recurrent, viral and bacterial respiratory tract infections; skin involvement (eczema, dermatitis), nail dystrophy, T cell lymphopenia may normalize by adulthood.</p>

IIb. CID with associated or syndromic features

Hyper-IgE syndromes (HIES)	Defects of Vitamin B12 and Folate Metabolism:	Anhidrotic Ectodermodyplasia with ID	Others
<p>AD-HIES (Job sd). <i>STAT3</i>, AD LOF. Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils and pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>; eczema; mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth; aneurysm formation. IgE ↑↑; specific antibody production ↓. Bc: Normal; reduced switched and non-switched memory Bc; BAFF expression ↑. Tc: NI overall; Th-17 & T-follicular helper cells ↓</p>	<p>Megaloblastic anemia, Ig decreased.</p> <p>Transcobalamin 2 deficiency. TCN2. pancytopenia, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability.</p> <p>Deficiency causing hereditary folate malabsorption. SLC46A1. failure to thrive, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability</p> <p>Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency MTHFD1. Recurrent bacterial infection, <i>Pneumocystis jirovecii</i>; failure to thrive; neutropenia; seizures, intellectual disability, folate-responsive ↓ Bc, ↓ antibody responses to conjugated polysaccharide antigens.</p>	<p>Anhidrotic ectodermal dysplasia, various infections (bacteria, mycobacteria, viruses and fungi), colitis, variable defects of skin, hair and teeth.</p> <p>NEMO deficiency. IKKG (NEMO). XL monocyte dysfunction. Ig decreased, some with elevated IgA, IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Bc: NI, Low memory and isotype switched Bc. Tc: NI(decreased, TCR activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to IKBA GOF mutation. NFKBIA (IKBA). AD Tc and monocyte dysfunction. Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody responses, absent antibody to polysaccharide antigens. Normal Bc numbers, impaired BCR activation, low memory and isotype switched Bc. Normal total Tc, TCR activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to IKKB GOF mutation* IKBB. AD. Low Tc. Bc: NI number, poor function. Low Ig.</p>	<p>Purine nucleoside phosphorylase deficiency. PNP. Autoimmune haemolytic anemia, neurological impairment. Hypouricemia. Ig: NI/Low. Bc: NI. Tc: Progressive decrease</p> <p>Calcium Channel Defects. Autoimmunity, EDA, non-progressive myopathy. Ig and Bc: NI. Tc: Normal, defective TCR mediated activation. ORAI-1 deficiency*, ORAI1. STIM1 deficiency*, STIM1</p> <p>ID with multiple intestinal atresia. TTC7A. Bacterial (sepsis), fungal, viral infections, multiple intestinal atresia, often with intrauterine polyhydramnios and early demise, some with SCID phenotype. Markedly decreased IgG, IgM, IgA. Bc: NI/low. Tc: Variable/absent, low TRECs (may present with SCID at birth)</p> <p>Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VOD). SP110. Hepatic veno-occlusive disease, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, CMV, candida, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, cerebrospinal leukodystrophy. Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal centers and tissue plasma cells. Decreased memory Bc. Decreased memory Tc.</p> <p>STAT5b deficiency. STAT5B. AR. Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity. Hypogammaglobulinemia, High IgE. AD DN: Growth failure and eczema only. High IgE</p> <p>BCL11B deficiency. BCL11B. AD. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic faces; absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc: Low, poor proliferation.</p> <p>Hennekam-Lymphangiectasia-Lymphedema syndrome*. CCR61, FAT4. Lymphangiectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features. Ig: decreased. Bc and Tc: Variable.</p>
<p>ZNF341 deficiency. ZNF341. AR. Phenocopy of AD-HIES: Mild facial dysmorphism, early onset eczema, MCC, bacterial skin infections, abscesses, recurrent bacterial respiratory infections (<i>S. aureus</i>), lung abscesses and pneumatoceles, hyperextensible joints, bone fractures and retention of primary teeth</p>			
<p>Cornel Netherton Sd; SPINK5. Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis; ↑ bacterial infections, failure to thrive. ↑ IgE and IgA; Other Ig: variably decreased. Bc: Switched and non-switched Bc are ↓.</p>			
<p>PGM3 deficiency. PGM3. Severe atopy; autoimmunity; skeletal anomalies: short stature, brachydactyly, dysmorphic facial features. Recurrent pneumonia, recurrent skin abscesses, bacterial and viral infections; cognitive impairment; delayed CNS myelination in some. Ig: NI or elevated. Elevated IgE; eosinophilia. Reduced B and memory Bc. CD8 and CD4 Tc may be ↓.</p>			
<p>CID with early-onset asthma, eczema and food allergies, autoimmunity ID with atopic dermatitis (CADINS)*. CARD11. AD LOF. Variable atopy, cutaneous viral infections, recurrent respiratory infections, lymphoma. Eosinophilia, ↓ Tc proliferation. NI to low Bc.</p>			
<p>ERBIN deficiency*. ERBB2IP. Recurrent respiratory infections, susceptibility to <i>S. aureus</i>, eczema, hyperextensible joints, scoliosis, arterial dilatation in some. Moderately increased IgE; increased Treg.</p>			
<p>IL6R deficiency*. IL6R. Recurrent pyogenic infections, cold abscesses, high circulating IL-6 levels.</p>			
<p>IL6ST deficiency*. IL6ST. Bacterial infections, boils, eczema, pulmonary abscesses, pneumatoceles, bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth, craniosynostosis. ↓ B-cell memory.</p>			
<p>Loes-Dietz syndrome. TGFBR1, TGFBR2. Recurrent respiratory infections, eczema, food allergies, hyperextensible joints, scoliosis, retention of primary teeth; aortic aneurysms.</p>			
		<p>Bacterial infections, autoinflammation, amylopectinosis Bc: NI, decreased memory Bc.</p> <p>HOLL1 deficiency. RBCK1. Poor Ab responses to polysaccharides. HOIP deficiency*, RNF31. Lymphangiectasia. Ig: decreased.</p>	
		<p>Vici syndrome. EPGB. Agenesis of the corpus callosum, cataracts, cardiomyopathy, skin hypopigmentation, intellectual disability, microcephaly, CMC. Ig: Decreased IgG2. Bc: Defective. Profound depletion of CD4+ cells.</p>	
		<p>Kabuki Sd. KMT2D (MLL2): AD. KDM5A: XL. Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature, intellectual disability, congenital heart defects, recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients. Autoimmunity may be present. Low IgA and occasionally low IgG.</p>	
		<p>Wiedemann-Steiner Sd. KMT2A (MLL): AD. Respiratory infections; short stature; hypertelorism; hairy elbows; developmental delay, intellectual disability. Hypogammaglobulinemia, decreased memory Bc.</p>	
		<p>Immunodeficiency, developmental delay and hypohomocysteinemia, IMDOHH*. Activating de-novo mutations in NFE2L2. AD. Recurrent respiratory and skin infections, growth retardation, developmental delay, white matter cerebral lesions, decreased level of homocysteine; increased expression of stress response genes. Hypogammaglobulinemia. Bc: Decreased switched-memory Bc.</p>	
		<p>Tricho-Hepato-Enteric syndrome. TTC37, SKIV2L*. Respiratory infections, IUGR, woolly hair, early onset intractable diarrhea, liver cirrhosis, platelet abnormalities. Impaired IFNγ production, Hypogammaglobulinemia, low antibody responses. Bc: Variably low switched-memory Bc.</p>	

III. Predominantly Antibody deficiencies. a: Hypogammaglobulinemia

IgG, IgA and/or IgM ↓↓

Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin.

→ B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)

Bc absent	Bc > 1 %	Commun Variable Immunodeficiency Phenotype
<p>Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased.</p> <p>X-Linked Agammaglobulinemia. BTK. Some patients have detectable Ig. ProBc: NI</p> <p>AR:</p> <p>μ heavy chain Def.IGHM</p> <p>Igα def*. CD79A, Igβ def*. CD79B</p> <p>BLNK def*. BLNK, λ5 def*. IGLL1,</p> <p>ProBc: NI</p> <p>E47 transcription factor def*. TCF3</p> <p>Severe, failure to thrive.</p> <p>p85 def*. PIK3R1. Cytopenia, ProBc: ↓</p> <p>p110δ def*. PIK3CD. Autoimmune complications.</p> <p>ZIP7 def*. SLC39A7. Early onset infections, blistering dermatosis, thrombocytopenia</p> <p>AD</p> <p>E47 transcription factor def*. TCF3.</p> <p>Hoffman syndrome*. TOP2B. Facial dysmorphism, limb anomalies</p>	<p>CVID with no gene defect specified. Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease</p> <p>Activated p110δ syndrome (APDS) AD. Severe bacterial infections. Lymphadenopathy, lymphoproliferation, lymphoma. Reduced memory Bc and increased transitional Bc. PIK3CD GOF. EBV+ CMV viremia, autoimmunity. PIK3R1. Developmental delay.</p> <p>PTEN Deficiency (LOF)*. PTEN. AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity. Developmental delay.</p> <p>ARHGEF1 deficiency**. ARHGEF. Recurrent infections, bronchiectasis.</p> <p>SH3BP1 deficiency** SH3BP1 (CIN85). XL. Severe bacterial infections.</p> <p>SEC61A1 deficiency*. SEC61A1. AD. Severe recurrent respiratory tract infections</p> <p>RAC2 deficiency**. RAC2. AR. Recurrent sinopulmonary infections, poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria. Some have selective IgA def.</p>	<p>CD19 deficiency*. CD19. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.</p> <p>CD81 deficiency*. CD81. Recurrent infections, may have glomerulonephritis. Phenocopy of CD19 deficiency.</p> <p>CD21 deficiency*. CD21. Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response.</p> <p>TRNT1 deficiency. TRNT1. Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammag.</p> <p>NFKB1 deficiency. NFKB1. AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis. Ig: NI or ↓, Bc ↓ or NI, ↓ memory Bc.</p> <p>NFKB2 deficiency. NFKB2. AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). Low Bc.</p> <p>IKAROS haploinsufficiency. IKZF1. AD. Recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity. Decreased pro-Bc, low or normal Bc reducing levels with age.</p> <p>ATP6AP1 deficiency. ATP6AP1. XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Variable Ig findings.</p> <p>Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*. MOGS (GCS1). Low bacterial and viral infections in comparison to the level of hypogammaglobulinemia, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb).</p>
<p>CD20 deficiency**. CD20. Recurrent infections. Low IgG, NI or elevated IgM and IgA.</p>		
<p>TAC1 deficiency. TNFRSF13B (TAC1). AD or AR. Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants.</p>		
<p>BAFF receptor deficiency*. TNFRSF13C (BAFF-R). Variable clinical expression. Low IgG and IgM.</p>		
<p>TWEAK deficiency**. TWEAK (TNFSF12). AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody.</p>		
<p>IRF2BP2 deficiency**. IRF2BP2. Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulinemia, absent IgA.</p>		

III. Predominantly Antibody deficiencies.

b: Other Antibody deficiencies

<p>Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal or elevated IgM and Normal Numbers of Bc : Hyper IgM Syndromes</p>	<p>Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally NI Numbers of Bc</p>	<p>High Bc numbers due to constitutive NF-κB activation</p>
<p>AID deficiency. <i>AICDA</i>. AR or AD. Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers. NI memory Bc, but lacking somatic hypermutation in AR form.</p>	<p>Selective IgA deficiency. <i>Unknown</i>. May be asymptomatic. Bacterial infections, autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.</p>	<p>CARD11 GOF. <i>CARD11</i>. AD. BENTA syndrome Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine responses.</p>
<p>UNG deficiency. <i>UNG</i>. Enlarged lymph nodes and germinal centers.</p>	<p>Transient hypogammaglobulinemia of infancy. <i>Unknown</i>. Usually not associated with significant infections, normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.</p>	
<p>INO80 def*. <i>INO80</i> . Severe bacterial infections.</p>	<p>IgG subclass deficiency with IgA deficiency. <i>Unknown</i>. Recurrent bacterial infections. May be asymptomatic. Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass.</p>	
<p>MSH6*. <i>MSH6</i> . Family or personal history of cancer. Variable IgG, defects, increased IgM in some, NI Bc, low switched memory Bc.</p>	<p>Isolated IgG subclass deficiency. <i>Unknown</i>. Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections. Reduction in one or more IgG subclass.</p>	
	<p>Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. <i>Unknown</i>. Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: NI.</p>	
	<p>Ig heavy chain mutations and deletions. <i>Mutation or chromosomal deletion at 14q32</i>. May be asymptomatic. One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.</p>	
	<p>Kappa chain deficiency*. <i>IGKC</i>. Asymptomatic. All immunoglobulins have lambda light chain.</p>	
	<p>Selective IgM deficiency. <i>Unknown</i>. Pneumococcal / bacterial infections. Absent serum IgM.</p>	

IV. Diseases of immune dysregulation.

a : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HLH & EBV susceptibility

<p>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)</p>		<p>Susceptibility to EBV</p>	
<p>Hypopigmentation: Partial albinism . Decreased NK and CTL activities(cytotoxicity and/or degranulation). Bc and Tc: NI</p>	<p>Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes:</p>	<p>RASGRP1 deficiency*. <i>RASGRP1</i>. Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Decreased NK cell function; high IgA. Bc and Tc: Poor activation, proliferation, motility</p>	<p>EBV associated HLH</p>
<p>Chediak Higashi Sd. <i>LYST</i> Recurrent infections, fever, HSM, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction. Giant lysosomes (WBC), neutropenia, cytopenias, Specific hair shaft anomaly. Increased activated Tc.</p>	<p>Fever, HSM, cytopenias, NI Bc. Increased activated Tc. Decreased to absent NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation) Perforin deficiency (FHL2). <i>PRF1</i>. UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3). <i>UNC13D</i>. Syntaxin 11 deficiency (FHL4). <i>STX11</i>. STXBP2 / Munc18-2 deficiency (FHL5) <i>STXBP2</i>. Enteropathy</p>	<p>CD70 deficiency*. <i>CD70 (TNFSF7)</i>. Hodgkin lymphoma, autoimmunity in some patients. Reduced IgM, IgG, IgA (75%) and reduced Ag-specific Ab responses (50%). Bc:poor antibody and memory responses. Tc:low Treg, poor activation and function</p>	<p>XL, XLP1. <i>SH2DIA</i>. Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Aplastic anemia, Lymphoma. Hypogammaglobulinemia, Absent iNKT cells. Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity . Reduced Memory B cells . SAP deficiency (FCM).</p>
<p>GrisCELLI Sd type 2. <i>RAB27A</i>. Fever, HSM, cytopenias; Specific hair shaft anomaly</p>	<p>FAAP24 deficiency*. <i>FAAP24</i>. EBV-driven lymphoproliferative disease. Increased activated Tc. Failure to kill autologous EBV transformed Bc. NI NK cell function.</p>	<p>CTPS1 deficiency. <i>CTPS1</i>. Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lymphoproliferation, B cell non-Hodgkin lymphoma. Tc: poor proliferation to Ag</p>	<p>XL, XLP2. <i>XIAP</i>. Splenomegaly, lymphoproliferation, Colitis, IBD, hepatitis.</p>
<p>Hermansky Pudlak sd type 2. <i>AP3B1</i>. Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia; Specific hair shaft anomaly.</p>	<p>SLC7A7 deficiency. <i>SLC7A7</i>. Lysinuric protein intolerance, bleeding tendency, alveolar proteinosis Hyper-inflammatory response of macrophages. NI Tc and NK cell function</p>	<p>CD137 deficiency*. <i>TNFRSF9</i>. EBV lymphoproliferation, B cell lymphoma, chronic active EBV infection. Low IgA and IgG, poor response to antigens, decreased T cell proliferation</p>	<p>Hypogammaglobulinemia, Low iNKT cells. Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal NK and CTL cytotoxic activity. XIAP def (FCM)</p>
<p>Hermansky-Pudlak syndrome, type 10*. <i>AP3D1</i>. Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay .</p>	<p>XL magnesium EBV and neoplasia (XMEN)*. <i>MAGT1</i>.XL. EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Glycosylation disorder. Some patients can present with neurological manifestations. Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3. High B cells, high DN T cells..</p>	<p>RLTPR (CARMIL2) deficiency. <i>RLTPR</i>. Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy. Ig NI to ↓, poor T dependent antibody response. NI Bc Tc ↓, Treg, high CD4, poor function.</p>	<p>AR, CD27 deficiency . <i>CD27 (TNFRSF7)</i>. Features triggered by EBV infection, aplastic anemia, low iNKTc lymphoma. Low Ig</p>
	<p>PRKCD deficiency*. <i>PRKCD</i>. Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid Sd). Low IgG. Low memory Bc high CD5 Bc</p>		

IV. Diseases of immune dysregulation. b: Syndromes with Autoimmunity and Others

Syndromes with Autoimmunity		Immune Dysregulation with Colitis: IBD
Increased CD4 ⁺ CD8 ⁻ TCR αβ ⁺ (double negative (DN) T cells) ?		
<p>Yes: ALPS Autoimmune Lymphoproliferative Sd</p> <p><i>Chronic adenopathy Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.</i></p>	<p>No : Regulatory T Cell Defects ?</p>	
	<p>No</p> <p>Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy: APECED (APS-1).</p> <p><i>AIRE. AR/AD.</i></p> <p>Hypoparathyroidism hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.</p>	
<p>ALPS-FAS. TNFRSF6. AD or AR.</p> <p>Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, IgG and IgA NI or increased, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.</p>	<p>ITCH deficiency. ITCH. AR.</p> <p>Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea/enteropathy, and hepatitis, developmental delay, dysmorphic facial features.</p>	<p>IL-10 deficiency*. IL10. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.</p> <p>IL-10R deficiency. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma.</p> <p>IL10RA Leukocytes unresponsive to IL-10.</p> <p>IL10RB. Leukocytes unresponsive to IL10, IL2, IL26, IL28A, IL28B, IL29</p>
<p>ALPS-FASLG. TNFSF6. AR.</p> <p>Autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated</p>	<p>Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency**. TPP2. AR.</p> <p>Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergammaglobulinemia, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.</p>	<p>NFATS haploinsufficiency**. NFATS. AD. Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.</p>
<p>ALPS-Caspase10*. CASP10. AD.</p>	<p>JAK1 GOF**. JAK1. AD GOF.</p> <p>HSM, eosinophilic enteritis, thyroid disease, poor growth, viral infections. Eosinophilia,</p>	<p>TGFB1 deficiency*. TGFB1. AR. Recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy. Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3</p>
<p>ALPS-Caspase 8**. CASP8. AR.</p> <p>Bacterial and viral infections, Hypogammaglobulinemia. Defective lymphocyte activation. Slightly increased DNT cells.</p>	<p>Prolidase deficiency. PEPD. AR.</p> <p>Chronic skin ulcers, eczema, infections. Auto-antibodies common.</p>	<p>RIPK1 deficiency*. RIPK1. AR. Recurrent infections, progressive polyarthritis. Low Tc, low or nl Bc.</p>
<p>FADD deficiency**. FADD. AR.</p> <p>Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.</p>		

V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both. a : Neutropenia (without anti-PMN)

Syndrome associated	No syndrome associated
<p>Shwachman-Diamond Syndrome. DNAJC21. AR. EFL1*. AR. Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency. SBDS. AR. +chondrodysplasia SRP54 deficiency*. SRP54. AD. Neutropenia and exocrine pancreatic insufficiency .</p>	<p>Elastase deficiency. (SCN1). ELANE. AD. Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks).</p>
<p>G6PC3 deficiency (SCN4). G6PC3. AR. Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs. Affected fctions: Myeloid differentiation, chemotaxis, O₂ production.</p>	<p>HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3). HAX1. AR. Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia</p>
<p>Glycogen storage disease type 1b. G6PT1. AR. Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly.</p>	<p>GFI 1 deficiency (SCN2)**. GFI1. AD. B/T lymphopenia</p>
<p>Cohen syndrome. COH1. AR. Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness.</p>	<p>X-linked neutropenia/ myelodysplasia WAS GOF. WAS. XL GOF. Myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies .</p>
<p>3-Methylglutaconic aciduria. CLPB. AR. Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR.</p>	<p>G-CSF receptor deficiency*. CSF3R. AR. Stress granulopoiesis disturbed</p>
<p>Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II). TAZ. XL Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation.</p>	<p>Neutropenia with combined immune deficiency *. MKL1. AR. Mild thrombocytopenia. Lymphopenia.</p>
<p>Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia). C16ORF57 (USB1). AR. Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphism, poikiloderma.</p>	
<p>VPS45 deficiency (SCN5). VPS45. AR. Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly.</p>	
<p>JAGN1 deficiency. JAGN1. AR. Osteopenia. Myeloid maturation arrest.</p>	
<p>WDR1 deficiency. WDR1. AR. Poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate. Mild neutropenia.</p>	
<p>SMARCD2 deficiency*. SMARCD2. AR. Developmental aberrations, bones defect, myelodysplasia</p>	
<p>Specific granule deficiency*. CEPE. AR. Neutrophils with bilobed nuclei. Chronic neutropenia.</p>	
<p>HYOU1 deficiency**. HYOU1. AR. Hypoglycemia, inflammatory complications.</p>	
<p>P14/LAMTOR2 deficiency**. LAMTOR2. AR. Partial albinism, growth failure. Hypogammaglobulinemia, reduced CD8 cytotoxicity.</p>	

V. Congenital defects of phagocyte. b : Functional defects

Syndrome associated		No Syndrome associated: DHR assay (or NBT test) ?	
		Normal	Abnormal
<p>Cystic fibrosis. CFTR, AR.</p> <p>Pancreatic insufficiency, Respiratory infections, elevated sweat chloride</p>	<p>Leukocyte adhesion deficiency</p> <p><i>Skin infections evolve to large ulcers. Leukocytosis with neutrophilia (WBC > 25000)</i></p> <p>LAD I . ITGB2 Delayed cord separation with omphalitis+++ , no pus formation, lack of inflammation is observed in infection area. Periodontitis leads to early loss of teeth. Severity of the disease correlates with the degree of deficiency in CD18 (FCM). (WBC 20,000–150,000 with 60–85 % neutrophils)</p>	<p>GATA2 def. GATA2, AD.</p> <p>Susceptibility to Mycobacteria, Papilloma Viruses, Histoplasmosis, Lymphedema. Alveolar proteinosis, myelodysplasia/ AML/ CMML . Multi lineage cytopenias. Low NK.</p>	<p>CGD: Early onset of severe and recurrent infections affecting initially the natural barriers of the organism (lungs, lymph nodes, skin), and eventually inner structures (liver, spleen, bones, brain, and +++ hepatic abscess). Autoinflammatory phenotype, IBD</p> <p>Granulomata obstructing respiratory, urinary or gastrointestinal tracts. Inflammatory bowel disease (Crohn's like disease) and perianal disease : up to 30 %</p> <p>Pathogens : typically catalase negative bacteria (<i>S. aureus</i> and gram-negative bacilli, <i>Aspergillus, Candida</i>) other: <i>Burkholderia cepacia, Chromobacterium violaceum, Nocardia</i>, and invasive <i>Serratia marcescens</i>. In developing countries, BCG : adverse effects in up to 20 % . Microscopic granulomas.</p> <p>XL CGD: CYBB (gp91^{phox}) NCF1 (p47^{phox}) , AR CYBA (p22^{phox}) , AR NCF4 (p40^{phox}) , AR NCF2 (p67^{phox}) , AR CYBC1** , AR</p>
<p>Papillon-Lefèvre . CTSC.</p> <p>Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis in some patients</p>	<p>LAD II (Congenital disorder of glycosylation, type IIc) SLC35C1 Recurrent infections. Mild LAD type 1 features with hh-blood group, growth retardation, developmental delay , facial dysmorphism (depressed nasal bridge).</p>	<p>Pulmonary alveolar proteinosis. CSF2RA, AR. CSF2RB*. XL</p> <p>Affected cells: Alveolar macrophages. Affected fonction: GM-CSF signaling</p>	<p>Rac 2 def** : RAC2 Poor wound healing. LAD phenotype (leukocytosis).</p>
<p>Localized juvenile periodontitis . FPR1.</p> <p>Periodontitis only</p>	<p>LAD III FERMT3 Severe bacterial infections and severe bleeding disorder. Platelet aggregation assay.</p>	<p>Affected cells: Alveolar macrophages. Affected fonction: GM-CSF signaling</p>	<p>G6PD def Class I. G6PD. Infections.</p>
<p>β-Actin . ACTB</p> <p>Mental retardation, short stature</p>			

VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. a : Bacterial and Parasitic Infections :

Predisposition to Invasive Bacterial infections (pyogens): <i>meningitis, sepsis, arthritis, osteomyelitis and abscesses, often in the absence of fever.</i>	Predisposition to Parasitic and Fungal infections	Others
<p>Predominant pathogens (<i>S. pneumoniae, S. aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Non-invasive bacterial infections (skin infections and upper respiratory tract infections). Improve with age. Routine Usual screening tests are normal. Specific screening tests (lack of proinflammatory cytokine production and CD62L shedding) : available only in specialized clinical immunology laboratories.</p> <p>IRAK4 def. IRAK4, AR MyD88 def. MYD88, AR.</p>	<p>Mucocutaneous Candidiasis (CMC)</p> <p>Chronic Mucocutaneous Candidiasis without ectodermal dysplasia</p>	<p>Osteopetrosis. TNFRSF11A, PLEKHM1 AR.</p> <p>TCIRG1, AR. + hypocalcemia</p> <p>CLCN7, OSTM1, AR. + hypocalcemia, neurologic features</p> <p>SNX10, AR. + visual impairment</p> <p>TNFSF11, AR. + severe growth retardation</p>
<p>IRAK-1 def** . IRAK1, XL.</p> <p>X-linked MECP2 deficiency-related syndrome due to a large de-novo Xq28 chromosomal deletion encompassing both <i>MECP2</i> and <i>IRAK1</i></p>	<p>STAT1 GOF. STAT1, AD various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, autoimmunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy</p>	<p>Hydradenitis suppurativa. PSENEN, AD. NCSTN, AD. + acne PSEN, AD. + hyperpigmentation</p>
<p>TIRAP def** . TIRAP, AR.</p> <p>Staphylococcal disease during childhood.</p>	<p>IL-17F deficiency* . IL17F, AD. Folliculitis.</p>	<p>Acute liver failure due to NBAS def. NBAS, AR. Fever induces liver failure</p>
<p>Isolated congenital asplenia.</p> <p>Bacteremia (encapsulated bacteria). No spleen. RPSA, AD HMOX* , AR. Hemolysis, nephritis, inflammation</p>	<p>IL-17RA deficiency. IL17RA, AR Folliculitis. Susceptibility to <i>S. aureus</i> (skin infections) and chronic bacterial infections.</p>	<p>Acute necrotizing encephalopathy. RANBP2, AD. Fever induces acute encephalopathy</p>
	<p>IL-17RC deficiency. IL17RC, AR.</p>	<p>Acute necrotizing encephalopathy. RANBP2, AD. Fever induces acute encephalopathy</p>
	<p>ACT1 deficiency* . ACT1, AR. Blepharitis, folliculitis and macroglossia.</p>	<p>IRF4 haploinsufficiency* . IRF4, AD. Whipple's disease</p>
	<p>CARD9 def. CARD9, AR.</p> <p>Predisposition to INVASIVE Fungal Diseases.</p> <p>Invasive candidiasis infection, deep dermatophytoses, other invasive fungal infections.</p>	<p>Trypanosomiasis APOL1, AD</p> <p>Trypanosomiasis.</p>

VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. b : MSMD and Viral infection

Mendelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)		Predominant susceptibility to viral infection		
Severe phenotypes.	Moderate phenotypes.	Epidermodysplasia verruciformis (HPV)	Predisposition to Severe Viral Infection	Herpes simplex Encephalitis
<p>Complete IFNGR1 Def</p> <p>and IFNGR2 Def :</p> <p>IFNGR1, IFNGR2. AR.</p> <p>Serious disseminated BCG and environmental mycobacterial infections (soft tissue, bone marrow, lungs, skin, bones and lymph nodes), <i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> and viruses</p>	<p>With Susceptibility to <i>Salmonella</i></p> <p>IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency. IL12RB1. AR.</p> <p>IL-12p40 (IL-12 and IL-23) def. IL12B. AR.</p> <p>IL-12Rb2 deficiency**. IL12RB2. AR</p> <p>IL-23R deficiency**. IL23R. AR.</p> <p>STAT1 LOF STAT1(AD)</p> <p>Partial IFNγR1, IFNGR1. AR.</p> <p>Partial IFNγR2, IFNGR2. AR.</p> <p>AD IFNGR1 IFNGR1. AD. Mycobacterial osteomyelitis</p> <p>SPPL2a deficiency*. SPPL2A. AR.</p> <p>Tyk2 deficiency, TYK2. AR. Susceptibility to viruses, +/- elevated IgE. multiple cytokine signaling defect. P1104A TYK2 homozygosity MSMD or tuberculosis.</p> <p>Macrophage gp91 phox deficiency CYBB, XL IRF8 deficiency, IRF8 AD</p> <p>ISG15 Def, ISG15. AR. Brain calcification. IFNγ production defect.</p> <p>IRF8 deficiency, IRF8 AR. Multiple other infectious agents. Myeloproliferation</p> <p>RORγt deficiency*, RORC AR. Susceptibility to <i>Candida</i>. IFNγ production defect, complete absence of IL-17A/F-producing Tc</p> <p>JAK1 (LOF)*, JAK1 AR. Susceptibility to viruses, urothelial carcinoma. ↓ IFNγ production.</p>	<p>HPV (group B1) infections and cancer of the skin</p> <p>EVER1 def. TMC6. AR.</p> <p>EVER2 def. TMC8. AR.</p> <p>CIB1 def. CIB1. AR.</p> <p>WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) sd</p> <p>CXCR4 AD GOF.</p> <p>Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia.</p>	<p>STAT1 Def (AR LOF). STAT1 (+ <i>Mycobacteria</i>)</p> <p>STAT2 deficiency*. STAT2. AR. Disseminated vaccine-strain measles</p> <p>IRF7 deficiency**. IRF7. AR. IRF9 deficiency*. IRF9. AR. Severe influenza disease.</p> <p>IFNAR1 deficiency*. IFNAR1 AR. Severe disease caused by Yellow Fever vaccine and Measles vaccine</p> <p>IFNAR2 deficiency**. IFNAR2 AR. Disseminated vaccine-strain measles, HHV6. No response to IFN-α.</p> <p>CD16 deficiency*. FCGR3A. AR. Severe herpes viral infections, particularly VZV, EBV, and HPV.</p> <p>MDA5 deficiency (LOF)*. IFIH1. AR. Rhinovirus and other RNA viruses</p> <p>RNA polymerase III def*. POLR3A. POLR3C. POLR3F. AD. Severe VZV infection.</p> <p>IL-18BP def**. IL18BP. AR. Fulminant viral hepatitis</p>	<p>Dominant clinical phenotype is <i>Herpes simplex encephalitis</i> (HSE) during primary infection with herpes simplex virus type 1 (HSV1), usually between 3 months and 6 years of age. Incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here.</p> <p>Routine screening tests are normal.</p> <p>Specific tests examining the TLR3 pathway : marked decrease in the ability of patient's fibroblasts to produce IFN-α and β in response to HSV1 infection.</p> <p>UNC93B1 (AR), TRAF3** (AD), TICAM1 (TRIF)* (AR,AD), TBK1* (AD), IRF3* (AD)</p> <p>TLR3 (AD,AR), + severe pulmonary influenza, VZV</p> <p>DBR1* (AR) + other viral infections of the brainstem</p>

VIIa. Auto-inflammatory disorders

Recurrent inflammation	Systemic inflammation with urticaria rash	Others
<p>Recurrent fever</p> <p>Familial Mediterranean Fever (FMF)* MEFV. AR or AD (Usually M694del variant)</p> <p>DA: 1–4 days FA : Variable.</p> <p>Polyserositis, Abdominal pain, Arthritis, Amyloidosis. Erysipelas-like erythema. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease .</p> <p>Colchicine-responsive +++.</p>	<p>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS)* . NLRP3, NLRP12. AD GOF DA: 24-48H</p> <p>Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.</p> <p>Muckle Wells syndrome (CAPS)* NLRP3. AD GOF.</p> <p>Ethnic group : North European</p> <p>Continuous fever. Often worse in the evenings. Urticaria, Deafness (SNHL), Conjunctivitis, Amyloidosis.</p>	<p>CANDLE sd (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy).</p> <p>PSMB8, AR and AD. Contractures, panniculitis, ICC, fevers.</p> <p>PSMG2, AR. Panniculitis, lipodystrophy, ALHA.</p> <p><i>(Variants in PSMB4, PSMB9, PSMA3, and POMP have been proposed to cause a similar CANDLE phenotype in compound heterozygous monogenic, digenic, and AD monogenic models).</i></p> <p>COPA defect. COPA. AD</p> <p>Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production</p>
<p>Mevalonate kinase def* (Hyper IgD sd). MVK. AR</p> <p>DA: 3–7 days FA: 1–2 monthly.</p> <p>Cervical adenopathy. Oral aphthosis. Diarrhea. Mevalonate aciduria during attacks. Leukocytosis with high IgD levels.</p>	<p>Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)*. NLRP3. AD GOF.</p> <p>Neonatal onset rash, with continuous fever and inflammation. Aseptic and chronic meningitis, chronic arthropathy. Mental retardation, Sensorineural deafness. and Visual loss in some patients.</p>	<p>NLR4-MAS (macrophage activating syndrome)*. NLR4.</p> <p>AD GOF. Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome (HLH). Triggered by cold exposure.</p>
<p>TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS. TNFRSF1A. AD.</p> <p>DA: 1-4 weeks FA : Variable</p> <p>Prolonged fever. Serositis, rash, Periorbital edema and conjunctivitis.</p> <p>Amyloidosis. Joint inflammation.</p>	<p>A20 haploinsufficiency TNFAIP3. AD LOF. Arthralgia, mucosal ulcers, ocular inflammation.</p> <p>PLAID (PLCγ2 associated antibody deficiency and immune dysregulation), or APLAID*. PLC2G. AD GOF.</p> <p>Cold Urticaria. Impaired humoral immunity. Hypogammaglobulinemia, autoinflammation.</p>	<p>NLRP1 GOF. NLRP1. AD GOF.</p> <p>Palmoplantar carcinoma, corneal scarring; recurrent respiratory papillomatosis. Increased IL1β.</p>
	<p>NLRP1 deficiency*. NLRP1. AR.</p> <p>Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis.</p>	<p>ALPI deficiency*. ALP1. AR.</p> <p>TRIM22 def*. TRIM22. AR</p> <p>Inflammatory bowel disease.</p> <p>T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis-like (TM3 deficiency). HAVCR2. AR. Panniculitis, HLH, polyclonal cutaneous T cell infiltrates or T-cell lymphoma</p>

VIIb. Auto-inflammatory disorders

Sterile inflammation (skin / bone / joints)		Type 1 Interferonopathies	
Predominant on the bone / joints	Predominant on the skin	<p><i>Progressive encephalopathy, ICC, Cerebral atrophy, HSMG, leukodystrophy, Thrombocytopenia, Elevated hepatic transaminases. Chronic cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytosis</i></p> <p>Aicardi-Goutieres Syndromes : TREX1 AR-AD (+SLE, FCL), RNASEH2A, RNASEH2B (+SP), RNASEH2C, SAMHD1 (+ FCL), ADAR1 (+BSN, SP), IFIH1 GOF AD (+SLE, SP, SMS), DNASE2</p> <p>Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). ACP5. Short stature, SP, ICC, SLE-like auto-immunity (Sjögren's syndrome, hypothyroidism, inflammatory myositis, Raynaud's disease and vitiligo), hemolytic anemia, thrombocytopenia, skeletal dysplasia, possibly recurrent bacterial and viral infections.</p> <p>STING-associated vasculopathy, infantile-onset. TMEM173. Early-onset inflammatory disease, Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL</p> <p>ADA2 deficiency. CECR1. Polyarteritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever, Livedo racemosa, some patients develop hypogammaglobulinemia</p> <p>XL reticulate pigmentary disorder. POLA1. Hyperpigmentation, reticulate pattern. Inflammatory lung and Gastroenteritis or colitis. Corneal scarring, characteristic facies</p> <p>USP18 def*. USP18. TORCH like syndrome.</p> <p>Pediatric systemic lupus erythematosus. DNASE1L3. Very early onset SLE, reduced complement levels, autoantibodies (dsDNA, ANCA), lupus nephritis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome.</p> <p>OAS1 de P*. OAS1. AD GOF. Pulmonary alveolar proteinosis, skin rash.</p>	
<p>Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia and hypercalprotectinemia. PSTPIP1 (C2BP1). AD</p> <p>DA: 5 days FA: Fixed interval : 4-6 weeks</p> <p>Destructive arthritis, Pyoderma gangrenosum, inflammatory skin rash, Myositis. Acute-phase response during attacks</p>	<p>Blau syndrome. NOD2 (CARD15). AD. Continuous inflammation.</p> <p>Uveitis, Granulomatous synovitis, Camptodactyly, Rash, Cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis. Sustained modest acute-phase response.</p>		
<p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome). LPIN2. AR</p> <p>DA : Few days FA : 1-3 / month</p> <p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, severe pain, tender soft tissue swelling, Transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders</p>	<p>CAMPS CARD14. AD. Psoriasis.</p> <p>DITRA. (Deficiency of IL-36 receptor antagonist). IL-36RN. AR.</p> <p>Life-threatening, multisystemic inflammatory disease characterized by episodic widespread, pustular psoriasis, malaise, and leukocytosis.</p>		
<p>DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist) IL1RN. AR</p> <p>Continuous inflammation. Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.</p>	<p>ADAM17 deficiency*. ADAM17. AR.</p> <p>Early onset diarrhea and skin lesions. Severe bacteremia. Defective TNFα production.</p>		
<p>Cherubism. SH3BP2.</p> <p>AR.</p> <p>Bone degeneration in jaws</p>	<p>SLC29A3 mutation. SLC29A3. AR.</p> <p>Hyperpigmentation hypertrichosis, histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome</p>		
	<p>Otulipenia/ORAS*. OTULIN. AR.</p> <p>Neonatal onset of recurrent fever, Arthralgia, lipodystrophy, Dermatitis, diarrhea, Neutrophilia</p>		

VIII. Complement deficiencies

Susceptibility to infections

High		Low		
Disseminated Neisserial infections	Recurrent pyogenic infections	SLE-like syndrome. Infections with encapsulated organisms	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	Others
Absent CH50 and AH50 hemolytic activity. Defective bactericidal activity.	Normal CH50. Absent AH50 hemolytic activity	Absent CH50 hemolytic activity	C3 GOF. C3. AD. Glomerulonephritis. Increased activation of complement	C1inhibitor. SERPING1. AD, Hereditary angioedema. Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2
C5 def. C5	hemolytic activity	C1q def. C1QA, C1QB, C1QC.	Factor B GOF. CFB. AD. Increased spontaneous AH50	Membrane Attack Complex Inhibitor deficiency. CD59. Hemolytic anemia. Polyneuropathy.
C6 def. C6	Properdin	C1r def. C1R. Ehlers Danlos phenotype	Factor H def. CFH. AR or AD. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	CD55 deficiency (CHAPLE disease). CD55. AR. Protein losing enteropathy, thrombosis
C7 def. C7. + Vasculitis	def. PFC. XL	C1s def. C1S. Multiple autoimmune diseases; Ehlers Danlos phenotype	Factor H-related protein deficiencies. CFHR1-5. AR or AD. Later onset, disseminated neisserial infections. Normal CH50, AH50, autoantibodies to Factor H.	Periodontal Ehlers Danlos. C1R, C1S. AD GOF. Hyperpigmentation skin fragility. Normal CH50.
C8 def. C8A, C8B, C8G	Factor D	C2 def. C2. Vasculitis, Polymyositis, atherosclerosis	Factor I deficiency. AR. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	
C9 def. C9. Mild susceptibility.	def. CFD. AR.	Complete C4 def. C4A+C4B. AR. Partial deficiency is common (either C4A or C4B) and appears to have a modest effect on host defense	Thrombomodulin def. THBD. AD. Normal CH50, AH50	
			Membrane Cofactor Protein deficiency. CD46. AD, Glomerulonephritis. Infections, preeclampsia. Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	

IX. Bone marrow failure

<p>Fanconi anemia CNS, skeletal, skin, cardiac, GI, urogenital anomalies.</p> <p>Increased chromosomal breakage, pancytopenia.</p>	<p>Dyskeratosis congenita (DKC) Myelodysplasia, short telomeres.</p> <p>Exclude other causes: Fanconi anemia, Blackfan-Diamond</p>	<p>Bone marrow failure sd (BMFS) Myelodysplasia</p>	<p>Others</p>
<p>Fanconi anemia Type A-W:</p> <p>AR</p> <p><i>FANCA, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, XRCC9, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2, RFWWD3,</i></p> <p>XL</p> <p><i>FANCB</i></p>	<p>Dyskeratosis congenita :</p> <p>IUGR, microcephaly, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, sparse scalp hair and eyelashes; reticulate skin pigmentation; palmar hyperkeratosis; premalignant oral leukoplakia; pancytopenia; +/- recurrent infections.</p> <p><i>DKC1</i>: XL, Bc and Tc: Progressive decrease.</p> <p><i>NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10)</i>: AR, Tc: Decreased. <i>RTEL1</i> : AD, Tc: Decreased. <i>TERC, TINF2, ACD</i> : AD, Tc: variable. <i>TERT, TPP1</i>: AD/AR, Tc: variable. <i>DCLRE1B/SNM1/APOLLO, WRAP53*</i>, <i>DCAB1</i>: AR, Tc: variable.</p> <p><i>Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (HHS)</i> Severe phenotype with developmental delay and cerebellar hypoplasia.</p> <p>AR, <i>RTEL1, PARN, ACD</i></p>	<p>SRP72- deficiency**.</p> <p><i>SRP72</i>, AD</p> <p>Bone marrow failure and congenital nerve deafness</p>	<p>MIRAGE sd, AD. <i>SAMD9</i> (GOF) : IUGR with gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen</p>
		<p>BMFSS*</p> <p><i>TP53</i>, AD</p> <p>Erythroid hypoplasia, B-cell deficiency</p>	<p>Ataxia pancytopenia sd. AD. <i>SAMD9L</i> (GOF) : Cytopenia, predisposition to MDS with chromosome 7 aberrations and progressive cerebellar dysfunction</p>
			<p>COATS plus Sd: <i>Intracranial calcification, abnormal telomeres, IUGR, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, hypocellular bone marrow. pancytopenia</i> <i>STN1</i>: premature aging, <i>CTC1</i> : sparse graying hair, dystrophic nails, osteopenia, retinal telangiectasia,</p>

X. Phenocopies of PID

Associated with Somatic Mutations	Associated with Auto-Antibodies
<p><i>Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias. Defective lymphocyte apoptosis.</i></p> <p>ALPS-SFAS (somatic mutations in <i>TNFRSF6</i>)/ <i>ALPS-FAS</i> (ALPS type Im)</p>	<p>Chronic mucocutaneous candidiasis (isolated or with APECED syndrome) AutoAb to IL-17 and/or IL-22. Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis /CMC. Germline mutation in <i>AIRE</i></p>
<p>RALD. RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease. (ALPS Like); N-RAS GOF, K-RAS GOF Sporadic; granulocytosis, monocytosis/ALPS-like</p>	<p>Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria. Auto-Ab to IFNg. Mycobacterial, fungal, salmonella, VZV infections /MSMD or CID.</p>
<p>Cryopyrinopathy, (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-like syndrome). NLRP3. Urticaria-like rash, arthropathy, neurological symptoms</p>	<p>Recurrent skin infection. AutoAb to IL-6. Staphylococcal infections / <i>STAT3</i> deficiency</p>
<p>Hypereosinophilic syndrome due to somatic mutations in STAT5b. STAT5b. GOF. Atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea. Eosinophilia.</p>	<p>Pulmonary alveolar proteinosis . AutoAb to GM-CSF. Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency</p>
	<p>Acquired angiooedema . AutoAb to C1 inhibitor. Angioedema /C1 inhibitor deficiency</p>
	<p>Atypical Hemolytic Uremic Syndrome . AutoAb to Factor H. Spontaneous activation of the alternative complement pathway</p>
	<p>Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome). AutoAb to various cytokines. Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea. No B cells.</p>

B. Annexe 2 : Heatmap des analyses réalisées chez les patients du groupe N

N° patient	TTB	LT	LB	NK	Ac anti Haemoph	Ac anti Pneumo	Ac anti-tétaniques	Ss-pop T	Ss-pop B	LT effecteurs et activés	Comp lément	Ig	Sous-classes Ig
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													
101													
102													
103													
104													
105													
106													
107													
108													

N° patient	TTB	LT	LB	NK	Ac anti Haemoph	Ac anti Pneumo	Ac anti-tétaniques	Ss-pop T	Ss-pop B	LT effecteurs et activés	Comp lément	Ig	Sous-classes Ig
109	Green	Blue	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Red	Grey	Green	Green	Grey
110	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Green
111	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
112	Green	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Grey	Grey	Green	Green	Green
113	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Grey	Green	Grey	Red
114	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Grey	Grey	Red	Green	Green	Green
115	Green	Green	Green	Blue	Grey	Grey	Grey	Green	Grey	Grey	Green	Green	Green
116	Orange	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Grey	Grey	Red	Green	Green
117	Orange	Green	Green	Blue	Red	Red	Green	Red	Red	Grey	Green	Green	Green
118	Orange	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Blue	Green
119	Green	Blue	Blue	Blue	Red	Green	Green	Red	Green	Grey	Green	Green	Green
120	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
121	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green
122	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
123	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
124	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Grey	Grey	Green	Blue	Green
125	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
126	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
127	Green	Red	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Grey	Grey	Green	Green	Blue
128	Green	Grey	Grey	Grey	Red	Green	Red	Grey	Grey	Grey	Green	Blue	Blue
129	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Blue
130	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	Grey	Green	Green	Green
131	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green
132	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
133	Orange	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
134	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
135	Orange	Red	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green
136	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
137	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Red	Red	Green	Green	Green
138	Green	Blue	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
139	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Grey	Grey	Green	Red	Green
140	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Grey	Grey	Green	Green	Green
141	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green
142	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
143	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
144	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green
145	Green	Blue	Blue	Green	Red	Red	Green	Green	Grey	Grey	Green	Red	Green
146	Green	Blue	Blue	Green	Red	Red	Green	Green	Grey	Grey	Green	Red	Green
147	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Grey	Green	Green	Green
148	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Red	Green
149	Green	Grey	Grey	Grey	Red	Green	Green	Green	Grey	Grey	Green	Green	Green
150	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Red	Grey	Green	Green	Green
151	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Green	Green	Green
152	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Green	Green	Grey	Grey	Green	Green	Green

N° patient	TTB	LT	LB	NK	Ac anti Haemoph	Ac anti Pneumo	Ac anti-tétaniques	Ss-pop T	Ss-pop B	LT effecteurs et activés	Comp lément	Ig	Sous-classes Ig
153	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
154	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
155	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
156	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
157	Abaisé	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal	Augmenté
158	Abaisé	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
159	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
160	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
161	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
162	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
163	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
164	Normal	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Diminué	Normal	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
165	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
166	Normal	Diminué	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
167	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
168	Normal	Diminué	Normal	Diminué	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Normal	Normal	Normal	Normal
169	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Diminué	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
170	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal	Normal	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Normal	Normal
171	Abaisé	Augmenté	Normal	Normal	Diminué	Normal	Normal	Non réalisé	Normal	Non réalisé	Diminué	Normal	Normal
172	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Augmenté	Normal
173	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Diminué	Diminué	Non réalisé	Non réalisé	Normal	Diminué

Code couleur tableau :



Diminué



Normal



Augmenté



Non réalisé



Abaisé

C. Annexe 3 : détails des résultats pour toutes les catégories de DIP et le groupe I

Déficits immunitaires combinés (DIC + DICS) :

Patient	Age	TTB	TBNK	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés	Sérologies post-vaccinales	Complément	Ig	Sous-classes d'Ig	Pathologie
1	2	Effondré	LT dim, LB dim, NK dim	Déficit en LT CD4+ et CD8+ régulateurs, déficit en LT CD4 et CD8 naïfs		Large excès de LT CD8+ effecteurs CD57+ et activés DR+ CD38+	Hae diminués, Pneu N, téta N	Voie classique et voie alterne effondrées	IgA augm		Mutation du gène Pole Epsilon (anémie mégaloblastique néonatale et déficit immunitaire T avec susceptibilité à l'EBV)
2	9	Effondré	Normal	Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %) Déficit de LT CD4+ CD45RA+ CD31+ (RTE) (en %) Déficit de LT CD4+ naïfs (en %)	Excès de LB transitionnels (en%)	Excès de LT CD4+ activés CD38+DR+ Excès de LT CD8+ activés CD38+DR+ Excès de LT CD8+ effecteurs CD57+	Hae diminués, Pneu N, téta N		Normal	Normal	Verrucose généralisée, DIC avec déficit en T rég, déficit en LT CD4
3	3	Normal	LT dim, LB dim, NK dim	Normal	Excès de toutes les ss-pop B	Normal	Normal		Normal		Déficit en ADA
4	1	Effondré	LT dim, LB dim, NK N	LT CD4+ et LCD8+ naïfs indétectables, profil dominé par les LT effecteurs, proportion très élevée de LT régulateurs.	Profil dominé par les LB naïfs et transitionnels, avec une quasi-absence de LB mémoires commutés.	Très large excès de LT CD4+ activés et de LT CD8+ effecteurs et activés	Hae 0, Pneu 0, téta 0				Déficit en ADA
5	5	Normal	LT dim, LB N, NK N		Excès de LB mémoires (en %)		Hae diminués, Pneu 0, téta N		Normal		Déficit immunitaire en HLA classe II (2 fois allogreffée)
6	15	Normal	LT N, LB N, NK dim	Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %)	Déficit de LB mémoires commutés (en %)				Normal		Mutation JAK3 allogreffé en période néonatale

Dim : diminué. 0 : indétectable. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK.

Déficits immunitaires humoraux :

Patient	Âge	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés	Complément	Ig	Sous classes	Pathologie
7	10	Normal	LT dim, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N	LT régulateurs légèrement abaissés. LT CD4 et CD8 naïfs normaux mais à la limite inférieure des valeurs usuelles.	Déficit de LB mémoires (en %) Excès de LB CD21/38faible (en %)			IgA dim, IgM dim		Hypogammaglobulinémie
8	3	Normal	N	Hae 0, Pneu diminués, téta N	N				IgG dim, IgM dim	Dim	Déficit immunitaire B avec hypo-IgM
9	1	Normal	N	Hae diminués, Pneu N, téta N		Excès de LB transitionnels (en%)		Voie alterne diminuée	IgG dim	Dim	Hypogammaglobulinémie
10	7	Normal	LT augm, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu N, téta N	Déficit de LT CD4 régulateurs (en %) Excès de LT CD4 naïfs Très faible proportion de LT CD4 mémoires Taux élevé de LT CD8 naïfs Absence de LT CD8 mémoires détectables			N	IgG, IgA et IgM dim		DICV avec mutation NF-Kappa B2
11	0	Abaissé	LT N, LB dim, NK N	Hae 0, Pneu 0, téta N	N				IgG dim, IgA dim, IgM dim		Agammaglobulinémie de Bruton
12	15	Abaissé	LT N, LB dim, NK dim	Hae diminués, Pneu N, téta N	Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %) et de lymphocytes T CD4+ central mémoire. Excès de LT CD4+ EMRA.		N		IgG dim	N	Alymphocytose B (puce NGS DIP n'a rien donné) associée à un lymphome riche en LT avec atteinte hépatosplénique, ganglionnaire profonde et osseuse
13	15	Normal	N	Hae 0, Pneu 0, téta N		N		N	IgG dim, IgA dim	Dim	Hypogammaglobulinémie symptomatique évocatrice de DICV
14	13	Normal		Hae diminués, Pneu N, téta N					N		Déficit en IgA
15	2	Normal	N	N		N			IgA dim	N	Déficit en IgA, infections respiratoires à répétition
16	8	Abaissé	LT augm, LB dim, NK N	Hae 0, Pneu 0, téta diminués					N	N	Hypogammaglobulinémie

Dim : diminué. Augm : augmenté. 0 : indétectable. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps pos-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal.

Déficits immunitaires combinés avec traits syndromiques ou traits associés :

NOM	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous classes	Pathologie
17	3	Normal	N	N	N				N		Syndrome de Di George
18	10	Normal	LT N, LB N, NK N			N			N		Syndrome de Di George
19	3	Normal	LT augm, LB N, NK N	Hae 0, Pneu N, téta diminués		Excès de plasmablastes			N		Syndrome de Di George
20	0	Abaissé	LT dim, LB N, NK N		N	N			N		Syndrome de Wiskott-Aldrich
21	4	Normal	N	Hae diminués, Pneu N, téta N	N	Excès de LB transitionnels			N		Syndrome de Di George
22	2	Normal	N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N	Déficit modéré de LT CD4+ régulateurs (en %)	Excès de LB transitionnels (en%), Déficit modéré de LB mémoires commutés (en %)			N		Syndrome de Di George
23	4	Effondré	LT dim, LB N, NK dim	Hae 0, Pneu diminués, téta 0	Excès de LT CD4+ régulateurs (en %), Déficit modéré des LT CD4+ naïfs (en %)	Excès de LB transitionnels (en%)		Voie classique effondrée	IgG dim		Syndrome de SCHIMKE (dysplasie immuno-osseuse)
24	1	Normal	LT N, LB N, NK augm	N	N				IgA dim		Syndrome de Di George
25	18	Normal	LT dim, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N					0 IgA, IgM dim		Syndrome de Di George
26	14	Normal	LT dim, LB N, NK N			Excès modéré de LB naïfs (en %) Excès modéré de LB transitionnels (en%) Déficit modéré de LB mémoires (en %) Déficit de LB mémoires commutés (en %)			N		Syndrome de Di George
27	3	Normal	LT augm, LB N, NK N	N	N				N		Syndrome de JOB
28	0	Normal	N	Hae 0, Pneu N, téta N	N				N	N	Syndrome de Di George
29	12	Normal	LT dim, LB N, NK N	N		Excès LB transitionnels (en%)			N	N	Syndrome de Di George
30	0	Normal	N	N	N	Fréquence très élevée de LB transitionnels.			N		syndrome de Charge
31	0	Normal	LT dim, LB N, NK N	N	N	N			N		syndrome de Di George
32	8	Normal	N	N	Forte fréquence de LT CD8+ EMRA (34%)				N		Ataxie télangiectasie
33	1	Normal	N		Déficit modéré en LT	N	Absence		N		Syndrome de Di George

					CD8+ naïfs en %		d'anomalies significatives des LT activés			
34	19	Normal	N		Défaut modéré de LT CD4+ naïfs au profit d'une accumulation de cellules mémoire centrales et effecteurs. Il existe un défaut relatif de LT CD8+ naïf au profit de cellules effectrices	Excès modéré de LB mémoires et de B CD21/38 faible	Excès de LT CD4 activés CD25+ et de LT CD8 effecteurs CD56+ et CD57+			Syndrome de Di George
35	6	Normal	LT dim, LB dim, NK dim		Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %)	N		IgA augm, IgM dim		Déficit immunitaire combiné par mutation du gène TTC7A
36	12	Abaissé	N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N	Légère diminution des LT CD8+ naïfs au profit des cellules effectrices.			IgG dim, IgM dim		Mutation du gène NIMO (voie NFKP)
37	0	Normal	LT dim, LB dim, NK dim		Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %)			N		Syndrome de Di George
38	13	Abaissé	N					N		Cartilage hair hypoplasia sans retentissement immunologique majeur
39	6	Normal	LT dim, LB dim, NK N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N	Déficit modéré de LT CD4+ régulateurs (en %), Déficit sévère de LT CD4+ naïfs (en %) , Déficit sévère de LT CD8+ naïfs (en %)	Excès de LB mémoires (en %) Excès de LB CD21/38faible (en %)	Excès de LT CD4+ activés CD25+ Excès de LT CD8+ effecteurs CD57+	0 IgA		Ataxie télangiectasie
40	0	Normal	LT dim, LB dim, NK augm	N	Déficit net de LT CD4+ naïf avec un excès de LT CD4+ effecteurs/mémoires. Déficit important en LT CD8+ naïfs	N		IgG dim, 0 IgA		Ataxie télangiectasie allogreffée

Dim : diminué. 0 : indétectable. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal

Déficits de la fonction et/ou du nombre de phagocytes :

N°patient	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous-classes d'Ig	Pathologie
41	15	Normal		Hae diminués, Pneu N, téta N					IgA augm		Neutropénie cyclique, mutation du gène ELANE
42	14	Normal		N				N	N		Myélodysplasie MDS-U avec monosomie, syndrome familial GATA 2
43	17	Normal		N					N		Déficit GATA 2 familial
44	2	Normal	LT dim, LB N, NK dim	N	N		Excès modéré de LT CD4+ activés CD25+ Excès de LT CD8+ effecteurs CD57+ Excès de LT CD8+ effecteurs CD56+		N		Syndrome de Shwachman-Diamond, allogreffe en septembre 2019
45	10	Normal	N	N					N		Déficit immunitaire de type GATA 2 like (alymphocytose B et NK) greffée en 2016
46	3	Abaissé	LT dim, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu N, téta N	N			N	N	N	Neutropénie associée à une maladie de Cohen
47	15	Normal	LT dim, LB augm, NK N	N	LT CD4+ naïfs à la limite de la normale Déficit de LT CD8+ naïfs (en %) Excès de LT CD8+ effecteurs CD45RA+CCR7- (en %)	Excès de LB naïfs (en %) Excès de LB transitionnels			N		Granulomatose septique chronique greffée en 2011
48	9	Normal	N	N	N			N	N		Granulomatose septique chronique en post - allogreffe

Dim : diminué. 0 : indétectable. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal.

Déficits de l'immunité innée ou intrinsèque :

N°patient	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous-classes d'Ig	Pathologie
49	0	Abaissé	N	N	Déficit de LT CD4+ régulateurs (en %) Déficit modéré de LT CD4+ naïfs (en %)			Voie alterne légèrement abaissée	N		Mutation homozygote MYD88, DI à pyogènes
50	9	Normal	LT dim, LB N, NK dim		Taux abaissé de LT régulateurs CD4+CD25++CD127						Déficit en STAT I

Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal.

Déficits de la régulation immunitaire :

N°patient	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous-classes Ig	Pathologie
51	0	Normal	N		Léger excès de LT CD8+ effecteurs mémoires (CD45RA-CCR7-) (en %)	Excès de LB transitionnels (en%)	Excès de LT CD8+ activés HLADR+/CD38+				Syndrome de Griscelli
52	15	Normal	N	N	N				N		Déficit immunitaire par déficit en MUNC 18-2
53	2	Normal	LT augm, LB augm, NK N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N	N						Maladie de Hermansky Pudlak de type 7, mutation homozygote DTNPB1 exon 10

Dim : diminué. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal.

Pathologies auto-inflammatoires :

N° patient	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous-classes Ig	Pathologie
54	4	Normal	N	Hae diminués, Pneu N, téta N				N	N		Fièvre méditerranéenne

Dim : diminué. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines. TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. N : normal.

Patients du groupe Indéterminé :

N°patient	Age	TTB	TBNK	Résultats ACPV	Sous-pop T	Sous-pop B	LT activés et reg	Complément	Ig	Sous-classes Ig	Pathologie
55	5	Abaissé	LT N, LB augm, NK N	N	Déficit modéré de LT CD4+ naïfs (en %) Déficit de LT CD4+ CD45RA+ CD31+ (RTE) (en %) Déficit de LT CD8+ naïfs (en %)	Excès de LB transitionnels (en%)		Voie classique légèrement diminuée			Infections répétées et un tableau pulmonaire de condensation alvéolaire persistante sous antibiothérapie bien conduite : phénotype immunologique avec déficit en LT naïfs CD8 modéré, fonctions lymphocytaires normales, hypergammaglobulinémie
56	2	Normal	LT dim, LB augm, NK N	Hae diminués, Pneu N, téta N	N			N	N	N	Infections à mycobactéries chroniques
57	0	Normal	LT dim, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu N, téta N	N	Excès de LB transitionnels (en%)		Voie alterne diminuée	N		Méningo-encéphalite à pneumocoque
58	0	Abaissé	LT dim, LB N, NK dim	N	Déficit de LT CD4+ naïfs (en %)	N					Signature interféron positive+++ Génétique des maladies du Surfactant retrouvant une mutation hétérozygote ABCA 3.
59	0	Abaissé	LT augm, LB N, NK N	N	N				N		Granulomatose septique chronique non exclue (mais DHR négatif) ou malformation pulmonaire ou infections à germes atypiques
60	5	Normal	N	N		N			IgA dim		Syndrome de Joubert
61	0	Abaissé	N	Hae diminués, Pneu N, téta N				Voie alterne diminuée	N		DI pas encore étiqueté : méningites répétées à BGN, puce Necker neg, probable anomalie voie alterne C
62	6	Normal	N	Hae 0, Pneu N, téta N	N				N		Infections familiales à staphylocoque répétées, forte suspicion de GSC
63	11	Abaissé	LT N, LB dim, NK dim		Déficit de LT CD4+ CD45RA+ CD31+ (RTE) (en %) Déficit de LT CD4+ naïfs (en %) Excès de lymphocytes T CD4+ effecteurs mémoires (CD45RA-CCR7-) (en %) Déficit de LT CD8+ naïfs (en %) Excès de LT CD8+ effecteurs	Excès de LB transitionnels (en%) Déficit de LB mémoires commutés (en %)					Syndrome lymphoprolifératif dysimmunitaire non étiqueté
64	16	Normal	N	Hae	N	Excès de LB	Excès		N	N	Tableau complexe auto-inflammatoire

				diminués, Pneu N, téta N		transitionnels	modéré de LT CD8+ effecteurs CD56+ et CD57+					digestif et articulaire, DI inné non exclu
65	11	Normal	LT dim, LB N, NK N	Hae diminués, Pneu N, téta N	N	N	N	N	N			Syndrome d'activation macrophagique sur EBV en décembre 2018
66	0	Normal	N	N	Déficit des LT CD8+ naïfs au profit des CD8+ effecteurs. Les sous- populations CD4+ sont normales.		Excès modéré de LT CD8+ activés. Excès de T CD8+ effecteurs.	N	IgG augm, IgM augm	N		Déficit immunitaire pour le moment non typé avec une tuberculose pulmonaire
67	7	Normal	N	Hae diminués, Pneu diminués, téta N		Excès modéré de LB mémoires (en %)			IgG dim	Dim		Trachéite à répétition, IgG basses : suspicion de DI humoral

Dim : diminué. Ig : immunoglobulines. ACPV : anticorps post-vaccinaux. Hae : *Haemophilus*, Pneu : pneumocoque, Téta : tétanique. Sous-classes : sous-classes d'immunoglobulines.
 TBNK : immunophénotypage des LT, LB et NK. DI : déficit immunitaire. N : normal.

Specialized biological analysis at the immunology laboratory in the diagnosis of primary adaptive immunity deficiencies: a study at Toulouse University Hospital between 2017 and 2019.

Primary immunodeficiencies are rare genetic diseases characterized by impaired or absent functions of one or more components of the immune system. In 2019, 430 primary immunodeficiencies were listed by the International Union of Immunological Societies. The clinical spectrum of these conditions is extremely broad, but the most present sign is an increased susceptibility to infections. Biological diagnosis is based on simple first-line tests to guide the diagnosis. The second-line tests are varied and much more specialized and their interpretation is not easy. The aim of this work is to study the place of these specialized analyses and more particularly the lymphocyte transformation test (LTT) in the diagnosis of some immunodeficiencies such as combined immunodeficiencies. For this we studied the biological and clinical data of a group of children at the Toulouse University Hospital in whom an LTT was performed between 2017 and 2019. We showed that collapsed LTT results were highly specific for a cellular immunity deficiency but that a only lowered result was much less specific. Some test results such as post-vaccine anti-Haemophilus antibodies were abnormal in many patients without immune deficiency, leading us to question their interpretation and relevance in this setting. These results also highlight the importance of dialogue between biologists and clinicians.

Key words : Lymphocyte transformation test, Primary immunodeficiencies, combined immunodeficiencies, laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies.