

Déficits immunitaires chez l'enfant : approche clinique

Les Jeudis de Fleurus - ACORATA Belgique
15 mars 2011

Benoît FLORKIN
Département de Pédiatrie
CHR CITADELLE, Liège
benoit.florkin@chrcitadelle.be

Généralités

- Il existe plus de 200 déficits immunitaires
- Prévalence : 10.000.000 dans le monde
- 1 personne sur 8-10.000 (mais probablement sous-estimé : en réalité 1/2500 prévalence plus probable)
- 15000 patients dans registre européen
- Donc en Belgique, 12-15 nouveaux cas par an minimum (possiblement 50)
- Le plus souvent monogéniques (150 gènes décrits)

Signes d'appels

- 1. **PRISE DE POIDS INSUFFISANTE ET INEXPLIQUEE CHEZ UN ENFANT**
- 2. **DIARRHEE DE LONGUE DUREE**
- 3. **PLUS DE 7 INFECTIONS RESPIRATOIRES PAR AN (Y COMPRIS OTITES ET SINUSITES) NECESSITANT UNE ANTIBIOTHERAPIE**
- 4. **PLUS DE DEUX PNEUMONIES EN UN AN**
- 5. **PLUS D'UNE INFECTION GRAVE : MENINGITE , OSTEOMYELITIS, SEPTICEMIE, CELLULITE**
- 6. **PLUS DE 2 MOIS DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE SANS RESULTAT SATISFAISANT**
- 7. **FURONCLES FREQUENTS, OU ABCES PROFONDS**
- 8. **INFECTIONS A CHAMPIGNONS (MYCOSES) PERSISTANTES AU NIVEAU DE LA BOUCHE OU AU NIVEAU DE LA PEAU**
- 9. **HEPATOSPLENOMEGALIE, ADENOPATHIES OU HYPERPLASIE LYMPHOIDE DU TUBE DIGESTIF PERSISTANTS ET INEXPLIQUES**
- 10. **AUTRE(S) PERSONNE(S) ATTEINTE(S) DANS LA MEME FAMILLE**

Généralités

○ Classement par :

- Age
- Organe touché
- Système déficient
 - Immunité cellulaire
 - Anticorps
 - Complément

En fonction de l'âge

< 6 MOIS	6 mois à 5 ans	> 5 ans
SCID	Déficit en anticorps :	Déf anticorps spécifiques
Déficits lymphocytaires T	- Bruton (XLA)	CVID
Di George	- Hyper IgM (CD40L)	Déficit complément
Wiskott Aldrich	- Hyper IgE	
Candidose MC chronique	Déficit phagocytes	
	Ataxie-télangiectasie	

En fonction de l'organe

○ Indices pulmonaires

- Pneumopathie persistante SCID
- Pneumopathie interstitielle
SCID/CD40L/CGD/ICF
- Pneumatocèle HIES
- Pneumonies récurrentes Déficit Ig
- Infections à travers plans tissulaires CGD

En fonction de l'organe

○ Indices digestifs

- Retard de croissance +/- diarrhée SCID/HIV
- Crohn like CGD
- Abscès foie CGD
- Cholangite sclérosante

CD40L/HLA classe II

Immunité innée

Neutrophiles – Macrophages

■ Signes

- Infections bactériennes
- Infections fongiques invasives
- Abscès
- Omphalites
- (Mycobactérioses disséminées)

● Maladies

- Granulomatose septique chronique (CGD)
- Déficit d'adhésion
- MSMD (IL12-IFN γ)
- Neutropénies
- MonoMAC
- XLP

Lymphocytes T

○ Signes

- Infections fongiques
- Viroses
- Pneumocystoses
- Infections opportunistes (toxoplasme, cryptosporidiose)
- Autoimmunité
- Eczéma
- Premiers signes dans les premiers mois de vie, sauf exceptions

■ Maladies

- SCID
- CID/LOCID
- Wiskott-Aldrich
- Di George
- ...

Lymphocytes B

○ Signes

- Infections bactériennes
- Parfois entéroviroses
- Premiers signes pas avant 6-9mois, diagnostic souvent vers 18 mois

■ Maladies

- Agammaglobulinémie
- CVID
- Syndrome Hyper IgM
- SPAD

Immunité innée

- Infections
pneumocoques
- Salmonelloses
- Encéphalites
herpétiques
- Signalisation
intracellulaire
 - NEMO
 - MyD88/IRAK4
 - TLR/UNC93B

Complément

- Lupus, glomérulonéphrite
- Infections bactériennes pyogènes
- Méningocoques
- SHU atypique
- Infections ORL et bronchiques.
- Déficit C1-C4
- Déficit en C2
- Déficit C5-C9
- Déficit Facteur H
- Déficit voie lectines /ficoline
- Déficit voie alterne

Syndromes activation macrophagique

○ Signes

- EBV
- CMV
- Leishmaniose
- Parvo B19
- Toxoplasmose

○ Labo

- Cytopénie
- Hypofibri
- Hyponatrémie
- Hyperferritinémie
- Activation lymphos T
(Dr/CD25/sCD25)

○ Maladies

- XLP
- XIAP
- Chediak-Higashi
- Griscelli
- Lymphohistiocytose
familiale

Dysrégulations

○ Signes

- Autoimmunité
- Eczema

○ Labo

- Déficit d'apoptose
- Déficit en Treg
- Déficit T

○ Maladies

- ALPS
- IPEX
- CD25
- Leaky SCID
- Wiskott
- APECED
- CVID

Cas 1 : garçon de 6 mois

- Muguet à 2 mois et 3 mois
- Bronchite traînante depuis 1 mois
- Diarrhée
- Cassure staturo-pondérale depuis 2 mois
- Fièvre 38.4°
- Bio à la naissance :
 - GB 6000 (ly 1400 PNN 4800) Hb 16,7
 - Plq 235000. CRP nég. Bilan Hépatique

Cas 1 : Explorations

- Copro adénovirus
- Rx thorax : sd interstitiel marqué
- Scan thorax : image en verre dépoli
- LBA : haemophilus +++. Pneumocystis jirovecii ++. Adénovirus +++
- IgG 0,8 g/L
- IgM 0,03
- IgA 0

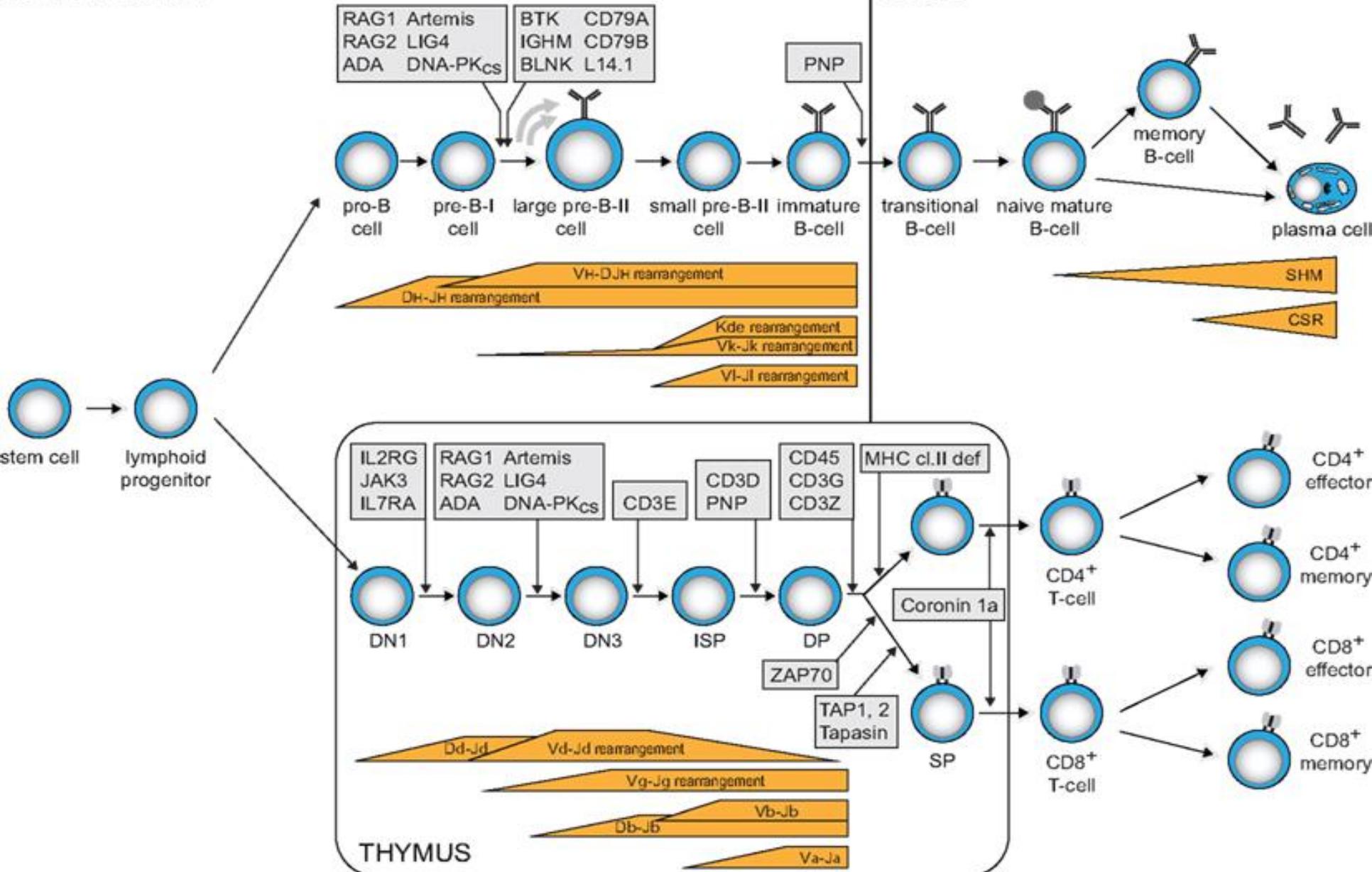
Cas particuliers

● SCID : Déficit immunitaire combiné sévère

- **Lymphopénie** T +/- B +/- NK (blocage maturation)
- Muguet récidivant
- Diarrhée chronique
- **Décrochage staturopondéral** à partir de 4-6 mois
- Infections pulmonaires traînantes, souvent opportunistes avec parfois détresse respiratoire
- Germes : **candida**, staphylocoque, **pneumocystis**, pyo, VRS, **parainfluenzae**, **adénovirus**, **rotavirus**, CMV, VZV.
- Agammaglobulinémie le plus souvent.
- **Lymphopénie <3000 à la naissance et <1500 après (jusqu'à un an) évocateur : faire typage lymphocytaire**

BONE MARROW

BLOOD



SCIDs

- T- B+ NK-
 - Déficit chaîne gamma C
 - Déficit Jak3
- T-B- NK+
 - Déficit RAG1/2/Artemis
 - Omenn
- T-B+NK+
 - Déficit IL7Ra
 - Di George
- T-B-NK-
 - Déficit adénosine déaminase
- T+B+NK+
 - Déficit HLA classe II

Espérance de vie sans greffe : 1 an

Greffe HLA compatible :
>85% survie

Greffe haploidentique
+/-60% survie

Récupération B
inconstante

Thérapie génique

Normes lymphocytes pour l'âge

- Shearer, JACI nov 2003, pp973-80
- 0-3 mois = >3500 (CD3 >2500)
- 3-6mois = >3900 (CD3>2500)
- 6-12 mois = >3400 (CD3>1900)
- 1-2 ans : >3600 (CD3>2100)
- 2-6 ans : >2300 (CD3>1400)
- 6-12 ans : >1900 (CD3>1200)
- 12-18 ans : >1400 (CD3>1000)

- Attention ces normes = percentile 10

- A la naissance : > 3500 lymphos et > 1500 CD4 sinon anormal.

SCIDs syndromiques

- SCID et atrésie intestinale mutliple
- SCID et hyperactivité : Coronin 1a
- SCID et myopathie : ORAI 1 / STIM1
- SCID et absence de cheveux : FOXN1
- SCID et microcéphalie : Hoyeraal-Hreidarsson
- SCID et neutropénie et thrombopénie : dysgénésie réticulaire
- Omenn : infiltrat T autoréactifs peau, tube digestif.

Cas 2 : clinique

- ◉ Garçon de 4 ans
- ◉ Douleur abdominale depuis 3 semaines
- ◉ Fièvre élevée depuis 5 jours
- ◉ Echo abdomen : lésions arrondie de 4,5 cm de diamètre au milieu du foie.

Cas 2 : explorations

- ◉ GB 18000
 - Neutros 14000
 - Lymphos 2500
- ◉ CRP 180 mg/dl
- ◉ VS 85 mm/h
- ◉ IgG 5 G/L – IgA 0,4 g/L – IgM 1,30 g/L
- ◉ Bactério négative
- ◉ Ponction abcès négative

Cas 2 : diagnostic

NBT test : 0%

>>> Granulomatose septique chronique

Granulomatose chronique septique (CGD)

- **Déficit de production d'explosion oxydative** des phagocytes. (NADPH oxydase)
- 5 formes génétiques (gp40, p22, p47, p67, p40)
- **Abcès** (thorax, foie, ganglions, cerveau, peau, os)
- Atteinte inflammatoire: colite granulomateuse Crohn like ou cystite
- Age de début **souvent entre 4 et 10 ans.**
- Infections à **staph doré et à champignon filamenteux** et à gram négatifs
 - Typiquement abcès hépatique à staph. Abcès pulmonaire ou SNC à aspergillus. Adénite à Serratia. Atteinte costale fongique.

Granulomatose chronique septique (CGD)

- **Diagnostic** : NBT effondré. Diminution de fluorescence en en FACS (Dihydrorhodamine)
- **Traitement prolongé si infection**
- **Prophylaxie** : Bactrim® + Itraconazole
+/- IFN gamma

Agammaglobulinémies

○ Bruton (XLA)

- Début entre 6 et 18 mois
- **Infections sinopulmonaires**
- **Enteroviroses**, y compris méningée
- Giardia, campylobacter
- **Pas de lymphocytes B** (max 0,5-1%)
- Pas de ganglion, d'amygdales...

○ Formes autosomiques récessives rarissimes

- Chaîne lourde IgM, BLNK, ...
- Encore moins de lymphocytes B (<0,1%)

Hypogammaglobulinémie(s)

- Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson (THN)
- Déficit immunitaire commun variable (CVID)
- Secondaire à traitements (antiépileptiques, corticoïdes, chimios, rituximab)
- Formes atténuées de (S)CID (LOCID)
- Secondaire à perte (brûlures étendues, syndrome néphrotique, lymphangiectasies ou entéropathie exsudative)
- Secondaire à hémopathie (LLC, myélome)

Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson

- Correspond au **nadir d'IgG** en général autour de **4-6 mois**
- Normes labos
- Normes pratiques :
 - Ok si > 3 g/L à 6 mois
 - À suivre entre 2 et 3 g/L IgG
 - **À explorer (surtout si garçon) en dessous de 2 g/L et si IgM basses**
- Souvent éviction crèche suffit. Rarement substitution IVIg.
- Vérifier sérologie HBV (tétanos) et **typage lymphocytaire**

CVID = commun variable

- Fourre-tout
- Définition : **diminution de deux classes d'Ig**
 - +/- déficit en Ac spécifiques
 - +/- lymphopénie B (totale ou sous-populations)
 - Hypo IgG et IgA souvent
- **Deux pics d'apparition** :
 - Entre 4 et 8 ans (rarement forme complète)
 - Entre 18 et 25 ans (80%)
 - Diagnostic souvent après 30 ans
- Association à déficit en IgA dans la famille
- **Formes génétiques** en cours de démantèlement (10%) : ICOS - TACI – CD19 – BAFFR – APRIL

CVID = commun variable

- Clinique :
 - Infections **sinopulmonaires** récidivantes.
 - Cytopénies autoimmunes. **Autoimmunité**
 - Lymphoprolifération (avec **granulomes**)
 - Risque lymphome et adénocarcinome gastrique x10-50
 - Chronic lung disease
- Traitement
 - **Substitution immunoglobulines** (IV ou sous-cutané)
 - Antibioprophylaxie si nécessaire

Neutropénies sévères

- Par définition **<500/ μ l**, souvent <200
- Cyclique ou pas
- Rôle dans survie progéniteur myéloïde
- Plusieurs gènes impliqués
 - Kostmann ou Kostmann like
 - Neutropénie liée à l'X
 - Neutropénie +/- autres lignées
- **Infections pyogènes/Septicémie**
- Diagnostic différentiel:
 - Neutropénies virales
 - Neutropénies médicamenteuses
 - Alloimmunisations néonatales

Déficits d'adhésion

- ◉ Extrêmement rares
- ◉ Liée à défaut de chimiotactisme
- ◉ **Omphalite/retard de cicatrisation**
- ◉ Infections pyogènes
- ◉ Diagnostic sur recherche CD11/CD18
- ◉ Souvent neutrophilie

Hyper IgE

- IgE > 10x la norme, souvent > 100x
- Infections à **staphylocoque** récidivantes (furonculose, abcès, pneumonie notamment avec empyème ou pneumatocele dans le décours.)
 - + anomalies **tissu conjonctif** (fragilité osseuse, persistance dentition de lait, dysmorphie faciale, scoliose) si formes sporadiques ou dominantes
 - + **anomalies neurologiques** si formes récessives
- Déficit de régulation IL4 entraine hyper IgE
- Défaut de **production de TH17** = problème
- STAT3 si AD ou Tyk2 si AR

Infections invasives à pneumocoque

- « normal avant 2 ans »
- **Déficit immunitaire jusqu'à preuve du contraire si après 2 ans**
 - Anticorps
 - IRAK4
 - Complément
- **Vérifier si asplénie** anatomique (écho) ou fonctionnelle (frottis sanguin)

En pratique...

- 1 : formule sanguine
- 2 : dosage globaux anticorps (et sous classes en fonction de l'âge)
- 3 : anticorps spécifiques (de base et après challenge vaccinal). Exclure HIV
- 4 : allohémagglutinines naturelles
- 5 : si adapté : CH50
- 6 : typage lymphocytaire si lymphopénie ou hypogamma

- 7 : en fonction des points d'appel !!!

En pratique...

● Typage lymphocytaire de base

- CD3 : min 1000
- CD4 : min 800 (30%)
- CD8 : min 100 (8-15%)
- CD19 ou 20 : min 150-200 (10-25%)
- CD16/56 : min 80 (3-10%)

● En plus

- DR sur CD19 : déficit en HLA classe 2
- Recherche lympho T naïfs et mémoires
- Proliférations lymphocytaires = TTL

Ecueils

- Taux d'IgA :
 - peut-être effondré jusqu'à 7 ans (taux adulte à 12 ans).
- Déficit en IgA isolé (1/550) :
 - souvent)asymptomatique.
 - Pas ou peu d'IgA dans IVIg.
 - Parfois déficit IgG2 associé
- Déficits IgG3 et 4 pas symptomatiques
- Nadir IgG vers 4-9 mois : HTN
- Physiologiquement mauvais synthèse AC antipolysaccharidiques avant 2 ans.

Ecueils

- Lymphocytose faussement rassurante si SCID hyper-B ou engraftment lymphocytes maternels.
- Prevenar 13 et anticorps antipolysaccharidiques
- Les choses bougent : reconstrôler

CONCLUSIONS

- Infection à pneumocoque après 2 ans anormal.
- Muguet persistant anormal
- < 1500 lymphos avant 1 an : anormal
- > 6 otites ou > 2 BPn en un an : anormal

Conclusions 2

- Déficit en sous-classes pas avant 2 ans
- SPAD pas avant 2 ans
- Déficit en IgA : est-ce que ça existe vraiment ?
- Ac vaccinaux : gold standard
- Déficit en complément improbable sauf si pneumocoque ou haemophilus ou méningo

Conclusions 3

- Substitution si déficit objectivé soit quantitatif soit qualitatif ET infections fréquentes. But éviter complications (sinusopathies chronique ou bronchiectasies)
- Objectif : résiduel > (5)-8 g/l IgG
- Possibilité de prémédication : Perfusalgan, Polaramine pour diminuer ES
- SCIg : 1 à 2 injections par semaines la nuit. Rougeur locale, parfois besoin de 2 pompes (et de deux sites d'injection). Moins de réaction. Meilleure stabilité du taux résiduel. À voir avec firme.

MERCI

Benoît FLORKIN
Département de Pédiatrie
CHR CITADELLE, Liège
benoit.florkin@chrcitadelle.be



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE LA

CITADELLE

Intercommunale



Un hôpital pour tous, la santé pour chacun



Le système du complément

- Voie classique (complexes immuns, DNA)

- C1qrs
- C2
- C4
- C3

- Voie alterne (surfaces activatrices)

- C3
- Fact B
- Properdine



■ Voie commune
– C5-C9

■ Voie MBL
– MASP
1/2

Déficit en complément

- Très rares

- CH50 <5%, sinon hétérozygotie ou consommation accrue
- AP50 , à faire uniquement si CH50 abaissé probablement