

Déficits immunitaires primitifs de l'enfant

« Réflexes et explorations ciblées »

Pr V. Gandemer,
Service d'Immuno-Oncohématologie Pédiatrique
CHU RENNES – Université Rennes1



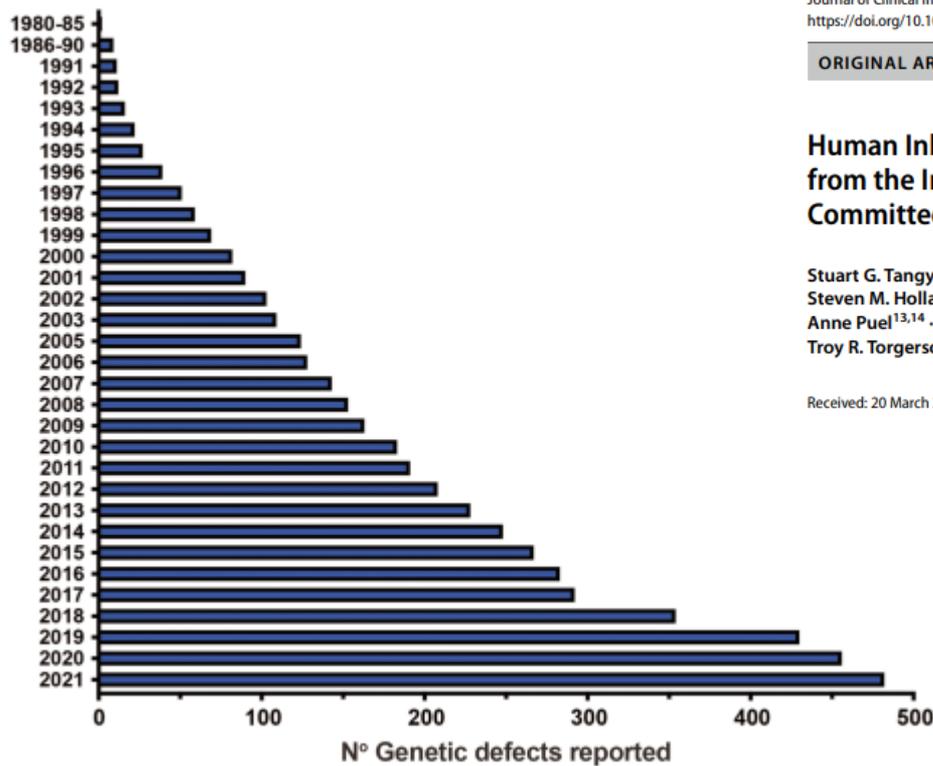
Introduction

- Déficits immunitaires héréditaires sont **rare** **mais non exceptionnels**
(1/5000 naissances)
- **Groupe hétérogène** d'états pathologiques recouvrant de nombreux phénotypes
 - ⇒ complexité des formes cliniques et des causes
 - **âge de survenue**
 - 80% sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans

Nouvelles technologies de NGS permettent d'identifier de plus en plus de déficits: 485 mutations identifiées et encore plus de phénotypes



55 de plus en 2 ans



Journal of Clinical Immunology
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>

ORIGINAL ARTICLE



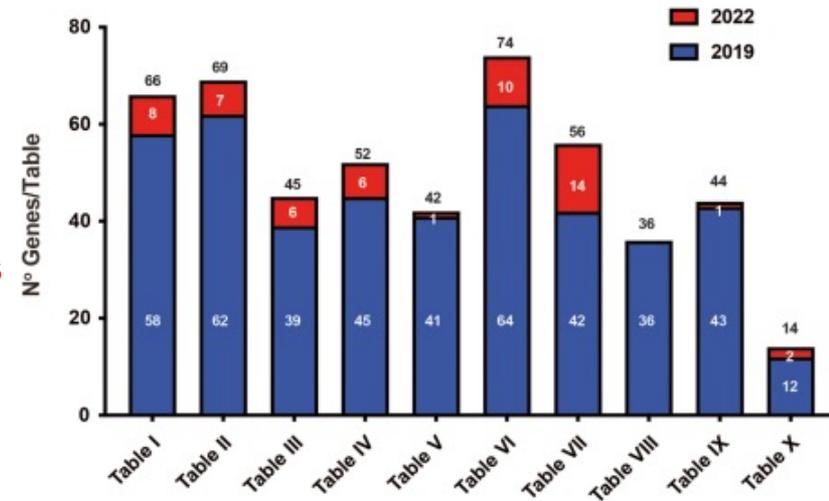
Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye^{1,2} · Waleed Al-Herz³ · Aziz Bousfiha⁴ · Charlotte Cunningham-Rundles⁵ · Jose Luis Franco⁶ · Steven M. Holland⁷ · Christoph Klein⁸ · Tomohiro Morio⁹ · Eric Oksenhendler¹⁰ · Capucine Picard^{11,12} · Anne Puel^{13,14} · Jennifer Puck¹⁵ · Mikko R. J. Seppänen¹⁶ · Raz Somech¹⁷ · Helen C. Su⁷ · Kathleen E. Sullivan¹⁸ · Troy R. Torgerson¹⁹ · Isabelle Meyts²⁰

Received: 20 March 2022 / Accepted: 2 May 2022

10 grandes catégories :

1. Déficients combinés de l'immunité cellulaire et humorale : **CID et SCID**
2. Déficients « **syndromiques** »: 22q11,AT...
3. Défauts prédominants de production **d'anticorps**
4. Défaut de **régulation de la réponse immune**
 1. Déficit immunitaire avec hypopigmentation
 2. Lymphohistiocytose familiale (FHL)
 3. Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP)
 4. Syndromes avec autoimmunité ...
5. Déficients **quantitatifs ou qualitatifs en phagocytes**
 1. Avec neutropénie
 2. Déficients fonctionnels
6. Déficients de l'**immunité innée**
 1. Avec infections bactériennes et parasitaires
 2. Avec infections virales et susceptibilité aux MycoB
7. Syndromes **auto-inflammatoires**
8. Déficients en **complément**
9. **Aplasie médullaire** (Fanconi, dyskératoses)
10. Déficients liés à une mutation acquise ou à des autoAc : **phénocopies**



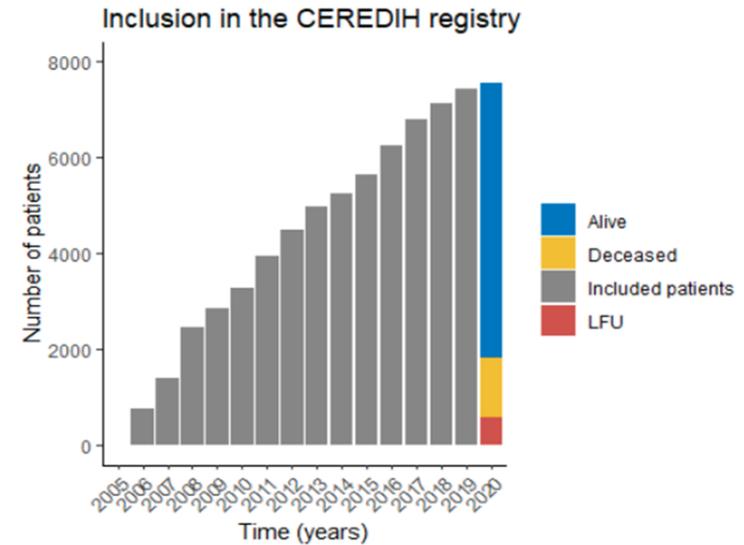
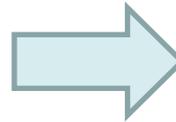
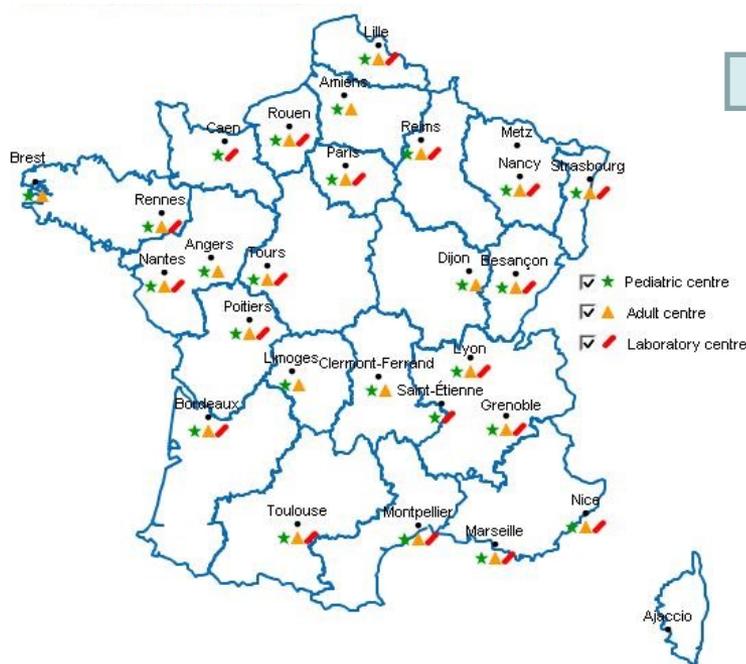


CEREDIH

<https://www.ceredih.fr>

Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires

- Le plan maladies rares 2004-2009
- Création en 2005



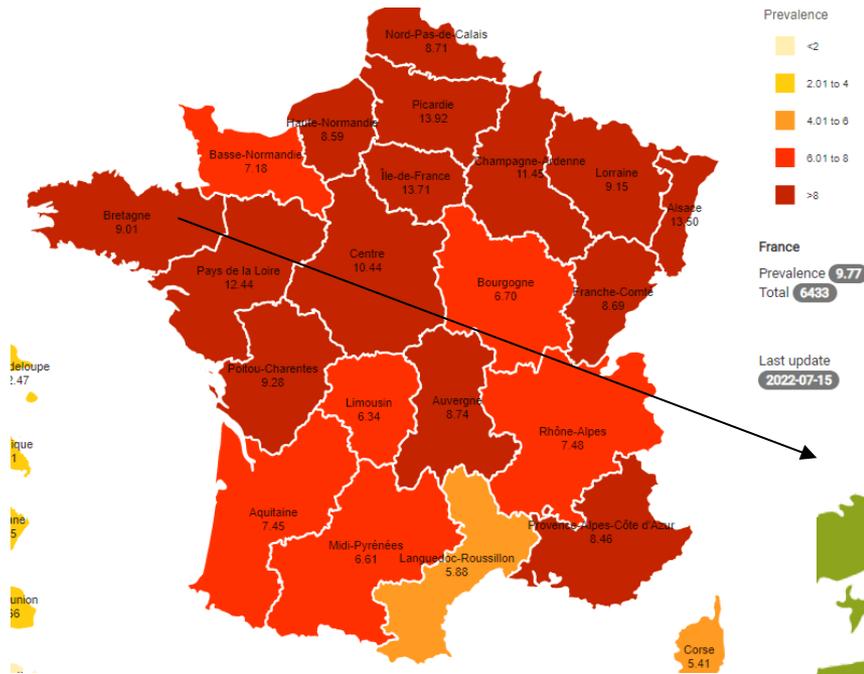
> 8000 patients en 2021
+ de 27 % des patients enregistrés en Europe

- **18 centres** de compétences en France métropolitaine
- **58 services** hospitalo-universitaires **pédiatriques et adultes + laboratoires**



CEREDIH

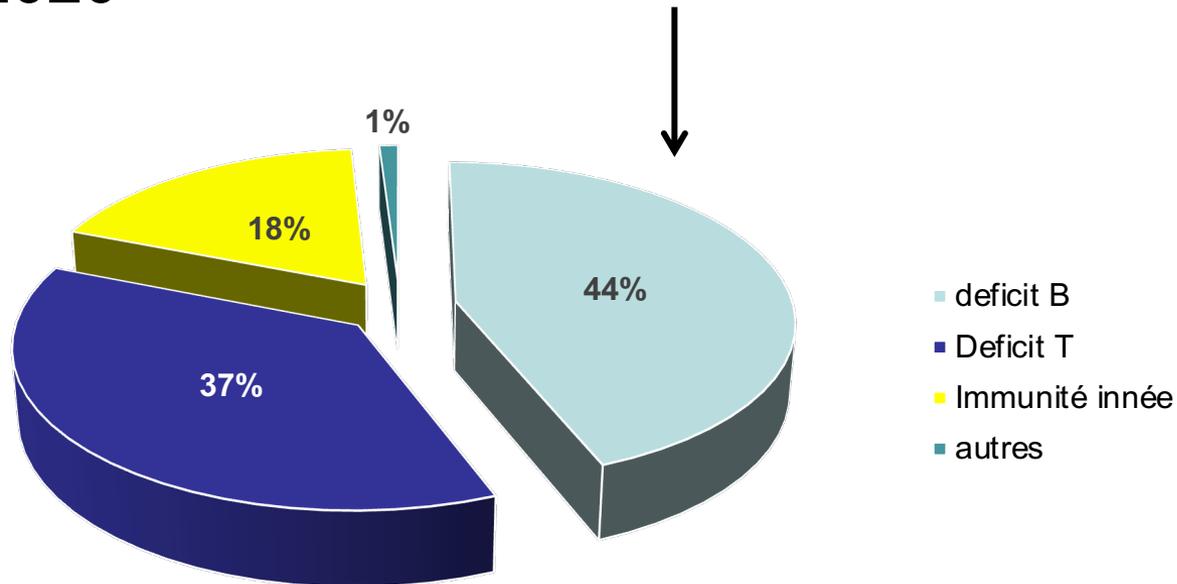
Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires



Répartition des catégories

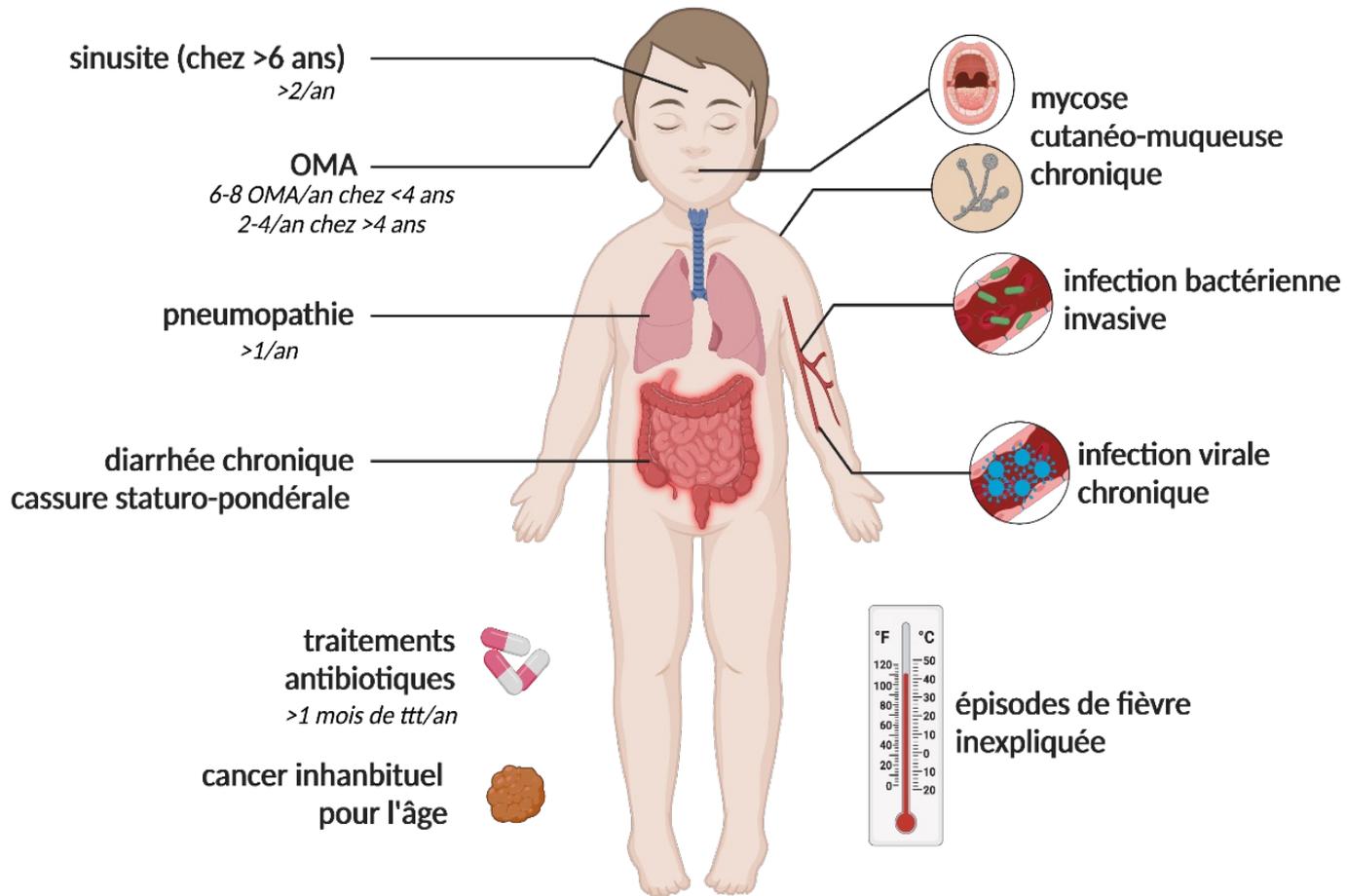
- 2020

DIP humoral le plus fréquent



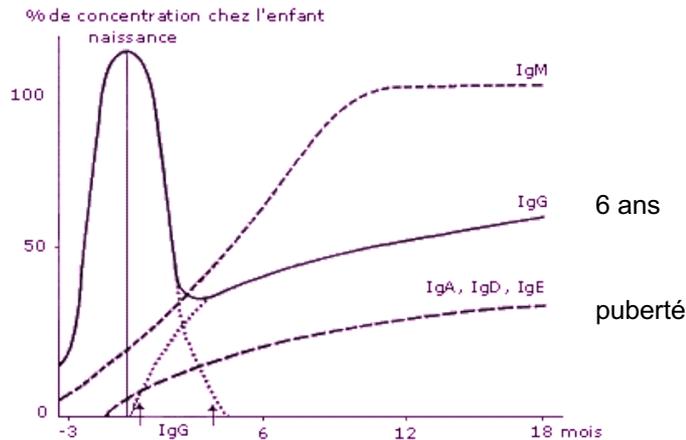
SIGNES REVELATEURS DE DIP CHEZ L'ENFANT

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



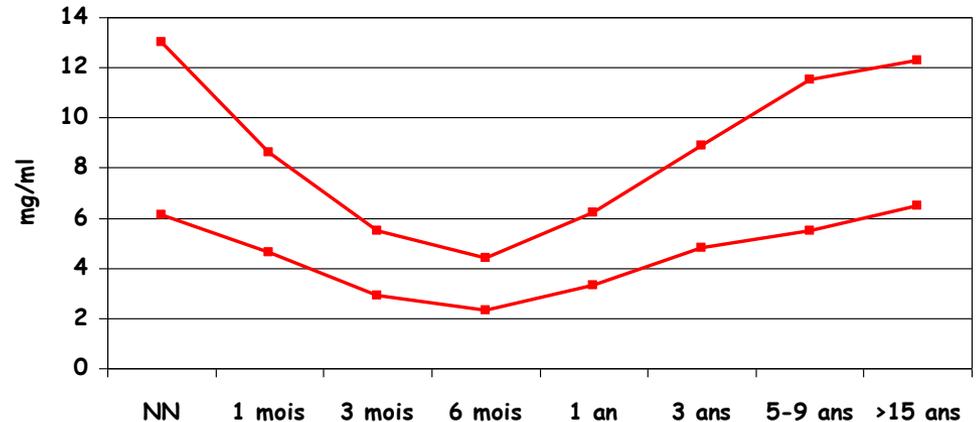
Complications infectieuses

Attention toute infection récurrente bénigne du nourrisson n'est pas le témoin d'un DIP!



Valeurs normales des IgG selon l'âge

Dosage des immunoglobulines en fonction de l'âge (mg/ml)



L'immunité humorale n'est pas mature à la naissance

Characteristics of the 143 children (144 episodes) with bacterial meningitis, purpura fulminans, or meningococemia admitted to a pediatric intensive care unit in western France from August 2009 to January 2014



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com/en



Effective (N = 143)^a

Sex, n (%) [95% CI]	
Male	86 (60) [52–68]
Female	58 (40) [32–48]
Age (months), median (IQR)	16.2 (5.8–50.6)
Comorbidities, n (%) [95% CI]	
Congenital malformation	5 (3) [0–6]
Prematurity	6 (4) [1–7]
Warning signs compatible with potential immune deficiency, n (%) [95% CI]	
Previous severe infection ^b , n (%) [95% CI]	7 (5) [1–9]
Delayed separation of the umbilical cord	5 (3) [1–7]
Severe atopic dermatitis	2 (1) [0–3]
Recurrent otitis	14 (10) [5–15]
Growth retardation, n (%) [95% CI]	3 (2) [0–4]
Diagnosis, n (%) [95% CI]	
Purpura fulminans or meningococemia ^c	60 (41) [34–50]
Meningitis	84 (59) [51–67]
Bacteria, n (%) [95% CI] (N = 144) ^a	
<i>Neisseria meningitidis</i>	74 (51) [43–59]
B	46 (62) [51–73]
C	14 (19) [10–28]
W135	1 (1) [0–3]
A	1 (1) [0–3]
X	1 (1) [0–3]
Y	1 (1) [0–3]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30 (21) [14–28]
Group B streptococcus	7 (5) [1–9]
<i>Escherichia coli</i>	2 (1) [0–3]
<i>Haemophilus influenzae</i> (non-B serotype)	1 (1) [0–3]
Group A streptococcus	1 (1) [0–3]
Not identified ^d	29 (20) [13–27]
Health outcome, n (%) [95% CI]	
Survival without sequelae	110 (77) [70–84]
Survival with sequelae	16 (11) [6–16]
Death	18 (13) [7–19]

Research paper

Investigation of primary immune deficiency after severe bacterial infection in children: A population-based study in western France

C. Flatrès^{a,*}, J.M. Roué^b, C. Picard^c, L. Carausu^a, C. Thomas^d, I. Pellier^e, F. Millot^f, V. Gandemer^g, J. Chantreuil^h, F. Lortonⁱ, C. Gras Le Guen^{h,j}, E. Launay^j

n=11/72 explorés (=15%)

Description of children with abnormal result(s) for the immunological investigations performed after community-onset severe bacterial infection

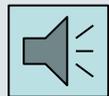
Patient no.; age	Comorbidity	SBI type	Anomaly of the investigation	Diagnostic of PID
1; 15 y	Tympanic-vestibular meningeal breach	Pneumococcal meningitis (3 episodes)		Hypogammaglobulinemia (IgG: 5.6 g/L)
Survival without sequelae, IgG level normalized				
2; 18 m	Cleft palate, aortic valve stenosis	Meningitis with unidentified bacteria	Lymphopenia T CD8 (350/μL) and athymia	Possible, incomplete investigation
3; 11 m	None	Pneumococcal meningitis	Heterozygous deficit in mannose-binding lectin	No
4; 3 y	None	Pneumococcal meningitis		Hypogammaglobulinemia (IgG: 0.29 g/L)
Death				
5; 3 m	None	Pneumococcal meningitis with bifrontal empyema	Partial deficit in C2 (10 mg/L then 8 mg/L), normal C3, C4 and CH50	Possible, no genetic analysis
6; 2 y	Juvenile arthritis, chronic cough, respiratory allergy	Pneumococcal meningitis	Homozygous deficit in C2, reduced CH50, C3 and C4 normal	Confirmed, homozygous deficit in C2
7; 13 m	Recurrent rhinopharyngitis	Meningococcal B meningitis		Hypogammaglobulinemia (IgG2: 0.42 g/L), no tetanus, poliovirus and diphtheria immunity
Survival without sequelae				
8; 4 y	Suspected Bart syndrome with dilated cardiomyopathy	<i>Haemophilus influenzae</i> type B meningitis		Hypogammaglobulinemia (IgG: 5 g/L and IgA to 0.41 g/L)
Survival without sequelae				
9; 4 m	None	Pneumococcal meningitis		Hypogammaglobulinemia (IgG: 2.0 g/L, normal IgA, IgM: 0.71 g/L) and lymphopenia (LT CD4: 500/mm ³ , LT CD8: 133/mm ³)
Death				
10; 7 y	No	Purpura and meningitis, unidentified germ	C8 deficiency, C3 and C4 normal and CH50 low level	Confirmed, C8 deficiency
11; 2 y	No	Pneumococcal meningitis		Hypogammaglobulinemia (IgG4: 0.004 g/L)
Survival without sequelae				

HypoGamma (54%) ou déficit C (27%)

Quel germe, pour quel déficit?

Atteinte du système immunitaire	Susceptibilité à	Tableau clinique	Principaux déficits primitifs
Phagocytes	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries extracellulaires Champignons Staph, BGN= pyogenes	<ul style="list-style-type: none"> Gingivostomatites Angines nécrotiques Cellulites Septicémies Pneumopathies Abcès profonds (hépatiques, ostéites) 	<ul style="list-style-type: none"> Granulomatose septique chronique Neutropénie congénitale sévère
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries intracellulaires Virus Parasites Champignons (pneumocystis, cryptococcus) 	<ul style="list-style-type: none"> Mycobactériose disséminée Pneumocystose Cytomégalovirus Adénovirus disséminé 	<ul style="list-style-type: none"> Déficit immunitaire combiné sévère ou déficit immunitaire combiné Syndrome de Wiskott-Aldrich Ataxie-télangiectasie
Lymphocytes B (anticorps)	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries extracellulaires (encapsulées) <i>Giardia intestinalis</i> Entérovirus 	<ul style="list-style-type: none"> Infections ORL et bronchopulmonaires Diarrhées chroniques Méningo-encéphalites 	<ul style="list-style-type: none"> Agammaglobulinémie (Bruton) Déficit immunitaire commun variable
Complément	<ul style="list-style-type: none"> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Méningites <i>Purpura fulminans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Déficit en C3 Déficit en C5b-9 Déficit en MBL

Possible dès premières sem de vie



Ils ne s'expriment après 6 mois de vie

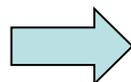
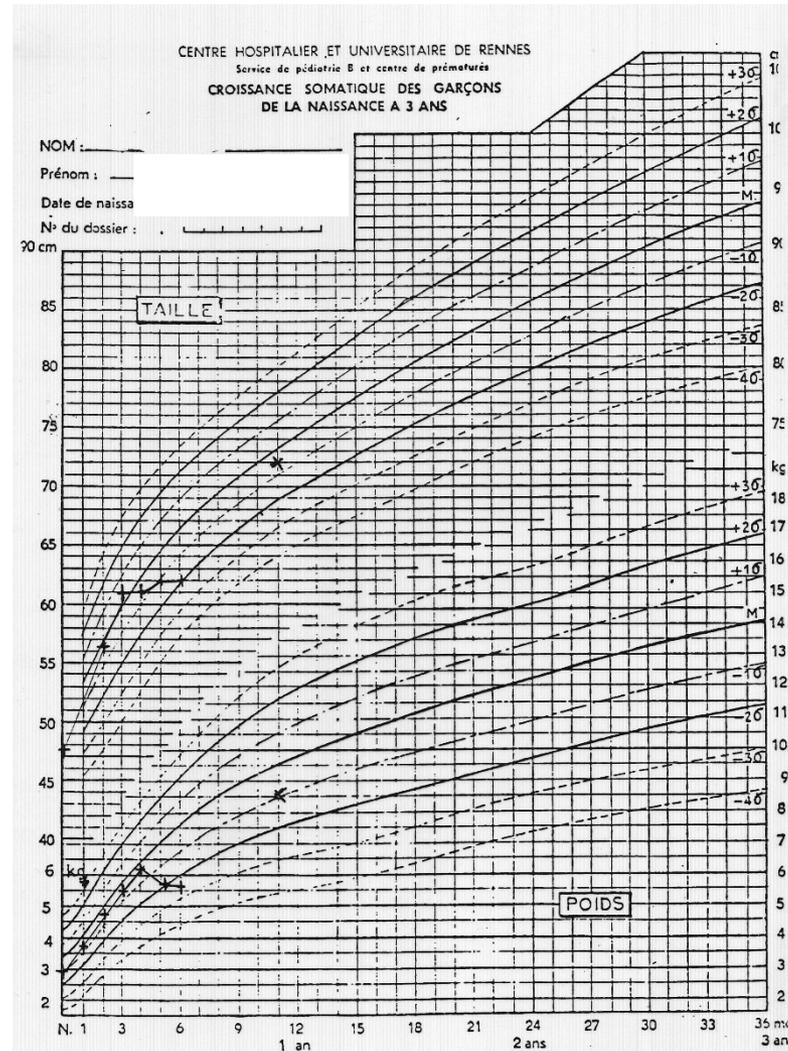
DÉFICIT IMMUNITAIRE

3 vignettes cliniques représentatives

William, 4 mois

- Pas d'ATCD particulier
- **Hospitalisé pour GEA trainante**
 - 5975 g, 39° , teint altéré
 - toux grasse et OMA
 - ➔ **Bilan :**
 - 23800/mm³ leucocytes à Polynucléaires
 - BU négative, PL normale,
 - RxThorax: bronchite
 - Antibiothérapie IV puis per os sur AEG (apyrexie en 24H)

- **1 mois plus tard, réhospitalisé**
 - épisodes d'intolérances alimentaires
 - toux sèche apparue dans l'intervalle
- ➔ **polypnée et AEG aux urgences**
 - Apyrétique, tirage intercostal,
 - SaO₂ = 83%



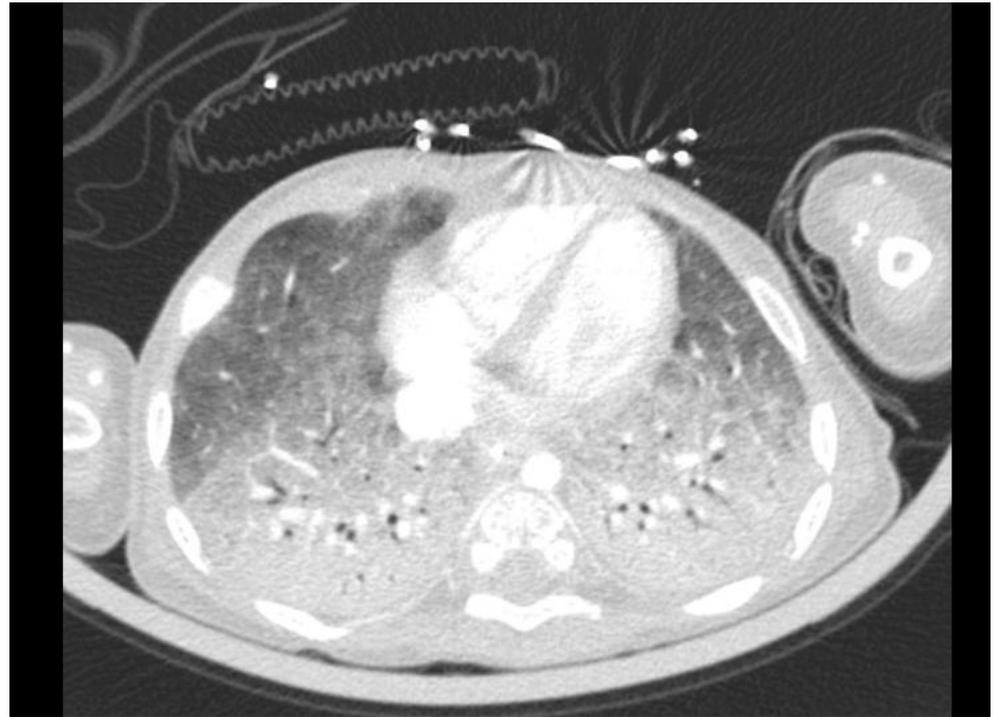
Bilan complémentaire

–NFS-pl: 14.000/mm³ GB **dont 9% lympho**, 739.000 pl, 11,1g/dl Hb

–RxThorax= opacités alvéolaires gauches

– Recherches étiologiques initiales négatives:

- test de sueur
- maladie coeliaque
- germes digestifs
- bactéries resp atypiques



Lavage bronchoalvéolaire : + pneumocystis jirovecii

Explorations biologiques immunitaires

- IgG: < 1,4 g/l, IgA < 0,2, IgM 0,39 g/l
- NFS-pl : 14000 GB et 1000 lymphocytes
- **Sous populations lymphocytaires : ni T, ni NK, mais lymphocytes B présents**

⇒ T-B+NK- : déficit immunitaire combiné sévère

lié à X par déficit en γ c (défaut en chaîne commune des R IL2/4/7/9/15)

Ernesto, 3 ans

- Se présente aux urgences pour **impétigo suivi d'une cellulite** de la fesse droite à staph doré
- **Antécédents:**
 - Familiaux:
 - d'origine italienne
 - **décès précoce d'un garçon à 5 ans du côté maternel**
 - Personnels
 - **Infections ORL (sans plus!)**
 - **Méningite à pneumocoque à 2 ans et demi**

➤ Infections inhabituelles à répétition :

- programmation d'un bilan immunitaire de 1^{ère} intention :

NFS-pl normale

Dosage des immunoglobulines :

Ig G = 1,59 g/ l , Ig M et IgA indosables

Recherche d'anticorps vaccinaux:

- anti tétaniques : <0.06 UI/ml
- anti diphtérique : <0.1 UI/ml

- **Agammaglobulinémie**

+

- Absence de lymphocytes B circulants :
<1%
- Vérification d'une immunité cellulaire :
normale

⇒ **Maladie de Bruton (liée à l'X)**

– mutation du gène BTK

Yvan, 2 mois

Motif de transfert : Apparition d' un cordon bleuté au plis inguinal droit + hyperthermie

Pâle, douloureux, apyrétique

Hépatomégalie à 5 cm

2 nodules sous-cut violacés < 1 cm au niveau de la fesse droite + 1 à la racine de la cuisse droite

Échographie abdominale:

Multiples formations nodulaires hypoéchogènes, les deux principales siégeant au niveau du foie gauche 22 et 15 mm

Multiples adénopathies inguinales +/- hypoéchogènes

Pas d' épanchements abdominal ni thoracique

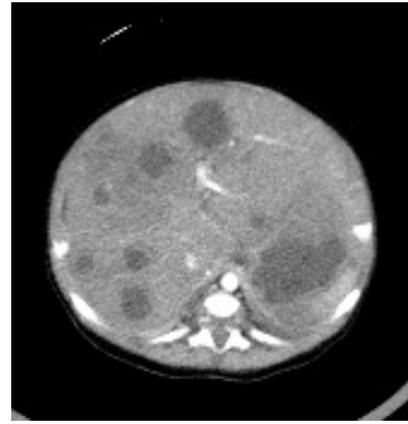
Hypothèse dg: Sd de Pepper (=métastases hépatiques d'un neuroblastome)

RP: Normale

Syndrome inflammatoire (CRP: 216mg/l, hyperleucocytose: 28200/mm³,
anémie inflammatoire)

Pas d'anomalies du bilan hépatique

Pas de marqueur biologique de prolifération cellulaire (LDH: 351UI/l)



Biopsie :

2 hypothèses initiales: neuroblastome ou infection profonde
sur anomalie immunitaire (DICS ou PN)

Anapath:

Examen direct: pus franc!

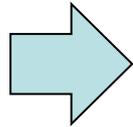
Examen microscopique:

Lésions granulomateuses,
volontiers suppurées, extra-ganglionnaires

Absence de processus tumoral

Bactériologie:

Serratia marscescens



Exploration du PN:

- 25.000/mm³ PN...
- **Microbicidie**=analyse la production des ROS
 - Réduction du NBT (Nitro Blue Tetrazolium):
 - Induit par l' endotoxine:0% (N>60%)
 - Induit par le staphylocoque blanc:1% (N>60%)
 - DHR en CMF confirme

⇒ **Granulomatose chronique septique** par mutation faux sens du gène codant pour Gp91phox exon7

Démarche diagnostique

Signes d'alerte

Élimination cause secondaire (mécanique, VIH, ttt immunosuppresseurs, diabète, cancers, malnutrition...)

Analyse
quantitative
puis qualitative

NFS pl
Dosage IGAM sériques
Sérologies vaccinales

Normal

Anomalies
après revaccination
si sérologies isolées

anomalies

Phénotypage lymphocytaire T,B, NK
Tests de proliférations lymphocytaires T

Ly T nl, Ly B nl ou ↓
Proliférations T nl

Ly T nl, Ly B nl ou ↓
Proliférations T basses

Ly B = 0

Ly T = 0

Déficits immunité
humorale

Déficits immunité
combiné

Maladie de Bruton

DICS

Normal et Infections bactériennes
récurrentes

Sous-classes IgG; CH50, AP50; corps de Jolly

Déficit du complément

Aplénie/hyposplénie

Normal et Infections bactériennes
et/ou fongiques récurrentes

Numération des Granuleux
Fonctions phagocytaires :
phagocytose/bactéricidie et
chimiotactisme
Dosage IgE

Granulomatose Chr septique
LAD
Job ou Buckley

Conclusion

- **Penser à un déficit immunitaire héréditaire face à des signes d'alerte**

Les **infections récidivantes inhabituelles** dominent la symptomatologie mais ne sont pas les seules manifestations

- **Proposer des explorations complémentaires en cas de doute**

⇒ un diagnostic précoce permet de diminuer la morbidité et la mortalité



Contactez le service référent de votre région au moindre doute

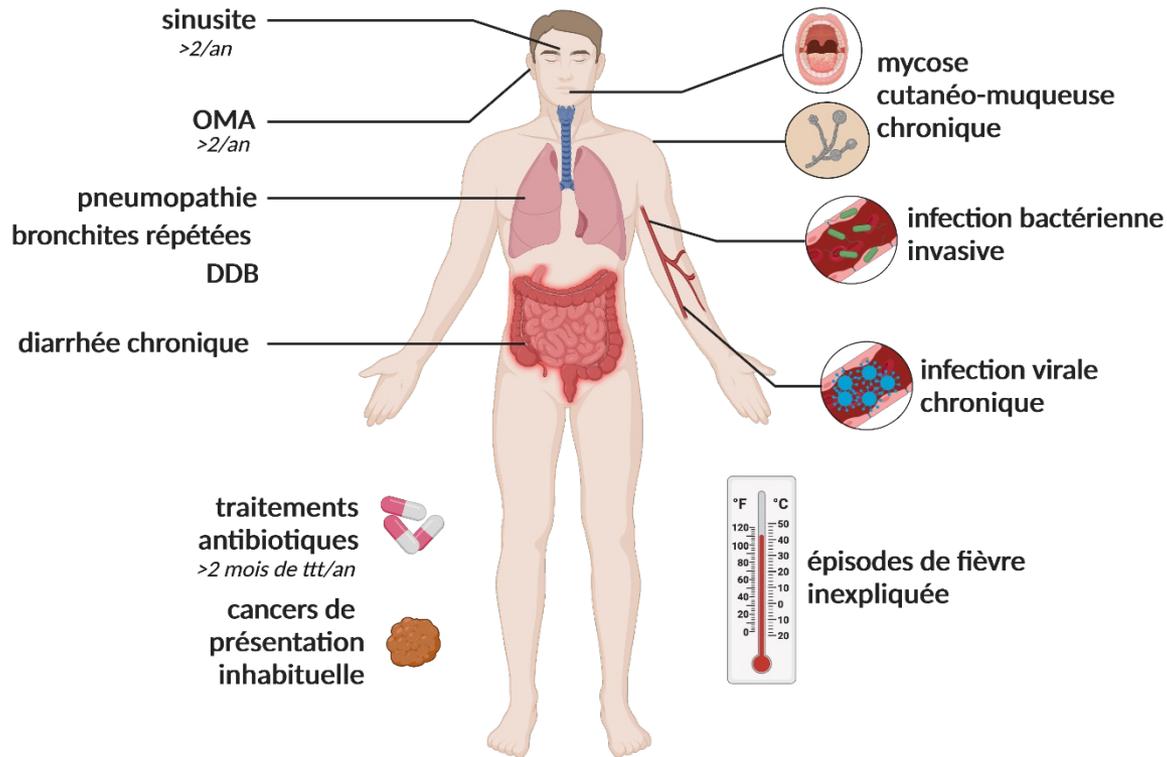
Merci de votre attention



Infectiologie pédiatrique

SIGNES REVELATEURS DE DIP CHEZ L'ADULTE

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



10 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ENFANT POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE !

En France, plus de 6 000 personnes sont concernées.

En 2018, il existe près de 350 déficits immunitaires primitifs différents. Ce sont des maladies génétiques, aujourd'hui sous-diagnostiquées.

• Les plus sévères se manifestent dès la naissance, certaines mettent en jeu le pronostic vital. Les autres peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte.

• Un diagnostic précoce permet au patient de recevoir des traitements appropriés qui autorisent, dans de nombreux cas, un vie quasi normale. En revanche, un patient non soigné à un fort risque de présenter une dégradation de son état de santé et parfois de façon irréversible.

C'est pourquoi le **diagnostic précoce** de ces maladies encore trop méconnues est **si important !**



1 Plus de 8 infections des oreilles par an chez l'enfant < 4 ans durant les saisons automne et hiver.



2 Plus de 2 sinusites par an.



3 Plus de 2 mois de traitements antibiotiques par an.



4 1 pneumonie par an.



5 Ralentissement de la croissance.



6 Des épisodes de forte fièvre.



7 Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau.



8 La nécessité d'un traitement antibiotique par voie IV.



9 1 infection sévère dans l'année.



10 Des cas connus d'immunodéficience dans la famille.

Attention :
la présence de l'un ou l'autre de ces signes cliniques peut laisser penser à un déficit immunitaire primitif, sans toutefois qu'il en soit systématiquement ainsi.

10 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE !

En France, plus de 6 000 personnes sont concernées.

En 2018, il existe près de 350 déficits immunitaires primitifs différents. Ce sont des maladies génétiques, aujourd'hui sous-diagnostiquées.

• Les plus sévères se manifestent dès la naissance, certaines mettent en jeu le pronostic vital. Les autres peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte.

• Un diagnostic précoce permet au patient de recevoir des traitements appropriés qui autorisent, dans de nombreux cas, un vie quasi normale. En revanche, un patient non soigné à un fort risque de présenter une dégradation de son état de santé et parfois de façon irréversible.

C'est pourquoi le **diagnostic précoce** de ces maladies encore trop méconnues est **si important !**



1 Infections bactériennes ORL répétées et/ou graves, inexpliquées (otites, sinusites aiguës, sinusite chronique, ...).



2 Infections bactériennes broncho-pulmonaires répétées et/ou graves, inexpliquées.



3 Dilatations des bronches sans cause reconnue.



4 Diarrhée chronique avec perte de poids.



5 Infections invasives à bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, ...).



6 Mycose cutanéomuqueuse persistante.



7 Syndrome lymphoprolifératif (adénopathie, splénomégalie, lymphome) et/ou granulomatose.



8 Cas d'immunodéficience connu dans la famille.



9 Cytopenie auto-immune (anémie, thrombopénie, neutropénie).



10 Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, verrues, condylomes, infections génitales chez la femme).

Attention :
la présence de l'un ou l'autre de ces signes cliniques peut laisser penser à un déficit immunitaire primitif, sans toutefois qu'il en soit systématiquement ainsi.

Données CEREDIH-Dg génétique

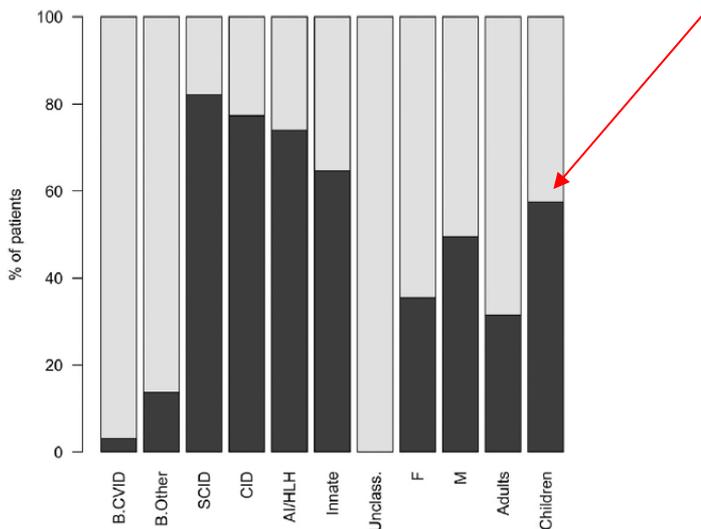
Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry.

Mahlaoui N, Picard C, Bach P, Costes L, Courteille V, Ranohavimparany A, Alcais A, Jais JP, Fischer A; CEREDIH French PID study group.

J Allergy Clin Immunol. 2019 Apr;143(4):1646-1649

Tests réalisés chez 51,6%
➔+ chez 83,9%

Au 7 septembre 2018 : 6602 patients



« Rentabilité » des tests id depuis fin années 1970

TABLE III. Genetic diagnosis as a function of the decade of birth

	Whole registry	Tested patients (%)	Mutations found (%)
Decade of birth	6602	3405 (50.6)	2859 (84.0)
<1968	1441	189 (13.1)	119 (63.0)
1968-1977	618	248 (40.1)	192 (77.4)
1978-1987	921	500 (54.3)	425 (85.0)
1988-1997	1190	744 (62.5)	654 (87.9)
1998-2007	1500	956 (63.7)	825 (86.3)
2008-2018	932	768 (82.4)	644 (83.9)

FIG E2. Genetic testing and diagnosis by PID group, age, and sex. Abbreviations are the same as in Table II. Dark gray bars correspond to the proportion of patients with a genetic diagnosis.

Données génétiques CEREDIH

n=3599 testés (50,6%) → + chez 89% (n=3080)

		n =7115	Testés (50,6%)	Identifiée chez testés(%)
Déficits B		3222		
	DICV	1472	186 (12,6)	24,2
	Non DICV	1750	345 (19,7)	69,9 ←
Déficits T		1947		
	DICS	403	353 (87,6)	93,8
	CID autres	1544	1314 (85,1)	90,9
Déficit de l'immunité innée		1285	890 (69,3)	93,3
Auto infl / immunopath		593	490 (82,6)	89,6