



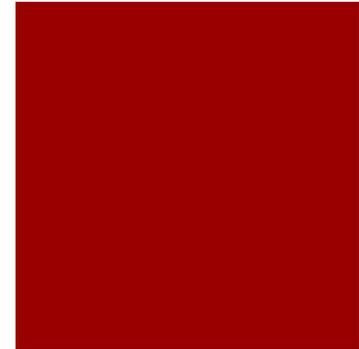
# Infections pulmonaires chez l'enfant : quand suspecter un Déficit Immunitaire ?

Marlene Pasquet  
Hématologie-Immunologie Pédiatrie

3iemes Journées de Pneumologie  
Septembre 2017



# Généralités



- **Déficit du système immunitaire et de ses effecteurs**
  - Maladies rares 1/5000 naissances
  - Dépistage complexe (Depistrec)
- **Déficit**
  - Primitif, lié à une anomalie moléculaire identifiée
  - Secondaire lié à une pathologie infectieuse (VIH, HTLV) ou cancéreuse, prise IS
- **Manifestations : infections, cancer, auto-immunité**
- **2 groupes de patients :**
  - Germes dits « opportunistes » pneumopathie à pneumocystis jiroveci ou toxo cérébrale (déficit T)
  - Répétitions d'infections par des germes pathogènes « classiques » mais répétées et/ou graves (déficit B)
- Infections pulmonaires et/ou ORL répétées : point d'appel **fréquent** pour un déficit immunitaire

# Petite Migraine...>250 dt 180 cause génétique

Incidence PID chez l'enfant: 1/5000



- Agammaglobulinémie
- Auto-immune lymphoproliferative Syndrome (ALPS)
- Antibody deficiency, Slective
- APECED
- Ataxie-Telangiectasie
- Cartilage-Hair-Hypoplasia
- Chediak-Higashi Syndrome
- Chronic Granulomatous Disease (CGD)
- Chronic Muccocutaneous Candidiasis
- Common variable Immunodeficiency
- Complement Deficiency
- Di George Syndrome
- Hyper-IgE Syndrome
- Hyper-IgM (AR)
- Hyper-IgM (x-linked, CD40I)
- Hypogamma transitoire
- IgA selective deficiency
- IgG subclass deficiency
- IPEX
- MHC classe II deficiency
- NEMO
- Nijmegen Breakeage syndrome
- Neutropenie
- Leukocyte Adhesion Deficiency
- Severe Combined Immunodeficiency
  - ADA
  - Artemis
  - CD3d
  - CD3e
  - CD45
  - IL-7Ra
  - JAK3
  - Omenn
  - PNP
  - Rag1/2
  - Gamma-c
  - ZAp-70
  - Other...
- WHIM syndrome
- Wiskott-Aldrich
- X-linked Lymphoproliferative
- Other:
  - FHL
  - IRAK4
  - IFNg/IL12 axis
  - .....

# Pour le pédiatre et le MG

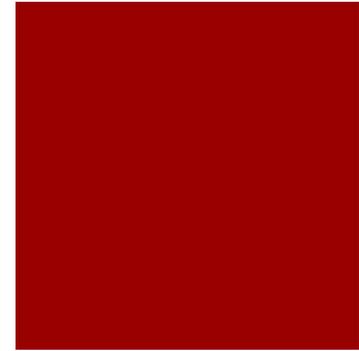
- Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for nonimmunologists. De Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Clin Exp Immunol, 2006

**IMMUNOLOGIE** Déficit immunitaire héréditaire

## Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire

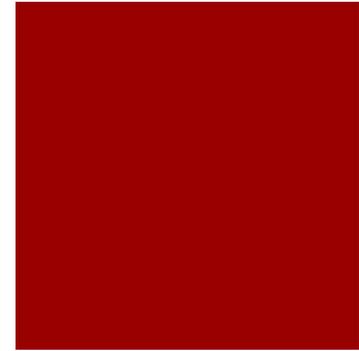
M. DUCHAMP<sup>1</sup>, C. PICARD<sup>1,2,3</sup>

# Maxime 10 ans



- 2ieme enfant
- Naissance a terme, PN 3,240, TN 51 cms
- La maman amène Maxime a votre consultation car il présente de nombreuses infections respiratoires 'sifflantes' depuis l'âge de 8 mois.
- Elle se demande si il est normalement immunisé.

# Que recherchez vous a l'interrogatoire ?

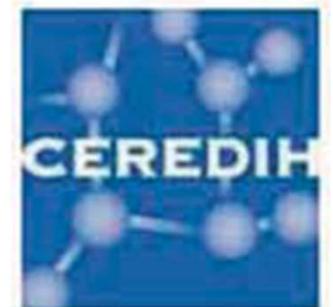


1. La présence d'un germe bactérien identifié lors des épisodes sifflants
2. De antécédents familiaux d'infections répétées
3. L'existence d'autres pôles infectieux associés (otites, sinusites)
4. Un nombre d'otite  $>$  ou égal a 2/an.
5. Une cassure staturo-pondérale

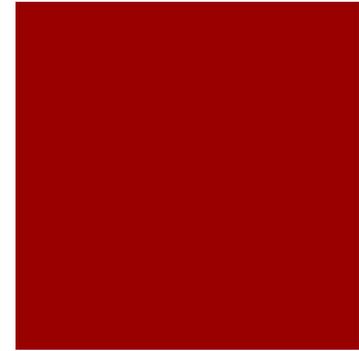
1, 2, 3, 5

# Les 10 signes cliniques d'alerte d'un déficit immunitaire chez l'enfant - CEREDIH

- 1- Plus de 8 otites par an chez l'enfant <4 ans ou plus de 4 si age>4 ans
- 2- Plus de 2 sinusites par an
- 3- Cas d'immunodéficience connu dans la famille ou présence de signes cliniques similaires chez un membre de la famille
- 4- 2 pneumonies par an
- 5- >1 épisode infection sévère ou invasive
- 6- infections à bactéries pyogènes récurrentes
- 7- Mycose cutanée ou candidose récidivante ou chronique
- 8- Diarrhée chronique persistante
- 9- >1 infection germe opportuniste
- 10- Autres signes d'alerte :
  - Eczéma, auto-immunité
  - ADNPIes, HSMGLie
  - Cassures SP



Vous examinez Maxime,  
quels sont les éléments qui  
doivent vous alerter?



1. Rhinopharyngite
2. Signes de pneumopathie bactérienne
3. Trachéite
4. Eczéma chronique
5. Cassure staturo-pondérale

2, 4, 5

# Examen clinique devant une suspicion de DI

## ■ Anamnèse

- ATCDs familiaux, DC bas age, consanguinité, sexe
- Infection, sévérité, germe, hospitalisation, durée, ATB
- Vaccination complète et infection, réaction vaccinale (vaccins vivants)
- Signes associés : auto-immunité, cancer, eczéma

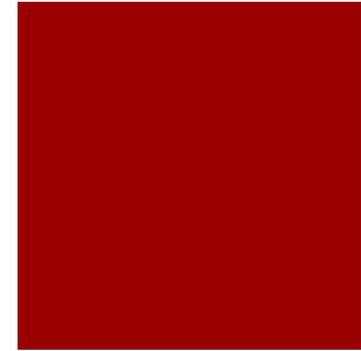
## ■ Examen clinique

- retard de croissance ; cardiopathies congénitales, hypoCa
- anomalie de la peau et des muqueuses : éruption, candidose chronique, état buccodentaire, télangiectasies, aspect des cheveux (albinisme) et des phanères (dystrophie) ;
- anomalies des organes lymphoïdes : adénopathies, splénomé- galie, hépatomégalie,;
- pathologie ORL : otites, sinusites ;
- pathologie ophtalmologique : conjonctivites chroniques, uvéites, télangiectasies conjonctivales ;
- complications pulmonaires : toux chronique, bronchites ou pneumo- pathies récurrentes, dilatation des bronches
- troubles digestifs : appétit, transit, perte de poids, douleurs abdominales récurrentes ;
- atteinte neurologique : ataxie, retard mental, microcéphalie

Maxime présente des signes de pneumopathie bactérienne à l'examen + radiologie et le carnet de santé mentionne 4 pneumopathies/an dont 2 ayant nécessité une hospitalisation pour oxygénothérapie. Il n'a jamais présenté d'identification bactérienne. La maman présente les mêmes symptômes à l'âge adulte. Elle n'a pas consulté. Quel bilan de première intention réalisez vous ?

1. NFS pq
2. Populations lymphocytaires B, T et NK
3. Dosage pondéral des immunoglobulines
4. Sous classes des immunoglobulines
5. Sérologies post-vaccinales

1, 3, 5



# Bilan biologique de « débrouillage »

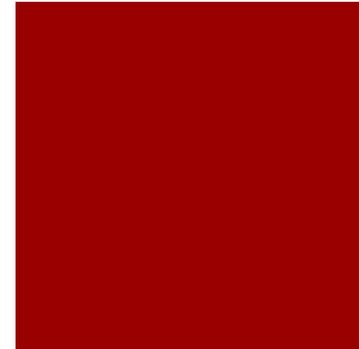
- **NFS, Pq** : neutropénie, lymphopénie, avec frottis (corps de Jolly), volume plaquettaire (WAS)
- **IgG, A, M (âge dépendant)**
  - Pas de sous classes avant 2 ans et si hypogammaglobulinémie
  - IgA et déficit en sous classes
  - Pertes II : albumine, prématuré
- **Sérologies post vaccinales (tétanos et pneumocoque) et isohémagglutinines**

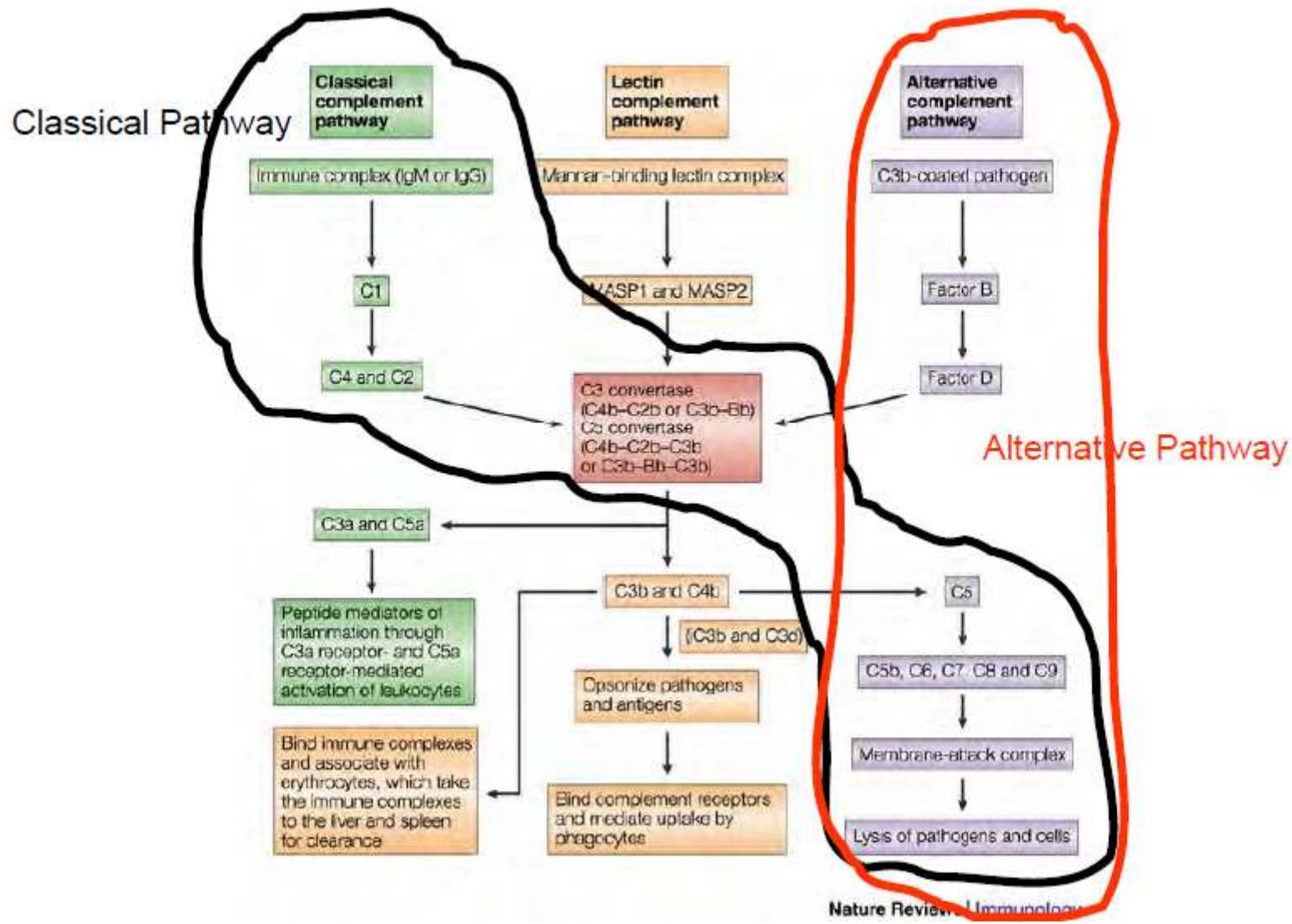
Tableau II - Dosage des immunoglobulines (mg/ml) en fonction de l'âge par la technique de néphélométrie. D'après (8).

Ig	< 1 mois	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5-9 ans	15 ans	Adultes
IgG	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,3	6,6-12,8
IgA	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
IgM	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

# Cas particulier des infections invasives à germes encapsulés

- Germes = Pneumocoque, HI, Méningococque
- Rarement uniquement pulmonaires mais peut être manifestation inaugurale
  - Souvent septicémie, méningite, arthrite..
- Bilan complémentaire à réaliser :
  - Corps de Jolly, échographie de la rate : hypo ou asplénie (rare <math>1.10^6</math>/naissance)
  - Complément voie alterne AP50 : doser facteurs D, H, I et properdine
    - Properdine = Neisseria; facteurs H et I = bactéries
  - Complément voie classique C3 C4 CH50 AP50
    - C2 (le plus fréquent chez les caucasiens) C3 C4 = bactéries
    - C5 à C9 (CAM) = Neisseria



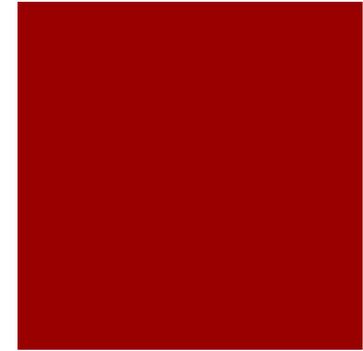


Le bilan retrouve des IgG à 3g/dl, des IgA à 0,2g/dl et des IgM à 0,6g/dl.

La NFS pq est normale. Les sérologies vaccinales sont négatives pour le pneumocoque et positives faibles pour le tétanos. Que faites vous ?

1. Vous complétez le bilan par un phénotypage lymphocytaire
2. Vous revaccinez Maxime et contrôlez les sérologies vaccinales 15 jours après
3. Vous revaccinez Maxime et contrôlez les sérologies vaccinales 45 jours après
4. Vous ne réalisez pas d'autre bilan car le bilan de débrouillage est normal
5. Vous complétez par l'exploration du complément

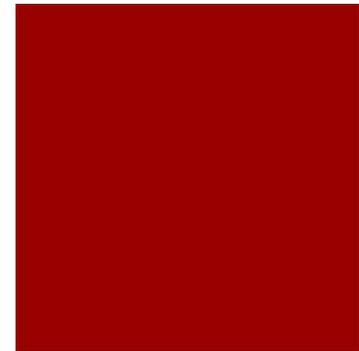
# Exploration de l'immunité humorale



- NFS, Pq : éliminer neutropénie, lymphopénie
- IgG, A, et M et sous classes (>18 mois)
  - IgG2 et IgG4
- Phénotypage lymphocytaire complet
  - Eliminer déficit T
  - B CD19 et B mémoires CD19/CD27+
- Sérologies vaccinales après revaccination si nécessaire

# Exploration DI cellulaire

- Explorations de bases
  - NFS, Pq, lymphopénie ++
  - Population lymphocytaire B, T, NK
  - Fonction T : Tests de transformation lymphocytaires
    - mitogènes
    - antigènes
  - Fonction B : IgG, A, M et Sérologies vaccinales



# Marqueurs cellulaires

CD3	All T cells
CD4	Helper T cells
CD8	Cytotoxic T cells
CD19	B cells
CD16/56	Natural killer cells
DR	MHC II, normally expressed on B cells. A marker of activated T cells
CD45	Exists as RA and RO. Distinguishes T cells that have not met antigen from those which have
Gamma delta	An uncommon type of T cell, usually very low numbers

# Lymphocyte Maturation

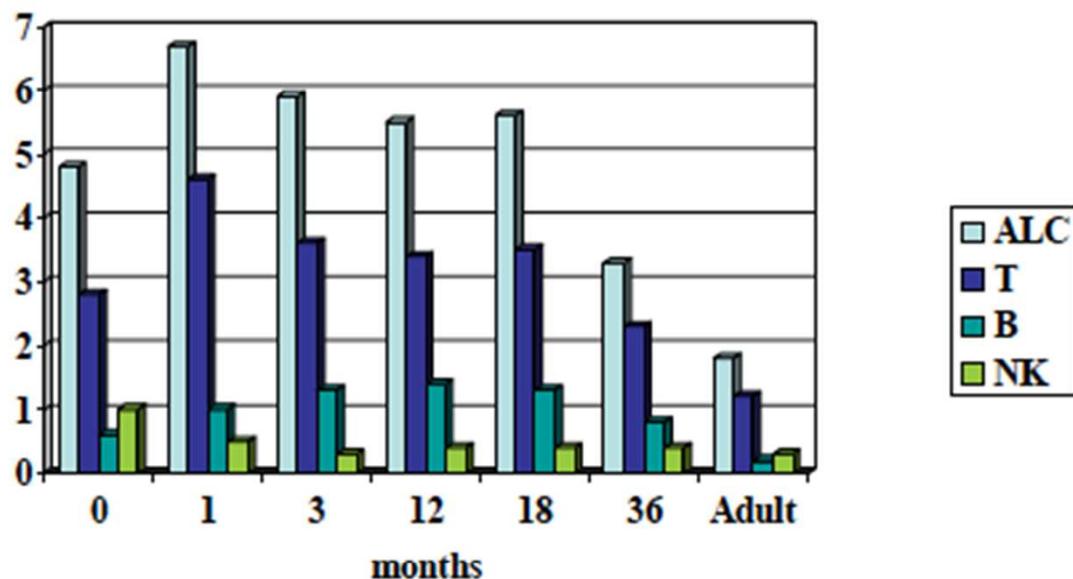
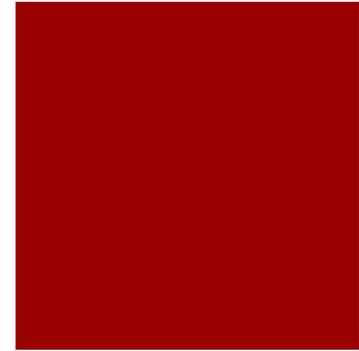


Tableau I - Numération des lymphocytes en valeur absolue (10<sup>9</sup>/L). D'après (10).

Numération	0 - 1 an	1 - 2 ans	2 - 6 ans	6 - 12 ans	12 ans - adulte
<b>Lymphocytes</b>	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
<b>T CD3</b>	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1,0-2,2
<b>T CD4</b>	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
<b>T CD8</b>	0,5-1,7	0,62-2,0	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
<b>B CD19</b>	0,3-3,0	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
<b>NK CD16 CD56</b>	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

Le bilan complémentaire retrouve un phénotypage lymphocytaire normal, des sérologies vaccinales qui restent négatives après revaccination et la persistance d'IgG à 3g/dl. La maman présente les mêmes signes biologiques. Quel est votre diagnostic chez la mere et l'enfant?

1. Déficit immunitaire combiné
2. Déficit immunitaire humoral
3. Déficit de l'immunité innée
4. Déficit du complément
5. Déficit de l'immunité cellulaire



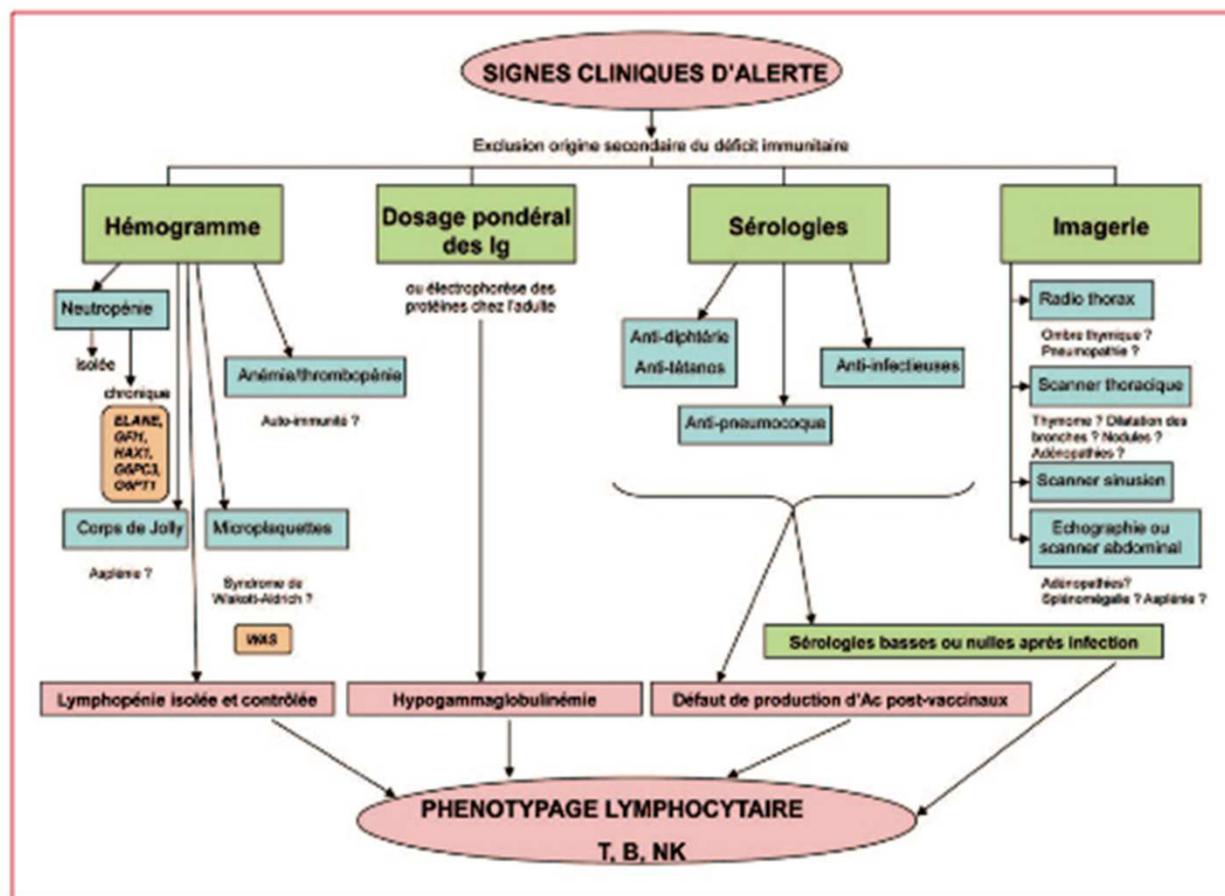


Fig. 1 - Algorithme décisionnel devant des signes cliniques d'alerte en faveur d'un déficit immunitaire héréditaire.  
Ig : immunoglobulines.

Merci !

