

Quand penser à un déficit immunitaire primitif de l'enfant ?

Pierre FRANGE, Laboratoire de Microbiologie & Unité d'Immunologie pédiatrique

CHU Necker – Enfants malades (pierre.frange@aphp.fr)

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Il a présenté au cours de la dernière année

- 2 otites moyennes aiguës au cours de l'hiver traitées par antibiotiques,
- 1 gastro-entérite aiguë en période épidémique,
- 4 crises d'asthme d'intensité modérée
- 2 pneumopathies hypoxémiantes ayant nécessité, chacune, une hospitalisation durant quelques jours, et ayant guéri sous traitement antibiotique initialement intraveineux

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Certains de ces éléments peuvent-ils évoquer un déficit immunitaire héréditaire ?

Si oui, lesquels ?

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Certains de ces éléments peuvent-ils évoquer un déficit immunitaire héréditaire ?

Si oui, lesquels ?

- > 2 épisodes de pneumopathie/an
- > Sévérité des épisodes de pneumopathies
- > Répétition des infections d'allure bactérienne

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Quel(s) élément(s) recherchez-vous systématiquement à l'interrogatoire et à l'examen clinique pour guider votre démarche diagnostique ?

- A. Réalisation d'un arbre généalogique
- B. Bilan exhaustif des antécédents infectieux depuis la naissance
- C. Bilan des vaccinations reçues depuis la naissance
- D. Réalisation de la courbe de croissance staturo-pondérale
- E. Recherche d'un voyage récent à l'étranger

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Quel(s) élément(s) recherchez-vous systématiquement à l'interrogatoire et à l'examen clinique pour guider votre démarche diagnostique ?

- A. Réalisation d'un arbre généalogique (ATCD familiaux, consanguinité...)
- B. Bilan exhaustif des antécédents infectieux depuis la naissance (date de début, sévérité/évolution, micro-organismes identifiés...)
- C. Bilan des vaccinations reçues depuis la naissance (tolérance, interprétation des sérologies vaccinales...)
- D. Réalisation de la courbe de croissance staturo-pondérale
- E. Recherche d'un voyage récent à l'étranger

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Quels examens de première intention prescrivez-vous à la recherche d'un possible déficit immunitaire ?

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Quels examens de première intention prescrivez-vous à la recherche d'un possible déficit immunitaire ?

- NFS (+/- frottis sanguin)
- Dosage pondéral des IgG – IgA – IgM
- Dosage des sous-classes d'IgG (IgG1 – IgG2 – IgG3)
- Sérologies vaccinales (DTP, *Haemophilus*, Pneumocoque)
- +/- allo-hémagglutinines de groupe

Mise au point

Déficit immunitaire héréditaire - Quand y penser?

- > Infections récurrentes des voies respiratoires
 - > 8 OMA/an chez enfant < 4 ans
 - > 4 OMA/an chez enfant 4-6 ans
 - > 1 OMA/an chez enfant >6 ans
 - > 2 pneumopathies/sinusites/an
- > Infection sévère à *Pneumocoque*, *Haemophilus*, *Neisseria*
- > Infections récurrentes à bactéries pyogènes
- > Infections récurrentes à même pathogène
- > Infection inhabituelle par son évolution (diarrhée persistante, muguet récidivant...) ou sa présentation (candidose cutanée récidivante, infection opportuniste)
- > Cassure courbe staturo-pondérale / diarrhée persistante
- > ATCD familial de DIH ou de signes cliniques similaires

Mise au point

Suspicion de déficit immunitaire héréditaire : que faire en première intention ?

1. NFS + frottis sanguin

NUMÉRATION	0-1 AN	1-2 ANS	2-6 ANS	6-12 ANS	12 ANS-ADULTE
Lymphocytes	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3

2. Dosage des IgG – IgA – IgM

IG	NOUVEAU-NÉ	1 MOIS	3 MOIS	6 MOIS	1 AN	3 ANS	5 À 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

Dosage des sous-classes d' IgG seulement après 18 mois

Variations physiologiques avec l' âge

Un déficit isolé en IgG4 n' est pas un déficit immunitaire

+/- Allo-hémagglutinines de groupe (= AC anti-polysaccharidiques => après 24 mois)

3. Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

Les examens de première intention sont normaux.

Entre temps, Antoine a consulté aux urgences pédiatriques pour un nouvel épisode de pneumopathie

Vous le revoyez à distance. Il est en bon état général et son examen clinique est parfaitement normal.

Prévoyez-vous un complément d'explorations immunologiques ?

Antoine, 3 ans, réadmis pour pneumopathie sévère hypoxémiante

Prévoyez-vous un complément d'explorations immunologiques?

➤ OUI – la définition d'un déficit immunitaire héréditaire est avant tout clinique

➤ Si non fait initialement:

- Dosage des sous-classes d'IgG
- Allo-hémagglutinines de groupe

=> Si anormaux, phénotypage lymphocytaire, étude des proliférations lymphocytaires T

➤ Explorer l'immunité innée (guidée par le type de micro-organisme et d'infection):

- Répéter le frottis sanguin (corps de Jolly)
- Explorer le complément (CH50, AP50)
- Doser les IgE totales
- Tester les fonctions phagocytaires (NBT-test ou test DHR, étude du chimiotactisme)

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

A cet stade, que préconisez-vous pour la prise en charge d'Antoine ?

- A. Instauration immédiate d'une antibioprophylaxie orale par Bactrim® 3 fois par semaine
- B. Instauration d'une antibioprophylaxie orale quotidienne par Bactrim®
- C. Attente d'être certain que l'enfant est atteint d'un déficit immunitaire héréditaire avant de discuter la mise en place d'une antibioprophylaxie orale par Bactrim®
- D. Instauration immédiate d'une prophylaxie anti-infectieuse par substitution intraveineuse en immunoglobulines
- E. Contre-indication des vaccins vivants dans l'attente des résultats du bilan immunitaire.

Antoine, 3 ans, vous est adressé par son médecin traitant, qui se pose la question d'un éventuel déficit immunitaire

A cet stade, que préconisez-vous pour la prise en charge d'Antoine?

- A. Instauration immédiate d'une antibioprophylaxie orale par Bactrim® 3 fois par semaine
- B. Instauration d'une antibioprophylaxie orale quotidienne par Bactrim®**
- C. Attente d'être certain que l'enfant est atteint d'un déficit immunitaire héréditaire avant de discuter la mise en place d'une antibioprophylaxie orale par Bactrim®
- D. Instauration immédiate d'une prophylaxie anti-infectieuse par substitution intraveineuse en immunoglobulines
- E. Contre-indication des vaccins vivants dans l'attente des résultats du bilan immunitaire.**

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque dont elle a guéri sans séquelles.

Aucun autre ATCD personnel

Aucun ATCD familial notable

Examen clinique parfaitement normal

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque dont elle a guéri sans séquelles.

Aucun autre ATCD personnel

Aucun ATCD familial notable

Examen clinique parfaitement normal

Faut-il réaliser des explorations immunitaires à ce stade?

- A. Non, il s' agit d' un épisode infectieux unique et sans sévérité particulière
- B. Oui, mais seulement si le sérotype du pneumocoque en cause est un sérotype vaccinal
- C. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler un déficit héréditaire en complément
- D. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler une asplénie anatomique ou fonctionnelle
- E. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler un déficit de l' immunité humorale

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque dont elle a guéri sans séquelles.

Aucun autre ATCD personnel

Aucun ATCD familial notable

Examen clinique parfaitement normal

Faut-il réaliser des explorations immunitaires à ce stade?

- A. Non, il s' agit d' un épisode infectieux unique et sans sévérité particulière
- B. Oui, mais seulement si le sérotype du pneumocoque en cause est un sérotype vaccinal
- C. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler un déficit héréditaire en complément
- D. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler une asplénie anatomique ou fonctionnelle
- E. Oui, un épisode isolé d' infection invasive à Pneumocoque peut révéler un déficit de l' immunité humorale

Mise au point – Infections invasives à Pneumocoque

Un seul épisode d' infection invasive à Pneumocoque (*Haemophilus, Neisseria*) => explorations immunologiques

Déficits immunitaires héréditaires conférant une susceptibilité particulière à l' égard du pneumocoque:

- Déficit de l' immunité humorale
- Asplénie anatomique/fonctionnelle
- Déficit héréditaire en complément
- Certains déficits de l' immunité innée (IRAK-4, MyD88...)
- ...

Déficits immunitaires héréditaires conférant une susceptibilité à l' égard des infections bactériennes invasives sévères

- Déficit immunitaires combinés
- Neutropénies constitutionnelles
-

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une
méningite à Pneumocoque

Quel facteur (non immunologique) recherchez-vous qui
aurait pu favoriser cette infection ?

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque

Quel facteur (non immunologique) recherchez-vous qui aurait pu favoriser
cette infection ?

Brèche ostéoméningée.

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque

Vous constatez dans le carnet de santé que Mathilde a été correctement vaccinée contre le pneumocoque (3 injections de Prevenar13® à l' âge de 2, 4 et 11 mois).

Qu' en déduisez-vous quant à l' hypothèse d' un éventuel déficit immunitaire sous-jacent (3 possibilités)?

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque

Mathilde a été correctement vaccinée contre le pneumocoque (3 injections de Prevenar13® à l' âge de 2, 4 et 11 mois).

Qu' en déduisez-vous quant à l' hypothèse d' un éventuel déficit immunitaire sous-jacent (3 possibilités)?

3 possibilités (**non exclusives l' une de l' autre**):

- La méningite était liée à un sérotype non vaccinal (importance de récupérer le sérotype du Pneumocoque isolé)
- La méningite était favorisée par un autre facteur (brèche...)
- Présence d' un déficit immunitaire sous-jacent responsable d' un défaut d' immunisation vaccinale

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque

Dans le compte-rendu d' hospitalisation, vous apprenez que les examens sanguins suivants ont été effectués:

- NFS normale (5100 lymphocytes/mm³)
- Frottis sanguin : absence de corps de Jolly
- Dosage pondéral des Ig : IgG = 32g/l – IgA et M normales
- Sérologies diphtérie/tétanos/pneumocoque : taux protecteurs d' anticorps
 - Phénotypage lymphocytaire :
 - Lymphocytes CD4+ : 765/mm³,
 - Lymphocytes CD8+ : 2900/mm³,
 - Lymphocytes B (CD19+) : 1015/mm³
 - Lymphocytes NK (CD16+CD56+) : 420/mm³

Quel autre diagnostic devez-vous évoquer face à ces résultats ?

Mathilde, 15 mois, vous est adressée dans les suites d' une méningite à Pneumocoque

Dans le compte-rendu d' hospitalisation, vous apprenez que les examens sanguins suivants ont été effectués:

- NFS normale (5100 lymphocytes/mm³)
- Frottis sanguin : absence de corps de Jolly
- Dosage pondéral des Ig : IgG = 32g/l – IgA et M normales
- Sérologies diphtérie/tétanos/pneumocoque : taux protecteurs d' anticorps
 - Phénotypage lymphocytaire :
 - Lymphocytes CD4+ : 765/mm³,
 - Lymphocytes CD8+ : 2900/mm³,
 - Lymphocytes B (CD19+) : 1015/mm³
 - Lymphocytes NK (CD16+CD56+) : 420/mm³

Quel autre diagnostic devez-vous évoquer face à ces résultats ?

Infection materno-foetale à VIH

Mise au point

Infection à VIH de l'enfant en France

* En 2016, 10-15 nourrissons naissent chaque année en France avec une infection à VIH+

* Circonstances de contamination des enfants nés en France

Exemple: enfants adressés à l'hôpital Necker pour un nouveau diagnostic de VIH porté entre 2000 et 2012:

Dépistage du VIH pendant la grossesse des mères

* non réalisé (13.6%)

* réalisé tardivement (9.1%)

* négatif en début de grossesse mais non réitéré (54.5%)

Frangé P, *Pediatr Infect Dis J* 2013

* Un message clé : savoir évoquer le diagnostic, quelque soit l'âge de l'enfant/adolescent, et même en cas de sérologie négative chez la mère en début de grossesse

Déficits immunitaires de l'enfant

Quelques messages-clés

1. **Infections récurrentes / sévères / atypiques : toujours évoquer un possible déficit immunitaire sous-jacent**
2. En première intention, des examens simples pour orienter le diagnostic
3. En 2^{ème} intention, les examens seront guidés par l'analyse conjointe des antécédents infectieux, de l'examen clinique et des résultats des examens de 1^{ère} intention
4. **La définition d'un DIH est avant tout clinique** : ne pas éliminer un DIH devant la normalité des examens immunologiques
5. **La recherche d'un DIH ne doit pas faire oublier d'autres facteurs favorisant les infections itératives/sévères:**
 - > facteurs anatomiques (reflux gastro-oesophagien, hypertrophie des végétations adénoïdes, brèche ostéo-méningée...)
 - > déficits immunitaires acquis (VIH, traitements immunosuppresseurs...)