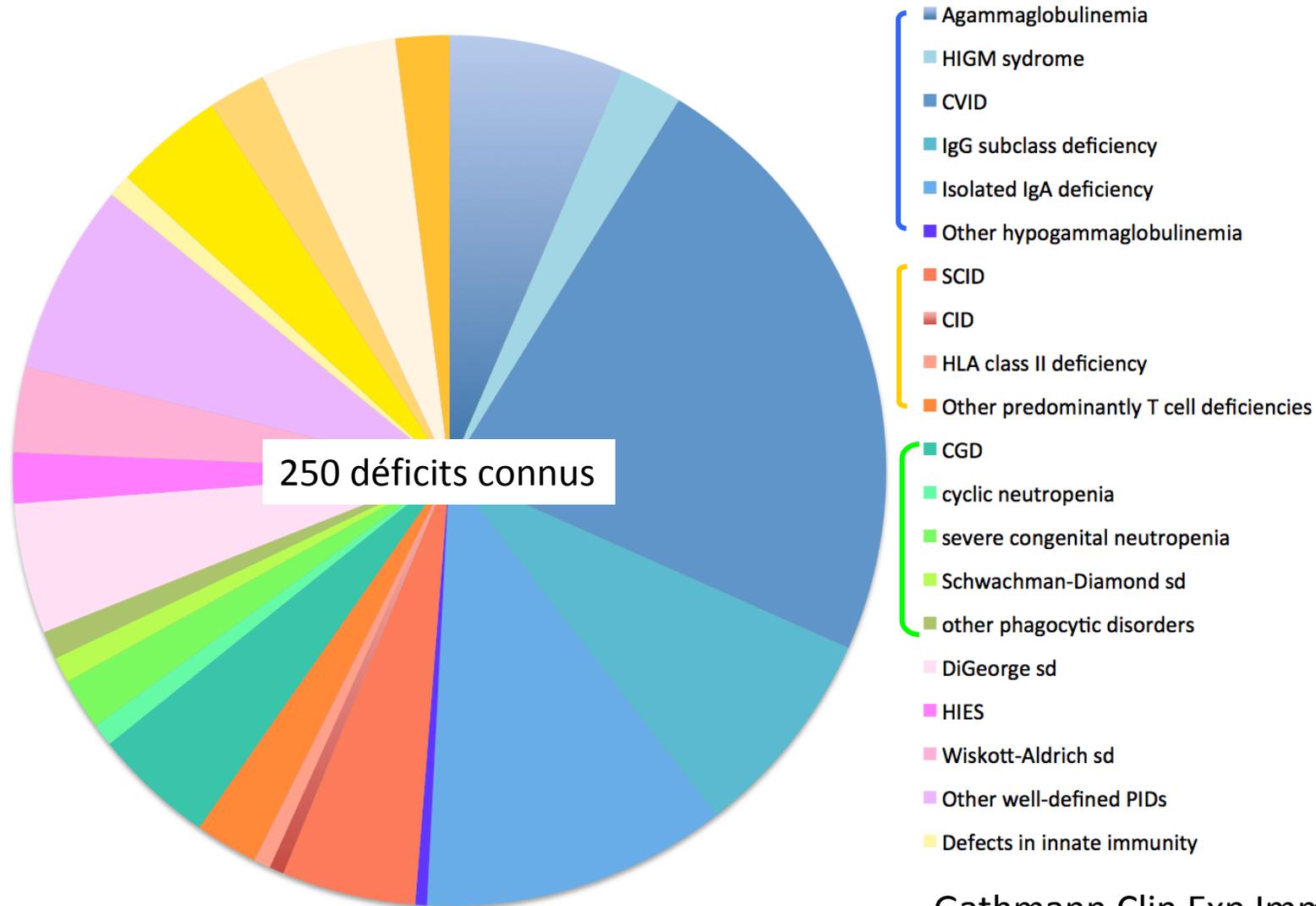


# Déficits immunitaires primitifs (DIP) de l'enfant à l'adulte

Colas Tcherakian, Hôpital Foch, Suresnes



# Distribution des patients (registre européen)



# DIP

Le déficit de l'enfant découvert à l'âge adulte:  
Quelle présentation? Quand y penser?

Le déficit de l'enfant évoluant à l'âge adulte:  
Quelle présentation?

**Un déficit immunitaire est primitif s'il n'est pas secondaire**

Hémopathie lymphoïde

Infection par le VIH

En 2017

Patient de 24 ans

Sportif jusqu'à 2015 (foot, musculation)

Travaille chez Orange

Non fumeur

Pied Bot

A noté une hyperlaxité des pouces

Scoliose à l'âge de 12-13 ans

Terrain allergique: test cutanés dans l'enfance positifs pour les acariens et Alternaria dans l'enfance.

Diagnostic d'asthme et DDB à 13 ans (test de la sueur négatif)

2010 hémoptysie

2011 diagnostic d'ABPA

Aggravation progressive depuis 2016 du TVO

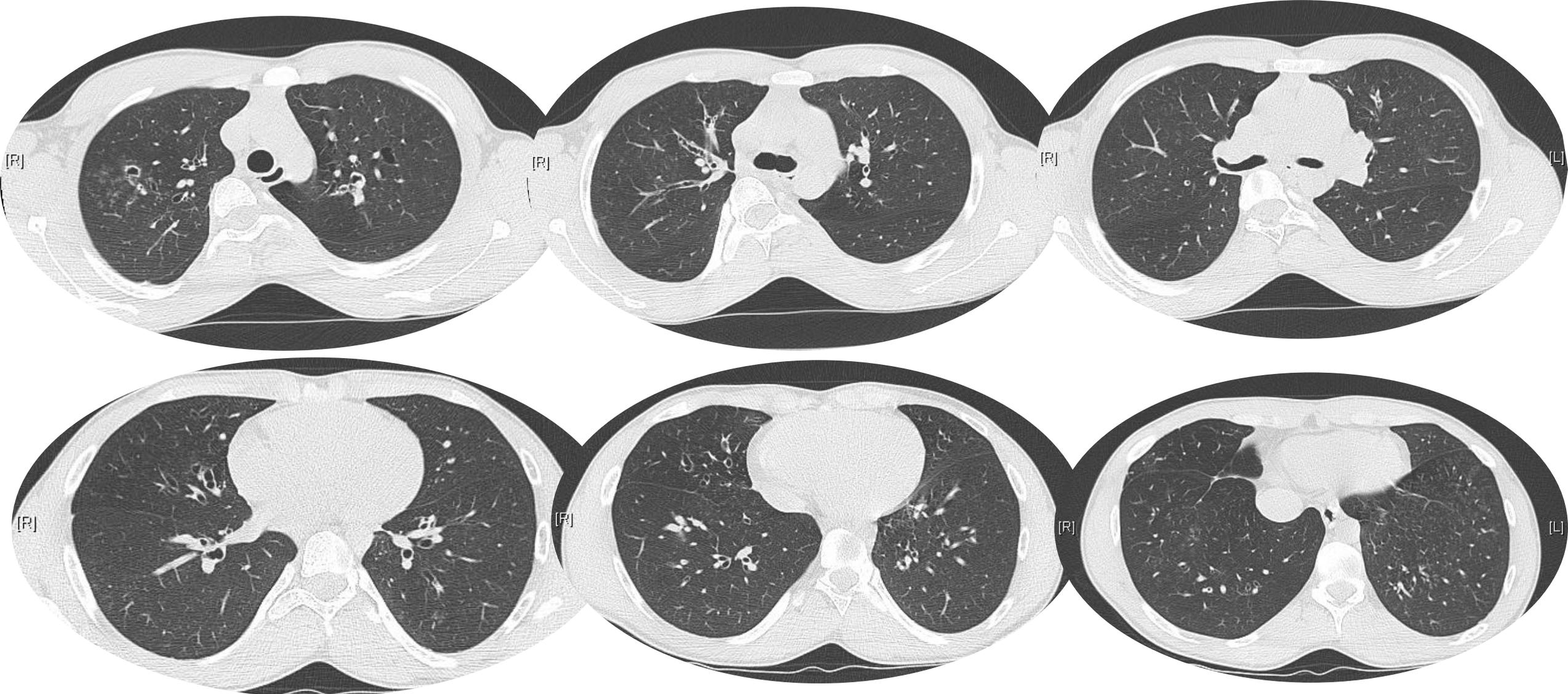
IgE>5000

Eosinophile 1500

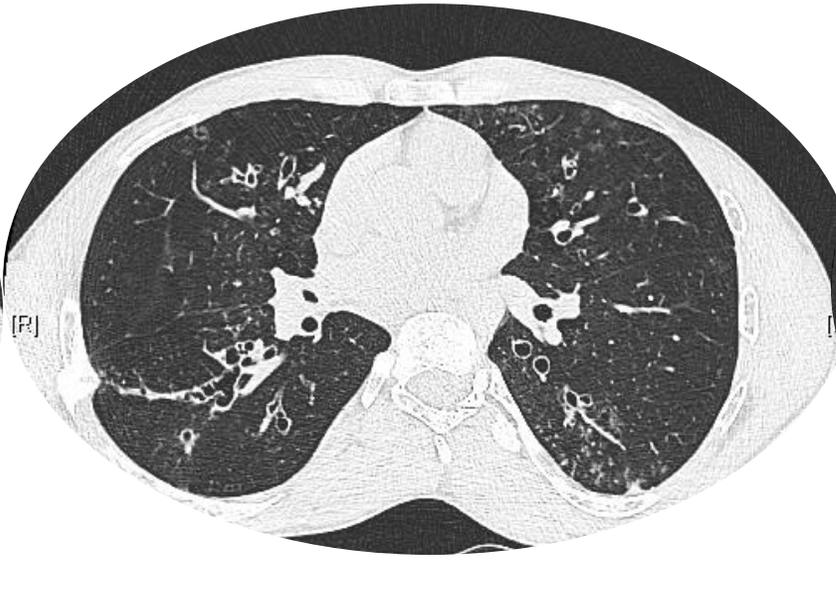
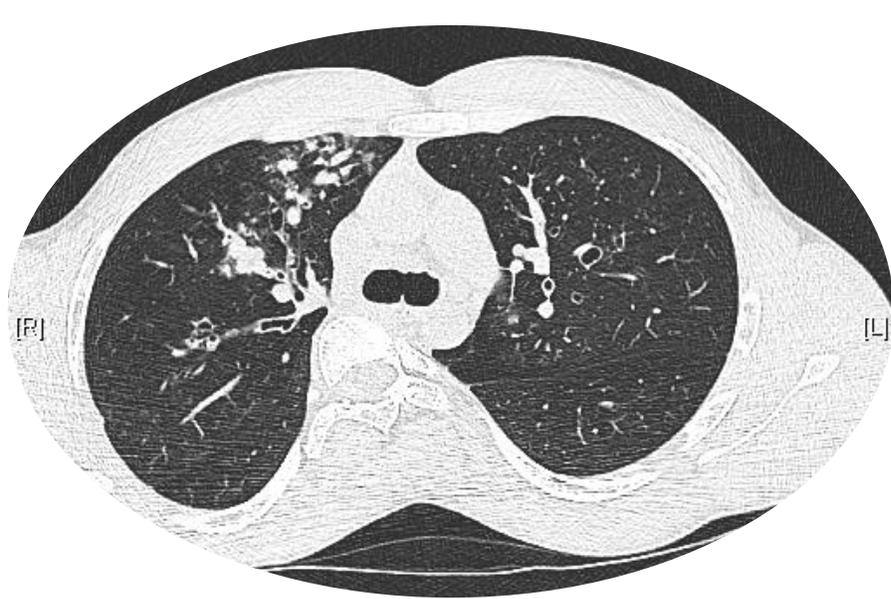
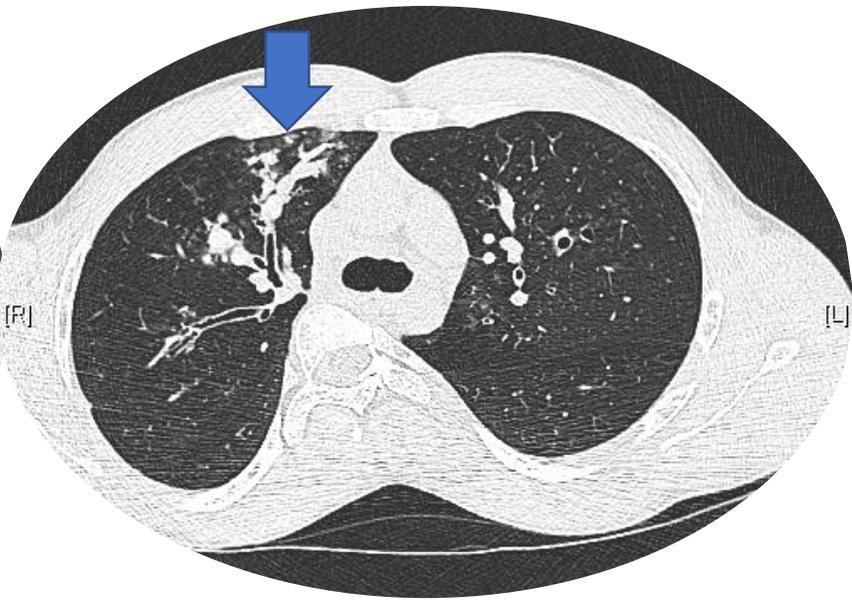
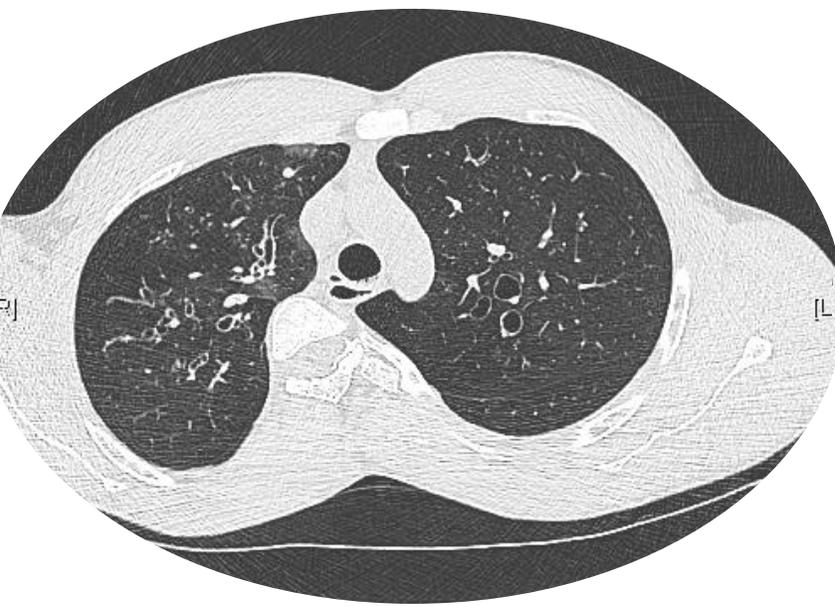
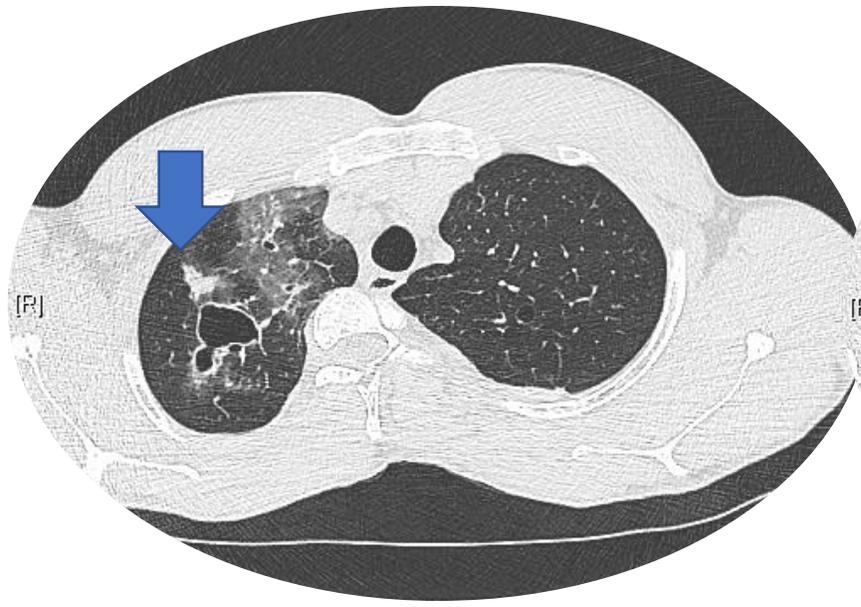
VEMS 2017: 19%

2011 diagnostic d'ABPA

IgE>5000  
Eosinophile 1500

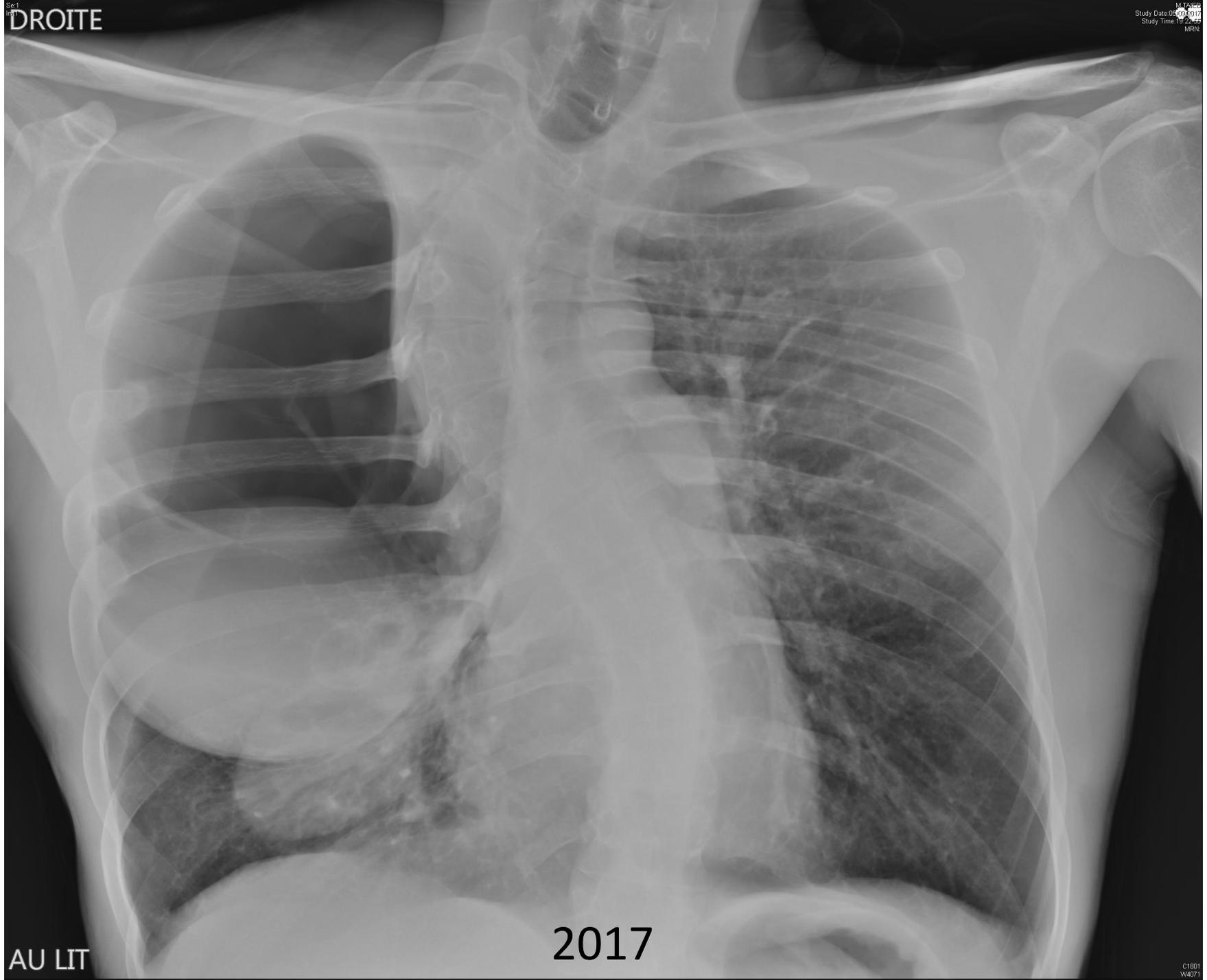


2016



Ser1  
DROITE

M 7/25/17  
Study Date 07/25/2017  
Study Time 12:22:45  
MRN:



AU LIT

2017

C1801  
W4071

Se:803  
Im:58

[H]

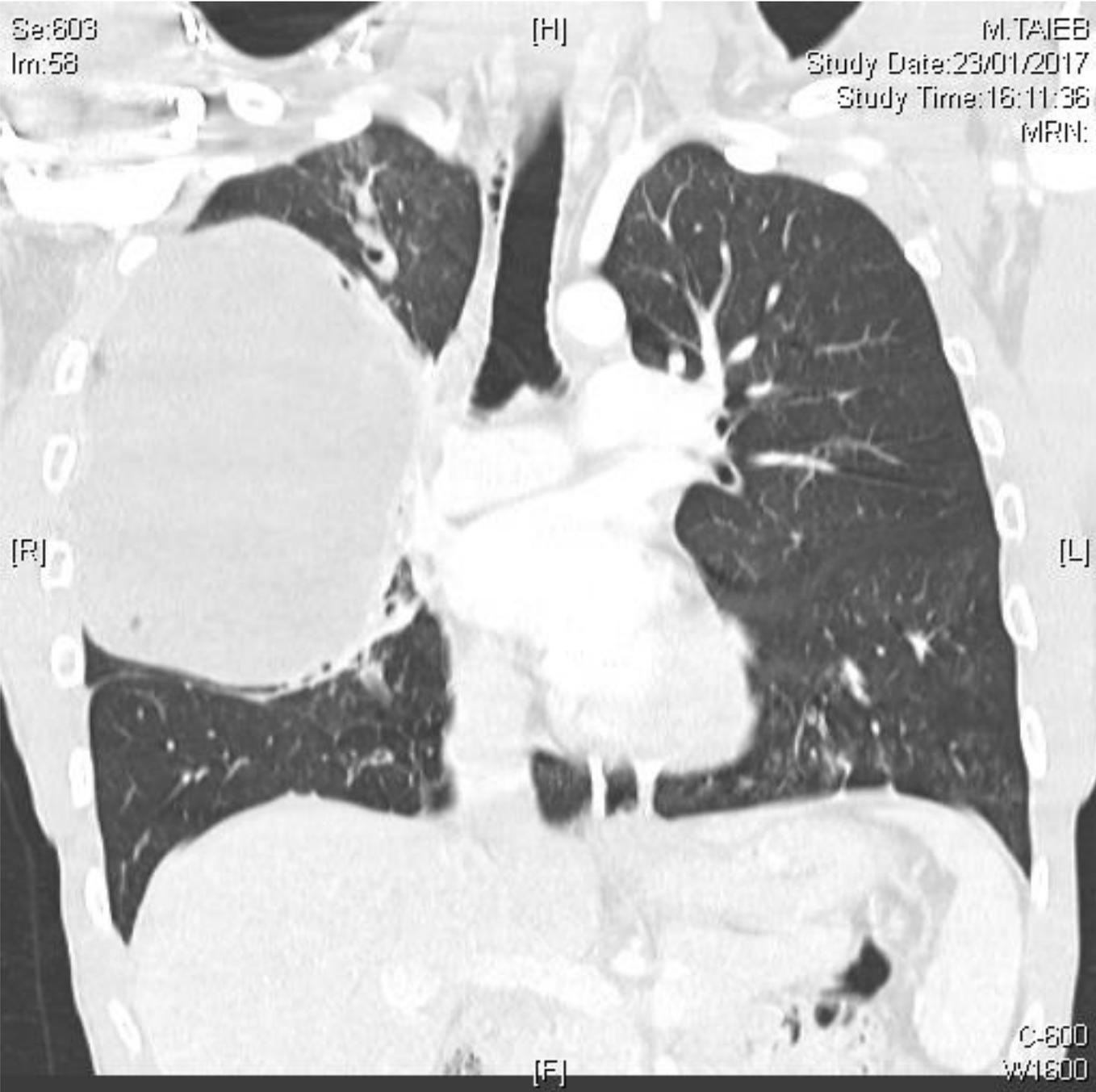
M.TAIEB  
Study Date:23/01/2017  
Study Time:16:11:36  
MRN:

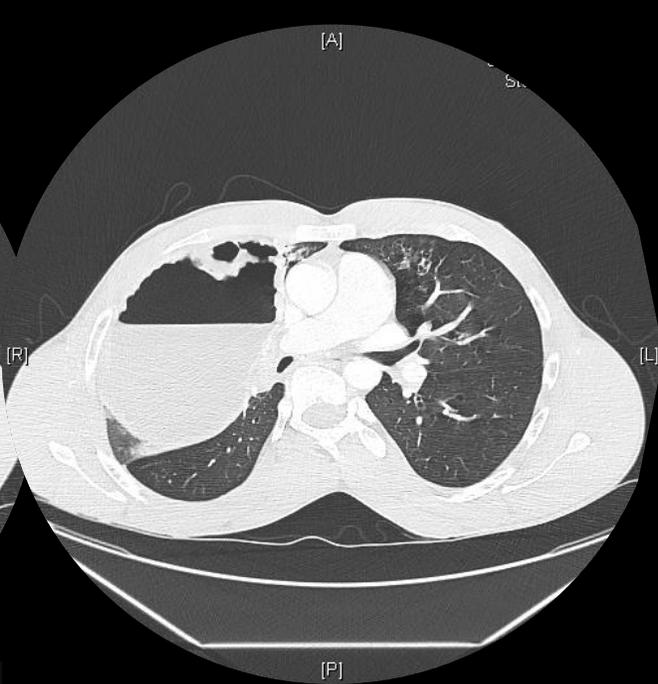
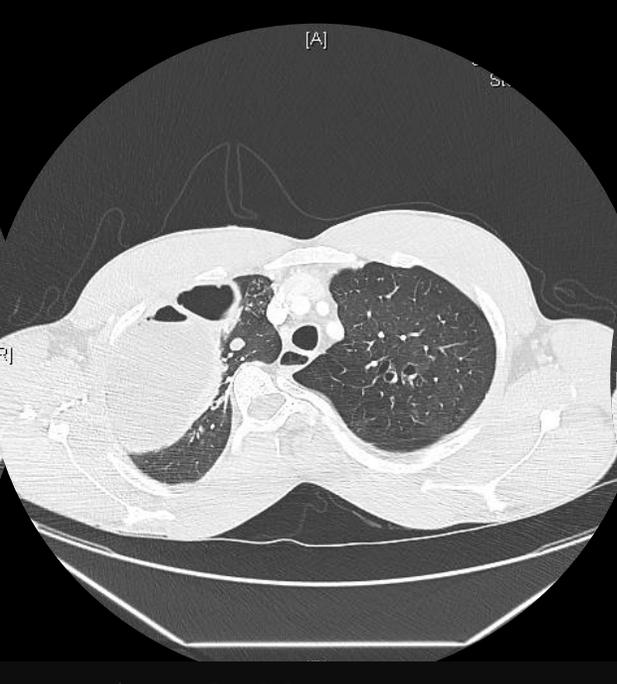
[R]

[L]

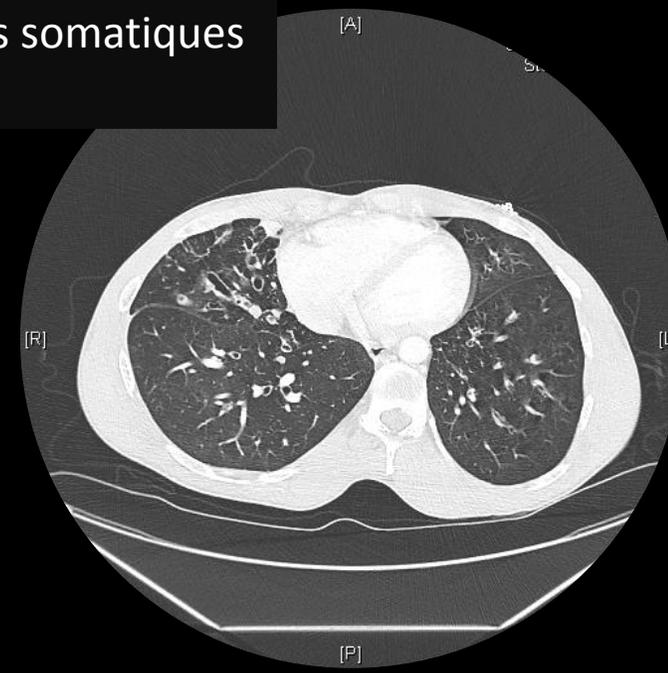
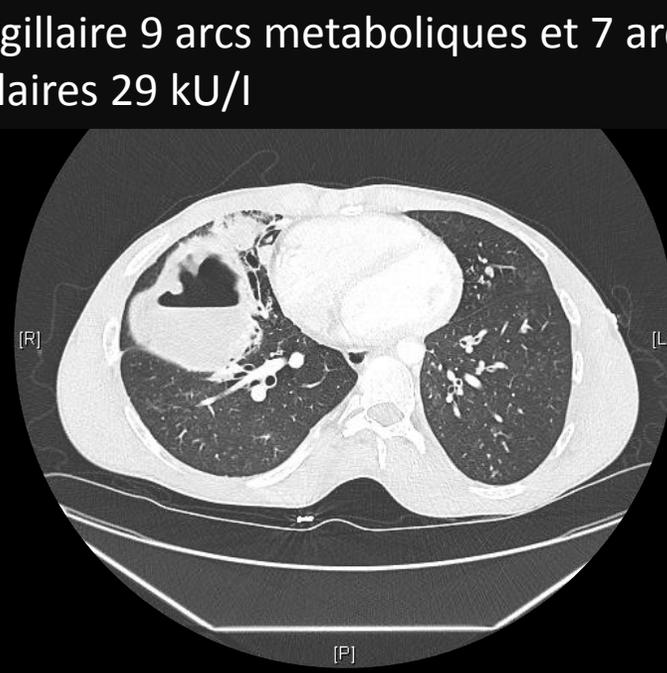
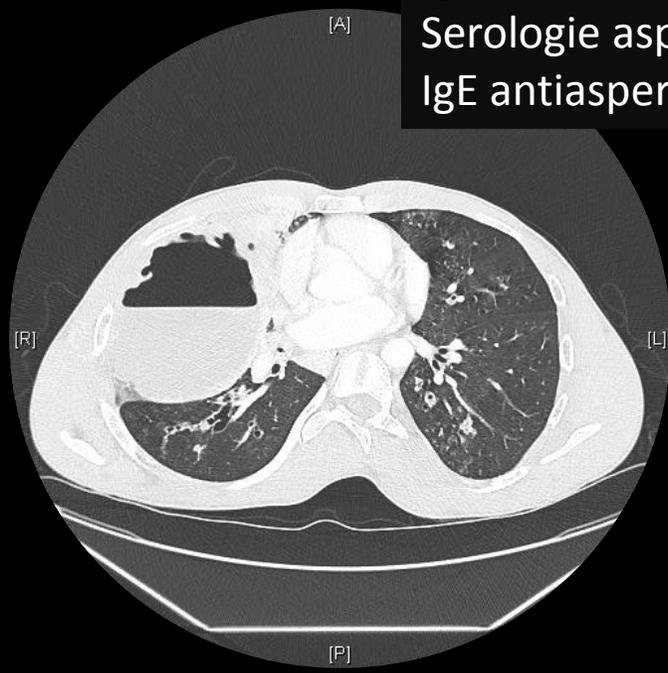
[F]

C-800  
W1800





IgE totales 18700  
Serologie aspergillaire 9 arcs metaboliques et 7 arcs somatiques  
IgE antiaspergillaires 29 kU/l

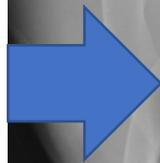


A quoi pensez vous?

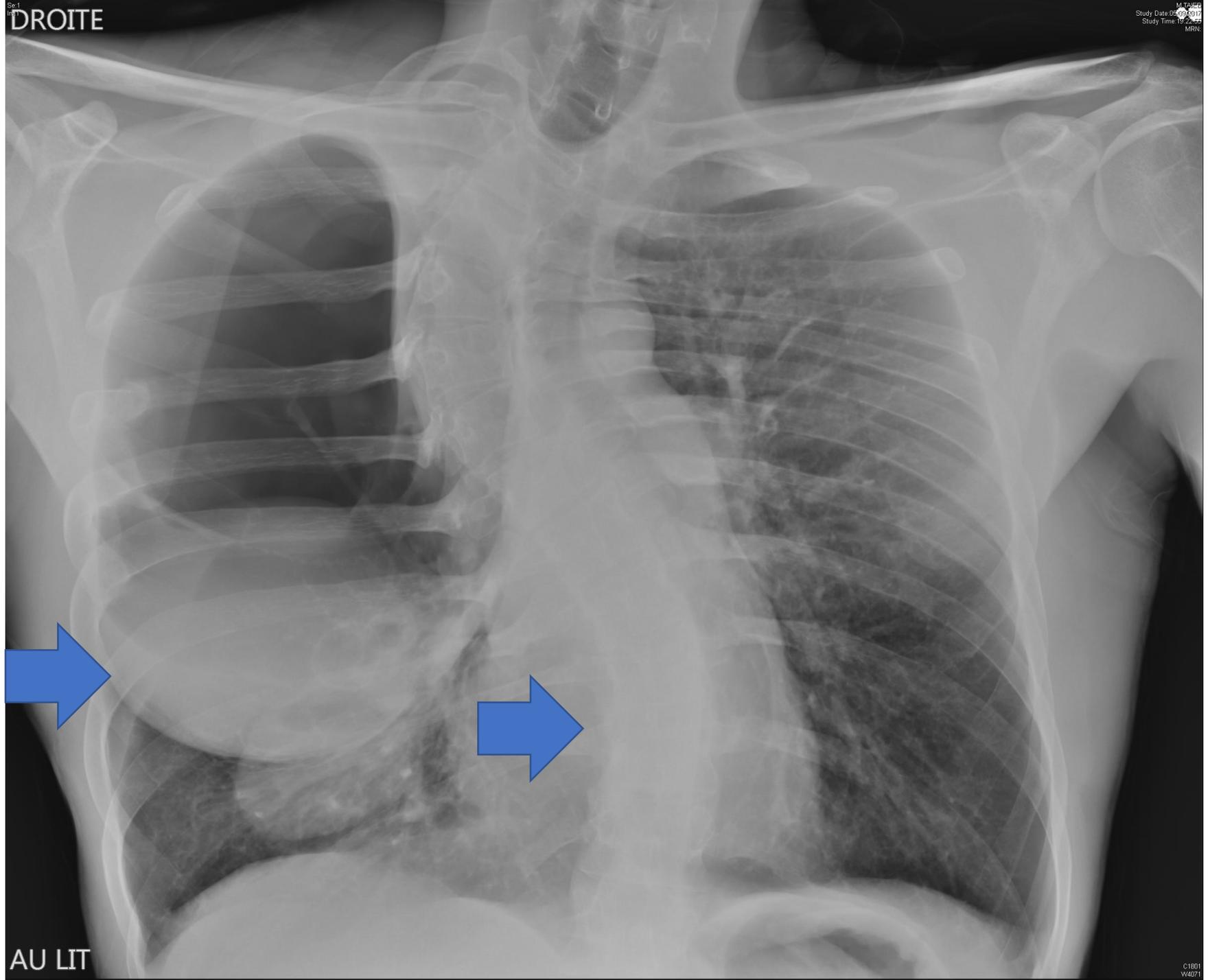
DROITE

A quoi pensez vous?

Indices



AU LIT



Study Date 05/07/2017  
Study Time 10:52:45  
MRN

C1801  
W4071

Question?

Question?

Avez vous perdu vos dents de laits?

Question?

Avez vous perdu vos dents de laits?



# Syndrom Hyper IgE

HIES scoring (Grimbacher et al.)

Clinical findings	Points									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Highest IgE [IU/ml]	<200	200-500			501-1,000				1,001-2,000	>2,000
Skin abscesses (total #)	none		1-2		3-4				>4	
Pneumonias (X-ray proven)	none		1		2		3		>3	
Parenchymal lung abnormalities	absent						bronchiectasis		pneumatocele	
Other serious infection	none				severe					
Fatal infection	absent				present					
Highest eosinophils/ul	<700			700-800			>800			
Newborn rash	absent				present					
Eczema (worst stage)	absent	mild	moderate		severe			II		
Sinusitis, otitis (# times in worst year)	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	none	oral, vaginal	ingernail		systemic					
Retained primary teeth	none	1	2		3				>3	
Scoliosis, max curve	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fractures with little trauma	none				1-2				>2	
Hyperextensibility	absent				present					
Characteristic face	absent		mild			present				
Increased nose width (interalar distance)	<1 SD	1-2 SD		>2 SD						
High palate	absent		present							
Midline anomaly	absent					present				
Lymphoma	absent				present					
Young age add-on	>5 y			2-5 y		1-2 y		<1 y		

Jeune fille de 18 ans. Antécédent d'asthme. Aurait fait des infections respiratoires dans l'enfance. Présente une pneumopathie



Pneumopathie en 2008



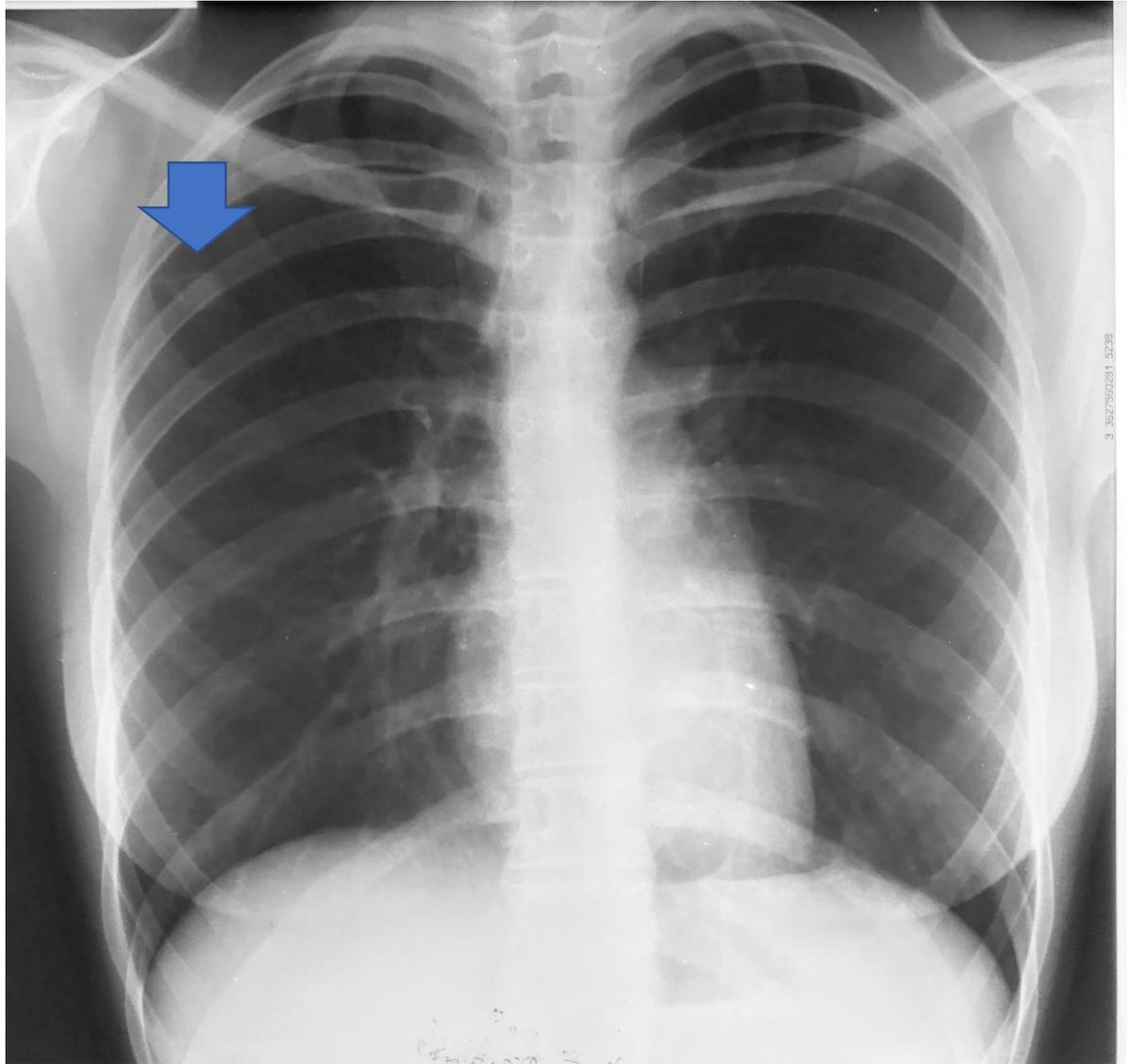
RP de contrôle normale

21 ans, asymptomatique, asthme bien contrôlé sous séretide



2011

21 ans, asymptomatique, asthme bien contrôlé sous séretide



2011

Asymptomatique, asthme bien contrôlé sous séretide



2011



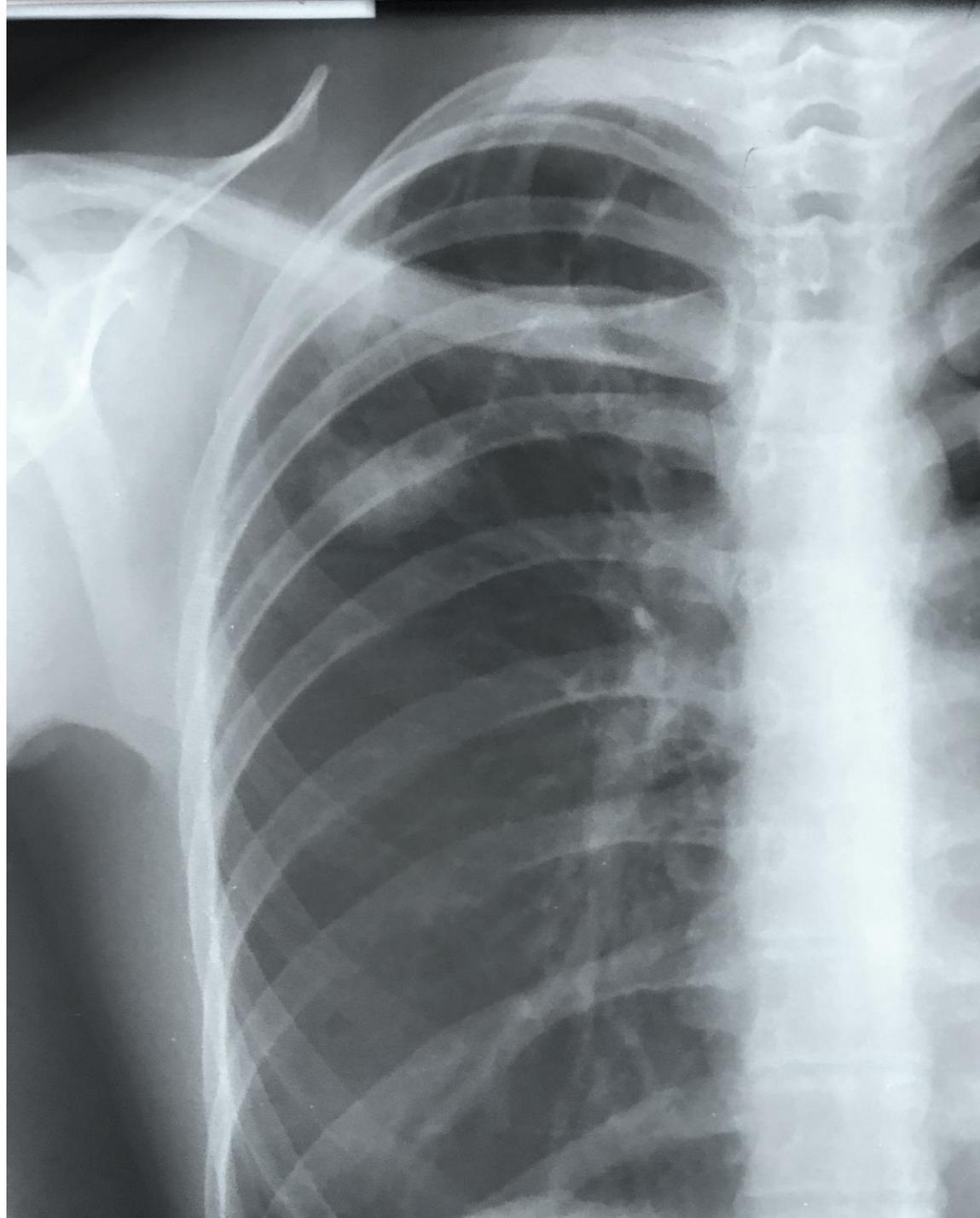
Asymptomatique, asthme bien contrôlé sous séretide

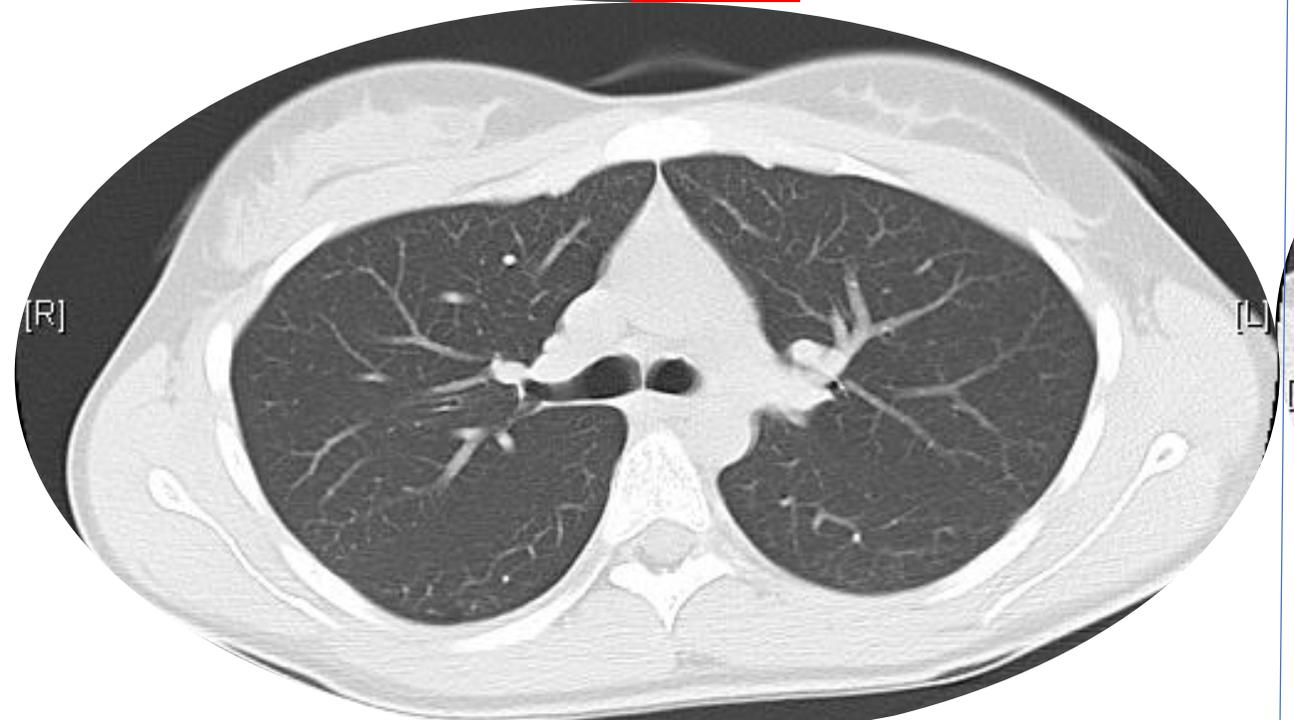
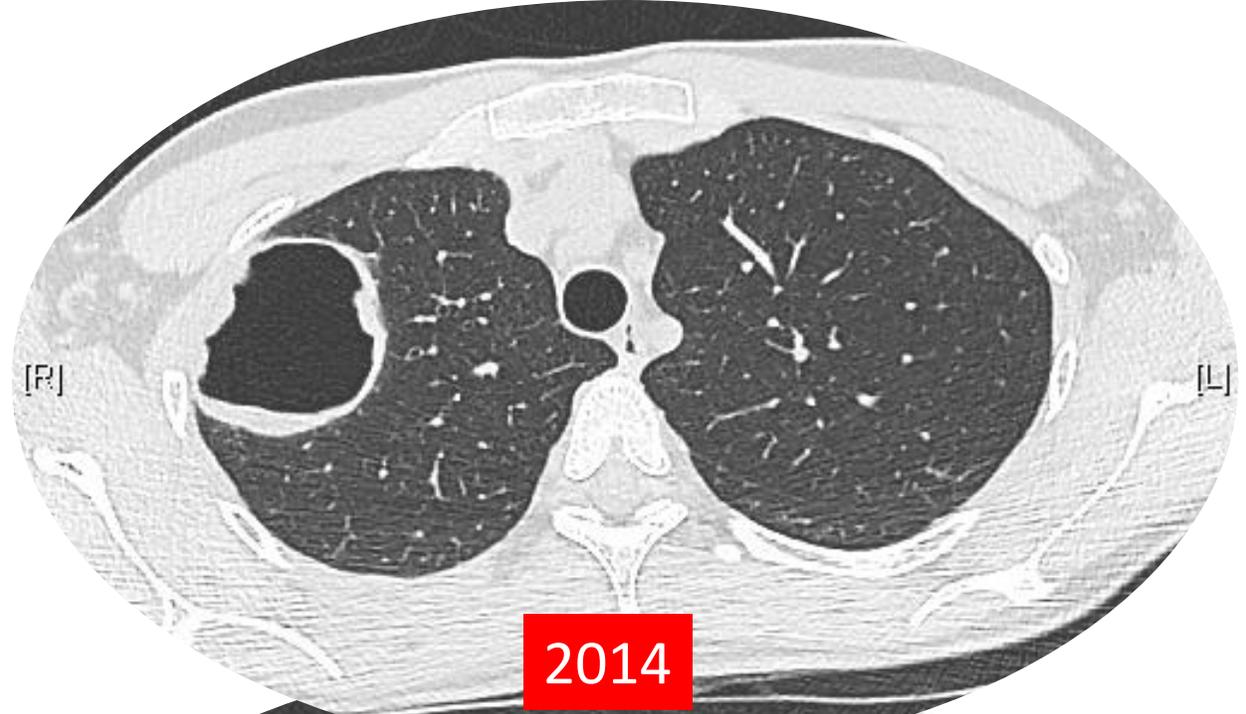
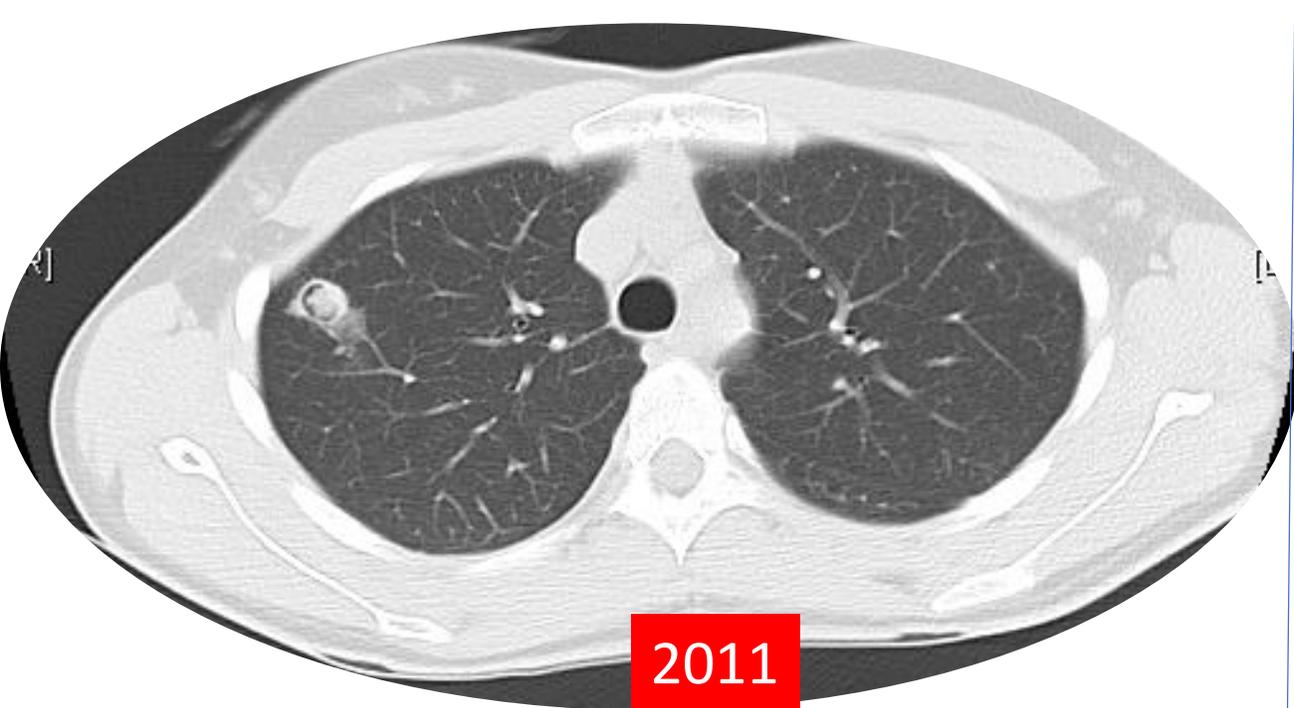


2011



2014





Bio?

IgE totales 3180

éosinophiles 700

Sérologie aspergillaire 5 arcs métaboliques, 4 arcs somatiques

LBA : 180000 cellules/ml, 20% PNN non altérés, 30% lymphocytes, 49% macrophages  
(bacterio négative)

Question?

Question?

Avez vous perdu vos dents de laits?

Question?

Question?

Et la famille ça va?

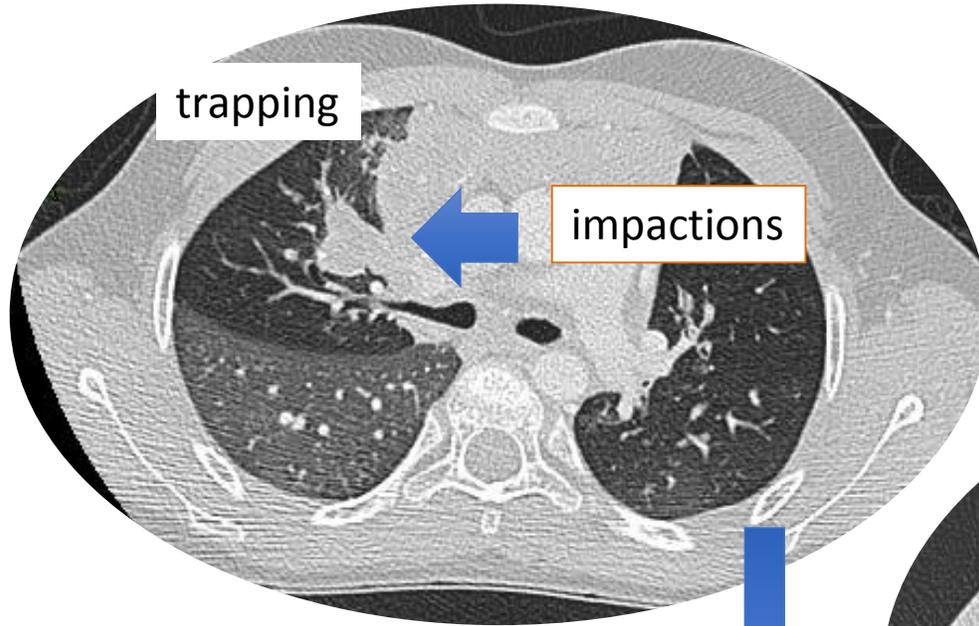
Mon frère fait des abcès à staphylocoque tout le temps



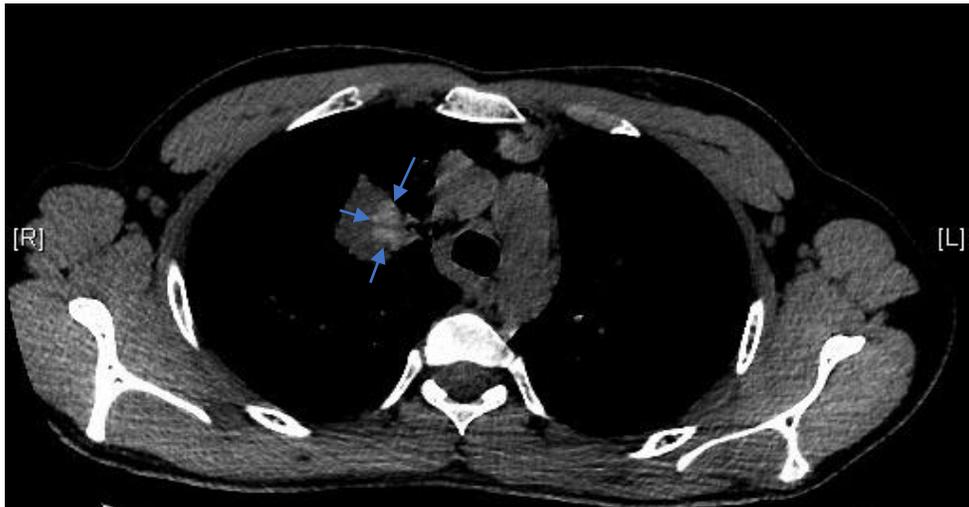
Oui... c'est aussi un syndrome IgE sur déficit en STAT3

# ABPA compliquant un déficit en STAT3

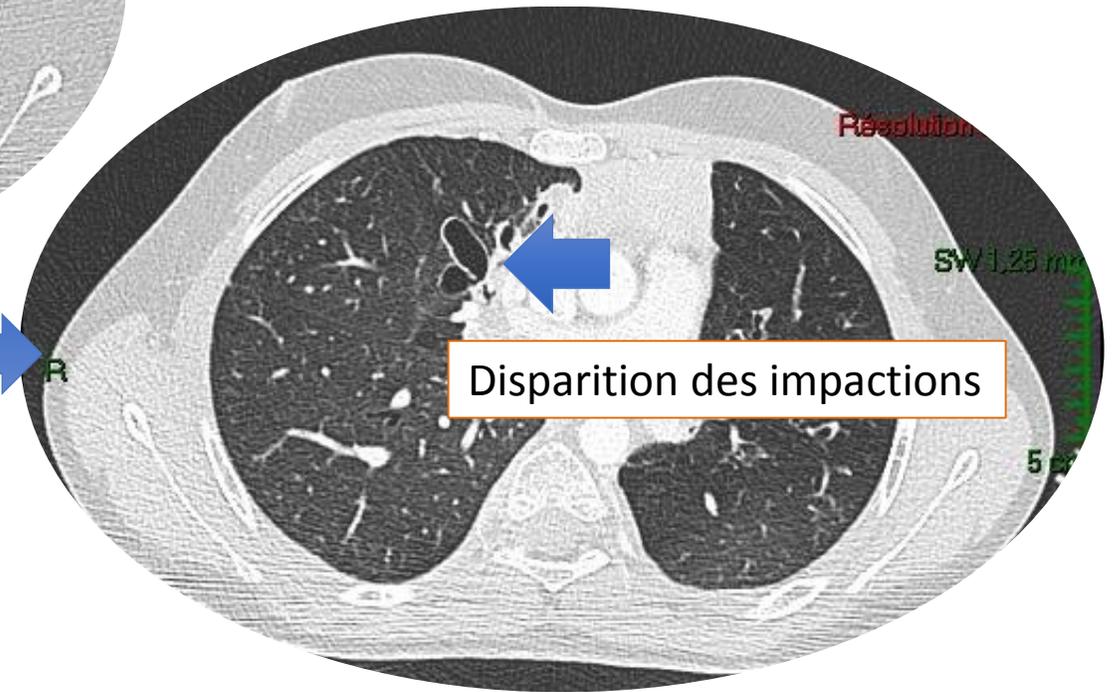
06/2012



Mucus hyperdense



07/2012



# Syndrome Hyper IgE (HIES)

Recherche mutation (STAT3, DOCK8)

(Necker)

Arbre généalogique

Consanguinité?

Dépistage familial

Fiche de score

HIES scoring (Grimbacher et al.)

Clinical findings	Points									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Highest IgE [IU/ml]	<200	200-500			501-1,000				1,001-2,000	>2,000
Skin abscesses (total #)	none		1-2		3-4				>4	
Pneumonias (X-ray proven)	none		1		2		3		>3	
Parenchymal lung abnormalities	absent						bronchiectasis		pneumatocele	
Other serious infection	none				severe					
Fatal infection	absent				present					
Highest eosinophils/ul	<700			700-800			>800			
Newborn rash	absent				present					
Eczema (worst stage)	absent	mild	moderate		severe			II		
Sinusitis, otitis (# times in worst year)	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	none	oral, vaginal	finger nail		systemic					
Retained primary teeth	none	1	2		3				>3	
Scoliosis, max curve	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fractures with little trauma	none				1-2				>2	
Hyperextensibility	absent				present					
Characteristic face	absent		mild			present				
Increased nose width (interalar distance)	<1 SD	1-2 SD		>2 SD						
High palate	absent		present							
Midline anomaly	absent					present				
Lymphoma	absent				present					
Young age add-on	>5 y			2-5 y		1-2 y		<1 y		

Patiente de 48 ans

Vient de perdre son mari et sa mère dans la même année de cancer. Se dit fatiguée

Douleur des épaules d'horaires inflammatoires

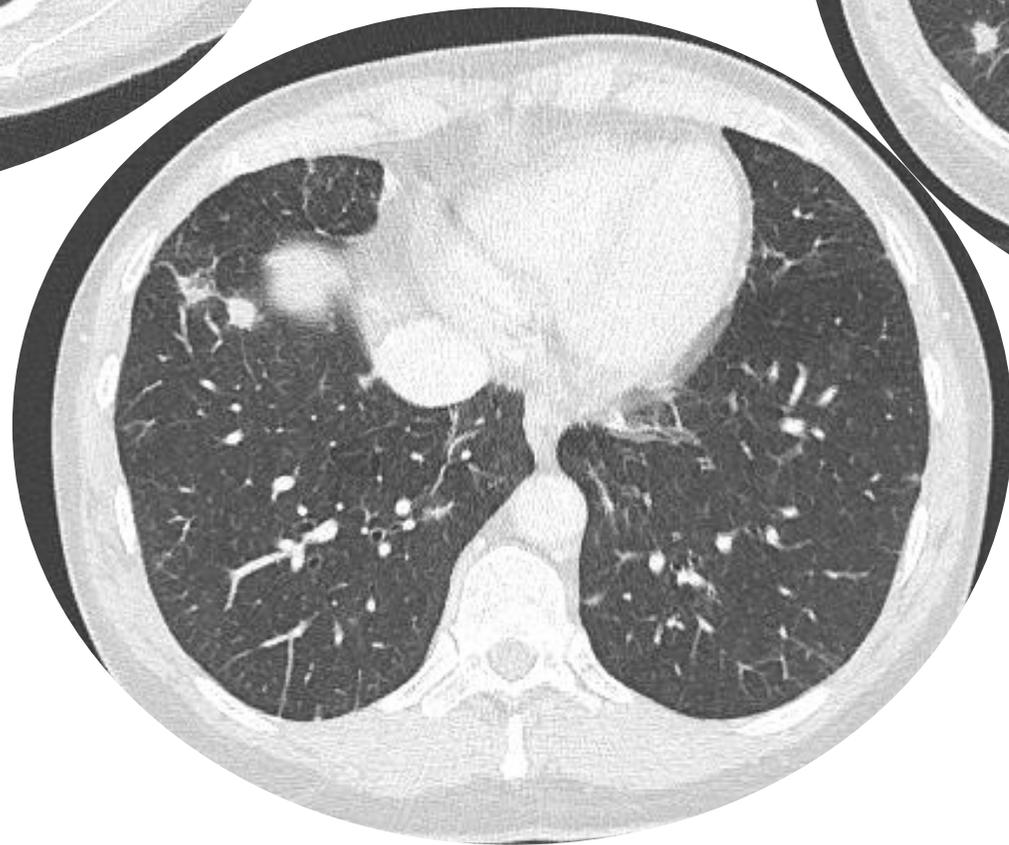
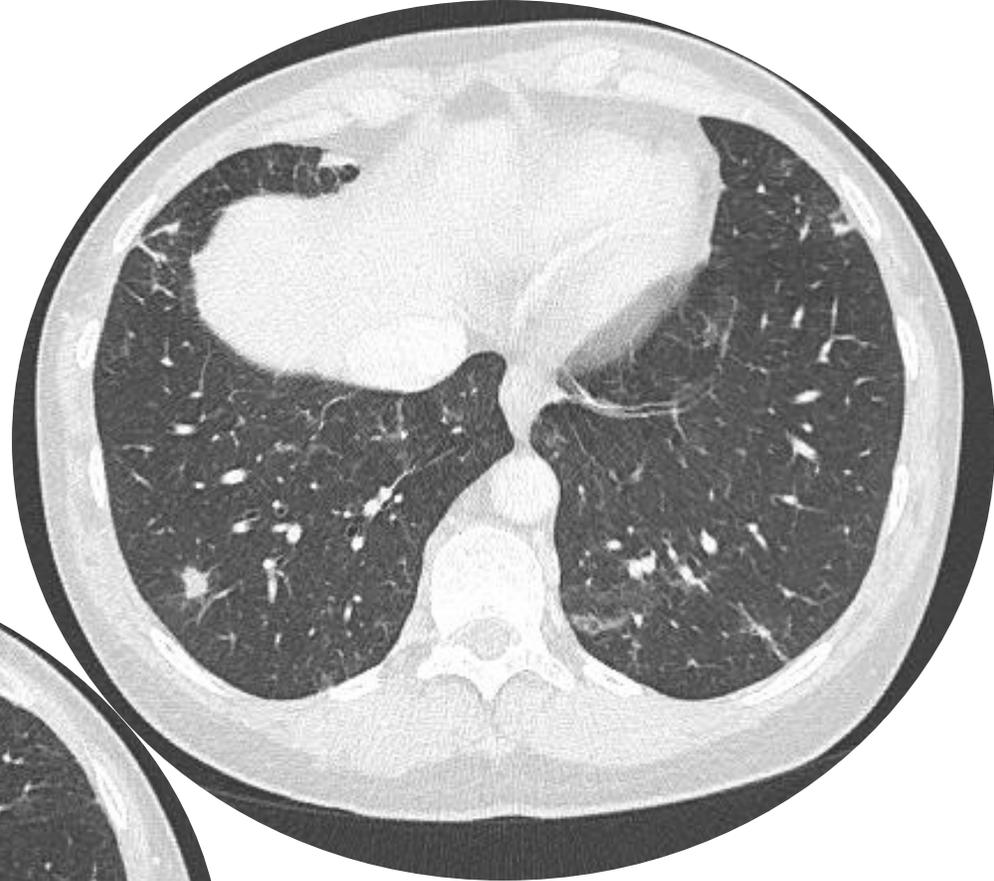
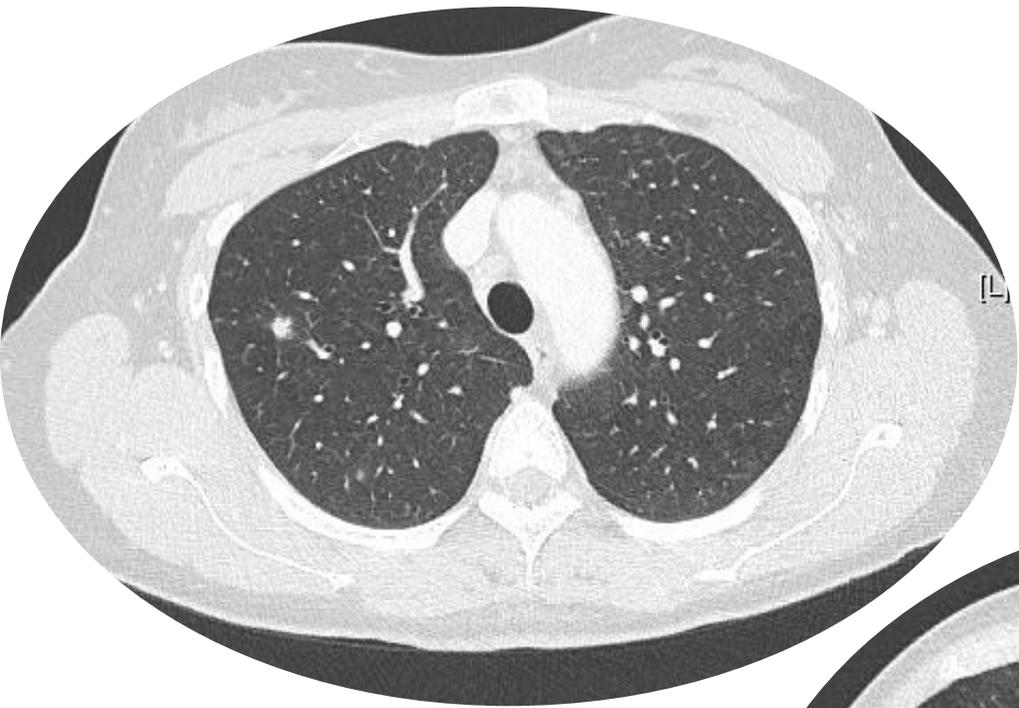
Pas d'intoxication alcoolique tabagique

Antécédents: Appendicectomie

GB 6.1 G/l, Pq 144 G/l, Hb 14.6 g/l.

CRP : 2 mg/L

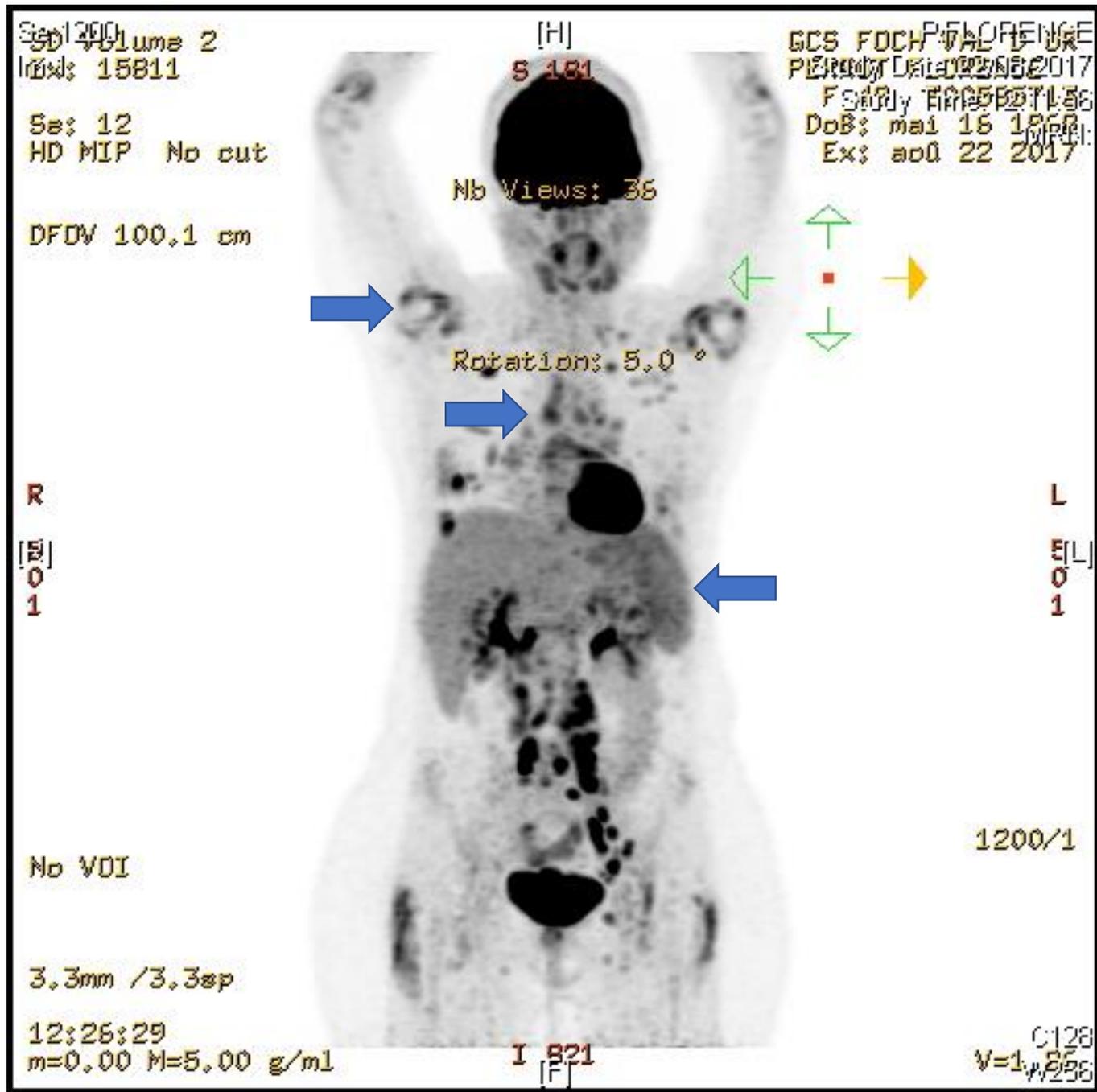
TSH normale



ECA>N

Granulomes sur ganglion

=  
Sarcoïdose?



EPP: gammaglobuline à 4.4 g/L

DICV?

Pas d'infections antérieures?

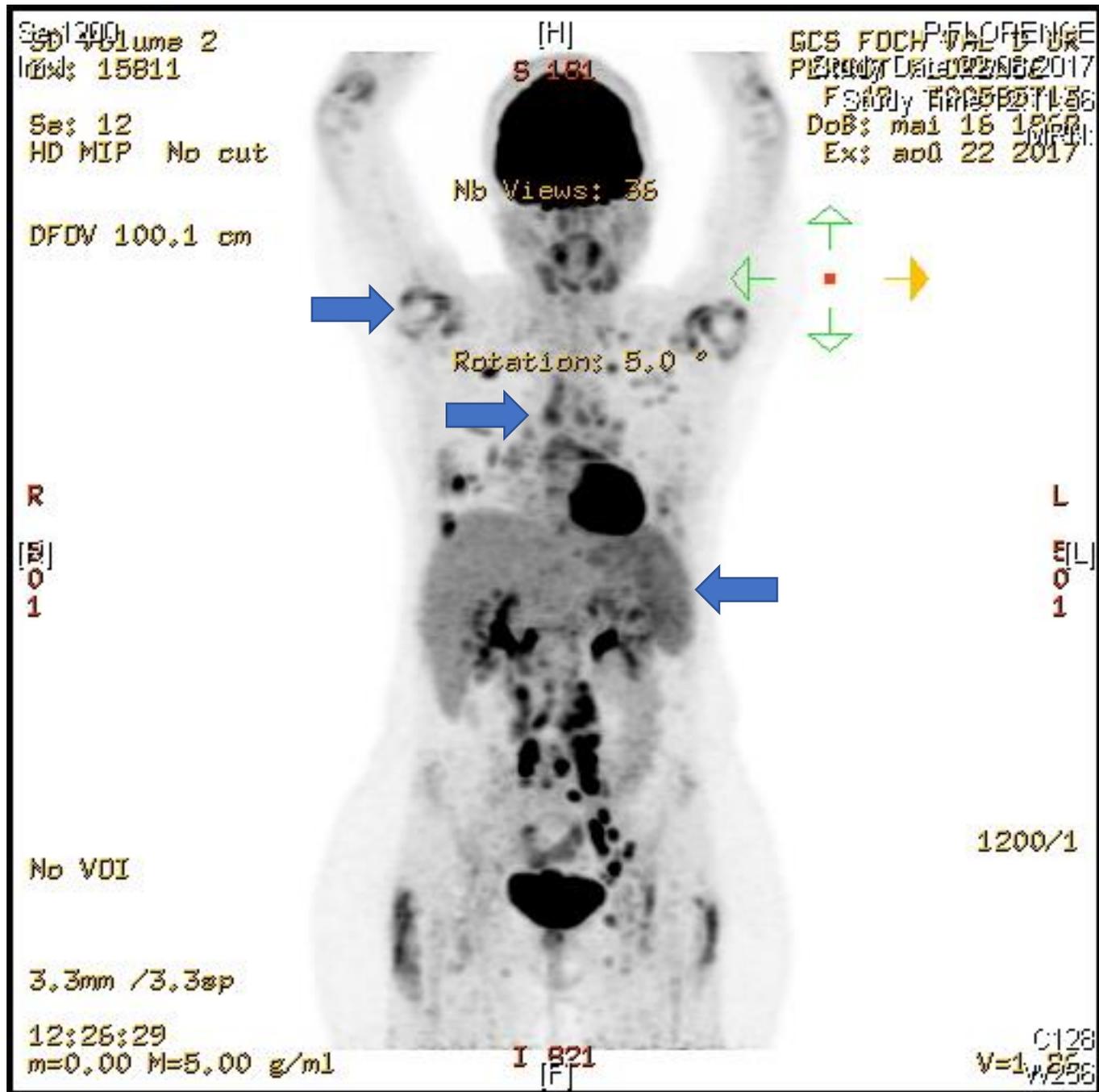
## DICV

is defined by hypogammaglobulinemia associated with a:

1. <5 g/L IgG deficit and immunoglobulin A (IgA) deficit, (IgM concentration can be normal or low),

**And**

2. **a diminished vaccinal response**



ECA>N

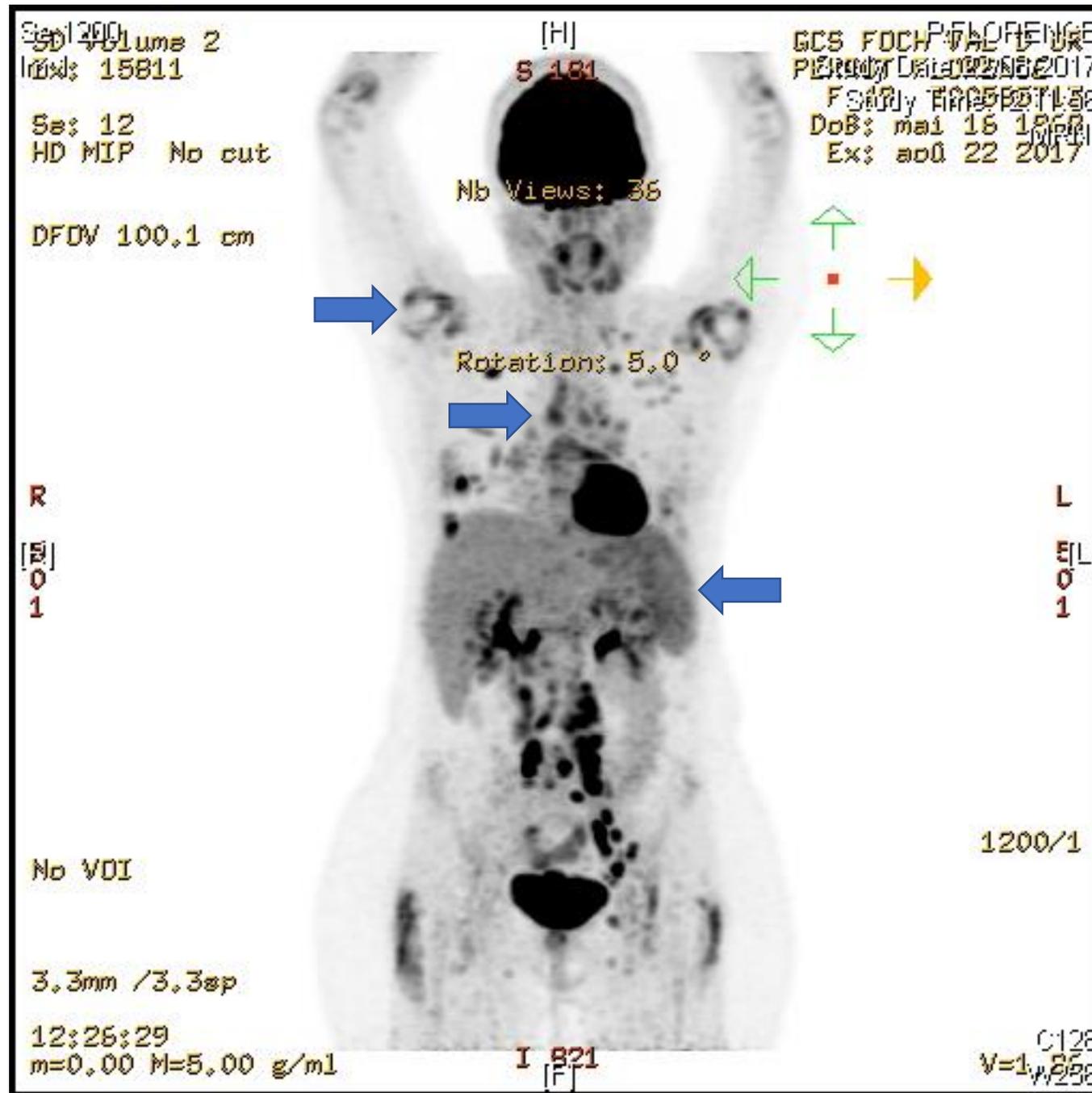
Granulomes sur ganglion  
 =  
 Sarcoidose?

+  
 DICV  
 =  
 GLILD

ECA>N

Granulomes sur ganglion  
=  
Sarcoïdose?

+  
DICV  
=  
GLILD



2 infos

1. Le TEP est fondamental

Hyperfixation localisée?

2. Le traitement n'est pas systématique

Patiente de 58 ans

Sjogren (Chisolm, FAN: 1/1280, Anti SSA+) avec douleur articulaires sous plaquenil

Hypergammopathie polyclonale à l'EPP à 17g/L

Bronchiolite

Infections respiratoires répétées

Patiente de 58 ans

Sjogren (Chisolm, FAN: 1/1280, Anti SSA+) avec douleur articulaires sous plaquenil

Hypergammopathie polyclonale à l'EPP à 17g/L

Bronchiolite

Infections respiratoires répétées



On s'arrête là?

## L'hypergammaglobulinémie ne protège pas du déficit sélectif



Sous-classes d'IgG :

IgG1 à 16 g/l (3.82-9.29),

**IgG2 à 1.39 gr/l (2.41-7),**

IgG3 à 0.66 gr/l (0.21-1.76),

IgG4 à 0.023 (0.040-0.870)

## L'hypergammaglobulinémie ne protège pas du déficit sélectif



Sous-classes d'IgG :

IgG1 à 16 g/l (3.82-9.29),

**IgG2 à 1.39 gr/l (2.41-7),**

IgG3 à 0.66 gr/l (0.21-1.76),

IgG4 à 0.023 (0.040-0.870)

Oui mais est ce que ça compte le déficit en sous-classe d'IgG2...?

# Déficit en sous-classes d'IgG et manifestations infectieuses

- 65 patients, DDB diffuse idiopathique (enquête exhaustive)

## Dosage sous-classes IgG:

- Déficit en IgG2: 25/65 (38%). Isolé (n=19) ou associé IgG3, IgG4 (n=6)
- Déficit en IgG3: 4/65
- Pneumonies récidivantes plus fréquentes dans le groupe défaut en sous-classe (45% vs 20%)

Femme 54 ans

Méningite (bactérienne?) dans l'enfance

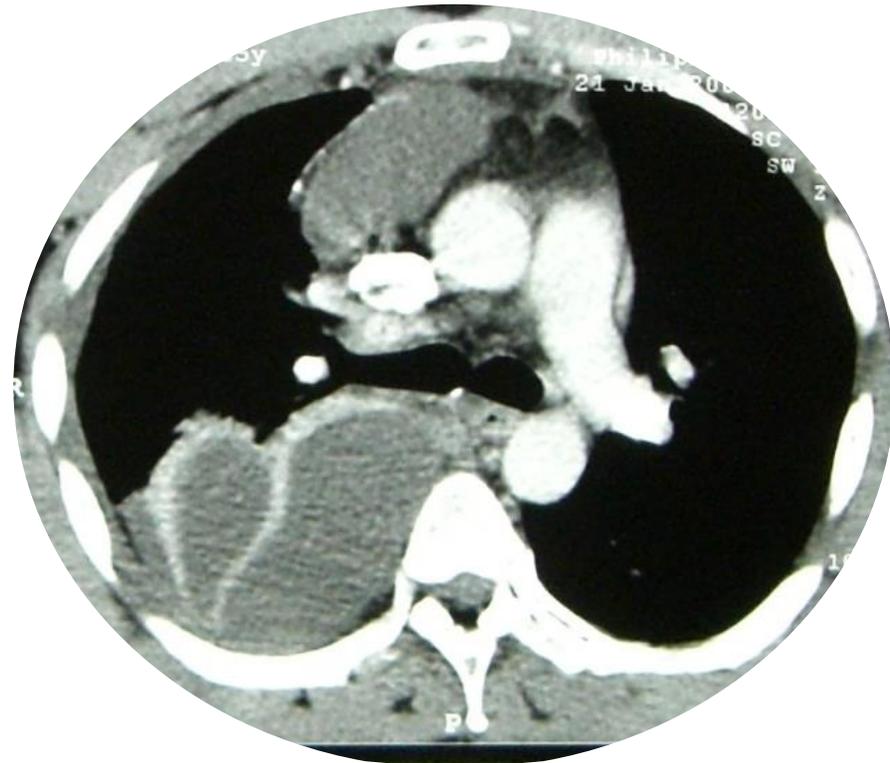
Sinusites à répétitions

Pleurésie purulente

Sérologie VIH négative, EPP: 8,2 g/L

Sous-classes IgG normales

Dosages des anticorps antipneumococques à 102 mg/L après vaccination pneumo 23



Femme 54 ans

Méningite (bactérienne?) dans l'enfance

Sinusites à répétitions

Pleurésie purulente

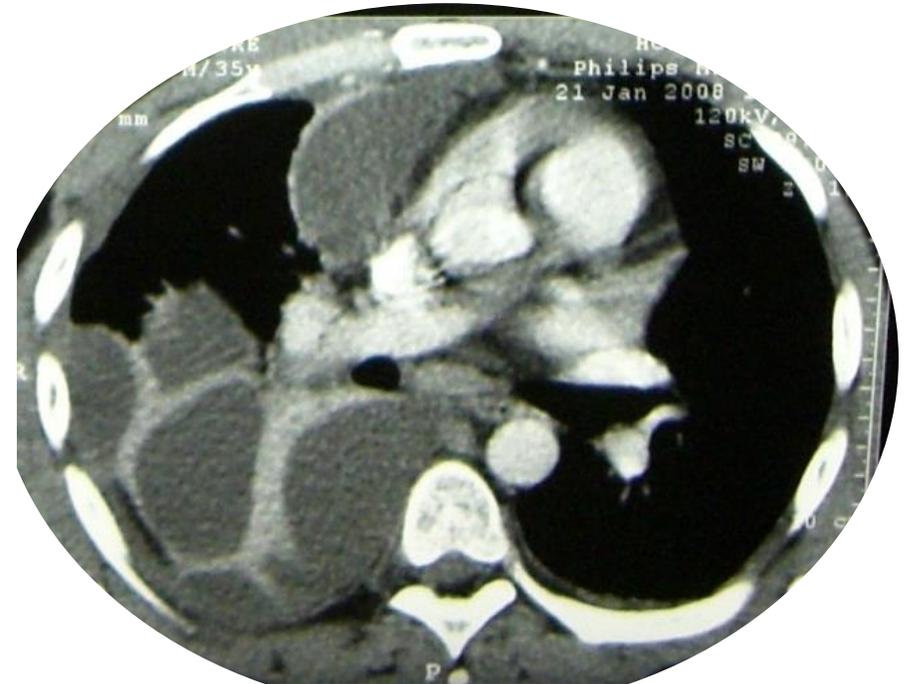
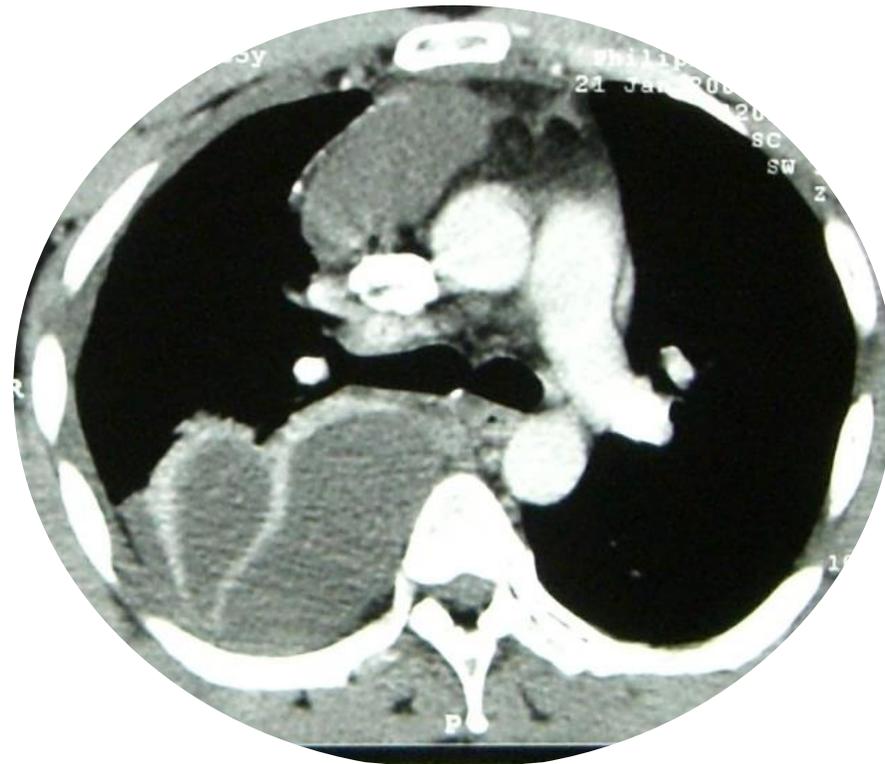
Sérologie VIH négative, EPP: 8,2 g/L

**Sous-classes IgG : IgG2 diminuées**

Dosages des anticorps antipneumococques à 102 mg/L après vaccination pneumo 23



On s'arrête là?



CT

  
Sexe : F  
Dossier : 211704057858

HOPITAL FOCH  
Service de Pneumologie  
40, rue Worth  
92151 SURESNES

Dossier :	04057858	Val. Réf. Unité
Date de saisie :	24/04/17	
Heure de saisie :	11h00	
Date de prélèvement :	21/04/17	
Heure de prélèvement :	11h05	

### PRELEVEMENT : SERUM

#### Information patient :

NP

#### Dosage des IgG anti-polysaccharides du Pneumocoque

##### Technique Elisa

Anti PCP IgG sérotype 4	0.59	mg/L
Anti PCP IgG sérotype 6B	0.16	mg/L
✓ Anti PCP IgG sérotype 9V	<0.10	mg/L
Anti PCP IgG sérotype 14	0.91	mg/L
Anti PCP IgG sérotype 18C	0.14	mg/L
Anti PCP IgG sérotype 19F	0.27	mg/L
Anti PCP IgG sérotype 23F	0.39	mg/L

Déficit en sous-classes spécifiques

>1 mg/l : Sujet protégé.

Envoyer pour le dosage spécifique des sérotypes

# SPAD (specific polysaccharide antibodies deficiency)

Deficit en sous-classe d'IgG2 (le plus souvent)  
et une carence concomitante d'anticorps  
anti-polysaccharides

Réponse aux antigènes protéiques



Antitétanique, Diphtérie, Polio

Réponse dynamique aux antigènes polysaccharidiques



Pneumocoque

# SPAD (specific polysaccharide antibodies deficiency)

Deficit en sous-classe d'IgG2 (le plus souvent)  
et une carence concomitante d'anticorps  
anti-polysaccharides

Intérêt du Prevenar?

Réponse aux antigènes protéiques



Antitétanique, Diphtérie, Polio

Réponse dynamique aux antigènes polysaccharidiques



Pneumocoque

# Les règles du déficit en IgG2/SPAD

1. Peut exister malgré une hypergammaglobulinémie (IgG1 essentiellement)
2. Peut se rencontrer chez le sujet «sain »
3. Se recontrôle une fois
4. Doit être associé à des symptômes et une déficit qualitatif (défaut de réponse vaccinale)
5. Peut se substituer (donc doit être cherché)

Et le PNN dans tout ça?

Aspergillose



Staphylocoque

Infections fongiques « bizarres » du sujet jeune

Bizarre parce qu'atteint la paroi et l'Os

Bizarre parce que aspergillus exotique type nidulans

## Infections fongiques « bizarres » du sujet jeune

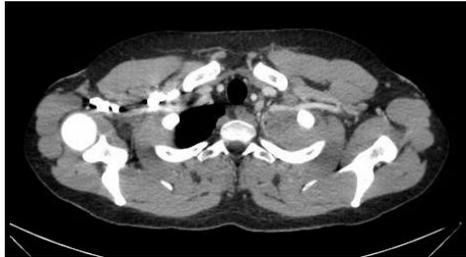
Bizarre parce qu'atteint la paroi et l'Os

Bizarre parce que aspergillus exotique type nidulans

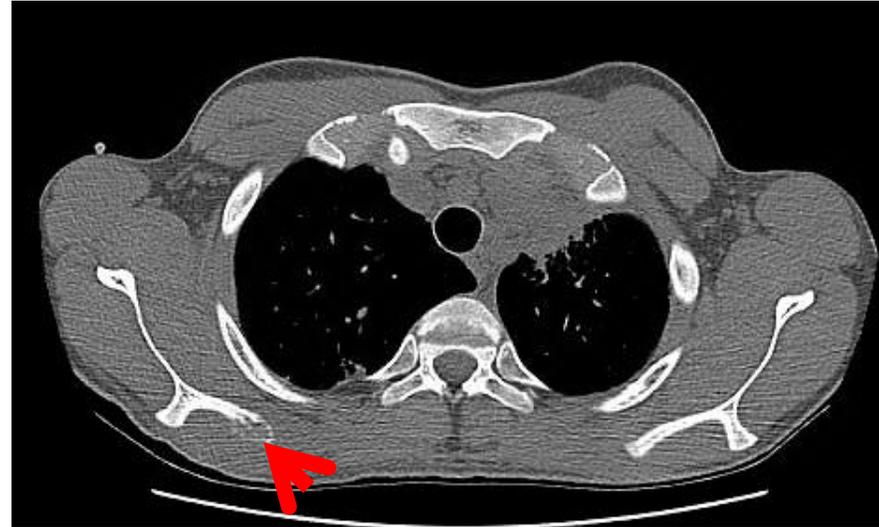
L'archétype est la CGD: taux de PNN normal

# Infections respiratoires fongiques

Atteinte de la paroi thoracique

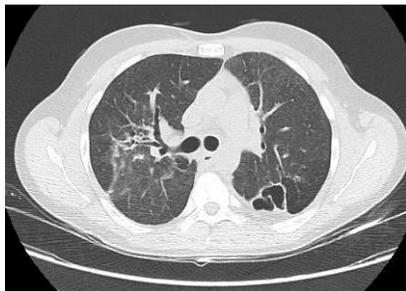


*Compression artère sous clavière  
Infection Asp. Nidulans*

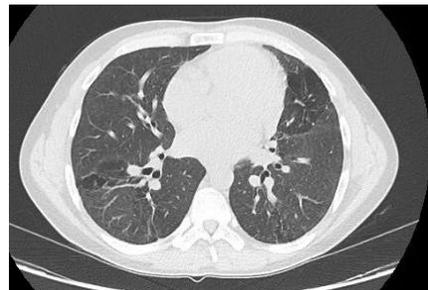


***Lésion scapulaire. Aspergillose***

Séquelles radiologiques



*Cavité résiduelle et perfusion en mosaïque après  
une infection à Asp. Fumigatus*



*Bronchiectasies kystiques après  
plusieurs infections fongiques*

# CGD: manifestations non infectieuses



Et pour finir en beauté...







Si je vous dis en plus qu'il a fait une Lymphome EBV+

Vous me dites...

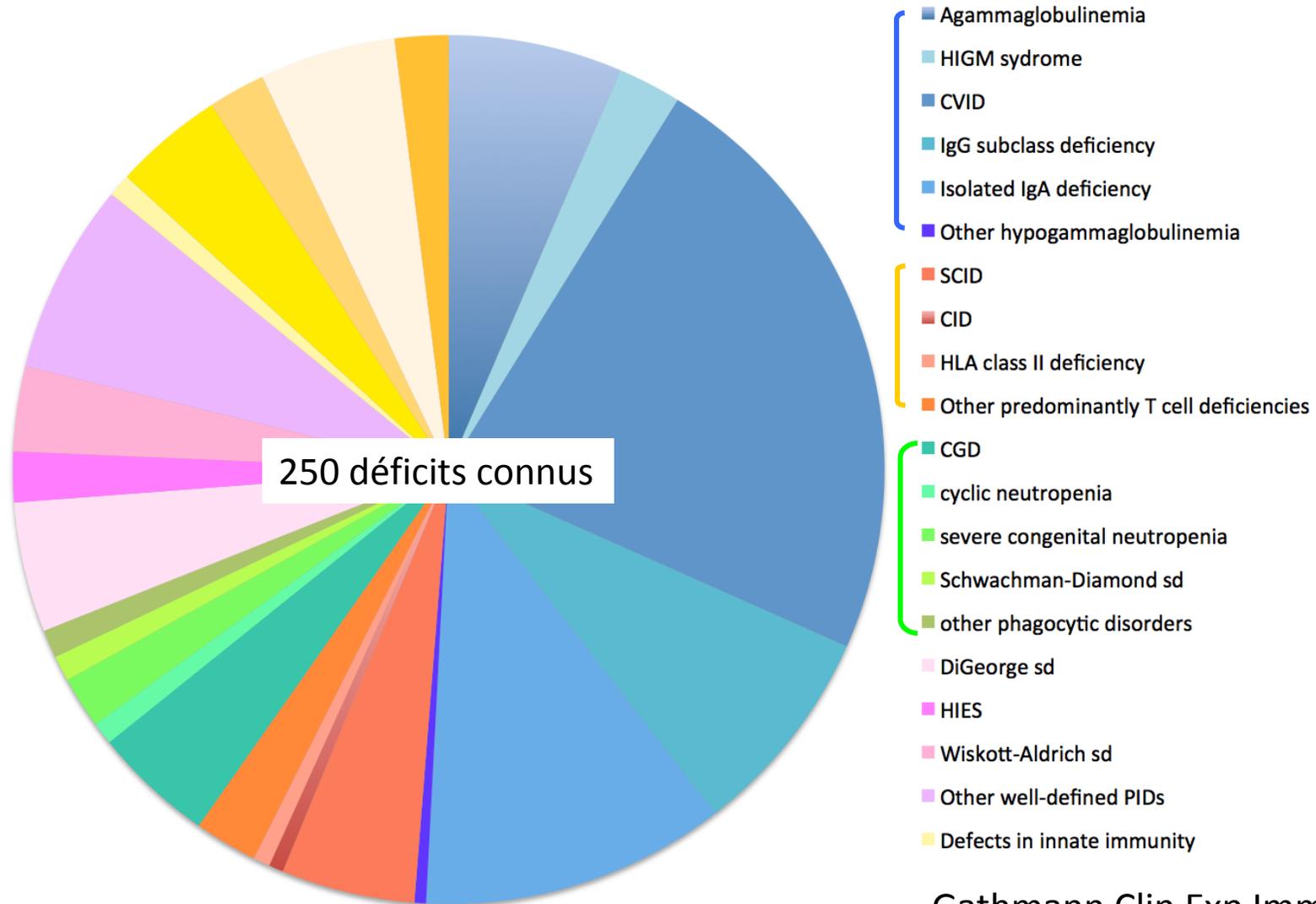


Si je vous dis en plus qu'il a fait une Lymphome EBV+

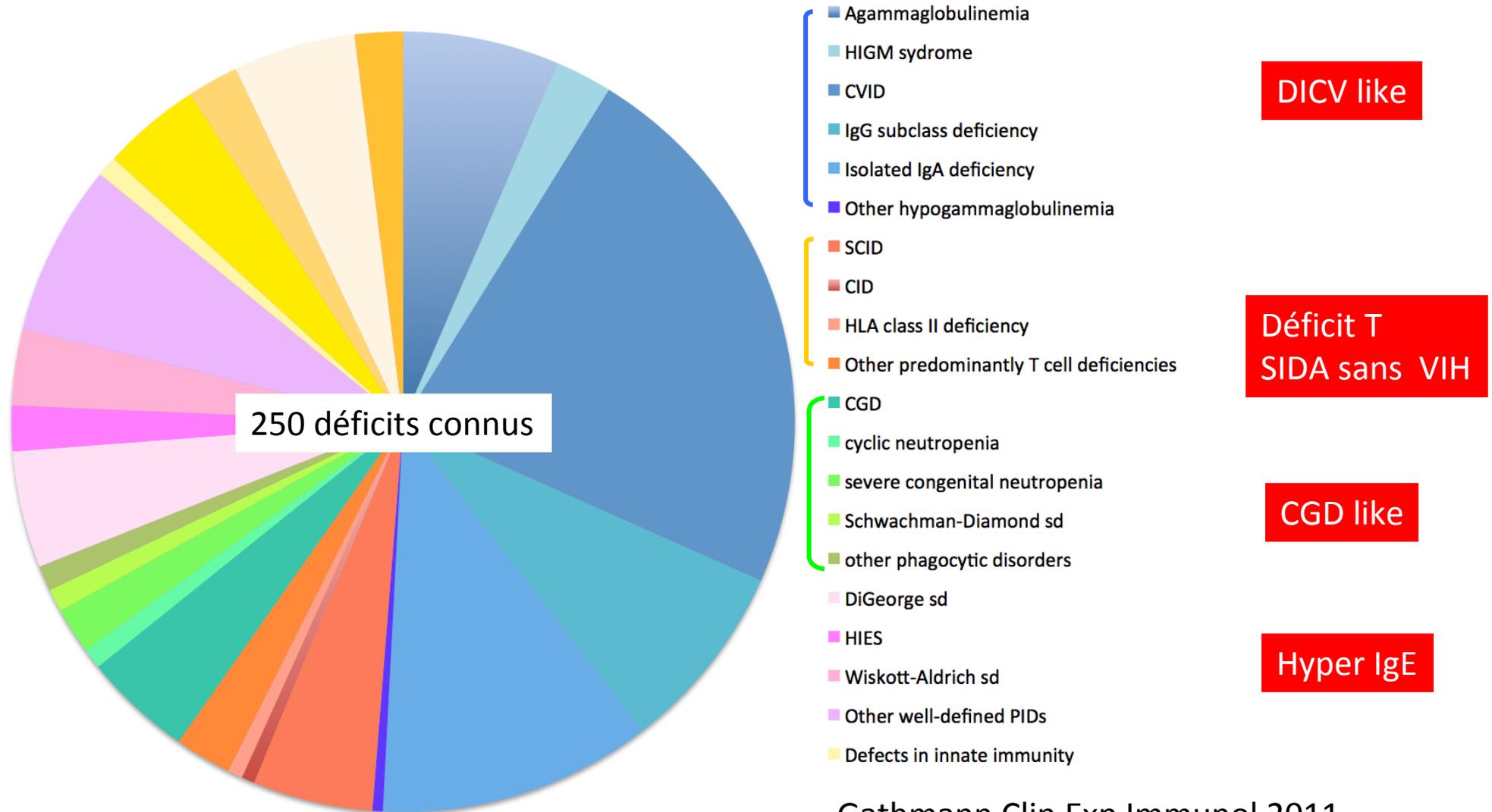
Vous me dites...

Déficit immunitaire T

# Distribution des patients (registre européen)



# Distribution des patients (registre européen)



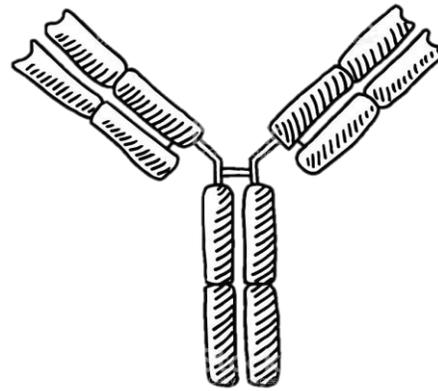
# Les grandes orientations pratiques

Aspergillose



Staphylocoque

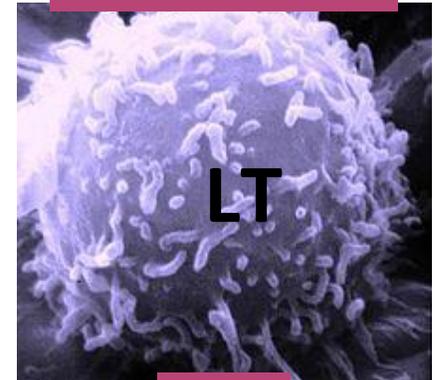
Type CGD



Pneumocoque

Type DICV

Pneumocystose



CMV

Type SCID

# Quand penser à un déficit?

- D** **D**DB/**D**iarrhée
- E** **E**lastique: hyperlaxité, déformation osseuse
- F** **F**ilaments: champignons
- I** **I**nfections à répétition ORL/Pneumo
- C** **C**utanée: infections cutanées bactériennes, candida, verrues
- I** **I**nflammatoire: granulomatose, GLILD, Auto-immun (splénomégalie), PR
- T** **T**u comprends rien

1. Y penser, y compris devant un asthme...

2. EPP, sous classes IgG, IgE

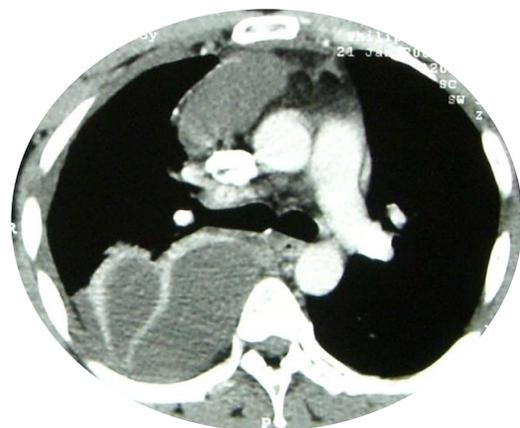
3. Explorations dynamiques: réponse anticorps

# Probabilité de croiser un déficit immunitaire

Déjà fait



SPAD





# Probabilité de croiser un déficit immunitaire

Déjà fait



SPAD

Surement

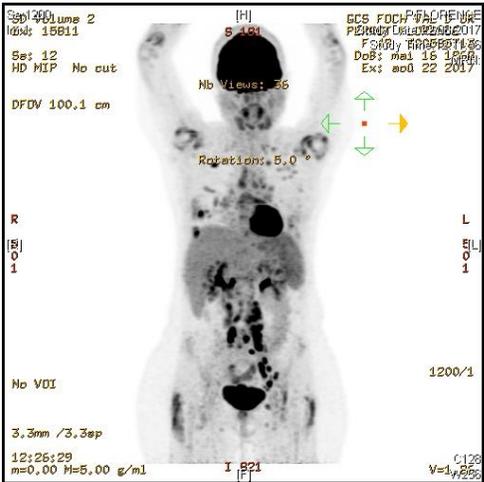
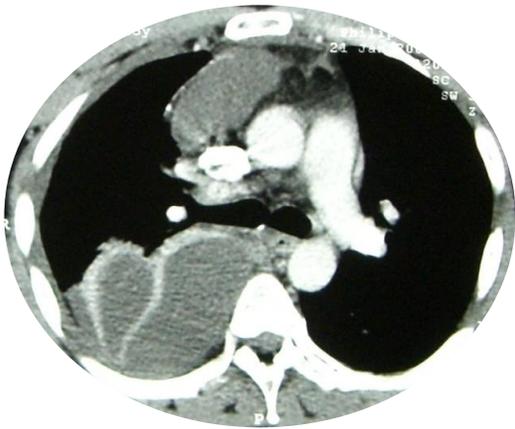


DICV

Peut-etre



Sat3



# Probabilité de croiser un déficit immunitaire

Déjà fait



SPAD

Surement



DICV

Peut-etre

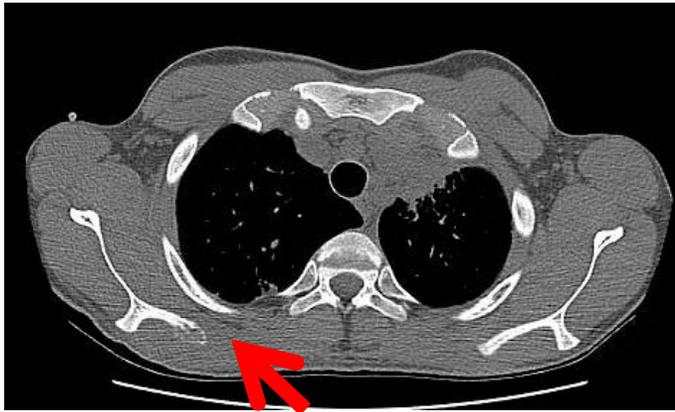
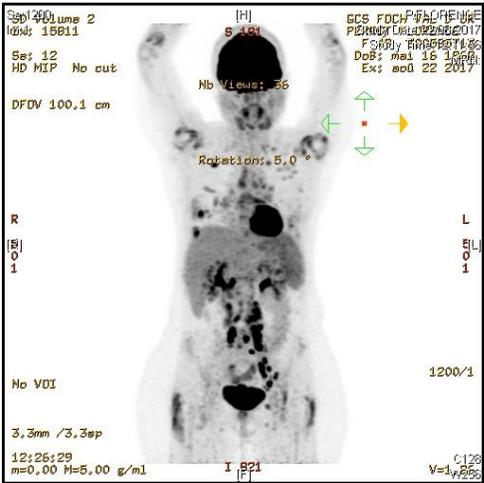
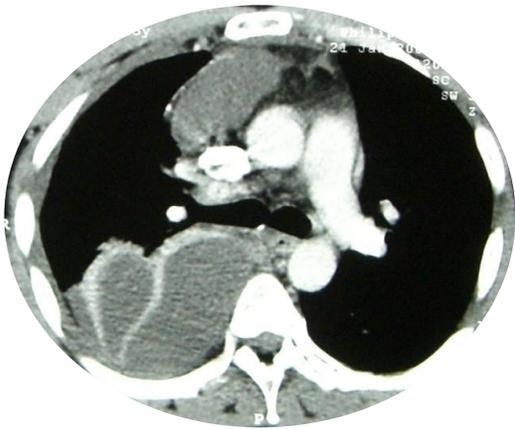


Sat3

Qui sait



granulomatose septique





Catherinot, Chabrol, Couderc, Rivaud, Salvator, Tcherakian,  
Service de Pneumologie Nord,  
Hôpital Foch, Suresnes

Manifestations pulmonaires à l'âge adultes des DIP

- CGD (Hélène Salvator)
- DICV (Morgane Didier)
- STAT3 (Claire Givel)

# Hypogammaglobulinémies acquises

## *Perte protéique*

Syndrome néphrotique  
Entéropathie exsudative  
Brûlures étendues

→ Albuminémie  
Protéinurie  
Contexte clinique

## *Hémopathie lymphoïde B*

Leucémie lymphoïde chronique  
Myélome  
Lymphome

→ Examen clinique  
IEP sang et urines  
Imagerie thoraco-abdominale  
Phénotypage lymphocytaire

## *Médicament*

Corticothérapie, immunosuppresseurs  
Sulfalazine, D-pénicillamine, sels d'or  
Anti-paludéens  
Carbamazepine, Phénytoïne  
Fenclofenac  
Captopril

Thymome → Scanner thoracique

Infection VIH → Sérologie

Infection EBV (Syndrome de Purtilo)

Fausse hypogammaglobulinémie liée à la présence  
d'une cryoglobuline → Recherche