



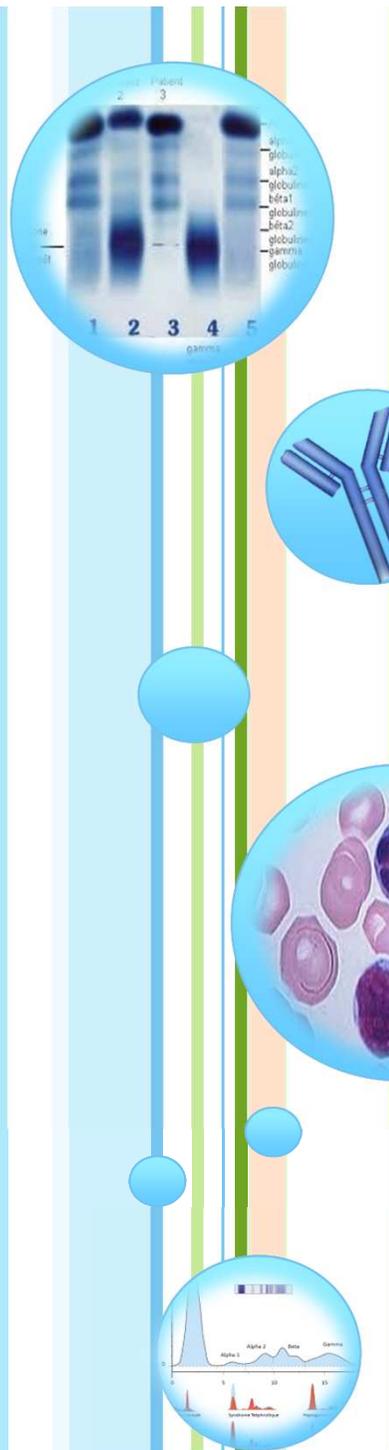
Déficit Immunitaire Primitif

Risque infectieux - Vaccination

Journée « Vaxi'Lor »

25/05/2018

C. JACQUET – R. JAUSSAUD



Les Déficiences Immunitaires

- **DI secondaire ou acquis**
 - **Iatrogène** : chimio, Immunosuppresseurs (IS), splénectomie
 - **VIH**
 - Pathologies **néoplasique** et/ou **dysimmunitaire**
 - Hémopathies (LLC,...)
 - Maladies auto-immunes
 - **Fuites** urinaires ou digestives voire cutanées
- **DIP et/ou héréditaire (DIH)**
 - Plus de 300 DIP identifiés

Qu'est ce qu'un DIP ?

- Groupe de pathologies génétiques caractérisées par une atteinte qualitative et/ou quantitative du système immunitaire

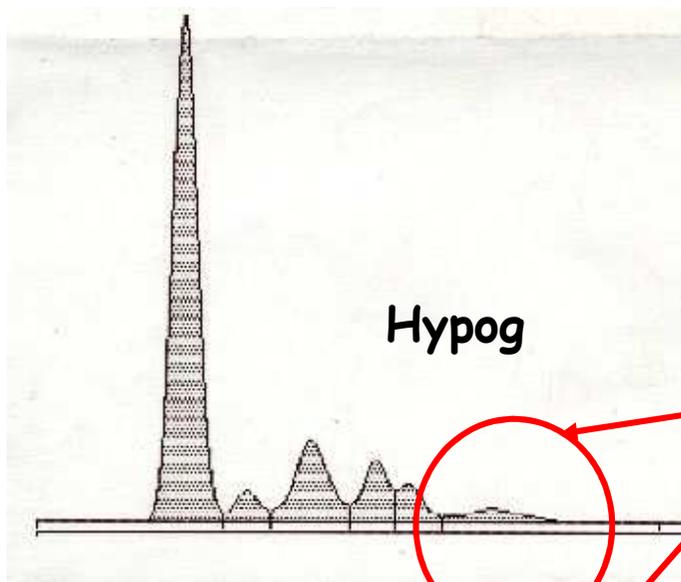
→ ↗ Susceptibilité infections

- > 150 DIP (~120 gènes)
 - Lymphocyte B : 70% des DIP
 - Lymphocyte T : 20%
 - Neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, complément : 10%
- Atteinte primitive fonction B (DIP humoraux) ou anomalie interactions cellulaires (DIP combinés ou complexes)

Epidémiologie

- DIP :150 nouvelles naissances/an en France
- DIP : 5000 patients enfants et adultes
- âge < 20 ans : 50%
- sexe masculin :70%
- Maladies sous-diagnostiquées
 - DICV : médiane du retard au diagnostic 6,9 ans,
 - 28% patients français diagnostic porté âge adulte quand signes dans l'enfance

Nathalie L., 20 ans



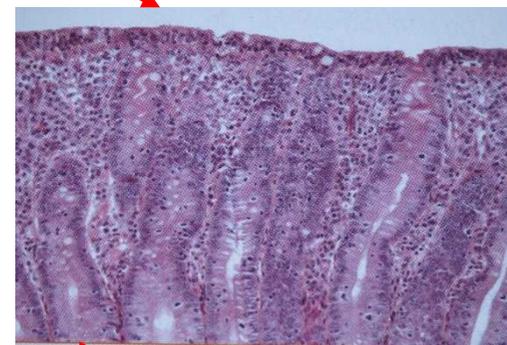
Pleuro-pneumopathie (pneumocoque) après 10 jours d'antibiothérapie inadaptée, compliquée de...

Syndrome diarrhéique (aqueuse) : CPM

Antécédents

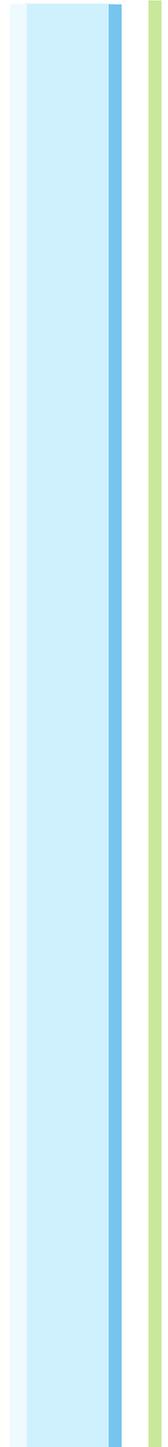
- **PTI** un an avant (électrophorèse de l'époque)
- **Psoriasis** depuis l'enfance
- **Anémie ferriprive** depuis l'adolescence

Auto-immunité



Atrophie villositaire

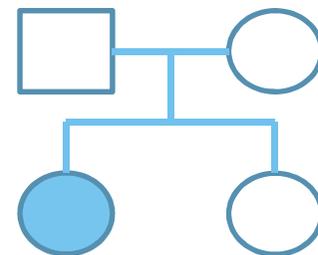
Que faites-vous ?



L'immunologie ?

- Ig (G, A) *indétectables...*, IgM 0,11 g/l
- Phénotypage B :
 - lymphocytose B normale,
 - déficit profond en **B mémoires switchés**,
 - lymphocytes B de la zone marginale normaux,
 - augmentation des B « CD21low »
- Phénotypage T :
 - lymphopénie CD8,
 - déficit sévère en **T CD4 naïves**
- Absence d'auto-Ac d'intolérance au gluten
- HLA-DQ2 et DQ8 négatifs

Mutation hétérozygote de TACI



DICVs : critères diagnostiques

- **IgG < 5 g/l et [IgA < 0,70 g/l ou IgM < 0,40 g/l]**
- **Age au diagnostic > 2 ans**
- **Défaut de réponse vaccinale**
 - Inutile si IgG < 2 g/l
 - Indispensable si IgG : 2-6 g/l
 - Vaccin protéique : diphtérie, tétanos, polio
 - Vaccin polysaccharidique : pneumo, hemophilus, méningo
- **Absence de cause connue d' hypo-g**
- **Absence de lymphome ou de thymome**

Déficits immunitaires primitifs

- diagnostic chez l'adulte -

- **Infections** répétées, inhabituelles ou opportunistes
- **Auto-immunité**: cytopénies
- **Prolifération lymphoïde** bénigne ou maligne
- **Granulomatose** type "sarcoïdose"
- Fortuite: hypoγ, lymphopénie, lymphopénie CD4
- Anomalies immunologiques sans D.I. clinique

12

SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE

POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE !

En France, plus de 5000 personnes sont concernées.

- Il existe plus de 130 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. Ces traitements autorisent, dans de nombreux cas, une vie quasi normale. En revanche, l'état de santé d'un patient non soigné se dégrade, de façon irréversible.

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



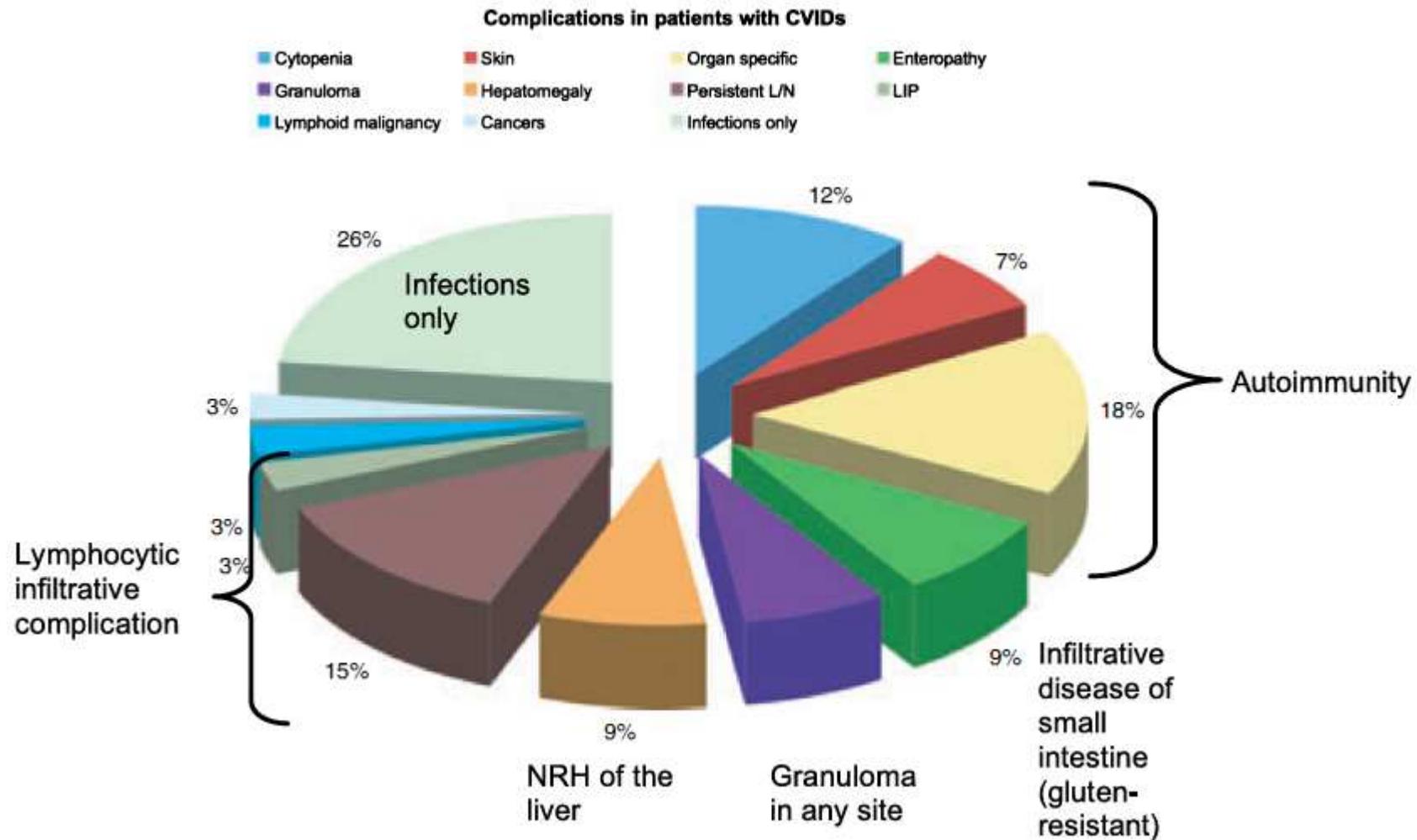
Attention : l'un ou l'autre de ces signes cliniques peuvent laisser penser à un déficit immunitaire primitif, sans toutefois qu'il en soit systématiquement ainsi.

Ce document a été conçu par l'association IRIS avec les conseils du Centre de Référence pour les Déficiences Immunitaires Héritaires (CEREDIH), d'après un concept de la Jeffrey Modell Fondation et réalisé avec le soutien du laboratoire **Baxter**

Signes d'alerte chez l'adulte (Karolinska Institute)

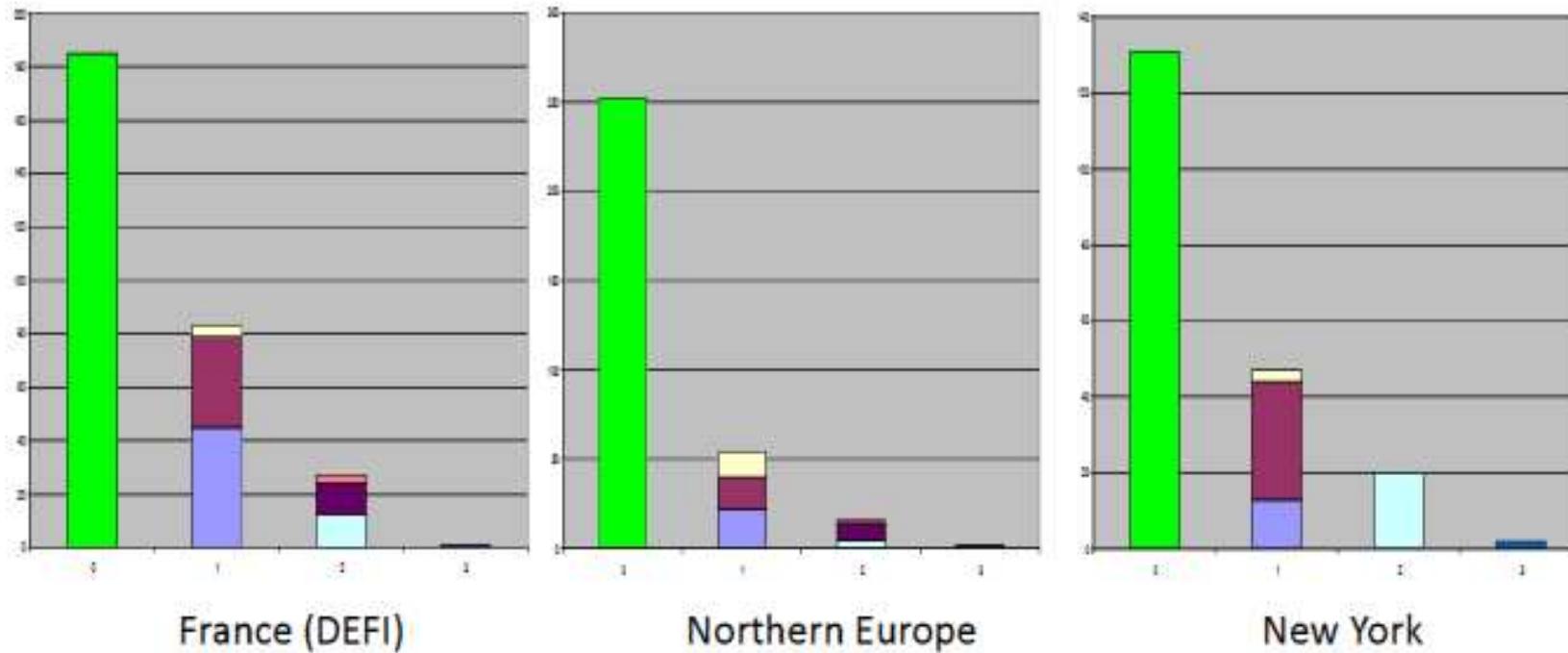
1. ≥ 4 infections justifiant des antibiotiques / an (otite, sinusite, bronchite, pneumopathie)
2. Infections peu sensibles aux AB ou récidivantes
3. ≥ 2 infections bactériennes sévères (ostéomyélite, méningite, septicémie, cellulite)
4. ≥ 2 pneumopathies « radiologiques » / 3 ans
5. Infection à localisation ou germe inhabituel
6. DIP dans la famille

Complications des DICV



Chapel H, Cunningham-Rundles C. *Br J Haematol* 2009

DICV : les phénotypes



Clinical phenotypes	
	Infections only
	Polyclonal lymphoproliferation
	Autoimmune cytopenias
	Unexplained enteropathy

Infections Only : 60-70 %

One disease-related complication : 20-30 %

Several disease-related complications : 5-10 %

Déficit immunitaire

- Orientations -

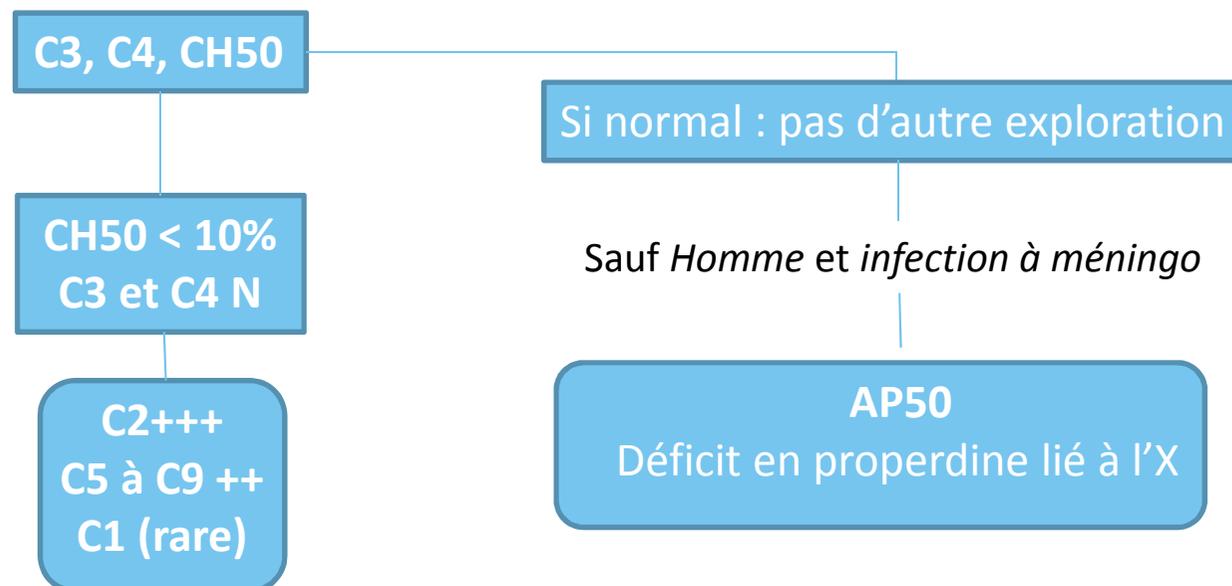
- **Infections ORL et broncho-pulmonaires** (Streptocoque, pneumocoque, *hemophilus*)
 - > **Déficits en immunoglobulines**
- **Infections à méningocoque**
 - > **Déficits en Complément**
- **Infections virales chroniques ou récidivantes** (HSV, VZV, HPV ...)
- **Infections à intra-cellulaires** (*Listeria*, mycobactéries...)
 - > **Déficits T, IFN γ , IL12**
- **Infections fongiques et intra-cellulaires chroniques**
 - > **Déficits des fonctions macrophagiques**

Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Type de déficit immunitaire	Agents infectieux
Immunité cellulaire = lymphocyte T	Virus Mycobactéries Infections opportunistes Champignons
Immunité humorale = AC / lymphocyte B	Bactéries encapsulées +++ Giardiase
Immunité Innée Complément Neutrophiles, Phagocytose	Bactéries encapsulées +++ Bactéries pyogènes

Examens de 1^{ère} intention

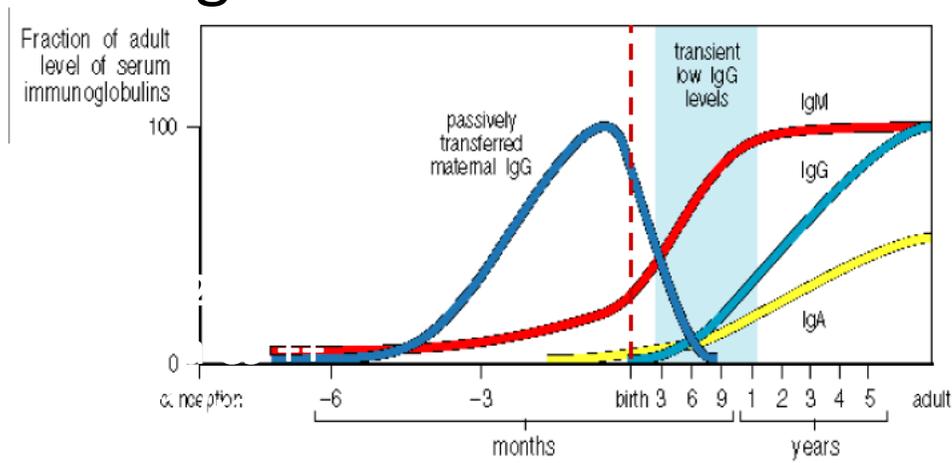
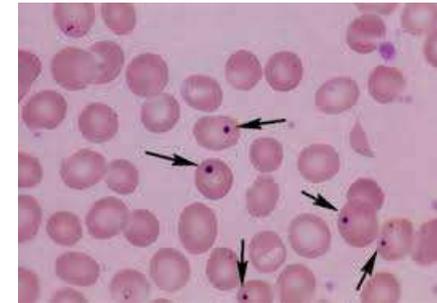
- **NFS** : lymphopénie, neutropénie, VPM (WAS)
- **Frottis sanguin**
- **Complément** : CAT en cas d'infections à bactéries encapsulées



Examens de 1^{ère} intention

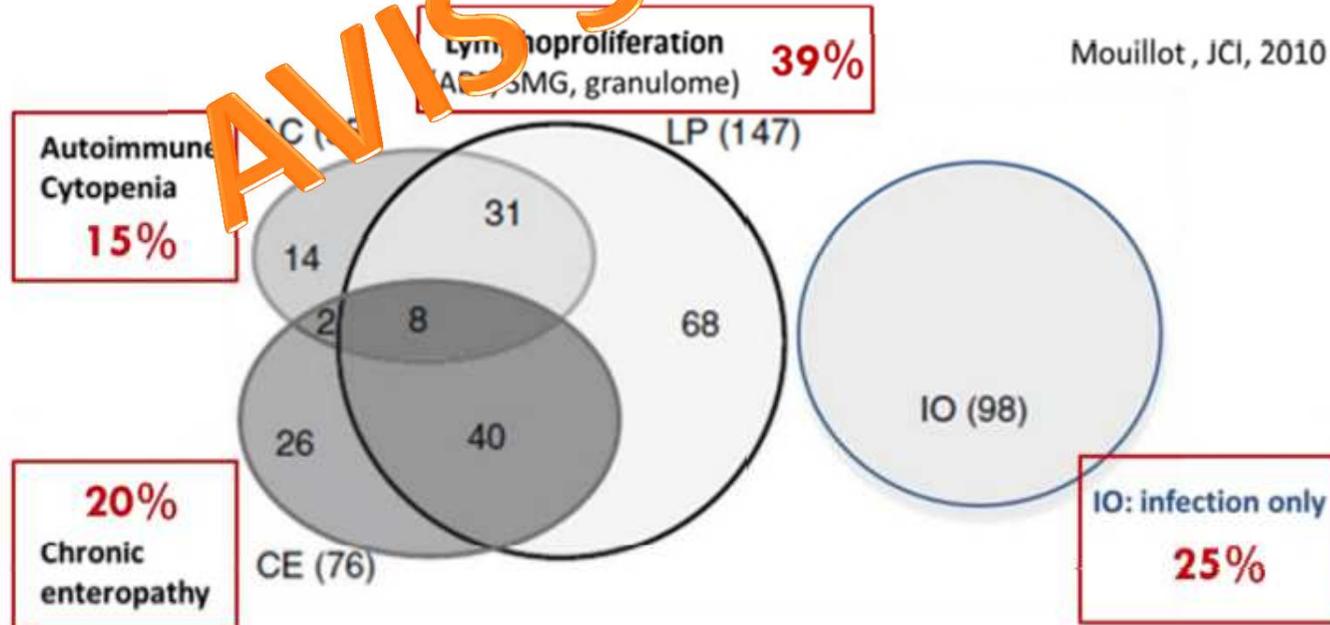


- NFS : lymphopénie, neutropénie, VPM (WAS)
- Frottis sanguin : corps de **Howell-Jolly** (asplénie, splénectomie)
- Complément
- **IgG, A, M**
 - Sous-classes IgG



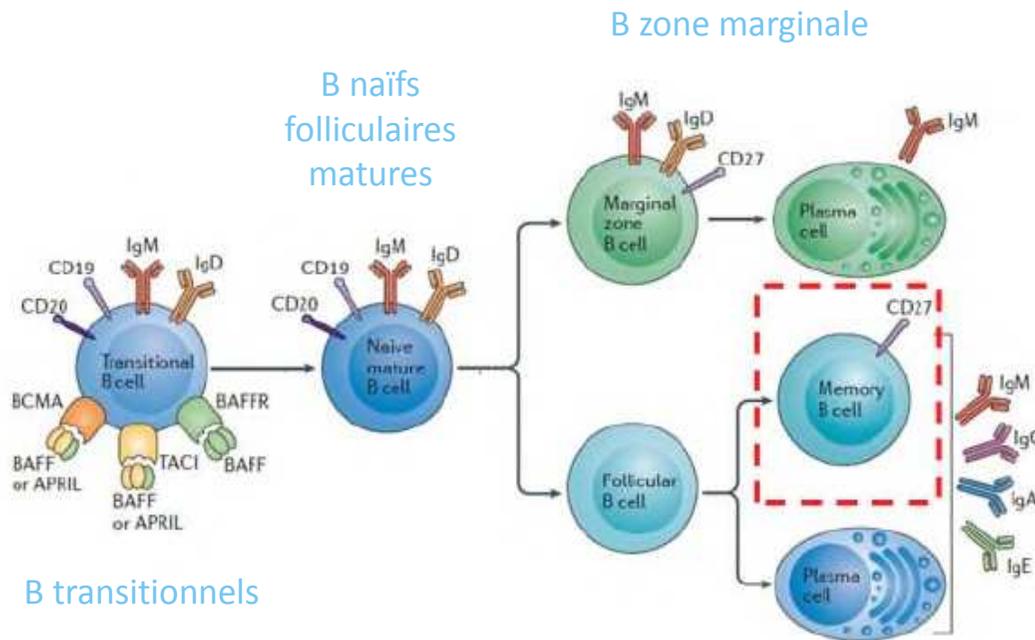
Examen de 2^{ème} intention

- Eliminer une cause secondaire +++
- Bilan de DIP
 - clinique



Examen de 2^{ème} intention

- Eliminer une cause secondaire +++
- Bilan de DIP
 - Étude des sous-populations lymphocytaires B



B totaux <2% : 13% des cas

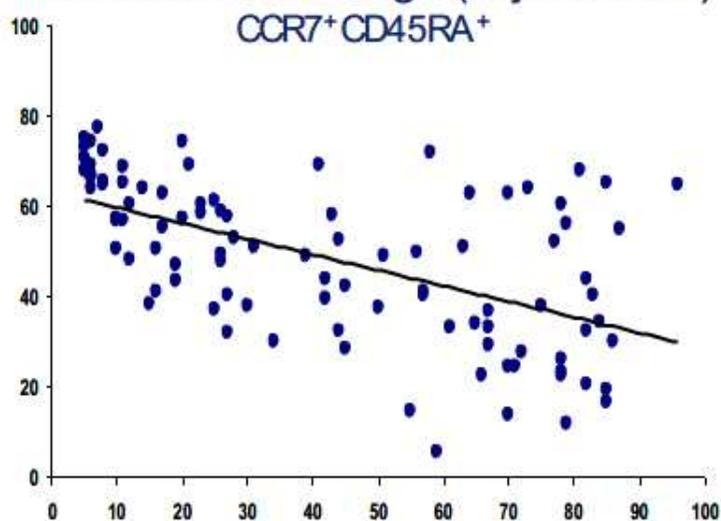
B mémoires switchés
≤ 6.5% des B : 62% des cas
≤ 2% des B : 35% des cas

Ne fait pas un diagnostic
Intérêt pronostic

Examen de 2^{ème} intention

- Eliminer une cause secondaire +++
- Bilan de DIP
 - Étude des sous-populations lymphocytaires T

CD4 naïfs selon l'âge (sujets sains)



Intérêt

Épuisement T CD4 naïfs
Syndrome 22q11 (Di George)
DI Combiné de révélation tardive
Syndrome de Good (hypo γ + thymome)

Limites

Interprétation < avant 5 ans
Contexte infectieux

Examen de 2^{ème} intention

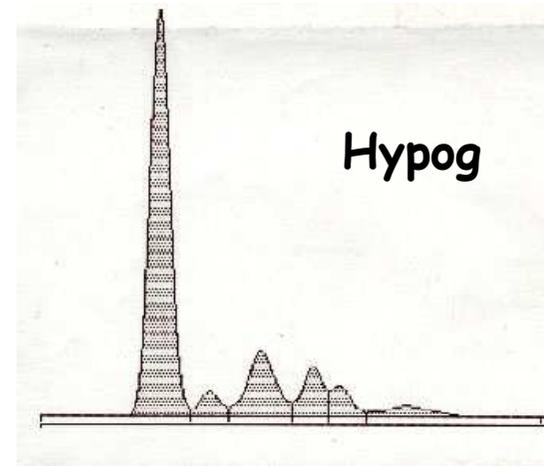
- Eliminer une cause secondaire +++
- Bilan de DIP
 - Réponses vaccinales : doser +/- rappel et contrôle des sérologies vaccinales 4 à 8 semaines après
 - Vaccins protéiques DTPCa
 - Vaccins polysaccharidiques (PS) Prevenar 13/Pneumovax
 - Vaccins PS conjugués Act Hib

Nathalie L., 20 ans

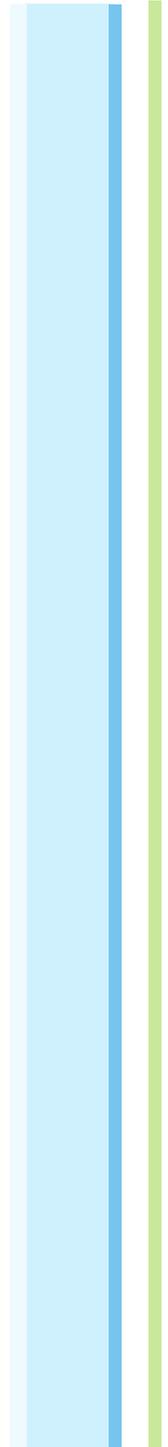
- Pleuro-pneumopathie (pneumocoque) après 10 jours d'antibiothérapie inadaptée, compliquée de...
- Syndrome diarrhéique (aqueuse) : CPM

- Antécédents
 - **PTI** un an avant (électrophorèse de l'époque)
 - **Psoriasis** depuis l'enfance
 - **Anémie ferriprive** depuis l'adolescence

Diagnostic de DICV



Quel traitement ?



Nathalie L., 20 ans

- **Antibioprophylaxie** par Azithromycine
- **Substitution** par Immunoglobulines IV
 - Objectif : réduction du nombre des évènements infectieux et dosage pondéral des Ig (cible > 8 g/L)
- **Mesures associées**
 - Kinésithérapie respiratoire
 - Psycho-sociales
- **Vaccinations ?**

Traitement

Prophylaxie selon le déficit immunitaire

- **Cotrimoxazole** : prévention pneumocystose et toxoplasmose dans les déficits cellulaires
- **Aciclovir et valaciclovir** : prévention des infections à *Herpes simplex* et zona
- **Oracilline** : asplénie et ATCD d' infection invasive à pneumocoque
- Antibiothérapie prophylactique par **azythromycine** en cas de déficit en Ig

Traitement

Substitution en Immunoglobulines polyvalentes

- Voie IV toutes les 3-4 semaines
- Voie SC hebdomadaire
- Hôpital ou domicile
- Objectif : réduction du nombre des évènements infectieux et dosage pondéral des Ig (cible > 8 g/L)
- Définitive ou transitoire

Traitement

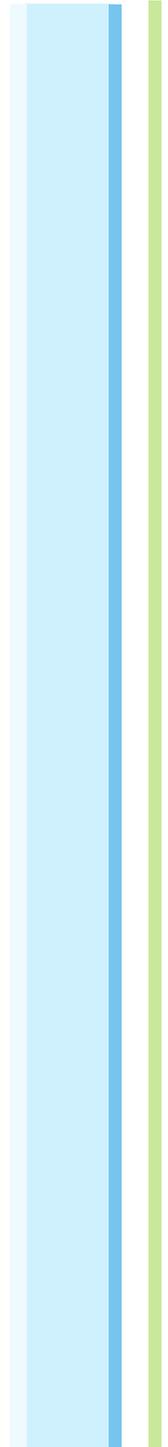
Kinésithérapie respiratoire

- Prévention apparition ou aggravation de DDB

Mesures psychosociales

- Handicap physique, psychologique, social
- Prestations adultes handicapés (MDPH)
- Soutien psychologique

Nathalie L.
Comment prévenir ?
Quels vaccins faire ou ne pas faire?



Nathalie L., 20 ans

- Immunoglobulines : bénéfice vaccinal non démontré
- Proposition avant supplémentation :
 - **Mise à jour** du calendrier vaccinal
 - **Grippe** (vaccin inactivé)
 - **Pneumocoque** (Prevenar 13[®] puis Pneumovax[®])

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients ayant : - un déficit immunitaire commun variable (DICV) - une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) - un déficit en sous-classes d'IgG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Fièvre jaune ▪ Grippe vivant atténué ▪ Rotavirus ? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. ▪ Vaccins ROR et varicelle et le zona (entre 65 et 74 révolus) à considérer au cas par cas. ▪ Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en Immunoglobulines n'est pas démontré.

Intérêt de la vaccination chez les patients ayant un DIP

Patients with humoral primary immunodeficiency do not develop protective anti-influenza antibody titers after vaccination with trivalent subunit influenza vaccine[☆]

Table 2 Geometric mean titer (GMT) for all patients, the subgroups of common variable immunodeficiency (CVID)-patients and patients treated with intravenous immunoglobulins (IVIg), and healthy controls.

		Patients			Healthy controls		
		Prevaccination	Postvaccination	<i>p</i> -value	Prevaccination	Postvaccination	<i>p</i> -value
All patients		<i>n</i> = 26	<i>n</i> = 24		<i>n</i> = 26	<i>n</i> = 26	
A/H3N2	mean (SD)	18 (1.8)	22 (2.1)*	0.349	22 (2.1)	50 (1.9)	<0.001
A/H1N1	mean (SD)	35 (1.7)	50 (1.8)*	0.011	73 (3.2)	236 (2.6)	<0.001
B	mean (SD)	16 (1.8)	21 (1.9)	0.152	18 (1.4)	24 (1.8)	0.002
CVID-patients		<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 17				
A/H3N2	mean (SD)	17 (1.8)	17 (1.7)*	0.201			
A/H1N1	mean (SD)	36 (1.5)	41 (1.6)*	0.066			
B	mean (SD)	16 (1.7)	17 (1.8)	0.785			
Patients on IVIg		<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 19				
A/H3N2	mean (SD)	18 (1.8)	21 (2.1)*	0.812			
A/H1N1	mean (SD)	36 (1.7)	44 (1.8)*	0.041			
B	mean (SD)	15 (1.8)	19 (1.9)	0.404			

* *p* < 0.001 when compared to healthy controls.

Intérêt de la vaccination chez les patients ayant un DIP

- Pas d'étude d'efficacité vaccinale dans cette population
- Avis d'experts
 - Recommandations savantes USA, canadienne, anglaise, allemande, françaises (CEREDIH, HCSP)



Vaccination chez les patients présentant un DIP

Principes généraux

Chez les patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire, la décision de vacciner va dépendre de l'analyse du rapport bénéfice risque effectuée par le spécialiste en fonction du déficit caractérisé.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués en cas de déficit profond de l'immunité cellulaire en raison du risque de maladie vaccinale.

Le BCG est contre indiqué en cas de déficit de la phagocytose.

Les vaccins inactivés ou sous unitaires ne sont pas contre indiqués mais leur efficacité est probablement limitée notamment en cas de perfusion substitutive d'immunoglobulines.

La vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé est recommandée quelque soit le type de déficit.

Sauf cas particulier, chez les patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines, la vaccination n'est pas indiquée en l'absence de bénéfice démontré.

1 - Déficit de l'immunité innée

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients avec un déficit des cellules phagocytaires (granulomatose septique)	BCG	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Pneumocoque¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune²
Patients atteints de neutropénies chroniques sévères	BCG	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Pneumocoque • Varicelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • ROR • Fièvre jaune²
Patients ayant un déficit en complément	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Méningocoque C (conjugué) ou ACYW135 (conjugué) selon l'âge • Pneumocoque • Haemophilus influenzae de type b 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Papillomavirus • Pneumocoque • ROR • Fièvre jaune²

2 - Déficit de l'immunité humorale (lymphocytes B)

Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires	
<p>Patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un déficit immunitaire commun variable (DICV) - une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) - un déficit en sous-classes d'IgG 	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune • Grippe vivant atténué 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière vaccin inactivé) • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. • Vaccins ROR et varicelle à considérer au cas par cas. • Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en immunoglobulines n'est pas démontré.
<p>Patients ayant un déficit en IgA</p>	<p>Pas de contre-indication</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • Pneumocoque • ROR • Fièvre jaune³ 	

3 - Déficiences de l'immunité cellulaire ou mixte (lymphocytes T +/- B)

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients avec un déficit immunitaire combiné sévère	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.			La vaccination est inefficace.
Patients avec un déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie téléangiectasique)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • Haemophilus influenzae de type b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • Pneumocoque 	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit humoral secondaire.

3 - Uniquement pour les patients vivant en Guyane.

Ces recommandations générales doivent faire l'objet d'une évaluation au cas par cas par le médecin spécialiste en déficit immunitaire qui assure votre suivi. Cette évaluation tiendra compte des spécificités de votre déficit immunitaire et des vaccinations déjà reçues.

Recommandations vaccinales spécifiques pour les patients aspléniques ou hypospléniques⁵

Vaccins ⁴	Recommandations et schémas de vaccination spécifiques
Pneumocoque	<p>Chez le nourrisson : 3 injections du vaccin conjugué (M2-M3-M4) et rappel à 11 mois puis vaccin polysidique non conjugué à partir de l'âge de 2 ans</p> <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) : 2 injections du vaccin conjugué à deux mois d'intervalle suivies deux mois après d'une injection de vaccin polysidique non conjugué</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte : 1 dose de vaccin conjugué suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la dose de vaccin 13-valent</p>
Méningocoque conjugué	<p>Jusqu'à l'âge de 11 mois révolus : 2 doses du vaccin méningococcique conjugué monovalent à M2, M4 et rappel à 12 mois avec 1 dose de vaccin tétravalent</p> <p>Pour les enfants âgés entre 1 et 2 ans : 1 dose du vaccin méningococcique conjugué monovalent C, suivie d'1 dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent à 2 mois d'intervalle</p> <p>Après l'âge de 2 ans : 1 dose de vaccin méningococcique tétravalent conjugué</p> <p>La fréquence des rappels reste à préciser</p>
Haemophilus influenzae de type b	<p>Chez les enfants : schéma renforcé avec un vaccin combiné 3 doses à M2, M3 et M4 et un rappel à 11 mois</p> <p>Pour les enfants non vaccinés auparavant :</p> <p>rattrapage par un vaccin monovalent :</p> <ul style="list-style-type: none">- entre 6 et 12 mois : 2 doses et un rappel- après 12 mois et jusqu'à 5 ans : 1 seule dose <p>Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et chez les adultes non vaccinés : 1 dose</p>
Grippe saisonnière	<p>Pour tous les patients dès l'âge de 6 mois vaccination annuelle</p>

Take home message

- **Penser au DIP** devant des **infections sévères et/ou récidivantes**
 - Ex : déficit du complément et méningocoque
- Risque infectieux variable selon le DIP
-  **Ne jamais oublier Grippe et Pneumocoque** quel que soit le DIP
- **Contre-indication des vaccins vivants** quand défaut de l'immunité cellulaire T
- Substitution Ig = bénéfice vaccinal non démontré
- Avis spécialisé : centre de compétence réseau CEREDIH en Lorraine
 - Dr Jaussaud, Médecine interne, adultes
 - Dr Fouyssac, Pédiatrie
 - Dr Frentiu, Maladies infectieuses, centre de vaccination

Le réseau CEREDIH



**CENTRES COLLABORATEURS
DANS LE CADRE DE LA PRISE EN**

- ▶ **Un réseau de laboratoires d'immunologie spécialisés dans le diagnostic des DIH**
(25 laboratoires à ce jour)

- ▶ **Un réseau de centres collaborateurs impliqués dans la prise en charge des DIH**
(58 centres à ce jour)

- processus de labellisation en cours par le Ministère et les ARH (Agences Régionales d'Hospitalisation)

**ET LABORATOIRES D'IMMUNOLOGIE
CHARGE DES DIH EN FRANCE**