

## Analyse bibliographique

### Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères et des lymphopénies T : l'expérience californienne de 2010 à 2017

AMATUNI GS, CURRIER RJ, CHURCH JA *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont des pathologies rares d'origine génétique responsables d'une atteinte de l'immunité adaptative. L'atteinte de l'immunité cellulaire et humorale expose les patients à des infections sévères bactériennes, virales et fongiques. Dans la mesure où les formes familiales sont inférieures à 20 % des cas et que les nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance, un dépistage néonatal a été préconisé par certaines équipes afin de proposer une prise en charge précoce évitant les complications infectieuses. Parmi les traitements proposés, on distingue l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'enzymothérapie dans certaines formes (déficit en ADA) et la thérapie génique. Les résultats obtenus sont meilleurs lorsque la prise en charge est précoce.

Le but de ce travail était de rapporter l'expérience sur 6,5 ans du dépistage néonatal des DICS chez plus de 3,25 millions de nouveau-nés nés en Californie.

Entre mi-2010 et 2017, les nouveau-nés ont tous eu à la naissance un test néonatal au buvard avec lequel la quantification des TRECs (*T-cell receptor excision circle*) était réalisée par PCR. Les TRECs sont des séquences d'ADN excisées lors de la maturation des lymphocytes T qui reflètent le nombre de lymphocytes T naïfs matures dans le sang d'un individu. Ils sont donc indétectables dans le sang des enfants atteints de DICS. Ainsi, dans cette cohorte, les nourrissons ayant des taux indétectables ou très bas étaient orientés dans un service spécialisé pour des explorations plus approfondies.

Sur la période d'étude, 3 252 156 nouveau-nés ont été testés. Parmi ceux-ci, 562 ont eu des résultats de quantification des TRECs anormaux. Sur les 562, 213 avaient un phénotype lymphocytaire anormal avec 50 cas de DICS identifiés (1 sur 65 000 naissances) et 163 cas de lymphopénie d'autres causes (syndrome, autre déficit immunitaire, lymphopénie transitoire...).

Sur les 50 DICS, 49 ont été hospitalisés dans un service spécialisé pour une prise en charge immédiate, le 50<sup>e</sup> patient, non américain, a été suivi dans son pays d'origine. Tous les patients sauf 2 étaient asymptomatiques au diagnostic, l'un présentait une éruption cutanée fébrile et l'autre une bronchiolite. 10 enfants étaient à risque de développer un DICS en raison d'antécédents familiaux. Sur les 49 enfants, 46 (94 %) étaient en vie au dernier suivi. Les 3 décès étaient dus à une infection à

CMV, et à des complications liées au conditionnement avant la greffe. Dans cette cohorte, tous les cas de DICS typiques ont pu être dépistés avec la quantification des TRECs à la naissance. En revanche, 2 enfants avec des TRECs normaux à la naissance ont été diagnostiqués à l'âge de 7 et 23 mois. Le 1<sup>er</sup> a présenté une pneumopathie à *Pneumocystis* (mutation hypomorphe *IL2RG* liée à l'X) et le 2<sup>e</sup> des otites à répétition (déficit incomplet en ADA). Tous les 2 ont été traités avec succès par allogreffe de cellules hématopoïétiques.

Les enfants ayant une lymphopénie qui n'était pas en rapport avec un DICS ont été également pris en charge dans un service spécialisé. 4 ont eu une greffe de thymus dans le cadre d'un syndrome de Di George.

**Ce travail souligne que le dépistage néonatal systématique par test au buvard avec quantification des TRECs a une bonne sensibilité et spécificité pour identifier les DICS et les autres lymphopénies sévères. La précocité de la prise en charge des nourrissons malades améliore le taux de survie de ces patients. Ces résultats encouragent à la généralisation du dépistage néonatal, notamment en Europe.**

### L'abondance de *Bifidobacterium* dans les premières semaines de vie influence-t-elle la réponse aux vaccins à l'âge de 2 ans ?

HUDA MN, AHMAD SM, ALAM MJ *et al.* *Bifidobacterium* abundance in early infancy and vaccine response at 2 years of age. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

La mémoire vaccinale est induite par la production d'anticorps et le développement de cellules T effectrices. La maintenance de cette mémoire dépend des cellules mémoires B et T. Chez certains enfants, cette réponse vaccinale varie et l'efficacité de protection est abaissée. Certains auteurs ont suggéré que ces variations pourraient être dues à des interactions entre le microbiote intestinal et le développement du système immunitaire du nourrisson. Chez les souris sans germe, l'absence de bactérie altère le développement local et systémique du compartiment lymphoïde alors que la colonisation de ces souris induit le développement de l'immunité innée et adaptative. Ainsi, des anomalies de colonisation du microbiote intestinal pourraient avoir un impact sur le développement du système immunitaire.

Le genre *Bifidobacterium* est associé à des taux élevés d'IgA sécrétoires et salivaires et de cellules B mémoires. Les espèces *Bifidobacterium longum infantis* sont abondantes chez l'enfant allaité, particulièrement dans les pays en voie de

développement. Dans les pays occidentaux, les proportions de *Bifidobacterium longum* diminuent depuis quelques décennies de façon concomitante à l'augmentation des pathologies auto-immunes et allergiques.

Le but de ce travail était d'évaluer si une exposition à *Bifidobacterium longum* chez le jeune nourrisson au moment des vaccinations avait un effet sur la réponse vaccinale à l'âge de 2 ans.

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective nord-américaine d'une cohorte de 306 enfants nés au Bangladesh chez qui la réponse à 4 vaccins était évaluée : le BCG (réalisé à la naissance), les vaccins contre le virus de la polio oral (réalisé à la naissance et à 6, 10 et 14 semaines), et contre le tétanos et l'hépatite B (réalisés à 6, 10 et 14 semaines). L'analyse de l'abondance des *Bifidobacterium* dans les selles des nourrissons était réalisée à 6, 11 et 15 semaines. La réponse vaccinale (cellulaire et anticorps) était étudiée à 6, 15 semaines et 2 ans d'âge.

L'étude du microbiote fécal a pu être réalisée chez 291 enfants à 6, 11 et 15 semaines de vie et chez 249 enfants à 2 ans. À 6 semaines de vie, tous les enfants étaient encore exclusivement ou principalement allaités. Le genre *Bifidobacterium* avait une abondance moyenne à 6, 11 et 15 semaines de 0,637 (0,0020 à 0,921). *B. Longum* était la principale espèce, suivie de *B. breve*. L'abondance de *Bifidobacterium* à 6, 11 et 15 semaines de vie était positivement corrélée à la réponse des cellules T CD4 au BCG à 15 semaines de vie et à 2 ans.

Chez les patients ayant une grande abondance de *Bifidobacterium* (> 90<sup>e</sup> percentile), l'index de stimulation des cellules T était respectivement de 85 % et de 64 % plus élevé à 15 semaines et 2 ans par rapport aux enfants ayant une faible abondance de *Bifidobacterium* (< 10<sup>e</sup> percentile). De même, l'abondance des *Bifidobacterium* était positivement associée à la réponse aux vaccins contre le tétanos et l'hépatite B avec un index de stimulation à 15 semaines supérieur de 76 % pour

le tétanos et 45 % pour l'hépatite B chez les enfants ayant une forte abondance de ce genre bactérien par rapport aux enfants ayant une faible abondance. Cet effet bénéfique était retrouvé à l'âge de 2 ans pour le tétanos. Enfin, concernant le vaccin de la polio oral, encore une fois, l'abondance des *Bifidobacterium* était associée à de meilleurs taux de réponses (IgA et IgG) à 15 semaines et 2 ans. Ces associations étaient surtout marquées avec l'espèce *B. longum* de type *infantis*.

**Cette étude suggère qu'une grande abondance de bifidobactéries dans les premières semaines de vie, période d'interaction forte entre les bactéries intestinales et le système immunitaire, améliore la mémoire vaccinale à l'âge de 2 ans. Ainsi, l'administration de *B. longum infantis* sous forme de probiotiques pourrait avoir un impact intéressant sur la mise en place des voies immunitaires. D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer ces données.**



**J. LEMALE**

Service de Gastroentérologie  
et Nutrition pédiatriques,  
Hôpital Trousseau, PARIS.