



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Déficit immunitaire commun variable et infections



Olivier Lortholary

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

Université Paris Descartes, Hôpital Necker Enfants malades,

IHU Imagine &

Centre National de Référence Mycoses Invasives & Antifongiques,

Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA3012

Institut Pasteur, Paris





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : 0**
- **Liens durables ou permanents : 0**
- **Interventions ponctuelles :**
 - **Board : Gilead Sciences, Pfizer**
 - **Orateur: Astellas, MSD, Gilead Sciences, Pfizer, Novartis**
- **Intérêts indirects : 0**



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Déficit (s) immunitaire commun variable: de quoi s'agit il?

- Déficit lymphocytaire B primitif, première description 1953
- Baisse IgG (souvent < 400 mg/dl) et IgA ou IgM + altération production Ac post vaccinale + âge > 2 ans
- Hétérogénéité clinique et génétique : « syndrome »
- Plus fréquent des DIP ($\geq 1/25,000$); rare : noirs et asiatiques
- Age au diagnostic: 20-40 ans (20% < 20 ans)
- Retard diagnostique: 5-10 ans
- Sporadique, mais formes familiales AR/AD
- Lymphocytes B normaux dans 88% cas \pm diminution B mémoires switchés
- Défauts génétiques < 15% des cas : TACI/ICOS/CD19/CD20/CD21/CD81, BAFF-R

Causes d'hypogammaglobulinémie à exclure avant de retenir DICV

Other primary immunodeficiency

X-linked agammaglobulinemia

XLP

Hyper-IgM syndrome

Secondary causes

Medications (corticosteroids, azathioprine, cyclosporine, d-penicillamine, gold, sulfasalazine, carbamazepine, levetiracetam, oxcarbazepine, and phenytoin)

Protein loss *via* gastrointestinal tract, lymphatics, or kidneys

B-cell lymphomas

Bone marrow failure

Phénotype infectieux dans DICV (s)

Infections ORL et bronchiques récidivantes; pneumopathies, méningites, septicémies; arthrites; infections gastro-intestinales
 Diagnostic par culture et biologie moléculaire ; toujours scanner réf sinus/poumons/abd-pelvien
 Antibiothérapie curative dirigée contres bactéries encapsulées ± élargie si DDB

Organism	Antibody deficiencies	CIDs	Phagocytic defects	Complement deficiencies
Viruses	Enteroviruses	All, especially: CMV, respiratory syncytial virus, EBV, parainfluenza type 3	No	No
Bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	As for antibody deficiencies, also: <i>Salmonella typhi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enteric flora	<i>S aureus</i> , <i>P aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>S typhi</i>	As for antibody deficiencies: especially <i>N meningitidis</i> in deficiency of late components
Mycobacteria	No	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	No
Fungi	No	<i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	<i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species	No
Protozoa	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	No	No

* *Campylobacter* & Non-pylori *Helicobacter* spp.

Déficits immunitaires primitifs et infections à pneumocoque

- **Haut risque** : [Picard. Curr Opin Allerg Clin Immunol 2003]
 - Déficits lymphocytaires B \pm T [DICV]
 - Asplénie isolée ou Ivemark
 - Défauts complément (C1, C4, C2) et C3
 - Immunité innée (IRAK-4, NEMO, MyD88)
- **Infections invasives = bactériémie, méningite, pleurésie**
 - 9/100,000 personnes/an (si pas déficit immunitaire)
 - x5 à 50/100,000 si déficit immunitaire [Kyaw JID 2005]

Déficit immunitaire commun variable et infections

Age médian 1ers symptômes : 19 ans; diagnostic 33,9 ans

Cytopénie auto-immune: 18%; granulome : 14%

Pneumonie / sinusite (1er symptôme dans 20% / 36%)

Oksenhendler CID 2008

Symptom	No. (%) of patients (n = 252)
Respiratory tract infection	12 (84)
Bronchitis	5 (69)
Sinusitis	7 (63)
Bronchiectasis	92 (37)
Pneumonia	147 (58)
Due to <i>S. pneumoniae</i>	46 (18)
Due to other organisms	17 (7)
Meningitis	20 (8)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (1)
<i>H. influenzae</i>	3 (1)
Septicemia	33 (13)

Infections persistantes : ATB malgré substitution
Corrèlent avec baisse LyB mémoire switchés
mais pas avec résiduelle IgG

Déficit immunitaire commun variable et pneumopathies

Trois autres séries > 200 patients

	Hermaszewski (n=240)	Cunningham Rundles (n=248)	Quinti (n=224)
≥ 1 pneumopathie	63%	77%	49%

Facteurs prédisposant aux infections invasives à pneumocoque chez adulte (%)

Musher PPID 2011	Infection invasive Sp Sweden	PAC Pittsburgh	Méningite avec bactériémi e SP Israel	Pneumonie avec bactériémi e SP Ohio	Pneumonie non bactériémique Houston	Pneumonie bactériémique Houston
Alcool	32	33	?	11	35	58
Tabac	40	55	?	56	67	69
Path Resp Chronique	17	31	19	28	58	42
Néoplasie	12	29	?	26	17	25
I suppr	?	36	36	?	24	32
Aucun	21	31	22	10	0	0

136 inf Sp invasives chez adulte: 89% avec ≥ 1 pathologie à risque et 6% ≥ 65 ans : **5% sans indication de vaccin!** [Rueda, Medicine 2010]

Infections invasive ou respiratoire récurrente à *S. pneumoniae* : quel bilan chez adulte?

- Age, alcoolisme, drépanocytose, cirrhose, Sd néphrotique, diabète
- Sérologie VIH
- Corps de Jolly/échographie splénique
- NFS + plaquettes et EPP
- Immunophénotypage Ly + dosage IgG/A/M
- Ac anti-polysaccharides
- \pm sous classes IgG
- **DIP [DICV] ou hémopathie lymphoïde ?**

Diarrhée chronique/récurrente et DICV

- Symptômes digestifs 118/252 : 47%
- Origine infectieuse: 67/252 = 27%
 - *Giardia*: 14% DICV
 - *Salmonella* : 8%
 - *Campylobacter*: 8%
- Si pas d'IgA détectable

Déficits lymphocytaires B combinés à T: À évoquer si infection opportuniste

- **SHIGM avec mutations CD40L ou CD40: déficit combiné [PjP, cryptosporidiose]**

- **Autres:**

- Wiskott Aldrich
- Di-George partiel
- Déficit en ADA
- Ataxie-Télangiectasie

- **DICV + IO ou $CD4 < 200/mm^3$**

- 5-6% [Oksenhendler CID 2008, Cunningham Rundles Clin Immunol 1999]

= **LOCID**

« **Late Onset Combined Immune Deficiency** »

Plus d'antibiotiques

Plus d'hospitalisation

Plus de DDB (61 vs 37%)

Malphettes CID 2009

Défauts T associés à moindre réponse anticorps anti-polysaccharides

LyT CD4+ produisant IL-17 et prévention colonisation par pneumocoque (Malley R)

Complications des DICV

Dilatation des bronches:

CD4 < 700/mm³

Age

ATCD pneumonie

IgM sérique basse (ESID)

Chapel Blood 2008

Maglione, Ann Allergy Asthma Immunol May 2014

Gathmann, JACI 2014

Infectious complications

Upper respiratory tract infections

Chronic sinusitis

Hearing loss

Lower respiratory tract infections

Bronchiectasis

Liver disease

Hepatitis B

Hepatitis C

Noninfectious complications

Autoimmune disease

Autoimmune hemolytic anemia

Immune thrombocytopenia

Autoimmune neutropenia

Lung disease

Obstructive

Bronchiectasis

Bronchiolitis obliterans

Restrictive

GLILD

Cryptogenic organizing pneumonia

Gastrointestinal disease

Malabsorption

Chronic diarrhea

Gastritis

Inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis)

Liver disease

Nodular regenerative hyperplasia

Autoimmune hepatitis

Malignancy

Non-Hodgkin's lymphoma

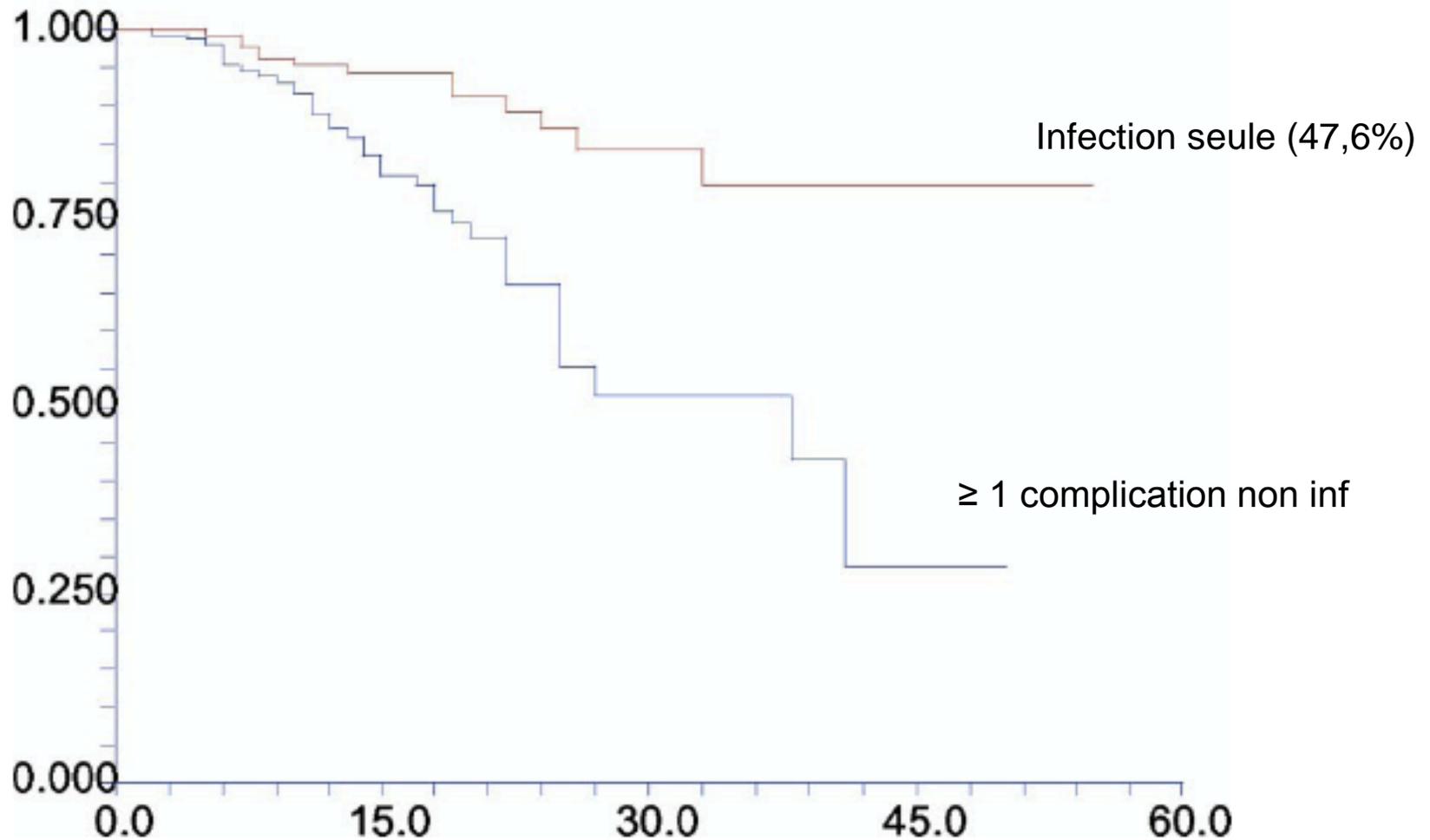
Tam, Am J Rhinol Allergy 2013

CVID = common variable immunodeficiency; GLILD = granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease.

Complications des DICV : registre européen

Phenotype	Czech Republic, no. patients (%)	Germany, no. patients (%)	Sweden, no. patients (%)	United Kingdom, no. patients (%)
Polyclonal lymphocytic infiltration	22 (54)	21 (31)	15 (12)	37 (39)
Infections only	14 (34)	27 (40)	79 (61)	36 (37)
Autoimmunity	12 (29)	26 (38)	35 (27)	46 (48)
Enteropathy	6 (15)	7 (10)	4 (3)	12 (13)
Lymphoid malignancy	0	4 (6)	1 (0.8)	5 (5)
Total	41	68	129	96

Pronostic du DICV en Europe



Prophylaxies anti-infectieuses au cours des déficits immunitaires humoraux primitifs

RECOMMANDATIONS CEREDIH



Déficits humoraux : substitution en Ig

- **Réduction des infections sévères à germes encapsulés et des infections sévères à enterovirus**

Quartier et al. Journal of Pediatrics 1999: infections sévères 0,4/pt/an avant substitution, 0,06/pt/an sous substitution (>250mg/kg/3 semaines)

- **D'autant plus importante que posologie importante**

Eijkout et al., Ann Intern Med. 2001: 43 patients (24 DICV, 19 XLA); fortes doses (600mg/kg/mois adultes, 800mg/kg/j enfants vs doses standard (300mg/kg/mois adultes; 400mg/kg/j enfants). Réduction infections sévères et modérées

- **Posologie nécessaire pour prévenir les infections variable en fonction des patients** (*Lucas et al. JACI 2011; étude rétrospective 22 ans; 90DICV, 17 XLA*) 0,2 à 1,2g/mois

- **Pas de corrélation nette taux Ig/infections**

(Quinti et al. JCI 2011 (Etude multicentrique sur 5 ans; 201 DICV, 101 XLA))

- **Méta analyse: diminution des pneumopathies avec augmentation du taux d'IgG** (*Orange et al. Clin Immunol 2010: 5 fois plus à 5g/l qu'à 10g/l*)

- **Infections chroniques persistantes malgré substitution; DDB = FDR pneumopathies** (*Quinti et al. JCI 2011*)

Substitution en Ig: proposition de recommandations

	Agammaglobulinémies et HIGM	DICV
Indications	Dès le diagnostic	Si <ul style="list-style-type: none">•IgG<3,5g/l•Infections sévères (1)•Infections répétées (3/an)
Objectif résiduelle minimale IgG	8g/l	5g/l

400-600 mg/kg/ 3-4 semaines
SC = IV malgré doses + faibles (*Thepot et al. JCI 2010*)

Antibioprophylaxie au cours des DIP humoraux

- Aucune étude
- « Candidats »
 - **Cotrimoxazole**
 - spectre = gram+, Haemophilus
 - Bonne tolérance
 - Réduction des infections bactériennes chez VIH (*Di Rienzo, 2001*)
 - **Azithromycine: intérêt dans les DDB**
 - Mucoviscidose, y compris sans colonisation à pyo (*Saiman 2010*: azithro vs placebo chez enfants non colonisés à pyo: réduction exacerbations et toux; *Cai 2011*; meta-analyse, 7 études vs placebo: amélioration EFR; réduction exacerbations)
 - DDB non mucO (*Anwar 2008*: étude vs placebo: diminution exacerbations, amélioration VEMS)
- **Indications:**
 - DDB: Azithromycine (250 mg x 3 /semaine)
 - infections modérées persistantes malgré substitution: cotrimoxazole ou azithromycine

DDB: Colonisation à pyocyanique

- Pas d' étude dans cette population
- Mucoviscidose: Attitude dans les DDB colonisées à pyocyanique
 - **Antibiothérapie inhalée** : amélioration fonction pulmonaire et fréquence des exacerbations. *Ryan et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011*
Modalités:
 - Tobramycine 300 mg x 2 / J (enfant et adulte)
 - Coli 2MU x 2 /j 1 mois sur 2
 - Alternance TOBI/Coli
 - **Azithromycine**

Déficits primitifs humoraux: vaccinations

- **Germes encapsulés : efficacité probablement limitée, mais**
 - Utile pour évaluation fonction humorale;
 - Efficace pour certains patients (*Goldacker et al, Clin Immunol 2007*)
 - Etude Prevenar® puis Pneumo23® en cours
 - Recommandations françaises
- **Grippe** (*Pedersen et al. Scand J Immunol 2011*)
- **Autres vaccins usuels**
 - possibles mais efficacité incertaine
- **Vaccins vivants**
 - Pas de CI si déficit humoral « pur », CI vaccins vivants si LOCID; CI polio oral si agammaglobulinémie

DICV: Recos CEREDIH (hors LOCID)

	Chimioprophylaxies				Immunothérapie			Vaccins				
	Anti PCP	Anti- bactérienne	Anti-fongique autre que PCP	Anti-virale	Substitution Ig	G-CSF	IF N - y	Germes encapsulés	Grippe	Vaccins vivants	Autres vaccins (DTP/coq/HBV, HAV)	
Modalités		<p>Si indiqué** En l'absence DDB: Cotrimoxazole (Bactrim®) (enfant: 30mg/kg/j SMX ; adulte 800mg/j) Si DDB: Azithromycine (Zithromax®) 250mgx3/sem Si DDB + pyo: Azithromycine +ATB inhalés+/- cures IV ***</p>			<p>Si indication**** SC ou IV dose début 0,4g/kg/3 sem: Objectif résiduelle IgG >5g/l minimum puis augmenter si 1 infection sévère ou >2 infections modérées par an</p>			<p>Pneumocoque: - <i>Enfant < 5ans</i>: Prevenar 13® (cf immunocompétent) - <i>Enfant > 5ans et adultes</i>: Pneumo 23®; Prevenar 13® puis Pneumo23® si pas de Pneumo23® préalable (ou datant de plus de 2 ans) Haemophilus b - <i>Enfant</i>: cf immunocompétent - <i>Adulte</i>: 1 dose</p>	Annuelle	ROR/Fièvre jaune	Idem immunocompétent avec évaluation réponse vaccinale	
Force reco*	D	B	D	D	A	D	D	A	A	C/C	A	
Niveau de preuve*	III	III	III	III	II	III	II I	III	III	III/III	III	
Commentaire		**Si infections malgré IgG>8g/l et/ou DDB			<p>****Indications: -IgG<3,5g/l, y compris en l'absence infection - 1 infection sévère - >3 infections modérées par an</p>	Sauf si neutropénie associée (cf neutropénies)		Pneumo23® réalisé au cours du bilan diagnostique Efficacité incertaine de ces vaccinations mais parfois réponse, et pas de contre-indication	Vaccination de l'entourage	ROR efficacité ?; couvert par Ig Fièvre jaune: pas de donnée dans cette population; au cas par cas	Efficacité incertaine de ces vaccinations mais parfois réponse, et pas de contre-indication	

Conclusion

Déficit (s) immunitaire commun variable

- « Syndrome » complexe, hétérogène
- Infection invasive ou récidivante à germe encapsulé entre 20 et 40 ans
- Pas de sérologies... mais PCR hépatite B et C, VIH initiales
- Scanner sinus, thorax et abdomen-pelvis \pm répétés
- Antibiothérapie dirigée sur bactéries encapsulées (en l'absence DDB)
- Infections et animaux de compagnie (*Helicobacter non pylori*)
- Auto-immunité/granulomatose inexpliquée/lymphoprolifération = pronostic
- Substitution Ig iv ou ss-cutanée avec objectifs personnalisés
- Résiduelle IgG tous 6-12 mois
- \pm Antibio-prophylaxie
- Vaccination avec stratégie de « boost »