

Déficits immunitaires de l'adulte

Claire Fieschi, EA3963 et Immunopathologie,
Hôpital Saint-Louis, Paris

Définition

- Réponse anormale à un micro-organisme?
- Vulnérabilité à un ensemble de micro-organismes?
- Fréquence accrue d'infections à un type de micro-organismes?

Deux exemples

- Infections à mycobactéries typiques/atypiques
- Infections bactériennes des voies aériennes

Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes

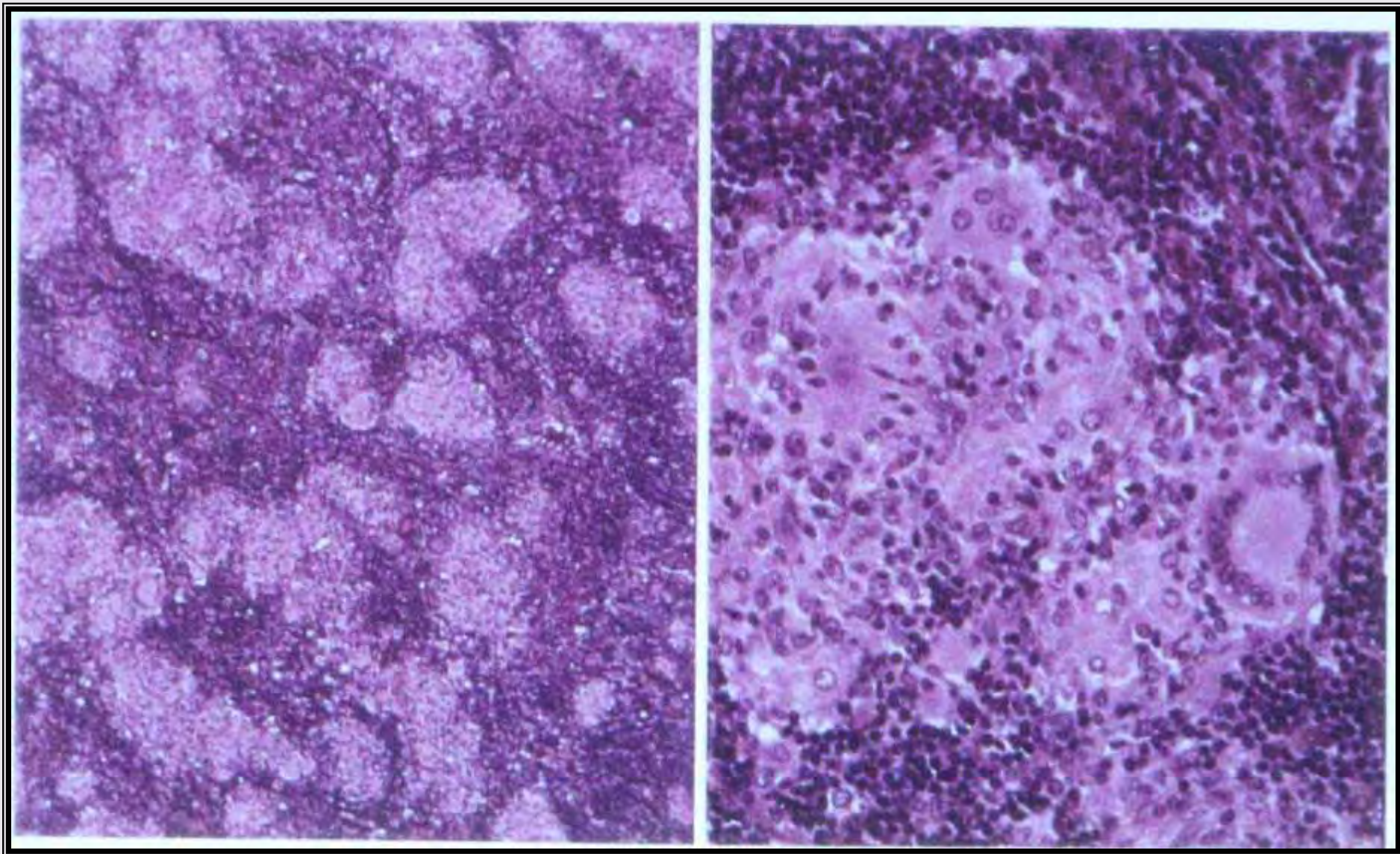
- Susceptibilité aux mycobactéries peu virulentes
- Résistance aux autres micro-organismes

- En l'absence de déficit immunitaire caractérisé
- Formes familiales et consanguinité

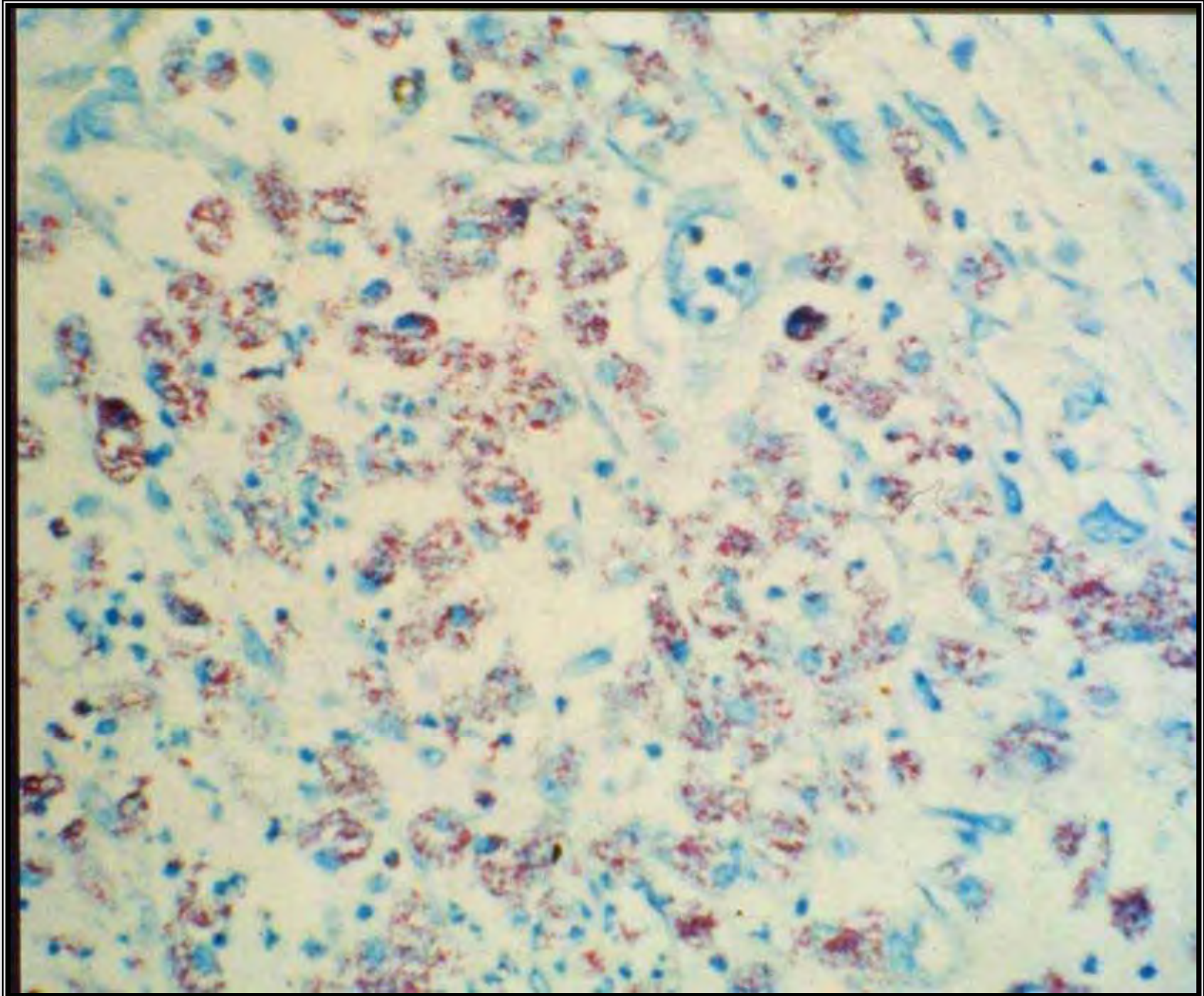
Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes

HÉTÉROGÈNE

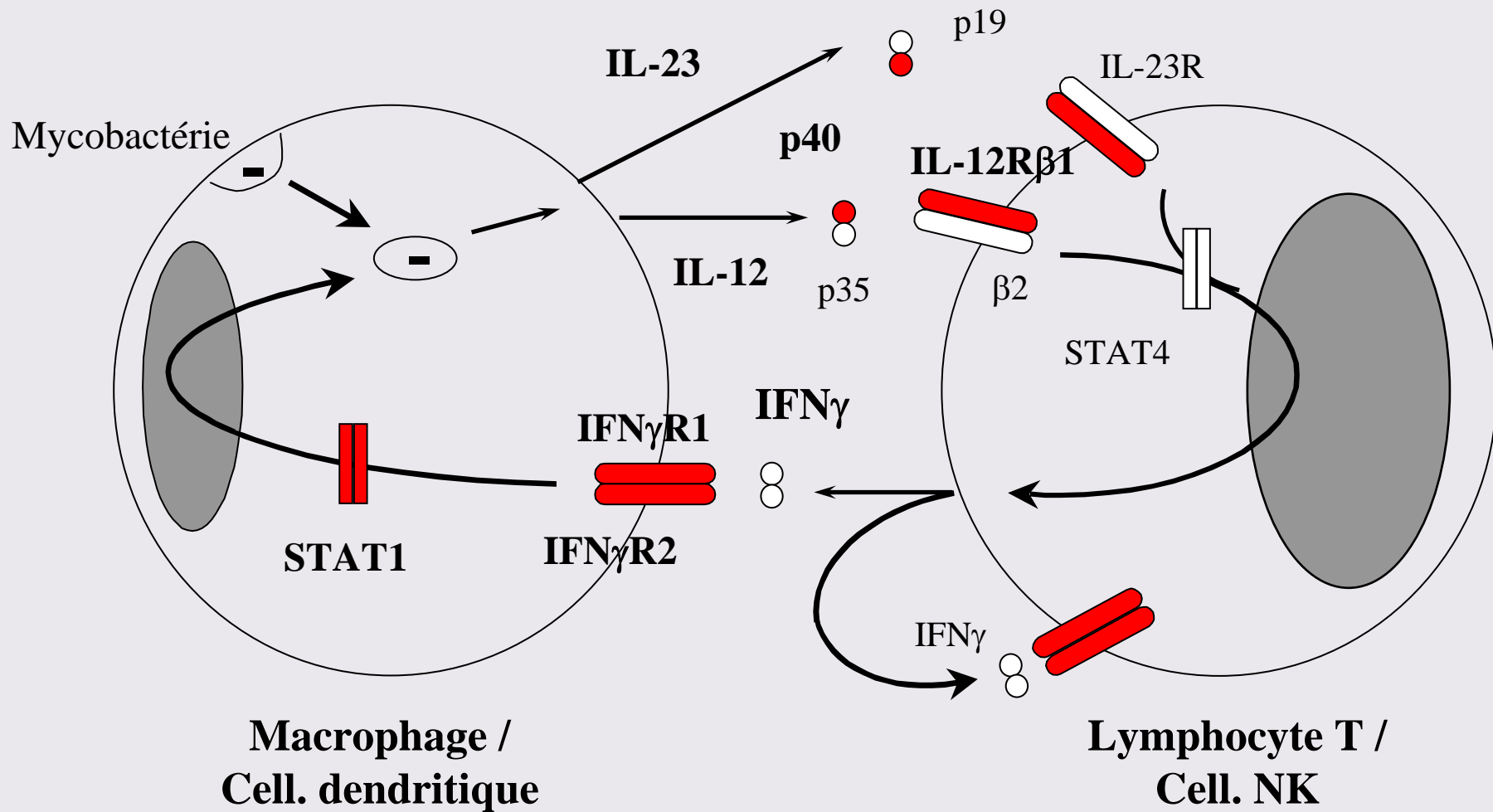
- Génétique : autosomique récessif, dominant, lié à l'X
- Clinique : récurrentes → pronostic vital
- Histologie:
granulomes « lépromatoïdes »
granulomes « tuberculoïdes »





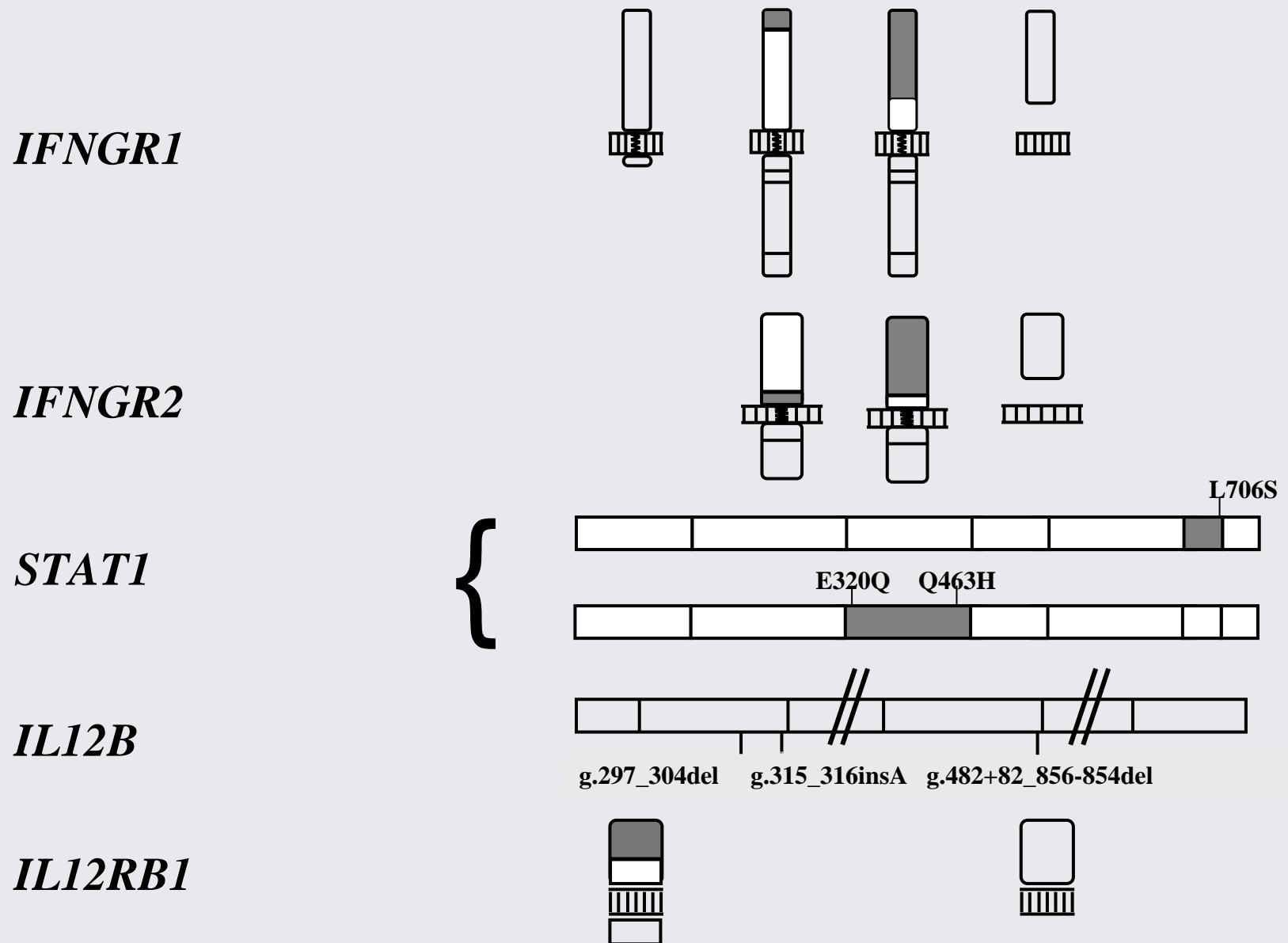


Réponse immunitaire anti-mycobactérie

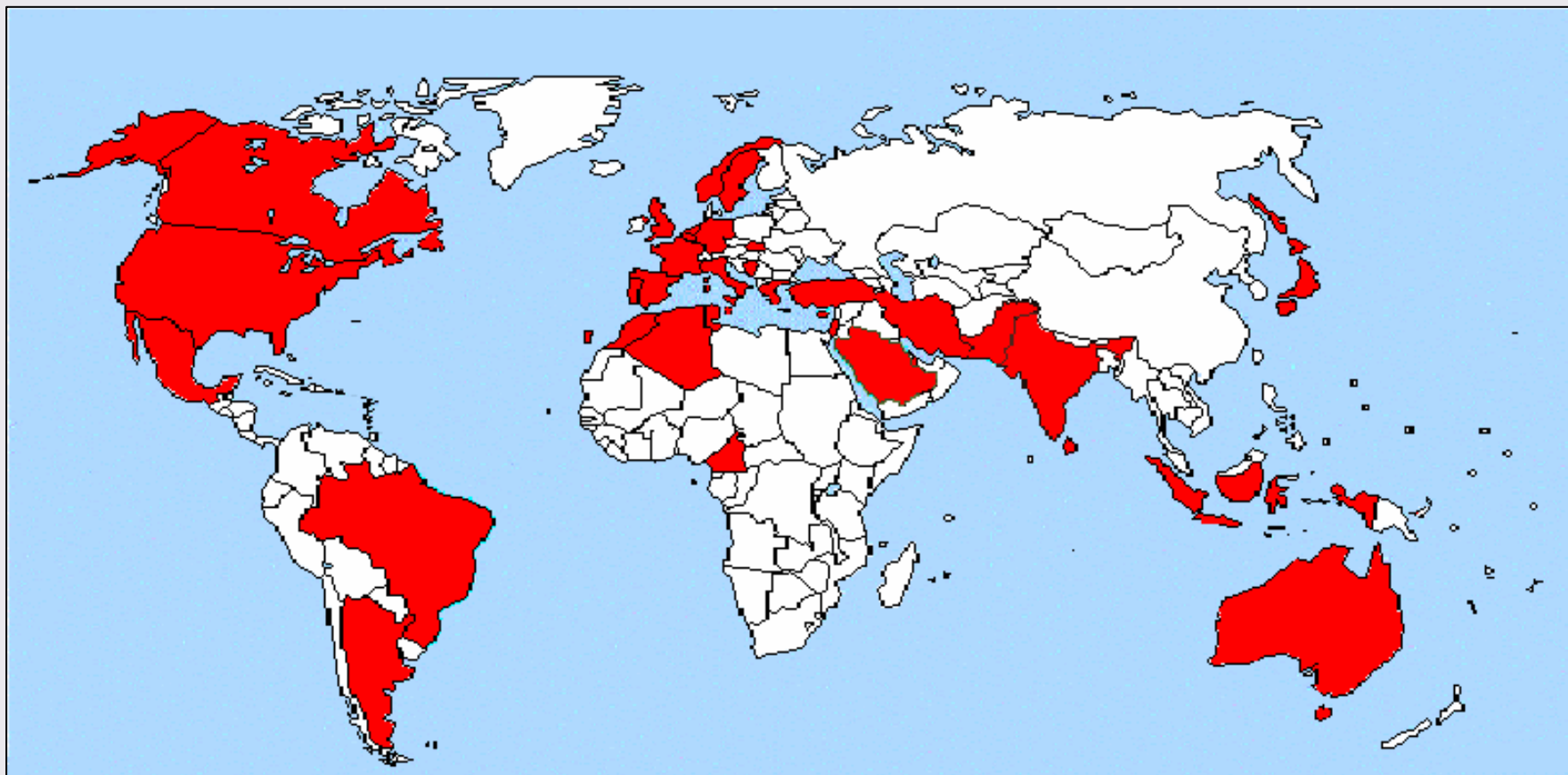


Rôle central de l'IFN γ

Hétérogénéité allélique: 12 maladies différentes

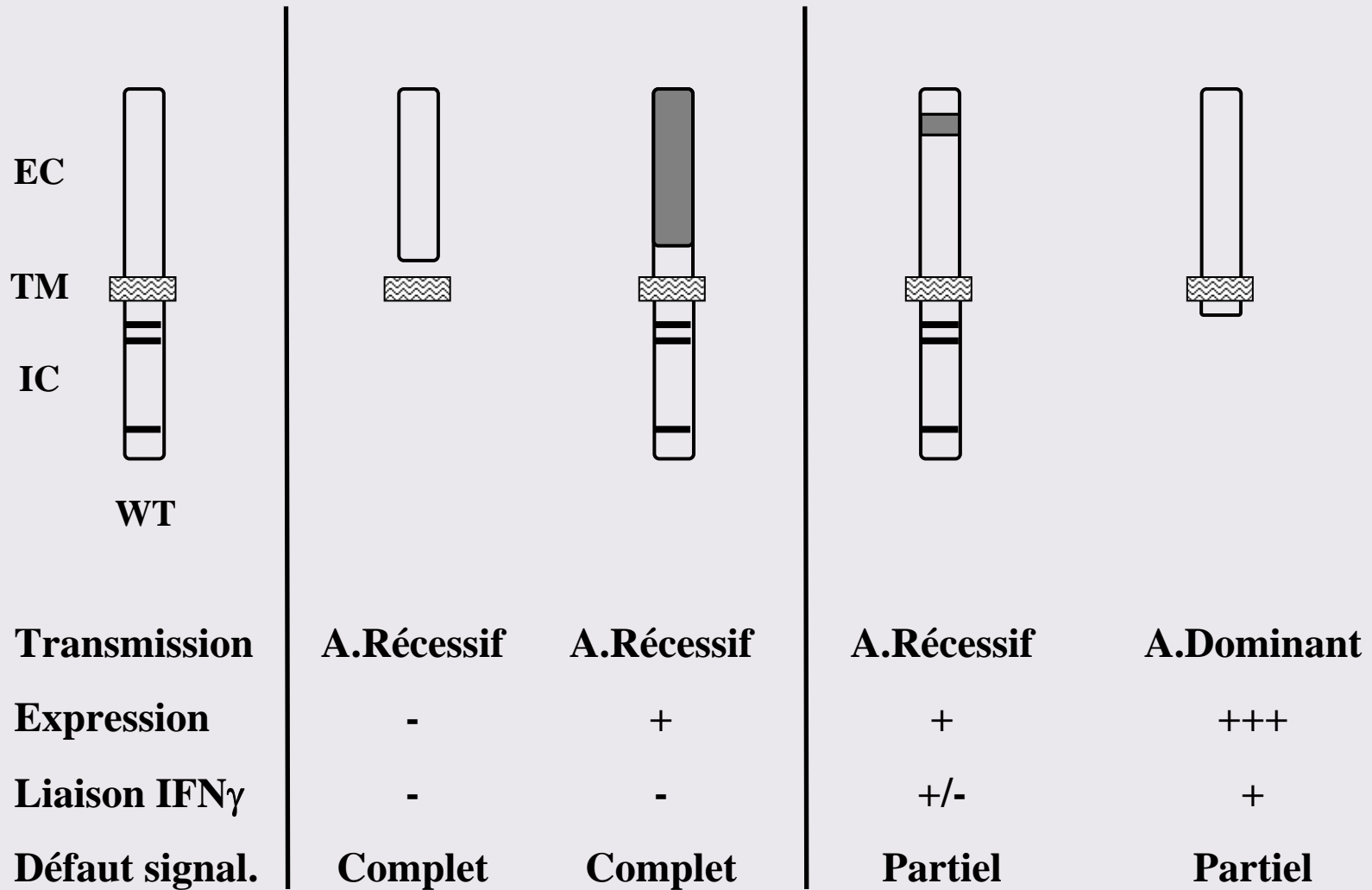


> 250 patients dans 40 pays

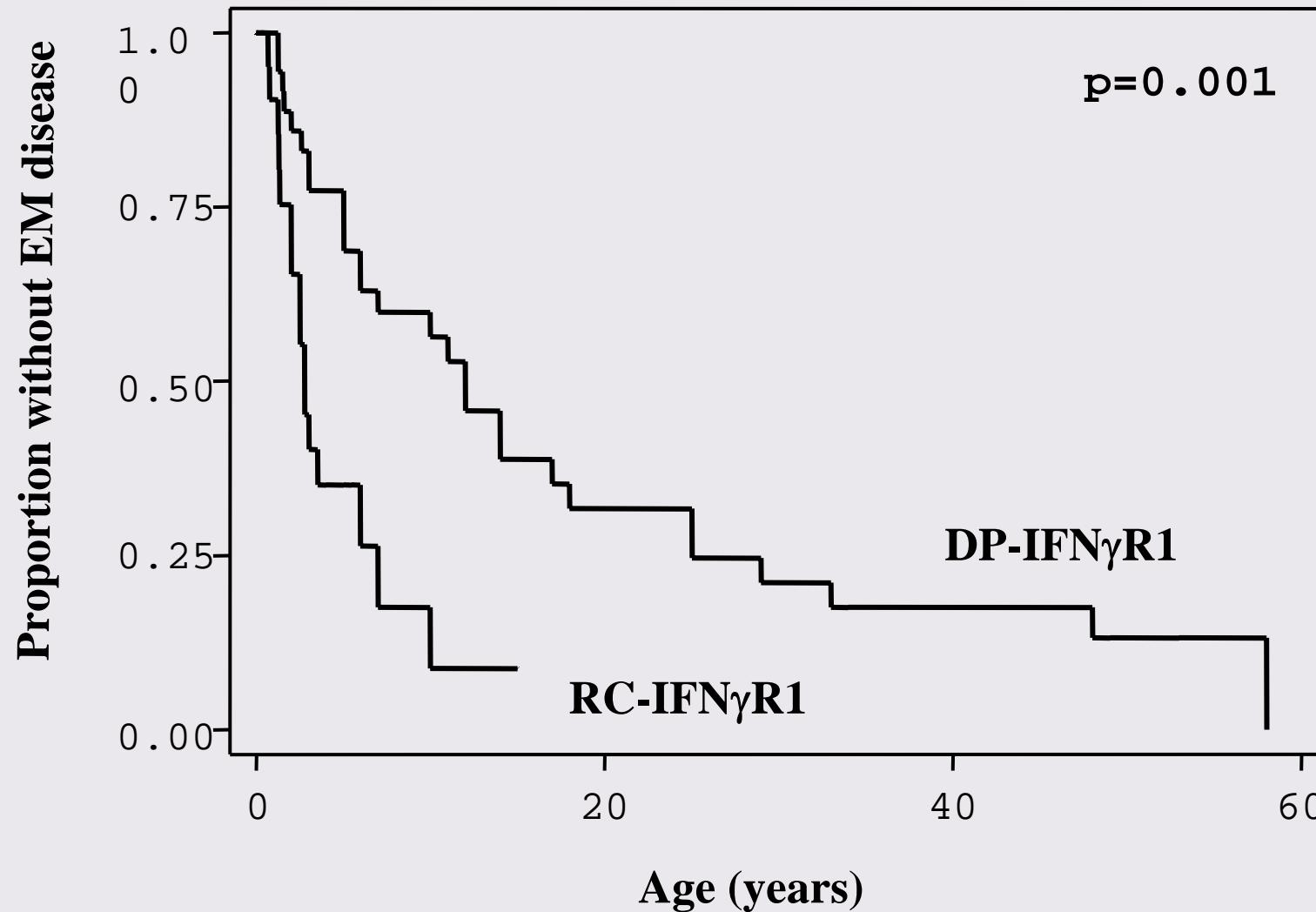


Défaut IFN γ -R1: 60 patients

IFN γ R1



Début de l'infection dépend du génotype



Phénotype clinique

	Complet IFN γ R1	Partiel dt IFN γ R1	P value
Age à la première infection par NTM	3,1 ans	13,4 ans	0.001
Incidence d'infection mycobactérienne (pour 100 ind. par année d'obs.)	19	8	<0.001
Organes infectés par <i>M.avium</i>	4	2	0.004
Intervalle entre deux infections	1,6 ans	7,2 ans	<0.001

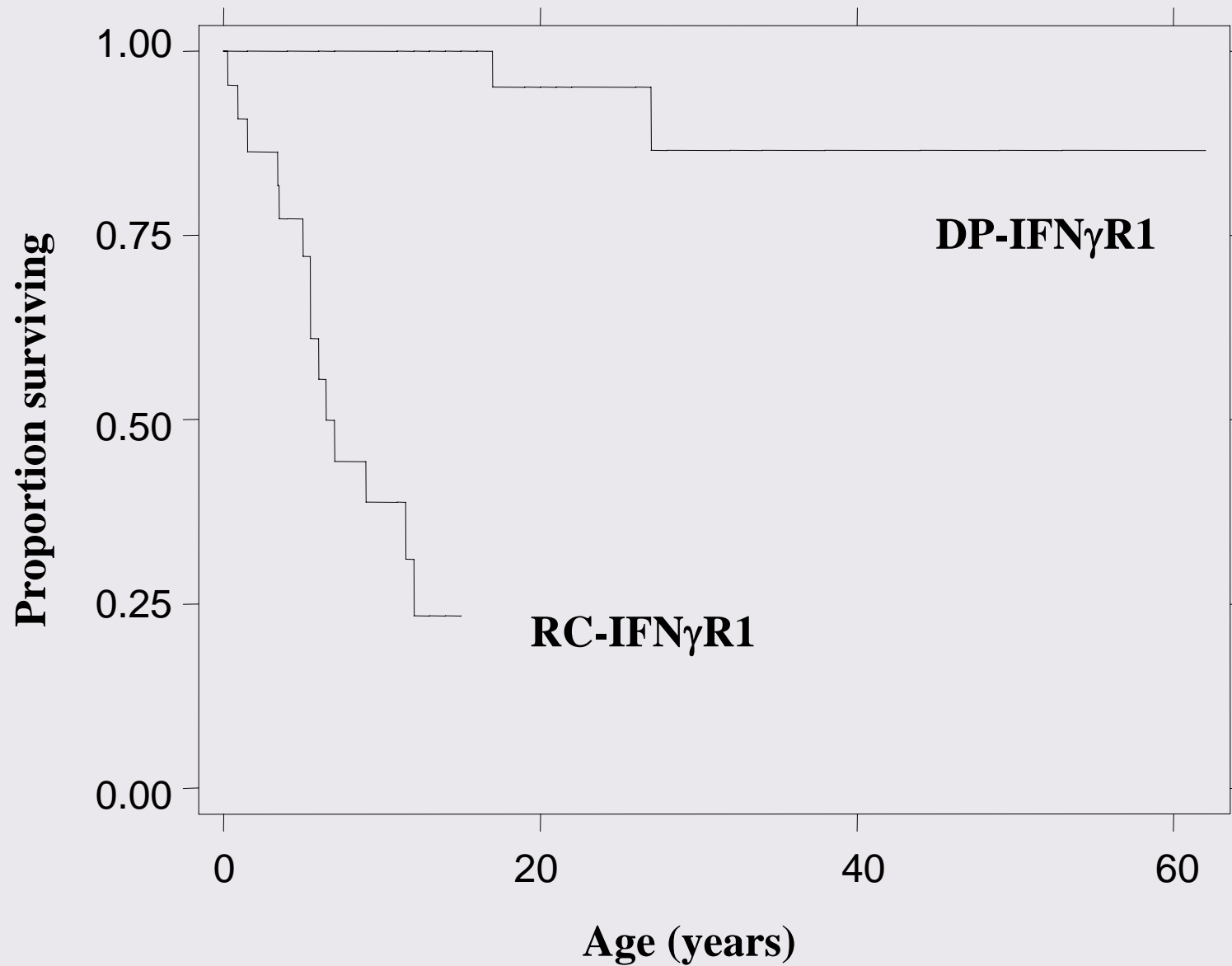
Infections

	RC-IFN γ R1	DP-IFN γ R1	P value
BCG	100% (9)	73% (11)	NS
NTM	73% (16)	79% (30)	NS
M. avium	36% (8)	74% (28)	0,005
Croissance rapide	32% (7)	1% (1)	0,002
M.tuberculosis	5% (1)	3% (1)	NS
Salmonella	14% (3)	8% (5)	NS
Granulomes tuberculo•des	0	64% (7)	0,004

Autres : *L.monocytogenes* (1 RC), *Histoplasma capsulatum* (1 RC),

HHV-8 (1 RC), VZV (5 RC et 8 DP), CMV (3 RC)

Survie IFN γ R1 dépend du génotype

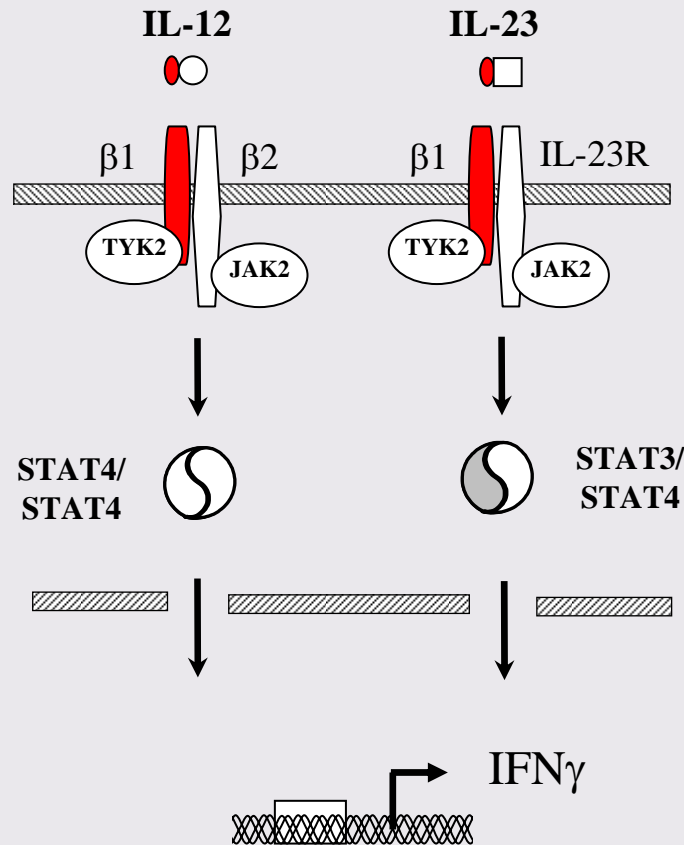


Défauts de signalisation de la voie de l'IFN γ

- Pénétrance complète, mycobactéries, récidive
- Complet: Maladie grave disséminée précoce
Granulomes lépromatoïdes
Pronostic péjoratif
- Partiel: Maladie contrôlable récurrente adulte
Granulomes tuberculoïdes
Bon pronostic

Corrélation phénotype/génotype

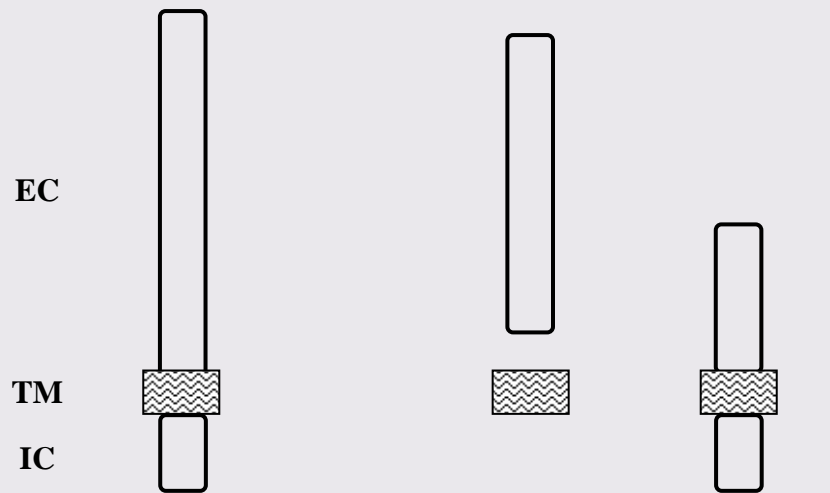
Défauts complets de la voie de l'IL-12/23



- Maladie la plus fréquente
- 85 patients 12R- / 21 patients 12-
- Consanguinité IL12R- 60%
- 29 pays

Défaut de la voie de l'IL-12: 3 maladies

IL-12R β 1



Transmission

Expression

Liaison IL-12

Liaison IL-23

Défaut signal.

+

+

AR

-

-

-

Complet

AR

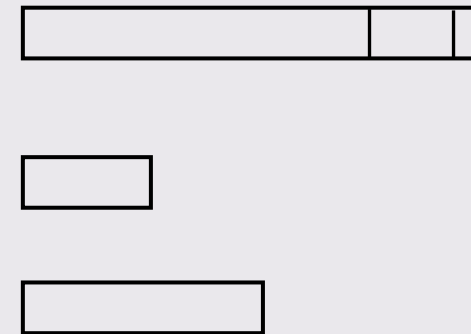
+

-

+

Complet

IL-12p40

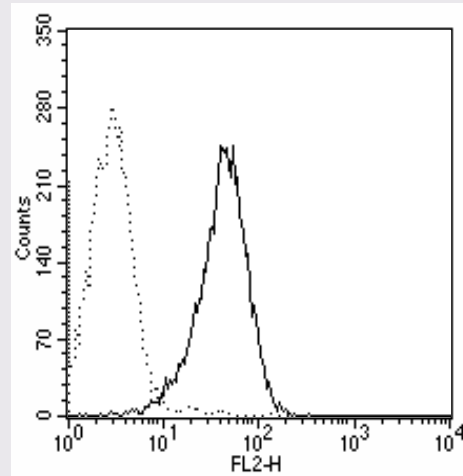


AR

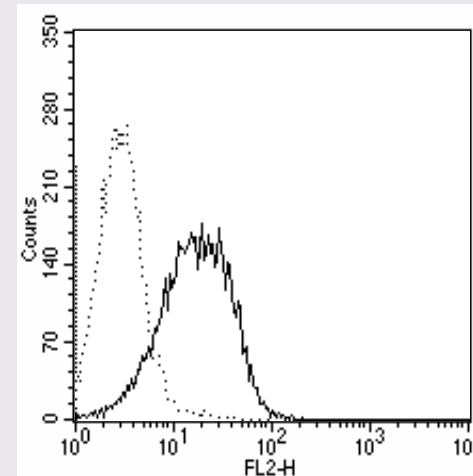
Complet

Absence d'expression d'IL12R β 1 en FACS

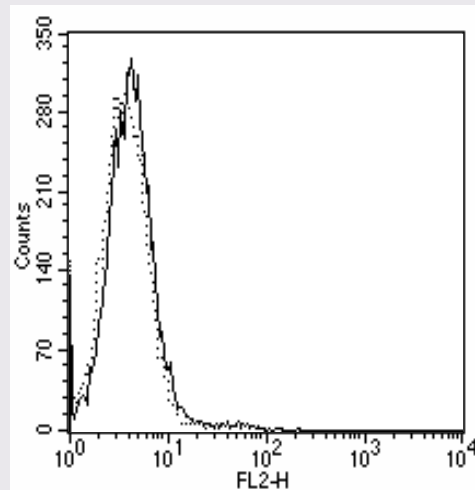
Contrôle
24E6



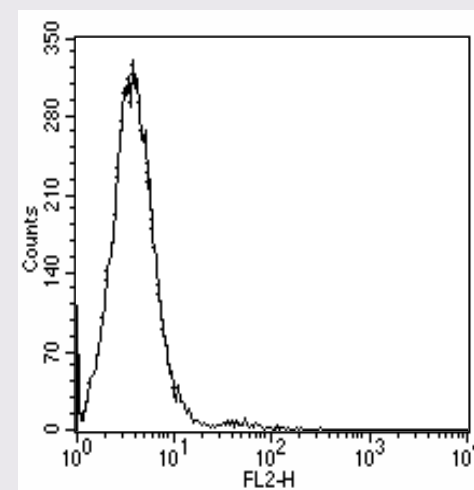
Contrôle
2B10



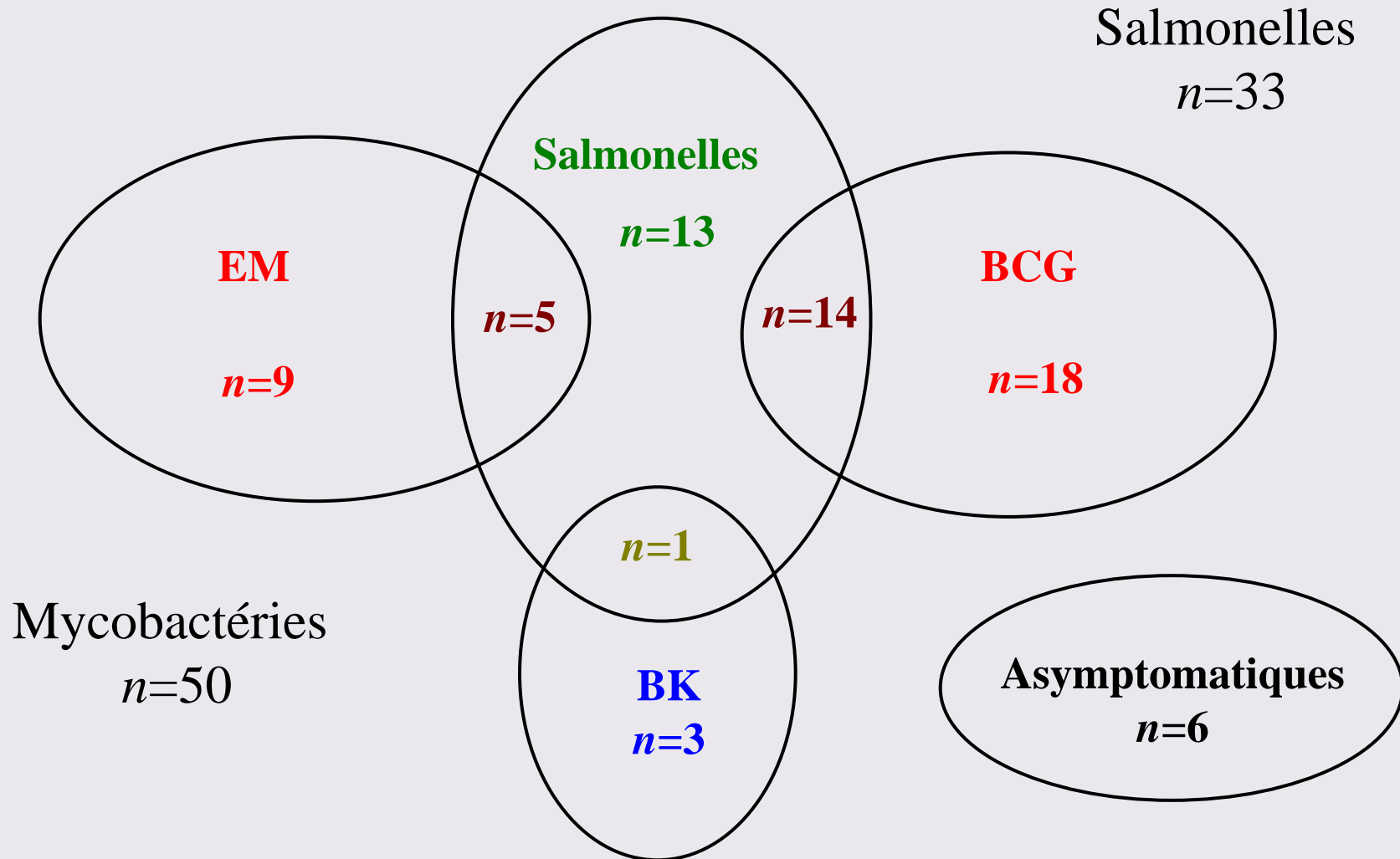
Patient
24E6



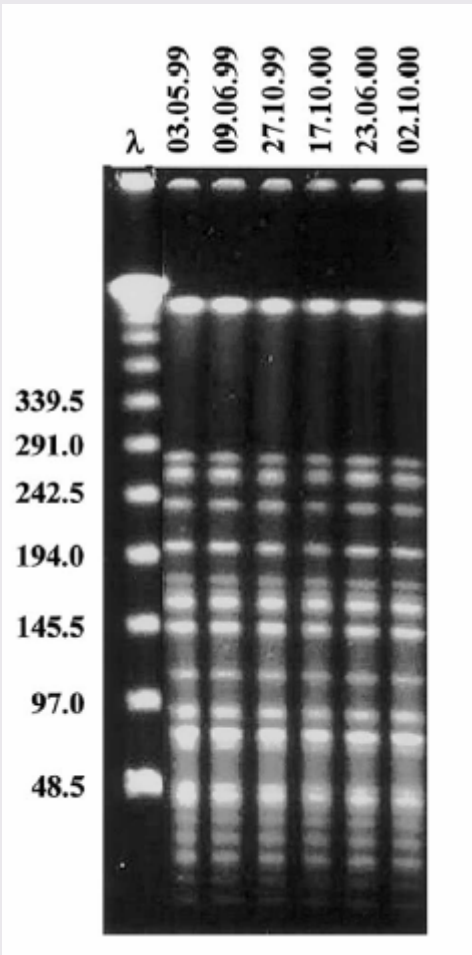
Patient
2B10



Phénotype clinique des 68 patients IL12R β 1^{-/-}



Infections à salmonelles dans les défauts IL-12R β 1



- 44% des patients déficients (2/3 cas index)
- Récidive ou insuffisance de traitement?
- Voies de défense IL-12 dépendantes/ IFN γ indépendantes
- Défaut d'immunité muqueuse
- Réponse TH2 déviée pendant l'infection?

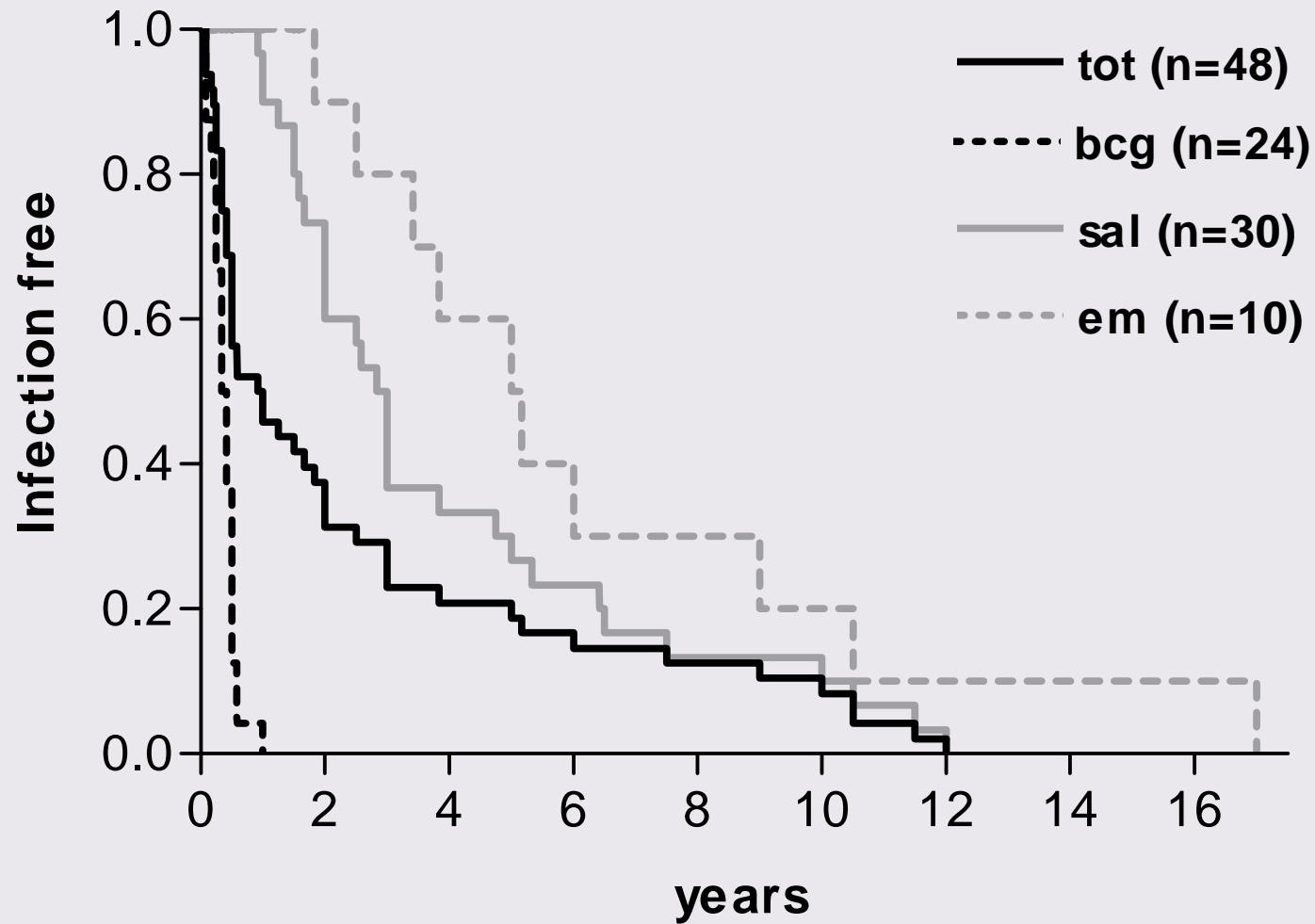
29 patients avec une salmonellose disséminée

- 29 patients dans 25 familles
- Age moyen 3 ans 11 mois
- BCG: 13 BCGites /20 inoculations
- Co-infection mycobactérie/Salmonelle 6 patients
- Salmonelle seule infection dans 10 cas

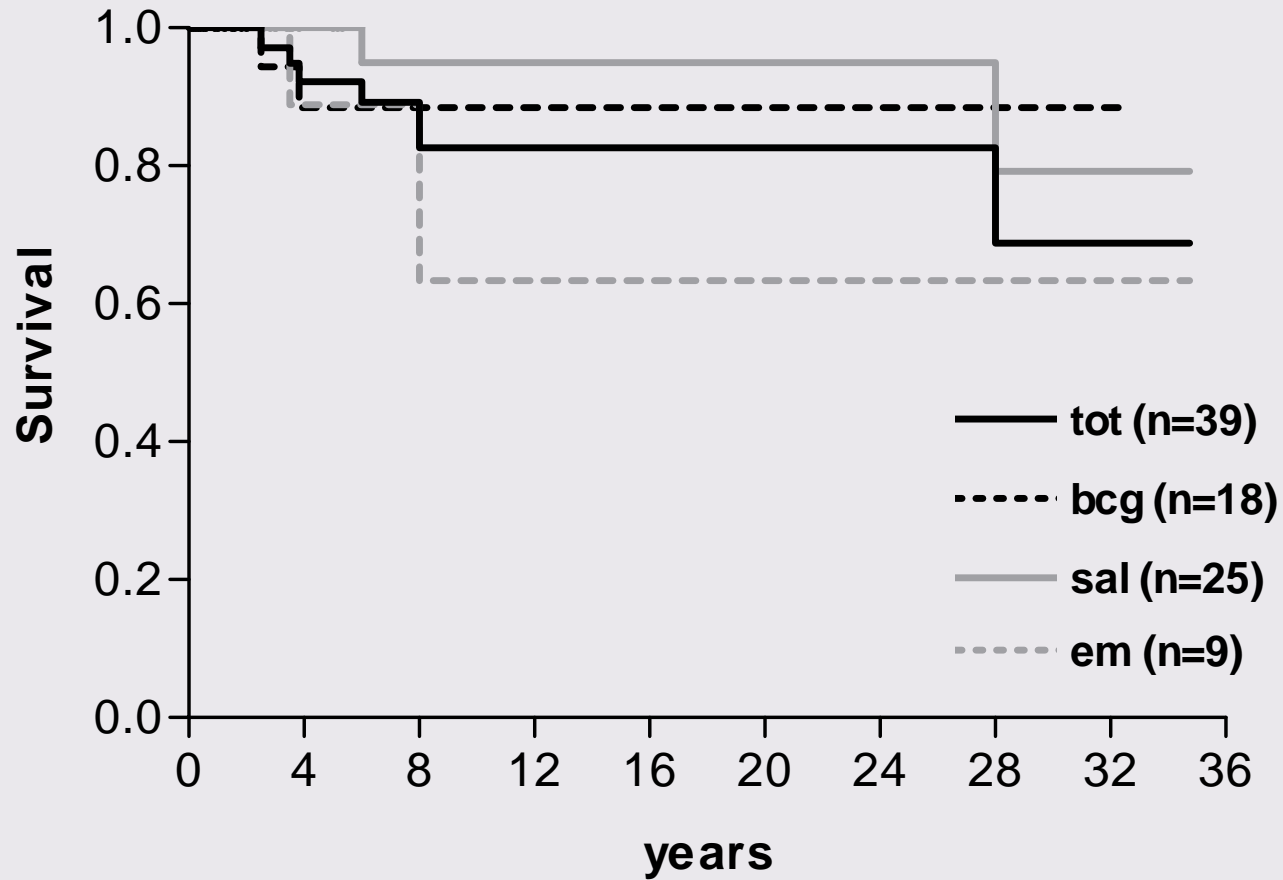
Tableau clinique des salmonelloses

Phénotype clinique	Effectif <i>n</i> =29
Signes généraux	29/29
Signes digestifs	29/29
Adénopathies périphériques	20
Adénopathies mésentériques	17 (12 NA)
Splénomégalie	11 (10 NA)
Masse abdominale	4
Atteinte osseuse	6
Atteinte cutanée	12

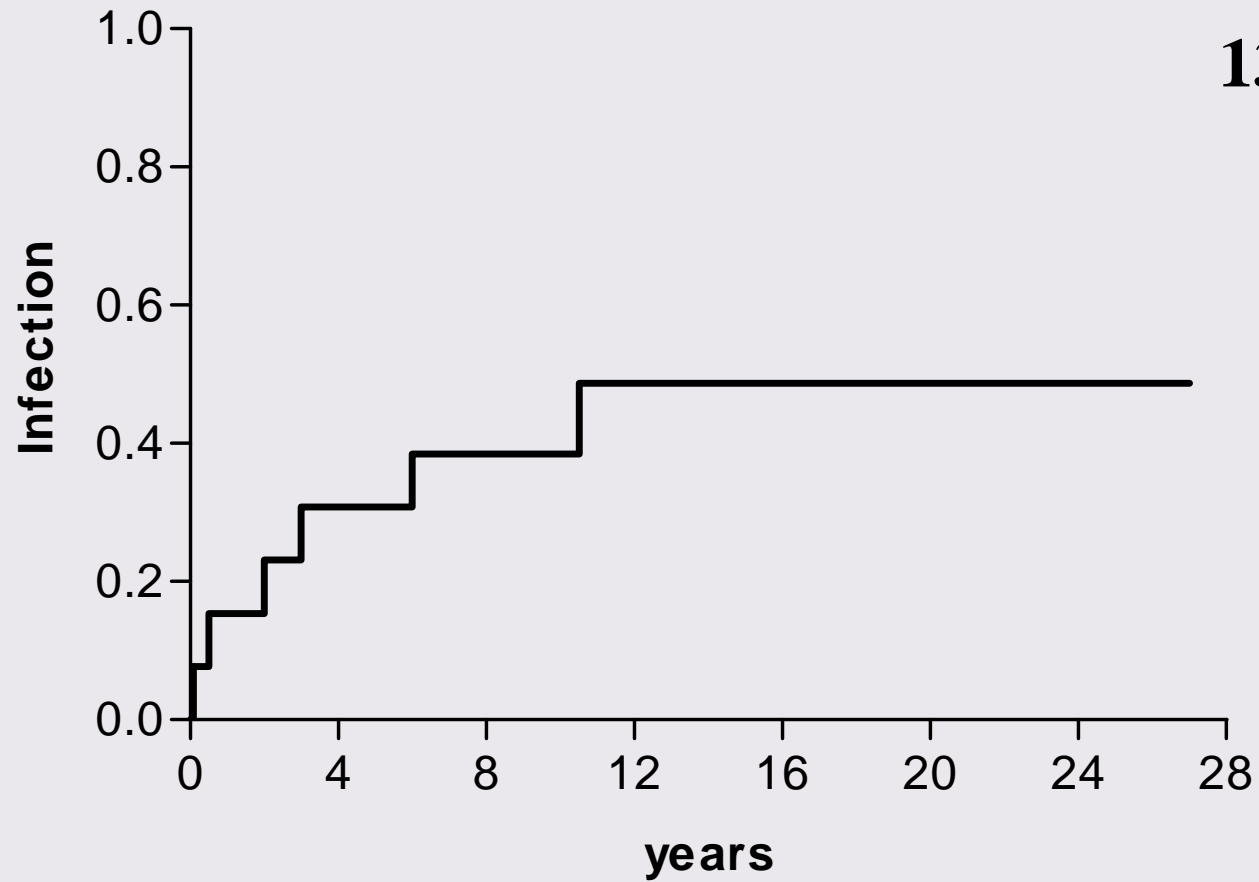
Début précoce des infections



Evolution favorable



Pénétrance faible



13 frères et soeurs

Aucune $n=5$

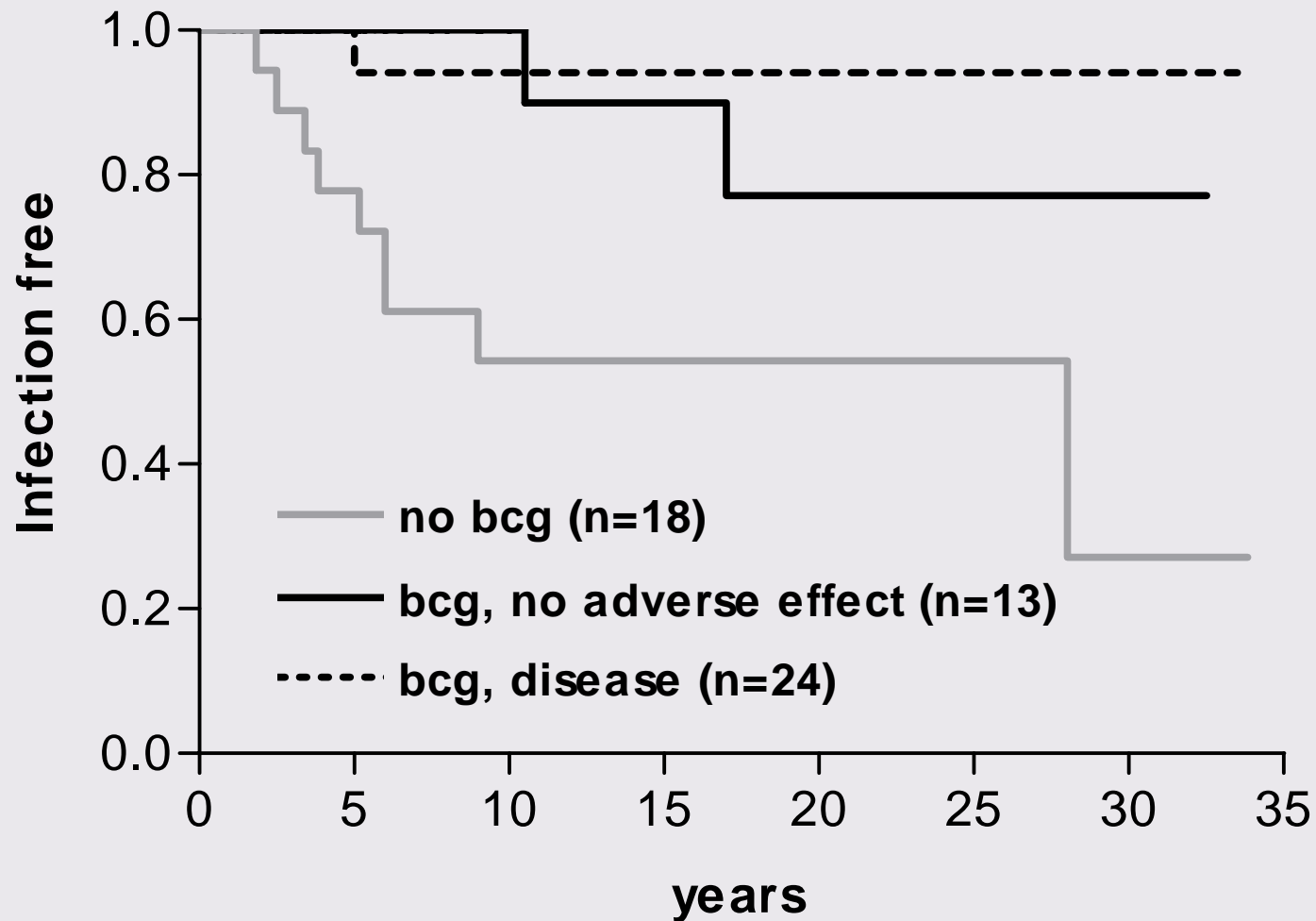
BK $n=2$

BCG $n=2$

EM $n=1$

Salm $n=3$

Rôle du BCG dans la survenue des infections



Autres infections dans les défauts IL-12/23R β 1

- Premiers cas de tuberculose mendélienne (*Caragol et al, CID*)
- Coccidioïdomycose d'évolution favorable sous traitement
- Infections muqueuses à *Candida albicans*

- Résistance aux autres microorganismes

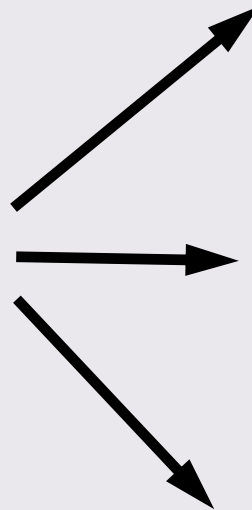
La tuberculose

- Un problème majeur de santé publique
- 8 millions de nouveaux cas par an
- 1,9 millions de morts par an
- 90% des sujets contacts ne développent pas la maladie

Variabilité inter-individuelle

L'« événement » de Lübeck

Inoculation
accidentelle de
M. tb chez 251
enfants



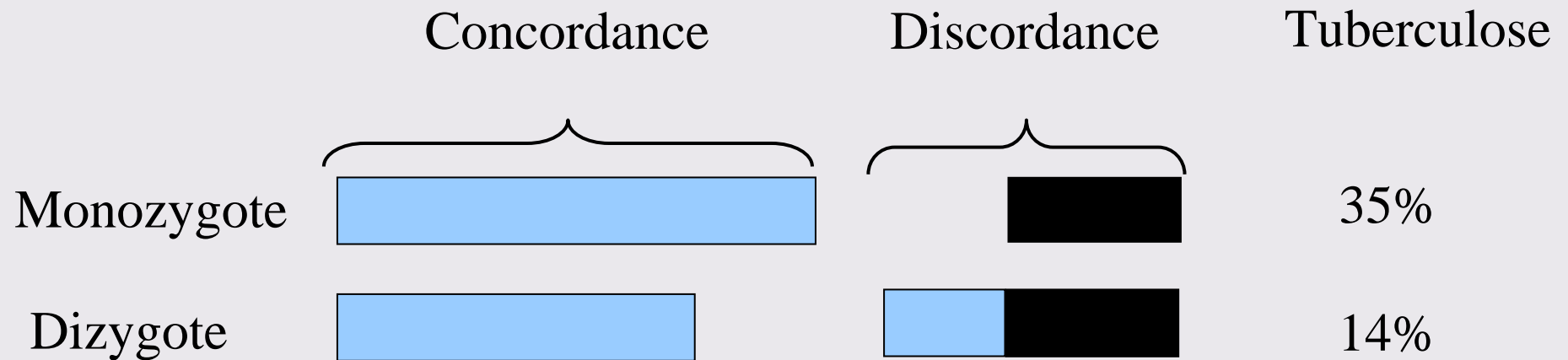
77 enfants meurent <1an

127 enfants sont infectés

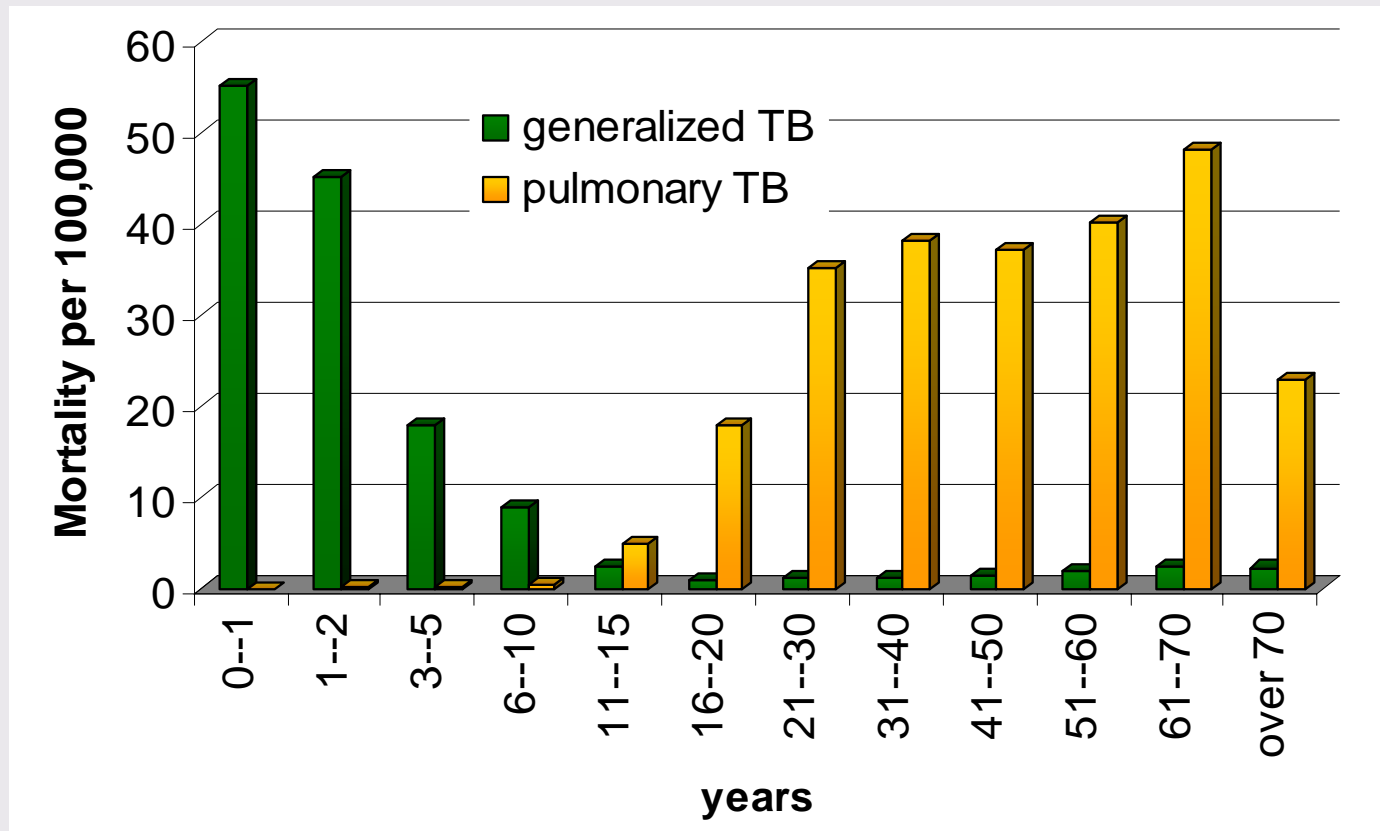
47 enfants n'ont pas d'infection

Variabilité inter-individuelle

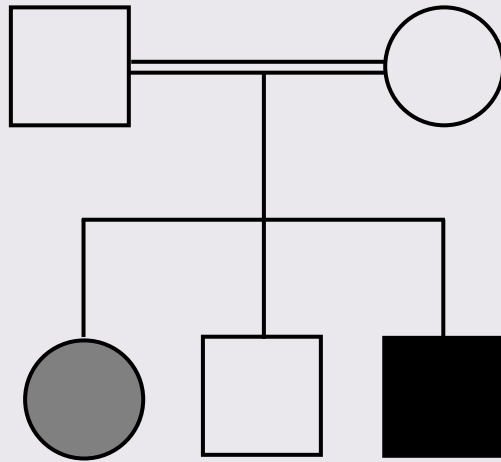
Etude chez les jumeaux, Comstock 1978



Deux formes de tuberculose



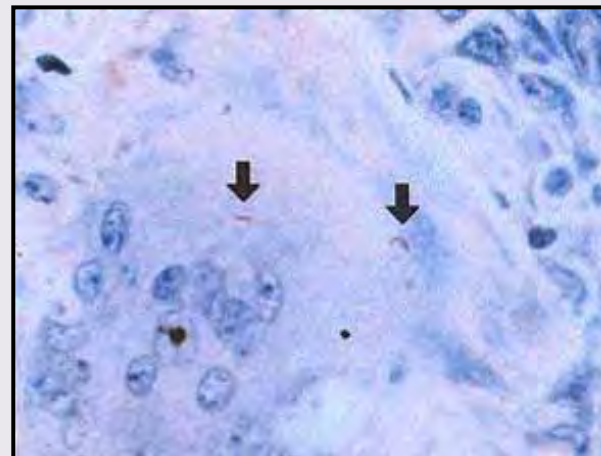
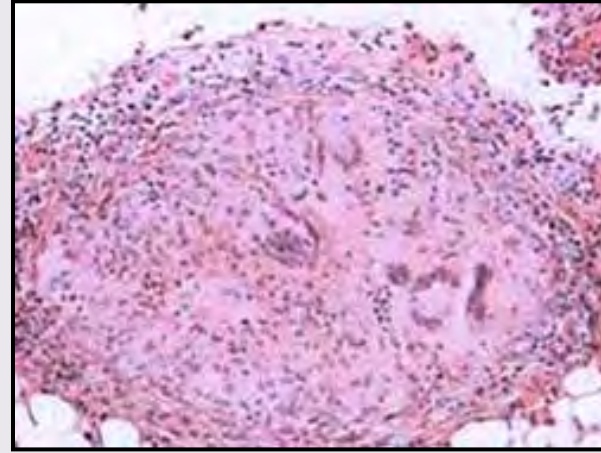
IL12RB1^{-/-} et tuberculose: famille 1



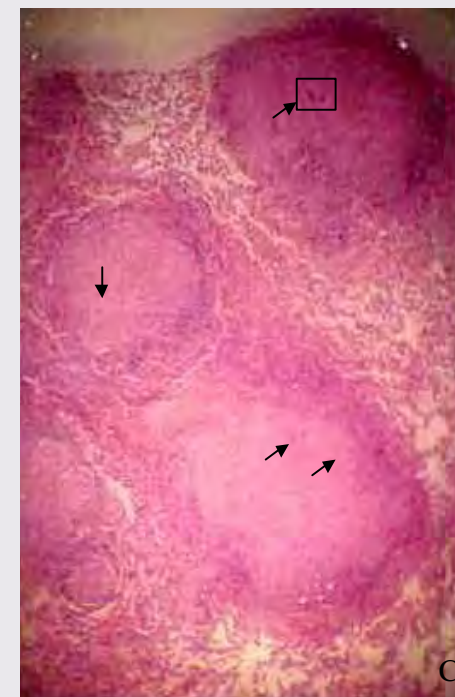
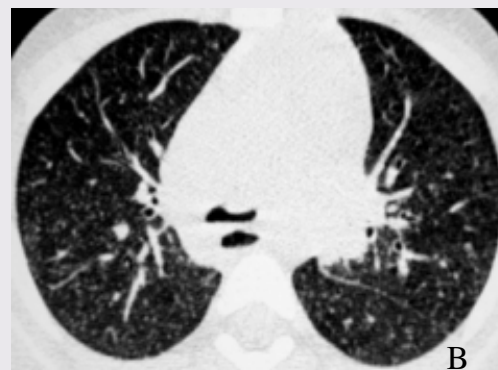
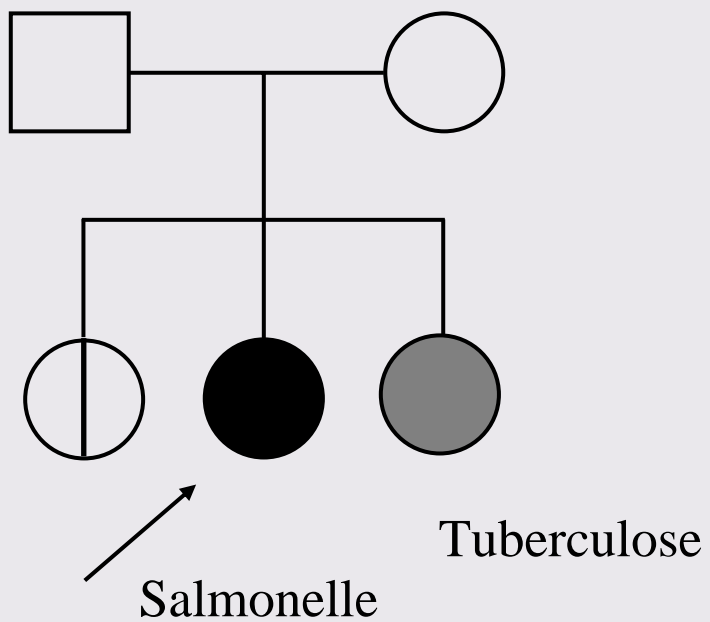
Tuberculose
péritonéale
BCGx3



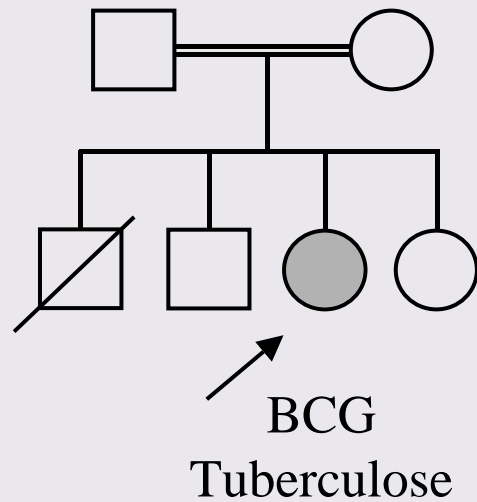
BCG disséminé
Salmonelle



IL12RB1^{-/-} et tuberculose: famille 2



IL12RB1^{-/-} et tuberculose: famille 3



Défauts de signalisation de la voie de l'IL-12

- Etiologie génétique la plus fréquente du syndrome
- Phénotypes clinique et histologique moins sévères
- Maladies à salmonelle
- Relative résistance aux mycobactéries

Absence de corrélation phénotype/génotype

Implications thérapeutiques

- Diagnostic le plus précis possible (génétique/cellulaire)
- Traitement antibiotique prolongé (salmonelles)
- Traitement spécifique possible (r IFN γ)
- Surveillance

Hypogammaglobulinémie de l'adulte

- Diagnostiquer un déficit secondaire: LLC, hémopathies lymphoïdes de bas grade; Myélome BJ et non sécrétant
- Diagnostiquer un déficit primitif: DICV, Good, Déficits de l'enfant

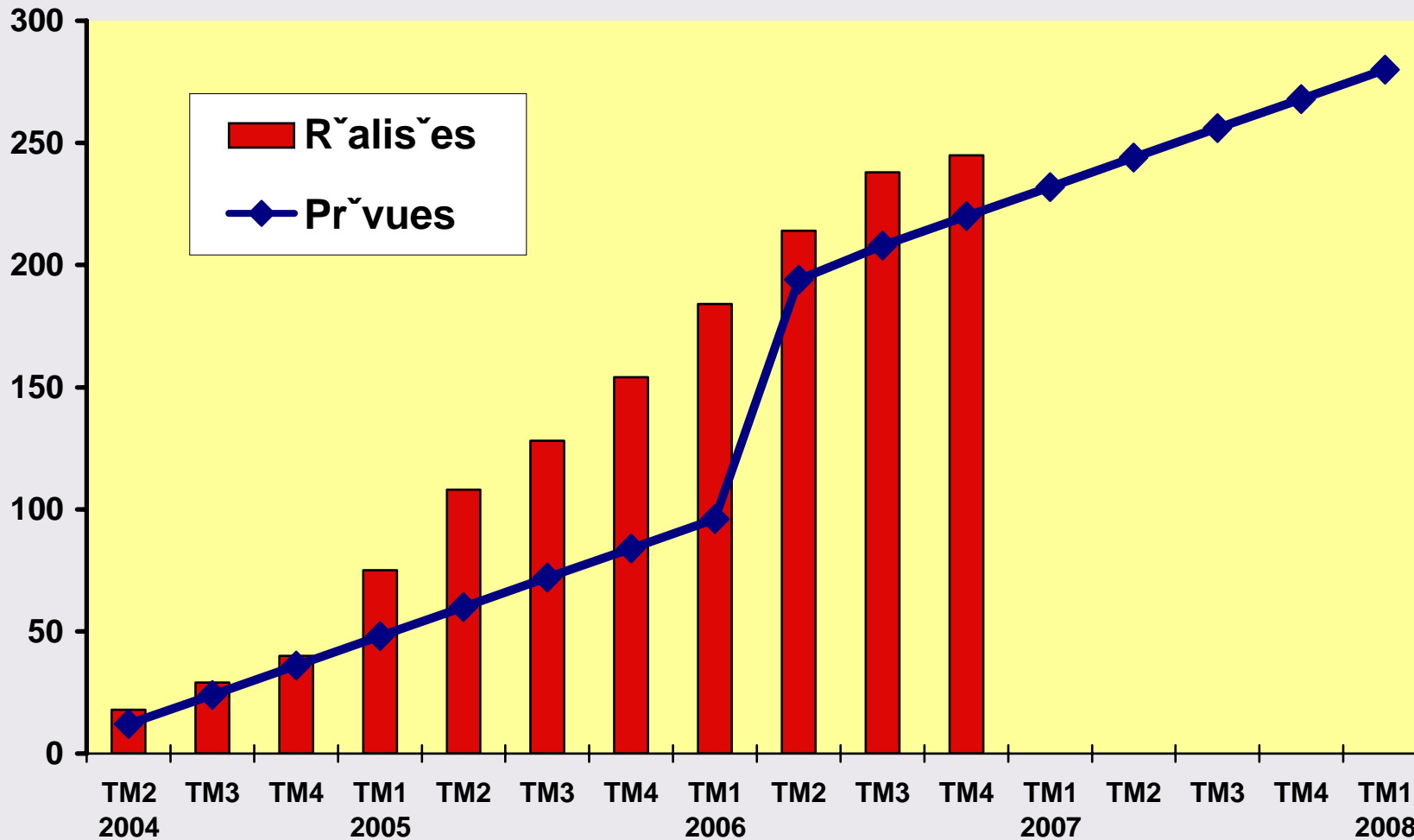
Déficit immunitaire commun variable

- Syndrome hétérogène avec défaut de production d'Ig
 - Hypo-IgG +/- hypo-IgA +/- hypo-IgM
- Exclusion des déficits connus
 - **XLA** (Bruton)
 - **Thymome** (Good)
 - **Hyper-IgM** (CD40L, CD40, AID, UNG ...)
 - **XLP** (Purtilo)
- $\approx 1 / 20-50\ 000$ (?)
- M = F , 15 - 30 ans, formes familiales: 20-25%



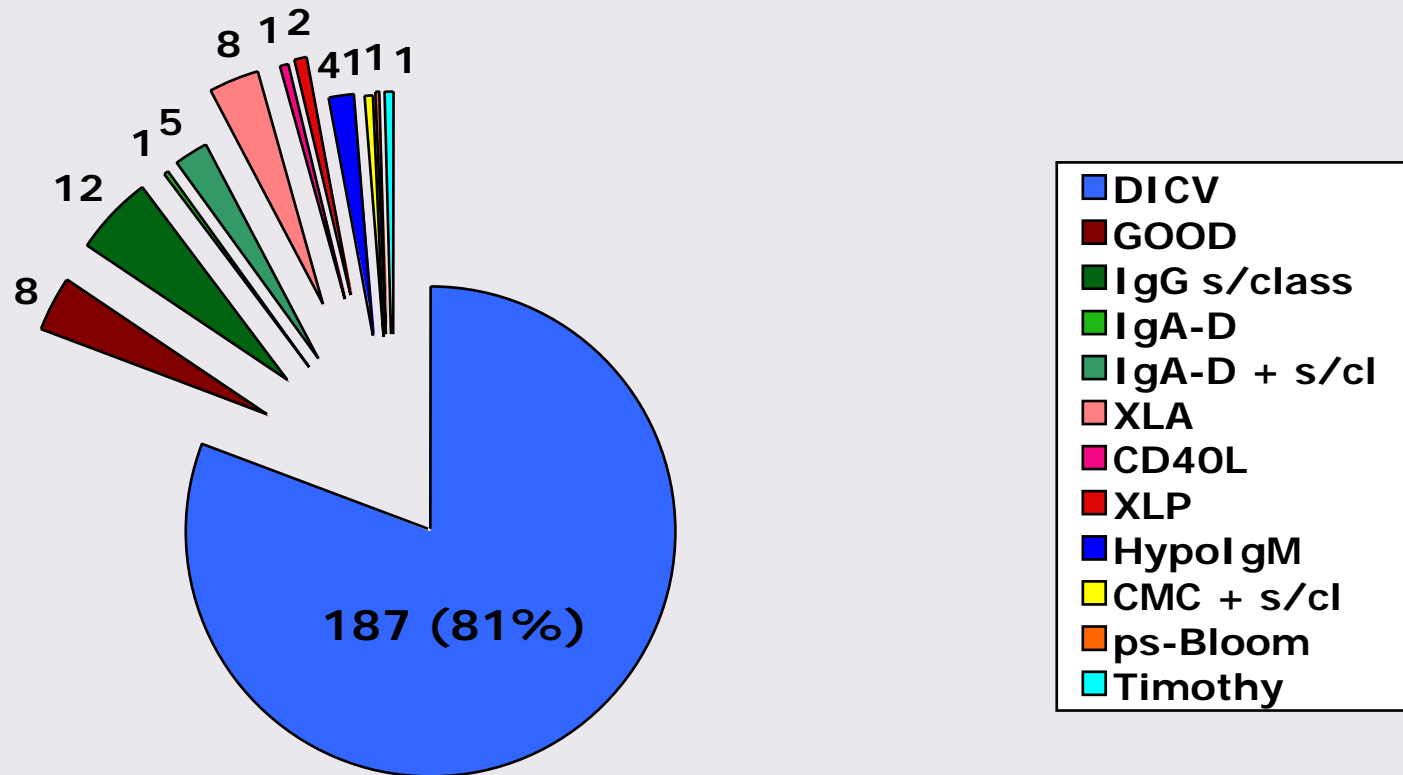
Avril 04 - Octobre 06 : 24 centres - 245 patients

Inclusions





Diagnostics (n = 231)



- **IgG** moy. 2.28 g/l
- **IgA** moy. 0.25 g/l
- **IgM** moy. 0.41 g/l

< 2 g/l : 50%

indélectable n= 87 (60%)

indélectable n= 31 (22%)

DICV: Principales manifestations

20%

•Auto-immunes

- Cytopénie (*PTI, AHAI*)
- Biermer
- « Maladie Coeliaque »
- Polyarthrite

90%

•Infectieuses

- Voies aériennes supérieures
pneumocoque, haemophilus
- Dilatation des bronches
- Diarrhée (*giardia*)

•Prolifératives

- H. lymphoïdes
- Splénomégalie
- Granulomatose
- Lymphome
- Cancer

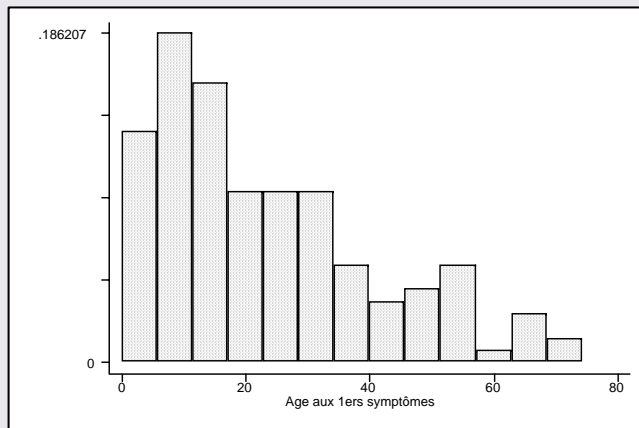
40%



Diagnostic du DICV

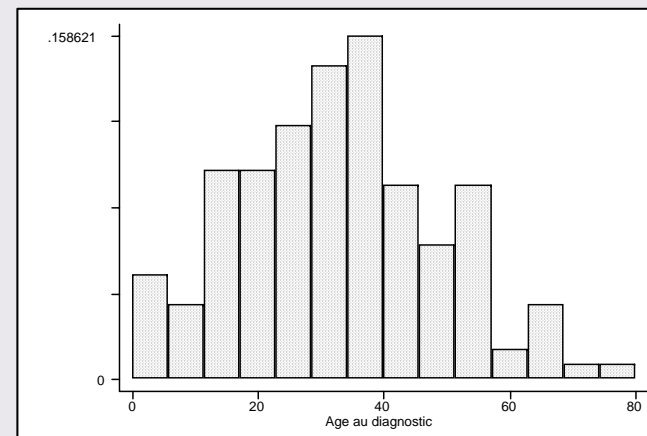
Premiers Symptômes

- Médiane **18 ans**
0 - 70 ans
- Nb < 15 ans 56 (39%)
- Nb < 5 ans 16 (11%)



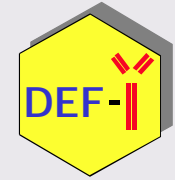
Diagnostic

- Médiane **33 ans**
0 - 77 ans
- Nb < 15 ans 15 (10%)
- Nb < 5 ans 6 (6%)



Chez les 130 patients diagnostiqués après 15 ans, 41 (31.5%) avaient des symptômes depuis l'enfance.

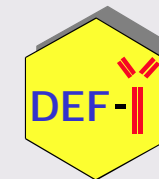
DICV: Premiers symptômes n=145



Bronchites	56	39%
Sinusites	41	28%
Autres Infections ORL	38	26%
Pneumopathie	30	21%
DDB	3	
Septicémie/Endocardite	3	
Méningite	1	
Staphylocoque cutané	3	
Erysipèle	1	
Autres infections verrues, zona, tuberculose, candidose	4	

Diarrhée / Giardiase	7	
Cytopénie AI	14	10%
Adénopathies / Splénomégalie	8	6%
Hépatopathie	3	
Granulomatose	1	
Vitiligo	1	
Polyarthrite	2	
Erythème noueux	2	
Cancer	1	
Asympto/dépistage	1	

DICV: Symptômes au diagnostic n=145



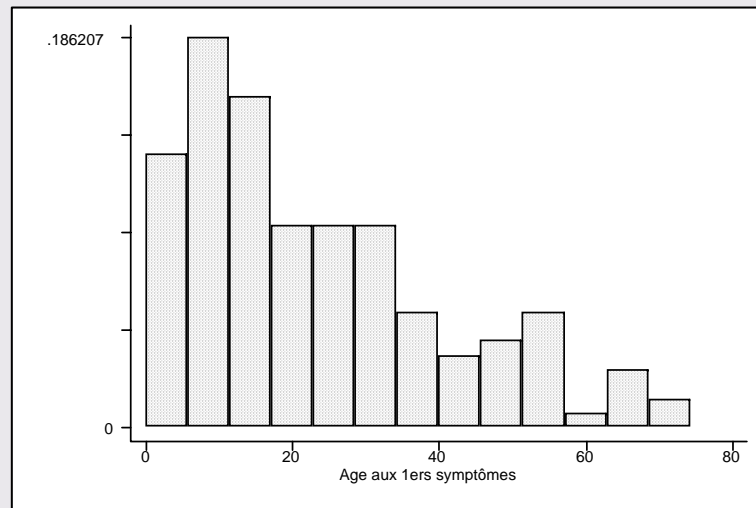
Bronchites	33	23%
Sinusites	26	18%
Autres Infections ORL	9	
Pneumopathie	47	32%
DDB	21	14%
Septicémie/Endocardite	4	
Méningite	4	
Staphylocoque cutané	4	
Erysipèle	1	
Autres infections verrues, zona, varicelle tuberculose, candidose, CMV	6	

Diarrhée / Giardiase	7	5%
Cytopénie AI	12	8%
Adénopathies / Splénomégalie	16	11%
Hépatopathie	7	5%
Granulomatose	2	
Toux, asthme, pneumothorax	3	
Polyarthrite	3	
Erythème noueux	3	
Vitiligo	1	
Cancer, lymphome	3	
Asympto/dépistage	3	

Diagnostic du DICV n=145

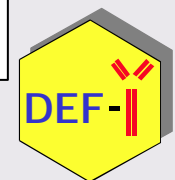
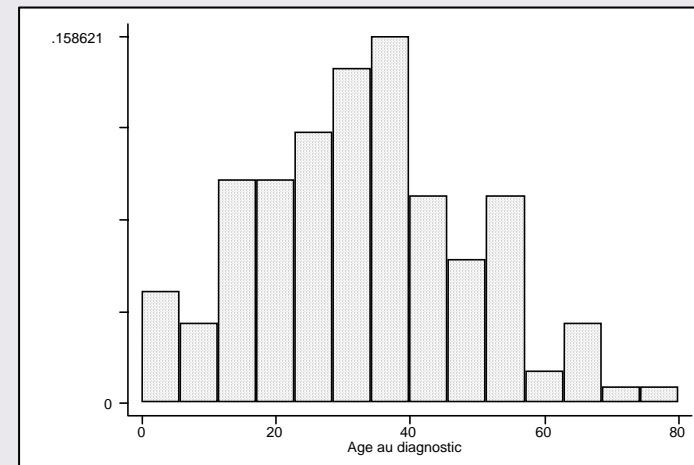
Age aux 1ers Symptômes

- Médiane **18 ans**
0 - 70 ans
- Nb < 15 ans 56 (39%)
- Nb < 5 ans 16 (11%)



Age au diagnostic

- Médiane **33 ans**
0 - 77 ans
- Nb < 15 ans 15 (10%)
- Nb < 5 ans 6 (6%)



Diagnostic du DICV

Retard au Diagnostic

- Médiane **6 ans**
0 - 46 ans

Pour 29% des patients, les symptômes débutent dans l'enfance, mais le diagnostic de DIP n'est porté qu'à l'âge adulte.



Manifestations cliniques n=145

• Respiratoires	92 %
• Digestives	49 %
• Splénomégalie	39 %
• Hyperplasie lymphoïde	32 %
• Hépatiques	21 %
• Granulomatose	17 %
• Cytopénies auto-immunes	18 %
• Maladies auto-immunes	13 %



Manifestations respiratoires

n = 133/145

- **Bronchites** : 99
- **Sinusites** : 97
- **DDB** : 54

- **Pneumopathies** : 90
 - **Pneumocoque** : 28
 - **Hemophilus** : 8



Manifestations digestives

n = 71/145

- **Diarrhée aiguë infectieuse** : 40
 - Giardia/lamblia 21
 - Campylobacter 15
 - Salmonelle 10
- **Diarrhée chronique** : 35
- **Infiltration lymphoïde** : 22
- **Atrophie villositaire** : 7
- **Gastrite fundique** : 7
- **Gastrite antrale** : 7
- **Granulome** : 4
- **« MICI »** : 5



Hépatopathie

n = 31/145

- **HTP** : 10
- **HNR** : 5
- **Granulomatose** : 12
- **Infiltration lymphoïde** : 7

- **AgHBs** 0
- **AcHCV** 1
- **RNA-HCV** 3 (2 pts Ac nég / RNA pos)

- **Albumine (méd.)** 44 g/l (19-58)
- **ASAT (méd.)** 25 UI (10-109)
- **ALAT (méd.)** 24 UI (9-120)
- **PhAlc** > 1.2 N : 25%



Infections inhabituelles ou opportunistes

- **Zona récidivant** :13
- **Verrues ou HPV invasif** : 7
- **Varicelle sévère** : 7
- **Coqueluche** : 5
- **BCGite** : 1

- **Aspergillose** : 3
- **Infection à CMV** : 2
- **PcP** : 1
- **Cryptococcose** : 1
- **Cryptosporidiose** : 1
- **Toxoplasmose cérébrale** : 1
- **Mycobactériose atypique** : 1
- **Candidose oesophagienne** : 1
- **Adénovirose systémique** : 1



Manifestations auto-immunes

n = 19

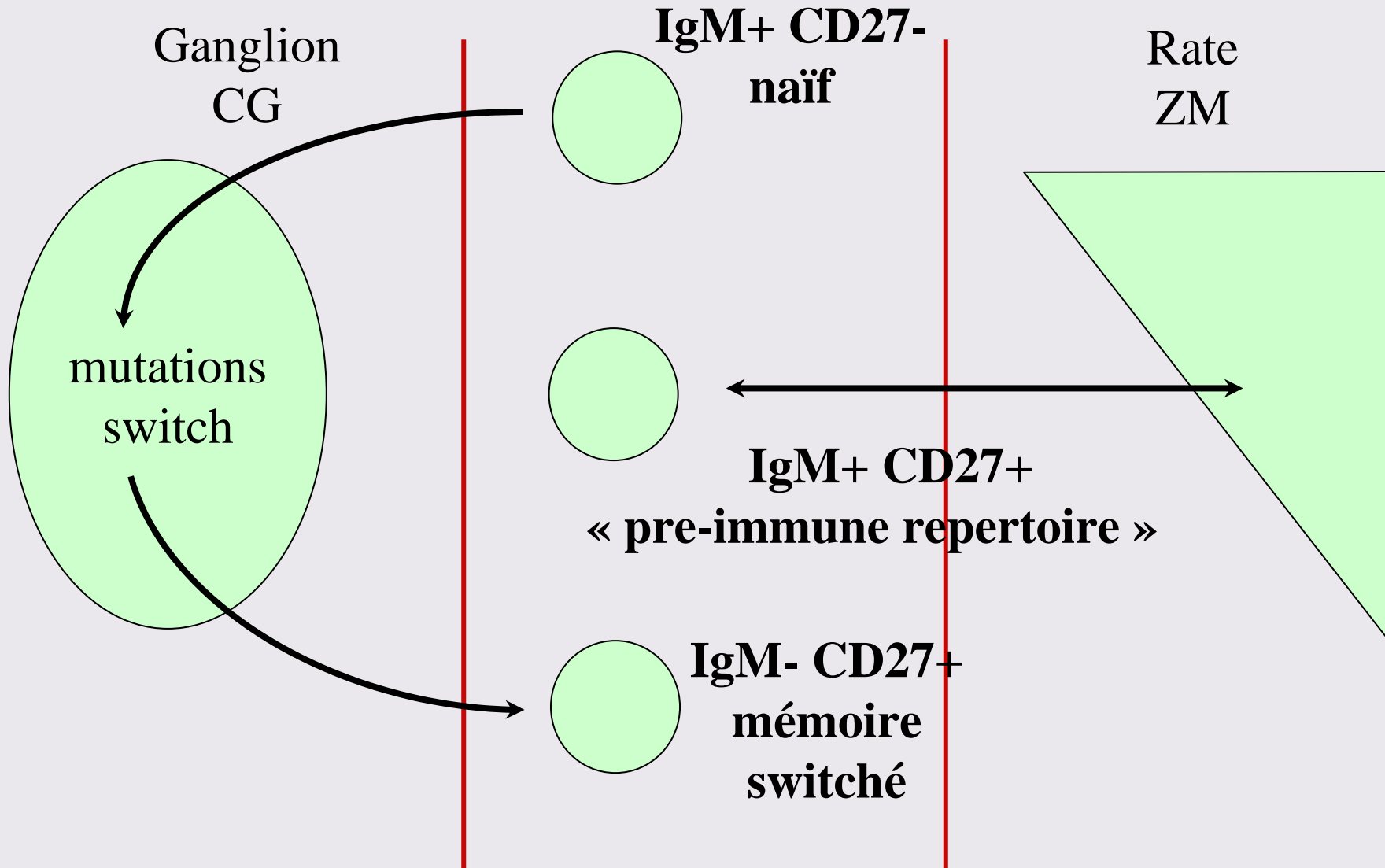
- **Polyarthrite** : 10
- **Vitiligo** : 8
- **Thyroïdite** : 4
- **Biermer** : 4
- **Sjögren** : 4
- **Morphée** : 1

n = 26

- **PTI** : 19
- **AHAI** : 8
- **Neutropénie** : 8



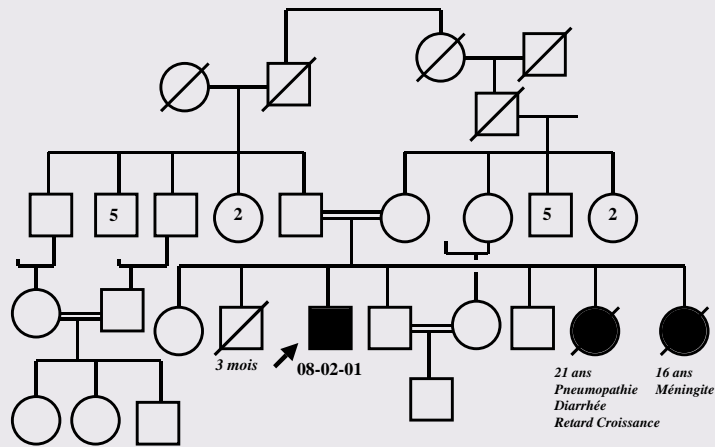
DICV: physiopathologie



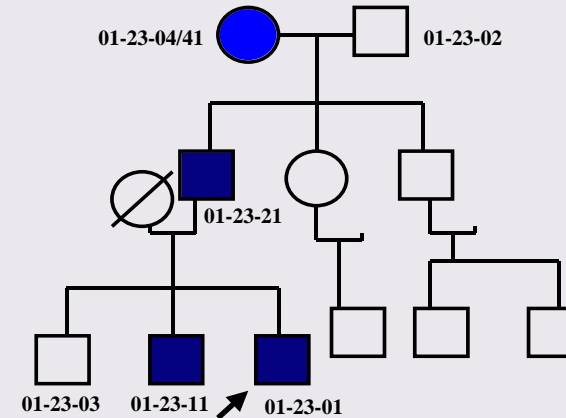


Enquête familiale et génétique

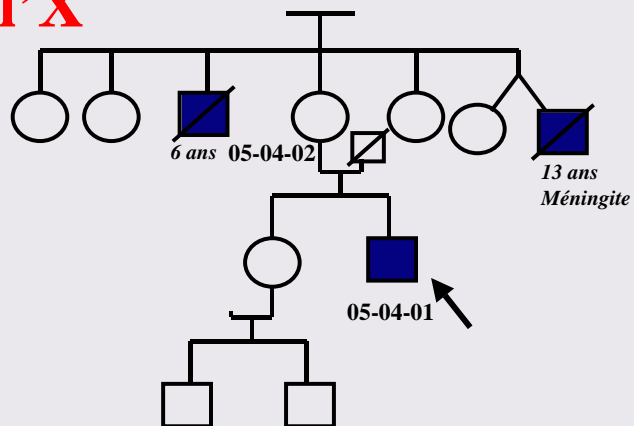
AR



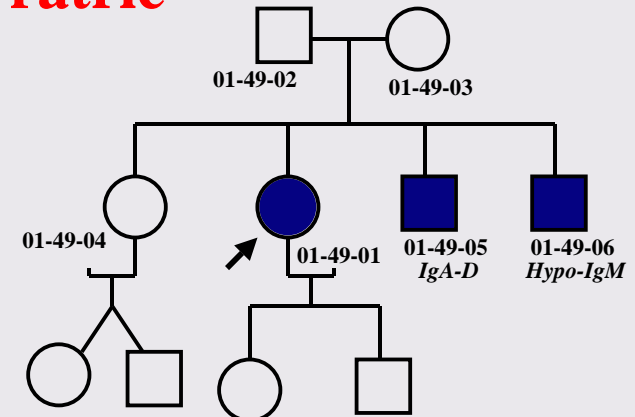
AD



Liée à l'X



Fratrie



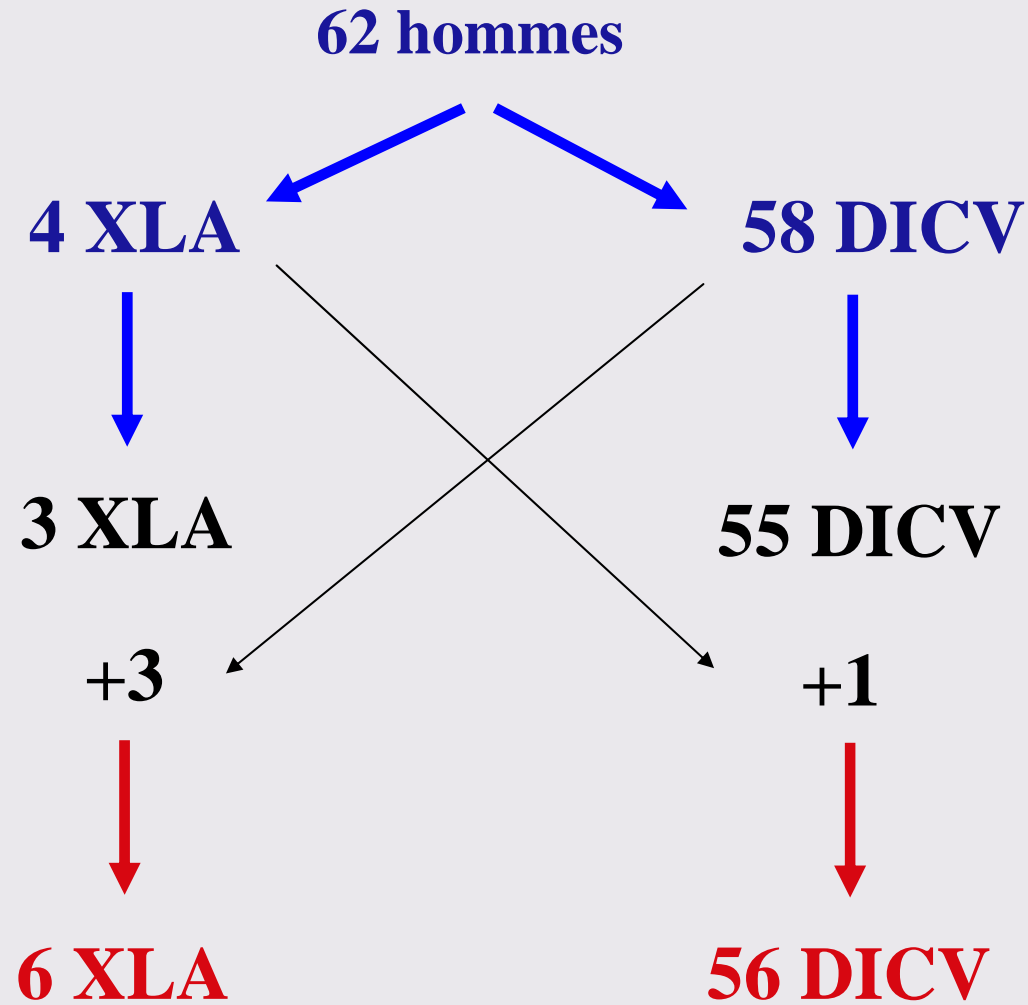
DICV: génétique

- **Etude familiale** (*JE Volanakis, J. Clin. Invest. 1992*)
- 21 familles
 - 19 DICV, 12 D-IgA, 79 apparentés
- Haplotype I: **A1 B8 DR3** 15 (homoz=1) / 31
7 fam.
- Haplotype II: **A29 B44 DR7** 10 (homoz=2) / 31
8 fam.
- Haplotype III: **A1 B14 DR7** 6 / 31
5 fam.
- **Associations dans une même famille:**
 - DICV, D-IgA, (D-SC)



Agammaglobulinémie de Bruton: *BTK*

BTK





Syndrome de Purtilo: XLP : *SH2D1A*

79 hommes Séquençage de *SH2D1A*

2 pts dépistés avec un déficit en SAP

- 1 avait une histoire familiale suggestive de XLP
- 1 phénotype clinique et biologique DICV

DICV: mutations mendéliennes

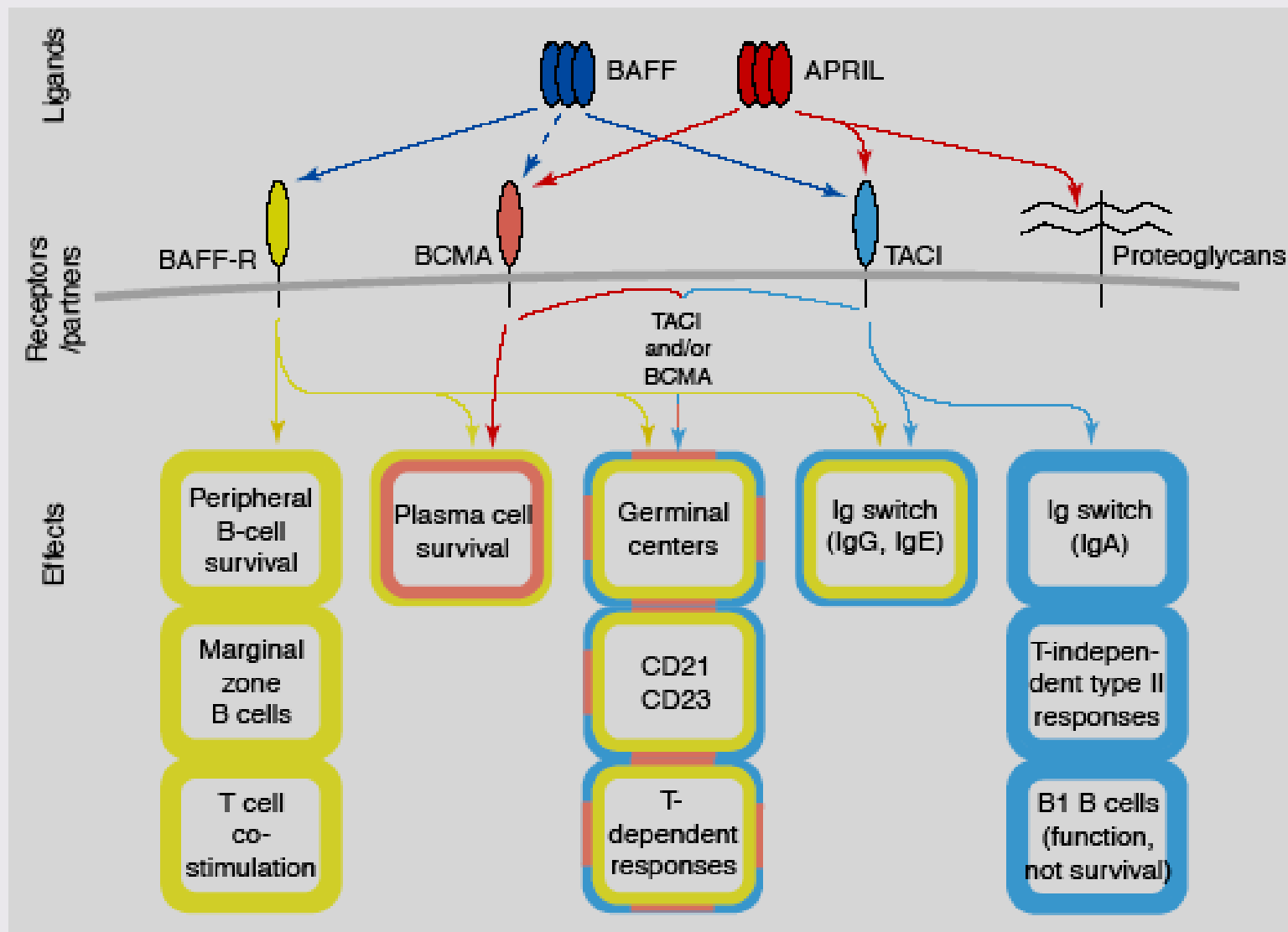
- **ICOS (inducible costimulator)**
- Famille des molécules costimulatrices du lymphocyte T
- Zone claire des CG
- Très impliqué dans l'induction de l'IL10
- Promotion des B mémoires et des plasmocytes

- **Souris ICOS^{-/-}** *Tafuri A. / McAdam A. / Dong C. Nature 2001*
 - ✓ Défaut de formation des CG
 - ✓ Déficit du Switch
 - ✓ Diminution IgG et IgA
 - ✓ Absence IgE

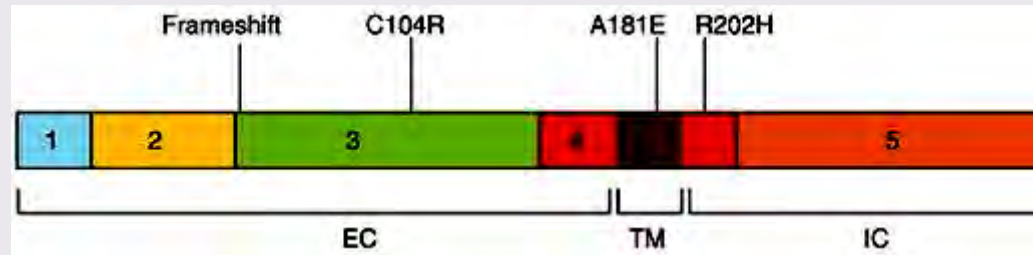
DICV: mutations mendéliennes

- Sud de l'Allemagne/Autriche
- 9 patients dans 4 familles (*Grimbacher B. Nature Immunol 2003*)
Grande délétion Homozygote (1815 bp)
- Pas d'expression d'ICOS sur les lymphocytes T
- Lymphocytes T normaux
(phénotype, activation, production cytokines, prolifération)
- Lymphopénie B
- Déficit profond en B mémoires
- Effet fondateur probable (0 mutation chez 181 pts sporadiques)

DICV: mutations mendéliennes



DICV: mutations mendéliennes



Salzer U.

Castigli E.

	CVID familial (27)	CVID sporadique (135)	CVID (19)	IgA-D (16)
C104R	1 HtZ + 3 HtZ mild	2 HtZ	1 HtZ	1 HtZ
C104R + 204insA			1 HtZ composite	
S144X	2 HoZ			
A181E	1 HtZ + 1 HtZ IgA-D + 1 sain	5 HtZ + 1 HoZ	1 HtZ	
S194X		1 HtZ		
R202H		1 HtZ	1 HtZ	

DICV: mutations mendéliennes

- Hétérogénéité Clinique
 - Hyperplasie lymphoïde ou Splénomégalie 10 / 19
 - Auto-Immunité 4 / 19
- ... et Biologique
 - Taux variable des Ig
 - DICV / IgA-D



Groupe collaboratif defl

- **Coordination:** *E. Oksenhendler*, Hôpital Saint Louis, Paris
- **Clinical Centers**

Hôpital Saint Louis, Paris: C. Fieschi, M. Malphettes, L. Galicier, S. Georgin, JP Femand. Bordeaux: JF. Viallard. Limoges: A. Jaccard. Tours: C. Hoarau, Y. Lebranchu. Hôpital Cochin, Paris: A. Bérezné, L. Mouthon. HEGP, Paris: M. Karmochkine. Marseille: N. Schleinitz. Lyon Sud: I. Durieu, R. Nove-Josserand. Clermont-Ferrand: V. Chanet. Montpellier: V. Le-Moing. Roubaix: N. Just. Hôtel-Dieu, Paris: C. Salanoubat. Reims: R. Jaussaud. Hôpital Necker, Paris: F. Suarez, O. Hermine. Le Mans: P. Solal-Celigny. Lille: E. Hachulla. Perpignan: L. Sanhes. Angers: M. Gardembas, I. Pellier. Troyes: P. Tisserant. Lyon Armée: M. Pavic. Dijon: B. Bonnotte. Pitié-Salpêtrière, Paris: J. Harroche, Z. Amoura. Toulouse: L. Alric. Nancy: P. Bordigoni.
- **Clinical Research Assistant:** *A. De Gouvello.*
- **Data Management and Statistics:** *L. Gérard.*
- **Financial Supports:** GIS-Maladies Rares, INSERM, CEREDIH, PHRC/AP-HP.



Laboratoire déficit de l'immunité humorale



- Nicolas Vince
- Zita Travnickova
- Angélique Guignet
- Marion Malphettes
- Claire Fieschi



QuickTime™ et un décompresseur Graphiques sont requis pour visionner cette image.





FSER



Génétique humaine des maladies infectieuses

Streptococcus pneumoniae

**Horst von Bernuth
Cheng-Lung Ku
Estelle Chang
Anne Puel
Capucine Picard**

Mycobacterium

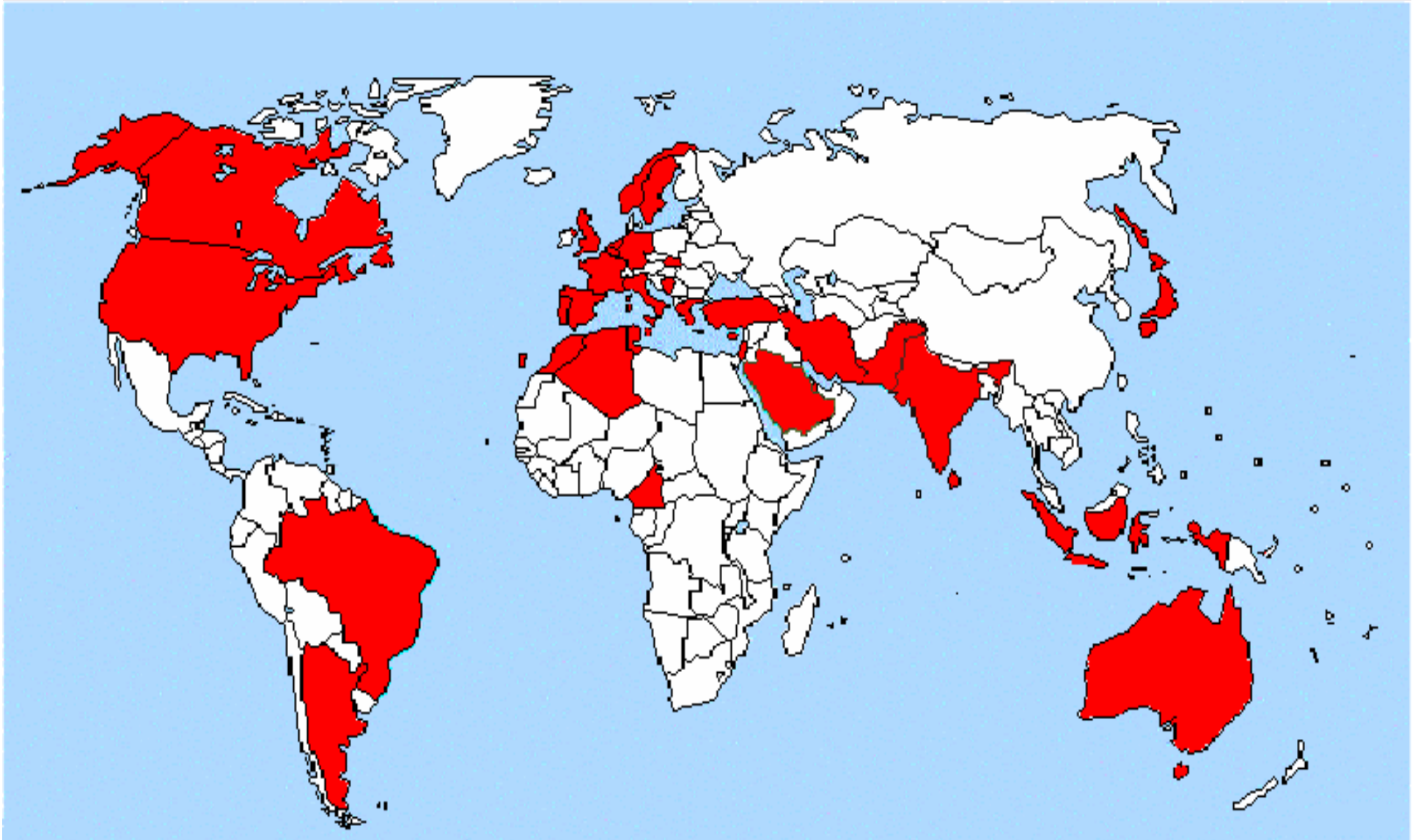
**Claire Fieschi
Orchidée Dos Santos
Jacinta Bustamante
Jacqueline Feinberg
L. de Beaucoudrey
Ariane Chapgier
Guillaume Vogt
Claire Soudais**

Herpes simplex virus

**Céline Eidenschenk
Shenyng Zhang
Manu Jouanguy
Kun Yang
Armanda Casrouge**

Laurent Abel Jean-Laurent Casanova

Cliniciens, patients et familles



Les pistes vers le diagnostic du DI

PRIMITIF

- Antécédents
- Arbre généalogique
- Précoce
- Diagnostic d'exclusion

SECONDAIRE

- Pas d'antécédent
- Début brutal
- Maladies hématologiques

Déficit immunitaire de l'adulte

- Primitif

- de l'adulte (DIH)
- de l'enfant

- Associé aux infections

- HIV
- HTLV1

- Secondaire

- sd lymphoprolifératif
- myélome

- Associé aux hémopathies

- Hodgkin
- myélodysplasie