

# Déficit immunité innée révélé âge adulte

Fanny Lanternier

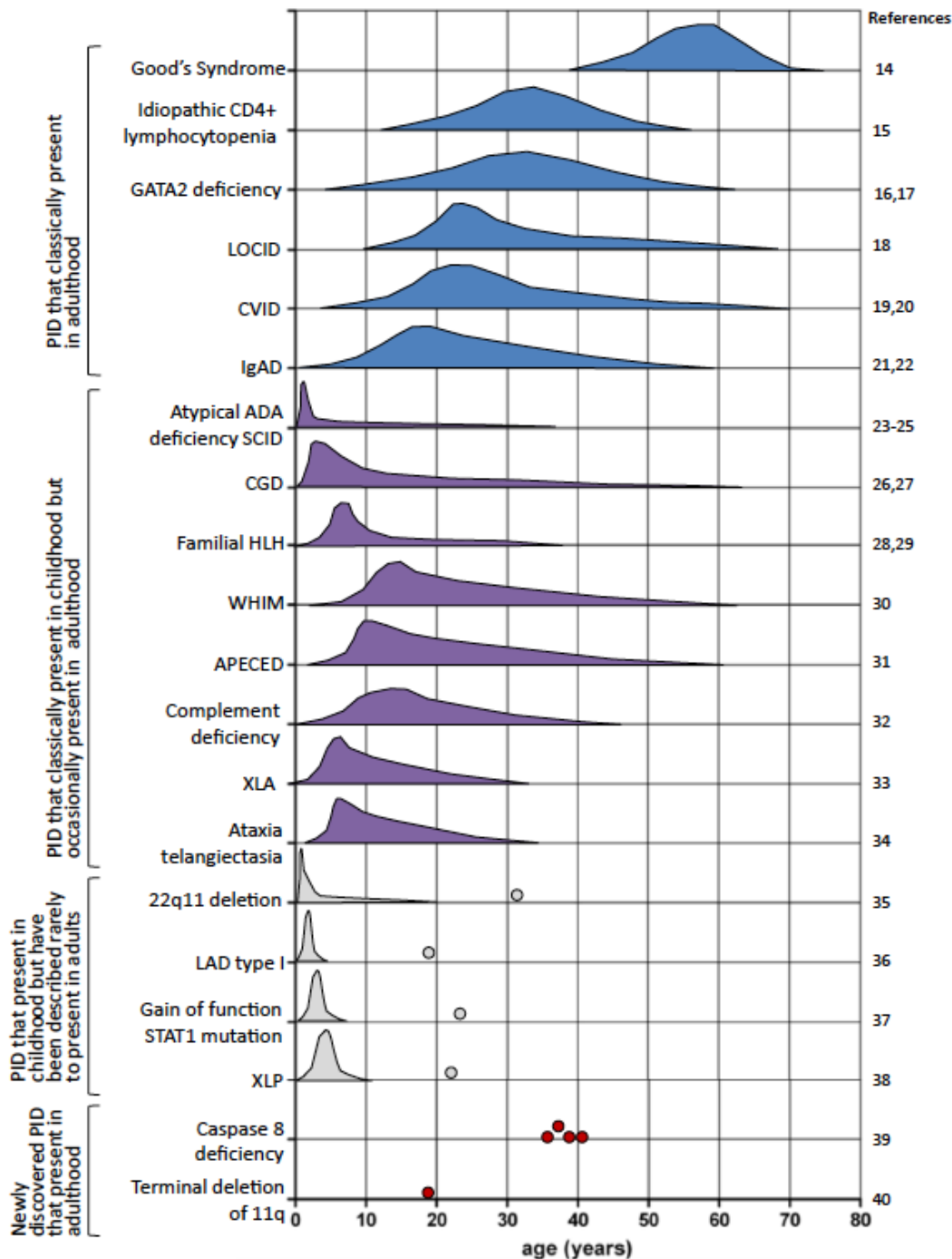
Université Paris Descartes  
Service de maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Necker Enfants malades  
Institut Pasteur  
Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques  
Unité de Mycologie Moléculaire  
CNRS UMR2000



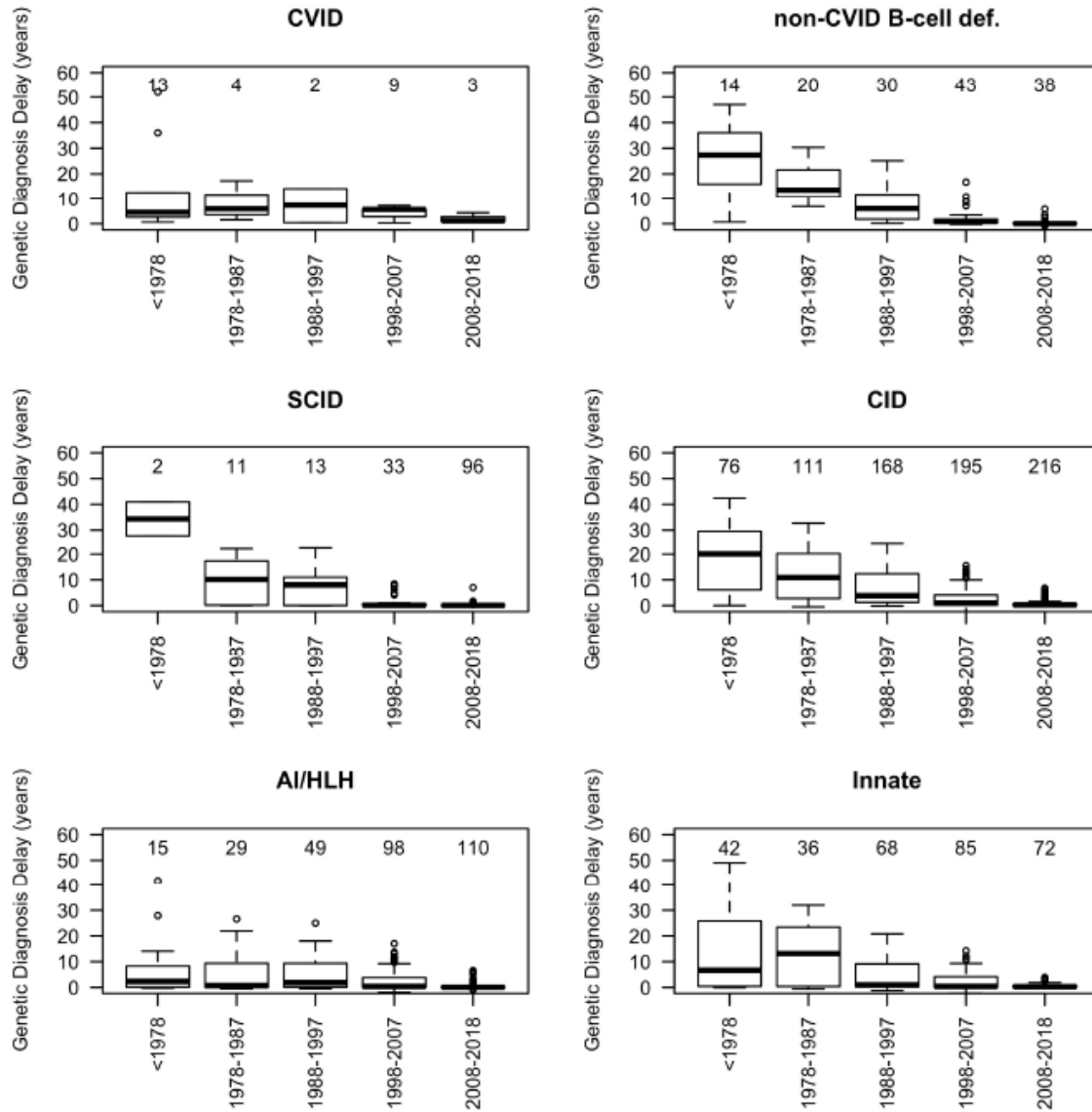
# PID adulthood burden

- 1/4000 births
- 69% diagnosed over 15 years
- 50% over 25
- America: 57% living PID >18 years
- Canada: 381 adults patients PID suspicion: 210 diagnoses
- Mount Sinai: 113dg/237 (mean age diagnosis 31,5 years)
- ESID: 8% PID >65 years
- Driven by antibody deficiency, raise of CGD, HIES

# Why a PID can be diagnosed in adulthood?



# PID diagnosis delay



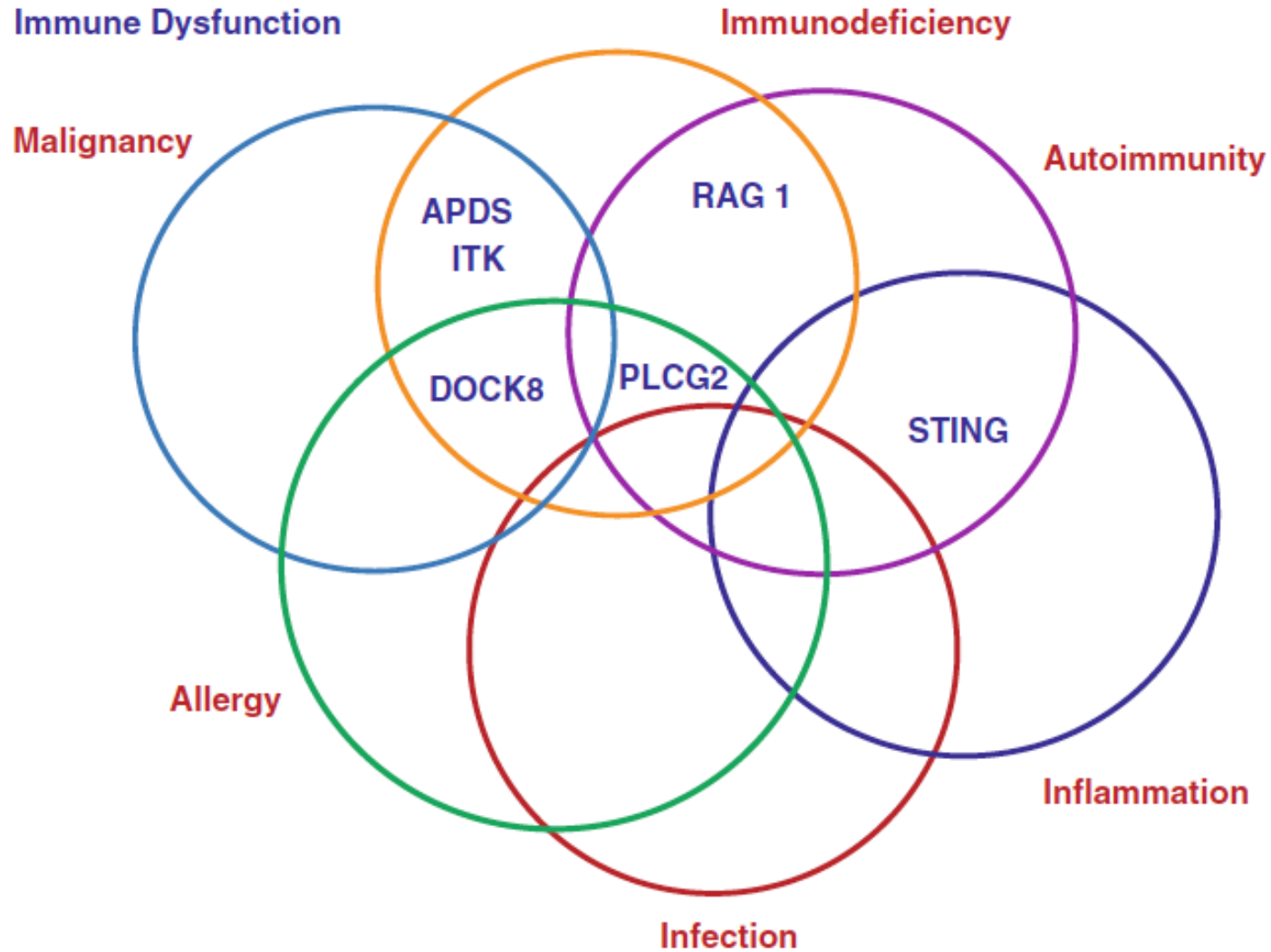
# Genetic PID diagnosis in France

<i>Gene</i>	Nb of patients	<i>Gene</i>	Nb of patients	<i>Gene</i>	Nb of patients
<i>ATM</i>	330	<i>CYBA</i>	10	<i>CASP10</i>	2
<i>BTK</i>	209	<i>RPSA</i>	10	<i>CD79A</i>	2
<i>WAS</i>	200	<i>NCF2</i>	9	<i>CFH</i>	2
<i>Del 22q11.2</i>	176	<i>ZAP70</i>	9	<i>IL10RA</i>	2
<i>CYBB</i>	164	<i>CFI</i>	8	<i>MyD88</i>	2
<i>STAT3-LOF</i>	102	<i>RFXAP</i>	7	<i>PGM3</i>	2
<i>IL2RG</i>	89	<i>C8</i>	6	<i>CFP</i>	2
<i>RAG1</i>	78	<i>IL10RB</i>	6	<i>STX11</i>	2
<i>STAT1</i>	68	<i>MST1 (STK4)</i>	6	<i>TBK1</i>	2
<i>PRF1</i>	65	<i>TTC37</i>	6	<i>TCF3</i>	2
<i>RFXANK</i>	55	<i>CARD9</i>	5	<i>TINF2</i>	2
<i>TNFRSF6 (FAS)</i>	97	<i>CD3E</i>	5	<i>ARPC1B</i>	1
<i>CD40LG (TNFSF5)</i>	52	<i>IL17RA</i>	5	<i>BLNK</i>	1
<i>UNC13D</i>	52	<i>IRAK4</i>	5	<i>C9</i>	1
<i>ADA</i>	44	<i>LIG4</i>	5	<i>CD20</i>	1
<i>DCLRE1C</i>	44	<i>MHC2TA</i>	5	<i>CD21</i>	1
<i>BIRC4</i>	39	<i>TERT</i>	5	<i>CD27</i>	1
<i>SH2D1A</i>	38	<i>UNC93B1</i>	5	<i>CD3D</i>	1
<i>JAK3</i>	35	<i>11q23</i>	4	<i>CD3G</i>	1
<i>NCF1</i>	35	<i>AK2</i>	4	<i>CD3Z</i>	1
<i>C2</i>	33	<i>C3</i>	4	<i>CD40 (TNFRSF5)</i>	1
<i>PIK3CD-GOF</i>	33	<i>CARD11</i>	4	<i>CD55</i>	1
<i>RAB27A</i>	29	<i>CD19</i>	4	<i>CD70</i>	1
<i>TTC7A</i>	29	<i>CORO1A</i>	4	<i>CEBPE</i>	1
<i>GATA2</i>	28	<i>IFNGR2</i>	4	<i>CHD7</i>	1
<i>RAG2</i>	28	<i>IKAROS</i>	4	<i>CSF2RA</i>	1
<i>TAC1</i>	28	<i>IL2Ralpha</i>	4	<i>DKC1</i>	1

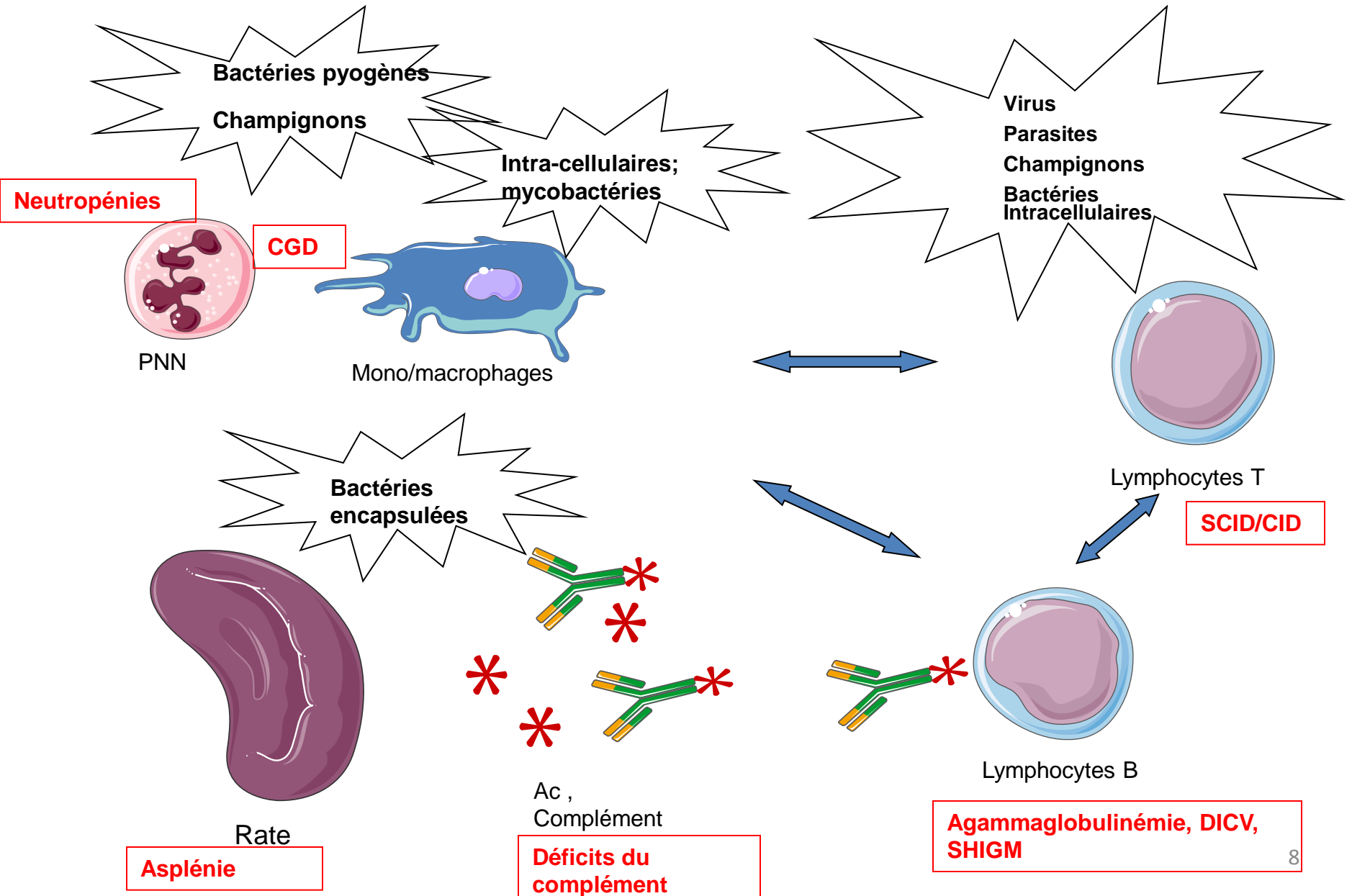
## Genetic PID diagnosis in France

<i>FOXP3</i>	27	<i>ITK</i>	4	<i>FOXN1</i>	1
<i>IKBKG (NEMO)</i>	22	<i>MSN</i>	4	<i>GINS1</i>	1
<i>AIRE</i>	21	<i>NFKB2</i>	4	<i>ICOS</i>	1
<i>CTLA4</i>	21	<i>NFKBIA</i>	4	<i>IGHM</i>	1
<i>ITGB2</i>	21	<i>ORAI1</i>	4	<i>IKBKB</i>	1
<i>STXBP2</i>	21	<i>PNP</i>	4	<i>IL17F</i>	1
<i>RMRP</i>	19	<i>RLTPR</i>	4	<i>IL12B</i>	1
<i>DOCK8</i>	17	<i>STAT3-GOF</i>	4	<i>ILR10</i>	1
<i>IL12RB1</i>	14	<i>TLR3</i>	4	<i>KRAS</i>	1
<i>C7</i>	13	<i>TRNT1</i>	4	<i>LCK</i>	1
<i>IL7R</i>	13	<i>ACT1</i>	3	<i>MAGT1</i>	1
<i>PIK3R1</i>	13	<i>BAFFR</i>	3	<i>MYSM1</i>	1
<i>AICDA</i>	12	<i>CD8A</i>	3	<i>PARN</i>	1
<i>C5</i>	12	<i>PRKDC</i>	3	<i>PLCG2</i>	1
<i>CXCR4</i>	12	<i>HOIL1 (RBCK1)</i>	3	<i>PRKDC</i>	1
<i>IFNGR1</i>	12	<i>IL21R</i>	3	<i>PSTPIP1</i>	1
<i>C6</i>	11	<i>LAD3</i>	3	<i>RECQL4</i>	1
<i>TNFSF6 (FASL)</i>	11	<i>NFKB1</i>	3	<i>SAMHD1</i>	1
<i>POLE1</i>	11	<i>PRKCD</i>	3	<i>SKIV2L</i>	1
<i>TMEM173</i>	11	<i>RTEL1</i>	3	<i>STIM1</i>	1
<i>C4</i>	10	<i>SMARCAL1</i>	3	<i>TERC</i>	1
<i>DNMT3B</i>	10	<i>TRIF</i>	3	<i>TRAF3</i>	1
<i>LRBA</i>	10	<i>BLM</i>	2	<i>TCN2</i>	1
<i>LYST</i>	10	<i>C1s</i>	2	<i>UNG</i>	1
				<i>ZBTB24</i>	1

# PID: not only infections susceptibility



# Déficits immunitaires et susceptibilité aux infections

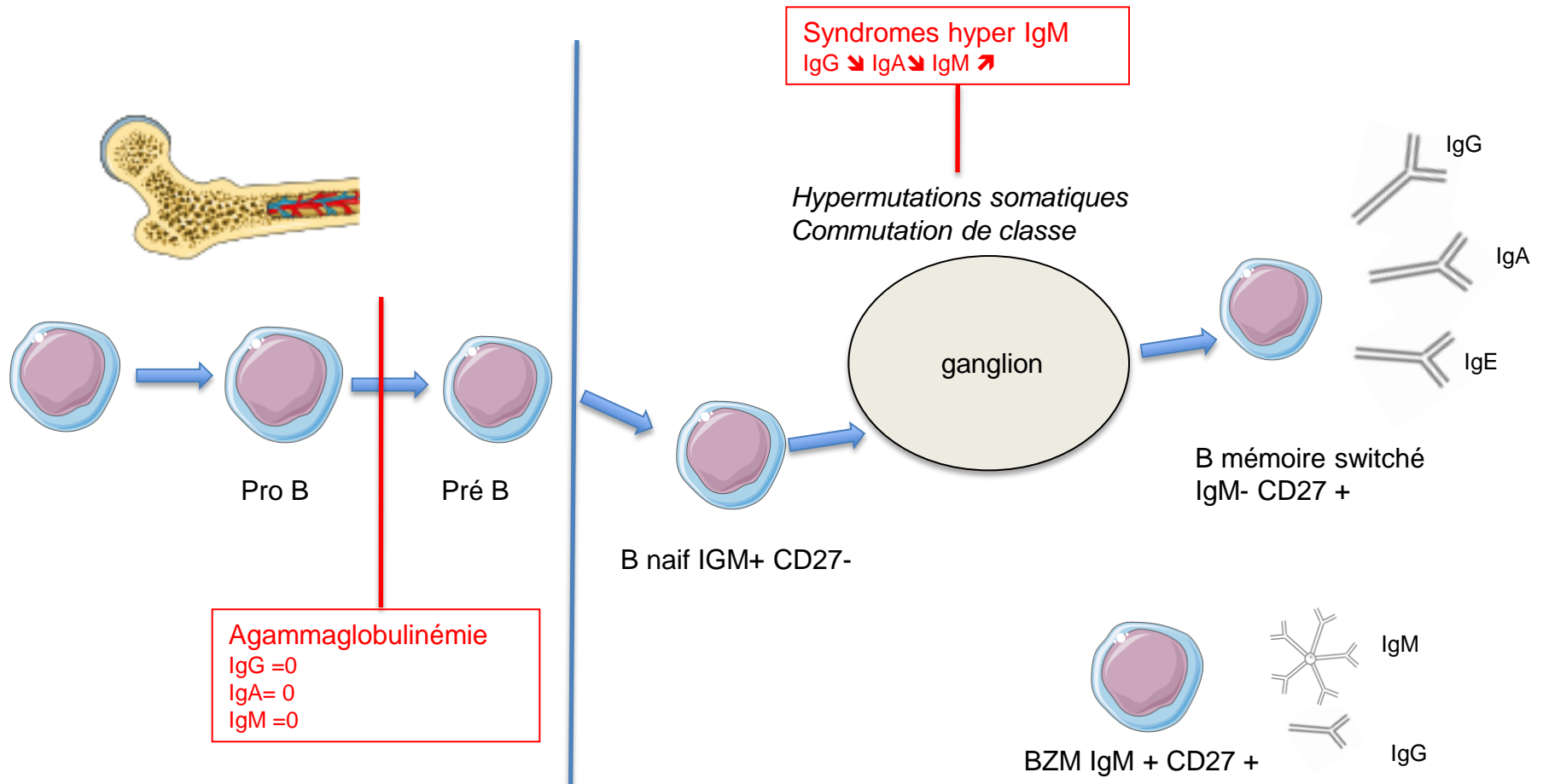




# DIH

- Affectant immunité innée: PNN, monocytes, cellules dendritiques, NK
- Affectant immunité adaptative

# Déficits immunitaires humoraux primitifs: classification



DICV: IgG ↓, IgA ↓ +/- IgM ↓

Déficit en sous-classes IgG, déficit en IgA, déficit en IgM

# Déficits humoraux: infections

Infections ORL et bronchiques récidivantes; pneumopathies, méningites, septicémies; arthrites; infections gastro-intestinales

- Bactéries

- Germes encapsulés ++
  - *S. pneumoniae*
  - *H. influenzae*
  - *N. meningitidis*
- *Pseudomonas aeruginosa* (DDB)
- *Campylobacter; salmonella* (GI)

- Virus:

- *Enterovirus* (SNC)

- Parasites:

- *Giardia intestinalis*

# Attention: déficits combinés

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

= **LOCID**

« Late Onset Combined Immune Deficiency »

*Malphettes et al. CID 2009*

- **SHIGM avec mutations CD40L ou CD40: déficit combiné**
  - Déficit humoral:
    - infections à bactéries encapsulées
    - *Campylobacter sp.*
    - *Giardia intestinalis*
  - Déficit cellulaire:
    - Pneumocystose
    - Cryptosporidiose (voies biliaires)
- **Autres SHIGM (UNG, AID): déficit humoral**

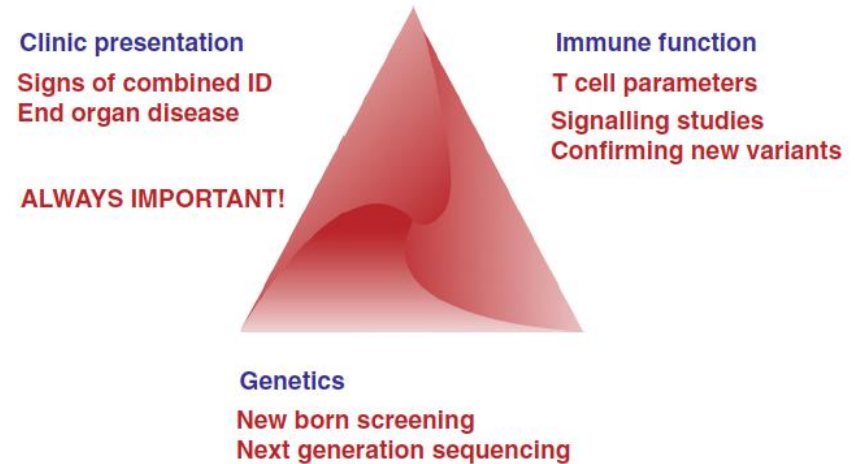
# ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID



<p><b>Common variable immunodeficiency disorders (CVID)</b></p>	<p>Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel</p>	<p><b>At least one of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• increased susceptibility to infection</li> <li>• autoimmune manifestations</li> <li>• granulomatous disease</li> <li>• unexplained polyclonal lymphoproliferation</li> <li>• affected family member with antibody deficiency</li> </ul> <p><b>AND</b> marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice; &lt;2SD of the normal levels for their age);</p> <p><b>AND</b> at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poor antibody response to vaccines (and/or absent isohaemagglutinins); i.e. absence of protective levels despite vaccination where defined</li> <li>• low switched memory B cells (&lt;70% of age-related normal value)</li> </ul> <p><b>AND</b> secondary causes of hypogammaglobulinaemia have been excluded</p> <p><b>AND</b> diagnosis is established after the 4th year of life (but symptoms may be present before)</p> <p><b>AND</b> no evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 out of the following (y=year of life):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 numbers/microliter: 2-6y &lt;300, 6-12y &lt;250, &gt;12y &lt;200</li> <li>• % naive CD4: 2-6y &lt;25%, 6-16y &lt;20%, &gt;16y &lt;10%</li> <li>• T cell proliferation absent</li> </ul>	<p>For patients &lt;4 years old or patients with incomplete criteria please consider <b>"Unclassified antibody deficiency"</b>.</p> <p>For patients with evidence of profound T-cell deficiency, please consider <b>Combined immunodeficiencies</b>.</p>
<p><b>Combined immunodeficiency (CID)</b></p>	<p>Stephan Ehl, Maria Kanariou, Alain Fischer</p>	<p><b>At least one of:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• at least one severe infection (requiring hospitalization)</li> <li>• one manifestation of immune dysregulation (autoimmunity, IBD, severe eczema, lymphoproliferation, granuloma)</li> <li>• malignancy</li> <li>• affected family member</li> </ul> <p><b>AND</b> 2 of 4 T cell criteria fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduced CD3 or CD4 or CD8 T cells (using age-related reference values)</li> <li>• reduced naive CD4 and/or CD8 T cells</li> <li>• elevated g/d T cells</li> <li>• reduced proliferation to mitogen or TCR stimulation</li> </ul> <p><b>AND</b> HIV excluded</p> <p><b>AND</b> exclusion of clinical diagnosis associated with CID (e.g. defined syndromic diseases, DKC, AT, CHH)</p>	

# CVID adulthood

- Despite IgIV
  - Autoimmunity
  - Impaired lung function
  - Gastrointestinal disease
  - Lymphoid or solid organ malignancy
  - Malabsorption
  - Granulomatous disease
- Reduction of class-switched memory B cells increased risk of granulomatous complication
- URTI
- 30% autoimmunity
- Opportunistic infections and clinical signs of immune dysregulation: suspicion of CID
- Exploration: dosage Ig, phenotype B et T étendu, réponse vaccinale.



# Substitution en Ig: proposition de recommandations

	Agammaglobulinémies et HIGM	DICV
Indications	Dès le diagnostic	Si <3g/l Infections sévères (1) ou répétées (3/ans)
Objectif résiduelle IgG	8g/l	5g/l
Objectif si infections persistantes	10g/l	8g/l

SC = IV  
malgré doses + faibles (*Thepot et al. JCI 2010*)

# Déficits humoraux : antibioprophylaxie

- Aucune étude
- « Candidats »
  - **Cotrimoxazole:**
    - spectre = gram+, haemophilus
    - Bonne tolérance
    - Réduction des infections bactériennes chez VIH (*Di Rienzo, 2001*)
  - **Macrolides**
    - Spectre = strepto, haemophilus, moraxella, intra-cellulaires; + effet anti-inflammatoire
    - Intérêt dans les DDB? Pas d' étude dans DICV mais efficacité
      - 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: Zithromax® (250mgx3/semaine)
  - infections modérées persistantes malgré substitution: Bactrim® ou Zithromax®



# Déficits humoraux: vaccinations

- contre-indication: non si déficit humoral « pur », **CI vaccins vivants si LOCID**
- risque inefficacité ROR si immunoglobulines
- **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
- **Grippe** (*Pedersen et al. Scand J Immunol 2011*)

# Specific Polysaccharide Antibody Deficiency (SPAD) revealed by severe bacterial infections in adulthood: report of 11 cases

- Isolated impaired response to polysaccharide in the presence of normal IgG, IgM, IgA, normal subclass, normal T cell
- Normal polysaccharide response assessed after immunization with PPV23
- Frequent URTI and/or pneumonia

# Déficits en facteurs du complément: infections

Déficit	Transmission	Age révélation	Type infection	Germes
Facteurs précoces (C1,C2,C4)	AR	enfance	ORL Pneumopathies Méningites	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>
C3, Facteur H, facteur I	AR	enfance	Pneumopathies Méningites	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>
Properdine	XL	adolescence	Méningites, purpura fulminans	<i>N. meningitidis</i>
Facteurs tardifs	AR	adolescence	Méningites récidivantes	<i>N. meningitidis</i>

# Déficits en facteurs du complément: vaccinations

- Pneumocoque
  - Enfant <2ans: Prevenar 13 (calendrier vaccinal habituel) +/- Pneumo 23
  - Enfant > 2 ans et adulte: Prevenar puis Pneumo23
- Haemophilus influenzae b (vaccin conjugué)
  - Enfant (calendrier vaccinal)
  - Adulte: 1 dose
- Meningocoque (A, C , Y, W135 : vaccin tétravalent conjugué)
  - A partir de 2 ans: 1 dose
  - <2ans: meningo C conjugué

Evaluation des réponses vaccinales régulière (1 fois par an). Difficulté étude meningo.

- Grippe annuelle

# Déficits en facteurs du complément: antibioprophylaxie

- Seule étude = peniG IM 1 fois/mois chez patients vivants en zone d' épidémies de meningo B (*Potter J Infect Dis 1990*)
- Efficacité clinique vaccins?
- Chez enfant <2 ans (AMM vaccins tétravalent) pour meningo?
- Problème du meningo B non couvert par vaccinations
- -> Oracilline (50 000UI/kg/j en 2 prises) systématique dans les déficits en facteurs précoces, à discuter dans les déficits en facteurs tardifs si infections malgré vaccination

# Chronic Granulomatous Disease

- Absence or dysfunction of NADPH complex
- Inability of neutrophils to produce reactive oxygen species (phagocytosis, NETosis)
- Neutrophils do not control *A. fumigatus* conidia growth
- X-linked CGD: *CYBB* gp91<sup>phox</sup> 65%
- AR CGD: *CYBA* p22<sup>phox</sup>, *NCF1* p47<sup>phox</sup>, *NCF2* p67<sup>phox</sup>, *NCF4* p40<sup>phox</sup>
- **Diagnostic:** test à la dihydrorhodamine (DHR) en cytométrie évalue production H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après activation
- Recurrent infections
  - Catalase-positive organisms: *S. aureus* and *Burkholderia cepacia*
  - *Aspergillus* sp.
- Inflammation

# CGD adulthood

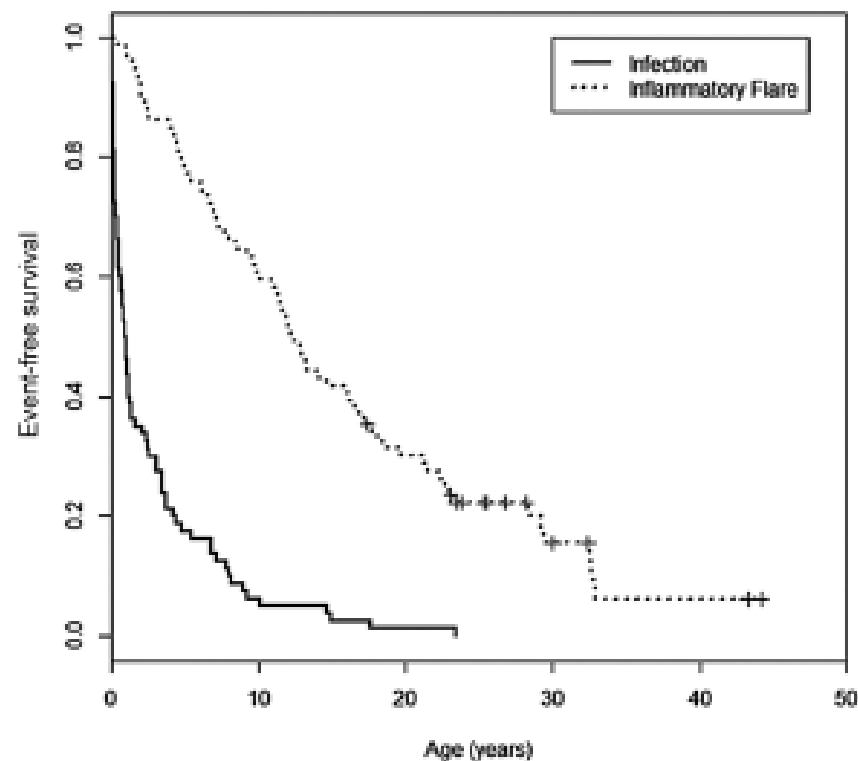
- NADPH oxydase deficiency
- Phagocyte ROS production impaired
- 60% children diagnosed in childhood reach adulthood
- 2/3 have lung complications
- Infections despite antibiotic prophylaxis

# CGD in adult patients

- 80 patients: 9 deaths, 2 CNS aspergillosis
- 553 infections
  - 31% pulmonary
  - 17% *Aspergillus* infections, *S. aureus* 10%
  - 56% of patients had one episode of IFD
  - 109 fungal episodes; 37 *A. fumigatus*, 8 *A. nidulans*, 49 *Aspergillus* sp., 15 other fungi
  - No difference before and after age of 16
- 224 inflammatory episodes



Age at diagnosis (y), median (range)	2.52 (0; 15.9)
Male, n (%)	71 (88.8%)
Inheritance and genotype, n (%)	
X-linked (CYBB, gp91 <sup>phox</sup> )	59 (73.8)
Autosomal recessive	
NCF1, p47 <sup>phox</sup>	10 (12.5)
CYBA, p22 <sup>phox</sup>	4 (5)
NCF2, p67 <sup>phox</sup>	2 (2.5)
Unknown	5 (6.25)
Time interval between first manifestations and diagnosis (y)	1.16 (-2.25; 13)
Age at first antibacterial prophylaxis (y), median (range)	3.66 (0.02; 21.6)
Age at first antifungal prophylaxis (y), median (range)	4.06 (0.02; 21.6)
Age at first severe infection (y), median (range)	0.93 (0; 23.4)
Age at first inflammatory flare (y), median (range)	11.3 (0.25; 32.9)
Mode of revelation, n (%)	
Infection	67 (83.8)
Inflammation	2 (2.5)
Family screening (due to index case)	11 (13.6)
Age at diagnosis for patients with index case (y), median (range)	0.11 (0; 12.05)
Age at first prophylaxis for patients with index case (y), median (range)	0.16 (0.02; 3.9)
Number of patients with no residual activity on nitro blue tetrazolium test (n, % performed)	41/65 (63%)
Age at last follow-up (y), median (range)	23.9 (16.6; 59.9)
Number of HSCT recipients, n (%)	7 (9%)
Age at diagnosis for HSCT recipients, (y, median [range])	2.61 (0.28; 9.68)
Age at HSCT, (y, median [range])	13.8 (4.2; 20.5)
Number of HSCT recipients with residual nicotinamide dinucleotide phosphate oxidase activity, n	2/7
Number of patients with neoplasia, n (%)	1 (1.25; lymphoma)
Number of deceased patients, n (%)	10 (12.5)



# Infection site in CGD

---

Sites and Characteristics of Infections	Number of occurrences, n (%)	Number of Patients Involved, n (%)
<b>Location</b>	<b>553</b>	<b>80 (100)</b>
Pulmonary	171 (31)	62 (78)
Suppurative adenitis	133 (24)	60 (75)
Cutaneous	90 (16)	48 (60)
Digestive	56 (10)	33 (41)
Liver	44 (8)	31 (39)
Septicemia	44 (7.9)	28 (35)
Osteitis	25 (4.5)	18 (23)
Ear, nose, and throat	18 (3.3)	16 (20)
Cerebral	20 (3.6)	12 (15)
Urinary	6 (1.1)	6 (7.5)

# Infection in CGD in adulthood

Infectious Agents	After Age 16 Years (N = 171)	%
<b>Bacteria</b>	<b>69</b>	<b>40.3</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	25	14.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	9.9
Other staphylococci	8	4.7
<i>Mycobacterium</i> spp.	5	2.9
Bacille de Calmette et Guérin	3	1.8
<i>M. tuberculosis</i>	1	0.6
Gram-negative bacteria	20	11.7
<i>Salmonella</i> spp.	5	2.9
<i>Serratia</i> spp.	5	2.9
<i>Escherichia coli</i>	4	2.3
<i>Klebsiella</i> spp.	5	2.9
Other	2	1.2
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	1.8
<i>Burkholderia</i> spp.	4	2.3
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	0
<i>Actinomyces</i> spp.	0	0
<i>Streptococcus</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp.	4	2.3
Other bacteria	8	4.7
<b>Fungi</b>	<b>42</b>	<b>24.6</b>
<i>Aspergillus</i> spp.	38	22.2
<i>A. fumigatus</i>	17	9.9
<i>A. nidulans</i>	5	2.9
Other <i>Aspergillus</i> spp. (and undetermined)	16	9.3
Other fungi	4	2.3
<b>No identified agent</b>	<b>48</b>	<b>28.1</b>

# Aspergillosis presentation in CGD

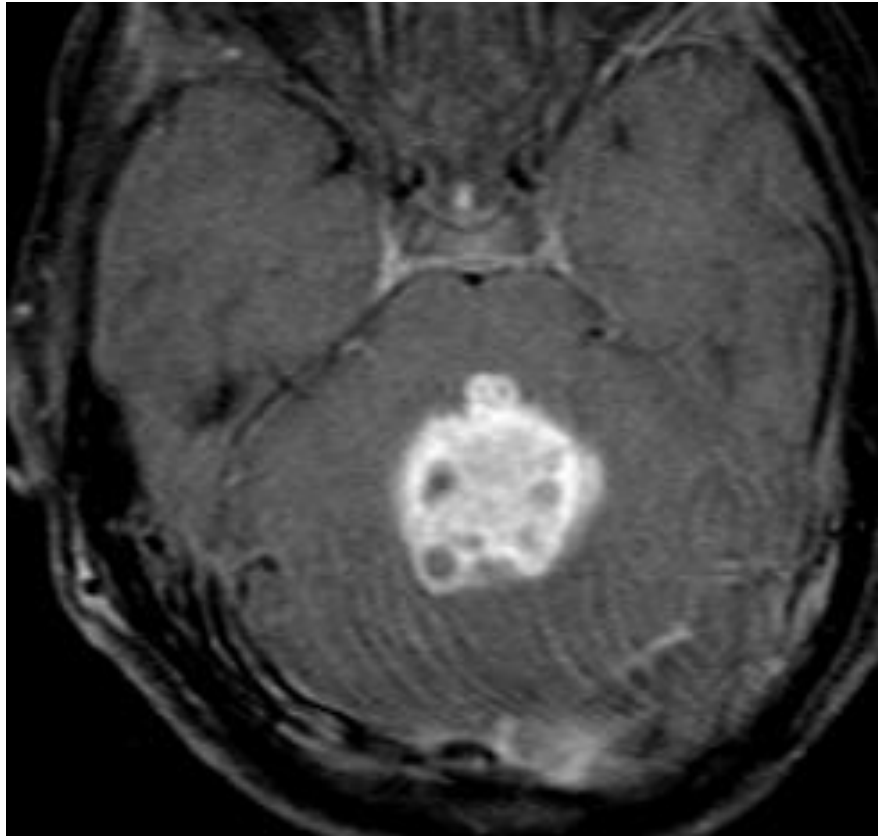
## Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease

TABLE 3 Infectious respiratory events: clinical, radiological and biological characteristics and treatments

	Invasive fungal infection	Bacterial pneumonia
<b>Events n</b>	30	30
<b>Anti-infectious prophylaxis</b>	Itraconazole	TMP-SMX
Prescriptions	24/29	26/27
<b>Clinical signs at diagnosis n/N (%)</b>		
Fever	13/27 (48)	17/27 (63)
Respiratory function signs <sup>#</sup>	13/27 (48)	17/27 (63)
Fever or respiratory function signs <sup>#</sup>	17/27 (63)	24/27 (89)
Chest pain	3/27 (11.1)	6/27 (22)
<b>Respiratory failure</b>	2/27	3/27
<b>Biology</b>		
PMNs $\times 10^9$ cells-L <sup>-1</sup>	6.0 $\pm$ 3.5	6.7 $\pm$ 3
CRP mg-L <sup>-1</sup>	68 $\pm$ 85	106 $\pm$ 90
Platelets $\times 10^9$ cells-L <sup>-1</sup>	297 $\pm$ 117	302 $\pm$ 125
<b>Radiological features at diagnosis n</b>	23	13
Nodule n	12	6
Alveolar consolidation n	20	10
Ground-glass opacities n	11	5
Reticulations n	10	2
Bronchiectasis n	4	2
<b>Radiological scarring after treatment</b>	9/9	3/7

- Granuloma
- Frequently with necrosis

# Search for cerebral location



# Inflammation site in CGD

Characteristics of Inflammatory Episodes	Episodes (N = 224) n (%)	Patients Involved (N = 71) n (%)
<b>Site</b>		
Digestive	112 (50)	42 (52.5)
<i>Inflammatory enteritis/colitis</i>	83 (74)	29 (36.3)
<i>Fistulae</i>	8 (7.1)	5 (6.3)
<i>Bowel stenosis</i>	19 (17)	9 (11.3)
Urological	23 (10.3)	7 (8.8)
<i>Inflammatory cystitis</i>	16	5 (6.3)
<i>Nephritis</i>	4	3 (3.8)
Pulmonary	38 (17)	25 (31.3)
<i>Diffuse interstitial pneumonia</i>	30	19 (23.8)
<i>Post-infectious granuloma</i>	7	6 (7.5)
Hepatic	15 (6.7)	10 (12.5)
Cutaneous	30 (13.4)	24 (30)
Ophthalmological	9 (4)	7 (8.8)
Other	18 (8)	13 (16.3)
<b>Histological features</b>		
<i>Granuloma</i>	92 (73.2)	45 (88.2)
<i>Lymphocytic infiltrate</i>	49 (38.9)	30 (58.8)
<i>Eosinophilic infiltrate</i>	10 (7.9)	6 (11.8)
<i>Other</i>	24 (19)	12 (23.5)

# CGD: antibioprophylaxie

- **Triméthoprime-Sulfamethoxazole: Bactrim®**
  - diminution de plus de 50% des infections bactériennes sous cotrimoxazole au long cours dans plusieurs études rétrospectives
    - *Weening et al. J Pediatr 1983 (n=11)*
    - *Mouy et al., J Pediatr 1989 (n=48)*
    - *Margolis et al., J Infect Dis 1990 (n=36)*
    - *Liese et al. , J Pediatr 2000 (n=39)*
  - Utilisé en pratique courante (≈ 70% des patients dans la cohorte européenne)
  - Doses =15mg/kg/j à 50mg/kg/j de SMX chez l' enfant dans les études.  
25mg/kg/j SMX (maxi 800mg/j)= dose utilisée en prophylaxie PCP chez l' enfant  
Chez l' adulte: peu de données, mais diminution des infections bactériennes chez les patients VIH sous prophylaxie par **Bactrim forte 1 cp/j** (*DiRienzo et al, AIDS Res Hum Retroviruses 2002*)
- **Aucune autre antibioprophylaxie évaluée**

# CGD: Prophylaxie antifongique

- **Itraconazole: Sporanox®**

- *Mouy et al. J Pediatr 1994*
  - étude prospective ouverte; n=32
  - IFI= 0,034/patient/an versus 0,115/patient/an dans groupe historique sans prophylaxie
- *Gallin et al., NEJM 2003*
  - Etude randomisée, double aveugle, séquentielle (itra 1 an sur 2) versus placebo; n= 39; durée= 10 ans
  - Dose: 100mg/j si <50kgs et <13 ans; 200mg/j si >50kgs ou > 13 ans
  - Résultats: IFI: n=8; 7 sous placebo, 1 sous Itraconazole

->**100mg/j enfant; 200mg/j adultes puis dosages** car absorption variable; objectif >500ng/ml (par analogie avec données chez les patients hémato).

**Privilégier la forme solution buvable qui a une meilleure absorption.** (à jeun vs repas pour gélules) sauf si altère la compliance

- Attention: Emergence de pathogènes résistants: *Geosthithia argillacea*

*Machouart et al., J Clin Microbiol 2011; De Ravin et al. CID 2011*

- **Autres antifongiques:**

- **Posaconazole:** *Welzen et al. Pediatr Infect Dis, 2011.* 9 enfants; taux OK (>0,7) en prophylaxie (2 fois par jour), pas encore d'étude d'efficacité
- **Voriconazole:** utilisé en thérapeutique et en prophylaxie secondaire.  
**attention photosensibilité** voire cancer quand utilisation au long cours (*Mc Carthy, CID 2007; Frick, Pediatr Infect Dis J 2010*)



# CGD: mesures associées

- Vaccinations:

- BCG contre-indiqué
  - Cohorte européenne: 8% BCGites

*Van den Berg et al., PlosOne 2009*

- Autres vaccinations selon calendrier habituel
- Vaccination anti-amarile?

- Mesures environnementales:

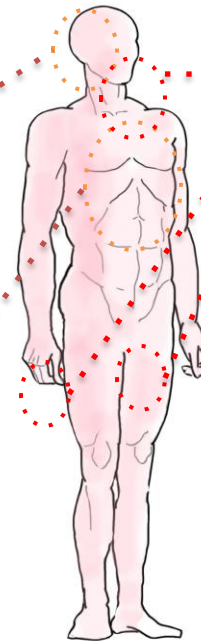
- Description de pneumopathies fulminantes suite exposition paille
  - Siddiqui et al., CID 2007*
- Précautions lors travaux, jardinage etc...

# Autosomal dominant STAT 3 deficiency

- Main etiology of hyper-IgE syndrome (SHIE)
- Hyper IgE, frequent eosinophilia, th17 deficiency
- Rare immune deficiency: 107 patients in France
- STAT 3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
- Abnormal susceptibility to infections :

ENT : *S. aureus*, *P. aeruginosa* otitis

Lower respiratory tract: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*

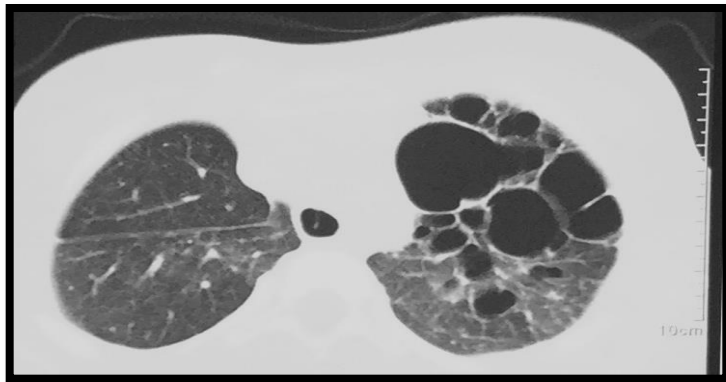


Mucocutaneous candidiasis

Skin abscesses  
*S. aureus*

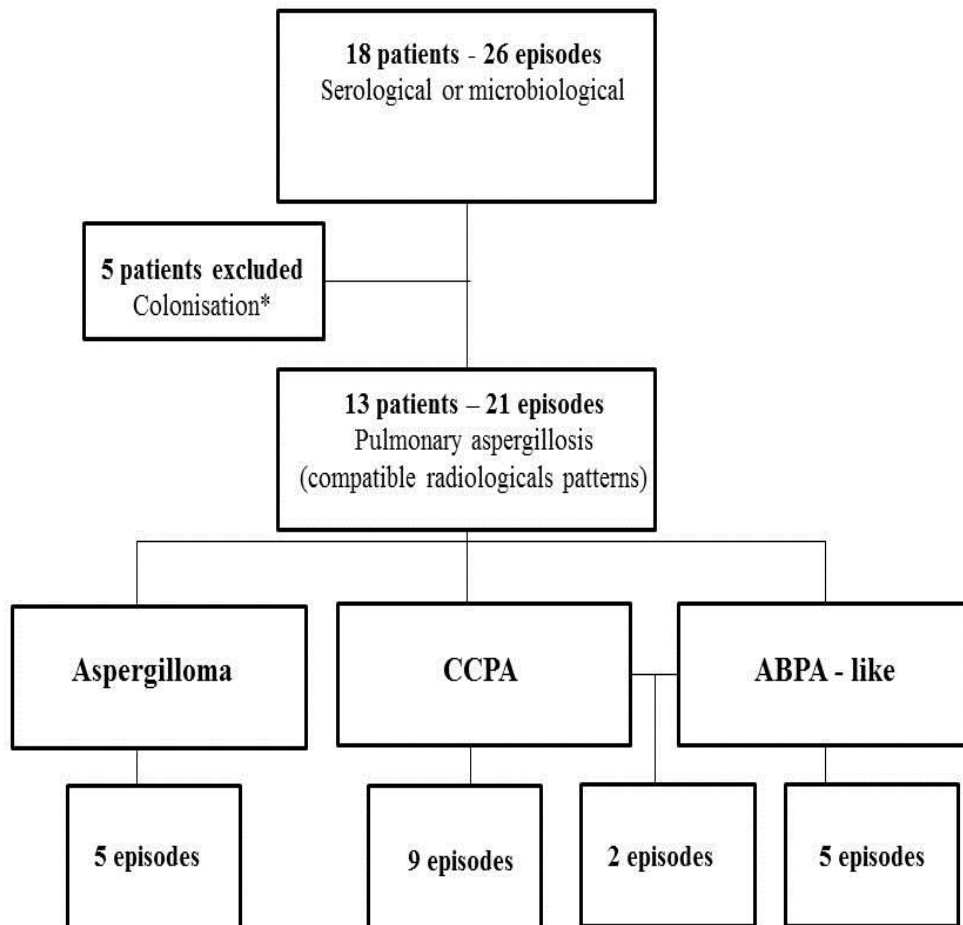
- Multisystémic disease: musculoskeletal, cardiovascular (anevrism), eczema

# Post-infectious lung complications



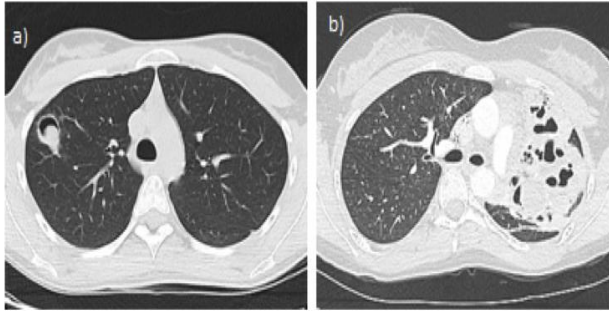
- Bronchiectasia or pneumatocele
- Lung cavities: 67 %
- Multiple, often large
- *Aspergillus* infection or colonization : 22%

# Aspergillosis in STAT3 deficient patients: which form of aspergillosis?

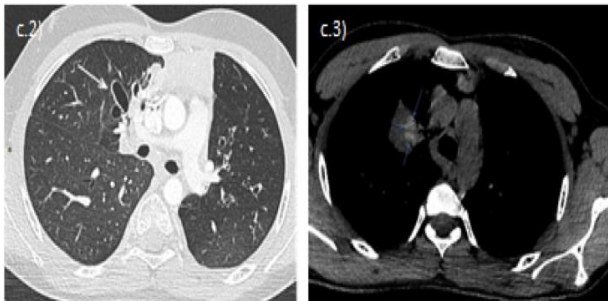


- 74 STAT3 French deficient patients
- 17% developed aspergillosis
- Median age: 13 years
- Three on antifungal prophylaxis

# Aspergillosis spectrum in STAT3 deficient patient



Chronic aspergillosis:  
Positive serology



ABPA-like:  
Positive serology  
High level specific anti IgE

# Aspergillosis in STAT3 deficiency

- ABPA like:
  - accurate diagnosis with CT and bronchoscopy, medium term antifungal treatment
- Chronic forms:
  - prolonged antifungal treatment: tolerance and through level monitoring. Surgery discussion in refractory and life-threatening cases.
- Invasive forms:
  - few cases report, not in our experience
- Relapse risk

# HIES: antibioprophylaxie

- Aucune étude spécifique
- **Cotrimoxazole** le plus utilisé pour son activité vs gram + notamment Staphylocoque (cf CGD).
  - Dose: 30mg/kg/j chez enfant; 1 Bactrim forte/j chez adulte
- **Alternative: cloxacilline (Orbenine®)** série française: 7 patients en échec Bactrim®: cloxacilline si pas de SDMR documenté. Dose 50mg/kg/j; 4g/j chez adulte en 2 prises = dose utilisée en ttt des infections cutanées peu sévères; modifications récentes des doses par AFSSAPS)

# HIES: prophylaxie antifongique

- Aucune étude spécifique
- Recommandée si pneumatocele ++ (risque Aspergillose) voire avant en prévention des CMC récidivantes
  - **Itraconazole** (cf CGD)
    - 10mg/kg/j chez enfant; 200 mg/j chez adulte
    - Qsp résiduelle >500ng/ml
  - **Prophylaxie secondaire adaptée si IFI**
    - Attention vori au long cours et photosensibilité



# HIES: substitution en Ig

- Pas d' hypogammaglobulinémie ni défaut de réponse vaccinale, mais défaut de production d' Ac in vitro
- **Substitution si infections ORL ou pulmonaires persistantes malgré antibioprophylaxie**
  - Dans cohorte française: 54% des patients substitués; pneumopathies bactériennes 27,8 pour 100patients/année -> 9,3
  - Dose: 400 à 500mg/kg dans la cohorte française
- SC: 6 patients dans la cohorte française, pas de complication

# HIES: vaccinations

- **Vaccins vivants**: peut être 1 cas de BCGite disséminée, 0 dans série française
- **Germes encapsulés** ++ car infections Pneumo et Haemophilus; réponses vaccinales semblent correctes
- **Grippe** pour éviter surinfections
- Evaluation des réponses vaccinales

# Exploration devant infection par bactérie pyogène

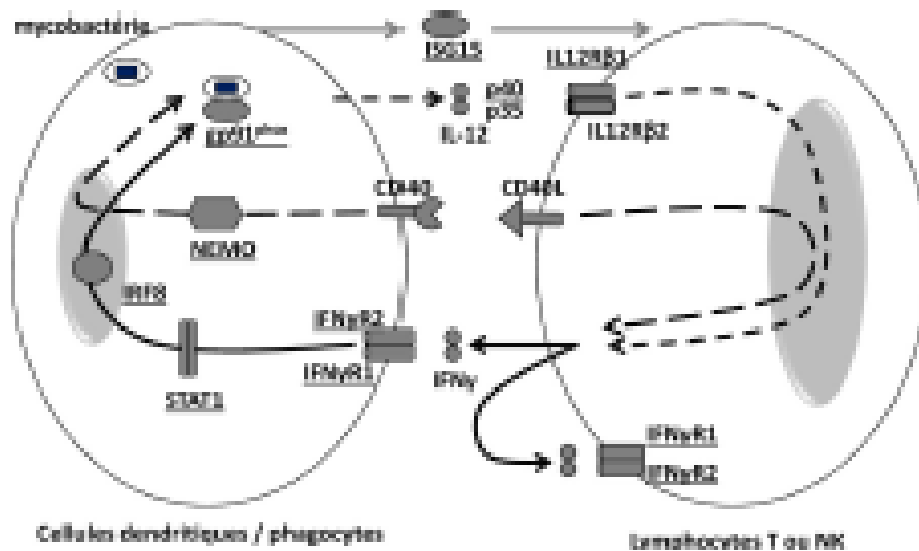
**Tableau II**

**Examens biologiques à réaliser en cas d'infection par des bactéries pyogènes.**

Examen biologique	DIH recherché	Signes clinico-biologiques
Hémogramme	Neutropénie, lymphopénie	Variables +++
Frottis sanguin (recherche de corps de Jolly)	Asplénie (acquise ou congénitale)	Infections à pneumocoque, <i>H. influenzae</i> type b, méningocoque (bactéries encapsulées)
Échographie abdominale		
C3, C4, CH50	Déficit en complément	Infections à pneumocoque, <i>H. influenzae</i> type b, méningocoque
AP50	Déficit en complément : déficit en properdine ; déficit en facteur I ou H	<i>N. meningitidis</i>
IgG, IgA, IgM	Hypo- ou agammaglobulinémie	Infections à bactéries encapsulées Infections des voies aériennes ou infections invasives
Sérologies post-vaccinales/infectieuses	Déficit de l'immunité innée ou adaptative	Infections récurrentes
DHR	Granulomatose septique chronique	Variables +++ Abscess cutanés ou profonds, infections fongiques, aphtose, manifestations « Crohn-like »
IgE totales	AD-HIES (Syndrome de Job)	Abscess cutanés ( <i>S. aureus</i> ), eczéma, hyperlaxité...
Tests de réponse aux ligands des TLR <sup>a</sup>	Déficit en MyD88 ou en IRAK-4,	Syndrome inflammatoire dissocié
Étude génétique du gène <i>IKBKG</i>	Dysplasie ectodermique anhydrotique (déficit en NEMO)	Signes « extra-infectieux » Syndrome inflammatoire dissocié
Si lymphopénie à l'hémogramme : faire un phénotypage lymphocytaire T, B, NK	Déficits de l'immunité adaptative	Infections virales, fongiques, bactériennes...

# MSMD

## Susceptibilité mendélienne aux infections à mycobactéries



**Tableau I**

Causes génétiques des différentes prédispositions mendéliennes aux infections à mycobactéries (MSMD) [24].

Gènes	Transmission	Déficit fonctionnel	Expression protéique
<i>IFNGR1</i>	AR	Complet	E+
	AR	Complet	E-
	AD	Partiel	E+++
<i>IFNGR2</i>	AR	Partiel	E+
	AR	Complet	E+
	AR	Partiel	E+
	AD	Partiel	E+
<i>STAT1</i>	AD	Partiel	E+ P-
	AD	Partiel	E+ L-
	AD	Partiel	E+ P- L-
<i>IL12B</i>	AR	Complet	E-
<i>IL12RB1</i>	AR	Complet	E-
	AR	Complet	E+
<i>IRF8</i>	AD	Partiel	E+
<i>ISG15</i>	AR	Complet	E-
<i>CYBB</i>	XR	Complet	E+
<i>NEMO</i>	XR	Partiel	E+

# Exploration à faire en cas d'infection récidivantes ou extra pulmonaire de mycobactériose

**Tableau III**

**Examens biologiques à réaliser en cas d'infections récidivantes par des mycobactéries.**

<b>Examen biologique</b>	<b>DIH recherché</b>	<b>Signes clinico-biologiques</b>
Hémogramme – phénotypage lymphocytaire T, B et NK	DIH de l'immunité adaptative	Infections virales, fongiques, bactériennes. ...
DHR	Granulomatose septique chronique	Abcès cutanés et/ou profonds, infections fongiques, aphtose, manifestations « Crohn-like »
Étude de l'axe de l'IFN- $\gamma$ -IL-12/23	Déficits complets en IL-12B, IL-12R $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ R1 ou IFN- $\gamma$ R2	Infections à Salmonelle
Étude génétique du gène <i>IKBK</i>	Dysplasie ectodermique anhydrotique (déficit en NEMO)	EDA, colite, ostéopétrose, lymphoedème

*DHR: dihydrorhodamine ; TLR : toll-like receptors ; DIH: déficit immunitaire héréditaire ; NK : natural killer ; EDA : dysplasie ectodermique anhydrotique ; NEMO : essential modulator.*

# STAT 1 GOF mutation

## Main etiology of Chronic Mucocutaneous candidiasis

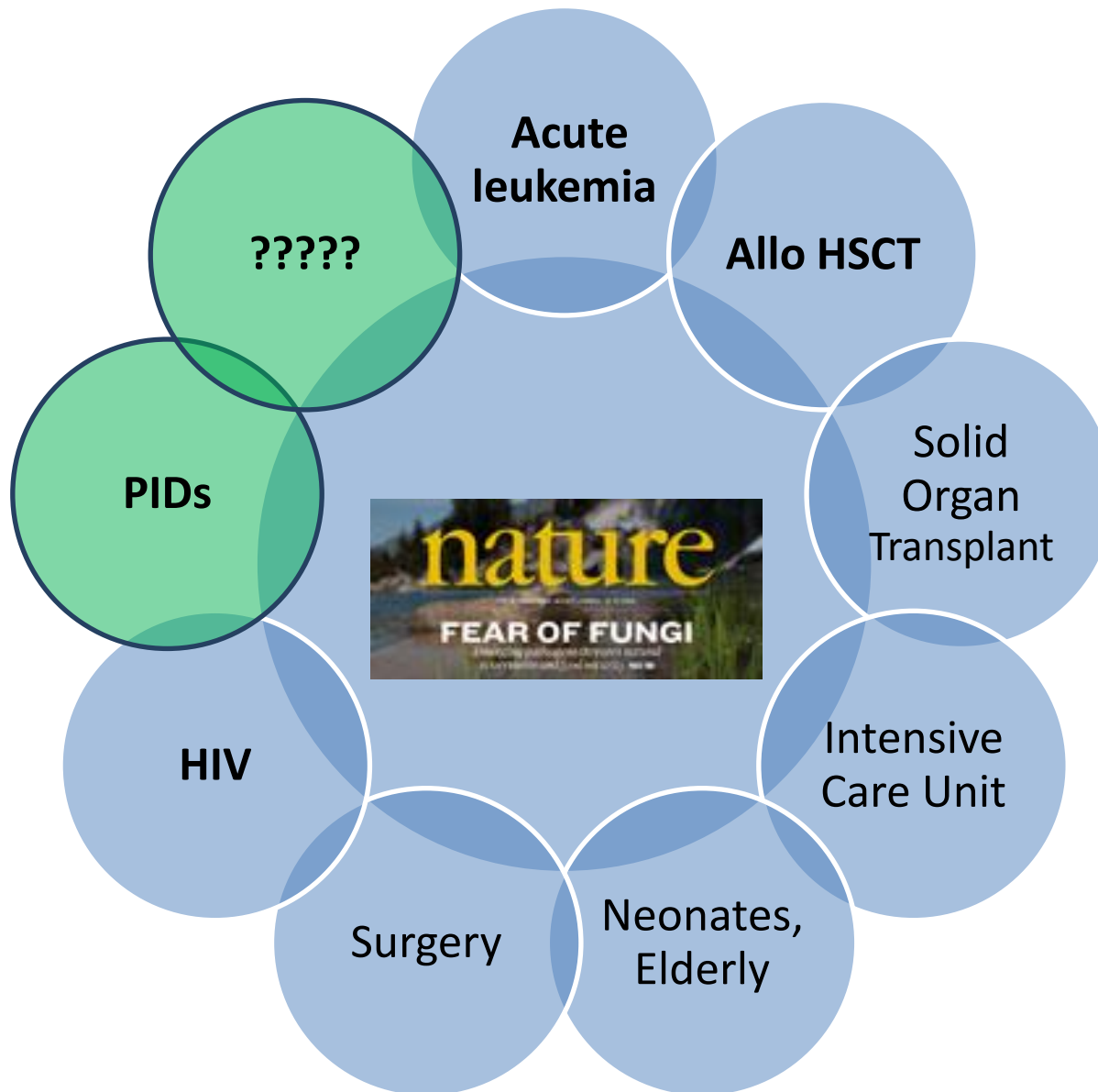
- STAT1 Gain-Of-Function mutation
- Increased STAT1 phosphorylation
- IL-17A IL17F producing T cell development impaired
- 274 patients with confirmed STAT1 GOF mutations from 40 countries
- Chronic mucocutaneous candidiasis (98%)
  - Median age first symptoms 1 year
  - Oral mucosae (93%), skin (57%), oesophagal/genital (56%), nail (56%)
  - Frequent azole resistance
- Superficial dermatophytosis (16%)



# STAT 1 GOF mutation and fungal infections

- 10% IFI
  - 10 invasive candidiasis
  - 6 *P. jirovecii* pneumonia
  - 5 *Aspergillus* sp. pneumonia
  - 4 cryptococcosis ( 4 pneumonia, 2 meningitis)
  - Dimorphic fungal infection: 2 *Histoplasma* sp. pneumonia, 2 disseminated coccidioidomycosis
  - 1 disseminated mucormycosis
- Bacterial infections (lung, skin, *S. aureus*)
- Herpesviridae infections (skin)
- Autoimmune diseases, cerebral aneurysms and carcinomas
- 12% death (30 ans) (38% severe infections (2 fungal))
- Azole prophylaxis

# Invasive fungal diseases: risk factors





# PID and IFD

PID	Candidiasis	Dermatophytosis	Phaeohyphomycosis	Aspergillosis	Histoplasmosis	Pneumocystosis	Paracoccidioidomycosis/ coccidioidomycosis	Cryptococcosis <sup>#</sup>	Other
<b>CARD9 deficiency (AR)</b>	+	+	+	+	-	-	-/+	-	-
GATA2 deficiency (AD-MonoMAC)	-	-	-	+	+	-	-/+	+ <sup>\$</sup>	+
CYBB deficiency (XL-CGD)	+	-	+ <sup>\$</sup>	+	-	-	-/+	-	+ <sup>#</sup>
CYBA/NCF1/NCF2/NCF4 deficiency (AR-CGD)	+	-	+ <sup>\$</sup>	+	-	-	-/+	-	+ <sup>#</sup>
STAT1 GOF (AD-CMC)	+	-	-	+ <sup>\$</sup>	+ <sup>\$</sup>	+ <sup>\$</sup>	-/+ <sup>\$</sup>	+ <sup>\$</sup>	+ <sup>#</sup>
STAT3 LOF (AD-HIES)	-	-	-	+	-	-	-/+ <sup>\$</sup>	+ <sup>\$</sup>	-
DOCK8 deficiency (AR-HIES)	+	-	-	-	-	+ <sup>\$</sup>	-	+ <sup>\$</sup>	-
CD40L deficiency (XL-HIGM)	+	-	-	-	+	+	+/-	+	-
IL-12Rβ1 deficiency (AR-MSMD)	-	-	-	-	+ <sup>\$</sup>	-	+ <sup>\$</sup> /+ <sup>\$</sup>	+ <sup>\$</sup>	-
IFN-γR1 deficiency (AD/AR-MSMD)	-	-	-	-	+ <sup>\$</sup>	-	-/+ <sup>\$</sup>	-	-
NEMO deficiency (XL-EDA-ID)	-	-	-	-	-	+	-	-	-
IκBα GOF (AD-EDA-ID)	-	-	-	-	-	+	-	-	-
ELA2 deficiency (AD-SCN)	+ <sup>\$</sup>	-	-	+	-	-	-	-	-
HAX1 deficiency (AR-SCN)	+ <sup>\$</sup>	-	-	+	-	-	-	-	-
CD18 deficiency (AR-LAD1)	+ <sup>\$</sup>	-	-	+	-	-	-	-	+ <sup>#</sup>
SCID*	+	-	-	+	-	+	-	-	-

# Invasive fungal diseases: risk factors

?????

Acute  
leukemia

Allo HSCT

•Hypothesis: a genetic origin for at least a part of the invasive fungal infections without risk factors

FEAR OF FUNGI

HIV

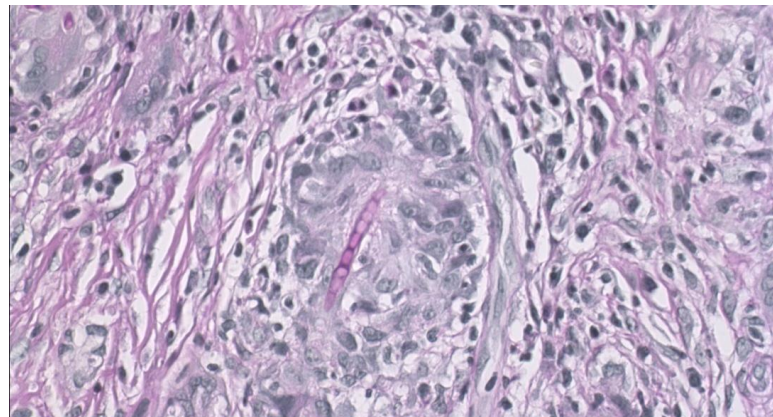
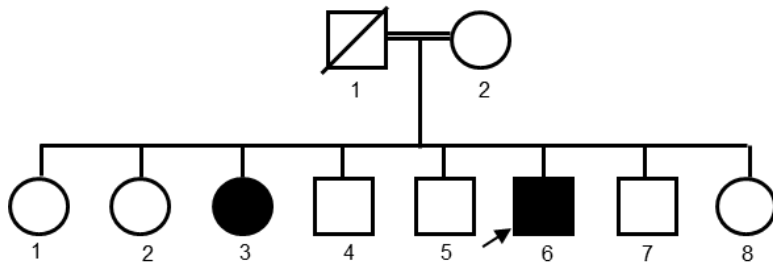
Intensive  
Care Unit

Identification of the disease-causing gene

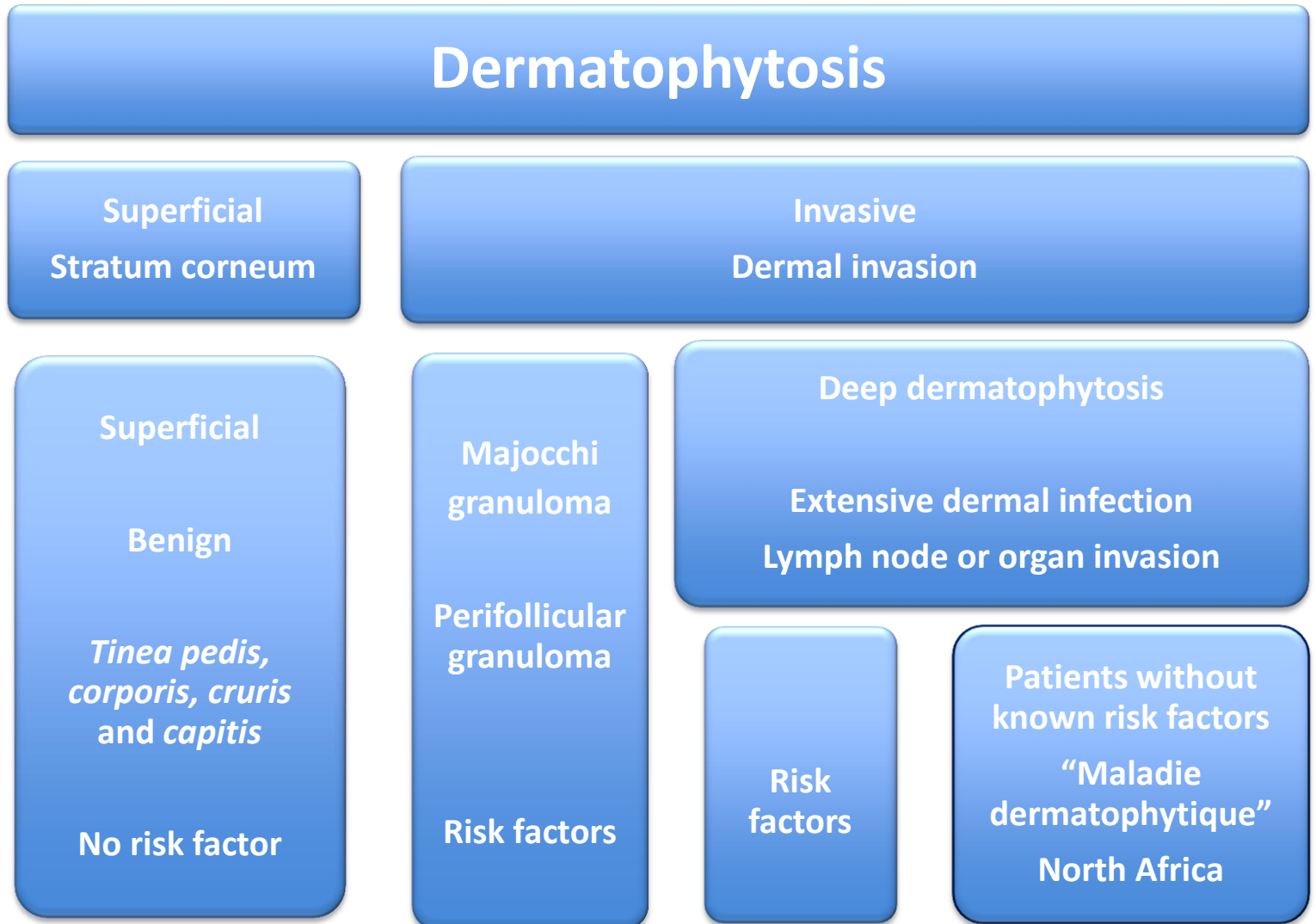
Gain insight into fungal disease pathogenesis

# EXAMPLE OF SINGLE GENE INBORN ERRORS OF IMMUNITY AND SUSCEPTIBILITY TO FUNGAL DISEASES: DEEP DERMATOPHYTOSIS

- 37 years old man, from Morocco
- « Maladie dermatophytique »
- Long term history of recurrent, severe and treatment resistant dermatophytosis

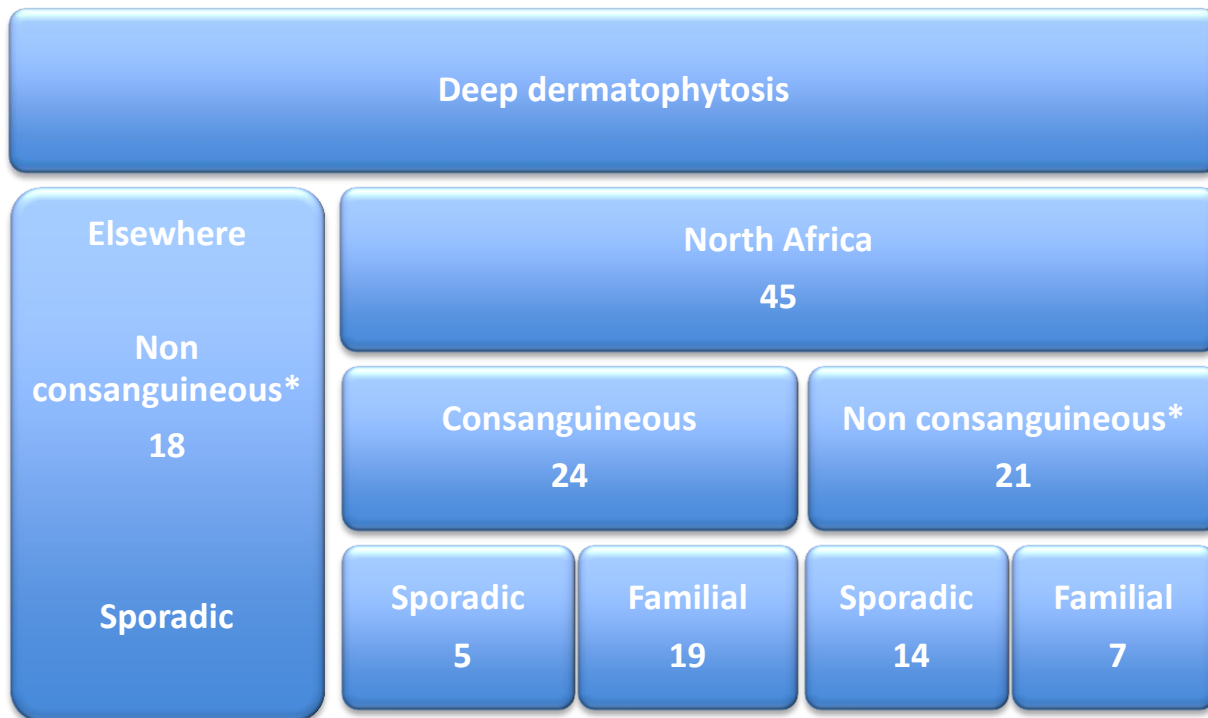


# Dermatophytosis



# Deep dermatophytosis in otherwise healthy individuals

First reported by Hadida and Schousboe in 1959



\*or not reported consanguinity



Nous avons mis en évidence dans le premier chapitre de notre travail le caractère très souvent familial de la maladie dermatophytique et l'origine consanguine des sujets atteints, et ce fait est un argument de poids en faveur de la transmission héréditaire de facteurs prédisposants. L'ignorance de l'état immunitaire des sujets de la naissance à l'apparition de la mycose, rend difficile l'affirmation rigoureuse de la nature immunitaire du terrain ainsi transmis. Néanmoins, cette éventualité paraît hautement vraisemblable.

Bernard Liautaud, thèse de médecine, Alger, 1977

# Deep dermatophytosis recruitment

- 9 families, 18 patients
  - Algeria: 5 families
  - Morocco: 1 family
  - Tunisia: 2 families
  - Egypt: 1 family
  
- 8 consanguineous families

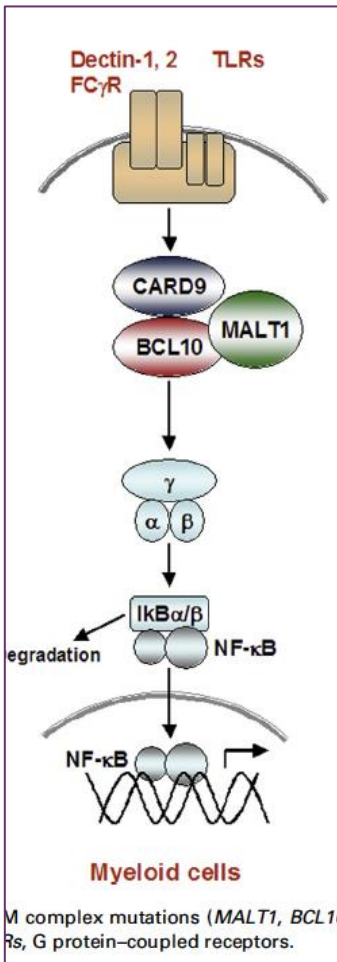


# Deep dermatophytosis: clinical characteristics of patients



<b>Male</b>	<b>12 (70)</b>
<b>Median age at first symptoms [years]</b>	<b>8 [2-21]</b>
<b>First symptoms</b>	
Severe or recurrent tinea capitis	14
Severe or recurrent tinea corporis	10
Onychomycosis	6
<b>Presentations in adulthood</b>	
Lymph node involvement	10
Central nervous system invasion	1
Local organ invasion (bone, GI)	2
<b>Associated infection: thrush</b>	<b>6</b>
<b>Death</b>	<b>5</b>
<b>Median age at death [years]</b>	<b>34 [28-91]</b>

# Autosomal recessive CARD9 (Caspase recruitment domain containing protein 9) deficiency: first report

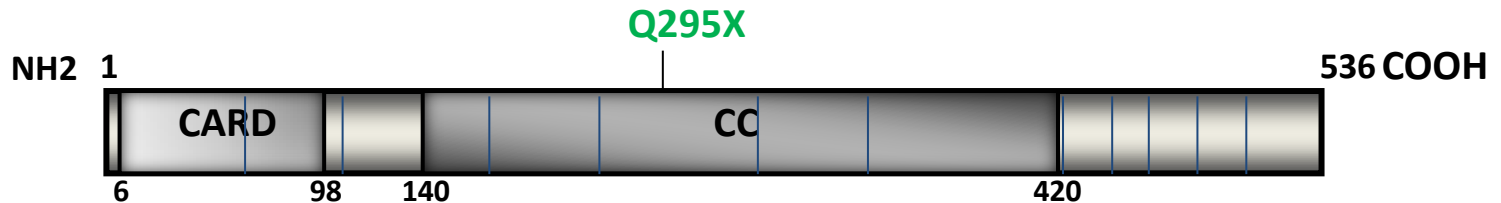


**A Homozygous *CARD9* Mutation in a Family with Susceptibility to Fungal Infections**

Erik-Oliver Glocker, M.D., Andre Hennigs, Mohammad Nabavi, M.D., Alejandro A. Schäffer, Ph.D., Cristina Woellner, M.Sc., Ulrich Salzer, M.D., Dietmar Pfeifer, Ph.D., Hendrik Veelken, M.D., Klaus Warnatz, M.D., Fariba Tahami, M.Sc., Sarah Jamal, M.Sc., Annabelle Manguiat, M.Sc., Nima Rezaei, M.D., Ali Akbar Amirzargar, M.D., Alessandro Plebani, M.D., Nicole Hanneschläger, B.Sc., Olaf Gross, Ph.D., Jürgen Ruland, M.D., and Bodo Grimbacher, M.D.

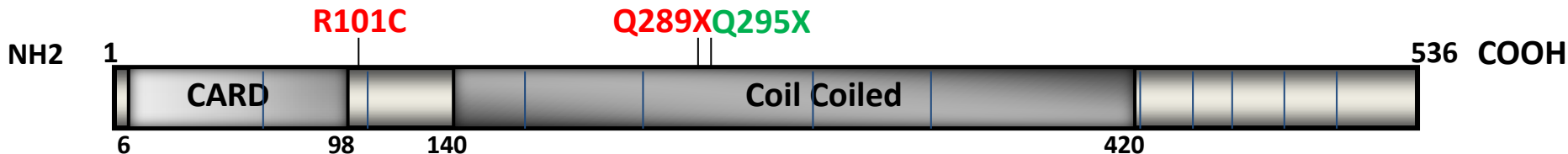
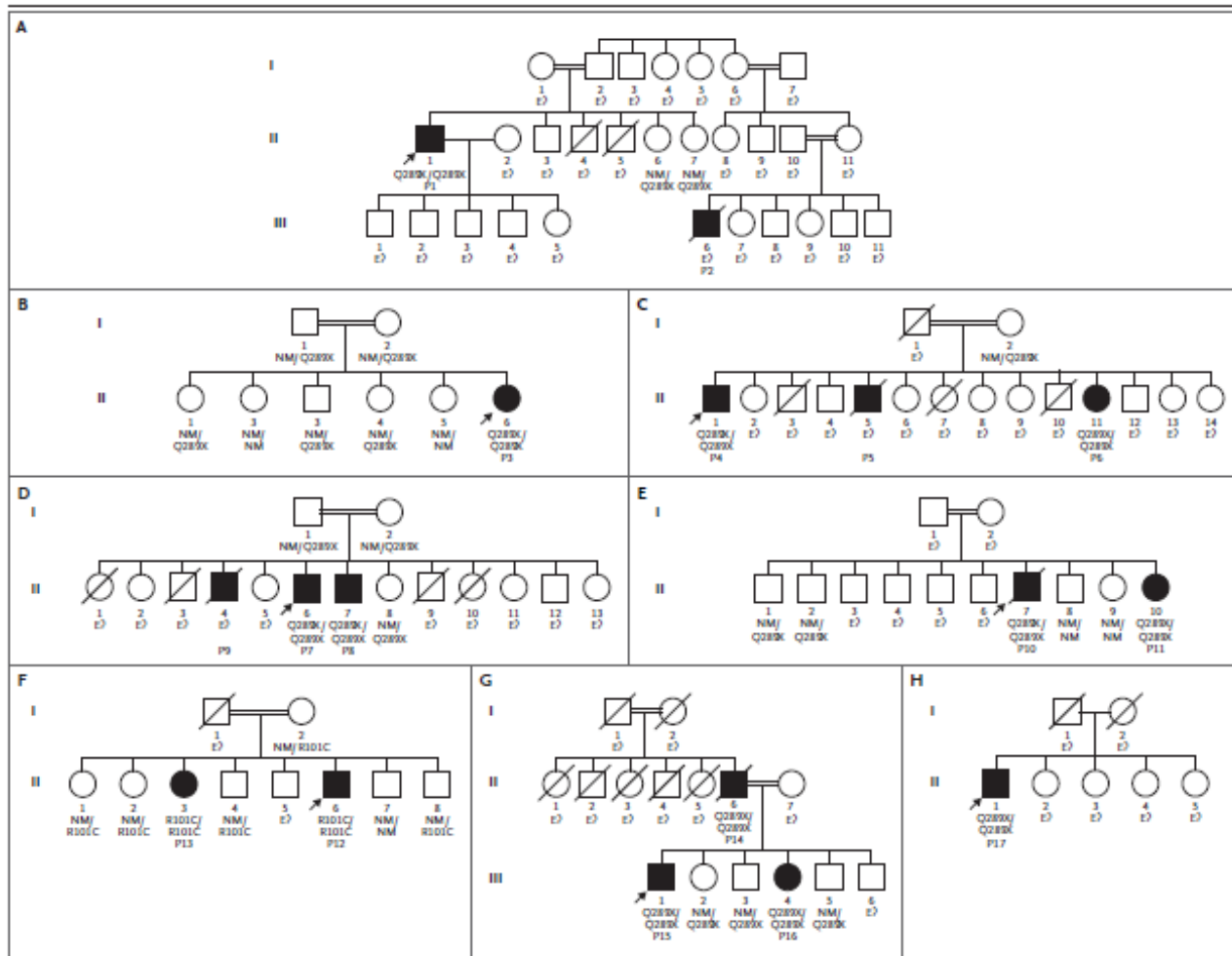
NEJM 2009

- One large consanguineous Iranian family:
- 7 members affected
- CMC, dermatophytosis, *Candida* spp. CNS infection
- CARD9: Q295X/Q295X



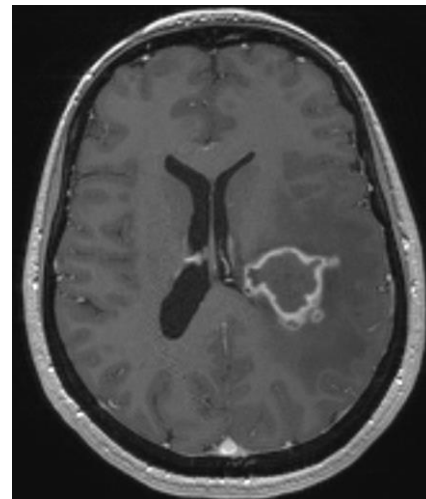
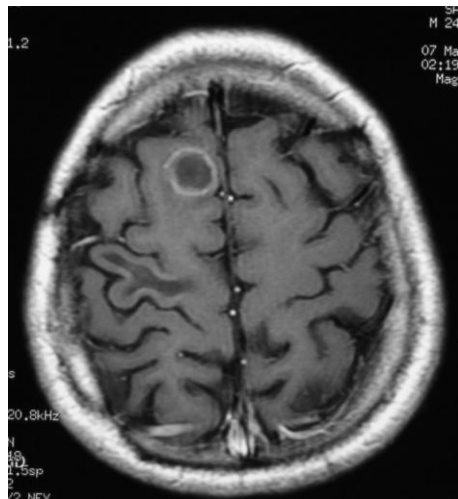


# Deep dermatophytosis Homozygous mutations in *CARD9*



# Invasive *Candida* spp. CNS and gut infection

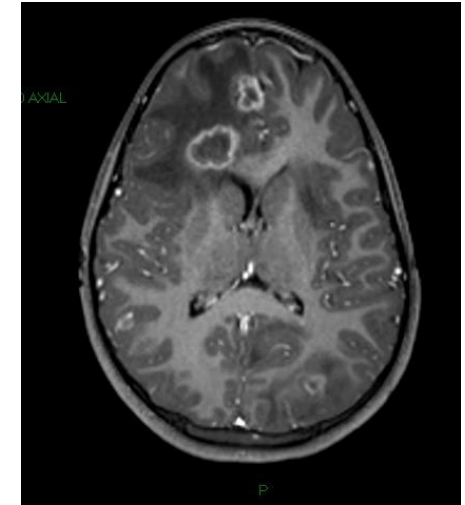
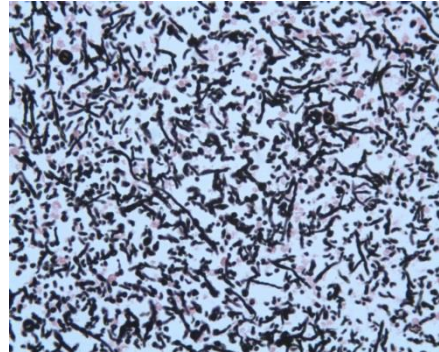
Patient ID	Age at onset (y)	Age at last follow-up (y)	Sex	Country of origin	Organ involvement	Associated CMC	Fungus	Status	<i>CARD9</i> mutation
P1	39	42	F	Turkey	CNS	Yes	<i>C albicans</i>	Alive	R70W/R70W
P2	7	8	F	Turkey	CNS	Yes	<i>C albicans</i>	Alive	R70W/R70W
P3	17	28	M	Iran	CNS, sinus, digestive tract	No	<i>C glabrata</i>	Alive	R35Q/R35Q
P4	37	37	F	Morocco	CNS	Yes	<i>C albicans</i>	Alive	Q289*/Q289*
P5	26	34	M	Pakistan	Digestive tract	No	<i>C albicans</i>	Alive	Q295*/Q295*



Grimbacher, NEJM, 2009, Drewniak, Blood, 2012, Lanternier, NEJM, 2013, Gavino, CID, 2014, Lanternier JACI 2015, Herbst PIDJ 2015

# *Exophiala* sp. disseminated infection

- **5 years-old girl**
  - Born in France
  - Family from Angola
- ***Exophiala dermatitidis***
  - Cholangitis
  - Cerebral abscesses
- **Relapse despite voriconazole treatment:**
  - Pachymeningitis
- ***Exophiala spinifera* disseminated infection**
  - Lung
  - Subcutaneous tissues
  - Bone



# Other phenotypes

## Invasive alternariosis

- CARD9 Q289X/Q289X



Unpublished data

## Candida endophthalmitis

- CARD9 Q289X/R101C

Unpublished data

## Extensive dermatophytosis

- CARD9 Q289X/Q289X

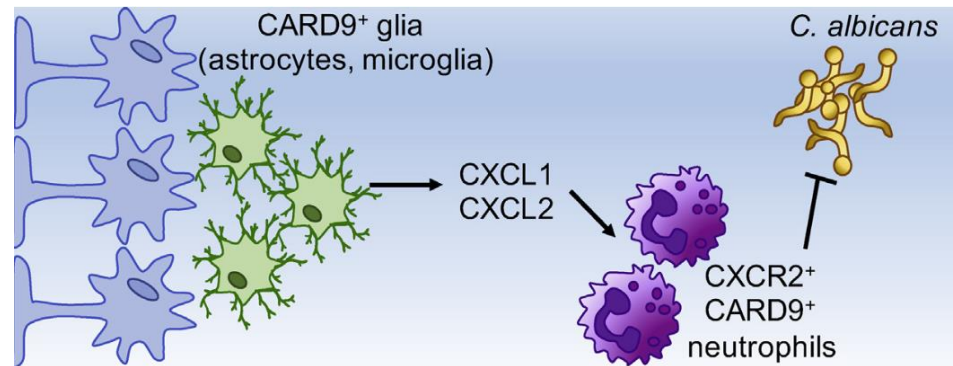
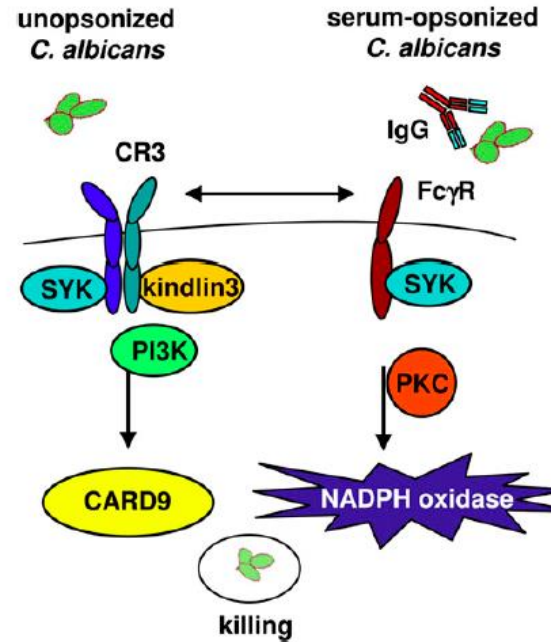
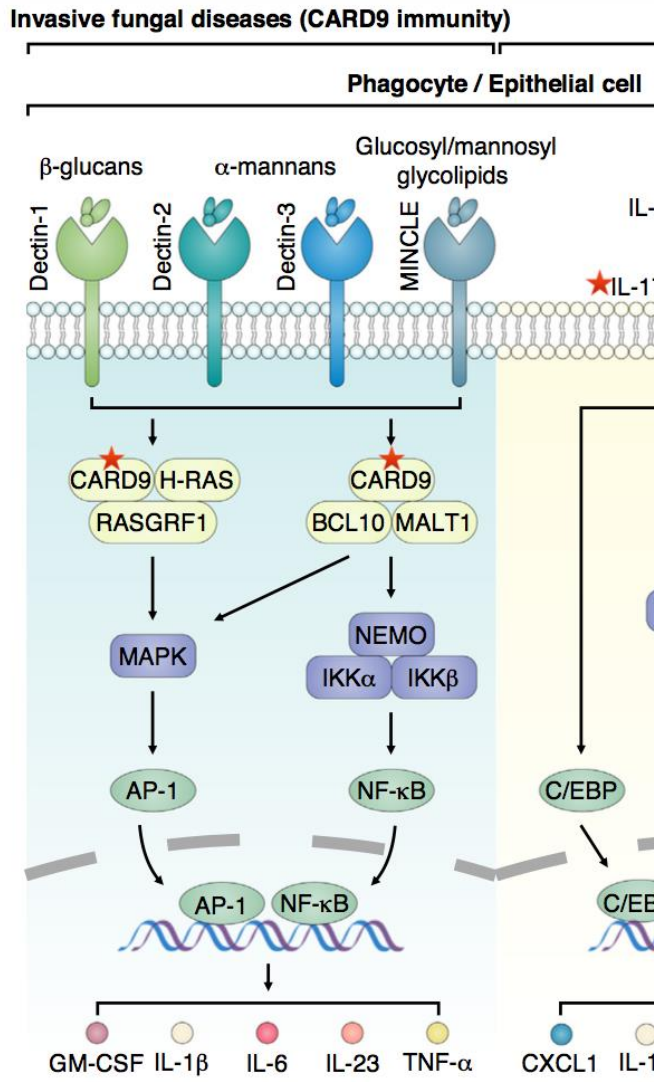
Jachiet et al, JAMA dermatol

# Spectrum of CARD9 deficiency

**Table 4** Main characteristics of patients and fungal diseases in CARD9 deficiency

Fungal diseases	Number of cases (58)	Median age at onset (years)	Mean age at onset (years)	Range of age at onset (years)	Outcome (alive/dead)
CMC	22 (37.9%)	8.0	12.9	[Birth–42]	17/5 <sup>#</sup>
Superficial dermatophytosis	8 (13.8%)	8.0	17.7	[3–42]	7/1 <sup>#</sup>
Invasive <i>Candida</i> infections	21 (36.2%)	17.5	21.9	[3.5–58*]	17/4
Extensive/deep dermatophytosis	21 (36.2%)	19.0	24.1	[12–52]	16/5 <sup>E</sup>
Phaeohyphomycosis	10 (17.2%)	19.0	24.6	[5–48]	9/1
Invasive extrapulmonary aspergillosis	2 (3.4%)	13.0	13.0	[8–18]	1/1

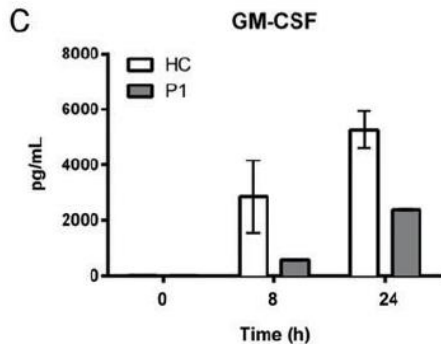
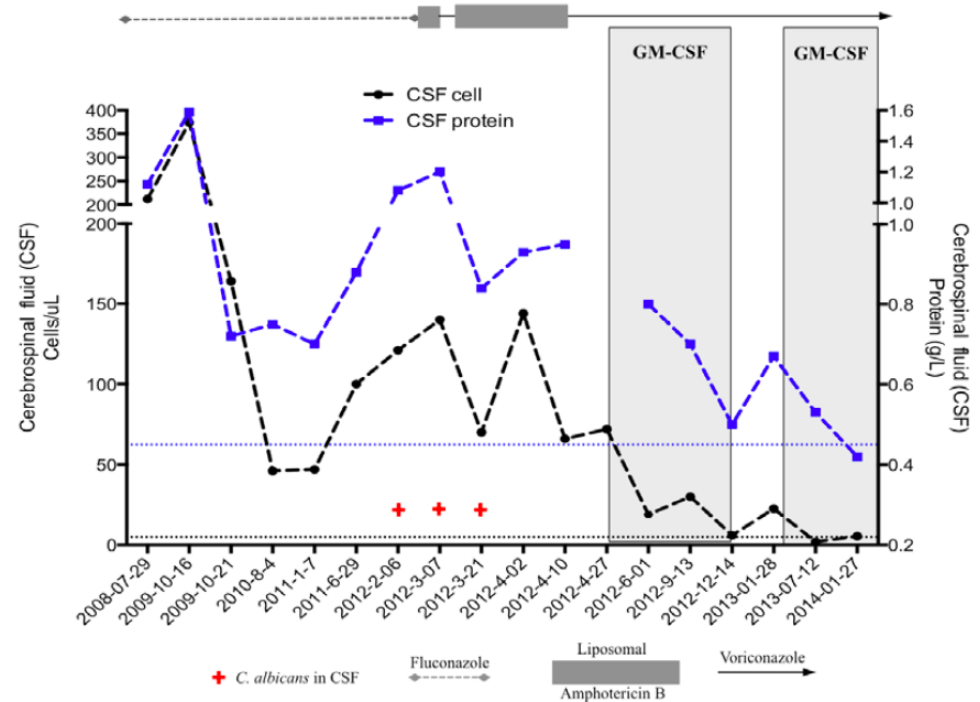
# CARD9 function



Li J, Current opinion microbiol, 2017, Gazedam R, Blood, 2014, R.A. Drummond, M.S. Lionakis, Semin Cell Dev Biol (2018), Plos Pathogens 2015, Gavino, JACI 20

# GM-CSF and CARD9 deficiency

- GM-CSF production defect after activation with zymosan
- GM-CSF. 18 months
- Improvement was noted within 6 days.



# Spectrum of CARD9 deficiency

Clinical phenotype	Number
Deep dermatophytosis	21
Invasive candidiasis	21

- Mostly one Invasive fungal Disease
- Frequent CNS location
- Not associated with other severe common (bacterial, viral, mycobacterial) infections
- Childhood or adulthood

*Corynespora, Phialophora verrucosa, Exophiala*

Grimbacher, 2009, Drewniak, 2012, Lanternier 2013, Gavino, 2014, Lanternier 2014, Jachiet 2014, Wang 2014, Lanternier 2015, Herbst 2015, Grumach, 2015, Yan 2015, Rieber 2016, Drummond 2015, Celmeli 2016, Jones 2016, Alves de Meideros 2016, Boudghene 2017, Gavino 2017, Wang 2017, Cetinkaya 2018



# Conclusion

- Rechercher chez l'adulte un DIH
  - Infection bactérienne à pyogène invasive (méningite au premier épisode), récidivante
  - Infection opportuniste patient sans facteur de risque classique
  - Infection à mycobactérie extracutanée et extra pulmonaire ou récidivante
  - Infection fongique invasive sans facteur de risque classique
- Conduire:
  - Exploration génétique et immunologique
  - Prophylaxie: chimioprophylaxie et vaccination

# Thanks

- Patients
- Service de maladies infectieuses Necker Enfants malades: c. Aguilar, A Duréault, R Guery, B Subran, O Lortholary, C Rouzaud, E Lafont
- CEREDIH: N Mahlaoui, A Fischer
- Hématologie: F Suarez
- Pneumologie Foch: E Catherinot, C Tcherakian, LJ Couderc
- CEDI: C Picard
- UIH Necker: S Blanche, B Neven, D Moshous
- IHU Imagine: A Puel, M Migaud, JL Casanova
- CNRMA Institut Pasteur : F Dromer