

Quand rechercher un déficit immunitaire primitif devant une pathologie infectieuse? Quelles modalités ?

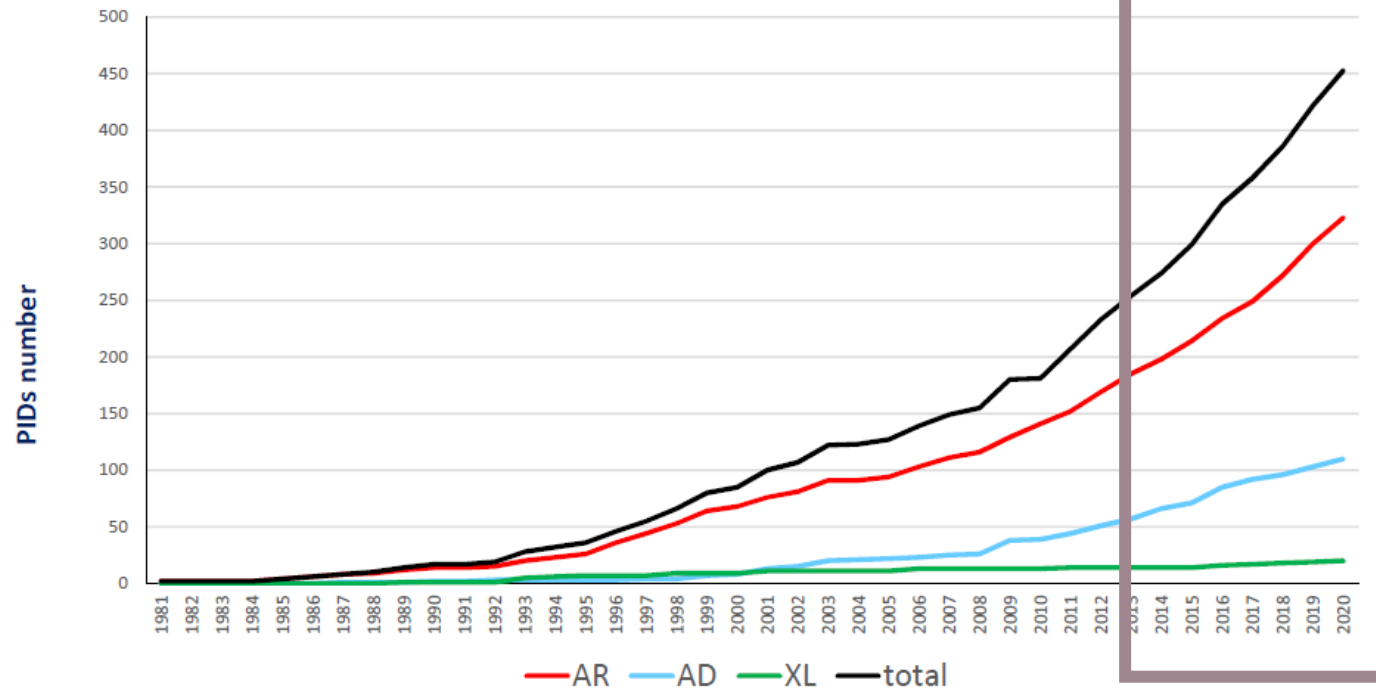
31 Mars 2023

Thématique N° 19 – Infections de l'immunodéprimé

	# DIP vivants	Prévalence DIP / 100 000
France	4011	6,164
Espagne	2283	4,947
Pays-Bas	674	4,047
R-U	2313	3,705
Allemagne	1753	2,144
Italie	1185	1,985

Données 2018

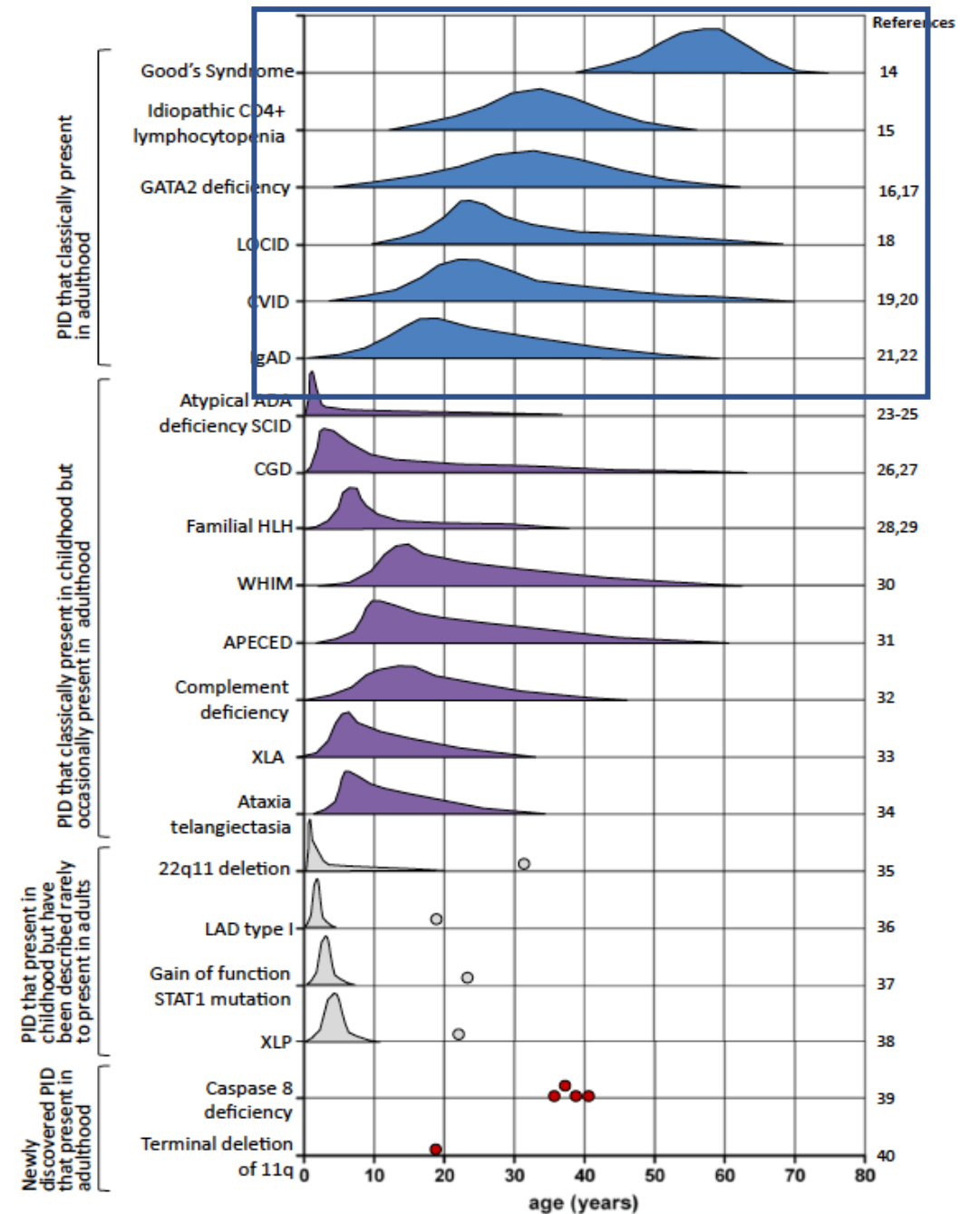
~450 gènes impliqués



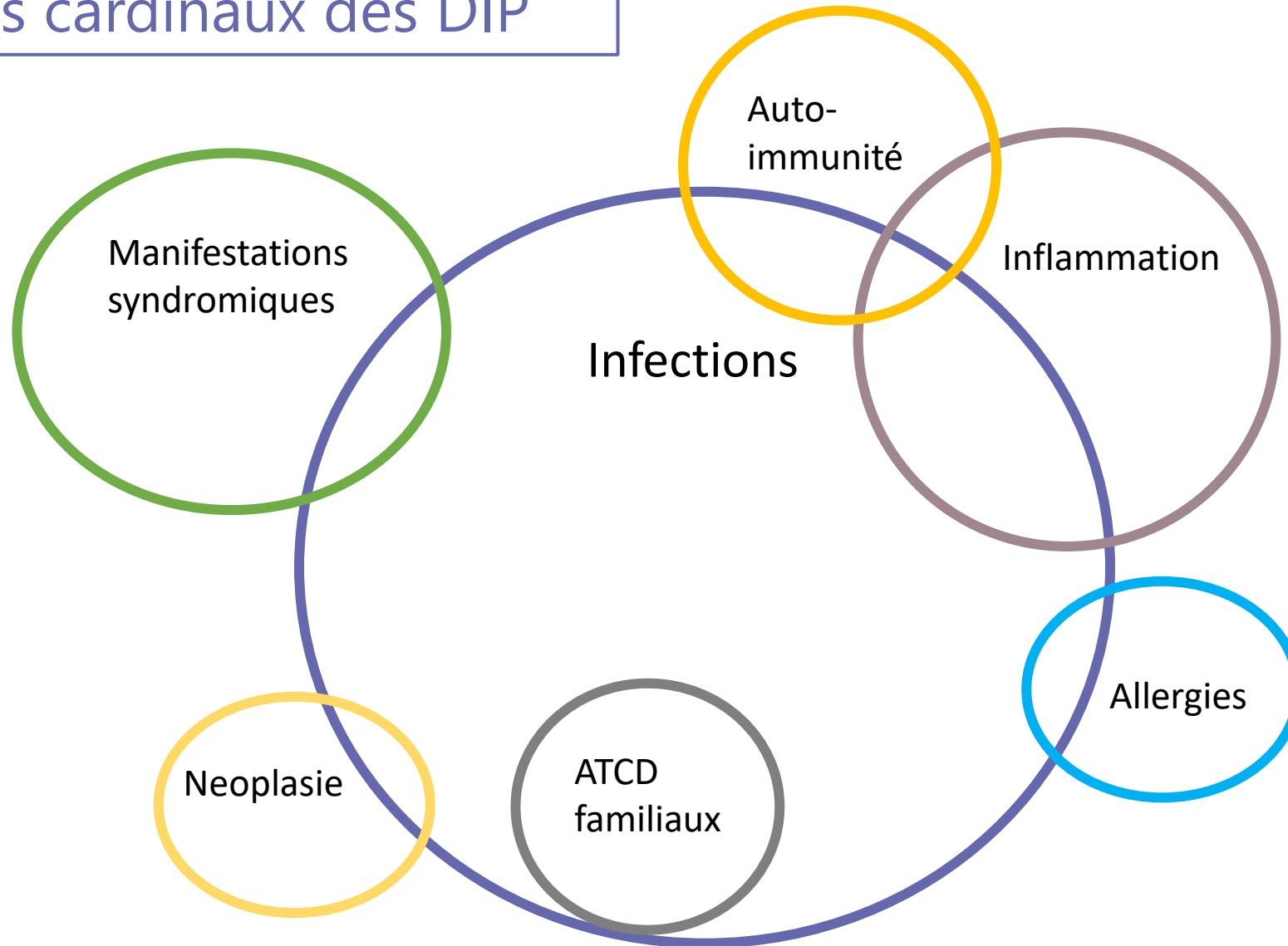
Grands groupes de DIP	Exemples
1. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity	SCID, CID
2. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features	Wiskott-Aldrich, Ataxie-telangiectasie, syndrome Hyper IgE
3. Predominantly antibody deficiencies	XLA, DICV , déficit en IgA
4. Diseases of immune dysregulation	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, APECED
5. Congenital defects of phagocyte number or function	Neutropénie congénitale, CGD
6. Defects in intrinsic and innate immunity	MSMD, STAT1, CARD9
7. Autoinflammatory disorders	Interferonopathies de type 1, FMF
8. Complement deficiencies	
9. Bone marrow failure	
10. Phenocopies	Auto-Ac anti-IFNγ, anti-GM-CSF

DIP à l'âge adulte?

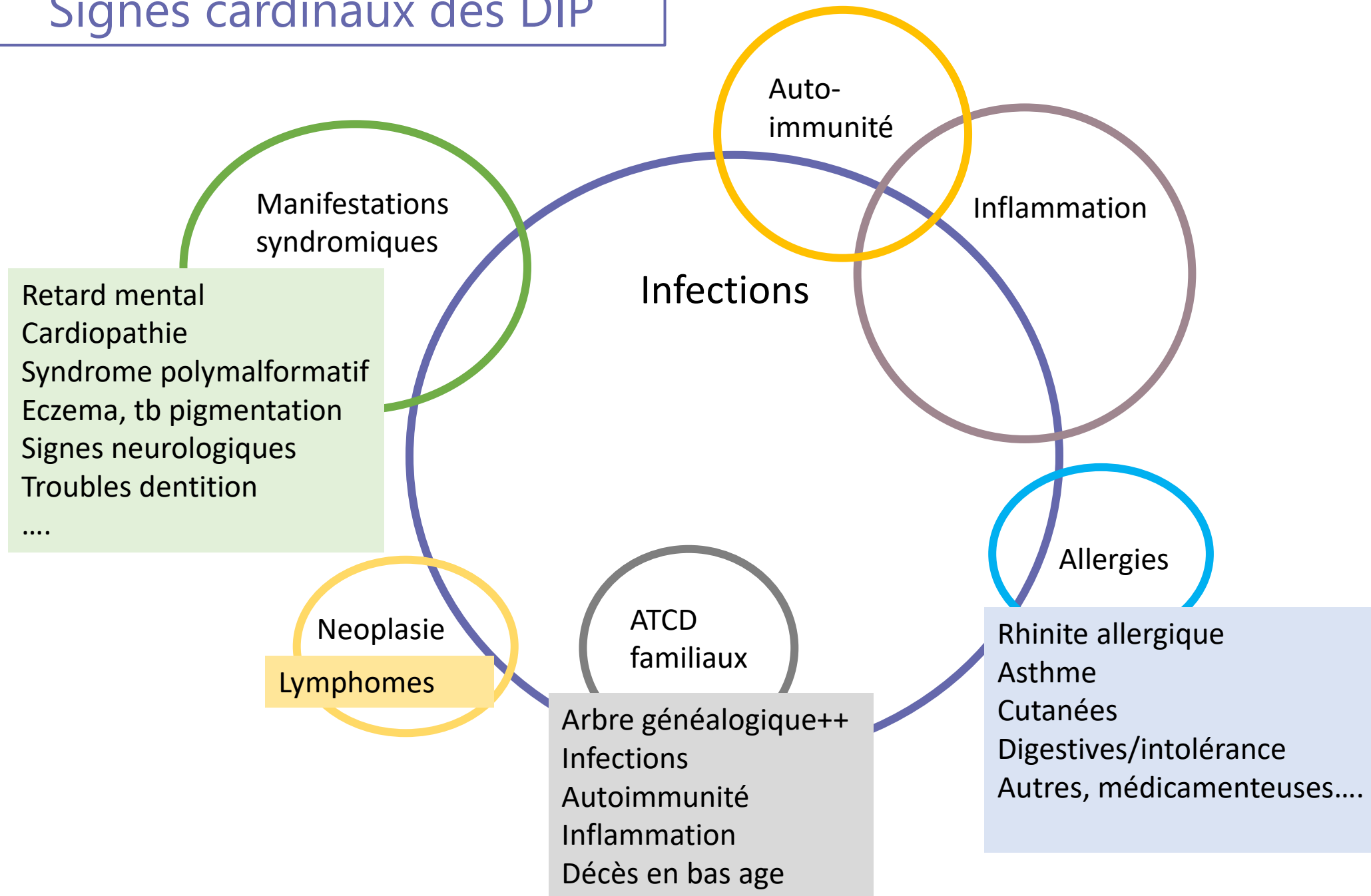
- 69% des DIP diagnostiqués après 15 ans
- 50% après 25 ans
- USA: 57% DIP vivants ont > 18 ans
- ESID: 8% ont > 65 ans
- Déficits de l'immunité humorale++
- Transition âge adulte des DIP de l'enfance (STAT3, XLA)



Signes cardinaux des DIP



Signes cardinaux des DIP



Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies



Alain Fischer, MD, PhD,^{a,b,c,d,e} Johan Provot, MSc,^a Jean-Philippe Jais, MD, PhD,^{a,c,f}
 Alexandre Alcais, MD, PhD,^{a,c,g} Nizar Mahlaoui, MD, MSc, MPH,^{a,b,c,g} and the members of the CEREDIH French PID study group* *Paris, France*

N = 2183 patients DIP

Inflammation/AI: 571/2183: **26%**

RR /rapport pop générale:

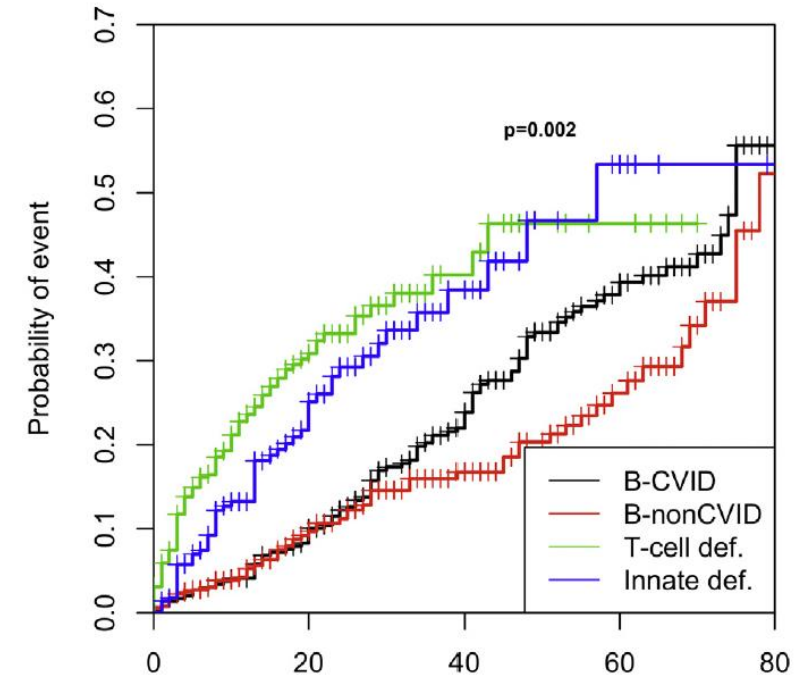
-cytopénies AI: x 120

-inflammation digestive : x 80

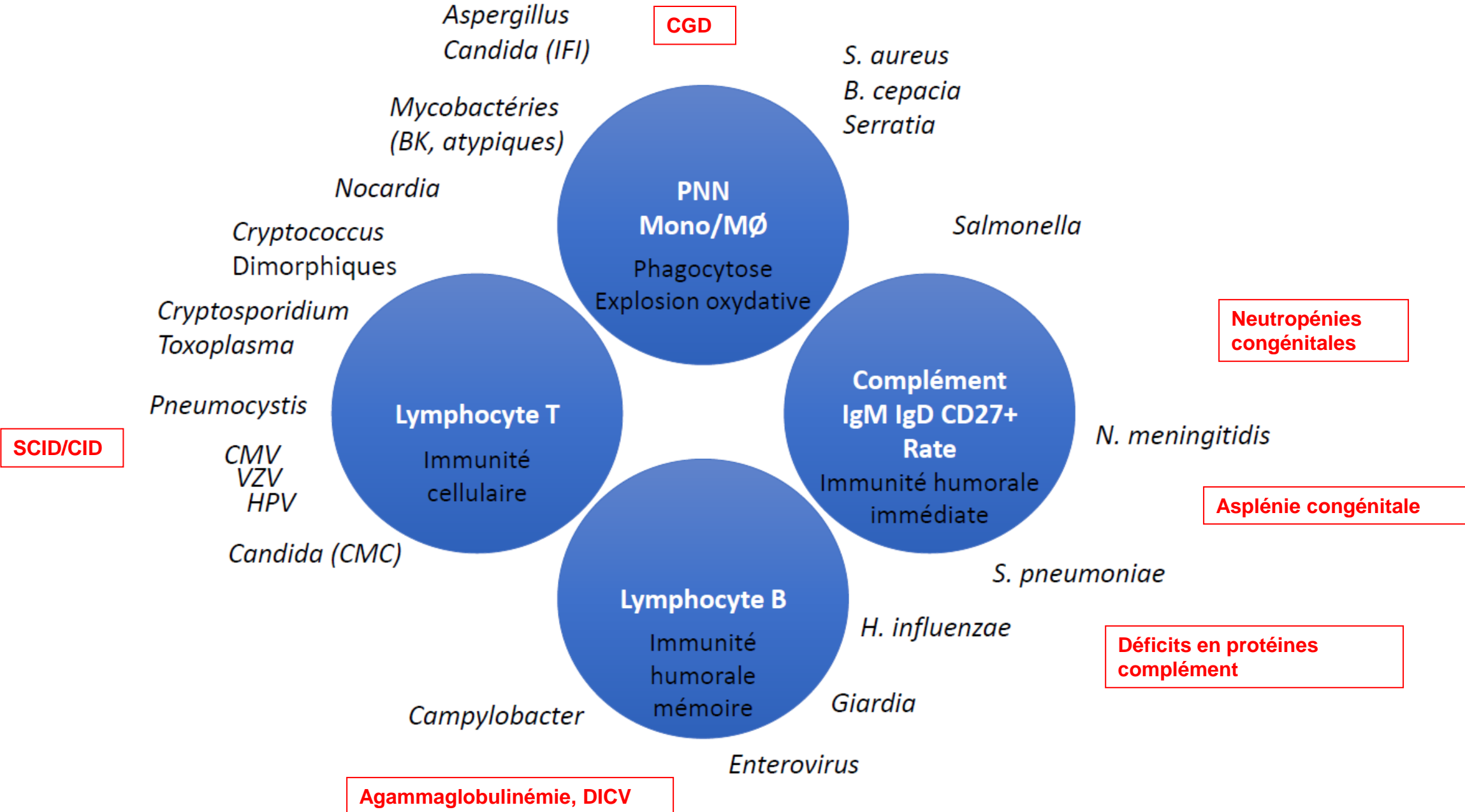
-autres manifestations: x 10

TABLE I. Categorization of the 852 autoimmune or inflammatory manifestations observed in 571 patients with PID

	No.	Percent
Autoimmune cytopenia	269	31.4
Gastrointestinal disorders	208	24.4
Skin	120	14.1
Rheumatologic disorders	109	12.8
Endocrine disorders	69	8.1
Lung	30	3.5
Eye	14	1.7
Kidney	11	1.3
Vasculitis and other systemic disorders	9	1.0
Neurologic disorders	8	1.0
Urologic disorders	3	0.4
Other	2	0.3
Total	852	



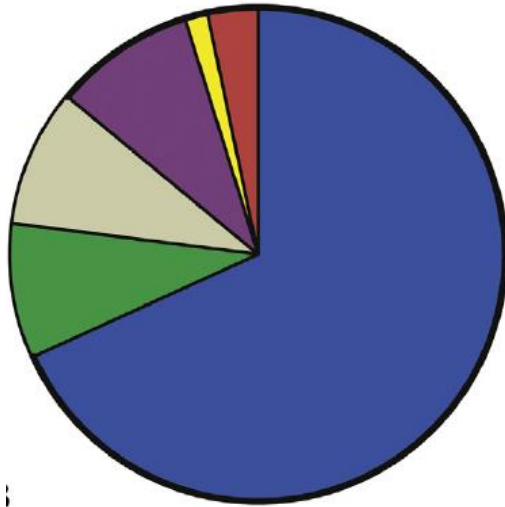
Infections



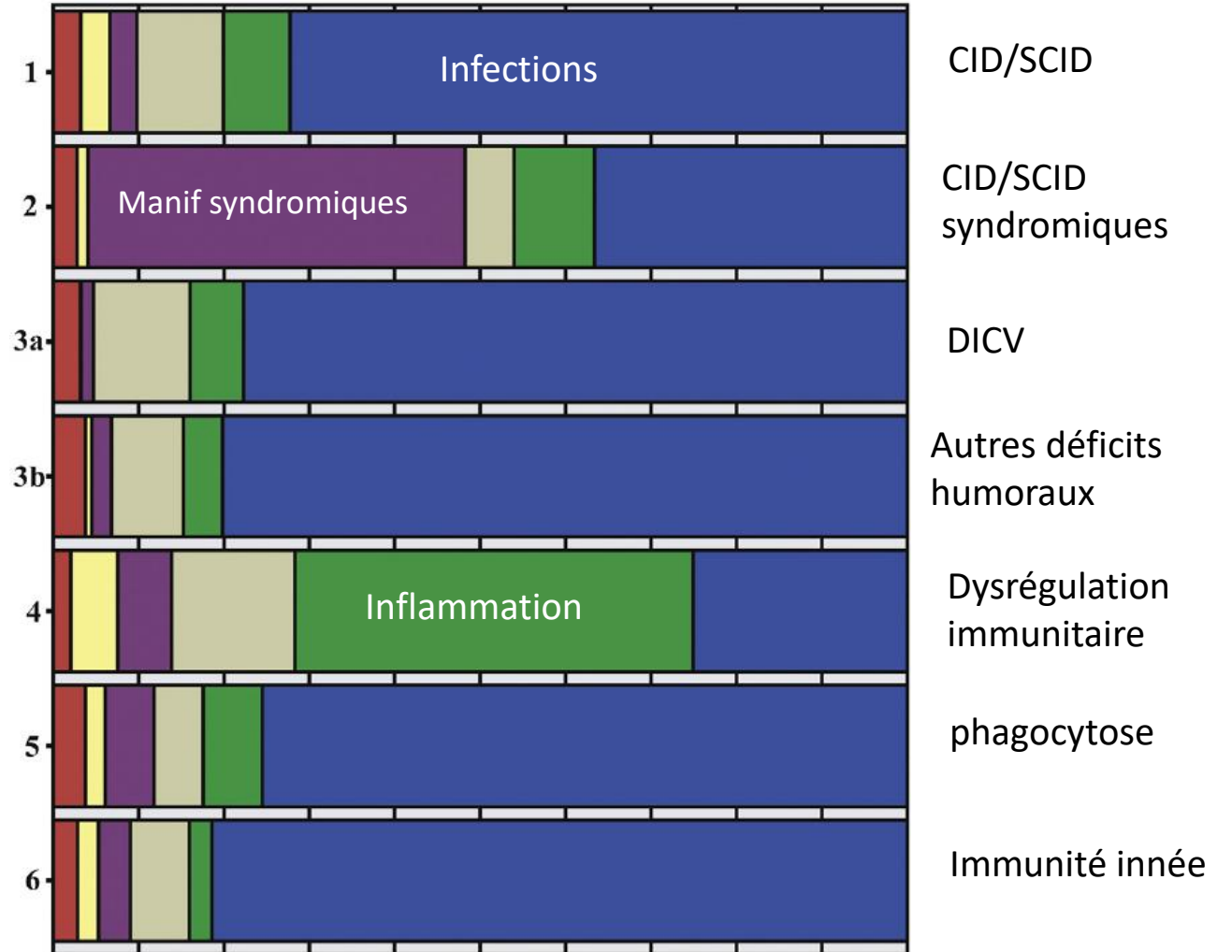
Première manifestation du DIP

Initial presenting symptoms

n = 16486



- 68.3% Infection **without** dysregulation
- 8.9% Dysregulation **without** infection
- 9.0% Infection **and** dysregulation
- 9.0% Other symptoms
- 1.6% Family history only
- 3.3% Lab abnormalities only



Déficits humoraux

Type de déficit humoral	Taux sanguin de LyB CD19 ⁺	Profil sérique des IgA, IgM, IgG	Profil sérique des Sous-classes IgG	Réponse vaccinale	Prévalence
Agammaglobulinémie ^a	Absent	IgG, IgA et IgM √√	√	Absente	1/100 000
Syndromes Hyper IgM	N	IgG √, IgA √ et IgM Normales ou ↗	√	Faible	1– 2/1 000 000
DICV	> 1 %	IgG, IgA et/ou IgM √√	√	Faible ^b	1/10– 25 000
Déficit en sous-classes IgG	N	IgA et IgM N, IgG N ou √	≥ 1√	Faible ^c	1/250
Déficit en sous-classes IgG et IgA	N	IgG et IgM N, IgA absentes	≥ 1√	Faible ^c	1/50 000
Déficit sélectif en IgA	N	IgG et IgM N, IgA absentes	N	N ou √	1/700
Déficit sélectif en IgM	N	IgG et IgA N, IgM absentes	N		Non connue
Déficit sélectif en anticorps anti-polysaccharidique	N	IgG, IgA et IgM Normales	N	Faible ^c	Non connue

Hypogammaglobulinémie + déficit de l'immunité cellulaire = LOCID (Late Onset Combined Immunodeficiency)

Hypogammaglobulinémie + déficit de l'immunité cellulaire + Thymome: Sd de Good

Agammaglobulinémie liée à l'X (Maladie de Bruton)



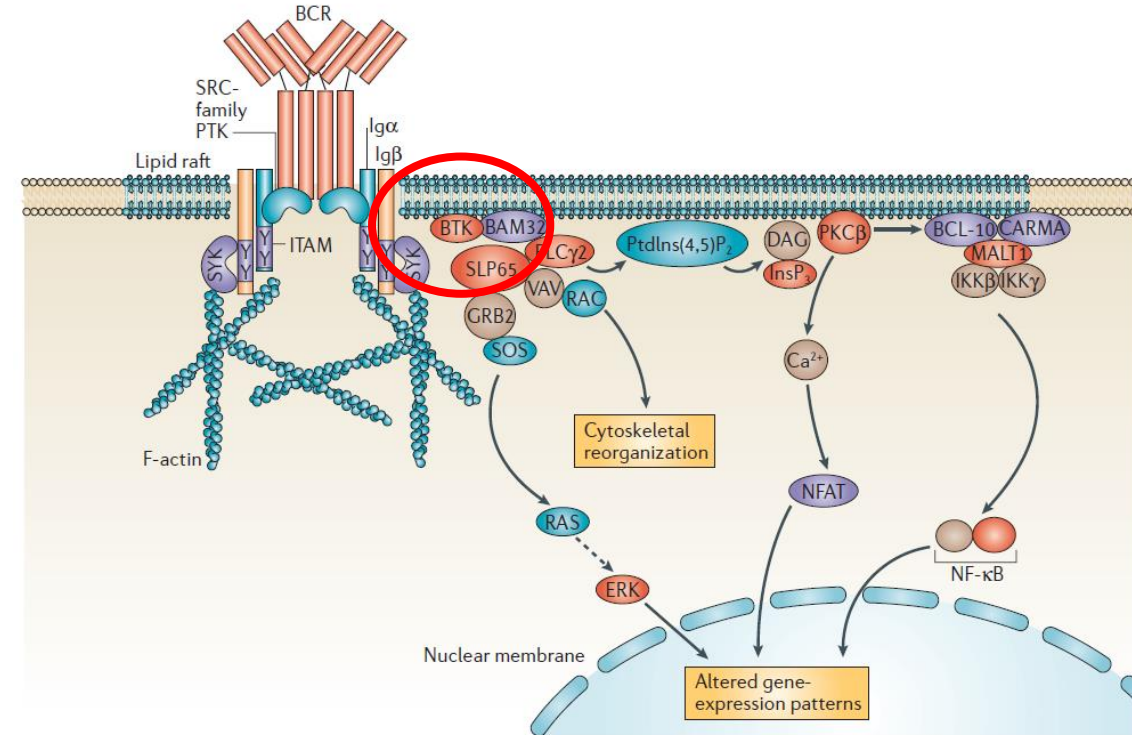
Mutation de la tyrosine kinase de bruton (BTK)
Défaut de maturation des pre-B dans la moelle osseuse,
impossibilité de générer des B matures

Agammaglobulinémie complète (IgG, IgA, IgM)

Délai médian des premières manifestations : 0.8 ans (0.2-2)

Délai médian du diagnostic: 2 ans (0.5-5)

Traitement: supplémentation Ig à vie: SC ou IV



Bruton

Infections récidivantes

- Pulmonaires (pneumo/*H.influenzae*)
- ORL
- Digestives (*Campylo/Giardia*)

Complications

- pulmonaires:
 - DDB
 - TVO/TVR
- digestives inflammatoires
 - Crohn-like
 - Coeliac-like

Table 1 Infections experienced by a cohort of 60 patients with X-linked agammaglobulinemia

	Total (n=188)	Occurrences before IgRT (n=91)	Occurrences during IgRT (n=97)		
Rate of infection/person-year	0.13	0.66	0.06		
Infection site according to IgG trough level				< 8 g/L (n=54)	> 8 g/L (n=43)
Infection sites					
Pulmonary	60 (31.9)	25 (27)	35 (36.1)	21	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	16	6	10	6	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	4	6	4	2
Other	10	4	6	4	2
No microorganism identified	24	11	13	7	6
Digestive	47 (25)	15 (16.5)	32 (33)	15	17
<i>Campylobacter</i> spp.	14	2	12	4	8
<i>Giardia intestinalis</i>	15	2	13	7	6
Other/no agent identified	18	11	7	4	3
Septicemia	10 (5.9)	5 (6.5)	5 (5.2)	3	2
Skin and soft tissue	17 (9)	10 (11)	7 (7.2)	4	3
Meningitis/meningoencephalitis	8 (4.2)	3 (3.2)	5 (5.2)	3	2
Osteoarticular	8 (4.2)	6 (6.6)	2 (2)	1	1
Ear, nose, throat, sinus	27 (12.2)	24 (26.3)	3 (3)	2	1
Urinary	6 (3.2)	1 (1)	5 (5.2)	4	1
Enterovirus	3 (1.6)	0	3 (3)	1	2
Other	2 (1)	2 (2.1)	0	0	0
Community acquired	177 (95)	87 (95)	92 (95)		

Avant IgIV: ORL = pulmonaires > digestives
Après IgIV: digestives = pulmonaires >>> ORL

Déficits Immunitaires Communs Variables

1/10.000-1/50.000

Déficit immunitaire symptomatique de l'adulte le plus fréquent

Pas de prédominance de sexe

Diagnostic chez l'adulte jeune: 20-40 ans

Retard diagnostic : 7 ans en médiane

= groupe hétérogène de déficits immunitaires ayant en commun une hypogammaglobulinémie

At least one of the following:

- increased susceptibility to infection
- autoimmune manifestations
- granulomatous disease
- unexplained polyclonal lymphoproliferation
- affected family member with antibody deficiency

Infection
Autoimmunité/granulomatose
lymphoprolifération

AND marked decrease of IgG and marked decrease of IgA and/or IgM (measured at least twice; <2SD of the normal range)

IgG + IgA +/- IgM
Et

AND at least one of the following:

- poor antibody response to vaccines
- protective levels despite vaccination
- low switched memory B cells (<70% of total memory B cells)

Réponses vaccinales ou LB
mémoires switchés

AND secondary causes of hypogammaglobulinemia (infection, protein loss, medication, malignancy)

Exclusion hypogamma 2°

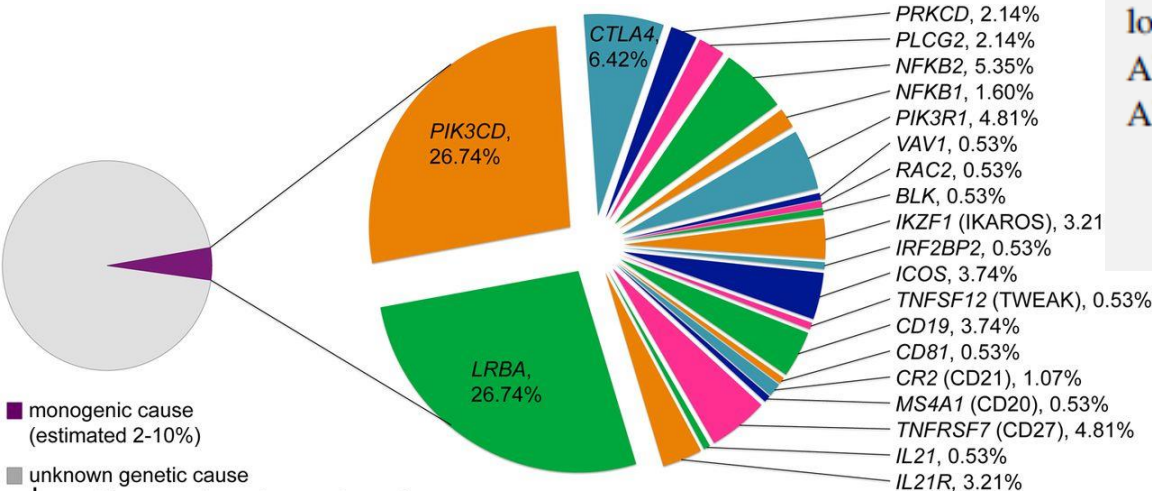
AND diagnosis is established after the first year of life (before)

Après l'âge de 4 ans

AND no evidence of profound T-cell deficiency (before or after 1 year of life):

- CD4 numbers/microliter: 2-6 y < 300, 6-12 y < 250, >12 y < 200
- % naïve of CD4: 2-6 y < 25%, 6-12 y < 20%
- T-cell proliferation absent

Immunité T intacte



■ monogenic cause (estimated 2-10%)
■ unknown genetic cause
↳ modifier genes (prevalence unknown):
TNFRSF13B (TAC1), TNFRSF13C (BAFF-R), MSH5, MSH2, MLH1, RAD50, FCGR2A, HLA-DQ/DR, ORC4L, CLEC16A, etc.

Déficits Immunitaires Communs Variables

Infections

Table 2. Infectious complications in patients with common variable immunodeficiency.

Symptom	No. (%) of patients (n = 252)
Respiratory tract infection	212 (84)
Bronchitis	175 (69)
Sinusitis	160 (63)
Bronchiectasis	92 (37)
Pneumonia	147 (58)
Due to <i>Streptococcus pneumoniae</i>	46 (18)
Due to <i>Haemophilus influenzae</i>	17 (7)
Gastrointestinal tract infection, pathogen	67 (27)
<i>Giardia intestinalis</i>	35 (14)
<i>Salmonella</i> species	19 (8)
<i>Campylobacter</i> species	19 (8)
<i>Clostridium difficile</i>	5 (2)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2 (1)
Chronic hepatitis C	3 (1)
Meningitis, pathogen	20 (8)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (1)
<i>H. influenzae</i>	3 (1)
Lymphocytic meningitis	5 (2)
Septicemia	33 (13)
<i>Staphylococcus aureus</i> skin abscess	4 (2)

Manifestations non infectieuses variées+++

- Cytopénies auto-immunes : 10-20%
- Lymphoprolifération: 4-15%
hyperplasie lymphoïde bénigne --> lymphome:
- Granulomatose: 9-15%
 - pulmonaire (Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease)
 - ganglions, rate
 - hépatique
 - cutanée...
- Hépatiques : 9-15% : hyperplasie nodulaire régénérative
- Gastro-intestinales : 9-15%
 - gastrite atrophique
 - atrophie villositaire
 - MICI-like

Déficit sélectif en anticorps polysaccharidique (SPAD)

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

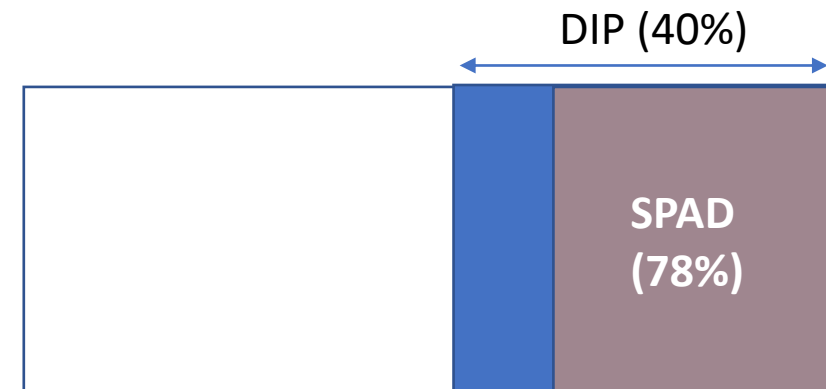
Specific Polysaccharide Antibody Deficiency Revealed by Severe Bacterial Infections in Adulthood: A Report on 11 Cases

- Défaut isolé de réponse humorale après stimulation par antigène polysaccharide (Pneumo23)
- Réponses vaccinales conservées aux vaccins protéiques (DTP) / vaccins conjugués
- Taux normaux d'IgG/IgA/IgM et sous-classes d'IgG
- Infections pulm/ORL bénignes récidivantes ou sévères

JOURNAL ARTICLE

High Frequency of Specific Polysaccharide Antibody Deficiency in Adults With Unexplained, Recurrent and/or Severe Infections With Encapsulated Bacteria

- 118 sujets (age médian 41 ans) avec:
- infections respiratoires hautes/basses non sévères récidivantes
 - infection respiratoire basse sévère
 - infection invasive à germe encapsulé



Déficits humoraux

Type de déficit humoral	Taux sanguin de LyB CD19 ⁺	Profil sérique des IgA, IgM, IgG	Profil sérique des Sous-classes IgG	Réponse vaccinale	Prévalence
Agammaglobulinémie ^a	Absent	IgG, IgA et IgM √√	√	Absente	1/100 000
Syndromes Hyper IgM	N	IgG √, IgA √ et IgM Normales ou ↗	√	Faible	1– 2/1 000 000
DICV	> 1 %	IgG, IgA et/ou IgM √√	√	Faible ^b	1/10– 25 000
Déficit en sous-classes IgG	N	IgA et IgM N, IgG N ou √	≥ 1√	Faible ^c	1/250
Déficit en sous-classes IgG et IgA	N	IgG et IgM N, IgA absentes	≥ 1√	Faible ^c	1/50 000
Déficit sélectif en IgA	N	IgG et IgM N, IgA absentes	N	N ou √	1/700
Déficit sélectif en IgM	N	IgG et IgA N, IgM absentes	N		Non connue
Déficit sélectif en anticorps anti-polysaccharidique	N	IgG, IgA et IgM Normales	N	Faible ^c	Non connue

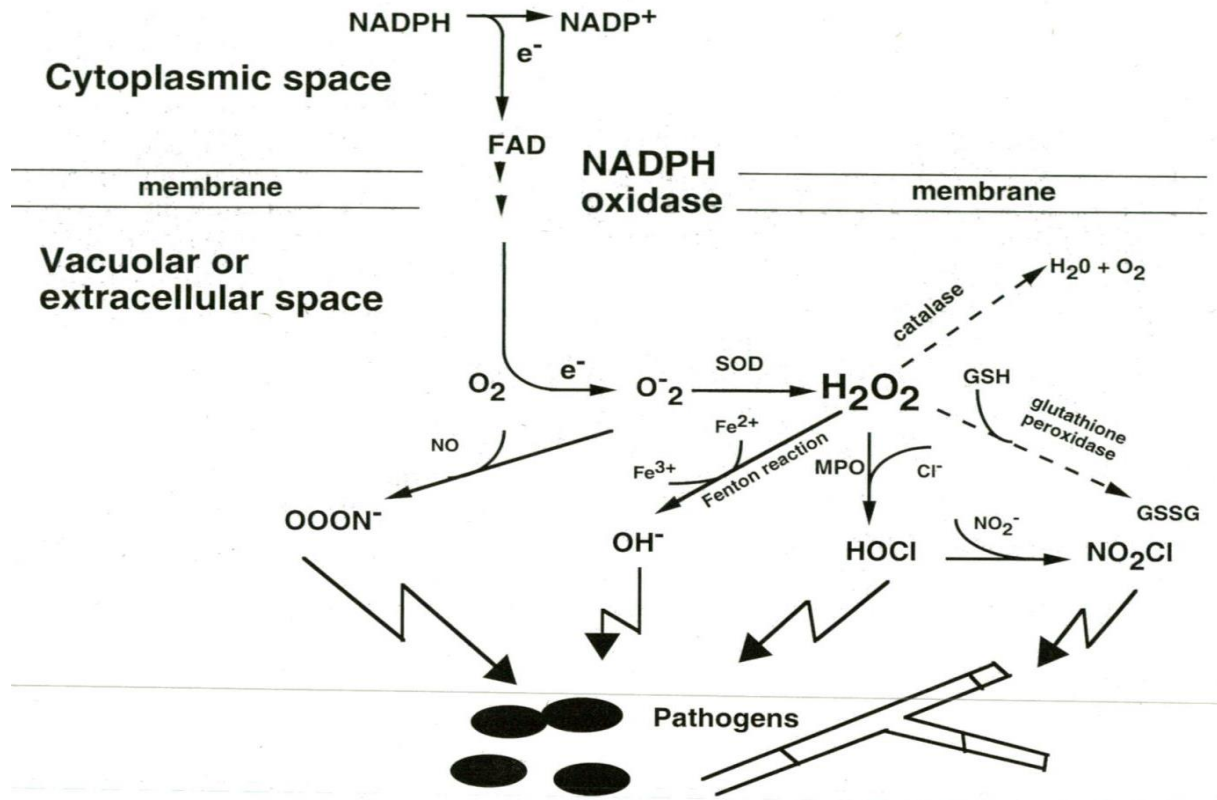
Hypogammaglobulinémie + déficit de l'immunité cellulaire = LOCID (Late Onset Combined Immunodeficiency)

Hypogammaglobulinémie + déficit de l'immunité cellulaire + Thymome: Sd de Good

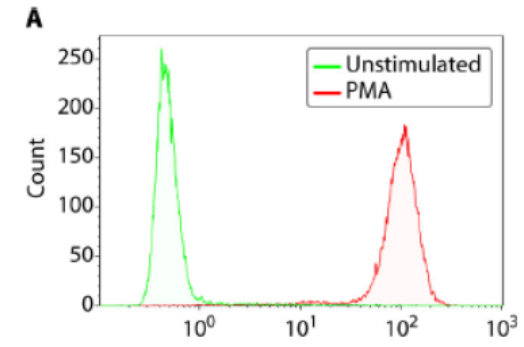
DIP et susceptibilité aux infections fongiques

	Invasive	Superficial
T cell deficiencies SCID, CID CD4 lymphopenia	<i>Pneumocystis</i> <i>Cryptococcus</i>	CMC
Phagocytic cell deficiency CGD	<i>Aspergillus</i> <i>Candida</i>	
CARD9 deficiency	Dermatophytose Candidose invasives (SNC) Phaeohyphomycoses <i>Aspergillus</i>	CMC Dermatophytose
AD STAT1 gain of function mutations	Cryptococcosis Dimorphic fungi	CMC
STAT3 deficiency	<i>Aspergillosis</i> Dimorphiques	CMC
IL-12/IFN-γ axis deficiency	<i>Cryptococcus</i> Dimorphiques	

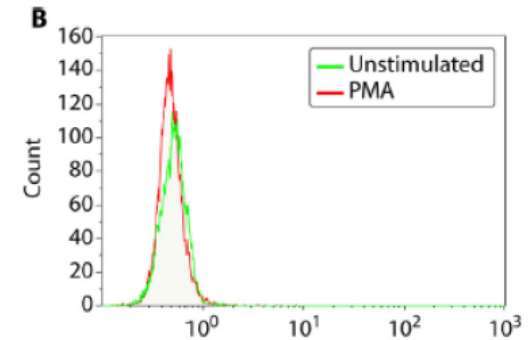
Chronic Granulomatous Disease



Diagnostic: test à la dihydrorhodamine (DHR) en cytométrie évalue production H₂O₂ après activation



DHR témoin



DHR CGD lié à l'X (CYBB)

- mutation des sous-unités du complexe NADPH oxydase du phagocyte
- défaut de production des espèces réactives de l'oxygène
- > Granulomes (inefficaces)

Chronic Granulomatous Disease

- 1/100.000-300.000 naissances
- Transmission

X-linked CGD (65%): *CYBB* gp91^{phox}

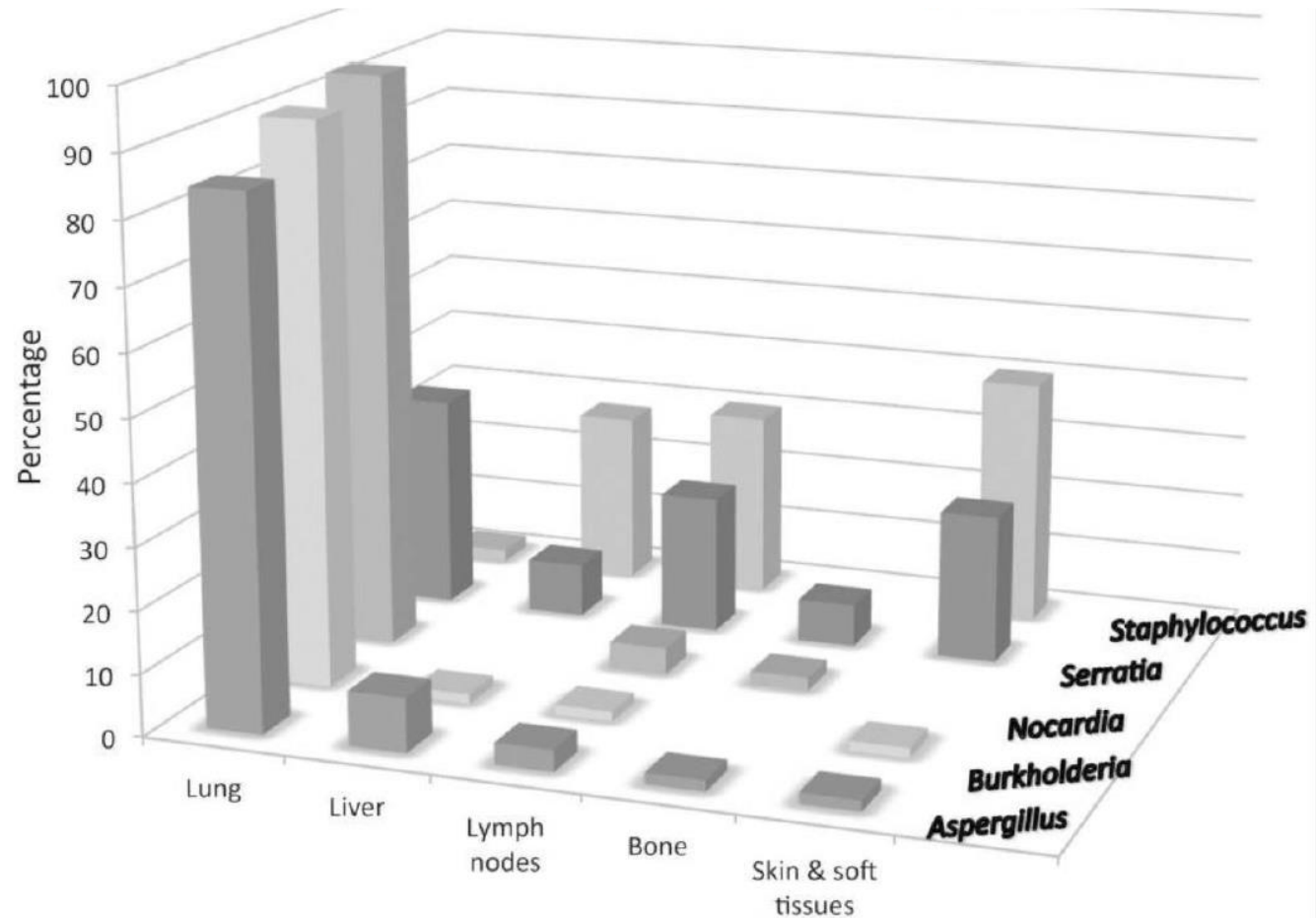
AR CGD: *CYBA* p22^{phox}, *NCF1* p47^{phox},
NCF2 p67^{phox}, *NCF4* p40^{phox}

Inflammation

Manifestations inflammatoires chroniques
et formation de **granulomes**

(entérite granulomateuse, obstructions
génito-urinaires, difficultés de cicatrisation...)

Infections



CGD in adult patients

Chronic Granulomatous Disease in Patients Reaching Adulthood: A Nationwide Study in France

Bertrand Dunogué,^{1,2,a} Benoit Pilmis,^{1,2,a} Nizar Mahlaoui,^{2,3,4,5,b} Caroline Elie,^{6,b} Hélène Coignard-Biehler,^{1,2} Karima Amazzough,^{1,2} Nicolas Noël,¹ Hélène Salvator,⁷ Emilie Catherinot,⁷ Louis-Jean Couderc,⁷ Harry Sokol,⁸ Fanny Lanternier,^{1,2,4} Fanny Fouyssac,⁹ Julie Bardet,¹⁰ Jacinta Bustamante,^{4,11,12,13} Marie-Anne Gougerot-Pocidaló,¹⁴ Vincent Barlogis,¹⁵ Agathe Masseur,¹⁶ Isabelle Durieu,¹⁷ Marc Lecuit,^{1,2,4,18} Felipe Suarez,^{19,20} Alain Fischer,^{2,3,4,21,22} Stéphane Blanche,^{2,3} Olivier Hermine,^{19,20} and Olivier Lortholary^{1,2,4}

Manifestations infectieuses

- 553 infections
 - 31% pulmonaires
 - 17% *Aspergillus*, *S. aureus* 10%
 - 56% au moins un épisode d'IFI
 - 109 épisodes d'IFI;
 - 37 *A. fumigatus*,
 - 8 *A. nidulans*
 - 49 *Aspergillus* sp.
 - 15 other fungi

Manifestations inflammatoires

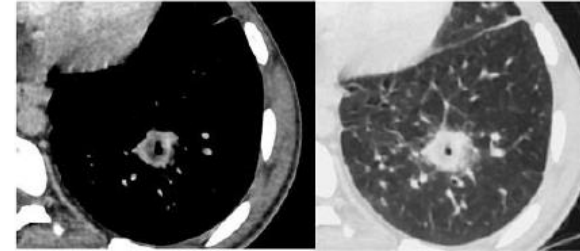
Characteristics of Inflammatory Episodes
Episodes (N = 224)
n (%)

Site	
Digestive	112 (50)
<i>Inflammatory enteritis/colitis</i>	83 (74)
<i>Fistulae</i>	8 (7.1)
<i>Bowel stenosis</i>	19 (17)
Urological	23 (10.3)
<i>Inflammatory cystitis</i>	18
<i>Nephritis</i>	4
Pulmonary	38 (17)
<i>Diffuse interstitial pneumonia</i>	30
<i>Post-infectious granuloma</i>	7
Hepatic	15 (6.7)
Cutaneous	30 (13.4)
Ophthalmological	9 (4)
Other	18 (8)
Histological features	126 (56.3)
<i>Granuloma</i>	92 (73.2)
<i>Lymphocytic infiltrate</i>	49 (38.9)
<i>Eosinophilic infiltrate</i>	10 (7.9)
<i>Other</i>	24 (19)

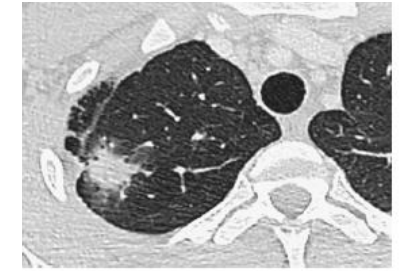
Aspergillose pulmonaire invasive et CGD

Invasive fungal infection

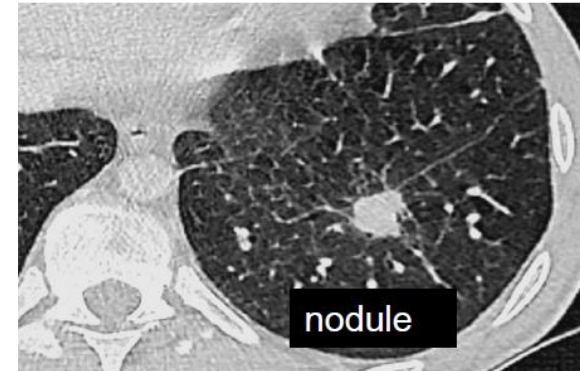
Events n	30
Anti-infectious prophylaxis	Itraconazole
Prescriptions	24/29
Clinical signs at diagnosis n/N (%)	
Fever	13/27 (48)
Respiratory function signs [#]	13/27 (48)
Fever or respiratory function signs [#]	17/27 (63)
Chest pain	5/27 (18.5)
Respiratory failure	2/27
Biology	
PMNs $\times 10^9 \text{ cells}\cdot\text{L}^{-1}$	6.0 \pm 3.5
CRP $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	68 \pm 85
Platelets $\times 10^9 \text{ cells}\cdot\text{L}^{-1}$	297 \pm 117
Radiological features at diagnosis n	23
Nodule n	12
Alveolar consolidation n	20
Ground-glass opacities n	11
Reticulations n	10
Bronchiectasis n	4
Radiological scarring after treatment	9/9



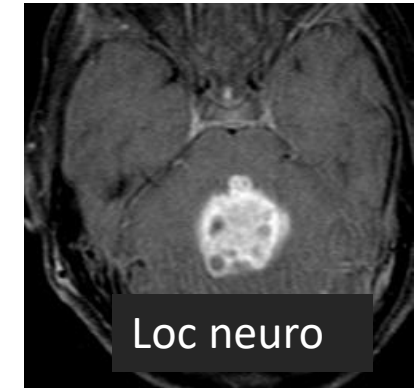
Nodule excavé



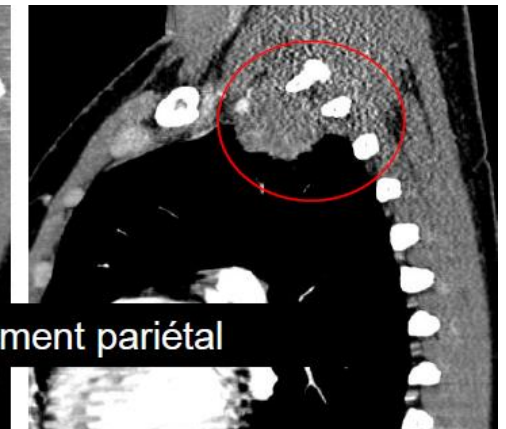
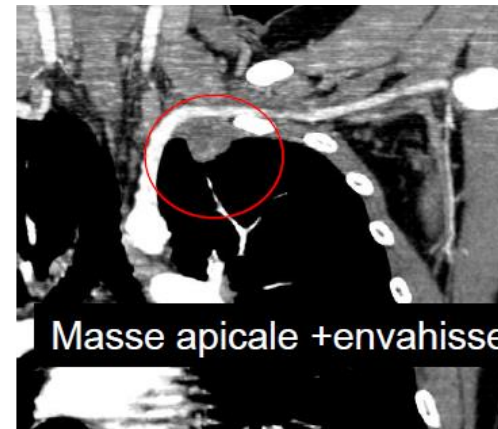
Nodule + verre dépoli



nodule



Loc neuro

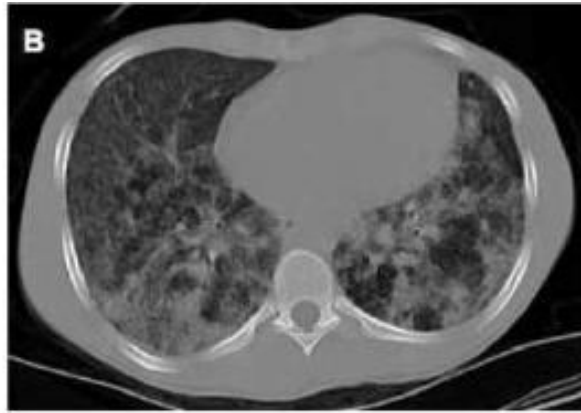
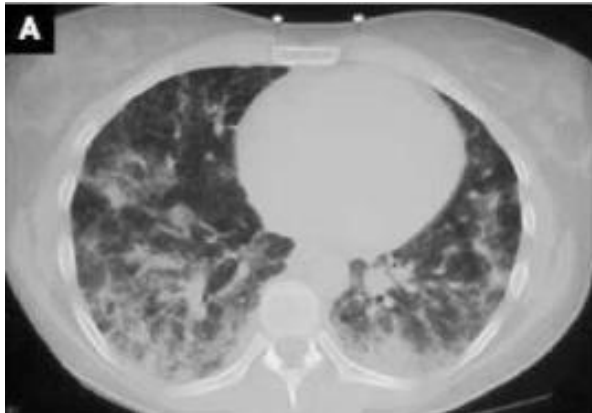


Masse apicale + envahissement pariétal

Présentations atypiques, formes de chevauchement, espèces non fumigatus

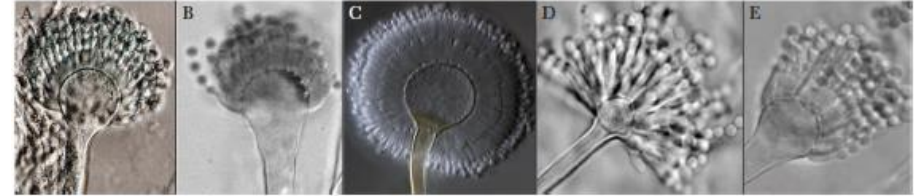
Fulminant mulch pneumonitis

- Présentation aiguë: DRA fébrile, après exposition massive (jardinnage), **hyperéo**
- Série de 9 patients, 5 décès
- Peut révéler le diagnostic de CGD

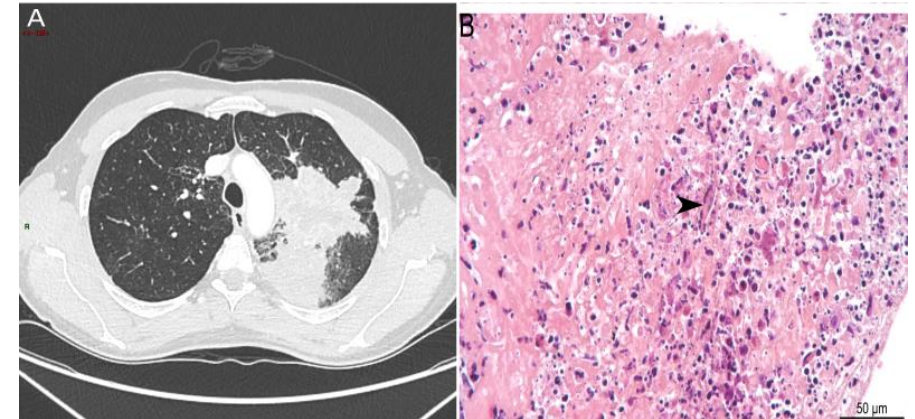


Emerging *Aspergillus* Species Almost Exclusively Associated With Primary Immunodeficiencies

S. Seyedmousavi,^{1,2} M.S. Lionakis,² M. Parta,³ S. W. Peterson,⁴ and K. J. Kwon-Chung¹



API à *Aspergillus felis*



Voriconazole MIC=4µg/l

hyperéosinophilie at $2 \times 10^9/L$

Cristaux de Charcot-Leyden à l'anapath

Axe IL17 et CMC

Candidose chronique cutanéomuqueuse (CMC)



CMC « isolée » = « CMC disease »

→ Déficit en : IL-17F, IL-17RA, IL-17RC, ACT1..

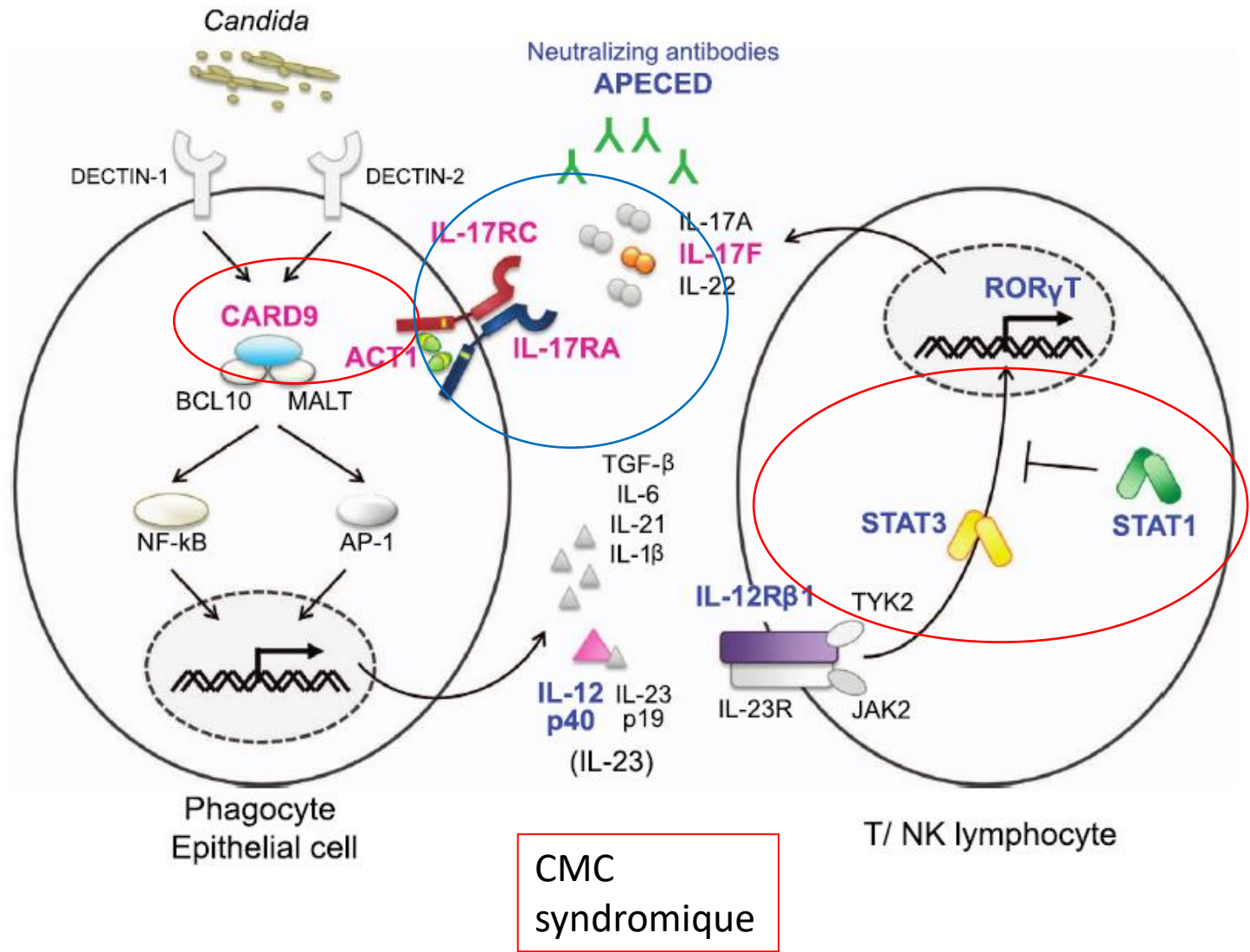
CMC syndromique

mutation GoF STAT1

Déficit AD STAT3

Déficit CARD9

CMC disease



CMC syndromique

Autosomal dominant STAT 3 deficiency

STAT 3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
Principale étiologie des syndrome hyper-IgE (HIES)
Déficit immunitaire rare: ~120 cas en France

Maladie multisystémique: eczéma, dysmorphie, scoliose, cardiovasculaire (anévrismes)
retard de la chute de la 1ère dentition



Autosomal dominant STAT 3 deficiency

Biologie

Features	Percentage of Patients (n=214)
Laboratory	
Elevated IgE	96–100 %
Hypereosinophilia	71–93 %
Decreased Th17 cells	53–100 %
B memory lymphopenia	95 %

Susceptibilité aux infections

Infectious	
Pneumonia	87–100 %
Pneumatoceles	45–77 %
Upper respiratory infections	90 %
Candidiasis	43–85 %
Osteomyelitis	22 %

Candidose cutanéomuqueuse chronique

Abcès cutanées à *S. aureus*

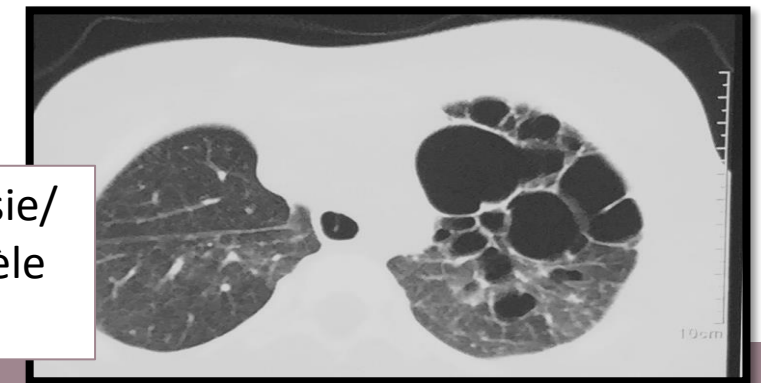
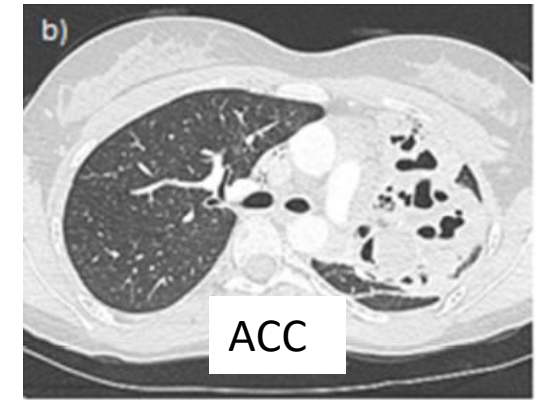
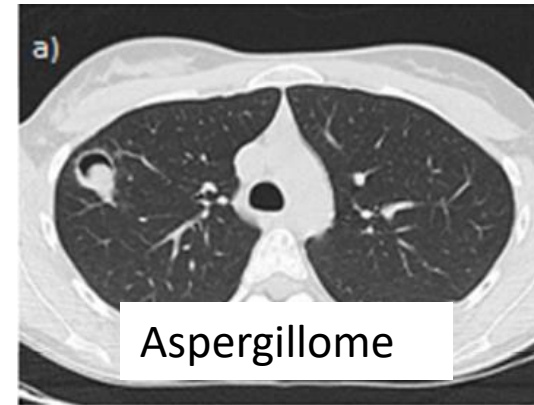
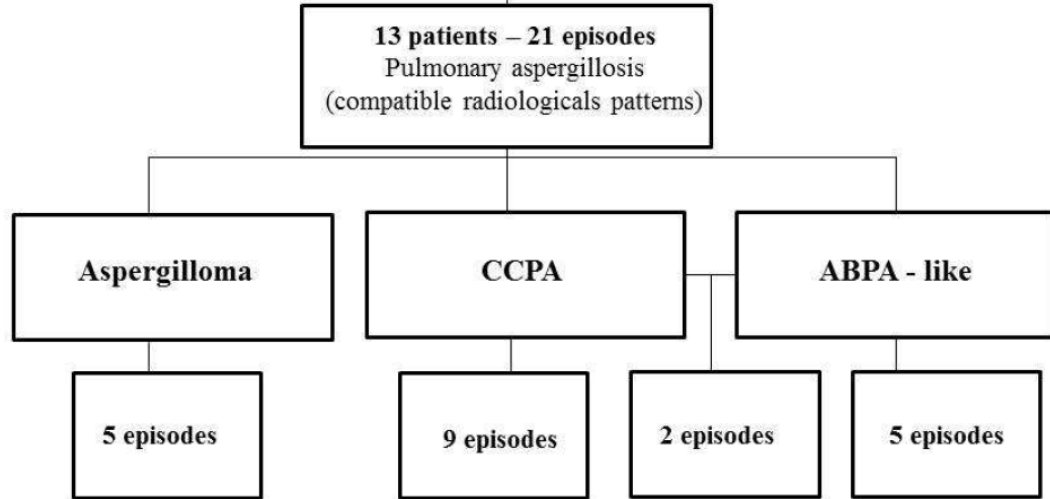


ORL : *S. aureus*, *P. aeruginosa*

Bronchopulmonaires :
-*S. aureus*,
-*S. pneumoniae*,
-*H. influenzae*,
-*P. aeruginosa*
-*Aspergillus*

Aspergillose et STAT3: quelle présentation?

74 patients STAT3 dans la cohorte Fr
- ≥ 1 Épisode d'aspergillose chez 17.5%
- Age médian: 13 ans
- 3 sous prophylaxie antifongique



STAT 1 GOF mutation

- 1/100.000 naissances, ~280 patients
- Augmentation de la phosphorylation de STAT1
- Défauts de production de IL-17A IL17F
- Principale cause de CMC syndromique

CMC sévère et de début précoce (98%)
Age médian: 1 an
Muqueuse orale (93%), peau (57%),
oesophagienne/génitale (56%),
ongles (56%)
Résistance fréquente aux azoles

B Clinical Manifestations



STAT 1 GOF mutation

➤ Dermatophytose superficielle (16%)



➤ Infections bactériennes (74%)

- bronchopneumopathies: pneumo, *H.influenzae*, pyo
- cutanées: *S. aureus*

➤ Mycobactério: 8%, dont 5 cas de BCGite

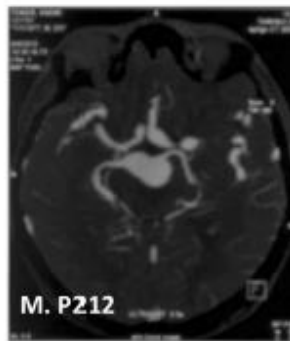
➤ Infections virales cutanées : HSV / VZV (17%)

➤ IFI 10%

- 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

IFN-g

Autoimmunité, anévrismes cérébraux, carcinomes oesophagiens....



Déficit CARD9

Découvert en 2009

Transmission AR: consanguinité

~ 100 patients décrits

Déficit immunitaire complexe:

- Th17
- production de cytokines/chémokines
- recrutement de neutrophiles aux sites d'infection

CMC+++

Dermatophytose sévère/étendue

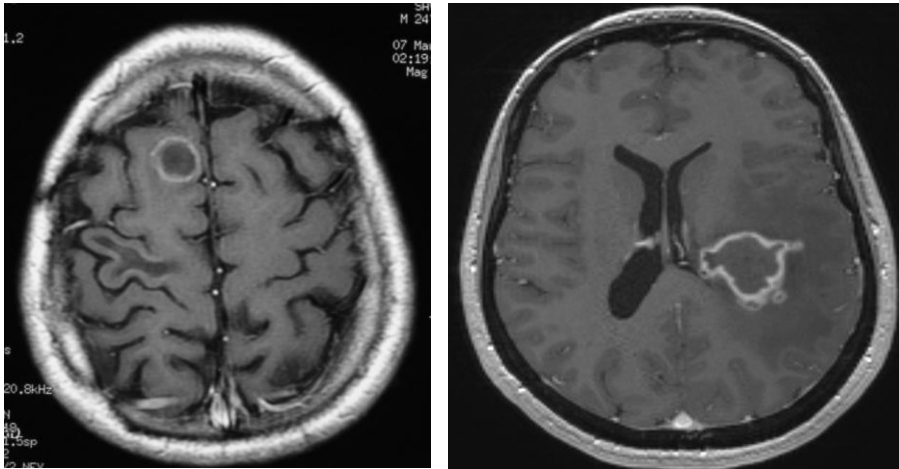


Phaeohyphomycoses

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

Fungal diseases	Number of cases (58)	Median age at onset (years)
CMC	22 (37.9%)	8.0
Superficial dermatophytosis	8 (13.8%)	8.0
Invasive <i>Candida</i> infections	21 (36.2%)	17.5
Extensive/deep dermatophytosis	21 (36.2%)	19.0
Phaeohyphomycosis	10 (17.2%)	19.0
Invasive extrapulmonary aspergillosis	2 (3.4%)	13.0

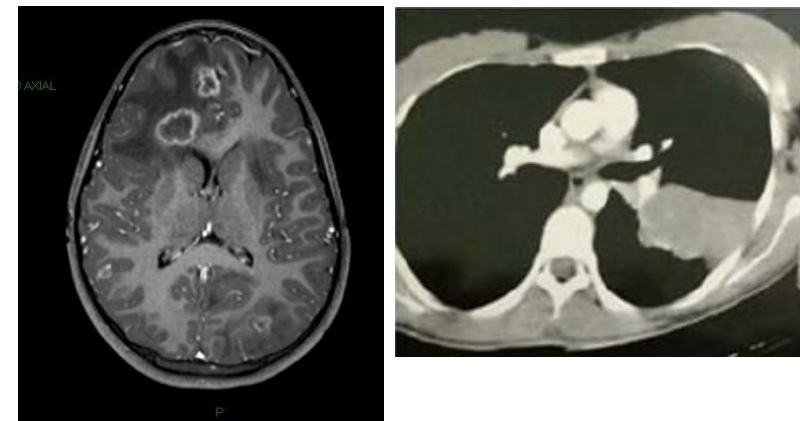
Infections invasives à *Candida*



Rhinosinusite invasive à *Alternaria*



Infections disséminées à *Exophiala*



Susceptibilité mendélienne aux infections à mycobactéries (MSMD)

Rare : 1/50.000

Groupe de déficits ayant en commun une susceptibilité aux infections mycobactériennes:

- BCG
- mycobactéries non-tuberculeuses
- M. tuberculosis*

Axe IFN- γ / IL-12

Autres infections bactériennes (~50%):

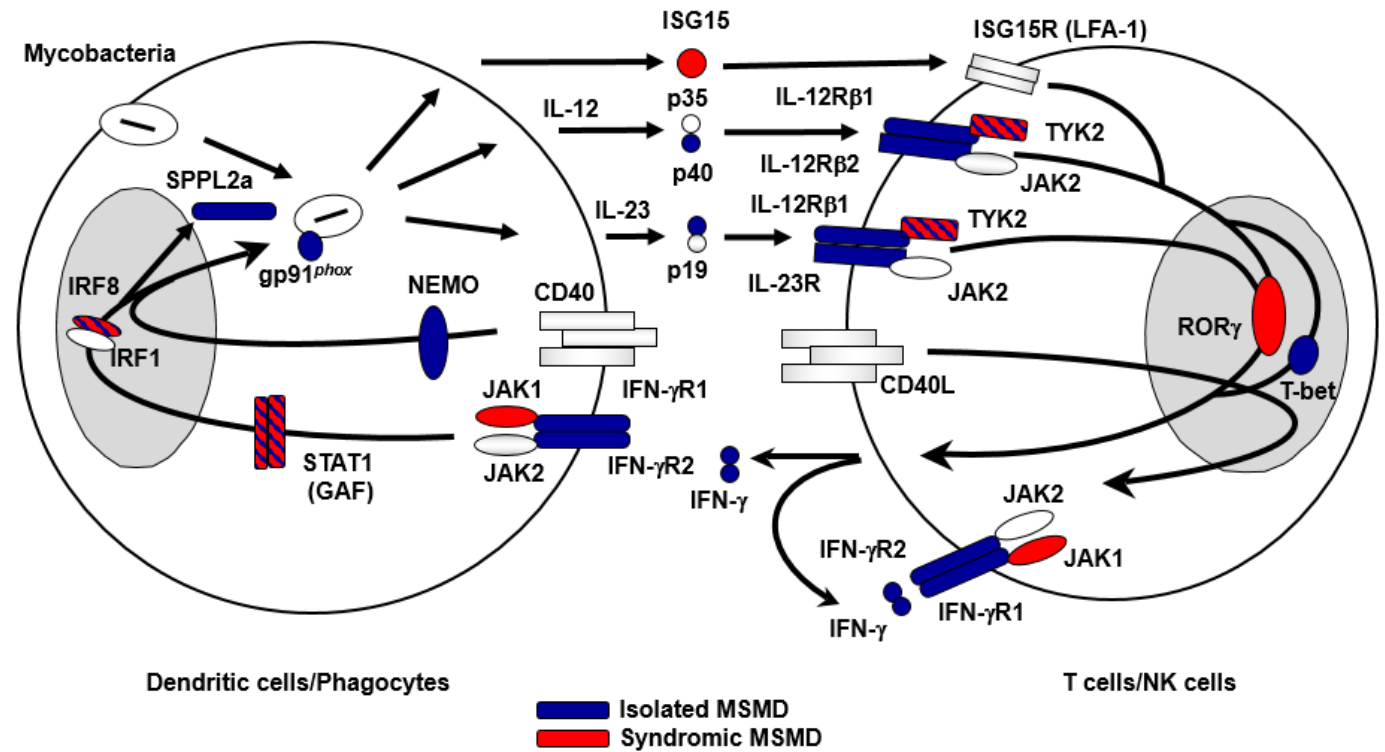
-Salmonelloses extra-digestives+++:

-Infections virales

-CMC

-cryptococcose et dimorphiques

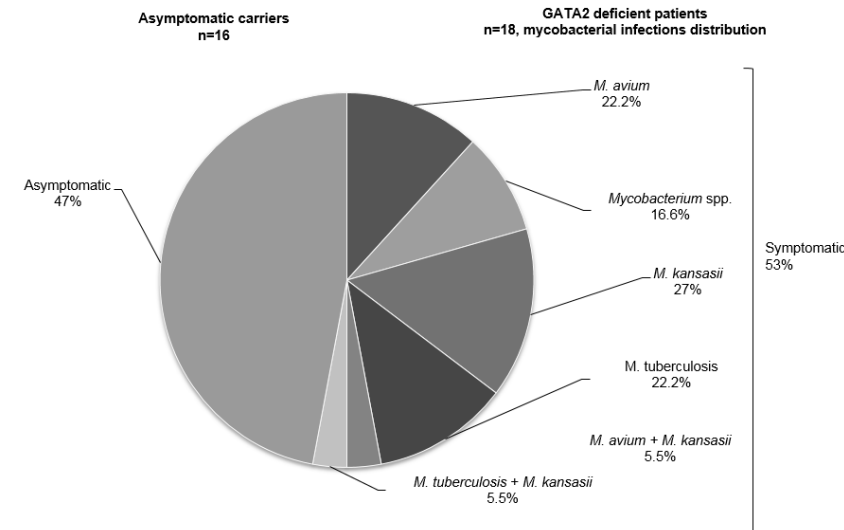
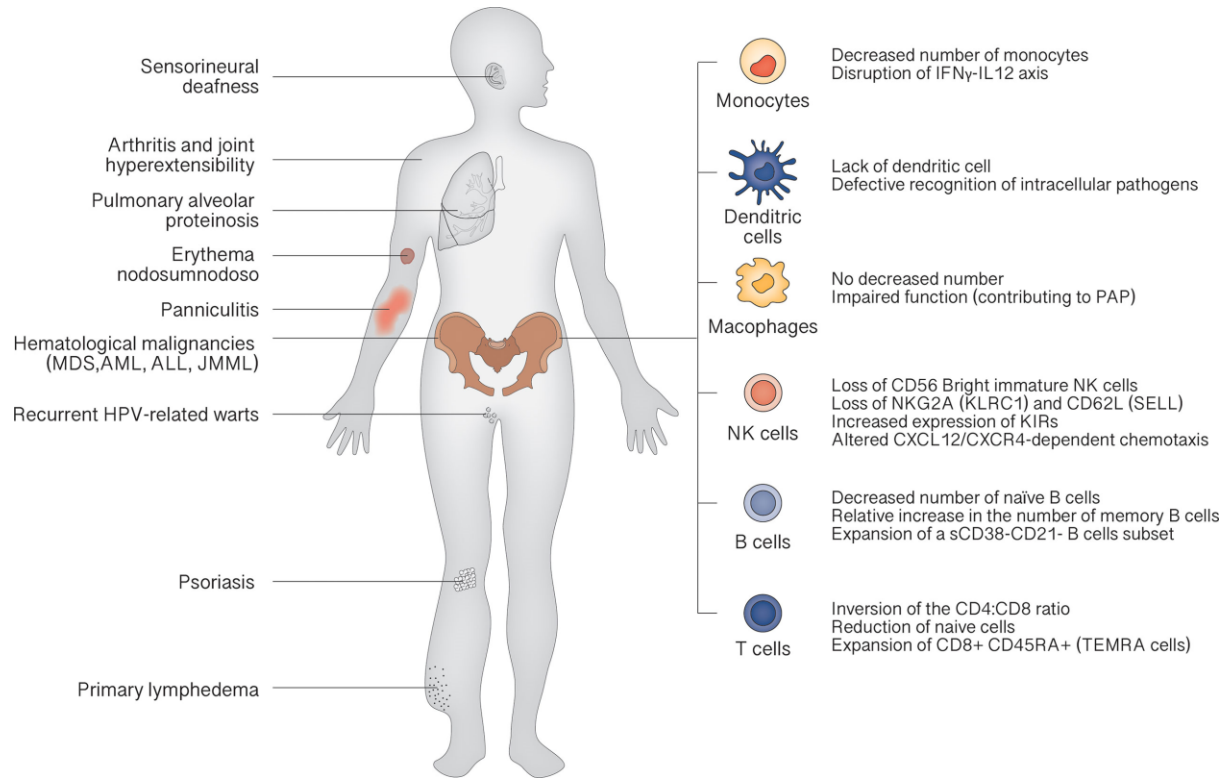
Implique ~17 gènes / ~32 déficits génétiques



Mycobactéries et autres DIP

GATA2: syndrome MonoMAC

- CID/SCID
- CGD
- STAT1 GOF
- STAT3?



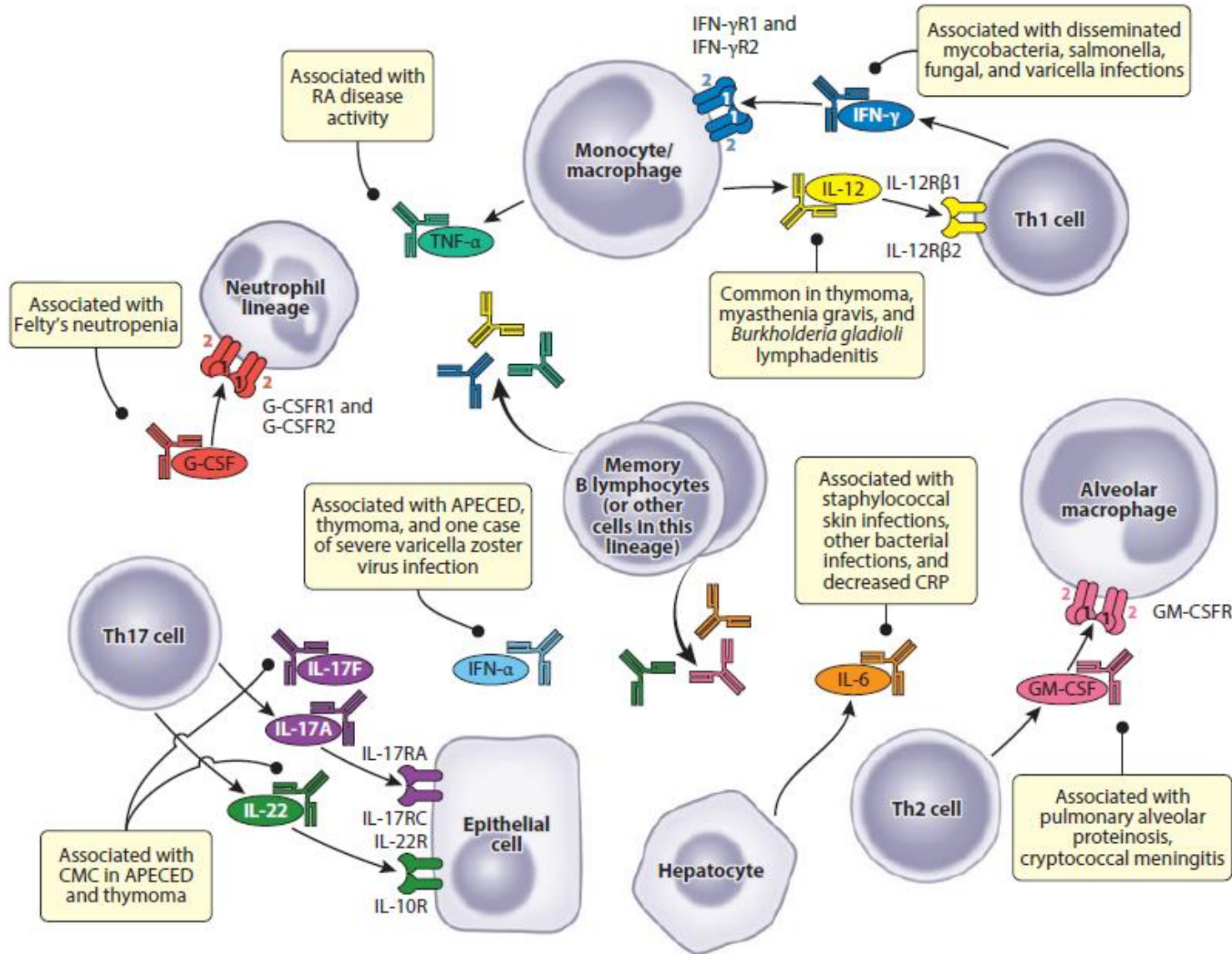
Facteur de transcription GATA2

Révélation à l'âge adulte: élément clé: **monocytopénie**

Susceptibilité aux infections mycobactériennes

Infections fongiques (16%): Cryptococcus, Dimorphiques, Aspergillus

Phénocopies: auto-anticorps



Anticorps anti IFN-g



- Infections mycobactériennes
- Salmonelloses

Anticorps GM-CSF

- Cryptococcose du sujet « immunocompétent »: *C. gattii*
- Nocardiose

Phénocopies: auto-anticorps

Anticorps anti IFN-g

Table 2. Isolated Organisms in 97 Patients with Opportunistic Infections.

Variable	Group 1 (N= 52)	Group 2 (N= 45)
Organisms isolated (no./patient)		
Median	1	2
Range	1-4	1-5
Mycobacteria (no. of patients)		
Rapidly growing	36	39
Slowly growing	15	8
Nontuberculous mycobacteria, not specified	5	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4*	10†
Total	60	59
Bacteria (no. of patients)		
Salmonella species		25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>		4
Other		9
Fungi (no. of patients)		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		10
<i>Histoplasma capsulatum</i>		7
<i>Penicillium marneffeii</i>		7
Varicella-zoster virus (no. of patients)		
Disseminated		3
Local	5	10

Anticorps GM-CSF

Opportunistic Infection Associated With Elevated GM-CSF Autoantibodies: A Case Series and Review of the Literature

Elinor Lee,¹ Christopher Miller,¹ Ali Ataya,² and Tisha Wang¹

OFID 2022

Cryptococcus gattii
Nocardia
...

Cryptococcus neoformans

Anti-GM-CSF Autoantibodies and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* CNS Vasculitis

Segolene Perrineau¹ • Romain Guery¹ • Delphine Monnier² • Anne Puel^{3,4} • Fanny Lanternier^{1,4,5}

JoCI 2019

Quelles explorations?

BON DE COMMANDE OBLIGATOIRE; sauf APHP	
Transport et conservation des prélèvements à température ambiante	
Prélèvement de sang total par ponction veineuse ou capillaire ou par cathéter veineux (cathéter : effectuer une purge de 5mL)	
Etude IMMUNOLOGIQUE 1 Tube EDTA: 3 à 5 mL	Etude GÉNÉTIQUE: 1 Tube EDTA 5 à 10mL
<p>Phénotypage des sous-populations lymphocytaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lymphocytes T, B et NK <input type="checkbox"/> Lymphocytes T (CD3, CD4, CD8) <input type="checkbox"/> Lymphocytes T activés <input type="checkbox"/> Lymphocytes T naïfs / mémoires <input type="checkbox"/> Lymphocytes T γ/δ, Tα/β <input type="checkbox"/> Répertoire Vβ <input type="checkbox"/> Vα 7.2 <input type="checkbox"/> Th1, Th2, Th17, Tfh, <input type="checkbox"/> Treg <input type="checkbox"/> MAIT <input type="checkbox"/> Lymphocytes B CD19/CD20 (traitement par anti-CD20) <input type="checkbox"/> Lymphocytes B naïfs / mémoires <input type="checkbox"/> B complet (transitionnels, autoréactifs, plasmablastes) <p>Marquages spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lymphocytes T α/β double négatifs <input type="checkbox"/> CD27 <input type="checkbox"/> CD25 (IL2-Rα) <input type="checkbox"/> HLA de classe II (HLA-DR) 	<p>Marquages spécifiques :</p> <p>Expression extracellulaire (tube témoin obligatoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> CD132 (IL2-Rγ) <input type="checkbox"/> CD40 <input type="checkbox"/> HLA de classe I <input type="checkbox"/> Molécules d'adhésion Leucocytaires (CD18/CD11) <input type="checkbox"/> TIM3 (HAVCR2) <input type="checkbox"/> IL-12Rβ1 (héparine lithium) <p>Expression intracellulaire (tube témoin obligatoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Perforine <input type="checkbox"/> SAP <input type="checkbox"/> XIAP <input type="checkbox"/> WASP <input type="checkbox"/> DOCK8 <input type="checkbox"/> RLTPR (CARMIL2) <input type="checkbox"/> FOXP3 <input type="checkbox"/> BTK <input type="checkbox"/> Flow-FISH - EBER
<p>CONSENTEMENT GENETIQUE OBLIGATOIRES et arbre généalogique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Extraction et conservation d'ADN. <p>Panel Séquençage Haut Débit (NGS) des DIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Déficits Immunitaires Combinés (cellulaires et humoraux) <input type="checkbox"/> Déficits de l'immunité humorale (défaut de production d'Ac) <input type="checkbox"/> Lympho-Histiocytoses (HLH) et susceptibilité à l'EBV <input type="checkbox"/> Déficits phagocytaires <input type="checkbox"/> Déficits de l'immunité innée <input type="checkbox"/> Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes <p>SANGER / MLPA/ Microsatellites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Etude d'autres gènes: <input type="checkbox"/> Ségrégation familiale: <p>Nom du cas index :</p> <p>Lien familial :</p> <p>Gène à étudier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diagnostic Pré-Natal (DPN) (feuille DPN CEDI à remplir) 	
IMMUNOLOGIE 1 Tube HEPARINATE de LITHIUM 5 à 10mL	
2 Tubes témoin obligatoires adulte sain héparinate de lithium (en plus du tube du patient)	
<p>Proliférations lymphocytaires (TTL): du lundi au mercredi</p> <p>Mitogènes : <input type="checkbox"/> Mitogène PHA <input type="checkbox"/> Mitogène OKT3</p> <p>Antigènes : à remplir impérativement si TTL antigénique demandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Anatoxine tétanique: date du dernier vaccin = <input type="checkbox"/> Tuberculine : vaccination BCG (date) = <input type="checkbox"/> Autres antigènes à justifier : <p>Autres études fonctionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Explosion oxydative – DHR (suspicion de CGD) <input type="checkbox"/> Dégranulation des Lymphocytes T ou des NK (suspicion de HLH) <input type="checkbox"/> Expression de CD40L et binding de CD40 par les Lymphocytes T 	<p>AUTRES</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Congélation de cellules (PBMC) : Héparinate de lithium (10-20mL) <input type="checkbox"/> Etablissement de lignées de fibroblastes à partir de biopsie de peau. <input type="checkbox"/> Étude de la répartition pigmentaire des cheveux par microscopie optique (mèche coupée à la racine) : (Suspicion des syndromes de Griscelli ou Chediak-Higashi) <input type="checkbox"/> Autre :

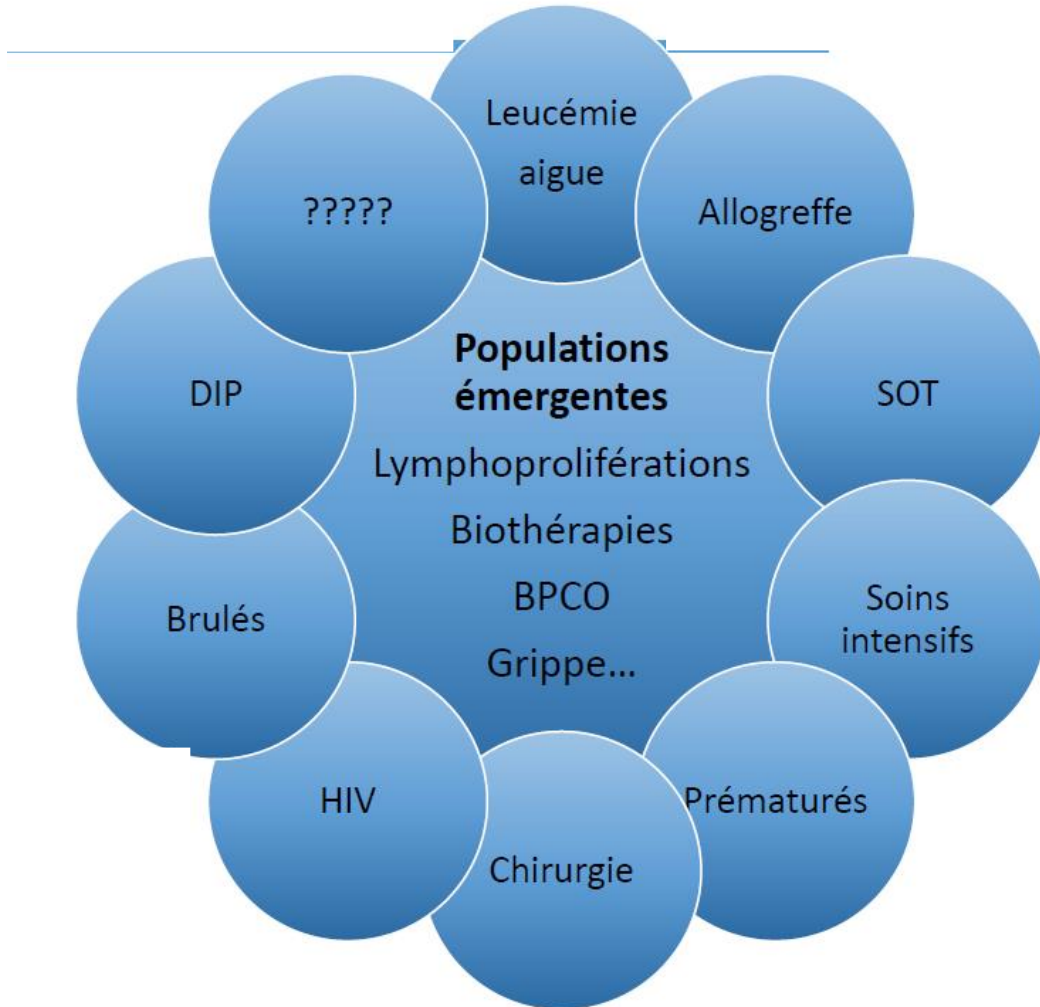
Contexte
Arbre généalogique

Consentement

Tube témoin?

Dans tous les cas...

Eliminer un déficit immunitaire secondaire



Recherches orientées par le contexte

Clinique



Tests immunologiques
1^{ère} intention
recherches plus poussées



Diagnostic génétique
Panels
Whole exome sequencing
Whole gene sequencing

Déficits humoraux

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)

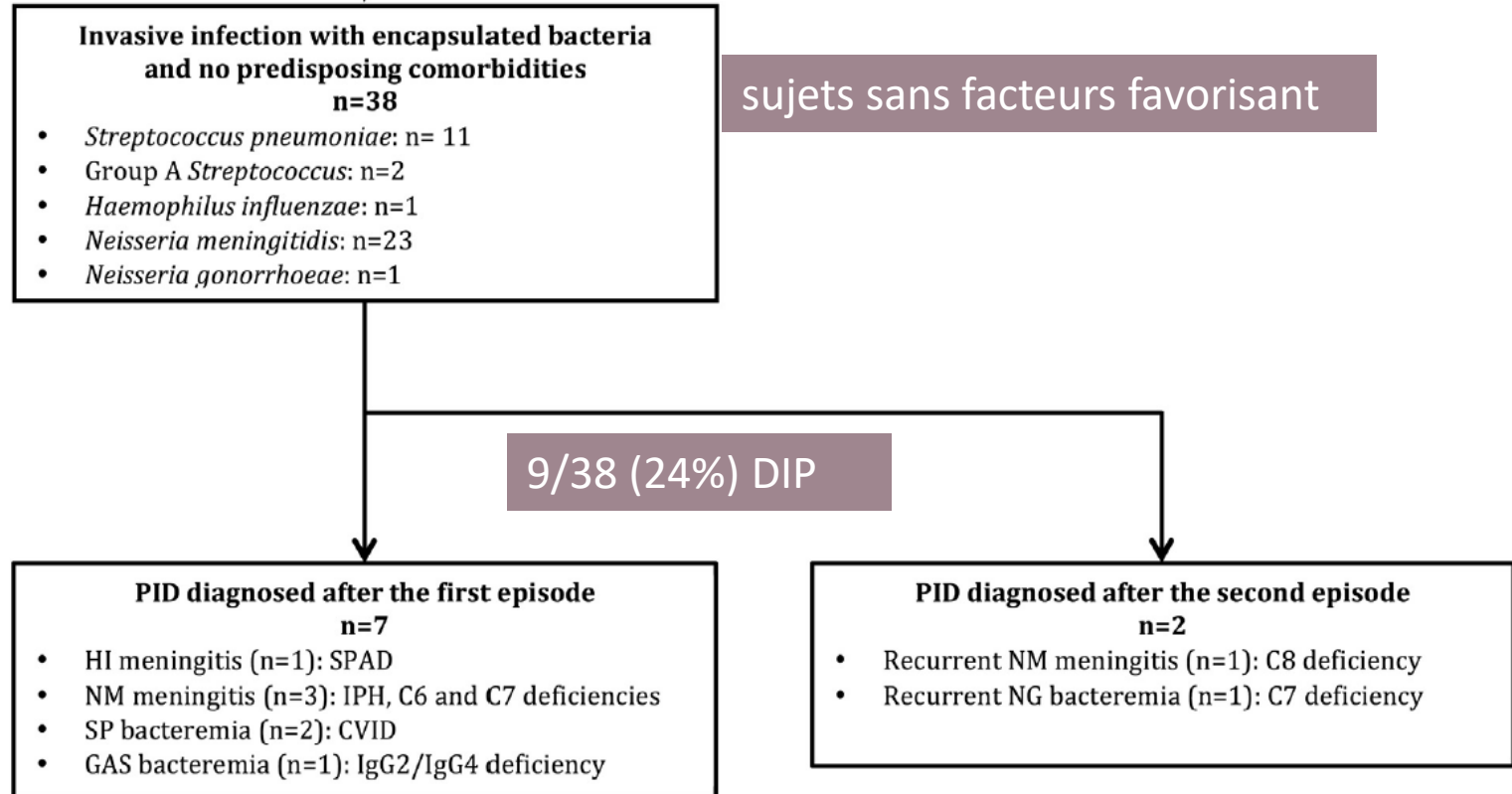
• Virus:

- *Enterovirus* (SNC)

• Parasites:

- *Giardia intestinalis*

Y penser dès la 1^{ère} infection invasive+++



Exploration devant infection par bactérie pyogène

Tableau II

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

Examen biologique	DIH recherché
Hémogramme	Neutropénie, lymphopénie
Frottis sanguin (recherche de corps de Jolly)	Asplénie (acquise ou congénitale)
Échographie abdominale	
C3, C4, CH50	Déficit en complément
AP50	Déficit en complément : déficit en properdine ; déficit en facteur I ou H
IgG, IgA, IgM + sous classes IgG	Hypo- ou agammaglobulinémie
Sérologies post-vaccinales/infectieuses	Déficit de l'immunité innée ou adaptative
Polysach + conjugués	
DHR	Granulomatose septique chronique
IgE totales	AD-HIES (Syndrome de Job)

+/- immunité T

+/- recherche de thymome

Infection fongique invasive sans facteur de risque (déficit acquis ou iatrogène) connu

ATCD perso/familiaux
Infections

ATCD perso/familiaux
Inflammation/AI

ATCD perso/familiaux
Allergies/Néoplasies

Arbre généalogique+++

Exploration de 1^{re} ligne

Hémogramme : neutropénie, monocytopénie (monoMAC), éosinophilie (déficit en STAT3)
Exploration de l'explosion oxydative (test à la dihydrorhodamine en cytométrie de flux-DHR)
pour la recherche d'une granulomatose septique chronique en cas d'aspergillose ou de candidose invasive
Dosage des IgG, IgA, IgM (hypogammaglobulinémie, hyper-IgM), IgE totales (déficit en STAT3)
Phénotypage lymphocytaire T (CD4, CD8), B, NK

Explorations spécialisées en fonction du pathogène

Recherche d'anomalies sur l'axe IL-12/IFN- γ en cas de cryptococcose ou d'infections à champignons dimorphiques
Séquençage de gènes candidats : *CARD9* en cas de candidose invasive (système nerveux central ou tube digestif), de dermatophytose invasive, de phacéhyphomycose ; *STAT1* en cas d'infection à champignons dimorphiques, de mucormycose, de candidose invasive ou d'infections cutanéomuqueuses chroniques et/ou récidivantes
Recherche d'auto-anticorps neutralisants (anti-IFN- γ , anti-GM-CSF) en cas de cryptococcose
Séquençage de l'exome (*whole exome sequencing*) en cas de négativité des premières explorations

Par pathogène

Candida

DIP	particularités	Infections associées
CMC « disease »: IL17	CMC	-
Hyper IgE (STAT3)	CMC	S.aureus, Aspergillus
STAT1 GOF	CMC, invasif: SNC	S.aureus, mycobact, IFI
CARD9	CMC, invasif: SNC	Dermatophytose, phaeohyphomycose
Neutropénies congénitales, lymphopénie CD4 idiopathique, CID/SCID		

Par pathogène

Aspergillus

DIP	caractéristiques	Infections associées
Granulomatose septique chronique	Aspergillus non-fumigatus Extension locorégionale	S.aureus Serratia Burkholderia Nocardia
Syndrome Hyper-IgE (STAT3)	API, ACC, ABPA...	S.aureus CMC
CARD9	Infections extra-pulmonaires	Dermatophytes CMC Candidoses invasives phaeohyphomycoses
GATA2		Cryptococcose Dimorphiques

Cryptococcus

DIP	Infections associées
Lymphopénie CD4	Pneumocystis
STAT1 GOF	CMC Dimorphiques
MSMD	Mycobactéries
Auto Ac anti GM-CSF	Nocardia
Auto Ac anti IFNg	mycobactéries
GATA2	mycobactéries
CD40 ligand (hyperIgM)	

Messages

- Les DIP sont rares (1:10.000 – 1:300.000 / prévalence inconnue...)
- Infections opportunistes/sévères/récurrentes, mais pas que.. (AI/inflammation/allergie/syndromes...)
- Infections bactériennes sévères/récurrentes: **immunité humorale**
- Infections mycobactériennes : **IFN-g, phénocopies**
- Infections fongiques
 - Infections fongiques superficielles : **réponse Th17**
 - Infections fongiques invasives: « syndromes »
- Bilan: de l'hémogramme au NGS: appeler le labo++++

DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS – DIP 

10 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE !

En France, plus de 6 000 personnes sont concernées.

En 2018, il existe près de 350 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 qui autorisent, dans de nombreux cas, un vie quasi normale. En revanche, un patient non soigné à un fort risque de présenter une dégradation de son état de santé et parfois de façon irréversible.

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



1. Infection bactérienne ORL répétées et/ou graves, inexplicables (otites, sinusites aiguës, sinusite chronique, ...).
2. Infections bactériennes broncho-pulmonaires répétées et/ou graves, inexplicables.
3. Dilatations des bronches sans cause reconnue.
4. Diarrhée chronique avec perte de poids.
5. Infections invasives à bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, ...).
6. Mycose cutanée-muqueuse persistante.
7. Syndrome lymphoprolifératif (adénopathie, splénomégalie, lymphome) et/ou granulomateux.
8. Cas d'immunodéficience connu dans la famille.
9. Cytémie auto-immune (anémie, thrombopénie, neutropénie).
10. Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, varicelle, condylomes, infections génitales chez la femme).

Attention : la présence de l'un ou l'autre de ces signes cliniques peut 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 déficits immunitaires héréditaires (CÉRÉDIH), d'après un concept de la Jeffrey Modell Foundation et réalisé avec le soutien du laboratoire Shire.

