

Déficits Immunitaires Communs Variables

Claire Fieschi
Département d'Immunologie
EA 3963, Centre Hayem
Hôpital Saint-Louis

Les Déficits Immunitaires Communs Variables

- **Syndrome hétérogène**

caractérisé par un défaut de production d'anticorps

avec **hypo-IgG et hypo-IgA +/- hypo-IgM**

- Prévalence $\approx 1 / 30\ 000$ (?)

- M = F

- Diagnostic vers 15 - 30 ans

- Essentiellement chez des « caucasiens »

- Formes familiales: 20% (?)

Transmission AD (le plus souvent)

Évoquer un DICV

devant des infections répétées ou chroniques

- ✓ Infection des Voies Aériennes Supérieures
 - Sinusites, bronchites, otites
 - DDB

- ✓ Pneumopathies récidivantes
 - Pneumocoque

- ✓ Diarrhée aiguë récidivante
 - Giardiase

Évoquer un DICV en fonction du pathogène

- Dès le premier événement ?
 - Pathogènes « suspect »
Salmonella, Campylobacter, Listeria, Giardia
- Attendre le second épisode ?
 - Pneumocoque ou *Haemophilus*
 - Méningite bactérienne

Évoquer un DICV dans un contexte hématologique

- PTI, AHAI, >>Neutropénie
- Splénomégalie
- Lymphome

Confirmer le déficit immunitaire

- Anamnèse personnelle (enfance)
 - « Réactions » aux vaccins, BCG ?
 - Maladies infantiles
 - Fréquence et sévérité des infections « banales »
- Anamnèse familiale
 - Arbre généalogique, décès enfants
 - Infections, auto-immunité, ganglions, rate
- Dosage des IgG, A, M et hémogramme

Diagnostic « différentiel » du DICV

- Hypogammaglobulinémie secondaire
 - **Hémopathie lymphoïde** (Myélome, LLC)
 - Syndrome Néphrotique
 - Entéropathie exsudative
 - Cryoglobulinémie
 - Médicaments

Diagnostic « différentiel » du DICV

DIP avec hypogammaglobulinémie à révélation tardive ou DIH habituellement diagnostiqué chez l'enfant:

- Thymome: Syndrome de Good
- XLA: Maladie de Bruton (*BTK...*)
- XLP: Syndrome de Purtilo (*SAP, XIAP*)
- HIGM: (*CD40L, AID, CD40, UNG*)

DICV: Principales manifestations

20%

•Auto-immunes

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

90%

•Infectieuses

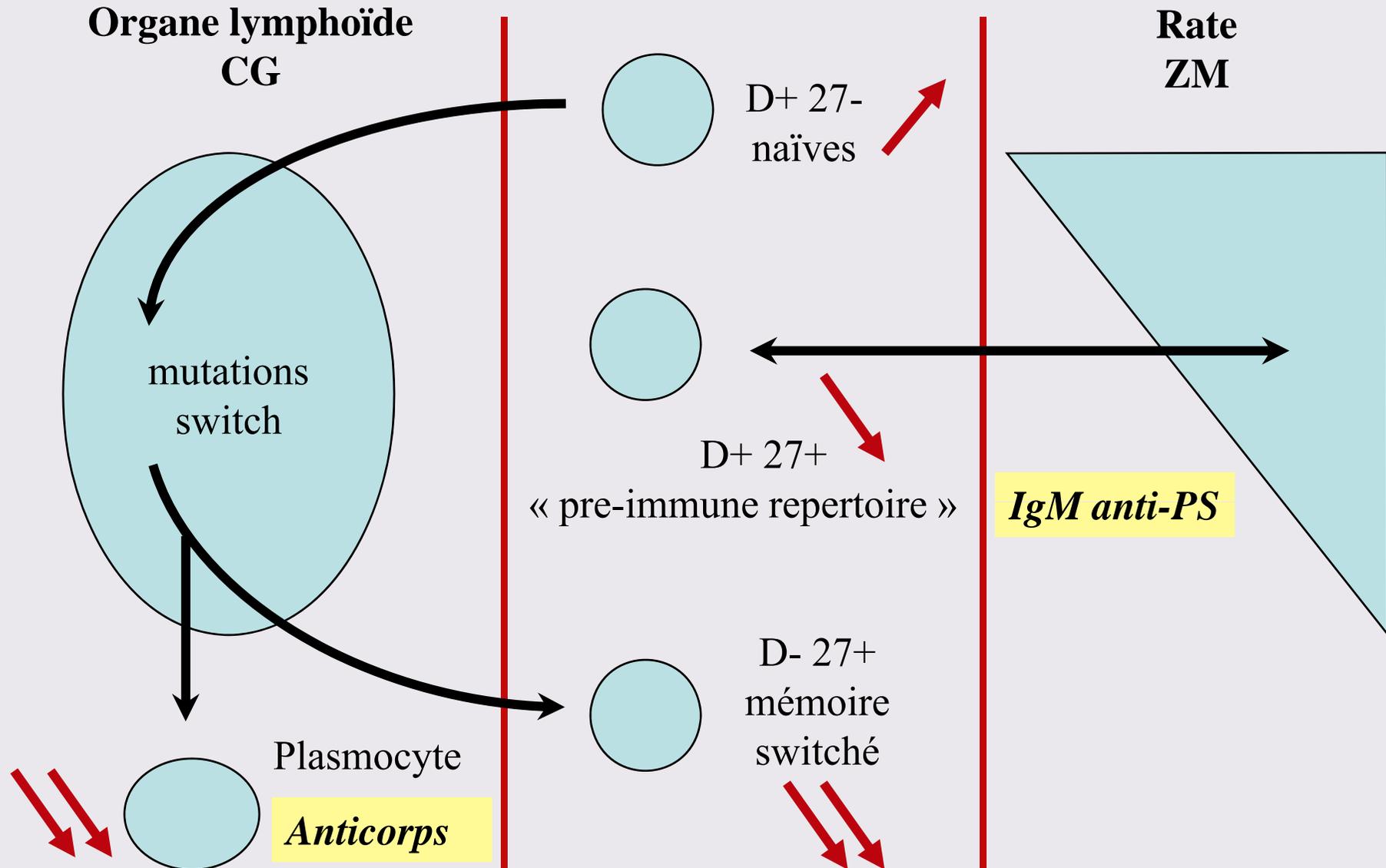
- Voies aériennes supérieures
- pneumocoque, haemophilus*
- Dilatation des bronches
- Diarrhée (*giardia*)

•Prolifératives

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

40%

DICV: Classification B



Phénotype B EuroClass

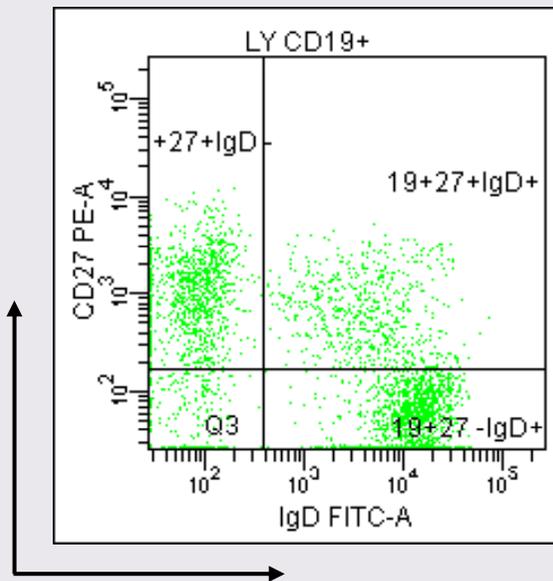
Mémoires
switchées

C+

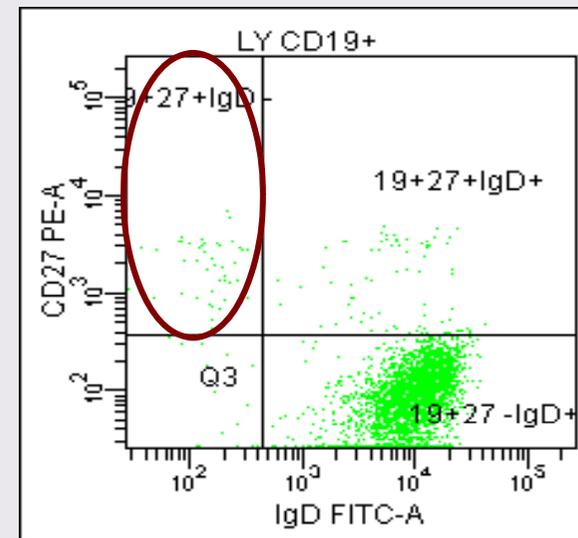
« MZ »

smB-

CD27



Naïves



Déficit en cellules B mémoires switchées **39.3 %**
des patients

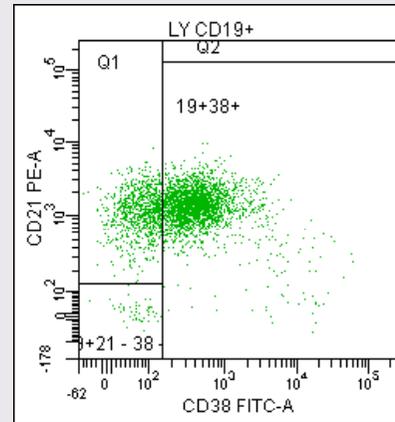
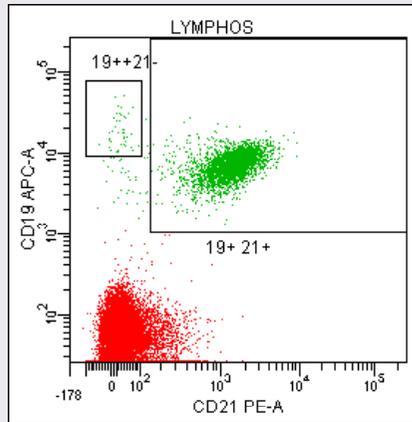
IgD- CD27+ ≤ 2%

© Gael Mouillot

Wehr, Blood 2008

CD19 high CD21 low/neg CD38 neg

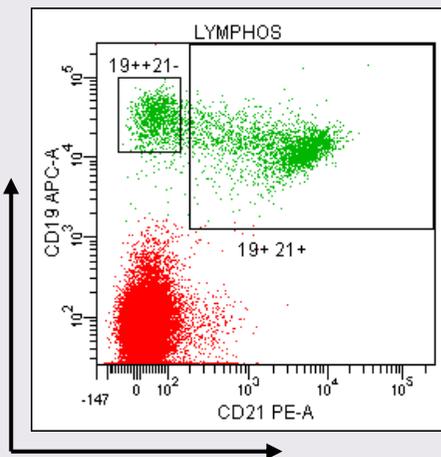
C+



2 %
0,9-6,4

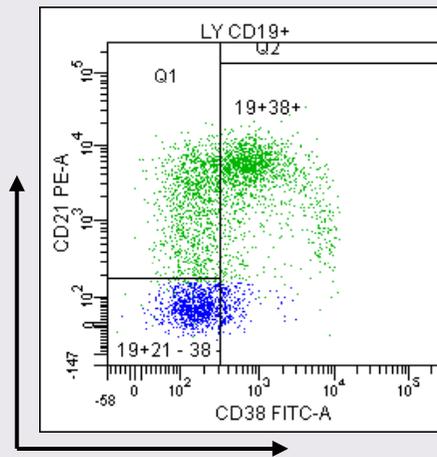
CVID

CD19



CD21

CD21



CD38

CD21 low > 10 %
75 / 206: 36 %

7 %
0-62

DICV

Défaut complet d'ICOS

- **ICOS (inducible costimulator)**
- Famille des molécules costimulatrices du lymphocyte T
- Chromosome 2q33, 5 exons

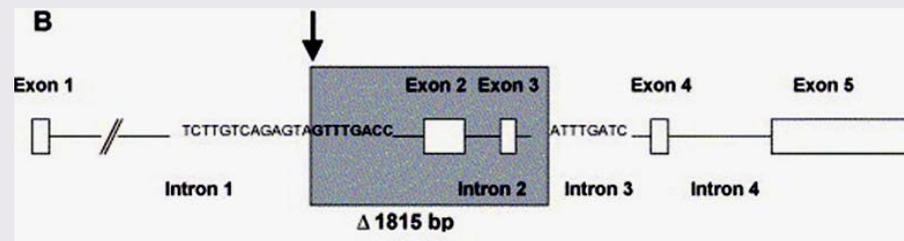
- Zone claire des CG
- Très impliqué dans l'induction de l'IL10
- Promotion des B mémoires et des plasmocytes

- **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: Défaut complet d'ICOS

- Sud de l'Allemagne
- 4 patients dans 2 familles

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

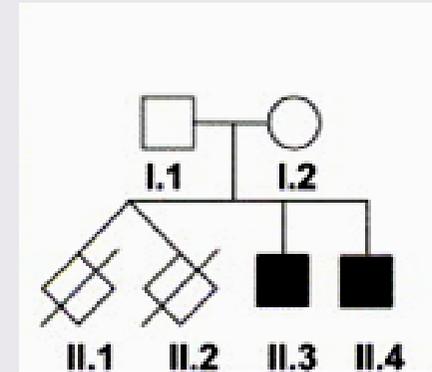
Grimbacher B. Nature Immunol 2003

DICV: Défaut complet d'ICOS

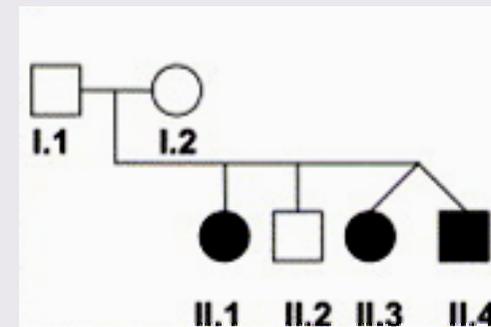
- Criblage génétique

181 DICV sporadiques -> 0

13 pts de 9 familles DICV-AR -> 5 dans 2 familles

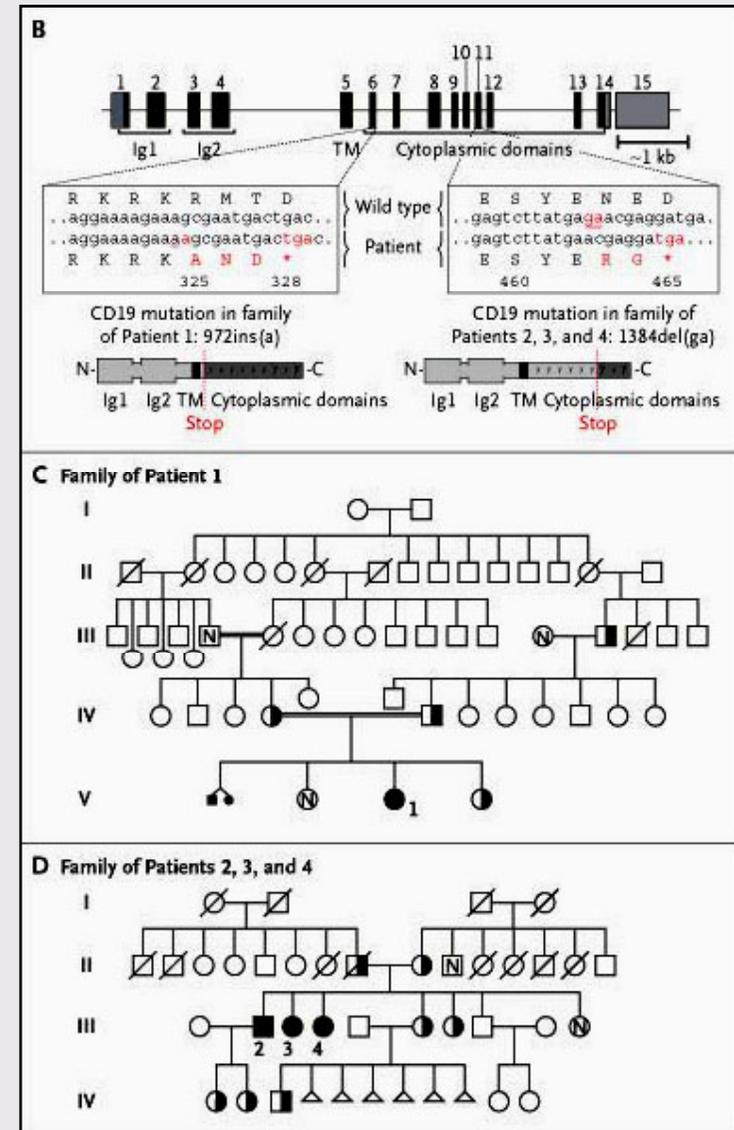


- Délétion Homozygote identique
- *Effet fondateur probable.*
- *Au total: 9 patients dans 4 familles*



DICV: défaut complet de CD19

- 4 patients dans 2 familles
- Hypogammaglobulinémie globale
- CD20+ : N, sans expression de CD19
- Diminution CD20+CD5+ et CD20+CD27+
- Diminution de l'activation par le BCR
- Follicules lymphoïdes normaux
- **Mutations Homozygotes**
 - Codon Stop dans les 2 cas



Van Zelm MC. N Engl J Med 2006

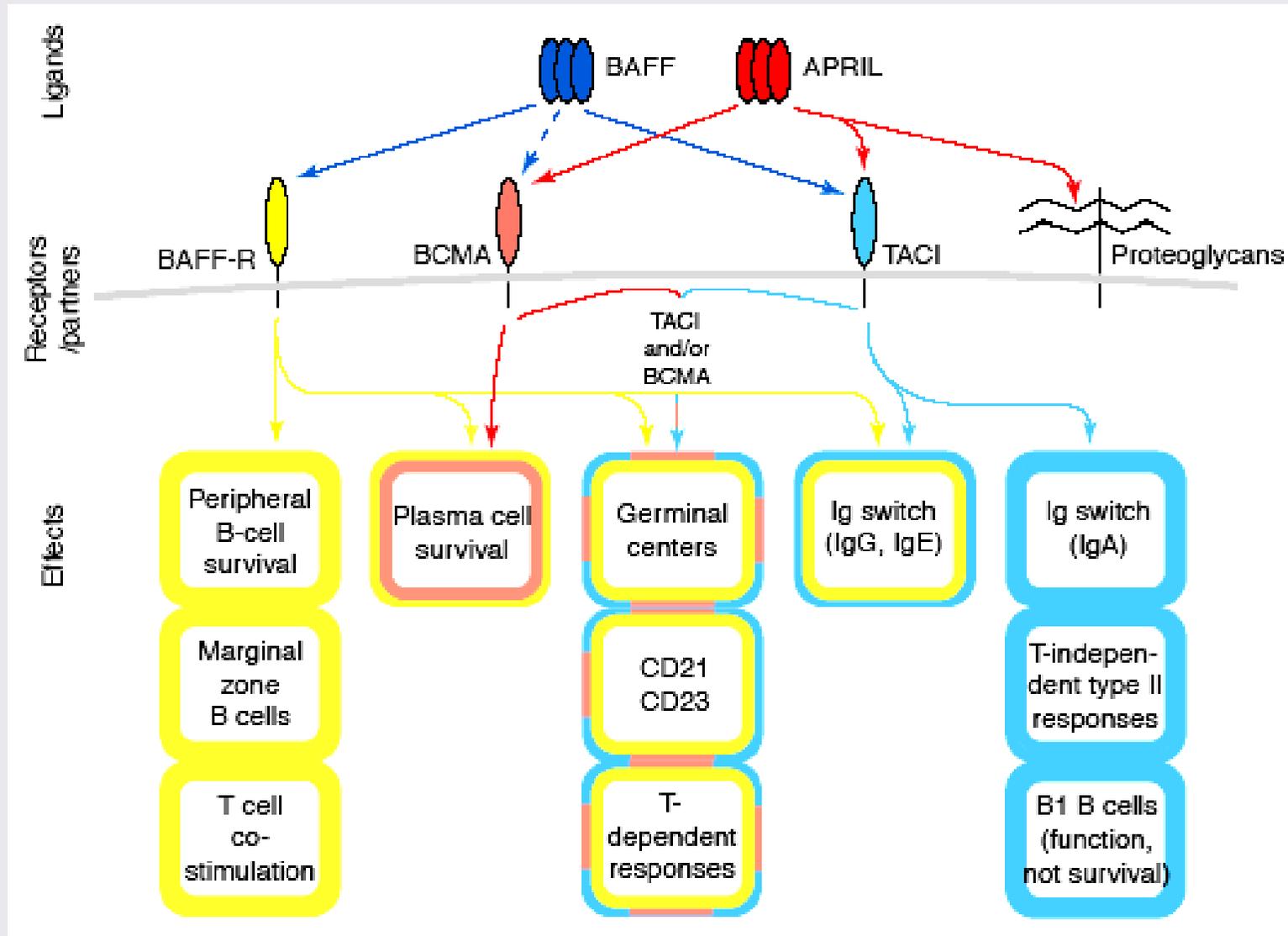
DICV: Défaut complet de CD19

- « Trou phénotypique »
- **CD19+ < 1%**
- T (CD3+) + NK = 81%

!?!

CD20+ = 17%

APRIL BAFF / BAFFR BCMA TACI



DICV: mutations de *TNFRSF13B* (TACI)

Criblage gène candidat AR puis sporadique

19/162 patients: 2 S144X/S144X
1 C104R/C104R
1 A181E/A181E

5 C104R/WT
8 A181E/WT
1 S194X/WT
1 R202H/WT

674 allèles C+ 1 A181E

5/35 patients: 1 204insA/C104R

2 C104R/WT
1 A181E/WT
1 R202H/WT

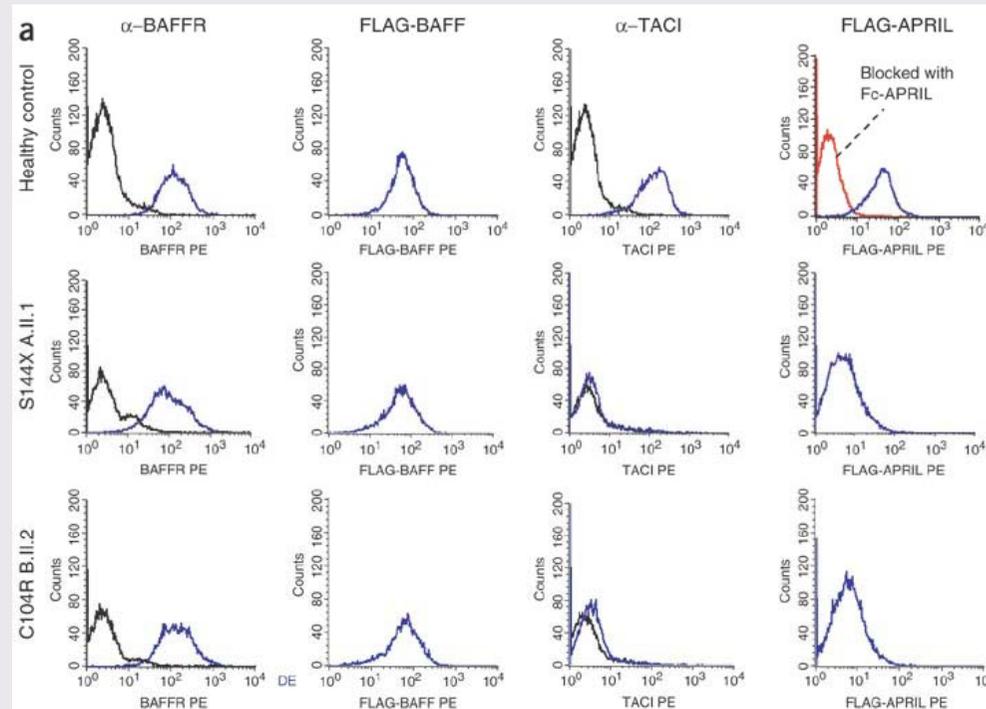
50 C+

Les premières descriptions

C+

S144X/S144X

C104R/C104R



- Expression BAFFR normale, fixation BAFF normale
- Pas de détection de TACI en surface
- Pas de liaison d'APRIL sur le récepteur muté
- Défaut de prolifération IgM+APRIL
- Défaut de production d'Ig G IL10+CD40

Salzer, Nat Genet, 2005

Lymphomes au cours du DICV

- 1985: *Lancet* D. Webster: **x 30** (registre national)
- 1987: *J Clin Immunol* C. Cunningham: **x 259!!**
- 2002: *Clin exp imm* Hammarström: **x 12**
- Defl 6%

Lymphomes au cours du DICV

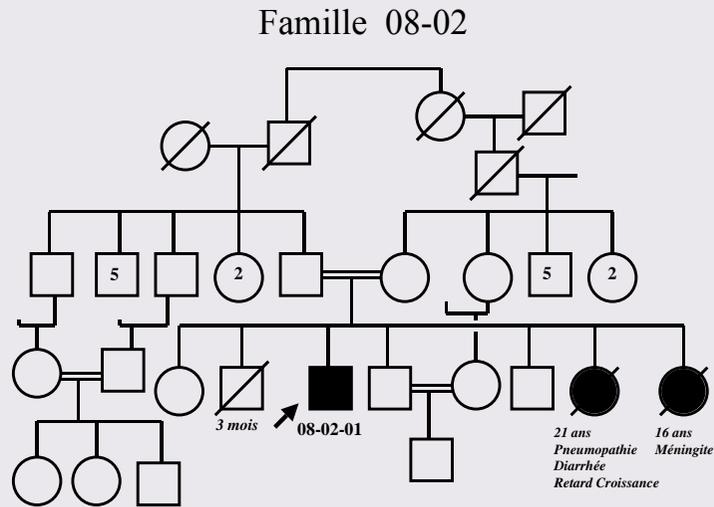
- MALT: poumons>parotides>>gastrique
- BGC pas toujours EBV
- Virus? HHV8 Wheat JEM 2005 pas retrouvé ; EBV
pas toujours, CMV?

Effectifs de la cohorte

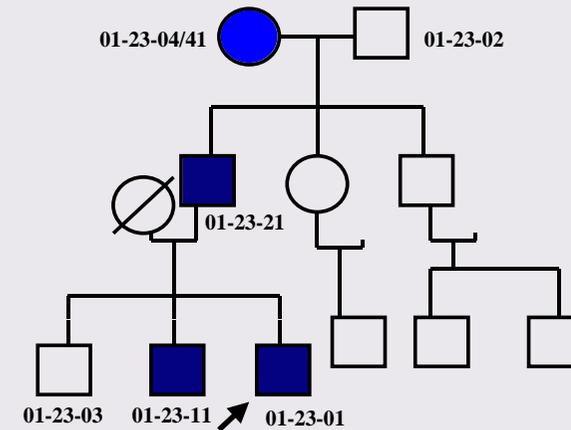
- 418 patients
- 442 apparentés dans 176 familles (2,51)
- 20% de cas familiaux (connus ou diagnostiqués)
- Criblage systématique de gènes candidats

Enquête familiale et génétique

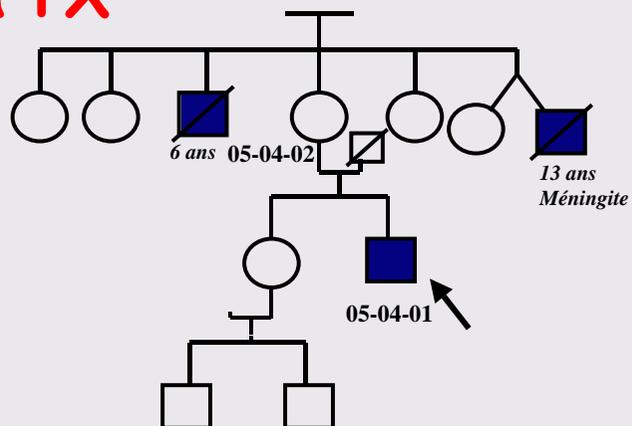
AR



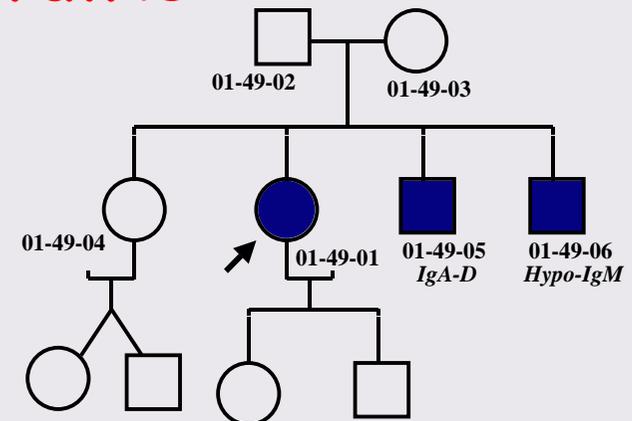
AD



Liée à l'X



Fratrie



Criblage génétique systématique

Gènes impliqués dans ...

- XLA: (Btk)
- XLP: (SAP)
- HIGM: (CD40L, AID, CD40, UNG)

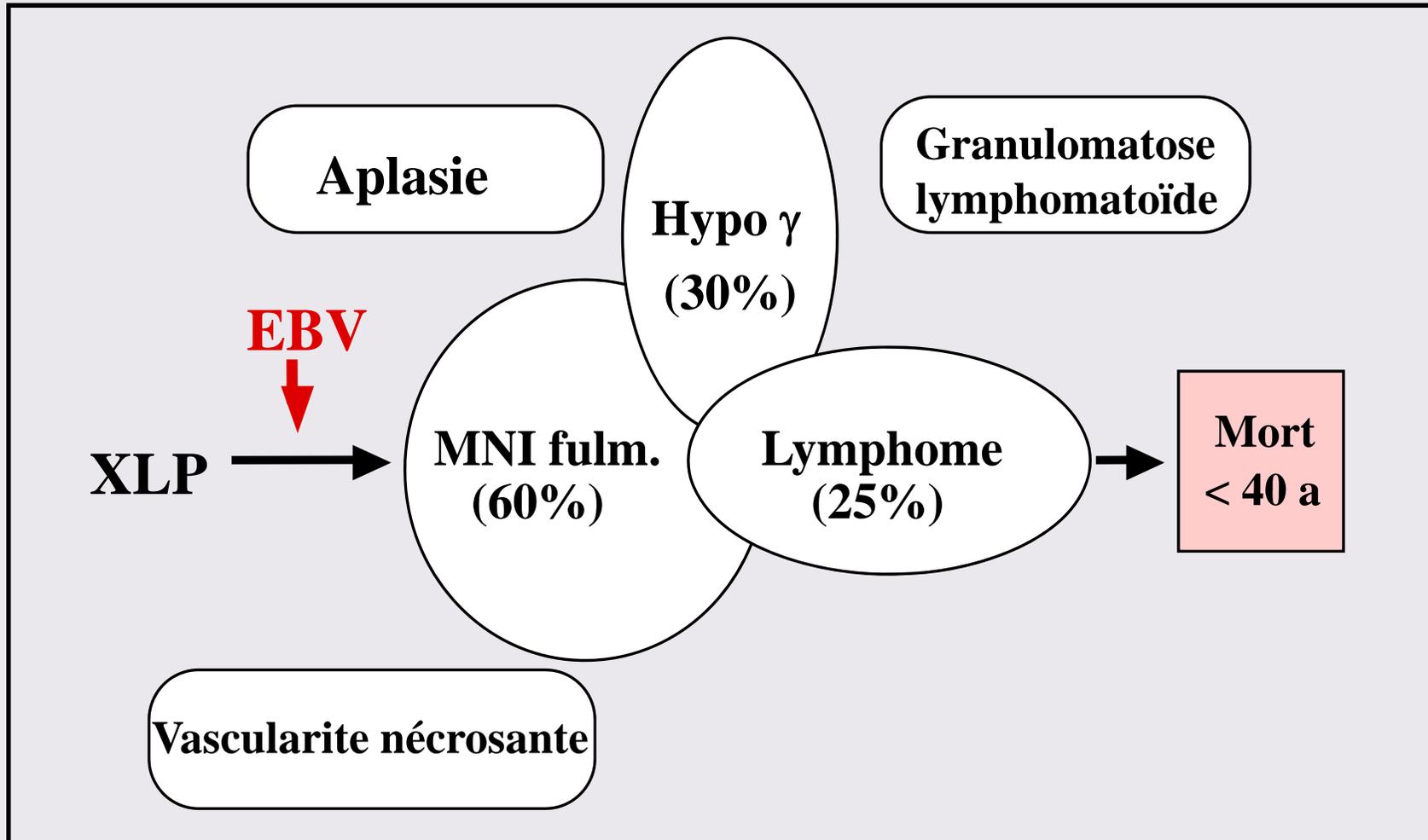
Gènes impliqués dans le DICV ...

- ICOS, ICOS-L
- TACI, APRIL, BAFF, BAFF-R, BCMA

Gènes des DIP de l'enfant

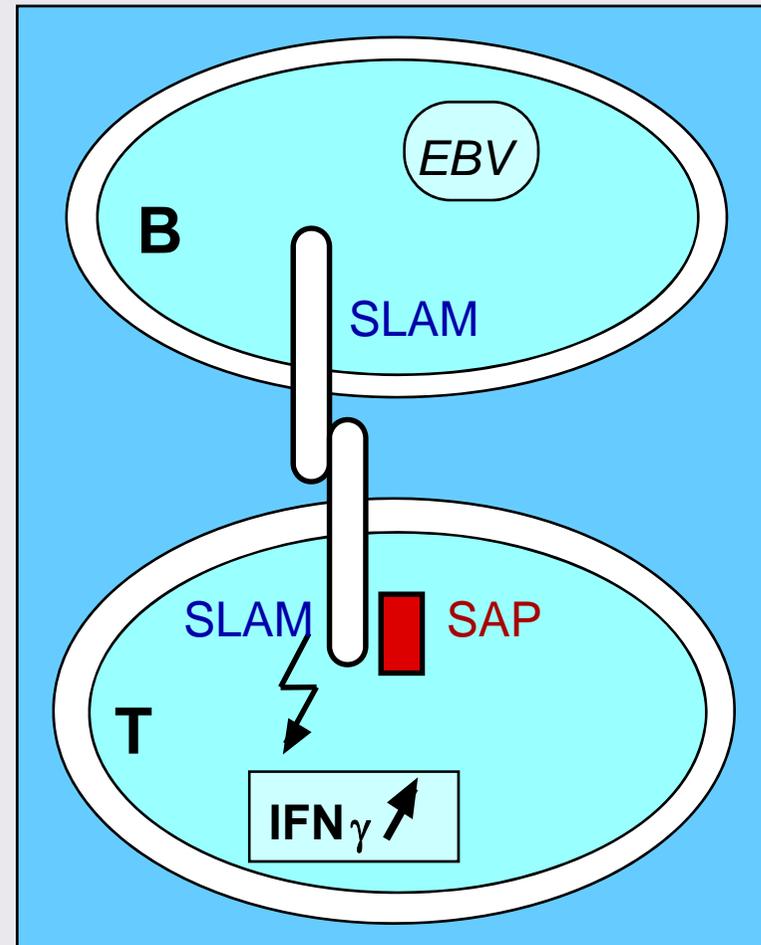
- *BTK*: 19 exons chez 168 mâles de la cohorte
 - 17 diagnostics de XLA
 - 18 mutations délétères
 - 14 XLA
 - 4 « DICV »
 - 2 XLA qui n'en sont pas

Syndrôme de Purtilo = XLP



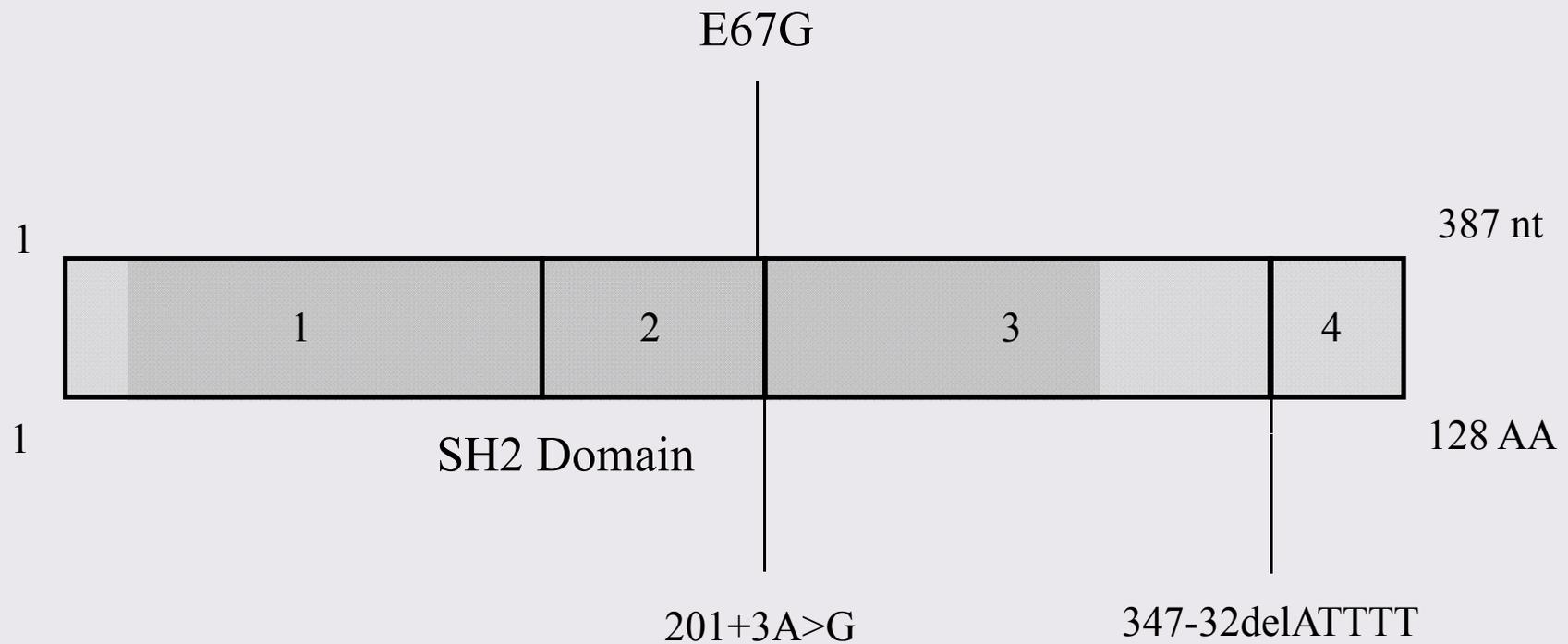
Syndrome de Purtilo

- Déficit immunitaire "spécifique" de l'EBV
- Lié à l'X
- Mutations dans une protéine de 128 aa (SAP, *SH2D1A*) comportant un domaine SH2
- Hyperactivation T
- Prolifération B
- Rôle de l'EBV ?



Syndrôme de Purtilo (XLP): *SH2D1A*

170 patients masculins séquencés, 3 mutés

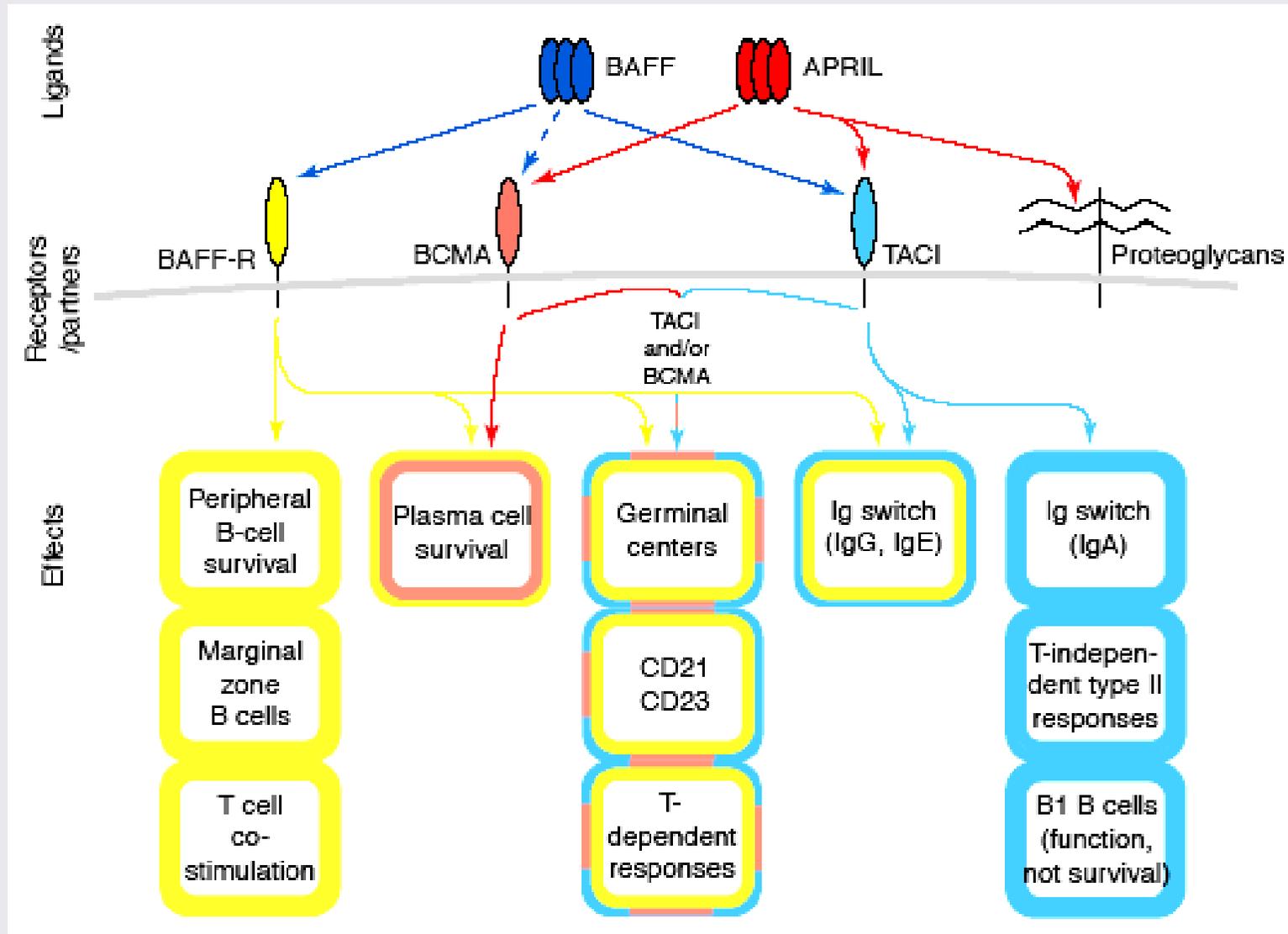


90 chromosomes X contrôles: pas de mutation

Gènes des DIP de l'enfant: HIGM

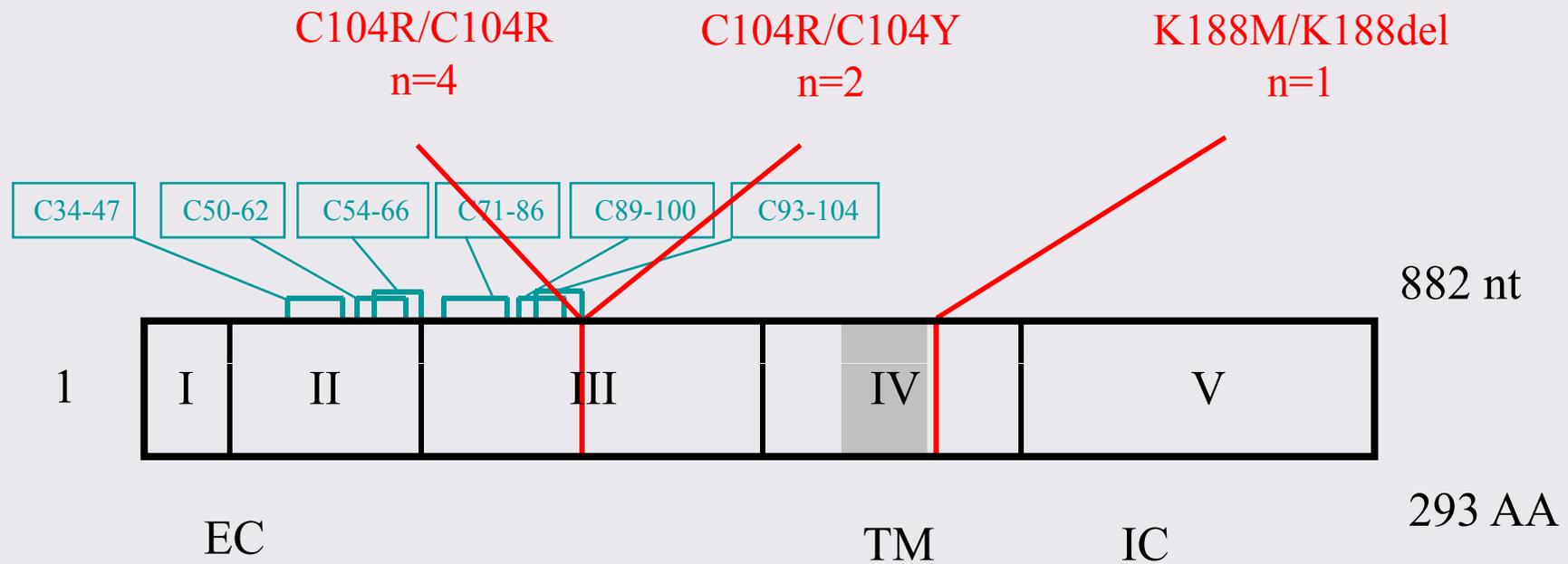
- *AICDA* : pas de mutation délétère
- *TNFSF5*: 2 patients mutés
- NEMO: pas de mutation délétère chez 125 garçons

APRIL BAFF / BAFFR BCMA TACI



TACI

Homozygotes/hétérozygotes composites : 1,8% (7/380)



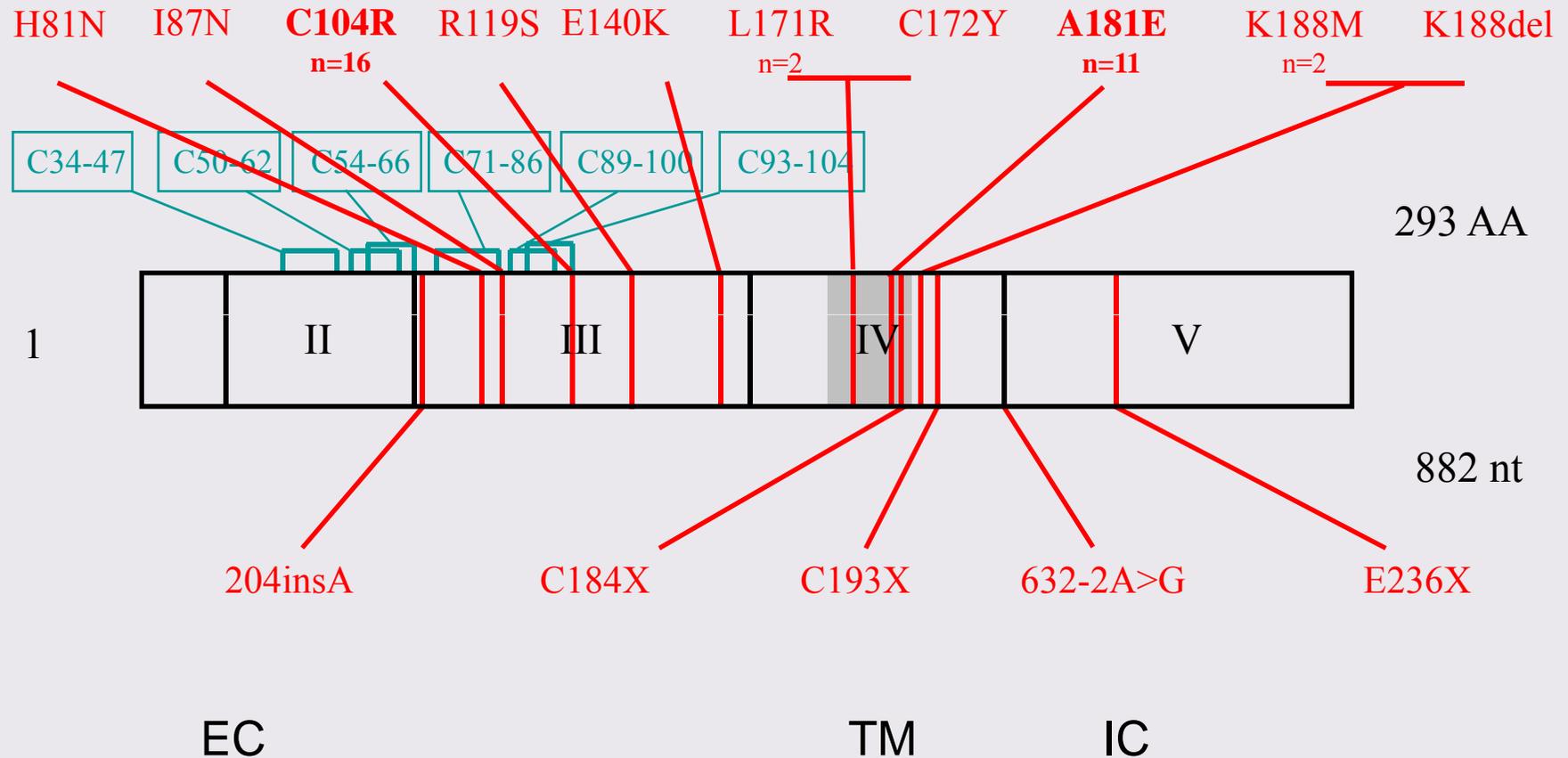
Ponts disulfures

Mutations

Mutations de TACI et défauts de production d'Ig

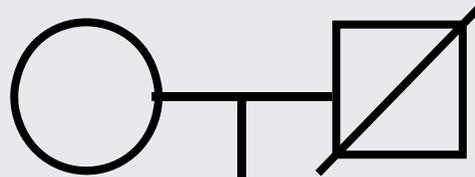
Ponts disulfures

Mutations



Famille 01 02

IgG 10,4g/l
IgA 2,8 g/l
IgM 1,03 g/l

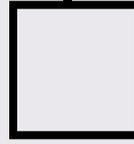


C104R/wt

C104R/wt

IgG 6,5g/l
IgA 1,22 g/l
IgM 0,86 g/l

01-02-03

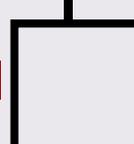


01-02-01
C104R/wt

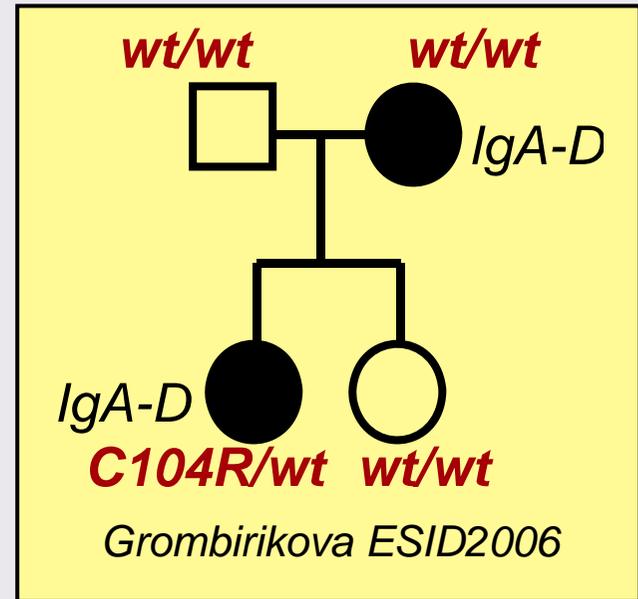
IgG 0,3g/l
IgA <0,07 g/l
IgM 0,06 g/l



01-02-02



IgG 11g/l
IgA 1,24 g/l
IgM 1,46 g/l



Mutations hétérozygotes: 42 patients

- 28 ont un DICV
- 3 ont un déficit en sous classes IgG
- 1 dIgA+ sous classes IgG
- 2 dIgA isolé
- 3 SHIGM
- 2 hIgM
- 2 Thymomes...
- 1 hypogammaglobulinémie+Steinert

Ségrégation intrafamiliale

- C104R/C104R: 3 familles

 - 4 individus C104R/C104R DICV

 - 3 individus C104R/WT; dosage N

- C104R/C104Y: 2 patients

 - 2 apparentés C104R/WT pas de phéno/dosageN

- C104R/WT: 15 patients

 - 10/17 apparentés séquencés

 - 4 mutés: pas de phénotype clinique/ dosage N

- A181E/WT: 11 patients

 - 12/13 apparentés séquencés

 - 6 mutés: pas de phénotype clinique/ dosage N

TACI: C104R plus fréquente dans le DICV

	DICV (555)	Contrôles (489)
Hétérozygotes	36 (C104R: 22)	26 (C104R: 5)
Hét composites	13 (C104R: 9)	
Homozygotes	1 (C104R: 1)	
<i>C104R freq. all.</i>	<i>2.9 %</i>	<i>0.5 %</i>

	DIH 380	Contrôles 467
Hétérozygotes	40 dont C104R: 15	11 dont C104R: 4
Hétérozygotes composites	3 dont C104R: 2	0
Homozygotes	4 dont C104R: 4	1 K188M
<i>C104R freq. all.</i>	<i>2.7 %</i>	<i>0.4 %</i>

Hypogammaglobulinémie primitive chez l'adulte

- Dominée par les DICV (DIP enfant, syndrome de Good)
- Hétérogène donc de diagnostic parfois difficile
- Physiopathologie non élucidée
- Prise en charge multidisciplinaire

Le DICV en hématologie

- Diagnostic : autoimmunité, syndrome tumoral, lymphomes
- Prise en charge thérapeutique multidisciplinaire
- Evolution plus sévère (infections)

DEFI study group

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

- **Clinical Centers**

Hôpital Saint Louis, Paris: *C. Fieschi, M. Malphettes, L. Galicier, 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*. MF. Thiercelin. *L. Tetu, D. Adoue*. Nancy: *P. Bordigoni*. Lyon Croix Rousse: *T. Perpoint*. Lyon Hotel-Dieu: *P. Sève*. Besançon: *P. Rohrlich*. Strasbourg: *JL. Pasquali, P. Soulas*. Hôpital Foch, Suresnes: *E. Catherinot, LJ. Couderc*. Montauban: *P. Giraud*. Hôpital Saint-Louis, Pédiatrie, Paris: *A. Baruchel, T. Leblanc*. Clermont-Ferrand 2: *I. Deleveau*. Kremlin-Bicêtre: *F. Chaix*. Hôpital Trousseau, Paris: *J. Donadieu*. Bobigny: *C. Larroche*.

- **Labs**

Pitié-Salpêtrière, INSERM U543, Paris: *P. Debré, H. Mkada, G. Mouillot, I. Théodorou*.
Saint-Louis, Paris: *C. Rabian, M. Carmagnat*.
Saint-Louis, EA 3963, Paris: *C. Fieschi, M. Malphettes, N. Vince*.

- **Clinical Research Assistant:** *A. De Gouvello, A. Gardeur*.

- **Data Management and Statistics:** *L. Gérard*.

- **Financial Supports:** GIS-Maladies Rares, INSERM, CEREDIH, PHRC/AP-HP.



EA 3963: Laboratoire des déficits de l'immunité humorale

- Nicolas Vince
- David Boutboul
- Sophie Georgin Laviaille
- Angélique Guignet
- Marion Malphettes
- Claire Fieschi



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

