



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Déficits Immunitaires Héréditaires (ou Primitifs)

Dr. Nizar MAHLAOUI, MD, MSc, MPH

Unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie pédiatrique

CEREDIH: Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires

Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France

Contact: nizar.mahlaoui@aphp.fr

Website: www.ceredih.fr

Penser au DI secondaire/acquis

Devant un déficit en immunoglobulines, il convient **d'éliminer une cause secondaire d'hypogammaglobulinémie.**

Cette situation est assez fréquente chez l'adulte et peut être liée à :

- **certains médicaments** (phénytoïne, immunosuppresseurs divers (azathioprine, cyclophosphamide, anticorps anti-CD20,...), antipaludéens de synthèse),
- **certaines affections malignes** (myélome, thymome, leucémie aiguë, hémopathie lymphoïde chronique,...),
- d'autres situations telles qu'une **infection par le VIH, une cryoglobulinémie, une malnutrition** sévère,...

Ceci est beaucoup plus rarement observé chez l'enfant, notamment dans le contexte de **syndromes néphrotiques sévères**, de **brûlures** étendues, de certaines entéropathies exsudatives (**lymphangiectasies**), d'**infections congénitales** (*Cytomégalovirus*, rubéole, toxoplasmose), de l'**infection par le VIH**, de **malnutrition sévère**.

Les DIH

- Grand nombre de maladies liées à une anomalie génétique du système immunitaire.
- Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) représentent la forme la plus sévère des déficits immunitaires primitifs
- Seul traitement curatif = Greffe CSH
 - Excellents modèles pour la GMO (pas de rejet)
 - 1ères greffes pour DIP : 1968 (WAS, *Bach, Lancet* & SCID, *Gatti, Lancet*)
- Greffe Thymus (DGS, Nude SCID)
- Thérapie génique (SCID-X1, ADA, CGD, WAS,...)

LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

1/500(0) ? naissances

> 180 maladies

>350 gènes

- Lymphocytes B

70%

- Lymphocytes T

20%

- Polynucléaires

10%

- Complément

<1%

DICS

XLA - Bruton

gravité

Susceptibilité
à 1 germe






- Déficits immunitaires combinés (T et B)
- Déficits immunitaires humoraux (B)
- Déficits de la phagocytose et de l'opsonisation
- Déficits de l'immunité innée
- Déficits de l'homéostasie
- Pathologies auto-inflammatoires



Appels WiFi



- Mise à jour annuelle de la classification des DIH
 - Picard C et al, J Clin Immunol, 2017
 - Bousfiha AA et al, J Clin Immunol, 2017 (& Application mobile)

	Classification tables
	Search disease by name
	Search by manifestation
	How to explore PID
	Normal values

Différents types de déficits immunitaires primitifs en fonction du mécanisme

DÉFICIT IMMUNITAIRE

Pr Felipe Suarez, Dr Morgane Cheminant

Service d'hématologie adulte, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, université Paris-Descartes, Paris, France
felipe.suarez@aphp.fr

larevuedupraticien Vol. 67 _ 2017

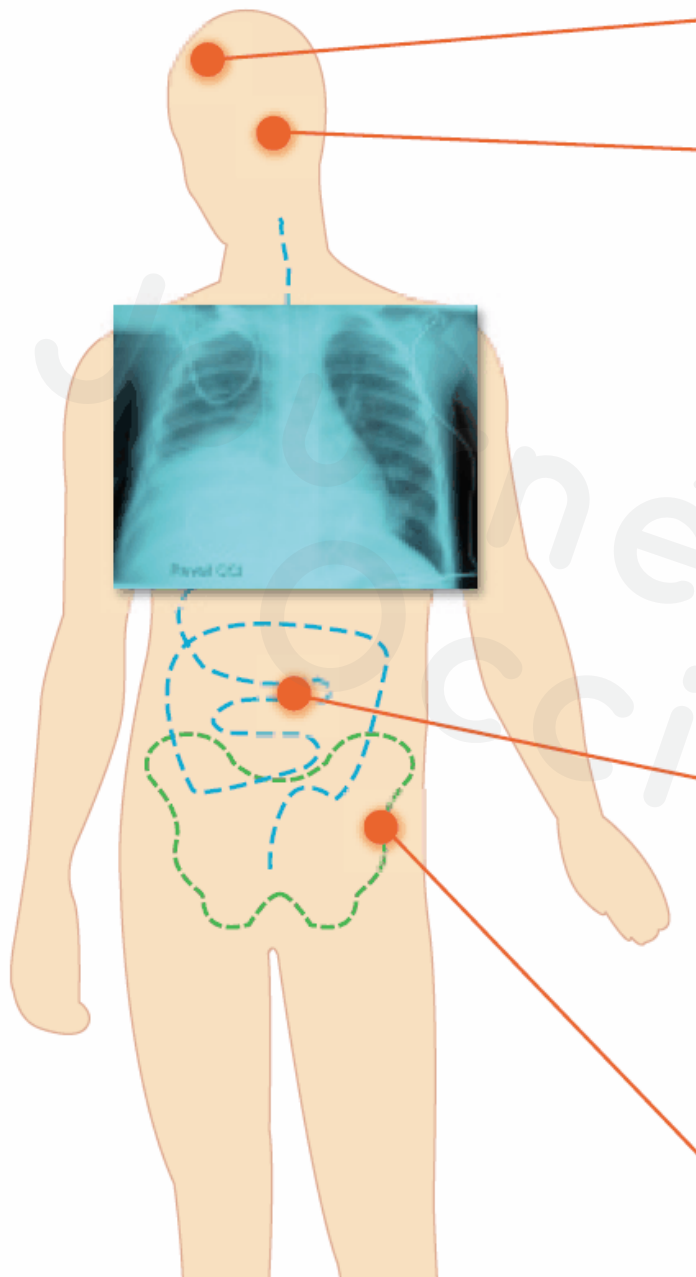
Atteinte	Exemples
Déficit immunitaire primitif inné	
Complément	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficits en C2, C4, C3, complexe d'attaque membranaire (C5b-9)
Phagocytes (macrophages, polynucléaires neutrophiles)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Granulomatose septique chronique ■ Neutropénies congénitales sévères
Déficit immunitaire primitif adaptatif	
B (déficits humoraux)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agammaglobulinémies
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Syndromes hyper-IgM
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit isolé en IgA
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit immunitaire commun variable
T (déficits combinés)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficits immunitaires combinés sévères
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficits immunitaires combinés (dont syndrome hyper-IgM à l'X)
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Syndrome de Wiskott-Aldrich
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ataxie-télangiectasie

Primary Immunodeficiency



PID in adults: Late onset, Delayed diagnosis,
Minimal clinical manifestations, Symptoms overlooked

PID	Children	Adults
Bruton	+++	Very rare
SCID	+++	0
CID	+++	Very rare
CVID	+	+++
Wiskott Aldrich	+++	+
Chronic granulomatous disease	+++	+
Hyper-IgE Syndrome	+++	++

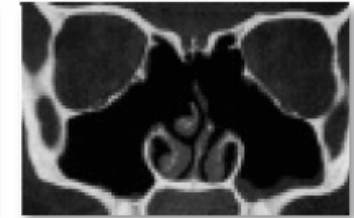
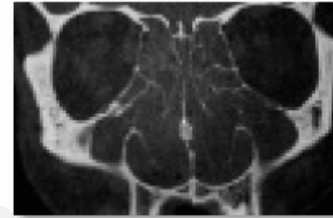


Système Nerveux Central (SNC) :

- Méningo-encéphalite chronique à *Entérovirus*, pneumocoque, lambliaze

ORL :

- Sinusites chroniques,
- Polypose naso-sinusienne



Poumons : bronchites chroniques invalidantes,

- Dilatations des bronches conduisant en cas de prise en charge insuffisante vers une insuffisance respiratoire chronique sévère
- Surinfections bronchopulmonaires à germes multirésistants nécessitant des antibiothérapies intraveineuses répétées
- Pathologie pulmonaire interstitielle

Tube digestif :

- Infections aiguës ou chroniques à *Giardi intestinalis* (Lambliaze).
- Micro-et Cryptosporidioses avec hépatopathie chronique (HIgM lié à l'X).

Croissance :

- Retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant.
- Évocateur d'une infection chronique du tube digestif ou des méninges (*Entérovirus*).

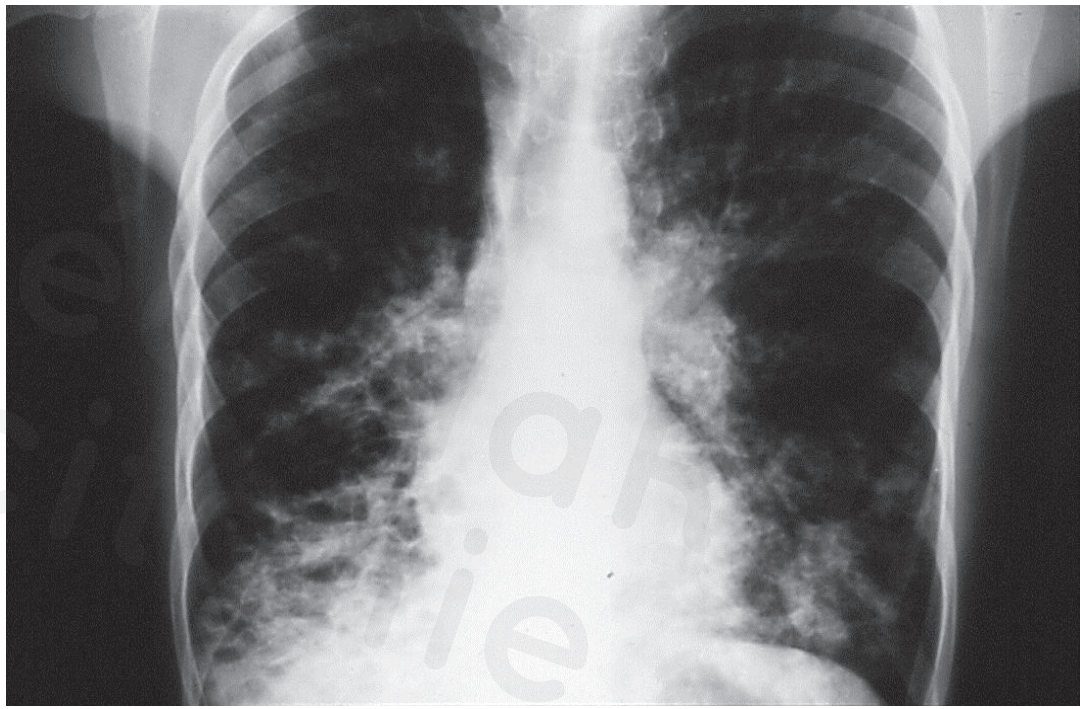
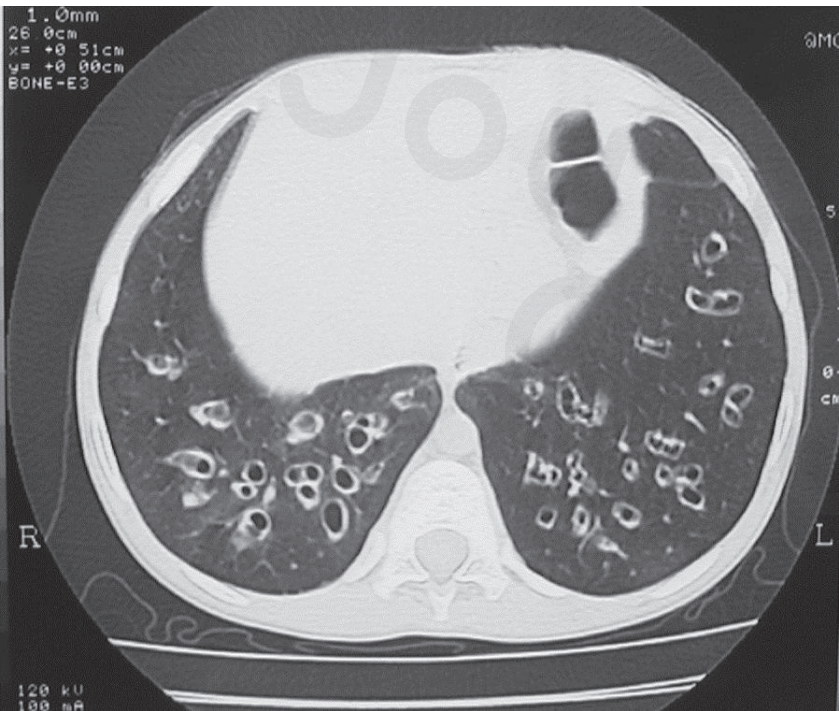
Articulaires :

- Arthrites septiques (mycoplasmes) ou aseptiques chroniques inflammatoires.

Figure 7 :

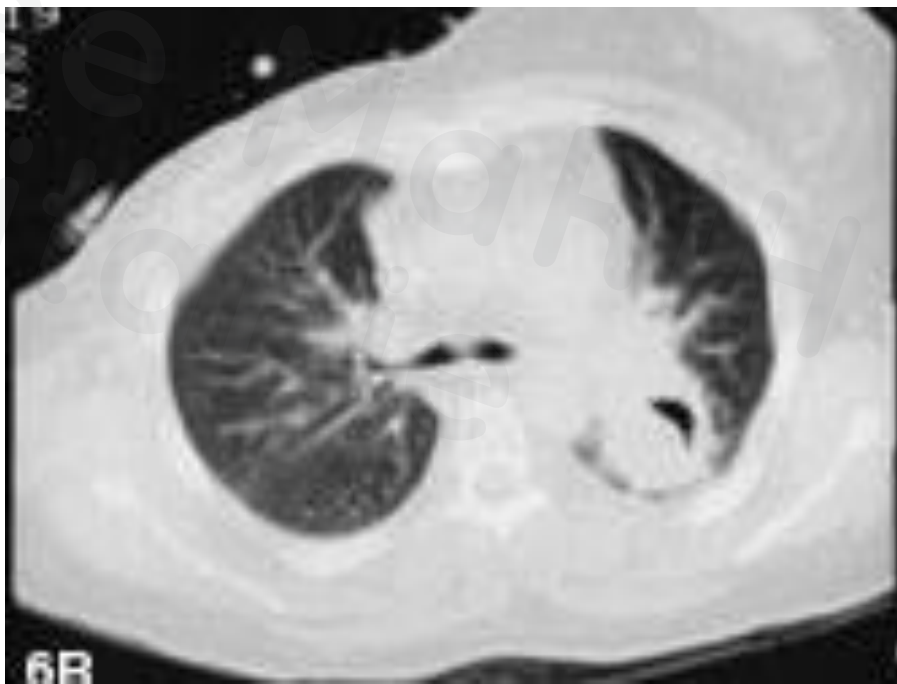
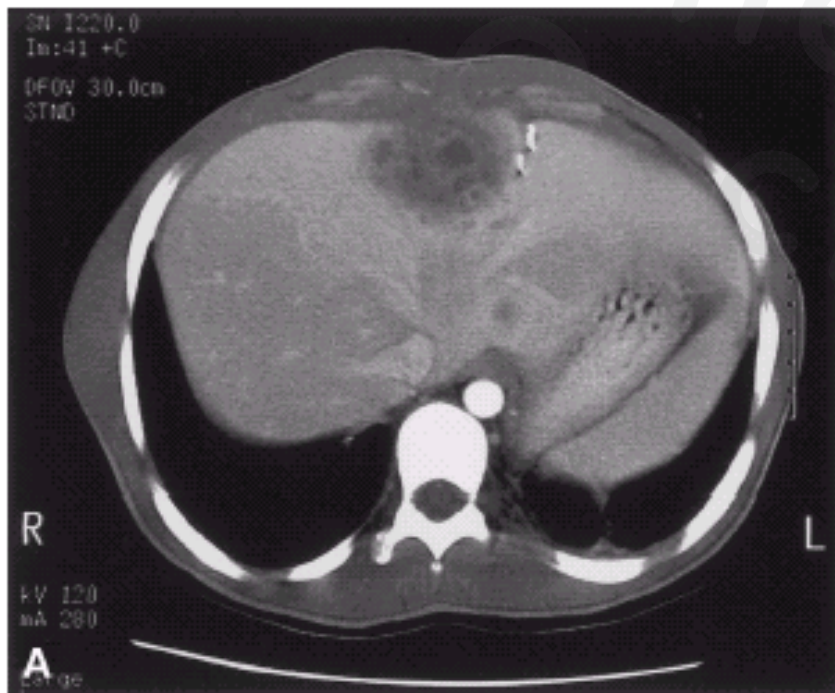
aspects cliniques et principales atteintes au cours des DIP humoraux

Retard au diagnostic : Dilatation des Bronches évoluées



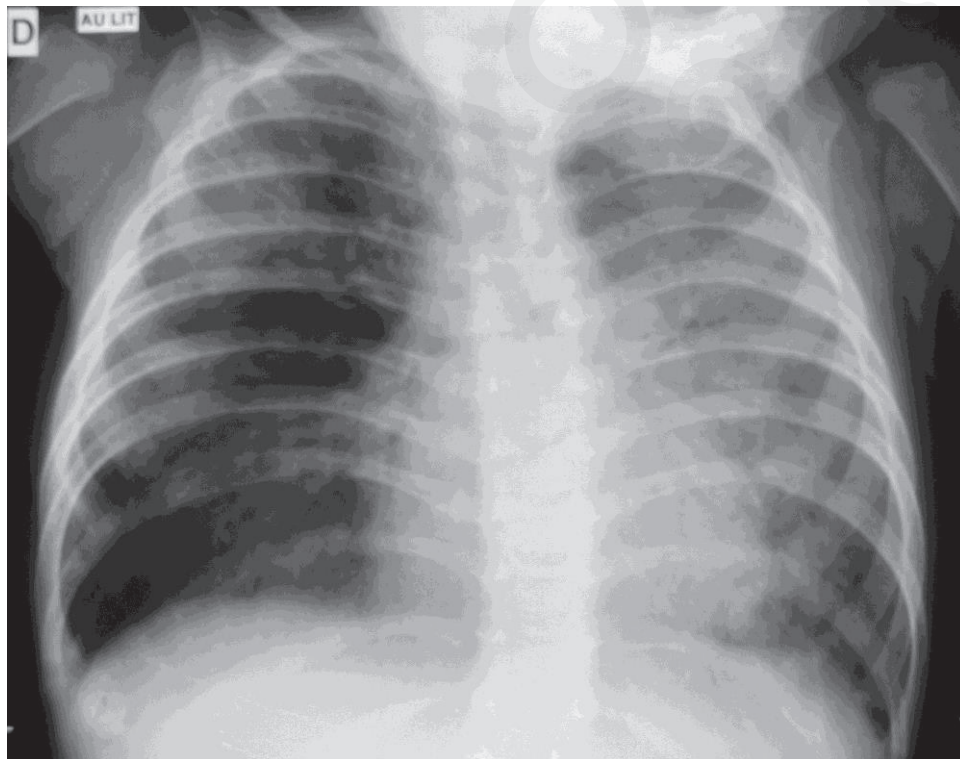
- ATB par cures séquentielles, voie IV (C3G +/- Aminosides +/- Macrolides)
- Schéma type mucoviscidose
- Prophylaxie anti infectieuse (Cotrimoxazole, Oracilline, IgIV, Antifongique, Vaccins)
- Bronchodilatateurs
- Kinésithérapie respiratoire

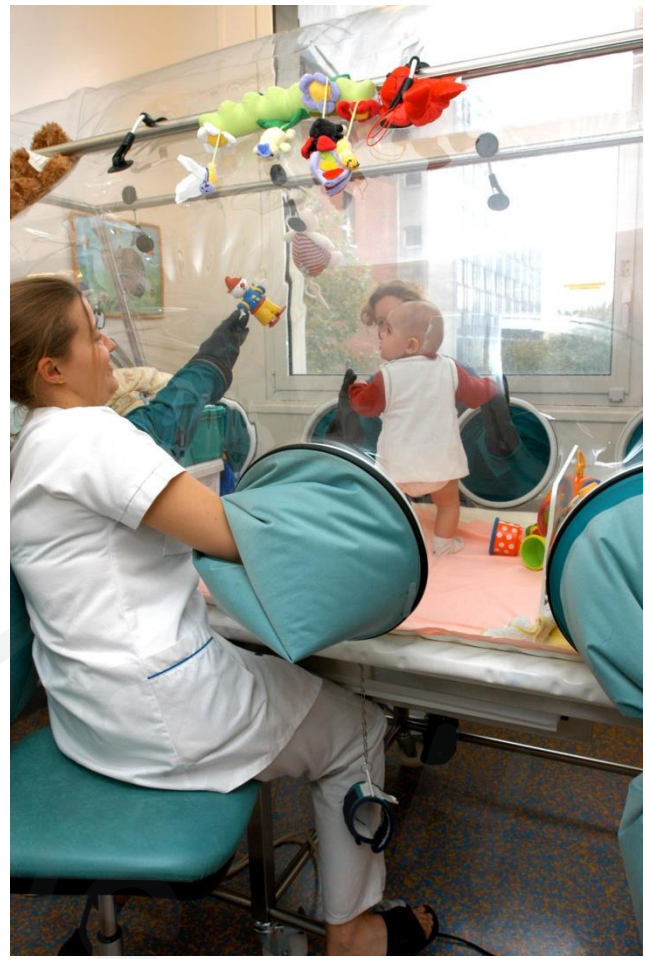
Infections opportunistes & DIP sévères



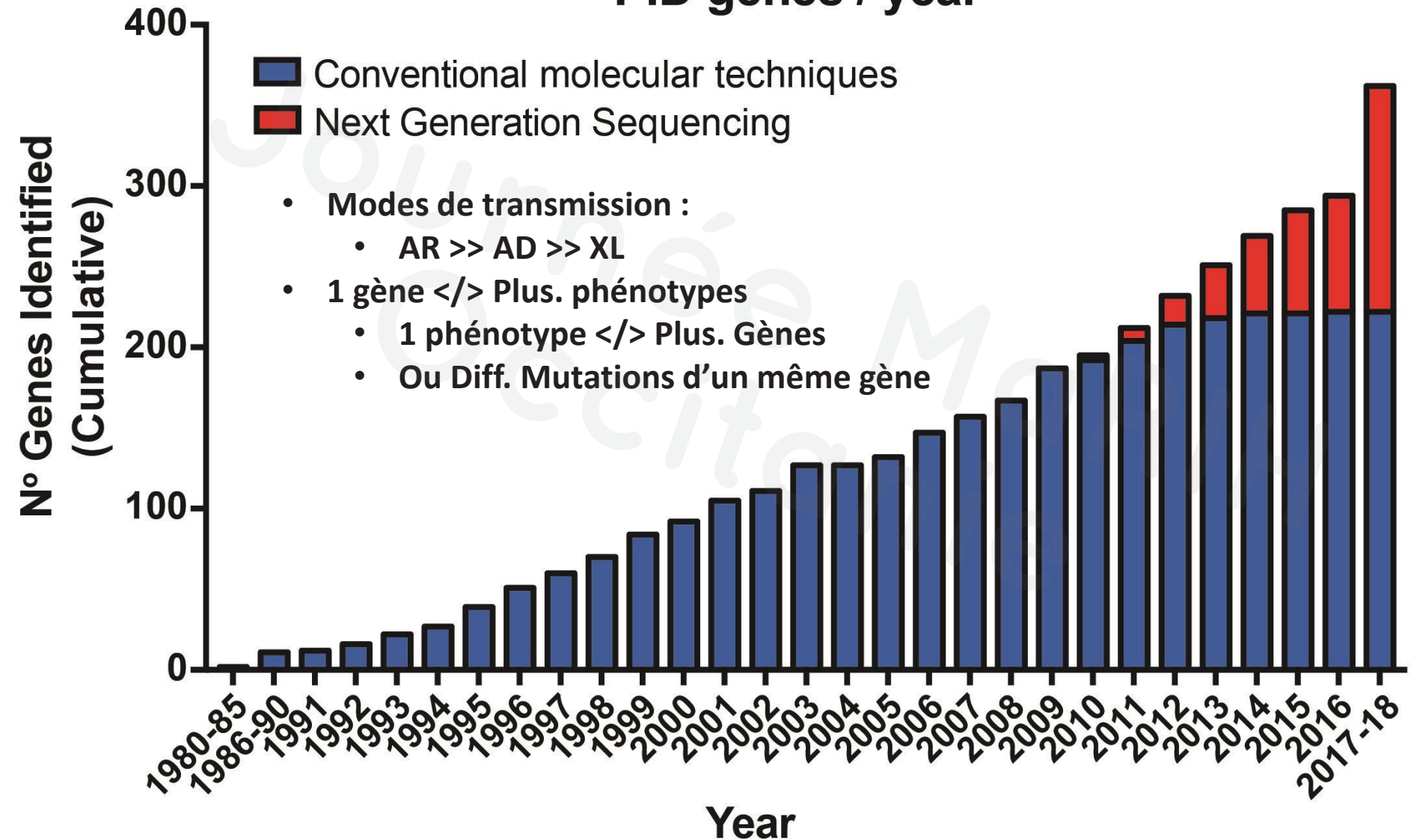
Infections opportunistes & DIP sévères

Journées





PID genes / year



Loss of function

↑ IgE

↓ Th17

↓ T follicular helper

↓ B-cell maturation
and function

Gain of function

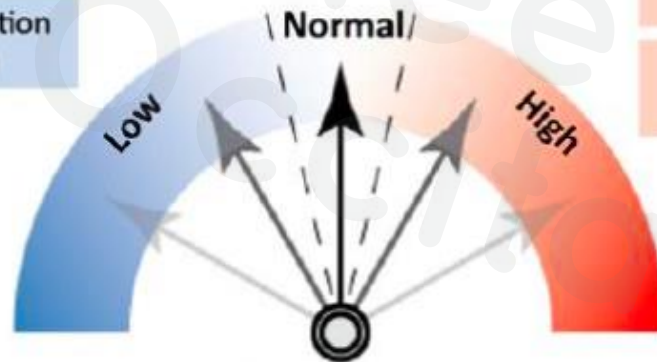
↑ IL-6 signaling

↑ SOCS3

↓ pSTAT5

↓ pSTAT1

↓ Tregs



STAT3 activity

Clinical manifestations: STAT3 LOF = AD-HIES

- Mucocutaneous infections (*S aureus* and *C albicans*)
- Pneumonia (*S aureus* and *S pneumoniae*), pneumatoceles
- Dermatitis
- Connective tissue abnormalities

Clinical manifestations: STAT3 GOF

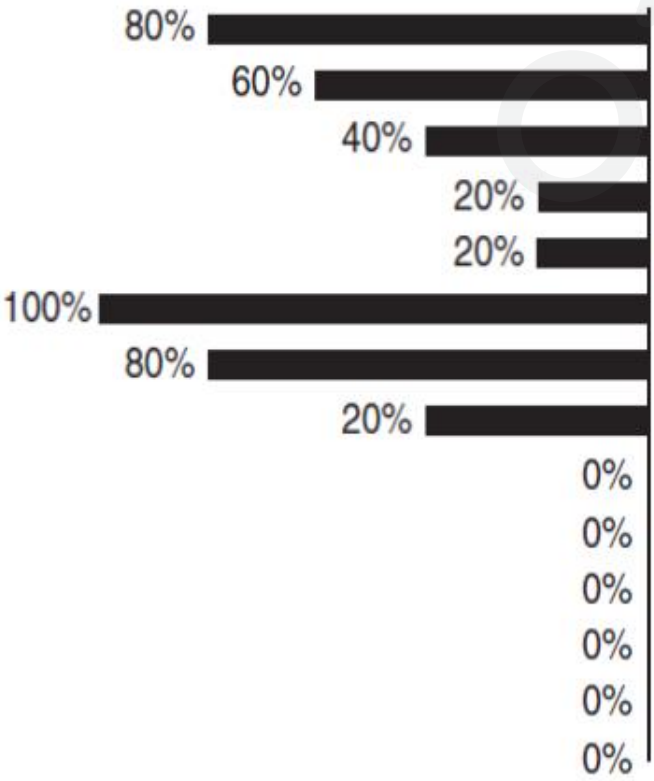
- ALPS-like
- IPEX-like
- STAT5b-deficiency-like
- Various organ autoimmunity
- Repeated infections
- Immune deficiency: hypo-B_F, reduced switched memory B cells

Haddad E.
*Too much
may be worse
than not enough*

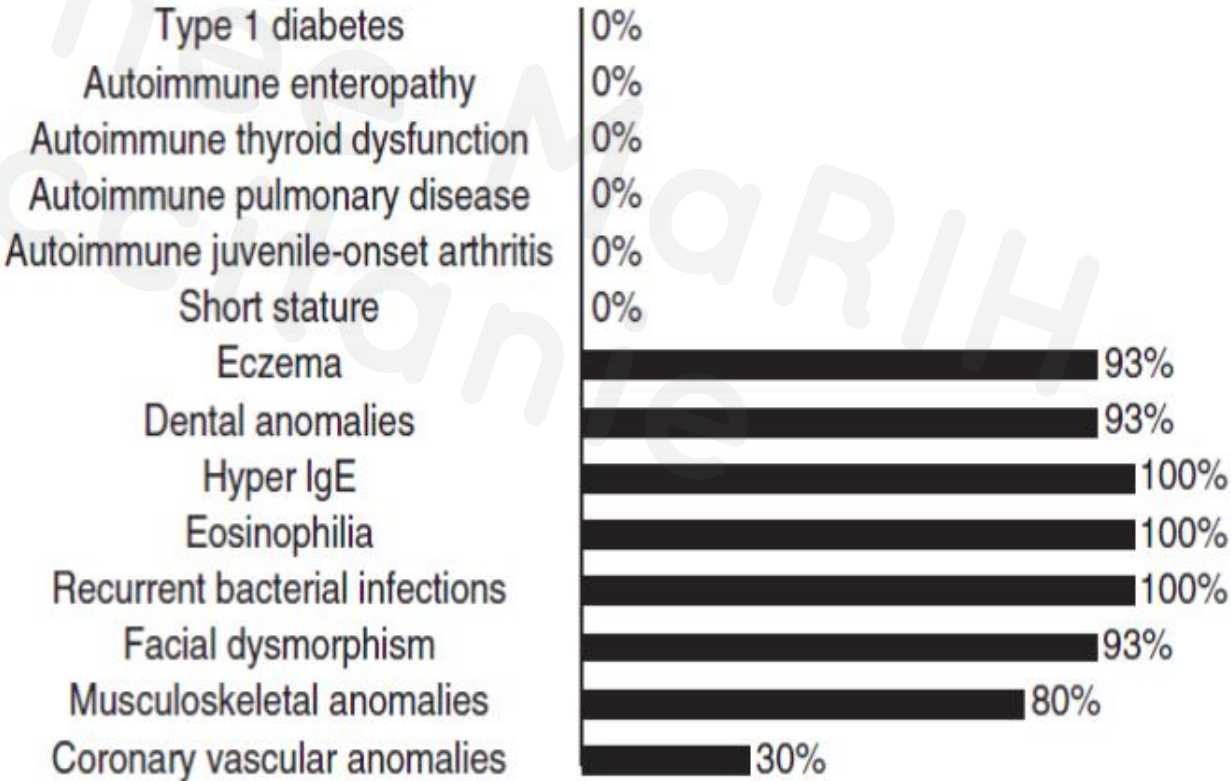
Blood, 2015

G O F — S T A T 3 — L O F

Activating germline *STAT3* mutations
(n = 5)

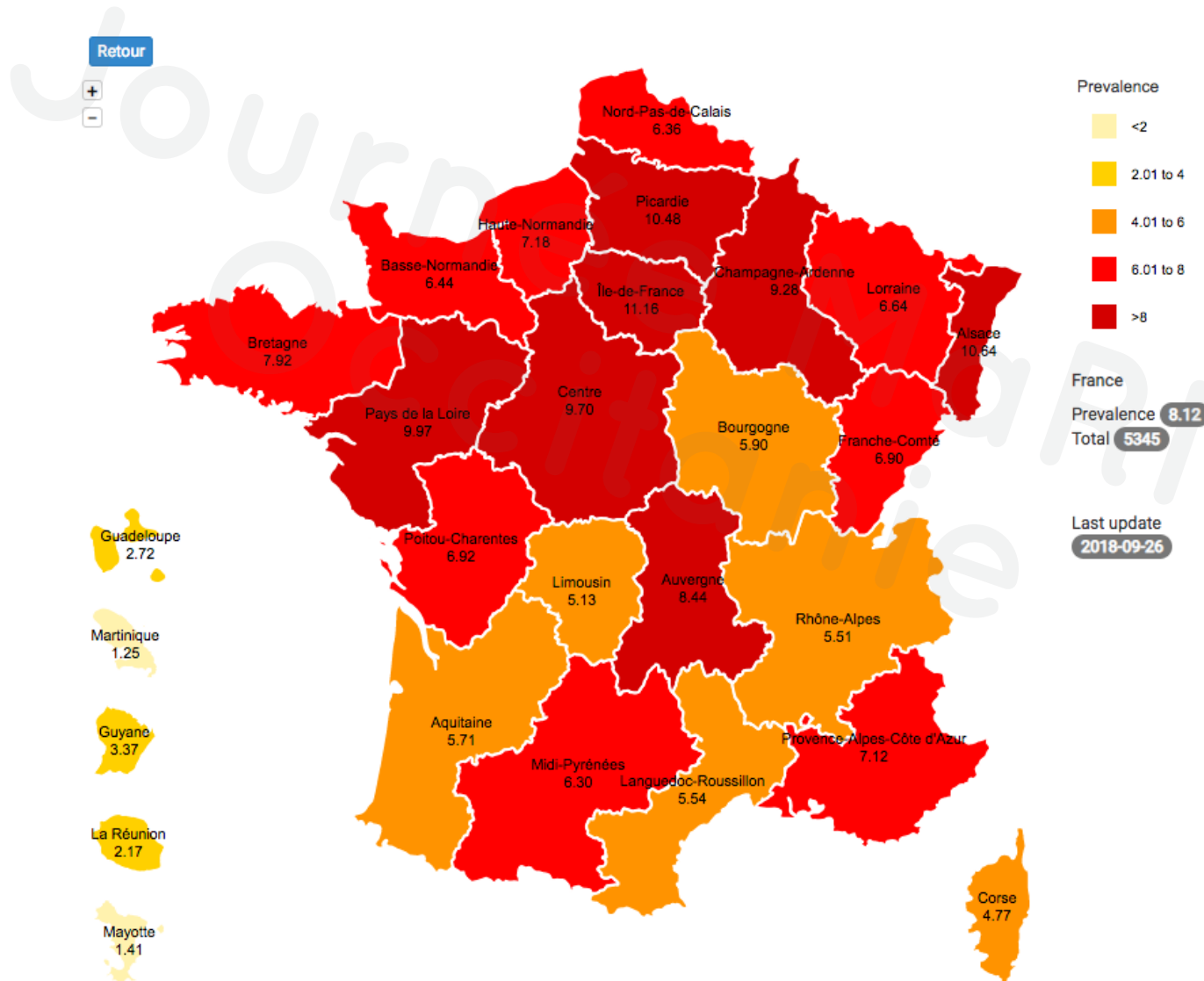


Inactivating germline *STAT3* mutations
(n = 15)

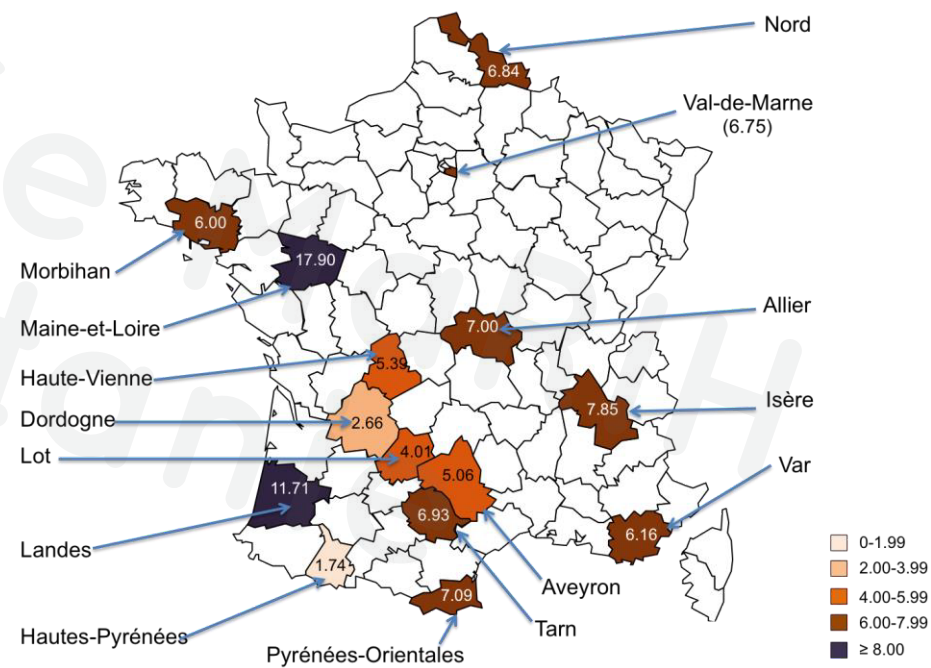
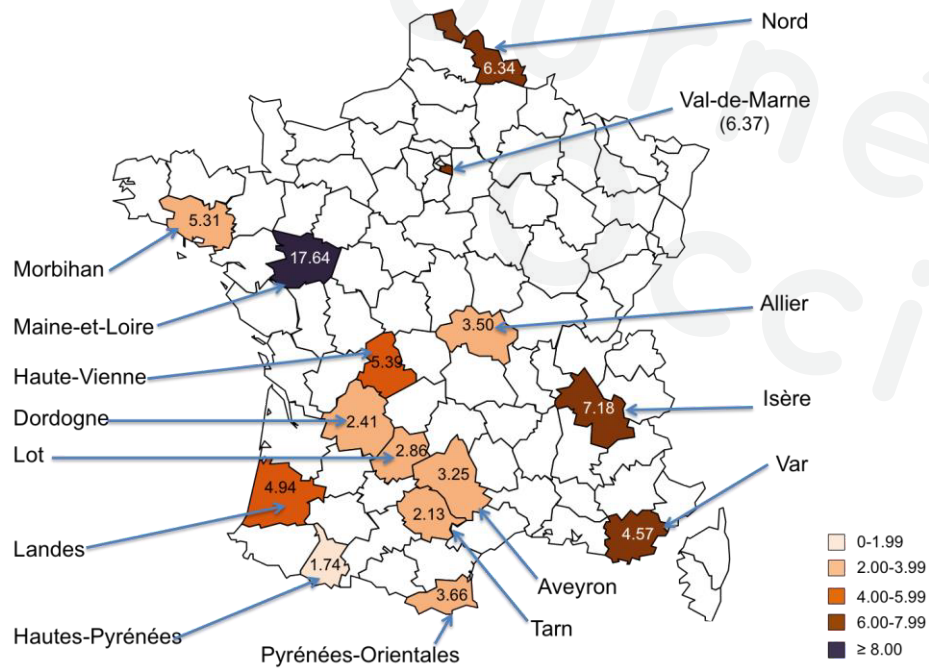


Prévalence nationale : 8,6 p. 10^e5 habitants

Incidence diagnostique : 400 nouveaux cax/an (1/2000)



The prevalence of PIDs in France is underestimated



Identification of 128 patients not followed in UTH (adults +++)

Table 1. Summary of the characteristics of newly identified patients

	No. Patients	Ig Replacement Therapy, No. patients Yes/No/Missing data	Ig Replacement Therapy, %	Current age, median (Q1-Q3), years
Predominantly Antibody Disorders	119	90/12/17	75.6	59 (47.0-72.0)
Common Variable Immunodeficiency (CVID)	65	54/5/6	45.4	59 (47.0-72.0)
Unclassified Antibody Deficiencies	21	15/4/2	12.6	60 (54.0-74.0)
Isolated IgG subclass deficiency	14	8/2/4	6.7	56.5 (43.3-66.3)
Other Hypogammaglobulinemias	8	3/1/4	2.5	62 (15.0-71.0)
Agammaglobulinemia	5	5/0/0	4.2	37 (34.0-42.0)
Thymoma with immunodeficiency	4	4/0/0	3.4	78 (74.8-79.5)
Dystrophial myotonic type 2 (PROMM/ZNF9)	1	1/-/-	0.8	36
Selective IgM deficiency	1	0/1/0	0	52
Innate Immunity Deficiencies	5	0/0/5		17.5 (12.3-29.5)
Chronic Granulomatous Disease (CGD)	2	-	-	34.5 (24.3-44.8)
Defects with susceptibility to mycobacterial infection	1	-	-	21
Isolated Congenital Asplenia	1	-	-	7
Complement component 5 deficiency	1	-	-	29
Autoimmune and Immune Dysregulation Syndromes	3	0/0/3		14 (11.5-25.0)
ALPS	3	-	-	-
Unclassified Immunodeficiencies	1	1/-/-	0.8	78

Footnotes:

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome



Infections Revealing Complement Deficiency in Adults

A French Nationwide Study Enrolling 41 Patients

A. Audemard-Verger, MD, E. Descloux, MD, D. Ponard, MD, A. Deroux, MD, B. Fantin, MD, PhD, C. Fieschi, MD, PhD, M. John, MD, A. Bouldouyre, MD, L. Karkowski, MD, G. Moulis, MD, PhD, H. Auvinet, MD, F. Valla, MD, C. Lechiche, MD, B. Davido, MD, M. Martinot, MD, C. Biron, MD, F. Lucht, MD, N. Asseray, MD, A. Froissart, MD, R. Buzel , MD, A. Perlat, MD, D. Boutboul, MD, PhD, V. Fremeaux-Bacchi, MD, PhD, S. Isnard, and B. Bienvenu, MD, PhD

Medicine[®]

OBSERVATIONAL STUDY

Medicine • Volume 95, Number 19, May 2016

Nationwide Study Enrolling 41 Patients

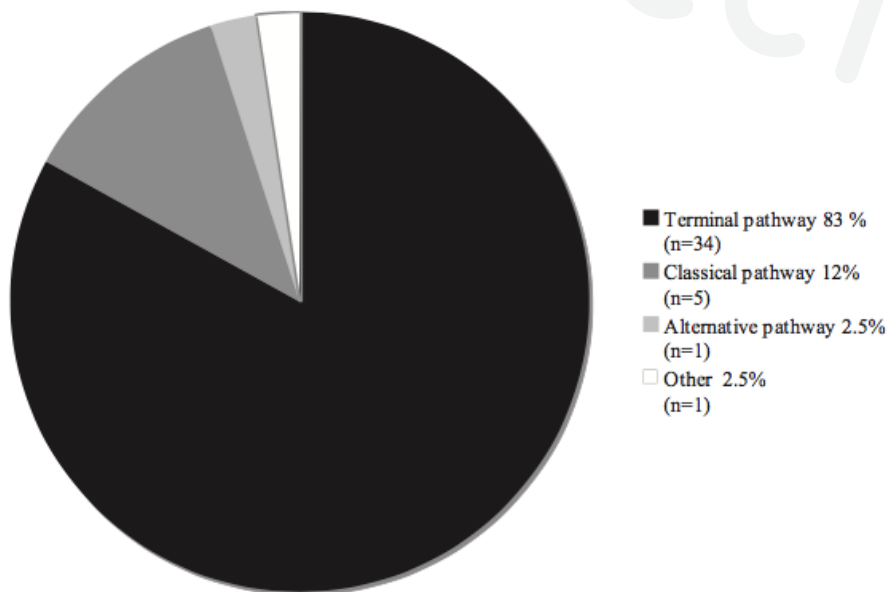


FIGURE 2. Proteins involved in complement deficiencies.

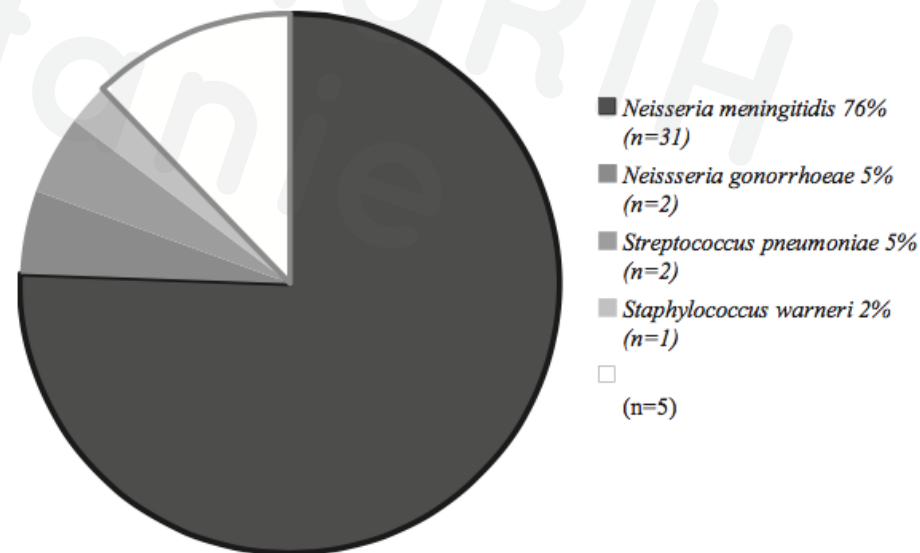


FIGURE 4. Bacteriology of microorganisms involved in complement deficiencies.

► En 1^{ERE} INTENTION

- **NFS-plaquettes** : Elle dépiste une anomalie cellulaire quantitative ou qualitative (lymphocytose à évaluer selon l'âge de l'enfant, neutropénie, anémie, thrombopénie, anomalie de morphologie des globules rouges ou des polynucléaires neutrophiles,...)

	0 - 1 an	1 - 2 ans	2 - 6 ans	6 - 12 ans	12 ans - adulte
Lymphocytes	3,4 - 9	3,6 - 8,9	2,3 - 5,4	1,9 - 3,7	1,4 - 3,3
LT CD3	2,5 - 5,9	2,1 - 6,2	1,4 - 3,7	1,2 - 2,6	1 - 2,2
LT CD4	1,4 - 4,3	1,3 - 3,4	0,7 - 2,2	0,65 - 1,5	0,53 - 1,3
LT CD8	0,5 - 1,7	0,62 - 2	0,49 - 1,3	0,37 - 1,1	0,33 - 0,92
LB CD19	0,3 - 3	0,72 - 2,6	0,39 - 1,4	0,27 - 0,86	0,11 - 0,57
LNK CD16/56	0,16 - 0,95	0,18 - 0,92	0,13 - 0,72	0,10 - 0,48	0,07 - 0,48

Numération des lymphocytes en valeur absolue ($10^9/l$)⁽¹⁾

- **Dosage pondéral des Ig G, A et M** (ne pas pratiquer d'électrophorèse des protéines plasmatiques, cet examen étant peu contributif pour dépister des hypogammaglobulinémies modérées chez les patients).

	Nouveau-né	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5 à 9 ans	15 ans	Adulte
IgG	6,1 - 13	4,6 - 8,6	2,9 - 5,5	2,3 - 4,4	3,3 - 6,2	4,8 - 8,9	5,5 - 11,5	6,5 - 12,3	6,6 - 12,8
IgA	0 - 0,2	0,1 - 0,3	0,1 - 0,4	0,2 - 0,6	0,2 - 0,8	0,3 - 1,2	0,4 - 1,6	0,5 - 2	0,7 - 3,4
IgM	0,04 - 0,6	0,2 - 0,7	0,3 - 0,8	0,3 - 0,9	0,5 - 1,3	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,6	0,5 - 2,1

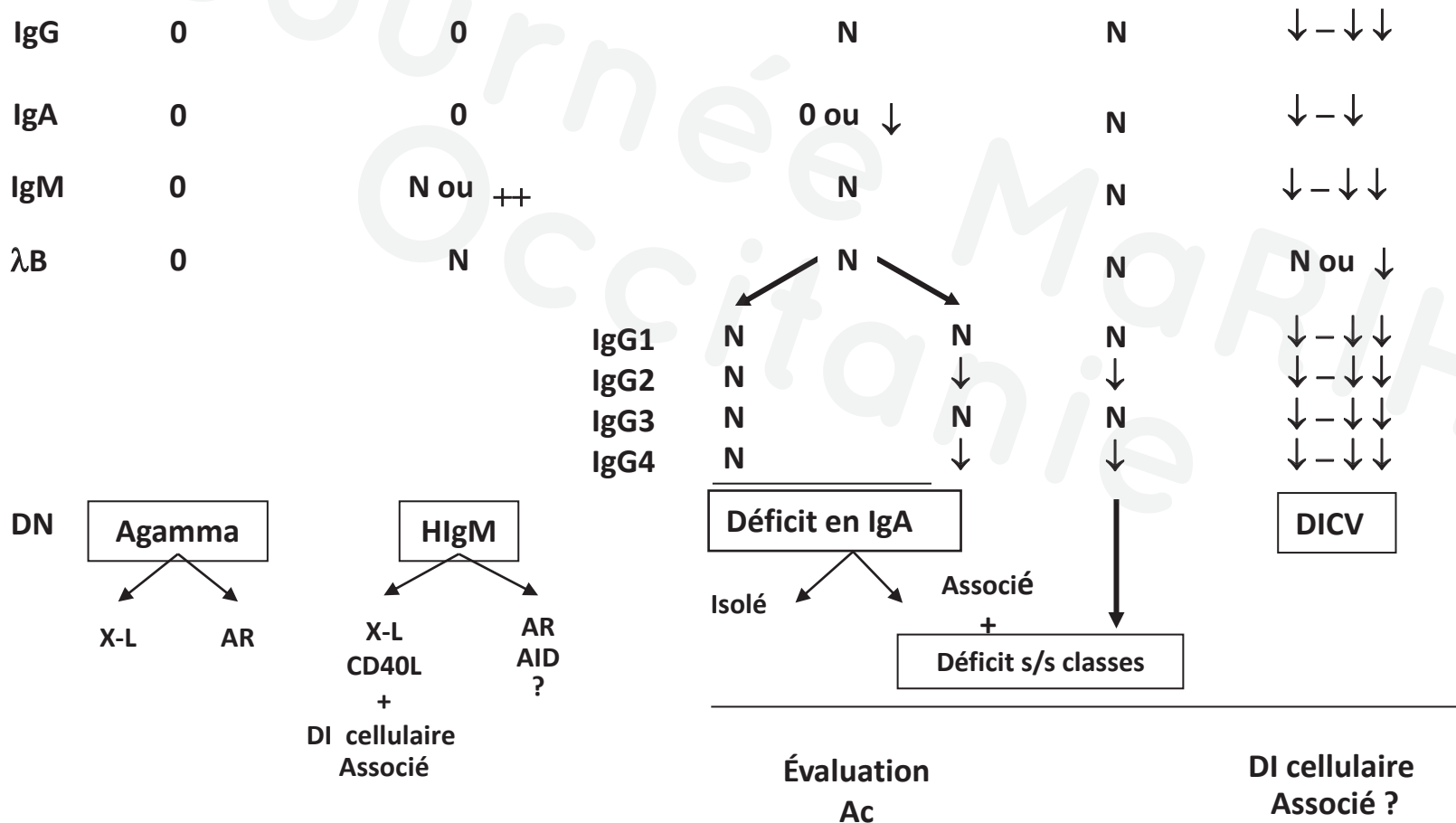
Valeurs normales des immunoglobulines (g/l) en fonction de l'âge⁽¹⁾

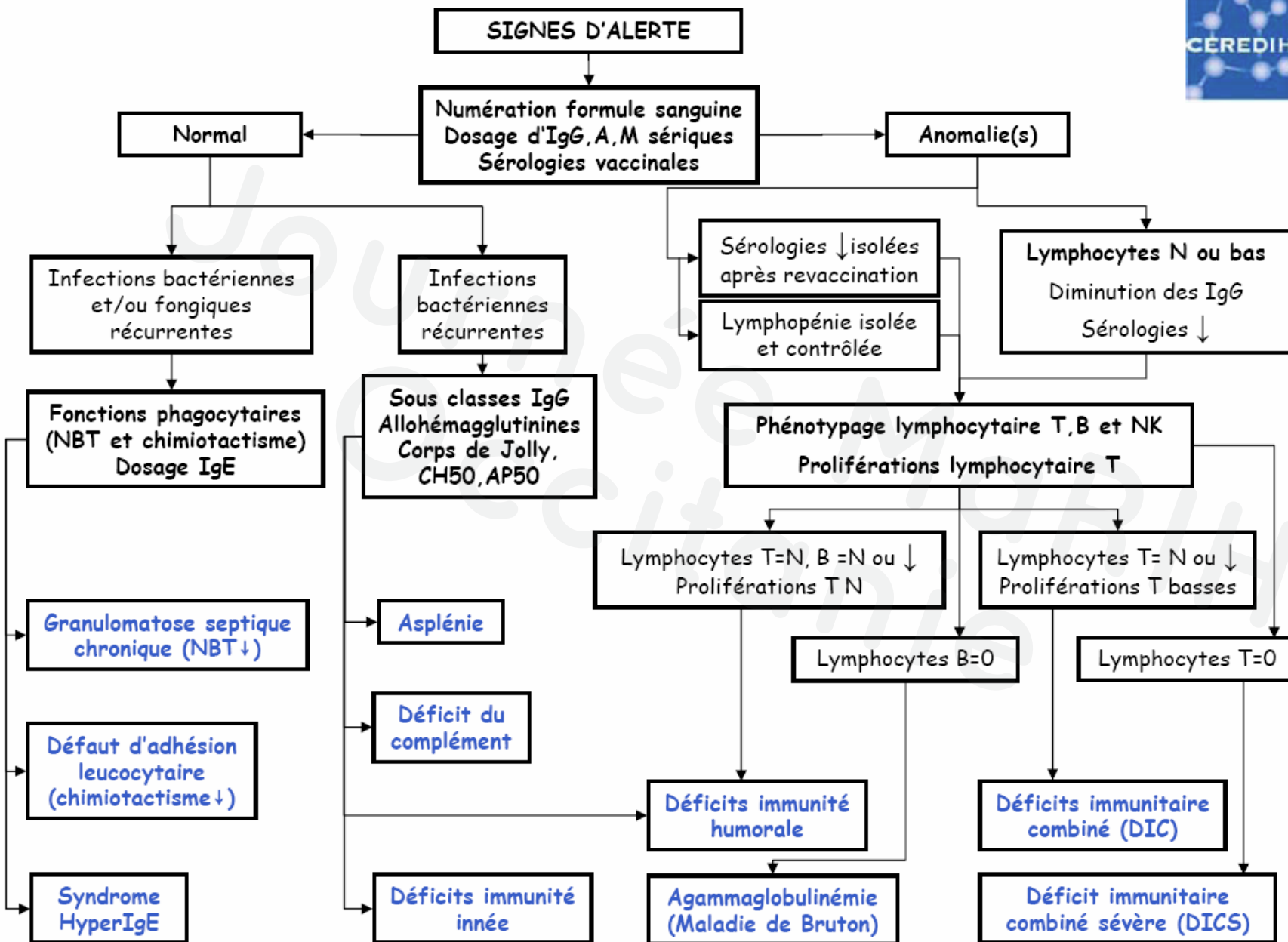
	IgG1	IgG2	IgG3
1 - 3 ans	3,6 - 13	0,26 - 1,65	0,13 - 0,7
3 - 6 ans	3,5 - 13,5	0,25 - 3,65	0,12 - 0,76
> 6 ans	3,6 - 13,5	0,27 - 4,60	0,16 - 1,00
Adultes	3,0 - 12,8	0,40 - 6,30	0,12 - 1,14

Valeurs normales des sous-classes d'IgG (g/l) ⁽²⁾

Déficits Immunitaires HUMORAUX PURS

Démarche diagnostique





Journée
Occitanie
MARIH

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

DIP humoraux : curatif

- ATB po ou iv selon sévérité clinique
- Si pyocyanique, antibiotique efficace IV et aérosols d'antibiotiques (colimycine et/ou tobramycine) afin d'augmenter in situ la concentration des anti infectieux.
- Si entérovirus digestives ou neuroméningées, traitement intensif par **IgIV** (1 g/kg/j pendant plusieurs semaines)

DIP humoraux : préventif

- Immunoglobulines humaines polyvalentes
- HIgM : cotrimoxazole préventif si CD40L
 - Risque de PCP
- Cotrimoxazole si infections ORL malgré IgIV
 - XLA, sous classes IgG, SPAD
- ATB alternés (Amoxi/Macrolide/C2G) : infections récurrentes
VAS, sinusite chronique
- Azithromycine : si colonisation *H. influenzae*
- Autres, mais utiles +++
 - Kinésithérapie
 - Aérosols (ATB, bronchodilatateurs, corticoïdes)
- Rien (déf en Ig a/pauci-symptomatique : IgA, sous classe...)
- Prévention :
 - Mesures Hygiène
 - vaccinations patient+entourage
 - Soutien psychologique, Associations patients

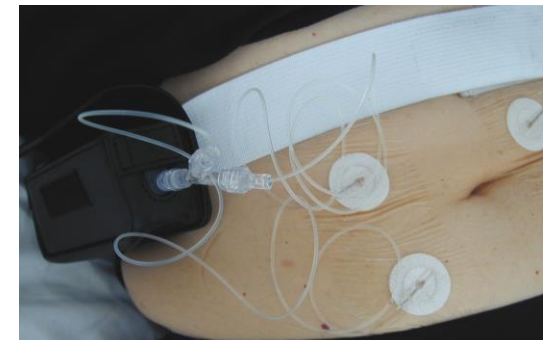
Prise en charge : autres aspects

- Traitement des autres complications
 - Immunosuppresseurs/modulateurs (Corticoides, Azathioprine, Hydroxychloroquine, Ac monoclonaux)
- Greffe de CSH
- Enzymothérapie (ADA)
- Greffe de thymus (SCID *nude*, DiGeorge)
- Thérapie génique

Substitution par Immunglobulines

Les patients ont le choix

- **Traitement à l' hôpital**
 - Perfusion d' immunoglobulines intraveineuse tous les mois en hôpital de jour
 - Durée d' environ 4 heures
- **Traitement à la maison**
 - Soit une fois par mois en intraveineux avec le passage d' une infirmière à la maison
 - Soit une fois par semaine en sous cutanée, avec formation du patient qui devient autonome



Substitution en Immunoglobulines

- Augmentation de l'espérance de vie
expérience historique 1950 37% survie à 10 ans
(GB) en 1990 78%
- Diminution de la fréquence des infections bactériennes
0.8 \Rightarrow 0.12 pneumonie/patient/année
- Importance d'un diagnostic précoce
un épisode de pneumonie avant Ig \nearrow x 10 le risque de
pneumonies sous Ig
(+ risque de bronchiectasies...)
- Efficacité comparable des administrations par voie
intraveineuse et sous cutanée

Faut il traiter tous les patients déficients en Ig par substitution en Immunoglobulines ?

Non !

Il faut

- 1) Un défaut de production d'anticorps (IgG)
et
- 2) La survenue d'infection(s) bronchopulmonaire(s)
ou ORL sévère(s) ou répétées

- Tensions d'approvisionnement plasma
- Difficultés de mise à disposition des Ig

Prevention of Infections During Primary

Immunodeficiency

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS

Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 28, 2014

Claire Aguilar,^{1,2,3} Marion Malphettes,^{1,4} Jean Donadieu,^{1,5} Olivia Chandesris,^{1,3,6} Hélène Coignard-Biehler,^{1,2,3}
 Emilie Catherinot,^{1,7} Isabelle Pellier,^{1,8} Jean-Louis Stephan,^{1,9} Vincent Le Moing,^{1,10} Vincent Barlogis,^{1,11} Felipe Suarez,^{1,3,6}
 Stéphane Gérard,³ Fanny Lanternier,^{1,2,3} Arnaud Jaccard,^{1,12} Paul-Henri Consigny,² Florence Moulin,¹³ Odile Launay,¹⁴
 Marc Lecuit,^{1,2,3} Olivier Hermine,^{1,3,6} Eric Oksenhendler,^{1,4} Capucine Picard,^{1,3,15,16,a} Stéphane Blanche,^{1,3,16,a}
 Alain Fischer,^{1,3,16,17,a} Nizar Mahlaoui,^{1,3,16} and Olivier Lortholary^{1,2,3}

	Chemoprophylaxis				Immunotherapy			Vaccines			
	Pneumocystis	Bacterial	Fungal (<i>Pneumocystis</i> excluded)	Viral	Ig	G-CSF	IFN-γ	Encapsulated bacteria	Flu	Live vaccines	Other usual vaccines (DTaP, hepatitis A and B)
Modalities		Daily Cotrimoxazole <i>Child</i> : 25mg/kg/d SMX <i>Adult</i> : 800mg/d SMX	Primary prophylaxis Itraconazole <i>Child</i> : 10mg/kg/d <i>Adult</i> : 200mg/d with plasma trough levels (target: >500ng/ml)					As for immunocompetent	annually	BCG/MMR/ Yellow fever	As for immunocompetent
Strength	D	A	A	D	D	D	C	A	A	D/B/C	A
Level of proof	III	II	I	III	III	III	II	III	III	II/III/III	III
Comments	No risk of PCP	No other antibioprophylaxis evaluated	Secondary prophylaxis: itraconazole, voriconazole, posaconazole adapted to pathogen							BCG: absolutely contraindicated MMR: possible Yellow fever: case by case	



Reconnue d'utilité publique (décret du 10 août 2007)

- **CEREDIH & IRIS : Interlocuteurs des pouvoirs publics**

- Recommandation sur la prescription :
- **Tensions d'approvisionnement plasma**
- **Difficultés de mise à disposition des Ig**
- Médicaments onéreux...

- Carte de soins & urgences
 - avec FSMR MARIH
- Livret Information Patients - Familles
- Fiche Intégrascol
- Journées nationales et régionales des famille & des soignants
- Signes alerte enfants/Adultes

PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ	
Mme/M.	Tél
Mme/M.	Tél
Médecin traitant	Tél
Spécialiste traitant	Tél
Suivi(e) par le centre de	Tél

 www.ceredih.fr 01.44.49.46.22	 ASSOCIATION DE PATIENTS DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMAIRES	CENTRE DE SUIVI orphanet	
---	---	-----------------------------	---

 MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ		Photo
CARTE D'URGENCE <i>Emergency card</i>		
Déficit Immunitaire Primitif = _____		
Primary Immunodeficiency = _____		
Enfant / M. / Mme _____		
 Informations également disponibles sur le site de l'association de patients IRIS (www.associationiris.org)		

Outils d'Education Thérapeutique Patients

- 2 films Substitution Ig SC domicile en ligne
- 1 film Substitution Ig IV domicile en ligne



- Outil « DIPEDUC » Hypogammas de l'adulte

- Applications mobiles
 - Flexig
 - Ymuneo





Can't remember the last time you had your IG trough level measured?

Patients living with PID? Your personal assistant is here!

Complications infectieuses des déficits immunitaires

La prévention et le traitement des infections survenant au cours d'un déficit immunitaire doivent être orientés en fonction du type de déficit.

Marie-Olivia Chandesris, Fanny Lanternier, Marc Lecuit, Olivier Lortholary *

Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ?

La survenue d'infections sévères ou récurrentes doit faire rechercher un déficit immunitaire. Des examens simples permettent d'orienter le diagnostic étiologique.

Capucine Picard *

Traitement substitutif des déficits primitifs de l'immunité humorale par immunoglobulines



DÉFICIT IMMUNITAIRE

Pr Felipe Suarez, Dr Morgane Cheminant

Service d'hématologie adulte, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, université Paris-Descartes, Paris, France
felipe.suarez@aphp.fr



ARGUMENTER les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
SAVOIR DIAGNOSTIQUER un déficit immunitaire commun variable.

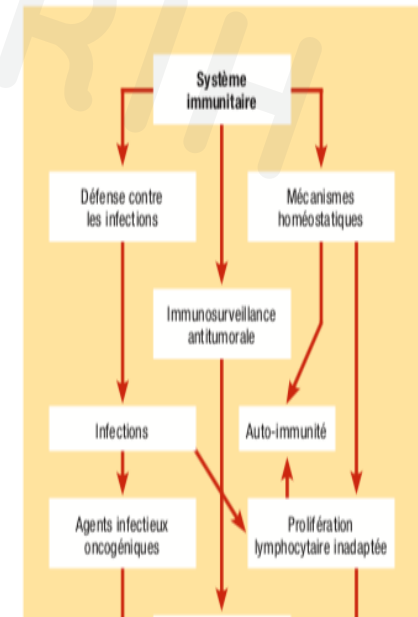
Le système immunitaire (SI) est composé d'éléments cellulaires et humoraux dont la fonction est de défendre l'organisme contre les agents pathogènes et le développement d'infections (tableau 1). Le système immunitaire est soumis à une régulation complexe, dont l'altération peut conduire à un défaut de fonction, un excès de fonction, ou les 2 à la fois. Les déficits immunitaires (DI) comprennent un vaste ensemble d'affections du système immunitaire pouvant associer à des degrés variables une susceptibilité accrue aux infections et des manifestations immuno-pathologiques : allergie, inflammation, auto-immunité, lymphoprolifération, tumeurs malignes (notamment lymphomes) (fig. 1).

Classification des déficits immunitaires : primitifs et secondaires, innés, adaptatifs (B ou T) (tableau 1)

Les déficits immunitaires peuvent être primitifs (fig. 2 et tableau 2A), d'origine génétique, ou secondaires (tableau 2B), acquis. Ils peuvent toucher le système immunitaire inné (complément, phagocytes, lymphocytes NK) ou adaptatif (lymphocytes B et/ou T).

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les déficits immunitaires primitifs résultent de mutations interférant avec le développement (absence d'une ou plusieurs lignées du

Les formes rencontrées chez l'enfant sont le plus souvent primitives, à l'exception de l'infection par le VIH ou des déficits secondaires aux traitements immunosuppresseurs. Certains déficits immunitaires primitifs se révèlent ou ne sont diagnostiqués qu'à l'âge adulte. Le bilan doit s'efforcer d'exclure une origine secondaire à tout déficit immunitaire, notamment une hémopathie lymphoïde B sous-jacente chez l'adulte (leucémie lymphoïde chronique, myélome).



Centres de référence maladies rares



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Associations de patients

Sociétés savantes



Reconnue par le Ministère de la Santé



www.marih.fr - contact@marih.fr

