

Quand penser à un déficit immunitaire chez l'adulte ?

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

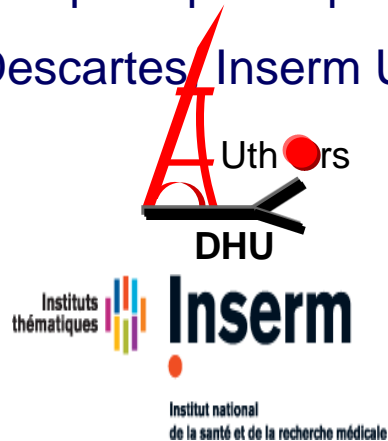
Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



Labex **INFLAMEX**



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



Quand penser à un déficit immunitaire primitif chez un adulte ?

Le patient

- Infection
- Activation macrophagique
- Granulomatose
- Autoimmunité
- Lymphome
- Tumeur solide
- Asymptomatique !

Arbre généalogique

- Autres cas familiaux
- Consanguinité

Déficits immunitaires primitifs diagnostiqués à l'âge adulte:

Infections

A répétition ou chroniques

« communautaires » sévères

Méningites récidivantes à *Neisseria meningitidis*

A germes opportunistes

Vaccins vivants «atténués» (BCG, poliomyélite...)

Common causes of secondary immune deficiency

- Malnutrition
- HIV
- Malignancy
- Immunosuppressive drugs
- Immunomodulatory agents:
 - Rituximab (affecting B cells)
 - Infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra (affecting cellular immunity)
- Drug-induced hypogammaglobulinemia:
 - Certain antiepileptics (eg, diphenylhydantoin, carbamazepine, valproate)
- Protein loss (especially if presenting with low IgG but normal IgA and IgM):
 - Nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy, severe burns
- Metabolic disease:
 - Diabetes, severe liver disease, uremia

HIV = human immunodeficiency virus; Ig = immunoglobulin.

Lymphopénie

Déficits immunitaires primitifs responsables d'une lymphopénie

Développement thymique

Di-Georges, FOXP1

Précurseurs lymphoïdes

Déficit ADA, PNP, AK2 (dysgénésie réticulaire)

Cytokines

Chaîne γ c, Jak3, Chaîne α du récepteur à l'IL-7

Synthèse des récepteurs TcR et BcR

RAG1/2, NHEJ, Artemis, DNA-PKcs, cernunnos/XLF, DNA ligase IV

Transduction du signal

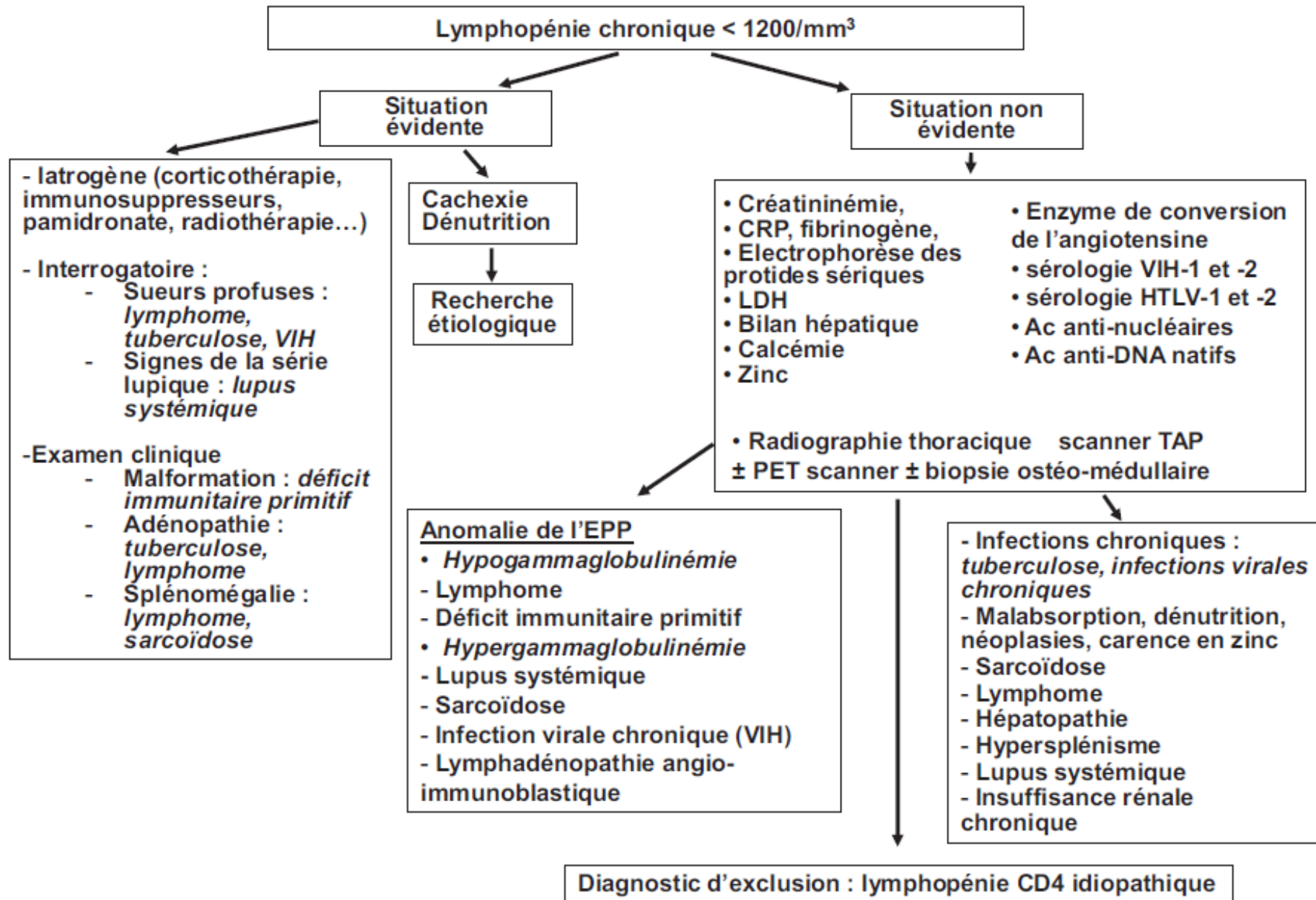
CD3 δ ou ϵ ou ζ , CD45

ZAP-70, STIM-1 et ORAI-1

Interactions cellulaires

TAP-1/2, CMH classe II, CD40-ligand ou CD40 Régent et al. RMI 2012

Conduite à tenir devant une lymphopénie chronique de l'adulte



Lymphopénie CD4 idiopathique

- **Lymphocytes T CD4⁺ inférieur à 300/ μ l ou à 20% du total des lymphocytes T à plus d'une occasion** en l'absence d'infection HIV, HTLV, de déficit immunitaire constitutionnel ou de traitement lymphopéniant.
- **Décrite en 1993**
 - ✓ 47 cas au CDC d'Atlanta
 - ✓ 40% signes cliniques définissant le stade SIDA: infection opportuniste
 - ✓ 53% autres manifestations cliniques/biologiques
 - ✓ 7% asymptomatiques
- **Lymphopénie T CD4 mais aussi T CD8, LB et NK normaux.**
- **Stabilité des Lymphocytes T CD4 dans le temps.**
- **Absence d'hypergammaglobulinémie.**
- **Etiologie inconnue**

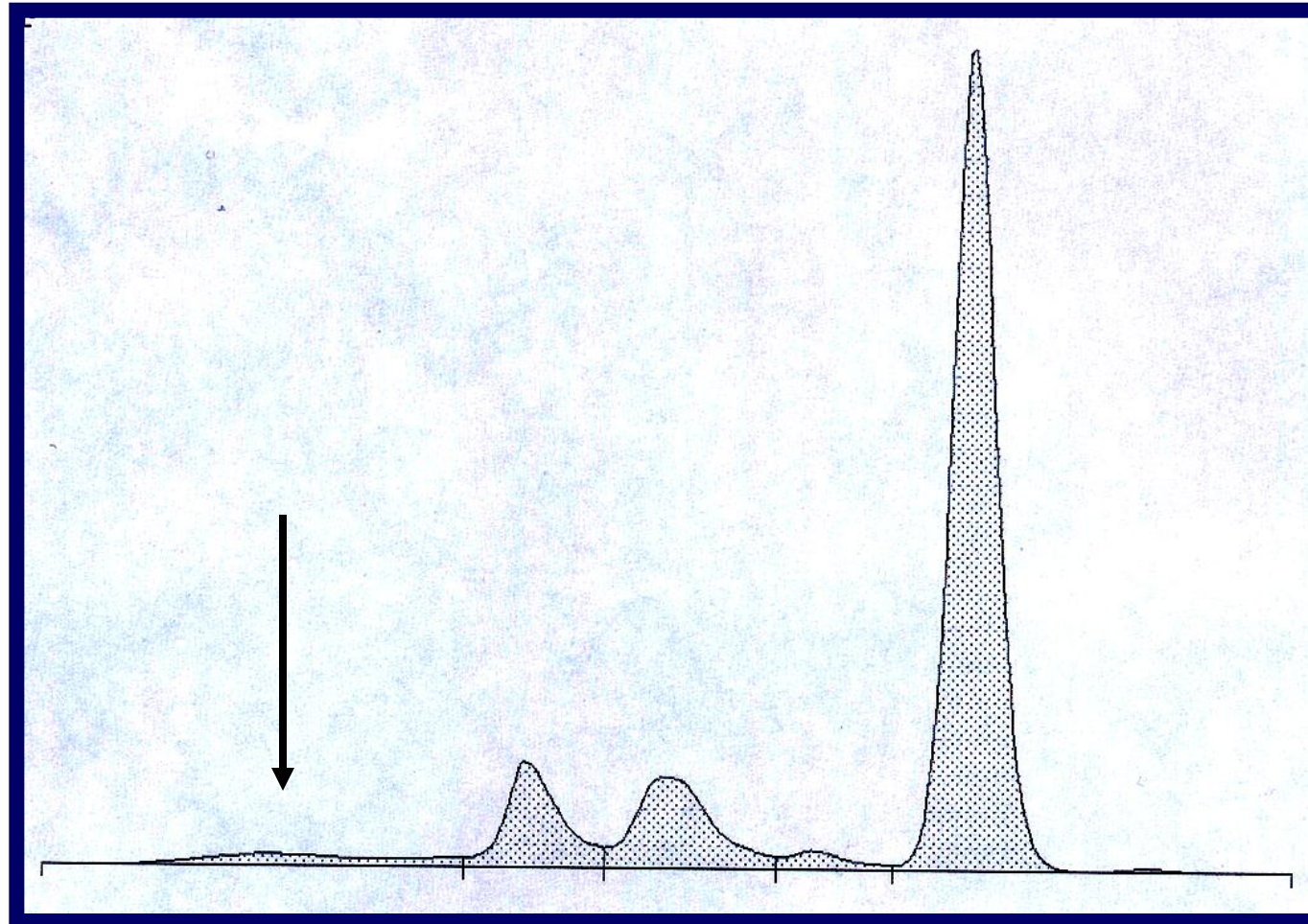
Ducan et al; NEJM, 1993

Table 2: AIDS-defining condition at the time of diagnosis or during follow-up in 40 patients with idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia (ICL)

Type of <u>condition</u>	No. of patients (%)
Cryptococcosis, extra-pulmonary	6 (15)
Esophageal candidiasis	5 (12.5)
Mycobacterium avium complex or Mycobacterium kansasii, disseminated and/or extra-pulmonary	3 (7.5)
Bacterial, multiple or recurrent	3 (7.5)
Malignant lymphoma	2 (5)
Mycobacterium tuberculosis of any site, pulmonary, disseminated and/or extra-pulmonary	2 (5)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	2 (5)
Progressive multifocal leucoencephalopathy	2 (5)
Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extra-pulmonary	1 (2.5)
Herpes simplex virus: dermal chronic ulcers (>1-month duration)	1 (2.5)

Electrophorèse des protides
sériques:

Hypogammaglobulinémie



Hypogammaglobulinémies acquises (I): défaut de production

1. Hémopathies lymphoïdes

- Myélome multiple
- LLC
- Lymphomes non Hodgkiniens

2. Iatrogène

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, MMF, rituximab)
- D-pénicillamine, phénytoïne, sels d'or
- Radiothérapie
- Echanges plasmatiques
- Rituximab

Hypogammaglobulinémies acquises (II)

- II **Perte d'immunoglobulines**

 - Syndrome néphrotique

 - Entéropathie exsudative

- III **Hypercatabolisme**

 - Grand brûlé

 - Myotonie de Steinert

- Autres

 - Hypogammaglobulinémie associée au thymome**

 - Fausse hypogammaglobulinémie: cryoglobulinémie**

Hypogammaglobulinémie: examens complémentaires

- Protéinurie des 24h
- Immunofixation (sang, urines)
- Myélogramme / Biopsie ostéomédullaire
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- (TEP)

- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Sous classes IgG
- Phénotypage lymphocytaire (B)

Hypogammaglobulinémies constitutionnelles

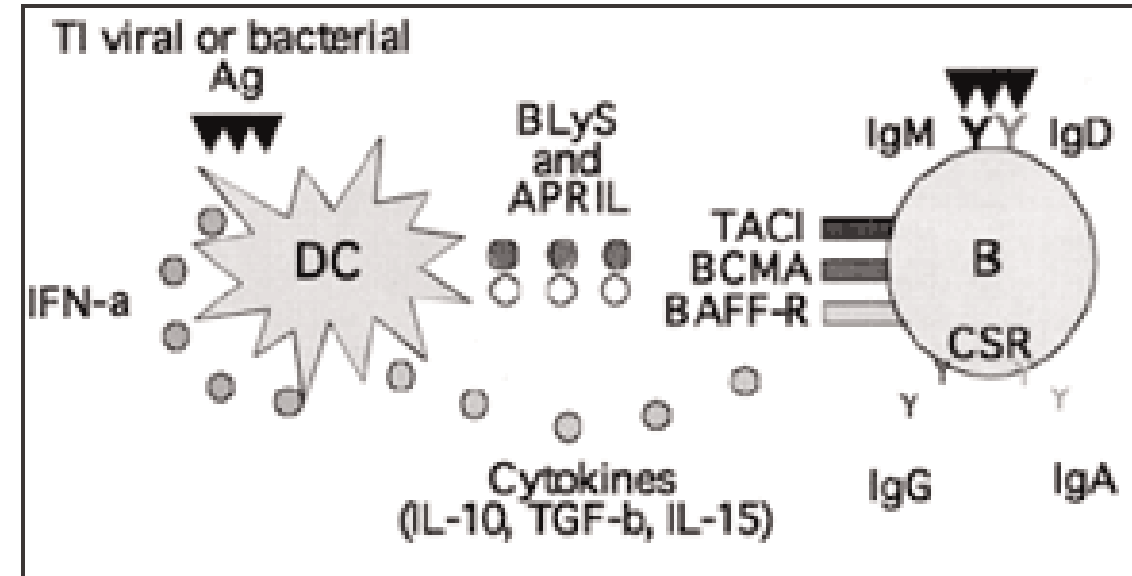
- **Déficit immunitaire commun variable**
- **Déficit en IgA ou en sous classes d'IgG**
- **Syndrome hyper-IgM**
- **Agammaglobulinémie liée à l'X**
- **Syndrome de Purtillo (EBV)**
- **Déficits immunitaires combinés B et T**
- **Wiskott-Aldrich**
- **Ataxie-Telangiectasie**

DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

- **Sexe ratio = 1**
- **Début le plus souvent dans les 2èmes et 3èmes décennies**
- **Infections bactériennes récidivantes (ORL, bronchopulmonaires, digestives),**
- **Giardia lamblia, VZV**
- **Granulomatose**
- **Manifestations autoimmunes (cytopénies)**
- **Hyperplasie folliculaire lymphoïde**
- **Lymphomes (non Hodgkinien +++)**
- **Tumeurs solides (adénocarcinomes digestifs)**

Déficit Immunitaire Commun Variable maladie génétique

- **ICOS** (Grimbacher B. *Nature Immunology*, 2003)
- **TACI** (Salzer U. *Nature Genetics* 2005)
- **Baff-récepteur** (Losi CG. *J Clin Immunol.* 2005).
- **CD19** (Kanegane H, *Genes Immun.* 2007)
- **SBDS gene (Shwachman-Diamond syndrome)** (Khan S
Clin Exp Immunol 2008)
- **NFKB2** (Coonrod CK. *Am J Hum Genet* 2013)



Neutropénie, anomalies

fonctionnelles des polynucléaires

neutrophiles

Neutropénie: diagnostic étiologique

Neutropénie chronique profonde isolée:

- **Toxique**
- **Virus**
- **Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL)**
- **Neutropénie auto-immune**
- **Neutropénie cyclique.**

Neutropénie modérée (entre 800 et 1700/mm³), en plus des étiologies précédentes,

- **Leucémie aiguë myéloïde,**
- **Dysmyélopoïèse débutante,**
- **Hypersplénisme**
- **Origine ethnique (Afrique noire).**

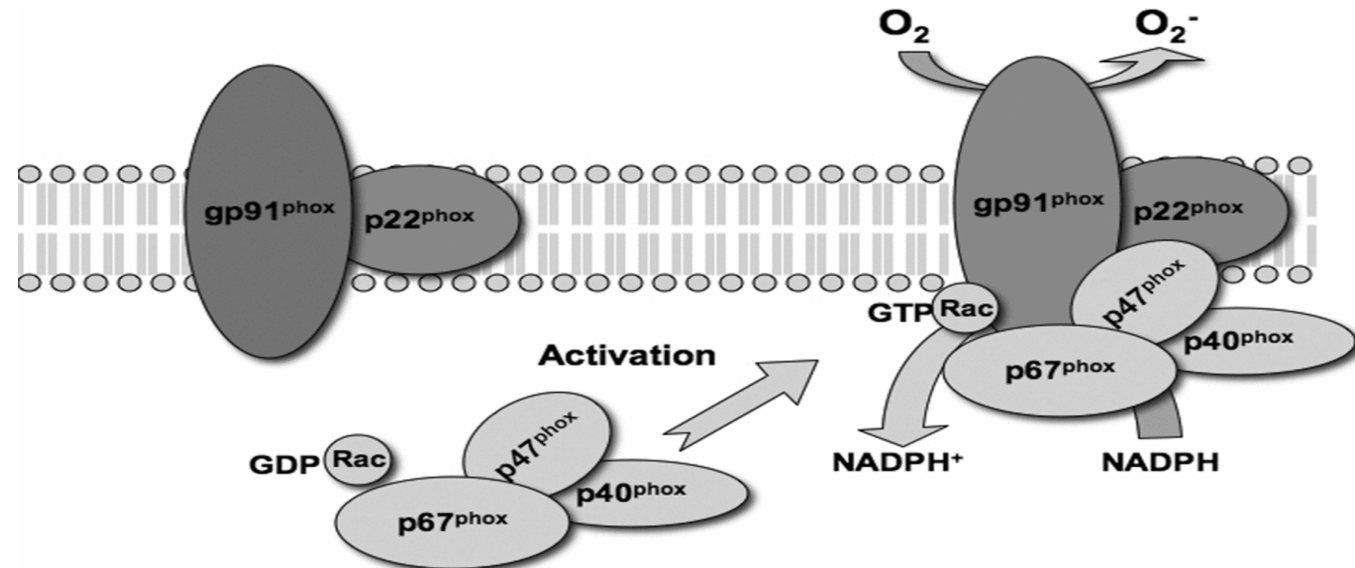
• Une fois éliminées ces étiologies, l'éventualité d'un déficit immunitaire constitutionnel peut être envisagée.

Granulomatose septique chronique

Mutation de NADPH oxydase

- **Forme liée à l'X : gp91^{Phox} (80 %)**
- **Forme autosomique : p 22^{Phox}, p47^{Phox}, p67^{Phox}**

- Infections cutanées, respiratoires...
- Autoimmunité
- Sténoses viscérales

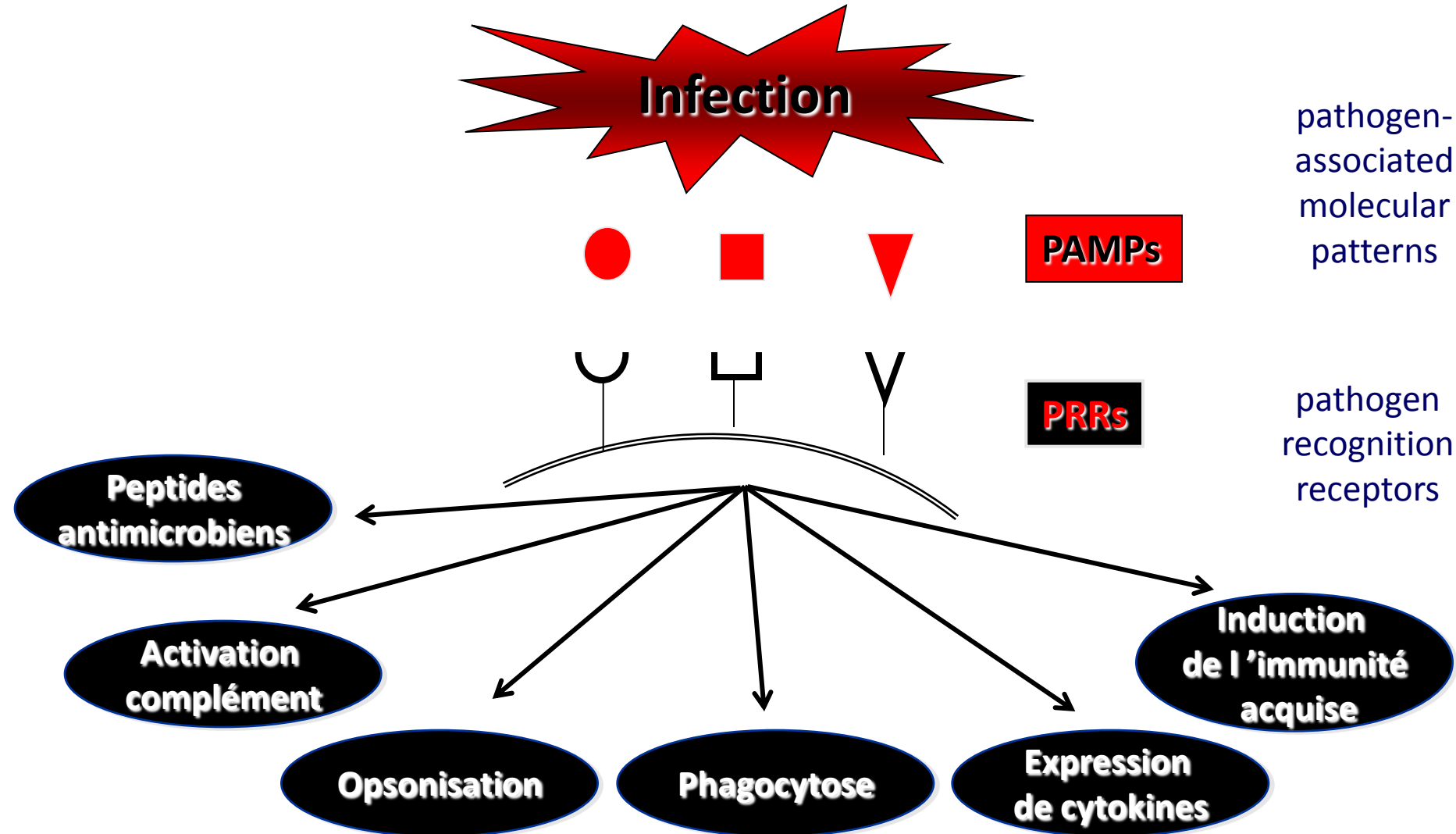


Granulomatose septique chronique

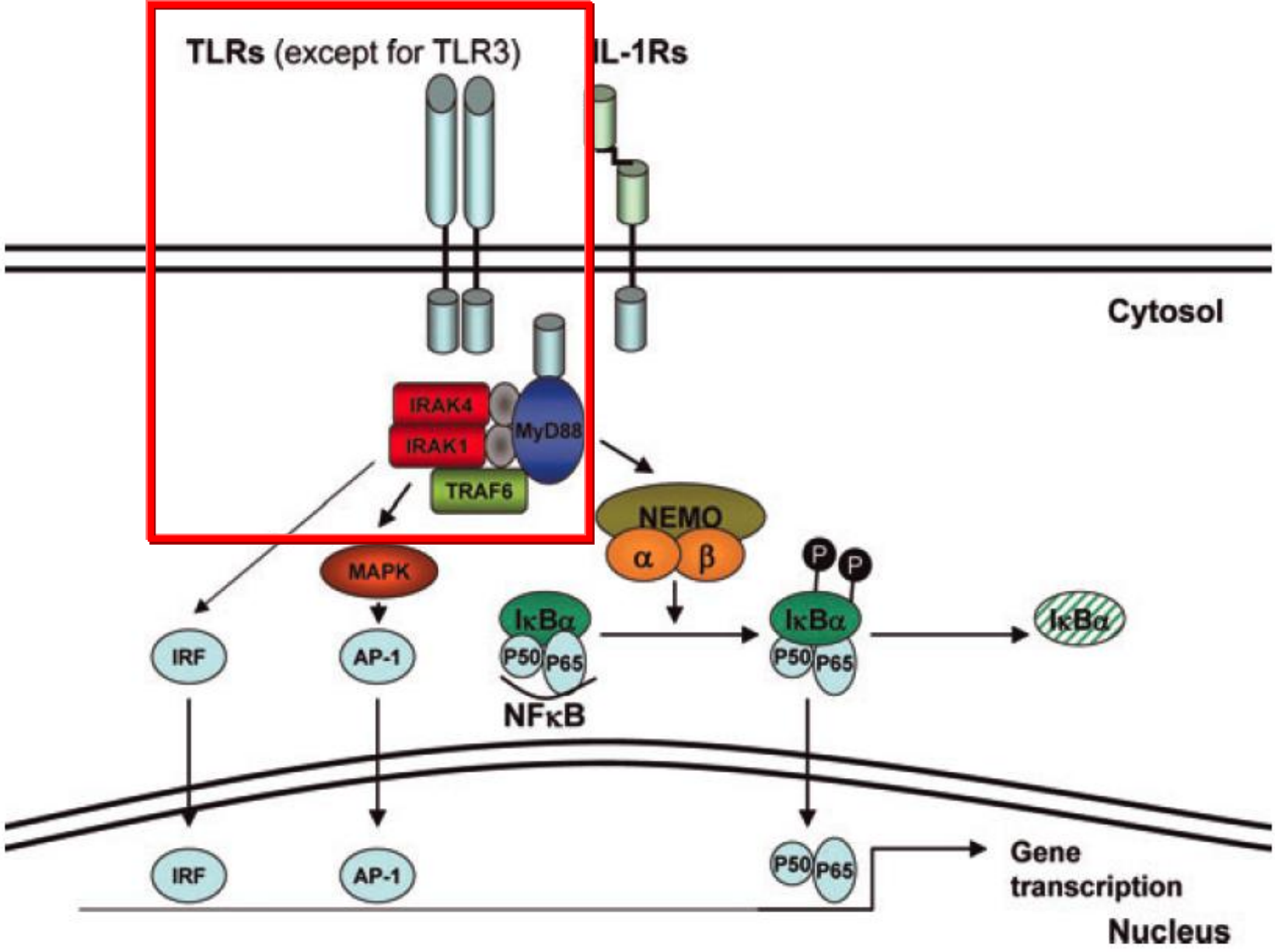
- Le diagnostic est posé plus tard dans les formes autosomiques récessives: 2ème décennie 24%, 3ème décennie 9% (5% et 1% dans la forme récessive liée à l'X).
- Forme récessive liée à l'X: prévalence plus élevée des abcès péri-rectaux, les adénites suppurées, les bactériémies et/ou fongémies.
- Mortalité est plus élevée dans les formes autosomiques liées à l'X.

Anomalie des récepteurs aux
agents pathogènes

Immunité innée: la première ligne de défense



Invasive infections in patients with impaired MyD88-IRAK-4 signaling



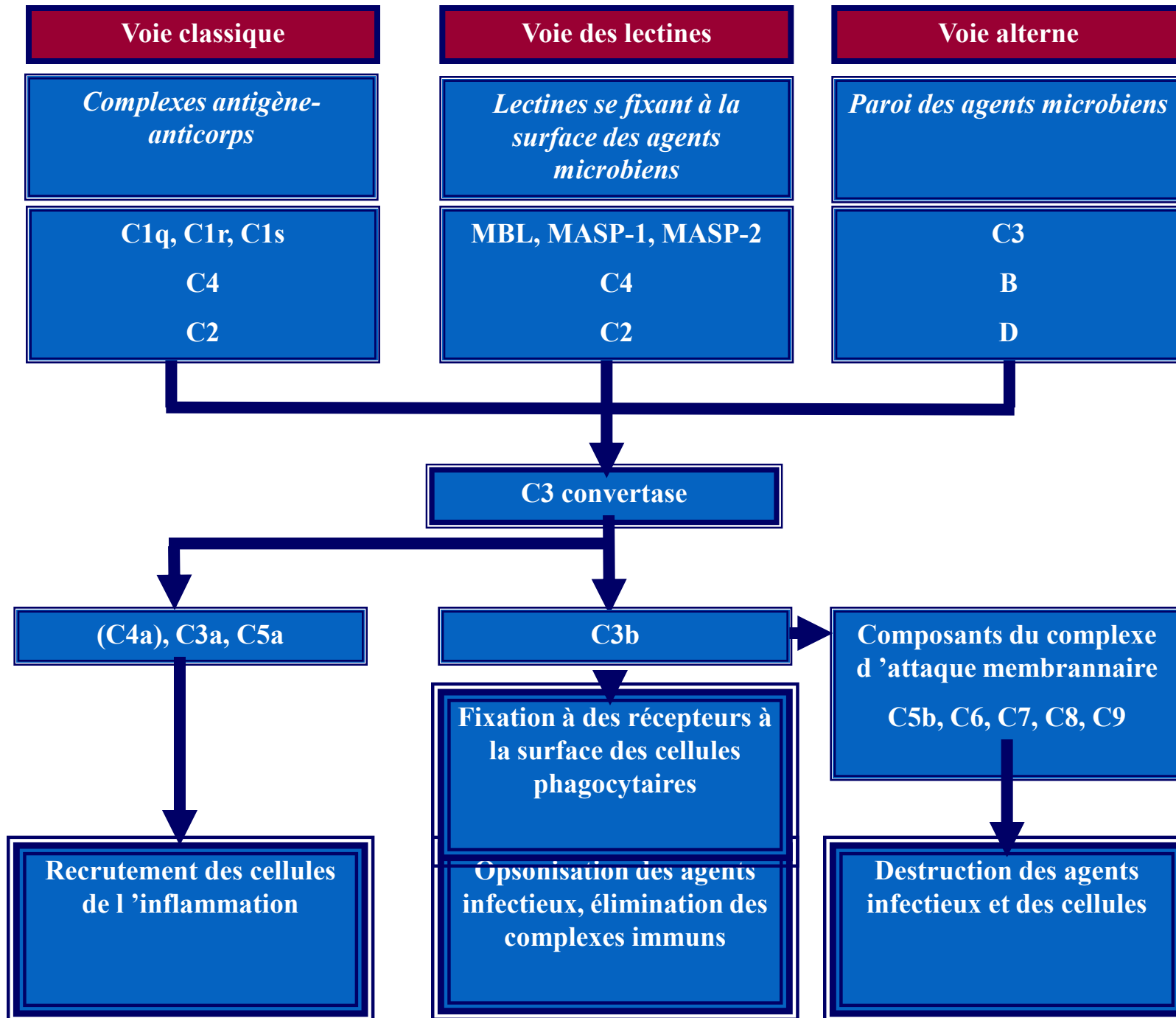
Immune deficiencies because of defective recognition by PRRs

Table 1 Immune deficiencies because of defective recognition by pattern recognition receptors (PRRs)

PRR defect	Defective pathway	Infection/disorder	Inheritance	Prevalence
Toll-like receptors (TLR) defects				
MyD88 deficiency	TLR pathway	<i>Pneumococcus</i>	AR	Very rare
IRAK4 deficiency		<i>Staphylococcus</i> <i>Pseudomonas</i>	AR	
Unc93B deficiency	dsRNA recognition	Herpes simplex virus (encephalitis)	AR	Very rare
TLR3 deficiency	dsRNA recognition	Herpes simplex virus (encephalitis)	AD or AR	Very rare
TRIF deficiency				
TRAF3	dsRNA recognition	Herpes simplex virus (encephalitis)	AD	Very rare
TLR5 deficiency	Flagellin recognition	<i>Legionella</i>	AR	Common
C-type lectin defects				
Dectin-1 deficiency	β -glucan recognition	<i>Candida</i> <i>Tricophyton</i>	AR	Common
CARD9 deficiency	β -glucan recognition	<i>Candida</i>	AR	Very rare
MBL deficiency	Complement activation	Bacterial and fungal	AR	Common
Repeat-containing receptors defects				
NOD2 deficiency	Peptidoglycan recognition	Defects in intestinal mucosal defence	AR	Rare
<i>NLRP3</i> mutations	IL-1 β production	Autoinflammatory syndromes	AD	Very rare

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; dsRNA, double stranded RNA; MBL, mannose-binding lectin.

Hypocomplémentémie



Maladies associées à un déficit en protéines du complément

	Composants	Localisation chromosomique	Principales maladies associées à un déficit
Protéines de la voie classique :	C1q	chr.1	
	C1r/C1s	chr.12	• LED
	C4, C2	chr. 6; dans le CMH 2 gènes C4A et C4B, 1 gène C2.	• Glomérulopathies à dépôts.
	C1 Inhibiteur	chr.11	Oedème angioneurotique.
Protéines de la voie alterne :	C3	chr.19	Infections bactériennes récidivantes
	Facteur I	chr.4	Infections bactériennes récidivantes
	Facteur H	chr.1	Infections bactériennes récidivantes SHU
	Properdine	chr.X	Méningites à Neisseria
Composants terminaux :	C5	chr.9)
	C6	chr.5)
	C7	chr.5, proche de C6) Méningites récidivantes à Neisseria
	C8	chr.1 (chaînes α , β) chr.9 (chaîne γ)))

▪ Bilan biologique des facteurs de susceptibilité

➤ Dosages immunochimiques :

- C3, Facteur B
- Facteur H, Facteur I, expression de CD46

➤ Anticorps anti-FH

➤ Génétique :

- Gene du Facteur H, FI et CD46

Au total : 49 exons

▪ Contexte clinique (adultes+++)

- HUS post transplantation
- HTA maligne et IR
- HELLP Syndrome
- HUS post partum

Anomalies fonctionnelles du macrophage

BCGite généralisée, infections à mycobactéries atypiques ou à salmonella (bactéries intracellulaires)

- . Mutations ou délétions d'AA de la chaîne $\beta 1$ ou $\beta 2$ du récepteur à l'IFN γ , chez l'homme.**
- . Délétion au niveau du gène codant pour l'IL-12 (fragment p40).**
- Mutations du gène codant pour la chaîne $\beta 1$ du récepteur à l'IL-12, entraînant l'absence d'expression à la membrane du récepteur.**

Anomalies de la cytotoxicité

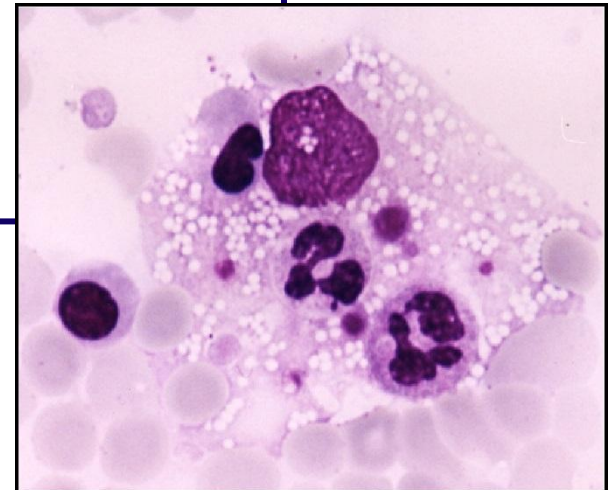
lymphohistiocytosis: etiology in adults

Primary	Secondary
<ul style="list-style-type: none">✓ Familial lymphohistiocytosis✓ X-linked lymphoproliferative disease✓ Chediak Higashi✓ Griscelli	<ul style="list-style-type: none">✓ Infections✓ Cancer✓ Autoimmune or inflammatory disease✓ Drugs✓ Combined ++

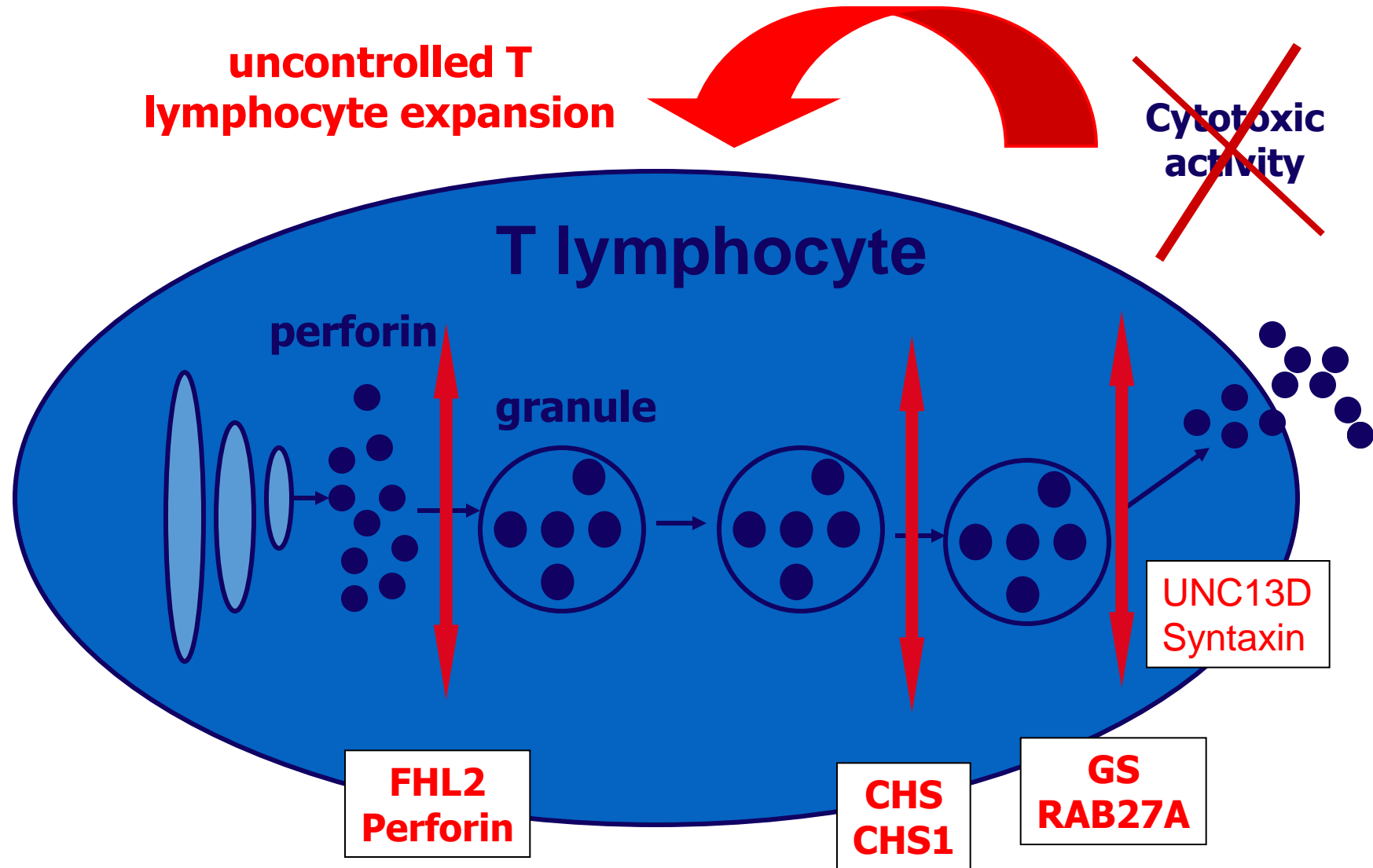
PFR1 mutations: Clementi R et al, Blood, 2002

SAP gene defects: Eastwood D et al, Clin Exp Immunol 2004

CHS1 gene: Karim MA et al, Am J Med Genet 2002



Primary MAS: T cell immunodeficiency



Stepp SE et al, Science 1999; De Saint Basile G (Current Opinion Immunol 2001;13:549-554)

Manifestations autoimmunes

Primary immune deficiencies responsible for autoimmunity

Disease or Syndrome	Gene Product(s)	Mechanism
ALPS	FAS, FAS L	apoptosis of self-reactive lymphocytes in the periphery
APECED	AIRE	negative selection of thymocytes
IPEX	FOXP3, CD25	development and function of regulatory T cells

Syndromes Lymphoprolifératifs Autoimmuns (ALPS)

- **Organomégalie : adénopathies, splénomégalie**
- **Hyperlymphocytose :**
 - Lymphocytes T CD4-/CD8-
 - Hyperlymphocytose, T CD8+, T CD4+ et B
- **Lymphoprolifération**
- **Hypergammaglobulinémie polyclonale**
- **Cytopénies autoimmunes**
- **Autoanticorps, rarement lupus**

ALPS FAS = mutation du gène Fas

mais aussi, mutations dans le gène de FasL, gène caspase 10

ALPS U = unknown

Déficit en AIRE : APECED

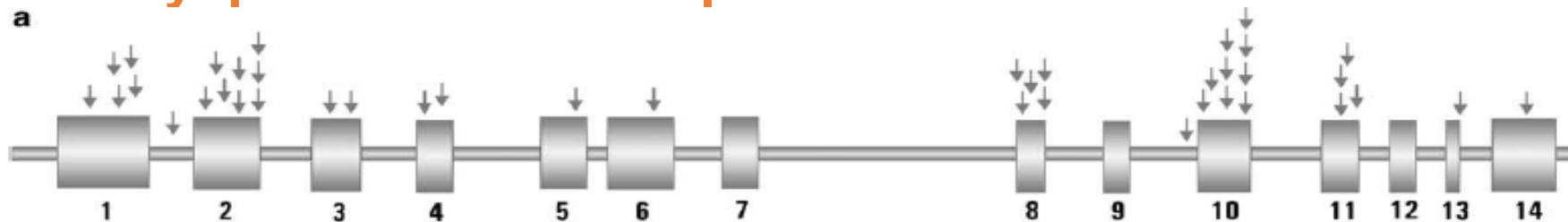
Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy

Autosomique récessive:

- Candidose cutanéomuqueuse (5 ans)
- Hypoparathyroïdie (<10 ans)
- Maladie d'Addison (<15 ans)

Autres manifestations autoimmunes

- Hypothyroïdie, hypogonadisme, DID, hépatite, maladie de Biermer, vitiligo, alopecie, CBP, dysplasie ectodermique.



Mutation gène codant pour la protéine AIRE (régulateur de l'autoimmunité, rôle majeur dans l'induction de la tolérance centrale).

Conclusions, perspectives

- **DIP: groupe hétérogène de maladies correspondant à des situations cliniques diverses, quelquefois inattendues.**
- **De façon ponctuelle, des maladies pédiatriques peuvent être révélées à l'âge adulte.**
- **Toujours éliminer les déficits immunitaires secondaires, beaucoup plus fréquents.**
- **Quelques examens complémentaires ciblés en fonction du contexte sont nécessaires pour parvenir au diagnostic.**
- **On ne trouve que ce qu'on cherche....**



IPEX

(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome)

- Rare, liée à l'X, décrite en 1982,
- Mutation gène FOXP3 (2001).
- Défaut en lymphocytes T régulateurs: augmentation de l'activation des lymphocytes T, production accrue de cytokines.
- Entéropathie autoimmune
- Diabète de type I (premiers mois de vie).
- Eczéma, hypothyroïdie, anémie hémolytique autoimmune, infection récurrentes et une glomérulonéphrite extra-membraneuse.
- Décès avant l'âge de 2 ans.

Mechanism of immune dysregulation in recently described primary immune deficiencies

Mechanism of immune dysregulation	Omenn	STIM1	WAS	STAT3	CD25	xIAP	STAT5b	IL10R	APECED	IPEX
Expansion of oligoclonal T cells	+									
Apoptosis/loss of T _R cells	+	+			+	+	+	+/-		+
Defective IL-2 expression/responsiveness		+	+		+		+			
Defective responsiveness to T _R suppression				+				+		
Defective suppression by T _R cells			+		+		+			
Defective AIRE expression in thymus	+								+	

- Omenn's and Wiskott Aldrich: impaired production and/or function of thymus derived (natural) T-regs
- Recently defined immune deficiencies: Stim1, IL-10 receptor, xIAP
- De novo generated T-regs from peripheral CD4+ conventional T cells are impaired in Hyper-IgE syndrome