

DICV

Dr Marion Malphettes
Service d'Immunologie Clinique
Hôpital Saint-Louis



LES DÉFICITS IMMUNITAIRES COMMUNS VARIABLES DÉFINITION

- Diminution des IgG
- **ET** diminution IgM **ou** IgA
- **ET** absence de réponse vaccinale
- **ET** début des symptômes > 2 ans
- **ET** exclusion des causes connues

ESID/PAGID 1999

ELIMINER CAUSE SECONDAIRE

- **Hémopathie lymphoïde** (Myélome, LLC)
- Syndrome de GOOD (thymome)
- Syndrome néphrotique
- Entéropathie exsudative
- Cryoglobulinémie
- Médicaments
- Hypercatabolisme

ECARTER D.I. PRIMITIFS PEDIATRIQUES (MONOGENIQUES)

- XLA: Maladie de Bruton (*BTK...*)
- XLP: Syndrome de Purtilo (*SAP, XIAP*)
- HIGM: (*CD40L, AID, CD40, UNG*)
- Hyper IGE (Stat3, DOCK8)
-

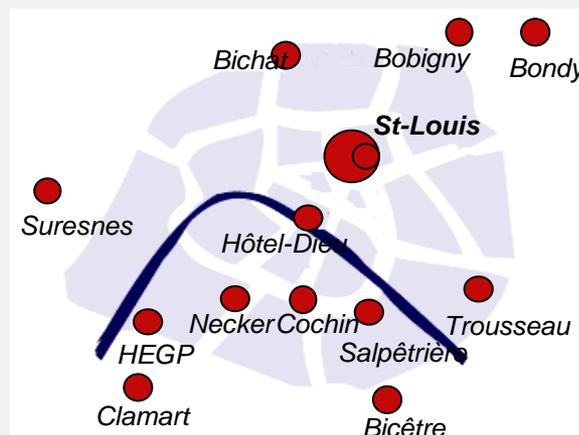
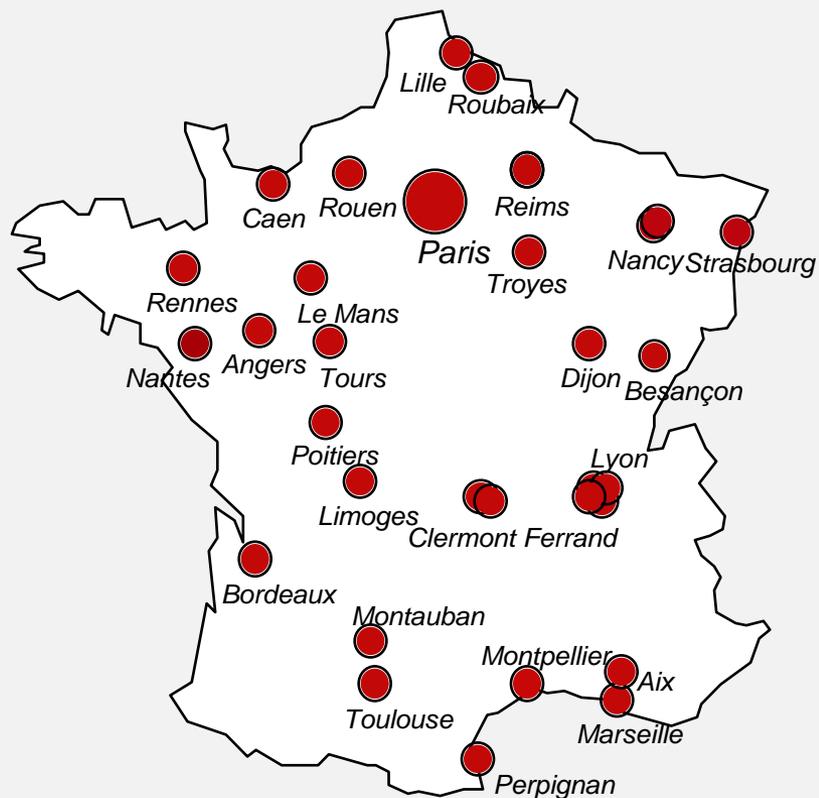
DICV

- **DEFICIT HUMORAL PRIMITIF de L'ADULTE DE CAUSE INCONNUE**
- **HETEROGENE**
- 1/20 000 à 1/30 000
- M=F
- Diagnostic: 15-30 ans
- Formes familiales: 20 à 25%
Transmission AD>>AR



COHORTE DÉFI

Réseau
47 centres
807 patients





DICV/COMPLICATIONS

- **INFECTIEUSES (90%)**
- **PROLIFERATIVES (40%)**
- **AUTOIMMUNES (30%)**



COMPLICATIONS INFECTIEUSES

- **Respiratoires (90%):**
 - Germes encapsulés (voies aériennes)
 - sévère (Pneumopathies 58%)
 - fréquentes (>3 épisodes bronchite ou sinusite/an)
 - Pyocyanique, Staphylocoque: DDB
- **Digestives (27%):** Giardia, Campylobacter, Salmonelle, Norovirus
- **Infections opportunistes (6%)**



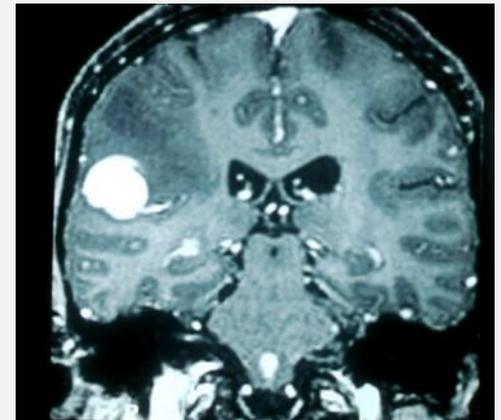
COMPLICATIONS PROLIFERATIVES

- **Histologie:**
 - Granulome
 - Hyperplasie lymphoïde B ou T
 - Lymphome
- **Localisation:**
 - Ganglionnaire, **splénique**
 - Extra-lymphoïde: tube digestif, foie, poumon, SNC



COMPLICATIONS PROLIFERATIVES

- **GRANULOMATOSE**
- - Fréquence 13 % des DICV
 - Parfois inaugurale
 - Granulome sans nécrose
- Différence sarcoïdose:
 - Granulome plus « lâche »
 - Atteintes viscérales:
 - Splénomégalie: 76%,
 - Foie: 47%
 - Cerveau
 - Cytopénies auto immunes 51%





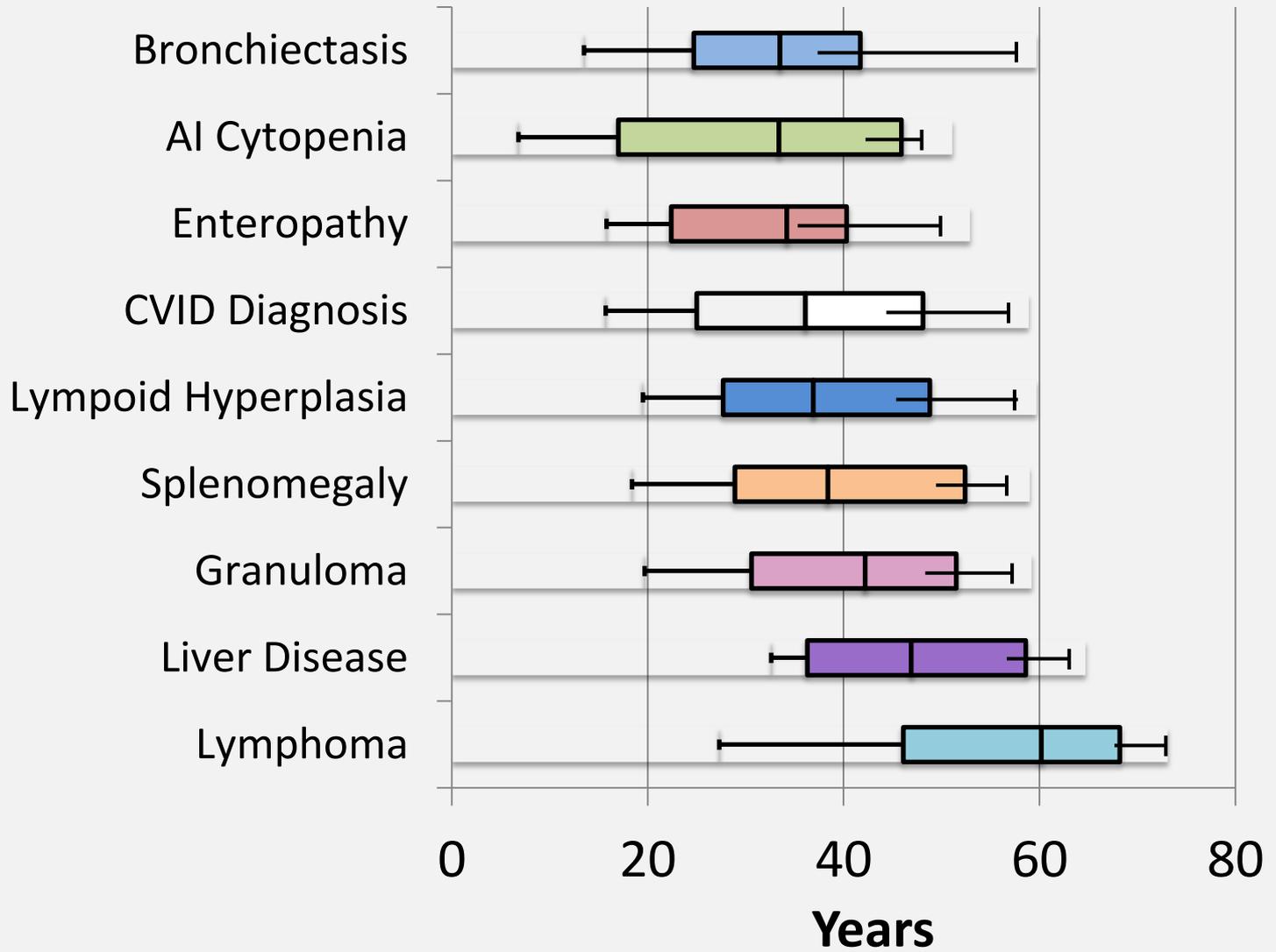
COMPLICATIONS AUTOIMMUNES

- **Cytopénies: PTI, AHAI, neutropénies (17%)**
- **Gastrite atrophique, Biermer (10%)**
- (Atrophie villositaire (10%))
- Thyroidite
- Vitiligo
- Sjögren

Séro-négatives



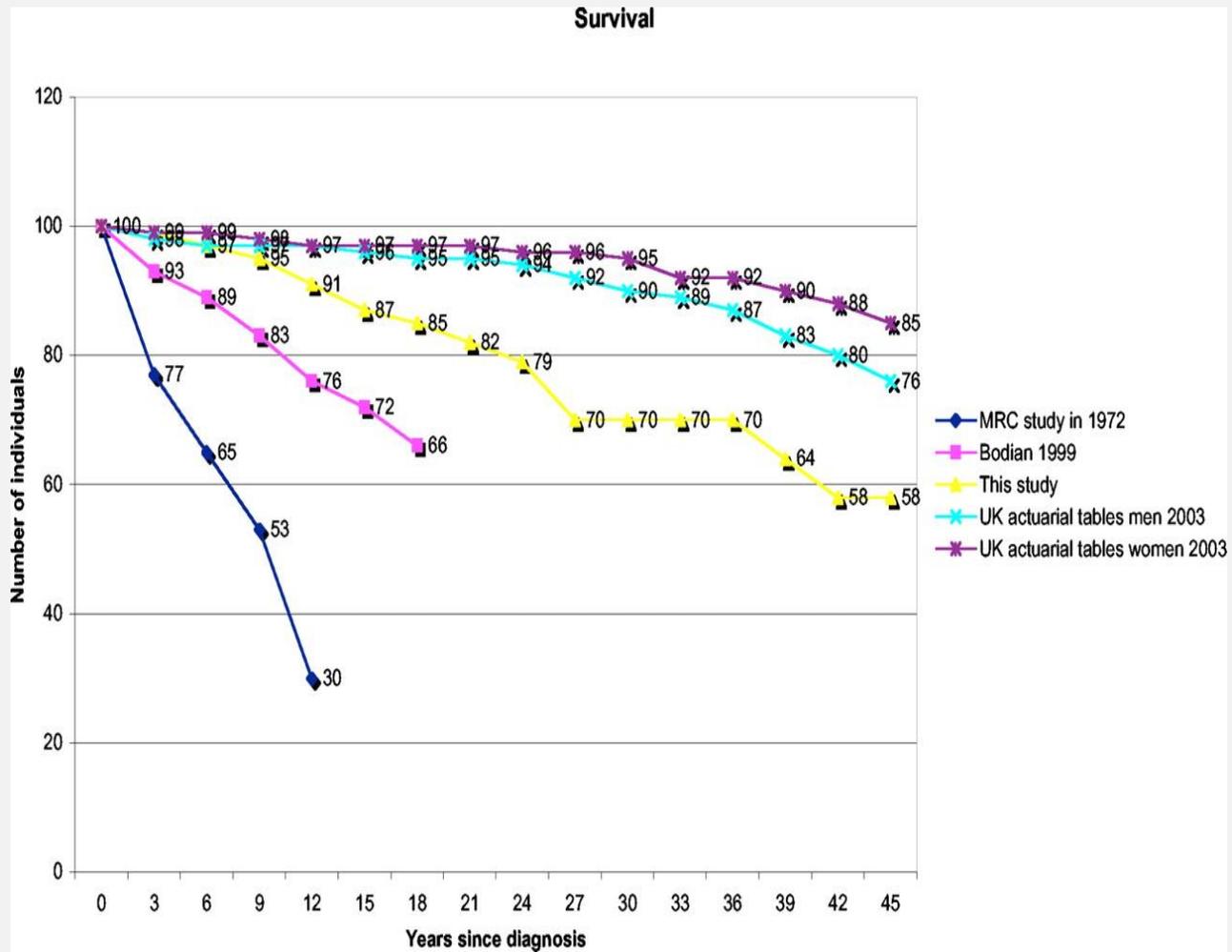
HISTOIRE NATURELLE



TRAITEMENT

- Substitution en immunoglobulines IV SC
- Antibiothérapie (curative, préventive)
- Stéroïdes (budesonide, prednisone)
- Immunothérapies: Rituximab, anti TNF, Abatacept, Plaquenil, Rapamune
- Suivi multidisciplinaire

SURVIE



CLASSIFICATION

- **Phénotype:**

Défaut lymphocytes B mémoires (60%)
Défaut lymphocytes TCD4 naïfs (30%)

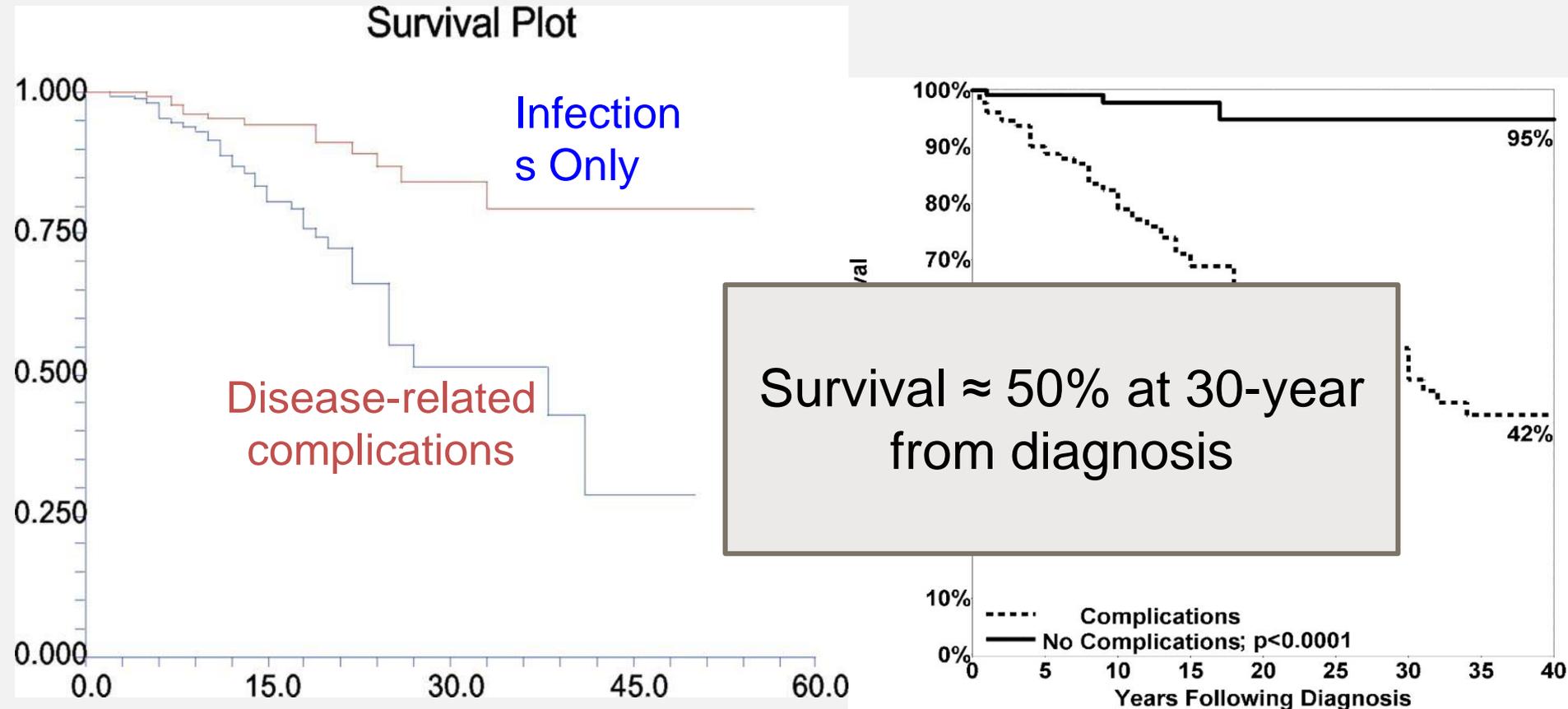
- **Génétique:**

Stratégie criblage gène candidat peu rentable
Les rares déficits génétiques identifiés (<5%) sont AR
CD19, CD20, CD81, ICOS, TACI,
Transmission AD majoritaire dans les formes familiales

CLASSIFICATION CLINIQUE

- 1-Infections seules (**66%**)
 - 2-Cytopénies auto-immunes
 - 3-Infiltrat lymphoïde polyclonal
 - 4-Enteropathie
-
- Non chevauchant= 90% des patients n'ont qu'un phénotype

Mortality in patients with CVID according to the presence/absence of disease-related complications



Chapel H et al. Blood 2008

Oxford / Northern Europe

Resnick E S et al. Blood 2012

New York city

MUTATIONS HÉTÉROZYGOTES LOF DE CTLA4

Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 protein

Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*

Hye Sun Kuehn,^{1*} Weiming Ouyang,^{2*} Bernice Lo,^{3,4*} Elissa K. Deenick,^{5,6} Julie E. Niemela,¹ Danielle T. Avery,⁵ Jean-Nicolas Schickel,⁷ Dat Q. Tran,⁸ Jennifer Stoddard,¹ Yu Zhang,^{4,9} David M. Frucht,² Bogdan Dumitriu,¹⁰ Phillip Scheinberg,¹⁰ Les R. Folio,¹¹ Cathleen A. Frein,¹² Susan Price,^{3,4} Christopher Koh,¹³ Theo Heller,¹³ Christine M. Seroogy,¹⁴ Anna Huttenlocher,^{14,15} V. Koneti Rao,^{3,4} Helen C. Su,^{4,9} David Kleiner,¹⁶ Luigi D. Notarangelo,¹⁷ Yajesh Rampertaap,¹⁸ Kenneth N. Olivier,¹⁸ Joshua McElwee,¹⁹ Jason Hughes,¹⁹ Stefania Pittaluga,¹⁶ Joao B. Oliveira,²⁰ Eric Meffre,⁷ Thomas A. Fleisher,^{1†} Steven M. Holland,^{4,18} Michael J. Lenardo,^{3,4†} Stuart G. Tangye,^{5,6} Gulbu Uzel^{18†}

SCIENCE

2014 • VOL 345 ISSUE 6204

Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations

Desirée Schubert^{1,2,15}, Claudia Bode^{1,15}, Rupert Kenefeck^{3,15}, Tie Zheng Hou^{3,15}, James B Wing⁴, Alan Kennedy³, Alla Bulashevskaya¹, Britt-Sabina Petersen⁵, Alejandro A Schäffer⁶, Björn A Grüning⁷, Susanne Unger¹, Natalie Frede¹, Ulrich Baumann⁸, Torsten Witte⁸, Reinhold E Schmidt⁸, Gregor Dueckers⁹, Tim Niehues⁹, Suranjith Seneviratne³, Maria Kanariou¹⁰, Carsten Speckmann¹, Stephan Ehl¹, Anne Rensing-Ehl¹, Klaus Warnatz¹, Mirzokhid Rakhmanov¹, Robert Thimme¹¹, Peter Hasselblatt¹¹, Florian Emmerich¹², Toni Cathomen^{1,12}, Rolf Backofen⁷, Paul Fisch¹³, Maximilian Seidl¹³, Annette May¹³, Annette Schmitt-Graeff¹³, Shinji Ikemizu¹⁴, Ulrich Salzer¹, Andre Franke⁵, Shimon Sakaguchi⁴, Lucy S K Walker^{3,15}, David M Sansom^{3,15} & Bodo Grimbacher^{1,3,15}

Déficit en CTLA4 - Manifestations cliniques

Table 1 Clinical phenotype of patients with *CTLA4* mutations

Clinical manifestations	Patients	Frequency
Diarrhea/enteropathy	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.1, B.II.2, B.II.4, C.II.4, E.II.3, F.II.2	11/14 (78%)
Hypogammaglobulinemia	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, C.II.3, B.III.2, D.II.1, E.II.3, F.II.2	10/13 (76%)
Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease	A.II.8, A.II.9, A.III.3, B.II.4, B.III.2, C.II.3, D.II.1, E.II.3	8/12 (66%)
Respiratory infections ^a	A.II.5, A.II.8, A.II.9, B.II.4, B.III.2, C.II.3, E.II.3, F.II.2	8/14 (57%)
Organ infiltration (bone marrow, kidney, brain, liver)	A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.2, B.II.4, C.II.3, D.II.1	7/14 (50%)
Splenomegaly	A.II.5, A.II.9, A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	6/12 (50%)
Autoimmune thrombocytopenia	A.III.1, A.III.3, C.II.3, E.II.3, F.II.2	5/14 (35%)
Autoimmune hemolytic anemia	C.II.3, D.II.1, E.II.3, F.II.2	4/14 (28%)
Lymphadenopathy	A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	4/14 (28%)
Psoriasis and other skin diseases ^b	A.III.1, B.II.1, B.II.2	3/14 (21%)
Autoimmune thyroiditis	A.II.5, D.II.1	2/13 (15%)
Autoimmune arthritis	A.II.5, A.III.1	2/14 (14%)
Solid cancer	B.II.4	1/14 (7%)

Denominators vary between rows because some deceased patients had not been evaluated for all clinical manifestations. Details are shown in **Supplementary Table 1**.

^aUpper and lower respiratory tract infections. ^bDetails in **Supplementary Note 2**.

Infections respiratoires
Lymphoprolifération / Granulome
Entéropathie
Cytopénie AI

Hypogammaglobulinémie variable

Pénétrance incomplète
... porteurs asymptomatiques

MUTATIONS BIALLÉLIQUES (AR) DE LRBA

LPS-responsive beige-like anchor protein

Deleterious Mutations in *LRBA* Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity

Gabriela Lopez-Herrera,^{1,2} Giacomo Tampella,^{3,19} Qiang Pan-Hammarström,^{4,19} Peer Herholz,^{5,19} Claudia M. Trujillo-Vargas,^{1,6,19} Kanchan Phadwal,⁷ Anna Katharina Simon,^{7,8} Michel Moutschen,⁹ Amos Etzioni,¹⁰ Adi Mory,¹⁰ Izhak Srugo,¹⁰ Doron Melamed,¹⁰ Kjell Hultenby,⁴ Chonghai Liu,^{4,11} Manuela Baronio,³ Massimiliano Vitali,³ Pierre Philippet,¹² Vinciane Dideberg,¹³ Asghar Aghamohammadi,¹⁴ Nima Rezaei,¹⁵ Victoria Enright,¹ Likun Du,⁴ Ulrich Salzer,⁵ Hermann Eibel,⁵ Dietmar Pfeifer,¹⁶ Hendrik Veelken,¹⁷ Hans Stauss,¹ Vassilios Lougaris,³ Alessandro Plebani,³ E. Michael Gertz,¹⁸ Alejandro A. Schäffer,¹⁸ Lennart Hammarström,⁴ and Bodo Grimbacher^{1,5,*}

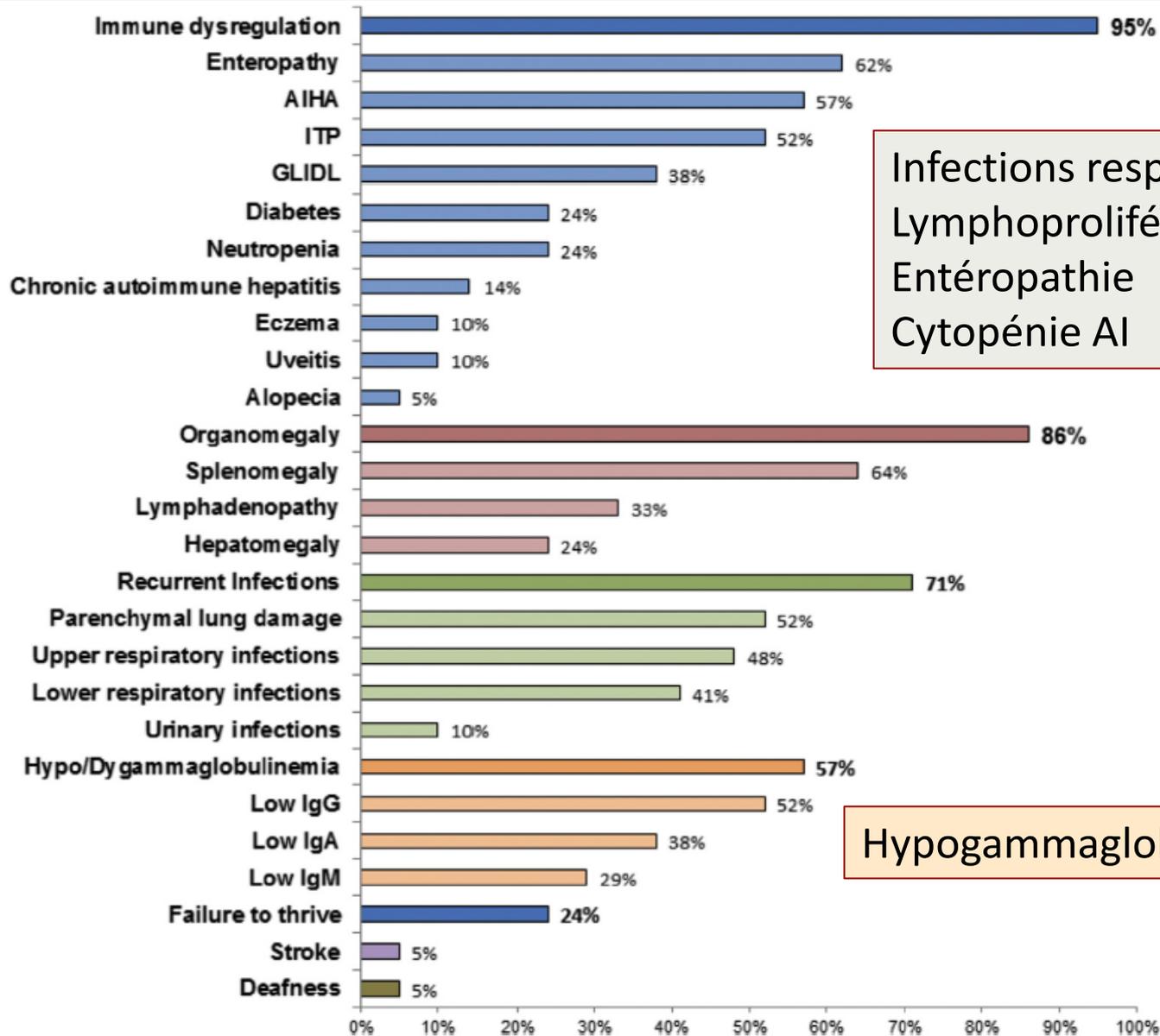
The American Journal of Human Genetics 90, 1–16, June 8, 2012

The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (*LRBA*) deficiency

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
JANUARY 2016

Laura Gámez-Díaz, MSc,^a Dietrich August, cand. MD,^a Polina Stepensky, MD,^b Shoshana Revel-Vilk, MD, MSc,^b Markus G. Seidel, MD,^c Mitsui Noriko, MD,^d Tomohiro Morio, MD, PhD,^d Austen J. J. Worth, MD, PhD,^e Jacob Blessing, MD, PhD,^f Frank Van de Veerdonk, MD, PhD,^g Tobias Feuchtinger, MD,^h Maria Kanariou, MD, PhD,ⁱ Annette Schmitt-Graeff, MD,^j Sophie Jung, DD, PhD,^a Suranjith Seneviratne, MD, PhD,^k Siobhan Burns, MD,^k Bernd H. Belohradsky, MD,^l Nima Rezaei, MD, PhD,^m Shahrzad Bakhtiar, MD,ⁿ Carsten Speckmann, MD,^{a,o} Michael Jordan, MD,^f and Bodo Grimbacher, MD^{a,k}
Freiburg and Frankfurt, Germany, Jerusalem, Israel, Graz, Austria, Tokyo, Japan, London, United Kingdom, Cincinnati, Ohio, Nijmegen, The Netherlands, Munich, Germany, Athens, Greece, and Tehran, Iran

Déficit en LRBA - Manifestations cliniques

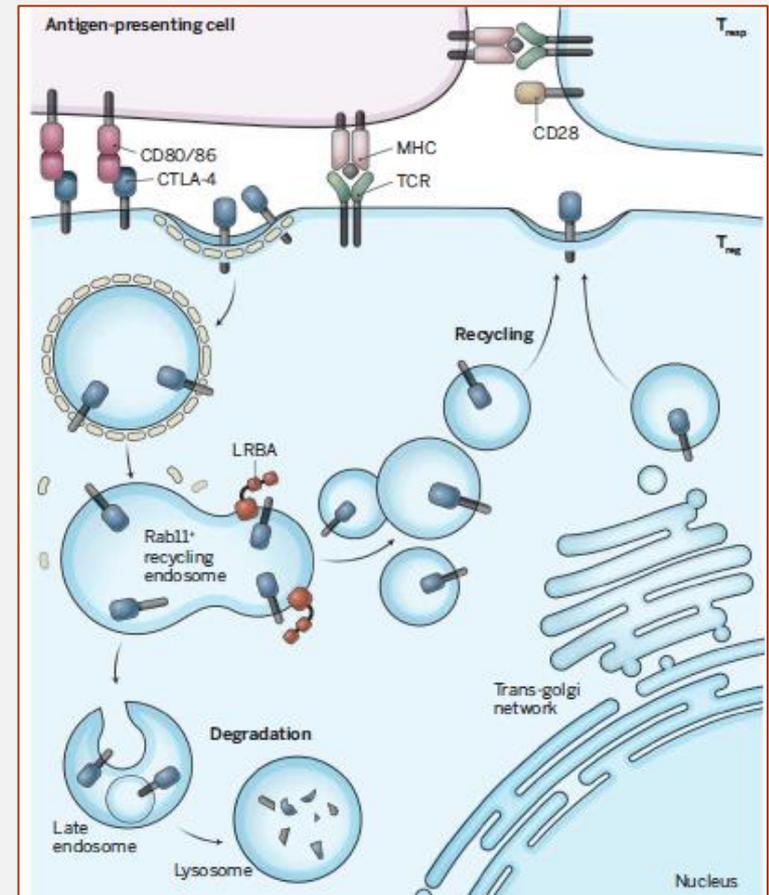


Infections respiratoires
Lymphoprolifération / Granulome
Entéropathie
Cytopénie AI

Hypogammaglobulinémie modérée

Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy

Bernice Lo,^{1,2*} Kejian Zhang,^{3*} Wei Lu,^{1,2} Lixin Zheng,^{1,2} Qian Zhang,^{2,4} Chrysi Kanellopoulou,^{1,2} Yu Zhang,^{2,4} Zhiduo Liu,⁵ Jill M. Fritz,^{1,2} Rebecca Marsh,⁶ Ammar Husami,³ Diane Kissell,³ Shannon Nortman,³ Vijaya Chaturvedi,⁶ Hilary Haines,⁷ Lisa R. Young,⁸ Jun Mo,⁹ Alexandra H. Filipovich,⁶ Jack J. Bleesing,⁶ Peter Mustillo,¹⁰ Michael Stephens,¹¹ Cesar M. Rueda,¹² Claire A. Chougnnet,¹² Kasper Hoebe,¹² Joshua McElwee,¹³ Jason D. Hughes,¹³ Elif Karakoc-Aydiner,¹⁴ Helen F. Matthews,^{1,2} Susan Price,^{1,2} Helen C. Su,^{2,4} V. Koneti Rao,^{1,2} Michael J. Lenardo,^{1,2†} Michael B. Jordan^{6,12†‡}

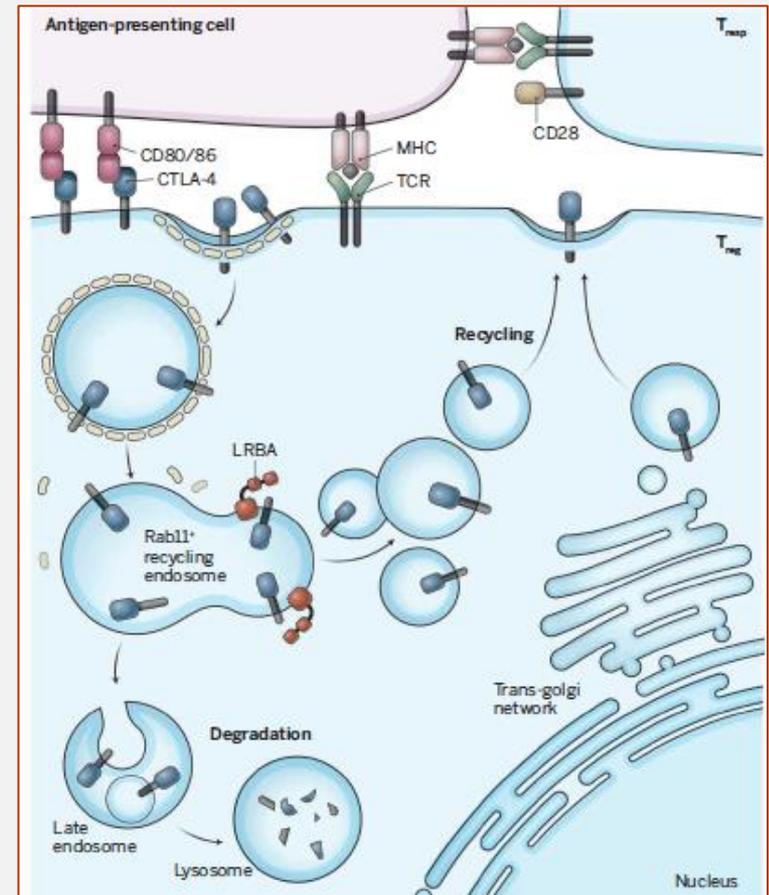


Phénotypes des déficits en CTLA4 et LRBA sont très similaires

LRBA protège CTLA4 de la dégradation lysosomale

Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy

Bernice Lo,^{1,2*} Kejian Zhang,^{3*} Wei Lu,^{1,2} Lixin Zheng,^{1,2} Qian Zhang,^{2,4} Chrysi Kanellopoulou,^{1,2} Yu Zhang,^{2,4} Zhiduo Liu,⁵ Jill M. Fritz,^{1,2} Rebecca Marsh,⁶ Ammar Husami,³ Diane Kissell,³ Shannon Nortman,³ Vijaya Chaturvedi,⁶ Hilary Haines,⁷ Lisa R. Young,⁸ Jun Mo,⁹ Alexandra H. Filipovich,⁶ Jack J. Bleesing,⁶ Peter Mustillo,¹⁰ Michael Stephens,¹¹ Cesar M. Rueda,¹² Claire A. Chougnnet,¹² Kasper Hoebe,¹² Joshua McElwee,¹³ Jason D. Hughes,¹³ Elif Karakoc-Aydiner,¹⁴ Helen F. Matthews,^{1,2} Susan Price,^{1,2} Helen C. Su,^{2,4} V. Koneti Rao,^{1,2} Michael J. Lenardo,^{1,2,†} Michael B. Jordan^{6,12,††}



Phénotypes des déficits en CTLA4 et LRBA sont très similaires

LRBA protège CTLA4 de la dégradation lysosomale

**ABATACEPT
PLAQUENIL**

Complications digestives

❖ Atrophie villositaire

- ≠ Giardia
Gluten
HLA DQ2 DQ8
MICI like

❖ Infections

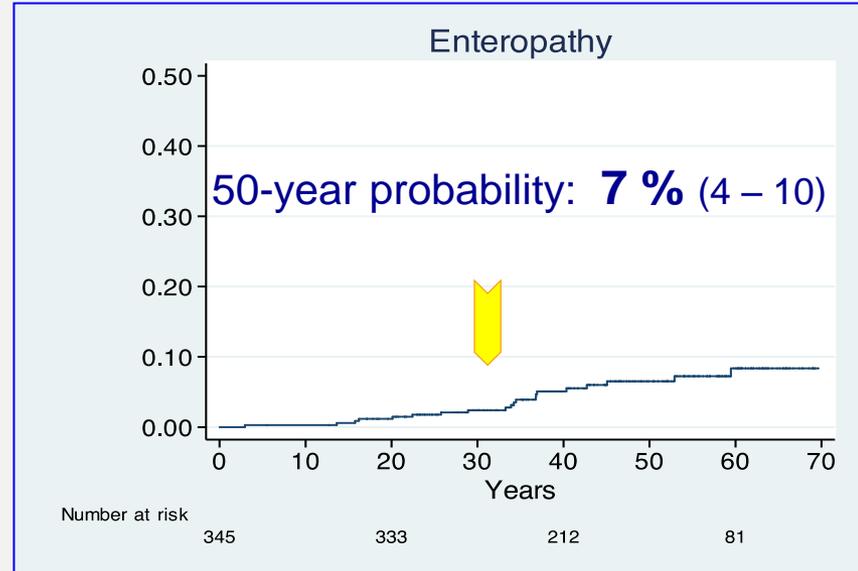
- Giardia, campylobacter, salmonella, helicobacter
- Pullulation microbienne

❖ Hyperplasie lymphoïde

❖ MICI

❖ Gastrite

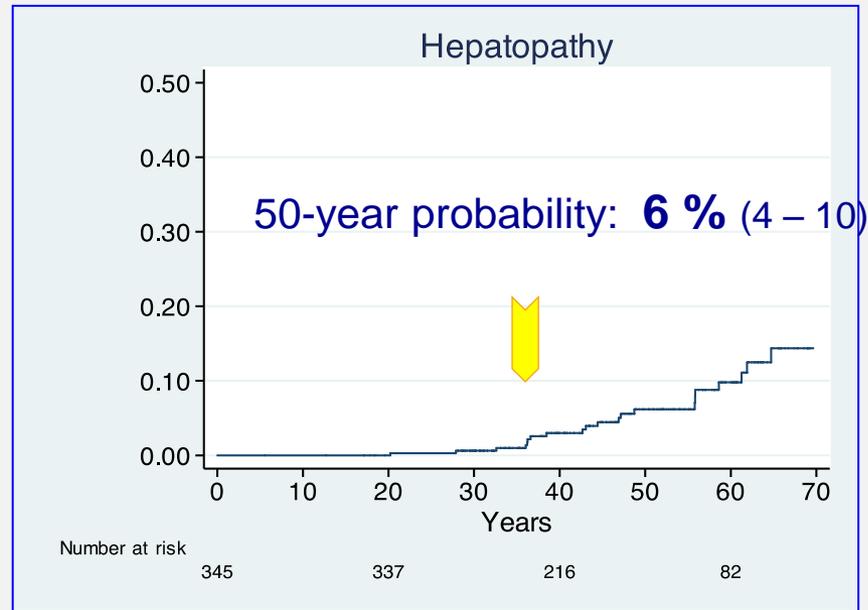
❖ Cancer



Hépatopathie

❖ Hypertension portale/HRN

- Tardive
- Sévère



❖ Granulome, infiltration lymphoïde

❖ Hépatite C (séronégative)

DICV/FOIE

- 51/94 patients DIP
- 14%: dc DIP lors exploration hépatique
- Corrélation anomalies B et TCD4
- PBH (23 patients): 20 HNR 87%
18 HNR+infiltrat lymphoïde sinusoidal CD8 (10 granulomes)
2 HNR isolée
- Maladies auto immunes (AV 30%, PTI ? 20%, MICI 12%): 64% vs 28,6% (p=0,001)

G.MALAMUT *J. Hepatol*, 2007

DICV/HNR

- 47 patients sur 108 (6 HCV)
- PBH: 16 patients
- HNR: 13 pts/108: prévalence minimum:12%
12/13 ont inflammation lobulaire ou portale
5/13: fibrose modérée dont 3 granulomes
- Association:
Granulome 38% vs 10% (p=0,0003)
Entéropathie 46% vs 5% (p<0.0001)
Auto immunité 62% vs 44% (p=0.37)

C.WARD, *Clin Exp Immunol*, 2008

SAINT-LOUIS 2006

- 13 HNR sur 126 DIP (10%)
- Délai médian DIP et HNR: 10 ans (1-38)
- HTP: 12/13
- SM: 11/13
- VO: 8/13
- Insuffisance hépatique: 1/13
- Thrombophilie: -MTHFR: C677T Ho: 3/6
C677T Hz: 2/6
 - -Antiphospholipid: 2/7

MME B

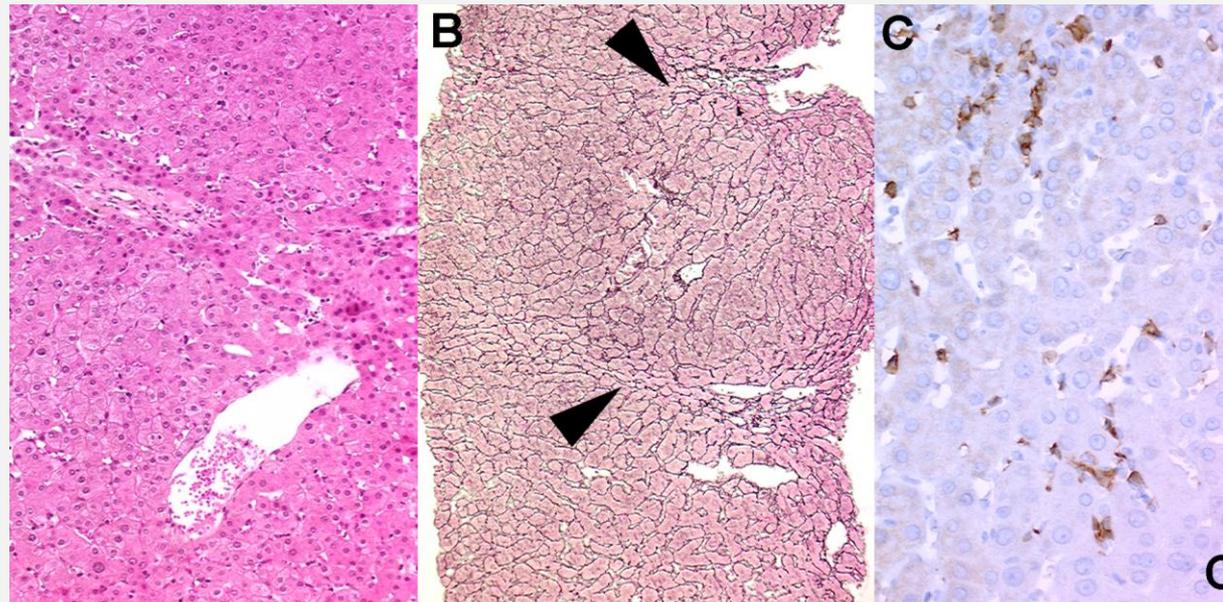
53 ans

Atrophie villositaire

Décompensation OA

HTP: VO et SM 20cm

Entocort → régression VO et SM



MME B

- 1984 :DICV (32 ans)
- 1986 Splénectomie: granulome
- 1998: Pneumopathie interstitielle: EDX Cyl 1 mg/kg
- 1999: HTP et hépatomégalie
- 2002: PBH: Infiltration lymphocytaire au niveau des espaces portes, **granulome épithélioïde** avec amas lymphoïdes au niveau des lobules hépatiques et parfois en bordure des espaces portes
→ Cyl 25 mg/j → 5 mg
- 2008 VO G2
- ENTOCORT 09/10 à 04/2011
→ régression VO et SM
- 2014 PBH: désorganisation architecturale sans nodulation. HTP



DÉFI

- Multiples dc DIP: Purtilo (2), Bruton (1), CTLA4 (2), LRBA (1), STAT1 GOF (1), Good syndrome (1)
- Rôle des IGIV?
- Thrombophilie?
- TIPS: 2 patients
- Transplantation hépatique: 1 patiente (mutation LRBA)