



**HAL**  
open science

# “ Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) ” diagnostiquée chez des enfants et jeunes adultes atteints de déficit immunitaire commun variable

Mathilde Jouglet

## ► To cite this version:

Mathilde Jouglet. “ Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) ” diagnostiquée chez des enfants et jeunes adultes atteints de déficit immunitaire commun variable. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297443

**HAL Id: hal-03297443**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297443>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement*

*Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée*

Par

**Mathilde JOUGLET**

Le lundi 15 octobre 2018 à Nancy

**« Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) »  
diagnostiquée chez des enfants et jeunes adultes atteints de déficit  
immunitaire commun variable.**

**Examineurs de la thèse :**

M. le professeur Cyril SCHWEITZER

Président du jury

M. le professeur Pascal CHASTAGNER

Juge

M. le professeur Roland JAUSSAUD

Juge

Mme le docteur Fanny FOUYSSAC

Juge et Directrice

M. le docteur Sébastien KIEFER

Juge



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE –Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET– Professeur Alain GERARD –Professeur Jean-Marie GILGEN KRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER- Professeur Philippe HARTEMANN -Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS- PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER- Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT -Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL -Professeur François MARCHAL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON- Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE  
D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE  
MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure  
Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur  
Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves  
JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)** Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE  
D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-  
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie  
médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS -Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY- Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A notre maître et président de jury,**

**M. le Professeur Cyril Schweitzer,**

**Professeur des Universités**

**Praticien Hospitalier en Pédiatrie,**

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail de thèse. Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre soutien ainsi que vos conseils pour l'élaboration de ce travail, mais également pour le mémoire de D.E.S.

Nous avons beaucoup appris lors des six mois passés à vos côtés en consultation. Merci de nous avoir aidés à réaliser nos projets professionnels et globalement d'aider tous les internes de pédiatrie durant leur cursus. Nous sommes ravis de nous joindre à votre équipe en novembre prochain.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre maître et juge,**

**M. le Professeur Pascal Chastagner,**

**Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier en Pédiatrie,**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail.

Au cours de notre formation, nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et de bénéficier de votre enseignement en oncologie pédiatrique.

Nous avons profité de votre expertise clinique et serons attentive à appliquer ces acquis au cours de la suite de notre cursus professionnel.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

**A notre maître et juge,**

**M. le Professeur Roland Jaussaud,**

**Professeur des Universités**

**Praticien Hospitalier en Médecine Interne,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

**A notre juge et directrice de thèse,**

**Mme le Docteur Fanny Fouyssac**

**Docteur en Médecine,**

Un grand merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Faire ta connaissance, apprendre à tes côtés a été un moment essentiel de mon internat. J'ai été particulièrement heureuse de pouvoir prolonger et approfondir cet accompagnement au cours de ce travail.

Tu as toujours été disponible, bienveillante et optimiste quant à l'aboutissement de ce projet.

Tu es un modèle de pédiatre pour nombre d'entre nous.

Je te remercie très sincèrement et te prie de recevoir l'expression de mon admiration, de ma gratitude et de mon respect.

**A notre juge,**

**M. le Docteur Kiefer,**

**Docteur en Médecine,**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être jury de cette thèse.

J'ai beaucoup appris à tes côtés, que ce soit en pédiatrie générale à Mercy, ou en pneumologie au CHRU.

Je te suis très reconnaissante de tout ce que tu m'as transmis, de ta gentillesse et de ta disponibilité.

Reçois l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide pour la réalisation de ce travail :**

**Pr Bénédicte Neven,  
Dr Nizar Mahlaoui,**

Merci pour votre expertise et votre aide dans cette étude,

**Pr Felipe Suarez,  
Dr Nathalie Aladjidi,  
Dr Nathalie Cheikh,  
Dr Eric Jeziorski,  
Dr Claire Briandet,**

Merci d'avoir répondu à notre appel, et de m'avoir accueillie dans vos centres respectifs.

### **A ma famille,**

#### **Aux Pep et Mimi,**

Merci d'avoir été présents durant tous les moments de ma vie, des plus difficiles aux plus heureux. Merci d'avoir vous aussi « vécu » toutes ces années de médecine, ces choix et de vous être occupé de moi, de m'avoir toujours réconfortée et soutenue. J'espère vous rendre fiers.

#### **A Estoule et Romaillo, Tichounette et Ptit Père,**

Merci à vous deux, parce que vous avez également toujours été là pour moi, à me réconforter au tout début quand je venais vous voir dans votre appartement lillois rue de Thionville (coïncidence ?), puis dans votre nouvelle maison au Grand Large quand il fallait faire le choix de partir à Nancy! Maintenant la famille s'est agrandie, et vous êtes beaux !

#### **A Denis,**

Merci également pour les bains de mer à Malo dans les pires conditions, la découverte des étoiles, l'exploration des Pyrénées, de l'Aude, de l'Ariège et du Cambodge, à pied, en bateau ou à moto !... Que de super moments !

#### **A Tata,**

Merci d'avoir veillé sur moi pendant toutes ces « petites » années. Je n'oublierai jamais le temps passé ensemble !

#### **A toute la famille,**

Marie Françoise, Philippe, Jacqueline... Merci de m'avoir accueillie ou de m'avoir emmené avec vous pendant les vacances, à la découverte d'endroits toujours plus beaux !

#### **A ceux qui ne sont plus là,**

Et particulièrement à ma mamie d'Escautpont, j'espère que tu es fière de ton petit lapin.

**A Jean-Baptiste, le « gros Roud »**

« Que j'aime de tout mon cœur et que je n'oublierai jamais ».

Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as toujours été là,  
Pour me réconforter,  
Pour me rassurer,  
Pour me faire peur,  
Pour me faire râler,  
Pour me faire rire,  
Pour me faire randonner dans les Vosges,  
Pour faire toutes les fêtes de la Mirabelle ou de la Jonquille en Lorraine,  
Pour ne pas lire les Guides Verts,  
Pour jouer à Carcassonne,  
Pour avoir un chat,  
Pour m'emmener à Nancy,  
Pour revenir à Dunkerque,  
Pour partir ensemble au Vietnam après cette thèse...  
Et pour bien plus encore....

**A Sylvie et Jean-Charles,**

Merci beaucoup de m'avoir si gentiment accueillie dans votre famille et avec une telle bienveillance. Je suis ravie de vous avoir rencontrés.

**A Diane et Astrid,**

Big D et Kiki, j'ai vraiment de la chance d'être dans votre famille ! Vous êtes super !

**A mes amis,**

**A l'équipe des Hipsters de Lille :** A toutes ces superbes années passées ensemble  
Vous me manquez tellement, loin de vous à Nancy !

**Marie**, pour Saint Python, Kakoum, Jean-Lou, pour ces crêpes s'enfuyant dans la gueule d'un chien... Je ne dirai qu'une chose : « Armentières Podméfi ! »

**Benjamin**, pour nous faire partager et aimer toutes tes passions et trésors, des insectes aux fibules romaines, en passant par les petites villes réputées pour leur fronton d'église... ou plutôt finalement pour leur librairie antiquaire...

Merci à vous deux pour tous ces beaux souvenirs !

**Manon**, Merci pour tout ce que l'on a vécu ensemble, toutes ces vacances, ces années de BU et BM, ces balades au fil de l'eau ou en solex à Saint O... Merci d'avoir été là tout simplement !

**Sarah**, pour tes tartes au citron ratées, tes tartes aux légumes retournées, les moments où tu te recentres... Tu es incomparable, inégalable. Ne change surtout pas.

**Martin**, pour tes plats de piscine légendaires et sans aucune retenue, pour ta capacité à t'éclipser aux buts... Tu m'as fait aimer Pont-sur-Sambre... Et ce n'était pas gagné !

**Momo**, inconnu en groupe d'intégration puis intronisé suite un vote non à l'unanimité, (mais moi j'avais voté pour, n'oublie pas), tu es devenu un de mes meilleurs amis, puis plus encore : mon beau-frère ! Incroyable mais tellement contente de faire partie de ta famille maintenant ! On va leur apprendre aux Aisenfarb à descendre la Rhune !

**Olivia**, de nos premiers moments avec les matchs de basket en P2, aux discussions interminables du Golfy, à une demande en mariage dans les Vosges... On a parcouru du chemin mais tu n'as pas changé. Tu es une fille super.

**Max**, pour tous ces moments où tu nous as fait rêver, à Barcelone, dans le Périgord, et au Godelot. Tu as fait le bon choix avec Olivia !

**Alexis et Claire**, Vous avez quitté le Blockhaus d'Eperlecques pour les bains d'Avène. On reviendra vous voir pour essayer de visiter les caves sans finir dans un fossé... Promis la prochaine fois on ira ensemble au cap Ferret...

**Valentin et Julie**, Val, je ne te remercie pas d'embrigader JB dans tous vos jeux! Mais je te remercie d'avoir été là ces dernières années, et de toujours te moquer gentiment de moi !

**Laurent et Margaux**, ami de JB depuis bien longtemps, redécouverts récemment, et encore amis pour longtemps !

**Au « Triumvirat » avec Clemanichou et Sylviechou,**

Qu'est ce que l'on a pu rire en posant notre caméra, ou en confectionnant la « FAC ».

Vous êtes des filles supers, j'espère qu'on sera bientôt réunies toutes les trois !! Vous me manquez !

**Aux Mamies de l'Aquagym : Marguerite, Caro, Marie,**

Je ne sais pas si on s'est toujours donné à fond dans cette discipline, mais je pense quand même que nous étions les préférées de José !

Merci à vous trois d'être de super copines !

**A Xavier,**

Merci d'avoir été là pendant ce semestre de réanimation pédiatrique qui n'aurait pas été le même sans toi ! C'était super d'être à tes côtés !!

**A Jean-Louis, Juliette et Amélie,** fine équipe du lycée. Je n'oublierai jamais ces moments avec vous.

## **A Fanny,**

Fanny, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir soutenue dans cette épreuve. De ne pas avoir abandonné quand les réponses aux mails se faisaient rares, et les démarches de plus en plus importantes. Tu étais toujours là pour dire « Ca va aller, on va en trouver ! »

Plus largement, je voudrais également te remercier pour le modèle que tu as été pour moi, durant cet internat. Toujours présente et disponible en cas de problème dans le « bureau n°1 », que ce soit pour nous ou pour tous les patients au quotidien.

Et je citerai juste pour terminer une phrase d'une petite fille rencontrée en Hôpital de Jour « Moi, plus tard, je voudrais être Fanny Fouyssac ! »

## **A Sébastien,**

Sébastien, depuis mes débuts en pédiatrie à l'hôpital de Mercy, où j'étais jeune interne et toi jeune assistant, tu as été un modèle pour moi, d'alliance entre la connaissance clinique et l'humanité envers les patients.

Plus récemment, j'ai passé un super semestre et j'ai beaucoup appris avec toi durant tes consultations d'allergologie, de pneumologie, et au CRCM.

Merci de tout ce que tu m'as apporté durant cet internat, et pour la suite !

## **A tous mes co-internes, sans qui mes semestres n'auraient pas été les mêmes...**

Léa, Déborah, Michel, Bérangère, Hélène, Laurianne, Emeline, Stéphanie, Maxime, Maud, Mathilde, Aurore, Lucile, Nathan, Hélène, Thomas, Marion, Mathilde, Hélène, Laurélia, Loriane, Anne-Sophie, Imane, Clémence, Sylvie, Marie ....

## **A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu plaisir de travailler durant mon internat :**

Aux équipes médicales et paramédicale de pédiatrie d'Epinal, de Mercy, de médecine infantile,

A la super équipe d'HdJ d'onco-hématologie pédiatrique de Nancy : Fabienne Z, Fabienne R, Sylvie, Aurélie, Irène,

A nos chefs de clinique en Médecine Infantile : Aurore et Anne Charlotte,

A l'équipe de la Maternité, Marion, Emilie et Emilie, Emeline, Apolline,

A l'équipe de réanimation pédiatrique, Noël, Florent, Mathieu, Claire-Marie et toute l'équipe paramédicale !

Au cabinet de pédiatrie, à Claire Guillaume, Lucie Lapp et Claire Watelet. J'ai vraiment adoré ce semestre avec vous et j'étais ravie de découvrir la pédiatrie libérale, ça m'a donné quelques idées pour plus tard ! Merci pour tout !!

Au CRCM : Monique, Béatrice, Adrien, Anne-Cécile,

A toute l'équipe de pneumologie pédiatrique : Aurélie, Sébastien, Aurore, Stéphanie, Maud, Méryl: Merci pour ce semestre et je vous dis à bientôt !!

A toute l'équipe de l'HDJ, Delphine, Marie-Laure, Anne, Célia... Vous êtes supers !!

A Amandine, merci pour ton soutien, ton accompagnement sans faille et tous tes conseils pour nos travaux de publication !

A Laurianne, merci de m'avoir accompagnée pour la rédaction de mon premier article, et merci pour ta présence, ton inconditionnelle motivation et ta bonne humeur !

A toutes celles qui sont un modèle pour leurs internes : Aurélie, Marjorie, Carole, Aurore, Stéphanie, Anne-Charlotte...

**Merci au sujet de cette thèse**, qui m'a permis de faire un petit tour de France, et de découvrir ou redécouvrir Paris, Bordeaux, Montpellier, Dijon, Besançon...

Merci à la SNCF, dont les grèves ont permis de pimenter un peu plus ce recueil....

## **SERMENT**

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	23
I. PRESENTATION DU SUJET .....	24
1. Introduction .....	24
2. Déficit immunitaire commun variable.....	27
2.1. Définition.....	27
2.2. Epidémiologie .....	27
2.3. Génétique des DICV .....	28
2.4. Physiopathologie .....	29
2.4.1. Anomalies lymphocytaires B .....	30
2.4.2. Anomalies lymphocytaires T.....	31
2.5. Manifestations cliniques.....	32
2.5.1. Infections.....	32
2.5.2. Atteintes granulomateuses.....	33
2.5.3. Atteintes gastro-intestinales.....	33
2.5.4. Auto-immunité .....	34
2.5.5. Lymphoprolifération et malignité.....	34
2.6. Prise en charge du DICV .....	35
2.7. Evolution des complications et problématique.....	36
3. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) .....	37
3.1. Définition.....	38
3.2. Physiopathologie .....	39
3.3. Manifestations cliniques.....	39
3.4. Diagnostic.....	40
3.4.1. Biologie .....	41
3.4.2. Epreuves fonctionnelles respiratoires.....	41
3.4.3. Tomodensitométrie thoracique.....	41
3.4.4. Bronchoscopie avec Lavage Broncho-Alvéolaire .....	43
3.4.5. Biopsie pulmonaire.....	43
3.5. Traitement .....	45
4. Problématique.....	47
5. Mise en place de l'étude.....	48

II. ARTICLE SCIENTIFIQUE .....	50
III. RESULTATS ET DISCUSSION .....	79
IV. BIBLIOGRAPHIE.....	89
V. ANNEXES .....	94
1. Annexe 1 : Cas n°1 .....	94
2. Annexe 2 : Cas n°2.....	95
3. Annexe 3 : Cas n°3.....	98
4. Annexe 4 : Cas n°4.....	100
1. Annexe 5 : Tableau résumé des caractéristiques de chaque patient.....	103
6. Annexe 6 : Lettre d'information aux parents .....	105

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AJA : Adolescents et Jeunes Adultes**

**BOOP : Bronchiolite Oblitérante avec Organisation Pneumonique**

**CVF : Capacité Vitale Forcée**

**DDB : Dilatation Des Bronches**

**DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable**

**DIP : Déficit Immunitaire Primitif**

**DL<sub>CO</sub> : Capacité de transfert du monoxyde de carbone**

**DS : Déviation Standard**

**EBV : Epstein Barr Virus**

**EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires**

**GLILD : Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease**

**HHV-8 : Human Herpes Virus de type 8**

**Ig : Immunoglobulines**

**LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire**

**Lc : Lymphocyte**

**LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde**

**NK : Natural Killer**

**PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse**

**TDM : TomoDensitoMétrie**

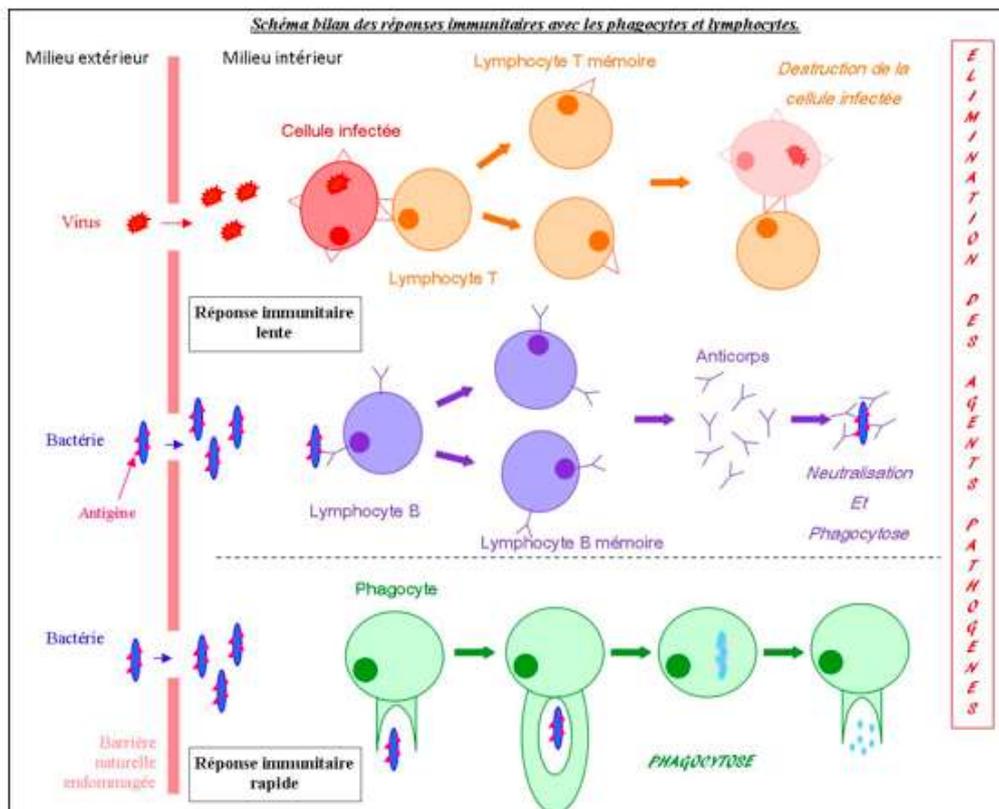
**VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde**

**VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine**

# I. PRESENTATION DU SUJET

## 1. Introduction

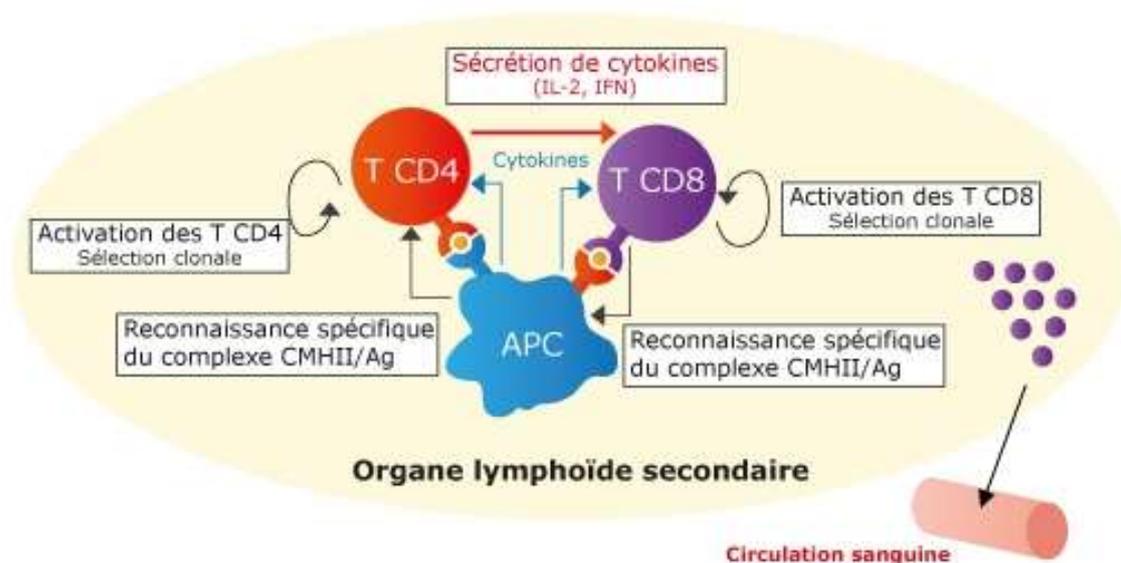
Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies rares, affectant environ 1/5000 naissances par an. Ils sont secondaires à des anomalies génétiques, pouvant toucher l'immunité adaptative ou innée. Leur classification est réalisée en fonction du type d'atteinte : cellulaire et/ou humorale, cellules régulatrices, cellules phagocytaires, complément, mécanismes de réparation de l'ADN. Leur expression phénotypique varie selon le type de déficit mais aussi parfois, pour un déficit donné, selon les individus.



*Schéma bilan des réponses immunitaires (Digischool)*

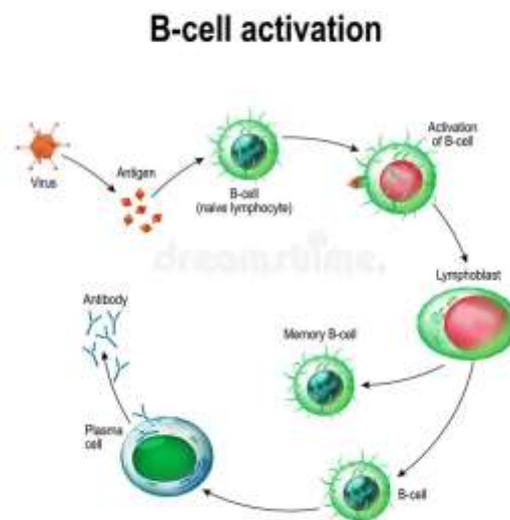
La réponse immunitaire innée ou non spécifique implique les cellules du système monocytes-macrophages et les protéines du complément. Les monocytes, macrophages et polynucléaires interviennent en premier lieu et ont un rôle majeur dans la réponse rapide aux infections. Les agents microbiens sont reconnus par des récepteurs toll-like (TLR) à la surface des cellules phagocytaires. Après phagocytose, l'agent microbien est détruit grâce à l'explosion oxydative. Le complément est impliqué dans l'opsonisation des agents pathogènes et dans la formation d'un complexe de lyse membranaire.

L'immunité spécifique ou adaptative fait intervenir les lymphocytes B et les lymphocytes T, CD4+ ou CD8+. Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle de production de cytokines et d'activation/maturation des autres lymphocytes. Les lymphocytes T CD8+ permettent également la production de cytokines mais leur fonction principale est la reconnaissance puis la lyse spécifique de l'antigène sous forme de peptide associé au complexe majeur d'histocompatibilité, situé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.



*Mise en place de l'immunité adaptative (Maxicours)*

Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps spécifiques en réponse à la présence d'antigènes protéiques, polysaccharidiques ou d'autres signaux. Ils se différencient en cellules plasmocytaires qui synthétisent des IgM. La commutation isotypique est un processus qui permet la production des autres classes d'anticorps (IgG, IgA, IgE, IgD) après la coopération des lymphocytes T et B et la sécrétion de diverses cytokines.



*Processus d'activation cellulaire B (designua)*

A l'intersection du système inné et adaptatif, les cellules dendritiques permettent la présentation d'antigènes. Les cellules NK (Natural Killer) sont des effecteurs du système immunitaire inné avec un rôle de cytotoxicité directe sur les cellules infectées mais également d'aide à la mobilisation et à la prolifération des cellules de l'immunité spécifique.

## **2. Déficit immunitaire commun variable**

### **2.1. Définition**

Le terme de « déficit immunitaire commun variable » (DICV) regroupe un ensemble hétérogène de déficits immunitaires primitifs, avec une grande variabilité de tableaux cliniques et immunologiques, mais globalement caractérisés par une hypogammaglobulinémie avec réduction significative du taux d'IgG, plus ou moins associée à une diminution du taux d'IgA et/ou d'IgM, avec une incapacité à produire des anticorps en réponse à une infection et/ou à un évènement potentiellement immunisant. Selon les critères mis en place en 1999 par l'« American and European Societies for Immunodeficiency »<sup>1</sup>, le diagnostic de DICV peut être posé si les critères suivants sont présents :

- patient masculin ou féminin qui présente une diminution marquée des IgG, au moins inférieure à - 2DS par rapport à la moyenne pour l'âge ; et d'au moins un des isotypes IgM ou IgA,
- début de ce déficit immunitaire après l'âge de 2 ans,
- absence d'iso-hémagglutinines et/ou mauvaise réponse vaccinale,
- autres causes définies d'hypogammaglobulinémie exclues (agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton, syndrome de lymphoprolifération liée à l'X ou syndrome de Purtilo, syndrome d'hyper IgM, déficit en sous-classes d'IgG...).

### **2.2. Epidémiologie**

Le DICV est le déficit immunitaire primitif le plus fréquent, avec une prévalence estimée entre 1/10 000 et 1/50 000 habitants<sup>2,3</sup>. L'incidence est cependant très variable d'une région à l'autre, avec un diagnostic rare chez les patients asiatiques ou afro-américains<sup>4</sup>. Il n'existe pas

de variabilité selon le sexe. Même si l'âge de début des symptômes est très variable, le diagnostic est réalisé en général chez l'adulte jeune, entre 30 et 35 ans. Certaines manifestations du DICV surviennent dès l'enfance, avec un diagnostic pouvant finalement être posé à tout âge. Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de DICV se situe entre 4<sup>5</sup> et 9 ans<sup>5</sup>.

### **2.3. Génétique des DICV**

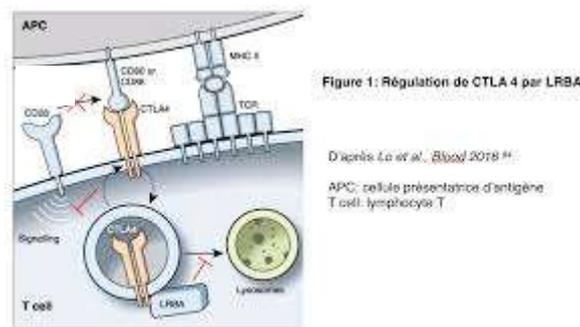
L'hétérogénéité des tableaux cliniques de DICV a entravé à la fois le diagnostic et l'identification des anomalies génétiques pouvant être responsables de la maladie. La caractérisation moléculaire du DICV n'est à ce jour possible que pour moins de 20% des patients<sup>6</sup>. Il a été mis en évidence chez certains patients une mutation monogénique entraînant un dysfonctionnement lymphocytaire B et/ou T<sup>1</sup>. Cette identification n'est souvent possible que dans un contexte d'histoire familiale de déficit immunitaire primitif, alors que la majorité des DICV surviennent de façon sporadique<sup>7</sup>.

Dans la base de données OMIM, les mutations des gènes CR2, LRBA, NFKB1, NFKB2, IL21, TNFRSF13B, TNFRSF13C, CD81, IKZF1, PRKCD, MS4A1 et CD19 sont listées comme étant responsables de DICV. L'identification de ces mutations permet de nouvelles approches thérapeutiques basées plus spécifiquement sur les voies du système immunitaire concernées et a permis d'améliorer le pronostic des patients. Des variants spécifiques de ces gènes ainsi que d'autres non listés dans la base de données OMIM (NOD2, MSH5, TNFRSF13B, HLA) ont été rapportés comme conférant une susceptibilité à la maladie ou produisant des phénotypes similaires au DICV (CTLA4, PLCG2, PIK3CD, PIK3R1), ajoutant encore des difficultés à définir les limites de cette pathologie. De plus, certaines mutations ont une pénétrance incomplète et de nombreux cas sporadiques demeurent inexpliqués après des

analyses génétiques approfondies, suggérant qu'une fraction importante des DICV pourrait ne pas suivre un modèle monogénique.

Parmi les mutations identifiées dans les DICV, les déficits en CTLA4 et en LRBA sont particulièrement associés à la survenue de lymphoprolifération systémique. Le CTLA4 est un récepteur protéique exprimé à la surface des cellules T régulatrices qui, lors de sa liaison aux co-récepteurs CD80 ou CD86, régule négativement la réponse immune (réduit la disponibilité de ces co-récepteurs pour la liaison activatrice avec CD28).

Les patients avec déficit en CTLA4 présentent une lymphoprolifération importante, une diminution progressive des cellules B circulantes avec hypogammaglobulinémie ainsi qu'une augmentation relative de la sous-population CD21<sub>low</sub>, associée à une auto-immunité. Le déficit en LRBA induit un tableau clinique et biologique proche du déficit en CTLA4. Le LRBA joue un rôle majeur dans la régulation immune, en régulant l'expression, la fonction, et le transport de la protéine CTLA4. En cas de mutation de LRBA, l'expression de CTLA4 est diminuée.



## 2.4. Physiopathologie

Les anomalies biologiques mises en évidence dans le DICV (hypogammaglobulinémie et anomalie de production d'anticorps spécifiques) sont associées à des anomalies phénotypiques et fonctionnelles du système immunitaire adaptatif, mais également du système immunitaire inné, ceci ayant été mis en évidence plus récemment. Cependant, la

grande variabilité de ces anomalies, leur répartition inégale au sein des différentes cohortes et l'absence d'une véritable analyse complète et combinée de tous ces éléments rendent difficile l'identification précise de toutes les voies immunopathogènes menant au DICV.

#### *2.4.1. Anomalies lymphocytaires B*

Au niveau cellulaire, l'hypogammaglobulinémie et l'absence de production d'anticorps spécifiques sont liées à un défaut de la différenciation lymphocytaire B terminale, et par conséquent à une diminution du nombre de cellules productrices d'immunoglobulines : lymphocytes B mémoires et plasmocytes. Le nombre total de cellules B périphériques circulantes est diminué de façon importante chez environ 40 à 50% des patients atteints de DICV<sup>8</sup>. Chez certains patients, il existe paradoxalement un nombre élevé de lymphocytes B, souvent associé à une lymphoprolifération polyclonale ainsi qu'à une atteinte auto-immune<sup>9</sup>. Les cellules B mémoires à commutation de classe sont réduites chez 80 à 90% des patients atteints de DICV<sup>10</sup>.

La classification de ces patients atteints de DICV à partir du phénotype des lymphocytes B est utilisée pour identifier certains sous-types cliniques, pour adapter la prise en charge thérapeutique, et pour essayer d'évaluer les risques de survenue de certaines complications.

Les différents phénotypes de lymphocytes B se définissent comme suit<sup>8</sup> :

- lymphocytes B naïfs : CD27- IgM+ IgD+,
- lymphocytes B mémoires: CD27+,
- lymphocytes B de la zone marginale : CD27+ IgM+ IgD+,
- lymphocytes B mémoires commutés (ou switchés): CD27+ IgD- IgM-,
- lymphocytes B transitionnels : CD21<sub>low</sub>.

En 2008, un essai multicentrique européen combinait les deux systèmes de classification de « Freiburg »<sup>11</sup> (classification selon le pourcentage de lymphocytes B mémoire commutés et de l'expansion des lymphocytes B CD21<sub>low</sub> activés) et de « Paris »<sup>10</sup> (classification selon la réduction de cellules B mémoire totales par rapport aux cellules B commutées) et proposait la classification EUROclass<sup>8</sup>. Le phénotypage lymphocytaire B (CD19+, IgD/IgM, CD27+, CD21+ et CD38+) a permis de distinguer les patients avec plus de 1% de lymphocytes B circulants (B+, > 90% des patients), de ceux avec moins de 1% (B-, <10% de tous les patients). Cette étude EUROclass a confirmé la corrélation entre une diminution des lymphocytes B mémoires commutés, une augmentation des lymphocytes B CD21<sub>low</sub> et la survenue d'une splénomégalie, d'une maladie granulomateuse, et a révélé pour la première fois une expansion des lymphocytes B transitionnels chez les patients atteints de lymphadénopathies.

#### *2.4.2. Anomalies lymphocytaires T*

Cependant, à la différence d'autres pathologies comme l'agammaglobulinémie liée à l'X, le DICV ne se résume souvent pas uniquement à une anomalie lymphocytaire B. Jusqu'à 50% des patients peuvent également présenter un certain degré d'anomalies lymphocytaires T<sup>12</sup>, pouvant expliquer au moins en partie l'hétérogénéité des tableaux cliniques et l'incidence croissante de pathologies auto-immunes et lymphoprolifératives dans les DICV<sup>13,14</sup>.

Chez une proportion significative de patients atteints de DICV, une diminution du nombre total de lymphocytes T CD4+ et du sous-ensemble CD4+ CD45RA+ naïfs a été observée<sup>15,16</sup>.

Contrairement aux cellules T CD4+, les cellules T CD8+ de ces patients peuvent se multiplier numériquement, ce qui explique le ratio T CD4/CD8 fréquemment inversé dans le DICV. Ces perturbations du pool de lymphocytes T CD8+ peuvent être associées à une perturbation de la sécrétion des cytokines et à des stades cliniques sévères<sup>17</sup>, des infections à CMV chroniques

ou récidivantes<sup>18</sup> ainsi qu'à des expansions polyclonales en association avec une splénomégalie.

## 2.5. Manifestations cliniques

### 2.5.1. Infections

Le DICV dans sa forme classique se manifeste dans 90% des cas par des infections bactériennes sévères, récurrentes, parfois chroniques, touchant particulièrement les voies aériennes hautes et basses et dans une moindre mesure le tractus gastro-intestinal<sup>4,7</sup>. Les micro-organismes impliqués sont le plus souvent des bactéries encapsulées ou atypiques. Par ailleurs, les anomalies associées de l'immunité cellulaire peuvent prédisposer à des infections opportunistes.

Dans la cohorte française DEFI<sup>4</sup>, deux tiers des patients présentaient une sinusite ou une bronchite, la moitié des patients avaient présenté au moins une pneumopathie infectieuse et un tiers présentait une dilatation des bronches suite aux infections pulmonaires multiples. Les pathogènes le plus souvent en cause étaient *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus Aureus* et *Moraxella Catharralis*. Les gastrites aiguës et chroniques à *Helicobacter Pylori*, ainsi que la survenue de zona sont également très fréquentes<sup>7</sup>. En revanche, les infections opportunistes typiques sont assez inhabituelles et évoquent la possibilité d'un déficit immunitaire combiné sous-jacent<sup>19</sup>. Une complication rare mais typique de l'hypogammaglobulinémie est l'oligoarthrite à Mycoplasme. Enfin, 40% des patients présentaient des diarrhées chroniques. Chez la moitié d'entre eux, des pathogènes comme *Giardia Lamblia*, suivis par *Salmonella* et *Campylobacter Jejuni* ont été identifiés. L'utilisation d'un traitement substitutif par immunoglobulines à forte dose a cependant diminué significativement la fréquence et la sévérité des infections chez les patients atteints de DICV<sup>20</sup>.

### *2.5.2. Atteintes granulomateuses*

En parallèle de la diminution des complications infectieuses, les complications non infectieuses, comme les désordres lymphoprolifératifs et/ou granulomateux, sont devenus une cause importante de morbidité et de mortalité dans les DICV<sup>21</sup>.

Au cours de leur évolution, environ 10 à 20% des patients atteints de DICV peuvent présenter une atteinte pulmonaire granulomateuse. Dans ce type de lésions, les recherches microbiologiques sont souvent infructueuses. Les patients présentant ce type d'atteinte ont un pronostic beaucoup plus réservé. Cette maladie granulomateuse peut prendre parfois des aspects communs à la sarcoïdose avec une atteinte ganglionnaire, hépatique, cutanée, splénique, médullaire, intestinale, cérébrale et rénale<sup>22</sup>.

### *2.5.3. Atteintes gastro-intestinales*

Les diarrhées chroniques, glairo-sanglantes ou non, sont fréquentes, associées à une atrophie villositaire intestinale, signant une possible entéropathie auto-immune. Il peut exister une hyperplasie lymphoïde nodulaire jéjunale ou iléale<sup>7</sup> ou une atteinte colique similaire à celle de la maladie de Crohn.

Des anomalies du bilan hépatique sont retrouvées chez 10% des patients atteints de DICV<sup>23</sup>. L'atteinte hépatique la plus fréquente est l'hyperplasie nodulaire régénérative ou l'hépatite granulomateuse. L'atteinte auto-immune est rare. Une étiologie infectieuse doit toujours être recherchée dans ce contexte de DICV, avec en particulier recherche d'hépatites A, B, C, ou en lien avec l'EBV et le CMV.

#### 2.5.4. Auto-immunité

Environ 30% des patients atteints de DICV présentent une pathologie auto-immune<sup>24</sup>. Les atteintes les plus fréquentes sont les cytopénies auto-immunes, avec un purpura thrombopénique immunologique dans 10 à 20% des cas et/ou une anémie hémolytique auto-immune dans 5 à 7% des cas. Une corrélation significative avec la présence d'une splénomégalie est observée<sup>25</sup>. Ces cytopénies peuvent se manifester avant, pendant ou après le diagnostic de déficit immunitaire. D'un point de vue immunologique, elles sont associées à une baisse des lymphocytes B mémoires commutés, des cellules T régulatrices, à une expansion de cellules B CD21<sub>low</sub> et à des infiltrats nodulaires cellulaires T médullaires<sup>26</sup>. Les autres atteintes auto-immunes les plus fréquentes correspondent à la survenue d'alopecie, de vitiligo, de thyroïdite et de polyarthrite.

#### 2.5.5. Lymphoprolifération et malignité

Une lymphoprolifération polyclonale est mise en évidence chez 40 à 50% des patients. Il existe une prolifération lymphocytaire ganglionnaire chez 10 à 20% des patients. Les atteintes histologiques les plus communes sont l'hyperplasie folliculaire et l'inflammation granulomateuse<sup>27</sup>. Ces patients présentent également un risque important de développer une lymphoprolifération monoclonale correspondant alors à un lymphome B, majoritairement non hodgkinien. Ce risque de malignité pourrait être lié à une réponse immune anormale en contact avec certains pathogènes comme l'Epstein Barr Virus ou *Helicobacter Pylori*, ou à un défaut de l'immunité anticancéreuse.

## 2.6. Prise en charge du DICV

L'élément principal de la prise en charge du DICV est l'immuno-substitution par immunoglobulines polyvalentes, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, ce qui correspond au traitement mis en place chez environ 90% des patients<sup>28</sup>. L'objectif est en général de maintenir un taux résiduel d'IgG au moins supérieur à 7 g/L, mais ce taux peut être variable d'un patient à l'autre<sup>5</sup>, le principal critère d'efficacité étant le contrôle de la survenue d'infections. Les patients présentant une atteinte pulmonaire ou une maladie inflammatoire intestinale nécessitent fréquemment une substitution plus importante. Les doses standards sont de 400 à 600 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines pour la voie intraveineuse, ou de 100 à 150 mg/kg toutes les semaines pour la voie sous-cutanée.

Un autre élément essentiel de la prise en charge est la mise en place d'une antibiothérapie rapide dès la moindre infection. Cette antibiothérapie doit être ciblée et adaptée aux résultats des différents prélèvements infectieux. Il est également possible de mettre en place une antibioprofylaxie au long cours en cas d'infections répétées malgré l'immuno-substitution bien conduite.

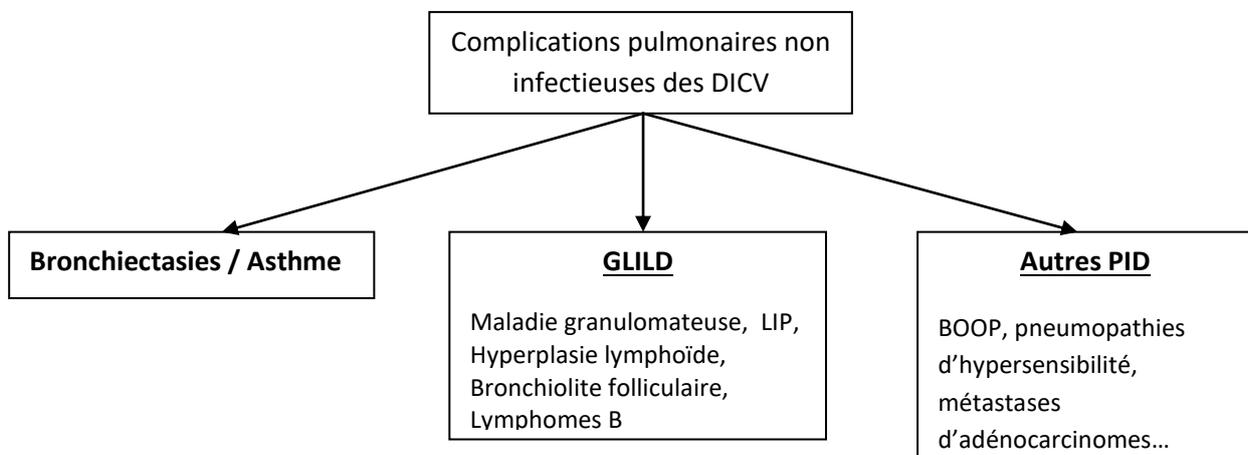
En cas de cytopénie auto-immune, la première ligne de traitement est l'introduction d'une corticothérapie. En cas d'échec, il est possible de mettre en place un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par immunosuppresseur comme le rituximab ou d'envisager une splénectomie.

L'espérance de vie des patients atteints de DICV a considérablement augmenté ces dernières années : d'initialement 12 ans jusqu'à environ 40 ans dans les études plus récentes<sup>24,29</sup>. Les marqueurs de mauvais pronostic sont des taux d'IgG bas, d'IgM hauts et une diminution marquée des cellules périphériques B. Il faut ici souligner qu'un diagnostic et une prise en charge précoces sont des éléments associés à un meilleur pronostic.

## 2.7. Evolution des complications et problématique

Avec l'introduction d'une immuno-substitution régulière par immunoglobulines polyvalentes à doses suffisantes, le nombre d'infections ainsi que la morbidité et la mortalité qu'elles induisent ont fortement diminué ces dernières années<sup>30</sup>. A l'inverse, les complications non infectieuses, telles que les manifestations auto-immunes, les maladies inflammatoires intestinales, les entéropathies auto-immunes, les hépatites, les atteintes pulmonaires et les lymphoproliférations bénignes et malignes ont considérablement augmenté, jusqu'à atteindre 70% des patients<sup>7</sup>. Ces complications sont associées à une morbidité et à une mortalité importantes.

L'atteinte pulmonaire de type « Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease » est une complication non infectieuse qui peut survenir au cours de l'évolution du DICV. Il s'agit d'une pneumopathie diffuse, avec des lésions histologiques pouvant associer des granulomes et/ou une lymphoprolifération, comme une pneumopathie interstitielle lymphoïde, une bronchiolite folliculaire et une hyperplasie lymphoïde<sup>31</sup>. Sa physiopathologie n'est pas entièrement élucidée. Plusieurs études suggèrent une augmentation significative de la mortalité chez les patients atteints de DICV et présentant une GLILD<sup>32</sup>.



### 3. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)

Comme évoqué précédemment, le DICV peut se compliquer d'une pneumopathie infiltrante diffuse d'origine non infectieuse. Différentes lésions histologiques peuvent coexister (granulomatose, pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite folliculaire et hyperplasie lymphoïde) et forment une entité appelée *Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease*.

Il s'agit généralement de la manifestation pulmonaire d'une maladie lymphoproliférative polyclonale systémique.

Dans les dernières séries publiées, il a été démontré qu'environ 8 à 22% des patients vont développer une GLILD au cours de l'évolution du DICV, et que cette complication est associée à une augmentation de la mortalité, avec une médiane de survie à 13,7 ans, versus 28,8 ans respectivement pour les patients atteints de DICV avec ou sans GLILD<sup>32</sup>.

Jusqu'à récemment, cette complication potentiellement sévère des DICV n'avait été que très peu étudiée. Dans ces études, les investigateurs utilisaient des définitions de GLILD très variables, avec des résultats par conséquent hétérogènes et d'interprétation difficile. Ces définitions comprenaient globalement la présence d'anomalies radiologiques diffuses et/ou la mise en évidence à la biopsie pulmonaire d'inflammation granulomateuse associée à une lymphoprolifération, se manifestant par une atteinte histologique de type pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite folliculaire, hyperplasie nodulaire lymphoïde diffuse, pneumopathie organisée<sup>31</sup>. Certains auteurs incluaient également le lymphome dans ce groupe hétérogène de pathologies<sup>32</sup>. Ces différentes lésions pourraient représenter différentes étapes du spectre d'une même pathologie.

### 3.1. Définition

En 2015, une conférence de consensus dirigée par le *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network* avait comme objectif de s'accorder sur une définition claire, sur les méthodes diagnostiques et sur la prise en charge des GLILD chez les patients adultes. Cette conférence s'est appuyée sur un réseau de professionnels ayant une compétence dans le domaine des GLILD, travaillant dans les universités de Londres (University College London, Barts and Imperial), Cambridge ou Oxford.

La méthode DELPHI (initialement créée dans les années 50 pour évaluer l'impact d'une nouvelle technique militaire) avait déjà été utilisée précédemment pour valider de nouveaux consensus.

La définition établie par le consensus du «*British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*»<sup>33</sup> décrit les ***GLILD, comme une atteinte interstitielle pulmonaire, distincte cliniquement, radiologiquement et physiopathologiquement, survenant chez des patients atteints de DICV, avec une infiltration lymphocytaire et/ou la présence de granulomes pulmonaires, à l'exclusion d'autres pathologies.***

De plus, il est important de noter que ce diagnostic de GLILD est généralement associé à un contexte de granulomatose systémique et/ou à une inflammation globale avec maladie lymphoproliférative, présente chez 30% des patients<sup>32</sup>, qui peut inclure, par exemple, une splénomégalie, des lymphadénopathies, et/ou une atteinte hépatique, même si ces atteintes peuvent être asymptomatiques.

### 3.2. Physiopathologie

Actuellement, la physiopathologie des GLILD reste mal connue. Parmi les pathologies comprises dans le terme de GLILD, ce sont les pneumopathies interstitielles lymphoïdes qui ont été le plus étudiées pour comprendre la pathogénie de ces atteintes pulmonaires. Les hypothèses étiologiques avancées récemment sont :

- une altération fonctionnelle des lymphocytes T avec anomalie de la présentation antigénique<sup>34</sup>,
- une diminution du nombre de lymphocytes B commutés ou non commutés<sup>35,36</sup>,
- une réponse immunitaire aberrante à des infections chroniques, comme l'EBV, le VIH<sup>37</sup>, et l'HHV-8<sup>38</sup>,
- le rôle possible de cytokines inflammatoires et immuno-régulatrices, comme le TNF- $\alpha$ <sup>39</sup>.

### 3.3. Manifestations cliniques

Dans la littérature, le signe d'appel le plus important semble être l'apparition ou la modification d'une dyspnée avec, dans une moindre mesure la survenue ou la modification d'une toux. La survenue de ces symptômes doit faire évoquer le diagnostic, et implique la réalisation d'examen complémentaires, avec en premier lieu une indispensable TDM thoracique. Cependant, les atteintes pulmonaires de type GLILD s'avèrent totalement asymptomatiques sur le plan respiratoire dans 50% des cas<sup>40</sup> et l'absence de ces symptômes ne doit pas retarder la réalisation d'investigations complémentaires.

L'examen physique ne retrouve souvent qu'une splénomégalie<sup>32</sup>. Il peut néanmoins être mis en évidence une granulomatose, un syndrome lymphoprolifératif extra-pulmonaire

(ganglionnaire, hépatique, splénique, rénal...), une cytopénie auto-immune ou des complications digestives.

Il n'y a pas de différence significative en terme d'âge, de sexe ou de tabagisme entre les DICV avec ou sans GLILD.

La consanguinité semble plus fréquente dans les DICV avec GLILD<sup>40</sup>, indiquant une probable origine génétique de transmission autosomique récessive sous-jacente.

### 3.4. Diagnostic

Pour confirmer le diagnostic de GLILD, le consensus dirigé par le «*British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*» a défini comme éléments diagnostiques les plus pertinents la réalisation d'un scanner thoracique et la présence d'anomalies anatomopathologiques évocatrices de GLILD.

Le caractère symptomatique ou non ne fait pas partie des critères diagnostiques essentiels.

En cas de suspicion de GLILD, les examens complémentaires à réaliser sont :

- une tomodensitométrie thoracique sans injection de produit de contraste,
- des épreuves fonctionnelles respiratoires avec spirométrie, pléthysmographie, et mesure de la capacité de transfert du CO,
- une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire pour exclure une infection,
- une biopsie pulmonaire chirurgicale.

### 3.4.1. *Biologie*

Comme décrit précédemment, les atteintes biologiques des GLILD regroupent les atteintes pouvant être mises en évidence dans les DICV.

Cependant, certaines anomalies biologiques semblent être associées à la survenue de GLILD, comme un faible taux d'IgA et/ou d'IgG, une diminution des lymphocytes B mémoires commutés ou une augmentation du TNF $\alpha$ , sans que ce dernier ne soit dosé en pratique courante.

Il peut exister une diminution du taux de lymphocytes T CD3+, CD4+ et CD8+ chez les patients atteints de GLILD<sup>32</sup>.

### 3.4.2. *Epreuves fonctionnelles respiratoires*

Les épreuves fonctionnelles respiratoires, lorsqu'elles sont perturbées, mettent en évidence un syndrome restrictif avec une diminution de la DL<sub>CO</sub> (capacité de transfert du Monoxyde de Carbone), reflet de l'atteinte interstitielle avec présence d'un bloc alvéolo-capillaire<sup>32</sup>.

La réalisation des EFR semble intéressante pour évaluer l'éventuelle progression des lésions pulmonaires ainsi que la réponse au traitement, même si elles ne constituent pas un élément essentiel au diagnostic de GLILD. La moitié des patients peuvent avoir une EFR normale<sup>32</sup>. Il est important de noter que des EFR normales n'excluent pas une détérioration pulmonaire si le patient avait préalablement des valeurs supérieures à la normale.

### 3.4.3. *Tomodensitométrie thoracique*

La réalisation de la TDM thoracique avec coupes fines est un élément essentiel du diagnostic, cependant, selon le «*British Lung Foundation/United Kingdom Primary*

*Immunodeficiency Network*», il n'existe pas de lésion radiologique suffisamment spécifique pour affirmer une atteinte de type GLILD. Le diagnostic de GLILD peut être suspecté, mais non confirmé si la biopsie pulmonaire n'a pas été réalisée.

Les lésions scannographiques sont multiples mais les plus fréquemment retrouvées dans les GLILD sont la présence de<sup>33</sup>:

- nodules solides <3 cm (sans distribution préférentielle),
- nodules semi-solides,
- opacités en verre dépoli,
- condensations alvéolaires,
- adénopathies thoraciques hilaires et/ou médiastinales, plutôt stables dans le temps,
- splénomégalie (sur coupes basses).

Les bronchectasies, réticulations, rayons de miel, masses parenchymateuses, adénopathies abdominales hautes ne sont pas reconnues comme lésions spécifiques des GLILD.

Dans une série radiologique menée par Torigian et al.<sup>41</sup>, les nodules et opacités en verre dépoli prédominaient dans les lobes inférieurs et étaient associés à des épaissements septaux dans les lobes moyen et inférieurs. Certains signes sont évocateurs d'une atteinte bronchiolaire : nodules centrolobulaires et aspect en arbre à bourgeons. Park et al.<sup>42</sup> ont étudié une série de 18 patients suspects de GLILD, présentant un syndrome restrictif pulmonaire, une altération de la DL<sub>CO</sub> et des granulomes à l'histologie. Le scanner thoracique mettait en évidence une réticulation diffuse (n=13), des nodules pulmonaires (n=8), et parfois des bronchiectasies (n=3). La radiographie pulmonaire n'est pas suffisamment sensible pour le diagnostic de GLILD.

#### *3.4.4. Bronchoscopie avec Lavage Broncho-Alvéolaire*

L'examen bronchoscopique doit associer une analyse microscopique, une culture bactérienne, mycobactérienne et fongique.

Le LBA peut mettre en évidence une alvéolite lymphocytaire d'intensité variable<sup>43</sup>. Il permet essentiellement d'éliminer un diagnostic différentiel, et en particulier une atteinte infectieuse. Dans une étude menée par Kollert *et al.*<sup>44</sup>, le LBA dans les GLILD était de prédominance lymphocytaire avec une augmentation du taux de lymphocytes T CD8+ et une diminution du ratio CD4/CD8, sans relation avec l'évolution de la pneumopathie interstitielle.

#### *3.4.5. Biopsie pulmonaire*

La biopsie pulmonaire, réalisée de préférence par thoracoscopie si possible, peut en elle-même permettre de poser un diagnostic de GLILD chez une personne atteinte de DICV. Elle doit faire l'objet d'un immuno-marquage CD3, CD4, CD8, CD20, avec recherche de mycobactéries ou d'éléments fongiques et de clonalité pour exclure un lymphome.

Dans le consensus de 2017, l'atteinte histologique typique de la GLILD était définie par la présence :

- d'une inflammation granulomateuse,
- d'une prolifération lymphoïde péri-bronchiolaire,
- d'une prolifération lymphoïde interstitielle avec prédominance de lymphocytes T CD4+.

Il n'y avait pas de consensus par rapport à la présence d'une pneumopathie organisée, d'une fibrose interstitielle, ou d'une diminution du nombre de lymphocytes B.

Dans une étude publiée par Rao et al.<sup>45</sup> en 2015, une caractérisation de l'histologie et de l'immuno-histochimie par biopsie pulmonaire a été réalisée chez 16 patients adultes atteints de GLILD. Les lésions retrouvées étaient une infiltration lymphocytaire péri-bronchiolaire et interstitielle pour 100% des cas, une inflammation granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse dans 94% des cas, ou une pneumonie organisée dans 87% des cas.

Les granulomes étaient répartis de façon aléatoire dans le parenchyme pulmonaire, parfois en association ou à distance de l'infiltrat inflammatoire, dans l'interstitium, le long des faisceaux broncho-vasculaires, et occasionnellement dans les espaces alvéolaires. La pneumonie organisée est caractérisée par la présence de corps de Masson composés de proliférations sphériques focales de tissu fibroblastique fixées dans un stroma myxoïde, retrouvées dans les alvéoles et dans l'interstitium adjacent. Dans 75% des cas, il existait également une fibrose interstitielle avec remodelage architectural. L'immuno-histochimie retrouvait une prédominance de lymphocytes T CD4+ avec variabilité du taux de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes B. Il existait également une absence de cellules T régulatrices FOXP3 positives.

Les diagnostics différentiels histologiques incluent les infections, les pneumopathies organisées, les pneumopathies interstitielles diffuses secondaires à d'autres étiologies (pneumopathies d'hypersensibilité, bronchiolites oblitérantes avec organisation pneumonique BOOP, métastases d'adénocarcinome...) et la sarcoïdose.

Pour mémoire, les pneumopathies interstitielles lymphoïdes (LIP) se composent d'un infiltrat inflammatoire diffus constitué de lymphocytes, majoritairement T, de plasmocytes et d'histiocytes.

La bronchiolite folliculaire est constituée de follicules lymphoïdes avec un centre germinatif comportant des lymphocytes B polyclonaux, de topographie péribronchiolaire.

L'hyperplasie lymphoïde est constituée de follicules lymphoïdes avec centres germinatifs mais de distribution différente, le long des voies lymphatiques et des septums interlobulaires.

### 3.5. Traitement

La prise en charge des GLILD est complexe, les protocoles thérapeutiques et de surveillance sont encore incertains. Elle doit donc être multidisciplinaire, avec une équipe comprenant des internistes et/ou pédiatres, des pneumologues, et des kinésithérapeutes. Le traitement des GLILDs, et en particulier à l'âge pédiatrique, ne fait pas consensus, tant au niveau des molécules mises en place que de leur indication.

En cas de diagnostic de GLILD, l'immuno-substitution doit être optimisée pour obtenir des taux résiduels d'IgG suffisants, avant même de mettre en place un traitement spécifique, sans consensus sur le fait de cibler des concentrations plus hautes<sup>33</sup>.

Un traitement spécifique doit être débuté dans trois situations :

- patient symptomatique avec fonction pulmonaire anormale ou avec détérioration,
- patient asymptomatique avec fonction pulmonaire anormale ou avec détérioration,
- patient asymptomatique avec fonction pulmonaire normale mais se détériorant progressivement.

Une abstention thérapeutique doit être envisagée si le patient est asymptomatique avec une fonction pulmonaire normale et stable.

Actuellement, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne reste la mise en place de corticostéroïdes seuls, de préférence par voie orale. La posologie varie de 10 mg/jour (équivalent à moins de 0,2 mg/kg/jour chez l'enfant) à 2mg/kg/jour.

Le traitement de 2<sup>nde</sup> ligne est associé ou non aux corticostéroïdes. Les molécules les plus fréquemment utilisées sont l'azathioprine, le rituximab et le mycophénolate mofétil<sup>46</sup>. D'autres molécules peuvent être mises en place comme l'abatacept ou la rapamycine<sup>47</sup>. Les anti-TNF $\alpha$ , la ciclosporine, l'hydroxychloroquine, le methotrexate, ou le tacrolimus n'ont pas été retenus par le «*British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*». Plusieurs études ont été publiées sur l'utilisation de la ciclosporine A<sup>48</sup>, l'infliximab<sup>49,50</sup>, l'association azathioprine-rituximab,<sup>51</sup> mais sur de petites séries, sans preuve formelle actuellement de leur efficacité.

L'évaluation de la réponse au traitement a généralement lieu après 3 mois pour l'EFR et après 6 mois pour la TDM thoracique, et elle recherche une modification clinique, fonctionnelle et/ou radiologique. La DL<sub>CO</sub> est également un marqueur important, avec une modification de l'ordre de 10 à 20% considérée comme significative. Il n'y a pas de consensus sur le fait de mettre en place ou non un traitement d'entretien.

La découverte de nouvelles anomalies génétiques responsables de DICV permettra certainement de poser les bases d'une thérapie ciblée pour le traitement des complications spécifiques comme les GLILD. Par exemple, les GLILD survenant dans un contexte de déficit en LRBA/CTLA4 sont traitées spécifiquement par abatacept. L'abatacept est une protéine de fusion soluble CTLA4-Ig, mimant l'action de CTLA4, en combinant le domaine extracellulaire de CTLA4 avec un fragment des IgG1, permettant sa liaison à CD80 et CD86, corrigeant ainsi le déficit en CTLA4.

#### 4. Problématique

Le diagnostic de GLILD reste difficile, et le diagnostic erroné de sarcoïdose est fréquemment posé. Les différences principales entre ces deux pathologies reposent sur le mode de présentation (infections récurrentes dans les GLILD), la présence de manifestations extra-pulmonaires (hépatosplénomégalie plus fréquente dans les GLILD), le type d'anomalies radiologiques sur le scanner thoracique (présence de DDB, atteinte prédominant aux bases, nodules de distribution aléatoires), et principalement sur les anomalies biologiques : absence d'hypogammaglobulinémie dans la sarcoïdose, rapport CD4/CD8 dans le LBA diminué dans les GLILD<sup>52</sup>.

Quelques études ont été menées dans la population adulte afin de déterminer des facteurs prédictifs de survenue de GLILD chez les patients atteints de DICV, pour aboutir à la proposition d'un programme de surveillance ciblé<sup>40,53</sup>. Les facteurs cliniques et biologiques prédictifs retrouvés étaient un antécédent de purpura thrombopénique immunologique ou d'anémie hémolytique auto-immune, une splénomégalie, une baisse du taux d'IgA et une expansion de CD21<sub>low</sub>.

Les études pédiatriques sont rares. Adeleye et al.<sup>55</sup> ont rapporté le cas d'un enfant de 4 mois suspect de GLILD, présentant une atteinte respiratoire chronique ne répondant pas au traitement habituel. Il existait une hypogammaglobulinémie avec un scanner pulmonaire mettant en évidence des infiltrats interstitiels diffus, avec des zones d'atélectasie et de verre dépoli. Le LBA était inflammatoire avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles (40%). A la biopsie pulmonaire, il existait une inflammation péri-bronchique lymphocytaire, une pneumopathie interstitielle avec prédominance de lymphocytes T CD3+ ainsi que des granulomes non caséux. L'évolution était favorable après mise en place d'une immuno-substitution.

Cette étude vise à approfondir les connaissances de la pathologie de type GLILD dans la population pédiatrique et de jeunes adultes en étudiant précisément le phénotype des patients atteints. Notre objectif est de déterminer précocement les patients à risque de GLILD en vue d'adapter au mieux leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## **5. Mise en place de l'étude**

Une étude rétrospective, non interventionnelle, multicentrique a été réalisée conjointement avec les Centres Hospitalo-Universitaires de Besançon, Bordeaux, Dijon, Montpellier, Nancy et Paris Necker.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients entre 2 et 25 ans : enfants et « AJA » (adolescents et jeunes adultes),
- atteints d'un déficit immunitaire primitif de type « DICV » au sens large,
- compliqué d'atteinte pulmonaire de type « GLILD : Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease ».

Les critères de non inclusion étaient :

- présence d'une atteinte pulmonaire autre, de type infectieuse, ou d'hypersensibilité.

Le recrutement des patients hors CHRU de Nancy a été réalisé grâce à la prise de contact par mail ou par téléphone avec les membres de la SHIP (Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique), du CEREDIH (Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires) et du CEREVANCE (centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant).

L'objectif principal de cette étude était l'observation des caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles, radiologiques et anatomopathologiques, d'une population d'enfants et de jeunes adultes, présentant un déficit immunitaire de type DICV, compliqué d'une atteinte pulmonaire de type Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease.

L'objectif secondaire était la description des traitements mis en place, ou de la décision d'abstention thérapeutique.

Les données recueillies étaient :

- cliniques : âge au diagnostic, type de déficit immunitaire primitif, antécédent de cytopénies auto-immunes, données de l'examen clinique,
- biologiques : au diagnostic de déficit immunitaire primitif et au diagnostic de GLILD : NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies post-vaccinales, immunophénotypage étendu des lymphocytes,
- fonctionnelles : EFR (VEMS, VEMS/CVF, DL<sub>CO</sub>),
- radiologiques : compte-rendu de la TDM thoracique, au diagnostic de GLILD et au cours de son évolution,
- histologiques : étude anatomopathologique et immunologique du LBA, des biopsies pulmonaires et éventuellement d'autres biopsies si disponibles.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique du CHRU de Nancy (numéro d'enregistrement n°180), le 9 avril 2018, puis secondairement par chaque centre concerné.

## II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease diagnosed in children and young adults with humoral immunodeficiency.**

*M.Jougle<sup>a</sup>, MD, C.Schweitzer<sup>a,b,c</sup>, MD, PhD, P.Nguyen Thi-Lambert<sup>d</sup>, MD, PhD, S.Kiefer<sup>a</sup>, MD, P.Chastagner, MD, PhD<sup>e</sup>, F.Fouyssac<sup>e</sup>, MD*

*<sup>a</sup>Pediatric Respiratory Department, Children's University Hospital of Nancy, France*

*<sup>b</sup>Pediatric Lung Function Laboratory, Children's University Hospital of Nancy, France*

*<sup>c</sup>EA3450: Développement Adaptation et Handicap (DevAH), University of Lorraine, Nancy, France*

*<sup>d</sup>Platform of Clinical Research Support PARC (MDS unity), University Hospital of Nancy, France*

*<sup>e</sup>Pediatric Immunology and Onco-hematology Department, Children's University Hospital of Nancy, France*

*Corresponding author:*

F.Fouyssac

Children's University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, 54505 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France,

Email: [f.fouyssac@chru-nancy.fr](mailto:f.fouyssac@chru-nancy.fr)

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Key words:* GLILD, Common Variable Immunodeficiency, children, young adults

*Running title:* Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) diagnosed in children and young adults

*Abstract:*

*Purpose:* Eight to 22% of patients with common variable immunodeficiency (CVID) will develop Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD), which has emerged as a major cause of mortality. Little is known about GLILD in children and young adults. The aim of this study was to describe the clinical, biological, functional, radiological and histopathological features of children and young adults diagnosed with GLILD.

*Methods:* A descriptive retrospective multicentric study was performed in six French University Hospitals. Patients aged from 2 to 25 y.o, with a CVID diagnosis and with suspected GLILD according to the *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network* consensus statement, were studied.

*Results:* A total of 24 children and young adults, aged  $13.2 \pm 5.7$  y.o at GLILD diagnosis, were included. The average time between diagnosis of CVID and GLILD was  $3.4 \pm 5.1$  years. Seventeen children had a history of immune cytopenia and 18 had splenomegaly. Half the patients had a restrictive syndrome at diagnosis, and 6 children had a decreased  $DL_{CO}$ . Chest CT showed essentially solid nodules (n=20), enlarged thoracic nodes (n=17), pure ground glass opacities (n=12), and splenomegaly on low images (n=15). When performed (n=16), bronchio-alveolar lavage was normal (n=9) or hypercellular (n=7), with a lymphocytic cellular predominance. Peribronchial (n=11) and interstitial (n=8) lymphoid proliferation and granulomatous inflammation (n=4), were typical lesions observed histologically in the lung biopsy (n=12).

*Conclusion:* GLILD is a non-infectious complication of CVID very rarely described in children and young adults which share common characteristics with adults, but with some specificity. Prospective, comparative studies must be performed on a broader scale.

**Introduction:**

"Common variable immunodeficiency" (CVID) encompasses a heterogeneous group of primitive immunodeficiencies (PID), with variable clinical and immunological settings, but globally characterized by hypogammaglobulinemia with significant reduction of IgG levels, often associated with a decrease in IgA and/or IgM levels, coupled with inability to produce antibodies in response to infection and/or immunization. CVID is the most common primary immunodeficiency, with an estimated prevalence between 1/10,000 and 1/50,000 (1). At a cellular level, hypogammaglobulinemia and absence of specific antibody production are linked to a defect in B-terminal lymphocyte differentiation (2), but also with some degree of T lymphocyte abnormality, which may explain the clinical heterogeneity and the increasing incidence of autoimmune and lymphoproliferative pathologies (3,4). In classical form, CVID is associated with severe, recurrent, and sometimes chronic bacterial infections. Thanks to the introduction of high-dose, intravenous or subcutaneous immunoglobulins, the number of infections has sharply declined in recent years (5). Conversely, non-infectious complications, such as autoimmune manifestations, lung disease and lymphoproliferation, considerably increased, reaching 70% of the patients (6), in association with significant morbidity and mortality (7). Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) is a non-infectious complication which is usually the pulmonary manifestation of a systemic polyclonal lymphoproliferative disease, occurring in approximately 8 to 22% of patients with CVID (8).

In 2017, a consensus statement, led by the *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*, aimed to agree on a clear definition, on GLILD diagnosis and management in adults (8). GLILD was described as "a distinct clinico-radio-pathological interstitial lung disease occurring in patients with CVID, associated with a lymphocytic infiltrate and/or granuloma in the lung, and in whom other conditions have been considered

and where possible excluded". In addition, GLILD is generally associated with a context of multisystemic granulomatous/inflammatory involvement, with lymphoproliferative disease in 30% of patients (7) which may include, for example, splenomegaly, lymphadenopathy, and/or liver damage, although these manifestations may be asymptomatic.

To the best of our knowledge, very little data is available on this specific lung disease in the population of children and young adults. The main objective of this study was to describe the clinical, biological, functional, radiological and pathological characteristics in children and young adults diagnosed with CVID, complicated by GLILD.

## **Material and methods:**

We performed a descriptive, retrospective, multicentric study, in a population of children and young adults, diagnosed with a primary immunodeficiency syndrome “Common Variable Immunodeficiency” like, and suspected with GLILD, aged from 2 to 25 years old (at the diagnosis of GLILD). Patients were included from six French University Hospitals: Besançon, Bordeaux, Dijon, Montpellier, Nancy and Paris Necker.

To be included, patients had to fulfil the 1999 *American and European Societies for Immunodeficiency* criteria (9). CVID diagnosis was made if the following conditions were met: patient with a marked decrease in IgG, level at least less than -2 SD compared to the mean for age; associated with a decrease of at least one of the IgM or IgA isotypes levels, age  $\geq 2$  years, absence of iso-haemagglutinins and/or poor vaccine response, in absence of other defined causes of hypogammaglobulinemia.

Lung biopsy and chest CT were used to define GLILD suspected patients, using the characteristics defined by the *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*, as mentioned above. In the 2017 consensus, GLILD typical histological involvement was defined by granulomatous inflammation, peribronchiolar or interstitial lymphoid proliferation with predominance of T CD4+ lymphocytes. If lung biopsy was unavailable or uncontributory, chest CT criteria were used, corresponding particularly to the presence of solid nodules, semi-solid nodules, ground glass opacities, alveolar condensation, hilar and/or mediastinal thoracic lymphadenopathies or splenomegaly. Non inclusion criteria were pulmonary diseases secondary to other causes such as infectious or hypersensitivity pneumonitis.

Concerning centers and patients recruitment, we contacted by mailing list the SHIP (Society of Pediatric Hematology and Immunology) the CEREDIH (French national reference center for primary immunodeficiencies) and CEREVANCE (French national reference center for paediatric autoimmune cytopenias) members. Six centers responded to our request and, after screening all patients potentially eligible, paper or electronic medical records were retrospectively reviewed from each concerned center.

Patients characteristics were systematically collected as sex, current age, age at diagnosis of CVID and of GLILD, family history of consanguinity or autoimmune disease, geographical origins, allergy history, smoking status, immunodeficiency type, and genetics when it was available. We also described the clinical examination data, especially focused on presence of pulmonary symptoms, lung auscultation, splenomegaly, hepatomegaly or lymphadenopathy. Baseline haematologic and immunological parameters at diagnosis of CVID were also collected. Standards used for CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, and NK lymphocytes values were variable according to age and were defined according to the work of Schatorjé EJ et al. (10,11).

Concerning pulmonary functional tests, main parameters used were FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in one second), FEV<sub>1</sub>/FVC (Forced Vital capacity), TLC (Total Lung Capacity) and DL<sub>CO</sub> (Diffusing capacity of the Lung for Carbon monoxide). The normal reference values for pulmonary function were based on Global Lung Function Initiative (GLI 2012), defined by age, sex, height and ethnic group. Thin slice chest CT radiological reports were analyzed and corresponding images were systematically collected when possible. We also recovered the results of the broncho-alveolar lavage (BAL) if it had been performed, as well as lung biopsy (with immunostaining), or any other organ biopsy specimen. A review of medical records was also conducted to describe the different treatments used, or sometimes therapeutic abstention.

Primary outcome was to describe the clinical, biological, functional, radiological and pathological characteristics of a population of children and young adults diagnosed with CVID and GLILD. Secondary outcome was to describe the treatments introduced, their consequences and possible adverse effects.

Characteristics of sample were described by percentage for categorical variables and mean, standard deviation, median, and minimum/maximum values for continued variable. These statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute).

The ethics committee approved this study on 2018, April 9<sup>th</sup>. All participants were given written information about the use of their medical case note and could refuse to participate.

## Results:

### - Patients characteristics (Table 1)

Twenty four patients aged from 3 to 22 year-old at GLILD diagnosis were included. Two children were excluded because GLILD diagnosis was unclear, due to persistent atypical mycobacterial coinfection, which may interfere with results. Three children were excluded for missing data (multiple moves). Mean age at the study date was  $19.7\pm 7.5$  year-old with a predominance of boys (62.5%). Mean age at CVID diagnosis was  $9.9\pm 5.3$  year-old (range 2-19), at GLILD diagnosis  $13.2\pm 5.7$  year-old (range 3-21). No child had a significant neonatal history. Among the 15 PID with genetically determined cause, there were CTLA4 deficiency (n=7), PIK3CD mutation (n=2), Kabuki syndrome (n=2), LRBA deficiency (n=1), TACI mutation (n=1), STAT3 mutation (n=1), 22q11 syndrome (n=1). PID was diagnosed because of recurrent or severe infections (n=9), autoimmune cytopenia (n=11), lymphoproliferative disorder (n=3) or granulomatous disease (n=4), sometimes with a combination of these complications. Following the PID diagnosis, 19 patients had a history of severe and/or recurrent infections, with particularly pulmonary (n=15), upper airways (n=12), cutaneous (n=4), or systemic (n=3) infections. No patient had a tumor history. Sixteen patients had respiratory symptoms, mainly cough (n=14) or dyspnoea (n=11). Physical examination most often found splenomegaly (n=18), lymphadenopathy (n=16) and hepatomegaly (n=10). Concerning skin disorders, eczema (n=8) and molluscum contagiosum (n=4) were most often involved. Other events were described, such as neurological symptoms (n=3), migraines (n=2), marked asthenia (n=1). Two patients died, one from septic shock on pneumococcal meningitis, and the other from JC virus progressive multifocal leukoencephalopathy.

- Biological features at diagnosis of CVID

Baseline laboratory parameters are detailed in table 2. Serum IgA concentration was more frequently low (n=14) than serum IgM concentration (n=10). B cells were decreased for 10 patients at the CVID diagnosis, and frequently, the absolute count decreased during the follow-up. Concerning CD4+ T cells and CD8+ T cells (n=24), the frequency and absolute count number were respectively low for 11 (46%) and 6 patients (25%). The CD4/CD8 ratio was reversed in only 7 patients. NK lymphocytes were below the norms in 11 children. We observed a decrease of the absolute counts of total class switched memory B cells (CD27+, IgD-) for 10 patients (among the 12 available results) and of the lymphocytes CD4+ CD45RA+ for 8 patients (among the 8 available results). On the contrary, there was an increase of CD21<sub>low</sub> B cells for 4 patients (among the 7 available results).

Among the 19 patients tested, 10 had positive auto-antibodies during their evolution: antinuclear antibodies (n=7), ANCA (n=4), anti-thyroid (n=1) and anti GAD antibodies (n=1). Virus found by PCR detection, during chronic viral infections were as follows: CMV (n=6), EBV (n=6), HHV-6 (n=2), HHV-8 (n=1), JC virus (n=1), Parvovirus (n=1), Enterovirus (n=1).

- Pulmonary function Testing (Table 3)

Complete results were available for 18 patients at the initial GLILD diagnosis. Nine patients exhibited a restrictive ventilator pattern. Two children presented an obstructive syndrome and 7 patients had normal pulmonary functional tests. DL<sub>CO</sub> was impaired in 6 cases (among 11 patients). Evolution was not known for 6 patients, because initially normal without new respiratory symptom (n=5) the PFT was not performed again, or for missing data (n=1). The average follow-up was 4.8±2.3 years, ranging from 1.7 to 8 years. Among the 6 patients who

were not treated immediately at the GLILD diagnosis, evolution was characterized by stability of the disease (n=2), by appearance or increase of restrictive syndrome (n=3) or spontaneous improvement (n=1). After immediate treatment (n=6), PFT results improved in 5 cases, but got worse in 1 case.

- Pulmonary radiography, chest CT, and PET scan (Table 4)

Thin slice chest CT was performed in all patients. Most common abnormalities were solid nodules (n=20), enlarged thoracic lymph nodes (n=17), splenomegaly (n=15), and pure ground glass opacities (n=12). To a lesser extent, alveolar consolidation (n=9), and upper abdominal adenopathies (n=9) were also seen. There was no preferential location of these anomalies in half of the patients. Moreover, for the remaining patients, no tendency was highlighted, since chest CT showed preferentially peripheral (n=5), upper (n=2), basal (n=1) or perilymphatic (n=1) location. When chest CT was repeated, there was a tendency for spontaneous worsening of these lesions in half of patients, except in case of treatment.

- Pulmonary bronchoscopy and BAL fluid (Table 5)

Bronchial fibroscopy found mostly an inflammatory mucosa with sometimes thick secretions (n=9). In 4 cases, bronchial mucosa was granulomatous. BAL fluid results were available for 16 patients. BAL fluid was hypercellular ( $>150\,000/\text{mm}^3$ ) in about half the cases, and predominantly lymphocytic ( $>20\%$  lymphocytes) (table 5). Immunostaining showed a predominance of CD8+ T cells, often associated with CD4+ T cells, with a normal CD4/CD8 ratio or with a ratio decreased but not significantly. Microbial agents found in the BAL fluid were *Haemophilus Influenzae* (n=7), *Staphylococcus Aureus* (n=2), *Streptococcus A* (n=1), *Candida Albicans* (n=1) and *Aspergillus Fumigatus* (n=1). Concerning virology, virus involved were CMV (n=4), EBV (n=1) and enterovirus (n=1) with 2 patients presenting a combination of CMV and EBV.

- Lung biopsy (Table 5)

Lung biopsy was not always performed. Sometimes it was impossible because the patient's clinical or radiological condition would lead to an excessive anaesthetic risk. All 12 available lung biopsies had characteristics as defined by the *British Lung Foundation*. The main histopathological features were peribronchiolar lymphoid proliferation (n=11), interstitial lymphoid proliferation (n=8) and less frequently, granulomatous inflammation (n=4). These histological findings were frequently characterized by "pre-MALT" or pre-granulomatous "sarcoidosis like" infiltration. Granulomatous inflammation was gigantocellular, epithelioid and non-necrotizing. Infiltrate was mostly composed of small lymphocytes with plasma cells, often associated with reactive lymphoid follicles with clear centers. Regarding immunostaining, results were variable with globally polymorphic lymphoid cell staining, with no predominance between CD20+ and CD3+ cells infiltrate. The distribution between CD4+ and CD8+ T cells was also equivalent without abnormality of CD4/CD8 ratio. The infiltrate was sometimes composed of macrophages or histiocytes, sketching small granulomatous structures. Microbial agents found were aspergillus (n=1), and EBER probe was positive in two patients.

- Other biopsies

The other organs involved were: lymphadenopathy (n=10), liver (n=4), kidney (n=1), bone marrow (n=6), digestive tract (n=5), brain (n=2), spleen (splenectomy, n=3).

Lymphadenopathy biopsy showed follicular hyperplasia (n=8) and/or granulomas (n=1) or B clonality (n=1). Lymphocytic infiltrate was predominantly composed of B (n=3) or T cells (n=2). When the virology was positive, EBV (n=2) and CMV (n=1) were found.

Hepatic biopsy showed hepatitis (n=3), granulomas (n=1), portal infiltration (n=2) or fibrosis (n=2). Renal biopsy showed lymphoid infiltration and tubulo-interstitial infiltrate. The

osteomedullary biopsy was normal in half the cases, or found a T lymphoid infiltrate. Digestive biopsy revealed lymphoid infiltrate (n=4) without granulomas. When it was performed, the cerebral biopsy found T lymphoid infiltration (n=2), granulomas (n=1) with necrosis. Likewise, the splenectomy piece found B lymphoid infiltration (n=2).

- Treatment

GLILD management was always a multidisciplinary work between immunologists, chest physicians and physiotherapists.

Because of the underlying CVID, 18 patients had anti-infectious prophylaxis, including sulfamethoxazole and trimethoprim (n=14), azithromycin (n=6), oracillin (n=6) (in case of splenectomy) or sequential alternating antibiotic therapy (n=1). Immunosubstitution was introduced in 21 patients with intravenous or subcutaneous polyvalent immunoglobulins. Three patients did not benefit from this treatment either due to parents refusal, or to absence of repetitive infections.

GLILD treatment criteria were mainly presence of clinical symptomatology, PFT alteration with restrictive syndrome or DL<sub>CO</sub> alteration, and/or severe radiological lesions. Most frequently used pulmonary treatments were inhaled corticosteroids, sometimes associated with long-acting bronchodilators, leukotriene antagonist, pulmonary physiotherapy and physical activity. The GLILD diagnosis led to optimization of immunosubstitution with higher residual IgG levels, but without consensus on the target values. At GLILD initial diagnosis, therapeutic abstention was decided for 12 patients. First line therapy was essentially steroids (1-2 mg/kg/day). Corticosteroid therapy was often effective, but with significant side effects and dependence. For other patients, first-line treatment was combined with the treatment of an autoimmune cytopenia, the occurrence of a GLILD being frequently

an additional argument for the introduction of a more aggressive treatment. The second line treatments consisted mainly of abatacept (n=7), sirolimus (n=4), mycophenolate mofetil (n=4), azathioprine (n=6), hydroxychloroquine (n=1), cyclophosphamide (n=2). Abatacept was particularly used in case of CTLA4 or LRBA deficiency. Efficacy and adverse effects were variable between drugs and patients. The effectiveness of the treatment was reassessed at 3 months and then every 6 months, in most of the cases with clinical, PFT and radiological re-evaluation.

## **Discussion:**

GLILD is currently considered as the pulmonary component of a multisystemic lymphoproliferative disease occurring in COVID. Several studies suggested that GLILD occurs in approximately 10 to 30% of patients (12,13,14) and is associated with an increased mortality (7,15,16).

This study is, to the best of our knowledge, the first one concerning children and young adults diagnosed with GLILD. Previous studies concerned adults, and the only paediatric studies were single case reports (17). The purpose of this study was to further characterize GLILD in this particular population, in order to improve the diagnosis, and the long term management.

One of the major issues was the question of GLILD diagnostic criteria. Indeed, an accurate GLILD diagnosis was essential, which was not obvious since the diagnostic elements are not yet well defined. Recently, the *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus* (8) introduced a draft diagnosis standardization but there are still many unanswered questions. Should lung biopsy be essential for diagnosis? What management should be decided for asymptomatic patients who had significant radiological damage? GLILD diagnosis remains based on a bundle of arguments, including the immunological history of the patients, clinic, radiology and pathology if available.

Clinical features mostly found in this study were consistent with the literature data. Some elements were previously described as strong predictive value for GLILD development and progression, such as splenomegaly (7), lymphadenopathy and history of auto-immune cytopenia (18). A significant proportion of patients had history of consanguinity and/or a Mediterranean origin, which has already been described in previous studies (19). The

prevalence of autoimmune cytopenia was very high (71%) and certainly overestimated, related to our patients' selection with a large recruitment from the CEREVANCE network (French referral center for auto-immune cytopenia). Previous studies reported a prevalence as high as 50% (14,20). This is an important bias in our study, but this may question the interest of systematically performing a chest CT in all patients diagnosed with Evans syndrome, sometimes before the CVID diagnosis.

Concerning GLILD clinical manifestations, it is important to note that some patients remain asymptomatic (33.3%), and this does not exclude the diagnosis. Interestingly, considering the predominant genetic diagnoses, GLILD occurring on a "CVID like" immunodeficiency, must lead to consider CTLA4 and LRBA deficiency in particular. Several diagnoses were made between the ages of 18 and 23, suggesting the essential role of a good child-adult transition with accompaniment by both teams, to avoid breaks in follow-up and therapy.

Our results concerning laboratory parameters were consistent with literature. There was no particularly significant result concerning the baseline biological parameters, modifications being essentially related to the presence of autoimmune cytopenia. We observed a significant proportion of patients with T lymphocyte abnormalities, suggesting the potential role of this disorder in the occurrence of lymphoproliferation. In Bates *et al.* study (7), only 8% of the patients with CVID presented a deficiency of CD8+ cells, but this deficiency was highly associated with GLILD. On the contrary, CD4+ cells and CD19+ cells deficiencies were more frequent, but did not correlate with the occurrence of GLILD.

Moreover, we found low serum IgA concentrations, switched memory B cells and CD4+ CD45RA+ absolute counts, with an increase of CD21<sub>low</sub> B cells. Expanded circulating CD21<sub>low</sub> B cells was demonstrated to be associated with splenomegaly (21,22), increased levels of inflammatory chemokine receptors (23,24) and of autoreactive B cells (23). This

important notion may be correlated with the number of patients with autoimmune disorders and the presence of positive auto-antibodies (n = 10). Hartono et al. (18) highlighted the importance of low serum IgA levels in their algorithm, designed to identify the patients who would benefit from further invasive testing.

In our study, half the patients had restrictive syndrome associated with decreased DL<sub>CO</sub>, similarly to literature (7,25). Due to a natural progression towards slow worsening, these tests seem to be essential to decide on the initiation of a treatment, in combination with the presence of pulmonary lesions in chest CT.

In Park et al. (26) study, which reviewed retrospectively chest CT of 18 GLILD patients, the most common lesions were diffuse reticulation, nodules and bronchiectasis. Other studies found mostly nodules, alveolar consolidation, ground glass opacities, with septa thickening (8,27), similarly to our study. Recognition of interstitial lung disease in CVID is essential to distinguish these patients from those with classical sarcoidosis. While abnormalities in sarcoidosis are often localized to the upper lobes, there is no preferential localization in GLILD.

Concerning BAL, few studies were available. Naccache et al. (28) and Kollert et al. (29) compared the BAL results in GLILD with pulmonary sarcoidosis. The BAL was lymphocytic in both studies, with a CD4/CD8 ratio variable but lower in Naccache's cohort. These results are globally consistent with the trends of our study, but with a significant heterogeneity in our results. BAL was frequently hypercellular and lymphocytic, but without significant modification of the CD4/CD8 ratio. Kollert et al. suggested that low CD4/CD8 ratios could be associated with severe and progressive ILD and that the difference in CD4/CD8 ratio reflects different forms or stages of pulmonary inflammation in CVID, which may correlate to certain

computed tomography morphology. This was not consistent with our results nor with Naccache *et al.*, showing that the ratio could depend on the proportion of granulomas and lymphoid lesions, without relationship between this ratio and the GLILD evolution. It would also be interesting to specify the best time to perform BAL, which was not specified in these studies. To obtain the best possible homogeneity, we studied BAL at the initial GLILD diagnosis, but perhaps its repetition in more advanced phases would be more relevant.

Rao *et al.* (30) studied histological and immunohistochemical features of 16 GLILDs diagnosed with open lung biopsy. As found in our study, peribronchiolar and interstitial lymphocytic infiltration were consistent features, but they also found in each case granulomatous inflammation, organizing pneumonia, and in some subgroups interstitial fibrosis. In immunohistochemistry, a predominance of CD4+ T lymphocytes with variable numbers of CD8+ T cells and B cells was present, with absence of FOXP3 positive T regulatory cells. However, GLILD patient selection criteria were not described and the reason for performing an open lung biopsy was not known. Maybe because of the retrospective and multicentric nature of our study and the frequent uncontributory transbronchial biopsies, immunostaining results were not always fully available, we did not find any specificity between CD4+ and CD8+ T cells. The presence of FOXP3 positive T cells was not studied.

GLILD pathogenesis is not yet clearly understood. Several mechanisms were proposed, such as a decrease in B-cells, T-cell mediated autoimmune proliferation, or lymphoproliferation due to chronic infections with B cell lymphotropic virus. Wheat *et al.* (31) showed that HHV-8 infection may be an important factor in the pathogenesis of the interstitial lung disease and lymphoproliferative disorders in patients with COVID. In our population, we found 11 patients with chronic viral infections, and only one patient with HHV-8 but this test was made in only 3 patients.

Concerning GLILD evolution, Maglione *et al.* (32) showed that GLILD resulted in worsening in the majority but not in all cases, and was associated with optimal IgG replacement. First element is immunoglobulin therapy introduction, sometimes with significant effects on pulmonary lymphoproliferative disease (33). Therapeutic abstention was sometimes decided, and it remains to clearly define the conditions of setting up a treatment, especially in young children whose lung function must be protected as much as possible, while GLILD can remain stable several years. The first line of treatment is corticosteroids, however it could lead to side effects, and only partial efficacy (19). Many therapies were studied, such as abatacept, sirolimus (34), mycophenolate mofetil (35), azathioprin, ciclosporin (36), infliximab (37,38) with sometimes drug combination (13,39).

One of the major limitations of this study was its retrospective nature, with therefore missing data, especially in patients who changed of monitoring center. The multicentric character made the collection heterogeneous, with elements sometimes difficult to compare. Patients' selection was made on the basis of the volunteerism of each center, and therefore the collection is not exhaustive and particularly composed from the CEREVANCE cohort, with therefore an overestimated prevalence of autoimmune cytopenia. In addition, due to a lack of knowledge of this pathology, many patients are not diagnosed and therefore could not be included. The systematic inclusion of this data in the CEREDIH register should be considered, and would facilitate the study of this population in the future. We tried to be as homogeneous as possible in the collection, but some data could have been even more standardized, for example with the review of the CT images by an outside radiologist.

However, this is the first multicentric case series on a pediatric population and young adults, and in the future, it may serve as a basis for prospective studies. As in the adult population, it would be interesting to conduct a comparative study between patients with CVID, with or

without GLILD, in order to determine which factors could predict a shift towards GLILD, and therefore to strengthen the monitoring and therapeutic management of these patients.

The potential severity of this pathology raises the question of specific surveillance in this population. We propose a specific consultation with clinical examination and pulmonary function testing with DL<sub>CO</sub> every year. A low dose chest CT should be performed every 3 years. The systematic realization of chest X-ray does not seem justified, because frequently non-contributory. One of the main issues is to limit the irradiation of these young patients, in order to limit the risk of a large cumulative dose of ionizing radiation in adulthood. Except in case of appearance of respiratory symptoms or pulmonary function test alteration, the repetition of chest CT should be regular but not frequent. Besides, without respiratory symptoms, it is unlikely that a specific treatment will be established. On the other hand, in cases of dyspnoea, cough, restrictive syndrome or DL<sub>CO</sub> impairment, an invasive strategy should be rapidly implemented, including surgical lung biopsy.

**Conclusion:**

GLILD is a non-infectious complication of CVID very rarely described in children and young adults which share common characteristics with adults, but with some specificity. Prospective, comparative studies must be performed on a broader scale, in order to compare CVID with or without the occurrence of GLILD, to detect earlier markers allowing intensifying the follow-up.

**Acknowledgements:** We would like to thank the teams of the university hospitals of Besançon, Bordeaux, Dijon, Montpellier, Nancy and Paris Necker, and also the patients and their parents.

**Table 1. Patients characteristics**

<b>Characteristics</b>	<b>Data</b>
Male gender, % (n)	62.5 (15)
Mean age at study time, y (SD)	19.7 (7.5)
Age at CVID diagnosis, y (SD)	9.9 (5.3)
Age at GLILD diagnosis, y (SD)	13.2 (5.7)
Delay between CVID and GLILD diagnosis, y (SD)	3.4 (5.1)
Mediterranean origin, % (n)	20.8 (5)
Smoking history, % (n)	8.3 (2)
Consanguinity, % (n)	20.8 (5)
Family history of PID, % (n)	16.7 (4)
Family history of auto-immunity, % (n)	37.5 (9)
Personal history of auto-immune cytopenia, % (n)	70.8 (17)
Personal history of auto-immune disease (except cytopenia), % (n)	29.2 (7)
Drug allergy, % (n)	25 (6)
Respiratory symptoms	
Cough, % (n)	58.3 (14)
Dyspnoea, % (n)	45.8 (11)
Sputum, % (n)	16.7 (4)
Chest pain, % (n)	8.3 (2)
Examination	
Crackles, % (n)	20.8 (5)
Ronchi, % (n)	8.3 (2)
Splenomegaly, % (n)	75 (18)
Hepatomegaly, % (n)	41.7 (10)
Adenopathy, % (n)	66.7 (16)
Enteropathy, % (n)	37.5 (9)
Polyarthralgy, % (n)	25 (6)
Skin lesion, % (n)	58.3 (14)

**Table 2. Laboratory parameters**

Characteristics	PID diagnosis Mean (SD)	GLILD diagnosis Mean (SD)
Hemoglobin, (g/dL)	12.7 (2.6)	12.7 (2.5)
Platelets, (x10 <sup>9</sup> /L)	236,700 (147,000)	219,000 (112,000)
WBC count, (x10 <sup>9</sup> /L)	5,660 (3,160)	6,350 (3,000)
ANC, (x10 <sup>9</sup> /L)	3,370 (2,400)	3,490 (2,240)
ALC, (x10 <sup>9</sup> /L)	1,714 (932)	1,840 (1,200)
Monocyte count, (x10 <sup>9</sup> /L)	520 (260)	600 (350)
Eosinophil count, (x10 <sup>9</sup> /L)	220 (180)	190 (320)
IgG, level before treatment, (g/L)	5.0 (2.4)	
IgM, (g/L)	0.6 (0.5)	
IgA, (g/L)	0.4 (0.4)	
Lc CD19+, (absolute, /μL)	272 (267)	
Lc CD19+, (%)	14.4 (12.3)	
Lc CD19+, CD27+, (absolute, /μL)	10.0 (15.7)	
Lc CD19+, CD27+, (%)	6.6 (7.4)	
Lc CD19+, CD27+, IgD-, (absolute, /μL)	0.5 (0.8)	
Lc CD19+, CD27+, IgD-, (%)	0.4 (0.6)	
Lc CD3+, (absolute, /μL)	1279 (761)	
Lc CD3+, (%)	68 (21)	
Lc CD4+, (absolute, /μL)	620 (388)	
Lc CD4+, (%)	38 (14)	
Lc CD8+, (absolute, /μL)	518 (376)	
Lc CD8+, (%)	31 (10)	
LC CD16+ CD56+, (absolute, /μL)	240 (390)	
LC CD16+ CD56+, (%)	11 (13)	
Chronic viral infection, % (n)	45.8 (11)	
Autoimmunity,		
Positive auto-antibodies, % (n)	41.7 (10)	
Liver,		
Normal, % (n)	79.2 (19)	
Cytolysis, % (n)	25 (6)	
Cholestasis, % (n)	8.3 (2)	

Abbreviations: ALC: Absolute Lymphocyte Count, ANC: Absolute Neutrophil Count, CD19+: B lymphocyte, CD19+CD27+: Memory B, CD19+CD27+ IgD-: switched memory B cell, CD16+CD56+: NK lymphocyte  
WBC: White Blood Cell

**Table 3. Pulmonary function testing at GLILD diagnosis (n=18)**

	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Spirometry</b>				
FEV <sub>1</sub> , % predicted	76	21	34	106
FVC, % predicted	77	23	29	102
FEV <sub>1</sub> /FVC, % predicted	91	9	74	100
<b>Lung volume</b>				
TLC, % predicted	78	19	35	104
<b>Gas exchange (n=11)</b>				
DL <sub>CO</sub> , % predicted	74	30	35	107

**Table 4. Radiologic results at GLILD diagnosis**

<b>Characteristics</b>	<b>Data</b>
<b><u>Chest X-ray, n=24</u></b>	
Normal, % (n)	50 (12)
Interstitial syndrome, % (n)	41.7 (10)
Infection, % (n)	8.3 (2)
<b><u>Chest CT, n=24</u></b>	
Solid nodules, % (n)	83.3 (20)
Pure ground-glass opacities, % (n)	50 (12)
Alveolar consolidation, % (n)	37.5 (9)
Bronchiectasis, % (n)	25 (6)
Septa thickening, % (n)	12.5 (3)
Granulomas, % (n)	12.5 (3)
Enlarged thoracic lymph nodes, % (n)	70.8 (17)
Upper abdominal adenopathy, % (n)	37.5 (9)
Hepatomegaly, % (n)	25 (6)
Splenomegaly, % (n)	62.5 (15)
<b><u>Pet-Scan, n=7</u></b>	
Normal, % (n)	28.6 (2)
Hypermetabolism (lymph nodes, liver, spleen), % (n)	71.4 (5)

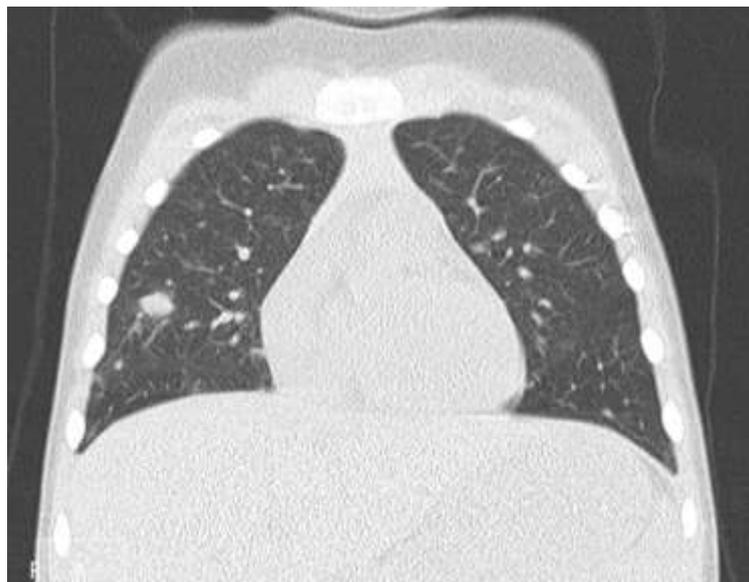
**Table 5. Pathological features**

<b>Characteristics</b>	<b>Data</b>
<b>Broncho-alveolar lavage (n=16)</b>	
Hyper-cellularity, % (n)	43.8 (7)
Type of cellularity, % (n)	
Macrophagic	12.5 (2)
Lymphocytic	43.8 (7)
Neutrophilic	12.5 (2)
Mixt	12.5 (2)
Eosinophilic	0 (0)
Positive bacteriology, % (n)	38.9 (7)
Positive mycobacteriology, % (n)	5.6 (1)
Positive virology, % (n)	22.2 (4)
Positive fungic culture, % (n)	11.1 (2)
Clonality, % (n)	0 (0)
<b>Lung Biopsy (n=13)</b>	
Histology, % (n)	
Granulomatous inflammation	33.3 (4)
Peribronchiolar lymphoid proliferation	91.7 (11)
Interstitial lymphoid proliferation	66.7 (8)
Macrophagic alveolitis	8.3 (1)
Interstitial fibrosis	0 (0)
Positive bacteriology, % (n)	0 (0)
Positive mycobacteriology, % (n)	0 (0)
Positive fungic culture, % (n)	8.3 (1)
Positive virology, % (n)	16.7 (2)
Clonality, % (n)	8.3 (1)

**Figure 1.** Chest CT of a patient with CTLA4 deficiency and diffuse follicular hyperplasia. Pulmonary interstitial syndrome with septum lines and ground glass opacities. Emergence of multiple alveolar consolidation in basal lobes. Cystic bronchiectasis. Probable pulmonary granulomatosis. BAL: lymphocytic inflammation. Lung biopsy found peribronchiolar and interstitial lymphoid proliferation.



**Figure 2.** Chest CT of a three year-old boy with CVID with multilobar bilateral parenchymal nodules, some surrounded with ground glass opacities or with a small central excavation. Lung biopsy: granulomatous inflammation and interstitial lymphoid proliferation.



## References

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-1205-78.
2. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003 Sep;23(5):385-400.
3. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster AD, Farrant J. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 1994 Apr;96(1):48-53.
4. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S42-45.
5. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1354-1360.e4.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol Orlando Fla*. 1999 Jul;92(1):34-48.
7. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):415-21.
8. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Aug;5(4):938-45.
9. Conley ME. Diagnostic guidelines--An International Consensus document. *Clin Immunol Orlando Fla*. 1999 Dec;93(3):189.
10. Schatorjé EJH, Gemen EFA, Driessen GJA, Leuvenink J, van Hout RWNM, de Vries E. Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. *Scand J Immunol*. 2012 Apr;75(4):436-44.
11. Schatorjé EJH, Gemen EFA, Driessen GJA, Leuvenink J, van Hout RWNM, van der Burg M, et al. Age-matched reference values for B-lymphocyte subpopulations and CVID classifications in children. *Scand J Immunol*. 2011 Nov;74(5):502-10.
12. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Sep;5(5):370-5.
13. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):30-9.
14. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):613-7.

15. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol Orlando Fla.* 2010 Feb;134(2):97–103.
16. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012 Feb 16;119(7):1650–7.
17. Adeleye A, Kelly M, Wright NA, Yu W, Anselmo MA. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in infancy. *Can Respir J.* 2014 Feb;21(1):20–2.
18. Hartono S, Motosue MS, Khan S, Rodriguez V, Iyer VN, Divekar R, et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):614–20.
19. Boursiquot J-N, Gérard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):84–95.
20. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1996 Sep;75(5):251–61.
21. Al Kindi M, Mundy J, Sullivan T, Smith W, Kette F, Smith A, et al. Utility of peripheral blood B cell subsets analysis in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2012 Feb;167(2):275–81.
22. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1544–51.
23. Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G, et al. Circulating CD21low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 11;106(32):13451–6.
24. Foerster C, Voelxen N, Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Goldacker S, et al. B cell receptor-mediated calcium signaling is impaired in B lymphocytes of type Ia patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2010 Jun 15;184(12):7305–13.
25. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):535–42.
26. Park JES, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol.* 2005 Jun;54(3):359–64.
27. Torigian DA, LaRosa DF, Levinson AI, Litzky LA, Miller WT. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT findings. *J Thorac Imaging.* 2008 Aug;23(3):162–9.
28. Naccache J-M, Bouvry D, Valeyre D. Bronchoalveolar lavage cytology resembles sarcoidosis in a subgroup of granulomatous CVID. *Eur Respir J.* 2014 Mar;43(3):924–5.
29. Kollert F, Venhoff N, Goldacker S, Wehr C, Lützen N, Voll RE, et al. Bronchoalveolar lavage cytology resembles sarcoidosis in a subgroup of granulomatous CVID. *Eur Respir J.* 2014 Mar;43(3):922–4.

30. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency--histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*. 2015 Sep;46(9):1306–14.
31. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):479–84.
32. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Dec;3(6):941–50.
33. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, Sato A, Yokohori N, Katsura H, et al. Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2017 Nov 1;56(21):2899–902.
34. Deyà-Martínez A, Esteve-Solé A, Vélez-Tirado N, Celis V, Costa J, Cols M, et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lymphocytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T cells. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jun;29(4):425–32.
35. Buccioli G, Petrone A, Putti MC. Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jul 3;
36. Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson FV, Chapel HM, Davies RJ. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax*. 2000 Jan;55(1):88–90.
37. Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):1161–2.
38. Franxman TJ, Howe LE, Baker JR. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2014 Oct;34(7):820–7.
39. Pathria M, Urbine D, Zumberg MS, Guarderas J. Management of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep*. 2016 Jun 22;2016.

### III. RESULTATS ET DISCUSSION

Les GLILD sont actuellement considérées comme la composante pulmonaire d'une maladie lymphoproliférative multisystémique, survenant chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif de type « déficit immunitaire commun variable ». Cette complication survenant dans 8 à 22% des DICV, a récemment fait l'objet de nombreuses études, mais celles-ci ne concernaient que des populations adultes. Les GLILD peuvent néanmoins survenir beaucoup plus tôt dans l'évolution de la maladie et posent actuellement problème pour le diagnostic et les choix thérapeutiques avec le possible impact pronostique d'une prise en charge inadaptée. Grâce à la précocité du diagnostic et à la mise en place rapide d'une immuno-substitution, les complications infectieuses des DICV tendent à diminuer, laissant finalement s'exprimer davantage les complications non-infectieuses comme les pathologies auto-immunes ou les désordres lympho-prolifératifs qui surviennent plus tardivement. Les GLILD sont globalement mal connues par les acteurs de soins, et l'absence de critères diagnostiques bien définis rend leur approche difficile, expliquant au moins en partie l'absence d'uniformité dans la prise en charge.

A notre connaissance, il n'existe que très peu de données sur la survenue de GLILD chez des enfants, et ces études se limitent à des « case reports »<sup>55</sup>. Nous avons choisi d'inclure également de jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans, puisqu'il s'agit d'une population souvent antérieurement suivie par les pédiatres avec un risque de mauvaise compliance aux soins et d'arrêt du suivi au début de l'âge adulte. Ni les pédiatres, ni les internistes ne sont parfaitement à l'aise dans leur prise en charge, car il existe pour ces patients un fragile équilibre entre un besoin d'accompagnement renforcé et la mise en place d'une autonomisation, avec des parents souvent encore présents et également acteurs de la prise en

charge. Pourtant, cette période peut marquer un tournant évolutif de la maladie, et il est essentiel que cette transition enfant-adulte soit préparée et se produise dans les meilleures conditions possibles.

Dans notre étude, en ce qui concerne les caractéristiques cliniques des patients atteints de GLILD, les antécédents de consanguinité, d'histoire familiale de cytopénie ou de maladie auto-immune étaient fréquents. Les deux tiers des patients atteints de GLILD étaient symptomatiques, avec apparition d'une dyspnée, de toux ou d'expectorations. Les éléments le plus souvent retrouvés à l'examen physique étaient la présence de ronchi ou de crépitations à l'auscultation pulmonaire, la palpation d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie ou d'adénopathies. La prévalence des cytopénies auto-immunes était haute dans notre étude, mais très certainement surestimée par une inclusion importante de patients à partir du registre CEREVANCE (centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'enfant). Même si cette prévalence s'avère probablement plus faible dans la réalité, il semblerait intéressant de réaliser systématiquement un scanner thoracique chez les patients atteints de syndrome d'Evans, parfois même avant le diagnostic de déficit immunitaire.

Parmi les anomalies biologiques mises en évidence dans cette série de patients, il faut citer particulièrement la présence de taux d'IgA bas, d'une diminution des lymphocytes B mémoires commutés (10/12), des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> (8/8), et d'une augmentation des lymphocytes CD21<sub>low</sub> (4/7). Dans la littérature, l'augmentation des lymphocytes CD21<sub>low</sub> a été associée à la présence d'une splénomégalie<sup>8,11,56</sup>, à l'augmentation des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires<sup>57,58</sup> ainsi qu'à la présence de cellules B auto-réactives<sup>57</sup>. En effet, une proportion importante de patients (n=10), présentaient des auto-

anticorps, majoritairement des anticorps anti-nucléaires (n=7), suggérant le rôle potentiel de l'auto-immunité dans la physiopathologie des GLILD. Concernant les résultats de la NFS, les anomalies observées étaient liées à un diagnostic de cytopénie auto-immune associée, et n'étaient pas significativement différentes lors du diagnostic de DICV et de GLILD.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires au diagnostic initial étaient normales dans la moitié des cas. L'autre moitié présentait un syndrome restrictif de léger à sévère, parfois accompagné d'une altération de la DL<sub>CO</sub> (n=6). Parmi les 6 patients qui n'avaient pas été traités immédiatement au diagnostic de GLILD, l'évolution était caractérisée par une stabilité de la fonction pulmonaire (n = 2), par l'apparition ou l'augmentation du syndrome restrictif (n = 3) ou par une amélioration spontanée (n = 1).

Au diagnostic de GLILD, les anomalies radiologiques les plus fréquemment mises en évidence au scanner thoracique étaient la présence de nodules solides (n=20), d'adénopathies thoraciques (n=17), d'une splénomégalie (n=15), d'opacités en verre dépoli (n=12), de foyers de condensation alvéolaire (n=9) et d'adénopathies abdominales hautes (n=9). Il n'existe pas de localisation préférentielle de ces anomalies dans les GLILD.

Le LBA était normal chez la moitié des patients. Pour l'autre moitié, le LBA était hypercellulaire (>150 000/mm<sup>3</sup>), et majoritairement à prédominance lymphocytaire (lymphocytes >20%), avec un rapport CD4/CD8 souvent normal ou à tendance basse non significative. Le rôle essentiel de la fibroscopie bronchique, plus que de permettre de poser le diagnostic, était de s'assurer de l'absence de diagnostic différentiel, en particulier d'infection bactérienne ou mycobactérienne.

Sur les 12 biopsies pulmonaires disponibles, toutes présentaient au moins une caractéristique définie par la *British Lung Foundation*. Les lésions prédominantes étaient une prolifération lymphoïde péri-bronchiolaire (n=11), une prolifération lymphoïde interstitielle (n=8) et moins fréquemment une infiltration granulomateuse (n=4). La biopsie n'avait pas été réalisée pour 12 patients, soit parce que l'état clinique du patient ne le permettait pas (dyspnée, syndrome restrictif pulmonaire sévère), soit parce que les lésions au scanner thoracique ne s'accompagnaient d'aucune symptomatologie respiratoire, et qu'il ne semblait pas licite dans ces conditions de réaliser une thoracotomie.

L'étude de biopsies d'autres organes (adénopathies, foie...) était également informative dans notre étude, car elle retrouvait fréquemment une lymphoprolifération associée à la GLILD. Elles ont permis de compléter le faisceau d'arguments en faveur du diagnostic de GLILD, si celles-ci mettaient en évidence une hyperplasie lymphoïde ou une infiltration granulomateuse, puisque que, comme cité précédemment, les GLILD font partie d'une maladie lymphoproliférative multisystémique.

Une des difficultés essentielles de l'étude était de sélectionner les patients avec un diagnostic de GLILD. Ce diagnostic est souvent confondu à tort avec le diagnostic de sarcoidose<sup>59,60</sup>, devant un tableau d'atteinte respiratoire interstitielle, d'adénomégalies thoraciques et de la mise en évidence de granulomes pulmonaires. La difficulté du diagnostic de GLILD tient à la grande hétérogénéité des tableaux cliniques possibles, allant du patient asymptomatique avec des EFR normales mais dont le scanner met en évidence des nodules, des plages en verre dépoli et des adénomégalies médiastinales ; jusqu'au patient présentant une dyspnée de stade III selon la classification NYHA avec toux, expectorations, syndrome restrictif avec capacité pulmonaire totale à 35% et altération de la DL<sub>CO</sub>, avec des images de granulomes et

d'infiltrations lymphoïdes importantes au scanner (voir annexes 1 à 4). Selon notre étude, il semble que cette hétérogénéité soit encore plus marquée dans la population pédiatrique que dans la population adulte.

D'autres études complémentaires sur de plus longues périodes seront nécessaires, afin de déterminer si les enfants asymptomatiques d'aujourd'hui deviendront ou non des adultes présentant une altération précoce de leur fonction pulmonaire. En effet, concernant les patients asymptomatiques sur le plan respiratoire, notre recul n'était en moyenne que de 4,6 ans, ne permettant pas de conclure sur le devenir à long terme de ces patients.

Actuellement, le terme de GLILD s'oriente plus vers un spectre commun de pathologies, regroupant les différentes lésions histologiques des pneumopathies interstitielles diffuses lymphoïdes associées au DICV, avec des mécanismes physiopathologiques communs<sup>43</sup>. Parmi les hypothèses avancées, une réponse aberrante à une infection virale chronique semble être un élément intéressant. L'hypothèse d'une implication du virus HHV-8, avec un tropisme pour les cellules B, dans certains désordres lymphoprolifératifs a été avancée<sup>38</sup>. Dans notre étude, les infections virales chroniques mises en évidence concernaient soit l'EBV soit le CMV, mais l'HHV-8 n'avait été recherché que chez 3 patients.

L'objectif secondaire de cette étude était de décrire quels traitements avaient été mis en place. Une abstention thérapeutique a été décidée dans plusieurs cas, principalement pour les patients présentant des lésions radiologiques pulmonaires isolées, sans symptôme clinique ni altération fonctionnelle respiratoire. Il est pour le moment encore difficile de prédire l'évolution de ces patients. Il est possible qu'une certaine proportion d'entre eux reste asymptomatique pendant plusieurs années avec une relative stabilité des lésions radiologiques observées. Cependant, l'intérêt d'un traitement précoce de ces lésions asymptomatiques ne

peut pas être déterminé actuellement ; il pourrait en effet peut-être permettre de ralentir leur évolution et de préserver la fonction respiratoire à long terme. Faut-il pour autant prendre le risque de traiter certains patients dont l'évolution sera peut-être stable dans le temps ? Nous manquons de données objectives pour évaluer la balance bénéfices-risques d'une telle attitude et d'outils permettant de prédire l'évolution des GLILD. Dans cette étude, ont été traités les patients symptomatiques et/ou avec altération des EFR et/ou aggravation rapide des lésions radiologiques. Le traitement utilisé en 1<sup>ère</sup> intention était en général les corticostéroïdes oraux, à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour. En cas d'échec ou de corticodépendance, le traitement de 2<sup>nd</sup>e intention est très variable et ne semble pas faire consensus. Fréquemment, le traitement immunosuppresseur n'est pas introduit uniquement pour l'indication de GLILD, mais également pour des atteintes auto-immunes associées, comme une cytopénie auto-immune ou une atteinte de type vascularite. Le choix du traitement prend alors également en compte la pathologie associée. Dans cette étude, les molécules ayant été utilisées étaient l'abatacept (n=7), le sirolimus (n=4), le mycophenolate mofetil (n=4), l'azathioprine (n=6), l'hydroxychloroquine (n=1), le cyclophosphamide (n=2). Certaines de ces molécules ont été introduites après d'autres traitements, arrêtés en raison de leur inefficacité ou d'effets indésirables importants. L'abatacept était utilisé préférentiellement en cas de déficit en CTLA4 ou LRBA. D'autres équipes ont étudié le mycophenolate mofetil<sup>46</sup>, la ciclosporine<sup>48</sup>, l'infliximab<sup>61,62,49,50</sup>, ou la combinaison de plusieurs molécules<sup>51,63</sup>.

Les forces de cette étude étaient multiples. A notre connaissance, il s'agit de la première série de cas dans la population pédiatrique et de jeunes adultes. Le recueil des caractéristiques de cette population était assez complet, afin de mieux comprendre cette pathologie et pour, dans l'avenir, servir de base pour établir des critères diagnostiques précis. Cette étude était multicentrique, et reflète donc les différentes manières d'appréhender sa prise en charge en

France. Nous avons également essayé d'être le plus homogène possible dans le recueil des caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et du LBA. En effet, ces données ont été recueillies au diagnostic initial de GLILD uniquement, afin d'obtenir des données comparables entre elles. Dans les études précédentes menées sur les GLILD, il était rarement précisé à quel moment avaient été recueillies les données radiologiques ou fonctionnelles, ce qui les rend difficilement analysables.

Cependant, il faut également admettre plusieurs limites à notre étude. S'agissant d'un recueil rétrospectif, beaucoup de données étaient manquantes, ce d'autant plus que nous sommes astreints à recueillir certaines données à un temps précis. Certains résultats spécifiques n'étaient pas disponibles, à l'image de l'immuno-marquage dans le LBA ou dans la biopsie pulmonaire. Quelques patients avaient déménagé plusieurs fois et ont par conséquent été suivis dans plusieurs centres, ce qui rendait difficile l'acquisition des premiers comptes-rendus d'examen. De plus, de par notre mode de recrutement basé sur les réponses des médecins sollicités et sur leur connaissance de cette pathologie, il existe un important biais d'inclusion et un sous-diagnostic très probable de bon nombre de patients. Il faut aussi souligner qu'il existe probablement un nombre important de patients atteints de GLILD non diagnostiqués à ce jour en France.

Cette étude avait vocation à être purement descriptive. A l'instar de la population adulte, il serait intéressant de mener une étude comparative entre les patients présentant un DICV avec et sans survenue de GLILD, afin de déterminer quels facteurs peuvent prédire une évolution précoce vers une GLILD, et donc de renforcer le suivi pneumologique et la prise en charge thérapeutique de ces patients. D'autres études sont également nécessaires pour évaluer les traitements instaurés, leur efficacité et leurs effets indésirables. Une autre approche

intéressante serait d'adapter les thérapeutiques mises en place au diagnostic génétique du déficit immunitaire, ce qui commence à être réalisé, par exemple dans le cas de l'Abatacept et du déficit en LRBA/CTLA4.

Il serait également intéressant d'inclure systématiquement la donnée « survenue ou non d'une GLILD » dans le registre français des déficits immunitaires primitifs CEREDIH, afin de faciliter dans le futur la réalisation d'études sur ce sujet.

La gravité potentielle de cette pathologie soulève la question de la mise en place d'une surveillance spécifique chez ces enfants et jeunes adultes atteints de DICV, et potentiellement à risque de GLILD. Nous pourrions proposer :

- une consultation pneumologique annuelle avec examen clinique et réalisation d'une EFR avec DL<sub>CO</sub>.
- un scanner thoracique faible dose tous les 3 ans. La réalisation systématique d'une radiographie pulmonaire ne semble pas justifiée, car elle ne permet pas de dépister précocement une atteinte pulmonaire de type GLILD. Un des enjeux essentiels est de limiter l'irradiation de ces jeunes patients, afin de limiter le risque de dose cumulée importante à l'âge adulte. Les patients atteints de DICV ayant une espérance de vie de plus en plus importante, la limitation des lésions radio-induites devient un élément central de la prise en charge. En dehors de l'apparition de symptômes respiratoires ou d'altération des EFR, la répétition trop régulière des imageries thoraciques ne semble pas nécessaire et même délétère, ce d'autant plus qu'en l'absence de symptomatologie, il est peu probable qu'un traitement spécifique soit mis en place (cf. indications de traitement). En revanche, en cas d'apparition de dyspnée, toux, syndrome restrictif aux EFR ou altération de la

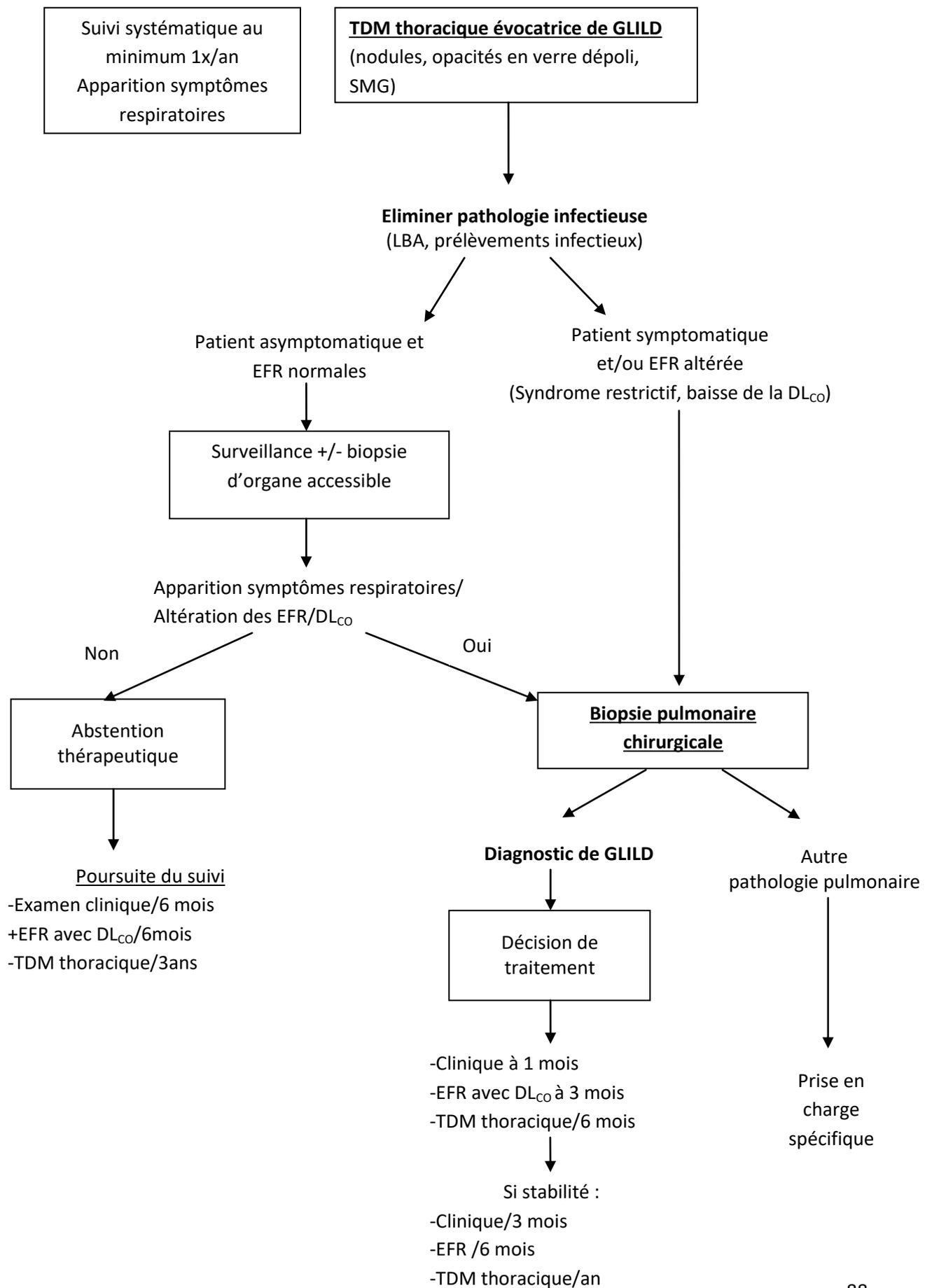
DL<sub>CO</sub>, une stratégie diagnostique invasive doit rapidement être mise en place, incluant la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

- Il est à signaler le recours possible à l'IRM thoracique dont l'interprétation est plus délicate compte-tenu des artéfacts de mouvement, mais qui apparaît comme un outil particulièrement intéressant chez l'enfant et l'adolescent<sup>64,65,66</sup>.

De plus, au vu des anomalies génétiques mises en évidence dans cette étude, la survenue de GLILD chez un patient avec déficit immunitaire non génétiquement déterminé doit amener à rechercher spécifiquement un déficit en LRBA ou CTLA4.

Cette pathologie nécessite l'analyse de plus grandes cohortes de patients, depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte, à l'échelle européenne voire internationale, afin d'améliorer les connaissances physiopathologiques et de préciser les modalités optimales de prise en charge. La population pédiatrique semble présenter des tableaux cliniques encore plus diversifiés que la population adulte, d'où l'intérêt d'études spécifiques.

Proposition de recommandations pour la prise en charge des patients atteints de DICV



## IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Conley ME. Diagnostic guidelines--An International Consensus document. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 1999;93(3):189. doi:10.1006/clim.1999.4798
2. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013;19(5):503–509. doi:10.1097/MCP.0b013e3283642c47
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(5):1186–1205–78. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.049
4. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard J-F, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(10):1547–1554. doi:10.1086/587669
5. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27(3):308–316. doi:10.1007/s10875-007-9075-1
6. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*. 2007;149(3):401–409. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03461.x
7. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 1999;92(1):34–48. doi:10.1006/clim.1999.4725
8. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77–85. doi:10.1182/blood-2007-06-091744
9. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277–286. doi:10.1182/blood-2007-11-124545
10. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debré P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *Journal of Clinical Immunology*. 2003;23(5):385–400.
11. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99(5):1544–1551.
12. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency: an update. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(5):223. doi:10.1186/ar4032
13. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster AD, Farrant J. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and Experimental Immunology*. 1994;96(1):48–53.
14. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2008;28 Suppl 1:S42-45. doi:10.1007/s10875-008-9182-7
15. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2007;178(6):3932–3943.

16. De Vera MJ, Al-Harhi L, Gewurz AT. Assessing thymopoiesis in patients with common variable immunodeficiency as measured by T-cell receptor excision circles. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2004;93(5):478–484. doi:10.1016/S1081-1206(10)61416-0
17. CD8+HLA-DR+ T lymphocytes are increased in common variable immunodeficiency patients with impaired memory B-cell differentiation. - PubMed - NCBI. [accessed 2018 Jun 15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CD8%2BHLA-DR%2B+T+lymphocytes+are+increased+in+common+variable+immunodeficiency+patients+with+impaired+memory+B-cell+differentiation>
18. Raeiszadeh M, Kopycinski J, Paston SJ, Diss T, Lowdell M, Hardy G a. D, Hislop AD, Workman S, Dodi A, Emery V, et al. The T cell response to persistent herpes virus infections in common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;146(2):234–242. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03209.x
19. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Bérezné A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(9):1329–1338. doi:10.1086/606059
20. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet (London, England)*. 1987;1(8541):1075–1077.
21. Duddridge M, West KP, Wales J, Browning MJ. A coughing policeman. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9206):804.
22. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2009;133(2):198–207. doi:10.1016/j.clim.2009.05.001
23. Ward C, Lucas M, Piris J, Collier J, Chapel H. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008;153(3):331–337. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03711.x
24. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–1657. doi:10.1182/blood-2011-09-377945
25. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussaud R, Bouhour D, Bonotte B, Gardembas M, Poindron V, Thiercelin M-F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine*. 2008;87(3):177–184. doi:10.1097/MD.0b013e31817a90ba
26. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. - PubMed - NCBI. [accessed 2018 Jun 15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EFI+Study+Group%3A+B-cell+and+T-cell+phenotypes+in+CVID+patients+correlate+with+the+clinical+phenotype+of+the+disease>
27. Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1992;16(12):1170–1182.
28. Ballou M. Immunoglobulin therapy: methods of delivery. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5):1038–1039. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.012
29. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 2012;120(9):1953–1954. doi:10.1182/blood-2012-05-431064
30. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(6):1354–1360.e4. doi:10.1016/j.jaci.2010.02.040

31. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2010;134(2):97–103. doi:10.1016/j.clim.2009.10.002
32. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(2):415–421. doi:10.1016/j.jaci.2004.05.057
33. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, Longhurst HJ, Patel SY, Renzoni EA, Sander CR, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2017;5(4):938–945. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.021
34. Levinson AI, Hopewell PC, Stites DP, Spitler LE, Fudenberg HH. Coexistent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Archives of Internal Medicine*. 1976;136(2):213–216.
35. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debré P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *Journal of Clinical Immunology*. 2003;23(5):385–400.
36. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Yu JE, Bard S, Cunningham-Rundles C. Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2008;128(3):314–321. doi:10.1016/j.clim.2008.02.013
37. Andiman WA, Eastman R, Martin K, Katz BZ, Rubinstein A, Pitt J, Pahwa S, Miller G. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8469–70):1390–1393.
38. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, Bates CA, Ellison MC, Serls AE, Brown KK, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *The Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(4):479–484. doi:10.1084/jem.20050381
39. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1997;159(12):6236–6241.
40. Boursiquot J-N, Gérard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, Borie R, Viallard J-F, Soulas-Sprauel P, Berezne A, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *Journal of Clinical Immunology*. 2013;33(1):84–95. doi:10.1007/s10875-012-9778-9
41. Torigian DA, LaRosa DF, Levinson AI, Litzky LA, Miller WT. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT findings. *Journal of Thoracic Imaging*. 2008;23(3):162–169. doi:10.1097/RTI.0b013e318166d32f
42. Park JES, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *European Journal of Radiology*. 2005;54(3):359–364. doi:10.1016/j.ejrad.2004.09.005
43. Hadjadj J, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E, Tazi A, Bergeron A. [Lung disease in adult common variable immunodeficiency]. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2015;32(10):991–1001. doi:10.1016/j.rmr.2015.05.005
44. Kollert F, Venhoff N, Goldacker S, Wehr C, Lützen N, Voll RE, Prasse A, Warnatz K. Bronchoalveolar lavage cytology resembles sarcoidosis in a subgroup of granulomatous CVID. *The European Respiratory Journal*. 2014;43(3):922–924. doi:10.1183/09031936.00025513

45. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency--histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Human Pathology*. 2015;46(9):1306–1314. doi:10.1016/j.humpath.2015.05.011
46. Bucciol G, Petrone A, Putti MC. Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. *Pediatric Pulmonology*. 2017 Jul 3. doi:10.1002/ppul.23757
47. Deyà-Martínez A, Esteve-Solé A, Vélez-Tirado N, Celis V, Costa J, Cols M, Jou C, Vlagea A, Plaza-Martin AM, Juan M, et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lymphocytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T cells. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(4):425–432. doi:10.1111/pai.12890
48. Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson FV, Chapel HM, Davies RJ. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax*. 2000;55(1):88–90.
49. Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(5):1161–1162. doi:10.1016/j.jaci.2005.08.041
50. Franxman TJ, Howe LE, Baker JR. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;34(7):820–827. doi:10.1007/s10875-014-0079-3
51. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, Singh S, Shahir KS, Tisol WB, Nugent ML, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of Clinical Immunology*. 2013;33(1):30–39. doi:10.1007/s10875-012-9755-3
52. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;35(3):330–335. doi:10.1055/s-0034-1376862
53. Hartono S, Motosue MS, Khan S, Rodriguez V, Iyer VN, Divekar R, Joshi AY. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2017;118(5):614–620. doi:10.1016/j.anai.2017.01.004
54. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2015;3(6):941–950. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.004
55. Adeleye A, Kelly M, Wright NA, Yu W, Anselmo MA. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in infancy. *Canadian Respiratory Journal*. 2014;21(1):20–22.
56. Al Kindi M, Mundy J, Sullivan T, Smith W, Kette F, Smith A, Hedde R, Hissaria P. Utility of peripheral blood B cell subsets analysis in common variable immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012;167(2):275–281. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04507.x
57. Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G, van der Burg M, van Dongen JJ, Wiech E, Visentini M, et al. Circulating CD21low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(32):13451–13456. doi:10.1073/pnas.0901984106
58. Foerster C, Voelxen N, Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Goldacker S, Thiel J, Feske S, Peter H-H, Warnatz K. B cell receptor-mediated calcium signaling is impaired in B lymphocytes of type Ia patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2010;184(12):7305–7313. doi:10.4049/jimmunol.1000434

59. Kanathur N, Byrd RP, Fields CL, Roy TM. Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Southern Medical Journal*. 2000;93(6):631–633.
60. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, Lederman HM, Bykowsky MJ, Greene JM, Winkelstein JA. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine*. 1996;75(5):251–261.
61. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005;95(3):293–300. doi:10.1016/S1081-1206(10)61228-8
62. Malbrán A, Juri MC, Fernández Romero DS. Common variable immunodeficiency and granulomatosis treated with infliximab. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2010;134(3):359–360. doi:10.1016/j.clim.2009.11.014
63. Pathria M, Urbine D, Zumberg MS, Guarderas J. Management of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ case reports*. 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-215624
64. Baez JC, Ciet P, Mulkern R, Seethamraju RT, Lee EY. Pediatric Chest MR Imaging: Lung and Airways. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2015;23(2):337–349. doi:10.1016/j.mric.2015.01.011
65. Renz DM, Scholz O, Böttcher J, Maurer MH, Denecke T, Schwarz C, Pfeil A, Streitparth F, Huppertz A, Mehl A, et al. Comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography of the lung in patients with cystic fibrosis with regard to clinical, laboratory, and pulmonary functional parameters. *Investigative Radiology*. 2015;50(10):733–742. doi:10.1097/RLI.000000000000178
66. Manson DE. MR imaging of the chest in children. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden)*. 1987. 2013;54(9):1075–1085. doi:10.1177/0284185113497475

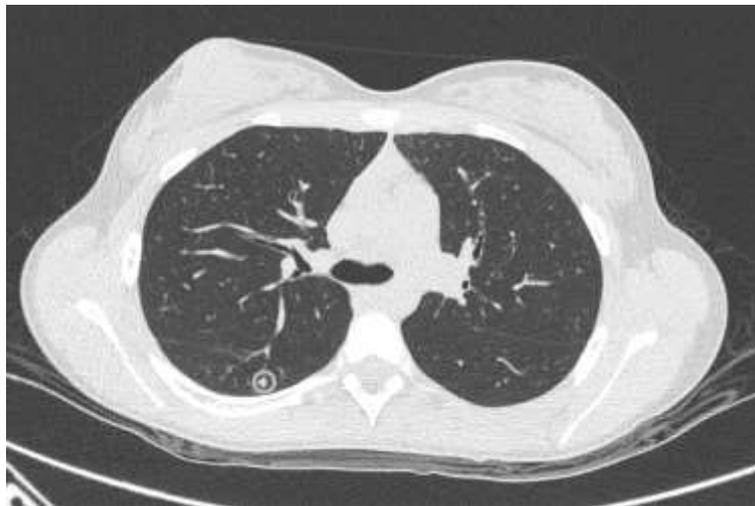
## V. ANNEXES

### 1. Annexe 1 : Cas n°1

Jeune fille de 13 ans, DICV avec mutation hétérozygote de CTLA4, diagnostiquée suite à un syndrome d'Evans. Patiente asymptomatique sur le plan respiratoire. Présence d'une splénomégalie. EFR normales. Absence de contexte infectieux récent.

Scanner thoracique réalisé de manière systématique au diagnostic de DICV : Lésions nodulaires et micronodulaires d'origine lymphatique avec épaissement des septas inter-lobulaires. Nodules associés à des images d'opacités sous-pleurales. Absence d'adénomégalie thoracique. Splénomégalie. Très probable GLILD, non confirmée par biopsie pulmonaire devant le caractère asymptomatique de l'atteinte.

Introduction de *mycophénolate mofétil* pour le syndrome d'Evans. Stabilité des lésions pulmonaires.



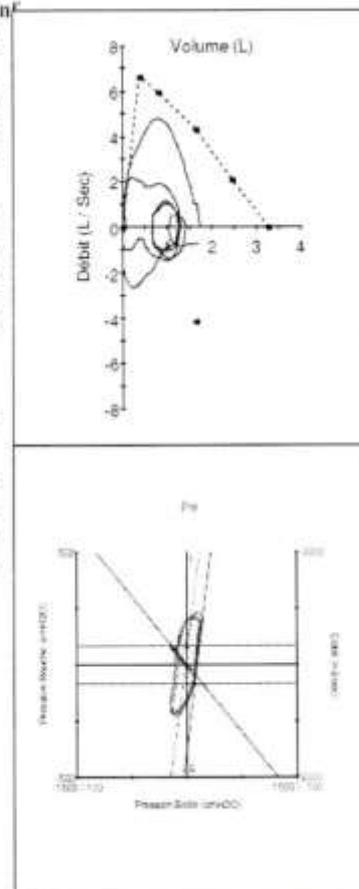
## 2. Annexe 2 : Cas n°2

Patiente âgée de 13 ans au diagnostic de DICV (posé sur infections ORL à répétition), et de 21 ans au diagnostic de GLILD : découverte d'une pneumopathie interstitielle (sur apparition d'une toux invalidante et d'une dyspnée) avec retentissement sévère, associée à une hyperplasie lymphoïde extra-thoracique (splénomégalie, polyadénopathies). Syndrome restrictif avec dégradation progressive de la CPT jusque 50%.  $DL_{CO}$  non réalisable. Fibroscopie bronchique et biopsie pulmonaires non réalisées, compte tenu de la gravité de l'atteinte respiratoire.

### Epreuves fonctionnelles respiratoires au diagnostic de GLILD

Syndrome restrictif : CPT <80%

	Pré			Post			Limite inf <sup>LN</sup>
	Pred	Actuel	% Pred	Actuel	% Pred	% Chng	
<b>--SPIROMÉTRIE--</b>							
CVF (L)	3,28	1,74	52				2,57
VEMS (L)	2,86	1,74	60				2,23
VEMS/ CVF (%)	84	100	119				73
VEMS/ CVL (%)	88	82	92				
DEM75% (L/sec)	5,93	3,84	64				3,70
DEM50% (L/sec)	4,31	4,76	110				2,50
DEM25% (L/sec)	2,10	3,23	153				0,96
DEP (L/sec)	6,61	4,80	72				5,13
DEM 25-75% (L/sec)	4,00	4,21	105				2,60
<b>-- VOLUMES--</b>							
CRF Pkth (L)	2,47	1,91	77				1,47
VRE (L)	1,07	0,56	52				
VR (L)	1,19	1,35	113				0,49
CVL (L)	3,25	2,13	65				2,56
CPT (L)	4,37	3,48	79				3,17
VR/CPT (%)	27	39	143				15
C.I (L)	2,14	1,57	73				
<b>-- RÉSISTANCES--</b>							
Raw (cmH2O/L/s)	2,24	1,59	70				
Gaw (L/s/cmH2O)	1,03	0,63	61				
sRaw (cmH2O*s)	<4,76	3,34					
sGaw (l/cmH2O*s)	0,10	0,30	300				
FREQU.		84					

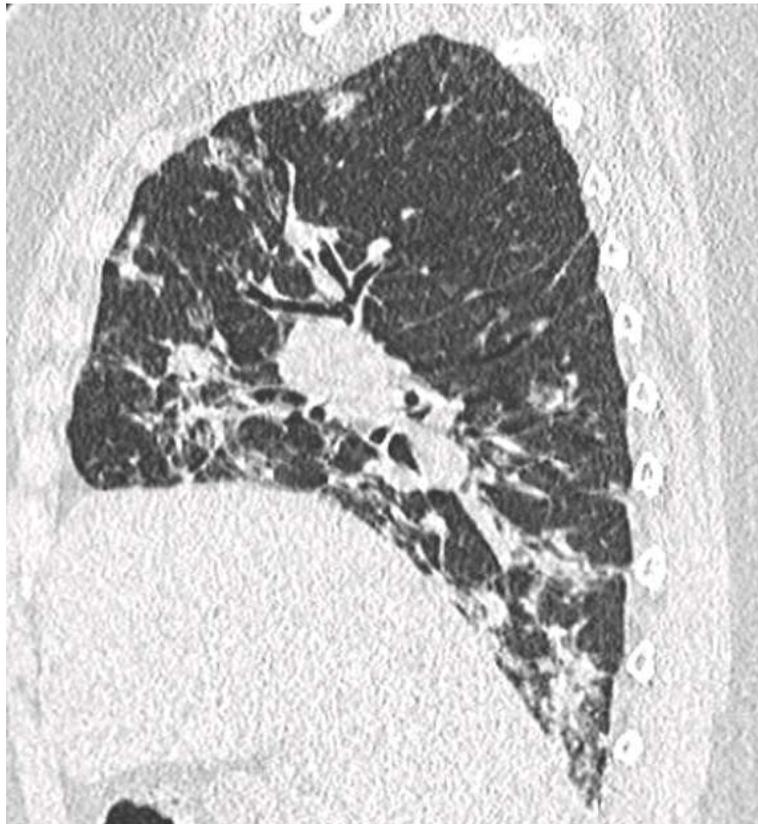


Suite Annexe 2:

Scanner thoracique 2 ans après le diagnostic de GLILD (scanner initial non disponible):  
Pneumopathie alvéolo-interstitielle bilatérale. Lésions nodulaires et micronodulaires entourées d'un halo de verre dépoli, parfois légèrement excavées. Bronchiectasies dans les lobes inférieurs. Adénopathies médiastinales et axillaires.

Suspicion initiale de lymphome, sans argument au TEP scanner avec un caractère homogène de taille et d'hyperfixation des adénopathies. Evolution favorable sous corticothérapie orale avec diminution progressive des lésions pulmonaires (images non présentées).

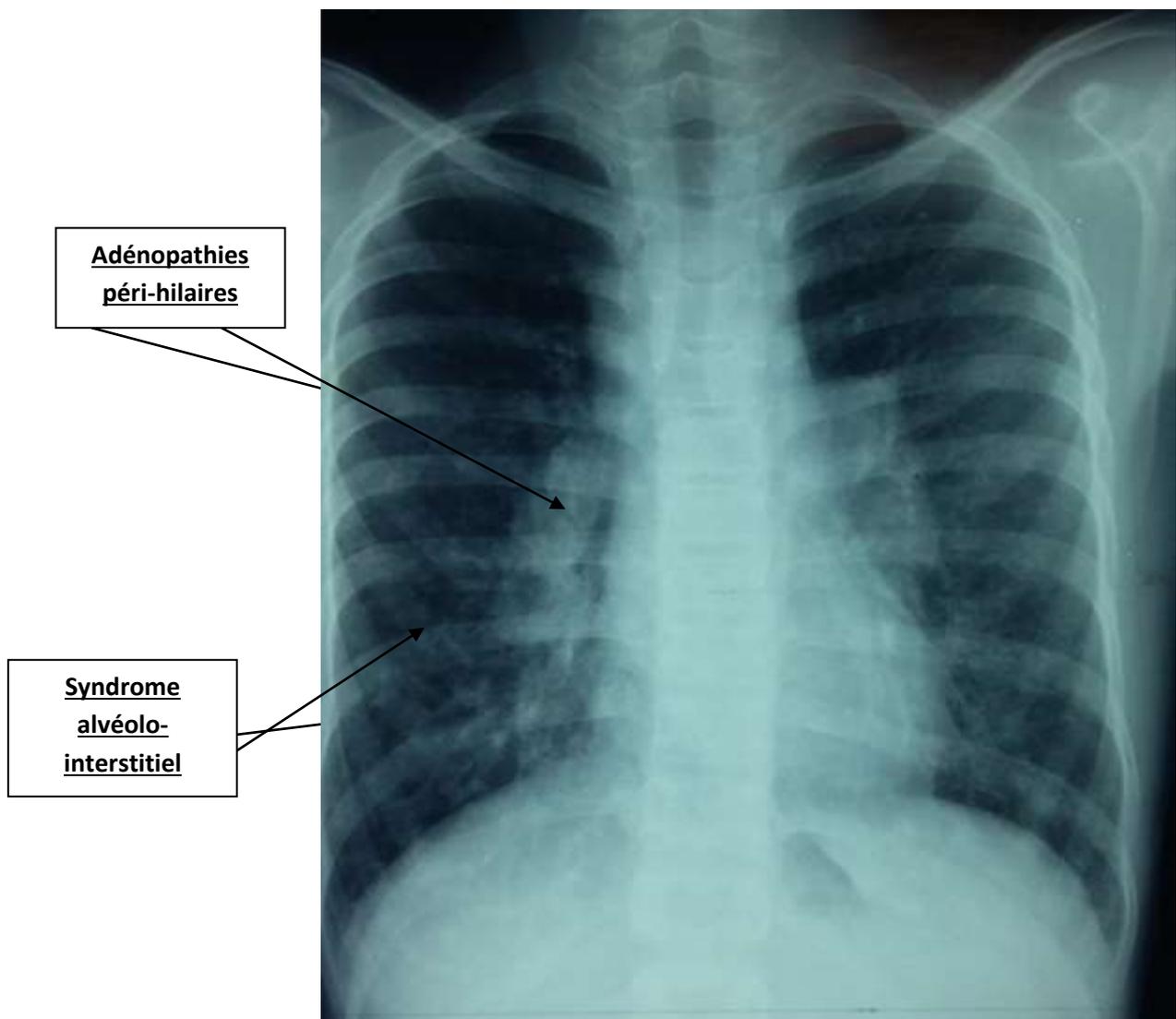




### 3. Annexe 3 : Cas n°3

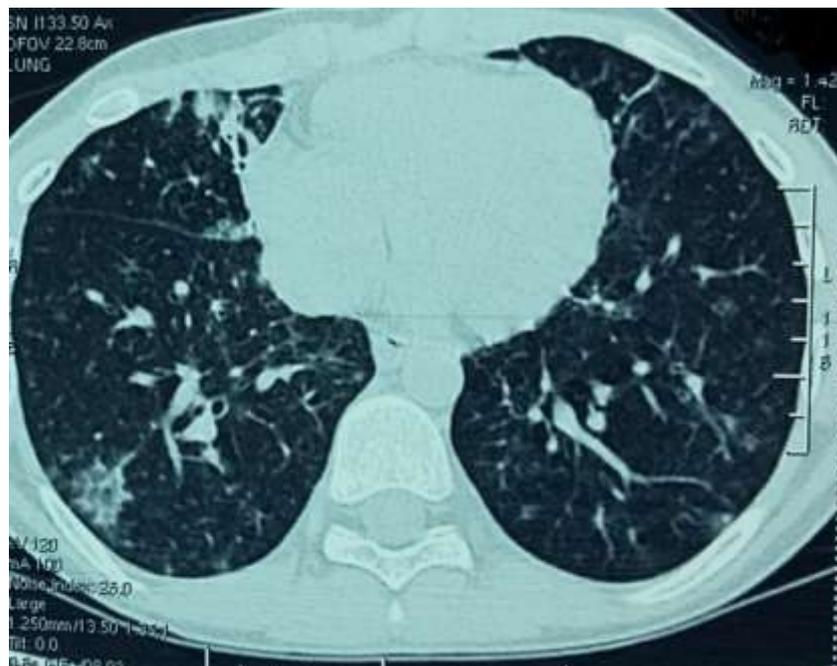
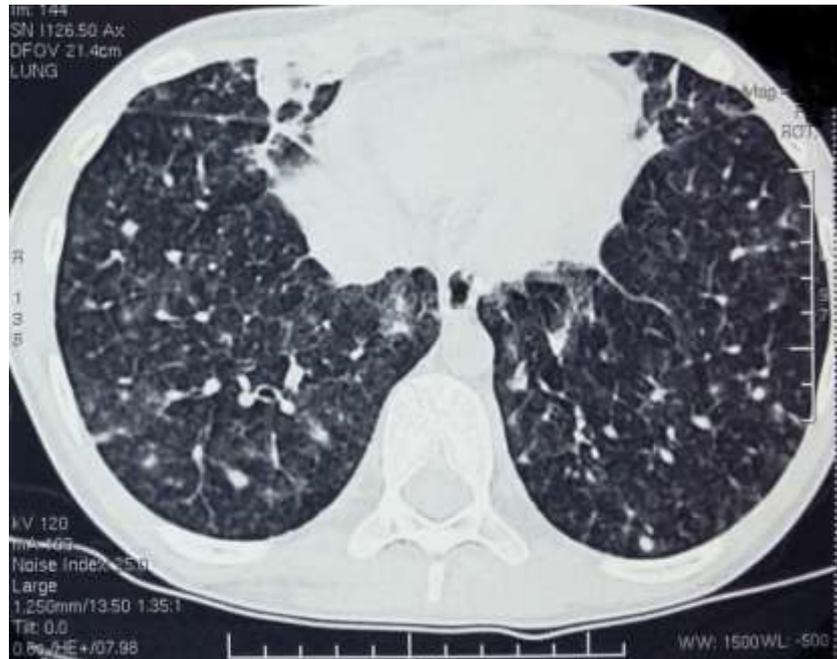
Patient âgé de 13 ans, avec diagnostic de DICV (sans diagnostic génétique établi) découvert dans un contexte d'anémie hémolytique auto-immune. Découverte la même année d'anomalies radiologiques pulmonaires (cf. radiographie pulmonaire et TDM thoracique). Splénomégalie importante. Patient asymptomatique sur le plan pulmonaire mais présence de quelques sous-crépitations à l'auscultation. Aux EFR, présence d'un syndrome restrictif majeur, sans altération de la  $DL_{CO}$ . LBA : absence d'hypercellularité, pas d'anomalie du rapport CD4/CD8. Biopsie pulmonaire : présence d'une prolifération lymphoïde péri-bronchiolaire.

Radiographie pulmonaire: Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral



### Suite Annexe 3.

**Scanner thoracique** : Présence de nombreux nodules centrolobulaires pulmonaires parenchymateux diffus, aux contours flous. Atélectasies en bandes du lobe moyen et de la lingula. Discret épaissement des parois bronchiques. Multiples adénopathies médiastinales et axillaires. Imagerie initialement décrite comme évocatrice de sarcoïdose de stade II.



#### 4. Annexe 4 : Cas n°4

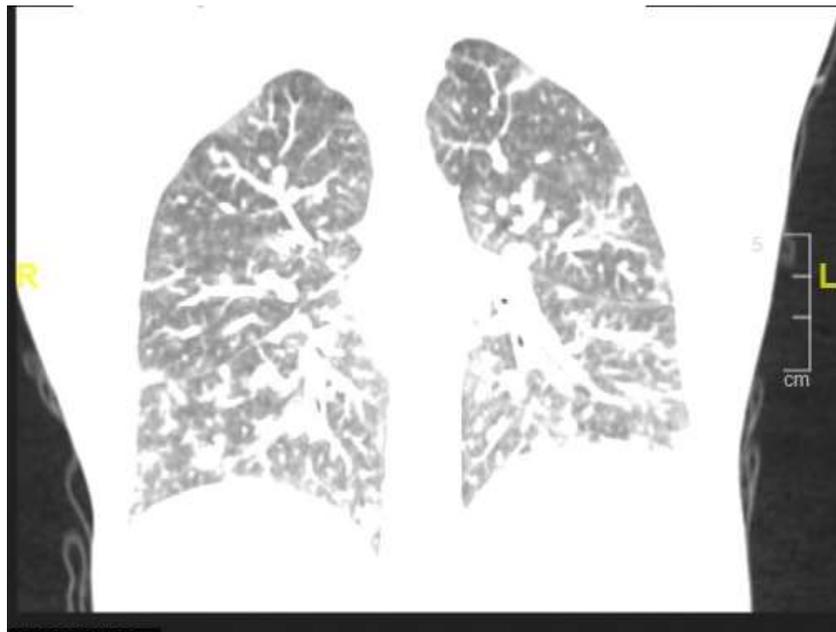
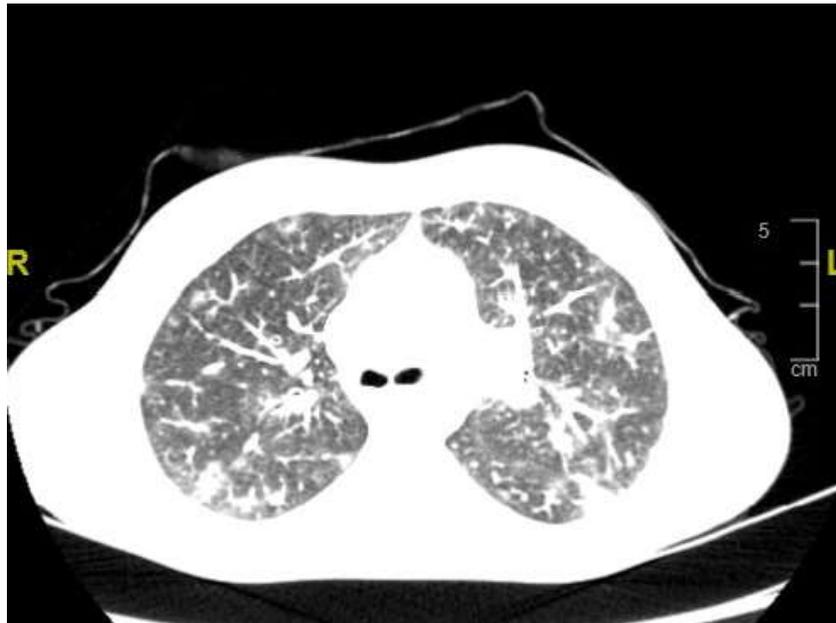
Patiente âgée de 8 ans au diagnostic de DICV (déficit en CTLA4). Tableau auto-immun au premier plan avec syndrome d'Evans, diabète insulino-dépendant, vitiligo, ovarite, vascularite occipitale, uvéite. Apparition d'une dyspnée d'effort. Examen physique retrouvant hépato-splénomégalie, adénopathies. Syndrome restrictif majeur avec altération de la diffusion pulmonaire. LBA avec formule neutrophilique.

Radiographie pulmonaire : Syndrome interstitiel diffus avec aspect réticulo-nodulaire.



Suite annexe 4 :

TDM thoracique : Infiltrat nodulaire diffus bilatéral prédominant aux lobes supérieurs et inférieurs. Syndrome interstitiel marqué sans signe de fibrose. Présence d'adénomégalies médiastinales et hilaires. Syndrome alvéolo-interstitiel compatible avec une pneumopathie interstitielle lymphocytaire. Splénomégalie et adénopathies abdominales. Un nodule avec calcification. Plages en verre dépoli. Epaissements septaux sous-pleuraux.





Atteinte multi-organique à type d'infiltration lymphocytaire pulmonaire, hépatique et rénale, s'associant à une auto-immunité. Diagnostic de DICV suite à la découverte d'une lymphopénie B à 2 ans d'une cure de rituximab (pour syndrome d'Evans).

Evolution défavorable avec décès suite à un choc septique dans un contexte de méningite à pneumocoque.

## 1. Annexe 5 : Tableau résumé des caractéristiques de chaque patient

Les résultats sont exprimés en % de lymphocytes totaux, excepté pour les lymphocytes CD19+ CD27+ IgD- qui sont exprimés en % de lymphocytes CD19

Patients	Sexe	Age (ans)	Age au diag. DICV (ans)	Age au diag. GLILD (ans)	Délai DICV/ GLILD (ans)	Génétique	Cytopénie auto-immune	Dyspnée	Toux	SMG	EFR : Syndrome restrictif au dg	EFR: Dim. DLCO au dg	Traitement GLILD
1	F	15	13	13	0	CTLA4	Evans	-	-	+	-	+	-
2	M	10	9	9	0	LRBA	Evans	+	+	+	-		+
3	M	25	13	13	0		AHAI	-	-	+	+	-	+
4	M	25	16	21	5		PTI+NAI	+	+	+	+	-	-
5	F	14	10	14	4	Kabuki	PTI+NAI	+	+	-			-
6	M	8	2	3	1		-	-	+	+			+
7	F	25	13	21	8		-	+	+	+	+		+
8	M	28	14	15	1	CLTA4	Evans	+	+	+	-	-	+
9	F	26	16	17	1	TACI	-	-	-	+	+	+	+
10	M	25	4	21	17	CTLA4	Evans	-	-	+			+
11	M	26	14	14	0		PTI	-	+	+			-
12	M	26	5	6	1		-	+	-	+	-	+	-
13	F	x	8	9	1	CTLA4	Evans	+	-	+	+	+	+
14	F	15	4	5	1	Pik3CD	-	-	+	-	-	-	+
15	F	4	3	3	0	22q11	Evans	-	+	+	-		-
16	M	28	15	22	7	CTLA4	Evans	+	+	-	+	+	+
17	M	10	2	10	8	Pik3CD	-	-	+	+			+
18	M	13	7	10	3	STAT3	Evans	-	-	+	-	+	+
19	M	16	12	13	1	CTLA4	-	+	+	+	+	-	+
20	M	24	2	19	17		Evans	-	-	-			-
21	M	28	19	15	-4		Evans	-	+	+			+
22	M	19	15	18	3	CTLA4	Evans	-	-	-	-		+
23	F	17	7	10	3		Evans	+	-	+	+		+
24	F	27	15	16	1	Kabuki	PTI	+	+	-	+		+

	Biologie						LBA		TDM thoracique			Biopsie pulmonaire		
	Total Lc/mm3	Lc CD19+ Abs/mm <sup>3</sup> (%)	Lc CD19CD27+ Abs/mm <sup>3</sup> (%)	LcCD19+CD27+ IgD- Abs/mm <sup>3</sup> (%)	Lc TCD4+ Abs/mm <sup>3</sup> (%)	Lc TCD8+ Abs/mm <sup>3</sup> (%)	Hyper-cellularité.	Type cel.	Nodules	ADP thoraciques	Opacités en verre dépoli	Prolif. Lymph. Périfbronchiolaire	Prolif. Lymph. interstielle	Granulomes
<u>1</u>	1549	217 (14)	6 (3)	0 (0)	666 (43)	387 (25)	-		+	-	+			
<u>2</u>	1197	72 (6)			527 (44)	491 (41)	-		+	+	+			
<u>3</u>	1000	50 (5)	2 (4)		460 (46)	330 (33)	-	Lymph.	+	+	-	+	-	-
<u>4</u>	3150	882 (28)	9 (1)	0 (0)	1191 (60)	675 (34)	+	Lymph.	+	+	+			
<u>5</u>	1670	165 (10)	3 (2)	2 (1.3)	587 (35)	422 (25)			+	-	-			
<u>6</u>	3220	129 (4)	4 (3)	0 (0)	1183 (34)	1631 (47)	+	Lymph.	+	+	+	-	+	+
<u>7</u>	1984	60 (3)	5 (8)	1 (1)	1094 (59)	572 (31)	-		+	+	+			
<u>8</u>	1100	55 (5)	15 (27)		189 (23)	420 (51)			+	+	-	+	+	+
<u>9</u>	1500		5 (7)		24 (2)		+	Lymph.	+	-	-			
<u>10</u>	600	0(0)			276 (46)	294 (49)	-		-	+	-			
<u>11</u>	200	10 (5)	1 (9)		92 (46)	58 (29)			+	+	-			
<u>12</u>	1638	425 (26)			426 (26)	557 (34)	-	Lymph.	+	+	-	+	+	-
<u>13</u>	1207	435 (36)			362 (30)	146 (22)	-	Neutr.	+	+	+			
<u>14</u>	3633	181 (5)			799 (22)	980 (27)	-	Neutr.	-	-	-	+	-	-
<u>15</u>	1383	393 (28)			413 (30)	254 (18)	-	Macrop.	-	+	+	+	-	-
<u>16</u>	1071	4 (0.34)			326 (30)	467 (44)	+	Mixt	+	-	+	+	+	-
<u>17</u>	1440								-	+	-			
<u>18</u>	3200	704 (22)	56 (8)		1152 (36)	992 (31)	+	Mixt	+	+	-	+	+	+
<u>19</u>	1847	146 (8.5)	4 (0.2)	0 (0)	1037 (61)	374 (22)	+	Lymph.	+	+	-	+	+	+
<u>20</u>							-	Macroph.	+	+	-			
<u>21</u>	2470	842 (34)			832 (33.7)	642 (26)			+	+	+	+	-	-
<u>22</u>	1000	351 (35)			404 (40)	148 (15)			+	-	+			
<u>23</u>	2700	216 (8)	Dim		1269 (47)	972 (36)			+	-	+	+	+	-
<u>24</u>	661	120 (18)			322 (48.7)	71 (10.7)	+	Lymph.	+	+	+	+	+	-

## 6. Annexe 6 : Lettre d'information aux parents

Qualité Prénom NOM  
Chef de Pôle

Ville, le .....

Qualité Prénom NOM  
Chef de Service

Mathilde JOUGLET  
Interne des Hôpitaux du CHRU de  
NANCY

Madame, Monsieur,

Vous recevez ce courrier suite au suivi de votre enfant *nom et prénom de l'enfant* dans le service *nom du service* du *nom de l'établissement du responsable scientifique local* pour une atteinte pulmonaire de type GLILD (Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease), survenant sur un terrain de déficit immunitaire.

En effet, dans le but d'améliorer les connaissances cliniques, biologiques et histologiques sur les atteintes pulmonaires de type GLILD, notre équipe participe à développer un projet de recherche pour lequel nous souhaiterions utiliser les données de santé de votre enfant disponibles dans son dossier médical en lien avec cette affection.

Afin que vous preniez connaissance du projet, je vous adresse conjointement à ce courrier, un document d'information sur la recherche.

La participation de votre enfant est entièrement volontaire et le refus de participer n'a aucune conséquence sur ses actuelles et/ou futures prises en charge avec son médecin.

Sachez que toutes les données recueillies utilisés pour cette recherche seront dé-identifiée (codée) et son identité sera ainsi préservée.

Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de ses données de santé disponibles dans son dossier médical en adressant un courrier ou le formulaire d'opposition présent en dernière page du document d'information à l'adresse suivante :

***Nom, prénom et adresse du responsable scientifique local***

Sans retour de votre part dans un délai de un mois à compter de l'envoi de ce courrier, les données de santé de votre enfant disponibles dans son dossier médical seront utilisées pour cette recherche.

Si vous avez des questions ou souhaitez d'autres informations, n'hésitez pas à me contacter aux coordonnées suivantes :

***Nom et prénom, service et téléphone du responsable scientifique local***

Vous remerciant de l'intérêt que vous porterez à ce courrier,

***Nom Prénom Signature du  
responsable scientifique  
local***

---

## RESUME DE LA THESE

Introduction : 8 à 22% des patients atteints de Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) développeront une atteinte pulmonaire de type « Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease » (GLILD), ce qui représente une cause majeure de morbi-mortalité dans cette pathologie. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles, radiologiques et anatomopathologiques d'une population d'enfants et de jeunes adultes atteints de GLILD.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective et multicentrique, dans six centres hospitaliers universitaires français. Ont été inclus les patients âgés de 2 à 25 ans, avec un diagnostic de DICV, et de GLILD selon les critères définis par le consensus du *British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network* en 2017.

Résultats : Un total de 24 enfants et jeunes adultes, âgés en moyenne de  $13,2 \pm 5,7$  ans au diagnostic de GLILD a été inclus. Le délai moyen entre le diagnostic de DICV et de GLILD était de  $3,4 \pm 5,1$  ans. On retrouvait un antécédent de cytopénie auto-immune chez 17 patients et 18 patients présentaient une splénomégalie. Au diagnostic de GLILD, lors de la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires, la moitié des patients présentaient un syndrome restrictif et 6 enfants une diminution de la  $DL_{CO}$ . Le scanner thoracique mettait en évidence essentiellement des nodules solides (20/24), des adénopathies thoraciques (17/24), une splénomégalie (15/24), et des opacités en verre dépoli (12/24). Quand il avait été réalisé (n=16), le liquide de lavage broncho-alvéolaire était normal (n=9) ou inflammatoire (n=7), avec une prédominance cellulaire lymphocytaire. Une prolifération lymphoïde péri-bronchiolaire (11/12) et/ou interstitielle (8/12), ainsi qu'une inflammation granulomateuse (4/12), étaient les lésions typiquement observées à la biopsie pulmonaire.

Conclusion : Les GLILD survenant chez les enfants et jeunes adultes présentent des caractéristiques communes avec celles survenant chez les adultes, mais également quelques spécificités. Une meilleure connaissance des caractéristiques des GLILD dans cette population est essentielle afin d'améliorer la performance diagnostique ainsi que la prise en charge de ces patients.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) diagnosed in children and young adults with humoral immunodeficiency

---

**MOTS CLES** : Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease – Déficit immunitaire commun variable – enfants et jeunes adultes

---

**THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**FACULTE DE MEDECINE DE NANCY**  
9 Avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

---