



**HAL**  
open science

# Étude de 43 patients adultes présentant un lymphome et un déficit immunitaire de phénotype “ Déficit Immunitaire Commun Variable ”.

Vincent Allain

## ► To cite this version:

Vincent Allain. Étude de 43 patients adultes présentant un lymphome et un déficit immunitaire de phénotype “ Déficit Immunitaire Commun Variable ”. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02474488

**HAL Id: dumas-02474488**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02474488>**

Submitted on 11 Feb 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 233

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de 43 patients adultes présentant un lymphome et un déficit  
immunitaire de phénotype « Déficit Immunitaire Commun Variable »

Présentée et soutenue publiquement  
le 17 octobre 2017

Par

***Vincent ALLAIN***

Né le 20 mai 1985 à Échirolles (38)

Dirigée par M. Le Professeur Éric Oksenhendler, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Capucine Picard, PU-PH .....Présidente

M. Le Professeur Nicolas Boissel, PU-PH

M. Le Professeur Thierry Jo Molina, PU-PH

M. Le Professeur Felipe Suarez, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>



## REMERCIEMENTS

Au Professeur Eric Oksenhendler, qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail de thèse, et de guider ce projet au sens plus large. Ses conseils et ses enseignements m'ont été plus que profitables. Etre interne dans son service, même si cela ne fut pas toujours facile, s'est révélé être une expérience très enrichissante, qui m'a convaincu de poursuivre ma voie dans le domaine de l'immunologie.

Au Professeur Capucine Picard, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Mon passage comme interne au Centre d'Etude des Déficits Immunitaires a été pour moi une période déterminante, qui a guidé mes envies et mes choix ultérieurs.

Au Professeur Nicolas Boissel, qui m'a fait l'honneur de faire partie de ce jury, tout en connaissant le sujet. Mon passage dans son service au début de mon internat a été une grande source de motivation.

Au Professeur Thierry Jo Molina, qui m'a fait l'honneur de faire partie de ce jury, et avec qui je l'espère le projet débuté avec cette thèse pourra se prolonger sur le plan anatomopathologique.

Au Professeur Felipe Suarez, qui m'a fait l'honneur de faire partie de ce jury, et qui, quand j'étais externe dans son service, m'a donné l'envie me spécialiser dans le domaine de l'hématologie et de l'immunologie.

Au Docteur Véronique Meignin, pour ses conseils concernant les résultats d'anatomopathologie et sa relecture.

A toute l'équipe de Coquelicot 4 à l'hôpital Saint-Louis, et en particulier Rémi Bertinchamp, Claire Fieschi, Lionel Galicier, Laurence Gérard, Marion Malphettes, ainsi qu'à Patricia, Fati et Armancy pour leur aide dans ce projet.

A Jean-Luc Garnier de DEFI, pour son aide avec les échantillons, qui permettront de mener à bien la suite du projet.

A DEFI, pour avoir servi de support à cette étude.

A toute l'équipe du CEDI, pour la participation à ce projet, et pour le temps passé ensemble quand j'étais interne dans le service.

Au CEREDIH, pour le financement qui nous aidera à poursuivre ce projet.

Au service des archives de l'hôpital Saint-Louis, avec qui j'ai passé un certain temps.

Au Docteur Ludovic Lassel, au Professeur Jean-Pierre de Villartay, au Docteur Marine Baron, et à tous les autres qui m'ont aidé dans la collecte des informations manquantes.

A tous mes anciens co-internes et aux différentes équipes soignantes des dix stages de mon internat, tous riches en surprises, en émotions, en amitiés, et en enseignements. En particulier, un grand merci à Camille, Rudy, Johanna, Sophie, Clarisse, Louise, Fabien, Elsa et Cécile qui m'ont aidé de manière directe ou indirecte dans la réalisation de ce travail.

A mes amis, de médecine ou d'ailleurs, pour le chemin qu'on a fait ensemble, et notamment Alexandra, Anne-Sophie, Félix, Nicolas, Xavier, Cécilia et David, Hanna, Louise, Vitor, Julien, Jennifer, Alinoé, Xavier, Alexandre, Dani, Mariana, Rafael, Willy. Sans oublier bien sûr les amis de la Fanfare, toujours présents.

A ma famille, mes parents bien sûr, mes sœurs Sandrine et Laure, ma tante Françoise et mes grands-parents, pour leur soutien et leurs encouragements, même quand j'ai un jour décidé de changer de voie et de repartir (presque) à zéro dans le domaine de la médecine.

A Naara, qui depuis une improbable journée de février sous la neige, accompagne mes jours, pour le plus grand bonheur au quotidien, et grâce à qui tous les défis peuvent être relevés.

## ABREVIATIONS

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune

AICD : Activation-induced Cell Death

APDS : Activated PI3-kinase  $\delta$  Syndrome

B Tr : Lymphocyte B transitionnel

BCR : B-cell Receptor

CMV : Cytomégalovirus

CTC : Corticothérapie

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

DIP : Déficit Immunitaire Primitif

DRC : Disease-Related Complication

EBER : EBV-encoded RNA

EBV : Epstein Barr Virus

ENS : Extranodal Site

ESID : European Society for Immunodeficiencies

HGUS : Hypogammaglobulinemia of Unknown Significance

HNR : Hyperplasie Nodulaire Régénérative

HTP : Hypertension Portale

ICF : Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies

Ig : Immunoglobuline

IIQ : Intervalle Interquartile

IO : Infection opportuniste

IPI : Index Pronostique International

IST : Immunosuppressive Therapy

LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules

LDH : Lactate Deshydrogénase

LH : Lymphome de Hodgkin

LIP : Lymphoid Interstitial Pneumonitis

LMP : Latent Membrane Protein

LNH : Lymphome non-Hodgkinien

LOCID : Late-Onset Combined Immunodeficiency

LZM : Lymphome de la Zone Marginale

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NGS : Next Generation Sequencing

PNN : Polynucléaire neutrophile

PS : Performance Status

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

SCID : Severe Combined Immunodeficiency

smB : Switched Memory B-cell

TCR : T-cell Receptor

TFH : T Follicular Helper

## TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	1
Abréviations .....	3
Table des matières .....	5
Introduction.....	7
1. Hypogammaglobulinémie et cadres diagnostiques .....	7
2. Hémopathies lymphoïdes et hypogammaglobulinémie secondaire.....	8
3. Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) et phénotypes assimilés.....	8
3.1 Définition.....	8
3.2 Epidémiologie.....	9
3.3 Caractéristiques cliniques .....	9
3.4 Caractéristiques biologiques .....	12
3.5 Aspects génétiques .....	15
4. Lymphomes au cours du DICV.....	15
5. Problématiques et objectifs de l'étude .....	19
Matériel et Méthodes .....	21
Résultats .....	24
1. Quelle est notre population de patients ? .....	24
2. Quelles sont les caractéristiques des lymphomes ?.....	24
3. Quelles sont les caractéristiques des déficits immunitaires de ces patients ? .....	31
4. Les caractéristiques du lymphome renseignent-elles sur celles du déficit immunitaire ?.....	41
4. Quelles sont les différentes chronologies possibles des évènements ? .....	45
5. Les patients présentant un lymphome de manière antérieure ou contemporaine de la découverte d'une hypogammaglobulinémie sont-ils comparables à ceux dont le lymphome apparaît postérieurement ? .....	56
Discussion .....	59
Commentaires concernant les principaux résultats.....	59
Limites de l'étude.....	62
Hypothèses concernant la lymphomagenèse .....	63
Messages importants .....	64

Perspectives .....	65
Conclusion .....	66
Bibliographie .....	67

## INTRODUCTION

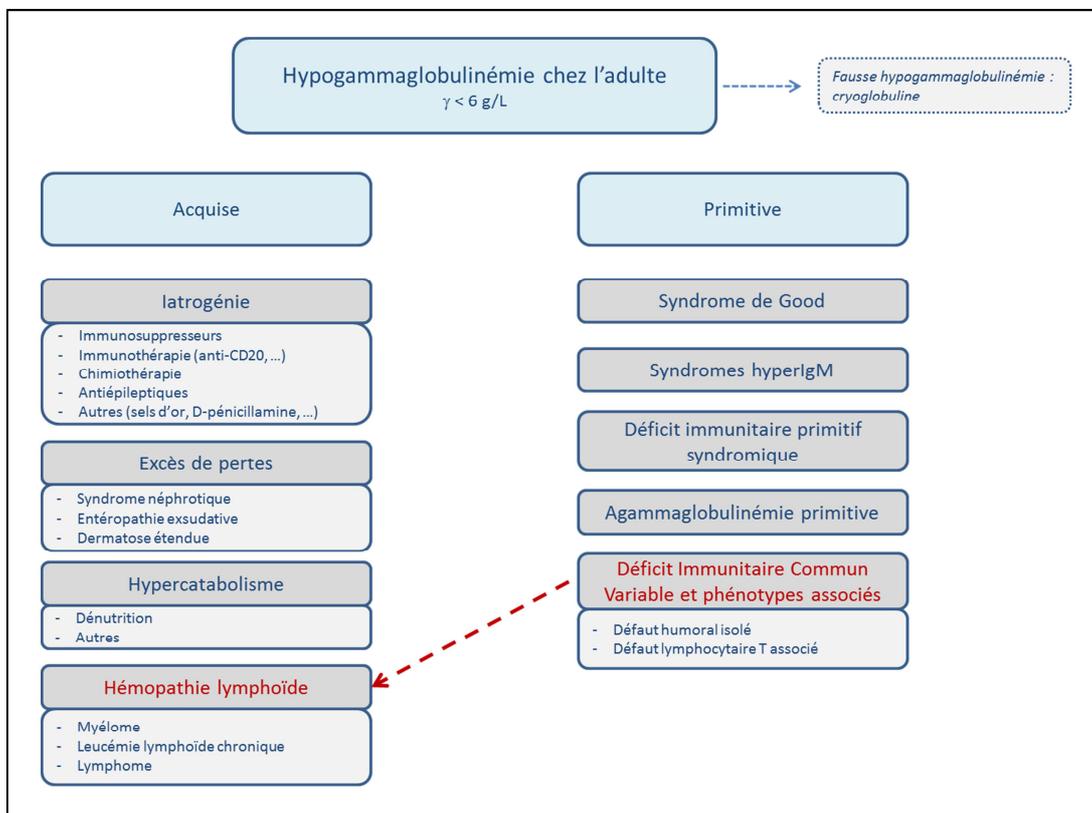
### 1. HYPOGAMMAGLOBULINEMIE ET CADRES DIAGNOSTIQUES

On définit habituellement une hypogammaglobulinémie par un taux de gammaglobulines < 6 g/L à l'électrophorèse des protéines sériques. L'hypogammaglobulinémie traduit une diminution du taux d'immunoglobulines (notamment d'isotype G (IgG)) qu'il convient de confirmer par un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM).

La Figure 1 reprend les principaux cadres dans lesquels peut s'inscrire une hypogammaglobulinémie chez l'adulte.

Après avoir éliminé certaines causes secondaires comme les causes iatrogènes, un excès de pertes (notamment digestives ou rénales) ou un hypercatabolisme (dénutrition, ...), l'hypogammaglobulinémie s'inscrit essentiellement dans 2 grands cadres diagnostiques : une hypogammaglobulinémie primitive (éventuellement de révélation tardive) traduisant un déficit immunitaire primitif, et une hypogammaglobulinémie secondaire à une hémopathie lymphoïde.

Il est intéressant de noter que les seuils des valeurs normales d'immunoglobulines varient avec l'âge, chez l'enfant, mais que les valeurs sont globalement stables à l'âge adulte permettant de fixer des valeurs-seuils indépendamment de l'âge du patient (1). Dans plusieurs études, s'intéressant notamment au domaine des déficits immunitaires, des valeurs d'IgG < 5 g/L, IgA < 0,7-0,8 g/L et IgM < 0,4 g/L sont considérées comme significativement anormales (2,3).



**Figure 1 : Différents cadres diagnostiques devant une hypogammaglobulinémie chez l'adulte**

## 2. HEMOPATHIES LYMPHOÏDES ET HYPOGAMMAGLOBULINEMIE SECONDAIRE

Certaines hémopathies lymphoïdes peuvent s'associer à une hypogammaglobulinémie, et ce avant tout traitement. Ceci a bien été montré pour le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), où cette association est fréquente (4–6). Ainsi, une hypogammaglobulinémie est présente dans 20 à 30% des cas de LLC, et il a également été montré qu'un déficit en sous-classes d'IgG existait fréquemment, même lorsque le taux global d'IgG était normal (7). Toujours dans le cadre de la LLC, il a été montré que le traitement de l'hémopathie pouvait induire une correction (au moins partielle) de l'hypogammaglobulinémie (8).

La prévalence d'une hypogammaglobulinémie au diagnostic d'un lymphome non hodgkinien autre est en revanche plus difficile à évaluer mais pourrait se situer aux alentours de 15% (myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique exclus) (9–14). Cette incidence dépend vraisemblablement du type histologique du lymphome, et est sans doute augmentée pour les lymphomes de phénotype B par rapport à ceux de la lignée T. Les différents isotypes d'immunoglobulines peuvent être diminués.

Enfin, les lymphomes de Hodgkin présentent fréquemment une hypergammaglobulinémie polyclonale, alors que l'hypogammaglobulinémie semble rare (15).

A distance du lymphome, le facteur confondant principal correspond aux traitements utilisés (chimiothérapie, immunothérapie dont le Rituximab, traitements ciblés, auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, immunothérapie cellulaire autre), qui peuvent tous, à des degrés variables, induire une immunosuppression lymphocytaire B et un déficit de production d'anticorps. S'il existe une hypogammaglobulinémie au diagnostic d'une hémopathie, les traitements utilisés peuvent participer à l'absence de correction systématique de cette hypogammaglobulinémie même une fois la rémission de la maladie hématologique obtenue.

## 3. DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (DICV) ET PHENOTYPES ASSIMILES

### 3.1 DEFINITION

Parmi les déficits immunitaires primitifs de l'adulte, l'entité la plus fréquente est le déficit immunitaire commun variable (DICV), caractérisé par un défaut de production d'immunoglobulines. Il s'agit d'une entité hétérogène individualisée dans les années 1970 (16) dont la définition tend à évoluer avec le temps, passant d'un diagnostic d'exclusion à un diagnostic positif (3).

Les critères communs aux différentes définitions sont une diminution du taux d'immunoglobulines notamment d'isotype G (IgG), un défaut de la réponse lymphocytaire B mémoire, et l'exclusion systématique des causes secondaires d'hypogammaglobulinémie (et donc des hémopathies lymphoïdes). La tendance actuelle est de distinguer d'une part les patients avec un défaut humoral plus léger (essentiellement à risque de complications infectieuses) (17), et d'autre part les patients avec un défaut lymphocytaire T profond associé dont le pronostic est beaucoup plus péjoratif (18).

Au niveau européen, les critères diagnostiques ont été actualisés en 2014 par l'ESID (*European Society for Immunodeficiencies*). Le groupe français DEFI a proposé en 2015 des critères légèrement différents (19), un peu plus simples, détaillés comparativement dans le Tableau 1. Les patients « DICV-like » sont divisés en trois catégories :

- HGUS : « Hypogammaglobulinemia of Unknown Significance » (Hypogammaglobulinémie de signification indéterminée)
- DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable
- LOCID : « Late-Onset Combined Immunodeficiency » (Déficit immunitaire combiné de révélation tardive)

---

### 3.2 EPIDEMIOLOGIE

Les DICV et phénotypes associés sont en général diagnostiqués, dans les pays occidentaux, entre les âges de 20 et 40 ans, mais le diagnostic peut être porté chez des patients de tout âge (de plus de 4 ans), y compris chez des personnes de plus de 60-70 ans. Les premiers symptômes apparaissent en médiane vers l'âge de 20 - 25 ans, avec un retard diagnostique médian de 5 à 7 ans selon les séries. La prévalence de cette maladie est difficile à estimer précisément, mais doit se situer entre 1:30000 et 1:80000 (20–23). Les personnes d'origine asiatique ou de peau noire sont moins touchées.

---

### 3.3 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Sur le plan clinique, les DICV se caractérisent par différents types de manifestations :

1/ Des manifestations infectieuses (2,18,23,24):

Comme attendu du fait du défaut prédominant sur l'immunité humorale, la susceptibilité aux infections, notamment bactériennes, est au premier plan, et rapportée chez environ 95% des patients. Il s'agit en premier lieu d'infections touchant les voies respiratoires hautes et basses (chez environ 90% des patients). Lorsque les pneumopathies sont documentées, les germes incriminés sont essentiellement des bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*). Les patients présentent également des diarrhées aiguës infectieuses, avec comme pathogènes habituels des *Giardia sp*, *Campylobacter sp* et *Salmonella sp*. Moins fréquemment, les patients peuvent présenter des méningites ou bien des bactériémies. (2)

Enfin, chez certains patients, il existe des complications infectieuses vraisemblablement révélatrices d'un défaut de l'immunité cellulaire T (en lien avec le déficit immunitaire primitif, a priori non iatrogène). Ainsi, on peut par exemple observer des infections inhabituelles de type zona récidivant, verrues disséminées, et encore plus rarement, chez environ 5% des patients, des infections opportunistes à type de parasitoses digestives (cryptosporidiose) ou systémiques (toxoplasmose), d'infections virales (essentiellement à CMV), d'infections à mycobactéries atypiques, de pneumocystoses, ou autres infections fongiques invasives (18).

Diagnostic		ESID 2014	DEFI 2015
<b>HGUS ou équivalent</b>	Critères	Diminution marquée des IgG ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) <b>OU</b> Diminution marquée dans une des sous-classes IgG1, IgG2 ou IgG3 <b>ET</b> Ne remplissant pas les critères de DICV selon ESID 2014	Diminution marquée des IgG ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) <b>OU</b> Diminution marquée dans une des sous-classes IgG1, IgG2 ou IgG3 <b>ET</b> Ne remplissant pas les critères de DICV selon DEFI 2015
	Exclusion	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire <b>ET</b> Exclusion des autres conditions bien définies (XLA, syndrome de Good, déficit selectif en IgA ou en IgM, syndrome hyper-IgM)	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire <b>ET</b> Exclusion des autres conditions bien définies (XLA, syndrome de Good, déficit selectif en IgA ou en IgM, syndrome hyper-IgM)
<b>DICV</b>	IgG, A, M	Diminution marquée des IgG ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) <b>ET</b> Diminution marquée des IgA ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) +/- diminution des IgM (mesuré à 2 reprises)	Diminution marquée des IgG ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) <b>ET</b> Diminution marquée des IgA ( $\leq 2SD$ /moyenne pour l'âge) +/- diminution des IgM (mesuré à 2 reprises)
	Age	<b>ET</b> Diagnostic après 4 ans	<b>ET</b> Diagnostic après 4 ans
	Critères cliniques	<b>ET</b> Au moins un critère parmi : Susceptibilité accrue aux infections, manifestation autoimmune, granulomatose, lymphoprolifération polyclonale, un membre de la famille affecté par un déficit en production d'anticorps	<b>ET</b> Absence d'infection opportuniste
	Critères biologiques	<b>ET</b> Au moins un critère parmi : Mauvaise réponse vaccinale (ou isohémagglutinines absentes), lymphocytes B mémoires commutés bas (< 70% de la normale pour l'âge)	<b>ET</b> Lymphocytes B mémoires commutés bas (<10%)
	Défaut T	<b>ET</b> Absence de défaut T, défini par 2 critères parmi : CD4<200/mm <sup>3</sup> , CD4 naïfs<10%, Prolifération T absente	<b>ET</b> Absence de défaut T défini par CD4 naïfs<20/mm <sup>3</sup> <b>ET</b> Absence d'infection opportuniste
	Exclusion	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire
<b>LOCID ou équivalent</b>	Critères	DICV selon ESID 2014 mais <b>AVEC</b> Présence d'un défaut T défini par 2 critères parmi : CD4<200/mm <sup>3</sup> , CD4 naïfs<10%, Prolifération T absente	DICV ou HGUS selon DEFI 2015 mais <b>AVEC</b> Présence d'un défaut T défini par CD4 naïfs<20/mm <sup>3</sup> <b>OU</b> Infection opportuniste
	Exclusion	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire	<b>ET</b> Exclusion des causes d'hypogammaglobulinémie secondaire

**Tableau 1 : Critères diagnostiques des DICV et phénotypes associés selon ESID 2014 et DEFI 2015**

HGUS : Hypogammaglobulinemia of Unknown Significance

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

LOCID : Late Onset Combined Immunodeficiency

Critères de l'ESID disponibles sur le site web : <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

## 2/ Des manifestations auto-immunes :

Il s'agit en majorité de cytopénies auto-immunes, essentiellement Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) et Anémie Hémolytique Autoimmune (AHA), parfois dans le cadre d'un syndrome d'Evans, et rapportées chez environ 18 à 25% des patients. Cependant, diverses autres

manifestations autoimmunes sont également décrites (notamment : vitiligo, Sjögren, arthrites, thyroïdite, anémie de Biermer) (2,24). Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'existence de cytopénies autoimmunes et une autoimmunité d'organe (25).

### 3/ Granulomatose et lymphoprolifération

Une granulomatose systémique peut se développer chez environ 10-15% des patients (26), touchant préférentiellement le poumon mais pouvant atteindre tous les organes. La formation de granulomes, dont le mécanisme n'est pas élucidé, s'associe statistiquement avec une autre complication habituelle chez les patients DICV, à savoir un tableau de lymphoprolifération polyclonale. Cette lymphoprolifération, préférentiellement T, peut notamment se manifester par des adénopathies persistantes (15-25% des patients), ou bien une infiltration d'organe, notamment le poumon (moins de 5% des patients), le tube digestif, le foie ou la moelle osseuse. Au niveau ganglionnaire, l'histologie peut prendre la forme d'une hyperplasie folliculaire, parfois en association avec la présence de granulomes. Les analyses de clonalité peuvent être trompeuses, dans le diagnostic différentiel avec une prolifération lymphomateuse (27).

### 4/ Autres atteintes d'organe

Au niveau pulmonaire, l'existence d'une dystrophie bronchique (bronchiectasies) est fréquente (environ 30% des patients, mais variable selon les séries), et semble associée plus aux infections sévères qu'aux infections récurrentes des voies respiratoires. Au niveau du tube digestif, des diarrhées chroniques ou un tableau de malabsorption peuvent révéler une entéropathie inexpliquée (de cause non infectieuse), chez environ 10% des patients, caractérisée par une infiltration lymphocytaire et une atrophie villositaire. Au niveau hépatique, la complication principale est l'hypertension portale (HTP). Son origine peut être infiltrative, granulomateuse, ou bien secondaire à une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) imputée à une vasculopathie intrahépatique (28,29). Enfin, la présence d'une splénomégalie est fréquente (environ 30% des patients), et s'associe d'une manière générale aux différentes complications précédemment citées (30).

### 5/ Néoplasies

Le sur-risque d'hémopathie lymphoïde est bien connu et fera l'objet d'un paragraphe ultérieur. Sur la série américaine de 473 patients publiée en 2012 (24), 7% des patients avaient présenté un cancer solide (en excluant les hémopathies lymphoïdes). Le premier cancer en termes de fréquence était le cancer du sein, suivi du cancer gastrique et du mélanome. Dans la série européenne de 2014 (26), 5% des 902 patients analysés avaient présenté une tumeur solide (en premier lieu des cancers cutanés et des cancers mammaires). Le sur-risque de cancer gastrique décrit dans les premières études est toujours discuté (31).

### Classification des patients selon leur phénotype clinique

En utilisant initialement une cohorte de 334 patients européens, l'équipe de *Chapel et al.* (30) a cherché en 2008 à développer des catégories indépendantes de critères cliniques, permettant de classer les patients en 5 grands phénotypes cliniques. Avec ces définitions, 83% des patients n'appartenaient qu'à une seule catégorie de phénotype clinique. L'idée était, au sein de l'ensemble hétérogène des DICV, d'obtenir des groupes de patients plus homogènes, pouvant faciliter l'évaluation pronostique mais aussi les études physiopathologiques ou génétiques. Ces catégories ont par la suite été affinées en 2012 (25) en ajoutant dans l'étude la cohorte française DEFI et la cohorte américaine de Mount Sinai, permettant de définir au final les 4 catégories suivantes :

- Existence de cytopénies auto-immunes
- Tableau de lymphoprolifération polyclonale, incluant uniquement : adénopathies persistantes inexplicées, pneumopathie interstitielle lymphoïde, et granulomes sans étiologies.
- Existence d'une entéropathie persistante inexplicée (en éliminant notamment les causes infectieuses ou autoimmunes)
- Le dernier groupe correspond aux patients n'appartenant à aucun des 3 groupes ci-dessus (dit « Absence de complications liées à la maladie » ou « Absence de DRC » pour *Disease Related Complications*)

Avec ces catégories actualisées, 89 à 94% des patients n'étaient classés que dans une seule catégorie, optimisant ainsi l'indépendance des critères retenus (mais augmentant de fait la proportion de patients appartenant à la catégorie par défaut, qui reste, elle, relativement hétérogène). Surtout, le point intéressant était que l'appartenance à un phénotype était globalement stable dans le temps, avec 95% des patients ne montrant plus d'évolution dans leur phénotype à partir de 5 ans après le diagnostic de DICV.

Dans tous les cas, les complications extra-infectieuses sont très nettement associées à une mortalité élevée (24,30), avec une survie qui a pu être estimée à environ 50% à 30 ans après le diagnostic.

---

### 3.4 CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

#### *Immunoglobulines*

Comme attendu du fait des définitions, les patients présentent à des degrés variables des taux sériques bas d'immunoglobulines. Dans les cohortes plus anciennes mélangeant des patients de phénotypes différents (notamment DICV standards et LOCID), les taux médians d'IgG, IgA et IgM sont respectivement de l'ordre de 2,5 g/L, 0,10-0,20 g/L et 0,20-0,25 g/L. Sur l'évaluation de la cohorte française DEFI publiée en 2008, 41% des patients avaient des IgG < 2 g/L, 40% des IgA indosables, et 15% des IgM indosables (2).

### *Lignée lymphocytaire B*

Actuellement, un des outils majeurs de l'évaluation des patients DICV est l'immunophénotypage lymphocytaire. Il existe en effet chez une majorité de patients une diminution des lymphocytes B mémoires et notamment des B mémoires commutés/switchés (de phénotype CD19+ CD27+ IgD-)(32).

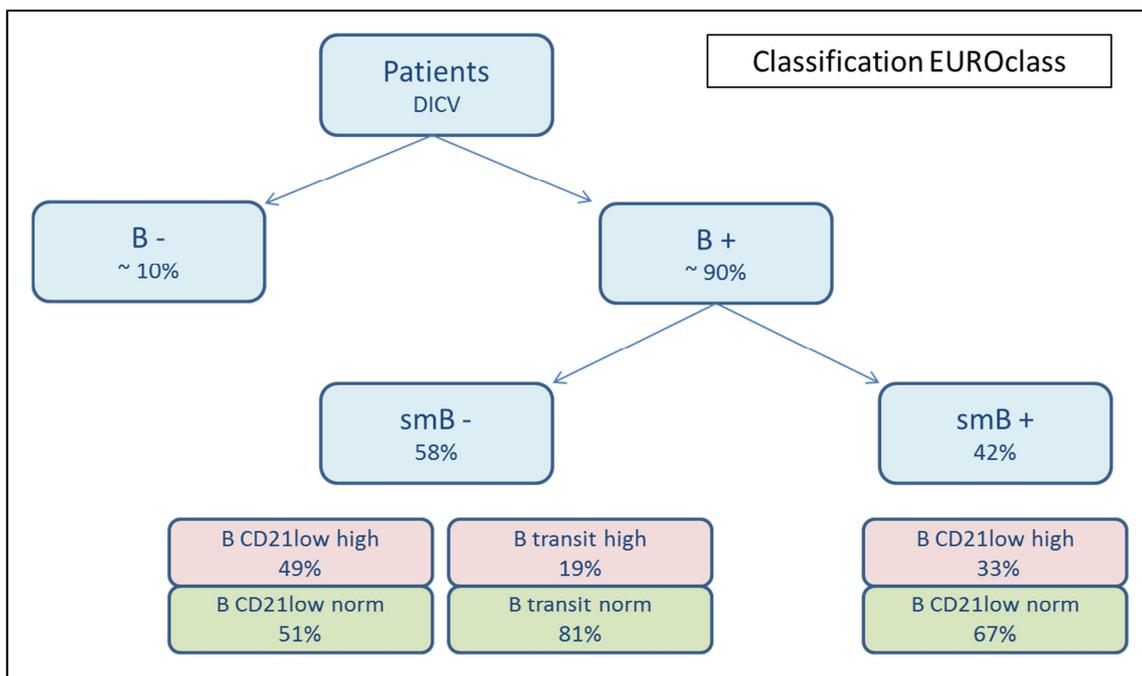
En 2008, une classification « EUROclass » basée sur l'immunophénotypage lymphocytaire a été établie par le groupe européen, et toujours utilisée actuellement (33). Cette classification répartit les patients en 3 groupes principaux :

- « B- » lorsque le pourcentage de lymphocytes B est très diminué,  $\leq 1\%$  des lymphocytes totaux.
- « smB- » lorsque le taux de lymphocytes B mémoires switchés est  $\leq 2\%$  des lymphocytes B.
- « smB+ » lorsque le taux de lymphocytes B mémoires switchés est  $> 2\%$  des lymphocytes B.

Pour le groupe « smB- », une sous-classification est ajoutée selon le taux de lymphocytes B transitionnels (« B Tr *high* » versus « B Tr *norm* » avec un seuil à 9%). Enfin, pour les catégories « smB+ » et « smB- », un taux de lymphocytes B CD21<sub>low</sub>  $\geq 10\%$  des lymphocytes B définit une sous-catégorie « CD21<sub>low</sub> high ». La [Figure 2](#) montre la répartition des patients dans les différentes catégories selon les données de la publication originale.

L'intérêt majeur de cette classification, réalisée sur la base de l'immunophénotypage lymphocytaire, est qu'il existe une corrélation entre les différentes catégories EUROclass et le phénotype clinique d'une part, et le taux d'immunoglobulines d'autre part. Ainsi, le groupe « smB- » montrait une augmentation de la fréquence de la splénomégalie et des granulomes par rapport au groupe « smB+ », les groupes « CD21<sub>low</sub> high » présentaient significativement plus de splénomégalie, et le groupe « B Tr *high* » était associé à un tableau d'adénopathies persistantes. Sur le plan biologique, le groupe « smB- » montrait des taux d'immunoglobulines IgG (et aussi, IgA) significativement diminués par rapport au groupe « smB+ », ce qui a pour intérêt de pouvoir avoir une forme d'évaluation de la production résiduelle d'immunoglobulines, y compris chez un patient déjà substitué.

Pour finir, le défaut B n'est pas seulement quantitatif, mais aussi qualitatif. Notamment, les réponses vaccinales ou à un antigène infectieux particulier sont en général de mauvaise qualité (34). Cette anomalie constituait même un des principaux critères diagnostiques de DICV dans la classification ESID/PAGID de 1999 (35). De même, le processus de maturation d'affinité des immunoglobulines est altéré, avec un défaut en mutations somatiques mis en évidence chez les patients DICV (36–38).



**Figure 2 : Classification EUROclass, avec la répartition des patients dans les différentes catégories, selon les données de la publication originale (33)**

### *Evaluation du compartiment T*

Depuis longtemps, des anomalies de l'homéostasie et de la fonction des lymphocytes T ont été mises en évidence (39). Notamment, des défauts de la prolifération T en réponse aux mitogènes ou aux antigènes (24), une diminution du pourcentage ou du nombre absolu des lymphocytes T naïfs CD4 et CD8 (40,41), une altération des répertoires T (39,42), une activation importante associée à une majoration de l'apoptose (43,44), une contraction du pool de lymphocytes T régulateurs (45,46) et de lymphocytes T Th17 (47) sont retrouvés. Une polarisation Th1/Interferon  $\gamma$  semble s'associer à certaines complications non infectieuses (48,49). D'une manière générale, la population des lymphocytes T CD4 naïfs est un bon marqueur du défaut T global.

Ainsi, les patients avec un défaut T profond sont actuellement individualisés dans les différentes classifications (LOCID). Les critères d'évaluation sont variables ( $CD4 < 200/mm^3$ ,  $CD4$  naïfs  $< 10-20\%$ ,  $CD4$  naïfs  $< 20/mm^3$ , antécédent d'infection opportuniste) (3,18,19). Selon la classification DEFI 2015, définissant ce groupe par un antécédent d'infection opportuniste ou un taux absolu de  $CD4$  naïfs  $< 20/mm^3$ , environ 18% des patients appartiennent au groupe LOCID.

Néanmoins, quelle que soit la définition, il a été montré qu'il s'agissait d'une population de patients présentant un pronostic très défavorable, avec un taux de survie à 5 ans nettement diminué par rapport aux autres patients (68% de survie à 5 ans selon le groupe DEFI (19)).

### 3.5 ASPECTS GENETIQUES

Le groupe hétérogène des DICV correspond vraisemblablement à une conjonction diverse de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques. On constate néanmoins dans la population des patients DICV qu'il existe un taux de cas familiaux de l'ordre de 20% (2,50). Le taux de consanguinité est également important mais variable selon les bassins de population (autour de 5% pour la série française (51), 64% dans la série iranienne (52)), pouvant évoquer une transmission autosomique récessive pour ces patients.

L'identification d'un défaut génétique impose cependant de rester prudent. Il peut en effet s'agir soit d'une mutation d'un gène à l'origine de la maladie ou d'un polymorphisme responsable d'une susceptibilité accrue (gène « Disease-causing »), ou bien de gènes dits « Disease-modifying » pouvant influencer le phénotype présenté par les patients.

De nombreux gènes ont maintenant été identifiés, avec des mutations associées à un tableau de DICV ou de « DICV-like » (53,54). Ces défauts peuvent être autosomiques récessifs (*ICOS*, *CD19*, *CD20*, *CD21*, *CD81*, *ITK*, *LRBA*, *TNFRSF13C*...) ou autosomiques dominants (*CTLA4*, *PIK3CD*, *PIK3R1*, *NFKB1*, *NFKB2*, *IKZF1*...), ou bien de transmission variable (*TNFRSF13B*). Parfois, il peut s'agir d'une forme particulière d'un défaut syndromique (syndrome ICF ou lymphohistiocytose familiale), ou bien d'une mutation hypomorphe d'un gène impliqué habituellement dans les tableaux de déficit immunitaire combiné sévère dit « SCID » (*RAG1/2*, *ARTEMIS*, ...).

Un diagnostic génétique peut permettre de mieux comprendre la physiopathologie du déficit, la genèse de ses complications, et éventuellement de proposer des traitements spécifiques au défaut identifié. Le classique séquençage de gènes candidats par technique Sanger est actuellement en train d'évoluer vers des techniques de séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing – NGS) permettant de dépister simultanément des défauts sur un grand nombre de gènes.

## 4. LYMPHOMES AU COURS DU DICV

### *Epidémiologie*

Il faut rappeler qu'ici ne sont pris en compte que les lymphomes survenus après le diagnostic de DICV. Le [Tableau 2](#) résume différentes séries de DICV publiées rapportant des cas de patients ayant développé un lymphome. Les caractéristiques de ces lymphomes sont malheureusement en général assez peu détaillées.

Si l'on reprend les publications depuis l'an 2000, la prévalence des lymphomes (toutes histologies confondues) semble se situer autour de 4 %. Le SIR (« Standardized Incidence Ratio », ou taux d'incidence standardisé), comparant l'incidence du lymphome dans la population DICV à la population générale, est estimé à 12 environ (31,55).

### Sexe, âge, atteinte extranodale

Une prédominance féminine, décrite dans certaines séries (24), n'a pas été retrouvée de manière systématique (26). Les lymphomes se développent généralement après 40 ans mais sont possibles à tout âge. Enfin, il semble exister un tropisme extranodal important (21,56,57).

### Gravité/survie

Dans les cohortes italienne (58) et américaine (24), le pourcentage des décès imputés à un lymphome était respectivement de 18.8% et 18.3%. Les patients avec un lymphome avaient une survie significativement diminuée par rapport aux autres patients DICV, avec un risque relatif de décès évalué à 5.5 (p=0.002) dans la cohorte anglaise (30).

Année	Nombre de patients DICV	Lymphomes			Référence
		Tous	LNH B	LH	
1985	220	3 (1.3%)	-	-	Kinlen et al (59)
1987	98	-	8 (8.1%)	-	Cunningham-Rundles et al (60)
2002	176	4 (2.3%)	-	-	Mellemkjaer et al (55)
2007	224	4 (1.8%)	4 (1.8%)	0	Quinti et al (61)
2008	334	10 (3%)	-	-	Chapel et al(30)
2010	416	-	11 (2.6%)	-	Vajdic et al (31)
2012	473	39 (8.2%)	35 (7.4%)	4 (0.8%)	Resnick et al (24)
2012	93	4 (4.3%)	4 (4.3%)	0	Abolhassani et al (62)
2013	144	7 (4.9%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)	Sini et al (63)
2014	2212	75 (3.3%)	-	-	Gathmann et al (26)
2016	351	12 (3%)	-	-	Bertinchamp et al (19)
2017	179	6 (3.4%)	-	-	Westh et al (23)

**Tableau 2 : Principales séries de patients DICV et prévalence des lymphomes**

LNH : Lymphome non Hodgkinien ; LH : Lymphome de Hodgkin

### Histologies

Ces séries, ainsi que de nombreux cas rapportés, permettent de se faire une idée du panorama des histologies possibles de ces lymphomes, même si les diagnostics ne sont pas toujours transposables dans les classifications les plus récentes (OMS 2008 ou 2016). Les Lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de la lignée B semblent nettement prépondérants. Classiquement, les lymphomes B sont plutôt non associés à EBV (24,27,64,65). Néanmoins, un certain nombre de cas rapportés montrent que l'association à EBV n'est probablement pas aussi rare qu'initialement décrite (66), et qu'il est important de la rechercher lors des études anatomopathologiques, si possible par hybridation *in situ*. Les lymphomes associés à EBV pourraient être plus fréquents en cas de défaut T profond (groupe LOCID) (18).

Parmi l'ensemble des lymphomes rapportés dans le contexte du DICV, les lymphomes B diffus à grandes cellules ont la prévalence la plus importante. Ces lymphomes appartiennent occasionnellement au sous-type des lymphomes B à grandes cellules riches en lymphocytes T et en

histiocytes. Les lymphomes de la zone marginale de type MALT (« Mucosa Associated Lymphoid Tissue »), notamment pulmonaires ou digestifs, sont également relativement fréquents (65,67,68). La distinction entre une hyperplasie lymphocytaire bénigne (réactionnelle à une infection ou dans le cadre d'un phénotype « lymphoprolifératif » du DICV) et un véritable lymphome n'est pas toujours facile à évaluer. La recherche d'une clonalité par réarrangement des gènes du TCR ou du BCR n'est pas forcément suffisante pour distinguer ces 2 entités (27).

Par ailleurs, des lymphoproliférations B polymorphes, souvent associées à EBV, sont également rapportées, semblant se rapprocher des lymphoproliférations B polymorphes décrites dans le cadre post-transplantation (66). Les cellules présentent un spectre morphologique reprenant l'ensemble des aspects de la maturation B, au sein desquelles on retrouve de grandes cellules prenant parfois l'aspect d'immunoblastes ou de cellules de Reed-Sternberg. La frontière entre une lymphoprolifération B polymorphe et une lymphoprolifération monomorphe classée comme un lymphome standard est parfois difficile à évaluer (69). De même, il semble exister un chevauchement entre les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des proliférations B polymorphes et des lymphomes nodaux de la zone marginale (69).

D'autres lymphomes B, bien que plus rares, peuvent se développer dans le contexte du DICV, notamment : lymphome folliculaire (56), lymphome lymphoplasmocytaire (66,70), lymphome de Burkitt (71). Les lymphomes B de bas grade ne sont pas toujours typés dans les séries publiées. Enfin, un lymphome primitif des séreuses dans un contexte de déficit cellulaire T (antécédent de sarcome de Kaposi) associé au déficit humoral, correspondant donc à un tableau de LOCID, a également été rapporté (72).

Des cas de lymphomes de Hodgkin classiques sont plus rarement signalés (18,24). Une difficulté particulière, soulignée lors du « Workshop » 2015 de la Société d'Hématopathologie et de l'Association Européenne d'Hématopathologie, est qu'il existe vraisemblablement un continuum entre différentes histologies, notamment entre les lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes de Hodgkin classiques (69). Les lymphomes B à grandes cellules riches en lymphocytes T et en histiocytes pourraient constituer une forme intermédiaire. De même, des cellules évoquant des cellules de Reed-Sternberg peuvent se voir dans d'autres diagnostics, en particulier dans les lymphoproliférations B polymorphes.

Quelques lymphomes T ont été rapportés dans la littérature chez des patients DICV, mais restent rares. On peut notamment citer un lymphome T périphérique (73), un lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-négatif (74), un lymphome T hépatosplénique (75), un lymphome T primitif cutané CD8+ (76). Néanmoins, la difficulté essentielle est de distinguer les véritables lymphomes T des expansions T sanguines ou tissulaires fréquemment constatées chez les patients DICV. La recherche d'une destruction de l'architecture du tissu, d'anomalies cytologiques ou cytogénétiques, d'aberrations phénotypiques ou d'un réarrangement clonal des gènes du TCR peut parfois aider à distinguer ces deux grands cadres diagnostiques (66).

Certains patients peuvent enfin présenter plusieurs lymphomes, dont le statut EBV peut différer d'un lymphome à l'autre (66).

### *Lymphomes non rapportés*

De manière intéressante, certains types de lymphomes n'ont jusqu'à présent pas été rapportés dans la littérature, et notamment :

- Lymphome à cellules du manteau, alors que dans la majorité des cas, la cellule tumorale est considérée avoir pour origine une cellule B naïve, prégerminative (population la plus souvent non affectée dans le DICV).
- Lymphome T de type « T Follicular Helper » (TFH), dont la cellule tumorale est considérée avoir pour origine un lymphocyte T CD4+ TFH impliqué dans la constitution du centre germinatif, la maturation d'affinité et le switch isotypique des lymphocytes B, et donc *in fine* la production de lymphocytes B mémoires (population la plus souvent très diminuée dans le DICV).
- Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, alors que la cellule tumorale est supposée avoir pour origine une cellule B du centre germinatif au stade centroblastique, c'est-à-dire la première étape d'expansion et de diversification des lymphocytes B par hypermutation somatique, avant leur sélection et différenciation en cellules mémoires et en plasmocytes. Les cellules tumorales présentent un fort taux de mutations somatiques au niveau des régions variables des gènes des immunoglobulines (77). Notons qu'inversement, les lymphocytes B des patients DICV présentent fréquemment un taux diminué de mutations somatiques (36–38).
- Lymphome plasmablastique, habituellement associé à l'EBV, et décrit essentiellement chez des patients immunosupprimés, comme dans l'infection HIV ou une immunosuppression médicamenteuse touchant plutôt l'immunité cellulaire T (78).

Il est difficile de savoir si ces entités n'ont pas été rapportées chez des patients DICV du fait de l'absence ou de la rareté de leur association avec ce déficit immunitaire. Un problème de chronologie et de définition du DICV peut également participer, dans les cas où l'apparition du lymphome serait antérieure à celle du déficit immunitaire.

Enfin, comme nous l'avons vu, les cas de Leucémie Lymphoïde Chronique ou de Myélome sont quant à eux difficile d'interprétation concernant le lien de causalité entre le déficit immunitaire et l'hémopathie, et ne sont en général pas décrits dans les séries publiées de DICV.

### *Particularités moléculaires*

Dans une étude réalisée en l'an 2000 (64), sur 3 lymphomes B diffus à grandes cellules non associés à EBV chez des patients DICV, 2 montraient un réarrangement du gène *BCL6*. Dans les 3 cas, le gène *BCL6* présentait également des mutations multiples dans des régions non codantes, similaires à celles détectées chez des patients immunocompétents, et vraisemblablement acquises à l'occasion du passage dans le centre germinatif par le même processus que celui responsable des hypermutations somatiques impliquées dans la maturation d'affinité des immunoglobulines. A noter que le même constat a été fait sur des lymphocytes non tumoraux de patients DICV, où *BCL6* conservait un profil mutationnel normal malgré un déficit important en mutations somatiques des gènes des immunoglobulines (37). Sur le plan moléculaire, l'étude des 3 lymphomes sus-cités montrait également l'absence de réarrangement de *BCL2* et de *MYC*, ainsi que l'absence de mutations de *P53*.

### *Facteurs de risque*

Des différentes études publiées, les associations ou les facteurs de risque de développer un lymphome semblent essentiellement être les suivants :

- Premiers symptômes plus tardifs (26)
- Phénotype « Lymphoprolifération polyclonale » (30)
- Taux d'IgM basal augmenté (24,30)
- Déficit immunitaire T profond (phénotype LOCID) (18,19)

### *Lymphomagenèse*

Les mécanismes de la lymphomagenèse ne sont globalement pas élucidés, mais sont probablement multifactoriels. Le rôle de virus oncogéniques comme l'EBV ou l'HHV8 (79) a été évoqué, tout comme les conséquences d'une stimulation antigénique chronique et de la défaillance de l'immunosurveillance (80,81). Les possibles défauts génétiques sous-jacents, et leurs conséquences sur le fonctionnement lymphocytaire, jouent vraisemblablement également un rôle (comme par exemple dans le cas de défauts des mécanismes de réparation de l'ADN, ou bien dans les mutations activant constitutivement la voie PI3-Kinase(82)).

## 5. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les constatations précédentes soulèvent ainsi plusieurs questions non résolues :

- Quelle est précisément l'épidémiologie des lymphomes dans le contexte des déficits immunitaires primitifs de type « DICV-like » chez l'adulte ? Quelles sont les caractéristiques précises de ces lymphomes ?
- Quelles sont les caractéristiques précises des déficits immunitaires des patients développant à un moment de leur histoire un lymphome ?
- Les caractéristiques du lymphome peuvent-elles renseigner sur le type de déficit immunitaire et sa physiopathologie ?
- Quelles sont les similitudes et les différences entre les patients présentant un lymphome antérieurement ou de manière synchrone à l'apparition d'un déficit immunitaire, et ceux dont le lymphome apparait postérieurement ?
- Faut-il toujours exclure les patients présentant un lymphome antérieurement ou de manière synchrone à l'apparition d'un déficit immunitaire des définitions du DICV et des phénotypes associés, comme cela est fait actuellement ?

- Peut-on repérer chez ces patients des arguments en faveur d'un déficit immunitaire primitif dont le lymphome serait la première complication ?

Cette étude a pour objectif principal de décrire une série de patients adultes présentant un diagnostic de lymphome associé à une hypogammaglobulinémie, et au sens plus large, un tableau de déficit immunitaire primitif avec un phénotype « DICV-like ». Les patients sont décrits sur les plans clinique, biologique, anatomopathologique et génétique. La particularité est que ces patients sont étudiés quelle que soit la chronologie entre l'apparition du lymphome et celle du déficit immunitaire, afin de mieux comprendre et interpréter les liens existants entre les deux pathologies.

Nous pensons que les caractéristiques du lymphome font partie intégrante de la description du déficit immunitaire présenté par un patient. Cette étude cherchera ainsi à mettre en regard les groupes de patients selon certaines caractéristiques du lymphome, comme : l'histologie du lymphome (notamment lymphome de Hodgkin classique versus lymphomes non-hodgkiniens), le statut EBV de la tumeur, ou enfin l'ordre d'apparition entre le lymphome et le déficit immunitaire.

Finalement, cette étude pourrait permettre, chez des patients tout venant présentant un lymphome, de mettre en avant des arguments cliniques, biologiques, histologiques voire génétiques en faveur d'un déficit immunitaire primitif sous-jacent, et d'orienter d'éventuelles explorations complémentaires.

### Patients :

Les patients inclus dans cette étude monocentrique proviennent essentiellement de la cohorte française DEFI des déficits immunitaires de l'adulte avec hypogammaglobulinémie supposée primitive, incluant des patients depuis avril 2004. Les critères d'inclusion dans cette cohorte nationale sont des patients dont les taux d'immunoglobulines sont diminués avec des seuils de IgG, IgA et IgM fixés respectivement à 5 g/L, 0,7 g/L et 0,4 g/L, ou bien présentant un déficit en sous-classes d'IgG (2). A l'inclusion dans DEFI, les patients signent un consentement éclairé pour d'éventuelles analyses génétiques, et une biothèque est constituée à partir d'échantillons sanguins prélevés au moment de l'évaluation. Pour faciliter l'analyse et l'accès aux dossiers parfois anciens archivés, seuls les patients inclus dans DEFI par le centre de l'hôpital Saint Louis à Paris ont été retenus pour cette étude. Les patients présentant un syndrome de Good ou un syndrome HyperIgM caractérisé génétiquement ont été exclus. Tous les patients remplissant ces critères et pour lesquels un diagnostic d'hémopathie lymphoïde mature a été porté, à n'importe quel moment de leur histoire clinique, ont été retenus.

Une seconde source de patients, plus marginale en termes de nombre de patients, a été utilisée afin de renforcer les effectifs de cette étude. Il s'agit de patients vivants, suivis actuellement dans le service d'Immunologie Clinique de l'hôpital Saint-Louis, remplissant les mêmes critères d'inclusion que la cohorte DEFI mais initialement non inclus pour diverses raisons, et ayant présenté une hémopathie lymphoïde mature. Leur participation à l'étude a été subordonnée à la signature d'un consentement éclairé autorisant la réalisation d'analyses génétiques sur un prélèvement sanguin collecté lors d'une consultation de routine.

### Collecte des données

Les données cliniques, anatomopathologiques, biologiques et génétiques ont été collectées en utilisant les informations disponibles dans la base de données de DEFI, les dossiers archivés des patients à l'hôpital Saint-Louis, et le dossier actif numérique du patient. Notamment, les données de biologie ont commencé à être numérisées à partir de 2006 sur l'hôpital Saint Louis, facilitant l'accès à ces données. Dans quelques cas, il a été nécessaire de contacter d'autres centres hospitaliers ou bien d'autres centres d'anatomopathologie afin de récupérer certaines données manquantes considérées essentielles.

### Définition des temps de référence :

- *Date des premiers symptômes* : moment évalué a posteriori des premiers symptômes en lien avec le déficit immunitaire (en excluant le lymphome)
- *Date de la première hypogammaglobulinémie* : date de la première mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie, définie comme des gammaglobulines < 6 g/L ou des IgG < 5 g/L. Pour le cas particulier du déficit en sous-classes d'IgG, date de la première mise en évidence du déficit.

- *Date du diagnostic de déficit immunitaire, supposé primitif* : jour où le clinicien référent du patient a porté ce diagnostic et l'a rapporté dans un compte-rendu écrit.
- *Date de l'évaluation dans DEFI* : Jour où le patient a été inclus dans la cohorte DEFI. Par abus, nous nommerons également dans la suite de ce texte « Evaluation DEFI » le jour où les patients de notre série n'appartenant pas à DEFI ont été inclus dans l'étude.
- *Date du diagnostic de lymphome* : Date du compte-rendu anatomopathologique attestant du diagnostic d'un lymphome.

### Anatomopathologie

Les comptes-rendus initiaux d'anatomopathologie ont été récupérés pour l'ensemble des patients, à l'exception d'un seul, datant de 1982. Dans ce dernier cas, le compte-rendu de la première rechute a été récupéré. Les diagnostics rapportés dans cette étude, selon la classification OMS 2008 (83), correspondent aux diagnostics portés sur ces comptes-rendus. Il n'a pas pu être réalisé de relecture des documents histologiques dans cette première phase de l'étude. Pour certaines biopsies stockées à l'hôpital Saint-Louis, un marquage par hybridation *in situ* avec la sonde EBER a été réalisé dans des cas où le statut EBV de la tumeur n'était pas connu, en collaboration avec le service d'anatomopathologie.

### Analyse par cytométrie de flux centralisée

A l'inclusion dans DEFI, un échantillon sanguin est prélevé, avec réalisation systématique d'un immunophénotypage lymphocytaire complet B et T de manière centralisée. Les populations d'intérêt pour notre étude sont définies grâce aux marquages suivants :

- CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56 pour le phénotypage T, B et NK
- CCR7, CD45RA, HLA-DR, CD57 pour les sous-populations T
- CD5, CD27, IgD, IgM, CD38, CD21 pour les sous-populations B

Notamment, un phénotype « Naïfs » pour les populations T CD4 et CD8 était défini par la coexpression CCR7+ CD45RA+. Un marquage CD31 n'a pas été réalisé. Les populations B étaient notamment réparties en lymphocytes B naïfs (CD19+ CD27-) et mémoires (CD19+ CD27+), parmi lesquels le sous-groupe CD19+ CD27+ IgD- correspondait aux lymphocytes B mémoires commutés/switchés (*smB* pour *switched memory B cells*). Les phénotypes CD19+ IgM++ CD38++ et CD19+ CD21<sub>low</sub> CD38<sub>low</sub> correspondent aux populations B transitionnelles (*B Tr*) et B « autoréactives » CD21<sub>low</sub>.

### Classifications utilisées

La classification du phénotype clinique repose sur les catégories publiées par *Chapel et al.* en 2012 (25), comme déjà décrites dans l'introduction. La classification EUROclass pour les phénotypes biologiques a été utilisée (33). Enfin, nous avons utilisé la classification intégrée *DEFI 2015*, définissant 3 catégories de déficit immunitaire (HGUS pour *Hypogammaglobulinemia of Unknown Significance*, DICV pour Déficit Immunitaire Commun Variable, et LOCID pour *Late-Onset Combined Immunodeficiency*) (19). Ces catégories ont déjà été décrites dans l'introduction.

A la différence des définitions originales, qui excluent toujours les causes secondaires d'hypogammaglobulinémie, nous classons selon ces critères l'ensemble des patients, y compris si le lymphome préexistait à l'apparition ou à la découverte du déficit immunitaire.

#### Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Microsoft® Excel 2010 et le logiciel R version 3.3.1 en utilisant notamment les *Packages* *questionr* (version 0.6.1), *tableone* (version 0.8.1) et *ggplot2* (version 2.2.1). Le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison de variables qualitatives. Pour la comparaison d'une variable quantitative et d'une variable qualitative, le test non paramétrique de Wilcoxon/Mann-Whitney a été utilisé.

## RESULTATS

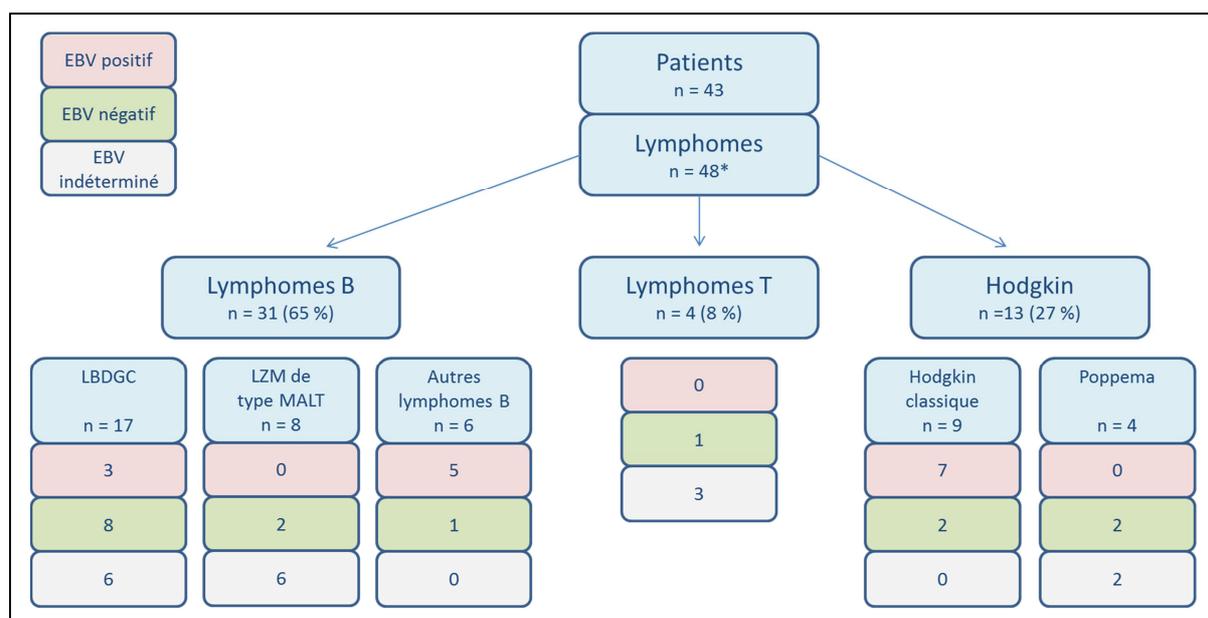
### 1. QUELLE EST NOTRE POPULATION DE PATIENTS ?

43 patients ont été inclus dans notre étude. 36 patients (84%) étaient issus de la cohorte DEFI, et enregistrés entre 2004 et 2015. La répartition de sexe des patients était de 24 hommes pour 19 femmes. A l'inclusion, dans DEFI ou dans la cohorte complémentaire, l'âge médian des patients était de 40.7 ans (Intervalle Interquartile IIQ : [31.3 ; 52.5]). Il existait une consanguinité prouvée chez 8 patients (19%), et possible chez 2 autres patients. Par ailleurs, dans 9 cas, il existait un atteinte familiale, telle que définie dans la cohorte DEFI, c'est-à-dire un déficit prouvé en production d'immunoglobulines chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré, symptomatique ou non. Enfin, aux dernières nouvelles, 13 patients étaient décédés, soit 30%.

### 2. QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES DES LYMPHOMES ?

#### Diagnostic histologique

43 patients ayant développé 48 lymphomes entre 1982 et 2017 ont été inclus dans notre étude. 3 patients ont développé 2 lymphomes, et une patiente 3 lymphomes. Ces lymphomes n'ont cependant pas bénéficié d'étude de clonalité comparative. La Figure 3 illustre la répartition des différents lymphomes selon leur diagnostic anatomopathologique et leur association à EBV, tels que rapportés dans les comptes-rendus récupérés. Une relecture et des marquages complémentaires n'ont pu être réalisés dans le cadre de cette thèse, mais seront à réaliser dans une deuxième phase du projet.



**Figure 3 : Répartition des différents types de lymphomes**

\* 3 patients avec 2 lymphomes, 1 patient avec 3 lymphomes

31 lymphomes (65%) étaient de phénotype B. Parmi les 17 lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), 12 correspondaient à des LBDGC « sans autre spécification », 4 correspondaient au sous-groupe dit « riche en lymphocytes T et en histiocytes », et enfin 1 cas correspondait à la définition d'une granulomatose lymphomatoïde. 8 lymphomes correspondaient à des lymphomes extranodaux de la zone marginale du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Dans les autres histologies, on notait un lymphome folliculaire de grade 3A, ainsi qu'un lymphome de Burkitt. Enfin, il existait 4 hémopathies non classées de la lignée B, présentant un spectre morphologique, associées à EBV et étiquetées « lymphoproliférations B polymorphes » en référence aux lymphomes post-transplantation.

Les lymphomes T correspondaient soit à des lymphomes T épidermotropes de type Mycosis fongoïde chez des sujets masculins relativement âgés (environ 60 ans) dans 2 cas, soit à des hémopathies non classées clonales T à petites cellules avec dissémination systémique chez des patientes jeunes (environ 20 ans) dans 2 autres cas.

Enfin, sur les 13 lymphomes de Hodgkin, on distinguait 4 lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire (anciennement paragránulomes de Poppema-Lennert) et 9 lymphomes de Hodgkin classiques (scléronodulaires ou à cellularité mixte, le plus souvent de sous-type difficile à classer).

#### Association à des pathogènes infectieux

On constate qu'un nombre significatif de lymphomes (17, soit 35%) n'ont pas bénéficié de la recherche d'une association avec le virus Epstein Barr (EBV). Dans certains cas, seul un marquage LMP (*Latent Membrane Protein*) était réalisé, ce qui est insuffisant pour établir un diagnostic formel en cas de négativité. Un marquage par hybridation *in situ* EBER permettait en général de conclure. Au total, sur les 31 lymphomes évalués, 15 montraient une association à l'EBV, soit 48%. Il s'agissait le plus souvent des lymphomes B inclassés, de type « lymphoproliférations B polymorphes liées à l'EBV » (n = 4) ou de lymphomes de Hodgkin classiques (78% des lymphomes de Hodgkin classiques de la série étaient liés à EBV). Enfin, 3 LBDGC étaient associés à EBV, sur 11 cas évalués (27%).

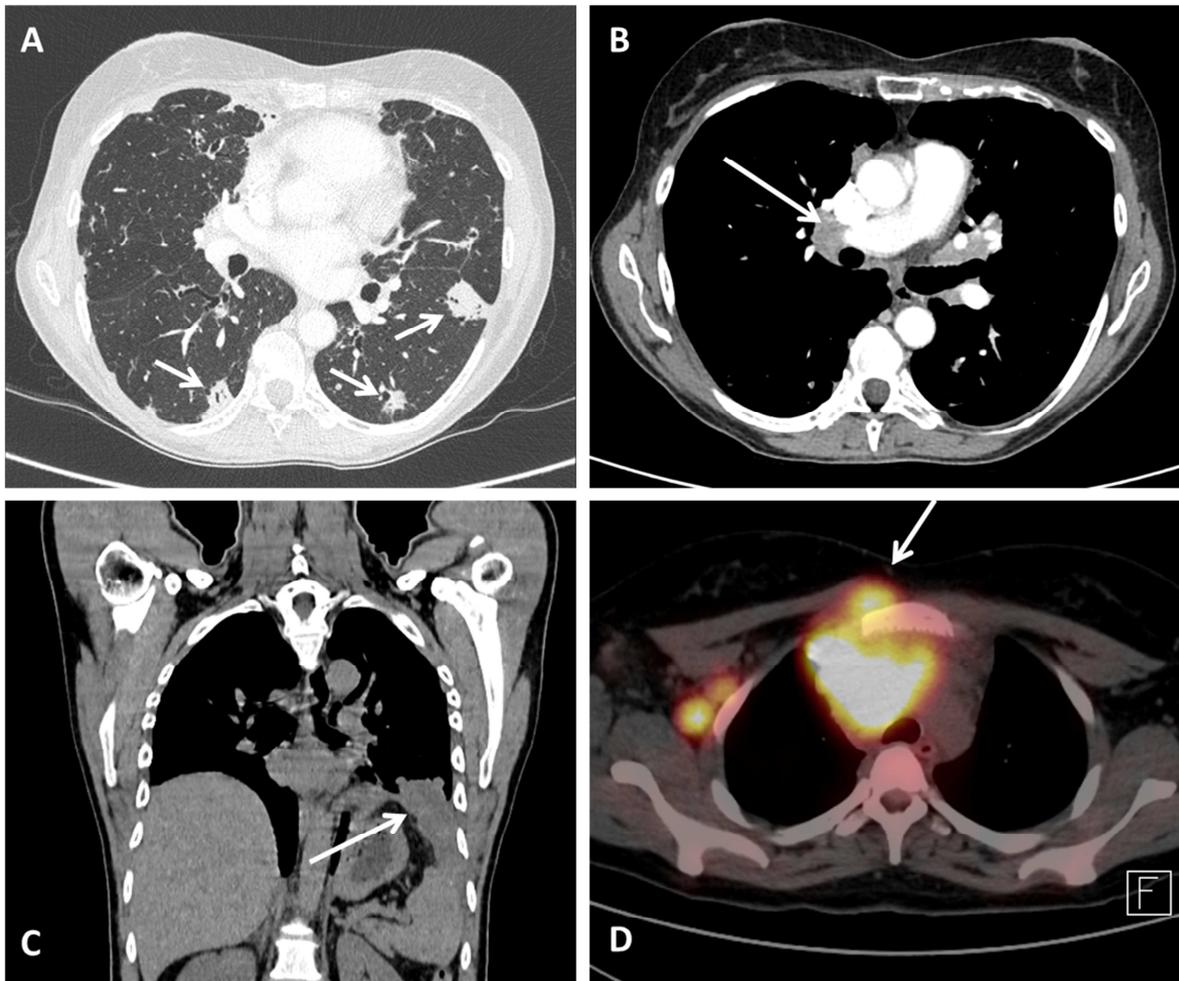
Une association au virus HHV8, recherchée soit par immunohistochimie, soit par PCR sur matériel tumoral, a été examinée dans 8 cas (5 LBDGC et 2 lymphoproliférations B polymorphes), et le résultat était toujours négatif.

Enfin, concernant les 2 lymphomes de la zone marginale du MALT avec atteinte gastrique, *Helicobacter pylori* a été retrouvé dans uniquement un cas au diagnostic. Pour le cas négatif, *Helicobacter* a cependant été retrouvé sur une biopsie correspondant à une rechute.

#### Caractéristiques particulières

Sur ces biopsies diagnostiques, des granulomes étaient décrits dans 7 cas (dont 4 lymphomes de Hodgkin classiques). En revanche, des histiocytes, indépendamment de la formation ou non de granulomes, étaient retrouvés et décrits dans 24 cas (9 lymphome de Hodgkin dont un Poppema, 9 LBDGC dont les 4 lymphomes B « riches en lymphocytes T et en histiocytes », 5 lymphomes B autres, et 1 lymphome T épidermotrope). Dans 10 cas, on retrouvait des plages de nécrose sur les biopsies,

dont 3 cas associés à l'EBV sur 6 cas évalués, et correspondant à des histologies agressives (essentiellement LBDGC, mais aussi un Hodgkin classique, un Burkitt, et un lymphome T).



**Figure 4 : Exemples d'imageries par scanner et TEP-scanner au diagnostic des lymphomes : coexistence de lésions tumorales et non-tumorales, et tropisme extranodal.**

A et B : Chez une même patiente, coexistence de lésions nodulaires parenchymateuses correspondant à un LZM du MALT pulmonaire, et d'adénopathies chroniques non tumorales, notamment hilaires, biopsiées (Lymphome postérieur au DICV). C : Localisation pleuro-pulmonaire d'un LBDGC non associé à EBV (Lymphome postérieur au DICV). D : Imagerie métabolique par TEP-scanner d'un LBDGC de localisations axillaire droite, péricardique et médiastinale, avec extension pariétale pré-sternale (Lymphome antérieur au DICV).

#### Analyse immunohistochimique et moléculaire

Les biopsies étant pour certaines anciennes, un panel immunohistochimique complet conforme aux pratiques actuelles a rarement été réalisé, et les données manquantes sont donc nombreuses.

Concernant les 17 LBDGC, les 9 cas évalués pour CD10 étaient négatifs. Sur les 5 marquages MUM1 réalisés, 4 étaient positifs. Au total, la classification selon l'algorithme de Hans était réalisable dans 5 cas, avec un profil non centro-germinatif dans 4 cas. Enfin, dans 6 cas, une positivité pour CD30 était décrite.

Concernant les 4 « lymphoproliférations B polymorphes liées à EBV », il existait un marquage CD30 des cellules tumorales dans 3 cas sur 4 testés. A noter que le marquage contre la protéine de latence LMP de l'EBV était négatif ou seulement très partiellement positif dans 2 cas sur 4, ce qui souligne bien la nécessité de réaliser un marquage EBER pour établir un diagnostic formel. Une étude de la clonalité B a été réalisée dans 3 cas, et positive dans 2 cas (le cas négatif correspondant à une lymphoprolifération B liée à EBV polymorphe cérébrale).

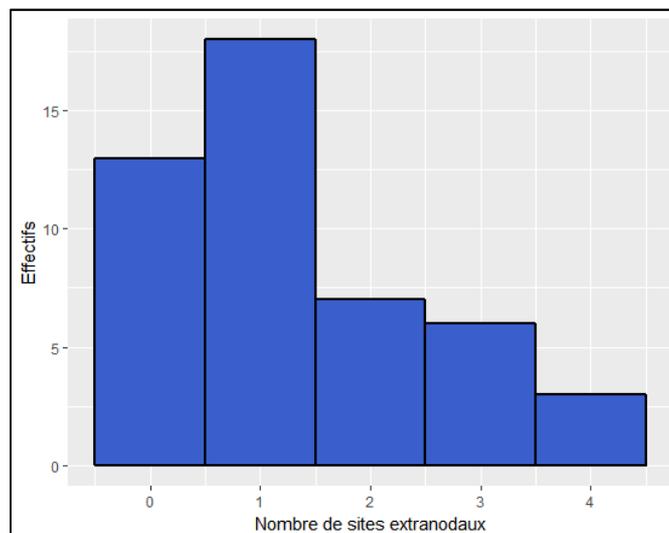
Enfin, concernant les lymphomes de la zone marginale, le diagnostic reposait essentiellement sur la présence de cellules d'allure tumorale de petite taille et de phénotype B dans des localisations évocatrices (poumon, estomac, orbite). On peut néanmoins remarquer que la recherche d'un marquage par le CD10 ou le CD5 n'était pas effectuée de manière systématique. Dans les 4 cas étudiés en biologie moléculaire, il existait un clone B sur la population tumorale.

Pour les lymphomes de Hodgkin classiques, l'étude immunohistochimique était sans particularité, avec bien sûr une positivité pour CD30 dans 100% des cas et un marquage pour CD15 dans 7 cas sur 9. Dans un cas, une proportion significative de cellules tumorales était positive pour le CD20.

Pour les 2 lymphomes T cutanés, le diagnostic a été difficile, et sans caractérisation particulière en dehors du phénotype T et de la présence d'un clone T positif. En revanche, les 2 hémopathies T à petites cellules avec dissémination systémique ont bénéficié de plusieurs biopsies, permettant tout d'abord d'établir qu'il existait bien un unique clone T au sein de la population tumorale, mais également d'obtenir un phénotype relativement détaillé de celle-ci : CD2+ CD3+ CD5+ CD4+ CD8- CD56- CD7- CD30- EBER- dans un cas, et CD2+ CD3+ CD5+ CD4- CD8+ TIA1+/- GrB+/- CD7- CD56- CD43+ CD57- CD30- dans l'autre. Ainsi, un trou phénotypique CD7- était constaté dans les 2 cas, et les cellules tumorales n'exprimaient pas le CD30.

#### Stade et tropisme extranodal

Dans une grande majorité des cas, les lymphomes étaient dès le diagnostic de stade avancé (75% de stade 3 ou 4).



**Figure 5 : Nombre de sites extranodaux au diagnostic de lymphome** (tous lymphomes confondus)

Les lymphomes décrits dans cette série ont la particularité de présenter un tropisme extranodal marqué (Figures 4 et 5, Tableau 3), avec au moins une atteinte extranodale dans 35 cas (73%). Ce constat se confirme dans le sous-groupe des 17 LBDGC, dont 15 cas présentaient une atteinte extranodale (88%). Au total, seuls 13 lymphomes (27%) ne présentaient aucune atteinte extranodale au diagnostic, dont 9 lymphomes de Hodgkin et 2 LBDGC. Inversement, les lymphomes étaient purement extranodaux chez 13 patients au diagnostic, et correspondaient histologiquement essentiellement à des lymphomes de la zone marginale du MALT (n=6), à des lymphomes T (n=3) ou à des LBDGC (n=3). Parmi les localisations extranodales particulièrement touchées, on peut souligner :

- Le poumon dans 17 cas (soit 35%), notamment dans 3 LZM du MALT pulmonaire, mais également dans 7 cas de LBDGC.
- Le foie dans 9 cas (soit 19%), notamment 3 LBDGC (dont 2 « Riches en T et en histiocytes »), 2 lymphomes de Hodgkin classiques et 2 lymphomes T.

Enfin, 11 patients soit 23% présentaient une atteinte splénique au diagnostic, dont 6 LBDGC. Comme dernier constat, il existe une relative épargne du système nerveux central au diagnostic, avec une atteinte dans seulement un cas.

Sites atteints	Au diagnostic du lymphome (n=48)
Nodal pur	13 (27%)
Extranodal pur	13 (27%)
<b>Adénopathies :</b>	
- toutes localisations	33 (68%)
- sus-diaphragmatiques	30 (62%)
- sous-diaphragmatiques	19 (40%)
<b>Poumon</b>	17 (35%)
<b>Rate</b>	11 (23%)
<b>Foie</b>	9 (19%)
<b>Digestif</b>	5 (10%)
<b>Moelle osseuse</b>	5 (10%)
<b>Peau</b>	4 (8%)
<b>Testis/Ovaires</b>	3 (6%)
<b>SNC</b>	1 (2%)
<b>Autre localisation extranodale</b>	15 (31%)

**Tableau 3 : Atteintes nodales et extranodales au diagnostic**

Résultats exprimés en : Effectif (%)

NB : Rate incluse dans les localisations « nodales »

#### Caractéristiques clinicobiologiques au diagnostic du lymphome (Tableau 4)

Sur l'ensemble de la population, l'âge médian d'apparition des lymphomes était de 33,1 ans (IIQ : [25,5 ; 48,7]). Seuls 10% des lymphomes se présentaient après 60 ans. Il existait une altération de l'état général définie par un *Performance Status*  $\geq 2$  dans 21% des cas. Des signes « B » (Fièvre, sueurs, amaigrissement) étaient rapportés dans la moitié des cas. Il existait une infection aiguë concomitante de la découverte du lymphome chez 7 patients, dont 4 n'étaient pas encore connus pour présenter un déficit immunitaire. Enfin, 4 lymphomes étaient accompagnés d'un syndrome

hémophagocytaire lors de leur présentation initiale (2 LBDGC, un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome B autre).

Biologiquement, il n'y avait pas de grande particularité, en dehors de LDH augmentées dans 57% des cas et de la présence d'un syndrome inflammatoire dans 40% des cas. Les patients étaient également peu cytopéniques.

En évaluant l'Index Pronostique International (IPI) pour les 17 LBDGC, on constate que 8 d'entre eux étaient de haut risque, avec un IPI  $\geq 3$  (47%).

Caractéristiques au diagnostic du lymphome	Tous lymphomes n = 48	Lymphomes B n = 31	Lymphomes T n = 4	Hodgkin n = 13
Age médian	33.1 [25.5 ; 48.7]	40.7 [27.4 ; 52.2]	39.6 [21.5 ; 59.1]	27 [24.2 ; 33]
Age > 60 ans	5 (10%)	4 (13%)	1 (25%)	0 (0%)
Sexe M/F	26/22	17/14	2/2	7/6
PS $\geq 2$	9/44 (21%)	5/27 (18%)	1 (25%)	3/11 (27%)
Signes « B »	22/44 (50%)	15/28 (54%)	2 (50%)	5 (38%)
Syndrome hémophagocytaire	4 (8%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (8%)
Infection	7/44 (16%)	7/28 (25%)	0 (0%)	0/12 (0%)
Syndrome inflammatoire*	17/41 (42%)	12/28 (43%)	1 (25%)	4/9 (44%)
Stade 3 ou 4	36 (75%)	25 (81%)	4 (100%)	7 (54%)
ENS > 1	16/47 (34%)	11/30 (37%)	3 (75%)	2 (15%)
Élévation des LDH	24/42 (57%)	17/29 (59%)	2 (50%)	5/9 (56%)
Hémoglobine (g/dL)	12.7 [10.5 ; 13.6]	12.8 [10.4 ; 13.6]	12.4 [11.5 ; 13.8]	12.5 [10.9 ; 14.9]
Plaquettes (G/L)	235 [146 ; 340]	204 [139 ; 340]	199 [154 ; 256]	283 [230 ; 359]
PNN (G/L)	4.88 [2.50 ; 6.27]	4.86 [2.45 ; 7.15]	2.85 [1.92 ; 5.04]	5.2 [4.49 ; 5.88]
Lymphocytes (G/L)	1.48 [0.78 ; 1.98]	1.16 [0.69 ; 1.92]	1.54 [1.46 ; 1.57]	1.65 [1.43 ; 2.55]
Hypogammaglobulinémie <sup>+</sup>	38/46 (83%)	28 (90%)	4 (100%)	6/11 (54%)
Substitution Ig	15 (31.2%)	13 (42%)	2 (50%)	0 (0%)
Gammaglobulines**	4.8 [3.45 ; 7.05]	4.0 [2.4 ; 5.2]	3.55 [NI]	5.05 [3.5 ; 8.5]
Immunoglobuline monoclonale	3/43 (7%)	3/30 (10%)	0/3 (0%)	0/10 (0%)
IgG***	3.63 [1.78 ; 5.19]	3.15 [1.41 ; 4.91]	4.41 [NI]	3.63 [2.09 ; 4.95]
IgA***	0.30 [0.0 ; 0.71]	0.20 [0.0 ; 0.70]	0.22 [0.08 ; 0.42]	0.34 [0.28 ; 1.12]
IgM***	0.33 [0.22 ; 0.69]	0.35 [0.24 ; 0.80]	0.27 [0.17 ; 0.34]	0.33 [0.25 ; 0.92]

**Tableau 4 : Caractéristiques des lymphomes au diagnostic**

\*CRP > 40 mg/L ou Fibrinogène > 4 g/L ; \*\*Pour les patients non substitués seulement

\*\*\* Dans 14 cas, les données sont manquantes ; <sup>+</sup> définie comme gammaglobulines < 6 g/L ou IgG < 5 g/L ou substitution débutée antérieurement. Résultats exprimés en médiane [intervalle interquartile] pour les variables numériques, et en effectif (pourcentage) pour les variables catégorielles. PS : Performance Status ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; Ig : Immunoglobulines ; ENS : Nombre de sites extranodaux ; NI : Non interprétable.

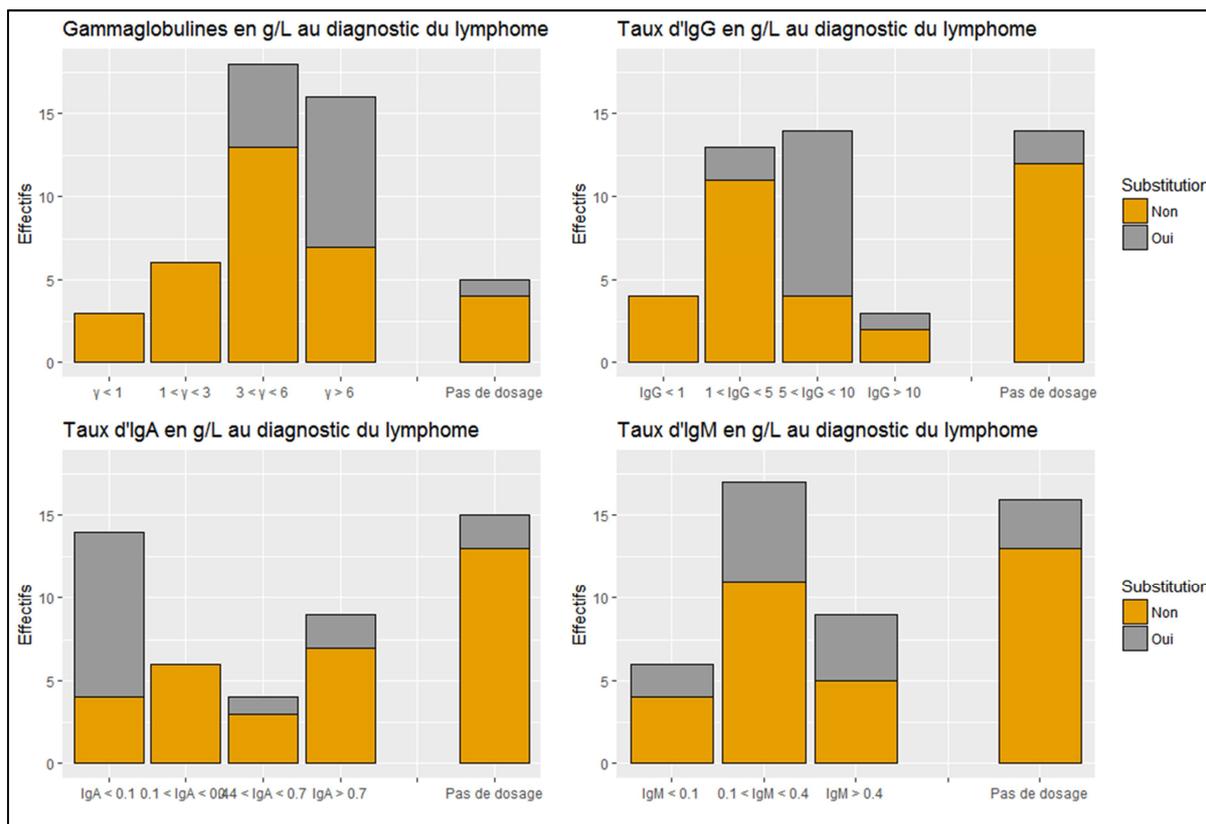
### Phénotype immunologique au diagnostic du lymphome

Les patients étaient relativement peu lymphopéniques au diagnostic de lymphome (en médiane : 1,48 G/L) avec une tendance à une lymphopénie un peu plus importante pour les lymphomes de phénotype B (1,16 G/L en médiane). D'ailleurs, on constate que parmi les 8 lymphomes (sur 41 évaluables) avec une lymphopénie  $\leq 0,5$  G/L, 6 étaient de phénotype B, dont 5 LBDGC. Un immunophénotypage lymphocytaire T et B n'a été réalisé au diagnostic de lymphome que dans 27 cas, et quelquefois après l'instauration d'une corticothérapie. On peut juste affirmer qu'environ la moitié des patients (52%) avaient des lymphocytes T CD4  $\leq 0,4$  G/L, 28% une lymphopénie T CD8  $\leq 0,2$  G/L, et 56% une lymphopénie B  $\leq 90/\text{mm}^3$ . A noter qu'inversement, quelques rares patients présentaient une expansion lymphocytaire T CD4 ou CD8, ne correspondant pas à une phase circulante de l'hémopathie.

Au diagnostic de lymphome, un dosage de gammaglobulines en électrophorèse ou un dosage pondéral des immunoglobulines était disponible dans 45 cas. 38 patients avaient une hypogammaglobulinémie déclarée au diagnostic du lymphome, définie comme des gammaglobulines  $< 6$  g/L ou des IgG  $< 5$  g/L (n=23), ou une substitution débutée antérieurement (n=15).

La Figure 6 illustre les taux d'immunoglobulines au diagnostic du lymphome, selon que les patients étaient ou non substitués. Des immunoglobulines monoclonales en faible quantité ont été mises en évidence dans 3 cas (lymphomes de phénotype B). Chez les 29 patients non substitués et dont le dosage des gammaglobulines était connu, 22 présentaient une hypogammaglobulinémie ( $< 6$  g/L) dont 3 une hypogammaglobulinémie très profonde ( $< 1$  g/L), contre 7 patients avec des gammaglobulines dans les normes. En ce qui concerne les lymphomes de Hodgkin, sur les 10 patients évalués, il n'existait pas d'hypergammaglobulinémie notable : le taux médian était de 5,1 g/L avec un maximum à 11,7 g/L.

Les données manquantes sont plus importantes avec les isotypes d'immunoglobulines, rendant l'interprétation plus délicate. Dans les faits notables, on constate que 14 patients sur 33 évaluables (42%) avaient des IgA indosables ou effondrées, dont 4 LZM du MALT sur les 5 évalués. On constate également qu'une majorité de patients avaient des IgM entre 0,1 g/L et 0,4 g/L (53%), et que 28% avaient des taux d'IgM dans les normes ( $> 0.4$  g/L).



**Figure 6 : Taux d'immunoglobulines au diagnostic de lymphome** (tous lymphomes confondus)

Valeurs seuils pour les dosages d'immunoglobulines :

Gammaglobulines : < 1, entre 1 et 3, entre 3 et 6, > 6 g/L

IgG : < 1, entre 1 et 5, entre 5 et 10, > 10 g/L

IgA : < 0,1, entre 0,1 et 0,4, entre 0,4 et 0,7, > 0,7 g/L

IgM : < 0,1, entre 0,1 et 0,4, > 0,4 g/L

### 3. QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES DES DEFICITS IMMUNITAIRES DE CES PATIENTS ?

Le phénotype des patients inclus dans l'étude a pu être précisé, sur les plans clinique (Tableau 5) et biologique (Tableau 8).

Les caractéristiques cliniques correspondent aux différents événements cliniques présentés au cours de l'ensemble de l'histoire clinique des patients. En médiane, le diagnostic de déficit immunitaire était établi à l'âge de 36 ans. On n'observait pas de surreprésentation franche des individus d'un sexe particulier. Comme décrit précédemment, les taux de consanguinité et de déficit immunitaire familial au premier degré avoisinaient les 20% dans les deux cas.

### Des complications fréquentes, notamment des infections opportunistes

Sur le plan infectieux, en dehors des infections bactériennes « classiques », notamment des voies respiratoires hautes et basses, des infections inhabituelles (notamment zona, condylomes, ou verrues extensives) étaient rapportées chez 60% des patients. Il existait une forte prévalence d'infections opportunistes, puisque celles-ci ont touché 16 patients soit 37% de la cohorte, et 4 patients en ont présenté au moins deux. Ces infections opportunistes sont décrites dans le Tableau 7. Des infections opportunistes d'origine fongique ont été rapportées chez 9 patients, notamment à *Candida* ou à *Aspergillus*. On note 2 cas de pneumocystose. Les infections opportunistes d'origine virale étaient également fréquentes (7 patients), avec une prévalence particulière du Cytomegalovirus (CMV). Notons par ailleurs que des réactivations CMV asymptomatiques, c'est à dire sans maladie à CMV et donc n'étant pas classées comme infections opportunistes, ont été rapportées chez plusieurs autres patients. Enfin, les infections parasitaires (toxoplasmose ou cryptosporidiose) étaient moins fréquentes.

Surtout, on constate qu'en dehors de 4 cas, les patients recevaient ou avaient reçu par le passé des traitements de chimiothérapie lorsqu'ils ont déclaré une infection opportuniste. Dans la majorité des cas, le traitement était récent, datant de moins de 3 mois. 3 patients avaient en particulier bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez deux de ces patients, l'infection opportuniste s'est présentée dans le mois qui a suivi la procédure.

En reprenant la classification phénotypique révisée des DICV proposée par *Chapel et al.* (25) et en l'appliquant par extension à l'ensemble de la cohorte, seuls 28% des patients ne présentaient aucune « complication liée à la maladie » (ou *DRC* pour *Disease Related Complications*), et seulement 28 patients étaient classés dans une seule catégorie phénotypique (65%). Parmi les 31 patients avec une *DRC*, 25 présentaient un phénotype « lymphoprolifération polyclonale », 15 un phénotype « cytopénies auto-immunes », et 8 un phénotype « entéropathie inexplicée ». 13 patients étaient classés simultanément dans 2 catégories (9 « lymphoprolifération + cytopénies » et 4 « lymphoprolifération + entéropathie »), et 2 patients présentaient conjointement les 3 phénotypes. Ainsi, tous les patients classés dans plusieurs phénotypes à la fois présentaient une composante « lymphoprolifération », montrant bien le caractère particulier de ce phénotype dans notre population.

Enfin d'une manière générale, la fréquence des autres complications liées au déficit immunitaire était importante, notamment concernant la fréquence de la splénomégalie ou des hépatopathies. Les dystrophies bronchiques (33%) semblaient similaires en fréquence à la population générale des DICV (2,30). A noter pour finir que 8 patients de la série ont présenté un cancer en dehors du lymphome (soit 19%), à type de carcinome baso-cellulaire dans 5 cas. Les autres histologies sont décrites dans le Tableau 6.

Caractéristique clinique	Effectif (%) n = 43
Age au diagnostic (ans, [IIQ])	36.3 [26.3 ; 47.9]
Sexe (M/F)	24/19
Consanguinité établie	8 (19%)
Cas familiaux	9 (21%)
Infection inhabituelle	26 (60%)
Infection opportuniste	16 (37%)
Dystrophie bronchique	14 (33%)
Splénomégalie	24 (56%)
Splénectomie	12 (28%)
Autoimmunité :	
- Toute	21 (49%)
- Cytopénie	15 (35%)
- Organe	9 (21%)
Granulomatose	12 (28%)
Hépatopathie :	
- Toute	16 (32%)
- HNR	8 (19%)
- HTP	9 (21%)
Cancer (hors lymphome) :	
- Tous	8 (19%)
- Hors carcinomes cutanés	5 (12%)
Classification phénotypique selon <i>Chapel et al, 2012 (25)</i>	
Pas de DRC	12 (28%)
Cytopénies	15 (35%)
Lymphoprolifération polyclonale (Granulomes/LIP/Adénopathies persistantes)	25 (58%)
Entéropathie inexpliquée	8 (19%)

**Tableau 5 : Phénotype clinique des patients étudiés**

Abréviations : HNR : Hyperplasie nodulaire régénérative ; HTP : Hypertension portale ; IIQ : Intervalle Interquartile ; LIP : Lymphoid Interstitial Pneumonitis

N° Patient	Sexe/Age (DIP)	Cancers (carcinomes cutanés exclus)	Age de survenue du cancer	Age de survenue du 1 <sup>er</sup> lymphome*
017301	F/68a	Leucémie aigue myéloblastique 4 (caryotype complexe)	77a	69a
019601	F/43a	Adénocarcinome gastrique	58a	53a
692901	H/54a	Adénocarcinome prostatique	60a	57a
706401	F/40a	1. Séminome de l'ovaire 2. Mélanome	14a 42a	17a
710601	F/52a	Carcinome mammaire	52a	46a

**Tableau 6 : Cancers (hors carcinomes cutanés)**

\* Aucun patient de ce tableau n'a présenté plusieurs lymphomes  
DIP : Déficit Immunitaire Primitif

N° Patient	Sexe/Age (DIP)	CD4 naïfs à l'évaluation (/mm <sup>3</sup> )	Infection opportuniste (IO)		Dernière chimiothérapie		Autogreffe avant l'IO (délai)	IST récente	1 <sup>er</sup> lymphome	
			Nature	Age	Délai	Nature			Histologie	EBV
#2	M/44	11	Pneumocystose	46	14a	RDHAP	14a	CTC 0.5mg/kg/j depuis 4 mois	LBDGC	ND
#4	M/31	709	Cellulite + Myosite fongique	29	<1m	Autogreffe (R-BEAM)	<1m	Non	Poppema	-
010801	F/8	2	Candidose oesophagienne	26	1m	Alemtuzumab	Non	Non	Lymphome T	ND
			Aspergillose pulmonaire	26	1m	Alemtuzumab	Non			
			Adénovirose digestive	26	1m	Alemtuzumab	Non			
012801	M/8	7	Pneumocystose	27	∅	∅	Non	Azathioprine (EC) CSA (↓ 1m avant)	LBDGC	+
			Aspergillose trachéobronchique	29	2a	Rituximab	Non			
013801	M/70	7	Colite à CMV	73	2m	R-CLB	Non	Non	LZM MALT	ND
			Candidose oesophagienne	74	6m	R CHVpP	Non	Non		
			Aspergillose pulmonaire possible	76	3a	R CHVpP	Non	Rituximab (EC)		
015101	M/17	0	Cryptosporidiose récidivante	17	EC	R-ACVBP	Non	Non	LP B polymorphe	+
015201	F/32	167	Candidose oesophagienne	46	10m	R-CHOP	Non	Non	LZM MALT	ND
			Maladie à CMV digestive	47	<1m	Autogreffe (Z-BEAM)	<1m	Non		
016201	F/36	41	Candidose oesophagienne récidivante	54	8a	Endoxan	Non	CTC 0.15 mg/kg/j (depuis 8a)	LZM MALT	ND
018801	M/64	404	Maladie à CMV (fièvre)	71	∅	∅	Non	Interferon α depuis 3a (↓ 1m avant)	Lymphome T épidermotrope	ND
019601	F/43	7	Maladie à CMV digestive	53	2.5m	R-EDX	Non	Non	LZM MALT	-
690101	F/42	16	Candidose oesophagienne	33	1m	MOPP-ABV puis ACVBP	Non	Non	Hodgkin classique	+
697801	M/26	60	Adénovirose disséminée (méningoencéphalite, poumon)	3	∅	∅	Non	Non	LP B polymorphe	+
698001	M/24	41	Candidémie	26	EC	R-DHAOx puis MTX - CHVpP	Non	Non	LBDGC	+
700101	M/44	11	Sarcome de Kaposi	47	∅	∅	Non	Entocort®	LZM MALT	-
702401	F/15	382	Maladie à CMV digestive	15	1m	OPPA + COPP + R	Non	Non	Hodgkin classique SN	+
709401	F/35	18	Toxoplasmose rétinienne	14	EC	MOP-ABV	Non	Non	Hodgkin classique SN	+

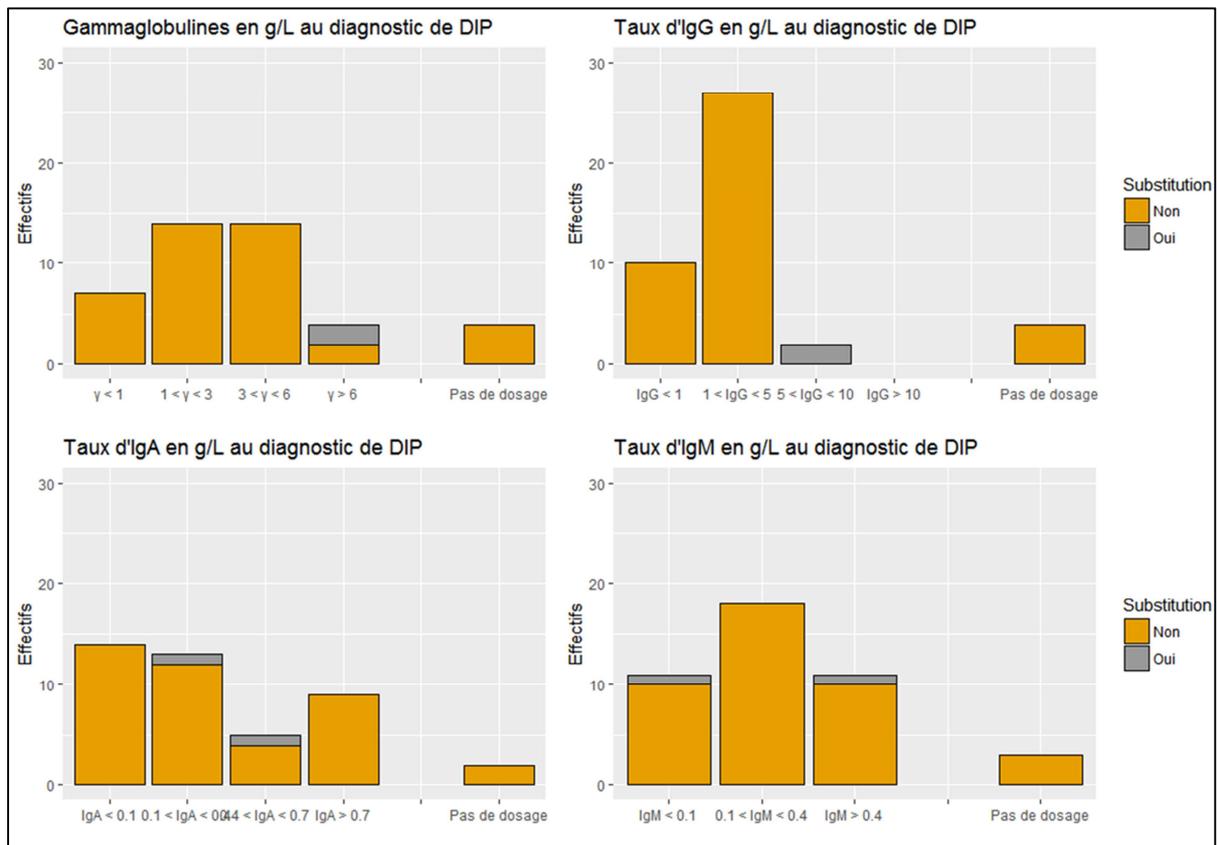
**Tableau 7 : Infections opportunistes**

DIP : Déficit immunitaire supposé primitif ; IO : Infection opportuniste ; CMV : Cytomégalovirus ; LP : Lymphoprolifération ; SN : scléronodulaire  
EC : En cours ; IST : Immunosuppressive Therapy ; CTC : Corticothérapie ; CSA : Ciclosporine A ; ∅ : Aucun ; ↓ : arrêt ; m : mois ; a : années ; ND : non disponible.

## Un déficit immunitaire humoral et cellulaire sévère

Sur le plan biologique, on retrouve, comme attendu du fait des critères d'inclusion dans l'étude, un défaut systématique de l'immunité humorale. Bien sûr, il existe des facteurs confondants pour évaluer le défaut lymphocytaire B, et en premier lieu l'utilisation fréquente du Rituximab dans cette population.

Deux temps différents sont accessibles pour évaluer les caractéristiques du déficit immunitaire présenté par un patient : le jour du diagnostic du déficit immunitaire supposé primitif, et le jour de l'inclusion dans DEFI. Pour estimer la production d'immunoglobulines, nous nous plaçons au moment du diagnostic du déficit immunitaire sous-jacent car le nombre de patients non substitués est bien supérieur. Dans notre série, au diagnostic, seuls 3 patients (7%) étaient déjà substitués, contre 23 (53%) à l'évaluation DEFI. La [Figure 7](#) montre les taux de gammaglobulines et des différents isotypes d'immunoglobulines au moment du diagnostic. Le taux médian de gammaglobulines et d'IgG pour les patients non substitués étaient respectivement de 4,60 g/L (IIQ, [3,65 ; 5,32]) et 3,87 g/L (IIQ, [1,57 ; 4,69]). Pour l'ensemble des patients, les taux médians d'IgA et IgM étaient respectivement de 0,30 g/L (IIQ, [0,0 ; 0,44]) et 0,29 g/L (IIQ, [0,10 ; 0,42]). En fait, sur l'ensemble de la série, un seul patient présentait un diagnostic de déficit en sous-classe (IgG2, sans déficit en IgA), tous les autres présentant une diminution des IgG < 5 g/L. Parmi ces 42 autres patients, seulement 8 présentaient un taux d'IgA normal, > 0,7 g/L, au moment du diagnostic (une patiente perdra par la suite sa production d'IgA, avec des IgA indosables au moment de l'évaluation DEFI).



**Figure 7 : Taux d'immunoglobulines au diagnostic du déficit immunitaire**

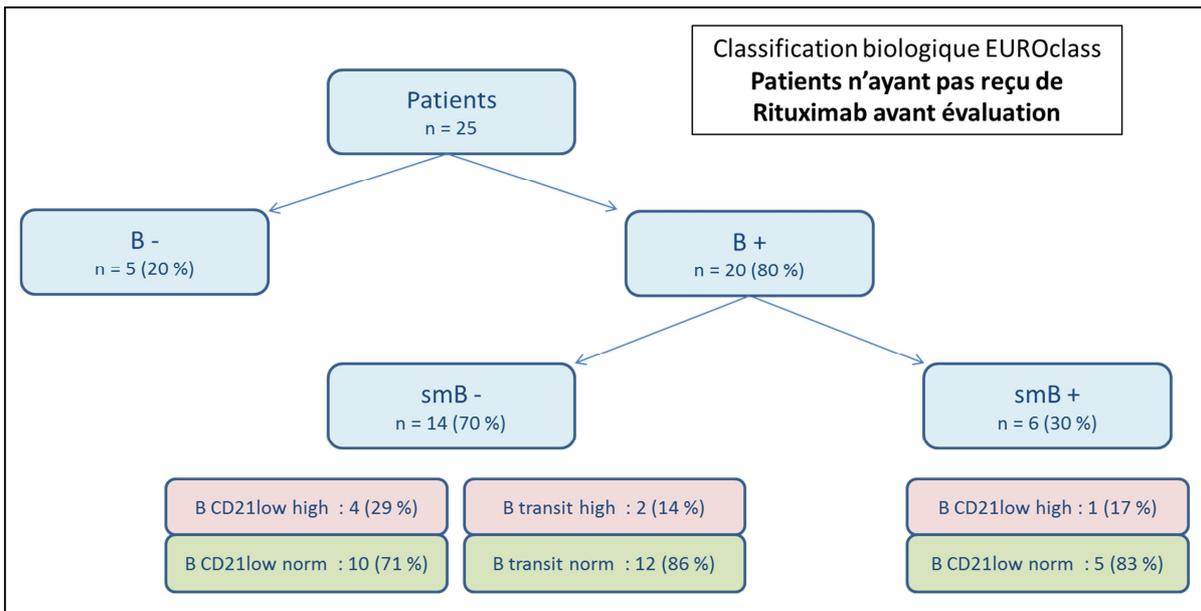
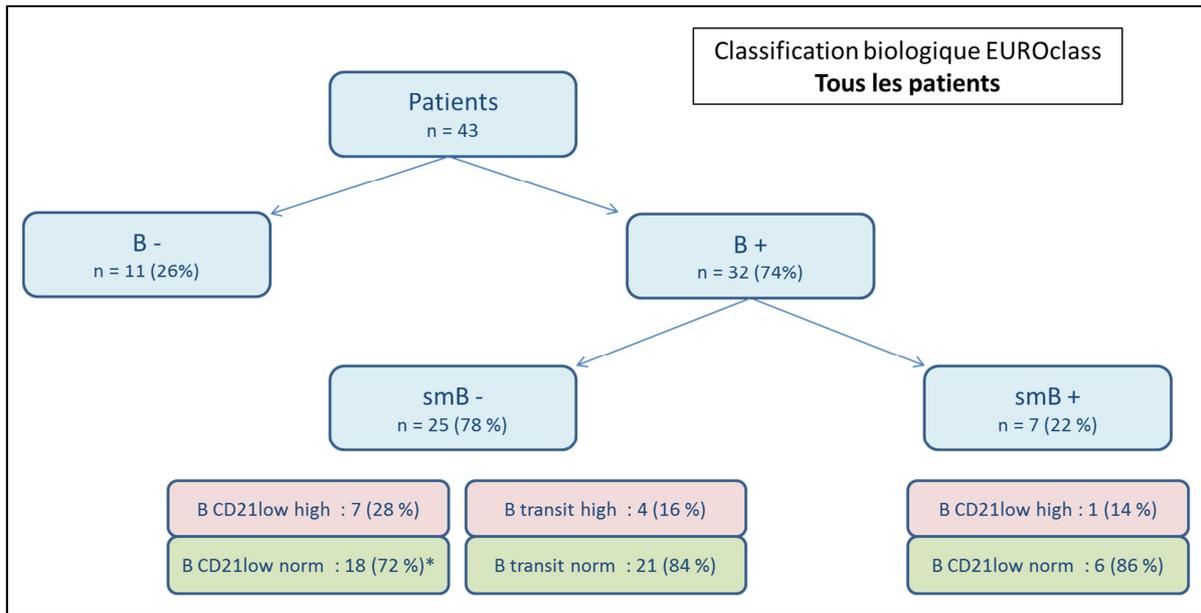
DIP : Déficit Immunitaire (supposé) Primitif ; Valeurs seuils : idem Figure 6

Pour évaluer le pourcentage de lymphocytes B circulants, nécessaire à la première étape de la classification EUROclass, nous nous mettons au temps de l'évaluation DEFI (tous les patients y ont bénéficié d'un phénotype lymphocytaire exhaustif).

Comme le montre la [Figure 8](#), le défaut B est important, avec 11 patients classés « B- » (moins de 1% de lymphocytes B), et 25 patients classés « smB- » (moins de 2% de lymphocytes B mémoires switchés) selon la classification immunophénotypique EUROclass. Le [Tableau 8](#) reprend les valeurs médianes des populations B d'intérêt. Le nombre de patients avec une élévation du taux de lymphocytes B CD21<sub>low</sub> dits autoréactifs au-delà de 10% était relativement modéré (26%). 4 patients présentaient une élévation de la population des lymphocytes B transitionnels (définis par un phénotype IgM++ CD38++).

Il est difficile d'estimer l'impact du Rituximab sur ces constatations. Au moment de l'évaluation, 58% des patients n'avaient jamais reçu de Rituximab par le passé. 35% des patients en avaient reçu plus de un an auparavant, parmi lesquels 3 étaient classés « B- » (sans récupération ultérieure), les autres étant « smB- » à l'exception de 1 patient. Seulement 3 patients avaient reçu du Rituximab dans l'année précédant l'évaluation. Au moment de l'évaluation, ces 3 patients n'avaient aucun ou seulement que quelques lymphocytes B circulants, et étaient classés « B- » selon EUROclass. Un de ces patients avait une population B estimée à 10% des lymphocytes avant les injections de Rituximab, mais les lymphocytes B mémoires ne représentaient déjà que 1% de ses lymphocytes B. Les deux autres patients ont retrouvé une population B > 1% après le Rituximab, et avec des B mémoires commutés estimés à 5% pour l'un d'entre eux. Cependant, on constate que d'une manière globale, la répartition selon EUROclass est similaire chez les 25 patients n'ayant jamais reçu de Rituximab avant l'évaluation, comparés à l'ensemble de la population ([Figure 7, cadran inférieur](#)).

Le défaut de l'immunité cellulaire, souligné par la fréquence des infections opportunistes, est confirmé par l'immunophénotypage lymphocytaire T. La lymphopénie T CD4 est modérée (en médiane 478/mm<sup>3</sup>), mais la proportion de lymphocytes T CD4 naïfs (évalués ici par un phénotype CCR7+ CD45RA+) est nettement diminuée : elle est ainsi inférieure à 20% chez 56% des patients. En termes de nombre absolu, 33% des patients ont un taux de lymphocytes T CD4 naïfs très diminué inférieur à 20/mm<sup>3</sup>. Concernant le compartiment T CD8, il existe également une diminution de la population naïve, au profit d'une augmentation des populations mémoires, notamment de type TEMRA (T effecteurs mémoires avec réexpression de CD45RA, CCR7- CD45RA+), à mettre en parallèle d'une expansion des cellules CD8+ CD57+. Le compartiment T CD8 est en général activé, avec une nette expression des molécules de HLA de classe II sur plus de sa moitié chez 42% des patients. Enfin, il existe une lymphopénie NK chez environ un quart des patients.



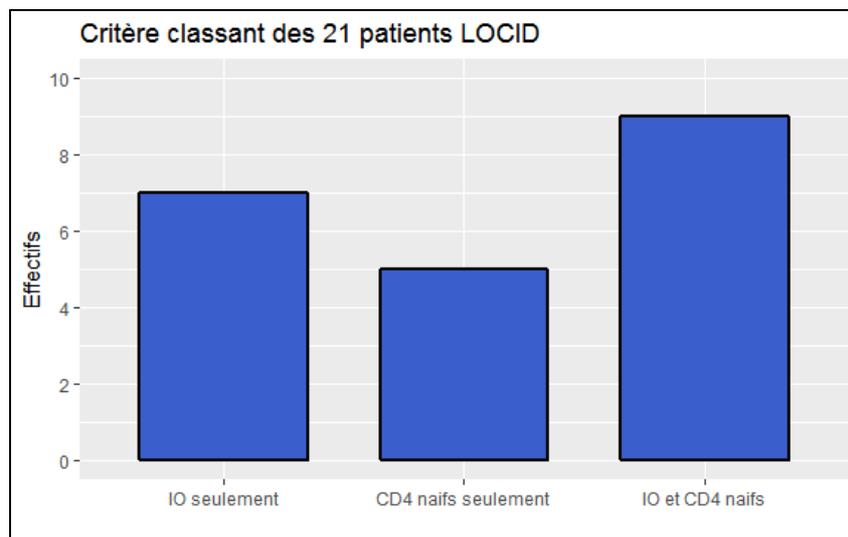
**Figure 8 : Répartition des patients selon la classification EUROclass**

Cadran supérieur : tous patients confondus

Cadran inférieur : patients n'ayant jamais reçu de Rituximab à l'évaluation

\* pour un patient, la valeur est manquante, considérée CD21low norm

L'ensemble de ces résultats nous permet de classer les patients selon la classification *DEFI 2015*, visant notamment, comme expliqué dans l'introduction, à distinguer les patients avec un défaut important de l'immunité cellulaire (LOCID). Dans notre population d'étude, ces patients sont très surreprésentés puisque la moitié (49%) sont classés LOCID (infection opportuniste ou lymphocytes T CD4 naïfs < 20/mm<sup>3</sup>). Parmi eux, 9 patients ont à la fois développé une infection opportuniste et avaient des CD4 naïfs < 20/mm<sup>3</sup> lors de l'évaluation (Figure 9). Concernant les autres patients de la série, 4 sont classés HGUS (Hypogammaglobulinémie de signification indéterminée), et les 18 autres (42%) sont classés DICV. On rappelle que la classification *DEFI 2015* est utilisée ici par extension de la définition originale, sans prise en compte du possible caractère secondaire du déficit immunitaire.



**Figure 9 : Critères sur lesquels les patients sont classés LOCID**

(Chaque colonne est exclusive)

IO : infection opportuniste

#### Un diagnostic génétique établi chez 8 patients avant toute étude systématique

Chez 8 patients, soit 19% de la population, un diagnostic génétique a été établi (Tableau 9). Les analyses réalisées pour chaque patient étaient très hétérogènes (aucune recherche génétique, gènes candidats, exome, ...). Une étude systématique par NGS est prévue dans une seconde phase du projet.

Concernant les anomalies identifiées, des mutations touchant la voie PI3-kinase étaient retrouvées chez 3 patients, dont une mutation de *PIK3R1* responsable d'une activation constitutive chez une patiente. Une mutation hétérozygote perte de fonction de *CTLA4* a été retrouvée chez une patiente. On note pour les autres patients un syndrome ICF (*Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies*), une mutation d'*IKZF1*, et une mutation d'*ITK* validée fonctionnellement. Enfin, un diagnostic de maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1), quoique un peu atypique sur le plan immunologique, a été établi chez un patient.

	A l'évaluation (n = 43)
Rituximab :	
- Dernière cure < 1 an	3 (7%)
- Dernière cure > 1 an	15 (35%)
- Jamais avant l'évaluation	25 (58%)
Substitution en Ig	23 (53%)
Taux d'IgG (en g/L)	
- Si substitution	7.28 [6.49 ; 8.43]
- Si Ø substitution	3.87 [1.57 ; 4.69]
Taux d'IgA (en g/L)	0.19 [0.0 ; 0.39]
Taux d'IgM (en g/L)	0.28 [0.06 ; 0.50]
Lymphocytes totaux (/mm <sup>3</sup> )	1194 [881 ; 1989]
Lymphocytes T CD4+ (/mm <sup>3</sup> )	478 [320 ; 671]
Lymphocytes T CD4+ < 200/mm <sup>3</sup>	4 (9%)
Lymphocytes T CD4+ naïfs (%)*	15 [4 ; 36]
Lymphocytes T CD4+ naïfs < 20%*	24 (56%)
Lymphocytes T CD4+ naïfs < 20/mm <sup>3</sup>	14 (33%)
Lymphocytes T CD8+ (/mm <sup>3</sup> )	439 [262 ; 659]
Lymphocytes T CD8+ TEMRA > 30%**	27 (63%)
Lymphocytes T CD8+ CD57+ > 50%**	13/35 (37%)
Lymphocytes T CD8+ DR+ > 50%**	15/36 (42%)
Lymphocytes NK (/mm <sup>3</sup> )	96 [62 ; 166]
Lymphocytes B (/mm <sup>3</sup> )	93 [12 ; 170]
Lymphocytes B ≤ 1%***	11 (26%)
<i>Pour les 32 patients avec Lymphocytes B &gt; 1%*** :</i>	
Lymphocytes B mémoires (%)*****	4.6 [1.9 ; 8.8]
Lymphocytes B mémoires switchés (%)*****	0.50 [0.20 ; 1.25]
Lymphocytes B mémoires switchés ≤ 2%****	25 (78%)
Lymphocytes B transitionnels ≥ 9%****	4 (13%)
Lymphocytes B CD21low ≥ 10%****	8/31 (26%)
Lymphocytes B CD5+ ≥ 30%****	7/31 (23%)
Classification DEFI 2015 :	
- HGUS	4 (9%)
- DICV	18 (42%)
- LOCID	21 (49%)

**Tableau 8 : Caractéristiques biologiques des patients lors de l'évaluation DEFI**

Résultats exprimés en médiane [intervalle interquartile] pour les variables numériques, et en effectif (pourcentage) pour les variables catégorielles.

\* % des lymphocytes T CD4+ ; \*\* % des lymphocytes T CD8+ ; \*\*\* % des lymphocytes totaux ; \*\*\*\* % des lymphocytes B

N° Patient	Sexe	Diagnostic génétique	Lymphome(s)	EBV	Age au lymphome	Chronologie du lymphome/DIP	Age à la 1 <sup>ère</sup> hypogammaglobulinémie	Age au diagnostic de DIP	DEFI 2015	EUROclass
1	M	Steinert	LH classique SN	oui	27a	postérieur	21a	21a	HGUS	smB+
2	F	ICF	1. LH classique 2. LBDGC	oui oui	50a 59a	synchrone postérieur	50a	50a	LOCID	smB- Tr high CD21 <sub>low</sub> norm
3	F	<i>CTLA4</i>	LZM MALT	non	52a	postérieur	44a	44a	LOCID	smB- Tr norm CD21 <sub>low</sub> high
4	F	<i>PIK3R1</i>	1. LH classique SN 2. LZM MALT 3. Lymphoprolifération B polymorphe	oui non oui	14a 19a 23a	antérieur antérieur antérieur	23a	35a	LOCID	B-
5	M	<i>PIK3*</i>	LBDGC	non	40a	synchrone	40a	40a	DICV	smB- Tr norm CD21 <sub>low</sub> norm
6	M	<i>PIK3*</i>	LBDGC	ND	68a	postérieur	50a	63a	LOCID	smB- Tr norm CD21 <sub>low</sub> high
7	F	<i>IKZF1</i>	LZM MALT	ND	57a	postérieur	50a	50a	DICV	smB+ CD21 <sub>low</sub> high
8	F	<i>ITK</i>	Lymphome T	non	21a	synchrone	21a	21a	LOCID	smB- Tr norm CD21 <sub>low</sub> norm

**Tableau 9 : Cas pour lesquels un diagnostic génétique a été posé**

\* Mutation PIK3 sur une unité non publiée, évaluation fonctionnelle en cours

DIP : déficit immunitaire (supposé) primitif ; ND : non déterminé

Pour la classification EUROclass :

B- : ≤ 1% de lymphocytes B ; smB+ : > 2 % de B mémoires switchés ; smB- : ≤ 2% de B mémoires switchés

CD21<sub>low</sub> norm : B CD21<sub>low</sub> <10% des lymphocytes B ; CD21<sub>low</sub> high : B CD21<sub>low</sub> ≥10% des lymphocytes B

Tr norm : B transitionnels <9% des lymphocytes B ; Tr high : B transitionnels ≥ 9% des lymphocytes B

#### 4. LES CARACTERISTIQUES DU LYMPHOME RENSEIGNENT-ELLES SUR CELLES DU DEFICIT IMMUNITAIRE ?

Nous supposons que les caractéristiques du lymphome pourraient faire partie intégrante du phénotype du déficit immunitaire. Soit parce que l'existence, les caractéristiques intrinsèques du déficit immunitaire ou ses conséquences favorisent l'émergence de tel ou tel type de lymphome. Soit parce que les cellules tumorales portent en leur sein les mêmes potentielles anomalies génétiques que l'organisme hôte, et que l'on suppose altérer le fonctionnement du compartiment lymphoïde.

Pour étudier cette hypothèse, nous avons regardé les associations entre les caractéristiques des déficits immunitaires (essentiellement : phénotype clinique, phénotype lymphocytaire B selon EUROclass, et phénotype intégré selon *DEFI 2015*) et les caractéristiques des lymphomes (type histologique sur la base des comptes-rendus, et statut EBV). Les Tableaux 10, 11 et 12 reprennent l'ensemble de ces données. Leur interprétation est sujette à caution dans le cas du statut EBV du fait du nombre important de données manquantes, et dans le cas du type histologique du lymphome du fait de l'absence de relecture anatomopathologique des différentes biopsies. Dans toute cette partie, seul le premier lymphome développé par les patients a été pris en compte.

Phénotype clinique	Lymphomes B				LNH T	LH
	LBDGC	LZM	Autre	Tous		
<b>Effectif</b>	14	7	5	26	4	13
<b>Consanguinité</b>	0 (0%)	1 (14%)	3 (60%)	4 (15%)	2 (50%)	2 (15%)
<b>Cas familial</b>	3 (21%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (15%)	2 (50%)	3 (23%)
<i>Selon Chapel, 2012 :</i>						
<b>Pas de DRC</b>	3 (21%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (15%)	1 (25%)	7 (54%)
<b>DRC</b>	11 (79%)	7 (100%)	4 (80%)	22 (85%)	3 (75%)	6 (46%)
<b>Cytopénies</b>	6 (43%)	4 (57%)	3 (60%)	13 (50%)	0 (0%)	2 (15%)
<b>Lymphoprolifération</b>	8 (57%)	7 (100%)	3 (60%)	18 (69%)	3 (75%)	4 (31%)
<b>Entéropathie</b>	1 (7%)	3 (43%)	2 (40%)	6 (23%)	1 (25%)	1 (8%)
<i>Autres :</i>						
<b>Granulome</b>	3 (21%)	4 (57%)	1 (20%)	8 (31%)	2 (50%)	2 (15%)
<b>Splénomégalie</b>	7 (50%)	7 (100%)	4 (80%)	18 (69%)	2 (50%)	4 (31%)
<b>HNR</b>	1 (7%)	4 (57%)	0 (0%)	5 (19%)	1 (25%)	2 (15%)

Phénotype clinique	EBV+	EBV-	EBV indéterminé
<b>Effectif</b>	13	13	17
<b>Consanguinité</b>	5 (39%)	1 (8%)	2 (12%)
<b>Cas familial</b>	1 (8%)	5 (39%)	3 (18%)
<i>Selon Chapel, 2012 :</i>			
<b>Pas de DRC</b>	4 (31%)	3 (23%)	5 (29%)
<b>DRC</b>	9 (69%)	10 (77%)	12 (71%)
<b>Cytopénies</b>	4 (31%)	5 (39%)	6 (35%)
<b>Lymphoprolifération</b>	8 (62%)	7 (54%)	10 (59%)
<b>Entéropathie</b>	3 (23%)	2 (15%)	3 (18%)
<i>Autres :</i>			
<b>Granulome</b>	4 (31%)	3 (23%)	5 (29%)
<b>Splénomégalie</b>	8 (62%)	7 (54%)	9 (53%)
<b>HNR</b>	2 (15%)	1 (8%)	5 (29%)

**Tableaux 10a et 10b : Classification selon le phénotype clinique en fonction des caractéristiques du 1er lymphome**

DRC : « Disease Related Complication » ; HNR : Hyperplasie Nodulaire Régénérative ; LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules ; LZM : Lymphome de la zone marginale ; LNH : Lymphome non Hodgkinien ; LH : Lymphome de Hodgkin

Une consanguinité ou un contexte de déficit immunitaire familial est retrouvé pour tous les cas de lymphome T, et dans un nombre significatif de cas de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes B (notamment la catégorie « Autre lymphomes B » excluant les LBDGC et les LZM). Les lymphomes associés à l'EBV se développent plutôt sur un terrain de consanguinité, alors que les lymphomes non associés à EBV se présentent plutôt sur un terrain de déficit familial.

Les lymphomes de Hodgkin sont associés à un phénotype clinique plutôt moins sévère que les autres types de lymphomes. Inversement, les lymphomes de la zone marginale semblent associés à d'avantage de complications du déficit immunitaire, notamment en terme de fréquence de lymphoprolifération polyclonale, d'entéropathie, de splénomégalie ou d'hépatopathie de type hyperplasie nodulaire régénérative. Enfin, on note que les lymphomes B présentent un taux nettement plus important de cytopénies auto-immunes.

Selon EUROclass	Lymphomes B				LNH T	LH
	LBDGC	LZM	Autre	Tous		
<b>B-</b>	3 (21%)	3 (43%)	1 (20%)	7 (27%)	2 (50%)	2 (15%)
<b>smB+</b>	2 (14%)	1 (14%)	1 (20%)	4 (15%)	0 (0%)	3 (23%)
<b>smB-</b>	9 (64%)	3 (43%)	3 (60%)	15 (58%)	2 (50%)	8 (61%)
<i>Parmi les B+ :</i>						
<b>CD21low high</b>	2 (20%)	3 (75%)	2 (67%)	7 (39%)	0 (0%)	1 (9%)
<i>Parmi les smB- :</i>						
<b>B tr high</b>	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	3 (38%)

Selon EUROclass	EBV+	EBV-	EBV indéterminé
<b>B-</b>	3 (23%)	1 (8%)	7 (41%)
<b>smB+</b>	2 (15%)	3 (23%)	2 (12%)
<b>smB-</b>	8 (62%)	9 (69%)	8 (47%)
<i>Parmi les B+ :</i>			
<b>CD21low high</b>	2 (20%)	3 (25%)	3 (33%)
<i>Parmi les smB- :</i>			
<b>B tr high</b>	2 (25%)	1 (11%)	1 (13%)

**Tableaux 11a et 11b : Classification selon EUROclass en fonction des caractéristiques du 1<sup>er</sup> lymphome**

Abréviations : idem que Tableaux 10. Catégories EUROclass définies dans l'introduction

Sur le plan du déficit lymphocytaire B, les lymphomes T ont un déficit B majeur (50% de « B- » et 50% de « smB- ») alors qu'aucun n'a reçu de Rituximab avant évaluation. Le défaut B est à peu près homogène pour les différentes catégories de lymphomes B ainsi que pour les lymphomes de Hodgkin. Dans les particularités notables, l'élévation des lymphocytes B CD21<sub>low</sub> se constate surtout dans la population des lymphomes B, peut-être à mettre en parallèle de la fréquence des cytopénies auto-immunes. Enfin, l'élévation des lymphocytes B transitionnels semble surreprésentée dans la catégorie des lymphomes de Hodgkin.

Pour finir, concernant la classification *DEFI 2015*, la catégorie intégrée clinico-biologique LOCID est surreprésentée parmi les lymphomes T, les lymphomes de la zone marginale du MALT, et les lymphomes associés à EBV. Inversement, les LBDGC appartiennent plus classiquement à la catégorie des déficits de type DICV standard.

Selon DEFI 2015	Lymphomes B				LNH T	LH
	LBDGC	LZM MALT	Autre	Tous		
<b>HGUS</b>	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (23%)
<b>DICV</b>	9 (64%)	2 (29%)	2 (40%)	13 (50%)	0 (0%)	5 (38%)
<b>LOCID</b>	4 (29%)	5 (71%)	3 (60%)	12 (46%)	4 (100%)	5 (38%)

Selon DEFI 2015	EBV+	EBV-	EBV indéterminé
<b>HGUS</b>	2 (15%)	2 (15%)	0 (0%)
<b>DICV</b>	2 (15%)	8 (62%)	8 (47%)
<b>LOCID</b>	9 (69%)	3 (23%)	9 (53%)

**Tableaux 12a et 12b : Classification selon DEFI 2015 en fonction des caractéristiques du 1<sup>er</sup> lymphome**

HGUS : Hypogammaglobulinemia of Unknown Significance

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

LOCID : Late-Onset Combined Immunodeficiency

A partir des observations précédentes, nous proposons de classer les patients en 2 groupes, selon les caractéristiques du lymphome, permettant de distinguer des patients dont les déficits immunitaires sont plus sévères. Le premier groupe (nommé « Lymphomes associés à un déficit immunitaire sévère ») correspond à : Lymphome de la zone marginale, ou lymphome T, ou association du lymphome à EBV. Le second groupe (nommé « Autres lymphomes ») correspond au reste des patients, c'est-à-dire : lymphome de Hodgkin ou lymphome B différent d'un LZM du MALT, et absence d'association à EBV. Avec cette classification, 35 patients sont évaluables, répartis en 24 patients dans le groupe « Lymphomes associés à un déficit immunitaire sévère » contre 11 patients dans le groupe « Autres lymphomes » (Tableau 13). Le taux de complications liées à la maladie (DRC) est globalement similaire entre les 2 groupes. Cependant, il y a plus d'atteintes hépatiques à type d'hypertension portale ou d'hyperplasie nodulaire régénérative dans le groupe des « Lymphomes associés à un déficit immunitaire sévère ». Surtout, la répartition des déficits immunitaires, classés selon *DEFI 2015*, montre une différence significative entre les 2 groupes ( $p < 0,001$ ), avec notamment un compartiment LOCID nettement renforcé (75% versus 9%) dans le groupe des « Lymphomes associés à un déficit immunitaire sévère ». Notons que nous retrouvons des résultats similaires quelles que soient les hypothèses testées sur les données manquantes concernant le statut EBV (soit considéré positif, soit considéré négatif, en cas de statut EBV non déterminé). Ces données mériteraient néanmoins d'être validées sur une cohorte indépendante.

Catégories de lymphomes	« Lymphomes associés à un DI sévère »	« Autres lymphomes »	p
Effectif	24	11	
Sexe M/F	14/10	12/9	NS
Consanguinité	8 (33%)	0 (0%)	0.062
Cas familial	3 (13%)	5 (46%)	0.077
<i>Selon Chapel, 2012 :</i>			
Pas de DRC	5 (21%)	3 (27%)	NS
DRC	19 (79%)	8 (73%)	NS
Cytopénies	8 (33%)	4 (36%)	NS
Lymphoprolifération	18 (75%)	5 (46%)	NS
Entéropathie	7 (29%)	1 (9%)	NS
<i>Autres :</i>			
Granulome	10 (42%)	1 (9%)	NS
Splénomégalie	17 (71%)	5 (46%)	NS
HTP	8 (33%)	0 (0%)	0.037
HNR	7 (29%)	0 (0%)	0.072
<i>Selon DEFI 2015 :</i>			<0.001
HGUS	2 (8%)	2 (18%)	
DICV	4 (17%)	8 (73%)	
LOCID	18 (75%)	1 (9%)	

**Tableau 13 : Comparaison du phénotype des déficits immunitaires entre le groupe des « Autres lymphomes » et le groupe des « Lymphomes associés à un déficit immunitaire sévère »**

Définition des 2 groupes dans le corps du texte. Analyse effectuée que pour les patients évaluables.

Test= test exact de Fisher (faibles effectifs) ; p = p-value, considérée comme significative si < 0,05

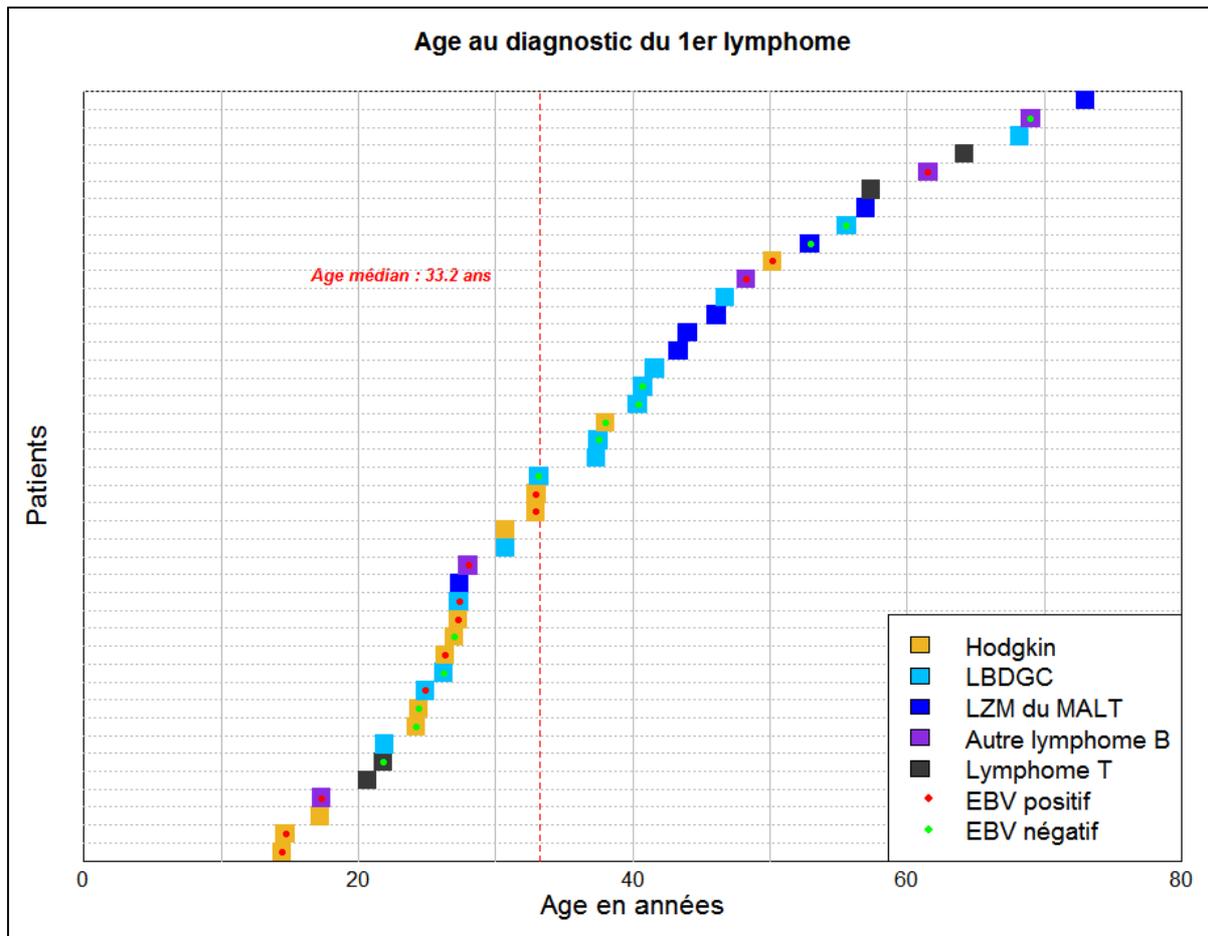
DI : déficit Immunitaire ; DRC : Disease Related Complications ; HTP : Hypertension portale

HNR : Hyperplasie nodulaire et focale ; NS : Non significatif.

#### 4. QUELLES SONT LES DIFFERENTES CHRONOLOGIES POSSIBLES DES EVENEMENTS ?

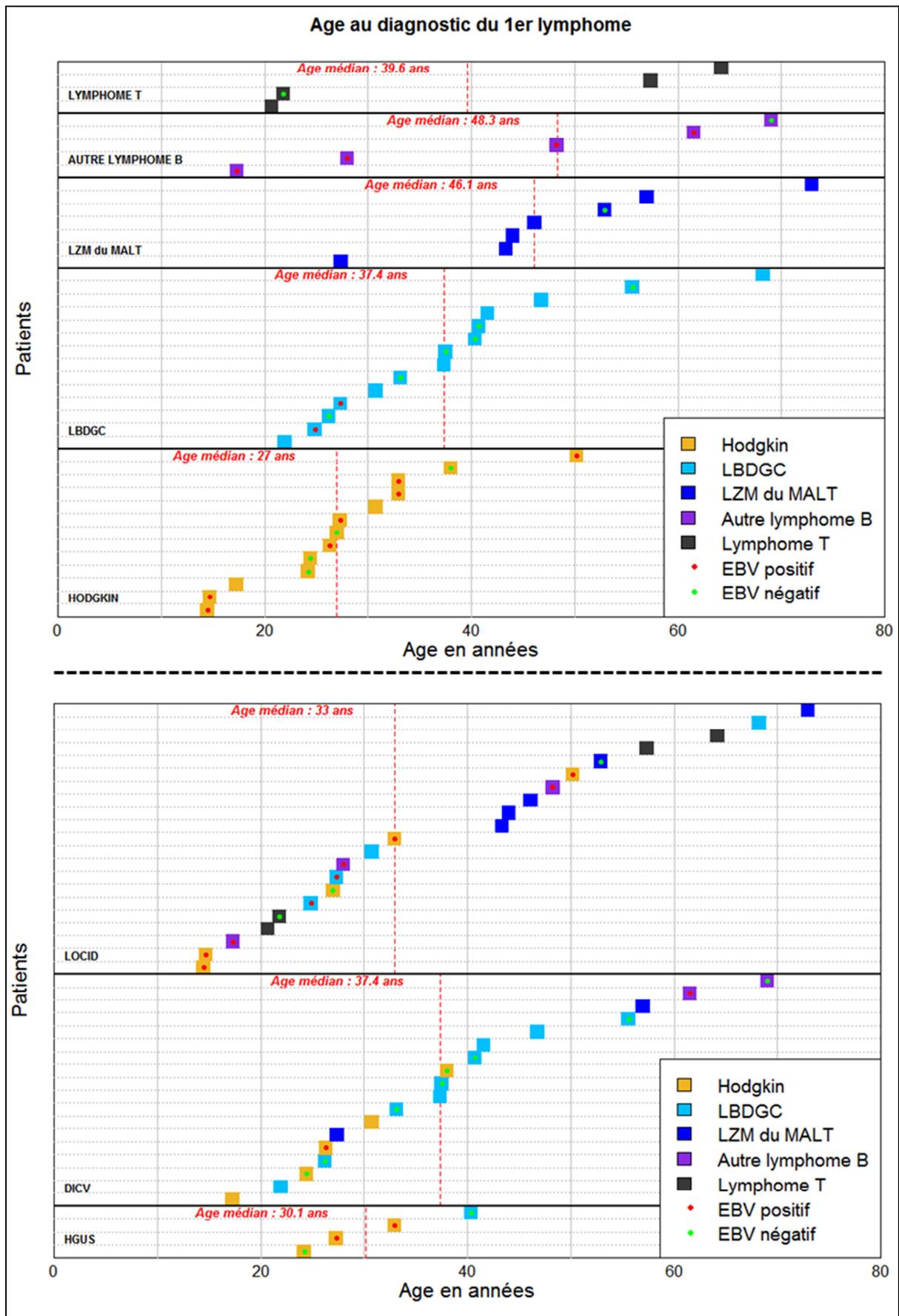
##### Ages de survenue des lymphomes

Dans notre série de patients, comme le montre la [Figure 10](#), les lymphomes peuvent survenir à tout âge. L'âge médian de survenue du 1<sup>er</sup> lymphome est de 33 ans. Il existe dans notre série une censure pour les patients très jeunes du fait du recrutement des patients dans un centre adulte.



**Figure 10 : Ages de survenue des différents lymphomes**

Il n'existe pas de différence majeure en termes d'âge de survenue du lymphome selon le type de déficit immunitaire ([Figure 11](#)). En revanche, il existe une différence significative entre les âges de survenue des différents lymphomes selon leur diagnostic histologique, avec les âges médians de survenue d'un lymphome de Hodgkin, d'un LBDGC et d'un LZM du MALT évalués respectivement à 27ans, 37ans et 46 ans. Comme expliqué préalablement, les lymphomes T, avec un âge médian de survenue de 40 ans, correspondent en fait à 2 patients d'environ 20 ans et 2 patients d'une soixantaine d'année. La faiblesse des effectifs ne permet pas de dire si la répartition de ces lymphomes, dans cette population, est effectivement bimodale.



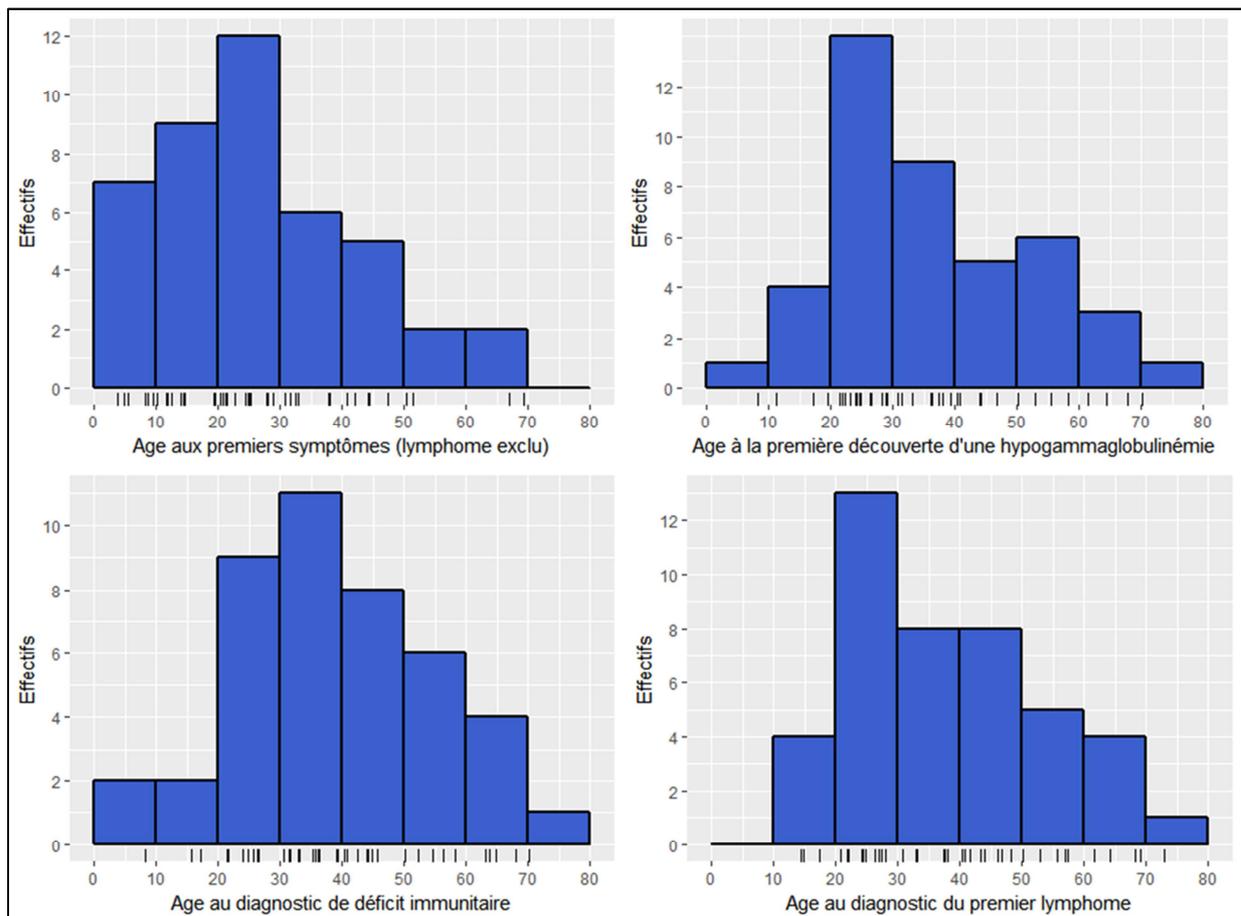
**Figure 11 : Ages de survenue des différents lymphomes en fonction du type de lymphome (cadran supérieur) ou du type de déficit immunitaire (Cadran inférieur)**

### Chronologie relative des lymphomes par rapport aux déficits immunitaires

Nous partons de l'hypothèse qu'un lymphome peut être une manifestation intrinsèque du déficit immunitaire, et donc survenir avant l'apparition de l'hypogammaglobulinémie, elle-même une autre manifestation du déficit immunitaire, un peu par exemple comme certains patients qui vont développer une cytopénie auto-immune avant de présenter plus tardivement une hypogammaglobulinémie.

Il est par ailleurs important de tenir compte du fait que, d'une manière générale, les patients bénéficient d'une électrophorèse des protéines (et donc du dépistage d'une hypogammaglobulinémie) à l'occasion d'un évènement clinique marquant. Il existe donc systématiquement un délai entre l'apparition de l'hypogammaglobulinémie et sa mise en évidence, comme il peut ensuite exister un délai entre la première mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie et le diagnostic formel de déficit immunitaire.

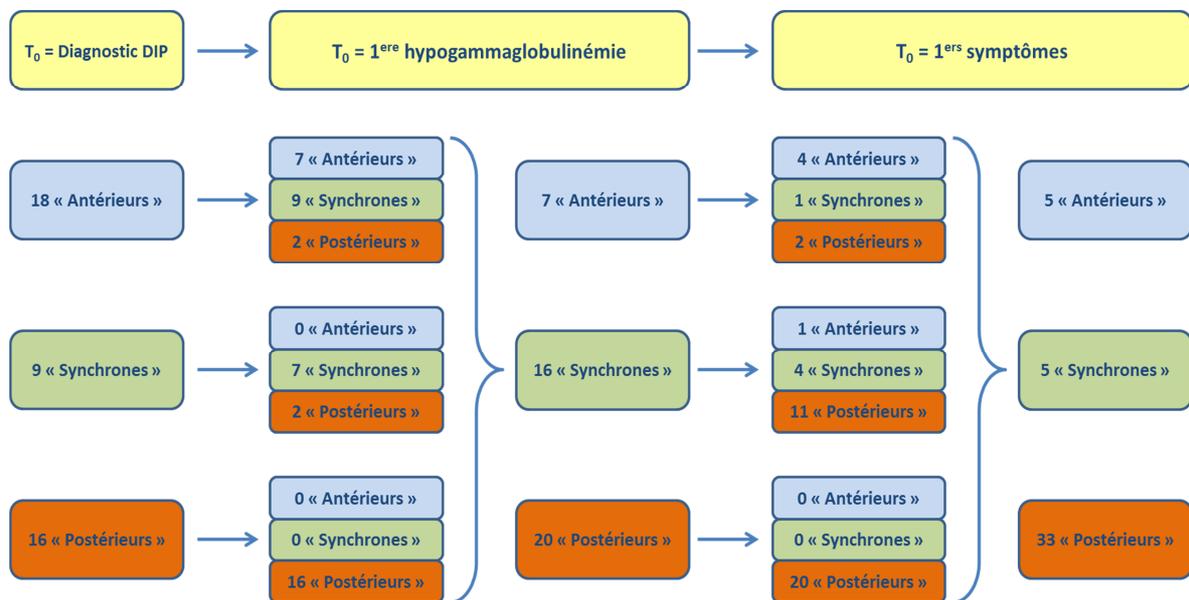
La Figure 12 représente la répartition des âges des patients à différents moments clés de leur histoire clinique. L'âge médian des premiers symptômes, de la première mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie, du diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif, et du premier lymphome sont respectivement de 24, 33, 36, et 33 ans.



**Figure 12 : Répartition des âges à différents moments de l'histoire clinique des patients**

Nous définissons ici 3 catégories de chronologie caractérisant la survenue d'un lymphome par rapport à celle du déficit immunitaire. « Antérieur » signifie que le lymphome a été diagnostiqué plus de 6 mois avant le temps de référence. « Postérieur » signifie que le lymphome a été diagnostiqué plus de 6 mois après le temps de référence. La catégorie « Synchrones » définit les situations restantes, à savoir que le lymphome a été diagnostiqué dans les 6 mois autour du temps de référence. Des réflexions précédentes, nous pouvons envisager 3 principaux temps de référence, à savoir le moment du diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif, la date de la première mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie (que nous définissons comme des gammaglobulines < 6g/L ou des IgG < 5g/L), et enfin la date des premiers symptômes (en excluant le lymphome).

La Figure 13 montre la répartition des patients dans les différentes catégories de chronologie, selon le temps  $T_0$  pris pour référence. De manière attendue, la proportion de patients dans la catégorie « Postérieur » augmente quand le temps pris pour référence est avancé (en supposant une chronologie standard : 1<sup>ers</sup> symptômes → hypogammaglobulinémie → diagnostic du déficit immunitaire). Ceci a essentiellement pour intérêt de montrer que selon le temps de référence, nous pouvons augmenter le nombre de patients relevant d'un diagnostic classique de déficit immunitaire primitif (donc de chronologie « Postérieur », c'est-à-dire excluant les causes d'hypogammaglobulinémie secondaire, comme une hémopathie lymphoïde), pouvant dans cette série passer de 16 (37%) à 33 (77%). Notons néanmoins que le temps  $T_0$  correspondant aux premiers symptômes est un critère assez « mou », au sens où sa définition, souvent a posteriori, est sujette à une incertitude importante.



**Figure 13 : Chronologies des lymphomes par rapport à l'établissement du déficit immunitaire selon le choix du temps  $T_0$  de référence**

#### Frises chronologiques du point de vue de l'immunologiste

De la perspective de l'immunologiste, les temps de référence pertinents sont donc soit la date de la première mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie (telle que définie ci-dessus), soit le moment du diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif. Les Figures 14, 15 et 16

représentent les frises chronologiques d'apparition des lymphomes par rapport à ces temps de référence, triées ou non selon le type de lymphome ou la catégorie de déficit immunitaire.

Nous voyons bien sur ces figures, comme déjà montré précédemment, que prendre le temps «  $T_0$  = Première hypogammaglobulinémie » augmente surtout la catégorie des lymphomes « Synchrones » aux dépens des lymphomes « Antérieurs », en comparaison avec le temps «  $T_0$  = Diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif ». En effet, une électrophorèse est réalisée quasiment systématiquement au diagnostic d'un lymphome, et il s'agit souvent dans notre série du mode de révélation de l'hypogammaglobulinémie.

Si la nature du lymphome varie avec sa chronologie d'apparition par rapport au déficit immunitaire, nous constatons tout d'abord l'importante amplitude de délais entre les lymphomes et les déficits immunitaires, avec des lymphomes s'étant déclarés plus de 20 ans avant le déficit immunitaire, et d'autres se déclarant plus de 10 ans après.

D'une manière générale, les patients classés LOCID ont une proportion de lymphomes « Postérieurs » au déficit immunitaire légèrement augmentée par rapport aux patients non-LOCID (48% versus 27% et 52% versus 41% avec respectivement «  $T_0$  = Diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif » et «  $T_0$  = Première hypogammaglobulinémie »).

En termes de catégories de lymphome, il apparait surtout que les lymphomes de Hodgkin sont beaucoup plus souvent antérieurs au diagnostic de déficit immunitaire en comparaison aux autres lymphomes. Il faut noter qu'une hypogammaglobulinémie est découverte à l'occasion du diagnostic de Hodgkin chez 6 patients, soulignant bien l'intérêt de cet examen au diagnostic. A l'inverse, les lymphomes T, les lymphomes de la zone marginale du MALT et les autres lymphomes B non LBDGC apparaissent en général en même temps ou secondairement au déficit immunitaire. En ce qui concerne le cas particulier des LBDGC, les différentes chronologies semblent réparties de manière équivalente en prenant pour  $T_0$  le diagnostic du déficit immunitaire supposé primitif. Néanmoins, la différence de forme des courbes selon le  $T_0$  montre qu'une proportion importante de patients présentait une hypogammaglobulinémie dès le diagnostic de lymphome. Ainsi, le diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif n'a été établi que parfois très postérieurement, soit parce qu'après un délai « raisonnable » après la fin des traitements, on estimait que l'hypogammaglobulinémie aurait dû se corriger, soit parce que l'hypogammaglobulinémie avait été dans un premier temps minimisée, et redécouverte postérieurement à l'occasion d'une complication.

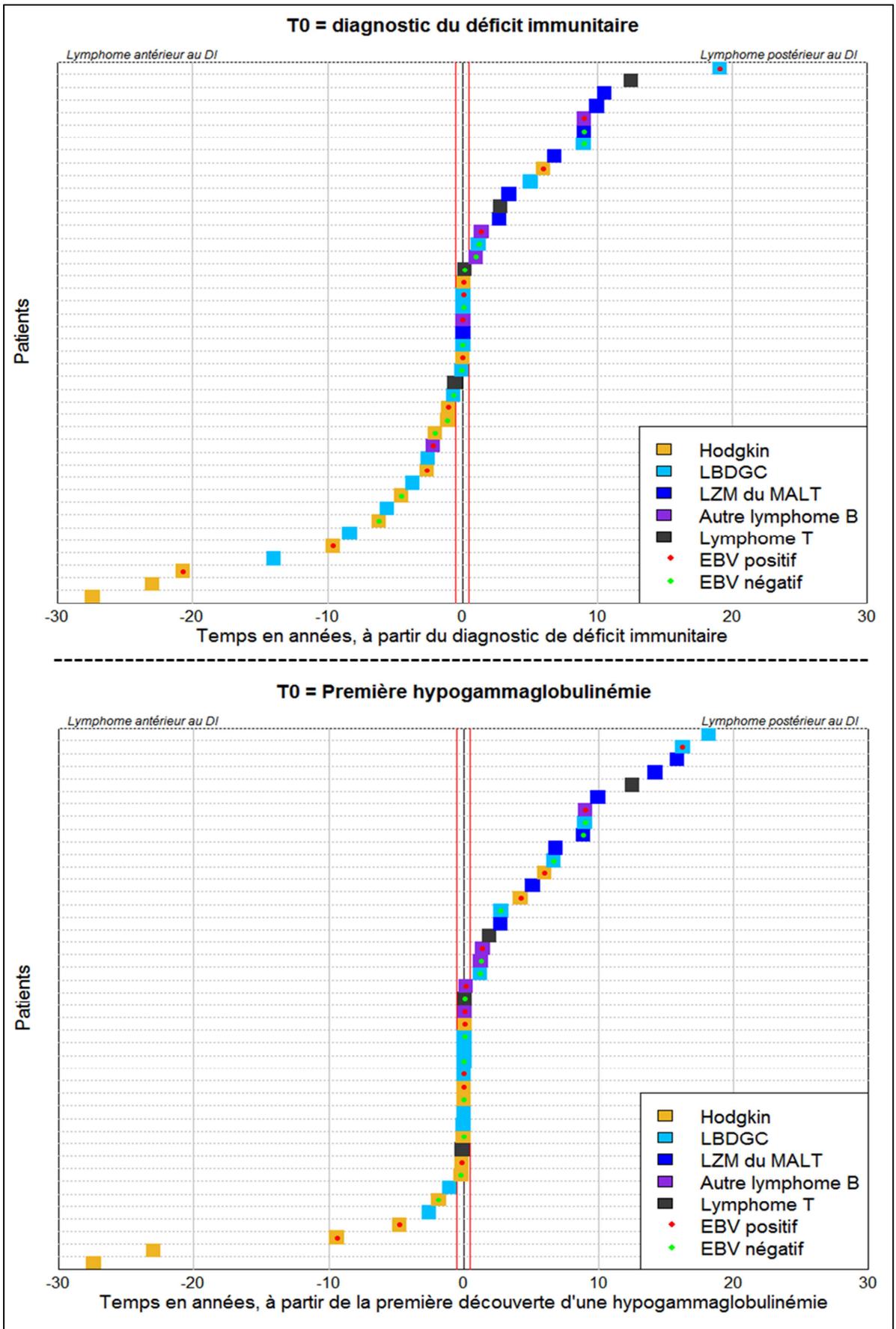


Figure 14 : Frises chronologiques indiquant l'apparition du premier lymphome, selon le temps  $T_0$  de référence

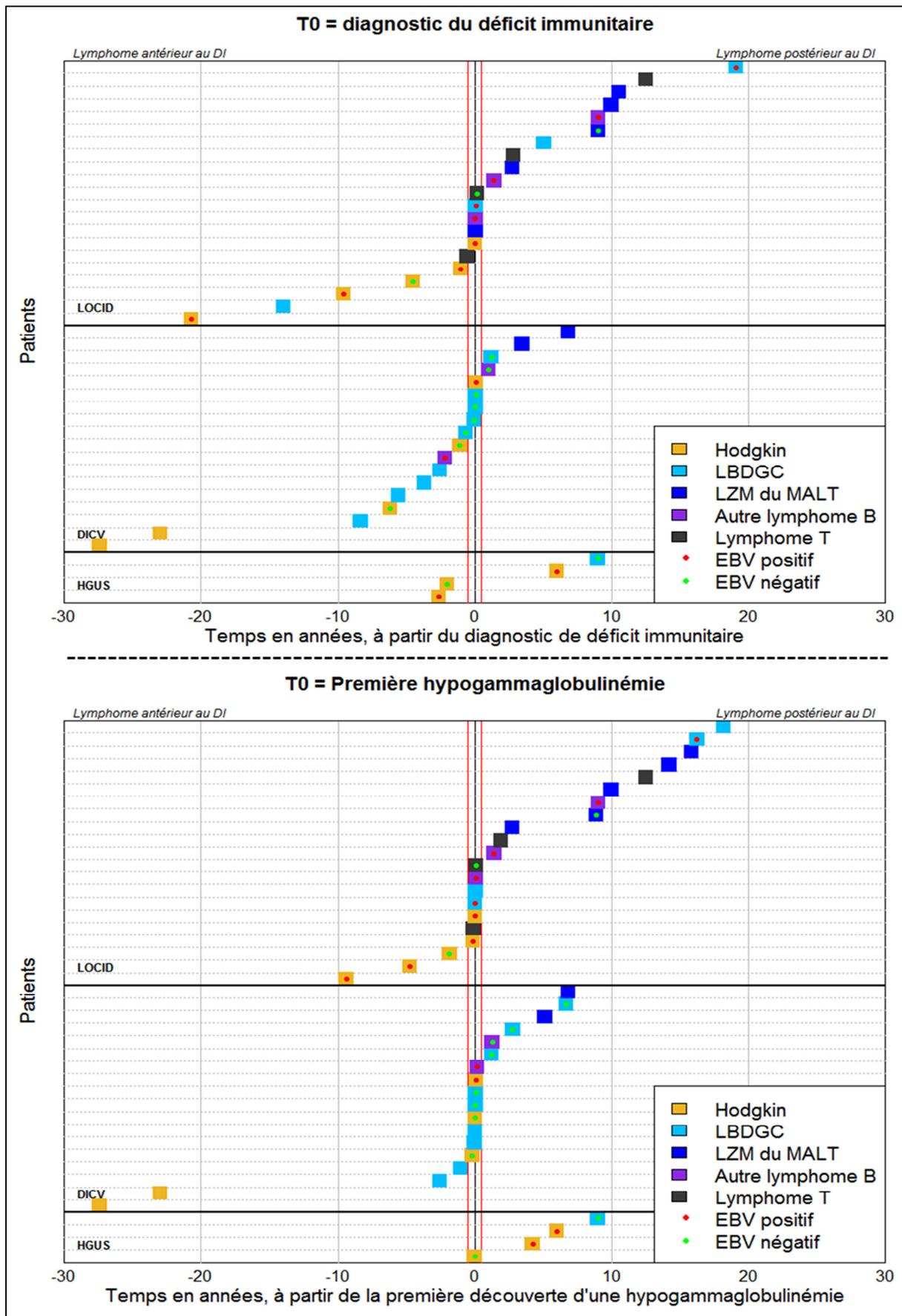
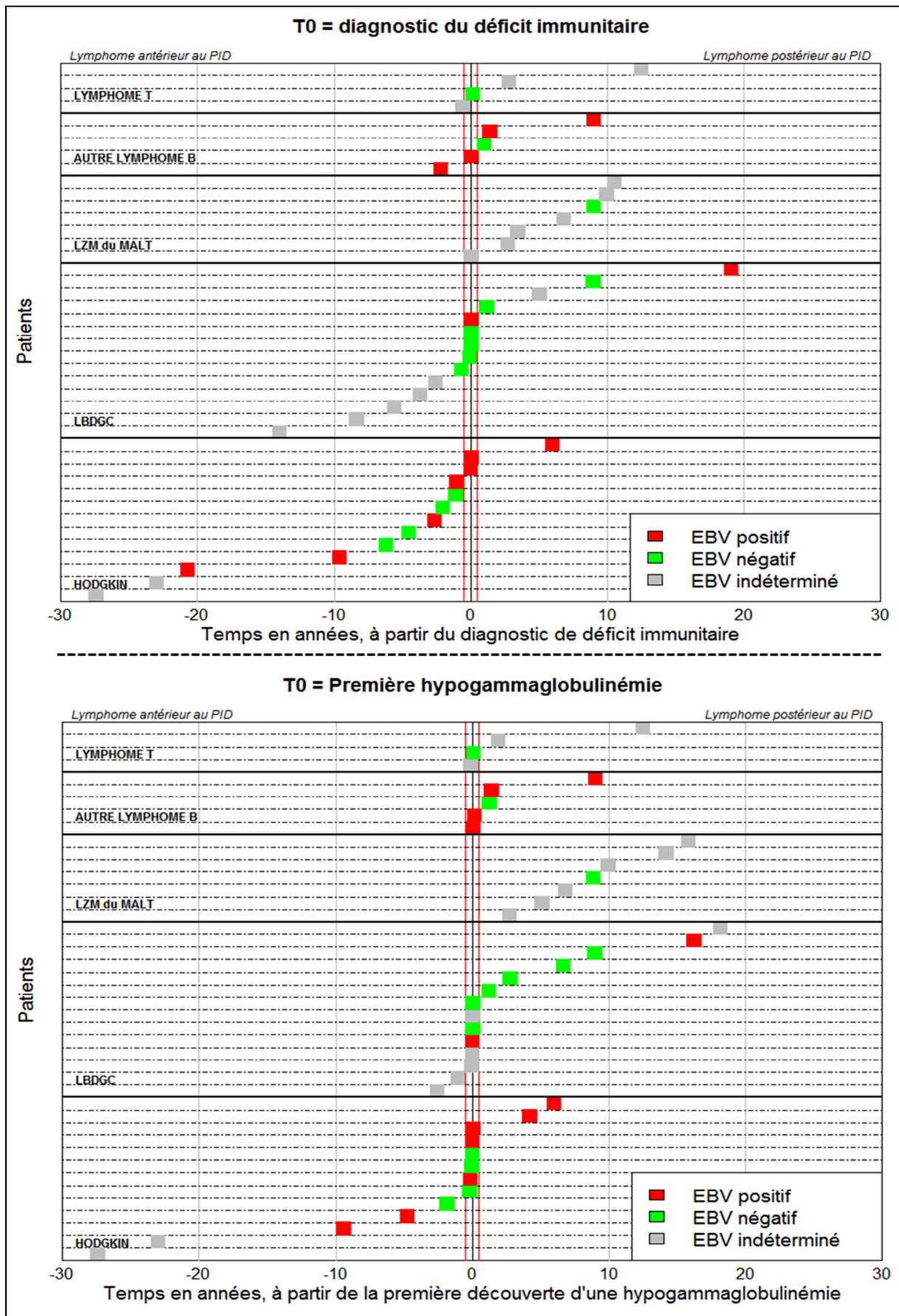


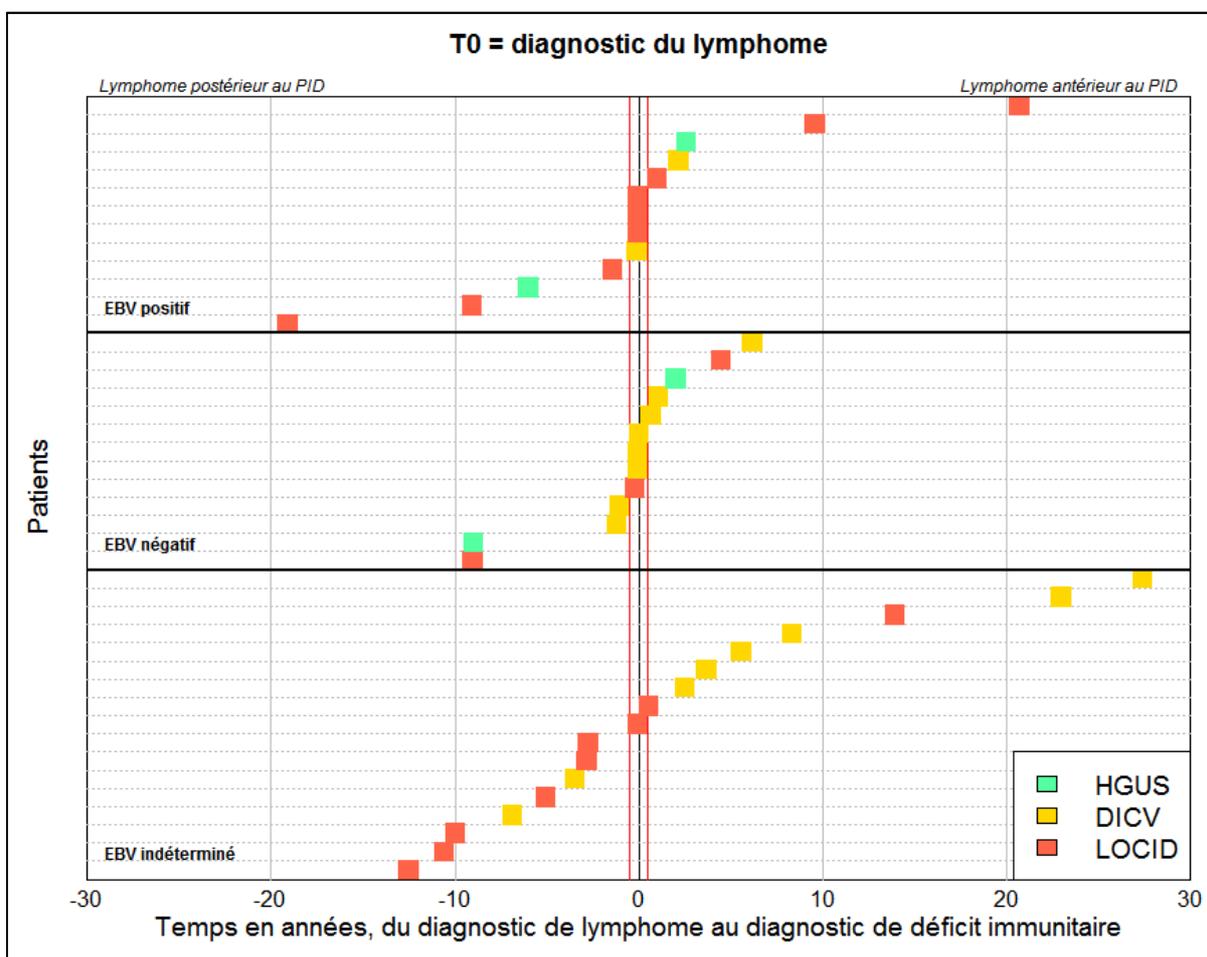
Figure 15: Frises chronologiques indiquant l'apparition du premier lymphome, selon le temps  $T_0$  de référence, triées par catégories de déficits immunitaires



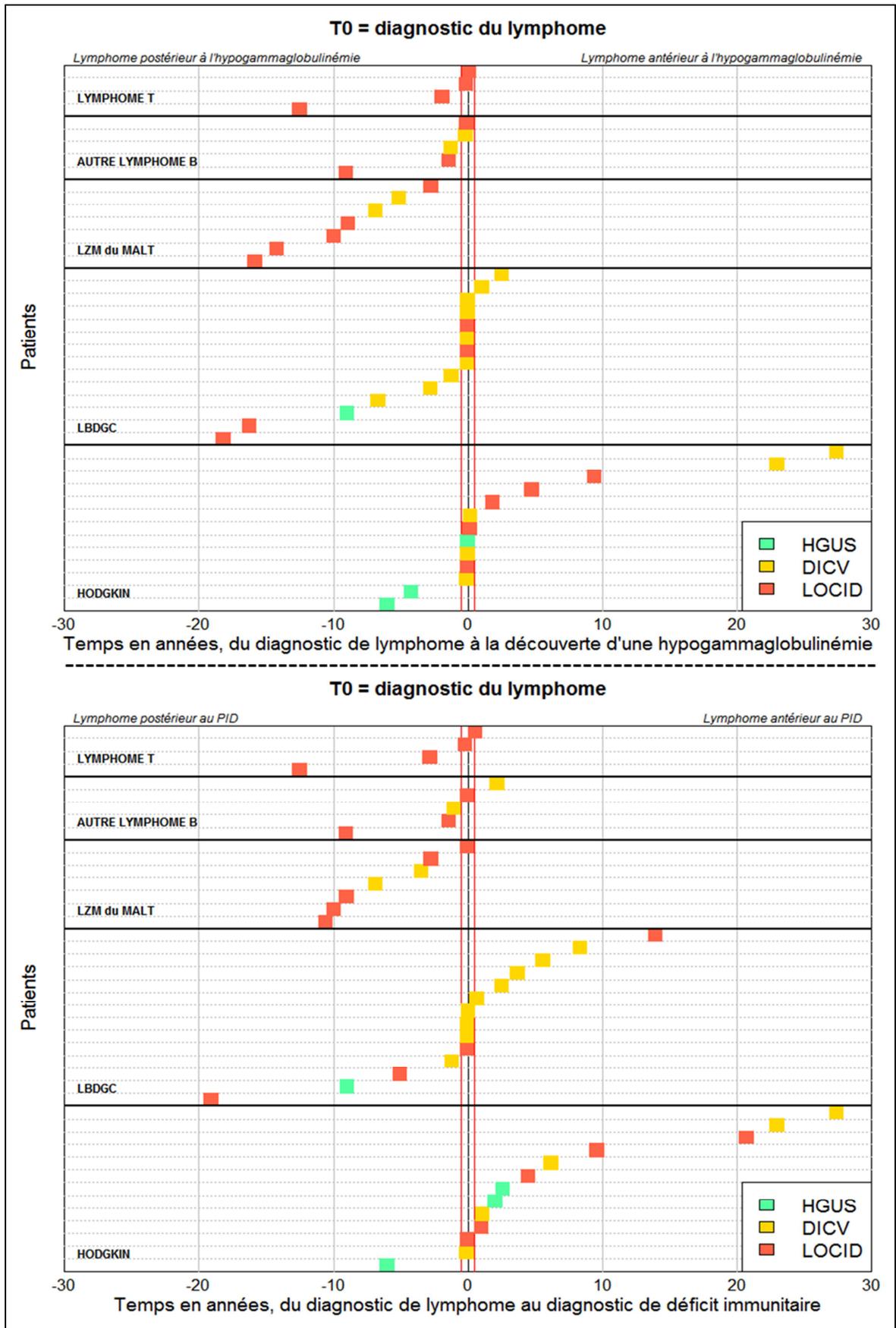
**Figure 16 : Frises chronologiques indiquant l'apparition du premier lymphome, selon le temps  $T_0$  de référence, triées par types de lymphomes**

### Frises chronologiques du point de vue de l'hématologue

De la perspective de l'hématologue, c'est-à-dire en prenant comme  $T_0$  le diagnostic du lymphome, on peut représenter des frises chronologiques montrant l'installation et le diagnostic du déficit immunitaire, selon le type de lymphome ou le statut EBV (Figures 17 et 18). Les constatations sont similaires aux précédentes. Notamment, dans notre série, un lymphome de la zone marginale du MALT ne se présente jamais comme évènement révélateur d'une hypogammaglobulinémie. Concernant le statut EBV, il est difficile de tirer des conclusions du fait de l'importance des données manquantes.



**Figure 17 : Frise chronologique indiquant l'établissement d'un diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif, avec comme temps  $T_0$  de référence le diagnostic du premier lymphome (tri par statut EBV)**



**Figure 18 : Frises chronologiques indiquant l'apparition d'une hypogammaglobulinémie (Cadran supérieur) ou l'établissement d'un diagnostic de déficit immunitaire supposé primitif (Cadran inférieur), avec comme temps T<sub>0</sub> de référence le diagnostic du premier lymphome (tri par types de lymphomes)**

### Cas des lymphomes avec découverte d'une hypogammaglobulinémie au diagnostic

Le cas de figure des lymphomes avec découverte concomitante d'une hypogammaglobulinémie pose problème. En effet, dans la plupart des cas, il n'existe pas d'électrophorèse antérieure permettant d'attester de l'ancienneté de l'hypogammaglobulinémie. Il existe donc deux cas de figure : soit l'hypogammaglobulinémie est réellement apparue au même moment que l'hémopathie. Soit l'hypogammaglobulinémie était antérieure, mais inconnue. Le Tableau 14 met en regard les caractéristiques des patients avec des lymphomes classés « Synchrones » comparativement à ceux avec des lymphomes des deux autres chronologies (en prenant « T<sub>0</sub> = Première hypogammaglobulinémie »). Sur ces critères simples, on constate que ces patients « Synchrones » se rapprochent plutôt des patients avec lymphomes « Postérieurs » par rapport au taux de consanguinité, de lymphomes T, et de complications liées à la maladie (DRC). Inversement, ils se rapprochent plutôt des patients avec lymphomes « Antérieurs » sur le critère du taux de lymphome de la zone marginale. Enfin, ils se situent visiblement de manière intermédiaire en termes de fréquence des lymphomes de la lignée B, des lymphomes de Hodgkin et de splénomégalie. Sur les autres paramètres, il n'est pas possible de tirer de conclusions. Ainsi, il semble qu'il s'agisse effectivement d'une catégorie hétérogène de patients, difficilement individualisable telle quelle.

Chronologie	Lymphomes « Antérieurs »	Lymphomes « Synchrones »	Lymphomes « Postérieurs »
<b>Effectif</b>	7	16	20
<b>Consanguinité</b>	0 (0%)	5 (31%)	3 (15%)
<b>Cas familial</b>	1 (14%)	5 (31%)	3 (15%)
<b>Histologies :</b>			
- Tous lymphomes B	2 (29%)	8 (50%)	16 (80%)
- LBDGC	2 (29%)	6 (38%)	6 (30%)
- LZM	0 (0%)	0 (0%)	7 (35%)
- Lymphomes T	0 (0%)	2 (13%)	2 (10%)
- Hodgkin	5 (71%)	6 (38%)	2 (10%)
<b>Statut EBV :</b>			
- EBV +	2 (29%)	6 (38%)	5 (25%)
- EBV -	1 (14%)	6 (38%)	6 (30%)
- EBV indéterminé	4 (57%)	4 (25%)	9 (45%)
<b>DRC</b>	3 (43%)	12 (75%)	17 (81%)
<b>Splénomégalie</b>	1 (14%)	8 (50%)	16 (80%)
<b>LOCID</b>	3 (43%)	7 (44%)	11 (55%)

**Tableau 14 : Tableau comparatif entre les 3 chronologies possibles, avec T<sub>0</sub> = « Première hypogammaglobulinémie »**

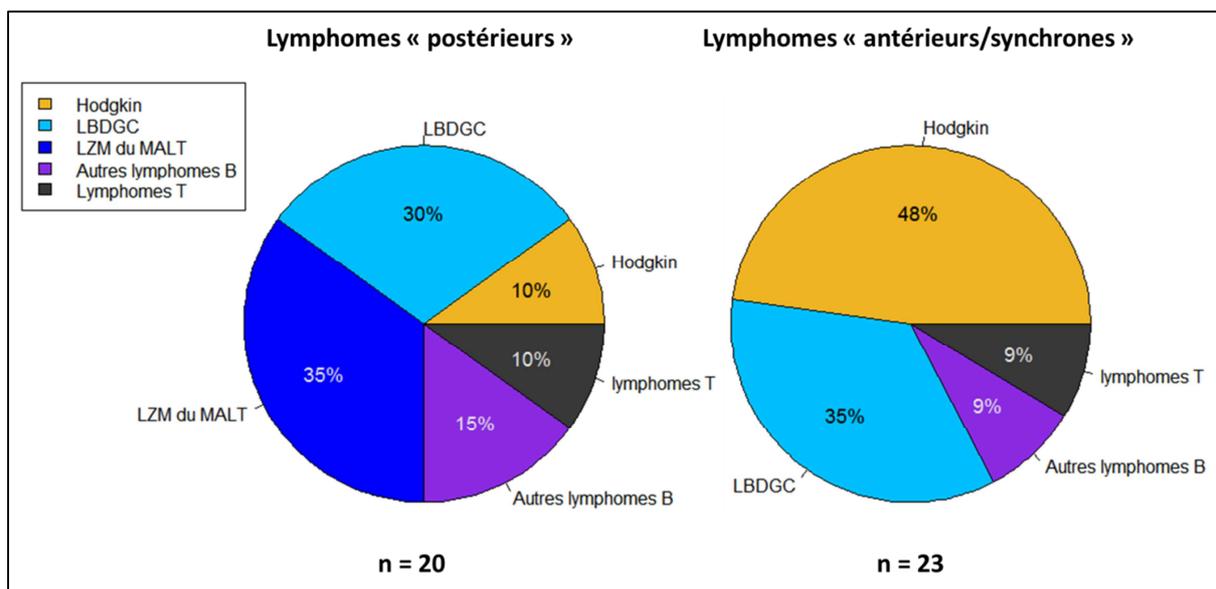
Abréviations : idem tableaux précédents

## 5. LES PATIENTS PRESENTANT UN LYMPHOME DE MANIERE ANTERIEURE OU CONTEMPORAINNE DE LA DECOUVERTE D'UNE HYPOGAMMAGLOBULINEMIE SONT-ILS COMPARABLES A CEUX DONT LE LYMPHOME APPARAIT POSTERIEUREMENT ?

Par rapport aux définitions actuelles de déficit immunitaire de type DICV, excluant les hypogammaglobulinémies dites secondaires lorsque notamment elles font suite à une hémopathie lymphoïde, nous décidons de séparer les patients en deux groupes distincts : celui dont les premiers lymphomes sont « Antérieurs/Synchrones » du déficit immunitaire, et celui dont les lymphomes sont « Postérieurs ». Nous regroupons ainsi dans la première catégorie tous les cas exclus actuellement du diagnostic de DICV.

Le Tableau 15 compare ces deux groupes de patients, en prenant « T<sub>0</sub> = Première hypogammaglobulinémie », qui apparaît comme un critère plus objectif que le diagnostic de déficit immunitaire primitif, et séparant les patients en deux groupes de taille similaire.

L'analyse de ces données montre que les deux groupes de patients sont significativement différents en termes de type de lymphomes, avec une surreprésentation nette des lymphomes de la zone marginale du MALT dans le groupe des patients aux lymphomes « Postérieurs », et une nette surreprésentation des lymphomes de Hodgkin pour le groupe des patients aux lymphomes « Antérieurs/Synchrones » (Figure 19). Les âges de survenue des lymphomes sont également significativement différents, de manière globale. La Figure 20 montre néanmoins que pour chaque type de lymphome, sous réserve des faibles effectifs, les âges de survenue restent globalement similaires.



**Figure 19 : Comparaison de la répartition des lymphomes selon la chronologie du lymphome par rapport au déficit immunitaire**

Ne sont pris en compte que les premiers lymphomes

T<sub>0</sub> = première hypogammaglobulinémie

« Antérieurs/synchrones/postérieurs » s'entendent par rapport au T<sub>0</sub>.

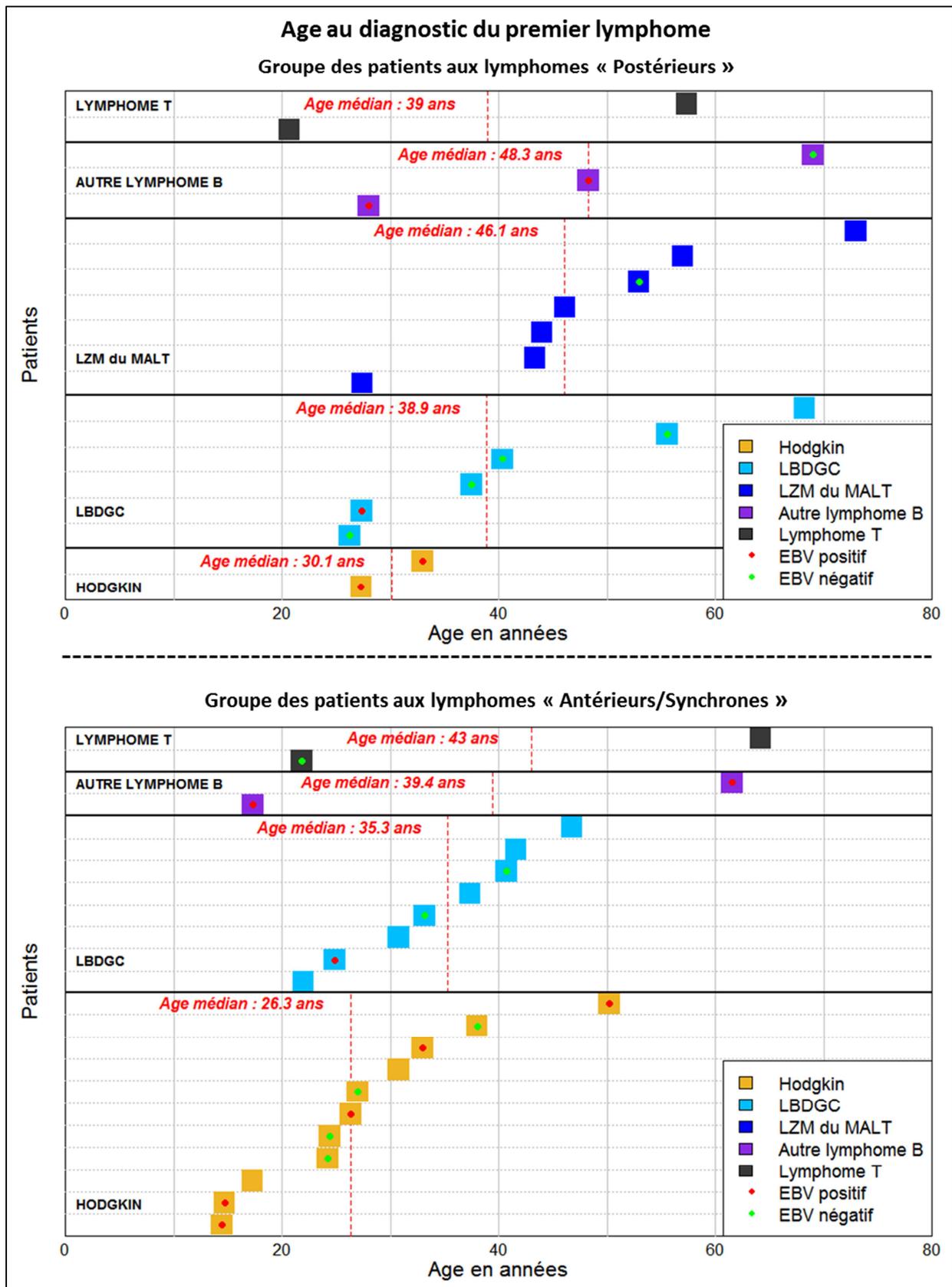
En revanche, en termes de caractéristiques des déficits immunitaires, le fait important est qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes, sur les plans clinique ou

biologique. En particulier, la proportion de patients classés LOCID est similaire (55% versus 44%,  $p=0.285$ ). De même, l'âge de survenue des premiers symptômes, l'âge de la première hypogammaglobulinémie, l'âge au diagnostic du déficit immunitaire, le taux de complications (DRC), ou les paramètres biologiques relatifs aux compartiments B ou T ne montrent aucune différence significative entre les 2 groupes.

	Lymphomes « Postérieurs »	Lymphomes « Antérieurs/Synchrones »	Test statistique p-value
<b>Effectif</b>	20	23	
<b>Consanguinité</b>	3 (15%)	5 (22%)	NS
<b>Cas familiaux</b>	3 (15%)	6 (26%)	NS
<b>Age au lymphome</b>	43.7 [27.9 ; 55.9]	30.8 [23.1 ; 39.4]	0.011
<b>Histologies :</b>			0.003
- LBDGC	6 (30%)	8 (35%)	
- LZM MALT	7 (35%)	0 (0%)	
- Autres lymphomes B	3 (15%)	2 (9%)	
- Lymphomes T	2 (10%)	2 (9%)	
- Hodgkin	2 (10%)	11 (48%)	
<b>Statut EBV :</b>			NS
- EBV +	5 (25%)	8 (35%)	
- EBV -	6 (30%)	7 (30%)	
- EBV indéterminé	9 (45%)	8 (35%)	
<b>Age au diagnostic de DI</b>	36.2 [26.5 ; 51.2]	39.1 [26.2 ; 45.2]	NS
<b>Age à la première hypogammaglobulinémie</b>	33.8 [25.5 ; 50.1]	33.1 [24.4 ; 42.4]	NS
<b>Age aux premiers symptômes</b>	21.2 [11.2 ; 43.4]	24.8 [17.0 ; 32.0]	NS
<b>Classification DI * :</b>			NS
- HGUS	3 (15%)	1 (4%)	
- DICV	6 (30%)	12 (52%)	
- LOCID	11 (55%)	10 (44%)	
<b>DRC :</b>			NS
- Aucune	4 (20%)	8 (35%)	
- Au moins une	16 (80%)	15 (65%)	
<b>Cytopénie</b>	9 (45%)	6 (26%)	NS
<b>Lymphoprolifération**</b>	14 (70%)	11 (48%)	NS
<b>Entéropathie</b>	5 (25%)	3 (13%)	NS
<b>Splénomégalie</b>	15 (75%)	9 (39.1%)	0.031
<b>Granulome</b>	6 (30%)	6 (26%)	NS
<b>HNR</b>	4 (20%)	4 (17%)	NS
<b>B ≤ 1% (B-)°</b>	6 (30%)	5 (22%)	NS
<b>B &gt;1 % et smB ≤ 2% (smB-)°</b>	10 (50%)	15 (65%)	NS
<b>CD21low ≥ 10% parmi B+°</b>	5 (36%)	3 (18%)	NS
<b>CD4 &lt;200/mm<sup>3</sup></b>	3 (15%)	1 (4%)	NS
<b>CD4 naïfs &lt; 20%</b>	13 (65%)	11 (50%)	NS
<b>CD4 naïfs &lt;20/mm<sup>3</sup></b>	8 (40%)	6 (27%)	NS

**Tableau 15 : Tableau comparatif entre les 2 groupes de patients, selon la chronologie du premier lymphome par rapport au déficit immunitaire (avec T<sub>0</sub> = 1ere hypogammaglobulinémie)**

\* selon DEFI 2015 ; \*\* y compris Granulomes, selon Chapel 2012 ; ° selon EUROclass ; Test non paramétrique ; NS : Non significatif ( $p$ -value > 0.05). « Antérieurs/synchrones/postérieurs » s'entendent par rapport au T<sub>0</sub>. Pour les âges, expression des résultats en : âge médian [IIQ].



**Figure 20 : Ages de survenue des différents lymphomes en fonction du type de lymphome, selon la chronologie du premier lymphome par rapport au déficit immunitaire**

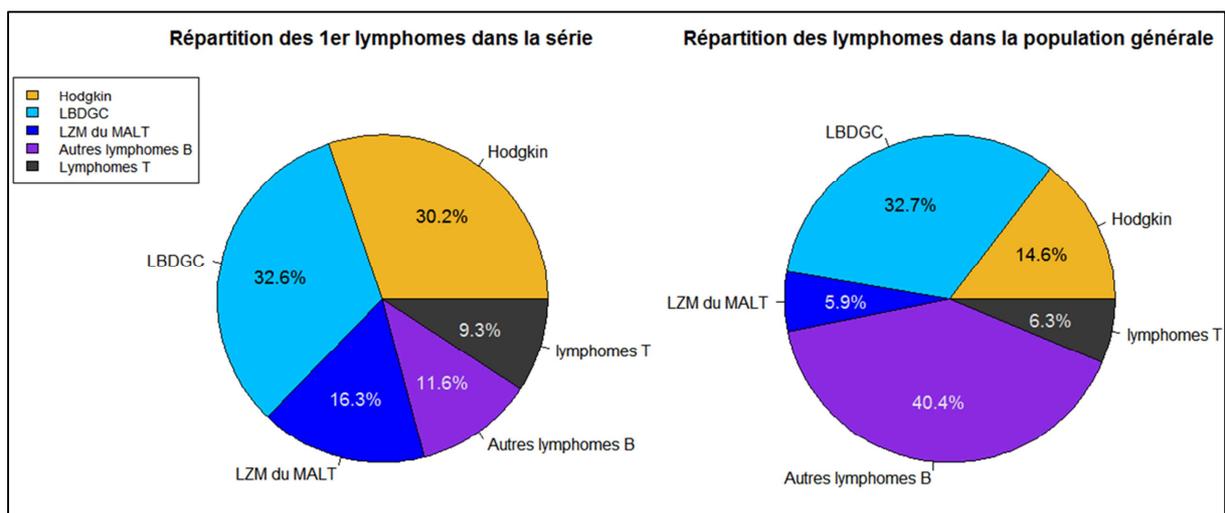
T<sub>0</sub> = première hypogammaglobulinémie

## DISCUSSION

### COMMENTAIRES CONCERNANT LES PRINCIPAUX RESULTATS

Nous rapportons donc un ensemble de 43 patients ayant développé un ou plusieurs lymphomes, ainsi qu'un tableau de déficit immunitaire de type DICV, indépendamment de la chronologie entre les deux maladies.

Sous réserve de l'absence de relecture anatomopathologique, nous confirmons tout d'abord que les lymphomes associés à un déficit immunitaire de type DICV sont de natures variées mais prédominant sur la lignée B (65%). Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les plus fréquents, suivis des lymphomes B extranodaux de la zone marginale du MALT, notamment pulmonaires. Les lymphomes de Hodgkin représentent 27% des lymphomes de notre série, beaucoup plus qu'habituellement rapporté dans la littérature. Ceci est en particulier dû au fait que nous avons inclus des lymphomes diagnostiqués avant l'avènement du déficit immunitaire. Parmi ces lymphomes de Hodgkin, nous décrivons 4 lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire, toujours antérieurs à l'apparition du déficit immunitaire. Enfin, nous confirmons le statut particulier des lymphomes T, qui restent rares (8%), et semblent se développer sur des déficits immunitaires particuliers (consanguinité ou cas familiaux, catégorie LOCID) avec un tropisme essentiellement extranodal. En comparaison à la population générale, et en prenant comme référence le rapport du réseau français Lymphopath récemment publié (84), la répartition des lymphomes retrouvée dans notre série est ainsi sensiblement différente. Il semble notamment y avoir un renforcement de la catégorie des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes de la zone marginale extranodaux du MALT, aux dépens des autres lymphomes B de bas grades, en particulier des lymphomes folliculaires (Figure 19).



**Figure 19 : Comparaison de la répartition des lymphomes entre notre série de patients et la population générale en France (selon Laurent et al, JCO, 2017 (84))**

Premiers lymphomes uniquement, en ce qui concerne notre série.

Même si l'association à EBV est loin d'avoir été recherchée de manière systématique, notre série confirme qu'un nombre important de lymphomes sont associés à EBV (environ 50%), comme

suggéré par plusieurs cas rapportés (66), et contre les constatations des premières séries (24,27,64,65). Probablement, EBV n'avait pas été recherché sur une proportion suffisante de cas. En revanche, l'association à EBV est hétérogène selon le type de lymphome : Aucune association retrouvée pour les lymphomes T et les lymphomes de la zone marginale du MALT, faible association pour les LBDGC (27%), association fréquente pour les lymphomes de Hodgkin classiques (78%), association constante pour les lymphoproliférations B polymorphes liées à EBV. Le seul lymphome de Burkitt était également positif pour EBV. Pour comparaison, chez les patients immunocompétents, l'EBV est associé à moins de 10% des LBDGC (surtout chez le sujet âgé) (85), et entre 20 et 40% des lymphomes de Hodgkin classiques (86,87). Ceci souligne à nouveau l'importance de rechercher une association à l'EBV en cas de terrain d'immunosuppression, y compris dans le cadre du DICV. Le marquage LMP (*Latent Membrane Protein*) est d'ailleurs parfois insuffisant en cas de négativité, mais une hybridation *in situ* EBER permet en général de conclure.

En médiane, le diagnostic du premier lymphome était porté à l'âge de 33 ans, mais variait selon le type histologique (27 ans pour les lymphomes de Hodgkin, sans différence entre les lymphomes de Hodgkin classique et les lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire, 37 ans pour les LBDGC, 46 ans pour les lymphomes du MALT). En dehors des lymphomes de Hodgkin (88–90), il existe donc une nette différence d'âge de survenue par rapport à la population générale, que ce soit pour les lymphomes du MALT (âge médian d'environ 65 ans (91,92)) ou encore plus pour les LBDGC (âge médian d'environ 70 ans (93,94)).

Ainsi, ces différents résultats (répartition des types de lymphomes, âges de survenue, association à EBV, mais aussi important tropisme extranodal) plaident pour une épidémiologie différente des lymphomes dans notre série en comparaison à la population générale, et donc pour une interaction entre le déficit immunitaire et les mécanismes de lymphomagenèse.

Les phénotypes cliniques et biologiques des patients rapportés ont pu être décrits de manière beaucoup plus précise que dans les études antérieurement publiées. Clairement, il apparaît que les patients qui développent un lymphome, peu importe la chronologie des événements, présentent un déficit immunitaire sévère. Ceci est probablement vrai concernant le défaut humoral, avec 26% des patients classés « B- », et 58% autres classés « smB- », en comparaison aux séries publiées (33,18). Mais c'est le défaut de l'immunité cellulaire T qui est particulièrement marqué, 49% des patients étant classés dans la catégorie LOCID selon DEFI 2015. En comparaison, ce taux était de 18% sur l'ensemble de la cohorte DEFI publiée en 2016 (19). La sévérité du déficit se traduit sur le plan clinique, avec un taux de complications hors-infections (« DRC ») de 72% (contre 22 à 37% dans la publication originale(25)), et un taux d'infection opportuniste de 37% (contre 5% pour la cohorte DEFI).

Cette sévérité n'est elle-même pas homogène selon les patients de notre série. Ainsi, il apparaît que les patients présentant un lymphome de la zone marginale du MALT, un lymphome T, ou un lymphome associé à EBV présentent un déficit T plus sévère (75% de LOCID). La gravité d'un lymphome et la sévérité du déficit immunitaire ne sont donc pas forcément reliées. Bien sûr, ces résultats sont à interpréter avec précaution, du fait des données manquantes pour EBV, de l'absence de relecture anatomopathologique, et des faibles effectifs.

Même si l'on a pu montrer que le Rituximab n'expliquait vraisemblablement pas à lui-seul le déficit humoral constaté chez nos patients, on peut malgré tout questionner le rôle de ce traitement

anti-CD20 dans la survenue d'un déficit immunitaire de type DICV. Dans notre série, les 15 patients ayant reçu du Rituximab avant l'évaluation étaient classés soit « B- » soit « smB- », à l'exception d'un seul. Ce traitement pourrait jouer un rôle de facteur « précipitant » chez des patients ayant par ailleurs un terrain prédisposant, et qui peut-être présenteraient un jour ou l'autre une hypogammaglobulinémie à un moment de leur histoire, même sans Rituximab. Un peu à la manière dont certains traitements peuvent précipiter des complications toutefois attendues chez des patients présentant une maladie de type Dyskératose congénitale. Il est intéressant de remarquer que parmi les facteurs de risque de présenter une hypogammaglobulinémie après l'utilisation du Rituximab, des taux sériques préthérapeutiques d'immunoglobulines bas ont été rapportés (14,95,96). Un polymorphisme du gène *FCGR3A* a également été associé au développement d'une hypogammaglobulinémie chez des patients traités par Rituximab dans un contexte de lymphome (97), même si ce gène n'a jamais été associé en tant que tel à un tableau de déficit immunitaire primitif. Des cas de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) initialement sans hypogammaglobulinémie ont d'ailleurs été rapportés, avec développement d'un tableau de DICV postérieur à l'utilisation du Rituximab (98,99). Les auteurs avaient alors considéré que le PTI était la complication révélatrice du DICV, et que le Rituximab n'avait fait que « démasquer » l'hypogammaglobulinémie. On ne peut donc exclure que chez nos patients, où l'utilisation du Rituximab est fréquente du fait de l'hémopathie, le déficit immunitaire ne soit précipité par l'utilisation du médicament, donnant un mécanisme physiopathologique potentiel chez certains patients dont le lymphome est dit « antérieur » ou bien « synchrone » par rapport à l'apparition du déficit immunitaire.

Avant toute étude systématique, une cause génétique a été identifiée chez 8 patients (19%). Pour comparaison, on peut citer une approche systématique par exome filtrée sur 269 gènes publiée en 2016, chez des patients DICV non consanguins présentant au moins un critère parmi : premiers symptômes avant 10 ans, autoimmunité/manifestations inflammatoires, lymphopénie B, histoire familiale d'hypogammaglobulinémie (100). Dans cette étude, des mutations probablement délétères (« Disease-causing ») étaient retrouvées chez 30% des patients. Ainsi, la probabilité d'identifier un défaut génétique causal chez les patients présentant un lymphome et un déficit immunitaire est vraisemblablement augmentée par rapport à la population globale des DICV (54). A noter que notre cohorte présente une fréquence de cas familiaux superposable à la fréquence attendue (environ 20%). En revanche, le taux de consanguinité (19%) est nettement supérieur à la population sans lymphome (environ 5%) (51), même en prenant en compte la surreprésentation de patients LOCID dont on sait qu'ils présentent un plus haut taux de consanguinité (19). L'identification d'un défaut génétique peut revêtir une importance particulière concernant la prise en charge thérapeutique ainsi qu'aider au conseil génétique.

Actuellement, quels que soient les critères diagnostiques retenus pour définir un déficit immunitaire primitif de type DICV, un nombre important de patients qui développent un lymphome et un déficit immunitaire sont exclus, sur l'argument que l'hypogammaglobulinémie est possiblement secondaire à l'hémopathie. Cela représente par exemple, selon le  $T_0$  pris pour référence (découverte de l'hypogammaglobulinémie ou diagnostic de déficit immunitaire), 53 à 63% des patients de notre série. On peut légitimement se demander si au sein de ces patients il n'existe pourtant pas de véritables déficits immunitaires primitifs révélés par le diagnostic de lymphome. Le lymphome serait alors la complication révélatrice du déficit immunitaire, et non la cause d'une hypogammaglobulinémie secondaire. Il pourrait donc s'agir d'une situation similaire à celle décrite

pour les cytopénies autoimmunes : dans l'étude de *Chapel et al* en 2012, 77% des cytopénies autoimmunes se déclaraient avant ou au moment du diagnostic de DICV (25). A notre connaissance, aucune étude portant sur les déficits immunitaires de type DICV n'a inclus des patients dont le lymphome était antérieur ou synchrone de la découverte d'un déficit immunitaire. Certains auteurs ont néanmoins bien souligné le fait que ce cas de figure représentait une situation complexe non résolue (3,101).

Nos résultats montrent que les lymphomes de Hodgkin sont essentiellement antérieurs ou synchrones par rapport à la découverte de l'hypogammaglobulinémie. Ceci explique que la prévalence de ces lymphomes soit logiquement augmentée dans notre série par rapport aux autres séries publiées (24). Pour les lymphomes B diffus à grandes cellules, les différentes chronologies sont possibles. Pour tous les autres lymphomes, l'hypogammaglobulinémie est soit antérieure soit découverte au même moment. Notamment, dans notre série, aucun lymphome de la zone marginale du MALT ne s'est présenté comme évènement révélateur d'une hypogammaglobulinémie.

Surtout, la comparaison des patients dont le déficit immunitaire s'est révélé au même moment ou après le diagnostic de lymphome aux patients chez qui le lymphome est apparu dans le suivi du déficit immunitaire, montre que les déficits immunitaires sont équivalents entre les deux groupes, sur les plans cliniques ou biologiques. L'exclusion systématique d'une partie d'entre eux du diagnostic de DICV n'a donc peut-être pas de réel fondement. Cette impression est renforcée par le fait que chez les patients dont un défaut génétique a été mis en évidence, les différents types de chronologies sont représentés. Néanmoins, du fait de nos critères d'inclusion, cela ne signifie évidemment pas que tous les patients avec une hypogammaglobulinémie au diagnostic d'un lymphome présentent un déficit immunitaire primitif.

## LIMITES DE L'ETUDE

Plusieurs limites doivent malgré tout être apportées à notre travail. Tout d'abord, les critères d'inclusion sélectionnent des patients dont on a estimé qu'un déficit immunitaire primitif était possible, éventuellement a posteriori, et y compris lorsqu'un lymphome s'est développé avant l'avènement d'une hypogammaglobulinémie. Notre population de patients dits « synchrones » ne représente donc pas l'ensemble des patients présentant une hypogammaglobulinémie au diagnostic d'un lymphome. Nous montrons seulement l'existence de tels patients. Une étude reprenant un ensemble de patients tout venant au diagnostic de lymphome, et observant l'évolution des taux d'immunoglobulines (ainsi que l'apparition de complications évocatrices) pourrait permettre d'évaluer la fréquence de ces situations.

Autant les données cliniques et biologiques sont relativement fiables et précises puisque nous avons pu consulter l'ensemble des dossiers (sous la réserve qu'il existe quelques données manquantes) et qu'un phénotypage lymphocytaire détaillé était disponible pour chaque patient (notamment via DEFI), autant les données d'anatomopathologie sont à interpréter avec précaution puisqu'elles reposent essentiellement sur les données des comptes-rendus. En effet, comme nous l'avons montré dans l'introduction, les diagnostics de lymphome chez les patients présentant un déficit immunitaire, en particulier de type DICV, ne sont pas toujours faciles à établir, que ce soit pour établir le diagnostic de malignité (27,102,66) ou pour classer les lymphomes (69), et nécessitent

une expertise particulière. Néanmoins, dans un certain nombre de cas, ces biopsies ont déjà fait l'objet d'une relecture, soit dans le cadre d'un réseau d'experts (Lymphopath), soit au moment de la prise en charge du patient dans le service d'immunologie clinique, où la pratique habituelle consiste à faire relire les documents anatomopathologiques provenant de l'extérieur, lorsque cela est possible. Dans une seconde phase du projet, il paraît toutefois nécessaire d'organiser une relecture centralisée de l'ensemble de ces biopsies afin d'augmenter la valeur des résultats obtenus.

## HYPOTHESES CONCERNANT LA LYMPHOMAGENESE

Comme nous l'avons montré, les différences d'épidémiologie des lymphomes de notre série par rapport à la population générale, y compris dans le sous-groupe des lymphomes antérieurs ou contemporains de l'hypogammaglobulinémie, suggèrent un possible lien causal entre les mécanismes ou les conséquences du déficit immunitaire, et l'apparition d'un lymphome. Les mécanismes de la lymphomagenèse dans le DICV sont encore mal compris, et probablement hétérogènes et multifactoriels. Le rôle de la stimulation antigénique chronique (notamment infectieuse) a été évoqué. Néanmoins, le cas des lymphomes préexistants ou révélateurs du déficit immunitaire est plus difficilement expliqué par cette hypothèse. Le rôle d'une défaillance de l'immunosurveillance, en particulier de l'immunité cellulaire antitumorale, a également été proposé. Nos résultats apportent des éléments en faveur de cette hypothèse : nous observons un défaut T profond chez la moitié des patients, et la moitié des lymphomes décrits sont liés à EBV. Enfin, 58% des patients de notre série présentaient un phénotype « lymphoprolifération polyclonale », hétérogène entre les types de lymphomes (de 31% pour les lymphomes de Hodgkin à 100% pour les lymphomes du MALT). Cette fréquence élevée n'est peut-être pas fortuite sur le plan de la lymphomagenèse. Une association entre le phénotype « lymphoprolifération polyclonale » et la survenue d'un lymphome avait d'ailleurs été mis en évidence dès 2008 par l'équipe de *Chapel et al* (30). Dans certains modèles oncogéniques chez l'immunocompétent, comme dans le cas des lymphomes du MALT, une phase de prolifération lymphocytaire chronique précède des événements oncogéniques secondaires (103,104).

Le cas des lymphomes du MALT est particulièrement intéressant, car mélangeant possiblement plusieurs mécanismes. Tout d'abord, 100% des patients de notre série avec un lymphome du MALT ont un phénotype « Lymphoprolifération polyclonale », rejoignant les considérations précédentes. Sur les 8 lymphomes du MALT rapportés, seulement 2 étaient d'origine gastrique et potentiellement associés à *Helicobacter pylori*. Les patients présentant un lymphome du MALT, toujours postérieurement au diagnostic de l'hypogammaglobulinémie, présentent également un défaut T plus prononcé (71% de LOCID). Des cas de lymphomes du MALT atypiques par leur âge de survenue, non associés à l'EBV, ont notamment été décrits dans le contexte de l'infection par le VIH, avec des taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> dans la moitié des cas (105,106). Des cas ont également été rapportés dans le contexte post-transplantation, non associés à EBV (107,108). Des lymphomes de la zone marginale sont plus rarement décrits dans le contexte des déficits immunitaires primitifs, mais quelques cas sont cependant rapportés (par exemple dans le cas de mutations de *NFKB1* (109), *PIK3CD* (110) ou *PIK3R1* (82)). L'immunité cellulaire joue ainsi probablement un rôle particulier dans la survenue ou dans la permissivité à ce type de lymphomes. La lymphomagenèse serait

essentiellement la résultante d'une prolifération chronique (peut-être constitutive, secondaire à une anomalie d'origine génétique) et d'une immunité antitumorale défaillante.

Pour poursuivre avec ces considérations, l'activation de la voie PI3-kinase est un modèle assez illustratif : un défaut génétique à l'origine du déficit immunitaire peut dans le même temps sous-tendre un ou des mécanismes de lymphomagenèse. Tout d'abord, des mutations constitutionnelles activatrices de la voie des PI3-kinases, comme dans les syndromes APDS (pour *Activated PI3-kinase  $\delta$  Syndrome*) impliquant les gènes *PIK3CD* et *PIK3R1*, peuvent donner un tableau de DICV. Les patients ont un phénotype souvent lymphoprolifératif, et présentent parallèlement une perte progressive de la population T naïve (sénescence), peut-être par excès d'AICD (*Activation-Induced Cell Death*) (111). Surtout, il a été montré que ces patients ont un risque fortement augmenté de développer un lymphome de la lignée B ou un lymphome de Hodgkin, associé ou non à EBV (112). La prévalence des lymphomes atteint 13 à 25% selon les séries (82,110). D'ailleurs, nous rapportons dans notre série une patiente mutée pour *PIK3R1*, ayant présenté successivement 3 lymphomes (un lymphome de Hodgkin classique EBV+, un lymphome du MALT EBV-, et une lymphoprolifération B polymorphe liée à EBV). Dans le cas de cette patiente, l'hypogammaglobulinémie n'a été découverte qu'à l'occasion de la 3<sup>e</sup> hémopathie. En parallèle, chez les patients immunocompétents, il a été montré dans le cas des hémopathies B que la voie des PI3-kinases peut jouer un rôle particulier (113,114), par son rôle dans la signalisation du BCR et par son interaction avec la voie AKT/mTOR. Notamment, les LBDGC portant une mutation somatique de *CD79B* semblent particulièrement sensibles à l'inhibition des PI3-kinases (115). De même, il a été montré qu'il peut occasionnellement exister dans des cellules tumorales de LBDGC des mutations somatiques d'une des sous-unités *PIK3CD* ou *PIK3R1* (116). Ainsi, le risque de lymphome décrit dans les syndromes APDS est vraisemblablement la résultante d'une activation PI3-kinase constitutive dans la cellule B pré-tumorale, similaire à ce que l'on peut voir de manière somatique chez l'immunocompétent, et d'un défaut de l'immunosurveillance T. Cet exemple a surtout valeur d'illustration, dans la mesure où dans la population générale des DICV, l'incidence d'une mutation activatrice *PIK3CD* ou *PIK3R1* est probablement très faible (117). Néanmoins, on ne peut exclure que cette fréquence ne soit augmentée dans notre population de patients présentant un lymphome, notamment lorsqu'il existe un phénotype de « Lymphoprolifération polyclonale » et un défaut T associés.

## MESSAGES IMPORTANTS

### 1- Pour les hématologues :

Nous pensons qu'il est important, au diagnostic d'un lymphome (y compris un lymphome de Hodgkin ou un lymphome T), de réaliser une évaluation immunologique minimale, avec au minimum une électrophorèse des protéines sériques ainsi qu'un dosage pondéral des immunoglobulines. En cas d'anomalie, ou si le patient présente des complications infectieuses atypiques à l'occasion des chimiothérapies ou d'une autogreffe (infections opportunistes notamment), la possibilité d'un déficit immunitaire sous-jacent doit être évoquée. Et ce d'autant plus qu'il existe à l'anamnèse des antécédents de complications entrant dans le spectre des déficits immunitaires de type DICV (infections, mais aussi splénomégalie, lymphoprolifération, autoimmunité, ...) ou un terrain familial

particulier (consanguinité ou antécédents familiaux). De même, des atypies dans la présentation du lymphome (atteinte extranodale, âge, association à EBV) peuvent également orienter. Dans tous les cas, une hypogammaglobulinémie découverte au diagnostic d'un lymphome doit être recontrôlée au décours des traitements, et un bilan plus approfondi réalisé en cas de persistance des anomalies.

Par ailleurs, dans le suivi de routine d'une hémopathie en rémission, une électrophorèse des protéines devrait être facilement réalisée en cas de signes d'appel cliniques, notamment pour les LBDGC et encore plus pour les lymphomes de Hodgkin. C'est en effet chez ces 2 catégories de patients que nous avons montré qu'une hypogammaglobulinémie pouvait survenir secondairement.

## 2- Pour les immunologistes :

Une hypogammaglobulinémie découverte chez l'adulte de manière concomitante ou postérieurement à un lymphome ne doit pas forcément amener à exclure la possibilité d'un déficit immunitaire primitif sous-jacent. Le lymphome devrait plutôt être considéré comme une possible complication inaugurale d'un déficit immunitaire primitif, tout comme peut l'être une cytopénie autoimmune.

## PERSPECTIVES

A l'aide d'un financement du Centre de Référence des Déficiets Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), une seconde phase du projet sera prochainement engagée. Elle consistera tout d'abord en une relecture centralisée des différentes biopsies afin d'établir une confirmation ou une révision des diagnostics de lymphome, en complétant éventuellement l'étude immunohistochimique et la recherche d'une association à EBV. Elle consistera ensuite en la réalisation d'une analyse génétique systématique sur un panel de gènes identifiés pour être impliqués dans les déficits immunitaires primitifs, par technique de séquençage à haut débit (NGS). Pour mémoire, les patients, à l'inclusion dans la cohorte DEFI, ont signé un consentement pour la réalisation d'études génétiques, et des échantillons biologiques ont été prélevés de manière systématique. Ces deux pans du projet permettront de compléter de manière précise la description de notre série de patients et d'affiner nos conclusions.

## CONCLUSION

Cette analyse d'une série de 43 patients présentant un lymphome et un déficit immunitaire de type Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV), a permis de mieux caractériser cette population, sur les plans cliniques, immunologiques, et dans une moindre mesure anatomopathologiques et génétiques.

Notre étude s'est notamment intéressée à la question des patients dont le lymphome serait possiblement la première complication du déficit immunitaire, y compris avant l'apparition d'une hypogammaglobulinémie. Habituellement dans ces situations, le caractère secondaire de l'hypogammaglobulinémie est mis en avant. Le résultat est que, selon les critères diagnostiques actuels, un certain nombre de patients sont exclus du cadre diagnostique des déficits immunitaires primitifs, notamment de type DICV. Il s'agit clairement d'une situation complexe et hétérogène, dans laquelle il est bien difficile de distinguer les causes des conséquences.

Nos résultats nous poussent cependant à penser qu'une hypogammaglobulinémie précédée ou révélée par une hémopathie ne devrait pas systématiquement faire exclure la possibilité d'un déficit immunitaire primitif sous-jacent. Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer nos constatations, qui pourraient à terme modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients dans cette situation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for immunoglobulins A, G, and M: A practical, simple, and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal.* 1 janv 1998;12(6):363-70.
2. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jausaud R, et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2008;46(10):1547-54.
3. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014;5:415.
4. Rozman C, Montserrat E, Viñolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer.* 15 janv 1988;61(2):279-83.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* janv 2003;78(1):21-33.
6. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* déc 2015;15(6):505-13.
7. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* janv 2013;54(1):99-104.
8. Alexandrescu DT, Wiernik PH. Serum globulins as marker of immune restoration after treatment with high-dose rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol.* 5 janv 2008;25(3):309-14.
9. Amlot PL, Green L. Serum immunoglobulins G, A, M, D and E concentrations in lymphomas. *Br J Cancer.* sept 1979;40(3):371-9.
10. Lichtenstein A, Taylor CR. Serum immunoglobulin levels in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol.* juill 1980;74(1):12-7.
11. Grulich AE, Vajdic CM, Riminton S, Hughes AM, Krickler A, Armstrong BK. Re: Atopy and Risk of Non-Hodgkin lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 19 sept 2007;99(18):1417-1417.
12. Biggar RJ, Christiansen M, Rostgaard K, Smedby KE, Adami H-O, Glimelius B, et al. Immunoglobulin subclass levels in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.* 1 juin 2009;124(11):2616-20.
13. Planinc-Peraica A, Kolonić SO, Radić-Kristo D, Dominis M, Jaksić B. Serum immunoglobulins in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Coll Antropol.* juin 2010;34(2):407-11.
14. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* avr 2013;13(2):106-11.
15. Hoffbrand BI. Hodgkin's Disease and Hypogammaglobulinaemia: A Rare Association. *Br Med J.* 2 mai 1964;1(5391):1156-8.
16. Fudenberg H, Good RA, Goodman HC, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, et al. Primary Immunodeficiencies. *Pediatrics.* 1 mai 1971;47(5):927-46.

17. Diessen GJ, Dalm VASH, Hagen PM van, Grashoff HA, Hartwig NG, Rossum AMC van, et al. Common variable immunodeficiency and idiopathic primary hypogammaglobulinemia: two different conditions within the same disease spectrum. *Haematologica*. 1 oct 2013;98(10):1617-23.
18. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-Onset Combined Immune Deficiency: A Subset of Common Variable Immunodeficiency with Severe T Cell Defect. *Clin Infect Dis*. 15 nov 2009;49(9):1329-38.
19. Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E, et al. Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 10 août 2016;
20. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol*. 1 sept 2007;27(5):517-24.
21. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 1 juin 2009;145(6):709-27.
22. Edgar JDM, Buckland M, Guzman D, Conlon NP, Knerr V, Bangs C, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol*. janv 2014;175(1):68-78.
23. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS, Bernth Jensen JM, Katzenstein T, Hansen A-BE, et al. Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort. *Scand J Immunol*. 1 juin 2017;85(6):450-61.
24. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 16 févr 2012;119(7):1650-7.
25. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 1 nov 2012;130(5):1197-1198.e9.
26. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2014;134(1):116-26.
27. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol*. 1 nov 2003;134(2):314-20.
28. Malamut G, Zioli M, Suarez F, Beaugrand M, Viallard JF, Lascaux AS, et al. Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol*. 1 janv 2008;48(1):74-82.
29. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, He P, Hooda L, Boyer J, et al. Nodular Regenerative Hyperplasia in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. mai 2013;33(4):748.
30. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 15 juill 2008;112(2):277-86.
31. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood*. 26 août 2010;116(8):1228-34.

32. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27<sup>+</sup>IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 1 mars 2002;99(5):1544-51.
33. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 1 janv 2008;111(1):77-85.
34. Ameratunga R, Woon S-T, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1 nov 2013;174(2):203-11.
35. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol Orlando Fla*. déc 1999;93(3):190-7.
36. Levy Y, Gupta N, Deist FL, Garcia C, Fischer A, Weill J-C, et al. Defect in IgV gene somatic hypermutation in Common Variable Immuno-Deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 27 oct 1998;95(22):13135-40.
37. Bonhomme D, Hammarström L, Webster D, Chapel H, Hermine O, Deist FL, et al. Impaired Antibody Affinity Maturation Process Characterizes a Subset of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Immunol*. 15 oct 2000;165(8):4725-30.
38. Andersen P, Permin H, Andersen V, Schejbel L, Garred P, Svejgaard A, et al. Deficiency of somatic hypermutation of the antibody light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. *Blood*. 15 janv 2005;105(2):511-7.
39. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, et al. Unravelling the Complexity of T Cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency. *J Immunol*. 15 mars 2007;178(6):3932-43.
40. Bateman E a. L, Ayers L, Sadler R, Lucas M, Roberts C, Woods A, et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. *Clin Exp Immunol*. nov 2012;170(2):202-11.
41. Moratto D, Gulino AV, Fontana S, Mori L, Pirovano S, Soresina A, et al. Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients. *Clin Immunol Orlando Fla*. nov 2006;121(2):203-14.
42. Viallard J-F, Ruiz C, Guillet M, Pellegrin J-L, Moreau J-F. Perturbations of the CD8<sup>+</sup> T-cell repertoire in CVID patients with complications. *Results Immunol*. 1 janv 2013;3:122-8.
43. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Mila J. CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increased apoptosis. *Clin Exp Immunol*. juill 1999;117(1):138-46.
44. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, Garnier J-L, Fieschi C, Vince N, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol*. sept 2010;30(5):746-55.
45. Fevang B, Yndestad A, Sandberg WJ, Holm AM, Müller F, Aukrust P, et al. Low numbers of regulatory T cells in common variable immunodeficiency: association with chronic inflammation in vivo. *Clin Exp Immunol*. 1 mars 2007;147(3):521-5.
46. Arandi N, Mirshafiey A, Jeddi-Tehrani M, Abolhassani H, Sadeghi B, Mirminachi B, et al. Evaluation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells function in patients with common variable immunodeficiency. *Cell Immunol*. févr 2013;281(2):129-33.

47. Barbosa RR, Silva SP, Silva SL, Melo AC, Pedro E, Barbosa MP, et al. Primary B-Cell Deficiencies Reveal a Link between Human IL-17-Producing CD4 T-Cell Homeostasis and B-Cell Differentiation. *PLOS ONE*. août 2011;6(8):e22848.
48. Unger S, Seidl M, van Schouwenburg P, Rakhmanov M, Bulashevskaya A, Frede N, et al. The TH1 phenotype of follicular helper T cells indicates an IFN- $\gamma$ -associated immune dysregulation in patients with CD21low common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 26 mai 2017;
49. Cunill V, Clemente A, Lanio N, Barceló C, Andreu V, Pons J, et al. Follicular T Cells from smB(-) Common Variable Immunodeficiency Patients Are Skewed Toward a Th1 Phenotype. *Front Immunol*. 2017;8:174.
50. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. mai 2000;120(2):225-31.
51. Rivoisy C, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Durieu I, et al. Parental Consanguinity is Associated with a Severe Phenotype in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1 févr 2012;32(1):98-105.
52. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update and New Insights from the Third Report of the National Registry. *J Clin Immunol*. 1 mai 2014;34(4):478-90.
53. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. nov 2015;35(8):696-726.
54. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, Baere ED, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 1 sept 2016;53(9):575-90.
55. Mellemkjær L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 1 déc 2002;130(3):495-500.
56. Cunningham-Rundles C, Lieberman P, Hellman G, Chaganti RS. Non-Hodgkin lymphoma in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. juin 1991;37(2):69-74.
57. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol*. 1 juill 1999;92(1):34-48.
58. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 30 août 2012;120(9):1953-4.
59. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet Lond Engl*. 2 févr 1985;1(8423):263-6.
60. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. juill 1987;7(4):294-9.
61. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1 mai 2007;27(3):308-16.
62. Abolhassani H, Aghamohammadi A, Imanzadeh A, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Rezaei N. Malignancy phenotype in common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(2):133-4.

63. Sini B, Cristina K, Debora L, Juliana P, Ana Karolina O, Andrea C, et al. Frequency of lymphomas in a cohort of Common Variable Immunodeficiency (CVID) patients. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 11 sept 2017];4. Disponible sur: [http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00989/event\\_abstract](http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00989/event_abstract)
64. Ariatti C, Vivenza D, Capello D, Migliazza A, Parvis G, Fassone L, et al. Common-variable immunodeficiency-related lymphomas associate with mutations and rearrangements of BCL-6: Pathogenetic and histogenetic implications. *Hum Pathol*. 1 juill 2000;31(7):871-3.
65. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. mars 2002;69(3):171-8.
66. Gratzinger D, Jaffe ES, Chadburn A, Chan JKC, de Jong D, Goodlad JR, et al. Primary/Congenital Immunodeficiency 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 5. *Am J Clin Pathol*. 1 févr 2017;147(2):204-16.
67. Desar IME, Keuter M, Raemaekers JMM, Jansen JBMJ, van Krieken JHJ, van der Meer JWM. Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma in common variable immunodeficiency. *Neth J Med*. mai 2006;64(5):136-40.
68. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Tirgari F, Mahjoob F, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leuk Lymphoma*. 1 janv 2006;47(2):343-6.
69. de Jong D, Roemer MGM, Chan JKC, Goodlad J, Gratzinger D, Chadburn A, et al. B-Cell and Classical Hodgkin Lymphomas Associated With Immunodeficiency 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 2. *Am J Clin Pathol*. 1 févr 2017;147(2):153-70.
70. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol*. juill 1987;7(4):294-9.
71. Polizzotto MN, McComish JS, Dawson MA, Opat SS, Cole-Sinclair MF. Burkitt lymphoma in the setting of common variable immunodeficiency. *Ann Hematol*. 1 août 2009;88(8):819-20.
72. Ganzel C, Rowe JM, Ruchlemer R. Primary effusion lymphoma in a HIV-negative patient associated with hypogammaglobulinemia. *Am J Hematol*. 1 sept 2011;86(9):777-81.
73. Gottesman SRS, Haas D, Ladanyi M, Amorosi EL. Peripheral T Cell Lymphoma in a Patient with Common Variable Immunodeficiency Disease: Case Report and Literature Review. *Leuk Lymphoma*. 1 janv 1999;32(5-6):589-95.
74. Suan D, Koutts J, Tschuchnigg M, Shingde M, Jolles S, Fulcher DA. Cytotoxic T-cell lymphoma complicating common variable immunodeficiency. *Pathology (Phila)*. 1 janv 2011;43(1):75-8.
75. Jesus AA, Jacob CMA, Silva CA, Dorna M, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M, et al. Common Variable Immunodeficiency Associated with Hepatosplenic T-Cell Lymphoma Mimicking Juvenile Systemic Lupus Erythematosus, Common Variable Immunodeficiency Associated with Hepatosplenic T-Cell Lymphoma Mimicking Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res J Immunol Res*. 27 juin 2011;2011, 2011:e428703.
76. Gammon B, Robson A, Deonizio J, Arkin L, Guitart J. CD8+ granulomatous cutaneous T-cell lymphoma: A potential association with immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1 sept 2014;71(3):555-60.
77. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss H-D, Falini B, Delsol G, et al. Origin of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease from a Clonal Expansion of Highly Mutated Germinal-Center B Cells. *N Engl J Med*. 14 août 1997;337(7):453-8.

78. Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, Monjanel H, Bonnet A, Algarte Génin M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol.* 1 avr 2017;28(4):843-8.
79. 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.* 15 août 2005;202(4):479-84.
80. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics: *Curr Opin Hematol.* juill 2008;15(4):368-74.
81. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* sept 2008;22(5):261-81.
82. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* juillet 2016;138(1):210-218.e9.
83. World Health Organization, Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2008. 439 p. (World Health Organization classification of tumours).
84. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.* 1 mai 2017;35(18):2008-17.
85. Park S, Lee J, Ko YH, Han A, Jun HJ, Lee SC, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 1 août 2007;110(3):972-8.
86. Hummel M, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Korbjuhn P, Dimmler C, Stein H. EBV infection patterns in Hodgkin's disease and normal lymphoid tissue: expression and cellular localization of EBV gene products. *Br J Haematol.* 1 déc 1992;82(4):689-94.
87. Chetaille B, Bertucci F, Finetti P, Esterni B, Stamatoullas A, Picquetot JM, et al. Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome. *Blood.* 19 mars 2009;113(12):2765-3775.
88. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer.* 1 août 2017;81:45-55.
89. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Gerrie AS, et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Classical Hodgkin Lymphoma at Event-Free Survival Time Points and Survival Comparison With the General Population in British Columbia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2016;34(21):2493-500.
90. Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, von Tresckow B, Moccia A, Markova J, et al. Late Relapse of Classical Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 Trials. *J Clin Oncol.* mai 2017;35(13):1444-50.
91. Starr AG, Caimi PF, Fu P, Massoud MR, Meyerson H, Hsi ED, et al. Dual institution experience of extranodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes. *Br J Haematol.* 1 mai 2016;173(3):404-12.

92. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 1 mars 2016;66(2):152-71.
93. Boslooper K, Hoogendoorn M, van Roon EN, Kibbelaar RE, Storm H, Hovenga S, et al. No outcome disparities in patients with diffuse large B-cell lymphoma and a low socioeconomic status. *Cancer Epidemiol.* 1 juin 2017;48:110-6.
94. Guyader-Peyrou SL, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? *Haematologica.* 1 mars 2017;102(3):584-92.
95. De La Torre I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JCW, Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2012;51(5):833-40.
96. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* 11 août 2017;0(0):1-8.
97. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, Yamamoto S, Obara M, Yamaguchi K, et al. FCGR3A-158V/F polymorphism may correlate with the levels of immunoglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* févr 2009;82(2):143-7.
98. Mogensen TH, Bernth-Jensen JM, Petersen CC, Petersen MS, Nyvold C, Gadegaard KH, et al. Common variable immunodeficiency unmasked by treatment of immune thrombocytopenic purpura with Rituximab. *BMC Blood Disord.* 11 avr 2013;13:4.
99. Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* oct 2014;13(10):1055-63.
100. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova J-L, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Prim Immunodef.* 2016;220.
101. van der Werff ten Bosch J, van den Akker M. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency. *Eur J Med Genet.* déc 2016;59(12):647-53.
102. Silva SP da, Resnick E, Lucas M, Lortan J, Patel S, Cunningham-Rundles C, et al. Lymphoid Proliferations of Indeterminate Malignant Potential arising in Adults with Common Variable Immunodeficiency Disorders: Unusual Case Studies and Immunohistological Review in the Light of Possible Causative Events. *J Clin Immunol.* 9 juill 2011;31(5):784.
103. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lécuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood.* 15 avr 2006;107(8):3034-44.
104. Smedby KE, Ponzoni M. The etiology of B-cell lymphoid malignancies with a focus on chronic inflammation and infections. *J Intern Med.* :n/a-n/a.
105. Joshi VV, Gagnon GA, Chadwick EG, Berard CW, McClain KL, Leach CT, et al. The spectrum of mucosa-associated lymphoid tissue lesions in pediatric patients infected with HIV: A clinicopathologic study of six cases. *Am J Clin Pathol.* mai 1997;107(5):592-600.
106. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, Molina J-M, Rapp C, Abino J-F, et al. Prognostic Factors and Outcome of Human Herpesvirus 8–Associated Primary Effusion Lymphoma in Patients With AIDS. *J Clin Oncol.* 7 janv 2005;23(19):4372-80.

107. Shehab TM, Hsi ED, Poterucha JJ, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Helicobacter pylori-associated gastric MALT lymphoma in liver transplant recipients. *Transplantation*. 27 avr 2001;71(8):1172-5.
108. Hsi ED, Singleton TP, Swinnen L, Dunphy CH, Alkan S. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol*. janv 2000;24(1):100-6.
109. Fliegau M, L. Bryant V, Frede N, Slade C, Woon S-T, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 3 sept 2015;97(3):389-403.
110. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2017;139(2):597-606.e4.
111. Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, Condliffe AM, Okkenhaug K. PI3K $\delta$  and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. nov 2016;16(11):702-14.
112. Kracker S, Curtis J, Ibrahim MAA, Sediva A, Salisbury J, Campr V, et al. Occurrence of B-cell lymphomas in patients with Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2014;134(1):233-6.
113. Sander S, Calado DP, Srinivasan L, Köchert K, Zhang B, Rosolowski M, et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell*. 14 août 2012;22(2):167-79.
114. Bohers E, Mareschal S, Bertrand P, Viailly PJ, Dubois S, Maingonnat C, et al. Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era. *Leuk Lymphoma*. mai 2015;56(5):1213-22.
115. Kloo B, Nagel D, Pfeifer M, Grau M, Düwel M, Vincendeau M, et al. Critical role of PI3K signaling for NF- $\kappa$ B-dependent survival in a subset of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 janv 2011;108(1):272-7.
116. Zhang J, Grubor V, Love CL, Banerjee A, Richards KL, Mieczkowski PA, et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 janv 2013;110(4):1398-403.
117. Elgizouli M, Lowe DM, Speckmann C, Schubert D, Hülsdünker J, Eskandarian Z, et al. Activating PI3K $\delta$  mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 1 févr 2016;183(2):221-9.



**Titre : Etude de 43 patients adultes présentant un lymphome et un déficit immunitaire de phénotype Déficit Immunitaire Commun Variable.**

**Résumé :**

Environ 5% des Déficiences Immunitaires Communes Variables (DICV) se compliquent d'un lymphome. Les caractéristiques de ces patients et des lymphomes sont peu connues. Actuellement, le lymphome est un critère d'exclusion du diagnostic de DICV quand il le précède ou l'accompagne.

Cette étude descriptive unicentrique rétrospective rapporte une série de 43 patients adultes présentant à la fois une hypogammaglobulinémie de type DICV et un lymphome, quelle que soit la chronologie des événements. L'objectif principal est de décrire les phénotypes cliniques et biologiques de ces patients, ainsi que les données anatomopathologiques et génétiques.

La série comprend 48 lymphomes au net tropisme extranodal (lymphomes non hodgkiniens B : 65%, lymphome de Hodgkin : 27%, lymphomes T : 8%), associés au virus EBV dans 50% des cas étudiés. Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les plus fréquents (35%). Les patients présentent un déficit immunitaire humoral marqué, ainsi qu'un défaut profond de l'immunité cellulaire T (49% des cas). Les complications extrainfectieuses du DICV sont fréquentes (72%). Les critères diagnostiques actuels excluent 53% des patients du diagnostic de DICV du fait de l'antériorité du lymphome. La comparaison entre ces patients et ceux chez qui le lymphome est survenu dans l'évolution du DICV montre une répartition significativement différente des types de lymphomes mais des caractéristiques cliniques et immunologiques similaires dans ces deux groupes de patients.

En conclusion, lorsqu'un lymphome précède ou révèle une hypogammaglobulinémie, le diagnostic de déficit immunitaire primitif de type DICV ne devrait pas être systématiquement exclu.

**Mots clés : Chronologie, Déficit immunitaire commun variable, Définition, EBV, Hypogammaglobulinémie, Immunité cellulaire, Lymphome**

**Title : Study on 43 patients with lymphoma and a « Common Variable Immunodeficiency (CVID) – like » disorder.**

**Abstract :**

In patients with a diagnosis of Common Variable Immunodeficiency (CVID), about 5% will develop a lymphoma during the course of the disease. Little is known about the characteristics of these patients and lymphomas. To date, lymphoma remains an exclusion criteria for CVID if preceding or revealing this condition.

This descriptive unicentric retrospective study analysed 43 adult patients presenting both a CVID-like immune deficiency and a lymphoma, whatever the chronology of events. The aim of the study was to describe the clinical and biological phenotypes of these patients, as well as available genetic data and biopsy reports.

We report here on 48 lymphomas with a high frequency of extranodal disease, including 65% of non-Hodgkin B-cell lymphomas, 27% of Hodgkin lymphomas, and 8% of T-cell lymphoma, with an EBV association rate of 50%. Diffuse large B cell lymphoma was the most common diagnosis (35%). Patients usually had an impaired humoral immunity, but above all a severe T-cell defect was present in 49% of them. CVID extra-infectious complications occurred with a high frequency (72%). With the current definition of CVID, 53% of patients were excluded of this diagnosis, as lymphoma preceded the diagnosis of hypogammaglobulinemia. Comparison between these patients and those who developed lymphoma during the follow-up of CVID showed significant differences concerning lymphoma subtypes distribution, but similar clinical and immunological characteristics in the two groups of patients.

In conclusion, a diagnosis of CVID-like primary immune deficiency should not be systematically ruled out in patients presenting with hypogammaglobulinemia revealed or preceded by a lymphoma.

**Keywords : Cellular immunity, Chronology, Common variable immunodeficiency, Definition, EBV, Hypogammaglobulinemia, Lymphoma**

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06**