



Site : www.ceredih.fr

Titre :
Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de déficit en STAT3
Version longue

CEREDIH_R010b_v1

Date de mise à jour :

Page : 1/16

Date de création: 04 août 2014

**Auteurs : Dr Marie Olivia CHANDESRIS^{1,3}
Pr Capucine PICARD^{2,3}**

Affiliation :
1- Service d'hématologie adulte, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS
2- Centre d'étude des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
3-Institut Imagine, 24 bvd de Montparnasse, 75015 Paris

Date de validation par le Comité de relecture le : 09 septembre 2014

Date de parution sur le site : 01 octobre 2014

NB : Pour obtenir la fiche abrégée de ces recommandations, se reporter à la version CEREDIH_R010a_v1



Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de déficit en STAT3

Le déficit autosomique dominant en STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) est la principale étiologie des syndromes hyper-IgE (SHIE) (1,2).

Ce déficit immunitaire rare (prévalence estimée en France à environ 80 patients en 2014) se caractérise par une susceptibilité anormale aux germes pyogènes, tout particulièrement le *Staphylococcus aureus* (100% des patients sont concernés), et également une candidose cutanéomuqueuse chez plus de 85 % des patients. Ces infections sont récurrentes, parfois dès la période néonatale, principalement cutanées de tous types (dont les abcès sous-cutanés « froids » caractéristiques, le *S. aureus* étant de loin le germe le plus fréquent), broncho-pulmonaires (notamment de volumineux abcès, les germes les plus fréquents étant *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *P. aeruginosa*) et ORL de tous types (notamment otites récurrentes y compris externes, les germes les plus fréquents étant *S. aureus* et *P. aeruginosa*) (1-9). Les colonisations secondaires à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Aspergillus sp.* de séquelles pulmonaires post-bactériennes (bronchiectasies et plus particulièrement pneumatocèles ou cavités kystiques caractéristiques de ce DI) sont particulièrement à craindre car se compliquant d'infections invasives (9,10). La prévention précoce et assidue des infections bactériennes et fongiques broncho-pulmonaires est donc fondamentale car la destruction progressive du poumon conditionne en grande partie le pronostic vital de ces patients (9,11,12).

Outre le phénotype infectieux, ces patients peuvent présenter aussi une dermatite eczématiforme généralement localisée favorisant les infections cutanées elles-mêmes sources d'infections profondes (13,14,15), un syndrome développemental (défaut de perte des dents lactéales, dysmorphie faciale) et des anomalies des tissus de soutien (hyperlaxité, scoliose, anomalies vasculaires de type anévrismes) (3-5,7-9,16-18).

A- Recommandations pour le diagnostic de déficit en STAT3

Devant une suspicion de déficit en STAT3, il est recommandé d'évaluer le score NIH (se référer à la table en annexe) qui permet de rechercher de façon systématique les principales caractéristiques de la



maladie tant du point de vue du phénotype infectieux que développemental (6). Outre l'histoire clinique, l'évaluation du score NIH implique une expertise biologique et morphologique.

Les éléments biologiques d'orientation (tous n'étant pas pris en compte dans le calcul du score NIH) et dont l'analyse est recommandée incluent :

- Hémogramme : en dehors des périodes infectieuses, l'hyper-éosinophilie est la seule anomalie observée dans 80% des cas et n'a pas de valeur pronostique.
- Dosage des IgE totales dont le taux est toujours très augmenté à un moment ou un autre de l'histoire de la maladie avec un taux médian observé dans la cohorte française de 10 000 UI/mL(9).
- Dosage des IgD dont le taux est fréquemment augmenté également bien que de façon inconstante (9).
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (G, A, M) objectivant dans la majorité des cas un taux normal, ou plus rarement augmenté, en gammaglobulines.
- Phénotypage lymphocytaire (B, T, NK) révélant comme seule anomalie un déficit constant en lymphocytes B mémoire (CD19+CD27+). L'absence de lymphopénie B mémoire devrait faire remettre en cause la suspicion diagnostique de déficit en STAT3 (9,19-21). La quantification des lymphocytes T circulants producteurs d'interleukine-17 permet d'identifier également un déficit de cette sous population (lymphopénie TH17) (9,22-24). L'analyse des Th17 n'est pas à réaliser de façon systématique.
- Réponse vaccinale par dosage des anticorps spécifiques (diphtérie, tétanos, poliomyélite et pneumocoque) habituellement normale (dans près de 80% des cas dans l'étude française (9)) mais à contrôler de principe du fait de l'observation d'une réponse anticorps secondaire diminuée chez ces patients à relier à la lymphopénie B mémoire (9,19-21,25).

Les examens immunitaires qui ne sont pas recommandés pour le diagnostic car leurs résultats n'apporteraient pas d'argument diagnostique supplémentaire ni n'influeraient la prise en charge, incluent : la recherche d'allohémagglutinines de groupe (production normale), le dosage des sous-classes d'IgG, les tests fonctionnels des polynucléaires neutrophiles (burst oxydatif, chimiotactisme, phagocytose qui sont normaux), les proliférations lymphocytaires *in vitro* aux mitogènes et aux antigènes vaccinaux (normales).

Du point de vue morphologique, sont recommandés : une évaluation dentaire clinique et radiologique, une imagerie par scanner thoracique pour détecter des anomalies pulmonaires (dilatations de bronches et pneumatocèles), une expertise orthopédique avec radiographies du rachis pour recherche de scoliose.



En l'absence d'autre orientation diagnostique, un score NIH entre 20 et 40 et a fortiori > 40 ou > 30 avec un taux d'IgE > 1000 UI/ml justifie un séquençage du gène *STAT3*, tout particulièrement s'il s'y associe une lymphopénie B mémoire et Th17 (6,26). Cependant chez le tout petit enfant (le score NIH augmentant logiquement avec l'âge), plus rarement chez l'adulte, le phénotype peut être incomplet et le score faible (< 20) justifiant un avis spécialisé avant une demande de séquençage spécifique.

Ainsi, lorsque la suspicion diagnostique est suffisamment forte ou au titre de dépistage systématique chez tout nouveau-né de parent atteint de déficit en *STAT3*, le séquençage du gène *STAT3* est pratiqué, après obtention d'un consentement éclairé du patient ou de ses parents s'il est mineur, en laboratoire spécialisé (Centre d'Etude des Déficit Immunitaires - CEDI - sous la responsabilité du Pr Capucine Picard, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades). La présence d'une mutation délétère de *STAT3* à l'état hétérozygote (*STAT3*^{+/-}) confirme formellement le diagnostic.

B- Recommandations pour le diagnostic et le suivi des complications du déficit en STAT3

1) Complications d'origine infectieuse

Une particularité très piègeuse de ce DI est l'extrême pauvreté voire parfois l'absence des signes inflammatoires locaux ou généraux habituels tant cliniques que biologiques (abcès sous-cutanés dits « froids », abcès pulmonaires volumineux sans fièvre et sans augmentation de la CRP, cellulite rapidement extensive sans douleur ni fièvre) (1-9,26). Ainsi, tout point d'appel infectieux même asymptomatique, tout élément nouveau même minime ou d'apparence banale et communautaire (toux grasse isolée, otorrhée isolée, foyer sinusien ou pulmonaire radiologique découvert fortuitement car cliniquement asymptomatique, gonalgie même d'allure mécanique, etc.) doit être pris en charge très précocement et efficacement. Cette prise en charge devra être active tant du point de vue diagnostique (imagerie adaptée à l'appui, documentation microbiologique systématique au besoin interventionnelle tel que ponction sous scanner ou prélèvement chirurgical) que, le cas échéant, thérapeutique (antibiothérapie précoce adaptée à la documentation microbiologique et au profil de sensibilité aux antibiotiques / antifongiques et de durée suffisante c'est-à-dire au besoin maintenue jusqu'après constat de guérison radiologique avérée). En effet, alors que le processus infectieux initial s'installe fréquemment très insidieusement, il existe un authentique risque d'extension silencieuse parfois rapide et importante avec risque de délabrements tissulaires consécutifs (présence de pneumatocele malgré



l'absence d'antécédent documenté de pneumopathie) (9,27,28). Ainsi tout foyer infectieux doit être traité précocement même s'il est asymptomatique. Toute collection abcédée doit aussi justifier une

concertation médico-chirurgicale pour un drainage précoce éventuel du fait du risque d'extension rapide malgré une antibiothérapie adaptée (9,29,30).

Un suivi médical dans le cadre de consultations spécialisées avec contrôles morphologiques réguliers systématiques est donc préconisé même lorsque la situation est à l'équilibre, apparemment très calme (c'est-à-dire un patient sans plaintes observant correctement ses prophylaxies anti-infectieuses) pour la recherche systématique des infections principalement rencontrées (cutanées, broncho-pulmonaires, ORL) et leurs complications avec de façon minimale:

- TDM thoracique (pas nécessairement en coupes fines) et des sinus annuellement
- Consultation bi-annuelle avec le médecin référent immuno-hématologue ou interniste
- Consultation pneumologique annuelle (suivi EFR à l'appréciation du pneumologue)
- Consultation ORL annuelle
- Suivi dentaire annuel
- Si justifié, consultation dermatologique de rythme adapté

2) Complications d'origine non infectieuse

a- Complications musculo-squelettiques (1-9,26)

L'hyperlaxité ligamentaire tout particulièrement une scoliose est à dépister très précocement de sorte à mettre en place très tôt les mesures préventives et/ou correctives sous couvert d'un suivi orthopédique spécialisé.

Le dépistage d'une déminéralisation osseuse par ostéodensitométrie (DMO) est préconisé lors de la transition pédiatrie-secteur adulte (sauf évènement fracturaire anormal antérieur justifiant une évaluation plus précoce). Le rythme de suivi DMO ultérieur dépendra du résultat de l'examen initial de référence et de l'indication éventuelle d'un traitement à visée osseuse après avis spécialisé. Dans tous les cas, une carence en vitamine D devra être traitée (maintien d'un taux ≥ 30 ng/ml).

b- Complications vasculaires (16-18)

Le dépistage d'anomalies vasculaires à type de dilatations / anévrismes, beaucoup plus rarement sténoses, ainsi que d'anomalies cérébrales d'origine vasculaire à type d'hypersignaux de la



substance blanche (leucopathie évocatrice de leucoaraïose, parfois lésions d'infarctissement ischémique (infarctus lacunaires) et atrophie sous-corticale) est actuellement proposé à compter de

l'âge de 15 ans ou lors de la transition pédiatrie-secteur adulte sauf point d'appel antérieur particulier (céphalées, retard des acquisitions scolaires, précordialgies, malaises)(18). Une angio-IRM cérébrale complétée par des séquences pondérées T1, T2 et FLAIR et un coroscanner sont préconisés en systématique et seront éventuellement complétés par des examens ciblés complémentaires en cas de point d'appel particulier. Le rythme de suivi de ces examens dépendra des éventuelles anomalies identifiées en dépistage (en l'absence d'anomalie un rythme de contrôle tous les 5 ans est préconisé) sous couvert d'une prise en charge spécialisée cardio-vasculaire et/ou neuro-vasculaire si indiquée.

Un bilan à la recherche d'une thrombophilie est recommandé a fortiori en cas de lésions vasculaires cérébrales d'allure ischémique (hyper-signaux de la substance blanche et/ou lacunes) et/ou de thrombose artérielle ou veineuse, y compris ancienne. Une prévalence anormalement élevée d'anticorps anti-cardiolipines (ACL) a été observée dans la cohorte adulte française (données non publiées). Leur origine précise reste à éclaircir puisqu'il n'est pas observé de manifestations auto-immunes dans ce DI. L'hypothèse d'une exposition anormale des phospholipides de membrane liée à la vasculopathie est principalement soulevée. La discussion d'un éventuel traitement anticoagulant au long cours comme préconisé dans le syndrome des antiphospholipides devra tenir compte du risque hémorragique chez ces patients.

c- Complications néoplasiques

L'incidence anormale, de l'ordre de 10%, d'hémopathie maligne de type lymphome chez les patients STAT3+/- (9,31-33) justifie une vigilance clinico-biologique éclairée et une biopsie de toute adénopathie périphérique ou profonde sans preuve de son origine notamment infectieuse et/ou un bilan médullaire en cas de modifications de l'hémogramme sans cause identifiée. Si un tel diagnostic était posé, il n'est pas préconisé d'adaptation particulière du traitement hématologique eu égard à une tolérance satisfaisante des procédures de chimiothérapie, y compris en cas d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques, rapportée dans la cohorte française et la littérature internationale (9).

d- Autres complications d'origine non infectieuse

Des anomalies du bilan martial sont fréquentes et doivent être dépistées. Une carence martiale n'est pas rare, y compris chez l'homme, et justifie un bilan diagnostique (digestif, gynécologique), un suivi et une supplémentation adaptée. Un profil martial à type de surcharge et/ou inflammatoire peut



aussi être observé sans autre cause que cette pathologie. Quel que soit le profil, des perturbations du métabolisme de l'hepcidine sont suspectées du fait du rôle de la signalisation STAT3-dépendante dans la régulation de l'hepcidine (34-36).

C- Recommandations de prophylaxie pour les patients STAT3+/-

1) Antibio prophylaxie

Son objectif est de réduire l'incidence des infections bactériennes principalement rencontrées donc cutanées, broncho-pulmonaires et ORL et ainsi les complications qui en résultent (abcès profonds à point de départ cutané, séquelles pulmonaires post-bactériennes). Elle doit couvrir au minimum *Staphylococcus aureus* (9,28,29). Le contrôle de l'observance de l'antibio prophylaxie est indispensable pour en évaluer précisément l'efficacité. Elle doit être instaurée très précocement et maintenue à vie même si dans le cours évolutif de la maladie elle peut être adaptée à l'histoire infectieuse de chaque patient.

La cloxacilline (Orbenine®) au long cours, à la dose de 4g/j chez l'adulte (en 2 prises) et 50 mg/kg/j chez l'enfant (en 3 prises journalières, sans dépasser 4 g/j) s'est révélée efficace et bien tolérée (expérience française à partir de 10 patients) et pourrait donc être proposée en première intention et de façon ciblée en cas d'infections récidivantes documentées à *S. aureus* méticilline sensible (SAMS) en particulier cutanées (C. Aguilar, Necker, communication personnelle).

Le cotrimoxazole (Bactrim forte® à la dose de 1 cp/j chez l'adulte, 25 mg/kg/j chez l'enfant) reste largement utilisé, notamment dans la toute petite enfance, pour son activité anti-bactérienne vis-à-vis du *S. aureus*, efficacité prouvée dans la granulomatose septique chronique sans toxicité majeure à long terme (9,28,37).

En dehors de ces situations, l'antibio prophylaxie devra être adaptée au passé infectieux (organe cible variable selon les individus tel que poumon versus peau), à l'historique microbiologique (prévalence d'un germe autre que *S. aureus*, documentation d'un portage chronique de germe, résistances éventuelles), et aux antibiothérapies antérieures en fonction de leur efficacité et de leur tolérance.

En cas de colonisation bactérienne chronique de dilatations de bronches et/ou de pneumatocèles en particulier à bacilles gram négatif et en cas d'insuffisance respiratoire évoluée, une antibio prophylaxie à spectre étendu au pyocyanique sur un modèle inspiré de ceux appliqués aux patients atteints de mucoviscidose est à discuter (38) de même qu'une prophylaxie/immunomodulation à base d'azithromycine (Zithromax® 250mg x 3/semaine chez l'adulte, 5 mg/kg x 3/semaine chez l'enfant jusqu'à 40 kg puis même dose que l'adulte) (39,40).



2) Prophylaxie antifongique

a- Infections à levures : *Candida albicans*

Une candidose cutanée et/ou muqueuse ponctuelle ou chronique doit être traitée efficacement, après prélèvement mycologique systématique pour documentation et anti-fongogramme, par des soins locaux bien conduits (bains de bouche, topiques cutanés) et au besoin complétés par un traitement azolé systémique parfois au long cours comme le fluconazole, bien que cette attitude ne soit codifiée. Une onychomycose doit aussi être traitée efficacement après prélèvement confirmatoire (9,14,27,28).

b- Infections à champignons filamenteux : *Aspergillus sp.*

En prévention primaire de l'aspergillose pulmonaire invasive et des aspergillomes intracavitaires, une prophylaxie anti-aspergillaire est formellement indiquée en cas de colonisation bronchique à *Aspergillus sp.* et/ou en présence de toute séquelle structurale broncho-pulmonaire post-infectieuse même minimales (bronchiectasies, pneumatocèles) et même en l'absence de colonisation aspergillaire documentée (9,10,27,29). L'itraconazole (Sporanox®) à la dose initiale de 400mg/j chez l'adulte et 10 mg/kg/j en suspension buvable chez l'enfant secondairement adaptée à l'itraconazolémie (à prendre en dehors des repas pour la formulation sirop et pendant ou en fin de repas pour la galénique gélule) est préconisé en première intention chez l'enfant et l'adulte sous contrôle de sa bonne observance par dosages réguliers (rythme biannuel minimal) de l'itraconazolémie résiduelle (41,42). En cas de colonisation, un anti-fongogramme préalable est nécessaire pour vérifier la sensibilité à cette molécule et pour adapter la prophylaxie au profil de résistance.

En prophylaxie secondaire, indispensable même en cas de chirurgie éradicatrice, les azolés de nouvelle génération (en particulier voriconazole et posaconazole) restent préférentiellement proposés du fait de leur formulation orale. Le choix de la molécule dépendra de l'anti-fongogramme, de l'efficacité clinique des molécules utilisées lors de la phase curative et en prophylaxie primaire, de leur tolérance et des interactions médicamenteuses éventuelles (itraconazole, voriconazole et posaconazole sont inhibiteurs du CYP3A4).

Dans tous les cas, y compris pour les patients sans lésions structurales pulmonaires et sans antécédent d'infection aspergillaire, une éviction des expositions environnementales et professions à risque aspergillaire (paysagiste, jardinier...) est recommandée.



3) Substitution en immunoglobulines

Indépendamment d'un bilan immunitaire humoral normal, elle est indiquée en cas d'infections bactériennes broncho-pulmonaires et/ou ORL récurrentes malgré une antibioprophylaxie bien conduite car associée à une réduction significative de leur incidence (9,28,29,43-45). Elle est aussi indiquée dès l'identification de lésions structurales broncho-pulmonaires (bronchiectasies et/ou pneumatocèles) même si les événements infectieux inducteurs sont passés inaperçus et même si ces lésions semblent petites et isolées car elles témoignent d'authentiques événements infectieux antérieurs délabrant du point de vue tissulaire. Cette substitution pourrait également améliorer l'état cutané (expérience française,29,44)

Une fois initiée, elle est maintenue à vie. L'évaluation de son efficacité ne repose pas sur le taux de gammaglobulines résiduelles (le taux des gammaglobulines étant dans la majorité des cas normal ou augmenté chez les patients STAT3+/-) mais sur la réduction de l'incidence des événements infectieux (9). Partant d'une dose initiale de substitution intraveineuse de 0,4 à 0,5g/kg toutes les 3-4 semaines, l'adaptation de cette dose et du rythme de perfusions dépendra de la clinique infectieuse broncho-pulmonaire.

Une substitution au domicile par voie sous-cutanée hebdomadaire ou par voie intraveineuse est possible sous réserve d'un état clinique stable, de la bonne observance par le patient de ses prophylaxies habituelles, de son aptitude de signalement de tout événement nouveau, d'une bonne observance et d'une bonne tolérance cutanée pour les injections sous-cutanées et du maintien d'un suivi en consultation au minimum bi-annuel.

4) Vaccinations

Le calendrier vaccinal obligatoire habituel et sans restriction (9) devra être complété dès le plus jeune âge par les vaccinations :

- Anti-pneumococcique selon le schéma d'1 injection de Pevnar13® suivie 2 mois plus tard d'1 injection de Pneumo23® avec rappel vaccinal tous les 5 ans par 1 injection de Pneumo23®.
- Anti-*Haemophilus* avec rappel tous les 10 ans.
- Anti-grippale annuellement.



5) Autres mesures prophylactiques

a- Autres prophylaxies anti-infectieuses : germes opportunistes

Il n'est pas indiqué de prophylaxie primaire de la pneumocystose et des infections herpétiques et zostériennes (9,14). Cependant une prophylaxie secondaire sera à discuter en cas de récurrence d'herpès et/ou de zona et en cas de pneumocystose prouvée (46).

b- Traitement d'une dermatite eczématiforme (14,29,47)

Le traitement efficace d'une dermatite eczématiforme, si besoin par l'utilisation adaptée et contrôlée de dermocorticoïdes, contribue à éviter les surinfections cutanées. Dans tous les cas, le contrôle d'une bonne hydratation cutanée est recommandé et un complément thérapeutique anti-histaminique éventuel en cas de prurit persistant. Un suivi dermatologique spécialisé est indiqué selon les cas.

c- Place de la chirurgie

La chirurgie tient une grande place dans la prise en charge de ces patients. A visée curatrice, elle est déjà fréquemment indiquée notamment pour le drainage précoce d'abcès superficiels (abcès sous-cutanés notamment) ou profonds pour lesquels l'antibiothérapie même adaptée peut être insuffisante avec des collections parfois rapidement extensives (9,29,30). Elle peut aussi être indiquée en cas d'aspergillose invasive compliquée (hémoptysie) et/ou répondant insuffisamment au traitement médical. En prophylaxie, sa place est peut-être tout aussi importante mais les données sont encore insuffisantes pour l'intégrer au titre de guideline. Cependant, la chirurgie d'éradication de lésions structurales broncho-pulmonaires susceptibles de se surinfecter (exclusion de caverne en prévention d'un aspergillome ou d'une authentique aspergillose pulmonaire invasive) et/ou de se compliquer (hémoptysie) devra être systématiquement discutée dans le cadre de RCP médico-chirurgicales.

d- Complications cardio-vasculaires

La prise en charge de tout facteur de risque cardio-vasculaire est recommandée pour prévenir l'aggravation d'une éventuelle leucopathie et la rupture d'éventuels anévrysmes. L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 est plus particulièrement recommandée en cas d'hypertension artérielle (18,28,48,49). Les antiagrégants plaquettaires ne sont pas actuellement recommandés en prophylaxie primaire chez ces patients en l'absence d'évaluation de leur efficacité dans ce contexte et du fait du risque d'hémorragie interne en cas d'anévrysme. Après concertation avec le comité d'éthique (CPP) Île-de-France II en 2012, il a été décidé à l'issue de l'étude prospective



française portant sur les anomalies vasculaires chez les patients adultes STAT3+/- (9) de ne pas recommander de bilan cognitif systématique sauf point d'appel particulier (retard des acquisitions scolaires, difficultés professionnelles) qui bénéficierait alors d'une prise en charge spécifique neuro-vasculaire.

e- Fécondité, contraception, grossesse et transmission

Les patients STAT3+/- peuvent avoir des enfants et l'amélioration du pronostic global (en terme de morbi-mortalité), à relier un diagnostic plus précoce grâce à la biologie moléculaire acquise depuis 2007 (1,2) et à l'amélioration de la prise en charge par des mesures prophylactiques adaptées et par le traitement précoce des complications, contribue à leur fécondité.

Le type contraception devra tenir du contexte vasculopathie spécifique de ces patients et des facteurs de risques thrombotiques éventuellement surajoutés (antécédent de thrombose, présence d'ACL, surpoids). La discussion se fait au cas par cas avec une préférence chez certaines patientes pour un dispositif intra-utérin.

Le risque de transmission de l'allèle muté est de 50% mais avec une expression phénotypique très variable y compris au sein d'une même famille, et donc non prédictible, certains patients étant très peu symptomatiques (50). Il n'y a pas lieu de contre-indiquer un projet de grossesse mais de le préparer par un conseil génétique préalable. Seront proposés au couple : un diagnostic prénatal par biopsie du trophoblaste pour analyse moléculaire du gène *STAT3* pour décision d'une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse si la demande en est formulée par le couple; un diagnostic pré-implantatoire par fécondation in vitro et sélection d'embryons sains peut aussi être effectué. Enfin, le couple peut aussi choisir de ne pas disposer de ces options. Dans ce cas, une évaluation clinique spécialisée (pédiatre immuno-hématologue) et un séquençage du gène *STAT3* devront être pratiqués dès la période néonatale pour mise en place d'une prise en charge spécifique précoce.



Références bibliographiques

- 1) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007 Aug 30;448(7157):1058-62.
- 2) Holland S.M., DeLeo F.R., Elloumi H.Z., et al., STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*, 2007. 357(16): p. 1608-19.
- 3) Davis S.D., Schaller J. and Wedgwood R.J., Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*, 1966. 1(7445): p. 1013-5.
- 4) Buckley R.H., Wray B.B. and Belmaker E.Z., Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972. 49(1): p. 59-70.
- 5) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JL, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692–702.
- 6) Grimbacher B., Schaffer A.A., Holland S.M., et al., Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*, 1999. 65(3): p. 735-44.
- 7) Paulson M.L., Freeman A.F. and Holland S.M., Hyper IgE syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008. 8(6): p. 527-33.
- 8) Freeman A.F. and Holland S.M., The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(2): p. 277-91.
- 9) Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, Thumerelle C, Oksenhendler E, Boutboul D, Thomas C, Hoarau C, Lebranchu Y, Stephan JL, Cazorla C, Aladjidi N, Micheau M, Tron F, Baruchel A, Barlogis V, Palenzuela G, Mathey C, Dominique S, Body G, Munzer M, Fouyssac F, Jaussaud R, Bader-Meunier B, Mahlaoui N, Blanche S, Debré M, Le Bourgeois M, Gandemer V, Lambert N, Grandin V, Ndaga S, Jacques C, Harre C, Forveille M, Alyanakian MA, Durandy A, Bodemer C, Suarez F, Hermine O, Lortholary O, Casanova JL, Fischer A, Picard C. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jul;91(4):e1-19.
- 10) Vinh D.C., Sugui J.A., Hsu A.P., et al., Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(6): p. 1389-90.
- 11) Freeman A.F., Kleiner D.E., Nadiminti H., et al., Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(5): p. 1234-40.
- 12) Liu JY, Li Q, Chen TT, Guo X, Ge J, Yuan LX. Destructive pulmonary staphylococcal infection in a boy with hyper-IgE syndrome: a novel mutation in the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) gene (p.Y657S). *Eur J Pediatr*. 2011 May;170(5):661-6.
- 13) Schimke L.F., Sawalle-Belohradsky J., Roesler J., et al., Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(3): p. 611-7 e1.
- 14) Olaiwan A, Chandesris MO, Fraitag S, Lortholary O, Hermine O, Fischer A, de Prost Y, Picard C, Bodemer C. Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1167-72.
- 15) Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, Mancini AJ, Tamburro J, Frieden IJ. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr*. 2002;141:572-575
- 16) Gharib AM, Pettigrew RI, Elagha A, et al. Coronary abnormalities in hyper-IgE recurrent infection syndrome: depiction at coronary MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: W478-81.
- 17) Freeman AF, Avila EM, Shaw PA, Davis J, Hsu AP, Welch P, Matta JR, Hadigan C, Pettigrew RI, Holland SM, Gharib AM. Coronary artery abnormalities in Hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol*. 2011 Jun;31(3):338-45.
- 18) Chandesris MO, Azarine A, Ong KT, Taleb S, Boutouyrie P, Mousseaux E, Romain M, Bozec E, Laurent S, Boddaert N, Thumerelle C, Tillie-Leblond I, Hoarau C, Lebranchu Y, Aladjidi N, Tron F, Barlogis V, Body G, Munzer M, Jaussaud R, Suarez F, Clément O, Hermine O, Tedgui A, Lortholary O, Picard C, Mallat Z, Fischer A. Frequent and widespread vascular abnormalities in human signal transducer and activator of transcription 3 deficiency. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb 1;5(1):25-34.
- 19) Avery D.T., Ma C.S., Bryant V.L., et al., STAT3 is required for IL-21-induced secretion of IgE from human naive B cells. *Blood*, 2008. 112(5): p. 1784-93.
- 20) Avery D.T., Deenick E.K., Ma C.S., et al., B cell-intrinsic signaling through IL-21 receptor and STAT3 is required for establishing long-lived antibody responses in humans. *J Exp Med*, 2010. 207(1): p. 155-71.



- 21) Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Moens L, Stoddard JL, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tsumura M, Kobayashi M, Arkwright PD, Averbuch D, Engelhard D, Roesler J, Peake J, Wong M, Adelstein S, Choo S, Smart JM, French MA, Fulcher DA, Cook MC, Picard C, Durandy A, Klein C, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Ma CS, Tangye SG. Naive and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells. *J Exp Med*. 2013 Nov 18;210(12):2739-53.
- 22) de Beaucoudrey L., Puel A., Filipe-Santos O., et al., Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med*. 2008. 205(7): p. 1543-50.
- 23) Ma C.S., Chew G.Y., Simpson N., et al., Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med*, 2008. 205(7): p. 1551-7.
- 24) Milner J.D., Brenchley J.M., Laurence A., et al., Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2008. 452(7188): p. 773-6.
- 25) Sheerin K.A. and Buckley R.H., Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1991. 87(4): p. 803-11.
- 26) Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, Pietrogrande MC, Cossu F, Franco JL, Matamoros N, Pietrucha B, Heropolita ska-Pliszka E, Yeganeh M, Moin M, Español T, Ehl S, Gennery AR, Abinun M, Breborowicz A, Niehues T, Kilic SS, Junker A, Turvey SE, Plebani A, Sánchez B, Garty BZ, Pignata C, Cancrini C, Litzman J, Sanal O, Baumann U, Bacchetta R, Hsu AP, Davis JN, Hammarström L, Davies EG, Eren E, Arkwright PD, Moilanen JS, Viemann D, Khan S, Maródi L, Cănt AJ, Freeman AF, Puck JM, Holland SM, Grimbacher B. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2):424-432.
- 27) Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M., et al., Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*, 2009. 206(6): p. 1291-301.
- 28) Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb;1250:25-32.
- 29) Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:133-141
- 30) Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Jul;62(4):195-208.
- 31) Kumanovics A., Perkins S.L., Gilbert H., et al., Diffuse Large B Cell Lymphoma in Hyper-IgE Syndrome Due To STAT3 Mutation. *J Clin Immunol*, 2010. 30(6): p. 886-93.
- 32) Leonard G.D., Posadas E., Herrmann P.C., et al., Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma*, 2004. 45(12): p. 2521-5.
- 33) Wallet N., Ghez D., Delarue R., et al., Diffuse large B-cell lymphoma in hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2007. 7(6): p. 425-7.
- 34) Stoian I, Manolescu B, Atanasiu V, Lupescu O, Bucu IL-6 - STAT-3 - hepcidin: linking inflammation to the iron metabolism. *Rom J Intern Med*. 2007;45(3):305-9.
- 35) Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):353-8.
- 36) Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3204-9.
- 37) Tanaka H., Ito R., Onodera N., and Waga S., Efficacy of long-term sulfamethoxazole-trimethoprim therapy in a boy with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Tohoku J Exp Med*, 1998. 186(1): p. 616.
- 38) Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001021
- 39) Pamham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Mar 11. pii: S0163-7258(14)00055-2.
- 40) Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1251-9.
- 41) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, Eisenstein EM, Turner ML, DeCarlo ES, Starling JM, Holland SM. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2416-2422
- 42) Almyroudis NG, Holland SM, Segal BH. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol*. 2005;43 Suppl 1:S247-259
- 43) Kimata, H. 1995. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia-E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 95: 771-774.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de déficit en STAT3

Version longue

CEREDIH_R010b_v1

Date de mise à jour :

Page : 14/16

44) Wakim, M., M. Alazard, A. Yajima, et al. 1998. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81: 153–158.

45) Bilora, F., F. Petrobelli, V. Boccioletti & F. Pomerri. 2000. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. Case report. *Minerva Med.* 91: 113–116.

46) Freeman AF, Davis J, Anderson VL, Barson W, Darnell DN, Puck JM, Holland SM. Pneumocystis jiroveci infection in patients with hyper-immunoglobulin E syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:e1271-1275

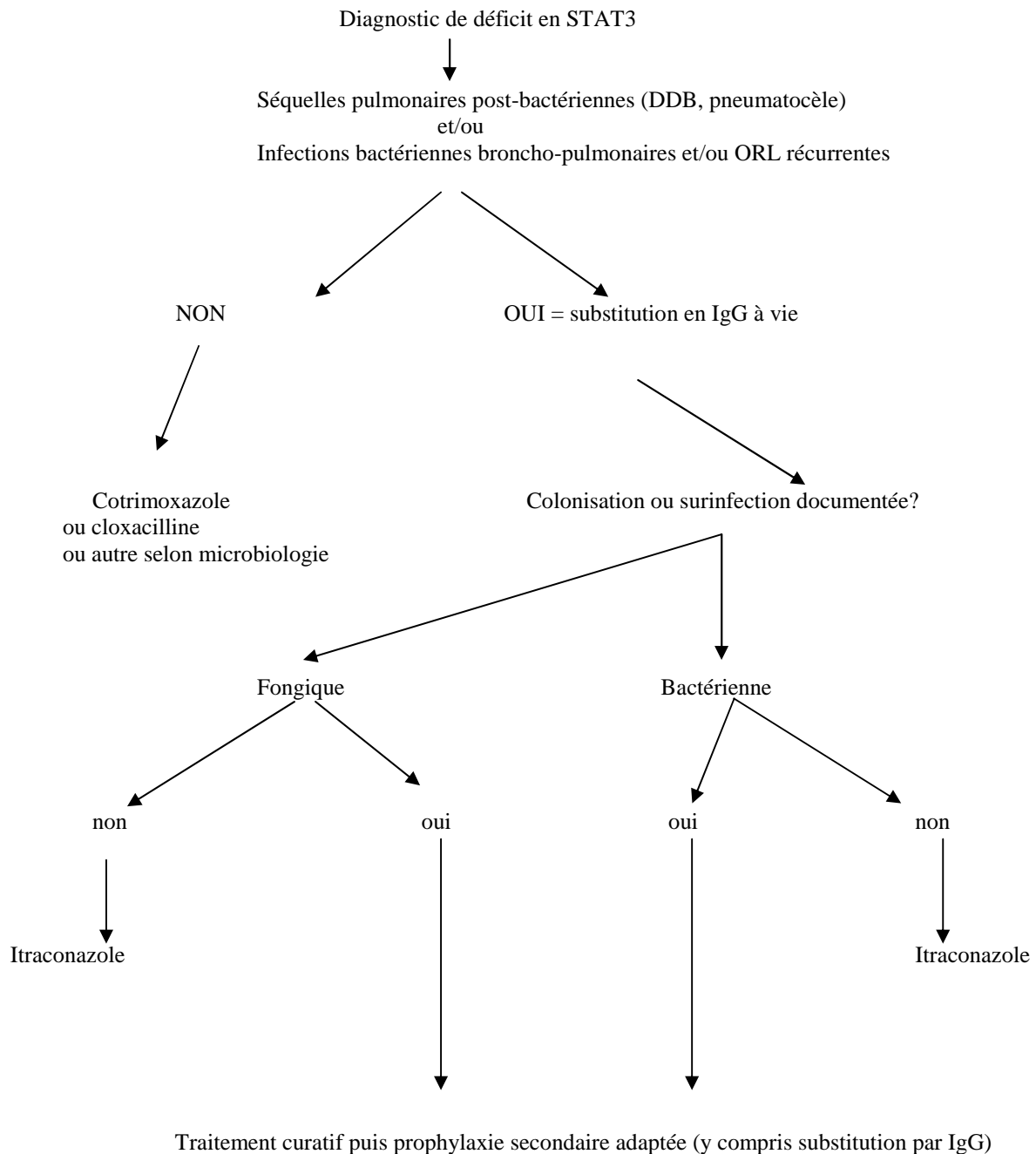
47) Chularojanamontri L1, Wimoolchart S, Tuchinda P, Kulthanan K, Kiewjoy N. Role of omalizumab in a patient with hyper-IgE syndrome and review dermatologic manifestations. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009 Dec;27(4):233-6.

48) Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest.* 2000;105:1605-1612.

49) Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. *J Clin Invest.* 2010;120:422-432.

50) Heimall J, Davis J, Shaw PA, Hsu AP, Gu W, Welch P, Holland SM, Freeman AF. Paucity of genotype-phenotype correlations in STAT3 mutation positive Hyper IgE Syndrome (HIES). *Clin Immunol.* 2011 Apr;139(1):75-84

Schéma résumé des recommandations de prophylaxies anti-infectieuses au cours du déficit en STAT3





Site : www.ceredih.fr

Titre :
Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de déficit en STAT3
 Version longue

CEREDIH_R010b_v1

Date de mise à jour :

Page : 16/16

Annexe : Score NIH selon Grimbacher et al., Am J Hum Genet, 1999.

Clinical findings	Points									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Highest IgE [IU/ml]	<200	200-500			501-1,000				1,001-2,000	>2,000
Skin abscesses (total #)	none		1-2		3-4				>4	
Pneumonias (X-ray proven)	none		1		2		3		>3	
Parenchymal lung abnormalities	absent						bronchiectasis		pneumatocele	
Other serious infection	none				severe					
Fatal infection	absent				present					
Highest eosinophils/ul	<700			700-800			>800			
Newborn rash	absent				present					
Eczema (worst stage)	absent	mild	moderate		severe			II		
Sinusitis, otitis (# times in worst year)	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	none	oral, vaginal	ingernail		systemic					
Retained primary teeth	none	1	2		3				>3	
Scoliosis, max curve	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fractures with little trauma	none				1-2				>2	
Hyperextensibility	absent				present					
Characteristic face	absent		mild			present				
Increased nose width (interalar distance)	<1 SD	1-2 SD		>2 SD						
High palate	absent		present							
Midline anomaly	absent					present				
Lymphoma	absent				present					
Young age add-on	>5 y			2-5 y		1-2 y		<1 y		

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.
 Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.
 La prise en charge du patient prime ces recommandations.