

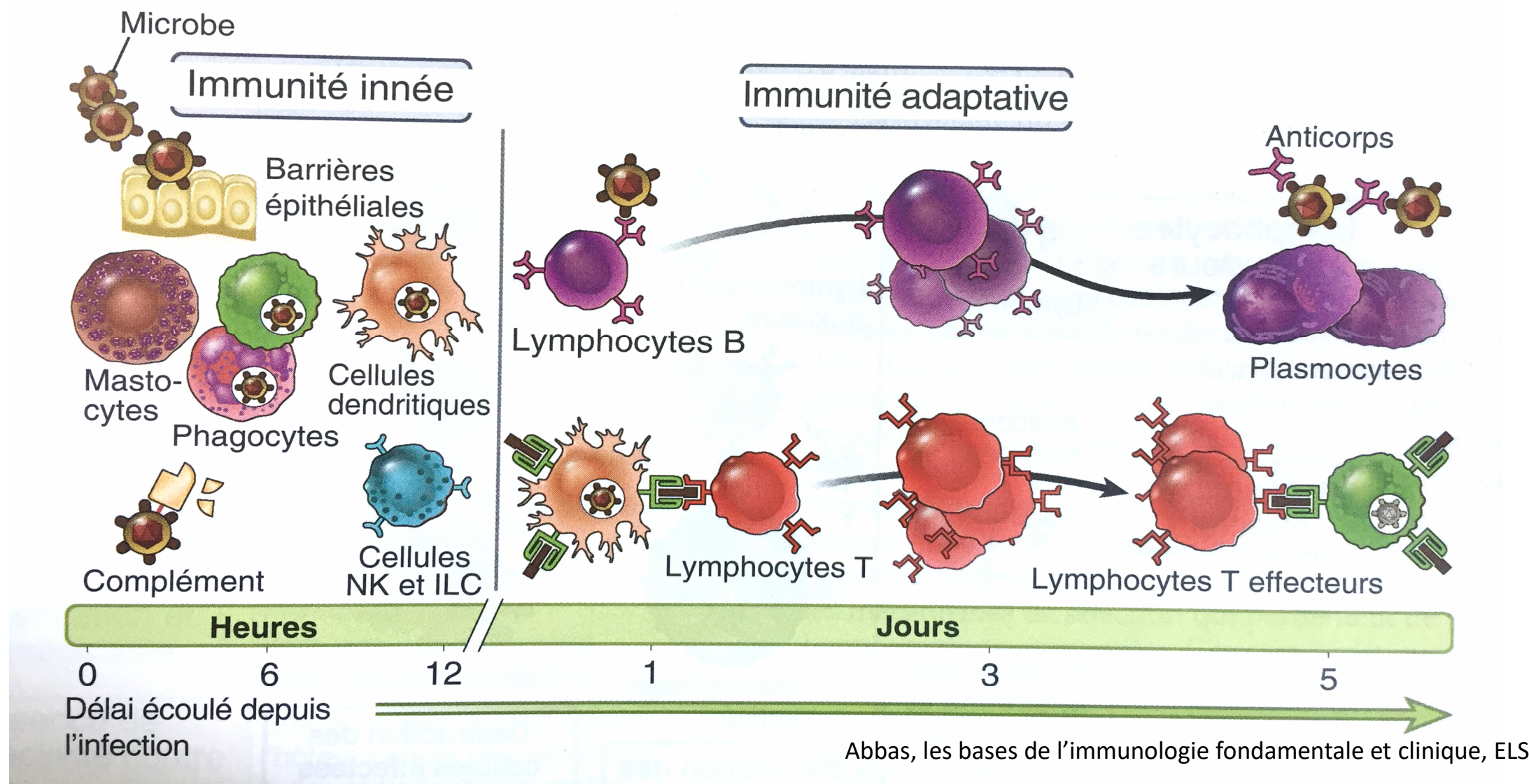
**Prévalence des déficits immunitaires primitifs chez les adultes
présentant des infections récurrentes et/ou graves inexpliquées à
bactéries encapsulées : Etude SPIDAC**

Université
de Lille



Sarah STABL
Dr Guillaume LEFEV
Lille le 22/11/20

INTRODUCTION



INTRODUCTION

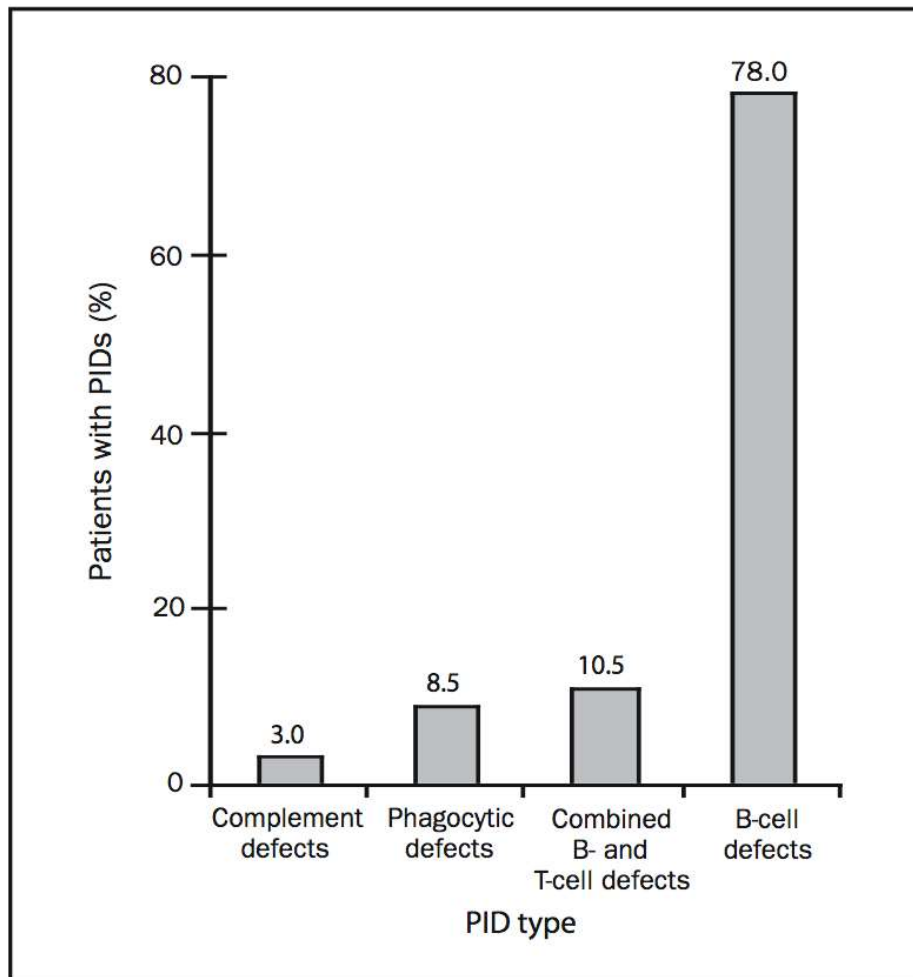
Type de déficit immunitaire	Infections
Immunité cellulaire = lymphocyte T	Virus Bactéries Mycobactéries Champignons
Immunité humorale = AC / lymphocyte B	Bactéries pyogènes (encapsulées +++)
Immunité Innée Complément Neutrophiles Phagocytose	Variable Bactéries pyogènes

INTRODUCTION



Table 5 Estimated prevalences of major PID in six national registries (/105 inhabitants).						
	Spain	Norway	Israel	Ireland	Australia	France
	1997 [3]	2000 [4]	2002 [5]	2005 [6]	2007 [7]	2009
	N=1015	N=237	N=292	N=99	N=1153	N=2682
Total registry	2.61	5.33	4.87	2.48	4.67	4.40
Total adaptive	2.37	4.02	3.15	1.73	4.40	3.53
B-cell deficiencies	1.94	3.55	1.55	1.55	3.87	2.11
CVID	.55	2.11	.58	.70	1.88	.70
Other hypogamma.	1.21	1.06	.55	.00	1.51	1.06
T-cell deficiencies	.42	.47	1.60	.18	.53	1.42
Total innate	.24	1.30	1.72	.75	.27	.87

INTRODUCTION



Mayo Clin Proc, 2009

Déficits humoraux:

- Déficit en IgA
- DICV
- Déficit en sous-classes d'IgG
- Déficit spécifique en AC anti-polysaccharidiques

Déficits en complément:

- C2
- Voie alterne: facteur H et properdine
- Voie finale commune: C5 à C9

INTRODUCTION

DEFICIT EN IgA

Absence d'IgA détectables dans le sa

quence: 1/500 à 1/700 habitants

Infections

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes

Giardiasis répétées / chroniques

Déficit en IgG2/IgG4 associé ?
Défaut de réponse vaccinale ?

Auto-immunité (25%)

- PR
- Lupus systémique
- Maladie coéliquue
- Cytopénies (PTI)

Allergie (10-15%)

INTRODUCTION

DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

Baisse des IgG **ET** des IgA +/- des
+ absence d'autre cause
d'hypogammaglobulinémie

quence : 1/25 000 habitants

manifestations à tout âge
ics d'incidence des diagnostics

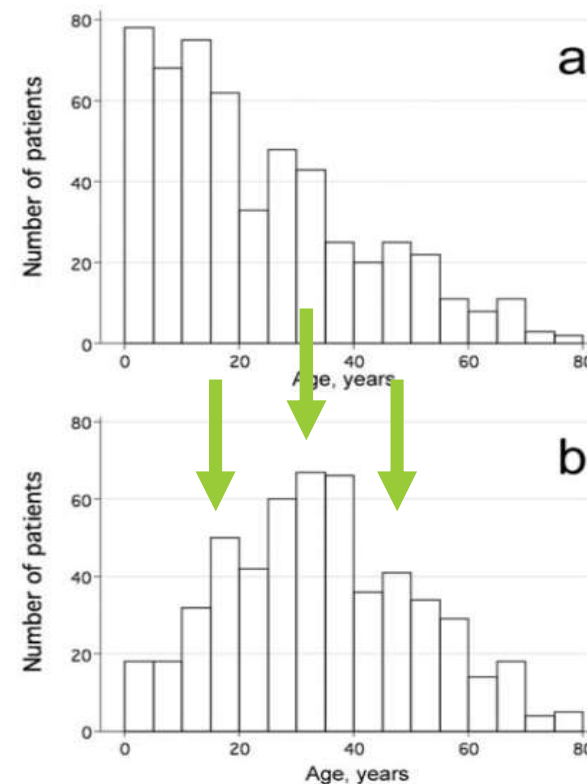


Figure 1. Age at first symptoms (a) and at common variable immunodeficiency diagnosis (b) in 252 patients from the DEFI study.

HYPOGAMMGLOBULINEMIE
SECONDAIRES

Sd néphrotique
Entéropathie exsudative
Myélome chaînes légères /
Cryoglobuline
Traitements

Oksenendler, C
Gathman, JAC

INTRODUCTION

Baisse des IgG **ET** des IgA +/- des
+ absence d'autre cause
d'hypogammaglobulinémie

DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

Infections

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes

Infections graves à bactéries encapsulées

Giardases chroniques

Auto-immunité / Auto-inflammation (25%)

- Rhumatisme inflammatoire
- Cytopénies (PTI, AHAI)
- MICI-like / Coeliaque-like
- Biermer-like

Lympho-prolifération

- Poly-adénopathies (granulome)
- Splénomégalie (25%)
- Hépatomégalie / HNR

Quinti, J Clin Immunol, 2007, Oksenhendler, CID, 2008, Mouillot, JCI

INTRODUCTION

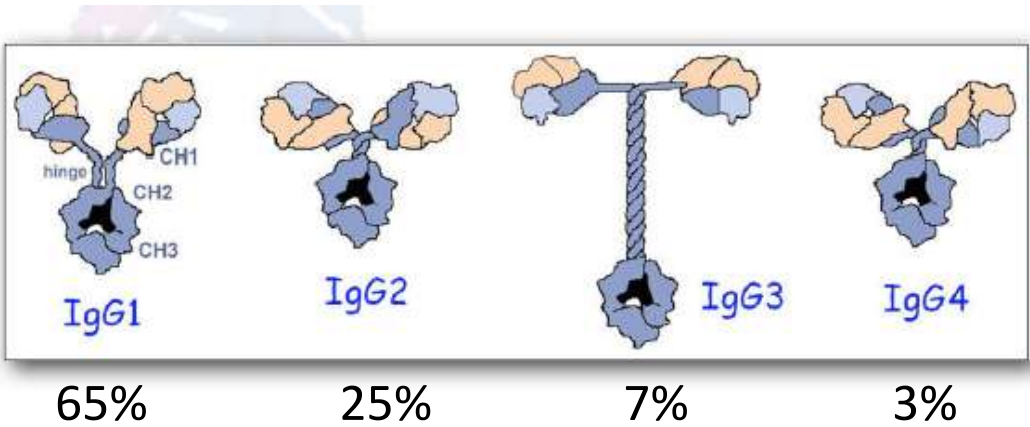
Taux normal d'IgG totale
+ baisse du taux d'IgG1, IgG2
ou IgG3

DEFICIT EN SOUS CLASSES D'IgG

Infections

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes

Infections graves à bactéries encapsulées



Associations classiques : Déficit IgG1/IgG3
Déficit et IgG2/IgG4 + IgA

Défaut de réponse vaccinale

INTRODUCTION

Taux normal d'IgG totales, et de
classes d'IgG
+ défaut de réponse vaccinale à
polysaccharidiques

DEFICIT SPECIFIQUE EN AC ANTI-POLYSACHARIDIQUE

quence : ?

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Infections

Infections ORL et/ou broncho-
pulmonaires récurrentes

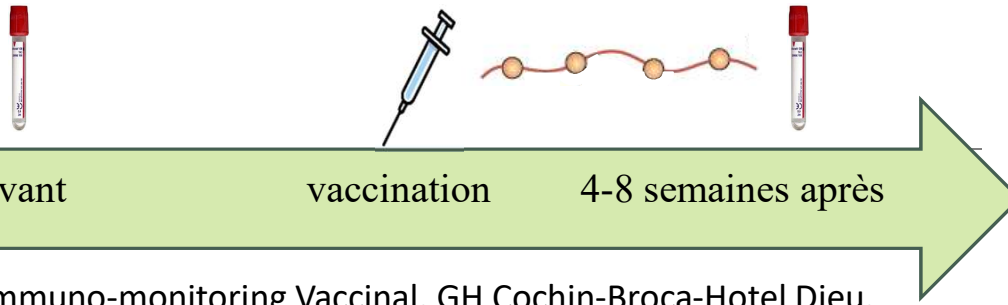
Infections graves à bactéries
encapsulées

Specific Polysaccharide Antibody Deficiency Revealed by Severe Bacterial Infections in Adulthood: A Report on 11 Cases

Benjamin Lopez,^{1,2} Anne Boucher,³ Mathilde Bahuaud,⁴
Geoffrey Mortuaire,⁵ Hugues Melliez,⁶ David Launay,^{2,3}
Louis Terriou,² Lidwine Wemeau-Stervinou,⁷ Benoît Wallaert,⁷
Karine Faure,⁸ Frédéric Wallet,⁹ Eric Hachulla,^{2,3}
Pierre-Yves Hatron,³ Sylvain Dubucquoi,^{1,2} Frédéric Batteux,⁴
Myriam Labalette,^{1,2} and Guillaume Lefèvre^{1,2,3}

ensen, *Immunodeficiency*, 2012.

Evaluation de la réponse vaccinale



Plateforme d'Immuno-monitoring Vaccinal, GH Cochin-Broca-Hotel Dieu,

Une réponse vaccinale a été définie comme « normale » selon les recommandations (2) :

- Un titre d'anticorps $\geq 1.3\text{mg/L}$
- Une multiplication par 3 du titre d'anticorps après vaccination
- Pour 5 des 7 serotypes testés.

e des IgG anti-polysaccharides du Pneumocoque

que Elisa

CP IgG sérotype 4	2.84	0.17	mg/L
CP IgG sérotype 6B	✗ 0.43	0.25	mg/L
CP IgG sérotype 9V	✗ 0.56	0.13	mg/L
CP IgG sérotype 14	✗ 69.43	1.41	mg/L
CP IgG sérotype 18C	✗ 0.36	0.21	mg/L
CP IgG sérotype 19F	✗ 1.06	0.6	mg/L
CP IgG sérotype 23F	5.98	1.25	mg/L

(1) Clutterbuck, *Immunology*
(2) Orange, *JACI*, 2012

INTRODUCTION

DEFICIT EN COMPLEMENT

Prevalence : C2 1/10 000 habitants
C3 - Facteur I 25-30 cas
C5 à C9 - Properdine 100-500 cas

Infections

Infections à *Neisseria*

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes

Voie classique

CH50 (C3, C4)

Si CH50 ↓ et C3-C4 N
faire dosages
spécifiques (C5 à C9)

Voie alterne

AP50 chez homme

Si AP ↓
faire dosages spécifiques
(properdine, etc..)

INTRODUCTION

Table 1
The 6 ESID warning signs for adult pri

- 1. Four or more infections requiring sinusitis, pneumonia)
- 2. Recurring infections or infection re
- 3. Two or more severe bacterial infec (endulitis)
- 4. Two or more radiologically proven
- 5. Infection with unusual localization
- 6. PID in the family

Abbreviations: ESID, European Society nodeficiency disease.

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes

Infections invasives à bactéries encapsulées



1 Plus de 2 otites par an



2 Plus de 2 sinusites aiguës ou sinusites chroniques

DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS - DIP

12 SIGNES CLINIQUES D'ALERTE D'UN DIP CHEZ L'ADULTE POUR UN DIAGNOSTIC PRÉCÈS



3 Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an et/ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse



4 2 pneumopathies dans l'année



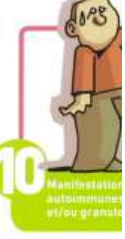
5 Diarrhée chronique avec perte de poids



6 Episodes de fièvre importante



9 Cas d'immunodéficience connu dans la famille



10 Manifestations auto-immunes et/ou granulomateuses



8 2 infections graves dans l'année

INTRODUCTION

Diagnosis of primary antibody and complement deficiencies in young adults after a first invasive bacterial infection

S. Sanges^{1,2}, F. Wallet³, N. Blondiaux⁴, D. Theis⁵, I. Vérin⁶, A. Vachée⁷, R. Dessein³, K. Faure⁸, N. Viget⁹, E. Senneville⁹, O. Leroy¹⁰, F. Maury¹¹, N. Just¹², J. Poissy¹³, D. Mathieu¹³, A. Prévotat¹⁴, C. Chenivresse¹⁴, A. Scherpereel¹⁵, G. Smith¹⁶, B. Lopez^{1,17}, J. Rosain^{18,19}, V. Frémeaux-Bacchi^{18,20}, E. Hachulla^{1,2}, P.-Y. Hatron^{1,2}, M. Bahuaud²¹, F. Batteux²¹, D. Launay^{1,2}, M. Labalette^{1,17}, G. Lefèvre^{1,2,17,*}

Invasive infection with encapsulated bacteria n=84

- *Streptococcus pneumoniae*: n= 40
- Group A *Streptococcus*: n=15
- *Haemophilus influenzae*: n=5
- *Neisseria meningitidis*: n=23
- *Neisseria gonorrhoeae*: n=1

Exclusion criteria n=46

- *Streptococcus pneumoniae*: n= 29
Systemic comorbidities: cancer (n=3), diabetes (n=1), alcohol abuse (n=8), intravenous drug abuse (n=4), HIV (n=1), asplenia (n=1), neutropenia (n=1)
Other comorbidities: smoking (n=15), underlying infection (n=3), meningitis secondary to URT infection (n=2)
Drugs: ISs (n=3), NSAIDs (n=2)
Other: recent pregnancy (n=1)
- Group A *Streptococcus*: n=13
Systemic comorbidities: diabetes (n=1), intravenous drug abuse (n=1)
Other comorbidities: dental condition (n=2)
Previously known PID: 22q11 deletion syndrome (n=1)
Other: current or recent pregnancy (n=8), prosthesis infection (n=1)
- *Haemophilus influenzae*: n=4
Systemic comorbidities: cancer (n=2)
Drugs: ISs (n=2)
Other: prosthesis infection (n=1)

INTRODUCTION

Invasive infection with encapsulated bacteria
and no predisposing comorbidities
n=38

1
Characteristics of patients with a diagnosis of PID

Gender	Age	Infection site	Pathogen	Personal history of infection	Family history of infection	P
F	20	Meningitis	<i>N. meningitidis</i> ungrouped	No	No	C
M	19	Meningitis, bacteraemia	<i>N. meningitidis</i> Y	Rare URT infections	No	I
F	18	Bacteraemia	Group A <i>Streptococcus</i>	No	No	I
M	40	Pneumonia, bacteraemia	<i>S. pneumoniae</i>	Recurrent BRO and URT infections	No	C
M	18	Meningitis	<i>N. meningitidis</i> Y	No	No	C
M	30	Pneumonia, bacteraemia	<i>S. pneumoniae</i>	Rare URT infections	Daughters: URT infections, PNE	C
F	20	Meningitis	<i>H. influenzae</i>	Rare URT infections ^a	Sister: PNE	S
M	37	Arthritis, bacteraemia	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. gonorrhoeae</i> arthritis and bacteraemia	Brother and maternal aunt: MEN	C
M	23	Meningitis	<i>N. meningitidis</i> C	<i>N. meningitidis</i> Y meningitis	No	C

bronchitis; C, complement fraction; C6, C6 deficiency; C7, C7 deficiency; C8, C8 deficiency; CH50, total haemolytic complement; CVID, common variable immunodeficiency; F, female; Ig, immunoglobulin; Ig2/4, IgG2 and IgG4 subclasses deficiency; IPH, idiopathic primary hypogammaglobulinaemia; M, male; MEN, meningitis; PID, primary immunodeficiency; PNE, pneumonia; SPAD, specific polysaccharide antibody deficiency; URT, upper respiratory tract.
Patient #7 experienced bilateral pneumococcal pneumonia 2 years after *Haemophilus influenzae* meningitis (after the study period).

Flowchart of the study population. C, complement fraction; CVID, common variable immunodeficiency; GAS, group A *Streptococcus*; HI, *Haemophilus influenzae*; HIV, human immunodeficiency virus; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th Revision; Ig, immunoglobulin; IPH, idiopathic primary hypogammaglobulinaemia; IS, immunosuppression; lab, laboratory; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; NM, *Neisseria meningitidis*; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PID, primary immunodeficiency; SPAD, specific polysaccharide antibody deficiency; SP, *Streptococcus pneumoniae*; URT, upper respiratory tract.

Sanges et al, CMI

OBJECTIF I

- ❖ Déterminer la prévalence des déficits immunitaires primitifs (humoral ou en complément) chez les patients présentant un phénotype infectiologique prédéfini

OBJECTIFS II

- ❖ Evaluer la stratégie de dépistage systématique de ces patients
- ❖ Déterminer la prévalence des déficits immunitaires primitifs (humoral ou complément) chez les patients selon :
 - Leur appartenance à chaque groupe
 - La documentation microbiologique

METHODES : Critères d'inclusion et de non inclusion

de prospective régionale avec 15 centres (NCT02972281)

PATIENTS AGES
DE 18 A 65 ANS

Groupe 1 : Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes
(≥ 2 épisodes pendant ≥ 2 ans)

Groupe 2 : Infections ORL et/ou broncho-pulmonaire sévères (nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie IV)

Groupe 3 : Infections invasives à bactérie encapsulée, définies par un examen bactériologique positif (HC, liquide articulaire, LCR) à pneumocoque, streptocoque A, *Haemophilus influenzae*, gonocoque ou méningocoque

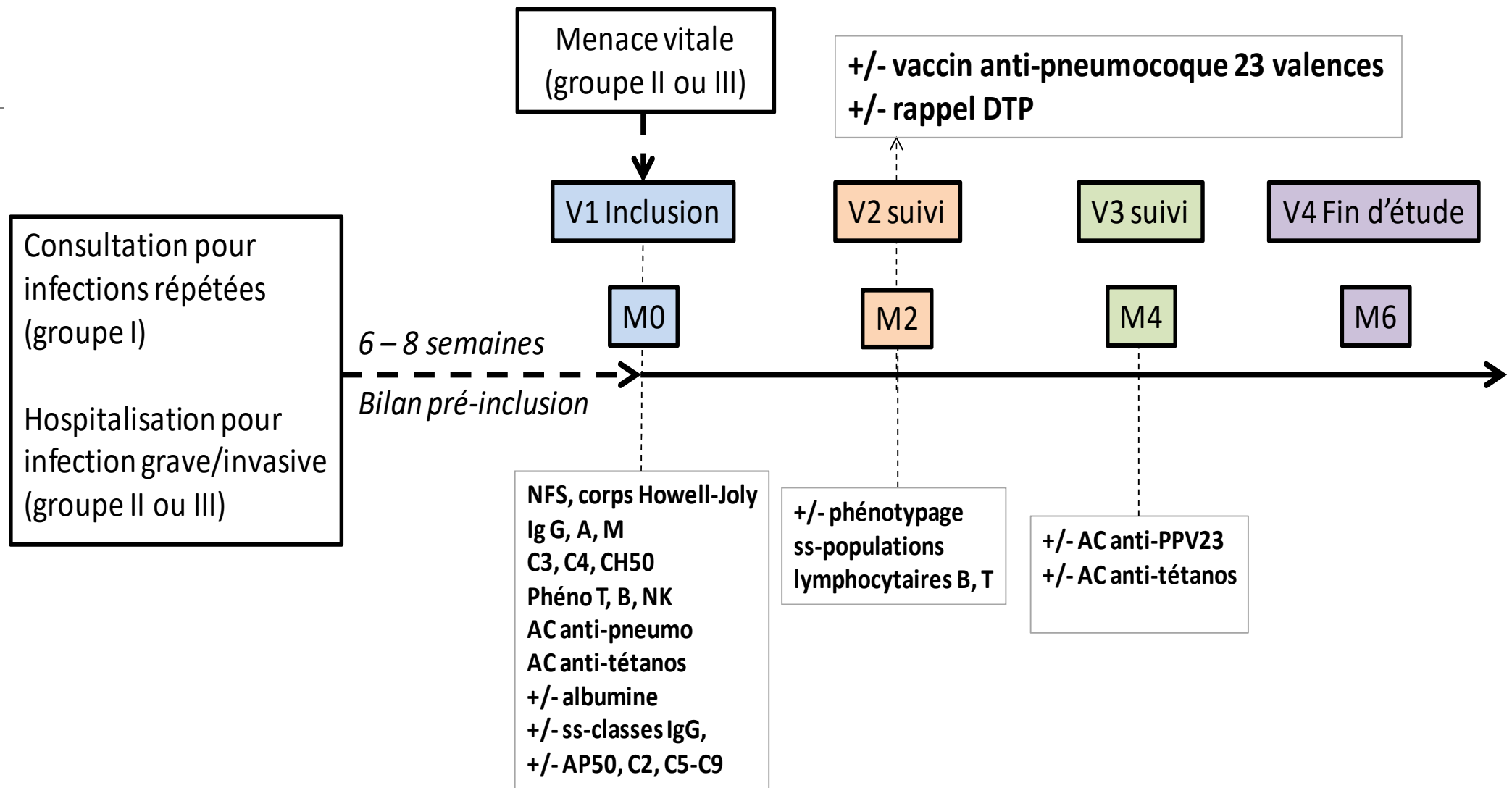
Conditions favorisantes locales :

- Tabac, maladies respiratoires chroniques pour les infections respiratoires
- Brèche ostéoméningée pour les méningites

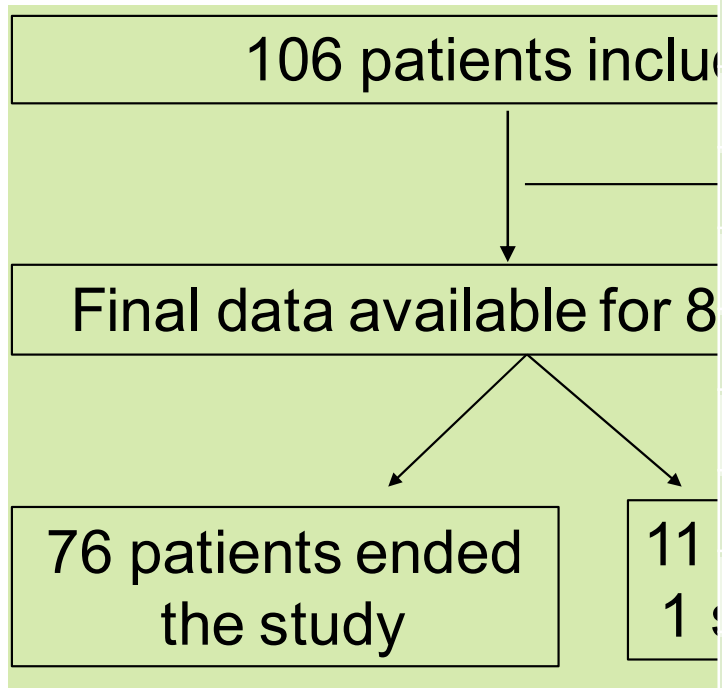
Immunodépressions systémiques :

Cancer, diabète, alcool, toxicomanie, traitement immunosuppresseurs, HIV, asplénie, neutropénie, insuffrénale et hépatique, grossesse et post partum

METHODES : Design



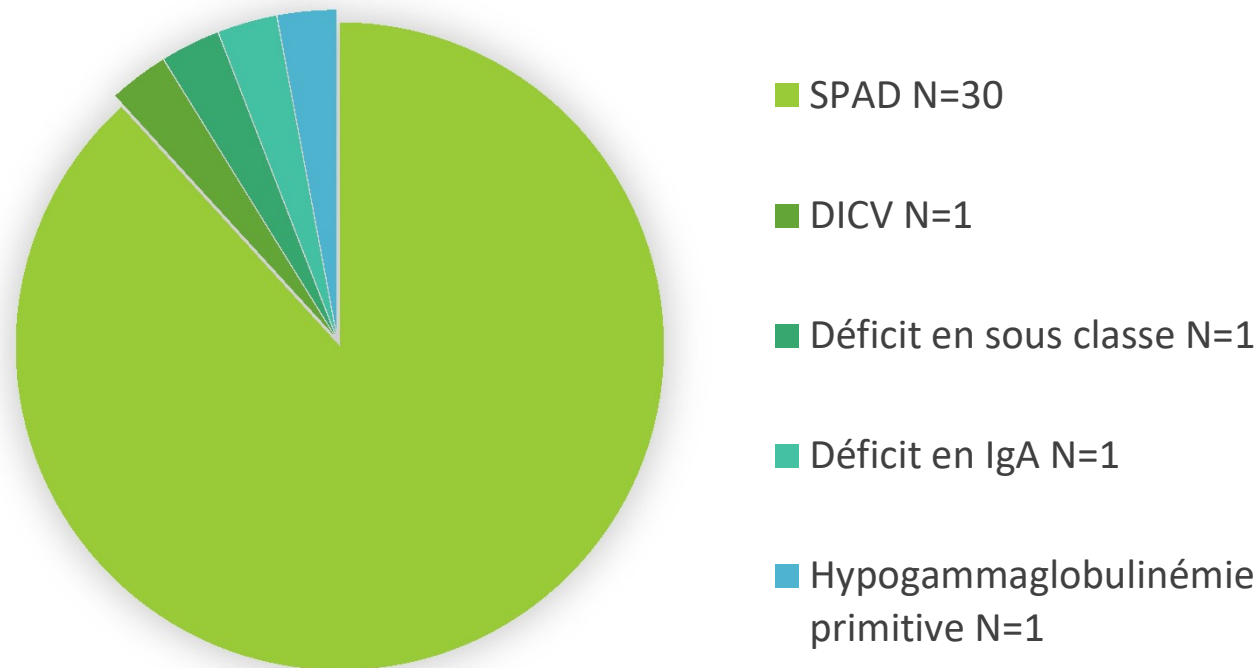
RESULTATS



	Population (N=88)
Age (moyenne, année)	42
Sexe masculin (%)	33%
Groupe 1	51 (58%)
Infections ORL	30
Infections Pulmonaires	26
Groupe 2	17 (19%)
Otite compliquée	1
Angine compliquée	0
Sinusite compliquée	1
Pneumonie compliquée	15
Groupe 3	20 (23%)
Bactériémie	13
Méningite	6
Arthrite / spondylodiscite	1

RESULTATS : Prévalence des DIP

34 déficits humoraux → **Prévalence entre 31,1% (n=34/106) et 37,5% (n=34/88)**



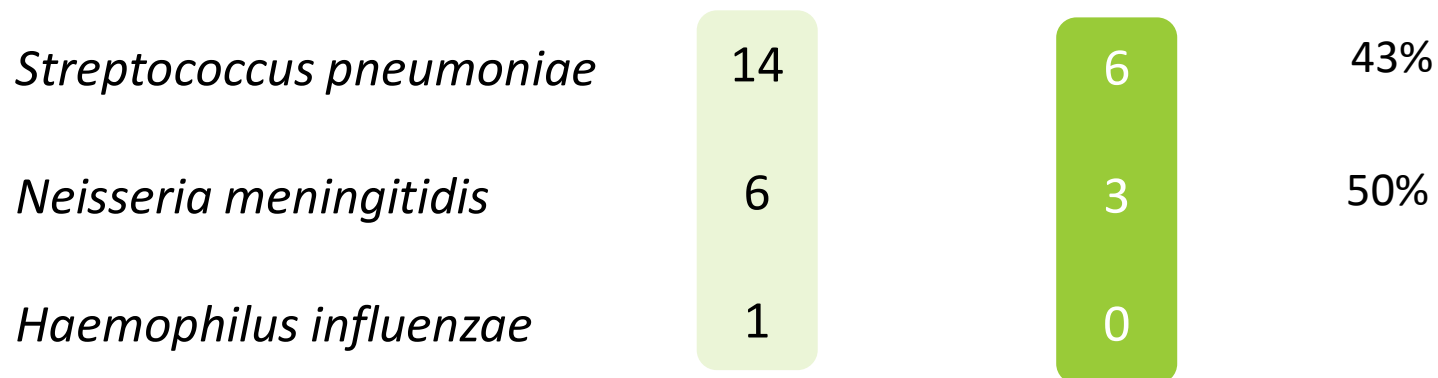
1 hyposplénisme fonctionnel secondaire à une maladie coéliquaue
(présence de corps d'Howell-Jolly sur le frottis initial)

RESULTATS : Prévalence des DIP en sous groupes

Fonction du groupe phénotypique infectiologique :



Fonction de la documentation microbiologique :

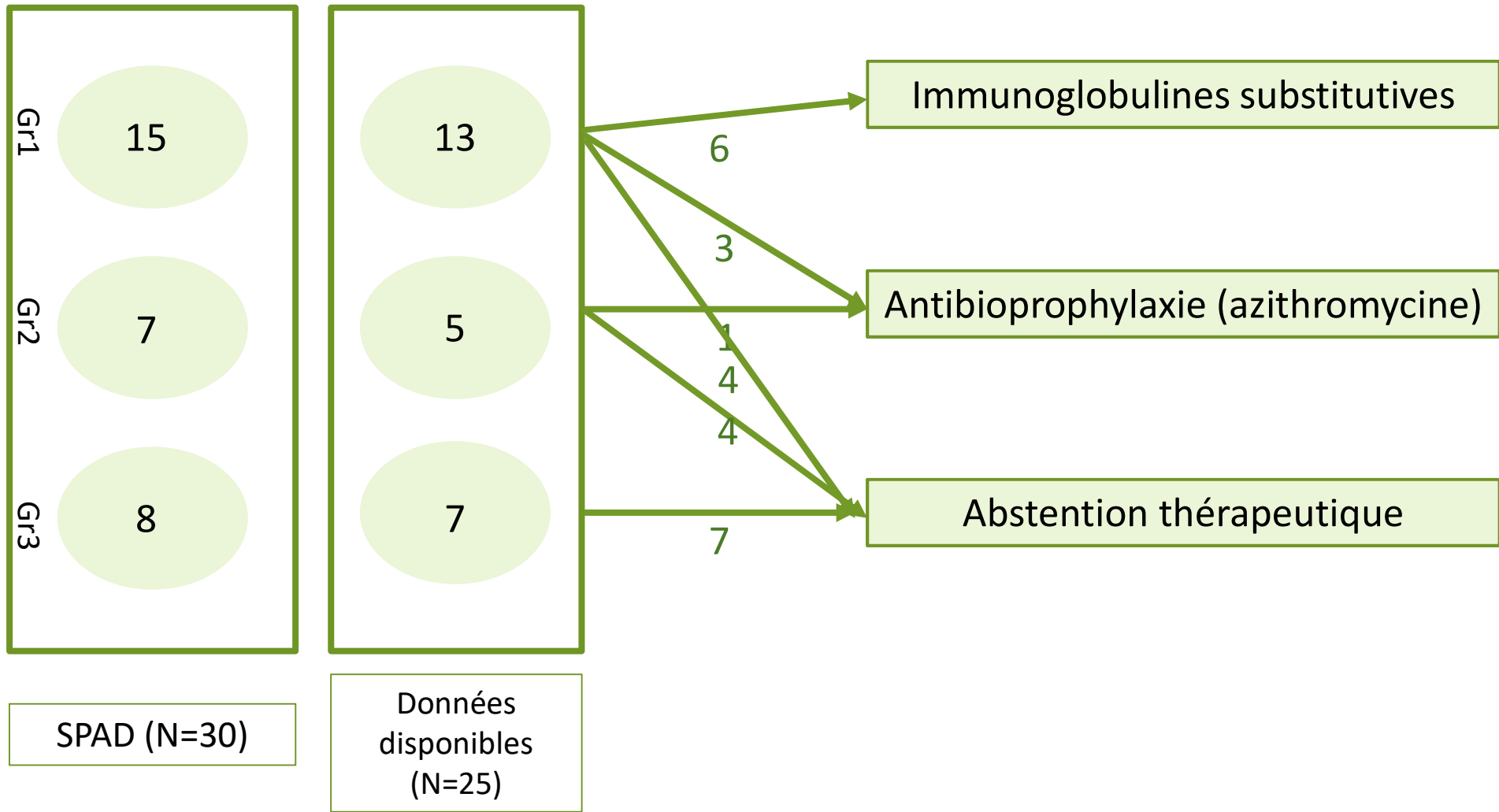


RESULTATS : SPAD

La prévalence du diagnostic de SPAD : **34%** (N=30/88)

Groupe	Nb personnes	Infections
I	15	Sinusites = 9 Bronchites et Pneumonies non compliquées = 6
II	7	Pneumonies compliquées = 7 (<i>Streptococcus pneumoniae</i> = 1)
III	8	Méningites = 3 (<i>Neisseria meningitidis</i> = 2; <i>Streptococcus pneumoniae</i> = 1) Bactériemies = 2 (<i>Neisseria meningitidis</i> = 1; <i>Streptococcus pneumoniae</i> = 1) Spondylodiscite = 1 (<i>Streptococcus pneumoniae</i> = 1) Pneumonie bactériémique = 2 (<i>Streptococcus pneumoniae</i> = 2)

RESULTATS : SPAD



Vaccinations
Education

S MOTS DE LA FIN ...!

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récurrentes (groupe 1)

humoral dans $\approx$ 15-20% des cas (1,2)

Infections ORL et/ou broncho-pulmonaires graves ou compliquées (groupe 2)

humoral dans $\approx$ 10-20% des cas (3)

Infections invasives (groupe 3)

humoral ou complément $\approx$ 20-30% des cas (4)

→ **Entre 30 et 40% dans ce travail pour tous les groupes**

→ Exclusion rigoureuse des comorbidités

(1) Carr, *Am J Rhinol Allergy*, 2011

(2) Aghamohammadi, *Am J ORL*, 2001

(3) Ekdahl *CID* 1997

(4) Sanges, *CMI*, 2017

S MOTS DE LA FIN ...!

Le SPAD est il le déficit immunitaire humoral le plus fréquent chez l'adulte?

ABSENT des registres, diagnostic disponible 2012

0-15% des patients avec rhino-sinusites chroniques (1)

0 à 40% des patients avec rhino-sinusites chroniques si IgG normales (2)

8% des patients avec infections broncho-pulmonaires et broncheectasies inexpliquées (3)

probable inclusion dans SPIDAC après le dosage pondéral des Ig ?

Y penser si les examens immunologiques sont normaux

Le diagnostic permet l'éducation et la vaccination des patients

Le recours aux Ig substitutives nécessite un avis spécialisé

(1) Carr, *Am J Rhinol Allergy*, 2011

(2) Kashani, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015

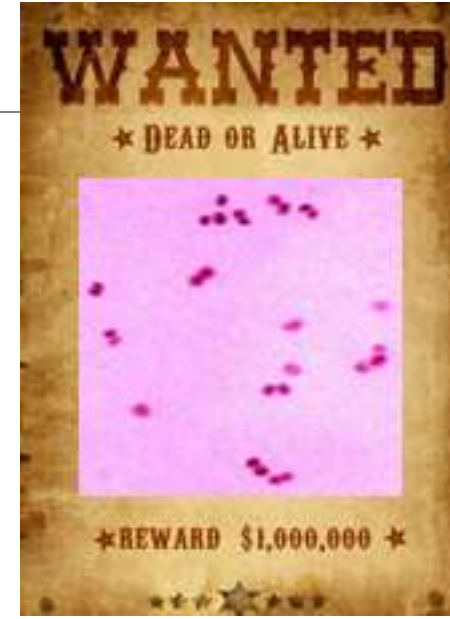
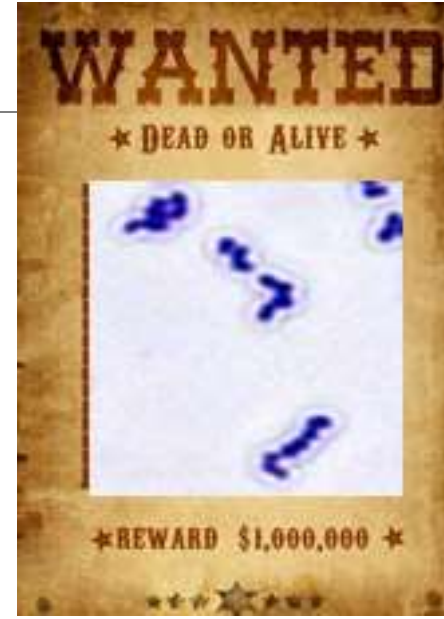
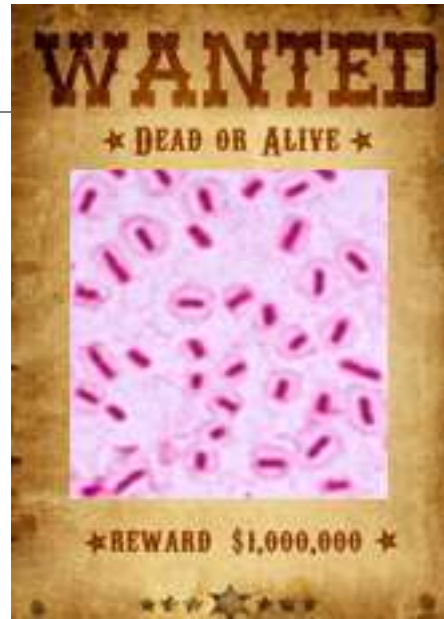
(3) Keswani, *JACI*, 2017

(4) Van Kessel, *Eur Respir J*, 2005

(5) Sorensen, *Immunol Allergy Clin North Am*. 2

(6) Lopez, *CID*, 2017

LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS DE L'ADULTE



Dosage pondéral des Ig
CH50, C3, C4

+/-



REMERCIEMENTS

C Lamblin, Clinique La Louvière, Lille

S Gaillard, Clinique Tessier, Valenciennes

N Just, CH de Roubaix

M Mihalescu, CH Montreuil

N Viget, CH Dron Tourcoing

T Sy Ndiaye, CH d'Armentières

A Dzeing Ella, CH de Denain

G Brunin, CH de Boulogne

P Weyrich, GHICL Lille

A Prévotat D Le Rouzic, CHRU Lille

M Douaud, F Vuotto et K FAURE, CHRU Lille

A Leurs, CH de Dunkerque

achulla, N Etienne, L Terriou et D Launay, CHRU Lille

B Lopez, M Labalette, CHRU Lille

Bahaud, F Batteux, Groupe hospitalier de Cochin-
Broca-Hotel Dieu

C Guesquière

S Sanges

G Lefèvre

Bindingo
Site

GRIFO

octapharma
For the safe and optimal use of hu

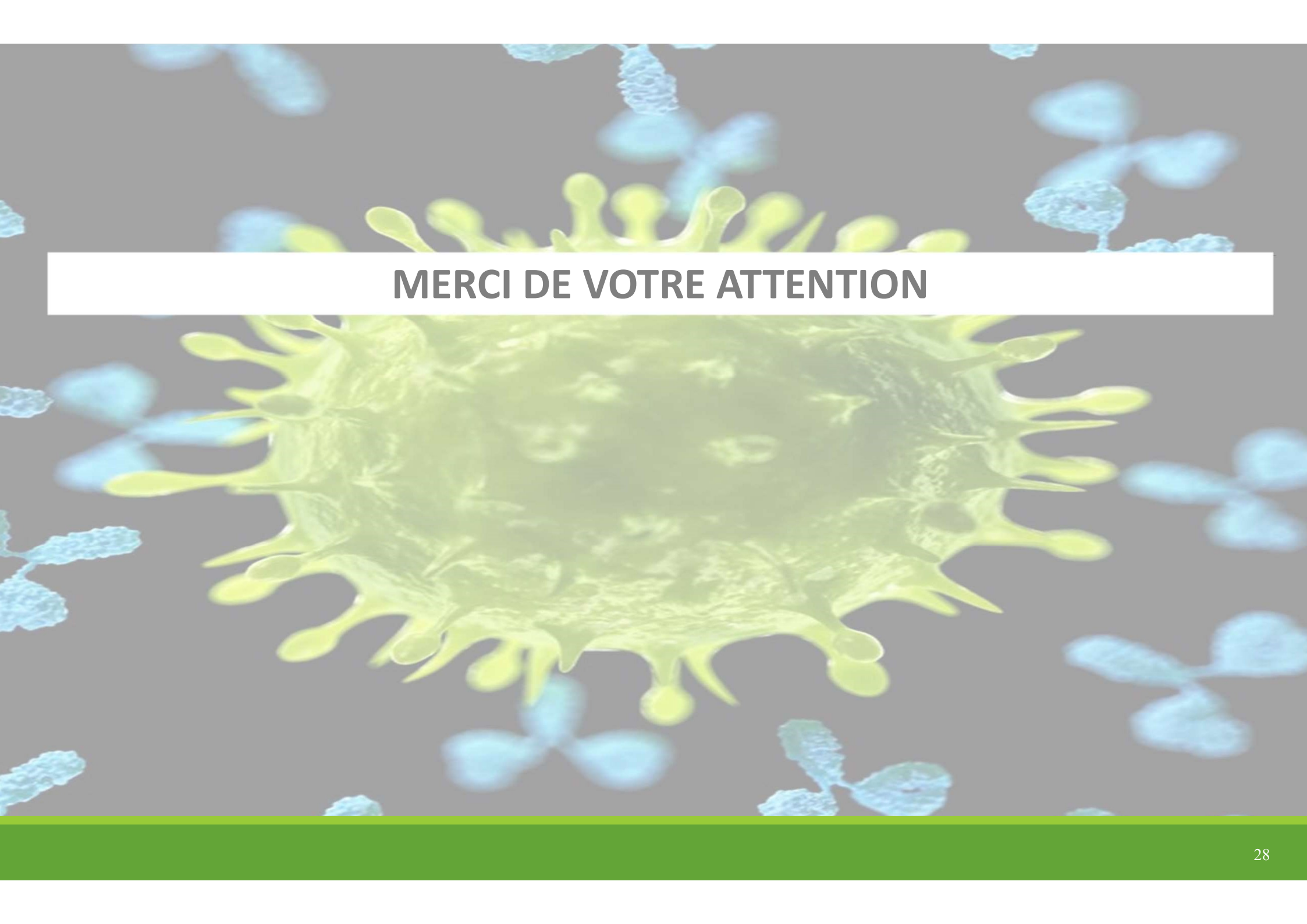
L
L'ENGAGEMENT ÉT

CSL Beh
Biotherapies for L

VitalA

irS
IMMUNO-DÉFICIENCE PRIMITIVE •
RECHERCHE • INFORMATION • SOUTIEN

CEREDIH



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Clinical and biological characteristics of the retrospective study population as a whole and according to the vaccine response status.

	Whole population	Normal ^a polysaccharide (PS) response (good responders)	Impaired ^a PS response (poor responder)	<i>p</i>
	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 20 (32.3%)	<i>n</i> = 42 (67.7%)	
Demographics				
Age (years)	37.5 (18–75)	30 (18–75)	41 (18–70)	
Female (women) <i>n</i> = (%)	33 (53.2%)	9 (45.0%)	24 (57.1%)	
Immunodeficiencies <i>n</i> = (%)				
Primary variable immunodeficiency	5 (8.1%)	0 (0.0%)	5 (11.9%)	
Isolated, isolated immunoglobulin G (IgG) deficiency	7 (11.3%)	2 (10.0%)	5 (11.9%)	
Class deficiency	8 (12.9%)	2 (10.0%)	6 (14.3%)	
Deficiency	3 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (4.8%)	
Deficiency	2 (3.2%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)	
Deficiency	3 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (7.2%)	
IgA deficiency	2 (3.2%)	1 (5.0%)	1 (2.4%)	
IgM deficiency	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	
PS antibody deficiency	24 (38.7%)	0 (0.0%)	24 (57.1%)	
Immunodeficiency diagnosed	15 (24.2%)	15 (75.0%)	0 (0.0%)	
Response				
Interval between immunization and sample collection (weeks)	6.3 (4.0–7.9)	6.0 (4.0–7.8)	6.4 (4.1–7.9)	
Serotype-specific assay (SSA)				
Number of good responses	3 (0–7)	6 (5–7)	2 (0–4)	
Assay (OVA) (mg/L)				
Pre-immunization OVA antibody titer	26 (4–196)	47.5 (12–196)	22.5 (4–166)	
Post-immunization OVA antibody titer	151 (9–1360)	480 (114–1360)	100 (9–1010)	
Post-immunization increase in titer	121 (0–1325)	412.5 (85–1325)	69 (0–846)	
Post-immunization titer ratio	4.8 (0.8–38.9)	9.3 (2.9–38.9)	3.9 (0.8–16.5)	

and impaired PS responses as assessed by the serotype-specific assay and using the American Academy of Asthma, Allergy and Immunology criteria (2).

are quoted as the median (range) or the number (percentage).

were obtained using a Mann–Whitney test for quantitative variables and a chi-square or Fisher's exact test for qualitative variables.

p-values are highlighted in bold font.

